

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

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
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター*

Teicoplanin の *in vitro* 抗菌力を対照薬剤 vancomycin (VCM), ampicillin, piperacillin, cefazolin, cefmetazole, cefotaxime, cefoperazone, sulbactam-cefoperazone と比較検討した。本剤はグラム陽性菌に対し選択的に抗菌活性を示し, *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属, *Clostridium difficile* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は, 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にまたがった。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する本剤の MIC₉₀ は, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で VCM と同等の良好な抗菌力を示した。

Streptococcus pneumoniae, *Enterococcus faecalis*, MRSA および methicillin-sensitive *S. aureus* 各 1 株を用い, 10 代にわたり薬剤増量継代培養を行ったが, 本剤の MIC の上昇はいずれも 4 倍以内にとどまり, 耐性化し難いことが示された。

Key words : Teicoplanin, Vancomycin, MRSA, *in vitro* 抗菌力, 試験管内耐性獲得

Teicoplanin (TEIC) は, マリオン・メレル・ダウ株式会社が開発した, 新規グリコペプチド系注射用抗菌薬で Fig. 1. に示す構造を有する。本剤の作用機序は, 細菌の細胞壁 peptidoglycan 合成の前駆体である D-Alanyl-D-Alanine 部位に水素結合することにより, 細胞壁合成を阻害する^{1,2)}。本剤は広範囲のグラム陽性細菌に対し選択的に抗菌性を示す。今回, 当院における各種の臨床材料から分離され, 起炎菌と推定されたグラム陽性菌に対する TEIC の *in vitro* 抗菌力, ならびに試験管内耐性獲得の有無について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 使用菌株

当院において 1992 年前半に各種臨床材料から分離されたグラム陽性菌 9 種 290 株を用いた。すなわち *Streptococcus pneumoniae* 27 株, *Streptococcus pyogenes* 20 株, *Streptococcus agalactiae* 27 株, *Enterococcus faecalis* 27 株, *Enterococcus avium* 27 株, *Enterococcus faecium* 27 株, *Clostridium difficile* 27 株, さらに *Staphylococcus aureus* および *Staphylococcus epidermidis* については, methicillin (DMPPC) 耐性菌 (MIC \geq 25 $\mu\text{g/ml}$) と DMPPC 感受性菌 (MIC \leq 3.13 $\mu\text{g/ml}$) に分けた。Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), methicillin-sensitive *S. epidermidis* (MSSE) および methicillin-resistant *S.*

epidermidis (MRSE) のそれぞれ 27 株を用いた。

2. 使用薬剤

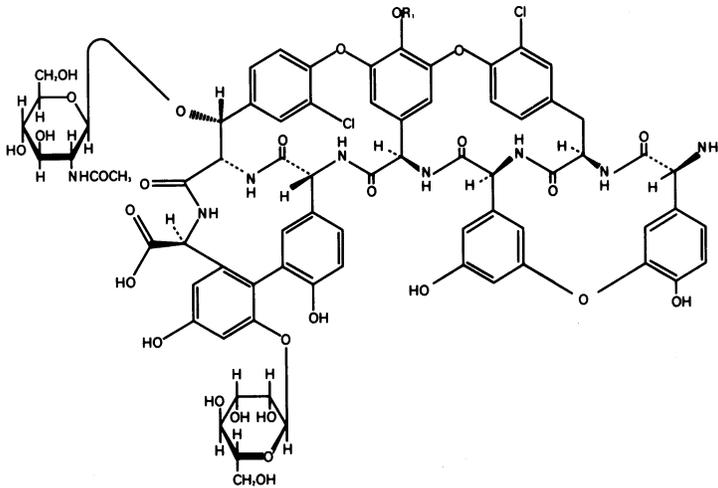
TEIC (マリオン・メレル・ダウ株式会社) の他に, 対照薬剤として ampicillin (ABPC, 明治製菓), piperacillin (PIPC, 富山化学), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cefmetazole (CMZ, 三共株式会社), cefotaxime (CTX, 森下ルセル), cefoperazone (CPZ, ファイザー製薬), sulbactam-cefoperazone (SBT/CPZ, ファイザー製薬) および vancomycin (VCM, 塩野義製薬) を用いた。

