

## Teicoplanin の抗菌力と臨床効果

栗村 統・甲田 徹三・市村 宏・田村偉久夫  
国立呉病院臨床研究部\*

平本 雄彦・中野喜久雄・武田 晃司・富永 直子  
国立呉病院内科

野 崎 公 敏  
国立呉病院放射線科

土井 秀之・河野 通子・下中 秋子・近藤 満子  
国立呉病院臨床検査科

丸 山 泰 助・古 居 順  
国立呉病院薬剤科

Teicoplanin (TEIC) の抗菌力を methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *S. aureus* 111 株, coagulase-negative staphylococci (CNS) 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 26 株, *Streptococcus pyogenes* 21 株, *Streptococcus agalactiae* 30 株, *Enterococcus faecalis* 26 株, *Corynebacterium* spp. 11 株について測定した。*Staphylococcus* spp. に関しては同時に vancomycin (VCM), arbekacin (ABK), minocycline (MINO), rifampicin (RFP) の抗菌力を, また MRSA に対してはさらに cefazolin (CEZ), ofloxacin (OFLX) の抗菌力も加えて検討した。MRSA を含む *S. aureus* に対して TEIC は VCM にほぼ等しい抗菌力を示し, 耐性株はみられなかった。RFP は最も優れた抗菌力を示したが, 一部に耐性菌がみられた。ABK, MINO, OFLX に対しても耐性株がみられた。CNS には一部に TEIC に対する耐性株がみられた。*Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *Corynebacterium* spp. に対しても TEIC は優れた抗菌力を示した。

臨床的効果は *S. aureus* による敗血症 2 例について検討し, 1 例で有効, 1 例でやや有効の成績が得られた。有効例には piperacillin, imipenem/cilastatin sodium が, やや有効例には cefuzonam, cefotaxime が前投与され, いずれも無効であった。重大な副作用はみられなかった。

**Key words** : Teicoplanin, 抗菌力, 臨床効果

Teicoplanin (TEIC) は vancomycin (VCM) に類似した分子構造を有し, VCM 同様グラム陽性菌にのみ抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。今回我々は, 国立呉病院に保存されている臨床分離株の中から, グラム陽性菌 255 株 (*Staphylococcus aureus* 111 株, coagulase-negative staphylococci (CNS) 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 26 株, *Streptococcus pyogenes* 21 株, *Streptococcus agalactiae* 30 株, *Enterococcus faecalis* 26 株, *Corynebacterium* spp. 11 株) について, 化学療法学会標準法に従って平板希釈法により TEIC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した<sup>3)</sup>。*Staphylococcus* spp.

に対しては VCM, arbekacin (ABK), minocycline (MINO), rifampicin (RFP) の MIC も同時に測定し, 比較検討した。なお, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては cefazolin (CEZ), ofloxacin (OFLX) の MIC も併せて測定した。

結果を Table 1 から Table 5 に示した。Table 1 は methicillin (DMPPC) の MIC が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) に対する MIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> および MIC の peak 値を表示したものである。TEIC の MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, RFP, MINO よりは劣っ

\* 〒737 呉市青山町3-1

Table 1. MICs of teicoplanin and other antibiotics against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (30 strains)  
(MIC range of methicillin :  $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ )

Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	Range	50%	90%	Peak
Teicoplanin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78
Vancomycin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56	1.56
Arbekacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	0.78
Minocycline	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2	0.2
Rifampicin	0.025	0.025	0.025	0.025

Table 2. MICs of teicoplanin and other antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (20 strains)  
(MIC range of methicillin : 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ )

Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	Range	50%	90%	Peak
Teicoplanin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13	1.56
Vancomycin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56	1.56
Arbekacin	0.78 ~ 50	6.25	12.5	6.25
Minocycline	0.2 ~ 25	3.13	6.25	3.13
Rifampicin	0.0125~ 0.025	0.025	0.025	0.025
Methicillin	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25	3.13
Cefazolin	0.39 ~ 3.13	0.78	0.78	0.78
Ofloxacin	0.39 ~ 50	25	25	25

Table 3. MICs of teicoplanin and other antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (61 strains)  
(MIC range of methicillin :  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ )

Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	Range	50%	90%	Peak
Teicoplanin	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13	1.56
Vancomycin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56	1.56
Arbekacin	0.39 ~ 50	6.25	12.5	6.25
Minocycline	0.1 ~ 50	6.25	25	6.25
Rifampicin	0.0062 ~ 25	0.0125	3.13	0.0125
Methicillin	12.5 ~ 100<	100<	100<	100<
Cefazolin	1.56 ~ 100<	100	100<	100<
Ofloxacin	0.39 ~ 100	12.5	25	12.5

Table 4. MICs of teicoplanin and other antibiotics against coagulase-negative staphylococci (30 strains)

Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	Range	50%	90%	Peak
Teicoplanin	0.39 ~ 25	3.13	6.25	3.13
Vancomycin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13	1.56
Arbekacin	0.1 ~ 6.25	1.56	3.13	1.56
Minocycline	0.05 ~ 12.5	0.39	12.5	0.2
Rifampicin	0.0125 ~ 0.05	0.025	0.025	0.025

Table 5. MICs of teicoplanin against gram-positive bacteria other than staphylococci

Organism	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	50%	90%	Peak
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	0.05 ~ 0.2	0.1	0.1	0.1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21	0.05 ~ 0.1	0.1	0.1	0.1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	30	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	26	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Corynebacterium</i> spp.	11	0.39 ~ 0.78	0.39	0.39	0.39

たものの、VCM, ABKより1管ほど優れていた。Table 2はDMPPCのMICが3.13  $\mu\text{g/ml}$ と6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ややDMPPCに対する感受性が低い*S. aureus* 20株に対するMIC分布を示したものであ

る。TEICのMICは0.39  $\mu\text{g/ml}$ から3.13  $\mu\text{g/ml}$ に分布しMIC<sub>50</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は3.13  $\mu\text{g/ml}$ , peak値は1.56  $\mu\text{g/ml}$ であった。RFPの抗菌力は際立って優れ、MICは0.0125  $\mu\text{g/ml}$ から0.025  $\mu\text{g/ml}$ に分布した。VCMのMICもTEICとほぼ同様のMIC分布を示し両者に差はみられなかった。CEZのMICはTEIC, VCMより1管程良好なMIC分布を示した。ABK, MINOの抗菌力は一部に耐性株が存在したため、MIC分布はTEIC, VCMに比して広範囲となった。OFLXに対しては耐性株が多く、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, peak値はいずれも25  $\mu\text{g/ml}$ と高かった。Table 3にはDMPPCのMICが12.5  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMRSA 61株に対する各薬剤のMIC分布を示した。TEICのMICは0.39  $\mu\text{g/ml}$ から6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は3.13  $\mu\text{g/ml}$ , peak値は1.56  $\mu\text{g/ml}$ で、Table 2に示した成績との差はほとんど認められなかった。VCMも同様に優れた感受性を示した。RFPは優れた抗菌力を示したが、一部

に耐性株が出現した。ABKにも同様に耐性株が認められた。MINOの抗菌力はTEIC, VCMより劣り, ABKとほぼ同等であった。CEZに対してはほとんどすべての株が耐性を示した。OFLXの抗菌力はTable 2とほぼ同様であった。Table 4にCNS 30株に対するMIC分布を示した。TEICに対して一部に耐性を示す株がみられ, MICは0.39 µg/mlから25 µg/mlに分布した。しかし, MIC<sub>50</sub>は3.13 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は6.25 µg/ml, peak値は3.13 µg/mlであった。VCMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, peak値はいずれもTEICより1管優れていた。ABKはVCMとほぼ同等の抗菌力を示した。MINOに対しても一部耐性株が存在した。RFPのMICは0.0125 µg/mlから0.05 µg/mlに分布し, 優れた抗菌力を示した。Table 5にTEICの*Streptococcus* spp., *E. faecalis*ならびに*Corynebacterium* spp.に対する抗菌力を表示した。*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *Corynebacterium* spp.に対しTEICは優れた抗菌力を示した。

臨床効果は2例の敗血症について検討した。

1例は59歳の男性で, 基礎疾患に糖尿病, 肝硬変があった。1991年1月に入って乏尿と発熱があり入院となった。入院後cefuzonam (CZON), 次いでcefotaxime (CTX)の投与を14日間受けたが, その間に血管内凝固症候群, 急性腎不全, 等を併発した。入院当初の血液より*S. aureus*が分離された。2週後よりTEICの投与を開始した。初日は800 mg/日, 翌日より400 mg/日を13日間投与した。全投与量は5.6 gとなる。投与後は体温は下降傾向をみせ, CRPも改善されたが, 4日後より再び体温は上昇の傾向をみせた。血液中の*S. aureus*は投与1週後まで血中に検出されたが, その後菌の検索は施行されず, 結果的には細菌学的効果は不明であった。一般状態が極めて重篤な状態での投与であり, 本剤の有効性の継続が期待出来なくなったため, 14日目より投与を中止した。臨床効果としてはやや有効と判断した。

