

Tazobactam/Piperacillinに関する基礎的・臨床的検討

金子光太郎・大石 明・青崎 登・吉松 博・勝 正孝
国立霞ヶ浦病院内科*

新しく開発された β -lactamase阻害剤tazobactam (TAZ)をpiperacillin (PIPC)に配合したTAZ/PIPCについて基礎的・臨床的検討を行い、その有用性を検討した。

1) 抗菌力：*Streptococcus pneumoniae*では本剤はPIPC同様、他剤に比べ良好な抗菌力を示し、*Moraxella catarrhalis*に対しては最も優れた抗菌力を示した。また、 β -ラクタマーゼ産生*Haemophilus influenzae*に対してはPIPCのMIC₉₀が3.13 μ g/mlであるのに対し本剤のそれは0.39 μ g/mlであり、ピーク値では本剤が8倍優れていた。 β -ラクタマーゼ産生*Escherichia coli*に対するMIC₉₀は本剤が12.5 μ g/ml、PIPCが>100 μ g/mlであり、明らかに優れた抗菌力を示した。

2) 臨床的検討：呼吸器感染症9例(肺炎5例他)、急性腸炎、急性扁桃炎、尿路感染症各1例の計12例(男9人・女3人、年齢21~85歳)に本剤2.5~5.0g/日、分2を4~21日間投与し、著効8例、有効3例、無効1例、有効率91.7%を得た。細菌学的効果は判定可能6例中、消失4例、減少2例であった。副作用は全例において認められなかったが、1例にGPTの上昇が認められた。

以上の成績より本剤は内科感染症に対して有用な薬剤と考えられる。

Key words : Tazobactam/Piperacillin, TAZ/PIPC, β -lactamase inhibitor, 呼吸器感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC; YP-14)は大鵬薬品工業(株)において新規に開発された β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)と富士化学工業(株)にて開発された広域ペニシリン系のpiperacillin (PIPC)を1:4の力価比にて配合した注射用製剤である。TAZは従来の β -ラクタマーゼ阻害剤より広域かつ強力であり、各種細菌の産生するペニシリナーゼ(PCase)、セファロスポリナーゼ(CEPase)を強く阻害するほか、オキシミノセファロスポリナーゼ(CXase)のtype IIを除く β -ラクタマーゼに対しても不可逆的に阻害する^{1,2)}。また、各感染症部位への組織移行も良好であり³⁾、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有効性が期待される。

今回、我々は、TAZ/PIPCに関して基礎的、臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力測定

当院の臨床分離株 *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*,

Acinetobacter calcoaceticus var *anitratus*, *Bacteroides fragilis*の12菌種、240株について抗菌力測定を行った。

対照薬としてはPIPC, ceftazidime (CAZ), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), flomoxef (FMOX) および cefpirome (CPR)を用い、日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って、接種菌量10⁶CFU/mlで感受性測定を行った。

以上の測定は栄研化学株式会社戸田研究所にて実施した。

また、PIPC単独と本剤において β -ラクタマーゼ産生株*H. influenzae*, *E. coli*に対する抗菌力の比較検討も重ねて行った。

2. 成績

グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対するTAZ/PIPCのMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀を対照薬とともにTable 1に示した。*S. aureus*(MSSA)では、本剤(MIC₅₀: 0.78 μ g/ml, MIC₉₀: 1.56 μ g/ml)はFMOX, CPRに次いで抗菌力が優れ、本剤はMIC₅₀, MIC₉₀ともにSBT/CPZより2倍、CAZより8倍優れていた。*S. pyogenes*では、CPRには劣るものの本剤とPIPCはMIC₅₀, MIC₉₀ともに0.1 μ g/ml, 0.1 μ g/mlと低値を示し、CAZより2倍、SBT/CPZ, FMOXより4倍優れていた。*S. pneumoniae*では、本剤、PIPCが他剤に比べ抗菌力が

