

泌尿器科領域におけるTazobactam/Piperacillinの基礎的および臨床的検討

山下真寿男・宮崎茂典・岡田 弘・荒川創一・松本 修・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科*

片岡陳正
神戸大学医療技術短期大学部

稲葉洋子・松井 隆・梅津敬一
国立神戸病院泌尿器科

源吉顕治・藤井 明
富士原病院泌尿器科

柯 昭仁・原田益善
新須磨病院泌尿器科

武中 篤・島谷 昇・広岡九兵衛
関西労災病院泌尿器科

山田裕二・泉 武寛
加西市立加西病院泌尿器科

新しく開発された β -lactamase阻害剤tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)との注射用抗生物質配合剤tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の泌尿器科領域における有用性を基礎的・臨床的に検討し以下の結果を得た。

(1) 抗菌力：当教室保存臨床分離株(11菌種, 276株)に対するTAZ/PIPC, PIPC, ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM), cefotiam (CTM), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)のMIC分布を比較検討した。*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*に対する本剤のMICはPIPCのそれらより優れ, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*に対する本剤のMICはPIPCのそれらと同等であった。本剤のこれら被験菌に対する抗菌力は, 対照薬と比べほぼ中間に位置した。

(2) 臨床的検討：単純性・複雑性尿路感染症22例に対し, TAZ/PIPC 1.25gまたは2.5gを1日2回5日間点滴静注した。複雑性尿路感染症21例のうちUTI薬効評価基準に合致した20例においては, 著効6例, 有効9例, 無効5例で有効率75%であった。細菌学的効果は, 36株中32株が消失し, 消失率は89%であった。そのうち, β -lactamase産生菌は19株で, *P. aeruginosa* 1株以外は全て消失した。副作用は, 22例中1例に軽度の軟便が認められた。臨床検査値の異常変動は, 好酸球の増多を1例に認めた。

Key words : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, β -ラクタマーゼ, 泌尿器科領域

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は, β -lactamase阻害剤であるtazobactam (TAZ)と広域ペニシリン系抗生物質piperacillin (PIPC)を力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。TAZは大鵬薬品工業株式会社で新しく開発された β -lactamase阻害剤で, 各種細菌が産生する従来のpenicillinase (PCase), cefuroxime (CXase)および一部のcephalosporinase (CEPase)を強く阻害し, 既に臨床使用されているclavulanic acid (CVA)およびsulbactam (SBT)と比較しても, より強く広い β -lactamase阻害スペクトルを有している。一方, PIPCは富山化学工業株式会社で開発された広

域ペニシリン系抗生物質で, 臨床に広く使用されており, 安全性, 有効性の面で高い評価を受け, 注射用ペニシリン薬として最も優れたものに属するが, β -lactamaseに分解されやすい弱点を有している。

これらTAZとPIPCを配合したTAZ/PIPCは, 基礎的な特徴として, 1)ブドウ球菌から緑膿菌まで幅広い抗菌スペクトルを示すこと, 2)PCaseおよびCEPase産生の菌に対しても優れた抗菌力を示すこと, さらに3) β -lactamaseの誘導率がPIPC, ceftazidime (CAZ)等と比較して極めて低いこと等が報告されている。また, ヒトでの体内動態がTAZとPIPCでは比較的一致する

ことから、合理的な配合剤といえる¹⁾。

今回我々は本剤の抗菌活性に関する基礎的検討を行うとともに、泌尿器科領域の感染症に対する臨床的有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

複雑性尿路感染症の尿中より分離された当教室保存グラム陽性菌1菌種、グラム陰性菌11菌種、すなわち *Enterococcus faecalis* 44株、*Escherichia coli* 66株(うちβ-lactamase産生数:30株)、*Citrobacter freundii* 28株(22株)、*Klebsiella pneumoniae* 27株(14株)、*Enterobacter cloacae* 17株(15株)、*Serratia marcescens* 29株(20株)、*Proteus mirabilis* 11株(1株)、*Proteus vulgaris* 4株(1株)、*Morganella morganii* 8株(2株)、*Providencia rettgeri* 6株(1株)、*Pseudomonas aeruginosa* 36株(10株)に対する、TAZ/PIPC、PIPC、sulbactam/cefoperazone(SBT/CPZ)、cefotiam(CTM)、ceftazidime(CAZ)、imipenem(IPM)のMICを日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量 10^6 および 10^8 CFU/mlにて測定し比較した。

