

## Tazobactam/Piperacillinの基礎的ならびに臨床的検討

山本善裕・柳原克紀・大野秀明・小川和彦・大坪孝和・宮崎義継・東山康仁・  
宮崎治子・光武耕太郎・橋本敦郎・朝野和典・古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科\*

餅田親子・菅原和行・賀来満夫  
長崎大学付属病院検査部細菌室

竹村 弘・杉山秀徳・谷口哲夫・下口和矩・福島喜代康・堀 博之・  
増山泰治・大坪孝行・藤田紀代・小江俊行・奥野一裕  
長崎大学医学部第二内科関連施設

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) についての基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株16菌種515株に対するTAZ/PIPCの最小発育阻止濃度を測定し、他の薬剤(piperacillin, clavulanic acid/ticarcillin, sulbactam/cefoperazone)と比較検討した。その結果本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し良好な抗菌作用を認めた。

2. 体内濃度：気管支拡張症患者1例において、本剤1.25g(0.25/1.0)を点滴静注したときの血中および喀痰中濃度を測定した。本剤点滴静注後のtazobactam (TAZ) 血中濃度は5.31 $\mu$ g/ml、PIPC血中濃度は28.6 $\mu$ g/ml、4時間後にはTAZは検出感度以下(<0.39 $\mu$ g/ml)、PIPC濃度は2.3 $\mu$ g/mlであった。また最高喀痰中濃度は3~4時間後にTAZは0.34 $\mu$ g/ml、PIPCは0.24 $\mu$ g/mlに達し、本剤の速やかな喀痰内移行性が示唆された。

3. 臨床的検討：呼吸器および尿路感染症患者23例に本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。総合臨床効果は、23例中有効例19例、無効1例、判定不能3例で有効率は95%であった。副作用は、嘔気、口内炎が各1例に認められたほか、臨床検査値異常として、GOTの上昇および好酸球増多が各1例に認められた。いずれも軽度であり、本剤投与終了後速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。

**Key words** : tazobactam/piperacillin, 抗菌力, 体内濃度, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は大鵬薬品工業株式会社が開発された $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるtazobactam (TAZ)と、富山化学工業株式会社が開発され、現在すでに市販されている広域ペニシリンのpiperacillin (PIPC)を、力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。PIPCは有効性、安全性の面で優れた薬剤ではあるが、 $\beta$ -ラクタマーゼに分解されやすい性質を有している。TAZは各種細菌が産生するペニシリナーゼや、セファロスポリナーゼを強く阻害するほか<sup>1)</sup>、近年注目を集めている第三世代セフェム薬を加水分解する $\beta$ -ラクタマーゼに対しても有効である<sup>2-4)</sup>。また既に市販されているclavulanic acid (CVA)や、sulbactam (SBT)と比較しても強力で広いスペク

トルを有する $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬である。

今回我々は基礎的検討として、各種細菌に対する本剤の*in vitro*の抗菌活性を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定した。また臨床的検討として呼吸器および尿路感染症23例に本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 抗菌力

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌5菌種189株 [methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 32株, *Sta-*

*phyllococcus epidermidis* 32株, *Streptococcus pneumoniae* 31株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Enterococcus faecalis* 32株, およびグラム陰性菌11菌種326株 {*Haemophilus influenzae* 31株, *Moraxella catarrhalis* 32株, *Escherichia coli* 32株, *Klebsiella pneumoniae* 32株, *Enterobacter cloacae* 32株, *Morganella morganii* 32株, *Citrobacter freundii* 31株, *Proteus mirabilis* 18株, *Proteus vulgaris* 22株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Acinetobacter anitratus* 32株}を用いて, TAZ/PIPCおよび他3薬剤 {PIPC, CVA/ticarcillin (TIPC), SBT/cefoperazone (CPZ)}のMICを測定し比較検討した。MICの測定はMIC2000 (ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し, 接種菌量は $10^5$ CFU/mlとなるように調整した。なお, 本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法との間にはきわめて良好な相関性が認められている<sup>5)</sup>。

