

## 産婦人科領域におけるTazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC)の 基礎的・臨床的検討

保田仁介・山元貴雄・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室\*

新しく開発された $\beta$ -lactamase阻害剤tazobactam (TAZ)とpiperacillin (PIPC)の配合剤tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

基礎的検討として、TAZ/PIPC one shot静注時における血清中濃度と性器組織内濃度および点滴静注時における血清中濃度と骨盤死腔液中濃度を測定した。本剤2.5g静注時における末梢静脈血清中濃度は、投与後45分でTAZが $20.32\mu\text{g/ml}$ 、PIPCが $87.5\mu\text{g/ml}$ を示した。女性性器内濃度は組織によってばらついてはいたが、血清中濃度に対する比率はTAZで10~120%、PIPCで10~100%であった。

TAZ/PIPC 2.5g 60分点滴静注による末梢静脈血清中濃度は点滴終了時にTAZ、PIPCそれぞれ $45.32\mu\text{g/ml}$ 、 $196.3\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減した。TAZおよびPIPCの骨盤死腔液中濃度は共に点滴終了1時間後が最も高く、それぞれ $10.95\mu\text{g/ml}$ 、 $56.88\mu\text{g/ml}$ を示した。TAZ/PIPC 1.25g 60分点滴静注による末梢静脈血清中濃度および骨盤死腔液中濃度はTAZ、PIPC共に2.5g点滴時に比較しほぼ1/2であった。

臨床的検討は骨盤腹膜炎1例、骨盤死腔炎3例、子宮留膿腫1例の5例で行なった。臨床効果は有効4例、無効1例で有効率80.0%であった。細菌学的効果は消失2例、一部消失1例、菌交代1例、不変1例であった。副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値異常としてGPTの軽度上昇が1例に認められた。

**Key words** : tazobactam/piperacillin,  $\beta$ -lactamase inhibitor, 産婦人科感染症

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ)と広域ペニシリンのpiperacillin (PIPC)を力価比1:4で配合した注射用製剤である。

TAZは大鵬薬品工業株式会社で開発された $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であり<sup>1)</sup>各種細菌の産生するペニシリナーゼおよびセファロスポリナーゼを強く阻害する<sup>2)</sup>ほか最近注目されつつある第3世代セフェム剤を良く加水分解する $\beta$ -ラクタマーゼを不可逆的に強く阻害する<sup>3,4,5)</sup>。

またPIPCは富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗生物質であり、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌や陽性菌に対して幅広い抗菌力を有し、長年にわたり臨床で使用され安全性、有効性の面で高い評価を受けている<sup>6)</sup>が、 $\beta$ -ラクタマーゼによって分解され易い欠点がある。そのため近年 $\beta$ -ラクタマーゼに起因する耐性菌の増加とともにPIPCに対する耐性菌が増えつつある。

このような特長のあるTAZとPIPCを配合したTAZ/

PIPCは基礎的には、

- 1) ブドウ球菌から緑膿菌、および $\beta$ -ラクタマーゼによる耐性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有する。
- 2) 第3世代セフェム剤を良く加水分解する $\beta$ -ラクタマーゼによるセフェム耐性菌に対しても抗菌力を有する。
- 3) ペニシリン耐性菌、セフェム耐性菌の誘導能が低く、薬剤耐性防止に適している。などの特長を有している。

今回我々は産婦人科領域におけるTAZ/PIPCの基礎的並びに臨床的有用性の評価を行なう機会を得たので報告する。

### I. 血清、性器組織および骨盤死腔液への移行性の検討

#### 1. 方法

性器組織移行の検討においては、婦人科疾患で行なわれる単純子宮全摘術にあたり、同意の得られた6例の患者にTAZ/PIPC 2.5gを生理食塩水20mlに溶解し

末梢静脈より2分間にて静注した。

術中、子宮動脈結紮時に末梢静脈血および子宮動脈血を採取し、ただちに血清分離した。性器組織としては卵管、卵巣、子宮内膜、体部筋層、子宮頸部、子宮腔部を採取、生理食塩水にて洗浄し血液を除去した。これら検体は測定まで $-30^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。

