新規半合成β-ラクタマーゼ阻害剤tazobactamとpiperacillinの合剤 tazobactam/piperacillinの外科臨床治験

森本　健・木下博明・中谷守一・久保正二・塚本忠司
大阪市立大学医学部第二外科*

上田隆美
服部中央病院外科

藤本幹夫
市立藤井寺市民病院外科

平田早苗#
大阪市立城北市民病院外科
(#現大阪市立総合医療センター外科)

山崎　修#
大阪市立桃山市民病院外科
(#現大阪市立総合医療センター外科)

玉手信治
大阪市立北市民病院外科

大森　国雄
東住吉森本病院外科

12例についてtazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC)の体内動態試験を行った。胆嚢炎あるいは総胆管結石にて手術を受けた7例では2.5g bolusあるいは点滴投与開始後15分から1時間の間で採取された胆嚢においてTAZ 6.4～28.8μg/g, PIPC 24.0～78.0μg/gの濃度測定結果であった。胆汁ドレナージ中の5例では2.5gの30分あるいは60分の点滴静注を行い，血清では投与終了時までにTAZ 12.2～28.5μg/ml，PIPC 54.3～132μg/ml，投与後2～4時間でDEt-PIPC 1.5～5.8μg/mlのピークを認め，胆汁では4症例で移行を認め，投与後1～5時間でTAZ 8.5～13.1μg/ml，1～6時間でPIPC 122～450μg/mlのピークを認めた。

臨床効果判定は44例中39例に行われ，著効20例，有効13例，やや有効4例，無効2例，有効率85%の結果であった。

起炎菌の分離状態別の細菌学的効果判定が行われた28例では消失14例50%，減少8例，菌交代3例，不変3例，消失率61%の結果であった。

分離菌別の細菌学的効果判定が行われた47株では消失34株 72%，減少 8株，不変 5株，消失率72%の結果であった。グラム陰性好気性桿菌の消失率は他の菌種に比して有意に低い傾向を示した(P=0.021)。

MIC判定が行われた49株では3.13μg/mlに17株35%が分布し，3.13μg/ml未満は13株27%，＞100μg/mlの株も 9株18%認められた。

そのうち消失状況の判定が行われた43株では31株72%，3.13μg/ml未満では12株中11株92%が消失，3.13μg/mlでは16株中10株63%，6.25μg/ml以上の15株では10株67%が消失し，3.13μg/ml未満で消失しやすかった(P=0.08)。

49株について，14株(29%)ではpenicillinase(PCase)とcephalosporinase(CSase)両者を7株ではPCaseのみを 9株ではCSaseのみを産生し，19株(39%)でのみ両者を産生しないと言う結果であった。グラム陰性好気性桿菌では全株β-ラクタマーゼを産生し，他菌株に対し際立っていた(P＜0.0003)。

治療開始時の分離菌49株についてPIPC単独のMICとTAZ/PIPCとして使用したときのMICを比較し4倍以上に低下したのは17株35%，他の32株では明らかな低下を認めないか上昇を認めた。グラム陰性好気性桿菌の21株中12株は他の菌種に対してやや多かった。

本剤投与期間中に副作用と考えられる自他覚的症状は認められなかった。本剤開始前後

*〒545　大阪市阿倍野区旭町1-5-7

の臨床検査値は主治医により本剤との関係が疑われた4例を含め，8例において異常変動を認めた。

TAZ/PIPCは外科領域感染症に使用して極めて安全で高い有効率，特に高い著効率が期待できる薬剤で除菌効果は高くはないが，グラム陰性桿菌感染症ではPIPC単独に対してTAZ/PIPC治療が優先されてよい。

Key words：tazobactam, piperacillin，外科領域感染症，pharmacokinetics of bile

Ⅰ．はじめに

Tazobactam（TAZ）は大鵬薬品工業㈱で合成開発されたβ-ラクタマーゼ阻害剤でその阻害活性は現在使用可能な薬剤の中でもっとも強力であるとされる。このTAZを，既に注射用として市販され，安全性有用性ともに確立されている*piperacillin*（*PIPC*）と*1:4*で配合したのがtazobactam/piperacillin（TAZ/PIPC）で今回本剤を第二，三相試験に使用し，その有用性を検討したので報告する。また，開発初期にはよく知られていなかったPIPCの活性代謝物を含めた体内動態を特に胆汁移行について検討したので合わせて報告する。

Ⅱ．胆嚢組織および胆汁移行に関する検討

1．対象と方法

1991年6月から9月の間に市立藤井寺市民病院外科および服部中央病院外科において胆道疾患患者にて体内動態試験を行った。胆嚢摘出術・総胆管結石術施行時に手術開始時に本剤を投与し，胆嚢・胆汁を，胃癌の総胆管周囲転移閉塞性黄疸に対するPTCD中，総胆管結石術あるいは十二指腸乳頭部癌術中術後のTチューブドレナージ中の症例については本剤を投与後，経時的に胆汁を採取した。それぞれ胆汁採取時には血液を採取した。対象の背景因子はTable 1に示した。各症例の臨床検査値はほぼ正常範囲にあったが，症例a, 手術時，症例j，g経時的胆汁採取時に軽度のtransaminaseの上昇を認めた。手術時標本採取の場合は本剤投与量はTAZ/PIPCとして2.5gのbolus投与あるいは30分の点滴静注を，経時的胆汁採取の場合は2.5gの30分あるいは60分の点滴静注を行った。

なお，本剤はTAZ:PIPC=1:4重量比で配合され大鵬薬品工業㈱より提供されたものを使用した。

検体中PIPC，PIPCの活性代謝物desethyl piperacillin（DEt-PIPC），TAZおよびTAZの非活性代謝物M-1の濃度測定はHPLC法を用いた。

なお，本試験は患者の自由な意志に基づく，書面あるいは口頭によるinformed consentを得，遂行された。

2．結果

今回7例は手術時の胆嚢組織・胆汁の検討，5例は経時的胆汁移行の対象とし，その結果をTable 2に示した。手術標本採取例の検体内濃度についてはTable 2-1に示した。検体は薬剤投与開始後15分から1時間の間に採取され，胆嚢においてはTAZ 6.4～28.8μg/g, PIPC 24.0～78.0μg/g DEt-PIPCは2例で6.0，2.2μg/gを示した以外は検出されず，胆汁においてはTAZ 4.9～12.7μg/ml，PIPC検出限界以下から241μg/ml，DEt-*PIPC検出限界以下から92.7μg/ml，血清においては*TAZ 25.9～33.5μg/ml，PIPC 108～144μg/ml，DEt-PIPC 0.3～9.1μg/mlの濃度測定結果であった。TAZに対するPIPC濃度は胆嚢壁で2.3～4.6倍，胆嚢内胆汁では2.7～18.9倍，血清中で4.1～4.6倍となっていた。

経時的胆汁移行についてはTable 2-2に結果を示した。血清では投与終了時までにピークレベルとなりTAZ 12.2～28.5μg/ml, PIPC 54.3～132μg/ml, 投与後2～4時間でDEt-PIPC 1.5～5.8μg/ml, 胆汁移行では症例gで移行を認めなかったが，残りの4症例で投与後1～5時間でTAZ 8.5～13.1μg/ml, 1～6時間でPIPC 122～450μg/ml, 1～6時間でDEt-PIPC 376～1145μg/mlまでピークを認めた。TAZに対するPIPC濃度はTAZが検出されだす投与開始後2時間以降では10～45倍であった。

Ⅲ．臨床的検討

1．対象と方法

1991年3月から1993年9月までに大阪市立大学医学部第2外科および関連施設に入院にて加療した外科的感染症44症例にTAZ/PIPCを投与した。そのなかで44例に安全性を，39例に臨床効果・細菌学的効果を評価した。そのうちの症例11は前値のみ，症例44は治療後のみの検査となったため2例を除いて42例について投与前後の臨床検査値の変動を検討した。そのうちの28例について宿主ごとの細菌学的効果検討するとともに治療開始時分離菌ごとの細菌学的効果とMICを検討した。

TAZ/PIPCは1回1.25～5.0g, 1日1回から3回，5日以上投与するのを原則として各種外科領域感染症の治療を行った。また，それ以降は副作用以外の理由でも種々の目的で投与量を増減することを容認した。

臨床効果の判定は大阪市立大学第2外科の静注抗生剤用感染症治療効果判定基準に従った。すなわち，著効：投与開始5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合，有効：7日以内に2/3以上の炎症症状が消失

