

## Tazobactam/Piperacillinの呼吸器感染症における有用性に関する検討

大石和徳・松本慶蔵・小林 忍・渡辺貴和雄・永武 毅  
長崎大学熱帯医学研究所臨床部門\*

田中宏史・山下広志・山内壮一郎  
壱岐公立病院内科

田口幹雄  
国立療養所川棚病院呼吸器科

山本真志・石川秀文  
保善会田上病院内科

森戸俊博  
田川市立病院内科

宍戸春美・永井英明・川上健司  
国立療養所東京病院呼吸器科

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14) の呼吸器病原性菌に対するMIC<sub>50</sub>はmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 1.56 $\mu$ g/ml, methicillin-resistant *S. aureus* 100 $\mu$ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.05 $\mu$ g/ml, *Haemophilus influenzae* 0.1 $\mu$ g/ml, *Branhamella catarrhalis* 0.05 $\mu$ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 6.25 $\mu$ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5 $\mu$ g/mlであった。呼吸器感染症の6症例において本剤の体内動態について検討した。1回1.25g投与の3症例ではTAZ/PIPCの血清中および喀痰中ピーク値はそれぞれ9.9~13.8/28.9~61.5 $\mu$ g/ml, 0.38~1.40/1.56~5.79 $\mu$ g/mlであった。また、1回2.5g投与の2症例ではTAZ/PIPCの血清中および喀痰中ピーク値はそれぞれ22.9~30.0/115.0~124.0 $\mu$ g/ml, 1.23~3.93/1.23~3.31 $\mu$ g/mlであった。1症例における1回2.5g投与時のTAZ/PIPCの局所採痰中濃度は0.3~1.7/1.4~4.9 $\mu$ g/mlであった。また、tazobactam (TAZ) およびpiperacillin (PIPC) の血中半減期はいずれも0.9~1.3時間であった。肺炎11例, 肺化膿症1例を含む36症例の呼吸器感染症患者に本剤の1日, 1.25g $\times$ 2回から5g $\times$ 2回の点滴静注を試み, 極めて高い有効率(97.2%)を得た。細菌学的検討では*S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 8株, *B. catarrhalis* 5株, *H. influenzae* 6株, *K. pneumoniae* 1株, *Pasteurella multocida* 1株はすべて本剤投与により除菌された。*P. aeruginosa*については9株中消失が2株, 減少が5株, 不変が1株, 菌交代が1株であった。しかしながら, 臨床効果では9症例すべてが有効以上であった。また*Xanthomonas maltophilia* 2株, Methicillin-resistant *S. aureus* 1株が菌交代現象として認められた。全体の除菌率は81.3%(26/32)と高率であった。副作用は1例も認められなかったが, 臨床検査値では, 1例に軽度のGOT, GPTの上昇, 1例に白血球減少および血小板減少が認められたが, いずれも一過性であった。

TAZ/PIPCは $\beta$ -ラクタマーゼ産生の *B. catarrhalis*や*H. influenzae*および*P. aeruginosa*を含めた細菌性呼吸器感染症に対して有用性の高い注射用抗生物質として期待される。

**Key words** : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 呼吸器感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14)は、大鵬薬品工業株式会社で新たに開発された $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤のtazobactam (TAZ)と広域ペニシリンのpiperacillin (PIPC)を力価比1:4で配合した注射用製剤である<sup>1)</sup>。このTAZは各種細菌由来のペニシリナーゼ(PCase)、セファロスポリナーゼ(CEPase)を強く阻害し、すでに臨床応用されている $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤のclavulanic acid (CVA), sulbactam (SBT)と比較してより強力で、より広域なスペクトラムを有している<sup>2,3)</sup>。近年、第3世代セフェム剤を加水分解する $\beta$ -ラクタマーゼを産生する耐性菌の出現が認められるが、TAZはこれらの $\beta$ -ラクタマーゼをも阻害することが報告されている<sup>4-6)</sup>。一方、PIPCは現在最も使用頻度の高いペニシリン系注射剤であるが、 $\beta$ -ラクタマーゼに不安定であるという欠点を有している。従って、TAZ/PIPCの特徴として、ブドウ球菌から緑膿菌におよぶ広域の抗菌スペクトルを示し、また、 $\beta$ -ラクタマーゼによるペニシリン耐性菌、セフェム耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが報告されている<sup>7,8)</sup>。今回、我々は本剤の細菌性呼吸器感染症に対する治療薬としての位置づけを目的として以下の検討を行い、有用な成績を得たので報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 呼吸器病原細菌に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量法を用いて、1988年1月から1990年9月までに呼吸器感染症患者より $10^7$ CFU/ml以上に分離された病原性の明確な288株：Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 23株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 49株、*Streptococcus pneumoniae* 48株、*Haemophilus influenzae* 42株、*Branhamella catarrhalis* 47株、*Klebsiella pneumoniae* 27株、*Pseudomonas aeruginosa* 52株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌は*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*は5%馬脱繊維血液加brain heart infusion broth (Fildes broth)に、その他はMueller-Hinton brothを用いて37°Cで、18時間培養後にそれぞれ同一の液体培地にて $10^6$ CFU/mlに希釈して作製した。感受性測定用培地も各菌種ごとに前述と同様の寒天培地を使用した。タイピングアパラーツD型(武藤器械)を用いて被験菌をこれらの感受性測定培地に接種し、37°C、18時間培養にてMICを測定した。

### 2. 臨床症例における血清中、喀痰中および気管支内局所痰中TAZ/PIPC濃度測定<sup>9)</sup>

#### (1) TAZ濃度測定法

Cefoperazon (CPZ) 150 $\mu$ g/ml含有のNutrient agar斜

面培地に3回以上継代した*Escherichia coli* 603株を検定菌として、力価検定プレートを用いたカップ法によって測定した。すなわち、測定培地(Mueller-Hinton agar)に5%のCPZ(300 $\mu$ g/ml)を加え、Mueller-Hinton brothにて一晩培養した検定菌液を4%の割合で接種した。血清の標準希釈系列の作製および検体希釈には、Moni-Trol I (DADE)もしくはヒト血清を用い、喀痰中(局所痰も含む)の標準希釈系列の作製および検体希釈には1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)を用いた。また、喀痰は20%N-acetyl cystein溶液を喀痰量の1/5量加えてホモジナイズするか超音波処理を行い、測定に供した。

#### (2) PIPC濃度測定法

*Micrococcus luteus* ATCC9341株を検定菌とし、検定培地はSensitivity test agar(栄研)を用いた。菌の接種は、Tripticase soy brothにて37°Cで一晩培養した菌液を1%の割合で行った。血清、喀痰の標準希釈系列作製および検体の希釈方法、喀痰処理はTAZ濃度測定と同様にして行った。

