

MRSA 感染症に対する Teicoplanin の使用経験

松島 敏春・木村 丹・中村 淳一・米山 浩英
富澤 貞夫・田辺 潤・安達 倫文・寒川 昌信
田野 吉彦

川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)*

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA) による明らかな感染症 6 例 (肺炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例, 敗血症 1 例, 皮下膿瘍 2 例) に対し, グリコペプチド系抗生剤 teicoplanin (TEIC) を使用し, 臨床効果, 安全性, MRSA に対する MIC, TEIC の血中濃度などを検討した。MRSA に対する MIC range は $0.78\sim 3.13\ \mu\text{g}/\text{ml}$ (10^8 cell 接種) であり, 1 日 200 mg 点滴静注した場合の TEIC 血漿中濃度は約 1 週間で定常状態に達し, その trough 値は約 $10\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。細菌学的には除菌 3 例, 減少 1 例, 残存 2 例であったにもかかわらず, 臨床効果は有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 4 例であった。副作用はなかったが, 臨床検査値異常変動が 3 例でみられた。この成績は決して良いものとはいえないが, その理由として MRSA 感染をきたした宿主の状態が悪く, そのような症例に使用されたためと考えられ, MRSA 感染症の治療の難しさを示唆している。

Key words : Teicoplanin, MRSA 感染症, 血漿中濃度, MIC

Teicoplanin (TEIC) は vancomycin (VCM) と同系統のグリコペプチド系の薬剤であり, 黄色ブドウ球菌が多剤耐性化し, そのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染症が臨床上的の問題となっている現在, 是非とも必要な薬剤であると考えられる。従って, MRSA 感染症であることが明らかな症例に, 本薬剤を使用し, その有効性を検討した。

対象とした症例は, MRSA が臨床材料から分離され, 同菌に基づく病巣を有し, 感染症状・所見が明らかで, 本試験に対する参加の同意が被験者から予め文書で得られた当科入院患者 6 名である。対象疾患は肺炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例, 敗血症 1 例, 術創感染症 2 例で, 後者の 2 例は膿胸切除後の切開創ならびに, 右大腿動脈血栓性壊死に対する右大腿切断術創の感染症である。

対象症例の年齢は 55 歳から 88 歳まで, 平均 74 歳で, 70 歳以上の高齢者は 4 例であった (Table 1)。基礎疾患は重篤なものが多く, 肺炎の 2 例はともに担癌 (肝癌, 前立腺癌) 宿主で, 他の合併症もあり, 寝たきりの状態であった。慢性気管支炎の症例は嚥下性肺炎を繰り返すため, 気管切開後に発症したものであり, 敗血症の症例は脳出血後意識障害, 各種のカテーテル使用状態, 右下肢静脈炎を持っていた。術創感染の 2

例は, 胸部ならびに下肢の術後であったのはもとより, 症例 6 では糖尿病や脳梗塞後遺症があった。

TEIC は 1 日 200 mg 1 回を, 30 分間かけて点滴静注した。ただし, 当初の 1 日目のみは 1 日 2 回使用するのを原則としたが, 午後からの使用例では結果的には 1 日 1 回使用となった。敗血症の 1 例のみは 1 日量 400 mg, 初日のみは 800 mg の使用であった。使用期間は 5 日から 15 日まで, 平均使用量は 2,433 mg であった。

臨床効果は発熱, 白血球増多, CRP 亢進, 胸部 X 線写真上の肺炎病巣, 分離菌の有無, 創の状態の改善から判断した。これらの臨床効果判定を評価する成績を Table 2 に示したが, 表にみられるごとく改善の明らかなものは敗血症の 1 例で, また症例 5 においては創の改善のみが明らかで, やや有効とし, 他の 4 例は無効とした。MRSA は全例で分離されており, 症例 1, 3, 4 の 3 例では除菌され, 症例 5 では減少を認めしたが, 他の 2 例では不変であった。

