

Teicoplanin の Postantibiotic Effect と臨床的検討

戸塚 恒一・菊池 賢・清水喜八郎

東京女子医科大学内科*

柴田 雄介・長谷川 裕美

東京女子医科大学臨床中央検査部

Teicoplanin (TEIC) の postantibiotic effect (PAE) と臨床的検討を行った。Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 209P 株に対する PAE は、2 MIC で 1 時間、2 時間接触させると、TEIC で 5.1h, 14.6h, vancomycin (VCM) で 2.7h, 3.5h, 4 MIC では、TEIC が 13.2 h, 17.4h, VCM が 3.0h, 3.3h であった。Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) TK784P 株に対しては、2 MIC で TEIC が 15.5h, 18.7h, VCM が 1.6h, 2.2h, 4 MIC では、TEIC が >24h, >24h, VCM が 1.4h, 1.9h であった。臨床的検討では、分離菌の MRSA 7 株のうち 3 株, *Streptococcus sanguis* II の 1 株が除菌され、有効 3 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 1 例であった。副作用は認めず、臨床検査値異常として 1 例で軽度のクレアチニン値の上昇が認められた。

Key words : Teicoplanin, PAE, MRSA

近年感染症の原因菌として、グラム陽性球菌の分離率が高まっている。特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による院内感染症に対する対策は重要な問題となっており、MRSA をはじめとするグラム陽性菌に効果的な抗菌薬の開発が望まれている。Teicoplanin (TEIC) は、MRSA を含むグラム陽性菌に抗菌力を示す glycopeptide 系の薬剤である。同系薬である vancomycin (VCM) と比較して半減期が長く、red man syndromeなどの副作用が少ないことが特徴とされている。今回、*S. aureus* に対する TEIC の postantibiotic effect (PAE)¹⁾ と臨床効果について検討した。

I. 材料と方法

PAE の測定：Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) として 209P 株、MRSA として TK784P 株を使用した。MIC は日本化学療法学会法に基づいて微量液体希釈法²⁾にて行った。TEIC, VCM の 2 MIC, 4 MIC を各菌株に 1 時間および 2 時間接触させた後、薬剤をメンブランフィルターにて 3 回洗浄して除去した。経時に菌数を測定して、薬剤除去後の細菌が 1 log 増殖する時間からコントロールが 1 log 増殖する時間を差し引いた値を PAE とした。

臨床的検討：感染症を有する入院患者に対して TEIC を 1 日 1 回、100 mg, 200 mg, 400 mg 投与した。一部では、最初の 24 時間に倍量を投与した。臨床効果

は発熱などの臨床症状の改善、細菌学的所見、CRP や血沈などの炎症所見の改善、WBC、胸部 XP などの検査所見を基にして、著効、有効、やや有効、無効と判定した。TEIC, gentamicin (GM), methicillin (DMPPC), cefazolin (CEZ) の分離菌の MIC は寒天平板法にて測定した。

II. 結 果

MSSA 209P 株に対する TEIC と VCM の MIC は、それぞれ 0.2 μg/ml, 0.78 μg/ml、MRSA TK784P 株に対しては、それぞれ 1.56 μg/ml, 0.78 μg/ml であった。MSSA 209P 株に対する PAE は、2 MIC で 1 時間、2 時間接触させた場合は、TEIC が 5.1 h, 14.6h, VCM が 2.7h, 3.5h, 4 MIC では、TEIC が 13.2h, 17.4h, VCM が 3.0h, 3.3h であった。MRSA TK784P 株に対しては、2 MIC が TEIC で 15.5h, 18.7h, VCM で 1.6h, 2.2h であった。4 MIC では、TEIC が >24h, >24h, VCM が 1.4h, 1.9h であった (Table 1)。

臨床的検討では、基礎疾患有する敗血症 4 例、肺炎 3 例、感染性心内膜炎 2 例に使用した (Table 2)。年齢は 14 歳から 85 歳までで、1 日投与量は 100 mg が 1 例、200 mg が 4 例 (初日 400 mg が 2 例)、400 mg が 4 例 (初日 800 mg) であった。投与期間は 2 日から 30 日までであった。分離菌の *S. aureus* 7 株は全

* 〒162 新宿区河田町 8-1

Table 1. *In vitro* PAE (h) for teicoplanin and vancomycin against *Staphylococcus aureus* 209P and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* TK784P

Drug	Strain	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Concentration	Exposure time	PAE (h)
Teicoplanin	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.2	2 MIC	1 h	5.1
				2 h	14.6
		0.78	4 MIC	1 h	13.2
				2 h	17.4
Vancomycin	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	1.56	2 MIC	1 h	2.7
				2 h	3.5
		0.78	4 MIC	1 h	3.0
				2 h	3.3

