

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

横山 隆・児玉 節・竹末芳生・檜山英三・中光篤志・今村祐司・山東敬弘・
村上義昭・津村裕昭・宮本勝也・水流重機・立本直邦・松浦雄一郎
広島大学医学部総合診療部・第一外科*

新しく開発された β -lactamase阻害剤であるtazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)を1:4の配合比で組み合わせた注射用抗生物質であるtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)について基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 抗菌力、外科病巣から分離したグラム陽性菌ではmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*においてTAZ/PIPCはPIPC単独より抗菌力が優れていた。

グラム陰性桿菌では*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Xanthomonas maltophilia*においてTAZ/PIPCの最小発育阻止濃度(MIC)はPIPC単独に比較してMIC₅₀またはMIC₉₀において低値を示した。

2) 胆嚢組織、胆汁中、血中移行の検討、胆道系疾患患者6例にTAZ/PIPCを2.5g, 30~60分で点滴静注し測定した。胆汁中、胆嚢組織への移行は良好であった。しかし胆汁中には配合比からみて、PIPCがTAZより高濃度に移行していた。

3) 臨床使用成績、外科的感染症患者6例にTAZ/PIPCを投与し検討した。その結果、有効4例、やや有効1例、判定不能1例の成績であった。

本剤に明らかに起因すると思われる副作用、臨床的検査値の異常は認められなかった。

Key words : tazobactam/piperacillin, 外科感染症, 胆汁中移行, 抗菌力

Tazobactam (TAZ)は大鵬薬品工業株式会社で開発された β -lactamase阻害剤で、既存の β -lactamase阻害剤に比較して β -lactamaseに対する阻害スペクトルが広く、強いといわれる¹⁾。一方、piperacillin (PIPC)はグラム陽性菌、陰性菌に対して、幅広い抗菌力を有するが、 β -lactamaseに分解されやすい。Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)はTAZ:PIPC=1:4に配合した合剤で、PIPCの β -lactamaseに分解されやすい欠点を補うことを目的としてつくられた薬剤である。外科領域の感染症はしばしば β -lactamase産生菌によって引き起こされるので、外科領域の感染症に対して本剤は有用であるものと考えられる。そこで外科領域の感染病巣から分離した各種細菌に対するTAZ/PIPCの抗菌力を検討すると共に、胆道系の疾患に対して本剤を投与して胆嚢組織、胆汁中、血中への移行、臨床的な外科感染症に対する有効性、安全性を検討したので報告する。

I. 成 績

1) TAZ/PIPCの外科病巣分離菌に対する抗菌力

(1) 材料および方法

広島大学第一外科において加療を行った患者病巣から分離した*Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*についてTAZ/PIPCおよび若干の β -lactam薬の最小発育阻止濃度(以下MIC)を日本化学療法学会、MIC小委員会の定めた方法²⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は10⁶cells/ml、培地は感受性ディスク用培地(栄研)を使用した。また*S. aureus*についてはmethicillin (DMPPC)のMICが12.5 μ g/ml以上の株をmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)とし、6.25 μ g/ml以下の株をmethicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)とした。

(2) 結果

各種臨床分離株に対する本剤と、piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM)およびcefoperazone (CPZ)のMIC値の分布をTable 1に示した。まずグラム陽性球菌についてみると、MSSAで

はTAZ/PIPCのMICは0.39~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、ピーク値は3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的良好な抗菌力を示した。PIPCより高度耐性株が少ない傾向を示した。しかし比較した他のセフェム系薬よりやや劣っていた。MRSAではTAZ/PIPCのMICのピーク値は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であった。PIPCとほぼ同等であった。検討した他剤もいずれもMIC₉₀が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。

CNSではTAZ/PIPCのMICは0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、ピーク値は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高い値を示した。PIPCより優れていたが、cefmetazole (CMZ)とほぼ同等、cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM)よりは劣っていた。*Enterococcus* sp. ではTAZ/PIPCのMICのピーク値は3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好な抗菌力を示した。PIPCよりは劣っていたが、比較したセフェム系薬よりは優れていた。つぎにグラム陰性桿菌についてのMIC値の分布をTable 2に示した。

