

## 【総説】

# Vancomycin-resistant enterococci (VRE) に対する抗菌化学療法

—リネゾリドを中心に—

柳原 克紀<sup>1)2)</sup>・河野 茂<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学医学部第二内科\*

<sup>2)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬物治療学

<sup>3)</sup>同 感染分子病態学

(平成 14 年 6 月 24 日受付・平成 14 年 7 月 25 日受理)

Linezolid (LZD) は米国ファルマシア・アップジョン社で合成された oxazolidinone 骨格を有する薬剤であり、30 年ぶりに新しい分類に属する抗菌薬として開発されている。LZD は 50 S サブユニットのドメイン V に特異的に結合することにより、50 S リボゾーム、30 S リボゾーム、m-RNA および f-Met-t-RNA からなる開始複合体の形成を阻害する。その結果、既存の抗菌薬と異なり、蛋白合成の開始を抑制することにより抗菌力を発揮する。LZD は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) といった多剤耐性菌に対しても良好な抗菌力を発揮するため、新規の抗菌薬としておおいに期待されている。2002 年 6 月現在、米国をはじめ多くの国々において承認されている。わが国においては VRE 感染症のみの適応で 2001 年 3 月に承認され、現在 MRSA 感染症に対する臨床試験が進行中である。

**Key words:** linezolid, オキサゾリジノン系, vancomycin-resistant enterococci

近年、MRSA や vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) などの耐性ブドウ球菌<sup>1-3)</sup>、vancomycin-resistant enterococci (VRE)<sup>4)</sup>ならびに PRSP<sup>5)</sup>に代表されるグラム陽性菌の耐性化が臨床的に大きな問題になっている。国際的な SENTRY サーベイランスプログラム<sup>6)</sup>などにより、MRSA の分離頻度は 30~60% ときわめて高いことが警告されている。また、VRE は米国において 1990 年頃より増加傾向を示し、院内感染症の原因菌として重要になっている。わが国でも最近分離例が報告されるようになっており<sup>7)</sup>、今後難治性感染症の原因菌として、増加することが危惧されている。これら多剤耐性の陽性球菌に対する新しい抗菌薬として、ストレプトグラミン系<sup>8)</sup>、ケトライド系<sup>10)</sup>、新規グリコペチド系<sup>11,12)</sup>およびオキサゾリジノン系<sup>13,14)</sup>が開発されている。

オキサゾリジノン系抗菌薬の開発は、1987 年の EI du Pont De Nemours 社の報告が最初であった<sup>15)</sup>。動物実験における毒性が明らかになり、いったん開発は中止されたものの<sup>16)</sup>、ファルマシア社のエペラゾリドと LZD の発見により、脚光を浴びるようになった<sup>17)</sup>。臨床第 I 相試験では、副作用はほとんど認められず、臨床試験で十分な有効性が明らかになり、上市された。

Linezolid (LZD) はオキサゾリジノン (Oxazolidinone) 骨格 (Fig. 1) を有する新規クラスに分類される合成抗菌薬である。MRSA、VRE およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) などの多剤耐性陽性球菌に対しても良好な抗菌力を発揮し、特に、従来の抗菌薬が無効である VRE に有効であることは

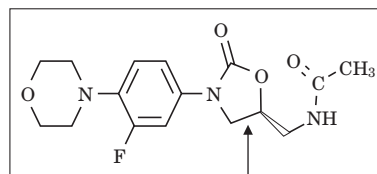
特筆すべきことである。

2002 年 6 月現在、米国をはじめ多くの国において承認され、日本でも MRSA 感染症における臨床試験が進められている。

## I. LZD の作用機序

LZD は 50 S サブユニットのドメイン V に特異的に結合することにより、50 S リボゾーム、30 S リボゾーム、m-RNA および f-Met-t-RNA からなる開始複合体の形成を阻害する<sup>18-21)</sup>。その結果、既存の抗菌薬と異なり、蛋白合成の開始を抑制することにより抗菌力を発揮する。このように従来の抗菌薬とは異なる作用機序をもつため、交差耐性を生じにくいと考えられている<sup>22)</sup>。本剤特有の作用機序として次の 3 つにまとめることができる。

① LZD はリボゾーム 50 S サブユニットと特異的に



oxazolidinone

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Fig. 1. Linezolid.