2. 臨床的検討

平成3年1月から平成4年2月に神戸大学医学部泌尿器科およびその協力病院泌尿器科において、本治験への同意が得られた尿路感染症患者22例を対象とした。内訳は複雑性膀胱炎14例、複雑性腎盂腎炎4例、前立腺術後感染症3例、急性単純性腎盂腎炎1例であり、複雑性尿路感染症の基礎疾患は、神経因性膀胱8例、前立腺肥大症6例、膀胱腫瘍4例、腎結石2例、副腎腫瘍1例であった。

投与方法はTAZ/PIPC 1回 1.25gまたは2.5gを生食あるいは電解質液100~250mlに溶解し、30~60分で点滴静注し、1日2回、原則として5日間投与とした。

効果判定はUTI薬効評価基準第3版³⁾に合致する症例では同基準により行い、併せて主治医による判定も行った。

安全性は自他覚的副作用および投与前後の臨床検査値の異常変動の有無より検討した。

II. 成 績

1. 抗菌力(Table 1, 2)

*E. faecalis*に対するTAZ/PIPCの抗菌力は、 10^6 CFU/

Table 1-1. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs

Organism (no. of strains)	Antibiotic	10^6 CFU/ml			10^8 CFU/ml		
		range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. faecalis</i> (44)	TAZ/PIPC	1.56~25	3.13	6.25	3.13~25	3.13	12.5
	PIPC	0.78~25	3.13	6.25	1.56~50	6.25	12.5
	SBT/CPZ	25~>100	50	>100	100~>100	>100	>100
	CTM	25~>100	>100	>100	>100	>100	>100
	CAZ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	IPM	0.39~3.13	0.78	1.56	0.39~6.25	1.56	3.13
<i>E. coli</i> (66)	TAZ/PIPC	0.39~>12.5	1.56	6.25	0.78~25	3.13	12.5
	PIPC	0.39~>100	1.56	50	3.13~>100	6.25	>100
	SBT/CPZ	0.05~6.25	0.39	1.56	0.10~25	0.39	6.25
	CTM	0.05~>100	0.10	0.78	0.20~>100	0.39	>100
	CAZ	0.05~1.56	0.10	0.78	0.10~12.5	0.20	1.56
	IPM	0.10~1.56	0.20	0.20	0.10~6.25	0.39	1.56
<i>C. freundii</i> (28)	TAZ/PIPC	3.13~100	25	50	3.13~>100	50	>100
	PIPC	1.56~>100	50	>100	6.25~>100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.39~50	12.5	50	1.56~>100	50	>100
	CTM	0.39~>100	50	>100	12.5~>100	>100	>100
	CAZ	0.39~>100	6.25	>100	0.39~>100	>100	>100
	IPM	0.10~0.78	0.39	0.78	0.39~6.25	3.13	6.25