*E. coli*ではTAZ/PIPCのMICは3.13~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ がピーク値で良好な抗菌力を示した。PIPCよりは高度耐性菌が少ない傾向を示した。しかし比較した他のセフェム系薬よりは劣っていた。*K. pneumoniae*ではTAZ/PIPCの1.56~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広い

分布を示し、MICのピーク値は6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。PIPCとほぼ同等であったが、比較したセフェム薬より劣っていた。*K. oxytoca*も*K. pneumoniae*とほぼ同様であった。

*P. mirabilis*ではTAZ/PIPCのMICは0.39~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、良好な抗菌力を認めた。PIPCよりやや優れ、CTMを除き比較したセフェム薬と同等ないし優れた抗菌力を示した。

*C. freundii*ではTAZ/PIPCのMICは3.13~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広い分布を示した。PIPCに比較して、高度耐性菌は少ない傾向を示した。

*S. marcescens*ではTAZ/PIPCのMICは1.56~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広い分布を示した。PIPCと比較すると高度耐性菌が少なかった。セフェム系薬と比較すると優れていた。

*P. aeruginosa*ではTAZ/PIPCのMICの分布は3.13~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と幅広い分布を示し、33.7%が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していた。PIPCと比較してMICの改善は認めなかった。他剤と比較するとcefoperazone (CPZ)とほぼ同等、aztreonam (AZT), imipenem (IPM), gentamicin (GM)より劣っていた。

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to tazobactam/piperacillin and other antibiotics

(gram-positive cocci)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (37)	TAZ/PIPC	0.39~25	3.13	12.5
	PIPC	0.78~100<	1.56	50
	CEZ	0.2~12.5	0.78	1.56
	CMZ	0.78~100	3.13	50
	CTM	0.78~12.5	1.56	6.25
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (100)	TAZ/PIPC	12.5~100<	100	100<
	PIPC	25~100<	100	100<
	CEZ	1.56~100<	100<	100<
	CMZ	25~100<	100	100<
	CTM	3.13~100<	100<	100<
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (13)	TAZ/PIPC	0.78~100	12.5	100
	PIPC	3.13~100<	25	100
	CEZ	0.39~100<	3.13	100<
	CMZ	3.13~100<	25	100<
	CTM	1.56~100<	3.13	100<
<i>Enterococcus</i> sp. (50)	TAZ/PIPC	3.13~100<	3.13	6.25
	PIPC	0.78~100	1.56	12.5
	CEZ	12.5~100<	25	50
	CMZ	6.25~100<	100<	100<
	CTM	12.5~100<	100	100<
	CPZ	12.5~100<	25	50

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, CTM: cefotiam CPZ: cefoperazone

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to tazobactam/piperacillin and other antibiotics

