

臨床分離グラム陽性球菌に対する Teicoplanin の抗菌活性

出口 浩一・横田のぞみ・古口 昌美・中根 豊
鈴木由美子・鈴木 香苗・深山 成美・石原 理加
東京総合臨床検査センター研究部*

1990年6月～1991年7月に実施された teicoplanin (TEIC) 第II相試験, および 1991年7月～1992年10月までの第III相試験において, 検出されたグラム陽性球菌に対する TEIC の抗菌活性に関する成績をまとめ, 併せて臨床分離株に対する TEIC と β -lactam 剤の試験管内における抗菌併用効果を検討して, 以下の成績を得た。

1) *Staphylococcus aureus* 107株の内訳は, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 16.8%, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 83.2%であり, MRSA が高い割合であった。MRSA を含む *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus* spp. に対する TEIC と vancomycin (VCM) の MIC₅₀, MIC₉₀ はほぼ同等であったが, *Enterococcus* spp. に対しては TEIC の MIC₅₀, MIC₉₀ が各々優っていた。

一方, TEIC と VCM の MIC 分布からは, カイ二乗 (χ^2) 検定において *S. aureus* と CNS, および *Enterococcus* spp. に対しては $p < 0.01$ の有意差をもって, TEIC が VCM に優る結果が得られた。

2) MRSA に対する TEIC と cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM) の3薬剤の試験管内抗菌併用効果は, 高度の MRSA (methicillin の MIC 値 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$) に対する FIC-index ≤ 0.5 が 80% を示し, 上記の3薬剤と VCM におけるそれに優っていた。これらは TEIC の sub MIC 濃度存在下における併用効果が強く発揮されたからである。

一方, *Pseudomonas aeruginosa* に対する TEIC と IPM, ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS), aztreonam (AZT) の4薬剤の抗菌併用効果は, いずれの組合わせにおいても FIC-index > 2 の成績はなかった。これにより, TEIC はグラム陰性菌を対象とした β -lactam 剤との併用効果において, 拮抗が生じにくいことが示唆された。

Key words : Teicoplanin, Vancomycin, 抗菌活性, MRSA, 抗菌併用効果

Teicoplanin (TEIC) はマリオン・メレル・ダウ(株)で開発されたグリコペプチド系注射用抗生物質である^{1,2)}。本薬剤の作用機序は, 細菌の細胞壁ペプチドグリカン合成の前駆体としてのD-Ala-D-Ala 部位に水素結合し, 細胞壁の合成を阻害することにより抗菌作用を発揮するものと考えられているが, その作用機序は十分には解明されていない²⁾。上記の作用機序から生じる TEIC の抗菌スペクトルは, グラム陽性菌には強く, グラム陰性菌には弱い。これらのことから我々は, TEIC 第II相および第III相試験において, TEIC 投与例患者から検出されたグラム陽性球菌に対する TEIC の抗菌活性と β -lactam 剤との試験管内における抗菌併用効果を検討した。

I. 検討方法

1. 抗菌活性の検討

1) 供試株

1990年6月～1991年7月に実施された TEIC 第II相試験および 1991年7月～1992年10月までの第III相試験の期間に, TEIC 投与前に本薬剤研究会参加の臨床施設において検出された臨床分離株で当所に送付されてきた株, さらに各種感染症患者採取材料から当所が分離・同定した臨床分離株の中から, 下記のグラム陽性球菌を供試した。

Staphylococcus aureus 107株, coagulase-negative staphylococci (CNS) 19株, *Streptococcus pyogenes* 1株, *Streptococcus agalactiae* 1株, *Streptococcus*

* 〒120 足立区千住仲町14-4 足立区医師会館内

constellatus 1株, *Streptococcus oralis* 3株, *Streptococcus mitis* 1株, *Streptococcus* sp. 1株, *Enterococcus faecalis* 13株, *Enterococcus faecium* 2株, *Enterococcus avium* 1株, 合計 150 株。

