

## 成人院内肺炎に対するセフェム系抗菌薬 ceftazidime の 1日4回投与による血中濃度および臨床効果の検討

泉川公一<sup>1)</sup>・橋口浩二<sup>2)</sup>・澤井豊光<sup>3)</sup>・井上祐一<sup>4)</sup>・今村圭文<sup>1)</sup>・  
関 雅文<sup>1)</sup>・掛屋 弘<sup>1)</sup>・山本善裕<sup>1)</sup>・柳原克紀<sup>5)</sup>・河野 茂<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学医学部第二内科

<sup>2)</sup>日赤長崎原爆病院

<sup>3)</sup>佐世保市立総合病院

<sup>4)</sup>健康保険諫早総合病院

<sup>5)</sup>長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部

(2008年11月28日受付)

成人院内肺炎患者を対象に、セフェム系抗菌薬 ceftazidime (CAZ) の1回1g、1日4回投与による有効性を検討するとともに、血中濃度の測定を行った。評価対象となった5例に対する臨床効果判定は、すべて有効であり、早期から体温、CRP、白血球数などの改善が認められた。副作用は、2例に肝機能異常が認められたが、重症度はいずれも軽度であった。血中濃度は、点滴終了直後の最高値が72.1~176.5  $\mu\text{g/mL}$  (中央値82.7  $\mu\text{g/mL}$ )、点滴開始直前のトラフ値が5.1~72.1  $\mu\text{g/mL}$  (中央値26.6  $\mu\text{g/mL}$ ) であり、推定原因菌のMICを上回る高い血中濃度が維持されていた。

以上の結果から、CAZ 1回1g、1日4回投与は、高い血中濃度を長時間維持できる本剤の効果増強において有効な方法と考えられ、院内肺炎に対する治療薬としても有効な抗菌薬であると考えられた。

近年、抗菌薬の効果を最大限に発揮させることを目的に、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)理論に基づき抗菌薬の最適な投与方法を検討する試みが盛んに行われている。その背景の1つには増加した耐性菌に対する対応があり、呼吸器感染症の場合には、市中感染の原因菌としては *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae*、院内感染では *Pseudomonas aeruginosa* と MRSA が特に問題となっている。有効性評価のためのPK/PDパラメータは抗菌薬の系統によって異なり、セフェム系薬、カルバペネム系薬等の

$\beta$ -ラクタム薬では、Time above MIC (以下TAMと略)が臨床効果に相関するとされている。そのため、 $\beta$ -ラクタム薬では、投与回数をできるだけ増やすことが、効果の増強には最も有効な方法とされている。

一方、呼吸器感染症において注射用抗菌薬の重要な投与対象となるものに院内肺炎がある。院内肺炎の原因菌は多岐にわたっており、代表的な菌は *Staphylococcus aureus* と *P. aeruginosa* で、*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Serratia* spp. などのグラム陰性桿菌も重要で

ある<sup>1)</sup>。院内肺炎の治療において問題となるのが耐性菌で、特にMRSAや耐性*P. aeruginosa*は死亡率も高く、適切な治療が必須となる。院内肺炎診療の指標として、2002年に日本呼吸器学会から本邦では最初となるガイドライン（成人院内肺炎診療の基本的考え方<sup>2)</sup>：以下2002年版ガイドラインと略）が公表され、2008年には重症度分類等を大幅に変更した改訂版（成人院内肺炎診療ガイドライン<sup>1)</sup>：以下2008年版ガイドラインと略）が公表されている。最新のガイドラインでは、院内肺炎の治療は、正確な重症度分類を行った上で、PK/PDを考慮した適切な抗菌薬を投与することで、最大限の効果を獲得し、かつ、耐性菌の抑制を図ることを推奨している。したがって、特に軽症～中等症の院内肺炎の治療には、安易にカルバペネム系薬を選択するのではなく、セフェム系薬も使い分けことが耐性菌増加の防止につながり、適正使用の観点からも望ましい。