骨盤死腔液への移行の検討においては、あらかじめ同意の得られた症例で子宮癌のため行なわれた広汎子宮全摘術に際して本剤1.25g(7例)あるいは2.5g(7例)を生理食塩水100mlにて溶解し60分間(それぞれ5例)あるいは30分間(それぞれ2例)かけて静脈投与した。

60分間投与では投与開始後0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0時間後に、また30分間投与では投与開始後0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 6.5時間後に末梢静脈血および術中後腹膜腔に留置したドレーンより骨盤死腔液をそれぞれ採取した。静脈血はただちに血清分離し、骨盤死腔液は遠沈後の上清をとり測定まで凍結保存した。

TAZ/PIPCの測定法はBioassay法にて測定した。なお測定限界は血清および骨盤死腔液ではPIPC, TAZ共に $0.1\mu\text{g/ml}$ 、性器組織はPIPC, TAZ共に $0.39\mu\text{g/g}$ であった。

## 2. 結果

血清および性器組織移行：TAZ/PIPCの2.5g静注投

与時における血清および各性器組織中濃度をTable 1に示した。

末梢静脈血清における濃度は投与後45分で20.32/87.5 (TAZ/PIPC, 以下同じ) $\mu\text{g/ml}$ 、50分で17.2/81.26 $\mu\text{g/ml}$ であり、55分で28.14/137.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間15分で14.07/75.0 $\mu\text{g/ml}$ 、約2.5時間で5.48/23.44 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間45分では2.93/12.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。

子宮動脈血清では静脈血清と比較しそれぞれの時間でTAZおよびPIPCともほとんど同じ値であった。

各性器組織への移行についてみると卵管、卵巣、内膜、筋層、頸部、腔部のそれぞれの部位で、投与後45分の値(ともに $\mu\text{g/g}$ 、以下同様)は2.16/10.2, 5.48/25.0, 3.12/18.76, 18.76/81.28, 9.4/40.64, 9.4/40.64であった。

投与後1時間15分では腔部を除いて順に4.28/23.56, 6.24/31.28, 17.2/75.0, 3.92/18.76, 3.12/12.52であり、約2.5時間では卵巣を除いて順に0.8/5.08, 0.6/3.52, 1.18/4.68, 0.8/5.84, 1.28/7.04であった。

各組織での濃度にはばらつきがあるが子宮内膜、筋層、頸部、腔部などによく移行しており、血清中濃度に対する比率はTAZで最低10.6%から122%であり、PIPCでは最低11.7%から最高100%であった。またいずれの組織においてもTAZとPIPCの比はほぼ1:4であ

Table 1. Concentrations of tazobactam and piperacillin in serum and genital tissues after i.v. of tazobactam/piperacillin (2.5 g)

Case no.	Age (yr)	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	46	45	TAZ	20.32	20.32	2.16	5.48	3.12	18.76	9.4	9.4
			PIPC	87.5	87.5	10.2	25.0	18.76	81.28	40.64	40.64
2	42	50	TAZ	17.2	17.2	—	—	9.4	6.24	7.84	11.72
			PIPC	81.26	81.26	—	—	35.96	43.84	43.84	62.52
3	41	55	TAZ	28.14	28.14	5.84	—	7.84	5.84	5.48	6.24
			PIPC	137.5	137.5	34.4	—	43.76	24.28	25.0	37.52
4	44	75	TAZ	14.07	14.07	4.28	6.24	17.2	3.92	3.12	—
			PIPC	75.0	75.0	23.56	31.28	75.0	18.76	12.52	—
5	46	155	TAZ	5.48	5.48	0.8	—	0.6	1.18	0.8	1.28
			PIPC	23.44	23.44	5.08	—	3.52	4.68	5.84	7.04
6	49	225	TAZ	2.93	1.46	—	—	0.89	1.09	0.89	0.7
			PIPC	12.11	6.25	—	—	3.92	4.68	3.12	2.36

PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam

った。

骨盤死腔液への移行はFig. 1~4に示した。

TAZ/PIPC, 1.25g 1時間投与での血清中濃度は投与開始後0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0時間の平均値( $\mu\text{g/ml}$ )でそれぞれ時間順に16.89/78.13, 20.11/90.63, 7.66/36.25, 4.93/25.31, 2.33/12.43, 0.44/3.49, 0.08/0.72であり, 一方骨盤死腔液での平均値( $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ1.29/6.41, 5.20/22.82, 7.04/33.75, 6.18/26.88, 4.38/21.10, 1.74/10.39, 0.38/4.15となった。

