

新規グリコペプチド系注射剤 Teicoplanin の基礎的・臨床的検討

宇都宮嘉明・松本 慶蔵・永武 毅・真崎 宏則

秋山盛登司・高橋 淳・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科*

吉田 俊 昭

長崎労災病院内科

坂 本 翊・力 富 直 人

愛野記念病院内科

隆 杉 正 和

田上病院内科

宍 戸 春 美

国立療養所東京病院呼吸器科

新規 glycopeptide 系注射用抗生物質である teicoplanin (TEIC) の基礎的・臨床的研究を行った。

臨床分離株に対する TEIC の MIC₉₀ 値は, *Staphylococcus aureus* 以外のグラム陽性球菌に対しては *Streptococcus pneumoniae* (32 株) 0.2 µg/ml, *Streptococcus pyogenes* (15 株) 0.78 µg/ml, *Streptococcus agalactiae* (8 株) 0.39 µg/ml, *Enterococcus faecalis* (30 株) 1.56 µg/ml, α-streptococci (25 株) 0.39 µg/ml であった。一方, *Haemophilus influenzae* (45 株) と *Branhamella catarrhalis* (37 株) に対する MIC₉₀ 値は, それぞれ >100 µg/ml, 25 µg/ml と抗菌力はなかった。また *S. aureus* に対する MIC₉₀ 値は I 期 (1982 年 4 月~1983 年 3 月 methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 50 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 29 株) では, MSSA 0.78 µg/ml, MRSA 0.78 µg/ml, II 期 (1988 年 1 月~1988 年 3 月 MSSA 29 株, MRSA 33 株) では MSSA 0.39 µg/ml, MRSA 0.39 µg/ml, III 期 (1990 年 10 月~1991 年 11 月 MSSA 39 株, MRSA 40 株) では MSSA 0.78 µg/ml, MRSA 1.56 µg/ml であった。本菌は他剤に対し急速に耐性化していったのに対し, TEIC に対する耐性菌の出現はみられなかった。また II 期における検討で, MIC 値が >100 µg/ml の vancomycin (VCM) 高度耐性の MRSA が 2 株認められたが, TEIC に対する MIC 値は 0.2 µg/ml と 0.39 µg/ml の感受性菌であった。以上のいずれの菌種に対しても, 抗菌力では TEIC は VCM より優れていることが明らかとなった。

82 歳の膿胸の患者において, TEIC の 200 mg 点滴静注による血中濃度は最高 60.4 µg/ml で, 3 時間後においても 18.3 µg/ml と高い血中濃度が保たれていた。

TEIC を *Enterococcus faecium* による敗血症 1 例, *S. aureus* と *Clostridium* spp. による敗血症 1 例, MRSA による膿胸 1 例, MRSA による癰 1 例および起炎菌不明の肺炎 1 例の計 5 例に用いた。肺炎 1 例を除いて 4 名に臨床効果判定が可能で, 著効 1 例を含めて全例有効であった。膿胸の 1 例は癭痕治癒し, 起炎菌消失と等しいと考えられた。他の 3 例も全例菌消失した。副作用は認められなかった。

以上の結果より, TEIC はグラム陽性菌による感染症に対して優れた臨床効果が期待できる安全性の高い薬剤であると結論づけられた。

Key words : Teicoplanin, glycopeptide, MRSA, 抗菌力

感染症は時代とともに変遷し、抗生物質もめざましい勢いで開発が続けられている。その様な中で最も注目される感染症として、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に代表されるブドウ球菌感染症があげられる。特に1980年以降、全国的規模でMRSAの検出率は急速に増加の一途をたどり、院内感染の起炎菌として、また難治性の感染症をおこす起炎菌として報告が増加している¹⁻⁴⁾。また *S. aureus* のみならず、第3世代を中心とした多くの抗生物質に抵抗性をしめすことがあるグラム陽性菌 (*Enterococcus faecalis* など) は、老人や担癌患者など免疫状態が低下している人の日和見感染症をおこしうる起炎菌として今後より重要となる可能性がある。

Teicoplanin (TEIC) はマリオン・メレル・ダウ社で開発された新規の glycopeptide 系注射用抗生物質であり、MRSA を含めたグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有しており、その作用は殺菌的である^{5,6)}。TEIC はその抗菌力から、MRSA を含め、グラム陽性菌を中心とした感染症に有効性が期待できる抗生物質である。

今回我々は、グラム陽性菌による感染症の化学療法に TEIC を臨床応用するため、当科および当科関連施設の入院または外来患者から分離された病原性の明確な黄色ブドウ球菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討した。その他のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対しても同様に *in vitro* 抗菌力を検討した。実際に本剤を膿胸の患者に点滴静注を行い、血中濃度の測定をし、基礎的検討を行った。さらに、グラム陽性菌による感染症の重症患者4名を対象に臨床的有用性の検討を行い、適応菌種について考察を加えた。

I. 方 法

1. 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法を用いて、当科入院または外来の呼吸器感染症の患者喀痰より 10^7 CFU/ml^{7,8)} 以上に分離された呼吸器病原性の明確な菌株のうち、1985年1月から1985年11月までに分離された *Streptococcus pneumoniae* 32株、*Haemophilus influenzae* 45株、*Branhamella catarrhalis* 37株に対する TEIC の *in vitro* 抗菌力を検討した。またその他の菌として、グラム陽性菌の *Streptococcus pyogenes* 15株、*Streptococcus agalactiae* 8株、*Enterococcus faecalis* 30株、さらに口腔内常在菌性の高いグラム陽性球菌で、通常、非病原性の α -streptococci 25株についても TEIC の *in vitro* 抗菌力を検討した。同時に、同じ glycopeptide 系抗生物質である vancomycin (VCM), β -lactam 剤である ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ) および cefotiam (CTM), その他の系統の薬剤として minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM) の抗菌