した場合，やや有効：10日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合，無効：全く炎症症状の消失がみられないか，増悪した場合とした(Table 3)。10日以内の効果判定が2種以上可能なときにはbest responseを採用するものとした。ただし，本剤治療開始後に対象感染症に対して外科処置が加えられたときにはたとえそれ以降の臨床効果が有効以上であっても処置施行時点で最初に取り上げた症状以外の症状が著しく増悪したと考え，無効とした。また，患者や患者家族の希望などで治療開始後の処置が行われた場合，あるいは主治医の判断で施行された場合は臨床効果不明とした。

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case	Age (yr) Sex BW (kg)	Disease, route of bile sampled	RBC $\times 10^4/mm^3$	Hb g/dl	Ht %	WBC $\times 10^2/mm^3$	PLT $\times 10^4/mm^3$	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	ALP KAU IU*	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
a	82 F 49	Choledocholithiasis, gallbladder	360	11.5	34.7	73	39.2	60	94	14.4	19.0	0.8
b	42 F 56	Cholecystolithiasis, gallbladder	416	13.8	39.4	43	13.8	16	15	74*	12.3	0.7
c	44 F 39	Cholecystolithiasis, gallbladder	440	13.1	38.9	78	16.1	14	8	102*	7.2	0.4
d	42 M 68	Cholecystolithiasis, gallbladder	542	16.9	49.2	50	19.0	34	55	145*	14.3	0.9
e	39 F 71	Cholecystolithiasis, gallbladder	460	13.4	41.1	60	17.3	21	30	60*	8.4	0.5
f	36 F 47	Cholecystolithiasis, gallbladder						20	18	103*	11.7	0.9
g	76 M 65	Choledocholithiasis, gallbladder	412	12.1	37.6	63	30.3	18	24	12.7	13.0	1.1
h	62 M 42	Pericholedochal metastasis of stomach ca., PTCD	337	11.0	34.2	38	11.3	25	19	24.1	7.0	0.7
a	82 F 48	Choledocholithiasis, T-tube	446	13.6	41.8	52	24.4	12	10	7.6	7.0	0.8
i	62 M 51	Cancer of papilla Vater, T-tube	357	10.9	32.8	55	33.2	20	18	9.8	7.0	0.9
j	53 M 58	Choledocholithiasis, T-tube	370	11.9	35.7	61	16.7	82	122	8.1	13.0	1.0
g	76 M 52	Choledocholithiasis, T-tube	468	13.2	41.6	53	22.0	86	173	8.5	13.0	1.0

AST, aspartic aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase;
PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage; ca., cancer

細菌学的効果は治療開始前後に病巣から分離された菌の消長をもって，消失，菌交代，減少，不変の4段階で評価した。菌検査は治療前の48時間以内と治療開始後7日以内で行うことを原則とし，その他の場合には担当医の判定に従って行った。なおMIC，コロニー形成状況，血清型・ファージ型などの亜種分類で異なる同一の属種の株が同時に分離されたときには本剤に対するMICの高い株を1株として評価した。排膿がなくなるなど治癒軽快により，菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。また，治療終了時にこれら起炎菌が分離コロニー数において減少した場合，あるいは一部菌の消失した場合，減少と判定した。菌交代とは治療開始時の起炎菌がすべて消失し，別種の菌が分離されたときとした。

分離菌の本剤に対するMICは日本化学療法学会標準法により測定した[1-3]。

β-ラクタマーゼの定性にはセロテックディスクを用い，セロテックPCGディスクで陽性の時penicillinase(PCase)陽性，セロテックCEZディスク陽性の時cephalosporinase(CSase)陽性と判定した。

特に臨床検査値については基本的には化学療法学会の抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準[4]に準じて行い，判定基準のないものについては

A. 異常→異常上昇
前値に対して後値が200％以上の変動

B. 正常→異常上昇
後値が正常値上限の120％以上の変動

C. 正常→正常のうち有意な変動

の様に個々について判定した。

なお，2種類の属性による階級により作製されたTable内の各度数について排反事象あるいは対立する事象を設定できるときは2×2分割表として，また表が順序概念により各度数を算定したものである場合にはcutoff pointの前後で設定される2×2分割表としてFisherの直接確率計算法とカイ2乗検定とを用い，発

Table 2-1. Levels (μg/ml or μg/g) of tazobactam and piperacillin with its metabolites in serum, bile and gallbladder after intravenous administration of tazobactam/piperacillin for specimens taken at laparotomy

Case	Drug	Dose (g)	Time of iv (min)	Sampling time (min)	Gallbladder	Bile	Serum
a	Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	30	60	28.8 67.3 ND	6.0 32.9 23.2	25.9 119 9.1
b	M-1 Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	2	29	3.8 6.6 24.0 2.2	ND 12.7 241 92.7	ND 30.5 131 1.0
c	Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	2	20	24.1 78.0 ND	10.0 ND ND	33.5 144 0.3
d	Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	2	15	12.5 48.8 ND	10.1 64.9 41.3	29.5 123 1.2
e	Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	2	25	6.4 29.4 6.0	5.0 47.1 39.0	26.1 108 1.6
f	Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	2	62	15.0 42.6 ND	4.9 13.2 ND	26.0 112 0.5
g	M-1 Tazobactam PIPC DEt-PIPC	2.5	30	40	6.2 10.5 48.2 ND		

PIPC, piperacillin; DEt-PIPC, desethyl piperacillin; M-1, one of the metabolites of tazobactam; ND, not detected

Table 2-2. Levels (μg/ml) of tazobactam and piperacillin with its metabolites in serum and bile after intravenous administration of tazobactam/piperacillin for specimens taken from the same patients

Case	Drug and Metabolite	Dose (g)	Time of iv (min)	0 h (0 h)	0.5 h (0-0.5 h)	1 h (0.5-1 h)	2 h (1-2 h)	3 h (2-3 h)	4 h (3-4 h)	5 h (4-5 h)	6 h (5-6 h)
	Serum M-1			ND	13.5	6.5	4.7		2.1		1.6
	Tazobactam			ND	24.1	14.4	9.8		3.4		1.9
	PIPC			ND	120	67.3	44.6		14.2		7.8
	DEt-PIPC			ND	0.3	1.5	2.5		2.6		1.9
h		2.5	30								
	Bile M-1			ND	ND	1.1	2.2	1.4	1.1	ND	ND
	Tazobactam			ND	ND	2.7	13.1	7.6	3.4	2.1	1.3
	PIPC			ND	ND	21.0	158	97.5	40.3	23.4	13.8
	DEt-PIPC			ND	ND	6.4	287	376	250	151	40.2
	Serum M-1			NT	ND	ND	ND		ND		ND
	Tazobactam			NT	12.7	20.9	9.4		3.0		0.6
	PIPC			NT	58.1	92.1	39.3		12.7		3.6
	DEt-PIPC			NT	0.4	1.3	2.7		2.4		1.5
a		2.5	60								
	Bile M-1			ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Tazobactam			ND	ND	ND	1.5	2.8	6.0	8.5	8.0
	PIPC			ND	ND	8.3	42.5	99.3	219	234	256
	DEt-PIPC			ND	ND	5.0	58.3	184	694	534	847
	Serum M-1			ND	ND	ND	ND		ND		ND
	Tazobactam			ND	12.2	9.7	4.7		0.7		ND
	PIPC			ND	54.3	42.3	22.0		4.2		1.5
	DEt-PIPC			ND	0.3	0.6	1.5		0.9		0.3
i		2.5	60								
	Bile M-1			ND	ND	ND	1.2	1.2	ND	ND	ND
	Tazobactam			ND	ND	5.1	10.5	7.0	3.7	1.6	1.0
	PIPC			ND	11.6	231	450	226	94.5	52.7	40.7
	DEt-PIPC			ND	4.9	291	1145	1018	705	361	241
	Serum M-1			ND	ND	2.4	ND		ND		ND
	Tazobactam			ND	13.5	28.5	7.0		1.0		0.2
	PIPC			ND	67.2	132	31.8		4.5		1.3
	DEt-PIPC			ND	0.6	2.1	4.4		2.3		0.7
j		2.5	60								
	Bile M-1			ND		ND	ND	2.0	1.3	1.1	1.1
	Tazobactam			ND		ND	9.0	7.9	2.9	ND	ND
	PIPC			ND		8.9	122	115	38.1	16.4	6.5
	DEt-PIPC			ND		5.4	225	454	318	143	68.4
	Serum M-1										
	Tazobactam			ND		26.9	17.1		6.3		3.6
	PIPC			3.2		122	77.0		27.9		16.5
	DEt-PIPC			1.0		3.2	5.8		4.9		4.7
g		2.5	30								
	Bile M-1										
	Tazobactam			ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PIPC			ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND
	DEt-PIPC			ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND

PIPC, piperacillin; DEt-PIPC, desethyl piperacillin; M-1, one of the metabolites of tazobactam; ND, not detected
NT, not tested

現状況の有意性を検討した。

また，本試験は体内動態研究と同様，患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とし，書面ないし，口頭による承諾を得，遂行された。

2. 結果

臨床効果評価可能症例は39例で，年齢は28～84平均64.1±13.8歳，男26例では28～84平均62.7±14.0歳，女13例では35～80平均67.1±12.8歳，体重は測定した37例では35～79平均54.0±8.8kg，男24例で41～79平均57.4±8.0kg，女13例では35～56平均47.8±6.5kg，薬剤の投与期間は4～22平均8.6±3.6日男26例では4～22平均8.5±3.6日，女13例では5～16平均8.6±3.5日，総投与量は20～130平均47.2±25.2g，男26例では20～90平均45.3±20.0g，女13例では25～130平均51.2±32.9gの結果であった。以下これら症例について評価した。各症例ごとの要約はTable 4に示した。なお症例38は臨床効果評価可能ではあるが，第三相試験の対象疾患ではないため評価可能症例から外して39例について検討した。

1) 臨床効果

臨床効果はTable 5に示した。疾患別の臨床効果はTable 5-1に示した。疾患別の臨床効果判定が行われた39例では著効20例，有効13例，やや有効4例，無効2例，有効率85%の結果であった。術後の肝膿瘍1例は有効，胆嚢炎2例では著効1例，やや有効1例，一次性の胆管炎3例では有効3例，ドレナージ中の胆管炎3例では著効2例，有効1例，術後の腹腔内感染7例では著効4例，有効1例，やや有効2例，術後の創感染14例では著効9例，有効3例，やや有効1例，無効1例，結腸憩室炎1例は著効，肛門周囲膿瘍3例では著効1例，有効1例，無効1例，腹膜炎4例では著効2例，有効2例，皮下膿瘍1例は有効の結果であった。

起炎菌の分離状態別の臨床効果はTable 5-2に示した。起炎菌の分離状態別の臨床効果判定が行われた32例では著効18例(56%)，有効10例(31%)，やや有効3例，無効1例であった。単独菌感染14例では著効8例，有効5例，無効1例，有効率93%，2菌種感染15例では著効7例，有効5例，やや有効3例，有効率80%，3菌種以上の感染3例では著効3例の結果であった。

重症度別の臨床効果はTable 5-3に示した。重症度別の臨床効果判定が行われた39例では著効20例(51%)，有効13例(33%)，やや有効4例，無効2例であった。軽症7例では著効6例，やや有効1例，中等症22例では著効11例，有効7例，やや有効2例，無効2例，有効率82%，重症10例では著効3例，有効6例，やや有効1例の結果であった。

1日投与量別の臨床効果はTable 5-4に示した。2.5gでは有効1例，5.0g投与32例では著効17例(53%)，有効9例，やや有効4例，無効2例，7.5g投与3例では著効2例，有効1例，10.0g投与3例では著効1例，有効2例の結果であった。

2) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果はTable 6に示した。

起炎菌の分離状態別の細菌学的効果はTable 6-1に示した。起炎菌の分離状態別の細菌学的効果判定が行われた28例では消失14例(50%)，減少8例，菌交代3例，不変3例，消失率61%の結果であった。単独菌感染13例では消失8例，減少2例，菌交代1例，不変2例，2菌種感染12例では消失5例，減少5例，菌交代1例，不変1例，3菌種以上の感染3例では消失1例，減少1例，菌交代1例の結果であった。

分離菌別の細菌学的効果はTable 6-2に示した。分離菌別の細菌学的効果判定が行われた47株では消失34株72%，減少8株，不変5株，消失率72%の結果であった。*Staphylococcus aureus* 3株では消失3株，Coagulase-negative staphylococci 2株では消失1株，不変1株，*Streptococcus agalactiae* 1株は消失，*Enterococcus faecalis* 9株では消失7株，減少2株，*Enterococcus faecium* 3株では消失3株，*Enterococcus avium* 1株は消失，*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1株は消失，*Peptostreptococcus magnus* 1株は消失，*Propionibacterium granulosum* 1株は減少，*Escherichia coli* 5株では消失2

Table 3. Grading of response after treatment with tazobactam/piperacillin

Day of judgement*	**Signs improved/total signs (%)		
	≧67	14～66	0～13
0～5	Excellent	No assessment	No assessment
6～7	Good	Fair	No assessment
8～10	Fair	Fair	Poor
≧11	Poor	Poor	Poor

*Day after treatment began. **total number of signs was 1-6.

Table 4. Details about patients treated with tazobactam/piperacillin

Case no.	Age	Sex	Disease (related surgery/site) complication	Bacterium(a) isolated at start ↓ Bacterium(a) isolated after start	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacterio-logical response	Clinical efficacy	Side effect abnormal lab. result other drug (s)	Remarks
1	73	M	Liver abscess po (pancreaticoduodenectomy) diabetes mellitus	*Klebsiella pneumoniae* ↓ Infection was healed	3.13	2.5×2	5	22.5	Eradicated	Good		
2	52	M	Cholecystitis chronic hepatitis diabetes mellitus	Could not be tested ↓ Could not be tested		2.5×2	9	42.5	Unknown	Excellent	Eos↑	
3	82	M	Cholecystitis	Could not be tested ↓ Could not be tested		2.5×2	11	50	Unknown	Fair		
4	63	M	Cholangitis Hepatoma recurrence	Not tested ↓ Not tested		2.5×2	7	35	Unknown	Good		Phase II
5	83	M	Cholangitis cholangioma	Not tested ↓ *Flavobacterium* sp.		2.5×2	14	70	Unknown	Good		Phase II
6	79	M	Cholangitis colon ca. liver invasion	Could not be tested ↓ Could not be tested		2.5×2	11	52.5	Unknown	Good		
7	97	F	Cholangitis gallbladder ca. with liver metastasis	Could not be tested ↓ Could not be tested		5.0×2	6	60	Unknown	Unknown	BUN↑ Proteinuria Microscopia hematuria	Phase II
8	63	M	Cholangitis D Hepatic resection po RTBD for cholangioma	*Escherichia coli* ↓ *Escherichia coli* *Enterococcus faecium* *Pseudomonas aeruginosa*	6.25	2.5×2	8	37.5	Decreased	Excellent		Phase II
9	64	M	Cholangitis D cholangioma PTCD for obstructive jaundice	*Enterococcus faecalis* *Citrobacter freundii* *Klebsiella oxytoca* *Pseudomonas aeruginosa* ↓ *Enterococcus faecalis* *Klebsiella oxytoca* *Pseudomonas aeruginosa*	1.56 3.13 3.13 3.13	2.5×2	7	35	Decreased	Excellent		
10	60	M	Cholangitis D cholangiovenous fistula + sepsis cholangioma of hepatic hilum	*Peptostreptococcus prevotii* *Achromobacter* sp. ↓ Not tested	0.05	2.5×2	6	25	Unknown	Good	ALP↑	
11	51	M	Cholangitis D ca. of papilla Vater	*Xanthomonas maltophilia* ↓ Not tested	>100	5.0×2	3	25	Unknown	Unknown		

