

Compromised host の各種感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床的検討

加藤 政仁*¹・林 嘉光・松浦 徹
伊藤 誠・武内 俊彦

名古屋市立大学第一内科*

*¹: 現 NTT 東海総合病院内科

山本 俊幸・鈴木 幹三・山本 和英・足立 暁
名古屋市厚生院内科

花木 英和・伊藤 剛・黒木 秀明
名古屋市立東市民病院内科

(平成元年7月25日受付・平成元年10月11日受理)

Compromised host を対象に昭和62年7月から昭和63年8月の間に3施設で imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) が使用された全50例についてその臨床効果を検討した。疾患の内訳は肺炎17例、慢性気道感染症急性増悪3例、肺化膿症2例、急性膿胸3例、腹腔内感染症3例、尿路感染症1例、終末期感染5例、感染症と思われる不明熱7例、感染症と思われる不明熱6例、予防投与3例であった。終末期感染例、感染症と思われる不明熱例、予防投与例、副作用で投与中止した例を除く35例で臨床効果を判定した。その結果、著効1例、有効21例、やや有効4例、無効9例であり有効率は62.9%であった。投与量別有効率は1回0.5g、1日2回投与例は64.7%、1回0.5g、1日3回投与例は57.1%、1回1g、1日2回投与例は70.0%であった。先行抗生剤無効例のIPM/CSの有効率は62.5%、先行抗生剤なし例の有効率は63.6%であった。細菌学的には *Staphylococcus aureus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株、*Enterococcus* sp. 2株、*Escherichia coli* 1株、*Enterobacter cloacae* 1株、*Serratia marcescens* 2株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Acinetobacter* sp. 2株が消失し、持続菌または交代による出現菌は、*S. marcescens* 1株、*P. aeruginosa* 2株、*Xanthomonas maltophilia* 2株であり除菌率は84.6%であった。副作用として1例に悪心、嘔吐がみられたが臨床検査値には異常は認めなかった。

Key words : IPM/CS, Compromised host, 臨床効果

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* をはじめとする各種グラム陽性菌から *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Pseudomonas aeruginosa* などの各種グラム陰性桿菌にまで幅広く強い抗菌力を有している¹⁾。そのためIPM/CSは各種感染症に対する第二次選択薬として、また種々の基礎疾患を有する compromised host に限定して使用されるべきとされている²⁾。しかしIPM/CSの第二次選択薬としての有用性やcompromised host に対する有用性について検討した報告は少ない。今回我々はcompromised host を対象に名古屋市立大学第一内

科および関連病院である名古屋市厚生院内科と名古屋市立東市民病院内科の3施設において、昭和62年7月から昭和63年8月の間に、IPM/CSが使用された全50例について、その臨床効果を検討したので報告する。

I. 方 法

1. 研究対象

1) 各種の基礎疾患を有する。2) 感染症の程度が中等症以上である。3) 先行抗生剤が無効である。などの条件を設定し、昭和62年7月から3施設で同時に試験を開始して、50例の症例が得られた時点で試験を中止、IPM/CSが使用されたすべての患者を対象に検討した。感染症の診断は発熱やCRP陽性、白

*名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

Table 1-1. Clinical results with imipenem / cilastatin sodium

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Previous therapy	Isolated organisms	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Combined drug	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	83	M	pneumonia	cerebral thrombosis bedridden	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	0.5 × 2	12	-	good	unchanged	-
2	68	M	pneumonia	cerebral thrombosis bedridden	ASPC + AZT	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>X. maltophilia</i>	0.5 × 3	43	-	fair	replaced	-
3	75	M	pneumonia	diabetes mellitus heart failure	MINO + NTL	<i>Acinetobacter</i> sp.	0.5 × 2	7	-	good	eradicated	-
4	65	M	pneumonia	diabetic coma	-	-	0.5 × 3	31	-	good	unknown	-
5	69	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis low pulmonary function	CEZ	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	0.5 × 2	10	MCZ	poor	unknown	-
6	73	M	pneumonia	pulmonary cancer renal failure	-	-	0.5 × 2	17	-	good	unknown	-
7	79	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis low pulmonary function	-	<i>Enterococcus</i> sp.	0.5 × 2	14	-	good	eradicated	-
8	81	M	pneumonia	pulmonary cancer	ASPC + AZT	-	0.5 × 2	17	-	fair	unknown	-
9	78	M	pneumonia	pulmonary fibrosis	ASPC	<i>Acinetobacter</i> sp. ↓ <i>X. maltophilia</i>	1 × 2	30	-	good	replaced	-
10	64	M	pneumonia	pulmonary cancer heart failure	CAZ	-	0.5 × 2	6	-	poor	unknown	-