力も測定し、TEIC の抗菌力と比較検討した。

また *S. aureus* に対しては、I期、II期、III期にわけ TEIC の抗菌力を検討した。I期とIII期は当科および当科関連施設における入院または外来の呼吸器感染症の患者喀痰より 10^7 CFU/ml^{7,8)} 以上に分離された呼吸器病原性の明確な菌株のうち、I期は1982年4月から1983年3月までの期間に分離された79株を、III期は1990年10月から1991年11月までの期間に分離された79株を対象とした。II期は1988年1月から1988年3月までに分離された菌で、当科および当科関連施設より送付された呼吸器病原性の明確な菌株の他に、尿路感染症、褥瘡感染、敗血症の起炎菌となった菌株合計62株を対象とした。他の菌種と同様に、VCM, ABPC, CEZ, CTM, OFLX, MINO, EM, CLDM の他、methicillin (DMPPC) と gentamicin (GM) の抗菌力も測定し、TEIC の抗菌力と比較検討した。

抗菌力は、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

被検菌株の *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* は5%ウマ脱繊維素血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *H. influenzae* では5%ウマ消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を用い、その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL) を用い、37°C, 18時間培養した菌液を、同一の新鮮培養液にて希釈し、 10^6 CFU/ml に調整したものを接種菌液とした。これらの被検菌株をタイプングアパラーツ D型にて、MIC 測定用薬剤含有寒天培地に接種した。この寒天培地は、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には5%ウマ脱繊維素血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *H. influenzae* には5%ウマ消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), その他の菌種には Mueller-Hinton broth (BBL) を使用した。なお、*S. aureus* に関しては、I期、II期、III期における耐性菌と高度耐性菌の出現頻度を比較した。耐性菌は既報⁹⁻¹²⁾のごとく β -lactam 剤 (ABPC, DMPPC, CEZ, CTM), OFLX の MIC 値が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ とし、TEIC, VCM, MINO, EM, CLDM, GM は MIC 値が $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ のものとした。高度耐性菌は β -lactam 剤の MIC 値が $> 100 \mu\text{g/ml}$ のものを、TEIC, VCM, OFLX, MINO, EM, CLDM, GM の MIC 値が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の菌株とした。

2. 体内濃度測定

TEIC の体内濃度測定法には、*Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌とし、Mueller-Hinton II agar (BBL) を用いて、薄層 cup 法による bioassay を行

った。測定検体は血清のみで、 -80°C に冷凍保存したものを融解し検体とした。今回は、血清以外の喀痰など、他の体液に関する濃度測定は行わなかった。標準液の希釈系列作製には Moni-trol (DADE) を用いた。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

長崎大学熱帯医学研究所内科または当科関連の愛野記念病院、国立東京病院に平成元年8月から平成4年9月までの期間に入院した患者のうち、臨床症状・血液検査所見・胸部レントゲン写真および細菌学的検査から、明らかな細菌性感染症が疑われた4症例で、かつ本試験参加の同意の得られた敗血症2例、膿胸1例、癰1例の合計4例である。なお、23歳の肺炎症例1例(症例5)については起炎菌が不明で、本剤使用途中からカルバペネム系抗生物質を併用していることなどから適応外症例であり、本剤の臨床的有効性が判定できないことから臨床検討より除外した。本症例は副作用の評価の対象とした。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する TEIC の投与は、症例の重症度、本剤の *in vitro* 抗菌力、組織移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回投与量は、200 mg または 400 mg とし、投与初日のみ12時間おきに約30分をかけて点滴静注し、2日目以降は24時間おきに点滴静注を行い、臨床的有効性の検討を行った。

3) 効果判定基準

既報¹³⁾に準じて、自覚症状、他覚所見、臨床検査所見、起炎菌の消長等に基づき効果を判定した。化学療法の本来的目的から細菌学的効果に最も重点をおき、解熱効果、自覚症状の改善、臨床検査成績にしたがって、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で判定した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌株に対する抗菌力

S. aureus 以外の臨床分離菌株に対する TEIC の *in vitro* 抗菌力と、その他の化学療法剤の抗菌力の成績を Table 1 に示した。

1) *S. pneumoniae*

今回の検討に用いた *S. pneumoniae* 32株に対する TEIC の MIC₅₀ 値と MIC₉₀ 値は $0.2\ \mu\text{g/ml}$ で、ABPC の MIC₅₀ 値 $0.025\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ 値 $0.05\ \mu\text{g/ml}$ よりやや抗菌力は劣るものの、CEZ や CTM と同等で、EM や CLDM よりも2管から3管優れていた。また同系統の VCM の MIC₅₀ 値と MIC₉₀ 値はともに $0.39\ \mu\text{g/ml}$ でこれより1管優れていた。

2) *S. pyogenes*

MIC₉₀ 値を比較すると、TEIC は ABPC より5管、CEZ、CTM より3管劣っていたが、MIC₅₀ 値は $0.2\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ 値は $0.78\ \mu\text{g/ml}$ と VCM と同等以上であった。

3) *S. agalactiae*

S. agalactiae 8株に対する本剤の MIC 値は、すべての菌株で $0.39\ \mu\text{g/ml}$ と ABPC、CEZ よりやや劣るものの、優れた抗菌力が示された。

4) *E. faecalis*

E. faecalis 30株は、今回検討対象のほとんどの化学療法剤に対して耐性が多いのに対し、本剤は MIC₅₀ 値が $0.39\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ 値は $1.56\ \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を有していることが明らかとなった。