症例 2 で GOT, GPT, γ -GTP, ALP, 症例 4 で好酸球, 症例 5 では GOT の一過性で軽度の上昇が認められた。他の異常値は基礎疾患などによるものであった。

分離された MRSA の MIC を全例で測定した結果

* 〒700 岡山市中山下 2-1-80

Table 1. Patients' characteristics

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Teicoplanin		Clinical efficacy	Isolated bacteria (MIC, $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological efficacy	Remark
		Underlying disease	Daily doses(mg)	days				
1	85 F	Bacterial pneumonia Liver cancer	200/day	7	poor	MRSA (1.56) <i>S. epidermidis</i> (1.56)	eradicated	-
2	88 M	Bacterial pneumonia Prostatic cancer Parkinsonism	200/200 →200/day	15	poor	MRSA (0.78)	persisted	GOT ↑ GPT ↑ γ -GTP ↑ ALP ↑
3	73 M	Chronic bronchitis Parkinsonism Sarcoidosis Tracheostomy	200/200 →200/day	5	poor	MRSA (0.78)	eradicated	-
4	61 M	Septicemia Cerebral hemorrhage	400/400 →400/day	10	good	MRSA (0.39)	eradicated	Eosino. ↑
5	55 F	Subcutaneous abscess Pyothorax (post op.)	200/day	11	fair	MRSA (0.2)	decreased	GOT ↑
6	79 M	Subcutaneous abscess r-leg amputation Arterial embolism CVD (bed ridden)	200/day	11	poor	MRSA (0.78)	persisted	-

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Basic data for evaluation of clinical efficacy

Case No.	Body temperature (°C)	WBC (no./mm ³)	CRP (mg/dl)	Local findings	Isolated bacteria	Clinical efficacy
1	<u>38.6</u> 38.2	<u>13,100</u> 10,400	<u>11.0</u> 1.75	abnormal shadow : increased	MRSA, <i>S. epidermidis</i> (-)	poor
2	<u>38.1</u> 37.8	<u>9,400</u> 10,100	<u>6.42</u> 5.20	abnormal shadow : not changed	MRSA MRSA	poor
3	<u>38.5</u> 39.0	<u>46,400</u> 44,100	<u>11.0</u> 11.0	purulent sputa : not changed	MRSA <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	poor
4	<u>38.2</u> 36.8	<u>12,100</u> 9,200	<u>11.0</u> 2.75	general condition : improved	MRSA (-)	good
5	<u>38.5</u> 39.0	<u>6,200</u> 4,800	<u>1.71</u> 3.33	purulent wound : decreased	MRSA MRSA	fair
6	<u>37.8</u> 37.6	<u>11,000</u> 12,200	<u>6.30</u> 3.42	purulent wound : not changed	MRSA MRSA	poor

before treatment
after treatmentMRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

は (Table 3), 10⁶個接種の場合 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 10⁸個接種の場合 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で, 全株が感受性であり MIC が高い株は存在しなかった。また, 薬剤使用後の MIC も使用前と大差なく, 高度の耐性を獲得している株は存在しなかった。

2例において血漿中 TEIC 濃度を測定した。症例 1 の 2 ポイント (2 日) における trough 値の検討で

は, 投与 4 日目で 4.44 $\mu\text{g/ml}$, 6 日目で 8.10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示していた。また症例 6 における 7 ポイント (7 日) の trough 値の検討では, 投与 1~2 日目で 2.08~2.76 $\mu\text{g/ml}$, 3~4 日目で 3.27~4.13 $\mu\text{g/ml}$, 6~11 日目では 9.23~11.19 $\mu\text{g/ml}$ の血漿中 TEIC 濃度を示していた。TEIC を連日使用したときの血漿中濃度は, 約 1 週間で定常状態に至るとされる¹⁾が,

