

耳鼻咽喉科領域感染症に対するTazobactam/Piperacillinの 基礎的・臨床的検討

宮崎康博・松崎 勉・大山 勝
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科教室*

西園博文
鹿児島生協病院耳鼻咽喉科

矢野博美・鶴丸浩士
済生会川内病院耳鼻咽喉科

坂本邦彦・福島泰裕
鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

新規合成の β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)と広域ペニシリン系抗生物質のpiperacillin (PIPC)を配合したtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の有効性について基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の結果を得た。

1. 本剤を1回2.5gを静注後上顎洞粘膜内濃度、扁桃組織濃度および血清中濃度をBioassay法にて測定した。上顎洞粘膜内濃度は投与後75～245分後で、TAZは1.23～10.96 $\mu\text{g/g}$ 、PIPCで1.18～46.88 $\mu\text{g/g}$ であり、対応する血清中濃度はTAZで1.46～11.78 $\mu\text{g/ml}$ 、PIPCで6.65～50.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。また扁桃組織濃度は、投与後100～250分においてTAZで0.99～2.46 $\mu\text{g/g}$ 、PIPCで1.28～10.2 $\mu\text{g/g}$ であり、対応する血清中濃度TAZで0.25～9.8 $\mu\text{g/ml}$ 、PIPCで1.27～46.88 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 耳鼻咽喉科領域感染症19例に対して本剤を投与した。主治医判定による臨床効果は著効8例、有効6例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例で有効率82.4%であった。細菌学的検討では検出菌18株中16株が消失し消失率88.9%であった。また検出菌中 β -ラクタマーゼ産生株は6株で、1株を除きすべて消失した。臨床検査値異常および自・他覚的副作用は認められなかった。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して極めて有用な薬剤であると思われる。

Key words : tazobactam/piperacillin, 組織移行, 耳鼻咽喉科領域感染症, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ)と広域ペニシリン系抗生物質のpiperacillin (PIPC)を力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。大鵬薬品工業株式会社で新しく開発されたTAZ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(CSase)を強く阻害し、既に臨床使用されているsulbactam (SBT)、clavulanic acid (CVA)と比較して強く広い阻害スペクトルを有する β -ラクタマーゼ阻害剤である¹⁾。

一方、富山化学工業株式会社に開発されたPIPCは

安全性、有効性の面で高い評価が確立されている。この抗菌スペクトルの特徴は、好気性・嫌気性のグラム陽性菌や陰性菌に対して広範囲に強い抗菌力を示すことにある。

しかしながら、PIPCは β -ラクタマーゼに対して分解され易く、この点はセファロスポリナーゼよりもペニシリナーゼにおいて顕著である。そこで、これらの特長を有するTAZとPIPCを配合したTAZ/PIPCは、 β -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ことが期待される。

今回、我々は本剤の有効性について基礎的検討と耳

*〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討をしたので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 組織移行に関する検討

平成3年7月から平成4年3月までに、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科にて手術を行った入院患者で同意を得られた20名に対し、手術前に本剤2.5gを20ml生理食塩水に溶解後2～3分かけて静注し、75～250分後の扁桃組織、上顎洞内粘膜および中耳内粘膜を採取した。また同時に末梢静脈血を採取し血清を分離した。採取した検体は直ちにディープフリーザーにて-80℃に凍結した後ドライアイス凍結下東京総合臨床検査センターに送付した。組織は1/15Mリン酸緩衝液(pH 7.0)中にて氷冷下ホモジナイズし冷却遠心分離後その上澄液を以下のBioassayに供した。BioassayはTAZでは

Escherichia coli 603, PIPCでは *Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌とするカップ法で実施し、TAZはMueller-Hinton agar (Difco社, pH8.0)にCPZ溶液(最終濃度200 μ g/ml, 蒸留水)を加えたものを培地とし、PIPCはSensitivity test agar (栄研化学社)を用いた。

2. 臨床的、細菌学的効果に関する検討

対象は平成3年6月から平成4年2月の期間に鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設に受診し、試験参加の同意を得られた急性中耳炎1例、慢性中耳炎の急性増悪2例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪2例、急性扁桃炎6例、扁桃周囲膿瘍3例、急性外耳炎、急性咽頭炎および急性鼻咽腔炎各1例の総数19例にTAZ/PIPCを投与し、臨床的検討を行った。性別は男性12例、女性7例で、年齢は18～69歳であった。投与方法は、1日2回3～5分かけて20ml生理食

Table 1. Concentration of tazobactam/piperacillin after 2.5 g I.V.