Table 4. Continued

12	56	F	Intra-abd. infection po (ileal resection)	*Enterobacter cloacae* *Enterococcus faecalis* ↓ Infection was healed	25 3.13	2.5×2	5	25	Eradicated	Excellent		Phase II
13	73	F	Intra-abd. infection po (pancreatic resection, splenectomy, cholecystectomy and gastrectomy) pancreas ca.	Coagulase-negative staphylococci ↓ Coagulase-negative staphylococci	25	2.5×2	7	35	Persisted	Excellent		Phase II
14	42	M	Intra-abd. infection po (jejunal resection)	*Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* ↓ *Klebsiella oxytoca* *Enterobacter cloacae*	1.56 25	2.5×2	8	37.5	Decreased	Fair		Phase II
15	68	M	Intra-abd. infection po (total gastrectomy & splenectomy) stomach ca. of cardia	*Enterococcus faecalis* *Peptostreptococcus magnus* ↓ Coagulase-nagative staphylococci	3.13 0.1	2.5×2 5.0×2	4 7	90	Replaced	Good		
16	72	M	Intra-abd. infection po (r hemicolectomy)	*Staphylococcus aureus* *Escherichia coli* ↓ Not tested	>100 3.13	2.5×2	7	35	Unknown	Excellent		
17	73	M	Intra-abd. infection po (resection of hepatoma) liver cirrhosis	*Bacteroides fragilis* ↓ *Staphylococcus aureus*		2.5×2	5	25	Unknown	Unknown	VCMpo*	
18	43	M	Intra-abd. infection po (resection of hepatoma) liver cirrhosis	*Enterococcus faecalis* *Xanthomonas maltophilia* ↓ *Enterococcus faecalis* *Pseudomonas aeruginosa*	3.13 25	2.5×2	7	35	Decreased	Fair	AST·ALP↑	
19	59	M	Intra-abd. infection po (gastrectomy for duodenal perforation)	*Staphylococcus aureus* ↓ Infection was healed	100	2.5×2	5	25	Eradicated	Excellent		
20	35	F	Po wound infection (mastectomy) breast ca.	*Serratia marcescens* *Enterococcus faecalis* ↓ Not tested	>100 6.25	2.5×2	5	25	Unknown	Excellent		Phase II
21	78	F	Po wound infection (r hemicolectomy) colon ca.	*Staphylococcus aureus* ↓ Not tested	>100	2.5×2	5	25	Unknown	Poor	ALT AST·ALP↑	Phase II
22	62	M	Po wound infection (colostomy) colon cancer+ileus	*Morganella morganii* *Enterococcus faecium* ↓ Infection was healed	3.13 >100	2.5×3	10	72.5	Eradicated	Excellent	Na↓ Cl↓	Phase II

Table 4. Continued

23	69	F	Po wound infection (appendicectomy) appendicitis with peri-appendiceal peritonitis	*Enterococcus faecium* ↓ Infection was healed	>100	2.5×2	7	35	Eradicated	Good		
24	78	F	Po wound infection (subtotal gastrectomy) wound dehiscience stomach ca. bronchial asthma	*Pseudomonas aeruginosa* *Enterococcus faecium* ↓ *Pseudomonas aeruginosa*	3.13 >100	2.5×3 2.5×2	10 6	102.5	Decreased	Good		
25	58	M	Po wound infection (reduction of fused intestine)	*Escherichia coli* ↓ *Escherichia coli*		2.5×2	7	35	Persisted	Excellent		
26	62	M	Po wound infection (resection of hepatoma/draining wound) liver cirrhosis	*Enterobacter cloacae* *Klebsiella oxytoca* ↓ Infection was healed	3.13 3.13	2.5×2	4	20	Eradicated	Excellent	PLT↓	
27	73	F	Po wound infection (resection of hepatoma)	*Enterobacter aerogenes* *Enterococcus faecalis* ↓ Infection was healed	12.5 3.13	2.5×2	6	25	Eradicated	Excellent		
28	48	F	Po wound infection (simple total hysterectomy) myoma uteri	*Enterobacter cloacae* ↓ Infection was healed	3.13	2.5×2	6	30	Eradicated	Excellent		
29	84	M	Po wound infection (sigmoid colon resection) sigmoid colon ca.	*Enterococcus faecalis* *Enterococcus avium* *Peptostreptococcus asaccharolyticus* ↓ Infection was healed	0.78 >100 0.05	5.0×2	8	80	Eradicated	Excellent		
30	28	M	Po wound infection colonic perforation (closure and drainage)	*Bacteroides fragilis* ↓ Infection was healed	0.78	5.0×2	8	80	Eradicated	Good		
31	72	F	Po wound infection (hepatic resection with portal ligation for gallbladder ca.) hepatic failure	Coagulase-negative staphylococci ↓ Infection was healed	>100	2.5×3	12	85	Eradicated	Excellent		
32	70	F	Po wound infection gallbladder ca. (pancreaticoduodenectomy with hepatic resection)	*Pseudomonas aeruginosa* *Enterococcus faecalis* ↓ *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* Coagulase-negative staphylococci	>100 1.56	2.5×2	11	52.5	Persisted	Fair		
33	77	M	Po wound infection (amputatio recti/perineal wound) rectum ca.	*Enterococcus faecalis* *Propionibacterium granulosum* ↓ *Propionibacterium granulosum*	1.56 25	2.5×2	6	27.5	Decreased	Excellent		
34	59	M	Colonic diverticulitis ischemic heart disease	Could not be tested ↓ Could not be tested		2.5×2	6	27.5	Unknown	Excellent		

Table 4. Continued

35	48	M	Periproctal abscess liver cirrhosis	*Streptococcus agalactiae* ↓ Infection was healed	0.39	1.25×2 2.5×2	15 7	72.5	Eradicated	Good		Phase II
36	57	M	Periproctal abscess liver cirrhosis	*Klebsiella pneumoniae* ↓ *Klebsiella pneumoniae* *Citrobacter freundii* *Enterococcus faecalis*	3.13	2.5×2	5	25	Decreased	Excellent		Phase II
37	42	M	Periproctal abscess	Not tested ↓ Not detected		2.5×2	11	55.0	Unknown	Poor	ALT↑	Phase II
38	44	F	Periproctal abscess pulmonary tuber- culosis	*Bacteroides capillosus* ↓ Not tested	1.56	2.5×2	8	40	Unknown	Excellent		
39	80	F	Peritonitis (pelvic drainage) ruptured pyosalpinx (l)	*Staphylococcus aureus* ↓ *Enterococcus faecium*	6.25	2.5×2	12	60	Replaced	Excellent		Phase II
40	63	F	Peritonitis colonic perforation (sigmoid resection) diabetes mellitus hypertension	*Enterococcus faecalis* *Bacteroides distasonis* ↓ Infection was healed		5.0×2	13	130	Eradicated	Good		
41	76	M	Peritonitis (appendectomy) perforating appendicitis	*Escherichia coli* *Bacteroides ovatus* *Prevotella ruminicola* ↓ *Enterococcus faecium*	1.56 3.13 1.56	2.5×2	8	37.5	Replaced	Excellent		
42	24	F	Peritonitis (appendectomy) appendicitis	Could not be tested ↓ Infection was healed		2.5×2	8	35	Unknown	Unknown		
43	73	M	Peritonitis (appendectomy) appendiceal perforation chronic osteomyelitis	*Escherichia coli* *Bacteroides fragilis* ↓ *Escherichia coli*	3.13 0.39	2.5×2	11	52.5	Decreased	Good		
44	77	F	Subdermal abscess sole of foot (r)	*Staphylococcus aureus* ↓ Infection was healed		2.5×2	7	35	Eradicated	Good		Phase II

Intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively; ca., cancer;
cholangitis D, cholangitis occurred during bile drainage of some sort; RTBD, retrograde transhepatic bile drainage;
PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage; AST, aspartate aminotransferase;
ALT, alanine aminotransferase; PLT, platelet count;
Eos, eosinophilic granulocyte; *oral use of VCM

Table 5-1. Clinical efficacy in different infections

Disease	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Po liver abscess	0	1	0	0	1
Cholecystitis	1	0	1	0	2
Cholangitis	0	3	0	0	3
Cholangitis D	2	1	0	0	3
Po intra-abd. infection	4	1	2	0	7
Po wound infection	9	3	1	1	14
Colonic diverticulitis	1	0	0	0	1
Periproctal abscess	1	1	0	1	3
Peritonitis	2	2	0	0	4
Subdermal abscess	0	1	0	0	1
Total	20 (51%)	13 (33%)	4	2	39

(Efficacy rate 85%)

Cholangitis D, cholangitis occurred during bile drainage;
intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively

Table 5-2. Clinical efficacy in single or mixed infections

No. of strains isolated	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
One	8	5	0	1	14
Two	7	5	3	0	15
Three or more	3	0	0	0	3
Total	18 (56%)	10 (31%)	3	1	32

Table 5-3. Clinical efficacy by severity of infections

Severity	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Mild	6	0	1	0	7
Moderate	11 (50%)	7	2	2	22
Serious	3	6	1	0	10
Total	20 (51%)	13 (33%)	4	2	39

Table 5-4. Clinical efficacy by daily dose administered

Daily dose (g)	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
2.5	0	1	0	0	1
5.0	17 (53%)	9	4	2	32
7.5	2	1	0	0	3
10.0	1	2	0	0	3
Total	20 (51%)	13 (33%)	4	2	39

