

黄色ブドウ球菌感染症における Teicoplanin の臨床的検討

柴 孝也・前澤 浩美・吉田 正樹・堀 誠治¹⁾
 嶋田甚五郎¹⁾・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

¹⁾現 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター臨床薬理

新しく開発された注射用グリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) を黄色ブドウ球菌感染症を対象とした6例に使用した。このうち5例はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と確診しえた症例であった。症例の内訳は、敗血症4例、肺炎1例、褥瘡感染1例であり、臨床的効果および副作用についての検討を行った。初日200 mg または400 mg を1~2回、以後1日1回200 mg または400 mg の使用により、TEIC 単独使用での判定が可能であった2例に対する臨床効果は著効、有効であった。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常として、1例に軽度の好酸球増多を認めたが、使用終了後1週間以内に正常化した。

Key words : Teicoplanin, 臨床的検討, MRSA

Teicoplanin (TEIC) はマリオン・メレル・ダウ社(アメリカ)で新しく開発されたグリコペプチド系抗生剤であり、*Actinoplanes teichomyceticus* より分離される発酵抽出物である。本剤は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を含むグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有する¹⁾。

今回我々は、MRSA 感染症患者を中心に本剤を使用し、その有効性および安全性を検討したので報告する。

対象は、1988年11月から1991年6月までに東京慈恵会医科大学附属病院へ入院中であった *Staphylococcus aureus* による感染症と診断された患者6名で、本人または家族による同意を得た上で本試験を実施した。男5例、女1例、年齢は21~92歳で平均は59.3歳であった。疾患の内訳は、敗血症4例、肺炎1例、褥瘡感染1例であり、いずれも Table 1 に示すような重篤な基礎疾患および合併症を有していた。また、全例とも直前の分離菌同定検査により *S. aureus* を確認したが、このうち5例はさらに薬剤感受性測定が実施され、MRSA であることが確認された。

本剤の臨床効果判定は、TEIC の使用が72時間以上に至った症例において、自覚症状および胸部X線、白血球数、赤沈値、CRP など検査所見の改善度を基準とした。使用開始後速やかに改善をみたものを「著効」、速やかではないが確実に改善をみたものを「有効」、やや改善を認めたものを「やや有効」、全く改善を認めなかったものを「無効」とした。また、細菌学

的効果の判定は、本剤使用前後の血液、喀痰、膿汁を検体材料とした培養結果より、起炎菌の変化を「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」、「重複感染」に分けて判定した。安全性の評価については、自覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学検査等の検査値を基に判定した。

症例一覧表を Table 1 に、主な臨床検査項目の使用前後での変動を Table 2 に示した。

症例1: 55歳、男性。

結腸癌術後、血液培養よりMRSAが検出されTEICの使用を開始したが、患者の一般状態が悪く72時間を経過せずに中止となったため、効果判定は不能となった。副作用、臨床検査値異常とも認められなかった。

症例2: 71歳、男性。

悪性リンパ腫にて治療中にMRSA敗血症となった本症例では、TEIC使用中にステロイドパルス療法を施行したため、効果判定不能となった。副作用、臨床検査値異常とも認められなかった。

症例3: 59歳、男性。

喉頭癌術後に、やはりMRSAによる敗血症となった。初日400 mg を12時間ごとに2回、2日目以降400 mg を1日1回8日間使用して菌消失、臨床的にも有効であった。副作用、臨床検査値異常として、軽度の好酸球増多が認められた。本剤使用4日目では244/mm³であったが、使用終了時の検査にて788/mm³に増加した。しかしながら、その6日後の追跡調査で

Table 1. Clinical results with teicoplanin

Case	Age • Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Administration		Response		Side effect	Remarks
				Dosage (mg)	Duration (days)	Bacterio- logical	Clinical		
1 K.I	55 • M	Septicemia	MRSA ↓ <i>A. calcoaceticus</i>	400 ↓ 200/day	3	Replaced	Not evaluable*	—	Colonic cancer Obstipation Peritonitis DIC
2 T.O	71 • M	Septicemia	MRSA ↓ (-)	400/400 ↓ 400/day	19	Unknown	Not evaluable**	—	Malignant lymphoma
3 O.H	59 • M	Septicemia	MRSA ↓ (-)	400/400 ↓ 400/day	9	Eliminated	Good	Eosino. ↑	Laryngeal cancer
4 K.M	21 • M	Septicemia	MRSA ↓ (-)	400/day	9	Eliminated	Good***	—	Hypoplastic anemia
5 T.K	92 • M	Pneumonia	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	200/day	3	Unchanged	Good****	—	Carcinoma of the colon and rectum
6 S.I	58 • F	Decubitus infection	MRSA ↓ (-)	400/400 ↓ 400/day	24	Eliminated	Excellent	—	Decubitus Chronic hepatitis Acute diffuse encephalomyelitis