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem

Table 1-2. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs

Organism (no. of strains)	Antibiotic	10 ⁶ CFU/ml	(μg/ml)		10 ⁸ CFU/ml	(μg/ml)	
		range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>K. pneumoniae</i> (27)	TAZ/PIPC	0.20 ~ >100	3.13	25	0.78 ~ >100	12.5	>100
	PIPC	0.20 ~ >100	6.25	>100	0.78 ~ >100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.10 ~ >100	0.78	3.13	0.20 ~ >100	3.13	>100
	CTM	0.05 ~ 3.13	0.39	0.78	0.20 ~ >100	1.56	>100
	CAZ	0.05 ~ 6.25	0.20	0.78	0.10 ~ >100	0.78	100
	IPM	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39	0.05 ~ 6.25	0.78	3.13
<i>E. cloacae</i> (17)	TAZ/PIPC	1.56 ~ >100	50	>100	6.25 ~ >100	50	>100
	PIPC	3.13 ~ >100	100	>100	6.25 ~ >100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.39 ~ >100	25	>100	0.39 ~ >100	50	>100
	CTM	0.20 ~ >100	>100	>100	0.39 ~ >100	>100	>100
	CAZ	0.10 ~ >100	50	>100	0.39 ~ >100	>100	>100
	IPM	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>S. marcescens</i> (29)	TAZ/PIPC	6.25 ~ >100	25	>100	50 ~ >100	100	>100
	PIPC	6.25 ~ >100	100	>100	6.25 ~ >100	>100	>100
	SBT/CPZ	6.25 ~ >100	100	>100	12.5 ~ >100	>100	>100
	CTM	50 ~ >100	>100	>100	>100	>100	>100
	CAZ	0.10 ~ 100	1.56	50	0.20 ~ >100	3.13	>100
	IPM	0.05 ~ 50	1.56	3.13	0.10 ~ >100	6.25	12.5
<i>P. mirabilis</i> (11)	TAZ/PIPC	0.39 ~ 50	0.78	3.13	0.78 ~ 50	3.13	6.25
	PIPC	0.39 ~ 100	0.78	3.13	0.39 ~ >100	3.13	>100
	SBT/CPZ	0.78 ~ 100	1.56	50	1.56 ~ >100	3.13	50
	CTM	0.05 ~ >100	0.39	>100	0.39 ~ >100	0.39	>100
	CAZ	0.05 ~ >100	0.05	0.78	0.10 ~ >100	0.20	>100
	IPM	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13	3.13 ~ 50	25	25
<i>P. vulgaris</i> (4)	TAZ/PIPC	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	PIPC	0.78 ~ 6.25	0.78	6.25	1.56 ~ 12.5	1.56	12.5
	SBT/CPZ	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5
	CTM	1.56 ~ >100	25	>100	3.13 ~ >100	50	>100
	CAZ	0.10 ~ 0.78	0.10	0.78	0.20 ~ 1.56	0.39	1.56
	IPM	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
<i>M. morgani</i> (8)	TAZ/PIPC	0.20 ~ 3.13	0.39	3.13	0.39 ~ 12.5	0.78	12.5
	PIPC	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25	0.78 ~ 12.5	1.56	12.5
	SBT/CPZ	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25	0.78 ~ 12.5	3.13	12.5
	CTM	0.20 ~ >100	3.13	>100	0.78 ~ >100	6.25	>100
	CAZ	0.05 ~ 0.78	0.10	0.78	0.10 ~ 3.13	0.20	3.13
	IPM	0.10 ~ 1.56	1.56	1.56	0.10 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>P. rettgeri</i> (6)	TAZ/PIPC	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13	0.78 ~ 12.5	1.56	12.5
	PIPC	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13	0.78 ~ 12.5	1.56	12.5
	SBT/CPZ	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25	1.56 ~ 12.5	3.13	12.5
	CTM	0.05 ~ 25	0.10	25	0.10 ~ 50	0.20	50
	CAZ	0.05 ~ 1.56	0.10	1.56	0.10 ~ 3.13	0.20	3.13
	IPM	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> (36)	TAZ/PIPC	1.56 ~ >100	12.5	100	1.56 ~ >100	25	>100
	PIPC	0.78 ~ >100	12.5	>100	3.13 ~ >100	25	>100
	SBT/CPZ	6.25 ~ >100	25	>100	12.5 ~ >100	50	>100
	CTM	6.25 ~ >100	>100	>100	>100	>100	>100
	CAZ	0.39 ~ >100	6.25	50	1.56 ~ >100	12.5	>100
	IPM	0.39 ~ 100	1.56	6.25	0.78 ~ >100	3.13	12.5

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone,
CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem

ml接種ではMIC range 1.56~25 μ g/ml, MIC₅₀ 3.13 μ g/ml, MIC₉₀ 6.25 μ g/mlであり, 10⁸CFU/mlではMIC range 3.13~25 μ g/ml, MIC₅₀ 3.13 μ g/ml, MIC₉₀ 12.5 μ g/mlであり, 他剤と比べPIPCとほぼ同等で, SBT/CPZ, CTM, CAZより優れ, IPMより劣っていた。

*E. coli*に対する本剤の抗菌力は, 10⁶CFU/mlでのMIC₉₀ 6.25 μ g/ml, 10⁸CFU/ml接種でのMIC₉₀ 12.5 μ g/mlであり, PIPCのMIC₉₀がそれぞれ50 μ g/ml, 100

μ g/ml以上であるのに比べ3~4管優れていた。 β -lactamase産生株では, 10⁶CFU/ml接種のときのTAZ/PIPCのMIC₉₀は6.25 μ g/mlであり, PIPCの>100 μ g/mlと比べ, その差はさらに顕著であった。

*S. marcescens*に対しては10⁶CFU/ml接種でのMIC₅₀が25 μ g/ml, 10⁸CFU/ml接種でのMIC₅₀が100 μ g/mlであり, PIPC, SBT/CPZ, CTMより優れていたものの耐性菌も認められている。また, この傾向は β -lacta-

Table 2. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other drugs against β -lactamase-producing strains

