

## 【原著・基礎】

## マクロライド耐性口腔連鎖球菌に対する telithromycin の抗菌力の検討

金子 明寛<sup>1)</sup>・中戸川倫子<sup>1)</sup>・森 裕介<sup>1)</sup>・佐々木次郎<sup>1)</sup>  
 松崎 薫<sup>2)</sup>・金山 明子<sup>2)</sup>・小林 寅<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学医学部機能再建学系口腔外科部門\*

<sup>2)</sup>三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

(平成 13 年 10 月 11 日受付・平成 13 年 12 月 10 日受理)

歯性感染症の主要分離菌である oral streptococci 140 株に対する telithromycin (TEL), azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), levofloxacin (LVFX), ampicillin (ABPC) および erythromycin (EM) の抗菌力を測定すると共に, 実験的に誘導して得られたマクロライド高度耐性株に対するケトライド系抗菌薬 TEL の抗菌力を検討した。また, EM 耐性株について *erm* 遺伝子および *mef* 遺伝子について検討を行った。14 員環および 15 員環マクロライドの 4 薬剤はいずれもピリダンスグループの *Streptococcus mitis* で MIC<sub>90</sub> が高く, その値は 1~8 µg/mL であったが, TEL の MIC は 0.5 µg/mL 以下ですべての菌の発育を阻止し, 他のマクロライド薬と交叉耐性を認めず, ABPC および LVFX を含めた試験薬剤のなかでもっとも優れた抗菌力を示した。CAM 耐性誘導試験の結果 *Streptococcus intermedius* は誘導の前後変化が認められなかった。*S. mitis* は耐性誘導後 CAM の MIC 値が 16 倍に上昇した。*Streptococcus oralis* 2 株では耐性誘導後 CAM の MIC 値が 16 および 256 倍に上昇した。TEL の MIC は CAM の耐性誘導株に対しても 0.03 µg/mL から 0.12 µg/mL と軽度の上昇にとどまった。*ermB* 遺伝子, *mefA* 遺伝子保有株においても TEL は 14 および 15 員環マクロライド系抗菌薬と交叉耐性を示さなかった。

**Key words:** oral streptococci, 歯性感染症, マクロライド耐性遺伝子, ケトライド

歯性感染症の多くは oral streptococci と嫌気性菌の複数菌感染症である。主な分離菌としては *Streptococcus milleri* グループの *Streptococcus intermedius* および *Streptococcus constellatus* の占める割合が高い。歯性感染症の治療には従来よりグラム陽性球菌に抗菌力が強く, 組織移行性が高いマクロライド系抗菌薬が用いられてきたが, 近年の傾向ではマクロライド耐性株も多く認められ, 2 峰性の MIC 分布を示す<sup>1)</sup>。マクロライドの耐性機構は, 主に細胞内蓄積低下と不活化があげられる。前者の原因として, リボソームの器質的変化, 透過性の低下および能動的排出があり, 後者は加水分解によるものとリン酸化, ヌクレオチジル化などが知られている。これらの耐性はリンコサマイドならびにストレプトグラミン B にも交叉耐性を示す<sup>2,3)</sup>。Oral streptococci についても例外でなく erythromycin (EM) 耐性株は種々のマクロライド系薬, アザライド系薬に交叉耐性を示す<sup>1)</sup>。今回われわれは歯性感染症の主要分離菌である oral streptococci に対する各種抗菌薬の抗菌力を測定すると共に, 実験的に誘導して得られたマクロライド高度耐性株に対するケトライド系抗菌薬の抗菌力を検討した。また, 種々の oral streptococci のマクロライド耐性株について蓄積低下の主要因であるリボソームの質的変化の *erm* 遺伝子および能動的排出の *mef* 遺伝子について検討を行った。

## I. 材料と方法

## 1. 薬剤感受性試験

## 試験菌株

1998 年 1 月から 1999 年 10 月までに歯性感染症患者の閉塞膿瘍から分離され api 20 STREP (bioMerieux) を用い同定された以下の oral streptococci 140 菌株を被検菌とした。

