

Tazobactam/Piperacillinに関する臨床的研究

山中吉隆・米津精文・安永幸二郎

関西医科大学内科学第一講座*

β -lactamase阻害剤であるtazobactamとペニシリン系抗生物質であるpiperacillinの配合剤であるtazobactam/piperacillinにつき臨床的検討を行った。

呼吸器感染症9例に本剤を1日5.0g, 6~20日間投与し, 効果判定可能対象9例中6例に有効以上の効果を認めた。副作用は1例に腹部膨満感を認め, 臨床検査値異常は1例にGOTおよびGPTの軽度上昇を認めた。

Key words : TAZ/PIPC, β -lactamase阻害剤, PIPC, TAZ, 内科領域感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は piperacillin (PIPC) と新しく開発された β -lactamase 阻害剤の tazobactam (TAZ) を 4:1 に配合した注射用抗生物質である。TAZ¹⁾ の β -lactamase 阻害作用は, 三橋らの分類の PCase (type I, II, III, IV, V および *Klebsiella pneumoniae*), CXase (type I) 及び一部の CSase に対して認められる²⁾。一方, PIPC は PCase, CXase 及び一部の CSase に対して不安定である。そこで PIPC に TAZ を添加することにより, β -lactamase 産生株に対する PIPC の抗菌力は増強するものと言われている。PCase 産生株, CXase (type I) 産生株, CSase 産生株に対して TAZ の酵素阻害スペクトルと良く対応し TAZ/PIPC の抗菌力に相乗効果が認められている。今回, 我々は TAZ/PIPC につき臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

本剤の投与対象は 1991 年 6 月より 1992 年 1 月の間に, 当科に入院した 9 例であった。性別は男性 6 例, 女性 3 例, 年齢分布は 39~84 歳で平均 64.2 歳であった。疾患の内訳は, 肺炎 7 例 (肺癌を基礎疾患に持つものが 5 例, 陈旧性肺結核を基礎疾患に持つものが 1 例, Turner 症候群を基礎疾患に持つものが 1 例), 肺気腫 + 感染 1 例, 急性下気道感染症 1 例であった。

投与方法は 1 回 2.5g を 1 日 2 回, 40 分ないし 60 分かけて点滴静注にて投与した。投与期間は 6~20 日間であった。

臨床効果判定は臨床症状ならびに検査所見の改善度, 起炎菌の消長により著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で評価した。

細菌学的効果は TAZ/PIPC 投与前後に菌検査を実施し, 消失, 減少, 菌交代, 不変, 判定不能に分けて判定した。

副作用の有無の検討として, 自覚症状の観察を行

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可能な限り実施し, 本剤投与による影響を検討した。

投与対象は 9 例で, いずれも呼吸器感染症であった。その 9 例のうち有効 6 例で, やや有効 1 例, 無効 2 例の成績を得た。それぞれの症例の概略を Table 1 に示した。各症例につき略述する。

症例 1 (肺炎) : 肺癌にて入院加療していた症例で, 発熱, 右胸痛が認められ, 胸部レントゲンより肺炎と判断し, 本剤 1 日 5g (分 2) の投与を開始した。14 日間の投与にて症状の改善, CRP, WBC の改善により有効と判定した。また随伴症状として腹部膨満感があったが, これは点滴速度を遅くすることにより症状が軽快し, 一過性のものと考えられた。

症例 2 (肺炎) : 肺癌にて入院し, 全身抗癌化学療法, Co 照射を行った例で, 発熱, 咳, 痰が出現。胸部レントゲン上に肺炎様陰影を認めたので, 本剤 1 日 5g (分 2) の投与を開始した。8 日間の投与で臨床症状, CRP, WBC の改善を認めず, 胸部レントゲンも増悪傾向となったことにより無効とした。