*〒300 土浦市下高津2-7-14

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

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: 10^6 CFU/ml		
		range	50%	90%
(MSSA) <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	tazobactam/piperacillin	0.78 ~ 3.13	0.78	1.56
	piperacillin	0.78 ~ 6.25	0.78	3.13
	ceftazidime	6.25 ~ 12.5	6.25	12.5
	sulbactam/cefoperazone	3.13 ~ 12.5	3.13	6.25
	floximef	0.39 ~ 0.78	0.39	0.39
	cefpirome	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	tazobactam/piperacillin	0.1 ~ 0.39	0.1	0.1
	piperacillin	0.05 ~ 0.39	0.1	0.1
	ceftazidime	0.1 ~ 0.39	0.2	0.2
	sulbactam/cefoperazone	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
	floximef	0.2 ~ 6.25	0.39	0.39
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	tazobactam/piperacillin	≤ 0.025 ~ 12.5	0.05	3.13
	piperacillin	≤ 0.025 ~ 3.13	≤ 0.025	3.13
	ceftazidime	0.1 ~ > 100	0.2	> 100
	sulbactam/cefoperazone	0.1 ~ 12.5	0.2	12.5
	floximef	0.1 ~ 12.5	0.2	6.25
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 50	≤ 0.025	25
<i>Moraxella catarrhalis</i> (20)	tazobactam/piperacillin	≤ 0.025 ~ 0.1	0.05	0.1
	piperacillin	≤ 0.025 ~ 0.2	0.2	0.2
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.39	0.1	0.1
	sulbactam/cefoperazone	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	floximef	≤ 0.025 ~ 0.39	0.2	0.39
	cefpirome	0.1 ~ 1.56	0.78	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i> (20)	tazobactam/piperacillin	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.2
	piperacillin	≤ 0.025 ~ 50	0.05	1.56
	ceftazidime	0.05 ~ 0.1	0.1	0.1
	sulbactam/cefoperazone	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.2
	floximef	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
<i>Escherichia coli</i> (20)	tazobactam/piperacillin	0.39 ~ 25	3.13	12.5
	piperacillin	0.39 ~ > 100	3.13	> 100
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.78	0.2	0.39
	sulbactam/cefoperazone	0.05 ~ 12.5	0.78	6.25
	floximef	≤ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.2
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	tazobactam/piperacillin	1.56 ~ 25	6.25	12.5
	piperacillin	3.13 ~ > 100	6.25	12.5
	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.2	0.78
	sulbactam/cefoperazone	0.39 ~ 25	0.39	3.13
	floximef	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.1
<i>Proteus vulgaris</i> (20)	tazobactam/piperacillin	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
	piperacillin	0.2 ~ 6.25	1.56	6.25
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
	sulbactam/cefoperazone	0.2 ~ 6.25	1.56	3.13
	floximef	0.2 ~ 3.13	0.39	0.78
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 6.25	0.78	3.13

良く、MIC₅₀をみると、CAZ, SBT/CPZ, FMOXより4倍優れ、MIC₉₀ではCAZより64倍以上、SBT/CPZより4倍、FMOXより2倍優れていた。

*M. catarrhalis*では本剤の抗菌力(MIC₅₀: 0.05 μ g/ml, MIC₉₀: 0.1 μ g/ml)が最も優れ、MIC₅₀をみるとCAZより2倍、PIPC, SBT/CPZ, FMOXより4倍、CPRより16倍優れていた。*H. influenzae*では、本剤のMIC₅₀は0.05 μ g/mlであり、PIPC, SBT/CPZ, CPRと同等の優れた抗菌力を示した。*E. coli*ではCPRが最も優れ、本剤は他剤と比較して必ずしも良好ではなかった。しかし本剤のMIC₉₀は12.5 μ g/mlに対し、PIPCのそれは>100 μ g/mlと優れていた。*K. pneumoniae*では、CPRが最も優れ、本剤はPIPCとほぼ同等であった。*P. vulgaris*では、CAZが最も優れ、本剤のMIC₅₀をみると0.78 μ g/mlでありCPRと同等であった。MIC₉₀をみると1.56 μ g/mlはPIPC, SBT/CPZ, CPRより優れていた。*P. aeruginosa*では、CAZが最も優れ、MIC₅₀, MIC₉₀をみると、本剤、PIPC, SBT/CPZ, FMOX, CPRは同等であった。*P. cepacia*では、CAZに次いで本剤が優れた抗菌力を示し、MIC₅₀, MIC₉₀をみると、SBT/CPZ,

FMOX, CPRより優れていた。*A. calcoaceticus* var *anitratu*sでは、SBT/CPZが最も優れ、本剤のMIC₅₀, MIC₉₀をみるとPIPC, FMOXのそれより優れていた。*B. fragilis*では、FMOXが最も優れ、本剤のMIC₉₀(6.25 μ g/ml)はFMOX, SBT/CPZと同等でPIPC, CAZ, CPRより優れていた。

