

【原著・臨床】

全国多施設での院内肺炎の実態と初期治療における meropenem の位置づけ

河野 茂¹⁾・渡辺 彰²⁾・松島 敏春³⁾・院内肺炎研究会¹⁾長崎大学大学院感染免疫学講座（第二内科）*²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野³⁾川崎医科大学呼吸器内科（現：倉敷第一病院呼吸器センター）

（平成 17 年 12 月 7 日受付・平成 18 年 6 月 13 日受理）

日本呼吸器学会（JRS）「呼吸器感染症に関するガイドライン—成人院内肺炎診療の基本的考え方—」に基づき、院内肺炎の病態と初期治療の実態を調査し、メロペネム（MEPM）の院内肺炎初期治療における位置づけを検討した。2002 年 6 月～2004 年 5 月を調査期間として、連続登録方式により院内肺炎症例をプロスペクティブに調査対象とし、全国 254 施設より院内肺炎症例計 1,460 例を収集し、1,356 例を解析対象とした。初期治療における MEPM 使用例は 661 例であり、そのうち 506 例（76.6%）が単剤使用であった。他薬剤併用例では、重症例を中心にクリンダマイシン、テトラサイクリン系薬、アミノ配糖体系薬の順に多く使用された。また、MEPM は重症例や JRS 院内肺炎ガイドラインで規定された危険因子の多い症例に多く使用され、病型別でも中等症で危険因子あり、または重症の肺炎 [III 群：タイプ C] や特殊病態下の肺炎 [IV 群：タイプ D～H] といった重篤な病態の症例が 91.7% (606/661) を占めたが、MEPM 初期治療使用例の有効率は 54.4% (349/641) であり、カルバペネム系薬非使用例の有効率 (47.2% : 238/504) に比較して有意に高値であった。また、初期治療における MEPM 投与量は、90% 以上の症例が常用量 (0.25～0.5 g×2 回/日) であり、1 日 3 回投与や承認上限用量である 1 日 2 g 投与が行われた症例は少なかった。院内肺炎の原因菌が緑膿菌等の抗菌薬に低感受性の細菌が主体であることも考慮すると、次回ガイドライン改訂時には PK/PD 理論に基づいた抗菌薬投与量設定の重要性について言及する必要があるものと考えられた。安全性について、MEPM 投与症例での主な副作用は肝機能障害であり、添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は認められなかった。以上の結果より、MEPM は院内肺炎の初期治療において重要な位置づけを占める薬剤であることが示唆された。

Key words: hospital-acquired pneumonia, meropenem, guideline

院内肺炎は、院内感染症のなかでは 2 番目に多く、死亡数は最も多い感染症である¹⁾。さらに基礎疾患をもち、種々の医療行為がなされている患者に発症するため、免疫能、全身状態等、あらゆる面で宿主の条件が悪いだけでなく、耐性菌が原因菌になる頻度も高いため、治療が難しく抗菌薬の選択はきわめて重要である。そのため、院内肺炎診療の標準化のための指針が必要であり、そのような背景のなか、アメリカ胸部学会 (ATS: American Thoracic Society) から院内肺炎治療ガイドラインが発表され¹⁾、本邦においても 2002 年 3 月に日本呼吸器学会 (JRS) から「成人院内肺炎診療の基本的考え方」が発表された²⁾。JRS 院内肺炎ガイドラインにおける抗菌薬使用方針は「当初から広域で強力な抗菌薬を十分量投与する」であり、カルバペネム系薬は、軽症・中等症で危険因子なしの肺炎 (I 群：タイプ A) と早期発症型の人工呼吸管理下肺炎 (IV 群：タイプ G) を除くすべてのタイプの肺炎で推奨抗菌薬に挙げられている。そのため、院内肺炎初期治療においてカルバペネム系薬の果たす役割は大きく、中でも、メロペネム

(MEPM) は院内肺炎の主要原因菌である緑膿菌や腸内細菌科に対して良好な抗菌力を示すことから特に重要な薬剤である。一方で、本邦においては、院内肺炎の実態と初期治療抗菌薬の有効性を全国規模で検討した成績は少なく^{3,4)}、複数の施設における多数の例を対象とした検討が望まれていた。今回、全国多施設共同で院内肺炎の病態と初期治療抗菌薬の実態を調査し、MEPM の院内肺炎初期治療における位置づけを検討した結果を報告する。

なお、本調査はメロペネム特別調査として、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (GPMSP)」(平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号) を遵守して実施した。

I. 対象と方法**1. 参加施設と調査期間**

本調査は、無作為性を確保するために連続登録方式で症例登録を行う全国多施設共同の特別調査として実施した。症例登録があり調査票収集が可能であった施設は Table 1 に示す全国 254 施設であり、調査期間は平成 14

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

年6月から平成16年5月までであった。なお、同一症例の登録は1回のみとした。

2. 院内肺炎の診断、重症度および病型の判定

院内肺炎の定義は、JRSの院内肺炎ガイドラインに従い「入院後48時間以上経過して発症し、入院時には感染が成立していない肺炎」とした。また、院内肺炎の重症度および病型分類は、同ガイドライン²⁾に従った。

3. 調査項目

調査項目は、患者背景、抗菌薬治療状況、臨床経過・臨床検査、細菌検査、臨床効果、予後、有害事象とした。なお、臨床経過は、院内肺炎診断時および初期治療終了時の臨床所見・検査値(胸部X線写真陰影の拡がり、体温、脈拍、呼吸数、脱水、白血球数、CRP、PaO₂、SpO₂)について調査した。また、細菌検査は初期治療開始時および終了時に検査が施行された場合、結果を調査することとした。また、MEPM以外の抗菌薬の集計は、薬効分類ごとに行った。

4. 臨床効果判定

院内肺炎の診断日以降3日以内(診断日を含む)に投与開始した抗菌薬を初期治療薬と定義し、初期治療薬の臨床効果を検討した。臨床効果判定の時期は初期治療薬の投与終了時点とし、①改善、②やや改善、③不変、④悪化、⑤判定不能の5段階で主治医判定の全般改善度により評価した。「改善」例を有効と定義し、有効率を算出した。なお、細菌学的効果は、原因菌を推定できた症例について、①消失、②減少、③不変、④不明、⑤菌交代現象の5段階で主治医判定により評価した。「消失」および「菌交代現象」例を消失と定義し、菌消失率を算出した。

5. 予後の検討

初期治療薬の投与開始30日時点での「生存」および「死亡」により、予後を評価した。「死亡」例を死因に依らず死亡と定義し、生存率を算出した。

6. 有害事象

MEPM使用症例について、投与期間中の有害事象発現の有無を調査した。有害症状「有」の症例については、「発現日」、「種類」、「重篤性」、「処置」、「転帰」、「MEPMとの因果関係」等を調査した。また、副作用は有害事象のうち、本薬剤との因果関係を否定できないものとした。