Organism (no. of strains)	Antibiotic	10 ⁶ CFU/ml		10 ⁸ CFU/ml			
		range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i> (30)	TAZ/PIPC	0.78~12.5	3.13	6.25	0.78~25	3.13	12.5
	PIPC	0.78~>100	3.13	>100	3.13~>100	100	>100
	SBT/CPZ	0.10~6.25	0.78	1.56	0.20~25	1.56	6.25
	CTM	0.05~>100	0.10	0.78	0.20~>100	0.78	>100
	CAZ	0.05~1.56	0.10	1.56	0.10~6.25	0.20	1.56
	IPM	0.10~1.56	0.20	0.20	0.20~6.25	0.39	0.78
<i>C. freundii</i> (22)	TAZ/PIPC	3.13~100	25	50	3.13~>100	50	>100
	PIPC	1.56~>100	>100	>100	6.25~>100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.78~50	25	50	1.56~>100	50	>100
	CTM	0.39~>100	>100	>100	12.5~>100	>100	>100
	CAZ	0.39~>100	100	>100	0.39~>100	>100	>100
	IPM	0.20~0.78	0.39	0.78	0.39~6.25	3.13	6.25
<i>K. pneumoniae</i> (14)	TAZ/PIPC	1.56~>100	3.13	25	6.25~>100	12.5	>100
	PIPC	3.13~>100	6.25	>100	6.25~>100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.20~>100	0.78	12.5	1.56~>100	6.25	>100
	CTM	0.20~1.56	0.39	0.78	0.39~>100	6.25	>100
	CAZ	0.05~6.25	0.20	0.78	0.39~>100	0.39	100
	IPM	0.20~0.78	0.20	0.39	0.20~6.25	0.78	3.13
<i>E. cloacae</i> (15)	TAZ/PIPC	1.56~>100	50	>100	6.25~>100	>100	>100
	PIPC	3.13~>100	100	>100	6.25~>100	>100	>100
	SBT/CPZ	0.39~>100	50	>100	0.39~>100	>100	>100
	CTM	6.25~>100	>100	>100	>100	>100	>100
	CAZ	0.20~>100	>100	>100	0.39~>100	>100	>100
	IPM	0.20~0.78	0.39	0.78	0.78~6.25	3.13	3.13
<i>S. marcescens</i> (20)	TAZ/PIPC	6.25~>100	50	>100	50~>100	100	>100
	PIPC	12.5~>100	>100	>100	25~>100	>100	>100
	SBT/CPZ	6.25~>100	>100	>100	12.5~>100	>100	>100
	CTM	50~>100	>100	>100	>100	>100	>100
	CAZ	0.10~100	3.13	50	0.20~>100	3.13	100
	IPM	0.05~50	0.78	3.13	0.10~>100	6.25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (10)	TAZ/PIPC	3.13~>100	50	>100	3.13~>100	100	>100
	PIPC	12.5~>100	50	>100	50~>100	>100	>100
	SBT/CPZ	12.5~>100	50	100	25~>100	>100	>100
	CTM	25~>100	>100	>100	>100	>100	>100
	CAZ	3.13~>100	25	50	6.25~>100	50	>100
	IPM	0.78~100	1.56	6.25	3.13~>100	3.13	12.5

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone
CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem

mase産生株においても同様であった。

P. aeruginosa に対しては、 10^6 CFU/ml 接種での MIC_{50} が $12.5\mu\text{g/ml}$ 、 10^8 CFU/ml 接種での MIC_{50} が $25\mu\text{g/ml}$ であり、PIPCと同等で、SBT/CPZ、CTMより優れていたが、CAZ、IPMより劣っていた。 β -lactamase 産生株においては、 10^6 CFU/ml 接種での MIC_{50} が $50\mu\text{g/ml}$ と PIPC および SBT/CPZ と同程度に耐性株がみられた。

2. 臨床的検討

1) UTI薬効評価基準による判定

UTI薬効評価基準の複雑性尿路感染症の患者条件に合致しない真菌感染症(症例21)と随伴症状(後述)により投与中止(症例22)した2例を除いた20例についてUTI薬効評価基準によって効果判定を行った。総合臨床効果は著効6例、有効9例、無効5例で、有効率は

75%であった(Table 3)。

UTI疾患病態群別効果をみると、カテーテル留置の3例は全て無効であったが、カテーテル非留置の17例は単数および複数菌感染とも7/8、8/9の有効率であった(Table 4)。