今回我々は、抗緑膿菌作用を有する代表的な注射用セフェム系薬であるCAZ（モダシン<sup>®</sup>）について、1日最大用量の4gを、4回に分割して投与するというPK/PD理論に基づく最も高い薬効が期待できる投与方法により、院内肺炎に対する臨床効果を検討するとともに、薬剤投与前後の血中濃度を測定することで体内動態からの検討も行った。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

長崎大学医学部第二内科および関連病院に入院した患者で、平成18年11月から平成20年2月の間に、胸部X線において明らかな肺炎の陰影が認められ、2002年版ガイドラインの重症度分類において軽症～中等症に該当する成人院内肺炎患者を対象とした。

なお、①重症成人院内肺炎患者、②CAZまたはセフェム系薬などに対する過敏反応の既往があ

る、もしくは過去にCAZを使用し、有害事象により投薬を中止したことのある患者、③妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、④対象として医師が不相当と判断した患者は対象から除外した。

### 2. 薬剤投与

CAZは、1回1gを1日4回、30～60分かけて点滴静注し、投与期間は7～14日間とした。なお、中間観察時に、解熱傾向あるいは臨床症状が改善した症例では、1回1g、1日3回投与に減量してもよいこととした。また、CAZ投与中に他の抗菌薬の投与は行わないこととしたが、局所投与またはマクロライド系薬の少量長期投与は可とした。

### 3. 観察・検査項目

自覚症状、他覚症状（体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ）の経過観察を行うとともに、投与開始前、投与1～5日後、投与終了時（または中止時）に胸部X線撮影、細菌学的検査および臨床検査を実施した。細菌学的検査は、患者から採取した喀痰のグラム染色（投与開始前のみ）を行うとともに、喀痰培養により原因菌の分離、同定、菌量測定を行った。

また、血中薬物濃度測定のため、1回1g、1日4回投与期間中、1～3日目のいずれか（可能な限り1日目）に、①点滴投与終了直後、②点滴投与終了2時間後、③次回の投与直前の3回採血を行った。

### 4. 効果判定

臨床効果は、投与終了時（または中止時）までの自覚症状、他覚所見および検査所見の推移をもとに、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法<sup>3)</sup>」に準拠して、「有効」、「無効」の2段階または判定不能で判定した。

細菌学的効果は、薬剤投与前後の原因菌の消長をもとに、「消失（推定消失）」、「減少（一部消失）」、「不変」、「不明」で判定した。

## II. 結果

### 1. 有効性

有効性評価の対象となったのは5例であった。症例一覧を表1に示す。年齢は55~86歳（平均73.0歳）で、すべて呼吸器疾患を基礎疾患にもち、院内肺炎を発症した患者であった。2008年版ガイドラインで再判定した重症度は、全例が軽症であった。推定原因菌は、4例からグラム陰性菌（*Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella catarrhalis* 各1）が分離され、1例は不明であった。CAZのMIC測定は*K. oxytoca*, *S. maltophilia*で行い、それぞれ $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ であった。*H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*については、MICの測定は行わなかった。投与期間は7~14日間で、用法・用量を治療途中から1g×3回/日に減量した例は1例であった。

臨床効果判定は、5例すべて有効であり、細菌学的効果は、評価対象となった4例中3例が消失、1例が減少であった。体温、CRPおよび白血球数の推移を図1に示す。体温は、5例中4例が中間観察時（1~5日後）には37.0°C未満にまで低下し、残り1例（症例4）も投与終了時（7~14日後）には37.0°C未満となった。CRPは、投与開始前の値が7.0~14.4 mg/dLであり、中間観察時に1例（症例4）で上昇が認められたものの、投与終了時には全例が0.4~3.4 mg/dLにまで低下した。白血球数は、5例中4例が中間観察時には $9,000/\text{mm}^3$ 未満にまで低下したが、投与開始前の値が $24,900/\text{mm}^3$ と高かった1例（症例4）は投与終了時においても正常値にまでは回復しなかった。

