

## 外科病巣分離の黄色ブドウ球菌に対する Teicoplanin の細菌学的検討

真下 啓二・由良 二郎・品川 長夫

石川 周・水野 章

名古屋市立大学第一外科学教室\*

外科病巣分離の *Staphylococcus aureus* に対する teicoplanin (TEIC) の抗菌力について検討した。本剤の MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>/MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ ) はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のいずれに対してもそれぞれ 0.78/1.56/0.39~1.56 の結果であった。対照薬剤 11 種との MIC<sub>90</sub> の比較では、MSSA に対しては本剤は minocycline に次ぎ、MRSA に対しては本剤が最も優れていた。

**Key words :** Teicoplanin, 黄色ブドウ球菌, 抗菌力

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剤である。本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 [methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)] を含むグラム陽性菌に対して抗菌力を有し、その作用は殺菌的とされる。既に安全性については一般毒性試験、生殖試験、抗原性試験、局所刺激性試験、腎毒性試験、聴器毒性試験、一般薬理試験等の前臨床試験成績ならびに第 I 相臨床試験において確認されている<sup>1)</sup>。今回我々は本剤の提供を受け、外科病巣分離の *S. aureus* に対する抗菌力を測定したので報告する。

教室保存の外科病巣分離 *S. aureus* のうち、1987 年から 1989 年の間に分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 [methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)] 13 株と MRSA 9 株について、本剤と対照薬剤の抗菌力を比較検討した。なお、methicillin (DMPPC) の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の株を MRSA とし、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下を MSSA と判定した。対照薬剤は minocycline (MINO), arbekacin (ABK), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), cefazolin (CEZ), cefmetazole, cefuzonam, piperacillin (PIPC), DMPPC, imipenem (IPM), ofloxacin (OFLX) の 11 種とした。測定方法は MIC 2000 システムによる Mueller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり、最終接種菌量は 10<sup>5</sup> 個/ml である。

Table 1 に MSSA に対する各薬剤の抗菌力を示した。TEIC の最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の狭い範囲に分布しており、0.39  $\mu\text{g/ml}$  の株

が 6 株と最も多く、MIC<sub>50</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。対照薬剤の結果をみると、MIC range では DMPPC が 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  と比較的狭いが、その他の薬剤ではいずれも広範囲に分布している。MIC<sub>50</sub> は PIPC の 25  $\mu\text{g/ml}$  を除けばすべて 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下と比較的良好な結果であった。MINO は MIC<sub>50</sub> が  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と強い抗菌力を示したが、25  $\mu\text{g/ml}$  の中等度耐性株が 1 株みられた。GM, TOB, CEZ, PIPC, OFLX では MIC<sub>90</sub> が  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  と高い値であった。

MRSA に対する各種薬剤の抗菌力は Table 2 に示した。本剤の MIC は MSSA の場合と同様に 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の狭い範囲に分布し、MIC<sub>50</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で、0.78  $\mu\text{g/ml}$  の株が 5 株と最も多く認められた。対照薬剤をみると MIC<sub>50</sub> では MINO と ABK が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と良好であり、次いで OFLX の 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の順であるが、その他の薬剤では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の高い値を示した。MIC<sub>90</sub> は本剤に次いで MINO 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、ABK 6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、IPM 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の順に高くなり、他の 8 剤は 50  $\mu\text{g/ml}$  以上と不良であった。

近年、第 2, 第 3 世代セフェム剤の使用頻度の上昇に伴い、*Enterococcus* 属や *S. aureus* などのグラム陽性球菌の増加が報告されている。なかでも問題となっているのは MRSA 感染の爆発的な流行で、ICU や外科病棟などを中心に猛威を奮っている<sup>2)</sup>。新規のグリコペプチド系注射用抗生剤である TEIC はこれらのグラム陽性菌に対して良好な抗菌力を持つとされる。我々は MRSA と MSSA に対する本剤の抗菌力を対