*S. mitis* 30 株, *Streptococcus oralis* 30 株, *Streptococcus sanguis* 20 株, *S. intermedius* 20 株, *S. constellatus* 20 株, *Streptococcus anginosus* 20 株。

## 使用抗菌薬

使用抗菌薬は telithromycin (TEL, アベンティスファーマ), azithromycin (AZM, ファイザー製薬), clarithromycin (CAM, 大正製薬), roxithromycin (RXM, アベンティスファーマ), levofloxacin (LVFX, 第一製薬), ampicillin (ABPC, 明治製薬) および EM (大日本製薬) を用いた。

## MIC の測定

MIC の測定は NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards) 法<sup>4)</sup>に準じた寒天平板希釈法で行った。すなわち 10<sup>6</sup>CFU/mL に調整した被検液を, 各抗菌薬の 2 倍希釈系列濃度を含む 5% ヒツ

\* 神奈川県伊勢原市望星台

Table 1. Sequences of probes used in this study

Gene		Sequence (5' 3')	Position	Organism
<i>ermA</i>	forward	TCTAAAAAGCATGTAAAAGAA	43 ~ 687	<i>S. aureus</i>
	reverse	CTTCGATAGTTTATTAATATTAGT		
<i>ermB</i>	forward	GAAAAGGTACTCAACCAAATA	43 ~ 681	<i>E. faecalis</i>
	reverse	AGTAACGGTACTTAAATGTTTAC		
<i>ermC</i>	forward	TCAAAACATAATATAGATAAA	43 ~ 684	<i>S. aureus</i>
	reverse	GCTAATATTGTTAAATCGTCAAT		
<i>mefA</i>	forward	TGTATCATTAACTACTAGTGC	57 ~ 399	<i>S. pyogenes</i>
	reverse	TTCTTCTGGTACTAAAAGTGG		

ジ血液加 Mueller Hinton medium (DIFCO) にミクロプランター (佐久間製作所) を用いて接種し  $10^4$  CFU/spot となるように接種し, 35 °C で 20 時間培養した後, 菌の発育が認められなかった最小濃度を MIC とした。

## 2. 耐性誘導試験

CAM 感受性の oral streptococci 4 菌株 (*S. intermedius*, *S. mitis* および *S. oralis*) を 5% ウマ脱繊維血液加 Blood agar base No.2 (OXOID, 以下血液寒天培地) に接種し, 35 °C で 48 時間炭酸ガス培養を行った。発育した試験菌を綿棒でかきとり, 2 MIC の CAM を含む上記の血液寒天培地に塗抹し, 35 °C で 48 時間炭酸ガス培養を行った。同じ濃度の薬剤含有培地に 3 回継代培養した後, 発育した菌をかきとり 4 MIC, 8 MIC, 16 MIC の順に同様の操作を繰り返し耐性誘導を行った。

## 3. *erm* (EM ribosome methylation) および *mef* (macrolide efflux) 遺伝子の解析

EM の MIC  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上のマクロライド耐性株 8 菌株 (*S. mitis* 4 株, *S. oralis* 1 株, *S. sanguis* 1 株お

よび *S. intermedius* 2 株) と EM  $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の感受性株 17 株および標準株は以下の株を用いた。

*Streptococcus pneumoniae* ATCC 33400, *Streptococcus pyogenes* ATCC 12344, *S. anginosus* ATCC 33397, *S. intermedius* ATCC 27335, *S. constellatus* ATCC 27823, *S. sanguis* ATCC 10556, *S. oralis* NCTC 11427, *S. mitis* ATCC 49456。