## 2. 血中および喀痰中濃度

気管支拡張症患者1例(75歳, 男性)に本剤1.25g (TAZ 0.25/PIPC 1.0g)を点滴静注し, 点滴終了後, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間目に採血を行った。また同時に点滴開始後1時間ごとに全喀痰を蓄痰させ, 6時間目まで採取した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度をHPLCを用いて測定した。

## 3. 臨床的検討

### 1) 対象症例および投与方法

長崎大学医学部第二内科およびその関連施設におい

て, 平成3年1月から平成4年3月までに入院した, 呼吸器および尿路感染症患者で, 同意の得られた23例(男性15例, 女性8例)を対象とした。症例の内訳は肺炎14例, 気管支拡張症1例, 気管支喘息の二次感染1例, 陳旧性肺結核1例, 肺化膿症1例, 肺気腫の二次感染2例, 腎盂腎炎1例, マイコプラズマ肺炎2例であった。投与方法は本剤の1.25g~2.5gを1日2回点滴静注し, 投与期間は3~16日間, 総投与量は10~72.5gであった。

### 2) 効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤投与前後における咳嗽や発熱等の自他覚症状, 喀痰中や尿中の細菌検査, 白血球数, CRP, 血沈, 胸部X線等の検査所見を参考として, 総合的に著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階にて判定した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

各種細菌に対する本剤および他3薬剤の抗菌活性の成績をMIC域, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>値でTable 1に示した。

グラム陽性菌では, MSSAに対する本剤のMIC域は0.5~32 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値は16 $\mu$ g/mlで, PIPCの $\geq$ 64 $\mu$ g/mlより2管以上優れ, CVA/TIPCと同等, SBT/CPZより1管劣っていた。MRSAに対するMIC域は1~ $\geq$ 64 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値は $\geq$ 64 $\mu$ g/mlで, 他の薬剤と共に弱い抗菌活性を示した。*S. epidermidis*に対しては,

Table 1-1. MICs of tazobactam/piperacillin and other antibiotics

Organism (no. tested)		MIC ( $\mu$ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (32)	TAZ/PIPC	0.5~32	4	16
	PIPC	0.5~ $\geq$ 64	4	$\geq$ 64
	CVA/TIPC	0.5~16	4	16
	SBT/CPZ	1~8	2	8
<i>S. aureus</i> (MRSA) (32)	TAZ/PIPC	1~ $\geq$ 64	32	$\geq$ 64
	PIPC	2~ $\geq$ 64	$\geq$ 64	$\geq$ 64
	CVA/TIPC	4~ $\geq$ 64	16	$\geq$ 64
	SBT/CPZ	2~ $\geq$ 64	8	$\geq$ 64
<i>S. epidermidis</i> (32)	TAZ/PIPC	0.25~32	2	8
	PIPC	0.25~ $\geq$ 64	4	16
	CVA/TIPC	0.5~ $\geq$ 64	8	32
	SBT/CPZ	0.5~16	4	8
<i>S. pneumoniae</i> (31)	TAZ/PIPC	$\leq$ 0.03~1	$\leq$ 0.03	0.12
	PIPC	$\leq$ 0.03~1	$\leq$ 0.03	0.25
	CVA/TIPC	0.25~4	0.5	1
	SBT/CPZ	$\leq$ 0.03~1	0.06	1

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, SBT/CPZ: subactam/cefoperazone

MIC域が0.25~32 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値は8 $\mu$ g/mlで, SBT/CPZと同等, CVA/TIPCより2管優れていた。*S. pneumoniae*に対してはMIC域が $\leq$ 0.03~1 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.12 $\mu$ g/mlで, 他の薬剤と比較すると最も優れた成績であった。*S. pyogenes*に対してはMIC域が0.06~0.12 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.06 $\mu$ g/mlと, PIPCと同等の優れた成績であった。*E. faecalis*に対してはMIC域が1~8 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値は4 $\mu$ g/mlで, PIPCと同等であった。

グラム陰性菌では, *H. influenzae*に対してはMIC域が $\leq$ 0.03~0.25 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.25 $\mu$ g/mlで, SBT/CPZに比べ2管劣るものの, PIPCと比較すると良好な成績であった。*M. catarrhalis*に対してはMIC域が $\leq$ 0.03~0.06 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.06 $\mu$ g/mlで, 他の薬剤と比較すると最も優れた成績であった。*E. coli*に対してはMIC域が1~16 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が2 $\mu$ g/mlで, SBT/CPZに比べ2管劣るものの, PIPCよりも3管優れ