細菌学的効果は、投与前に36株が分離され、そのうち32株が消失し、消失率は89%であった(Table 5)。また β -ラクタマーゼ産生菌は19株中18株が消失し、消失率は95%であった。存続した菌は、*E. faecalis* 1株、*Enterococcus faecium* 2株、*P. aeruginosa* 1株の4株であった。投与後出現菌は*P. aeruginosa* 1株、YLO 2株の3株であった(Table 6)。

MIC別に細菌学的効果をみると、MIC $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下では28株中27株が消失し、 $25\mu\text{g/ml}$ 以上でも8株中5株が消失していた。 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下で存続した1株は、

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		6	4	4	14 (70%)
Decreased					
Replaced		1		1	2 (10%)
Unchanged				4	4 (20%)
Effect on pyuria		7 (35%)	4 (20%)	9 (45%)	Patient total 20
	Excellent	6 (30%)		Overall efficacy rate 15/20 (75%)	
	Moderate	9 (45%)			
	Poor (including failure)	5 (25%)			

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

	Group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall Efficacy rate
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter)	1 (5%)			1	0/1
	2nd group (post prostatectomy)	1 (5%)			1	0/1
	3rd group (upper UTI)	1 (5%)	1			1/1
	4th group (lower UTI)	6 (30%)	2	4		6/6
	sub total	9 (45%)	3	4	2	7/9
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)	2 (10%)			2	0/2
	6th group (no indwelling catheter)	9 (45%)	3	5	1	8/9
	sub total	11 (55%)	3	5	3	8/11 (73%)
Total		20 (100%)	6	9	5	15/20 (75%)

*E. faecalis*であった(Table 7)。

2) 主治医判定

全症例22例のうち判定可能であった21例の主治医判定による総合臨床効果は著効8例, 有効7例, やや有効3例, 無効3例で有効率は71%であった。疾患別にみると, 複雑性腎盂腎炎では著効3例, 有効1例とすべて有効以上で, 複雑性膀胱炎では著効5例, 有効5例, やや有効2例, 無効2例で有効率67%, 前立腺術後感染症では有効1例, やや有効1例, 無効1例であった(Table 8)。

3) 安全性

自他覚的副作用は, 全症例22例のうち1例に軽度の軟便が認められたが, 無処置にて回復した。随伴症状として1例(症例22)に意識レベル低下, 血圧低下, 尿失禁が認められたが, 投与約7時間後に出現した症状であり, 投与前より脱水がかなり強く, 食事摂取も充分でなかったことなどから本剤との因果関係は「関係ないらしい」と判断した。臨床検査値異常変動は, 1例に末梢血好酸球の増多(3%→9%)を認めたが, 特に問題となるようなものではなかった。

Ⅲ. 考 察

近年, β -ラクラム系抗生物質の開発はめざましい

Table 5. Bacteriological response to tazobactam/piperacillin in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	3 (3)	3 (3)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	7	6	1
<i>E. faecium</i>	3	1	2
<i>G. morbillorum</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	4 (2)	4 (2)	
<i>K. pneumoniae</i>	2 (1)	2 (1)	
<i>K. ozaenae</i>	2 (1)	2 (1)	
<i>E. cloacae</i>	1 (1)	1 (1)	
<i>S. marcescens</i>	3 (3)	3 (3)	
<i>P. vulgaris</i>	1 (1)	1 (1)	
<i>M. morgani</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	4 (4)	3 (3)	1 (1)
<i>P. stutzeri</i>	1 (1)	1 (1)	
<i>X. maltophilia</i>	1 (1)	1 (1)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1 (1)	1 (1)	
Total	36 (19)	32 (18)	4 (1)

*: Regardless of bacterial count
() β -lactamase producing strain

Table 6. Strains* appearing after tazobactam/piperacillin treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>P. aeruginosa</i>	1
YLO	2
Total	3

*: Regardless of bacterial count, YLO: yeast-like organism

が、一方で β -lactamase産生菌の増加がみられ、薬剤が本酵素に対し安定性を有することが重要課題となっている。感染の原因菌以外の常在菌が産生する β -lactamaseにより β -ラクラム剤が不活性化されるindirectly pathogenの問題も指摘されている。このような β -lactamaseによる耐性を克服する手段として β -ラクラム剤に β -lactamase阻害剤を配合することの意義が研究されてきており、同阻害剤としてCVAとSBTはすでに臨床使用されている。

