

## 血液疾患に併発した敗血症及び疑い症例に対する Tazobactam/Piperacillinの効果

西成民夫・三浦 亮

秋田大学医学部第三内科\*

急性白血病, 悪性リンパ腫などを基礎疾患に持つ敗血症1例, 同症疑い症例(血液培養陰性だが, 呼吸器・尿路の感染所見なく臨床的に敗血症が疑われた症例)6例の計7例に tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を点滴静注した。その結果, 著効2例, 有効1例, やや有効1例, 無効3例であった。副作用として1例, 体幹・四肢に発疹を認めた。また, 臨床検査値異常として2例に GOT・GPT の上昇を認めた。

**Key words** : tazobactam/piperacillin,  $\beta$ -lactamase inhibitor, 敗血症, 血液疾患

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は, 大鵬薬品工業株式会で新しく開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である tazobactam (TAZ)<sup>1)</sup> と富山化学工業株式会で開発され, 長年の臨床使用により安全性, 有効性の面で高い評価を受けている広域ペニシリンの piperacillin (PIPC)<sup>2)</sup> を 1:4 の比率で配合した注射用製剤である。TAZ は各種細菌が産生する従来のペニシリナーゼ (PCase), セファロスポリナーゼ (CEPase) を強く阻害するほか<sup>3)</sup>, 近年注目を集めている第三世代セフェム剤を良く加水分解する  $\beta$ -lactamase も阻害する<sup>4-6)</sup>。これにより, TAZ/PIPC はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広域な抗菌スペクトラムを有するだけでなく,  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても優れた抗菌力を示す<sup>7,8)</sup>。

今回, この様な特徴を持つ TAZ/PIPC を使用する機会を得たので, その成績を報告する。

対象は, 1991年7月から1992年1月まで秋田大学医学部第三内科に入院した血液疾患症例で, 敗血症1例, 同症疑い6例の計7例であった(後者は血液培養陰性だが, 呼吸器・尿路の感染所見なく, 臨床的に敗血症が疑われた症例)。内訳は男性5例, 女性2例, 年齢は18~68歳(平均年齢は40.1歳)であった。基礎疾患は急性骨髄性白血病3例, 急性リンパ性白血病1例, 骨髄異形成症候群(MDS)1例, 悪性リンパ腫2例であった。これらの患者に皮内反応陰性を確認後, 1回2.5gを生理食塩水100mlに溶解し, 1日2回1時間かけて点滴静注した。投与期間は4日~9日(平均6.4日)で, 総投与量は17.5g~45.0g(平均30.7g)であった。臨床効果の判定は, 自覚症状の他にCRPなどの臨床検査値を総合的に判断し, 判定は著効, 有効, やや有効, 無効の

4段階とした。細菌学的効果は血液を検査材料として起炎菌の消長により判定した。

TAZ/PIPCの臨床成績をTable 1, 投与前後における臨床検査値の結果をTable 2に示した。

臨床効果の結果は敗血症1例で無効, 敗血症疑い6例のうち著効2例, 有効1例, やや有効1例, 無効2例であった。感染症重症度別で見ると軽症ないし中等症5例のうち著効は2例, 有効1例, やや有効例1例, 無効1例であった。重症症例2例はともに無効であり, 他剤(症例1: imipenem/cilastatin (IPM/CS), cefazolin (CEZ), minocycline (MINO), 症例7: IPM/CS, MINO)に変更したが効果が得られず, 難治性の感染症であったと考えられた。

今回TAZ/PIPCを投与したMDSを除く症例は基礎疾患の寛解導入療法施行後または, 強化療法施行中発症した。病期別臨床効果は寛解期3例中著効, 有効, やや有効各々1例, 非寛解期3例中著効1例, 無効2例であった。細菌学的効果は, 敗血症の1例から投与3日目に血液培養によりMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*が分離同定されたが, 本剤無効により他剤(IPM/CS, MINO, CEZ)に変更した。薬剤変更3日後, 敗血症性ショックによる患者の死亡のため他剤の細菌学的効果は不明とした。

副作用として1例に投与4日目, 体幹・四肢に発疹を認めたが投与中止4日後にプレドニゾロンの効果もあり消失した。また, 臨床検査値異常として2例に GOT・GPT の上昇を認めた。1例は GOT 40, GPT 126まで上昇し本剤投与後まもなく全身発疹も認め, 本剤投与と関連があるかもしれない。発疹・肝機能とも投与終了後14日目には改善した。他の1例は投与終

