

外科領域におけるTazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討

千島由朗・佐藤 毅・松下兼昭・国松正彦・古畑 久・西川 亨・加藤高明・
田中日出和・李 吉来・阿久津昌久・新井尚之・岩井重富・田中 隆

日本大学医学部第三外科学教室*

新しい β -ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)を配合したTAZ/PIPCについて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：外科領域臨床分離菌に対するMICの測定を行った。100倍希釈菌液接種においてcoagulase-positive Staphylococci (27株)は1.56から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値は3.13 μ g/mlであった。Coagulase-negative Staphylococci (27株)は0.1から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値は6.25 μ g/mlであった。Escherichia coli (27株)は1.56から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値は3.13 μ g/mlであった。これらの菌においてTAZ/PIPCは、PIPCと比べて同等か、よりすぐれた抗菌力を示した。

2. 血中および胆汁中濃度：T-tube drain, PTCD施行の4症例にTAZ/PIPCを2.5g/30min点滴静注し、血中および胆汁濃度を測定した。血中濃度は、TAZとPIPCがそれぞれ投与開始30分後に平均39.5 \pm 12.3 μ g/ml, 170.0 \pm 42.4 μ g/mlとピークを示し、6時間後に0.5 \pm 0.2 μ g/ml, 1.6 \pm 1.4 μ g/mlとなった。PIPCの活性代謝産物であるdesethyl-piperacillin (DEt-PIPC)は、2時間後に平均5.4 \pm 2.3 μ g/mlとピークを示し、6時間後に1.0 \pm 0.5 μ g/mlとなった。

胆汁中濃度は、個人差がかなりあったが、TAZ, PIPCともに1時間後にピークを示し、それぞれ平均11.1 \pm 10.5 μ g/ml, 333.0 \pm 386.1 μ g/mlであった。DEt-PIPCは2時間後に510.9 \pm 626.6 μ g/mlとピークを示し、6時間後でも91.4 \pm 71.7 μ g/mlと高濃度を維持した。

3. 臨床効果：本剤を腹膜炎12例、胆管炎2例、創感染1例、逆行性胆管炎に基づく敗血症1例、計16例に使用した。著効3例、有効11例、やや有効2例で、有効率は87.5%であった。本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : tazobactam/piperacillin, β -ラクタマーゼ阻害剤, 外科領域感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は新しい β -ラクタマーゼの阻害剤であるtazobactam (TAZ)とペニシリン系抗生物質であるpiperacillin (PIPC)を1:4の力価比で配合した注射用抗生物質製剤である。

TAZは大鵬薬品工業株式会社により合成・開発され、既存のsulbactam (SBT)の3位のメチル基の水素原子をトリアゾール基で置換した構造を有する。

TAZはSBTと同様にペニシリナーゼ(PCase),セフロキシマーゼ(CXase)およびセファロスポリナーゼ(CSase)に対して阻害効果を有するがその阻害効果はSBTより優れている。また、TAZはPCaseおよびCXaseのみに阻害効果を有するclavulanic acid (CVA)と比較して広い阻害スペクトラムを示すとともに、誘導能が低い新しいタイプの β -ラクタマーゼ阻害剤である¹⁾。

本剤を静注あるいは点滴静注した時、PIPCならびにTAZは用量依存的に高い血中濃度を示し、その半減期はともに0.6~0.8時間(β -phase)である。尿中には24時間までにPIPCは50~60%が未変化体で、TAZは約75%が未変化体でそして約15%が活性を失った代謝物として排泄される¹⁾。

Desethyl-piperacillin (DEt-PIPC)は、これまでラットで報告されていたPIPCの開環した代謝産物(2,3-dioxopiperazine moiety)とは異なる代謝物として、Ishidaらによりヒトの血漿・尿に見いだされた²⁾。さらに、彼らはNMRを用いた検討から、その代謝物はPIPCの2,3-dioxopiperazine環のethyl基が水素原子に置換されたdesethyl体であり、また、PIPCと比較してMICで1~2管弱い抗菌活性を有していると報告している²⁾。

*〒173 東京都板橋区大谷口上町30番1号

今回我々は、本剤の外科臨床分離株に対する抗菌力について検討を加えるとともに、胆道系ドレナージ施行症例4例に本剤を投与し、TAZ、PIPC、DEt-PIPCの血中濃度と胆汁中への移行を経時的に測定し検討を加えた。また、外科感染症例16例に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

