

難治性呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の  
単剤投与による臨床効果の検討

—特に重症・中等症感染症に対する効果—

山木 健市・高木 健三・鈴木隆二郎・滝 文男  
鈴木 賢司・田中 斉・近藤 康博・松本 浩平  
安藤 守秀・荒木 信泰・平野 恒和・佐竹 辰夫  
名古屋大学医学部第二内科\*

原 通 廣・進 藤 丈  
大垣市民病院内科

荒 井 孝  
土岐市立総合病院内科

田 野 正 夫・岩 田 勝  
刈谷総合病院内科

笹本 基秀・佐々木智康・本多 康希  
古井 秀彦・小川 賢二  
国立東名古屋病院内科

鈴 木 清・渡 邊 久 芳  
名城病院内科

野 田 康 信・権 田 秀 雄  
豊橋市民病院

今 井 昌 利・角 田 俊 昭  
一宮市民病院

宮 武 博 之  
市立半田病院

(平成4年12月21日受付・平成5年7月22日受理)

重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対して imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を投与した。対象となった呼吸器感染症は、いわゆる肺炎として急性肺炎15例、嚥下性肺炎2例、肺化膿症2例、また、いわゆる慢性呼吸器疾患の急性増悪または二次感染症としての気管支感染症15例であった。すべての症例で感染症に関連すると思われる基礎疾患があった。著効4例、有効24例、やや有効3例、無効3例で有効率(著効+有効)は82.4%(28/34)と高い値を示し良好な臨床効果が得られた。重症例においても高い有効率が得られた。また、高齢者に対しても十分な効果が得られた。重篤な副作用はみられなかった。IPM/CSは発売から4年以上経ち耐性菌の報告もされ、その有効率に対して多少の不安を示す報告はあるものの、重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対しても、いまだ十分な臨床効果を有する治療薬と考えられた。

\* 名古屋市昭和区鶴舞町65番地

**Key words:** imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), respiratory tract infection, *Pseudomonas aeruginosa*, 重症感染症

1987年に発売された imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は世界で最初のカルバペネム系抗生剤であり、*Pseudomonas aeruginosa* までも含む広いスペクトラムの菌種に対し強い抗菌力を持ち<sup>1,2)</sup>、種々の感染症に対し用いられている。呼吸器領域の感染症に対しては、いわゆる慢性気管支炎<sup>3-6)</sup>、および肺炎<sup>7-10)</sup> に対しても高い有用性を示す論文が数多く発表されている。しかし、発売4年経ち耐性菌の出現も言われ有用性の低下が心配される<sup>11)</sup>。そこで今回は、IPM/CS の monotherapy による重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対する治療における有用性の検討を多施設の共同研究により行ったので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

名古屋大学医学部附属病院第二内科および協力医療機関に平成2年4月から平成3年3月までに入院した、いわゆる重症・中等症の難治性呼吸器感染症〔中等症以上の慢性呼吸器疾患に併発した呼吸器感染症(慢性・反復性呼吸器感染症)または中等症以上の呼吸器感染症)患者、34例を対象とした。対象となった症例は男性27例、女性7例で、年齢は50~88歳(平均69.2歳)であり、高齢の男性が多かった(Tables 1,2)。

感染症診断名は、いわゆる急性肺炎として肺炎13例、嚥下性肺炎2例、肺化膿症2例、また、慢性気管支炎の急性増悪を含めた慢性呼吸器疾患の急性増悪または二次感染症としての急性気管支炎15例であった(Table 3)。

すべての症例で感染症に関連すると思われる基礎疾患があり、その内訳は陳旧性肺結核13例、気管支拡張症10例、慢性気管支炎5例、肺線維症5例、肺気腫4例、塵肺2例、肺癌2例、脳梗塞1例であった(Table 4)。感染症としての重症度は重症10例、中等症24例であった(Tables 1,6)。

### 2. 用法および用量

IPM/CS の投与量(1日量)は、1日最大容量2g(分2)とした。IPM/CS 0.5gを生理食塩水100mlに溶解したものを2バイアルを、2時間かけて1日2回点滴静注した。投与日数は7日から最高52日であり平均は15.6日であった。なお、他の抗菌剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤等は併用しなかった。

