

## Cefpiromeに関する基礎的、臨床的検討

山本和英\*\*・足立 暁・松浦 徹・鈴木幹三・山本俊幸

名古屋市厚生院内科\*

現 名古屋市立大学第一内科\*\*

新しく開発された注射用セフェム剤cefpirome (CPR)について基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

- 1) CPR 0.5 gを平均年齢85歳の高齢者3例において、1時間で点滴静注した場合の血中濃度のピークは点滴終了時にみられ、平均45.2  $\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し、半減期は平均3.6時間であった。
- 2) 投与後24時間までの平均尿中回収率は、72.1%であった。
- 3) 臨床成績は肺癌症例の判定不能1例を除く28例(肺炎22例、下気道感染症1例、尿路感染症4例、不明熱1例)において、著効2例、有効15例、やや有効5例、無効6例で、有効率は60.7%であった。
- 4) 細菌学的効果では、17株中11株(64.7%)が除菌され、5株は*Staphylococcus aureus* 1株、*Enterococcus faecalis*、*Pseudomonas aeruginosa* 各2株に菌交代した。
- 5) 副作用は、電解質異常にともなう意識障害が1例に、臨床検査値異常はGOT、GPTの上昇が2例に、好酸球上昇が1例に、GOT、GPT、Al-pの上昇および貧血が1例にみられたが、いずれも本剤投与中止あるいは終了後に軽快した。

以上の成績より、CPRは呼吸器感染症を主とした高齢者の感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

**Key words:** Cefpirome, 体内動態, 高齢者, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Cefpirome(CPR)はヘキストジャパン株式会社と日本セル株式会社で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で、グラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、また、 $\beta$ -ラクタマーゼにも安定な薬剤である<sup>1)</sup>。

今回、このCPRの体内動態および高齢者感染症に対する治療効果と安全性を検討した。

## I. 高齢者での体内動態

## 1. 対象および方法

対象は、名古屋市厚生院に入院中の、重篤な基礎疾患のない77歳から92歳(平均年齢85歳)の高齢者で、全例

女性である。その背景因子をTable 1に示す。

CPRの投与は、0.5 gを100 mlの生理食塩水に溶解し、1時間で点滴静注した。採血は本剤投与開始後30分、1、1.5、2、4、6、8、12、24時間に行い、血清を分離した。尿中排泄は0~1、1~2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24時間まで、それぞれの全尿を回収して尿量を測定後、尿中濃度、尿中回収率を求めた。

血中および尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。

## 2. 成績

高齢者3名にCPR 0.5 gを1時間かけて点滴静注した時

Table 1. Background of elderly patients

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	BUN (ml/dl)	Creat. (mg/dl)	Ccr (ml/min)
1	77	F	25	8.7	0.5	55
2	87	F	37	6.4	0.7	39
3	92	F	27	19.8	1.2	26
Mean	85		30	11.6	0.8	40

\* 〒465 名古屋市名東区勢子坊2-1501

の血中濃度推移をTable 2, Fig. 1に示す。3名の平均値で見ると、点滴終了時にピーク値 $45.2 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し6時間では $13.3 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$ 、12時間では $5.2 \pm 5.7 \mu\text{g/ml}$ で、92歳の1例では24時間後においても $2.8 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。血中半減期( $T_{1/2}$ )は平均3.6時間、血中濃度・時間曲線下面積(AUC)は平均 $229 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

尿中濃度の推移および尿中回収率をTable 3, Fig. 2に示す。尿中濃度のピークは1~2時間にあり平均2176

$\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後24時間までの尿中回収率は平均72.1%であった。

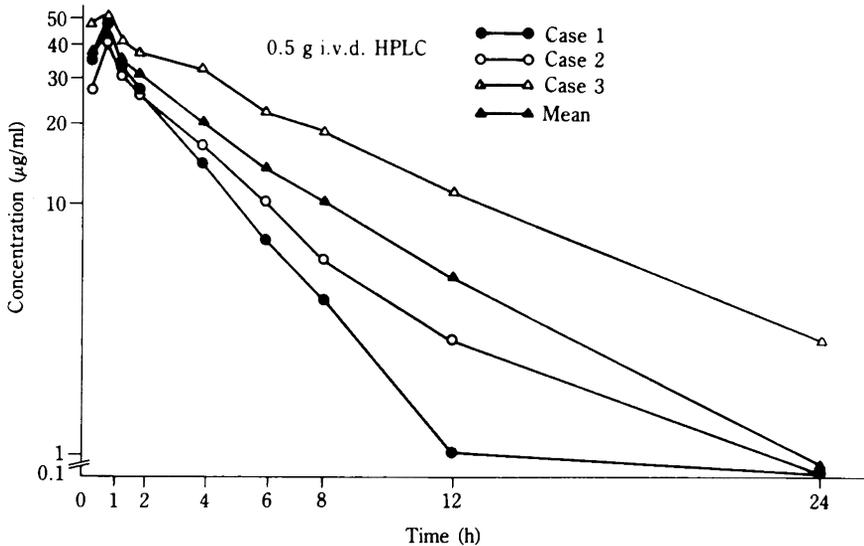
## II. 臨床成績

### 1. 対象患者

対象患者は、昭和62年12月より昭和63年5月までに当科に入院した、あるいは入院中の60歳から99歳までの高齢者(平均85.2歳)29例、男14例、女15例である(Table 4)。体重は26 kgから52 kg、平均 $34.9 \pm 6.7 \text{ kg}$ であった。疾患の内訳は、肺炎22例、下気道感染症2例、

