

Tazobactam/Piperacillinの細菌学的評価

三宅美行・宮崎修一・辻 明良・金子康子・山口恵三・五島瑳智子
東邦大学医学部微生物学教室*

新しい β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)との1:4の配合剤であるtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の*in vitro*および*in vivo*における抗菌力を既存の β -ラクタム系抗生物質と比較検討した。

TAZ/PIPCはグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、陽性菌では対照薬剤のなかで最も強く、陰性菌においてもimipenem, ceftazidimeにつぐ強い抗菌力を示した。特に β -ラクタマーゼ産生株では配合相手であるPIPCよりも強い抗菌力を示した。

マウス全身感染治療実験において、TAZ/PIPCは試験株のすべてに優れた治療効果を認め、とくに β -ラクタマーゼ産生株の感染ではPIPCよりも優れた治療効果を示した。また、TAZ/PIPCの β -ラクタマーゼ非産生株単独感染での治療効果はPIPCとほぼ同様であったが、産生株との混合感染においては明らかにPIPCより優れていた。 β -ラクタマーゼ産生株である*Escherichia coli* KU-3によるマウス尿路感染治療実験で、TAZ/PIPC投与マウスはPIPC投与マウスに比較して速やかな腎内生菌数の減少が観察された。また、同様の方法にて尿路感染時の腎内PIPC濃度を測定したところ、PIPC投与群では β -ラクタマーゼによる分解を受けPIPC濃度はTAZ/PIPC投与群より有意に低下していたが、TAZ/PIPC投与群は正常マウスとほぼ同様であり、分解を受けなかった。

さらに、臨床治療時を想定したヒト血中濃度シミュレーションシステムを用いてTAZ/PIPCの殺菌効果を β -ラクタマーゼ産生株についてPIPCと比較したところ、TAZ/PIPCはPIPCより著明な生菌数の減少と再増殖の遅延が認められた。また*E. coli*と*Klebsiella pneumoniae*の混合接種においてもTAZ/PIPCはPIPCと比べ両菌に対し著明な殺菌作用が認められた。混合感染など β -ラクタマーゼ産生株による感染治療においてTAZ/PIPCが優れた治療効果を示したのは、感染部位に産生された β -ラクタマーゼによるPIPCの分解をTAZが阻害するためPIPC本来の抗菌力が発揮されたことによると考えられた。

Key words : TAZ/PIPC, β -lactamase, 感染治療実験

新しく開発されたtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、新しい β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)との1:4の配合剤である。TAZは3位にメチルトリアゾール基を有するpenicillanic acid sulfoneで、各種の β -ラクタマーゼを阻害しその効果は、既存の β -ラクタマーゼ阻害剤よりも優れていることが報告されている¹⁻⁴⁾。本剤は、阻害活性並びに薬動学から至適配合比を決定しPIPCの優れた抗菌力の増強を意図した製剤であり、本報はTAZ/PIPCの*in vitro*および*in vivo*抗菌力を既存の β -ラクタム剤と比較実験した成績と基礎的評価である。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

教室保存株および1990年から1991年の間に臨床材

料から分離したグラム陽性菌、グラム陰性菌の多数株を使用した。

2. 使用薬剤

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 大鵬薬品工業)
Piperacillin (PIPC, 富山化学工業)
Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ, ファイザー製薬)
Clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC, ビーチャム薬品)
Cefuroxime (CXM, 日本グラクソ)
Ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ)
Aspoxicillin (ASPC, 田辺製薬)
Imipenem (IPM, 万有製薬)
Cefsulodine (CFS, 武田薬品工業)

3. 感受性測定法

MICの測定は、日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じ寒

*〒143 東京都大田区大森西5-21-16

天平板希釈法ならびに微量液体希釈法にて行った。*Streptococcus pneumoniae*および*Streptococcus pyogenes*に対するMIC測定培地には5%のウマ脱繊維血液を加えたMueller-Hinton Agar (MHA, Difco)を用いた。*Neisseria gonorrhoeae*の場合はcocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5gを蒸留水100mlに溶解し、これをGC medium base (Difco)に2%の割合で加え、ローソク培養を行った。

4. ヒト血中濃度シミュレーションシステムにおける殺菌作用

大屋ら⁶⁷⁾の*in vitro*濃度シミュレーションシステムを用い検討した。すなわち、ヒト血中濃度としてTAZ/PIPCを2.5g, PIPCでは2.0g 1時間点滴静注した時の値⁶⁾をシミュレートして用いた。

試験菌としてβ-ラクタマーゼ産生株である*Escherichia coli* TMS-3と非産生株*Klebsiella pneumoniae* 3K-25を使用した。接種菌の調整はMueller-Hinton Broth (Difco)で一夜培養した菌液を新鮮な同培地にて2時間振とう培養し、約10⁶CFU/mlとなるよう接種した。薬剤はヒト血中濃度推移になるようコンピュータ (NEC PC-9801)で制御し、経時的に生菌数を測定した。測定は各種単独接種した場合と混合接種した場合について検討した。尚、混合接種についてはPIPCを12.5μg/ml含有したMacConkey Agar (Difco)培地にて生菌数を測定し分別定量を行った。

5. マウス実験感染における感染防御効果

マウスは、ICR系、雄、4週齢1群6匹を用い、感染菌として*E. coli* TMS-3、*Citrobacter freundii* GN346、*K. pneumoniae* TMS-1、*K. pneumoniae* 3K-25および*Pseudomonas aeruginosa* TMS-1を使用した。各菌株はそれぞれHeart Infusion Agar (Difco)で一夜培養後、生理食塩水で所定の濃度になるように調製し、*E. coli* TMS-3と*K. pneumoniae* 3K-25の混合感染以外は、さらに最終濃度5%になるようにムチン液を添加し、マウス腹腔内に接種した。薬剤は感染1.3時間後に皮下投与しその総量にて、感染5日間後のマウスの生死からED₅₀値をVan Der Waerden法により算出した。

6. マウス尿路感染治療実験

E. coli KU-3株をBrain Heart Infusion Agar (Difco)で37℃、一夜培養し、生理食塩水に懸濁した菌液0.05mlをカテーテルを用い、一夜絶水させたマウス (ICR系、雌、4週齢)に経尿道的に接種した。接種後4時間、外尿道口を小型クリップで閉塞し、給水はクリップ解除1時間後より実施した。薬剤の投与は感染4時間目より開始し1mg/mouseを初日は1回、以後1日2回3日間計7回皮下投与した。腎内生菌数は感染後、4時間、

1, 2, 3日および5日にマウスの腎を無菌的に摘出し、生理食塩水を加えてホモジナイズした後、生菌数を測定した。1群のマウス数は5匹とし、生菌数は対数平均値で表した。

7. 腎内PIPC濃度の測定

正常マウス (ICR系、雌、4週齢)を1群5匹用い、TAZ/PIPC 1mg/mouseおよびPIPC 0.8mg/mouseをそれぞれ皮下投与し、経時的に腎を採取し腎内薬剤濃度を測定した。摘出した腎にphosphate buffer (0.1M, pH7.0)を加えてホモジナイズし、7000rpmにて10分間遠心後、上清中の濃度を*Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いたbioassay法により測定した。また、尿路感染時の薬剤濃度は上記の方法にて感染モデルを作製し、24時間後にTAZ/PIPC 1mg/mouse, PIPCを0.8mg/mouse皮下投与し、各々のPIPC濃度を経時的に測定した。尚、採取した腎は0.15Mタングステン酸ナトリウムを含む2M酢酸緩衝液 (pH 4.0)にてすばやくホモジナイズしβ-ラクタマーゼを失活したものを検液とした。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性、陰性の標準菌株に対するTAZ/PIPCの抗菌スペクトルをPIPC, SBT/CPZ, CVA/TIPC, CAZ, CXM, ASPC, IPM, CFSと比較した成績をTable 1, 2, 3および4に示した。

TAZ/PIPCは好気性および通性嫌気性グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示した。グラム陽性菌に対するTAZ/PIPCの抗菌力はほぼPIPCと同程度で0.1~0.78μg/mlのMICを示した。*Enterococcus*属についてはMICが6.25μg/mlでIPMにつぐ抗菌力を示した。グラム陰性菌に対しては≤0.006~3.13μg/mlのMICを示しPIPCと同等で、嫌気性菌に対してはPIPCよりも優れIPMに次いで強い抗菌力を示した。

2. β-ラクタマーゼ産生株に対する抗菌力

Richmond type I~type Vのβ-ラクタマーゼ産生株に対するTAZ/PIPCの抗菌力を対照薬剤と比較した成績をTable 5, 6に示した。TAZ/PIPCはRichmond type I~type V型まで幅広い阻害作用を示し、PIPCに比較して抗菌力の改善がなされておりその効果は10⁶CFU/ml接種において著明であった。他の配合剤との比較においてもTAZ/PIPCの抗菌力が優れており、CAZ, IPMにつぐ強い抗菌力が認められた。

3. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床より分離した*S. aureus* 39株、methicillin耐性*S. aureus* (MRSA) 40株、coagulase-negative staphylococci

(CNS) 37株, *Streptococcus pyogenes* 36株, *Streptococcus pneumoniae* 36株, *Enterococcus faecalis* 40株, *Enterococcus faecium* 40株, *Enterococcus avium* 11株, *E. coli* 40株, *K. pneumoniae* 40株, *Klebsiella oxytoca* 38株, *Proteus mirabilis* 32株, *Proteus vulgaris* 40株, *Morganella morganii* 20株, *Providencia rettgeri* 40株, *Serratia marcescens* 39株, *Enterobacter cloacae* 40株, *C. freundii* 30株, *P. aeruginosa* 35株, *Pseudomonas cepacia* 37株, *Xanthomonas maltophilia* 40株, *Alcaligenes xylosoxidans* 20株, *Haemophilus influenzae* 40株, penicillinase producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) 17株, non-PPNG 40株, *Bacteroides fragilis* 30株の感受性分布を調べ、主として PIPC, SBT/CPZ, CVA/TIPC, CAZ,

CXM, ASPC, IPMと比較した成績をTable 7に示した。
*S. aureus*に対するTAZ/PIPCのMIC₅₀およびMIC₉₀は2.0および4.0 μ g/mlでありIPMについて強くPIPC, SBT/CPZ, CVA/TIPC, CAZ, ASPCよりも小さいMIC値を示した。MRSAについては他剤と同様抗菌力は弱く、MIC₅₀は32 μ g/mlであった。CNSに対してMIC₅₀は1.0 μ g/ml, MIC₉₀は16 μ g/mlを示しPIPCの64 μ g/mlよりも強く対照薬剤のなかで最も強かった。また*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対するMIC₉₀はともに0.06 μ g/ml以下と強い抗菌力を示した。*E. faecalis*に対するMIC₉₀は2.0 μ g/mlでありSBT/CPZ, CVA/TIPC, CAZ, CXMの128, 128, >128, >128 μ g/mlよりも強くIPMと同等であった。*E. faecium*に対する抗菌力は弱かった。*E.*

Table 1. Antibacterial spectrum of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against gram-positive and -negative bacteria

Organism	MIC (μ g/ml)								
	TAZ/PIPC	PIPC	SBT/CPZ	CVA/TIPC	CAZ	CXM	ASPC	IPM	CFS
<i>S. aureus</i> 209P	0.39	0.39	1.56	0.78	3.13	1.56	0.2	0.013	3.13
<i>S. aureus</i> Smith	0.78	0.2	1.56	0.78	6.25	1.56	1.56	0.013	3.13
<i>S. epidermidis</i> ATCC13228	0.39	0.39	3.13	0.78	1.56	0.2	0.39	≤ 0.006	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	0.2	0.78	1.56	0.78	0.05	0.05	≤ 0.006	1.56
<i>E. faecalis</i> 64	6.25	3.13	25	50	100	>100	3.13	0.78	>100
<i>E. faecium</i> 1	6.25	12.5	12.5	50	>100	>100	12.5	1.56	>100
<i>E. avium</i> 2	6.25	6.25	12.5	25	>100	100	12.5	1.56	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.2	0.2	0.78	0.78	1.56	1.56	0.78	0.05	12.5
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	0.78	0.78	0.39	3.13	0.2	6.25	0.78	0.2	25
<i>K. pneumoniae</i> IFO3512	0.39	0.78	0.39	3.13	0.05	0.78	>100	0.2	50
<i>K. oxytoca</i> 1	1.56	1.56	0.78	6.25	0.2	1.56	25	0.2	50
<i>S. flexneri</i> 103R4	0.78	0.78	0.2	1.56	0.05	0.78	1.56	0.2	50
<i>S. tyhi</i> S60	0.39	0.78	0.78	1.56	0.2	6.25	12.5	0.78	25
<i>S. sonnei</i>	3.13	1.56	0.2	1.56	0.2	6.25	>100	0.39	>100
<i>E. cloacae</i> ATCC13047	1.56	3.13	6.25	3.13	3.13	6.25	>100	0.39	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.1	0.2	0.39	0.78	0.05	0.2	1.56	0.78	50
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.2	≤ 0.006	0.2	0.2	3.13	25
<i>P. vulgaris</i> IFO3851	0.05	0.05	0.05	0.2	≤ 0.006	0.39	6.25	0.78	50
<i>M. morganii</i> IFO3848	0.2	0.39	0.39	0.39	0.013	1.56	0.39	1.56	100
<i>P. rettgeri</i> IFO13501	0.1	0.2	0.2	0.39	0.05	0.2	1.56	0.78	25
<i>P. inconstans</i> IFO12930	0.39	0.78	0.2	0.39	0.05	0.2	0.39	0.78	25
<i>P. stuarti</i> IFO13501	0.39	0.78	0.1	0.39	0.013	0.78	3.13	0.78	25
<i>S. marcescens</i> IFO12648	0.78	0.78	0.78	1.56	0.2	6.25	3.13	0.39	25
<i>C. freundii</i> 2	3.13	1.56	0.78	1.56	0.78	3.13	6.25	0.78	50
<i>P. aeruginosa</i> IFO3445	3.13	3.13	6.25	6.25	3.13	>100	25	0.78	3.13
<i>A. faecalis</i> NCTC655	0.78	1.56	6.25	3.13	1.56	>100	25	0.78	12.5
<i>A. xylosoxidans</i> TMS73	1.56	3.13	3.13	1.56	12.5	>100	1.56	0.78	25
<i>X. maltophilia</i> IID1167	0.39	0.2	0.025	0.05	25	>100	>100	0.013	50

Method: agar dilution method Inoculum size: 10^6 CFU/ml

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

CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, CAZ: ceftazidime, CXM: cefuroxime, ASPC: aspoxicillin

IPM: imipenem, CFS: cefsulodine

Table 2. Antibacterial spectrum of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against gram-positive and -negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	TAZ/PIPC	PIPC	SBT/CPZ	CVA/TIPC	CAZ	CXM	ASPC	IPM	CFS
<i>S. aureus</i> 209P	1.56	0.78	3.13	1.56	6.25	6.25	0.39	0.05	6.25
<i>S. aureus</i> Smith	1.56	0.78	3.13	1.56	12.5	3.13	3.13	0.025	6.25
<i>S. epidermidis</i> ATCC13228	0.78	0.78	6.25	1.56	1.56	0.78	0.78	0.025	6.25
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	0.39	0.78	3.13	3.13	0.1	0.2	0.025	25
<i>E. faecalis</i> 64	12.5	12.5	25	50	>100	>100	6.25	1.56	>100
<i>E. faecium</i> 1	25	50	50	100	>100	>100	25	1.56	>100
<i>E. avium</i> 2	12.5	12.5	50	50	>100	>100	50	3.13	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.78	0.78	1.56	1.56	3.13	3.13	3.13	0.2	25
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	1.56	1.56	1.56	6.25	0.39	6.25	1.56	0.39	50
<i>K. pneumoniae</i> IFO3512	1.56	1.56	0.78	3.13	0.2	100	>100	0.2	100
<i>K. oxytoca</i> 1	3.13	1.56	3.13	12.5	0.39	>100	>100	0.39	>100
<i>S. flexneri</i> 103R4	3.13	3.13	0.78	3.13	0.2	1.56	3.13	0.39	>100
<i>S. tyhi</i> S60	1.56	3.13	1.56	3.13	0.78	6.25	1.56	0.1	50
<i>S. sonnei</i>	6.25	3.13	0.78	3.13	0.39	12.5	25	1.56	100
<i>E. cloacae</i> ATCC13047	6.25	25	12.5	12.5	3.13	25	>100	12.5	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	1.56	3.13	1.56	3.13	0.2	3.13	12.5	6.25	100
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100	0.39	0.39	0.39	0.78	0.025	0.39	1.56	12.5	50
<i>P. vulgaris</i> IFO3851	0.78	0.78	0.39	1.56	0.05	1.56	50	3.13	>100
<i>M. morgani</i> IFO3848	3.13	3.13	6.25	6.25	0.39	3.13	1.56	6.25	>100
<i>P. rettgeri</i> IFO13501	1.56	6.25	0.78	1.56	0.39	0.78	6.25	12.5	100
<i>P. inconstans</i> IFO12930	1.56	3.13	0.78	1.56	0.2	0.78	1.56	1.56	50
<i>P. stuarti</i> IFO13501	0.39	0.39	0.2	0.78	0.2	3.13	12.5	12.5	100
<i>S. marcescens</i> IFO12648	3.13	3.13	6.25	6.25	1.56	12.5	12.5	1.56	50
<i>C. freundii</i> 2	12.5	12.5	12.5	6.25	1.56	12.5	50	1.56	100
<i>P. aeruginosa</i> IFO3445	12.5	6.25	25	25	6.25	>100	100	12.5	3.13
<i>A. faecalis</i> NCTC655	3.13	3.13	12.5	6.25	6.25	>100	>100	1.56	25
<i>A. xylooxidans</i> TMS73	6.25	12.5	25	12.5	50	>100	12.5	1.56	50
<i>X. maltophilia</i> IID1167	6.25	3.13	50	100	50	>100	>100	0.78	>100

