

Tazobactam/Piperacillinにかんする臨床的検討成績

三木文雄・生野善康・村田哲人・坂元一夫・大谷眞一郎・原 泰志・
中山浩二・田中聡彦・花谷彰久
多根病院内科*

広域合成ペニシリン piperacillin と β -ラクタマーゼ阻害剤 tazobactam の 4:1 比配合剤 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を細菌性肺炎3例, マイコプラズマ肺炎1例, 慢性気管支炎急性増悪1例, 計5例の呼吸器感染症患者に, 1回2.5g, 1日2回, 5~14.5日間, 点滴静注により投与した。

マイコプラズマ肺炎は有効性判定から除外し, 細菌性肺炎3例中1例著効, 1例有効, 1例やや有効, 慢性気管支炎急性増悪1例は著効の臨床効果が認められた。起炎菌として分離された *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* 各1株は, いずれも TAZ/PIPC 投与によって除菌された。

TAZ/PIPC 投与全例において自他覚的異常反応は認められなかった。1例において軽度の好酸球増多が認められた。

Key words : TAZ/PIPC, β -lactamase阻害剤, 呼吸器感染症

大鵬薬品工業株式会社において合成された β -lactamase 阻害剤 tazobactam (TAZ)¹⁻⁴⁾ と, 広域抗菌スペクトラムを持つ注射用合成ペニシリン piperacillin (PIPC) を 1:4 の比率で配合した tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14) を呼吸器感染症患者に投与し, 有効性と安全性の検討を実施したので, その成績を報告する。

1991年1月~1992年2月の間に, 多根病院内科に入院した細菌性肺炎3例, マイコプラズマ肺炎1例, 慢性気管支炎急性増悪1例, 計5例を対象として, TAZ/PIPC を1回2.5g, 1日2回, 5~14.5日間, 点滴静注により投与した。なお, TAZ/PIPC 投与に先立って皮内テストを実施し, 陰性であることを確認した。皮内テスト陽性のために TAZ/PIPC 投与を行い得なかった症例はなかった。Table 1に TAZ/PIPC 投与症例の年齢, 性別, 感染症診断名, 基礎疾患・合併症, 起炎菌, TAZ/PIPC 投与量を一括表示した。これら5症例の感染症重症度は, 症例1は軽症, 他の4例はいずれも中等症であった。

治療効果の判定に際して, TAZ/PIPC 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め, TAZ/PIPC 投与中止後も症状の再燃を認めない場合を著効, TAZ/PIPC 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効, TAZ/PIPC 投与後症状の改善傾向を認めた場合, あるいは TAZ/PIPC 投与により明らかに症状の改善を認め

ても TAZ/PIPC 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効, TAZ/PIPC 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また, TAZ/PIPC 投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。なお, 治療に伴って喀痰が消失した場合には, 起炎菌も消失したものと判断した。いっぽう, 治療効果の判定と平行して, TAZ/PIPC の副作用有無の検討を目的として, 自他覚症状の観察を行うとともに, TAZ/PIPC 投与前後の末梢血液像, 肝・腎機能, 尿所見などの臨床検査を実施した。

TAZ/PIPC 投与5例の治療成績を Table 2 に示した。症例4は当初細菌性肺炎と考えて TAZ/PIPC の投与を行ったが, 血清抗体価上昇によってマイコプラズマ肺炎であることが判明したので有効性の判定から除外した。

細菌性肺炎3例のうち, 起炎菌が *Moraxella catarrhalis* であった1例と *Streptococcus pneumoniae* であった1例は, それぞれ著効および有効の臨床効果が認められ, 起炎菌はともに TAZ/PIPC 投与によって除菌された。起炎菌不明の1例では, TAZ/PIPC 投与によって胸部レ線浸潤影は軽減したが発熱が持続し, やや有効にとどまった。慢性気管支炎急性増悪では著効の臨床効果が認められ, 起炎菌の *Haemophilus influenzae* も除菌された。

TAZ/PIPC 投与全例において自他覚的異常反応は認

められなかった。

TAZ/PIPC投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりである。症例1において、TAZ/PIPC投与後、好酸球が $567/\text{mm}^3$ と軽度の増加を示した。これは感染症の軽快に伴うものとも考えられたが、TAZ/PIPC投与との因果関係も否定し得なかった。症例2において認められたBUNの上昇は、鬱血性心不全ならびにそれに対する利尿剤投与に起因するものと考えられた。症例4においてTAZ/PIPC投与後、赤血球数、血色素量の低下が認められたが、治療に伴う脱水の改善によるものであって、TAZ/PIPC投与と

は無関係と判断された。

今回のTAZ/PIPCの臨床検討に際して、症例の選択にあたっては、安全性の面からセフェム系抗菌薬の投与を差し控えなければならないループ利尿剤投与症例（症例1, 2）も対象に加えたが、TAZ/PIPC投与開始時既に起炎菌が判明していた症例はなく、 β -ラクタマーゼ阻害剤の併用が必要であるか否かは不明の状態

でTAZ/PIPCの投与を開始した。TAZ/PIPC投与開始後判明した細菌検査の結果、症例1の*M. catarrhalis*および症例3の*S. pneumoniae*はいずれもPIPC高度感受性菌であり、PIPC単独投与でも有効の結果が得られた

