

グラム陽性菌による外科感染症に対する Teicoplanin の使用経験

中井 健裕・谷村 弘・杉本 恵洋・辻 毅
角田 卓也・中谷 佳弘

和歌山県立医科大学消化器外科*

グラム陽性菌による術後腹壁創感染 4 例に対して teicoplanin (TEIC) を投与し、その臨床効果を検討した。起炎菌は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が 2 例、*Enterococcus faecalis* が 2 例で、MIC は *E. faecalis* が 0.2 µg/ml と極めて良好で、MRSA の 2 例も感受性を示した。臨床効果では有効が 1 例、やや有効が 2 例、無効が 1 例で、細菌学的効果では減少が 2 例、不変が 1 例、重複感染が 1 例であったが、1 例は汎発性腹膜炎であったため難治性であった。TEIC の 1 日 200 mg の連日投与では、5 µg/ml 前後の血中濃度 (trough levels) を維持した。副作用としては、1 例に投与 1 週間後に好酸球増多を認めたのみで、投与中止後速やかに正常化し、安全性に関しては問題ないと考えられた。

Key words : グラム陽性菌, 外科感染症, Teicoplanin

Teicoplanin (TEIC) は、イタリアの Gruppo Lepetit 社によって発見された *Actinoplanes teichomyceticus* より産生される新規グリコペプチド系注射用抗菌剤である。TEIC は、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* などグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有し、近年臨床問題となっている methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) をはじめとする多剤耐性菌に対しても強い抗菌力を示すといわれる¹⁾。また、本剤は血中半減期が約 50 時間 (β 相) という極めて長いことも特徴とされている。

術後に発生したグラム陽性菌による腹壁創感染 4 例に対して TEIC を投与した (Table 1)。症例 1 は糖尿病を合併した腹壁膿瘍で、症例 2 は胆管癌による閉塞性黄疸に対して経皮経肝的胆道ドレナージ術 (PTCD) を行ったが、術後チューブ挿入部に感染を生じたものであり、症例 3 は 80 歳の高齢であったが、胃癌に対して胃全摘、胆摘、肝部分切除という大きい侵襲の手術を行った術後の感染である。症例 4 は胃癌術後のドレーン挿入部の感染で汎発性腹膜炎であった。

投与法は、症例 1 は 1 日 200 mg を 13 日間投与したが、症例 2 と 3 は初日に 200 mg を 2 回静注し、2 日目以降 1 日 200 mg を 8~12 日間静注し、症例 4 は初日に 400 mg を 2 回静注し、2 日目以降 1 日 400 mg を 8 日間静注した (Table 2)。

分離菌は症例 1 と 3 が *E. faecalis*、症例 2 と 4 が

MRSA であった。TEIC の MIC をみると、*E. faecalis* の 2 株は 0.2 µg/ml と極めて感受性が良好で、MRSA の 2 株も 1.56~6.25 µg/ml と感受性を示した。

臨床効果は有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 1/4 例であった。

細菌学的効果は *E. faecalis* と MRSA のそれぞれ 1 例が減少、他の 2 例は不変と重複感染であった。

臨床検査値異常は、症例 2 で投与開始後 1 週目に好酸球増多を認めたが、投与中止後速やかに正常化した。そのほか、肝機能の増悪や腎機能異常は出現しなかった (Table 2)。

症例 1 の TEIC 投与期間中における TEIC の血中濃度の推移を示す。200 mg の静脈内投与 30 分後に 26.41 µg/ml となり、12 時間後に 2.24 µg/ml、24 時間後には 1.63 µg/ml と低下した。その後の 1 日 200 mg の連日投与で、5 µg/ml 前後の血中濃度 (trough levels) を維持し、最高値は 7.59 µg/ml であった (Table 3)。

TEIC は 6 成分を major components とする multi-component の醗酵抽出物であり、分子量は、1564.3~1893.7 である²⁾。血中半減期は約 50 時間 (β 相) で、9 日後までに約 80 % が尿中に排泄され、体外排泄は緩徐とされている²⁾。

TEIC は細胞壁ペプチドグリカン合成の前駆体の D-Ala-D-Ala 部位に水素結合することにより、細菌細胞壁の合成を阻害すると考えられており³⁾、β-ラク

* 〒640 和歌山市七番丁 27

Table 1. Teicoplanin treatment of wound infections caused by gram-positive bacteria after abdominal surgery

Case No.	Age・Sex (yr)	Body weight (kg)	Surgical disease	Underlying disease
1	73・M	50	Abdominal abscess	Diabetes mellitus
2	48・M	52	Cholangioma	Cholangitis
3	80・M	39	Gastric cancer	Senility
4	57・M	62	Gastric cancer	Peritonitis

Table 2. Clinical efficacy of teicoplanin treatment

Case No.	Daily dose (mg/day) ×duration (day)	Organism [MIC (μg/ml)]	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions
1	200×13	<i>E. faecalis</i> [0.2]	Fair	Decreased	(-)
2	200/200×1 →200×8	MRSA [1.56]	Good	Decreased	eosinophil ↑
3	200/200×1 →200×12	<i>E. faecalis</i> [0.2]	Fair	Unchanged	(-)
4	400/400×1 →400×8	MRSA [6.25]	Poor	Superinfection	(-)

