

日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会報告  
「テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の臨床的効果, 安全性」

抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会

高倉 俊二 (京都大学医学部附属病院感染制御部)  
竹末 芳生 (兵庫医科大学感染制御学)  
大曲 貴夫 (国立国際医療研究センター 国際疾病センター/感染症内科)  
笠原 敬 (奈良県立医科大学感染症センター)  
関 雅文 (大阪大学医学部附属病院感染制御部)  
高橋 佳子 (兵庫医科大学病院薬剤部)  
時松 一成 (大分大学医学部総合内科学第二講座)  
松元 一明 (鹿児島大学医学部歯学部附属病院薬剤部)  
三嶋 廣繁 (愛知医科大学感染制御学)

要 旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌感染症の治療に用いられるグリコペプチド系抗菌薬であるテイコプラニン (TEIC) は、有効治療域の確認のために TDM が必要であり、近年の臨床研究より目標トラフ値は 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上に設定するべきと考えられる。しかし、高いトラフ値で管理することの安全性は十分に確認されているとはいえない。日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会では、TEIC のトラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の安全性と臨床効果についての多施設調査を実施した。本委員会参加の 10 施設より、18 歳以上、投与期間中に血液透析または持続的血液浄化療法を受けていない、TEIC のトラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した 204 例の臨床情報を収集・解析した。ほとんどの症例 (176 例, 86.3%) は 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満であった。腎機能低下は全 204 例中 17 例, 8.3% に認められたが、腎機能障害による治療中断は 5 例, 2.5% のみであった。その他の有害事象もほとんど認められなかった。腎機能低下群は TEIC 治療開始前の血清クレアチニン値がやや高い傾向があり、MRSA 感染症の割合、および死亡率が有意に高かった。評価可能例における有効率は 70.9%, 菌消失率は 87.9% であった。以上より、TEIC による治療において、TDM の目標トラフ値を 20~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に設定することは臨床効果、安全性の面から妥当と考えられた。ただし本研究の limitation として、一度でも 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えた症例を登録しており、血中トラフ濃度を 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上に維持した時の安全性は確認できていない。

I. はじめに

テイコプラニン (TEIC) はグリコペプチド系の抗菌薬で細菌の細胞壁ペプチドグリカンの合成を阻害することでグラム陽性球菌に対して広い抗菌活性を有する。TEIC の薬理学的な特性として、バンコマイシン (VCM) と比較して長い半減期 (約 60 時間) と大きな分布容積 (約 1.2 L/kg) が挙げられる。また VCM と臨床効果に大きな差はなく、腎毒性や皮膚毒性が少ないことが特徴で、一般に、TEIC は安全性が高い抗菌薬であると考えられている<sup>1-3)</sup>。

開発当初、TEIC の目標トラフ値は 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上に設定されていたが、十分な臨床効果を得るためには、トラフ値 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上が必要とされる<sup>4-7)</sup>。肺炎患者を中心とした国内の検討では、投与 4 日目のトラフ値を平均 16.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  程度に確保することで良好な治療成績を得ており<sup>8,9)</sup>、トラフ値 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を推奨する専門家も多い。重症例<sup>10-14)</sup>、心内膜炎<sup>15-17)</sup>、骨関節感染症<sup>18)</sup>では、トラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下における治療失敗例が報告されており、目標トラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上が推奨されている。実際、英国の大規模調査 (1994~2006 年) では、TEIC のトラフ値は平均 14.5~21.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で管理されていた<sup>9)</sup>。高いトラフ値で管理することの安全性については、トラフ値 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で血小板減少など副作用の頻度が増加し、60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で腎障害を認めたと報告されている<sup>19,20)</sup>。しかしながら、トラフ値が 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上における安全性は十分に確認されているとはいえないのが現状である。

今回抗菌薬 TDM ガイドライン作成にあたって、TEIC におけるトラフ濃度の目標値を明確化し推奨する必要がある。本委員会では、TEIC のトラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の安全性と臨床効果について、多施設調査を実施することとした。