各試験菌株からの DNA の抽出は常法に従い *N*-アセチルムラミダーゼにより被験菌株を溶菌させ, フェノール/クロロホルム処理し, エタノール沈殿法により行った<sup>5)</sup>。Table 1 に示した各種 primer および, 次の反応液組成と反応条件で得られた *ermA*, *ermB*, *ermC* および *mefA* の一部の領域を PCR 法により増幅した。1.0  $\mu\text{L}$  each d NTP (10 mM), 5.0  $\mu\text{L}$  10 $\times$ Taq DNA polymerase buffer (100 mM Tris-HCl pH 8.3, 500 mM KCl, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% gelatin), 2.0  $\mu\text{L}$  each primer (25 pmol /  $\mu\text{L}$ ), 0.25  $\mu\text{L}$  Taq DNA polymerase (5 U /  $\mu\text{L}$ ), 40 cycles (93 °C 0.5 min, 54 °C 1 min, 72 °C 1 min) 得られ

Table 2. *In vitro* susceptibilities of 140 oral Streptococci isolates to odontogenic infections

Organisms	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )						
	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> range						
	TEL	AZM	CAM	RXM	LVFX	ABPC	EM
<i>S. mitis</i> (30 strains)	0.015/0.06 0.004-0.12	0.25/8 0.03->128	0.06/1 0.03->128	0.12/4 0.015->128	0.5/2 0.5-4	0.12/0.5 0.008-4	0.06/4 0.008->128
<i>S. oralis</i> (30 strains)	0.008/0.015 0.008-0.25	0.12/0.25 0.06-8	0.06/0.06 0.03-2	0.12/0.12 0.06-8	1/2 0.5-4	0.06/0.25 0.06-0.5	0.06/0.06 0.015-2
<i>S. sanguis</i> (20 strains)	0.008/0.015 0.008-0.25	0.12/0.5 0.03-8	0.06/0.06 0.03-4	0.12/0.25 0.06-8	1/2 0.5-4	0.12/0.5 0.06-0.5	0.03/0.12 0.03-4
<i>S. intermedius</i> (20 strains)	0.008/0.12 0.008-0.5	0.25/0.5 0.03->128	0.06/0.12 0.015->128	0.25/0.25 0.015->128	0.5/1 0.25-1	0.25/0.5 0.12-0.5	0.12/0.12 0.015->128
<i>S. constellatus</i> (20 strains)	0.008/0.008 0.008	0.25/0.25 0.12-0.5	0.06/0.06 0.06	0.12/0.25 0.03-0.25	0.5/0.5 0.25-1	0.25/0.5 0.12-0.5	0.12/0.12 0.015-0.12
<i>S. anginosus</i> (20 strains)	0.008/0.015 0.008-0.03	0.25/0.5 0.06-0.5	0.06/0.06 0.03-0.06	0.12/0.25 0.03-0.25	0.5/0.5 0.25-1	0.25/0.5 0.12-0.5	0.12/0.12 0.015-0.12

TEL: telithromycin, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, RXM: roxithromycin, LVFX: levofloxacin, ABPC: ampicillin, EM: erythromycin

た PCR 産物の一部をアガロースゲル電気泳動を行い、目的とするサイズのバンドが得られていることを確認後、Model 373 A オートシーケンサー (ABI 社) を用いて塩基配列の決定を行った。

## II. 結 果

### 1. 薬剤感受性試験

試験菌株 140 株に対する各種抗菌薬の抗菌力は Table 2 に示した。マクロライド系 4 薬剤の抗菌力は *S. mitis*, *S. oralis* および *S. sanguis* のピリダンスグループと *S. milleri* グループの *S. intermedius*, *S. constellatus* および *S. anginosus* では異なった。すなわち、14 員環の EM, CAM および RXM と 15 員環の AZM の 4 薬剤はいずれもピリダンスグループの *S. mitis* で MIC<sub>90</sub> が高く、その値は 1~8 µg/mL であった。しかし *S. milleri* グループではこれらの薬剤の MIC<sub>90</sub> 値は 0.06~0.5 µg/mL 以下であった。EM, CAM, RXM および AZM の 4 薬剤で 128 µg/mL 以上の高度耐性が認められたのは *S. mitis* および *S. intermedius* であった。*S. oralis* および *S. sanguis* は 1 µg/mL 以上の耐性株が認められたが、*S. constellatus* および *S. anginosus* は 1 µg/mL 以上の耐性株は認められなかった。マクロライド系 4 薬剤では交叉耐性が認められたが、ケトライド系の TEL には交叉耐性を示さなかった。マクロライド系薬剤で高度耐性株が認められた *S. mitis* および *S. intermedius* に対しても TEL は強い抗菌力を示し 0.12 µg/mL および 0.5 µg/mL 以下で

