複雑性尿路感染症に対するTazobactam/Piperacillinの臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・加藤 忍
平塚市民病院泌尿器科*

名出頼男・柳岡正範・石川清仁
藤田保健衛生大学泌尿器科

置塩則彦
静岡赤十字病院泌尿器科

高梨勝男
東京都国民健康保険団体連合会
福生病院泌尿器科

浅野晴好・日比秀夫
愛知県済生会病院泌尿器科

新しい注射用抗生物質tazobactam/piperacillinを22例の尿路感染症(複雑性21例, 単純性1例)の治療に, 1日2.5g~5.0g, 5~6日間投与して以下の成績を得た。

1. UTI薬効評価基準で評価可能例は20例中に, 17例が有効以上であり, 総合有効率は85.0%であった。
2. 治療前に分離された細菌は11種30株で, 治療後に26株, 86.7%が除菌された。
3. β -lactamase産生能を被検した分離株27株中, 15株がペニシリナーゼ又はセファロsporinナーゼ或いは双方を産生していた。
4. β -ラクタマーゼ産生株のうち特に*Serratia marcescens*に本剤の抗菌活性がpiperacillinより優った。
5. 安全性については, 自覚的副作用は1例もなかった。臨床検査値の変動ではGPT上昇が2例, 好酸球増多症が1例認められた。

Key words : Tazobactam/Piperacillin, TAZ/PIPC, UTI

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は, tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)を1:4の比率に配合した新しい注射用抗生物質である。PIPCは上市されて既に10余年を経て, 既存の多くの注射用ペニシリン抗生物質の中にあつて優れた薬剤としての評価を得ている。ただPIPCの弱点は細菌の産出する β -lactamaseによって活性が損なわれることである。一方TAZは最近大鵬薬品工業株式会社で合成, 開発された β -lactamase阻害剤である。本剤は既存の同系の β -lactamase阻害剤であるsulbactam (SBT), clavulanic acid (CVA)よりも阻害スペクトラムを大きくする目的で合成され

たものである。従つてこの2剤を効果的に配合することにより, β -lactamaseにより加水分解されずにPIPCの効果をより高めることがTAZ/PIPCの開発目的である。

われわれは, TAZ/PIPCを慢性複雑性尿路感染症(chronic complicated urinary tract infection, CC-UTI)の治療に投与して, 有効性と安全性について検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

本剤により治療を行った対象は1例の急性単純性腎盂腎炎を含むが, この他は尿路系に基礎疾患をもつ

CC-UTIで、計22例である。男性は16名、女性は6名で従って性比は7:3である。年齢構成は21歳から82歳までである。もっとも多い年代は70~79歳代で10例、全体の45.5%を占めた。また65歳以上高齢者は、14名で63.6%であった(Table 1)。

TAZ/PIPCは1回1.25gまたは2.5gのバイアルを、生理食塩水100mlに溶解した後に1日2回約15~60分かけて点滴静注投与した。投与期間は、UTI薬効評価基準で評価する目的から概ね5日間である。分離菌は同定と定量培養の上、TAZ/PIPCとPIPCに対するMICの測定、更にアシドメトリー法によってペニシリナーゼとセファロスポリナーゼの産生の有無をみた。

薬効と有用性の評価は、UTI薬効評価基準¹⁾と主治医による有効性と、臨床検査値の変動、副作用とから安全性をみて行った。

II. 成績

臨床成績の概要はTable 2に示した。1日の投与量別では2.5gと5.0gがそれぞれ11例で、丁度50%ずつであった。UTI薬効評価基準で判定し得た症例は20例で、総合有効率は85.0%であった(Table 3)。内容は著効11例、55.0%、有効6例、30.0%、無効3例、15.0%である。病態群別の有効率では、単独菌感染症が13例中10例、76.9%、複数菌感染症が7例中7例、100%で両群共に優れた成績であった(Table 4)。細菌学的効果は治療前に11種30株が検出され、治療後に26株、86.7%が除菌された。存続した菌種は3種で、*Klebsiella pneumoniae* 1株中1株、*Serratia marcescens* 3株中2株と*Pseudomonas aeruginosa* 2株中1株であった。投与後出現菌は2株で、*Pseudomonas putida*とyeast-like organism 1株であった。