### 3. 観察項目および検査

#### 臨床所見

投与前、投与開始7日後、14日後または投与終了

直後に臨床所見の評価を行った。

- ① 体温: 1日3回(実測値)
- ② 咳:  $\#$ (睡眠が障害される程度), +, -(なし)の3段階で評価
- ③ 喀痰量:  $\#$ (50 ml/日以上), +(10~50 ml/日), +(10 ml/日未満), -(なし)の4段階で評価  
喀痰の性状: 膿性(P), 粘膿性(PM), 粘性(M)の3段階で評価
- ④ 呼吸困難:  $\#$ (起座呼吸), +, -(なし)の3段階で評価
- ⑤ 胸痛: +(あり), -(なし)の2段階で評価
- ⑥ 胸部ラ音: +(あり), -(なし)の2段階で評価
- ⑦ チアノーゼ: +(あり), -(なし)の2段階で評価

#### 副作用

IPM/CS の副作用には重篤なものも報告されており、副作用の発現には投与量の関係からも特に留意し、IPM/CS に関係があると考えられる副作用が発現した場合には、十分な観察を行うとともに、症状・程度・処置・その後の経過について詳細に追跡調査することとした。

#### 臨床検査

血液検査、臨床化学検査は原則として投与前、7日後、14日後または、投与終了直後に実施することとした。肝機能・腎機能の異常には特に留意し IPM/CS に関係すると思われる異常値に対しては、十分な追跡調査を行うこととした。

#### 4. 細菌学的検査

喀痰の細菌学的検査を原則として、投与開始前、7日後、14日後または投与終了直後に行うこととした。起炎菌と考えられた分離菌に対して可能な限り、日本化学療法学会標準法にのっとり MIC 値を測定した。用いた抗生剤は imipenem (IPM), piperacillin (PIPC), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) の6薬剤であった。

#### 5. 効果判定

##### ① 臨床効果

投薬終了時に、臨床所見および臨床検査の改善を指標として、次のような基準により、主治医が次の5段階に判定することとした。

著効: 3日以内に症状が軽快し、炎症が治った場合。

Table 1-1. Summary of the clinical courses of the patients treated with imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	Treatment			Pre-treatment antibiotics	Isolated organism*	Evaluation		Adverse reaction	Abnormal laboratory data
					daily dose (g x times)	duration (days)	total dose (g)			bacteriological effect	clinical effect		
1	77 M	pneumonia	severe	bronchiectasis	1.0x2	17	34	CMX, MINO, NFLX	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	unknown	excellent	-	
2	72 M	pneumonia	severe	lung cancer	1.0x2 /0.5x2	10	12	CAZ, MINO	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	partially replaced	good	-	
3	63 M	pneumonia	severe	old tuberculosis (III <sub>1</sub> )	1.0x2	15	30	CAZ	<i>S. aureus</i>	unchanged	poor	-	
4	50 M	pneumonia	severe	bronchiectasis	1.0x2	14	28		<i>P. aeruginosa</i> <i>S. capitis</i> <i>P. aeruginosa</i>	partially eradicated	good	-	
5	82 F	pneumonia	moderate	old tuberculosis (IV <sub>1</sub> )	1.0x2	14	27		<i>P. cepacia</i> <i>E. faecium</i>	replaced	good	-	
6	80 M	pneumonia	moderate	pulmonary emphysema	0.5x2	13	12.5	TFLX	<i>P. aeruginosa</i>	eradicated	good	-	LDH ↑ BUN ↑
7	72 M	pneumonia	moderate	old tuberculosis (V <sub>1</sub> ) pneumoconiosis	1.0x2	26	52	CTX	<i>S. epidermidis</i> <i>S. morbilligenum</i>	unknown	good	-	
8	70 M	pneumonia	moderate	pulmonary emphysema	0.5x2	18	17.5		<i>E. agglomerans</i>	unknown	good	-	
9	70 F	pneumonia	moderate	old tuberculosis (IV <sub>1</sub> )	1.0x2	11	22		<i>S. simulans</i> GNR	replaced	excellent	-	

\* before treatment  
after treatment

CMX: cefmenoxime, MINO: minocycline, NFLX: norfloxacin, CAZ: ceftazidime, TFLX: tosufloxacin, CTX: cefotaxime.