症例4以外の4例は、いずれの所見も中間観察

時（1~5日後）には低下が認められ、投与終了時（7~14日後）には正常値（体温37°C未満、白血球数 $9,000/\text{mm}^3$ 未満）にまで回復した。一方、症例4は、効果が得られるまでに時間を必要としたが、本症例はCAZ投与9日前から投与前日までsulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)+clindamycin (CLDM)→doripenem (DRPM)+CLDM→DRPMの順に治療が行われたが、十分な効果が得られておらず、治療に対する抵抗性が強いと考えられる患者であった。

### 2. 安全性

安全性評価の対象となった5例において、副作用は2例（症例4, 5）に軽度の肝機能障害が認められた（表1）。症例4は、肝障害を合併症にもつ患者で、ASTの上昇が認められ、投与開始前の27 IU/Lが4日後には48 IU/Lに上昇したが、14日後には36 IU/Lにまで回復した。なおALTは、投与期間中の上昇は認められず、投与開始前が63 IU/L、14日後が43 IU/Lであった。症例5は、AST, ALTの上昇が認められ、ASTの推移は、22 IU/L（投与開始前）→31 IU/L（4日後）→56 IU/L（8日後）、ALTの推移は、18 IU/L（投与開始前）→23 IU/L（4日後）→62 IU/L（8日後）であった。

### 3. 血中濃度

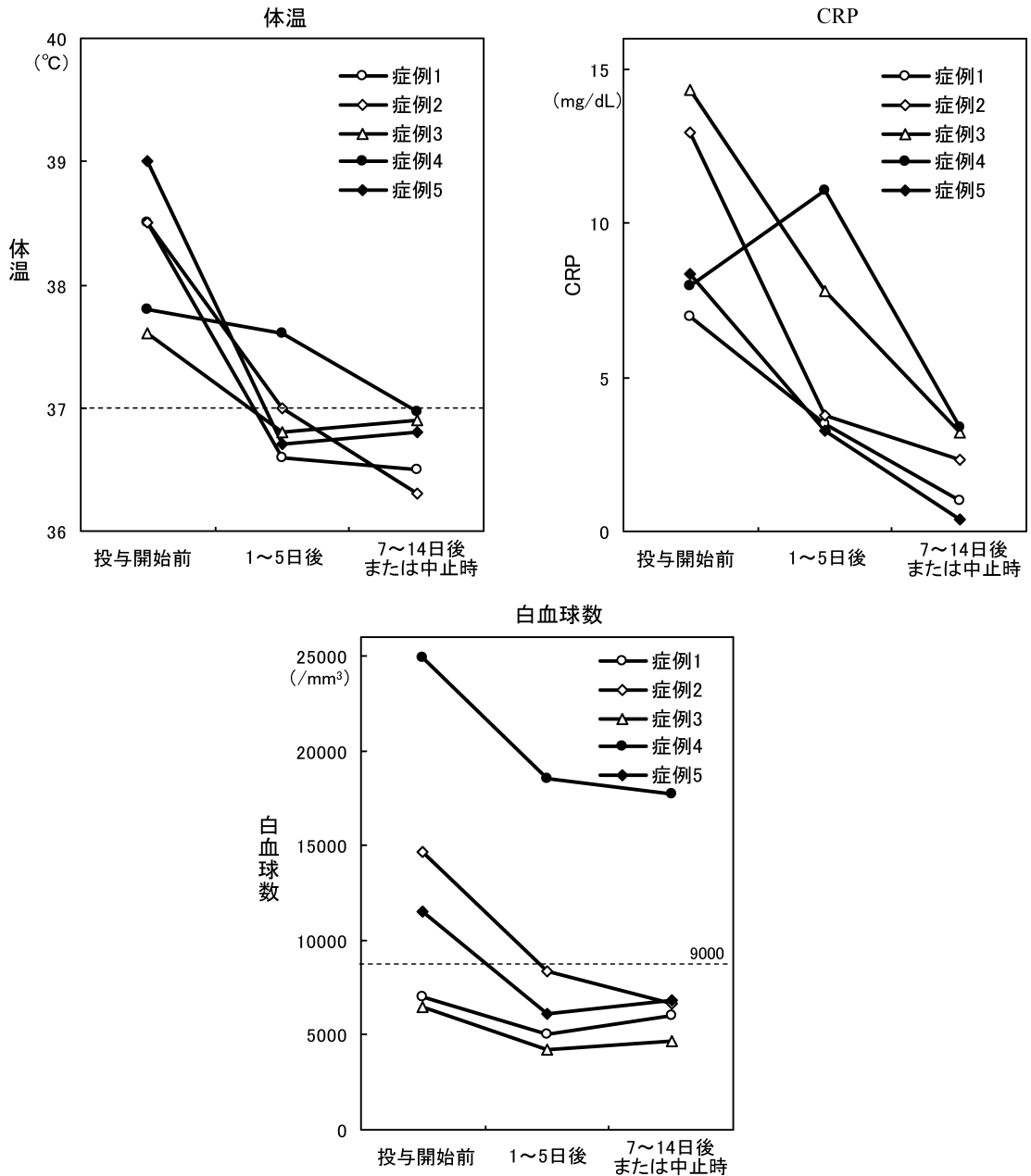
血中濃度測定を行った5例における、血中濃度の推移を表2に示す。血中濃度は、点滴投与終了直後が72.1~176.5  $\mu\text{g/mL}$ （中央値82.7  $\mu\text{g/mL}$ ）、点滴投与終了2時間後が21.6~132.3  $\mu\text{g/mL}$ （中央値45.9  $\mu\text{g/mL}$ ）、次回の投与直前が5.1~72.1  $\mu\text{g/mL}$ （中央値26.6  $\mu\text{g/mL}$ ）であり、投与期間を通じて高い血中濃度が維持されていた。

