

Tazobactam/Piperacillinの術後滲出液移行の検討

清水宏之・石引久弥*

慶應義塾大学医学部外科学教室

(*現：国立埼玉病院*)

Tazobactam/piperacillinを胃切除後症例5例に使用し、その術後腹腔内滲出液中移行と安全性について検討した。本剤投与は術後1回2.5gを投与し以降24, 48, 72時間後に腹腔内滲出液を採取した。なお、術後感染予防として、引き続き、本剤を1回2.5g, 1日2回点滴静注した。

本剤の腹腔内滲出液中のtazobactam (TAZ), piperacillin (PIPC)の濃度の平均はそれぞれ、24時間後4.42 μ g/ml, 14.62 μ g/ml, 48時間後2.59 μ g/ml, 6.77 μ g/ml, 72時間後1.87 μ g/ml, 5.55 μ g/mlと経目的に漸減する傾向がみられた。3日間の全計測値の平均では、TAZ 3.04 μ g/ml, PIPC 9.23 μ g/mlで、1日投与量(g)で除した相対平均濃度はTAZ 3.04, PIPC 2.31で、我々の現在までの成績から、ともに中等度移行群に入る値であった。

また、腹膜炎1例において臨床検討を試みたものの基礎疾患重篤により判定不能であった。

Key words : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 腹腔内滲出液

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, 治験番号: YP-14)は新しい β -lactamase inhibitorであるtazobactam (TAZ)とペニシリン系抗生物質piperacillin (PIPC)を1:4の比で配合した注射剤である。TAZは大鵬薬品工業(株)により合成され¹⁾, 単独では少数の菌種を除いて抗菌力はないが、各種の細菌が産生する β -lactamaseを不可逆的に阻害することから、 β -lactamaseに不安定な β -lactamase剤を安定化させ、その抗菌力を維持することが期待できる²⁾。TAZの各種 β -lactamaseに対する阻害能、誘導能を既存のclavulanic acid (CVA), sulbactam (SBT)と比較すると、1)TAZの β -lactamase阻害能はCVAと同様でSBTより強い、2)TAZの阻害スペクトルは数種のセファロスポリナーゼにまでおよびCVAより広い、3)TAZはCVAと異なり β -lactamase誘導能がない、等の特徴が明らかになった³⁾。一方、PIPCは富山化学工業(株)で開発されたペニシリン系抗生物質であり、緑膿菌を含むグラム陰性菌および陽性菌に対して強い抗菌力を有し、忍容性に優れるため広く臨床に使用されている。しかし、PIPCは β -lactamaseで分解され易いという弱点を有しており、近年 β -lactamaseに起因する耐性菌が増加していることにより β -lactamaseの阻害剤との併用が試みられた。TAZとPIPCとの配合により、1)TAZとPIPCの至適配合比は1:4であった、2)他の β -lactamase inhibitor配合

剤clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC), sulbactam-cefoperazone (SBT/CPZ)と比較して強い抗菌力を示した、3) β -lactamase産生菌を用いた*in vivo*感染実験においてPIPCにTAZ添加により優れた相乗効果が認められた、4)PIPCにTAZを配合することにより毒性の増強は認められなかった、等の結果が得られ、従来のペニシリン系抗生剤に比較して外科感染症への有用性が期待される。

今回我々はTAZ/PIPCの胃癌術後の腹腔内滲出液中への移行を測定し、本剤の有用性と安全性を検討した。

I. 対象・方法

慶應義塾大学病院外科で平成3年10月より11月の間に胃切除術を施行し、同意が得られた症例5例 (Table 1)を対象に、胃癌手術直後よりTAZ/PIPCを投与し、TAZ, PIPC, およびPIPCの活性代謝産物であるdesethyl-PIPC (DEt-PIPC)の滲出液中への移行を検討した。

方法は、手術終了時閉腹直前に左横隔膜下にバルンカテーテル24Fを留置し、術後は15cm水柱圧で腹腔内滲出液を術後72時間まで持続吸引し、24時間毎に検体を分割採取、濃度測定時まで -40°C で凍結保存した。TAZ/PIPCを術後1回2.5g, 1日2回生理食塩水50mlに溶解し、30分間で点滴静注した。投与期間は術後4日から8日(平均6.4日)、総投与量は20gから40g(平均32g)であった。全例胃癌で亜全摘術が施行され

た。

TAZ, PIPC, DEt-PIPCの腹腔内滲出液中濃度の測定は三菱油化BCLにおいてHPLCを用いて行った。カラムはInertsil ODS-2, 5 μ m, 150×4.6mm (i.d.)を用い、移動相にはCH₃CN/10mM phosphate buffer solution (pH 5.5)を使用し、UV-220nmで検出した。

一方、滲出液移行に先立ち腹膜炎1例(71歳, 女, 同意取得)に本剤を投与し臨床検討も試みた。

Ⅱ. 結 果

術後3日間(症例1は2日間)の腹腔内滲出液量をFig. 1に、滲出液中TAZ, PIPC, DEt-PIPC濃度の経日的変動をTable 2に示した。症例1については3日目の滲出液排出が得られなかったため3日目のデータは4症例につき検討した。