7. 解析方法

2×2表の場合はFisherの直接法で、それ以外は χ^2 検定法を用いた。また順序性を伴う変数には傾向性検定も用いた。危険率5%未満を有意とした。なお、副作用・感染症の集計にあたっては、MedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)(Ver.7.1)に基づき器官別大分類はSOC(器官別大分類)で、副作用名はLLT(下層語)で記載した。なお、統計解析は住友製薬株式会社医薬情報部にて行った。

II. 結 果

1. 症例構成

全国257施設より1,478症例の登録があり、254施設から1,460例の調査票が回収された。回収された1,460例の調査票のうち、MEPM投与症例に関する安全性の集計は751例、患者背景の集計は661例、予後の集計は658例、有効性の集計は641例で、それぞれ行った。集計対象例の症例構成および集計除外内容をFig.1に示した。

2. 患者背景

初期治療にMEPMが使用された症例での主な患者背景の症例構成を、MEPM非使用症例を含めた全体の症例数に占める比率とともにTable2に示す。

1) 肺炎の病型分類

病型は、中等症で危険因子あり、または重症の肺炎[III群:タイプC]が309例(46.7%)と約半数を占め、次いで特殊病態下の肺炎[IV群:タイプD~H]が297例(44.9%)であり、両者で全体の91.7%を占めた。一方、軽症・中等症で危険因子なしの肺炎[I群:タイプA]は2例(0.3%)のみであった。また、IV群のなかでは誤嚥性肺炎(タイプH)の症例が最も多く、152例(23.0%)であった。

2) 性別、年齢

男性が全体の68.1%(450/661)を占めた。また、年齢別では、65歳以上の症例が84.6%(559/661)であり、中でも80歳以上の症例が37.2%(246/661)存在した。また、MEPM使用症例の比率は、年齢が高くなるほど高値を示した。

3) 危険因子の有無・重症度

重症度別では、中等症が296例(44.8%)、重症が293例(44.3%)であり、中等症以上の症例が89.1%を占めた。また、65歳以上の高齢者が全体の84.6%であったことより、JRS院内肺炎ガイドラインで規定される危険因子はほとんどの症例(656例:99.2%)に認められ、中でも危険因子を4個以上保有する症例が153例(23.1%)認められた。また、MEPM使用症例の比率は、病態の重症化、危険因子数の増加に伴いそれぞれ高値を示した。

4) MEPM初期治療の内訳および1日最大投与量(Table3)

単剤治療例が全体の76.6%(506/661)を占めた。他薬剤併用例においては、クリンダマイシンが38例(5.7%)で最も多く、次いでテトラサイクリン系薬、アミノ配糖体系薬、グリコペプチド系薬の順に多く使用された。なお、単剤使用例では重症例の比率が40.9%(207/506)であったのに対し、他薬剤併用例では55.5%(86/155)であり高値を示した(P=0.002:Fisher検定)。また、1日最大投与量は、0.5g×2回/日投与の症例が502例(75.9%)、0.25g×2回/日投与が101例(15.3%)であり、両者で全体の91.2%を占めた。

