

他剤無効例に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床的検討

斧 康雄・大谷津 功・馬場ますみ・西谷 肇
野末 則夫・上田雄一郎・芳賀 敏昭・宮司 厚子
国井 乙彦

帝京大学医学部第二内科*

(平成元年 11 月 2 日受付・平成元年 12 月 12 日受理)

重篤な基礎疾患を有する患者に発症した中等症・重症細菌感染症で、他剤無効例 28 例に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床効果を検討した。感染症の内訳は、敗血症 5 例およびその疑い 5 例、肺炎 12 例、肺炎+胸膜炎 3 例、特発性間質性肺炎+感染 2 例、褥瘡感染症 1 例であった。投与方法は、IPM として 1 回 0.25 g ~ 1 g を 1 日 1 ~ 3 回、3 日から 40 日間点滴静注した。16 例が重症などのため minocycline を中心に fosfomycin, アミノ配糖体などを併用した。他剤無効例に対する IPM/CS の臨床効果は、有効 57.1%, やや有効 14.3%, 無効 17.9%, 評価不能 10.7% であった。起炎菌が判明した 13 症例における細菌学的効果は、菌消失 6 例、菌減少 2 例、菌交代 2 例、不変 3 例であった。他剤無効の MRSA 感染症 7 例に対しては、有効 5 例であり、菌消失を 2 例に認めた。副作用は認めなかったが、軽度の GOT, GPT 上昇 2 例、GOT, GPT, BUN 上昇を 1 例、好酸球増加を 1 例に認めた。

以上より、IPM/CS は他剤無効例においても安全に使用しうる有用性の高い薬剤であると思われる。

Key words : IPM/CS, 他剤無効例, Compromised host, MRSA

Imipenem (IPM) は最初の合成 thienamycin 誘導体であり、腎 dehydropeptidase-1 の阻害剤である cilastatin sodium (CS) との配合剤として開発されたカルバペネム系の注射用抗生物質である。IPM/CS は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性桿菌、嫌気性菌まで優れた抗菌力を有する抗生物質であるため、本剤単独投与 (monotherapy) でも多くの細菌感染治療が可能と考えられる¹⁻³⁾。それゆえに、起炎菌不明の重症感染症、増加している複数菌感染症、抗菌スペクトラムより考えて第 3 世代セフェム剤使用後に菌交代して出現する細菌などに対して有効性が期待されている。

そこで、今回我々は、他剤無効の中等症・重症細菌感染症例に対して、本剤を投与し、その臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

昭和 62 年 9 月より帝京大学病院第二内科および救命救急センター (2 例) に入院した中等症以上の各種細菌感染症 28 例を対象とした。平均年齢は 63.6 歳 (17 歳 ~ 90 歳) であり、性別では、男性 22 例、女性 6 例であった。疾患の内訳は、敗血症およびその疑い

10 例、肺炎 12 例、肺炎と胸膜炎合併 3 例、特発性間質性肺炎+感染 2 例、褥瘡感染症 1 例であり、すべての患者は、それぞれ白血病、肺癌、脳血管障害、肝硬変、腎不全などの比較的軽篤な基礎疾患を有していた。重症度による分類では、重症 13 例、中等症 15 例であり、重症例が 46.4% を占めた。また、すべての患者は、抗菌剤の前投与を受けており、単独投与例では、第 1 世代セフェム剤 [1], 第 2 世代セフェム剤 [4], 第 3 世代セフェム剤 [6], モノバクタム系 [1], ペニシリン系 [3], chloramphenicol (CP) [1], minocycline (MINO) [1] であり、併用例では、 β -ラクタム剤+アミノ配糖体 (AGs) [1], β -ラクタム剤+AGs+他剤 [2], β -ラクタム剤同志 [3], β -ラクタム剤+foscymycin (FOM), clindamycin (CLDM) のいずれか [4], amikacin (AMK) +ofloxacin (OFLX) [1] であった。

IPM/CS の投与は、IPM として 1 回 0.25 g ~ 1 g を、1 日 1 回 ~ 3 回、30 分 ~ 60 分かけて点滴静注した。投与期間は、平均 12.3 日 (3 日 ~ 40 日) であり、総投与量は平均 20.83 g (2.25 g ~ 80 g) であ

