

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

由良二郎・品川長夫・石川 周・
水野 章・真下啓二・石原 博・

久田正純

名古屋市立大学第1外科*

譜久原朝勝・城 義政
足助病院外科

鶴賀信篤

NTT東海総合病院外科

伊藤昭敏・保里恵一
掛川市立総合病院外科

岡田英也・三宅 孝
国立浜松病院外科

鈴木達也

高浜市立病院外科

岩井昭彦・水野裕支・早川哲史・

岡田祐二

知多厚生病院外科

木村章二・鈴木一也・中村明茂

尾西病院外科

伊藤 実・柴田純孝・小出 肇・

毛利紀章

名古屋市立緑市民病院外科

田辺克彦・山岸庸太

臨港病院外科

新しく開発された β -lactamase阻害剤であるtazobactam (TAZ)をpiperacillin (PIPC)と配合したtazobactam/piperacillin (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) 胆汁中移行：胆石症術後症例における本剤2.5g点滴静注時の最高胆汁中濃度はPIPCが $256\mu\text{g/ml}$ 、TAZが $9.98\mu\text{g/ml}$ 、PIPCの脱エチル体であるdesethyl-piperacillinが $1340\mu\text{g/ml}$ であった。

(2) 臨床使用成績：24例の外科的感染症に対する臨床効果は著効10例、有効10例、やや有効2例、無効2例で、有効率は83.3%であった。細菌学的には18例中消失12例、部分消失1例、菌交代1例、不変4例で消失率は72.2%であった。自他覚的副作用の発現はなく、臨床検査値の異常変動は3例に認められた。

Key words : tazobactam/piperacillin, tazobactam, β -lactamase阻害剤, 胆汁中移行, 外科的感染症

Tazobactam (TAZ)は、既存の β -lactamase阻害剤の持つ阻害スペクトルの拡大を目的として、大鵬薬品工業株式会で合成・開発された新規の β -lactamase阻害剤である。Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、このtazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)を1:4の比で配合した注射用抗生物質製剤である。本剤の安全性についてはすでに、TAZを含めた各種毒性試験や臨床第I相試験により確認されており、配合による影響や問題となる所見も認められていない¹⁾。

今回われわれは本剤の提供を受けて外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、その有効性、安全性に

ついて若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 胆汁中移行

胆石症術後の62歳の男性において、本剤の血漿中および胆汁中への移行を検討した。GOT, GPTおよびAl-Pの軽度の上昇を伴っている症例である。本剤2.5gを30分間で点滴静注し、血液は投与開始30分後(点滴終了直後)、1時間後、2時間後、4時間後に採取した。一方、胆汁の採取時間は、薬剤投与前、投与後1時間、2時間、3時間、4時間、6時間で、それぞれT字管より採取した。採取した各検体は速やかに -70°C で凍

*〒467 名古屋市立瑞穂区瑞穂町字川澄1

結保存とし、血漿、胆汁ともにTAZ、PIPCおよびPIPCの代謝体である脱エチル体desethyl-piperacillin (DEt-PIPC)の濃度をHPLCにより測定した。

2. 臨床的検討

1991年5月より1992年3月までの間に、名古屋市立大学第1外科、足助病院外科、NTT東海総合病院外科、掛川市立総合病院外科、国立浜松病院外科、高浜市立病院外科、知多厚生病院外科、尾西病院外科、緑市民病院外科、臨港病院外科の各施設において治験参加の同意を得られた外科的感染症27例に本剤を投与し、その臨床および細菌学的効果と安全性について検討した。なお、試験に先立ち患者に β -lactam剤に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行った。すなわち、外科的処置の有無に関わらず、著効とは本剤投与3日以内に主要症状の2/3以上が消失または著明に改善したもの、有効とは投与5日以内に主要症状の過半数が消失または著明に改善したもの、やや有効とは症状になんらかの改善がみられたもの、無効とは症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により消失、部分消失、不変、菌交代の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。また、27例のうち3例は、投与日数不足、基礎疾患重篤、他の抗菌薬併用の理由により、効果判定から除外した。