2) 試験薬剤

TEIC, vancomycin (VCM), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), methicillin (DMPPC), 以上 7 薬剤はすべての株に, そして一部の株には arbekacin (ABK), minocycline (MINO) を追加した。

なお, 上記の 9 薬剤は標準原末を使用した。

3) 抗菌活性

上記 150 株に対する 9 薬剤の抗菌活性は, 本学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法³⁾に従い, 10⁶CFU/ml 接種の寒天平板希釈法にて, minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

なお, DMPPC の寒天希釈系列には 2% NaCl を添加した。

2. 抗菌併用効果

1) 対象菌株

1992 年 10 月に当所で分離した methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株 (DMPPC の MIC 値 4~64 μg/ml を示す 10 株, DMPPC の MIC 値 ≥128 μg/ml を示す 10 株) および *Pseudomonas aeruginosa* 20 株 (無作為抽出株)。

2) 試験薬剤

TEIC との試験管内における抗菌併用効果は, MRSA 試験群には cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM) を, *P. aeruginosa* 試験群には IPM, ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS), aztreonam (AZT) との併用の組み合わせを, そして VCM と上記の β-lactam 剤との組み合わせを対照群とした。

なお, 薬剤はすべて標準原末を使用した。

3) 併用効果の判定法

上記に示した MRSA 20 株, および *P. aeruginosa* 20 株に対する TEIC と VCM の β-lactam 剤との抗菌併用効果は, Mueller-Hinton broth (Difco) を用いた微量液体希釈法により検討した。

MRSA を対象とした試験群においては, CTM, FMOX, IPM 各々 128~0.06 μg/ml の希釈系列に TEIC と VCM を各々 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 μg/ml を添加した希釈系列 (24 各系列) に, DMPPC, CTM, FMOX, IPM, TEIC, VCM 各々単独の 128~0.06 μg/ml の希釈系列を加えた合計 30 系列を, MRSA 1 株に対応する希釈系列とした。

一方, *P. aeruginosa* を対象とした試験群においては, IPM, CAZ, CFS, AZT 各々 128~0.06 μg/ml の希釈系列に TEIC と VCM を各々 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 μg/ml を添加した希釈系列 (32 各系列) に, IPM, CAZ, CFS, AZT, TEIC, VCM 各々単独の 128~0.06 μg/ml の希釈系列を加えた合計 38 系列を, *P. aeruginosa* 1 株に対応する希釈系列とした。

なお, 上記すべての希釈系列に用いた broth には Ca と Mg の規定量を添加するとともに, DMPPC の希釈系列には 2% NaCl を加えた。そして, 上記の希釈系列に供試株の規定菌数に調製した菌液を接種し, MRSA は 36°C, 18 時間, *P. aeruginosa* は 37°C, 18 時間にて, 各々の希釈系列ごとの MIC を測定した。希釈系列の作製, 菌液の接種は, MIC-2000 System (Dynatech, USA) を用いた。さらに菌液の調製法と MIC 値の判定は, 本学会微量液体希釈法による MIC 測定法⁴⁾, および我々が考案した微量液体希釈法の応用法⁵⁾に従った。

4) FIC-index

3) で得られた MIC 値から, 下記の計算式によって, fractional inhibitory concentration index (FIC-index) を求めた。

$$\text{FIC-index} = \frac{(\text{TEIC または VCM} + \beta\text{-lactam 剤}) \text{ の MIC 値}}{\text{TEIC または VCM 単独の MIC 値}} + \frac{(\beta\text{-lactam 剤} + \text{TEIC または VCM}) \text{ の MIC 値}}{\beta\text{-lactam 剤単独の MIC 値}}$$