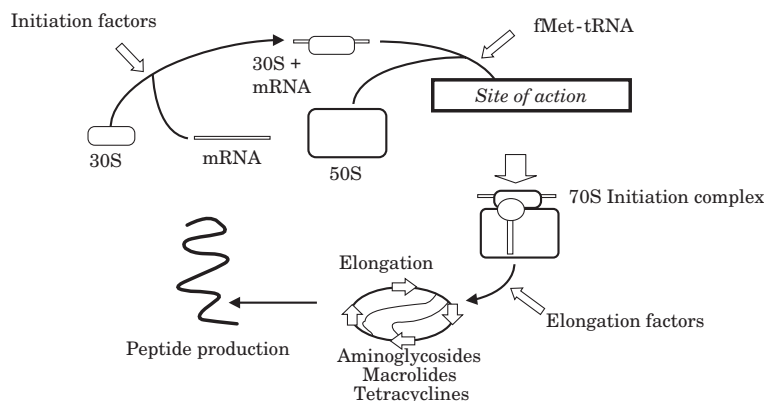


Fig. 2. Linezolid mechanism of action.

結合し、機能性 70 S 開始複合体の形成を阻害する。

② LZD は細菌の蛋白合成過程の早い段階を標的とする。

③ LZD の *in vitro* 耐性機構は、23 SrRNA の突然変異によるものと考えられ、その耐性獲得は緩徐である。

本薬の作用機序を模式的に Fig. 2 に示した。

## II. *In vitro* における抗菌活性

LZD は 4 µg/mL 以下の濃度で、ブドウ球菌 [MRSA およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) を含む]<sup>23-25</sup>、腸球菌 [VRE を含む]<sup>26-27</sup>、および肺炎球菌 [ペニシリン中等度耐性菌 (PISP) および PRSP を含む]<sup>28-30</sup> のほぼすべてのグラム陽性菌に抗菌活性を示している。

最近問題となっているグリコペプチド低感受性のブドウ球菌<sup>31</sup>に対しても、良好な抗菌活性が期待されている。バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* に対する LZD の MIC<sub>50</sub> ならびに MIC<sub>90</sub> を示す (Table 1)<sup>32</sup>。

## III. *In vivo* における抗菌活性 (動物実験)

マウス腹腔内感染モデルにおける検討<sup>33</sup>では、VRE, MRSA, メチシリンコアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) ならびに PRSP に対して良好な成績を示し

た。軟部組織ブドウ球菌感染モデル<sup>34</sup>に対しても、LZD は優れた効果を示した。MRSA および VRE 心内膜炎モデルに対しても、同様な成績が報告されている<sup>35,36</sup>。

呼吸器感染症に関しては、血行性肺感染モデルを用いた検討が行われた<sup>37</sup>。VISA (Mu 50) 感染症に対しても優れた効果が示されており、これらの感染症にも有効性が期待される。VISA に関しては、最初の分離例<sup>2</sup>以来、まだ報告は少ないものの、将来増加していくことが懸念されている。

## IV. 薬物動態

LZD は、好ましい臨床薬物動態学的特徴を有し、経口投与も静脈内投与も可能である。LZD の血漿中濃度は、静脈内および経口のいずれの投与経路でも同じであるため (100% バイオアベイラビリティ)、重症患者では静脈内投与で開始し、症状の改善に伴い、同じく有効な経口薬 (錠剤) に変更することができる (スイッチ療法)。経口および点滴静注 375 mg 単回投与における血漿中濃度の推移を Fig. 3 に示す<sup>38</sup>。両投与群ともほぼ同様の動態を示し、経口投与でも高い血漿中濃度を保つことが可能である。経口薬からの吸収は食物の影響を受けず、さらに成人用量は年齢または性別にもとづく調整

Table 1. Antimicrobial activity of antibiotics against VRE

Pathogen (number)	Antibiotics	MIC (µg/mL)		
		50%	90%	range
<i>E. faecalis</i> (31)	linezolid	2	4	2-4
	ampicillin	1	2	1-4
	vancomycin	256	512	8->512
	minocycline	8	16	0.12-16
<i>E. faecium</i> (VanA) (23)	linezolid	2	2	2-4
	ampicillin	128	>128	2->128
	vancomycin	512	512	256->512
	minocycline	0.12	16	0.06->16