II. 結 果

1. 胆汁中移行 (Fig. 1)

本剤2.5gを点滴静注した際の血漿中濃度は、点滴終了時でPIPCが $117\mu\text{g/ml}$ 、TAZが $27.5\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、脱エチル体のDEt-PIPCは2時間後に $3.87\mu\text{g/ml}$ に到達した後、低下傾向となった。これに対し、胆汁中ではPIPCが投与開始2時間後に $256\mu\text{g/ml}$ の高いピークを示し、以後漸減して6時間後には $27.6\mu\text{g/ml}$ に、TAZは1時間後に $9.98\mu\text{g/ml}$ に達した後漸減し、6時間後には測定限界以下となった。1時間後から4時間後までのTAZとPIPCの濃度比は1:23から1:51の間で推移した。また、DEt-PIPCの胆汁中濃度は2時間後には $1340\mu\text{g/ml}$ と極めて高い濃度に達した後漸減したが、6時間後でも $246\mu\text{g/ml}$ を保っていた。

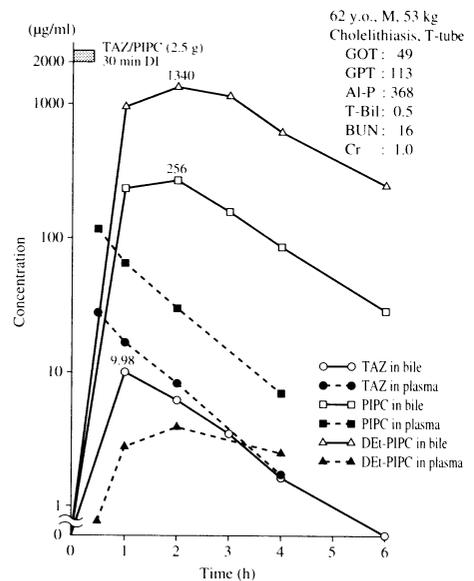
2. 臨床使用成績

臨床効果の評価が可能であった24例 (Table 1)の内訳は男性15例、女性9例で、年齢は24歳から74歳まで、平均55.2歳であった。1日投与量は1回1.25g 1日4回が1例、1回2.5g 1日2回が17例、1回2.5g 1日3回が3例、

1回2.5g 1日4回が1例、1回5g 1日2回が2例であり、全例点滴静注にて投与した。平均総投与量は 45.7g であった。疾患別にみた症例の内訳は、限局性腹膜炎5例、汎発性腹膜炎4例、術後腹腔内感染2例、胆道感染4例、術後創感染5例、肛門周囲膿瘍1例、感染性膈炎1例、会陰部膿瘍1例、感染性尿管管遺残1例である。

24例の臨床効果は著効10例、有効10例、やや有効2例、無効2例で、著効と有効を合わせた有効率は83.3%であった。疾患別にみる (Table 2)と、限局性腹膜炎では5例中4例、汎発性腹膜炎では4例全例、術後腹腔内感染では2例全例、胆道感染では4例中3例、術後創感染では5例中4例、その他の疾患では4例中3例で有効以上の成績が得られた。

また主治医判定による疾患の重症度別に成績を比較 (Table 3)すると、軽症例では2例全例、中等症例では20例中17例、重症例では2例中1例が有効以上であり、症例数が十分ではないが、重症度が増すほど有効率の



Plasma	TAZ	27.5	16.7	8.32	1.73		
	PIPC	117	64.8	29.2	6.80		
	DEt-PIPC	0.765	2.79	3.87	2.39		
Bile	TAZ	ND	9.98	6.29	3.52	1.65	ND
	PIPC	ND	234	256	157	83.5	27.6
	DEt-PIPC	ND	952	1340	1120	608	246

Fig. 1. Concentration of tazobactam and piperacillin in bile and plasma.

