

呼吸器感染症におけるTazobactam/Piperacillinの臨床的・細菌学的評価

前田貴美人・西岡きよ・丹野恭夫・荻原央子・大野 勲・白土邦男
東北大学第1内科*

坂本正寛

仙台赤十字病院 循環器内科

β -lactamase陽性*Haemophilus influenzae* 50株, β -ラクタマーゼ陽性*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 52株に対して *in vitro*でのpiperacillin (PIPC), ticarcillin (TIPC), cefoperazone (CPZ)の各抗生剤および, tazobactam (TAZ), clavulanic acid (CVA), sulbactam (SBT)の各 β -lactamase阻害剤添加後の効果を調べた。

MIC₅₀, MIC₉₀の成績は*H. influenzae*ではPIPC 12.5, $\geq 25\mu\text{g/ml}$, TAZ/PIPC 0.2, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, TIPC 6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CVA/TIPC 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 0.1, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, SBT/CPZ 0.1, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で*M. (B.) catarrhalis*ではPIPC 0.2, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, TAZ/PIPC 0.1, 0.1 $\mu\text{g/ml}$, TIPC 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CVA/TIPC 0.2, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, SBT/CPZ 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤を呼吸器感染症21例に投与し検討した。(肺炎9例, 慢性気管支炎2例, 肺気腫+感染2例, 中葉症候群1例, 気管支喘息+感染2例, びまん性汎細気管支炎1例, 肺化膿症1例, 肺線維症+感染2例, 陳旧性肺結核+2次感染1例) TAZ/PIPCは1日量として2.5~5.0g投与し分離された菌は*H. influenzae* 6株, *M. (B.) catarrhalis* 2株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Streptococcus pneumoniae* 3株, *Enterobacter aerogenes* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株で, *M. (B.) catarrhalis* 1株は β -lactamase陽性であった。TAZ/PIPCの投与により*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*は全株に消失を認めた。臨床効果は, 著効5例, 有効11例, やや有効3例, 無効2例で, 有効率は76.2%であった。

自他覚的副作用は認められなかった。

以上より, TAZ/PIPCは呼吸器感染症に対して, 有用性のある薬剤であることが示された。

Key words: 呼吸器感染症, TAZ/PIPC

富山化学工業株式会社・大鵬薬品工業株式会社にて共同開発された注射用ペニシリン系抗生剤tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は β -lactamase阻害剤であるtazobactam (TAZ)と, 広域ペニシリンpiperacillin (PIPC)を濃度比1:4の比率で配合した合剤である。TAZは大鵬薬品工業株式会社が開発された β -lactamase阻害剤であるが, 第3世代セフェム系抗生剤を分解する β -lactamaseを阻害する^{1,2)}。この他に, ペニシリナーゼ(PCase), セファロスポリナーゼ(CEPase)を阻害することが報告されている³⁾。一方 β -lactamaseで加水分解されるものの, PIPCは広域ペニシリンとして広く感染症一般に用いられ, 臨床上その有効性と安全性が評価されている。今回我々は呼吸器感染症に対

する抗菌力の評価と臨床的效果の検討を行った。また, 臨床分離菌に対する抗菌力をTAZ/PIPC, clavulanic acid (CVA)/ticarcillin (TIPC), sulbactam (SBT)/cefoperazone (CPZ)の3剤を比較して測定したので併せて報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力の検討

対象菌株: *Haemophilus influenzae* 50株, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 52株, 両菌種ともに呼吸器感染症患者より分離されたものでニトロセフィン法を用いて全株 β -lactamase陽性であることを確認した。

薬剤および感受性測定法: 薬剤は, piperacillin (PIPC), ticarcillin (TIPC), cefoperazone (CPZ)の各抗生

