

## 尿路性器感染症におけるTazobactam/Piperacillinの臨床的検討

押 正也・阿曾佳郎

東京大学医学部泌尿器科学教室\*

岸 洋一

東京都立豊島病院泌尿器科

仁藤 博・原 慎

武藏野赤十字病院泌尿器科

ペニシリン系合成抗生剤piperacillinと $\beta$ -lactamase阻害剤tazobactamの配合剤であるTazobactam/Piperacillinを尿路性器感染症患者14例(複雑性尿路感染症13例, 急性前立腺炎1例)に投与し, その有効性ならびに安全性について検討を行なった。投与方法は本剤1回1.25gまたは2.50gを1日2回, 複雑性尿路感染症に対しては5日間, 急性前立腺炎には7日間点滴静注した。複雑性尿路感染症においては判定不能1例を除いて, 主治医判定による総合臨床効果は12例中7例が有効以上であり, 有効率は58.3%であった。UTI薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症10例における総合臨床効果は著効1例, 有効5例, 無効4例で60%の有効率であった。細菌学的効果では13株中8株が消失し, 消失率は62%であった。

急性前立腺炎1例は主治医判定, UTI判定とも著効であった。

自他覚的副作用としては14例中1例に発疹が認められた。臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

**Key words :** Tazobactam/Piperacillin,  $\beta$ -lactamase阻害剤, 尿路性器感染症

Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) は, 大鵬薬品工業株式会社で新しく開発された $\beta$ -lactamase阻害剤tazobactam (TAZ)<sup>1~5)</sup>と, 富山化学工業株式会社で開発された広域ペニシリンpiperacillin (PIPC) を力価比1:4の比率で配合した注射用剤である。

PIPCは長年にわたって臨床使用され, 安全性, 有用性の両面にわたって高い評価をうけているが $\beta$ -lactamaseに弱いという弱点を有している<sup>6)</sup>。この弱点を補うためにPIPCにTAZを配合し, より抗菌力を広めたTAZ/PIPCが開発された。

TAZ/PIPCはグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し,  $\beta$ -lactamase産生菌に対しても優れた抗菌力を示すことが報告されている<sup>7)</sup>。

今回, TAZ/PIPCの尿路性器感染症に対する有効性, 安全性を検討したのでその成績を報告する。

対象は1991年5月から1992年2月までに東京大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に

入院し, 本治験参加に承諾が得られた尿路性器感染症患者とした。投与方法は本剤1.25gまたは2.50gを1日朝夕2回, 5~7日間投与した。

臨床効果は主治医による判定と共に, UTI薬効評価基準(第3版<sup>8)</sup>及び追補<sup>9)</sup>に準じて判定した(以下, UTI判定)。また, 本剤の投与前後に血液検査を行なって本剤の影響について調べると同時に, 投与開始時から終了時までの自他覚的副作用の有無についても調査した。

総投与症例数は14例であり, その内訳は複雑性尿路感染症13例(膀胱炎6例, 腎孟腎炎7例), 急性前立腺炎1例であった。

複雑性尿路感染症13例の臨床経過を一括してTable 1に示す。

基礎疾患は腎結石6例, 前立腺肥大症5例, 尿管腫瘍1例, 膀胱腫瘍1例であった。本剤5日間投与後の臨床効果は主治医判定では13例中著効1例, 有効6例, やや有効1例, 無効4例, 判定不能1例で有効率は58.3%