3. 抗菌力測定法

既報の通り, 日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた³⁻⁵⁾。使用培地は Mueller-Hinton 培地 (BBL) を基礎培地とし, *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属にはヒツジ脱繊維血液 (コーニング) を終濃度 10% (v/v), *Staphylococcus* 属には NaCl を終濃度 2% (w/v) に添加した。*C. difficile* の場合は GAM 寒天培地 (日水) を用いた。

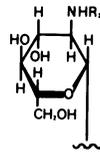
4. 試験管内耐性獲得試験

S. pneumoniae No.13 株, MSSA No.6 株, MRSA No.15 株および *E. faecalis* No.4 株を被験菌とし, Mueller-Hinton broth (MHB, BBL) を用い, 継代培養により TEIC に対する耐性獲得状況を検討した⁶⁾。被験菌 (10⁶CFU/ml) の増殖に影響を与えない薬剤濃度である 1/8 MIC から継代を始めて, 2 段階ずつ高



Teicoplanin A₃₋₁ : R₁ = H

Teicoplanin A₂ : R₁ =



Teicoplanin A₂₋₁ : R₂ = CO (CH₂)₂CH = CH (CH₂)₄CH₃

Teicoplanin A₂₋₂ : R₂ = CO (CH₂)₆CH (CH₃)₂

Teicoplanin A₂₋₃ : R₂ = CO (CH₂)₆CH₃

Teicoplanin A₂₋₄ : R₂ = CO (CH₂)₆CH (CH₃) CH₂CH₃

Teicoplanin A₂₋₅ : R₂ = CO (CH₂)₄CH (CH₃)₂

Fig. 1. Chemical structure of teicoplanin

濃度の薬剤を含む MHB へ移植し、37°C で 24 時間培養し、これを 10 回繰り返した。

II. 成績

1. TEIC の試験管内抗菌力

Streptococci に対する TEIC の MIC range は 0.05~0.39 μg/ml にまたがり、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* および *S. agalactiae* に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.2, 0.1, 0.2 μg/ml で VCM より優れた抗菌力を示した。Enterococci に対する TEIC の MIC range は 0.05~1.56 μg/ml にまたがり、*E. faecalis*, *E. avium* および *E. faecium* に対する MIC₉₀ はそれぞれ 0.39, 0.2, 0.78 μg/ml で、VCM に較べて 2~4 管良好で、検討薬剤中最も優れた抗菌力を示した。Staphylococci に対する TEIC の MIC range は 0.05~3.13 μg/ml にまたがり、MSSA, MRSA, MSSE および MRSE に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.78, 1.56,

1.56, 1.56 μg/ml を示した。両菌種ともに、DMPPC 耐性菌および感受性菌に対し同等の抗菌力を示し、検討薬剤中最も優れた抗菌力を示した。*C. difficile* に対する TEIC の MIC range は 0.05~0.2 μg/ml にとどまり MIC₉₀ は 0.2 μg/ml で、VCM の 1/8 値で検討薬剤中最も優れた抗菌力を示した (Table 1)。

2. 試験管内耐性獲得試験

S. pneumoniae No.13 株 (TEIC に対する MIC = 0.05 μg/ml), *E. faecalis* No.4 株 (MIC = 0.2 μg/ml), MSSA No.6 株 (MIC = 0.1 μg/ml) および MRSA No.15 株 (MIC = 0.78 μg/ml) を用いて、10 代にわたり薬剤増量継代培養を行った。被験菌株の TEIC に対する耐性度はいずれも 4 倍以内の上昇に留まったことから、本剤に対して耐性化し難いことが明らかとなった (Fig. 2)。