Table 3. MIC for isolated *Staphylococcus aureus*

Case No.	Teicoplanin		Methicillin	Cefazolin	Gentamicin	Arbekacin	Teicoplanin plasma concentrations in trough levels (μg/ml)
	before	after					
1	$\frac{1.56^*}{3.13}$	(-)	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{12.5}{25.0}$	ND	day 4~6 4.44~8.10
2	$\frac{0.78}{0.78}$	$\frac{0.78}{0.78}$	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{>100}{>100}$	ND	ND
3	$\frac{0.78}{0.78}$	(-)	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{>100}{>100}$	$\frac{1.56}{3.13}$	ND
4	$\frac{0.39}{0.78}$	(-)	$\frac{50}{100}$	$\frac{25}{25}$	$\frac{0.39}{0.78}$	$\frac{0.78}{1.56}$	ND
5	$\frac{0.2}{0.78}$	$\frac{0.78}{3.13}$	$\frac{6.25}{12.5}$	$\frac{3.13}{50}$	$\frac{25}{25}$	ND	ND
6	$\frac{0.78}{1.56}$	$\frac{0.78}{3.13}$	$\frac{12.5}{100}$	$\frac{12.5}{50}$	$\frac{25}{100}$	ND	day 1~2 2.08~2.76 day 3~4 3.27~4.13 day 6~11 9.23~11.19

* : inoculum size $\frac{10^6 \text{ cells/ml}}{10^8 \text{ cells/ml}}$

ND : not done

Table 4. Laboratory findings

Case No.	WBC (10 ⁹ /mm ³)	Eosin. (%)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Thb (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Ccr (%)	Proteinuria
1	$\frac{13.0}{10.4}$	$\frac{2}{0}$	$\frac{258}{266}$	$\frac{8.7}{8.9}$	$\frac{11.6}{22.5}$	$\frac{54}{26}$	$\frac{24}{65}$	$\frac{443}{432}$	$\frac{30}{46}$	$\frac{0.4}{0.6}$	$\frac{23.6}{24.0}$	$\frac{+}{+}$
	$\frac{9.4}{10.1}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{257}{224}$	$\frac{9.0}{8.0}$	$\frac{28.6}{23.3}$	$\frac{35}{84^\#}$	$\frac{9}{33}$	$\frac{220}{585^\#}$	$\frac{13}{10}$	$\frac{0.6}{0.9}$	$\frac{35.4}{29.9}$	$\frac{-}{+^*}$
3	$\frac{46.4}{44.1}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{210}{194}$	$\frac{8.6}{6.8}$	$\frac{34.8}{34.3}$	$\frac{66}{16}$	$\frac{34}{26}$	$\frac{437}{343}$	$\frac{17}{19}$	$\frac{0.7}{0.8}$	ND	$\frac{\pm}{+}$
	$\frac{12.1}{15.3}$	$\frac{2}{2(7^\#)}$	$\frac{460}{461}$	$\frac{12.4}{12.4}$	$\frac{36.4}{60.2}$	$\frac{28}{23}$	$\frac{29}{34}$	$\frac{480}{397}$	$\frac{12}{18}$	$\frac{0.7}{0.8}$	ND	$\frac{-}{+^*}$
5	$\frac{6.2}{4.8}$	$\frac{3}{1}$	$\frac{312}{303}$	$\frac{10.1}{9.8}$	$\frac{28.8}{19.0}$	$\frac{28}{46}$	$\frac{20}{26}$	$\frac{337}{263}$	$\frac{21}{15}$	$\frac{0.9}{0.7}$	$\frac{89.4}{71.9}$	$\frac{+}{-}$
	$\frac{11.0}{12.2}$	$\frac{7}{6}$	$\frac{355}{410}$	$\frac{11.6}{13.8}$	$\frac{60.7}{39.1}$	$\frac{16}{11}$	$\frac{22}{9}$	$\frac{265}{281}$	$\frac{20}{28^*}$	$\frac{0.7}{0.9}$	$\frac{46.0}{61.0}$	$\frac{-}{++^*}$

$\frac{\text{before treatment}}{\text{after treatment}}$

: related to teicoplanin

* : related to underlying disease

ND : not done

今回、私共が経験したこれらの症例での MIC と血漿中濃度を比較すると、例え TEIC の血中濃度が定常状態に到達する前であっても、MIC を上廻っていることが示されている。