症例 3 (閉塞性肺炎) : 肺癌を基礎疾患に持ち, 発熱, 頭痛が出現。近医受診し, 感冒剤の投与を受けるも軽快しないため 1 週間後に当科受診。本剤 1 日 5g (分 2) の投与を開始した。投与後速やかに解熱し, 一時再発熱するがその後は平熱を維持。CRP は徐々に低下したが終了日に軽度再上昇をみた。しかし臨床症状, WBC 数, 胸部レントゲンの改善が認められたので 20 日間投与の後やや有効と判定した。GOT, GPT の軽度上昇を認めたが因果関係を否定できなかった。

症例 4 (肺炎) : 低 γ -グロブリン血症, Turner 症候群を基礎疾患とし, 20 歳の時に気管支拡張症で左肺手

術を行っていた症例であった。一週間前より発熱、咳を認め胸部レントゲンより肺炎と診断し、本剤1日5g(分2)の投与を開始した。しかし6日間投与したが解熱せず炎症反応及び胸部レントゲン所見に変化がないため無効と判定し他剤に変更した。

症例5(肺炎)：陳旧性肺結核症を基礎疾患とし、脳梗塞後遺症にて外来通院していたが、咳、喀痰、微熱を認め10日後肺炎の診断にて入院となった。本剤1日5g(分2)を17日間投与し臨床反応及び炎症反応と胸部レントゲンの改善により有効と判定した。

症例6(肺炎)：肺癌、肺気腫を基礎疾患とし、Co照射による肺癌治療のため入院していたが2ヶ月前に退院。以後経過観察中であったが呼吸困難のために当科受診、肺炎の診断にて入院となる。本剤1日5g(分2)を12日間投与により臨床症状と胸部レントゲンの改善が認められ有効と判定した。

症例7(肺炎)：症例6の患者であるが、TAZ/PIPCの投与により一旦軽快を見たが、半月後に一時的な咳、喀痰、発熱を認め、胸部レントゲン上で右下肺に肺炎様陰影があり、前回、検出できなかった*Streptococcus pneumoniae*が検出されたため新たな感染と判断し、再びTAZ/PIPCの投与を開始する。13日間の投与により臨床症状及び炎症反応の改善を認め有効と判定した。喀痰中に起炎菌として*S. pneumoniae*を認めたが投与後検査できず、残念ながら細菌学的効果は判定不能であった。

症例8(肺気腫)：4年前より咳、喀痰が持続しており、時々呼吸困難も認めていた。近医にて肺気腫の診断を受け、通院加療をしていたが発熱、咳、喀痰が増強し当科を受診した。本剤1日5g(分2)を14日間投与にて解熱、咳、喀痰量、臨床症状の改善及び炎症反応、WBC数の低下により有効と判定した。喀痰より起炎菌として*K. pneumoniae*を認め本剤投与にて除菌された。

症例9(急性下気道感染症)：肝障害、鼻出血を基礎疾患とする。現在、81歳で50歳頃から鼻出血をたびたび認め、そのたびに発熱も時々認めていた。最近鼻出血多量で耳鼻科受診し止血される。翌日より発熱し当科に精査目的にて入院となる。本剤1日5g(分2)を投与開始した。6日間の投与で臨床症状及び炎症反応の改善を認め有効と判定した。

細菌学的には症例8で*K. pneumoniae*の消失を認めたが、残念ではあるが症例7における*S. pneumoniae*は投与後の検査を行えず判定不能とした。

副作用は1例に腹部膨満感があったが、点滴速度を遅くすることにより解消した。

臨床検査値は症例3においてGOT(36-26-55)及びGPT(37-85-50-58)の上昇が認められた。本例において、本剤投与前より軽度の肝障害があったかも知れないが、投与後にGOT、GPTが上昇したのは本剤との関係があったのかも知れないと考えた。尚、臨床検査値の投与前後の値をTable 2に示した。

TAZ/PIPCは大鵬薬品工業株式会で開発された β -lactamase阻害剤であるTAZと富山化学工業株式会で開発されたペニシリン系の抗生剤であるPIPCを1:4の比率で配合させた製剤である。このことにより、PIPCが β -lactamaseで分解され易いという弱点を補い β -lactamaseに起因する耐性菌にも抗菌力を示すことが可能と考えられる。TAZ/PIPCはグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、 β -lactamase産生菌を用いた*in vivo*感染実験においてもTAZ配合による優れた相乗効果が認められている³⁾。

