

呼吸器感染症に対する Teicoplanin の基礎的, 臨床的検討

普久原 浩・稲留 潤・嘉数 朝一・中村 浩明
兼島 洋・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科*

草野 展周・仲宗根 勇・古堅 興子

平良 真幸・外間 政哲

琉球大学医学部附属病院中央検査部

新しく開発された注射用グリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) について, 基礎的ならびに臨床的に検討を行い, 以下の結果を得た。

1. 基礎的検討

各種臨床分離菌 6 菌種 432 株を用い, TEIC と vancomycin, minocycline, erythromycin, clindamycin, ofloxacin, imipenem, rifampicin (RFP), clarithromycin, tosufloxacin との抗菌力を比較した。TEIC は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して MIC₉₀ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と RFP に次いで優れた抗菌力を示した。他のグラム陽性菌に対しても TEIC は他の薬剤とほぼ同等か, 最も優れた抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症 5 例 (肺炎 3 例, 胸膜炎 1 例, 肺化膿症 1 例) に TEIC を投与した。臨床効果は, 有効 3 例, 判定不能 2 例の成績を示した。副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

以上のことから, 本剤は MRSA を中心としたグラム陽性菌による呼吸器感染症に対し, 有用な薬剤であると考えられた。

Key words : Teicoplanin, MRSA, 抗菌力, 呼吸器感染症

Teicoplanin (TEIC) は, マリオン・メレル・ダウ株式会社が開発した methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌に対して殺菌的な抗菌力を有する, グリコペプチド系注射用抗生物質である。本剤の作用機序は, 細胞壁ペプチドグリカン合成の前駆体 D-Ala-D-Ala 部位に水素結合し, 細菌細胞壁の合成を阻害して抗菌作用を示すと考えられている。

今回, TEIC の有用性を検討する目的で基礎的検討と併せ, 呼吸器感染症患者に対する臨床的検討を行ったのでその結果を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 対象と方法

琉球大学医学部附属病院検査部において, 各種臨床検査材料より 1991 年に分離された菌種 (MRSA のみは 1986 から 89 年までに分離された菌株) のうち, 各種感染症の主要菌 6 菌種 432 株 : MRSA 257 株,

methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 26 株, *Streptococcus pneumoniae* 35 株, *Streptococcus milleri* group 46 株, *Streptococcus sanguis* 20 株, *Streptococcus mitis* 19 株, *Enterococcus faecalis* 29 株について, MIC 2000 system (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

対照薬としては, MRSA に対しては vancomycin (VCM), minocycline (MINO), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM), ofloxacin (OFLX), imipenem (IPM) および rifampicin (RFP) を使用し, 他の菌に対しては, EM (*S. sanguis*, *S. mitis* を除く), VCM, clarithromycin (CAM), OFLX, tosufloxacin (TFLX) を使用した。使用培地は一般細菌用としては, CSMHB (cation-supplemented Mueller-Hinton Broth : Mueller-Hinton broth 11+Mg²⁺ 5 $\mu\text{g/l}$ + Ca²⁺ 50 $\mu\text{g/l}$)

を用いた。また、*S. pneumoniae* については、CSMHB+3% LHB (lysed horse blood) を使用し、薬剤の培地含有濃度系列は 50 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として倍数希釈により 12 系列を作成し、接種菌量はすべて 10^4 CFU/well になるように調整して行った。

2) 実験成績

TEIC と他の対照薬の MIC の range, MIC₅₀,

MIC₉₀ を Table 1 に示した。

MRSA に対する TEIC の抗菌力は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、特に MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と RFP について優れた成績を示した。

MSSA に対する TEIC の抗菌力は 0.25~1.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、EM や CAM, TFLX よりやや劣るものの、VCM や OFLX と同等の優れた成績であった。

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to teicoplanin and other antibiotics

