呼吸器感染症に対するTazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討

普久原 浩・稲留 潤・嘉数朝一・中村浩明・兼島 洋・斎藤 厚
琉球大学第一内科教室*

草野展周・仲宗根 勇・古堅興子・平良真幸・外間政哲
琉球大学医学部附属病院中央検査部

Piperacillin (PIPC) とβ-lactamase阻害薬であるtazobactamとの合剤である注射用抗生剤tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) について基礎的ならびに臨床的に検討を行い，以下の結果を得た。

1. 基礎的検討

各種臨床分離菌12菌種257株を用い，TAZ/PIPCとPIPC, clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC), cefotiam (CTM) およびcefoperazone (CPZ) との抗菌力を比較した。TAZ/PIPCはPIPCやCVA/TIPCより優れた抗菌力を示した。TAZ/PIPCとCTM, CPZとの比較では，グラム陽性菌ではTAZ/PIPCが優れ，グラム陰性菌ではややCPZが優れており，CTMは陽性菌，陰性菌ともその中間の抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症4例 (肺炎3例，急性気管支炎1例) を対象に1回2.5g，1日2回を4～15日投与した。臨床効果は，著効2例，有効2例であった。副作用は発熱が1例に認められた。臨床検査値異常では1症例に好酸球増多とGPT上昇が出現したが，いずれも軽度であった。

以上のことから，本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤であると考えられる。

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

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は，β-lactamase阻害薬であるtazobactam (TAZ) と広域ペニシリン系抗生物質piperacillin (PIPC) を1:4 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質である。

TAZは大鵬薬品工業 (株) で新しく開発された物質で，penicillinaseやcephalosporinaseを強く阻害するβ-lactamase阻害薬であり，一方のPIPCは既に臨床に広く使用されている有用性の高い抗生物質である[1～3]。

今回，TAZ/PIPCの有用性を検討する目的で基礎的検討と併せ，呼吸器感染症患者に対する臨床的検討を行ったのでその結果を報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌感受性測定

琉球大学医学部附属病院検査部において，各種臨床検査材料より1989年に分離された菌種のうち，各種感染症の主要菌12菌種257株: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 24株，*Streptococcus pneumoniae* 23株，*Streptococcus milleri* group 21株，*Enterococcus faecalis* 29株，*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* 21株，*Haemophilus influenzae* 18株，*Escherichia coli* 18株，*Klebsiella pneumoniae* 20株，*Enterobacter cloacae* 17株，*Serratia marcescens* 22株，*Pseudomonas aeruginosa* 20株，*Acinetobacter calcoaceticus* 24株について，MIC2000 system (ダイナテック社) を用いたミクロブイヨン希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

対照薬としてはPIPC, clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC), cefotiam (CTM) およびcefoperazone (CPZ) を用いた。使用培地は一般細菌用としてはCSMHB (cation-supplemented Mueller-Hinton Broth: Mueller-Hinton broth 1l＋Mg^{2+} 5μg/l＋Ca^{2+} 50μg/l) を用いた。また，*S. pneumoniae*についてはCSMHB＋3% LHB (lysed horse blood) を使用し，*H. influenzae*についてはCSMHB＋NDH (nicotinamide adenine dinucleotide; 10μg/ml) を使用した。薬剤の培地含有濃度系列は50μg/mlを最高濃度として倍数希釈により12系列を作成し，接種菌量はすべて10^4CFU/wellになるように調整して行った。

*〒903-01 沖縄県西原町字上原207番地

2. 臨床的検討

1) 対象症例

琉球大学第一内科教室において1991年7月より1992年2月までの間，入院患者で治験参加の同意を得られた呼吸器感染症4例に本剤を使用し，その臨床効果，安全性を検討した。疾患の内訳は，肺炎3例，急性気管支炎1例で，性別は男性3例，女性1例，年齢は19歳から72歳であった。

2) 投与量，投与方法，投与期間

TAZ/PIPCを1回2.5g，1日2回を生理食塩水100mlに溶解して30～40分かけて点滴静注した。なお，投与前には必ず皮内テストを施行し，陰性であることを確認した後，本剤を投与した。投与期間は4日から15日間で総投与量は20gから75gであった。

3) 臨床効果判定

臨床効果の判定は喀痰の性状，量の推移や呼吸困難等の自覚症状，体温，白血球数(好中球数%)，CRP，血沈値等の炎症反応，胸部X線所見，喀痰中分離菌の消失等から総合的に著効，有効，やや有効，無効の4段階に判定した。