I. 方 法

1. 抗菌力

外科系臨床分離保存の coagulase-positive Staphylococci (CPS: 27株)、coagulase-negative Staphylococci (CNS: 27株)、*Escherichia coli* (27株)、*Klebsiella pneumoniae* (27株)、*Enterobacter cloacae* (27株)、*Pseudomonas aeruginosa* (27株)について、TAZ/PIPCの最小発育阻止濃度(以下MIC)を日本化学療法学会標準法^{3,4)}に従い、平板希釈法により測定した。接種菌量は原液接種と100倍希釈菌液接種の2種類について行った。また、同時にPIPC、asproxicillin (ASPC)、cefmetazole (CMZ)、imipenem (IPM)のMICについても測定し比較した。

2. 血清および胆汁中濃度

T-tube drain, PTCD施行症例にTAZ/PIPC 2.5gを30分間で点滴静注し、投与開始後、30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後に血液および胆汁を採取濃度を測定した。対象となった症例の内訳は総胆管結石1例、胆石症2例、胆管炎1例の計4例であった。測定は三菱油化BCLにてHPLCを用いて行った。カラムはInertsil ODS-2, 5 μ m, 150 \times 4.6mm (i.d.)を用い、移動相にCH₃CN/10mM phosphate buffer solution (pH 5.5)を使用し、UV-220nmにて検出した。

3. 臨床的検討

同意を得られた外科感染症16例に本剤を使用し、その効果および安全性について検討した。症例の内訳は腹膜炎12例、胆管炎2例、創感染1例、敗血症1例で、全例が入院症例であった。投与方法は1回1.25~2.5g、朝夕2回点滴静注し行った。投与期間は4~14日間で、総投与量は10~65gであった。

臨床効果の判定基準は、投与開始後3日以内に自他覚所見の改善が著しいものを著効、5日以内に自他覚所見の緩解を認めたものを有効、自他覚所見の改善に6日以上要したものをやや有効、それ以上を経過しても不変または増悪したものを無効としたが、その他、全身状態、疾患の種類も考慮し、主治医の判断も重視した。

II. 成 績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

1) CPS

CPS(27株)に対する抗菌力(Table 1)は、原液接種

および100倍希釈菌ともに1.56から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値はそれぞれ6.25 μ g/ml, 3.13 μ g/mlであった。PIPCと比較して優れた抗菌力であった。

2) CNS

CNS(27株)に対する抗菌力(Table 2)は、原液接種で0.4から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値は25 μ g/mlであった。100倍希釈菌液接種では0.1から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値は6.25 μ g/mlであった。PIPCと比較して優れた抗菌力であった。

3) *E. coli*

E. coli(27株)に対する抗菌力(Table 3)は、原液接種および100倍希釈菌液接種ともに1.56から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値はそれぞれ12.5 μ g/ml, 3.13 μ g/mlであった。PIPCと比較して優れた抗菌力であった。

4) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae(27株)に対する抗菌力(Table 4)は原液接種で100 μ g/ml以上であり、100倍希釈菌液接種では3.13から100 μ g/ml以上に分布し、ピーク値は6.25 μ g/mlであった。

5) *E. cloacae*

E. cloacae(27株)に対する抗菌力(Table 5)は、原液接種で6.25から100 μ g/ml以上に分布し、100倍希釈菌液接種では3.13から100 μ g/ml以上の分布であった。

6) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa(27株)に対する抗菌力(Table 6)は、原液接種および100倍希釈菌液接種ともに6.25から100 μ g/ml以上の分布であった。

2. 血清および胆汁中濃度

1) 血清中濃度

PIPCの血清中濃度(Table 7)は各症例とも同様の推移を示し、投与開始30分後に114~216 μ g/ml(平均値 \pm SD:170.0 \pm 42.4 μ g/ml)のピークを認め、以後漸減し、6時間後には0.67~3.67(1.6 \pm 1.4 μ g/ml)と低値になった。TAZもPIPCと同様の推移を示し、投与開始後30分後に23.3~51.6 μ g/ml(39.5 \pm 12.3 μ g/ml)、6時間後に0.34~0.75 μ g/ml(0.52 \pm 0.17 μ g/ml)となった。血清中でのPIPCとTAZの比は各症例ともほぼ一定しており、PIPC/TAZの平均は30分後4.4、1時間後4.2、2時間後3.6、4時間後3.0、6時間後2.8であった(TAZ/PIPCは1:4の力価比)。