5) α -streptococci

α -streptococci 25株に対する本剤の MIC₉₀ 値は $0.39\ \mu\text{g/ml}$ で、VCM の $0.78\ \mu\text{g/ml}$ より1管優れており、ABPC の $12.5\ \mu\text{g/ml}$ 、CEZ の $6.25\ \mu\text{g/ml}$ 、CTM の $12.5\ \mu\text{g/ml}$ 、OFLX の $6.25\ \mu\text{g/ml}$ や EM の $1.56\ \mu\text{g/ml}$ などと比較して、優れた抗菌力を有していることが示された。

6) *H. influenzae*

H. influenzae 45株に対して、本剤の MIC 値は $12.5\ \mu\text{g/ml}$ から $>100\ \mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₅₀ 値ですら $100\ \mu\text{g/ml}$ であり、*H. influenzae* に対しては、本剤は抗菌力を示さなかった。VCM も TEIC とほぼ同様の結果であった。

7) *B. catarrhalis*

B. catarrhalis 37株に対しては、MIC 値は $6.25\ \mu\text{g/ml}$ から $25\ \mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₅₀ 値でさえ $25\ \mu\text{g/ml}$ とその抗菌力は弱かった。

8) *S. aureus*

Table 2 に *S. aureus* の抗菌力を示した。I 期 (1982年4月~1983年3月) に検討した *S. aureus* 79株のうち、63.3% が methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)、36.7% が MRSA であった。II 期 (1988年1月~1988年3月) に検討した62株のうち46.8% が MSSA、53.2% が MRSA で、III 期 (1990年10月~1991年11月) の検討では、79株のうち49.4% が MSSA、50.6% が MRSA であり、I 期に比較してII 期、III 期には MRSA が増加していることが示された。なお、先に述べたように、I 期とIII 期の *S. aureus* はすべて呼吸器由来の病原性の明確な菌株であるのに対して、II 期は呼吸器のみならず他の感染症の起炎菌となった菌株が含まれている。

DMPPC 以外の β -lactam 剤および β -lactam 剤以外の化学療法剤に対しても、II 期、III 期の *S. aureus*

Table 1. Comparative *in vitro* activity of teicoplanin and other antibiotics

Organisms	(n)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(32)	Teicoplanin	0.05	~	0.2	0.2	0.2
		Vancomycin	0.1	~	0.78	0.39	0.39
		Ampicillin	0.013	~	0.2	0.025	0.05
		Cefazolin	0.1	~	1.56	0.2	0.2
		Cefotiam	0.05	~	0.39	0.2	0.2
		Minocycline	0.2	~	25	3.13	6.25
		Ofloxacin	0.78	~	3.13	1.56	1.56
		Erythromycin	0.013	~	100	0.025	0.78
		Clindamycin	<0.003	~	25	0.025	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(15)	Teicoplanin	0.1	~	0.78	0.2	0.78
		Vancomycin	0.39	~	0.78	0.78	0.78
		Ampicillin	0.006	~	0.025	0.013	0.025
		Cefazolin	0.05	~	0.2	0.1	0.1
		Cefotiam	0.025	~	0.1	0.05	0.1
		Minocycline	0.1	~	50	0.2	25
		Ofloxacin	0.78	~	3.13	0.78	1.56
		Erythromycin	0.025	~	>100	0.05	>100
Clindamycin	0.05	~	100	0.05	100		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(8)	Teicoplanin			0.39	0.39	0.39
		Vancomycin	0.39	~	0.78	0.39	0.78
		Ampicillin	0.013	~	0.2	0.1	0.2
		Cefazolin	0.05	~	0.2	0.1	0.2
		Cefotiam	0.2	~	0.78	0.2	0.78
		Minocycline	0.2	~	50	0.2	50
		Ofloxacin	0.78	~	3.13	1.56	3.13
		Erythromycin	0.025	~	0.05	0.025	0.05
Clindamycin			0.05	0.05	0.05		
α -streptococci	(25)	Teicoplanin	0.05	~	0.39	0.2	0.39
		Vancomycin	0.39	~	0.78	0.78	0.78
		Ampicillin	0.013	~	12.5	0.1	12.5
		Cefazolin	0.1	~	25	0.2	6.25
		Cefotiam	0.1	~	25	0.39	12.5
		Minocycline	0.1	~	50	0.2	25
		Ofloxacin	0.78	~	6.25	1.56	6.25
		Erythromycin	0.013	~	1.56	0.05	1.56
		Clindamycin	0.013	~	1.56	0.025	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	(30)	Teicoplanin	0.1	~	1.56	0.39	1.56
		Vancomycin	0.39	~	3.13	1.56	3.13
		Ampicillin	0.025	~	50	1.56	50
		Cefazolin	0.1	~	>100	25	>100
		Cefotiam	0.1	~	>100	100	>100
		Minocycline	0.2	~	50	25	50
		Ofloxacin	0.78	~	12.5	3.13	6.25
		Erythromycin	0.05	~	>100	>100	>100
		Clindamycin	0.05	~	>100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i>	(45)	Teicoplanin	12.5	~	>100	100	>100
		Vancomycin	25	~	>100	>100	>100
		Ampicillin	0.05	~	25	0.2	0.78
		Cefazolin	1.56	~	25	12.5	12.5
		Cefotiam	0.2	~	1.56	0.78	0.78
		Minocycline	0.2	~	1.56	0.39	0.78
		Ofloxacin	0.013	~	0.025	0.025	0.025
		Erythromycin	0.39	~	6.25	3.13	3.13
		Clindamycin	0.78	~	50	6.25	12.5
<i>Branhamella catarrhalis</i>	(37)	Teicoplanin	6.25	~	25	25	25
		Vancomycin	6.25	~	100	50	100
		Ampicillin	0.006	~	6.25	1.56	6.25
		Cefazolin	0.39	~	12.5	6.25	12.5
		Cefotiam	0.2	~	3.13	1.56	3.13
		Minocycline	0.1	~	0.78	0.2	0.39
		Ofloxacin	0.025	~	0.2	0.1	0.2
		Erythromycin	0.05	~	0.2	0.1	0.2
		Clindamycin	0.78	~	3.13	1.56	3.13