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC (μg) (gram-negative rods)		
		range	50%	90%
		<i>E. coli</i> (22)	TAZ/PIPC	3.13 ~ 50
	PIPC	1.56 ~ 100 <	3.13	100 <
	CEZ	0.78 ~ 100 <	1.56	25
	CMZ	0.78 ~ 50	1.56	1.56
	CTM	0.1 ~ 100 <	0.2	0.39
	CPZ	0.1 ~ 50	0.2	12.5
<i>K. pneumoniae</i> (14)	TAZ/PIPC	1.56 ~ 50	6.25	6.25
	PIPC	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	CEZ	0.78 ~ 100 <	1.56	6.25
	CMZ	0.39 ~ 100 <	0.78	1.56
	CTM	0.1 ~ 100 <	0.2	0.39
	CPZ	0.1 ~ 25	0.39	1.56
<i>K. oxytoca</i> (6)	TAZ/PIPC	1.56 ~ 25	3.13	25
	PIPC	0.78 ~ 50	6.25	50
	CEZ	0.78 ~ 100 <	6.25	100 <
	CMZ	0.39 ~ 100 <	1.56	100 <
	CTM	0.1 ~ 100 <	0.39	100 <
	CPZ	≤ 0.05 ~ 12.5	0.78	12.5
<i>P. mirabilis</i> (6)	TAZ/PIPC	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	PIPC	0.78 ~ 12.5	0.78	12.5
	CEZ	3.13	3.13	3.13
	CMZ	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25
	CTM	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	CPZ	0.78 ~ 100	1.56	100
<i>C. freundii</i> (9)	TAZ/PIPC	3.13 ~ 100	6.25	100
	PIPC	1.56 ~ 100 <	50	100 <
	CEZ	1.56 ~ 100 <	100 <	
	CMZ	0.78 ~ 100	50	100
	CTM	0.39 ~ 100 <	100	100 <
	CPZ	0.2 ~ 100 <	50	100 <
<i>S. marcescens</i> (14)	TAZ/PIPC	1.56 ~ 100	12.5	100
	PIPC	3.13 ~ 100 <	25	100 <
	CEZ	0.78 ~ 100 <	100 <	100 <
	CMZ	0.39 ~ 100 <	100	100 <
	CTM	≤ 0.05 ~ 100 <	100	100 <
	CPZ	0.1 ~ 100 <	12.5	100 <
<i>P. aeruginosa</i> (83)	TAZ/PIPC	3.13 ~ 100 <	100 <	100 <
	PIPC	0.78 ~ 100 <	100 <	100 <
	CPZ	3.13 ~ 100 <	100 <	100 <
	AZT	0.2 ~ 100 <	25	50
	IPM	0.78 ~ 50	12.5	25
	GM	1.56 ~ 100	12.5	50
<i>P. cepacia</i> (4)	TAZ/PIPC	3.13 ~ 25	6.25	25
	PIPC	3.13 ~ 25	3.13	25
	CPZ	0.39 ~ 50	3.13	50
	AZT	0.1 ~ 50	3.13	50
	IPM	0.1 ~ 6.25	0.2	6.25
	GM	1.56 ~ 100 <	1.56	100 <
<i>X. maltophilia</i> (11)	TAZ/PIPC	6.25 ~ 100 <	25	100 <
	PIPC	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	CEZ	100 <	100 <	100 <
	CMZ	100 ~ 100 <	100 <	100 <
	CTM	100 <	100 <	100 <
	CPZ	25 ~ 100 <	50	100 <

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, CTM: cefotiam CPZ: cefoperazone

*P. cepacia*は4株と少数であったが、TAZ/PIPCは3.13~25 μ g/mlに分布していた。PIPCと比較してほぼ同等であった。

*X. maltophilia*ではTAZ/PIPCのMICは幅広く分布しているが、25 μ g/ml以上の株が多くを占めている。PIPCと比較すると高度耐性株が少ない。しかし比較したセフェム系薬よりは優れた抗菌力を示した。

2) 胆道系疾患患者におけるTAZ/PIPCの胆嚢, 胆汁, 血中移行の検討

(1) 対象および方法

広島大学第一外科に胆道疾患のために入院, 同意の得られた6名の患者に手術直前に生理的食塩水100 ml

にTAZ/PIPC2.5gを溶解し, 30~60分かけて点滴静注し, 血中, 胆汁中, 胆嚢の組織内のPIPC, TAZ, PIPCの脱エチル体の活性代謝物(以下DEt-PIPC)を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。なお測定は三菱油化ビーシーエル(株)に依頼した。

測定を行った患者の背景は次の通りであった。

症例(A) 48歳, 男性, 臍頭部腫瘍にて胆管切除を施行, 検査成績にて総ビリルビン値3.3 mg/dl, 胆道系酵素の上昇を認め閉塞性黄疸が存在した。

症例(B) 42歳, 女性, 胆石症にて胆嚢摘出術施行, 肝機能は正常であった。

症例(C) 68歳, 男性, 胆嚢炎にて胆嚢摘出術施行,

Table 3. Concentration of piperacillin, tazobactam and desethyl-piperacillin in gallbladder tissue, bile and serum

