

Tazobactam/Piperacillinの*in vitro*抗菌力、肺組織内移行および
呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・本田芳宏^{#1}・徳江 豊^{#2}・菊地宏明・高橋 洋・本宮雅吉^{#3}
貫和敏博

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科*

(^{#1}現 仙台厚生病院内科
^{#2}現 国立がんセンター中央病院臨床検査部
^{#3}現 仙台通信病院内科)

今野 淳・庄司 聡^{#1}・佐山恒夫

公立学校共済組合東北中央病院

(^{#1}東北大学加齢医学研究所呼吸器内科)

安西吉行

竹田綜合病院呼吸器科

滝沢茂夫・奥坂拓志・柳瀬賢次・中村美加栄

聖隷三方原病院呼吸器科

Piperacillin (PIP) と β -lactamase 阻害剤 tazobactam (TAZ) を 4対1 で配合した tazobactam/piperacillin (TAZ/PIP) の呼吸器由来 8 菌種に対する抗菌力を PIP, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) と比較検討した。そしてさらに肺組織移行及び呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、安全性を検討して臨床的位置付けを考察した。 *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, 腸内細菌科 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) および *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は PIP, SBT/CPZ とほぼ同等か 2~8 倍強かった。肺切除 13 例に本剤 2.5g を 30 分で点滴静注し、30~165 分後の切除肺組織濃度を HPLC で測定した。対血清比は PIP 50%, TAZ 65% で、PIP と TAZ は肺組織内で 3対1 の比率を示した。肺炎 7, 肺化膿症 2, 気管支拡張症二次感染 5, びまん性汎細気管支炎 1 の 15 例に本剤を 1 日 2.5~7.5g, 9~21 日間投与して著効 3 例, 有効 9 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。投与前に分離された *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *H. influenzae* 4 株, *P. aeruginosa* 2 株, *K. pneumoniae* 1 株の計 10 株は治療後に全て消失した。好酸球増多と GOT・GPT 上昇, 白血球減少およびクームステスト陽性化を各 1 例に認めたと追跡しえた異常値はいずれも改善した。 β -lactamase 産生菌の増加している現在, TAZ/PIP は種々の呼吸器感染症に対する有力な第一選択薬剤と考えられる。

Key words : tazobactam/piperacillin, 抗菌力, 肺内移行, 呼吸器感染症

Tazobactam (TAZ) は大鵬薬品工業で合成された β -lactamase 阻害剤¹⁾であるが、既存の同系薬剤の sulbactam (SBT) および clavulanic acid (CVA) より阻害スペクトルが広がると共に不活化阻害能が強くなったとされる^{2~8)}。Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIP) はこの TAZ を piperacillin (PIP) と 1:4 で配合した注射用抗生

物質製剤であり、各動物およびヒトに対する安全性が確認されると共に、呼吸器や尿路を含む各科領域の細菌感染症に対する臨床試験により有効性^{8~12)}と安全性^{8,13,14)}が確認されている。今回私共は、呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対する TAZ/PIP の MIC を測定して PIP および sulbactam/cefoperazone (SBT

*〒980 仙台市青葉区星陵町4番1号

CPZ)と比較検討すると共に本剤投与後の肺組織内移行を検討した。さらに、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討して臨床適応について考察した。

1. 対象と方法

1. 抗菌力の検討

MIC2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)を用いた微量液体希釈法によりTAZ/PIPC、PIPCおよびSBT/CPZのMICを測定した。対象は当研究所附属病院と仙台厚生病院で分離されたmethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)、*Haemophilus influenzae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*、*Pseudomonas aeruginosa*の各20株(*H. influenzae*のみ18株)、合計158株である。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco)による各薬剤の倍数希釈系列を作成し、同システムのディスペンサーを用いてマイクロプレートに0.1mlずつ分注した。一方、上記の株をMHBで37℃、20時間培養し、その10倍希釈液を同システムのインキュレーターにより各ウェルに0.0015mlずつ接種した。この場合の接種菌量はグラム陽性球菌で 10^3 CFU/ml、グラム陰性桿菌で 10^6 CFU/mlとなる。菌液接種後37℃で20時間培養し、各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。なお、*H. influenzae*では5% Fildes enrichment (Difco)加MHBを培地として用いた。

2. 肺組織移行の検討

平成3年7月から9月に当科に入院して同意が得られ、肺切除術を行った13名(14例)を対象とした。内訳は肺癌11例と自然気胸2例であり、年齢は17~76歳(平均56.5歳)、体重は43.0~67.0kg(平均56.5kg)であった。これらの13例の全身麻酔導入後に生理的食塩水100mlに溶解したTAZ/PIPC 2.5gを30分で点滴静注し、投与終了後30~165分後に切除予定肺組織部の血行を遮断して健常部約1gを採取した。生食水で洗浄後、滅菌ガーゼで拭い、直ちに凍結・保存した。血液についても同時に採取して血清分離後直ちに凍結・保存した。血清内および肺組織内濃度をHPLCにより測定した。

3. 臨床例の検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成3年5月~11月に当科に入院した種々の呼吸器感染症患者で試験参加同意の得られた15例にTAZ/PIPCを投与した。内訳は気管支拡張二次感染5例、びまん性汎細気管支炎1例、急性肺炎7例(3例が基礎疾患なし)、肺化膿症2例の計15例である。有意病原細

菌が分離されなかった例も含まれるが、膿性痰の出現や赤沈値亢進、白血球数増多、CRP陽性化等の所見から細菌感染の確実な例である。年齢は49~79歳(平均71.0歳)、体重は37.5~80.0kg(平均50.1kg)であり、男女比は10対5であった。TAZ/PIPCの1回投与量は13例が2.5g、2例が1.25gであり、投与回数は10例が1日2回、5例が1日3回であった。投与日数は8~21日、平均13.9日であり、総量は25~152.5g、平均78.0gであった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定は臨床症状・所見(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部X線写真所見等)の改善を目標としたが、私共は従来から呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。著効は、喀痰から病原細菌が消失して臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強く認められた例あるいはこれに準ずる例とし、有効は喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められた例あるいはほぼこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかった例あるいは細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られた例とし、無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例あるいは悪化した例とした。細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の判定基準に準じて効果判定を行なっている。

