

【原著・臨床】

Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度

上田 康晴¹⁾・野口 周作²⁾・牧 真彦¹⁾・上笹 宙¹⁾
望月 徹¹⁾・畝本 恭子¹⁾・黒川 顕¹⁾

¹⁾ 日本医科大学武蔵小杉病院救命救急センター*

²⁾ 同 薬剤部

(平成 18 年 8 月 16 日受付・平成 18 年 11 月 22 日受理)

救急領域における methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対する teicoplanin (TEIC) の高用量投与 (初日 1,600 mg/日, 以降 800 mg/日) を実施し, 本薬剤投与後の血中トラフ値推移と有効性および安全性との関係について検討し, 下記の成績が得られた。

- ① MRSA に起因する肺炎 10 例, 創部感染症 2 例に対する TEIC の臨床的有効率は, 100% であった。
- ② 細菌学的効果は全症例のうち, 消失 9 例, 減少 1 例, 菌交代 2 例, 不変 0 例であった。TEIC 単独治療 8 例では消失 7 例, 減少 0 例, 菌交代 1 例, 不変 0 例で, 他薬剤併用治療 4 例では消失 2 例, 減少 1 例, 菌交代 1 例, 不変 0 例であった。なお全 12 例中 4 例に *Pseudomonas aeruginosa* との複数菌感染が認められた。
- ③ 投与例では本薬剤に起因する副作用は認められなかった。
- ④ TEIC 血中トラフ値は, day 2 で $17.5 \pm 6.7 \mu\text{g/mL}$, day 4 で $16.3 \pm 6.3 \mu\text{g/mL}$ と若干低下するものの定常状態となり, day 8 でも $20.5 \pm 6.9 \mu\text{g/mL}$ と TEIC の蓄積は軽微であった。さらに各症例で, 血中濃度のばらつきも認めなかった。
- ⑤ TEIC の高用量投与はその効果に抜群のキレがあり, しかも安全性の高いことが示され, 重症 MRSA 感染症の治療において非常に有用な投与方法であると考えられた。

Key words: MRSA, severe infection, teicoplanin, high dose administration, pharmacokinetics

救急集中治療領域における methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染は, 高齢者や免疫力の低下している, いわゆる compromised host と呼ばれる重篤患者において多く発生し, その感染を未然に防ぐことはきわめて困難である。またそれらの患者は長期入院を余儀なくされ, 院内感染により MRSA 感染症を合併する可能性が高いという特徴を有している¹⁾。

現在本邦で抗 MRSA 薬として上市されているものには, vancomycin (VCM), arbekacin (ABK) および teicoplanin (TEIC) がある。これまで VCM が頻用されてきたが, 最近では therapeutic drug monitoring (TDM) の導入等に伴い TEIC が安全に使用できるという特性もあって徐々に使用例が増加してきている。TEIC は, MRSA を含むグラム陽性菌に対して殺菌的な抗菌力を有するとされ²⁻⁴⁾, 血中濃度半減期が他薬剤に比較して長時間であることが知られている抗 MRSA 治療薬である^{5,6)}。また本薬剤は, 血中へのヒスタミン遊離作用が弱く, red man syndrome などの副作用が少ないことも特徴とされ⁷⁾, compromised host などの重症例における第一選択薬となりえる薬剤である。しかしながら TEIC の

添付文書どおりの投与方法では VCM と比較して効果がやや劣る (キレが悪い) という印象を拭えなかった。

以前に著者らは日本化学療法学会雑誌 2003 年 Vol. 51, No. 8 において『救急領域での MRSA 感染症患者に対する teicoplanin (TEIC) の臨床効果』と題し, TEIC の投与量に関する報告を行った¹⁾。そのなかで救急領域における重症 MRSA 感染症は compromised host に併発することが多いため, 従来の TEIC 投与量が不十分である可能性を指摘した。そこで今回新たに, 重症 MRSA 感染症患者に対する TEIC の高用量投与の有効性と安全性を評価する目的で, 救命救急センター集中治療室入院中に MRSA 感染を併発した患者に本薬剤を高用量投与し, 投与期間中の血中濃度 (トラフ値) の推移と臨床効果との相関性を検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

平成 15 年 10 月から平成 17 年 12 月までに日本医科大学付属第二病院救命救急部 ICU に入室した患者で MRSA を起因菌とする重症感染症を合併し, 感染症としての症状/所見 (WBC 増加, 血沈亢進, CRP 上昇等) が

