

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

新薬と臨床 (1991.06) 40巻6号:1376～1383.

呼吸器感染症におけるImipenem/Cilastatin Sodium (IPM/CS)の臨床的検討
—特に慢性呼吸器疾患に合併する感染症を中心に—

大崎能伸、松本博之、中野 均、秋葉裕二、岡本清貴、長内 忍、佐藤伸之、島谷尚樹、原田貴之、川辺淳一、竹内克呂、西垣 豊、山口修二、小野寺壮吉

呼吸器感染症における

Imipenem/Cilastatin Sodium (IPM/CS) の臨牀的検討

—特に慢性呼吸器疾患に合併する感染症を中心に—

旭川医科大学 第一内科

大崎 能伸・松本 博之
 中野 均・秋葉 裕二
 岡本 清貴・長内 忍
 佐藤 伸之・島谷 尚樹
 原田 貴之・川辺 淳一
 竹内 克呂・西垣 豊
 山口 修二・小野寺 壮吉

要 旨

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を基礎疾患を持つ呼吸器感染症に投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用等を検討した。

- 1) 対象患者は、19歳から76歳（平均54.7歳）、男12例、女8例の計20例に投与した。
- 2) 感染症の内訳は、肺炎8例、気管支肺炎8例、膿胸1例、急性気管支炎2例、敗血症（疑）1例で、有効率は78.9%であった。
- 3) 基礎疾患の内訳は、気管支拡張症4例、陳旧性肺結核3例、肺線維症2例、びまん性汎細気管支炎2例、肺気腫1例、気管支喘息1例、肺癌3例、その他4例であった。
- 4) 細菌学的効果は、*S. aureus* 1株、*S. viridans* 6株、*S. pneumoniae* 2株、*Streptococcus* sp. 1株、*Micrococcus* sp. 4株、*H. influenzae* 2株、*E. coli* 1株、*P. aeruginosa* 1株、*X. maltophilia* 1株、計19株が検出され、消失率86.7%であった。
- 5) 安全性は、20例中発疹が1例に、また、臨床検査値異常も5例にみられたが、いずれも軽度で、投薬終了後あるいは中止後に回復した。

以上の結果により、IPM/CSは呼吸器系の基礎疾患に続発した呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられる。

はじめに

呼吸器感染症の起炎菌は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *P. aeru-*

ginosa が主なものとしてあげられる¹⁾。これらの菌のうち *S. pneumoniae* を除く他の菌種はβ-ラクタマーゼを産生する頻度が高いとされている。したがって、呼吸器感染症の治療にあたり、上記

の菌種に抗菌スペクトルをもち、かつ β -ラクタマーゼの影響を受けにくい抗生剤を選択することが必要である。

Imipenem (IPM) は、グラム陽性、陰性の好気性菌および嫌気性菌に対し強い抗菌力を示し²³⁾、その作用は殺菌的である⁴⁵⁾。そのためIPMとcilastatin sodium (CS) の合剤であるIPM/CSは種々の基礎疾患を有する compromised host に対して適した薬剤とされている⁶⁾。今回我々は、慢性呼吸器疾患、肺癌等に合併した重症・難治性の感染症を中心に、IPM/CSを投与し、その臨床効果を検討した。

I 対 象 (表1)

1987年10月から1989年6月までに発症した基礎疾患を持つ症例に続発した呼吸器感染症20例にimipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を投与し解析した。症例の年齢性別分布は、19歳から76歳(平均54.7歳)、男12例、女8例の計20例である(表2)。感染症の内訳は、肺炎8例、気管支肺炎8例、膿胸1例、急性気管支炎2例、敗血症(疑)1例であった。基礎疾患は、気管支拡張症4例、陳旧性肺結核3例、肺線維症2例、び慢性汎細気管支炎2例、肺気腫1例、気管支喘息1例、肺癌3例の他、呼吸器系以外の基礎疾患は四肢麻痺、心筋梗塞、全身性エリテマトーデス(SLE)、縦隔卵黄囊腫瘍の術後であった。

