

## Teicoplanin の敗血症・感染性心内膜炎・呼吸器感染症に対する臨床的検討

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科\*

敗血症、感染性心内膜炎ならびに呼吸器感染症に対する teicoplanin (TEIC) の臨床的検討が、全国 40 施設において行われたのでその成績をまとめて報告した。

先ず methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌による敗血症、感染性心内膜炎および肺炎を対象として、用量検討を行うと同時に TEIC の血中濃度について検討した。敗血症、感染性心内膜炎では、400 mg/400 mg → 400 mg/日群で早期より高い血中濃度 (trough levels) が得られ、血中濃度と相関して有効例が多く認められた。肺炎例でも、400 mg/400 mg → 400 mg/日で高い血中濃度が得られているが、必ずしも臨床効果との相関は明らかではなかった。

一般臨床試験は敗血症、感染性心内膜炎では 400 mg/400 mg → 400 mg/日、呼吸器感染症では 200 mg/200 mg → 200 mg/日と 400 mg/400 mg → 400 mg/日の 2 群について検討した。臨床効果は敗血症、感染性心内膜炎で 8 例中 6 例 (75.0%)、呼吸器感染症で 17 例中 14 例 (82.4%) に有効であり、200 mg/200 mg → 200 mg/日群でも 11 例中 9 例 (81.8%) に有効であった。また、細菌学的効果も 23 株中 19 株 (82.6%) が消失し、MRSA 8 株中 6 株 (75.0%) が消失した。

副作用発現率も 113 例中 5 例、4.4% に認められたのみであり、検査値異常変動も主として一過性の肝機能異常がみられたが、いずれも重篤なものはなかった。

TEIC は MRSA を含むグラム陽性菌感染症に対して、安全性の高い有用な薬剤である。

**Key words** : Teicoplanin, Vancomycin, 敗血症, 感染性心内膜炎, 肺炎

Teicoplanin (TEIC) はマリオン・メレル・ダウ株式会社で開発されたグリコペプチド系注射用抗生剤であり、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。また MRSA を含む各種グラム陽性菌による *in vivo* 感染治療実験においても優れた効果が認められている<sup>1,2)</sup>。

前臨床試験成績ならびに第 I 相臨床試験において TEIC の安全性が確認され、抗菌力ならびに体内動態から臨床的有用性が期待されたので、1988 年 5 月より研究会が組織され、本剤の基礎的、臨床的検討が行われた。

敗血症、感染性心内膜炎および呼吸器感染症に対する TEIC の臨床的検討は、Table 1 に示す全国 40 施設において行われたが、その成績をまとめて報告する。

### I. 対象および方法

#### 1) 用量検討試験

MRSA を含むグラム陽性菌による敗血症、感染性心内膜炎および肺炎を対象として、用量検討を行うと同

時に、TEIC の血中濃度についても検討した。

1 日用量ならびに用法：

Table 2 に示す如く、敗血症、感染性心内膜炎では初日のみ 400 mg、12 時間後に 200 mg、以後 200 mg 1 日 1 回点滴静注群 (400 mg/200 mg → 200 mg/日)、初日のみ 400 mg を 1 日 2 回、以後 400 mg 1 日 1 回点滴静注群 (400 mg/400 mg → 400 mg/日) の 2 群について、肺炎では、200 mg 1 日 1 回点滴静注群 (200 mg/日)、初日のみ 400 mg、以後 200 mg 1 日 1 回点滴静注群 (400 mg → 200 mg/日)、初日のみ 200 mg 1 日 2 回、以後 200 mg 1 日 1 回点滴静注群 (200 mg/200 mg → 200 mg/日)、初日のみ 400 mg 1 日 2 回、以後 400 mg 1 日 1 回点滴静注群 (400 mg/400 mg → 400 mg/日) の 4 群について有効性、安全性について検討した。使用期間は Table 2 に示す如く、敗血症では 2～3 週間、感染性心内膜炎では 4 週間、呼吸器感染症では 1～3 週間とした。

