

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

YP-14 研究会

松田 静治・安藤 三郎・王 欣輝・川又千珠子
江東病院産婦人科*

藤本 征一郎・十 亀 真 志
北海道大学医学部産婦人科

石川 睦男・斉藤 聰史・早川 和彦・堀川 道晴
旭川医科大学産婦人科

長谷川 天 洙
総合病院旭川赤十字病院産婦人科

山 崎 知 文
労働福祉事業団釧路労災病院産婦人科

山 下 幸 紀・石 谷 敬 之
国立札幌病院産婦人科

柴 田 繁 男・水 上 明 保
名寄市立総合病院産婦人科

千 村 哲 朗・平 山 寿 雄
山形大学医学部産婦人科

小 田 隆 晴
山形県立河北病院産婦人科

矢 嶋 聰・小 菅 周 一
東北大学医学部産婦人科

古 橋 信 之・倉 林 由 美 代
太田総合病院附属太田西ノ内病院産婦人科

高橋 克幸・朝野 晃・明城 光三・結城 道広
国立仙台病院産婦人科

山 本 博 尚・早 坂 篤
公立深谷病院産婦人科

寺 島 芳 輝・落 合 和 彦
東京慈恵会医科大学産婦人科

関 根 達 征・今 井 博
東京慈恵会医科大学青戸病院産婦人科

恩 田 威 一
東京慈恵会医科大学第三病院産婦人科

武田 佳彦・井口登美子・工藤 美樹・橋口 和生
大野佳代子・安達 知子・板津寿美江
東京女子医科大学産婦人科

長 南薫・野嶽 幸正・宮川善二郎
昭和大学藤が丘病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

岩田嘉行・林保良

川崎市立川崎病院産婦人科

館野政也・佐竹紳一郎

富山県立中央病院産婦人科

玉舎輝彦・伊藤邦彦・三嶋廣繁

岐阜大学医学部産婦人科

八神喜昭・花田征治・生田克夫

名古屋市立大学医学部産科婦人科

谷貝顯博

三重県厚生農業協同組合連合会員弁厚生病院産婦人科

岡田弘二・山元貴雄・保田仁介

京都府立医科大学産婦人科

荻田幸雄・石河修・藤野祐司・大仲博之・川村直樹

大阪市立大学医学部産婦人科

山本久美夫・津田浩史

大阪市立城北市民病院産婦人科

現：大阪市立総合医療センター産婦人科

恩田博

千里保健医療センター新千里病院産婦人科

松尾重樹

大阪市立母子センター産婦人科

現：大阪市立総合医療センター産婦人科

工藤尚文・江尻孝平

岡山大学医学部産婦人科

石井良夫

津山中央病院産婦人科

秋本 晁久・平野由紀夫・澤井倫子・村上典子

岡山済生会総合病院産婦人科

平林光司・岡田悦子

国立福山病院産婦人科

青野敏博・安井敏之

徳島大学医学部産婦人科

岡山哲也・湯浅敏正

高知市立市民病院産婦人科

三木 鈴・福家義雄

国立高知病院産婦人科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

(平成6年10月7日受付・平成7年1月11日受理)

β -ラクタマーゼ阻害剤 tazobactam と piperacillin を配合した注射用抗生物質 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討した。1992年9月から1994年3月の期間、全国36の研究施設で試験を実施し、以下の成績を得た。

1) 産婦人科領域感染症151例にTAZ/PIPCを投与し、解析対象症例129例に対する臨床的有効率は91.5%であった。また、各疾患別の臨床的有効率は、子宮内感染で94.9%、子宮付属器炎で82.1%、骨盤内感染で90.0%、外性器・その他の感染症で100%を示した。

2) 他剤無効・再発例に対しては、93.8%の有効率を示した。

3) 産婦人科領域感染症より得られた分離細菌149株中の40.9%は β -ラクタマーゼ産生株であった。特に好気性グラム陰性桿菌における β -ラクタマーゼ産生株の分離頻度は94.9%であった。また、 β -ラクタマーゼ阻害効果を反映して、すべての菌株においてTAZ/PIPCの抗菌力はpiperacillinの抗菌力と同等以上であった。

4) 分離菌別臨床効果における有効率は単独菌感染および複数菌感染で、それぞれ91.7%、97.8%であった。 β -ラクタマーゼ産生株が分離された症例における有効率は、非産生株の場合と同等であった。

5) 分離菌別細菌学的効果は全体で92.6%の消失率であり、 β -ラクタマーゼ産生株に対する消失率も同等であった。

6) 副作用の発現率は5.3%であり、下痢および発疹が主であった。

7) 臨床検査値異常の発現率は、6.6%であり、血清トランスアミナーゼの上昇および好酸球の増多が主であった。

以上の成績から本剤は、産婦人科領域感染症に対して優れた有用性が期待できる抗生物質として十分評価できると考えられた。

Key words: tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 産婦人科感染症, 臨床効果, 細菌学的効果

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、大鵬薬品工業株式会社と富山化学工業株式会社により共同開発された β -ラクタマーゼ阻害剤の tazobactam (TAZ) と piperacillin (PIPC) を1:4の比率で配合した注射用製剤である。構造式をFig. 1に示す。本剤は、各種細菌が産生する β -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、その活性を阻害するTAZ¹⁾と広範囲な抗菌スペクトルを有するPIPCとを配合することにより、 β -ラクタマーゼに起因する耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すことを特長としている²⁾。

本剤の基礎的検討ならびに臨床的検討については、すでに内科、泌尿器科等の各領域で報告されており、複雑性尿路感染症を対象とした用量設定試験においては、5.0g/分2が至適用量と判断されている²⁾。産婦人科領域においても、これまで13例に投与され、有効率は84.6%と婦人科領域における有用性が示唆されている²⁾。

今回、我々はTAZ/PIPCの産婦人科領域感染症に対する有用性を検討する目的で、全国規模の研究会を組織し、36施設において、産婦人科領域感染症に対する臨床試験を実施したので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

1992年9月より1994年3月までの間に本治験参加施設に入院し本治験参加の同意が得られた原則として16歳以上80歳未満の感染症患者で、感染・炎症の症状・所見が明らかな子宮内感染(子宮内膜炎、産褥熱、産褥

