

高齢者における Cefdinir の臨床的検討

山本和英・足立 暁・鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科*

経口用セフェム系抗生物質である cefdinir (CFDN) を高齢者における感染症17例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は肺炎2例、下気道感染症8例、尿路感染症7例である。その結果有効10例、やや有効3例、無効4例で、有効率59%であった。細菌学的効果では、*Escherichia coli* 2株中1株消失、1株減少、*Klebsiella pneumoniae* 4株中1株消失、1株減少、2株は *E.coli* と *Pseudomonas aeruginosa* にそれぞれ菌交代した。*Proteus mirabilis* 1株は *Morganella morganii* に菌交代し、*M.morganii* 1株と *P.aeruginosa* 4株は不変であった。

副作用は認められず、臨床検査値の異常は Al-P の上昇と好酸球の増加がそれぞれ1例ずつみられたが、いずれも本剤投与中止後軽快した。基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の成績が得られ、CFDN の高齢者に対する有用性が示唆された。

Key words : Cefdinir, 高齢者, 臨床検討, 呼吸器感染症, 尿路感染症

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム剤で、すでに市販されている cefixime (CFIX) の7 α 位の側鎖であるカルボキシメトキシイミノ基をハイドロキシイミノ基に置換したため、CFIX のもつグラム陰性菌に対する抗菌力を保持し、さらにグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を持つ薬剤で、特にメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、あるいは *Enterococcus faecalis* に対しても中等度の抗菌力を示す。

今回、このCFDN を高齢者における感染症に使用し、その臨床効果あるいは副作用を検討した。

I. 対象患者

対象患者は、1987年7月から1988年1月までに当科で治療した59歳から102歳までの高齢者(平均年齢82歳)17例(男6例、女11例)である。体重は23kgから43kg(平均体重34kg)で、疾患の内訳は肺炎2例、下気道感染症8例(急性気管支炎3例、慢性気管支炎の急性増悪2例、慢性呼吸器疾患の二次感染3例)、尿路感染症7例である。基礎疾患は全例に認められ、脳血管障害後遺症、貧血、脳動脈硬化症などがみられた(Table 1)。なお、試験に際して患者あるいは家族の同意を得た。

II. 研究方法

CFDNの投与は、100mg(力価)カプセルを用い呼吸器感染症では1回100mg、1日3回あるいは1回200mg 1日2回、尿路感染症では1回100mg 1日2回、食後に投与した。投与日数は3日から8日、平均5.8日、総投与量

は800mg~2,800mg(平均1,600mg)であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は下記の基準に従った。

著効：薬剤投与3日以内に明らかに解熱し、1週間以内にCRPを含めた炎症所見が軽快したもの(Excellent)。

有効：1週間以内に解熱したが、CRPを含めた炎症所見の改善が遅れたもの(Good)。

やや有効：解熱傾向はみられるが、1週間後も完全に37°C以下にならず、CRPを含めた炎症所見の改善が少くないもの(Fair)。

無効：解熱傾向はなく、薬剤投与を持続しても発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの(Poor)。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状、末梢血液所見、肝・腎機能などをCFDN投与の前後で観察した。

III. 臨床成績

1. 呼吸器感染症

Table 1に示すように肺炎2例は共に有効、下気道感染症8例では、有効5例、やや有効1例、無効2例で、有効率70%であった。細菌学的効果では *Klebsiella pneumoniae* 3株中、1株消失、1株減少、1株は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代した。*P.aeruginosa* 2株は不変であった。