ASPC : aspoxicillin, CEZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, NTL : netilmicin, MINO : minocycline, MCZ : miconazole
P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*, *E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*, *X. maltophilia* : *Xanthomonas maltophilia*,
S. aureus : *Staphylococcus aureus*

Table 1-2. Clinical results with imipenem/cilastatin sodium

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Previous therapy	Isolated organisms	Daily dose	Duration (days)	Combined drug	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
11	39	M	pneumonia	Hodgkin's disease neutropenia	-	-	0.5 x 3	17	PIPC, AZT MINO, NTL	poor	unknown	-
12	73	F	pneumonia	heart failure	E-1040	<i>S. epidermidis</i>	1 x 2	9	-	good	eradicated	-
13	64	M	pneumonia	Parkinson's disease bedridden	CAZ + MINO	-	0.5 x 3	31	-	good	unknown	-
14	79	M	pneumonia	pulmonary emphysema	E-1040	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	0.5 x 2	16	MINO	good	eradicated	-
15	76	M	pneumonia	pulmonary emphysema	CAZ	-	0.5 x 2	13	-	good	unknown	-
16	61	M	pneumonia	pulmonary cancer	-	<i>S. aureus</i>	0.5 x 2	4	-	poor	eradicated	-
17	50	F	pneumonia	systemic lupus erythematosus steroid therapy	CMZ	-	1 x 2	14	-	good	unknown	-
18	54	F	acute exacerbation	chronic bronchitis pulmonary fibrosis	-	-	0.5 x 2	16	-	good	unknown	-
19	47	F	acute exacerbation	bronchiectasis	E 1040	-	1 x 2	12	-	good	unknown	-
20	60	F	acute exacerbation	diffuse panbronchiolitis	-	<i>H. influenzae</i> <i>E. cloacae</i>	1 x 2	2	-	unknown	unknown	Nausea Vomiting

PIPC : piperacillin, CMZ : cefmetazole, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, E 1040 : new cephalosporin, NTL : netilmicin, MINO : minocycline
P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*, *E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*,
S. epidermidis : *Staphylococcus epidermidis*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*

Table 1-3. Clinical results with imipenem / cilastatin sodium

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Previous therapy	Isolated organisms	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Combined drug	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
21	70	M	pulmonary abscess	-	CZON	-	0.5 × 4	8	-	poor	unknown	-
22	72	M	pulmonary abscess	-	CZON + AZT	-	1 × 2	12	CLDM	good	unknown	-
23	85	M	pyothorax	old pulmonary tuberculosis	-	-	0.5 × 2	8	-	good	unknown	-
24	84	F	pyothorax	-	CAZ + CLDM	-	0.5 × 3	23	-	good	unknown	-
25	80	F	pyothorax	liver cirrhosis	-	<i>E. coli</i>	1 × 2	42	AZT	good	eradicated	-
26	85	M	acute cholecystitis	cerebral thrombosis bedridden cholecystolithiasis	CTX	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	0.5 × 2	18	-	good	replaced	-
27	43	F	peritonitis	pancreatic cancer	CZX	<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> <i>Bacteroides</i> sp.	1 × 2	15	-	poor	unknown	-
28	54	M	liver abscess subphrenic abscess	diabetes mellitus	CZX, MINO NTL	-	1 × 2	47	-	good	unknown	-
29	50	F	pyelitis	urinary catheter thyroid cancer	MINO	<i>Enterococcus</i> sp.	0.5 × 2	17	-	excellent	eradicated	-
30	72	M	terminal infection	pancreatic cancer	AZT, ASPC	-	0.5 × 2	1	-	unknown	unknown	-

ASPC : aspoxicillin, CTX : cefotaxime, CZX : ceftizoxime, CZON : ceftazidime, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, NTL : netilmicin.

