

Teicoplanin の基礎的・臨床的検討

二木 芳人・守屋 修・吉田耕一郎・玉田 貞雄
 木村 雅司・橋口 浩二・宮下 修行・窪田 好史
 中林美枝子・岸本 寿男・沖本 二郎・副島 林造
 川崎医科大学呼吸器内科*

新しいグリコペプチド系注射用抗生剤 teicoplanin (TEIC) について、各種臨床分離グラム陽性球菌の MIC を測定し、vancomycin (VCM), ampicillin (ABPC) などのそれと比較検討した。また、肺炎 2 例、感染性心内膜炎 1 例の計 3 例に本剤を投与して、その有効性ならびに安全性を検討した。*Staphylococcus aureus* に対する TEIC の MIC は、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) とともに 0.12~1 $\mu\text{g/ml}$ に分布を示し、VCM に若干優れる成績を示した。*Staphylococcus epidermidis* ではやや高い MIC を示す株がみられたが、MIC₅₀ は 0.5, MIC₉₀ は 4 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Enterococcus faecalis* では VCM に 4 管以上優れる成績であった。

本剤 1 日 200 mg での治療効果は、MRSA による肺炎でやや有効、MSSA の肺炎では無効で、また、*Streptococcus sanguis* による感染性心内膜炎では 1 日 400 mg, 11 日間の投与でやや有効であった。肺炎の 1 例で薬疹がみられた以外に、重篤な副作用はみられず、臨床検査値でも同症例で軽度の好酸球増多が認められたのみであり、安全性には問題はなかった。

本剤の優れた *in vitro* 活性と特殊な体内動態は、臨床での有用性を十分期待させるものであるが、その評価には併用療法を含め、より多くの症例検討が必要であると考えられる。

Key words : Teicoplanin, 呼吸器感染症, 抗菌力

新規注射用グリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) は、マリオン・メレル・ダウ株式会社で開発され、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌に殺菌的に強力な活性を示し、また、ヒトでの点滴静注後の血中濃度半減期は約 50 時間と極めて長いことが確認されている¹⁻⁴⁾。

我々は、この TEIC について、MRSA を中心とする各種臨床分離グラム陽性菌に対する抗菌力を測定し、vancomycin (VCM) などのそれと比較検討した。また、本剤を肺炎 2 例、感染性心内膜炎 1 例の 3 例に使用し、その臨床効果ならびに安全性について検討したので以下に報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

川崎医科大学附属病院中央検査部で、1991 年から 1992 年に臨床材料より分離された *S. aureus* 50 株 (いずれも喀痰由来, methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 30 株, MRSA 20 株), *Staphylococcus epidermidis* 20 株 (いずれも血液培養由来), *Enterococcus faecalis* 17 株について、日本化学療法学会基準法⁵⁾ に準じ、MIC 2,000 システムを用いて TEIC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。同時に対照薬として、VCM, ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC) の MIC を測定して比較した。TEIC はマリオン・メレル・ダウ株式会社 (東京), VCM は塩野義製薬株式会社 (大阪), ABPC は明治製菓株式会社 (東京), PIPC は富山化学工業株式会社 (東京) から各々分与を受けた。

2. 臨床効果と安全性の検討

2. 臨床効果と安全性の検討

1989 年 11 月から 1992 年 10 月までの間に、川崎医科大学呼吸器内科へ入院の症例で、グラム陽性菌感染症が明らかで、本剤の効果が期待し得ると考えられるものを対象とした。その結果、MSSA による肺炎、MRSA による肺炎各 1 例および *Streptococcus sanguis* による感染性心内膜炎 1 例の計 3 例が、TEIC による治療対象とされた。

TEIC の投与は、1 日 1 回 200~400 mg を 30~60 分の点滴投与で、5~23 日間使用し臨床的有用性なら

* 〒701-01 倉敷市松島 577

びに副作用の有無を評価した。臨床効果は発熱、喀痰性状などの臨床症状、白血球数、赤沈値、胸部 X 線（肺炎）、超音波検査（感染性心内膜炎）所見の正常化ないしは改善の程度、ならびに起炎菌の消失の有無などにより、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に評価した。また、本剤使用前・中・後には末梢血、肝・腎機能などの検査を行い、本剤による異常変動の有無を検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