Maxillary sinus mucosa

Time (min)	Tazobactam			Piperacillin		
	concentration (μ g/g, μ g/ml)		ratio (%) tissue/serum	concentration (μ g/g, μ g/ml)		ratio (%) tissue/serum
	tissue	serum		tissue	serum	
75	7.84	11.78	66.6	40.64	50.0	81.3
90	8.6	7.82	110.0	34.40	43.76	78.6
110	10.96	6.65	164.8	46.88	34.38	136.4
130	1.47	4.89	30.1	9.8	23.44	41.8
150	5.08	10.16	50	28.16	43.75	64.4
180	10.58	6.25	169.3	—	28.13	—
183	1.23	3.13	39.3	5.48	12.5	43.8
240	N.D.	1.56	—	2.56	10.94	23.4
245	N.D.	1.46	—	1.18	6.65	17.7

Tonsil

Time (min)	Tazobactam			Piperacillin		
	concentration (μ g/g, μ g/ml)		ratio (%) tissue/serum	concentration (μ g/g, μ g/ml)		ratio (%) tissue/serum
	tissue	serum		tissue	serum	
100	2.16	9.8	22.0	9.0	46.88	19.2
110	2.46	8.21	30.0	10.2	40.64	25.1
120	1.37	8.6	15.9	8.6	37.5	22.9
128	1.37	7.82	17.5	7.84	31.25	25.1
140	0.99	7.82	12.7	7.04	31.25	22.5
145	1.37	7.04	19.5	7.44	29.69	25.1
175	N.D.	3.33	—	N.D.	12.11	—
180	N.D.	3.33	—	1.42	18.75	7.6
180	N.D.	0.54	—	N.D.	2.06	—
190	N.D.	3.13	—	N.D.	11.72	—
200	N.D.	2.74	—	1.56	10.16	15.4
205	N.D.	0.25	—	N.D.	1.27	—
210	N.D.	2.74	—	1.76	11.72	15.0
250	N.D.	1.96	—	1.28	5.89	21.7

塩水で静注したものが8例，1日2回20～120分かけて点滴静注したものが11例であった。また1回投与量別では1.25gが7例，2.5gが12例で総投与量は7.5～50gであった。投与日数は2～10日であった。臨床効果は主治医が自覚症状，他覚症状，検査所見の推移，分離菌の消長などを総合的に勘案して，著効，有効，やや有効，無効の4段階または判定不能で判定した。

細菌学的検討は，投与開始前および終了後に検体を採取し直ちに東京総合臨床検査センターへ送付し，細菌の分離・同定，感受性(MIC)の測定およびβ-ラクタマーゼ(セファロsporinaゼおよびペニシリンゼ)産生の有無を測定した。投与終了時すでに主病巣の炎症が消失している症例においては，菌陰性化と判断し検体採取は実施しなかった。評価は集中測定データを優先して採用する事として，消失，減少または一部消失，菌交代，不変の4段階または判定不能で判定した。

II. 成 績

1. 組織移行に関する検討

本剤2.5g静注後の各組織および血清中濃度をTable

1に示した。上顎洞粘膜内濃度では11検体について検討したが，2検体は組織および血清ともに検出限界以下であった。測定可能な9検体で投与75～245分後のTAZの血清中濃度は1.46～11.78μg/mlで，組織中濃度は1.23～10.96μg/gであり，その移行率(組織/血清)は30.1～169.3%で，平均90.0%と良好な移行率であり，PIPCでは血清中濃度6.65～50.0μg/ml，組織中濃度は1.18～46.88μg/gであり，その移行率は17.7～136.4%，平均60.9%であった。

扁桃組織濃度は14検体について検討し，投与100～250分後の血清中濃度はTAZ 0.25～9.8μg/mlに対し，組織内濃度は0.99～2.46μg/gであり，その移行率は12.7～30.0%，平均19.6%であり，PIPCでは血清中濃度1.27～46.88μg/mlに対し組織中濃度は1.28～10.2μg/gであり，その移行率は7.6～25.1%で平均20.0%であった。

