

Teicoplanin の抗菌力および臨床成績

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

菊入 剛

市立室蘭総合病院第二内科

富沢 磨須美

札幌社会保険総合病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

グリコペプチド系注射用抗生剤 teicoplanin (TEIC) について, *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力と, 臨床効果について検討した。

1988~1989 年分離の methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 156 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 56 株, 1990~1991 年分離の MRSA 79 株について, TEIC の MIC を測定した。MIC₉₀ は, それぞれ 0.78, 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。耐性株はなく, 対照としたペニシリン剤, セフェム剤より良い成績で, vancomycin と同等であった。肺炎 3 例について, TEIC の臨床効果をみた。分離菌は, *S. aureus* 2 例 (1 例は MRSA), *Streptococcus pneumoniae* 1 例であった。使用量は, 初日より 200 mg 1 例と, 初日 400 mg, 2 日目より 200 mg 2 例で 14~15 日間投与であった。著効 1 例, 有効 2 例で, 菌はいずれも消失した。副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Teicoplanin, 抗菌力, 臨床成績

Teicoplanin (TEIC) はグリコペプチド系注射用抗生剤である。本剤は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む, 各種グラム陽性菌に対して, 優れた抗菌力を有し¹⁾, それらの菌による感染症に対して, 有効性を示すといわれる²⁾。本剤の *S. aureus* に対する抗菌力, および臨床効果について検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部で, 1988~1989 年に臨床材料より分離した *S. aureus* の中で, methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 156 株, MRSA 56 株と, 1990~1991 年に札幌社会保険総合病院で分離した MRSA 79 株について, 日本化学療法学会標準法³⁾に従い, 平板希釈法で TEIC の MIC を測定した。なお, 接種菌量は 10^6 cells/ml で, 菌接種はマイクロプランター MIT-P を用いた。対照薬剤として, 北海道大

学医学部附属病院の菌株は, vancomycin (VCM), methicillin (DMPPC), oxacillin (MPIP), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), tobramycin (TOB), 札幌社会保険総合病院の菌株は, VCM, DMPPC, MPIP, CMZ, imipenem (IPM), minocycline (MINO), gentamicin (GM), TOB, arbekacin (ABK) を用いた。MRSA の判定は, DMPPC の MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上とした。

分離された *S. aureus* について, コアグララーゼ型別, エンテロトキシン, TSST-1 などを測定した。

コアグララーゼ型別: ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清「生研」(デンカ生研株式会社)

エンテロトキシン: ブドウ球菌エンテロトキシン検出用キット SET-RPLA「生研」(デンカ株式会社)

* 〒060 札幌市北区北12条西5丁目

TSST-1 : ブドウ球菌 TSST-1 検出用キット TST-RPLA「生研」(デンカ株式会社)

それぞれのキットを用いて行った。

2. 臨床成績

1989年11月より1992年4月までに入院治療を行った肺炎3例について、TEICの臨床効果の検討を行った。対象患者の選択および同意については、TEIC臨床試験実施要綱(第II相および第III相)に従い、患者の同意を得て行った。TEICの投与方法は、初日200mg、2日目より200mgが1例と、初日200mg 2回計400mg、2日目より200mgが2例で、いずれも点滴静注30分で行った。投与期間は14~15日間であった。効果の判定は細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は、喀痰より検出された菌の消長をみて、実施要綱による判定の消失、減少、不変、菌交代、再発、重複感染、不明の7段階とした。臨床効果の判定は自覚症状の改善などを基準として、細菌学的効果も加味した総合評価として、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。

本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を嚴重に観察した。なお、本剤投与前、中、後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査などの測定を行い、臨床検査値の異常変動を日本化学療法学会の判定基準に従い、判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力

