

内科領域における Teicoplanin の臨床的検討

宮下 琢・西谷 肇・斧 康雄・青木ますみ
 大谷津 功・宮司 厚子・徳村 保昌・山口 守道
 杉山 肇・芳賀 敏昭・野末 則夫・国井 乙彦
 宮下 英夫

帝京大学医学部第2内科*

グリコペプチド系注射用抗生物質である teicoplanin を、内科領域感染症 6 例に 200~400 mg を 1 日 1 回、7~37 日間点滴静注し、臨床効果および安全性、有効性を検討した。

臨床効果は敗血症 3 例中、著効 1 例、有効 2 例、また急性肺炎 3 例中有効 3 例であった。細菌学的効果は、起炎菌と思われる細菌を分離した 5 例のうち、除菌 2 例、減少 1 例、不変 1 例、交代 1 例であった。副作用および本剤投与との関連性が疑われる臨床検査値異常は、全例で認められなかった。

Key words : Teicoplanin, 敗血症, 呼吸器感染症

Teicoplanin (TEIC) は、マリオン・メレル・ダウ株式会社で開発されたグリコペプチド系注射用抗生物質である。本剤は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *S. aureus*, *Enterococcus* 属, *Streptococcus* 属, *Peptostreptococcus* 属, *Clostridium* 属などのグラム陽性菌に対して、vancomycin (VCM) と同等、もしくはより優れた抗菌活性を有している^{1,2)}。その作用機序は、細胞壁ペプチドグリカン合成の前駆体である D-Ala-D-Ala 部位に水素結合して、細菌細胞壁の合成を阻害することにより、殺菌的な抗菌作用を発揮する³⁾と考えられている。

健康成人に 2~8 mg/kg を 30 分間単回投与した時の血中半減期は 46~56 時間で、喀痰や肺組織へは良好な移行性を示している¹⁾。

S. aureus に対して、マウス培養マクロファージとの協力的殺菌作用が 1/4 MIC まで十分に見られ、また VCM に比べてより長い postantibiotic effect (PAE) を有する⁴⁾という利点が認められている。

今回、我々は本剤を 6 例の内科領域感染症患者、特に MRSA 感染症例を中心に投与し、臨床効果と安全性について検討を行ったので報告する。

対象症例は、昭和 63 年 9 月から平成 4 年 5 月までの間に帝京大学医学部附属病院第 2 内科に入院し、本治療に同意の得られた感染症患者 6 例で、年齢分布は 18~85 歳 (平均年齢 54 歳)、男性 4 例、女性 2 例である。対象疾患は敗血症 3 例、細菌性肺炎 3 例であった。

基礎疾患は 1 例を除いた全症例に認められ、その主な内訳は脳梗塞 1 例、心疾患 1 例、悪性腫瘍手術後 1 例、クモ膜下出血 1 例、白血病 1 例であった。投与方法は、本剤 200~400 mg を生理食塩水 100 ml に溶解して、1 日 1 回 30 分間で点滴静注を行った。ただし、投与開始日のみ 400~800 mg を 12 時間間隔で 2 回に分けて投与した。投与期間は 7~37 日、平均 14.8 日で、総投与量は 1800~7600 mg、平均 3870 mg であった。

臨床症状は投与前から投与後まで毎日観察した。胸部 X 線写真、赤血球数、白血球数、好酸球数、血小板数、GOT、GPT、BUN、血清クレアチニン値などを含む血液一般・尿検査は、投与前、中、後に測定した。各種検体の細菌培養検査は、投与前、後に施行した。臨床効果の判定は、自・他覚症状と共に胸部 X 線所見や白血球数、血沈、CRP などの検査所見を総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。細菌学的効果は、分離菌の消長により消失、減少、不変、交代、不明の 5 段階に判定した。また、副作用および臨床検査値異常の有無は、臨床症状ならびに尿、末梢血液および生化学的検査などの結果から、判定を行った。

症例の概要一覧を Table 1 に示す。本剤の臨床効果は、敗血症 3 例中、著効 1 例、有効 2 例、細菌性肺炎 3 例中、有効 3 例であり、全体としての有効率は 100% であった。以下に各症例の臨床経過を提示する。

症例 1 は、高血圧、心房細動から発症した左中大脳

Table 1. Clinical summary of teicoplanin treatment

Case No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Effect		Side effects
		Underlying disease	Before	After	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total dose (mg)	Clinical	Bacteriological	
1	85 M	Sepsis	MRSA	(—)	200×1	14	3200	Good	Eradicated	(—)
		Cerebral infarction Af								
2	43 M	Sepsis	MRSA	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	200×1	15	3400	Good	Replaced	(—)
		SAH Hypertension								
3	18 F	Sepsis	(—)	—	200×1	7	1800	Excellent	Unknown	(—)
		Adult T cell leukemia								
4	78 M	Pneumonia	MRSA (#)	MRSA (+)	200×1	37	7600	Good	Persisted	(—)
		Infective endocarditis prostatic cancer								
5	27 M	Pneumonia	<i>S. aureus</i>	(—)	400×1	8	3600	Good	Eradicated	(—)
		(—)								
6	73 F	Pneumonia	MRSA (###)	MRSA (+)	400×1	8	3600	Good	Decreased	(—)
		VSD, Af PH, TR								