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

Table 1-1. Clinical summary of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Dose (g × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	β-lactamase activity		MIC (μg/ml) 10 ⁶ CFU/ml		Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reactions
								PCase	CSase	TAZ/PIPC	PIPC			
1	64 F	localized peritonitis (moderate)	diabetes mellitus	2.5 × 3	6	42.5	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> ↓ CNS	+	-	1.56	6.25	replaced	good	GOT 13→62→41 GPT 8→44→83 ALP 151→321→322
2	44 F	localized peritonitis (mild)		2.5 × 2	8	37.5	<i>S. sanguis</i> ↓ (-)	-	-	0.05	0.05	eradicated	excellent	(-)
3	25 M	localized peritonitis (moderate)		2.5 × 2	8	37.5	<i>C. freundii</i> ↓ (-)	-	+	3.13	6.25	eradicated	excellent	(-)
4	70 F	localized peritonitis (moderate)	choledocholithiasis	2.5 × 2	10	50.0	(-)					unknown	poor	(-)
5	62 M	localized peritonitis (severe)	hypertension	2.5 × 2	7	35.0						unknown	excellent	(-)
6	50 F	perileocolitis (mild)		1.25 × 2	3	6.25	not tested ↓ (-)					unknown	unknown	(-)
7	62 M	diffuse peritonitis (moderate)	Behçet's disease ileus multiple small intestinal ulcer	2.5 × 2	4	20.0	(-)					unknown	good	GOT 14→19→262→17 GPT 21→19→314→42 ALP 72→72→447→141 TB 1.0→0.8→5.8→0.7
8	34 M	diffuse peritonitis (moderate)		2.5 × 3	9	65.0	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	-	-	0.05	0.05	eradicated	excellent	(-)
9	24 F	diffuse peritonitis (moderate)		2.5 × 2	8	40.0	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	+	+	3.13	50	eradicated	good	(-)
10	55 M	diffuse peritonitis (moderate)		2.5 × 2	7	35.0	<i>S. anginosus</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	-	-	0.05	0.05	eradicated	excellent	(-)
11	70 F	postoperative intraperitoneal infection (moderate)	gastric cancer	2.5 × 2	6	30.0	CNS ↓ (-)	+	-	1.56	3.13	eradicated	good	eosinophil 2→5→7→4% (250→685→854→256)
12	63 M	postoperative intraperitoneal abscess (moderate)	gastric cancer	1.25 × 4	10	50.0	<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>Enterococcus sp.</i> ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA)	+				partially eradicated	good	(-)
13	74 M	cholecystitis (moderate)		2.5 × 3	7	50.0	not tested					unknown	good	(-)
14	70 F	cholangitis (moderate)	bile duct cancer choledocholithiasis obstructive jaundice	2.5 × 2	6	30.0	not tested					unknown	excellent	(-)

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CNS: coagulase-negative Staphylococci, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* PCase: Penicillinase CSase: Cephalosporinase

