

呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床効果

— 特に中等症, 重症肺炎に対する monotherapy について —

菊池 典雄*¹・小野崎 郁史

千葉県立海浜病院内科*

河野 典博・山口 哲生・長尾 啓一・栗山 喬之*¹

千葉大学医学部肺癌研究施設内科

菅野 治重*¹・久保 勢津子

千葉大学医学部附属病院検査部

巽 浩一郎・沖田 伸也

小田原市立病院内科

陳 瑞明・田辺 信宏・吉田 明夫

公立長生病院内科

村木 憲子・鈴木 公典・山岸 文雄

国立療養所千葉東病院内科

沈 士 栄

埼玉県厚生連幸手総合病院内科

岡田 修・金子 昇

千葉労災病院内科

高橋 義彦・獅子原孝輔・橋爪 一光

県西部浜松医療センター内科

鈴木 光・本田 明

東京都立府中病院内科

林 文・木村敬二郎・明星志貴雄

川崎製鉄健康保険組合千葉病院内科

国 友 史 雄

国立千葉病院内科

内 藤 隆

千葉社会保険病院内科

水 谷 文 雄

組合立国保成東病院内科

石 橋 正 彦

成田赤十字病院内科

安 田 順 一・長 晃 平

松戸市立病院内科

中 田 暁

社会保険船橋中央病院内科

廣 島 健 三・瀧 沢 弘 隆

栃木県厚生連塩谷病院内科

・¹ 幹事

(平成元年7月1日受付・平成元年9月9日受理)

呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床効果につき、多施設による共同研究を行なった。収集された 129 例のなかで 103 例が本剤の有効性評価可能であった。対象症例の内訳は、肺炎 83 例 (中等症 49 例, 重症 34 例), 肺膿瘍 6 例, 膿胸 5 例, 緑膿菌気道感染 9 例であった。

肺炎例は、平均年齢が 67.6 歳であり、87.9% に基礎疾患が認められ、21 例、25.3% が院内発症であった。起炎菌は 36 例、43.4% に確定され、複数菌感染が 5 例であった。主な検出菌種は、*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* が各々 8 例、*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* が各々 6 例の順であった。本剤の monotherapy としての有効率は、肺炎例全体で 84.6% (中等症 87.2%, 重症 80.6%) であり、市中発症例 91.7%, 院内発症例 61.1% であった。嚥下性肺炎 15 例に対して 80.0% と高い有効率が得られた。起炎菌別有効率は *P. aeruginosa* が 50.0% であったが、他の菌種は 75.0 ~ 87.5% と良好であった。

肺膿瘍での有効率は 100%, 膿胸での有効率は 50.0% であった。

緑膿菌気道感染症 9 例中、5 例に tobramycin, 1 例に amikacin が併用され、有効率は 66.6%, 除菌率は 33.3% であった。

IPM/CS による monotherapy は、中等症、重症の肺炎に対して高い有効率が期待されるが、緑膿菌が起炎菌になる場合には、効果不十分のことがある。

Key words : Imipenem/Cilastatin, Pulmonary infection, Pneumonia, Monotherapy

本邦において 1987 年 8 月に発売された imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は、世界初のカルバペネム系抗生物質であり、ごく一部の菌種を除いてグラム陽性、グラム陰性の好気性菌、および嫌気性菌のいずれにも優れた抗菌力を示し、従来の抗生物質にみられない広域抗菌スペクト

ラムを有している。

今回、我々は、呼吸器感染症、特に中等症および重症の肺炎例を対象にして、本剤による monotherapy を実施し、その有用性の検討を、多施設の共同研究により行なったので報告する。

1. 対象と方法

1) 対象と研究期間

本研究は、千葉大学医学部肺癌研究施設内科および、その関連 16 施設において、1987 年 11 月より 1988 年 6 月にわたって共同研究されたものである。

対象疾患は肺炎（軽症を除く中等症、重症の症例に限定）、肺膿瘍、膿胸、緑膿菌気道感染症の 4 疾患とした。なお、対象となるこれらの呼吸器感染症発症前の状態においてすでに全身状態が極めて悪化しており瀕死の状態かまたは、瀕死に近い状態の症例は、本剤の臨床効果判定を行なうのに不適当であると考え、あらかじめ対象から除外することとした。

2) IPM/CS の投与方法

IPM/CS の全身投与は、肺炎、肺膿瘍、膿胸の 3 疾患に対しては単独投与を原則としたが、末梢血の好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以下など、極めて免疫能が低下している症例か、または急速に進行する致死性症例に対してはアミノ配糖体などの他剤との併用を認めた。緑膿菌気道感染症に対しては、アミノ配糖体特に tobramycin (TOB) との併用を認めた。

本剤の 1 日投与量は、主治医の判断により決定し、1～2 g とし、2～3 回の分割投与とした。

3) 症状、所見の観察と諸検査の実施

① 症状、所見の観察

体温、咳嗽、喀痰の量と性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼなどにつき経過を追って観察した。

② 臨床検査

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類、赤沈、CRP、GOT、GPT、AL-P、血清クレアチニン、BUN、尿蛋白、尿沈渣、胸部 X 線写真の各項目につき、経過を追って施行した。肺炎例については、治療前の重症度判定のために動脈血ガス分析を可能な限り本剤投与直前に施行することとした。また、必要に応じて経過を追って施行した。

③ 細菌検査

起炎菌の検索は、可能な限り本剤投与直前に施行することとした。喀痰培養は原則として全症例に施行することとし、可能な限り血液培養を併用した。なお、胸水検査、経気管吸引法、経皮的肺吸引などの起炎菌検索法を症例に応じて施行した。細菌学的効果判定のために、喀痰培養は、原則として投与前、投与開始 3 日後、7 日後、14 日後など経過を追って施行することとした。