TAZ/PIPCは新規に開発された β -lactamase阻害剤のTAZと広域ペニシリン系抗生物質のPIPCを配合した製剤である。TAZはPCase, CXaseおよび一部のCEPaseを強く阻害し、その阻害スペクトルはCVAやSBTよりも広いことが知られている。PIPCは β -lactamaseには比較的不安定ではあるが、広く臨床使用され安全性、有効性の面で高い評価を受けている。このような背景をもつTAZ/PIPCは、泌尿器科領域感染症における有用性が期待されることから、基礎的・臨床的検討を行った。

TAZ/PIPCの抗菌力は11菌種276株で検討された。*E. faecalis*, *E. coli*, *Proteus*属に対するMIC₉₀は、10⁶CFU/ml接種において6.25 μ g/ml以下、10⁸CFU/ml接種では12.5 μ g/ml以下であった。他剤と比べると*E. faecalis*に対してはPIPCと同等、*E. coli*に対してはPIPC

より優れ、*Proteus*属に対してはPIPCと同等かそれ以上で、SBT/CPZ, CTMよりも優れていた。また、 β -lactamase産生株は116株あり、そのうち*E. coli*の10⁸CFU/ml接種におけるMIC₉₀は、TAZ/PIPCで6.25 μ g/ml、PIPCでは>100 μ g/mlであり、*C. freundii*での10⁶CFU/ml接種におけるMIC₅₀はTAZ/PIPCで25 μ g/ml、PIPCで>100 μ g/mlであり、その抗菌力はPIPCより明らかに優れていた。これらの結果は、TAZをPIPCに配合した意義が基礎的に*in vitro*でも証明されたものといえる。

臨床効果は、UTI薬効評価基準による判定において有効率75% (15/20)であり、UTI疾患病態群別の有効率は、単独菌感染で78% (7/9)、複数菌感染でも73% (8/11)であった。難治度の高い第6群が9例と多くを含めたが、著効3例、有効5例で有効率89% (8/9)と優れた成績が得られた。一方、主治医判定においても有効率71% (15/21)を示し、PIPC開発当時に著者らの施設で検討した有効率50% (8/16)と比較しても優れた効果であった⁴⁾。

細菌学的効果は、全体での消失率が89% (32/36)であり、 β -lactamase産生菌での消失率は95% (18/19)であった。MIC別では、MIC 12.5 μ g/ml以下で消失率96% (27/28)であるのに対して、25 μ g/ml以上でも消失率63% (5/8)であった。12.5 μ g/ml以下で存続した

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response of tazobactam/piperacillin treatment in complicated UTI

Isolates	MIC (μ g/ml) inoculum size 10 ⁶ cells/ml											Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		>400
<i>S. aureus</i>				3/3									3/3
<i>S. agalactiae</i>	1/1												1/1
<i>E. faecalis</i>				4/5	1/1	1/1							6/7
<i>E. faecium</i>											1/2	0/1	1/3
<i>G. morbillorum</i>				1/1									1/1
<i>E. coli</i>		1/1	2/2	1/1	1/1								4/4
<i>K. pneumoniae</i>			1/1	1/1									2/2
<i>K. ozaenae</i>	1/1		1/1										2/2
<i>E. cloacae</i>						1/1							1/1
<i>S. marcescens</i>		1/1		1/1					1/1				3/3
<i>P. vulgaris</i>		1/1											1/1
<i>M. morgani</i>	1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>					2/2		1/1		0/1				3/4
<i>P. stutzeri</i>					1/1								1/1
<i>X. maltophilia</i>										1/1			1/1
<i>A. calcoaceticus</i>							1/1						1/1
Total	3/3	3/3	4/4	10/11	5/5	2/2	2/2		1/2	1/1	1/2	0/1	32/36 (89%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with tazobactam/piperacillin

