

Tazobactam/Piperacillinの臨床的検討

武部和夫

弘前大学第3内科*

田村豊一

秋田県厚生連北秋中央病院内科

今村憲市

今村クリニック内科

増田光男・村上誠一・村林秀哉・鈴木一永

青森市民病院第1内科

中畑 久・松川昌勝

弘前市立病院内科

遅野井 健・斉藤三代子・福本義裕・黒田裕久・中山昇一

水戸協同病院内科

呼吸器感染症に対して新しい注射用 β -lactam系のtazobactam/piperacillin 1.25～2.5gを1日2回4～21日間点滴静注した。その結果、肺炎15例中著効7例、有効8例であり、慢性気管支炎1例では有効であった。副作用は全例において認められなかった。臨床検査値異常は、1例にs-GOT, s-GPTの上昇がみられた。

Key words : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 呼吸器感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は大鵬薬品工業株式会社において新規に開発された β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ) と富山化学工業株式会社にて開発された広域ペニシリンpiperacillin (PIPC) を1:4の力価比にて配合した注射用製剤である。TAZは各種細菌の産生するペニシリナーゼ(PCase),セファロスポリナーゼ(CEPase)を強く阻害するほか、セフロキシマーゼ(CXase)のtype IIを除く β -ラクタマーゼに対しても不可逆的に阻害する¹⁾。このような特徴をもつTAZをPIPCに配合したことにより、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、PIPCに優る抗菌力を示すと言われている¹⁾。

今回我々はTAZ/PIPCを呼吸器感染症の患者に投与し本剤の臨床効果と安全性の検討を行ったので報告する。

対象は、1991年2月より1992年1月までの期間に弘前大学医学部第3内科関連施設において感染症と診断

された18例で、その内訳は肺炎15例、慢性気管支炎1例、マイコプラズマ肺炎2例であった。なお、マイコプラズマ肺炎2例は β -lactam剤が無効であることから、以下臨床効果についてはこれらの症例を除いた16例で検討した。性別は男性6例、女性10例で年齢は34歳から79歳までの平均56.6歳であった。

本剤の投与量は3例に1回1.25gを1日2回(1日2.5g)、13例に1回2.5gを1日2回(1日5.0g)点滴静注した。投与期間は7～21日間とした。

発熱、咳嗽、喀痰量およびその性状、ラ音、胸部X線写真、赤沈、白血球数、CRP値などから臨床効果について著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状に留意するとともに、血液、肝機能、腎機能、尿所見などの諸検査を本剤投与前後に実施し、異常値が認められた場合は可能な限り追跡調査を行った。

症例の一覧をTable 1-1, 1-2に示した。

本剤の臨床効果は肺炎15例中著効7例, 有効8例, 慢性気管支炎の1例は有効であったことから, 全体としての有効率は100%であった。本剤投与前に検出された分離菌は, 症例1, 6, 8, 13, 14(いずれも肺炎)においてそれぞれ *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*が検出されたが, いずれも本剤投与後に消失した。副作用はみられなかった。臨床検査値異常

は本剤投与中にs-GOT, s-GPTの上昇が1例にみられたが, 投与後にはs-GOTは正常値に戻り, s-GPTも軽度上昇を示す値となった(Table 2-1, 2-2)。

以下に著効7例中の1例を提示する。

症例8 肺炎 34歳 男性

平成3年7月3日頃より37.5℃の発熱があり, 9日には39.0℃の高熱と膿性痰がみられ, 10日に受診し肺炎と診断した。本剤1回2.5g, 1日2回投与にて治療したところ, 咳嗽, 喀痰量・性状ともに改善し, 起炎菌

Table 1-1. Clinical summary of patients given tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment				Organism before ↓ after	Effect		Side effects, remarks
			daily dose (g × times)	days	total dose	route		clinical	bacteriological	
1	57 F	pneumonia	2.5 g × 2	15	72.5 g	d.i.v.	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)
2	72 M	pneumonia	1.25 g × 2	8	20.0 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	excellent	unknown	(-)
3	66 F	pneumonia	1.25 g × 2	9	21.25 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	excellent	unknown	(-)
4	50 M	pneumonia	1.25 g × 2	9	21.25 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	excellent	unknown	s-GOT ↑ s-GPT ↑
5	68 F	pneumonia	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	excellent	unknown	(-)
6	37 M	pneumonia	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)
7	69 F	pneumonia	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	good	unknown	(-)
8	34 M	pneumonia	2.5 g × 2	7	35.0 g	d.i.v.	<i>C. freundii</i> ↓ (-)	excellent	eradicated	(-)
9	67 F	pneumonia	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	ND ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	good	unknown	(-)
10	35 F	pneumonia	2.5 g × 2	9	40.0 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	good	unknown	(-)
11	53 F	pneumonia (bronchiectasis) (chronic sinusitis)	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	NF ↓ NF	good	unknown	(-)

NF: normal flora ND: not done

Table 1-2. Clinical summary of patients given tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment				Organism before ↓ after	Effect		Side effects, remarks
			daily dose (g × times)	days	total dose	route		clinical	bacteriological	
12	68 M	pneumonia	2.5 g × 2	14	67.5 g	d.i.v.	NF ↓ ND	good	unknown	(-)
13	34 F	pneumonia	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	excellent	eradicated	(-)
14	59 F	pneumonia	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	excellent	eradicated	(-)
15	57 M	pneumonia	2.5 g × 2	21	105.0 g	d.i.v.	NF ↓ (-)	good	unknown	(-)
16	79 F	chronic bronchitis	2.5 g × 2	14	70.0 g	d.i.v.	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
17	37 M	mycoplasma pneumonia	2.5 g × 2	5	22.5 g	d.i.v.	NF ↓ NF	poor	unknown	(-)
18	60 F	mycoplasma pneumonia	2.5 g × 2	4	17.5 g	d.i.v.	NF ↓ ND	poor	unknown	(-)