また、PIPCの活性代謝産物であるDEt-PIPCは2時間後に平均5.4 \pm 2.3 μ g/mlとピークを示し、6時間後に1.0 \pm 0.5 μ g/mlとなった。

2) 胆汁中濃度

TAZ、PIPCの胆汁への移行は個人差が大きかった。

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase-positive Staphylococci (27 strains)

Drug	Inoculum dilution	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												50%	90%	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
Tazobactam/piperacillin	$\times 1$						3	7	8	7		1	1		6.25	12.5
	$\times 100$						8	16	1		1		1		3.13	6.25
Piperacillin	$\times 1$						3			1	1	2	8	12	100	>100
	$\times 100$					1	2	7	11	4	1			1	6.25	12.5
Aspoxicillin	$\times 1$							1	2		14	4	5	1	25	100
	$\times 100$							3	17	5	1			1	6.25	12.5
Cefmetazole	$\times 1$						16	7			3		1		1.56	25
	$\times 100$					7	18	1				1			1.56	1.56
Imipenem	$\times 1$	19	4	1		1			1					1	≤ 0.05	0.8
	$\times 100$	25				1									≤ 0.05	≤ 0.05

Table 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase-negative Staphylococci (27 strains)

Drug	Inoculum dilution	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												50%	90%	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
Tazobactam/piperacillin	$\times 1$				3		2	1	3	2	3	3	2	8	25	>100
	$\times 100$		1	3		2	2	5	3	3	4	1	2	1	6.25	100
Piperacillin	$\times 1$			1	2		1			2		3	4	14	>100	>100
	$\times 100$			1	2	1	3	3	2	3	2	1	4	5	12.5	>100
Aspoxicillin	$\times 1$					2	2				3	4	5	11	100	>100
	$\times 100$					2	2		2	4	4	6	2	5	25	>100
Cefmetazole	$\times 1$						1	4	4	4	1		9	4	25	>100
	$\times 100$					2		3	2	7	3	9	1		12.5	50
Imipenem	$\times 1$	5	1	2	2			2	1		1	5	4	4	25	>100
	$\times 100$	7	1	1	3	1	1	1		1	4	4	2	1	1.56	100

Table 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* (27 strains)

Drug	Inoculum dilution	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												50%	90%	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
Tazobactam/piperacillin	$\times 1$						1	4	3	8	1	1	1	8	12.5	>100
	$\times 100$						7	7	5	3	3	1		1	3.13	25
Piperacillin	$\times 1$						1	2		1	5		5	13	100	>100
	$\times 100$					3		5	6	2	3	6	2		6.25	50
Aspoxicillin	$\times 1$									1		3	3	17	>100	>100
	$\times 100$					1	2	10		1	1	2	1	9	1.25	>100
Cefmetazole	$\times 1$						2	7	3	9		5		1	12.5	50
	$\times 100$					1	13	7	1	2	2	1			1.56	25
Imipenem	$\times 1$					2	12	4	2	3	2	1		1	1.56	25
	$\times 100$		1		19	1	4	1							0.2	0.8

Table 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (27 strains)

Drug	Inoculum dilution	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												50%	90%			
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100		
Tazobactam/piperacillin	$\times 1$													27	>100	>100		
	$\times 100$							10	5	9	2			1	6.25	25		
Piperacillin	$\times 1$													27	>100	>100		
	$\times 100$							1	14		6			6	6.25	>100		
Aspoxicillin	$\times 1$													27	>100	>100		
	$\times 100$											10	10	7	100	>100		
Cefmetazole	$\times 1$													16	7	4	50	>100
	$\times 100$				7	11	2	1	1			1	3	1	1.56	100		
Imipenem	$\times 1$						2	3	18	3	1						6.25	12.5
	$\times 100$		1	5	13	5	3										0.4	1.56

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae* (27 strains)

Drug	Inoculum dilution	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												50%	90%				
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100			
Tazobactam/piperacillin	$\times 1$													3	6	1	17	>100	>100
	$\times 100$							2	6		2	10	2	5	50	>100			
Piperacillin	$\times 1$													2	2	1	22	>100	>100
	$\times 100$					1	4	3	1	1	2	4	11	100	>100				
Aspoxicillin	$\times 1$													3	1	1	22	>100	>100
	$\times 100$							3	3	2				19	>100	>100			
Cefmetazole	$\times 1$														1	26	>100	>100	
	$\times 100$										1	6	20	>100	>100				
Imipenem	$\times 1$				1	2	20	3	1								3.13	6.25	
	$\times 100$	2			1	17	7										0.8	1.56	

