

呼吸器感染症におけるTazobactam/Piperacillinの臨床的検討

有岡 仁・堀内 正・田辺紀子・深草元紀・有岡宏子・可部順三郎

国立国際医療センター呼吸器科*

注射用製剤tazobactam/piperacillinを呼吸器感染症8例に使用し、臨床効果および安全性について検討した。投与期間は4～30日間であり、総投与量は15.0gから150.0gであった。臨床効果は、肺炎5例では著効1例、有効1例、やや有効1例、無効2例で、気管支拡張症1例では無効、肺気腫の二次感染1例では有効、肺線維症の二次感染1例では無効の結果であり、有効率は3/8であった。細菌学的効果は、8例中4例から6株が分離され、*Pseudomonas aeruginosa* 2株は、1株が存続、1株が不明、*Staphylococcus aureus*(β -ラクタマーゼ産生菌)2株はいずれも消失、*Haemophilus influenzae* 1株も消失、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株は消失で、投与後出現菌として*S. aureus*が検出され全体の除菌率は4/5であった。

副作用は1例に軽度の発疹を認めた。また、臨床検査値異常は1例に白血球の低下、1例にGPTの一過性の上昇を認めた。

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

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は強く広い阻害スペクトルを有する β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ) と長い臨床実績を持つpiperacillin (PIPC) を1:4の力価比で配合した新規抗生剤である。

今回、我々は呼吸器感染症患者8例にTAZ/PIPCを投与し、その有効性と安全性について検討を行ったので報告する。

対象患者は平成3年5月より同年10月まで国立国際医療センター呼吸器科に入院した呼吸器感染の患者で、本剤の投与に同意の得られた8例であった。内訳は肺炎5例(このうち基礎疾患を有するものは3例で、肺癌の疑い1例、肺癌・帯状ヘルペス1例、術後の胃リンパ腫1例であった)、気管支拡張症1例、肺気腫の二次感染1例、肺線維症の二次感染(基礎疾患に全身性進行性硬化症・原発性胆汁性肝硬変を有していた)1例であった。性別は男性7例、女性1例で年齢は21歳から87歳(平均59.6歳)までであった(Table 1)。

投与量は1.25g \times 2/日が1例、2.5g \times 2/日・2.5g \times 1/日が1例、2.5g \times 2/日が6例で、投与期間は4～30日(平均10.1日)、投与総量は15.0gから150.0g(平均44.4g)であった。臨床効果は臨床症状と胸部X線像、臨床検査値から総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。細菌学的効果は喀痰を検査材料とし、起炎菌の消長により判定した。また本剤の安全性の検討を目的としてTAZ/PIPC投与前後の自覚症状の観察と末梢血液像、肝・腎機能検査、尿

検査等を実施した。

TAZ/PIPCを投与した8例の臨床効果は、肺炎5例で著効1例、有効1例、やや有効1例、無効2例であり、気管支拡張症1例では無効、肺気腫の二次感染1例では有効、肺線維症の二次感染1例では無効であった。全体では8例中、著効1例、有効2例、やや有効1例、無効4例で、有効率は3/8であった。

TAZ/PIPC投与前の細菌検査で喀痰より菌が検出されたのは8例中4例、6株で*Pseudomonas aeruginosa* 2株中1株が存続、1株が不明、*Staphylococcus aureus*(β -ラクタマーゼ産生菌)2株はいずれも消失、*Haemophilus influenzae* 1株も消失、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株は消失し、投与後出現菌として*S. aureus*が検出された。全体の除菌率は4/5であった。

以下各症例について概要を述べる。

症例1 66歳 男 気管支拡張症

気管支拡張症により入院中、膿性痰の増量、CRPの陽性、微熱等を認めたため、TAZ/PIPC 2.5g \times 2/日を4日間投与したが微熱はおさまらず、また喀痰の性状・量、CRPも改善されなかったため無効と判定した。

症例2 35歳 男 肺炎

発熱、咳嗽にて近医で投薬を受けるも効果なく、当科に緊急入院。発熱(40℃台)、咳嗽、CRP陽性、胸部X線にて肺炎陰影も認められたため、TAZ/PIPC 2.5g \times 2/日を3日間、本剤2.5g \times 1/日並びにroxithromycin 300mg/日を2日投与したところ、喀痰が消失し、

*〒162 東京都新宿区戸山1-21-1

咳嗽，CRPの改善がみられたが，発熱はおさまらず，胸部X線にてあまり改善が認められず，やや有効と判定した。

症例3 66歳 男 肺炎

基礎疾患として肺癌が疑われた症例で発熱，咳嗽，膿性痰が出現し，CRP陽性，胸部X線にて肺炎陰影が認められたため，TAZ/PIPC 1.25g×2/日を9日間投与した。臨床症状，臨床検査値の炎症症状，胸部X線においても改善が認められず無効と判定した。

