

Tazobactam/Piperacillinの体内動態および臨床成績

青木信樹・薄田芳丸・甲田 豊・高沢哲也
信楽園病院内科*

若林伸人・林 静一・小浦方洋一・新田 功
信楽園病院製剤科

本間康夫・北村亘子・渡辺京子
信楽園病院検査科

各種腎機能障害を伴った高齢者の患者3例にtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 0.5g/2.0gを60分間で点滴静注した際のtazobactam (TAZ) と piperacillin (PIPC) の血中濃度と尿中回収率を測定した。最高血中濃度は腎機能障害の程度(Ccr: 43.1, 33.6および12.5ml/min)にかかわらず点滴終了直後にあり、その値に大差はみられなかった。血中半減期($T_{1/2\beta}$)はPIPCがCcr43.1ml/minの症例で1.59時間、Ccr33.6ml/minの症例で3.62時間、Ccr12.5ml/minの症例で5.36時間、TAZでは各々1.54, 3.70, 5.18時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し、血清濃度曲線下面積値(AUC)もPIPCでそれぞれ402, 676, 1263 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、TAZではそれぞれ105, 184, 320 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と腎機能低下に伴い高値となった。24時間までの尿中回収率はPIPCが、それぞれ60.3, 45.1, 30.3%、TAZではそれぞれ81.2, 68.4, 47.7%で腎機能低下が高度になるにつれ減少する傾向であった。

呼吸器感染症14例に使用し、有効13例、無効1例、有効率92.9%の結果を得た。副作用は臨床的には特にみられず、検査成績上1例で直接クームス試験の陽性化、1例で白血球数の減少を認めたが、いずれも軽度なものであった。

Key words : tazobactam/piperacillin, 呼吸器感染症, 体内動態

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は大鵬薬品工業株式会社と富山化学工業株式会社で共同開発された、 β -lactamase阻害剤のtazobactam (TAZ)¹⁾とペニシリン系抗生剤のpiperacillin (PIPC) との1:4の配合剤である。TAZの β -lactamase阻害作用は、三橋らの分類のPCase (Type I, II, III, IV, V および *Klebsiella pneumoniae*), CXase (type I) および一部のCSase に対して認められ、一方PIPCはPCase, CXase および一部のCSase に対しては不安定である。PIPCにTAZを添加することによりほとんどの β -lactamase に対して安定となり、 β -lactamase 産生株に対するPIPCの抗菌力は増強した²⁾。

今回、我々は腎機能障害を伴った高齢者の患者に本剤を点滴静注した時の血中濃度と尿中回収率を測定し、また14例の呼吸器感染症に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 腎機能障害患者における薬物動態 (Table 1~4, Fig. 1, 2)

1. 方法

中等度から高度の腎機能障害を伴った高齢者の患者(年齢82, 96, および83歳)、すなわちクレアチニンクリアランス (Ccr) にてそれぞれ43.1, 33.6および12.5ml/minの患者3名について、TAZ/PIPC 2.5gを生理食塩水100mlに溶解し、60分間で点滴静注した時のPIPCとその代謝物のDeethyl-piperacillin (DEt-PIPC) およびTAZの血中濃度と尿中濃度を測定した。なお、本剤投与前に試験参加の同意を得た。採血は投与前、点滴終了時、点滴終了後0.5, 1, 3, 5, 7, 11, 23時間後に行い、採尿は点滴前、点滴開始から0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間後に行った。薬剤濃度の測定は、HPLC法で行い、各症例の血中濃度値をもとにモーメント解析により薬動力学定数を算出した。

2. 結果

本剤投与後のPIPC, TAZの最高血中濃度はいずれも全例点滴終了直後に得られ, PIPCがCcr43.1ml/minの症例で172 μ g/ml, Ccr33.6 ml/minの症例で223 μ g/ml, Ccr12.5ml/minの症例で174 μ g/ml, TAZが各々42.7 μ g/ml, 50.5 μ g/ml, 43.8 μ g/mlと, 腎機能障害の程度による差はみられなかった。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるにつれてしだいに緩徐となり, 血中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) はPIPCがCcr43.1ml/minの症例で1.59時間, Ccr33.6ml/minの症例で3.62時間, Ccr12.5ml/minの症例で5.36時間, TAZは各々1.54, 3.70, 5.18時間と腎機能の低下が高度になるに従い延長し, 血清濃度曲線下面積 (AUC) もPIPCでCcr43.1ml/minの症例で402 μ g \cdot h/ml, Ccr33.6ml/minの症例で676 μ g \cdot h/ml, Ccr12.5ml/minの症例で1263 μ g \cdot h/ml, TAZでは各々105, 184, 320 μ g \cdot h/mlと腎機能の低下に伴い