*〒980 仙台市青葉区星陵町1-1

剤および tazobactam (TAZ), clavulanic acid (CVA), sulbactam (SBT) の β -lactamase 阻害剤を用いた。各抗生剤と β -lactamase 阻害剤の組み合わせは TAZ/PIPC 1:4, CVA/TIPC 1:15, SBT/CPZ 1:1 の濃度比で行った。

最小発育阻止濃度 (MIC) は寒天平板希釈法によって求めた。測定培地は感受性ディスク用培地 (栄研) を使用し、*H. influenzae* の場合は発育支持のため 5% Fildes enrichment (Difco, 以下 F) を加えた。接種用菌液は *H. influenzae* は 5% F 加感受性ブイオン (栄研) で一夜培養後 Buffered saline gelatin (BSG) で約 10^6 CFU/ml に調整, *M. (B.) catarrhalis* は感受性ディスク用培地で一夜培養後, BSG に懸濁し更にこれを約 10^6 CFU/ml に調整した。この菌液を用いミクロプランターにて各測定培地に接種, 37℃ 18~20 時間培養後 MIC を判定した。

2. 投与対象および投与方法

疾患内訳は、Table 4 に示すように肺炎 9 例、慢性気管支炎 2 例、肺気腫 + 感染 2 例、肺線維症 + 感染 2 例、中葉症候群 1 例、気管支喘息 + 感染 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例、陳旧性肺結核 + 感染 1 例である。患者は 1991 年 6 月~1992 年 3 月まで東北大学第 1 内科あるいは仙台赤十字病院循環器内科に入院した呼吸器感染症患者で、本剤について説明の上、同意の得られた 21 例を対象とした。患者 21 名中、男性 15 名、女性 6 名、年齢は 23 歳~91 歳 (平均 63.5 歳) であった。

投与期間は 7~18 日間 (平均 11.2 日間) であった。投

与総量は 17.5g~75g で平均 48.5g であった。喀痰の定量培養で 10^6 CFU/ml 以上に分離された菌を有意菌とした。分離された菌は *H. influenzae* 6 株, *M. (B.) catarrhalis* 2 株, *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *Enterobacter aerogenes* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株で、*M. (B.) catarrhalis* 1 株に β -lactamase 陽性を認めた。

Ⅱ. 結 果

1. 細菌学的検討

Table 1 に *H. influenzae* についての検討結果を、MIC 分布範囲 (MIC range) と被検株の 50% および 90% 以上の発育を阻止する MIC 値 (MIC₅₀, MIC₉₀) であらわした。なお、 β -lactamase 阻害剤との合剤では抗生物質の濃度で示した。PIPC 単独では MIC range は 0.1~ $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ と極めて広く、MIC₅₀, MIC₉₀ 共に高いが、これに TAZ を加えることにより MIC range の縮小と MIC₅₀, MIC₉₀ 値の低下が得られ、本菌の β -lactamase に対する TAZ の阻害効果が顕著に示された。TIPC と CVA の組み合わせも同様な MIC 低下を示したが、その程度は TAZ/PIPC よりは弱かった。

一方 CPZ はペニシリン系と異なり、 β -lactamase 陽性 *H. influenzae* に対して強い抗菌力を有しており、従って SBT を添加しても MIC 値の変動はわずかなものであった。*M. (B.) catarrhalis* は *H. influenzae* と異なり、PIPC の MIC はあまり高くなく、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の生育を阻止しているが TAZ 添加により全株 $\leq 0.1 \mu\text{g/}$

Table 1. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and piperacillin against β -lactamase positive clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) [Inoculum size: 10^6 CFU/ml]		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Haemophilus influenzae</i> (β -lactamase positive) (50)	PIPC	0.1 ~ ≥ 25	12.5	≥ 25
	TAZ/PIPC	≤ 0.025 ~ 0.39	0.2	0.39
	TIPC	0.39 ~ ≥ 25	6.25	12.5
	CVA/TIPC	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>Moraxella (Branhamella)</i> <i>catarrhalis</i> (β -lactamase positive) (52)	CPZ	≤ 0.025 ~ 1.56	0.1	0.39
	SBT/CPZ	≤ 0.025 ~ 0.78	0.1	0.39
	PIPC	0.05 ~ 3.13	0.2	0.78
	TAZ/PIPC	≤ 0.025 ~ 0.1	0.1	0.1
	TIPC	0.1 ~ 12.5	3.13	6.25
	CVA/TIPC	≤ 0.025 ~ 0.39	0.2	0.39
	CPZ	0.05 ~ 3.13	0.78	1.56
	SBT/CPZ	0.05 ~ 1.56	0.39	0.78