Case no.	Sampling time (min)	Tissue (μ g/g)			
		PIPC	DEt-PIPC	TAZ	M-1
A	15	41.4	ND	13.0	ND
B	20	17.2	ND	7.16	ND
C	5	36.2	ND	10.0	8.43
D	30	56.2	70.5	5.88	ND
E	60	15.1	ND	4.79	ND
F	180	17.2	ND	ND	ND

Case no.	Sampling time (min)	Bile (μ g/ml)			
		PIPC	DEt-PIPC	TAZ	M-1
A	15	104	72.1	13.8	ND
B	20	15.4	ND	4.99	ND
C	5	10.1	ND	1.84	ND
D	30	561	758	10.4	1.27
E	*240	33.7	385	2.37	ND
	*360	11.0	160	1.52	ND
F	180	127	869	4.47	ND

Case no.	Sampling time (min)	Serum (μ g/ml)			
		PIPC	DEt-PIPC	TAZ	M-1
A	15	68.7	1.21	13.8	ND
B	20	90.5	3.50	29.3	ND
	75	37.6	4.47	13.3	ND
C	5	119	ND	14.2	1.96
	60	59.1	1.90	9.11	ND

PIPC: piperacillin, DEt-PIPC: desethyl-piperacillin, TAZ: tazobactam

ND: not detected

*: bile in cholecystitis

血清クレアチニン1.46mg/dlと中等度の腎障害を認めしたが、肝機能は正常であった。

症例(D) 46歳、女性、コレステロールポリープにて胆嚢摘出術施行、肝機能は正常であった。

症例(E) 82歳、男性、総胆管結石にて胆嚢摘出術、総胆管切開、Cチューブドレナージ施行、肝機能は正常であった。

症例(F) 37歳、男性、胆石症にて胆嚢摘出術施行、検査成績にて総ビリルビン1.1 mg/dl, GPT 56U/lと軽度の肝障害を認めた。

(2) 結果

結果はTable 3に示した。すなわち、組織、血液、胆汁の採取時期が一定でないためにバラツキが大きい、胆汁中への移行は高く、特に配合比を考慮してもPIPCがTAZの移行を上回っていた。胆嚢組織への移行は胆汁移行よりは劣るものの、症例(B)以外は抗菌力を発揮する十分な濃度胆嚢組織に移行していた。

3) 臨床的検討

(1) 対象、投与方法および判定基準

臨床的検討は広島大学第一外科において入院加療を行った外科的感染症患者で同意の得られた6名を対象として行った。投与方法は生理的食塩水または5%ブドウ糖液100 mlに本剤2.5gを溶解し、1日2~3回、30~60分かけて点滴静注した。

臨床効果の判定は当科の判定基準に従い、次のごとく定めた。

著効(excellent): 投与後48時間以内に炎症症状の著しい改善を認めたもの。

有効(good): 投与後次第に炎症症状の改善を認めたもの。

やや有効(fair): 投与後次第に炎症症状の改善を認めるも、他の因子が関与し、薬剤の効果は少なかったと思われるもの。

無効(poor): 炎症症状の不変もしくは増悪したもの。

なお副作用の検討は投与中の自他覚的所見、臨床検査値の異常は投与前後に採血して、その値の変動から判定した。

(2) 結果

症例の一覧表をTable 4に示した。すなわち、対象となった疾患は汎発性腹膜炎2例、胆嚢炎1例、食道癌再発例の肺炎1例、糖尿病に合併した蜂窩織炎1例、膿胸1例であった。

投与前に病巣から細菌を検出した症例は5例で、検出菌は*S. aureus* 1例、*Bacteroides ovatus*(cephalosporinase産生菌) 1例、*Streptococcus salivarius*、*Streptococcus bovis*、*Candida albicans* A 1例、*Peptostreptococcus prevotii* 2例とβ-lactamase産生株を検出したのは1例のみであった。