Af : Atrial fibrillation

SAH : Subarachnoidal hemorrhage

VSD : Ventricular septum defect

PH : Pulmonary hypertension

TR : Tricuspid regurgitation

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

動脈領域の脳梗塞症患者で、経口摂取が不可能なことから中心静脈栄養が施されていた。発症後1ヵ月頃より発熱が認められ、中心静脈カテーテル先端や血液の培養からMRSAが同定された。カテーテル敗血症と診断し、カテーテルを抜去すると共に本剤を投与した。14日間の投与で臨床症状と炎症反応は改善し、血液からMRSAは分離されなくなった。

症例2は、クモ膜下出血でICUに入院した患者で、脳動脈瘤クリッピング術を施行して生命は取り留めたが、植物状態になり当科に転科した。発症2ヵ月過ぎ頃より褥瘡、尿、喀痰からMRSAが分離され、反復した血液培養で同菌が検出されたため、本剤の投与を開始した。本剤の使用で、MRSAは血液から分離されなくなったが、*Klebsiella pneumoniae*と*Pseudomonas aeruginosa*が繰返し認められるようになり、使用を中止した。

症例3は、発熱などの症状と臨床検査値より、臨床的に敗血症が強く疑われた。血液培養から起炎菌は同定されなかったが、尿、便、咽頭、耳漏など身体各所からMRSAが分離されたため、MRSA敗血症と診断し本剤の投与を開始した。本症例では、投与後も引続き耳漏などからMRSAが分離された。しかし、本剤

の投与により臨床症状と検査所見の著しい改善が認められ、臨床的に著効と判定された。

症例4は前立腺癌手術後の患者で、完全房室ブロックのため心臓ペースメーカー植え込み術を受けた既往がある。入院の原因となった*Klebsiella*肺炎はceftizoxime (CZX)の投与で治癒したが、胸部X線写真上新たな肺炎像が出現し、喀痰からMRSAが分離された。本症例に対する本剤の使用は、37日間と長期間に渡った。喀痰量などの臨床症状、炎症反応、胸部X線所見は徐々に改善した。

症例5は基礎疾患のない27歳の男性に発症した細菌性肺炎で、喀痰より*S. aureus*が分離された。近医でcefixime (CFIX)を投与されたが軽快傾向が見られず、当科に入院した。本剤を8日間投与して完治した。

症例6は重篤な心疾患を有しており、繰り返す肺炎のため人工呼吸管理、気管切開術を受けた既往がある。今回の入院中、膿性痰から多量のMRSAが持続的に分離された。炎症反応に乏しかったが、臨床的には持続感染というよりも肺炎と考えられ、本剤の投与により有効性が認められた症例である。

本剤投与前に起炎菌を検出し得たのは、前述のとおり

り症例 3 を除いた 5 例であった。起炎菌の内訳は MRSA 4 例, *S. aureus* 1 例であった。本剤投与により, 症例 1 および 5 では起炎菌が消失し, 症例 6 では投与前後でその菌数が減少した。症例 2 では MRSA は消失したが, 投与後の血液培養から *K. pneumoniae* と *P. aeruginosa* が分離されたため菌交代と判定し, 本剤の投与を中止した。症例 4 は, 細菌学的には不変であった。

MIC を測定した菌株は, 分離菌 5 株のうち 3 株, 内訳は *S. aureus* 1 株, MRSA 2 株であった。*S. aureus* は 10^6 CFU/ml 接種時で $0.78 \mu\text{g/ml}$, MRSA は各々 $0.39, 1.56 \mu\text{g/ml}$ で, いずれの菌株に対しても強い抗菌力を示した。

本剤投与に伴って自・他覚的に認め得る副作用は, 全症例で見られなかった。投与前, 後の臨床検査値は, Table 2 に示したとおりである。症例 1 で BUN, S-Cr の検査値の変動がみられたが, これは合併したうっ血性心不全に伴う腎機能障害が考えられ, 本剤投与との関連性はないと思われた。

症例 5 では, 本剤投与前から末梢血好酸球増多が認められた。本症例のハウスダストやダニなどの各種抗原に対する RAST 法の成績が, いずれも高値を示していることから, その原因は患者のアレルギー体質に起因すると考えられた。本剤投与中, 投与後の好酸球の絶対数は, 不変あるいはむしろ減少傾向にあり, 好酸球増多に対する本剤投与の影響はなかったと思われる。

冒頭で述べたごとく, TEIC はマリオン・メレル・ダ

ウ株式会社で開発された, VCM と同様のグリコペプチド系抗生物質である。*Clostridium* 属などの嫌気性菌を含むグラム陽性菌に対して本剤の示す強力な抗菌活性は, VCM のそれと同等もしくはより優れていると考えられる。また, 現在多くの臨床の場で問題となっている MRSA に対する抗菌力も同様の傾向を示しており, 本剤は VCM, arbekacin (ABK) と並んで, 臨床的に MRSA に有効な抗生物質として, その効果が期待される場所である。

