

高齢者における抗生剤の有効性に及ぼす加齢の影響について

—Ceftizoxime での検討—

加藤 政仁・武内 俊彦・伊藤 誠・加藤 錠一・林 嘉光
都筑 瑞夫・多代 友紀・菅 栄・今井 新平

名古屋市立大学第一内科

山本 俊幸・鈴木 幹三・山本 和英・足立 暁

名古屋市厚生院内科

宮池 真・岸本明比古

名古屋市立蘇市民病院内科

南 条 邦 夫

名古屋市立城西病院内科

花木 英和・宇佐美郁治・黒木 秀明

名古屋市立東市民病院内科

永坂 博彦・伊藤 剛・山田 保夫

愛知県立尾張病院内科

鋤 柄 宏

足助病院内科

山田 恭一・横地 潔

知多厚生病院内科

日 栄 康 樹

国立恵那病院内科

後 藤 和 夫

岐阜県立多治見病院内科

吉 友 和 夫・松 浦 徹

東海通信病院内科

藤 野 信 男

名古屋通信病院内科

(昭和61年8月18日受付)

抗生剤の有効性に及ぼす加齢の影響を検討するため、Ceftizoxime を65歳以上の高齢者の呼吸器感染症113例(効果判定対象95例, 安全性判定対象99例)に使用し, 次のような結果を得た。

1. 95例中有効以上と判定された症例は75例であり, 有効率は78.9%であった。
2. 疾患別有効率は一次性肺炎86.3% (44/51), 二次性肺炎63.0% (17/27), 一次性急性気管支炎50.0% (1/2), 二次性急性気管支炎83.3% (5/6), 慢性気道感染症急性増悪88.9% (8/9)であった。
3. 一次性肺炎での年齢別有効率は65~74歳群88.9%, 75~84歳群87.5%, 85歳以上群75.0%であった。二次性肺炎では65~74歳群57.1%, 75~84歳群69.2%であった。

4. 重症度別臨床効果は軽症 81.8%, 中等症 80.0%, 重症 69.2% の有効率であった。
5. 起炎菌が決定できたのは 38 症例であり内訳はグラム陽性球菌 7 例, グラム陰性桿菌 29 例, グラム陽性球菌+グラム陰性桿菌 2 例であった。Ceftizoxime の臨床効果は 76.3% の有効率であり, 細菌学的効果は菌消失率が 71.4%, 菌交代を含めた菌消失率が 91.4% であった。
6. 他剤無効例に対する Ceftizoxime の有効率は 75.0% であり, Ceftizoxime 無効例に対する他剤の有効率は 45.5% であった。
7. 副作用として発熱 5 例, 下痢 2 例がみられた。発熱の発現時期は投与開始日より 10~13 日目であった。
8. 臨床検査値異常として GOT 上昇 1 例, GOT・GPT 上昇 2 例, GOT・GPT・Al-P 上昇 1 例, GOT・GPT・Al-P・T-Bil. 上昇 1 例, 好酸球増多 5 例, BUN・クレアチニン上昇 1 例がみられた。肝機能障害と好酸球増多はともに軽度であり継続投与可能であった。BUN・クレアチニン上昇はラシックスの併用例であった。
9. 高齢者において Ceftizoxime の臨床効果に影響する年齢因子は, 生理的老化よりも加齢に伴い保有率が上昇する呼吸器系基礎疾患の種類, 重症度によるものと思われた。細菌学的効果は基礎疾患の有無および高齢者 (65~74 歳) と超高齢者 (75 歳以上) 間で差がみられなかった。

近年, 高齢人口の増加に伴い感染症患者の高齢化が進んでいる。

高齢者は気道浄化能や液性・細胞性免疫能などが若年者より低下し, また肺炎腫, 肺線維症, 肺癌, 陳旧性肺結核などの呼吸器系基礎疾患や糖尿病, 慢性腎炎, 低栄養などの全身性基礎疾患を有している例が多い。そのため肺炎などの呼吸器感染症は若年者に比し難治性であり治療上問題となる。高齢者呼吸器感染症の起炎菌は一般成人と同様に community acquired と hospital acquired とでは当然異なっているが, 高齢者は各種基礎疾患を有する例が多いため一般成人に比しグラム陰性桿菌の比率が高いと報告されている^{1,2)}。

Ceftizoxime (CZX) はいわゆる第 3 世代のセフェム系抗生剤であり *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* などに対して著しく強い抗菌力を示し, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. cepacia* などの弱毒菌や *Bacteroides*, *Peptococcus* などの嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有している。このように CZX は各種グラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌力を示すことから, compromised host の各種感染症に対し使用され, 高い臨床効果が報告されている^{3,4,5)}。

今回, 私共は高齢者呼吸器感染症に対し CZX の有効性, 安全性および CZX 有効性に及ぼす加齢の影響について検討するため, Table 1 に示した 12 施設において, 昭和 59 年 5 月から昭和 60 年 12 月にわたって臨床試験を実施したのでその成績について報告する。

I. 試験方法

1. 研究対象

1) 対象疾患

急性肺炎, 急性気管支炎および慢性気道感染症急性増悪の症例で, 膿性痰の咯出, 発熱, CRP 陽性化, 白血球増多, 胸部 X 線所見などから明らかに感染症状が認められるものを対象とした。