子宮内感染、感染流産、子宮留膿腫)、子宮付属器炎(卵管炎、卵管留膿腫、卵巣炎、卵巣膿瘍)、骨盤内感染(子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍)、外性器感染(バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍)等を対象とした。

2. 用法・用量

TAZ/PIPCとして1日2.5g~5.0gを原則として2回に分けて点滴静注した。1日最大投与量は10gまでとした。なお、本剤の投与開始前に皮内反応を実施し、陰性であることを確認した。

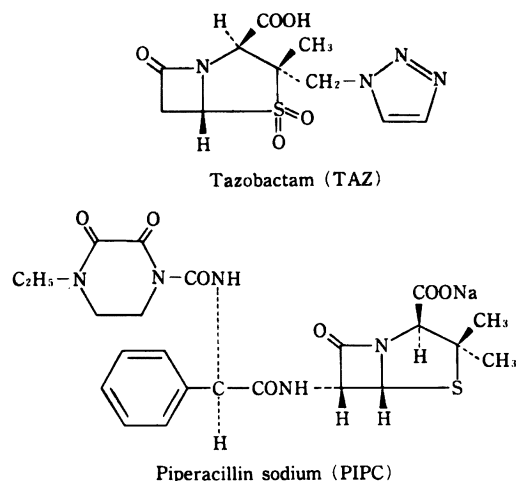


Fig. 1. The structure of tazobactam/piperacillin.

3. 投与期間

原則として3日間以上14日間以内とした。

4. 併用薬の規定

i) 他の抗菌薬、治験薬およびCSF製剤との併用は行わないこととした。

ii) 原則として副腎皮質ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤、消炎鎮痛剤および消炎酵素製剤等、本剤の効果判定に影響を与える薬剤との併用は避けることとした。

5. 除外規定

次のいずれかに該当する症例は本治験の対象から除外した。

- i) 基礎疾患、合併症が重篤な症例。
- ii) 重篤な肝または腎機能障害を有する症例。
- iii) TAZ/PIPC皮内反応陽性の症例。
- iv) ペニシリン系またはセファロsporin系抗生物質にアレルギーの既往のある症例。
- v) 妊婦・授乳婦または妊娠している可能性のある症例。
- vi) 本剤投与開始前に抗生物質・抗菌薬が投与され、すでに症状の改善しつつある症例。
- vii) その他、治験担当医師が対象として不適当と認めた症例。

6. 検査および経過観察

i) 臨床症状の観察

本剤投与開始日、3日後、7日後、14日後（または投与終了日）に、体温、白血球数、CRPおよび分泌物の有無・性状、下腹部痛、腹部からの圧痛、内診圧痛、ダグラス窩圧痛、発赤、腫脹、疼痛、大きさ、膿汁等の自覚症状の経過を観察・記録した。

ii) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、経過、処置、転帰および薬剤との因果関係等について詳細に記録した。程度は軽度、中等度、重度の3段階で評価した。

薬剤との因果関係は、1:明らかに関係あり、2:多分関係あり、3:関係あるかもしれない、4:関係ないらしい、5:関係なしの5段階で評価し、薬剤との因果関係が1、2および3については副作用として集計した。

iii) 臨床検査値

本剤投与開始前、投与終了後および可能な限り投与期間中に血液、肝機能、腎機能、生化学、尿所見などの検査を各施設で実施した。

本剤投与開始後、異常変動がみられた場合は、調査表に担当医師のコメントを記載し正常値または投与前値に復するまで可能な限り、追跡調査した。臨床検査値異常についても、随伴症状の場合と同様、薬剤との因果関係については5段階で評価し、因果関係が1、2および3については、臨床検査値異常として集計した。

iv) 細菌学的検査

本剤投与前、中、後の細菌学的検査を可能な限り各施設で実施するとともに、感染症に応じた適切な検査材料（子宮内感染の場合は子宮内容または悪露、子宮付属器炎の場合は膿汁またはダグラス窩穿刺液、骨盤内感染、外性器感染の場合は膿汁）をケンキポーター[®]（クリニカルサブライ）またはシードチューブ[®]（栄研化学）にて、研究会指定の検査施設（東京総合臨床検査センター研究部）に送付し、菌量、菌の同定、最小発育阻止濃度（MIC）の測定および β -ラクタマーゼの産生の有無を調べた。

MICは、日本化学療法学会標準法³⁾および日本化学療法学会嫌気性菌の最小発育阻止濃度（MIC）測定法⁴⁾に従い測定し、対照薬としてPIPC、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)を用いた。

β -ラクタマーゼの検出には、 β -チェック[®]（ファイザー製薬）およびセフィナーゼ[®]（BBL社）を用い、 β -チェック[®]のbenzyl-penicillin, cefazolin, およびセフィナーゼ[®]のnitrocefinのいずれかまたは複数に陽性を示した株を、 β -ラクタマーゼ産生株とした。

7. 効果判定

i) 治験担当医師による判定

投与終了時あるいは投与中止時に治験担当医師の判定により評価した。

a) 臨床効果

自覚症状、検査値所見の推移および細菌学的効果をもとに、1:著効、2:有効、3:無効の3段階または、4:判定不能で評価した。

b) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに、1:消失、2:減少または一部消失、3:菌交代、4:不変、の4段階または、5:判定不能で評価した。

c) 安全性

副作用および臨床検査値の推移をもとに、1:安全である、2:ほぼ安全である、3:やや問題がある、4:問題があるの4段階または、5:判定不能で判定した。

d) 有用性

臨床効果および安全性をもとに、1:非常に満足、2:満足、3:どちらともいえない、4:不満、5:非常に不満の5段階または、6:判定不能で判定した。

ii) 判定委員会による助言

効果判定は、判定委員会（松田静治:江東病院、岡田弘二:京都府立医科大学、千村哲朗:山形大学、平林光司:国立福山病院）において以下の基準で行った。情報不足により客観的判定が困難な症例に対しては、担当医師の判定に問い合わせ、助言を行い判定の客観性を高めた。

a) 臨床的効果

自覚症状、検査値所見の推移および細菌学的効果を

もとに以下の判定基準に従って3段階で判定した。

著効: 主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合。

有効: 主要自他覚症状が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合。

無効: 主要自他覚症状が3日経過しても改善しない場合。

なお、手術、切開などの外科的療法を併用した場合は、著効の基準に合致しても有効とみなした。

b) 細菌学的効果

検査材料の是非および起炎菌の消長より、1: 消失、2: 減少または一部消失、3: 菌交代、4: 不変の4段階または、5: 判定不能で判定した。

II. 試験成績

1. 患者背景

今回 TAZ/PIPC を投与された症例は 151 例であり、そのうち不完全症例 22 例を除く 129 例について臨床効果の判定を行った。129 例の内訳は、子宮内感染 59 例、子宮付属器炎 28 例、骨盤内感染 30 例、外性器感染 7 例、その他の感染症（感染性リンパ腫 3 例、腹壁膿瘍 1 例、外陰部皮下膿瘍 1 例）5 例であった。また、不完全症例の内訳は感染症状が不明確な症例 9 例、術後感染予防・手術施行のため評価が困難な症例 9 例、基礎疾患が重篤で薬効評価が困難な症例 2 例、副作用発現のため中止症例 1 例および投与方法が不規則な症例 1 例であった。