4) 副作用および臨床検査値異常の検討

本剤投与前後の自他覚症状，臨床検査値の変動を検討した。

II. 成　　績

1. 臨床分離株の感受性

TAZ/PIPCと他の対照薬のMICのrange，MIC_{50}，MIC_{90}をTable 1に示した。

*S. aureus*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は0.5～8μg/mlを示し，CTMよりやや劣るもののCVA/TIPCやCPZとほぼ同等でPIPCより優れていた。

*S. pneumoniae*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は0.016～2μg/mlとPIPCと同等で他の3薬剤より優れていた。

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

Organism (no. tested)		MIC (μg/ml) Range	50%	90%
S. aureus (MSSA) (24)	tazobactam/piperacillin	0.5～8	2	4
	piperacillin	0.5～64	4	16
	clavulanic acid/ticarcillin	0.5～4	2	4
	cefotiam	0.5～2	1	1
	cefoperazone	1～8	2	2
S. pneumoniae (23)	tazobactam/piperacillin	0.016～2	0.016	2
	piperacillin	0.016～2	0.016	2
	clavulanic acid/ticarcillin	0.25～>32	0.5	32
	cefotiam	0.016～2	0.063	2
	cefoperazone	0.016～2	0.063	2
S. milleri group (21)	tazobactam/piperacillin	0.016～1	0.125	0.25
	piperacillin	0.016～1	0.125	0.25
	clavulanic acid/ticarcillin	0.25～8	2	4
	cefotiam	0.031～0.5	0.25	0.5
	cefoperazone	0.016～1	0.25	0.5
E. faecalis (29)	tazobactam/piperacillin	2～4	2	4
	piperacillin	1～2	2	2
	clavulanic acid/ticarcillin	32～64	64	64
	cefotiam	32～>64	64	>64
	cefoperazone	16～64	32	64
M(B). catarrhalis (21)	tazobactam/piperacillin	0.031	0.031	0.031
	piperacillin	0.031～0.25	0.125	0.25
	clavulanic acid/ticarcillin	0.031～0.25	0.125	0.25
	cefotiam	0.5～2	1	1
	cefoperazone	0.25～4	1	2
H. influenzae (18)	tazobactam/piperacillin	0.016～0.125	0.016	0.125
	piperacillin	0.016～0.125	0.016	0.125
	clavulanic acid/ticarcillin	0.063～0.5	0.125	0.25
	cefotiam	0.25～4	0.25	1
	cefoperazone	0.016～0.063	0.016	0.063

S. milleri groupに対するTAZ/PIPCの抗菌力は0.016～1μg/mlとPIPCと同等で他の3剤より優れていた。

*E. faecalis*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は2～4μg/mlでPIPCよりやや劣るものの他の3薬剤より優れていた。

M (*B*). *catarrhalis*に対するTAZ/PIPCの抗菌力はMIC_{90} 0.031μg/mlと最も優れた抗菌力を示した。

*H. influenzae*に対するTAZ/PIPCの抗菌力はPIPCと同等の0.016～0.125μg/mlを示し，CPZに次いで優れていた。

*E. coli*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は1～16μg/mlでCTMやCPZより劣っていたが，CVA/TIPCやPIPCより優れていた。

*K. pneumoniae*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は2～>64μg/mlでCTMやCPZより劣っていたが，CVA/TIPCやPIPCより優れていた。

*E. cloacae*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は1～>64μg/mlでCPZよりやや劣るものの，CTMやCVA/TIPCとほぼ同等でPIPCより優れていた。*S. marcescens*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は1～32μg/mlでCPZより劣るものの，他の3薬剤より優れていた。

*P. aeruginosa*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は1～>64μg/mlとPIPCと同等で他の3剤より優れていた。

*A. calcoaceticus*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は4～>64μg/mlでCVA/TIPCに次いで優れていた。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果および細菌学的効果

各症例ごとの臨床効果および細菌学的効果はTable 2に示した。肺炎3例では著効2例，有効1例で急性気管支炎の1例は有効であった。この結果，著効2例，有効2例であり全例有効以上であった。細菌学的効果は3症例で*H. influenzae* 3株が分離され，3株とも消失

