

## Tazobactam/Piperacillinの抗菌力および臨床的検討

齋藤 玲・多羅尾史明

北海道大学医療技術短期大学部\*

小池隆夫・藤咲 淳・竹田 剛・渥美達也

北海道大学医学部第2内科

富沢磨須美

札幌社会保険総合病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院第1内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、大鵬薬品工業株式会社で新規に開発されたβ-ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ) と、富山化学工業株式会社ですでに臨床に供しているpiperacillin (PIPC) を1:4の力価比にて配合した注射用製剤である。我々は本剤に対して以下の検討を行ったので報告する。

## 1) 基礎的検討

臨床検体より分離された7菌種182株に対して、TAZ/PIPC、対照薬としてPIPC単独、TAZ単独並びにPIPC+TAZ (1μg/ml, 5μg/ml, 10μg/ml, 25μg/mlの濃度での併用) のMIC range, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>を比較検討した。*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*の7菌種でのMIC<sub>50</sub>におけるTAZ/PIPCは、対照薬であるPIPC単独、TAZ単独並びにPIPC+TAZ (1μg/ml, 5μg/ml, 10μg/ml, 25μg/mlの濃度での併用) と同等またはそれ以上の抗菌力を示した。

## 2) 臨床的検討

呼吸器感染症8例、尿路感染症1例の計9例に対して、TAZ/PIPC 1回1.25~2.5gを1日2回、2~15日間投与し、その臨床効果を検討したところ、著効1例、有効5例、やや有効2例、判定不能1例の結果であった。

細菌学的には、*Haemophilus influenzae* (3株、うち2株はβ-ラクタマーゼ産生菌)、*Streptococcus pneumoniae* (1株)、*Moraxella catarrhalis* (1株: β-ラクタマーゼ産生菌)、*Escherichia coli* (1株) が検出されたが、*M. catarrhalis*を除く3菌種5株はすべて消失した。

副作用は1例に下痢を認めたため投与中止とした。また、臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words** : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 抗菌力, MIC<sub>90</sub>, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、大鵬薬品工業株式会社で新規に開発されたβ-ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ) と、富山化学工業株式

社ですでに臨床に供しているペニシリン系抗生剤piperacillin (PIPC) を1:4で配合した注射用配合製剤である。TAZは各種細菌の産生するペニシリナーゼ

\*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

(PCase), セファロsporinナーゼ(CEPase)を強く阻害するほか, セフロキシマーゼ(CXase)のtype IIを除く $\beta$ -ラクタマーゼに対しても不可逆的に阻害する<sup>1)</sup>。また, 各種感染症部位への組織移行も良好である<sup>1)</sup>ため, 呼吸器感染症をはじめとする内科領域感染症に対しての応用を試みた。

今回, 我々は臨床分離株(7菌種182株)に対するTAZ/PIPCとその対照薬であるPIPC, TAZの両単独剤並びにPIPC+TAZ(1 $\mu$ g/ml, 5 $\mu$ g/ml, 10 $\mu$ g/ml, 25 $\mu$ g/mlの濃度での併用)の抗菌力を比較するとともに, 呼吸器感染症8例および尿路感染症1例の計9例に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 基礎的検討

北海道大学医学部附属病院検査部において臨床検体より分離された *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Serratia marcescens* 27株, *Morganella morganii* 27株, *Proteus mirabilis* 20株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の7菌種182株に対して, 日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い, 接種菌量10<sup>6</sup> CFU/mlで, TAZ/PIPCと対照薬としたPIPC, TAZの両単独剤並びにPIPC+TAZ(1 $\mu$ g/ml, 5 $\mu$ g/ml, 10 $\mu$ g/ml, 25 $\mu$ g/mlの濃度での併用)のMICを測定した。