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

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects
						dose (g × day)	route	duration (days)			Species	count	MIC (μg/ml)	TAZ/PIPC	PIPC	UTI	Dr.
1	37	F	CCP	-	G-3	1.25 × 2	d.i.v.	5	-	++	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>7</sup>	50	100	poor	poor	-
			bilateral renal stone						-	++	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>5</sup>	50	50			
2	46	F	CCP	-	G-3	1.25 × 2	d.i.v.	5	-	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	25	25	moderate	good	-
			lt-renal stone						-	++	<i>E. coli</i>	<10 <sup>3</sup>	25	25			
3	57	F	CCP	-	G-6	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	0.78	moderate	good	-
			bilateral renal stone						-	++	<i>S. agalactiae</i>	0.20	0.20				
4	38	M	CCP	+	G-5	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	1.56	1.56	poor	good	-
			lt-renal stone						-	##	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	3.13	3.13			
5	83	M	CCC	+	G-1	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	100	>400	poor	poor	-
			BPH						-	##	YLO	10 <sup>6</sup>					
6	58	M	CCC	+	G-1	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	##	<i>P. putida</i>	10 <sup>4</sup>	25	25	moderate	good	-
			rt-ureteral tumor						-	+	YLO	10 <sup>4</sup>					
7	77	M	CCC	-	G-2	1.25 × 2	d.i.v.	5	+	##	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	3.13	moderate	good	-
			BPH						-	+	(-)	0					
8	43	F	CCP	+	G-1	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	100	>400	excellent	excellent	-
			bladder tumor						-	-	(-)	0					
9	75	M	CCC	-	G-2	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	100	400	poor	poor	-
			BPH						-	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	50	400			
10	79	M	CCC	-	G-2	2.50 × 2	d.i.v.	5	-	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	3.13	moderate	good	-
			BPH						-	##	(-)	0					
11	71	M	CCC	-	G-2	1.25 × 2	d.i.v.	5	-	+	(-)	0			fair	-	-
			BPH						-	-	(-)	0					
12	46	M	CCP	-	G-2	1.25 × 2	d.i.v.	5	-	+	(-)	0			poor	-	-
			renal stone						-	##	(-)	0					
13	60	M	CCP	+	G-2	1.25 × 2	d.i.v.	3	-	++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	12.5	200	eruption	eruption	eruption
			rt-renal stone						-	++							

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

PIPC: piperacillin

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

CCC: Chronic complicated cystitis

BPH: Benign prostatic hypertrophy

YLO: yeast-like organisms

\* before treatment    \*\* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

after treatment    Dr.: Dr.'s evaluation

であった。

UTI薬効評価基準に合致した10例の総合臨床効果をTable 2に示した。膿尿の正常化1例(10%), 改善2例(20%), 不変7例(70%)であり、細菌尿の陰性化4例(40%), 減少1例(10%), 菌交代2例(20%), 不変3例(30%)であった。UTI薬効評価基準による総合臨床効果は著効1例(10%), 有効5例(50%), 無効4例(40%)であり60%の総合有効率であった。病態群別総合臨床効果(Table 3)をみると単独菌感染症8例のう

ち、1群(カテーテル留置)3例、2群(前立腺術後感染症)3例、3群(上部尿路感染症)2例であり、うち著効1例、有効4例、無効3例であった。複数菌感染症2例のうち5群(カテーテル留置)の1例は無効、6群(カテーテル非留置)の1例は有効であった。

細菌学的結果をTable 4に示す。本剤投与前に尿中より分離された菌はグラム陽性菌が *Staphylococcus epidermidis* 1株、*Streptococcus agalactiae* 1株、*Enterococcus faecalis* 2株であり、グラム陰性菌が *Escherichia*

Table 2. Overall clinical efficacy of tazobactam/piperacillin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	1	2	4 (40%)
Decreased				1	1 (10%)
Replaced			1	1	2 (20%)
Unchanged				3	3 (30%)
Effect on pyuria		1 (10%)	2 (20%)	7 (70%)	Patient total 10
	Excellent	1 (10%)			Overall efficacy rate 6/10 (60%)
	Moderate	5 (50%)			
	Poor (including failure)	4 (40%)			

Table 3. 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)	3 (30%)	1	1	1	2/3
	2nd group (post-prostatectomy)	3 (30%)		2	1	2/3
	3rd group (upper UTI)	2 (20%)		1	1	1/2
	4th group (lower UTI)					
Polymicrobial infection	sub-total	8 (80%)	1	4	3	5/8
	5th group (indwelling catheter)	1 (10%)			1	0/1
	6th group (no indwelling catheter)	1 (10%)		1		1/1
	sub-total	2 (20%)		1	1	1/2
Total		10 (100%)	1	5	4	6/10 (60%)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	4	1	1	2	2/4
No	6		4	2	4/6
Total	10	1	5	4	6/10 (60%)