Table 1. Patient profiles

Therapy		Mono	Combination	Total
No. of patients		8	4	12
Age (yrs, mean \pm SD)		40.6 \pm 21.3	50.8 \pm 20.5	45.9 \pm 23.2
Severity	Low	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	High	8	4	12
Tracheal intubation (at the start of TEIC administration)		7	4	11
Polymicrobial infection (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)		3 (3)	4 (1)	7 (4)

Table 2. Clinical results with teicoplanin

No.	Age (yrs) gender	Diagnosis	Complacations	Isolated bacteria		TEIC		Other antibiotics	Clinical effectiveness	Bacteriological effectiveness	Side effects/abnormal laboratory findings
				Before TEIC	After TEIC	Daily dosage (mg)	Days				
1	40F	Pneumonia	Tracheal injury	MRSA	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Excellent	Eradicated	None
2	26M	Pneumonia	Epidural hematoma Aortic injury	MRSA	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Excellent	Eradicated	None
3	67M	Pneumonia	Hypoxic encephalopathy	MRSA	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Excellent	Eradicated	None
4	20M	Wound infection	Head injury	MRSA <i>P.aeruginosa</i>	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	PIPC 4 g	Excellent	Eradicated	None
5	28M	Pneumonia	Head injury	MRSA <i>P.aeruginosa</i>	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Excellent	Eradicated	None
6	63F	Pneumonia	Burn	MRSA <i>C. albicans</i>	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	FMOX 2 g	Excellent	Eradicated	None
7	25M	Pneumonia	Head injury	MRSA	<i>P.aeruginosa</i>	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Good	Replaced	None
8	19M	Pneumonia	Toxic shock syndrome	MRSA	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Good	Eradicated	None
9	42M	Wound infection	Spinal injury (C7)	MRSA <i>P.aeruginosa</i>	(-)	800 (Day 1 1,600)	8	(-)	Excellent	Eradicated	None
10	60M	Pneumonia	Thoracic injury Cerebral infarction	MRSA <i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	800 (Day 1 1,600)	7	FMOX 2 g	Excellent	Replaced	None
11	60M	Pneumonia	Lung contusion	MRSA <i>Acinetobacter</i>	MRSA <i>P.aeruginosa</i>	800 (Day 1 1,600)	7	CPR 2 g	Good	Decreased	None
12	78F	Pneumonia		MRSA <i>P.aeruginosa</i>	(-)	800 (Day 1 1,600)	7	(-)	Good	Eradicated	None

Notes :

1. No adverse side effects or abnormal laboratory findings were seen.
2. The diagnosis for all patients was pneumonia, except for patients 4&9, wound infection.

Table 3. Clinical effectiveness in teicoplanin treatment

Therapy	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)
	excellent	good	fair	poor	
Mono	5	3	0	0	
Combination	3	1	0	0	
Total	8	4	0	0	100

Effectiveness: Number of (excellent + good)/total number of cases × 100

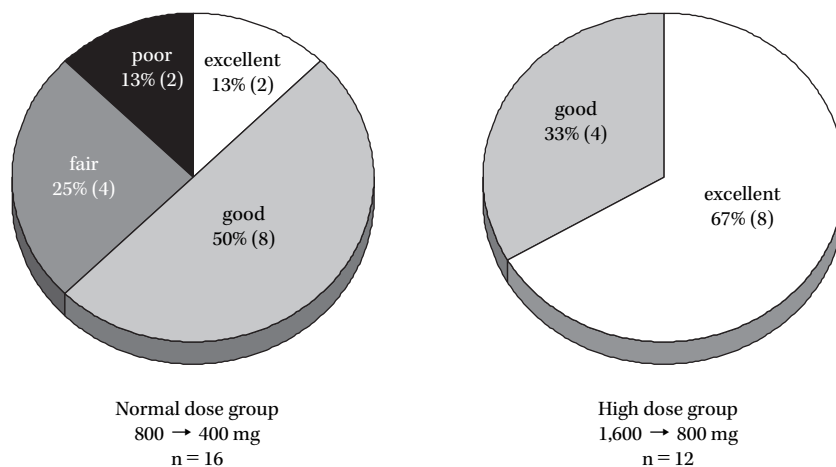


Fig. 1. Clinical effectiveness.

The difference between two groups was significant by Wilcoxon rank-sum test ($p = 0.0039$).