Table 1-2. Summary of the clinical courses of the patients treated with imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	Treatment		Pretreatment antibiotics	Isolated organism*	Evaluation		Adverse reaction	Abnormal laboratory data
					daily dose (g × times)	duration (days)			bacteriological effect	clinical effect		
10	68 M	pneumonia	moderate	cerebral infarction	1.0 × 2	17		<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	replaced	good	-	
11	67 M	pneumonia	moderate	old tuberculosis (LIV, pp)	1.0 × 2	17		<i>A. calcoaceticus</i>	unknown	good	-	
12	64 M	pneumonia	moderate	old tuberculosis (LIV, op)	0.5 × 2	11	LFLX	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	unchanged	good	-	
13	63 F	pneumonia	moderate	bronchiectasis	0.5 × 2	11	CCL	<i>K. pneumoniae</i>	eradicated	good	-	
14	63 M	pneumonia	moderate	pulmonary fibrosis	1.0 × 2	12		<i>S. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i>	replaced	good	-	
15	61 M	pneumonia	moderate	lung cancer	1.0 × 2	9	CFIX, NFLX	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. viridans</i>	replaced	poor	-	GOT ↑ GPT ↑
16	84 F	aspiration pneumonia	severe	chronic bronchitis	1.0 × 2	20	CZON	<i>S. aureus</i> <i>S. liquefaciens</i>	eradicated	good	-	Al-p ↑ γ-GTP
17	76 M	aspiration pneumonia	moderate	old tuberculosis (LIV, op)	0.5 × 2	14	MINO	<i>P. haemolytica</i> <i>P. aeruginosa</i>	replaced	fair	-	LDH ↑
18	61 M	lung abscess	severe	pulmonary fibrosis	1.0 × 2	52		Anaerobic GPC Anaerobic GNR <i>S. epidermidis</i> <i>P. mirabilis</i>	replaced	good	-	

\* before treatment

after treatment

LFLX: lomefloxacin, CCL: cefaclor, CFIX: cefixime, NFLX: norfloxacin, CZON: ceftazidime, MINO: minocycline.

Table 1-3. Summary of the clinical courses of the patients treated with imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	Treatment			Pretreatment antibiotics	Isolated organism*	Evaluation		Adverse reaction	Abnormal laboratory data
					daily dose (g × times)	duration (days)	total dose (g)			bacteriological effect	clinical effect		
19	65 M	lung abscess	moderate	old tuberculosis (4V,pl)	1.0 × 2	17	33		<i>E. avium</i>	eradicated	good	-	
20	73 F	acute bronchitis	severe	bronchiectasis	1.0 × 2 /0.5 × 2	14	21		<i>P. aeruginosa</i>	unchanged	good	-	GOT ↑ GPT ↑
21	64 M	bronchitis (AECB)	severe	chronic bronchitis	1.0 × 2	10	20	CXM-AX	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	replaced	good	-	
22	88 M	acute bronchitis	severe	pulmonary fibrosis	1.0 × 2	10	32		NF	unknown	fair	-	
23	53 F	acute bronchitis	severe	pulmonary fibrosis	1.0 × 2	11	21	CXM-AX	NF	unknown	poor	-	
24	79 M	acute bronchitis	moderate	bronchiectasis	0.5 × 2	14	14		NF	unknown	good	-	
25	56 M	acute bronchitis	moderate	bronchiectasis	1.0 × 2	15	14		<i>P. aeruginosa</i> <i>H. parva</i> / <i>fluorazae</i> <i>P. aeruginosa</i>	partially eradicated	good	-	
26	72 M	bronchitis (AECB)	moderate	bronchiectasis chronic bronchitis	1.0 × 2	19	38		<i>S. pneumoniae</i> <i>B. melanosinogenicus</i> <i>X. maltophilia</i> <i>S. epidermidis</i>	replaced	good	-	
27	80 M	acute bronchitis	moderate	bronchiectasis old tuberculosis (4V,)	1.0 × 2	13	25		<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	partially eradicated	fair	-	

AECB is acute exacerbation of chronic bronchitis.

\* before treatment NF: normal flora  
after treatment

CXM-AX: cefuroxime axetil.

Table 1-4. Summary of the clinical courses of the patients treated with imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	Treatment			Pretreatment antibiotics	Isolated organism*	Evaluation		Adverse reaction	Abnormal laboratory data
					daily dose (g×times)	duration (days)	total dose (g)			bacteriological effect	clinical effect		
28	65 F	acute bronchitis	moderate	bronchiectasis old tuberculosis (I,IV <sub>2</sub> )	0.5×2	7	7		<i>S. viridans</i>	unknown	excellent	-	
29	56 M	acute bronchitis	moderate	bronchiectasis old tuberculosis (I,IV <sub>1</sub> )	0.5×2	17	16.5	AMK	<i>P. fluorescens</i>	unchanged	good	-	
30	74 M	bronchitis (AECB)	moderate	chronic bronchitis pulmonary emphysema	1.0×2	8	14	FOM	NF	unknown	excellent	-	GOT↑
31	74 M	bronchitis (AECB)	moderate	chronic bronchitis pulmonary emphysema	0.5×2	14	13.5		<i>P. aeruginosa</i>	eradicated	good	-	
32	68 M	acute bronchitis	moderate	pulmonary fibrosis	1.0×2	24	48	CZX	<i>P. aeruginosa</i>	unchanged	good	-	
33	75 M	acute bronchitis	moderate	old tuberculosis (I,IV <sub>1</sub> )	1.0×2	15	29	CMZ, SM	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i>	partially replaced	good	-	
34	68 M	acute bronchitis	moderate	old tuberculosis (III <sub>2</sub> ) pneumoconiosis	1.0×2	14	28		<i>A. calcoaceticus</i>	unknown	good	-	

AECB is acute exacerbation of chronic bronchitis.

