

されており軽快した。以上のような経験から最優勢菌となった細菌が敗血症の原因となることが多いため、監視培養は敗血症が発症した場合の原因菌を比較的容易に想定することが可能で、早期治療に役立つことから有用と思われる。

### (c) Bifidobacterium などの生菌薬の投与

これは生菌薬を投与することで少しでも腸内細菌叢の変動を少なくしようという目的で行っている。1例を紹介すると、3胎で出生した2児で出生後2日抗菌薬投与が必要となったため、第III児には Bifidobacterium を併用し、第II児は併用しないことにして、それぞれの腸内細菌叢の変動について経目的に比較検討した。その結果 Bifidobacterium を併用しなかった第II児は抗菌薬投与開始後6日に *E. faecalis* が  $10^6$  出現しましたが、その他の好気性、嫌気性菌は抗菌薬投与中は認めなかった。抗菌薬投与を中止すると、中止後3日に嫌気性菌の *Clostridium* が、4日に *Eubacterium*、*Bifidobacterium* が出現し、6日によろやく嫌気性菌優位の正常腸内細菌叢に回復した。一方 Bifidobacterium を併用した第III児は投与後2日より *S. epidermidis* が出現し、4日には *E. faecalis* が、5日に *S. aureus* とグラム陽性球菌は出現したが併用した *Bifidobacterium* を含めて嫌気性菌は認めませんでした。しかし抗菌薬中止後2日には嫌気性菌のうちで併用した *Bifidobacterium* が  $10^{10}$  と好気性菌より優位となり、早くも正常腸内細菌叢に回復した。この結果より、少なくとも新生児に抗菌薬を投与する時の Bifidobacterium 併用は抗菌薬投与中も腸内細菌叢形成への影響を少なくし、抗菌薬投与中止後の正常腸内細菌叢への回復が早いことが予想され有用な方法と考えている。

### (2) 皮膚感染の早期治療

さきに述べたように皮膚感染の原因菌が全身感染に波及する可能性があり、特に MRSA が検出された場合には、その頻度が高い。そのため皮膚感染がある場合、早期に皮膚病変の治療を行うべきである。特に MRSA が原因菌の場合は抗菌薬の全身投与も併用する必要があると思われる。

(3) 各種カテーテルの管理、保育器などの環境の消毒、医療スタッフの手指消毒などの一般的な配慮は無論必要と思われる。

以上、再発・難治感染症の対策について小児科領域、特に新生児、未熟児に焦点を絞って述べてきたが、適切な抗菌薬の選択と監視培養の重要性、皮膚病変の早期治療がもっとも重要なポイントと思われた。

## むすびの言葉

河村信夫

東海大学泌尿器科

今回のシンポジウムは再発・難治感染症というタイトルであるが、再発し、かつ難治という概念でとらえていただき、各人に話してもらった。難治なものというのは、不治ではないが治療に手がかかるわけであるから、どれくらい、手がかかるか、どのようなよい対策があるかについて、なるべく具体的に述べてもらうことにした。またフロアーからの発言をなるべく多くしてもらおうようにはからい、時間の約半分をシンポジウムの講演に、後の半分をディスカッションにあてた。

びまん性汎細気管支炎に対してのエリスロマイシン長期投与療法、超未熟児に対するピフィス菌併用療法、菌血症の予後決定因子とその対策、G-CSF の使い方、ニューキノロンとクラリスロマイシンの併用療法等、かなり斬新な治療法概念とその効果等が示され、さらにそれらが無効な場合の対策なども論ぜられた。

これらに対し、フロアーまたは講演間から、さらにつけ加えるべき治療法などもコメントされたが、今回は批判的討論よりも建設的討論が多く、聴衆にただちに役立つ治療法を提示した点で、非常に意味が深かった。武部、工藤両会長の意図された点が、まことに up-to-date であったため、内容も興味深いものになり、聴衆にも感銘を与えるものに仕上がったことを、座長としても感謝している。

### 新薬シンポジウム: Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)

#### 概要

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

Tazobactam/piperacillin (治験コード: YP-14 略語 TAZ/PIPC) は、大鵬薬品工業株式会社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である tazobactam (TAZ) とペニシリン系抗生剤 piperacillin (PIPC) を 1:4 で配合した注射用配合剤であり、現在、大鵬薬品工業株式会社と富山化学工業株式会社で共同開発中の抗生剤である。

