

Tazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討

二木芳人・守屋 修・角 優[#]・中林美枝子・玉田貞雄・窪田好史・

吉田耕一郎・橋口浩二・中島正光・沖本二郎・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科*

(*現 長岡西病院内科)

新しく開発された注射用 β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)の1:4合剤tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)につき、呼吸器感染ならびに敗血症の主要病原菌に対するMICを測定し、他剤のそれと比較した。また、呼吸器感染症4例に本剤を投与して、その有用性ならびに安全性を検討した。

1) TAZ/PIPCは*Staphylococcus aureus* (MSSA)、*Staphylococcus epidermidis*、*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*ではPIPC単独より優る結果であったが、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*については、概してclavulanic acid/ticarcillinより優るものの、併用効果は明らかでなかった。*Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Enterococcus faecalis*については併用によるMICの改善は得られなかった。

2) 臨床効果は2例でのみ効果判定可能で、いずれも有効の結果であった。使用4例すべて副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常として、肝酵素の上昇と好酸球増多が1例に、また別の1例で好酸球増多が認められた。いずれも軽度一過性であった。

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

大鵬薬品工業株式会で新しく開発された β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)は、従来の β -ラクタマーゼ阻害剤であるclavulanic acid (CVA)やsulbactam (SBT)に比し、 β -ラクタマーゼ阻害スペクトルは広く、また阻害能もより強いとされている¹⁾。本剤と代表的広域ペニシリンpiperacillin (PIPC)との1:4合剤であるtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、種々の基礎的検討成績からTAZの β -ラクタマーゼ阻害効果を発現せしめるに最適の組み合わせかつ配合比率であると考えられている¹⁾。さらにTAZ/PIPCは人に静脈内投与した場合の体内動態や安全性の面でも問題がなく¹⁾、各種感染症での有用性が期待される。

そこで我々は本剤につき、呼吸器感染病巣あるいは血液から分離された各種臨床分離菌に対するMICを測定し、他剤のそれと比較検討した。また、呼吸器感染症4例に本剤を使用して、その臨床の有効性および安全性を評価したので報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1) 抗菌力測定

使用菌株は教室保存のmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20株、*Staphylococcus epidermidis* 20株、

Streptococcus pneumoniae 13株、*Enterococcus faecalis* 17株、*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* 20株、*Haemophilus influenzae* 10株、*Klebsiella pneumoniae* 30株、*Pseudomonas aeruginosa* 30株の計190株で、*S. epidermidis*と*E. faecalis*は全株血液由来、MSSAとMRSAは血液および呼吸器病巣由来、その他はすべて呼吸器感染病巣由来の臨床分離菌である。

MICの測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC₂₀₀₀システム(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法にて測定した。対象薬剤として*S. pneumoniae*以外のグラム陽性菌群ではvancomycin (VCM)、teicoplanin (TEIC)、ampicillin (ABPC)およびpiperacillin (PIPC)の、また、*S. pneumoniae*およびグラム陰性菌群ではPIPC、ticarcillin (TIPC)、clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC)、cefoperazone (CPZ)およびsulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)のMICを同時に測定して比較検討した。

2) 臨床的検討

対象症例は1990年12月から1991年9月までの間に、川崎医科大学呼吸器内科に入院した呼吸器感染症患者4例で、疾患の内訳は肺化膿症1例、肺炎3例であり、全例本剤の1回2.5g、1日2回の点滴静注で1~14日

間使用した。うち肺炎の1例は本剤投与後呼吸不全の急な増悪のためステロイド投与を余儀なくされたため、本剤は1回2.5gの投与で中止し、効果判定からは除外した。また、他の肺炎の1例は、本剤投与3日目にクラミジア感染症であることが判明したため、やはり効果判定から除外した。したがって効果判定は2例でのみ可能であった。なお本試験に先立って、本試験の主旨、本剤の効果、副作用などについて患者本人あるいはその代理人に十分説明し、口頭で同意を得た後投与を開始するようにした。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰量、呼吸困難感などの自他覚所見、胸部X線所見、白血球数、CRP値、血沈値の改善の程度、さらに起炎菌の消長の有無などにより、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)および無効(poor)の4段階に評価した。また、本剤の副作用については、投与中の自他覚症状とともに、投与前後の臨床検査成績についても検討し安全性の評価とした。