\* before treatment NF: normal flora  
after treatment

AMK: amikacin, FOM: fosfomicin, CZX: ceftizoxime, CMZ: cefmetazole, SM: streptomycin.

Table 2. Age of the patients treated with imipenem/cilastatin sodium

	Male	Female	Total	(%)
50~	3	1	4	( 11.8)
60~	11	2	13	( 38.2)
70~	10	2	12	( 35.3)
80~	3	2	5	( 14.7)
Total	27	7	34	(100)
(Average)	(69.0)	(70.0)	(69.2)	

Table 3. Diagnosis

Pneumonia	17
Lung abscess	2
Bronchial infections	15

The diagnoses of the 34 patients were divided into 3 groups of respiratory tract infections; pneumonia, lung abscess and bronchitis. 'Pneumonia' includes 2 cases of aspiration pneumonia. 'Bronchial infections' means secondary infection or acute exacerbations of chronic respiratory disease.

Table 4. Underlying disorders

Old tuberculosis	13
Bronchiectasis	10
Chronic bronchitis	5
Pulmonary fibrosis	5
Pulmonary emphysema	4
Pneumoconiosis	2
Lung cancer	2
Cerebral infarction	1

Each patient had underlying disorders.

有効: 臨床症状, 検査データとも改善が徐々に, 治癒まで1~2週間要した場合。

やや有効: 臨床症状, 検査データの改善が1~2週間で少ししか認めない場合。

無効: 症状および検査データの改善がなかった場合。

判定不能: 上記いずれにも該当しない場合。

効果判定後も薬剤の継続投与をやむを得ず行った症例もいくつかあった(症例7, 16, 18, 32)。その場合はとりあえず2週間後に効果判定を行い, 以後投与を継続した。副作用・検査値の異常については, IPM/CSを使用しているすべての期間を通じて検討に加えた。

## ② 細菌学的効果

起炎菌の消長から, 陰性化, 菌交代, 不変(増悪を含む), 不明の4段階に判定することとした。

### ③ 有用度

臨床効果, 細菌学的効果ならびに副作用, 臨床検査などを総合的に勘案し, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用でない, 判定不能の5段階で著者全員で判定することとした。Table 5の表を参考とした。

## II. 成績および結果

### 1. 臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 6に示した。合計では著効4例, 有効24例, やや有効3例, 無効3例で有効率(著効+有効)は82.4%(28/34)と高い値を示し良好な臨床効果が得られた。肺炎と肺化膿症を合わせた肺炎群に対する有効率は84.2%(16/19)であった。また, 慢性呼吸器疾患への二次感染症または急性増悪を合わせた気管支炎群に対する有効率は80.0%(12/15)であった。

感染症としての重症度別, また1日投与量別の臨床効果をTable 7に示した。中等症で87.5%(21/24), 重症で70.0%(7/10)の有効率であり, 重症例においても高い有効率が得られた。中等症に対しては投与量による有効率の差は見られなかった。中等症に対しては, 1日量1gの投与で2g投与と同じく十分な効果が得られた。

70歳以上(17例)と70歳未満(17例)までの症例で有効率を比較すると, ともに有効以上が14例で有効率は82.4%であった。さらに, 75歳を境界にして比較すると有効率・著効症例とも高齢群では低い値を示した(Table 8)。

今回のIPM/CS投与に先立ち32症例中16症例はセフェム系を主とした抗生剤の投与を受けていながら無効であった症例であり, これらの症例における有効率は75.0%を示した(Table 9)。

### 2. 細菌学的効果

起炎菌と考えられる分離菌の得られた症例は34例中に30例あり, 得られた分離菌は42菌株であった。

Table 5. Criteria for usefulness

Adverse reactions	Clinical effect				
	excellent	good	fair	poor	unevaluated
Severe	slightly useful	slightly useful	useless	useless	useless
Moderate	useful	slightly useful	slightly useful	useless	useless
Mild	very useful	useful	slightly useful	useless	unevaluated
None	very useful	useful	slightly useful	useless	unevaluated

Usefulness of imipenem/cilastatin sodium was determined from clinical effect and adverse reactions, side effect and abnormal laboratory data.