TAZ/PIPC はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、 $\beta$ -lactamase 産生菌を用いた *in vivo* 感染症実験においても TAZ 配合による優れた相乗効果が認められた。さらに、 $\beta$ -lactamase 誘導能はきわめて低く、また、 $\beta$ -lactamase 高度産生変異株の出現頻度も低いことが確認された。

本剤の安全性に関する毒性試験、抗菌力試験ならびに各動物での吸収・分布・代謝・排泄に関する検討をした結果、本剤の臨床的有用性が期待されたので、1991年2月より臨床第Ⅰ相試験を実施し、ヒトにおける安全性を確認し、1991年10月から研究会を組織し、基礎的および臨床的検討を行ってきた。

本シンポジウムにおいては現在までに検討された試験成績の報告が行われ、本剤の臨床的有用性について討議が行われた。

## 抗菌力

井上松久

北里大学医学部微生物学教室

### 1. *In vitro* 抗菌力

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを示した。

各種臨床分離株に対する抗菌力はグラム陽性菌では、MSSA, CNS, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* に対して強い抗菌力を示した。グラム陰性菌では、*N. gonorrhoeae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *M. morgani* に対して強い抗菌力を示し、特に  $\beta$ -lactamase 産生の臨床分離株に対して PIPC より強い抗菌力を示した。緑膿菌に対する抗菌力は ceftazidime (CAZ) より弱い *sulbactam/cefoperazone* (SBT/CPZ) とほぼ同等の抗菌力を示した。また、CAZ 耐性菌や第3世代セフェム剤を分解する  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示した。

TAZ の  $\beta$ -lactamase 不活化作用は penicillinase (PCase), oxyiminocephalosporinase (CXase) に対して clavulanic acid (CVA) とほぼ同等の阻害活性を示した。また、cephalosporinase (CEPase) に対しても TAZ は阻害活性を示し、CVA, SBT よりも強かった。

$\beta$ -Lactamase 産生の *S. aureus*, *E. coli* および緑膿菌に対して殺菌的に作用し、*E. faecalis* と *E. coli*,

*S. aureus* と緑膿菌の混合培養系においても PIPC よりも強い殺菌作用を示した。

TAZ/PIPC 作用により *E. coli* および *P. vulgaris* は濃度依存的に伸長化し、高濃度では溶菌像が認められた。また、ペニシリン結合蛋白質に対しては PIPC と同様の親和性を示した。

さらに、 $\beta$ -lactamase 高度産生変異株の出現頻度も CAZ に比べて低いことが確認された。

### 2. *In vivo* 抗菌力

各種  $\beta$ -lactamase 産生菌を用いたマウス腹腔内感染 (単独・混合) に対して TAZ 配合による相乗効果が認められ、*in vitro* 抗菌力を反映した強い治療効果を示した。 $\beta$ -Lactamase 産生の *K. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染および *E. coli* を感染菌とした上行性尿路感染に対しても PIPC よりも強い治療効果を示した。

以上のように、TAZ/PIPC はブドウ球菌から緑膿菌を含む広範囲の細菌に *in vitro* および *in vivo* 作用を示したことから、臨床上優れた効果が期待できる配合剤と考えられた。

## 吸収・分布・代謝・排泄

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の吸収・分布・代謝・排泄について全国26機関による成績をまとめた。

本剤 1.25 g~5.0 g を健常成人男子に点滴静注後の TAZ, PIPC の血漿中濃度は用量相関性がみられ、TAZ と PIPC の血漿中濃度比はほぼ 1:4 で推移した。

血漿中半減期は TAZ, PIPC とともに約 0.7 時間であり、24 時間までの尿中回収率は、TAZ の未変化体で約 67~77%、非活性代謝物 M-1 で約 13~15%、PIPC で約 54~62% であった。また、5.0 g を 1 日 2 回、反復 9 回点滴静注した時、蓄積性は認められなかった。TAZ/PIPC, TAZ 単独, PIPC 単独を静注した時、TAZ についてのみ、単独投与時に比べ TAZ/PIPC 投与後に AUC の増加、全身クリアランス・腎クリアランスの減少が認められた。プロベネシドの併用により、TAZ, PIPC の尿中排泄には尿細管分泌機序の関与が示唆され、これらのことより TAZ/PIPC 投与時に認められた TAZ の体内動態の変動は PIPC による TAZ の尿細管分泌抑制によるものと考えられ