Table 1. HAP study group

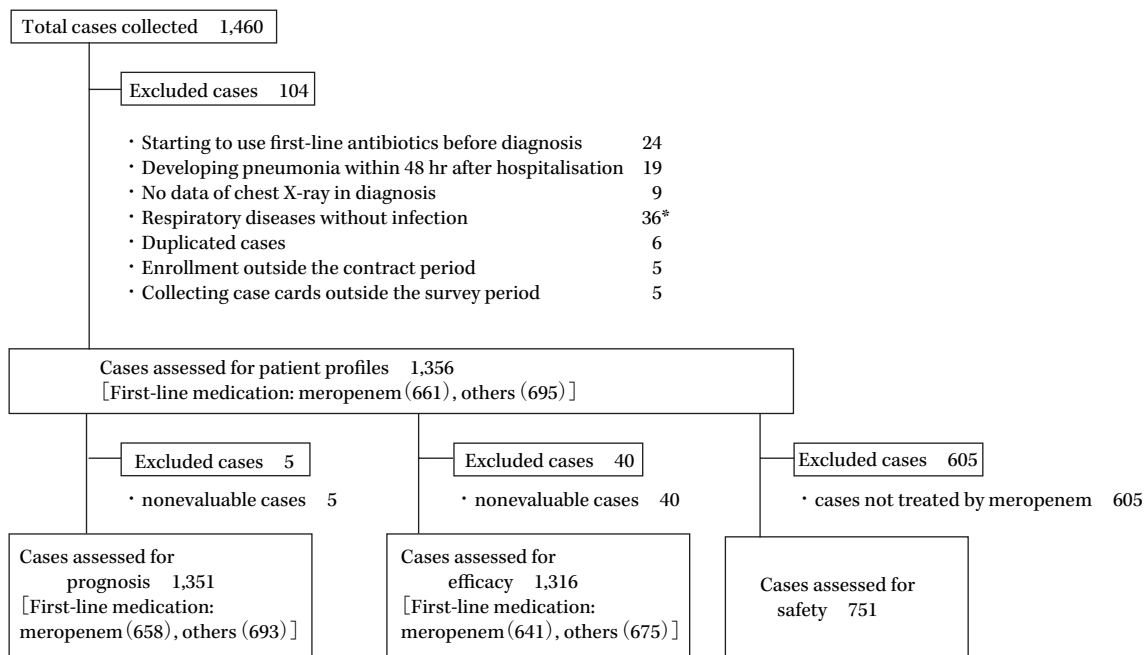
Institution	Principal investigator	Institution	Principal investigator
National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center	Hiroshi Isobe	Izumi Central Hospital	Junichi Yamahatsu
Hokkaido University Hospital	Nobuyuki Hisawa	Takane Hospital	Harushige Kanno
Kuriyama Red Cross Hospital	Masamichi Furuya	Tokyo Rosai Hospital	Hirokazu Tojima
Asahikawa Kosei Hospital	Yuji Akiba	Senpo Tokyo Takanawa Hospital	Tadashi Arai
Asahikawa Medical College	Yoshinobu Ohsaki	Tokyo Medical University Hospital	Kazuma Ohyashiki
National Hospital Organization Dohoku National Hospital	Yasuhiro Yamazaki	The Jikei University Daisan Hospital	Hisakazu Tai
Teine Royal Hospital	Akira Uehara	Showa University Hospital	Naoya Horichi, Tsukasa Ohnishi
Hakodate Central General Hospital	Tsugumichi Kawamura	Tokyo Medical and Dental University Hospital	Yasuyuki Yoshizawa
Otaru Kyokai Hospital	Tadakatsu Tsuji	Toranomon Hospital	Koichiro Nakata
Kohnan Hospital	Yoichi Nishiura	Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital	Seichi Nakamura
Tomita Hospital	Yoshikazu Yoshida	Tokyo Metropolitan Ebara Hospital	Hisashi Noguchi
Sapporo City General Hospital	Hiroshi Yamamoto	Tokyo Women's Medical University	Atsushi Nagai
Silver Hospital	Michihiro Takahashi	Keio University Hospital	Kazuhiro Yamaguchi
Hirosaki Municipal Hospital	Takasugi Takio	Kitasato Institute Hospital	Yukio Suzuki
Iwate Prefectural Central Hospital	Kenichi Takeuchi	Doai Memorial Hospital	Yasuyuki Sano
Kitakami Saiseikai Hospital	Junichi Ogawa	Nihon University School of Medicine	Tomoko Kobayashi
Kamaishi Municipal Hospital	Shinetsu Hoshi	Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital	Takashi Inamatsu
Iwate Prefectural Kitakami Hospital	Hiroshi Tamura	Kyourin University Hospital	Hajime Goto
Iwate Medical University	Hiroshi Inoue	Toho University Ohashi Medical Center	Ken Sanno
Shiogama City Hospital	Shigeru Itabashi	Juntendo University Hospital	Yoshinosuke Fukuchi,
Japanese Red Cross Sendai Hospital	Makoto Miki		Yoshikuni Mizuno
National Hospital Organization, Miyagi National Hospital	Kiyoshi Zayasu	Jikei University Hospital	Tetsuo Sato
Tohoku Employees' Pension Welfare Hospital	Tatsuya Abe	Toho University School of Medicine	Keizo Yamaguchi
Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University	Akira Watanabe	Yokohama City University Medical Center	Takeshi Matsuse
Tohoku University Hospital	Shinji Okada	St. Marianna University School of Medicine Toyoko Hospital	Takemasa Nakagawa
National Hospital Organization, Sendai Medical Center	Hiroshi Miki	International Goodwill Hospital	Naotaka Yoshimura
Sendai Open Hospital	Hideya Iijima	Showa University Fujigaoka Hospital	Hajime Suzuki
Kesennuma General Hospital	Tadahiro Suzuki	St. Marianna University School of Medicine	
Wakayanagi Town National Health Insurance Hospital	Etsuro Sato	St. Marianna University School of Medicine Yokohama-city	Yuko Komase
Kurihara Central Hospital	Syuichi Sato	Seibu Hospital	
Yamamoto Kumiai General Hospital	Naoyuki Sugiyama	Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training	Toshiki Shimada
Kazuno Kumiai General Hospital	Kiyokazu Higuchi	School Hospital	
Yuri Kumiai General Hospital	Jun Kuroki	Fujisawa City Hospital	Masanori Nishikawa
Koto General Hospital	Akihiko Chubachi	Kitasato University Hospital	Kazui Soma
Akita Red Cross Hospital	Kazuki Miura	Yokohama Sakae Kyosai Hospital	Hiroyuki Numata
Shonai Hospital	Tsuneto Okada	Tokai University School of Medicine	Kenji Eguchi
Shirataka Hospital	Hifumi Takahashi	Yokohama Rosai Hospital	Koichiro Takeuchi
Kaminoyama Hospital	Satoshi Komoda	Saiseikai Sanjo Hospital	Hiroyo Kourakata
Okitama Public General Hospital	Shuichi Kato	Niigata Rinko Hospital	Masami Nakamata
Tohoku Central Hospital	Tsuneo Sayama	Niigata University Medical & Dental Hospital	Hiroki Tsukada
Shinoda General Hospital	Toru Asada	Kameda Daiichi Hospital	Satoshi Oya
Yamagata Hospital	Koumei Yokokawa	Niigata Prefectural Shibata Hospital	Yoshie Maruyama
Takeda General Hospital	Tohru Kikuchi	Niigata Prefectural Yoshida Hospital	Sumito Taguchi
Fukushima Medical University Hospital	Yukio Sato	National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo Hospital	Koichi Wada
Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital	Takeshi Matsuoka	Tachikawa General Hospital	Toshio Kiguchi
Tsuchiura Kyodo General Hospital	Toshitaka Kobayashi	Shinrakuen Hospital	Nobuki Aoki
Tsukuba University Hospital	Kiyohisa Sekizawa	Niigata City General Hospital	Hiroko Yoshikawa
Saiseikai Utsunomiya Hospital	Koichi Sayama	Niigata Prefectural Kamo Hospital	Katsuya Fujimori
Dokkyo University School of Medicine	Takeshi Fukuda	Shirone Kensei Hospital	Sumito Taguchi
Utsunomiya Social Insurance Hospital	Yasuo Sugama	Murakami General Hospital	Hiroyuki Segi
Jichi Medical University Hospital	Yukihiko Sugiyama	Oyama Hospital	Osamu Hioki
Gunma University Hospital	Tamotsu Ishizuka	Kanazawa Municipal Hospital	Yasuto Nakatsumi
Kiryu Kosei General Hospital	Masato Akiyama	Kanazawa Social Insurance Hospital	Takashi Sone
Public Tomioka General Hospital	Kunihiko Iizuka	Kanazawa Red Cross Hospital	Katsuma Tsuchihiro
Kasukabe City Hospital	Kenji Yamaoka	Sengi Hospital	Uzuhiko Noborisaka
Higashisaitama General Hospital	Hideyasu Mishima	Obama Community Hospital	Seiji Tsubosaka
Saitama Medical School	Shigefumi Maesaki,	Fukui-ken Saiseikai Hospital	Kazuhiro Okafuji
	Toshiyuki Yamaguchi	Fukui General Hospital	Hidefusa Takahashi
	Takashi Takei	Yamanashi Kousei Hospital	Yasuyuki Narimiya
Kasukabe Central General Hospital	Naoyuki Otsu	Yamanashi University Hospital	Keiichi Nishikawa
Koganehara Hospital	Tatsuo Kawashima	Nagano Matsushiro General Hospital	Munehiko Kitazawa
Toho University Sakura Hospital	Toshiaki Shinozaki	Shinshu University School of Medicine	Masayuki Hanaoka
Akimoto Hospital	Kenzo Yoshida	Ina Central Hospital	Akihiro Tsukadaira
Nagareyama Central Hospital	Masahide Akimoto,	Maruko Chuo Sogo Hospital	Yuko Watanabe
Kikkoman General Hospital	Hiroshi Nakayama	Ogaki Municipal Hospital	Michiaki Horiba
National Hospital Organization Shimofusa Phyciatric Center	Hiroko Mori	Gifu Municipal Hospital	Toshiyuki Sawa

Table 1. (continued)

