

## 呼吸器感染症におけるTazobactam/Piperacillinの臨床効果の検討

税田直樹・松本充博・河野 修・興梶博次・菅 守隆・安藤正幸  
熊本大学医学部第一内科\*

新しく開発された抗生物質 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は tazobactam (TAZ) と piperacillin (PIPC) の配合剤である。今回、呼吸器感染症6例(肺炎2例、気管支拡張症3例、肺気腫の二次感染1例)に本剤を投与し、臨床効果・細菌学的効果・副作用について検討した。本剤の臨床効果は有効3例、無効1例、判定不能2例であった。起炎菌は全例不明のため細菌学的効果はいずれも判定不能であった。副作用として1例に蕁麻疹がみられ、また、臨床検査値異常としては1例にGOT, GPTの上昇がみられた。

**Key words :** tazobactam/piperacillin,  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤, 呼吸器感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、tazobactam (TAZ) と piperacillin (PIPC) を1:4の比率で配合させた注射用製剤である。TAZは大鵬薬品工業株式会社で開発された新しい $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であり<sup>1)</sup>、少数の菌種を除いては抗菌力は弱いものの、各種の細菌が産生する $\beta$ -ラクタマーゼ(ペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ、セフロキシマーゼ)を不可逆的に阻害する<sup>2-5)</sup>。一方、PIPCは富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗生剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特に呼吸器感染症の主要な起炎菌である *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*などに強い抗菌力を有し忍容性が良好であるために既に広く臨床に使用されている。しかし、PIPCは $\beta$ -ラクタマーゼで分解されやすいという弱点を有しており<sup>6)</sup>、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤を配合してPIPCの耐性菌にも抗菌力を示すようにすることが臨床有望とされていた。TAZとPIPCを配合することにより、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌を用いた *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<sup>7)</sup>。

今回、呼吸器感染症6例に本剤を投与し、臨床効果・細菌学的効果・副作用について検討したので報告する。

1991年7月から同年9月の間に熊本大学医学部附属病院第一内科に入院し、本剤治療に先立って同意の得られた59歳から67歳までの呼吸器感染症患者6名を対象とした。症例の内訳は、肺炎2例、気管支拡張症3例、肺気腫の二次感染1例であり、性別は男性2例、女性4

例であった。TAZ/PIPCは1回1.25gあるいは2.5gを1日2回あるいは4回点滴静注した。投与期間は2日から13日であった。臨床効果は熱型・胸部X線像・赤沈・CRP・白血球数・喀痰の性状ならびに1日量などを総合的に判定し、著効・有効・やや有効・無効の4段階で判定又は判定不能とした。細菌学的効果は、起炎菌の推移により、消失・減少又は一部消失・菌交代・不変の4段階で判定又は判定不能とした。副作用については、自覚症状の有無および臨床検査値として血液像、肝・腎機能などをTAZ/PIPCの投与前後で調べた。TAZ/PIPCの臨床成績を一括してTable 1に示した。呼吸器感染症6例に対して本剤の投与を行った結果、臨床効果は有効3例、無効1例、判定不能2例であった。2例で臨床効果が判定不能となったが、うち1例は蕁麻疹の発現により2日間投与を中止したためであり(症例3)、他の1例は、感染症状が不明確であったことによる(症例4)。なお、疾患別臨床効果は肺炎2例、気管支拡張症1例で有効であった。起炎菌検索は全例について行なったが、いずれも起炎菌が判明せず、従って細菌学的効果は全例判定不能であった。自覚的副作用症状は6例中1例に蕁麻疹が認められた。この蕁麻疹は投与開始の翌日に発現したが、本剤投与中止後、抗ヒスタミン剤の投与により速やかに消失した。臨床検査値の検討では、Table 2に示したように1例GOT, GPTの軽度上昇が認められた。本症例のGOT, GPTは投与前にそれぞれ30U, 37Uであったものが投与終了日にはGOT:54U, GPT:66Uと軽度上昇を示した。投与終了1週間後に再度測定を行なったところ、GOT:53U, GPT:69Uと依然として高値を示していた。本症例では本剤を11日間投与し有効な臨床効果が得

られた(症例1)。

以上のごとくTAZ/PIPCを呼吸器感染症6例に使用し、有効性と安全性について検討した。使用例6例中症例1を除く5例は、主として中等症以上の基礎疾患あるいは合併症を有しており、また、6例中4例は前投薬したcefixime無効例(症例2, 3, 5)あるいはcefpo-doxime proxetil無効例(症例1)であり難治性感染症と考えられるが、このうち3例では有効な成績が得られ

満足できる結果であった。自他覚的副作用として蕁麻疹が1例認められた。また、臨床検査値の異常変動としてGOT, GPTの上昇が1例認められたが、その程度は軽度であった。

今回検討した症例で、臨床効果が判定可能な4例中3例は有効であり、また、難治性感染症と考えられた症例についてみると、判定不能であった1例を除き他の3例は全て有効という成績が得られたことは本剤の