Table 2. Comparative *in vitro* activity of teicoplanin and other antibiotics against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Organisms (n)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Percentage of resistant strain*	Percentage of highly resistant strain**
		Range		MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC ₉₀			
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> Apr. 1982~Mar. 1983 (50)	Teicoplanin	0.1	~	0.78	0.39	0.39	0.78	0	0
	Vancomycin	0.78	~	1.56	0.78	0.78	1.56	0	0
	Ampicillin	0.2	~	50	3.13	6.25	12.5	26	0
	Methicillin	1.56	~	6.25	3.13	3.13	3.13	0	0
	Cefazolin	0.39	~	1.56	0.78	1.56	1.56	0	0
	Cefotiam	0.39	~	3.13	0.78	0.78	0.78	0	0
	Ofloxacin	0.39	~	1.56	0.39	0.78	0.78	0	0
	Minocycline	0.1	~	1.56	0.39	0.39	0.39	0	0
	Erythromycin	0.1	~	>100	0.39	0.39	0.39	8	6
Clindamycin	0.05	~	>100	0.1	0.1	0.1	2	2	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Apr. 1982~Mar. 1983 (29)	Teicoplanin	0.2	~	1.56	0.78	0.78	0.78	0	0
	Vancomycin	0.78	~	3.13	0.78	1.56	1.56	0	0
	Ampicillin	0.78	~	>100	50	100	100	93	7
	Methicillin	12.5	~	>100	50	>100	>100	100	34
	Cefazolin	6.25	~	>100	100	>100	>100	97	41
	Cefotiam	3.13	~	>100	100	>100	>100	76	31
	Ofloxacin	0.39	~	6.25	0.39	0.78	1.56	0	0
	Minocycline	0.2	~	25	0.78	0.78	12.5	14	0
	Erythromycin	0.2	~	>100	>100	>100	>100	69	66
Clindamycin	0.05	~	>100	>100	>100	>100	66	59	
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> Jan. 1988~Mar. 1988 (29)	Teicoplanin	0.1	~	0.78	0.39	0.39	0.39	0	0
	Vancomycin	0.78	~	1.56	1.56	1.56	1.56	0	0
	Ampicillin	0.2	~	50	3.13	6.25	25	21	0
	Methicillin	0.2	~	6.25	3.13	3.13	6.25	0	0
	Cefazolin	0.39	~	>100	1.56	1.56	6.25	10	10
	Cefotiam	0.78	~	100	1.56	3.13	25	14	0
	Ofloxacin	0.39	~	100	25	100	100	55	45
	Minocycline	0.2	~	3.13	0.39	0.78	0.78	0	0
	Erythromycin	0.2	~	>100	0.78	1.56	6.25	17	10
Clindamycin	0.05	~	>100	0.39	0.39	1.56	10	7	
Gentamicin	0.2	~	>100	12.5	100	100	62	45	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Jan. 1988~Mar. 1988 (33)	Teicoplanin	0.1	~	0.78	0.39	0.39	0.39	0	0
	Vancomycin	0.78	~	>100	1.56	1.56	1.56	9	6
	Ampicillin	3.13	~	>100	50	50	>100	91	12
	Methicillin	12.5	~	>100	>100	>100	>100	100	58
	Cefazolin	3.13	~	>100	>100	>100	>100	91	55
	Cefotiam	3.13	~	>100	100	>100	>100	91	45
	Ofloxacin	0.78	~	>100	12.5	25	>100	56	30
	Minocycline	0.2	~	>100	1.56	50	100	36	18
	Erythromycin	0.39	~	>100	>100	>100	>100	61	58
Clindamycin	0.1	~	>100	>100	>100	>100	70	58	
Gentamicin	0.78	~	>100	100	>100	>100	94	55	
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> Oct. 1990~Nov. 1991 (39)	Teicoplanin	0.39	~	3.13	0.39	0.78	0.78	0	0
	Vancomycin	0.39	~	3.13	0.78	0.78	1.56	0	0
	Amoxicillin	0.1	~	>100	0.78	1.56	6.25	10	3
	Methicillin	0.39	~	6.25	1.56	1.56	6.25	0	0
	Cefaclor	1.56	~	>100	3.13	6.25	>100	26	13
	Cefotiam	1.56	~	>100	1.56	3.13	25	13	5
	Ofloxacin	0.2	~	25	0.39	1.56	25	21	0
	Minocycline	0.05	~	12.5	0.1	0.1	6.25	10	0
	Erythromycin	0.013	~	>100	0.39	0.39	>100	21	18
Gentamicin	≤ 0.003	~	>100	0.2	50	100	33	23	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Oct. 1990~Nov. 1991 (40)	Teicoplanin	0.39	~	3.13	0.78	1.56	1.56	0	0
	Vancomycin	0.78	~	3.13	1.56	1.56	1.56	0	0
	Amoxicillin	12.5	~	>100	100	>100	>100	100	43
	Methicillin	12.5	~	>100	>100	>100	>100	100	78
	Cefaclor	25	~	>100	>100	>100	>100	100	98
	Cefotiam	3.13	~	>100	>100	>100	>100	90	75
	Ofloxacin	1.56	~	>100	25	50	50	88	10
	Minocycline	0.1	~	25	1.56	12.5	25	48	0
	Erythromycin	0.2	~	>100	>100	>100	>100	85	85
Gentamicin	0.1	~	>100	100	>100	>100	85	68	

* : Resistant strain

teicoplanin, vancomycin, minocycline, erythromycin, clindamycin, gentamicin : MIC ≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$. β -lactam antibiotics (ampicillin, methicillin, cefazolin, cefotiam), ofloxacin : MIC ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

** : Highly resistant strain

teicoplanin, vancomycin, ofloxacin, minocycline, erythromycin, clindamycin, gentamicin : MIC ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$. β -lactam antibiotics : MIC >100 $\mu\text{g/ml}$.

