

耳鼻咽喉科領域感染症に対するTazobactam/Piperacillinの臨床的検討

原田 保・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

八田千広・石田 稔

大阪府立病院耳鼻咽喉科

仙波 治

市立川西病院耳鼻咽喉科

八田 扇

大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科

入船盛弘

国立大阪南病院耳鼻咽喉科

Tazobactam (TAZ) と piperacillin (PIPC) を配合した新しい注射剤TAZ/PIPCの耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討を行った。対象は急性中耳炎2例、慢性中耳炎1例、慢性中耳炎の急性増悪1例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪1例、急性扁桃炎3例、急性扁桃周囲炎1例、急性扁桃周囲膿瘍2例および急性耳下腺膿瘍1例の合計14例と除外例3例であった。

TAZ/PIPCの1.25gあるいは2.5gバイアルを用いて1日1回ないし2回静脈内投与し、投与期間は3～8日間であった。臨床効果は著効4例、有効10例で有効率は100%であった。

分離菌は *Staphylococcus aureus* が7株と最も多かった。細菌学的効果は消失6株、菌交代2株、不変2株、判定不能4株であった。副作用は1例に全身の発疹を認めた。臨床検査値異常は2例にGOT, GPTの異常を認め、他の1例に好酸球の上昇があった。

Key words : 耳鼻咽喉科領域感染症, tazobactam/piperacillin

近年β-ラクタマーゼによる耐性菌および緑膿菌の感染症が増加している¹⁾。tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) はβ-ラクタマーゼ阻害剤であるTAZ²⁾と広域ペニシリンのPIPCを力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。本剤の特徴として①ブドウ球菌から緑膿菌、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³⁻⁵⁾。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す⁶⁻⁸⁾。③ペニシリン耐性菌、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⁵⁾などが報告されている。そこで今回、我々は本剤を耳鼻咽喉科領域における感染症に用いて、有効性ならびに安全性について臨床的に検討したので報告する。

1. 対象

平成3年5月より平成3年9月の期間に大阪大学附属病院耳鼻咽喉科およびその関連病院を受診した17症例に投薬し、対象外疾患1例、他剤併用1例、基礎疾患重篤1例による3例を除外した14例について検討を行った。なお、副作用、臨床検査については17症例について検討を行った。14例の内訳は急性中耳炎2例、慢性中耳炎1例、慢性中耳炎の急性増悪1例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪1例、急性扁桃炎3例、急性扁桃周囲炎1例、急性扁桃周囲膿瘍2例および急性耳下腺膿瘍1例の合計14例であった。年齢は16歳より77歳であり、男6例、女8例であった。なお試験薬剤投与開始に先立ち、治験の内容を被験者に説明し、治験への参加について文書または口頭により、自

*〒565 吹田市山田丘2-2

由意思による同意を得た。

2. 試験薬剤、投与量および投与方法

1バイアル中1.25gあるいは2.5gのTAZ/PIPCを用い1日1回ないし2回静脈内投与を行い、投与期間は原則として3日以上14日以内としたが、詳細は主治医に一任した。なお、試験薬剤の評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤などの併用は避けたが、止むを得ず使用した場合は薬剤名、1日投与量、投与期間を明記した。

3. 観察および検査項目

1) 臨床症状

所定の症状および他覚所見について投与期間中は可能な限り観察したが、少なくとも投与開始日、開始3日目、7日目および終了時には観察した。なお、中耳炎、外耳炎、副鼻腔炎で両側罹患の場合、重症度が同等の時は右側、重症度に差がある時には、重症度の高い側を観察側とした。

①自覚症状

中耳炎では耳痛、耳閉塞感について、副鼻腔炎では鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛について、扁桃炎では咽頭痛、嚥下痛について、また耳下腺膿瘍では患部の痛みについて観察した。

②他覚症状

中耳炎に関しては、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆・鼓室粘膜腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物量および中耳分泌物性状について、副鼻腔炎については、鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量について、扁桃炎に関しては扁桃発赤、扁桃腫脹、膿苔・膿栓子、膿汁分泌物量について、耳下腺膿瘍に関しては腺部の腫脹および腺管閉口部の膿汁について観察した。

2) 細菌学的検査

本剤投与前・投与後に細菌学的検査用の検体をTCSポーター(クリニカルサプライ)に採取した後、東京総合臨床検査センターへ送付するとともに、各施設においても可能な限り投与前・後に菌検索を行い、分離された菌は全て症例記録に列記した。なお、治癒により分泌物、膿苔などが消失した症例においては細菌学的検査は実施しなかった。