2) 対象症例の条件

65 歳以上の入院患者で, 性別は問わないこととした。ただし, 次のいずれかの条件に該当する患者は研究対象から除外することとした。

- ① 初診時重症で予後不良と思われる患者。
- ② 基礎疾患が重篤なもの。
- ③ CZX 投与前, すでに症状が改善しつつあるもの。
- ④ セフェム系, ペニシリン系抗生剤にアレルギー既往のあるもの, および CZX 皮内反応が陽性と判定されたもの。
- ⑤ *P. aeruginosa* が起炎菌である患者。

2. CZX の用法・用量

1) 投与量

1 日量 2g または 4g を 2 回に分割し投与することとした。ただし症状および原因菌の感受性から主治医が適宜判断し, 投与量の増減を行なうことを可とした。

2) 投与方法

静脈内注射または点滴静注による投与とした。前者は生理食塩液または 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解し, 3~5 分間で投与し, 後者は生理食塩液または 5% ブドウ糖液 100~500 ml に溶解し, 30~120 分間で投与することとした。

3) 投与期間

原則として 1~2 週間投与としたが, 主治医の判断による期間の延長を可とした。

4) 他剤の併用

CZX 投与後、その効果が不十分と思われた時は他剤の併用を可とした。ただし併用開始時期は CZX 投与 1 週間以後とした。

5) 他剤への変更

CZX が無効の場合、あるいは起炎菌が CZX 耐性菌であることが判明した場合は他剤に変更することとした。ただし無効の判定は CZX 投与 72 時間以後とした。

6) 投与の中止

CZX が無効の場合、副作用が発現した場合など主治医が CZX 投与継続は不適当と判断した場合は、CZX 投与を中止とした。この際、投与中止時に所定の検査を行ない、中止の理由、所見などを調査表に記載することとした。

3. 併用薬剤・処置

CZX 投与開始時に CZX の効果判定に影響を及ぼすと思われる他の抗菌薬の併用は禁止とした。ただし抗結核薬の長期投与例はかまわないとした。また、消炎剤、解熱剤、 α -グロブリン製剤、副腎皮質ステロイド剤は原則として併用しないこととした。その他の薬剤の併用は随意とした。これらの併用薬剤を使用した場合および補液、強心剤、利尿剤の投与、ならびに酸素吸入などの処置を行なった場合は、必ず調査表にその旨記載することとした。

4. 症状・所見の観察、臨床検査の実施

1) 症状・所見の観察

次に述べる観察項目を原則として毎日記録することとした。

体温：1日4回測定（実測値）。

咳嗽： \pm （睡眠が障害される程度） $\cdot + \cdot -$ の3段階で評価。

喀痰量： \equiv （50 ml/日以上） $\cdot \equiv$ （50~10 ml/日以上） $\cdot +$ （10 ml/日未満） $\cdot -$ の4段階で評価。ただし ml

または個数で記載してもよい。

喀痰性状：膿性（P） \cdot 粘膿性（PM） \cdot 粘性（M）の3段階で評価。

呼吸困難： \equiv （起坐呼吸の程度） $\cdot + \cdot -$ の3段階で評価。

胸痛： $\cdot + \cdot -$ の2段階で評価。

胸部ラ音：断続性ラ音の程度を主治医の判断により $\equiv + \cdot + \cdot -$ の3段階で評価。

チアノーゼ： $\cdot + \cdot -$ の2段階で評価。

その他の症状：所見を具体的に調査表に記載することとした。

2) 臨床検査項目および検査時期

次に述べる検査項目を CZX 投与前、投与開始7日後、投与終了時に実施し、可能なら投与開始3日後にも検査することとした。すなわち、胸部X線、末梢血検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類）、血液生化学検査（血清総蛋白、A/G 比、GOT、GPT、Al-P、ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl）、尿検査（蛋白、糖、沈渣）、動脈血ガス、赤沈、CRP、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体、プロトロンビン時間、クームステストなどの検査を行なうこととした。

5. 細菌学的検査

CZX 投与前、投与中、投与後に喀痰および経気管吸引法による採取痰から起炎菌の検索を行ない、その消長を検討することとした。また同時に検出菌の薬剤感受性試験を実施することとした。

6. 前投薬および変更薬

CZX 投与前に使用された抗生剤の種類、投与量、投与期間をできるだけ詳細に調査し、それが無効であることを確認し本剤を使用することとした。また本剤の効果が不十分で、他の抗生剤に変更した場合は、その種類、投与量、投与期間、さらにその臨床効果を調査表に記載

Table 1 Collaborating clinics

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Kosein Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya Midori Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya Josai Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital
Department of Internal Medicine, Asuke General Hospital
Department of Internal Medicine, Chita General Hospital
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ena Hospital
Department of Internal Medicine, Gifu Prefectural Tajimi Hospital
Department of Internal Medicine, Tokai Teishin Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya Teishin Hospital

することとした。

7. 効果判定基準

1) 臨床効果判定

体温、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛、胸部X線像、白血球数、CRP、赤沈値などの自覚所見の改善を指標として、次のような基準により判定することとした。なお、高齢者肺炎の胸部X線像の改善はCRP陰性後も遅れることが多いことから、効果判定には発熱、白血球数、CRPの改善を重視した。