Table 1. Clinical details of patients treated with tazobactam/piperacillin

| Case no. | Age | Sex | Diagnosis | Underlying disease and/or complication | Causative organism | Administration of TAZ/PIPC | | Response | | Adverse reaction |
|----------|-----|-----|--------------------------------------|--|-----------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------------|------------------|
| | | | | | | daily dose | duration | clinical | bacteriological | |
| 1 | 53 | F | bacterial pneumonia | MR. AR. TR* hyperthyroidism | <i>M. catarrhalis</i> | 2.5 g \times 2 | 10.5 days | excellent | eradicated | — |
| 2 | 52 | M | bacterial pneumonia | congestive cardiac failure | ? | 2.5g \times 2 | 5 days | fair | ? | — |
| 3 | 72 | F | bacterial pneumonia | bronchiectasis | <i>S. pneumoniae</i> | 2.5g \times 2 | 14.5 days | good | eradicated | — |
| 4 | 84 | F | mycoplasmal pneumonia | — | | 2.5g \times 2 | 9 days | excluded | excluded | — |
| 5 | 65 | M | Chr. bronchitis (acute exacerbation) | — | <i>H. influenzae</i> | 2.5g \times 2 | 14 days | excellent | eradicated | — |

* MR: mitral regurgitation, AR: aortic regurgitation, TR: tricuspid regurgitation
TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

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

| Case no. | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | WBC (/mm ³) | Eos. (%) | GOT (KU) | GPT (KU) | ALP (KA-U) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) |
|----------|---|-----------------------------------|-----------|-------------------------|----------|----------|----------|------------|-------------|--------------------|
| 1 | B | 410 | 13.5 | 12000 | 0 | 23 | 17 | 8.1 | 21 | 1.1 |
| | A | 457 | 14.6 | 8100 | 7 | 22 | 11 | 6.8 | 20 | 0.9 |
| 2 | B | 461 | 13.7 | 7800 | 0 | 22 | 16 | 4.2 | 12 | 1.0 |
| | A | 548 | 17.2 | 11600 | 0 | 48 | 31 | 2.9 | 33 | 1.0 |
| 3 | B | 408 | 11.8 | 6700 | 3 | 20 | 12 | 4.2 | 13 | 0.8 |
| | A | 358 | 10.4 | 6400 | 6 | 17 | 9 | 3.9 | 12 | 0.9 |
| 4 | B | 310 | 10.1 | 12500 | 0 | 47 | 17 | 6.8 | 14 | 0.7 |
| | A | 284 | 9.2 | 4900 | 0 | 26 | 16 | 5.8 | 4 | 0.7 |
| 5 | B | 344 | 10.9 | 13700 | 1 | 13 | 9 | 5.8 | 9 | 0.8 |
| | A | 368 | 11.5 | 6700 | 4 | 24 | 22 | 7.4 | 16 | 0.9 |

B: before A: after

のではないかと考えられた。一方、症例5から分離された *H. influenzae* は PIPC に対する感受性が disc 法で (1+) と低く、PIPC 単独投与での臨床効果は期待し難く、TAZ 配合の意義があったものと考えられた。

起炎菌不明の1例(症例2)は、咳嗽、発熱、呼吸困難を訴え、胸部レ線像で左下肺野に浸潤影を認め、CRP: 11.6mg/dl を示し、肺炎との診断の下に TAZ/PIPC の投与を開始した。TAZ/PIPC 投与によって胸部レ線浸潤影は軽減し、CRP も 0.9mg/dl と改善したが、発熱が持続し、やや有効と判定した。この症例は、TAZ/PIPC 投与中止後 fosfomycin, minocycline, clindamycin の併用によって肺炎は治癒した。本症例はマイコプラズマ抗体価、クラミジア抗体価、寒冷凝集反応の上昇は認められなかったが、終始喀痰咯出が無く、白血球増多も認められなかったことから、非細菌性肺炎を否定し得ない症例であった。

文 献

- 1) Gutmann L, Kitzis M D, Yamabe S, Acar J F: Comparative evaluation of a new β -lactamase inhibitor, YTR 830, combined with different β -lactam antibiotics against bacteria harboring known β -lactamases. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 29: 955~957, 1986
- 2) Jacobs M R, Aronoff S C, Jøhnenning S, Shlaes D M, Yamabe S: Comparative activities of the β -lactamase inhibitors YTR 830, clavulanate, and sulbactam combined with ampicillin and broad-spectrum penicillins against defined β -lactamase-producing aerobic gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 29: 980~985, 1986
- 3) Appelbaum P C, Jacobs M R, Spangler S K, Yamabe S: Comparative activity of β -lactamase inhibitors YTR 830, clavulanate, and sulbactam combined with β -lactams against β -lactamase-producing anaerobes. *Antimicrob. agents and Chemother.* 30: 789~791, 1986
- 4) 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

Clinical study on tazobactam/piperacillin

Fumio Miki, Yoshiyasu Ikuno, Akihito Murata, Kazuo Sakamoto, Shin-ichiro Otani,
Yasushi Hara, Koji Nakayama, Satohiko Tanaka and Akihisa Hanatani

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
1-2-31, Sakaigawa, Nishi-ku, Osaka 550, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a combined drug consisting of a β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ), and piperacillin (PIPC) at the ratio of 1:4.

TAZ/PIPC was administered to 5 patients with respiratory tract infections (bacterial pneumonia 3, mycoplasmal pneumonia 1 and acute exacerbation of chronic bronchitis 1) at a total dose of 5 g twice daily for 5~14.5 days by intravenous drip infusion.

Clinical response in 4 patients (except 1 case with mycoplasmal pneumonia) was excellent in 2 (bacterial pneumonia 1, acute exacerbation of chronic bronchitis 1), good in 1 (bacterial pneumonia 1) and fair in 1 (bacterial pneumonia 1).

One strain of each *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, which were isolated as causative organism, were eradicated after TAZ/PIPC treatment.

Neither subjective nor objective adverse reactions were observed in any of the patients to whom TAZ/PIPC was administered. Low-grade eosinophilia was observed in one patient.