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects and remarks	
						dose g × /day	route	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)		β-lactamase	UTI		Dr.
												TAZ/PIPC	PIPC				
						10 ⁶											
1	64	M	CCC bladder tumor	-	G-6	1.25 × 2	DIV	5	++ ++	<i>M. morgani</i>	10 ⁷	0.39	0.78	(-)	moderate	good	-
										<i>E. faecalis</i>		12.5	6.25	(-)			
										YLO	<10 ³	-	-	-			
2	77	M	CCC BPH	-	G-4	2.5 × 2	DIV	5	± ±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	50	(+)	moderate	good	-
										(-)		0	-	-			
3	65	M	CCC BPH	+ (urethra)	G-5	2.5 × 2	DIV	5	+ +	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	3.13	6.25	(+)	poor	good	-
										<i>E. faecalis</i>		3.13	3.13	(-)			
										YLO	10 ⁴	-	-	-			
4	77	M	CCC BPH bladder tumor	-	G-4	2.5 × 2	DIV	5	± -	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	6.25	6.25	(+)	excellent	excellent	-
										(-)		0	-	-			
5	59	F	CCP rt-adrenal tumor	-	G-6	1.25 × 2	DIV	5	+ -	<i>P. stutzeri</i>	10 ⁴	6.25	6.25	(+)	excellent	excellent	-
										<i>S. aureus</i>		3.13	3.13	(+)			
										<i>G. morbillorum</i>	12.5	12.5	(-)				
										(-)	0	-	-	-			
6	81	M	CCC bladder tumor	-	G-6	2.5 × 2	DIV	5	± ++	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	0.78	0.78	(+)	poor	fair	-
										<i>E. faecalis</i>		6.25	3.13	(-)			
										<i>E. faecium</i>	400	>400	(-)				
										<i>E. faecium</i>	10 ³	>400	>400	(-)			
7	61	F	CCP rt-renal stone	-	G-6	2.5 × 2	DIV	5	± +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	1.56	(-)	moderate	good	-
										<i>E. faecalis</i>		3.13	3.13	(-)			
										(-)	0	-	-	-			
8	59	F	CCP rt-renal stone	-	G-6	1.25 × 2	DIV	5	± -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	0.78	(-)	excellent	excellent	-
										<i>S. agalactiae</i>		0.2	0.2	(-)			
										(-)	0	-	-	-			
9	65	F	CCC neurogenic bladder	+ (urethra)	G-5	2.5 × 2	DIV	6	+ +	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	6.25	(+)	poor	fair	-
										<i>S. aureus</i>		3.13	6.25	(+)			
										<i>E. faecalis</i>	3.13	3.13	(-)				
										<i>E. faecalis</i>	10 ³	3.13	3.13	(-)			
10	73	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	2.5 × 2	DIV	6	+ -	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	3.13	6.25	(+)	moderate	good	-
										<i>P. aeruginosa</i>		10 ³	200	400			
11	73	M	PPI BPH	-	G-2	2.5 × 2	DIV	5	± +	<i>E. faecium</i>	10 ⁵	>400	>400	(-)	poor	fair	-
										<i>E. faecium</i>		10 ³	>400	>400			

CCC: chronic complicated cystitis

CCP: chronic complicated pyelonephritis

BPH: benign prostatic hypertrophy

PPI: post-prostatectomy infection

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin,

* Before treatment

After treatment

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

PIPC: piperacillin, YLO: yeast-like organism

Table 8-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with tazobactam/piperacillin

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects and remarks	
						dose g × /day	route	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)		β-lactamase	UTI		Dr.
												TAZ/PIPC	PIPC				
												10 ⁸	10 ⁶				
12	68	M	CCC BPH	-	G-6	2.5 × 2	DIV	6	± -	<i>K. ozaenae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	1.56 0.78 3.13	1.56 0.78 3.13	(+) (+) (-)	moderate	excellent	-
										(-)	0	-	-	-			
13	68	F	CCC neurogenic bladder	+	G-1	2.5 × 2	DIV	6	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴	100 100	400 400	(+) (+)	poor	poor	-
14	75	F	CCC neurogenic bladder	-	G-6	1.25 × 2	DIV	6	++ -	<i>K. ozaenae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁴	0.2 25	0.39 25	(-) (+)	excellent	excellent	-
										(-)	0	-	-	-			
15	71	M	PPI BPH	-	G-6	2.5 × 2	DIV	5	## ++	<i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	100 200 3.13	100 400 3.13	(+) (+) (-)	moderate	good	-
										(-)	0	-	-	-			
16	60	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	2.5 × 2	DIV	5	++ -	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	1.56	1.56	(+)	excellent	excellent	-
										(-)	0	-	-	-			
17	27	M	CCC neurogenic bladder	-	G-6	2.5 × 2	DIV	5	++ ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁵	25 400	25 400	(+) (-)	moderate	poor	soft stool
										(-)	0	-	-	-			
18	81	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	2.5 × 2	DIV	5	## ±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	1.56	(+)	moderate	good	-
										(-)	0	-	-	-			
19	76	M	CCP bladder tumor rt-hydronephrosis	-	G-3	2.5 × 2	DIV	5	## -	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	3.13	3.13	(-)	excellent	excellent	-
										(-)	0	-	-	-			
20	65	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	2.5 × 2	DIV	5	++ ±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	3.13	3.13	(+)	moderate	excellent	-
										(-)	0	-	-	-			
21	82	M	PPI BPH neurogenic bladder	-		2.5 × 2	DIV	5	## ##	<i>S. marcescens</i> YLO <i>X. maltophilia</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁵	100 400	100 400	(+) (+)		poor	eos. ↑ (3→9)
22	66	F	AUP	-		2.5 × 2	DIV	1/2	++	<i>E. faecium</i>	10 ⁷	>400	>400	(-)		unknown	-