≤ 0.5 : 相乗効果

> 0.5 ~ ≤ 1 : 相加効果

> 1 ~ ≤ 2 : 弱い相加効果または不関

> 2 : 拮抗

II. 成 績

Table 1 に *S. aureus*, CNS, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. に対する試験薬剤の MIC 分布, MIC-range, MIC₅₀ (50% MIC), MIC₉₀ (90% MIC), χ² による推計学的検定結果を, Table 2 に MRSA に対する TEIC+CTM の MIC 分布, Table 3 に *P. aeruginosa* に対する TEIC+CFS の MIC 分布を, さらに Table 4 に MRSA に対する VCM+CTM の MIC 分布, Table 5 に *P. aeruginosa* に対する VCM+CFS の MIC 分布を, そして Table 6 の上段に MRSA に対する TEIC および VCM+β-lactam 剤 3 薬剤の FIC-index, Table 6 の下段に *P. aeruginosa* に対する TEIC および VCM+β-lactam 剤 4 薬剤の FIC-index を示した。

なお, Table 1 における *S. aureus* の MIC 分布などは, 試験薬剤すべての成績を示したが, CNS,

Table 1. Antibacterial activity of teicoplanin and reference compounds against clinical isolates

Organism	No. of strains	Antibiotic	MICs ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}												Range	MIC ₉₀	MIC ₅₀	χ^2 test
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{b)}	107	Teicoplanin		1	51	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56	p < 0.01
		Vancomycin				68	39								0.78 ~ 1.56	0.78	1.56	
		Gentamicin	2	14	14	1		2	1	7	14	32	6	14	≤ 0.1 ~ >100	25	>100	
		Tobramycin		3	9	1			1	4	2	8	8	71	0.2 ~ >100	>100	>100	
		Cefazolin		1	11	1	4	1	1	1	1	5	4	9	0.2 ~ >100	>100	>100	
		Cefmetazole				8	7	6	1	13	25	33	5	9	0.78 ~ >100	25	100	
		Methicillin				5	7	2	4	3	1	6	2	77	0.78 ~ >100	>100	>100	
		Arbekacin		4	11	21	4								0.2 ~ 1.56	0.78	0.78	
		Minocycline	13	7	3		1		4	5	7				≤ 0.1 ~ 25	0.2	25	
		Teicoplanin		1	8	4	3	3							0.2 ~ 3.13	0.78	3.13	p < 0.01
Vancomycin				11	7	1							0.78 ~ 3.13	0.78	1.56			
<i>Streptococcus</i> spp. ^{c)}	8	Teicoplanin	1	3	2	1	1							≤ 0.1 ~ 1.56	0.2	1.56	not tested	
		Vancomycin		1	4	1	2							0.2 ~ 1.56	0.39	1.56		
<i>Enterococcus</i> spp. ^{d)}	16	Teicoplanin		9	5	2								0.2 ~ 0.78	0.2	0.78	p < 0.01	
		Vancomycin				7	8	1						0.78 ~ 3.13	1.56	1.56		

^{a)} MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar etc.

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 20 hr at 36~37 °C.

^{b)} methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* 18 strains, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 89 strains.

^{c)} *Streptococcus pyogenes* 1 strain, *Streptococcus agalactiae* 1 strain, *Streptococcus oralis* 3 strains, *Streptococcus mitis* 1 strain, *Streptococcus constellatus* 1 strain, *Streptococcus* sp. 1 strain.

^{d)} *Enterococcus faecalis* 13 strains, *Enterococcus faecium* 2 strains, *Enterococcus avium* 1 strain.

Table 2. Distribution of a combination of MICs consisting of teicoplanin and cefotiam on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}											
		≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	
20	Methicillin					1	3	1	3	2	2	8	
	Cefotiam			1	2	4			1	2	1	9	
	Teicoplanin	2	9	2	6	1							
	Cefotiam	Teicoplanin 4 $\mu\text{g/ml}$	17	1	2								
		Teicoplanin 2 $\mu\text{g/ml}$	17	1	1	1							
		Teicoplanin 1 $\mu\text{g/ml}$	16	2	1	1							
		Teicoplanin 0.5 $\mu\text{g/ml}$	14	3	2	1							
Teicoplanin 0.25 $\mu\text{g/ml}$		12	2	5	1								

^{a)} MICs of the agents in Mueller-Hinton broth. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the micro dilution broth at $10^{5.8}$ CFU per spot and incubated for 18 hr at 36°C.