Table 4. Bacteriological response to tazobactam/piperacillin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	$\beta$ -lactamase activity		Eradicated	Persisted*
		PCase	CSase		
<i>S. epidermidis</i>	1	1		1	
<i>S. agalactiae</i>	1			1	
<i>E. faecalis</i>	2			1	1
<i>E. coli</i>	3	2	1	2	1
<i>K. pneumoniae</i>	1				1
<i>S. marcescens</i>	3	3	3	2	1
<i>E. aerogenes</i>	1	1	1		1
<i>P. putida</i>	1	1	1	1	
Total	13	8 (62%)	6 (46%)	8 (62%)	5 (38%)

PCase: penicillinase CSase: cephalosporinase

\* regardless of bacterial count

Table 5. Clinical summary of acute prostatitis patients treated with tazobactam/piperacillin

Patient no.	Age	Treatment			Fever*	Pain on micturition*	WBC*			Bacteria*			Evaluation**		Side effects					
		dose (g $\times$ day)	route	duration (days)			VB <sub>1</sub>	VB <sub>2</sub>	EPS	VB <sub>3</sub>	VB <sub>1</sub>	VB <sub>2</sub>	EPS	VB <sub>3</sub>	species	count	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr.	
14	55	2.50 $\times$ 2	d.i.v.	7	++ -	++ -	—	+	—	—	—	—	—	—	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> —	6.25	excellent	excellent	—

\* before treatment  
after treatment\*\* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Dr.: Dr.'s evaluation

*coli* 3株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Serratia marcescens* 3株, *Enterobacter aerogenes* 1株, *Pseudomonas putida* 1株の計8菌種13株で、このうちpenicillinase産生菌が8株(62%), cephalosporinase産生菌が6株(46%)であった。投与後*S. epidermidis* 1株, *S. agalactiae* 1株, *E. faecalis* 1株, *E. coli* 2株, *S. marcescens* 2株, *P. putida* 1株の計6菌種8株が消失し、消失率は62%であった。また、*E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. aerogenes*の各1株は存続していた。投与後出現株としてYLOが2例に認められた。

急性前立腺炎の臨床経過をTable 5に示す。投与前みられた発熱、排尿痛および膿尿は投与7日後には消失し、尿培養にてみられた*E. faecalis*も消失し、主治医判定、UTI判定とも著効であった。

自他覚的副作用は14例中1例に投与3日後、発疹が認められ、その後の投与を中止したところ速やかに消

失した。臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

以上より、本剤は尿路性器感染症に対して比較的有効性が高く、安全性も高いと思われた。

## 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 Anti-

- microb Chemother 25: 567~574, 1990
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F 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: Multiplic-  
ity 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) 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACIL-LINペントシリソ<sup>®</sup>(上田 泰監修), pp.1~4. 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 7) YP-14 概要: pp.17~21, 抗菌スペクトル(京都薬科大学微生物, 大鵬薬品研究所, 北里大学微生物)
- 8) 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
- 9) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)追補。pp.11~25, 1989

### Clinical study on tazobactam/piperacillin for genitourinary tract infections

Masaya Oshi and Yoshio Aso<sup>#</sup>

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan  
(# Kuramoto Memorial Hospital)

Hiroichi Kishi

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

Hiroshi Nito and Makoto Hara

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

The overall clinical efficacy rate according to doctor's evaluation was 58.3% in 12 patients with complicated urinary tract infections treated with tazobactam/piperacillin.

Ten patients with complicated urinary tract infection were evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. Excellent results were observed in one patient, moderate in 5 patients and poor in 4 patients, an overall clinical efficacy rate of 60%. The eradication rate in the evaluation of bacteriological response was 62%.

An excellent result was observed in one patient with acute prostatitis.

As for objective and subjective adverse reactions, eruption was noted in one patient. No abnormal laboratory findings were observed in any patients.