*東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1-1. Clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Severity of infection	Underlying disease	Treatment		Previous ineffective antibiotics	Isolated organisms		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Combination antibiotics (dose/day)
						Daily dose (g x times)	Duration (days)		Before	After				
1	53	M	suspected sepsis	severe	chronic myelomonocytic leukemia	0.5 x 3	22	CAZ	unknown	unknown	fair	unknown	(-)	(-)
2	68	F	sepsis	moderate	liver cirrhosis diabetes mellitus	0.5 x 3	10	CTM	<i>E. coli</i> (-)		good	eradicated	(-)	TOB 90mg
3	51	M	suspected sepsis	severe	acute promyelocytic leukemia	0.5 x 3	16	CZX GM	unknown	unknown	unevaluable	unknown	(-)	MINO 200mg
4	82	F	suspected sepsis	moderate	cerebral infarction diabetes mellitus	0.5 x 2	13	MINO	unknown	unknown	poor	unknown	(-)	5-FC 6g AMPH 0.9g
5	63	M	sepsis pyelonephritis	moderate	cerebral infarction	0.5 x 2	9	CAZ	<i>P. morganii</i> → (-)		good	unknown	(-)	(-)
6	70	M	sepsis	severe	malignant lymphoma	1.0 x 3	18	CAZ, MINO OFLX, TOB	MRSA → (-)		fair	unknown	(-)	OFLX 300mg TOB 180mg
7	17	M	sepsis	moderate	cerebral hemorrhage	0.5 x 3	12	CMD, GM MINO	MRSA, <i>S. epidermidis</i> (-)		good	eradicated	(-)	MINO 200mg
8	80	M	sepsis	severe	cerebral infarction	0.5 x 2	5	CP	MRSA MRSA		poor	persisted	(-)	FOM 2g
9	53	M	suspected sepsis	severe	chronic myelomonocytic leukemia	0.5 x 3	7	CMZ, FOM	unknown	unknown	good	unknown	(-)	(-)
10	62	M	suspected sepsis pneumonia	moderate	acute renal failure diabetes mellitus	0.5 x 3 0.5 x 2 0.5 x 1	1 1 7	CMZ	sputum : <i>P. cepacia</i> blood : <i>P. cepacia</i> , <i>C. tropicalis</i>		poor	persisted	(-)	(-)
11	90	F	pneumonia	moderate	atelectasis	0.5 x 2	6	CMZ	<i>Acinetobacter</i> (+) (-)		good	eradicated	(-)	(-)
12	71	M	pneumonia	severe	cerebral infarction	1.0 x 2	16	LMOX CMZ, FOM	MRSA (+) MRSA (+)		poor	persisted	GOT, GPT ↑ BUN ↑	(-)
13	28	M	pneumonia	moderate	viral meningitis	1.0 x 2	28	CTX ABPC	<i>Acinetobacter</i> (+), <i>P. cepacia</i> (+) (-)		good	eradicated	Eosinophilia	MINO 200mg
14	63	M	pneumonia	severe	pulmonary fibrosis	0.25 x 3	3	PIPC	<i>C. tropicalis</i> (#) not done		unevaluable	unknown	(-)	MINO 200mg

CAZ : ceftazidime, CTM : cefotiam, CZX : ceftizoxime, GM : gentamicin, MINO : minocycline, OFLX : ofloxacin, TOB : tobramycin, CMD : cefamandole, CP : chloramphenicol, CMZ : cefmetazole, FOM : fosfomicin, LMOX : latamoxef, CTX : cefotaxime, ABPC : ampicillin, PIPC : piperacillin, 5-FC : 5-fluorocytosine, AMPH : amphotericin

Table 2 1. Laboratory findings before and after administration of imipenem/cilastatin sodium