た。

腎機能障害患者では障害の程度に応じ、血漿中半減期の延長とAUCの増加がみられ、尿中排泄率は低下した。

感染症患者において、喀痰、腎組織、胆汁、胆嚢組織、腹腔内浸出液、耳漏、扁桃組織、皮膚組織、女性性器組織などへの移行が検討され、各体液・組織内への良好な移行が確認された。バイオオートグラムにおいてTAZの活性代謝物は認められなかったが、PIPCには活性代謝物が検出され、PIPCの脱エチル体であることが確認された。

## 内科領域感染症

大泉耕太郎

久留米大学第一内科

### 1. 一般臨床試験

内科領域感染症を対象に50機関施設で実施した臨床試験により434例が集積され、うち389例〔呼吸器感染症361例、尿路感染症10例、胆道感染症8例、敗血症（疑いを含む）9例、その他1例〕を解析対象とした。

臨床効果：急性および慢性呼吸器感染症ではそれぞれ84.8% (184/217)、86.1% (124/144)、その他では75.0% (21/28)の有効率であった。また、 $\beta$ -lactamase非産生菌検出例と産生菌検出例とで有効率を比較すると急性呼吸器感染症では93.5% (29/31):89.3% (25/28)、慢性呼吸器感染症では92.0% (23/25):87.2% (34/39)であった。本剤の $\beta$ -lactamase阻害作用を反映して $\beta$ -lactamase産生菌によるものに対しても高い有効率をあげ得た。1日5.0g投与例がもっとも多く、その有効率は83.3% (220/264)と高いものであった。細菌学的効果： $\beta$ -lactamaseの産生の有無にかかわらずMRSA、*P. aeruginosa*を除くほとんどの菌が消失した。

### 2. 用量検討試験

慢性気道感染症を対象にTAZ/PIPCの低用量群(L群)2.5g/日、高用量群(H群)5.0g/日と対照薬PIPC(C群)の4.0g/日の有効性、安全性および有用性を比較検討した。20施設で78例を集積した。臨床効果、臨床検査値異常については75例、副作用、有用性については76例を解析対象とした。

臨床効果：L、H、C群の有効率はそれぞれ92.0% (23/25)、92.6% (25/27)、91.3% (21/23)であり、3群間に有意な差は認められなかった。さらに、 $\beta$ -

lactamase非産生菌検出例と産生菌検出例での有効率をみるとL群では100% (6/6):71.4% (5/7)、H群では83.3% (5/6):100% (5/5)、C群では90.0% (9/10):100% (4/4)であった。

細菌学的効果：L、H、C群での消失率はそれぞれ70.6% (12/17)、100% (19/19)、90.0% (18/20)であった。また、 $\beta$ -lactamase非産生菌と産生菌の消失率はL群で66.7% (4/6):57.1% (4/7)、H群ではともに100% (6/6, 5/5)、C群では91.7% (11/12):75.0% (3/4)であった。H群では $\beta$ -lactamase産生の有無にかかわらず菌が消失し、全体の消失率でL群に比し有意( $P<0.05$ )に優れていた。

副作用としてC群に発疹を2例認め、臨床検査値異常として各群に1例ずつ好酸球の増多を、また、一過性の血小板の減少をC群の1例に認めた。

以上の一般臨床試験および用量検討試験の結果より呼吸器感染症の至適用量として1日5.0gが妥当と考えられた。

## 泌尿器科領域感染症

熊澤浄一

九州大学泌尿器科

### 1. 一般臨床試験

全国14機関施設において、総計283例が集積され、そのうち267例を有効性の評価対象例とした。1日投与量は1回1.25gまたは2.5gを1日2回投与がほとんどであった。

UTI薬効評価基準による総合有効率は、急性単純性尿路感染症100%、複雑性尿路感染症76.1%であった。複雑性尿路感染症における1日投与量別総合有効率は、2.5g 68.4%、5.0g 81.9%と用量依存性であった。また、 $\beta$ -lactamase産生菌症例では75.5%、PIPC耐性菌検出症例72.4%、PIPC耐性・TAZ/PIPC感受性菌検出症例79.2%の有効率であった。複雑性尿路感染症における細菌学的効果（消失率）は、検出された349株中290株が消失し、83.1%であり、 $\beta$ -lactamase産生菌株では、81.4%、PIPC耐性菌株77.5%、PIPC耐性・TAZ/PIPC感受性菌株88.9%の消失率であった。

### 2. 用量検討試験

UTI薬効評価基準に規定する複雑性尿路感染症のうち、前立腺術後感染症を除くカテーテル非留置症例を対象として、TAZ/PIPCは1日2.5g(L群)または5.0g(H群)、PIPCは4.0g(C群)を5日間点