は、I期に比較して耐性率、高度耐性率が高くなっている。特にOFLXに対しては、I期は耐性菌はみられなかったが、II期にはすでに耐性菌がMSSA, MRSAともに50%をこえており、そのうちの過半数が高度耐性を示す菌であった。

またII期の検討において、2株のみVCMに対するMIC値が $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性菌が含まれていた。これに対し、I期、II期、III期と通して、TEICに対する耐性菌は認められなかった。TEICのMIC₉₀値は、I期はMSSA, MRSAともに $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、II期もMSSA, MRSAともに $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。III期はMSSAが $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、MRSAが $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を有していた。

2. 臨床例における体液内濃度測定成績

基礎疾患に多発性脳梗塞を有し、MRSAによる膿胸をおこした82歳の女性の症例に対して、本剤を単独で30分かけて200mgを点滴静注した。その際の血中濃度の推移をFig. 1に示した。点滴静注直後に、血清中濃度は $60.4 \mu\text{g/ml}$ と最高に達し、また3時間後においても $18.3 \mu\text{g/ml}$ と高い血中濃度が保たれていた。

3. 臨床検討成績

本剤を投与した5例の概要をTable 3に、臨床検査成績の概要をTable 4に示した。5番目の肺炎症例については起炎菌が不明で、本剤使用途中からカルバペネム系抗生剤を併用しており、本剤の臨床評価が困難なため、今回の臨床効果の評価については除外した。本症例は副作用の検討には含まれている。

今回臨床効果を検討した4例はいずれも重症で、敗血症2例、膿胸1例、癰1例であった。1回投与量は200mgまたは400mgで初日のみ12時間おきに点滴静注し、2日目以降は24時間おきに投与を行った。投与期間は5日から14日間であった。

1) 臨床効果

著効1例を含む検討した4例すべてが、有効以上の臨床効果が得られた。

2) 細菌学的効果および抗菌力

起炎菌は4例すべてに判明した。症例3を除けば、起炎菌となった菌株は3株とも消失した。症例3においては、検体である胸水が採取できなかったため、細菌学的効果は不明としたが、膿胸は癰痕治療しており、その意味は起炎菌消失に等しい。これらの菌株の本剤に対するMIC値は、*S. aureus* 2株に対しては $0.39 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、*Enterococcus faecium* に対するMIC値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) 代表的症例の解析

症例3は、多発性脳梗塞のため寝たきりとなってい

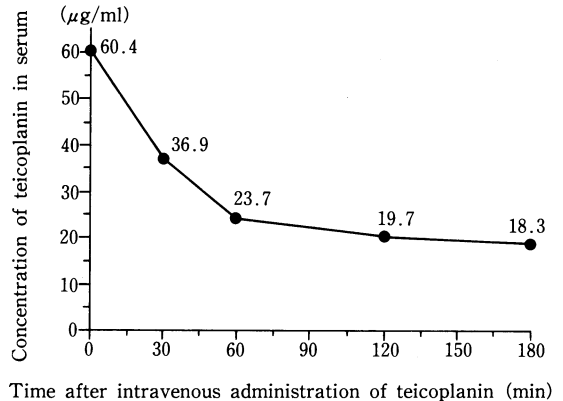


Fig. 1. Serum concentration after intravenous administration of 200 mg of teicoplanin in case, No. 3, 82 y.o. female with empyema caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

る82歳の女性である(Fig. 2)。平成4年8月上旬より咳嗽と微熱が続いていた。8月7日に右下肺野に浸潤影が出現し、CTMとimipenem/cilastatin sodiumの併用療法を開始したが軽快せず中止。8月25日胸部レントゲン線写真にて胸水を認めたため、胸水穿刺を行ない、膿性胸水を確認した。培養にて*S. aureus*が検出されたため、9月2日より本剤を開始した。本剤による治療開始後徐々に解熱し、咳嗽も消失した。血液検査では白血球数、CRP、ESRの改善をみた。しかし、本剤投与開始5日目に高熱と尿混濁が出現した。尿路感染症の診断のもとにceftazidimeを開始したところ、尿路感染症は軽快した。尿路感染症の起炎菌は*Klebsiella pneumoniae*と*Citrobacter freundii*であった。この症例は、TEIC使用中に新たに尿路感染症をおこしているが、膿胸に対しては有効と判定した。

4) 副作用

臨床検討した4例と臨床検討から脱落した症例の合計5例に副作用は認められなかった。臨床検査値では、症例1および症例2の肝機能の悪化については薬剤の影響ではなく、原疾患の影響だと考えられた。症例3の好酸球の上昇については、実数でカウントすると前後でほぼ同じなので、薬剤による影響ではないと判定した。

III. 考 察

1980年代以降になって、院内感染の起炎菌としてMRSAを含めた*S. aureus*による感染症が全国的に増加の一途をたどっており、今や医療の現場だけでなく、社会的問題として取扱われるようになってきてい

Table 3. Clinical evaluation of treatment with teicoplanin for gram-positive bacterial infections

No. Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose Beginning ↓ Following	Duration (days)	B.W. (kg)	Causative organisms (Sample)	MIC (μ g/ml)	Other drugs	Clinical efficacy	Side effect
1 S.N.	77 F	Sepsis DIC, Encephalitis, Pneumonia, Anemia	400 mg/200 mg ↓ 200 mg	7	30	<i>E. faecium</i> (Blood)	→ (-) 0.78	Aspoxicillin Minocycline	Good	None
2 H.S.	66 M	Sepsis Bed sore infection, Spinal cord injury	400 mg/400 mg ↓ 400 mg	14	65	<i>S. aureus</i> <i>Clostridium</i> spp. (Blood)	→ (-) → (-)	Latomoxef	Good	None
3 T.M.	82 F	Empyema Cerebral infarction	200 mg/200 mg ↓ 200 mg	5	40	<i>S. aureus</i> (MRSA) (Pleuran effusion)	0.39	Ceftazidime	Good	None
4 Y.M.	57 M	Carbuncle Cholecystolithiasis, Malnutrition	200 mg/200 mg ↓ 200 mg	7	45	<i>S. aureus</i> (MRSA) (Iiter)	→ (-) 0.78		Excellent	None
5 M.A.	23 M	Pneumonia None	200 mg/200 mg ↓ 200 mg	6	51.5	Unknown		L627	Unknown	None

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with teicoplanin

Case	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hg (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ mm^3)	Eosino (%)	Plate ($10^6/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1 B	236	7.8	23.2	11600	0	9.0	17	5	317	1.4	14	0.9	137	3.2	98	0.75	6
1 A	206	6.9	20.4	11100	0	6.5	86	22	511		23	1.7	150	4.5	108		3
2 B	271	7.5	22.9	14000	0	39.6	21	15	235	0.3		0.2	128	4.4	93		
2 A	422	13.0	38.6	11700	1	22.2	75	37	368	1.2	19	0.5	129	4.6	95		
3 B	352	10.8	32.0	11000	5	41.8	34	22	175	0.5	24	0.7	128	3.2	88	4.2	106
3 A	378	11.5	34.0	6900	10	38.8	33	22	185	0.5	20	0.6	135	3.6	92	2.3	86
4 B	223	6.8	21.0	4300	1	31.8	18	11	166	0.4	14	0.9	119	3.6	89	1.82	95
4 A	216	6.5	30.0	4600	3	37.1	15	10	136	0.3	9	0.9	134	3.4	102	0.47	50
5 B	406	11.8	36.5	11500	0	33.8	28	36	216	0.4	8	0.8	135	4.2	101	27.1	30
5 A	458	13.4	41.3	7500	2	53.2	27	32	175	0.2	11	0.6	142	5.2	104	1.3	65

B : Data before treatment with teicoplanin A : Data after treatment with teicoplanin * : Blood transfusion were done during treatment with teicoplanin

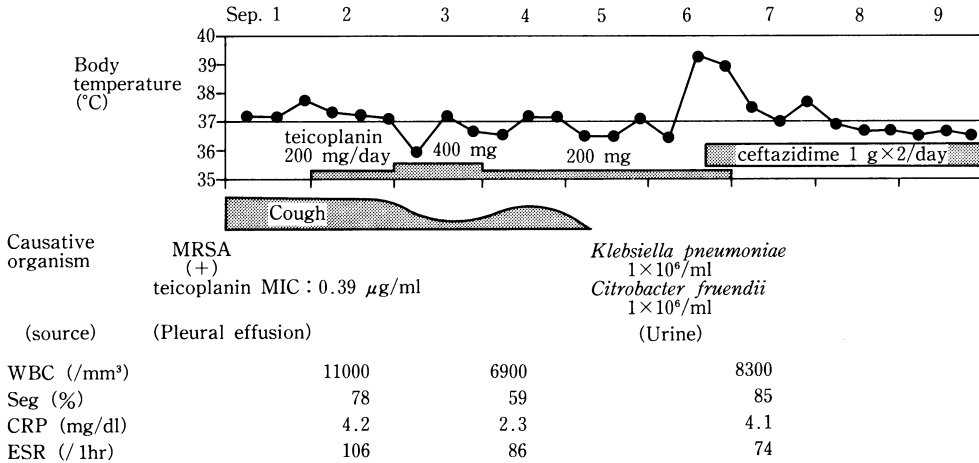


Fig. 2. Case No. 3, 82 y.o. female, Empyema and urinary tract infection

る。このような *S. aureus* が急激に増加してきた背景にはそれまでの長年にわたる第3世代のセフェム剤の多用などの不適切な抗生剤の使用にある^{14,15)}。

またこの他にも日常臨床においては、セフェム剤多用によって増加したものとして *E. faecalis* も注目されており、本菌による尿路感染症や褥瘡感染、嚥下性肺炎などの院内感染に難渋することも少なくない¹⁾。

今回の TEIC の検討の目的は、基礎的研究からグラム陽性菌を中心とした感受性のある菌種を確認することと、実際の患者に投与して安全性および臨床的有用性を検討することにあった。

TEIC はグラム陰性菌である *H. influenzae* と *B. catarrhalis* に対する抗菌力はないことが確認された。一方、グラム陽性菌に対しては、いずれに対しても優れた抗菌力を有していた。*S. pneumoniae* や *S. pyogenes* など、呼吸器病原菌の他にも、*S. aureus* や *E. faecalis* など多くの薬剤に耐性の菌に対しても本剤は感受性であった。特に MRSA 感染症に対しては、VCM の有用性が明らかにされているが¹⁶⁾、MRSA を含めグラム陽性菌に対しては、本剤の抗菌力は VCM よりほぼ1管優れていることが明らかにされた。今回の検討結果より、これらの菌種による尿路感染症や嚥下性肺炎などを比較的小しやすすい高齢者や、あるいは脊椎損傷や脳血管後遺症などのために寝たきりとなった患者にとっては貴重な薬剤であるといえる。