Institution	Principal investigator	Institution	Principal investigator
Gifu Red Cross Hospital	Haruhito Tanaka	Kobe University Hospital	Yoshihiro Nishimura
Shizuoka Saiseikai General Hospital	Harumi Saso	Shakaihoken Kobe Central Hospital	Kazuya Mizobuchi
Numazu City Hospital	Yasuhide Yoshida	National Hospital Organization Kobe Medical Center	Hiroaki Miyatake
Kakegawa City General Hospital	Yasunori Mizuno	Rokko Hospital	Yoko Yu
Fujieda Municipal General Hospital	Ryouji Tamura	Hyogo Medical Center for Adults	Tetsuji Kado
National Hospital Organization Tenryu Hospital	Hiroshi Hayakawa	Kohnan Hospital	Nobuhiro Miyazaki
Nagoya University Hospital	Kaoru Shimokata,	Kobe Rosai Hospital	Hitoshi Maeda
	Yoshinori Hasegawa	Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital	Masataka Hirabayashi
National Hospital Organization Nagoya Medical Center	Hideo Saka	Takasago Municipal Hospital	Naoya Igaki
Toyohashi Municipal Hospital	Yasunobu Noda, Hideo Gonda	Konan Kakogawa Hospital	Yasushi Tanaka
Nagoya Higashi Municipal Hospital	Yoshiki Sugiura	Nara Medical University	Keiichi Mikasa
Aichi Medical University Hospital	Munehiko Morishita	Nara Hospital Kinki University School of Medicine	Hirokazu Nakajima
Nagoya Ekisaikai Hospital	Masashi Yamamoto	Yamatotakada Municipal Hospital	Etsuo Fujita
Nagoya Midori Municipal Hospital	Akihiko Kishimoto	Japanese Red Cross Wakayama Medical Center	Hideki Nishiyama
National Higashinagoya Hospital	Kenji Ogawa	Tottori University Hospital	Eiji Shimizu, Hiroki Chikumi
Jousai Municipal Hospital	Tomoaki Hanai	Tottori Prefectural Central Hospital	Youchi Akifuji
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences	Atsushi Nakamura,	Tottori Seikyo Hospital	Naoki Kikumoto
	Shigeki Sato	Kitaoka Hospital	Narimasa Hirata
Nagoya-shi Kouseiin Geriatric Hospital	Kanzo Suzuki	Fujii Memorial Hospital	Tohru Hikita
Toyota Memorial Hospital	Atsushi Kawabata	National Hospital Organization Matsue Hospital	Syuichi Yano
Showa Hospital	Yoshiyuki Yamada	Okayama Kyouritsu Hospital	Satoru Sugimura
Mie University Hospital	Osamu Taguchi	Kawasaki Medical School Hospital	Toshiharu Matsushima,
Matsusaka City Hospital	Hiroki Yasui		Yoshihito Niki
Kinan General Hospital	Hisamichi Yuda	Tsuyama Chuo Hospital	Kazuhiko Watanabe
National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center	Hidegori Ibata	Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital	Niro Okimoto
National Hospital Organization Shiga Hospital	Mikio Ueda	National Hospital Organization, Minami-Okayama Medical Center	Atsuhiko Tada
Shiga Medical Center for Adults	Kazue Shimada		
Nagahama Red Cross Hospital	Kazunori Kanamori	Kurashiki Daiichi Hospital	Hiroki Hara
Toyosato Hospital	Kimihiko Sato	Kurashiki Central Hospital	Tadashi Ishida
Saiseikai Shiga Hospital	Tomoko Minagawa	Kasaoka Daiichi Hospital	Hirohide Yoneyama
Social Insurance Shiga Hospital	Seiichi Matsunobe	JA Onomichi General Hospital	Yoshihiro Egusa
Kyoto First Red Cross Hospital	Kenichiro Oda	Matsuda Hospital	Yasuhiro Yoshida
Kansai Medical University Rakusai Newtown Hospital	Toshihiro Kawakatsu	Hiroshima City Hospital	Teruomi Miyazawa
Kyoto Second Red Cross Hospital	Hiroshi Hara	Hiroshima Prefectural Hospital	Masao Kuwabara, Masao Doi
Kyoto Prefectural University of Medicine	Masanori Nakagawa,	Hiroshima University Medical Hospital	Masamitsu Nakashima
	Masafumi Taniwaki	Yamaguchi General Medical Center	Jun Araki
Ijinkai Takeda General Hospital	Masahiro Kawanishi	National Hospital Organization Sanyo Hospital	Hiroyasu Takeyama
Kinki University Hospital	Yuji Tohda	Hikari Municipal Hikari General Hospital	Fumio Yonezawa
Osaka City University Hospital	Junichi Yoshikawa	Shimonoseki City Hospital	Toshiyuki Ishimaru
Higashiosaka City General Hospital	Kinya Abe	Saiseikai Yamaguchi General Hospital	Masahiko Haraguchi
National Hospital Organization Osaka National Hospital	Ryohei Todo,	Tokushima Prefectural Central Hospital	Hiroyasu Bando
	Daikai Sadamitsu	The University of Tokushima Graduate School	Yasuhiko Nishioka
Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases	Fumio Imamura	Kagawa Prefectural Central Hospital	Tadashi Kamei
Maki Hospital	Masashi Adachi	Mitoyo General Hospital	Yasufumi Yamaji
Ryoshukai Fujii Hospital	Kiwao Ishimoto	Kagawa University Hospital	Jiro Fujita, Shuji Bandoh
Shirai Hospital	Seiichi Shirai	Ehime Prefectural Central Hospital	Masamichi Hara,
Kumeda Hospital	Shigenobu Umeki		Tomonori Moritaka
National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center	Katsuhiko Suzuki	Sumitomo Bessi Hospital	Haruto Kamei
Izumitsu Municipal Hospital	Kenzo Arimoto	Jyuzen General Hospital	Mamoru Tamai
Kishiwada City Hospital	Motokazu Kato	Matsuyama Shimin Hospital	Katsuhito Kubo
Nagayama Hospital	Hitoshi Fujimoto	National Hospital Organization, Kochi National Hospital	Fumitaka Ogushi
Kinki University Sakai Hospital	Yukio Nagasaka	Kochi Health Sciences Center	Masashi Araki
National Hospital Organization Toneyama Hospital	Toru Hiraga	Chikamori Hospital	Shoichi Kubokawa
Kansai Medical University Kori Hospital	Mikiko Muramatsu	Fukuoka University Hospital	Kazuo Tamura
Takatsuki Red Cross Hospital	Hirofumi Yasuba	Aso Iizuka Hospital	Hidehiko Yamamoto
Yamamoto Daisan Hospital	Mariko Yamamoto	Kitakyushu Municipal Medical Center	Masayuki Kawasaki
Izumi Municipal Hospital	Haruhiko Matsushita	National Hospital Organization Fukuoka-Higashi Medical Center	Kiyoshi Ninomiya
Minamiosaka Hospital	Kazuho Miyakoshi	National Hospital Organization Kyushu Medical Center	Hideyuki Koga
Omichi Hospital	Akira Kishimoto	Kyushu University Hospital	Nobuyuki Shimono
Tanaka Kitanoda Hospital	Takahiro Yamamoto	Shin-Kokura Hospital	Satoshi Kuboi
Torikata Hospital	Akemi Tani	Yame Public General Hospital	Rumi Gohara
Osaka Police Hospital	Kiyoshi Komuta	Kitakyushu City Yahata Hospital	Satoru Fujino,
Jinno Hospital	Keisuke Inoue		Kohji Hashiguchi
Kansai Rosai Hospital	Mutsuo Miyazaki	Takagi Hospital	Yoshiaki Nakahara
Nishi-Kobe Medical Center	Hisashi Ohnishi	Tsuda Internal Medicine Hospital	Shinichi Osaki
Kobe City General Hospital	Mutsushi Kawakita		