Table 6. Clinical efficacy by diagnosis

	n	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	17	2	12	1	2	14/17 (82.4%)
Lung abscess	2	0	2	—	—	2/2
Bronchial infections	15	2	10	2	1	12/15 (80.0%)
Total	34	4	24	3	3	28/34 (82.4%)

Table 7. Clinical efficacy by daily dosage

Daily dose (g×times)	Severity		Efficacy rate
	moderate	severe	
0.5×2	8/9	—	8/9
1.0×2	13/15	7/10	20/25 (80.0%)
Total	21/24 (87.5%)	7/10 (70.0%)	28/34 (82.4%)

Table 8. Clinical efficacy by age

1

Age	n	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<70	17	1	13	—	3	14/17 (82.4%)
≥70	17	3	11	3	—	14/17 (82.4%)
Total	34	4	24	3	3	28/34 (82.4%)

2

Age	n	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<75	26	3	19	—	3	23/26 (88.5%)
≥75	8	1	5	3	—	5/8
Total	34	4	24	3	3	28/34 (82.4%)

Table 9. Pretreatment antibiotics and clinical efficacy

Pretreatment antibioti	n	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
None	18	2	14	2	—	16/18 (88.9%)
CEPs	8	—	5	—	3	5/8
AG	1	—	1	—	—	1/1
Others	4	1	2	1	—	3/4
CEP+AG	1	—	1	—	—	1/1
CEP+others	2	1	1	—	—	2/2
Subtotal	16	1	10	1	3	12/16 (75.0%)
Total	34	4	24	3	3	28/34 (82.4%)

Sixteen of 34 infected patients were administered antimicrobial agents before imipenem/cilastatin sodium therapy. The efficacy rate in these patients was 75.0%.

分離菌は非常に多岐にわたり、いちばん多く分離されたのは *P. aeruginosa* で 9 株 (21.4%)、次に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* がともに 4 株 (9.5%) であった (以上の合計は 50.0%)。また、複数の菌が分離された症例は 10 例 (29.4%) であった。分離菌の得られた 30 症例に対する細菌学的効果は、陰性化 8 症例、菌交代 11 症例、不変 5 症例、不明 6 症例であり、菌交代症例が 36.7% と多かった (Table 10)。

分離菌 42 菌株に対する効果 (菌の消長) を、除菌、存続、不明に分けてまとめると、除菌 24 菌株、存続 10 菌株、不明 8 菌株であり、除菌率は 70.6% であった。存続した主な菌は *P. aeruginosa* であり、*P. aeruginosa* に対する除菌率は 33.3% にとどまった (Table 11)。

MIC: IPM/CS 投与前の 41 分離株のうち MIC の測定ができたのは 13 菌株 (9 症例) であった。13 菌株の内訳は、*S. aureus* (1), *S. epidermidis* (2), *S. pneumoniae* (1), *Serratia liquefaciens* (1), *Enterococcus faecalis* (1), *Enterococcus avium* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Serratia marcescens* (1), *P. aeruginosa* (3), *Pseudomonas cepacia* (1) であった。13 菌株のうちグラム陽性菌が 6 株でグラム陰性菌が 6 株であった。13 菌株に対する IPM の MIC はすべて 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、平均 0.49  $\mu\text{g/ml}$  であった。同時に測定した PIPC, CAZ, FMOX, CTM の MIC はそれぞれ平均で 2.76  $\mu\text{g/ml}$ , 2.68  $\mu\text{g/ml}$ , 6.35  $\mu\text{g/ml}$  と 7.75  $\mu\text{g/ml}$  であり、また 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示した菌株は 5 菌株 (38.5%)、7 菌株 (53.8%)、5 菌株 (38.5%)、8 菌株 (61.5%) であった。さらに、CMZ は平均 MIC 値が 14.69  $\mu\text{g/ml}$  と

高く、MIC が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を示したのは 9 菌株 (69.2%) に達した (Fig. 1)。

投与後に分離した菌は 20 菌株 (14 症例) であり、このうち MIC 値の測定ができたのは 7 菌株 (6 症例) であった。7 菌株の内訳は、*P. aeruginosa* (3), *S. epidermidis* (1), *E. faecium* (1), *S. marcescens* (1), *Xanthomonas maltophilia* (1) であった。生存曲線と MIC 値を Fig. 2 に示す。IPM, PIPC, CAZ, FMOX, CTM, CMZ に対する MIC 値はそれぞれ 5.86  $\mu\text{g/ml}$ , 18.57  $\mu\text{g/ml}$ , 12.54  $\mu\text{g/ml}$ , 49.99  $\mu\text{g/ml}$ , 67.31  $\mu\text{g/ml}$ , 90.57  $\mu\text{g/ml}$  であった。IPM/CS 投与後の分離菌は各抗生剤に対して抵抗性が高く、さらに耐性となっていた。