Table 1-2. Clinical summary of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Dose (g × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	β-lactamase activity		MIC (μg/ml) 10 ⁶ CFU/ml		Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reactions
								PCase	CSase	TAZ/PIPC	PIPC			
15	71 M	cholangitis (moderate)	cholecysto-choledocholithiasis	2.5 × 2	7	35.0	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	+	+	>100	>100	unchanged	excellent	(-)
16	57 M	cholangitis (severe)	gastric cancer	2.5 × 3	5	32.5	<i>C. diversus</i>	+	-	50	>100	unknown	unknown	(-)
17	68 F	cholangitis liver abscess (severe)	gallbladder cancer	2.5 × 4	10	100.0	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. agglomerans</i>					unchanged	poor	(-)
18	58 F	postoperative wound infection (mild)	gastric malignant lymphoma	2.5 × 2	7	32.5	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	+	+	3.13	6.25	unchanged	good	(-)
19	64 M	postoperative wound infection (moderate)	diffuse peritonitis (small intestine)	2.5 × 2	15	70.0	<i>B. fragilis</i> ↓ (-)	-	+	3.13	12.5	eradicated	good	(-)
20	39 M	postoperative wound infection (moderate)		2.5 × 2	8	40.0	<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ (-)	-	-	>100	>100	eradicated	excellent	(-)
21	55 M	postoperative wound infection (moderate)	colon tumor ileus peritonitis carcinomatosa	5.0 × 2	7	70.0	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	-	+	1.56	1.56	unchanged	fair	(-)
22	70 F	postoperative wound infection (moderate)	rectal cancer	2.5 × 2	7	32.5	<i>S. bovis</i> ↓ (-)	-	-	0.39	0.2	eradicated	good	(-)
23	35 M	periproctal abscess (moderate)		2.5 × 2	7	32.5	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	-	+	1.56	3.13	eradicated	excellent	(-)
24	44 M	infectious omphalitis (moderate)		5.0 × 2	9	90.0	<i>E. cloacae</i> ↓ (-)	-	+	1.56	3.13	eradicated	excellent	(-)
25	48 M	perineal abscess (moderate)		2.5 × 2	7	35.0	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. prevotii</i> ↓ (-)	-	+	3.13	6.25	eradicated	good	(-)
26	56 M	infected remnant of urachus (moderate)		2.5 × 2	8	37.5	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	-	-	0.05	0.1	unknown	fair	(-)
27	76 M	inguinal abscess (moderate)	arteriosclerosis obliterans	2.5 × 2	9	42.5	CNS <i>E. faecium</i>	+	-	>100	>100	unknown	unknown	(-)

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CNS: coagulase-negative Staphylococci, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* PCase: Penicillinase CSase: Cephalosporinase

低下が認められた。

分離菌別に臨床効果の比較 (Table 4) をすると、単独菌分離の11例では *Pseudomonas aeruginosa* 分離の2例やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 分離の1例

を含む10例で有効以上の成績が得られたのに対し、複数菌分離例では8例中6例が有効以上の結果となった。

分離菌別の細菌学的効果 (Table 5) は、単独菌分離

Table 2. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin classified by infection

Diagnosis	Total (No. of cases)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Localized peritonitis	5	3	1		1	4/5
Diffuse peritonitis	4	2	2			4/4
Intraperitoneal abscess	2		2			2/2
Biliary tract infection	4	2	1		1	3/4
Postoperative wound infection	5	1	3	1		4/5
Other	4	2	1	1		3/4
Total	24	10	10	2	2	20/24 (83.3)

Table 3. Clinical effect classified by severity

Severity	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Mild	2	1	1			2/2
Moderate	20	8	9	2	1	17/20 (85.0)
Severe	2	1			1	1/2
Total	24	10	10	2	2	20/24 (83.3)

Table 4. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin classified by isolates

Isolates		Total (No. of cases)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	gram-positive bacteria	MRSA	1	1			1/1
		CNS	1		1		1/1
		<i>S. sanguis</i>	1	1			1/1
		<i>S. bovis</i>	1		1		1/1
		subtotal	4	2	2		4/4
	gram-negative bacteria	<i>C. freundii</i>	1	1			1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1		2/2
		<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
		subtotal	4	3	1		4/4
	anaerobe	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1			1/1
		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1			1	0/1
		<i>B. fragilis</i>	1		1		1/1
		subtotal	3	1	1	1	2/3
subtotal		11	6	4	1	10/11 (90.9)	
Mixed infection	2 isolates	6	2	3	1	5/6	
	3 isolates	2		1		1/2	
	subtotal	8	2	4	1	6/8	
Total		19	8	8	2	16/19 (84.2)	

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CNS: coagulase-negative Staphylococci

例では10例中8例で除菌されたのに対し、複数菌分離例では8例中5例で除菌され、全体では18例中消失12例、部分消失1例、菌交代1例、不変4例で、消失と菌交代を合わせた消失率は72.2%であった。

また、分離された菌株単位で菌の消長をみる (Table 6) と、総分離株数28株のうち21株 (75.0%) が消失した。これを菌種別にみると、グラム陽性菌では8株中6株が消失し、MRSAの2株のうちでは1株が消失した。グラム陰性桿菌では16株中11株が消失し、*P. aeruginosa*の3株では1株が消失した。また、嫌気性菌は4株すべてが消失した。さらに、 β -lactamase産生菌株に対する細菌学的効果でも、多くの株においてPIPC単独時に比較した最小発育阻止濃度 (MIC) の改善が認められた。消失率についても16株中12株 (75.0%) が消失した。