### 2. 臨床的検討

平成3年7月から平成4年2月までに入院治療を受け, 治験参加の同意が得られた感染症患者9例を対象に, TAZ/PIPCの臨床効果について検討した。症例は, 呼吸器感染症8例(肺炎2例, マイコプラズマ肺炎1例, 慢性気管支炎2例, 肺線維症の二次感染, 気管支喘息の二次感染, 気管支拡張症の二次感染各1例)と尿路感染症1例(膀胱炎)であった。性別は, 男性3例, 女性6例, 年齢は, 20歳から78歳(平均年齢64.4歳)であった。糖尿病, 高血圧, 虚血性心疾患, 脳梗塞, 頸部リンパ節腫などの基礎疾患を有する症例が6例(6/9), 2/3を占めた。

投与方法は, 呼吸器感染症で1回1.25~2.5g, 尿路感染症では1回1.25gを1日2回点滴静注した。投与期間は2~15日間であった。効果判定は, 臨床効果と細菌学的効果について行った。臨床効果は, 臨床症状の改善度を主体とし, 細菌学的効果も併せて, 総合的に著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階および判定不能(unknown)で判定した。細菌学的効果は, 分離した起炎菌の消長をもとに, 消失(eradicated), 減少(decreased), 菌交代(replaced), 不変(unchanged)の4段階および判定不能(unknown)

で判定した。

薬剤投与開始後は, 臨床経過を注意深く観察し, 薬剤によると考えられる副作用の発現の有無を調査した。また薬剤の投与前後に血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査等を行い, 臨床検査値の異常変動の有無についても確認を行った。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

TAZ/PIPC, PIPC単独, TAZ単独並びにPIPC+TAZ(1 $\mu$ g/ml, 5 $\mu$ g/ml, 10 $\mu$ g/ml, 25 $\mu$ g/mlの濃度での併用)のMIC range, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>をTable 1に示した。

MIC<sub>50</sub>のみでみるとTAZ/PIPCのMICは検討した7菌種においてTAZ/PIPCの主剤であるPIPCより優れており, 基礎的に配合した意義が認められた。個々についてみると, *S. aureus*ではTAZ/PIPCのMICはPIPC単独に比べより感受性側に傾き, また, 培地中にTAZを1, 5, 10, 25 $\mu$ g/ml添加したものはその濃度に応じてMICは低くなった。他の菌種については*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*等では同様な結果が得られ, TAZの添加量を増加させることにより, 感受性株が増加する傾向が認められた。

### 2. 臨床成績

症例の概要をTable 2に示した。臨床効果は, 呼吸器感染症8例のうち5例(肺炎1例, 慢性気管支炎2例, 肺線維症の二次感染1例, 気管支喘息の二次感染1例)で有効を得た。また, 尿路感染症1例(膀胱炎)には, 著効を示した。個々の症例についてみると, 症例4(慢性気管支炎)は糖尿病ケトアシドーシスの治療改善後に咳嗽, 喀痰量が増え $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌である*H. influenzae*が分離されたため, 慢性気管支炎(慢性の急性増悪)と診断し本剤投与開始となった。7日間投与後, 起炎菌消失, 自覚症状, CRP等の改善により有効と判定した。

症例1(肺炎)は, 本剤を11日間投与し炎症反応の改善と自覚症状が消失したが, 胸部レ線の陰影, CRPが改善せずやや有効と判定したが, その後, 他剤(CPZ, TFLX, CTX)を順次使用したが効果が悪く, 極めて治療抵抗性の肺炎であった。

症例3(マイコプラズマ肺炎)は, 胸部レ線上に粒状影を混えた浸潤影を認め, 本剤を7日間投与したが改善がやや遅く, その時点でマイコプラズマ抗体価の上昇が判明して他剤に変更した。

細菌学的効果は, 呼吸器感染症で検出された5株の起炎菌と尿路感染症で検出された1株の起炎菌の計6株のうち, *Haemophilus influenzae* 3株(うち2株は $\beta$ -ラ

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to tazobactam/piperacillin and other antibiotics

