

黄色ブドウ球菌によると思われる呼吸器感染症に対する
Teicoplanin の臨床用量設定に関する検討

伊 藤 章

横浜市立大学医学部附属病院臨床検査部*

小田切繁樹・住友みどり・吉池 保博・庄司 晃

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

入交昭一郎・小花 光夫

川崎市立川崎病院内科

松本文夫・今井健郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋 孝行

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

森田 雅之

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

注射用グリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) の呼吸器感染症に対する至適臨床用量を検討・確認する目的で、神奈川地区3施設において、対象患者および対象疾患を限定し、オープン試験を実施した。対象は、*Staphylococcus aureus* によると思われる呼吸器感染症で、初日 200 mg を 12 時間毎に 2 回、以後 1 日 1 回 200 mg (用量 1 群)、初日 400 mg を 12 時間毎に 2 回、以後 1 日 1 回 400 mg (用量 2 群) のいずれかを 1~3 週間使用するものとした。

用量 1 群 4 例 (肺炎 2 例、慢性気管支炎 2 例)、用量 2 群 4 例 (肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、続発性気管支拡張症 1 例) の計 8 例に使用、このうち効果解析対象症例は、用量 1 群 3 例と用量 2 群 4 例であり、安全性の評価は 8 例全例を対象とした。

用量 1 群では 3 例中 2 例に有効で 66.7%、用量 2 群では 4 例中 3 例に有効で 75.0% の有効率であった。

このうち、起炎菌が methicillin-resistant *S. aureus* であった例についてみると、両群 1 例ずつに使用され、その臨床効果および細菌学的効果は、用量 1 では重複感染となりやや有効、用量 2 では菌消失、有効であった。

副作用・臨床検査値異常変動としては、用量 1 群で好酸球増多が 1 例に認められた。

また、bioassay 法による薬剤血漿中濃度測定を行った。用量 1 群の 3 例、用量 2 群の 2 例での血中濃度の推移を比較すると、開始 24 時間目から 7 日目までの trough 値は、用量 2 群では用量 1 群の概ね 2~4 倍であり、また、1 週間以降に定常状態に達し、そのときの trough 値は用量 1 群、用量 2 群ともに有効血中濃度とされる 5~10 $\mu\text{g/ml}$ に至っていた。

以上の結果より、*S. aureus* によると考えられる呼吸器感染症に対する TEIC の至適臨床用量として、用量 1、2 ともに有用性が期待できることが示唆された。

Key words : Teicoplanin, 用量設定試験, 呼吸器感染症, *S. aureus*, MRSA

新しく開発されたグリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) は、*Actinoplanes teichomyceticus* より分離

される発酵抽出物である。TEIC は、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有し、特に今般社会的な問題となってい

る methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む多剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する。このような特性を有する本剤の適応となる患者は、重篤な基礎疾患・合併症を有している場合が多く、その感染症についても緑膿菌をはじめとする複数菌が関与している場合も少なくない。

今回の試験に先立って実施された teicoplanin 初期第II相臨床試験では、敗血症、感染性心内膜炎、肺炎、皮膚軟部組織感染症患者に対する本剤の安全性、有効性、体内動態の検討が行われ、その成績より臨床用量が検討された。この際、本剤の特性上、その対象患者の多くは何らかの基礎疾患・合併症を有しており、本剤の薬効・安全性の評価をより難しいものとした。また、使用開始前に、その起炎菌が本剤の対象菌種であることの確認が必要とされたため、症例集積ならびにその評価においては、困難な点が多々見受けられた。今回の試験は、前試験での難点を補うべく、TEICの呼吸器感染症患者に対する至適臨床用量の検討および確認を目的とし、前試験での成績をもとに2用量を設定した。

また、至適臨床用量の検討試験として比較試験を考えたとき、本邦では対照薬として確立された既存の類似薬がなく、さらに対象患者がMRSA感染症である場合が多いという特殊性をも考慮すると、適切な比較試験を組むことは困難であった。

従って、本剤の至適臨床用量をきめ細かく検討するためには、各症例間でのバイアスを少なくすることを目的とし、治験実施施設、対象患者、対象菌種等を限定した上での試験を実施する必要があると考えられた。今回、著者らは、神奈川地区において研究会を設け、実施施設を3施設、対象疾患を *S. aureus* によると思われる呼吸器感染症に限定し、TEICの臨床用量検討試験を行ったので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