投与開始後2時間で血清中濃度, 骨盤死腔液中濃度の値はTAZ, PIPCともにほぼ等しくなり, それ以後は骨盤死腔液中濃度が高く, 以後は静脈血清中濃度に対してTAZ, PIPCともに2~4倍の高い移行がみられた。

TAZ/PIPC, 1.25g 30分間投与での血清中濃度は投与開始後0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 6.5時間の値( $\mu\text{g/ml}$ )でTAZ/PIPCそれぞれ時間順に15.27/65.63, 21.96/103.13, 8.6/37.51, 5.89/25.79, 3.62/16.41, 1.12/5.77, 0.87/4.3であり, 一方骨盤死腔液での値( $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ3.31/14.95, 4.64/21.30, 5.29/22.27, 6.07/25.79, 4.69/19.54, 2.16/10.16, 1.25/5.30となった。

TAZおよびPIPCの血清中濃度と骨盤死腔液中濃度の関係は, 投与終了時の最高血中濃度は30分間投与が1時間投与より高かったが, その後の推移は1時間投与と同様の傾向であった。

またTAZ/PIPC 2.5g 1時間投与での血清中濃度は投与開始後0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0時間の平均値( $\mu\text{g/ml}$ )でTAZ/PIPCそれぞれ順に30.48/152.5, 45.32/196.3, 24.54/101.9, 15.40/68.13, 6.57/34.07, 1.40/9.16, 0.27/1.62であり, 一方骨盤死腔液での平均値( $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ1.70/7.86, 7.59/41.26, 10.32/48.44, 10.95/56.88, 9.07/47.82, 4.81/25.86, 3.05/9.66となった。

1.25g投与と同様に投与開始後2時間で血清中濃度, 骨盤死腔液中濃度の値はPIPC, TAZともにほぼ等しくなり, それ以後は骨盤死腔液中濃度が高かった。以後の静脈血清中濃度に対する比は1.25g投与よりも高くPIPC, TAZともに約2~6倍の高い移行が認められた。TAZ/PIPC, 2.5g, 30分間投与での血清中濃度は投与開始後0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 6.5時間の値( $\mu\text{g/ml}$ )でTAZ/PIPCそれぞれ時間順に29.71/168.75, 109.4/231.26, 22.67/106.25, 15.24/60.94, 6.94/25.00, 0.73/4.85, 0.1/0.37であり, 一方骨盤死腔液での平均値( $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ0.49/1.37, 6.75/28.91, 12.12/

46.88, 20.32/81.25, 8.81/37.51, 2.98/16.41, 0.61/4.01となった。

2.5g投与においてもPIPCおよびTAZの血清中濃度と骨盤死腔液中濃度の関係は投与終了時の最高血中濃度が30分間投与の方が1時間投与より高かったが, その後の推移は1時間投与と同様の傾向であった。

また1.25g投与と2.5g投与においては用量依存的な血清中および骨盤死腔液への移行がTAZおよびPIPCの両方で認められた。また, 骨盤死腔液中へもTAZおよびPIPCはほぼ1:4の比で移行していた。

## II. 臨床的検討

### 1. 検討対象症例および投与方法

臨床的検討は京都府立医科大学附属病院産婦人科に入院し臨床試験参加の同意の得られた5例の産婦人科領域感染症を対象として行なった。

症例の内訳は卵巣癌再開腹術後の骨盤腹膜炎1例, 子宮癌による広汎子宮全摘術後の骨盤死腔炎3例, 子宮体癌症例に合併した子宮留膿腫1例である。

今回の臨床的検討はいずれも基礎疾患が子宮頸癌, 体癌, 卵巣癌で, それに係わる骨盤腹膜炎や骨盤死腔炎および子宮留膿腫は産婦人科領域でも難治性感染症とされる症例であり, 感染症の重症度はすべて中等症と判断された症例である。

患者の年齢は43歳から79歳であり, 体重は42kgから62kgであった。

TAZ/PIPCの投与法は全例点滴投与であり, 2.5gを生理食塩水100mlに溶解し60分間での点滴静注投与を1日2回行なった。投与日数は6日間から12日間までで, 総投与量は30.0gから60.0gであった。