PIPC: piperacillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, TIPC: ticarcillin, CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

mlと更に高感受性となる。CVA/TIPCおよびSBT/CPZでも同様にMIC値の低下が見られるが、TAZ/PIPCの場合がその変動幅が最も大きかった。

2. 臨床的検討

Table 2, 3は本試験における患者の喀痰より分離された起炎菌でのTAZ/PIPCの結果をまとめたものだが、細菌学的効果では、*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. pneumoniae*では完全に消失を認めた。*E. aerogenes*は菌の減少を見たが、*P. aeruginosa*は不変であった。臨床上的効果では喀痰中の有意菌の消失は認めたものの、やや有効と症状改善の乏しい症例もあった。Table 4, 5はTAZ/PIPCの臨床での効果をまとめたものである。肺炎3例・肺化膿症1例・肺炎種+感染1例で著効を認め、有効11例を含めると全体では76.2% (21例中16例)の有効率であった。無効症例は陳旧性肺結核に気道感染症を併発したものおよび慢性気管支炎で*P. aeruginosa*感染の2例であった。*P. aeruginosa*は菌数の減少を認めず、また、*E. aerogenes*は菌数の減少を認めたものの臨床的には症状の改善は殆ど認められなかった。本剤投与期間中特に自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査上、軽度の肝機能異常・好酸球増加が認められたが、いずれもTAZ/PIPCの投与

中若しくは投与終了時に改善を認めており関連性は無いと思われる。

3. 代表的著効・有効・無効症例の検討

①症例No. 14 肺炎 71歳 (Fig. 1)

入院2日前より歩行困難となり、1日前より呼吸困難・四肢感覚異常・脱力を認めた。入院当日喀痰の喀出が困難となり、緊急入院しレスピレーター装着となった。喀痰より*S. pneumoniae*が分離された。胸部X線写真上右下葉の肺炎を認め、発熱・白血球数・血沈・CRPの高値を認めたため、TAZ/PIPCを2.5g 1日2回投与開始し、投与3日後より咳嗽・喀痰の消失、白血球数の改善を認め、解熱した。7日後には*S. pneumoniae*の消失、胸部X線写真上の改善を認めた。本剤投与10日後にはCRPの改善を認めたため「著効」と判定した。

②症例No. 10 気管支喘息+二次感染 23歳 (Fig. 2)

基礎疾患が気管支喘息の患者で、喘息重積になり緊急入院となった。37℃台の発熱・粘性痰を認め、培養にて*M. (B.) catarrhalis*が分離された。TAZ/PIPCを1回2.5g 1日2回投与を開始し、投与2日後に*M. (B.) catarrhalis*の消失、臨床検査上3日後にCRPの陰性化を認めた。胸部X線は入院時より特に異常所見は認めな

Table 2. Clinical effect of tazobactam/piperacillin classified by clinical isolates

Organism	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	1			3/3
<i>H. influenzae</i>	6	1	4	1		5/6
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2		2			2/2
<i>E. aerogenes</i>	1			1		0/1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1				1	0/1
Total	14	4	7	2	1	11/14 (78.6)

* Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

Table 3. Bacteriological effect of tazobactam/piperacillin

Organism	No. of cases	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	
<i>S. pneumoniae</i>	3	3			3/3
<i>H. influenzae</i>	6	6			6/6
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	2			2/2
<i>E. aerogenes</i>	1		1		0/1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	0/1
Total	14	12	1	1	12/14 (85.7)