高値となった。24時間までの尿中回収率はPIPCがCcr43.1ml/minの症例で60.3%, Ccr33.6ml/minの症例で45.1%, Ccr12.5ml/minの症例で30.3%, TAZはそれぞれ81.2, 68.4, 47.7%であり, 腎機能低下が高度になるに従い回収率が低下する傾向がみられた。

Det-PIPCの血中濃度のpeak値は, Ccr43.1, 33.6ml/minの症例では点滴終了3時間後(点滴開始から4時間後)に, Ccr12.5ml/minの症例では点滴終了5時間後(点滴開始から6時間後)にみられ, 24時間後までの尿中回収率は腎機能低下が高度になるに従い低下する傾向がみられた。

II. 臨床成績 (Table 5, 6)

1. 対象と方法

1) 対象

平成3年7月より平成4年2月までの間に信楽園病院において入院治療を行った14例(男性9例, 女性5例,

Table 1. Background of patients studied

Case no.	Age (yr)	Sex	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Diagnosis
					Underlying disease
1	82	M	34	43.1	pneumonia lung cancer
2	96	F	50	33.6	chronic bronchitis urinary tract infection cerebral infarction
3	83	M	31	12.5	pneumonia old tuberculosis

Table 2. Serum levels of piperacillin, tazobactam and deethyl-piperacillin after tazobactam/piperacillin (0.5 g/2.0 g) d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function

Item	Case no.	Ccr (ml/min)	Serum level (μ g/ml)								
			before	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Piperacillin	1	43.1	ND	172	121	86.9	31.9	12.1	4.83	0.874	ND
	2	33.6	ND	223	146	127	63.5	30.0	16.8	4.36	0.852
	3	12.5	ND	174	150	127	105	84.1	64.3	35.1	7.81
Tazobactam	1	43.1	ND	42.7	30.3	24.4	9.07	3.66	1.50	ND	ND
	2	33.6	ND	50.5	36.6	32.8	17.9	9.56	5.57	1.74	0.247
	3	12.5	ND	43.8	37.4	33.5	25.9	21.6	16.3	8.89	1.93
Deethyl-piperacillin	1	43.1	ND	1.69	3.44	4.29	6.22	4.83	3.08	0.867	ND
	2	33.6	ND	0.522	2.00	3.27	7.12	6.05	5.39	1.89	0.214
	3	12.5	ND	0.335	1.14	1.84	3.81	4.88	4.79	3.48	1.27

ND: not detected

50歳から95歳まで平均74.3歳)の試験参加の同意を得られた呼吸器感染症患者に使用した。疾患の内訳は扁桃咽頭炎1例, 肺炎5例, 感染を伴った気管支喘息1例, 気管支拡張症4例および陈旧性肺結核症二次感染3例である。起炎菌は10例で判明し, 単独菌として, *Staphylococcus aureus*が2例, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Haemophilus influenzae*が各1例, *Pseudomonas aeruginosa*が3例より検出され, 複数菌として, *S. agalactiae* + *Proteus mirabilis* + *P. aeruginosa* + *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis* + *P. aeruginosa*がそれぞれ1例から分離された。

2) 使用方法・使用量

全例点滴静注にて使用し, 2.5gを1日2回使用した。使用期間は症例2の9日が最長で, 他は全て7日間であり, 総使用量も症例2の45gが最多で他は全て35gであった。

3) 効果判定基準, 副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起炎菌の消長などをもとに総合的に行い, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階および判定不能(Undetermined)とした。起炎性を考えられる菌が多数(3+, 2+)認め

Table 3. Pharmacokinetic parameters of piperacillin, tazobactam and deethyl-piperacillin after tazobactam/piperacillin (0.5 g/2.0 g) d.i.v. administration

