

呼吸器感染症に対するTazobactam/Piperacillinの臨床的検討

徳永尚登・市川洋一郎・川原正士・樋口英一・矢野敬文・大泉耕太郎

久留米大学第一内科*

Tazobactam/piperacillinの各種呼吸器感染症に対する有効性および安全性について検討を行った。対象は肺炎9例、気管支拡張症7例、肺気腫の二次感染1例等でその臨床効果は17例中2例が著効、15例が有効であった。副作用はみられなかったが、2例に軽度のトランスアミラーゼの上昇が認められた。

Key words : tazobactam/piperacillin, ペニシリン系抗生剤, 呼吸器感染症, β -lactamase inhibitor

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は大鵬薬品工業で開発された新しい β -lactamase阻害剤tazobactam (TAZ)¹⁾と富山化学工業で開発され臨床に使用されているpiperacillin (PIPC)を1:4の比率で配合した注射用製剤で、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌までの広範囲の抗菌スペクトラムを有する。今回、呼吸器感染症患者にTAZ/PIPCを使用し、その有効性および安全性について検討したので報告する。

投与症例は1991年2月から1992年1月までの1年間

に当院および関連病院に入院した患者で本試験参加の同意の得られた軽症から中等症の呼吸器感染症患者19例で、男性10例、女性9例であった。年齢は23歳より79歳(平均59.7±17.0歳)であった。疾患の内訳は肺炎9例、気管支拡張症7例、肺気腫の二次感染1例、アスペルギルス肺炎1例、マイコプラズマ肺炎1例であった。TAZ/PIPCの投与量および投与方法は1.25gもしくは2.5gを1日2回投与し、5日間から15日間投与した(Table 1)。

Table 1-1. Summary of cases

No.	Age·Sex·Weight	Clinical diagnosis	Daily dose Days Total dosis	Isolated organisms	BT (°C)	WBC	CRP	ESR	Effect	Side effects
1	60·F·43.4	pneumonia	2.5 g × 2	<i>H. influenzae</i>	37.4	4700	2.28	49	good	(—)
			(7)	↓	↓	↓	↓			
			35 g	NF	36.6	3900	0.02	33		
2	64·F·55.5	pneumonia	2.5 g × 2	<i>K. pneumoniae</i>	38.4	11700	22.5	78	good	(—)
			(12)	↓	↓	↓	↓			
			60 g	NF	36.2	6000	0.4	41		
3	69·M·60	pneumonia	2.5 g × 2	<i>H. influenzae</i>	37.9	6800	12.3	67	good	(—)
			(14)	↓	↓	↓	↓			
			70 g	NF	36.1	4500	0.6	16		
4	75·F·44.5	pneumonia	2.5 g × 2	<i>H. influenzae</i>	36.7	3700	2.2	42	good	(—)
			(7)	↓	↓	↓	↓			
			35 g	NF	36.7	2300	0.3	17		
5	77·M·50	pneumonia	2.5 g × 2	NF	38.3	13700	10.0	98	good	(—)
			(15)	↓	↓	↓	↓			
			70 g	NF	36.5	6900	1.1	112		
6	75·F·34.5	pneumonia	2.5 g × 2	NF	36.9	11700	6.4	120	good	(—)
			(14)	↓	↓	↓	↓			
			70 g	NF	36.5	9400	1.3	158		

