

Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) の耳鼻咽喉科領域感染症における 基礎的・臨床的検討

宮本直哉・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

横田 明・伊藤弘美

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

小林武弘・伊佐治広子

春日井市民病院耳鼻咽喉科

1. β -lactamase 阻害剤 (TAZ) 配合広域ペニシリン (PIPC) 製剤 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。
2. 各体液組織内濃度は、TAZ, PIPC それぞれ口蓋扁桃が平均で $2.60\mu\text{g/g}$, $11.34\mu\text{g/g}$, 中耳分泌物が平均で $4.15\mu\text{g/ml}$, $18.23\mu\text{g/ml}$, 中耳粘膜が $1.09\mu\text{g/g}$, $4.28\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜が $4.28\mu\text{g/g}$, $18.76\mu\text{g/g}$ であった。
3. 本剤を耳鼻咽喉科領域感染症14例に投与したところその有効率は92.9%であり、細菌学的検査では β -lactamase産生菌を含め全て除菌された。また、自他覚的副作用は1例もなく、臨床検査値異常としては1例に軽度のGPT上昇を認めた。

Key words : tazobactam/piperacillin, 抗菌力, 臨床的検討

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) を力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。TAZは大鵬薬品工業株式会社で新しく開発された薬剤であり¹⁾、既に臨床応用されている clavulanic acid や sulbactam と比較して強く広い阻害スペクトルを有する β -lactamase阻害薬である。一方、PIPCは富山化学工業株式会社で開発された抗菌薬であり、長年臨床使用されているとおり高い有効性を持つが、 β -lactamaseに対して弱いという欠点を有している²⁾。

今回我々はTAZ/PIPCを耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与し、その有効性、安全性ならびに有用性について検討したので報告する。さらに、基礎的検討も行ったので併せて報告する。

I. 対象および方法

1. 体液組織内移行

名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科および関連施設にて治療参加の同意が得られた患者12例中検体不足により測定できなかった3例を除いた9例についてTAZ/PIPCの各体液および組織への移行性を検討した。本

剤TAZ/PIPCを1.25または2.5gを静注または点滴静注後の口蓋扁桃、上顎洞粘膜、中耳粘膜、中耳分泌物および血清内のTAZとPIPC濃度をbioassay法にて測定した。検定菌はTAZを *Escherichia coli* 603株、PIPCを *Micrococcus luteus* ATCC 9341株として、カップ法またはペーパーディスク法で測定した。なお、検体は抽出後測定まで -80°C で保存した。

2. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症患者で治療参加の同意が得られた患者で皮内反応を実施した後、投薬を拒否した1例を除いた14例を対象に本剤1回1.25gまたは2.5gを1日1回または2回静注または点滴静注し、臨床効果、細菌学的効果、安全性について検討した。患者の年齢は13歳から78歳で、投与日数は3日から7日、総投与量は7.5gから35gであった。症例の内訳は、急性中耳炎1例、慢性中耳炎急性増悪症2例、急性副鼻腔炎3例、慢性副鼻腔炎2例、急性扁桃炎4例、扁桃周囲炎1例、扁桃周囲膿瘍1例であった。

II. 結 果

1. 体液組織内移行

本剤静注または点滴静注後の各体液組織および血清

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

内濃度をTable 1に示す。静注後45分から120分後の4例の口蓋扁桃組織内濃度はTAZが1.28 μ g/gから4.28 μ g/g (平均2.60 μ g/g), PIPCが7.84 μ g/gから17.2 μ g/g (平均11.34 μ g/g)であり, 対血清比は平均でそれぞれ15.9%, 16.5%であった。60分から270分後の3例の中耳分泌物内濃度はTAZが1.07 μ g/mlから5.89 μ g/ml (平均4.15 μ g/ml), PIPCが7.82 μ g/mlから25.0 μ g/ml (平均18.23 μ g/ml)であり対血清比は平均でそれぞれ123.3%, 122.9%であった。90分後の中耳粘膜内濃度はTAZが1.09 μ g/g, PIPCが4.28 μ g/gで対血清比はそれぞれ10.7%, 9.8%であった。また, 90分後の上顎洞粘膜内濃度はTAZが4.28 μ g/g, PIPCが18.76 μ g/gであり対血清比はそれぞれ45.6%, 46.2%であった。TAZとPIPCの体液組織内濃度比はそれぞれの配合比に応じた値であった。