た成績であった。*K. pneumoniae*に対してはMIC域が1~32 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が16 $\mu$ g/mlで, PIPCと同等, 他の2剤よりも劣っていた。*P. aeruginosa*に対してはMIC域が0.5~ $\geq$ 128 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値が $\geq$ 128 $\mu$ g/mlで, 他の薬剤と共に弱い抗菌活性であった。そのほか, *E. cloacae*, *M. morgani*, *C. freundii*, *A. anitratus*に対する抗菌活性は劣っていた。

## 2. 血中および喀痰中濃度

Fig. 1に示したように, 最高血中濃度はTAZが5.31 $\mu$ g/ml, PIPCが28.6 $\mu$ g/mlで, 4時間後にはTAZは検出感度未満(<0.39 $\mu$ g/ml), PIPCは2.3 $\mu$ g/mlであった。最高喀痰中濃度は3~4時間後にTAZは0.34 $\mu$ g/ml, PIPCは0.24 $\mu$ g/mlに達し, 5~6時間目ではTAZは0.30 $\mu$ g/ml, PIPCは0.23 $\mu$ g/mlの濃度であった。

## 3. 臨床成績

23例の臨床成績をTable 2に示した。これらのうち,

Table 1-2. MICs of tazobactam/piperacillin and other antibiotics

Organism (no. tested)		MIC ( $\mu$ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>S. pyogenes</i> (30)	TAZ/PIPC	0.06~0.12	0.06	0.06
	PIPC	$\leq$ 0.03~0.06	0.06	0.06
	CVA/TIPC	0.12~0.25	0.25	0.25
	SBT/CPZ	0.06~0.12	0.12	0.12
<i>E. faecalis</i> (32)	TAZ/PIPC	1~8	4	4
	PIPC	0.5~8	4	4
	CVA/TIPC	16~ $\geq$ 64	32	$\geq$ 64
	SBT/CPZ	8~ $\geq$ 64	32	32
<i>H. influenzae</i> (31)	TAZ/PIPC	$\leq$ 0.03~0.25	0.06	0.25
	PIPC	$\leq$ 0.03~32	$\leq$ 0.03	8
	CVA/TIPC	$\leq$ 0.03~2	0.5	2
	SBT/CPZ	$\leq$ 0.03~0.25	$\leq$ 0.03	0.06
<i>M. catarrhalis</i> (32)	TAZ/PIPC	$\leq$ 0.03~0.06	0.06	0.06
	PIPC	$\leq$ 0.03~0.5	0.25	0.5
	CVA/TIPC	$\leq$ 0.03~0.25	0.06	0.25
	SBT/CPZ	$\leq$ 0.03~1	0.25	0.5
<i>E. coli</i> (32)	TAZ/PIPC	1~16	2	2
	PIPC	0.5~ $\geq$ 128	1	16
	CVA/TIPC	1~64	2	16
	SBT/CPZ	$\leq$ 0.06~8	0.12	0.5
<i>K. pneumoniae</i> (32)	TAZ/PIPC	1~32	2	16
	PIPC	1~ $\geq$ 128	4	16
	CVA/TIPC	2~64	8	8
	SBT/CPZ	$\leq$ 0.06~4	0.25	1

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

症例21は感染症状および炎症所見不明確であったため、症例22と23はマイコプラズマ肺炎と診断されたために、それぞれ本剤の有効性の判定からは除外した。総合的な効果判定をTable 3に示した。23例中、著効5例、有効14例、無効1例、判定不能3例であり、臨床効果判定可能な20例中有効以上は19例で有効率は95%であった。疾患別有効率を見てみると、肺炎では14例中13例が有効(92.9%)で良好な有効率を示した。症例3では臨床症状、炎症所見、胸部X線所見の改善がみられなかったために無効とした。その他の気管支拡張症、気管支喘息の二次感染、陳旧性肺結核、肺化膿症、肺気腫の二次感染、腎盂腎炎は症例がいずれも1例と少なかったがすべて有効であった。