Table 3. Distribution of a combination of MICs consisting of teicoplanin and cefsulodin on *Pseudomonas aeruginosa*

No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}											
		≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	
20	Cefsulodin				5	6	1	1	5	1		1	
	Teicoplanin											20	
	Cefsulodin	Teicoplanin 64 $\mu\text{g/ml}$			1	8	3		4	3		1	
		Teicoplanin 32 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1	
		Teicoplanin 16 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1	
		Teicoplanin 8 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1	
		Teicoplanin 4 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1	
		Teicoplanin 2 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1	
		Teicoplanin 1 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1	
Teicoplanin 0.5 $\mu\text{g/ml}$			1	7	4		4	3		1			

^{a)} MICs of the agents in Mueller-Hinton broth. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the micro dilution broth at $10^{5.8}$ CFU per spot and incubated for 18 hr at 37°C.

Table 4. Distribution of a combination of MICs consisting of vancomycin and cefotiam on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}											
		≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	
20	Methicillin					1	3	1	3	2	2	8	
	Cefotiam			1	2	4			1	2	1	9	
	Vancomycin		4	10	6								
	Cefotiam	Vancomycin 4 $\mu\text{g/ml}$	13	3	3		1						
		Vancomycin 2 $\mu\text{g/ml}$	3	3	5	3	2	1			2	1	
		Vancomycin 1 $\mu\text{g/ml}$	1	2	5				2	1	4	1	4
		Vancomycin 0.5 $\mu\text{g/ml}$		2	2	1	2			1	2	4	6
Vancomycin 0.25 $\mu\text{g/ml}$				1	2	4			1	1	3	8	

^{a)} MICs of the agents in Mueller-Hinton broth. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the micro dilution broth at $10^{5.8}$ CFU per spot and incubated for 18 hr at 36°C.

Table 5. Distribution of a combination of MICs consisting of vancomycin and cefsulodin on *Pseudomonas aeruginosa*

No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}											
		≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	
20	Cefsulodin				5	6	1	1	4	2		1	
	Vancomycin											20	
	Cefsulodin	Vancomycin 64 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
		Vancomycin 32 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
		Vancomycin 16 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
		Vancomycin 8 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
		Vancomycin 4 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
		Vancomycin 2 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
		Vancomycin 1 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1
Vancomycin 0.5 $\mu\text{g/ml}$				5	6	1	1	4	1	1	1		

^{a)} MICs of the agents in Mueller-Hinton broth. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the micro dilution broth at 10^{5-8} CFU per spot and incubated for 18 hr at 37 °C.

Table 6. Distribution of fractional inhibitory concentration index for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* by the concentrations of teicoplanin and vancomycin

Organism	No. of strains	Combination	No. of strains at FIC-index			
			≤ 0.5	>0.5~1	>1~2	>2
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	10	Teicoplanin+Cefotiam	8	2		
		Teicoplanin+Flomoxef	8	2		
		Teicoplanin+Imipenem	8	2		
		Vancomycin+Cefotiam		3	7	
		Vancomycin+Flomoxef	4	4	2	
		Vancomycin+Imipenem	2	4	4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	Teicoplanin+Imipenem		5	15	
		Teicoplanin+Ceftazidime		14	6	
		Teicoplanin+Cefsulodin		9	11	
		Teicoplanin+Aztreonam		8	12	
		Vancomycin+Imipenem			20	
		Vancomycin+Ceftazidime		1	17	2
		Vancomycin+Cefsulodin			19	1
Vancomycin+Aztreonam			19	1		

^{a)} Isolate among the methicillin-high resistant strains (MICs $\geq 128 \mu\text{g/ml}$)