表 1. Ceftriaxime 投与症例一覧

症例		1	2	3	4	5
性別/年齢/体重		男/81歳/56.4kg	女/66歳/39.1kg	男/77歳/52.6kg	男/55歳/54.6kg	男/86歳/39kg
入院時診断		非結核性抗酸菌症	気管支喘息	肺癌	市中肺炎	COPD、慢性呼吸不全
合併症		肺7スヘルグリス症	無	癌性胸膜炎、高血圧症、心房細動、前立腺肥大症	肝障害	無
既往歴		十二指腸潰瘍、前立腺肥大症、右大葉切除術	肺炎、甲状腺機能低下症、肺炎腫、糖尿病、急性心筋梗塞など	メニエル病	糖尿病	不明
入院からCAZ投与開始までの期間		13日間	13日間	62日間	73日間	142日間
直前治療		無	有: ABPC/SBT (6日前まで)	無	有: ABPC/SBT、CLDM、DRPM(前日まで)	無
喀痰 グラム染色	前	グラム陰性桿菌(多数)	グラム陰性桿菌(2+) グラム陽性球菌(+)	グラム陽性球菌(少数)	グラム陰性桿菌(2+) グラム陽性球菌(+)	グラム陰性球菌(3+) グラム陽性球菌(4+) グラム陽性桿菌(+)
	後	有意菌無	喀痰消失	グラム陽性球菌(少数)	グラム陰性桿菌(少数) フトウ球菌属(少数)	グラム陽性球菌(2+) グラム陽性桿菌(2+)
細菌学的検査 (下線:原因菌) [CAZのMIC]	前	<i>K. oxytoca</i> ( $1 \times 10^5$ CFU/mL) [MIC: $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ]	<i>H. parainfluenzae</i> (3+) <i>K. pneumoniae</i> (少数)	<i>C. albicans</i>	<i>S. maltophilia</i> (+) [MIC: $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ ] MRSA(+)	<i>M. catarrhalis</i> (3+) <i>S. aureus</i> (+)
	後	未実施	喀痰消失	<i>C. albicans</i>	<i>S. maltophilia</i> (少数) MRSA(少数)	MRSA(+) <i>Corynebacterium</i> spp. (+) <i>Candida</i> spp. (+)
薬剤投与		1g×4回/日、5日間 →1g×3回/日、3日間	1g×4回/日、8日間	1g×4回/日、7日間	1g×4回/日、14日間	1g×4回/日、8日間
臨床所見 に対する 効果	体温	有効	有効	有効	有効	有効
	X線改善度	有効	—	有効	有効	有効
	白血球数	—	有効	—	無効	有効
臨床効果*	CRP	有効	有効	有効	有効	有効
	有効	有効	有効	有効	有効	有効
細菌学的効果	消失	消失	消失	不明	減少	消失
	無	無	無	無	AST上昇	AST、ALT上昇
副作用		無	無	無	AST上昇	AST、ALT上昇

