

感染性心内膜炎における初期治療薬としての Ampicillin/Cloxacillin

(1:1) 配合剤 (24g/日) の感受性・安全性・アウトカム検討

¹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部, ²⁾ 順天堂大学医学部総合診療科

畦地 拓哉¹⁾ 平井 由児²⁾ 上原 由紀²⁾ 笹野 央¹⁾
吉澤 寿宏¹⁾ 松本 博志¹⁾ 青嶋 瑞樹¹⁾ 内藤 俊夫²⁾

(平成30年10月3日受付)

(令和元年5月23日受理)

Key words: ampicillin, cloxacillin, infective endocarditis, empiric therapy

要 旨

自然弁の感染性心内膜炎 (IE) の empiric therapy として European Society of Cardiology (ESC) ガイドライン 2015 では ampicillin (ABPC), cloxacillin (MCIPC), gentamicin (GM) の3剤併用が推奨されている。本邦では黄色ブドウ球菌用ペニシリン製剤は ABPC/MCIPC 合剤 (ABPC/MCIPC) のみであり、これまでに IE の empiric therapy を目的とした ABPC/MCIPC 投与例は報告されていない。本研究では、2015年1月から2017年8月までに、当院で ABPC/MCIPC が投与された症例のうち、改訂 Duke 診断基準に基づき、自然弁による IE と確定診断された症例を対象に、ABPC/MCIPC の感受性・安全性・アウトカムについて検討した。なお、18歳未満の症例及び ABPC/MCIPC 投与量が 24g/日未満の症例は除外した。対象は8名 (男性5名, 女性3名), 年齢は 34~76 歳 (中央値 68.5 歳), 基礎疾患は自己弁弁膜症6名, 糖尿病3名であった。対象患者の血液培養から methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 2例, viridans group streptococci (VGS) 属3例, その他3例を検出し, 8例中7例では ABPC 又は MCIPC に感性を示した。Definitive therapy に変更するまでの投与期間は 2~6 日 (中央値 3.5 日) であり, この期間において有害事象による中断はなかった。MSSA 2例は中枢神経病変を合併し, definitive therapy 目的に ABPC/MCIPC が継続された。うち1例は投与開始12日目に先行する皮疹と急性腎不全が出現し vancomycin + ceftriaxone に変更となった。IE 患者の empiric therapy として数日間の ABPC/MCIPC 24g/日投与は血液培養から検出された病原体全てに感受性を示し, 有害事象は認められなかった。また MSSA は IE の代表的起因菌であり, 本邦でも中枢移行性が良好な黄色ブドウ球菌用ペニシリン製剤の必要性が再認識されるべきであると考えられた。

[感染症誌 93: 649~654, 2019]

序 文

感染性心内膜炎 (IE) は, 心内膜や弁膜に細菌集簇を含む疣贅 (vegetation) を形成し, 菌血症や血管塞栓などの多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である。IE は的確な診断の下, 適切な治療が奏功しない場合には多くの合併症を引き起こし, 患者を死に至らしめる重篤な疾患である。したがって, 早期に適切な血液培養を施行し, 有効な抗菌薬治療を行うことが重要である。起因菌同定を待たずに抗菌薬による

