

Teicoplanin のブドウ球菌に対する抗菌力およびその使用経験

小林 芳夫・内 田 博

慶應義塾大学中央臨床検査部*

内田 秀夫・木崎 昌弘・小川 哲平・池田 康夫

慶應義塾大学内科

新開発のグリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) の、25 株の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む 39 株の *S. aureus* に対する MIC は 0.2 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、vancomycin (VCM) に比較して若干劣る成績であった。

また、*Staphylococcus epidermidis* に対する TEIC の MIC は 0.2 から 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、その MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、VCM に比較して若干劣る成績であった。なお、methicillin (DMPPC) の MIC は 0.39 から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布し、TEIC および VCM のいずれよりも抗菌力が劣っていた。

本剤を再生不良性貧血を基礎疾患とする 16 歳女性の *S. aureus* 敗血症患者に投与し、有効と判定した。本菌検出時施行した Kirby-Bauer 法による感受性検査では DMPPC 耐性であった。後日、寒天平板希釈法で本菌に対する DMPPC の MIC を 4 回測定したが、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あるいは 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。しかし、PCR 法では *mecA* 遺伝子を検出し、最終的に MRSA と判定した。

Key words : Teicoplanin, *S. epidermidis*, *S. aureus*, MRSA

新しく開発されたグリコペプチド系抗生剤である teicoplanin (TEIC)¹⁾ に関して基礎的検討を加え、さらに 1 例に本剤を投与する機会を得たので報告する。最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法で測定した²⁾。平板培地の作成には Mueller Hinton agar (BBL) を用いた。接種菌液は Mueller Hinton broth (BBL) による一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を用いた。TEIC (マリオン・メレル・ダウ株式会社) および比較対照薬剤として使用した methicillin (DMPPC: 萬有製薬株式会社) 並びに vancomycin (VCM: 塩野義製薬株式会社) の標準品は、該当 3 社より提供を受けて使用した。被検菌株は、1988 年慶應義塾大学に入院中の患者の血液培養検体より分離同定した 39 株の *Staphylococcus aureus* 及び 25 株の *Staphylococcus epidermidis* を使用した。

Table 1 に示したように、*S. aureus* に対する TEIC の MIC は 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、VCM の MIC は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$

に分布していた。その MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ かつ MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。すなわち TEIC の *S. aureus* に対する抗菌力は、VCM に比較して若干劣ると言える成績であった。なお、本菌種に対する DMPPC の MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布し、MIC₅₀ は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。すなわち、被検 39 株中 25 株までが DMPPC の MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) であった。

S. epidermidis に対するこれら 3 薬剤の MIC を Table 2 に示した。TEIC の MIC は 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これに対して、VCM の MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布していたが、MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。すなわち、TEIC の *S. epidermidis* に対する抗菌力は VCM に若干劣ると言える成績であった。なお、DMPPC の MIC は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布し、TEIC および VCM のいずれよりも抗菌力が劣っていた。

* 〒160 新宿区信濃町 35

Table 1. Comparative minimum inhibitory concentration against *Staphylococcus aureus* isolated from blood

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$) range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Teicoplanin	39	0.2 ~ 3.13	0.78	3.13
Vancomycin	39	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
Methicillin	39	0.78 ~ 100 \leq	25	100 \leq

本剤を再生不良性貧血を基礎疾患とする16歳女性の *S. aureus* 敗血症患者に投与した。白血球数は800/ μl 前後を推移し、成熟顆粒球数は20/ μl 以下であった。またHbは7.2g/dl~9.7g/dl、血小板数は10000/ μl 台から70000/ μl 台を推移した。1989年7月5日及び7日の両日、顆粒球激減に伴うグラム陰性桿菌敗血症の可能性を考え ceftizoxime 投与中、施行した血液培養検査で *S. aureus* を検出した。7月5日の検出菌を用いて施行した Kirby-Bauer 法による感受性検査では、DMPPC 耐性のため、7月5日より本剤の400mg 1日1回点滴静注投与を開始した。7月11日より1日2回投与に増量し、38.0°C台の発熱は出没したが、除菌及び全身状態の改善を認め有効と判定した。投与は8月7日で終了し、総投与量は24gであった。本剤投与によると考えられる副作用および臨床検査値異常は認めなかった。7月7日検出の *S. aureus* も Kirby-Bauer 法による感受性検査ではDMPPC 耐性であった。なお侵入門戸は不明であった。後日、寒天平板希釈法で7月5日に検出された *S. aureus* に対するDMPPCのMICを4回測定したが、

Table 2. Comparative minimum inhibitory concentration against *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$) range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Teicoplanin	25	0.2 ~ 12.5	3.13	6.25
Vancomycin	25	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
Methicillin	25	0.39 ~ 100 \leq	3.13	100 \leq

その結果はすでに報告したように3.13 $\mu\text{g/ml}$ あるいは6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった³⁾。しかし polymerase chain reaction 法により *mecA* 遺伝子を検出しMRSAと判定した³⁾。

以上の検討結果より、本剤はMRSA感染症に対してさらに症例を積み重ねて行く価値のある薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Bardone M R, Paternoster M and Coronelli C: Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. II. Extraction and chemical characterization. J Antibiot 31: 170~177, 1978
- 2) 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
- 3) Kobayashi Y, Kizaki M, Kawakami Y, Uchida H and Ikeda Y: Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA by identification of the *mecA* gene. J Hosp Infect 23: 279~285, 1993

In vitro activity of teicoplanin against staphylococci and efficacy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) septicemia

Yoshio Kobayashi and Hiroshi Uchida

Division of Microbiology, Clinical Laboratories, Keio University Hospital
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Hideo Uchida, Masahiro Kizaki, Teppei Ogawa,
and Yasuo Ikeda

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

The comparative minimum inhibitory concentrations (MICs) of teicoplanin (TEIC) and vancomycin (VCM) for *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* were evaluated by a twofold agar dilution method. All 39 isolates of *S. aureus* and 25 of *S. epidermidis* strains were obtained from individual patients admitted to Keio University Hospital in 1988. TEIC was less active against both *S. aureus* and *S. epidermidis* than VCM. The MIC of TEIC for *S. aureus* ranged from 0.2 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$. Of these 39 strains, 25 strains were MRSA for which the MIC of methicillin (DMPPC) was more than 12.5 $\mu\text{g/ml}$. The MIC of TEIC for *S. epidermidis* ranged from 0.2 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$. The MIC of DMPPC for these strains ranged from 0.39 to more than 100 $\mu\text{g/ml}$.

An MRSA septicemia patient with aplastic anemia was successfully treated with 400 mg to 800 mg a day of TEIC. No side effects were observed. Although the MIC of DMPPC for this strain was determined four times, it was either 3.13 or 6.25 $\mu\text{g/ml}$. However, the *mecA* gene of this strain was detected by the polymerase chain reaction method.