症例4 69歳 男 肺炎

胃リンパ腫術後の症例で発熱が出現し，白血球増多，CRP陽性，胸部X線にて肺炎陰影を認めたため，

TAZ/PIPC 2.5g×2/日を10日間投与した。臨床症状，臨床検査値の炎症症状，胸部X線において，十分な改善が認められたため，著効と判定した。

症例5 87歳 男 肺気腫の二次感染

発熱，咳嗽，喀痰，CRP陽性，食思不振のため，TAZ/PIPC 2.5g×2/日を13日間投与した。発熱，湿性咳は残ったが，改善傾向を認めており，CRP値の著明の改善が認められたため，有効と判定した。また投与前の喀痰中の*H. influenzae*，*S. aureus*(β-ラクタマーゼ産生菌)2株も消失した。

症例6 58歳 女 肺線維症の二次感染

発熱，呼吸困難，咳嗽，膿性痰，白血球増多，CRP

Table 1. Clinical results with tazobactam/piperacillin

No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms species before ↓ after	Effect		Side effects	Remarks
			daily dose (g × time)	duration (day)	total dose (g)		bacterio- logical	clinical		
1	M 66	bronchiectasis bronchiectasis	2.5 × 2	4	15.0	<i>P. aeruginosa</i> *1 (β (+)) ↓	unknown	poor	(-)	(-)
2	M 35	pneumonia (-)	2.5 × 2 2.5 × 1	3 2	17.5	normal flora ↓ normal flora	unknown	fair	(-)	(-)
3	M 66	pneumonia lung cancer (suspicious)	1.25 × 2	9	20.0	normal flora ↓ (-)	unknown	poor	(-)	(-)
4	M 69	pneumonia postoperative gastric lymphoma	2.5 × 2	10	47.5	normal flora ↓ normal flora	unknown	excellent	(-)	WBC ↓
5	M 87	secondary infection pulmonary emphysema	2.5 × 2	13	60.0	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> (β (+)) ↓ normal flora	eradicated	good	(-)	(-)
6	F 58	secondary infection progressive systemic sclerosis primary biliary cirrhosis pulmonary fibrosis	2.5 × 2	30	150.0	<i>A. calcoaceticus</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. aureus</i> (β (+)) <i>P. aeruginosa</i>	replaced	poor	(-)	(-)
7	M 75	pneumonia lung cancer (adeno.) herpes zoster	2.5 × 2	4	20.0	normal flora ↓	unknown	poor	(-)	(-)
8	M 21	pneumonia (-)	2.5 × 2	6	25.0	<i>S. aureus</i> (β (+))*2 ↓ normal flora	eradicated	good	eruption	GPT ↑

*1 MIC: tazobactam/piperacillin 12.5 μg/ml, piperacillin 25 μg/ml

*2 MIC: tazobactam/piperacillin 1.56 μg/ml, piperacillin 6.25 μg/ml

陽性のためTAZ/PIPC 2.5 g×2/日を30日間投与した。基礎疾患には、全身性進行性硬化症・原発性胆汁性肝硬変を有していた。発熱、咳嗽、CRP等一時的に改善傾向を示したが、臨床症状、臨床検査値の炎症症状の改善がみられず無効と判定した。また、投与前の喀痰中の*A. calcoaceticus*, *P. aeruginosa*は前者は消失、後者は存続し、投与後出現菌として*S. aureus*(β-ラクタマーゼ産生菌)が検出された。

症例7 75歳 男 肺炎

咳嗽、呼吸困難、胸部X線にて肺炎陰影が認められたため、TAZ/PIPC 2.5g×2/日を4日間投与した。基礎疾患には、肺癌・帯状ヘルペスを有していた。臨床症状、胸部X線において改善がみられず、またCRPがやや増加したことにより無効と判定した。

症例8 21歳 男 肺炎

発熱、咳嗽、膿性痰、CRP陽性、胸部X線にて肺炎陰影が認められたため、TAZ/PIPC 2.5g×2/日を6日間投与した。発熱をはじめとした臨床症状の改善、胸部X線において改善が認められ、さらにCRPの陰性化等による臨床検査値の炎症症状の改善により有効と判定した。また、投与前の喀痰中の*S. aureus*(β-ラクタマーゼ産生菌)は消失した。

副作用、臨床検査値異常について本剤投与の8例を検討した結果、副作用は1例(症例8)に軽度の発疹を認めたが本剤投与中止により速やかに消失した。臨床検査値異常は2例に認められ、1例は白血球の低下(症例4)がみられたが、投与終了後の追跡調査の結果、正常値に復していた。またもう1例には一過性のGPTの軽度上昇(症例8)がみられたが、本剤中止後追跡調査の結果、改善を認めた(Table 2)。