II. 成績

1) 抗菌力

TAZ/PIPCと対照薬のMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAに対するTAZ/PIPCのMICは2~16 μ g/mlに分布を示し、PIPCより若干優るが、ABPCよりやや劣り、VCM, TEICより4管程度劣っていた。

MRSAについては本剤ならびにPIPCは、全株64 μ g/ml以上の耐性を示した。

S. epidermidis 20株に対しては、TAZ/PIPCのMICは0.125~2 μ g/mlに分布を示し、PIPCより1~2段階優り、他剤と同等の活性を有するものと考えられた。

*E. faecalis*ではTEICが最も優れたMICを示し、本剤はPIPCとほぼ同等で、VCM, ABPCより若干劣る結果であった。

*S. pneumoniae*についても本剤はPIPCと同様のMIC分布で、対照薬のTIPC, CVA/TIPC, CPZ, SBT/CPZより優る結果が示された。

*M. catarrhalis*についてはTAZ/PIPCは、PIPCより3管以上優る良好な活性を示し、CVA/TIPC, SBT/CPZより優るMIC値であった。

*H. influenzae*ではCPZ, SBT/CPZが最も優れた成績であり、TAZ/PIPCは1管程度劣るもののほぼ類似の活性を示し、CVA/TIPCより3~4管優る結果であった。

*K. pneumoniae*についての本剤ならびにPIPCのMICは、いずれも1~16 μ g/mlの高い値で分布を示し、SBT/CPZより数段階劣り、*P. aeruginosa*に対しては他の対照薬とほぼ同様にMIC値は高い傾向を示していた

が、併用により1段階程度MICの改善が示されていた。

2) 臨床的検討

既に述べたように、臨床的検討を行った4例のうち、1例はステロイド薬併用のため、また、もう1例は対象外疾患であることが投与後判明したため、各々臨床効果の判定からは除外して、安全性評価のみを実施した。これら4例の患者背景、感染症診断名、本剤の使用量、使用日数、臨床効果、安全性の評価などをTable 2にまとめて示した。効果判定可能であった2例は症例1の肺化膿症例と、症例4の肺炎例である。

症例1の39歳男子の肺化膿症は、入院5日前より左胸部痛、喀痰・咳嗽の出現と同時に熱発し、当科を受診。胸部X線上肺化膿症と診断され即日入院となる。入院時の白血球数は15,300/ μ l, CRP 9.7mg/dl, 血沈93mm/hと検査成績上の炎症反応は明らかであった。本剤1回2.5g 1日2回の点滴を開始したが、投与3日目に降は解熱し、白血球数、CRP値も速やかに改善傾向を示し、14日目にはいずれも正常化した。胸部X線も著明な改善が得られ有効と評価した。治療前の喀痰の培養では有意の菌は証明し得なかった。

症例4の肺炎例は、糖尿病、胃潰瘍を基礎疾患にもつ80歳男子で、上気道感染で自宅療養中に肺炎への進展をみたものであった。入院時の胸部X線では、左下葉の広範な浸潤影を認め、白血球数10,900/ μ l, CRP値16.4mg/dl, 血沈は114mm/hであった。本剤1回2.5g 1日2回の点滴投与で10日間の治療を行い、自他覚症状の改善、白血球数、CRP値に正常化を得、X線上も器質化を残して改善したため、有効と評価した。本剤の治療前の喀痰からは*H. influenzae* 5×10^7 個分離され、治療終了後*H. influenzae*は消失したが、*K. pneumoniae* 8×10^6 個が認められたので細菌学的には菌交代と評価した。