\* 〒 467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

Table 1. Antibacterial activity of teicoplanin and other antibiotics against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (13 strains) (MIC2000 system, inoculum size:  $10^8$  CFU/ml)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Range	50%	90%	Peak value	
Teicoplanin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	0.39	
Minocycline	$\leq 0.2$ ~ 25	0.2	0.39	$\leq 0.2$	
Arbekacin	$\leq 0.2$ ~ 6.25	0.39	3.13	$\leq 0.2$	
Gentamicin	$\leq 0.2$ ~ >100	0.78	>100	$\leq 0.2$	
Tobramycin	$\leq 0.2$ ~ >100	0.39	>100	$\leq 0.2$	
Cefazolin	$\leq 0.2$ ~ >100	0.39	100	0.39	
Cefmetazole	$\leq 0.2$ ~ 12.5	1.56	6.25	1.56	
Cefuzonam	0.39 ~ 25	0.78	25	0.78	
Piperacillin	0.78 ~ >100	25	>100	100	
Methicillin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13	1.56	
Imipenem	$\leq 0.05$ ~ 12.5	$\leq 0.05$	12.5	$\leq 0.05$	
Ofloxacin	0.39 ~ 100	0.78	100	0.78	

Table 2. Antibacterial activity of teicoplanin and other antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (9 strains) (MIC2000 system, inoculum size:  $10^8$  CFU/ml)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Range	50%	90%	Peak value	
Teicoplanin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	0.78	
Minocycline	$\leq 0.2$ ~ 3.13	0.39	3.13	0.2, 0.39	
Arbekacin	$\leq 0.2$ ~ 6.25	0.39	6.25	0.39	
Gentamicin	$\leq 0.2$ ~ >100	25	>100	$\leq 0.2$	
Tobramycin	12.5 ~ >100	>100	>100	>100	
Cefazolin	6.25 ~ >100	100	>100	>100	
Cefmetazole	3.13 ~ 50	12.5	50	50	
Cefuzonam	3.13 ~ >100	25	>100	>100	
Piperacillin	50 ~ >100	100	>100	100, >100	
Methicillin	12.5 ~ >100	>100	>100	>100	
Imipenem	0.2 ~ 12.5	12.5	12.5	12.5	
Ofloxacin	3.13 ~ 50	3.13	50	1.56	

照薬剤 11 種と比較検討した。

本剤の *S. aureus* に対する抗菌活性の特徴は、比較的良好的な MIC が狭い範囲に分布し、かつ MRSA に対しても MSSA の場合とほぼ同等の抗菌力を示す点にある。対照薬剤をみると、MINO は MSSA に対しては極めて優れているが、MRSA に対しては明らかな抗菌力の低下が認められる。ABK は MRSA に対しても MSSA の場合とほぼ同等の抗菌力を示すが、TEIC に比べ MIC range が広い。その他の薬剤は MSSA に対しては PIPC を除き比較的良好的な MIC<sub>50</sub> を示すものの、IPM 以外では耐性株が少なくない。また、これらの薬剤は MRSA に対しては十分な抗菌力を示さない。以上より、TEIC は MSSA および MRSA のい

ずれに対しても MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>/MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ ) が 0.78/1.56/0.39~1.56 と良好的な抗菌活性を持つことが示された。

本剤の体内動態については既に喀痰、肺組織、皮下脂肪等への良好的な移行が報告<sup>3,4)</sup>されている。今回の抗菌活性の測定結果を併せて考慮すれば、本剤は MRSA 感染をはじめとする外科領域のグラム陽性菌感染症に対し、極めて有用な薬剤の 1 つに成り得ることが示唆された。

#### 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) 品川長夫, 石原 博, 村元雅之, 鈴木勝也, 真下啓二, 石川 周, 由良二郎: 術後感染予防抗生物質とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染との関連について。Chemotherapy 39: 1123~1129, 1991
- 3) Motte S, Berre J, Jacobs F, Hanotte F, Thys J P: Penetration of teicoplanin bronchial secretions. Program and Abstracts of the 27 th ICAAC, New York, Oct. 4~7, 1987, Washington D C: ASM, 1987, 236 Abs.
- 4) Antrum R M, Bibby S R, Ramsden C H, Kester R C: Teicoplanin; Part 1. An evaluation of the concentration seen in serum and the subcutaneous fat of the relatively ischemic lower limb following a single intravenous bolus. Drug Exp Clin Res 15: 21~23, 1989

*In vitro* antibacterial activity of teicoplanin against *Staphylococcus aureus* isolated in the surgical field

Keiji Mashita, Jiro Yura, Nagao Shinagawa,  
Shu Ishikawa and Akira Mizuno

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School  
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

The *in vitro* antibacterial activity of teicoplanin (TEIC) was tested against *Staphylococcus aureus* isolated in the surgical field. MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ ) of TEIC were 0.78, 1.56 and 0.39~1.56 respectively, against both methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). In comparison with 11 control drugs, the MIC<sub>90</sub> of TEIC was closest to that of minocycline against MSSA, and superior to any control drug against MRSA.