

テイコプラニンはグリコペプチド系薬であり、その適応はグラム陽性菌(主に MRSA)である。作用機序としては、ペプチドグリカンの構成単位である基幹ペプチドの D-アラニン-D-アラニンに結合することでグラム陽性菌の細胞壁合成を阻害する。テイコプラニンと同様に MRSA の治療に用いられるグリコペプチド系薬としてバンコマイシン(第一選択薬)がある。ここでは両者の比較を交えつつ、テイコプラニンの特徴について述べる。

■スペクトラム

テイコプラニンはバンコマイシンと同様にグラム陽性菌全般(球菌、桿菌)に有効である。

※但しいくつかの違いも存在する。例えば、ある研究で菌血症患者から得たコアグララーゼ陰性ブドウ球菌および黄色ブドウ球菌の菌株に対してテイコプラニンを用いたところ、前者の 20%、後者の 0.2%の菌株で無効であった。また、バンコマイシン感受性であるがテイコプラニンに対して耐性を示す黄色ブドウ球菌が存在する。*van A* 遺伝子をもつ VRE はテイコプラニンに対して完全に耐性をもつ(*van A* 遺伝子をもつ VRSA も同様である)。*van B*、*van E*、*van G* 遺伝子をもつ VRE ではテイコプラニンがバンコマイシンより有効、*van D* 遺伝子をもつ VRE では同程度有効である。

■薬物動態

テイコプラニンは腎によって排泄されるが、その 90%は血清アルブミンに結合しており、これにより血中半減期は約 50 時間と長くなり、腎における排泄率は低くなっている。よって早期に有効血中濃度に到達させるために初回投与時に loading dose(最初に 6 mg/kg を 12 時間毎に 3 回投与し、それ以降は 6 mg/kg/day でフォローする)が必要である。またテイコプラニンはバンコマイシンと異なり、静注、筋注ともに可能である。トラフ濃度は 10~20 μg/mL に保つことが推奨される。組織移行性は良好である。

※テイコプラニンは心臓、心膜、縦隔、滑膜、胸水、腹水へよく移行する。骨への移行は、骨髄炎の患者においてバンコマイシン(89.39%)がテイコプラニン(48.6%)に比べ良好であった。また、テイコプラニンは心内膜炎において vegetation 内部への移行が不十分であった。

■副作用

テイコプラニンは一般に安全な薬剤とされている。

※テイコプラニンに最もよくみられる副作用は斑状丘疹、紅斑および薬剤熱である。腎毒性はバンコマイシンにおいて、より高頻度に見られる。アミノグリコシド系、アムホテリシン B の同時投与により腎毒性の発症率は上昇する。耳毒性は稀である。バンコマイシンの急速静注に際して見られるレッドマン症候群は、テイコプラニンにおいてはほとんどみられない。血小板減少症は推奨濃度を超えるとみられる。好中球減少症、好酸球減少症はみられることは少ない。

テイコプラニンの副作用の頻度(括弧内はバンコマイシン)

副作用	13.9%(21.9%)
斑状丘疹	7%
薬剤熱	6%
腎毒性	4.8%(10.7%)
耳毒性	rare
レッドマン症候群	very rare

■臨床状況および考察

テイコプラニンおよびバンコマイシンのどちらも入手可能な国(アメリカではテイコプラニンは入手不可)において、テイコプラニンがバンコマイシンの代わりに用いられることは少ない。軽度または中等度の腸球菌感染症、一度改善した MRSA 感染症の治療継続のための外来治療などにおいてはテイコプラニンの使用が考慮され得る(後者は 1 日 1 回の投与でよいとめと考えられる)。また、MRSA 感染のリスクが高いいくつかの外科的処置に際して予防として用いられ得る。バンコマイシン、βラクタム剤にアレルギーがみられる場合にも用いられる。上に述べたように、テイコプラニンは 1 日 1 回の投与でよいこと、筋注可能であること、副作用の頻度が少ないことなどより、将来 study の成績が蓄積されれば、グラム陽性菌の治療においてバンコマイシンの代わりになり得ると考えられる。