II. 方 法

1. 参加施設

本委員会委員の所属する国内 10 施設における多施設調査である。参加施設は以下のとおりである：愛知医科大学病

院、大分大学病院、大阪大学病院、鹿児島大学病院、北里大学東病院、京都大学病院、静岡県立がんセンター、東京女子医科大学病院、奈良県立医科大学病院、兵庫医科大学病院。なお、本調査は研究代表である兵庫医科大学の倫理委員会の承認を得、それをもとに各施設における倫理委員会の承認を得て行った。

## 2. 対象

2010年1月～2011年5月において、各施設、任意の1年間を選択し、下記に該当する症例を検討した(1施設最大30例)。TEICによる治療を行い、血中トラフ濃度が、治療期間中1回でも $20\mu\text{g/mL}$ 以上となった18歳以上の症例。血液透析または持続的血液ろ過透析症例は除外した。

## 3. 調査項目

委員会にて作成した調査票に、各施設の委員が診療録から以下の項目を記入し、集計は京都大学で行った。

- ・TEIC投与期間中のトラフ濃度(最終投与から18時間以上経過し、次回投与前に測定した濃度)
- ・血液検査値(BUN, クレアチニン, AST, ALT, 白血球数, 赤血球数, 血小板数, 治療開始前値, 開始日の値, 治療中の最大値, 最小値, 治療終了後の値は必ず含めたうえで経緯がわかるよう記入)
- ・感染症病名・原因菌: TEICによる治療の対象とした感染症(同じ菌による合併感染巣も含む)
- ・治療開始後の腎機能低下: 投与前と比較し、投与期間中の血清クレアチニン値が50%または $0.5\text{mg/dL}$ を超えて上昇したものと定義した
- ・腎機能に関連する合併疾患: 糖尿病, 慢性腎疾患, ショック, 他の原因菌による敗血症, 下痢, 脱水, 大量胸水・腹水など潜在的なものも含め腎機能低下の原因になる合併症の有無
- ・併用薬: 抗MRSA薬, その他の併用薬については腎機能低下の原因になりうる以下の薬剤投与があれば必ず記載(アミノグリコシド, アムホテリシンBおよびリボソーム化製剤, 抗癌剤, 利尿薬, 免疫抑制剤, 3日以上連続した非ステロイド性消炎鎮痛剤, 造影剤)
- ・腎機能以外の副作用や特記事項: TEICの副作用と考えたものがあれば関連性の推定(有・無), 重症度(軽・中・重度)とともに記入し下線を付す
- ・治療効果: 主治医の判定ないし、記入者による判定にて記入
- ・予後: TEIC治療開始から30日以内の死亡の有無

## 4. 統計学的検討

解析は連続変数に対してt検定, カテゴリー変数に対しては $\chi^2$ 検定(Fisherの正確検定)を用い、 $P<0.05$ を有意とした。

## III. 結 果

### 1. 症例と背景

参加10施設より204例の情報が収集された。平均年齢62.7歳(23～102歳), 男性, 女性各102例。慢性腎不全の患者は含まれていたが, 透析, CHDFを実施されていた患者はなく, 全例, TEIC治療中に1回でも血中濃度トラフ値が $20\mu\text{g/mL}$ 以上となった症例であった。基礎疾患による死亡, 転院, 対象となった感染症の診断が不明などの理由で臨床効果の判定ができなかった患者70例, 同様の理由で細菌学的な評価ができなかった症例が146例であった。

### 2. TEICにおける血中トラフ濃度の最高値と腎機能低下の発生率

TEIC血中濃度トラフ値の最高値は $20\sim 85.2\mu\text{g/mL}$ に分布していたが, 86.3%(176例/204例)は $30\mu\text{g/mL}$ 未満であった(図)。治療開始後の腎機能低下は8.3%(17例/204例)に認められた。ただしこの17例において, TEIC投与継続中に腎機能が改善した例が3例あり, これらを除くと6.9%であった。また, 9例で腎機能低下の原因になりうる併用薬剤が投与されていた(フロセミド6例, 非ステロイド性消炎鎮痛剤3例, リボソーム化アムホテリシンB2例, スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤2例)。