β -lactamase産生能についてみると、被検27株中セ

ファロスポリナーゼ(CEPase)産生株が11株、非産生株は16株で、産生株の比率は11/27、40.7%であった。ペニシリナーゼ(PCase)産生株もCEPaseと同様に、産生株10株、非産生株は17株で、産生株の比率は10/27、37.0%であった。なおこの27株に対する全体の除菌率は23/27、85.2%で、このうち、 β -lactamase(CEPase, PCase)の双方を含む産生株の計15株には12/15、80.0%の除菌効果が得られた(Table 5)。

30株の分離菌のうち27株のMICと除菌効果をみると、MICが $\leq 6.25\mu\text{g/ml}$ であった19株中18株、94.7%が除菌された。 $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$ のMICを示した8株では5株、62.5%の除菌率であった(Table 6)。

安全性についての検討では、自覚的副作用は全例で認めなかった。臨床検査値の変動では、GPT上昇が2例認められた。変動幅は1例で14→38、1例で19→38(追跡、23)であった。好酸球増加は1例あり、変動値は0%(投与13日前)→12%であった。しかしいずれも変動幅は小さく、臨床的に特に問題とならなかった。

III. 考察

β -lactam系抗菌剤に対する耐性化の主因は、本剤を加水分解する酵素、 β -ラクタマーゼによる。最近では第3世代のセフェム系注射剤ceftazidime(CAZ)に高度耐性を示すプラスミド由来の β -ラクタマーゼの産生株があることも知られている²⁾。こうした耐性菌に対処する手段としては β -ラクタマーゼ阻害作用をもつ薬剤を添加することにより、本来の抗菌剤を β -ラクタマーゼによって失活することから防ぎ、その抗菌活性を保持することである。この主旨に沿った抗菌剤は既に多くのものが上市されている。代表的なものとしてampicillin(ABPC)とclavulanic acid(CVA)を配合したABPC/CVA³⁾やsulbactam(SBT)とcefoperazone

Table 1. Background of patients treated with tazobactam/piperacillin

Age (yr) \ Sex	Male	Female	Total
20 ~ 29	1	1	2
30 ~ 39		1	1
40 ~ 49			
50 ~ 59	1		1
60 ~ 69	4	2	6
70 ~ 79	8	2	10
80 ~ 89	2		2
Total	16 (72.7%)	6 (27.3%)	22 (100%)

(CPZ)を配合した, SBT/CPZ⁴⁾などがある。TAZ/PIPCはこれらの薬剤と同様に, 基礎的にはTAZを β -lactamase阻害剤としてPIPCと共に配合した合剤である。従って β -ラクタマーゼ産生株によるPIPCの抗菌活性の失活がないことで, より有効性が増したことがこれまでの基礎的検討から明らかとなっている⁵⁾。

PIPCは本来, グラム陽性球菌(gram-positive cocci, GPC)と*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌(gram-negative bacteria, GNB)に及ぶ幅広いスペクトラムと

優れた抗菌活性を有している⁶⁾。またペニシリン系抗菌剤として安全性に優れ, 総合的に有用性が高い。更に β -ラクタマーゼに安定であるTAZ/PIPCによる今回のCC-UTIに対しての成績からは, 分離菌27株のうち10株がPCase, 11株がCEPase, または双方を産していた。このような β -ラクタマーゼ産生株のうち, PIPC単独に比べて明らかにMICが優れていた例は, 3株の*S. marcescens*であった。3株いずれもPIPCにはMICが $100\mu\text{g/ml}$ の耐性を示したが, TAZ/PIPCには2

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with tazobactam/piperacillin