* Eradication rate: eradicated/No. of cases

Table 4-1. Clinical trial of tazobactam/piperacillin on patients with respiratory tract infection

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis underlying diseases	Dose (g/day)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organism (count)	BT (°C)	ESR (1°)	CRP	WBC (/mm ³)	Bacteriological Effect	Clinical Effect	Side effects Remarks
1	44 M	54.0	pneumonia ↓ bronchial asthma	1.25 × 2	18	45	normal flora ↓ normal flora	39.4 ↓ 36.7	12 ↓ 7	4.1 ↓ 1.1	4500 ↓ 6200	unknown	excellent	(-)
2	76 M	/	middle lobe syndrome ↓ COPD	1.25 × 2	12	30	<i>H. influenzae</i> (>10 ⁸) ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.8	36 ↓ 49	0.3 ↓ 12.4	10800 ↓ 13600	eradicated	fair	(-)
3	69 M		chronic bronchitis ↓ (-)	1.25 × 2	10	23.75	<i>H. influenzae</i> (10 ⁷) ↓ normal flora	36.5 ↓ 36.2	7 ↓ 18	0.1 ↓ 0.1	4800 ↓ 5200	eradicated	good	(-)
4	73 M	47.0	pneumonia ↓ cerebral infarction	2.5 × 2	15	75	not tested ↓ normal flora	37.1 ↓ 36.5	ND ↓ 50	14.2* ↓ 1.6	9300* ↓ 4300	unknown	good	(-)
5	69 M	43.0	pneumonia ↓ cerebral infarction post AVR	2.5 × 2	12	57.5	not tested ↓ normal flora	36.4 ↓ 36.4	23 ↓ 15	0.6 ↓ 0.5	13700 ↓ 5800	unknown	good	(-)
6	59 F	55.0	pneumonia ↓ rheumatoid arthritis	2.5 × 2	14	70	normal flora ↓ normal flora	36.9 ↓ 36.6	81 ↓ ND	2.2 ↓ 3.1	6600 ↓ 9700	unknown	good	(-)
7	62 M	56.0	old pulmonary tuberculosis + infection ↓ (-)	2.5 × 2	13	60	normal flora ↓ normal flora	38.1 ↓ 37.5	124 ↓ 142*	14.2 ↓ 8.4	10900 ↓ 10900	unknown	poor	(-)
8	63 M	55.0	pneumonia ↓ lung cancer	2.5 × 2	15	75	<i>M.(B.) catarrhalis</i> (>10 ⁸) ↓ normal flora	37.5 ↓ 36.6	ND ↓ 63	7.7* ↓ 10.9	7700* ↓ 8200	eradicated	good	(-)
9	70 M	/	diffuse panbronchiolitis ↓ aortic aneurysm	2.5 × 2	7	32.5	<i>E. aerogenes</i> (2 × 10 ⁶) ↓ <i>E. aerogenes</i> (4 × 10 ⁵)	37.4 ↓ 37.2	78 ↓ ND	9.5 ↓ 5.4	4500 ↓ 4900	decreased	fair	(-)
10	23 M		bronchial asthma + infection ↓ (-)	2.5 × 2	8	40	<i>M.(B.) catarrhalis</i> (10 ⁸) ↓ normal flora	37.1 ↓ 37.0	25 ↓ 6	2.1 ↓ 0.2	6600 ↓ 6200	eradicated	good	(-)
11	80 M	51.0	CPE + infection ↓ old myocardial infarction	2.5 × 2	7	35	<i>H. influenzae</i> (5 × 10 ⁶) ↓ normal flora	37.8 ↓ 36.4	40 ↓ 27	20.7 ↓ 0.2	10600 ↓ 5500	eradicated	good	(-)
12	79 F	40.0	pulmonary fibrosis + infection ↓ (-)	1.25 × 2	9	22.5	normal flora ↓ (-)	37.0 ↓ 36.1	41 ↓ 17	10.1 ↓ 0.9	7400 ↓ 6700	unknown	good	(-)
13	73 M	/	pneumonia ↓ diabetic retinopathy diabetes mellitus senile dementia	2.5 × 2	10	47.5	normal flora ↓ not tested	37.6 ↓ 36.2	54 ↓ 21	11.4 ↓ 2.0	8400 ↓ 5200	unknown	fair	(-)
14	71 M		pneumonia ↓ Guillain-Barre syndrome	2.5 × 2	10	47.5	<i>S. pneumoniae</i> (3 × 10 ⁶) ↓ (-)	37.6 ↓ 36.2	34 ↓ 78	5.4 ↓ 0.4	11700 ↓ 6700	eradicated	excellent	(-)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease CPE: chronic pulmonary emphysema AVR: aortic valve replacement
ND: not done *: during administration