Table 2. Blood concentration of cefpirome after 0.5 g i.v.d. administration to elderly patients

Case no.	Blood level ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	1/2	1	1-1/2	2	4	6	8	12	24
1	34.2	46.1	33.3	25.7	14.3	7.1	4.4	1.1	0.0
2	26.5	39.9	29.8	26.0	15.7	9.8	5.8	2.8	0.0
3	48.2	49.6	41.3	37.6	31.0	23.1	18.6	11.8	2.8
Mean	36.3	45.2	34.8	29.8	20.3	13.3	9.6	5.2	0.9
$\pm$ SD	11.0	4.9	5.9	6.8	9.3	8.5	7.8	5.7	1.6



Case no.	Age (y)	Weight (kg)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
1	77	25	46.1	2.1	140
2	87	37	39.9	2.9	159
3	92	27	49.6	5.8	389
Mean	85	30	45.2	3.6	229
$\pm$ SD	8	6	4.9	1.9	139

Fig. 1. Blood levels of cefpirome in elderly patients (n=3).

尿路感染症4例，不明熱1例である。基礎疾患または合併症は全例にみられ，大腿骨頸部骨折後遺症および脳血管障害後遺症が最も多くみられた。

2. 研究方法

投与方法は，本剤を100 mlの生理食塩水で溶解後，1時間で点滴静注し，投与回数，投与量は1回0.5g 1日1回投与が16例，1回0.5g 1日2回投与が9例，1回1.0g 1日1回投与が1例，1回1.0g 1日2回が1例，1回0.5g 1日1回から1日2回に増量した例1例，1回0.5g 1日1回から1回1.0g 1日2回に増量した例1例である。総投与量は2.5gから21g，平均 $5.6 \pm 3.9$ gであった。また，本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果の判定は，下記の判定基準に従った。

著効：薬剤投与3日以内に明らかに下熱し，1週間以内にCRPを含む炎症所見が軽快したもの。

有効：1週間以内に下熱したが，CRPを含む炎症所見の改善が遅れたもの。

やや有効：下熱傾向はみられるが，1週間後も完全に37℃以下にならず，CRPを含む炎症所見の改善が少ないもの。

無効：下熱傾向はなく，薬剤投与を継続しても発熱，その他の所見に何らの改善が得られなかったもの。

副作用に関しては，発熱，発疹，消化器症状などの臨床症状，血液像，血小板数，肝，腎機能などをCPR投与

Table 3. Urinary excretion of cefpirome after 0.5 g i.v.d. administration to elderly patients

Case no.	Urinary level ( $\mu\text{g/ml}$ )							Cumulative recovery rate (%)
	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	
1	2651	4326	2659	2066	1507	727	58	88.4
2	115	831	546	801	615	605	140	47.7
3	1022	1370	1182	660	319	507	112	80.1
Mean	1262	2176	1462	1176	814	613	103	72.1
$\pm$ SD	1285	1882	1084	774	618	110	42	21.5

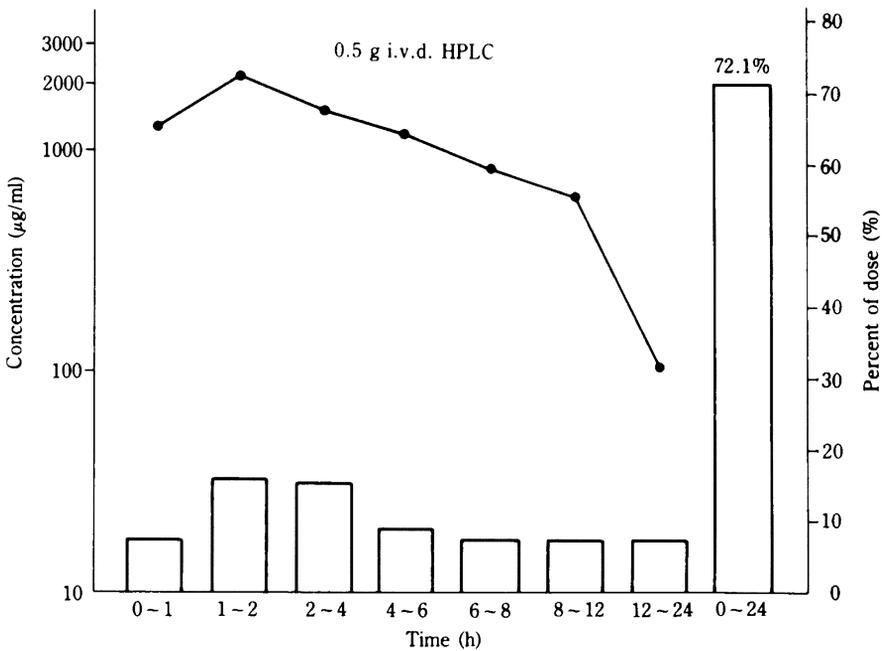


Fig. 2. Urinary excretion of cefpirome in elderly patients (n=3).