副作用を考慮させるものとして、症例 5 において TEIC 使用 8 日目から 39°C を超える発熱が認められた。薬物による発熱が既往にあるため投与を中止したが、解熱は緩徐であり、他の随伴所見も伴っておらず、局所の病巣の悪化もあったことから薬剤との関連はないものと判断した。主な臨床検査値の異常を Table 4 に示した。

MRSA ならびに MRSA 感染症は明らかに増加してきており、私共も MRSA 感染症を経験するように

なってきた。MRSA 感染症に使用する最終的薬剤は現在のところ VCM のみであり、その VCM に対しても耐性菌が出現したという発表もある²⁾。従って、MRSA が存続する限り、VCM に次ぐ薬剤の出現が必要となる。

TEIC は VCM と同系のグリコペプチド系の薬剤で、MRSA をはじめとするグラム陽性球菌に抗菌力の高いことが既に知られている³⁾。従って私共は、TEIC の臨床的有用性を検討すべく、MRSA 感染症に本剤を使用した。その結果、臨床的效果は有効 1 例、やや有効 1 例、無効 4 例であり、安全性に関しても、臨床検査値異常変動 3 例と、期待した通りの良い成績は得られなかった。

しかし、分離された MRSA に対する抗菌力は 10^8 個接種の場合でも $0.78\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 個接種の場合は $0.2\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$ であり、一方 TEIC の血中濃度は、測定された 2 例において、定常状態に至る以前の trough 値でも MIC を超えるものであった。このことは、TEIC は私共の MRSA 感染症に対して理論的には有効であってしかるべきと考えさせる。事実、除菌 3 例、減少 1 例、不変 2 例と MRSA に対する細菌学的効果は満足すべきものであった。しかるに理論と実際との差、すなわち、細菌学的効果と臨床効果との間に差が生じたのは、宿主要因にあたるものと考えられる。担癌宿主（進行癌）、術後状態、高齢、全例貧血がみられるような低栄養状態、等々の宿主条件が重なって、理論通りの効果が期待できなかったものとする。逆に言えば、これら宿主条件の悪い患者における治験は、良い評価ができないものと反省すべきかも知れない。

TEIC を（グラム陽性球菌の）原因菌が明らかな症例に使用して検討するという条件があるため、宿主状態が悪く、菌が持続している MRSA 感染症が対象となりやすく、この種の薬剤の治験成績の評価を困難にしたものと考えられる。

文 献

- 1) Carver P L, Nightingale C H, Quintiliani R, Sweeney K, Stevens R C, Maderazo E: Pharmacokinetics of single- and multiple-dose teicoplanin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 82~86, 1989
- 2) 松本慶蔵, 高橋 淳: MRSA 感染症の現況. *日本内科学会雑誌* 81: 27~32, 1992
- 3) 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

Clinical evaluation of teicoplanin in MRSA infections

Toshiharu Matsushima, Makoto Kimura, Junichi Nakamura,
Hirohide Yoneyama, Sadao Tomizawa, Jun Tanabe,
Michifumi Adachi, Masanobu Samukawa and Yoshihiko Tano
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy and safety of teicoplanin (TEIC), a new glycopeptide antibiotic, were studied in 2 patients with pneumonia, 1 with chronic bronchitis, 1 with septicemia, and 2 with subcutaneous abscess caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). MICs (10^8 cells/ml) against 6 strains of MRSA were $0.78\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$, and serum trough levels of TEIC in 2 patients were about $4\ \mu\text{g/ml}$. MRSA disappeared in 3, decreased in 1 and persisted in 2 patients, but the clinical efficacy was good in 1, fair in 1 and poor in 4 patients. The poorer than expected clinical efficacy, based on MIC and plasma levels, and bacteriological effects of TEIC were considered to be due to compromised conditions of the hosts such as the presence of cancer, surgical stress, age and malnutrition. There were no side effects, but slight and reversible elevation of eosinophils and serum transaminase were observed in 3 patients.