

## Cefodizime にかんする臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二・村田哲人・谷澤伸一  
坂元一夫・田原 旭・河瀬吉雄  
多根病院内科

新しいセフェム系注射用抗生物質、Cefodizime を内科系感染症患者に投与し、有効性ならびに安全性の検討を行い、以下の成績を得た。

敗血症 1 例、化膿性髄膜炎 1 例、肺炎 7 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例、肺癌二次感染 1 例、腎盂腎炎 1 例、計 13 例に対して Cefodizime を 1 回 1 g 宛(敗血症には 1 回 2 g 宛) 1 日 2 回、6.5～28.5 日間、点滴静注により投与した。

敗血症 1 例は無効、髄膜炎 1 例は有効、呼吸器感染症 10 例中著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例、腎盂腎炎 1 例は有効の臨床効果が認められた。なお、肺炎症例で、発熱、炎症反応の改善などから有効と判定した症例において、レ線陰影吸収の遅延が目された。

敗血症の *P. mirabilis* は不変、呼吸器感染症の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 各 1 例は消失、*K. pneumoniae* 2 例中 1 例は消失、1 例は不変の細菌学的効果が認められた。

全症例において、自他覚的異常反応は認められず、本剤投与に起因すると考えられる臨床検査値の異常化として、好酸球増多が 1 例に、GOT・GPT 上昇が 2 例に認められた。

Cefodizime, disodium (-)-(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (THR-221)は、広域抗菌スペクトラムを示す注射用セフェム系抗生物質であり、oxyminocephalosporinase を除いて大部分のβ-ラクタマーゼに対して安定であり、Cefotaxime(CTX)に比較して血中半減期が長いことが特徴とされている<sup>1)</sup>。

今回、この Cefodizime を内科系感染症に投与し、有効性ならびに安全性の検討を実施したので、その成績を報告する。

## I. 研究対象ならびに研究方法

昭和61年1月から同年8月の間に、多根病院内科に入院した敗血症 1 例、髄膜炎 1 例、肺炎+髄膜炎 1 例、肺炎 6 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例、肺癌二次感染 1 例、腎盂腎炎 1 例、計 13 例に対して Cefodizime を 1 回 1 g 宛(敗血症に対しては 1 回 2 g 宛) 1 日 2 回、6.5～28.5 日間投与した。Table 1 に Cefodizime 投与症例の年齢、性別、感染症診断名、基礎疾患・合併症、起炎菌、Cefodizime 投与量を一括表示した。Cefodizime の投与は 1 回量を 100～500 ml の糖液または電解質液に溶解し、60～120 分間で点滴静注した。

治療効果の判定に際して、Cefodizime 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、Cefodizime 投与中止後

も症状の再燃を認めない場合を著効、Cefodizime 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、Cefodizime 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは Cefodizime 投与により明らかに症状の改善を認めても、Cefodizime 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、Cefodizime 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また、Cefodizime 投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。なお、この場合、Cefodizime 投与後喀痰が完全に消失し、喀痰の細菌学的検索が不可能になった場合も起炎菌は消失したものと判断した。

治療効果の判定と並行して、Cefodizime の副作用有無の検討を目的として自他覚症状の観察を行うとともに、Cefodizime 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの臨床検査を実施した。

## II. 成績

Cefodizime の投与 13 例の治療成績は Table 1 に示したとおりである。

敗血症 1 例は無効、化膿性髄膜炎 1 例は有効、肺炎 7 例中 6 例有効、1 例やや有効、感染を伴った気管支拡張症 2 例中 1 例著効、1 例やや有効、肺癌二次感染 1 例と腎盂腎炎 1 例はともに有効の臨床効果が認められた。

細菌学的効果を判定し得たのは 5 例であったが、敗血症の *P. mirabilis*、感染を伴った気管支拡張症の *K. pneumoniae* は除菌し得なかったが、他の気道感染症におけ