症例提示：<症例9> 24歳女性、急性虫垂炎の穿孔による汎発性腹膜炎に対し、虫垂切除、腹腔ドレナージ術を施行し、本剤の投与を開始したところ、感染徴候の良好な改善が得られ、有効と判定した。手術時の腹水からは *Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* が分離され、ともに β -lactamase産生能を伴っていた。本

剤の投与終了時には両菌ともに除菌され、これらに対する本剤のMICはそれぞれ3.13 μ g/mlと6.25 μ g/mlであり、PIPC単独に比べ良好な抗菌力を示した。また、最小殺菌濃度 (MBC) の比較でも本剤はそれぞれ6.25 μ g/mlと12.5 μ g/mlであり、PIPC単独より優れていた (Table 7)。

<症例10> 55歳男性、急性虫垂炎の穿孔による汎発性腹膜炎に対し、虫垂切除、腹腔ドレナージ術を施行し、本剤の投与を開始した。臨床所見は速やかに改善し、著効と判定した。手術時の腹水からは *K. pneumoniae* と *Streptococcus anginosus* が検出され、*K. pneumoniae* には β -lactamase活性が認められた。本剤投与開始2日後には除菌され、両菌に対するMICはそれぞれ3.13 μ g/mlと0.05 μ g/mlであり、PIPCの単独時に比べ特に *K. pneumoniae* に対しての改善が著しかった。MBCの比較でも本剤はPIPCより優っていた (Table 7)。

本剤の投与に伴う自覚的副作用の発現は認められなかった。一方、臨床検査値の異常変動は3例にみられた。症例1ではGOT、GPTとALPの軽度の上昇を来し、本剤との関連があるかもしれないと判定された。

Table 5. Bacteriological efficacy of tazobactam/piperacillin classified by isolates

Isolates		Total (No. of cases)	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%)
Single infection	gram-positive bacteria	MRSA	1	1			1/1
		CNS	1	1			1/1
		<i>S. sanguis</i>	1	1			1/1
		<i>S. bovis</i>	1	1			1/1
	subtotal	4	4			4/4	
	gram-negative bacteria	<i>C. freundii</i>	1	1			1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	2			2	0/2
		<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
	subtotal	4	2			2/4	
	anaerobe	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1			1/1
<i>B. fragilis</i>		1	1			1/1	
subtotal	2	2			2/2		
subtotal		10	8			2	8/10 (80.0)
Mixed infection	2 isolates	6	3	1	1	1	4/6
	3 isolates	2	1			1	1/2
	subtotal	8	4	1	1	2	5/8
Total		18	12	1	1	4	13/18 (72.2)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CNS: coagulase-negative Staphylococci

症例7はペーチェット病に伴う小腸穿孔による汎発性腹膜炎の症例であり、本剤投与終了時にGOT、GPT、Al-Pとビリルビン値の中等度以上の上昇を来したが、追跡調査にて回復が確認されている。ペーチェット病の影響も否定しえず、本剤との関連性についてはある

かもしれないと判定された。症例11では軽度の好酸球増多が出現し、本剤によるものかもしれないと判定された。

Ⅲ. 考 察

新しい β -lactamase阻害剤であるTAZは、既存のsul-

Table 6. Bacteriological response of clinical isolates against tazobactam/piperacillin