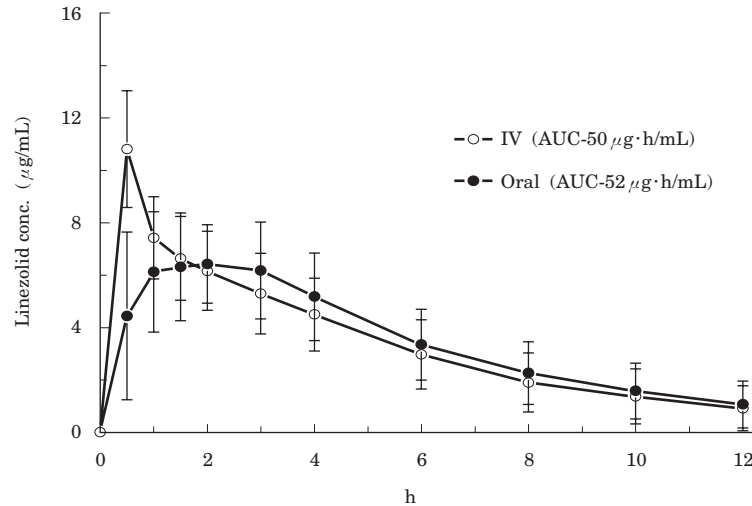


Fig. 3. Plasmas linezolid after oral or IV routes 375 mg (mean±SD, n=12).

Table 2. Clinical effect of linezolid on gram-positive cocci infection

Diseases	N (cases)	% cured	Control	% cured
Hospital-acquired pneumonia	396	66.4	vancomycin	68.1
Community-acquired pneumonia (in-patients)	747	90.8	cephalosporin	88.6
Community-acquired pneumonia (out-patients)	540	89.6	cefepodoxime	90.8
Severe skin infection	819	90.7	oxacillin/dicloxacillin	86.3
Mild skin infection	1,805	91.3	clarithromycin	87.0

を行う必要がない。主たる代謝は、広範な組織での非酵素的酸化反応による不活性型へのアニオン代謝で行われる。よって腎臓または肝臓に軽度から中等度の障害がある患者においても、成人用量を調整することなく使用できる。

薬物動態と臨床効果の関連では、LZDの効果にはtime above MICがもっともよい指標になるとされている<sup>39)</sup>。

#### V. 臨床的有用性

臨床試験は世界40か国以上の国々で、5,000例を超える症例に対して行われた。対象疾患はグラム陽性球菌による肺炎（市中肺炎および院内肺炎）、皮膚軟部組織感染症、菌血症であった。その臨床的有用性の概略をTable 2に示す<sup>40)</sup>。すべての対象疾患において、対照薬と同等かそれ以上の成績が得られており、LZDの有効性が示されている。院内肺炎に対して実施されたvancomycin (VCM) との二重盲検試験<sup>41)</sup> (aztreonamとの併用) では、同等の臨床効果ならびに細菌学的効果が認められた。米国感染症学会 (IDSA) の市中肺炎ガイドラインにおいても、MRSAに対する第2選択薬として推奨されている<sup>42)</sup>。

#### VI. VRE 感染症に対する効果

VRE 感染症に対する患者救済を目的とした使用では、VRE 感染症に対する LZD の有効性が示された。治癒率

Table 3. Effect of linezolid on VRE infection

Effect	Low-dose (200 mgx2) % cured	High-dose (600 mgx2) % cured
Clinical	73.7	88.6
Bacteriological	75.9	85.7

が高用量群 (600 mg の 1 日 2 回投与) で 88.6%、低用量群 (200 mg の 1 日 2 回投与) では 73.7% であった。細菌学的効果は高用量群で 85.7%、低用量群で 75.9% であり、高い治癒率が得られており、きわめて有用と判断される<sup>43)</sup> (Table 3)。

重症 VRE 感染症 15 例に対して LZD は、細菌学的に有効であったという報告もある<sup>44)</sup>。

わが国では幸いなことに、まだ VRE の症例はきわめてまれであり、われわれが 1995 年に行った当院分離菌での検討では、まったく検出されなかった<sup>45)</sup>。小栗らが行った糞便中の VRE 検出によっても、1,583 株中 4 株ときわめてまれであった<sup>46)</sup>。しかしながら、わが国において VCM が頻用されている現況を考えた場合、VRE 感染症の増加を危惧せざるを得ない。