II. 成績

1. 抗菌力

各薬剤のMICの分布範囲とMIC₅₀、MIC₉₀をTable 1に示した。MSSAに対する抗菌力はPIPCより4倍強くSBT/CPZとほぼ同等であり、MRSAに対する抗菌力は対照2剤より2倍強かった。*H. influenzae*に対する本剤のMICは全て $\leq 0.12\mu\text{g/ml}$ でSBT/CPZと同等であり、PIPCより強かった。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*および*P. aeruginosa*に対する本剤の抗菌力はSBT/CPZの1/2~1/4であったが、PIPCより2~8倍強かった。*S. marcescens*に対する本剤の抗菌力はPIPCおよびSBT/CPZとほぼ同等であった。

2. 肺組織移行

本剤投与後の血中と肺組織内のTAZおよびPIPCの濃度を各々Fig. 1とFig. 2に検体採取までの経過時間の順に示した。また、Table 2にはそれらの実測値を示した。ただし、点滴静注160分以後の2例は測定限界以下であったため除外し、またCase No. 10、No. 12は同一患者である。採取時間が異なるため単純に比較

することは困難であるが、血中から肺組織への平均移行率はTAZが64.9%、PIPCが49.5%であった。また、TAZのPIPCに対する濃度比は血中で21.9% (1:4)、肺組織で26.6% (1:3)であった。

3. 臨床成績

1) 臨床効果：Table 3に症例の一覧を示し、Table 4に疾患別の総合臨床効果を示した。著効が3例、有効が9例、やや有効が2例、無効が1例であり、有効率は80%であった。

2) 細菌学的効果：Table 5には菌種別細菌学的効果を示した。本試験開始前に *Streptococcus pneumoniae* 3株、*H. influenzae* 4株、*K. pneumoniae* 1株および *P. aeruginosa* 2株の計10株が分離され、全株が本剤の投与により消失したが、*H. influenzae*の1株(症例6)では *P. aeruginosa*への菌交代が見られた。ただしこの例で

は臨床症状の改善が見られたため、単なる投与後出現菌と考えられた。なお、*K. pneumoniae*と *P. aeruginosa*の各1株では β -lactamaseの産生が認められた。

3) 症例：以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

[症例1] 75歳 男 38.7kg
気管支拡張症+感染

Fig. 3に臨床経過を示したが、以前から咳と痰が多く、1日100ml前後の痰を喀出していた。平成3年6月11日頃より37℃台の微熱と膿性喀痰の増量が見られ持続するため6月15日当科を受診・入院した。37.8℃の発熱と赤沈値、CRP、白血球数の増多があり、喀痰から β -lactamase産生性の *P. aeruginosa*を分離した。胸部X線写真で肺炎陰影はなく、気管支拡張+感染と診断して本剤1回2.5g、1日3回の点滴静注を開始した。

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of tazobactam/piperacillin, piperacillin and sulbactam/cefoperazone against 20 strains each of eight different species

Species	Agent	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> [MSSA*]	TAZ/PIPC	0.25 ~ 64	2	4
	PIPC	0.25 ~ >128	8	16
	SBT/CPZ	1 ~ 32	2	4
<i>S. aureus</i> [MRSA**]	TAZ/PIPC	32 ~ 128	128	128
	PIPC	64 ~ >128	>128	>128
	SBT/CPZ	32 ~ >128	128	>128
<i>H. influenzae</i> ***	TAZ/PIPC	\leq 0.12	\leq 0.12	\leq 0.12
	PIPC	\leq 0.12 ~ 8	\leq 0.12	\leq 0.12
	SBT/CPZ	\leq 0.12	\leq 0.12	\leq 0.12
<i>E. coli</i>	TAZ/PIPC	0.5 ~ 16	1	8
	PIPC	0.5 ~ >128	1	64
	SBT/CPZ	\leq 0.12 ~ 8	\leq 0.12	4
<i>K. pneumoniae</i>	TAZ/PIPC	0.5 ~ 8	2	4
	PIPC	1 ~ 16	8	16
	SBT/CPZ	\leq 0.12 ~ 1	0.5	1
<i>E. cloacae</i>	TAZ/PIPC	\leq 0.12 ~ 8	1	8
	PIPC	\leq 0.12 ~ 64	2	16
	SBT/CPZ	\leq 0.12 ~ 64	1	4
<i>S. marcescens</i>	TAZ/PIPC	0.5 ~ 128	2	16
	PIPC	0.5 ~ >128	2	16
	SBT/CPZ	0.5 ~ 128	2	16
<i>P. aeruginosa</i>	TAZ/PIPC	0.5 ~ 64	8	32
	PIPC	0.5 ~ 128	8	64
	SBT/CPZ	1 ~ 32	8	16

* MSSA = methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*

** MRSA = methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

*** *H. influenzae*; 18 strains

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

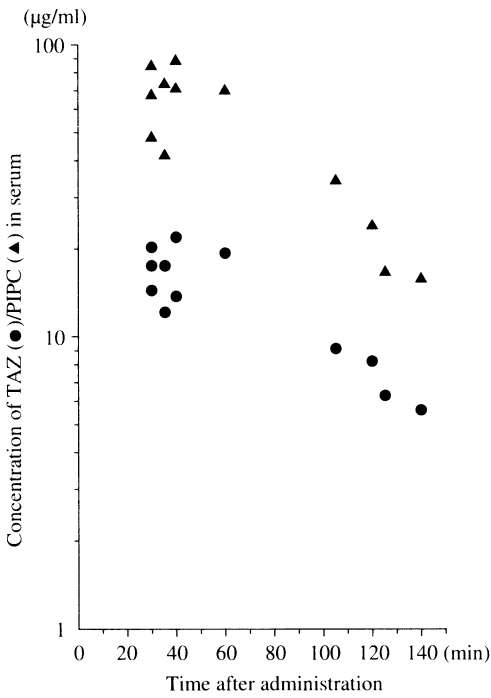


Fig. 1. Concentration of tazobactam (●)/piperacillin (▲) in serum after drip infusion of 2.5 g.

TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin

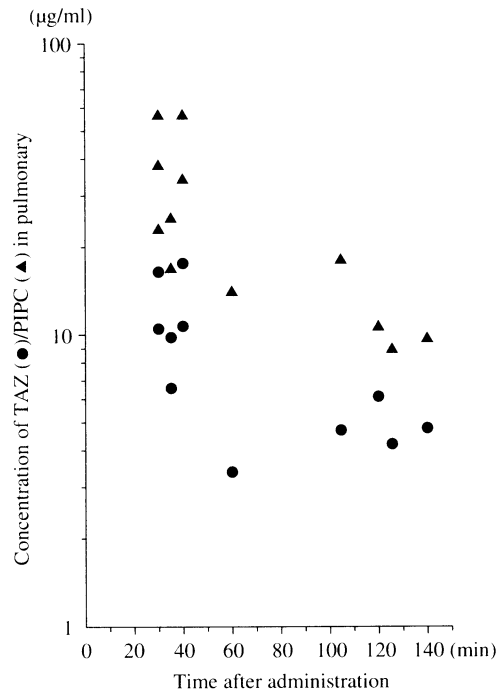


Fig. 2. Concentration of tazobactam (●)/piperacillin (▲) in pulmonary after drip infusion of 2.5 g.

TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin

Table 2. Serum and pulmonary concentrations of tazobactam/piperacillin after 30 minutes' drip infusion of 2.5 g

Case no.	Age, Sex ²⁾ , Body weight	Sampling time	Serum concentration			Pulmonary concentration			Penetration rate	
			TAZ (µg/ml)	PIPC (µg/ml)	rate (%) ³⁾	TAZ (µg/g)	PIPC (µg/g)	rate (%) ³⁾	TAZ (%)	PIPC (%)
1	17 yr, m, 52.2 kg	30 min	14.3	48.3	22.8	10.6	23.4	31.2	74.1	48.4
2	40 yr, f, 54.8 kg	30 min	20.3	85.1	19.3	16.6	57.8	22.3	81.8	67.9
3	66 yr, m, 66.0 kg	30 min	17.5	66.8	20.8	10.4	38.7	21.2	59.4	57.9
4	30 yr, m, 66.4 kg	35 min	12.2	42.4	22.3	6.6	17.0	28.0	54.1	40.1
5	72 yr, m, 60.0 kg	35 min	17.4	74.0	19.0	9.8	25.4	27.8	56.3	34.3
6	66 yr, m, 46.8 kg	40 min	21.9	88.4	19.9	17.8	57.1	23.8	81.3	64.6
7	69 yr, m, 53.0 kg	40 min	13.8	71.4	16.2	10.7	34.8	23.5	77.5	48.7
8	65 yr, m, 59.0 kg	60 min	19.2	69.7	21.6	3.4	14.3	19.2	17.7	20.5
9	69 yr, m, 43.0 kg	105 min	9.1	34.2	21.0	4.7	18.3	20.4	51.6	53.5
*10	76 yr, m, 50.2 kg	120 min	8.3	24.2	25.5	6.2	10.7	36.7	74.7	44.2
11	65 yr, m, 57.0 kg	125 min	6.4	16.8	27.6	4.2	9.0	31.8	65.6	53.6
*12	76 yr, m, 50.2 kg	140 min	5.7	16.0	26.3	4.8	9.7	33.1	84.2	60.6
Avg.			13.8	53.1	21.9	8.8	26.4	26.6	64.9	49.5

1) *: same case, 2) m: male, f: female, 3) TAZ/(TAZ+PIPC)
 TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin

Table 3. Therapeutic effects of tazobactam/piperacillin on respiratory tract infection

Case no.	Age, Sex ¹⁾ Body weight	Diagnosis Underlying disease	Daily dose × duration (Total dose)	Clinical response ²⁾					Clinical effect	Adverse effect	
				Bacteriological effect	MIC (μg/ml)	fever (°C)	BSR (mm/h)	CRP (mg/dl)			WBC (/mm ³)
1	75 yr., m 38.7 kg	bronchiectasis + infection / -	2.5 g × 3/day, 14 days (102.5 g)	<i>P. aeruginosa</i> (*), β (+) NF	3.13 36.6	37.8 36.6	56 28	8.3 0.6	10,300 4,200	good	-
2	76 yr., f 42.0 kg	bronchiectasis + infection / -	2.5 g × 2/day, 12 days (60 g)	NF NF		38.5 36.6	38 11	22.5 0.2	21,800 7,000	good	-
3	75 yr., m 38.0 kg	bronchiectasis + infection / -	2.5 g × 3/day, 14 days (102.5 g)	<i>P. aeruginosa</i> (+) NF		37.2 36.8	78 23	8.0 0.7	8,200 7,000	good	-
4	71 yr., m 46.0 kg	bronchiectasis + infection / -	2.5 g × 2/day, 8 days (40 g)	<i>S. pneumoniae</i> , β (-) NF	0.05	38.5 37.4	47 103	17.7 5.7	7,400 6,300	poor	-
5	64 yr., m 55.0 kg	bronchiectasis + infection/cerebral infarction	2.5 g × 2/day, 10 days (50 g)	<i>S. pneumoniae</i> (+) NF		38.5 36.4	96 61	21.1 0.4	14,700 6,600	excellent	-
6	61 yr., f 51.0 kg	diffuse panbronchiolitis / -	2.5 g × 3/day, 17 days (125 g)	<i>H. influenzae</i> (*+) <i>P. aeruginosa</i> (+)		39.4 36.8	60 15	13.9 0.4	9,100 6,600	good	-
7	72 yr., f 38.0 kg	acute pneumonia -	2.5 g × 2/day, 14 days (70 g)	<i>H. influenzae</i> (+), β (-) NF	0.39	38.8 36.6	63 21	17.4 0.1	8,500 2,800	excellent	WBC↓ 8500→2800 →3800/mm ³
8	79 yr., f 51.0 kg	acute pneumonia -	2.5 g × 2/day, 18 days (90 g)	<i>H. influenzae</i> , β (-) NF		38.4 36.6	48 47	20.1 1.6	21,200 5,800	good	-
9	49 yr., m 60.0 kg	acute pneumonia -	1.25 g × 2/day, 10 days (25 g)	<i>K. pneumoniae</i> , β (+) NF	6.25	36.5 36.4	31 12	0.7 0.0	8,100 7,000	good	Eos. ↑ 0→9→7
10	75 yr., m 80.0 kg	acute pneumonia cerebral infarction	2.5 g × 2/day, 14 days (70 g)	NF NF		38.5 36.2	31 34	15.5 1.5	8,300 2,700	good	-
11	71 yr., f 48.0 kg	acute pneumonia cerebral infarction	1.25 g × 2/day, 14 days (35 g)	<i>H. influenzae</i> , β (-) NF	0.2	37.6 36.7	95 48	27.5 1.2	5,300 3,400	good	-
12	78 yr., m 37.5 kg	acute pneumonia old pulm. tbc.+ aspergilloma	2.5 g × 3/day, 21 days (152.5 g)	NF NF		37.4 36.8	38 24	8.6 0.5	8,200 4,700	good	-
13	78 yr., m 40.0 kg	acute pneumonia old pulm. tbc.	2.5 g × 2/day, 15 days (72.5 g)	<i>S. pneumoniae</i> (*+) NF		38.7 37.2	145 NT	22.8 7.7	9,200 6,300	fair	Coombs' -test - → +
14	73 yr., m 69.5 kg	pulmonary suppuration old pulm. tbc.	2.5 g × 3/day, 14 days (105 g)	NT NF		39.1 36.6	122 NT	25.9 0.1	19,300 4,800	excellent	GOT · GPT↑ 37→58→38 34→69→46
15	68 yr., m 57.0 kg	pulmonary suppuration old pulm. tbc.	2.5 g × 2/day, 14 days (70 g)	NF NF		38.2 38.0	63 78	6+ 6+	23,800 10,100	fair	-