Table 4. Clinical efficacy of cefpirome

Case no.	Age (y) · Sex	BW	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (g × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	82 · M	33	pneumonia	Parkinson's disease	<i>S. pneumoniae</i> (##) (-)	1.0 × 2	d.i.	6	good	(-)
2	98 · F	34	pneumonia	femur neck fracture	not examined not examined	1.0 × 1	d.i.	5	good	(-)
3	94 · M	29	pneumonia	cerebral arteriosclerosis	<i>S. aureus</i> (##) (-)	0.5 × 2	d.i.	10	fair	(-)
4	93 · M	37	pneumonia	anemia, CVD	<i>S. agalactiae</i> (##) not examined	0.5 × 1	d.i.	5	good	disturbed consciousness
5	99 · F	43	pneumonia	femur neck fracture	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>E. faecalis</i> (+)	0.5 × 1	d.i.	5	good	(-)
6	96 · M	39	pneumonia	bronchial asthma anemia, cerebral arteriosclerosis	<i>H. influenzae</i> (a few) (-)	0.5 × 2	d.i.	5	good	(-)
7	98 · F	34	pneumonia	femur neck fracture	normal flora normal flora	0.5 × 1	d.i.	5	fair	(-)
8	98 · F	34	pneumonia	femur neck fracture	normal flora normal flora	0.5 × 1	d.i.	7	fair	(-)
9	74 · M	39	pneumonia	CVD	<i>P. asaccharolyticus</i> (+) (-)	0.5 × 1 1.0 × 2	d.i.	8 6	fair	(-)
10	82 · M	33	pneumonia	Parkinson's disease	<i>K. pneumoniae</i> (a few) (-)	0.5 × 1	d.i.	5	good	(-)
11	90 · M	50	pneumonia	old tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> (a few) (-)	0.5 × 1	d.i.	10	good	(-)
12	73 · F	32	pneumonia	cerebral arteriosclerosis	normal flora normal flora	0.5 × 2	d.i.	8	good	(-)
13	71 · M	35	pneumonia	cerebral palsy	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	0.5 × 1	d.i.	5	excellent	(-)
14	98 · F	38	pneumonia	femur neck fracture	normal flora normal flora	0.5 × 1	d.i.	6	good	(-)
15	87 · F	28	pneumonia	femur neck fracture	normal flora normal flora	0.5 × 1	d.i.	5	good	(-)
16	80 · F	26	pneumonia	cerebral arteriosclerosis	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	0.5 × 2	d.i.	7	good	(-)
17	82 · M	52	pneumonia	colon Ca.	<i>E. coli</i> (a few) (-)	0.5 × 1 0.5 × 2	d.i.	4 5	poor	(-)
18	83 · M	33	pneumonia	CVD	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>S. aureus</i> (##)	0.5 × 2	d.i.	12	poor	(-)
19	88 · M	33	pneumonia	fracture of lumber	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>E. faecalis</i> (+)	0.5 × 2	d.i.	10	fair	(-)
20	79 · F	29	pneumonia	cerebral arteriosclerosis	normal flora normal flora	0.5 × 1	d.i.	10	good	(-)
21	79 · F	29	pneumonia	cerebral arteriosclerosis	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	0.5 × 1	d.i.	10	poor	(-)
22	83 · F	25	pneumonia	femur neck fracture	<i>P. aeruginosa</i> (##) (-)	0.5 × 1	d.i.	7	good	(-)
23	77 · M	40	RTI	lung Ca.	not done not done	0.5 × 1	d.i.	5	?	(-)
24	86 · F	26	RTI	CVD	normal flora normal flora	0.5 × 1	d.i.	5	poor	(-)
25	90 · F	37	UTI	CVD	<i>E. faecalis</i> (a few) (-)	0.5 × 1	d.i.	4	poor	(-)
26	98 · F	32	UTI	femur neck fracture	<i>E. coli</i> (##) (-)	0.5 × 2	d.i.	6	excellent	(-)
27	60 · M	44	UTI	fracture of vertebra	(-) (-)	0.5 × 2	d.i.	9	good	(-)
28	70 · M	42	UTI	CVD	<i>E. coli</i> (##) (-)	0.5 × 2	d.i.	6	good	(-)
29	82 · F	26	FUO	CVD	? ?	0.5 × 1	d.i.	8	poor	(-)

CVD: cerebral vascular disease \*RTI: respiratory tract infection FUO: fever of unknown origin UTI: urinary tract infection  
Causative organism:  $\frac{\text{before treatment}}{\text{after treatment}}$

前後で観察した。

3. 臨床成績

1) 肺炎

肺炎22例中著効1例、有効13例、やや有効5例、無効3例で有効率63.6%であった(Table 4)。

細菌学的効果では、菌消失8例、減少1例、菌交代5例、不明8例であった。消失した菌種は*Streptococcus pneumoniae* 2株、*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*各1株で、一方、菌交代として*S. aureus* 1株、*Enterococcus faecalis*、*P. aeruginosa*各2株が検出された(Table 4)。