また今回の *S. aureus* に対する抗菌力の検討において II 期の調査では、VCM に対して MIC 値が >100

$\mu\text{g/ml}$ の高度耐性株が含まれていた。これまで VCM 高度耐性株の報告例はなく、しかも VCM 高度耐性株でありながら、TEIC に対しては感受性菌であったことは極めて興味深い。この2株の他の薬剤に対する感受性を Table 5 に示した。2株とも脊椎損傷のため寝たきりとなっており、1株 (No. 1) は尿路にバルーンを留置の患者の尿から分離されたものであった。もう1株 (No. 2) は褥瘡感染巣から分離されたものであった。この2株についてはすでに共同研究者の松本が、1992年の第89回日本内科学会 教育講演¹⁴⁾および内科学会雑誌¹⁵⁾にて発表したように、2回の感受性試験で VCM 高度耐性を確認したものの、2ヵ月後の再検では感受性株へと変化していた。*S. aureus* の化学療法剤に対する耐性機構にはミニプラスミドによる耐性、染色体性の耐性などが知られている。今回我々が経験した VCM 高度耐性の MRSA 2株はいずれも2ヵ月間という比較的短期間に VCM 耐性が脱落しながら DMPPC に対する耐性は保たれていたことからミニプラスミドによる耐性の可能性が示唆される。今後、VCM、TEIC の使用頻度が高くなるにともない、これらに対する耐性ブドウ球菌が出現する可能性もあり、今後とも薬剤感受性の監視を注意深くする必要がある。

症例1は、*E. faecium* による敗血症に TEIC を用いた。本症例は基礎疾患である脳炎が極めて重症で、結局、TEIC 開始7日目に原疾患のため死亡した。このため臨床効果の判定が極めて困難であったが、本剤の開始前の aspoxicillin と MINO (MIC 値は 25 $\mu\text{g}/$

Table 5. Comparative *in vitro* activity of teicoplanin and other antibiotics against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Ampicillin	Clavulanic acid/ Amoxicillin	Methicilin	Cloxacillin	Cefazolin	Ceftizoxime	Imipenem	Erythromycin
No. 1 ($\mu\text{g/ml}$)	>100	0.78	>100	0.39	>100	25	1.56	>100
No. 2 ($\mu\text{g/ml}$)	>100	25	>100	100	>100	>100	100	>100

	Minocycline	Arbekacin	Gentamicin	Ofloxacin	Rifampicin	Vancomycin	Teicoplanin
No. 1 ($\mu\text{g/ml}$)	>100	12.5	>100	>100	25	>100	0.2
No. 2 ($\mu\text{g/ml}$)	>100	3.13	>100	>100	12.5	>100	0.39

ml) はともに無効であり、TEIC による治療後、解熱したこと、血液培養から菌が消失したことなどから、本剤は *E. faecium* による敗血症については有効であったと判定した。症例 2 は、脊椎損傷の患者で褥瘡を有しており、*S. aureus* および *Clostridium* spp. による敗血症に対して用いた。本症例も重症で latamoxef を併用しているが、抗菌力から考えて *S. aureus* および *Clostridium* spp. に対しては無効であるため、TEIC が有効であったと判定した。症例 3 は、本剤による MRSA 膿胸の治療中に、グラム陰性桿菌による尿路感染症をおこしている。このように、TEIC はグラム陰性桿菌に対しては抗菌力がないため、宿主の状態がよくない患者（本症例は重症であった）に対しては、TEIC 単独の治療は困難であるとの示唆に富んだ症例であった。症例 4 は併用薬もなく著効であった。

投与量については 1 日 200 mg 1 回の投与例でも良好な臨床効果を残しており、*in vitro* 抗菌力や血中移行から考えても 200 mg 1 日 1 回の投与で十分な臨床効果が得られると考えられる。

また副作用を検討した 5 例全例で副作用はなく、安全であると結論された。

MRSA は多くの化学療法剤に耐性であり、肺炎、尿路感染症、褥瘡感染あるいは術後感染など、院内感染の起炎菌として臨床の現場だけでなく、社会的にも大きな問題として取り上げられるようになった。MRSA 感染症蔓延の背景の 1 つには、第 3 世代のセフェム系抗生物質の繁用など不適切な化学療法にある。MRSA 対策としては、長期的には化学療法の適性化や患者の隔離、医療従事者を含めた環境の清浄化などが徹底されるべきであろうし、現に当科関連の A 病院^{14,17)} のように目覚ましい成果を上げている施設もある。しかし、個々の症例において、MRSA 感染症に対しては有効な薬剤は限られており、MRSA 感染症のために死亡する症例もまれではない。また、高齢化や悪性腫瘍の

増加、副腎皮質ホルモンの適応のある疾患の増加など、易感染宿主の増加にともない、*E. faecalis* や *S. agalactiae*、*S. epidermidis* などのグラム陽性菌による感染症の発生が院内感染の起炎菌としてみられている¹⁾。このような状況下において TEIC は、MRSA 感染症を含めたグラム陽性菌による院内感染に対して、優れた臨床効果を発揮できるものと期待される。しかしながら症例 3 で露呈されたように、グラム陰性菌感染症に対しては本剤は全く効果がないため、易感染宿主における感染症に対して本剤を単独で用いる場合には、起炎菌を正確に把握するとともに、注意深く臨床経過を追わなければならない。

以上の様に、今回の我々の検討から TEIC はグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有し、血中への移行も良好で安全性にも問題はないため、グラム陽性菌感染症に対しては、200 mg 1 日 1 回の投与で優れた臨床効果が期待できる安全性の高い薬剤であると結論づけられた。

