

## 泌尿器科領域におけるTazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討

片岡真一・安田雅春・谷村正信・藤田幸利  
高知医科大学泌尿器科学教室\*

池 紀征

高知県立中央病院泌尿器科

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)について基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 尿路感染症より分離した*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*に対する本剤ならびにpiperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ)のMICを測定した。*E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*に対し本剤はPIPCに比べ優れた抗菌力を示した。CAZと比較すると*E. coli*, *S. marcescens*, に対しては本剤のMICは明らかに劣るものの, *P. aeruginosa*に対しては1~2管劣る程度であった。

2) 6例の慢性複雑性尿路感染症を対象に, 本剤1回1.25gないし2.5gを1日2回点滴静注し, UTI薬効評価基準にしたがって検討した。6例の総合臨床効果は著効2例, 有効4例であった。自覚的副作用は認めず, 臨床検査値の異常は1例にGOT, GPT, ALPの軽度上昇がみられた。

**Key words** : TAZ/PIPC, MIC, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は大鵬薬品工業株式会社で新しく開発した $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ)と富山化学工業株式会社のpiperacillin (PIPC)を1:4の比率で配合した注射用抗生物質である。

TAZ<sup>1)</sup>は各種細菌が産生する従来のペニシリナーゼ (PCase), セファロスポリナーゼ (CEPase)<sup>2)</sup>を強く阻害するほか, 近年注目を集めている第3世代セフェム剤を良く加水分解する $\beta$ -ラクタマーゼも阻害<sup>3-5)</sup>, 既に臨床使用されているclavulanic acid (CVA), sulbactam (SBT)と比較して強く広い阻害スペクトルを有する $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である。一方PIPCは長年臨床使用されており, 安全性, 有用性の面で高い評価を受けて来たが $\beta$ -ラクタマーゼに弱いという欠点を有している。これらの2剤を配合したTAZ/PIPCは $\beta$ -ラクタマーゼによる耐性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを示す抗菌剤である。今回我々は本剤の*in vitro*の抗菌力ならびに複雑性尿路感染症における臨床上的有用性について検討したので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 抗菌力

使用した菌は教室保存の $\beta$ -ラクタマーゼ産生の臨床分離株*Escherichia coli* (21株), *Serratia marcescens*

(20株), *Pseudomonas aeruginosa* (12株)の3菌種53株について, 本剤, PIPC, ならびにceftazidime (CAZ)の計3薬剤のMICを日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>に従い, 平板希釈法で行った。接種菌量は本剤では $10^6$  cells/mlおよび $10^8$  cells/ml, PIPCおよびCAZでは $10^6$  cells/mlとした。 $\beta$ -ラクタマーゼの産生能はacidimetry diskを使用し判定した。

### 2. 臨床的検討

対象は高知医科大学泌尿器科および高知県立中央病院泌尿器科における平成3年10月から平成3年11月までの入院症例で本試験に先立ち同意の得られた6例の慢性複雑性尿路感染症患者を対象とし, 5例が慢性複雑性腎盂腎炎, 1例が慢性複雑性膀胱炎であった。

投与方法は本剤1日2.5gないし5.0gを朝・夕2回に分け, 60分間点滴静注した。投与日数は5日間であり, 臨床効果の判定はUTI薬効評価基準第3版<sup>7)</sup>に従った。安全性については自覚的副作用の有無および投与前後の臨床検査成績の変動を観察することによって行った。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

Table 1に尿路感染症由来の教室保存株に対する各薬剤のMIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>を示した。本剤の接種