Method: agar dilution method Inoculum size: 10^8 CFU/ml

Table 3. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against anaerobic organisms

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	TAZ/PIPC	PIPC	SBT/CPZ	CVA/TIPC	CAZ	CXM	ASPC	IPM
<i>B. fragilis</i> TMS2	0.78	1.56	1.56	0.39	25	3.13	6.25	0.05
<i>B. fragilis</i> TMS3	0.78	1.56	1.56	0.39	25	3.13	6.25	0.05
<i>B. distasonis</i> TMS58	0.1	0.05	1.56	0.39	0.39	0.05	0.39	0.025
<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	0.2	0.2	12.5	3.13	0.78	0.2	6.25	0.2
<i>F. necrophorum</i> TMS82	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.025	0.1	≤ 0.006
<i>P. variabilis</i> GM1002	0.025	0.05	0.1	0.39	≤ 0.006	0.39	0.1	≤ 0.006
<i>P. magnus</i> ATCC14956	≤ 0.006	≤ 0.006	0.05	0.1	0.2	0.2	≤ 0.006	≤ 0.006
<i>C. sporogenes</i> TMS118	0.05	0.1	0.1	0.1	3.13	0.1	0.2	0.05
<i>C. botulinum</i> type A	0.39	0.39	1.56	0.39	25	3.13	1.56	0.1
<i>C. botulinum</i> type E	0.05	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.05
<i>C. botulinum</i> type F	0.2	0.2	0.39	0.2	3.13	1.56	0.39	0.05
<i>C. perfringens</i> ATCC13123	0.05	0.1	1.56	0.39	3.13	0.2	0.1	0.05
<i>C. difficile</i> TMS29	0.2	0.2	0.39	0.2	1.56	1.56	0.39	0.1
<i>C. tetani</i> TMS89	0.2	0.2	0.78	0.2	12.5	1.56	0.78	0.05

Method: agar dilution method Medium: GAM Inoculum size: 10^6 CFU/ml

Table 4. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against anaerobic organisms

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	TAZ/PIPC	PIPC	SBT/CPZ	CVA/TIPC	CAZ	CXM	ASPC	IPM
<i>B. fragilis</i> TMS2	3.13	3.13	12.5	1.56	12.5	100	12.5	0.39
<i>B. fragilis</i> TMS3	3.13	1.56	25	1.56	25	50	6.25	0.78
<i>B. distasonis</i> TMS58	0.2	0.1	3.13	1.56	0.78	0.1	1.56	0.05
<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	0.39	0.39	25	3.13	0.78	0.39	6.25	0.2
<i>F. necrophorum</i> TMS82	0.2	0.1	0.1	0.1	0.78	0.025	0.2	≤ 0.006
<i>P. variabilis</i> GM1002	0.05	0.05	0.2	1.56	0.2	0.78	0.2	≤ 0.006
<i>P. magnus</i> ATCC14956	0.05	0.025	0.1	0.2	0.39	0.78	0.05	≤ 0.006
<i>C. sporogenes</i> TMS118	0.2	0.2	0.2	0.39	6.25	0.39	0.39	0.1
<i>C. botulinum</i> type A	0.78	0.78	1.56	0.78	50	3.13	1.56	0.1
<i>C. botulinum</i> type E	0.2	0.2	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39	0.1
<i>C. botulinum</i> type F	0.2	0.2	0.39	0.2	6.25	1.56	0.78	0.1
<i>C. perfringens</i> ATCC13123	1.56	1.56	12.5	0.39	6.25	3.13	0.78	0.1
<i>C. difficile</i> TMS29	0.2	0.2	0.39	0.2	6.25	1.56	0.78	0.1
<i>C. tetani</i> TMS89	0.39	0.2	1.56	0.78	25	1.56	1.56	0.1

Method: agar dilution method Medium: GAM Inoculum size: 10^8 CFU/mlTable 5. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against β -lactamase producing strains

Organism	β -lactamase (Richmond type)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		TAZ/PIPC	PIPC	SBT/CPZ	CVA/TIPC	CAZ	CXM	ASPC	IPM
<i>M. morgani</i> GN125	Ia	0.78	1.56	3.13	0.78	0.10	25	25	1.56
<i>P. rettgeri</i> GN624	Ia	0.39	0.39	1.56	1.56	0.05	3.13	>100	0.78
<i>P. inconstans</i> GN627	Ia	0.39	0.39	0.78	1.56	0.05	3.13	50	0.78
<i>C. freundii</i> GN346	Ia	6.25	12.5	1.56	25	6.25	25	>100	0.10
<i>E. coli</i> 35	Ib	1.56	6.25	0.10	12.5	0.39	12.5	100	0.10
<i>P. vulgaris</i> GN76	Ic	0.39	0.39	1.56	0.39	0.025	50	3.13	1.56
<i>P. mirabilis</i> GN79	Iib	1.56	100	3.13	25	0.05	1.56	>100	0.20
<i>E. coli</i> ML1410 RGN823	III	12.5	>100	3.13	100	0.20	6.25	>100	0.10
<i>K. pneumoniae</i> GN69	IV	1.56	25	1.56	25	0.20	1.56	>100	0.10
<i>P. vulgaris</i> 9	V	0.39	0.78	1.56	0.78	0.025	50	3.13	0.39
<i>P. aeruginosa</i> 47	V	12.5	12.5	25	100	3.13	>100	50	0.78

Method: agar dilution method Inoculum size: 10^6 CFU/mlTable 6. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against β -lactamase producing strains

Organism	β -lactamase (Richmond type)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		TAZ/PIPC	PIPC	SBT/CPZ	CVA/TIPC	CAZ	CXM	ASPC	IPM
<i>M. morgani</i> GN125	Ia	12.5	>100	50	12.5	50	50	>100	6.25
<i>P. rettgeri</i> GN624	Ia	6.25	12.5	50	50	3.13	100	>100	3.13
<i>P. inconstans</i> GN627	Ia	3.13	12.5	12.5	6.25	0.78	25	>100	1.56
<i>E. faecium</i> GN346	Ia	12.5	>100	25	100	25	50	>100	1.56
<i>E. coli</i> 35	Ib	12.5	100	1.56	50	1.56	25	>100	0.78
<i>P. vulgaris</i> GN76	Ic	0.78	>100	3.13	6.25	0.10	>100	>100	12.5
<i>P. mirabilis</i> GN79	Iib	12.5	>100	3.13	100	0.10	3.13	>100	25
<i>E. coli</i> ML1410 RGN823	III	50	>100	25	100	0.78	12.5	>100	0.78
<i>K. pneumoniae</i> GN69	IV	6.25	>100	3.13	25	0.20	3.13	>100	0.20
<i>P. vulgaris</i> 9	V	0.78	25	3.13	1.56	0.10	>100	>100	1.56
<i>P. aeruginosa</i> 47	V	25	25	50	>100	6.25	>100	>100	0.78