他の2例も含めた4例全例で、本剤投与中に本剤によると思われる副作用は何らみられなかったが、臨床検査値の異常変動は症例1で好酸球増多を、また、症例3では好酸球増多とGOT, GPT, ALPの肝酵素の上昇を認め、いずれも本剤との関連が疑われた。ただし、いずれも軽度・一過性で、投与終了後あるいは投与中に改善をみた。

III. 考察

*S. aureus*の β -ラクタマーゼ産生によるペニシリン耐性菌出現以来、 β -ラクタム系抗生物質の耐性化機構の重要な部分として、 β -ラクタマーゼとその阻害剤の研究ならびに開発が進められてきた²⁻⁴⁾。特に1970年代には*H. influenzae*や*M. (B.) catarrhalis*の呼吸器感染症領域において最も重要な病原菌における、 β -ラ

Table 1. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of tazobactam/piperacillin and other antibiotics against clinically isolated organisms

Organisms (No. of strain)	Antibiotics	MIC (μg/ml)*		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (30)	TAZ/PIPC	2 ~ 16	4	4
	PIPC	2 ~ 16	4	8
	ABPC	0.25 ~ 32	1	4
	VCM	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5
	TEIC	0.125 ~ 1	0.25	0.25
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (20)	TAZ/PIPC	64 ≤	64 ≤	64 ≤
	PIPC	64 ≤	64 ≤	64 ≤
	ABPC	16 ~ 32	16	32
	VCM	0.5 ~ 1	1	1
	TEIC	0.125 ~ 1	0.5	1
<i>S. epidermidis</i> (20)	TAZ/PIPC	0.125 ~ 2	1	2
	PIPC	0.25 ~ 16	1	8
	ABPC	0.06 ~ 16	1	2
	VCM	1 ~ 2	1	2
	TEIC	0.125 ~ 16	0.5	4
<i>E. faecalis</i> (17)	TAZ/PIPC	0.5 ~ 4	2	4
	PIPC	0.5 ~ 4	1	4
	ABPC	0.06 ~ 1	1	1
	VCM	0.125 ~ 4	1	2
	TEIC	≤ 0.01 ~ 0.5	0.03	0.25
<i>S. pneumoniae</i> (13)	TAZ/PIPC	≤ 0.01 ~ 0.5	≤ 0.01	0.25
	PIPC	≤ 0.01 ~ 0.5	≤ 0.01	0.5
	CVA/TIPC	0.03 ~ 8	0.25	4
	TIPC	0.06 ~ 32	0.5	4
	SBT/CPZ	≤ 0.01 ~ 1	≤ 0.01	0.5
	CPZ	≤ 0.01 ~ 4	0.125	1
<i>M. catarrhalis</i> (20)	TAZ/PIPC	≤ 0.01 ~ 0.03	≤ 0.01	0.03
	PIPC	≤ 0.01 ~ 0.25	0.12	0.12
	CVA/TIPC	≤ 0.01 ~ 0.125	≤ 0.01	0.12
	TIPC	≤ 0.01 ~ 8	0.5	4
	SBT/CPZ	≤ 0.01 ~ 0.5	0.06	0.25
	CPZ	0.03 ~ 1	0.5	1
<i>H. influenzae</i> (10)	TAZ/PIPC	≤ 0.01 ~ 0.06	≤ 0.01	0.03
	PIPC	≤ 0.01 ~ 0.06	≤ 0.01	0.03
	CVA/TIPC	≤ 0.01 ~ 0.25	0.125	0.125
	TIPC	≤ 0.01 ~ 1	0.125	0.125
	SBT/CPZ	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01
	CPZ	≤ 0.01 ~ 0.06	≤ 0.01	≤ 0.01
<i>K. pneumoniae</i> (30)	TAZ/PIPC	1 ~ 16	2	4
	PIPC	1 ~ 16	4	8
	CVA/TIPC	2 ~ 16	4	8
	TIPC	2 ~ 64 ≤	64 ≤	64 ≤
	SBT/CPZ	0.03 ~ 16	0.125	8
	CPZ	0.06 ~ 2	0.5	2
<i>P. aeruginosa</i> (30)	TAZ/PIPC	0.25 ~ 64 ≤	4	8
	PIPC	0.5 ~ 64 ≤	4	32
	CVA/TIPC	0.25 ~ 64 ≤	16	32
	TIPC	0.25 ~ 64 ≤	16	64 ≤
	SBT/CPZ	0.5 ~ 64 ≤	8	16
	CPZ	1 ~ 64 ≤	8	32