さらに, 投与後1カ月までの腎機能が確認できた12例のうち9例(75%)で腎機能は回復していた。腎機能障害による治療中断は5例, 2.5%でみられた。TEICのトラフ濃度最高値が $30\mu\text{g/mL}$ 以上であった28例中の腎機能低下は1例(3.6%)と $30\mu\text{g/mL}$ 未満の症例と比較し高率ではなかった(図, 表)。

### 3. 腎機能低下に関係する臨床因子

糖尿病, 慢性心不全, 慢性腎疾患, 敗血症性ショックなど, 腎機能低下を来しうる基礎疾患ないし病態のある患者は28例, 13.7%認めた。その割合を腎機能低下群と非低下群で比較したところ, 腎機能低下群でその割合が有意に高かった。また, TEIC開始時の血清クレアチニン値も腎機能低下群で高い傾向にあった。

TEIC治療の対象となった感染症はMRSAによる血流感染, 肺炎が最も多く(115例, 56.4%), 次いでメチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌, *Enterococcus faecium*, 不明などさまざまであった。腎機能低下群においてMRSA

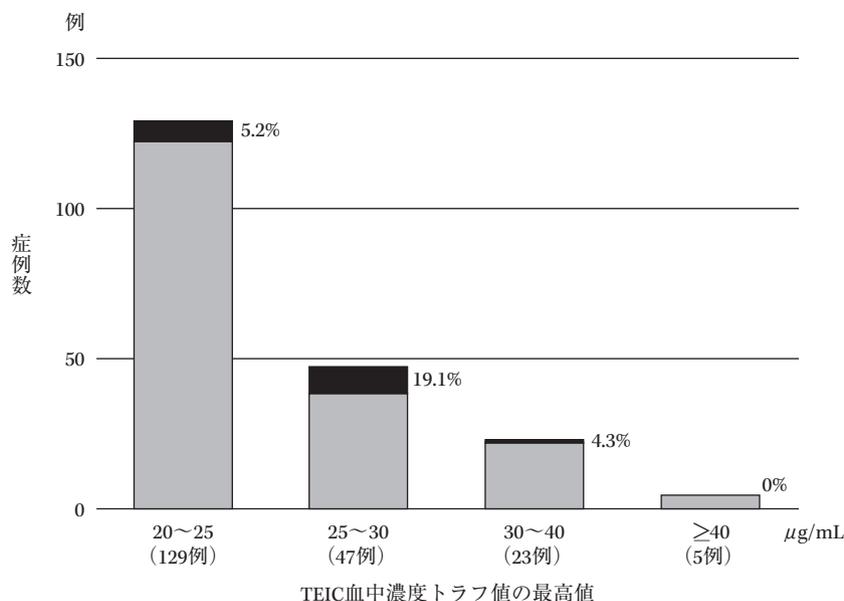


図. TEIC 血中濃度トラフ値の最高値の分布と腎機能低下発生率  
腎機能低下例を黒で示し、率を右に付した。

表. テイコプラニン (TEIC) 血中トラフ濃度が 20 µg/mL 以上となった例における、腎機能低下群と非低下群の比較

	全体	腎機能低下例	腎機能非低下例	P 値
症例数	204	17	187	
年齢	62.7 ± 16.7	60.0 ± 16.6	63.1 ± 16.8	0.49
性別 (男性)	133 (65.2%)	12 (70.6%)	120 (64.2%)	0.60
腎機能低下に影響のある基礎疾患・病態				
糖尿病	28 (13.7%)	4 (23.5%)	27 (14.4%)	0.27
すべて*	42 (20.6%)	7 (41.2%)	35 (18.7%)	0.04
TEIC 開始直前の血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.98 ± 0.91	1.35 ± 1.69	0.94 ± 0.78	0.09
MRSA 感染症	115 (56.4%)	14 (82.4%)	101 (54.0%)	0.02
TEIC トラフ濃度の最高値 (µg/mL)				
平均 ± SD (範囲)	25.7 ± 7.7 (20 ~ 85.2)	25.3 ± 3.5 (20.4 ~ 33.2)	25.8 ± 8.1 (20 ~ 85.2)	0.74
30 µg/mL 以上	28 (13.7%)	2 (11.8%)	26 (13.9%)	0.81
有効	95/134 (70.9%)	7/12 (58.3%)	88/122 (72.1%)	0.03
菌の消失	51/58 (87.9%)	10/13 (76.9%)	41/45 (91.1%)	0.17
30 日以内の死亡	11 (5.4%)	3 (17.6%)	9 (4.8%)	0.03

腎機能低下の定義は本文 (方法の項) を参照。