細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌を同定で

きた10株のうち、*S. pneumoniae*が6株、*H. influenzae*が1株、*E. coli*が1株に分離され、いずれも除菌された。*P. aeruginosa*が分離された2例のうち、1株は除菌されたが、1株は存続した。総合的には計10株のうち9株が消失し、消失率は90%であった。

#### 4. 副作用

Table 2の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。副作用は、嘔気、口内炎が各1例に認められたが、本剤は継続され、対症療法にて消失した。臨床検査値異常として、GOTの上昇および好酸球増多が各1例に認められたが、いずれも軽度かつ一過性であり、重篤な症状を呈した症例はなかった。

Table 1-3. MICs of tazobactam/piperacillin and other antibiotics

Organism (no. tested)		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>E. cloacae</i> (32)	TAZ/PIPC	0.5~64	4	32
	PIPC	1~ $\geq 128$	2	$\geq 128$
	CVA/TIPC	0.5~ $\geq 128$	4	$\geq 128$
	SBT/CPZ	$\leq 0.06$ ~32	0.5	16
<i>M. morgani</i> (32)	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$ ~32	0.5	32
	PIPC	$\leq 0.06$ ~ $\geq 128$	1	$\geq 128$
	CVA/TIPC	1~ $\geq 128$	4	64
	SBT/CPZ	$\leq 0.06$ ~16	1	8
<i>C. freundii</i> (31)	TAZ/PIPC	1~ $\geq 128$	8	64
	PIPC	1~ $\geq 128$	$\geq 128$	$\geq 128$
	CVA/TIPC	0.5~ $\geq 128$	64	$\geq 128$
	SBT/CPZ	$\leq 0.06$ ~64	8	16
<i>P. mirabilis</i> (18)	TAZ/PIPC	0.25~0.5	0.25	0.5
	PIPC	0.25~2	0.25	1
	CVA/TIPC	0.5~2	1	2
	SBT/CPZ	0.25~1	0.5	1
<i>P. vulgaris</i> (22)	TAZ/PIPC	0.25~8	1	4
	PIPC	0.5~ $\geq 128$	2	$\geq 128$
	CVA/TIPC	0.5~32	4	32
	SBT/CPZ	0.25~8	1	4
<i>P. aeruginosa</i> (32)	TAZ/PIPC	0.5~ $\geq 128$	4	$\geq 128$
	PIPC	0.5~ $\geq 128$	4	$\geq 128$
	CVA/TIPC	0.5~ $\geq 128$	32	$\geq 128$
	SBT/CPZ	0.5~ $\geq 128$	4	32
<i>A. anitratus</i> (32)	TAZ/PIPC	2~32	8	16
	PIPC	4~ $\geq 128$	8	32
	CVA/TIPC	2~64	8	16
	SBT/CPZ	0.5~2	1	2

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

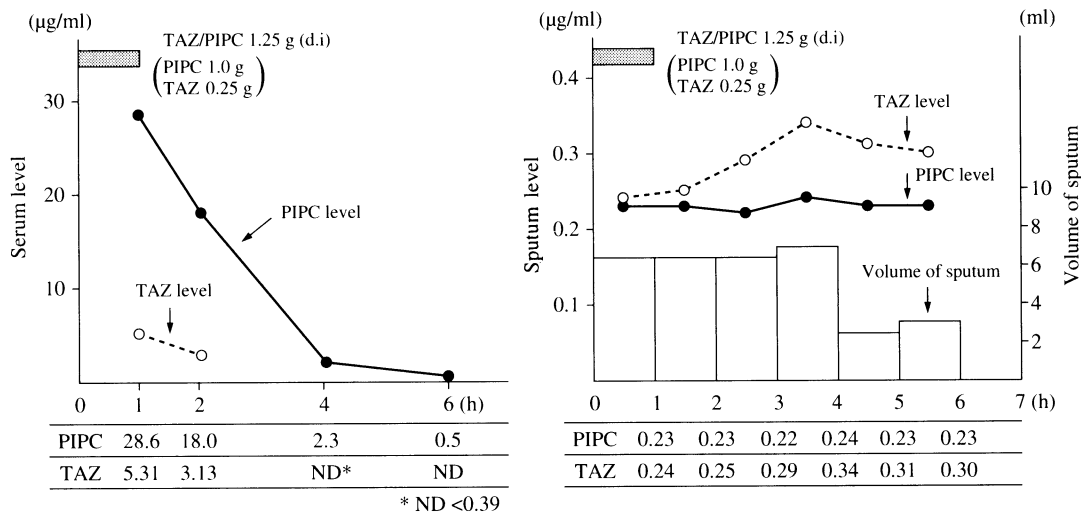


Fig. 1. Serum and sputum levels of tazobactam/piperacillin (Case 16. 75y.o., M, 57.8 kg, Bronchiectasis).

