

【原著・臨床】

市中肺炎に対する piperacillin の有効性と安全性

板橋 繁¹⁾・渡辺 彰²⁾・賀来 満夫³⁾・武田 博明⁴⁾・新妻 一直⁵⁾・小沢 一浩⁶⁾
毛利 孝⁷⁾・五味 和俊⁸⁾・中井 祐之⁹⁾・阿部 達也¹⁰⁾・小野 玲子¹¹⁾・麻生 昇¹²⁾
糸賀 寛¹³⁾・本間 光信¹⁴⁾・池田 英樹¹⁵⁾・井上 純人¹⁶⁾・齋藤 弘¹⁷⁾・塚本 東明¹⁸⁾
海瀬 俊治¹⁹⁾・前田 真作²⁰⁾・鈴木 修三²¹⁾・数田 良宏²²⁾・川島 辰男²³⁾

¹⁾ 塩竈市立病院呼吸器科*

²⁾ 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

³⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

⁴⁾ 済生会山形済生病院内科, ⁵⁾ 福島県立会津総合病院内科

⁶⁾ 国立病院機構弘前病院内科, ⁷⁾ 岩手医科大学附属病院第三内科

⁸⁾ 済生会北上済生会病院呼吸器科, ⁹⁾ 厚生会仙台厚生病院呼吸器内科

¹⁰⁾ 東北厚生年金病院呼吸器科, ¹¹⁾ 古川星陵病院内科

¹²⁾ 宮城県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科, ¹³⁾ 秋田組合総合病院内科

¹⁴⁾ 市立秋田総合病院呼吸器内科, ¹⁵⁾ 三友堂病院内科・呼吸器科

¹⁶⁾ 山形県立新庄病院内科, ¹⁷⁾ 山形県立日本海病院内科

¹⁸⁾ 山形県立中央病院内科, ¹⁹⁾ 大原総合病院内科

²⁰⁾ 寿泉堂総合病院呼吸器科, ²¹⁾ 福島県立医科大学附属病院第二内科

²²⁾ 総合病院福島赤十字病院内科, ²³⁾ 東邦大学医学部付属佐倉病院内科

(平成16年12月17日受付・平成17年2月21日受理)

Piperacillin (PIPC) は PRSP を含む *Streptococcus pneumoniae* や BLNAR を含む *Haemophilus influenzae* に優れた抗菌力を有する。このことを臨床的に検証するため、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* が起炎菌と考えられる肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染に対する PIPC の臨床的有効性を検討した。

今回の結果は、臨床効果が全体で 98.4% の有効率を、また *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の起炎菌別消滅がそれぞれ 92.9%、95.8% の消失率を示し、PIPC の有効性を示す結果であった。細菌学的効果は単数菌感染で 96.9% (うち、*S. pneumoniae* 100%、*H. influenzae* 93.8%)、複数菌感染で 84.2%、全体で 92.2% が陰性化していた。

今回検出された *S. pneumoniae*、*H. influenzae* に対する PIPC の MIC は、*S. pneumoniae* では MIC range が 0.06 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、*H. influenzae* では MIC range が 0.06 ~ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PISP、PRSP、BLNAR に対する抗菌力は、PISP + PRSP の MIC₉₀ が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、BLNAR の MIC₉₀ が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

以上のことより、PIPC は PISP、PRSP を含む *S. pneumoniae* と BLNAR を含む *H. influenzae* による市中肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染に対して臨床的に有効な薬剤であることが示された。*S. pneumoniae* や *H. influenzae* は市中肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染の起炎菌である確率が高く、この意味から考えると PIPC は市中肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染のエンピリックセラピーに適した抗菌薬といえよう。

Key words: piperacillin, *Streptococcus pneumoniae*, BLNAR, community-acquired pneumonia, post-marketing surveillance