Item	Case no.	Ccr (ml/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/ml)	T _{1/2β} (h)	AUC (μg·h/ml)
Piperacillin	1	43.1	1.0	172	1.59	402
	2	33.6	1.0	223	3.62	676
	3	12.5	1.0	174	5.36	1263
Tazobactam	1	43.1	1.0	42.7	1.54	105
	2	33.6	1.0	50.5	3.70	184
	3	12.5	1.0	43.8	5.18	320
Deethyl-piperacillin	1	43.1	4.0	6.22	2.38	41.4
	2	33.6	4.0	7.12	3.52	64.4
	3	12.5	6.0	4.88	8.33	70.3

Table 4. Urinary excretion of piperacillin, tazobactam and deethyl-piperacillin after tazobactam/piperacillin (0.5 g/2.0 g) d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function

Item	Case no.	Ccr (ml/min)	0~2 h			2~4 h			4~6 h			6~8 h			8~12 h			12~24 h			0~24 h
			urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	recovery rate (%)
Piperacillin	1	43.1	2230	225	25.1	1830	135	12.4	1950	90	8.8	1750	70	6.1	799	150	6.0	41.5	925	1.9	60.3
	2	33.6	1010	140	7.1	2050	74	7.6	1950	196	19.1	1520	65	4.9	660	108	3.6	108	520	2.8	45.1
	3	12.5	491	130	3.2	856	160	6.8	598	180	5.4	416	200	4.2	364	210	3.8	196	700	6.9	30.3
Tazobactam	1	43.1	693	225	31.2	618	135	16.7	691	90	12.4	633	70	8.9	294	150	8.8	17.4	925	3.2	81.2
	2	33.6	312	140	8.7	735	74	10.9	724	196	28.4	649	65	8.4	291	108	6.3	54.7	520	5.7	68.4
	3	12.5	197	130	5.1	328	160	10.5	231	180	8.3	174	200	7.0	140	210	5.9	77.6	700	10.9	47.7
Deethyl-piperacillin	1	43.1	30.8	225	0.4	97.3	135	0.7	263	90	1.2	286	70	1.1	213	150	1.7	20.6	925	1.0	6.1
	2	33.6	0	140	0	85.5	74	0.3	144	196	1.5	292	65	1.0	172	108	1.0	38.6	520	1.1	4.9
	3	12.5	0	130	0	10.5	160	0.1	19.0	180	0.2	22.0	200	0.2	20.9	210	0.2	10.4	700	0.4	1.1