Table 1 Clinical details of patients treated with Cefodizime

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases Complications	Causative organism	Administration		Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
						Daily dose (g×times)	Duration (days)			
1	42	F	Septicemia	CO-poisoning	<i>P. mirabilis</i>	1×2 2×2	5 2	Poor	Persisted	—
2	49	F	Purulent meningitis	—	?	1×2	18.5	Good	?	—
3	83	M	Pneumonia Meningitis	Diabetes mellitus Cerebral infarction	?	1×2	20	Fair	?	—
4	72	F	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	<i>K. pneumoniae</i>	1×2	18	Good	Eradicated	—
5	68	F	Pneumonia	Old myocardial infarction	?	1×2	11.5	Good	?	—
6	56	M	Pneumonia	Hypertension Cerebellar bleeding	?	1×2	21	Good	?	—
7	23	F	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	1×2	14.5	Good	Eradicated	—
8	65	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	?	1×2	16	Good	?	—
9	61	M	Pneumonia	—	?	1×2	27	Good	?	—
10	67	F	Infected bronchiectasis	—	<i>K. pneumoniae</i>	1×2	10.5	Fair	Persisted	—
11	32	M	Infected bronchiectasis	—	<i>H. influenzae</i>	1×2	14.5	Excellent	Eradicated	—
12	54	M	Infected lung cancer	Chronic alcoholism	?	1×2	28.5	Good	?	—
13	64	M	Pyelonephritis	Hypertension Gout	?	1×2	6.5	Good	?	—

る *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* はいずれも Cefodizime 投与によって除菌された。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例 1: 42歳, 女, 敗血症

都市ガス(CO)中毒にて昭和59年3月7日入院, 以来植物人間状態を持続, 最近はやや全身状態の改善傾向を示していた。昭和61年2月18日悪寒を伴って発熱, 血液培養によって *P. mirabilis* を分離した。尿道カテーテル留置中であり, 膿尿(+), 尿からも *P. mirabilis* を分離したため, 敗血症の侵入門戸は尿路と考えられた。Cefodizime 1回1g 宛1日2回の投与を5日間行ったが39.5℃内外の弛張熱が持続し, Cefodizime 投与量を1回2gに増量したが解熱傾向を認めないため無効と判定し, Cefodizime 投与を中止した。血液中 *P. mirabilis* も除菌されなかった。

症例 2: 49歳, 女, 化膿性髄膜炎

昭和61年1月9日夕刻から頭痛, 発熱出現, 翌日39℃まで体温の上昇を認め全身倦怠著明となり近医受診し, 紹介されて来院した。来院時体温40.9℃, 精神不穏状態, 項部硬直(+), 髄液圧400 mmH<sub>2</sub>O, 髄液蛋白284 mg/dl, 糖3 mg/dl, 細胞数56500/mm<sup>3</sup>(好中球97%, リンパ球3%), CRP>6+を示した。Cefodizime 1回1g 宛1日2回の投与により急速に解熱傾向を示し, 髄液所見も改善し, 2週間後には髄液圧160 mmH<sub>2</sub>O, 髄液蛋白88 mg/dl, 糖51 mg/dl, 細胞数19/mm<sup>3</sup>とほぼ正常化した。なお, Cefodizime 投与前, 髄液, 血液ともに菌陰性で, 髄膜炎の起炎菌は不明におわった。

症例 3: 83歳, 男, 肺炎兼髄膜炎

約10年前から脳梗塞のため歩行困難が持続し, 同時に糖尿病も指摘されていた。昭和61年5月24日下脱力のため転倒, その頃から右片麻痺が出現, その3日後から意識混濁し, 排尿障害も加わったため来院した。来院時39.5℃の発熱, 胸部レ線像では左肺はほぼ全域にわたって浸潤影を認めたが, 意識障害のためその他の自覚症状の程度は不明確であった。髄液中細胞数88/mm<sup>3</sup>を認め, 肺炎に髄膜炎を合併したと考えられた。Cefodizime 投与により髄液所見の改善, 胸部レ線陰影の改善を認めたが, 37.7℃内外の発熱が持続し, CRPの改善も4+→2+にとどまったためやや有効と判定した。なお, 髄液の培養陰性, 肺炎の起炎菌も不明であった。

症例 4: 72歳, 女, 肺炎

3日前から咳嗽, 喀痰, 発熱を訴え, 食欲不振も加わり来院した。来院時39.3℃の発熱, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めた。赤沈1時間値132 mm, CRP>6+。Cefodizime 投与開始2日後から解熱しはじめ, 1週間後には体温はほぼ正常化した。胸部レ線陰影も Cefodizime

投与により徐々に吸収したがその速度は遅く, 14日後もなおかなりの陰影が残存し, Cefodizime 投与18日間で中止した時点においてもレ線陰影の吸収は不完全であった。しかし他の症状は軽快したので有効と判定した。Cefodizime 投与前喀痰から *K. pneumoniae* を分離したが, Cefodizime 投与によって消失した。なお, Cefodizime 投与4日後の臨床検査成績で, GOTが19 u→72 u, GPTが8 u→58 u, LAPが155 u→216 uとそれぞれ上昇したが, Cefodizime 投与継続のまま, Cefodizime 投与中止時にはいずれも正常値に回復していることが認められた。