患者の年齢は 20 歳代がもっとも多く、ついで 40、30 歳代であり、20 から 40 歳代で全体の 72.9% を占めた (Table 1)。

投与量は Table 2 に示すように 1 日 2 回投与が多く、1 回 2.5 g 1 日 2 回投与がもっとも多く、全体の 78.3% を占めた。また、すべての症例が点滴静注で行われ、100 ml の液量で 30 もしくは 60 分間点滴がほとんどであった。投与期間は、5 から 7 日間投与が全体の 63.6%

Table 1. Classification of patients by age

Age (yr)	No. of patients (%)
≤19	6 (4.7)
20~29	40 (31.0)
30~39	25 (19.4)
40~49	29 (22.5)
50~59	11 (8.5)
60~69	7 (5.4)
70~79	8 (6.2)
80≤	3 (2.3)
Total	129 (100)

を占めた (Table 2)。

2. 臨床効果

解析対象症例 129 例に対する有効率は 91.5% であった (Table 3)。その内訳は、子宮内感染に対する有効率 94.9% (56/59)、子宮付属器炎 82.1% (23/28)、骨盤内感染 90.0% (27/30)、外性器感染・その他の感染症 100% (12/12) であった。

重症度別臨床効果を Table 4 に示した。症例内訳は、軽症 15 例、中等症 96 例、重症 18 例であった。有効率は軽症 93.3% (14/15)、中等症 95.8% (92/96)、重症 66.7% (12/18) であった。

起炎菌が同定できた症例は 129 例中 81 例であった (Table 5)。このうち、単独菌感染は 36 例、2 菌種以上の複数菌感染は 45 例であった。単独菌感染の症例における有効率は 91.7% (33/36) であり、複数菌による場合は 97.8% (44/45) であった。β-ラクタマーゼ産生株による単独菌感染は 13 例であり、有効率は 100% (13/13) であった。また、β-ラクタマーゼ産生株を含む複数菌感染例は 37 例であり、有効率は 97.3% (36/37) であった。起炎菌が β-ラクタマーゼ産生の有無にかかわらず、有効率に差はなかった。

本剤投与前に、他の抗菌薬が投与され無効あるいは再発した症例は 48 例にみられた (Table 6)。その内訳は、注射用 β-ラクタム剤 21 例、経口セフェム剤 12 例、経口キノロン剤 5 例であり、さらに 2 種の抗菌薬投与例

Table 2. Classification of patients by daily dose and duration of administration

Daily dose (g×times)	Duration of administration (days)							Total (%)
	≤3	4	5	6	7	8~14	15≤	
2.5 (1.25×2)		6	4	3	5	4		22 (17.1)
2.5 (2.5×1)			1					1 (0.8)
5.0 (2.5×2)	3	6	26	25	15	25	1	101 (78.3)
5.0 (5.0×1)			1					1 (0.8)
Others			1	1		1	1	4 (3.1)
Total (%)	3 (2.3)	12 (9.3)	33 (25.6)	29 (22.5)	20 (15.5)	30 (23.3)	2 (1.6)	129 (100)

Table 3. Clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		No. of patients	Clinical efficacy			efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Intrauterine infections	endometritis	23	2	21		23/ 23 (100)
	puerperal fever	1			1	0/ 1
	puerperal intrauterine infection	15	1	14		15/ 15 (100)
	infectious abortion	2		2		2/ 2
	pyometra	18	4	12	2	16/ 18 (88.9)
sub total		59	7	49	3	56/ 59 (94.9)
Adnexitis	salpingitis	18	4	12	2	16/ 18 (88.9)
	pyosalpinx	4		3	1	3/ 4
	oophoritis	1		1		1/ 1
	ovarian abscess	5		3	2	3/ 5 (60.0)
sub total		28	4	19	5	23/ 28 (82.1)
Pelvic inflammatory diseases	parametritis	17	1	14	2	15/ 17 (88.2)
	pelvic peritonitis	13	1	11	1	12/ 13 (92.3)
sub total		30	2	25	3	27/ 30 (90.0)
External genital infections	bartholin's gland abscess	7		7		7/ 7 (100)
	sub total	7		7		7/ 7 (100)
Other infections		5	1	4		5/ 5 (100)
Total		129	14	104	11	118/129 (91.5)

Table 4. Clinical efficacy by type of infection and severity

Type of infection	Mild	Moderate	Severe	Efficacy rate (%)
Intrauterine infections	7/7	45/47	4/5	56/ 59 (94.9)
Adnexitis	2/3	18/19	3/6	23/ 28 (82.1)
Parametritis	4/4	10/11	1/2	15/ 17 (88.2)
Pelvic peritonitis		11/11	1/2	12/ 13 (92.3)
External genital infections		5/5	2/2	7/ 7 (100)
Others	1/1	3/3	1/1	5/ 5 (100)
Total (%)	14/15 (93.3)	92/96 (95.8)	12/18 (66.7)	118/129 (91.5)

に対する無効例が10例であった。注射用β-ラクタム剤無効例に対する有効率は100% (21/21) であり、経口セフェム剤・キノロン剤に対しては94.1% (16/17) であった。2種の抗菌薬投与無効例に対しては80% (8/10) であった。全体として、他剤無効・再発例に対する有効率は93.8% (45/48) であった。