Method: agar dilution method Inoculum size: 10^8 CFU/ml

Table 7-1. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (39)	TAZ/PIPC	0.25 ~ 32	2.0	4.0
	PIPC	0.5 ~ >128	2.0	8.0
	SBT/CPZ	2.0 ~ 64	4.0	8.0
	CVA/TIPC	1.0 ~ 64	4.0	8.0
	CAZ	4.0 ~ 64	8.0	16
	CXM	1.0 ~ 64	1.0	4.0
	ASPC	2.0 ~ 128	4.0	16
	IPM	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	0.125
MRSA (40)	TAZ/PIPC	0.25 ~ >128	32	>128
	PIPC	0.5 ~ >128	128	>128
	SBT/CPZ	4.0 ~ >128	32	>128
	CVA/TIPC	1.0 ~ >128	64	>128
	CAZ	4.0 ~ >128	64	>128
	CXM	1.0 ~ >128	>128	>128
	ASPC	2.0 ~ >128	128	>128
	IPM	≤ 0.06 ~ >128	16	128
CNS (37)	TAZ/PIPC	≤ 0.06 ~ 128	1.0	16
	PIPC	0.125 ~ >128	4.0	64
	SBT/CPZ	1.0 ~ >128	4.0	32
	CVA/TIPC	0.125 ~ >128	4.0	>128
	CAZ	0.5 ~ >128	32	64
	CXM	0.25 ~ >128	16	>128
	ASPC	1.0 ~ >128	4.0	128
	IPM	≤ 0.06 ~ 64	0.125	32
<i>S. pyogenes</i> (36)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	SBT/CPZ	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CVA/TIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CAZ	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CXM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ASPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	IPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>S. pneumoniae</i> (36)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	SBT/CPZ	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CVA/TIPC	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06
	CAZ	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CXM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ASPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	IPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>E. faecalis</i> (40)	TAZ/PIPC	0.25 ~ >128	1.0	2.0
	PIPC	1.0 ~ >128	2.0	4.0
	SBT/CPZ	16 ~ >128	32	128
	CVA/TIPC	16 ~ >128	64	128
	CAZ	16 ~ >128	>128	>128
	CXM	2.0 ~ >128	>128	>128
	ASPC	2.0 ~ >128	4.0	8.0
	IPM	0.5 ~ >128	1.0	2.0

Method: broth dilution method, MRSA: methicillin resistant *S. aureus*
 Inoculum size: 10^5 CFU/ml CNS: coagulase negative staphylococci

Table 7-2. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. faecium</i> (40)	TAZ/PIPC	0.25 ~ >128	128	>128
	PIPC	0.5 ~ >128	128	>128
	SBT/CPZ	2.0 ~ >128	>128	>128
	CVA/TIPC	1.0 ~ >128	>128	>128
	CAZ	4.0 ~ >128	>128	>128
	CXM	1.0 ~ >128	>128	>128
	ASPC	1.0 ~ >128	128	>128
	IPM	≤ 0.06 ~ >128	64	>128
<i>E. avium</i> (11)	TAZ/PIPC	0.5 ~ 16	8.0	16
	PIPC	4.0 ~ 16	8.0	16
	SBT/CPZ	2.0 ~ 64	32	32
	CVA/TIPC	8.0 ~ 32	32	32
	CAZ	0.125 ~ >128	64	>128
	CXM	4.0 ~ >128	64	128
	ASPC	4.0 ~ 16	8.0	16
	IPM	≤ 0.06 ~ 1.0	0.5	1.0
<i>E. coli</i> (40)	TAZ/PIPC	≤ 0.06 ~ 2.0	0.125	0.25
	PIPC	≤ 0.06 ~ >128	2.0	>128
	SBT/CPZ	≤ 0.06 ~ 16	0.5	4.0
	CVA/TIPC	0.5 ~ 128	8.0	64
	CAZ	≤ 0.06 ~ 1.0	0.125	0.25
	CXM	0.25 ~ 16	2.0	4.0
	ASPC	0.25 ~ >128	4.0	>128
	IPM	≤ 0.06 ~ 0.5	0.125	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (40)	TAZ/PIPC	≤ 0.06 ~ 8.0	2.0	4.0
	PIPC	1.0 ~ 16	4.0	16
	SBT/CPZ	≤ 0.06 ~ 4.0	0.5	1.0
	CVA/TIPC	2.0 ~ 16	8.0	16
	CAZ	≤ 0.06 ~ 4.0	0.125	0.5
	CXM	0.125 ~ 8.0	2.0	4.0
	ASPC	16 ~ >128	64	>128
	IPM	0.125 ~ 1.0	0.25	1.0
<i>K. oxytoca</i> (38)	TAZ/PIPC	1.0 ~ 64	2.0	4.0
	PIPC	2.0 ~ >128	8.0	16
	SBT/CPZ	0.125 ~ >128	2.0	16
	CVA/TIPC	2.0 ~ 64	8.0	16
	CAZ	≤ 0.06 ~ 0.5	0.125	0.25
	CXM	1.0 ~ >128	4.0	16
	ASPC	4.0 ~ >128	128	>128
	IPM	0.125 ~ 0.5	0.25	0.5
<i>P. mirabilis</i> (32)	TAZ/PIPC	≤ 0.06 ~ 2.0	0.25	0.5
	PIPC	≤ 0.06 ~ 4.0	0.25	0.5
	SBT/CPZ	≤ 0.06 ~ 4.0	1.0	2.0
	CVA/TIPC	0.125 ~ 2.0	0.5	0.5
	CAZ	≤ 0.06 ~ 1.0	≤ 0.06	0.25
	CXM	0.125 ~ 4.0	0.1	2.0
	ASPC	≤ 0.06 ~ 64	0.25	2.0
	IPM	0.125 ~ 4.0	2.0	4.0

Method: broth dilution method, Inoculum size: 10^5 CFU/ml

Table 7-3. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. vulgaris</i> (40)	TAZ/PIPC	$\leq 0.06 \sim 1.0$	0.25	0.5
	PIPC	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.5	4.0
	SBT/CPZ	$\leq 0.06 \sim 4.0$	1.0	2.0
	CVA/TIPC	$\leq 0.06 \sim 16$	1.0	4.0
	CAZ	$\leq 0.06 \sim 1.0$	≤ 0.06	0.125
	CXM	$1.0 \sim > 128$	64	> 128
	ASPC	$\leq 0.06 \sim > 128$	32	> 128
	IPM	$\leq 0.06 \sim 4.0$	0.5	2.0
<i>M. morgani</i> (20)	TAZ/PIPC	$0.125 \sim 16$	0.25	4.0
	PIPC	$0.25 \sim 64$	4.0	32
	SBT/CPZ	$1.0 \sim 4.0$	2.0	4.0
	CVA/TIPC	$0.5 \sim 64$	4.0	16
	CAZ	$\leq 0.06 \sim 64$	1.0	8.0
	CXM	$4.0 \sim 128$	32	64
	ASPC	$4.0 \sim > 128$	64	> 128
	IPM	$0.5 \sim 4.0$	1.0	2.0
<i>P. rettgeri</i> (40)	TAZ/PIPC	$\leq 0.06 \sim 16$	0.5	2.0
	PIPC	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.25	16
	SBT/CPZ	$0.25 \sim 16$	1.0	16
	CVA/TIPC	$0.25 \sim 32$	1.0	16
	CAZ	$\leq 0.06 \sim 8.0$	0.125	2.0
	CXM	$\leq 0.06 \sim 64$	0.5	16
	ASPC	$0.25 \sim > 128$	8.0	128
	IPM	$0.25 \sim 4.0$	1.0	2.0
<i>S. marcescens</i> (39)	TAZ/PIPC	$\leq 0.06 \sim 32$	4.0	32
	PIPC	$\leq 0.06 \sim > 128$	4.0	64
	SBT/CPZ	$\leq 0.06 \sim 128$	4.0	32
	CVA/TIPC	$1.0 \sim > 128$	8.0	128
	CAZ	$\leq 0.06 \sim 2.0$	0.125	0.5
	CXM	$16 \sim > 128$	32	> 128
	ASPC	$2.0 \sim > 128$	32	> 128
	IPM	$\leq 0.06 \sim 4.0$	0.5	2.0
<i>E. cloacae</i> (40)	TAZ/PIPC	$\leq 0.06 \sim 128$	2.0	64
	PIPC	$\leq 0.06 \sim > 128$	2.0	> 128
	SBT/CPZ	$\leq 0.06 \sim > 128$	2.0	128
	CVA/TIPC	$0.5 \sim > 128$	4.0	> 128
	CAZ	$\leq 0.06 \sim 64$	0.5	16
	CXM	$0.5 \sim > 128$	16	> 128
	ASPC	$0.25 \sim > 128$	32	> 128
	IPM	$0.125 \sim 2.0$	0.25	1.0
<i>C. freundii</i> (30)	TAZ/PIPC	$0.25 \sim 128$	2.0	32
	PIPC	$1.0 \sim > 128$	32	> 128
	SBT/CPZ	$0.25 \sim > 128$	8.0	64
	CVA/TIPC	$1.0 \sim > 128$	32	> 128
	CAZ	$0.125 \sim > 128$	32	128
	CXM	$1.0 \sim > 128$	64	> 128
	ASPC	$4.0 \sim > 128$	> 128	> 128
	IPM	$0.125 \sim 1.0$	0.25	1.0

