

〈原著論文〉

## 院内肺炎重症群（C群）に対する Tazobactam/Piperacillin, Pazufloxacin 併用療法の有効性と安全性に関する検討

沖本 二郎, 小山 勝正, 福田 直樹, 栗原 武幸, 宮下 修行, 友田 恒一

川崎医科大学総合内科学 1

**抄録** 院内肺炎重症群（C群）に対する Tazobactam/Piperacillin（TAZ/PIPC）, Pazufloxacin（PZFX）併用療法の有効性と安全性を検討した。院内肺炎重症群（C群）20例を対象とし、TAZ/PIPC 1回4.5g, 1日3回, PZFX 1回500mg, 1日2回の併用投与を行い、その臨床効果、細菌学的効果、副作用などにつき検討した。その結果、臨床効果は、有効率60.0%（20例中12例有効）であった。細菌学的効果は、除菌率69.2%（13株中9株除菌）であり、*Escherichia coli* 3株中3株、*Streptococcus pneumoniae* 2株中2株、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescense* 各々1株中1株、*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各々2株中1株が除菌された。副作用として、注射部位静脈炎が3例（15.0%）にみられ、臨床検査値の異常変動は8例（40.0%：肝機能障害4例、腎機能障害4例）にみられたが、いずれも軽度であった。以上より、TAZ/PIPC, PZFX 併用投与は、院内肺炎重症群（C群）に対して推奨できる治療法と考えられた。

doi:10.11482/KMJ-J201945049（令和元年5月15日受理）

キーワード：院内肺炎, Tazobactam/Piperacillin, Pazufloxacin

### 緒言

日本呼吸器学会の肺炎診療ガイドライン<sup>1)</sup>によると、院内肺炎重症群（C群）に対して Tazobactam/Piperacillin（TAZ/PIPC）と Pazufloxacin（PZFX）の併用を、選択薬の1つとして推奨している。しかし、それを実証した論文は見当たらず、今回、院内肺炎重症群（C群）に対する TAZ/PIPC, PZFX 併用療法の有効性と安全性を検討した。

### 対象と方法

#### 1. 対象

2014年1月から2018年3月までに、川崎医科大学総合医療センターにおいて治療を行った院

内肺炎重症群（C群）患者<sup>1)</sup>を対象とした。

院内肺炎重症群（C群）とは、院内肺炎の生命予後因子5項目（Immunodeficiency: 悪性腫瘍または免疫不全状態, Respiration: SpO<sub>2</sub> > 90%を維持するために FiO<sub>2</sub> > 35%を要する, Orientation: 意識レベルの低下, Age: 男性70歳以上, 女性75歳以上, Dehydration: 乏尿または脱水）中3項目以上が該当する場合とした。

#### 2. 方法

両薬剤とも常用量を投与した。すなわち、TAZ/PIPCを1回4.5g, 1日3回, PZFXを1回500mg, 1日2回の併用投与を行った。投与期間は、原則7日間以内とした。7日を超えてさ

別刷請求先

沖本 二郎

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学総合内科学 1

電話：086 (225) 2111

ファックス：086 (232) 8343

Eメール：n.okimoto@med.kawasaki-m.ac.jp

らに本薬剤の併用投与が必要と判断した場合には、投与期間の延長は可能とした。無効の判断は、投与3日後に行う事とした。

これら患者の、基礎疾患、原因微生物、臨床効果、細菌学的効果、副作用につき検討した。

臨床効果及び副作用の判定は、日本化学療法学会の判定基準<sup>2, 3)</sup>に従い、投与終了時に行った。

起炎菌の同定は、膿性痰の培養で、3 (+)以上、もしくは $10^6$ /ml以上検出された場合とした。

なお、本研究は、学内の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号1330)。

## 結果

### 1. 症例

男性14例、女性6例、計20例が登録された(予後因子3点12例、4点4例、5点4例)。年齢は、52-97(平均80)歳であった。

### 2. 基礎疾患 (Table 1)

悪性腫瘍6例、脳血管障害4例、慢性閉塞性肺疾患3例、糖尿病2例、気管支拡張症、陳旧

Table 1. Underlying diseases

Malignancy	6
Cerebrovascular Disease	4
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	3
Diabetes Mellitus	2
Bronchiectasis	1
Old Pulmonary Tuberculosis	1
Pneumoconiosis	1
Acute Myocardial Infarction	1
Femoral Neck Fracture	1
Total	20

Table 2. Causative organisms

<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Serratia marcescense</i>	1
Unknown	7
(13/20 patients, 20 strains)	

性肺結核、塵肺、急性心筋梗塞、大腿骨頸部骨折が各々1例ずつであった。

### 3. 投与期間

3-16(平均11)日間であった。

### 4. 原因微生物 (Table 2)

20例中13例(判明率65.0%)に原因微生物が同定された。*Escherichia coli* 3株、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus faecalis*、*Pseudomonas aeruginosa* が各々2株、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Serratia marcescense* が各々1株ずつ検出された。