ND: not done NF: normal flora *: intermediate

Table 1-2. Summary of cases

No.	Age·Sex·Weight	Clinical diagnosis	Daily dose Days Total dosis	Isolated organisms	BT (°C)	WBC	CRP	ESR	Effect	Side effects
7	70·M·49	pneumonia	2.5 g × 2 (14)	NF	38.6	8900	10.1	34	good	(—)
			70 g	ND	36.2	5100	1.3	(40)*		
8	58·M·47	pneumonia	2.5 g × 2 (14)	NF	38.2	10800	18.91	132	good	(—)
			70 g	NF	35.8	4200	0.15	56		
9	73·M·40	pneumonia	2.5 g × 2 (5)	<i>H. influenzae</i>	38.9	11200	15.0	29	good	(—)
			25 g	NF	37.0	5600	10.7	73		
10	23·M·60	aspergillus pneumonia	2.5 g × 2 (5)	Aspergillus	37.9	15100	14.11	62	unknown	(—)
			22.5 g	ND	38.0	15400	12.50	38		
11	28·F·55	mycoplasma pneumonia	2.5 g × 2 (12)	NF	37.5	6900	4.6	25	unknown	(—)
			60 g	NF	36.8	5500	0.2	4		
12	71·F·34.5	bronchiectasis	1.25 g × 2 (10)	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	38.4	11100	10.81	130	excellent	(—)
			25 g	NF	36.8	4500	0.31	88		
13	61·M·45	bronchiectasis	1.25 g × 2 (11)	NF	37.0	7100	3.85	40	good	(—)
			27.5 g	NF	36.6	7400	0.01	20		
14	38·F·39	bronchiectasis	2.5 g × 2 (15)	<i>P. aeruginosa</i>	37.3	14600	8.41	57	good	(—)
			75 g	NF	36.9	9400	4.02	30		
15	79·M·56	bronchiectasis	2.5 g × 2 (11)	<i>P. aeruginosa</i>	36.8	16300	5.18	27	good	(—)
			55 g	<i>P. aeruginosa</i>	36.4	5800	0.49	16		
16	69·M·70	bronchiectasis	2.5 g × 2 (14)	NF	38.0	13300	15.1	65	good	(—)
			70 g	NF	36.4	5500	0.2	11		
17	55·F·40.5	bronchiectasis	2.5 g × 2 (14)	<i>P. aeruginosa</i>	37.5	13000	15.1	132	good	(—)
			70 g	<i>P. aeruginosa</i>	36.2	6800	0.6	37		
18	30·F·40	bronchiectasis	2.5 g × 2 (14)	<i>H. influenzae</i>	36.6	6400	6.2	9	excellent	(—)
			70 g	NF	36.3	4600	0.6	5		
19	59·M·41	pulmonary emphysema	2.5 g × 2 (13)	<i>M. catarrhalis</i>	37.1	6500	1.6	20	good	(—)
			60 g	NF	37.0	5200	0.3	31		

ND: not done NF: normal flora *: intermediate

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰量および性状、胸部X線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として判定し、細菌学的効果は起炎菌の消長により判定した。

TAZ/PIPC投与による成績概要をTable 2に示した。臨床効果は対象外のアスペルギルス肺炎、マイコプラズマ肺炎の2例を除いた17例中2例が著効、15例が有効であった。疾患別では肺炎の9例中9例が有効、気管支拡張症の感染時の7例中2例が著効、5例が有効で

あった。また肺気腫の二次感染の1例は有効であった。

細菌学的効果は*Haemophilus influenzae*(6株)、*Moraxella catarrhalis*(2株)、*Klebsiella pneumoniae*(1株)はすべて消失し、*Pseudomonas aeruginosa*が3株中1株消失、2株が減少であった(Table 3)。

安全性については副作用は全例で認められず問題ないと考えられた。臨床検査値の異常は症例4でGOTの軽度上昇、また、症例9でGOT、GPT軽度上昇がみられた(Table 4)。

Table 2. Clinical effect

Clinical diagnosis	No. of patients	Clinical effect				Effective rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	9		9			9/9
Bronchiectasis	7	2	5			7/7
Pulmonary emphysema	1		1			1/1
Total	17	2	15			17/17 (100)

Exclusion: aspergillus pneumonia 1, mycoplasma pneumonia 1

Table 3. Bacteriological effect

Causative organisms	No. of isolates	Bacteriological effect		Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	
<i>H. influenzae</i>	6	6		6/6
<i>M. catarrhalis</i>	2	2		2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2	1/3
Total	12	10	2	10/13 (83.3)

Table 4-1. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

No.	RBC	Hb	Eo (%)	PLT	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr
1	450	13.4	2	21.1	15	8	6.7	11.5	0.7
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
2	418	12.5	5	18.7	16	7	7.6	14.3	0.7
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
3	493	14.9	2	21.6	36	45	9.4	7.5	0.95
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
4	433	12.9	3	42.8	22	20	4.8	8.8	0.7
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
5	422	11.7	0	23.9	34	26	290	24.1	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
6	463	12.7	2	34.4	25	23	271	12.9	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
7	399	12.2	1.5	9.2	40	29	244	17.1	0.6
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
8	399	11.9	2	14.0	68	35	244	14.7	0.6
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