神奈川県内3施設における入院患者のうち、*S. aureus* によると思われる呼吸器感染症の患者で、発熱、CRP陽性化、核の左方移動を伴う白血球増多、胸部X線異常所見など、感染症候が存在すると考えられる症例を対象とした。

また、対象患者の年齢は16歳以上、性別は不問とした。ただし、以下の条件のいずれかに該当する患者は、対象より除外した。

- 1) レスピレーターを装着している患者。
- 2) 気道切開術が行われた患者。
- 3) 重篤な基礎疾患を有する患者。
- 4) 他の抗菌剤または副腎皮質ステロイドの併用を行う必要のある患者。
- 5) 本剤治療開始前に抗菌剤が使用され、既に症状

の改善しつつある患者。

6) Vancomycin (VCM) によるショックの既往歴のある患者。

7) アミノ糖系抗生物質、ペプチド系抗生物質またはVCMに対し、過敏症の既往歴のある患者。

8) 本人または両親、兄弟に発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者。

9) 難聴またはその他聴覚障害のある患者。

10) 腎あるいは肝機能障害を有する患者。

11) 妊婦および妊娠している可能性のある婦人および授乳中の患者。

12) その他、担当医が治験の対象として不適当と判断した患者。

なお、本剤使用開始に際しては、本試験の内容、試験薬剤の効果、副作用などについて患者または家族に十分説明し、試験参加の同意が得られた患者のみを対象とした。

2. 試験薬剤および投与方法

TEIC 200 mg (力価) を含有するバイアルを用いた。以下の2用量にて試験を行うものとし、用量1では1バイアルを、用量2では2バイアルを注射用蒸留水あるいは生理食塩水を用いて全量100 mlに調整し、30分かけて点滴静注した。用量1, 2のいずれを使用するかは、担当医の判断によるものとした。

用量1：初日200 mgを12時間毎に2回、以後1日1回200 mgを点滴静注(用量1群)。

用量2：初日400 mgを12時間毎に2回、以後1日1回400 mgを点滴静注(用量2群)。

使用期間として1～3週間連続使用としたが、本治療開始後1週間を経ずして治癒と判断された場合、あるいは途中有効性が認められない場合には、中止してもよいものとした。また、用量1にて有効性が認められず、かつ、安全性に問題がないと判断された場合には、用量2へ変更してもよいものとした。これらの場合、その判定は本剤使用開始後、最低72時間を経過した後に行うものとした。但し、本治療開始後、重篤な副作用・臨床検査値異常の発現、症状の増悪など主治医が必要と認めた場合、あるいは患者またはその家族から中止の申し出があった場合には、直ちに本剤の使用を中止できるものとした。

3. 併用薬剤

本試験期間中は、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイドの併用は行わないこととした。

非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤は、原則として併用しないが、やむを得ずこれらの薬剤を使用した場合には必ず調査表に用法・用量、使用日数な

などを記載するものとした。

去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤の併用は認めるが、この場合には必ず調査表に用法・用量、使用日数などを記載することとした。

強心剤、利尿剤、補液などの使用ならびに基礎疾患に対する何らかの治療薬剤を併用した場合には必ず調査表にその用法・用量、使用日数などを記載することとした。

4. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 自・他覚症状

下記項目について可能な限り調査し、使用開始前、開始3日後、1週間後、2週間後ならびに使用終了時に必ず実施することとした。

①体温：毎日の最高・最低体温

②咳嗽：卅（高度）、卍（中等度）、
+（軽度）、-（なし）の4段階

③喀痰

量：卍（50 ml/日以上）、卍（49～10 ml/日）、
+（10 ml/日未満）、-（なし）の4段階

性状：P（膿性）、PM（膿粘性）、
M（粘性）

悪臭：+（あり）、-（なし）

④呼吸困難：卍（高度）、卍（中等度）、
+（軽度）、-（なし）の4段階

⑤胸痛：+（あり）、-（なし）

⑥胸部ラ音：卍（高度）、卍（中等度）、
+（軽度）、-（なし）の4段階

⑦チアノーゼ：+（あり）、-（なし）

⑧悪寒：卍（高度）、卍（中等度）、
+（軽度）、-（なし）の4段階

⑨胸部X線

2) 副作用

本試験開始後に生じた随伴症状について、その症状、程度、発現日、消失日、本剤使用の継続・中止、処置の有無とその内容、試験薬剤との関係、その後の経過ならびに使用中止後の状態などについて、可能な限り詳細に記載するものとした。