臨床効果の判定は主要な自他覚的症状が3日以内に著しく改善し治癒にいたった場合を著効, 3日以内に改善の傾向を示し, その後治癒した場合を有効, 3日経過しても改善しない場合を無効として判断した。

### 2. 臨床効果および細菌学的効果

Table 2に本剤投与症例の年齢, 体重, 診断名, 基礎疾患, 投与量, 投与期間, 総投与量, 分離菌, 細菌学的効果, 臨床効果および副作用の有無を示した。

臨床効果の判定では骨盤死腔炎のうちの1例が無効であったが, 他の4症例はいずれも有効であった。

細菌学的検討ではダグラス窩に留置したドレーンより単独菌として $\beta$ -ラクタマーゼ非産生MRSAが検出された症例2の骨盤腹膜炎については菌消失し, 臨床効果は有効であった。

一方,  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Enterobacter cloacae*が検出された症例3の骨盤死腔炎では $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 *S. aureus*へ菌交代し無効であった。

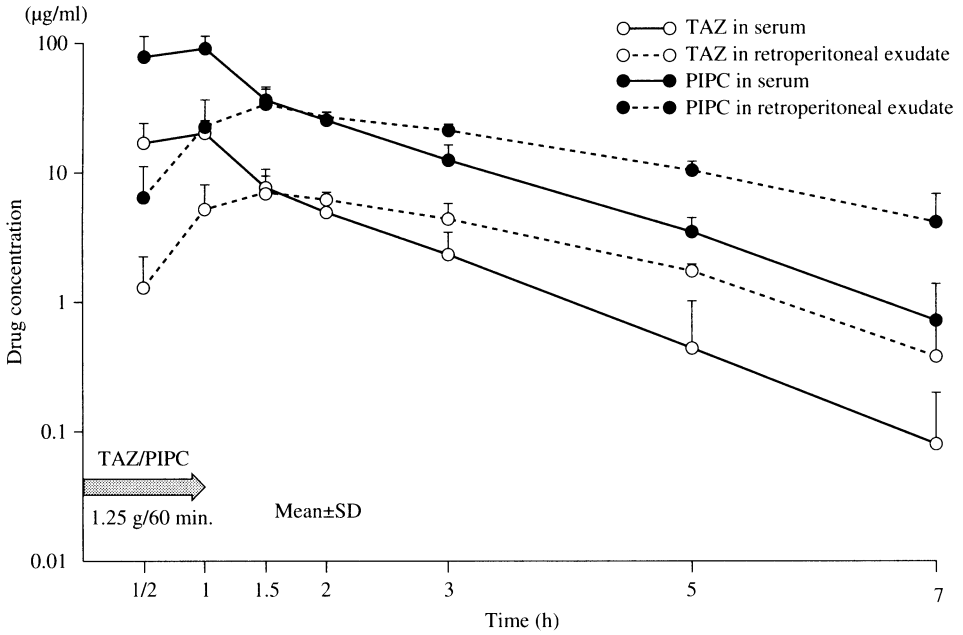


Fig. 1. Serum and retroperitoneal exudate concentrations of tazobactam and piperacillin after d.i. of tazobactam/piperacillin (1.25 g/60 min. n=5).

TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

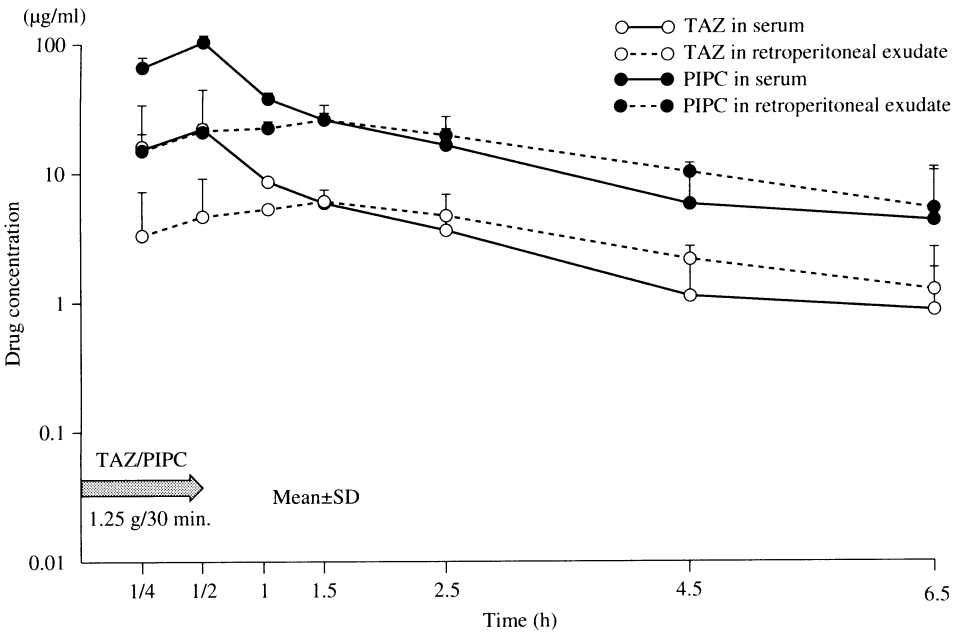


Fig. 2. Serum and retroperitoneal exudate concentrations of tazobactam and piperacillin after d.i. of tazobactam/piperacillin (1.25 g/30 min. n=2).

TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

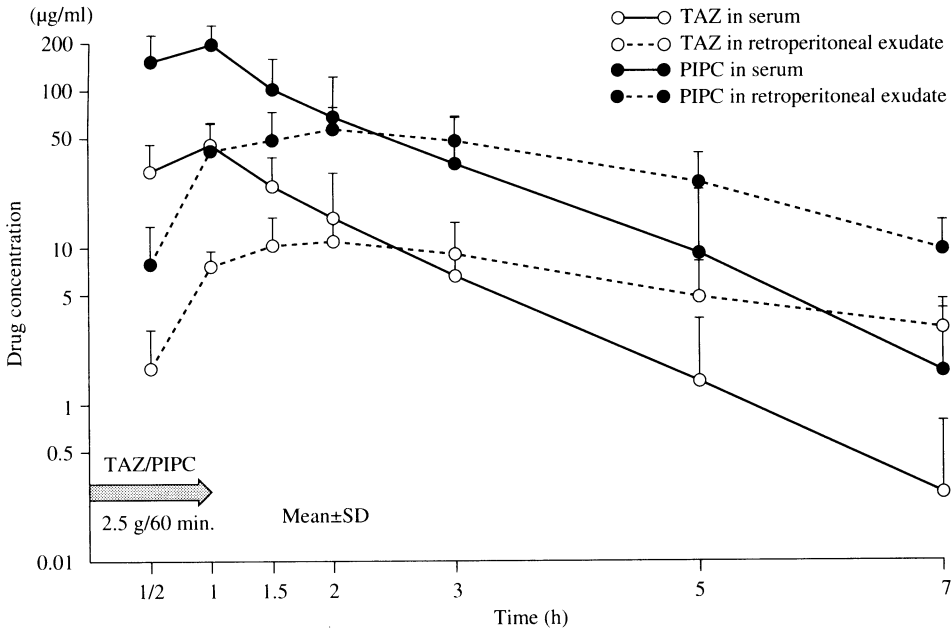


Fig. 3. Serum and retroperitoneal exudate concentrations of tazobactam and piperacillin after d.i. of tazobactam/piperacillin (2.5 g/60 min. n=5).

TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

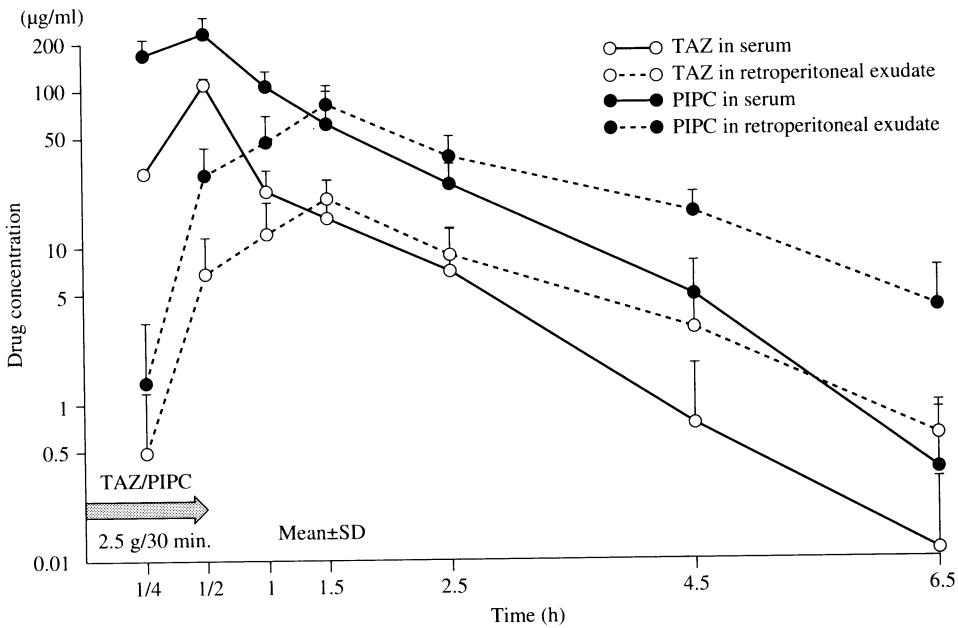


Fig. 4. Serum and retroperitoneal exudate concentrations of tazobactam and piperacillin after d.i. of tazobactam/piperacillin (2.5 g/30 min. n=2).

TAZ : tazobactam, PIPC : piperacillin, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

他の3例では複数の菌が検出された。

症例1の骨盤死腔炎ではβ-ラクタマーゼ不明の *Enterococcus faecalis* および *Prevotella bivia* が検出されたがいずれも消失し臨床効果は有効であった。

症例4の骨盤死腔炎ではβ-ラクタマーゼ不明の *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis*, *P. bivia* および *Bacteroides thetaiotaomicron* が検出されたが, *S. aureus*, *E. faecalis* は存続し, *P. bivia* および *B. thetaiotaomicron* は消失した。なお臨床効果は有効であった。

症例5の子宮体癌を基礎疾患とする子宮留膿腫ではβ-ラクタマーゼ陽性の *Pseudomonas aeruginosa* および陰性の *Enterococcus faecium* が検出され, 臨床効果は有効であったが, 菌はいずれも存続した。

本剤投与による細菌学的効果は, グラム陽性球菌5株では消失2株 (*E. faecalis*, *S. aureus* 各1株), 存続3株 (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* 各1株), グラム陰性菌2株では交代1株 (*E. cloacae*), 存続1株 (*P. aeruginosa*), また嫌気性菌3株はいずれも消失した。

Table 3に分離菌別細菌学的効果を示した。分離菌10株における菌消失率は60.0%であった。

### 3. 臨床検討における副作用および臨床検査値の異常

副作用の発現の有無については特に留意して観察した。また本剤投与による臨床検査値の変動について血液一般, 肝機能, 腎機能検査を行い検査値異常の発現の有無についても検討した (Table 4)。

臨床検討で本剤を投与した5例において自他覚的な副作用の発現は1例もなかった。

また臨床検査値については投与前から GOT, GPT, AI-P, γ-GTP, LAP の高い例が1例 (症例1), AI-P, γ-GTP, LAP の高い例が1例 (症例2), AI-P の高い例が1例 (症例5) 見られたがいずれも本剤投与後に悪化することはなく, 本剤に関係すると考えられる臨床検査値異常ではないと判定した。

症例4ではGPTが本剤投与前15から投与後87へと上昇したが経過観察のみで2週間後には30と正常域に回復した。この症例は広汎子宮全摘術後の骨盤死腔炎であり手術, 輸血, 前投薬剤の影響なども考えられるが, 本剤の影響の可能性もあるかもしれないと考えられた。

Table 2. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolate (MIC μg/ml) Before After	β-lactamase		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effects
			Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)		PCase	CSase			
1	43 45	parametritis uterine cervical cancer	2.5 × 2	6	30.0	<i>E. faecalis</i> <i>P. bivia</i> (-)			eradicated	good	-
2	79 42	pelvic peritonitis ovarian cancer	2.5 × 2	12	60.0	<i>S. aureus</i> (MRSA) (25) (-)	(-)	(-)	eradicated	good	-
3	74 54	parametritis uterine cervical cancer	2.5 × 2	7	35.0	<i>E. cloacae</i> (50) <i>S. aureus</i> (25)	(+) (-)	(+) (-)	replaced	poor	-
4	49 62	parametritis uterine cervical cancer	2.5 × 2	9	45.0	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. bivia</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>			partially eradicated	good	GPT↑
5	47 42	pyometra uterine corpus cancer	2.5 × 2	11	52.5	<i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. faecium</i> (>100) <i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. faecium</i> (>100)	(-) (-) (-) (-)	(+) (-) (+) (-)	unchanged	good	-