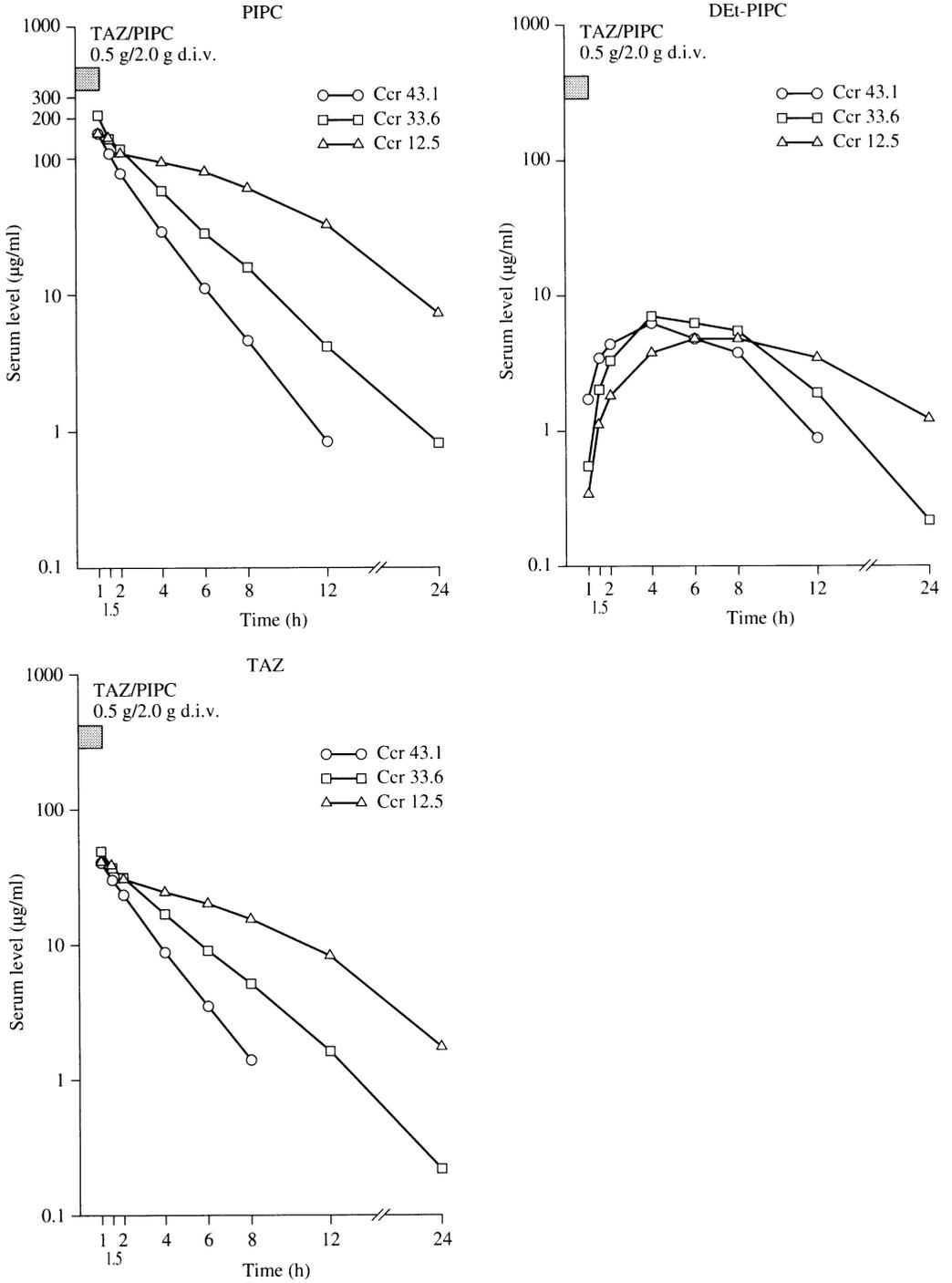


Fig. 1. Serum level of tazobactam, piperacillin and deethyl-piperacillin after 0.5 g/2.0 g d.i.v. administration of tazobactam/piperacillin to patients with various degrees of renal function.

PIPC : piperacillin, DEt-PIPC : deethyl-piperacillin, TAZ : tazobactam, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

られ、喀痰の塗抹所見も合致するものを起炎菌とし、その消長によって細菌学的効果を消失(Eradicated)、減少(部分消失を含む)(Decreased)、不変(Persisted)、交代(Replaced)の4段階評価および判定不能とした。

副作用については使用期間中の発熱、発疹、悪心、嘔吐、下痢、下血、めまい、けいれんなどの発現に留意し、本剤使用前後における腎機能(血清尿素窒素: BUN, クリアチニン: Cr), 肝機能(血清トランスアミナーゼ: GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ: ALP, 総ビリルビン: T.Bil), 骨髄機能(末梢血へマトクリット: Ht, 血小板数: Platelet, 白血球数: WBC, 好中球百分比: Neutro), 末梢血好酸球百分比: Eosino, 直接クームス試験: Direct Coombs, プロトロンビン活性度: P.T. actの変動について検討した。

2. 成績

1) 臨床効果

有効13例, 無効1例の結果で有効率92.9%であった。急性扁桃咽頭炎の症例1は咽頭痛、発熱が持続し食欲もほとんど無くなったため入院となったもので、本

剤投与3日後に解熱し有効であった。

肺炎の5例では有効4例, 無効1例であった。

症例2は起炎菌不明であったが、有効であった。本剤投与中、および終了日に白血球数が2900, 2700/mm³と減少した。症例3は陳旧性肺結核症に起因する低肺機能患者で、レスピレーターの装着を必要とする呼吸不全例である。吸引痰から分離されたCSase産生 *P. aeruginosa* は存続したが、有効であった。

症例4は脳梗塞後遺症(左片麻痺)を有し、肝癌、糖尿病にて管理中の患者が両下肺野に肺炎の合併をきたし、本剤を使用したもので、喀痰中から分離された *S. agalactiae* の消失をみたが、交代菌として *S. aureus* が出現、臨床症状、胸部X線所見の改善が得られず、無効とした。

症例5は脳梗塞にて体動不動の95歳の女性に胸部X線上下両側下肺野に浸潤影を呈したもので、喀痰から *S. agalactiae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* およびPCase産生 *S. marcescens* が分離され、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* は残存したが *S. agalactiae*, *P. mirabilis* は消失し、