Table 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (27 strains)

Drug	Inoculum dilution	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												50%	90%					
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100				
Tazobactam/piperacillin	$\times 1$													1	6	5	2	13	100	>100
	$\times 100$													3	10	7	1	5	1	25
Piperacillin	$\times 1$													1	5	3	3	15	>100	>100
	$\times 100$													2	4	10	6	3	2	25
Aspoxicillin	$\times 1$																	27	>100	>100
	$\times 100$															4	8	15	>100	>100
Cefmetazole	$\times 1$																	27	>100	>100
	$\times 100$																	27	>100	>100
Imipenem	$\times 1$																		12.5	50
	$\times 100$	1			1	5	8	3	1	3	2	2						1	1.56	50

それぞれの胆汁中濃度 (Table 8) は、血中よりやや遅れて、1時間後にそのピークを示し、TAZのpeak値は1.41~20.2 μ g/ml (平均11.1 \pm 10.5 μ g/ml)、PIPCのピーク値は7.34~823 μ g/ml (平均333.0 \pm 386.1 μ g/ml) で

あった。

3. 臨床使用成績

本剤は腹膜炎12例、胆管炎2例、創感染1例、逆行性胆道感染症から敗血症を併発した1例の合計16例に

Table 7. Serum concentrations

	Drug	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	4.0 h	6.0 h
No. 1	TAZ	ND	45.9	23.4	11.4	2.42	0.545
	PIPC	ND	216	104	46.8	6.66	1.43
	DEt-PIPC	ND	0.797	4.37	7.03	4.22	1.64
	PIPC/TAZ		4.71	4.44	4.11	2.75	2.62
No. 2	TAZ	ND	51.6	18.3	9.05	1.76	0.431
	PIPC	ND	182	61.2	20.9	2.55	0.656
	DEt-PIPC	ND	1.53	4.60	5.24	1.91	0.569
	PIPC/TAZ		3.53	3.34	2.31	1.45	1.52
No. 3	TAZ	2.08	23.3	18.4	8.96	3.05	0.746
	PIPC	11.5	114	87.4	42.8	15.1	3.67
	DEt-PIPC	ND	0.537	1.45	2.22	1.78	0.754
	PIPC/TAZ		4.89	4.75	4.78	4.95	4.92
No. 4	TAZ	ND	37.0	12.0	4.56	1.25	0.343
	PIPC	ND	168	48.4	14.5	3.59	0.667
	DEt-PIPC	ND	1.65	8.52	7.28	3.21	1.02
	PIPC/TAZ		4.54	4.03	3.18	2.87	1.94
Average	TAZ		39.5 \pm 12.3	18.0 \pm 4.7	8.5 \pm 2.9	2.1 \pm 0.8	0.5 \pm 0.2
	PIPC		170.0 \pm 42.4	75.3 \pm 25.1	31.3 \pm 15.9	7.0 \pm 5.7	1.6 \pm 1.4
	DEt-PIPC		1.1 \pm 0.5	4.7 \pm 2.9	5.4 \pm 2.3	2.8 \pm 1.2	1.0 \pm 0.5
	PIPC/TAZ		4.4	4.2	3.6	3.0	2.8

TAZ: tazobactam PIPC: piperacillin DEt-PIPC: desethyl piperacillin
ND: not done

Table 8. Bile concentrations

	Drug	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	4.0 h	6.0 h
No. 1	TAZ	ND	0	2.62	10.1	5.41	1.02
	PIPC	ND	0	41.6	192	75.8	16.4
	DEt-PIPC	ND	0	30.6	251	304.0	118
No. 2	TAZ	ND	1.41	20.0	21.3	7.62	1.19
	PIPC	ND	102	823	427	62.5	12.2
	DEt-PIPC	ND	49.4	1091	1429	514	177
No. 3	TAZ	ND	0	1.41	3.37	3.23	2.52
	PIPC	ND	0	7.34	24.1	23.1	16.1
	DEt-PIPC	ND	0	0	22.6	26.7	11.7
No. 4	TAZ	ND	3.87	20.2	3.42	1.64	0
	PIPC	ND	111	460	68.4	31.4	7.39
	DEt-PIPC	ND	71.0	701	341	229	59.0
Average	TAZ		1.3 \pm 1.8	11.1 \pm 10.5	9.5 \pm 8.4	4.5 \pm 2.6	1.2 \pm 1.0
	PIPC		53.3 \pm 61.6	333.0 \pm 386.1	177.9 \pm 180.6	48.2 \pm 25.0	13.0 \pm 4.2
	DEt-PIPC		30.1 \pm 35.9	455.7 \pm 533.0	510.9 \pm 626.6	268.4 \pm 201.3	91.4 \pm 71.7