分離された菌はすべて菌数とともに列記し、主治医

が起炎菌と推定したものに○を付すこととした。

送付された推定起炎菌は、千葉大学医学部附属病院検査部細菌部門に依頼し、MIC 測定を一括して実施した。MIC は MIC-2000 System (Dynatech 社) を用いて、 $10^5 \sim 10^6$ CFU/ml 接種による微量液体希釈法、37℃、18 時間培養にて測定した。なお、マイクロプレートは作成後、使用まで -70°C 以下に保存しておいた。

4) 主治医による重症度判定と臨床効果判定

肺炎例の重症度は、各主治医の判定基準により、重症、中等症、軽症の 3 段階とし、前二者を対象症例として収集した。臨床効果判定は、下記に示す判定基準を参考として各主治医が、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階に判定した。

著効：3 日以内に臨床症状と臨床検査成績の改善を認めたもの。

有効：7 日以内に臨床症状と臨床検査成績の改善を認め、かつ治療終了時まで再燃傾向を認めなかったもの。

やや有効：臨床症状と臨床検査成績の改善に 7 日以上を要したもの。または、7 日以内に臨床症状と臨床検査成績の改善を認めたものの、その後再燃傾向を認めたかあるいは以後の改善が不十分であったもの。

無効：本剤投与中に臨床症状と臨床検査成績の改善が認められなかったもの。

判定不能：副作用の出現や、他疾患の合併などにより、臨床効果判定が不可能であったもの。

5) 幹事判定

収集された症例につき、調査表を詳細に検討し、以下の項目につき幹事判定を行なった。なお、幹事判定は報告会において承認され、この判定結果をデータの解析に用いた。

本剤の有効性評価における除外症例は、規定された対象疾患に合致しない症例と、臨床効果判定を行なうのに不適当と考えられる症例とした。

肺炎例における重症度判定は、主治医判定を参考とし、以下に記載する判定基準により再度検討し、幹事判定とした。

重症は I. a) PaO_2 50 Torr 以下またはチアノーゼを有する。b) 胸部 X 線写真で肺炎像の分布が 1 側肺以上に及ぶ。II. ①呼吸困難、②脱水、③意識障害、④食欲不振、I の a) または b) と II の 2 項目以上を有するものとし、その他を中等症とした。

臨床効果判定は、主治医の効果判定を参考とし、前述の基準に基づき再度検討し幹事判定とした。

起炎菌は、調査表への記載をもとに、本剤投与直前

の結果を参考として決定した。喀痰培養で純培養状に、または優勢に分離された菌、および血液培養、胸水培養、経気管吸引法と経皮的肺吸引法にて検出された菌を起炎菌とした。

II. 結 果

1) 解析対象および除外例 (Table 1)

収集された総症例数は129例であり、すべて安全性評価可能であった。除外例は26例であり、103例が本剤の有効性評価可能症例であった。その内訳は肺炎83例、肺膿瘍6例、膿胸5例、緑膿菌気道感染9例であった。

2) 肺炎例の検討

① 対象と背景因子 (Table 2)

症例数は、中等症49例(59.0%)、重症34例(40.1%)であった。

性別は男65名、女18名であり、年齢は28～88歳、平均67.6歳で、特に重症例においては、70.1±13.0歳と高齢であった。肺炎の発症に関連性のある基礎疾患を有する症例は73例(87.9%)と高率であった。市中発症例は62例(74.7%)であったが院内発症例は21例(25.3%)にすぎなかった。IPM/CS投与前

まで他の抗生剤が投与され無効であった症例は43例(51.8%)であった。肺炎発症時に末梢血の好中球数が500³/mm以下の症例は2例であった。

基礎疾患を有する73症例のなかで6例は複数の基礎疾患を有していた(5例が2種、1例が3種の基礎疾患を有していた)。基礎疾患の内訳を、延べ症例数で示すとTable 3のごとくである。呼吸器系疾患が37例(44.6%)と最も多く、以下、中枢神経系疾患13例(15.7%)、糖尿病9例(10.8%)、心血管系疾患6例(7.3%)、術後と肺癌以外の固形癌が各4例であった。

② IPM/CSの投与方法 (Table 4)

本剤の単独投与は78例(94.0%)であり、他剤との併用投与は5例であった。なお、単独投与例のうち2例は本剤の単独投与で無効と判定され併用投与に変更された。1日投与量は中等症では1gが37例、2gが12例であるのに対して、重症では1gが15例、2gが18例であった。投与日数は5～32日(13.0±25.0日)であり、総投与量は5～50g 16.7±8.9g)であった。

③ 臨床効果判定とIPM/CSの有効率

単独投与群と併用投与群に分けた重症度別の臨床効

Table 1. Distribution of cases

Total number of cases	129									
No. of cases checked for side effects	129									
No. of cases of exclusion	26									
No. of cases evaluated for utility	103									
<table border="0"> <tr> <td rowspan="4" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">{</td> <td>Pneumonia</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>Lung abscess</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Empyema</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Chronic bronchial infection caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i></td> <td>9</td> </tr> </table>	{	Pneumonia	83	Lung abscess	6	Empyema	5	Chronic bronchial infection caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	
{		Pneumonia	83							
		Lung abscess	6							
		Empyema	5							
	Chronic bronchial infection caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9								

Table 2. Clinical characteristics of patients with pneumonia

Characteristics	Total cases n=83	Moderate cases n=49	Severe cases n=34
• Sex (male/female)	65/18	40/9	25/9
• Age (years) (mean±SD)	28~88 (67.6±13.7)	37~88 (65.8±14.0)	28~84 (70.1±13.0)
• Underlying diseases	73 (87.9%)	42 (85.7%)	31 (91.2%)
• Type of onset			
Community-acquired	62 (74.7%)	35	27
Hospital-acquired	21 (25.3%)	14	7
• Prior antibiotics	43 (51.8%)	28 (57.1%)	15 (44.1%)
• Neutrophile count <500/mm ³	2 (2.4%)	1 (2.0%)	1 (2.9%)