CCC: chronic complicated cystitis
CCP: chronic complicated pyelonephritis
BPH: benign prostatic hypertrophy
PPI: post-prostatectomy infection
AUP: acute uncomplicated pyelonephritis
YLO: yeast-like organism

* Before treatment
After treatment
**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation
TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin

菌株は、*E. faecalis*の1株のみであった。他の存続株である*E. faecium*, *P. aeruginosa*の3株のMICはすべて $>100\mu\text{g/ml}$ であった。症例2で検出された*E. coli*は、 β -lactamase産生菌でありPIPCのMIC $50\mu\text{g/ml}$ と耐性を示したが、TAZ/PIPCのMICは $6.25\mu\text{g/ml}$ と感受性であり、本剤投与により消失し、臨床効果も有効であった。これらの結果は本剤の基礎的特徴を裏付ける臨床成績であり、PIPCに β -lactamase阻害剤のTAZを配合した臨床上の意義が示されたものといえる。

自他覚的副作用は全症例22例のうち1例に軽度の軟便が認められたが、無処置にて回復しており、また、臨床検査値の異常変動については1例に好酸球の増多が認められたものの特に問題になるものではなく、本剤の安全性は高いものと考えられた。

以上のことより、TAZ/PIPCは泌尿器科領域感染症において有用な薬剤と考えられた。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 三田俊彦, 大部 亨, 伊藤 登, 杉本正行, 石神襄次: 複雑な尿路感染症に対するT-1220の基礎と臨床。Chemotherapy 25(5): 1369~1377, 1977

Basic and clinical studies of tazobactam/piperacillin
in the field of urology

Masuo Yamashita, Shigenori Miyazaki, Hiroshi Okada, Soichi Arakawa,
Osamu Matsumoto and Sadao Kamidono
Department of Urology, Kobe University School of Medicine
7-5-1, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650 Japan

Nobumasa Kataoka
School of Allied Medical Science, Kobe University

Kenji Minayoshi and Akira Fujii
Department of Urology, Fujiwara Hospital

Atsushi Takenaka, Noboru Shimatani and Kuhei Hirooka
Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

Yoko Inaba, Takashi Matsui and Keiichi Umezu
Department of Urology, Kobe National Hospital

Ka Shoujin and Masuyoshi Harada
Department of Urology, Shin-Suma Hospital

Yuji Yamada and Takehiro Izumi
Department of Urology, Kansai Municipal Hospital

An antibiotic agent for injection that combines, the newly developed β -lactamase inhibitor tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), was studied basically and clinically in UTI. The results were as follows:

(1) Antibacterial activities: MIC distributions of TAZ/PIPC, PIPC, ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM), cefotiam (CTM) and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) against clinical isolates stored in our laboratory (11 species, 276 strains) were examined in a comparative study. Against *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii*, antimicrobial activity of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC. Against *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri* and *Pseudomonas aeruginosa*, antibacterial activity of TAZ/PIPC was almost equivalent to that of PIPC. Overall, TAZ/PIPC showed medium antibacterial activity against various isolates in comparison with the activities of the reference drugs. 2) Clinical study: 1.25 g or 2.5 g of TAZ/PIPC was administered by intravenous drip infusion to 22 patients with uncomplicated or complicated urinary tract infections twice a day for five days. Of the 21 patients with complicated urinary tract infections, 20 were evaluable for clinical efficacy in conformity with the Criteria for the Evaluation of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infections. Excellent efficacy, good efficacy and poor efficacy were observed in 6 cases, 9 cases and 5 cases, respectively. Thus, the clinical efficacy rate was 75%. Concerning the antibacteriological effects, 32 strains of 36 clinical isolates were

eradicated. Thus, the eradication rate was 89%. Among these strains, the number of β -lactamase producing strains numbered 19. All of the strains except for 1 strain of *P. aeruginosa* were eradicated. In terms of adverse reactions, a mild symptom of soft stool was observed in one of the 22 patients. In Laboratory findings showed eosinophilia in 1 case.