¹⁾ Sex: m = male, f = female, ²⁾ NT = not tested, NF = normal flora, β(+) = β-lactamase producing strain, β(-) = β-lactamase non-producing strain

Table 4. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin on respiratory tract infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		excellent	good	fair	poor
Acute exacerbation of chronic respiratory infection	6	1	4		1
Acute pneumonia without underlying respiratory disease	3	1	2		
Acute pneumonia with underlying respiratory disease	4		3	1	
Pulmonary suppuration	2	1		1	
Total	15	3	9	2	1

Table 5. Bacteriological effect of tazobactam/piperacillin

	No. of strains	Bacteriological effect		
		eliminated	unchanged	replaced
<i>S. pneumoniae</i>	3	3		
<i>H. influenzae</i>	4	3		1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	2	2		
Total	10	9	0	1

One strain each of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* was a β -lactamase producing strain.

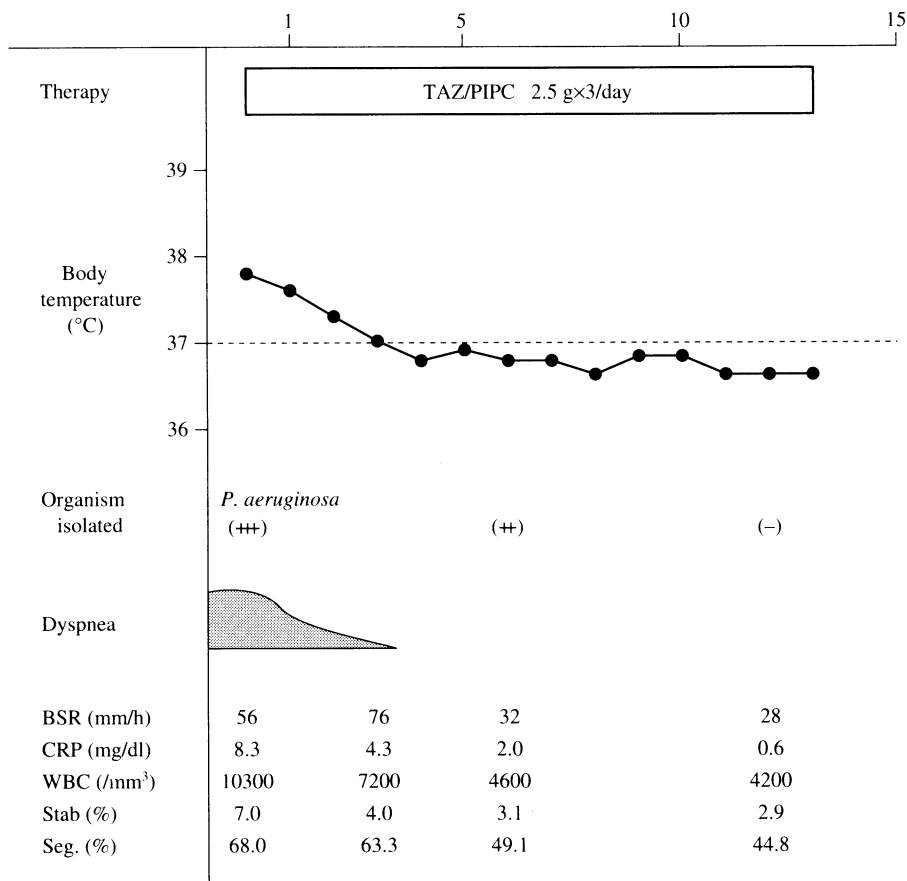


Fig. 3. Clinical course of case No. 1 (75 years old, male, 38.7 kg) with bronchiectasis+infection.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

炎症症状・所見並びに検査値の順調な改善と共に *P. aeruginosa* も消失して有効と判定した。

[症例5] 64歳 男 55kg

気管支拡張症+感染

Fig. 4に本剤の臨床経過を示した。以前から気管支拡張症と診断されていたが、平成3年11月15日から咳と膿性痰が見られ、翌16日には39.3℃の発熱と呼吸困難が出現したため、17日当科を受診・入院した。入院時の白血球数は14,700/mm³、CRPが21.1であった。喀痰から *S. pneumoniae* が分離されたが胸部X線写真で陰影の増強はなく、気管支拡張症の二次感染と診

断して本剤1回2.5g、1日2回の点滴静注を開始した。2日後に解熱し、咳と痰の減少、*S. pneumoniae* の消失および臨床検査成績の著明な改善が得られて著効と判定した。

[症例7] 72歳 女 38kg 急性肺炎

Fig. 5に本例の臨床経過を示した。平成3年10月29日から38℃台発熱、食欲不振、胸部重圧感が出現したため市販の感冒薬を服用したが改善せず、翌日当科を受診・入院した。赤沈値、CRP、白血球数の増多と胸部X線写真で左中下肺野に浸潤性陰影の出現を見て急性肺炎と診断した。喀痰から *H. influenzae* が分離さ