著効：投薬開始後3日以内に自覚症状が明らかに改善したもの。特に発熱が3日以内に平熱化し、さらにCRPが7日以内に投与前値の半分未満に低下したもの。

有効：投薬開始後7日以内に自覚症状が明らかに改善したもの。

やや有効：投薬開始後7日以内に自覚症状の一部に改善は認められるが、効果が充分でないもの。

無効：本剤投与により自覚症状の改善がないか、または悪化したもの。

2) 細菌学的効果判定

起炎菌の消長から消失、減少、不変、菌交代、再発、不明のいずれかに判定することとした。起炎菌が分離され、症状の改善により喀痰が消失し菌検索がされていない症例は、起炎菌消失と判定することとした。

3) 小委員会判定

判定に客観性をもたせるため小委員会（構成委員：主治医、山本俊幸、加藤政仁）および拡大小委員会（構成委員・各施設代表者）において、症例の採否、重症度、臨床効果、細菌学的効果、安全性などの判定を行なうこととした。

8. 安全性

主治医の観察および患者の報告によりCZXと関連があると考えられた副作用は、その症状、程度、出現の時期、投薬継続の可否、処置、経過などをできる限り詳細に調査表に記載することとした。また臨床検査値異常が出現した場合には本剤との関係、それに対する処置、その後の経過などをできる限り追跡調査することとした。

II. 試験成績

1. 総症例および解析対象例 (Table 2, Table 3)

CZX投与総症例数は113例であった。各症例ごとに小委員会および拡大小委員会で検討し、そのうち95例を効果判定対象とした。効果判定から除外したのは、重篤な基礎疾患5例、65歳未満4例、他の抗菌性薬剤の同時併用4例、投与期間不足1例、肺結核2例、非感染2例の計18例であった。安全性の検討は99例を対象とした。すなわち効果判定除外例のうち肺結核2例、非感

Table 2 Case breakdown

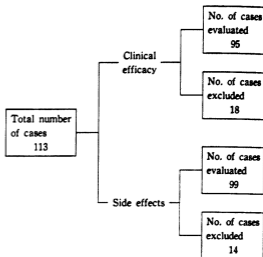


Table 3 Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy and side effects

	Clinical efficacy	Side effects
Severe underlying disease	5	5
Younger than 64 years	4	4
Concurrent use of other antibiotics	4	4
Shortage of duration	1	1
Pulmonary tuberculosis	2	
Not infected	2	
Total	18	14

Table 4 Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
65 ~ 74	33	18	51
75 ~ 84	20	15	35
≥85	8	1	9
Total	61	34	95

染2例を安全性の検討には採用とした。

2. 効果判定対象患者の性別と年齢分布 (Table 4)

男性61例、女性34例であり、年齢は65歳から99歳に分布し、65~74歳51例、75~84歳35例、85歳以上9例であった。

3. 疾患と重症度 (Table 5)

基礎疾患のない患者、および高血圧、脳血管障害、肝胆道系疾患、コントロール良好の糖尿病、心疾患、貧血症など基礎疾患はあるが呼吸器に障害のない患者の肺炎を一次性肺炎、急性気管支炎を一次性急性気管支炎とし

Table 5 Diagnosis and severity

Diagnosis	No. of cases	Severity		
		Mild	Moderate	Severe
Primary pneumonia	51	11	38	2
Secondary pneumonia	27	5	12	10
Primary acute bronchitis	2	0	2	0
Secondary acute bronchitis	6	3	2	1
Acute exacerbation of chronic bronchial tract infection	9	3	6	0
Total	95	22	60	13

Table 6 Age and severity in pneumonia

Diagnosis and age	No. of cases	Severity		
		Mild	Moderate	Severe
Primary pneumonia	51	11	38	2
65~74	27	7	19	1
75~84	16	4	11	1
≥85	8	0	8	0
Secondary pneumonia	27	5	12	10
65~74	14	4	5	5
75~84	13	1	7	5
≥85	0	0	0	0

た。肺癌、心不全、気管支喘息、肺気腫、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺線維症、塵肺症、陳旧性肺結核症など呼吸器に基礎疾患のある患者の肺炎を二次性肺炎、また呼吸器に基礎疾患のある患者の急性気管支炎を二次性急性気管支炎とした。慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎の急性増悪を慢性気道感染症急性増悪とした。その結果、一次性肺炎 51 例、二次性肺炎 27 例、一次性急性気管支炎 2 例、二次性急性気管支炎 6 例、慢性気道感染症急性増悪 9 例に分類された。個々の重症度は Table 5 に示すごとくであり、全体で軽症 22 例、中等症 60 例、重症 13 例であった。

4. 肺炎における年齢分布と重症度 (Table 6)

一次性肺炎 51 例の年齢分布は 65~74 歳が 27 例、75~84 歳が 16 例、85 歳以上が 8 例であった。それぞ

れの重症度別分布は Table 6 に示すごとくであり、群間に差はみられなかった。二次性肺炎 27 例の年齢分布は 65~74 歳が 14 例、75~84 歳が 13 例であり、重症度分布では 65~74 歳群で若干軽症例が多くみられた。

5. 1 日投与量と重症度 (Table 7)

1 日投与量は有効性評価群では 2g 投与が 23 例、4g 投与が 72 例であった。それぞれの重症度は Table 7 に示すごとくであり、4g 投与例は 2g 投与例より重症例が多くみられた。安全性評価群では 2g 投与が 24 例、4g 投与が 75 例であった。

6. 投与期間 (Table 8)

投与期間は 3~25 日で、その多くは 8~21 日であった。平均投与日数は有効性評価群 13.5 日、安全性評価群 13.4 日であった。

Table 7 Daily dose and severity

Daily dose (g)	Evaluated for clinical efficacy				Evaluated for side effects
	No. of cases	Severity			
		Mild	Moderate	Severe	No. of cases
2	23	3	18	2	24
4	72	19	42	11	75
Total	95	22	60	13	99