中耳内粘膜検体について投与後172分，180分後検討を行ったが，いずれも検出限界以下であった。

2. 臨床的，細菌学的効果に関する検討

耳鼻咽喉科領域の感染症19例に本剤を投与した治

Table 2-1. Clinical summary of tazobactam/piperacillin

Case no.	Sex Age	Diagnosis	Dosage			Organisms before ↓ after	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	β-lactamase activity		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effect
			daily dose (g × time)	duration (days)	total dose (g)			PCase	CSase			
1	M 28	acute otitis media	2.5 × 2	7	35	<i>S. pyogenes</i> CNS ↓ CNS	0.05 1.56 1.56	- + +	- - -	partially eradicated	poor	-
2	M 44	chronic otitis media (acute exacerbation)	1.25 × 2	5	12.5	<i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i> ↓ <i>P. mirabilis</i>	0.78 1.56 0.78	- + -	- - -	partially eradicated	good	-
3	F 26	acute paranasal sinusitis	1.25 × 2	6	13.75	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	≤ 0.025	+	+	eradicated	good	-
4	M 30	acute paranasal sinusitis	2.5 × 2	10	50	(-) ↓ (-)				unknown	excellent	-
5	F 69	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	2.5 × 2	7	35	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.1	-	-	eradicated	excellent	-
6	M 42	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	2.5 × 2	6	27.5	ND ↓ ND				unknown	fair	-

PCase: penicillinase CSase: cephalosporinase CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* ND: not done

Table 2-2. Clinical summary of tazobactam/piperacillin

Case no.	Sex Age	Diagnosis	Dosage			Organisms before ↓ after	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	β-lactamase activity		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effect
			daily dose (g × time)	duration (days)	total dose (g)			PCase	CSase			
7	M 38	acute tonsillitis	1.25 × 2	4	10	<i>S. canis</i> ↓ (-)	0.2	-	-	eradicated	excellent	-
8	M 19	acute tonsillitis	2.5 × 2	6	27.5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.05	-	-	eradicated	good	-
9	M 28	acute tonsillitis	2.5 × 2	5	22.5	<i>M. catarrhalis</i> ↓ ND	≤0.025	+	+	unknown	good	-
10	M 26	acute tonsillitis	2.5 × 2	4	20	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	0.05	-	-	eradicated	excellent	-
11	F 32	acute tonsillitis	2.5 × 2	6	27.5	<i>S. canis</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	0.05 1.56	-	+	eradicated	poor	-
12	M 36	peritonsillar abscess	2.5 × 2	6	30	<i>S. constellatus</i> ↓ (-)	0.1	-	-	eradicated	excellent	-
13	M 18	peritonsillar abscess	1.25 × 2	5	12.5	<i>E. cloacae</i> <i>P. micros</i> ↓ (-)	3.13 ≤0.025	-	+	eradicated	excellent	-
14	F 32	peritonsillar abscess	2.5 × 2	5	25	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	0.05	-	-	eradicated	good	-
15	F 27	acute laryngitis	1.25 × 2	6	15	<i>S. aureus</i> ↓ (-)				eradicated	good	-
16	F 30	acute pharyngitis	2.5 × 2	4	20	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	0.1	-	-	eradicated	excellent	-
17	F 22	acute nasopharyngitis	1.25 × 2	4	10	<i>P. putida</i> ↓ (-)	6.25	+	+	eradicated	excellent	-
18	M 20	acute tonsillitis	2.5 × 2	2	7.5	<i>S. pyogenes</i>	0.05	-	-	unknown	unknown	-
19	M 41	chronic otitis media (acute exacerbation)	1.25 × 2	7	16.25	<i>Aspergillus</i> sp.				unknown	unknown	-

PCase: penicillinase CSase: cephalosporinase ND: not done

験成績をTable 2-1, 2-2に示した。臨床効果の判定されていないNo. 18については、入院2日目に自主退院し治療の継続ができなくなったため判定不能とした。またNo. 19は真菌感染であったため判定不能とした。疾患別内訳はTable 3に示す通りである。急性中耳炎の1例は無効で、慢性中耳炎の急性増悪の1例は有効であった。急性副鼻腔炎では著効1例、有効1例で、慢性副鼻腔炎の急性増悪は著効1例、やや有効1例であった。急性扁桃炎では著効2例、有効2例、無効1例で、扁桃周囲膿瘍では著効2例、有効1例であった。

急性咽喉炎、急性鼻咽喉炎の各1例は著効で急性外耳炎の1例は有効であった。全体として、著効8例、有効6例、やや有効1例、無効2例で、全体の有効率は82.4% (14/17)であった。

細菌学的効果についてはTable 4に示す通りである。グラム陽性菌群では12株分離されCoagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)の1株のみが存続で他は全て消失し、消失率91.7%であった。グラム陰性菌では5株中4株消失し、嫌気性菌は*Peptostreptococcus micros* 1株が消失した。全体での消失率は88.9% (16/18)であった。

