

高齢者における FK037 の臨床検討

山本 俊信・松浦 徹¹⁾・山腰 雅宏
鈴木 幹三・山本 俊幸
名古屋市厚生院内科*
¹⁾: 現 愛知県立尾張病院内科

新規注射用セフェム系抗生物質である FK037 を高齢者における呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および副作用について検討した。対象は、肺炎 7 例、下気道感染症 1 例で臨床効果は全例有効であった。副作用は認められず、臨床検査値の異常として好酸球増多を 1 例に認めた。本剤投与終了後無処置で正常化した。以上の成績より FK037 の高齢者呼吸器感染症に対する有用性が示唆された。

Key words : FK037, 高齢者, 呼吸器感染症, 臨床的検討

FK037 は、藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質で、*Staphylococcus aureus* を含む各種グラム陽性球菌から、*Pseudomonas aeruginosa* を含む各種グラム陰性桿菌に幅広いスペクトルと強い抗菌力を示す。また、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) にも、比較された β -ラクタム薬 (ceftazidime (CAZ), flomoxef, ceftizoxime) より優れ、さらに CAZ 耐性 *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* にも強い活性を示す。また、各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対しては、oxyminocephalosporinase を除き安定である¹⁾。

本剤を高齢者の呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。

対象は、1992 年 12 月より 1993 年 10 月までの期間に、呼吸器感染症と診断され本試験参加に同意の得られた 67 歳から 92 歳までの高齢者 8 例 (男 4 例、女 4 例、平均年齢 82.9 歳、平均体重 35.4 kg) であり、全例に基礎疾患を認めた。呼吸器感染症の内訳は、肺炎 7 例、下気道感染症 1 例 (気管支拡張症の 2 次感染) であり、感染症の重症度は全例中等症であった。FK037 の投与は皮内反応陰性を確認したうえ行い、0.5 g 1 日 2 回あるいは 1.0 g 1 日 2 回、生理食塩水 100 ml で溶解し、60 分で点滴静注した。投与日数は 6~10 日 (平均 7.4 日)、総投与量は 6~14 g (平均 8.1 g) であった (Table 1)。

臨床効果は、以下に示す著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。

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 を含めた炎症反応が消失したものの

有効：1 週間以内に解熱し、CRP を含めた炎症所見が改善したもの

やや有効：解熱傾向は認められるが、1 週間後も完全に 37°C 以下にならず、CRP を含めた炎症反応の所見の改善が少ないもの

無効：解熱傾向はなく、薬剤投与を継続しても発熱、その他の所見になんらの改善が得られなかったもの

臨床効果は、肺炎 7 例、下気道感染症 1 例全例有効であった (Table 1)。

細菌学的効果は、本剤投与前後の分離菌の消長により判定した。投与前に分離された 5 株中 2 株 (*Escherichia coli* 1 株、*S. aureus* 1 株) の菌が消失したが、症例 3 では *S. aureus* から *Candida albicans* に、症例 5 では *Haemophilus parainfluenzae* から *Enterococcus* sp. に、症例 8 では *Klebsiella pneumoniae* から *Enterococcus* sp. と *E. aerogenes* に交代した (Table 1)。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状および中枢神経症状などについて観察したが、これらの副作用は認めなかった。

臨床検査値は、末梢血液所見、肝機能、腎機能について本剤投与前後の値を比較して、異常変動の有無を検討した (Table 2)。症例 6 で軽度の好酸球増多を認めたが、本剤投与終了後無処置で正常化した。

高齢者はその多くが何らかの基礎疾患を持ち、呼吸

Table 1. Clinical efficacy of FK037

No.	Age • Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease	Isolated organism	Dose (g × times × days)	Total dose (g)	B.T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	Clinical evaluation	Side effects	Abnormal laboratory findings
1	79 • F	31	RTI (Bronchiectasis) Hypertension Hypothyroidism Anemia	normal flora normal flora	0.5 × 2 × 7	7.0	39.4 ↓ 37.5	10,000 ↓ 6,700	8.7 ↓ 1.1	100 ↓ 86	Good	(-)	(-)
2	67 • F	32	Pneumonia Rheumatoid arthritis Old pulmonary tuberculosis	normal flora normal flora	0.5 × 2 × 10	10.0	38.7 ↓ 36.5	5,300 ↓ 4,600	17.6 ↓ 5.1	70 ↓ 95	Good	(-)	(-)
3	92 • F	34	Pneumonia CVD Anemia	<i>S. aureus</i> (a few) <i>C. albicans</i> (a few)	0.5 × 2 × 7	7.0	39.2 ↓ 36.8	6,700 ↓ 4,900	11.1 ↓ 2.6	80 ↓ 84	Good	(-)	(-)
4	90 • M	43	Pneumonia Infantile paralysis	normal flora CNS (#)	0.5 × 2 × 8	7.5	39.1 ↓ 36.4	17,600 ↓ 8,900	22.4 ↓ 4.1	80 ↓ 56	Good	(-)	(-)
5	91 • M	39	Pneumonia Parkinson's disease Renal failure	<i>H. parainfluenzae</i> (+) <i>Enterococcus</i> sp. (+)	1.0 × 2 × 7	14.0	39.0 ↓ 36.2	13,000 ↓ 7,400	10.4 ↓ 0.3	58 ↓ 40	Good	(-)	(-)
6	76 • M	43	Pneumonia Nephrotic syndrome	<i>E. coli</i> (a few) normal flora	0.5 × 2 × 7	7.0	38.4 ↓ 36.4	13,300 ↓ 9,600	2.8 ↓ 0.1	12 ↓ 10	Good	(-)	Eosinophilia
7	82 • F	27	Pneumonia Old pulmonary tuberculosis Fracture of femur neck	<i>S. aureus</i> (+) normal flora	0.5 × 2 × 7	6.5	38.4 ↓ 36.2	10,000 ↓ 6,200	11.0 ↓ 4.6	40 ↓ 21	Good	(-)	(-)
8	86 • M	34	Pneumonia Old pulmonary tuberculosis Necrosis of femur neck CVD	<i>K. pneumoniae</i> (a few) <i>Enterococcus</i> sp. (H) <i>E. aerogenes</i> (a few)	0.5 × 2 × 6	6.0	39.0 ↓ 37.2	10,100 ↓ 10,600	10.4 ↓ 5.0	110 ↓ 86	Good	(-)	(-)