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation***		Side effects or abnormal values	Remarks	
					daily dose (g × time)	route	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ cells/ml)		β -lactamase**	UTI			Dr.
												TAZ/PIPC	PIPC					
1	71 F	chronic pyelonephritis neurogenic bladder	(+) urethra	G-1	2.5 × 2	D.I.V.	5	## -	## -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	1.56 1.56	P(-) C(+)	excellent	excellent	(-)	(-)	
2	82 M	chronic cystitis prostatic cancer neurogenic bladder	(+) urethra	G-1	1.25 × 2	D.I.V.	5	- -	+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	12.5 12.5	12.5 12.5	P(-) C(-) P(-) C(-)	poor	poor	(-)	(-)
3	75 M	chronic cystitis neurogenic bladder	(+) cystostomy	G-1	1.25 × 2	D.I.V.	6	- -	++ ±	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	25 25	100 100	P(+) C(+) P(+) C(+)	poor	poor	(-)	(-)
4	25 F	chronic cystitis neurogenic bladder	(+) urethra	G-1	1.25 × 2	D.I.V.	5	- -	## -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ 0	25 0	25 0	P(-) C(+)	excellent	excellent	(-)	(-)
5	53 M	chronic cystitis benign prostatic hypertrophy	(+) urethra	G-1	2.5 × 2	D.I.V.	6	- -	+ -	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁶ 0	3.13 0	3.13 0	P(+) C(-)	excellent	excellent	(-)	(-)
6	62 M	chronic cystitis benign prostatic hypertrophy	(-)	G-2	2.5 × 2	D.I.V.	5	+ +	++ +	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁶ 0	3.13 0	12.5 0	P(+) C(-)	moderate	good	(-)	eosinophilia
7	77 M	chronic cystitis benign prostatic hypertrophy	(-)	G-2	2.5 × 2	D.I.V.	5	+ -	## ±	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁶ 0	100 0	100 0	P(-) C(+)	moderate	good	(-)	(-)
8	21 M	chronic pyelonephritis neurogenic bladder	(-)	G-3	2.5 × 2	D.I.V.	5	++ -	## ±	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	1.56 0	12.5 0	P(+) C(+)	moderate	excellent	(-)	(-)
9	65 F	chronic pyelonephritis renal stones	(-)	G-3	1.25 × 2	D.I.V.	6	## +	## +	<i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁴ 0	6.25 0	6.25 0	P(-) C(-)	moderate	fair	(-)	(-)
10	78 M	chronic cystitis prostatic cancer	(-)	G-4	1.25 × 2	D.I.V.	5	- -	++ -	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	25 50	100 400	P(+) C(+) P(+) C(+)	poor	poor	(-)	(-)
11	79 M	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)	G-4	1.25 × 2	D.I.V.	6	- -	++ -	<i>M. Morganii</i> (-)	10 ⁴ 0	6.25 0	3.13 0	P(+) C(+)	excellent	excellent	(-)	(-)

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin * before treatment ** P: penicillinase C: cephalosporinase after treatment

***UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr.: Dr.'s evaluation

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with tazobactam/piperacillin