Test strain (no. of isolates)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (27)	TAZ/PIPC	$\leq 0.09 \sim 100$	0.78	25
	PIPC	$0.78 \sim >100$	6.25	100
	TAZ	$50 \sim >100$	100	$>100$
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim >100$	6.25	100
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim >100$	3.13	100
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.09 \sim >100$	1.56	50
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.09 \sim 100$	1.56	50
<i>E. coli</i> (27)	TAZ/PIPC	$0.19 \sim 25$	1.56	12.5
	PIPC	$0.78 \sim 50$	3.13	50
	TAZ	$50 \sim >100$	100	$>100$
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 12.5$	1.56	12.5
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 12.5$	0.78	12.5
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 3.13$	0.78	3.13
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 3.13$	0.78	3.13
<i>K. pneumoniae</i> (27)	TAZ/PIPC	$0.19 \sim 25$	1.56	12.5
	PIPC	$1.56 \sim 100$	6.25	100
	TAZ	$50 \sim >100$	100	$>100$
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$1.56 \sim 100$	6.25	50
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.39 \sim 50$	3.13	25
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 25$	0.78	12.5
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 25$	0.78	12.5
<i>S. marcescens</i> (27)	TAZ/PIPC	$0.78 \sim 100$	12.5	100
	PIPC	$3.13 \sim >100$	50	100
	TAZ	$>100$	$>100$	$>100$
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$3.13 \sim 100$	50	100
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$1.56 \sim 100$	25	100
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.39 \sim 100$	12.5	50
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.39 \sim 100$	12.5	100
<i>M. morgani</i> (27)	TAZ/PIPC	$\leq 0.09 \sim 6.25$	0.19	1.56
	PIPC	$0.19 \sim 3.13$	0.78	1.56
	TAZ	$>100$	$>100$	$>100$
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.78 \sim 12.5$	3.13	12.5
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.39 \sim 12.5$	1.56	6.25
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.09 \sim 1.56$	0.19	0.78
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.09 \sim 1.56$	0.19	1.56
<i>P. mirabilis</i> (20)	TAZ/PIPC	$0.19 \sim 12.5$	0.39	12.5
	PIPC	$0.19 \sim 25$	0.78	12.5
	TAZ	100	100	100
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.39 \sim 25$	1.56	12.5
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.19 \sim 25$	1.56	12.5
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.09 \sim 12.5$	0.39	12.5
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$0.09 \sim 12.5$	0.39	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (27)	TAZ/PIPC	$1.56 \sim >100$	25	100
	PIPC	$6.25 \sim >100$	100	$>100$
	TAZ	$>100$	$>100$	$>100$
	P+T (1 $\mu\text{g/ml}$ )	$6.25 \sim >100$	100	$>100$
	P+T (5 $\mu\text{g/ml}$ )	$3.13 \sim >100$	25	$>100$
	P+T (10 $\mu\text{g/ml}$ )	$1.56 \sim 100$	12.5	100
	P+T (25 $\mu\text{g/ml}$ )	$1.56 \sim 100$	12.5	100

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin P+T: PIPC+TAZ

クタマーゼ産生菌)と *Streptococcus pneumoniae* 1株および *E. coli* 1株の計5株は消失し、不変は *Moraxella catarrhalis* 1株のみであった。

副作用は1例に下痢を認めたため、投与中止の処置を行ったが、投与中止翌日より下痢は改善傾向を示した(投与2本目から下痢を生じ、投与3本で中止したため効果判定は不能とした)。また、臨床検査値異常は全例に認められなかった(Table 3)。

### Ⅲ. 考 察

近年、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対する耐性菌の問題がクローズアップされてきており、現在までに $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤として sulbactam (SBT) と clavula-

nic acid (CVA) の二剤が開発され、これらの $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との配合剤が医療現場において繁用されている。しかし、これら既存の $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤、SBTはペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ、セフロキシマーゼの3種類の $\beta$ -ラクタマーゼに対し幅広く阻害するもののその活性はやや弱い。また、CVAはセファロスポリナーゼに対して阻害活性が弱い、TAZは3種の $\beta$ -ラクタマーゼ全体に対しブロードな阻害活性を持ち、かつペニシリナーゼに対しては特に強力な阻害活性を示す<sup>1)</sup>。

