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

村山尚子・鈴木克洋・久世文幸
京都大学胸部疾患研究所内科1*

小田芳郎・稲葉宣雄
大阪赤十字病院呼吸器科

高須太三郎・西村尚志・黒田直明・坂東憲司
済生会中津病院呼吸器内科

武藤　真・長谷光雄
福井赤十字病院呼吸器科

中原保治・河村哲治・望月吉郎
国立姫路病院内科

石田　直・松村栄久・日下昌平
倉敷中央病院内科

各種の呼吸器感染症の患者12例にtazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC)を1回1.25gおよび2.5gを1日2回点滴にて投与し，その臨床効果，副作用，有用性を検討した。

臨床効果は，著効5例，有効1例，やや有効2例，無効2例，判定不能2例であった。判定不能は投与後マイコプラズマ肺炎と判明した1例と副作用により早期に投与を中止した1例で安全性のみ評価した。無効の2例は肺癌に合併した肺炎であった。

本剤投与後の臨床検査値異常として，GOT・GPTの上昇1例，GOT・クームス陽性例1例，クームス陽性例1例が認められたが，いずれも軽度であった。副作用では，1例に発熱・発疹・腹痛を認めたが本剤中止後消失した。

以上のことから，各種呼吸器感染症に対する本剤の有用性が認められた。

Key words: tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 呼吸器感染症，β-ラクタマーゼ

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㈱で新しく開発されたTAZ[1]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(CVA)，sulbactam(SBT)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。一方，富山化学工業(株)で開発されたPIPC[6]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等が報告されている[7]。また，ヒトでの体内動態がTAZとPIPCで良く一致しており，適した配合剤である[7]。

今回，我々は本剤を12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以下

*〒606　京都市左京区聖護院川原町53

に報告する。

臨床的に下気道感染症の疑われた20～80歳までの患者のうち本治験への参加の同意が得られた12例(男性8例，女性4例)を対象に，本剤を投与した(Table 1)。極めて重篤な症例，著明な肝機能，腎機能障害を有する患者，および本剤に対し皮内反応陽性例は除外した。

対象となった患者は，基礎疾患のない肺炎5例，肺癌に合併した肺炎2例，肺気腫に合併した肺炎1例，気管支拡張症に合併した肺炎1例，肺気腫の急性増悪1例，気管支拡張症の急性増悪2例であり，全例皮内

Table 1. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis / Underlying disease and complication	Dose daily (g × times)	Dose days	Dose total (g)	Isolated organisms	MIC (10^6) (μg/ml) TAZ/PIPC / PIPC / β-lactamase	Clinical response	Side effects	Preceding chemotherapy
1	80 M	52	pneumonia / pulmonary emphysema	1.25×2	15	35	*M. catarrhalis* ↓ NF	≦0.025 / 1.56 / (+)	excellent	(−)	(−)
2	68 F	48.5	pneumonia / (−)	1.25×2	8	17.5	NF		excellent	(−)	(−)
3	77 M	50.5	pneumonia / lung cancer rectum cancer	2.5×2	5	22.5	*K. pneumoniae* ↓ NT		ineffective	(−)	(−)
4	20 F	42	pneumonia / bronchiectasis	1.25×2	7	17.5	NF		excellent	(−)	(−)
5	56 M	48	pneumonia / pulmonary emphysema lung cancer	1.25×2	4	8.75	NF		ineffective	(−)	SBTPC
6	54 M	61.5	pneumonia / (−)	1.25×2	8	20	NF		excellent	Coombs' test (+)	TFLX
7	27 M	58	pneumonia / (−)	1.25×2	11	27.5	*S. mitis* ↓ *K. pneumoniae*		effective	GOT ↑ GPT ↑	CEX ENX
8	44 M	60	pneumonia / (−)	2.5 ×2	14	70	ND		excellent	(−)	(−)
9	74 M	38	acute exacerbation / pulmonary emphysema chronic RA	2.5 ×2	7	35	NF		fair	(−)	CCL CPDX-PR
10	70 F	30	acute exacerbation / bronchiectasis	2.5 ×2	9	42.5	*S. agalactiae* ↓ NF	0.78 / 0.78 / (−)	fair	GOT ↑ Coombs' test (+)	LFLX
11	31 M	72	pneumonia / (−)	1.25×2	4	8.75			not evaluated	(−)	CFTM-PI CTRX
12	69 F	37	acute exacerbation / bronchiectasis	1.25×2	2	3.75	*M. catarrhalis* ↓ NT	0.05 / 1.56 / (+)	not evaluated	fever eruption abdominal pain	(−)