7. 前投薬

他の抗生剤が前投与され、それが無効のために CZX に変更された症例は 12 例であった。前投薬の内訳は経口ペニシリン剤 2 例、経口セフェム剤 5 例、セファゾリン 1 例、ミノサイクリン 1 例、ピペラシリン+ミノサイクリン 1 例、セフォチアム+ミノサイクリン 1 例、セフォペラゾン+ミノサイクリン 1 例であった。また前投での投薬内容の調査が不充分のため、先行抗菌性薬剤が不明であったものが 4 例みられた。

8. 起炎菌

効果判定対象 95 例のうち起炎菌を明らかにし得たのは 38 例であった。その内訳は、*S. aureus* 1 例、*S. pneumoniae* 6 例、*H. influenzae* 3 例、*E. coli* 1 例、*Klebsiella* 19 例、*Enterobacter* 2 例、*Serratia* 3 例、*Acinetobacter* 1 例、*S. aureus*+*Klebsiella* 1 例、*S. pneumoniae*+*Klebsiella* 1 例であった。疾患別には呼吸器に基礎疾患のない一次性肺炎および一次性急性気管支炎が 21 例、呼吸器に基礎疾患のある二次性肺炎、二次性急性気管支炎および慢性気道感染症急性増悪が 17 例であった。年齢別では 74 歳以下群が 18 例、75 歳以上群が 20 例であった。

9. 臨床効果、細菌学的効果

1) 疾患別臨床効果 (Table 9)

一次性肺炎では 51 例中著効 17 例、有効 27 例、やや有効 1 例、無効 6 例であり、有効率は 86.3% であ

た。二次性肺炎では 27 例中著効 6 例、有効 11 例、やや有効 5 例、無効 5 例であり、有効率は 63.0% であった。二次性肺炎は一次性肺炎に比して有効率は低値であった。急性気管支炎や慢性気道感染症急性増悪は症例数が少なく、その有効率を単純に評価できないが、ともに高い有効率を示した。全体では著効 25 例、有効 50 例、やや有効 9 例、無効 11 例であり、有効率 78.9% であった。

2) 肺炎での年齢別臨床効果 (Table 10, Table 11)

一次性肺炎では 65~74 歳群は著効 10 例、有効 14 例、無効 3 例であり、有効率は 88.9% であった。75~84 歳群は著効 6 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、有効率は 87.5% であった。85 歳以上群は著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例であり、有効率は 75.0% であった。65~74 歳群と 75~84 歳群に有効率の差はみられなかったが、85 歳以上群で有効率が若干低下した。

二次性肺炎では 65~74 歳群は著効 4 例、有効 4 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、有効率は 57.1% であった。75~84 歳群は著効 2 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 3 例であり、有効率は 69.2% であった。75~84 歳群で若干高い有効率を示した。

3) 重症度別臨床効果 (Table 12)

全症例を統計し、重症度から臨床効果を検討すると、軽症 22 例では著効 8 例、有効 10 例、やや有効 3 例、無効 1 例であり、有効率は 81.8% であった。中等症 60 例では著効 15 例、有効 33 例、やや有効 6 例、無効 6 例であり、有効率は 80.0% であった。重症 13 例では著効 2 例、有効 7 例、無効 4 例であり、有効率は 69.2% であった。軽症例と中等症例とは同等の高い有効率を示したが、重症例では有効率は低下した。

4) 1 日投与量別臨床効果 (Table 13)

1 日投与量 2g の 23 例は著効 9 例、有効 13 例、無効 1 例であり、有効率は 95.7% であった。1 日投与量 4g の 72 例は著効 16 例、有効 37 例、やや有効 9 例、

Table 8 Duration of administration

Duration (days)	Evaluation for clinical efficacy	Evaluated for side effects
3-7	9	10
8-14	53	55
15-21	28	28
22-25	5	6
Total	95	99

Table 9 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Primary pneumonia	51	17	27	1	6	86.3
Secondary pneumonia	27	6	11	5	5	63.0
Primary acute bronchitis	2	0	1	1	0	50.0
Secondary acute bronchitis	6	1	4	1	0	83.3
Acute exacerbation of chronic bronchial tract infection	9	1	7	1	0	88.9
Total	95	25	50	9	11	78.9

無効 10 例であり、有効率は 73.6% であった。4g 投与群は 2g 投与群に比し重症例が多いため有効率が低下した。

5) 前投薬無効例に対する臨床効果 (Table 14)

前投与された抗生剤が無効のため CZX が投与された 12 例の臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効率は 75% であった。個々の内訳を Table 14 に示した。

6) 起炎菌別臨床効果 (Table 15)

S. pneumoniae が分離された 6 例は著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例であり、有効率は 83.3% であった。*H. influenzae* が分離された 3 例は著効 1 例、有効 1 例、やや有効 1 例であった。*Klebsiella* が分離された 19 例は著

効 3 例、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 4 例であり、有効率は 73.7% であった。*Enterobacter* が分離された 2 例は有効 1 例、無効 1 例、*Serratia* が分離された 3 例は著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例であった。その他の *S. aureus* 1 例、*E. coli* 1 例、*Acinetobacter* 1 例、*S. aureus*+*Klebsiella* 1 例、*S. pneumoniae*+*Klebsiella* 1 例はすべて有効以上であった。全体で 38 例中著効 9 例、有効 20 例、やや有効 2 例、無効 7 例であり、有効率は 76.3% であった。