S. aureus の291株について、TEICと対照薬剤のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀の結果をTable 1, 2, 3に示した。TEICはMSSA 156株に対して、MIC rangeは0.19~1.56 μg/mlで、MIC₅₀, MIC₉₀ともに0.78 μg/mlであった。対照薬剤とMIC₉₀で比較すると、CZON, FMOXは0.78 μg/mlと同じであるが、VCM, MPIP, CEZ 1.56 μg/ml, DMPPC, CMZは3.13 μg/mlで、TEICより1~2管劣る成績であった。TOBは50 μg/mlで、耐性の菌株が多かった。MRSA 56株では、TEICは0.19~1.56 μg/ml, MIC₉₀は1.56 μg/mlで、MSSAと同様の成績であった。DMPPCとの交叉耐性は認められなかった。VCMも同じ成績であった。その他のものは、MIC₅₀でFMOX 6.25 μg/ml, CMZ 12.5 μg/mlで、若干の感受性菌が認められるが、CZON 25 μg/ml, DMPPC, MPIPは50 μg/ml, CEZ, TOBは100 μg/mlと、多くが耐性株であった。MRSA 79株の成績では、TEICはMIC range 0.19~6.25 μg/ml, MIC₅₀ 1.56 μg/ml, MIC₉₀ 3.13 μg/mlと、MICの1管程度の上昇が認められた。

Table 1. Susceptibility of 156 strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolated from Hokkaido University Hospital to teicoplanin and other antibiotics

Antibiotics	MIC (μg/ml)		
	Range	50%	90%
Teicoplanin	0.19 ~ 1.56	0.78	0.78
Vancomycin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
Methicillin	0.19 ~ 6.25	1.56	3.13
Oxacillin	0.09 ~ 12.5	0.39	1.56
Cefazolin	0.19 ~ 12.5	0.78	1.56
Cefmetazole	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
Cefuzonam	0.19 ~ 6.25	0.78	0.78
Flomoxef	0.39 ~ 1.56	0.39	0.78
Tobramycin	0.09 ~ ≥100	0.19	50

Table 2. Susceptibility of 56 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Hokkaido University Hospital to teicoplanin and other antibiotics

Antibiotics	MIC (μg/ml)		
	Range	50%	90%
Teicoplanin	0.19 ~ 1.56	0.78	1.56
Vancomycin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
Methicillin	12.5 ~ ≥100	50	≥100
Oxacillin	1.56 ~ ≥100	50	≥100
Cefazolin	6.25 ~ ≥100	100	≥100
Cefmetazole	3.13 ~ ≥100	12.5	50
Cefuzonam	0.78 ~ ≥100	25	≥100
Flomoxef	0.78 ~ ≥100	6.25	50
Tobramycin	0.39 ~ ≥100	100	≥100

Table 3. Susceptibility of 79 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Sapporo Social Insurance General Hospital to teicoplanin and other antibiotics

Antibiotics	MIC (μg/ml)		
	Range	50%	90%
Teicoplanin	0.19 ~ 6.25	1.56	3.13
Vancomycin	1.56 ~ 6.25	1.56	6.25
Methicillin	25 ~ ≥100	100	≥100
Oxacillin	12.5 ~ ≥100	≥100	≥100
Cefmetazole	12.5 ~ ≥100	50	≥100
Imipenem	0.09 ~ ≥100	50	≥100
Minocycline	0.09 ~ 25	0.78	25
Gentamicin	1.56 ~ ≥100	100	≥100
Tobramycin	0.39 ~ ≥100	≥100	≥100
Arbekacin	0.19 ~ 6.25	1.56	3.13

施設が異なるが、分離年度が2年ほど差があり、若干MICの上昇の傾向であろうか、VCMと同じ傾向であった。MINOは、MIC rangeが0.09~25 µg/mlで、MIC₅₀ 0.78 µg/mlと、感受性株が多くを占めた。ABKは、MIC range 0.19~6.25 µg/ml, MIC₅₀ 1.56 µg/ml, MIC₉₀ 3.13 µg/mlでTEICと同じであった。その他のDMPPC, MPIPC, CMZ, IPM, GM, TOBはいずれも耐性株が多かった。

これらの菌株のコアグラーゼ型別、エンテロトキシン、TSST-1について、Table 4, 5に示した。北海道大学医学部附属病院の212株では、コアグラーゼ型別は、4型が最多で77株、次いで2型66株、7型39株、3型25株などであった。TSST-1産生株は50株で、MSSA, MRSA共に頻度に差はなかったが、コアグラ