Table 4. Bacteriological effectiveness in teicoplanin treatment

Therapy	MRSA				Eradication (%)
	eradicated	Decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	
Mono	7	0	1	0	
Combination	2	1	1	0	
Total	9	1	2	0	100

明確となった時点で TEIC を高用量投与した症例を対象とした。対象症例は、男性 12 例、年齢は 19 から 83 歳であった。MRSA 感染症としては肺炎 10 例、創部感染症 2 例であり、いずれも敗血症となり何らかの基礎疾患を有していた。

2. 方法

1) TEIC の臨床効果の検討

MRSA 感染症に対する臨床的検討は下記の方法で行った。

TEIC の投与方法は、初日は 1 回 800 mg、1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 800 mg、1 日 1 回を 30 分以上かけて点滴静注、1 週間の投与期間を原則とした。

観察および検査としては、投与前、投与中、投与後に、

発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状や胸部 X 線、細菌学的検査および末梢血白血球数、赤沈、CRP、肝機能、腎機能などの血液検査を行った。副作用については特に注意を払い、出現時には症状、程度、処置、経過などを調査し、使用抗生物質との関連性について十分に検討することとした。

臨床効果は、自覚症状の経過、感染症状の経過および臨床検査値の推移から総合的に勘案して下記の基準により 4 段階に判定した。

- ① 著明改善：投与開始後発熱を含む感染症に伴う自覚症状および検査所見に著しい改善が認められたもの
- ② 改善：投与開始後発熱を含む感染症に伴う自覚症状および検査所見に明らかな改善が認められたもの

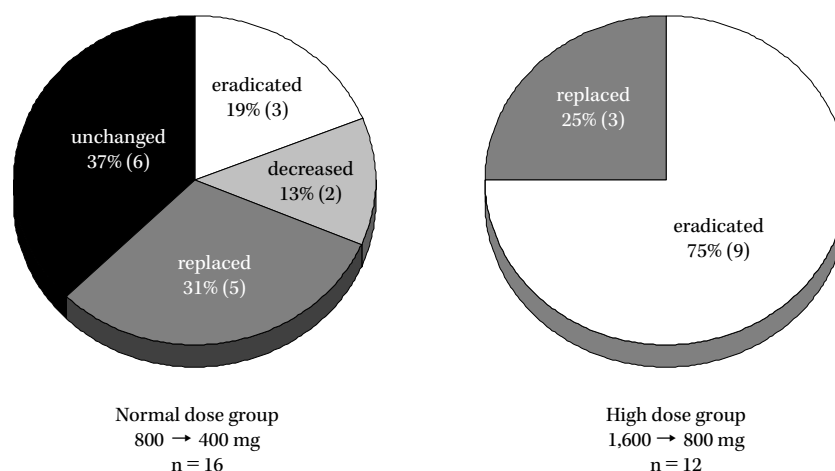


Fig. 2. Bacteriological effectiveness.

The difference between two groups was significant by Wilcoxon rank-sum test ($p = 0.0020$).

③不変：感染症に伴う自覚症状および検査所見での変化がわずかあるいは変化が認められないもの

④悪化：感染症に伴う自覚症状および検査所見が投与開始前に比べ、悪化あるいは新たな症状発現が認められるもの

細菌学的効果は、投与前後のMRSAの消長から、消失、減少、菌交代および不変のいずれかに判定した（投与後に感染症状が改善し、検査材料が採取不能の場合は消失とした）。

最後に有用度に関しては、臨床効果と細菌学的効果をあわせて、下記の基準により5段階に判定した。

①極めて有用：臨床的に著明改善、細菌学的にも菌の消失を認めたもの

②有用：臨床的に著明改善または改善であるが、細菌学的に菌減少または菌交代を認めたもの

③やや有用：臨床的に改善であるが、細菌学的に菌の消失を認められないもの

④どちらでもない：臨床的に不変、細菌学的にも不変であるもの

⑤有用でない：臨床的に悪化したもの

これらの基準は、『救急領域でのMRSA感染症に対するTeicoplaninの臨床効果』¹⁾と同様のものである。

2) 血中薬剤濃度（トラフ値）

投与初日を第1日目（day 1）とし、投与開始後2日目（day 2）、4日目（day 4）、8日目（day 8）の投与直前に採血し、TEICの血中濃度を蛍光偏光免疫法⁸⁾で測定した。