近年、肺炎の起炎菌の薬剤耐性化が進み、市中肺炎においてもその起炎菌が耐性菌であることが稀ではなくなっている。市中肺炎の二大起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌にもおのおの薬剤耐性菌である penicillin resistant *Strepto-*

coccus pneumoniae (PRSP), β -lactamase negative ampicillin resistance *Haemophilus influenzae* (BLNAR) の検出頻度は増えてきており¹⁻³⁾、今後もさらに増えて臨床上の問題点となることが予測される。

Piperacillin (PIPC) はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの幅広い抗菌スペクトルを有する広域ペニシリン薬であり、すでに 20 年以上にわたって用いられている。この間、次々とセフェム系薬やカルバペネム系薬、あるいはフルオロキノロン系薬が開発、発売されてきたが、薬剤耐性菌の出現・増加に伴ってペニシリン系薬の見直しの機運が強まっている。

松崎ら^{4,5)}は 2000 年に PIPC の抗菌活性を改めて検討し、BLNAR に対しては非常に優れた抗菌活性を示し、PRSP に対しても臨床的に選択剤の一つになりうると報告している。今回われわれはこのような背景をふまえて、実際に臨床現場で遭遇する、特に *S. pneumoniae* や *H. influenzae* が起炎菌であると考えられる市中肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染に対する PIPC の効果を、多施設共同研究により検証することを試みた。

I. 対象と方法

1. 参加施設および調査期間

東北地区を中心とする 22 施設参加の共同特別調査とし、2000 年 9 月から 2003 年 3 月まで実施した。

2. 対象患者

入院治療が必要な肺炎および慢性呼吸器疾患の二次感染患者のうち、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁶⁾(以後「臨床評価法」)の条件を満たし、塗抹染色あるいは培養検査にて *S. pneumoniae* あるいは *H. influenzae* による感染が疑われた患者を対象とした。すなわち、肺炎は急性に新たに出現した浸潤影を認め、急性炎症所見として好中球増多および CRP 増加(施設の上限值を超えるもの)を認めることを必須とし、発熱、咳嗽、喀痰(膿性痰)、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状、湿性ラ音等の症状が認められる患者とした。慢性呼吸器疾患の二次感染は慢性呼吸器疾患の存在が明確で、咳嗽、喀痰の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化、CRP の増加を認めることを必須とし、発熱、白血球数の増多等の症状が認められる患者とした。また、基礎疾患・合併症が重症あるいはその影響が強く評価不適と考えられる患者は評価対象から除いた。

3. 投薬量および投薬期間

PIPC の投薬量は 1 日量 4 g、朝・夕分 2 を原則とした。ただし、PRSP が検出された患者については 1 回 4 g への増量を可とした。また、投与期間は原則 3~7 日とし、担当医師が臨床所見などを参考に投薬終了を判断した。

4. 細菌学的検査

各施設で細菌学的検査を実施するとともに、検体の一部を集中検査機関に送付し、集中検査を行った。集中検査の結果を優先したが、集中検査の結果が陰性の場合、当該施設の検査が投与前後で実施され、結果が陽性の例に限り施設の結果を採用した。

5. 臨床効果判定

担当医師が投与終了時に「臨床評価法」を参考に「有

効」、「無効」および「判定不能」で判定した。

6. 小委員会による検討

1) 判定の統一化

別途小委員会を設け「臨床評価法」に準じて症例の採否を決定し、さらに重症度、有効性および安全性判定について参加施設全体の統一化を行った。なお、判定にあたっては必要に応じて担当医師と協議した。

2) 起炎菌の消長および細菌学的効果

起炎菌それぞれの消長を「消失」、「存続」で判定した。なお、投薬終了時に喀痰が消失し、菌検査が実施されていない場合は、「消失(推定消失)」として取り扱った。また、起炎菌の消長をもとに細菌学的効果を「陰性化」、「減少」、「菌交代」、「不変」および「判定不能」で判定した。

8. 有害事象

本薬剤投薬中または投薬終了後に有害事象発現の有無を観察し、有害事象が発現した場合は、症状、重症度、発現日、転帰、本薬剤との因果関係を記録した。有害事象のうち担当医師が PIPC との因果関係を否定した事象以外を副作用として集計した。副作用および臨床検査値の異常変動は日本化学療法学会の判定基準^{7,8)}に従い評価した。