使用症例は Table 3 に示す如く、敗血症、感染性

\* 〒701-01 倉敷市松島 577

Table 1. Listing of institutes

---

The First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital
The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University.
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Department of Infectious Disease, The Institute of Medical Science, University of Tokyo.
The Second Medical Department, The Jikei University School of Medicine
The Fourth Medical Department, The Jikei University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University
Infections Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
Department of Respiratory Disease, Tokyo National Chest Hospital
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Disease Center
Department of Central Laboratory, School of Medicine, Yokohama City University
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Respiratory Diseases, Seirei-Mikatabara Hospital
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
The Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
Department of Internal Medicine, Nagasaki City Adult Diseases Center
Department of Internal Medicine, Hokusho Central Hospital
Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
Department of Surgery, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
The First Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University
Department of Thoracic Surgery, Asahikawa Municipal Hospital
Department of Thoracic Surgery, Tohoku University
Department of Cardiac Surgery, The Jikei University School of Medicine
The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College
Surgical Intensive Care Unit, Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center
Department of Surgery II, School of Medicine, Okayama University

---

心内膜炎では41例、肺炎では39例であり、他の抗菌剤併用例や対象外菌感染症などを除外した解析対象例数は、それぞれ28例と23例の計51例である。

## 2) 一般臨床試験

用量検討試験成績から敗血症、感染性心内膜炎では、初日のみ400 mg 1日2回、以後400 mg 1日1回点滴静注することとし、呼吸器感染症では、初日のみ

200 mg 1日2回、以後200 mg 1日1回点滴静注群と、初日のみ400 mg 1日2回、以後400 mg 1日1回点滴静注群の2群について検討した (Table 4)。

使用症例は Table 5 に示す如く、敗血症、感染性心内膜炎13例、呼吸器感染症20例、計33例であるが、対象外菌感染症や他の抗菌剤併用例など8例を除外した解析対象例は、それぞれ8例と17例、計25例

Table 2. Teicoplanin dose finding studies

Diagnosis and administration dose	<p><b>Septicemia・Infective endocarditis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg, 200 mg and 200 mg at intervals of 12 hours on the first 24 hours, followed by 200 mg daily on subsequent days (400 mg/200 mg→200 mg/day).</li> <li>• 400 mg, 400 mg and 400 mg at intervals of 12 hours on the first 24 hours, followed by 400 mg daily on subsequent days (400 mg/400 mg→400 mg/day).</li> </ul> <p><b>Pneumonia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg once a day (200 mg/day).</li> <li>• 400 mg on the first day, followed by 200 mg daily on subsequent days (400 mg→200 mg/day).</li> <li>• 200 mg, 200 mg and 200 mg at intervals of 12 hours on the first 24 hours, followed by 200 mg daily on subsequent days (200 mg/200 mg→200 mg/day).</li> <li>• 400 mg, 400 mg and 400 mg at intervals of 12 hours on the first 24 hours, followed by 400 mg daily on subsequent days (400 mg/400 mg→400 mg/day).</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Septicemia : 2~3 weeks</li> <li>• Infective endocarditis : 4 weeks in principle</li> <li>• Pneumonia : 1~3 weeks</li> </ul>
Duration	
Study design	Open trial

Table 3. Number of patients studied

Diagnosis	Dose	Total	Excluded*	Evaluated
Septicemia・Infective endocarditis	400 mg/200 mg → 200 mg/day	12	3	9
	400 mg/400 mg → 400 mg/day	18	4	14
	Others	11	6	5
	Subtotal	41	13	28
Pneumonia	200 mg/day	12	5	7
	400 mg → 200 mg/day	4		4
	200 mg/200 mg → 200 mg/day	11	4	7
	400 mg/400 mg → 400 mg/day	9	4	5
	Others	3	3	
	Subtotal	39	16	23
Total		80	29	51

\*Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy :

- Concomitant therapy with other antibiotics : 13 cases
- Diseases not included in protocol : 11 cases
- Others : 5 cases