CLDM : clindamycin, MINO : minocycline

S. marcescens : *Serratia marcescens*, *E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* : *Escherichia coli*

Table 1-4. Clinical results with imipenem / cilastatin sodium

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Previous therapy	Isolated organisms	Daily dose (gXtimes)	Duration (days)	Combined drug	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
31	64	F	terminal infection	hepatoma	FOM	-	1 X 2	2	-	unknown	unknown	-
32	58	F	terminal infection	hepatoma	CZX	-	1 X 2	3	-	unknown	unknown	-
33	57	M	terminal infection	gastric cancer	-	-	0.5 X 2	5	-	unknown	unknown	-
34	79	M	terminal infection	bronchial asthma	-	-	0.5 X 3	3	-	unknown	unknown	-
35	90	F	Fever of unknown origin (infection suspected)	cerebral thrombosis bedridden	-	-	0.5 X 2	15	-	fair	unknown	-
36	66	M	Fever of unknown origin (infection suspected)	heart failure ileus renal failure	PIPC	-	0.5 X 2	22	-	poor	unknown	-
37	23	M	Fever of unknown origin (infection suspected)	ulcerative colitis	FOM	-	1 X 2	14	-	fair	unknown	-
38	77	F	Fever of unknown origin (infection suspected)	diabetes mellitus liver cirrhosis	CTM	-	0.5 X 2	7	-	good	unknown	-
39	27	M	Fever of unknown origin (infection suspected)	leukemia	CAZ + AMK	-	0.5 X 3	13	AMK	good	unknown	-
40	79	M	Fever of unknown origin (infection suspected)	malignant lymphoma obstructive jaundice	CTT + NTL	-	1 X 2	13	LCM, CMZ	poor	unknown	-

PIPC : piperacillin, CMZ : cefmetazole, CZX : ceftizoxime, CTT : cefotetan, CAZ : ceftazidime, AMK : amikacin, CTM : cefotiam, NTL : netilmicin, LCM : lincomycin, FOM : fosfomicin

Table 1-5. Clinical results with imipenem / cilastatin sodium

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Previous therapy	Isolated organisms	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Combined drug	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
41	20	F	Fever of unknown origin (infection suspected)	unknown	-	-	0.5 × 3	40	-	poor	unknown	-
42	83	F	Fever of unknown origin (collagen disease)	cerebral thrombosis bedridden	HR-810	-	0.5 × 2	7	-	unknown	unknown	-
43	43	M	Fever of unknown origin (tumor fever)	hepatoma	-	-	0.5 × 2	3	-	unknown	unknown	-
44	70	M	Fever of unknown origin (tumor fever)	hepatoma	CAZ	-	0.5 × 2	7	-	unknown	unknown	-
45	64	F	Fever of unknown origin (tumor fever)	leukemia	CZX	-	1 × 2	15	AMK	unknown	unknown	-
46	45	M	Fever of unknown origin (tumor fever)	leukemia	CAZ	-	0.5 × 3	14	MINO, AMK MCZ	unknown	unknown	-
47	48	F	Fever of unknown origin (tumor fever)	cardiac tumor	CAZ	-	0.5 × 3	60	SM, INAH MINO	unknown	unknown	-
48	75	F	prevention of infection	fulminant hepatitis	FOM	-	0.5 × 2	33	-	unknown	unknown	-
49	30	F	prevention of infection	fulminant hepatitis	-	-	0.5 × 2	15	-	unknown	unknown	-
50	59	F	prevention of infection	hepatic coma liver cirrhosis	-	-	0.5 × 3	20	-	unknown	unknown	-

CZX : ceftiozime, CAZ : ceftazidime, HR-810 : new cephalosporin, AMK : amikacin, MINO : minocycline, FOM : fosfomycin, SM : streptomycin, INAH : isoniazide, MCZ : miconazole

血球数増加などの炎症所見、喀痰、咳嗽、腹痛などの自覚症状、胸部 X-P、胸水、腹水、尿などの検査所見から各主治医が行なった。また、生前に診断できなかったが死後剖検により感染症が明らかになったものは感染症とした。ただし IPM/CS 投与 5 日以内に死亡したものは終末期感染とした。不明熱に関しては各主治医が感染症が強く考えられると判断したものは感染症として検討対象に含めた。50 症例の年齢は 20～90 歳（平均 63.8 歳）で、男性 30 例、女性 20 例であった。疾患の内訳は肺炎 17 例、慢性気道感染症急性増悪 3 例、肺化膿症 2 例、急性膿胸 3 例、腹腔内感染症 3 例、尿路感染症 1 例、終末期感染 5 例、不明熱 13 例、予防投与 3 例であった（Table 1）。終末期感染の 5 例、不明熱のうち最終的に感染症が否定であると主治医が判断した 6 例、予防投与の 3 例、副作用で投与中止した 1 例は臨床効果判定不能とし、それ以外の 35 例を臨床効果の判定対象とした。副作用の検討は全 50 例を対象とした。

対象患者の基礎疾患は抗生剤の効果に影響すると考えられたものを Table 1 に示した。

2. IPM/CS の用法、用量

1 回投与量、1 日の投与回数、投与期間は各主治医が適宜判断することとした。途中で投与量を変更した場合は 1 日投与量の多いもので集計した。IPM/CS 0.5 g または 1 g を生理食塩液 100 ml または 200 ml に溶解し、30～60 分間かけて点滴静注により投与した。他の抗生剤との併用は原則として不可としたが、やむを得ず投与する場合は投与開始時期を調整し、IPM/CS の臨床効果が判定できるようにした。また基礎疾患が極めて重篤であることから、その治療に必要と考えられる薬剤および処置は可とした。