TAZ/PIPCを選択した根拠は、肺炎7例(肺癌を基礎疾患に持つものが5例、陳旧性肺結核を基礎疾患に持つものが1例)、Turner症候群を基礎疾患に持つものが1例)、肺気腫+感染1例、急性下気道感染症1例といった疾患であり、基礎疾患を考慮するとグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌による感染症が推定される。また、これらの感染症の起炎菌は β -lactamaseに起因する耐性菌によることも十分考えられるため β -lactamase阻害剤であるTAZ配合PIPC製剤を選択した。

今回の症例9例が細菌感染である根拠は、肺炎7例は、臨床症状(喀痰、咳)および炎症反応とchest x-pの異常陰影、そしてその陰影にはair bronchogramを認めた。よって、肺胞性肺炎と考え細菌性と判断し抗菌化学療法を施行した。次に、症例8の肺気腫+感染の症例は*K. pneumoniae*が起炎菌と判明、また症例9については急性上気道感染に引きつづいておこる急性下気道感染症と考えたが、残念ではあるが本剤投与前から喀痰を認めなかった。よって、本症例においては、その主要原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌、グラム陰性桿菌などによる細菌感染症と判断し本剤を投与した。

臨床的検討において、効果判定可能対象9例中有効6例(肺炎4例、肺気腫1例、下気道感染症1例)、やや有効1例(閉塞性肺炎)、無効2例(肺炎2例)の成績を得た。

本検討における9例中5例が基礎疾患に肺癌を持ち、その中で3例が有効であり、やや有効であった症例3は気道閉塞をともなった肺癌症例で主な原因が気道の器質の変化のある難治性感染症であると考えられた。

また無効となった症例2は、TAZ/PIPC 2.5g×2/dayを8日間投与したが白血球およびCRPの上昇と胸部レントゲンの悪化を認めたので臨床効果は無効と判定し他剤に変更した。このように基礎疾患から感染症を検討すると、肺癌やTurner症候群でlow γ -globulinemiaといった宿主の感染防御能が低下していると考えられる症例での感染症を対象として、有効な成績を得ることができたのは本剤の優れた抗菌力によるところが大きいと考えられた。

症例1～4例は喀痰検査したがnormal floraでした。症例5は残念ではあるが、指示するも喀痰採取ができ

ず原因菌不明となった。症例6については、本剤投与前後の喀痰は不明であるが、投与中*Pseudomonas aeruginosa*と*Staphylococcus aureus*が検出され、投与終了前には*Pseudomonas aeruginosa*は消失していました。症例7および8は、それぞれ*S. pneumoniae*と*K. pneumoniae*が検出されている。症例9ははじめから喀痰を認めなかった症例である。以上の結果、喀痰検査施行すれども原因菌が判明しなかったが、重篤な基礎疾患を考慮すると β -lactamase阻害作用を持った優れた抗菌力と広範囲の抗菌スペクトルの抗生剤の使用を必要とした。

Table 1. Clinical study of tazobactam/piperacillin

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment		Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory findings
				Dose (g/day)	Days					
1	62	M	pneumonia lung cancer	5	14	NF ↓ NT	good	unknown	feeling enlarged of abdomen	-
2	39	F	pneumonia lung cancer	5	8	NF ↓ NF	poor	unknown	-	-
3	62	M	pneumonia obliterans lung cancer	5	20	NF ↓ NT	moderate	unknown	-	GOT, GPT↑
4	41	F	pneumonia low γ -globulinemia Turner's syndrome	5	6	NF ↓ NF	poor	unknown	-	-
5	84	M	pneumonia sequela cerebral infarction old tuberculosis	5	17	NT	good	unknown	-	-
6	79	M	pneumonia lung cancer pulmonary emphysema	5	12	NT	good	unknown	-	-
7	79	M	pneumonia lung cancer pulmonary emphysema	5	13	<i>S. pneumoniae</i> * ↓ NT	good	unknown	-	-
8	51	M	pulmonary emphysema	5	14	<i>K. pneumoniae</i> * ↓ NF	good	eradicated	-	-
9	81	F	acute lower respiratory tract infection nasal hemorrhage liver damage	5	6	NT	good	unknown	-	-