### 3. TAZ/PIPCの臨床的有用性

#### 1) 対象症例

肺炎11例、肺化膿症1例、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性細気管支炎の急性増悪例がそれぞれ14例、8例、1例、肺気腫の感染合併例1例の計36症例に対してTAZ/PIPCを投与した。またこれ以外に、マイコプラズマ肺炎1例、肺非定型抗酸菌症1例、器質性肺炎1例にも本剤が投与されたが、いずれも対象外疾患のために副作用、臨床検査値異常以外の臨床評価からは除外した。なお、本治療に先立って、本試験の主旨を十分説明し、同意を得た後、投与を開始するようにした。

#### 2) 投与量、投与方法、投与期間

投与方法は1日2回の点滴静注を原則とした。投与量は1.25g $\times$ 2回が6例、2.5g $\times$ 2回が21例、3.75g $\times$ 2回が7例、5g $\times$ 2回が2例であり、特に3.75g $\times$ 2回および5g $\times$ 2回投与症例のほとんどは*P. aeruginosa*感染に対して投与された。投与期間は6から15日であった。

#### 3) 臨床効果判定

呼吸器感染症では可能な限り本剤投与前、中、後には喀痰定量培養を実施し、起炎菌の決定およびその消長について検討し、また自覚症状、臨床検査値の推移に基づき著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。特に慢性気道感染症においては、当科で検討した判定基準を適用した<sup>9)</sup>。

#### 4) 臨床分離株の $\beta$ -ラクタマーゼ産生能の測定

$\beta$ -ラクタマーゼ産生能についてはbenzylpenicillin

(PCG)とcefazolin (CEZ)を基質とするacidimetry disc method ( $\beta$ チェック, ファイザー)およびnitrocefinを基質とするchromogenic disc method (セフィナーゼ, BBL)により実施した。

#### 5) 副作用および臨床検査値の異常

本剤投与に伴う臨床症状の異常を詳細に観察するとともに、血液学的検査、生化学的検査、尿検査の異常についても検討した。

## II. 成績

### 1. 呼吸器病原菌に対する本剤および各種 $\beta$ -ラクタム剤とminocycline (MINO)の抗菌力 (Table 1-1, 1-2)

#### 1) *S. aureus*

MSSA 23株に対するMICはimipenem/cilastatin (IPM/CS), minocycline (MINO), flomoxef (FMOX), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), cefotiam (CTM)の順に優れ、TAZ/PIPC (MIC<sub>50</sub>: 1.56 $\mu$ g/ml)はPIPCより約1管優れた抗菌力を示した。MRSA49株に対するMIC<sub>50</sub>はMINOが3.13 $\mu$ g/mlである以外はTAZ/PIPCを含めいずれも50 $\mu$ g/ml以上であった。

#### 2) *S. pneumoniae*

*S. pneumoniae* 48株に対する抗菌力 (MIC<sub>50</sub>)ではIPM/CS, cefmenoxime (CMX), が最も優れ、TAZ/PIPCはこれより約1管程度劣り、PIPC, SBT/CPZとはほぼ同等の抗菌力であった。

#### 3) *H. influenzae*

*H. influenzae* 42株に対する抗菌力 (MIC<sub>50</sub>)はCMX, SBT/CPZの順に優れ、PIPCとceftazidime (CAZ)はSBT/CPZより約1管程度劣っていた。TAZ/PIPCはMIC<sub>50</sub>ではPIPCに1管劣るものの、MIC<sub>90</sub>では逆にPIPCより3管優れていた。この成績の解釈として*H. influenzae* 42株中にPIPCに対するMICが1.56から25 $\mu$ g/mlの7株が存在したが、これらのMICはTAZの添加 (TAZ/PIPC)によりすべてMIC 0.78 $\mu$ g/ml以下まで回復した。この結果は*H. influenzae*由来の $\beta$ -ラクタマーゼに対するTAZの阻害効果によると推定される。

#### 4) *B. catarrhalis*

*B. catarrhalis* 47株に対する抗菌力 (MIC<sub>50</sub>)では、TAZ/PIPCが最も優れ、SBT/CPZ, CAZ, IPM/CSがこれにつき、PIPCでは0.78 $\mu$ g/mlであった。本菌に対するPIPCのMICが0.025から3.13 $\mu$ g/mlに分布したのに対し、TAZ/PIPCのMICは0.013から0.78 $\mu$ g/mlの分布であり、抗菌力 (MIC<sub>50</sub>)では約4管優れた感受性を示した。このTAZ添加による感受性の上昇は本菌由来の $\beta$ -ラクタマーゼに対するTAZの阻害効果によることが考えられる。

#### 5) *K. pneumoniae*

本菌27株に対する抗菌力 (MIC<sub>50</sub>)はCMX, FMOX, CAZ, SBT/CPZ, IPM/CSの順に優れていた。PIPCのMIC<sub>50</sub>は12.5 $\mu$ g/mlであり、TAZ/PIPCはこれより1管だけ良い成績であった。

#### 6) *P. aeruginosa*

本菌52株に対する抗菌力 (MIC<sub>50</sub>)はSBT/CPZ, CAZ, IPM/CSがほぼ同等であり、PIPCがこれに続いた。TAZ/PIPCの抗菌力はほぼPIPCのそれと同等であり、呼吸器病原性の*P. aeruginosa*におけるTAZ添加の効果は明らかではなかった。

### 2. 臨床症例における本剤の体内動態

呼吸器感染症の6症例において、本剤の1.25gないし2.5gを30分～1時間で点滴静注し、患者の血清中、喀痰中、および局所採痰中のPIPCおよびTAZ濃度を測定した。Fig. 1, 2には症例1, 26の本剤2.5g点滴静注後の血中濃度および連続点滴中の喀痰中濃度推移について示した。Fig. 3には症例16における本剤1.25g点滴静注後の血中、喀痰中濃度および尿中排泄について示した。Table 2には血清中および喀痰中濃度を測定した5症例の成績をまとめた。Table 2の1.25g投与の3症例 (症例14, 16, 18)ではTAZ/PIPCの血清中ピークはそれぞれ9.9～13.8 $\mu$ g/ml, 28.9～61.5 $\mu$ g/mlであり、喀痰中ピーク値はそれぞれ0.38～1.40 $\mu$ g/ml, 1.56～5.79 $\mu$ g/mlであった。これらの症例において、喀痰中のTAZ/PIPC濃度は起炎菌に対するMICレベルを上回っていた。このため起炎菌はすべて除菌されている。症例16におけるTAZ/PIPCの尿中排泄は点滴終了20時間後までに60.6%および59.6%であった (Fig. 3)。これらの結果はphase I studyの成績とはほぼ一致している<sup>10)</sup>。また、Table 2の2.5g投与の2症例 (症例1, 26)ではTAZ/PIPCの血清中ピーク値はそれぞれ22.9～30.0 $\mu$ g/ml, 115.0～124.0 $\mu$ g/mlで、喀痰中ピーク値はそれぞれ1.23～3.93 $\mu$ g/ml, PIPCが1.23～3.31 $\mu$ g/mlであった。症例1, 26において喀痰中のTAZ/PIPC濃度は起炎菌に対するMICを凌駕していた (Fig. 1, 2)。また、各症例の血清中半減期はTAZ, PIPCともに0.9～1.3時間であり、喀痰中移行率 (喀痰中ピーク値/血清中ピーク値)はTAZで2.8～13.6%, PIPCで1.0～14.7%であった。TAZの喀痰中移行率はPIPCを含めたペニシリン剤のそれと同等もしくはより良好な移行を示した<sup>11)</sup>。さらに、症例11において本剤2.5gを1時間で点滴静注終了後30分の血清中および局所採痰中濃度を測定した (Fig. 4)。血清中濃度はTAZが20.9 $\mu$ g/ml, PIPCが99.4 $\mu$ g/mlであり、局所採痰中濃度は採取した部位によりTAZで0.3～1.7 $\mu$ g/ml, PIPCで1.4