RA: rheumatoid arthritis　TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin　SBTPC: sultamicillin　TFLX: tosufloxacin
CEX: cephalexin　ENX: enoxacin　CCL: cefaclor　CPDX-PR: cefpodoxime proxetil　LFLX: lomefloxacin
CFTM-PI: cefteram pivoxil　CTRX: ceftriaxone
NT: not tested
NF: normal flora　ND: not detected

反応陰性であった。このうち，投与開始後マイコプラズマ肺炎と判明した1例と，投与直後より発熱・発疹・腹痛の出現した1例は安全性のみを評価した。

投与法は，1回1.25g, 2.5g，1日2回の点滴静注にて，約30分から60分かけて投与した。投与期間は原則として14日間としたが，経過に応じて終了した。ただし，最低3日間は投与することとした。

臨床効果は，自他覚所見の改善度，胸部X線の経過，臨床検査値の推移などに基づいて，著効(excellent)，有効(effective)，やや有効(fair)，無効(ineffective)，の4段および判定不能(not evaluated)で判定した(Table 1)。

12例の臨床効果は，著効5例，有効1例，やや有効2例，無効2例，判定不能2例で有効率(著効＋有効)は60.0％であった。

以下にいくつかの症例の臨床経過を略述する。

症例No.1　80歳　男性　著効例

1991年10月12日頃より全身倦怠感を自覚し，16日より心窩部不快感，微熱が出現し，入院となる。胸部X線上右下肺野に浸潤影を認め，肺気腫に合併した肺炎と診断。本剤を1.25g×2/日投与開始した。第7日目に咳嗽・発熱などの自覚症状は軽快し，白血球数・CRPの正常化，浸潤影の消退が見られた。当初の喀痰より*Moraxella catarrhalis*が(4＋)分離されたが，第7日目にはnormal floraとなった。本症例では短期間で改善が得られ，細菌学的効果，安全性の面からも有用であった。

症例No.4　20歳　女性　著効例

幼少時より，副鼻腔炎，滲出性中耳炎があり，気道感染を繰り返していた。1991年7月23日より高熱・膿性痰・左胸痛が出現し，7月25日入院となった。胸部X線上中下肺野に著明な気管支拡張を示唆する所見と左上肺野に広範な浸潤影を認めた。26日より1.25g×2/日で本剤の投与を開始した。7月28日には解熱し，7月31日には咳嗽・喀痰・呼吸困難など自覚症状は消失し，白血球の数，CRPは正常化した。8月2日には左上肺野の浸潤影も改善し，本剤の投与を終了した。喀痰培養では投与前後とも有意な菌は検出されなかったが，著効と判定した。

症例No.5　56歳　男性　無効例

肺癌で左上葉切除術を施行後;肺気腫で外来通院中，8月3日39℃の発熱を示し，救急外来受診しペニシリン系抗生物質の投与を受けた。その後も発熱・咳嗽持続し，8月6日入院となった。胸部X線上，右下肺野に浸潤影を認め，本剤を1.25g×2/日で投与開始した。CRPは軽度低下したものの8月12日の時点でも発熱は持続し，X線上も改善がみられなかったため，無効と診断し他剤に変更した。喀痰の細菌検査では，当初*Haemophilus influenzae*(＋)を認めたが，起炎菌とは同定できず，細菌学的効果は判定不能とした。