### 3. 安全性

発熱、下痢等の副作用は幸いにも 34 例中 1 例も認められなかった。

臨床検査値の異常は 34 例中 7 例 (20.5%) に認められた。好酸球の増加が 1 例に、肝機能値の異常な上昇が 6 例 (症例 6, 15, 16, 17, 20, 30) に、そして BUN の上昇が 1 例 (症例 6) にみられたが、本剤を中止することなく平常値に回復した (Table 1)。

### 4. 有用性

著者ら全員で臨床効果、細菌学的効果および副作用・検査値の異常から有用性について検討したところ、82.4% (28/34) に有用性が認められた。

## III. 考 察

難治性呼吸器感染症は通常の適切な化学療法を行っても、その治療に抵抗し、治療目的を達成することができない感染症であり、①複数菌感染や薬剤低感受性菌による感染のため、適切な化学療法の選択が困難な感染症、②感染症としての程度はそれほど重症ではな

Table 10. Clinical efficacy by isolated organism

Isolated organism	n	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<i>S. aureus</i>	2		1		1	1/2
<i>S. similans</i>	1	1				1/1
<i>S. pneumoniae</i>	2		2			2/2
<i>S. viridans</i>	1	1				1/1
<i>E. avium</i>	1		1			1/1
<hr/>						
<i>E. coli</i>	1				1	0/1
<i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1
<i>E. agglomerans</i>	1		1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	5		5			5/5
<i>P. cepacia</i>	1		1			1/1
<i>P. fluorescens</i>	1		1			1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	2		2			2/2
<i>P. haemolytica</i>	1			1		0/1
<hr/>						
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	1			1		0/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. liquefaciens</i>	1		1			1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. morbillorum</i>	1		1			1/1
<i>S. capitis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. melaniogenicus</i>	1		1			1/1
<i>H. parainfluenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
Anaerobic GPC + Anaerobic GNR	1		1			1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. marcescens</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
Subtotal	30	3	23	2	2	26/30 (86.7%)
Unknown	4	1	1	1	1	2/4 (50.0%)
Total	34	4	24	3	3	28/34 (82.4%)

Table 11. Bacteriological response

Isolated organism	n	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	4	2	2		2/4
<i>S. epidermidis</i>	4	2		2	2/2
<i>S. capitis</i>	1	1			1/1
<i>S. simulans</i>	1	1			1/1
<i>S. pneumoniae</i>	4	3		1	3/3
<i>S. morilloorum</i>	1			1	
<i>E. faecalis</i>	1	1			1/1
<i>E. avium</i>	1	1			1/1
Anaerobic GPC	1	1			1/1
-----					
<i>E. coli</i>	1	1			1/1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2			2/2
<i>E. agglomerans</i>	1			1	
<i>S. marcescens</i>	1		1		0/1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1			1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	9	3	6		3/9
<i>P. cepacia</i>	1	1			1/1
<i>P. fluorescens</i>	1		1		0/1
<i>A. calcoaceticus</i>	2			2	
<i>P. haemolytica</i>	1	1			1/1
<i>B. meolanoioigenicus</i>	1	1			1/1
Anaerobic GNC	1	1			1/1
Total	42	24	10	8	24/34 (70.6%)

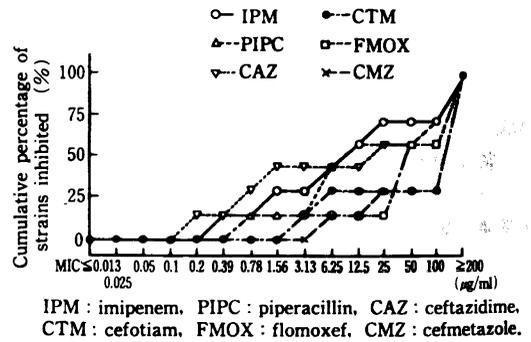
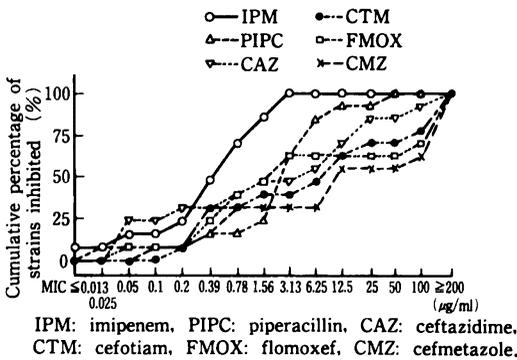


Fig. 1. MIC of isolated organisms before imipenem/cilastatin sodium therapy.