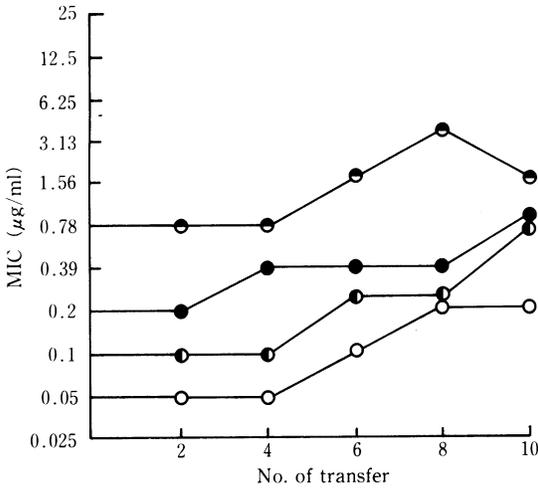
Table 1. Antimicrobial activity of teicoplanin against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Drugs	MIC range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
		(μg/ml)		(μg/ml)	(μg/ml)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (27)	Teicoplanin	0.05	~ 0.2	0.1	0.2
	Vancomycin	0.1	~ 0.78	0.39	0.78
	Ampicillin	0.05	~ 0.78	0.2	0.39
	Piperacillin	≤0.025	~ 0.2	0.05	0.1
	Cefazolin	0.05	~ 3.13	0.39	0.78
	Cefmetazole	0.1	~ 3.13	0.78	0.78
	Cefotaxime	0.05	~ 0.78	0.2	0.39
	Cefoperazone	0.05	~ 3.13	0.39	1.56
	Sulbactam- cefoperazone	≤0.025	~ 3.13	0.2	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	Teicoplanin	0.05	~ 0.2	0.05	0.1
	Vancomycin	0.1	~ 0.39	0.2	0.39
	Ampicillin	0.1	~ 0.78	0.2	0.39
	Piperacillin	≤0.025	~ 0.2	0.05	0.1
	Cefazolin	0.1	~ 0.78	0.39	0.39
	Cefmetazole	0.2	~ 0.78	0.39	0.78
	Cefotaxime	0.05	~ 0.78	0.2	0.2
	Cefoperazone	0.1	~ 0.78	0.39	0.39
	Sulbactam- cefoperazone	0.05	~ 0.78	0.2	0.39
<i>Streptococcus agalactiae</i> (27)	Teicoplanin	0.05	~ 0.39	0.1	0.2
	Vancomycin	0.05	~ 0.78	0.1	0.78
	Ampicillin	0.05	~ 1.56	0.39	1.56
	Piperacillin	≤0.025	~ 0.78	0.1	0.2
	Cefazolin	0.05	~ 1.56	0.2	1.56
	Cefmetazole	0.1	~ 3.13	0.39	1.56
	Cefotaxime	0.05	~ 1.56	0.2	1.56
	Cefoperazone	0.05	~ 1.56	0.39	0.78
	Sulbactam- cefoperazone	≤0.025	~ 1.56	0.2	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	Teicoplanin	0.1	~ 0.39	0.2	0.39
	Vancomycin	0.2	~ 3.13	0.78	1.56
	Ampicillin	0.1	~ 6.25	0.78	3.13
	Piperacillin	0.1	~ 6.25	1.56	6.25
	Cefazolin	3.13	~ 100	25	50
	Cefmetazole	100	~ ≥200	≥200	≥200
	Cefotaxime	50	~ ≥200	≥200	≥200
	Cefoperazone	100	~ ≥200	≥200	≥200
	Sulbactam- cefoperazone	50	~ ≥200	≥200	≥200
<i>Enterococcus avium</i> (27)	Teicoplanin	0.05	~ 0.39	0.1	0.2
	Vancomycin	0.1	~ 0.78	0.39	0.39
	Ampicillin	1.56	~ 100	12.5	50
	Piperacillin	1.56	~ 100	12.5	50
	Cefazolin	≥200		≥200	≥200
	Cefmetazole	≥200		≥200	≥200
	Cefotaxime	≥200		≥200	≥200
	Cefoperazone	≥200		≥200	≥200
	Sulbactam- cefoperazone	≥200		≥200	≥200
<i>Enterococcus faecium</i> (27)	Teicoplanin	0.05	~ 1.56	0.2	0.78
	Vancomycin	0.1	~ 1.56	0.39	1.56
	Ampicillin	1.56	~ 100	12.5	50
	Piperacillin	1.56	~ 100	12.5	100
	Cefazolin	≥200		≥200	≥200
	Cefmetazole	≥200		≥200	≥200
	Cefotaxime	≥200		≥200	≥200
	Cefoperazone	≥200		≥200	≥200
	Sulbactam- cefoperazone	≥200		≥200	≥200

Table 1. continued.