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al P (K-AU)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	B	241	7.2	7.6	1,300	0	20.5	128	28	44	542	26.3	0.6
	A	262	8.1	12.2	2,000	1	18.4	114	26	23	592	19.9	0.6
2	B	346	10.7	8.2	6,200	2	3.3	43	24	29	262	25.1	1.5
	A	365	11	14.5	5,300	2	0.3	55	39	20	268	24.0	1.5
3	B	395	11.7	28.1	10,400	6	6.7	13	19	15	201	7.8	1.5
	A	371	10.9	19.6	10,700	6	4.5	33	27	17	227	11.6	0.5
4	B	363	10.4	42	8,300	1	5.6	106	18	15	274	14.4	0.8
	A	410	11.6	D 39.2	9,800	D 1	12.2	D 105	D 23	D 14	D 242	D 20.6	D 0.8
5	B	556	14.8	45.9	7,900	1	4.4	31	152	157	139	19.6	1.0
	A	508	13.7	37.4	12,200	4	5.2	18	31	44	192	13.9	0.9
6	B	310	9.7	29	4,000	10	5.1	69	95	54	667	21.1	1.1
	A	300	9.3	32.8	5,900	13	17.3	72	31	9	393	17.3	0.9
7	B	364	10.7	39.7	10,300	5	1.7	33	67	69	388	25.1	0.6
	A	409	11.7	31.5	7,000	3	0.4	15	45	38	377	14.1	0.6
8	B	328	9.7	22.3	13,000	0	24	64	47	18	715	48.3	1.5
	A	260	7.4	14.3	8,400	0	20.5	118	20	9	223	61.6	1.6
9	B	236	6.7	2.9	1,100	0	13.5	—	60	75	256	10.8	0.4
	A	147	4.0	3.6	1,400	0	9	—	19	43	293	—	—
10	B	311	9.7	6.7	11,700	0	15.1	66	34	48	258	141.9	7.3
	A	305	9.8	18.0	9,600	0	11.0	82	20	6	357	53.6	5.7
11	B	311	8.8	41.2	5,900	2	4.9	80	12	6	164	14.4	0.8
	A	311	9.0	38.7	7,300	0	3.6	55	14	5	161	14.9	0.8
12	B	250	8.0	33.1	10,000	6	4.2	107	51	26	224	9.7	1.0
	A	259	8.1	13.3	11,200	0	15.7	86	98	49	325	31.3	1.0
13	B	454	14	51.8	12,500	3	6.5	20	46	9	689	12.5	0.7
	A	419	13	37.4	4,800	17	0.3	26	21	27	291	10.6	0.8
14	B	542	15.1	22.4	15,800	0	21.6	42	16	9	126	23.2	0.9
	D	561	16.3	28.3	15,900	—	—	38	128	180	—	19.6	0.8

B : before treatment D : during treatment A : after treatment

った。16 症例が、重症および複数菌感染症、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症などのため併用療法が施行された。併用例では IPM/CS と MINO を中心に、FOM, AGs などが投与された。

重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用は主治医判定に基づいて行なった。重症度評価は、重症、中等症、軽症の3段階で行なった。臨床効果は、IPM/CS 単独投与、併用投与共に著効、有効、やや有効、無効、評価不能の5段階で評価し、細菌学的効果は、菌消失、菌減少、不変、菌交代、不明の5段階で評価した。

II. 成績

1) 臨床効果

各症例の臨床成績を Table 1 に示した。他剤無効の28 症例に対する IPM/CS の臨床効果は、有効16

例 (57.1%)、やや有効4 例 (14.3%)、無効5 例 (17.9%)、評価不能3 例 (10.7%) であった。

疾患別有効率をみると、敗血症5 例中有効3 例、やや有効1 例、無効1 例であり、敗血症疑い5 例中有効1 例、やや有効1 例、無効2 例、評価不能1 例であった。肺炎12 例に対しては、有効9 例 (75%)、やや有効1 例、無効1 例、評価不能1 例であり、肺炎+胸膜炎3 例に対しては、やや有効1 例、無効1 例、評価不能1 例であった。特発性間質肺炎+感染の2 例は、共に有効であった。広範囲褥瘡感染症1 例に対しても有効であった。

重症度別に有効率をみると、重症細菌感染症13 例中、有効4 例 (30.8%)、やや有効3 例、無効3 例、評価不能3 例であり、中等症例の有効率は、15 例中有効12 例 (80%)、やや有効1 例、無効2 例であり、中等症の細菌感染症例では高い有効率が認められた。

Table 2-2. Laboratory findings before and after administration of imipenem/cilastatin sodium