入院当初より，喀痰を認めず未検の1例(No. 8)のほか5例(No. 2, 4, 5, 6, 9)は，当初の喀痰より常在菌のみ分離された。

Moraxella catarrhalis (No.1)，*Streptococcus mitis* (No. 7)，*Streptococcus agalactiae* (No.10)の1例は，本剤の投与にて消失した。

*Klebsiella pneumoniae*の1例(No.3)は投与終了後の検査未実施のため，その過程は不明である。

M. catarrhalis (No.1)はβ-lactamase産生菌であり，MIC (10^6cfu/ml)は，TAZ/PIPCで≦0.025μg/ml, PIPCで1.56μg/mlであった。

本剤投与前後の臨床検査値はTable 2に示した。No. 6においてクームス陽性を認めたが，その後の経過は不明であった。

No. 7ではGOT, GPTが投与終了日に47，79(U)に上昇したが，特別な処置を必要とせずに正常に復した。No. 10ではGOTの軽度上昇・クームス陽性を認めたが，GOTは終了後8日目に正常に復した。

No.12において本剤投与1回目に発熱・発疹・腹痛を出現し，投与3回目で投薬を中止した。その後無処置にて症状は消失した。その他の症例においては副作用は認めなかった。

本剤の第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の成績[7]では，399例の呼吸器感染症に投与され，361例で解析されている。本剤の呼吸器感染症に対する疾患別の有効率は，肺炎163/191(85.3％)，肺化膿症10/12(83.3％)，気管支拡張症40/47(85.1％)，肺気腫の二次感染18/22(81.8％)などであり，呼吸器感染症全体では，308/361(85.3％)に有効以上の効果を得ている。私共の有効率は，判定不能の2例を除外すると，有効率は6/10(60.0％)であり，全国の成績に比べやや低い成績である。

今回，私共の無効の症例についてみると，1例はstage Ⅳの担癌患者であり，もう1例は肺癌術後および肺気腫合併例であった。

一方，分離菌別有効率では，グラム陽性菌で61/71(85.9％)であり，またグラム陰性菌では110/123(89.4％)で全体では187/213(87.8％)の有効率が得られている。私共の症例では，原因菌不明例が多く，菌の分離し得た症例は4例であり，その臨床効果は著効1例，有効1例，やや有効1例，無効1例であった。細菌学的効果では*K. pneumoniae*は投与後検査未施行の

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

Case no.		RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/mm^3$)	WBC ($/mm^3$)	Neutro (%)	Eosino (%)	CRP (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	417	14.4	43.0	28.9	11100	87	1	15.2	15	11	—	11	0.6
	A	365	12.4	37.2	31.4	3200	66	2	0.37	15	10	101	12	0.5
2	B	347	12.3	36.6	14.0	12400	82	0	3.09	26	25	152	11	0.6
	A	326	11.6	34.5	17.4	4400	60	3	<0.25	39	25	148	12	0.6
3	B	336	9.9	30.9	13.3	11500	78	0	15.8	34	7	159	41	1.8
	A	324	10.4	29.5	23.5	12100	69	1	6.01	16	11	—	—	—
4	B	427	13.0	37.7	27.5	8000	49	0	11.2	9	4	90	11	0.6
	A	384	11.7	35.7	33.4	6400	37	5	0.5	10	4	70	9	0.7
5	B	355	11.2	33.2	27.3	5500	53	4	6.4	30	19	119	15	0.8
	A	458	14.5	43.0	30.4	7800	75	7	3.9	29	23	140	10	0.8
6	B	470	16.0	45.7	14.4	8900	88	0	22.0	73	60	87	30	1.7
	A	413	13.9	40.6	22.4	7700	47	4	0.6	23	28	69	14	0.9
7	B	462	15.2	44.1	21.3	9300	74	2	1.9	21	20	7.3*	10.7	1.0
	A	489	15.8	45.3	34.3	7100	64	0	<0.25	47	79	6.8	12.4	0.9
8	B	467	14.6	42.6	19.6	6000	75	1	4.18	21	17	—*	12.4	1.0
	A	455	13.9	41.2	25.3	4700	60	4	(—)	19	31	4.8	15.5	1.1
9	B	305	9.9	29.4	62.5	19100	92	1	15.13	45	31	12.9*	25.6	1.2
	A	311	9.8	29.5	78.6	23300	86	0	19.19	47	35	9.5	10.5	1.2
10	B	413	12.2	37.1	33.1	4300	43	6	2.9	23	24	14.2*	10.3	0.6
	A	431	12.3	38.0	29.3	7900	85	2	4.5	45	22	15.6	12.3	0.7
11	B	485	14.7	44.1	30.0	8600	89	0	1.89	47	108	155	13	0.9
	A	479	15.4	43.9	35.7	5300	58	2	<0.25	27	60	144	16	1.0
12	B	431	13.2	39.0	19.0	5300	76	2	1.8	22	11	115	13.2	0.8
	A	406	12.8	37.0	26.1	2600	52	1	<0.2	19	12	113	11.3	0.7