Table 3. Clinical efficacy of classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	1				1	0/1
Chronic otitis media (acute exacerbation)	1		1			1/1
Acute paranasal sinusitis	2	1	1			2/2
Chronic paranasal sinusitis	2	1		1		1/2
Acute tonsillitis	5	2	2		1	4/5
Peritonsillar abscess	3	2	1			3/3
Acute laryngitis	1		1			1/1
Acute pharyngitis	1	1				1/1
Acute nasopharyngitis	1	1				1/1
Total	17	8	6	1	2	14/17 (82.4%)

Table 4. Bacteriological response to tazobactam/piperacillin

Organism		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)	β -lactamase producing Eradication (%)
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	2	2		2/2	1/1
	<i>S. pyogenes</i>	4	4		4/4	
	<i>S. canis</i>	2	2		2/2	
	<i>S. constellatus</i>	1	1		1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2		2/2	
	CNS	1		1	0/1	
	Subtotal	12	11	1	11/12 (91.7)	1/2
Gram-negative bacteria	<i>M. catarrhalis</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>E. cloacae</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>P. mirabilis</i>	1		1	0/1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>P. putida</i>	1	1		1/1	1/1
Subtotal	5	4	1	4/5 (80.0)	4/4	
Anaerobes	<i>P. micros</i>	1	1		1/1	
Total		18	16	2	16/18 (88.9)	5/6

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

β -ラクタマーゼ産生菌は検出菌18株中6株 (*Staphylococcus aureus* 1株, CNS 1株, *Moraxella catarrhalis* 1株, *Enterobacter cloacae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株, *Pseudomonas putida* 1株) に認められ, CNS 1株のみ存続し, 6株中5株が消失した。

臨床検査値異常および自・他覚的副作用は全症例について検討したが認められなかった。

Ⅲ. 考 察

耳鼻咽喉科領域の感染症における主な検出菌の特徴は, 時代の推移によりグラム陽性菌からグラム陰性菌の検出率の増加, さらには嫌気性菌の関与など多少の変遷がみられる²⁾。また, 最近の検出菌はそれぞれの病態あるいは疾患別にそれぞれ特徴がみられている。このような事実を耳鼻咽喉科領域感染症の治療に際して常に念頭におきながら, 薬剤を選択することが要求される。

TAZ/PIPCは, β -ラクタマーゼ阻害剤であるTAZと広域ペニシリン系抗生物質PIPCを力価比1:4の比で配合した注射用製剤である。PIPCは富士化学工業株式会社で合成された広域ペニシリン剤であり, この抗菌スペクトラムの特徴は好気性・嫌気性のグラム陽性菌や陰性菌に対して広範囲に強い抗菌力を示すことにある。

しかしながら, PIPCは β -ラクタマーゼに対して不安定であり, この点はセファロスポリナーゼよりもペニシリナーゼにおいて顕著である。この弱点を補うためPIPCと β -ラクタマーゼ阻害剤との併用の試みがなされてきた。

一方TAZの β -ラクタマーゼ阻害活性は, ペニシリナーゼ, セフロキシマーゼtype Iおよび一部のセファロスポリナーゼに有しており, PIPCにTAZを配合することによりセフロキシマーゼtype IIを除くすべての β -ラクタマーゼに対して安定となる³⁾。

基礎的検討では, TAZ/PIPCの上顎洞内粘膜, 扁桃組織および中耳内粘膜濃度とその時点の血清中濃度を測定した。その結果本剤2.5g静注後75~245分の上顎洞内粘膜濃度はTAZで, 1.23~10.96 μ g/g, PIPCで1.18~46.88 μ g/gであり, 対応する血清中濃度はTAZで1.46~11.78 μ g/ml, PIPCで6.65~50.0 μ g/mlであった。扁桃組織濃度では投与後100~250分のTAZは0.99~2.46 μ g/g, PIPCで1.28~10.2 μ g/gであり, 対応する血清中濃度はTAZで0.25~9.8 μ g/ml, PIPCで1.27~46.88 μ g/mlであった。