Table 2. Laboratory findings in cases of tazobactam/piperacillin administration

No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos (%)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-p (U/l)	T-bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1 B	414	10.5	25.6	4600	0	9.3	55	25	15	132	0.4	10	0.4
	A 396	9.9	28.1	5400	1	11.8	60	25	17	123	0.3	11	0.5
2 B	421	13.5	14.5	7100	0	28.8	90	156	134	40	0.5	10	1.5
	D 371	11.7	24.3	5100	—	14.4	106	242	311	42	0.3	8	1.1
	A 413	12.7	36.5	6000	—	7.3	88	108	246	45	0.4	8	1.0
	F —	—	—	—	—	0.6	42	41	107	42	0.7	14	0.9
3 B	403	12.9	38.2	9800	0	13.5	—	23	12	230	0.5	8	0.9
	D 411	13.0	45.2	9300	0	8.2	93	30	20	231	0.3	11	0.8
	D 383	11.7	50.5	8100	2	6.1	86	22	22	234	0.2	9	0.8
	A 420	13.5	59.4	7900	2	7.4	91	27	16	265	0.4	10	0.8
	F 398	12.3	10.7	6300	3	0.4	28	21	12	312	0.7	16	1.1
4 B	411	11.3	42.2	12900	0	2.8	70	31	17	86	0.5	19	1.1
	D 393	10.9	43.5	3300	3	0.3	54	28	17	89	0.5	15	1.0
	D 362	10.0	39.0	3100	1	—	—	31	20	75	0.4	21	1.1
	A 381	10.5	34.7	2800	0	0.3	47	36	37	91	0.3	17	1.1
	F 376	10.3	30.5	6100	0	0.5	60	35	25	96	0.4	17	1.1
5 B	417	12.5	29.4	8600	11	15.5	99	40	32	106	0.4	28	1.5
	D 405	12.1	25.5	6500	5	13.0	95	23	—	89	0.5	16	1.5
	D 414	12.4	31.7	6600	4	1.8	—	—	—	—	—	—	—
6 B	321	9.2	42.6	9900	2	9.4	93	138	198	792	0.2	8	0.5
	D 336	9.3	41.4	12600	1	5.6	105	—	—	—	—	—	—
	D 355	10.2	44.5	10400	1	4.5	97	96	117	630	0.3	9	0.5
	D 332	8.9	39.8	10900	2	3.5	95	61	84	988	0.5	6	0.6
	A 330	8.9	41.1	6900	3	1.6	83	64	67	927	0.4	8	0.5
7 B	276	8.7	33.1	6900	0	10.5	128	15	18	248	0.3	14	0.6
	A 296	9.3	26.8	8200	1	13.4	129	17	18	281	0.4	16	0.7
8 B	430	13.2	35.8	7100	1	4.4	88	—	—	—	—	—	—
	D 436	13.4	40.7	8100	1	3.0	89	26	35	80	0.3	13	1.0
	A 456	14.1	46.0	6000	1	0.7	50	32	55	87	0.5	14	0.9
	F —	—	—	—	—	—	—	—	39	—	—	—	—

B: before A: after D: during F: follow-up

TAZ/PIPCは、ブドウ球菌から緑膿菌に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを示し、特に β -ラクタマーゼによる耐性菌に対してはPIPCに比べ強い抗菌力を示す。また近年注目を集めている第3世代のセフェム剤をよく分解する 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薬剤でもある¹⁾。このような特徴を有するTAZ/PIPCを呼吸器感染症8例に使用して、臨床効果、副作用等について検討を行った。本剤投与に関連していると思われる副作用、臨床検査値は1例に発疹・GPTの上昇、1例に白血球の低下が認められたが投与中止後、追跡調査の結果、正常または

改善が認められたため、安全性については特に問題ないと考えられた。

以上のような少数使用経験であり、個々の症例において比較的複雑な基礎疾患を有しているものもあり、更に症例をつみ重ねて本剤の有効性と安全性についての検討が必要と考えられた。

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), 青森, 1993

Clinical study of tazobactam/piperacillin in respiratory infections

Hitoshi Arioka, Tadashi Horiuchi, Noriko Tanabe, Motonori Fukakusa, Hiroko Arioka and Junzaburo Kabe

Division of Pulmonary Diseases, International Medical Center

1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

The clinical efficacy and safety of an injectable antibiotic agent, tazobactam/piperacillin, were studied by administration of the agent to eight patients with respiratory infections. The administration period was 4 to 30 days, with the total dose administered ranging from 15.0 to 150.0 g. Among five patients with pneumonia, excellent clinical efficacy was observed in one case, good efficacy in one case, fair efficacy in one case and poor efficacy in two cases. In one patient with bronchiectasis, poor efficacy was observed. In one patient with secondary infection of pulmonary emphysema, good efficacy was observed. In one patient with secondary infection of pulmonary fibrosis, poor efficacy was observed. The efficacy ratio was 3/8. Concerning bacteriological effects, six strains were isolated from four of the eight cases. One of the two strains of *Pseudomonas aeruginosa* remained and the other was unknown. Both strains of *Staphylococcus aureus* (β -lactamase producing bacteria) were eradicated. One strain of *Haemophilus influenzae* was eradicated and one strain of *Acinetobacter calcoaceticus* was also eradicated. *Staphylococcus aureus*, as an alternating bacterium, was newly detected after administration of this agent. The total eradication ratio was 4/5.

As an adverse reaction, mild rash was observed in one patient. Concerning abnormal values of clinical laboratory examination, decreased leukocyte count and transitorily elevated GPT were observed in one case each.