3) 通常投与群（前回検討）¹⁾と高用量投与群（本研究）を比較検討

さらに細菌学的検査結果、全般改善度および有用度について、上記2群間で比較検討を行った。その際の統計

学的処理は、Wilcoxon rank-sum testおよびt-testで行った。

なお本臨床研究は、日本医科大学附属第二（現武蔵小杉）病院倫理委員会の承認を得たうえで、本人またはその家族に対し十分なインフォームドコンセントを実施し、同意が得られたものを対象として行った。

II. 成績

1. TEIC投与症例

TEIC投与症例の患者背景はTable 1のごとくであった。

解析対象例は、有効性および安全性ともに12例、年齢は 45.9 ± 23.2 歳（平均 \pm SD）であり、感染症重症度は全例重症と判定された。1例を除く11例で気管挿管が施され、4例に緑膿菌との複数感染が認められた。症例のほとんどにTEIC投与前後で広域抗菌薬併用投与が行われ、TEIC単独治療は8例であった。

2. TEICの臨床効果

臨床成績の一覧をTable 2に、効果判定の内訳をTable 3に示した。

TEIC投与症例12例中、著明改善8例、改善4例、不変0例、悪化0例であり、全体の有効率は、100%であった。TEIC単独治療例8例では、著明改善5例、改善3例、不変0例、悪化0例であり、他薬剤併用治療例4例中、著明改善3例、改善1例、不変0例、悪化0例であった。

また通常投与群では著明改善2例、改善8例、不変4例、悪化2例であった（Fig. 1）。

3. 細菌学的効果

MRSAに対する細菌学的効果はTable 2およびTable 4に示すように、全体では消失9例、減少1例、菌交代2例、不変0例であった。TEIC単独治療例8例では消失

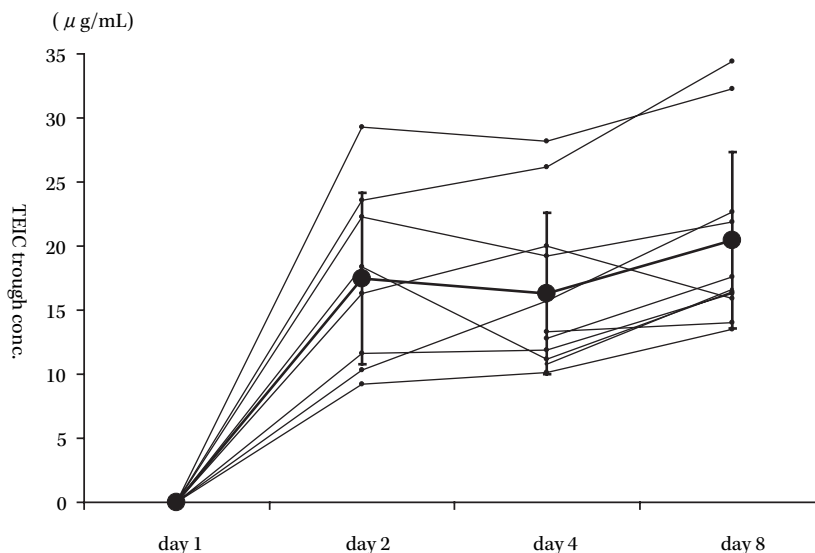


Fig. 3. Time course of teicoplanin plasma trough concentration (n = 12, mean ± SD).

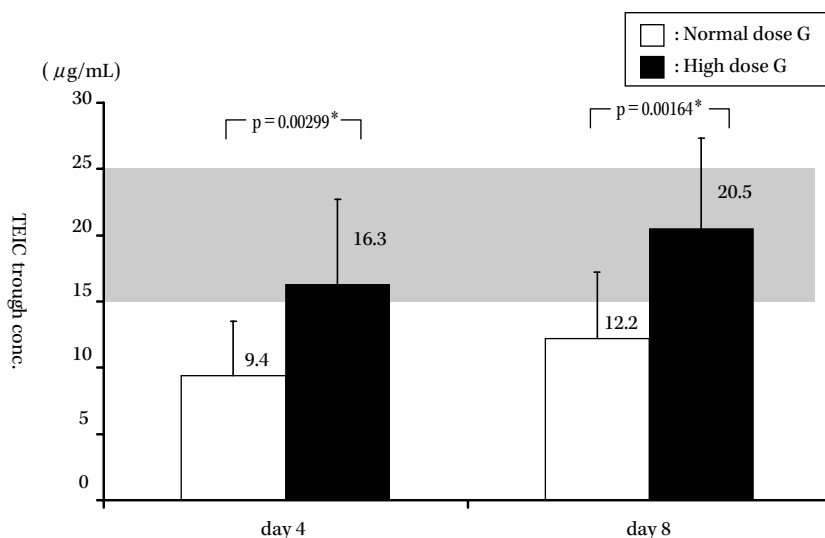


Fig. 4. Comparison with trough concentration after Normal & high dose administration.