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

Organism (no. tested)		MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
E. coli (18)	tazobactam/piperacillin	1～16	2	8
	piperacillin	1～>64	1	>64
	clavulanic acid/ticarcillin	0.5～64	2	32
	cefotiam	0.063～0.25	0.125	0.25
	cefoperazone	0.063～2	0.125	1
K. pneumoniae (20)	tazobactam/piperacillin	2～>64	4	8
	piperacillin	2～>64	16	>64
	clavulanic acid/ticarcillin	4～>64	8	32
	cefotiam	0.125～>64	0.25	2
	cefoperazone	0.125～64	0.25	4
E. cloacae (17)	tazobactam/piperacillin	1～>64	16	>64
	piperacillin	1～>64	64	>64
	clavulanic acid/ticarcillin	2～>64	16	>64
	cefotiam	0.125～>64	16	>64
	cefoperazone	0.063～>64	2	>64
S. marcescens (22)	tazobactam/piperacillin	1～32	4	8
	piperacillin	2～>64	4	32
	clavulanic acid/ticarcillin	1～64	8	32
	cefotiam	0.25～>64	32	>64
	cefoperazone	0.063～32	2	8
P. aeruginosa (20)	tazobactam/piperacillin	1～>64	4	>64
	piperacillin	1～>64	4	>64
	clavulanic acid/ticarcillin	1～>64	32	>64
	cefotiam	>64	>64	>64
	cefoperazone	1～>64	8	>64
A. calcoaceticus (24)	tazobactam/piperacillin	4～>64	8	32
	piperacillin	4～>64	16	>64
	clavulanic acid/ticarcillin	2～32	8	16
	cefotiam	16～>64	64	>64
	cefoperazone	4～>64	32	>64

した。

2） 副作用と臨床検査値異常

各症例の副作用および臨床検査値異常はTable 2, 3に示した。自覚的な副作用は1例に発熱が出現したが本剤中止後翌日には消失した。臨床検査値異常は1例に好酸球増多とGPTの上昇が認められたが，いずれも一過性で軽度であり，重篤な症状を認めたものはなかった。

Ⅲ. 考　　察

PIPCはグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し，広範囲で極めて強い抗菌力を有し，且つ高い安全性を示すことから有用性が優れており，注射用ペニシリンの中で最も頻用されている薬剤である[2,3]。しかし，近年，β-lactam薬剤に耐性を示す菌の分離率が増加しており，その中でもpenicillinase (PCase) やcephalosporinase (CEPase) 等のβ-lactamaseによるβ-lactam系抗生物質の不活化を示す耐性菌の頻度が高くなり，臨床的に問題となっている[4]。PIPCもPCaseに加水分解を受け易いため，PCase産生株に対して抗菌活性を発揮できない欠点を持っている。TAZはβ-lactamase阻害作用を有し，他のCVAやsulbactam (SBT) と比較しても強くて広い阻害スペクトルを示している[5]。従ってTAZ/PIPCはPIPCに耐性を示すβ-lactamase産生菌に対しても強い抗菌力を発揮できる薬剤として開発された。

この新しい薬剤TAZ/PIPCの抗菌力および臨床成績を検討した。

TAZ/PIPCとPIPCとの抗菌力の比較では，*S. aureus, M(B). catarrhalis, E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae, S. marcescens, A. calcoaceticus*に対してTAZ/PIPCの方が

Table 2. Clinical response to tazobactam/piperacillin in respiratory infection

No.	Age・Sex BW (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Bacteriology	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Efficacy	Side effects Remarks
1	63・M 66.0	acute bronchitis base of polyarteritis nodsa	2.5 g×2 (4 days) 20 g	*H. influenzae* 10^5 ↓ NF	38.5 ↓ 37.7	9600 ↓ 8000	8.96 ↓ NT	116 ↓ NT	no remarks	good	(−)
2	72・M 60.5	pneumonia bases of lung carcinoma and prostata carcinoma	2.5 g×2 (15 days) 75 g	NF ↓ NF	36.4 ↓ 36.7	22300 ↓ 11800	3.77 ↓ 1.03	NT ↓ 20	improved	good	(−)
3	72・F 35.1	pneumonia	2.5 g×2 (14 days) 67.5 g	*H. influenzae* 2+ ↓ NF	37.3 ↓ 36.9	7800 ↓ 5200	8.93 ↓ 0.35	103 ↓ NT	improved	excellent	(−)
4	19・M 67.0	pneumonia base of bronchial asthma	2.5 g×2 (6 days) 25 g	*H. influenzae* 10^6 ↓ NF	38.7 ↓ 36.7	13500 ↓ 4900	NT ↓ NT	30 ↓ 20	improved	excellent	fever Eos. ↑ GPT ↑