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation***		Side effects or abnormal values	Remarks	
					daily dose (g x time)	route	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ cells/ml)		β-lactamase**	UTI			Dr.
												TAZ/PIPC	PIPC					
12	68 M	chronic cystitis	(-)	G-4	2.5 x 2	D.I.V.	5	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	0.78	P(-) C(-)	excellent	excellent	(-)	(-)
		benign prostatic hypertrophy								(-)	0							
13	73 M	chronic cystitis	(-)	G-4	2.5 x 2	D.I.V.	6	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	1.56	P(-) C(+)	excellent	excellent	(-)	(-)
		benign prostatic hypertrophy								(-)	0							
14	79 M	chronic cystitis	(+) urethra	G-5	1.25 x 2	D.I.V.	5	-	##	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	25	25	P(+) C(+)	moderate	excellent	(-)	(-)
		neurogenic bladder								(-)	10 ⁴	3.13	3.13	P(-) C(-)				
15	61 F	chronic pyelonephritis neurogenic bladder	(-)	G-6	2.5 x 2	D.I.V.	6	##	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	NT	NT	NT	excellent	good	(-)	(-)
										<i>S. agalactiae</i>								
										<i>E. faecalis</i>	<10 ³							
										<i>P. putida</i>		NT	NT	NT				
16	78 M	chronic cystitis	(-)	G-6	1.25 x 2	D.I.V.	5	-	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	25	100	P(+) C(+)	excellent	excellent	(-)	(-)
		neurogenic bladder																
		prostatic cancer																
		(-)								0	50	400	P(+) C(-)					
17	60 M	chronic cystitis	(-)	G-6	2.5 x 2	D.I.V.	6	##	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.39	0.39	P(-) C(-)	excellent	excellent	(-)	GPT elevation
		benign prostatic hypertrophy																
		(-)								0	3.13	1.56	P(-) C(-)					
18	74 F	chronic cystitis	(-)	G-6	1.25 x 2	D.I.V.	6	##	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	0.78	P(-) C(+)	excellent	good	(-)	(-)
		neurogenic bladder																
		(-)								0	6.25	3.13	P(-) C(-)					
											0.1	0.1	P(-) C(-)					
19	63 M	chronic cystitis	(-)	G-6	2.5 x 2	D.I.V.	6	##	+	<i>K. pneumoniae</i>	≥10 ⁷	3.13	3.13	P(+) C(-)	moderate	good	(-)	GPT elevation
		benign prostatic hypertrophy																
		(-)								<10 ³	3.13	6.25	P(+) C(-)					
20	75 M	chronic cystitis	(-)	G-6	1.25 x 2	D.I.V.	5	-	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.2	0.2	P(-) C(-)	excellent	excellent	(-)	(-)
		prostatic cancer																
21	81 M	chronic cystitis	(-)	/	2.5 x 2	D.I.V.	5	-	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	NT	NT	NT	excl- uding	non- evalu- able	(-)	(-)
		prostatic cancer																
22	39 F	acute uncomplicated pyelonephritis	(-)	/	1.25 x 2	D.I.V.	5	##	-	<i>E. faecalis</i>	<10 ³				excl- uding	non- evalu- able	(-)	(-)
		(-)																

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin * before treatment ** P: penicillinase C: cephalosporinase after treatment

***UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr.: Dr.'s evaluation

管優った25 μ g/mlであった。臨床的にこのうち1株が除菌された。この例に示されるように、抗菌活性が強化されたことにより、PIPC単独に比べて有効性が増したことが明らかであった例がみられた。

UTI薬効評価基準で、85.0%と高い有効率を示したことは、総合除菌率が30株中26株、86.7%であることからみて妥当な成績として容認できた。特にGPCは *Enterococcus faecalis* 8株を含む14株全てが除菌されており、特にペニシリン剤の位置づけの一つとして高く評価したい。

P. aeruginosa, *S. marcescens*などは評価対象が少な

く、確断できないものの、合計5株中2株の消失がみられ、治療適応菌種と考えるとよいように思われた。

1日投与量はCC-UTIが軽症であれば2.5g、中等症であれば5.0gが適当と思われ、投与期間は治療を目的とすれば、7~14日間を要するものと思われる。

安全性については、類縁剤と比較して特記すべきものはなかった。以上のことから、TAZ/PIPCは、基礎成績に示されているように β -ラクタマーゼに安定でPIPCがもつ既存の抗菌活性が損なわれることなく起炎菌に作用し、優れた臨床成績をあげると共に安全性に問題がなかったことを確認した。

Table 3. Overall clinical efficacy of tazobactam/piperacillin in complicated UTI

2.5 g or 5.0 g/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		11	3	1	15 (75.0%)
Decreased				1	1
Replaced		1			1
Unchanged		1	1	1	3
Efficacy on pyuria		13 (65.0%)	4	3	Case total 20
	Excellent	11 (55.0%)			Overall effectiveness rate 17/20 (85.0%)
	Moderate	6			
	Poor	3			

Table 4. Overall clinical efficacy of tazobactam/piperacillin classified by type of infection

2.5 g or 5.0 g/day, 5 days treatment

No indwelling catheter	14 (70.0%)	8	5	1	13/14 (92.9%)
Indwelling catheter	6 (30.0%)	3	1	2	4/6 (66.7%)