本剤および対照薬の各臨床分離菌に対する MIC 成績を Table 1 に示した。本剤の *S. aureus* に対する MIC は、0.12~1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MRSA では MIC₅₀ が 0.5, MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、また MSSA ではいずれも 0.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。VCM の MIC に比しほぼ同等か 1 管程度優れた結果であった。

S. epidermidis 20 株での TEIC の MIC は、0.12~16 $\mu\text{g/ml}$ とやや広い分布を示し、VCM が全株 1~2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったのと対照的である。4 $\mu\text{g/ml}$ 以上のやや高い MIC 値を示した株が 4 株みられ、ABPC と類似の成績であった。

E. faecalis 17 株では、本剤の MIC 値は最も低く、0.06 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 14 株 (82%) が発育阻止され、VCM にも 4 管以上優れる成績であった。

2. 臨床成績 (Table 2)

症例 1 は 73 歳の男性で、肺気腫、慢性呼吸不全で在

宅酸素療法中に、MRSA による肺炎を併発し、CO₂ ナルコーシスの状態で入院した。入院後、起炎菌判明まで PIPC, ceftizoxime および amikacin の投与を受けていたが無効であり、喀痰培養で MRSA (10⁸ CFU/ml) の報告を受けて本剤投与を開始した。1 日 1 回 200 mg の投与を開始後、7 日目頃には咳嗽、喀痰も軽減し、WBC (11,600 → 8,200/mm³), CRP (13.7 → 4.4 mg/dl) など改善傾向を示し、さらに喀痰中の MRSA も 10⁴ CFU/ml まで減少したため有効と考えていたが、その後 *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* へ菌交代し、症状、検査成績の改善もそれ以上得られず、加えて、投与 20 日目より本剤によると思われる薬疹が出現したので、やや有効と判定して 23 日間の投与で中止した。なお、本症例の薬疹は、抗ヒスタミン剤投与などにもかかわらず消失に 10 日間を要した。

症例 2 は糖尿病を基礎疾患に有する 67 歳、女性の肺炎例である。膿性痰、微熱の持続を訴え外来で経過観察中であったが、38°C 台の発熱と血痰の出現で入院となり、胸部 X 線上肺炎と診断された。外来での喀痰検査で、MSSA が 10⁵ CFU/ml 認められていたので、直ちに TEIC の投与を開始した。当初 24 時間は 1 回 200 mg を 2 回点滴投与し、以後 1 日 1 回 200 mg の使用量とした。しかし、5 日間の投与で前記臨床症状は改善せず、CRP 値 (2.3 → 10.7 mg/dl)、胸部 X 線像はむしろ悪化を示したため、無効と判定し投与中止し

Table 1. Antimicrobial activity of teicoplanin and other drugs against clinically isolated gram-positive bacteria

Organisms (No. of strains tested)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	Teicoplanin	0.12 ~ 1	0.5	1
	Vancomycin	0.5 ~ 1	1	1
	Ampicillin	16 ~ 32	16	32
	Piperacillin	128 ≤	128 ≤	128 ≤
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	Teicoplanin	0.12 ~ 1	0.25	0.25
	Vancomycin	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5
	Ampicillin	0.25 ~ 32	1	4
	Piperacillin	2 ~ 16	4	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (20)	Teicoplanin	0.12 ~ 16	0.5	4
	Vancomycin	1 ~ 2	1	2
	Ampicillin	0.06 ~ 16	1	2
	Piperacillin	1 ~ 4	1	4
<i>Enterococcus faecalis</i> (17)	Teicoplanin	<0.01 ~ 0.5	0.03	0.25
	Vancomycin	0.12 ~ 4	1	2
	Ampicillin	0.06 ~ 1	1	1
	Piperacillin	0.5 ~ 4	1	4

Table 2. Clinical summary of teicoplanin treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organisms	Efficacy		Side effects
		Underlying disease	Daily dose (mg)	Duration (days)		Clinical	Bacteriological	
1	73 M	Pneumonia	200×1	×23	MRSA	Fair	Decreased	Skin rash
		Pulmonary emphysema						
2	67 F	Pneumonia	200×2	×1	MSSA	Poor	Persisted	(-)
		Diabetes mellitus	200×1	×4				
3	56 M	Infectious endocarditis	400×1	×11	<i>S. sanguis</i>	Fair	Eradicated	(-)
		MR, HOMC						