すべての菌の発育を阻止した。今回検討を行った ABPC および LVFX では高度耐性は認められなかった。この 2 薬剤においてもマクロライド系薬剤と同様にピリダンスグループに対する MIC がミレリーグループの MIC に比べ高い傾向が認められた。

### 2. 耐性誘導

耐性誘導試験の結果を Table 3 に示した。*S. intermedius* (*mef*, *erm* 耐性遺伝子非保有株) は誘導の前後変化が認められなかった。*S. mitis* (*mefA* 耐性遺伝子保有株) は耐性誘導後 CAM の MIC 値が 16 倍に上昇した。*S. oralis* 20 (*ermB* 耐性遺伝子保有株) は耐性誘導後 CAM の MIC 値が 256 倍に上昇し、*S. oralis* 21 (*mef*, *erm* 耐性遺伝子非保有株) は耐性誘導後 CAM の MIC 値が 16 倍に上昇した。TEL の MIC は CAM の耐性誘導株に対しても MIC は 0.03 µg/mL から 0.12 µg/mL と軽度の上昇であった。CAM の MIC が 16 µg/mL と上昇した *ermB* 耐性遺伝子保有株に対しても TEL の MIC は 0.06 µg/mL と低く、強い抗菌力を示した。

### 3. *erm* および *mef* 遺伝子の解析

EM の MIC 1 µg/mL 以上のマクロライド耐性の *S. mitis* 4 株, *S. oralis* 1 株, *S. sanguis* 1 株 および *S. intermedius* 2 株における *ermA*, *ermB*, *ermC* および *mefA* 遺伝子の解析の結果を Table 4 に示した。*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* および oral streptococci ATCC 標準株 および CAM, AZM 感受性の oral streptococci からは *erm* および *mef* の耐性遺伝子の検

Table 3. Drug susceptibilities of clarithromycin-selected resistant mutants of oral Streptococci

Agents	Telithromycin			Clarithromycin		
	initial MIC (A)	retest MIC (B)	B/A	initial MIC (A)	retest MIC (B)	B/A
<i>S. intermedius</i> 11 <sup>a)</sup>	0.015	0.015	1	0.06	0.06	1
<i>S. mitis</i> 7 <sup>b)</sup>	0.015	0.12	8	0.06	1	16
<i>S. oralis</i> 20 <sup>c)</sup>	0.008	0.06	8	0.06	16	256
<i>S. oralis</i> 21 <sup>a)</sup>	0.015	0.03	2	0.12	2	16

Genotype: <sup>a)</sup>susceptible, <sup>b)</sup>*mefA*, <sup>c)</sup>*ermB*

Table 4. Genetic mechanism of erythromycin resistant mutants of oral Streptococci and MICs

Strains (no.)	MIC of			Presence of			
	TEL	CAM	AZM	<i>ermA</i>	<i>ermB</i>	<i>ermC</i>	<i>mefA</i>
<i>S. mitis</i> 9	0.06	1	16	-	+	-	-
<i>S. mitis</i> 13	0.06	0.5	2	-	-	-	-
<i>S. mitis</i> 14	0.12	1	4	-	-	-	+
<i>S. mitis</i> 15	0.06	0.5	4	-	-	-	+
<i>S. oralis</i> 9	0.25	2	8	-	-	-	-
<i>S. sanguis</i> 11	0.25	4	8	-	-	-	+
<i>S. intermedius</i> 7	0.5	> 128	> 128	-	-	-	-
<i>S. intermedius</i> 20	0.06	32	> 128	-	+	-	-

TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin

出は認められなかったが、マクロライド耐性株 8 株のうち 5 株から *ermB* または *mefA* のいずれかの遺伝子が検出された。すなわち *S. mitis* No.9 株 (CAM, MIC 1 µg/mL, AZM, MIC 16 µg/mL) からは *ermB* 遺伝子が認められた。*S. mitis* No.14 株 (CAM, MIC 1 µg/mL, AZM, MIC 4 µg/mL) および *S. mitis* No.15 株 (CAM, MIC 0.5 µg/mL, AZM, MIC 4 µg/mL) からは *erm* 遺伝子は検出されなかったが *mefA* 遺伝子が検出された。*S. sanguis* No.11 株 (CAM, MIC 4 µg/mL, AZM, MIC 8 µg/mL) からは *erm* 遺伝子は検出されなかったが *mefA* 遺伝子が検出された。*S. intermedius* No.20 株 (CAM, MIC 32 µg/mL, AZM, MIC > 128 µg/mL) からは *ermB* 遺伝子が検出された。いずれの試験菌株からも *ermA* および *ermC* 遺伝子は検出されなかった。また、マクロライド高度耐性 *S. intermedius* No.7 株 (CAM および AZM, MIC > 128 µg/mL) からはいずれの遺伝子も検出されなかった。*ermB* 遺伝子、*mefA* 遺伝子保有株においても TEL は 14 および 15 員環マクロライド系抗菌薬と交叉耐性を示さなかった。

### III. 考察

歯性感染症は、oral streptococci と *Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属などの嫌気性菌と複数菌感染症によるものが多い<sup>1)</sup>。マクロライド系抗菌薬はこれらの菌種に対する強い抗菌力と口腔組織の移行が β-ラクタム薬より優れているため歯性感染症の治療に用いられているが、主要起炎菌である oral streptococci に対する抗菌力は今回の試験でも明らかなように高度耐性株を認め、マクロライド系抗菌薬に交叉耐性を示した。斉藤らの報告<sup>1)</sup>でも同様に耐性菌の頻度が高い *S. mitis* に対しては CAM の MIC range は ≤ 0.025 ~ > 100 µg/mL, MIC<sub>90</sub> は 6.25 µg/mL, AZM の MIC range は ≤ 0.025 ~ > 100 µg/mL, MIC<sub>90</sub> は 25 µg/mL であった。CAM および EM の oral streptococci における高度耐性株は 1989 年の歯性感染症臨床分離菌の報告でも > 100 µg/mL 以上の株がすでに認められ、明らかな 2 峰性の MIC 分布を示していた<sup>6)</sup>。血液培養から検出される *S. mitis* においても耐性化が認められる。Fernando ら<sup>7)</sup>は血液培養から検出されるピリダンスグループの *Streptococcus* 属のなかでは、*S. mitis* の検出率が 77.9% ともっとも高く、penicillin G および EM の耐性率が 43.5% および 38.5% と高いと報告している。

マクロライド耐性機構のうち、*Streptococcus* 属においては薬剤の蓄積低下で、リボソームの質的变化と能動的排出の 2 つが報告されている。リボソームの質的变化は *erm* 遺伝子にコードされたリボソーム RNA メチルトランスフェラーゼ (rRNA メチラーゼ) により 23 S rRNA の特定アデニン残基のひとつである A 2058 がジメチル化を受け N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup> ジメチルアデニンとなり、マクロライド薬との親和性を失うことにより薬剤耐性が発