Table 4. Clinical results of tazobactam/piperacillin administration

Case no.	Age Sex	Infectious disease Underlying disease	Severity	TAZ/PIPC treatment			Isolated organism		Clinical course	Clinical efficacy	Side effects
				dose (g/day)	duration (days)	total dose (g)	before after	(MIC* for TAZ/PIPC)			
1	74 M	cholecystitis lung cancer	moderate	2.5 × 2	5	20	<i>S. aureus</i> (50)* (##) <i>S. aureus</i> (50)* (+)	local findings improved, CRP improved	good	(-)	
2	20 M	panperitonitis due to duodenal ulcer (-)	severe	2.5 × 2	7	32.5	(-) (-)	local findings improved, CRP improved	good	(-)	
3	31 M	panperitonitis due to duodenal ulcer (-)	moderate	2.5 × 3	5	35	<i>Bacteroides ovatus</i> (0.78)* (+) (-)	fever dropped, WBC improved	good	(-)	
4	51 M	pneumonia esophageal cancer	moderate	2.5 × 3	4	30	<i>Streptococcus salivarius</i> (0.05)* (+) <i>Streptococcus bovis</i> (0.1)* (+) <i>Candida albicans</i> A (+) ND	bleeding from cancer	impossible to assess	(-)	
5	75 F	phlegmon of left foot diabetes mellitus	moderate	2.5 × 3	3	15	<i>Peptostreptococcus prevotii</i> (0.1)* (+)	fever dropped, pain decreased	fair	(-)	
6	71 M	pyothorax	moderate	2.5 × 3	8	55	<i>Peptostreptococcus prevotii</i> (0.05)* (##) (-)	fever dropped inflammatory sign improved	good	(-)	

* inoculum size: 10⁶ CFU/ml

臨床効果は症例4が食道癌の気管への浸潤部から出血したために判定不能となったが、他の症例は判定可能で、有効4例、やや有効1例であった。

細菌学的効果は菌を検出し、効果を判定し得た3例で検討すると、消失2例、減少1例であった。症例1は検出菌はMRSAであったが、検出菌数は減少し、CRPも低下していた。症例5において本剤投与中に食欲不振を認めたが、これは感冒にかかったためと思われる、本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。

投与前後の臨床検査値の変動についてはTable 5に示した。すなわち症例1ではGOT, GPTの上昇を認めたが、これは原疾患によるものと考えられ、症例2におけるGOT, GPTの上昇は腹膜炎とそれに対する手術の影響と考えられ、本剤は関連がないものと思われた。

II. 考 察

近年、外科領域の感染症において問題となっているのは耐性菌の増加傾向である。

耐性菌として最も大きな問題はMRSAであるが、一方では β -lactamase産生菌も重要視される³⁾。TAZはそれ自体では抗菌力を有さないが、penicillinase, cefuroxime (Type I), cephalosporinaseに対して阻害効果を示す¹⁾。PIPCはこれらの β -lactamaseに分解されやすいのでこの両者を併用することによりPIPCの欠点を

補おうとするものである。われわれの外科病巣分離菌に対する抗菌力の検討でも、PIPCの高度耐性菌に対して本剤の抗菌力は改善傾向を認めた。一方、 β -lactamaseを阻害することは抗菌力を改善するのみでなく、 β -lactamase産生菌、非産生菌の複数菌感染の病巣において、 β -lactamase産生菌により薬剤が分解されるのを防ぎ、 β -lactamase非産生菌に対しても抗菌力を失うのを防止する効果が期待されるものと考えられ、 β -lactamase産生菌の多い、外科感染症の治療成績の改善につながるものと思われる。

つぎに*in vivo*における本剤の血中および胆汁中、胆嚢組織中への移行を検討した。胆汁中ではTAZよりPIPCの移行率が高い傾向を認めたが、併用による相乗作用の認められる範囲内であり¹⁾、併用の意義はあるものと考えられた。

臨床効果についてみると症例数が少ないこと、また β -lactamase産生菌による感染例がわずか1例であったことから十分な検討とは言えないが、良好な臨床効果を認め、臨床的には有用であると考えられた。