株，減少2株，不変1株，*Citrobacter freundii* 1株は消失，*Klebsiella pneumoniae* 2株では消失1株，減少1株，*Klebsiella oxytoca* 3株では消失1株，減少1株，不変1株，*Enterobacter aerogenes* 1株は消失，*Enterobacter cloacae* 3株では消失3株，*Morganella morganii* 1株は消失，*Pseudomonas aeruginosa* 3株では減少1株，不変2株，*Xanthomonas maltophilia* 1株は消失，*Bacteroides fragilis* 2株では消失2株，*Bacteroides distasonis* 1株は消失，*Bacteroides ovatus* 1株は消失，*Prevotella ruminicola* 1株は消失の結果であった。

グラム陽性好気性球菌では84%，嫌気性菌では3株中2株，グラム陰性好気性桿菌では55%，嫌気性菌はすべて消失する結果であった。グラム陰性好気性桿菌の消失率は他の菌種に比して有意に低い傾向を示した(P=0.021)。

3) 分離菌種別のMIC

治療開始時の分離菌に対するTAZ/PIPCのMIC(μg/ml)についてTable 7に示した。

分離菌別のMICはTable 7-1に示した。分離菌別のMIC判定が行われた49株では0.05μg/ml 2株，0.1μg/ml 1株，0.39μg/ml 2株，0.78μg/ml 2株，1.56μg/ml 6株，3.13μg/ml 17株(35%)，6.25μg/ml 3株，12.5μg/ml 1株，25μg/ml 5株，100μg/ml 1株，>100μg/ml 9株の結果であった。*S. aureus* 4株では

Table 6-1. Bacteriological response in single or mixed infections

No. of strains isolated	Numbers of patients with bacteriological response of				
	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total
One	8	2	1	2	13
Two	5	5	1	1	12
Three or more	1	1	1	0	3
Total	14 (50%)	8	3	3	28

(Eradication rate 61%)

Table 6-2. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium isolated at start	Numbers of strains with bacteriological response of			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
Staphylococcus aureus	3	0	0	3
Coagulase-negative staphylococci	1	0	1	2
Streptococcus agalactiae	1	0	0	1
Enterococcus faecalis	7	2	0	9
Enterococcus faecium	3	0	0	3
Enterococcus avium	1	0	0	1
Peptostreptococcus asaccharolyticus	1	0	0	1
Peptostreptococcus magnus	1	0	0	1
Propionibacterium granulosum	0	1	0	1
Escherichia coli	2	2	1	5
Citrobacter freundii	1	0	0	1
Klebsiella pneumoniae	1	1	0	2
Klebsiella oxytoca	1	1	1	3
Enterobacter aerogenes	1	0	0	1
Enterobacter cloacae	3	0	0	3
Morganella morganii	1	0	0	1
Pseudomonas aeruginosa	0	1	2	3
Xanthomonas maltophilia	1	0	0	1
Bacteroides fragilis	2	0	0	2
Bacteroides distasonis	1	0	0	1
Bacteroides ovatus	1	0	0	1
Prevotella ruminicola	1	0	0	1
Total	34 (72%)	8	5	47

6.25μg/ml 1株，100μg/ml 1株，＞100μg/ml 2株，*E. faecium* 3株では＞100μg/ml 3株，*E. avium* 1株は＞100μg/ml，*S. marcescens* 1株は＞100μg/ml，*P. aeruginosa* 3株で3.13μg/ml 2株，＞100μg/ml 1株，*X. maltophilia* 1株では25μg/ml 1株であった。すなわち，MIC 3.13μg/mlの層に17株35％が分布し，3.13μg/ml未満は13株27％，＞100μg/mlの株も9株18％認められた。

分離菌とMICによる消失状況はTable 7-2に示した。消失状況の判定が行われた43株では31株(72％)，0.05μg/ml 1株では1株，0.1μg/ml 1株では1株，0.39μg/ml 2株では2株，0.78μg/ml 2株では2株，1.56μg/ml 6株では5株，3.13μg/ml 16株では10株(63％)，6.25μg/ml 2株では1株，12.5μg/ml 1株では1株，25μg/ml 5株では2株，100μg/ml 1株では1株，＞100μg/ml 6株では5株消失する結果であった。*S. aureus* 2株では2株，CNS 2株では1株(＞100μg/ml 1株は消失)，*E. coli* 4株では2株(1.56μg/ml 2株は消失)，*P. aeruginosa* 2株は減少，1株は不変，*X. maltophilia* 1株では1株(25μg/ml 1株は消失)の消失状況であった。すなわち，MIC 3.13μg/ml未満では12株中11株92％が消失し，3.13μg/mlでは16株中10株63％，6.25μg/ml以上の15株で10株67％が消失した。3.13μg/ml未満と以上では大きな差を認めたが，統計学的には有意ではなかった(P=0.08)。

4) 分離菌別のβ-ラクタマーゼ産生状況

治療開始時の分離菌のβ-ラクタマーゼ産生状況についてTable 8に示した49株についてセロテックディスクを用いて検討した場合，14株(29％)ではPCaseとCSase両者を7株ではPCaseのみを9株ではCSaseのみを産生し，19株(39％)でのみ両者を産生しないと言う結果であった。*S. aureus* 4株では4株ともβ-ラクタマーゼを産生し，1株では両者を産生するという結果であった。*K. pneumoniae*でPCaseのみを*P. aeruginosa*では3株ともβ-ラクタマーゼを産生し，1株は両者を産生するという結果であった。また，*E. faecalis*では検索した9株ともに両β-ラクタマーゼを産生しなかった。グラム陰性好気性桿菌では全株でβ-ラクタマー

Table 7-1. Minimum inhibitory concentration of tazobactam/piperacillin for bacteria isolated at start of treatment

Bacterium isolated at start	No. of strains	No. of strains inhibited by MIC (μg/ml) of:												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Staphylococcus aureus	4								1				1	2
Coagulase-negative staphylococci	2										1			1
Streptococcus agalactiae	1				1									
Enterococcus faecalis	9					1	3	4	1					
Enterococcus faecium	3													3
Enterococcus avium	1													1
Peptostreptococcus asaccharolyticus	1	1												
Peptostreptococcus magnus	1		1											
Peptostreptococcus prevotii	1	1												
Propionibacterium granulosum	1										1			
Escherichia coli	5						2	2	1					
Citrobacter freundii	1							1						
Klebsiella pneumoniae	2							2						
Klebsiella oxytoca	3							2			1			
Enterobacter aerogenes	1									1				
Enterobacter cloacae	3							2			1			
Serratia marcescens	1													1
Morganella morganii	1							1						
Pseudomonas aeruginosa	3							2						1
Xanthomonas maltophilia	1										1			
Bacteroides fragilis	2				1	1								
Bacteroides ovatus	1							1						
Prevotella ruminicola	1						1							
Total	49	2	1	0	2	2	6	17 (35%)	3	1	5	0	1	9 (18%)

ゼを産生していた(P<0.001)。

5) TAZ添加時のMICの変化

治療開始時の分離菌49株についてPIPC単独のMICとTAZ/PIPCとして使用したときのMICを比較した結果をTable 9に示した。4倍以上に低下したのは17株35%，他の32株では明らかな低下を認めないか上昇を認めた。グラム陽性好気性球菌には20株中 2株，嫌気性菌 4株で 0株，グラム陰性好気性桿菌は21株中12株，嫌気性菌では 4株中 3株の低下株を認め，グラム陰性好気性桿菌での低下は他の菌種に対して際立っていた(P=0.009)。

6) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤投与期間中に副作用と考えられる自他覚的症状は認められなかった。

本剤開始前後の臨床検査値についてはTable 10に示した。必ずしも本剤に起因するものとは考えられないが，8例において異常変動を認めた。症例2胆嚢炎に対する治療を行ったときの好酸球の増多で投与直前には4%あったものが投与後に8%まで上昇し，絶対数において500/mm³をこえたので薬剤との関係は否定できなかった。症例7の重症の胆管炎症例で種々の薬剤に反応せず，本剤を投与されたが，BUN, 尿蛋白，尿中赤血球数の増多を認め，軽快傾向を認めることなく患者は死亡している。臨床効果・安全性とも評価されなかった。多臓器障害の中のひとつの腎障害であると考えられる。症例10，60歳の男性，胆管静脈瘻を

Table 7-2. Bacteriological eradication at the MIC (μg/ml) of tazobactam/piperacillin for various strains