~4.9 $\mu$ g/mlに分布しており、喀痰中濃度より高い傾向を示した。

### 3. 本剤の臨床的評価

本剤を投与した呼吸器感染症の36症例の概要についてTable 3に示した。

#### 1) 臨床効果

呼吸器感染症36症例における本剤の臨床効果はTable 4に示すように、著効が9例、有効が26例、やや有効は1例に過ぎなかった。その結果有効率は97.2% (35/36)と極めて高率であった。疾患別では、肺炎11例中では100%の有効率であり、慢性気管支炎14例では92.9%の有効率、気管支拡張症8例では全例有効であった。

#### 2) 細菌学的効果

36症例中30症例より本剤投与前に32の起炎菌が喀痰定量培養法により決定され、本剤の細菌学的効果が評価可能であった(Table 5)。*S. aureus* 2株、*S. pneumoniae* 8株、*B. catarrhalis* 5株、*H. influenzae* 6株、*K. pneumoniae* 1株、*Pasteurella multocida* 1株はすべて本剤の投与により除菌された。*P. aeruginosa* 9株のうち、消失2株、減少5株、菌交代1株、不変1株であった。*Xanthomonas maltophilia* 2株、MRSA 1株が菌交代現象として認められた。全体の除菌率は81.3% (26/32)と高率であった。

#### 4. 起炎菌の $\beta$ -ラクタマーゼ産生能と薬剤感受性

32株の起炎菌中12株において $\beta$ -ラクタマーゼ産生

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) (23)	TAZ/PIPC	0.39 ~ >100	1.56	50
	PIPC	0.39 ~ >100	3.13	100
	CVA/TIPC	0.78 ~ >100	6.25	>100
	CTM	0.39 ~ >100	0.78	100
	CMX	1.56 ~ >100	1.56	50
	SBT/CPZ	0.39 ~ 50	0.78	6.25
	CAZ	6.25 ~ >100	12.5	>100
	FMOX	0.39 ~ 100	0.39	3.13
	IPM/CS	$\leq$ 0.025 ~ 100	0.05	3.13
	MINO	0.1 ~ 12.5	0.1	12.5
<i>S. aureus</i> (MRSA) (49)	TAZ/PIPC	3.13 ~ >100	100	>100
	PIPC	3.13 ~ >100	>100	>100
	CVA/TIPC	6.25 ~ >100	>100	>100
	CTM	0.39 ~ >100	>100	>100
	CMX	1.56 ~ >100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.78 ~ >100	50	>100
	CAZ	6.25 ~ >100	>100	>100
	FMOX	0.39 ~ >100	50	>100
	IPM/CS	0.05 ~ >100	100	>100
	MINO	0.1 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>S. pneumoniae</i> (48)	TAZ/PIPC	0.025 ~ 3.13	0.05	0.78
	PIPC	0.025 ~ 3.13	0.05	0.78
	CVA/TIPC	0.78 ~ 50	0.78	6.25
	CTM	0.1 ~ 3.13	0.2	0.39
	CMX	0.013 ~ 0.39	0.025	0.39
	SBT/CPZ	0.013 ~ 3.13	0.05	0.39
	CAZ	0.2 ~ 25	0.39	1.56
	FMOX	0.2 ~ 6.25	0.39	1.56
	IPM/CS	0.013 ~ 0.78	0.025	0.1
	MINO	0.1 ~ 25	6.25	12.5

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, CTM: cefotiam, CMX: cefmenoxime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MINO: minocycline  
MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*  
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

が認められた。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の内訳は *B. catarrhalis* 2株, *H. influenzae* 2株, *P. aeruginosa* 7株, *S. aureus* 1株であった。このうち *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus* についてはすべて PIPC に対する MIC 値が TAZ 添加により低下した。*P. aeruginosa* については TAZ 添加による感受性の回復が認められたのは 2 症例のみであった。

### 5. 副作用の検討

本剤の臨床評価が可能であった 36 例と対象外疾患のために臨床評価から除外された 3 例, 合計 39 例中に明らかな副作用は認められなかった。臨床検査値の変動に関して, 終了投与後に症例 5 において軽度の肝機能異常 (GOT45, GPT58), 症例 31 において軽度の白血球減少 (WBC  $1,200/\text{mm}^3$ ) および血小板減少 (Platelet  $9.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ) が認められているが, いずれも無

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

Organism (no. tested)		MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>H. influenzae</i> (42)	TAZ/PIPC	0.05 ~ 0.78	0.1	0.39
	PIPC	0.013 ~ 25	0.05	3.13
	CVA/TIPC	0.2 ~ 12.5	0.39	3.13
	CTM	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
	CMX	$\leq 0.003 \sim 0.025$	0.013	0.013
	SBT/CPZ	0.013 ~ 0.2	0.025	0.05
	CAZ	0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
	FMOX	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
	IPM/CS	0.39 ~ 25	3.13	3.13
<i>B. catarrhalis</i> (47)	TAZ/PIPC	0.013 ~ 0.78	0.05	0.2
	PIPC	0.025 ~ 3.13	0.78	1.56
	CVA/TIPC	0.013 ~ 3.13	0.78	3.13
	CTM	0.2 ~ 3.13	1.56	1.56
	CMX	0.013 ~ 0.78	0.2	0.39
	SBT/CPZ	0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
	CAZ	0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
	FMOX	0.05 ~ 0.78	0.39	0.39
	IPM/CS	0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
<i>K. pneumoniae</i> (27)	TAZ/PIPC	0.39 ~ >100	6.25	12.5
	PIPC	0.78 ~ >100	12.5	>100
	CVA/TIPC	12.5 ~ >100	50	>100
	CTM	0.2 ~ >100	0.78	>100
	CMX	$\leq 0.025 \sim 25$	0.1	25
	SBT/CPZ	0.1 ~ 50	0.39	6.25
	CAZ	$\leq 0.025 \sim >100$	0.2	>100
	FMOX	$\leq 0.025 \sim >100$	0.1	>100
	IPM/CS	0.2 ~ 50	0.39	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (52)	TAZ/PIPC	$\leq 0.025 \sim >100$	12.5	100
	PIPC	$\leq 0.025 \sim >100$	6.25	>100
	CVA/TIPC	$\leq 0.025 \sim >100$	50	>100
	SPT/CPZ	$\leq 0.025 \sim >100$	>100	>100
	CMX	0.2 ~ >100	25	>100
	SBT/CPZ	$\leq 0.025 \sim >100$	3.13	50
	CAZ	$\leq 0.025 \sim >100$	3.13	>100
	FMOX	12.5 ~ >100	>100	>100
	IPM/CS	0.39 ~ >100	3.13	50

