

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

松田静治・安藤三郎・王 欣輝・川又千珠子
江東病院産婦人科*

β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)との注射用配合剤tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)について、ヒト子宮組織中安定性、女性性器組織移行の検討および臨床応用を行い、以下の結果を得た。ヒト子宮組織ホモジネート中ではTAZ/PIPCは、4℃で24時間、-20℃で4週間、-80℃で11週間まで安定であった。

TAZ/PIPC 1.25g及び2.50g単回点滴静注後の性器組織の移行性は良好であった。投与後の肘静脈および子宮動脈の最高血中濃度は1.25g投与でPIPCとして40.63 μ g/ml、2.50g投与で125.0 μ g/mlを示した。子宮および子宮内性器各組織へは1.25g投与で1.09~26.58 μ g/g、2.50g投与で2.16~68.76 μ g/gの移行が認められた。また、各組織においてもTAZとPIPCの濃度比は、ほぼ1:4であった。臨床応用として、骨盤内感染症5例および外性器感染症1例に対して本剤1回1.25~2.50g(点滴静注)1日2回、4~8日間投与し全例有効であった。細菌学的効果は菌消失3例、菌交代1例、不明2例であった。副作用は認めなかった。

Key words : tazobactam/piperacillin, β -lactamase inhibitor, 産婦人科感染症, 体内動態, 臨床試験

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、 β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)と広域ペニシリンのpiperacillin (PIPC)を配合(力価比1:4)した注射用製剤で、大鵬薬品工業株式会社および富山化学工業株式会社で共同開発された。本剤は、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌および、 β -ラクタマーゼによる耐性菌にまで幅広い抗菌スペクトラムを示す¹⁾。

今回、我々はTAZ/PIPCの臨床的有用性を検討する目的で、女性性器組織移行の検討および産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みたので、以下にその成績を報告する。

I. 性器組織内移行

1) 試験材料及び方法

TAZ/PIPCの組織中安定性については、ヒト子宮組織をリン酸緩衝液(1/15M, pH7.0)または生理食塩水でホモジネートし、ホモジネート(20%組織ホモジネート液)に本剤を一定量添加し、4℃、-20℃および-80℃に保存した。経時的に濃度を測定し、リン酸緩衝液または生理食塩水中での安定性と比較した。

本剤の性器組織移行を検討する目的で、本剤投与の同意を得た単純子宮全摘出術施行患者12例に本剤1.25または2.50gを術前に点滴静注し、摘出した性器組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸管、子宮腔部、卵巣、卵管)の一部を採取すると同時に肘静脈、子宮動脈血

清も併せて採取し、濃度を測定した。なお、測定時間は子宮動脈結紮時間とした。検体は採取後十分に洗血した後、-20℃で凍結し、大鵬薬品工業株式会社研究所にてTAZについては*Escherichia coli* 603、PIPCについては*Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌とするディスク法にて濃度測定を実施した。

2) 成績

リン酸緩衝液による組織中安定性の成績をFig. 1に示した。TAZ/PIPCの組織中安定性については、生理食塩水による子宮組織ホモジネート中ではTAZは、1週間位で低下傾向がみられた。一方、リン酸緩衝液によるホモジネートでは、TAZ/PIPCは4℃で24時間、-20℃で4週間、-80℃で11週間まで安定であった。

性器組織すなわち子宮体部、筋層、頸部、腔部および卵巣、卵管への移行の成績はTable 1, 2およびFig. 2, 3に示すとおりである。

本剤投与後検体採取までの時間は、1.25g投与の場合点滴開始45分から3時間40分であり、2.50g投与の場合41分から3時間40分である。

最高血清中濃度は、PIPCは1.25g投与の場合45分のみられ、肘静脈、子宮動脈いずれも40.63 μ g/mlであった。TAZも同様に、45分で10.16 μ g/mlを示した。一方、2.50g投与の場合41分のみられ、PIPCは125.0 μ g/ml、TAZは28.14 μ g/mlを示した。肘静脈と子宮動

脈における血清中濃度はほぼ同様の推移を示した。

子宮の各部分および子宮付属器(卵巣, 卵管)での解析であるが, 1.25g投与の場合PIPCは1.09~26.58 $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られ, いずれの組織においても45分に最高濃度を示し, 以後漸減した。TAZについても0.40~5.84 $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られ, PIPCと同様の推移を示