Streptococcus spp., *Enterococcus* spp. のそれは TEIC と VCM の成績のみを示した。以下の抗菌活性に関する成績では、MIC 分布とその累積値を抗菌活性、抗菌併用試験は MIC 分布と FIC-index の値を抗菌併用効果と記述する。

1. 抗菌活性に関する成績 (Table 1)

1) *S. aureus*

Table 1 の上段は *S. aureus* に対する TEIC と対照

8 薬剤の MIC 分布などである。DMPPC の MIC 値 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示す 89 株は、CEZ の MIC 値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示すことから、これらの 89 株を MRSA とすると、MRSA の割合は 83.2% であり、MRSA の割合が多かった。MRSA を含む *S. aureus* に対する TEIC の MIC は $0.2\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の分布を示し、MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* に対する TEIC の MIC₉₀ は ABK には 1 管差 (2 倍) 劣るものの、VCM

とは同等, GM, TOB, CEZ, CMZ, DMPPC, MINO のいずれにも優っていた。

そして, MRSA を含む *S. aureus* に対する TEIC と VCM の MIC 分布を対象にした χ^2 検定では, $p < 0.01$ の有意差をもって TEIC が VCM に優る抗菌活性を示す結果であった。

2) CNS

Table 1 の中段は CNS に対する TEIC と VCM の MIC 分布などである。CNS に対する TEIC の MIC は $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の分布を示し, MIC_{50} では VCM と同等, MIC_{90} では VCM に 1 管差 (2 倍) 劣っていた。

しかし, CNS 19 株中の 9 株に対する TEIC の MIC 値が VCM に優ることから, χ^2 検定では, $p < 0.01$ の有意差をもって TEIC が VCM に優る抗菌活性を示す結果であった。

3) *Streptococcus* spp.

Table 1 の下段は *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. constellatus*, *S. oralis*, *S. mitis*, *Streptococcus* sp. を *Streptococcus* spp. としてまとめ, TEIC と VCM の MIC 分布を示した。*Streptococcus* spp. に対する TEIC の MIC は $\leq 0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の分布を示し, MIC_{50} では VCM に 1 管差 (2 倍) 優るものの, MIC_{90} では VCM と同等であった。 χ^2 検定は, 対象母数が 8 株と少ないために検定は行わなかった。

4) *Enterococcus* spp.

Table 1 の最下段に *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* を *Enterococcus* spp. としてまとめ, TEIC と VCM の MIC 分布を示した。*Enterococcus* spp. に対する TEIC の MIC は $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の分布を示し, MIC_{90} は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, VCM に 1 管差 (2 倍) 優っていた。

そして, *Enterococcus* spp. に対する TEIC と VCM の MIC 分布を対象にした χ^2 検定では, $p < 0.01$ の有意差をもって TEIC が VCM に優る抗菌活性を示す結果であった。

2. 抗菌併用効果に関する成績 (Table 2~6)

1) TEIC+ β -lactam 剤の MIC 分布

Table 2 に MRSA に対する TEIC+CTM, Table 3 に *P. aeruginosa* に対する TEIC+CFS の MIC 分布を示した。

Table 2 に示した MRSA 20 株は, 中等度の MRSA (DMPPC の MIC 値 $4 \sim 64 \mu\text{g/ml}$) 10 株, 高度の MRSA (DMPPC の MIC 値 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$) 10 株であるが, TEIC 単独の MIC は $\leq 0.25 \sim 4 \mu\text{g/ml}$, CTM 単独の MIC は $1 \sim > 128 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CTM の希釈系列に TEIC を添加した成績におい

ては, TEIC の 1 MIC または sub MIC 濃度存在下で強い併用効果が認められた。

Table 3 に示した *P. aeruginosa* は無作為抽出株であるが, TEIC 単独の MIC はすべての株に $> 128 \mu\text{g/ml}$ を, CFS 単独の MIC は $2 \sim > 128 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CFS の希釈系列に TEIC $64 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ の各々を添加した成績においては, 共通して弱い併用効果が認められるものの, 拮抗を示唆する結果はなかった。