3. 細菌学的効果

i) 推定起炎菌の分離状況

本剤投与前に得られた臨床分離株は149株であり、その内訳はグラム陽性菌54株、グラム陰性菌39株、嫌気性菌56株であった (Table 7)。グラム陽性菌では、*Enterococcus faecalis* (16株)、Coagulase-negative staphylococci (9株)、*Streptococcus agalactiae* (5株)、*Staphylococcus aureus* (MRSAを含む) (4株)、*Streptococcus constellatus* (4株) が主なものであった。グラム陰性菌では *Escherichia coli* (20株)、*Enterobacter cloacae* (5株)、*Proteus mirabilis* (3株)、*Pseudomonas aeruginosa* (3株)、嫌気性菌では、*Peptostreptococcus anaerobius* (11株)、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* (9株)、*Peptostreptococcus magnus* (7株)、*Bacteroides fragilis*

(6株) が主なものであった。

グラム陽性菌54株のうち、β-ラクタマーゼ産生株は13株で分離頻度は24.1% (13/54) であった。グラム陰性菌39株ではβ-ラクタマーゼ産生株は37株、嫌気性菌56株ではβ-ラクタマーゼ産生株は11株で、β-ラクタマーゼ産生株の分離頻度はそれぞれ94.9% (37/39)、19.6% (11/56) であった。全分離株では、β-ラクタマーゼ産生株は61株で、その分離頻度は40.9% (61/149) であった (Table 7)。

ii) 分離菌に対する抗菌活性

MICおよびβ-ラクタマーゼ産生性を測定できたグラム陽性菌54株、グラム陰性菌38株および嫌気性菌49株に対する抗菌活性 (MIC分布) をTables 8~10に示した。また、分離菌の薬剤感受性分布をTable 11に示した。TAZ/PIPCの各分離菌に対するMIC₅₀は、グラム陽性菌、グラム陰性菌では1.56 μg/ml、嫌気性菌では0.1 μg/mlであった。TAZ/PIPCのMIC₅₀を対照薬剤と比較した場合、グラム陽性菌では、SBT/ABPCがもっとも優れており、TAZ/PIPC、PIPCは、同等であった。グラム陰性菌ではSBT/CPZがもっとも優れて

Table 5. Clinical efficacy classified by isolated organisms

Isolated organisms		No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)	
			excellent	good	poor	total strains	β -lactamase producing strains
Mono microbial infection	gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1		1	1/1	1/1
		CNS*	2		2	2/2	2/2
		<i>S. pyogenes</i>	2	1	1	2/2	
		<i>S. agalactiae</i>	3		3	3/3	
		<i>S. anginosus</i>	1		1	1/1	
		<i>E. faecalis</i>	2		1	1	1/2
		<i>E. faecium</i>	1		1	1/1	
	sub total	12	1	10	1	11/12 (91.7)	3/3
	gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	3		3	3/3	3/3
		<i>E. cloacae</i>	2		2	2/2	2/2
		<i>P. mirabilis</i>	1		1	1/1	1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1	1/1	1/1
		<i>A. baumannii</i>	1	1		1/1	1/1
		<i>H. influenzae</i>	1		1	1/1	
	sub total	9	1	8		9/9 (100)	8/8 (100)
anaerobic bacteria	<i>P. anaerobius</i>	1	1			1/1	
	<i>P. asaccharolyticus</i>	3		1	2	1/3	
	<i>P. magnus</i>	2		2		2/2	
	<i>P. micros</i>	3		3		3/3	
	<i>A. naeslundii</i>	1		1		1/1	
	<i>E. lentum</i>	1		1		1/1	
	<i>B. fragilis</i>	1		1		1/1	1/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1		1		1/1	1/1
	<i>P. bivia</i>	1	1			1/1	
	<i>P. intermedia</i>	1		1		1/1	
sub total	15	2	11	2	13/15 (86.7)	2/2	
Total		36	4	29	3	33/36 (91.7)	13/13 (100)
Poly microbial infection	2 isolates	26	2	23	1	25/26 (96.2)	22/23 (95.7)
	3 isolates	16	2	14		16/16 (100)	11/11 (100)
	4 or more isolates	3	2	1		3/3	3/3
	sub total	45	6	38	1	44/45 (97.8)	36/37 (97.3)
Grand total		81	10	67	4	77/81 (95.1)	49/50 (98.0)
Unknown		48	4	37	7	41/48 (85.4)	

*Coagulase-negative staphylococci

Table 6. Clinical efficacy in patients not responding to other antibiotics

Antibiotic just before administration of tazobactam/piperacillin		No. of patients	Efficacy rate (%)	
Single-drug therapy	Infection	penicillins	1/1	
		cephems	12/12 (100)	
		oxacephems	6/6	
		carbapenem	2/2	
		sub total	21/21 (100)	
	Oral	cephems	12/12 (100)	
		quinolones	4/5	
		sub total	17/17 (94.1)	
	sub total		38	37/38 (97.4)
	Two drugs therapy	coadministration		4/4
successive administration		5/6		
sub total		10	8/10 (80.0)	
Total		48	45/48 (93.8)	