症例 5: 68歳, 女, 肺炎

4日前の夕刻, 右胸背部痛を訴え近医受診し, 肋間神経痛との診断の基に治療を受けたが症状持続し, 胸部レ線像で異常陰影を認められ, 紹介を受けて受診した。来院時38.3℃の発熱, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めた。Cefodizime 投与により解熱し, レ線陰影も吸収した。起炎菌は不明であった。

症例 6: 56歳, 男, 肺炎

小脳出血後遺症, 高血圧症のコントロール中約1週間前から咳嗽が出現した。喀痰(-)。Ofloxacinの投与を行ったが症状改善せず, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め, CRP 5+。しかし発熱は認められなかった。Cefodizime 投与により咳嗽は3日後に消失, CRPも1週間後に(±)と改善した。しかし胸部レ線陰影の吸収は遅く, Cefodizime 投与3週間後においてもなお陰影が残存したが, 他の炎症所見消失のため Cefodizime 投与を21日間で終了した。レ線陰影の吸収は遅れたが炎症所見の改善を基に有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例 7: 23歳, 女, 肺炎

約3週間前から咳嗽出現, 市販薬服用により一時咳嗽は軽快したが, 1週間前から38℃の発熱とともに再び咳嗽出現し, 喀痰も伴うようになり, 近医受診したが症状軽快せず, 全身倦怠, 食欲不振も現れ, 胸部レ線像で肺炎と診断され紹介を受け来院した。当科受診時39℃の発熱, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めた。Cefodizime 投与2日後には解熱し, CRPも Cefodizime 投与前4+が1週間後には(-)と改善したが, 胸部レ線陰影の吸収は遅く, Cefodizime 投与2週間後においてもなお陰影が残存した。しかし GOT・GPT 上昇のため Cefodizime 投与を中止した。本症例においても, 胸部レ線陰影の吸収が遅れたが解熱, 炎症反応の改善により有効と判定した。なお, Cefodizime 投与前喀痰から *S. pneumoniae* を分離したが, Cefodizime 投与により消失した。なお, GOT・GPTは Cefodizime 投与中止1週間後には正常化した。また Cefodizime 投与中止1週間後, 胸部レ線陰影はかなり吸収された。

症例8:65歳, 男, 肺炎

陳旧性肺結核, 非定型性胸痛にて外来通院中発熱, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め肺炎と診断した。体温39℃, CRP 3+, Cefodizime 投与翌日より解熱傾向を示し, 5日後には体温正常化し, 咳嗽も消失したが, 胸部レ線陰影の吸収は遅れ, 2週間後においてもなお陰影が残存し, Cefodizime 投与中止2ヵ月後陰影は消失した。

症例9:61歳, 男, 肺炎

約2日前から咳嗽, 喀痰, 発熱を訴え近医受診, 肺炎の診断の基にCefaclorの投与を受けたが症状軽快せず, 紹介されて来院した。体温38~39℃, 胸部レ線像で右肺広範囲に浸潤影を認めた。Cefodizime 投与により発熱は3日間で全く消失, 全身状態も急速に改善したが胸部レ線陰影の吸収はかなり遅れ, Cefodizime 27日間投与後においてもなおかなり陰影が残存し, Cefodizime 投与中止後徐々に陰影の吸収を認めた。なお本例では, Cefodizime 投与中好酸球が次第に増加し, Cefodizime 投与中止時には13% (白血球数6000/mm<sup>3</sup>)に増加したが, Cefodizime 投与中止により徐々に正常化した。

症例10:67歳, 女, 感染を伴った気管支拡張症

昭和60年11月末, 咳嗽, 喀痰, 発熱を主訴として来院, 両側下葉, とくに左下葉に気管支拡張症を認め, 抗生剤投与による解熱, 喀痰減少, 抗生剤中止による喀痰増量・膿性化など, 炎症所見の増悪を反覆していた。昭和61年1月8日, Cefmetazole 中止時喀痰は粘液性であったが, 1月中旬から再び喀痰が膿性となり, 1月24日からCefodizime 投与を開始した。Cefodizime 投与により徐々に喀痰量減少し, 10日後には喀痰非膿性となったためCefodizime の投与を中止したところ, 3日後には再び膿性痰を喀出するようになり, 発熱も認められるようになったのでやや有効と判定した。Cefodizime 投与前喀痰から*K. pneumoniae*を分離し, Cefodizime 中止時には陰性化した。Cefodizime 投与中止後喀出された膿性痰から再び*K. pneumoniae*を分離した。