Bacterium isolated at start	No. of strains eradicated by end/No. of strains isolated at start													
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Staphylococcus aureus								1/1				1/1		2/2
Coagulase-negative staphylococci										0/1			1/1	1/2
Streptococcus agalactiae				1/1										1/1
Enterococcus faecalis					1/1	2/3	3/4							6/8
Enterococcus faecium													3/3	3/3
Enterococcus avium													1/1	1/1
Peptostreptococcus asaccharolyticus	1/1													1/1
Peptostreptococcus magnus		1/1												1/1
Propionibacterium granulosum										0/1				0/1
Escherichia coli						2/2	0/1	0/1						2/4
Citrobacter freundii							1/1							1/1
Klebsiella pneumoniae							1/2							1/2
Klebsiella oxytoca							1/2			0/1				1/3
Enterobacter aerogenes									1/1					1/1
Enterobacter cloacae							2/2			1/1				3/3
Morganella morganii							1/1							1/1
Pseudomonas aeruginosa							0/2						0/1	0/3
Xanthomonas maltophilia										1/1				1/1
Bacteroides fragilis				1/1	1/1									2/2
Bacteroides ovatus							1/1							1/1
Prevotella ruminicola						1/1								1/1
Total	1/1	1/1		2/2	2/2	5/6	10/16 (63%)	1/2	1/1	2/5		1/1	5/6	31/43 (72%)

伴った胆管炎で，血液から細菌が分離される状態であったときに本剤が投与された。治療開始時から411IUと高値であったALP値が治療終了時にはさらに高値900IUとなった。原疾患によるものとして特に主治医は異常ととらえていない。症例18では肝切除後にAST(GOT)，ALT(GPT)が本剤治療開始時それぞれ68，45IUであったのに治療開始後第6日目に495，238IUにまで上昇している。翌日より本剤を中止し，1週後には低下していることより主治医は本剤との関係を疑っている。しかし，肝切除と輸血の影響を合わせて考慮することも勧めている。症例21，右半結腸切除術後の創感染に対して本剤を使用したところトランスアミナーゼの軽度上昇とALP値の上昇を認めた。治療中の病態悪化であるが，主治医は薬剤中止後に軽快していることより，本剤によるかもしれないとしている。症例22，62歳男性創感染に対して本剤を使用したときにナトリウム・塩素イオンの低下を認めている。治療開始時のBUN高値より腎機能障害が先行していた。症例26，62歳男性，肝切除後の創感染に対して本剤が使用されたが，11.8万/mm³あった血小板数が4日間使用した時点で7.6万/mm³となった。また，ビリルビンも1.8から3.4 mg/dlと上昇したが，主治医は肝硬変合併例のための変動と考え，特に本剤との関係を論じていない。症例37，肛門周囲膿瘍の男性に本剤を使用したときトランスアミナーゼの上昇ALT 33→68IUを認めた。症例2，18，21，37の4例では主治医により関係あるかもしれないの判断が下されていた。

Ⅳ. 考　　察

PIPCは我が国において販売後十数年を経過し，安全性有用性ともに評価の定まった薬剤である。今回のTAZ/PIPC臨床試験では大きく分けて2つの問題が明らかにされた。1つは通常の臨床試験と同様に絶えず変化している臨床の場における感染症の実態の中で本剤が安全性を含めた妥当な臨床使用成績を実現しうることを確認することである。もう一つは基礎的な問題でTAZがPIPCの有用性を最大限にするだけの体内動態を示すかである。

PIPCの胆汁移行は良好で柴田ら[5]は投与後1時間までの蓄積胆汁中で645～910μg/mlのピークを示し，

Table 8. Number of bacterial strains producing penicillinase (PCase) and cephalosporinase (CSase)

Bacterium	No. of strains producing PCase and/or CSase				Total
	Both	PCase	CSase	Neither	
Staphylococcus aureus	1	3*1	0	0	4
Coagulase-negative staphylococci	0	2*2	0	0	2
Streptococcus agalactiae	0	0	0	1	1
Enterococcus faecalis	0	0	0	9*3	9
Enterococcus faecium	0	0	0	3	3
Enterococcus avium	0	0	0	1	1
Peptostreptococcus asaccharolyticus	0	0	0	1	1
Peptostreptococcus magnus	0	0	0	1	1
Peptostreptococcus prevotii	0	0	0	1	1
Propionibacterium granulosum	0	0	0	1	1
Escherichia coli	3	0	2	0	5
Citrobacter freundii	0	0	1	0	1
Klebsiella pneumoniae	0	2*4	0	0	2
Klebsiella oxytoca	2	0	1	0	3
Enterobacter aerogenes	1	0	0	0	1
Enterobacter cloacae	2	0	1	0	3
Serratia marcescens	1	0	0	0	1
Morganella morganii	1	0	0	0	1
Pseudomonas aeruginosa	1	0	2	0	3
Xanthomonas maltophilia	1	0	0	0	1
Bacteroides fragilis	1	0	1	0	2
Bacteroides ovatus	0	0	1	0	1
Prevotella ruminicola	0	0	0	1	1
Total	14 (29%)	7	9	19 (39%)	49

*1 $p=0.007$; *2 $p=0.017$; *3 $p<0.0001$; *4 $p=0.017$

Table 9. Changes in MIC (μg/ml) of piperacillin for different strains isolated at start of the treatment

	Number of strains for which MIC of piperacillin was (before→after)																								
MIC of piperacillin ↓ MIC of piperacillin with tazobactam	>100 ↓ >100	>100 ↓ 100	>100 ↓ 25	100 ↓ 25	25 ↓ 25	50 ↓ 12.5	100 ↓ 6.25	12.5 ↓ 6.25	3.13 ↓ 6.25	100 ↓ 3.13	50 ↓ 3.13	12.5 ↓ 3.13	6.25 ↓ 3.13	3.13 ↓ 3.13	1.56 ↓ 3.13	3.13 ↓ 1.56	1.56 ↓ 1.56	50 ↓ 0.78	0.78 ↓ 0.78	3.13 ↓ 0.39	0.2 ↓ 0.39	0.1 ↓ 0.1	0.05 ↓ 0.05	Total
Staphylococcus aureus	2	1					1																	4
Coagulase-negative staphylococci	1		1																					2
Streptococcus agalactiae																					1			1
Enterococcus faecalis									1					2	2		3		1					9
Enterococcus faecium	3																							3
Enterococcus avium	1																							1
Peptostreptococcus asaccharolyticus																							1	1
Peptostreptococcus magnus																						1		1
Peptostreptococcus prevotii																							1	1
Propionibacterium granulosum					1																			1
Escherichia coli								1		1		1				2								5
Citrobacter freundii													1											1
Klebsiella pneumoniae												2												2
Klebsiella oxytoca			1									2												3
Enterobacter aerogenes						1																		1
Enterobacter cloacae				1								1		1										3
Serratia marcescens	1																							1
Morganella morganii											1													1
Pseudomonas aeruginosa	1													2										3
Xanthomonas maltophilia			1																					1
Bacteroides fragilis																		1		1				2
Bacteroides ovatus												1												1
Prevotella ruminicola																	1							1
Total	9	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	7	1	5	2	2	4	1	1	1	1	1	2	49

Table 10. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with tazobactam/piperacillin