B: before　A: after　* : (K-A)

ため不明であるが，*M. catarrhalis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*は消失した。

臨床検査値の異常は，解析対象887例中90例(10.1%)であり，多くは好酸球増多等のアレルギー，GOT, GPTなど肝由来酵素値の上昇例である。私共の症例でも，GOT, GPT増加例を認めたが，軽度の変動であり投与終了後平常に復した。また，クームス陽性例を2例認めた。副作用は904例中29例(3.2%)にみられているが[7]，私共の症例では，発熱・発疹・腹痛の症状が1例認められたが，投薬中止後，速やかに消失した。

以上のことにより，本剤は急性，慢性の呼吸器感染症に対し有用であり，かつ安全性も他のペニシリン系の抗生物質と同様であることが認められた。

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 2β-[(1,2,3-Triazol-1-yl)methyl]-2α-methylpenam-3α-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-lactamases inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 32: 9～14, 1988

4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Nhieu G T V, Lu J, 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) 才川　勇：ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN® (上田　泰監修) pp.1～4, 富山化学工業株式会社, 東京, 1989

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 study of tazobactam/piperacillin in respiratory tract infections

Takako Murayama, Katsuhiro Suzuki and Fumiyuki Kuze
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
53, Kawara-cho,Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan

Yoshiro Oda and Nobuo Inaba
Department of Respiratory Diseases Osaka Red-Cross Hospital

Taizaburo Takasu, Shouji Nishimura, Naoaki Kuroda and Kenji Bando
Department of Respiratory Diseases Saisei-Kai, Nakatsu Hospital

Shin Muto and Mitsuo Hase
Department of Respiratory Diseases Fukui Red-Cross Hospital

Yasuji Nakahara, Tetsuji Kawamura and Yoshiro Mochizuki
Department of Internal Medicine, National Himeji Hospital

Tadashi Ishida, Shigehisa Matsumura and Shohei Kusaka
Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

To twelve patients with various respiratory tract infections, 1.25 g or 2.5 g of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was administered twice a day by drip infusion in order to study its clinical efficacy, adverse reactions and usefulness.

The clinical effects were excellent in 5 cases, good in 1, fair in 2, poor in 2, and unevaluable in 2. Of the two unevaluable cases, one was a patient infected with mycoplasmal pneumonia that was revealed after administration, and the other had to discontinue administration in the early stage due to adverse reactions. However, they were included in the safety evaluation. The two cases with poor efficacy had pneumonia that was a complication of lung cancer.

In the clinical laboratory findings, some abnormal values were observed after the administration started. Elevated GOT and GPT were observed in one case, elevated GOT and a positive Coombs' test were seen in one case, and a positive Coombs' test was found in one case. However, all of these changes were mild. Concerning the other adverse reactions, fever, rash and stomachache were observed in one case. However, these symptoms disappeared after administration was discontinued.

From the above results, the usefulness of the drug was confirmed in various respiratory tract infections.