

外科感染症に対するTazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討

日伝晶夫・岩垣博巳・折田薫三

岡山大学医学部第一外科*

竹内仁司・柏谷昌昭・小長英二

国立岩国病院外科

実綿啓明・瀨本定儀

中国電力(株)中電病院外科

山本浩史・柏原瑩繭

国立福山病院外科

北川堯之

北川病院外科

木村秀幸・片岡和男
岡山済生会総合病院外科紙谷晋吾・佐藤克明
佐藤胃腸科外科病院外科三宅規之・太田 保
尾道市立市民病院外科卜部貴光・朝倉 晃
社会保険広島市民病院外科黒瀬通弘・徳田直彦
津山中央病院外科笠原潤治
中国中央病院外科

ペニシリン系抗生物質piperacillin(PIPC)と β -lactamase阻害剤tazobactam(TAZ)の配合剤であるtazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC)の外科領域感染症に対する基礎的・臨床的效果および安全性を検討した。22例の外科領域感染症に対し、本剤を1回1.25g~2.5gを1日2回、4日~14日投与した結果、著効5例、有効12例、やや有効4例、無効1例で、有効率は77.3%であった。細菌学的効果は分離30株中、消失26株、存続4株で消失率86.7%であった。自・他覚的副作用は1例も認めなかった。臨床検査値異常としてGOT、GPTの軽度上昇、血小板数の増加を各1例に認めた。以上よりTAZ/PIPCは外科的感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : tazobactam/piperacillin, YP-14, β -lactamase阻害剤, 外科感染症

Tazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC)は、大鵬薬品工業株式会社で新しく開発された β -lactamase阻害剤tazobactam¹⁻⁵⁾と、富山化学工業株式会社で開発された広域ペニシリンpiperacillin(PIPC)を力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。PIPCはグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムおよび強い抗菌力を有し長年臨床使用されてきたが、各種細菌が産生する β -lactamaseによって分解を受けやすいという問題点を有している⁶⁾。この点を補うためにPIPCにTAZを配合し β -lactamase産生菌に対しても優れた抗菌力を示すTAZ/PIPCが開発された⁷⁾。

我々は外科感染症に対するTAZ/PIPCの基礎的、臨

床的検討を行ったので報告する。

対象は1991年6月より1992年3月までの間に岡山大学医学部第一外科および関連病院10施設で治療を受けた23例である。感染症の内訳は、腹腔内感染症9例(限局性腹膜炎1例、汎発性腹膜炎4例、腹腔内膿瘍4例)、胆嚢炎7例、創傷等の二次感染6例、皮膚軟部組織感染症1例であった。TAZ/PIPCの投与は1回1.25g~2.5gを1日2回、4日~14日点滴静注した。臨床効果の判定基準は、本剤投与3日以内に自他覚所見の大半が消失・正常化または改善したものを著効、投与5日以内で半数以上が消失・正常化あるいは改善したものを有効、7日以内に何らかの改善がみられたものをやや有効とし、7日以上にても改善がみられないものを

無効としたが、疾患の種類も考慮し、主治医の判断も重視した。

臨床分離菌については可能な限りTAZ/PIPCの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法⁸⁾に準じ接種菌量 10^6 cells/mlで測定した。さらに β -lactamaseの産生能を β -チェック(ファイザー製薬)を用いて検出した。また十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎の1例(Table 1, case no. 5)より本剤の腹腔内浸出液中のPIPC, TAZの濃度を測定した。胃幽門側垂全摘手

術後、本剤の2.5g 1日2回10日間投与時において、2, 3, 4日目の2回目投与開始時の腹腔内浸出液中濃度を高速クロマトグラフィー法(HPLC)により測定した。

臨床効果の検討にあたっては23例中外科の処置により臨床効果が判定できなかった胆嚢炎1例(症例23)を除く22例を対象とした(Table 1)。22例中17例(77.3%)に著効または有効が得られた。疾患別にみると、腹膜炎は著効1例、有効4例であった。腹腔内膿瘍は有効2例、やや有効2例であった。胆嚢炎は著効1