した。子宮腔部は2時間50分後においても, PIPC 2.96 $\mu\text{g/g}$, TAZ 0.7 $\mu\text{g/g}$ を示したが, 他の組織においては, PIPCは3時間40分後, TAZは3時間38分後以降は, 測定検出限界以下の濃度となった。一方, 2.50g投与の場合はPIPC 2.16~68.76 $\mu\text{g/g}$, TAZ 0.60~13.30 $\mu\text{g/g}$ の移行がみられ, いずれの性器組織におい

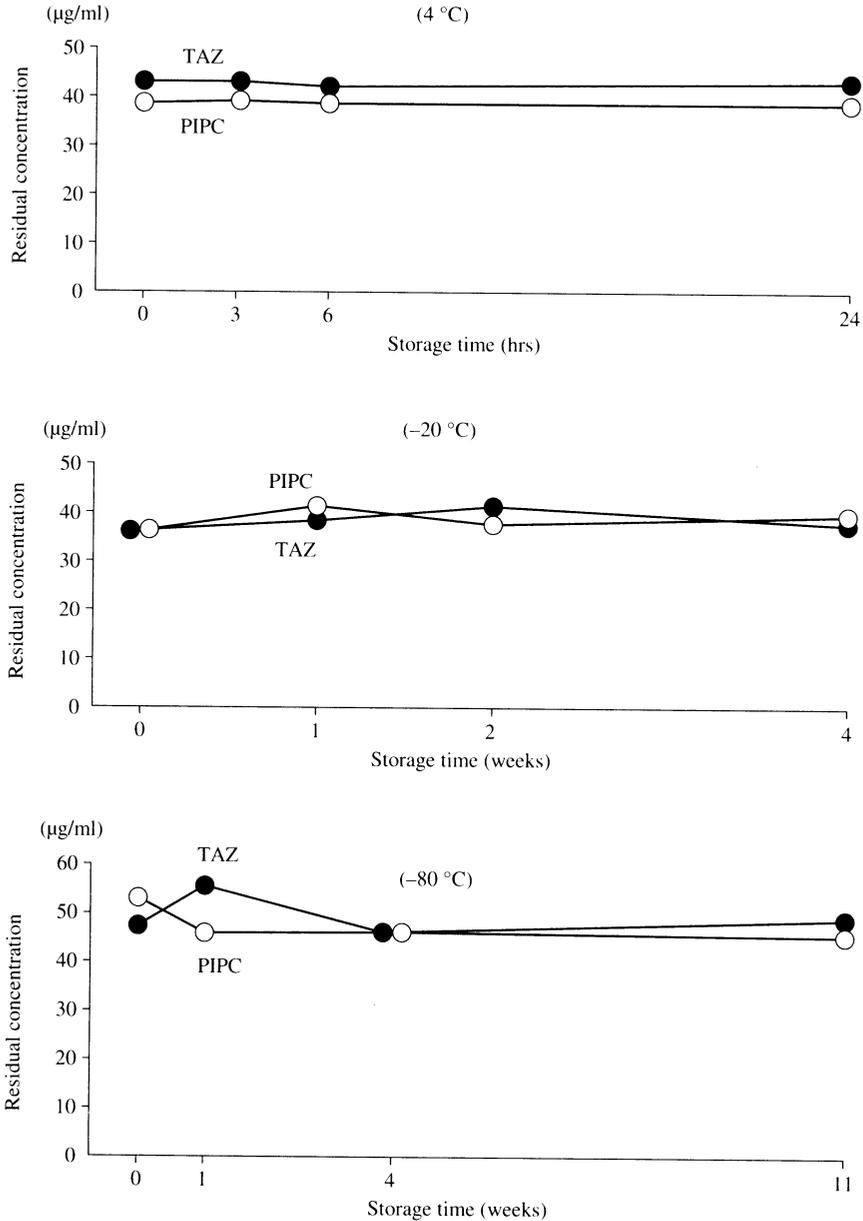


Fig. 1. Stability of tazobactam/piperacillin in human uterus tissue.

