

Tazobactam/Piperacillinの臨床的検討

今井健郎・桜井 磐・吉川晃司・松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科*

新しい β -ラクタマーゼの阻害剤であるtazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)の配合剤であるtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)について臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

呼吸器感染症例に対して、本剤を1日投与量として2.5~5g使用することにより治療を施行した。症例の内訳は、肺炎5例、肺化膿症1例、気管支喘息の二次感染1例、胸膜炎1例であった。

臨床効果は肺炎の1例が著効、他の7例が全症例有効であった。

副作用および臨床検査値異常は全症例に認められなかった。

Key words : tazobactam, β -lactamase inhibitor, TAZ/PIPC, 臨床効果

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、新しい β -ラクタマーゼの阻害剤であるtazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)を1:4の力価比で配合した注射用抗生物質製剤である。

TAZは大鵬薬品工業株式会社により合成、開発された新しい β -ラクタマーゼの阻害剤であり、各種細菌が産生するpenicillinase (PCase)、cefuroximase (CXase)および一部のcephalosporinase (CEPase)を不可逆的に不活化する¹⁾。

本剤はTAZの特性を利用してPIPCの β -ラクタマーゼによる失活を阻止し、PIPCの抗菌力を増強することを目的につくられた。

本剤を静注あるいは点滴静注した時、TAZならびにPIPCは用量依存的に高い血中濃度を示し、その半減期はともに0.6~0.8時間(β -phase)である¹⁾。尿中には24時間までにTAZは約75%が未変化体でそして約15%が活性を失った代謝物として排泄され、PIPCは50~60%が未変化体として排泄される¹⁾。

今回我々は、本剤の臨床効果について検討したので報告する。

平成3年1月より平成4年1月の間に神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科に入院した8名の呼吸器感染症患者を対象として本剤による治療を行った。性別は男性6例、女性2例、年齢は52歳から78歳であった。対象疾患は肺炎5例、肺化膿症1例、気管支喘息の二次感染1例、胸膜炎1例であった。

投与方法は本剤1回、1.25gあるいは2.5gを1日2回、100mlないし250mlの生食に溶解し、60分かけて点滴静注した。投与期間は5日から13日間で、総投与量は

20gから65gに及んだ。

臨床効果の判定は、自・他覚症状および臨床所見の改善から著効、有効、やや有効、無効の四段階で行った。なお、著効は3日以内に明らかな解熱傾向がみられ、7日目にはほぼ平熱になり、胸部レ線所見も改善し、各検査所見もほぼ正常に復したもの。有効は著効よりも回復は遅れたが、薬剤投与終了時には胸部陰影が消失し、検査値も正常化したもの。やや有効は部分的改善は認められたが、炎症所見は残存したもの。無効は効果が認められなかったもの。不明：投与期間不十分、併用薬剤、基礎疾患の影響などで薬効が不明なもの、とした。

副作用に関する検討としては自・他覚症状および臨床所見とともに血液、尿ならびに肝・腎機能に関する検索を行い、その有無を判定した。

本剤の臨床成績一覧表をTable 1に示した。8名の呼吸器感染症患者に本剤を使用し、その内訳は肺炎5例、肺化膿症1例、気管支喘息の二次感染1例、胸膜炎1例であって、臨床効果は全症例が有効以上であった。

肺化膿症の有効例の臨床経過は次の通りである。本症例は平成3年6月2日に発熱を訴え、近医にて胸部X線異常を指摘され、同年6月6日本院入院となった。入院時、咳嗽、発熱、粘膿痰等の症状があり、喀痰より*Staphylococcus aureus*が検出された。臨床検査では白血球数13,100、CRP 32.4mg/dlの強い炎症が認められ、胸部X線より肺化膿症と診断した。同日、本剤2.5gを1日2回、点滴静注にて治療を開始し、使用開始2日後には解熱が認められ、使用開始5日後には咳嗽が消失した。さらに、使用開始9日後には喀痰が消失し、使

*〒235 横浜市磯子区汐見台1-6-5

用終了時の白血球数は $7,300/\text{mm}^3$ 、CRPは 0.36mg/dl であり、順調に治療に赴いた(Fig. 1)。

細菌学的効果については菌を分離できた症例は8症例中5症例で菌は5株検出された。内訳は、グラム陽性菌として*S. aureus* 3株、グラム陰性菌として*Klebsiella pneumoniae* 2株であった。