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, CTM: cefotiam, CMX: cefmenoxime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, IPM/CS: imipenem/cilastatin

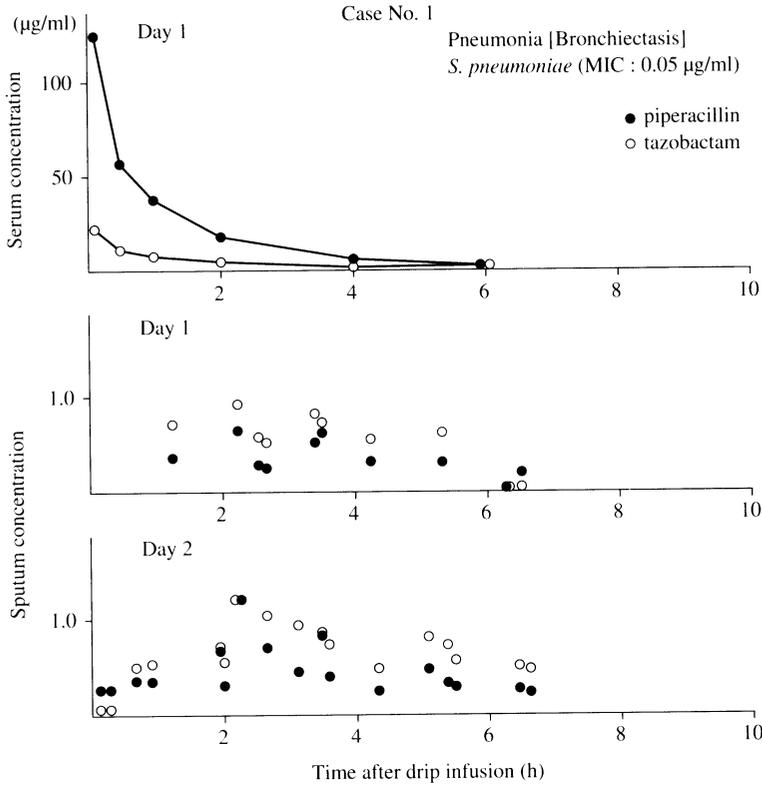


Fig. 1. Serum and sputum concentration of piperacillin and tazobactam after drip infusion of tazobactam/piperacillin (2.5g).

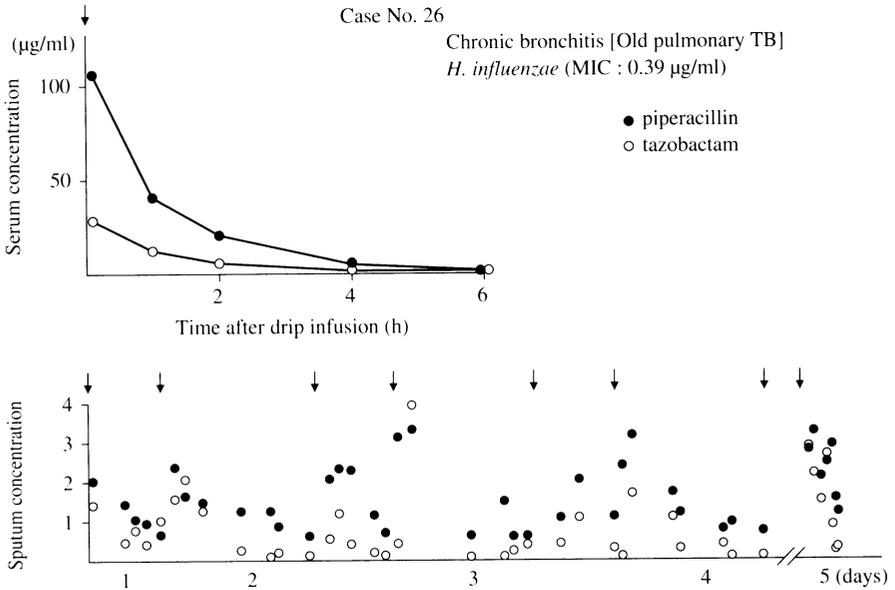


Fig. 2. Serum and sputum concentration of piperacillin and tazobactam after drip infusion of tazobactam/piperacillin (2.5g).

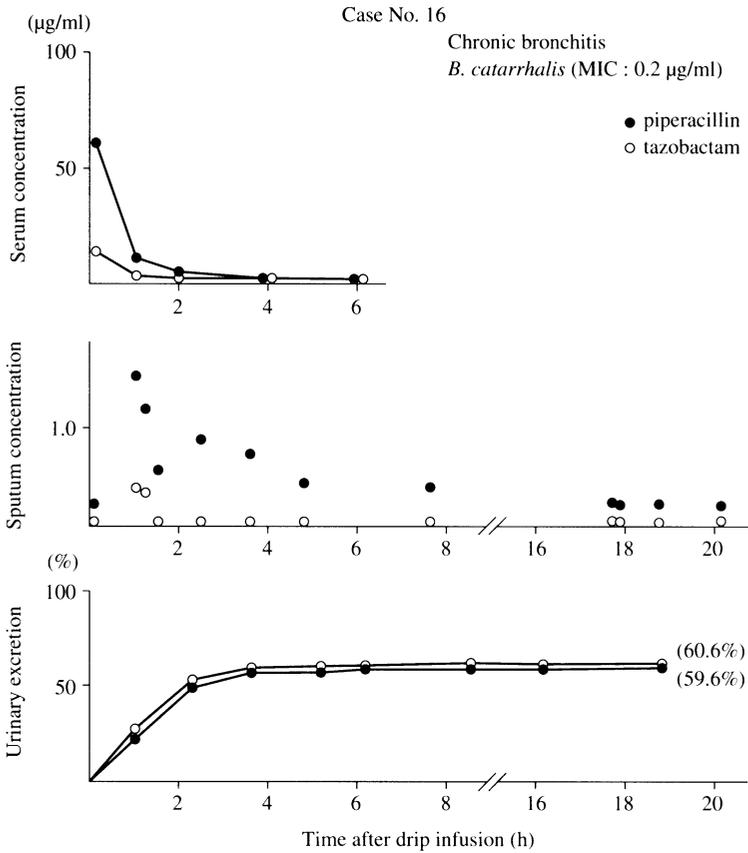


Fig. 3. Serum and sputum concentration, and urinary excretion of piperacillin and tazobactam after drip infusion of tazobactam/piperacillin (1.25g).