		RBC $\times 10^4/mm^3$	Hb g/dl	Ht %	WBC $\times 10^2/mm^3$	Eos %	PLT $\times 10^4/mm^3$	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	ALP KAU IU*	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
1	B	271	8.2	24.2	95	0	8.8	23	22	363*	29	1.3
	A	264	8.0	23.1	63	1	11.7	16	25	324*	14	0.9
2	B	424	13.2	39.3	94	4	10.6	48	80	240*	14	1.3
	A	417	13.0	38.1	79	8	11.2	45	79	396*	14	1.0
3	B	388	12.7	37.0	146	2	38.2				14.9	0.7
	A	363	11.9	34.8	61	3	39.5				13.3	1.2
4	B	432	14.0	41.2	97	0	6.4	188	437	415*		
	A	387	12.7	36.7	60	0	10.5	111	75	507*	12.4	0.8
5	B	416	12.8	40.7	154	1	22.6	102	132	20.2	18	1.0
	A	344	11.0	34.4	84	1	32.6	48	33	12.5	13	0.9
6	B	339	12.5	35.0	110		14.4	22	12	7.8	17	0.9
	A	332	11.8	33.8	64	2	18.0	17	10	5.9	16	1.1
7	B	265	8.3	26.0	237	0	11.0	39	33	14.2	25	1.1
	A	229	7.2	24.3	293	1	7.4	98	52	22.0	52	1.2
8	B	324	9.8	29.5	129	5	54.8	28	32	13.8	6	1.1
	A	330	10.0	29.9	108	12	43.7	25	18	17.4	13	1.7
9	B	526	17.6	50.1	97	0	23.0	53	58	334*	57.3	1.4
	A	505	17.4	48.1	99	2	19.5	57	52	351*	27.7	1.8
10	B	353	10.2	29.7	54	0	10.3	23	25	411*	16	0.8
	A	359	10.0	30.7	41	5	25.0	36	31	900*	9	0.7
11	B	417	12.6	37.6	146	0	15.0	26	20	331*	38.8	0.5
	A											
12	B	285	9.0	29.4	74		63.0	15	6	146*	7	0.6
	A	269	8.5	28.5	40	1	66.0			128*	5	0.4
13	B	385	11.5	34.9	151	6	53.6	20	12	210*	7.5	0.4
	A	326	9.6	29.5	64	0	40.6	15	6	137*	8.6	0.4
14	B	324	9.7	30.1	156	3	47.9	20	56	20.1	8.8	0.4
	A	306	9.1	28.9	167	1	52.4	19	45	19.2	8.4	0.5
15	B	409	12.2	37.2	128	1	32.7	39	114	18.4	22	0.9
	A	400	11.8	36.4	85	2	32.5	25	87	14.1	14	0.9
16	B	407	10.8	35.6	46	14	34.4	19	16	277*	7	0.3
	A	373	10.1	33.3	38	14	26.6	27	24	285*	4	0.5
17	B	402	11.8	33.2	76	5	21.7	58	40	272*	15	0.6
	A	459	12.9	38.7	73	2	34.4	119	126	367*	16	0.6
18	B	380	12.2	36.5	43	8	8.2	68	45	230*	8.5	0.5
	A	376	12.3	36.1	36	8	7.3	495	238	246*	12	0.5
19	B	355	10.5	34.4	65		37.0	33	67	314*	4	0.5
	A	418	11.9	39.4	45	1	34.4	20	31	215*	5	0.5
20	B	297	9.5	29.6	64	3	52.0	27	34	115*	6	0.6
	A	356	11.0	35.1	75		43.0	37	46	41*	17	0.5
21	B	347	11.3	33.6	122	2	29.1	20	20	21.4	28.3	0.7
	A	343	11.0	33.4	79	2	22.5	77	78	50.2	21.5	0.6
22	B	397	11.3	34.0	132	4	45.3	36	45	9.0	42.9	1.5
	A	351	10.0	29.8	78	5	32.9	14	22	6.7	27.6	1.0

Table 10. Continued

23	B	384	11.1	33.7	144		41.8	25	17		17.0	0.8
	A	410	12.1	36.2	80	7	43.4	19	7	111*	24.7	1.2
24	B	380	11.2	35.8	155	1	33.6	32	14	11.7	12.0	0.8
	A	369	10.7	35.1	58	1	67.1	27	21	8.2	13.5	0.6
25	B	339	10.0	32.4	57		23.3	18	23	289*	5	0.4
	A	329	9.9	32.0	77		64.0	22	18	243*	2	0.2
26	B	362	11.3	33.5	59	7	11.8	60	73	354*	12	1.1
	A	355	11.6	33.3	88	4	7.6	57	60	410*	22	1.4
27	B	349	10.6	32.0	152	0	39.2	60	123	1066*	13	0.9
	A	356	11.1	32.4	141	1	67.7	29	42	711*	10	1.1
28	B	418	10.8	32.7	99	6	14.0	19	21	6.9	7	0.6
	A	435	11.3	34.7	81	3	64.6	34	38	8.3	8	0.7
29	B	475	12.4	37.8	95	1	52.6	23	26	16.0	23	0.7
	A	471	12.4	37.7	80	4	40.8	25	20	10.5	16	0.6
30	B	450	14.0	42.3	83	2	34.0	9	8	6.2	8	0.9
	A	490	15.5	45.5	84	4	40.9	9	11	5.6	10	1.0
31	B	357	11.2	33.9	167		18.0	57	43	7.5	40.3	1.0
	A	328	10.5	30.7	78		24.8	25	23	9.7	16.2	0.5
32	B	409	12.7	38.1	279	1	26.8	24	62	18.6	38.8	0.9
	A	370	11.7	34.2	108	2	57.1	27	46	26.7	27.5	0.6
33	B	319	8.8	27.4	63	3	16.2	32	71	12.9	24.7	0.9
	A	353	9.8	29.7	53	1	24.4	27	44	12.0	19.7	0.8
34	B	487	15.4	46.2	151	1	13.7	14	14	4.5	15.1	1.0
	A	471	15.1	44.1	65	2	26.8	21	22	3.8		
35	B	436	13.0	41.1	76	0	26.6	25	18	9.4	14.0	0.8
	A	416	12.5	38.4	44	1	22.4	24	22	6.3	10.0	0.9
36	B	427	13.3	41.0	57	2	21.4	36	28	4.0	19.4	0.8
	A	444	13.7	42.8	64	10	22.5	41	20	3.5	23.8	
37	B					0		25	33	144*	19.2	0.8
	A	446	14.7	43.5	72	0	32.8	34	68	147*	14.6	0.8
38	B	362	13.1	39.4	89	0	20.0	26	10	158*	5.2	0.4
	A	376	13.5	39.9	87	1	43.2	26	16	202*	10.7	0.5
39	B	397	10.4	34.7	139		30.5	14	6	157*	24	1.5
	A	384	10.6	34.4	93		47.0	17	32	191*		
40	B	389	11.9	36.3	140	1	51.1	53	55	9.1	9	0.7
	A	404	12.6	38.1	56	3	31.9	41	36	9.0	8	0.7
41	B	434	14.0	43.0	173	0	35.0	15	18	310*	16	0.7
	A	425	14.0	43.0	91	1	55.0	24	27	248*	11	0.8
42	B	436	13.3	40.0	174	0	18.8	19	14	91*	5	0.4
	A	484	15.0	45.0	76		24.0	23	35	112*	8	0.4
43	B	535	16.2	48.2	271		25.4	13	10	8.2	33.1	1.5
	A	491	14.7	44.3	139		35.7	25	30		15.2	0.9
44	B											
	A	441	14.2	43.2	61	0	23.8	25	18	122*	16	0.7

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; S-Cr, serum creatinine; PLT, platelet count; Eos, eosinophilic granulocyte

血液中の120～170倍に達し，6時間までに35.9％が活性体換算で胆汁中に回収されることを報告している。TAZ:PIPC比は基礎的研究から1:8から2:1のとき最も抗菌力が強くなるとされている。今回の試験でもPIPCの胆汁移行は良好でTAZの濃度の4倍をはるかに越えて多くの場合10倍になっていることが判明した。さらにDEt-PIPCが高濃度で存在することを考えると胆汁中の細菌を標的にする場合TAZのβ-ラクタマーゼ阻害効果によりPIPCの効果を最大限にするにはやや力不足であったと考える。しかし，胆嚢壁中の濃度からはおよそ血清中の比で分布することから，実際の胆嚢炎・胆管炎においてはPIPCの効果が最大限に発揮されているのかもしれない。

臨床効果は同様に柴田らは5例中4例に有効以上の成績を報告しているが，政田ら[6]は20例中9例，やや有効4例を加えても68％の有効率であったことを報告している。由良[7]は腹膜炎に対してPIPCの単独使用とnetilmycin(NTL)の併用使用の成績を報告する中で前者で71.6％，後者で66.2％の有効率を認めたことを報告している。また，谷村[8]は胆道感染に対するPIPC使用成績について全国集計を行い，胆嚢炎で86.8％，胆管炎で75.1％，肝膿瘍で58.1％の有効率を報告している。疾患・疾患背景を統一し比較するなどはできないが，今回の85％の臨床効果はTAZ/PIPCの有用性を期待させる結果のひとつである。

複数菌感染では単一菌感染に比して奏効しにくい傾向を，重症例には著効例を認めにくい傾向を認めたが，1日投与量を増量しても奏効率を上昇させることはできなかった。

細菌学的効果の消失率は61％，混合感染でさらに低くなる傾向であった。また，菌株毎にみた場合，グラム陰性好気性桿菌に対しては他の菌種に比べて除菌効果は期待しにくい。MICからみた場合本剤点滴終了直後の血中濃度は胆汁移行などからみて50μg/ml程度までであれば治療効果が期待できる。しかし，実際に治療を行った場合にはMIC 3.13μg/ml前後に除菌効果の目安が存在するようであった。