### Ⅲ. 考 察

産婦人科感染症の治療には現在のところその広い抗菌スペクトラムと殺菌作用、高い選択毒性を有することによる安全性などが理由になってβ-ラクタム系抗生物質、なかでもセフェム剤が第一選択薬として用いられることが多い。

そしてセフェム剤の使用の増加につれて菌の感受性の低下や耐性菌の増加も著しくなっており、的確で有効な治療のためにはβ-ラクタム系抗生物質の使用も薬剤それぞれの長を活かしたものがこれまで以上に重要となっており、この点からペニシリン剤の使用が有用なことも認められている。

今回我々が検討したTAZ/PIPCは、β-ラクタマーゼ阻害剤であるTAZと長年臨床で使用され、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有するが、β-ラクタマーゼには分解されやすい欠点のあるPIPCを1:4に配合した注射剤である。

本剤の抗菌力は産婦人科感染症からの分離菌でもしばしば見られるペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼなどのβ-ラクタマーゼによりPIPCに耐性となってきた菌に対してもよい抗菌力をもつことが第40回日本化学療法学会東日本支部総会(青森)の新薬シンポジウムでも報告されており、本剤の産婦人科領域での有用性が期待された。

基礎的検討として性器組織移行の検討を行なったが、本剤2.5g静脈投与による婦人性器組織移行ではその移行性は良好で、多くの産婦人科感染症の起炎菌に対するMICをカバーできると考えられた。

また本剤1.25gあるいは2.5gの投与での骨盤死腔液

への移行は、1時間の点滴投与の開始後2時間でTAZ、PIPCともに血清中濃度とほぼ同じ程度の値となり、投与開始後3時間以降ではいずれの時間においても血清中濃度より高くなった。そしてそれらの移行において良好な用量依存性が認められた。

PIPCは従来より組織移行に優れた薬剤であるが、本剤の性器組織および骨盤死腔液への移行の検討からもPIPC、TAZとも優れた移行が観察され、TAZ/PIPCは一般産婦人科感染症や骨盤死腔炎などの治療において臨床上有用であろうと考えられた。

基礎的検討に基づいて臨床検討を行った。臨床成績の検討症例はいずれも背景に子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌など悪性腫瘍をもった骨盤腹膜炎1例、骨盤死腔炎3例、子宮留膿腫1例の計5例で検討した。

結果はβ-ラクタマーゼ陽性*E. cloacae*がβ-ラクタマーゼ陰性*S. aureus*へ菌交代した骨盤死腔炎の1例が無効であったが、他の4例についてはいずれも有効であった。

また細菌学的効果はグラム陽性菌5株では2株消失、グラム陰性菌2株では1株が消失し、嫌気性菌3株ともに除菌された。

今回の臨床検討はいずれも背景に悪性腫瘍をもった産婦人科領域での難治性感染症であり、検出された起炎菌も全株消失した嫌気性菌のほかはいわゆる治療に反応しにくい菌ばかりであった。

すなわち臨床効果は有効であっても菌が存続した*P. aeruginosa*といった分離菌は現在のβ-ラクタム剤を中心とした化学療法で最も治療に難渋する菌であり、現時点ではβ-ラクタム剤単独の治療の限界にあたる

Table 3. Bacteriological response of tazobactam/piperacillin treatment

Isolates		No. of cases	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)	
Aerobes	Gram (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1	1/2
		<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	1	1/2
		<i>Enterococcus faecium</i>	1		1	0/1
	Subtotal		5	2	3	2/5
	Gram (-)	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1		1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1	0/1	
Subtotal		2	1	1	1/2	
Anaerobes	<i>Prevotella bivia</i>		2	2		2/2
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		1	1		1/1
	Subtotal		3	3		3/3
Total		10	6	4	6/10 (60.0)	