2. 臨床成績

症例一覧表をTable 2に示す。疾患別臨床効果はTable 3に示した如くであり, 化膿性中耳炎についてみると急性は1例で有効, 慢性の急性増悪は2例あり2例とも有効。副鼻腔炎は急性が3例中著効1例, 有効1例, やや有効1例, 慢性が2例あり2例とも有効。扁桃炎については扁桃炎が4例中著効2例, 有効2例であった。また扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍がそれぞれ1例ずつあり2例とも著効であった。全14例中著効5例, 有効8例, やや有効1例であり全体で92.9%と優れた有効率を示した。

起炎菌別臨床効果をTable 4に示す。本剤が有効性を

を示さなかった症例は*Corynebacterium* sp. が起炎菌であった急性副鼻腔炎1例のみでありその他は全て有効以上であった。

細菌学的効果をTable 5に示す。また菌消失率を β -lactamase産生の有無について分けて右に表示した。好気性菌のグラム陽性菌では*Staphylococcus aureus* 1株, CNS 3株, *Streptococcus pneumoniae* 1株, *Streptococcus pyogenes* 3株, *Streptococcus salivarius* 1株, *Corynebacterium* sp. 1株の計10株が検出されたが, 全株とも除菌された。この中には β -lactamase産生株として*S. aureus* 1株, CNS 2株がみられた。グラム陰性菌では*Moraxella catarrhalis* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株, *Haemophilus influenzae* 1株の計4株が検出され全株とも β -lactamase産生菌であったが全て除菌された。また嫌気性菌では*Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus prevotii*が1株ずつ検出されたが2株とも β -lactamase非産生株であり除菌された。全体では検出された16株全てが除菌され, 100%の除菌率であった。

Ⅲ. 考 察

本剤の抗菌活性の中心であるPIPCの体液組織移行性は, 例えば口蓋扁桃では平均で11.34 μ g/gであった。同系統の薬剤aspoxicillin (ASPC)と比較すると, 木下ら¹⁾によれば平均2.57 μ g/g, 三辺ら²⁾によれば平均6.06 μ g/gであり本剤の方が高値を示したが, 一般的な β -lactam剤としては標準的な値であった。中耳分泌物では平均18.23 μ g/ml, 中耳粘膜では4.28 μ g/g, 上顎洞粘膜では18.76 μ g/gであった。症例数が多くないた

Table 1. Concentrations of tazobactam/piperacillin in plasma and tissue

No.	Age Sex	BW (kg)	Dose (g)	Route	Sampling time (min)	Concentration				Tissue/Plasma (%)	
						Plasma (μ g/ml)		Tissue (μ g/g)		TAZ	PIPC
1	18 M	53	2.5	i.v.	45	28.14	125.0	4.28	17.2 (tonsil)	15.2	13.8
2	52 F	52	2.5	i.v.	50	18.76	75.0	2.96	11.72 (tonsil)	15.8	15.6
3	16 F	56	1.25	i.v.	60	11.78	50	1.28	8.6 (tonsil)	10.9	17.2
4	34 M	68.5	2.5	i.v.	120	8.6	40.63	1.86	7.84 (tonsil)	21.6	19.3
mean								2.60	11.34	15.9	16.5
5	78 M	76	2.5	d.i.v.	60	25.0	100.0	1.07	7.82 (ear discharge)	4.3	7.8
6	38 M	58.5	2.5	i.v.	150	3.91	17.19	5.89	25.0 (ear discharge)	150.6	145.4
7	63 F	50	2.5	i.v.	270	2.55	10.16	5.48	21.88 (ear discharge)	214.9	215.4
mean								4.15	18.23	123.3	122.9
8	30 F	52	2.5	i.v.	90	10.18	43.76	1.09	4.28 (middle ear mucosa)	10.7	9.8
9	14 M	50.5	2.5	i.v.	90	9.38	40.64	4.28	18.76 (maxillary sinus mucosa)	45.6	46.2