\*: 判定基準 (有効の基準)  
 ① 体温:  $< 37^\circ\text{C}$  に低下  
 ② X線改善度: 投与前の70%以下に低下  
 ③ 白血球数:  $< 9,000/\text{mm}^3$  に低下  
 ④ CRP: 前値の30%以下に低下  
 上記4項目中3項目以上を満たすもので、3項目のみを満たす場合は残る1つも増悪を認めないものを臨床効果を有効と判定する。

図1. 臨床所見の推移



### III. 考察

抗菌薬を投与する際には、確実な効果が期待できる薬剤を選択するとともに、効果を最大限に発揮できるような投与方法を選択することが重要で

あり、PK/PDに基づいた治療が肝要である。セフェム系薬、カルバペネム系薬等の $\beta$ -ラクタム薬では、TAMが臨床効果と相関するPK/PDパラメータとなり、2008年版ガイドラインによれば、セフェム系薬の効果の目標値は増殖抑制作用が

表2. Cefazidimeの血中濃度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

症例	点滴投与直前*	点滴投与終了直後	点滴投与終了2時間後	点滴投与直前*
1		72.1	21.6	5.1
2		82.7	40.0	18.2
3		120.4	52.5	26.6
4	72.1	176.5	132.3	
5	65.9	72.2	45.9	

\* 各症例毎の血中濃度は、測定順に記載

40% TAM, 最大殺菌作用が60%~70% TAMとされている<sup>1,4)</sup>。セフェム系薬の薬効評価に際してどちらの目標値を使用するかは、患者の状態によって判断され、免疫機能が正常な患者では細菌増殖抑制作用の40% TAMを満たしていれば、十分治癒が期待できるが、基礎疾患を有していたり、高齢などで免疫機能が低下している患者では、最大殺菌作用の60~70% TAMを満たすことが必要となる。院内肺炎の場合には*P. aeruginosa*やMRSAなどが原因菌となることが多く、効果の目標値は最大殺菌作用の60%~70% TAMが適当と考えられる。

三嶋は、本邦におけるCAZの薬物動態パラメータと、本邦で臨床的に分離された*P. aeruginosa* (2004年分離株)に対するCAZのMIC分布(266株, MIC range: 0.25~>128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MIC<sub>50</sub>: 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MIC<sub>90</sub>: 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )を使用し、モンテカルロ・シミュレーション法によりTAMの目標値に対する達成確率を算出し、それを基に最適な用法・用量の検討を行っている。その結果、最大殺菌作用の高い方の目標値である70% TAMの達成確率は、1g×2回/日投与が35.8%, 2g×2回/日投与が57.3%, 1g×3回/日投与が71.6%であり、CAZでは1回投与量を増やすよりも、1日投与回数を増やすことが効果の増強に有効であることを示している<sup>5)</sup>。したがって、用法・用量の範囲内