代表例を呈示する(Fig. 3)。

症例5は99歳、女性で、大腿骨頸部骨折後遺症のため特別養護老人ホーム入居中のところ、昭和63年1月17日より発熱、咳嗽、喀痰と38.2℃の発熱が出現し当科受診、胸部X線写真で右肺中下野に陰影を認め肺炎と診断し、1月19日よりCPR 1日1回0.5gを開始した。経皮的気管内吸引法(TTA)で*S. pneumoniae*を3+分離し、本剤の5日間の使用により臨床症状は軽快し、*S. pneumoniae*は*E. faecalis*に菌交代したが、胸部X線写真と炎症所見は軽快し、有効と判定した。

2) 下気道感染症

下気道感染症2例のうち、1例は肺癌に合併した気道感染症で、下熱傾向はみられたが炎症所見は不変であったため、原疾患による生体の反応が強いと考え、判定不能とした。他の1例は無効であった(Table 4)。

3) 尿路感染症

尿路感染症の4例は、著効1例、有効2例、無効1例で、有効率は75%であった。細菌学的効果では、菌消失が3例、不明1例であった(Table 4)。

4) 不明熱

原因不明熱1例は、脳血管障害後遺症のため寝たきりであったところ、38℃を超える発熱が持続するため、痰培養、血液培養、尿培養を行うも、何ら原因菌が判明せず、褥瘡もみられなかった。本剤0.5g、1日1回を8日間使用するも下熱せず、炎症所見も持続したため、無効と判定した(Table 4)。

以上、判定不能1例を除く高齢者における感染症28例に対するCPRの治療成績は、著効1例、有効16例、やや有効5例、無効6例で、有効率は60.7%であった(Table 5)。

5) 細菌学的効果

全体では、菌消失11例、減少1例、菌交代5例、不明12例であった(Table 4)。

検出された29例、17株中*S. aureus* 1株、*S. pneumoniae*

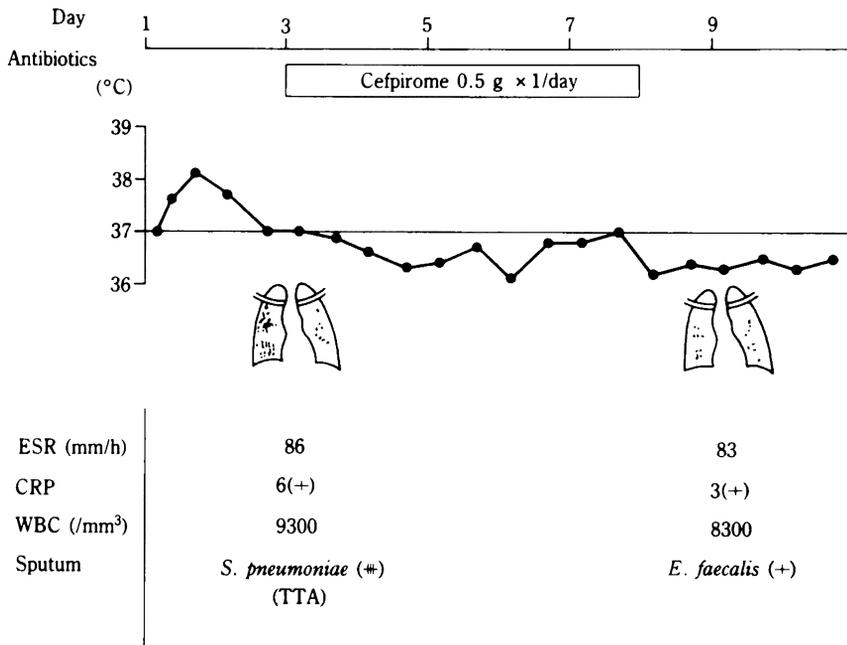


Fig. 3. Case no. 5. 99 y.o. F, pneumonia.

6株中2株, *E. faecalis*, *H. influenzae*各1株, *E. coli* 3株, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*各2株中各1株, *P. asaccharolyticus* 1株の計11株(64.7%)は除菌された(Table 6)。

検出された15株に対する本剤のMICを日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法に準じ寒天平板希釈法により測定した。*S. aureus* 3株は6.25  $\mu\text{g/ml}$  1株, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  2株で, *S. pneumoniae* 5株は全株0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Streptococcus agalactiae* 1株は0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *E. faecalis* 1株は12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *H. influenzae* 1株は0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下, *E. coli*, *K. pneumoniae*各1株は, ともに0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下, *P. aeruginosa* 1株は6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *P. asaccharolyticus* 1株は0.1  $\mu\text{g/ml}$ であった。アシドメトリーディスク法( $\beta$ -チェック, 台糖ファイザー社製)による $\beta$ -ラクタマーゼの産生性を検討すると*S. aureus* 3株と*E. coli*, *P. aeruginosa*各1株はセファロスポリナーゼ, ペニシリナーゼともに産生していた(Table 7)。

一方, 菌交代として出現した菌は*S. aureus* 1株, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*各2株であった。