Table 4. Dose regimens for open clinical trials

Septicemia・Infective endocarditis		Respiratory tract infections	
On the first day	400 mg×2	1	On the first day 200 mg×2 On subsequent days 200 mg
On subsequent days	400 mg	2	On the first day 400 mg×2 On subsequent days 400 mg

Table 5. Number of patients studied

Diagnosis	Total	Excluded*	Evaluated
Septicemia · Infective endocarditis	13	5	8
Respiratory tract infections	20	3	17
Pneumonia · Lung abscess	13	1	12
Secondary infections to chronic respiratory disease	5	2	3
Pyothorax	2		2
Total	33	8	25

\*Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy :

- Diseases not included in protocol : 3 cases
- Insufficient medication (dosing less than 3 days) : 2 cases
- Concomitant therapy with other antibiotics : 1 case
- Uncertain symptoms of respiratory tract infection : 1 case
- Severe condition due to underlying disease : 1 case

である。

## II. 試験成績

### 1) 用量検討試験における成績

用量別臨床効果を Table 6 に、分離菌別細菌学的効果を Table 7 に示した。なお用量、用法の基準外の使用例はその他として示した。

#### (1) 敗血症、感染性心内膜炎

敗血症、感染性心内膜炎に対する臨床効果は、400 mg/200 mg → 200 mg/日群で9例中5例(55.6%)、400 mg/400 mg → 400 mg群で14例中9例(64.3%)、その他の群で5例中3例が有効であった。

分離菌別細菌学的効果では21株中18株(85.7%)の菌消失であり、MRSAでも11株中9株(81.8%)に菌消失が認められた。

#### (2) 肺炎

肺炎に対する臨床効果は200 mg/日群で7例中2例(28.6%)、400 mg → 200 mg/日群若しくは200 mg/200 mg → 200 mg/日群で11例中6例(54.5%)、400 mg/400 mg → 400 mg/日群で5例中2例(40.0%)に有効であった。やや有効を加えたものの有効率は、それぞれ85.7%、72.7%、80.0%であった。

分離菌別細菌学的効果については23株中12株(52.2%)に菌消失が認められ、MRSAでも12株中6株(50.0%)で菌消失が認められた。

#### (3) 用量別血中濃度 (trough levels) と臨床効果

血中濃度を経日的に測定し得た症例について、用量別血中濃度 (trough levels) と臨床効果について検討した。Fig. 1 に示す如く敗血症、感染性心内膜炎では400 mg/400 mg → 400 mg/日群で早期より高い血中濃度 (trough levels) が得られており、血中濃度と相関して有効例が多く認められている。

肺炎例でも400 mg/400 mg → 400 mg/日群で高い血中濃度 (trough levels) が得られているが、必ずしも臨床効果との相関は明らかではなかった。

さらに血中濃度 (trough levels)、分離菌のMICと臨床効果について検討した。Table 8、Table 9 に示す如く敗血症、感染性心内膜炎では、分離菌のMICに対する血中濃度 (trough levels) の割合が10倍以上の症例で有効例が認められており、やや有効、無効の症例はその割合がほとんど10倍以下の症例であった。肺炎でもほぼ同様の傾向が認められた。

#### 2) 一般臨床試験における成績

臨床効果は Table 10 に示す如く、敗血症、感染性心内膜炎では8例中6例(75.0%)、呼吸器感染症では17例中14例(82.4%)が有効であった。呼吸器感染症の内訳では、肺炎、肺化膿症12例中11例(91.7%)、下気道感染症3例中2例、膿胸2例中1例に有効であった。

さらに用量別に臨床効果をみると Table 11 に示す如く、若干基準外使用例が認められたが、基準用量を使用した敗血症、感染性心内膜炎の5例中4例が有効であった。呼吸器感染症では200 mg/200 mg → 200 mg/日群でも11例中9例(81.8%)、400 mg/400 mg → 400 mg/日群では6例中5例(83.3%)が有効であった。