滴静注後、UTI薬効評価基準により効果判定を行った。

総投与症例111例中、除外・脱落18例を除いたL群27例、H群34例、C群32例について臨床効果を判定した。総合有効率はL群81.5%、H群94.1%、C群78.1%であった。感染形態別にみると、単独菌感染群の有効率はL群80.0%、H群95.0%、C群94.7%であり3群間に有意差を認めなかったが、複数菌感染群の有効率はL群85.7%、H群92.9%、C群53.8%とH群がC群に比し優れる傾向であった。細菌尿に対する陰性化率はL群66.7%、H群94.1%、C群68.8%であり、H群がL群並びにC群に比し有意に優れていた。

また、 $\beta$ -lactamase産生菌症例ではL群57.1%、H群95.5%、C群66.7%であり、H群はC群に比し優れる傾向を示し、かつL群に比し有意に優れていた。細菌学的効果（消失率）はL群81.1%、H群98.0%、C群85.4%であり、H群はC群に比し優れる傾向を示し、かつL群に比し有意に優れていた。副作用はL群、H群各1例に認められたが3群間に有意差を認めなかった。

以上の結果から、複雑性尿路感染症の治療のためのTAZ/PIPCの臨床投与量は、1日5.0gが妥当であると結論づけられた。

### 3. 臨床第III相比較試験

複雑性尿路感染症を対象に、TAZ/PIPC 1日5.0gと対照薬 PIPC 1日4.0gとの群間比較試験を実施した。

総投与症例259例中、TAZ/PIPC投与群の118例とPIPC投与群の113例とを有効性の評価対象とした。UTI薬効評価基準による総合臨床効果は、TAZ/PIPC投与群81.4%、PIPC投与群61.1%と、TAZ/PIPC投与群はPIPC投与群に比し有意に優れていた。細菌学的効果（全株）は、TAZ/PIPC投与群91.0%、PIPC投与群74.5%、また $\beta$ -lactamase産生菌株においては、TAZ/PIPC投与群89.1%、PIPC投与群68.3%であり、全株ならびに $\beta$ -lactamase産生菌株とともにTAZ/PIPC投与群はPIPC投与群に比し有意に優れていた。

副作用はTAZ/PIPC投与群2.3%、PIPC投与群1.5%、臨床検査値異常はTAZ/PIPC投与群9.8%、PIPC投与群6.4%であり、両項目とも有意差は認められなかった。

以上の結果から、TAZ/PIPCは本剤の配合意義が認められたとともに、複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると判断された。

## 外科系領域感染症

品川長夫

名古屋市立大学第一外科

### 1. 外科系領域のまとめ

外科系領域として外科、耳鼻咽喉科、産婦人科、皮膚科の4領域で191例が集積され、そのうち14例を除外した177例を解析対象とした。年齢別では60歳代、70歳代が多かった。主な投与量は1回2.5g・1日2回が72.9% (129/177) ともっとも多く、投与日数は10日までが多く、最長22日間であった。なお、最大総投与量は100gであった。各領域別の臨床効果（有効率）は外科では85.3% (93/109)、耳鼻咽喉科では91.1% (41/45)、産婦人科では84.6% (11/13)、皮膚科では80.0% (8/10)であった。 $\beta$ -lactamase産生菌症例における有効率は80.6% (54/67)、PIPC耐性菌検出症例では78.0% (32/41)、PIPC耐性・TAZ/PIPC感受性菌検出症例では80.0% (20/25)であった。

以上の成績から外科系領域感染症に対して本剤は臨床上有用であると考えられた。

### 2. 外科領域のまとめ

外科領域は116例に投与し、7例を除く109例を解析対象とした。臨床効果における有効率は腹腔内感染症90.9% (40/44)、肝・胆道感染症83.9% (26/31)、皮膚軟部組織感染症92.9% (13/14)、創傷等の二次感染72.2% (13/18)、その他1/2、全体として85.3% (93/109)と高い有効率であった。菌消失率はグラム陽性菌では88.9% (40/45)、グラム陰性菌では66.7% (38/57)、嫌気性菌では全株消失し (19/19)、全体では80.2% (97/121)であった。 $\beta$ -lactamase産生菌の菌消失率は73.2% (41/56)と $\beta$ -lactamase産生菌でもかなり有効であることが示唆された。