Method: broth dilution method, Inoculum size: 10^5 CFU/ml

Table 7-4. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i> (35)	TAZ/PIPC	0.5 ~ 128	2.0	64
	PIPC	0.25 ~ >128	4.0	128
	SBT/CPZ	1.0 ~ 128	8.0	64
	CVA/TIPC	0.5 ~ >128	16	128
	CAZ	0.5 ~ 64	2.0	16
	CXM	32 ~ >128	>128	>128
	CFS	0.5 ~ 32	2.0	8.0
	IPM	0.25 ~ 4.0	1.0	2.0
<i>P. cepacia</i> (37)	TAZ/PIPC	0.125 ~ >128	4.0	128
	PIPC	0.125 ~ >128	16	>128
	SBT/CPZ	≤ 0.06 ~ >128	2.0	>128
	CVA/TIPC	0.25 ~ >128	8.0	>128
	CAZ	0.125 ~ >128	2.0	16
	CXM	0.25 ~ >128	16	>128
	ASPC	0.125 ~ >128	32	>128
	IPM	≤ 0.06 ~ >128	0.25	>128
<i>X. maltophilia</i> (40)	TAZ/PIPC	0.25 ~ >128	32	>128
	PIPC	0.5 ~ >128	64	>128
	SBT/CPZ	0.25 ~ 128	16	64
	CVA/TIPC	0.125 ~ >128	8.0	64
	CAZ	≤ 0.06 ~ >128	4.0	64
	CXM	16 ~ >128	>128	>128
	ASPC	2.0 ~ >128	>128	>128
	IPM	1.0 ~ >128	128	>128
<i>A. xylosoxidans</i> (20)	TAZ/PIPC	≤ 0.06 ~ 32	0.125	1.0
	PIPC	≤ 0.06 ~ 64	0.125	1.0
	SBT/CPZ	≤ 0.06 ~ 32	1.0	16
	CVA/TIPC	≤ 0.06 ~ 8.0	0.5	8.0
	CAZ	≤ 0.06 ~ >128	1.0	16
	CXM	4.0 ~ >128	>128	>128
	ASPC	≤ 0.06 ~ 64	0.5	8.0
	IPM	1.0 ~ 8.0	1.0	2.0
<i>H. influenzae</i> (40)	TAZ/PIPC	≤ 0.06 ~ 0.125	≤ 0.06	≤ 0.06
	PIPC	≤ 0.06 ~ 8.0	≤ 0.06	1.0
	SBT/CPZ	≤ 0.06 ~ 0.125	≤ 0.06	≤ 0.06
	CVA/TIPC	≤ 0.06 ~ 1.0	0.25	0.5
	CAZ	≤ 0.06 ~ 0.125	≤ 0.06	0.125
	CXM	≤ 0.06 ~ 1.0	0.5	0.5
	ASPC	≤ 0.06 ~ 8.0	≤ 0.06	4.0
	IPM	≤ 0.06 ~ 0.5	0.25	0.5
non-PPNG* (40)	TAZ/PIPC	≤ 0.006 ~ 0.1	≤ 0.006	0.05
	PIPC	≤ 0.006 ~ 0.1	0.012	0.05
	SBT/CPZ	≤ 0.006 ~ 0.2	0.025	0.1
	CVA/TIPC	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
	CAZ	≤ 0.006 ~ 0.1	0.012	0.05
	CXM	≤ 0.006 ~ 0.39	0.05	0.2
	ASPC	≤ 0.006 ~ 0.1	≤ 0.006	0.025
	IPM	≤ 0.006 ~ 0.05	0.012	0.025

Method: broth dilution method, Inoculum size: 10^5 CFU/ml * : agar dilution method
 non-PPNG: non-penicillinase producing *N. gonorrhoeae*

*avium*に対してはMIC₉₀は16 μ g/mlとSBT/CPZ, CVA/TIPC, CAZ, CXMよりも強くPIPC, ASPCと同等であった。

*E. coli*に対してTAZ/PIPCの抗菌力はMIC₅₀: 0.125, MIC₉₀: 0.25 μ g/ml, range 0.06~2.0 μ g/mlでPIPCの2.0, >128, 0.06~>128 μ g/mlよりも強くCAZ, IPMと同等であった。*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*に対してMIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ2.0, 4.0 μ g/mlと同じでありCAZ, IPMにつぐ抗菌力を示した。

P. mirabilis, *P. vulgaris*に対する抗菌力はMIC₅₀: 0.25, MIC₉₀: 0.5 μ g/mlであり対照薬剤のうちCAZについて強かった。*M. morgani*に対しMIC₉₀は4.0 μ g/mlとIPMの2.0 μ g/mlについて強かった。*P. rettgeri*に対する抗菌力はMIC₉₀が2.0 μ g/mlでありPIPC, SBT/CPZ, CVA/TIPC, CXMの16 μ g/mlより強くCAZ, IPMと同等であった。

S. marcescens, *E. cloacae*についてはCVA/TIPC, CXM, ASPCより強いが, CAZ, IPMにくらべるとその抗菌力は弱かった。*C. freundii*に対してMIC₅₀は2.0 μ g/mlでありPIPCの32 μ g/mlより強く他剤のなかでもIPMにつぐ強さであった。*P. aeruginosa*に対する抗菌力はMIC₅₀が2.0 μ g/mlでIPMにつぐ抗菌力を示した。*P. cepacia*についてはほぼ*P. aeruginosa*と同様の抗菌力で

あったが, *X. maltophilia*に対する抗菌力は弱かった。*A. xylosoxidans*に対する抗菌力はMIC₅₀, MIC₉₀が \leq 0.125, 1.0 μ g/mlであり対照薬剤のなかで最も強かった。*H. influenzae*に対する抗菌力はMIC₉₀が \leq 0.06 μ g/mlと最も強かった。PPNGに対する抗菌力はCAZ, IPMにつぐ強さであり, MIC₉₀は0.2 μ g/mlでPIPCの6.25 μ g/mlよりも強かった。non-PPNGについてはPIPCと同様であった。*B. fragilis*に対する抗菌力はIPMについて強く, MIC₉₀は6.25 μ g/mlであった。

4. ヒト血中濃度シミュレーションシステムにおける殺菌作用

*In vitro*でヒト血中濃度をシミュレートさせた時の各菌に対するTAZ/PIPCの殺菌作用をPIPCと比較しFig. 1, 2, 3に示した。 β -ラクタマーゼ産生株である*E. coli* TMS-3に対し, TAZ/PIPCは優れた殺菌作用を示し, PIPCより短時間で菌数の減少がみられ, また再増殖時間も長かった(Fig. 1)。非産生株である*K. pneumoniae* 3K-25に対してはTAZ/PIPCとPIPCの殺菌効果に差は認められなかった(Fig. 2)。*E. coli* TMS-3と*K. pneumoniae* 3K-25との混合接種では, PIPCの*E. coli* TMS-3と*K. pneumoniae* 3K-25に対する殺菌効果はそれぞれの単独培養と比べ低下したが, TAZ/PIPCでは著明な影響を受けず, 短時間内殺菌, 再増殖時間と

Table 7-5. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PPNG* (17)	TAZ/PIPC	\leq 0.006~6.25	0.05	0.2
	PIPC	\leq 0.006~6.25	0.025	6.25
	SBT/CPZ	\leq 0.006~0.78	0.1	0.2
	CVA/TIPC	0.1~3.13	0.78	3.13
	CAZ	\leq 0.006~3.13	0.025	0.05
	CXM	\leq 0.006~6.25	0.1	0.39
	ASPC	\leq 0.006~50	1.56	3.13
	IPM	\leq 0.006~0.1	0.05	0.1
<i>B. fragilis</i> (30)	TAZ/PIPC	0.78~12.5	1.56	6.25
	PIPC	0.78~>100	3.13	50
	SBT/CPZ	0.78~25	1.56	3.13
	CVA/TIPC	0.39~25	1.56	6.25
	CAZ	6.25~>100	25	>100
	CXM	0.78~>100	12.5	>100
	ASPC	1.56~>100	12.5	>100
	IPM	0.05~6.25	0.1	0.78

Method: broth dilution method, * : agar dilution method PPNG: penicillinase producing *N. gonorrhoeae*
Inoculum size: 10⁵ CFU/ml