9. *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の再同定と感受性測定

集中検査機関に収集された検体から同定された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* について、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を NCCLS 法⁹⁾に準じて測定した。測定薬剤は PIPC, ampicillin (ABPC), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), cefazolin, cefotiam, cefmetazole, flomoxef, ceftiofuran (CZOP), imipenem (IPM), および *S. pneumoniae* には penicillin G (PCG) と vancomycin を加えて測定した。得られた MIC より、*S. pneumoniae* は PCG の MIC が 0.1~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を PISP, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を PRSP とし、*H. influenzae* は ABPC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を BLNAR とした。

II. 結 果

1. 患者背景

登録された 78 例全例を安全性解析症例とした。有効性は、対象外疾患 4 例、基礎疾患重篤 6 例、副作用による投与中止 (3 日未満投与) 2 例、投与前臨床検査未実施 2 例、登録基準を満たさない 1 例、ステロイド薬併用 1 例の計 16 例を除く、62 例で検討した。よって有効性を適正に評価しえたのは 79.5% (62/78) であった。有効性解析対象症例 62 例の患者背景を Table 1 に示した。疾患別では肺炎が 55 例 (88.7%)、慢性呼吸器疾患の二次感染が 7 例 (11.3%) で肺炎が大多数であった。以下においては肺炎と慢性呼吸器疾患の二次感染を合わせた結果について記述する。性別は男性 41 例 (66.1%)、女性 21 例

Table 1. Patient profiles

Item		Pneumoniae	Secondary infection with chronic respiratory disease	Total (%)
Gender	male	36	5	41 (66.1)
	female	19	2	21 (33.9)
Age (years)	19-64	22	1	23 (37.1)
	65-74	16	1	17 (27.4)
	75-92	17	5	22 (35.5)
Severity	mild	12	1	13 (21.0)
	moderate	38	6	44 (71.0)
	serious	5	0	5 (8.1)
Daily dose (g)	2	6	0	6 (9.7)
	4	49	7	56 (90.3)
Duration of administration (days)	3-5	5	1	6 (9.7)
	6-8	25	3	28 (45.2)
	9-11	18	2	20 (32.3)
	12-14	5	1	6 (9.7)
	15-17	2	0	2 (3.2)
Total (%)		55 (88.7)	7 (11.3)	62 (100)

Table 2. Clinical efficacy in pneumoniae and secondary infection with chronic respiratory disease

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy (%)
		Good	Poor	
Pneumoniae	54	53	1	98.1
Secondary infection with chronic respiratory disease	7	7		100
Total	61	60	1	98.4

(33.9%) で男性が多かった。年齢は、64歳以下が23例(37.1%)、65~74歳が17例(27.4%)、75歳以上が22例(35.5%)であり、65歳以上が約63%を占めていた(平均65.6±18.5歳)。重症度は軽症13例(21.0%)、中等症44例(71.0%)、重症5例(8.1%)で、中等症が主であった。PIPCの投薬量は1日4g分2が56例(90.3%)であったが、1日2g分2も6例(9.7%)含まれていた。なお、1日8g分2に変更した症例は認められなかった。投与期間は、6~8日間投与28例(45.2%)が最も多く、次いで9~11日間投与20例(32.3%)であった。

2. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果をTable 2に示した。有効性解析症例62例中、投与終了時に検査が行われていないため臨床効果を判定不能とした1例を除く61例で有効率を求めた。

有効率は肺炎98.1%(53/54例)、慢性呼吸器疾患の二次感染は7例全例が有効であり、全体では98.4%(60/61例)であった。無効の1例を提示する。

<症例：61歳 女性，基礎疾患 なし>

中等症の肺炎である。本薬剤を1日4g分2で4日間投薬したところ、肝機能障害を認めたため、cefotiam 1日2g分2に変更し、11日間投与により改善をみた。体温、WBCがそれぞれ39.2℃、8,800/mm³から36.6℃、