Organisms (No. of strains)	Drugs	MIC range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
		($\mu\text{g/ml}$)		($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	Teicoplanin	0.05	~ 1.56	0.2	0.78
	Vancomycin	0.2	~ 1.56	0.78	1.56
	Ampicillin	0.1	~ 12.5	1.56	6.25
	Piperacillin	0.2	~ 6.25	3.13	6.25
	Cefazolin	0.05	~ 6.25	0.78	6.25
	Cefmetazole	0.05	~ 12.5	1.56	6.25
	Cefotaxime	0.2	~ 25	1.56	12.5
	Cefoperazone	0.2	~ 25	3.13	6.25
	Sulbactam- cefoperazone	0.2	~ 25	3.13	12.5
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	Teicoplanin	0.1	~ 1.56	0.39	1.56
	Vancomycin	0.2	~ 1.56	0.78	1.56
	Ampicillin	6.25	~ ≥ 200	50	50
	Piperacillin	12.5	~ ≥ 200	50	100
	Cefazolin	50	~ ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	Cefmetazole	50	~ ≥ 200	100	≥ 200
	Cefotaxime	100	~ ≥ 200	100	≥ 200
	Cefoperazone	25	~ ≥ 200	100	≥ 200
	Sulbactam- cefoperazone	6.25	~ ≥ 200	100	≥ 200
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i> (27)	Teicoplanin	0.1	~ 3.13	0.39	1.56
	Vancomycin	0.1	~ 3.13	0.78	1.56
	Ampicillin	0.05	~ 12.5	1.56	6.25
	Piperacillin	0.05	~ 3.13	1.56	3.13
	Cefazolin	0.05	~ 6.25	0.78	6.25
	Cefmetazole	0.39	~ 12.5	0.78	6.25
	Cefotaxime	0.05	~ 25	3.13	12.5
	Cefoperazone	0.1	~ 25	3.13	12.5
	Sulbactam- cefoperazone	0.05	~ 12.5	1.56	12.5
methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (27)	Teicoplanin	0.1	~ 3.13	0.39	1.56
	Vancomycin	0.1	~ 3.13	0.78	3.13
	Ampicillin	12.5	~ ≥ 200	50	≥ 200
	Piperacillin	6.25	~ ≥ 200	50	100
	Cefazolin	≥ 200		≥ 200	≥ 200
	Cefmetazole	≥ 200		≥ 200	≥ 200
	Cefotaxime	≥ 200		≥ 200	≥ 200
	Cefoperazone	100	~ ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	Sulbactam- cefoperazone	25	~ ≥ 200	≥ 200	≥ 200
<i>Clostridium difficile</i> (27)	Teicoplanin	0.05	~ 0.2	0.05	0.2
	Vancomycin	0.1	~ 1.56	0.39	1.56
	Ampicillin	1.56	~ 12.5	3.13	6.25
	Piperacillin	1.56	~ 25	6.25	12.5
	Cefazolin	12.5	~ ≤ 200	50	100
	Cefmetazole	12.5	~ 100	25	50
	Cefotaxime	50	~ ≤ 200	100	≤ 200
	Cefoperazone	25	~ ≤ 200	100	≤ 200
	Sulbactam- cefoperazone	25	~ ≤ 200	100	≤ 200

methicillin-sensitive (MIC $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$)methicillin-resistant (MIC $\geq 25 \mu\text{g/ml}$)



Strains tested:

Streptococcus pneumoniae strain No. 13 (○)

Enterococcus faecalis strain No. 4 (●)

methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* No. 6 (●)

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* No. 15 (●)