II 方 法

IPM/CSは1~2gを1日2回に分けて点滴静注した。各症例に対する総投与量は6.5~23g(平均14.3g)、投与日数は、7~26日(平均12.8日)であった(表3)。

効果の判定については著効：3日以内に解熱傾向が著明で、1週間ではほぼ平熱に復し、臨床症状の消失や検査所見も正常化したもの、有効：臨床症状の消失や検査所見の正常化は遅れたものの、薬剤中止時期には治癒と判定できたもの、やや有効：臨床症状や検査所見の部分的改善は得られたが治癒しなかったもの、無効：改善をみなかったものの4段階に、細菌学的効果は、消失、減少、

菌交代、不変、不明の5段階に分けて判定した。

III 結 果

1. 臨床効果

20症例中、著効1例、有効14例、やや有効1例、無効3例、不明1例で、有効率は78.9% (15/19)であった。

感染症別の有効率は、肺炎85.7% (6/7)、気管支肺炎75.0% (6/8)であり、膿胸1例、急性気管支炎2例は有効であった。無効の症例は、気管支拡張症に合併した重症気管支肺炎、肺線維症に併発した重症肺炎、肺線維症に併発した敗血症疑いの症例で、いずれも重症症例であった(表4)。

感染症の重症度別臨床効果は、軽症例、中等症例ともに100% (2/2, 8/8)、重症例では55.6% (5/9)であった(表5)。

基礎疾患別の有効率は、肺癌100% (2/2)、び慢性汎細気管支炎50.0% (1/2)、気管支拡張症75.0% (3/4)、陳旧性肺結核100% (3/3)、肺気腫、気管支喘息各1例で全て有効、肺線維症2例で無効、呼吸器以外の基礎疾患(四肢麻痺、心筋梗塞、SLE、縦隔卵黄囊腫瘍の術後)4例で全て有効であった(表6)。

先行抗生剤の有無別の臨床効果は、先行抗生剤投与群で71.4% (10/14)、先行抗生剤非投与群で100% (5/5)だった(表7)。

2. 分離菌の消長

細菌は、14例中より19株分離され、消失13株、不変2株、不明4株の消失率86.7% (13/15)であった。菌種別にみると、*S. aureus* 1株消失、*S. viridans* 3株消失、1株不変、2株不明、*S. pneumoniae* 2株消失、*Streptococcus* sp. 1株不明、*Micrococcus* sp. 4株消失、*H. influenzae* 2株消失、*E. coli* 1株不明、*P. aeruginosa* 1株不変、*X. maltophilia* 1株消失で、これをグラム陽性、陰性菌別にまとめると、グラム陽性菌で90.9% (10/11)、グラム陰性菌では75.0% (3/4)だった(表8)。

3. 副作用

20例中発疹が1例出現したが、IPM/CSの投与は継続した(発現率5.0%)。

表1 症 例

Case No.	年齢	性別	感染症	重症度	基礎疾患	前投与薬
1	50	M	気管支肺炎	中等症	び慢性汎細気管支炎	なし
2	70	M	気管支肺炎	中等症	気管支拡張症	なし
3	70	M	気管支肺炎	重症	気管支拡張症	LMOX, CLDM
4	65	F	肺炎	中等症	陳旧性肺結核	SBT/CPZ
5	46	F	肺炎	中等症	肺癌	CAZ
6	30	F	気管支肺炎	軽症	気管支拡張症	なし
7	22	M	肺炎	中等症	四肢麻痺	CTX
8	68	M	肺炎	重症	肺腫瘍	CMNX
9	54	M	急性気管支炎	中等症	気管支喘息	CEZ
10	31	F	気管支肺炎	重症	気管支拡張症	なし
11	55	F	肺炎	重症	心筋梗塞	ASPC, CAZ
12	71	M	肺炎	中等症	肺癌	CZON
13	62	F	気管支肺炎	重症	陳旧性肺結核	なし
14	42	F	肺炎	軽症	SLE	CZX
15	19	M	膿胸	中等症	卵黄囊腫瘍	CAZ
16	76	M	急性気管支炎	重症	陳旧性肺結核	CAZ
17	73	M	肺炎	重症	肺線維症	CZX, AMK
18	62	F	敗血症(疑)	重症	肺線維症	CRMN, FMOX
19	58	M	気管支肺炎	重症	び慢性汎細気管支炎	ST
20	69	M	気管支肺炎	中等症	慢性肺気腫	CAZ