Isolates		Total (No. of strains)	Bacteriological effects		Eradication rate (%)	
			eradicated	unchanged	total	β -lactamase (+)
Gram-positive bacteria	MRSA	2	1	1	1/2	0/1
	CNS	1	1		1/1	1/1
	<i>S. anginosus</i>	1	1		1/1	
	<i>S. sanguis</i>	1	1		1/1	
	<i>S. bovis</i>	1	1		1/1	
	<i>E. faecalis</i>	1		1	0/1	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		1/1	
subtotal		8	6	2	6/8	1/2
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	3	2	1	2/3	2/3
	<i>K. pneumoniae</i>	5	4	1	4/5	4/4
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>S. marcescens</i>	1		1	0/1	
	<i>C. freundii</i>	2	2		2/2	2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2	1/3	0/2
	<i>E. cloacae</i>	1	1		1/1	
subtotal		16	11	5	11/16 (68.8)	9/12 (75.0)
Anaerobe	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		1/1	
	<i>P. prevotii</i>	1	1		1/1	
	<i>B. fragilis</i>	2	2		2/2	2/2
subtotal		4	4		4/4	2/2
Total		28	21	7	21/28 (75.0)	12/16 (75.0)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CNS: coagulase-negative Staphylococci

Table 7. MIC and MBC

No.	Age Sex	Diagnosis	Isolated organisms	β -lactamase activity		MIC (μ g/ml) 10 ⁶ CFU/ml		MBC (μ g/ml) 10 ⁶ CFU/ml	
				PCase	CSase	TAZ/PIPC	PIPC	TAZ/PIPC	PIPC
9	24 F	diffuse peritonitis (appendicitis)	<i>E. coli</i>	+	+	3.13	50	6.25	>100
			<i>K. pneumoniae</i>	+	-	6.25	25	12.5	>100
			↓ (-)						
10	55 M	diffuse peritonitis (appendicitis)	<i>S. anginosus</i>	-	-	0.05	0.05	0.05	0.05
			<i>K. pneumoniae</i>	+	-	3.13	50	6.25	>100

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin PIPC: piperacillin

PCase: Penicillinase

CSase: Cephalosporinase

bactam (SBT), clavulanic acid (CVA) に比べ、阻害スペクトルが広く、かつ阻害能が強力で、 β -lactamase を不可逆的に不活化する特徴を有している¹⁾。TAZ を PIPC と配合すると、Oximino-cephalosporinase の type II を除くすべての β -lactamase に対して安定となる。TAZ/PIPC は TAZ と PIPC を 1:4 の比で配合した新規の注射用抗生物質製剤である。われわれは本剤の胆汁中移行と臨床的有用性について検討した。

胆石症術後の患者に本剤 2.5g を点滴静注した際の胆汁中の薬剤濃度は、PIPC では 2 時間後に 256 μ g/ml のピークに達し、これは血漿中濃度の 2 倍以上の値であった。一方、TAZ の胆汁中の C_{max} は 1 時間後の 9.98 μ g/ml であり、血漿中と同等かこれをやや下回る推移を示した。胆汁中における TAZ と PIPC の濃度比は 1:23~51 となり、至適濃度比とされる 1:4 に比べ TAZ の濃度が低くなっている。しかしながら、 β -lactamase 産生株に対する PIPC の抗菌力は、TAZ を 0.25 μ g/ml から 5.0 μ g/ml 添加することにより相乗効果を示し、また TAZ の菌体内 β -lactamase に対する阻害効果は 1 時間以内に認められるとされている¹⁾。今回の結果では TAZ の胆汁中濃度は 1~2 時間にわたって 5 μ g/ml 以上が維持されており、胆汁中においても TAZ の β -lactamase 阻害効果は期待できるものと推察される。

一方、PIPC の脱エチル体である DEt-PIPC の胆汁中濃度は C_{max} 1340 μ g/ml と極めて高い濃度を示した。本代謝体の抗菌活性は、グラム陽性球菌に対しては PIPC とほぼ同等で、グラム陰性桿菌に対しては PIPC より数倍劣ると報告されている²⁾。胆道感染の起炎菌となる胆汁中細菌の多くはグラム陰性桿菌であるが、その高い胆汁中濃度を持つてすれば DEt-PIPC の抗菌力にも若干の期待は可能かもしれない。