2) VCM+ β -lactam 剤の MIC 分布

Table 4 に MRSA に対する VCM+CTM, Table 5 に *P. aeruginosa* に対する VCM+CFS の MIC 分布を示した。

Table 4 に示した MRSA は TEIC の抗菌併用試験に供試した株と同一の株である。VCM 単独の MIC は $0.5 \sim 2 \mu\text{g/ml}$, CTM 単独の MIC は TEIC の場合と同一の MIC 分布を示していた。CTM の希釈系列に VCM を添加した成績においては, VCM の 2 MIC 濃度存在下では強い併用効果が認められたが, VCM の 1 MIC または sub MIC 濃度存在下における併用効果は弱かった。

Table 5 に示した *P. aeruginosa* も TEIC の抗菌併用試験に供試した株と同一の株である。VCM 単独の MIC はすべての株に $> 128 \mu\text{g/ml}$ を, CFS 単独の MIC は TEIC の場合と同一の MIC の分布を示していた。CFS の希釈系列に VCM $64 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ の各々を添加した成績においては, 共通して併用効果は認められなかった。

なお, MRSA と *P. aeruginosa* に対する TEIC および VCM と他の β -lactam 剤との抗菌併用効果に関する MIC 分布は, 紙面の都合により省略した。

3) FIC-index

Table 6 の上段は MRSA を対象とした TEIC+ β -lactam 剤 3 薬剤, および VCM+ β -lactam 剤 3 薬剤の成績から求めた FIC-index, Table 6 の下段は *P. aeruginosa* を対象とした TEIC+ β -lactam 剤 4 薬剤, および VCM+ β -lactam 剤 4 薬剤の成績から求めた FIC-index である。

MRSA においては, 中程度の MRSA に対する β -lactam 剤単独の MIC は, 一部の薬剤においては極端に低い値を示したため, FIC-index の計算が十分にはできなかった。そこで, 高度の MRSA 10 株から求めた FIC-index を示した。MRSA に対する TEIC+ β -lactam 剤 3 薬剤および VCM+ β -lactam 剤 3 薬剤の FIC-index を TEIC との併用を前者, VCM との併用を後者とする, FIC-index ≤ 0.5 は CTM との併用

80%・0%, FMOX との併用 80%・40%, IPM との併用 80%・20%, 同じく $>0.5\sim 1$ は CTM との併用 20%・30%, FMOX との併用 20%・40%, IPM との併用 20%・40%, 同じく $>1\sim 2$ は CTM との併用 0%・70%, FMOX との併用 0%・20%, IPM との併用 0%・40% であり, TEIC+ β -lactam 剤 3 薬剤の FIC-index が VCM+ β -lactam 剤 3 薬剤のそれに優っていた。これらは, 相乗効果を示唆する FIC-index ≤ 0.5 を示す株数の割合が TEIC 併用群に高く, 弱い相加効果または不関を示唆する FIC-index $>1\sim 2$ が VCM 併用群に高かったからである。

一方, *P. aeruginosa* に対する TEIC+ β -lactam 剤 4 薬剤および VCM+ β -lactam 剤 4 薬剤の FIC-index も, Table 6 の下段に示したように両者には差があり, なかでも拮抗を示唆する FIC-index >2 は TEIC 併用群にはなく, VCM 併用群には CAZ との併用に 10%, CFS および AZT との併用には各々 5% に認められた。

III. 考 察

TEIC はグリコペプチド系であることから, その作用機序や抗菌スペクトルが VCM と類似している¹⁾。しかし, そこで示される抗菌力は TEIC が VCM に優ることを, 井上²⁾, 横田ら⁹⁾, 五島ら⁷⁾, 西野ら⁸⁾ が報告しているが, 我々が今回示した臨床分離株を対象とした検討においても, 大部分のグラム陽性球菌に対しては, TEIC が VCM に有意差をもって優ることが示唆された。