分離菌別細菌学的効果では、Table 12 に示す如く23株中19株(82.6%)が菌消失しており、MRSA 8株中6株(75.0%)が菌消失している。

#### 3) 安全性についての検討成績

用量検討試験ならびに一般臨床試験における副作用発現頻度ならびに臨床検査値の異常変動について検討した。

Table 6. Clinical efficacy by dose for each infection

Diagnosis	Dose	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Good and more than	Fair and more than
Septicemia・Infective endocarditis	400 mg/200 mg→200 mg/day	9	1	4	2	2	5/ 9 (55.6)	
	400 mg/400 mg→400 mg/day	14		9	2	3	9/14 (64.3)	
	Others	5		3	1	1	3/ 5 (60.0)	
Pneumonia	200 mg/day	7	1	1	4	1	2/ 7 (28.6)	6/ 7 (85.7)
	400 mg→200 mg/day	11	3	3	2	3	6/11 (54.5)	8/11 (72.7)
	200 mg/200 mg→200 mg/day							
	400 mg/400 mg→400 mg/day	5		2	2	1	2/ 5 (40.0)	4/ 5 (80.0)

Table 7. Bacteriological response by causative organism

Causative organisms	Eradication rate (%)	
	Septicemia・Infective endocarditis	Pneumonia
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	9/11 (81.8)	6/12 (50.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/ 3	2/ 7 (28.6)
coagulase-negative staphylococci	2/ 2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		3/ 3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/ 1	
Others	4/ 4	1/ 1*
Total	18/21 (85.7)	12/23 (52.2)

\*Mixed infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* + other gram-positive cocci

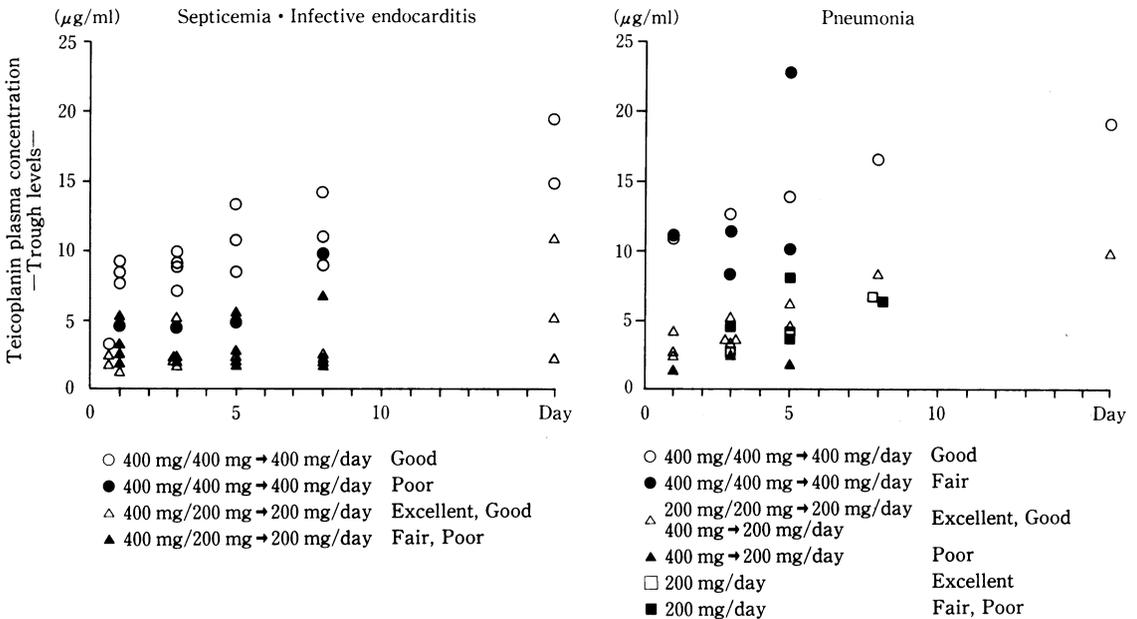


Fig. 1. Correlation between therapeutic outcome and teicoplanin plasma level

Table 8. Correlation of therapeutic outcome with teicoplanin plasma levels (trough levels) and MIC value against causative organisms — Septicemia · Infective endocarditis —