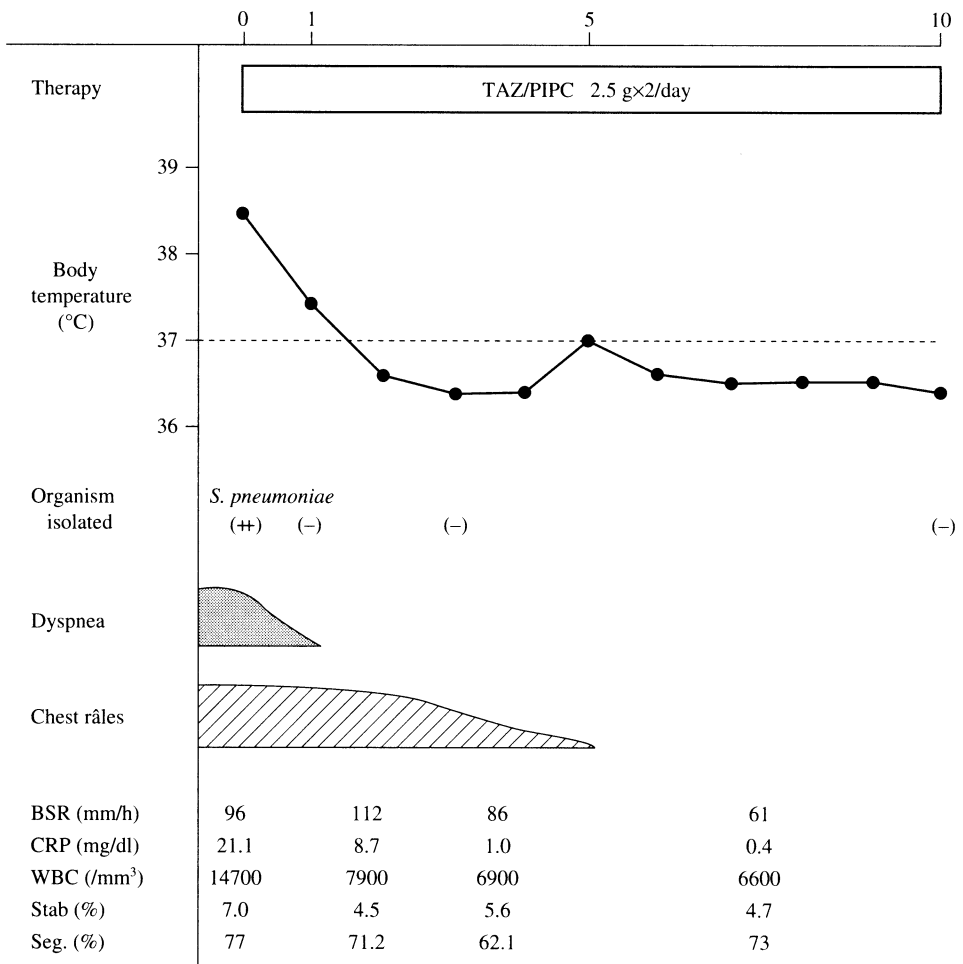


Fig. 4. Clinical course of case No. 5 (64 years old, male, 55 kg) with bronchiectasis+infection.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

れたが、本剤1回2.5g, 1日2回の点滴静注により消失し、上記臨床症状及び所見の改善も得られたため著効と判定した。なお、白血球数が $2,800/\text{mm}^3$ まで減少したが、治療終了後に正常化した。

[症例8] 79歳 女 51kg 急性肺炎

Fig. 6に本例の臨床経過を示した。平成3年7月28日から 38°C 台発熱が出現したため翌日当科を受診したところ右中葉に浸潤性陰影の出現と共に赤沈値、CRP、白血球数の増多を認めた。喀痰から*H. influenzae*を分離し、急性肺炎と診断して本剤1回2.5g, 1日2回