*: The difference between two groups was significant by t-test.

7例, 減少0例, 菌交代1例, 不変0例で, 他薬剤併用治療例4例中では消失2例, 減少1例, 菌交代1例, 不変0例であった。なお全症例12例中4例に *Pseudomonas aeruginosa* との複数菌感染が認められた。また感染別には, MRSA 単独感染例5例では, 消失4例, 減少0例, 菌交代1例であった。なお, Tableとして示さなかったが, 本対象症例より分離されたMRSAについて実施した薬剤感受性検査から求められたTEICの最小発育阻止濃度(MIC)は, 全株5 µg/mL以下であった。

また通常量投与群では消失が16例中3例, 減少2例, 菌交代5例, 不変6例であった (Fig.2)。

4. 副作用と臨床検査値異常変動

今回の検討では, 高用量投与にもかかわらず, 抗MRSA薬であるTEICとの関連が疑われる随伴症状を認めなかった。また, 臨床検査値異常変動, 特に肝機能・腎機能パラメータにおいても異常変動を認めた例はなかった (Table 2)。

5. TEIC血中トラフ値推移

投与開始後, 2日目, 4日目, 8日目におけるTEIC血中トラフ値推移を Fig.1に示した。平均±SD値では, day 2で 17.5 ± 6.7 µg/mL, day 4で 16.3 ± 6.3 µg/mLと若干低下するものの定常状態となり, day 8でも $20.5 \pm$

6.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と TEIC の蓄積は軽微であった。さらに各症例で、血中濃度のばらつきも認めなかった (Fig. 3)。

また通常量投与群 (前回検討) と高用量投与群を比較検討すると、day 4 のトラフ値は通常量投与群では $9.4 \pm 4.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ で、高用量投与群は $16.3 \pm 6.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 4)。

III. 考 察

MRSA 感染症に対する治療は、集中治療領域における最重要課題の一つである。多剤耐性菌による日和見感染症として理解されており、第 2, 第 3 セフェム系薬剤の使用、免疫不全状態、広範囲熱傷、心臓外科術後および IVH などのカテーテル留置などさまざまな誘因が挙げられる⁹⁾。本研究の対象症例も compromised host として重症 MRSA 感染を生じたものである。抗 MRSA 薬として TEIC はその効果を認められているものの、未だ最適な投与方法は確立されていないと思われる。本研究および前回発表¹⁾した結果から得られた TEIC の治療効果について以下の考察を加えた。

TEIC の用法・用量は『通常成人において初日 400 mg (力価) または 800 mg (力価) を 2 回にわけ、以降 1 日 1 回 200 mg (力価) または 400 mg (力価) を 30 分以上かけて点滴静注する。敗血症に関しては、初日 800 mg (力価) を 2 回に分け、以降 1 日 1 回 400 mg (力価) を 30 分以上かけて点滴静注する』とされている。しかしながら、臨床的にはその効果に十分な満足を得られない感が拭えなかった。著者らはその理由として TEIC の投与量が十分ではない、十分なトラフ値を得られていないという 2 点を類推し、高用量投与での本研究を実施したものである。

1998 年に MRSA 感染症を適応疾患として発売された TEIC は、MRSA に対して優れた抗菌力を示すグリコペプチド系抗生物質であり²⁻⁴⁾、MRSA 感染症に対する臨床効果については高い有効率が報告されてきた^{6,10)}。しかし救急領域および集中治療を施行する重症患者では通常量投与では有効性が十分には得られない可能性があることを以前指摘した¹⁾。TEIC の特徴として、 β -ラクタム薬を中心とする広域抗菌薬との間で、優れた相加・相乗効果が示されており¹¹⁻¹³⁾、高い臨床効果が得られることが期待されている。