Table 1. Results of clinical trial with tazobactam/piperacillin

| Case no. | Age | Sex | Diagnosis             | Complication or underlying disease                        | Isolated organism | Dose (g × time)                            | Duration (days) | Total dose (g) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect  |
|----------|-----|-----|-----------------------|---|-------------------|--|-----------------|----------------|-----------------|------------------------|--------------|
| 1        | 60  | M   | pneumonia             | -   | NF                | 2.5 × 1<br>2.5 × 2                         | 1<br>10         | 52.5           | good            | unknown                | GOT↑<br>GPT↑ |
| 2        | 66  | F   | pneumonia             | amyotrophic lateral sclerosis                             | NF                | 2.5 × 1<br>2.5 × 2                         | 1<br>7          | 37.5           | good            | unknown                | -            |
| 3        | 67  | F   | bronchiectasis        | granulomatous lung disease                                | NF                | 1.25 × 4                                   | 2               | 10.0           | unknown         | unknown                | urticaria    |
| 4        | 59  | F   | bronchiectasis        | neurogenic muscle atrophy                                 | NF                | 2.5 × 1<br>2.5 × 2<br>1.25 × 2             | 1<br>2<br>10    | 37.5           | unknown         | unknown                | -            |
| 5        | 67  | F   | bronchiectasis        | aspirated bronchial pneumonia with foreign body granuloma | NF                | 2.5 × 2<br>2.5 × 1<br>1.25 × 1<br>1.25 × 2 | 1<br>1<br>7     | 26.25          | good            | unknown                | -            |
| 6        | 60  | M   | emphysema + infection | chronic pulmonary emphysema                               | NF                | 2.5 × 2                                    | 3               | 15.0           | poor            | unknown                | -            |

NF: normal flora

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

| Case no. | B<br>A | CRP  | ESR (mm/1 h) | RBC (× 10 <sup>4</sup> ) | WBC   | Platelet (× 10 <sup>4</sup> ) | Eosino (%) | GOT | GPT | Al-P | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|--------|------|--------------|--------------------------|-------|-------------------------------|------------|-----|-----|------|-------------|--------------|
| 1        | B      | 7.08 | 33           | 397                      | 21800 | 21.1                          | 0.2        | 30  | 37  | 85   | 19.6        | 0.8          |
|          | A      | 0.23 | 20           | 398                      | 6270  | 37.4                          | 5.0        | 54  | 66  | 85   | 17.2        | 0.9          |
| 2        | B      | 1.10 | 85           | 409                      | 16210 | 40.7                          | 0.2        | 39  | 40  | 112  | 18.9        | 0.6          |
|          | A      | 0.25 | 46           | 386                      | 5050  | 30.2                          | 2.0        | 52  | 56  | 89   | 19.8        | 0.6          |
| 3        | B      | 0.85 | 20           | 340                      | 8160  | 22.0                          | 5.3        | 22  | 25  | 91   |             |              |
|          | A      | 0.76 |              |                          |       |                               |            |     |     |      |             |              |
| 4        | B      | 0.25 | 9            | 422                      | 5780  | 15.6                          | 2.5        | 21  | 17  | 162  | 18.4        | 0.6          |
|          | A      | 0.25 | 12           | 407                      | 4870  | 18.5                          | 4.7        | 21  | 16  | 154  | 17.2        | 1.1          |
| 5        | B      | 8.47 | 12           | 376                      | 12060 | 14.4                          | 1.1        | 13  | 22  | 71   | 21.0        | 0.7          |
|          | A      | 0.25 | 25           | 360                      | 8990  | 22.5                          | 0.4        | 23  | 28  | 72   | 18.7        | 0.7          |
| 6        | B      | 5.53 | 77           | 480                      | 11140 | 41.5                          | 0.3        | 12  | 6   | 116  | 11.5        | 0.7          |
|          | A      | 8.02 |              | 438                      | 9940  | 41.6                          | 0.8        | 18  | 22  | 101  | 7.6         | 0.7          |

B: before treatment A: after treatment

大きな特長といえる。

以上の結果よりTAZ/PIPCは呼吸器感染症一般に対し有用な薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A, Ogawa K: Synthesis and  $\beta$ -lactamase inhibitory properties of 2 $\beta$ -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 $\alpha$ -methylpenam-3 $\alpha$ -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  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob 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, Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by  $\beta$ -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, Collatz E, Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -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, Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived  $\beta$ -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 ペントシリン<sup>®</sup>(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 the treatment of respiratory tract infections

Naoki Saita, Mitsuhiro Matsumoto, Osamu Kawano, Hirotsugu Kohrogi, Moritaka Suga and Masayuki Ando

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School  
1-1-1 Honjo, Kumamoto 860, Japan

Tazobactam/piperacillin, a new antibiotic for infection, was administered to 6 patients with pulmonary infection (pneumonia 2, bronchiectasis 3, pulmonary emphysema with infection 1).

The clinical response was good in three cases. Bacteriologically, no causative bacteria were detected.

One patient showed skin eruption after injection of this drug, and elevation of S-GOT and S-GPT was found in one case. Although side effects were rather frequent, all were slight.