Table 1. Concentration of piperacillin and tazobactam in serum and genital tissues after 60 min d.i. of tazobactam/piperacillin (1.25 g)

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Time after administration (min)	Drug	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
					vein	uterine artery	tube	ovary	endo-metrium	myo-metrium	cervix	portio vaginalis
1	41	53.5	45	PIPC	40.63	40.63	14.08	14.86	11.72	12.52	23.56	26.58
				TAZ	10.16	10.16	3.52	3.92	2.56	2.96	5.48	5.84
2	44	49.5	83	PIPC	17.19	17.19	5.48	11.72	4.28	4.68	10.20	8.60
				TAZ	3.91	3.91	1.09	2.76	0.78	0.90	2.56	1.96
3	43	49.5	112	PIPC	9.38	9.38	3.12	3.52	1.96	2.36	4.28	3.92
				TAZ	2.25	2.25	0.70	0.70	0.45	0.50	0.99	0.75
4	38	71.0	130	PIPC	5.48	5.48	ND	ND	ND	ND	ND	2.36
				TAZ	1.37	1.37	ND	ND	ND	ND	ND	0.50
5	49	37.6	170	PIPC	4.30	3.91	ND	4.68	ND	ND	1.76	2.96
				TAZ	1.07	0.98	ND	0.99	ND	ND	0.40	0.70
6	46	49.0	218	PIPC	4.69	4.30	1.27	-	ND	1.09	ND	1.27
				TAZ	1.12	1.07	ND	-	ND	ND	ND	ND
7	36	72.0	220	PIPC	1.17	1.17	ND	ND	ND	ND	ND	ND
				TAZ	0.27	0.27	ND	ND	ND	ND	ND	ND

PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam
 ND: not detected

Table 2. Concentration of piperacillin and tazobactam in serum and genital tissues after 60 min d.i. of tazobactam/piperacillin (2.50 g)

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Time after administration (min)	Drug	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
					vein	Uterine artery	tube	ovary	endo-metrium	myo-metrium	cervix	portio vaginalis
1	37	41.0	41	PIPC	125.00	125.00	68.76	68.76	50.00	68.76	68.76	68.76
				TAZ	28.14	28.14	12.52	12.52	10.96	12.52	13.30	13.30
2	46	72.5	80	PIPC	40.63	43.75	10.20	10.20	2.16	12.52	10.20	10.20
				TAZ	9.38	10.16	2.56	2.56	0.70	2.96	2.56	2.36
3	49	52.0	108	PIPC	56.25	56.25	12.52	-	6.64	14.08	17.20	14.08
				TAZ	14.07	14.07	2.96	-	1.56	3.12	3.52	3.12
4	48	72.0	138	PIPC	14.07	14.07	3.52	7.84	6.24	5.84	5.84	6.24
				TAZ	3.13	3.13	0.72	1.76	1.37	1.13	1.13	1.56
5	44	55.0	220	PIPC	5.48	5.48	3.12	7.84	-	3.12	4.88	3.52
				TAZ	1.27	1.27	ND	1.46	-	ND	0.80	0.60

PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam
 ND: not detected

でも、45分に最高濃度を示し、以後漸減した。3時間40分後においても、各組織中にPIPC3.12~7.84 μ g/g、TAZ測定限界以下~1.46 μ g/gの濃度が認められた。以上、全般的に個体差や各組織により若干のばらつきが見られるものの、本剤の婦人性器組織内移行は良好