Table 1. (continued)

Institution	Principal investigator	Institution	Principal investigator
Saga University Hospital	Shinichiro Hayashi, Yosuke Aoki	Oita Prefectural Hospital	Toru Yamasaki
National Hospital Organization, Ureshino Medical Center	Hironori Tanaka	Oita University Hospital	Masaru Nasu
Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital	Kohji Hashiguchi, Kazuhiko Ogawa	Almeida Memorial Hospital	Tatsuhiko Mieno
Aino Memorial Hospital	Satoshi Degawa	National Hospital Organization Oita Medical Center	Hiroshi Kawano
Tagami Hospital	Hironori Masaki	Saiseikai Hita Hospital	Soichi Inoue
Nagasaki Municipal Medical Center	Naofumi Suyama	Health Insurance Nankai Hospital	Hiroyuki Fujii
Nagasaki Municipal Hospital	Yasumasa Dohtsu	Nishibeppu National Hospital	Kaoru Nakama
Nagasaki Prefectural Shimabara Hospital	Yoji Futsuki	Takada Central Hospital	Eiji Yamagata
National Hospital Organization Nagasaki Medical Center of Neurology	Kenji Kawakami	Usatakada Medical Association Hospital	Tsuyoshi Mieno
Nagasaki University Hospital	Tsuyoshi Nagatake, Shigeru Kohno, Kazunori Tomono, Katsunori Yanagihara	Koga General Hospital	Naohiko Saku
Matsuura Municipal Hospital	Tetsuji Iwashita	National Miyazakihigashi Hospital	Toshihiko Ihi
Sasebo General Hospital	Yoshihiro Yamamoto	Kagoshima Kouseiren Hospital	Hiroyuki Nagahama
Hokusyou Central Hospital	Sumio Kawamura	Kagoshima University Hospital	Chuwa Tei, Mitsuhiro Osame
Nagasaki Saiseikai Hospital	Keiko Iida	Kimotsuki County Doctor's Hospital	Yoshifusa Koreeda
Minamata City General Hospital & Medical Center	Keisuke Setoguchi	Oshima Medical Association Hospital	Tsuyoshi Ii
Kumamoto Central Hospital	Kazuhiro Hamada	Uchiyama Hospital	Yumiko Tomiyama
Kumamoto University Hospital	Moritaka Suga	Hayashi Internal Medicine Gastroenterological Hospital	Yoshiaki Hayashi
National Hospital Organization Kumamoto Saishunso National Hospital	Kazuo Fukushima	Pearlland Hospital	Shigeki Hamazono
Arao Municipal Hospital	Masafumi Miyajima	Ikeda Hospital	Tadafumi Shiraishi
		University Hospital University of the Ryukyus	Atsushi Saito, Masao Tateyama
		North Area Medical Associations Hospital	Satoshi Teruya
		Yonabaru Central Hospital	Tomohiko Ishimine
		Ryukyuseimeisaiseikai Ryusei Hospital	Norifumi Kudaken
		Oroku Hospital	Taiichi Ohyama



*: lung cancer (13), interstitial pneumonia (8), pulmonary emphysema (5), chronic respiratory failure (2), etc.

Fig. 1. Case breakdown.

3. 臨床効果・予後

1) 臨床効果

MEPM が初期治療に使用された有効性評価対象例 641 例中「改善」349 例 (54.4%), 「やや改善」157 例

(24.5%), 「不変」47 例 (7.3%), 「悪化」88 例 (13.7%) であり, 有効率は 54.4% であった。

予後の評価対象例 658 例中, 初期治療開始後 30 日目時点で「生存」とされた症例は 518 例 (78.7%) であっ

Table 2. Profiles of cases with first-line medication including meropenem

Item	Category	cases (%)	ratios to all cases		
			ratio (%)	P value	
Meropenem use as a first-line medication		661 (100%)	48.7% (661/1,356)		
Severity	Mild	72 (10.9%)	39.3% (72/183)	P = 0.003 * ¹	
	Moderate	296 (44.8%)	48.0% (296/617)		
	Severe	293 (44.3%)	52.7% (293/556)		
Gender	Male	450 (68.1%)	47.9% (450/939)	N.S. * ² (P = 0.377)	
	Female	211 (31.9%)	50.6% (211/417)		
Age	<64	102 (15.4%)	39.5% (102/258)	P < 0.001 * ¹	
	65-79	313 (47.4%)	48.0% (313/652)		
	80-	246 (37.2%)	55.2% (246/446)		
Disease Types	Group I (A)	2 (0.3%)	— (2/4)	N.S. * ¹ (P = 0.133)	
	Group II (B)	53 (8.0%)	46.1% (53/115)		
	Group III (C)	309 (46.7%)	52.2% (309/592)		
	Group IV * ³	297 (44.9%)	46.0% (297/645)		
		D	66 (10.0%)	43.7% (66/151)	
		E	64 (9.7%)	46.0% (64/139)	
		F	11 (1.7%)	55.0% (11/20)	
		G	42 (6.4%)	46.7% (42/90)	
H		152 (23.0%)	45.8% (152/332)		
Number of risk factors	0	5 (0.8%)	41.7% (5/12)	P = 0.008 * ¹	
	1	68 (10.3%)	43.3% (68/157)		
	2	235 (35.6%)	46.0% (235/511)		
	3	200 (30.3%)	51.4% (200/389)		
	4 ≤	153 (23.1%)	53.3% (153/287)		

*¹: Cochran-Armitage analysis, *²: Fisher analysis*³: Including cases with plural types (D ~ H) of pneumonia

Table 3. Details of cases with first-line medication including meropenem

Item	Category	Cases (%)
Details of first-line medication	Meropenem	661 (48.7%)
	Carbapenems excluding meropenem *	176 (13.0%)
	Others	519 (38.3%)
Details of meropenem therapy	Monotherapy	506 (76.6%)
	Combination therapy	155 (23.4%)
	Clindamycin	38 (5.7%)
	Tetracyclines	28 (4.2%)
	Aminoglycosides	16 (2.4%)
	Glycopeptides	16 (2.4%)
	Fourth-generation cepheps	8 (1.2%)
	Oral fluoroquinolones	8 (1.2%)
	Fosfomycins	8 (1.2%)
	Injectable fluoroquinolones	7 (1.1%)
Sulfamethoxazole-trimethoprim	7 (1.1%)	
Daily dose of meropenem	0.5 g × 2	502 (75.9%)
	0.25 g × 2	101 (15.3%)
	1 g × 2	25 (3.8%)
	Others	33 (5.0%)

*: excluding meropenem-treated cases.