NF: normal flora　NT: not tested

Table 3. Clinical laboratory findings

No.	RBC ($\times10^4$/mm^3)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times10^2$/mm^3)		Differential count of WBC: Baso. (%)		Eosino. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)		PLT ($\times10^4$/mm^3)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		ALP (IU/L)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	255	289	8.3	9.0	24.1	27.1	96	96	0	1	5	5	86	78	6	8	2	7	49.2	53.9	24	38	26	36	261	338	0.5	0.4	28	25	1.39	1.36	131	133	4.8	4.7	95	95
2	384	416	12.3	12.9	35.9	38.4	223	118	0	1	1	5	85	71	10	19	4	4	50.9	43.6	14	10	10	11	263	206	0.3	0.6	11	11	0.89	0.93	136	138	4.0	4.1	101	102
3	380	383	11.4	11.2	33.8	34.8	78	52	0	1	5	9	62	26	27	58	6	6	40.3	51.7	28	23	14	15	242	224	0.4	0.3	13	10	0.79	0.69	134	136	4.0	4.6	95	97
4	515	485	14.7	13.6	44.5	41.1	135	49	0	0	1	10	79	34	14	47	6	9	34.4	31.2	22	21	21	41	177	167	0.9	0.3	12	11	1.04	0.89	137	141	4.3	4.9	96	105

B: before　A: after

優れ，*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*の3菌では2剤の抗菌力は同等，*E. faecalis*のみでPIPCがわずかに優れた成績を示した。以上より，TAZ/PIPCは多くの菌に対してPIPCより明らかに抗菌力が優れていた。TAZ/PIPCと同様なβ-lactamase阻害薬剤配合ペニシリン製剤であるCVA/TIPCとの比較では*S. pneumoniae*, *S. milleri* group, *E. faecalis*, *M*(*B*). *catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. marcescens*でTAZ/PIPCが優れた抗菌力を示した。また, TAZ/PIPCとセフェム系薬剤のCTM, CPZとの比較では，グラム陽性菌では比較的TAZ/PIPCが優れ，グラム陰性菌ではCPZはやや優れており，CTMは陽性菌・陰性菌ともに中間の抗菌力を示した。

呼吸器感染症4例(肺炎3例，急性気管支炎1例)に本剤を投与し，全例有効以上であった。起炎菌は3例で検出され，3株とも*H. influenzae*であり，全株消失した。副作用としては，発熱が1例で出現したが，本剤中止後軽快し，翌日には平熱化した。臨床検査値異常は1例で好酸球増加とGPTの上昇を認めたが，投与終了後5日目でほぼ正常値に復した。

以上の結果からTAZ/PIPCは，呼吸器感染症において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文　献

1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β-lactamase Inhibitory Properties of 2β-[(1,2,3,-Triazol-1-yl) methyl] -2α-methylpenam-3α-carboxylyic Acid 1, 1-Dioxide and Related Triazolyl Derivatives. J Med Chem 30: 1649 ~ 1474, 1987

2) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウムⅠ：T-1220(Piperacillin)，東京，1976

3) 上田　泰，松本文夫：Piperacillin. Jap Antibiotics 36(4): 653～677, 1983

4) 横田　健：臨床分離菌のβ-lactamase産生率と各種薬剤に対する感受性の検討。Chemotherapy 39: 941～952, 1991

5) 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

Basic and clinical studies on tazobactam/piperacillin in respiratory infections

Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome, Tomokazu Kakazu, Hiroaki Nakamura, Hiroshi Kaneshima and Atsushi Saito
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-01, Japan

Nobuchika Kusano, Isamu Nakasone, Yoshiko Furgen, Shinko Taira and Seitetsu Hokama
Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital

We performed basic and clinical studies on tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a new formulation of the β-lactamase inhibitor tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC), and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity:

The minimum inhibitory concentrations (MIC) of TAZ/PIPC against a total of 257 clinically isolated strains of 12 species were measured and compared with those of PIPC, clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC), cefotiam (CTM) and cefoperazone (CPZ), using the MIC2000 System (Dynatech Laboratories).

TAZ/PIPC showed stronger bactericidal activity than PIPC and CVA/TIPC, and much stronger activity than CTM or CPZ against gram-positive bacteria, but CPZ showed much stronger activity than TAZ/PIPC against gram-negative bacteria.

2. Clinical study results:

TAZ/PIPC (5 g per day) was given to three patients with pneumonia and one with acute bronchitis, for 4～15 days. Clinical response was excellent in two patients and good in two patients. Mild fever was observed in one patient. Abnormal laboratory findings were observed in one patient with eosinophilia and elevation of GPT, but these were transient.

From the above results, we consider TAZ/PIPC to be a useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infection.