Table 1-1. Clinical summary of patients with surgical infections treated with tazobactam/piperacillin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Organisms (before/after)	β -lactamase activity		MIC (μ g/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
								PCase	CSase				
1	61	M	abdominal wall abscess (colostomy closure)	2.5 x 2	6	30.0	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	+ +	+ +	50 50	fair	decreased	-
2	40	M	postoperative wound infection (rectal cancer)	2.5 x 2	5	25.0	not tested				excellent	unknown	-
3	62	M	intraabdominal abscess (gastric cancer, liver cirrhosis)	2.5 x 2	14	70.0	CNS <i>E. faecalis</i> (-)	+ -	- -	50 3.13	good	eradicated	-
4	78	F	diffuse peritonitis (perforated gangrenous appendicitis)	2.5 x 2	8	40.0	<i>E. coli</i> <i>S. equinus</i> <i>P. anaerobius</i> (-)	- - -	+ - -	1.56 0.2 0.2	excellent	eradicated	-
5	25	M	diffuse peritonitis (perforated duodenal ulcer)	2.5 x 2	10	50.0	<i>B. intermedius</i> (-)	-	-	0.78	good	eradicated	-
6	79	F	diffuse peritonitis (perforated gastric ulcer, hypertension)	2.5 x 2	10	50.0	<i>S. mitis</i> <i>S. sanguis</i> <i>P. anaerobius</i> <i>P. cepacia</i>	- - - -	- - - +	0.1 0.05 0.39 1.56	good	replaced	GOT \uparrow GPT \uparrow
7	79	M	cholecystitis (cholelithiasis)	1.25 x 2	13	32.5	<i>K. oxytoca</i> <i>E. faecium</i> (-)	+ -	+ -	50 >100	good	eradicated	-
8	64	F	left femoral phlegmon (diabetes)	1.25 x 2	7	17.5	not done				good	unknown	-
9	68	M	intraabdominal abscess (perforated sigmoid colon diverticulum)	2.5 x 2	8	37.5	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> (-)	- -	+ -	3.13 1.56	good	eradicated	-
10	52	F	diffuse peritonitis (perforated acute appendicitis)	2.5 x 2	11	55.0	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	+ - +	+ + +	0.78 0.2 1.56 3.13	good	decreased	-
11	18	M	postoperative wound infection (acute appendicitis, localized peritonitis)	1.25 x 2	7	17.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>E. coli</i> not tested				fair	unknown	-

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

例、有効4例、無効1例であった。創傷等の二次感染は著効3例、有効1例、やや有効2例であった。皮膚軟部組織感染症1例は有効であった (Table 2)。またβ-lactamase産生菌感染症例数は9例で、著効1例、有効4例、やや有効3例、無効1例であり、その有効率は55.6%であった。

細菌学的には16例より21菌種30株が分離され、その内訳はグラム陽性菌が9菌種12株、グラム陰性菌8菌種13株、嫌気性菌は4菌種5株であった。細菌学的

効果はグラム陽性菌12株全株、グラム陰性菌13株中9株、嫌気性菌5株全株に消失がみられた。全体で30株中消失26株(86.7%)、存続4株(13.3%)であった。またβ-lactamase産生能を測定した24株中12株が産生菌であり、12株中消失8株(66.7%)、存続4株(33.3%)であった。

Table 3に示すように副作用は自・他覚的に23例中1例も認められなかった。臨床検査値異常は1例にGOT(投与前22U/l→投与中111U/l→投与後46U/l)、