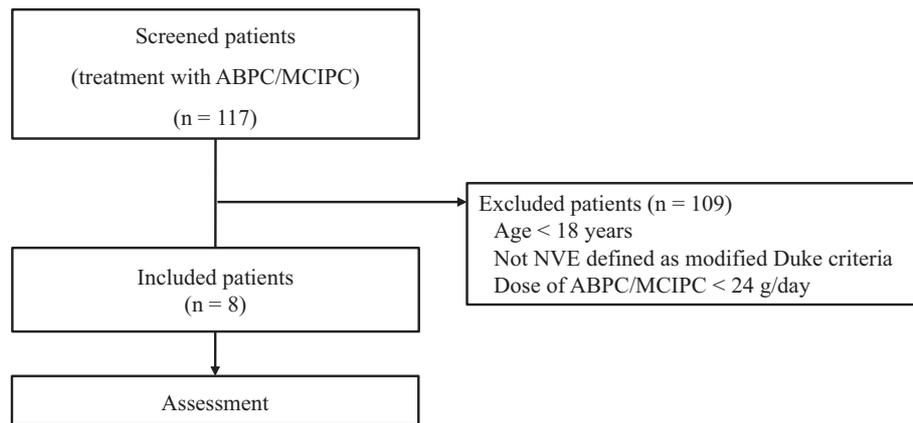
empiric therapy を必要とすることも多い。

Native valve もしくは術後1年以上経過している prosthetic valve の IE の empiric therapy の一つとして, European Society of Cardiology (ESC) guideline 2015 では, 高用量の ampicillin (ABPC, 12g/日), cloxacillin (MCIPC, 12g/日) (もしくは oxacillin), および gentamicin (GM) の3剤併用療法が記載されている¹⁾。MCIPC や oxacillin は第一世代セファロsporin と異なり髄液移行性が良好であるにも関わらず²⁾, 本邦では単剤の製剤としての使用はできない現状にある。しかしながら, ABPC と MCIPC が 1:1 で配合された合剤 (ABPC/MCIPC) が本邦では使用可能で

別刷請求先: (〒193-0998) 東京都八王子市館町 1163
東京医科大学八王子医療センター感染症科

平井 由児

Fig. 1 Study design and inclusion and exclusion criteria



あり，上記ガイドラインの推奨と同様の抗菌薬の組み合わせが可能である。ところが，本邦における IE 患者への高用量 ABPC/MCIPC (24g/日) 投与については報告がほとんどなく，その詳細は明らかでない。

本研究では，IE における empiric therapy としての ABPC/MCIPC の感受性・安全性・アウトカムを調査するために，自施設で高用量の ABPC/MCIPC が投与された IE 症例を後方視的に解析，検討した。

対象と方法

2015 年 1 月から 2017 年 8 月までに，順天堂大学医学部附属順天堂医院（東京都文京区，総病床数 1,026）において ABPC/MCIPC が投与された症例のうち，改訂 Duke 診断基準³⁾に基づき native valve の IE と確定診断された患者を対象とした。なお，18 歳未満の症例及び ABPC/MCIPC 投与量が 24g/日未満の症例は除外した。

対象症例の臨床背景について，電子カルテの情報に基づき，年齢，性別，基礎疾患，IE の合併症（中枢神経病変，化膿性脊椎炎），全死亡数を調査した。また，empiric therapy としての ABPC/MCIPC 投与の有効性と安全性を評価するため，対象症例の血液から検出された病原体の菌名，薬剤感受性，ABPC/MCIPC 投与時の有害事象，病原体判明後に使用した抗菌薬，および臨床検査値（白血球：WBC，血小板数：PLT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：AST，アラニンアミノトランスフェラーゼ：ALT，アルカリフォスファターゼ：ALP， γ -グルタミルトランスペプチターゼ： γ -GTP，乳酸脱水素酵素：LDH，クレアチンキナーゼ：CK，クレアチニン：S-Cre，推算クレアチンクリアランス：Ccr）の推移について確認した。なお，Ccr は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。なお，病原体は Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じて，Mueller-Hinton 培地を用いて検出した。また，検出された病原体の薬

剤感受性は，MicroScan WalkAway 96 plus を使用して，CLSI 標準法により各種抗菌薬の minimum inhibitory concentration (MIC) を測定し，S（感性），I（中間），R（耐性）で判定した。

本研究については，同施設の倫理委員会の承認を得て，個人情報の保護に十分配慮して実施した（承認番号 17-120）。

成績

自施設において，2015 年 1 月から 2017 年 8 月の間に，117 例に ABPC/MCIPC が投与された。ABPC/MCIPC 投与症例 117 例のうち，年齢が 18 歳未満の 81 例，native valve の IE と確定診断されていない 24 例，ABPC/MCIPC の 1 日総投与量が 24g/日未満の 4 例を除いた 8 例（男性 5 例，女性 3 例）を対象とした (Fig. 1)。