代表例につき経過概要、臨床効果について簡単に記す。

Table 1-1. Clinical effect of CFDN

No.	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg X times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effects
1	76	M	32	pneumonia	CVD	<i>K. pneumoniae</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (#)	200×2	p.o.	7	good	(-)
2	82	M	35	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	(-) normal flora	200×2	p.o.	6	good	(-)
3	89	F	23	RTI	CVD	<i>K. pneumoniae</i> (#) not examined	200×2	p.o.	3	poor	(-)
4	84	M	37	RTI	CVD anemia	normal flora <i>S. aureus</i> (a few)	100×3	p.o.	6	good	(-)
5	80	F	36	RTI	arteriosclerosis	not examined normal flora	100×3	p.o.	6	good	(-)
6	91	F	36	RTI	dementia anemia	normal flora normal flora	200×2	p.o.	5	good	(-)
7	79	M	35	RTI	CVD anemia	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (#)	200×2	p.o.	4	fair	(-)
8	87	F	32	RTI	DPB thrombocytopenia	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (#)	200×2	p.o.	8	good	(-)
9	102	F	43	RTI	arteriosclerosis liver function abnormality renal failure	<i>K. pneumoniae</i> (a few) normal flora	200×2	p.o.	8	good	(-)
10	92	F	31	RTI	CVD lung cancer	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (#)	200×2	p.o.	6	poor	(-)

RTI: respiratory tract infection CVD: cerebral vascular disease DPB: diffuse panbronchiolitis

before treatment

Causative organism: after treatment

Table 1-2. Clinical effect of CFDN

No.	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Catheter	Underlying disease	Pyuria*	Causative organism		Daily dose (mg X times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effects
								species	count					
11	70	F	31	UTI	-	CVD	+ ##	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##)	$\frac{10^5}{10^5}$	100 X 2	p. o.	6	poor	(-)
12	85	F	28	UTI	+	CVD	## +	<i>P. mirabilis</i> (##) <i>M. Morganii</i> (##)	$\frac{10^6}{10^5}$	100 X 2	p. o.	4	poor	(-)
13	85	F	41	UTI	-	CVD	## ±	<i>K. pneumoniae</i> (##) <i>E. coli</i> (a few)	$\frac{10^6}{10^3 \downarrow}$	100 X 2	p. o.	6	fair	(-)
14	74	M	36	UTI	-	DM	## +	<i>E. coli</i> (##) <i>E. coli</i> (a few)	$\frac{10^6}{0}$	100 X 2	p. o.	5	good	(-)
15	72	F	33	UTI	-	CVD	## +	GPR(+) (-)	$\frac{10^3}{0}$	100 X 2	p. o.	8	good	(-)
16	59	M	42	UTI	-	cerebral palsy	## ±	<i>E. coli</i> (##) (-)	$\frac{10^6}{0}$	100 X 2	p. o.	5	good	(-)
17	84	F	30	UTI	+	parkinson's disease	## ##	<i>M. Morganii</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>M. Morganii</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+)	$\frac{10^5}{10^5}$	100 X 2	p. o.	5	fair	(-)

UTI: urinary tract infection DM: diabetes mellitus

*Pyuria: before treatment

after treatment

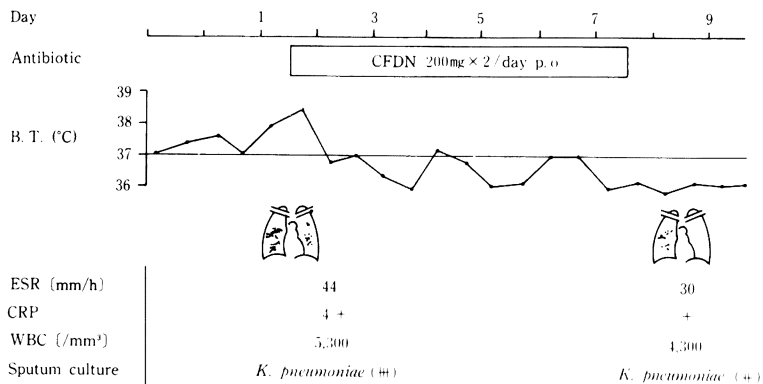


Fig. 1. Case 1, 76 y. o. M, pneumonia.

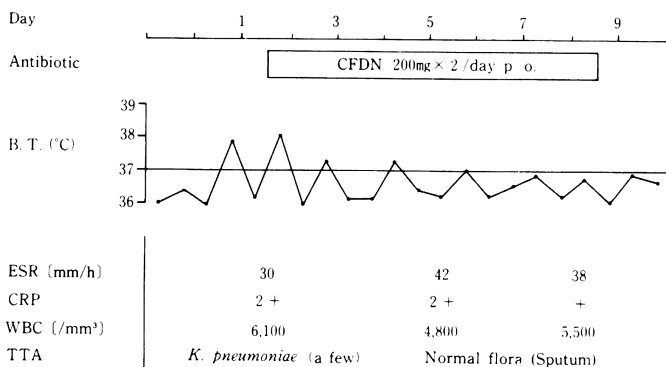


Fig. 2. Case 9, 102 y. o. F, RTI.

