

呼吸器感染症に対するTazobactam/Piperacillinの臨床的研究

佐藤篤彦・千田金吾
浜松医科大学第二内科*

谷口正実
藤枝市立志太総合病院呼吸器科

岡野博一・菅沼秀基
榛原総合病院内科

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を15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11例、肺気腫1例、気管支拡張症1例、陳旧性肺結核1例、肺結核1例であり、TAZ/PIPC1.25～2.5gを1日2回、4日～14日間投与した。その結果、肺結核と判明した1例を除き、臨床効果判定可能例14例中、著効4例、有効8例、やや有効1例、無効1例で、有効率85.7%であった。細菌学的効果では起炎菌9株 (*Streptococcus pneumoniae* 3株, *Staphylococcus* sp. 1株, *Haemophilus influenzae* 1株, *Haemophilus* spp. 2株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Enterobacter aerogenes* 1株) が分離され、*K. pneumoniae* 1株を除き全て消失した。

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有用な薬剤であると考えられた。

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

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)で新しく開発されたTAZ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(CSase)を強く阻害し、既に臨床使用されているsulbactam (SBT)、clavulanic acid (CVA)と比較して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である¹⁾。一方、富山化学工業(株)で開発されたPIPCは安全性、有効性の面で高い評価が確立されている。この抗菌スペクトルの特徴は、好気性・嫌気性のグラム陽性菌や陰性菌に対して広範囲に強い抗菌力を示すことにある。なかでも従来ペニシリン剤無効とされた肺炎桿菌に対しても、*in vitro*の成績から臨床効果が期待された。

しかしながら、PIPCの β -ラクタマーゼに対する安定性は問題が指摘され、この点はCSaseよりもPCaseにおいて顕著である。各種細菌が産生するPCase、CSaseを阻害するTAZとPIPCを配合したTAZ/PIPCは

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抗菌剤であることが期待される。

今回、我々は本剤を15例の呼吸器感染症患者に使用し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

対象は1991年5月から1992年3月までの間に浜松医科大学第二内科および関連2施設に入院し、試験参加の同意を得られた軽症および中等症の呼吸器感染症15例を対象とした。年齢は31～90歳であり、性別は男性9例、女性6例であった。

呼吸器感染症の内訳は、細菌性肺炎11例、肺気腫1例、気管支拡張症1例、陳旧性肺結核1例であった。肺結核1例(症例No. 15)は安全性のみ評価とした。

投与方法は、1.25gまたは2.5gの薬剤を生理食塩水およびブドウ糖液等に溶解し、30～60分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は4～14日間であった。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。

臨床効果判定は体温、咳嗽、喀痰の量と性状などの

*〒431-31 浜松市半田町3600

臨床症状と胸部X線所見, CRP, 赤沈値, 白血球数とその分画などの改善を指標にし, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階並びに判定不能(not evaluated)で行った。

細菌学的効果の判定は起炎菌と推定される分離菌の

消長により, 消失(eradicated), 減少又は一部消失(decreased/partially eradicated), 菌交代(replaced), 不変(unchanged)の4段階並びに判定不能(unknown)で判定した。

臨床検査値は白血球数, 血色素量, 血小板数, 白血

Table 1. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (severity)	Underlying disease and complication	Treatment			causative organisms*		Effect		Side effects
				daily dose (g × time)	duration (days)	total dose	species (β-lactamase)	MIC* (μg/ml)	clinical	bacteriological	
1	31 M	pneumonia (moderate)	sarcoidosis bronchial asthma	1.25 × 2	6	12.5 g	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>S. marcescens</i> (+)	1.56 1.56	fair	unknown	(-)
2	64 F	pneumonia (moderate)	hypertension hyperlipemia	1.25 × 2	13	32.5 g	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.05	excellent	eradicated	(-)
3	69 F	pneumonia (moderate)	COPD	1.25 × 2	14	35.0 g	<i>Haemophilus</i> spp.	-	good	eradicated	(-)
4	57 M	acute exacerbation (moderate)	bronchiectasis	1.25 × 2	12	30.0 g	<i>K. pneumoniae</i> (+)	6.25	poor	unchanged	(-)
5	73 M	pneumonia (moderate)	pulmonary emphysema bronchial asthma	1.25 × 2	14	33.75 g	<i>Haemophilus</i> spp.	-	good	eradicated	(-)
6	77 M	pneumonia (moderate)	pulmonary emphysema hypertension	2.5 × 2	12	60.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.1	excellent	eradicated	(-)
7	90 M	acute exacerbation (moderate)	old pulmonary TB	2.5 × 2	10	45.0 g	<i>Staphylococcus</i> spp. ↓ <i>Acinetobacter</i> spp.	- -	good	replaced	(-)
8	55 F	pneumonia (mild)	(-)	2.5 × 2	8	40.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.05	excellent	eradicated	(-)
9	78 F	pneumonia (moderate)	cerebral hemorrhage	2.5 × 2	9	45.0 g	<i>E. aerogenes</i> (+) ↓ <i>E. cloacae</i>	3.13 -	excellent	replaced	(-)
10	69 M	pneumonia (moderate)	bronchial asthma	2.5 × 2	14	67.5 g	not tested		good	unknown	(-)
11	76 F	pneumonia (moderate)	bronchiectasis	1.25 × 2	14	35.0 g	normal flora		good	unknown	(-)
12	85 F	pneumonia (mild)	multiple pulmonary cyst	2.5 × 2	13	65.0 g	normal flora		good	unknown	(-)
13	67 M	pneumonia (moderate)	old pulmonary TB multiple pulmonary cyst pulmonary emphysema	2.5 × 2	7	35.0 g	<i>H. influenzae</i>	-	good	eradicated	(-)
14	65 M	acute exacerbation (moderate)	pulmonary emphysema	1.25 × 2	7	17.5 g	normal flora		good	unknown	(-)
15	72 M	pneumonia tuberculosis (moderate)	post lung cancer	1.25 × 2	4	7.5 g	normal flora		not evaluated	unknown	(-)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease * : 10⁶ cfu/ml
old pulmonary TB: old pulmonary tuberculosis