Table 3. Significant underlying diseases of patients with pneumonia

Underlying diseases	No. of cases
· Pulmonary diseases	
Chronic airway diseases ¹⁾	17
Lung cancer	11
Inactive pulmonary tuberculosis	6
Lung fibrosis	2
Bronchial asthma	1
· Neurological diseases	
Cerebrovascular diseases (CVD)	10
Parkinsonism	2
Cervical cord injury	1
· Diabetes mellitus	9
· Cardiovascular diseases	6
· Post-operation	4
· Solid malignant tumors (without lung cancer)	4
· Liver cirrhosis	2
· Malignant lymphoma	2
· Others ²⁾	3

¹⁾ Chronic bronchitis, Bronchiectasis, Pulmonary emphysema, Diffuse panbronchiolitis

²⁾ Scleroderma, Osteoporosis, Compression fracture of thoracic vertebrae

Table 4. Administration of imipenem/cilastatin for pneumonia

Method of administration	Total cases	Moderate cases	Severe cases
Combined with other antibiotics			
No	78	47	31
Yes	5	2	3
Daily dose			
1.0 g/day	52	37	15
1.5 g/day	1	0	1
2.0 g/day	30	12	18
Duration (days)	5~32	6~25	5~32
(mean±SD)	(13.0±5.0)	(12.4±4.6)	(13.9±5.4)
Total dosage (g)	5~50	65~50	5~50
(mean±SD)	(16.7±8.9)	(15.0±8.3)	(19.1±8.9)

果判定を Table 5 に示した。

単独投与群では、中等症で著効 12 例 (26.1%)、有効 29 例 (61.7%) であり、有効率 (著効と有効を合わせた症例の割合) は 87.2% であった。重症例では、著効 9 例 (29.0%)、有効 16 例 (51.6%) であり、有効率は 80.6% であった。単独投与群全体での有効率は 84.6% であった。

次に単独投与例において、肺炎の発症場所、前投抗

生剤の有無および起炎菌判明の有無と有効率につき検討した結果を Table 6 に示した。市中発症例での有効率は 91.7% と高率であるのに対し院内発症例では 61.1% と低率であった。前投抗生剤の無い症例の有効率は 91.9% であるのに対し、前投抗生剤の有る症例では 78.0% と有効率はやや低く、中等症、重症ともこの傾向にあった。起炎菌判明例の有効率は 80.6% であるのに対し、起炎菌不明例の有効率は 87.2% と高率であ

Table 5. Clinical efficacy (judged by committee) in pneumonia

Combined with other antibiotics	Severity	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%) excellent-good
No n=78	moderate cases n=47	12	29	4	2	87.2
	severe cases n=31	9	16	1	5	80.6
Yes n=5	moderate cases n= 2	1	1			100.0
	severe cases n= 3		1	1	1	33.3

Table 6. Clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium monotherapy in pneumonia

Item	Efficacy rate (%)			
	Total	Moderate	Severe	
Community-acquired pneumonia	55/66 (91.7)	34/34 (100.0)	21/26 (80.8)	
Hospital-acquired pneumonia	11/18 (61.1)	7/13 (53.8)	4/5 (80.8)	
Prior antibiotics	Yes	32/41 (78.0)	23/28 (82.1)	9/13 (69.2)
	No	34/37 (91.9)	18/19 (94.7)	16/18 (88.9)
Causative organisms determined	Yes	25/31 (80.6)	13/16 (81.2)	12/15 (80.0)
	No	41/47 (87.2)	28/31 (90.3)	13/16 (81.3)

Table 7. Clinical efficacy classified by type of pulmonary infection

Type of pulmonary infection	Efficacy rate (%)				
	Total	Moderate	Severe		
1) Pneumonia with lung cancer	9/11 (81.8)	5/6 (83.3)	4/5 (80.0)		
2) Aspiration pneumonia	12/15 (80.0)	5/7 (71.4)	7/8 (87.5)		
3) Post-operative pneumonia	2/4 (50.0)	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)		
4) Others*	Significant	No	9/9 (100.0)	6/6 (100.0)	3/3 (100.0)
	underlying diseases	Yes	37/44 (84.1)	25/27 (92.6)	12/17 (70.6)

* All cases of pneumonia excluding 1), 2), 3)

った。

④ 肺炎の病型と有効率 (Table 7)

肺炎の病型を基礎疾患および肺炎の発症状況により、肺癌併発肺炎、嚥下性肺炎、術後肺炎およびこれらに属しないその他の肺炎に分けて、本剤の有効率を検討した。

肺癌併発肺炎は11例で、中等症6例、重症5例で

あり、また閉塞性肺炎は4例であった。閉塞性肺炎例の2例に clindamycin (CLDM) が併用され、これを含めて有効率は9/11, 81.8%であった。なお、11例中2例は肺炎発症時の好中球数が500/mm³以下であったが、本剤の単独投与で1例は有効、他の1例は無効であった。

嚥下性肺炎は15例であり、ほぼ全例に、重篤な基

礎疾患が認められ、うち10例に中枢神経系疾患が認められた。平均年齢は73.7歳であり、中等症7例、重症8例、CLDMとの併用投与が1例であったが、有効率は中等症で5/7(71.4%)、重症で7/8(87.5%)、全体で80.0%と高率であった。なお臨床効果が不十分な症例は、中等症の2例がともに“やや有効”であり、重症の1例は“無効”であった。

術後肺炎例は4例と少数であり、有効率は50.0%であった。

以上の肺炎例以外の肺炎は全体で53例であり、基礎疾患のないものが9例、基礎疾患を有するものが44例であった。重症例のみについて有効率をみると、基礎疾患のない症例は3/3、100%であるのに対し、基礎疾患を有するものでは12/17、70.6%と最も低率であった。