TAZ: tazobactam PIPC: piperacillin DEt-PIPC: desethyl piperacillin
ND: not done

使用された (Table 9)。その臨床効果は著効3例, 有効11例, やや有効2例で, 有効率は87.5% (14/16)であった。また, 本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以下4症例について概要を説明する。

症例3は, 50歳, 男性で, S状結腸憩室炎に基づく汎発性腹膜炎の診断にて全身麻酔下でドレナージ術を施行した。術中の腹水より *E. coli*, *Bacteroides distaso-*

Table 9. Clinical results of tazobactam/piperacillin

No.	Age	Sex	Disease (Underlying disease)	Organisms		Dose:Duration (g × times × days) Total dose (g)	Adjuvant therapy	Bacteriological effect Clinical effect	Side effects
					β-lactamase				
1	65	F	cholangitis (choledocholithiasis· liver abscess)	<i>E. coli</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	NT NT NT	2.5 × 2 × 7 32.5	PTCD	decreased excellent	—
2	26	M	diffuse peritonitis (duodenal ulcer perforation)	<i>S. haemolyticus</i> (++)	—	2.5 × 2 × 6 27.5	gastrectomy	eliminated good	—
3	50	M	diffuse peritonitis (sigmoid colon diverticulitis) (diabetes mellitus)	<i>E. coli</i> * (##) <i>E. coli</i> ** (++) <i>B. distasonis</i> (++)	CSase + CSase + PCase + CSase +	2.5 × 2 × 8 37.5	incision	eliminated fair	—
4	67	M	wound infection (sigmoid colon ca. postop)	Coagulase (—) Staphylococci (++) <i>E. faecium</i> (++)	— PCase+ —	2.5 × 2 × 10 50.0	incision	eliminated good	—
5	13	F	localized peritonitis (acute appendicitis)	No. growth	—	2.5 × 2 × 4 20.0	appendectomy	unknown good	—
6	33	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	No growth	—	2.5 × 2 × 7 35.0	appendectomy	unknown good	—
7	23	F	localized peritonitis (acute appendicitis)	NT	—	2.5 × 2 × 6 30.0	appendectomy	unknown good	—
8	62	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	NT	—	2.5 × 2 × 5 25.0	appendectomy	unknown good	—
9	23	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	No growth	—	1.25 × 2 × 4 10.0	appendectomy	unknown excellent	—
10	77	M	cholangitis → sepsis	<i>Bacteroides</i> sp. (blood)	—	2.5 × 2 × 5 25.0	—	unknown fair	—
11	71	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	<i>E. coli</i> (+) <i>B. fragilis</i> (+)	CSase + CSase +	2.5 × 2 × 5 25.0	appendectomy	eliminated good	—
12	29	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	No growth	—	2.5 × 2 × 5 25.0	appendectomy	unknown excellent	—
13	34	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	<i>E. coli</i> (++)	NT	2.5 × 2 × 5 25.0	appendectomy	eliminated good	—
14	21	F	localized peritonitis (acute appendicitis)	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>E. faecalis</i> (##)	NT NT	2.5 × 2 × 5 25.0	appendectomy	eliminated good	—
15	31	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	No growth	—	1.25 × 2 × 5 12.5	appendectomy	unknown good	—
16	62	M	cholangitis (colon cancer postop liver metastasis)	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>X. maltophilia</i> (##) <i>E. cloacae</i> (+)	NT NT NT	2.5 × 2 × 14 65.0	PTCD	unchanged good	—

NT: not tested PTCD: percutaneous transhepatic cholangio drainage * lactose utilization positive ** lactose utilization negative

nisが検出され、本剤投与後8日目に熱型および臨床症状の改善をみた。なお、*E. coli*はCSase陽性で、*B. distasonis*はPCase、CSase陽性であった。