Drug	Strain	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Concentration	Exposure time	PAE(h)
Teicoplanin	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> TK784P	1.56	2 MIC	1 h	15.5
				2 h	18.7
		0.78	4 MIC	1 h	>24
				2 h	>24
Vancomycin	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> TK784P	1.56	2 MIC	1 h	1.6
				2 h	2.2
		0.78	4 MIC	1 h	1.4
				2 h	1.9

MRSA であり、そのうち 3 株および *Streptococcus sanguis* II の 1 株が除菌された。臨床効果は、肺炎 1 例、敗血症 1 例、感染性心内膜炎の 1 例が有効であった。その他は、やや有効が 3 例、無効が 2 例、判定不能が 1 例で、副作用は認めなかった。判定不能例は、主治医の判断で 2 日間で中止したため効果判定から除外した。臨床検査値では、胃癌の骨転移があり肺炎を来たした 1 例で、本剤投与後にクレアチニン値が 1.7 mg/dl まで上昇したが、中止後低下した。

分離された MRSA に対する TEIC の MIC は、接種菌量が 10^6 CFU/ml では、 $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 3 株、 $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 2 株、 $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 2 株であった。接種菌量が 10^8 CFU/ml では、 $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 1 株、 $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 1 株、 $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 4 株、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 1 株であった。*S. sanguis* II は $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 1 株であった (Table 3)。また、 10^6 CFU/ml で、分離 MRSA に対する GM の MIC $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ が 1 株みられたが、その他はすべて $>12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、DMPPC, CEZ では、いずれも $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

III. 考 索

今日、我が国の分離菌の頻度では、グラム陽性菌の

頻度が高まっている。特に施設によっては MRSA の分離率は黄色ブドウ球菌の内の 60~80% と言われており、MRSA による院内感染症は社会的な問題とまでなっている。従って、MRSA をはじめとするグラム陽性菌感染症に適切な治療を行うことが求められている。最近、MRSA をはじめとするグラム陽性菌に抗菌力を示す VCM が認可され、その効果が期待されている。最近開発された glycopeptide 系の薬剤である TEIC は、VCM と同様の抗菌スペクトルを示すが、副作用が少なく、血中半減期が長いという特徴を示す。一方で蛋白結合率が約 90% と高いことなどから投与量、投与法についての臨床的な検討が必要とされている。

Postantibiotic effect (PAE) の測定は、抗菌薬の投与間隔を決定する際に重要である。Drabu らは、MRSA に対して TEIC の 5 MIC で 1 時間の接触を行うと 4.1 時間の PAE であるとしている³⁾。Cooper らは、TEIC の黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、腸球菌に対する PAE の測定を行っており、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ で 2 時間接触させた場合には、2 時間から 10 時間の PAE であり、VCM の 0.9 時間から 2 時間に比較して長いことを示している⁴⁾。今回の TEIC の PAE の検討でも、

Table 2. Teicoplanin chemotherapy

Patient	Age Sex	Infection	Underlying disease	Daily dose	Duration	Organism	Efficacy	CRP (mg/dl)
M.T.	41 M	Sepsis	chronic renal failure	100 mg	5 days	MRSA → (-)	poor	9.9→ 9.5
S.O.	75 M	Pneumonia	cerebral thrombosis	400 mg → 200 mg	3 days	MRSA(10 ⁶) → (±)	good	10.2→ 7.9
Y.S.	85 M	Pneumonia	metastatic gastric cancer	200 mg	12 days	MRSA(++) → (+)	fair	12.4→ 13.0
Y.H.	61 M	Pneumonia	gastric cancer	200 mg	15 days	MRSA → (-)	fair	23.6→ 10.9
K.K.	54 F	Sepsis	AML	800 mg → 400 mg	9 days	MRSA → (+)	poor	5.5→ 8.9
E.I.	70 M	Sepsis	malignant lymphoma	800 mg → 400 mg	2 days	MRSA → (+)	not evaluable	
G.A.	58 F	Sepsis	NIDDM	800 mg → 400 mg	14 days	MRSA → (-)	good	2.2→ 1.1
S.S.	68 M	Infective endocarditis	post-AVR	800 mg → 400 mg	30 days	<i>S. sanguis</i> II → (-)	good	4.2→ 1.4
T.A.	14 M	Infective endocarditis	transposition of great arteries	400 mg → 200 mg	4 days	not detected	fair	

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

AML : acute myelogenous leukemia

NIDDM : non-insulin dependent diabetes mellitus

post-AVR : post-aortic valve replacement

Table 3. Susceptibility of isolated bacteria (10^6 CFU/ml)