でのCAZの最適な投与方法ということで考えれば、1日最大用量の4gを4回に分割して投与することが、最も高いTAMが得られる方法ということになる。

本試験では、CAZにおいて最大の薬効が期待できる投与方法である1g×4回/日投与による臨床効果の検討を行うとともに、体内動態の面から有効性の基準となる60~70% TAMが得られるかどうかを確認するため、血中濃度の測定も行った。なお1日4回という投与回数は、効果の増強には有効だが、逆に医療機関側の負担が大きくなるため、症状が改善した症例では投与回数を1回減らし、1g×3回/日投与に変更しても良いこととした。また対象疾患については、呼吸器感染症における注射用抗菌薬の主要投与対象で、*P. aeruginosa*などの耐性菌が原因菌となることが多い院内肺炎を選択した。なお試験実施当時の日本呼吸器学会のガイドラインは、2002年版ガイドラインが使用されており、重症度分類はその基準を用いた。

本試験の対象症例は5例と少なかったものの、全例が有効であり、そのうち4例は早期から著明な改善効果が認められ、有効性に関しては期待できるレベルに達していると推察された。また血中濃度についても、投与間隔が短縮されたことで、トラフ値が5.1~72.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (中央値26.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )



と高くなり、血中濃度が低めの患者でも MIC が 4~8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、通常の患者はそれ以上の MIC の細菌に対しても、有効性の基準となる 60~70% TAM に到達すると考えられた。細菌学的効果をもみても、推定原因菌として分離された 4 菌のうち、MIC が  $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった *S. maltophilia* を除く 3 菌 (*K. oxytoca*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*) が消失しており、高度耐性菌以外の通常の菌であれば有効域の TAM が得られる確率は高いと推察される。また、*S. maltophilia* についても、除菌には至らなかったものの菌量は減少しており、さらに *S. maltophilia* とともに病態に関与していたその他の菌にも有効性を示した可能性があり、患者に対する臨床効果は有効であった。

なお、本試験では該当する症例はなかったが、CAZ の投与対象として重要と考えられるのが *P. aeruginosa* 感染例である。*P. aeruginosa* は、院内肺炎においては *S. aureus* と並ぶ最も重要な原因菌であり、CAZ も *P. aeruginosa* に対する有効性の高さを大きな特徴としている。CAZ 等の抗 *P. aeruginosa* 作用を有するセフェム系薬は、一時期 *P. aeruginosa* に対する感受性の低下がみられたが、近年はかなり回復しており、以前よりも使いやすい状況になっている。石井らは、下気道感染由来 *P. aeruginosa* の各種注射用抗菌薬に対する感受性の推移を検討しているが、CAZ に対する感受性率は 1996 年の 56.7% から 2005 年には 91.6% にまで上昇しており、カルバペネム系薬の imipenem (IPM)、ニューキノロン系薬の ciprofloxacin (CPFX) に対する 2005 年の感受性率 75.5% および 85.6% を上回っていたことを報告している<sup>6,7)</sup>。

*P. aeruginosa* のような全体的に MIC が高い菌に対して効果を発揮するためには、投与回数を増やすだけでは限界があり、状況に応じて全体の投与量を増やすことも必要となる。CAZ の用法・用量で定められている 1 日最大用量は 4g であり、カルバペネム系薬の投与量の上限である 1 日 2g と

比べると、倍量投与が可能となっている。

院内肺炎では、グラム染色によりグラム陰性桿菌が観察された場合には、*P. aeruginosa* 感染の可能性を念頭に置いて治療薬を選択することが望ましく、CAZ も有力な選択肢の一つになる。その際、*P. aeruginosa* が原因菌であった場合でも、今回測定した血中濃度の数値から推測すれば、多くの患者は 60~70% TAM が得られると考えられ、また *P. aeruginosa* 以外の菌が原因菌の場合でも、対応できる可能性が高いと思われる。