また、 β -ラクタマーゼ産生株*H. influenzae*, *E. coli*に対する比較検討では、Table 2に示したように、*H. influenzae*に対してPIPC単独では、MIC₅₀: 1.56 μ g/ml, MIC₉₀: 3.13 μ g/mlに対し、本剤はMIC₅₀: 0.2 μ g/ml, MIC₉₀: 0.39 μ g/mlとPIPC単独より8倍優れていた。さらに*E. coli*に対して、PIPC単独では、MIC₅₀: 100 μ g/ml, MIC₉₀: >100 μ g/mlに対し本剤はMIC₅₀: 3.13 μ g/ml, MIC₉₀: 12.5 μ g/mlとPIPC単独より明らかに優れた抗菌力を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象 (Table 3)

平成3年9月から平成4年1月までに当院内科に入院し、本剤治験参加の同意が得られた呼吸器感染症9例(肺炎5例, 肺気腫の二次感染, 気管支喘息の二次感染,

Table 1-2. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and reference drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μ g/ml) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml		
		range	50%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	tazobactam/piperacillin	6.25 ~ >100	25	>100
	piperacillin	12.5 ~ >100	25	>100
	ceftazidime	0.39 ~ 100	6.25	50
	subtactam/cefoperazone	12.5 ~ >100	25	>100
	floximef	>100	>100	>100
	cefpirome	6.25 ~ >100	25	>100
	<i>Pseudomonas cepacia</i> (20)	tazobactam/piperacillin	0.39 ~ 50	3.13
piperacillin		1.56 ~ 100	6.25	12.5
ceftazidime		0.39 ~ >100	1.56	1.56
subtactam/cefoperazone		6.25 ~ 50	25	50
floximef		0.78 ~ >100	25	>100
cefpirome		3.13 ~ 50	12.5	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var <i>anitratu</i> s (20)	tazobactam/piperacillin	0.78 ~ 100	12.5	50
	piperacillin	0.78 ~ >100	50	100
	ceftazidime	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	subtactam/cefoperazone	0.39 ~ 25	1.56	6.25
	floximef	6.25 ~ >100	50	100
	cefpirome	0.39 ~ 100	3.13	25
<i>Bacteroides fragilis</i> (20)	tazobactam/piperacillin	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
	piperacillin	1.56 ~ >100	12.5	100
	ceftazidime	6.25 ~ >100	50	>100
	subtactam/cefoperazone	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	floximef	0.39 ~ >100	1.56	6.25
	cefpirome	12.5 ~ >100	100	>100

急性気管支炎, 気管支拡張症の各1例), 急性腸炎, 急性扁桃炎, 尿路感染症の各1例, 計12例を対象とした。性別は男性9例, 女性3例, 年齢は21歳から85歳であり, 60歳以上の患者が2/3 (8/12)を占めていた。また重症度は全例とも中等症であった。

2. 投与方法及び投与量

本剤の用法, 用量は1日2.5~5.0g分2であり, 生食または糖液100mlに溶かし, 30分間で点滴静注した。投与期間は4~21日間で, 総投与量は10~52.5gであった。

3. 効果判定基準

臨床効果は, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難等の自他覚症状, 炎症反応(白血球数, 血沈およびCRP), 尿所見の検査成績と細菌学的効果により総合的に判断し, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階にて判定した。また, 細菌学的効果は起炎菌の消長より, 消失, 減少または一部消失, 菌交代, 不変の4段階にて判定した。

4. 安全性

副作用については, 自他覚症状に留意するとともに, 一般血液(RBC, Hb, Ht, WBC, Pltなど), 肝機能(GOT, GPT, ALPなど), 腎機能(BUN, S-Crなど), 尿検査などの諸検査を投与前, 投与後に実施した。

5. 成績

Table 3に示したように臨床効果は, 12例中, 著効8例, 有効3例, 無効1例であり, 有効率は91.7%を得た。

症例1~5は肺炎である。症例1は59歳, 男性で起炎菌の *Enterobacter cloacae* の消失, 咳嗽, 喀痰の改善, 炎症反応の正常化より著効と判定した。症例2は基礎疾患に慢性気管支炎, 大動脈弁狭窄症を伴う73歳女性で起炎菌 *S. aureus* の減少, 呼吸困難, 咳嗽の改善, CPRの正常化より有効と判定した。症例3は解熱, 咳嗽, 喀痰性状・量の改善, 炎症反応の正常化より著効と判定した。症例4は起炎菌の *S. pneumoniae* の消失, 解熱, 咳嗽, 喀痰性状・量の改善, 炎症反応の正常化より著効とした。症例5は, 基礎疾患に肺癌を伴う69歳男性