⑤ 起炎菌と臨床効果および細菌学的効果

起炎菌判明例は83例中36例(43.4%)であり、うち5例が複数菌感染例であった。複数菌感染例を含めた各菌種の検出頻度と、菌種別の重症度およびIPM/CSの臨床効果(他剤との併用投与例も含めた)と、細菌学的効果をTable 8に示した。

複数菌感染を含めた検出例数は、*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*が各々8例、*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*が各々6例などであった。IPM/CSの有効率は*S. pneumoniae* 87.5%、*H. influenzae* 83.3%、*K. pneumoniae* 80.0%、*S. aureus* 75.0%と良好な結果が得られたが、*P. aeruginosa*は50.0%と低率であった。なお除菌率は有効率とおおむね一致していた。

検出された起炎菌に対するIPM/CSのMICは17株に対して測定され、Table 9にその結果を示した。この中で本剤の臨床効果が不十分であったのは、*S. aureus*の1株: MIC $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と、*Serratia marcescens*の1株: MIC $6.3 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa*の2株: MIC $1.6 \mu\text{g/ml}$, $6.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

本剤投与終了時における投与後出現菌は7例に確認され、Table 10に示すように、*P. aeruginosa*, *S. aureus*が各々3例、*Escherichia coli*, *S. marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*が各々1例ずつであった。

⑥ 治療不成功例の概要 (Table 11)

治療不成功例(臨床効果がやや有効および無効の症例)は14例であり、起炎菌判明8例(症例1~症例8)、起炎菌不明6例(症例9~症例14)であった。14症例の概要をTable 11に示した。症例1は悪性リンパ腫に対する強力な化学療法後に発症した重症例で

Table 8. Clinical and bacteriological efficacy classified by causative organisms

	No. of strains isolated	Moderate/Severe	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		Bacteriological efficacy			
			Excellent	Good	Fair	Poor			Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (1)*	2/6	3	4	1	1	87.5	7 (100)	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (3)	4/4	2	4	2		75.0	5 (62.5)	1		2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (2)	3/5	2	2	3	1	50.0	2 (33.3)	1		3	
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (1)	4/2	3	2		1	83.3	5 (83.3)	1			1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (2)	3/3	1	4		1	80.0	5 (100)				1
<i>Escherichia coli</i>	1 (1)	0/1	1				100.0	1				
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0)	1/0			1		0.0				1	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1 (1)	0/1				1	0.0					
<i>Pseudomonas putrefaciens</i>	1 (1)	0/1		1			100.0	1				
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1 (0)	0/1		1			100.0	1				

* () No. of strains mixed isolated

Table 9. MIC of imipenem/cilastatin sodium for isolated organisms from cases of pneumonia

	No. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	5									
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2						1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2						1		1		
<i>Haemophilus influenzae</i>	1				1						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3					3					
<i>Escherichia coli</i>	1				1						
<i>Serratia marcescens</i>	1								1		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1				1						

Table 10. Organisms appearing after treatment

Organism	No. of cases
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (1)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1

() same case

あり、高齢で全身状態が悪く、*S. pneumoniae* による Sepsis を合併していた。胸部 X 線写真上の陰影はやや改善傾向にあったが、心不全などを合併し死亡した。症例 2 は、気管支拡張症とアスペルギローマに合併した中等症の肺炎であり、検出された *S. aureus* (MIC ≤ 0.25) は消失したが、臨床効果は無効であり、cephalothin (CET) と CLDM の併用が有効であった。なお、本剤は感染巣と考えられる左舌区の病巣気管支である左 B⁴B⁵ の狭窄が強く、膿性痰が湧出していたことが気管支鏡検査で確認されていた。症例 3～6 の 4 症例は、*P. aeruginosa* の単独または混合分離例であり、2 例が嚥下性肺炎で、1 例が食道癌術後で、これらの 3 例はいずれも痰の喀出が困難な症例であった。症例 7 は、83 歳の肺気腫に合併した *K. pneumoniae* の重症肺炎であり症例 8 は、硬膜外血腫術後の *S. marcescens* による肺炎例であり、本剤の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と高く、また気道への誤嚥を繰り返した症例であった。

肺炎例 83 例中、肺炎死を来した症例は、症例 1, 5, 7, 11, 13 の 5 例 (6.0%) であった。

3) 肺膿瘍症例の検討

6 症例の概要を Table 12 に示した。IPM/CS の治療終了時における臨床効果は、6 例とも有効以上であ

り、投与日数は 7～20 日、平均 13.8 日であった。なお、症例 1, 症例 2 は、IPM/CS 投与中止後、しばらくは微熱と、軽度の白血球増加を認めたため、CLDM の内服治療を行なった。

4) 膿胸症例の検討

5 症例の概要を Table 13 に示した。全例にドレナージを併用し、有効率は 60% であった。投与日数は 14～36 日、平均 20.0 日であった。

5) 緑膿菌気道感染症例の検討

9 症例の概要を Table 14 に示した。5 例に TOB, 1 例に amikacin (AMK) が併用投与された。本剤の投与期間は 7～20 日、平均 11.6 日であり、臨床効果は 6 例 (66.7%) に認められた。治療前に検出された *P. aeruginosa* に対する IPM/CS の MIC は $0.8 \mu\text{g/ml}$ が 3 株で、他は $3.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であり、除菌率は 33.3% と低率であった。なお、症例 7 と症例 8 では、経過中に検出された *P. aeruginosa* に対する IPM/CS の MIC が、それぞれ $0.8 \rightarrow 50 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \rightarrow 50 \mu\text{g/ml}$ へと変化した。