であった。

II. 臨床応用

1) 対象

産婦人科領域感染症に対する臨床応用として1991年6月から1992年2月の間に当科外来を受診あるいは

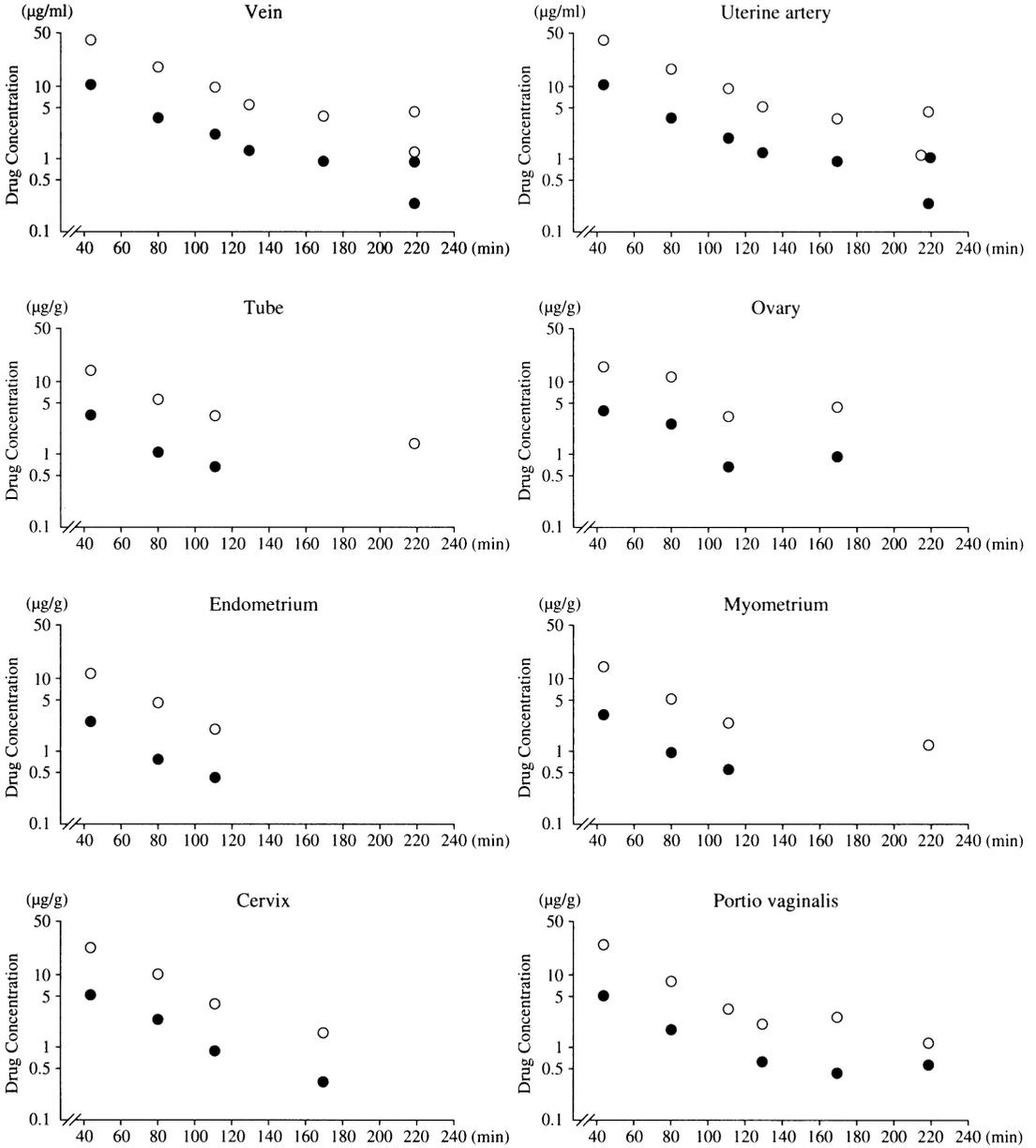


Fig. 2. Concentration of piperacillin and tazobactam in serum and genital tissues after 60 min. d.i. of tazobactam/piperacillin (1.25 g).