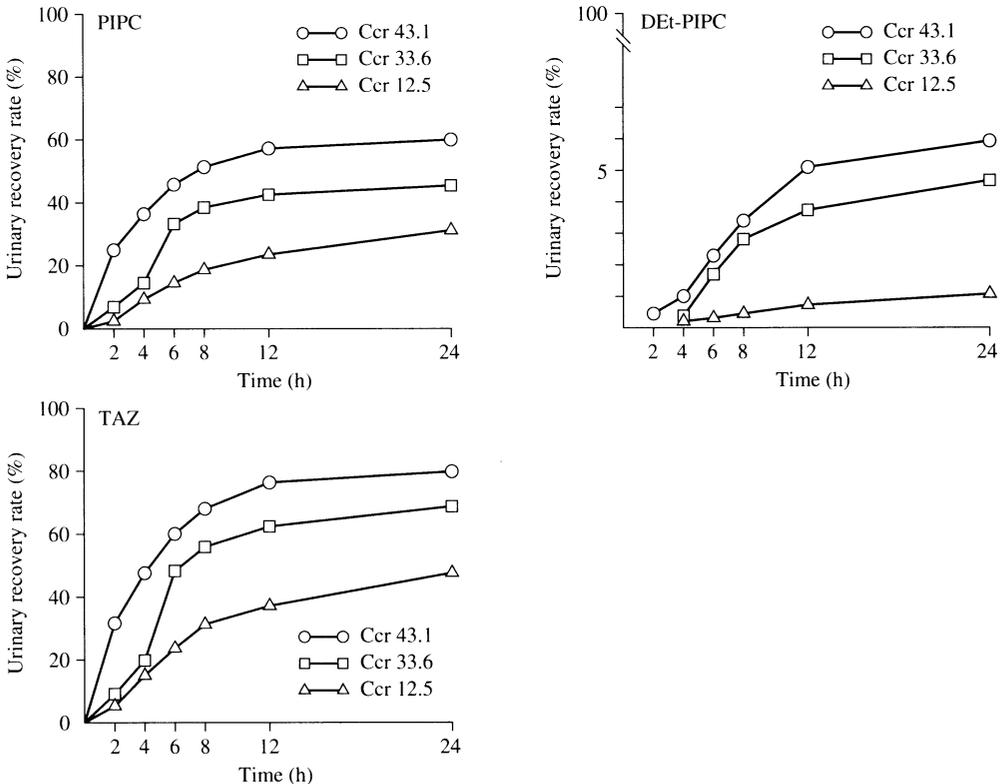


Fig. 2. Urinary excretion of tazobactam, piperacillin and deethyl-piperacillin after 0.5 g/2.0 g d.i.v. administration of tazobactam/piperacillin to patients with various degrees of renal function.

PIPC : piperacillin, DEt-PIPC : deethyl-piperacillin, TAZ : tazobactam, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