症例10は77歳、男性で、膀胱癌の診断にて胆道再建術を施行し、その後外来経過中に逆行性胆道感染を発生し入院し血液培養で*Bacteroides* sp.が検出され、胆道系感染に由来する敗血症との診断で本剤を投与した。一時熱型の改善をみるも、白血球は正常化せず、他剤への変更を余儀なくされた。

症例11は、71歳、男性で、急性虫垂炎の診断にて虫垂切除術を施行し、術中の膿性腹水より*E. coli*、*Bacteroides fragilis*が検出され虫垂炎に基づく限局性腹膜炎の診断を得た。検出菌はいずれもCSase陽性で、本剤投与5日後で熱型および臨床症状の改善をみた。

症例16は、62歳、男性で、大腸癌術後肝門部転移による閉塞性黄疸の診断にてPTCDを施行し、減黄中に胆管炎を併発、本剤の投与後7日目に熱型の改善をみたが、微熱が持続したためさらに7日間の継続投与を行った。本症例では胆管炎を繰り返し、細胆管炎を併発し、肝不全も合併しており、胸腹水の貯留もみられたため、胆汁移行検討においても本剤の移行は不良であった。なお、起炎菌は主として*P. aeruginosa*と考えられた。

Ⅲ. 考 察

TAZ/PIPCは、強いβ-ラクタマーゼ阻害活性を有するTAZを、広い抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗生物質のPIPCに配合した新しい注射用抗生物質である。

本剤について外科臨床分離菌に対するMICを原液および100倍希釈菌液接種で測定するとともに、他の薬剤についても比較検討した。CPSでは、原液接種および希釈接種でほとんどが1.56~12.5μg/mlに分布し、CNSでは原液接種で0.4~100μg/ml以上、希釈接種で0.1~100μg/ml以上に広く分布した。*E. coli*では原液接種および希釈接種で1.56~100μg/ml以上に分布し、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*では*K. pneumoniae*の原液接種を除き3.13~100μg/mlに分布し、*P. aeruginosa*では6.25~100μg/ml以上に分布した。また、TAZ/PIPCとPIPCを原液接種のMIC₅₀で比べると、CPSではTAZ/PIPCが6.25μg/mlとPIPCが100μg/ml、CNSで25μg/mlと100μg/ml以上、*E. coli*で12.5μg/mlと100μg/ml、*K. pneumoniae*および*E. cloacae*で100μg/ml以上、*P. aeruginosa*で100μg/mlと100μg/ml以上とTAZ/PIPCはPIPCと比べ同等かより優れた抗菌力を示した。

血中濃度は、TAZとPIPCがそれぞれ投与開始30分後に平均39.5±12.3μg/ml、170.0±42.4μg/mlとピー

クを示し、6時間後に0.5±0.2μg/ml、1.6±1.4μg/mlとなった。TAZとPIPCの血清中濃度はほぼ1:4であり、TAZ/PIPCの力価比と同じ比率であった。胆汁中濃度は、個人差がかなりあったが、TAZ、PIPCともに1時間後にピークを示し、それぞれ平均11.1±10.5μg/ml、333.0±386.1μg/mlであった。DEt-PIPCは2時間後に510.9±626.6μg/mlとピークを示し、6時間後でも91.4±71.7μg/mlと高濃度を維持した。PIPCは従来の報告通り、胆汁中への移行が良好であったが、胆道の閉塞をきたしている症例3においては、その移行も悪かった。PIPCの活性代謝産物であるDEt-PIPCは、血中ではPIPCよりやや遅れて1~2時間後にピークが現れるが、いずれの症例でも1.45~8.52μg/mlとPIPCと比較すると極めて低値であった。対症的に胆汁中でのDEt-PIPCは、症例3を除く他の3症例すべてで1時間以降PIPCより高値を示し、ピーク値が304~1429μg/mlと高い値を示した。DEt-PIPCのピーク値の胆汁中濃度は血中濃度に比べて70~280倍(症例3は15倍)と極めて高い濃度を示し、主に胆汁中でPIPCからDEt-PIPCへの変換が行われていると考えられた。症例3についてはTAZ、PIPC、DEt-PIPCともに胆汁中濃度が低かったが、これは基礎疾患が大腸癌再発による閉塞性黄疸であり、PTCDによる減黄中であつたが依然と総ビリルビンが6.56mg/dlと高値で、肝不全を合併し胸腹水の貯留がみられたこと、さらには胆管炎の再燃により胆管上皮が荒廃していたことなどが原因と考えられた。