3) 臨床検査

原則として本剤投与前および終了後に血液、血液生化学、腎機能、尿所見などの検査を実施した。

4) 副作用

投与開始後、随伴症状の発現が認められた場合にはその症状、程度、発現・消失時期、処置および試験薬剤との因果関係などについて詳細に記録した。

4. 効果判定

1) 臨床効果

担当医は、本剤投与終了時に各自覚症状および他覚所見の経過を総合し、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階にて判定した。

2) 細菌学的効果

主治医判定において分泌物中の分離菌および分泌物所見の推移より下記の4段階で判定した。

消失：分泌物または分泌物中の分離菌が消失したものの。

一部消失：分泌物中の複数の分離菌の一部が消失したものの。

不変：分離物中の分離菌が消失しなかったものの。

菌交代：分泌物中の分離菌が消失し、新たに出現した菌交代菌が明確に起炎性を有しているもの。

14症例の耳鼻咽喉科領域感染症の疾患名、投与量、投与期間、分離菌、細菌学的効果、臨床効果、副作用をTable 1に示した。

5. 臨床効果

疾患別の臨床効果を、Table 2に示した。急性、慢性および慢性中耳炎の急性増悪の4例ともすべて有効以上(有効率4/4)であり、副鼻腔炎の急性および慢性の急性増悪の3例においてもすべて有効以上(有効率3/3)であり、急性扁桃炎、扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍の6例においてもすべて有効以上(有効率6/6)であり、耳下腺膿瘍1例は著効であり、全症例においても有効率は14/14(100%)であった。

6. 細菌学的効果

投与前の検査菌は*Staphylococcus aureus* 7例で最も多く、*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Alcaligenes faecalis* 1例、*Streptococcus pneumoniae* 1例、*Streptococcus salivarius* 1例、*Streptococcus anginosus* 1例、*Staphylococcus intermedius* 1例で他の1症例は常在菌であった。菌消失は6例、菌交代は2例、不変は2例、判定不能は4例であった。

7. 副作用および臨床検査値

副作用として1例に全身の発疹を投与3日後(3.75g投与終了)に認めた。直ちに投与を中止し発疹の著明な部位にリンデロンVG軟膏を塗布し3日後には軽快した。臨床検査値で1例は好酸球が1%より11%に増加していたし、2例においてGOT 43→58U・GPT 53→87U、GOT 19→39U・GPT 22→55Uと上昇していた。前者は本人の拒絶により追跡出来なかったが、後者は13日後再検し、GOT 18U・GPT 25Uと無処置にて改善した。

耳鼻咽喉科領域において、感染症は重要な疾患の一

つであり、検出菌もグラム陽性から陰性菌と幅広く検出する。また最近、当科領域においてもβ-ラクタマーゼ産生菌や緑膿菌が増加し、日常診療において難治性のものが増えつつある。PIPCは富山化学工業株式会社で開発され、長く臨床使用され、安全性、有効性の面で高い評価を受けてきたが、β-ラクタマーゼに弱いという欠点を有している。そこで、大鵬薬品工業株式会社で新しく開発されたTAZを配合することによりβ-ラクタマーゼ産生菌に対しても、強い抗菌力を示すものとなった。今回、耳鼻咽喉科領域感染症14例に本剤を投与した。急性中耳炎、慢性中耳炎、慢性中

耳炎の急性増悪、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪、扁桃炎および耳下腺膿瘍等の各症例に本剤を投与したが、著効4例、有効10例とすべて有効以上であり極めて高い有効率を示した。また細菌学的検菌にても諸家の報告どおり、*S. aureus*が最も多く検出されていた。これらの菌種において、消失3例、不変1例、判定不能2例、菌交代1例であったが、すべて臨床的には有効以上であった。また本剤投与前に*P. aeruginosa*が1例で検出されていたが、投与後菌交代を惹起していたが、臨床的には有効であった。このような結果より*S. aureus*、*P. aeruginosa*を含めてかなり広範囲なス