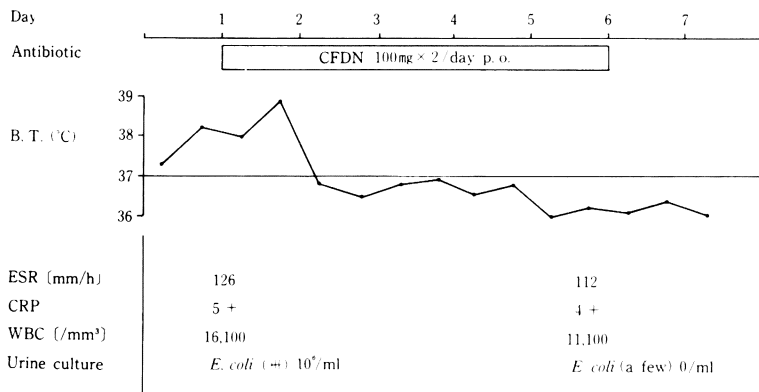


Fig. 3. Case 14, 74 y. o. M, UTI.

症例1 76歳, 男, 肺炎 (Fig.1)

基礎疾患に脳血管障害後遺症を有し, 寝たきりで入院中のところ, 1987年8月29日より37.3°Cの微熱が出現, 8月31日には38.4°Cに上昇し, 咳嗽, 喀痰を認め, 胸部の聴診ではラ音が聴取され, 胸部X線写真により左右の中下野に陰影を認め肺炎と診断した。喀痰より *K. pneumoniae* を検出し, CFDN 1回200mg, 1日2回の投与を開始したところ, 翌日には解熱し, 本剤の7日間の使用により臨床症状, 炎症所見の改善, *K. pneumoniae* の減少, および胸部X線所見も軽快し, 有効と判定した。

症例9 102歳, 女, 下気道感染症 (Fig.2)

1987年8月13日, 37.9°Cの発熱, 咳嗽, 喀痰, 喘鳴が出現。胸部聴診でラ音はなく, 胸部X線写真では肺炎陰影を認めず, 下気道感染症と診断した。経皮的気管内吸引法 (TTA) で *K. pneumoniae* をみとめ, 8月14日よりCFDN 1回200mg, 1日2回の投与を開始した。翌日には解熱傾向がみられ, 本剤の8日間の使用で臨床症状, 炎症所見の改善, *K. pneumoniae* の消失により, 有効と判定した。

2. 尿路感染症

Table 1に示すように, 尿路感染症7例では, 有効3例, やや有効2例, 無効2例で有効率43%であった。細菌学的効果では *Escherichia coli* 2株中, 1株消失, 1株

減少, *K. pneumoniae* 1株は *E. coli* に菌交代, *Proteus mirabilis* 1株は *Morganella morganii* に菌交代, *M. morganii* 1株と *P. aeruginosa* 2株は不変であった。なお, 症例15から分離されたGPRは菌量が 10^3 cfu/mlのため細菌学的効果判定から除いた。代表症例につき経過概要を示す。

症例14 74歳, 男, 尿路感染症 (Fig.3)

糖尿病を基礎疾患として車椅子生活であったところ, 1987年12月18日より38.2°Cの発熱と尿混濁が出現。尿培養で *E. coli* が検出され, 尿路感染症と診断し, 12月19日よりCFDN 1回100mg 1日2回投与を開始した。翌日には解熱し, 本剤の5日間の使用で臨床症状, 炎症所見は改善し, 有効と判定した。

以上, 高齢者における感染症17例に対するCFDNの治療成績は有効10例, やや有効3例, 無効4例で有効率59%であった (Table 2)。

3. 細菌学的効果

全体では菌消失2株, 減少2株, 菌交代3株, 不変5株であった (Table 3)。 *E. coli* 2株中1株消失, 1株減少, *K. pneumoniae* 4株中1株消失, 1株減少, 2株は *E. coli* と *P. aeruginosa* に菌交代した。 *P. mirabilis* 1株は *M. morganii* に菌交代し, *M. morganii* 1株と *P. aeruginosa* 4株は不変であった。