もに単独接種とほぼ同程度の殺菌効果を示し、PIPCに比べ優れた効果を示した(Fig. 3)。

5. マウス実験の全身感染における防御効果

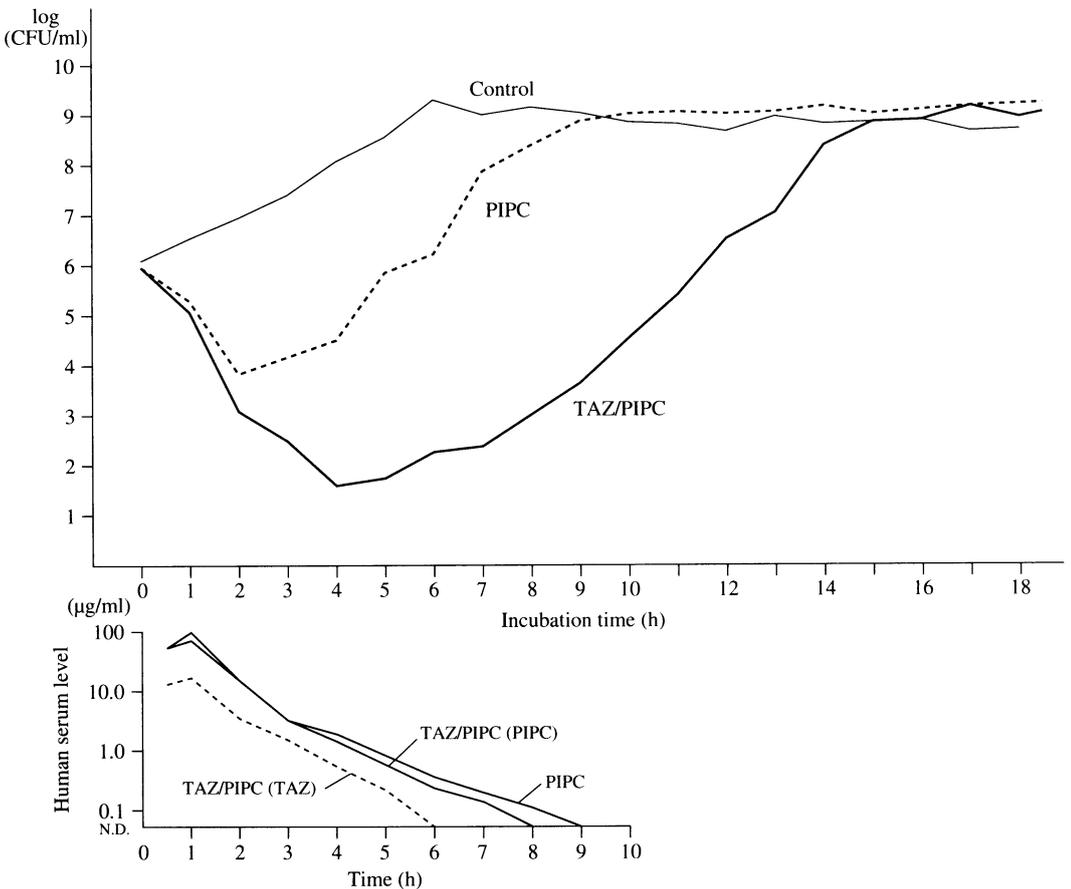
1) 単独感染

β -ラクタマーゼ産生株に対するTAZ/PIPCの治療効果をPIPC, SBT/CPZ, CVA/TIPC, CXMと比較検討しTable 8に示した。*E. coli* TMS-3に対するTAZ/PIPCのED₅₀値は、3.150mg/mouseでありPIPCの20.00 mg/mouseより優れSBT/CPZ, CXMと同等であった。*C. freundii* GN346感染では、TAZ/PIPCはSBT/CPZ,

CVA/TIPC, CXMと同等でPIPCより強い治療効果を示した。*K. pneumoniae* TMS-1感染ではTAZ/PIPCの治療効果はED₅₀値が0.124mg/mouseで、PIPCの20倍の強さでありSBT/CPZに劣るものの、CVA/TIPCより強くCXMと同等であった。*P. aeruginosa*感染ではTAZ/PIPCのED₅₀値は7.937mg/mouseであり、SBT/CPZの1.250mg/mouseより劣るがPIPC, CVA/TIPC, CXMの>20.00mg/mouseより優れていた。

2) 混合感染

β -ラクタマーゼ産生株*E. coli* TMS-3と*K. pneumoniae*



Simulation model : human serum level

TAZ/PIPC 2.5 g, 1 h, d.i.v., PIPC 2.0 g, 1 h, d.i.v.

Test strain : *E. coli* TMS-3 (β -lactamase producing)

MIC (μ g/ml, 10⁶CFU/ml) : TAZ/PIPC 3.13, PIPC>100

Fig. 1. Bactericidal activity of tazobactam/piperacillin by *in vitro* pharmacokinetic simulation system.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin

3K-25との混合感染に対するTAZ/PIPCの治療効果をPIPCと比較検討しTable 9に示した。*K. pneumoniae* 3K-25の単独感染でのED₅₀値はTAZ/PIPC: 0.24, PIPC: 0.12mg/mouseとほぼ同等であるが、β-ラクタマーゼ産生株である*E. coli* TMS-3との混合感染においては、PIPCの治療効果は著明な減少(ED₅₀値: TAZ/PIPC 0.99, PIPC 6.30mg/mouse)が認められた。

6. マウス尿路感染治療効果

E. coli KU-3株による尿路感染マウスに対するTAZ/PIPC, PIPCの治療成績をFig. 4に示した。TAZ/PIPC投与群では腎内生菌数は速やかに減少し、2日後には

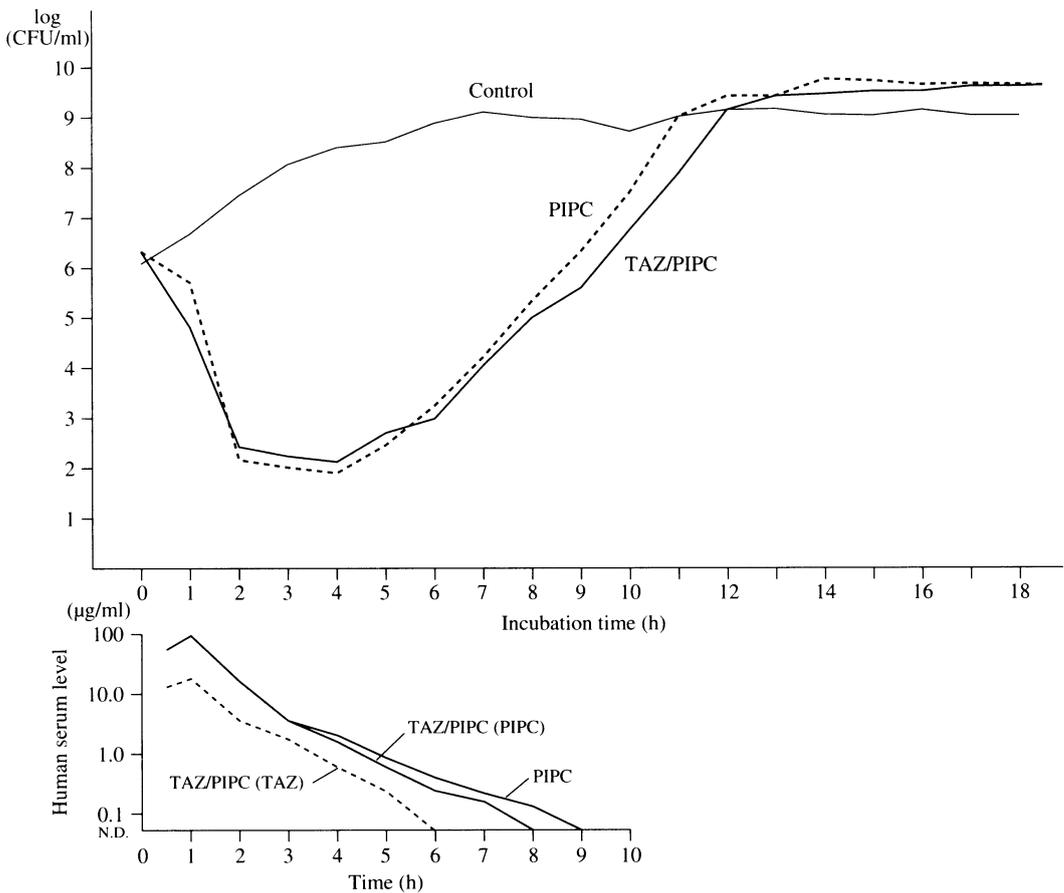
10²cfu/kidneysレベルとなりコントロール、PIPC投与群より著明に低かった。一方、PIPC投与群はコントロール群と変わらず、菌数の減少は認められなかった。

7. マウス腎内PIPC濃度

Fig. 5に正常、尿路感染時のPIPC濃度を示した。PIPC投与群では感染菌の産生するβ-ラクタマーゼによる分解を受けTAZ/PIPC投与群より有意に低下した。TAZ/PIPC投与群ではPIPC濃度の低下は認められず、正常マウスの値とほぼ同等であった。

III. 考 察

β-ラクタマーゼ阻害剤TAZとPIPCの配合剤である



Simulation model : human serum level

TAZ/PIPC 2.5 g, 1 h, d.i.v., PIPC 2.0 g, 1 h, d.i.v.