Table 2. Pharmacokinetics of tazobactam/piperacillin in patients with respiratory tract infections

Case no.	Dose of TAZ/PIPC		C <sub>max</sub> in serum (µg/ml)	T <sub>1/2 β</sub> (h)	C <sub>max</sub> in sputum (µg/ml)	Sputum/Serum (%)
14	1.25 g (D.I.)	Piperacillin	39.5	—	5.79	14.7
		Tazobactam	10.3	—	1.40	13.6
16	1.25 g (D.I.)	Piperacillin	61.5	0.89	1.56	2.5
		Tazobactam	13.8	1.26	0.38	2.8
18	1.25 g (D.I.)	Piperacillin	28.9	1.00	—	—
		Tazobactam	9.9	0.92	—	—
1	2.5 g (D.I.)	Piperacillin	124	1.17	1.23	1.0
		Tazobactam	22.9	1.12	1.23	5.4
26	2.5 g (D.I.)	Piperacillin	115	1.00	3.31	2.9
		Tazobactam	30.0	1.02	3.93	13.1

治療で検査値の改善を得ている。対象外疾患の3例においても臨床検査値の異常は認められなかった。

#### 6. 主要症例の検討

##### 1) *B. catarrhalis*による肺炎症例 (Fig. 5)

症例No3, 76歳, 男性。平成3年8月2日頃より, 咳嗽, 膿性痰が認められるようになり当科を受診し, 胸部レ線左上舌区に浸潤影を指摘された。喀痰定量培養では *B. catarrhalis*のみが  $8 \times 10^8$  CFU/ml 検出され, 本菌が起炎菌と判断した。本菌のPIPCに対するMICは  $6.25 \mu\text{g/ml}$ であったが, TAZ/PIPCに対するMICは  $0.2 \mu\text{g/ml}$ と感受性の回復が認められた。このことは, TAZの *B. catarrhalis*由来の $\beta$ -ラクタマーゼに対する阻害活性が強いことを示している。本症例においてはTAZ/PIPCの1回1.25g, 1日2回投与によって臨床症状および胸部レ線上の浸潤影は消失した。喀痰中の起炎菌も2日後には除菌され, 臨床効果は有効と判定した。

##### 2) *H. influenzae*による慢性気管支炎の急性増悪例 (Fig. 6)

症例18, 82歳, 男性。平成3年7月20日より咳嗽, 膿性痰, 労作性呼吸困難を主訴に受診。喀痰グラム染色にて *H. influenzae*による急性増悪と推定し, 本剤1回1.25g, 1日2回投与を開始した。本菌のPIPCに対するMICは  $50 \mu\text{g/ml}$ と耐性であったが, TAZ/PIPCのMICは  $0.2 \mu\text{g/ml}$ と著明な感受性の改善を認めた。この結果もブランハメラの場合と同様にTAZによるインフルエンザ菌由来の $\beta$ -ラクタマーゼ阻害活性が高いこと

を示している。本剤の投与により膿性痰の減少とともに喀痰中の *H. influenzae*は速やかに除菌され, 臨床効果は有効と判定した。

##### 3) *P. aeruginosa*による気管支拡張症の急性増悪例 (Fig. 7)

症例29, 47歳, 男性。平成3年8月15日より膿性痰の増加が認められ, *P. aeruginosa*による急性増悪と診断された。本菌に対するPIPCとTAZ/PIPCのMICは  $12.5 \mu\text{g/ml}$ と  $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり, TAZの添加により1管のみ感受性の回復をみている。本症例においては本剤の1回3.75gを1日2回投与した。治療により咳嗽と膿性痰の減少, CRPの低下および喀痰中 *P. aeruginosa*の減少を認め, 有効と判定した。

### Ⅲ. 考 察

本研究において, TAZ/PIPCは細菌性呼吸器感染症患者に対して97.2%という極めて高い有効率を示した。疾患別にみると肺炎, 肺化膿症, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症の急性増悪例などに100%有効であり, わずかに慢性気管支炎の急性増悪例の1例(起炎菌不明例)のみがやや有効の成績であった。起炎菌別では, *S. pneumoniae* 8株は全株除菌され, 臨床効果もすべて有効以上の症例であった。*B. catarrhalis* 5株中2株は $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌であったがTAZ/PIPC投与によりすべて除菌された。

これまでの研究から *B. catarrhalis*由来の $\beta$ -ラクタマーゼとして2つの酵素が知られている。欧米ではそ

Case No. 11  
Pneumonia : *S. pneumoniae* and *H. influenzae*

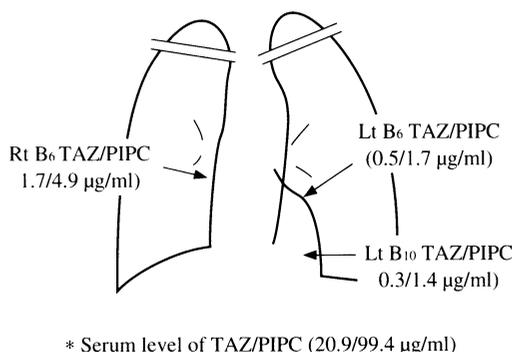


Fig. 4. Concentration of piperacillin and tazobactam in bronchial secretions 30 min after drip infusion of tazobactam/piperacillin at (2.5 g).

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

Table 3-1. Clinical results of tazobactam/piperacillin for the treatment of respiratory tract infection

Case no.	Age Sex BW (kg)	Diagnosis	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6\text{CFU/ml}$	Daily dose Duration Total dose	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease		$\beta$ -lactamase			
1	62 M 82	pneumonia bronchiectasis gastric ulcer	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^9$ ↓ (-)	TAZ/PIPC 0.05 PIPC 0.025 (-)	2.5 g $\times$ 2 8 days 37.5 g	excellent	(-)
2	35 F 48	pneumonia chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^7$ ↓ (-)	TAZ/PIPC 1.56 PIPC 1.56 (-)	2.5 g $\times$ 2 10 days 50 g	good	(-)
3	76 M 43.5	pneumonia MK postop, chronic Af. bronchiectasis	<i>B. catarrhalis</i> $8 \times 10^8$ ↓ (-)	TAZ/PIPC 0.20 PIPC 6.25 (+)	1.25 g $\times$ 2 7 days 17.5 g	good	(-)
4	47 M 61	pneumonia bronchiectasis	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^8$ ↓ MRSA (3+) <i>X. maltophilia</i> (3+)		2.5 g $\times$ 2 10 days 50 g	excellent	(-)
5	77 M 56	pneumonia (-)	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^6$ ↓ (-)		2.5 g $\times$ 2 10 days 50 g	good	GOT 45 GPT 58
6	64 M 50.9	pneumonia lung cancer postop	unknown		2.5 g $\times$ 2 14 days 67.5 g	good	(-)
7	78 M 53.5	pneumonia chronic pulmonary emphysema	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7$ ↓ (-)	TAZ/PIPC 25 PIPC 25 (-)	3.75 g $\times$ 2 12 days 90 g	excellent	(-)
8	31 M 70.5	pneumonia (-)	unknown		2.5 g $\times$ 2 8 days 35.0 g	excellent	(-)
9	76 F 54.8	pneumonia (-)	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8$ <i>H. influenzae</i> $2 \times 10^9$ ↓ (-)	TAZ/PIPC 0.2 0.025 PIPC 0.2 0.025 (-)	5.0 g $\times$ 2 15 days 140 g	good	(-)
10	80 F 46	pneumonia (-)	unknown		2.5 g $\times$ 2 10 days 50.0 g	good	(-)
11	82 M 46	pneumonia chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8$ <i>H. influenzae</i> $7 \times 10^8$ ↓ (-)	TAZ/PIPC 0.05 1.56 PIPC 0.05 25 (-) (+)	2.5 g $\times$ 2 14 days 70.0 g	good	(-)
12	60 M 64.5	pulmonary suppuration alcoholic hepatitis	unknown		2.5 g $\times$ 2 14 days 70 g	good	(-)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin

Table 3-2. Clinical results of tazobactam/piperacillin for the treatment of respiratory tract infection

Case no.	Age Sex BW (kg)	Diagnosis	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6\text{CFU/ml}$		Daily dose Duration Total dose	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease		$\beta$ -lactamase				
13	79 M 42	chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> $5 \times 10^9$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	3.13	2.5 g $\times$ 2 6 days 27.5 g	good	(-)
		old cerebral infarction hypoferric anemia		PIPC	12.5			
14	60 F 44	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^9$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.05	1.25 g $\times$ 2 14 days 33.75 g	excellent	(-)
		old pulm. tuberculosis		PIPC	0.013			
15	58 M 60	chronic bronchitis pneumoconiosis	unknown			2.5 g $\times$ 2 12 days 57.5 g	fair	(-)
16	61 F 52	chronic bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> $6 \times 10^7$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.20	1.25 g $\times$ 1 2 days 1.25 g $\times$ 2 7 days 18.75 g	good	(-)
		(-)		PIPC	6.25			
17	84 F 40	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $9 \times 10^7$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.05	2.5 g $\times$ 2 11 days 55 g	good	(-)
		(-)		PIPC	0.025			
18	82 M 47.3	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.20	1.25 g $\times$ 2 8 days 20 g	good	(-)
		(-)		PIPC	50			
19	71 M 48	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $7 \times 10^7$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.05	2.5 g $\times$ 2 7 days 35 g	good	(-)
		old cerebral infarction		PIPC	0.025			
20	75 M 74	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7$ ↓ (-)			1.25 g $\times$ 2 8 days 18.75 g	good	(-)
		chronic pulmonary emphysema						
21	66 M 52.5	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8$ ↓ (-)			2.5 g $\times$ 2 10 days 47.5 g	good	(-)
		pneumoconiosis						
22	72 M 64	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^6$ ↓ (-)			1.25 g $\times$ 2 7 days 17.5 g	good	(-)
		old pulm. tuberculosis						
23	72 M 61	chronic bronchitis	unknown			2.5 g $\times$ 2 7 days 35 g	good	(-)
		old pulm. tuberculosis						
24	79 F 35	chronic bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^8$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.006	2.5 g $\times$ 2 14 days 67.5 g	good	(-)
		hepatitis		PIPC	<0.003			
25	61 M 50	chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> (3+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (3+)	TAZ/PIPC	1.56	3.75 g $\times$ 2 15 days 105 g	good	(-)
		old pulm. tuberculosis						
26	69 M 53.5	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $3 \times 10^6$ ↓ (-)	TAZ/PIPC	0.39	2.5 g $\times$ 2 7 days 35 g	excellent	(-)
		old pulm. tuberculosis		PIPC	0.39			
27	57 M 57.5	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $8 \times 10^9$ ↓ <i>X. maltophilia</i> $8 \times 10^9$	TAZ/PIPC	>100	3.75 g $\times$ 2 8 days 60 g	good	(-)
		(-)		PIPC	>100			

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin

Table 3-3. Clinical results of tazobactam/piperacillin for the treatment of respiratory tract infection

Case no.	Age Sex BW (kg)	Diagnosis	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6\text{CFU/ml}$		Daily dose Duration Total dose	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease		$\beta$ -lactamase				
28	65 M 49	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$	TAZ/PIPC 3.13	3.75 g $\times$ 2 9 days 67.5 g	good	(—)	
		old pulm. tuberculosis	$\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^5$	PIPC 12.5 (+)				
29	47 M 54	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $8 \times 10^9$	TAZ/PIPC 6.25	3.75 g $\times$ 2 7 days 52.5 g	good	(—)	
		(—)	$\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^6$	PIPC 12.5 (+)				
30	47 M 54	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $8 \times 10^8$	TAZ/PIPC 50	3.75 g $\times$ 2 7 days 52.5 g	excellent	(—)	
		(—)	$\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^4$	PIPC >100 (+)				
31	46 F 50	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^9$	TAZ/PIPC 25	3.75 g $\times$ 2 14 days 97.5 g	good	PLT $\downarrow$ 9.5 WBC $\downarrow$ 1200	
		bronchiectasis	$\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^6$	PIPC 12.5 (+)				
32	68 F 30	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $7 \times 10^9$	TAZ/PIPC 1.56	2.5 g $\times$ 2 8 days 40.0 g	good	(—)	
		parkinsonism	$\downarrow$ (—)	PIPC 0.78 (+)				
33	47 M 53	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^8$		5.0 g $\times$ 2 8 days 80.0 g	good	(—)	
		(—)	$\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^6$					
34	62 F 46.9	bronchiectasis	<i>S. aureus</i> (3+)	TAZ/PIPC 1.56	2.5 g $\times$ 2 11 days 55.0 g	excellent	(—)	
		old pulm. tuberculosis	$\downarrow$ (—)	PIPC 3.13 (+)				
35	79 F 32	pulmonary emphysema + infection	<i>P. multocida</i> $1 \times 10^8$	TAZ/PIPC <0.003	2.5 g $\times$ 2 9 days 45.0 g	excellent	(—)	
		pulmonary emphysema	$\downarrow$ (—)	PIPC <0.003 (—)				
36	67 F 53	diffuse panbronchiolitis	<i>B. catarrhalis</i> $4 \times 10^8$	TAZ/PIPC 0.05	2.5 g $\times$ 2 8 days 35.0 g	good	(—)	
		(—)	$\downarrow$ (—)	PIPC 0.2 (+)				

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin

Table 4. Clinical effectiveness of tazobactam/piperacillin

Diagnosis	Clinical evaluation				Clinical effectiveness (Excellent and Good)
	excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	4	7			11/11 (100%)
Pulmonary suppuration		1			1/1
Chronic bronchitis	2	11	1		13/14 (92.9%)
Bronchiectasis	2	6			8/8
Diffuse panbronchiolitis		1			1/1
Pulmonary emphysema + inf.	1				1/1
Total	9	26	1		35/36 (97.2%)