これらの組織移行成績はPIPCでは主要起炎菌に対して十分量病巣に移行していることを示している。またTAZは β -ラクタマーゼ阻害に対する必要量は0.25

~5.0 μ g/mlであり, 今回の結果は β -ラクタマーゼ阻害の必要量が移行していることも示している。

一方, 臨床的検討では本剤投与の耳鼻咽喉科領域感染症19例において, 著効8例, 有効6例, やや有効1例, 無効2例および判定不能2例で有効率82.4%と極めて良好な臨床効果を示した。各疾患別有効率は, 急性中耳炎の1例は無効, 慢性中耳炎の急性増悪は有効, 急性副鼻腔炎は著効1例, 有効1例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪は著効1例, やや有効1例, 急性扁桃炎では著効2例, 有効2例, 無効1例, 扁桃周囲膿瘍は著効2例, 有効1例, また急性咽頭炎, 急性鼻咽腔炎の各1例は著効, 急性外耳炎1例は有効であった。これら疾患に対する有効率は, 最近の注射用セフェム剤cefclidin (CFCL), cefepime (CFPM) に比しては高く^{3,4)}, cefozopran (CZOP)⁵⁾ とほぼ同程度である。

また, 細菌学的効果はグラム陽性菌12株ではCNS 1株を除く11株において消失し, グラム陰性菌5株では *Proteus mirabilis* の1株を除く4株が消失, 嫌気性菌1株も消失し, 全体の菌消失率は88.9% (16/18) と高い消失率がえられた。今回 β -ラクタマーゼ産生の有無の検討も併せて行った結果6株に産生が認められ, CNSの1株を除いて5株が消失し, 株数は少ないが β -ラクタマーゼ産生菌に対する本剤の効果が示唆された。

安全性については, 全例に臨床検査値異常, 自・他覚的副作用は認められず極めて安全な薬剤と考えられた。

以上の成績から, 本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して組織移行, 臨床効果および安全性を考え合わせて, 有用な薬剤と考えられる。

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) 大山 勝: 感染症の変貌と化学療法, 耳鼻科。抗生物質から化学療法の領域 1: 75~79, 1985
- 3) 大山 勝, 他(5施設): 耳鼻咽喉科領域感染症に対するcefclidinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-4): 660~666, 1992
- 4) 鶴丸浩士, 他(6施設): 耳鼻咽喉科領域感染症に対するcefepimeの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-2): 326~331, 1991
- 5) 松崎 勉, 他(5施設): 耳鼻咽喉科領域感染症に対するcefazopranの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41(S-4): 425~431, 1993

Basic and clinical studies of tazobactam/piperacillin against infections in
otolaryngological field

Yasuhiro Miyazaki, Tsutomu Matsuzaki, Masaru Ohyama
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Hirofumi Nishizono
Department of Otolaryngology, Kagoshima Seikyo Hospital

Hiromi Yano, Hiroshi Tsurumaru
Department of Otolaryngology, Saiseikai Sendai Hospital

Kunihiko Sakamoto, Yasuhiro Fukushima
Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

Basic and clinical studies were carried out on the usefulness of the combined antibiotic agent tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC). Tazobactam (TAZ) is a newly synthesized β -lactamase inhibitor, and piperacillin (PIPC) is an antibiotic of the penicillin group which has a broad antibacterial spectrum. The results were as follows:

1. After an administration of TAZ/PIPC at the dose of 2.5 g, the concentrations of TAZ and PIPC in mucosal tissues of the maxillary sinus, in tonsil tissues and in serum were measured by the bioassay method. The concentration in mucosal tissues of the maxillary sinus was 1.23~10.96 $\mu\text{g/g}$ for TAZ and 1.18~46.88 $\mu\text{g/g}$ for PIPC, 75~245 minutes after administration. The corresponding concentrations in serum were 1.46~11.78 $\mu\text{g/ml}$ for TAZ and 6.65~50.0 $\mu\text{g/ml}$ for PIPC. The concentration in tonsil tissues were 0.99~2.46 $\mu\text{g/g}$ for TAZ and 1.28~10.2 $\mu\text{g/g}$ for PIPC, 100~250 minutes after administration. The corresponding concentrations in serum were 0.25~9.8 $\mu\text{g/ml}$ for TAZ and 1.27~46.88 $\mu\text{g/ml}$ for PIPC.

2. TAZ/PIPC was administered to 19 patients with otolaryngological infection. The overall efficacy rate was 82.4%, excellent in 8, good in 6, fair in 1 and poor in 2 cases. The bacteriological eradication rate was 88.9% (16/18) in all strains, and 83.3% (5/6) in β -lactamase producing strains. Neither clinical side effects nor abnormal laboratory values were observed in any of the patients after treatment.

Based on these results, TAZ/PIPC was concluded to be an extremely useful agent against infection in the field of otolaryngology.