臨床使用成績については、腹膜炎12例、胆管炎2例、創感染1例、逆行性胆道感染症から敗血症を併発した1例の計16例に本剤を使用し、その臨床効果は著効3例、有効11例、やや有効2例で、有効率は87.5%(14/16)であった。以前当教室において検討したPIPC開発時の有効率は3/4であり、今回の結果と一概に比較できないが、PIPCと同様に有効率の高い薬剤と思われる⁶⁾。また、本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上より、TAZをPIPCに配合した意義が示されたとともに本剤は外科領域の臨床に有用な薬剤であると考えられた。

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、1994
- 2) Minami Y, Komuro M, Sakawa K, Ishida N: Desethyl piperacillin. A new active metabolite of

- piperacillin in human. *J Antibiotics* 44: 256～258, 1991
- 3) 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(1968年制定, 1947年改訂)。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
- 4) 嫌気性菌測定法委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559～560, 1979
- 5) 石山俊次, 他：外科におけるT-1220の基礎的・臨床的研究, Chemotherapy 25 (5): 1247～1254, 1977

Fundamental and clinical studies on tazobactam/piperacillin
in the surgical field

Toshiaki Chishima, Takeshi Sato, Kaneaki Matsushita, Masahiko Kunimatsu,
Hisahsi Furuhata, Touru Nishikawa, Koumei Kato, Hidekazu Tanaka,
Yoshiyuki Ri, Masahisa Akutsu, Naoyuki Arai, Shigetomi Iwai and Takashi Tanaka
Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
30-1 Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

A newly developed β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ), combined with piperacillin (PIPC), that is, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), was fundamentally and clinically studied in the surgical field, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: The MIC of TAZ/PIPC was measured against clinical isolates. The obtained values of MIC against coagulase-positive Staphylococci (27 strains) were distributed from 1.56 to $>100 \mu\text{g/ml}$ through inoculation with diluted bacterial suspensions (1 in 100). The value of the peak was $3.13 \mu\text{g/ml}$. The MIC values obtained against coagulase-negative Staphylococci (27 strains) were distributed from 0.1 to $>100 \mu\text{g/ml}$. The value of the peak was $6.25 \mu\text{g/ml}$. On the other hand, the MIC values obtained against *Escherichia coli* (27 strains) were distributed from 1.56 to $>100 \mu\text{g/ml}$. The value of the peak was $3.13 \mu\text{g/ml}$. Thus, TAZ/PIPC showed equivalent or superior antibacterial activity to PIPC against these kinds of bacteria.

2) Concentration of the drug in plasma and bile: TAZ/PIPC was administered by intravenous drip infusion at 2.5 g/30 minutes to four patient who were receiving T-tube drain and percutaneous transhepatic cholangio drainage (PTCD), and the concentration of the drug in their plasma and bile was measured.

The concentrations of TAZ and the concentration of PIPC in plasma showed peaks 30 minutes after the administration started. The mean values of the peaks were $39.5 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$ and $170.0 \pm 42.4 \mu\text{g/ml}$, respectively. Six hours after the administration started, the mean values were $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ and $1.6 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$, respectively. The concentration of the active metabolite of PIPC, desethyl-piperacillin (DEt-PIPC), showed a peak two hours after administration started. The mean value of the peak was $5.4 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$. Six hours after administration started, the mean concentration was $1.0 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$.

The concentrations of TAZ and PIPC in bile showed peaks one hour after administration started, although there was considerable individual variation. The mean values of the peaks were $11.1 \pm 10.5 \mu\text{g/ml}$ and $333.0 \pm 386.1 \mu\text{g/ml}$, respectively. The concentration of DEt-PIPC showed a peak two hours after administration started. The mean value of the peak was $510.9 \pm 626.6 \mu\text{g/ml}$. Six hours after administration started, the mean concentration was $91.4 \pm 71.7 \mu\text{g/ml}$, showing that it was maintained at a high level.

3) Clinical efficacy: The study drug was administered to 16 patients; 12 with peritonitis, 2 with cholangitis, 1 with wound infection and 1 with retrograde cholangitis-induced sepsis. Excellent efficacy, good efficacy and fair efficacy were observed in 3 cases, 11 cases and 2 cases, respectively. The efficacy ratio was 87.5%. Neither adverse reactions nor abnormalities in the results of clinical laboratory examinations were observed in any patient.