## 副作用

戸塚恭一

東京女子医科大学内科

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の副作用について、全国81機関およびその関連施設の成績をまとめた。解析対象症例数は904例で、副作用の発現例は29例 (3.2%)で領域別の発現率は、内科4.4%、泌尿器科3.2%、耳鼻咽喉科2.0%で外科、産

婦人科、皮膚科では認められなかった。

症例の性別は男性 585 例、女性 319 例で、発現率は男性 2.6%、女性 4.4%であった。

副作用の種類は発疹・発熱等のアレルギー症状が 16 例 (1.8%)、下痢・軟便等の消化器症状が 13 例 (1.4%) であり、投与量との関係に一定の傾向は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は 90 例 (10.1%) に認められた。主なものは GOT、GPT の上昇 (3.7%、5.1%)、好酸球増多 (4.4%) であった。

以上の成績より、PIPC に TAZ を配合しても新たな副作用は発現せず、また発現頻度の増加も認められず、安全性に優れた薬剤であると考えられる。

### 追加発言一耳鼻咽喉科感染症

馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

一般臨床試験では解析対象症例 45 例について検討し、疾患別臨床効果は、中耳炎で 88.9% (8/9)、副鼻腔炎で 83.3% (10/12)、扁桃炎で 95.0% (19/20)、全体では 91.1% (41/45) であり、最近の  $\beta$ -lactam 剤では高い数値であるといえる。

菌消失率は  $\beta$ -lactamase 非産生菌で 96.2% (25/26)、 $\beta$ -lactamase 産生菌で 83.3% (15/18) であり  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても効果が期待できる。

PIPC は耳鼻咽喉科領域の効能を持っていないが、今回の検討で見直されたと思う。

以上、本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性が期待できると考えた。

### 追加発言一産婦人科領域感染症

松田静治

江東病院・産婦人科

3 基幹施設から 13 例が集積され、全例を解析対象症例とした。

有効解析対象症例数 13 例の有効率は 84.6% であった。疾患別有効率は、子宮内感染症 4 例、子宮付属器炎 2 例および外生殖器感染 1 例がすべて有効であった。骨盤内感染 6 例の有効率は 66.7% であった。

分離菌別細菌学的効果については、分離菌の消長が確認されたのは 10 症例で、消失率は 80.0% であった。

グラム陽性菌 (MRSA, *S. pyogenes* 各 1 例) グラ

ム陰性菌 (*E. coli*, *E. cloacae*, *H. influenzae* 各 1 例) による、それぞれの単独菌感染では 5 例すべて消失した。一方、複数菌による感染では、5 例中 3 例消失した。

副作用は、解析対象症例数 13 例中認められなかった。

臨床検査値異常は、解析対象症例数 13 例中 1 例に軽度の GPT の上昇が認められた。

症例数は少ないが、本剤の産婦人科感染症に対しての有用性が示唆された。

### 追加発言一皮膚科領域感染症

荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

3 基幹施設で、皮膚軟部組織感染症等に対し tazobactam/piperacillin の臨床試験を行った。12 例に使用された。除外例 2 例を除く 10 例 (2.5g 1 日 2 回 9 例、1.25g 1 日 2 回 1 例) を解析対象症例数とした。有効解析対象症例数 10 例の有効率は 80% であった。分離菌別細菌学的効果は、単独菌感染では *S. aureus* 3 株、CNS 1 株、*P. aeruginosa* 2 株分離され、すべて消失した。また、複数菌感染例 1 例も消失した。副作用および臨床検査値異常は全例認められなかった。

症例数は少ないが、本剤の皮膚科領域感染症に対する有用性が示唆された。

### 一般演題

#### 001 全国 30 施設より分離された MRSA の細菌学的検討

井田孝志・野々山勝人\*・岡本一  
長曾部紀子・島内千恵子・井上松久  
北里大学医学部微生物、同 小児科\*

橋本 一

協力機関: MRSA フォーラム世話人代表

1990 年 11 月から 1992 年 6 月にかけて、全国 30 施設において分離された MRSA (484 株) について疫学的検討を行うと共に、ABK 耐性菌の耐性機構についてもあわせて検討した。

コアグラマーゼ型は、II 型: 88.0%、IV 型: 4.5%、VII 型: 3.1%、III 型: 2.3%、その他: 2.1% であった。全国的に II 型が多数を占めたが、IV 型が中国地方、VII 型が九州地方分離株に多かった。各種薬剤に対する耐性菌