○ : piperacillin, ● : tazobactam

入院中で、同意の得られた6例を対象にTAZ/PIPCの投与を行った。

全例にアレルギーの既往歴は無く、本剤投与中に他の抗生剤の併用は行わなかった。

投与方法は、TAZ/PIPC 1.25g(力価)または2.50g(力

価)バイアルを使用し、1回1バイアルを100mlの生理食塩水に溶解し1日2回4～8日間点滴静注(60分)した。成績の一覧をTable 3に示す。

対象疾患は子宮内膜炎、子宮付属器炎、産褥子宮内膜炎、外陰膿瘍、子宮内膜炎・子宮付属器炎、骨盤腹

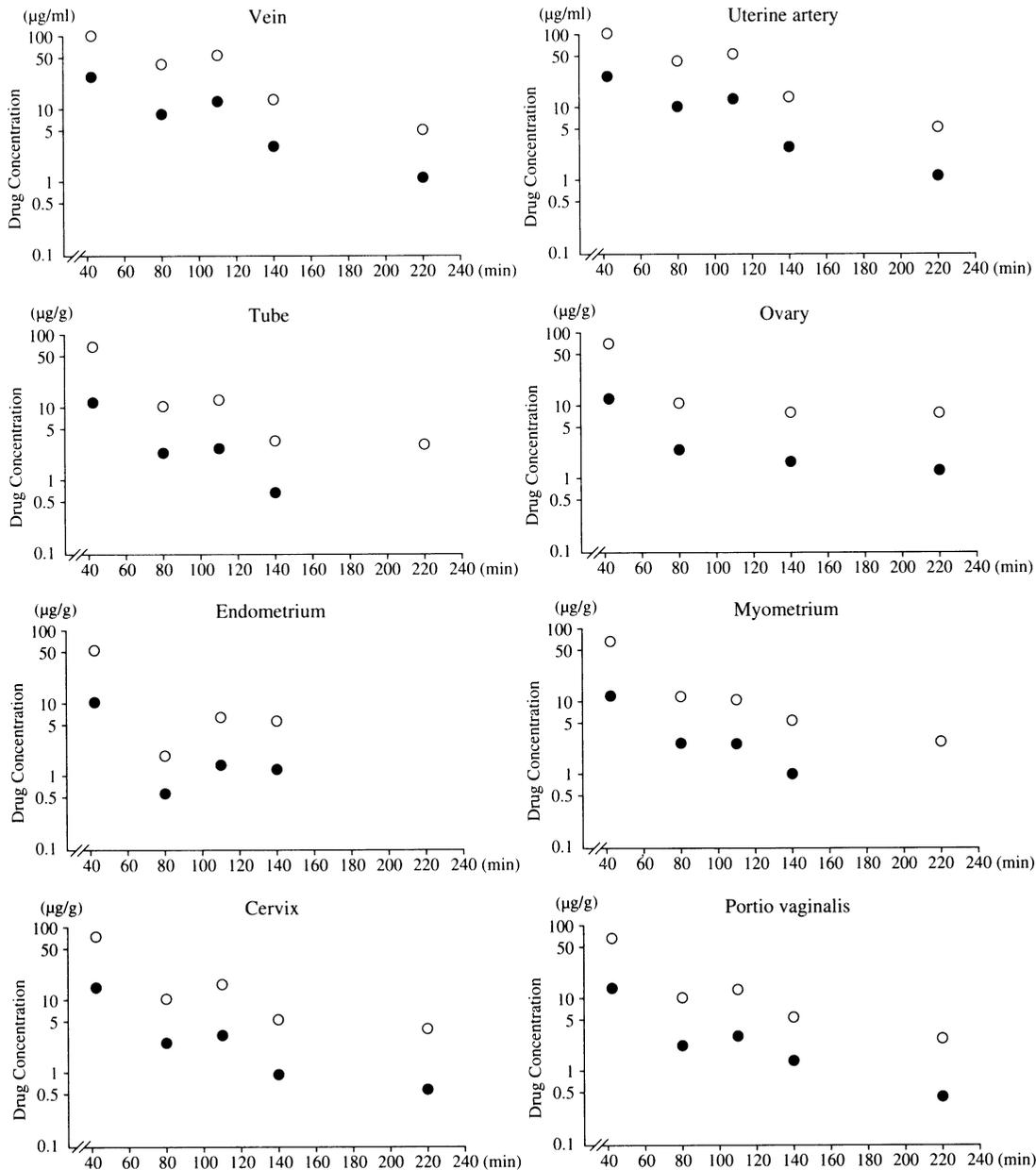


Fig. 3. Concentration of piperacillin and tazobactam in serum and genital tissues after 60 min. d.i. of tazobactam/piperacillin (2.50 g)

○ : piperacillin, ● : tazobactam

膜炎の各1例計6例で、年齢は17歳から48歳であった。臨床効果の判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、上記所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効とし、投与4日以降で、効果の認められないものを無効とした。細菌検査は子宮内感染では子宮内容物の培養を行い、その他の骨盤内感染では膿汁等について検査した。細菌学的効果は検査された起炎菌の消長をみて陰性化(消失)、減少、不変および菌交代に分けて判定した。

2) 臨床成績

検討した6例すべては有効であった。

以下、各症例を詳述する。

症例1は、下腹部痛と39.9℃の発熱のため当科を受診し、超新生児頭大の子宮筋腫を触知した子宮内膜炎である。子宮体部、付属器部、ダグラス窩のいずれの圧痛も認められ、WBC 26,260, CRP 3+を認めた。子宮内容物を培養し *Haemophilus influenzae* (MIC: TAZ/PIPC 0.1 μ g/ml; PIPC 0.1 μ g/ml) が検出された。本剤投与後、7日目には解熱、炎症所見が消失したた

め有効とした。また子宮内の分離菌も消失した。

症例2は、下腹部痛と38.6℃の発熱が認められた子宮付属器炎である。子宮体部、付属器部、ダグラス窩のいずれにも圧痛が認められ、WBC 18,690, CRP 4+を認めた。本剤投与後、3日目では炎症所見が消失し、6日目には解熱、炎症所見が消失したため有効とした。子宮内容物およびダグラス窩穿刺液を培養したが有意菌は検出できなかった。