かった。*M. (B.) catarrhalis*は β -lactamase陽性であったが消失を認め、「有効」と判定した。

③症例No. 7 陳旧性肺結核＋二次感染 62歳 (Fig. 3)

基礎疾患に陳旧性肺結核を認め、気道感染を繰り返していた。今回39℃の発熱・湿性咳嗽・黄色痰およ

び血液炎症反応の増悪を認めたため入院となった。喀痰からは常在菌しか分離されず、胸部X線写真像では陳旧性肺結核による胸膜癒着像が強く、新たな呼吸器感染症による所見は判定が困難であった。喀痰中より有意菌は分離できなかったが38℃台の発熱・粘膿性黄色痰を認めたため、TAZ/PIPCの投与を開始した。

Table 4-2. Clinical trial of tazobactam/piperacillin on patients with respiratory tract infection

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis underlying diseases	Dose (g/day)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organism (count)	BT (°C)	ESR (1°)	CRP	WBC (/mm ³)	Bacteriological Effect	Clinical Effect	Side effects Remarks
15	49 M	66.0	pulmonary suppuration diabetes mellitus angina pectoris	2.5×2	12	60	<i>K. pneumoniae</i> (5×10 ⁶) ↓ (—)	36.7 ↓ 36.2	101 ↓ 52	35.0 ↓ 0.4	15000 ↓ 7600	eradicated	excellent	(—)
16	61 F	56.0	chronic bronchitis (—)	2.5×2	9	45	<i>P. aeruginosa</i> (4×10 ⁶) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (5×10 ⁷)	36.8 ↓ 36.7	11 ↓ 14	5.6 ↓ 1.6	10300 ↓ 7000	unchanged	poor	(—)
17	63 F		pulmonary fibrosis +infection	2.5×2	11	50	<i>H. influenzae</i> (5×10 ⁷) ↓	37.2 ↓	47 ↓	4.5 ↓	13600 ↓	eradicated	good	(—)
			polymyositis				normal flora	36.4	23	2.0	9700			
18	54 M	64.5	bronchial asthma +infection diabetes mellitus	1.25×2	7	17.5	<i>S. pneumoniae</i> (1×10 ⁶) ↓ (—)	36.4 ↓ 36.8	24 ↓ 24	1.7 ↓ 0.1	8500 ↓ 6000	eradicated	good	(—)
19	24 F	48.5	pneumonia (—)	2.5×2	8	40	<i>S. pneumoniae</i> (1×10 ⁷) ↓ normal flora	37.8 ↓ 36.8	67 ↓ 42	4.7 ↓ 1.2	23600 ↓ 4300	eradicated	excellent	(—)
20	81 M	45.0	CPE+infection pulmonary heart disease	2.5×2	14	70	<i>H. influenzae</i> (2×10 ⁶) ↓ normal flora	39.2 ↓ 37.1	45 ↓ 20	23.1 ↓ 3.1	10300 ↓ 6800	eradicated	excellent	(—)
21	91 F	34.0	pneumonia hyperlipemia, hypertension	2.5×2	15	75	<i>H. influenzae</i> (2×10 ⁶) ↓ normal flora	37.3 ↓ 36.6	60 ↓ 11*	8.4 ↓ 0*	9100 ↓ 5600*	eradicated	good	(—)