Table 2. Overall clinical efficacy of CFDN

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia		2			2
RTI		5	1	2	8
UTI		3	2	2	7
Total		10	3	4	17

Table 3. Bacteriological response to CFDN

Organism	No. of strains	Bacteriological response			
		eradicated	decreased	replaced	unchanged
<i>E. coli</i>	2	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	4	1	1	2	
<i>P. mirabilis</i>	1			1	
<i>M. morganii</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	4				4
Total	12	2	2	3	5

Table 4. Laboratory findings before and after CFDN therapy

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Plts. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	341	10.5	5,300	0	21.6	23	21	10.5	12.4	0.7
	A	384	11.8	4,300	0	27.0	31	35	14.5	13.5	0.8
2	B	373	10.6	7,200	10	28.8	15	8	3.9	13.7	0.9
	A	369	10.4	6,500	12	30.7	15	8	4.3	14.8	0.9
3	B	351	10.5	8,500	1	28.5	17	6	4.0	18.6	0.7
	A	354	10.5	8,400	0	24.3	23	8	4.7	16.4	0.7
4	B	284	8.6	4,800	2	14.2	22	11	12.6	22.5	1.3
	A	304	9.1	4,500	1	15.0	21	10	12.5	21.7	1.4
5	B	384	11.1	11,100	0	19.2	37	17	14.3	14.1	1.1
	A	394	11.2	3,800	4	22.3	30	18	14.0	18.0	1.1
6	B	276	8.7	6,400	1	44.1	15	7	5.8	29.1	0.9
	A	286	9.1	7,500	0	37.7	22	14	5.9	28.9	1.0
7	B	316	9.0	4,900	0	19.3	16	9	6.7	9.9	0.6
	A	319	9.2	4,600	1	20.1	15	8	6.5	11.9	0.6
8	B	295	7.9	5,200	5	2.4	17	6	7.1	17.6	1.1
	A	276	7.1	7,600	0	5.4	17	7	7.0	18.8	1.2
9	B	335	11.3	6,100	2	10.1	40	10	8.2	25.8	1.7
	A	302	10.2	5,500	2	9.5	43	11	8.4	25.4	1.7
10	B	379	10.7	9,300	2	17.5	20	15	5.2	15.1	0.9
	A	339	9.4	6,500	5	35.6	22	11	6.6	8.9	0.8
11	B	354	10.7	4,200	3	26.5	12	8	4.8	14.3	0.8
	A	388	11.9	5,100	1	15.4	12	6	5.4	14.9	0.8
12	B	342	10.2	4,900	1	24.1	14	7	7.1	19.7	0.8
	A	324	9.5	3,300	1	16.1	16	9	6.7	16.9	0.8
13	B	414	12.7	6,500	6	28.9	14	10	6.9	14.0	1.5
	A	450	13.8	8,300	3	45.0	23	14	9.8	18.6	1.5
14	B	324	9.3	16,100	2	48.3	11	7	10.0	17.3	1.2
	A	335	9.5	11,100	4	66.5	11	7	9.9	14.2	1.1
15	B	364	10.9	8,100	6	26.3	17	14	4.2	10.8	0.8
	A	376	11.2	13,500	1	28.2	16	12	4.5	11.5	0.8
16	B	427	11.9	6,900	4	28.5	17	6	9.0	14.5	0.8
	A	427	12.2	7,400	12	25.8	15	6	8.4	18.1	0.8
17	B	294	7.1	3,700	2	27.4	20	10	8.9	15.3	0.8
	A	307	7.3	3,200	5	17.3	14	11	8.4	15.2	0.8

B: before treatment A: after treatment

IV. 副作用

本剤投与による悪心、下痢、発熱、発疹などの自覚的副作用はみられなかった。本剤投与前後の検査値は Table 4 に示すとおりで、症例 1 と症例 16 でそれぞれ AI-P の上昇と好酸球の増加がみられたが、本剤投与中止後無処置で軽快した。

V. 考 按

近年、感染症の起炎菌としてグラム陰性桿菌と並んでグラム陽性球菌が注目され、特に高齢者あるいは抵抗減弱宿主の感染症において弱毒性グラム陰性桿菌ならびにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の関与が大きくクローズアップされている。