3) 臨床検査

下記項目について可能な限り、また、必要に応じて調査し、使用開始前、開始3日後、1週間後、2週間後ならびに使用終了時に必ず実施することとした。

①血液一般検査：動脈血（PaO₂、PaCO₂、pH）、赤血球数、白血球数、白血球数分類、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、赤沈（1時間値）

②血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、A/G比、

血糖、総ビリルビン、総コレステロール、GOT、GPT、 γ -GTP、ALP、LDH、血清電解質（Na、K、Cl）、BUN、血清クレアチニン、CRP

③尿検査：pH、蛋白、糖、沈渣（赤血球、白血球、円柱）、尿量

④クレアチニンクリアランス

⑤聴力検査：オージオグラム

⑥血液培養（動脈血、静脈血）

4) 起炎菌検索

各施設は、塗抹鏡検の結果もふまえて、できる限り正しく起炎菌を把握するように努めた。使用開始前、開始3日後、1週間後、2週間後ならびに使用終了時に実施し、調査表には、分離菌についてすべてを列記し、そのうち起炎菌と考えられるものに○印を付すこととした。なお、菌の同定および感受性測定は、東京総合臨床検査センター研究部において、一括して実施した。感受性測定については、TEIC、gentamicin (GM)、tobramycin (TOB)、methicillin (DMPPC)、cefazolin (CEZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。

5) 血中濃度測定

TEICの血漿中濃度を測定するため、採血を、初日点滴開始直前とその点滴終了時、2日目（使用3回目）以降4日目（使用5回目）までの点滴開始直前、8日目（使用9回目）の点滴開始直前、最終日点滴開始直前とその点滴終了時、および最終使用24時間後に、できる限り行うものとした。また、可能であれば同一施設内にて用量1および用量2の比較を行うものとした。

5. 判定

神奈川県地区による研究会にて、以下の判定を行った。

細菌学的効果は、起炎菌の消長、新たな起炎菌の出現の有無などにに基づき、消失、減少、不変、菌交代、再発、重複感染の6段階、または不明のいずれかに判定した。

臨床効果は、菌の消長、臨床症状、胸部X線像、臨床検査成績などの推移を総合的に勘案して、著効、有効、やや有効、無効の4段階、および判定不能のいずれかに判定した。

安全性については、副作用が認められた場合、その症状、程度、発現時期、試験継続の可否、処置の有無、経過、中止後の状態を調査表に記載の上、本剤との因果関係を、明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5項目のいずれであったかを判定した。また、臨床検査値異常変動が認められた場合、その処置、経過について調

査表に記載の上、本剤との因果関係を、副作用と同様に5項目のいずれであったかを判定した。

これら臨床効果と安全性を勘案し、極めて有用性あり、有用性あり、やや有用性あり、有用性なし、好ましくないの5段階、および判定不能のいずれかに判定するものとした。

II. 試験成績

各症例の患者背景および成績の一覧を Table 1 に示す。

1. 集積症例

用量1群4例(肺炎2例, 慢性気管支炎2例), 用量2群4例(肺炎2例, び慢性汎細気管支炎1例, 続発性気管支拡張症1例)の併せて8例が集積されたが, このうち用量1群の慢性気管支炎1例については, 重篤な基礎疾患によると思われる全身状態の悪化のため感染症状が不明確であったことから, 効果判定の対象から除外され, 安全性のみの評価対象となった。

2. 患者背景因子

用量1群の効果解析対象症例3例(男性1, 女性2)での年齢は51~91歳, 平均72.0歳, 体重は32~59kg, 平均47.0kgであった。用量2群の4例(男性3, 女性1)の年齢は32~71歳, 平均49.0歳, 体重は35~64kg, 平均50.0kgであった。

投与期間は, 用量1群の効果解析対象症例3例では9~17日間使用され, 平均で13.3日間であった。用量2群の4例では, 8~14日間使用され, 平均は10.3日間であった。