## Excellent and good cases

No. of patients	Dose	Causative organisms MIC	Plasma levels (trough levels) ( $\mu\text{g/ml}$ ) plasma levels / MIC				
			Day 1	Day 3	Day 5	Day 8	Day 14
1	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.39	3.9	2.5	3.7		11.3
			10	6	9		29
2	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 1.56	1.9	3.2		3.6	3.3
			1	2		2	2
3	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	<i>S. sanguis</i> 0.20	2.6	3.0	3.3	3.2	5.1
			13	15	17	16	26
4	400 mg/400 mg $\rightarrow$ 400 mg/day	MRSA 0.78		9.1	13.1	11.0	
				12	17	14	
5	400 mg/400 mg $\rightarrow$ 400 mg/day	MRSA 0.78	8.5				
			11				
6	400 mg/400 mg $\rightarrow$ 400 mg/day	CNS 0.78	7.9	8.9	10.5		14.8
			10	11	13		19
7	400 mg/400 mg $\rightarrow$ 400 mg/day	<i>S. oralis</i> 0.20	9.4	10.0		14.0	18.4
			47	50		70	92
8	400 mg/400 mg $\rightarrow$ 400 mg/day	<i>S. mitis</i> 0.78	3.9	7.5	8.2	8.9	
			5	10	11	11	

## Fair and poor cases

No. of patients	Dose	Causative organisms MIC	Plasma levels (trough levels) ( $\mu\text{g/ml}$ ) plasma levels / MIC			
			Day 1	Day 3	Day 5	Day 8
1	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.78	5.3	3.1	3.9	
			7	4	5	
2	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.39	3.8	3.6	5.5	6.5
			10	9	14	17
3	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.78	2.5	3.3	2.9	3.0
			3	4	4	4
4	400 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	<i>S. epidermidis</i> 0.78	3.4	3.1		3.4
			4	4		4
5	400 mg/400 mg $\rightarrow$ 400 mg/day	MRSA 0.78	4.7	4.8	4.9	9.7
			6	6	6	12

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
 CNS : coagulase-negative staphylococci

副作用発現頻度は、Table 13 に示す如く 113 例中 5 例 (4.4%) に認められ、4 例が中止している。

副作用の種類は発熱 2 例、発疹 2 例、黄疸 1 例である。黄疸の 1 例は継続使用しており、薬剤との関係は必ずしも明らかではない (Table 14)。

さらに 1 日使用量と副作用出現頻度では、維持量として 200 mg/日使用群で 54 例中 4 例 (7.4%)、400 mg/日使用群では 53 例中 1 例 (1.9%) であり、むしろ高用量群で副作用出現頻度が低くなっていた (Table 15)。また年齢別に副作用出現頻度をみても、

特に高齢者で高くなる傾向は認められなかった。副作用出現までの日数をみると、黄疸出現例のみ初日に認められているが、他の 4 例はいずれも 6 日目以降に認められている。

検査値異常変動は副作用判定基準検討委員会<sup>3)</sup>の基準に準じたものであるが、Table 16 に示す如く 56 件、28 例に認められており、主なものは GOT、GPT、ALP の異常変動であった。また、200 mg/日維持量群と 400 mg/日維持量群の間でも特に差は認められなかった。

Table 9. Correlation of therapeutic outcome with teicoplanin plasma levels (trough levels) and MIC value against causative organisms — Pneumonia —

## Excellent and good cases

No. of patients	Dose	Causative organisms MIC	Plasma levels (trough levels) ( $\mu\text{g/ml}$ ) plasma levels / MIC				
			Day 1	Day 3	Day 5	Day 8	Day 13
1	200 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.39	3.0	3.9	4.5		
			8	10	12		
2	200 mg/200 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.39	3.8	5.2	6.4	8.2	10.6
			10	13	16	21	27
3	400 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.39	2.7	3.6			
			7	9			
4	400 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MRSA 0.78		3.8			
				5			