50 例の 1 日投与量は 1 回 0.5 g、1 日 2 回が 24 例（臨床効果判定対象 17 例）、1 回 0.5 g、1 日 3 回が 11 例（臨床効果判定対象 7 例）、1 回 0.5 g、1 日 4 回が 1 例（臨床効果判定対象 1 例）、1 回 1 g、1 日 2 回が 14 例（臨床効果判定対象 10 例）であった。投与日数は 1～5 日が 8 例、6～15 日が 23 例、16～30 日が 11 例、31 日以上が 8 例であった。

3. 臨床効果判定

体温を 1 日 4 回測定し発熱の改善状況を臨床効果判定に重要視した。特に不明熱ではあるが感染症と考えられた症例に対する効果判定には、解熱のみを唯一の判定基準とした。呼吸器感染症では体温以外に、喀痰の量およびその性状、呼吸困難やチアノーゼの程度、胸部 X-P 所見などを参考に判定した。腹膜炎や尿路感染症は、それぞれ腹水や尿所見を参考に判定した。

血液検査成績では末梢白血球数や CRP の改善状況を効果判定に重要視したが、感染症以外の基礎疾患のために末梢白血球や CRP が異常値を呈する場合には参考にはしなかった。

臨床効果は自他覚的所見、血液検査所見の改善程度をもとにして IPM/CS 投与 1 週間後に判定し、著明に改善したものを著効、明らかに改善したものを有効、軽度の改善がみられたものをやや有効、改善がみられなかったものを無効とした。効果判定は各主治医が行なうこととした。

4. 細菌学的効果判定

IPM/CS 投与前に喀痰などの臨床材料から分離された細菌を原因菌と考え、その菌の消長から消失、持続、菌交代と判定した。消失率は消失と菌交代を含めて算出した。IPM/CS 投与前に他の抗生剤が投与されていた症例は 24 例あったが、この先行抗生剤は無効と判定しての IPM/CS の投与であるため、先行抗生剤投与中に分離された細菌を IPM/CS 投与時の原因菌として細菌学的効果を判定した。

5. 副作用の判定

Compromised host が対象であるため自覚症状や臨床検査値がすでに異常を示す例もかなりあるため、副作用の判定は各主治医が行なうこととした。

II. 試験成績

1. 臨床効果 (Table 2)

全症例 50 例の臨床効果は著効 1 例、有効 21 例、やや有効 4 例、無効 9 例、判定不能 15 例であり、有効率は 62.9%、やや有効以上は 74.3%であった。

1) 疾患別臨床効果

(1) 肺炎

肺炎 17 例は全例基礎疾患を有していた。2 つ以上の基礎疾患を有する患者では、より重篤なものを取り上げて 17 例の基礎疾患をまとめると、脳血管障害などによる寝たきりが 3 例、肺癌 4 例、陈旧性肺結核、肺線維症、慢性肺気腫などによる肺機能障害 5 例、心不全 2 例、その他ステロイド投与中の全身性エリマトーデス、ホジキン病、糖尿病性昏睡の各 1 例であった。臨床効果は有効 11 例、やや有効 2 例、無効 4 例であり、有効率は 64.7%、やや有効以上は 76.5%であった。

(2) 慢性気道感染症急性増悪

慢性気道感染症急性増悪 3 例の基礎疾患は肺線維症 1 例、気管支拡張症 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例であった。びまん性汎細気管支炎の 1 例は副作用のため IPM/CS の投与を途中で中止しているため効果判定から除外した。肺線維症の 1 例および気管支拡張症

Table 2. Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Pneumonia	17		11	2	4		11/17 (64.7)
Acute exacerbation of chronic RTI	3		2			1	2/2 (100.0)
Pulmonary abscess	2		1		1		1/2 (50.0)
Pyothorax	3		3				3/3 (100.0)
Intraabdominal infection	3		2		1		2/3 (66.7)
Pyelitis	1	1					1/1 (100.0)
Terminal infection	5					5	
Fever of unknown origin (infection suspected)	7		2	2	3		2/7 (28.6)
Fever of unknown origin (infection not suspected)	6					6	
Prevention of infection	3					3	
Total	50	1	21	4	9	15	22/35 (62.9)

の1例は共に有効であり有効率は100.0%であった。

(3) 肺化膿症

肺化膿症2例は共に基礎疾患はみられなかった。IPM/CSの臨床効果は有効1例、無効1例であり有効率は50.0%であった。

(4) 急性膿胸

急性膿胸3例の基礎疾患は陳旧性肺結核1例、肝硬変症1例、基礎疾患なしが1例であった。臨床効果は全例有効であり有効率は100.0%であった。

(5) 腹腔内感染症

脳血管障害による寝たきり患者の胆嚢炎1例および糖尿病に合併した肝膿瘍、横隔膜下膿瘍の1例が共に有効であった。膀胱癌に伴う穿孔性腹膜炎の1例は無効であり、腹腔内感染症3例では有効率は66.7%であった。