Table 4. Clinical efficacy of first-line antibiotics by disease type

		First-line medication			
		Use of carbapenems		Others	
		Meropenem	Others	β -lactams	
Group I + II (A + B)		69.8% (37/53)	58.3% (7/12)	52.3% (23/44)	52.9% (27/51)
Group III (C)		56.5% (169/299)	57.1% (40/70)	55.6% (94/169)	54.2% (110/203)
Group IV		49.5% (143/289)	43.8% (39/89)	43.5% (84/193)	40.4% (101/250)
	(D ~ F)	48.3% (58/120)	45.7% (21/46)	52.0% (39/75)	46.9% (46/98)
	(G)	38.1% (16/42)	21.1% (4/19)	31.6% (6/19)	28.6% (8/28)
	(H)	50.3% (75/149)	50.0% (17/34)	39.7% (46/116)	37.8% (54/143)
Total (Group I ~ IV)		54.4% (349/641)	50.3% (86/171)	49.5% (201/406)	47.2% (238/504)

Table 5. Clinical efficacy and prognosis of cases with first-line medication including meropenem by patients profiles

Item	Category	Efficacy (%)	P value	Survival (%)	P value
Age (years)	<64	46.4% (45/97)	N.S. P = 0.225 * ¹	76.5% (78/102)	N.S. P = 0.834 * ¹
	65-79	55.8% (169/303)		80.4% (251/312)	
	80-	56.0% (135/241)		77.5% (189/244)	
Severity	Mild	70.0% (49/70)	P < 0.001 * ¹	94.4% (68/72)	P < 0.001 * ¹
	Moderate	59.2% (173/292)		87.1% (256/294)	
	Severe	45.5% (127/279)		66.4% (194/292)	
Number of risk factors	≤ 1	63.4% (45/71)	P = 0.014 * ¹	86.1% (62/72)	P < 0.001 * ¹
	2	56.8% (130/229)		85.5% (200/234)	
	3	54.6% (107/196)		76.9% (153/199)	
	4 ≤	46.2% (67/145)		67.3% (103/153)	
Concomitant antibiotics	Absent	56.5% (277/490)	N.S. P = 0.062 * ²	81.1% (408/503)	P = 0.010 * ²
	Present	47.7% (72/151)		71.0% (110/155)	
Maximum daily dose	≤ 0.5 g	55.7% (59/106)	N.S. P = 0.463 * ¹	79.6% (86/108)	N.S. P = 0.998 * ¹
	0.5 g < ~ ≤ 1 g	55.0% (259/471)		79.0% (384/486)	
	1 g < ~ ≤ 2 g	46.3% (19/41)		80.5% (33/41)	
Maximum daily frequency of administration	≤ 1	— (1/5)	N.S. P = 0.875 * ¹	— (4/5)	N.S. P = 0.170 * ¹
	2	55.2% (325/589)		78.7% (477/606)	
	3 ≤	45.8% (11/24)		91.7% (22/24)	

*¹: Cochran-Armitage analysis, *²: Fisher analysis

た。「生存」症例の内訳としては、「治療完了」が406例(78.4%)、治療継続中が97例(18.7%)であった。また、「死亡」症例の死因としては、院内肺炎が39例(27.9%)、基礎疾患・合併症が96例(68.6%)であった。

2) 肺炎の病型分類別の臨床効果

MEPMが初期治療に使用された症例での病型別の有効率を、Table 4に示す。なお、症例数が少なかったI群はII群と、好中球減少状態(タイプD)、細胞性免疫不全状態(タイプE)、液性免疫不全状態(タイプF)の肺炎症例は免疫能低下状態での肺炎症例としてまとめて示

した。有効率は、I+II群が69.8%(37/53)、III群が56.5%(169/299)、IV群が49.5%(143/289)であり、病態の重症化(I+II群→III群→IV群)に伴い有効率が低下した(P=0.007:傾向性検定)。また、MEPM使用例の有効率(54.4%:349/641)は、カルバペネム系薬非使用例の有効率(47.2%:238/504)に比較して有意に高値であり(P=0.017:Fisher検定)、病型別でも有意差がIV群(P=0.038:Fisher検定)および誤嚥(タイプH)の症例で認められた(P=0.034:Fisher検定)。

Table 6. Bacteriological response, clinical efficacy, and prognosis in each causative organism of pneumonia

Causative organism presumed	Bacteriological response (%)	Efficacy (%)	Survival (%)
Monomicrobial infection			
<i>Staphylococcus aureus</i> * ¹	23.5% (4/17)	39.1% (18/46)	63.8% (30/47)
MSSA	— (2/4)	— (5/9)	— (7/9)
MRSA	0% (0/10)	29.6% (8/27)	53.6% (15/28)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30.8% (4/13)	71.1% (27/38)	80.0% (32/40)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	— (5/6)	64.3% (9/14)	85.7% (12/14)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	— (5/5)	61.5% (8/13)	92.3% (12/13)
<i>Haemophilus influenzae</i>	— (3/3)	— (3/5)	— (4/5)
Polymicrobial infection			
<i>Staphylococcus aureus</i> * ¹ + others * ²	40.0% (8/20)	44.7% (21/47)	70.2% (33/47)
MSSA + others	— (4/6)	54.5% (6/11)	72.7% (8/11)
MRSA + others	15.4% (2/13)	35.5% (11/31)	61.3% (19/31)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (+ others) * ²	— (1/4)	29.4% (5/17)	58.8% (10/17)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + others (excluding <i>Staphylococcus aureus</i>)	— (3/7)	66.7% (10/15)	80.0% (12/15)

*¹: Including MSSA and MRSA.*²: Including polymicrobial infection with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.Table 7. Clinical efficacy and prognosis of first-line medication against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia *¹

First-line medication	Efficacy (%)	Survival (%)
Meropenem	Monotherapy	68.8% (33/48)
	Combination therapy	— (6/9)
Carbapenems excluding meropenem	Monotherapy	— (3/6)
	Combination therapy	— (1/7)
Cephems having activity against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * ²	Monotherapy	40.0% (6/15)
	Combination therapy	— (4/8)
Injectable fluoroquinolones	Monotherapy	— (0/3)
	Combination therapy	— (2/4)
Aminoglycosides	Monotherapy	— (0/1)
	Combination therapy	— (3/8)

*¹: Excluding cases with polymicrobial MRSA infections.*²: Fourth-generation cepheps, third-generation cepheps having activity against *Pseudomonas aeruginosa*, cepheps combined with a β -lactamase inhibitor

3) 背景因子別の臨床効果・予後

MEPM 初期治療使用症例における主な患者背景要因別の有効率・生存率を Table 5 に示す。

(1) 年齢・重症度・危険因子の数

年齢層別の有効率・生存率には有意差は認められなかった。重症度別の有効率は、軽症例が 70.0% (49/70)、中等症例が 59.2% (173/292)、重症例が 45.5% (127/279) であり、重症化に伴い有効率が低下した。生存率についても、軽症例が 94.4% (68/72)、中等症例が 87.1% (256/294)、重症例が 66.4% (194/292) であり、同様の傾向が認められた。また、危険因子については、多く保有している症例ほど、同様に有効率・生存率ともに低下す

る傾向が認められた。

(2) MEPM 初期治療の内容

他薬剤併用の有無別では、単剤治療群の生存率が 81.1% (408/503) であり、他薬剤併用群の生存率 (71.0% : 110/155) に比較して高値であった。また、1 日最大投与量、1 日最大投与回数については、カテゴリー別の有効率・生存率に有意差は認められなかった。

