

呼吸器感染症に対するTazobactam/Piperacillinの臨床的検討

小西一樹・小原一雄・村井一範・星野 健・加賀美 浩・
菅原和重・阿部和康・片桐 修・水野紹夫・田村昌士*

岩手医科大学 第三内科*

(*現：盛岡繁温泉病院)

呼吸器感染症患者10例に新しく開発されたtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC; 治験番号YP-14) を投与して、その臨床効果を検討した。内訳は細菌性肺炎6例、肺化膿症1例、びまん性汎細気管支炎1例およびマイコプラズマ肺炎2例であった。マイコプラズマ肺炎は対象外疾患のため有効性評価対象から除外した。

投与方法はTAZ/PIPC 1日投与量2.5～5gを30～60分かけて点滴静注した。投与期間は5～15日間であった。臨床効果は著効4例、有効3例、やや有効1例であった。

細菌学的効果では起炎菌の同定された5例中4例で除菌された。副作用はいずれの症例においても認められなかった。臨検値異常として2例に好酸球増多、1例にGPTの上昇が認められたがいずれも軽度であった。本薬剤は呼吸器感染症に対して極めて有効かつ有用な抗生剤であることが示唆された。

Key words : tazobactam/piperacillin, ペニシリン系抗生剤, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC; 治験番号YP-14) は、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ) と広域ペニシリン系抗生物質のpiperacillin (PIPC) を力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。大鵬薬品工業株式会社で新しく開発されたTAZ¹⁾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²⁾、近年注目を集めている第3世代セフェム剤を良く加水分解する β -ラクタマーゼも阻害し³⁻⁵⁾、既に臨床使用されているclavulanic acid (CVA), sulbactam (SBT)と比較して強く広い阻害スペクトラムを有する β -ラクタマーゼ阻害剤である。

一方、富山化学工業株式会社で開発されたPIPCは長年臨床使用されており、安全性、有効性の面で高い評価を受けてきたが、 β -ラクタマーゼに弱いという欠点を有している。

これらの性格を有するTAZとPIPCを配合したTAZ/PIPCの特長として、基礎的には1)ブドウ球菌から緑膿菌に及び、また β -ラクタマーゼによる耐性菌にまで幅広い抗菌スペクトラムを示すこと、2)第1-3世代のセフェム剤を分解する β -ラクタマーゼによるセフェム耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すこと、さらに3)PIPC耐性菌、セフェム耐性菌の誘導率がPIPC, ceftazidime等と比較して極めて低いこと等が報

告されている。また人での体内動態がTAZとPIPCでよく一致しており、適した配合剤である。

今回我々は本薬剤を10例の呼吸器感染症に投与しその臨床の効果および安全性を検討したので報告する。

1991年5月より1991年11月までの間に当科受診し、同意の得られた21～77歳までの入院の呼吸器感染症患者10例を対象とし、その有効性ならびに安全性について検討した。総投与症例10例のうち有効性評価対象は8例であった。2例は対象外疾患として評価対象から除外した。

対象疾患の内訳は細菌性肺炎6例、肺化膿症1例および、びまん性汎細気管支炎(DPB)1例であった。対象外疾患2例はマイコプラズマ肺炎だった。

TAZ/PIPCの投与法は、1回投与量1.25～2.5gを朝、夕1日2回生理食塩水100mlに溶解し30～60分かけて点滴静注した。投与期間は5～15日であった。

臨床効果の判定は体温、咳嗽、喀痰量、性状、胸部聴診所見等の臨床症状、血沈、白血球数、CRP値、胸部x-p等の検査成績を考慮して著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能に判定した。

細菌学的効果の判定は、起炎菌と推定される検出菌について消失、減少または部分消失、菌交代、不変の4段階または判定不能に判定した。

有用性の判定は臨床効果および安全性を勘案して、非常に満足、満足、どちらともいえない、不満、非常に不満の5段階または判定不能に判定した。

治療成績は一括してTable 1に示した。また本薬剤投与前と投与後の血液一般、肝機能、腎機能等の臨床検査値の推移についてTable 2に示した。

臨床効果を疾患別に検討すると、細菌性肺炎は6例中著効2例、有効3例、やや有効1例であり、有効以上は5/6であった。肺化膿症およびDPBはいずれも著効であり、全体での有効率は症例数は少ないが、7/8の

有効率であった。

細菌学的効果については5例で起炎菌として分離同定された。菌種は*Haemophilus influenzae* 1株、*Staphylococcus aureus* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 2株であった。*S. aureus*の1株はmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)で細菌学的効果では菌量の減少はみられたが消失はしなかった。しかし他の4例ではいずれも除菌された。

臨床検査値異常については、2例で好酸球増多が、1例でGPTの上昇が認められたが、いずれも軽度であ

Table 1. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying diseases	TAZ/PIPC		Organism	MIC (μg/ml)				β-lactamase	Clinical effect	Side effects	Abnormal laboratory findings
			daily dose (g)	duration (days)		TAZ/PIPC		PIPC					
		10 ⁸				10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶					
1	57 F	bacterial pneumonia mitral regurgitation aortic insufficiency atrial fibrillation	5.0	10	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	0.39	0.39	0.39	0.2	—	excellent	(—)	Eos ↑
2	73 M	bacterial pneumonia diabetes mellitus	5.0	14	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	6.25	3.13	100	12.5	+	excellent	(—)	(—)
3	67 M	bacterial pneumonia (—)	5.0	13	MRSA (++) ↓ MRSA (+)	100	50	>100	>100	+	good	(—)	(—)
4	63 F	bacterial pneumonia obsolete pulmonary tuberculosis rheumatoid arthritis Hashimoto's disease	2.5	5	NF ↓ NF						fair	(—)	(—)
5	77 M	bacterial pneumonia bronchial asthma	5.0	14	NF ↓ NF						good	(—)	(—)
6	75 F	bacterial pneumonia systemic lupus erythematosus	5.0	13	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	3.13	1.56	25	6.25	+	good	(—)	(—)
7	37 M	pulmonary suppuration (—)	5.0	15	NF ↓ NF						excellent	(—)	GPT ↑
8	46 M	diffuse panbronchiolitis (—)	5.0	14	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	3.13	1.56	100	12.5	+	excellent	(—)	Eos ↑
9	21 M	mycoplasmal pneumonia (—)	5.0	3	NF ↓ NF						excluded from evaluation	(—)	(—)
10	37 F	mycoplasmal pneumonia (—)	5.0	13	NF ↓ (—)						excluded from evaluation	(—)	(—)

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

PIPC: piperacillin

NF: normal flora

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Laboratory findings of patients treated with tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	EOS (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	SCr (mg/dl)
1	B	406	13.4	39.1	22.3	9800	1.0	16	13	164	0.8	11.4	0.7
	A	399	13.0	38.7	17.6	5500	9.3	18	14	119	0.4	18.8	0.9
2	B	406	12.8	37.8	44.7	13600	2.4	7	7	61	0.3	16.7	0.9
	A	441	13.1	40.5	28.2	5200	5.1	8	13	56	0.4	18.9	1.0
3	B	392	12.5	37.3	28.3	18100	1.2	11	18	89	0.5	18.2	0.8
	A	411	12.8	38.4	30.4	8400	3.0	13	17	79	0.3	17.9	0.9
4	B	306	8.7	26.4	55.5	7500		17	10	105	0.3	12.5	0.2
	A	275	7.9	23.5	58.1	5900	0.8	17	9	97	0.3	7.0	0.5
5	B	466	13.6	40.3	22.1	12800		20	13	77	0.6	17.0	0.9
	A	453	12.5	39.1	33.4	3800	5.0	16	8	55	0.7	14.9	0.7
6	B	362	10.3	34.1	20.5	4400	14.0	62	41	380	0.3	14.0	0.5
	A	273	8.5	25.6	15.1	8600	1.0	64	31	372	0.5	16.9	0.5
7	B	512	14.9	46.6	28.6	12000	1.0	16	17	76	0.8	17.5	0.9
	A	459	14.1	41.6	24.3	4800	3.0	27	62	73	0.4	15.0	1.1
8	B	484	14.2	42.7	57.3	12300	2.9	16	11	96	0.3	10.9	0.7
	A	480	14.3	42.5	43.6	8100	7.0	20	20	100	0.4	15.1	0.7
9	B	541	16.4	49.3	19.5	8800	0.9	16	13	85	0.3	7.3	1.0
	A	463	14.0	41.9	33.4	12900	0.0	18	19	84	0.3	4.9	0.7
10	B	407	12.6	38.0	23.7	9100	1.1	15	8	52	0.4	10.4	0.8
	A	413	12.5	38.0	33.3	8500	4.0	10	11	47	0.3	14.1	0.7