7) 細菌学的効果 (Table 16)

S. aureus 1 例は菌交代、*S. pneumoniae* 6 例は消失 5 例、菌交代 1 例であった。*H. influenzae* 3 例は消失 2 例、菌検索が不備のため不明と判定したものが 1 例であ

Table 10 Clinical results classified by age in primary pneumonia

Age	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
65~74	27	10	14	0	3	88.9
75~84	16	6	8	1	1	87.5
≥85	8	1	5	0	2	75.0
Total	51	17	27	1	6	86.3

Table 11 Clinical results classified by age in secondary pneumonia

Age	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
65~74	14	4	4	4	2	57.1
75~84	13	2	7	1	3	69.2
≥85	0	0	0	0	0	0
Total	27	6	11	5	5	63.0

Table 12 Clinical results classified by severity

Severity	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	22	8	10	3	1	81.8
Moderate	60	15	33	6	6	80.0
Severe	13	2	7	0	4	69.2
Total	95	25	50	9	11	78.9

Table 13 Clinical results classified by daily dose

Daily dose (g)	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
2	23	9	13	0	1	95.7
4	72	16	37	9	10	73.6
Total	95	25	50	9	11	78.9

った。*E. coli* 1例は消失, *Klebsiella* 19例は消失 14例, 不変1例, 菌交代3例, 不明1例であった。*Enterobacter* 2例は消失1例, 不変1例, *Serratia* 3例は消失1例, 菌交代1例, 不明1例であった。*Acinetobacter* 1例は消失, *S. aureus*+*Klebsiella* 1例は減少, *S. pneumoniae*+*Klebsiella* 1例は菌交代であった。全体で38例中消失25例, 減少1例, 不変2例, 菌交代7例, 不明3例であり, 菌消失率は71.4%, 菌交代を含めた菌消失率は91.4%であった。

i) 疾患別細菌学的効果 (Table 17): 一次性肺炎および一次性急性気管支炎の21例は消失13例, 減少1例, 不変1例, 菌交代4例, 不明2例であり, 菌消失率は68.4%, 菌交代を含めた菌消失率は89.5%であった。二次性肺炎, 二次性急性気管支炎および慢性気道感

染急性増悪の17例は消失12例, 不変1例, 菌交代3例, 不明1例であり, 菌消失率は75.0%, 菌交代を含めた菌消失率は93.8%であった。

ii) 年齢別細菌学的効果 (Table 18): 65~74歳群の18例は消失12例, 不変1例, 菌交代5例であり, 菌消失率は66.7%, 菌交代を含めた菌消失率は94.4%であった。75~84歳群の15例は消失12例, 不変1例, 不明2例であり, 菌消失率は92.3%であった。85歳以上群の5例は消失1例, 減少1例, 菌交代2例, 不明1例であり, 菌消失率は25.0%, 菌交代を含めた菌消失率は75.0%であった。

8) 投与後出現菌 (Table 19)

起炎菌から菌交代, 正常常在菌から菌交代, 起炎菌が不変の三者を含めた投与後出現菌は *S. epidermidis* 1

Table 14 Clinical results by previous antibiotics in cases who did not respond to those

Previous antibiotics	No. of cases	Evaluation of ceftizoxime				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Oral penicillins	2		2			100
Oral cepheims	5		3	1	1	60
Cefazolin	1		1			100
Minocycline	1		1			100
Piperacillin + Minocycline	1		1			100
Cefotiam + Minocycline	1	1				100
Cefoperazone + Minocycline	1			1		0
Total	12	1	8	2	1	75

Table 15 Clinical results classified by causative organisms

Microorganism	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	1		1			100
<i>S. pneumoniae</i>	6	3	2		1	83.3
<i>H. influenzae</i>	3	1	1	1		66.7
<i>E. coli</i>	1	1				100
<i>Klebsiella</i>	19	3	11	1	4	73.7
<i>Enterobacter</i>	2		1		1	50.0
<i>Serratia</i>	3	1	1		1	66.7
<i>Acinetobacter</i>	1		1			100
<i>S. aureus</i> + <i>Klebsiella</i>	1		1			100
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i>	1		1			100
Total	38	9	20	2	7	76.3

株, *S. pneumoniae* 1 株, *Klebsiella* 2 株, *Enterobacter* 3 株, *Serratia* 1 株, *P. aeruginosa* 4 株, *Acinetobacter* 4 株, *Alcaligenes* 1 株であり, 総計 12 症例 17 株であった。すなわち, CZX 投与後, 正常常在菌以外の菌が分離された頻度は 12.6% であった。

10. CZX 中止後投与した抗生剤の臨床効果 (Table

20)

無効例で CZX 中止後に投与した抗生剤の臨床効果を検討すると, ミノサイクリンの 1 例は有効, ピペラシリンの 3 例は有効 2 例, 無効 1 例, ビペラシリン+ミノサイクリンの 2 例は有効 1 例, 無効 1 例であった。スルベニシリン+ミノサイクリンの 1 例はやや有効, スルベニ