Organisms (no. of strains)	Antibiotics	MIC () ; 10^6 cells/ml		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (257)	Teicoplanin	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78
	Vancomycin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Minocycline	<0.025 ~ 50	0.39	6.25
	Erythromycin	0.05 ~ >50	>50	>50
	Clindamycin	<0.025 ~ >50	0.39	>50
	Ofloxacin	0.05 ~ 50	0.39	25
	Imipenem	<0.025 ~ >50	12.5	>50
	Rifampicin	<0.025 ~ 6.25	<0.025	<0.025
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (26)	Teicoplanin	0.25 ~ 1.0	0.5	1.0
	Vancomycin	0.51 ~ 1.0	0.5	1.0
	Erythromycin	0.031 ~ 0.25	0.25	0.25
	Clarithromycin	0.031 ~ 0.25	0.25	0.25
	Ofloxacin	0.25 ~ 4	0.5	1.0
	Tosufloxacin	0.031 ~ 1.0	0.031	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (35)	Teicoplanin	0.031	0.031	0.031
	Vancomycin	0.031 ~ 0.5	0.25	0.25
	Erythromycin	0.031 ~ 32	0.031	2.0
	Clarithromycin	0.031 ~ 16	0.031	2.0
	Ofloxacin	0.5 ~ 2.0	1.0	2.0
	Tosufloxacin	0.063 ~ 0.25	0.125	0.125
<i>Enterococcus faecalis</i> (29)	Teicoplanin	0.125 ~ 1.0	0.5	0.5
	Vancomycin	0.54 ~ 1.0	1.0	2.0
	Erythromycin	0.125 ~ >64	1.0	32.0
	Clarithromycin	0.063 ~ 64	0.5	16.0
	Ofloxacin	1.0 ~ 4.0	2.0	2.0
	Tosufloxacin	0.12 ~ 50.5	0.25	0.5
<i>Streptococcus milleri</i> group (46)	Teicoplanin	0.031 ~ 0.125	0.31	0.125
	Vancomycin	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5
	Erythromycin	0.31 ~ 4.0	0.031	0.063
	Clarithromycin	0.031 ~ 2.0	0.031	0.031
	Ofloxacin	0.25 ~ 2.0	1.0	2.0
	Tosufloxacin	0.031 ~ 0.25	0.25	0.25
<i>Streptococcus sanguis</i> (20)	Teicoplanin	0.012 ~ 0.1	0.05	0.1
	Vancomycin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	Clarithromycin	0.012 ~ >25.0	0.025	>25
	Ofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	3.13
	Tosufloxacin	0.1 ~ 12.5	0.2	0.2
<i>Streptococcus mitis</i> (19)	Teicoplanin	0.012 ~ 0.1	0.025	0.05
	Vancomycin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	Clarithromycin	0.012 ~ >25.0	0.025	>25
	Ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	Tosufloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.2

S. pneumoniae に対する TEIC の抗菌力はすべての株が $0.031 \mu\text{g/ml}$ を示し、6 薬剤の中で最も優れた成績であった。

E. faecalis に対する TEIC の抗菌力は $0.125 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$ で 6 薬剤の中で最も優れた成績を示した。

S. milleri group に対する TEIC の抗菌力は $0.031 \sim 0.125 \mu\text{g/ml}$ と 6 薬剤の中で最も優れた成績を示した。

S. sanguis に対する TEIC の抗菌力は $0.012 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ で 5 薬剤の中で最も優れた成績を示した。

S. mitis に対する TEIC の抗菌力は $0.012 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ と 5 薬剤の中で最も優れた抗菌力を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 対象症例

琉球大学第一内科教室において、入院患者で治験参加の同意を得られた呼吸器感染症 5 例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性を検討した。疾患の内訳は、肺炎 3 例、細菌性胸膜炎 1 例、肺化膿症 1 例で、性別は全て男性で年齢は 59 歳から 81 歳であった。

2) 投与量、投与方法、投与期間

TEIC を 1 日 $100 \sim 400 \text{ mg}$ 、初回 1 日 $1 \sim 2$ 回、その後 1 日 1 回を生理食塩水 100 または 200 ml に溶解して $30 \sim 40$ 分かけて点滴静注した。投与期間は 11 日から 19 日間で、総投与量は 1900 mg から 6000 mg であった。

3) 臨床効果判定

臨床効果の判定は喀痰の性状、量の推移や呼吸困難等の自覚症状、体温、白血球数(好中球数%)、CRP、血沈値等の炎症反応、胸部 X 線所見、喀痰中分離菌の消失等から総合的に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

4) 副作用および臨床検査値異常の検討

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2. 成績

1) 臨床効果および細菌学的効果

各症例ごとの臨床効果および細菌学的効果は Table 2 に示した。肺炎 3 例では有効 1 例、判定不能 2 例で細菌性胸膜炎の 1 例と肺化膿症の 1 例は有効であった。この結果、有効 3 例、判定不能 2 例で判定不能を除いて全例有効であった。症例 2 は他の抗生剤を初日より使用したため判定不能、症例 3 は肺癌の末期で扁平上皮癌の浸潤による右主気管支と左上

葉気管支の狭窄、食道閉塞および脳出血による意識障害を伴い、基礎疾患が重篤なため判定不能とした。細菌学的効果は 3 症例で *S. aureus* 2 株が消失し、MRSA の 1 例が *S. aureus* に菌交代し、全例が菌消失した。