3,900/mm³に改善したが、CRPは20.67mg/dLが15.57mg/dLに止まり、胸部X線陰影、咳嗽、喀痰の正常化も認められなかった。起炎菌は分離されなかった。

2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌を分離しえた57症例の起炎菌別臨床効果をTable 3に示した。単独菌感染が35例、複数菌感染が22例であり、主な菌種は*S. pneumoniae*と*H. influenzae*であった。*S. pneumoniae*および*H. influenzae*の単独感染がそれぞれ12例、18例、*S. pneumoniae*を含む複数菌感染が17例、*H. influenzae*を含む複数菌感染が10例認められ、うち7例は*S. pneumoniae*と*H. influenzae*を含む複数菌感染であったが、全例有効であった。

3. 細菌学的効果

1) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌が分離された57例中判定不能6例を除く51例の陰性化率は92.2%(47/51)であり、単独菌感染が96.9%(31/32)、複数菌感染が84.2%(16/19)であった。単独菌感染における*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の陰性化率は、それぞれ100%(12/12)、93.8%(15/16)であった。

2) 起炎菌別の菌の消長

分離された起炎菌84株中菌の消長が判定できた74株の消長をTable 5に示した。*S. pneumoniae*が28株、*H.*

Table 3. Clinical efficacy by isolated bacteria

	Isolated bacteria	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy (%)	
			Good	Poor		
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	4	4			
	<i>S. pneumoniae</i>	12	12		100	
	<i>H. influenzae</i>	18	18		100	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			
	Subtotal	35	35		100	
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae, H. influenzae</i>	5	5			
	<i>S. pneumoniae, K. oxytoca</i>	1	1			
	<i>S. pneumoniae, M. catarrhalis</i>	1	1			
	<i>S. pneumoniae, S. aureus</i>	5	5			
	<i>S. pneumoniae, S. marcescens</i>	1	1			
	<i>H. influenzae, K. pneumoniae</i>	2	2			
	<i>P. aeruginosa, E. coli</i>	1	1			
	<i>P. multocida, S. marcescens</i>	1	1			
	3 species	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus</i>	1	1		
		<i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. marcescens</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae, M. catarrhalis, S. aureus</i>		2	2			
<i>H. influenzae, P. aeruginosa, S. aureus</i>		1	1			
	Subtotal	22	22		100	
	Total	57	57		100	

Table 4. Bacteriological efficacy by isolated bacteria

Causative organisms	No. of isolates	Bacteriological efficacy				Eradication* (%)	
		Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged		
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	3	2		1		
	<i>S. pneumoniae</i>	12	10		2	100	
	<i>H. influenzae</i>	16	11		4	93.8	
	<i>P. aeruginosa</i>	1			1		
	Subtotal	32	23		8	96.9	
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae, H. influenzae</i>	4	4				
	<i>S. pneumoniae, K. oxytoca</i>	1	1				
	<i>S. pneumoniae, M. catarrhalis</i>	1			1		
	<i>S. pneumoniae, S. aureus</i>	5	2	2	1		
	<i>S. pneumoniae, S. marcescens</i>	1				1	
	<i>H. influenzae, K. pneumoniae</i>	1	1				
	<i>P. aeruginosa, E. coli</i>	1	1				
	<i>P. multocida, S. marcescens</i>	0					
	3 species	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus</i>	1	1			
		<i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. marcescens</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae, M. catarrhalis, S. aureus</i>		2	2				
<i>H. influenzae, P. aeruginosa, S. aureus</i>		1	1				
	Subtotal	19	14	2	2	84.2	
	Total	51	37	2	10	92.2	

* eradicated + replaced/no. of isolates

influenzae が 24 株と多数を占め、消失率はそれぞれ 92.9%(26/28)、95.8%(23/24)であり、全体では 94.6%(70/74)であった。

3) MIC 別菌の消長

起炎菌の消長が判定され感受性が測定された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の MIC 別菌の消長を Ta-