また、VRE ではないが、既存の抗菌薬治療に難渋する腸球菌性胆管炎などに時に遭遇する。そのような症例の多くは腎機能障害や肝機能障害を併発しており、既存のグリコペプチド系抗菌薬を使用することがしばしば困

Table 4. Quinupristin/dalfopristin versus linezolid

	Quinupristin/dalfopristin	Linezolid
Brand name	Synercid®	Zyvox®
Spectrum	gram-positive cocci except for <i>E. faecalis</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>legionella</i>	gram-positive cocci including VR <i>E. faecalis</i>
Site of action	Ribosome 50 s subunit	Ribosome 50 s subunit initial phase
PAE against	0.2–3.5 h	0.8 h
Peak conc.	2.6–3.16/7.12–9.14	18
T <sub>1/2</sub>	0.83–1.14/0.45–0.9	4.5

難な場合が多い。われわれはそのような症例に対して、LZD が有効であった症例を報告しており<sup>47)</sup>、LZD は救命的な抗菌薬になり得るものと考えられる。

### VII. 安全性

オキサゾリジノンはモノアミン・オキシダーゼ阻害薬であるため、開発当初は副作用が懸念された<sup>16)</sup>。その後の *in vitro* の解析でその作用はきわめて弱いことが明らかになっている<sup>48)</sup>。臨床試験において安全性に関しても、高い忍容性が示されている。有害事象は、下痢、嘔気および頭痛であり、大半の有害事象は一過性で、軽度から中等度であった。通常の投与量である 600 mg の 1 日 2 回、28 日間までの投与では、安全性に関して臨床的に問題になる有害事象は認められていない。長期投与により可逆性の血小板減少をきたす可能性があり、2 週間以上の投与に際しては十分な注意が必要である。

### VIII. 他の抗 VRE 薬との比較

他の抗 VRE 薬としては、quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR) (ストレプトグラミン系)<sup>49)</sup>、ダプトマイシン (リポペプチド系)<sup>50)</sup>、LY 333328 (グリコペプチド系)<sup>51)</sup>、GAR-936 (グリシルサイクリン)<sup>52)</sup>、DQ-113 (ニューキノロン系)<sup>53)</sup>などが挙げられる。そのなかで、臨床応用されているのは QPR/DPR のみであり、他は依然開発中である。QPR/DPR は、ストレプトグラミン系の抗菌薬で、プリスチナマイシン I 誘導体である QPR とプリナスタチン II 誘導体である DPR が 3:7 の比率で配合されている。いずれも細菌のリボゾームの 50 s sub unit に作用する蛋白合成阻害剤である。それぞれ単独での抗菌活性は静菌的でそれほど強くなく、ブドウ球菌およびレンサ球菌に対する MIC は 0.12~125 µg/mL である。両成分は強い相乗効果を示し、少なくともそれぞれを 8:92 から 92:8 の割合で配合することによりその配合比に関係なく、MIC 値が 0.03~15 µg/mL と単独の MIC 値と比較して抗菌力の改善が認められる。グラム陽性球菌に加え、*Moraxella catarrhalis* や *Mycoplasma*、一部の嫌気性菌に対しても抗菌活性を有する。バンコマイシン耐性 *E. faecium* (VREF) に対しては良好な抗菌力を有し、MIC<sub>90</sub> は 1~4 µg/mL と報告

されている。*E. faecalis* に対しては、VCM の感受性にかかわらず抗菌活性が弱く、その理由は不明である。英国では 1999 年 9 月より、米国では同年 12 月より市販されている。米国での適応症は VREF 感染症、MSSA および *Streptococcus pyogenes* による皮膚感染症である。わが国でも 2002 年 1 月に VREF 感染症の適応が承認された。LZD と QPR/DPR の比較を Table 4 に示す。LZD の特徴としては、*E. faecalis* を含めたグラム陽性球菌全般に有効であることや、注射薬と経口薬の両剤形があるため使用しやすい点が挙げられる。

### IX. おわりに

このように LZD はまったく新規の抗菌薬であり、抗菌活性のみならず、薬物体内動態、代謝においてもユニークな点を有している。特に、忍用性とバイオアベイラビリティは高く評価される。

LZD は重篤な VRE 感染症に対して、もっとも期待される抗菌薬である。そのために頻用されすぎる懸念もあるが、耐性菌がすでにわずかながら出現していること<sup>55,56)</sup>を十分に考慮し、耐性菌の誘導を避けるために、適正な使用が強く望まれる。