S. aureus 2株(症例1と症例6)は本剤使用により消失したが、*S. aureus* 1株(症例7)は投与後菌検索ができなかったため不明とした。消失した2株の*S. aureus*はPCase産生菌であり、症例1の*S. aureus*に関してTAZ/PIPCとPIPCのMIC ($\mu\text{g/ml}$)はTAZ/PIPCでは $6.25 (10^6 \text{ cells/ml})$ 、 $12.5 (10^8 \text{ cells/ml})$ 、PIPCでは $12.5 (10^6 \text{ cells/ml})$ 、 $25 (10^8 \text{ cells/ml})$ であった。また、症例6の*S. aureus*についてはTAZ/PIPCとPIPCのMIC ($\mu\text{g/ml}$)はTAZ/PIPCで $6.25 (10^6 \text{ cells/ml})$ 、 $12.5 (10^8 \text{ cells/ml})$ 、PIPCで $12.5 (10^6 \text{ cells/ml})$ 、 $100 (10^8 \text{ cells/ml})$ であった。

K. pneumoniae 2株(症例2と症例3)は本剤使用後消失した。消失した2株はいずれもPCase産生株であり、TAZ/PIPCとPIPCのMIC ($\mu\text{g/ml}$)はいずれもTAZ/PIPC

では $3.13 (10^6 \text{ cells/ml})$ 、 $6.25 (10^8 \text{ cells/ml})$ 、PIPCでは $12.5 (10^6 \text{ cells/ml})$ 、 $100 (10^8 \text{ cells/ml})$ であった。

副作用は全症例に認められず、臨床検査値異常は検査し得た範囲で異常変動はみられなかった(Table 2)。

TAZ/PIPCは、PIPCの β -ラクタマーゼによる失活を阻止し、PIPCの本来の抗菌力を発揮することを目的として開発された注射用配合剤である。

近年、臨床において β -ラクタマーゼを産生する原因菌の増加が問題となってきている。

また、常在菌が産生する β -ラクタマーゼによるindirect pathogenicityの問題もあることから β -ラクタム剤と β -ラクタマーゼ阻害剤との配合には臨床的意義がある。

PIPCは、PCase、CXaseおよび一部のCEPaseによって加水分解され不活化されるが、TAZは、PCase、CXaseおよび一部のCEPaseを不活化するため、TAZ/PIPCはPIPCの本来の抗菌力を発揮させることが期待できる。

今回は呼吸器感染症8例について検討を行い、その

Table 1. Clinical effect of tazobactam/piperacillin

Case no.	Age (yr)	Sex	Daily dose (g \times /day) and duration (days)	Total dose (g)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Clinical effect	Side effects
								10^6 (cells/ml)		10^8 (cells/ml)			
								TAZ/PIPC	PIPC	TAZ/PIPC	PIPC		
1	71	M	1.25×2 12	30	pneumonia	diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	6.25	12.5	12.5	25	good	(-)
2	75	M	1.25×2 11	26.25	pneumonia	Parkinsonian syndrome	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	3.13	12.5	6.25	100	good	(-)
3	78	M	1.25×2 8	20	pneumonia	cerebral infarction, aortic insufficiency	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	3.13	12.5	6.25	100	excellent	(-)
4	61	M	1.25×2 11	27.5	pneumonia	polycystic disease (liver, kidney, lung)	ND					good	(-)
5	78	M	2.5×2 5	22.5	pneumonia	cerebral infarction	ND					good	(-)
6	55	M	2.5×2 13	65	pulmonary abscess	hepatopathy	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	6.25	12.5	12.5	100	good	(-)
7	58	F	1.25×2 8	20	bronchial asthma + infection	bronchial asthma	<i>S. aureus</i> ↓ ND					good	(-)
8	52	F	1.25×2 8	20	pleuritis	(-)	ND					good	(-)