Table 7. Bacteriological response classified by isolated organisms

Isolated organisms		Total strains			β -lactamase producing strains		
		no. of strains	eradication rate (%)	persisted	no. of strains	eradication rate (%)	persisted
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	4	4/ 4		3	3/ 3	
	<i>S. capitis subsp. capitis</i>	1	1/ 1				
	<i>S. epidermidis</i>	1	1/ 1		1	1/ 1	
	<i>S. haemolyticus</i>	2	2/ 2		1	1/ 1	
	<i>S. warneri</i>	1	0/ 1	1	1	0/ 1	1
	CNS*	9	8/ 9 (88.9)	1	7	6/ 7 (85.7)	1
	<i>S. pyogenes</i>	2	2/ 2				
	<i>S. agalactiae</i>	5	5/ 5				
	<i>S. anginosus</i>	1	1/ 1				
	<i>S. mitis</i>	1	1/ 1				
	<i>S. intermedius</i>	1	1/ 1				
	<i>S. constellatus</i>	4	4/ 4				
	<i>G. morbillorum</i>	2	2/ 2				
	<i>E. faecalis</i>	16	14/ 16 (87.5)	2			
	<i>E. faecium</i>	2	2/ 2				
<i>E. avium</i>	1	1/ 1					
<i>C. jeikeium</i>	1	0/ 1	1				
sub total		54	49/ 54 (90.7)	5	13	11/13 (84.6)	2
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	20	20/ 20 (100)		19	19/19 (100)	
	<i>C. freundii</i>	2	2/ 2		2	2/ 2	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2/ 2		2	2/ 2	
	<i>E. cloacae</i>	5	5/ 5 (100)		5	5/ 5 (100)	
	<i>P. mirabilis</i>	3	3/ 3		3	3/ 3	
	<i>M. morgani</i>	1	1/ 1		1	1/ 1	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2/ 3	1	3	2/ 3	1
	<i>P. cepacia</i>	1	1/ 1		1	1/ 1	
	<i>A. baumannii</i>	1	1/ 1		1	1/ 1	
	<i>H. influenzae</i>	1	1/ 1				
sub total		39	38/ 39 (97.4)	1	37	36/37 (97.3)	1
Anaerobic bacteria	<i>P. anaerobius</i>	11	11/ 11 (100)				
	<i>P. asaccharolyticus</i>	9	9/ 9 (100)				
	<i>P. magnus</i>	7	7/ 7 (100)				
	<i>P. micros</i>	5	5/ 5 (100)				
	<i>P. prevotii</i>	3	3/ 3				
	<i>A. naeslundii</i>	1	1/ 1				
	<i>E. lentum</i>	1	1/ 1				
	<i>C. limosum</i>	1	1/ 1				
	<i>C. ramosum</i>	1	1/ 1				
	<i>B. fragilis</i>	6	6/ 6 (100)		6	6/ 6 (100)	
	<i>B. ovatus</i>	1	1/ 1		1	1/ 1	
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	3	2/ 3	1	2	2/ 2	
	<i>P. bivia</i>	4	4/ 4		1	1/ 1	
	<i>P. intermedia</i>	1	1/ 1				
	<i>P. melaninogenica</i>	1	1/ 1				
<i>P. oralis</i>	1	1/ 1		1	1/ 1		
sub total		56	55/ 56 (98.2)	1	11	11/11 (100)	0
Total		149	142/149 (95.3)	7	61	58/61 (95.1)	3

*Coagulase-negative staphylococci

おり、TAZ/PIPC、PIPCは同等であった。嫌気性菌では、SBT/ABPCがもっとも優れており、TAZ/PIPC、PIPCは同等であった。一方、MIC₉₀での比較では、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌のいずれにおいても、PIPCよりもTAZ/PIPCの方が優れていた。

β -ラクタマーゼ産生株に対する抗菌活性を Tables

12~14に示した。 β -ラクタマーゼ産生株に対するTAZ/PIPCのMIC₅₀を、対照薬剤と比較した場合、グラム陽性菌では、TAZ/PIPC、SBT/CPZおよびSBT/ABPCは同等であった。グラム陰性菌では、SBT/CPZがもっとも優れており、次いでTAZ/PIPCであった。嫌気性菌においては、TAZ/PIPCがもっとも優れてい

Table 8. Comparative antibacterial activity of four antibiotics against gram-positive bacteria (54 strains) from patients

Antibiotics	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
TAZ/PIPC	$\leq 0.025 - > 100$	1.56	12.5
PIPC	$\leq 0.025 - > 100$	1.56	50
SBT/CPZ	0.05 - > 100	3.13	50
SBT/ABPC	$\leq 0.025 - > 100$	0.39	6.25

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin,
SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone,
SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 9. Comparative antibacterial activity of four antibiotics against gram-negative bacteria (38 strains) from patients

Antibiotics	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
TAZ/PIPC	0.2 - 25	1.56	6.25
PIPC	0.2 - > 100	1.56	25
SBT/CPZ	0.05 - 25	0.2	6.25
SBT/ABPC	1.56 - > 100	6.25	> 100

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin,
SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone,
SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 10. Comparative antibacterial activity of four antibiotics against anaerobic bacteria (49 strains) from patients

Antibiotics	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
TAZ/PIPC	$\leq 0.025 - 25$	0.1	3.13
PIPC	$\leq 0.025 - > 100$	0.1	100
SBT/CPZ	$\leq 0.025 - 12.5$	0.2	3.13
SBT/ABPC	$\leq 0.025 - 25$	0.05	1.56

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin,
SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone,
SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 11. Susceptibility distribution of clinical isolates

Organisms	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total	
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		> 100
Gram-positive bacteria	TAZ/PIPC	2	7	1	8	2	5	14	5	3	2		1	1	3	54
	PIPC	3	6	1	8	2	2	13	7	1	4	1	1	1	4	54
	SBT/CPZ		1	4	5	7	4	3	5	2	1	10	8	2	2	54
	SBT/ABPC	8	5	7	2	5	13	4	3	2		3			2	54
Gram-negative bacteria	TAZ/PIPC				1		1	19	9	7		1			38	
	PIPC				1		1	17	7	2	6	1		2	38	
	SBT/CPZ		2	4	14	3	2	6		4	2	1			38	
	SBT/ABPC							3	14	6	5		1		38	
Anaerobic bacteria	TAZ/PIPC	16	8	7	5	4	4		2	1	1	1			49	
	PIPC	16	8	7	5	1	1		1	2	2	1		3	49	
	SBT/CPZ	1	7	8	12	5	2	6	4	3	1				49	
	SBT/ABPC	23	11	3		1	3	4	2		1	1			49	

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

た。次いで SBT/ABPC であった。また、MIC₉₀ での比較では、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌のいずれにおいても、PIPC よりも TAZ/PIPC の方が優れていた。

iii) 分離菌別細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果の成績を Table 15 に示した。グラム陽性菌による単独菌感染 (12 例) では、消失 10 例、菌交代 2 例であった。グラム陰性菌 (9 例) の場合、消失 8 例、菌交代 1 例であり、嫌気性菌 (15 例) においては、消失 10 例、菌交代 5 例であった。2 菌種以上の複数菌感染 (45 例) においては、消失 30 例、減少または一部消失が 6 例、菌交代 9 例であった。

分離菌の消長については、いずれの単独菌感染においても、 β -ラクタマーゼの産生の有無にかかわらず、全例消失した。一方、複数菌感染では、消失率が 86.7% (39/45) であり、 β -ラクタマーゼ産生株を含む複数菌感染では、消失率が 89.2% (33/37) であり、 β -ラクタマーゼ産生株においても、消失率の差はほとんどみられなかった。のべ 149 株の分離菌の消失率は 95.3% (142/149) で、 β -ラクタマーゼ産生株でも 95.1% (58/61) であり、差はみられなかった (Table 7)。