#### 6) 副作用

副作用は, 電解質異常にともなう意識障害が1例(症例4)に, 臨床検査値異常はGOT, GPTの上昇が2例(症例9, 16)に, 好酸球上昇が1例(症例6)に, GOT, GPT,

Al-pの上昇および貧血が1例(症例25)にみられたが, いずれも本剤投与中あるいは終了後に軽快した(Table 4, 8)。

また, 本剤投与前後における甲状腺機能は, 20例で測定し,  $T_3$ 値が異常域まで低下した例が3例,  $T_4$ 値が異常域まで低下した例が1例, TSH値が異常域まで上昇した例が3例にみられたが, いずれも単独で変動し, 甲状腺機能の低下を示唆する変化, すなわち $T_3$ ,  $T_4$ 値の低下とTSHの上昇がみられた例は認められなかった(Fig. 4)。

本剤投与前後における早朝尿での尿中NAG(N-acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase)の変化を20例において測定した。10例は本剤投与後増悪し, 9例は軽快, 1例は不変であった。増悪した10例のうち, 20%以上の変動を示した例は5例であった。しかし, これら5例は本剤投与前の尿中NAGはすべて異常値であった(Fig. 5)。

### Ⅲ. 考 察

CPRは, ヘキストジャパン株式会社と日本ルセル株式会社で共同開発された注射用セフェム系抗生物質で, 従来の第3世代セフェム剤の抗菌スペクトルに加え, *Staphylococcus*属を含むグラム陽性球菌および*Pseudomonas*属を含むグラム陰性桿菌にも優れた抗菌活性を持つ

Table 5. Overall clinical efficacy of cefpirome treatment

Diagnosis	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	1	13	5	3	22
RTI				1	1
UTI	1	2		1	4
Others				1	1
Total	2	15	5	6	28

RTI: respiratory tract infection Efficacy rate (excellent + good) = 61%

UTI: urinary tract infection

Table 6. Bacteriological response to cefpirome

Isolates	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i>	6	2			4
<i>E. faecalis</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	1	1			
<i>E. coli</i>	3	3			
<i>K. pneumoniae</i>	2	1			1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1		
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1			
Total	17	11 (65%)	1	0	5

薬剤である<sup>1)</sup>。

CPRの高齢者における体内動態を健康成人の成績<sup>1,2)</sup>と比較すると、0.5 g点滴静注時の血中ピーク値は点滴終了時に45.2  $\mu\text{g/ml}$ であり、成人の0.5 g静注時のピーク値(57.2  $\mu\text{g/ml}$ <sup>2)</sup>)に比し決して低値ではなく、 $T_{1/2}$ は3.6時間で、成人の成績(1.7時間<sup>2)</sup>)に比し約2倍に延長していた。AUCは229  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で成人の成績(77.8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ <sup>2)</sup>)に比し約3倍に増大していた。 $T_{1/2}$ が延長した理由は、Table 1に示すように $C_{cr}$ の値が平均40 ml/minと低いことが要因と考えられる。尿中濃度に関しては、高齢者でのピーク値が1~2時間であったのに対し、健康成人のそれ<sup>1)</sup>は0~1時間にみられており、24時間までの尿中総排泄率は72.1%と成人の成績(80.9~92.3%<sup>1)</sup>)に比しやや低率であった。いずれも潜在性の腎機能低下にともなう結果と考えられた<sup>3)</sup>。

1980年代に入り、第3世代セフェム剤が次々と開発され、各種感染症の治療成績は著しく向上した。しかし、一方では*S. aureus*あるいは*P. aeruginosa*などの菌交代を惹起した。高齢者肺炎の主要起炎菌は、院内発症では*S. aureus*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*が、市中発症肺炎では*S. pneumoniae*、*H. influenzae*が重要であり<sup>4)</sup>、CPRはこれらの菌種にも抗菌力の幅を広げた優れた薬剤と考えられる。

今回、私どもが対象とした高齢者29例は、全例が大腿骨頸部骨折後遺症あるいは脳血管障害後遺症などの基礎疾患を有し、寝たきり状態の症例が多く、感染症の重症度はほとんどが中等症以上であり、この様な背景にお

いて60.7%の有効率が得られた点は評価し得る成績であり、本剤のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する幅広い抗菌力を反映したものと考えられる。

細菌学的効果からみると、検出された17株中計11株は除菌され、一方、*S. pneumoniae* 4株、*K. pneumoniae* 1株計5株は消失したが、*S. aureus* 1株、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*各2株に菌交代した。

検出された15株に対する本剤のMICは、*S. pneumoniae*、*S. agalactiae*、*H. influenzae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. asaccharolyticus*のすべてが0.1  $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかし、*S. aureus* 3株は6.25  $\mu\text{g/ml}$  1株、12.5  $\mu\text{g/ml}$  2株で、*E. faecalis*は12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* 1株は6.25  $\mu\text{g/ml}$ であり、これらの菌種に対し、本剤の抗菌力はやや劣ると考えられた。また、*S. aureus* 3株と*E. coli*、*P. aeruginosa*各1株は $\beta$ -ラクタマーゼ産生が認められた。