本剤の使用開始直前まで化学療法が施されていたものは, 用量1群の効果解析対象症例3例全例と, 用量2群の4例中2例であった。

また, 基準内での併用薬の使用があった症例は, 用量1群の効果解析対象症例3例全例と, 用量2群の4例中2例であった。

3. 細菌学的検査

全8例中5例において臨床分離株の一括同定および感受性測定が実施された。これらに対するTEICの

Table 1. Clinical results with teicoplanin

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Administration		Response		Side effects
		Underlying disease	Dosage (mg/day)	Duration (days)	Bacteriological	Clinical	
1	91 F	Chronic bronchitis	200/200	14	Superinfection	Fair	-
		Chronic hepatitis Anemia	↓ 200				
2	74 M	Pneumonia	200/200	9	Unknown	Good	-
		Diabetes	↓ 200				
3	51 F	Pneumonia	200/200	17	Unknown	Good	Eosino. ↑
		-	↓ 200				
4	51 M	Chronic bronchitis	200/200	11	Not evaluable	Not evaluable	-
		Malignant tumor Collagen diseases	↓ 200				
5	71 F	Diffuse bronchiolitis	400/400	14	Eliminated	Good	-
		-	↓ 400				
6	33 M	Pneumonia	400/400	8	Eliminated	Good	-
		-	↓ 400				
7	60 M	Sequential bronchiectasis	400/400	11	Unchanged	Poor	-
		Pulmonary tuberculosis inveterate Lung aspergillosis	↓ 400				
8	32 M	Pneumonia	400/400	8	Eliminated	Good	-
		-	↓ 400				

MIC 値は、接種菌量 10^6 CFU/ml で $0.39\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。この 5 例のうち 3 例は MRSA であり、これらに対する TEIC の MIC は $0.39\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ と、良好な感受性を示した。なお、これらの MRSA に対する本剤ならびに他の抗生剤の感受性試験成績を Table 2 に示す。

4. 血中濃度測定

用量 1 群の 3 例、用量 2 群の 2 例について、血漿中 TEIC 濃度を bioassay 法^{2,3)}を用いて測定した。これらの推移を比較すると、2 日目から 7 日目までの trough 値は、用量 2 群ではいずれのポイントでも $10 \mu\text{g/ml}$ に達していた。用量 1 群では、2 日目から徐々に上昇し、3 例すべてが $5 \mu\text{g/ml}$ を越えたのは 4~5 日目であった。また、この間の 2 用量群の trough 値を比較すると、用量 2 群では用量 1 群の 2~4 倍であった。その後、両群とも 8 日目以降に定常状態に達し、その trough 値は用量 1 群で $6\sim 12 \mu\text{g/ml}$ 、用量 2 群で $12\sim 15 \mu\text{g/ml}$ と、ともに有効血中濃度値⁴⁾とされる $5\sim 10 \mu\text{g/ml}$ を満していた。これらの値を Table 3 に示す。

5. 効果

用量 1 群では、3 例中 2 例に有効、1 例にやや有効で、有効率は 66.7% であった。用量 2 群では、4 例中 3 例に有効、1 例に無効で、有効率は 75.0% であった。全体では、7 例中 5 例に有効で、71.4% の有効率であった。

また、疾患別にみると、用量 1 群では肺炎の 2 例に

有効、慢性気管支炎の 1 例にはやや有効であった。用量 2 群では、肺炎の 2 例および慢性汎細気管支炎の 1 例に有効、続発性気管支拡張症の 1 例には無効であった。全体では、肺炎の 4 例全例に有効、下気道感染症の 3 例中 1 例に有効であった。

細菌学的には、用量 1 群の 2 例では、塗抹鏡検により菌の減少を確認し、また、MRSA が分離・同定された 1 例では、*Haemophilus influenzae* との重複感染に至った。用量 2 群では 4 例中、MRSA 1 例、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 1 例、薬剤感受性測定未実施の *S. aureus* 1 例の、計 3 例において消失をみた。残りの 1 例の起炎菌は MSSA で、不変であった。