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

Table 2-1. Clinical and bacteriological effects of tazobactam/piperacillin

No.	Age Sex BW (kg)	Clinical diagnosis	Dose (g) (days) Total	Isolated organism [ $\beta$ -lactamases]	MIC $10^6$ ( $\mu$ g/ml)	B.T. ( $^{\circ}$ C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (1 h)	Effect	Side effects Remarks
1	75 M 48.6	pneumonia	2.5 x 2 (15) 70 g	<i>S. pneumoniae</i> [ $\beta$ (-)] ↓ NF	0.05	37.8 ↓ 36.9	16000 ↓ 4600	4.6 ↓ 4.7	71 ↓ 83	good	(-)
2	40 M 71.0	pneumonia	2.5 x 2 (8) 35.0 g	NF ↓ NF		35.8 ↓ 36.1	5200 ↓ 5100	4.8 ↓ 0	43 ↓ 10	good	(-)
3	78 M 50.0	pneumonia	1.25 x 2 (5) 10 g	<i>S. pneumoniae</i> [ $\beta$ (-)] ↓ (-)	0.05	38.6 ↓ 38.5	9500 ↓ 13500	17.26 ↓ 28.56	8 ↓ 82	poor	(-)
4	67 M 46.2	pneumonia	1.25 x 2 (15) 35 g	<i>S. pneumoniae</i> [ $\beta$ (-)] <i>P. aeruginosa</i> ↓ NF	0.05	38.0 ↓ 37.0	7000 ↓ 9800	15.38 ↓ 1.18	11 ↓ 101	excellent	(-)
5	63 M -	pneumonia	2.5 x 2 (15) 72.5 g	NF ↓ ND		37.1 ↓ 36.3	11960 ↓ 6400	9.0 ↓ 0.5	110 ↓ 24	good	(-)
6	60 F 40.0	pneumonia	2.5 x 2 (14) 70 g	NF ↓ NF		36.4 ↓ 37.1	8170 ↓ 5390	0.4 ↓ 0.1	35 ↓ 22	good	(-)
7	54 M 48.0	pneumonia	2.5 x 2 (15) 70 g	NF ↓ NF		37.6 ↓ 36.7	13200 ↓ 6500	18.0 ↓ 0.11	67 ↓ 11	good	(-)

NF: normal flora, ND: not detected

### Ⅲ. 考 察

TAZ/PIPCの特長として、細菌学的にはブドウ球菌から緑膿菌まで、幅広い抗菌力を有すること、各種β-ラクタマーゼ産生菌、とくに第1～3世代セフェム剤を分解するβ-ラクタマーゼ産生菌に対しても優れた抗菌力を示すこと<sup>2-4)</sup>、さらにペニシリン耐性菌や、セフェム耐性菌の誘導率が<sup>5)</sup>、PIPCやceftazidimeなどと比較して極めて低いこと<sup>6)</sup>などが示されている。

今回我々の検討では、β-lactamase産生株の含まれ

ている*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*などに対し、PIPC単独よりも優れた抗菌活性を示した。また、他のβ-lactamase阻害薬の合剤との比較でも、グラム陽性菌に関しては最も良好な成績が得られた。

気管支拡張症患者における本剤の血中および喀痰中濃度の測定では、点滴静注後のTAZはPIPCとともに速やかな喀痰内移行性が示された。

呼吸器および尿路感染症患者23例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、95%という良好な有効