2) 副作用と臨床検査値異常

各症例で副作用や臨床検査値異常は認めなかった (Table 3)。

III. 考 察

TEIC は MRSA を含むグラム陽性菌に強い抗菌力を有する、新しいグリコペプチド系注射用抗生剤である¹⁾。

1980 年代より臨床的に問題になった MRSA 感染症は、今日でもなお終息傾向を示しておらず、むしろ増加傾向の施設も多い²⁾。MRSA 感染に関しては予防が最も重要であるが、一旦感染すると重症化する例が多い。その主な理由に MRSA は院内感染の頻度が高く、患者側が immunocompromised host の状態に発症する opportunistic infection としてみられる頻度が高いことがあげられる。MRSA は当初 imipenem/cilastatin や一部のセフェム、CLDM、ニューキノロン薬に対して感受性が高かったものの、近年各施設においては急速に耐性化が進んでいる。MINO は当院では比較的高い抗菌力を有しているが、耐性株が増加している施設も多い。現在、VCM や arbekacin、RFP が抗菌力が高く、第一選択薬剤と考えられ、ST 合剤も抗菌力が優れた薬剤である³⁾。しかし、副作用や耐性化の問題で、今後も治療薬は変遷する可能性が高い。

TEIC は VCM と同じグリコペプチド系で、半減期や MRSA に対する post-antibiotic effect が VCM より長く、1 日 1 回投与で効果が期待できる薬剤である⁴⁾。また、健康人での比較で VCM で認めたヒスタミンの遊離が本剤では認められなかったことより red man's syndrome の発症が VCM と比べて極めて少ないことが推定される⁵⁾。

我々は 257 株という多数の MRSA に対する TEIC の抗菌力を検討したが、 $\text{MIC}_{90} : 0.78 \mu\text{g/ml}$ と VCM より 1 管程優れた抗菌力を示した。また、他のグラム陽性菌に対する抗菌力は、*S. pneumoniae* をはじめとして *E. faecalis*、*S. milleri* group、*S. sanguis* および *S. mitis* に対する MIC_{90} は、それぞれ $0.031 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.125 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ および $0.05 \mu\text{g/ml}$ と優れた成績を示した。

臨床的検討は呼吸器感染症 5 例(肺炎 3 例、胸膜炎 1 例、肺化膿症 1 例)に本剤を投与し、判定不能の 2 例を除いて全例で有効を認めた。起炎菌は 3 例

Table 2. Clinical and bacterial efficacy of teicoplanin

No.	Age (yr) Sex BW (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organism (before after)	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/ml)	ESR (mm/h)	Chest X-ray	Clinical efficacy	Side effect																																																								
1	66 M 37	Pneumonia	200 mg × 1 (15) 3,200 mg	MRSA S. aureus	39.0	10,900	12.5	57	Remarkably improved	good	(—)																																																								
					36.6	13,400	7.03	84				2	73 M 48	Pneumonia	100 mg × 1 (19) 1,900 mg	S. aureus (—)	38.7	16,200	13.21	50	No change	unknown	(—)	37.4	11,400	3.83	47	3	80 M 47	Pneumonia	400 mg (15) 6,000 mg	S. aureus (—)	37.6	11,000	4.78	55	No change	unknown	(—)	36.9	8,900	10.0	(—)	4	81 M 52	Pleuritis	200 mg × 1 (11) 2,200 mg	MRSA unknown	39.0	10,200	3.2	74	Remarkably improved	good	(—)	36.3	9,900	3.1	59	5	59 M 45	Lung abscess	200 mg × 1 (13) 2,800 mg	GPC* (—)	38.8	22,300	10.04
2	73 M 48	Pneumonia	100 mg × 1 (19) 1,900 mg	S. aureus (—)	38.7	16,200	13.21	50	No change	unknown	(—)																																																								
					37.4	11,400	3.83	47				3	80 M 47	Pneumonia	400 mg (15) 6,000 mg	S. aureus (—)	37.6	11,000	4.78	55	No change	unknown	(—)	36.9	8,900	10.0	(—)	4	81 M 52	Pleuritis	200 mg × 1 (11) 2,200 mg	MRSA unknown	39.0	10,200	3.2	74	Remarkably improved	good	(—)	36.3	9,900	3.1	59	5	59 M 45	Lung abscess	200 mg × 1 (13) 2,800 mg	GPC* (—)	38.8	22,300	10.04	59	Moderately improved	good	(—)	36.2	8,500	2.21	58								
3	80 M 47	Pneumonia	400 mg (15) 6,000 mg	S. aureus (—)	37.6	11,000	4.78	55	No change	unknown	(—)																																																								
					36.9	8,900	10.0	(—)				4	81 M 52	Pleuritis	200 mg × 1 (11) 2,200 mg	MRSA unknown	39.0	10,200	3.2	74	Remarkably improved	good	(—)	36.3	9,900	3.1	59	5	59 M 45	Lung abscess	200 mg × 1 (13) 2,800 mg	GPC* (—)	38.8	22,300	10.04	59	Moderately improved	good	(—)	36.2	8,500	2.21	58																								
4	81 M 52	Pleuritis	200 mg × 1 (11) 2,200 mg	MRSA unknown	39.0	10,200	3.2	74	Remarkably improved	good	(—)																																																								
					36.3	9,900	3.1	59				5	59 M 45	Lung abscess	200 mg × 1 (13) 2,800 mg	GPC* (—)	38.8	22,300	10.04	59	Moderately improved	good	(—)	36.2	8,500	2.21	58																																								
5	59 M 45	Lung abscess	200 mg × 1 (13) 2,800 mg	GPC* (—)	38.8	22,300	10.04	59	Moderately improved	good	(—)																																																								
					36.2	8,500	2.21	58																																																											