Table 16 Bacteriological results

Microorganism	No. of cases	Evaluation					Eradication rate (%)	
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradicated	Eradicated + Replaced
<i>S. aureus</i>	1				1		0	100
<i>S. pneumoniae</i>	6	5			1		83.3	100
<i>H. influenzae</i>	3	2				1	100	100
<i>E. coli</i>	1	1					100	100
<i>Klebsiella</i>	19	14		1	3	1	77.8	94.4
<i>Enterobacter</i>	2	1		1			50.0	50.0
<i>Serratia</i>	3	1			1	1	50.0	100
<i>Acinetobacter</i>	1	1					100	100
<i>S. aureus</i> + <i>Klebsiella</i>	1		1				0	0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Klebsiella</i>	1				1		0	100
Total	38	25	1	2	7	3	71.4	91.4

Table 17 Bacteriological results by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Evaluation					Eradication rate (%)	
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradicated	Eradicated + Replaced
• Primary pneumonia	21	13	1	1	4	2	68.4	89.5
• Primary acute bronchitis								
• Secondary pneumonia	17	12	0	1	3	1	75.0	93.8
• Secondary acute bronchitis								
• Acute exacerbation of chronic bronchial tract infection								
Total	38	25	1	2	7	3	71.4	91.4

Table 18 Bacteriological results by age

Age	No. of cases	Evaluation					Eradication rate (%)	
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradicated	Eradicated + Replaced
65-74	18	12	0	1	5	0	66.7	94.4
75-84	15	12	0	1	0	2	92.3	92.3
≥85	5	1	1	0	2	1	25.0	75.0
Total	38	25	1	2	7	3	71.4	91.4

シリン+クリンダマイシンの1例はやや有効、ピペラシリン+アミカシンの1例はやや有効であった。クリンダマイシン+セファドロキシルの1例は有効、セフスロジン+アミカシンの1例はやや有効であった。全体で11例中有効5例、やや有効4例、無効2例であり、有効率は

45.5%であった。

11. 安全性

1) 副作用 (Table 21)

解析対象 99 例のうち、自覚的な副作用として発熱が5例、下痢が2例認められた。

発熱が抗生剤の副作用であるとの判断は、①抗生剤使用期間中に出現する発熱であり、2日間以上持続しその最高値が37.5℃以上であること、②発熱の他の症候およびX線検査、細菌検査、血液・血清検査などの成績が、その発熱に対応する炎症の存在を支持しないこと、③抗生剤投与の他に発熱をひきおこしうる臨床的処置との関係がないこと、④当該抗生物質の中止により速やかに消失することの4条件をすべて満たすとした大沼ら⁹⁾の判定基準に従った。

発熱は74歳以下1例、75歳以上4例であり、女性2例、男性3例であった。1日投与量は4gが3例、2gが2例であった。発熱の出現までの投与日数は10~13日であった。全例CZX中止により速やかに解熱した。

Table 19 Isolated microorganisms after CZX administration

Microorganism	No. of microorganism
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>S. pneumoniae</i>	1
<i>Klebsiella</i>	2
<i>Enterobacter</i>	3
<i>Serratia</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>Acinetobacter</i>	4
<i>Alcaligenes</i>	1
Total	17

(12 cases/95 cases)

Table 20 Clinical efficacy of other drugs after CZX administration

Antibiotics	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Minocycline	1		1			100
Piperacillin	3		2		1	66.7
Piperacillin + Minocycline	2		1		1	50.0
Sulbenicillin + Minocycline	1			1		0
Sulbenicillin + Clindamycin	1			1		0
Piperacillin + Amikacin	1			1		0
Clindamycin + Cefadroxil	1		1			100
Cefsulodin + Amikacin	1			1		0
Total	11		5	4	2	45.5

Table 21 Adverse reaction

	Age	Sex	Daily dose (g×day)	Duration before onset	Total dose (g)
Fever	77	F	2×2	13	48
	78	F	2×2	11	42
	69	M	2×2	12	44
	76	M	1×2	10	20
	81	M	1×2	12	24
Diarrhea	74	F	2×2	6	24
	74	M	2×2	5	20

Table 22 Abnormal laboratory findings

Laboratory findings	No. of abnormal cases
GOT↑	1
GOT-GPT↑	2
GOT-GPT-AI-P↑	1
GOT-GPT-AI-P-T-Bil.↑	1
Eosinophilia	5
BUN-S-Cr.↑	1

下痢は74歳の女性と74歳の男性にみられた。ともに1日投与量は4gであり、投与開始日から5～6日目に出現した。下痢は中等度であり、ともに整腸剤の併用によりCZX継続投与可能であった。

2) 臨床検査値異常 (Table 22)

解析対象99例(ただしプロトロンビンの解析対象は14例、タームテストの解析対象は11例)のうち臨床検査値異常がみられたのは13例であった。すなわち、GOT上昇1例、GOT-GPT上昇2例、GOT-GPT-AI-P上昇1例、GOT-GPT-AI-P-T-Bil.上昇1例、好酸球増多5例、BUN・クレアチニン上昇1例であった。肝機能異常および好酸球増多はいずれも軽度で、臨床に特に問題なくCZXの継続投与可能であった。BUN・クレアチニンが上昇した1例は心不全のためラシックスが併用された症例であった。

III. 考 察

感染症患者の高齢化が進み、近年、高齢者における感染症の臨床像、起炎菌、抗生剤の有効性、予後などについて若年者との相違点が論じられるようになった^{7,10)}。肺炎は、若年者での死亡率は激減しているが、高齢者では発生頻度および死亡率はともに高率である。高齢者でのこの易感染性と難治化にはhost側因子として二つの要因が考えられる。第一は免疫能、気道浄化能、肺機能などの生理的機能の加齢による低下、第二は肺気腫、肺線維症、肺癌、陈旧性肺結核などの呼吸器系基礎疾患保有率の加齢に伴う上昇である。肺炎治療に対する加齢の影響を検討する際、この両者は時に混同されて用いられている。