臨床使用成績においては総合有効率 83.3%、菌の消失率 72.2% と注射用抗生物質として十分に満足できる結果が得られた。ことに、腹腔内感染と創感染を合わせた術後感染症では 7 例中 6 例で有効以上と良好な成績であった。また、前述の胆道感染症については、4 例中著効 2 例、有効 1 例、無効 1 例の成績であり、無効

の 1 例は胆嚢癌術後の再発例でいわゆる難治症例であった。

抗菌力の面からは、 β -lactamase 産生菌の多くに対して本剤の MIC は PIPC 単独時のそれを凌駕しており、除菌率も 75% に達するなど、TAZ の β -lactamase 阻害作用を実証したものと考えられた。また、教室の石原は、ラットでの *Enterobacter cloacae* と *Enterococcus faecalis* の混合感染による腹膜炎モデルにおいて、TAZ/PIPC 投与群と PIPC 単独投与群、および cefodizime (CDZM) 投与群の比較を行っている³⁾。これによれば、PIPC 単独群や、*E. cloacae* に対する抗菌力では本剤を凌駕している CDZM 群よりも、本剤投与群の方がラット生存率の改善や腹水中生菌率の低下において優っていたとし、いわゆる indirect pathogen に対する本剤の有用性を報告している。

安全性の面では、本剤の投与に伴う自他覚的副作用の発現は認められなかった。また、臨床検査値の異常変動は 3 例にみられ、うち 1 例では中等度以上の肝機能異常を来したが本剤の投与終了後には改善が確認されるなど、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上の基礎的、臨床的検討の結果より、本剤は胆道感染を含めた外科的感染症に対し有用な薬剤となりうることが示唆された。

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、1993
- 2) Minami Y, Komuro M, Sakawa K, Ishida N, Matsumoto K and Oishi K: Desethyl piperacillin, a new active metabolite of piperacillin in human. *J Antibiot* 44: 256~258, 1991
- 3) 石原 博：外科領域における *Enterobacter cloacae* の臨床的意義についての研究—とくに複数菌感染症における問題点—。名市大医誌 43: 1215~1228, 1992

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

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akira Mizuno, Keiji Mashita,
Hiroshi Ishihara and Masazumi Hisada

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Tomokatsu Fukuhara and Yoshimasa Tachi
Department of Surgery, Asuke Hospital

Nobuatsu Tsuruga
Department of Surgery, NTT Tokai General Hospital

Akitoshi Ito and Keiichi Hori
Department of Surgery, Kakegawa City General Hospital

Hideya Okada and Takashi Miyake
Department of Surgery, Hamamatsu National Hospital

Tatsuya Suzuki
Department of Surgery, Takahama City Hospital

Akihiko Iwai, Hiroshi Mizuno, Tetsushi Hayakawa and Yuji Okada
Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

Shouji Kimura, Ichiya Suzuki and Akishige Nakamura
Department of Surgery, Bisai Hospital

Minoru Ito, Yoshitaka Shibata, Hajime Koide and Noriaki Mohri
Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

Katsuhiko Tanabe and Yota Yamagishi
Department of Surgery, Rinko Hospital

We performed basic and clinical studies on tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), an injectable antibiotic which is a combination of piperacillin (PIPC) and tazobactam (TAZ), a newly developed β -lactamase inhibitor, in the field of surgery. The following results were obtained.

1) Delivery into bile: Concentrations of PIPC, TAZ and desethyl-piperacillin (DEt-PIPC) in bile were measured in a postoperative patient with gall stone disease after intravenous drip infusion of TAZ/PIPC at 2.5 g. The peak levels in bile were 256 $\mu\text{g/ml}$, 9.98 $\mu\text{g/ml}$ and 1340 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2) Clinical evaluation: 24 patients with surgical infections were treated with TAZ/PIPC. Clinical efficacy was excellent in 10 cases, good in 10, fair in 2 and poor in 2, the overall efficacy rate being 83.3%. Bacteriological response was observed as eradicated in 12 cases, partially eradicated in 1, replaced in 1 and unchanged in 4, resulting in a 72.2% eradication rate. No adverse reactions were observed, and abnormal changes in laboratory findings appeared in three patients.