(6) 尿路感染症

膀胱にカテーテルが留置してある甲状腺癌患者の尿路感染症の1例ではIPM/CSは著効を示した。

(7) 終末期感染

IPM/CS投与5日以内に基礎疾患により死亡したものを終末期感染とした。すなわち急性呼吸不全死した1例および各種癌による死戦期の全身感染4例であり、これらはIPM/CSの臨床効果判定から除外した。

(8) 感染症と思われる不明熱

不明熱のうちで、感染臓器は不明であるが感染症が考えられると各主治医が判断したものについて検討した。それぞれの基礎疾患は脳血管障害による寝たきりが1例、イレウス、心不全、腎不全の合併が1例、潰瘍性大腸炎が1例、糖尿病、肝硬変の合併が1例、白血病が1例、悪性リンパ腫、閉塞性黄疸の合併が1例、不明が1例の計7例であった。臨床効果は有効2例、やや有効2例、無効3例であり、有効率は28.6%、やや有効以上は57.1%であった。

(9) 感染症と思われる不明熱

発熱に対してIPM/CSを使用した結果的に感染症が否定的であると各主治医が判断したのは6例であった。考えられる発熱の原因は腫瘍熱が5例、膠原病が1例であり、これらはIPM/CSの臨床効果判定から除外した。

(10) 予防投与

劇症肝炎2例、肝硬変による昏睡1例にIPM/CSが投与されたが、これらはIPM/CSの臨床効果判定から除外した。

2) 1日投与量別臨床効果 (Table 3)

1回0.5g, 1日2回投与17例の有効率は64.7%, 1回0.5g, 1日3回投与7例の有効率は57.1%, 1回0.5g, 1日4回投与の1例は無効, 1回1g, 1日2回投与10例の有効率は70.0%であった。

Table 3. Clinical results classified by daily dose of imipenem/cilastatin sodium

Daily dose	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
0.5g × 2	17	1	10	2	4	11/17 (64.7)
0.5g × 3	7		4	1	2	4/7 (57.1)
0.5g × 4	1				1	0/1 (0)
1g × 2	10		7	1	2	7/10 (70.0)
Total	35	1	21	4	9	22/35 (62.9)

Table 4. Clinical results in patients who did not respond to previous antibiotics

Previous antibiotics	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
-	11		7	1	3	7/11 (63.6)
+	24	1	14	3	6	15/24 (62.5)
Total	35	1	21	4	9	22/35 (62.9)

肺炎, 慢性気道感染症急性増悪, 肺化膿症, 急性膿胸などの呼吸器感染症について検討すると, 1回0.5g, 1日2回投与の有効率は66.7%, 1回0.5g, 1日3回投与の有効率は60.0%, 1回1g, 1日2回投与の有効率は100.0%であった。

3) 前投薬無効例に対する検討 (Table 4)

臨床効果を判定した35例のうちIPM/CS投与前に他の抗生剤が投与され, それが無効と判定されてIPM/CSに変更されたのは24例であった。先行抗生剤はペニシリン系が2例, 第一世代セフェム系が1例, 第二世代セフェム系が2例, 第三世代セフェム系が8例, ペニシリン系+モノバクタム系が2例, 第三世代セフェム系+アミノ配糖体系が2例, 第三世代セフェム系+モノバクタム系が1例, 第三世代セフェム系+minocycline (MINO) が1例, 第三世代セフェム系+clindamycin (CLDM) が1例, 第三世代セフェム系+アミノ配糖体系+MINOが1例, アミノ配糖体系+MINOが1例, fosfomycin (FOM) が1例, MINOが1例であった。これらの症例に対するIPM/CSの臨床効果は著効1例, 有効14例, やや有効3例, 無効6例であり有効率は62.5%であった。なお先行抗生剤がなくIPM/CSを初回投与した11例の臨床効果は有効7例, やや有効1例, 無効3例であり有効率は63.6%であった。