TAZ: tazobactam PIPC: piperacillin

Table 2. Clinical summary

Case no.	Sex Age	Diagnosis	Organisms	MIC 10 ⁸ CFU/ml (μ g/ml)	β -lactamase activity PCase : CSase		Dose g \times time	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effects	Remarks X-ray findings
1	M 78	acute otitis media	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	-	+	1.25 \times 2	7	17.5	eradicated	good	(-)	
2	F 59	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	3.13	+	-	1.25 \times 2	4	10.0	eradicated	good	(-)	
3	F 63	chronic otitis media acute exacerbation	CNS	0.39	-	-	2.5 \times 2	7	35.0	eradicated	good	(-)	
4	M 22	acute sinusitis	CNS	3.13	+	-	1.25 \times 2	7	17.5	eradicated	excellent	(-)	M: 0 \rightarrow 0 E: 2 \rightarrow 1
5	M 13	acute sinusitis	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.1	-	-	2.5 \times 2	7	35.0	replaced	fair	(-)	M: 2 \rightarrow 2 E: 1 \rightarrow 0
6	M 29	acute sinusitis	<i>M. catarrhalis</i> CNS	0.05 1.56	+	+	2.5 \times 1	3	7.5	eradicated	good	(-)	M: 2 E: 1
7	F 20	chronic sinusitis	(-)				2.5 \times 2	7	32.5	unknown	good	(-)	M: 2 \rightarrow 1 E: 1 \rightarrow 0
8	M 26	chronic sinusitis	<i>P. micros</i>	\leq 0.025	-	-	2.5 \times 2	7	35.0	eradicated	good	(-)	M: 2 \rightarrow 1 E: 2 \rightarrow 2
9	F 51	acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.1	-	-	1.25 \times 2	3	7.5	eradicated	excellent	(-)	
10	M 41	acute tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	0.2	+	-	2.5 \times 2	4	20.0	eradicated	good	GPT \uparrow	
11	M 36	acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	0.1 0.05	- +	- +	2.5 \times 2	3	15.0	eradicated	excellent	(-)	
12	F 47	acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.05	-	-	2.5 \times 2	5	25.0	eradicated	good	(-)	
13	M 34	acute peritonsillitis	<i>S. salivarius</i> <i>P. prevotii</i>	0.05 0.1	- -	- -	2.5 \times 2	5	22.5	eradicated	excellent	(-)	
14	F 24	acute peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i>	0.1	-	-	2.5 \times 2	5	25.0	eradicated	excellent	(-)	

CNS: coagulase-negative staphylococci, M: maxillary sinus, E: ethmoidal sinus

Table 3. Clinical study of tazobactam/piperacillin

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	1		1			1/1
Chronic otitis media acute exacerbation	2		2			2/2
Acute sinusitis	3	1	1	1		2/3
Chronic sinusitis	2		2			2/2
Acute tonsillitis	4	2	2			4/4
Acute peritonsillitis	1	1				1/1
Acute peritonsillar abscess	1	1				1/1
Total	14	5	8	1		13/14 (92.9)

め断言はできないが、これらの値は代表的な耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌のMICをほぼ上回っていると思われる。しかし、その起炎菌が β -lactamase産生菌である場合はその限りでなく、特にPIPCの場合は β -lactamaseに対して不安定であるためその使用は臨床上問

題となってくる。当教室で検討した耳鼻咽喉科領域感染より分離された各種菌の β -lactamase産生率は次のとおりであった。慢性化膿性中耳炎や副鼻腔炎より高率に検出される*S. aureus*では82.9%、急性化膿性中耳炎や副鼻腔炎より検出される*H. influenzae*では11.3%、

Table 4. Clinical efficacy classified by type of organism

Organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	aerobic gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1		1		1/1
		CNS	2	1	1		2/2
		<i>S. pyogenes</i>	3	2	1		3/3
		<i>Corynebacterium</i> sp.	1			1	0/1
	subtotal		7	3	3	1	6/7
	aerobic gram-negative bacteria	<i>P. aeruginosa</i>	1		1		1/1
		<i>H. influenzae</i>	1		1		1/1
		subtotal		2		2	
	anaerobes	<i>P. micros</i>	1		1		1/1
Mixed infection	<i>CNS + M. catarrhalis</i>		1		1		1/1
	<i>S. pneumoniae + M. catarrhalis</i>		1	1			1/1
	<i>S. salivarius + P. prevotii</i>		1	1			1/1
	subtotal		3	2	1		3/3
Total		13	5	7	1		12/13 (92.3)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 5. Bacteriological response to tazobactam/piperacillin