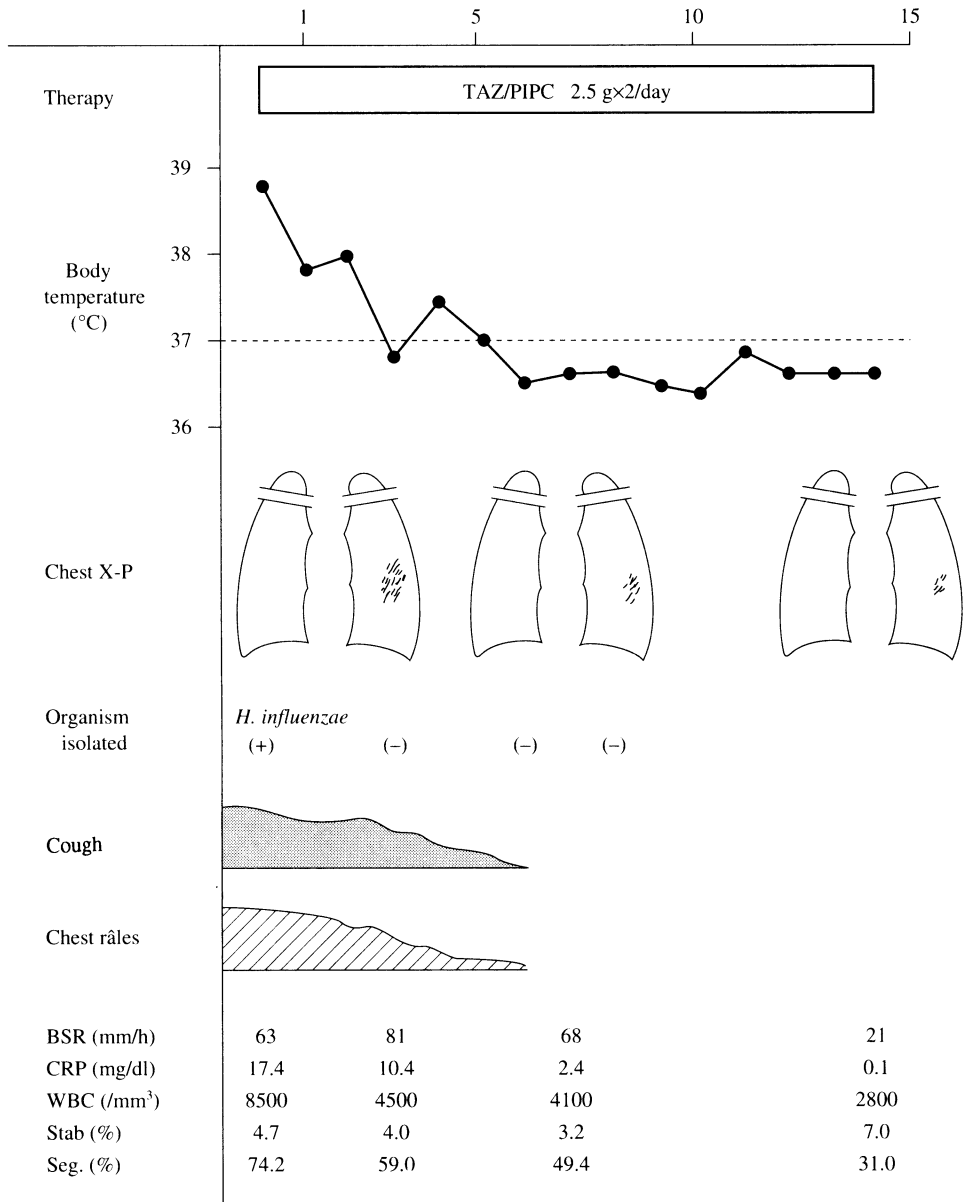


Fig. 5. Clinical course of case No. 7 (72 years old, female, 38 kg) with acute pneumonia.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

の点滴静注を開始した。炎症所見の改善と共に胸部X線陰影の順調な改善および起炎菌の消失が得られて有効と判定した。

4) 副作用：本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。副作用症状は1例も見られなかった。Table 6に臨床検査成績の推移を示した。本剤投与に関連があると思われる異常値

は症例7の白血球減少、症例9の好酸球増多、症例13のクームステスト陽性化および症例14のGOT・GPT上昇の各1例であったが、追跡しえたいずれの異常値も投与終了後に正常化した。

Ⅲ. 考 察

TAZ/PIPCはβ-lactamase阻害剤であるTAZと広域合成ペニシリンのPIPCを力価比1：4の比率で配合した

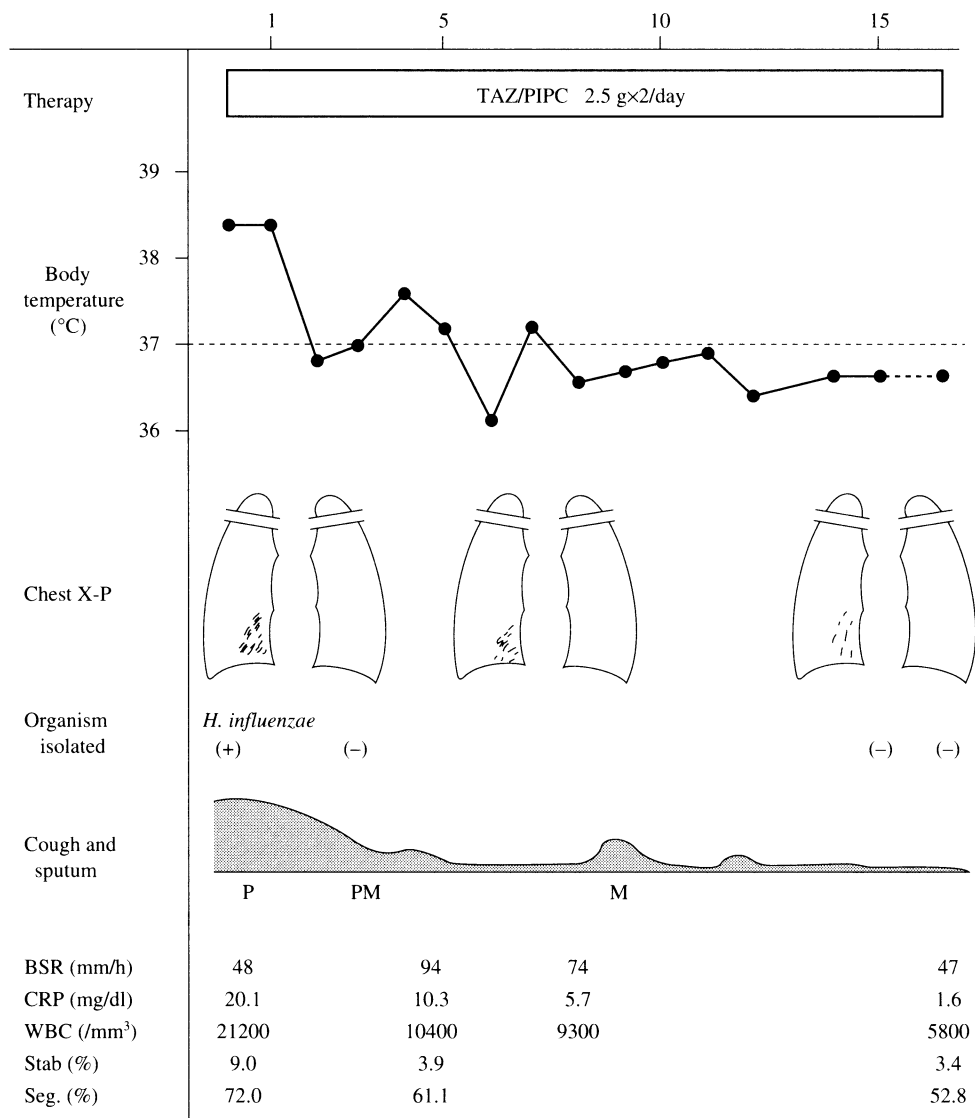


Fig. 6. Clinical course of case No. 8 (79 years old, female, 51 kg) with acute pneumonia.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

注射用製剤である。TAZそのものは他の β -lactamase阻害剤と同様に殆ど抗菌力はないが⁵, 各種細菌が産生するpenicillinase (PCase)とcephalosporinase (CEPase)を強く阻害する²だけでなく、いわゆる第三世代セフェム剤を良く加水分解する β -lactamaseをも阻害する