Table 5. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age (yr) Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease and Complication	Isolated* organisms	β-lactamase		Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
					PCase	CSase		dialy dose (g × times)	duration (days)	total dose (g)					bacterio-logical	clinical	
1	50 M	68	act. tonsillitis and pharyngitis DM	NF NF	—	—	(—)	2.5 × 2	7	35	38.1 36.7	15 6	16.4 0.86	11100 8800	unknown	good	
2	73 M	45	pneumonia CVD	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	—	—	(—)	2.5 × 2	9	45	37.8 36.6	54 23	13.2 0.50	7000 2700	unknown	good	WBC ↓
3	82 M	34	pneumonia old tbc and DM	⊙ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	— +	+	(—)	2.5 × 2	7	35	38.1 36.8	46 17	2.34 0.70	4800 3800	persisted	good	
4	85 M	48	pneumonia lung cancer, DM and sequela cerebral infarction	⊙ <i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i>	—	—	(—)	2.5 × 2	7	35	38.0 37.7	57 60	10.3 11.2	20900 21200	replaced	poor	
5	95 F	46	pneumonia cerebral infarction	⊙ <i>S. agalactiae</i> ⊙ <i>P. mirabilis</i> ⊙ <i>P. aeruginosa</i> ⊙ <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	— — + +	— — + +	(—)	2.5 × 2	7	35	37.7 36.9	50 25	4.32 0.63	6900 5200	decreased	good	Coombs' (—) ↓ (+)
6	73 M	54	pneumonia heart failure and hypertension	NF —	—	—	(—)	2.5 × 2	7	35	37.4 36.4	14 11	2.68 0.86	6200 7500	unknown	good	
7	61 F	43	Br. asthma + RTI DM	NF NF	—	—	(—)	2.5 × 2	7	35	37.6 36.3	25 6	3.40 <0.06	8100 4500	unknown	good	
8	81 F	32	bronchiectasis + RTI (—)	⊙ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	+	+	(—)	2.5 × 2	7	35	37.2 36.6	156 35	13.1 2.44	8900 6900	persisted	good	
9	90 M	47	bronchiectasis + RTI (—)	⊙ <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	+	—	(—)	2.5 × 2	7	35	37.7 37.1	115 190	8.60 8.03	9100 6400	decreased	good	
10	85 F	27	bronchiectasis + RTI (—)	⊙ <i>P. aeruginosa</i> (—)	—	+	(—)	2.5 × 2	7	35	37.3 36.8	25 10	1.74 <0.07	8200 4100	eradicated	good	
11	70 F	35	bronchiectasis + RTI (—)	⊙ <i>S. aureus</i> NF	—	—	(—)	2.5 × 2	7	35	38.0 37.1	127 181	8.16 5.31	13200 10700	eradicated	good	
12	59 M	54	old tbc + RTI (—)	⊙ <i>S. milleri</i> <i>P. aeruginosa</i>	—	+	(—)	2.5 × 2	7	35	37.8 36.5	101 98	12.4 0.76	12700 5100	replaced	good	
13	59 M	55	old tbc + RTI (—)	⊙ <i>M. cattarrhalis</i> ⊙ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	+	+	(—)	2.5 × 2	7	35	37.2 36.3	62 55	3.74 0.16	11000 5400	decreased	good	
14	77 M	61	old tbc + RTI hypertension	⊙ <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	—	—	(—)	2.5 × 2	7	35	37.1 36.2	65 67	6.58 0.93	7500 6500	eradicated	good	

* before therapy DM: diabetes mellitus CVD: cerebrovascular disease RTI: respiratory tract infection
 after therapy NF: normal flora ⊙: causative organism

有効であった。投与終了時は直接クームス試験の陽性化をきたした。症例6は軽症例で起炎菌不明であったが有効であった。

症例7は感染を伴った気管支喘息例であり、基礎に糖尿病を有し、投与開始時155mlの喀痰量が終了時20mlに減少し、有効であったが、起炎菌は検出できなかった。

気管支拡張症4例は全例有効であった。

症例8からPCase, CSase産生*P. aeruginosa*、症例10からCSase産生*P. aeruginosa*が、症例9からPCase産生*S. aureus*が分離されたが、症例8の*P. aeruginosa*は、不変、症例9の*S. aureus*は減少にとどまるも、他は除菌された。

陳旧性肺結核症二次感染3例は全例有効であった。症例12, 13は同一症例で頻回に気道感染を反復し、低肺機能にてレスピレーター装着を要する患者である。

症例12の吸引痰から分離された*S. milleri*は*P. aeruginosa*に菌交代した。症例13はその2か月後に同様の症状を呈し本剤を使用したもので分離された*P. aeruginosa*とPCase, CSase産生*M. catarrhalis*は*M. catarrhalis*は消失するも*P. aeruginosa*は減少にとどまった。