症例3は、8日前に分娩し入院中悪寒、39.4℃の発熱および下腹部痛が認められた産褥子宮内膜炎である。子宮体部、付属器部、ダグラス窩のいずれにも圧痛が認められ、WBC 9,290, CRP 4+を認めた。本剤投与後、速やかに解熱し、6日目には解熱、炎症所見が消失したため有効とした。子宮内容物を培養し coagulase-negative *Staphylococcus* (MIC: TAZ/PIPC 1.56 μ g/ml; PIPC 3.13 μ g/ml) および *Peptostreptococcus prevotii* (MIC: TAZ/PIPC 0.1 μ g/ml; PIPC 0.1 μ g/ml) が検出された。本剤投与後、子宮内容物の培養は陰性であった。

症例4は、37.6℃の発熱、左陰唇部超鷲卵大膿瘍が

Table 3. Clinical efficacy of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age (yr)	Diagnosis	Dose			Organism (β -lactamase)		Notes (clinical response)	Efficacy	Side effects
			daily (g)	days	total (g)	before	after			
1	48	endometritis	2.5 d.i.v.	8	20	uterus: <i>H. influenzae</i> (PCase - CSase -)	-	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of rt. adnexa ↓ WBC 23,260 → 4,800 CRP 3+ → +	good	-
2	22	adnexitis	5.0 d.i.v.	5	25	Douglas pouch -	-	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of rt. adnexa ↓ WBC 18,690 → 7,180 CRP 4+ → -	good	-
3	29	puerperal endometritis	5.0 d.i.v.	5	25	uterus: CNS (PCase + CSase -) <i>P. prevotii</i> (PCase - CSase -)	-	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of rt. adnexa ↓ WBC 9,290 → 5,410 CRP 4+ → -	good	-
4	17	vulva abscess	2.5 d.i.v.	4	10	pus: <i>S. pyogenes</i> (PCase - CSase -)	-	fever ↓ tenderness of rt. adnexa ↓ WBC 15,550 → 9,520 CRP 4+ → -	good	-
5	30	endometritis adnexitis	5.0 d.i.v.	5	25	uterus: CNS <i>P. prevotii</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of rt. adnexa ↓ WBC 9,430 → 5,190 CRP 4+ → -	good	-
6	20	pelviopertinitis	2.5 d.i.v.	4.5	11.25	not tested	not tested	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of rt. adnexa ↓	good	-

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

認められた外陰膿瘍で、切開排膿手術後本剤を投与した。圧痛、WBC 15,550、CRP 4+を認めた。本剤投与後、6日目には解熱、炎症所見が消失したため有効とした。膿汁の培養により *Streptococcus pyogenes* (MIC: TAZ/PIPC 0.1 μ g/ml; PIPC 0.05 μ g/ml) が分離されたが、本剤投与後膿汁は消失し、培養も陰性であった。

症例5は、急性下腹部痛、発熱の認められた子宮内膜炎・子宮付属器炎である。38.0 $^{\circ}$ Cの発熱、子宮体部、付属器部、ダグラス窩のいずれの圧痛も認められ、WBC 9,430、CRP 4+を認めた。本剤投与後3日目まで解熱、WBC正常化、圧痛の消失が認められ、7日目にはCRPの正常化を認めたため、有効とした。子宮内容物の培養によりCNSおよび *P. prevotii* が分離された。本剤投与後、子宮内分離菌は *E. coli* (MIC: TAZ/PIPC 3.13 μ g/ml; PIPC50 μ g/ml) および *Klebsiella pneumoniae* (MIC: TAZ/PIPC 25 μ g/ml; PIPC > 100 μ g/ml) に交代した。

症例6は、38.2 $^{\circ}$ Cの発熱、下腹部痛を伴った骨盤腹膜炎である。子宮体部、付属器部、ダグラス窩のいずれの圧痛も認められた。本剤投与後、速やかに解熱し6日目には炎症所見も消失したため有効とした。菌検査は実施していない。

以上TAZ/PIPCの臨床成績をまとめると、中等症以下の性器感染症(子宮内膜炎、子宮付属器炎、産褥子宮内膜炎、外陰腫瘍、子宮内膜炎・子宮付属器炎、骨盤腹膜炎各1例)6例の全例に効果が認められた。