無効例が6例みられたが、症例17は大腸癌の症例で、症例18、21はそれぞれ*S. aureus*、*P. aeruginosa*に菌交代した症例であり、症例24は誤嚥を繰り返すために十分な効果が得られず、症例25は*E. faecalis*が起炎菌と考えられた症例で、症例29は原因不明熱で、他剤に変更しても何等効果が得られなかった症例である。

副作用として、電解質異常にともなう意識障害が1例(症例4)にみられた。本症例は93歳の男性で、慢性腎不全があり、元来BUNが72.5 mg/dl、クレアチニンが2.2 mg/dlで、この様な背景において本剤を使用したところ、血中NaとClの上昇、尿中NAGの上昇を来し、これにともない意識障害が招来されたものと考えられた。その後、

Table 7. MICs of cefpirome to clinical isolates and production of  $\beta$ -lactamase

Case no.	Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6$ CFU/ml	Production of $\beta$ -lactamase
1	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.05$	—
3	<i>S. aureus</i>	12.5	N, P
4	<i>S. agalactiae</i>	0.1	—
5	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.05$	—
6	<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.05$	—
9	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.1	—
10	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0.05$	—
11	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.05$	—
13	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.05$	—
16	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	N, P
18	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.05$	—
	<i>S. aureus</i>	6.25	N, P
	<i>S. aureus</i>	12.5	N, P
25	<i>E. faecalis</i>	12.5	—
28	<i>E. coli</i>	$\leq 0.05$	N, P

N: positive production of  $\beta$ -lactamase (cephalosporinase)

P: positive production of  $\beta$ -lactamase (penicillinase)