MR: Mitral regurgitation HOMC: Hypertrophic cardiomyopathy

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

Table 3. Laboratory findings of patients treated with teicoplanin

Case No.		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	33.1	10.0	374	11,600	1	28	27	64	16	0.7
	A	26.1	8.1	312	11,900	9	23	24	54	10	0.6
2	B	35.6	11.5	414	7,700	0	12	20	57	15	0.9
	A	32.6	10.3	381	8,800	1	9	14	55	13	0.9
3	B	32.2	11.3	368	4,100	1	18	22	46	11	1.2
	A	23.8	8.0	270	18,000	0	102	48	32	32	3.1

B: before treatment A: after treatment

た。副作用はみられなかった。臨床検査値の変動として軽度の好酸球増多 ($0 \rightarrow 546 \rightarrow 88/\text{mm}^3$) が認められたものの、臨床的には何ら問題はなく、3日以内に正常化した。

症例3は56歳、男性、特に基礎疾患はなかったが、1992年2月末に歯科で治療を受けている。3月中旬より38°C台の発熱が断続的に出現するようになり、紹介され当科受診入院となった。入院前日の外来受診時に施行された血液培養にてグラム陽性菌が検出され、胸部聴診上の収縮期雑音、心臓超音波検査から、肥大型心筋症、僧帽弁閉鎖不全および感染性心内膜炎と診断され、PIPCおよびfosfomycinの投与が開始されたが、著効は得られなかった。さらに、当初培養されたグラム陽性球菌は、*S. sanguis*と判明し、同菌株を用いた患者血清抗菌力(PIPC 2.0g点滴終了時血清使用)にて2倍で陽性と不十分な結果が得られた。このため、入院13日目よりTEICの投与を開始した。投与量は1回400mgの30分点滴とした。TEIC開始後4日目には解熱し、この時点での血清抗菌力は32倍以上と良好で、また分離の*S. sanguis*に対する本剤のMICも0.063 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と十分なものであった。しかし、投与8日目頃より再発熱がみられ持続したため、外科

的療法の適応と判断し、本剤の投与を維持しながら投与10日目に、僧帽弁置換術を実施した。術後、急性腎不全状態が一時みられたため、本剤の投与はその時点で中止し、臨床評価はやや有効にとどめた。なお、本例での急性腎不全は、手術そのものによる影響であり、本剤によるものとは考えていない。腎不全は1日後には利尿期に入り、その後速やかに回復した。

Table 3には症例1～3の本剤投与前後の臨床検査成績を示した。症例1での貧血の悪化は脱水状態の改善によるものであるが、好酸球増多は薬疹もみられており、本剤によるものである可能性が高い。

症例3の投与後の検査値は、いずれも開胸体外循環手術後のもので、その影響が大きいと考えられるので、本例では検査成績の異常変動の評価は不適当とし除外した。

III. 考 察

TEICのグラム陽性球菌に対する優れた活性と、約50時間と極めて長い血中半減期を示す体内動態の特殊性は、1日1回投与での本剤の有用性を期待させるに十分なものである¹⁻⁴⁾。我々の抗菌力測定成績でも、MRSA、MSSAともにVCMに優る活性が示されており、これは本邦での全国集計成績でも確認されてい

る⁴⁾。 *S. epidermidis* では若干高い MIC を示す株がみられるが、 *Streptococcus pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* では ABPC には劣るが VCM に明らかに優れる成績が報告されている。

1991 年秋に、注射用 VCM が臨床応用されるようになり、それまでの MRSA 感染症の脅威は半減した観があるが、MRSA 感染症の頻度そのものは不変か、さらに増加の傾向も一部ではみられ、最も強力とされる VCM の使用頻度は増加の一途にあるように思われる。しかし、宿主状態の不良な症例では VCM でもコントロールし難い MRSA 感染症が散見され、また腎障害や静脈炎、薬疹などの副作用のため十分量の使用できない例もある。したがって、VCM 同様かそれを上回る優れた抗菌活性を有し、より安全に使用できる薬剤の開発が望まれている。