一方, TEIC と β -lactam 剤の *in vitro* 併用効果に関する検討は, 横田らが MRSA を対象とした CMZ との併用⁹⁾, 中塩らが *S. aureus* (MRSA を含む) と CNS を対象にした IPM, cefoperazone, piperacillin との抗菌併用を検討して⁹⁾, そこにおける強い抗菌併用効果を報告しているが, 我々が今回示した MRSA を対象にした TEIC+ β -lactam 剤 3 薬剤群の成績は, VCM+ β -lactam 剤 3 薬剤群に比較して優っていた。その主な要因は, TEIC 併用群においては VCM 併用群に比較して TEIC の $1/2$ もしくは $1/4$ MIC 濃度 (sub MIC 濃度) においても β -lactam 剤との間に強い併用効果が生じるからであるが, これらは西野らが報告している TEIC の主な作用部位が隔壁形成部位であること⁸⁾, さらに戸塚らが報告している TEIC が示す post-antibiotic effect (PAE) が, VCM に比較してはるかに長いこと¹⁰⁾ などが β -lactam 剤との強い併用効果を生じせしめるために有利に働くからと考えられる。すなわち, 諸家の報告している TEIC の作用機序や PAE, そして我々が示した成績を含む β -

lactam 剤との抗菌併用効果は, TEIC のもつ抗菌作用の特徴といえよう。

ところで, 近年の我が国においてはグラム陽性菌の多剤耐性菌が増加している。MRSA, CNS, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., そして *Streptococcus pneumoniae*, viridans group streptococci などがそれである¹¹⁻¹⁴⁾。これらの菌種の耐性は, β -lactam 剤を含む多剤耐性であるが¹¹⁾, 今のところ TEIC および VCM 耐性株の増加傾向は, *Enterococcus* spp. を除き外国でも報告されていない^{15,16)}。TEIC は MRSA にも抗菌力を示すことが一つの特徴とされているが¹⁾, MRSA 以外のグラム陽性菌の多剤耐性菌が増加している我が国の現状においては, TEIC に対する期待は大きい。

なお, 我々の今回の検討においては, *P. aeruginosa* を対象とした TEIC+ β -lactam 剤 4 薬剤の抗菌併用試験も追加したが, そこにおいては拮抗が生じにくいことが示唆された。TEIC が実際診療に供給された場合においては, グラム陽性菌とグラム陰性菌による複数菌感染症に対しても使用されることが十分に想定できるが, グラム陰性菌を対象にした TEIC と β -lactam 剤との抗菌併用試験において, 拮抗が否定できることが示唆された意義はこれもまた大きい。

上述のことから下記が考えられる。TEIC はその構造式から VCM と類似するが, そこで示される抗菌力は VCM に優る。そして TEIC の PAE は, VCM に比較してはるかに長い。こうした TEIC が示す抗菌作用は, MRSA を含むグラム陽性菌には, β -lactam 剤との強い抗菌併用効果が生じ得る可能性が大きいことが示唆された。一方, TEIC の血中半減期は, VCM に比較してはるかに長いことから, 1日1回の投与での有効性が期待できる¹⁰⁾。

以上により, TEIC はグラム陽性菌感染症に対する臨床的な有用性が期待できるとの結論を得た。

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) 井上松久, 長曾部紀子, 野々山勝人: グラム陽性球菌に対する Teicoplanin の抗菌力とその基礎的検討。Chemotherapy 41(S-2): 47~55, 1993
- 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
- 4) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 103~105, 1990