最後に、わが国はまだ VRE 感染症例もきわめて少ないので、VRE の蔓延を未然に防ぐ対策が重要であることを強調したい。

### 文 献

- 1) Panlilio A L, Culver D H, Gaynes R P, et al.: Methicillin-resistant *S. aureus* in US hospitals, 1975–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 582–586, 1992
- 2) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al.: A methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother.* 40: 135–136, 1997
- 3) Centers for Disease Control and Prevention, Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin—United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46: 813–815, 1997
- 4) Jones R N, Sader H S, Erwin M E, et al.: Emerging multiply resistant enterococci among clinical isolates I: prevalence data from 97 medical center

- surveillance studies in the United States. *Diag Microbiol Infect Dis* 21: 85~93, 1995
- 5) Doern G V, Pfaller M A, Kugler K, et al.: Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 27: 764~768, 1997
  - 6) Diekema D J, Pfaller M A, Schmitz F J, et al.: Survey of infections due to *Staphylococcus* sp: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 32 (S): 114~132, 2001
  - 7) Moellering R C: Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 26: 1196~1199, 1998
  - 8) 荒川宣親: VRE (Vancomycin Resistant Enterococci: バンコマイシン耐性腸球菌), *Infectious Diseases Weekly Report (IDWR)*, 感染症週報, 厚生省/国立感染症研究所: 通巻第 2 巻第 20 号: 8~10, 2000
  - 9) Linden P K, Pasculle A W, McDevitt D, et al.: Effect of quinupristin-dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: comparison with a control cohort. *J Antimicrob Chemother* 39 (S): 145~151, 1997
  - 10) Malathum K, Coque T M, Singh S V, et al.: *In vitro* activities of two ketolides, HMR 3647 and HMR 3004, against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 930~936, 1999
  - 11) Jones R N, Barrett M S, Erwin M E: *In vitro* activity and spectrum of LY 333328, a novel glycopeptide derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 488~493, 1997
  - 12) Alborn W E, Allen N E, Preston D A: Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2282~2287, 1991
  - 13) Ford C W, Hame J C, Stapert D, et al.: Oxazolidinones: new antibacterial agents. *Trends Microbiol* 5: 196~200, 1997
  - 14) Diekema D J, Jones R N: Oxazolidinones: a review. *Drugs* 59: 7~16, 2000
  - 15) Slee A M, Wuonola M A, McRipley R J, et al.: Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: *in vitro* and *in vivo* activities of DuP 105 and DuP 721. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1791~1797, 1987
  - 16) Brickner S J: Oxazolidinone antibacterial agents. *Curr Pharm Design* 2: 175~194, 1996
  - 17) Brickner S J, Hutchinson D K, Barbachyn M R, et al.: Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 39: 673~679, 1996
  - 18) Eustice D C, Feldman P A, Zajaz I, et al.: Mechanism of action of DuP-721: inhibition of an early event during initiation of protein synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1218~1222, 1988
  - 19) Daly J S, Eliopoulos G M, Reiszner I, et al.: Activity and mechanism of action of DuP-105 and DuP-721, new oxazolidinone compounds. *J Antimicrob Chemother* 21: 721~730, 1988
  - 20) Shinabarger D L, Marotti K R, Murray R W, et al.: Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2132~2136, 1997
  - 21) Lin A H, Murray R W, Vidmar T J, et al.: The oxazolidinone eperezolid binds to the 50 S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2127~2131, 1997
  - 22) Murray R W, Schaadt R D, Zurenko G E, et al.: Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperezolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription-translation assay. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 947~950, 1998
  - 23) Fines M, Leclercq R: Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 45: 797~802, 2000
  - 24) Kaatz G W, Seo S M: *In vitro* activities of oxazolidinone compounds U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 799~801, 1996
  - 25) Jorgensen J H, McElmeel M L, Trippy C W: *In vitro* activities of the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 465~467, 1997
  - 26) Noskin G A, Siddiqui F, Stosor V, et al.: *In vitro* activities of linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2059~2062, 1999
  - 27) Rybak M J, Hershberger E, Moldovan T, et al.: *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1062~1066, 2000
  - 28) Betriu C, Redondo M, Palau M L, et al.: Comparative *in vitro* activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin, and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1838~1841, 2000
  - 29) Spangler S K, Jacobs M R, Appelbaum P C: Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), cefditoren (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 481~484, 1996
  - 30) Mason E O, Lamberth L B, Kaplan S L: *In vitro* activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cepha-

- losporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1039~1040, 1996
- 31) Hiramatsu K: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 1: 147~155, 2001
- 32) Eliopoulos G M, Wennersten C B, Gold H S, et al.: *In vitro* activities of new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1745~1747, 1996
- 33) Ford C W, Hamel J C, Wilson D M, et al.: *In vivo* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1508~1513, 1996
- 34) Pelton S I, Figueira M, Albut R, et al.: Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 654~657, 2000
- 35) Dailey C F, Dileto-Fang C L, Buchanan L V, et al.: Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2304~2308, 2001
- 36) Patel R, Rouse M S, Piper K E, et al.: Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 621~623, 2001
- 37) Yanagihara K, Kaneko Y, Miyazaki Y, et al.: Efficacy of linezolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-insensitive *S. aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 3288~3291, 2002
- 38) Stalker D J, Wajszczuk C P, Batts D H: Linezolid safety, tolerance, and pharmacokinetics following oral dosing twice daily for 14.5 days. In: 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington DC, 1997); abstr A-115
- 39) Craig W A: Postantibiotic effect and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. In: Expanding indications for the new macrolides, azalides, streptogramins, (Zinner S H, Young L S, Acar J F, Neu H C ed.) p.27~38, Marcel Dekker, New York, NY, 1997
- 40) ファルマシア社内資料
- 41) Rubinstein E, Cammarata S K, Oliphant T H, et al.: Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 32: 402~412, 2001
- 42) Bartlett J G, Dowell S F, Mandell L A, et al.: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis* 31: 347~382, 2000
- 43) ファルマシア社内資料
- 44) Chien J W, Kucia M L, Salata R A: Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 30: 146~151, 2000
- 45) Hirakata Y, Yamaguchi T, Izumikawa K, et al.: *In vitro* susceptibility studies and detection of vancomycin resistance genes in clinical isolates of enterococci in Nagasaki, Japan. *Epidemiol. Infect* 119: 175~181, 1997
- 46) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: 東日本における患者糞便内のバンコマイシン耐性 *Enterococcus* (VRE) の検出状況—45施設の成績—. *感染症誌* 75: 541~550, 2001
- 47) 柳原克紀, 栗原慎太郎, 金子幸弘, 他: オキサゾリジノン系抗菌薬リネゾリドが有効であった *Enterococcus faecium* 胆管炎の一例. *化学療法の領域* 18: 110~115, 2002
- 48) Antal E J, Hendershot P E, Batts D H, et al.: Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. *J Clin Pharmacol* 41: 552~562, 2001
- 49) Lamb H L, Figgitt D P, Faulds D: Quinupristin/Dalfopristin: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 58: 1061~1097, 1999
- 50) Rybak M J, Hershberger E, Moldovan T, et al.: *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1062~1066, 2000
- 51) Schwalbe R S, McIntosh A C, Qaiyumi S, et al.: *In vitro* activity of LY 333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2416~2419, 1996
- 52) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother* 43: 738~744, 1999
- 53) Tanaka M, Yamazaki E, Chiba M, et al.: *In vitro* antibacterial activities of DQ-113, a potent quinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 904~908, 2002
- 54) Gonzales R D, Schreckenberger P C, Graham M B, et al.: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 357: 1179, 2001
- 55) Tsiodras S, Gold H S, Sakoulas G, et al.: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 358: 207~208, 2001

## Antimicrobial agents against vancomycin-resistant enterococci (Linezolid)

Katsunori Yanagihara<sup>1)2)</sup> and Shigeru Kohno<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine, The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, 852-8501 Japan

<sup>2)</sup>Department of Pharmacotherapeutics, Nagasaki University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

<sup>3)</sup>Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences

Oxazolidinones are a new class of antimicrobials with a unique mechanism of action. This class of bacterial protein synthesis inhibitors functions by binding to the 50 S ribosomal subunit and preventing formation of a functional initiation complex in bacterial translation systems. Linezolid (LZD), an oxazolidinone anti-bacterial agent with a mechanism of action distinct from those of conventional antibacterial agents, was recently developed and its effectiveness against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or vancomycin-insensitive *S. aureus* (VISA) highly anticipated. LZD has been approved as a new antibiotic against infections with gram-positive organisms by many countries, including the United States. A clinical trial with LZD against MRSA infection has been done in Japan.