本剤の基礎的特性は、冒頭でも述べたように、この点を満足させるに足るものであろう。既にヨーロッパの一部では臨床応用されており、VCM に劣らぬ臨床成績と一般に VCM よりやや少ない副作用出現率が示されているようである⁶⁻⁸⁾。本邦での臨床検討成績では、内科領域では敗血症、感染性心内膜炎、呼吸器感染症を対象に 33 例が検討され、1 日 1 回 200~400 mg もしくは初日のみ 400 mg で、以下 200 mg の維持量などの投与量で、一般臨床試験 80% (20/25 例) の有効率が、また、用量検討試験では全体として、敗血症・感染症心内膜炎 60.7% (17/28 例)、肺炎 78.3% (18/23 例) の有効率が示されている⁴⁾。これらの臨床成績は患者背景などを考慮した場合、比較的良好なものと評価され、さらに、皮膚軟部組織感染症と骨・関節感染症をも合わせた全検討症例 218 例における副作用出現率は 10 例、4.6% と低く、いずれも中等度以下で発疹・発熱などの過敏症が多く、ほとんどは薬剤中止後速やかに軽快傾向を示しているようである。

我々自身も 1 例の薬疹を経験したが (症例 1)、本例では TEIC を 23 日間と長期に使用し、また、本剤の血中濃度半減期がかなり長いため、その完全な消失には、抗ヒスタミン剤投与あるいは塗布にもかかわらず 10 日間と長期間を要した。

本剤の内科領域における有用性の最終評価には、さらに多くの症例検討を蓄積する必要があると思われる。特に、MRSA 感染症例においては、*P. aeruginosa* や *Klebsiella* spp. などとの混合感染例も多く、他剤との併用使用なども検討されるべきであろう。また、安全性については、VCM よりやや使用しやすい印象はあるが、その半減期の長さから、逆に副作用出現時には症状の遷延する可能性も示唆され、この点投与方法なども再考する必要があるかもしれない。

文 献

- 1) Greenwood D: Microbiological properties of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 1~13, 1988
- 2) Buniva G, Del Favero A, Bernareggi A, Patoia L and Palumbo R: Pharmacokinetics of ¹⁴C-teicoplanin in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 23~28, 1988
- 3) Bonati M, Traina G L, Rosina R and Buniva G: Pharmacokinetics of a single intravenous dose of teicoplanin in subjects with various degree of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 29~38, 1988
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 (委員長: 齋藤 厚): 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法委員会報告. 第 40 回日本化学療法学会総会, 名古屋, 1992
- 6) Lewis P, Garaud J-J and Parenti F: A multi-centre open clinical trial of teicoplanin in infection caused by Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 61~68, 1988
- 7) Drabu Y J, Walsh B, Blakemore P H and Mehtar S: Teicoplanin in infections caused by methicillin-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl A): 89~92, 1988
- 8) Sanford J P: Antibiotic dosage and side effects. *In Guide to antimicrobial therapy* 1992, p. 46~59 Antimicrobial therapy Inc., Dallas, USA, 1992

Basic and clinical studies on teicoplanin

Yoshihito Niki, Osamu Moriya, Koichiro Yoshida,
Sadao Tamada, Masashi Kimura, Kohji Hashiguchi,
Naoyuki Miyashita, Yoshifumi Kubota, Mieko Nakabayashi,
Toshio Kishimoto, Niro Okimoto and Rinzo Soejima

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

We investigated the antimicrobial activities of teicoplanin (TEIC) against clinically isolated gram-positive bacteria and compared them with those of vancomycin (VCM), ampicillin (ABPC) and piperacillin (PIPC). We administered TEIC to 2 patients with pneumonia and one with infectious endocarditis, and its clinical efficacy and safety were evaluated.

The antimicrobial activity of TEIC against *Staphylococcus aureus* (both methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)) was slightly superior to that of VCM, with a MIC distribution of 0.12~1 $\mu\text{g/ml}$. Some strains of *Staphylococcus epidermidis* needed MICs higher than 4 $\mu\text{g/ml}$, but MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.5 and 4 $\mu\text{g/ml}$, respectively. MICs against *Enterococcus faecalis* were significantly superior to those of VCM.

The clinical efficacy of TEIC at a daily dose of 200 mg given by intravenous infusion for a case of pneumonia caused by MSSA was poor, and it was fair for a case of pneumonia caused by MRSA.

In a case of infectious endocarditis, the efficacy of TEIC at a daily dose of 400 mg for 11 days was not satisfactory, and it was evaluated as fair.

Skin rash with slight eosinophilia was observed in a case of pneumonia, but no other side effects or abnormal findings were observed in laboratory examinations conducted after the treatment.

According to the above results and its pharmacokinetic character, TEIC is considered to be an interesting drug for the control of gram-positive bacterial infection, but more clinical studies including combination chemotherapy with other drugs are needed to make the final evaluation.