\*糖尿病を含む。慢性腎疾患, 慢性心不全, 腎不全, 腎移植後, 敗血症性ショックなど。

感染症の占める割合が 14 例, 82.4% と有意に高かった (表)。

#### 4. 腎機能以外の有害事象

肝酵素の上昇が 4 例, 白血球減少が 2 例, 血小板減少, 皮疹・発熱が各 1 例みられたが, ほとんどは軽度であり, 治療継続中あるいは治療終了後に正常化した。これらの有害事象によって TEIC 投与の中断にいたった例は 1 例のみ (血中濃度トラフ値の最高値 22.9 µg/mL) であった。

#### 5. 臨床効果

評価可能例における検討で, 有効率 70.9% (95 例/134 例), 感染部位からの菌消失率 87.9% (51 例/58 例) であった。臨床効果は腎機能低下群が有意に低率であった。30 日以内の死亡は 11 例, 5.4% にみられ, 腎機能低下症例では 17.6% と有意に高かった。

## IV. 考 察

TDMの進歩やPK-PD解析により、TEICによる治療効果を高めるためには適切なローディングと安全な範囲でトラフ濃度を高く保つ必要がある。一方で、安全性に関する目標トラフ濃度についてのデータは乏しく、正確な発生率もわかっていない。今回、本委員会ではTEICのTDMにおける目標トラフ濃度を設定するにあたり、有効性の期待できる濃度を暫定的にでも明確にする必要があるとの意見が一致し、そのための基礎データが不足しているとの認識のもと、委員会自らで調査を実施することとした。

腎機能低下の発生率は8.3%と比較的低い値であった。しかもこれは投与継続中に改善傾向となった例、他の腎障害を来す併用薬の投与例を含んだものであることを考えると、真のTEICによる腎機能低下はさらに低い率であると推定される。また、トラフ値30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で腎機能低下を来した例は1例のみでさらに低率であった。トラフ値と腎機能低下の発生率の間に正の相関は認められなかった。これは参加施設においてトラフ値が30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に近い高値であった場合の調整が速やかになされていることも一部反映しているとも推測できるが、腎毒性がトラフ値依存性に起こるものではないことも示唆される結果であった。また、近年の多施設研究においてVCMの血中濃度トラフ値と腎機能障害の関連を解析したものは、15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えた症例で29.6%、15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で8.9%と報告されている<sup>21)</sup>。これを見ても、TEICの血中濃度トラフ値20~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の安全性はVCMの15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と同等以上であると考えられる。