6) 副作用、臨床検査値異常

副作用は 10 例 (7.8%) に認められ、その内訳は食欲不振 3 例、嘔気 2 例、発熱+咳、発熱+嘔気、痙攣、皮膚掻痒感、発疹が各々 1 例ずつであった。検査値異常は 3 例 (2.3%) に認められ、その内訳は白血球減少 2 例、軽度のトランスアミナーゼ上昇 1 例であった。これらはいずれも一過性の軽度のものであり、本剤の投与中止または投与方法の変更以外には特別な処置を要しなかった。なお、13 症例のなかで、発熱+嘔気の 1 例は、IPM/CS の臨床効果判定は不能であったが、他の 12 例は本剤投与中止時にいずれも臨床効果判定が可能であった。また痙攣の症例は、1 回 1 g の投与を行なった際に、点滴速度がやや速かったために、痙攣が出現したものと考えられ、以後 1 回 0.5 g

Table 11-1. Summary of cases of pneumonia in which therapy by imipenem/cilastatin sodium was failed, unsuccessful

Case	Age. Sex	Underlying disease	Type of infection	Severity	Causative organisms (MIC)	Clinical effect	Bacteriological effect	Comment
1.	79 m	malignant lymphoma	pneumonia (C) ¹⁾ sepsis	severe	$\left\{ \begin{array}{l} S. pneumoniae \\ H. influenzae \\ B. catarrhalis \end{array} \right.$ (by TTA)	poor	unknown	died
2.	76 m	$\left\{ \begin{array}{l} bronchiectasis \\ aspergilloma \end{array} \right.$	pneumonia (H) ²⁾	moderate	<i>S. aureus</i> (≤ 0.25)	poor	eradicated	CET (CLDM) effective
3.	73 m	$\left\{ \begin{array}{l} chronic bronchitis \\ emphysema \\ aspergilloma \end{array} \right.$	pneumonia (H)	severe	<i>P. aeruginosa</i>	fair	persisted	
4.	47 m	$\left\{ \begin{array}{l} myocardial infarction \\ cerebral infarction \\ diabetes mellitus \end{array} \right.$	aspiration pneumonia (H)	moderate	<i>P. aeruginosa</i> (1.6)	fair	decreased	
5.	83 m	$\left\{ \begin{array}{l} heart failure \\ emphysema \\ tracheostomy \end{array} \right.$	aspiration pneumonia (H)	severe	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	poor	persisted	combined GM, PIPC, DIC cerebral bleeding } → died
6.	71 m	post-operation (esophageal Ca.)	postoperative pneumonia (H)	severe	<i>P. aeruginosa</i> (6.25)	fair	persisted	combined TOB → CAZ effective
7.	83 m	emphysema	pneumonia (C)	severe	<i>K. pneumoniae</i>	poor	unknown	died
8.	74 m	post-operation (epidural hematoma)	postoperative pneumonia (H)	moderate	<i>S. marcescens</i> (6.25)	fair	persisted	repeated aspiration

¹⁾ Community-acquired²⁾ Hospital-acquired

CET : cephalothin, CLDM : clindamycin, GM : gentamicin, PIPC : piperacillin, TOB : tobramycin, CAZ : ceftazidime

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*, *B. catarrhalis* : *Branhamella catarrhalis*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*,*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*

Table 11-2. Summary of cases of pneumonia in which therapy by imipenem/cilastatin sodium was failed, unsuccessful

Case	Age	Sex	Underlying disease	Type of infection	Severity	Causative organisms (MIC)	Clinical effect	Bacteriological effect	Comment
9.	63	m	chronic bronchitis	pneumonia (H) ²⁾	moderate	unknown	fair	unknown	
10.	82	m	malnutrition	aspiration pneumonia (H)	moderate	unknown	fair	unknown	
11.	63	m	{ inactive pulmonary tbc. chronic respiratory failure	pneumonia (C) ¹⁾	severe	unknown	fair	unknown	died
12.	73	f	{ lung cancer chronic bronchitis	obstructive pneumonia (C)	severe	unknown	poor	unknown	combined TOB →CAZ+CLDM +steroid effective
13.	84	m	aortic regurgitation	pneumonia (C)	severe	unknown	poor	unknown	died
14.	70	m	lung cancer	pneumonia (H)	moderate	unknown	poor	unknown	

¹⁾ Community-acquired ²⁾ Hospital-acquired TOB: tobramycin, CAZ: ceftazidime, CLDM: clindamycin

の投与にて副作用なく継続投与が可能であった。

III. 考 察

呼吸器病原細菌に対する IPM/CS の抗菌力につき、臨床分離株に対する MIC で検討した結果を力富¹⁾らは報告しているが、これによると 10⁶ cells/ml の接種で、*S. pneumoniae*: 0.05 µg/ml 以下、*S. aureus*: 0.1 ~ 1.56 µg/ml、*H. influenzae*: 0.1 ~ 0.78 µg/ml、*Branhamella catarrhalis*: 0.025 ~ 0.2 µg/ml、*E. coli*: 0.39 ~ 1.56 µg/ml、*K. pneumoniae*: 0.2 ~ 6.25 µg/ml、*P. aeruginosa*: 0.75 ~ 12.5 µg/ml であり、いずれにも優れた抗菌力を示している。また、嫌気性菌においても、呼吸器感染症の起炎菌となるグラム陽性、陰性の各菌種に対して優れた抗菌力を有し、clindamycin に匹敵するものであると報告されている²⁾。

近年、人口の高齢化にともなう老人性肺炎の増加と、各種の基礎疾患を有する患者に併発する続発性肺炎の増加が注目されている。

一方、軽症ないし中等症の community-acquired pneumonia においては、起炎菌は *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae* などが三大起炎病原体として重要であり³⁾、近年の経口抗菌剤の進歩とともに、外来治療が可能となっている。

高齢者における肺炎および、重篤な基礎疾患を有する患者に併発する、いわゆる nosocomial pneumonia においては、重症化することも多く、起炎菌は多様化しており、また、複数菌感染の増加も指摘されている。さらに、肺炎においては、症例により起炎菌の確定は必ずしも容易ではなく、従来より起炎菌の判明するのは約半数の症例にすぎないといわれており、初期の抗生剤の選択は極めて重要であるといえよう。