NF: normal flora ND: not done

Table 2-1. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.	Before After	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLTS (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	EOS (%)	s-GOT (IU)	s-GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	s-Creatinine (mg/dl)
1	B	409	12.3	36.2	27.7	6170	0.5	18	14	6.5	13.9	0.7
	A	444	13.2	38.8	25.0	4280	3.1	16	14	7.5	12.3	0.7
2	B	475	16.0	48.8	16.3	11200	0	27	13	92	25	1.0
	A	457	15.8	47.3	25.0	4600	7.0	34	20	92	21	1.2
3	B	429	13.5	40.8	21.1	6900	0	22	17	147	15	0.9
	A	414	13.0	40.3	25.5	4800	0	31	19	121	13	0.7
4	B	418	14.0	41.5	29.0	8700	1.0	31* ¹	18* ²	119	11	0.9
	A	439	14.7	44.7	42.3	5900	0	32	47	191	12	0.6
5	B	416	12.7	38.5	27.7	9000	0.2	22	16	201	14	0.6
	A	429	13.2	39.5	28.0	3800	3.0	20	12	183	14	0.8

*¹: s-GOT 31 → 61 → 32 *²: s-GPT 18 → 70 → 47
(before) (intermediate) (after) (before) (intermediate) (after)

A: after B: before ND: not done

Table 2-2. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLTS ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	EOS (%)	s-GOT (IU)	s-GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	s-Creatinine (mg/dl)
6	B	451	14.4	43.9	29.3	8400	1.0	29	81	504	8	0.9
	A	433	13.7	40.8	24.0	4000	7.0	18	38	214	9	1.0
7	B	322	10.3	31.4	40.5	9700	1.0	15	12	164	13	0.6
	A	375	11.8	37.1	27.8	6100	3.1	25	26	165	16	0.6
8	B	452	13.8	40.4	27.3	10000	2.0	28	46	314	9	0.8
	A	417	12.8	37.0	42.2	6000	6.0	20	33	236	11	0.8
9	B	379	11.6	34.1	14.4	5200	1.3	20	15	112	10	0.7
	A	397	12.3	36.7	18.8	3800	4.6	30	27	129	8	0.4
10	B	446	12.2	38.1	31.3	7400	6.0	15	14	110	12	0.7
	A	467	13.3	39.6	30.5	10100	5.0	15	16	112	9.7	0.8
11	B	358	11.2	35.2	22.5	11000	0	13	5	181	12	0.67
	A	310	9.9	30.4	40.5	4800	3.0	18	13	197	17	0.76
12	B	393	11.9	38.0	29.7	11700	0	66	44	368	12	0.6
	A	392	12.5	39.3	35.4	6900	1.0	19	14	205	13	0.6
13	B	490	14.0	45.1	22.9	16400	0	15	10	175	14	0.81
	A	444	12.8	40.6	21.4	7300	5.0	10	10	119	11	0.83
14	B	428	13.3	39.6	29.7	13500	0	15	9	210	13	0.6
	A	435	13.0	40.3	33.5	6600	5.0	20	16	239	16	0.7
15	B	383	11.3	34.7	34.0	15800	0	26	29	358	8	0.5
	A	407	11.5	37.3	28.6	6100	8.0	ND	ND	ND	ND	ND
16	B	328	10.0	29.3	51.0	8800	1.6	18	19	170	14	0.9
	A	377	11.3	34.3	40.0	4400	3.6	18	17	186	15	0.9
17	B	501	15.5	47.2	36.1	11200	1.0	49	89	331	11	1.0
	A	448	14.3	43.4	41.6	15600	1.0	36	65	399	12	1.0
18	B	380	11.3	34.3	21.5	6100	0.2	23	13	3.8	10.4	0.5
	A	366	10.5	33.6	31.2	7930	0.7	21	14	3.4	6.1	0.6

A: after B: before ND: not done

*C. freundii*は消失, 白血球数10,000→6,000, CRP4+→(-)となり, 胸部レ線像陰影消失, 臨床症状の改善が認められ, 「著効」と判定した。なお, 副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上, 我々が経験し得た, マイコプラズマ肺炎を除く16例の呼吸器感染症では全例に有効以上の評価を得, さらに特記すべき副作用もなかったことから, 有

用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 study of tazobactam/piperacillin

Kazuo Takebe

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
Hon-cho 53, Hirosaki 036, Japan

Toyokazu Tamura

Department of Internal Medicine, Akita Koseiren Hokushuu Central Hospital

Kenichi Imamura

Department of Internal Medicine, Imamura Clinic

Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami, Shuya Murabayashi and Kazue Suzuki
First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

Hisashi Nakahata and Masakatsu Matsukawa

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

Takeshi Osonoi, Miyoko Saito, Yoshihiro Fukumoto, Yasuhisa Kuroda
and Shoichi Nakayama

Department of Internal Medicine, Mito Kyodo Hospital

A newly developed β -lactamase-inhibitor-combined agent for injection, tazobactam/piperacillin, was clinically studied in respiratory tract infections at 1.25~2.5 g b.i.d. for 4~21 days.

Excluding the cases of mycoplasmal pneumonia, the clinical efficacy in the sixteen cases was excellent or good in all cases.

No adverse reactions were observed in any patients. Among the laboratory findings, slightly elevated values of s-GOT and s-GPT were observed in one patient during the administration period.