Table 1-2. Clinical summary of patients with surgical infections treated with tazobactam/piperacillin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Organisms (before/after)	β-lactamase activity		MIC (μg/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
								PCase	CSase				
12	65	M	postoperative wound infection (perforated rectum, diffuse peritonitis)	1.25 × 2	7	17.5	<i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> sp. —				excellent	eradicated	—
13	64	M	intraabdominal abscess (cholangiocellular carcinoma, obstructive jaundice)	2.5 × 2	7	35.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	+	+	50 50	fair	unchanged	—
14	78	M	acute cholecystitis (choledocholithiasis)	2.5 × 2	8	40.0	<i>M. Morganii</i> <i>Enterococcus</i> sp. (—)				good	eradicated	—
15	67	F	postoperative wound infection (acute appendicitis)	2.5 × 2	4	20.0	<i>E. coli</i> not tested				good	unknown	—
16	66	M	cholecystitis (cholelithiasis)	2.5 × 2	4	20.0	<i>C. freundii</i> <i>E. agglomerans</i> (—)				good	eradicated	—
17	77	F	intraabdominal abscess (diabetes, colon cancer)	2.5 × 2	5	22.5	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	— — + — —	— + + + +	3.13 1.56 6.25 1.56 6.25	fair	replaced	platelets ↑
18	42	F	localized peritonitis (perforated duodenal ulcer, diabetes)	2.5 × 2	5	22.5	<i>S. sanguis</i> (—)	—	—	0.39	good	eradicated	—
19	78	F	postoperative wound infection (colon cancer)	1.25 × 2	11	26.25	<i>P. acnes</i> (—)	—	—	≤0.025	excellent	eradicated	—
20	59	F	cholecystitis (none)	2.5 × 2	5	25.0	not tested				excellent	unknown	—
21	78	M	cholecystitis (choledocholithiasis)	2.5 × 2	8	40.0	not tested				good	unknown	—
22	79	M	cholecystitis (cholelithiasis)	2.5 × 2	8	40.0	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i>	— + —	+ — —	3.13 3.13 >100	poor	replaced	—
23	72	M	acute cholecystitis (none)	2.5 × 2	10	50.0	not tested				unknown	unknown	—

Table 2. Clinical effect of tazobactam/piperacillin

Diagnosis	Cases	Duration (days)	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Localized peritonitis	1	5		1			1/1
Diffuse peritonitis	4	8~11	1	3			4/4
Intraabdominal abscess	4	5~14		2	2		2/4
Cholecystitis	6	4~13	1	4		1	5/6
Wound infection	6	4~11	3	1	2		4/6
Phlegmon	1	7		1			1/1
Total	22	4~14	5	12	4	1	17/22 (77.3)

Table 3-1. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (IU)	t-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	342	10.7	24.2	6100	2	58	23	93	0.71	16.4	0.85
	A	373	12.1	44.9	6700	10	21	15	92	0.64	23.0	0.89
2	B	405	12.2	38.0	10300	2	13	28	104	0.68	10.2	0.98
	A	411	12.2	28.1	4500	2	13	15	107	0.29	9.7	0.83
3	B	356	10.0	89.7	8200	5	28	29	*21.9	0.5	11.3	0.8
	A	366	10.2	91.5	9100	5	31	23	*18.2	0.4	6.2	0.7
4	B	462	11.1		10200							
	A	433	10.5		4900	1						
5	B	473	15.3	23.0	19500	0	20	9	* 7	0.4	6.7	1.1
	A	375	12.2	22.2	9000	9	36	88	* 6		5.1	0.7
6	B	427	13.3	43.4	14200	1	22	34	* 6	0.2	24.7	1.2
	A	290	9.2	60.6	19700	5	46	58	*19	0.5	52.1	1.2
7	B	381	13.0	17.5	4800	3	31	35	356	1.31	13.4	1.0
	A	346	11.6	25.4	8900		56	81	255	0.79		
8	B	484	11.4	14.0	5000	0	22	13		0.77	10.2	0.8
	A	453	10.9	10.3	3900	1						
9	B	396	12.6	33.0	19800	0	33	13	* 4.7	0.49	6.0	1.0
	A	360	11.5	52.0	7200	2	36	18	* 5.4	0.43	7.5	1.4
10	B	454	14.8		6800	0	76	108	65	1.0	14.6	
	A	364	11.7	19.0	3800	5	32	24	* 5.1	0.23	12.5	1.4
11	B	424	13.8	40.5	8600		20	24	* 6.6	0.9	7.9	0.8
	A	402	13.3	21.6	7900	4	23	27	* 7.4	0.8	11.8	0.7