## Fair and poor cases

No. of patients	Dose	Causative organisms MIC	Plasma levels (trough levels) ( $\mu\text{g/ml}$ ) plasma levels / MIC			
			Day 1	Day 3	Day 5	Day 8
1	200 mg/day	MRSA 0.78			3.3	6.3
					4	8
2	200 mg/day	MRSA 1.56 <i>S. epidermidis</i> 1.56		4.4	8.1	
				3	5	
3	400 mg $\rightarrow$ 200 mg/day	MSSA 0.78	1.9	2.1	2.1	
			2	3	3	

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Table 10. Clinical efficacy by type of infection

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Septicemia $\cdot$ Infective endocarditis	8		6	1	1	6/8 (75.0)
Respiratory tract infections	17	2	12	1	2	14/17 (82.4)
Pneumonia $\cdot$ Lung abscess	12	1	10		1	11/12 (91.7)
Secondary infections to chronic respiratory disease	3	1	1	1		2/3
Pyothorax	2		1		1	1/2
Total	25	2	18	2	3	20/25 (80.0)

(Excellent+Good)/Total

## III. 考 察

TEIC はマリオン・メレル・ダウ株式会社で開発された、新しいグリコペプチド系の注射用抗生剤である。TEIC の抗菌スペクトルは vancomycin (VCM) 同様グラム陽性の好気性菌と嫌気性菌に限られており、MRSA を含む *S. aureus* に対する抗菌力は VCM とほぼ同等である。しかし、*Streptococcus* 属及びグラ

ム陽性嫌気性菌に対する抗菌力は VCM より優れている<sup>1,2)</sup>。

さらに MRSA, *S. aureus* など各種細菌によるマウス実験的全身感染症に対して、VCM と同等若しくは優れた治療効果を示している。

TEIC を 30 分間点滴静注した時の血中半減期は 46~56 時間と長いですが、反復使用で蓄積性はみられて

Table 11. Clinical efficacy by dose for each infection

Diagnosis	Maintenance dose	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Septicemia •	400 mg	5		4	1		4/ 5 (80.0)
Infective endocarditis	Others*	3		2		1	2/ 3
Respiratory tract infections	200 mg	11	1	8**		2	9/11 (81.8)
	400 mg	6	1	4	1		5/ 6 (83.3)

(Excellent + Good) / Total

\*200 mg/200 mg → 200 mg/day 1 case

200 mg × 2/day 1 case

400 mg/day 1 case

\*\*including 1 case with dose of 200 mg/day

Table 12. Bacteriological response by causative organism

Causative organisms	No. of patients	Bacteriological response					Eradication rate (%) [Eliminated + Replaced]
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced	Super-infection	
MRSA	8	6		2			6/ 8 (75.0)
<i>S. aureus</i>	4	2	1			1	2/ 4
CNS	3	3					3/ 3
<i>S. pneumoniae</i>	4	3			1		4/ 4
<i>E. faecium</i>	1	1					1/ 1
Other GPC	3	2			1		3/ 3
Total	23	17	1	2	2	1	19/23 (82.6)

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CNS : coagulase-negative staphylococci

GPC : gram-positive cocci

Table 13. Overall incidence of side effects by diagnosis in teicoplanin patients in clinical studies (Dose finding studies + Open clinical trials)

Diagnosis	No. of patients evaluated	No. of patients with side effects (%)	No. of patients with discontinued treatment due to side effects (%)
Septicemia • Infective endocarditis	54	2 (3.7)	2 (3.7)
Respiratory tract infections	59	3 (5.1)	2 (3.4)
Total	113	5 (4.4)	4 (3.5)