とされる³⁻⁵。既存の β -lactamase阻害剤のCVAやSBTと比較してもTAZの阻害スペクトルは広く²⁻⁸、特に“inoculum effect”を強く防げる⁶など不可逆的不活化阻害能が強いと考えられる。一方、PIPCは広く臨床応用されている優れたペニシリン剤であるが β -lacta-

Table 6. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.	Age, Sex ¹⁾ Body weight	Daily dose × duration (Total dose)	Laboratory findings ²⁾ (before/after)									
			RBC (×10 ⁴ /mm ³)	HB (g/dl)	Plts. (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eo. ³⁾ (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P ⁴⁾ (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	75 yr., m. 38.7 kg	2.5 g × 3/day 14 days (102.5 g)	352	11.1	35.0	10300	1.0	15	7	234	11	0.9
			352	11.3	31.6	4200	4.0	12	5	192	14	1.1
2	76 yr., f. 42.0 kg	2.5 g × 2/day 12 days (60.0 g)	426	11.6	19.8	21800	1.0	18	9	189	15	1.0
			426	11.8	44.8	7000	4.4	20	24	159	17	0.8
3	75 yr., m. 38.0 kg	2.5 g × 3/day 14 days (102.5 g)	339	10.8	37.1	8200	3.0	13	5	222	12	0.8
			341	10.9	35.9	7000	1.4	15	8	176	11	1.0
4	71 yr., m. 46.0 kg	2.5 g × 2/day 8 days (40.0 g)	414	13.3	12.6	7400	0	19	8	160	21	1.1
			404	12.5	49.6	6300	2.7	20	15	187	19	1.1
5	64 yr., m. 55.0 kg	2.5 g × 2/day 10 days (50.0 g)	401	12.8	21.4	14700	2.0	11	7	122	21	0.7
			402	13.4	26.1	6600	3.0	17	24	134	15	0.8
6	61 yr., f. 51.0 kg	2.5 g × 3/day 17 days (125.0 g)	504	14.4	30.9	9100	0.1	11	3	128	9	0.7
			408	12.3	36.6	6600	5.0	11	3	128	10	0.6
7	72 yr., f. 38.0 kg	2.5 g × 2/day 14 days (70.0 g)	412	12.7	18.2	8500	0.1	15	10	205	13	0.8
			381	11.7	35.2	2800	4.0	26	22	144	12	0.7
8	79 yr., f. 51.0 kg	2.5 g × 2/day 18 days (90.0 g)	403	11.7	19.3	21200	NT	21	9	241	16	0.8
			388	10.9	38.8	5800	6.8	15	12	231	19	0.9
9	49 yr., m. 60.0 kg	1.25 g × 2/day 10 days (25.0 g)	519	15.6	40.0	8100	0	21	13	5.8*	8.0	0.7
			510	15.9	23.2	7000	7.0	26	42	5.1*	11.3	0.7
10	75 yr., m. 80.0 kg	2.5 g × 2/day 14 days (70.0 g)	348	10.9	8.2	8300	0.1	25	13	202	20	1.5
			305	9.8	15.0	2700	2.7	23	24	164	13	1.3
11	71 yr., f. 48.0 kg	1.25 g × 2/day 14 days (35.0 g)	410	12.5	15.6	5300	0.9	38	24	255	27	1.1
			392	11.3	27.7	3400	3.9	18	11	187	22	0.9
12	78 yr., m. 37.5 kg	2.5 g × 3/day 21 days (152.5 g)	395	12.6	20.5	8200	2.7	18	10	176	11	0.8
			399	12.6	21.4	4700	3.0	18	9	163	14	0.7
13	78 yr., m. 40.0 kg	2.5 g × 2/day 15 days (72.5 g)	371	10.9	20.7	9200	0	79	81	20.3*	17.3	1.1
			318	9.4	45.6	6300	4.0	18	16	7.0*	19.4	1.0
14	73 yr., m. 69.5 kg	2.5 g × 3/day 14 days (105.0 g)	475	13.7	34.4	19300	0	37	34	7.4*	21.1	0.7
			448	12.9	25.3	4800	3.0	38	46	5.9*	13.2	0.7
15	68 yr., m. 57.0 kg	2.5 g × 2/day 14 days (70.0 g)	405	12.8	45.1	23800	0.5	63	82	392	9	0.6
			373	11.5	30.9	10100	0	19	23	176	11	0.7

¹⁾ Sex: m = male, f = female, ²⁾ NT = not tested, ³⁾ Eo. = eosinophils, ⁴⁾ * = KA · U

maseに不安定である欠点を有しており、優れた β -lactamase阻害剤との配合が期待されていた薬剤である。TAZ/PIPCはこのPIPCにTAZを4:1の比率で配合した薬剤でありPIPCの欠点を克服する薬剤と思われるが、前述の特徴が臨床でどのように発揮されるか検討に値する問題と思われた。

今回の我々の臨床分離株に対する抗菌力の検討ではTAZの配合によりPIPCの抗菌力が強化されることが確認された。すなわち*S. marcescens*を除く腸内細菌科の各菌種、MSSAやMRSA、*H. influenzae*、*P. aeruginosa*のいずれに対してもTAZ/PIPCの抗菌力はPIPC単独よりも2~8倍強かった。私共の研究対象である呼吸器感染症においても次第に β -lactamase産生菌が増加しつつある¹⁵⁻¹⁷⁾が、本剤のような優れたペニシリン配合剤の臨床応用が期待されることである。

今回の肺組織移行の検討で、血中から肺組織への移行率はPIPCでほぼ50%、TAZで65%であり、いずれも良好な移行を示した。そしてこのことを反映して、TAZのPIPCに対する濃度比が血中で21.9%(1:4)であるのに対し、肺組織では26.6%(1:3)であった。両薬剤のヒト体内での動態成績が良く一致している⁸⁾こともあり、これらの成績は両薬剤を配合したTAZ/PIPCの呼吸器感染症に対する有用性を強く示唆するものと言える。