\*〒010 秋田市本道1-1-1

Table 1. Clinical effect of tazobactam/piperacillin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis Severity	Underlying diseases	Organisms	Dose (g × times)	Days	Route	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
1	44 F	sepsis severe	acute promyelocytic leukemia	MRSA ↓ MRSA	2.5 × 2	4	D.I.	persisted	poor	(-)
2	20 M	sepsis (suspected) moderate	acute* lymphatic leukemia	ND	2.5 × 2	6	D.I.	unknown	excellent	(-)
3	49 M	sepsis (suspected) moderate	acute* myeloid leukemia	ND	2.5 × 2	6	D.I.	unknown	good	eruption GOT↑ GPT↑
4	21 F	sepsis (suspected) moderate	acute* myelomonocytic leukemia	ND	2.5 × 2	7	D.I.	unknown	fair	(-)
5	18 M	sepsis (suspected) moderate	malignant lymphoma	ND	2.5 × 2	8	D.I.	unknown	excellent	(-)
6	61 M	sepsis (suspected) moderate	malignant lymphoma	ND	2.5 × 2	5	D.I.	unknown	poor	(-)
7	68 M	sepsis (suspected) severe	myelodysplastic syndrome	ND	2.5 × 2	9	D.I.	unknown	poor	GOT↑ GPT↑

M: male F: female \*: terms of remission ND: not detected

Table 2. Laboratory findings

Case no.		RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos (%)	CRP (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (U/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	B	233	7.6	21.1	3.7	300	-	10.9	11	20	59	8	0.5
	A	234	7.6	21.2	2.3	100	-	20.2	ND	ND	ND	ND	ND
2	B	387	12.6	35.4	2.6	1,000	1	3.0	12	13	78	9	0.8
	A	309	10.0	27.6	3.8	5,200	0	2.2	17	15	75	8	0.8
3	B	309	10.0	28.5	5.3	800	0	8.0	19	38	78	23	0.9
	A	310	10.1	28.5	10.2	1,000	0	3.9	40	126	76	23	0.8
4	B	259	8.6	25.7	2.5	400	-	10.1	65	134	48	7	0.5
	A	362	11.9	34.8	8.3	1,700	0	4.9	149	358	57	4	0.5
5	B	239	7.8	21.8	4.6	1,000	0	0.1	28	52	44	17	0.8
	A	250	8.2	23.5	44.9	5,400	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	B	274	8.7	24.5	5.2	400	-	2.9	15	29	153	8	0.8
	A	259	8.3	22.8	17.5	4,400	0	11.9	10	11	196	7	0.7
7	B	165	5.6	15.5	1.9	400	-	13.0	33	36	61	10	0.6
	A	230	7.6	21.7	1.8	1,200	0	9.2	52	69	120	11	0.7

B: before A: after ND: not done

了時GOT 52, GPT 69と軽度上昇した。本剤投与前にCEZ等他の薬剤使用されていた症例であるが、本剤も因果関係はあるかもしれない。

以上より本剤の臨床効果として、基礎疾患の寛解期または感染症中等症までの症例で比較的宿主の免疫能が保たれていると考えられる場合に有効例が多かった。非寛解期や重症例では投与の増量、他剤との併用などの工夫が必要と考えられた。副作用としては少数であるが肝機能異常、発疹に注意必要と考えられた。

#### 文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and  $\beta$ -lactamase inhibitory properties of 2  $\beta$ -[(1,2,3-triazol-1-yl) methyl] -2  $\alpha$ -methyl-penam-3  $\alpha$ -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。PIPERACILLINペントシリン<sup>®</sup>(上田 泰 監修), pp. 1~4, 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 3) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 4) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F and Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by  $\beta$ -lactamase inhibitors. Antimicrob agents Chemother 32: 9~14, 1988
- 5) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- 6) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived  $\beta$ -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. Antimicrob agents Chemother 33: 1915~1920, 1989
- 7) 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)
- 8) YP-14概要 pp. 19抗菌スペクトル,  $\beta$ -lactamase産生菌(大鵬薬品研究所)

### Clinical study of tazobactam/piperacillin in sepsis with blood disease

Tamio Nishinari and Akira Miura

Third Department of Internal Medicine, Medical School, Akita University

1-1-1 Hondoh, Akita 010, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was administered to one patient with sepsis and 6 patients suspected to have sepsis. The underlying diseases were acute leukemia (4 patients), malignant lymphoma (2 patients) and myelodysplastic syndrome (1 patient). The drug was administered through intravenous drip infusion at 5.0 g/day, divided into two doses, for 4~9 days. The clinical response was excellent in 2 patients, good in one, fair in one and poor in 3. We observed eruption in one patient, and slight elevation of GOT and GPT in 2 patients.