Table 5. Bacteriological efficacy by isolated bacteria

Organisms	No. of isolates	Bacteriological efficacy		Eradication (%)
		Eradicated	Persisted	
<i>S. aureus</i>	12	11	1	91.7
<i>S. pneumoniae</i>	28	26	2	92.9
<i>H. influenzae</i>	24	23	1	95.8
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	100
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	100
<i>E. coli</i>	1	1	0	100
<i>P. aeruginosa</i>	3	3	0	100
<i>S. marcescens</i>	1	1	0	100
<i>P. multocida</i>	0	0	0	
<i>M. catarrhalis</i>	3	3	0	100
Total	74	70	4	94.6

Table 6. Bacteriological efficacy by PIPC susceptibility

Organisms	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)							Eradication (%)
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	
<i>S. pneumoniae</i>	7/7	5/5	2/2	1/1	1/1	1/2	5/5	22/23 (95.7)
[PISP, PRSP]	[3/3]	[4/4]	[2/2]		[1/1]	[1/2]	[1/1, 4/4]	[16/17 (94.1)]
<i>H. influenzae</i>	12/12	4/5	3/3	1/1				20/21 (95.2)
[BLNAR]	[1/1]	[1/2]	[3/3]	[1/1]				[6/7 (85.7)]

ble 6 に示した。*S. pneumoniae* は、23 株中 13 株が PISP、4 株が PRSP であり、*H. influenzae* は、21 株中 7 株が BLNAR であった。*S. pneumoniae* の PIPC に対する MIC は、0.06 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、消失率は全体で 95.7% (22/23) であった。PISP、PRSP の PIPC に対する MIC は、0.06 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の PISP 1 株のみ存続した。*H. influenzae* の PIPC に対する MIC は、0.06 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、消失率は全体で 95.2% (20/21) であった。BLNAR は、0.06 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 1 株のみ存続した。

4. 副作用

78 例中 4 例に副作用が認められた。その内訳は中等度の肝機能障害 2 例と軽度の肝機能障害 1 例および軽度の発赤疹・掻痒感 1 例であったが、本薬剤の投薬中止にていずれも回復した。

5. 抗菌力

今回の対象症例から分離された投薬前臨床分離株に *S. pneumoniae* が 28 株、*H. influenzae* が 29 株あった。*S. pneumoniae* 28 株に対する各薬剤の抗菌力を Table 7 に示した。このうち PISP、PRSP はそれぞれ 17 株 (60.7%)、5 株 (17.9%) であった。これらを併せた 22 株に対する PIPC の抗菌力は MICrange が 0.06 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、表には示さなかったが、MIC₉₀ が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。比較薬剤では IPM が最も強く、MIC₉₀ は 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その他の薬剤は MIC₉₀ が 4 ~ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、PIPC と同等またはそれ以下であった。*H. influenzae* 29 株に対する各薬剤の抗菌力を Table 8 に示し

た。PIPC の抗菌力は MICrange が 0.06 ~ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その他の薬剤では SBT/ABPC が最も強く、MIC₉₀ が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ABPC の MIC₉₀ が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CZOP の MIC₉₀ が 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、PIPC の抗菌力が最も強かった。BLNAR は 29 株中 10 株 (34.5%) 検出された。各薬剤の MIC₉₀ は *H. influenzae* 全体の MIC₉₀ と同じ値を示し PIPC 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で最も強く、SBT/ABPC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ABPC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CZOP 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と続いた。

III. 考察

PIPC は市販後 20 年以上が経過し、これまでも汎用されてきた抗菌薬であるが、今回の検討でまだ市中肺炎に対して有効性の高い薬剤であることが示された。このことはすでに 2000 年に臨床分離株によって松崎ら^{4,5)}によって示されていたが、今回はそのことを臨床的に実際の患者において明らかにすることができた。