(体重41kg)で, 熱, 咳嗽, 喀痰性状, 炎症反応の改善がみられず無効と判定した。症例6, 7は呼吸器感染症である。症例6は肺気腫の二次感染であり, 72歳の男性で, 呼吸困難, 解熱, 咳嗽, 喀痰量の臨床症状の改善, CRP, WBCの正常化により著効と判定した。症例7は気管支喘息の二次感染である。基礎疾患に前立腺癌を伴う80歳の男性で, 呼吸困難, 解熱, 咳嗽, 喀痰性状の改善, CRPの正常化により著効と判定した。症例8は, 急性気管支炎の21歳男性であり, 解熱, 咳嗽, 喀痰性状・量の改善, 炎症反応の正常化より, 有効と判定した。症例9は, 気管支拡張症の81歳男性で, 起炎菌の *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の消失, 解熱, 咳嗽, 喀痰性状・量の改善, 炎症反応の正常化より著効と判定した。症例10は, 基礎疾患に急性胃粘膜病変を伴う急性腸炎の65歳男性である。投与前に2~3回/日のタール便が出現していたが, 投与後に下痢の消失, 起炎菌の *E. coli* の減少, CRPの正常化により有効と判定した。症例11は急性扁桃炎, 62歳の女性で, 咽頭痛の改善, 解熱, CRP, WBCの正常化より著効と判定した。症例12は基礎疾患に脳梗塞を伴う尿路感染症の85歳女性(体重40kg)で, *Enterococcus faecalis*, *Providencia rettgeri*, *E. coli* の消失, 尿所見の改善より著効と判定した。

なお, 副作用は全例において認められなかったが, 症例5において, 投与前よりGPTの上昇が認められたものの, 投与後は2倍以上の上昇を示していることより, 本剤との因果関係はあるかもしれないと判定した(Table 4)。

Ⅲ. 考 察

はじめに述べた如く, TAZは大鵬薬品工業(株)研究所において, 新規に開発された広域かつ強力なβ-ラクタマーゼ阻害剤であり, 少数の菌種を除いて抗菌力は弱い, 各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼを不可逆的に阻害する。

一方, PIPCは富山化学工業(株)研究所において,

Table 2. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and piperacillin against β-lactamase producing clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml		
		range	50%	90%
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-lactamase producing) (5)	tazobactam/piperacillin piperacillin	0.2~0.39 0.78~3.13	0.2 1.56	0.39 3.13
<i>Escherichia coli</i> (β-lactamase producing) (12)	tazobactam/piperacillin piperacillin	0.39~25 0.39~>100	3.13 100	12.5 >100

半合成されたウレイド型広域ペニシリン系抗生物質で、各種感染症に10年以上も臨床使用されており、その薬効および安全性の両面で高い評価を受けている。しかし、 β -ラクタマーゼに対して、弱点を持つ

ことから、TAZを配合することにより、CXaseのtype IIを除くすべての β -lactamaseに対して安定となり、本剤はTAZとPIPCを1:4の力価比にて配合した注射用製剤である。なお、TAZとPIPCは体内動態が類似して