4例の感染症例から、投与前の菌検索で検出しえた菌は、CNS、*P. prevotii*各2株、*S. pyogenes*、*H. influenzae*各1株の計6株であった。この内、 β -ラクタマーゼ産生株は症例3より分離されたCNSであった。細菌学的効果は、消失3例、菌交代1例、不明2例であった。

Ⅲ. 副作用

TAZ/PIPCを投与した6例全例に、薬剤に起因したと思われる自他覚的副作用は認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値の推移についても、特に異常は認められなかった。

Ⅳ. 考察

PIPCは広域な抗菌スペクトルを有するペニシリン

であり、各種細菌感染症に使用されている。近年、抗生剤の繁用により耐性菌の出現が問題になっているが、産婦人科領域の細菌感染症における起炎菌においても *E. coli* をはじめとするグラム陰性菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌の広域ペニシリンに対する耐性菌が増加している²⁾。その耐性の一要因として β -ラクタマーゼの産生があげられる。

TAZ/PIPCは β -ラクタマーゼ阻害剤であるTAZと広域ペニシリンPIPCの配合剤であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、 β -ラクタマーゼによる耐性菌に対しても効力を示す。また、感染動物実験においても、優れた治療効果が得られている³⁾。

我々は基礎的検討のひとつとして、本剤の1.25および2.50gの点滴静注後の、婦人性器組織への移行性を検討した。投与後子宮および子宮内性器各組織へは1.25gでPIPCとして1.09~26.58 μ g/g、2.50gで2.16~68.76 μ g/gと良好な移行がみられた。また、各組織においてもTAZとPIPCの濃度比はほぼ1:4であった。これらの値は、産婦人科領域の感染症から分離される主要な細菌に対するTAZ/PIPCのMICを十分に上回る成績で、臨床上的有用性を示唆すると考えられる。本剤を1回、1.25gおよび2.50gを用いた臨床成績では、性器感染症6例に対して全例に効果を認めた。また、今回の検討において、 β -ラクタマーゼを産生する菌株は1株であったが除菌効果が認められた。

以上の成績より、TAZ/PIPCは、産婦人科領域の細菌感染症に対して1回、1.25~2.50gの投与量で十分臨床的有用性が期待できるものと思われる。

文 献

- 1) YP-14概要, pp. 17~21, 抗菌スペクトル。(京都薬科大学微生物, 大鵬薬品研究所, 北里大学微生物)
- 2) 松田静治: 感染症診断における化学療法。産婦人科の世界 41: 939~947, 1989
- 3) YP-14概要, pp. 52~55, 感染治療実験。(京都薬科大学微生物, 大鵬薬品研究所, エピゾーム研究所, 東邦大学微生物)

Clinical pharmacokinetics and evaluation of tazobactam/piperacillin
in the field of obstetrics and gynecology

Seiji Matsuda, Saburou Andou, Kinki Oh and Chizuko Kawamata
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
6-8-5, Ohjima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a combination drug of a β -lactamase inhibitor (TAZ) and PIPC at a ratio of 1:4. The stability of TAZ/PIPC in human uterus tissue was studied, and homogenate concentrations of TAZ/PIPC in serum and genital tissues after drip injection were measured. Clinical efficacy was evaluated.

TAZ/PIPC was stable for 24 hours at 4°C, 4 weeks at -20°C and 11 weeks at -80°C in human uterus tissue homogenate.

Transfer of TAZ/PIPC into genital tissues after a bolus drip injection was good. The maximum serum concentrations of piperacillin in vein and uterine artery were 40.63 $\mu\text{g/ml}$ with 1.25 g administration and 125.0 $\mu\text{g/ml}$ with 2.50 g.

Transfer concentrations of PIPC in genital tissues were 1.09 ~ 26.58 $\mu\text{g/g}$ with 1.25 g administration and 2.16 ~ 68.76 $\mu\text{g/g}$ with 2.50 g. The ratio of tazobactam to piperacillin in genital tissues was about 1 to 4.

In the clinical evaluation, TAZ/PIPC was administrated in 5 cases of pelviopertontitis and 1 vulva abscess at a daily dose of 2.50 g or 5.0 g for 4~8 days. Clinical evaluation was good. Bacteriologically, 3 cases showed eradication, 1 showed exchange and 2 were not evaluated.

No abnormal reaction due to the drug was noted.