このような状況を踏まえて, 今回我々は, MRSA 感染症 4 例, *S. aureus* 感染症 1 例, 菌不明 1 例の計 6 例に本剤を投与して, 臨床効果, 細菌学的効果および安全性について検討した。その結果, 臨床効果は全例で有効であった。TEIC の新薬シンポジウム¹⁾で報告された全国集計の成績によると, 投与量により多少の変動はあるが, 敗血症, 感染性心内膜炎に対する有効率は 63.9%, 肺炎に対する有効率は 72.7~85.7% であった。我々の検討症例数が少ないため, その有効率は比較できないが, 例えば症例 1, 2, 6 のような compromised host に発症した MRSA 感染症にも有効性を発揮し得たことは, 注目に値する結果である。

細菌学的には 6 例中 5 例で検討し, 2 例で除菌され 1 例で菌数が減少した。菌交代が 1 例で見られたが, これは症例の全身状態に加えて, 本剤の特徴的な抗菌スペクトルが原因になったと考えられた。いわゆる compromised host に本剤を投与する時には, 常にグラム陰性桿菌への菌交代に留意しなければならないと思われる。また今回の報告例以外に本剤を投与した症

Table 2. Laboratory findings before and after administration of teicoplanin

Case No.	Age (yr) Sex		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/1hr)
1	85 M	B	422	13.4	40.4	17200	0	15.9	31	27	279	12.1	0.6	20.4	13
		A	315	9.5	27.9	15800	5	52.6	21	12	168	31.5	1.6	8.9	76
2	43 M	B	259	8.0	24.8	9200	—	32.4	69	104	1152	5.7	0.5	—	—
		A	300	8.8	28.9	7400	—	41.5	32	29	384	8.4	0.6	—	—
3	18 F	B	348	9.7	29.2	5300	5	13.0	14	8	140	7.2	0.8	15.6	72
		A	311	8.8	27.4	5900	4	38.5	21	20	135	3.0	0.5	0.4	44
4	78 M	B	314	8.6	26.8	12700	0	37.9	32	9	722	15.7	1.0	20.9	96
		A	284	7.8	23.5	10100	2	—	11	19	331	40.2	1.0	17.6	36
5	27 M	B	430	13.6	39.6	13000	17	20.6	21	19	147	14.6	1.0	4.9	33
		A	466	14.1	41.8	4300	13	21.1	16	19	—	14.4	1.0	0.1	5
6	73 F	B	260	8.1	25.1	3900	1	23.1	15	4	281	11.6	0.6	0.4	—
		A	278	8.5	26.4	4100	1	26.7	14	5	274	14.5	0.7	0.2	—

B : before A : after

例も含めて、合計5例 (*S. aureus* 1例, MRSA 4例) で分離された菌に対する本剤の MIC を測定した。その結果本剤は、いずれの菌にも強力な抗菌力を示した。*S. aureus* に対しては VCM と同程度もしくはそれ以上、MRSA に対しては VCM よりも優れており、満足のゆく結果であった。一方、全症例の経過中に、本剤投与に関連した副作用、臨床検査値異常は認められず、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の結果から、症例数が少ないため明言は出来ないが、内科領域のグラム陽性菌感染症、特に MRSA, *S. aureus* による敗血症および急性肺炎に対して、本剤は有用性の高い薬剤であると思われる。

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) Pallanza R, Berti M, Goldstein B P, Mapelli E, Randisi E, Scotti R and Arioli V : Teichomycin : *in vitro* and *in vivo* evaluation in comparison with other antibiotics. J Antimicrob Chemother 11 : 419~425, 1983
- 3) Somma S, Gastaldo L and Corti A : Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. Antimicrob Agents Chemother 26 : 917~923, 1984

Clinical study of teicoplanin on infections in the field of internal medicine

Taku Miyashita, Hajime Nishiya, Yasuo Ono,
Masumi Aoki, Isao Ohyatsu, Atsuko Guji,
Yasumasa Tokumura, Morimichi Yamaguchi, Hajime Sugiyama,
Toshiaki Haga, Norio Nozue, Otohiko Kunii
and Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

We investigated the clinical efficacy and safety of teicoplanin (TEIC), a new glycopeptide antibiotic. TEIC was administered to 6 patients, 3 with septicemia and 3 with acute pneumonia, at a daily dose of 200~400 mg for 7~37 days.

The clinical efficacy was evaluated to be excellent in 1 patient with septicemia and good in the other 5 patients.

The bacteriological response was evaluated in 5 cases, and the causative pathogen was eradicated in 2 cases, decreased in 1, persisted in 1 and was replaced in 1.

Neither undesirable symptoms nor abnormal laboratory findings were observed during or after the administration of TEIC.