\*〒783 高知県南国市岡豊町小蓮

菌量に対するMICの変動をみると $10^6$  cells/mlと $10^8$  cells/mlとの間でMIC<sub>50</sub>で*E. coli*で1管, *S. marcescens*で2管, *P. aeruginosa*では1管程度の差を示した。本剤, PIPCならびにCAZの各種細菌の $10^6$  cells/mlに対するMICの検討では, TAZ/PIPCの*E. coli*に対するMIC<sub>90</sub>は3.13 $\mu$ g/mlで, CAZの0.1 $\mu$ g/mlには劣るものの, PIPCより4管優れていた。特に本剤においては6.25 $\mu$ g/ml以下で全株阻止されるのに対し, PIPCでは12.5 $\mu$ g/ml以上の耐性株が存在した。次に*S. marcescens*に対するTAZ/PIPCのMIC<sub>90</sub>は12.5 $\mu$ g/mlとCAZと同値でありPIPCより2管優れていた。最後に*P. aeruginosa*に関してはTAZ/PIPCのMIC<sub>90</sub>は50 $\mu$ g/mlでCAZには劣るもののPIPCより1管優れていた。本剤とPIPCのMIC<sub>50</sub>は3菌種とも同値であり, 一方MIC<sub>90</sub>は本剤の方が小さい事からPIPCに比べ耐性菌が少ない事を示唆する。

## 2. 臨床的検討

### 1) 臨床効果

Table 2に6例の要約を示した。6例ともUTI薬効評価基準に合致し判定可能であった。慢性複雑性腎盂腎炎5例中著効2例, 有効3例であった。慢性複雑性膀胱炎の1例は有効であった。疾患病態群別にはTable 3のごとく1群2例, 2群3例, 4群1例であり, 以上よりTable 4に示すように総合有効率は6/6であった。

特に症例5は前立腺摘出術後の腎盂腎炎であり, 興味ある経過をたどったためFig. 1に経過の要約を示した。この症例は術後感染予防のためPIPC 2g/日を投与していたが, 発熱, 膿尿, 炎症反応陽性などの明らかな腎盂腎炎を発症したため,  $\beta$ -ラクタマーゼ産

生菌, 特にPCase関与の可能性も考え, 本剤に変更した。結果は5日間の使用で著効を示した。本症例を詳細に解析すると, 原因菌はPCaseおよびCSase産生の*S. marcescens*で, MICはTAZ/PIPCで50 $\mu$ g/ml, PIPCで400 $\mu$ g/ml以上であった。本症例はPIPCと比較した場合, 本剤の臨床的有用性を示す典型的症例と考えられる。

### 2) 副作用

6例中1例にGPT, GOP, ALPの軽度上昇を認めた。追跡調査は行い得てないが, その後の問診などから重篤なものではないと思われた。

## III. 考 察

$\beta$ -lactam系抗生物質は本邦において現在最も広く使用されているが, その使用頻度の増加とともに $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌が出現し, 臨床上問題となってきている。TAZは大鵬薬品工業株式会社に開発された $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤で, 三橋らの分類のPCase (type I, II, III, IV, Vおよび*K. pneumoniae*), CXase (type I)および一部のCSaseに対して阻害効果が認められる<sup>8)</sup>。近年 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤と $\beta$ -lactam剤との配合によりその $\beta$ -lactam剤に耐性の細菌に対しても抗菌活性が及ぶという考えに基づき, 既に多数の合剤が臨床の場に供されている。TAZ/PIPCもTAZとPIPCを1:4の比率で配合した合剤である。

本剤の接種菌量に対するMICの変動をみると $10^6$  cells/mlと $10^8$  cells/mlとの間でMIC<sub>50</sub>において*E. coli*で1管, *S. marcescens*で2管, *P. aeruginosa*で1管程度の差が認められた。西野らはPIPCが接種菌量により2~数

Table 1. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and reference drugs against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Inoculum size (cells/ml)	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		
			Range	50%	90%
<i>E. coli</i> (21)	$10^6$	tazobactam/piperacillin piperacillin ceftazidime	0.1~6.25 0.1~ $\geq$ 100 $\leq$ 0.025~0.2	0.78 0.78 0.05	3.13 50 0.1
	$10^8$	tazobactam/piperacillin	0.39~12.5	1.56	3.13
<i>S. marcescens</i> (20)	$10^6$	tazobactam/piperacillin piperacillin ceftazidime	0.1~ $\geq$ 100 0.1~ $\geq$ 100 $\leq$ 0.025~ $\geq$ 100	1.56 1.56 0.1	12.5 50 12.5
	$10^8$	tazobactam/piperacillin	0.78~ $\geq$ 100	6.25	50
<i>P. aeruginosa</i> (12)	$10^6$	tazobactam/piperacillin piperacillin ceftazidime	0.2~50 0.39~ $\geq$ 100 0.39~12.5	3.13 3.13 0.78	50 $\geq$ 100 6.25
	$10^8$	tazobactam/piperacillin	0.39~ $\geq$ 100	6.25	50