*: intermediate

Table 4-2. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

No.	RBC	Hb	Eo (%)	PLT	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr
5	473	13.7	1	24.5	40	30	456	32.9	1.5
	↓ 527	↓ 15.3	↓ 4	↓ 21.3	↓ 28	↓ 21	↓ 395	↓ 19.9	↓ 1.3
6	395	10.2	0	44.9	24	12	249	14.1	0.8
	↓ 377	↓ 9.9	↓ 0	↓ 53.2	↓ 30	↓ 21	↓ 304	↓ 11.6	↓ 0.9
7	415	11.1	0	24.4	165	107	225	38.8	1.5
	↓ 454	↓ 12	↓ 3.9	↓ 56.3	↓ 28	↓ 38	↓ 132	↓ 21.6	↓ 1.3
8	345	11.3	0	35.2	60	30	8.9	11.9	1.1
	↓ 370	↓ 12.5	↓ (0)*	↓ 35.9	↓ 18	↓ 9	↓ 8.3	↓ 7.0	↓ 0.8
9	448	13.6	2	18.3	28	16	8.0	15	1.0
	↓ 345	↓ 11.0	↓ 8	↓ 22.5	↓ 84	↓ 78	↓ 7.5	↓ 11	↓ 0.9
10	455	13.1	4	41.2	11	7	5.3	10.7	1.0
	↓ 443	↓ 12.5	↓ 3	↓ 44.3					
11	414	13.5	(2)*	20.8	53	38	3.6	8.7	0.81
	↓ 399	↓ 12.6	↓ 2	↓ 39.1	↓ 20	↓ 37	↓ 4.4	↓ 16.2	↓ 1.07
12	319	9.5	5	45.7	21	12	7.5	13.8	0.8
	↓ 336	↓ 9.9	↓ 5	↓ 44.2	↓ 22	↓ 12	↓ 7.1	↓ 16.1	↓ 0.8
13	469	14.5	9	26.2	16	9	5.6	13.7	0.8
	↓ 479	↓ 15.0	↓ 4	↓ 29.5	↓ 18	↓ 7	↓ 5.7	↓ 16.5	↓ 1.0
14	479	11.8	0	51.7	8	3	8.4	8.6	0.5
	↓ 493	↓ 12.3	↓ 6	↓ 38.0	↓ 24	↓ 15	↓ 7.8	↓ 12.2	↓ 0.4
15	492	14.5	0	25.3	11	6	7.8	16.0	1.1
	↓ 490	↓ 14.6	↓ 3	↓ 21.7	↓ 15	↓ 8	↓ 7.2	↓ 17.1	↓ 1.0
16	484	15.0	2	25.8	19	11	5.2	13.3	0.93
	↓ 505	↓ 15.4	↓ 1	↓ 43.9	↓ 23	↓ 24	↓ 5.7	↓ 15.3	↓ 0.87
17	357	10.6	3	26.7	21	15	14.3	6.6	0.64
	↓ 349	↓ 10.6	↓ 5	↓ 43.2	↓ 17	↓ 11	↓ 8.9	↓ 10.8	↓ 0.66
18	466	13.7	3	22.4	19	14	5.6	12	0.8
	↓ 439	↓ 12.9	↓ 3	↓ 27.3	↓ 19	↓ 18	↓ 6.3	↓ 16	↓ 0.8
19	522	15.5	3	25	30	17	164	9.6	0.9
	↓ 513	↓ 15.9	↓ 4	↓ 22.2	↓ 40	↓ 28	↓ 163	↓ 10.0	↓ 0.8

*: intermediate

TAZは各種の細菌が産生する従来のペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼを強く阻害するほか²⁾近年注目を集めている第3世代セフェム剤を良く加水分解する β -lactamaseも阻害する³⁻⁵⁾。一方、PIPCは抗菌スペクトラムが広いものの β -lactamaseに弱いという欠点を有している⁶⁾。この2剤を組み合わせることでよりTAZ/PIPCは安全に広範囲の抗菌スペクトラムを有しかつ β -lactamaseによる耐性菌にも有効な抗生剤になることが期待される。このことより著者らは各種の呼吸器感染症にTAZ/PIPC 1.25gもしくは2.5gを1日2回投与を行ったが、臨床的にも高い有効率が得られた。また細菌学的効果においては*M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*など広範囲に除菌効果が得られた事は注目される。

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 and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Anti-microb Chemother* 25: 567~574, 1990
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, 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 -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9~14, 1988
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Col-latz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Rev Infect Dis* 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 ベントシリン®(上田 泰監修), pp.1~4. 富山化学工業株式会社, 東京, 1989

Clinical studies of tazobactam/piperacillin in respiratory tract infections

Naoto Tokunaga, Yoichiro Ichikawa, Masao Kawahara, Eiichi Higuchi, Takafumi Yano, and Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, Kurume University Medical School
67 Asahi-machi, Kurume-shi 830, Japan

We investigated the clinical effects and safety of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) in respiratory tract infections.

TAZ/PIPC was administered to 9 patients with pneumonia and 7 and 1 with acute infections and exacerbations of bronchiectasis and pulmonary emphysema, respectively. The therapeutic efficacy was excellent in 2 patients and good in the remaining 15. No side effects were observed, but slight elevation of serum transaminase levels was observed in 2 patients.