NT: not tested NF: normal flora *: Causative organism

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of tazobactam/piperacillin

No.	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (U/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$
1	$\frac{8.9}{7.9}$	$\frac{14300}{2600}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{13}{13}$	$\frac{7}{7}$	$\frac{273}{273}$	$\frac{27}{27}$	$\frac{1.9}{1.9}$
2	$\frac{8.0}{8.6}$	$\frac{9000}{13700}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{23}{23}$	$\frac{18}{23}$	$\frac{62}{66}$	$\frac{10}{11}$	$\frac{0.5}{0.7}$
3	$\frac{14.1}{14.0}$	$\frac{10600}{3800}$	$\frac{0.5}{2}$	$\frac{36}{55}$	$\frac{37}{58}$	$\frac{282}{235}$	$\frac{17}{27}$	$\frac{0.7}{0.8}$
4	$\frac{16.6}{14.0}$	$\frac{11300}{9200}$		$\frac{15}{17}$	$\frac{10}{12}$	$\frac{284}{222}$	$\frac{9}{8}$	$\frac{0.4}{0.3}$
5	$\frac{10.1}{10.5}$	$\frac{8700}{6200}$		$\frac{39}{22}$	$\frac{37}{17}$	$\frac{256}{238}$	$\frac{26}{17}$	$\frac{0.7}{1.0}$
6	$\frac{11.5}{11.8}$	$\frac{6800}{9700}$	$\frac{0.5}{0.5}$	$\frac{96}{37}$	$\frac{34}{37}$	$\frac{354}{192}$	$\frac{24}{21}$	$\frac{1.1}{0.9}$
7	$\frac{11.5}{11.6}$	$\frac{8200}{8200}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{20}{34}$	$\frac{35}{30}$	$\frac{151}{155}$	$\frac{13}{11}$	$\frac{0.5}{0.7}$
8	$\frac{16.4}{13.9}$	$\frac{10300}{6700}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{41}{15}$	$\frac{15}{19}$	$\frac{141}{125}$	$\frac{32}{5}$	$\frac{1.0}{0.5}$
9	$\frac{9.8}{10.0}$	$\frac{2800}{1900}$	$\frac{3}{2}$	$\frac{58}{58}$	$\frac{26}{26}$		$\frac{10}{10}$	$\frac{0.7}{0.7}$

細菌学的には、起炎菌として *S. pneumoniae* 1例、*K. pneumoniae* 1例を検出し、そのうち消失したのは *K. pneumoniae* であり、*S. pneumoniae* は判定不能であった。

副作用として腹部膨満感を1例に認めたが、点滴速度を遅くすることによりその症状は消失しており、また臨床検査値異常として GOT、GPT の上昇を1例に認めた。

近年 β -lactamase に起因する耐性菌が増加していることよりグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを持つ TAZ/PIPC³⁾ は内科領域の呼吸器感染症に対し有用性の高い抗生剤と思われた。

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 2 β -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives. *J Med Chem* 30: 1469~1474, 1987

- 2) 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
- 3) 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 studies on tazobactam/piperacillin

Yoshitaka Yamanaka, Seibun Yonezu and Kojiro Yasunaga
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
1 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka 570, Japan

A clinical study was carried out on a new drug combination, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), i.e. tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) 1:4.

The results were as follows: Nine respiratory tract infections were treated with TAZ/PIPC. The dosage was 5 g per day for 6~20 days. Six of 9 assessable cases responded well to the therapy.

Klebsiella pneumoniae isolated from the respiratory tract before therapy was eradicated. As to side effects and abnormalities in laboratory findings, abdominal fullness was found in 1 case and slight elevation of GOT and GPT was found in 1 case.