このように MRSA による呼吸器感染症に対して、両用量群 1 例ずつについて評価・検討され、用量 1 の使用例ではやや有効、用量 2 では菌消失、臨床効果も有効であった。なお、感染症状が不明確となったため効果判定の対象外となった MRSA による慢性気管支炎 1 例については、細菌学的には消失を認めた。

6. 安全性

副作用は 8 例全例に認められなかったが、臨床検査値異常変動として、用量 1 群の肺炎 1 例に好酸球の増多が認められた。本試験開始時、 $248/\text{mm}^3$ と正常であったが、使用開始 3 日目に $1113/\text{mm}^3$ 、7 日目 $579/\text{mm}^3$ 、15 日目 $564/\text{mm}^3$ 、17 日間の使用終了直後 $387/\text{mm}^3$ と変動した。この他の主な臨床検査項目について、本剤使用前後での検査値を Table 4 に示す。

Table 2. MIC of teicoplanin and other antibiotics against clinical isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Case No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Gentamicin	Tobramycin	Methicillin	Cefazolin
1	0.39	25	>100	>100	>100
4	0.39	50	>100	>100	100
5	0.78	0.78	50	6.25	3.13

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

Table 3. Plasma concentration of teicoplanin

Case No.	Duration (days)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)															
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15	Day 16
1	14	3.1	2.1	3.3	3.9	5.4	6.3	6.8	8.6	9.5	9.9	10.4	10.1	12.2	11.5		
2	9	3.7	2.4	2.4	5.2				6.0	6.8							
3	17	6.5	5.5	5.4					8.4								10.3
6	8	11.6	10.4	10.5				12.4	14.0								
7	11	9.7	10.2	11.5			14.5	12.7	14.0	14.4	12.8						

Table 4. Laboratory findings before and after teicoplanin administration

		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	311	9.6	33.5	165	70	14.8	0.5
	A	310	9.5	42.7	78	29	16.4	0.5
2	B	521	16.6	14.0	51	29	40	1.4
	A	460	14.5	36.5	31	29	14	0.9
3	B	448	13.8	26.1	40	24	15	1.1
	A	359	10.9	29.9	31	18	15	0.8
4	B	450	12.8	38.1	33	33	12.3	0.4
	A	502	14.1	24.1	40	33	16.3	0.4
5	B	346	11.7	28.3	8	4	9.8	0.5
	A	340	11.3	27.2	10	5	9.6	0.8
6	B	574	17.3	32.9	27	27	7.8	1.1
	A	525	16.0	40.9	20	31	11.0	1.3
7	B	405	11.7	42.4	23	15	6	0.9
	A	411	11.9	45.0	25	21	7	0.8
8	B	472	15.4	22.8	21	26	20.6	1.0
	A	413	13.4	39.3	19	23	14.1	0.6

B: Before A: After

7. 有用性

効果解析対象となった7例においては、用量1群の3例中2例で有用性あり、1例で有用性なし、用量2群の4例中3例で有用性あり、1例で有用性なしと判定された。また、安全性の評価のみがなされた1例については、副作用・臨床検査値異常ともに認められなかった。

III. 考 察

今回、呼吸器感染症に対する、初日12時間毎に2回、以後1日1回使用による1回量200mgと400mgの用量間での比較検討で、両群の検討症例は少数ではあったが、2用量群ともに臨床的に有効性が示された。安全性については、200mgを使用した1例に軽度の好酸球の増多がみられた以外、副作用・臨床検査値異常は認められなかった。しかしながら、TEICの血中半減期が40時間以上⁵⁾と長いこと、腎への影響⁶⁾などを十分考慮した上で使用に踏み切るべきであろう。

本試験での投与間隔の設定は、初日12時間毎に2回使用することによってTEICの臨床的有効血中濃度と考えられている5~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に、より早期に到達させることを意図したものである。今回の血中濃度測定の結果では、400mg使用の2例の場合、2日目で既に10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に到達していた。また、200mg使用の3例中1例で、開始2日目にすでに5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、他の2例については使用開始2日目から徐々に上昇、4~5日目で5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に達した。このことから、初

日に loading dose を用いることより、早期に有効血中濃度範囲まで引き上げることができ、その後はその有効血中濃度を維持できることが示唆された。また、本邦での MRSA に対する TEIC の MIC が、今回の3症例での分離株もそうであったように、概ね 0.2~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあった²⁾ことを考慮すると、本剤は MRSA 感染症に対して、初日 200mg を 12 時間毎に 2 回、以後 1 日 1 回 200mg、または初日 400mg を 12 時間毎に 2 回、以後 1 日 1 回 400mg にて十分な治療効果が期待できるものと考えられた。