Fig. 2. MIC of isolated organisms after imipenem/cilastatin sodium therapy.

いが、気道の器質の変化のために治療抵抗性となり感染を繰り返す感染症（時に重症となり致死的肺炎の経過をとる）、③免疫力低下のような防御要因が不良のため重症となる感染症、などに分けて考えることができる。これら難治性呼吸器感染症の起炎菌は *S. aur-*

*eus* (MRSA を含む)、*S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌から *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌と多彩である。また、嚥下性肺炎では口腔内に常在する嫌気性菌の重要性も指摘されている。難治性呼吸器感染症の初

期治療では、大部分が起炎菌不明のまま empiric therapy を実施しなければならず、治療効果を上げるため起炎菌を予測した抗生剤（抗菌薬）の選択とともに、抗菌スペクトルの拡大や抗菌力の高い抗生剤（抗菌薬）を投与する必要がある<sup>12)</sup>。

今回 IPM/CS を投与した 34 症例の難治性呼吸器感染症うち 30 症例から分離された菌は非常に多岐にわたっていた。過半数は、*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis* であり、特に *P. aeruginosa* が重要であると考えられた。また、複数菌感染症例が 10 例 (29.4%) 見られた。一方、病原性の低い菌が分離された症例、分離菌が検出されなかった症例が約 30% あった。これらのことは第一に、重症・中等症の難治性呼吸器感染症における起炎菌としての *P. aeruginosa* の重要性を示しており、難治性呼吸器感染症に対して抗生剤を投与する際は緑膿菌に対する感受性をまっさきに考慮すべきことを示している。第二に、常在化した菌や弱毒菌が難治性呼吸器感染症におよぼす影響を無視できないことを示している。

IPM/CS 投与以前の抗生剤が無効であり、高齢者の多かった 16 症例の重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対する IPM/CS の有効率は 75% と良い臨床効果を示した。高齢者に対しても高い効果を示したが、重症な症例に対しては投与量の増加を考慮することが必要であろう。

IPM/CS 投与前の分離菌で MIC 測定を行った 12 菌株 (*P. aeruginosa* 3 株を含む) の結果をみると、IPM/CS の MIC は平均で 0.89  $\mu\text{g/ml}$  と低く、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上を示す菌はなかった。IPM/CS は発売から 4 年以上たち耐性菌の報告もされ、その有効率に対して多少の不安はあるものの、難治性呼吸器感染症の起炎菌に対してまだ十分の MIC を示していた。今回の重症・中等症の難治性呼吸器感染症に対しての臨床検討においても、有効率は高く、このことを細菌学的に裏付ける結果と考えられた。これに較べ、PIPAC・CMZ・CTM・CAZ・FMOX の MIC は平均で 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示した菌が多数見られ、耐性化が進んでいることが明らかとなった。

投与後の分離菌の MIC は 6 つの抗生剤に対してともに高い値を示すものが多く、抗生剤投与後に分離される菌の抗生剤に対する抵抗性・耐性は明らかに高まっており、治療はさらに困難となっていることを示していた。しかし、投与後においても IPM はまだ抗菌作用の強い抗生剤と考えられた。

今回の研究において菌交代のみられた症例は 10/34

と高率であった。平均投与日数が約 15 日と長く投与日数の影響が考えられたが、統計学的に菌交代と投与日数についての関係は認められなかった。菌交代が多いことは難治性呼吸器感染症の一般的特徴と考えられる。投与後の分離菌の MIC をみても、すべての菌が耐性だったのではなく半数弱は感受性を示しながらも菌消失せずに存続していた訳であり、繰り返す感染に対しては菌の感受性のみならず気道の器質の変化がより重要な要因となっていると考えられる。

さらに、常在菌や弱毒菌が難治性呼吸器感染症の原因となったり、交代菌となったり無視できないことを勧告すれば、基本的なことではあるが、うがいや手洗いの指導は十分に行う必要性を再確認させる結果といえる。

以上をまとめると、IPM/CS は発売から 4 年以上経ち耐性菌の報告もされ、その有効率に対して多少の不安を示す報告はあるものの、今回の難治性呼吸器感染症（重症・中等症例）の検討からみれば、いまだ十分な臨床効果を示し有用な治療薬と考えられた。また、原因菌としての *P. aeruginosa* と常在菌の重要性を再確認することになった。