Table 1. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Organisms*	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
1	39	F	acute otitis media	1.25 × 2	6	13.75	<i>S. aureus</i> NT	unknown	good	(-)
2	57	F	acute otitis media	1.25 × 2	5	12.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	replaced	good	(-)
3	68	M	acute exacerbation of chronic otitis media	1.25 × 2	5	12.5	<i>A. faecalis</i> <i>A. faecalis</i>	unchanged	good	(-)
4	43	F	chronic otitis media	2.5 × 2	4	20	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	unchanged	good	(-)
5	54	F	acute sinusitis	1.25 × 2	3	7.5	<i>S. pneumoniae</i> (-)	eradicated	excellent	(-)
6	16	F	acute sinusitis	1.25 × 2	4	10	<i>S. salivarius</i> NT	unknown	excellent	(-)
7	50	F	acute exacerbation of chronic sinusitis	1.25 × 2	5	12.5	<i>S. aureus</i> NT	unknown	good	Eos.↑
8	20	F	acute tonsillitis	2.5 × 2	7	30	<i>S. anginosus</i> (-)	eradicated	good	(-)
9	30	F	acute tonsillitis	2.5 × 2	5	25	<i>S. aureus</i> (-)	eradicated	good	(-)
10	31	M	acute tonsillitis	2.5 × 1	3	7.5	<i>S. aureus</i> (-)	eradicated	good	GOT↑ GPT↑
11	23	M	acute peritonsillitis	1.25 × 2	3	7.5	<i>S. aureus</i> (-)	eradicated	excellent	rash
12	23	M	acute peritonsillar abscess	2.5 × 2	4	20	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	replaced	good	(-)
13	23	M	acute peritonsillitis abscess	2.5 × 2	4	17.5	<i>S. intermedius</i> (-)	eradicated	good	(-)
14	77	M	acute parotid abscess	1.25 × 2	8	20	NF NT	unknown	excellent	GOT↑ GPT↑

*: before
after NT: not tested NF: normal flora

Table 2. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin as judged by the doctor in charge

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis media	2		2			2/2
Acute exacerbation of chronic otitis media	1		1			1/1
Chronic otitis media	1		1			1/1
Acute sinusitis	2	2				2/2
Acute exacerbation of chronic sinusitis	1		1			1/1
Acute tonsillitis	3		3			3/3
Acute peritonsillitis	1	1				1/1
Acute peritonsillar abscess	2		2			2/2
Acute parotid abscess	1	1				1/1
Total	14	4	10	0	0	14/14 (100)

ペクトルを本剤は有していると考えられる。副作用は1例で全身の発疹を認めたが、局所のリンデロンVG軟膏塗布により3日後で軽快したように重篤なものはない。また臨床検査値の異常が3例に存在した。1例は投与前より軽度の肝障害(GOT 43U, GPT 53U)があったのもGOT, GPTの上昇した一因と考えられる。もう1例もGOT, GPTの上昇を認めたが、再検すると正常値に帰っていた。1例で好酸球が1%→11%に上昇していたが、赤血球, 白血球などからの他に著変はなかった。このように臨床検査値においても、重篤なものはない。

以上の結果より本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して、極めて高い有効性を示し、安全性も高く、有用な薬剤であると考察した。

文 献

- 1) 折田 浩, 荻野 仁, 石田 稔: 耳鼻咽喉科領域感染症における β -ラクタマーゼ産生菌の分離頻度について。日耳鼻感染 9: 232~239, 1991
- 2) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P and Hall T W: 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
- 3) 西野武志, 西田幸一, 香本晃良, 大槻雅子: Tazobactam/Piperacillinの*in vitro*および*in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 42 (S-2): 73~101, 1994
- 4) 櫻田千恵子, 西田幸一, 東谷房広, 兵頭昭夫, 石田直文, 采見憲男: Tazobactam/Piperacillinの*in vitro*抗菌力。Chemotherapy 42 (S-2): 135~155, 1994
- 5) 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
- 6) 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 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
- 7) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E, Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- 8) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L, 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

Clinical study of tazobactam/piperacillin against various infections
in the otorhinolaryngological field

Tamotsu Harada and Toru Matsunaga

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School
2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565, Japan

Chihiro Hatta and Minoru Ishida

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

Osamu Senba

Department of Otorhinolaryngology, Kawanishi Municipal Hospital

Ohgi Hatta

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Koseinenkin Hospital

Morihiro Irifune

Department of Otorhinolaryngology, Osaka-Minami National Hospital

A newly developed agent for injection, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), which is a combined preparation of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC), was clinically studied against various infections in the otorhinolaryngological field. The following cases were studied; two of acute otitis media, one of chronic otitis media, one of acute exacerbation of chronic otitis media, two of acute sinusitis, one of acute exacerbation of chronic sinusitis, three of acute tonsillitis, one of acute peritonsillitis, two of acute peritonsillar abscess and one of acute parotid abscess, 14 cases in total, with three excluded cases.

TAZ/PIPC was intravenously administered once or twice a day at 1.25 g or 2.5 g from a vial. The administration period was 3 to 8 days. Excellent clinical efficacy was observed in four cases and good efficacy in 10 cases. Thus, the efficacy rate was 100%.

Among the clinical isolates, the most frequently observed was *S. aureus* (seven strains). Concerning bacteriological effect, six strains were eradicated, two were replaced, two were unchanged and four were not evaluated. Concerning adverse reactions, systemic rash was observed in one case. As abnormalities in the results of clinical laboratory examinations, abnormal of GOT and GPT values were observed in two cases and an increased eosinophil count was observed in one case.