BW: body weight

RTI: respiratory tract infection

CVD: cerebral vascular disease

CNS: coagulase-negative staphylococci

Isolated organism: before treatment
after treatment

Table 2. Laboratory findings before and after FK037 treatment

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	LAP (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	298	9.5	10,000	0	20.7	25	9	154	42	24.0	0.9
	A	308	10.1	6,700	2	21.1	20	8	158	43	21.5	0.9
2	B	398	10.3	5,300	0	15.8	26	16	124	28	13.0	0.4
	A	358	9.3	4,600	1	22.5	18	7	145	25	4.7	0.3
3	B	301	9.7	6,700	0	20.5	18	10	183	33	22.0	1.1
	A	292	9.3	4,900	0	25.3	14	6	171	30	15.5	0.9
4	B	387	11.6	17,600	1	16.7	16	9	204	32	30.1	0.8
	A	412	12.5	8,900	0	27.3	14	7	203	32	15.7	0.7
5	B	397	11.6	13,000	3	19.1	15	11	173	39	44.0	2.0
	A	396	11.7	7,400	3	24.2	13	8	171	39	30.5	1.5
6	B	457	15.0	13,300	1	39.7	13	12	275	36	12.0	0.7
	A	375	12.3	9,600	6	40.8	12	10	224	30	7.2	0.7
7	B	442	12.1	10,000	0	33.1	16	7	151	31	11.7	0.3
	A	433	11.9	6,200	7	32.8	17	6	159	35	11.2	0.3
8	B	401	11.8	10,100	0	22.8	26	19	169	33	21.8	1.1
	A	386	11.5	10,600	1	25.0	18	11	167	31	16.9	1.0

B: before A: after

器感染症をきたしやすいが、一般的に痰の喀出が困難で、咽頭には常在菌に加え各種の細菌が定着していることが多い。このため分離菌が必ずしも起炎菌を反映しているとは限らず、高齢者においては呼吸器感染症の起炎菌の決定は容易ではない。高齢者肺炎の主要起炎菌は、院内発症肺炎では *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が、市中発症肺炎では *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が重要であるといわれており²⁾、これらの菌種にも抗菌力の幅を広げた FK037 は優れた薬剤と考えられ、今回の臨床検討でも全例有効と満足し得る結果であった。

健康成人における本剤の薬動学的パラメーターは、1.0 g 1 時間点滴静注直後に最高血漿中濃度 (C_{\max}) 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) 2.3 時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) 163 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で、尿中に約 95% が未変化体として排泄される¹⁾。一方、高齢者では腎機能の低下に伴い $T_{1/2}$ の延長、AUC の増大、尿中排

泄率の低下が認められる。今回、臨床的に検討した 8 例の平均年齢は 82.9 歳と高齢であり、潜在性腎機能低下が考えられる³⁾。本剤を高齢者に投与する場合には、その投与量、投与方法についてさらに検討する必要があると思われた。

以上、基礎疾患を有した高齢者において、臨床的に優れた成績が得られ、FK037 の高齢者呼吸器感染症に対する有用性、安全性が示唆された。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 松本文夫: 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK037, 神戸, 1993
- 2) 山本俊幸, 鈴木幹三: 肺炎—市中肺炎—. *Geriatr Med* 26: 1444~1448, 1988
- 3) 山本俊幸, 鈴木幹三, 山本和英, 足立 暁: 高齢者における抗菌化学療法剤の体内動態. *日老医誌* 26 (2): 137~142, 1989

Clinical studies of FK037 in elderly patients

Toshinobu Yamamoto, Toru Matsuura¹⁾, Masahiro Yamakoshi,
Kanzo Suzuki and Toshiyuki Yamamoto
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
2-1501 Sekobo, Meito-ku, Nagoya 465, Japan

¹⁾ Present address: Department of Internal Medicine, Aichi Prefecutural Owari Hospital

FK037, a new injectable cephem antibiotic, was evaluated from the view point of its clinical efficacy and adverse reactions in 8 elderly patients with respiratory tract infections. The 8 patients consisted of 7 with pneumonia and 1 with lower respiratory tract infection (bronchiectasis). The drug was administered intravenously at daily dose of 1.0~2.0g for 6~10 days.

The clinical efficacy was good in 8 patients with the overall efficacy rate of 100%. No side effects were observed. Abnormal laboratory findings were seen in 1 case (eosinophilia), which improved after treatment. From the above results, we consider FK037 to be a useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections in elderly patients.