まず第一に臨床効果判定として、細菌学的検査結果、全般改善度および有用度について、通常投与群 (前回検討) と高用量投与群 (本研究) を比較してみた。細菌学的検査結果において、通常量投与群では消失が 16 例中 3 例、減少 2 例、菌交代 5 例、不変 6 例であった。高用量投与群では消失が 12 例中 9 例、減少 1 例、菌交代 2 例、不変 0 例であり、有意に高用量投与群の成績が優れていた ($p=0.002$)。また全般改善度については、通常投与群では著明改善 2 例、改善 8 例、不変 4 例、悪化 2 例であったのに対し、高用量投与群では著明改善 8 例、改善 4 例、

不変 0 例、悪化 0 例と改善度 100% であった ($p=0.0039$)。さらに有用度においては、高用量投与群で極めて有用 9 例、有用 3 例と、その有用度は 100% であった。

この顕著な違いから、重症 MRSA 患者においては MRSA 感染症が全身播種性であり深部に至るものなので^{14,15)}、TDM を施行しながら TEIC 投与量を通常より増量する必要があると考えられる。もちろん前回検討した通常投与量でも広域抗菌薬併用による治療により、MRSA の消失および減少に基づく高い臨床的有効性は期待できる。副作用発現が 1 例もないこともふまえ、現時点では TEIC が重症集中治療例での MRSA 感染治療において、最適な薬剤であるといえる。

次に臨床効果と血中トラフ値との相関を考察すると、抗 MRSA 薬である TEIC の臨床効果は、血中トラフ値に依存すると報告されている^{16,17)}。本邦の TEIC 添付文書等で推奨されている血中トラフ値は 5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、われわれは以前検討した時点で 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は必要であると考えている¹⁾。ここで本研究および前回検討群から TEIC 投与による臨床効果を血中トラフ値推移との関係から考察するため、通常量投与群 (前回検討) と高用量投与群を比較検討した。day 4 のトラフ値は通常量投与群では $9.4 \pm 4.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、高用量投与群は $16.3 \pm 6.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ と、目標とするトラフ値 15~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達していた。高用量投与群はその後 day 8 でも $20.5 \pm 6.9 \mu\text{g}/\text{mL}$ と安定したトラフ値で推移している。

前回検討した通常量投与では投与 8 日目での血中トラフ値は有効例が無効例よりも高い傾向があり、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超と以下に分けて比較すると、著明改善例、不変例および悪化例は差がないものの、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超群で改善例が 2 例多く、トラフ値が高いことによる有効性への寄与があった。このように通常量投与群においても本薬剤の添付文書等で推奨されている血中トラフ値である 5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える血中濃度が得られるものの、前述の細菌学的検査結果・全般改善度を考慮すると、より高めの血中濃度 (15~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が必要である。特に救急領域における compromised host での MRSA 感染症の治療を行ううえでは、通常投与での TEIC の用法・用量では不十分であり、より臨床効果を高める投与方法 (高用量投与) を行うことが肝心であろう。

また TEIC については有効血中濃度を早期に達成するために、初日に高用量を投与するローディングドーズが必要である。海外においては最大 1 回 30 mg/kg の投与量による検討が行われ、6~12 mg/kg において副作用は認められないという結果が出ており¹⁸⁾、本研究の結果とあわせてローディングドーズとして 800 mg 以上を投与することが必要であると思われる。早期に有効血中濃度を確保できれば、臨床症状改善および抗 MRSA 効果がすみやかに得られ、より短期間で治療を終了して、疾患の重症化や薬剤耐性化を防ぐ点でも有用であると考えられる。

また本研究において、TEIC 高用量投与を受けた患者において、特筆すべき副作用は1件も認められなかった。市販される抗 MRSA 薬のうち、TEIC は VCM や ABK に比べて腎機能に対する悪影響は少ないと報告されており¹⁹⁻²¹⁾、本検討においてもそれを裏づける結果が得られた。TEIC については、投与 24 時間後にトラフ濃度を 15~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と十分にたちあげ、その後この濃度を維持することが重症 MRSA 感染症患者に対する最良の投与方法であると考えられた。また広域抗菌薬を併用しても、高用量投与であっても肝・腎機能障害を併発しなかったことから、compromised host で腎機能が低下した MRSA 感染症例にも TEIC は安全に使用できる薬剤であることが判明した。