ーゼ2型の頻度が高かった。エンテロトキシンを測定したものは142株で、A 61株, C 43株, B 21株, D 7株などであった。札幌社会保険総合病院の79株では、コアグラーゼ型は、2型34株, 4型27株, 7型16株などであった。TSST-1産生株は28株で、すべてコアグラーゼ2型の株であった。4型, 7型では、非産生株のみであった。エンテロトキシンはC 30株, A 27株, AB 12株で、Cが多かった。この2つのグループのMRSAでは、コアグラーゼ型、エンテロトキシン、TSST-1産生性などに若干の相違が認められた。

2. 臨床成績

個々の症例の概要をTable 6に示した。また、TEICによる治療の前後における血液、生化学的検査の成績をTable 7に示した。

Table 4. Distribution of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (156 strains) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (56 strains) isolated from Hokkaido University Hospital by coagulase type and enterotoxin type

	a) Coagulase type				b) Enterotoxin type		
	MSSA		MRSA		MSSA	MRSA	
	TSST-1		TSST-1				
	+	-	+	-			
NT	0	3	0	0	A	37	24
1	0	0	0	0	B	17	4
2	21	27	10	8	C	30	13
3	7	17	0	1	D	6	1
4	4	40	3	30	AB	8	0
5	0	1	0	0	AC	2	0
6	0	0	0	0			
7	5	30	0	4			
8	0	1	0	0			
Total	37	119	13	43			

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

Table 5. Distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (79 strains) isolated from Sapporo Social Insurance General Hospital by coagulase type and enterotoxin type

	a) Coagulase type		b) Enterotoxin type	
	TSST-1		A	27
	+	-		
NT	0	2	B	4
1	0	0	C	30
2	28	6	D	2
3	0	0	AB	12
4	0	27	BC	1
5	0	0	CD	1
6	0	0		
7	0	16		
8	0	0		
Total	28	51		

Table 6. Summary of three patients treated with teicoplanin

Case No.	Age (y) Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Isolated organism	Teicoplanin		Effect		Side effects
						mg × vials	days	Bacteriological	Clinical	
1	75 F	40	pneumonia	cerebral infarction	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 14	14	eliminated	good	(-)
2	66 M	65	pneumonia	cerebral infarction	MRSA	200 × 16	15	eliminated	excellent	(-)
3	54 M	58	pneumonia	liver cirrhosis diabetes mellitus	<i>S. aureus</i>	200 × 15	14	eliminated	good	(-)

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 7. Laboratory findings of three patients before and after teicoplanin treatment

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eo. (%)	Plts. (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ESR (mm/h)	CRP
1	before	428	13.8	39.7	10,500	1	21.3	19	15	168	0.5	12.5	0.88	26	3+
	after	435	14.0	40.1	7,700	3	19.7	22	17	171	0.5	12.2	0.85	10	-
2	before	558	15.9	48.0	11,320	0.5	23.2	19	11	66	0.3	13.0	0.60	67	11.8
	after	544	15.1	46.4	7,370	2	24.9	15	10	92	0.6	13.0	0.70	27	0.5
3	before	436	14.1	42.3	10,200	1	15.2	30	32	146	1.1	14.0	0.76	26	3.22
	after	447	14.4	42.6	7,400	2	16.5	36	36	150	1.0	14.4	0.75	8	<0.2

症例 1 は脳梗塞後遺症で外来治療を受けていたが、咳嗽が出るようになり、次いで 38°C の発熱があつて、胸部 X-P で左下肺野に肺炎陰影を認め、入院。本剤の 1 日 200 mg 点滴静注による治療が開始された。喀痰検査の結果、*Streptococcus pneumoniae* が検出され、治療継続された。解熱、CRP 改善、肺炎陰影も 2 週間後ほぼ改善した。菌消失、有効、極めて有用性ありの判定であつた。

症例 2 は左脳幹部梗塞で、仮性球麻痺、嚥下性障害があつて、気管切開 T-チューブ留置で順調に経過していた症例である。発熱、咳嗽、膿性痰が出現、胸部 X-P で両肺上野に異常陰影を認めた。Piperacillin (PIPC) 1 日 2 g 4 日間使用で無効、本剤初日 200 mg 2 回点滴静注で治療開始し、2 日目より 200 mg 投与とした。喀痰培養で MRSA が検出され、PIPC では存続、本剤投与 1 週間の検査で陰性化した。解熱、肺炎陰影の消失、白血球数、CRP、赤沈などの改善などで、菌消失、著効、極めて有用性ありと判定した。