我々は、このような観点から、さきに述べた、IPM/CS の特長に鑑みて、中等症、重症の急性肺炎例を対象として、主に本剤による monotherapy の有用性につき、検討した。

本研究の解析対象となった肺炎 83 例についてみると、重症は 34 例、40.1% とかなりの割合を占めており、平均年齢は 67.6 歳と高齢者が多く、また、肺炎の発症に関連性のある基礎疾患の保有率は 87.9% と極めて高率であった。なお、いわゆる院内発症肺炎: hospital-acquired pneumonia の占める割合は 25.3% と、比較的少数であり、また、血液造器疾患を有する症例や、好中球減少時の肺炎例はごく少数例に限られていた。起炎菌は、36 例、43.4% の症例に確定されたにすぎず、そのなかで複数菌感染は 5 例に認められた。菌種別の分離頻度は、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* がおのおの 8 例、*H. influenzae*、*K.*

Table 12. Summary of cases of lung abscess

Case Age. Sex	Underlying disease	Prior antibiotics	Etiological organisms	Administration		Clinical efficacy	Comment
				Daily dose (g)	Duration (days)		
1. 54 m	(-)	(-)	<i>α-Streptococcus</i> <i>B. melaninogenicus</i> Microaerophilic st. anaerobic GNC anaerobic GNB	2	20	good	*→ CLDM (p.o.) (60 days)
2. 38 m	(-)	(-)	<i>B. melaninogenicus</i> <i>F. nucleatum</i> <i>Veillonella</i> anaerobic GPB	2	11	good	*→ CLDM (p.o.) (38 days)
3. 61 f	(-)	(-)	unknown	1	14	good	
4. 65 m	{diabetes mellitus aortic aneurysma	(-)	{ <i>Propionibacterium</i> <i>Bacteroides</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i>	2	7	good	
5. 35 f	(-)	(-)	unknown	1	11	excellent	
6. 71 m	chr. hepatitis	OFLX	<i>α-Streptococcus</i>	2	20	good	

* slight recurrence after treatment by imipenem/cilastatin sodium

CLDM : clindamycin, OFLX : ofloxacin

B. melaninogenicus : *Bacteroides melaninogenicus*, *F. nucleatum* : *Fusobacterium nucleatum*

pneumoniae がおのおの6例などであり、多様化を示していた。なお、*S. pneumoniae* 検出の8例のうち6例は重症例であり、うち3例に敗血症を合併していた。

本剤による monotherapy の有効率は全体で84.6%と良好な結果が得られ、重症例に限っても80.6%と高い有効率であり、A_{CAR}⁵⁾、SALATA⁶⁾らの報告とほぼ同等の結果が得られた。

本剤の臨床効果が不十分であった肺炎例は14例(16.9%)であり、その概要をTable 11に呈示した。起炎菌不明例について、臨床効果不十分の理由について言及することは難しい。起炎菌判明例についてみると、症例1は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis* が起炎菌であり、いずれも本剤が高感受性を示す菌種であるが、重篤な基礎疾患、高齢などにより全身状態が急速に悪化したことが影響したものと考えられる。症例2は、本剤のMICが $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ の*S. aureus*が検出され、本剤投与により除菌されたものの、臨床所見が改善せず無効となった。病巣気管支の狭窄や、病巣での*S. aureus*以外の菌の感染などが本剤が無効と

なった理由として考えられなくもないが、詳細は不明である。症例7の*K. pneumoniae* 検出例は、83歳という老齢に加え、極めて重症であり、病勢を抑えることができなかったことが無効の原因であろう。*P. aeruginosa*の4例(うち1例は*S. aureus*との混合感染)と*S. marcescens*の1例については、起炎菌に対する本剤のMICが比較的高いことと、嚥下性肺炎、術後肺炎など誤嚥を繰り返したり、痰の貯留傾向が強く、これらのことも、本剤の臨床効果を不十分にした理由と考えられる。

嚥下性肺炎15例は、いずれも本肺炎を起こすべく種々の重篤な基礎疾患を有していたが、この病型においても、全体で80%と極めて高い有効率が得られた。なお、中等症に比べ、むしろ重症の有効率が勝っていたが、症例数も少なく有意な差とは言い難い。従来より嚥下性肺炎の起炎菌として、好気性菌のみならず嫌気性菌の重要性が指摘されており、本症の治療にはこれらの菌種をカバーできる抗生剤の併用療法、たとえば β -lactam剤とclindamycin、またはamino-

Table 13. Summary of cases of empyema

Case	Age. Sex	Underlying disease	Prior antibiotics	Etiological organisms	Administration		Drainage	Clinical efficacy
					Daily dose (g)	Duration (days)		
1.	16 m	congenital cerebral hypoplasia	(-)	<i>B. fragilis</i>	1	14	+	fair
2.	47 m	(-)	CMD	{ anaerobic GPC anaerobic GPB	1	29	+	good
3.	73 f	amyotrophic lateral sclerosis	OFLX	{ α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> anaerobic GPB anaerobic GNB <i>C. albicans</i>	1	24	+	good
4.	50 m	lung cancer	(-)	<i>F. nucleatum</i>	1	14	+	fair
5.	40 m	(-)	CMZ PIPC	Unknown	2	19	+	excellent

CMD : cefamandole, OFLX : ofloxacin, CMZ : cefmetazole, PIPC : piperacillin

B. fragilis : *Bacteroides fragilis*, *C. albicans* : *Candida albicans*, *F. nucleatum* : *Fusobacterium nucleatum*

glycoside と clindamycin などが推奨されていた。我々もこれらの併用療法を好んで行っており、その有用性が経験されていたが、今回の検討において、IPM/CS による monotherapy で十分な臨床効果が得られることが実証されたことは、極めて意義深いものと考えられる（詳細は他紙に掲載予定）。