* : administration term ≤72hr

** : pulse steroid therapy

*** : combined with imipenem/cilastatin and ofloxacin

**** : combined with minocycline

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

DIC : disseminated intravascular coagulation syndrome

Table 2. Laboratory findings before and after teicoplanin administration

Case		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 K.I	B	452	14.0	0.7	34	29	1.5	138	2.8
	A	264	8.0	0.7	—	—	—	154	3.4
2 T.O	B	301	9.7	47.5	155	121	3.2	22	0.4
	D	212	6.9	11.0	33	39	2.7	38	0.8
3 O.H	B	342	10.4	21.2	72	78	—	22.0	1.1
	A	309	9.4	21.8	50	70	—	31.5	0.8
4 K.M	B	211	6.4	0.9	87	102	0.8	16	0.9
	A	206	6.2	3.3	14	31	1.1	9	0.6
5 T.K	B	286	9.2	21.5	23	23	—	18	1.6
	A	290	9.2	34.3	14	17	—	19	1.5
6 S.I	B	394	12.2	17.2	31	29	2.1	10	0.6
	A	335	10.4	17.1	26	28	2.0	12	0.5

B : Before D : During A : After

は、既に正常値に回復していた。

症例4 : 21歳, 男性。

急性肝炎後の再生不良性貧血により骨髄移植目的にて入院となった本症例は、当初より発熱があり、CRPが23.5 mg/dlと高値であったことから、抗生剤の使用を開始した。その後、MRSAが検出されたため、

TEIC 1日1回400 mgの使用が開始された。しかしながら、以前より使われていた imipenem/cilastatin および ofloxacin が継続的に併用されていたため、TEIC 単独使用での効果判定はできないが、9日間の使用にて血液培養陰性化、臨床的にも有効であった。副作用、臨床検査値異常とも認められなかった。

症例5：92歳，男性。

大腸癌術後に併発した *S. aureus* による肺炎に対し TEIC を使用した。Minocycline が併用されたため，TEIC 単独使用での判定はできないが，白血球数の正常化，CRP の改善等，臨床上に有効であった。なお，本例においては，薬剤感受性測定が実施されなかった。安全性については特に問題はなかった。

症例6：58歳，女性。

急性汎発性脳脊髄炎による四肢麻痺にて長期臥床中，MRSA による褥瘡感染を併発，本剤使用となった例である。初日 400 mg を 12 時間ごとに 2 回，2 日目以降 1 日 1 回 400 mg を使用し，著効，菌消失をみた。副作用，臨床検査値異常は認められなかった。

6 例中 5 例の起炎菌が MRSA であったが，これらの分離株に対する TEIC の最小発育阻止濃度 (MIC) は，接種菌量 10^6 CFU/ml で，症例 1 および症例 4 では $1.56 \mu\text{g/ml}$ ，症例 2，3 および症例 6 では $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。なお，これらの測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従った。

黄色ブドウ球菌感染症が主な対象となった本治療では，その症例の起炎菌が MRSA であるか否か判別した上での使用が重要であった。しかしながら，MRSA

感染症が社会問題となっている今日，薬剤感受性測定による判定を待たずに，ブドウ球菌感染症を確診した段階で本剤使用に踏み切らざるをえなかったのが実状である。これには，今回の検討症例のように，MRSA 感染症例の多くが重篤な基礎疾患・合併症を有している点も大きな要因となっている。MRSA 感染症に対する有効な薬剤が少ない現状においては，より有用なグリコペプチド系抗生剤が本邦において臨床の場に登場する日を鶴首している人は少なくない。

今回，MRSA を含めた *S. aureus* に対し，TEIC は有用性がより高い薬剤であることが示唆された。本剤は，海外において既に実用化されていることから，我が国においても早期の実用化が多く臨床家の間で待たれている³⁾。

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) 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) Grassi G G : Infections by Gram-positive bacterial overview. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl C) : 1~7, 1988

Clinical studies of teicoplanin in *Staphylococcus aureus* infections

Kohya Shiba¹⁾, Hiromi Maesawa¹⁾, Masaki Yoshida¹⁾,
Seiji Hori²⁾, Jingoro Shimada²⁾ and Osamu Sakai¹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-25-8, Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

²⁾Institute of Medical Science, St. Marianna University of Medicine

Teicoplanin (TEIC), a new glycopeptide antibiotic agent, was evaluated in 6 infectious cases : 4 septicemia, 1 pneumonia and 1 decubitus infection caused by *Staphylococcus aureus*.

Methicillin-resistant *S. aureus* was the causative organism isolated in the 5 cases. Patients were given either 200 mg or 400 mg once or twice on the first day followed by the same dose once a day.

The clinical outcomes of the 2 cases evaluable as TEIC monotherapy were excellent and good. No adverse reactions occurred, but slight eosinophilia caused by TEIC was observed in a septicemia patient.