また、2008 年版ガイドラインでは、治療薬に関する記載内容が 2002 年版ガイドラインから変更されており、CAZ は、*P. aeruginosa* をはじめとする耐性菌をカバーする抗菌薬の選択として、中等症群および重症群の治療薬として記載されている。中等症群では CLDM との併用、重症群では CLDM に加えて amikacin (AMK) または CPFX との併用が推奨されているが、本ガイドラインに準じて使用した場合でも、十分に有効性が期待できると考えられる。

今回の結果から、院内肺炎に対する 1g $\times$ 4 回/日投与の有用性は確認できたと考えられるが、データとしてはまだ不十分である。今後は *P. aeruginosa* 感染例や重症例も含めて臨床データを蓄積するとともに、PK/PD の面からも有効性の根拠を明確にしていくことが望まれる。また、実際の医療現場では、1g $\times$ 4 回/日投与が医療機関側の負担になるケースも予想されるため、1 回の点滴時間を延ばして投与回数を減らすなど、より実践的な投与方法を検討することも必要であろう。

## 文献

- 1) 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：成人院内肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2008
- 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：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) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法。日本化学療法学会雑誌45: 762~778, 1997
- 4) DRUSANO, G. L.: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin. Infect. Dis. 36 (S-1): S42~50, 2003
- 5) 三嶋廣茂：モンテカルロ・シミュレーション法による緑膿菌感染症に対するセフトジムの最適な投与方法の検討。Jpn. J. Antibiotics 60: 387~393, 2007
- 6) 石井良和, 岩田守弘, 村上日奈子：下気道感染および尿路感染由来緑膿菌の薬剤感受性推移。日本化学療法学会雑誌52: 256~264, 2004
- 7) 石井良和, 大野 章, 岩田守弘, 他：下気道感染由来および尿路感染由来緑膿菌の薬剤感受性（2004年~2005年）。日本化学療法学会雑誌55: 278~285, 2007

---

## A study on the blood concentration and clinical efficacy of ceftazidime, a cephem antibiotic, at dose of one gram q.i.d. for adult hospital-acquired pneumonia patients

KOICHI IZUMIKAWA<sup>1)</sup>, KOJI HASHIGUCHI<sup>2)</sup>, TOYOMITSU SAWAI<sup>3)</sup>, YUICHI INOUE<sup>4)</sup>,  
YOSHIFUMI IMAMURA<sup>1)</sup>, MASAFUMI SEKI<sup>1)</sup>, HIROSHI KAKEYA<sup>1)</sup>,  
YOSHIHIRO YAMAMOTO<sup>1)</sup>, KATSUNORI YANAGIHARA<sup>5)</sup>  
and SHIGERU KOHNO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>The Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

<sup>2)</sup>The Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital

<sup>3)</sup>Sasebo City General Hospital

<sup>4)</sup>Isahaya Health Insurance General Hospital

<sup>5)</sup>Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Ceftazidime (CAZ), a cephem antibiotic for injection, was administered at dose of one gram q.i.d. to adult hospital-acquired pneumonia patients, and the clinical efficacy and blood concentration of CAZ was studied in five cases.

The assessment of clinical efficacy was “efficacy” in all cases, and early improvement of examination value including body temperature, the value of CRP, and white blood cell counts were obtained. Abnormality of hepatic function as adverse effect was noted in two cases. However, the severity was mild and didn't affect the treatment in both cases.

The maximum drug concentration immediately after the end of infusion was 72.1~176.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (median, 82.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and the trough level was 5.1~72.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (median, 26.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), therefore the blood concentration was maintained a higher level than the MIC of bacteria estimated to be causative.

From these results, administration method of ceftazidime one gram q.i.d. was considered to be a good way with increase of drug efficacy by maintaining highly blood concentration over prolonged period, and expected to be a good effect for hospital-acquired pneumonia.