今回の検討はターゲットを *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の 2 菌種に絞って行った。この絞り込みは実際にはエントリ一段階でのグラム染色で施行しており、手法としては実際の臨床現場で今後とも十分に活用できる方法である。ターゲットをこの 2 菌種に絞った理由は、①市中肺炎で検出される起炎菌として高頻度であること、②おのおの耐性菌 (PRSP、BLNAR) の増加が臨床現場で問題となっており、PRSP (PISP も含む) についてはその治療法が検討されているものの、BLNAR 検出時の治療法や治療に難渋した際の選択薬等の検討はほとんどされておらず、この 2 菌種による混合感染時の抗

Table 7. Comparative activity of PIPC and others against clinical isolates of *S. pneumoniae* (PSSP, PISP, PRSP)

Organisms (No. of strain)	Drugs	MIC (μ g/mL)			
		Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (28)	PIPC	0.06-4	0.25	4	4
	ABPC	0.06-8	0.06	2	4
	SBT/ABPC	0.06-4	0.06	2	4
	CEZ	0.06-16	0.25	2	8
	CTM	0.12-16	0.5	4	8
	CMZ	0.25-32	1	16	32
	FMOX	0.12-16	0.25	4	8
	CZOP	0.06-4	0.5	2	4
	IPM	0.06-1	0.06	0.25	0.5
	PCG	0.06-8	0.12	1	8
	VCM	0.25-1	0.5	1	1
PSSP (6)	PIPC	0.06-0.12	0.06	0.12	0.12
	ABPC	0.06- 0.06	0.06	0.06	0.06
	SBT/ABPC	0.06- 0.06	0.06	0.06	0.06
	CEZ	0.06-0.12	0.12	0.12	0.12
	CTM	0.12-0.25	0.12	0.25	0.25
	CMZ	0.25-0.5	0.5	0.5	0.5
	FMOX	0.12-0.25	0.12	0.25	0.25
	CZOP	0.06-0.25	0.06	0.25	0.25
	IPM	0.06- 0.06	0.06	0.06	0.06
	PCG	0.06- 0.06	0.06	0.06	0.06
	VCM	0.25-0.5	0.5	0.5	0.5
PISP (17)	PIPC	0.06-4	0.25	2	2
	ABPC	0.06-2	0.12	1	1
	SBT/ABPC	0.06-2	0.06	1	1
	CEZ	0.12-2	0.25	2	2
	CTM	0.12-4	0.5	2	4
	CMZ	0.5-16	1	8	8
	FMOX	0.12-4	0.25	2	2
	CZOP	0.06-2	1	1	1
	IPM	0.06-0.25	0.06	0.12	0.25
	PCG	0.12-1	0.12	1	1
	VCM	0.5-1	1	1	1
PRSP (5)	PIPC	4-4	4	4	4
	ABPC	2-8	4	4	8
	SBT/ABPC	2-4	4	4	4
	CEZ	4-16	8	16	16
	CTM	8-16	8	8	16
	CMZ	16-32	32	32	32
	FMOX	4-16	8	16	16
	CZOP	2-4	4	4	4
	IPM	0.25-1	0.5	0.5	1
	PCG	2-8	8	8	8
	VCM	0.5-1	0.5	1	1

菌薬の選択に関しても検討されていないことである。

今回の結果は、全体で98.4%の臨床効果を示し、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*の起炎菌別消失率は、それぞれ92.9%, 95.8%で良好な成績が得られた。また、細菌学的効果は、単数菌感染96.9%, 複数菌感染84.2%, 全体92.2%であり、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*を念頭に治療を行った場合、他の起炎菌の影響を考慮しても本薬剤にて十分な臨床効果が得られる結果となった。ま

た、高齢者が多かったにもかかわらず、副作用は少なかった。

PISP, PRSPおよびBLNARに対しても、PISPで14株中13株消失、PRSP4株すべて消失、BLNAR8株中7株消失しており、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*については、PISP, PRSP, BLNARの有無にかかわらず、高い有効性を示す結果が得られた。

従来より肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染の主要起炎

Table 8. Comparative activity of PIPC and others against clinical isolates of *H. influenzae*