他の1例は45歳の女性で慢性関節リウマチ, 慢性腎不全, うつ病加療中に膿尿を伴う発熱があり, 血液より*S. aureus*が分離された。Piperacillin (PIPC)を6日間, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS)を2日間投与後TEICの投与を開始した。投与量は1日目

に800 mg, その後は400 mg/日である。投与前には40°Cあった発熱も2日後には微熱となり, その後は3回38°C台の発熱をみたのみで良好に経過し, 14日間て本剤の投与を中止した。12日後の血液からは*S. aureus*は検出されなかった。臨床的にも, また細菌学的にも有効と判定した。副作用は認められなかった。

TEICはグラム陽性菌に対してVCMと同様に優れた抗菌力を示すことが確認された。MSSAに対するTEICの抗菌力はVCMとほとんど差はみられなかった。MSSAに対して最も優れた抗菌力を示したのはRFPで, 次いでMINOが優れ, ABKの抗菌力はTEIC, VCMにほぼ等しかった(Table 1)。MRSAに対してもRFPは優れた抗菌力を示したが, 一部に耐性株が存在した。MRSAにはOFLX, MINO, ABKに対しても耐性株が存在したのに反し, TEIC, VCMに対する耐性株はほとんど認められなかった(Table 2,3)。CNSに対してもRFPの抗菌力が優れていたが, TEIC, ABK, MINOに対し一部の菌株は耐性の傾向を示した(Table 4)。その他のグラム陽性菌に対しても, TEICの抗菌力は優れ, *in vitro*の成績からTEICはグラム陽性菌感染症に幅広く効果が期待できる抗生剤と思われた(Table 5)。

臨床効果は*S. aureus*による敗血症2例について検討した。両例とも基礎に重篤な疾患を有していたが, それぞれ有効, やや有効の成績が得られた。TEIC投与前に有効例ではPIPC, IPM/CSが投与され, やや有効例にはCZON, CTXが投与されたが, いずれの薬剤にも効果が認められないためにTEIC投与に切り換えられたものである。*S. aureus*による敗血症に対する本剤の有効性に関して, 十分に評価しうる可能性を示したといえよう。特に重大な副作用は認められず, 安全性についてもまず問題のない薬剤といえる。

#### 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) Greenwood D: Microbiological properties of teicoplanin. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl A): 1~13, 1988
- 3) 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

## Antimicrobial activity and clinical efficacy of teicoplanin

Osamu Kurimura, Tetsuzo Koda, Hiroshi Ichimura  
and Ikuo Tamura

Institute of Clinical Research, Kure National Hospital  
3-1 Aoyama-cho, Kure 737, Japan

Takehiko Hiramoto, Kikuo Nakano, Kouji Takeda  
and Naoko Tominaga

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Kimitoshi Nozaki

Department of Radiology, Kure National Hospital

Hideyuki Doi, Michiko Kono, Akiko Shimonaka  
and Mitsuko Kondo

Department of Clinical Laboratory, Kure National Hospital

Taisuke Maruyama and Jun Furui

Department of Pharmacy, Kure National Hospital

The antimicrobial activity of teicoplanin (TEIC) was measured against clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* containing methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* and *Corynebacterium* spp. The activity of the drug was compared with those of vancomycin (VCM), arbekacin (ABK), minocycline (MINO) and rifampicin (RFP) against *Staphylococcus* spp. The activities of cefazolin (CEZ) and ofloxacin (OFLX) were also measured against MRSA. Against *S. aureus* containing MRSA, TEIC showed almost the same activity as VCM, and no resistant strain was observed. Although RFP showed the most powerful activity among the drugs, some strains resisted it. ABK-, MINO- and OFLX-resistant strains were found. Some strains of CNS resisted TEIC. The activity of TEIC was excellent against *Streptococcus* spp., *E. faecalis* and *Corynebacterium* spp.

TEIC was administered to two patients with staphylococcal septicemia, and clinical responses were good in one case and fair in the other. As to bacteriological efficacy, the isolate was eradicated in the case with the good result. No adverse reaction was observed in either case in spite of their severe underlying diseases.