

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

小田切繁樹・住友みどり・天野泰嗣・萩原恵里・庄司 晃・佐久間 隆

神奈川県立循環器呼吸器病センター・呼吸器科*

Tazobactam/piperacillinを呼吸器感染症10例に投与し臨床的検討を行った。投与方法は1日量2.5g～5.0gを分2で11～14日間投与した。臨床効果は有効8例、やや有効1例、無効1例で有効率80.0%であった。分離原因菌4株の細菌学的効果は消失3株、不変1株で、消失率3/4であった。副作用は認められなかった。臨床検査値異常は好酸球増多、GOT・GPTの軽度上昇、クームス直接反応の陽性化を各1例に認めたが、臨床的には問題はなかった。

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

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、大鵬薬品工業(株)で新規に開発されたβ-ラクタマーゼ阻害剤 tazobactam (TAZ) と富山化学工業(株)で開発され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。

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¹⁾。また近年注目を集めている第1世代から第3世代のセフェム剤の活性を阻害する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有する²⁻⁵⁾。

今回、我々は呼吸器感染症患者にTAZ/PIPCを投与し、その臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

対象は平成3年8月から同年11月までの4ヶ月間に当科に入院し、本治療に同意の得られた10名の呼吸器感染症患者であった (Table 1)。疾患の内訳は肺実質感染6例 (肺炎5、肺化膿症1)、慢性気道感染4例 (慢性気管支炎3、気管支拡張症1) であった。患者背景では、年齢は12～86歳 (平均66.4歳、60歳以上70%)、男女比は5:5、基礎疾患はクモ膜下出血、糖尿病各1例、合併症は慢性呼吸不全2例、気管支喘息・肺梗塞・左肺全摘 (肺結核)・腎不全・ASD各1例であった。本剤の1日用量は2.5g (分2) 1例・5.0g (分2) 9例であり、使用日数は11～14日間であった。臨床効果の判定は、臨床症状および検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」(excellent)、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(fair)、全く改善を認めないものを「無効」(poor) と判

定した。細菌学的効果の判定は、本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基に「消失」(eradicated)、「減少」(decreased)、「菌交代」(replaced)、「不変」(unchanged)、「不明」(unknown) と判定した。副作用および臨床検査値異常の有無は自覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能等の検査を行い判定した。

症例の一覧をTable 1に示した。臨床効果は、肺実質感染6例では、肺炎5例は有効4例、無効1例、肺化膿症1例は有効であり、慢性気道感染4例では、慢性気管支炎3例は有効2例、やや有効1例、気管支拡張症1例は有効であった。10例全体では有効8例、やや有効1例、無効1例で有効率は80.0%であった (Table 2)。細菌学的には、4例より4株の原因菌を分離・同定した。その内訳は *Pseudomonas aeruginosa* 3株と *Streptococcus pneumoniae* 1株で、これら4株に対する本剤の細菌学的効果は、*P. aeruginosa* 1株を除いて3株が消失した (Table 3)。本剤によると思われる副作用は何れの症例についても認められなかった。臨床検査値異常は好酸球増多、GOT・GPTの軽度上昇、クームス直接反応の陽性化を各1例に認めたが、臨床的に問題となるものではなかった。

本剤の抗菌力は冒頭で述べた如く broad であり、呼吸器感染症の五大菌種に対する抗菌力は、*S. pneumoniae*、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、coagulase negative *Staphylococcus* (CNS)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、*Haemophilus influenzae* に対しては強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しては sulbactam/cefoperazone とほぼ同等であり、その作用は殺菌的である。投与後の血中濃度は良好・用量依存性で、喀痰への移行も良好であることから、

*〒236 横浜市金沢区富岡東6-16-1

Table 1. Summary of patients treated with tazobactam/piperacillin for respiratory tract infections