現する<sup>8-10)</sup>。今回の検討では EM の MIC 1 µg/mL 以上のマクロライド耐性 oral streptococci 8 株のうち 5 株から *ermB* または *mefA* のいずれかの遺伝子が検出された。*ermB* 遺伝子保有 *S. mitis* (CAM, MIC 1 µg/mL, AZM, MIC 16 µg/mL) および *S. intermedius* (CAM, MIC 32 µg/mL, AZM, MIC > 128 µg/mL) は *ermB* 遺伝子の変異による耐性であるが、これら薬剤の MIC は大きく異なっていた。この理由として菌種によるメチル化の度合いの相違、または *ermB* 以外の作用などの要因が考えられる。また、JARI らは *S. pyogenes* で、*ermB* 遺伝子保有株のみが TEL の MIC<sub>90</sub> が 64 µg/mL とマクロライド薬と交叉耐性を認めたが、*ermB* 遺伝子保有 *S. pneumoniae* では今回のわれわれの *ermB* 遺伝子保有 oral streptococci の成績と同様に耐性株は認められず、理由のひとつとして菌種により、23 SrRNA のドメインの変異が異なるとしている<sup>11)</sup>。われわれの今回の成績でもマクロライド高度耐性 *S. intermedius* (CAM, AZM, MIC > 128 µg/mL) では *ermB* 遺伝子のいずれも検出されず、23 SrRNA, L4 蛋白の変異など他の耐性機構<sup>9, 12, 13)</sup>による可能性が示唆された。

能動的排出の *mef* 遺伝子保有株は今回の成績では *ermB* 遺伝子保有株と異なり、高度耐性株は認められず CAM の MIC が 1, 0.5 および 4 µg/mL, AZM の MIC が 4 および 8 µg/mL と *ermB* 保有株とは異なった結果であった。*Streptococcus* 属の他の菌種でも *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* およびグループ C *Streptococcus* の *mef* 遺伝子保有株は *erm* 遺伝子保有株と比較し MIC の上昇が軽度で高度耐性株を認めていなかった。*mef* 遺伝子は 14 および 15 員環マクロライドのみ排出し、16 員環マクロライドには耐性が認められないことが知られている。われわれはリンコサマイド系および 16 員環マクロライド薬の検討を行わなかったが、*mef* 遺伝子保有 *Streptococcus* 属でも他の菌種と同様に clindamycin, spiramycin は 14 および 15 員環マクロライド薬と交叉耐性を示さないとする報告がみられる<sup>14)</sup>。

他方、ケトライド系抗菌薬である TEL は誘導型マクロライド耐性菌に有用であると報告されている<sup>7, 8, 11, 14)</sup>。われわれの成績も oral streptococci 140 株に対する TEL の MIC は 0.5 µg/mL 以下ですべての菌の発育を阻止し、マクロライド薬と交叉耐性を認めず、ABPC および LVFX を含めた試験薬剤のなかでもっとも優れた抗菌力を示した。また、TEL の抗菌力については *Streptococcus* 属を含むグラム陽性球菌に対してきわめて強い活性をもつことが知られている。その理由のひとつとして、マクロライド耐性株に対しても交叉耐性を示さないこと<sup>12)</sup>、すなわち、今回われわれが検討した各種マクロライド耐性遺伝子を保有する株に対しても強い活性を有していた。以上の結果から TEL は臨床分離 oral

streptococci に対してマクロライド系抗菌薬と異なり, 各種耐性株に対しても強い抗菌活性を有することから, 歯性感染症の治療薬として期待される新薬である。