### 5. 臨床効果 (Table 3)

有効12例、無効8例であり、60.0%の有効率であった。

なお、無効例における2次治療には、全例カルバペネム系抗菌薬が選択されたが、有効例は認めなかった。

### 6. 細菌学的効果 (Table 4)

*E. coli* 3株中3株、*S. pneumoniae* 2株中2株、MSSA、*S. marcescense* 各々1株中1株、*E. faecalis*、*P. aeruginosa* 各々2株中1株が除菌され、除菌率69.2%(13株中9株除菌)であった。

Table 3. Clinical efficacy

Good	Poor	Efficacy rate(%)
12	8	60.0%

Table 4. Bacteriological efficacy

<i>E. coli</i>	3/3
<i>S. pneumoniae</i>	2/2
<i>E. faecalis</i>	1/2
<i>P. aeruginosa</i>	1/2
MSSA	1/1
<i>S. marcescense</i>	1/1
<i>K. pneumoniae</i>	0/1
<i>S. maltophilia</i>	0/1
Total	9/13(eradicationrate:69.2%)

Table 5. Adverse events

(a) Clinical adverse events			Infection site phlebitis 3
(b) Abnormal laboratory findings (8/20:40.0%)			
ALT	↑	4	
BUN	↑	4	
AST	↑	4	
Crn	↑	4	
ALP	↑	4	
Amy	↑	4	(overlapping +)

### 7. 副作用 (Table 5)

注射部位静脈炎が3例 (15.0%) にみられた。

臨床検査値の異常変動として、肝機能障害が4例 (ALT ↑ 4例, AST ↑ 3例, ALP ↑ 1例)、腎機能障害は4例 (BUN ↑ 4例, Crn ↑ 2例) にみられたが、いずれも軽度で、治療の中止例は認めなかった。

### 考 察

日本呼吸器学会の肺炎診療ガイドライン<sup>1)</sup>によると、院内肺炎重症群 (C群) に対してTAZ/PIPCとCiprofloxacin (CPFX) の併用を、選択薬の1つとして推奨し、CPFXの代替薬としてPZFXでもよいとしている。

TAZ/PIPCは、β-ラクタマーゼ阻害剤TAZとPIPCを力価比1:8の割合で配合した抗菌薬で、グラム陽性菌から*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌まで、幅広い抗菌スペクトラムと優れた抗菌活性を有し、発熱性好中球減少症の適応も取得している。

PZFXは、幅広い抗菌スペクトラムと*P. aeruginosa*にも優れた抗菌活性を示し、高用量 (1日2,000mg) では*S. pneumoniae*肺炎にも有効性の高い<sup>4)</sup>注射用ニューキノロン剤である。

検討症例の基礎疾患として、悪性腫瘍、脳血管障害、慢性閉塞性肺疾患が多く、これら疾患が、院内肺炎重症群 (C群) の基礎疾患として重要であることがうかがわれた。

原因微生物としては、*E. coli* 3株, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* が各々2株, MSSA, *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *S. marcescense* が各々1株ずつ検出され、院内肺炎の原因微生物に関する従来の報告<sup>5, 6)</sup>と同様

であった。

臨床効果は、有効12例、無効8例であり、60.0%の有効率であった。TAZ/PIPC単剤の院内肺炎に対する有効率は、川波ら<sup>7)</sup>の80.0% (10例中8例有効)、相川ら<sup>8)</sup>の88.9% (18例中16例有効) の報告があり、PZFX単剤の院内肺炎に対する有効率は、渡邊ら<sup>9)</sup>が85.7% (7例中6例有効) と述べている。しかし、これら3編の論文の中には、重症例は1例ずつしか含まれておらず、また重症例はいずれも無効であり、院内肺炎重症群 (C群) を対象としたTAZ/PIPC, PZFX併用投与の60%の臨床効果は、優れた成績と考えられた。

細菌学的効果は、*E. coli* 3株中3株, *S. pneumoniae* 2株中2株, MSSA, *S. marcescense* 各々1株中1株, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* 各々2株中1株が除菌され、除菌率69.2% (13株中9株除菌) であり、臨床効果60.0%とほぼ同じ成績を得ている。

悪性腫瘍、脳血管障害、慢性閉塞性肺疾患のように宿主の状態が不良な院内肺炎重症群 (C群) に対して、TAZ/PIPC<sup>10)</sup>, PZFX<sup>11)</sup> の優れた抗菌力は、臨床効果、細菌学的効果とも60%以上を示しており、TAZ/PIPC, PZFX併用投与の有用性を示唆した。

副作用として、注射部位静脈炎が3例 (15.0%) にみられ、臨床検査値の異常変動は8例 (40.0%: 肝機能障害4例, 腎機能障害4例) に認められたが、いずれも軽度であった。TAZ/PIPC, PZFX併用時の副作用の論文は、他に見当たらないが、注射用ニューキノロン剤に高頻度に認められるとされる注射部位静脈炎<sup>12)</sup>も15.0%と少なく、TAZ/PIPC, PZFX併用投与は安全な治療法であった。