文 献

- 1) 永武 毅, 松本慶蔵, 穴戸春美, 宇塚良夫, 山本眞志, 田口幹雄, 力富直人, 吉田俊昭, 隆杉正和, 高橋 淳, 大石和徳, 坂本 翔, 屋富祖夏樹, 鈴木 寛, ムバキ・ンシアラ, 渡辺貴和雄: 老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討 (第 1 報) - 院内感染菌としての MRSA -。Chemotherapy 34: 240~249, 1986
- 2) 大森明美, 高橋 淳, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵, 天野英明, 山口憲二, 古林正夫, 吉田俊昭, 持永俊一: 市中救急病院における入院患者, 職員, 環境分離菌からの MRSA の検出状況とそれらの関連性について。感染症学雑誌 66: 1396~1403, 1992
- 3) 松本慶蔵: 化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌 43: 809~820, 1988
- 4) 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染における病原微生物の変遷。臨床検査 35: 698~703, 1991
- 5) Pallanza R, Berti M, Goldstein B P, Mapelli

- E, Randisi E and Scotti R : Teichomycin : *in vitro* and *in vivo* evaluation in comparison with other antibiotics. J Antimicrob Chemother 11 : 419~425, 1983
- 6) Neu H C, and Labthavikul P : *In vitro* activity of teichomycin compared with those of other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 24 : 425~428, 1983
- 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛 : 喀痰内細菌叢定量培養法- 10^7 /ml の意義-。日本胸部疾患学会雑誌 16 : 77~89, 1978
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 山内壯一郎 : 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法- $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討)。メディアサークル 29 : 181~199, 1984
- 9) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛 : 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。第 1 報 β -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32 : 344~353, 1984
- 10) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛 : 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。第 2 報 β -lactam 剤以外の抗生物質感受性及び多剤耐性菌の現況と治療への考案について。Chemotherapy 32 : 517~526, 1984
- 11) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛 : 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。第 3 報 コアグラーゼ型の分類における検体別, 地方別, 施設別検討及び薬剤感受性。Chemotherapy 32 : 527~533, 1984
- 12) 松本慶蔵, 高橋 淳, 宍戸春美, 渡辺貴和雄, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭 : 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌-4 年間の薬剤感受性と coagulase 型別の変化-。Chemotherapy 37 : 549~562, 1989
- 13) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美 : 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34 : 316~330, 1986
- 14) 松本慶蔵 : 「MRSA 感染症」。第 89 回日本内科学会教育講演, 1992
- 15) 松本慶蔵, 高橋 淳 : 1. MRSA のバイオロジー (疫学) 5, MRSA 感染症の現況。日本内科学会雑誌 81 : 1609~1614, 1992
- 16) 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 菅野治重 : MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床研究。Chemotherapy 40 : 86~101, 1992
- 17) 坂本 翔 : A 老人病院における MRSA 呼吸器感染症とその対策に関する研究-特に発病メカニズム, 化学療法剤選択による年次的コアグラーゼ型別変化と院内環境改善の成果-。Chemotherapy 41 : 239~249, 1993

Laboratory and clinical evaluation of teicoplanin

Yoshiaki Utsunomiya, Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake,
Hironori Masaki, Moritoshi Akiyama, Atsushi Takahashi
and Kiwao Watanabe

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Toshiaki Yoshida

Department of Internal Medicine, Nagasaki Rosai Hospital

Tasuku Sakamoto and Naoto Rikitomi

Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

Masakazu Takasugi

Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

Harumi Shishido

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Hospital

We evaluated *in vitro* activities and pharmacokinetics of teicoplanin (TEIC), a new glycopeptide antibiotic, and its clinical efficacy in 4 patients with gram-positive bacterial infections. The MIC₉₀ against *Streptococcus pneumoniae* (32 strains), *Streptococcus pyogenes* (15 strains), *Streptococcus agalactiae* (8 strains), *Enterococcus faecalis* (30 strains) and α -streptococci (25 strains) were 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The MIC₉₀ against *Haemophilus influenzae* (45 strains) and *Branhamella catarrhalis* (37 strains) were >100 $\mu\text{g/ml}$ and 25 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The MIC₉₀ against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) were 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ in period I (April 1982 ~ March 1983, MSSA 50 strains and MRSA 29 strains). The MIC₉₀ against MSSA and MRSA were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in period II (January 1988 ~ March 1988, MSSA 29 strains and MRSA 33 strains), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in period III (October 1990 ~ November 1991, MSSA 39 strains and MRSA 40 strains). The two strains of *S. aureus* highly resistant to vancomycin (VCM, MIC >100 $\mu\text{g/ml}$) were observed in the urine of a patient with complicated urinary tract infection and iter of a patient with bed sore infection in period II, but were sensitive to TEIC (0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$). The *in vitro* activity of TEIC against those bacteria was superior to that of VCM.

The serum level of TEIC was studied in an 82 year-old woman with pyothorax caused by MRSA. The maximum serum level was 60.4 $\mu\text{g/ml}$ after intravenous administration of 200 mg/ml. At three hours after intravenous administration, 18.3 $\mu\text{g/ml}$ of TEIC was detected.

Four patient with sepsis caused by *Enterococcus faecium*, sepsis caused by *S. aureus* and *Clostridium* spp., pyothorax caused by MRSA and carbuncle caused by MRSA were studied for the clinical evaluation of TEIC. TEIC was given intravenously at 200~400 mg per day for 5~14 days. The rate of clinical efficacy was 100%, and all the causative organisms were eliminated. No adverse effect was observed.

We concluded that TEIC is a very useful intravenous antimicrobial agent for the treatment of gram-positive infections, including MRSA infections.