Organisms (strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i> (29)	PIPC	0.06-8	0.06	0.25	0.25
	ABPC	0.25-32	1	4	8
	SBT/ABPC	0.25-8	0.5	4	4
	CEZ	4- > 128	64	> 128	> 128
	CTM	1- > 128	4	64	> 128
	CMZ	2- > 128	8	32	128
	FMOX	0.5-64	1	16	32
	CZOP	0.06-32	0.5	16	16
	IPM	0.5-128	4	32	64
BLNAR (10)	PIPC	0.06-0.5	0.12	0.25	0.25
	ABPC	2-8	4	4	8
	SBT/ABPC	1-8	4	4	4
	CEZ	32- > 128	> 128	> 128	> 128
	CTM	16- > 128	64	> 128	> 128
	CMZ	8- > 128	32	128	> 128
	FMOX	4-64	16	32	32
	CZOP	0.5-32	16	16	16
	IPM	1-128	16	64	64

菌は, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* と報告されているが, 今回の市中肺炎における検討においても, これら 2 菌種は, 単独菌感染, 複数菌感染等のさまざまな形で認められた。まず, *S. pneumoniae* は, 単独菌感染例の 34.3% (12/35 例), 複数菌感染例の 77.3% (17/22 例) に認められ, 複数菌感染 22 例中 *S. pneumoniae* と *Staphylococcus aureus* の組み合わせが 8 例, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の組み合わせが 7 例であった。*H. influenzae* は, 単独菌感染例の 51.4% (18/35 例), 複数菌感染例の 45.5% (10/22 例) に認められた。*S. pneumoniae* が複数菌感染例から, また, *H. influenzae* が単独菌感染例から多く認められたことは興味深い。

検出菌より得られた *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する PIPC の抗菌力は, MIC₉₀ がそれぞれ 4 $\mu\text{g/mL}$, 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。耐性菌である PISP + PRSP の MIC₉₀ が 4 $\mu\text{g/mL}$, BLNAR の MIC₉₀ が 0.25 $\mu\text{g/mL}$ でありこれらは松崎ら^{4,5)}の報告と同等の結果であった。

以上のことより, PIPC は PISP, PRSP を含む *S. pneumoniae* と BLNAR を含む *H. influenzae* による肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染に対して有効性が高く, 副作用の少ない薬剤であることが示された。*S. pneumoniae* や *H. influenzae* は市中肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染の起炎菌である可能性が高く, この意味から考えると PIPC は市中肺炎や慢性呼吸器疾患の二次感染のエンピリックセラピーに適した抗菌薬といえよう。

謝 辞

本調査の実施に際し, ご登録いただきました厚生会仙台厚生病院呼吸器内科 本田芳宏先生, 東北厚生年金病院呼吸器科 人見秀昭先生, 古川星陵病院内科 岩瀬悟

先生, 宮城県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科 松原伸彦先生, 市立秋田総合病院呼吸器内科 伊藤伸朗先生, 山形県立新庄病院内科 阿部修一先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。日化療会誌 51: 60~70, 2003
- 2) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。日化療会誌 50: 794~804, 2002
- 3) 賀来満夫: PC 耐性肺炎球菌感染症。臨床医 27(増刊号) 2001
- 4) 松崎 薫, 小山英明, 大美賀薫, 他: 呼吸器感染症由来の各種耐性菌に対する Piperacillin 抗菌活性。Jpn J Ant 53: 566~572, 2000
- 5) 松崎 薫, 小山英明, 大美賀薫, 他: Piperacillin の各種新種臨床分離株に対する抗菌活性。Jpn J Ant 53: 573~581, 2000
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法。呼吸器系委員会報告, 1997
- 7) 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemother 39: 687~689, 1991
- 8) 紺野昌俊: 「抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 9) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard, sixth ed, NCCLS, M7-A6, M100-S13, 2003

Evaluation of efficacy and safety of piperacillin for pneumonia and secondary infection with chronic respiratory disease