- 5) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する cefuzonam と arbekacin の抗菌併用作用—微量液体希釈法を応用した成績—。Chemotherapy 37: 744~749, 1989
- 6) 横田 健, 鈴木映子, 栗原京子: Teicoplanin の細菌学的検討。Chemotherapy 41(S-2): 10~17, 1993
- 7) 五島磋智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良: Teicoplanin の細菌学的評価。Chemotherapy 41(S-2): 18~24, 1993
- 8) 西野武志, 藤井博昭, 永平和宏, 大槻雅子: Teicoplanin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 41(S-2): 62~77, 1993
- 9) 中塩哲士, 須佐千尋, 邱 世林, 金光敬二, 堀 誠治, 柳川 明, 嶋田甚五郎: 新規グリコペプチド系抗菌薬 Teicoplanin の各種臨床分離新鮮株に対する抗菌力の検討。Chemotherapy 41(S-2): 41~46, 1993
- 10) 戸塚恭一, 菊池 賢, 清水喜八郎, 柴田雄介, 長谷川裕美: Teicoplanin の Postantibiotic Effect と臨床的検討。Chemotherapy 41(S-2): 173~177, 1993
- 11) 出口浩一: 日常診療で検出される主な細菌名(学名)とその解説。P. 6~11, (株)ユニオンエース, 東京, 1992
- 12) 菊池 賢, 江成唯子, 南 志保, 戸塚恭一, 清水喜八郎, 柴田雄介, 長谷川裕美: viridans streptococci による感染性心内膜炎における Penicillin tolerance 臨床的意義。第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会(第 41 回日本感染症学会東日本地方総会との合同学会) 齊藤篤会長, P. 72, November, 1992, 東京
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 橋本 一: 小児由来 β -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討。I. 薬剤感受性パターンの経年的推移。第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 大森弘之会長, P. 58, December, 1992, 岡山
- 14) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 橋本 一: 小児由来 β -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討。II. β -ラクタム剤耐性株の PBP_s。第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 大森弘之会長, P. 59, December, 1992, 岡山
- 15) Williamson R et al: One or two low affinity Penicillin-binding proteins may be responsible for the range of susceptibility of *Enterococcus faecium* to benzylpenicillin. J Gen Microbiol, 131: 1933~1940, 1985
- 16) Hall L M C, Chen H Y, Williams R J: Vancomycin-resistant *Enterococcus durans*. Lancet 340: 1105, 1992

Antibacterial activity of teicoplanin against
clinically isolated gram-positive bacteria

Koichi Deguchi, Nozomi Yokota, Masami Koguchi,
Yutaka Nakane, Yumiko Suzuki, Kanae Suzuki,
Shigemi Fukayama and Rika Ishihara
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center
14-4 Senjunakamachi, Adachi-ku, Tokyo 120, Japan

The antibacterial activity of teicoplanin (TEIC) was determined against gram-positive bacteria clinically isolated in phase II study, from June 1990 to July 1991, and phase III study, from July 1991 to October 1992. The *in vitro* antibacterial activities of TEIC and vancomycin (VCM) in combinations with β -lactams were studied against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*. The results obtained are summarized as follows:

1) Of 107 strains of *S. aureus*, 16.8% were methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and 83.2% MRSA. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of TEIC against *S. aureus*, including MRSA, Coagulase-negative staphylococci (CNS), and *Streptococcus* spp. were similar to those of VCM, and the MIC₅₀ and MIC₉₀ of TEIC against *Enterococcus* spp. were lower than those of VCM by 2 tubes-fold (4 times). TEIC was significantly superior to VCM in light of the MIC range against *S. aureus* ($p < 0.01$, χ^2 -test), CNS ($p < 0.01$, χ^2 -test), and *Enterococcus* spp. ($p < 0.01$, χ^2 -test).

2) The *in vitro* antibacterial effects of combinations of TEIC with cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX) and imipenem (IPM) against MRSA (methicillin MIC $\geq 128 \mu\text{g/ml}$) reached 80%, with a FIC-index ≤ 0.5 and were superior to those of VCM with CTM, FMOX and IPM. These results were due to the strong synergistic activities of the combination of TEIC and β -lactam at a sub-MIC concentration of TEIC.

The combined activities of TEIC with IPM, ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS), and aztreonam (AZT) against *P. aeruginosa* did not show a FIC-index > 2 in any combination. These results indicated that TEIC did not have any antagonistic activity in combination with β -lactams against gram-negative rods.