滲出液量は術後1日目50~280(平均150.0)ml, 2日目5~90(平均28.4)ml, 3日目5~50(平均18.8)mlと

Table 1. Postoperative administration of tazobactam/piperacillin after gastrectomy

No.	Age Sex	BW (kg)	Clinical diagnosis (operation)	Dose (g×times×days) Total dose (g)	Postoperative infection	Adverse effect	Remarks
1	65 M	60	gastric cancer (subtotal gastrectomy)	2.5+2.5×2×7 37.5	none	none	-
2	66 M	52.5	gastric cancer (subtotal gastrectomy)	2.5+2.5×2×7 37.5	none	none	AL-P 195→841→428
3	49 M	59	gastric cancer (subtotal gastrectomy)	2.5+2.5×2×6 32.5	none	none	-
4	62 M	58	gastric cancer (subtotal gastrectomy and splenectomy)	2.5+2.5×2×4 22.5	none	none	-
5	61 F	59	gastric cancer (subtotal gastrectomy and cholecystectomy)	2.5+2.5×2×8 42.5	none	none	-

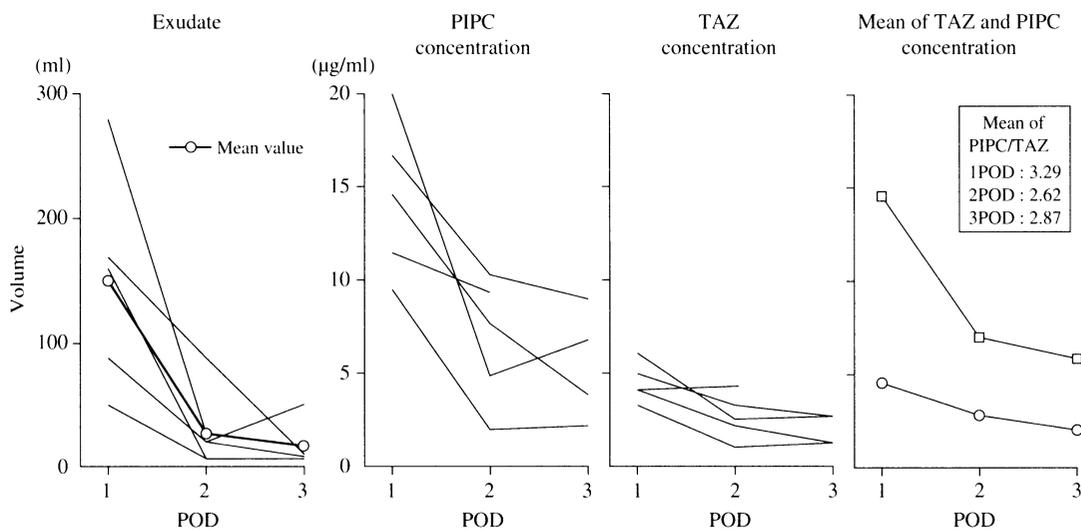


Fig. 1. Tazobactam/piperacillin concentration in peritoneal exudate after gastrectomy.

PIPC : piperacillin, TAZ : tazobactam, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

減少する傾向がみられた。滲出液中のTAZの濃度は術後1日目3.06~6.14(平均4.42) $\mu\text{g/ml}$, 2日目0.94~4.31(平均2.59) $\mu\text{g/ml}$, 3日目1.04~2.65(平均1.87) $\mu\text{g/ml}$ であり, PIPCの濃度は術後1日目9.71~20.50(平均14.62) $\mu\text{g/ml}$, 2日目1.95~10.20(平均6.77) $\mu\text{g/ml}$, 3日目2.33~9.11(平均5.55) $\mu\text{g/ml}$ であった。DEt-PIPCの濃度は術後1日目0~1.68(平均0.96) $\mu\text{g/ml}$, 2日目0~0.70(平均0.28) $\mu\text{g/ml}$, 3日目は全症例検出不能であった。滲出液中へのTAZおよびPIPCの濃度は経日的に漸減する傾向にあった。3日間の全計測値の平均ではTAZ 3.04 $\mu\text{g/ml}$, PIPC 9.23 $\mu\text{g/ml}$, 1日投与量(TAZ 1g, PIPC 4g)で割った相対平均濃度は, TAZ 3.04, PIPC 2.31であった。また, PIPC/TAZ比は1日目3.29, 2日目2.62, 3日目2.87と原配合比4:1よりも低値であった。

全症例とも術後感染症の発生および本剤に起因する副作用はまったく見られなかった。臨床検査値では, 症例2においてALPの一過性上昇を認めたが, 手術の影響によるものと考えられ, 退院時には428まで低下し, その後の外来来院時には181までに低下していた。

ところで臨床検討を試みた腹膜炎の1例は, 胃平滑筋肉腫術後縫合部よりの腸液の漏出した重症の汎発性腹膜炎で, 合併症として肝硬変と糖尿病があり, 本剤を1回2.5g, 1日2回, 16日間投与したものの結腸に穿孔をきたすなど, もともと重症の腹膜炎のため効果は判定不能とした。随伴症状は不明であったが, 本剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