覽

分離菌		細菌学 的效果	IPM/CS		臨床効果	副作用, 臨床検査値異常
投与前	投与後		1日 投与量	投与 期間		
<i>S. viridans</i> <i>Micrococcus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>	菌交代	1×2 0.5×2	3 12	著効	発疹
	(-)	不明	0.5×2	11	有効	RBC↓, Hb↓, Ht↓, plt↓
	<i>X. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i>	不明	1×2	7	無効	—
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	不変	0.5×2 0.25×2	16 10	有効	—
<i>Micrococcus</i> sp. <i>X. maltophilia</i>	<i>S. aureus</i>	菌交代	0.5×2	21	不明	—
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. viridans</i>	<i>S. viridans</i> <i>Micrococcus</i> sp.	不変	0.5×2	11	有効	—
		不明	0.5×2	20	有効	eosino↑
		不明	0.5×2	12	有効	
<i>E. coli</i> <i>S. viridans</i> <i>Streptococcus</i> sp.		不明	1×2	12	有効	GOT↑, GPT↑, Al-p↑ γ-GTP↑, LDH↑
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. epidermidis</i>	菌交代	0.5×2	13	有効	—
(-)	(-)	不明	0.5×2	10	有効	—
(-)	(-)	不明	1×2	8	有効	—
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. viridans</i>		不明	0.5×2	7	有効	eosino↑
<i>S. aureus</i>	(-)	消失	0.5×2	7	有効	GOT↑, GPT↑, Al-p↑ γ-GTP↑, LDH↑
(-)		不明	1×2 0.5×2	6 7	有効	
<i>S. viridans</i> <i>Micrococcus</i> sp.	<i>S. epidermidis</i>	菌交代	0.5×2	14	有効	—
<i>S. viridans</i> <i>Micrococcus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>	菌交代	1×2 0.5×2	3 12	無効	—
(-)	(-)	不明	0.5×2	8	無効	—
		不明	0.5×2	14	やや有効	—
		不明	0.5×2	11	有効	—

表2 年齢性別症例分布

年 齢	性 別	男	女	合 計
19 ~ 29		2		2
30 ~ 39			2	2
40 ~ 49			2	2
50 ~ 59		3	1	4
60 ~ 69		2	3	5
70 ~ 76		5		5
合 計		12	8	20

表3 投 与 状 況

1日投与量別症例数

1日投与量	症例数
0.5×2	13
1×2	3
変更×2	4
合 計	20

総投与量・投与日数別症例数

総投与量 (g)	症例数	投 与 日 数					
		7~9	~12	~13	20	21	26
6.5~10	4	3	1				
~15	8	1	4	3			
~20	5	1		3	1		
~23	3		1			1	1
合 計	20	5	6	6	1	1	1

また、臨床検査値の異常は、赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・血小板数が減少したものの1例、好酸球が増多したものの2例、肝機能値の上昇したものの2例の計5例で発現率25.0%であり、3例は投与を継続し、2例では投与を中止したが、いずれも投与後に改善した(表9)。

IV 考 案

呼吸器感染症の治療は、化学療法剤の開発、普及により目覚ましい向上がみられる。しかし、肺癌などの基礎疾患を持った compromised host や気道の器質性変化を伴う慢性閉塞性肺疾患、肺結核後遺症、気管支拡張症に合併する呼吸器感染症は、極めて難治化することが多い⁷⁾。難治性呼吸器感染症の中には強力な抗生剤療法後に弱毒菌による複数菌感染症が出現することが報告されている^{8)~10)}。このような難治性の呼吸器感染症に対しては、起炎菌の判明をまたずに抗菌スペクトラムが広く抗菌力の強い抗生剤が選択されることが望ましい¹⁰⁾。最近ではβ-ラクタマーゼ産生菌なども増加傾向にあり、また緑膿菌の産生するエラスターゼなど蛋白分解酵素や有毒代謝産物の関与により気道の破壊性変化を増強させ、治療を困難にしている¹⁰⁾との報告もあり、慢性呼吸器疾患患者に発症する呼吸器感染症の治療には強力な抗菌作用をもつ抗生物質を早期から投与することが必要と考えられる。