4) IPM/CS無効例に対する検討

IPM/CSが無効であった症例が9例あり, そのうちIPM/CS投与中に死亡した症例は6例であった。

その内容は低肺機能に合併した肺炎が1例, 肺癌+心不全に合併した肺炎が1例, 肺癌による穿孔性腹膜炎が1例, イレウス+腎不全+心不全にみられた感染症と思われる不明熱が1例, 悪性リンパ腫+閉塞性黄疸にみられた感染症と思われる不明熱が1例, まったく原因が判らない感染症と思われる不明熱が1例であった。IPM/CSが無効で他の抗生剤に変更し, それが有効であったのが3例みられた。ホジキン病に対して抗癌療法を行ない, 好中球が減少している時期に発症した肺炎の1例ではIPM/CS投与中止後 ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS), netilmicin (NLT), miconazole (MCZ) の併用が有効であった。ただしCAZ, CFS, NLT, MCZを併用した時期に一致して好中球数の改善がみられた。肺癌に合併した肺炎の1例ではIPM/CS1回0.5g, 1日2回, 4日間投与が無効でありその後 cefuzonam (CZON), MINOの併用が有効であった。肺化膿症の1例ではIPM/CS1回0.5g, 1日4回, 8日間投与が無効であり, その後CAZ, MINO, CLDMの併用が有効であった。

2. 細菌学的効果 (Table 5)

臨床効果を判定した35例のうち細菌学的効果が判定できたのは11例, 13菌株であった。S. aureus 1株は消失, S. epidermidis 1株は消失, Enterococcus sp. 2株は共に消失, E. coli 1株は消失, E. cloacae 1株は X. maltophilia に交代, S. marcescens 3株は消失1株, P. aeruginosa に菌交代1株, 持続1株, P. aeruginosa 2株は消失1株, 持続1株, Acinetobacter

Table 5. Bacteriological results

Microorganism	No. of isolates	Eradicated	Unchanged	Replaced
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>Enterococcus</i> sp.	2	2		
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1			1 (<i>X. maltophilia</i>)
<i>S. marcescens</i>	3	1	1	1 (<i>P. aeruginosa</i>)
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	1		1 (<i>X. maltophilia</i>)
Total	13	8	2	3

S. aureus: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*,
E. coli: *Escherichia coli*, *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*,
P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*, *X. maltophilia*: *Xanthomonas maltophilia*

sp. 2 株は消失 1 株, *X. maltophilia* に交代 1 株であった。菌交代を含めた消失率は 84.6% であった。これをグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌とで比較すると前者の除菌率が 100%, 後者の除菌率が 77.8% であった。細菌学的検査を施行した時期と IPM/CS の投与開始時期や投与中止時期が若干異なり, 細菌学的効果を評価し得なかったものが 3 例, 6 菌株みられた。

3. 副作用

自覚的な副作用として IPM/CS 1 回 1 g, 1 日 2 回投与 2 日後に悪心, 嘔吐がみられ投与中止した症例が 1 例あった。IPM/CS 投与が原因と思われる臨床検査値の異常変動はみられなかった。

III. 考 案

いわゆる第三世代のセフェム系抗生剤は各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れている反面, *S. aureus* などのグラム陽性菌に対する抗菌力は第一世代, 第二世代のセフェム系抗生剤よりも劣っている。近年, 各種基礎疾患を有する患者の感染症に対して第三世代のセフェム系抗生剤が中心に使用されるため菌交代症として *S. aureus* による感染症の増加が指摘されている^{3,4)}。これに対処すべく登場したカルバペネム系抗生剤である IPM/CS は, グラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌まで幅広く強い抗菌力を有しているため, compromised host の感染症に対して高い有用性が期待されている。重篤な基礎疾患のない患者での IPM/CS の有用性について我々はすでに報告した⁵⁾。今回は compromised host の感染症に対する IPM/CS の有用性について検討した。

抗生剤の効果は宿主因子に大きく影響される。基礎疾患のない宿主の感染症では有効率は高く, compromised host では当然低くなる。そのため宿主の条件を明らかにしない場合の有効率は意味が無いものになる。我々が検討した肺炎患者に対する cefoxitin の有効率は, 基礎疾患のない患者では 84.6%, 肺に基礎疾患のある患者では 68.6% であった⁶⁾。同様に ceftizoxime の成績では前者が 86.3%, 後者が 63.0% であり⁷⁾, 基礎疾患の有無は抗生剤の有用性に大きく影響した。

市販された抗生剤の有用性を検討するには, 各主治医がどのような患者に対してその抗生剤を使用しているのかも重要な点である。重症の感染症や compromised host に使用頻度の高い抗生剤は, 他の抗生剤よりも高い信頼を得ていると言うことができる。今回の試験に当たり我々は 1) 各種の基礎疾患を有する, 2) 感染症の程度が中等症以上である, 3) 先行抗生剤が無効である, などの条件を設定した。そして 3 施設同時に試験を開始し 50 症例得られたところで試験を中止し, どのような患者に IPM/CS が使用されたか, また, その臨床効果はどの程度であったかについて検討した。その結果, IPM/CS が使用された患者は肺化膿症の 2 例と膿胸の 1 例を除いたすべてに何らかの基礎疾患が存在した。代表的な基礎疾患の内容は各種の呼吸器疾患による肺機能障害が 10 例, 肺癌が 4 例, 肺癌以外の癌が 9 例, 脳血管障害による寝たきりが 6 例, 白血病などの血液疾患が 5 例, 種々の原因による昏睡が 4 例, 心不全が 3 例, その他 6 例であった。いずれも重篤な基礎疾患であり,