今回の私共の臨床例では、急性型から慢性型までの広範囲な呼吸器感染症に対して本剤を1日2.5~7.5gと種々の投与量で検討した。疾患別の有効率には大きな差異はなかったが、投与量別の有効率は1日7.5g投与(2.5g×3回/日)の5例全例有効以上であったのに対し、1日5.0g投与(2.5g×2回/日)の8例では有効以上が5例にとどまった。今回の我々の投与例中の無効例には陳旧性肺結核や気管支拡張症が基礎に認められるなど不利な条件が存在した。本剤をも含めペニシリン剤などの排泄が比較的速い薬剤の場合には、かかる基礎疾患を抱えるような例に対しては1日3回の投与を考慮すべきと思われた。なお、今回検討した15例において副作用は全く認められず、臨床検査成績の異常も軽度なものであったが、TAZは新規の薬剤であるので今後の注意深い観察が必要と思われる。

以上、呼吸器感染症に対するTAZ/PIPCの臨床的位置付けを見極めるためにその抗菌力、肺組織移行および臨床例に対する検討を行った。その結果、増加しつつある β -lactamase産生菌を含む各種細菌による呼吸器感染症に対し、本剤は第一次選択として使用出来る有力な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2 β -[(1,2,3-triazol-1-yl) methyl]-2 α -methylpenem-3 α -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives. *J Med Chem* 30: 1469~1474, 1987
- 2) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamase by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 25: 567~574, 1990
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Acar J F and 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
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-K D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Rev Infect Dis* 10: 860~866, 1988
- 5) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived β -lactamase from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1915~1920, 1989
- 6) Acar J F, Goldstein F W and Kitzis M D: Susceptibility survey of piperacillin alone and in the presence of tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 23~28, 1993
- 7) Appelbaum P C: Comparative susceptibility profile of piperacillin/tazobactam against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 29~38, 1993
- 8) 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

- 9) Mouton Y, Leroy O, Beuscart C, Chidiac C, Senneville E, Ajana F, Lerocq P and Study Group: Efficacy, safety and tolerance of parenteral piperacillin/tazobactam in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 87~96, 1993
- 10) Wise R: The efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in the therapy of bacteremia. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 97~104, 1993
- 11) Gorbach S L: Treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 67~78, 1993
- 12) Eklund A-E, Nord C E and Swedish Study Group: A randomized multicenter trial of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 79~86, 1993
- 13) Kuye O, Teal J, DeVries V G, Morrow C A and Tally F P: Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and II clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 113~124, 1993
- 14) Nord C E, Brismar B, Kasholm-Tengve and tunevall G: Effect of piperacillin/tazobactam treatment on human bowel microflora. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. A): 61~66, 1993
- 15) 渡辺 彰: 抗生物質療法—最近の動向—。β-ラクタム系抗生剤を中心に—β-ラクタマーゼ阻害剤と配合剤。 *Progress in Medicine* 5 (Suppl. 2): 1951~1959, 1985
- 16) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 千葉潤一, 加藤美和: 喀痰由来病原細菌のβ-lactamase活性と薬剤感受性との相関—β-lactamase阻害剤配合の意義。 *Chemotherapy* 37: 563~577, 1989
- 17) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 松野和弘, 西野武志, 佐藤龍治, 平賀英男, 平賀恂子, 小玉敏央, 関 勝剛, 中島規道, 臼井康雄, 千葉修二, 渡辺立夫, 佐藤 尚, 佐藤 茂, 庄司 真, 瀬戸茂雄, 守 昭夫, 金谷 皓, 菅原善昭, 鈴木宗世, 山口 隆, 遠藤邦夫, 清水俊政, 待井一男, 加藤道義: 一次医療における呼吸器感染症の研究(IV), 個人開業医21機関において分離された呼吸由来病原細菌1, 448株の薬剤感受性。 *感染症学雑誌* 64: 1220~1231, 1990

In vitro antimicrobial activity, penetration rate into lung tissue,
and therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin in the treatment
of respiratory tract infections

Akira Watanabe, Yoshihiro Honda^{#1}, Yutaka Tokue^{#2},
Hiroaki Kikuchi, Hiroshi Takahashi, Masakichi Motomiya^{#3} and Toshihiro Nukiwa
Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University
4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Kiyoshi Konno, Satoru Shoji^{#4} and Tsuneo Sayama
Department of Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Yoshiyuki Anzai
Department of Respiratory Diseases, Takeda General Hospital

Shigeo Takizawa, Hiroshi Okusaka, Kenji Yanase and Mikae Nakamura
Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital

^{#1} Department of Medicine, Sendai Kosei Hospital

^{#2} Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Chuo Hospital

^{#3} Department of Medicine, Sendai Teishin Hospital

^{#4} Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University

We studied the *in vitro* antimicrobial activities and the penetration into lung tissue of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a 4:1 mixture of piperacillin (PIPC) and tazobactam (TAZ), a new potent inhibitor of β -lactamase, for evaluation of the therapeutic efficacy of TAZ/PIPC in the treatment of respiratory tract infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of TAZ/PIPC, PIPC alone and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) against a total of 158 strains consisting of eight different species including methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by MICs, TAZ/PIPC was more active than PIPC and as active as SBT/CPZ against most of the species tested. TAZ and PIPC penetrated into the lung tissue in a ratio of 1:3; the tissue-serum ratio of TAZ was 65% and that of PIPC was 50%, 30~165 min after 30 min drip infusion of 2.5 g of TAZ/PIPC. A daily dose of 2.5 g (2 cases), 5.0 g (8 cases) or 7.5 g (5 cases) of TAZ/PIPC was given to a total of 15 patients for 8 to 21 days (mean: 13.9 days): seven with acute pneumonia, two with lung abscess, five with secondary infection in association with bronchiectasis and one with diffuse panbronchiolitis. The clinical effects were excellent in three, good in nine, fair in two and poor in one (efficacy rate: 80.0%). Ten strains were identified as causative organisms: three strains of *Streptococcus pneumoniae*, four strains of *H. influenzae*, two strains of *P. aeruginosa*, and one strain of *K. pneumoniae*.

All of them were eradicated by treatment with TAZ/PIPC. Eosinophilia, transient elevation of transaminase, leukocytopenia and positive Coombs' test were observed in one patient each. All of these disappeared after the completion of therapy. From the above results, we conclude that TAZ/PIPC is a useful antibiotic for parenteral use as a first choice agent in the treatment of respiratory tract infections.