<参考>

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases p457-459

Infectious Disease Division, Winthrop-University Hospital, Mineola et al. Teicoplanin

Micron Research, Marmont Priory Farm, Upwell, Cambs, et al. Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin

Department of Infection, Heartlands Hospital, Birmingham, et al. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin

■半減期

体内に存在する総薬物量あるいは血漿中薬物濃度は、時間経過に伴って対数的に減少する。すなわち、時間あたりに取り除かれる薬物の量は薬物濃度に比例して変化するが、取り除かれる薬物の割合は一定であり、投与量には依存しない。

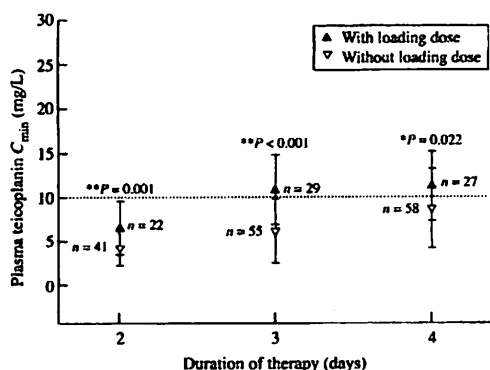
薬物の半減期とは、体内総薬物量あるいは血漿中濃度が 1/2 に減少するのに必要な時間である。

薬物は、ある一定間隔で投与された投与量が、同じ間隔での消失量と等しくなるまで体内に蓄積する。そして投与量が消失量と等しくなったとき血漿中薬物濃度はプラトーとなり、定常状態に達する。

薬物濃度が定常状態に達するのに必要な時間は、その薬物の半減期で決まる。定常状態の 50%に達するには 1 半減期、75%には 2 半減期、87.5%には 3 半減期、93.75%には 4 半減期かかる。薬物を繰り返し投与していくと、半減期ずつ経過していくにつれて、定常状態の血漿中濃度との差は減少していく。そしてある点でこの残差は無視できるようになり、定常状態に到達したとみなされる。

■テイコプラニンにおける loading dose 実施群と非実施群の血中濃度変化の違い

ではテイコプラニンでは、loading dose 実施群と非実施群で実際に血中濃度変化に違いがあるのか。テイコプラニンを維持投与量のみ(平均 4.67mg/kg/day)投与した群と、loading dose を実施した群とを比較した。



	day2	day3	day4
loading dose 実施群	6.47	10.80	11.22
loading dose 非実施群	4.24	6.11	8.66

血中テイコプラニン濃度(単位は mg/L)

Figure 2. Mean (±S.D.) trough plasma levels of teicoplanin during the first days of therapy in patients receiving (filled symbols) versus those not receiving (open symbols) a loading dose. The dotted line is the minimum concentration recommended in serious infection (10 mg/L).

loading dose 実施群では 3 日目には平均血中濃度が推奨濃度に到達したのに対し、loading dose 非実施群では到達に早くて 4 日を要した。

■治療成績と考察

黄色ブドウ球菌敗血症の患者のテイコプラニンによる治療において、維持投与前の血中テイコプラニン濃度が高い群と低い群で比較したところ、血中濃度が高い群で治療成績が良好であった。以上より、血中半減期が長いテイコプラニンでは早期に推奨濃度に到達するために loading dose が必要であり、治療成績も loading dose 群で良好であると考えられる。

Table I. Patient data included in logistic regression analysis

Patient population	Cured (n = 69)	Failure (n = 11)
Mean pre-dose serum concentration (mg/L)		
mean (S.D.)	7.8 (4.8)	4.4 (2.0)
median	7	3.9
range	0.3-22.0	1.5-7.6

<参考>

Paediatric and Perinatal Drug Therapy volume 4, Issue 1, 2000 Introduction to Clinical Pharmacokinetics

Federico Pea, Loris Brollo, Pierluigi Viale, Federica Pavan and Mario Furlanut, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose

I. Harding, A.P. MacGowman, L.O. White, E.S.R. Darley and V. Reed, et al. Teicoplanin therapy for Staphylococcus aureus septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome