

呼吸器感染症に対するTazobactam/Piperacillinの使用経験

武内健一・伊藤利治・吉田 司[#]

岩手県立中央病院呼吸器科*

(*現：吉田司内科医院)

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC;YP-14)を8例の呼吸器感染症入院患者に使用した。患者の内訳は、細菌性肺炎3例、マイコプラズマ肺炎2例、肺化膿症1例、間質性肺炎1例および膿胸1例であり、TAZ/PIPC2.5gを1日2回、3日～15日間投与した。その結果、マイコプラズマ肺炎2例、間質性肺炎1例を除き著効2例、有効2例、無効1例であった。

細菌学的効果は3例で起炎菌が分離され、2株の*Streptococcus pneumoniae*が消失、1株の*Streptococcus milleri*が不明であった。

副作用、臨床検査値異常は、いずれの症例にも認められなかった。

以上の成績より、TAZ/PIPCは呼吸器感染症に対して極めて有用な薬剤であると考えられる。

Key words : tazobactam/piperacillin, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)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, sulbactam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PIPC⁶⁾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来たが、 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および、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ルを示すこと、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 (CAZ)等と比較して極めて低いこと等が報告されている。またヒトでの体内動態がTAZとPIPCでよく一致しており、適した配合剤である⁷⁾。

今回我々は本剤を8例の呼吸器感染症に使用し、そ

の有効性、安全性について検討したので以下に報告する。

対象は1991年8月から1992年2月までの間に当科に入院し、同意を得られた19歳から84歳までの男性7例、女性1例であった。

呼吸器感染症の内訳は、細菌性肺炎3例、マイコプラズマ肺炎2例、肺化膿症1例、間質性肺炎1例、膿胸1例であり、全例薬剤およびその他のアレルギー既往歴は認められなかった。

TAZ/PIPCの投与方法は、2.5gの薬剤を生理食塩水等に溶解し、30～60分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は原則として14日以内としたが、それ以前に効果の得られなかった症例については主治医の判断で投与を中止した。なお、投与に先立ち全例に本剤による皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。

臨床検査値は赤血球数、血色素量、血小板数、白血球数およびその分類等の血液学的検査、GOT、GPT、ALP、総ビリルビン等の肝機能検査さらにBUN、血清クレアチニンの腎機能、尿所見等について異常変動を観察した。一方、白血球数およびその分類に加えて赤沈値、CRP、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体価等も測定することとし、診断や薬効評価の指標とした。

臨床効果の判定は発熱、咳嗽、喀痰(量・性状)などの臨床症状と胸部X線所見および白血球数、CRP、赤沈値などの改善を参考にし、著効、有効、やや有効、

無効の4段階並びに判定不能で行った。

細菌学的効果の判定は患者の喀痰中より分離された細菌で起炎菌と認められたものについて消失、減少又は一部消失、菌交代、不変、判定不能の5種類で判定した。

Table 1にTAZ/PIPCの臨床成績を掲げた。なお、本剤の適応外疾患であるマイコプラズマ肺炎2例および間質性肺炎のためステロイド療法に変更した1例は有効性判定より除外した。細菌性肺炎は著効1例、有効2例、肺化膿症は無効1例、膿胸は著効1例であった。総合すると本剤使用5例中有効以上は4例であった。

治療前に菌検索を実施し、起炎菌と推定される細菌が検出されたのは3例であった。起炎菌別臨床効果は *Streptococcus pneumoniae* 単独菌感染が著効と有効各1例、*Streptococcus milleri* 単独菌感染が1例著効であった。

無効と判定した症例(No.4)は肺線維を合併した肺化

膿症の患者であり、TAZ/PIPC(5g/日)を8日間投与したが、症状・所見の改善が認められず、CAZ(2g/日)に変更し14日間投薬したが、十分な効果は得られなかった。その他の症例については、TAZ/PIPC投与により症状・所見の改善が認められ、投与終了後も症状は安定しており十分な効果が認められた。

本剤投与による副作用は認められなかった。また、本剤投与前後における臨床検査値の変動はTable 2に示すごとく、臨床上前問題となるような異常値は認められなかった。

TAZ/PIPCはペニシリン系抗生物質PIPCにβ-ラクタマーゼ阻害剤TAZを配合することによりβ-ラクタマーゼによる耐性株に強い抗菌力を示し、またその抗菌スペクトルはブドウ球菌から緑膿菌にまで及ぶ注射用抗生物質である。本剤の基礎的、臨床的評価は第40回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポ

Table 1. Clinical results of tazobactam/piperacillin therapy

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Dose (g) Days Total	Organism ^{a)}	Body tem. (°C)	Sputum ^{b)}	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side effects Remarks
		Underlying diseases									
1	26 M	pneumonia	2.5 × 2	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	37.8 ^{a)} ↓ 36.2	PM(+) ↓ (-)	18580 ↓ 6410	29.16 ↓ 0.54	54 ↓ 8	good	(-)
		(-)	13 62.5								
2	56 M	pneumonia	2.5 × 2	normal flora ↓ (-)	36.8 ↓ 36.4	PM(+) ↓ -	9700 ↓ 4380	9.19 ↓ 0.40	40 ↓ 27	good	(-)
		diabetes mellitus	14 70								
3	70 M	pneumonia	2.5 × 2	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	38.9 ↓ 36.3	P (+) ↓ -	20170 ↓ 5570	19.99 ↓ 0.37	22 ↓ 40	excellent	(-)
		(-)	15 72.5								
4	84 M	lung abscess	2.5 × 2	normal flora ↓ normal flora	35.9 ↓ 36.1	PM(+) ↓ P (+)	9660 ↓ 12480	6.36 ↓ 6.45	81 ↓ 107	poor	(-)
		pulmonary fibrosis	8 37.5								
5	19 F	mycoplasmal pneumonia	2.5 × 2	normal flora ↓ (-)	38.5 ↓ 36.6	PM(+) ↓ -	3990 ↓ 4660	4.09 ↓ 0.43	46 ↓ 37	excluded from evaluation	(-)
		(-)	9 45								
6	21 M	mycoplasmal pneumonia	2.5 × 2	ND	39.4 ↓ 38.0	- ↓ -	5170 ↓ 5620	5.99 ↓ 1.19	32 ↓ ND	excluded from evaluation	(-)
		(-)	3 12.5								
7	70 M	interstitial pneumonia with infection	2.5 × 2	normal flora ↓ normal flora	38.2 ↓ 38.2	PM(+) ↓ PM(+)	2780 ↓ 1730	4.33 ↓ 3.40	5 ↓ 15	excluded from evaluation	(-)
		pulmonary fibrosis liver cirrhosis	3 15								
8	63 M	pyothorax	2.5 × 2	<i>S. milleri</i> ↓ ND	37.6 ↓ 36.5	M ↓ M	9340 ↓ 4960	16.14 ↓ 0.51	148 ↓ 145	excellent	(-)
		(-)	14 70								

a) before → after

b) P: purulent PM: mucopurulent M: mucous # : ≥ 50 ml + : < 50 ~ ≥ 10 ml + : < 10 ml - : none
ND: not done

Table 2. Clinical laboratory findings

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)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	452	14.1	42.5	24.9	18580	0.0	5	9	82	1.15	37.3	1.9	138.1	4.17	99.3
	A	487	14.8	44.5	66.8	6410	3.5	29	35	103	0.55	15.9	1.13	139.1	4.36	104.0
2	B	499	14.7	43.6	18.9	9700	0.6	22	16	105	0.91	16.3	0.83	144.0	3.75	100.1
	A	467	13.9	40.3	30.1	4380	5.0	23	23	97	0.56	22.4	1.00	145.2	3.83	106.0
3	B	471	14.2	43.6	15.5	20170	0.2	13	9	70	1.35	19.1	0.97	142.3	3.67	106.0
	A	406	12.7	40.0	22.1	5570	7.4	19	13	71	0.67	20.4	1.05	139.1	4.35	106.7
4	B	416	11.7	37.9	ND	9660	3.0	17	12	74	0.31	22.2	1.04	142.3	3.97	105.2
	A	441	12.3	39.1	ND	12480	4.7	17	14	76	0.23	15.7	0.95	144.4	3.76	107.9
5	B	422	13.5	40.8	14.7	3990	0.0	16	15	56	0.50	10.4	0.79	140.3	3.89	104.2
	A	416	13.3	40.3	32.9	4660	2.7	19	13	67	0.72	14.5	0.81	142.4	4.13	105.6
6	B	525	13.6	41.4	19.7	5170	0.0	13	9	69	0.35	11.2	0.64	142.9	3.45	105.1
	A	519	13.8	42.3	34.3	5620	2.5	18	21	73	0.29	17.3	0.77	144.1	4.59	105.3
7	B	547	15.5	45.9	2.8	2780	0.2	93	56	255	1.08	14.1	0.78	136.9	4.23	100.8
	A	486	14.3	42.2	2.1	1730	0.2	73	45	327	1.06	9.2	0.67	135.1	3.95	100.0
8	B	378	12.3	37.2	46.0	9340	0.1	47	50	131	0.60	21.6	0.97	141.9	4.09	97.7
	A	338	11.5	35.0	40.9	4960	0.2	21	25	105	0.21	13.6	0.88	142.3	3.75	103.2

B: before treatment, A: after treatment

Normal range GOT: male 11~43 IU/L female 8~26 IU/L

GPT: male 4~42 IU/L female 3~27 IU/L

ALP: 45~154 IU/L

ND: not done

ジウムで取り上げられ、喀痰中への移行はTAZとPIPCで良く一致した動態を示し、TAZの β -ラクタマゼ阻害効果が十分に発揮され、臨床的にも総投与症例908例、解析対象症例833例の有効率は81.8%であり、その有効性が評価された⁷⁾。

今回我々が使用したのは呼吸器感染症8例であり、臨床効果が評価できたのは5例のみであったが、著効2例、有効2例、無効1例であった。また、安全性に関しては副作用、臨床検査値異常は1例も認められず、呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and 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. *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 -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Reviews of Infectious Diseases* 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
- 6) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウムI: T-1220 (Piperacillin), 東京, 1976
- 7) 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 examination of tazobactam/piperacillin in respiratory tract infections

Kenichi Takeuchi, Toshiharu Ito and Tsukasa Yoshida

Department of Respiratory Diseases,

Iwate Prefectural Central Hospital

1-4-1, Ueda, Morioka 020, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC; YP-14) was administered to eight inpatients with respiratory tract infections.

Among the eight cases, three had bacterial pneumonia, two had mycoplasmal pneumonia, one had lung abscess, one had interstitial pneumonia with infection and one had pyothorax. TAZ/PIPC was administered at 2.5g twice a day for three to fifteen days. Excellent efficacy, good efficacy and poor efficacy were observed in two cases, two cases and one case, respectively, excluding the two cases of mycoplasmal pneumonia and the one case of interstitial pneumonia with infection.

Concerning bacteriological effects, two strains of *Streptococcus pneumoniae* were eradicated, but one strain of *Streptococcus milleri* was unknown among the three strains of pathogenic bacteria isolated in three cases.

Neither adverse reactions nor abnormalities in the results of clinical laboratory examinations were observed in any patients.

On the basis of the above results, TAZ/PIPC is concluded to be an extremely useful agent in respiratory tract infections.