CPE: chronic pulmonary emphysema

Table 5. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate** (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	9	3	5	1		8/9 (88.9)
Chronic bronchitis	2		1		1	1/2
Bronchial asthma + infection	2		2			2/2
CPE* + infection	2	1	1			2/2
Pulmonary fibrosis + infection	2		2			2/2
Middle lobe syndrome	1			1		0/1
Old pulmonary tuberculosis + infection	1				1	0/1
Diffuse panbronchiolitis	1			1		0/1
Pulmonary suppuration	1	1				1/1
Total	21	5	11	3	2	16/21 (76.2)

* CPE: Chronic pulmonary emphysema

** Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

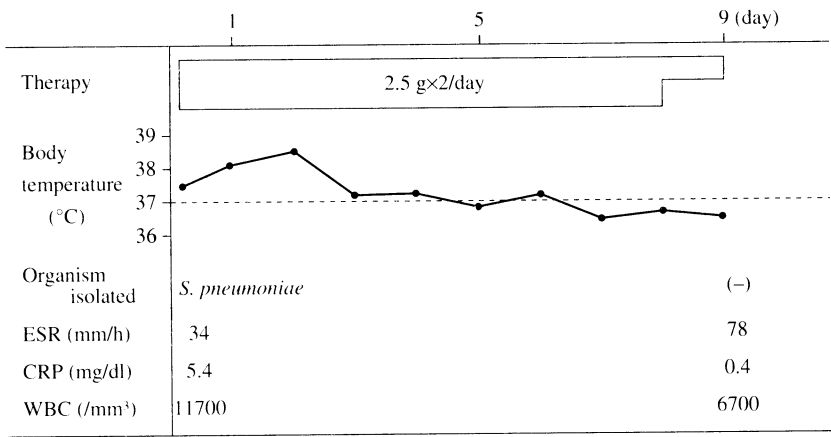


Fig. 1. Clinical course of case no. 14 (71 years old, male) with pneumonia.

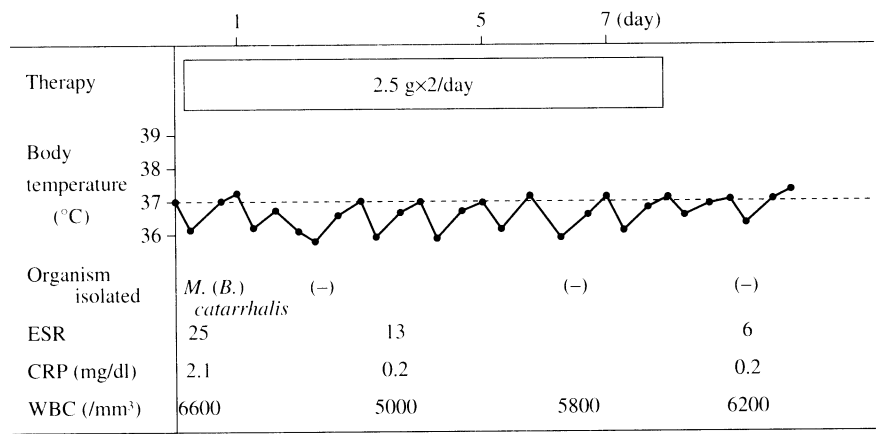


Fig. 2. Clinical course of case no. 10 (23 years old, male, 74 kg) with bronchial asthma + infection.