Case no.		RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (K·AU)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
15	B	342	11.5	20.1	8,600	3	4.2	25	25	16	183	16.0	1.0
	A	295	10.4	15.6	5,700	0	1.6	15	18	13	180	16.6	1.3
16	B	285	7.6	20.5	10,600	0	25.1	67	14	12	287	10.8	0.3
	A	305	8.2	35.2	5,700	1	3.1	48	58	29	—	17.8	0.6
17	B	368	11.0	51.7	8,700	1	8.3	64	85	63	241	13.3	0.6
	A	360	11.0	40.0	8,400	1	1.1	52	43	66	280	10.5	0.6
18	B	318	8.4	29.2	18,300	0	29.5	96	61	13	516	18.8	0.8
	A	2,600	7.0	31.7	21,600	0	26.7	31	D 13	D 8	D 500	D 34.1	D 0.9
19	B	306	8.6	32.8	11,100	3	2.2	47	20	15	164	14.2	0.9
	A	301	8.5	36.5	9,200	2	0.3	47	29	16	148	13.4	0.8
20	B	300	8.2	13.1	26,500	0	25.1	25	23	12	172	19.3	0.6
	A	314	8.5	29.3	39,100	0	24.2	21	17	7	280	19.0	0.4
21	B	436	14.8	16.5	11,100	0	5.5	50	52	179	230	22.8	1.0
	A	433	14.4	21.6	11,400	0	1.7	—	42	175	230	17.7	0.7
22	B	411	13.3	28.8	8,500	3	13.2	120	34	36	178	18.8	1.1
	A	445	14.0	28.5	21,800	0	0.37	19	18	53	191	24.5	0.9
23	B	368	12.9	21.8	6,900	0	19.7	26	61	54	185	17.9	0.9
	A	456	13.1	48.6	12,700	1	1.9	16	16	25	262	15.3	0.6
24	B	307	9.1	43.4	10,400	2	31.4	17	27	19	105	20.6	0.8
	A	348	11.1	38.1	10,000	7	6.2	38	22	12	128	17.9	0.5
25	B	321	9.9	18.1	8,600	0	11.3	—	33	24	113	16.6	0.5
	A	308	9.4	27.4	11,500	0	6.1	—	22	25	285	24.7	0.5
26	B	254	8.0	13.1	3,900	0	14.8	46	63	92	—	25.0	0.4
	A	329	10.4	25.4	12,900	1	8.5	24	150	163	444	25.4	0.5
27	B	230	6.5	23.0	17,100	0	28.5	146	34	22	756	17.6	0.4
	D	308	8.8	30.8	18,900	1	34.2	128	26	21	675	24.9	0.4
28	B	395	11.7	28.1	10,400	6	6.7	13	19	15	201	7.8	0.5
	A	371	10.9	19.6	10,700	6	4.5	33	27	17	227	11.6	0.3

B : before treatment D : during treatment A : after treatment

起炎菌別臨床効果を見ると、起炎菌が判明した 13 症例中、MRSA 単独感染症 4 例中 2 例有効 (50%)、2 例無効であった。

MRSA + *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), MRSA + *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) + *Xanthomonas maltophilia* (*X. maltophilia*) の検出例および MRSA + *P. aeruginosa* の検出された複数菌感染症 3 例は有効であった。

Escherichia coli (*E. coli*), *Acinetobacter*, *Acinetobacter* + *Pseudomonas cepacia* (*P. cepacia*), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が検出された 4 例は、すべて有効であったが、*P. aeruginosa* + *X. maltophilia* の検出例はやや有効、*P. cepacia* + *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) の検出例は無効であった。起炎菌不明症例 15 例で、有効 7 例 (46.7%)、やや有効 3 例、無効 2 例、評価不能 3 例であった。

2) 細菌学的効果

起炎菌が判明した 13 症例における IPM/CS の細菌学的効果は、菌消失 6 例、菌減少 2 例、菌交代 2 例、不変 3 例であった。

起炎菌別にみると、MRSA が単独で検出された 4 症例に対しては、菌減少 1 例、菌交代 1 例、不変 2 例であった。MRSA + *S. epidermidis*, MRSA + *P. aeruginosa* の検出例は菌消失、MRSA (+) + *X. maltophilia* (+) + *P. aeruginosa* (≡) は菌の減少がみられたが、*P. aeruginosa* (≡) + *X. maltophilia* (+) の検出例は、*P. aeruginosa* (≡) + *Acinetobacter* (+) に菌交代した。また、*E. coli*, *Acinetobacter* (≡) MSSA (+) の単独菌検出例と *Acinetobacter* (≡) + *P. cepacia* (+) が検出された 4 症例は、すべて菌消失がみられたが、*P. cepacia* + *C. tropicalis* の検出例は不変であった。