### 結 語

TAZ/PIPC, PZFX併用投与は、院内肺炎重症群 (C群) に対して推奨できる治療法である。

### 引用文献

1) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2

- 017作成委員会：成人肺炎診療ガイドライン2  
017 院内肺炎／医療・介護関連肺炎. 東京, 日本呼吸器学会. 2017, pp34-48
- 2) 河野茂, 青木信樹, 門田淳一, 他：呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）. 日化療会誌 60: 30-45, 2012
  - 3) 渡辺彰, 徳江豊, 青木信樹, 他：社団法人日本化学療法学会抗微生物薬安全性評価基準検討委員会最終報告（確定版）「抗微生物薬安全性評価基準」. 日化療会誌 58: 484-493, 2010
  - 4) 河野茂, 青木信樹, 河合伸, 二木芳一, 渡辺彰, 堀誠治, 渡辺晋一, 戸塚恭一：注射薬 pazufloxacin 1回1000mg 1日2回投与時の細菌性肺炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験. 日化療会誌 58: 664-680, 2010
  - 5) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T; HAP study group: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. Intern Med 47: 245-254, 2008
  - 6) Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL: Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Chest 130: 787-793, 2006
  - 7) 川波敏則, 矢寺和博, 櫻井康雅, 他：入院肺炎症例に対するタゾバクタム／ピペラシリン（TAZ/PIPC）の有効性と安全性に関する検討. 化学療法の領域 26: 2252-2261, 2010
  - 8) 相川直樹, 齋藤厚, 相馬一玄, 渡辺彰：院内肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin（配合比1：8製剤）の第Ⅲ相試験. 日化療会誌 58: 50-61, 2010
  - 9) 渡邊直純, 清水武昭, 土屋嘉昭, 河内保之, 松尾仁之, 牛山信, 香山誠司, 田中修二, 新保雅宏, 田島健三：新潟県下における注射用ニューキノロン系抗菌薬メシル酸パズフロキサシン（PZFX）の多施設臨床成績. 日本外科感染症学会雑誌 6: 323-330, 2009
  - 10) 山口恵三, 石井良和, 館田一博, 他：各種細菌のTazobactam/piperacillinに対する耐性化状況の調査－2012年分離菌について. 日化療会誌 64: 668-680, 2016
  - 11) 杉浦陽子, 二口直子, 久田晴美, 他：2002年から2007年に分離された各種臨床分離株に対する pazufloxacin の抗菌活性. 日化療会誌 58: 681-687, 2010
  - 12) 戸塚恭一, 渡辺晋一, 久志本理：パズフロキサシンメシル酸塩注射液の高用量（1日2,000mg）投与での有効性および安全性の検討（特定使用成績調査）. 日化療会誌 63: 473-489, 2015

〈Case Report〉

## Clinical effect and safety of Tazobactam/Piperacillin and Pazufloxacin combination therapy on hospital-acquired pneumonia severe group (C group)

Niro OKIMOTO, Katsumasa KOYAMA, Naoki FUKUDA,  
Takeyuki KURIHARA, Naoyuki MIYASHITA, Koichi TOMODA

*Department of General Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School*

**ABSTRACT** The clinical effect and safety of Tazobactam/piperacillin and Pazufloxacin combination therapy on hospital-acquired pneumonia severe group (C group) was evaluated. Twenty patients were treated by combination of TAZ/PIPC (4.5g per dose, 3 times daily) and PZFX (500mg per dose, twice daily) .

Clinical effect, bacteriological effect, and adverse events were examined. Clinical efficacy rate was 60.0% (effectiveness in 12 of 20 patients). As for bacteriological effect, 3 of 3 *Escherichia coli* strains , 2 of 2 *Streptococcus pneumoniae* strains, 1 of 1 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strain and *Serratia marcescense strain* respectively, 1 of 2 *Enterococcus faealis* strains and *Pseudomonas aeruginosa* strains respectively were eradicated. In total, 9 (69.2%) of 13 strains were eradicated. Adverse events were infection site phlebitis in 3 patients (15.0%), and abnormal laboratory findings were observed including mild liver dysfunction in 4 patients and mild renal dysfunction in 4 patients. Consequently, TAZ/PIPC and PZFX combination therapy is recommended for hospital-acquired pneumonia severe group(C group). (*Accepted on May 15, 2019*)

Key words : Hospital-acquired pneumonia, Tazobactam/Piperacillin, Pazufloxacin

---

Corresponding author

Niro Okimoto

Kawasaki Medical School, Department of General  
Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School General  
Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku, Okayama,  
700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111

Fax : 81 86 232 8343

E-mail : n.okimoto@med.kawasaki-m.ac.jp