#### 文 献

- 1) 斎藤かおり, 金子明寛, 高倉 淳, 他: 歯性感染症から分離された検出菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性. 日化療会誌 49: 30~35, 2001
- 2) 中島良徳: マクロライド耐性. 病原菌の薬剤耐性機構の解明とその対策 (橋本 一, 井上松久 編) p.131~143, 学会出版センター, 東京, 1993
- 3) 中島良徳: マクロライド系の耐性機構. 臨床と微生物 22: 549~555, 1995
- 4) NCCLS: Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighth Informational Supplement: M100-S8, 1998
- 5) Marmur J: A procedure for isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms. J. Mol. Biol. 3: 208~218, 1981
- 6) 佐々木次郎, 高井 宏, 椎木一雄, 他: 急性歯性感染症に対する Clarithromycin の臨床評価, Josamycin を対照とする 2 重盲検試験. Jap. J. Antibiotics 42: 983~1013, 1989
- 7) Fernando Alcaide, Miguel Angel Benítez, Jordi Carratallà et al.: In vitro activities of the new ketolide HMR 3647 (Telithromycin) in comparison with those of eight other antibiotics against viridans group Streptococci isolated from blood of neutropenic patients with cancer. Antimicrob. Agents chemother 45: 624~626, 2001
- 8) 小原康治: 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. 日化療会誌 48: 169~189, 2000
- 9) Seppälä, Skurnik H M, Soini H, et al.: A novel erythromycin resistance methylase gene (*ermTR*) in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob. Agents chemother 42: 257~262, 1998
- 10) Weisblum B: Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob. Agents. Chemother 39: 577~585, 1995
- 11) Jari Jalava, Janne Kataja, Helena Seppälä, et al.: In vitro activities of the novel ketolide telithromycin (HMR 3647) against erythromycin-resistant *Streptococcus* species. Antimicrob. Agents chemother. 45: 789~793, 2001
- 12) Gregory S T, Dahlberg A E: Erythromycin mutations in ribosomal proteins L22 and L4 perturb the higher order structure of 23 S ribosomal RNA. J. Mol. Biol 289: 827~834, 1999
- 13) 中島良徳: マクロライド系の耐性機構. 臨床と微生物 22: 549~555, 1995
- 14) Todd A Davies, Bonifacio E. Dewasse, Michael R. Jacobs, et al.: In Vitro Development of Resistance to Telithromycin (HMR 3647) four macrolides, clindamycin, and pristinamycin in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob, Agents chemother. 44: 414~417, 2001

### *In vitro* activities of telithromycin against macrolide-resistant oral streptococci

Akihiro Kaneko<sup>1)</sup>, Noriko Nakatogawa<sup>1)</sup>, Yuusuke Mori<sup>1)</sup>, Jiro Sasaki<sup>1)</sup>,  
Kaoru Matsuzaki<sup>2)</sup>, Akiko Kanayama<sup>2)</sup> and Intetsu Kobayashi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Oral Surgery, Tokai University of Medicine, Bouseidai, Kanagawa 259-1193, Japan

<sup>2)</sup>Chemotherapy Division, Mitsubishi-kagaku Bio-Clinical Laboratories

The antibacterial activities of telithromycin (TEL), azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, levofloxacin (LVFX), ampicillin (ABPC) and erythromycin (EM) were determined against 140 strains of oral streptococci, the major pathogens in dental infections. At the same time, the antibacterial activities of ketolide-antibiotics were tested against experimentally induced strains that were highly resistant to macrolides. In the EM-resistant strains, the presence of *erm* and *mef* genes was investigated. The MIC<sub>90</sub> of each of the four 14- or 15-member ring macrolide antibiotics was high against *Streptococcus mitis* in the viridans group (1 to 8 µg/mL); however the MIC of TEL was below 0.5 µg/mL, which was sufficient to inhibit the growth of all the organisms. TEL also did not exhibit cross resistance with macrolides, and displayed the most outstanding antibacterial activity among the test agents, including ABPC and LVFX. No changes were noted in *Streptococcus intermedius* before and after clarithromycin (CAM) resistance induction. After resistance induction, the MIC of CAM against *S. mitis* rose 16 times. Against two strains of *Streptococcus oralis*, the MIC of CAM rose to 16 and 256, respectively, after resistance induction. The MIC of TEL rose only slightly (from 0.03 to 0.12 µg/mL) against the strains into which CAM resistance had been induced. TEL did not exhibit cross resistance with 14- or 15-member ring macrolides in *ermB* or *mefA* gene carrying strains.