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin ND: not done

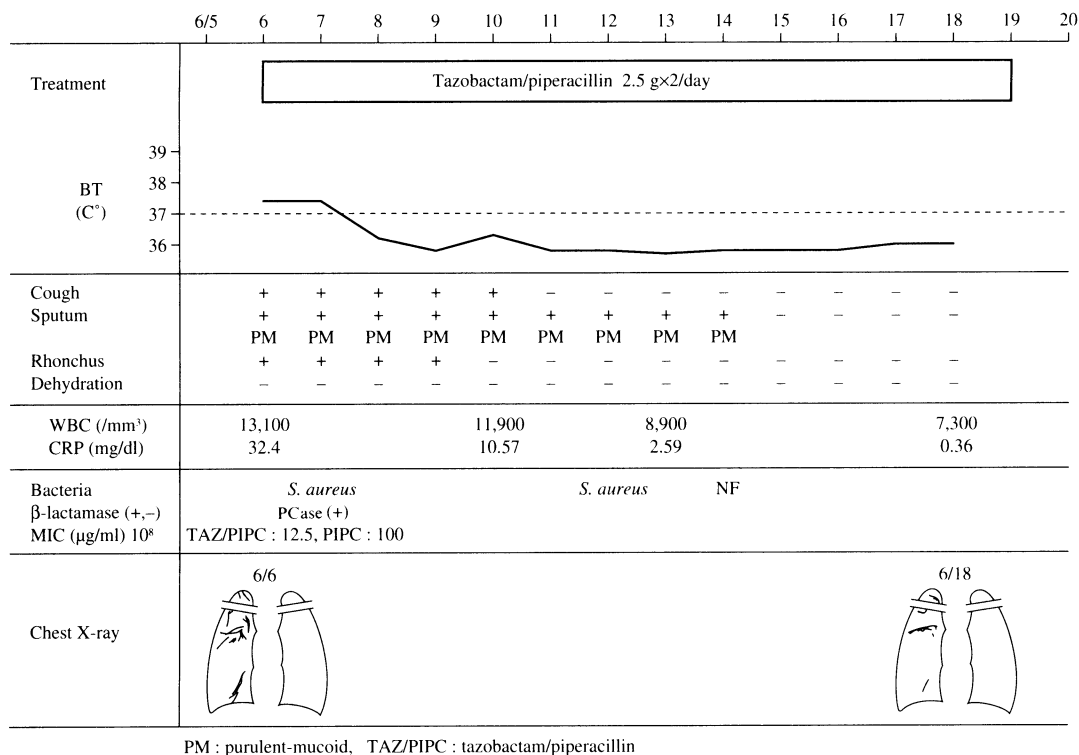


Fig. 1. Case 6 : 55yr., M ; Pulmonary abscess.

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with tazobactam/piperacillin

Case no.		Blood					Liver function			Renal function	
		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (10 ³ /mm ³)	PLT (10 ⁴ /mm ³)	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	424	13.1	39.2	12.9	29.1	28	22	5.7	18.1	0.90
	A	406*	12.9*	36.7*	7.1*	39.7*	17*	28*	5.7*	13.6*	0.76*
2	B	330	10.3	30.6	8.8	21.7	15	17	5.2	16.8	0.99
	A	366*	11.7*	33.6*	4.1*	34.8*	24*	33*	5.7*	13.4*	0.82*
3	B	385	12.4	36.3	10.7	20.5	18	9	3.6	29.5	1.17
	A	349	11.3	33.0	5.5	30.4	20	12	3.2	25.9	1.36
4	B	483	14.9	43.6	19.8	47.4	27	56	10.3	17.5	0.61
	A	427*	13.0*	38.5*	11.9*	67.5*	14*	22*	6.6*	12.1*	0.94*
5	B	379	11.9	35.9	9.7	32.7	36	32	182	16.9	0.97
	A	339	11.0	31.5	7.1	31.2	38	34	156	16.0	0.88
6	B	434	13.8	41.3	13.1	41.6	53	39	17.5	18.5	0.99
	A	443	14.3	41.9	7.3	55.9	18	32	11.1	17.4	1.06
7	B	394	12.0	35.6	8.5	49.6	12	7	6.0	7.5	0.48
	A	385	12.0	34.9	4.3	50.6	19	15	6.6	12.3	0.56
8	B	386	12.3	35.7	6.6	49.5	22	24	7.5	13.7	0.48
	A	391	12.4	35.9	7.1	50.4	25	30	7.1	11.6	0.55

B: before treatment, A: after treatment, *: midterm treatment

重症度の内訳は軽症6例、中等症2例であったが、全症例において十分な臨床成績が得られた。

細菌学的には8症例の内5症例に原因菌が分離され、使用後の菌検索を施行しなかった気管支喘息の1例を除き全症例で本剤使用後菌は消失し優れた除菌効果がみられた。消失した*S. aureus* 2株と*K. pneumoniae* 2株はいずれもPCase産生菌であり、これらの菌においてTAZ/PIPCはPIPCより優れたMICを示したことが、今回の臨床効果となって反映されたものと考えられる。

今回の呼吸器感染症8例の検討では1日用量を軽症例に対しては2.5g/分2、中等症例に対しては5g/分2と定めて検討したが、いずれも優れた臨床効果が得

られているので、これらの用量でほぼ目的は達しうるものと思われる。今後は重篤な呼吸器感染症に対する用量検討を行う必要があると考えられる。

副作用および臨床検査値の異常は全症例に認められず、本剤は呼吸器感染症に対して安全かつ有用な抗生剤と考えられる。

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, YP-14), 青森, 1993

Clinical study on tazobactam/piperacillin

Takeo Imai, Iwao Sakurai, Kohji Yoshikawa and Fumio Matsumoto

Department of Internal Medicine,

Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

We performed a clinical study on tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a new injectable antibiotic and obtained the following results.

TAZ/PIPC was administered to 8 patients with respiratory tract infections at a daily dose of 2.5 ~ 5 g by intravenous drip infusion.

The patients consisted of 5 cases of pneumonia, one of lung abscess, one of bronchial asthma with infection and one of pleuritis.

The clinical effect was excellent in one patient and good in 7; no case was evaluated as poor.

No adverse reactions or abnormal values of clinical chemistry caused by TAZ/PIPC were observed.