Table 2-2. Clinical and bacteriological effects of tazobactam/piperacillin

No.	Age Sex BW (kg)	Clinical diagnosis	Dose (g) (days) Total	Isolated organism [β-lactamases]	MIC 10 <sup>6</sup> (μg/ml)	B.T. (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (1 h)	Effect	Side effects Remarks
8	74 M 44.0	pneumonia	2.5 × 2 (11) 50 g	NF ↓ NF		37.3 ↓ 36.8	8000 ↓ 7200	4.99 ↓ 0.18	78 ↓ 38	excellent	GOT ↑
9	72 M —	pneumonia	2.5 × 2 (10) 45 g	<i>S. pneumoniae</i> [β (-)] ↓ (-)	≤0.025	39.0 ↓ 36.7	21930 ↓ 8750	9.5 ↓ 1.3	2 ↓ 49	good	EOS ↑
10	39 M 57.5	pneumonia	2.5 × 2 (15) 70 g	ND		37.0 ↓ 37.0	10520 ↓ 3530	9.5 ↓ 0.5	65 ↓ 12	good	(-)
11	79 M 43.0	pneumonia	2.5 × 2 (15) 70 g	<i>S. pneumoniae</i> [β (-)] ↓ NF		39.3 ↓ 36.8	31060 ↓ 7260	15.3 ↓ 0.5	110 ↓ 75	good	stomatitis
12	60 M 51.0	pneumonia	2.5 × 2 (13) 60 g	NF ↓ NF		38.2 ↓ 36.3	8800 ↓ 5400	14.6 ↓ 1.1	140 ↓ 138	good	(-)
13	63 F 51.0	pneumonia	1.25 × 2 (15) 35 g	<i>H. influenzae</i> [β (-)] ↓ NF	0.39	37.4 ↓ 36.2	8300 ↓ 3600	10.7 ↓ 0.2	110 ↓ 19	excellent	(-)
14	69 F 47.0	pneumonia	1.25 × 2 (15) 36.25	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF		38.1 ↓ 38.3	9900 ↓ 2000	17.7 ↓ 1.1	138 ↓ —	good	(-)
15	41 M 74.0	pulmonary suppuration	2.5 × 2 (14) 70 g	NF ↓ ND		37.9 ↓ 35.9	12100 ↓ 6500	23.1 ↓ 0.25	71 ↓ 15	excellent	(-)
16	75 M 57.8	bronchiectasis	1.25 × 2 (14) 35 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>		37.2 ↓ 36.5	9600 ↓ 6200	3.5 ↓ 2.17	45 ↓ 43	good	(-)
17	71 F 55.0	bronchial asthma + infection	2.5 × 2 (15) 70 g	NF ↓ NF		37.5 ↓ 36.6	7450 ↓ 6100	2.1 ↓ 0.2	52 ↓ 31	good	(-)
18	67 M 37.5	old pulmonary tb. + infection	1.25 × 2 (16) 35 g	NF ↓ NF		37.3 ↓ 36.7	4830 ↓ 4160	9.0 ↓ 0.1	105 ↓ 53	good	(-)

NF: normal flora, ND: not detected

Table 2-3. Clinical and bacteriological effects of tazobactam/piperacillin

No.	Age Sex BW (kg)	Clinical diagnosis	Dose (g) (days) Total	Isolated organism [ $\beta$ -lactamases]	MIC 10 <sup>6</sup> ( $\mu$ g/ml)	B.T. (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (1 h)	Effect	Side effects Remarks
19	58 M 48.0	pulmonary emphysema + infection	2.5 × 2 (15) 70 g	NF ↓ NF		38.1 ↓ 36.4	7800 ↓ 7900	0.68 ↓ 0.18	10 ↓ 25	good	nausea
20	58 F 40.0	acute pyelonephritis	1.25 × 2 (14) 35 g	<i>E. coli</i> ↓ (-)		39.6 ↓ 36.7	11000 ↓ 4700	14.0 ↓ 0.4	107 ↓ 115	excellent	(-)
21	68 F 49.5	pulmonary emphysema + infection	2.5 × 2 (8) 37.5 g	ND		36.5 ↓ 36.8	9600 ↓ 8660	- ↓ 4.9	76 ↓ 83	not evaluated	(-)
22	17 F 45.0	mycoplasma pneumonia	2.5 × 2 (3) 10 g	NF ↓ ND		38.2 ↓ 38.8	8300 ↓ 8700	11.07 ↓ 11.95	115 ↓ 93	not evaluated	(-)
23	29 F 61.5	mycoplasma pneumonia	2.5 × 2 (14) 67.5 g	ND		39.2 ↓ 36.8	5020 ↓ 4210	23.3 ↓ 0.9	139 ↓ 126	not evaluated	(-)