各主治医の IPM/CS に対する期待度はかなり高いと思われた。基礎疾患があまりにも重篤で、抗生剤の本来の薬理作用である菌を殺し感染症を抑えるという働きが発揮される以前に患者が死亡した場合には、その抗生剤の効果は判定不能と言われざるを得ない。そこで我々は IPM/CS 投与 5 日以内に基礎疾患により死亡した症例は終末期感染として臨床効果判定から除外した。

Compromised host が急に発熱をきたした場合、それが感染症であるかないかの判定の前に、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を持つ抗生剤が投与されるのは当然である。投与した抗生剤により解熱がみられれば、その発熱は感染症によるものであったと考えられる。しかし解熱がみられない場合、投与した抗生剤が原因菌に対して抗菌力を示さないのか、発熱の原因が感染症でなく基礎疾患そのものによるかを鑑別するのに苦慮することは一般臨床でよく経験する。その際、患者を直接診察している主治医の印象は非常に重要である。不明熱と考えられた症例が 13 例みられたが、後に腫瘍熱と考えられたものが 5 例、膠原病によると考えられたものが 1 例あり、これらを除いた 7 例は感染症が考えられると主治医が判断したので IPM/CS の効果判定対象に加えた。劇症肝炎や肝硬変による昏睡 3 例に対して感染予防の目的で IPM/CS が投与されたが、これらは IPM/CS の臨床効果判定から除外した。

このような患者背景の 50 例について IPM/CS の臨床効果を検討した結果、著効 1 例、有効 21 例、やや有効 4 例、無効 9 例、判定不能 15 例となり有効率は 62.9%、やや有効以上は 74.3% と高い有効率を示した。疾患別の臨床効果では肺炎の有効率は 64.7%、やや有効以上は 76.5% であり、各種の基礎疾患を考慮すれば高い有効率と考えられた。慢性気道感染症急性増悪や急性膿胸においては、症例数は少ないが有効以上は 100% であった。腹腔内感染症では寝たきり患者の胆嚢炎 1 例と糖尿病に合併した肝膿瘍、横隔膜下膿瘍の 1 例が共に有効であった。また膀胱にカテーテルが留置された尿路感染症の 1 例が著効を示した。膵臓癌に伴う穿孔性腹膜炎の 1 例は無効であったが、腹水に糞臭がみられたことから抗生剤療法の限界症例と思われた。感染症が考えられる不明熱 7 例の臨床効果は有効率が 28.6%、やや有効以上が 57.1% と若干低い、重篤な基礎疾患が存在しているため、この程度の有効率で満足すべきものであろう。

先行抗生剤が無効のため IPM/CS を投与した 24 例の有効率は 62.5% であり、IPM/CS 初回投与 11 例の

有効率と同程度であった。先行抗生剤は第三世代セフェム系抗生剤が単独かまたは他剤との併用が大部分であり、これらの無効例に対しても高い有効率を示したことから、IPM/CS は compromised host の第一選択剤のみでなく第二選択剤としても有用性の高い抗生剤と思われた。

IPM/CS を点滴静注した際の IPM の血中濃度は 0.5 g 投与で点滴開始より 30 分後（終了直後） $36 \pm 10 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $6.2 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 $1.0 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、1 g 投与で点滴開始より 1 時間後（終了直後） $51.3 \pm 7.6 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $16.2 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 $3.3 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ であり、半減期は共に約 1 時間と報告されている。この体内動態が臨床効果にどのように反映しているかについて投与量、投与回数を 3 群に分けて検討した。その結果 1 回 1 g、1 日 2 回投与例の有効率は 1 回 0.5 g、1 日 2 回投与例や 1 回 0.5 g、1 日 3 回投与例の有効率よりも若干上回った。特に呼吸器感染症症例においてその差が明らかであった。検討症例が少ないので断定はしえないが、この成績から compromised host の呼吸器感染症に対する IPM/CS の 1 回投与量は 1 g が必要であると思われた。