Table 14. Integrated summary of side effects in clinical studies

Side effects	No. of patients with side effects	Severity			Relation to teicoplanin			Action	
		Mild	Moderate	Severe	Definite	Probable	Possible	Continued	Discontinued
Fever	2 (1.8)		2		1	1			2
Rash	2 (1.8)		2			2			2
Jaundice	1 (0.9)	1					1	1	
Total	5 (4.4)	1	4		1	3	1	1	4

Table 15. Correlation between side effects and maintenance dose of teicoplanin in clinical studies

Side effects	No. of patients with side effects	Maintenance dose		
		200 mg	400 mg	Others
Fever	2	2		
Rash	2	1	1	
Jaundice	1	1		
Total	5	4	1	
No. of patients evaluated	113	54	53	6
Incidence (%)	4.4	7.4	1.9	

Table 16. Abnormal changes in laboratory findings in clinical studies

Laboratory findings	No. of examinations	No. of episodes with abnormal laboratory findings (%)
WBC ↓	112	2 (1.8)
Eosino ↑	98	8 (8.2)
GOT ↑	111	13 (11.7)
GPT ↑	110	9 (8.2)
γ-GTP ↑	92	2 (2.2)
ALP ↑	104	7 (6.7)
LDH ↑	69	3 (4.3)
T-Bil ↑	103	3 (2.9)
BUN ↑	109	4 (3.7)
S-Creatinine ↑	110	2 (1.8)
Creatinine clearance ↓	35	2 (5.7)
Urinary sediment (RBC)	73	1 (1.4)
Total No. of episodes with abnormal laboratory findings		56 episodes
Total No. of patients with abnormal laboratory findings		28 patients

いない。また患者での血中濃度 (trough levels) は、1日維持量 200 mg 使用で約 5 μg/ml、400 mg 使用で約 10 μg/ml の濃度が得られており、初日のみ loading dose を用いることで、より速く target mean steady state に達することが報告されている<sup>2)</sup>。

その他 VCM に比し腎毒性が低く<sup>4)</sup>、また VCM 使用時に認められる血漿中 histamine release も僅かで、いわゆる“red man syndrome”の出現も VCM に比し、はるかに低率であるといわれる<sup>5)</sup>。

Lewis ら<sup>6)</sup>はグラム陽性菌による心内膜炎、敗血症、皮膚軟部組織感染症、下気道感染症など 1,333 例の検討で 91.7% の有効率を示しており、アレルギー性の副作用発現が 2.4%、一過性の肝機能障害が 2.0% にみられたと報告している。肺炎、気管支炎など呼吸器感染症 30 例についての Amaducci ら<sup>7)</sup>の成績でも優れた治療効果を得られている。

今回私共もグラム陽性菌による敗血症、感染性心内

膜炎ならびに呼吸器感染症を対象として TEIC の用量検討試験ならびに一般臨床試験を行った。

用量検討試験での敗血症、感染性心内膜炎に対する有効率は 60.7% (28 例中 17 例) であったが、肺炎に対する有効率は 43.5% (23 例中 10 例) と予想に反して低率であり、用量との相関も認められなかった。このことは対象とした肺炎のなかに難治例や複数菌感染例が含まれていたためと考えられる。

他方、分離菌別細菌学的効果では、敗血症、感染性心内膜炎で 85.7% (21 株中 18 株) の菌消失率が認められ、MRSA も 11 株中 9 株 (81.8%) が消失した。肺炎での菌消失率は 52.2% (23 株中 12 株) であり、MRSA は 12 株中 6 株 (50.0%) が消失した。

一般臨床試験での敗血症、感染性心内膜炎に対する有効率は 75.0% (8 例中 6 例) であり、肺炎、下気道感染を含む呼吸器感染症に対する有効率は 82.4% (17 例中 14 例) であった。しかも、初日のみ 200 mg

1日2回, 以後200mg 1日1回点滴静注の低用量群でも81.8% (11例中9例) と優れた有効率が得られた。

また, 分離菌別細菌学的効果も82.6% (23株中19株) の菌消失率が認められ, MRSAの消失率も75.0% (8株中6株) と優れていた。

両試験を通じての副作用発現率は4.4% (113例中5例) に認められたのみであり, 検査値異常変動も主として一過性の肝機能異常であり, いずれも重篤なもののみみられなかった。