3) IPM/CS 単独・併用療法別の臨床効果

IPM/CS が単独で投与された 12 症例の臨床効果は有効 8 例 (66.7%)、やや有効 1 例、無効 3 例であった。一方、IPM/CS と MINO を中心に、AGs, OFLX, CLDM, FOM などが併用された 16 症例の臨床効果では、8 例有効 (50%)、やや有効 3 例、無効 2 例、評価不能 3 例であった。細菌学的効果では、除菌された 6 例中、IPM/CS 単独で除菌できたものは 2 例のみであり、併用群では 4 例に除菌効果がみられた。

4) 副作用および臨床検査値異常

IPM/CS 使用によると思われる副作用はみられなかったが、検査値異常では、GOT, GPT の軽度上昇 2 例、GOT, GPT, BUN の上昇 1 例、好酸球増加を 1 例に認めた (Table 2)。

III. 考 索

近年、医療が進歩する一方で、種々の基礎疾患を有する高齢者や続発性の免疫不全を有する感染抵抗力低下宿主 (compromised hosts) が増加しており、これらの患者に発症する重症で難治性の細菌感染症が問題となっている。IPM/CS は、優れた抗菌力と幅広い抗力スペクトラムを有するカルバペネム系の抗菌剤であり、すでに顆粒球減少を伴う重症細菌感染症や、compromised hosts に合併した日和見感染症に対して、monotherapy でも優れた臨床成績が報告されている^{1,3,4)}。

今回、我々は比較的重篤な基礎疾患を有する患者に発症した中等症・重症の敗血症や呼吸器感染症で、他剤無効例に対して IPM/CS を使用したところ 57.1% (16 例/28 例) の有効率が得られた。この成績は、一般臨床試験における他剤無効例に対する有効率 72.2% (489 例/677 例) よりやや劣っているが²⁾、今回対象とした患者が、重篤な基礎疾患を有する患者で、かつ中等症・重症の細菌感染症であることを考えると、IPM/CS は他剤無効例に対しても有用性が高い薬剤であると考えられる。今回検討した IPM/CS 無効例 5 例をみると、起炎菌不明 2 例を除けば MRSA や *P. cepacia* などの IPM/CS の抗菌力が弱い菌種が起炎菌であったことも治療に反応しなかった原因とも考えられる。また、患者背景因子をみると、高齢者が多く、広範な脳梗塞で高度の意識障害を有する患者や末期肺癌患者、急性腎不全にて血液透析療法を受けているようないずれも重篤な基礎疾患を有した患者の終末感染であった。そして、これらの患者は本剤使用後 1 週間から 1 か月以内に、多くはその基礎疾患により全例死亡しており、抗菌剤の感染症治療成績

は、基礎疾患を含めた宿主感染防御力に依存する部分が大きいことが示唆された。

今回、最も分離頻度の高かった MRSA に対する IPM/CS の臨床効果は、MRSA 単独感染症 4 例中 2 例有効であり、MRSA と *S. epidermidis* あるいは *P. aeruginosa*, *X. maltophilia* の複数菌感染症 3 例においても有効であった。しかし、MRSA が除菌された症例は、わずか 2 例であり、多くが菌数の減少あるいは不変という成績であった。IPM の MRSA に対する抗菌力は、MIC₉₀ 値が、2 μg/ml ~ 50 μg/ml と報告されているが、近年は IPM 耐性の MRSA も増加している。MRSA に対する IPM の MIC は、施設間に差がみられ、また接種菌量、温度、pH、培地の種類などの測定条件によっても異なってくる^{1,5-8)}。さらに、MRSA の一部の株は、長期培養で PBP-2' の誘導がおこり IPM に対する MIC が上昇して、耐性化することも報告されている⁹⁾。

一方、IPM と AGs や FOM, MINO、一部の β-ラクタム剤との併用により MRSA に対する抗菌力に相乗効果がみられるという報告もあるが⁷⁻¹¹⁾、IPM 高度耐性の MRSA では、併用効果はみられ難いと思われる。以上より、IPM/CS の MRSA 感染症に対する適応は、IPM に感受性を示し、細菌の負荷が大きくない軽度・中等症の感染症で、生体防御能が正常である場合に限られよう。また、IPM/CS と AGs や FOM の併用は、*in vitro* で相乗効果がみられているが、この点に関しては今後の臨床的検討が必要と思われる。

今回、分離頻度が少なかったが、*P. aeruginosa* に対する IPM の抗菌力は、ceftazidime (CAZ) と同等で MIC₉₀ 2 μg/ml ~ 8 μg/ml の範囲であり^{1,2,12,13)}、臨床的にも本菌による各種細菌感染症に対する臨床的有用性が報告されている^{1,2,14)}。

