

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

岳中耐夫・志摩 清
熊本市立熊本市市民病院内科*

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC; YP-14)の呼吸器感染症8例に対する臨床効果は著効3例, 有効3例, やや有効1例, 無効1例であった。起炎菌6株のうち5株が消失し*Staphylococcus aureus* 1株は除菌されなかった。副作用は認められなかったが, 臨床検査値異常変動を2例に認めた。以上より, 本剤は呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Key words : 呼吸器感染症, tazobactam/piperacillin

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。大鵬薬品工業株式会社で新しく開発されたTAZ¹⁾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 (CEPase)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 -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, 富山化学工業株式会社に開発されたPIPC⁶⁾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に及び, 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したこと, さらに3)PIPC耐性菌, セフェム耐性菌の誘導率がPIPC, ceftazidime (CAZ)等と比較して極めて低いこと等が報告されている。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⁾。

今回著者らはこのような基礎的評価をふまえて, 本剤の呼吸器感染症に対する臨床検討を行った。

対象は平成3年7月から平成4年2月までの間に当院を受診し, 試験参加の同意を得られた8例である (Table 1)。性別は男性4例, 女性4例で年齢は28~75歳 (平均53.1歳)であった。対象疾患としては肺炎5例,

気管支拡張症3例であり, その感染症重症度は全例軽症~中等症であった。これらの症例に対し, 1回1.25~2.5gを1日2回 (1日投与量2.5~5.0g), 4~14日間投与し, 総投与量は16.25~70.0gであった。

効果判定は, 臨床症状, 末梢白血球数, 血液像, CRP, 赤沈, 胸部X線所見, 菌の消長, 喀痰量とその性状などにより著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor)の4段階で判定した。

なお, 本剤投与中に本剤との因果関係が否定できない副作用 (アレルギー症状, 消化器症状, 中枢神経症状など)の出現がないか否かを調査するとともに, 本剤投与前後に臨床検査を施行して, 臨床検査値異常の出現の有無をみた。













臨床効果は著効3例, 有効3例, やや有効1例, 無効1例であった。著効3例は共に肺炎例であり, 速やかな臨床症状, 喀痰の消失, 胸部X線所見の改善を認めた。無効症例は*Staphylococcus aureus*を起炎菌とした肺炎の症例でTAZ/PIPC 5.0g (分2)を投与したが, 胸部X線所見, 臨床症状の改善が認められず, 4日間で中止した。起炎菌である*S. aureus*に対する本剤のMICは3.13 μ g/mlであったが, 菌の消失は認められなかった。

細菌学的効果の検討は, 5例より分離された6株について行い, 6株中5株が消失した。すなわち, *Streptococcus pneumoniae* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株, *Haemophilus influenzae* 1株は除菌されたが, *S. aureus* 1株については除菌されなかった。

副作用は全例に認められなかったが, 臨床検査値異常変動を2例に認めた。症例6, 7で好酸球の増多を認めたが, その程度は軽度であり, 特に処置を必要とするものもなかった。

呼吸器感染症8例について本剤の臨床効果, 安全性

Table 1. Clinical results of tazobactam/piperacillin therapy

Case no.	Age Sex	Diagnosis (severity) Underlying diseases	Dose (g) Days Total	Organism a)	β -lactamase	MIC (μ g/ml)		Body tem. ($^{\circ}$ C)	Sputum ^{b)}	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	X-ray (chest)	Clinical efficacy	Side effects Remarks
						tazobactam/piperacillin	piperacillin								
1	56 M	pneumonia (mild)	2.5 \times 2	normal flora				36.4 ^{b)}	PM (+)	6100	7.1	23		excellent	(-)
		paralysis by spinal injury	14 70	\downarrow normal flora				\downarrow 36.3	\downarrow -	\downarrow 4600	\downarrow 0.3	\downarrow 18	\downarrow 		
2	75 M	pneumonia (mild)	2.5 \times 2	normal flora				38.0	PM (+)	7300				excellent	(-)
		chronic bronchitis	14 70	\downarrow normal flora				\downarrow 36.5	\downarrow -	\downarrow 7700			\downarrow 		
3	31 F	pneumonia (mild)	1.25 \times 2	normal flora				37.6	P (+)	12200	11.7	22		good	(-)
		(-)	7 16.25	\downarrow normal flora				\downarrow 36.0	\downarrow PM (+)	\downarrow 4100	\downarrow 0.4	\downarrow 17	\downarrow 		
4	28 F	pneumonia (mild)	2.5 \times 2	<i>S. aureus</i>	+	3.13	6.25	38.0	PM (+)	5500	19.0	98		poor	(-)
		(-)	4 17.5	\downarrow <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>							\downarrow 39.3	\downarrow PM (+)	\downarrow 13000		
5	38 F	pneumonia (mild)	2.5 \times 2	<i>S. pneumoniae</i>				37.2	PM (+)	17400	20.4	55		excellent	(-)
		bronchial asthma	9 45	\downarrow normal flora				\downarrow 36.8	\downarrow -	\downarrow 5600	\downarrow 0.4	\downarrow -	\downarrow 		
6	59 M	bronchiectasis (moderate)	2.5 \times 2	<i>P. aeruginosa</i>				36.4	PM (++)	7800	8.2	72		fair	Eos. \uparrow
		(-)	14 70	\downarrow <i>A. xylosoxydans</i>				\downarrow 36.2	\downarrow M (++)	\downarrow 4500	\downarrow 2.3	\downarrow 73	\downarrow unchanged		
7	74 M	bronchiectasis (moderate)	2.5 \times 2	<i>P. aeruginosa</i>	+	3.13	6.25	36.6	PM (++)	5300	0.6	32		good	Eos. \uparrow
		(-)	7 35	\downarrow normal flora							\downarrow 36.4	\downarrow M (++)	\downarrow 5900		
8	64 F	bronchiectasis (mild)	2.5 \times 2	<i>H. influenzae</i>				37.4	PM (++)	11700	1.3	76		good	(-)
		(-)	7 35	\downarrow normal flora				\downarrow 36.2	\downarrow -	\downarrow 5200	\downarrow 0.1	\downarrow 84	\downarrow unchanged		