4. 安全性

Table 12. Comparative antibacterial activity of four antibiotics against β -lactamase producing gram-positive bacteria (13 strains) from patients

Antibiotics	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
TAZ/PIPC	0.78 - > 100	3.13	100
PIPC	1.56 - > 100	12.5	> 100
SBT/CPZ	0.78 - 100	3.13	50
SBT/ABPC	0.39 - 25	3.13	25

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin,
SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone,
SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

i) 副作用

本剤投与に起因する副作用を Table 16 に示した。下痢が 3 例、上腹部痛・下痢が 1 例、下痢・発疹 1 例、発赤 1 例、頭痛 1 例および胸骨部痛 1 例の計 8 例であった。副作用発現率は 5.3% (8/151) であった。いずれの副作用も軽度から中等度であり投与中止あるいは投与

終了後すべて消失した。

ii) 臨床検査値異常変動

本剤投与に起因する臨床検査値異常変動を Table 17 に示した。血小板数増多 1 例、好酸球増多 2 例、GOT 上昇 1 例、GPT 上昇 1 例、アルカリフォスファターゼ上昇 1 例、GOT・GPT 上昇 2 例、GOT・GPT・アル

Table 13. Comparative antibacterial activity of four antibiotics against β -lactamase producing gram-negative bacteria (37 strains) from patients

Antibiotics	MIC range (μ g/ml)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
TAZ/PIPC	0.78-25	1.56	6.25
PIPC	0.78->100	3.13	25
SBT/CPZ	0.05-25	0.2	6.25
SBT/ABPC	1.56->100	6.25	>100

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 14. Comparative antibacterial activity of four antibiotics against β -lactamase producing anaerobic bacteria (11 strains) from patients

Antibiotics	MIC range (μ g/ml)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
TAZ/PIPC	0.39-25	0.78	12.5
PIPC	3.13->100	25	>100
SBT/CPZ	0.78-12.5	3.13	6.25
SBT/ABPC	0.39-25	1.56	12.5

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 15. Bacteriological efficacy classified by isolated organisms

Isolated organisms			No. of patients	Bacteriological efficacy				Efficacy rate (%)	
				eliminated	decreased	replaced	unchanged	total strains	β -lactamase producing strains
Mono microbial infection	gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	1				1/ 1	1/ 1
		CNS*	2	2			2/ 2	2/ 2	
		<i>S. pyogenes</i>	2	1		1	2/ 2		
		<i>S. agalactiae</i>	3	3			3/ 3		
		<i>S. anginosus</i>	1	1			1/ 1		
		<i>E. faecalis</i>	2	1		1	2/ 2		
		<i>E. faecium</i>	1	1			1/ 1		
	sub total		12	10		2	12/12 (100)	3/ 3	
	gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	3	3			3/ 3	3/ 3	
		<i>E. cloacae</i>	2	1		1	2/ 2	2/ 2	
<i>P. mirabilis</i>		1	1			1/ 1	1/ 1		
<i>P. aeruginosa</i>		1	1			1/ 1	1/ 1		
<i>A. baumannii</i>		1	1			1/ 1	1/ 1		
<i>H. influenzae</i>		1	1			1/ 1			
sub total		9	8		1	9/ 9 (100)	8/ 8 (100)		
anaerobic bacteria	<i>P. anaerobius</i>	1	1			1/ 1			
	<i>P. asaccharolyticus</i>	3	2		1	3/ 3			
	<i>P. magnus</i>	2	1		1	2/ 2			
	<i>P. micros</i>	3	3			3/ 3			
	<i>A. naeslundii</i>	1	1			1/ 1			
	<i>E. lentum</i>	1	1			1/ 1			
	<i>B. fragilis</i>	1			1	1/ 1	1/ 1		
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1			1	1/ 1	1/ 1		
	<i>P. bivia</i>	1	1			1/ 1		1/ 1	
	<i>P. intermedia</i>	1			1	1/ 1		1/ 1	
sub total		15	10		5	15/15 (100)	2/ 2		
Total			36	28		8	36/36 (100)	13/13 (100)	
Poly microbial infection	2 isolates		26	17	2	7	24/26 (92.3)	21/23 (91.3)	
	3 isolates		16	10	4	2	12/16 (75.0)	9/11 (81.8)	
	4 or more isolates		3	3			3/ 3	3/ 3	
	sub total		45	30	6	9	39/45 (86.7)	33/37 (89.2)	
Grand total			81	58	6	17	75/81 (92.6)	46/50 (92.0)	

*Coagulase-negative staphylococci

Table 16. Side effects

Adverse experience	No. of patients
Diarrhea	3
Upper abdominal pain, diarrhea	1
Diarrhea, eruption	1
Redness	1
Headache	1
Pain of sternal area	1
Total	8

Total No. of patients: 151

The incidence of side effects was 5.3% (8/151)

Table 17. Abnormal laboratory findings

Abnormal laboratory findings	No. of patients
Platelet ↑	1
Eosinophil ↑	2
GOT ↑	1
GPT ↑	1
ALP ↑	1
GOT · GPT ↑	2
GOT · GPT · ALP ↑	1
Total	9

Total No. of patients: 136

The incidence of abnormal changes in laboratory findings was 6.6%. (9/136)

カリフォスファターゼ上昇1例の計9例であった。臨床検査値異常変動の発現率は6.6% (9/136)であった。

5. 有用性

118例について、有用性は、非常に満足24.6%、満足67.8%、どちらともいえない4.2%、不満3.4%、非常に不満0%であった (Table 18)。

III. 考 察

最近の感染症はその発症に宿主側の因子が大きく関与し、基礎疾患を有する患者に誘発されたり、医原性感染の側面をもつものも見のがせないところである。

近年、感染症の病態や起炎菌に変貌がみられ、しばしば難治性の耐性菌感染症に遭遇する。そして、その耐性菌対策の一法としてβ-ラクタマーゼ阻害剤の併用が近年注目されるようになった。