Shigeru Itabashi¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Mitsuo Kaku³⁾, Hiroaki Takeda⁴⁾,
Katsunao Niitsuma⁵⁾, Kazuhiro Ozawa⁶⁾, Takashi Mouri⁷⁾, Kazutoshi Gomi⁸⁾,
Yoshiyuki Nakai⁹⁾, Tatsuya Abe¹⁰⁾, Reiko Ono¹¹⁾, Noboru Asou¹²⁾,
Hiroshi Iga¹³⁾, Mitsunobu Homma¹⁴⁾, Hideki Ikeda¹⁵⁾, Sumito Inoue¹⁶⁾,
Hiroshi Saito¹⁷⁾, Tomei Tsukamoto¹⁸⁾, Shunji Kaise¹⁹⁾, Shinsaku Maeda²⁰⁾,
Shuzo Suzuki²¹⁾, Yoshihiro Kazuta²²⁾ and Tatsuo Kawashima²³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Shiogama City Hospital, 7-1 Kouzu-machi, Shiogama, Miyagi, Japan

²⁾Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Internal Medicine, Yamagata Saiseikai Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

⁶⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Hirosaki Hospital

⁷⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

⁸⁾Division of Respiratory Disease, Kitakami Saiseikai Hospital

⁹⁾Department of Respiratory Medicine, Sendai Kosei Hospital

¹⁰⁾Department of Respiratory Medicine, Tohoku Employees' Pension Welfare Hospital

¹¹⁾Department of Internal Medicine, Furukawa Seiryō Hospital

¹²⁾Division of Respiratory Disease, Miyagi Cardiovascular and Respiratory Center

¹³⁾Department of Internal Medicine, Akita Kumiai General Hospital

¹⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Akita City Hospital

¹⁵⁾Internal Medicine, Pulmonary Division, Sanyudo Hospital

¹⁶⁾Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Shinjo Hospital

¹⁷⁾Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital

¹⁸⁾Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

¹⁹⁾Department of Internal Medicine, Ohara General Hospital

²⁰⁾Division of Respiratory Disease, Jusendo General Hospital

²¹⁾Second Department of Internal Medicine, Fukushima Medical University School of Medicine

²²⁾Department of Internal Medicine, Fukushima Red Cross Hospital

²³⁾Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital

Piperacillin (PIPC) has excellent antibacterial activities against *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), and *Haemophilus influenzae*, including beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR). To demonstrate this clinically, we evaluated the clinical efficacy of PIPC on pneumonia and secondary infection with chronic respiratory disease in which *S. pneumoniae* or *H. influenzae* was considered a pathogenic bacteria.

We found that the clinical efficacy ratio was 98.4% in all patients, and disappearance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* was 92.9% and 95.8%, sufficiently fulfilling the intended purpose. Bacteriological efficacy was 96.9% in monomicrobial infection (*S. pneumoniae*: 100%, *H. influenzae*: 93.8%) and 84.2% in polymicrobial infection. Monomicrobial and polymicrobial infections became negative in 92.2%. When a patient was treated based on infection with *S. pneumoniae* or *H. influenzae*, even in mixed infection, sufficient clinical effect was obtained in those with or without mixed infection.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of PIPC for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolated in this study was as follows: for *S. pneumoniae*, the range of MIC was ≤ 0.06 -4 $\mu\text{g/mL}$ and MIC₉₀ was 4 $\mu\text{g/mL}$; and for *H. influenzae*, the range of MIC was ≤ 0.06 -8 $\mu\text{g/mL}$ and MIC₉₀ was 0.25 $\mu\text{g/mL}$. The antibacterial activity

against penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), PRSP, and BLNAR was 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of MIC_{90} for PISP + PRSP and 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of MIC_{90} for BLNAR.

PIPC is thus clinically effective against patients with pneumonia and (with) secondary infection in chronic respiratory disease by *S. pneumoniae* including PISP and PRSP, and *H. influenzae* including BLNAR. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* are highly probable pathogenic bacteria of community-acquired pneumonia and secondary infection in chronic respiratory disease. In view of this, PIPC should prove to be an appropriate antibacterial drug for empiric therapy for patients with community-acquired pneumonia and secondary infection in chronic respiratory disease.