セロテックディスクによる簡便法であるが，今回の細菌学的効果を如実に反映していた。グラム陰性桿菌では検索した株すべてがPCaseあるいはCSaseの両者少なくとも一方を産生し，低い菌消失率につながったと考えられる。しかし，*in vitro*の検討ではPIPCを単独で使用した場合に比べてTAZを併用したときにはグラム陰性好気性桿菌でのMICの低下は他の菌種に対して明らかであった。これはPIPC使用においてTAZ併用使用が多大な好影響を与えることを示唆している。それと同時にグラム陰性好気性桿菌の耐性化はTAZの抗菌力増強効果を上回っている可能性を示唆している。

静注用に開発されたβ-ラクタマーゼ阻害剤では現在2種類の薬剤が使用できる。1つはsulbactam/cefoperazone(SBT/CPZ)，他の1つはclavulanic acid/ticarcillin(CVA/TIPC)である。由良ら[9]はSBT/CPZの胆汁移行は2g静注したときCPZで2時間から4時間にピーク29.5～3100μg/ml，SBTで2時間後に6.2～34.8μg/mlのレベルに達することを，臨床使用して17例に使用して14例87.5％に有効以上の成績を認めたことを報告している。澤田ら[10]は同様に30例に使用し86.7％の有効率を認めたと報告している。横山ら[11]はCVA/TIPCの胆汁移行について検討し，3.2g投与にてTIPCは血清中103±30.4μg/ml，胆汁中60.6±25.2μg/ml，CVAはそれぞれ4.2±0.9，2.0±2.5μg/mlとなり，血清中で達成される濃度比に比べてCVA/TIPC比が低くなることを報告している。

本剤の使用中および使用直後に異常な自他覚症状は認めず，臨床検査値異常として8例経験された。rechallengeしていないので決定的なことはわからないが，新薬シンポジウム時904例についての集計では副作用として3.2％，外科では報告がなく，臨床検査値異常としては887例について90例10.1％の報告[12]からすると我々の症例における主治医判定による臨床検査値異常発現率と同等であった。

PIPCは現在なお臨床使用して高い信頼のおける薬剤であるが，TAZとの併用薬剤が開発され，感染症治療の領域に新たな可能性をもたせることが期待できる。特にグラム陰性好気性桿菌の耐性をにらんで適切な使用が望まれる。

文　献

1) 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。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
2) 日本化学療法学会(五島瑳智子)：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)：微量液体希釈法によるMIC測定法(微量液体希釈法)－日本化学療法学会標準法－Chemotherapy 38(1): 102～105, 1990
3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria-Second Edition, Approved Standard Mll-A2, NCCLS, Villnova, USA, 1990
4) 清水喜八郎，国井乙彦，原　耕平，熊澤淨一，

嶋田甚五郎，品川長夫，砂川慶介，高橋　久：日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告，1991
5) 柴田清人，由良二郎，品川長夫，西　秀樹，鈴木一也，鈴木芳太郎，恵美奈実，土井孝司，石川　周，高岡哲郎：外科領域におけるT-1220の基礎的・臨床的研究Chemotherapy 25 (5): 1274, 1977
6) 政田明徳，白羽弥右衛門，酒井克治，藤本幹夫，川畑徳幸，土居　進，澤田　晃，佐々木武也，前田貞邦，御荘基信：外科領域におけるT-1220の臨床使用成績。Chemotherapy 25 (5): 1275～1283, 1977
7) 由良二郎：腹膜炎・術後感染，pp.109～119, Piperacillinペントシリン。上田　泰編　富山化学工業㈱ホワイトPR㈱ 1989
8) 谷村　弘：胆道感染症，pp.120～127, Piperacillinペントシリン。上田　泰編　富山化学工業㈱ホワイトPR㈱ 1989
9) 由良二郎，品川長夫，石川　周，高岡哲郎，早川義秋，真下哲司，中村明茂，三宅　孝，林宇多子：外科領域におけるSulbactam/Cefoperazoneの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-4): 434～441, 1984
10) 澤田　晃，酒井克治，藤本幹夫，他：外科領域におけるSulbactam/Cefoperazoneの臨床使用成績。Chemotherapy 32 (S-4): 442～448, 1984
11) 横山　勲，花谷勇治，新井健之，斉藤敏明：外科領域におけるBRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-4): 787～798, 1986
12) 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

New combination of the β-lactamase inhibitor tazobactam with piperacillin in the treatment of patients with surgical infections

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Shuichi Nakatani, Shoji Kubo and Tadashi Tsukamoto
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545

Takami Ueda
Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

Sanae Hirata[#]
Department of Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizens' Hospital

Osamu Yamazaki[#]
Department of Surgery, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City

Shinji Tamate
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

Kunio Ohmori
Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital
([#] Present address, Department of Surgery, Osaka General Hospital)

A pharmacokinetic study was performed with 12 patients given tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC). Specimens were obtained from seven patients with cholelithiasis 15-60 min after an injection of 2.5 g of TAZ/PIPC. In the gallbladder, the concentration of tazobactam (TAZ) was 6.4-28.8 μg/g, and that of piperacillin (PIPC) was 24.0-78.0 μg/g, was detected. Serial samples of bile and blood were taken from five patients with bile drainage after infusion iv of 2.5 g of TAZ/PIPC over a 30-or 60-min administration period. In serum, the concentration of TAZ was 12.2-28.5 μg/ml and that of PIPC was 54.3-132 μg/ml during or immediately after administration. In bile, these compounds were detected in four patients, with peak concentrations of 8.5-13.1 μg/ml at 1-5 h for TAZ, peak concentrations of 122-450μg/ml at 1-6 h for PIPC, and peak concentrations of 376-1145 μg/ml at 1-6 h for DEt-PIPC.

The clinical efficacy could be evaluated in 39 of 44 patients given the drugs for surgical infections; the efficacy was excellent in 20 patients, good in 13 patients, fair in four patients, and poor in two patients, with an efficacy rate of 85%. The bacteriological response could be evaluated in 28 of these patients. The bacteria were eradicated in 14 (50%) patients, decreased in eight, were replaced in three, and persisted in three, with an eradication rate of 61%. The bacteriological response for each bacterium isolated at the start of treatment was evaluated in 47 strains, and bacteria were eradicated in 34 (72%) patients, decreased in eight, and persisted in five. The eradication rate was 84% for gram-positive aerobes and 55% for gram-negative aerobes (which

was significantly lower; p=0.021).

The minimum inhibitory concentration (MIC) of TAZ/PIPC was calculated for 49 of the strains isolated. Seventeen strains (35%) required an MIC of 3.13 μg/ml, 13 strains (27%) required an MIC lower than 3.13 μg/ml, and 9 strains required an MIC more than 100 μg/ml. The eradication rate of 43 of these 49 strains could be examined. Thirty-one (72%) of the strains were eradicated. Eradication occurred in 11 (92%) of the 12 strains requiring an MIC of less than 3.13 μg/ml, 10 (63%) of 16 strains requiring an MIC of 3.13μg/ml, and 10 (67%) of 15 strains requiring an MIC of more than 3.13 μg/ml. Strains requiring an MIC of less than 3.13 μg/ml were more easily eradicated than other strains (p=0.08).

Penicillinase (PCase) and cephalosporinase (CSase) production by 49 strains was examined. Fourteen (29%) strains produced both, seven strains produced PCase, nine strains produced CSase, and 19 (39%) strains produced neither. All gram-negative aerobes produced β-lactamase, significantly more than for gram-positive bacteria and gram-negative anaerobes grouped together ($p<0.0003$).

MICs of PIPC alone and of the TAZ/PIPC combination were calculated for 49 bacterial strains isolated at the start of treatment. A decrease in the MIC by 75% was taken to be a definitive decrease. Seventeen (35%) strains showed such a decrease, and the 32 other strains showed either a smaller decrease or an increase. Gram-negative aerobes showed a decrease in 12 of the 21 strains, more than for gram-positive bacteria and gram-negative anaerobes grouped together.

No side effects were observed or reported. Abnormal changes in results of laboratory tests were observed in eight patients, but cause-and-effect relationships with the drug were not established.

TAZ/PIPC seemed to be safe and effective for surgical infections. In more than half of the patients, efficacy was judged to be 'excellent,' although the bacteriological eradication rate was not high. In gram-negative aerobe infection, in particular, TAZ/PIPC may be preferable to PIPC alone.