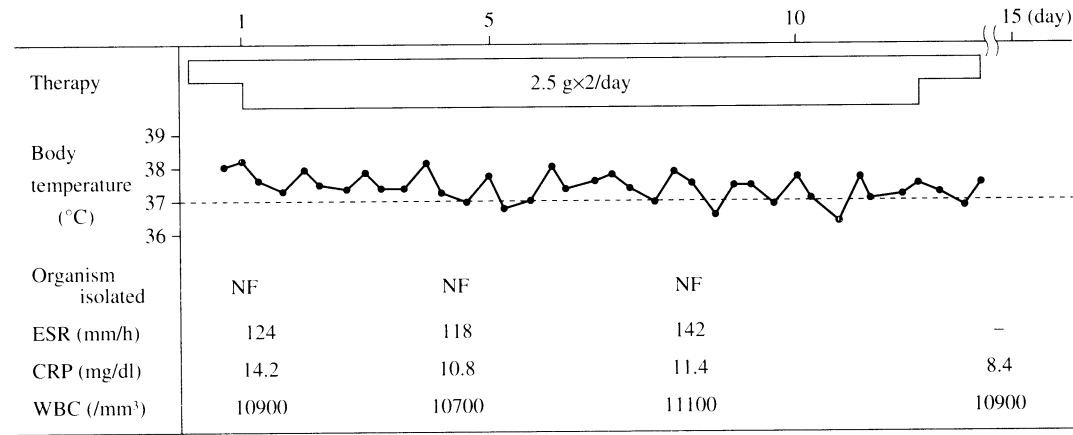


Fig. 3. Clinical course of case no. 7 (62 years old, male, 56 kg) with old pulmonary tuberculosis + infection.

12日間投与して、血沈・白血球数・CRP・臨床症状の改善を認めなかったので「無効」とし、中止した。

Ⅲ. 考 察

TAZ/PIPCは β -lactamase阻害作用のあるTAZとPIPCを合わせる事により従来PIPCには有効ではなかった β -lactamase産生菌に対して優れた抗菌力を示す。今回、当科で以前より保存していた臨床分離菌の*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* β -lactamase産生菌に対する抗菌力の検討でもそのことが確認された。また呼吸器感染症21例にTAZ/PIPCを投与し細菌学的効果と臨床的效果を検討し、菌消失率85.7%, 有効率76.2%の結果を得た。無効例は2例で、1例は慢性気管支炎の症例で*P. aeruginosa*が喀痰培養で分離されている。残る1例は陳旧性肺結核+二次感染の症例でnormal floraであったが、発熱、白血球数の改善を見なかった。この症例の喀痰からは結核菌は分離されなかった。その後、当患者はimipenem/cilastatin (IPM/CS)の投与により臨床症状および臨床検査値上の改善を認めている。この症例では起炎菌の同定はできなかったが、TAZ/PIPCに対する感受性が低い菌による気道感染症であったと推測される。細菌学的効果では*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*は完全に消失を認めたが、*H. influenzae*の1例で、菌消失したものの臨床効果がやや有効に止まったものがあった。この例では本菌の起炎性が問題となると思われる。今回臨床例で β -lactamaseの判明したものは、*M. (B.) catarrhalis*感染の喘息患者1例のみであったが、菌消失し臨床的にも有効であったことからTAZ配合の効果が示された。以上の点より、 β -lactamase産生菌も含め、従来PIPCに無効であった菌にも一部有効であり、呼吸器感染症に対する適応の拡大が期待される。PIPCに有効とされている*P. aeruginosa*は近年、耐性菌が増加しており、TAZ/PIPCの*P. aeruginosa*に対する抗菌力が改善されているかどうか興味のあるところであるが、本治験では1例のみではあるが無効であり更なる改善の必要性があると思われる。しかし、呼吸器感染症の主要3菌種¹⁵である*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. pneumoniae*では細菌学的にも臨床的にも

満足できる効果が得られた。

臨床上自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査上、肝機能異常・好酸球増加を認めたが、いずれもTAZ/PIPCの投与中若しくは投与終了時に改善を認めておりTAZ/PIPCとの関連性は無いと思われる。以上、喀痰中の*H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*の消失を認め、臨床的にも有効であったことよりこれらの菌に対する呼吸器感染症に対して本剤の有用性と安全性が示された。