MRSA : methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Blood concentration levels during teicoplanin treatment in case 1 (200 mg/day)

	Duration of treatment (days)						
	0.5h	0.5	1	2	3	5	8
Plasma level (μg/ml)	26.41	2.24	1.63	2.53	3.54	5.50	7.59

タム剤が細菌細胞壁合成に関与する酵素との親和性により細胞壁合成を阻害する作用機序とは明らかに異なる。従って、MRSAをはじめとする多剤耐性のグラム陽性菌や *Clostridium* 属などの一部の嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示し⁴⁾、同じグリコペプチド系抗菌剤である vancomycin (VCM) に比べても同等かそれ以上の抗菌力を有している。我々の症例でも、*E. faecalis* の MIC は 0.2 μg/ml と極めて良好で、MRSA も感受性が認められた。

症例 2 は、PTCD 刺入部位の腹壁感染であったが、本剤投与期間中にチューブが閉塞し、急性胆管炎を併発したため、やむを得ず本剤を中止した。この期間中、MRSA は減少傾向にあっただけに、投与を続行

すれば消失していた可能性もある。

症例 3 は、MIC が 0.2 μg/ml の *E. faecalis* 感染であったにもかかわらず、効果が不十分であったのは、80 歳という高齢に加えて過大侵襲の術後で、全身状態が極めて悪かったためと考えられる。症例 4 は汎発性腹膜炎であったため、極めて難治性であった。

また、TEIC の組織内移行は、喀痰、肺、皮膚、心臓、骨への移行は良好であるが^{1,5-7)}、腹水への移行は不良とされている⁸⁾。従って、腹膜炎に対しては効果が不十分と考えられ、症例 4 で十分な臨床効果が得られなかったのはやむを得ないといえる。

以上のことより、TEIC は腹膜炎 1 例には無効であったが、MRSA、*E. faecalis* 感染症に対して治療効果が期待できる抗菌剤であると思われる。

副作用に関しては、TEIC は VCM に比べ、ヒスタミン遊離が少なく、いわゆる“red man syndrome”の発症も少ないといわれている⁹⁾。症例 2 で好酸球増多を認めたが、投与中止後速やかに正常化した。他の 3 例でも肝機能障害や腎機能障害は発現せず、安全性に関しては問題ないと考えられた。

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) Buniva G, Del Favero A, Bernareggi A, Patoia L, Palumbo R: Pharmacokinetics of ^{14}C -teicoplanin in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl A): 23~28, 1988
- 3) Reynolds P E: Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 943~950, 1989
- 4) Lewis P, Garaud J J, Parenti F: A multi-centre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl A): 61~67, 1988
- 5) Motte S, Berre J, Jacobs F, Hanotte F, Thys J P: Penetration of teicoplanin in bronchial secretions. Program and Abstracts of the 27th ICAAC, New York, Oct. 4~7, 1987, Washington: ASM, 1987, 236 Abs.
- 6) Antrum R M, Bibby S R, Ramsden C H, Kes-
ter R C: Teicoplanin; Part 1. An evaluation of the concentrations seen in serum and the subcutaneous fat of the relatively ischaemic lower limb following a single intravenous bolus. Drugs Exptl Clin Res 15: 21~23, 1989
- 7) Bergeron M G, Saginur R, Desaulniers D, Trottier S, Goldstein W, Foucault P, Lessard C: Concentrations of teicoplanin in serum and atrial appendages of patients undergoing cardiac surgery. Antimicrob Agents Chemother 34: 1699~1702, 1990
- 8) Guay D R P, Awni W M, Halstenson C E, Kenny M T, Keane W F, Matzke G R: Teicoplanin pharmacokinetics in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis after intravenous and intraperitoneal dosing. Antimicrob Agents Chemother 33: 2012~2015, 1989
- 9) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller S, Ruberg S T, Polk R: Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome". Antimicrob Agents Chemother 34: 765~769, 1990

Teicoplanin in the treatment of surgical infections
caused by gram-positive bacteria

Takehiro Nakai, Hiroshi Tanimura, Yoshihiro Sugimoto,
Takeshi Tsuji, Takuya Tsunoda and Yoshihiro Nakatani
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27 Shichibancho, Wakayama 640, Japan

The clinical effects of teicoplanin (TEIC) were investigated in 4 cases of postoperative abdominal wound infection caused by gram-positive bacteria. The causative organisms were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in 2 cases and *Enterococcus faecalis* in 2 cases. The MIC of TEIC against 2 strains of *E. faecalis* was 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and 2 strains of MRSA were susceptible to TEIC.

Clinical response was good in 1, fair in 2 and poor in 1 case. The bacteriological response indicated a decrease in 2, no change in 1 and superinfection in 1 case. One patient with poor response had diffuse peritonitis. TEIC plasma trough levels were maintained at around 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with a dose of 200 mg once a day. Side effects were not observed, except for eosinophilia in 1 case, which normalized rapidly after the completion of TEIC treatment.