Ceftizoxime (CZX) は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* などに著しく強い抗菌力を示し、*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. cepacia* などの弱毒菌や、*Bacteroides*, *Peptococcus* などの嫌気性菌に対して強い抗菌力を有していることから、いわゆる第3世代のセフェム系抗生剤といわれている。1982年に発売されて以来臨床各科で使用され、高い臨床効果が報告されている。

Compromised host の感染症に対する抗生剤の効果は

著しく低下するが、compromised host でない高齢者においてもその効果は若年者に比し低下するとされている^{9,10)}。しかし、その原因が生理的老化によるものか、老化に伴う基礎疾患保有率の増加によるものかを検討した報告は少ない。今回、私どもは65歳以上の高齢者を対象に肺炎を主とした各種呼吸器感染症にCZXを使用し、高齢者でのCZXの有用性、安全性のみならず、CZXの有効率に及ぼす加齢の影響を生理的老化と基礎疾患という二つの要因から検討した。

CZX 総投与例は113例であり、そのうち95例について臨床効果を、99例について安全性を評価した。呼吸器感染症の内訳は一次性肺炎51例、二次性肺炎27例、一次性急性気管炎2例、二次性急性気管炎6例、慢性気道感染症急性増悪9例であり、全体の有効率は78.9%であった。そのうち一次性肺炎の有効率は86.3%、二次性肺炎は63.0%であり、呼吸器系基礎疾患の有無がCZXの臨床効果に大きく影響することが明らかとなった。生理的老化がCZXの有効性に及ぼす影響について、肺に基礎疾患のない一次性肺炎の年齢別有効率で検討すると、65～74歳群と75～84歳群で有効率に差がみられず、85歳以上群で若干有効率の低下が観察されたことから、生理的老化がCZXの有効性に影響するのは85歳以上の超高齢になってからであると考えられた。一方、肺に基礎疾患のある二次性肺炎では65～74歳群の有効率は75～84歳群よりも若干低下しており、二次性肺炎では年齢の因子よりも基礎疾患の内容がCZXの有効性に大きく影響すると思われた。

重症度別臨床効果は軽症・中等症で高い有効率が得られたが、重症例では低値であった。前投薬無効例にCZXを使用した12例の臨床効果は75%の高い有効率が得られ、高齢者呼吸器感染症に対しCZXは第一選択のみならず第二選択剤としても有用であると考えられた。

起炎菌が決定できたのは38例であり若年者より比較的高率であった。その臨床効果は76.3%の有効率であり、肺に基礎疾患のない群、74歳以下の群で若干高い値を示した。細菌学的効果は菌消失率が71.4%、菌交代を含めた菌消失率が91.4%であった。肺の基礎疾患の有無および年齢による細菌学的効果の差はみられなかった。一般に肺の基礎疾患の存在は抗生剤の除菌効果に大きく影響するといわれているが、65歳以上の高齢者のみを対照とした今回の検討では、基礎疾患の有無による菌消失率の差が認められず注目された。CZX投与後検出菌は *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* などが比較的多く、95例中12例、17菌種が本剤投与後に分離され、若年者に比し若干高い印象を受けた。しか

し、基礎疾患の有無や、75歳未満群とそれ以上の群間で差はみられなかった。

副作用として発熱が5例、下痢が2例認められた。発熱は大沼ら⁶⁾が集計した成績に比し低い発生頻度であった。また、彼らは細胞性免疫が比較的低下した高齢者は若年者よりも薬熱は少ないと報告しているが、今回の成績では5例中4例が75歳以上群であった。その発現時期は投与開始日より10~13日目であり、感染の増悪による発熱との鑑別に重要と考えられた。臨床検査値異常として肝機能障害5例、好酸球増多5例、腎機能障害1例が認められた。肝機能障害、好酸球増多はともに軽度で臨床上添りに問題なく、CZX継続投与可能であった。BUN・クレアチニンが上昇した1例は心不全のためラシックスが併用された症例であった。本試験でラシックスが併用された症例は5例であり、そのうちの1例にBUN・クレアチニン上昇がみられたことになり、CZX使用に際し注意しなければならない点と思われた。

文 献

- 1) 斎藤 厚：感染症の化学療法の進歩と反省 各科領域の化学療法の進歩・内科(呼吸器感染症)。日本臨床 44：867~873, 1986
- 2) 岡 慎一, 稲松孝忠, 浦山京子, 島田 馨：老人の感染症。日本臨床 44：781~784, 1986
- 3) 平木俊吉, 大野泰亮, 田村 亮, 河原 伸, 宮本宏明, 西井研二, 木村郁郎：肺癌二次感染に対するCeftizoximeの治療効果。Jap. J. Antibiotics 39：87~93, 1986