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	G-1	5 (25.0%)	3		2	3/5
	G-2	2 (10.0%)		2		2/2
	G-3	2 (10.0%)		2		2/2
	G-4	4 (20.0%)	3		1	3/4
	Subtotal	13 (65.0%)	6	4	3	10/13 (76.9%)
Polymicrobial infection	G-5	1 (5.0%)		1		1/1
	G-6	6 (30.0%)	5	1		6/6
	Subtotal	7 (35.0%)	5	2		7/7
Total		20 (100 %)	11	6	3	17/20 (85.0%)

Table 5. Bacteriological response to tazobactam/piperacillin in complicated UTI
2.5 g or 5.0 g/day, 5 days treatment

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	4 (3)	4 (3)		
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>S. bovis</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	8	8		
<i>E. coli</i>	6 (5)	6 (5)		
<i>C. freundii</i>	1 (1)	1 (1)		
<i>P. mirabilis</i>	2	2		
<i>M. morgani</i>	1 (1)	1 (1)		
<i>K. pneumoniae</i>	1 (1)		1 (1)	
<i>S. marcescens</i>	3 (3)	1 (1)	2 (2)	
<i>P. aeruginosa</i>	2 (1)	1 (1)	1	
<i>P. putida</i>				1
YLO*				1
Total	30 (15)	26 (12) (86.7%)	4 (3)	2

* YLO: yeast-like organism ( ): No. of strains producing β -lactamase

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to tazobactam/piperacillin treatment in complicated UTI (5 days treatment)

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100		
<i>S. epidermidis</i>				2/2				1/1			1/1	4/4
<i>S. agalactiae</i>											1/1	1/1
<i>S. bovis</i>	1/1											1/1
<i>E. faecalis</i>				2/2	5/5						1/1	8/8
<i>E. coli</i>		2/2	3/3				1/1					6/6
<i>C. freundii</i>							1/1					1/1
<i>P. mirabilis</i>	2/2											2/2
<i>M. morgani</i>					1/1							1/1
<i>K. pneumoniae</i>				0/1								0/1
<i>S. marcescens</i>							1/3					1/3
<i>P. aeruginosa</i>						0/1			1/1			1/2
Total	3/3	2/2	3/3	4/5	6/6	0/1	3/5	1/1	1/1		3/3	26/30 (86.7%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

文 献

- 1) UTI研究会(代表 大越正秋) : UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408 ~ 441, 1986
- 2) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- 3) BRL 25000 (clavulanic acid/amoxicillin; CVA/AMPC) 論文特集号。Chemotherapy 30 (S-2), 1982
- 4) Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 論文特集号。Chemotherapy 32(S-4), 1984
- 5) 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
- 6) Piperacillin 10周年記念特集号(上田 泰監修)。Chemotherapy 36(S-7), 1988

Clinical study of tazobactam/piperacillin in complicated urinary tract infections

Keizo Suzuki, Masaki Horiba and Shinobu Kato
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide, Masanori Yanaoka and Kiyohito Ishikawa
Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

Norihiko Okishio
Department of Urology, Shizuoka Red-Cross Hospital

Katsuo Takanashi
Department of Urology, Fussa Hospital
National Health Insurance Society, Tokyo Federation

Haruyoshi Asano and Hideo Hibi
Department of Urology, Aichi Prefectural Saisei-kai Hospital

For the treatment of urinary tract infections (UTI), a newly developed injectable antibiotic agent, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), was administered to 22 UTI cases (complicated: 21, uncomplicated: 1) at a dose of 2.5 g/day to 5.0 g/day for 5 to 6 days. The results obtained were as follows:

1. Of the 22 cases, 20 cases were evaluable for clinical efficacy by the Japanese UTI criteria. Excellent or good efficacy was obtained in 85%, or 17 out of 20 cases.
2. The clinical isolates obtained before treatment were 11 species of bacteria and 30 strains. After treatment, 26 strains were eradicated. Thus, the eradication rate was 86.7%.
3. Among 27 strains whose β -lactamase production was examined, 15 produced penicillinase and/or cephalosporinase.
4. The drug showed superior antibacterial activity even against β -lactamase producing strains, as well non-producing strains, especially against *Serratia marcescens*, in comparison with piperacillin.
5. No subjective or objective adverse reactions were observed in any treated cases. Slight elevation of GPT was observed in two cases and eosinophilia was observed in one case.