Organism	No. of cases	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)	β -lactamase	
					-	+
Aerobic gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	1		1/1	1/1
	CNS	3	3		3/3	2/2
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>S. pyogenes</i>	3	3		3/3	3/3
	<i>S. salivarius</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/1	1/1
	subtotal		10	10		10/10
Aerobic gram-negative bacteria	<i>M. catarrhalis</i>	2	2		2/2	2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1	1/1
subtotal		4	4		4/4	4/4
Anaerobes	<i>P. micros</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>P. prevotii</i>	1	1		1/1	1/1
subtotal		2	2		2/2	2/2
Total		16	16		16/16	9/9

CNS: coagulase-negative staphylococci

また小児の気道感染症で最近注目されつつある *M. catarrhalis* では90.0%であった。特にこの *M. catarrhalis* はその80%が複数菌感染として現れ、indirect pathogenとしても問題となる⁵⁾。本剤TAZ/PIPCは β -lactamaseに対して広く強い阻害スペクトルを有する β -lactamase阻害剤配合の注射剤であり臨床での高い有用性が期待できる。

本剤TAZ/PIPCを耳鼻咽喉科領域感染症14例に投与したところ13例が有効以上であり92.9%と十分満足のいく有効率であった。PIPC開発当時の有効率と比較してみると、栗田口ら⁶⁾によれば70.6%、河村ら⁷⁾によれば81.3%、三辺ら⁸⁾によれば93.3%であり、勿論対象症例や判定基準に若干の相違はあるものの、本剤はPIPC単独投与に比べて同等またはそれ以上の有効性を持つと考えられる。投与した14例からは延べにして16株の起炎菌が検出されたが、その中で β -lactamase産生株は7株であった。この β -lactamase産生株を含め全てが除菌されたのはPIPCそのものの抗菌力のみならず、配合されている β -lactamase阻害剤であるTAZの効果も関与しているものと考えられる。

今回投与した14例には臨床検査値異常として症例番号10の1例に軽度のGPT上昇(37U→78U)を認めたが特に処置を必要とするものではなかった。また自覚的副作用は1例もみられなかった。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対し高い有効性と安全性を持つ薬剤であるといえる。

文 献

1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, *et al.*: Syn-

thesis 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) 才川 勇：ピペラシリンの歴史。PIPERACILIN ペントシリン(上田 泰 監修) pp. 1~4
- 3) 木下治二, 馬場駿吉, 丸尾 猛, 他：TA-058の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-2): 764~770, 1984
- 4) 三辺武右衛門, 上田良穂, 岡田 淳, 他：TA-058の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-2): 755~763, 1984
- 5) 馬場駿吉：上気道細菌感染の成立機序とその臨床。第89回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告, 東京, 1987
- 6) 栗田口省吾, 坂本伸一郎, 斉藤久樹, 他：耳鼻咽喉科領域における細菌感染症に対するT-1220の効果。Chemotherapy 25: 1501~1505, 1977
- 7) 河村正三, 木村淑志：T-1220による耳鼻咽喉科領域の感染症に対する治療成績。Chemotherapy 25: 1506~1508, 1977
- 8) 三辺武右衛門, 村上温子, 小林恵子, 他：T-1220による耳鼻咽喉科領域の感染症の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 25: 1509~1518, 1977

Pharmacokinetic and clinical studies of tazobactam/piperacillin on
otorhinolaryngological infection

Naoya Miyamoto and Shunkichi Baba

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akira Yokota and Hiromi Ito

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Higasi General Hospital

Takehiro Kobayashi and Hiroko Isaji

Department of Otorhinolaryngology, Kasugai City Hospital

1. Pharmacokinetic and clinical studies were carried out with tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) (PIPC combined with TAZ) in otorhinolaryngo-logical infection. The results were as follows.
2. The each concentrations of TAZ and PIPC were 2.60 $\mu\text{g/g}$ and 11.34 $\mu\text{g/g}$ in the tonsils, 4.15 $\mu\text{g/ml}$ and 18.23 $\mu\text{g/ml}$ in the ear discharge, 1.09 $\mu\text{g/g}$ and 4.28 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of the middle ear, and 4.28 $\mu\text{g/g}$ and 18.76 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of the maxillary sinus.
3. The overall clinical efficacy rate of TAZ/PIPC was 92.9%. No side effects were found, but an abnormal laboratory finding (increase of GPT) was observed in one case.