a) before \rightarrow afterb) P: purulent PM: mucopurulent M: mucous $\#$: \geq 50 ml ++: $<$ 50 \sim \geq 10 ml +: $<$ 10 ml -: none

Table 2. Clinical laboratory findings

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	T-Bil (bg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	466	15.4	44.3	23.2	6100	2.0	16	8	131	0.8	4.3	0.7	138	3.8	103
	A	484	15.7	46.5	18.6	4600	4.5	20	10	109	1.2	9.3	0.8	142	4.0	104
2	B	349	12.3	35.0	17.7	7300	2.0	14	9	114	0.5	15.9	1.0	138	5.1	100
	A	352	11.6	35.1	20.9	7700	0	16	9	99	0.4	11.3	0.9	145	4.4	104
3	B	412	13.1	37.5	21.8	12200	1.5	11	9	133	0.5	10.3	0.8	141	3.4	103
	A	408	12.4	37.3	29.5	4100		11	7	114	0.3	9.9	0.7	141	4.4	105
4	B	427	12.4	37.7	19.2	5500	1.0	28	25	138	0.2	9.4	0.6	145	3.9	104
	A	448	13.2	40.4	34.6	13000	1.5	47	30	132	0.4	6.1	0.7	130	5.1	98
5	B	462	14.6	43.1	18.9	17400	0.5	22	16	147	1.0	8.6	0.9	139	3.8	100
	A	436	13.5	40.8	23.9	5600	4.5	16	18	114	0.3	7.8	0.8	140	3.4	104
6	B	452	9.4	34.1	32.1	7800	0.5	12	7	150	0.4	13.7	0.6	142	3.9	99
	A	465	9.9	35.4	31.1	4500	5.5	13	9	142	0.3	15.9	0.7	143	4.1	104
7	B	459	12.8	40.4	23.4	5300	1.5	13	8	112	0.5	12.1	1.1	145	4.1	105
	A	452	12.7	40.0	19.5	5900	12.0	17	12	103	0.5	10.4	1.1	144	3.9	106
8	B	381	9.8	33.0	37.5	11700	2.5	14	6	207	0.6	9.6	0.7	145	5.0	103
	A	372	9.4	32.0	32.8	5200	3.5	15	7	185	0.4	17.3	0.7	142	4.4	103

B: before A: after

について検討したところ、6例に有効以上の臨床効果が得られた。起炎菌の同定できた症例のうち、 β -ラクタマーゼ産生の有無を検討した2例については、*S. aureus* 1株、*P. aeruginosa* 1株が β -ラクタマーゼ産生株であった。 β -ラクタマーゼ産生*P. aeruginosa*感染の症例は、長期にわたり*P. aeruginosa*を認める気管支拡張症の症例であったが本剤投与により菌の消失を認められた。気管支拡張症は既存構造の器質的変化が認められるため、一般に投与薬剤の有効病巣濃度が得られ難く、しばしば難治化をきたす。今回、気管支拡張症3例中、2例は*P. aeruginosa*感染であったが、共に菌消失を認め本剤の有用性を示唆するものと考えられる。アレルギー症状、消化器症状、中枢神経症状などの副作用は認められず、臨床検査値異常変動も2例に軽度認められただけで、本剤の有効性と合わせると、本剤は有用性の高い薬剤であることが示唆された。

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. *Journal of Medicinal Chemistry* 30: 1469

~1474, 1987

- Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsunashi 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
- 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 -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9~14, 1988
- Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Nhieu G T V, Lu T, 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
- 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 Hos-

- pital and Relationships between the Responsible Plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1915~1920, 1989
- 6) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウムI: T-1220(Piperacillin), 東京, 1976
- 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 studies on tazobactam/piperacillin in respiratory tract infections

Shinobu Takenaka and Kiyoshi Shima

Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital
1-1-60 Koto, Kumamoto 862, Japan

The clinical efficacy of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC: YP-14) in eight patients with respiratory tract infections was excellent in three cases, good in three cases, fair in one and poor in one. Among six strains of pathogenic bacteria, five strains were eradicated, but one strain of *Staphylococcus aureus* was not eradicated.

No adverse reactions were observed in any patients. In the laboratory findings, abnormal values were observed in two cases. On the basis of the above results, TAZ/PIPC is suggested to be a highly useful agent in respiratory tract infections.