Case no.	Age Sex BW	Diagnosis Severity	Underlying disease	Complication	Daily dose × duration (g/day × days) Total dose (g)	Causative organism	Evaluation		X-ray (chest) before ↓ after	Side effects	Remarks
							bacteriological	clinical			
1	78 M 63.5	pneumonia moderate	(-)	nephrosclerosis ↓ chronic renal failure	5 × 10.5 52.5	(NF ↓ NF)	unknown	poor	 · 	(-)	(-)
2	12 F 40.0	pneumonia moderate	(-)	(-)	5 × 13.5 67.5	(NF ↓ NF)	unknown	good	 · 	(-)	(-)
3	68 F 47.1	pneumonia moderate	(-)	pulmonary tuberculosis ↓ l.total lobectomy	5 × 12 60	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ (-)	eradicated	good	 · 	(-)	GOT·GPT ↑
4	58 F 54.1	pneumonia moderate	(-)	ASD	5 × 14 70	(NF ↓ NF)	unknown	good	 · 	(-)	EOS ↑
5	74 M 41.5	pneumonia moderate	DM	bronchial asthma	5 × 10.5 52.5	<i>S. pneumoniae</i> (##) (β(-)) ↓ (-)	eradicated	good	 · 	(-)	(-)
6	80 M	pulmonary suppuration moderate	SAH	(-)	5 × 14 70	(NF ↓ NF)	unknown	good	 · 	(-)	Coombs' test (direct +)
7	78 F 41.4	chronic bronchitis mild	(-)	pulmonary infarction	2.5 × 11 27.5	(NF ↓ NF)	unknown	good	 · unchanged	(-)	(-)
8	58 M 39.8	chronic bronchitis moderate	(-)	(-)	5 × 14 70	(NF ↓ NF)	unknown	good	 · 	(-)	(-)
9	86 M 45.0	chronic bronchitis severe	(-)	heart failure angina pectoris chronic respiratory failure pulmonary emphysema	5 × 13.5 67.5	<i>P. aeruginosa</i> (+) (β(+)) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##) (β(+))	unchanged	fair	 · 	(-)	(-)
10	72 F 35.1	bronchiectasis severe	(-)	chronic respiratory failure secondary infection to pulmonary fibrosis	5 × 13.5 67.5	<i>P. aeruginosa</i> (+) (β(-)) ↓ (-)	eradicated	good	 · unchanged	(-)	(-)

ASD: atrial septal defect DM: diabetes mellitus SAH: subarachnoid hemorrhage NF: normal flora

Table 2. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin classified by diagnosis

Diagnosis	Clinical response	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Lung parenchymatous infection	pneumonia		4		1	5	4/5
	pulmonary suppuration		1			1	1/1
Chronic airway infection	chronic bronchitis		2	1		3	2/3
	bronchiectasis		1			1	1/1
Total			8	1	1	10	80% (8/10)

Table 3. Bacteriological efficacy of tazobactam/piperacillin against isolated organisms

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1	2/3
Total	4	3	1	3/4

呼吸器感染症には使い易い抗菌薬と考えられ、これが実際の臨床の場でどのように反映されるか興味を持たれた。

今回、我々は既述の如く10例の呼吸器感染症に対して本剤を使用した、その有効率は80.0% (8/10)と良好であった。これは、第40回日本化学療法学会東日本支部総会での本剤のシンポジウム⁹⁾における呼吸器感染症の集計成績85.3% (308/361)とほぼ同等の成績であった。これを症例数の最も多い肺炎についてみると、我々の成績は5例中4例有効(有効率4/5)であるのに対し、シンポジウム集計成績は85.3% (163/191)と同様に、ほぼ同等の成績であった。勿論、両群は症例数・背景などが異なるため単純な比較はできないわけであるが、両群のほぼ同等な良好な成績は本剤の*in vitro*の優れた抗菌力がいかに*in vivo*に反映された結果と考えられる。本剤が奏効しなかった2症例(case No.1, 9)についてみると、case No.1の肺炎は78歳と高齢で腎硬化症に因る腎不全はあるが、基礎疾患はない。原因菌が特定されていないので明言はできないが、対象疾患・背景よりみて本剤が感性を有さない原因菌に因る可能性が最も大きいと考えられる。残る1例はcase No.9の慢性気管支炎であるが、本例は86歳と高齢で高度肺気腫を合併し、慢性呼吸不全に進展、気管切開下でO₂吸入を行っている緑膿菌感染症例である。本菌感染症例は他に2例(case No.3, 10)あり、

これらは何れも本剤が奏効・除菌しているので、本菌感染に対する治療成績は2/3とむしろ良好であった。シンポジウムの対本菌成績は80.0% (32/40)と驚く程に良好であるが、これらは、緑膿菌感染症例に対する本剤の十分な奏効性を期待させるものであろう。以上より、case No.9の本剤の臨床効果「やや有効」なる成績は症例背景の器質の変化のために本剤の有効病巣濃度が得られなかったことに因ると考えられる。

副作用はなく、臨床検査値異常も臨床的には問題となるものはないことより、本剤は、呼吸器感染症に対して、広く、安心して使用できる有用な薬剤となろう。

文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567-574, 1990
- 2) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F, 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

- 3) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E, Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- 4) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L, 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
- 5) 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 in respiratory tract infection

Shigeki Odagiri, Midori Sumitomo, Taiji Amano, Eri Hagiwara, Akira Shoji
and Takashi Sakuma

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Diseases Center

6-16-1, Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Ten patients with respiratory infections were studied in a clinical evaluation of tazobactam/piperacillin, which was administered in a dose of 2.5~5.0 g daily b.i.d. for 11 to 14 days. The clinical therapeutic effect was good in 8 cases, fair in 1 and poor in 1, the overall efficacy rate being 80%.

Causative organisms were of 4 strains, of which 3 were eradicated and one persisted.

There were no cases with adverse reactions. Laboratory tests showed eosinophilia in one patient, slight elevation of GOT and GPT in one patient and a positive Coombs' test in one patient, but these changes did not have any clinical implications.