近年MRSAによる院内感染が問題になっており, 唯一の有効薬剤としてVCMがあげられている。

TEICはVCM類似の抗菌スペクトラムと抗菌活性を有する薬剤であるが, VCMに比し腎毒性が低く, red man syndromeなどの発現率も低率である。しかも血中半減期が46~56時間と長いため1日1回使用で十分な臨床効果が得られている。VCMは1日2~3回使用が必要であるのに対して使用し易い, 臨床的有用性の高い薬剤であるといえる。

臨床用量としては敗血症, 感染性心内膜炎に対しては, 初日400mg 1日2回, 以後400mg 1日1回, 肺炎に対しては, 初日200mg 1日2回, 以後200mg 1日1回の使用で十分な治療効果が期待できるものと考えている。

#### 文 献

1) Greenwood D: Microbiological properties of

teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 1~13, 1988

- 2) 齋藤 篤, 松本文夫: 第39回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. Teicoplanin, 東京, 1992
- 3) 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 4) Davey P G and Williams A H: A review of the safety profile of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl B): 69~73, 1991
- 5) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller J S, Ruberg S J, Polk R: Comparison of vancomycin and teicoplanin induced histamine release and "Red Man Syndrome". *Antimicrob Agents Chemother* 34: 765~769, 1990
- 6) Lewis P, Garaud J J, Parenti F: A multi-center open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 61~67, 1988
- 7) Amaducci S, Rosina R, Pugnetti P, Pollice P, Cellurale V, Beulcke G, Zanon P, Grassi C: Efficacy and safety of teicoplanin in lower respiratory tract infections (LRTI) bacteriologically diagnosed by fiberoptic bronchoscopy aspirate cultures. *In Teicoplanin: further European experience* (Grunberg R N ed.), p.9~19, Royal Society of Medicine Services Limited, London, 1990

Teicoplanin in the treatment of septicemia,  
infective endocarditis and respiratory tract infections

Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
577 Matsushima, Kurashiki-shi, 701-01, Japan

The clinical effects of teicoplanin (TEIC) on septicemia, infective endocarditis and respiratory tract infections were evaluated in 40 medical institutes. Reported herein are the results of the evaluations.

Dose-finding studies of TEIC were carried out in patients with septicemia, infective endocarditis or pneumonia caused by gram-positive organisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and plasma concentrations in those patients were investigated in the studies. In patients with septicemia or infective endocarditis, 400 mg/400 mg → 400 mg/day of TEIC showed high trough levels in blood soon after administration and proved effective in many of the patients so treated. The effect was found to be correlated with the level in plasma. In patients with pneumonia, 400 mg/400 mg → 400 mg/day of the drug exhibited high trough levels in blood, which, however, showed no clear correlation with clinical effects.

Open clinical trials were conducted at 400 mg/400 mg → 400 mg/day of TEIC in patients with septicemia/infective endocarditis and 200 mg/200 mg → 200 mg/day and 400 mg/400 mg → 400 mg/day of TEIC in patients with respiratory tract infections. The dose of 400 mg/400 mg → 400 mg/day was effective in 75.0% (6 of 8 patients) of the patients with septicemia/infective endocarditis and 82.4% (14 of 17 patients) of the patients with respiratory tract infections. The dose of 200 mg/200 mg → 200 mg/day was effective in 81.8% (9 of 11 patients) of the patients with respiratory tract infections. Bacteriologically, 19 of 23 strains (82.6%) were eradicated with TEIC. MRSA responded to TEIC, with 6 of the 8 strains (75.0%) treated with the drug eradicated.

The incidence of side effects was only 4.4% (5 of 113 patients). Clinical laboratory findings indicated transient episodes of liver dysfunction, but they were not severe.

It can be concluded that TEIC is clinically useful and safe in the treatment of infections caused by gram-positive organisms, including MRSA.