症例11:32歳, 男, 感染を伴った気管支拡張症

2年前, 膿性痰, 発熱を訴えて某院に入院, 気管支拡張症と診断され, 諸種の抗生剤を投与されたが症状軽快しないため当科に転院した。以後抗生剤非投与, 去痰剤投与, 体位ドレーナージのみで感染症状なく経過していた。昭和61年1月はじめから喀痰量増加, 1月中旬から膿性痰となり, 1月22日からCefixime の経口投与を開始したが膿性痰が1日400~500 ml と増加し, 1月30日から38.5℃内外の発熱も現れたため入院, Cefodizime 投与に変更した。Cefodizime 投与開始2日後には体温正常化し, 5日後には喀痰も粘液性となり, 症状は急速に改善し, 胸部レ線像でも両側下野の浸潤影が急速に消褪したため

著効と判定した。喀痰中*H. influenzae*もCefodizime 投与によって除菌された。

症例12:54歳, 男, 肺癌二次感染

慢性アルコール中毒の治療を他院で受けていた患者である。昭和61年7月13日, 服薬時誤飲, 咳嗽, 右胸痛を訴え, 咳嗽とともに血痰を喀出するようになったため7月21日同院に入院, 胸部レ線像で異常陰影を認めたため当科に紹介された。当科受診時発熱なく, 胸部レ線像で右肺門部に腫瘍状陰影, その末梢部に肺炎陰影を認めた。Cefodizime 投与により肺炎陰影が吸収したため有効と判定した。なお, 肺門部の腫瘍状陰影は徐々に増大したが, 気管支的に小細胞癌と診断された。

症例13:64歳, 男, 腎盂腎炎

1週間前から全身倦怠が出現, 5日前から頻尿, 残尿感, 38~39℃の発熱を伴い, 症状持続のため来院した。Cefodizime 投与により翌日解熱, 頻尿も2日後に消失, 3日後には膿尿も消失した。なお, 尿より明らかな起炎菌を分離し得なかった。

以上13例について, Cefodizime 投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりである。前述のとおり, 症例9において好酸球増多, 症例7においてGOT・GPTの上昇を認めたが, とともにCefodizime 投与中止後正常化が認められた。また症例4においては, Cefodizime 投与中一過性にGOT・GPT・LAPの軽度上昇が認められたが, Cefodizime 継続投与にも拘らず, Cefodizime 投与中止時にはTable 2に示したとおり正常値を示していた。これら3例以外の症例においては, Cefodizime 投与に伴う臨床検査値の異常化は認められず, すべての症例において自覚的異常反応も全く認められなかった。

### Ⅲ. 総括ならびに考案

Cefodizime は大部分のβ-ラクタマーゼに対して安定なセフェム系抗生物質であり, 広範囲のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すとともに, 血中半減期がCTXより長いことによって, 優れた臨床有効性が期待される注射用抗生物質である。

今回, このCefodizime を13例の内科系感染症に対して, 1回1g宛(敗血症に対しては1回2g宛)1日2回, 6.5~28.5日間, 点滴静注により投与し, 有効性と安全性の検討を実施した結果, 敗血症1例は無効, 髄膜炎1例は有効, 肺炎7例中有効6例, やや有効1例, 感染を伴った気管支拡張症2例中1例著効, 1例やや有効, 腎盂腎炎1例では有効と, かなり優れた臨床効果が認められた。

しかしながら, 肺炎7例のうち症例4, 6~9の5例に

おいては、発熱、白血球増多、赤沈値亢進、CRP陽性などの炎症反応はかなり速やかな改善が認められ、それを基にしていずれも有効と臨床効果を判定したが、胸部レ線陰影の吸収改善は、肺炎に対して化学療法が奏功した場合の一般的なレ線陰影の改善に比較してかなり遅れることが注目された。これらの肺炎例は、いずれも炎症に伴って線維化を起こしやすいと考えられる基礎疾患を保有している症例ではなく、胸部レ線陰影の吸収の遅延は、Cefodizime それ自体のもつならんかの特異性に起因するものではないかとも考えられ、今後、肺炎に対するCefodizime 投与後の肺組織所見の検討など、レ線陰影吸収遅延の原因についての検討が必要であると考えられた。