B: before A: after *: KA

GPT(投与前34U/l→投与中53U/l→投与後58U/l)の軽度上昇を認めた。また1例に血小板数の増加(投与前 $29.9 \times 10^4/mm^3$ →投与中 $47.0 \times 10^4/mm^3$ →投与後 $66.3 \times 10^4/mm^3$)を認めたが、投与終了後13日目には正常値に復した($45.8 \times 10^4/mm^3$)。

本剤の腹腔内浸出液中のTAZおよびPIPCの濃度はそれぞれ2日目1.63 $\mu g/ml$ 5.62 $\mu g/ml$ 、3日目2.59 $\mu g/ml$ 9.66 $\mu g/ml$ 、4日目3.24 $\mu g/ml$ 13.1 $\mu g/ml$ であり、TAZとPIPCの濃度比はほぼ1:4で本剤の配合比が保たれていた(Table 4)。

β -lactamase阻害剤TAZは、PIPCに配合させることにより β -lactamase産生菌に対して抗菌力を増強させ

ることが報告されている¹⁾。今回の臨床成績は有効率77.3%で、うち β -lactamase産生菌感染症9例では有効5例、やや有効3例、無効1例で有効率は55.6%であり、9例の重症度がすべて中等症以上であることを考慮すると、ほぼ満足できる臨床効果が得られたものと考えられる。細菌学的には、菌消失率は全体で86.7%で、うち β -lactamase産生菌の消長は12株中8株消失、4株存続(消失率66.7%)であった。存続した4株中、2株はMICが50 $\mu g/ml$ で2株は菌量が減少していることを考えると、TAZの配合意義が、今回の臨床結果からも確かめられたと考えられる。また腹腔内の浸出液中のTAZとPIPCの濃度比は1:4で、TAZの濃度は1.6~

Table 3-2. Laboratory findings before and after administration of tazobactam/piperacillin

Case no.		RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/mm^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (IU)	t-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
12	B	398	12.1	32.2	10900	0	29	47	*12.8	0.7	14.2	1.0
	A	410	12.2	29.4	7300	0	29	43	*10.6	0.5	14.6	1.0
13	B	372	11.6	33.9	11800	3	28	40	*18.8	1.2	19.3	0.8
	A	362	11.0	16.4	6400	0	68	62	*15.7	1.2	21.4	0.9
14	B	384	12.7	11.3	11600	0	565	324	*16.8	4.8	20.0	1.2
	A	327	11.0	14.2	7400	6	29	44	*10.2	2.0	24.2	0.8
15	B											
	A											
16	B	353	11.7	19.2	6000	0	27	20	* 7.0	1.1	18.4	1.0
	A	373	12.8	25.0	4000	1	28	23	* 5.5	0.4	18.4	1.0
17	B	368	11.0	29.9	8800	2	11	6	94	0.4	23	0.8
	A	331	10.0	66.3	8100					0.3		
18	B	427	9.5	25.9	14300	0	10	8	125	0.8		
	A		9.2	34.4	7400	3	16	21	129	0.5	30	0.5
19	B	346	10.9	48.5	6100		23	24	188	0.3	10.8	1.1
	A	347	11.0	42.7	5600		26	19	141	0.3	14.5	0.6
20	B	367	12.8	18.4	12270	3.1	289	233	473	1.7	14.1	0.81
	A	372	12.6	23.8	3830	3.1	19	41	310	0.6	10.4	0.57
21	B	414	12.8	16.0	13220	0.3	9	6	115	1.0	21.7	1.22
	A	366	11.0	35.3	7840	4.3	21	11	140	0.3	8.2	1.11
22	B	371	11.4	19.9	20200		10	5	203	0.6	16.5	0.9
	A	371	11.5	64.5	7710	0	40	25	216	0.3	5.9	0.93
23	B	498	15.4	19.9	19000		46	45	* 9.4	3.8	20	0.7
	A	388	12.6	47.6	8000		49	98	*15.2	0.6	13	0.6