その一方で、IPM 治療中に *P. aeruginosa* の耐性化が出現することも知られており、治療試験で IPM/CS に暴露された 400 株以上の分離株において 17.7% に耐性化が出現したと報告されている¹⁾。このような耐性菌は、多くは下気道感染症の重症例で出現したが、臨床的には多くの患者は感染が治癒したと報告されている。また、*P. aeruginosa* による重症感染症に対して IPM/CS と AGs との併用は、基礎的検討より有用と考えられるが¹⁵⁻¹⁷⁾、一方 IPM/CS と他の β-ラクタム剤の併用は、一般的に拮抗作用を示すため、その併用は避けるべきである¹⁸⁾。さきに述べた MRSA や *P. aeruginosa* による感染症においては、共に MIC が高い菌であるので、IPM/CS の 1 回投与量

の増量や、投与回数を増やすなどの投与方法の工夫も併用療法と共に必要であろう。

他剤無効例や compromised hosts において検出率が高い *Acinetobacter* や腸球菌などの菌種に対しても、IPM/CS は優れた抗菌力を示す数少ない β -ラクタム剤であるので、これらの菌種による感染症には有用と思われる。しかし、*X. maltophilia* や *P. cepacia* に対しては耐性を示すことが報告されている^{1,2,13)}。

今回の検討において、本剤使用によると思われる副作用はみられず、安全に使用しうる薬剤と思われるが、検査値異常では、GOT, GPT の上昇 2 例、GOT, GPT, BUN の上昇 1 例、好酸球増加を 1 例に認めた。本剤の重要な副作用の 1 つに、痙攣発作などの中枢神経系の副作用があり、高齢者ですでに中枢神経系疾患を有している患者や腎不全患者での発症が多いと報告されている¹⁹⁾。今回の検討においては、高齢者の広範囲な脳梗塞患者や腎不全患者に本剤を投与したが、特に中枢神経系の副作用はみとめられなかったが、今後も細心の注意が必要と思われる。また、IPM/CS 治療中に菌交代症がみられることがあり、通常、*candida* 属などの真菌感染症が多いとされている^{1,2,19)}。今回の検討でも、IPM/CS 使用中に症例 10 において、*C. tropicalis* による敗血症がみられており、容易に菌交代をおこすような compromised hosts に本剤を長期間投与する場合は、特にこの点に注意する必要があると思われる。この他にも、抗菌力よりみて、*X. maltophilia*, *P. cepacia* や MRSA などによる本剤使用中、使用後の菌交代による super infection に対する注意も必要であると思われる。

IPM/CS の治療上の位置付けは、community acquired infection の軽度・中等症例で、他剤にも感受性があり、compromised hosts でない場合は、原則的には第一選択剤とはなりえないと考えられる。本剤は、抗菌スペクトラムより考えて、他剤無効症例(特に第 3 世代セフェム剤)、好中球減少患者や compromised hosts に発症した重症感染症、*P. aeruginosa* や *Acinetobacter* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による感染症などに特に有用であると考えられる。また、他の β -ラクタム剤と AGs などの併用療法にかわり、本剤の単独療法でも多くの重症感染症や複数菌感染症に対する臨床的有效性や副作用の軽減の報告もされている¹⁾。今回、他剤無効例で、重篤な基礎疾患を有する患者に発症した中等症以上の細菌感染症においても、IPM/CS の優れた有用性が示されたが、本剤に対する耐性菌の発現をおさえるためにも、臨床使用に際しては、その適応をよく考えて大切に使