起炎菌判明の有無と本剤の有効率をみると、起炎菌不明例においては、87.2%と高い有効率が示され、起炎菌の確定されない症例においても、本剤が極めて有用であることが示された。起炎菌判明例全体での有効率は、80.6%であり、起炎菌別にみると、*S. pneumoniae* が最も高く以下 *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* とつづき、これらの菌種に対して、75.0 ~ 87.5% の有効率が得られ、ほぼ満足できる臨床効果をあげたが、*P. aeruginosa* の検出例 8 例においては、有効率 50.0%、除菌率 33.3% と臨床効果は不十分であった。

他の呼吸器病原細菌に比べ、*P. aeruginosa* に対する抗生剤の抗菌力は増強されたとはいえ、いまだ十分な抗菌力とは言い難く、また、耐性化しやすいことが知られている。本菌は community-acquired pneumonia の起炎菌としては、ごく少ないものであるが、hospital-acquired pneumonia の起炎菌としては、検出頻度も多く、また重症化することが多い⁸⁻¹⁰⁾。今回の共同研究においても、本菌の検出され

た 8 例の肺炎例の中で 7 例は hospital acquired であり、うち 5 例が重症例であり、諸家の報告^{5,6)}と同様に IPM/CS の治療効果は充分とは言い難かった。

緑膿菌気道感染症においても、その難治化は周知のごとくであり、従来より各種の抗緑膿菌剤の単独または併用療法による治療効果の検討が行なわれている¹¹⁾。今回、我々は、aminoglycoside の中で、*P. aeruginosa* に対し、最も抗菌力の強い tobramycin と IPM/CS の併用療法を少数例であるが行なってみたが、除菌効果の面では充分とはいえなかった。さらに、治療中に IPM/CS に対する急速な耐性化が観察された症例もみられている^{1,12)}。このように *P. aeruginosa* による呼吸器感染症の治療においては、重要な課題が残されており、今後、各種の抗緑膿菌剤の併用療法の再検討、および、さらに抗菌力の強い抗緑膿菌剤の開発が望まれる。

肺膿瘍は 6 例中、4 例に起炎菌が判明し、うち 3 例が、グラム陽性、陰性の各種の嫌気性菌の混合感染であった。本剤の臨床効果は、すべて有効以上の良好な結果が得られており、本剤の嫌気性菌に対する有効性が確認できたものと思われる。なお、症例 1, 2 に軽度の再燃が認められ CLDM の内服投与がなされたが、この 2 症例は発症後の経過が長く、比較的大きな病巣を有した症例であり、IPM/CS の投与期間が短

Table 14. Summary of cases bronchial infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Case	Age	Sex	Underlying disease	Prior antibiotics	Administration Daily dose (g)	Duration (days)	Combined antibiotics	WBC (/mm ³) CRP (mg/dl)	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	MIC (μ g/ml)
1.	49	m	bronchiectasis	(-)	1	7	(-)	9,800→6,700 4.5→<0.6	good	eradicated → <i>S. marcescens</i>	0.8
2.	60	m	bronchiectasis	AZT AMK CPZ/SBT	1	20	(-)	ND ²⁾ (2+→±)	fair	persisted	25
3.	78	m	chr. bronchitis	(-)	1	8	(-)	5,200→4,500 0.42→0.05	poor	persisted	12.5
4.	47	f	DPB ¹⁾	(-)	1	14	TOB	7,600→6,100 0.77→0.15	good	eradicated	50
5.	54	f	DPB	OFLX	1	14	TOB	4,200→3,700 0.74→0.21	good	eradicated	0.8
6.	60	f	bronchiectasis	OFLX	1	7	TOB	11,800→6,300 5.5→1.72	good	persisted	3.1
7.	75	f	DPB	(-)	1	10	→TOB	9,300→6,500 2.8→<0.4	good	persisted	0.8 →50
8.	41	m	bronchiectasis	PIPC MINO AMK	1	11	TOB	18,600→7,500 0.63→0.20	good	persisted	6.25 →50
9.	54	f	DPB	(-)	1	13	AMK	3,900→6,100 0.69→1.14	fair	persisted	50

¹⁾ Diffuse panbronchiolitis ²⁾ Not done

AZT : aztreonam, AMK : amikacin, CPZ/SBT : cefoperazone/sulbactam, OFLX : ofloxacin, PIPC : piperacillin, MINO : minocycline, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*

かかったことが再燃の原因の1つと考えられる。

IV. 結 語

今回の中等症および重症の肺炎83症例に対するIPM/CSの臨床効果の検討により、本剤は、単独投与で極めて高い有効率が得られることが実証された。なお、*P. aeruginosa*による呼吸器感染症に対しては、効果不十分のこともあり、本剤と他の抗緑膿菌剤との併用療法の検討のみならず、さらに抗菌力の強い抗菌剤の開発が望まれる。

謝 辞

稿を終わるにあたり、御協力下さった各施設の諸先生方、および菌種の収集と送付に御協力を頂いた各施設の検査部の皆様、MICの測定を行なって頂いた、千葉大学付属病院検査部の細菌部門の皆様に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第35回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表した。