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Th (%)	Plts (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (mm/h)	GOT (KU)	GPT (KU)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	329	10.7	32.4	52.8	9100	22.0	154	57	75	919	8	0.5
	A	348	11.3	34.2	63.5	5300	6.2	90	23	52	695	6	0.4
2	B	250	7.2	22.0	32.3	10300	22.5		32	26	540	13	0.6
	A	295	8.4	25.4	58.6	9800	5.6		30	47	896	17	0.8
3	B	370	11.8	35.0	35.6	22200	13.0	27	52	27	101	20	1.0
	A	350	10.8	32.4	34.4	17200		15	28	16	155	9	0.8
4	B	463	14.1	42.0	20.3	7600	7.1	26	26	15	90	7	0.5
	A	389	12.2	36.0	47.2	7100	19.7	7	39	87	237	6	0.5
5	B	424	11.3	36.0	50.5	26200	19.3	60	8	7	307	8	0.4
	A	452	14.4	41.5	17.7	10800	12.0	8	17	13	155	9	0.7

B: before A: after

症例と考えられる。

そのため本剤の特長が細菌学的効果には十分現われなかったとも考えられ、今後悪性腫瘍を合併しない性器感染症について症例を増やして検討する必要があると思われる。

最後にTAZ/PIPCの安全性についての検討では本剤の使用にともなう自他覚的副作用はなかった。

本剤に関係すると考えられる臨床検査値異常としては1例で因果関係が関係あるかもしれないと判断されたGPTの軽度上昇がみられたが、特に処置もなく数日で正常に回復した。

以上の基礎的、臨床的検討からTAZ/PIPCは産婦人科領域の感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

## 文 献

- Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and  $\beta$ -lactamase inhibitory properties of 2 $\beta$ -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 $\alpha$ -methylpenam-3 $\alpha$ -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives. *J Med Chem* 30: 1469~1470, 1987
- Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamase by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 25: 567~574, 1990
- Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F, Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalospolins, and its inhibition by  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9~14, 1988
- Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E, Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Rev Infect Dis* 10: 860~866, 1988
- Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L, Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived  $\beta$ -lactamase from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1915~1920, 1989
- 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN ペントシリン®(上田 泰監修), pp. 1~4 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 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
- 岡田弘二: 産婦人科領域感染症, 難治性感染症とその対策(上田 泰, 清水喜八郎編): 99~199, メディカルジャーナル社(東京), 1987
- 初田和勝, 保田仁介, 岩破一博, 藤原葉一郎, 沢田重成, 山元貴雄, 岡田弘二: 細菌学的検討による子宮癌術後の骨盤死腔炎について。産婦人科の実際, 39: 555~560, 1990



## Fundamental and clinical studies of tazobactam/piperacillin in the field of obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. Hiroji Okada)

465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyō-ku, Kyoto 602, Japan

Fundamental and clinical studies of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a newly developed  $\beta$ -lactamase inhibitor combined with piperacillin (PIPC), were performed, and the following results were obtained.

In the fundamental study, concentrations of tazobactam (TAZ) and PIPC in the serum, female genital organs and retroperitoneal exudate were examined after the intravenous infusion of TAZ/PIPC. When 2.5 g of TAZ/PIPC was administered by one-shot i.v. injection, the peripheral blood concentrations of TAZ and PIPC were 17.2 to 28.14  $\mu\text{g/ml}$  and 81.26 to 137.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, at 45 to 55 minutes after administration. In these cases, TAZ and PIPC penetrated into the female genital organs at levels 10 to 120% of those in the peripheral blood.

Peripheral blood concentrations of TAZ and PIPC were 45.32  $\mu\text{g/ml}$  and 196.3  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, at the termination of drip infusion of TAZ/PIPC at 2.5 g over a period of 60 minutes, and gradually decreased thereafter. Concentrations of TAZ and PIPC in retroperitoneal exudate reached their maximum levels, 10.95  $\mu\text{g/ml}$  and 56.88  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, at 60 minutes after drip infusion of 2.5 g. In a clinical trial, TAZ/PIPC was administered to 5 patients with obstetrical and gynecological infections such as pyometra, parametritis and pelvic peritonitis. Clinical efficacy was good in 4 and poor in 1. Bacteriologically, 10 organisms were isolated from 5 patients, and the eradication rate was 60.0%.

No side effects were observed, but a transient elevation of GPT was observed in 1 case.