1980年代に至り、第3世代セフェム剤が導入され、これらグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を有す薬剤が次々と開発されてきた。しかし、一方では *S.aureus*, *E.faecalis* などのグラム陽性菌の増加をもたらし²⁾、最近ではこれらグラム陰性、陽性菌の両者を含む広域スペクトルを有す薬剤が開発されつつある。高齢者の呼吸器感染症の起炎菌は、市内発症肺炎 (community acquired pneumonia : CAP) では、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が、院内発症肺炎 (hospital acquired pneumonia : HAP) では *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* が重要であり、グラム陽性球菌の占める割合は決して少ないわけではない^{3,4)}。一般成人での肺炎の起炎菌は、今日においても *S.pneumoniae* が最も重要とされている⁵⁾。これらの理由から高齢者感染症においては、グラム陽性菌に対しても抗菌力を有す薬剤が必要である。

今回、私どもが対象とした高齢者17例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised host と考えられる。重症度は軽症ないし中等症であったが、この様な背景において全体の有効率が59%であった点は評価しう

る成績と考えられる。

細菌学的効果からみると *E.coli*, *K.pneumoniae* に対しては除菌効果は良好であったが、*M.morganii*, *P.aeruginosa* は不変で、これらには本剤の抗菌力はやや不十分と考えられた。*P.aeruginosa* が検出された4例は全例がやや有効あるいは無効であり、本剤の抗菌力を反映した結果と考えられた。

P.aeruginosa が検出されたこれら4例を除くと13例中10例が有効以上となり、有効率は77%となる。

無効例は4例みられたが、症例3は89歳と高齢で寝たきりのため痰の咯出ができず、そのため呼吸不全に至った例であり、症例10, 11は起炎菌が *P.aeruginosa* で、症例12は起炎菌の *P.mirabilis* が *M.morganii* に菌交代した例であることなど宿主側の要因ならびに本剤の奏効しない起炎菌がその原因と考えられた。

副作用は認められず、本剤使用によると考えられる臨床検査値異常は、AI-P と好酸球の上昇、増加がそれぞれ1例ずつみられたが、本剤投与中止後無処置で軽快した。

基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の成績が得られ、CFDN の高齢者に対する有用性が示唆された。

文 献

- 1) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988
- 2) 山本俊幸: 高齢者肺炎の変貌 (その2). いずみ35(2): 4~5, 1988
- 3) 山本俊幸, 山本和英: 高齢者感染症の治療 肺炎—市内感染—. *Geriat. Med.* 26: 1444~1448, 1988
- 4) 山本和英, 鈴木幹三, 足立 暁, 山本俊幸ほか: 経皮的気管内吸引法 (TTA) による高齢者肺炎の細菌学的検討. *日胸疾会誌* 26: 1170~1176, 1988
- 5) 谷本普一, 蝶名林直彦, 鈴木幹三ほか: 肺炎. *内科*47: 191~196, 1981

CEFDINIR IN ELDERLY PATIENTS

KAZUHIDE YAMAMOTO, SATORU ADACHI, KANZO SUZUKI and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

2-1501, Sekobo, Meito-ku, Nagoya465, Japan

We treated 17 elderly patients with bacterial infection with cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, and investigated the drug's clinical efficacy and safety.

The patients were: 2 with pneumonia, 8 with lower respiratory tract infection and 7 with urinary tract infection. The clinical effect was assessed as good in 10, fair in 3 and poor in 4 patients, with an efficacy rate of 59%. Bacteriological assessment produced the following results. Of two strains of *Escherichia coli*, one was eradicated, and the other decreased. Of four strains of *Klebsiella pneumoniae*, one was eradicated, one decreased, and the other two were replaced by *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa* respectively. One strain of *Proteus mirabilis* was replaced by *Morganella morganii*, while one strain of *M. morganii* and four strains of *P. aeruginosa* persisted. No adverse reactions were encountered. With regard to abnormal clinical laboratory findings, elevation of Al-P and eosinophilia was noted in one patient each, but subsided after the withdrawal of CFDN.

As the subjects were elderly patients with underlying diseases, the above results suggest that CFDN is an effective drug in the treatment of bacterial infection.