IPM/CS が無効であった 9 例を検討すると、そのうち 6 例が IPM/CS 投与中に死亡しており、IPM/CS は最終選択剤として各主治医は評価していると思われた。IPM/CS が無効で他剤が有効であった 3 例を検討すると、1 例は好中球数の改善が他剤を有効にさせた原因であり、また他の 2 例はいずれもその後第三世代のセフェム系抗生剤に MINO や CLDM が併用されており、MINO や CLDM が抗菌力を示すレジオネラやクラミジアなどの感染、または一般菌では IPM/CS が抗菌力を示さない *X. maltophilia* などの感染であった可能性も考えられた。

細菌学的には消失した菌種は *S. aureus* 1 株、*S. epidermidis* 1 株、*Enterococcus* sp. 2 株、*E. coli* 1 株、*E. cloacae* 1 株、*S. marcescens* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Acinetobacter* sp. 2 株であり、持続菌または交代による出現菌は、*S. marcescens* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株、*X. maltophilia* 2 株であった。除菌率は 84.6% であり、compromised host の感染症にしては比較的高い細菌学的効果を示した。

Compromised host を対象としているため経過中にさまざまな自覚症状の変化や臨床検査値の異常変動を示す例もあり、IPM/CS 投与による副作用との判定には苦慮する面もある。そのため患者に実際に接している主治医の意見を尊重し副作用の判定を行なった。そ

の結果 1 例に悪心、嘔吐がみられたのみであり、他に自覚的な副作用や臨床検査値の異常変動はみられなかった。

以上の成績から IPM/CS は compromised host の各種感染症に対して第一次選択剤および第二次選択剤として有用であると思われる。

文 献

- 1) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II, MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 2) 加藤政仁: 化学療法剤の使い方: 肺炎. クリニカ 15: 94 ~ 99, 1988
- 3) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する検討 (I). 喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生

能の年次比較. Chemotherapy 34: 859 ~ 868, 1986

- 4) 青木信樹, 関根 理, 薄田芳丸, 湯浅保子: 呼吸器感染症と第三世代 cephem 剤, 抄録, pp 213, 1984
- 5) 加藤政仁, 加藤錠一, 吉友和夫, 林 嘉光, 都筑瑞夫, 多代友紀, 武内俊彦, 花木英和, 宇佐美郁治, 黒木 秀明, 南条邦夫: Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的臨床的検討. Chemotherapy 33 (S-4): 576 ~ 584, 1985
- 6) 加藤政仁, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床効果. 感染症学雑誌 57: 419 ~ 440, 1983
- 7) 加藤政仁, 他: 高齢者における抗生剤の有効性に及ぼす加齢の影響について—ceftizoxime での検討. Chemotherapy 35: 219 ~ 232, 1987

IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN COMPROMISED HOSTS WITH VARIOUS INFECTIONS

MASAHITO KATO*, YOSHIMITSU HAYASHI, TORU MATSUURA,
MAKOTO ITO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University,
Mizuho-cho 1, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

*: Department of Internal Medicine, NTT Tokai General Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI, KAZUHIDE YAMAMOTO and SATORU ADACHI
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

HIDEKAZU HANAKI, GO ITO and HIDEAKI KUROKI
Nagoya City Higashi General Hospital

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) was administered to 50 compromised-host patients who were hospitalized between July 1987 and August 1988 and its clinical efficacy was evaluated.

There were 17 patients with pneumonia, 3 with acute exacerbation of chronic respiratory tract infection, 2 with pulmonary abscess, 3 with pyothorax, 3 with intraabdominal infection, 1 with urinary tract infection, 5 with a terminal infection, 7 with fever of unknown origin (infection suspected), 6 with fever of unknown origin (infection not suspected) and 3 treated for prevention of infection. Efficacy was judged in 35 patients, after excluding 15 patients with terminal infection, fever of unknown origin (infection not suspected), prevention of infection and discontinuation of treatment because of adverse reactions.

The efficacy was excellent in one patient, good in 21, fair in 4 and poor in 9, and the overall efficacy rate was 62.9%. The efficacy rate by daily dose of IPM/CS was 64.7% at 0.5g b.i.d., 57.1% at 0.5g t.i.d., and 70.0% at 1g b.i.d. The efficacy rate was 62.5% in patients previously treated and 63.6% in patients previously untreated with other antibiotics. Bacteriologically, *Staphylococcus aureus* (1 strain), *Staphylococcus epidermidis* (1), *Enterococcus* spp. (2), *Escherichia coli* (1), *Enterobacter cloacae* (1), *Serratia marcescens* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (1) and *Acinetobacter* spp. (2) were eradicated. *S. marcescens* (1 strain), *P. aeruginosa* (2) and *Xanthomonas maltophilia* (2) persisted or appeared after treatment. The eradication rate was 84.6%.

As for adverse reactions, nausea and vomiting were noted in one patient, but no abnormal laboratory findings were observed.