カルバペネム系抗生物質であるIPM/CSは、グラム陽性、陰性の好気性菌および嫌気性菌に対し強い抗菌力もち²³⁾、β-ラクタマーゼにも比較的安定な抗生物質である⁴⁵⁾。今回我々はIPM/CSを重篤な基礎疾患を持つ呼吸器感染症患者に投与し、その有用性を検討した。

IPM/CSの臨床効果は20例中、著効1例、有効14例、やや有効1例、無効3例、不明1例で、有効率78.9% (15/19)であった。また、慢性呼吸器疾患を基礎疾患に持つ症例の急性増悪13例に対しては、著効1例、有効8例、やや有効1例、無効3例の69.2% (9/13)であり、難治化、反復化傾向を示し治療が難しいと言われる本症に対するIPM/CSの有効性が示唆された。

従来、慢性呼吸器疾患に併発する呼吸器感染症の起炎菌はグラム陰性菌が検出されることが多かった。しかし、第3世代セフェム系抗生剤が使用される頻度が高まったため、これに感受性のある *Serratia* 属、*Klebsiella* 属等のグラム陰性桿菌は確実に減少したが、*Staphylococcus aureus*,

表4 感染症別臨床効果

感 染 症	症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	不 明	有効率 (%)
肺 炎	8		6		1	1	6/7 (85.7)
気管支肺炎	8	1	5	1	1		6/8 (75.0)
膿 胸	1		1				1/1
急性気管支炎	2		2				2/2
敗血症(疑)	1				1		0/1
合 計	20	1	14	1	3	1	15/19 (78.9)

表5 感染症の重症度別臨床効果

重 症 度	症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	不 明	有効率 (%)
軽 症	2		2				2/2
中 等 症	9	1	7			1	8/8 (100)
重 症	9		5	1	3		5/9 (55.6)
合 計	20	1	14	1	3	1	15/19 (78.9)

表6 基礎疾患別臨床効果

基 礎 疾 患	症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	不 明	有効率 (%)
肺 癌	3		2			1	2/2
び慢性汎細気管支炎	2	1		1			1/2
気管支拡張症	4		3		1		3/4 (75.0)
陳旧性肺結核	3		3				3/3
肺 気 腫	1		1				1/1
気管支喘息	1		1				1/1
肺 線 維 症	2				2		0/2
小 計	13	1	8	1	3		9/13 (69.2)
呼吸器以外の基礎疾患	4		4				4/4
合 計	20	1	14	1	3	1	15/19 (78.9)

表7 先行抗生剤有無別臨床効果

先行抗生剤	症例数	著効	有効	やや有効	無効	不明	有効率 (%)
無	5	1	4				5/5 (100)
有	第1世代 CEP	1	1				1/1
	第3世代 CEP	9	8			1	8/8 (100)
	Other	1		1			0/1
	PC+CEP	1	1				1/1
	CEP+AG	1				1	0/1
	CEP+Other	2				2	0/2
小計	15		10	1	3	1	10/14 (71.4)
合計	20	1	14	1	3	1	15/19 (78.9)

表8 分離菌の消長

分離菌	株数	消失	減少	不変	不明	消失率 (%)	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	1	1			1/1	
	<i>S. viridans</i>	6	3		1	2	3/4 (75.0)
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2				2/2
	<i>Streptococcus</i> sp.	1				1	
	<i>Micrococcus</i> sp.	4	4				4/4 (100)
	小計	14	10		1	3	10/11 (90.9)
グラム陰性菌	<i>H. influenzae</i>	2	2				2/2
	<i>E. coli</i>	1				1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1			1		0/1
	<i>X. maltophilia</i>	1	1				1/1
	小計	5	3		1	1	3/4 (75.0)
合計	19	13		2	4	13/15 (86.7)	