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。

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肺結核1例は臨床効果判定より除外し, 14例について効果判定を行なった。臨床効果は著効4例, 有効8例, やや有効1例, 無効1例で85.7% (12/14)であった。

治療前に菌検索を実施し, 起炎菌が検出され10症例より11株が分離され, その内訳は *Streptococcus pneumoniae* 3株, *Staphylococcus* sp. 1株, *Haemophilus influenzae* 1株, *Haemophilus* spp. 2株, *Klebsiella pneumoniae* 2株, *Enterobacter aerogenes* 1株, *Serratia marcescens* 1株であった。細菌学的効果判定可能な9株では *K. pneumoniae* 1株を除いて全て消失した。

無効と判定された症例(No 4)は中等症の気管支拡張症の急性増悪の患者であり, 喀痰より β -ラクタマーゼ産生の *K. pneumoniae* が分離され, 本剤に対するMICは6.25 μ g/mlであった。本剤を1回1.25g1日2回を12日間投与したが, 胸部X線所見・喀痰量の改善が認められず, ceftizoxime (4g/日)に変更し15日間投薬したが, 十分な効果は得られなかった。

やや有効と判定された症例(No 1)は基礎疾患にサルコイドーシスと気管支喘息を有する中等症の肺炎であり, 喀痰より β -ラクタマーゼ産生の *K. pneumoniae*, *S. marcescens* が分離され, 本剤に対するMICはともに

1.56 μ g/mlであった。clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) 375mgを2日間投与したが効果がなく, 本剤を1回1.25g1日2回を6日間投与した。CRPは10.5から5.3まで改善したが体温の低下が十分で無いことよりやや有効とした。

その他の症例については, TAZ/PIPC投与により症例・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, 臨床上問題となるような異常値は認められなかった。

PIPCは富山化学工業(株)で開発され, 安全性, 有効性の面で高い評価が確立されている。この抗菌スペクトラムの特徴は, 好気性・嫌気性のグラム陽性菌や陰性菌に対して広範囲に強い抗菌力を示すことにある。

なかでも従来ペニシリン剤無効とされた肺炎桿菌に対しても, *in vitro*の成績から臨床効果が期待された。

しかしながら, PIPCの β -ラクタマーゼに対する安定性は問題が指摘され, この点はCSaseよりもPCaseにおいて顕著である。この臨床上唯一ともいえる弱点を補うため, PIPCと β -ラクタマーゼ阻害剤との併用の試みがなされてきた²⁾。

これまで β -ラクタマーゼ阻害剤としてはSBT, CVA, TAZなどが報告されており, これらと併用することにより, 臨床分離菌にみられる高頻度の β -ラクタマーゼ産生耐性株に対して効果をあげている。本剤は