対象症例の患者背景を Table 1 に示す。年齢は 34～76 歳（中央値 68.5 歳）で，基礎疾患は心臓弁膜症 6 例（Case 1, 2, 4～6, 8），糖尿病 3 例であった（Case 2, 5, 6）。Case 1 及び Case 5 を除いた 6 例では中枢神経病変（脳梗塞・脳出血・脳膿瘍）を合併しており，Case 5 と Case 6 は化膿性脊椎炎を合併していた。また，ABPC/MCIPC 投与開始後，Case 1～4 と Case 7 では弁置換術を施行していた。8 例中 7 例では IE から回復したが，Case 8 は血液培養の陰性化を認めるも IE に伴う多発脳梗塞に起因したてんかん重積並びに多臓器不全のため死亡した。

症例毎の病原体の菌名および薬剤感受性を Table 2 に示す。IE の原因菌は，viridans group streptococci (VGS) 3 例（Case 1, 4, 6），methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 2 例（Case 7, 8），*Propionibacterium acnes* (Case 2)，*Granulicatella adiacens* (Case 3)，*Staphylococcus lugdunensis* (Case 5) 各 1 例ずつであった。薬剤感受性試験では，Case 4（感受性：I）を除いて，検出した病原体全てが ABPC 又は

Table 1 Background of the patients with ampicillin/cloxacillin treatment

Case	Age (year)	Sex	Comorbidities		Complications		Valve replacement performed on:	60-days prognosis
			Valvular heart disease	Diabetes mellitus	Central nervous system lesions	Vertebral osteomyelitis		
1	52	Male	Mitral regurgitation	–	–	–	Day 39	Alive
2	76	Male	Aortic regurgitation	○	○	–	Day 5	Alive
3	67	Female	–	–	○	–	Day 4	Alive
4	46	Male	Mitral regurgitation	–	○	–	Day 5	Alive
5	74	Male	Mitral regurgitation	○	–	○	–	Alive
6	70	Female	Mitral regurgitation	○	○	○	–	Alive
7	34	Female	–	–	○	–	Day 70	Alive
8	72	Male	Aortic regurgitation	–	○	–	–	Dead

Table 2 Detailed information on the pathogen in each patient

Case	Pathogen derived from Blood Culture	Ampicillin		Cloxacillin	
		MIC (mg/mL)	susceptibility	MIC (mg/mL)	susceptibility
1	<i>Streptococcus oralis</i>	< = 0.06	S	No data available	No data available
2	<i>Propionibacterium acnes</i>	< = 0.25	S	No data available	No data available
3	<i>Granulicatella adiacens</i>	No data available	S*	No data available	S*
4	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.5	I	No data available	No data available
5	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	> 8	R	2	S
6	<i>Streptococcus mitis</i>	< = 0.06	S	No data available	No data available
7	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	No data available	R#	No data available	S#
8	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	> 8	R	< = 0.25	S

* Susceptibility was determined by the disk method because the bacterial growth was poor.

MIC was not collected from the medical chart (details were unknown).

Abbreviations: I, intermediate; MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible.

Table 3 Detailed information on ampicillin/cloxacillin treatment in each patient

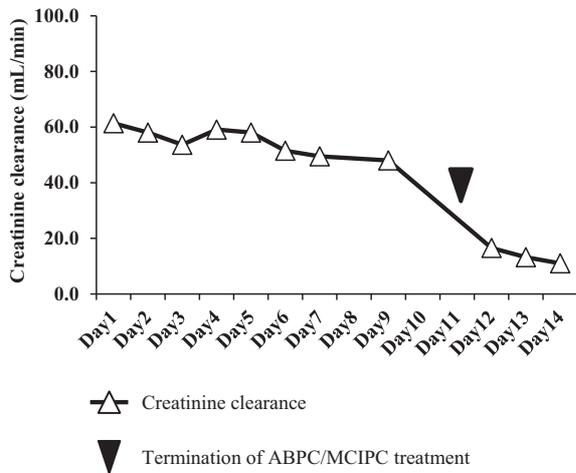
Case	Before ampicillin/cloxacillin treatment		Single dosage and Administration	Duration (days)	Concomitant antimicrobial agent	Adverse events (onset day)	Negative blood culture confirmed on:	Antimicrobial agent after detection of pathogen
	Creatinine clearance (ml/min)	Body weight (kg)						
1	101.1	63.7	6 g every 6 hours	2	Gentamicin	Infusion phlebitis (Day1)	Day 4	Ampicillin
2	74.4	71.1	6 g every 6 hours	2	Gentamicin	–	Day 3	Ampicillin
3	89.3	49.8	6 g every 6 hours	5	Gentamicin	–	Day 9	Ampicillin
4	125.0	80.4	4 g every 4 hours	6	Gentamicin	–	Day 7	Ampicillin
5	88.7	60	4 g every 4 hours	3	Vancomycin	–	Day 3	Cefazolin
6	58.3	43	6 g every 6 hours	4	Gentamicin	–	Day 5	Ampicillin
7	175.2	56	4 g every 4 hours	84	Gentamicin	Infusion phlebitis (Day54)	Day 3	Ampicillin/cloxacillin
8	52.8	67.6	4 g every 4 hours	13	Gentamicin + Vancomycin	Exanthema and Acute renal failure (Day12)	Day 2	Ceftriaxone + Vancomycin