Staphylococcus epidermidis, *Enterococcus faecalis* 等のグラム陽性球菌が増加しつつあると考えられる。また、*Pseudomonas aeruginosa* 等の弱毒菌が、今回のような重篤な基礎疾患を持つ compromised host では重篤な感染症をひきおこ

す起炎菌となることに注目すべきである¹¹⁾。

今回の検討でもグラム陽性菌14株、グラム陰性菌5株の計19株と、グラム陽性菌のほうが多く検出された。*S. viridans* 等は、従来、口腔内常在菌として扱われていたが、最近、呼吸器感染症に

表9 副作用

(20例中)

項目	症例数	発現率 (%)
発疹	1	1/20 (5.0)

臨床検査値異常

(20例中)

項目	症例数	発現率 (%)
RBC↓, Hb↓, Ht↓, plt↓	1	1/20 (5.0)
Eosino↑	2	2/20 (10.0)
GOT↑, GPT↑, Al-p↑, γ -GTP↑, LDH↑	2	2/20 (10.0)
合計	5	5/20 (25.0)

おける病原性も報告¹²⁾されており、今回は検討対象とした。

IPM/CS の分離菌に対する効果は、検出された19株中、消失13株、不変2株、不明4株と消失率は86.7% (13/15) であった。また、グラム陽性菌、陰性菌別にみても、グラム陽性菌の消失率は90.9% (10/11)、グラム陰性菌は75.0% (3/4) であり細菌学的効果は満足できるものであった。

IPM/CS の安全性については、軽度の発疹が1例および臨床検査値の異常が5例にみられたにすぎなかったが、投与方法、投与量を十分考えた上で使用することが必要である。

以上の結果により、IPM/CS は慢性呼吸器疾患や感染症に対する抵抗が低下しているような症例の呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると思われる。

参 考 文 献

1) 宍戸春美ほか：呼吸器感染症の化学療法，3．抗菌

剤使用と呼吸器感染症における耐性菌の現状，IRYO 42 (3) 271~274, 1988.

2) 西野武志ほか：Imipenem (MK-0787) の in vivo 抗菌力について，Chemotherapy 33 (Suppl. 4) 74~90, 1985.

3) 朝日良成ほか：Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の嫌気性菌に対する抗菌力，Chemotherapy 33 (Suppl. 4) 54~73, 1985.

4) 横田 健ほか：Imipenem (MK-0787) の試験管内抗菌力， β -Lactamase の不活化作用，ペニシリン結合蛋白親和性及びマウスの脳と腎ホモジネートに対する安全性，Chemotherapy 33 (Suppl. 4) 43~53, 1985.

5) 布施愛索ほか：Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する細菌学的検討，Chemotherapy 33 (Suppl. 4) 1~13, 1985.

6) 加東政仁ほか：化学療法剤の使い方 肺炎，クリニカ 15, 94~99, 1988.

7) 谷本晋一ほか：慢性気道感染症の難治性—発生のメカニズムと難治化，日本臨床 45, 541~547, 1987.

8) 斎藤 厚ほか：複数菌感染—慢性気道感染症と末期肺炎を中心として—，最新医学 36, 2165~2171, 1981.

9) 斎藤 厚ほか：呼吸器感染症における複数菌感染症，Prog. Med. 2, 335~343, 1982.

10) 本間 遜：緑膿菌研究の歩み—特に病原性について，感染症 14, 161~166, 1985.

11) 林 泉：第三世代セフェム時代の耐性菌，臨床の立場から見た耐性菌の諸問題，臨床と微生物 13 (2) 165~173, 1986.

12) Marrie, T. J. et al. : Community-acquired pneumonia requiring hospitalization : 5-year prospective study, Rev. Infect. Dis. 11 (4) 586~599, 1989.