4) 細菌学的効果と有効率・予後との関係

MEPM 初期治療使用症例における細菌学的効果と有効率・予後を、主な菌種について Table 6 に示す。単独菌感染の場合、緑膿菌に対しては、菌消失率は 30.8% (4/13)、有効率は 71.1% (27/38)、生存率は 80.0% (32/40)

Table 8. Adverse drug reaction occurring in meropenem-treated patients

Incidence (%)		5.19% (39/751)	
Adverse drug reaction	Incidence (%)	Adverse drug reaction	Incidence (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.53%)	Nervous system disorders	1 (0.13%)
Skin eruption	1 (0.13%)	Movements involuntary of limbs	1 (0.13%)
Rash	1 (0.13%)	Metabolism and nutrition disorders *2	6 (0.80%)
Drug eruption	1 (0.13%)	ALP increased	2 (0.27%)
Itching	1 (0.13%)	LDH increased	1 (0.13%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.13%)	Potassium increased	2 (0.27%)
Queasy	1 (0.13%)	Hyperkalemia	1 (0.13%)
Hepatobiliary disorders *1	25 (3.33%)	Hyponatraemia	1 (0.13%)
Hepatic function disorder	12 (1.60%)	Blood and lymphatic system disorders *3	4 (0.53%)
Hepatic function abnormal	1 (0.13%)	Anaemia	3 (0.40%)
Liver disorder	4 (0.53%)	White blood cell count decreased	1 (0.13%)
AST increased	6 (0.80%)	Renal and urinary disorders *4	3 (0.40%)
ALT increased	5 (0.67%)	Renal impairment	2 (0.27%)
Gamma-GTP increased	1 (0.13%)	BUN increased	1 (0.13%)
Transaminases increased	1 (0.13%)	General disorders and administration site conditions	1 (0.13%)
		Pyrexia	1 (0.13%)

Adverse drug reaction was described by MedDRA terms (Ver.7.1), which are classifications system organ class (SOC) and low level terms (LLTs)

*1: Including investigations (HLGT: hepatobiliary investigations).

*2: Including investigations (HLGT: enzyme investigations NEC, water, electrolyte and mineral investigations).

*3: Including investigations (HLGT: haematology investigations (including blood groups)).

*4: Including investigations (HLGT: renal and urinary tract investigations and urinalyses).

であった。

5) 緑膿菌分離症例における有効率・予後

緑膿菌が推定原因菌とされた症例（複数菌感染で MRSA が同時に分離された症例を除く）での有効率、生存率を、主な初期治療薬の種類別に Table 7 に示す。MEPM 単剤治療例の有効率は 68.8% (33/48)、生存率は 82.0% (41/50) であった。また、抗緑膿菌作用を有するセフェム系薬単剤治療例の有効率は 40.0% (6/15)、生存率は 81.3% (13/16) であった。

4. 安全性

安全性評価対象例 751 例における副作用発現状況を Table 8 に示す。751 例中 39 例において副作用の発現がみられ、副作用発現率は 5.19% であった。主な副作用は、臨床検査値異常を含む肝胆道機能系障害であり、発現頻度は 3.33% (25/751) であった。MEPM の「使用上の注意」⁹⁾ から予測できない未知で重篤な副作用は認められなかった。

III. 考 察

日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン—成人院内肺炎診療の基本的考え方—」に基づき、院内肺炎の病態と初期治療の実態を調査し、MEPM の院内肺炎初期治療における位置づけを検討した。

MEPM は重症例や JRS 院内肺炎ガイドラインで規定された危険因子の多い症例に多く使用され、病型別でも

中等症で危険因子あり、または重症の肺炎 [III 群：タイプ C] や特殊病態下の肺炎 [IV 群：タイプ D~H] といった重篤な病態の症例が 91.7% を占めた。院内肺炎初期治療における MEPM 単剤治療群の有効率は 56.5% で、カルバペネム系薬非使用の単剤治療群に比較して高値であり、カルバペネム系薬の有用性を報告した諸家の報告³⁴⁾とも一致する結果であった。また、本来効果を期待できない MRSA が原因菌とされた症例に対する効果は不十分であったものの、緑膿菌や肺炎桿菌が原因菌とされた症例や、嫌気性菌の原因菌としての関与が示唆されている誤嚥性肺炎（タイプ H）等に対しても、良好な結果が得られていた。カルバペネム系薬は MRSA を除けば、嫌気性菌を含む呼吸器感染症原因菌全般に対し良好な抗菌活性を保持していることが報告されており⁶⁷⁾、このことが臨床効果として反映されたものと考えられる。また、JRS 院内肺炎ガイドラインでは、I 群、II 群、および VAP（タイプ G）の早期発症型の症例の一部に対し、第 2~4 世代セフェム系薬の単剤治療が初期治療として推奨されている。院内肺炎実態調査の結果⁸⁾において、これらの群に分類される症例は全体の 10.3% (139/1,356) のみであり、実際にセフェム系薬が適応となる症例は少なく、またこれら症例に対するセフェム系薬単剤治療の有効率は 57.1% (20/35) であった。なお、多くを占める重篤例に対しては JRS 院内肺炎ガイドラインに

従った併用治療やカルバペネム系薬等が適応になるものと考えられる。

MEPMの1日投与量については0.25~0.5gの2回投与の症例が90%以上を占めており、本邦の承認用量における常用量で治療が行われており、1日3回投与や承認上限用量である1日2g投与が行われた症例は少なかった。JRS院内肺炎ガイドラインにおける抗菌薬使用方針が「当初から広域で強力な抗菌薬を十分量投与する」であることを考慮すると、十分量の投与が行われていない現状が窺えた。一方で、英国等における院内肺炎に対するMEPMの承認用量は1gの3回投与であり⁹⁾、ATS/IDSA(米国感染症学会: Infectious Diseases Society of America)の院内肺炎ガイドライン¹⁰⁾においてもMEPMの1日投与量は1gの3回投与と規定され、本邦での常用量とは3倍以上の乖離がある。PK/PD理論に従えば、カルバペネム系薬ではtime above MICとして免疫機能が正常な場合には30%以上、免疫不全状態の場合には50%以上が必要であるとされている¹¹⁾。院内肺炎では、緑膿菌をはじめとする抗菌薬に低感受性の細菌が原因菌になる確率が高く、免疫不全状態の症例も多いことが想定されるため、十分なtime above MICを確保するためには、一般感染症に対するよりも高い投与量が必要であるものと考えられる。次回ガイドライン改訂時においては、PK/PD理論に基づいた抗菌薬投与量の設定の重要性についても言及する必要があるものと考えられる。