—: negative production of  $\beta$ -lactamase

Table 8. Laboratory findings before and after cefpirome therapy

Case no.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (KA)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	T <sub>3</sub> (ng/dl)	T <sub>4</sub> ( $\mu$ g/dl)	TSH ( $\mu$ U/ml)	NAG (urine) (U/l)
1	B	354	9.9	9400	1	25.3	24	12	6.2	13.7	0.7	35	8.3	1.1	8.1
	A	416	11.7	5300	6	31.6	29	19	7.6	10.9	0.8	73	7.6	1.2	6.7
2	B	308	8.8	3500	9	19.7	68	2	4.4	8.1	0.6	—	—	—	—
	A	321	9.1	4200	5	21.1	74	7	4.8	11.2	0.5	57	7.0	1.3	16.6
3	B	343	10.9	7600	1	16.1	117	100	7.8	60.9	3.0	—	—	—	—
	A	335	10.1	4200	4	21.8	49	30	7.6	11.5	2.3	64	5.8	5.6	19.0
4	B	291	7.8	4900	4	8.2	26	17	6.7	72.5	2.2	<25	5.5	5.7	22.0
	A	293	7.8	6000	3	8.3	27	14	7.1	53.7	1.8	<48	5.0	6.3	27.2
5	B	423	12.0	9300	0	33.3	20	11	6.9	25.3	0.9	<25	6.2	1.9	44.0
	A	373	10.6	8300	3	45.5	17	8	6.9	14.2	0.6	48	5.9	5.4	34.7
6	B	266	8.6	9100	2	34.2	17	9	7.4	15.7	1.0	62	6.0	1.3	12.4
	A	279	8.9	5900	18	36.1	24	17	6.7	8.3	1.1	85	7.6	1.3	4.4
7	B	348	9.9	15100	1	14.1	79	4	5.1	14.5	0.6	68	7.6	1.3	8.5
	A	347	9.7	4600	6	15.8	73	6	4.5	13.1	0.6	90	7.2	1.8	8.0
8	B	304	8.4	6900	2	17.4	80	5	4.4	10.4	0.6	50	7.9	1.6	6.9
	A	323	9.0	4400	4	17.5	81	5	4.6	9.5	0.6	65	6.9	2.0	10.2
9	B	307	8.7	26700	0	54.3	15	7	17.8	15.6	1.2	<25	5.2	4.2	26.4
	A	306	8.5	13600	3	83.1	189	97	33.4	12.3	1.1	40	6.8	9.6	46.9
10	B	409	11.4	4300	10	21.6	25	16	8.1	10.6	1.0	70	8.7	1.1	7.1
	A	379	10.3	4600	2	25.2	33	17	7.9	12.7	0.8	51	8.9	1.8	4.7
11	B	428	12.0	5200	3	27.4	12	12	10.6	15.9	1.1	144	11.6	0.8	21.2
	A	390	10.7	3500	6	42.6	17	8	9.3	10.6	1.0	93	9.4	0.4	9.8
12	B	368	10.3	11600	0	22.2	30	37	10.2	27.0	1.3	48	9.6	1.4	12.1
	A	363	10.2	5500	0	38.1	21	10	8.3	9.8	0.7	101	10.9	3.3	13.0
13	B	394	11.1	10600	0	30.2	16	16	6.4	15.3	0.7	59	7.3	0.8	21.3
	A	383	10.7	5200	2	29.8	12	13	7.3	7.9	0.6	33	6.7	1.0	12.2
14	B	368	11.0	14400	0	23.6	20	9	9.4	26.3	2.0	64	5.7	1.6	16.4
	A	351	10.2	6400	5	33.4	26	14	9.2	21.0	1.4	81	7.0	2.9	24.3
15	B	394	10.4	14600	1	21.1	19	7	9.3	15.8	0.8	139	6.6	1.3	14.8
	A	408	10.3	7900	1	29.8	20	9	7.3	17.6	0.7	77	6.3	1.7	15.0
16	B	305	9.1	11400	0	39.1	40	24	6.0	15.3	0.7	32	4.2	1.1	56.9
	A	297	8.9	6200	0	50.9	93	107	7.7	14.2	0.8	75	7.3	1.5	28.7
17	B	363	6.4	9500	1	13.7	14	9	5.0	45.5	2.9	61	5.4	0.4	14.8
	A	338	6.0	4900	4	24.3	16	9	5.2	39.9	2.1	53	5.5	0.5	16.6
18	B	397	11.0	5300	0	10.1	35	11	4.7	48.0	2.1	<25	5.9	0.8	31.8
	A	341	9.1	9300	1	16.0	13	7	4.8	8.5	0.5	—	—	—	—
19	B	391	11.8	7500	0	15.3	39	8	4.5	47.2	1.5	<25	5.7	1.1	23.5
	A	369	10.8	11400	0	57.6	24	10	4.9	28.7	1.0	39	8.8	2.0	31.0
20	B	414	12.2	12600	0	32.4	21	7	6.2	43.6	1.4	27	4.0	0.9	27.7
	A	355	10.1	7100	3	19.5	18	7	5.2	26.6	1.2	31	5.0	1.2	82.9
21	B	325	9.4	7300	0	22.1	18	7	5.2	26.6	1.2	—	—	—	—
	A	309	8.8	9000	0	29.9	20	8	5.8	18.3	1.0	—	—	—	—
22	B	317	8.4	16300	0	37.3	14	10	9.1	22.3	0.7	—	—	—	—
	A	308	7.9	9500	0	40.2	12	9	8.9	17.1	0.7	—	—	—	—
23	B	317	8.6	16700	3	46.2	16	11	5.0	12.3	1.0	—	—	—	—
	A	339	9.0	19400	0	35.7	16	9	4.6	20.7	1.0	37	7.2	1.0	7.8
24	B	391	11.4	7300	0	27.7	31	21	9.0	21.9	1.0	—	—	—	—
	A	376	10.9	5500	3	25.7	35	21	8.3	21.0	1.1	37	6.6	1.0	15.0
25	B	401	11.8	3700	3	19.3	24	14	11.6	16.2	1.1	93	7.6	0.6	33.1
	A	318	9.2	5900	0	22.2	55	37	15.3	19.3	1.1	157	6.4	0.5	37.5
26	B	418	11.7	13600	1	17.0	35	23	11.0	49.7	3.7	—	—	—	—
	A	424	11.8	6600	3	11.6	29	17	8.6	32.3	3.3	—	—	—	—
27	B	374	11.0	20100	2	22.9	61	19	7.4	18.8	1.3	59	8.5	1.8	11.9
	A	348	9.9	6400	3	54.4	23	22	7.7	7.6	1.0	91	7.7	2.8	6.7
28	B	414	10.9	5200	5	27.2	14	8	6.2	16.1	0.8	124	7.3	4.0	14.4
	A	437	11.5	4300	7	24.4	15	7	6.3	17.3	1.1	93	4.4	3.8	16.0
29	B	295	8.3	12700	0	24.1	18	12	7.5	19.0	0.7	—	—	—	—
	A	317	8.7	6400	1	26.6	17	8	10.2	16.7	0.7	—	—	—	—

B: before A: after

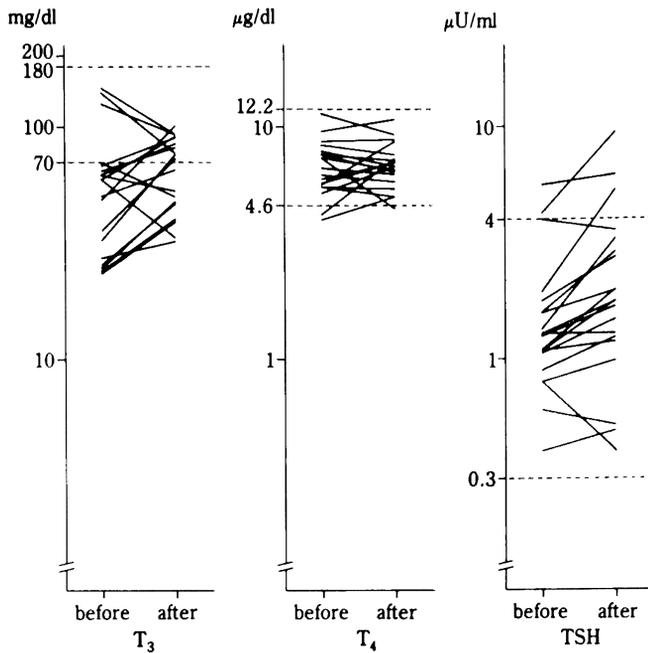


Fig. 4. Changes in thyroid function before and after ceftiofime therapy.