Table 3. Clinical results of tazobactam/piperacillin

Case no.	Age (yr) Sex BW (kg)	Diagnosis (severity) underlying disease or complication	Isolated* organisms	Treatment			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Sputum*		Cough*	Evaluation		Side effects
				daily dose (g x times)	duration (days)	total dose (g)					property	volume		bacterio- logical efficacy	clinical efficacy	
1	59 M 67	pneumonia (moderate)	<i>E. cloacae</i> **	1.25 x 2	20	50	36.8	72	9.47	14000	M	+	+	eradicated	excellent	-
		(-)	(-)				36.4	16	0.47	4400	-	-	-			
2	73 F -	pneumonia (moderate)	<i>S. aureus</i>	2.5 x 2	10	50	36.8	37	1.34	3500	-	-	+	decreased	good	-
		chronic bronchitis, aortic stenosis	<i>S. aureus</i>				36.6	-	0.33	3000	-	-	-			
3	40 M 49	pneumonia (moderate)	NF	1.25 x 2	17	42.5	39.6	52	27.31	16600	M	+	+	unknown	excellent	-
		(-)	ND				36.8	-	0.00	3600	-	-	-			
4	37 M 55	pneumonia (moderate)	<i>S. pneumoniae</i>	1.25 x 2	21	52.5	37.4	62	20.58	16200	M	+	+	eradicated	excellent	-
		(-)	(-)				36.5	56	0.55	6600	-	-	-			
5	69 M 41	pneumonia (moderate)	NF	1.25 x 2	4	10	38.5	105	12.58	7800	M	+	+	unknown	poor	-
		lung cancer	NF				39.2	114	11.84	8100	M	+	+			
6	72 M 43.5	RTI (moderate)	<i>S. aureus</i>	1.25 x 2	15	37.5	37.8	-	26.58	13100	M	+	++	unknown	excellent	-
		emphysema	ND				36.6	-	0.90	4500	M	+ ~ 0	+			
7	80 M 45	RTI (moderate)	ND	1.25 x 2	14	35	37.9	82	16.03	17200	PM	+	++	unknown	excellent	-
		bronchial asthma prostatic cancer	ND				36.0	45	0.47	11000	M	+	-			
8	21 M 50.4	acute bronchitis (moderate)	NF	1.25 x 2	12	30	38.0	27	7.69	12700	M	+	+	unknown	good	-
		(-)	ND				36.8	7	0.38	8200	-	-	-			
9	81 M -	bronchiectasis (moderate)	<i>K. pneumoniae</i>	1.25 x 2	17	42.5	37.0	96	25.80	10900	M	+	+	eradicated	excellent	-
		(-)	<i>P. aeruginosa</i>				35.3	45	0.47	4900	-	-	-			
10	65 M -	acute enteritis (moderate)	<i>E. coli</i>	1.25 x 2	13	32.5	36.2	-	1.62	10700	-	-	-	decreased	good	-
		AGML	<i>E. coli</i>				36.2	-	0.38	6100	-	-	-			
11	62 F 53	acute tonsillitis (moderate)	NF	1.25 x 2	7	17.5	37.0	-	9.08	9100	-	-	-	unknown	excellent	-
		(-)	NF				35.6	-	0.21	6500	-	-	-			
12	85 F 40	UTI (moderate)	<i>E. faecalis</i>	1.25 x 2	14	35	38.0	-	3.61	8900	-	-	-	eradicated	excellent	-
		cerebral infarction	<i>P. rettgeri</i> **				37.4	-	3.74	5600	-	-	-			

RTI: respiratory tract infection AGML: acute gastric mucosal lesion UTI: urinary tract infection NF: normal flora ND: not done

* Before therapy ** : β -lactamase producing PM: purulent-mucoid M: mucoid

After therapy

Table 4. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4$ / mm^3)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU/l)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	426	12.9	38.1	14000	0.4	42.3	21	28	214	0.8	21	1.0
	A	466	14.1	41.2	4400	5.5	20.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	B	418	13.2	37.9	3500	2.9	14.5	20	7	110	0.7	8	0.5
	A	422	13.2	38.2	3000	3.0	12.7	29	13	109	0.7	8*	0.5*
3	B	447	14.1	41.9	16600	0.1	26.2	15	11	107	0.8	13	1.0
	A	400	12.8	38.0	3600	1.0	25.0	15	20	109	0.6	12	0.7
4	B	500	16.0	46.6	16200	0.1	21.5	11	5	135	0.8	22	1.0
	A	468	15.0	43.0	6600	2.4	17.2	15	11	118	0.6	16	1.1
5	B	401	11.8	35.5	7800	0.3	44.6	115	83	227	0.5	17	0.9
	A	355	10.5	30.7	8100	0.0	42.0	226	190	295	0.5	12	0.8
6	B	382*	13.1	38.8	13100	1.0*	25.2	25*	9*	141*	0.5*	8*	0.6*
	A	372	12.0	36.2	4500	1.7	31.3	28	18	133	0.6	12	0.6
7	B	340	10.2	29.6	17200	2.0	30.4	21	17	209	0.6	10	0.8
	A	434	12.8	38.5	11000	0.7*	28.5	25	12	137	0.4	14	0.9
8	B	507*	15.9	45.4	12700	3.9*	19.6	33	11	155*	0.5*	9*	0.9
	A	487	14.6	41.0	8200	6.1	23.2	48	22	155	0.5	11*	0.8*
9	B	395	11.2	34.0	10900	0.9	32.2	20	11	190	0.7	16	0.8
	A	388	10.9	34.2	4900	1.9	47.7	35	28	151	0.4	17	0.8
10	B	349*	10.7	32.9	10700	1.2*	29.1	23*	17*	111*	0.5*	7*	0.6*
	A	375	10.3	32.1	6100	0.8	26.8	28	24	133*	0.3	9	0.7
11	B	443	13.9	40.5	9100	0.0	18.4	25	15	138	0.6	24	1.0
	A	380	11.9	35.1	6500	4.0	34.8	17	10	154	0.4	17	0.9
12	B	425	12.1	37.3	8900	0.5	32.2	25	15	195	0.3	14	0.4
	A	395	10.6	32.5	5600	1.2	34.0	25	15	187	0.3	12	0.4