副作用、臨床検査値の異常に関しても、特に本剤と関連すると思われるものは認めなかった。

以上の成績から、TAZ/PIPCは外科領域感染症に対して有用な薬剤となることが考えられる。

Table 5. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	platelets ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Alkaline phosphatase (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Serum minerals (mEq/l)			CRP (mg/dl)
													Na	K	Cl	
1	B	—	—	—	9800	—	86	80	—	—	15.0	0.9	135	3.3	98	22.8
	A	257	8.6	26.0	10200	24.1	128	211	114	0.5	7	0.76	140	3.7	100	3.0
2	B	559	15.9	46.2	23300	34.3	16	29	126	2.1	10.9	0.3	142	3.1	101	15<
	A	429	12.2	35.7	8300	35.0	45	100	90	0.9	9**	0.56**	142**	4.4**	104**	3.9
3	B	552	15.0	51.3	18700	33.2	24	57	55	0.4	9.1	0.7	140	3.7	103	<0.3
	A	440	14.2	43.0	4800	22.5	28***	70***	—	0.6***	14***	1.16***	142***	4.8***	103***	3.1
4	B	314	9.2	27.7	9900	54.2	25	26	—	0.5	14	0.74	132	5.1	93	32.4
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	B	361	11.0	32.4	8300	15.6	19	16	225	0.3	10	0.67	136	3.7	101	19.1
	A	304	9.4	26.9	8500	16.6	22	8	186	0.4	7.7	0.8	137*	5.0*	101*	10.7
6	B	353	9.5	29.3	16800	13.5	18	13	322	0.4	22	0.93	143	3.7	104	25.9
	A	307	8.2	25.5	6800	84.4	16	17	318	0.3	9	0.55	140	3.8	101	2.8

B: before A: after

*: 2 days' after treatment

** : 5 days' after treatment

***: 6 days' after treatment

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76 ~79, 1981
- 3) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, Murakami Y, Sewake H, Miyamoto K, Imamura Y, Tsunamura H and Matsuura Y: β -lactamase in Gram-negative rods. Hiroshima J Med Scien, 39: 65~69, 1990

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

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Eiso Hiyama, Atsushi Nakamitsu, Yuji Imamura, Takahiro Santou, Yoshiaki Murakami, Hiroaki Tsumura, Katsunari Miyamoto, Shigeki Tsuru, Naokuni Tatsumoto and Yuichiro Matsuura
Department of General Medicine and First Department of Surgery, Hiroshima University,
School of Medicine,
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Basic and clinical studies were carried out on tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a combined antibiotic agent for injection of a newly developed β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ), and piperacillin (PIPC) at the ratio of 1:4, and the following results were obtained.

1) Antibiotic activity: Concerning the antibiotic activity against clinical isolates from surgical lesions, TAZ/PIPC showed superior antibiotic activity to PIPC alone against some kinds of gram-positive cocci, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus*.

On the other hand, against gram-negative bacillus, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, and *Xanthomonas maltophilia*, the values of the minimum inhibitory concentration (MIC₅₀ or MIC₉₀) of TAZ/PIPC were lower than those of PIPC alone.

2) Distribution into gallbladder tissues, bile and blood: 2.5 g of TAZ/PIPC was administered to six patients with cholangial diseases by intravenous drip infusion for 30~60 minutes in order to measure the concentration of TAZ/PIPC in various tissues.

TAZ/PIPC was favorably distributed into bile and gallbladder tissues. Concerning the distribution into bile, PIPC was distributed at a higher concentration than TAZ, taking the combination ratio of TAZ and PIPC into consideration.

3) Clinical results: Clinical efficacy of TAZ/PIPC was studied by the administration of TAZ/PIPC to six patients with surgical infections. In the results, good and fair efficacy were observed in four cases and one case, respectively, with one unevaluable case.

There was no side effect or abnormal clinical laboratory finding which was considered definitely to be caused by the administration of TAZ/PIPC.