Test strain : *K. pneumoniae* 3K-25 (β-lactamase non-producing)

MIC (µg/ml, 10⁶CFU/ml) : TAZ/PIPC 3.13, PIPC 1.56

Fig. 2. Bactericidal activity of tazobactam/piperacillin by *in vitro* pharmacokinetic simulation system.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin

TAZ/PIPCは本実験により、広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有することが確認された。また、本剤は配合相手であるPIPCよりも β -ラクタマーゼ産生株に対して優れた抗菌力を発揮することが*in vitro*, *in vivo*において認められた。特に、 β -ラクタマーゼ産生株と非産生株との混合感染においてPIPCでは著明な治療効果の低下が認められたが、TAZ/PIPCは優れた治療効果を示した。このことはMaddocksら⁹⁾が報告した indirect pathogenicity (間接的病原性)、即ち病巣に混在する起炎菌以外の常在菌が産生する β -ラクタマーゼにより投与した β -ラクタム剤が不活化され治療効果の低下した症例に対しても、TAZ/PIPCは優れた治

療効果を発揮する可能性が示唆された。さらに尿路感染モデルにおいて腎内PIPC濃度はPIPC投与群では、感染部位に産生された β -ラクタマーゼにより分解されたが、TAZ/PIPC投与群では腎内濃度は正常マウスと同様であり、 β -ラクタマーゼによる分解は認められなかった。このことが尿路感染モデルにおいてTAZ/PIPCがPIPCよりも優れた治療効果が得られた要因と考えられた。TAZはPCase, CEPase等種々の β -ラクタマーゼに対し、強く広範囲な阻害活性を有することが報告¹⁰⁻¹⁴⁾され、さらに β -ラクタマーゼの誘導に関しても他のインヒビターよりもその作用が弱いことが知られている¹⁵⁾。また、近年欧米において問題とな

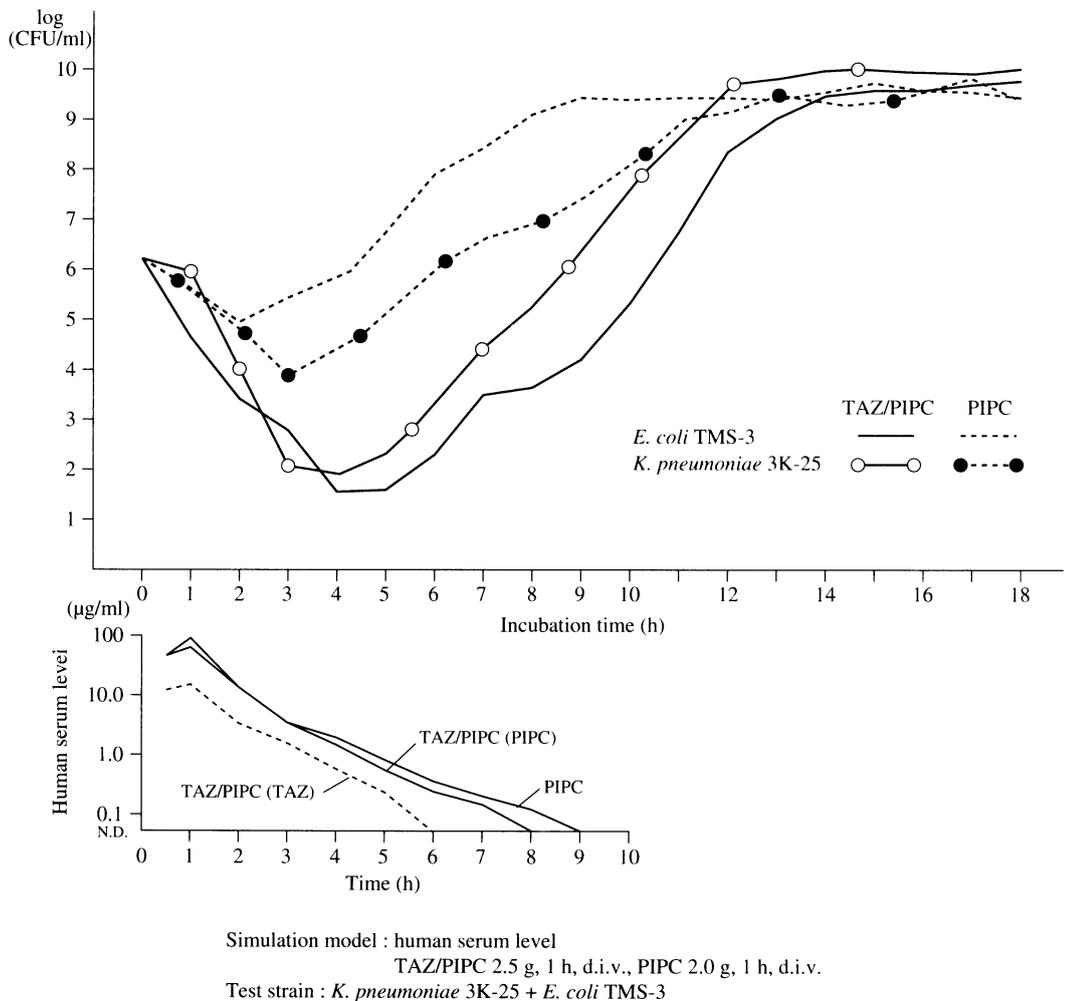


Fig. 3. Bactericidal activity of tazobactam/piperacillin by *in vitro* pharmacokinetic simulation system.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin

っている plasmid 支配の β -ラクタマーゼである CTX-1, TEM-7 に対しても TAZ は優れた阻害活性を有することが報告されている^{16,17)}。今後、国内においてもこのような TEM 型の変異株の出現が予想される。

以上の事から、TAZ/PIPC は PIPC の優れた抗菌力を各種の β -ラクタマーゼ産生株にも拡大させるとともに、複数菌感染症においても優れた治療効果が期待できる薬剤の一つであると考えられる。

Table 8. Protective effect of tazobactam/piperacillin and other antibiotics on experimental infections in mice

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits
			10 ⁶	10 ⁸		
<i>E. coli</i> TMS-3*	4.3 × 10 ⁷ 1 MLD	TAZ/PIPC	3.13	6.25	3.150	2.057 ~ 4.823
		PIPC	>100	>100	>20.00	
		SBT/CPZ	3.13	6.25	1.575	1.070 ~ 2.318
		CVA/TIPC	50	>100	5.000	3.667 ~ 6.817
		CXM	1.56	6.25	1.984	1.296 ~ 3.038
<i>C. freundii</i> GN346*	2.2 × 10 ⁶ 1 MLD	TAZ/PIPC	0.78	3.13	0.025	0.016 ~ 0.038
		PIPC	3.13	12.5	0.124	0.079 ~ 0.195
		SBT/CPZ	0.78	3.13	0.012	0.010 ~ 0.016
		CVA/TIPC	3.13	25	0.156	0.096 ~ 0.254
		CXM	0.2	3.13	0.031	0.020 ~ 0.049
<i>K. pneumoniae</i> TMS-1*	3.5 × 10 ⁷ 2 MLD	TAZ/PIPC	0.2	0.39	0.124	0.081 ~ 0.190
		PIPC	3.13	>100	2.500	
		SBT/CPZ	0.2	0.39	0.049	0.039 ~ 0.062
		CVA/TIPC	3.13	25	0.787	0.625 ~ 0.992
		CXM	0.2	3.13	0.078	0.054 ~ 0.113
<i>P. aeruginosa</i> TMS-2*	3.3 × 10 ⁶ 1 MLD	TAZ/PIPC	6.25	50	7.937	6.300 ~ 10.00
		PIPC	50	>100	>20.00	
		SBT/CPZ	3.13	25	1.250	0.917 ~ 1.704
		CVA/TIPC	12.5	>100	>20.00	
		CXM	>100	>100	>20.00	

Infection: i.p., 5% mucin Therapy: drug was administrated subcutaneously 1 and 3 h after infection

Mouse: ICR, male, 4 weeks old, 6 animals/group, 20 ± 1 g

*: β -lactamase producing strains

Table 9. Protective effect of tazobactam/piperacillin and piperacillin on experimental infections in mice

Organism	Challenge dose (CFU/mouse, i.p.) contained in saline	Antibiotics	ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence limits)
<i>E. coli</i> TMS-3*	1.7 × 10 ⁷ (1/100 MLD)	TAZ/PIPC	0.99 (0.66 ~ 1.50)
+ <i>K. pneumoniae</i> 3K-25	1.8 × 10 ⁴ (1/10 MLD)	PIPC	6.30 (4.54 ~ 8.73)

Therapy: drug was administrated subcutaneously 1 and 3 h after infection

Mouse: ICR, male, 4 weeks old, 6 animals/group, 20 ± 1 g

*: penicillinase and cephalosporinase producing strain

MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10⁶ CFU/ml)