呼吸器感染症において起炎菌不明例が多く、細菌学的

効果を判定し得たのは13例中5例にとどまったが、敗血症の *P. mirabilis* は不変、呼吸器感染症の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 各1例では菌消失、*K. pneumoniae* 2例中1例消失、1例不変の細菌学的効果が認められた。

Cefodizime 投与により自他覚的異常反応を示した症例はなく、臨床検査値の異常化も、軽度の好酸球増多が1例に、GOT・GPTの一過性の軽度上昇が2例に認められたが、いずれもCefodizime 投与中止後あるいは投与継続中に正常値に回復し、安全性に関してはとくに問題となる点は認められなかった。

(本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会において発表した)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of Cefodizime

Case No.	Before After	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	445	12.7	7700	5	13	6	7.5	11	0.4
	After	359	10.3	10600	3	9	2	4.7	5	0.6
2	Before	372	11.6	12600	0	15	9	4.2	9	1.1
	After	368	11.2	4400	0	21	20	5.3	8	0.9
3	Before	530	16.1	10100	0	43	13	5.8	31	1.5
	After	327	10.3	5700	5	7	4	4.5	7	1.0
4	Before	364	10.8	8900	0	19	8	6.3	18	1.1
	During					<u>72</u>	<u>58</u>			
	After	346	10.5	3500	9	14	9	5.3	10	0.8
5	Before	345	10.7	10100	0	27	23	4.7	15	0.9
	After	383	11.7	4800	1	14	12	4.9	15	1.0
6	Before	484	13.8	12300	3	15	23	8.4	8	0.8
	After	495	14.0	8900	6	23	24	6.1	9	0.8
7	Before	391	12.1	13600	0	36	28	6.8	14	0.8
	After	345	11.2	3200	1	<u>123</u>	<u>91</u>	9.5	11	0.7
8	Before	433	14.0	14900	0	46	46	3.7	24	1.2
	After	438	14.2	8000	3	35	32	6.4	14	1.1
9	Before	480	13.6	13200	4	16	2	5.5	20	1.0
	After	535	15.1	6000	<u>13</u>	34	26	5.1	10	1.0
10	Before	449	13.9	6400	5	12	4	4.5	6	0.8
	After	453	13.8	7800	6	15	7	4.9	7	0.7
11	Before	398	12.1	4800	2	22	13	5.9	4	1.0
	After	435	13.0	4200	9	24	24	5.2	10	0.9
12	Before	418	12.9	4800	0	28	17	4.9	12	1.2
	After	418	12.7	5000	0	31	12	5.3	11	1.0
13	Before	308	10.7	6900	1	16	14	10.9	19	1.5
	After	294	10.4	6400	5	29	37	12.1	17	1.3

— : Abnormal value

## 文 献

- 1) KASAI, K., A. TSUJI, S. MIYAZAKI, S. GOTO, K. FUJIMOTO, S. MASUYOSHI & S. ARAI : *In vitro* antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37 : 1294~1305, 1984
- 2) KASAI, K., A. TSUJI, S. MIYAZAKI, S. GOTO, K. FUJIMOTO, S. MASUYOSHI & S. ARAI : *In vivo* antibacterial activity of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37 : 1306~1312, 1984

## CLINICAL STUDY OF CEFODIZIME

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA,  
KAZUO SAKAMOTO, AKIRA TAHARA and YOSHIO KAWASE  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, Osaka

Cefodizime, a new cephem antibiotic, was administered to patients with various infections, and the efficacy and safety of this drug were investigated. The following results were obtained.

Cefodizime was administered by i.v. drip infusion to a total of 13 patients : 1 case of septicemia, 1 of meningitis, 7 of pneumonia, 2 of infected bronchiectasis, 1 of infected lung cancer and 1 of pyelonephritis. The dosage was 1 g per dose (2 g for septicemia), twice a day, for 6.5~28.5 days.

Clinical efficacy in the 10 RTI cases was assessed as excellent in 1, good in 7 and fair in 2. The septicemia case was assessed as poor, the meningitis as good and the pyelonephritis case as good.

Delayed disappearance of the infiltration in the chest X-ray was noteworthy in cases of pneumonia where clinical efficacy was evaluated as good based on normalized body temperature, improved inflammatory response, etc.

Bacteriologically, 1 strain of *P. mirabilis* persisted in septicemia, 1 each of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and of *K. pneumoniae* were eradicated while another of *K. pneumoniae* persisted in the respiratory infection cases.

No subjective or objective adverse reactions were observed. As abnormal laboratory findings, eosinophilia in 1, and elevated GOT and GPT in 2 cases were noted.