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

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation**		Side effects	
						dose g × /day	duration (days)		organism	count (CFU/ml)	β-lactamase activity		MIC 10 <sup>6</sup> CFU/ml (μg/ml)		UTI		Dr.
							PCase				CSase	TAZ/PIPC	PIPC				
1	75	M	CCP prostatic hypertrophy	(-)	G-2	1.25 × 2	5	## ++	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>6</sup>	-	+	100	>400	moderate	good	GOT 26- 43- 48 GPT 30- 36- 60 ALP 163-162-253
2	55	F	CCP ureteral stenosis	(+) (nephrostomy)	G-1	1.25 × 2	5	+ (-)	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>7</sup>	-	+	100	>400	excellent	excellent	(-)
3	84	M	CCP prostatic hypertrophy neurogenic bladder	(+) (urethra)	G-1	1.25 × 2	5	++ +	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>6</sup>	+	+	50	>400	moderate	excellent	(-)
4	65	M	CCP prostatic hypertrophy	(-)	G-2	1.25 × 2	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> <10 <sup>3</sup>	+	+	50 50	>400 >400	moderate	good	(-)
5	76	M	CCP prostatic hypertrophy	(-)	G-2	1.25 × 2	5	## -	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>7</sup>	+	+	50	>400	excellent	excellent	(-)
6	65	F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	2.5 × 2	5	++ ±	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	+	+	6.25	6.25	moderate	good	(-)

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

PCase: Penicillinase

CSase: Cephalosporinase

\* Before treatment  
After treatment\*\* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Dr. : doctor's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of tazobactam/piperacillin in complicated UTI classified by the type of infection

Group		No. of cases (%)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)
			excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	2	1	1		2/2
	group 2 (post-prostatectomy)	3	1	2		3/3
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	1		1		1/1
	sub total	6	2	4		6/6
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)					
	sub total					
Total		6	2	4		6/6

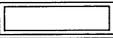
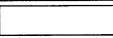
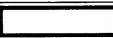
管差がでると報告しているが<sup>39)</sup>、我々の結果からはTAZをPIPCに加えることにより、この接種菌量の差を少なくしたのではないかと考えられる。このことは臨床使用に際しTAZ/PIPCは局所の細菌量の多少に(感染の状態とは必ずしも一致しないかもしれないが)PIPCよりも影響を受けないといえるかもしれない。

本剤の抗菌力は *E. coli* に対してPIPC単独では12.5 $\mu$ g/ml以上の耐性傾向を示した4株すべて6.25 $\mu$ g/ml以下の感受性側にシフトし、TAZが $\beta$ -ラク

タマーゼ阻害剤として作用したことが推定された。*S. marcescens*ではMIC<sub>90</sub>はPIPCよりも4管程度優れており、*P. aeruginosa*でもMIC<sub>90</sub>のみと本剤は2管以上優れていた。特に本剤はPIPCと比較した場合MIC<sub>50</sub>は3菌種とも同値である一方、MIC<sub>90</sub>では1管から4管程度優れており、これはグラム陰性桿菌の $\beta$ -ラクタマーゼ活性を本剤が阻害し、このような耐性菌に対してもより優れた抗菌活性を示したものと考えられる。

以上の抗菌力の検討の結果、本剤は臨床効果を十分

Table 4. Overall clinical efficacy of tazobactam/piperacillin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	2	5
Decreased			1	1
Replaced				
Unchanged				
Efficacy on pyuria	2	1	3	Total no. of cases 6
 Excellent	2		overall efficacy rate 6/6	
 Moderate	4			
 Poor				