B: before A: after ND: not done *: during administration —: abnormal value

いる点でも配合剤として適当と思われる。今回の基礎的検討においても、 β -ラクタマーゼを産生する *H. influenzae* や *E. coli* に対しては、配合意義が如実に反映されたと考えられた。つまり、*H. influenzae* では PIPC の MIC₅₀、MIC₉₀ が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し本剤のそれは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、0.39 $\mu\text{g/ml}$ と本剤が 8 倍優れており、*E. coli* では PIPC の MIC₅₀、MIC₉₀ が 100 $\mu\text{g/ml}$ 、>100 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、本剤のそれは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ と本剤が明らかに優れた抗菌力を示した。また、臨床的検討においては、呼吸器感染症 9 例、急性腸炎、急性扁桃炎、尿路感染症各 1 例の計 12 例に本剤を投与し、有効率は 91.7% (11/12) と優れた結果であり満足している。尚、無効(肺炎)の 1 例は基礎疾患に肺癌を有する症例であった。細菌学的効果は判定可能例が 6 例中、4 例消失したが、残念ながら β -ラクタマーゼ産生の有無を確認した症例が 2 例と少

なく、そのうち、 β -ラクタマーゼ産生株は、症例 1 の *E. cloacae* と症例 12 の *P. rettgeri*、*E. coli* の 3 株しかなかったが、3 株とも消失していた。副作用は全例において認められなかったが、1 例において GPT の上昇が認められた。しかし、安全性の面においても特に問題はなく使いやすい薬剤と考えられた。

以上の成績より本剤は内科感染症に対して有用な薬剤の 1 つであると考えられる。

文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activities of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 2) Michael R J, Stephen C A, Sharon J and Yamabe S: Comparative activities of the β -lactamase in-

- hibitors YTR 830, clavulanate and sulbactam combined with extended-spectrum penicillins against ticarcillin-resistant Enterobacteriaceae and pseudomonas. J Antimicrob Chemother 18: 177~184, 1986
- 3) 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
- 4) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981

Basic and clinical studies of tazobactam/piperacillin

Kotaro Kaneko, Akira Ohishi, Noboru Aozaki, Hiroshi Yoshimatsu and Masataka Katsu
 Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
 2-7-14, Shimotakatsu, Tsuchiura 300, Japan

A newly developed β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ), combined with piperacillin (PIPC), that is, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was basically and clinically studied for the purpose of evaluating its usefulness.

1) Antibacterial activities: TAZ/PIPC, as well as PIPC, was superior to the other agents in its antibacterial activity against *Streptococcus pneumoniae*, and showed the best antibacterial activity against *Moraxella catarrhalis*. Concerning antibacterial activity against the β -lactamase producing bacteria *Haemophilus influenzae*, the MIC₉₀ of PIPC was 3.13 μ g/ml, while that of TAZ/PIPC was 0.39 μ g/ml. Furthermore, the peak value of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC by eight times. Concerning the values of MIC₉₀ against β -lactamase producing *Escherichia coli*, the MIC₉₀ of TAZ/PIPC and PIPC were 12.5 μ g/ml and >100 μ g/ml, respectively, showing TAZ/PIPC had superior antibacterial activity.

2) Clinical study: 2.5 g to 5.0 g/day of the agent, divided into two doses, was administered for four to 21 days to twelve patients: nine with respiratory infections (pneumonia in five) and one each with acute enteritis, acute tonsillitis and urinary tract infection (nine males and three females aged between 21 and 85 years). Excellent efficacy, good efficacy and poor efficacy were observed in eight cases, three cases and one case, respectively. The efficacy rate was 91.7%. Concerning bacteriological effects, eradication of bacteria and reduction of bacteria were observed in four and two cases, respectively, among six evaluable cases. No adverse reactions were observed. In the clinical laboratory findings, there were elevation of GPT in one case.

On the basis of the above results, TAZ/PIPC is concluded to be a useful agent in infections in the field of internal medicine.