本論文の要旨は、第 40 回日本化学療法学会総会（名古屋）において発表した。

#### 文 献

- 1) 今朝洞忠孝, 朝日良成, 布施愛索, 橋爪照隆, 小柏美恵子, 小松哲郎, 奥本泰裕: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の細菌学的評価。Chemotherapy (Japan) 33 (S-4): 98~117, 1985
- 2) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 成田巨啓: 緑膿菌による呼吸器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium の有用性と安全性について。The Japanese Journal of Antibiotics 43: 9~13, 1990
- 3) Acar J F: Therapy of lower respiratory tract infections with imipenem/cilastatin: a review of world wide experience. Reviews of Infectious Diseases 7 (suppl 3): 513~517, 1985
- 4) Wathen G C, Carbarns J N, Millar A J, Croughan J M, Calder A M, Douglas J N: Imipenem-cilastatin in treatment of respiratory infections in patients with chronic airway obstruction. J Antimicrobial Chemotherapy 21: 107~112, 1988
- 5) 下方 薫, 川津秀隆, 西脇敬祐, 山本雅史, 酒井秀造, 千田嘉博, 鳥井義夫, 天野博史, 坂 英雄, 斎藤博: 呼吸器感染における Imipenem/Cilastatin sodium の臨床経験。Jpn J Antibiotics 14: 14~21, 1990
- 6) 原 耕平, 他 82 名: 慢性気道感染症における panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy (Japan) 40: 613~637, 1992

- 7) Rapp P R, Young B, Bertch K, Tibbs P, Foster S T: Clinical outcome of nosocomial pneumonia following imipenem/cilastatin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 21: 272~276, 1987
- 8) 菊池典雄, 他 35 名: 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—。 *Chemotherapy (Japan)* 38: 74~87, 1990
- 9) 田村伸介, 他 14 名: 呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床的検討。 *Chemotherapy (Japan)* 38: 691~698, 1990
- 10) 原 耕平, 他 96 名: 細菌性肺炎に対する imipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。 *Chemotherapy (Japan)* 40: 509~531, 1992
- 11) Watanabe M, Mitsuhashi S: Imipenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* I. relationship of resistance between imipenem and other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Chemotherapy (Japan)* 39: 1014~1019, 1991
- 12) 谷本晋一, 他 29 名: 重症難治性呼吸器感染症に対する empiric therapy—Carumonam と cefuzonam の併用投与の検討—。 *Chemotherapy (Japan)* 40: 919~932, 1992

## A clinical study of imipenem/cilastatin sodium on intractable respiratory infections

—Effect on Moderate and Severe Respiratory Infections—

Kenichi Yamaki, Kenzo Takagi, Ryujiro Suzuki,  
Fumio Taki, Kenji Suzuki, Hisashi Tanaka,  
Yasuhiro Kondo, Kohei Matsumoto, Morihide Ando,  
Nobuyasu Araki, Tsunekazu Hirano  
and Tatsuo Satake

2nd Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine,  
65 Tsurumai, Nagoya, Aichi 466, Japan

Michihiro Hara and Joh Shindo

Department of Respiratory Disease, Ogaki Municipal Hospital

Takashi Arai

Department of Internal Medicine, Toki Municipal Hospital

Masao Tano and Masaru Iwata

Department of Internal Medicine, Kariya General Hospital

Motohide Sasamoto, Tomoyasu Sasaki, Kosuke Honda,  
Hidehiko Furui and Kenji Ogawa

Department of Internal Medicine, National Higashi Nagoya Hospital

Kiyoshi Suzuki and Hisayoshi Watanabe

Department of Internal Medicine, Meijo Hospital

Yasunobu Noda and Hideo Gonda

Department of Internal Medicine, Toyohashi Municipal Hospital

Masatoshi Imai and Toshiaki Sumita

Department of Internal Medicine, Ichinomiya Municipal Hospital

Hiroyuki Miyatake

Department of Internal Medicine, Handa Hospital

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) were administered 2 g/day to 34 patients with moderate or severe intractable respiratory tract infections (15 cases of pneumonia, 2 of lung abscess and 17 of bronchitis which were secondary infections or acute exacerbations of chronic respiratory disease). Thirty-three of the 34 patients had chronic respiratory disease as an underlying disorder and one had cerebral infarction. Clinical efficacy was excellent in 10 cases, good in 18, fair in 3 and poor in 3, thus the efficacy rate was 82.4%. A good clinical response was obtained in severely infected patients and old patients. MICs were measured in 12 of 42 isolated organisms, and the MICs of IPM against these organisms were lower than 3.13  $\mu\text{g/ml}$ . No adverse reactions occurred, but mildly abnormal laboratory data were detected in 6 patients (17.6%). These results indicate that IPM/CS is effective against moderate or severe intractable respiratory infections.