症例14の*H. influenzae*は消失した。

起炎菌判明10例の細菌学的効果は消失3例、減少または一部消失3例、菌交代2例、不変2例で50.0%の除菌率であった。

Table 6. Laboratory findings of tazobactam/piperacillin before and after therapy

Case no.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T.Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	Direct coombs	P.T. act (%)
1	35	B	31	0.8	13	12	312	0.8	49.0	20.6	11100	82	0	(-)	
		A	14	0.9	16	26	265	0.4	47.6	24.2	8800	78	0	(-)	
2	45	B	14	0.5	36	27	343	0.6	39.0	12.3	7000	82	2	(-)	100
		A	7	0.4	23	26	231	0.3	33.5	16.1	2700	64	2	(-)	>100
3	35	B	41	0.7	43	79	220	0.6	26.8	14.3	4800	86	2	(-)	>100
		A	44	1.2	35	68	217	0.5	24.2	15.9	3800	71	1	(-)	>100
4	35	B	18	0.5	109	62	1541	2.5	32.5	44.0	20900	77	0	(-)	>100
		A	21	0.6	71	54	1324	2.2	35.0	36.7	21200	91	0	(-)	>100
5	35	B	27	1.0	28	16	317	0.6	35.0	17.9	6900	81	0	(-)	>100
		A	20	1.0	26	19	246	0.5	33.4	17.6	5200	68	1	(+)	>100
6	35	B	21	0.9	20	10	377	0.3	39.1	16.2	6200	31	44	(-)	90
		A	22	0.9	20	12	341	0.7	42.7	21.9	7500	40	25	(-)	80
7	35	B	9	0.4	15	14	172	0.5	45.5	35.4	8100	82	4	(-)	>100
		A	10	0.5	10	11	142	0.3	42.3	29.0	4500	53	12	(-)	>100
8	35	B	32	1.0	12	4	191	0.3	38.6	31.7	8900	85	0	(-)	>100
		A	22	0.9	12	4	168	0.2	35.4	29.3	6900	72	2	(-)	>100
9	35	B	36	1.1	40	46	254	0.5	29.0	28.9	9100	72	5	(-)	>100
		A	29	1.1	31	25	207	0.5	27.5	26.6	6400	68	1	(-)	>100
10	35	B	25	0.5	26	24	210	0.4	43.1	15.4	8200	80	10	(-)	
		A	11	0.5	24	17	136	0.3	39.6	21.2	4100	31	8	(-)	>100
11	35	B	16	0.5	27	9	219	0.3	36.0	47.4	13200	82	0	(-)	100
		A	10	0.5	19	13	239	0.1	30.8	46.7	10700	70	1	(-)	100
12	35	B	13	0.6	19	12	259	0.5	35.3	13.4	12700	83	0	(-)	>100
		A	12	0.7	18	14	215	0.2	34.1	17.5	5100	56	3	(-)	>100
13	35	B	14	0.6	19	13	266	0.2	37.5	15.5	11000	74	1	(-)	>100
		A	16	0.6	19	11	227	0.3	33.9	14.3	5400	50	5	(-)	>100
14	35	B	15	1.0	22	16	209	0.4	42.0	17.9	7500	63	4	(-)	>100
		A	15	1.1	21	16	183	0.3	41.5	25.2	6500	43	3	(-)	>100

S. aureus 2株は1株(症例11)消失, PCase産生1株(症例9)減少, *S. agalactiae* 2株(症例4, 5), *S. milleri* 1株(症例12), *M. catarrhalis*のPCase, CSase産生1株(症例13), *H. influenzae* 1株(症例14)および*P. mirabilis* 1株(症例5)はいずれも消失したが, *P. aeruginosa* 5株はCSase産生1株(症例10)消失, 2株(症例5, 13)減少, CSase産生1株(症例3)およびPCase, CSase産生1株(症例8)は不変であった。*S. marcescens*のPCase, CSase産生1株(症例5)は不変であった。

2) 副作用

臨床的には特にみられなかったが, 臨床検査成績上症例5で直接クームス試験の陽性化, 症例2で白血球減少を認めたが, いずれも軽度のものであった。症例7で好酸球が4%から12%と上昇しているが, 基礎疾患の気管支喘息によるものと考え, 本剤による異常変動としなかった。

Ⅲ. 考 察

TAZ/PIPC 2.5gを健常人に60分間で点滴静注した際の24時間後までの尿中回収率はPIPCでおよそ55.3%, TAZでおよそ66.8%であり, 両者の主たる排泄経路は腎と考えられる³⁾。一方, 呼吸器感染症を繰り返す患者の中には腎疾患の合併や加齢に伴う腎機能の低下を認める症例が多く, このような患者の治療にあたっては腎機能障害の程度にそった投与量, 投与方法の検討が必要となる。種々の腎機能障害患者にTAZ/PIPC 2.5gを60分間で点滴静注して測定した我々の血中濃度推移, 尿中回収率の成績はそれを裏付けるものである。PIPCおよびTAZの最高血中濃度は点滴静注直後にみられ, 腎機能障害の程度による差はみられなかった。腎機能障害の程度が高度になるに従い, PIPC, TAZいずれも血中濃度の低下が緩徐となり, 血中濃度半減期も著しく延長し, AUCも増大した。 $T_{1/2\beta}$ はPIPCがCcr 43.1ml/minの症例で1.59時間, Ccr33.6ml/minの症例で3.62時間, Ccr12.5ml/minの症例で5.36時間であり, TAZではそれぞれ1.54, 3.70, 5.18時間であった。各腎機能障害例においてもPIPCとTAZの $T_{1/2\beta}$ がそれぞれ近似したことは, 抗菌成分PIPCと β -lactamase阻害剤のTAZの血中からの消失が腎機能障害の程度にかかわらず同様の傾向であるという本剤の特徴がみられた。一方, 24時間までのPIPCとTAZの尿中回収率も腎機能障害の程度が高度になるに従い著しく低下し, 尿中への排泄率が減少した。