TAZ/PIPCはグラム陰性, 陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗生物質PIPCに強い

Table 2. Tazobactam/piperacillin concentration in peritoneal exudate after gastrectomy

No.		24 hr	48 hr	72 hr
1	vol. (ml)	160	5	
	tazobactam	3.93	4.31	
	piperacillin	11.5	9.24	
	DEt-PIPC	1.29	0.70	
	($\mu\text{g/ml}$)			
2	vol. (ml)	280	20	50
	tazobactam	4.93	3.2	2.5
	piperacillin	16.8	10.2	9.11
	DEt-PIPC	1.68	0.68	0
	($\mu\text{g/ml}$)			
3	vol. (ml)	90	22	9
	tazobactam	6.14	2.47	2.65
	piperacillin	20.5	4.88	6.97
	DEt-PIPC	0.99	0	0
	($\mu\text{g/ml}$)			
4	vol. (ml)	170	90	11
	tazobactam	4.04	2.03	1.28
	piperacillin	14.6	7.59	3.8
	DEt-PIPC	0.82	0	0
	($\mu\text{g/ml}$)			
5	vol. (ml)	50	5	5
	tazobactam	3.06	0.94	1.04
	piperacillin	9.71	1.95	2.33
	DEt-PIPC	0	0	0
	($\mu\text{g/ml}$)			
average	vol. (ml)	150	28.4	18.8
	tazobactam	4.42	2.59	1.87
	piperacillin	14.62	6.77	5.55
	DEt-PIPC	0.96	0.28	0
	($\mu\text{g/ml}$)			

DEt-PIPC: desethyl-piperacillin

β -lactamase阻害活性を有するTAZを配合した新しい注射用配合抗生物質であり、複数菌感染症の多い外科感染症の治療に適応があるものと考えられる。今回、我々は本剤の消化器外科領域における有用性を検討するために、本剤の体内動態特性の一つとして腹腔内滲出液中のTAZおよびPIPCの濃度を5例の胃切除後患者において測定した。

術後3日間の腹腔内滲出液中のTAZ、PIPCの濃度は1日目、2日目、3日目それぞれ平均値でTAZ 4.42, 2.59, 1.87 μ g/ml, PIPC 14.62, 6.77, 5.55 μ g/mlであり経日的に漸減する傾向がみられた。3日間の平均ではTAZ 3.04 μ g/ml, PIPC 9.23 μ g/ml, 1日投与量(TAZ 1g, PIPC 4g)で割った相対平均濃度は、TAZ 3.04, PIPC 2.31であり、我々の検討した抗生物質の中では、中等度移行群に属するものである。本剤に配合されている両物質共に腹腔内滲出液量の低下とともに経日的に漸減し、他の多くの抗生物質と同様の挙動を示した¹⁻⁶⁾。

TAZ/PIPCの全国的検討成績では、外科領域の腹腔内感染症に90.9%の有効率、細菌学的効果は外科系感染症で79.8%の菌消失が得られたと報告されている³⁾。この成績と基礎的特性を考慮すると消化器外科領域の急性化膿性腹膜炎治療に適応され得る薬剤であると考えられる。

文 献

1) Micetich R G, Maitis S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T,

Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β -lactamase Inhibitory Properties of 2- β -[(1,2,3-triazol-1-yl) methyl]-2 α -methylpenam-3 α -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 β -lactamases by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 3) 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
- 4) Aikawa N, Tsuyuki K and Hanatani Y, *et al.*: Intraperitoneal exudate level of Cefoperazone in patients after gastrectomy. In Sixth International Symposium, Excerpta Medica, Princeton: 432~441, 1983
- 5) 石引久弥, 奥沢星二郎, 鈴木啓一郎, 相川直樹: 消化管手術における感染症と化学療法。Prog. Med. 3: 1279~1286, 1983
- 6) Aikawa N, Suzuki H and Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. In Recent Advances in Chemotherapy, Univ. of Tokyo Press: 193~196, 1986

Penetration of tazobactam/piperacillin into intraperitoneal exudate after gastrectomy

Hiroyuki Shimizu and Kyuya Ishibiki[#]

Department of Surgery, School of Medicine Keio University

([#] Present address: National Saitama Hospital)

2-1 Suwa, Wako-shi, Saitama 351-01, Japan[#]

A new β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ), combined with piperacillin (PIPC) was administered after gastrectomy, and penetration of TAZ and PIPC into intraperitoneal exudate was investigated. Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was administered in a dose of 2.5 g b.i.d. by i.v. drip.

The mean concentrations in postoperative intraperitoneal exudate were TAZ 4.42, 2.59 and 1.87 μ g/ml for TAZ, and PIPC 14.62, 6.77 and 5.55 μ g/ml for PIPC at 1, 2 and 3 days after gastrectomy, and then declined gradually.

One case of peritonitis was unevaluable because of severe underlying disease.