Isolated bacteria	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										No. of strains	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	100	
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Teicoplanin						1						1
	Gentamicin						1						1
	Tobramycin					1							1
	Methicillin							1					1
	Cefazolin						1						1
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Teicoplanin						3	2	2				7
	Gentamicin						1		2	3			7
	Tobramycin								3	2	2		7
	Methicillin									2	5		7
	Cefazolin										7		7
	Cefmetazole										1		1
	Vancomycin								1				1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Teicoplanin						1						1
	Gentamicin							1					1
	Tobramycin								1				1
	Methicillin								1				1
	Cefazolin						1						1
<i>Streptococcus sanguis</i> II	Teicoplanin						1						1
	Gentamicin							1					1
	Tobramycin								1				1
	Methicillin								1				1
	Cefazolin						1						1
	Cefmetazole							1					1
	Vancomycin						1						1

Table 3. Continued (10^8 CFU/ml)

Isolated bacteria	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										No. of strains	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	100	
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Teicoplanin							1					1
	Gentamicin						1						1
	Tobramycin					1							1
	Methicillin							1					1
	Cefazolin						1						1
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Teicoplanin						1	1	4	1	1	1	7
	Gentamicin						1			1	1	1	7
	Tobramycin									1	3	3	7
	Methicillin											7	7
	Cefazolin											7	7
	Cefmetazole									1			1
	Vancomycin							1					1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Teicoplanin							1					1
	Gentamicin								1				1
	Tobramycin									1			1
	Methicillin							1					1
	Cefazolin							1					1
<i>Streptococcus sanguis</i> II	Teicoplanin							1					1
	Gentamicin								1				1
	Tobramycin									1			1
	Methicillin										1		1
	Cefazolin											1	1
	Cefmetazole									1			1
	Vancomycin							1					1

S. aureus 2 株 (MRSA 1 株, MSSA 1 株) に対して、TEIC で長い PAE を示していた。このことは血中半減期が長いことと合わせて、1 日 1 回投与法の妥当性を支持するものと考える。今回の臨床的検討では、判定不能例を除く 8 例中、3 例のみが有効であったが、多くが重篤な基礎疾患を有する、重症な MRSA 感染症であったためと考えられる。感染性心内膜炎での有効性は示されている⁵⁾が、今回は 1 例が有効であった。Vegetation 中への TEIC の移行性は必ずしも良くないとの報告もあり⁶⁾、更に検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬の PAE と投与方法。総合臨床 37: 2187~2190, 1988.
- 2) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法 (MIC) 標準法。Chemotherapy 38: 103~106, 1990

- 3) Drabu Y J, Blakemore P H : The postantibiotic effect of teicoplanin : monotherapy and combination studies. *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl B) : 1~7, 1991
- 4) Cooper M A, Jin Y-F, Ashby J P, Andrews J M, Wise R : *In vitro* comparison of the postantibiotic effect of vancomycin and teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 26 : 203~207, 1990
- 5) Martino P, Venditti M, Brandimarte C, Gentle G, Santini C, Serra P : Teicoplanin in the treatment of gram-positive bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1329~1334, 1989
- 6) Cremieux A C, Carbon C : Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 36 : 2069~2074, 1992

Postantibiotic effect and clinical evaluation of teicoplanin

Kyoichi Totsuka, Ken Kikuchi and Kihachiro Shimizu

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Yusuke Shibata and Hiromi Hasegawa

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College

The postantibiotic effects (PAE) and clinical efficacy of teicoplanin (TEIC) were investigated. The following PAE were observed when methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 209 P strain was exposed to TEIC and vancomycin (VCM) for 1 hour and 2 hours ; 5.1 h and 14.6 h with 2 MIC of TEIC, 2.7 h and 3.5 h with 2 MIC of VCM, 13.2 h and 17.4 h with 4 MIC of TEIC and 3.0 h and 3.3 h with 4 MIC of VCM. The PAE of the agents on methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) TK 784 P strain were as follows (1 hour and 2 hours) : 15.5 h and 18.7 h with 2 MIC of TEIC, 1.6 h and 2.2 h with 2 MIC of VCM, >24 h and >24 h with 4 MIC of TEIC, and 1.4 h and 1.9 h with 4 MIC of VCM.

Clinically, 3 of 7 strains of MRSA and 1 strain of *Streptococcus sanguis* II were eliminated with TEIC. Of the patients treated with TEIC, 3 were evaluated as good, 3 as fair, 2 as poor, and 1 as not-evaluable. No side effects were observed. One patient showed a slight increase in creatinine on clinical laboratory tests.