の約90%がBRO-1, 残りの約10%がBRO-2とされている<sup>12)</sup>。これらのβ-ラクタマーゼはampicillin, methicillin, cefaclorを迅速に加水分解するが, TAZはこのβ-ラクタマーゼに対し, CVAやSBTと同様の高い感受性を有している。症例3, 16, 36において, 起炎菌である*B. catarrhalis*のPIPCに対するMICがTAZの添加により明らかに改善していた。このうち症例3のブランハメラ肺炎についてはFig. 5に示した。本症例における起炎菌のPIPCに対するMICは6.25μg/mlであり, PIPC単独による治療では治癒は困難であったと推測され

る。

また, *H. influenzae* 6株中β-ラクタマーゼ産性菌は2株であったが, TAZ/PIPC投与によりすべて除菌された。*H. influenzae*の耐性機構は主にβ-ラクタマーゼによっておこり, Mitsuhashi & Inoueのpenicillinase type 1, Richmond & SykesのIII型がその中心である<sup>13,14)</sup>。症例11, 18において, 起炎菌であるTAZ/PIPCの*H. influenzae*に対するMIC値はPIPCのそれより明らかに低下していた。*S. aureus* 2株も除菌されているが, 症例4においてはMRSAが菌交代現象として認

Table 5. Bacteriological results of the treatment with tazobactam/piperacillin

Causative organisms	No. of isolates	Bacteriological effect				% of bacteriological effect
		eradicated	decreased	changed*	persisted	
<i>S. aureus</i>	2	2				2/2
<i>S. pneumoniae</i>	8	8				8/8
<i>B. catarrhalis</i>	5	4		1		5/5
<i>H. influenzae</i>	6	6				6/6
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	9	2	5	1	1	3/9
<i>P. multocida</i> **	1	1				1/1
Total	32	24	5	2	1	26/32 (81.3%)

\*: *X. mallophilia* (2 strains), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1 strain): superinfected

\*\* : *Pasteurella multocida*

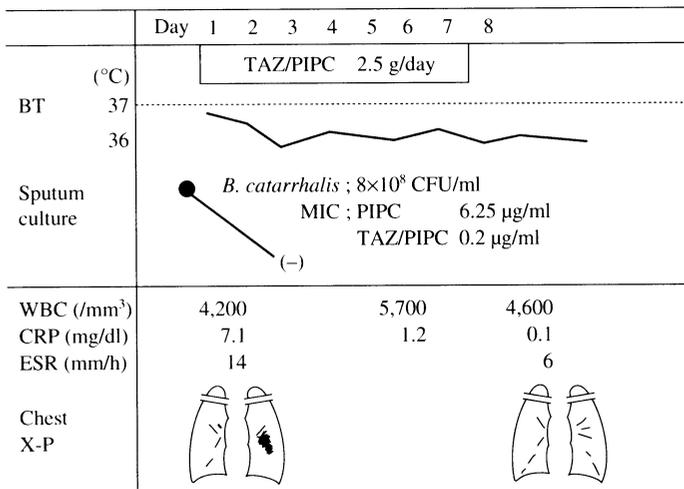


Fig. 5. Case No. 3, Pneumonia.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, PIPC : piperacillin

められている。本剤のMSSAに対する抗菌力は優れているものの、MRSAに対するMIC<sub>50</sub>は100μg/mlと劣っており、MRSAを対象とした薬剤としては期待できない。

一方、*P. aeruginosa*については9株中2株のみしか除菌されず、1株は菌交代し、5株は菌減少、1株は不変であった。Higashitani等はPIPC耐性の*P. aeruginosa*に対してもTAZの添加はSBTやCVA以上にMICを回復させることを報告しているが<sup>11</sup>、呼吸器病原性*P. aerugi-*

*nosa*ではTAZ添加による明らかなMICの改善は認められなかった。しかしながら、注目すべきは*P. aeruginosa*感染症例の臨床効果である。結果は9症例中、著効2例、有効7例であった。このことは、菌減少に留まった症例が、臨床症状の改善が明らかなことを理由に、いずれも有効と判定されたことに起因すると考えられる。症例25は菌数不変と判定されたが、本症例では喀痰細菌数が半定量的に判定されているために、正確な菌数の推移が評価できなかった可能性がある。また、

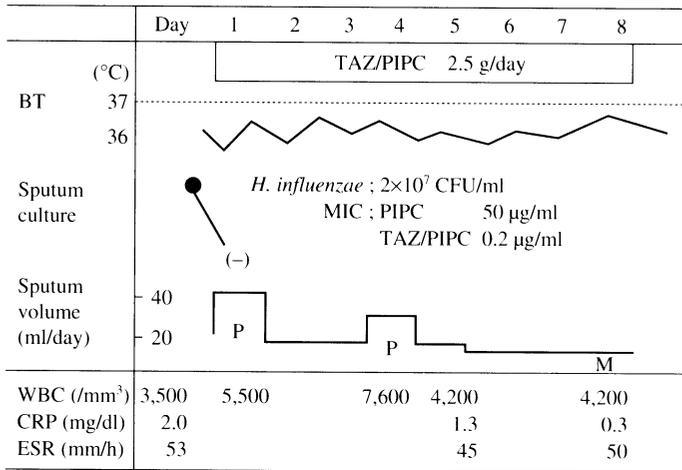


Fig. 6. Case No. 18, Chronic bronchitis.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, PIPC : piperacillin

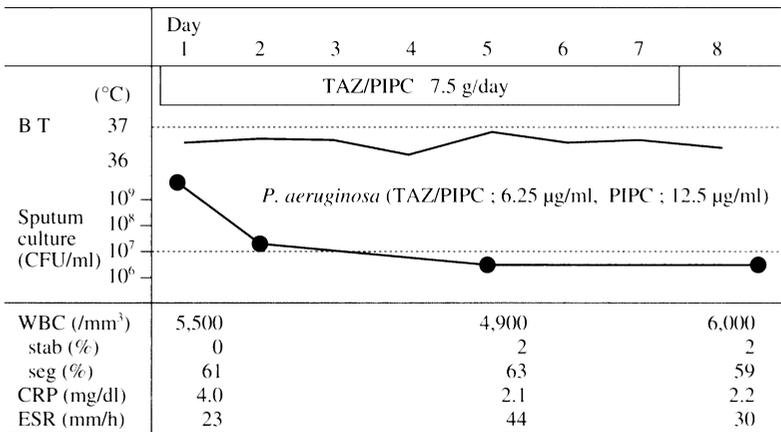


Fig. 7. Case No. 29, Bronchiectasis.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, PIPC : piperacillin

*P. aeruginosa*感染症例にTAZ/PIPCが有効であった理由の一つにはほとんどの症例においてTAZ/PIPCが1日7.5~10.0gと比較的大量に投与されたことがあげられる。