用していききたいものである。

文 献

- 1) 斎藤 厚 監修: Drugs, focus on imipenem/cilastatin 33 (3): 183 ~ 241, 1987
- 2) 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, MK 0787/MK 0791. 岡山, 1984
- 3) NORRBY S R, Ed.: Imipenem/cilastatin monotherapy of hospital infections. Scand J Infect Dis (Suppl. 52): 1 ~ 78, 1987
- 4) BODEY G P, ALVAREZ M E, JONES P G, ROLSTON K V I, STNHAMMER L, et al.: Imipenem-cilastatin as initial therapy for febrile cancer patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30: 211 ~ 214, 1986
- 5) WITTE J L, SAPICO F L, CANAWATI H N: *In vitro* susceptibility of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains to N-formimidoyl thienamycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22: 906 ~ 908, 1982
- 6) FAN W, del BUSTO R, LOVE M, MARKOWITZ N, CENDROWSKI C, et al.: Imipenem-cilastatin in the treatment of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 29: 26 ~ 29, 1986
- 7) 横田 健: MRSA の耐性機構と対策. 日本臨床 46 (576): 189 ~ 200, 1988
- 8) 菅野治重: MRSA に対する抗菌剤の併用効果, MRSA 感染症の基礎と臨床. 臨床と微生物 15 (2), 36 ~ 41, 1988
- 9) 林 泉: MRSA 感染とその治療. 日本臨床 46 (576): 201 ~ 208, 1988
- 10) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 庄司 聡, 今野淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (V) MRSA および MSSA に対する cefuzonam と minocycline の *in vitro* 併用効果. Chemotherapy 37 (2): 131 ~ 136, 1989
- 11) 井上松久, 橋本 一, 松井初江, 桜井奈津子, 大久保豊司: MRSA に対する cefazolin または ceftizoxime と imipenem との併用効果について. Chemotherapy 37 (7): 869 ~ 876, 1989
- 12) 五島瑳智子, 辻 明良, 奥本泰裕, 布施愛索, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新 carbapenem 系誘導体 imipenem (MK-0787) の細菌学的評価. Chemotherapy 33 (s-4): 14 ~ 42, 1985
- 13) 真下啓明: Imipenem/cilastatin sodium 総説集. 最新の抗菌薬. Jan J Antibiotics XLII: 411 ~ 421, 1989
- 14) SCHREINER A: Imipenem/cilastatin as monotherapy in severe infections: comparison with cefotaxime in combination with metronidazole

- and cloxacillin. *Scand J Infect Dis* 19 : 667 ~ 675, 1987
- 15) ENCISO M D, LINDEMANN M L M, ALTES A G : *In vitro* evaluation of N-formimidoyl thienamycin (MK0787) combined with amikacin against Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22 : 1064 ~ 1066, 1982
- 16) MEYER R D, PASIECZNIK K : *In vitro* activity of newer β -lactam agents in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1 : 287 ~ 293, 1983
- 17) 田中恭子, 田中輝和, 根ヶ山清, 山岡源治, 田村真紀子, 入野昭三 : *Pseudomonas aeruginosa* 及び MRSA に対する imipenem と amikacin の併用効果。化学療法の領域 5 (3) : 100 ~ 106, 1989
- 18) ZINNER S H, KLASTERSKY J : *In vitro* activity of N-formimidoyl thienamycin (MK0787) alone and combined with other β -lactam compounds and gentamicin. *Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, July, 1981*
- 19) CALANDRA G B, BROWN K R, GRAD L C, AHONKHAI V I, WANG C, et al. : Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. *American Journal of Medicine* 78 (Suppl. 6A) : 73 ~ 78, 1985

EFFICACY OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN TREATMENT OF INFECTIOUS PATIENTS INEFFECTIVELY TREATED WITH OTHER ANTIBIOTICS

YASUO ONO, ISAO OUYATSU, MASUMI BABA, HAJIME NISHIYA, NORIO NOZUE,
YUICHIRO UEDA, TOSHIAKI HAGA, ATSUKO GUJI and OTOHIKO KUNII
Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine,
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

The clinical efficacy and safety of imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) in the treatment of immunocompromised patients suffering from moderate or severe bacterial infections against which other antibiotics had been ineffective was investigated. The infectious diseases treated were: sepsis, 5 cases; suspected sepsis, 5 cases; pneumonia, 12 cases; pleuritis with pneumonia, 3 cases; idiopathic interstitial pneumonia with bacterial infection, 2 cases; and decubitus infection, 1 case.

Doses of IPM/CS ranging from 0.25-1 g were administered one to three times a day by drip infusion for 3-40 days. Because the infections were severe, 16 patients were treated in combination with minocycline, fosfomycin, aminoglycoside, etc.

The clinical effect in 16 patients (57.1%) was good, fair (14.3%), poor (17.9%) and unevaluable (10.7%)

As for bacteriological effects after the treatment, causative organisms were eradicated in 6 patients, decreased in 2, replaced in 2, and persisted in 3.

No clinical adverse effects were noted. As for laboratory findings, slight elevations of GOT, GPT were noted in 2 patients, slight elevation of GOT, GPT and BUN in 1, and eosinophilia in 1.

In conclusion, IPM/CS was a well tolerated and very effective antibiotic even in patients in whom other antibiotics had been ineffective.