*GPC: Gram-positive coccus MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Laboratory findings of cases treated with teicoplanin

Case No.	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×10 ⁹ /mm ³)	Differential count of WBC		Platelet (IU/l)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (mg/ml)	T-Bill (mg/ml)	BUN (mg/ml)	S-Cr (mg/dl)
					Eosino. (%)	Neutro. (%)							
1	B 351	11.2	36.2	10.9	0	90	6	60	181	470	0.3	10	0.6
	A 377	13.4	33.4	13.4	1	89	3	103	199	523	0.4	9	0.5
2	B 331	9.9	27.2	16.2	0	94	2	49	60	430	1.2	58	2.0
	A 300	9.0	29.4	11.4	0	91	6	60	47	568	0.9	104	2.9
3	B 220	7.6	22.3	11.6	0	94	3	204	218	411	1.3	30	0.9
	A 204	7.3	21.7	9.4	0	92	3	43	75	279	0.6	28	0.7
4	B 322	10.3	31.7	10.3	1	79	8	12	9	203	0.6	27	0.7
	A 308	10.2	29.4	10.2	1	91	3	17	9	208	0.6	13	0.8
5	B 345	10.9	32.1	22.3	1	79	19	40	42	218	0.6	10	0.7
	A 380	11.7	34.6	11.0	0	41	44	27	34	258	0.6	7	0.7

B: before A: after

で検出され、*S. aureus* の 2 株が消失し、MRSA 1 株が菌交代を示しており、全例が菌消失した。副作用や臨床検査値の異常は 1 例も認めず、安全性にも問題はなく満足すべき成績であった。しかし、MRSA 感染症では *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌との複数菌感染の頻度も高いことが知られているので、これらにも抗菌力を有する薬剤との併用療法が望ましいと考えられる。

以上の結果から本薬剤は、MRSA を中心としたグラム陽性菌による呼吸器感染症において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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

- 2) 原 耕平, 賀来満夫: 細菌感染症における MRSA の位置づけ。日本内科学会雑誌 10: 1~3, 1992
- 3) 稲松孝思: MRSA 感染症の化学療法。日本内科学会雑誌 10: 80~85, 1992
- 4) Campoli-Richards D M, Brogden R N, Faulds D: Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential published erratum appears in *Drugs*. *Drugs* 40: 449~486, 1990
- 5) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller J S, Ruberg S J, Pork R: Comparison of vancomycin and teicoplanin induced histamine release and red man's syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 765~769, 1990

Basic and clinical studies on teicoplanin in respiratory infections

Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome, Tomokazu Kakazu,
Hiroaki Nakamura, Hiroshi Kaneshima and Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-01, Japan

Nobuchika Kusano, Isamu Nakasone, Yoshiko Furugen,
Shinkou Taira and Seitetsu Hokama
Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital

We performed basic and clinical studies on teicoplanin (TEIC), a new glycopeptide antibiotic, and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity

The minimum inhibitory concentrations (MIC) of TEIC against a total of 432 clinically isolated strains of 6 species were measured and compared with those of vancomycin, minocycline, erythromycin, clindamycin, ofloxacin, imipenem, rifampicin (RFP), clarythromycin and tosufloxacin, using the MIC-2000 System (Dynatech Laboratories).

The MIC₉₀ of TEIC was 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and TEIC showed stronger bactericidal activity than other antibiotics except RFP. TEIC showed much activity than other antibiotics against other gram-positive bacteria.

2. Clinical study results

TEIC was given five patients (3 cases of pneumonia, one of pleuritis and one of lung abscess) with respiratory infection. The clinical results were good in 3 and unknown in 2. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.

From the above results, we consider that TEIC to be a useful antibiotics for the treatment of MRSA and gram-positive bacteria in respiratory tract infections.