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を1:4の比率で配合した注射用製剤である。

TAZは各種細菌が産生するβ-ラクタマーゼを強く阻害し¹⁾第3世代セフェム剤をも加水分解するβ-ラクタマーゼも阻害し、すでに臨床的に使用されている clavula-

nic acid, sulbactamと比較して広い阻害スペクトルを有するβ-ラクタマーゼ阻害剤である⁵⁻⁷⁾。一方、PIPCはペニシリン系の抗生物質であり、*P. aeruginosa*を含むグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広く強い抗菌力を有し、長年臨床使用されており、有効性、安全性の面で高い評価を受けてきた。しかし、β-ラクタマーゼに弱いという欠点を有している⁸⁾。これらのことから、β-ラクタマーゼの産生が起因したPIPC耐性菌にも抗菌力を示すことを期待して、本剤が開発された。

近年、抗菌薬の繁用により耐性菌の出現が問題となっているが、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*S. aureus*などのグラム陽性菌、嫌気性菌の広域ペニシリンに対する耐性菌が増加している⁹⁾。その耐性化の一要因としてβ-ラクタマーゼの産生があげられる。今回の試験においても、本剤投与前に得られた臨床分離株のうち、β-ラクタマーゼ産生株の割合は40.9%を示した。特にグラム陰性菌においては、94.9%もの株がβ-ラクタマーゼを産生していた。また、グラム陽性菌や、嫌気性菌においても各々24.1%および19.6%の割合でβ-ラクタマーゼ産生株が得られた。

β-ラクタマーゼ産生株に対するTAZ/PIPCのMIC₉₀は、グラム陽性菌100 μg/ml、グラム陰性菌6.25 μg/ml、嫌気性菌12.5 μg/mlであり、PIPCのMIC₉₀は、グラム陽性菌>100 μg/ml、グラム陰性菌25 μg/ml、嫌気性菌>100 μg/mlであり、TAZ/PIPCの抗菌力はPIPCに比べ、グラム陽・陰性菌では約2~4倍、嫌気性菌では約16倍優れていた。ただし、グラム陰性菌の場合、セファロスポリナーゼのみ産生する株が多く、PIPCに対しても感受性があり、TAZ/PIPCのMICが3.13 μg/ml以下の菌では、TAZ/PIPCとPIPCとの間では抗菌活性に差はみられなかったが、MICが6.25 μg/ml以上を示す株ではペニシリンナーゼを産生する株が多いため抗菌力はTAZ/PIPCの方が優れていた (Table 11)。

産婦人科領域感染症の起炎菌は他科と比較して、複数菌感染例が多く、最近の特徴として好気性グラム陰性桿菌の分離頻度が減少し、好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌、特に*Bacteroides* spp.の分離頻度が高くなる傾向が指摘されている¹⁰⁾。このことは、今後β-ラクタマーゼ産生株が関与した感染症の増加傾向を意味し、β-ラクタマーゼ阻害剤の意義が示唆された。

臨床成績の疾患別臨床効果では、子宮内感染 (59例) で94.9%、子宮付属器炎 (28例) で82.1%、骨盤内感

Table 18. Utility

Markedly satisfactory	Moderately satisfactory	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	Total (%)
29	80	5	4	0	118
(24.6)	(67.8)	(4.2)	(3.4)	(0)	(100)

染(30例)で90.0%, 外性器・その他の感染症(12例)で100%の有効率で、全体(129例)で91.5%であった。また、他剤無効・再発例(48例)に対する有効率は93.8%であった。

分離菌別臨床効果は、81例(単独菌感染36例、複数菌感染45例)について検討した。単独菌感染の有効率は91.7%, 複数菌感染の有効率は97.8%であった。また、 β -ラクタマーゼ産生株においても単独菌感染の有効率は100%, 複数菌感染の場合、97.3%であり、 β -ラクタマーゼ産生株においても同等の有効率を示した。これらの結果は、単独菌感染においては、 β -ラクタマーゼ産生の有無にかかわらず菌消失率が100%で、複数菌においても菌消失率は86.7%, β -ラクタマーゼ産生株を含む複数菌感染でみた場合89.2%であったことを反映した結果であると思われる。

PIPCの産婦人科領域における有効率は、高瀬らは96.9%と報告しており¹¹⁾、TAZ/PIPCの有効率と差はみられない。しかし、産婦人科領域で高頻度に分離される *E. coli* に対する PIPC の感受性は、高瀬らの報告と今回の試験では変わらないものの、今回の試験では PIPC の MIC が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株は 3 株あるのに対し、TAZ/PIPC ではすべて 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった (Table 11)。また、嫌気性菌では PIPC の MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と TAZ/PIPC に対し約 32 倍上昇し、しかも *B. fragilis* 等の β -ラクタマーゼ産生株の分離頻度が増加している。また、今回分離されたすべての株において TAZ/PIPC の MIC は PIPC のそれを上回っていた。本剤の特長の一つに女性性器各組織への移行の良好なことがあげられる。TAZ/PIPC の併用で大事なことは、主薬 (PIPC) と阻害剤 (TAZ) が類似した薬動学的性状を持ち、両者が同調して感染病巣部に到達する必要がある¹²⁾。すなわち、1.25 g 点滴 (60 分間) の場合 PIPC は投与後約 3.5 時間まで 1.09~26.58 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、TAZ は 0.40~5.84 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行性を示し、2.5 g 点滴 (60 分間) の場合は PIPC は投与後約 3.5 時間まで 2.16~68.76 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、TAZ は 0.60~13.30 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行性がみられ (投稿中)、骨盤死腔液中濃度も 2.5 g 点滴 (60 分間) で最高濃度は PIPC が 56.88 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、TAZ が 10.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、3 時間後までに共に 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の移行がみられた (投稿中)。そして、各組織および死腔液中においても TAZ と PIPC の比がほぼ 1:4 であり、このように体内においても β -ラクタマーゼに対する阻害効果が十分期待された。

臨床応用上、他剤無効例に対する効果を見ると、産婦人科領域で繁用される注射用セフェム系、オキサセフェム系およびカルバペネム系の β -ラクタム剤において無効または再発症例に使用し 100% (21/21) の有効率が得られている。これらの成績は本剤の抗菌力、組織移行と相まって、TAZ/PIPC の産婦人科領域感染症における有用性を示唆するものと思われる。

次に副作用であるが、8例に認められ、下痢および発疹が主であった。いずれも軽度~中等度であり本剤投与中止後、消失した。臨床検査値異常は9例に認められ、トランスアミナーゼの上昇および好酸球の増多が主であった。副作用および臨床検査値異常の発現率を高瀬らの報告¹¹⁾と比較すると、発現率はわずかに高い傾向を示したが、内容は同様のものであった。