Table 2-1. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	517	11.5	36.9	8500	13	30.5	14	8	11.8	11.0	0.8
	A	483	10.5	34.5	7900	15	34.7	12	6	12.4	12.0	0.8
2	B	(411)	(12.4)	(38.6)	(4200)	(8)	(51.8)	13	8	3.7	8	(0.5)
	A	416	12.6	40.2	4300	2	35.6	11	5	6.2	17.5	0.5
3	B	448	14.6	44.0	12000	2	20.5	10	6	9.1	13.9	0.5
	A	446	14.1	43.8	4100	3	27.5	14	8	7.3	12.3	0.6
4	B	447	13.6	41.6	8600	4	21.0	15	6	6.7	15.7	0.9
	A	478	13.9	43.9	6000	8	22.3	22	20	8.0	11.5	0.8
5	B	531	16.0	50.3	9100	4	24.7	16	9	10.7	17.5	0.9
	A	473	14.3	44.9	7600	1	17.5	13	9	7.5	19.2	0.9
6	B	511	14.8	46.5	13800	0.1	33.8	15	11	5.6	13.7	1.1
	A	454	13.0	41.4	5700	3.7	49.0	23	17	4.6	14.1	0.7
7	B	360	11.0	34.8	9600	(3.4)	26.6	19	10	6.7	19.3	1.3
	A	328	9.9	32.5	9200	3	48.5	13	5	6.1	21.6	1.3

B: before administration A: after administration (): midterm treatment

Table 2-2. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
8	B	381	10.7	34.4	7100	1.3	35.4	22	37	11.9	18.5	0.9
	A	395	11.5	36.5	4300	4.4	41.4	16	21	9.3	18.0	1.1
9	B	439	12.9	39.7	8600	0	22.3	36	35	11.1	24.7	1.1
	A	382	11.2	34.0	5300	1.5	41.7	23	26	11.6	8.0	0.8
10	B	446	14.6	44.3	13600	0.9	21.2	(18)	(13)	(6.3)	(10.8)	(1.1)
	A	431	13.9	43.0	15200	0	31.2	18	24	5.7	23.5	1.3
11	B	326	10.0	31.1	6300	0	17.2	87	22	4.9	50	2.1
	A	302	9.7	28.8	5400	5	39.3	37	11	5.2	27	1.1
12	B	389	12.3	36.1	6300	0	30.1	25	8	8.3	4.3	1.2
	A	(314)	(10.3)	(29.1)	(4700)	(3)	(21.1)	(18)	(8)	(6.1)	(19)	(1.0)
13	B	365	11.3	34.1	10200	1	40.3	26	18	8.2	12	0.6
	A	403	12.9	37.6	6100	3	44.5	32	32	8.9	16	0.6
14	B	427	13.9	39.9	6200	4	33.8	165	118	16.3	14	0.9
	A	409	13.3	38.4	5000	4	29.7	58	91	13.7	15	0.9
15	B	380	11.4	32.8	7100	3	23.0	29	30	5.4	16	1.1
	A	440	12.8	38.2	6600	5	29.6	37	41	5.7	20	1.0

B: before administration A: after administration (): midterm treatment

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、又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 -ラクタマー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¹⁾。

今回我々が使用したのは呼吸器感染症15例であり、臨床効果が評価できた14例での臨床効果は、著効4例、有効8例、やや有効1例、無効1例で有効率85.7%であった。この成績は、全国集計とほぼ同等の成績であった。

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、中等症の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) 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
- 2) Appelbaum P C, Jacobs M R, Spangler S K and Yamabe S: Comparative activity of β -lactamase inhibitors YTR-830, clavulanate, and sulbactam combined with β -lactams against β -lactamase producing anaerobes. Antimicrob agents Chemother 30: 789~791, 1986

Clinical study of tazobactam/piperacillin in respiratory tract infections

Atsuhiko Sato and Kingo Chida

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu, 431-31, Japan

Masami Taniguchi

Department of Respiratory Diseases, Fujieda City, Shida General Hospital

Hirokazu Okano and Hideki Suganuma

Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was administered to 15 inpatients with respiratory tract infections. Of the 15 patients, eleven had bacterial pneumonia, one pulmonary emphysema, one bronchiectasis, one obsolete pulmonary tuberculosis, and one pulmonary tuberculosis. 1.25 to 2.5 g of TAZ/PIPC was administered twice a day for 4 to 14 days. Of the 15 patients, one was excluded because the disease was revealed to be pulmonary tuberculosis. The clinical efficacy was excellent in 4 cases, good in 8, fair in 1 and poor in 1; the efficacy rate was 85.7%.

Concerning the bacteriological effects, nine clinical isolates of pathogenic bacteria (three strains of *Streptococcus pneumoniae*, one strain of *Staphylococcus*, one strain of *Haemophilus influenzae*, two strains of *Haemophilus*, one strain of *Klebsiella pneumoniae*, and one strain of *Enterobacter aerogenes*) were examined, and all the isolates except for one strain of *K. pneumoniae* were eradicated.

Neither adverse reactions nor abnormal clinical laboratory findings were observed in any patients.

From the above results, TAZ/PIPC was indicated to be a useful drug in respiratory tract infections.