TAZ/PIPCはTAZと富山化学工業株式会社で開発したPIPCとを1:4の配合比で配合した注射用配合剤であ

Table 2. Clinical summary of 9 cases treated with tazobactam/piperacillin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis (type)	Severity	Underlying disease or complications	Treatment				Isolated organism before ↓ after	Effect		Side effects, remarks
					dose (g × /day)	duration (days)	total dose (g)	route		clinical	bacteriological	
1	64 F	pneumonia	moderate	—	2.5 × 2	11	55.0	d.i.v.	ND ↓ ND	fair	unknown	(—)
2	61 M	pneumonia	moderate	diabetes mellitus cerebral infarction hypertension	2.5 × 2	15	70.0	d.i.v.	NF ↓ (—)	good	unknown	(—)
3	20 M	mycoplasma pneumonia	mild	—	2.5 × 2	7	35.0	d.i.v.	NF ↓ (—)	fair	unknown	(—)
4	70 F	chronic bronchitis (chronic acute exacerbation)	moderate	diabetes mellitus hypertension urinary tract infection	1.25 × 2	7	17.5	d.i.v.	<i>H. influenzae</i> * ↓ (—)	good	eradicated	(—)
5	72 F	chronic bronchitis (chronic acute exacerbation)	mild	—	2.5 × 2	10	50.0	d.i.v.	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	good	eradicated	(—)
6	77 M	secondary infection to pulmonary fibrosis (chronic acute exacerbation)	moderate	ischemic heart disease hypertension thoracic aortic aneurysm	1.25 × 2	7	17.5	d.i.v.	<i>H. influenzae</i> * ↓ (—)	good	eradicated	(—)
7	65 F	secondary infection to bronchial asthma (acute)	moderate	diabetes mellitus	1.25 × 2	8	20.0	d.i.v.	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (—)	good	eradicated	(—)
8	78 F	secondary infection to bronchiectasis (chronic acute exacerbation)	moderate	cervical lymphadenitis (metastasis of gastric cancer)	1.25 × 2	2	3.75	d.i.v.	<i>M. catarrhalis</i> * ↓ <i>M. catarrhalis</i> *	unknown	unchanged	diarrhea
9	73 F	cystitis (chronic)	moderate	diabetes mellitus cerebral infarction hypertension ischemic heart disease	1.25 × 2	6	12.5	d.i.v.	<i>E. coli</i> ↓ (—)	excellent	eradicated	(—)

ND: not detected \* :  $\beta$ -lactamase-producing strain

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with tazobactam/piperacillin

Case no.	B A	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLTS ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	EOS (%)	s-GOT (IU)	s-GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	s-Creatinine (mg/dl)
1	B	407	11.8	35.9	42.8	10000	0	9	5	268	17	0.4
	A	388	11.1	34.0	30.1	6200	0	28	30	260	16	0.5
2	B	310	10.1	29.5	23.4	10800	6.0	10	16	90	20.3	1.31
	A	305	9.9	29.1	31.0	7000	10.5	11	14	93	15.6	1.18
3	B	400	12.1	35.7	45.9	6300	0	16	15	196	13	0.7
	A	434	13.1	38.6	39.4	3600	not done	17	17	195	12	0.8
4	B	354	11.1	32.8	19.1	8200	1.0	17	14	137	14.4	0.89
	A	361	11.3	33.2	20.6	6100	1.7	18	13	129	17.3	0.98
5	B	469	14.3	43.5	22.8	10600	1.0	21	24	153	14.3	0.76
	A	481	14.5	44.0	21.5	7400	2.0	26	25	155	13.8	0.75
6	B	398	12.0	35.4	17.9	8600	4.0	16	14	120	19.0	0.75
	A	418	12.4	37.2	20.4	8300	3.4	14	11	117	17.5	0.83
7	B	380	13.2	36.0	27.2	10900	0.2	10	15	164	9.5	0.81
	A	374	12.1	34.9	23.0	8000	0.6	10	16	155	9.6	0.89
8	B	301	10.2	29.6	26.4	8400	6.7	20	11	126	15.6	0.74
	A	302	10.4	29.8	26.9	4400	5.4	31	17	131	15.6	0.78
9	B	328	10.7	30.0	25.0	4400	1.0	16	15	219	41.1	1.56
	A	370	11.9	33.7	23.4	5000	3.6	21	22	230	36.8	1.57