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, ABPC: ampicillin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin,
 CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, TIPC: ticarcillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CPZ: cefoperazone

クタマーゼ産生耐性菌が話題となり、その他のグラム陰性菌群の多くのものも高率にそれを産生することが明らかになっている。1980年代に入って、CVAやSBTのβ-ラクタマーゼ阻害剤の開発とその配合剤である経口、注射の各種薬剤の登場²⁻⁴⁾、さらにはβ-ラクタマーゼとそれ自体が高い安定性を示す新しいセフェム系あるいはカルバペネム系抗生物質の臨床使用開始は、この問題の多くの部分を解決したかにみえ、事実、これらの一部のβ-ラクタマーゼ産生菌感染症での治療効果は明らかに優れたものであった。しかし、*P. aeruginosa*の産生するβ-ラクタマーゼには従来のβ-ラクタマーゼ阻害剤は無効で、またグラム陰性菌の産生するβ-ラクタマーゼは、いわゆる第3世代セフェム剤をも分解することが知られている。したがってより強

力なかつ広スペクトルなβ-ラクタマーゼ阻害作用を有する薬剤の開発は現在においても有用であろうと考えられる。

今回検討したTAZ/PIPCに配合されたTAZは、従来のCVAやSBTに優る基礎的研究成績が数多く報告されており、その臨床的有用性が期待されるものである。我々の抗菌力の成績でも、*S. epidermidis*や*M. (B.) catarrhalis*などでは明らかにPIPCに優るもので、今回各菌株のβ-ラクタマーゼ産生の有無は検討しなかったが、本菌の高頻度のβ-ラクタマーゼ産生率から察すると、本剤の特性がよく反映されているものと考えられる。しかし他方、その他のグラム陰性菌では、PIPCの活性自体がやや低く、CVA/TIPCより若干優るもののSBT/CPZやCPZ単独に比してもやや抗菌活性は

Table 2. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment			Isolated organisms	Evaluation		Side effects
				daily dose (g × times)	duration (days)	total dose		clinical	bacteriological	
1.	39 M	pulmonary suppuration	(—)	2.5 × 2	14	70.0 g	NF	good	unknown	eosinophilia ↑
2.	57 M	pneumonia	alcoholic liver injury respiratory failure	2.5 × 2	0.5	2.5 g	NF	not evaluated	unknown	(—)
3.	48 F	pneumonia (chlamydial)	uterine myoma	2.5 × 2	3	15.0 g	NF	not evaluated	unknown	eosinophilia ↑ GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
4.	80 M	pneumonia	diabetes mellitus gastric ulcer	2.5 × 2	10	50.0 g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	good	replaced	(—)

NF: normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	446	14.3	42.3	15300	1	41.4	7	12	82	9	1.1
	A	445	13.9	43.1	6500	9	31.8	7	19	69	16	1.2
2	B	431	14.3	43.7	26300	1	23.7	18	17	83	6	1.0
	A	321	10.5	32.7	16800	0	23.4	13	14	62	10	1.0
3	B	389	10.6	32.5	10200	0	19.3	26	28	30	18	0.7
	A	389	10.2	32.3	3600	10	31.8	102	89	99	7	0.7
4	B	333	10.5	32.8	10900	1	33.9	28	46	70	17	1.3
	A	362	11.7	35.4	7000	4	26.6	20	23	56	13	1.3