Fig. 2. Development of resistance to teicoplanin by gram-positive cocci

III. 考 察

多数の臨床分離新鮮株を用いた検討で、TEIC は *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属 および *C. difficile* に対して、VCM と同等またはより優れた抗菌活性を示すことがわかった。特に近年、有効な治療薬が乏しいことから、医学的、社会的に大きな問題となっている MRSA に対しても、VCM と同等の抗菌力を示した⁷⁾。グラム陽性菌に対する TEIC の抗菌活性に関する Bannerman ら⁸⁾、Bartoloni ら⁹⁾ の成績と、今回の成績はほぼ一致し、本剤に対する耐性菌は検出されなかった。しかし、MRSA および MRSE の TEIC あるいは VCM に対する耐性株が報告されている¹⁰⁾。また *E. faecalis* および *E. faecium* においては VCM および TEIC 耐性株が存在することが近年報告されている¹¹⁻¹³⁾。その耐性は plasmid により伝達されることから、セフェム剤に耐性を有する *E. faecium* においては特に問題となる。また、*Enterococcus* 属から *Staphylococcus* 属への薬剤耐性の伝達の有無は未だ明らかでないが、今後耐性化の推移を監視していくことが重要である。TEIC に対する試験管内耐性の獲得についての今回の検討では、10 代継代で各菌種ともに 4 倍以下の MIC 上昇に留まったが、Watanakunakorn らは、*S. aureus* 菌株を 25 回継代培養後に、19 株中 15 株において TEIC の MIC が 8 倍以上の上

昇を示したと報告している⁶⁾。このほか本剤の最小殺菌濃度 (MBC) と MIC の間にほとんど差がなく殺菌的に作用すること、postantibiotic effect (PAE) も VCM に較べて長いことが報告されている¹⁴⁾。最後に TEIC はグラム陽性菌に対して選択的に優れた抗菌活性を示すことから、今後は *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌の動態に留意することが重要である。

文 献

- 1) Somma S, Gastalds L, Corti A: Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyces* nov. sp. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 917-923, 1984
- 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
- 4) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 27: 559-560, 1979
- 5) Nakashio S, Nakamura M: *In vitro* activity of cefotaxime against clinically significant pathogens. *Drugs* 35 (Suppl 2): 14-21, 1988
- 6) Watanakunakorn C: *In vitro* selection of resistance of *Staphylococcus aureus* to teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 25: 69-72, 1990
- 7) 嶋田甚五郎, 中塩哲士: MRSA. *治療* 75: 181-190, 1993
- 8) Bannerman T L, Wadiak D L, Kloos W E: Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1919-1922, 1991
- 9) Bartoloni A, Colao M G, Orsi A, Dei R, Giganti E, Parenti F: *In-vitro* activity of vancomycin, teicoplanin, daptomycin, ramoplanin, MDL 62873 and other agents against staphylococci, enterococci and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 26: 627-633, 1990
- 10) Arioli V, Pallonza R: Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Lancet* i: 39, 1987
- 11) Leclercq R, Derlot E, Duval E, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New Engl J Med* 319: 157-161, 1988
- 12) Shales D M, Bouvet A, Devine C, Shales J H, Al-obeid S, Williamson R: Inducible, transferable resistance to vancomycin in

- Enterococcus faecalis* A 256. Antimicrob Agents Chemother 33: 198~203, 1989
- 13) Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Couvalin P: Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 33: 10~15, 1989
- 14) Cooper M A, Jin Y F, Ashby J P, Andrews J M, Wise R: *In vitro* comparison of the post-antibiotic effect of vancomycin and teicoplanin. J Antimicrob Chemother 26: 203~207, 1990

In vitro antimicrobial activity of teicoplanin; a new glycopeptide

Satoshi Nakashio, Chihiro Susa, Shilin Qiu,
Keiji Kanemitsu, Seiji Hori, Akira Yanagawa
and Jingoro Shimada

Institute of Medical Science, St. Marianna University
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216, Japan

The antimicrobial activity of the new glycopeptide antibiotic, teicoplanin (TEIC), was determined against 290 recent clinical isolates of gram-positive bacteria, including streptococci, enterococci, staphylococci, and *Clostridium difficile*. TEIC showed superior antimicrobial activity against the strains tested, in comparison with vancomycin, ampicillin, piperacillin, cefazolin, cefmetazole, cefotaxime, cefoperazone, and sulbactam-cefoperazone. No strain was resistant to TEIC. The MIC₉₀ of TEIC against streptococci and enterococci were less than 0.2 and 0.78 µg/ml, respectively. Strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) were inhibited by 1.56 and 3.13 µg/ml of TEIC, respectively. Resistance to TEIC was induced in stepwise fashion in broth cultures of *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* or MRSA strains, but the rate was very slow and the increased level of the resistance was not exceed fourfold.