以上の成績から tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、産婦人科領域感染症に対して優れた臨床効果が期待できるものであり、特に難治性の骨盤内耐性菌感染に有用性が期待できる抗生物質として十分評価できると考えられる。

文 献

- Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, 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
- 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
- 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。(1968年制定, 1974年改訂) *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 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 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, 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, 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, 保田 隆, 滝 秀雄, 渡辺泰雄, 加須屋興子, 安川久美子, 金川心子: T-1220 の細菌学的評価. *Chemotherapy* 25: 789~796, 1977
- 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
- 松田静治: 産婦人科領域感染症, 起炎菌の変貌. 化学療法の領域 9: 13~20, 1993
- 高瀬善次郎等: 産婦人科領域における Piperacillin の基礎的・臨床的研究. 産婦人科の世界 34: 1353~1367, 1982
- 松田静治: 各科領域における化学療法剤の併用—産婦人科. 化学療法の領域 3: 695~698, 1987

Fundamental and clinical studies on efficacy of
tazobactam/piperacillin for infections in
the field of obstetrics and gynecology

Study group of YP-14

Seiji Matsuda, Saburo Ando, Oh Kinki and Chizuko Kawamata
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital, Tokyo, Japan

Seiichiro Fujimoto and Masashi Sogame
Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine

Mutsuo Ishikawa, Satoshi Saito, Kazuhiko Hayakawa
and Michiharu Horikawa
Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College

Tenshu Hasegawa
Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital

Tomofumi Yamazaki
Department of Obstetrics and Gynecology, Kushiro Industrial Hospital

Yukinori Yamashita and Takayuki Ishiya
Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo National Hospital

Shigeo Shibata and Akiyasu Mizukami
Department of Obstetrics and Gynecology, Nayoro Municipal General Hospital

Tetsuro Chimura and Toshio Hirayama
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamagata University

Takaharu Oda
Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata Prefectural Kahoku Hospital

Akira Yajima and Syuichi Kosuge
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tohoku University

Nobuyuki Furuhashi and Yumiyo Kurabayashi
Department of Obstetrics and Gynecology, Ohtanishinouchi Hospital

Katsuyuki Takahashi, Kou Asano, Kouzou Akagi and Michihiro Yuki
Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai National Hospital

Hironao Yamamoto and Atsushi Hayasaka
Department of Obstetrics and Gynecology, Public Fukaya Hospital

Yoshiteru Terashima and Kazuhiko Ochiai
Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

Tatsumasa Sekine and Hiroshi Imai
Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School
of Medicine, Aoto Hospital

Takekazu Onda
Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School
of Medicine, Daisan Hospital

Yoshihiko Takeda, Tomiko Iguchi, Miki Kudou, Kazuo Hashiguchi,
Kayoko Ohno, Tomoko Adachi and Sumie Itazu

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College

Nankun Cho, Yukimasa Notake and Zenjiro Miyagawa

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University, Fujigaoka Hospital

Katsuaki Kunii

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

Yoshiyuki Iwata and Bao-Liang Lin

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital

Masaya Tateno and Shinichirou Satake

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

Teruhiko Tamaya, Kunihiko Ito and Hiroshige Mikamo

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

Yoshiaki Yagami, Seiji Hanada and Katsuo Ikuta

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Medical School

Akihiro Tanigai

Department of Obstetrics and Gynecology, Inabe Kosei Hospital

Hiroji Okada, Takao Yamamoto and Jinsuke Yasuda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Sachio Ogita, Osamu Ishiko, Yuji Fujino,

Hiroyuki Ohnaka and Naoki Kawamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University, Medical School

Kumio Yamamoto and Hiroshi Tsuda

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City Shirokita Municipal Hospital

Hiromu Onda

Department of Obstetrics and Gynecology, Shinsenri Hospital

Shigeki Matsuo

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City Perinatal Center

Takafumi Kudo and Kouhei Ejiri

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Okayama University

Yoshio Ishii

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuyama Central Hospital

Teruhisa Akimoto, Yukio Hirano, Tomoko Sawai and Noriko Murakami

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Saiseikai Hospital

Koji Hirabayashi and Etsuko Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama National Hospital

Toshihiro Aono and Toshiyuki Yasui

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tokushima University

Tetsuya Okayama and Toshimasa Yuasa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Municipal Hospital

Suzu Miki and Yoshio Fuke

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi National Hospital

Koichi Deguchi

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Fundamental and clinical studies were performed by the YP-14 study group to evaluate the efficacy of the combination (1:4) of tazobactam (TAZ), an inhibitor of β -lactamase, and piperacillin (PIPC), in the treatment of patients with obstetric and gynecologic infections. The present studies were carried out at 36 medical institutes from 1992 to 1994, and the following results were obtained.

1. Clinical efficacy was evaluated in 129 patients out of a total of 151 patients with obstetric and gynecologic infections. The efficacy rate was 91.5%. Efficacy rate classified by type of infection was 94.9% for intrauterine infections, 82.1% for adnexitis, 90.0% for intrapelvic infections, and 100% for infection of the external genital organs and other infections.

2. The efficacy rate for patients who suffered from infections resistant to other drugs or from reinfections was 93.8%.

3. Of 149 organisms isolated from patients with obstetric and gynecologic infections, 40.9% were β -lactamase producing organisms. The isolated rate of β -lactamase producing organisms in aerobic gram-negative bacteria was 94.9%. The antibacterial efficacy of (TAZ/PIPC) was equal or superior to that of PIPC against clinical isolates.

4. The efficacy rate was 91.7% for monomicrobial infections and 97.8% for polymicrobial infections. The efficacy rate for infections caused by β -lactamase producing organisms was equal to that for infections by β -lactamase non-producing organisms.

5. The eradicated rate of clinical isolates was 92.6%. This rate was equal to that of β -lactamase producing organisms.

6. Side effects were observed in 8 of the 151 patients, mainly diarrhea and eruption.

7. Abnormal laboratory findings, mainly being noted as transient elevation of serum transaminase and increase in eosinophils, were observed in 9 of the 136 patients.

From these results, TAZ/PIPC was considered to be efficacious for the treatment of infections in the fields of obstetrics and gynecology.