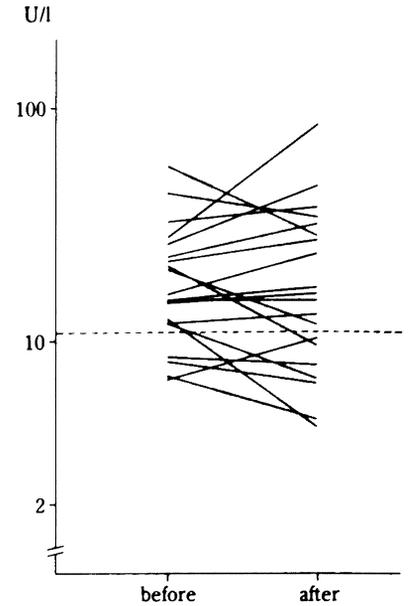


Fig. 5. Changes in N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase before and after ceftiofime therapy.

本剤を中止し、電解質異常の軽快にともない意識状態も改善した。本症例のように慢性腎不全のある高齢者には慎重に投与することが望ましいと考えられた。その他、臨床検査値異常はGOT、GPTの上昇が2例(症例9、16)に、好酸球上昇が1例(症例6)に、GOT、GPT、Al-pの上昇および貧血が1例(症例25)にみられたが、いずれも本剤投与中止あるいは終了後に軽快した。

甲状腺機能障害については、本剤投与前後において、 $T_3$ あるいは $T_4$ の低下にTSHの上昇を伴った症例はみられなかった。高齢者は加齢と共に甲状腺ホルモンの需要と産生、およびその代謝のいずれもが全体に低下するため、潜在性の機能低下状態にあると考えられた<sup>5)</sup>。

本剤投与前後の尿中NAGは、明らかに上昇した例は5例で、全例が本剤投与前にすでに尿中NAGは高値であり、これら5例のうちBUN、Crea.の上昇した例は1例も認められなかった。潜在性腎機能障害をもつ高齢者ではCPRにより、他の抗生剤と同様に尿管障害が起こり得ることを念頭におく必要があると思われた<sup>6)</sup>。

以上、基礎疾患を有した高齢者を対象として、臨床的有効率61%の成績が得られ、CPRの高齢者に対する有用性が示唆された。

## 文 献

- 1) ヘキストジャパン株式会社, 日本セル株式会社: HR810概要, 1988
- 2) 中山一誠, 秋枝洋三, 山地恵美子, 他: 新セフェム系抗生物質HR810(Ceftiofime)の臨床第I相試験について. 臨床薬理, 19(1): 33~34, 1988
- 3) 鈴木幹三, 山本和英, 足立 暁, 山本俊幸: 臓器別の感染症の化学療法のあり方, 高齢者感染症. 現代医学, 35: 27~31, 1987
- 4) 山本和英, 鈴木幹三, 足立 暁, 山本俊幸, 他: 経皮的気管内吸引法による高齢者肺炎の細菌学的検討. 日胸疾会誌, 26(11): 1170~1176, 1988
- 5) 西川光重, 稲田満夫: 高齢者における甲状腺機能. 医学のあゆみ, 143(2): 53~55, 1987
- 6) 前田真一, 小林 覚, 石原 哲, 他: 腎疾患における $\alpha_1$ -ミクログロブリン,  $\beta_2$ ミクログロブリン, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase同時測定の臨床的有用性について. 腎と透析, 19(5): 64~71, 1985

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME

KAZUhide YAMAMOTO, SATORU ADACHI, TOURU MATSUURA, KANZO SUZUKI and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Kosein Geriatric Hospital,

2-1501 Sekobo, Meito-ku, Nagoya 465, Japan

We conducted basic and clinical investigations on cefpirome (CPR), a newly developed cephem drug for injection, which yielded the following results.

1. When 0.5 g of CPR was intravenously administered in a 1-h drip infusion to three elderly patients (mean age 85 years), the mean blood concentration reached a peak of 45.2  $\mu\text{g/ml}$  1 h after administration, and the mean half-life was 3.6 h.

2. The mean urinary recovery rate until 24 h after administration was 72.1%.

3. The clinical response in 28 cases (22 of pneumonia, 1 of lower respiratory tract infection, 4 of urinary tract infection, and 1 fever of unknown origin), excluding 1 unassessable case of lung cancer, was excellent in 2, good in 15, fair in 5 and poor in 6, with an efficacy rate of 60.7%.

4. As to bacteriological effect, 11 of 17 strains were eliminated (64.7%) and 5 replaced, including one strain of *Staphylococcus aureus* and two strains each of *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*.

5. Side effects were noted in one case of consciousness disorder accompanying electrolyte anomalies. As abnormal laboratory findings, there were two cases of elevated GOT and GPT, one of elevated eosinophils, and one of elevated GOT, GPT, Al-P and anemia. But all symptoms improved upon discontinuation or end of drug administration.

The above results suggest that CPR is a useful drug against infections in the elderly, especially those involving the respiratory tract.