文 献

- 1) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵:呼吸器感染症を場とする Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)に関する基礎的、臨床的研究。—濃度測定法と慢性気道感染症—。Chemotherapy 33 (S-4): 712 ~ 725, 1985
- 2) 朝日良成, 渡辺邦友, 今朝洞忠孝, 上野一恵: Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 33 (S-4): 54 ~ 73, 1985
- 3) 菊池典雄, 小野崎郁史, 白沢卓二: 一般病院における community acquired pulmonary infection。日胸疾会誌 27: 166 ~ 172, 1989
- 4) 菊池典雄, 小野崎郁史: Ofloxacinによる急性肺炎の外来治療。Chemotherapy 36: 652 ~ 656, 1988
- 5) ACAR J F: Therapy for lower respiratory tract infections with imipenem/cilastatin: a review of worldwide experience. Rev. Infect. Dis. 7 (Suppl 3): 513 ~ 517, 1985
- 6) SALATA R A, GEBHART R L, PALMER D L, WADE B H, SCHELD W M, GROSCHIEL DHM, WENZEI R P, MANDELL G L, DUMA R J: Pneumonia treated with imipenem/cilastatin. Am. J. Med. 78 (Suppl 6 A): 104 ~ 109, 1985
- 7) LORBER R L, SWENSON R M: Bacteriology of aspiration pneumonia. A prospective study of community-and hospital-acquired cases. Ann. Intern. Med. 81: 329 ~ 331, 1974
- 8) PENNINGTON J E, REYNOLDS H Y, CARBONE P P: Pseudomonas pneumonia. A retrospective study of 36 cases. Am. J. Med. 55: 155 ~ 160, 1973
- 9) JOHANSON W G JR, PIERCE A K, SANFORD J P, THOMAS G D: Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. Ann. Intern. Med. 77: 701 ~ 706, 1972
- 10) 菊池典雄, 沈 士栄, 村木憲子, 陳 瑞明, 長尾啓一, 瀧沢弘隆, 渡辺昌平, 林 豊: 進行肺癌における併発肺感染の臨床的並びに細菌学的研究。肺癌 25: 45 ~ 54, 1985
- 11) 陳 瑞明, 菊池典雄, 村木憲子, 長尾啓一, 栗山喬之, 渡辺昌平, 高橋公毅, 菅野治重: 緑膿菌呼吸器感染症に対する Tobramycin, Cefsulodin, Fosfomycin 3剤の併用療法—FIC index と治療効果について—。Chemotherapy 34: 688 ~ 704, 1986
- 12) 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 臨床試験成績。Chemotherapy 33 (S-4): 405 ~ 411, 1985

CLINICAL EVALUATION OF THERAPY FOR PULMONARY INFECTION
WITH IMIPENEM CILASTATIN SODIUM

MONOTHERAPY WITH IMIPENEM CILASTATIN SODIUM OF
MODERATE AND SEVERE PNEUMONIA

NORIO KIKUCHI and IKUSHI ONOZAKI

Department of Internal Medicine, Chiba Kaihin Municipal Hospital, 3-31-1 Isobe Chiba, Japan

NORIHIRO KOHNO, TETSUO YAMAGUCHI, KEIICHI NAGAO and TAKAYUKI KURIYAMA

Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research, School of Medicine, Chiba University

HARUSHIGE KANNO and SETSUKO KUBO

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital

KOICHIRO TATSUMI and SHINYA OKITA

Department of Internal Medicine, Odawara City Hospital

RUEY-MEI CHEN, NOBUHIRO TANABE and AKIO YOSHIDA

Department of Internal Medicine, Chosei Hospital

NORIKO MURAKI, KIMINORI SUZUKI and FUMIO YAMAGISHI

The Division of Thoracic Disease, The National Chiba-Higashi Hospital

SHIH-YUNG SHEN

Department of Internal Medicine, Satte General Hospital

OSAMU OKADA and NOBORU KANEKO

Department of Internal Medicine, Chiba Rosai Hospital

YOSHIHIKO TAKAHASHI, TAKASUKE SHISHIHARA and IKKO HASHIZUME

Department of Internal Medicine, Hamamatsu Medical Center

HIKARU SUZUKI and AKIRA HONDA

Department of Chest Disease, Tokyo Metropolitan Fuchu General Hospital

AYA HAYASHI, KEIJIRO KIMURA and SHIKIO MYOJO

Department of Internal Medicine, Kawatetsu Chiba Hospital

FUMIO KUNITOMO

Department of Internal Medicine, National Chiba Hospital

TAKASHI NAITO

Department of Internal Medicine, Chiba Shakai-Hoken Hospital

FUMIO MIZUTANI

Department of Internal Medicine, Naruto Hospital

MASAHIRO ISHIBASHI

Department of Internal Medicine, Narita Red Cross Hospital

JUNICHI YASUDA and KOHEI CHOH

Department of Internal Medicine, Matsudo City Hospital

SATOSHI NAKADA

Department of Internal Medicine, Funabashi Central Hospital

KENZO HIROSHIMA and HIROTAKA TAKIZAWA

Department of Internal Medicine, Shioya Hospital

In an open, prospective, multicenter trial we investigated the clinical efficacy of Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) for the treatment of pulmonary infection.

Out of 129 cases collected, 103 could be evaluated for utility of IPM/CS : 83 with pneumonia (49 moderate and 34 severe cases), 6 with lung abscess, 5 with empyema, 9 with chronic bronchial infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

In 83 cases of pneumonia, the mean age was 67.6 years old, significant underlying diseases were present in 87.9%, and 21 cases (25.3%) were hospital-acquired. Causative organisms were determined in 36 cases (43.4%), and multiple causative organisms were isolated in 5 cases.

The principal pathogens were *Streptococcus pneumoniae* (8), *Staphylococcus aureus* (8), *P. aeruginosa* (8), *Haemophilus influenzae* (6), *Klebsiella pneumoniae* (6).

The efficacy rate of the cases of pneumonia in monotherapy with IPM/CS was 84.6% : moderate 87.2%, severe 80.6%, community-acquired 91.7%, and hospital-acquired 61.1%. Monotherapy with IPM/CS was highly effective in cases of aspiration pneumonia. The efficacy rate in cases in which the causative organism was *P. aeruginosa* was low (50.0%).

The efficacy rate of the cases of lung abscess was 100% and of empyema was 50.0%.

Of 9 cases of chronic bronchial infection due to *P. aeruginosa*, in 5 cases treated with IPM/CS combined with tobramycin and 1 case treated combined with amikacin, the efficacy rate was 66.6% and the eradication rate 33.3%.

We consider monotherapy with IPM/CS to be highly effective in cases of moderate and severe pneumonia, with the exception of disease due to imipenem-resistant *P. aeruginosa*.