症例 3 は、肝硬変症、糖尿病で外来治療中、発熱、咳嗽、黄色の喀痰が出現、胸部 X-P で右肺中野に陰影があり、入院。本剤による治療が開始された。初日 200 mg 2 回点滴静注、2 日目より 200 mg 1 回点滴静注を行った。喀痰検査で、*S. aureus* を検出した。本菌は、GM、TOB、CEZ 感受性であつたが、DMPPC の成績はなかつた。1 週間後の喀痰検査で菌陰性であつた。解熱、喀痰性状改善、白血球数、CRP 改善、胸部 X-P で陰影消失した。菌消失、有効、有用性ありと判定した。

以上の 3 症例の成績であるが、著効 1 例、有効 2 例で、いずれも菌消失であつた。副作用、臨床検査値異常変動は、認められなかつた。

III. 考 察

TEIC はグリコペプチド系注射用抗生剤で、VCM と近似の構造である。近年、我が国において、MRSA 感染症が注目され、VCM は選択剤の一つとして繁用されている。TEIC は VCM と同様にグラム陽性球菌に強い抗菌力を示し、特に MRSA に対しても強い抗

菌力を示すといわれている²⁾。我々は、北海道大学医学部附属病院および札幌社会保険総合病院で分離した MRSA も含めた *S. aureus* で本剤の抗菌力を検討した。TEIC の MIC range は 0.19~6.25 µg/ml で耐性株は認められなかつた。VCM は 0.78~6.25 µg/ml と同様であつたが、TEIC に感受性の良い株が多く認められた。対照薬剤では ABK、MINO が良い感受性を示したが、他の β-ラクタム剤、アミノ配糖体剤は耐性株が多かつた。この結果は TEIC が MRSA に対して有効性を示唆する成績であつた。試験した *S. aureus* の背景因子を調べるため、コアグラゼ型、エンテロトキシン、TSST-1 を調べた。コアグラゼ型は 2 型、4 型が多く、TSST-1 産生株は 2 型に多く、エンテロトキシンは A、C が多かつた。分離時期に 2 年の差があり、その間の変化として 2 型、C、TSST-1 産生株の増加が認められた。薬剤感受性結果でも、若干の MIC の上昇傾向があつた。これらの変化は、北海道大学医学部附属病院の年次変化⁴⁾の延長線上にあるもので、病院内感染と大きな関係があるものと考えた。

臨床成績は、3 例のみの検討であつたが、1 例でペニシリン系薬剤無効の MRSA 検出の肺炎に有効の症例があり、本剤の有用性の裏付けとなる成績であつた。また、副作用、臨床検査値異常などは認められず、忍容性も良かつた。

TEIC はグラム陽性球菌、特に MRSA に対して有効性が期待し得る薬剤である。

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) 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
- 4) 齋藤 玲: 北海道における MRSA 感染症。化学療法の領域 6: 1169~1175, 1990

Basic and clinical studies on teicoplanin

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Kita 12-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Ichiro Nakayama

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudou Hospital

Tsuyoshi Kikuiri

Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

We investigated teicoplanin (TEIC), a glycopeptide antibiotic, for its antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus* and clinical effect. The MICs of TEIC were determined against 156 strains of methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) and 56 strains of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), which were isolated clinically in 1988~1989, and 79 strains of MRSA isolated in 1990~1991. The MIC₉₀ were 0.78, 1.56 and 3.13 µg/ml, respectively. Teicoplanin-resistant strains were not obtained. The activity of TEIC was superior to those of reference penicillins and cepheems, and similar to that of vancomycin. The clinical efficacy of TEIC was evaluated in 3 patients with pneumonia. The isolated organisms were MRSA, MSSA and *Streptococcus pneumoniae* in one case each. One patient received a dosage of 200 mg daily, and two patients received 200 mg every 12 hours on the initial day, followed by 200 mg daily. The period of administration was 14 to 15 days. The clinical efficacy was excellent in one case and good in 2 cases, and causative organisms were eradicated in all cases. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.