- 4) 金丸昭久, 他(7施設)：血液疾患に合併した重症感染症に対するCeftizoximeの臨床効果と安全性の検討。Jap. J. Antibiotics 37：136~144, 1984
- 5) 清水鈴昭, 他(5施設)：造血器疾患に合併した重症感染症に対するCeftizoximeの治療効果。Jap. J. Antibiotics 37：2495~2505, 1984
- 6) 大沼菊夫, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 胃沼清一, 今野 淳：注射用抗生物質による発熱に関する臨床的研究。Chemotherapy 33：562~569, 1985
- 7) 永坂博彦, 加藤政仁, 菅 栄, 南条邦夫, 森幸三, 加藤鋭一, 北浦三郎, 宮治 真, 山本俊幸, 武内俊彦, 新美達司, 中野小枝子, 前田甲子郎：高齢者肺炎の臨床病理学的検討。日本胸科臨床 40：603~610, 1981
- 8) 福島保喜：高齢者の肺炎。臨床と研究 62：2794~2799, 1985
- 9) 上田 肇, 松本文夫, 平林哲郎：年齢の推移からみたわが国感染症患者の変遷。日本医事新報No. 3215：22~26, 1980
- 10) 加藤政仁, 武内俊彦, 伊藤 誠, 南条邦夫, 加藤鋭一, 山本俊幸, 鈴木幹三, 北浦三郎, 吉友和夫, 山本素子, 花木英和, 小塚正雄, 寺尾直彦, 山田英明, 横地 深, 奥山悦郎, 永坂博彦：呼吸器感染症に対するCefoxitinの臨床評価。感染症学雑誌 57：419~440, 1982
- 11) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 都筑瑞夫, 林嘉光, 山本素子, 吉友和夫, 加藤鋭一, 加藤政仁, 武内俊彦：末期肺炎における複数菌検出例の臨床病理学的検討。感染症学雑誌 58：223~229, 1983

EVALUATION OF AGING AS A FACTOR IN CLINICAL
USEFULNESS OF ANTIBIOTICS

—CEFTIZOXIME—

MASAHITO KATO, TOSHIHIKO TAKEUCHI, MAKOTO ITO, JOICHI KATO,
YOSHIMITSU HAYASHI, MIZUO TSUZUKI, TOMONORI TASHIRO,
SAKAE KAN and SHINPEI IMAI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI, KAZUhide YAMAMOTO
and AKIRA ADACHI

Department of Internal Medicine, Nagoya Shi Koseiin Hospital

MAKOTO MIYAJI and AKIHIKO KISHIMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya Midori Municipal Hospital

KUNIO NANJO

Department of Internal Medicine, Nagoya Josai Municipal Hospital

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI

Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

HIROHIKO NAGASAKA, GO ITO and YASUO YAMADA

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

HIROSHI SUKEGARA

Department of Internal Medicine, Asuke General Hospital

KYOICHI YAMADA and KIYOSHI YOKOCHI

Department of Internal Medicine, Chita General Hospital

YASUKI HIEI

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ena Hospital

KAZUO GOTO

Department of Internal Medicine, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

KAZUO YOSHITOMO and TORU MATSUURA

Department of Internal Medicine, Tokai Teishin Hospital

NOBUO FUJINO

Department of Internal Medicine, Nagoya Teishin Hospital

We used 113 patients 65 years or older with respiratory tract infection to assess the effect of aging on the clinical efficacy (95) and safety (99) of ceftizoxime, and summarize here our findings:

1. Ceftizoxime was moderately or markedly effective in 75 (78.9%) of the 95 patients evaluated.
2. Classified by disease, ceftizoxime was effective in 44 (86.3%) of the 51 patients with primary pneumonia, in 17 (63.0%) of the 27 with secondary pneumonia, in 1 (50.0%) of the 2 with primary acute bronchitis, in 5 (83.3%) of the 6 with secondary acute bronchitis, and in 8 (88.9%) of the 9 with chronic respiratory tract infection.

3. Classified by age of patients with primary pneumonia, ceftizoxime was effective in 88.9% of patients aged 65-74 years, in 87.5% of patients aged 75-84 years, and in 75.0% of patients aged 85 years or older. In secondary pneumonia, ceftizoxime was effective in 57.1% of patients aged 65-74 years, and in 69.2% of patients aged 75-84 years.

4. Classified by severity of disease, ceftizoxime was effective in 81.8% of patients with slight infection, in 80.0% of patients with moderate infection and in 69.2% of patients with severe infection.

5. The causative organisms were identified in 38 patients: Seven had gram-positive cocci, 29 had gram-negative bacilli, and 2 had gram-positive and gram-negative bacilli. Ceftizoxime was effective in 76.3% of the 38 patients: The eradication rate of the identified pathogens was 71.4% and including the initial pathogens in patients with the superinfection, was 91.4%.

6. The drug was effective in 75% of patients not responsive to other antibiotics, whereas other antibiotics were effective in 45.5% of patients not responsive to ceftizoxime.

7. Side effects were fever in 5 patients and diarrhea in 2. Fever occurred between the 10th and 13th days of treatment.

8. Abnormal clinical test values were increased GOT in one patient, increased GOT and GPT in 2, increased GOT, GPT and Al-P in one, increased GOT, GPT, Al-P and T-Bil. in one, eosinophilia in 5, and increased BUN and creatinine in one. Liver dysfunction and eosinophilia were slight and did not require stopping the treatment. BUN and creatinine increased in the patient given ceftizoxime in combination with Lasix.

9. The kind of underlying diseases and severity of respiratory tract infection had greater influence than physiological aging on the efficacy of ceftizoxime. The severity of respiratory tract infection and morbidity of underlying diseases become high according to the aging.

There were no significant difference in bacteriological effect between the presence and absence of underlying diseases or between the patients aged 65-74 years and the patients aged 75 years or older.