最近、プラスミド由来の $\beta$ -ラクタマーゼを産生するグラム陰性菌の出現が報告されているが、これらの $\beta$ -ラクタマーゼにもTAZの効果を示されている。Gutmann等は臨床分離の*Citrobacter freundii*からTEM-型の $\beta$ -ラクタマーゼを発見した<sup>5)</sup>。この $\beta$ -ラクタマーゼを産生する株はceftazidimeやaztreonamに耐性であったが、TAZを含む $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の添加により著明な感受性の回復をみている。Chanal等はやはりTEM-型の $\beta$ -ラクタマーゼを産生する*Klebsiella pneumoniae*をCAZ投与中のICU入院患者から分離した<sup>6)</sup>。患者はCAZによる治療を受けていた。これらの耐性菌においてもTAZを含む $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の添加により感受性が回復したと報告している。

以上の呼吸器感染症におけるTAZ/PIPCの基礎的臨床的検討に対する考察より、本剤は $\beta$ -ラクタマーゼ産生の*B. catarrhalis*や*H. influenzae*および*P. aeruginosa*を含めた細菌性呼吸器感染症に有用性が高い注射用抗生物質であると結論する。

## 文 献

- Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A, Ogawa K: Synthesis and  $\beta$ -lactamase inhibitory properties of 2 $\beta$ -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl] 2 $\alpha$ -methylpenam-3 $\alpha$ -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives, J Med Chem 30: 1469~1474, 1987
- 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 力富直人, 永武 毅, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄。呼吸器感染症を場とするAmoxicillinと $\beta$ -lactamase阻害剤Clavulanic acidとの合剤(2:1)BRL 25000の臨床評価。Chemotheapy 30 (S-2): 349~357, 1982
- 松本慶蔵, 野口行雄, 田口幹雄, 永武 毅, 隆杉正和, 坂本 翊, 吉田俊昭, 力富直人, 渡辺貴和雄。Sulbactam/Cefoperazoneに関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-4): 368~375, 1984
- 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
- Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E, Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to cefodizime and aztreonam. Rev Infect Dis. 10: 860~866, 1988
- 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 Chemoter 33: 1915~1920, 1989
- 西野武志, 西田幸一, 香本晃良, 大槻雅子: Tazobactam/Piperacillinの*in vitro*および*in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 42 (S-2): 73~101, 1994
- 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
- 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 永武毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の判定効果に関する研究。Chemotherapy 43 (4): 316~330, 1986
- 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
- ペニシリン系抗生物質。松本慶蔵編。医薬ジャーナル。1988年。
- Wallace R J, Jr:  $\beta$ -lactamases of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal  $\beta$ -lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens*, and *M. lacunata*. Antimicrob Agents Chemother 33: 1845~1854, 1989
- Mitsuhashi S, Inoue M: Mechanism of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. In Mitsuhashi S (ed):  $\beta$ -lactam antibiotics pp. 41~56, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, Springer-Verlag, Berlin (1981)
- Modeiros A A, Levesque R, Jacoby G: An animal source of ROB-1  $\beta$ -lactamase of *Haemophilus influenzae* type b. Antimicrob Agents Chemother 29: 212~215, 1986

Clinical usefulness of tazobactam/piperacillin for the treatment of  
bacterial respiratory infections

Kazunori Oishi, Keizo Matsumoto, Shinobu Kobayashi, Kiwao Watanabe  
and Tsuyoshi Nagatake

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University  
1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Hirofumi Tanaka, Hiroshi Yamashita and Soichiro Yamauchi  
Iki Public Hospital

Mikio Taguchi  
Kawatana National Hospital

Masashi Yamamoto and Hidefumi Ishikawa  
Tagami Hospital

Toshihiro Morito  
Tagawa City Hospital

Shishido Harumi, Hideaki Nagai, and Kenji Kawakami  
Tokyo National Chest Hospital

The clinical usefulness of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a new  $\beta$ -lactamase inhibitor combined with piperacillin (PIPC), was evaluated for the treatment of bacterial respiratory infections. The antimicrobial activity (50% minimum inhibitory concentration: MIC<sub>50</sub>) of TAZ/PIPC against major pathogenic organisms was 1.56 $\mu$ g/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), 100 $\mu$ g/ml for methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), 0.05 $\mu$ g/ml for *Streptococcus pneumoniae*, 0.1 $\mu$ g/ml for *Haemophilus influenzae*, 0.05 $\mu$ g/ml for *Branhamella catarrhalis*, 6.25 $\mu$ g/ml for *Klebsiella pneumoniae*, and 12.5 $\mu$ g/ml for *Pseudomonas aeruginosa*. The concentrations of tazobactam (TAZ) and PIPC in serum, sputum and bronchial secretion were determined by bioassay using *Escherichia coli* 603 strain and *Micrococcus luteus* ATCC9341 strain as test organisms in six patients with respiratory infections. The maximal concentrations (n=3) of TAZ/PIPC in serum after 1.25 g drip infusion were 9.9~13.8 $\mu$ g/ml and 28.9~61.5 $\mu$ g/ml, respectively. The sputum peak levels of TAZ/PIPC in sputum were 0.38~1.40 $\mu$ g/ml and 1.56~5.79 $\mu$ g/ml, respectively. The serum and sputum peak levels (n=2) of TAZ/PIPC after 2.5 g drip infusion were 22.9~30.0 $\mu$ g/ml and 115.0~124.0 $\mu$ g/ml for serum, 1.23~3.93 $\mu$ g/ml and 1.23~3.13 $\mu$ g/ml for sputum, respectively. The serum-half lives (n=4) of TAZ/PIPC were 1.08 h and 1.02 h. The maximum bronchial secretion level (n=1) of TAZ/PIPC after 2.5 g drip infusion was 0.3~1.7 $\mu$ g/ml and 1.4~4.9 $\mu$ g/ml. The ratios of maximal sputum levels to maximal serum levels of TAZ/PIPC as a percentage were 2.8~13.6% and 1.0~14.7%, respectively. Thirty-six cases of respiratory infections were enrolled for the clinical evaluation of TAZ/PIPC, and received i. v. drip infusion of TAZ/PIPC (2.5~10.0 g per day). The bacteriological eradication rate was 81.3% (26/32). All of *S. aureus* (2), *S. pneumoniae* (8), *B. catarrhalis* (5), *H. influenzae* (6), *K.*

*pneumoniae* (1), and *Pasteurella multocida* (1) isolates, and three of nine isolates of *P. aeruginosa* were eradicated. The clinical efficacy rate as a percentage of TAZ/PIPC was 97.2% (35/36). No adverse drug side effects were seen, but there were two cases of transient abnormalities in GOT, GPT or leukocyte count, platelets. In summary, TAZ/PIPC is one of the most useful antibiotics for the treatment of bacterial respiratory infections, including those due to *P. aeruginosa* and other  $\beta$ -lactamase producing organisms.