今回の試験では、*S. aureus* による呼吸器感染症患者に対し TEIC を単独使用した場合の至適臨床用量の検討を行ったが、実際の臨床の場においては、基礎疾患を有する患者が引き起こす感染症は、グラム陽性菌とグラム陰性菌のいずれもが起炎菌と考えられるケースが多々ある。従って、今後さらに他の抗菌剤との併用療法を検討していくことが必要であろう。しかし、併用にあたっては、本剤と同系の VCM が単独では低い MIC を示すが、併用薬によっては必ずしも FIC index が良いとは限らず⁷⁾、TEIC についても同様な検討も必要であろう。より少ない使用量、あるいはより短い使用期間、より効率的な併用薬との組み合わせ、投与方法、投与順序などの検討により、本剤の今後の効率の良い使い方が臨床の場においてさらに集積され、より有用な成果が得られることを期待したい。

文 献

- 1) 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
- 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) 橋本泰行,永富 光：Teicoplaninの生体試料中濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 41(S-2):78～87,1993
- 4) 戸塚恭一：Teicoplaninの臨床例における血中濃度の検討。Chemotherapy 41(S-2):110～114,1993
- 5) 中島光好,金丸光隆,澤居米市,橋本泰行：Teicoplaninの臨床第I相試験およびhistamine遊離に関する検討。Chemotherapy 41(S-2):88～102,1993
- 6) Bonati M,Traina G L,Rosina R,Buniva G: Pharmacokinetics of a single intravenous dose of teicoplanin in subjects with various degrees of renal impairment. J Antimicrob Chemother 21(Suppl A):29～37,1988
- 7) 伊藤 章：MRSA感染症治療の最近の動向—複数菌感染としてのMRSAと薬剤選択。Prog Med 12(4):763～767,1992.

Dose-finding study of teicoplanin in respiratory
infections caused by *Staphylococcus aureus*

Akira Ito

Division of Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Shigeki Odagiri, Midori Sumitomo, Yasuhiro Yoshiike
and Akira Shoji

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural
Cardiovascular and Respiratory Diseases Center

Shoichiro Irimajiri and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives
and Nurses Training School Hospital

Takayuki Takahashi

Department of Central Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives
and Nurses Training School Hospital

Masayuki Morita

Department of Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives
and Nurses Training School Hospital

The efficacy of teicoplanin (TEIC), a new glycopeptide antibiotic agent, was evaluated in an open trial under limited conditions, which were of the patient and the diagnosis, at 3 hospitals in Kanagawa prefecture. Respiratory infections, regarded as caused by *Staphylococcus aureus*, were treated by either 200 mg twice on the first day followed by the same dose once a day (group 1) or 400 mg twice on the first day followed by the same dose once a day (group 2) for 1-3 weeks.

Four patients, two with pneumonia and two with chronic bronchitis episodes, group 1, and four patients, two with pneumonia, one diffuse bronchitis and one sequential bronchitis episodes, group 2, were treated with TEIC. Three patients in group 1 and all in group 2 were assessable for efficacy and all eight cases were evaluable for safety.

Two of the three patients in group 1 and three of the four in group 2 showed good clinical results. One patient in each group had methicillin-resistant *S. aureus* as the causative organism. Clinical efficacy was fair in the patient in group 1 and superinfection was noted. The patient in group 2 showed good results clinically and eradication of the causative organism.

No severe adverse reaction occurred, but eosinophilia was seen in a patient in group 1.

The plasma concentration of TEIC was determined by bioassay. According to comparison of the trough points between 2 doses, which were from 24 hours after the first dose to the seventh day, the plasma levels of group 2 cases were 2-4 times higher than those of group 1 cases. When both groups reached the steady state at and after 1 week, the level was 5-10 $\mu\text{g/ml}$, which is regarded as the range of the therapeutic plasma concentration of TEIC.

On the basis of the results, we suggest that both groups 1 and 2 might be recommended as the dosages of TEIC for respiratory infectious diseases.