臨床第I相試験³⁾にてTAZ/PIPC 2.5g点滴静注における健常人の $T_{1/2\beta}$, AUC, 24時間後までの尿中回収率はそれぞれPIPCで0.58時間, 101.7 μ g \cdot h/ml, 55.3%であり, 一方TAZでは0.68時間, 26.4 μ g \cdot h/ml, 66.8%であり, 我々の成績を比べると腎機能の低下による体内動態に及ぼす影響が大であると考えられた。以上のことから腎機能の低下に伴いPIPC, TAZいずれも腎からの排泄が障害され, 血中に長く滞留することを示しており, 臨床使用の際に使用量, 使用間隔の考慮が必要となり, 指標としてCcrが適すると考えられる。

呼吸器感染症14例に使用した結果は有効13例, 無効1例で有効率は92.9%で, 慢性気道感染症においても13例中12例有効, 92.3%と高い有効率を得た。慢性気道感染症の主たる起炎菌である*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*に対して優れた抗菌力を有し, 喀痰中への移行も比較的良好⁴⁾であることから妥当な結果といえよう。 β -lactamase産生菌については6株検討され, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*各1株が除菌され, *S. aureus* 1株が減少, *S. marcescens* 1株, *P. aeruginosa* 2株が残存した。副作用は臨床的には特にみられず, 検査成績上2例で異常を認めたが, いずれも軽度なもので, 重篤なもののみみられず, 安全に使用できる薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A, Ogawa K: Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2 β -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic acid 1,1-dioxide and related triazolyl derivatives. J Med Chem 30: 1469~1474, 1987
- 2) YP-14概要, pp. 17~21(抗菌スペクトル(京都薬科大学微生物, 大鵬薬品研究所, 北里大学微生物))
- 3) 松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏昭, 浦江隆次, 入江 伸, 仁位泰樹, 浦江明憲: Tazobactam/Piperacillinの臨床第I相試験. Chemotherapy 42(S-2): 281~299, 1994
- 4) 武部和夫, 松本慶蔵: 第40回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14), 青森, 1993

Clinical pharmacology and efficacy of tazobactam/piperacillin

Nobuki Aoki, Yoshimaru Usuda, Yutaka Koda and Tetsuya Takasawa

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Nobuto Wakabayashi, Seiichi Hayashi, Yoichi Kourakata and Isao Nitta

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

Yasuo Honma, Nobuko Kitamura and Kyoko Watanabe

Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a newly developed β -lactamase inhibitor combined with penicillin, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), and obtained the following results.

1) Clinical pharmacological studies of TAZ/PIPC were conducted in 3 aged patients with renal dysfunction. The drug was injected intravenously at a dose of 0.5 g/2.0 g by drip infusion for 60 minutes, and serum and urine levels of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). The peak serum levels of TAZ and PIPC did not differ greatly among 3 patients. $T_{1/2\beta}$ of PIPC was 1.59 hour in a patient with moderate renal dysfunction (Ccr=43.1 ml/min), 3.62 hour in a patient with moderate renal dysfunction (Ccr=33.6 ml/min) and 5.36 hour in a patient with severe renal dysfunction (Ccr=12.5 ml/min), and that of TAZ was 1.54 hour, 3.70 hour, 5.18 hour, respectively. Thus, in the patient with severe renal dysfunction, the serum concentration decreased more slowly than in those with moderate renal dysfunction. The urinary elimination rate of PIPC was 60.3%, 45.1%, 30.3%, and that of TAZ was 81.2%, 68.4% and 47.7%, respectively, indicating the renal function-related decrease in the elimination rate.

2) TAZ/PIPC was used to treat 14 patients with respiratory tract infections. Clinical response was good in 13 patients and poor in 1. Laboratory tests revealed change to a positive direct Coombs' test in 1 case and decline of WBC in 1. However, these findings were slight, and no adverse reaction caused by the drug was observed.