文 献

- 1) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F, Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated β -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by β -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9~14, 1988
- 2) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Colatz E, Williamson R: Plasmid-Mediated β -lactamase (TEM-7) involved in resistance to Ceftazidime and aztreonam. *Rev Infect Dis* 10: 860~866, 1988
- 3) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 25: 567~574, 1990
- 4) 西岡きよ・荻原央子・丹野恭夫・滝島 任: 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*及び*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*の抗生剤感受性. *Chemotherapy* 39: 443~451, May, 1991
- 5) 西岡きよ・井田士郎・滝島 任: 呼吸器感染症における*Branhamella catarrhalis*の意義と抗生物質感受性. *J Antibiotics* 37: 1289~1293, 1984

Clinical and bacteriological evaluation of tazobactam/piperacillin in respiratory infections

Kimihito Maeda, Kiyo Nishioka, Yasuo Tanno, Hisako Ogiwara, Isao Ohno
and Kunio Shirato

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University
1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Masahiro Sakamoto

Department of Cardiovascular System Sendai Red-Cross Hospital

Effects of various antibiotics and various combinations of antibiotics with the addition of β -lactamase inhibitors against 50 strains of β -lactamase-positive *Haemophilus influenzae* and 52 strains of β -lactamase-positive *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* were studied *in vitro*. The antibiotics studied were piperacillin (PIPC), ticarcillin (TIPC) and cefoperazone (CPZ), and the β -lactamase inhibitors added were tazobactam (TAZ), clavulanic acid (CVA) and sulbactam (SBT).

Against *H. influenzae*, the MIC₅₀ and MIC₉₀ values for PIPC were 12.5 and ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$, for tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), 0.2 and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, for TIPC, 6.25 and 12.5 $\mu\text{g/ml}$, for clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC), 0.39 and 0.78 $\mu\text{g/ml}$, for CPZ, 0.1 and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, and for sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 0.1 and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Against *M. (B.) catarrhalis*, the values for PIPC were 0.2 and 0.78 $\mu\text{g/ml}$, for TAZ/PIPC, 0.1 and 0.1 $\mu\text{g/ml}$, for TIPC, 3.13 and 6.25 $\mu\text{g/ml}$, for CVA/TIPC, 0.2 and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, for CPZ, 0.78 and 1.56 $\mu\text{g/ml}$, and for SBT/CPZ, 0.39 and 0.78 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

TAZ/PIPC was clinically studied by administration to 21 cases of respiratory infections. (Among the 21 cases, nine were pneumonia, two chronic bronchitis, two pulmonary emphysema + infections, one middle lobe syndrome, two bronchial asthma + infections, one diffuse panbronchiolitis, one pulmonary suppuration, two pulmonary fibrosis + infections and one obsolete pulmonary tuberculosis + infection.)

TAZ/PIPC was administered at doses of 2.5 to 5.0 g/day. Clinical isolates of bacteria included six strains of *H. influenzae*, two strains of *M. (B.) catarrhalis*, one strain of *Klebsiella pneumoniae*, three strains of *Streptococcus pneumoniae*, one strain of *Enterobacter aerogenes*, and one strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Among them, one strain of *M. (B.) catarrhalis* was a β -lactamase-positive bacterium. All the strains of *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *K. pneumoniae* and *S. pneumoniae* were eradicated by the administration of TAZ/PIPC. Excellent clinical efficacy, good efficacy, fair efficacy and poor efficacy were observed in five cases, eleven cases, three cases and two cases, respectively. Thus, the efficacy ratio was 76.2%.

Neither subjective nor objective adverse reactions were observed in these cases.

On the basis of the above findings, TAZ/PIPC was indicated to be a useful drug in respiratory infections.