また、ATS/IDSA院内肺炎ガイドラインにおいては、カルバペネム系薬はアミノ配糖体系薬等と併用し強力な初期治療を行い、2~3日後に細菌検査結果と臨床反応に基づき抗菌薬のde-escalationを行うことが方針として示されている。一方で、本調査においては、MEPMにより初期治療を受けた症例の3/4以上が単剤治療であり、併用治療は重症例が中心であった。しかし、院内肺炎の原因菌としてはMRSAを主体とする黄色ブドウ球菌が最も多く、MRSA分離症例では臨床効果、予後ともに不良であったこと⁸⁾を考慮すると、少なくともMRSAのリスクがある症例には当初からグリコペプチド系薬等の抗MRSA薬を併用した積極的な併用治療が必要であるものと考えられた。

院内肺炎の予後については、通常死亡率は20~50%といわれており¹²⁾、中でもICU入院の場合には50~60%¹³⁾、VAPの場合には70%¹⁴⁾に及ぶとの報告もある。本調査においてはICU入院例やVAPの症例が少なかった⁸⁾こともあり、初期治療開始30日時点での死亡率は約20%であった。一方で、有効率は海外の文献報告^{15~23)}と比較すると低値であったが、MEPMの1日投与量が欧米での用量に比較して少なかったことやMEPMが重症例や危険因子の多い症例に多用されたことが影響した可能性も考えられる。さらに、海外報告^{15~23)}はいずれも臨床試験結果の報告であり、肺癌等の有効性に影響を及ぼす可

能性のある基礎疾患を有する症例等が除外されているなど、本調査(実態調査)とは対象が異なることが影響したのと考えられる。

安全性について、MEPM投与症例での副作用発現率は5.2%であった。主な副作用は臨床検査値異常を含む肝胆道系障害であり、市販後調査として実施された使用成績調査での副作用発現状況²⁴⁾と比較しても発現傾向に顕著な差は認められなかった。さらに、MEPMの「使用上の注意」から予測できない未知で重篤な副作用は報告されておらず、安全性の面で特記すべき問題点は認められなかった。

以上の検討結果より、MEPMは院内肺炎初期治療において重要な位置づけを占める薬剤であることが確認できた。

謝 辞

本研究は住友製薬株式会社の協力を得て実施された。

文 献

- 1) American Thoracic Society: Hospital-acquired pneumonia in adults; diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-25
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編, 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方, 日本呼吸器学会, 東京, 2002
- 3) 青木信樹: リスクアセスメントに基づいた抗菌薬の適正使用—院内肺炎. *Infect Contr* 2000; 9: 1421-8
- 4) Ohi H, Yanagihara K, Miyazaki Y, et al: Hospital-acquired pneumonia in general wards of a Japanese tertiary hospital. *Respirology* 2004; 9: 120-4
- 5) 住友製薬株式会社: 「メロペン点滴用0.25g, メロペン点滴用0.5g」添付文書, 2004年10月改訂, 2004
- 6) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性サーベイランス. *Jap J Antibiot* 2004; 57: 70-104
- 7) Watanabe A, Tokue Y, Kikuchi T, et al: Antibacterial activity of carbapenems against clinically isolated respiratory bacterial pathogens in Japan between 2003 and 2004. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 420-3
- 8) 渡辺 彰, 河野 茂, 松島敏春: 全国多施設での院内肺炎の病態と初期治療抗菌薬に関する実態調査成績. *日本呼吸器学会雑誌* 2005; 43 (増刊号): 230
- 9) AstraZeneca: 「Meronem[®]」添付文書, 2004年1月改訂, 2004
- 10) American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 11) Turnidge J D: The pharmacodynamics of β -lactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 10-22
- 12) Craven D E, Steger K A: Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease.

- Chest 1995; 108 (2 Suppl): 1s-16s
- 13) Craven D E, Barber T W, Steger K A, et al: Nosocomial pneumonia in the 1990s: Update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect* 1990; 5: 157-72
 - 14) Craven D E, Steger K A: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 32-53
 - 15) Berman S J, Fogarty C M, Fabian T, et al: Meropenem monotherapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia: Results of a multicenter trial. *J Chemother* 2004; 16: 362-71
 - 16) Santos S S, Machado F R, Kiffer C R V, et al: Treatment of nosocomial pneumonia: An experience with meropenem. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 124-9
 - 17) Sieger B, Berman S J, Geckler R W, et al: Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: A randomized study. *Crit Care Med* 1997; 25: 1663-70
 - 18) Colardyn F, Faulkner K L on behalf of the meropenem serious infection study group: Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 523-37
 - 19) Garau J, Blanquer J, Cobo L, et al: Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 789-96
 - 20) Lerma F A, on behalf of the serious infection study group: Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001; 13: 70-81
 - 21) Verweast C, on behalf of the Belgian multicenter study group: Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 294-302
 - 22) Mouton R Y, Beuscart C, the Meropenem Study Group: Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 145-56
 - 23) Hartenauer U, Kljucar S, Bender H-J, et al: Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antiinfect Drugs Chemother* 1997; 15: 65-70
 - 24) 住友製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム「メロペン点滴用 0.25 g, メロペン点滴用 0.5 g」, 2004 年 12 月改訂, 2004

Nationwide multicenter survey on the pathophysiology of hospital-acquired pneumonia and the use of first-line antibiotics in Japan

Evaluation of clinical position of meropenem in the initial therapy of hospital-acquired pneumonia

Shigeru Kohno¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Toshiharu Matsushima³⁾, HAP Study Group⁴⁾

¹⁾Department of Molecular Microbiology and Immunology, Division of Molecular and Clinical Microbiology, Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾Respiratory Diseases Center, Kurashiki Daiichi Hospital

⁴⁾254 institutions, Japan

Through a nationwide, collaborative, multicenter survey to investigate the pathophysiological profile of hospital-acquired pneumonia (HAP) and the use of first-line antibiotics, we evaluated the clinical position of meropenem (MEPM) in the initial therapy of HAP. A prospective survey was conducted of consecutively-enrolled patients with HAP in the period from June 2002 to May 2004. Data were collected for a total of 1,460 patients from 254 institutions across Japan. Among the cases analyzed for patient profiles (1,356 patients), 661 cases were treated with MEPM among the first-line antibiotic. Of the MEPM-treated cases, monotherapy accounted for 76.6%. Among cases treated with MEPM combination therapy, clindamycin was used in 24.5%, followed in descending order by tetracyclines and aminoglycosides. MEPM was preferably used for serious cases or cases having many risk factors defined in the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of HAP in Adults. As for the distribution of the disease type, moderate pneumonia with a risk factor or severe pneumonia [Group III: type C] and pneumonia with specific conditions [Group IV: type D~H] accounted for 91.7% of all cases. The response rate was 54.4% when MEPM was used as a first-line medication, and 47.2% when carbapenems were not used. Most of the MEPM-treated patients were the dosage which is normal in Japan (0.25~0.5 g × 2/day). As the main causative organisms of HAP were antibiotic-resistant bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, future revisions of the HAP guideline should incorporate consideration of antibiotics dosage based on the PK/PD theory. As for safety, main adverse drug reactions in MEPM-treated patients were hepatic function disorder. Unlabelled serious adverse drug reactions were not reported. In conclusion, the results from this study suggest that MEPM plays an important role in the initial therapy of HAP.