NF: normal flora, ND: not detected

Table 3. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia	3	10		1	13/14 (92.9%)
Bronchiectasis		1			1/1
Bronchial asthma + infection		1			1/1
Old pulmonary tb. + infection		1			1/1
Pulmonary suppuration	1				1/1
Pulmonary emphysema + infection		1			1/1
Acute pyelonephritis	1				1/1
Total	5	14		1	19/20 (95%)

Table 4. Bacteriological effect of tazobactam/piperacillin

	No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Changed	Persisted	
<i>S. pneumoniae</i>	6	6				6/6
<i>H. influenzae</i>	1	1				1/1
<i>E. coli</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1			1	1/2
Total	10	9			1	9/10 (90%)

率を認めた。細菌学的な効果をみてみると、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*に対しては、本剤の*in vitro*の成績をよく反映し、全例速やかな除菌効果が認められた。*P. aeruginosa*に対しては2例中1例は除菌されたが、1例は本剤の抗菌力から予測されるように除菌効果は不十分であった。

副作用としては、嘔気と口内炎が各1例に認められた。また臨床検査値異常として、GOTの上昇および好酸球増多が各1例に認められた。しかし、これらの異常はいずれも軽度で重篤な症状をきたした症例はなく、本剤の安全性が示された。

以上述べたごとく、TAZ/PIPCはグラム陽性およびグラム陰性の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器および尿路感染症の治療に対して極めて有用性の高い優れた抗菌薬であると思われる。

#### 文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 25: 567~574, 1990
- 2) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F, Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9~14, 1988
- 3) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Colatez E, Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Rev Infect Dis* 10: 860~866, 1988.
- 4) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L, Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived  $\beta$ -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1915 ~ 1920, 1989
- 5) 山口恵三：マイクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 6) 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



## Laboratory and clinical evaluation of tazobactam/piperacillin

Yoshihiro Yamamoto, Katunori Yanagihara, Hideaki Ohno, Kazuhiko Ogawa,  
Takakazu Ohtsubo, Yoshitsugu Miyazaki, Yasuhito Higashiyama, Haruko Miyazaki,  
Koutaro Mitsutake, Atsurou Hashimoto, Kazunori Tomono, Hironobu Koga,  
Shigeru Kohno and Kohei hara  
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku  
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Hiromu Takemura, Hidenori Sugiyama, Tetuo Taniguti, Kazunori Shimoguti,  
Kiyoyasu Fukushima, Hiroyuki Hori, Taiji Masuyama, Takayuki Ohtsubo,  
Kiyo Fujita, Toshiyuki Ohe and Kazuhiro Okuno  
Hospitals Affiliated with Nagasaki University

A newly developed antimicrobial agent, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The results were as follows:

1) Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 515 clinical isolates of 16 different species were determined and compared with 3 other drugs, piperacillin (PIPC), clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC), and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ). TAZ/PIPC showed excellent antimicrobial activity against gram-positive and -negative bacteria. The MICs of TAZ/PIPC were superior to those of PIPC.

2) TAZ concentrations in serum and sputum: A patient with bronchiectasis was given 0.25 g/1.0 g of TAZ/PIPC intravenously and its concentration in serum was measured with time. The peak concentration in serum was observed immediately after the infusion, and reached 5.31  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The peak sputum level of 0.34  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was observed 3~4 hours after infusion. This suggests that TAZ has rapid and good penetration into the sputum.

3) Clinical efficacy and adverse reaction: Twenty-three patients were treated with TAZ/PIPC. The overall efficacy rate was 95% (excellent in 5 cases, good in 14, poor in 1, and not evaluable in 3). Stomatitis and nausea were observed in one case each as adverse reactions. As abnormal laboratory findings, elevation of GOT was observed in 1 case and eosinophilia in 1. All of these were mild and improved rapidly after the completion of administration, indicating that TAZ/PIPC is a safe agent.