MCIPC に対して良好な感受性を示した。

次に、抗菌薬使用状況の結果を Table 3 に示す。ABPC/MCIPC 投与期間は 2~82 日 (中央値 4.5 日) であった。Case 1~6 では起因菌判明後に definitive

therapy として他剤へ変更となり、ABPC/MCIPC 投与期間は 2~6 日 (中央値 3.5 日) であった。Case 7 と Case 8 では MSSA が起因菌と判明し、ABPC/MCIPC はそのまま definitive therapy として、それ

Fig. 2 Creatinine clearance level in Case 8 during ABPC/MCIPC treatment as definitive therapy.



ぞれ 84 日と 13 日の間継続投与された。

Case 1~6 では ABPC/MCIPC 投与中の有害事象による投与中断はなかったが、Case 1 では投与初日から血管痛を認めた。また、Case 1 と同様に Case 7 では ABPC/MCIPC 投与開始 54 日目に血管痛を認めたが、点滴投与時間の延長により症状改善を認め投与継続となった。一方、Case 8 では ABPC/MCIPC 投与開始 12 日目から皮疹と急性腎障害 (Fig. 2) が出現し、投与 13 日目に vancomycin と ceftriaxone の併用へ変更となった。なお、Case 8 を除く各症例については、各種臨床検査値の著明な変化を認めなかった。

考 察

Native valve または術後 1 年以上経過した prosthetic valve の IE の 起因菌は VGS や *Staphylococcus* spp. などが代表的である⁴⁾⁵⁾。本研究でも起因菌の多くが上記 2 菌種 (6/8 症例) を占めた。薬剤感受性試験では 1 例 (Case 4) を除き全て ABPC または MCIPC に対して感受性を示していた。Case 4 の起因菌 *Streptococcus sanguis* では ABPC (低感受性) と benzylpenicillin (感受性) との感受性が解離していたものの、複数回行われた抗菌薬投与開始後の血液培養は全て陰性となった。したがって、起因菌及び薬剤感受性の観点からは、対象症例は全て empiric therapy としての ABPC/MCIPC 24g/日投与が有効と判断した。

敗血症性塞栓症は IE 患者の 20~50% で認められる合併症⁶⁾⁷⁾あり、中枢神経病変が疑われる際には中枢神経移行性を考慮する必要がある。合成ペニシリン製剤である ABPC 及び MCIPC は中枢神経移行性に優れ、細菌性髄膜炎や脳膿瘍で推奨²⁾⁸⁾されている。本研究では 8 例中 6 例で中枢神経合併症があり、十分な移行性が担保された ABPC/MCIPC 24g/日が選択された理

由と考えられた。よって中枢神経合併症を合併した NVE の empiric therapy として ABPC/MCIPC を選択する意義は薬物動態においても矛盾のないものといえる。

本研究では薬剤性肝障害や無顆粒球症などは観察されず、1 例 (Case 8) を除けば投与中止となった症例はなかった。これまでに flucloxacillin などのペニシリン系抗菌薬と急性肝障害の関連性が示され^{9)~11)}、MCIPC による無顆粒球症¹²⁾の報告もある。これらの報告は β -ラクタム剤に共通した有害事象でもあり、血流感染症などの重症感染症の結果を反映している可能性もあり区別は困難である。Empiric therapy として短期間の投与であれば ABPC/MCIPC は有害事象に乏しい可能性が示唆された。