B: before A: after

る。TAZ/PIPCは $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても、優れた抗菌力を有している。そこで始めに臨床分離株由来の抗菌力を検討した。S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, S. marcescens, M. morgani, P. mirabilis並びにP. aeruginosaにおけるTAZ/PIPCのMICは、PIPC単独に比べ優れており、また、TAZ 1, 5, 10, 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加においては、その濃度が増すごとにMICは低下したことにより、TAZ/PIPCはこれらの菌種に対し本剤の配合意義が基礎的に認められたものと思われた。

呼吸器感染症並びに尿路感染症9例に対し、1回1.25~2.5gを1日2回点滴静注した。呼吸器感染症5例と尿路感染症1例に有効あるいは著効が認められた。細菌学的効果は、検出された6株から5株が消失した。その中の $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌であるH. influenzae 2株は消失したがM. catarrhalisは存続した。これは、投与開始日に下痢が発生し、投与1日後に投与中止となった症例である。本剤の基礎的な抗菌力から判断して投与を仮に継続できたならば、菌は消失していたかもしれない。

副作用は、下痢が1例認められた。本剤投与開始日の2回目投与後から出現し、3回投与で中止した。止しゃ剤と補液の使用で下痢は消失した。なお、本剤は胃癌による胃切除術後の症例であった。本剤による可能性が大きい、C. difficileの検索は行っていない。臨床検査値異常は認められなかった。

TAZ/PIPCは、幅広い抗菌スペクトルを有し、かつ抗菌力も強く、臨床面からみても有効かつ安全に使用できる薬剤として期待される。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

## Antibacterial activities and clinical studies of tazobactam/piperacillin

Akira Saito and Fumiaki Tarao

College of Medical Technology, Hokkaido University,  
Nishi-5-chome, Kita-12-jo, Kita-ku, Sapporo 060, JapanTakao Koike, Jun Fujisaku, Tsuyoshi Takeda and Tatsuya Atsumi  
The second Department of Internal Medicine, Hokkaido University Hospital

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Ichiro Nakayama

The first Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Kiyoshi Satoh

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a combined preparation for the injection of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) at a potency ratio of 1:4. The former is a new  $\beta$ -lactamase inhibitor developed by Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.. The latter is a clinically utilized drug which was developed by Toyama Chemical Co., Ltd.. We performed the following studies.

## 1) Susceptibility

Ranges of MIC and values of MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> were measured for TAZ/PIPC and its reference drugs, that is, PIPC alone, TAZ alone, and PIPC + TAZ (combination at a dose of 1  $\mu$ g/ml, 5  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml or 25  $\mu$ g/ml) against 182 clinical isolates of seven species. The obtained results were compared among the drugs. In the comparison of the MIC<sub>50</sub> against the seven kinds of bacteria, that is, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, and *Pseudomonas aeruginosa*, TAZ/PIPC exhibited equivalent or superior antibacterial activity to its reference drugs, that is, PIPC alone, TAZ alone, and PIPC + TAZ (combination at the dose of 1  $\mu$ g/ml, 5  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml or 25  $\mu$ g/ml).

## 2) Clinical study

A dose of 1.25 g to 2.5 g of TAZ/PIPC was administered twice a day for 2 to 15 days to nine patients, eight with respiratory tract infections and one with urinary tract infection. The clinical efficacy was excellent in one case, good in five, fair in two, and unknown in one.

Concerning the bacteriological effects, *Haemophilus influenzae* (three strains, two  $\beta$ -lactamase-producing strains), *Streptococcus pneumoniae* (one strain), *Moraxella catarrhalis* (one strain,  $\beta$ -lactamase-producing strain) and *E. coli* (one strain) were detected, and, except for one strain of *M. catarrhalis*, five strains of three kinds of bacteria were eradicated.

Concerning adverse reactions, diarrhea was observed in one patient, resulting in withdrawal of the drug. No abnormal laboratory findings were observed.