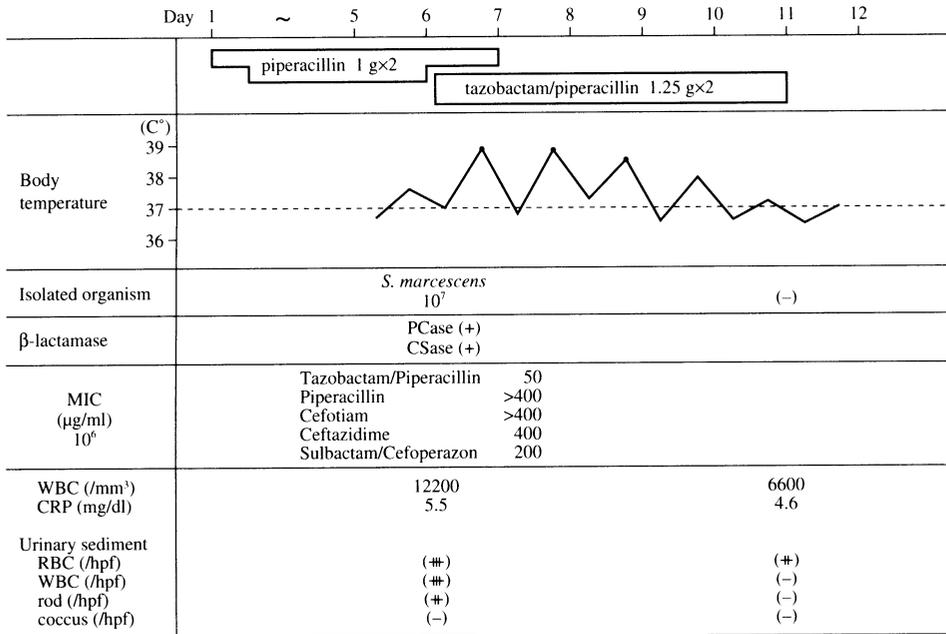


Fig. 1. Case no. 5, M,76y, chronic complicated pyelonephritis (Group 2)

に期待できる薬剤と判断し、慢性複雑性尿路感染症6例に本剤を投与した。UTI基準より少数ではあるが総合有効率は6/6であり、とくに慢性複雑性腎盂腎炎はいずれもその起炎菌が*S. marcescens*であったが、細菌学的効果、MICともに満足すべきものであった。

臨床検査値に関しては1例でGPT, GOT, ALPの軽度上昇を認めたが、臨床的には重篤な副作用は認めなかった。

以上の抗菌力、臨床成績での検討の結果、本剤は複雑性尿路感染症に対し有用性を期待できるものと考えられた。

## 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  $\beta$ -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
- 2) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and 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
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar JF and 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
- 4) 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  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Rev Infect Dis* 10: 860~866, 1988
- 5) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 西野武志, 大槻雅子, 渡辺泰雄, 戸田正人, 中沢正三：T-1220に関する細菌学的研究。 *Chemotherapy* 25(5): 731~746, 1977

Basic and clinical studies on tazobactam/piperacillin in urology

Shinichi Kataoka, Masaharu Yasuda, Masanobu Tanimura, Yukitoshi Fujita

Department of Urology, Kochi Medical School

Kohasu, Oko-cho, Nankoku-shi, 783, Japan

Noriyuki Ike

Department of Urology, Kochi Prefectural Central Hospital

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), an antimicrobial agent combining PIPC and TAZ, was investigated as to its antibacterial activity, clinical efficacy and side effects.

- 1) The antimicrobial activity of PIPC against *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* was enhanced in combination with TAZ.
- 2) Six patients with complicated urinary tract infections were treated with TAZ/PIPC. In all cases, the drug was effective according to the criteria of the Japanese UTI committee.
- 3) No side effects were observed except for slight elevation of GPT, GOT and ALP, in one case.