MSSA は IE のみならず、多くの重症感染症の起因菌として重要である。本邦では、抗 MSSA 用ペニシリン製剤である MCIPC や oxacillin の単剤が存在せず、脳内移行性が不良な cefazolin (CEZ) が唯一の第一選択薬である。CEZ は MCIPC や oxacillin と比較して MSSA 感染症患者の死亡率を有意に低下させることが報告されている¹³⁾。ところが *S. aureus* は中枢神経合併症のリスク因子¹⁴⁾であり MSSA による脳膿瘍を伴う IE に対しては、CEZ による治療効果は未だ担保されていない。本研究においても、MSSA が検出された 2 症例 (Case 7, 8) は中枢神経合併症を認めたことから CEZ を回避し、definitive therapy として移行性が担保された ABPC/MCIPC が継続投与されていた。Case 8 では投与開始後に急性腎障害が出現した。本症例では、超音波検査による画像所見からは大動脈弁の破壊進行を認めなかったが、IE を起因とした心不全による腎前性急性腎障害が考えられる。また、低アルブミン血症の進行や尿量・尿浸透圧の低下を認めており (data not shown)、血管内脱水による腎前性急性腎障害も考えられ、結果的に ABPC/MCIPC のうち腎代謝である ABPC の血中濃度が相対的に上昇したことも影響していたと推測された。また、*S. aureus* 感染症とその後の糸球体腎炎の合併¹⁵⁾¹⁶⁾の報告や、本例では皮疹を認めており薬剤性アレルギー性間質性腎炎も疑われた。一方、MCIPC は肝代謝であることから腎障害は稀と認識されているものの、高度腎障害により、MCIPC の半減期延長に伴い相対的に投与量が過剰となるリスクが高い¹⁷⁾¹⁸⁾ことに加え、MCIPC 投与の関与が疑われる急性腎障害の報告もある¹⁹⁾。本例では病理学的証拠を得ることができなかったが、複合的な要因が腎機能の悪化を招いたと考えられた。

本研究は単一施設による少数例での研究であるものの、NVE において血液培養採取から病原体の菌名・

感受性が判明するまでのわずかな期間の empiric therapy として ABPC/MCIPC が選択肢のひとつとなり得ることが示された。さらに中枢神経病変を伴う MSSA 感染症では、あくまでも MCIPC を使用する目的で ABPC/MCIPC が選択され、長期投与できる可能性が示された。

本研究では ABPC/MCIPC 長期投与の安全性については一定の見解は得られず、より多くの症例数を用いた前向き解析による再評価が期待される。中枢神経合併症を合併した MSSA 感染症に対し、中枢神経移行性の良好な MCIPC 製剤 (単剤) の必要性が強く認識されることが求められる。

謝辞：本研究に関してご協力を賜った順天堂大学医学部附属 順天堂医院 心臓血管外科 天野篤教授、同医院薬剤部 荒川隆太郎部長、佐藤邦義課長、同医院臨床検査部の中村文子係長の諸氏に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Habit G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, *et al.* : 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015 ; 36 (44) : 3075—128.
- Fong IW : Staphylococcal central nervous system infections treated with cloxacillin. *J Antimicrob Chemother* 1983 ; 12 (6) : 607—12.
- Pierce D, Calkins BC, Thornton K : Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012 ; 85 (10) : 981—6.
- Nagai T, Takase Y, Hamabe A, Tabata H : Observational study of infective endocarditis at a community-based hospital: dominance of elderly patients with comorbidity. *Intern Med* 2018 ; 57 (3) : 301—10.
- Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Docu-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, *et al.* : Prevalence of *staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 (9) : 1230—9.
- Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Fridmøller N, Skinhøj P, Rosdahl VT : Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: Review of 260 bacteremic cases in non-drug addicts. *Am J Med* 1997 ; 102 : 379—86.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, *et al.* : Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 1069—76.
- Kuruta K, Komiya I, Sinkai S : Antibiotic concentrations in normal cerebrospinal fluid. *Chemotherapy* 1988 ; 36 (5) : 403—11.
- Stine JG, Lewis JH : Hepatotoxicity of antibiotics: a review and update for the clinician. *Clin Liver Dis* 2013 ; 17 (4) : 609—42.
- Takai S, Higuchi S, Yano A, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, *et al.* : Involvement of immune- and inflammatory-related factors in flucloxacillin-induced liver injury in mice. *J Appl Toxicol* 2015 ; 35 (2) : 142—51.
- Wilkinson J, Zainal A, Naqvi SY : Penicillin-induced liver injury during treatment for ocular neurosyphilis. *BMJ Case Rep* 2016 ; pii : bcr2016215821.
- Mani SSR, Iyyadurai R : Cloxacillin induced agranulocytosis: A rare adverse event of a commonly used antibiotic. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2017 ; 30 (3) : 297—301.
- McDanel JS, Roghmann MC, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, *et al.* : Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65 (1) : 100—6.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarría C, Ronderos R, Fernandez C, *et al.* : Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1489—95.
- Handa T, Ono T, Watanabe H, Takeda T, Muso E, Kita T : Glomerulonephritis induced by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Exp Nephrol* 2003 ; 7 (3) : 247—9.
- Wang SY, Bu R, Zhang Q, Liang S, Wu J, Liu XG, *et al.* : Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. *Medicine* 2016 ; 95 (15) : e3386.
- Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou JF, *et al.* : Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care* 2017 ; 7 (1) : 34.
- Nauta EH, Mattie H, Goslings WR : Pharmacokinetics of cloxacillin in patients on chronic intermittent haemodialysis and in healthy subjects. *Chemotherapy* 1973 ; 19 (5) : 261—71.
- Lavergne A, Vigneau C, Polard E, Triquet L, Rioux-Leclercq N, Tattevin P, *et al.* : Acute kidney injury during treatment with high-dose cloxacillin: A report of 23 cases and literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2018 ; S0924-8579(18)30109-2.