B: before treatment, A: after treatment

った。

副作用は全例について認められず、有用性の判定でも非常に満足4例、満足2例であった。症例4および6は経過中、基礎疾患の増悪もあり、どちらともいえないという判定であった。なおマイコプラズマ肺炎2例は判定不能とした。

TAZ/PIPCは各種細菌が産生する β -ラクタマーゼを強く阻害するTAZとPIPCを配合した新しい配合剤であるとともに広範囲な抗菌スペクトルを有している。また抗菌作用についてもすでに広汎な検討が行われており、強い抗菌力を示すことが報告されている。

今回、我々は10例の呼吸器感染症患者に本薬剤を投与しその効果を検討した。その結果は、有効例は8例中7例と優れたものであり、有用性の高い抗菌剤と考えられた。

文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β -lactamase Inhibitory Properties of 2 β -[(1,2,3-Tria-

zol-1-yl) methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic Acid 1, 1-Dioxide and Related Triazolyl Derivatives. Journal of Medicinal Chemistry 30: 1469 ~1474, 1987

- 2) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 25: 567 ~574, 1990
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Nhieu G T V, Carlet J, Acar J F and 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
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Nhieu G T V, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -lacta-

- mase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Reviews of Infectious Disease 10: 860~866, 1988
- 5) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and Cluzel R A: Multiplicity of TEM-Derived β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated at the Same Hospital and Relationships between the Responsible Plasmids. Antimicrob Agents Chemother 33: 1915~1920, 1989

Clinical studies on tazobactam/piperacillin in respiratory tract infection

Kazuki Konishi, Kazuo Obara, Kazunori Murai, Ken Hoshino, Hiroshi Kagami,
Kazushige Sugawara, Kazuyasu Abe, Osamu Katagiri, Tsuguo Mizuno
and Masashi Tamura

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

The clinical efficacy of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a combination of piperacillin and a new β -lactamase inhibitor, tazobactam, for injection, was investigated in 10 patients with bacterial respiratory tract infections. The diagnosis in these patients was bacterial pneumonia in 6, pulmonary suppuration in 1, DPB in 1 and mycoplasmal pneumonia in 2. Mycoplasmal pneumonia was excluded as non-adaptive.

TAZ/PIPC was given in a daily doses of 2.5~5 g by drip for 30~60 minutes intravenously, for 5 to 15 days.

Clinical efficacy was rated as excellent in 4, good in 3 and fair in 1. Bacteriological effects were evaluated in five cases. Four causative organisms were eradicated after administration of TAZ/PIPC.

Adverse reactions were not observed in any case. Abnormal laboratory findings included eosinophilia in 2 cases and increased GPT in 1, however, all of the reactions were mild. From these studies, it can be concluded that TAZ/PIPC is an effective and useful antibiotic for bacterial respiratory tract infections.