続いて TEIC 高用量投与に関する過去の文献について記載すると、それほど多くの報告はなされていない。1991 年 Gilbert ら²²⁾ は、脈管内 MRSA 感染症患者に対し 6 mg/kg/day の TEIC 投与では十分な治療成績を得られず、さらなる高用量投与の必要性を報告した。また Brunet ら²³⁾ は、MRSA 敗血症を合併した白血病患者 2 名は通常量の TEIC 投与では無効で、VCM 投与で完全治癒したと報告している。この原因は、TEIC の投与量が不十分である可能性があり、薬剤濃度のモニタリングが不可欠であるとしている。このように TEIC の投与量は、しっかりと確立したものではなかったのである。

一方 Lesne-Hulin ら²⁴⁾ は、1997 年に 19 歳男性の重症熱傷患者 (II 30%, III 30%) に対し高用量投与を実施し有用であったことを報告した。報告によれば MRSA 感染を合併した際、抗 MRSA 治療として初回 24 mg/kg/day、翌日より 12 mg/kg/day の TEIC を投与し、トラフ値を測定しながら投与量を増減させている。投与期間は 20 日で、最大 20 mg/kg/day まで増量したが、副作用は認めていない。また Venditti ら²⁵⁾ は、MRSA 心内膜炎患者 20 名に対し、4 週間に及ぶ高用量投与 (最初の 2 日間は 500 mg/12 h で、その後 10 mg/kg/day) を実施しその有効性と安全性を報告した。それによると有効率は 90% であったが、副作用として TEIC 耐性 *Streptococcus bovis* の出現 (1 例) と薬剤性発熱 (5 例) を認めている。

21 世紀になりようやく適正な TEIC の投与量に関する研究が本格的に論議されるようになったが、その報告例は非常に少ない。Pea ら²⁶⁾ は、TEIC 通常量投与群 (初日 800 mg/day, 以降 400 mg/day) と高用量投与群 (初日 1,200 mg/day, 第 2 病日 1,000 mg/day, 以降 800 mg/day) を比較検討している。高用量投与群のほうが通常量投与群に比べ、その臨床効果において優れており、かつ重大な副作用は認めていない。また血中濃度に関しては、通常量投与群ではトラフ値が 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であったのに対し、高用量投与群では 24 時間後から 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を保ち、その後も 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後で安定していた。本研究結果もほぼ同様である。

IV. 結 論

TEIC の高用量投与法はその効果に抜群のキレ*があり、しかも安全性の高いことが示され、重症 MRSA 感染症の治療において非常に有用な手段であると考えられた。

*キレ：抜群の臨床効果を意味するもので、効果発現までの期間も短いこと。

最後に本論文は、第 33 回日本集中治療医学会総会学術集会において発表したものに加筆したものである。

文 献

- 1) 上田康晴, 柴田恭史, 小川太志, 原田尚重, 山本保博: 救急領域での MRSA 感染症に対する Teicoplanin の臨床効果。日化療会誌 2003; 51: 490-6
- 2) Neu H C, Labthavikul P: *In vitro* activity of teichomycin compared with those of other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 425-8
- 3) Pallanza R, Berti M, Goldstein B P, Mapelli E, Randisi E, Scotti R, et al: Teicoplanin: *in vitro* and *in vivo* evaluation in comparison with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 419-25
- 4) Greenwood D: Microbiological properties of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 1-13
- 5) Buniva G, Del Favero A, Bernareggi A, Patoia L, Palumbo R: Pharmacokinetics of ¹⁴C-teicoplanin in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl A): 23-8
- 6) 松尾俊康, 高杉益充: グリコペプチド系抗生物質・Teicoplanin の臨床薬理。化学療法の領域 1999; 15: 89-95
- 7) Sahai J: Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 765-9
- 8) Poirier T I, Giudici R A: Survey of clinical pharmacokinetic software for microcomputers. *Hosp Pharm* 1992; 27: 971-7
- 9) 紺野昌俊: MRSA 感染症の発症の基盤と感染防止対策。最新医学 1989; 44: 2544-53
- 10) 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* 1988; 21 (Suppl A): 61-7
- 11) 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, 他: 臨床分離グラム陽性球菌に対する Teicoplanin の抗菌活性。日化療会誌 1993; 41: 32-40
- 12) 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。日化療会誌 1993; 41: 47-55
- 13) 宇津井幸男, 石井千加, 阿部友美, 角田正代, 大屋哲, 他: 高度耐性 MRSA に対するテイコプラニンとパニペナムの併用効果。Jpn J Antibiot 1999; 52: 268-77
- 14) 渡辺 彰: MRSA 耐性パターンからみた抗菌薬の選択と併用療法の動向。遺伝子診断による MRSA 判定の再考を含めて。日本臨床 1992; 50: 1060-5
- 15) 桑原正雄, 小西 太, 横山 隆, 児玉 節, 山東敬弘, 中井志郎, 他: MRSA 深部感染症における Arbekacin の臨床的検討。化学療法終了後の MRSA の追跡