E. coli TMS-3 TAZ/PIPC: 3.13, PIPC: >100

K. pneumoniae 3K-25 TAZ/PIPC: 1.56, PIPC: 3.13

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin

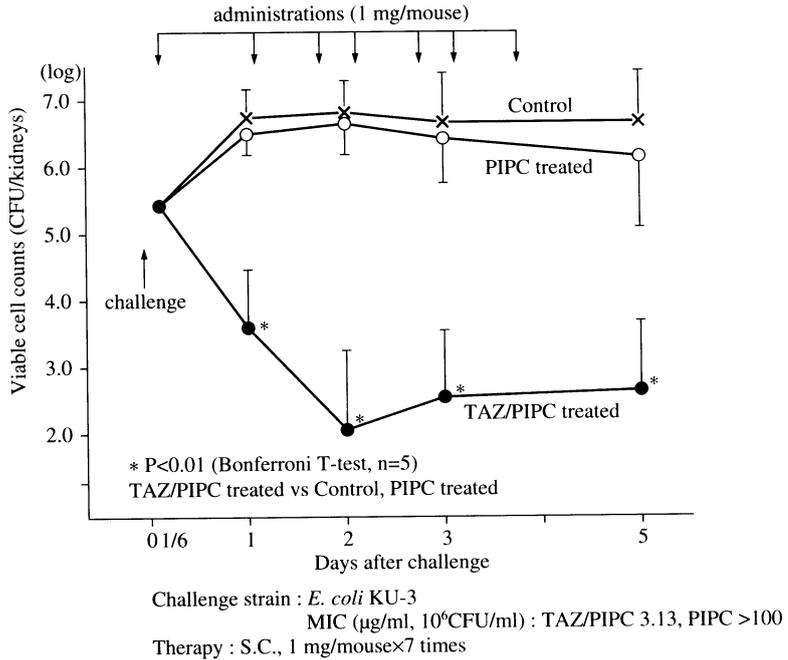


Fig. 4. Therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin and piperacillin in urinary tract infection due to *β*-lactamase-producing *Escherichia coli* KU-3.

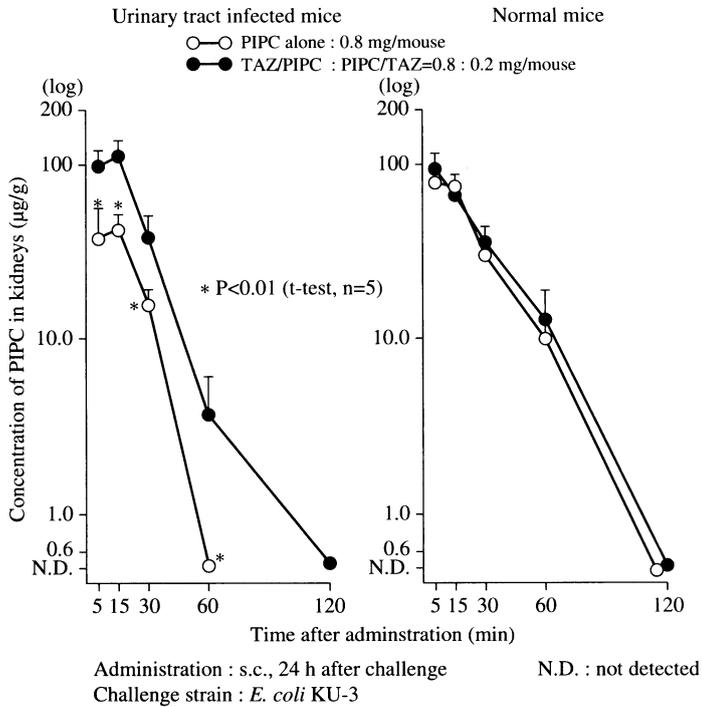


Fig. 5. Kidney levels of piperacillin in normal and urinary tract infected mice with *β*-lactamase-producing bacteria.

文 献

- 1) Williams J D, et al: First European congress of clinical microbiology, 1983
- 2) Chin N X and Neu H C: 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy, May 22~27, 1988
- 3) Mitsuhashi S, et al: 15th International congress of chemotherapy, 1987
- 4) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 5) 日本化学療法学会MIC測定委員会: 微量液体希釈によるMIC測定法. Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 6) Ohya S and Sekine N: Bactericidal activity of cefpodoxime evaluated with an *in vitro* pharmacokinetic simulation system. Sankyo Kenkyusho Nempo 42: 75~86, 1990
- 7) 辻 明良: *In vivo*効果を推測するための*in vitro*試験. 化学療法の領域 7: 1090~1096, 1991
- 8) 松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏昭, 浦江隆次, 入江 伸, 仁位泰樹, 浦江明憲: Tazobactam/Piperacillinの臨床第I相試験. Chemotherapy 42(S.2): 281~299, 1994
- 9) Maddocks, et al: Lancet 19: 793~795, 1969
- 10) Jacobs M R, Aronoff S C, Jochenning S and Yamabe S: Comparative activities of the β -lactamase inhibitors YTR830, clavulanate and sulbactam combined with extended-spectrum penicillins against ticarcillin-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. J Antimicrob Chemother 18: 177~184, 1986
- 11) Appelbaum P C, Jacobs M R, Spangler S K and Yamabe S: Comparative Activity of β -Lactamase Inhibitors YTR 830, Clavulanate, and Sulbactam Combined with β -Lactams against β -Lactamase-Producing Anaerobes. Antimicrob Agents and Chemother 30: 789~791, 1986
- 12) Jacobs M R, Aronoff S C, Jochenning S, Shlaes D M and Yamabe S: Comparative Activities of the β -Lactamase Inhibitors YTR 830, Clavulanate, and Sulbactam Combined with Ampicillin and Broad-Spectrum Penicillins against Defined β -Lactamase-Producing Aerobic Gram-Negative Bacilli. Antimicrob Agents and Chemother 29: 980~985, 1986
- 13) Gutmann L, Kitzis M D, Yamabe S and Acar J F: Comparative Evaluation of a New β -Lactamase Inhibitor, YTR 830, Combined with Different β -Lactam Antibiotics against Bacteria Harboring Known β -Lactamases. Antimicrob Agents and Chemother 29: 955~957, 1986
- 14) Moosdeen F, Williams J D and Yamabe S: Antibacterial Characteristics of YTR 830, a Sulfone β -Lactamase Inhibitor, Compared with Those of Clavulanic Acid and Sulbactam. Antimicrob Agents and Chemother 32: 925~927, 1988
- 15) Moosdeen F, Keeble J and Williams J D: Induction/Inhibition of Chromosomal β -Lactamases by β -Lactamase Inhibitors. Reviews of Infectious Diseases 8: 562~568, 1986
- 16) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Colclatz E and Williamson R: Plasmid-Mediated β -Lactamase (TEM-7) Involved in Resistance to Ceftazidime and Aztreonam. Reviews of Infectious Diseases 10: 860~866, 1988
- 17) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, 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 and Chemother 32: 9~14, 1988

In vitro and *in vivo* antimicrobial activities of tazobactam/piperacillin

Yoshiyuki Miyake, Shuichi Miyazaki, Akiyoshi Tsuji, Yasuko Kaneko,
Keizo Yamaguchi and Sachiko Goto

Department of Microbiology, School of Medicine Toho University, Tokyo Japan
5-21-16, Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

The antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a combination of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) at a ratio of 1:4, was compared with that of 8 β -lactam antibiotics. The MIC_{90S} (μ g/ml) of TAZ/PIPC and PIPC against clinical isolates were as follows: *Staphylococcus aureus*: 4, 8; *Streptococcus pyogenes*: ≤ 0.06 , ≤ 0.06 ; *Enterococcus faecalis*: 2, 4; *Escherichia coli*: 0.25, > 128 ; *Morganella morganii*: 4, 32; *Providencia rettgeri*: 2, 16 μ g/ml; respectively. TAZ/PIPC exhibited excellent antimicrobial activity against both β -lactamase-producing and non-producing strains. The therapeutic efficacy of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC against systemic or urinary tract infections in mice caused by various β -lactamase producing bacteria such as *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. The PIPC concentration was measured in the kidneys of mice with UTI due to *E. coli* KU-3 producing β -lactamase after subcutaneous administration of PIPC alone at 40 mg/kg and TAZ/PIPC containing TAZ at 10 mg/kg.

The concentration of PIPC in the kidneys of mice treated with TAZ/PIPC was 2~3 times higher than that of PIPC alone. This indicates that PIPC of TAZ/PIPC is hardly inactivated by β -lactamase in the infected region because of TAZ, a β -lactamase inhibitor.

These results show that TAZ/PIPC is a useful drug for the treatment of infections, especially those due to β -lactamase-producing bacteria.