B: before A: after *: KA

Table 4. Concentrations of tazobactam and piperacillin in ascitic fluid.

(tazobactam/piperacillin 2.5 g, 1 h DI, bid, 3 days)

Age (yr)	Sex		Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
			Day 2 ¹⁾	Day 3 ¹⁾	Day 4 ¹⁾
25	M	tazobactam	1.63	2.59	3.24
		piperacillin	5.62	9.66	13.1

1): before the second dosis on each day

3.2 $\mu\text{g/ml}$ であることより、TAZの効果発現に有効な濃度が得られているものと考えられる。

副作用は認められず、臨床検査値異常もGOT、GPTの軽度上昇と血小板数の増多を認めたのみでTAZを配合させることで特に変わった異常は認められなかった。

以上よりTAZ/PIPCは β -lactamase産生菌を含めた外科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 β -lactamase inhibitory properties of 2- β -[(1,2,3-triazol-1-yl) methyl]-2- α -methylpenam-3- α -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazol derivatives. *J Med Chem* 30: 1469~1474, 1987
- Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases 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 and Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated β -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by β -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 and Williamson R: Plasmid-mediated β -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 and Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1915~1920, 1989
- 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACILLINベントシリン[®](上田 泰監修), pp. 1~4. 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 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)
- 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

Basic and clinical studies on tazobactam/piperacillin in surgical infections

Akio Hizuta, Hiromi Iwagaki and Kunzo Orita
First Department of Surgery, Okayama University Medical School
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Hitoshi Takeuchi, Masaaki Kashitani and Eiji Konaga
Department of Surgery, Iwakuni National Hospital

Hiroshi Yamamoto and Eiji Kashihara
Department of Surgery, Fukuyama National Hospital

Hideyuki Kimura and Kazuo Kataoka
Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital

Noriyuki Miyake and Tamotsu Ohta
Department of Surgery, Onomichi Municipal City Hospital

Michihiro Kurose and Naohiko Tokuda
Department of Surgery, Tsuyama Central Hospital

Hiroaki Miwata and Sadanori Fuchimoto
Department of Surgery, Chuden Hospital

Takayuki Kitagawa
Department of Surgery, Kitagawa Hospital

Shingo Kamitani and Katsuaki Sato
Department of Surgery, Sato Surgical and Gastroenterological Hospital

Takamitsu Urabe and Hikaru Asakura
Department of Surgery, Hiroshima City Hospital

Junji Kasahara
Department of Surgery, Chugoku Chuo Hospital

A new combined drug, tazobactam/piperacillin, incorporated at a ratio of 1:4 was evaluated fundamentally and clinically in the field of surgery. The drug was administered to 23 patients with surgical infection by drip intravenous infusion at a dosage of 1.25 or 2.5 g two times daily for 4~14 days. Twenty-two cases were evaluated for clinical effect. Excellent efficacy was obtained in 5 patients, good in 12, fair in 4 and poor in 1, and the overall clinical efficacy rate was 77.3%. Bacteriologically, 26 of 30 strains (86.7%) were eradicated. No subjective side effects were noted in any case in this investigation, but a slight elevation of GOT and GPT was observed in one patient, and an increase in platelets was noted in one patient.

TAZ/PIPC was considered to be useful and safety antibiotic for the treatment of surgical infections.