今回、コアグラゼ陰性ブドウ球菌や腸球菌と比較して重症敗血症の病態を呈しやすいMRSA感染症症例、30日以内に死亡した例が腎機能低下群に多かったことは注目に値する。TEICやVCMの血中トラフ濃度の高値と同時に腎機能低下がみられた場合、これらの薬剤による腎機能障害の可能性の他に、患者の病態や併用薬による腎機能低下が薬剤クリアランスの低下をもたらした結果としてTEICやVCMの血中トラフ濃度が上昇したという可能性もある<sup>22)</sup>。トラフ濃度と腎機能低下の発生率の間に正の相関を認めなかったこともまた、その可能性を示唆しているかもしれない。ただし、このようなトラフ高値と腎機能低下の、どちらが原因でどちらが結果かはこのような後ろ向き調査では明らかにすることはできず、今後の検討課題の一つである。

本研究が後ろ向きの症例調査であることから、腎機能低下に関する臨床因子がすべて網羅できていなかった可能性はある。また、施設および症例によってTDMのタイミングや投与用量・用法はさまざまであるため、TDMや投与が一定の方法で行われた例の集積データによるものではない。そのため、TEICの血中濃度トラフ値20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持することの安全性は確認できていないという点については今後も注意を続けるべきである。

今回われわれはTEICの血中濃度トラフ値20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を呈した204例の解析から、腎機能低下の危険性は高いことを確認した。本研究調査により、TEICのTDMにおいて血中濃度トラフ値の目標を10~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、中でも重症例、感染性心内膜炎や骨関節感染等の難治例の治療においては20~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を積極的に考慮するための、安全性についての根拠の一つとなる結果が得られた。

## 謝 辞

本研究の実施、データ収集については日本TDM学会 TDMガイドライン策定委員会—抗菌薬領域— および各委員から多大なる協力を得たこと、この場を借りて謝意を表します。委員：谷川原祐介、木村利美、五十嵐正博、岡田賢二、木村匡男、小林昌宏、西圭史、浜田幸宏、望月敬浩（敬称略）。

## 参考文献

- 1) Spencer C M, Bryson H M: Teicoplanin: a pharmaco-economic evaluation of its use in the treatment of Gram-positive infections. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 357-74
- 2) Wood M J: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209-22
- 3) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 4) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 5: 589-608
- 5) Tobin C M, Lovering A M, Sweeney E, MacGowan A P: Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2155-7
- 6) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between trough serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-

41

- 7) Gilbert D N, Wood C A, Kimbrough R C: Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. *The Infectious Diseases Consortium of Oregon. Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 79-8
- 8) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他: Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度。日化療会誌 2007; 55: 8-16
- 9) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, et al: Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother* 2011 Nov 9 [Epub ahead of print]
- 10) 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
- 11) Davey P G, Williams A H: Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or *Staphylococcus aureus* bacteraemia from a European open trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl B): 43-50
- 12) MacGowan A, White L, Reeves D, Harding I: Retrospective review of serum teicoplanin concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome. *J Infect Chemother* 1996; 2: 197-208
- 13) Gordts B, Firre E, Jordens P, Legrand J C, Maertens J, Struelens M, et al: National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 585-92
- 14) Schmit J L: Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 302-6
- 15) Wilson A P, Gaya H: Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 507-21
- 16) Leport C, Perronne C, Massip P, Canton P, Leclercq P, Bernard E, et al: Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 871-6
- 17) Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F, et al; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Bloodstream Infections and Endocarditis: Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 4): S23-38
- 18) LeFrock J L, Ristuccia A M, Ristuccia P A, Quenzer R W, Haggerty P G, Allen J E, et al: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. *Eur J Surg* 1992; 567: 9-13
- 19) Wilson A P R, Gruneberg R N: Safety. *In* Teicoplanin: The first decade, The Medicine Group, Abingdon, 1997; 137-44
- 20) 早川太朗, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 門田孝子, 芝田信人, 他: MRSA 感染症治療におけるテイコプラニン投与設計の留意点。TDM 研究 2001; 18: 328-36
- 21) Bosso J A, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver P B, Swindler J, et al: Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agent Chemother* 2011; 55: 5475-9
- 22) 高倉俊二: バンコマイシンの使用を再考する。日外感学誌 2009; 6: 43-50