Susceptibility, Safety and Clinical Outcome of a Fixed-dose (24g/day) of a Combination of Ampicillin and Cloxacillin for Infective Endocarditis as Empiric Therapy : Retrospective Study

Takuya AZECHI¹⁾, Yuji HIRAI²⁾, Yuki UEHARA²⁾, Hiroshi SASANO¹⁾, Toshihiro YOSIZAWA¹⁾,
Hiroshi MATSUMOTO¹⁾, Mizuki AOSHIMA¹⁾ & Toshio NAITO²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Juntendo University Hospital,

²⁾Department of General Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) remains a major cause of morbidity and mortality in the healthcare setting. However, no single agent of anti-staphylococcal penicillin is available in Japan. The European Society of Cardiology (ESC) guidelines 2015 recommend antimicrobial combination empiric therapy using ampicillin (ABPC), cloxacillin (MCIPC) and gentamycin for native valve infective endocarditis (NVE). A fixed-dose combination drug of ABPC and MCIPC (ABPC/MCIPC) is the only product which contains anti-staphylococcal penicillin. There are few reports for empiric therapy using ABPC/MCIPC, similar to the empiric therapy for NVE patients according to the ESC guidelines, in Japan. To evaluate the susceptibility, safety and clinical outcome of empiric therapy for NVE using ABPC/MCIPC, a retrospective investigation was performed. NVE was defined according to the modified Duke criteria. Patients aged over 18 years with NVE, and who were given intravenous ABPC/MCIPC (24g/day), were included in the study between January 2015 and August 2017 at Juntendo University Hospital (1023-bed university hospital).

Eight patients were included. Five out of 8 patients were male. The median age was 68.5 (34 to 76) years. Blood cultures were positive for MSSA (n=2), viridians group streptococci (n=3), and others (n=3). Except for one case, all organisms were susceptible to ABPC and/or MCIPC. Six out of 8 patients were treated with ABPC/MCIPC as empiric therapy for 2-6 days (median ; 3.5 days). Two out of eight developed phlebitis due to ABPC/MCIPC. On the other hand, two with MSSA continued to be given ABPC/MCIPC as definitive therapy. In one, however, administration was discontinued due to acute renal failure and exanthema on day 12. The antimicrobial regimen was then changed to vancomycin with ceftriaxone.

These results suggested the high safety of ABPC/MCIPC treatment for NVE patients as empiric therapy, although the results are in a small number of cases from a single hospital. On the other hand, we could not confirm the safety of high-dose ABPC treatment as definitive therapy over the longer term. Further studies are required to evaluate the safety of long-term ABPC/MCIPC treatment on NVE patients in Japan.