- を含めて。Jpn J Antibiotics 1994; 47: 771-80
- 16) Chambers H F, Kennedy S: Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 510-4
 - 17) MacGowan A P, McMullin C M, White L O, Reeves D S, Davis E, Speller D C E, et al: Serum monitoring of teicoplanin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 399-402
 - 18) Livornese L L, Gold M C C, Johnson C C, Measley R, Kaye D, Korzeniowski O, et al: Clinical evaluation of teicoplanin in the treatment of Gram-positive bacterial intravascular infections. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 188-91
 - 19) Fauser A A, Lang E, Dolken G, Bross K J, Schmid J, Sorgel F: Treatment of severe sepsis in bone marrow transplant recipients with teicoplanin in combination with β -lactams and aminoglycosides. Infection 1991; 19: 195-200
 - 20) Van der Auwera P, Aoun M, Meunier F: Randomised study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised hosts. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 451-7
 - 21) Charbonneau P, Harding I, Garaud J J, Aubertin J, Brunet F, Doart Y: Teicoplanin: a well-tolerated and easily administered alternative to vancomycin for gram-positive infections in intensive care patients. Int Care Med 1994; 20: S35-42
 - 22) Gilbert D N, Wood C A, Kimbrough R C, and The Infectious Disease Consortium of Oregon: Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The infectious disease consortium of Oregon. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 79-87
 - 23) Brunet F, Vedel G, Dreyfus F, Vaxelaire J F, Giraud T, Schremmer B, et al: Failure of teicoplanin therapy in two neutropenic patients with staphylococcal septicemia who recovered after administration of vancomycin. Eur J Clin Microbiol Infet Dis 1990; 9: 145-7
 - 24) Lesne-Hulin A, Bourget P, Le Bever H, Ainaud P, Carsin H: Therapeutic monitoring of teicoplanin in a severely burned patient. Ann Fr Anesth Reanim 1997; 16: 374-7
 - 25) Venditti M, Gelfusa V, Serra P, Brandimarte C, Micizzi A, Martino P: 4-week treatment of streptococcal native valve endocarditis with high-dose teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 723-6
 - 26) Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D, et al: Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 405-15

Clinical efficacy of high dose treatment with teicoplanin(TEIC) against MRSA infections and trough concentration of TEIC

Yasuharu Ueda¹⁾, Shusaku Noguchi²⁾, Masahiko Maki¹⁾, Hiroshi Kamisasa¹⁾,
Toru Mochizuki¹⁾, Kyoko Unemoto¹⁾ and Akira Kurokawa¹⁾

¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital,
1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

We analyzed the clinical efficacy of high dose teicoplanin(TEIC) (1,600 mg/24 h for the first day and 800 mg/24 h thereafter) and plasma trough concentration of TEIC in MRSA infections in Emergency and Critical Care Medicine, to examine the relationship between a change in the trough concentration after administration of this drug and efficacy and safety.

Results are as follows:

1. The clinical efficacy of TEIC against 10 cases of pneumonia, 2 of septicemia with wound infection due to MRSA was 100%.
2. The bacteriological effectiveness of TEIC consisted of 9 eradicated, 1 decreased, 2 replaced, and 0 unchanged. Among 8 patients treated with TEIC alone, it consisted of 7 eradicated, 0 decreased, 1 replaced, and 0 unchanged. Among 4 patients concomitantly treated with other drugs, it consisted of 2 eradicated, 1 decreased, 1 replaced, and 0 unchanged. Four of 12 patients showed multibacterial infection with *Pseudomonas aeruginosa*.
3. No case administered TEIC was found to have any side effects or abnormal laboratory findings.
4. The trough blood TEIC level slightly decreased to $17.5 \pm 6.7 \mu\text{g/mL}$ on day 2 and $16.3 \pm 6.3 \mu\text{g/mL}$ on day 4, showing a steady state, and accumulation of TEIC was as mild as $20.5 \pm 6.9 \mu\text{g/mL}$ on day 8. There was no variation of blood concentrations in the respective patients, moreover.
5. High-dose treatment with TEIC showed highly sharp efficacy and high safety, which was considered to be a very useful method for treatment of severe MRSA infections.