B: before A: after

不十分であった。やはりグラム陰性菌ではTAZとセフェム系抗生物質などの組み合わせが、より興味ある結果を得られるのではないかと考えられる。

しかし、実際の臨床場においては、特に呼吸器感染症では*Haemophilus parainfluenzae*や*E. cloacae*などの起炎菌以外の病巣に共存する弱毒菌が産生する β -ラクタマーゼによる薬剤不活化すなわちindirect pathogenesisの問題などもあり⁵⁾、上記のMIC成績のみでの評価は不十分とも考えられる。

事実、本剤の臨床的検討成績では、我々自身の症例数は少なく本剤の評価を行うには不十分であるが、臨床効果判定可能の2例はいずれも有効の結果であった。さらに全国集計成績をみても、呼吸器感染症に対して本剤は肺炎で85.3%、慢性気道感染症でも86.1%の極めて優れた臨床効果が報告されている¹⁾。また、 β -ラクタマーゼ産生菌が起炎菌の感染症に限った場合の有効率は各々89.3%、87.2%である。また、副作用の出現率も全体で3.2%と低率で、また、検査成績の異常変動も特に問題となるようなものはみられていない¹⁾。

以上の結果、TAZ/PIPCは各種呼吸器感染症の第一次選択薬あるいは主に β -ラクタマーゼ産生菌に対する第二次選択薬としてその臨床的有用性が十分期待される薬剤の一つと結論できる。

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) 二木芳人, 渡辺正俊, 中浜 力, 川西正泰, 沖本二郎, 川根博司, 松島敏春, 副島林造: Sulbactam/cefoperazoneに関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-4): 316 ~ 322, 1984
- 3) 二木芳人, 川西正泰, 渡辺正俊, 日野二郎, 角 優, 梅木茂宣, 川根博司, 副島林造: BRL-28500 (clavulanic acid/Ticarcillin) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-4): 639 ~ 647, 1986
- 4) 二木芳人, 田坂佳千, 築山邦規, 中島正光, 渡辺正俊, 矢木 晋, 副島林造: Sulbactam-ampicillin臨床的研究。Chemotherapy 36 (S-8): 226 ~ 231, 1988
- 5) 二木芳人, 副島林造, 中浜 力: 緑膿菌呼吸器感染症, 緑膿菌—その基礎と臨床—。pp.150 ~ 158, 緑膿菌感染症研究会発行, サイエッド・パブリケーションズ, 東京, 1993

Bacteriological and clinical studies on tazobactam/piperacillin

Yoshihito Niki, Osamu Moriya, Masaru Sumi[#], Mieko Nakabayashi, Sadao Tamada,
Yoshifuji Kubota, Kohichiro Yoshida, Kohji Hashiguchi, Masamitsu Nakajima,
Niro Okimoto and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
557 Matsushima, Kurashiki, Japan 701-01

([#] Department of Medicine, Nagaoka Nishi Hospital)

The antimicrobial activities of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a newly developed 1:4 formulation of the injectable β -lactamase inhibitor tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC), against major pathogenic bacteria of respiratory tract and blood stream infections were investigated and compared with those of other antibiotics. Four patients with respiratory tract infection were treated with TAZ/PIPC, and its efficacy and safety were evaluated.

1) *In vitro* activities (MICs) of TAZ/PIPC against *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis* and *Moraxella catarrhalis* were superior to those of PIPC alone. The MICs of TAZ/PIPC against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were almost equal to those of PIPC but superior to those of clavulanic acid/ticarcillin. No combination effects of TAZ and PIPC were observed against *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterococcus faecalis*.

2) The clinical responses of 2 evaluable patients out of 4 given TAZ/PIPC treatment, were satisfactory. No side effects were observed in any of the 4 patients, but slight and transient elevation of liverenzymes and eosinophilia were observed in one patient and eosinophilia was observed in one patient after the start of TAZ/PIPC treatment.