

## 【原著・基礎】

Telithromycin の *Legionella* 菌種に対する *in vitro* 抗菌力—*Legionella* 菌種の標準株, 臨床分離株に対する抗菌力—

齋藤 厚・小出 道夫・新垣 紀子

琉球大学医学部第一内科学教室\*

*Legionella* 菌種の標準株および *Legionella pneumophila* 臨床分離株に対する telithromycin (TEL) の *in vitro* 抗菌力を erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), levofloxacin および sparfloxacin と比較した。*Legionella* 菌種の標準株および *L. pneumophila* の日本での臨床分離株に対する TEL の MIC<sub>90</sub> は, それぞれ 0.5 および 0.25 μg/mL であった。この TEL の活性は, EM および AZM よりも強く, CAM よりやや弱かった。以上の結果より, TEL は *Legionella* 菌種による肺炎に対して優れた治療薬となりうることを示唆された。

**Key words:** telithromycin, *Legionella*, 標準株, 臨床分離株, *in vitro* 抗菌力

*Legionella* 菌種は致死的な感染症を含む重篤な市中感染<sup>1,2)</sup>や院内感染肺炎の原因菌となる<sup>3)</sup>。Erythromycin (EM) と rifampicin は一般的に *Legionella* 感染症に対して選択される薬剤である<sup>4,5)</sup>。その理由は, これら薬剤は食細胞に取り込まれ, *Legionella* 菌の細胞内増殖を阻害するからである<sup>6,7)</sup>。

ケトライドは新たに合成された, EM の L-クラディオースを 8-ケトグループに置換した抗生物質である<sup>8)</sup>。1 位をアミノブチリダゾール側鎖に化学修飾した新しいケトライドである telithromycin (TEL) は, ほとんどの呼吸器感染起炎菌に対して, EM, clarithromycin (CAM) および azithromycin (AZM) よりも強い活性を有することが報告されている<sup>9~15)</sup>。また, ケトライドは非定型細菌の *Mycoplasma*, *Legionella* および *Chlamydia* 菌種に対して抗菌活性を有する<sup>16~18)</sup>。本研究で, われわれは *Legionella* 菌種の標準株と臨床分離株を用い, TEL の *in vitro* 抗菌力を EM, CAM, AZM, levofloxacin (LVFX) および sparfloxacin (SPFX) と比較検討した。また, 米国において分離された *Legionella pneumophila* と日本の分離株に対する *in vitro* 抗菌力も比較検討した。

## I. 材料と方法

## 1. 使用菌株

当教室保存の標準菌株 38 株 (*L. pneumophila* 13 株を含む) と, *L. pneumophila* 18 株を含む日本での臨床分離株 21 株および米国で分離された *L. pneumophila* 17 株を用いた。

## 2. 使用薬剤および調製法

TEL はアベンティスファーマより, EM は大日本製薬より, CAM は大正製薬より, AZM はファイザー研究所より, LVFX は第一製薬より, SPFX は大日本製薬より分与を受けた。いずれも力価の明らかな原末を用い

た。

TEL はメタノール: エタノール: 蒸留水 = 4.8: 43.3: 51.9 の溶液に, EM, CAM および AZM はエタノールに, LVFX および SPFX は 0.1 N NaOH を含む蒸留水に用時溶解した。TEL, EM, CAM および AZM は 80 μg/mL, LVFX と SPFX は 10 μg/mL の溶液を調製した。

## 3. 感受性測定法

感受性測定はアルファ・ケトグルタル酸を添加した緩衝化酵母エキス液体培地 (BYE-アルファ液体培地) を用いた微量液体希釈法により行った<sup>19,20)</sup>。薬剤溶液を BYE-アルファ液体培地で 10 倍希釈し, さらにこれを 2 倍系列で希釈することにより, TEL, EM, CAM および AZM については 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.063, 0.032 および 0.016 μg/mL の濃度, LVFX および SPFX は, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.063, 0.032, 0.016, 0.008, 0.004 および 0.002 μg/mL の濃度の薬剤を含む BYE-アルファ液体培地を作製した。1 × 10<sup>8</sup> CFU/mL に調製した菌液 1~2 μL を, 薬剤を含む BYE-アルファ培地 100 μL に接種し, 35℃ で 3 日間培養した。培養終了後, 肉眼的に発育の有無を測定し, 発育が認められなかった最小薬物濃度を MIC 値として求めた。各菌株の MIC をもとに各薬剤の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> を求めた。

## II. 結果

*Legionella* 標準株 38 株に対する TEL および対照薬剤の MIC を Tables 1, 2 に示した。TEL は *Legionella* 菌種の血清型に関係なくこれら菌株に対して強い抗菌活性を示した。TEL の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は 0.25 および 0.5 μg/mL であった。対照薬の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は, それぞれ, EM では 0.5 と 2 μg/mL, CAM では 0.063 と

\*沖縄県中頭郡西原町字上原 207

Table 1. Antimicrobial activity of telithromycin and other antibiotics against reference strains of *Legionella pneumophila*

Species	Serogroup		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
			TEL	EM	CAM	AZM	LVFX	SPFX
<i>L. pneumophila</i>	1	ATCC 33152	0.125	0.125	0.032	0.125	0.016	0.004
<i>L. pneumophila</i>	1	ATCC 33153	0.25	0.25	0.063	0.063	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	1	ATCC 33218	0.25	1	0.125	1	0.016	0.004
<i>L. pneumophila</i>	3	ATCC 33155	0.25	0.5	0.063	0.063	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	4	ATCC 33156	0.25	0.125	0.063	0.25	0.016	0.016
<i>L. pneumophila</i>	5	ATCC 33216	0.25	0.125	0.032	0.125	0.008	0.032
<i>L. pneumophila</i>	6	ATCC 33215	0.25	1	0.125	0.25	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	7	ATCC 33823	0.5	0.25	0.063	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	8	ATCC 35096	0.25	0.125	0.063	0.125	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	9	ATCC 35289	0.25	1	0.125	1	0.032	0.004
<i>L. pneumophila</i>	10	ATCC 43283	0.5	0.125	0.032	0.25	0.008	0.016
<i>L. pneumophila</i>	13	ATCC 43736	0.25	0.25	0.063	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	14	ATCC 43703	0.25	0.5	0.032	0.25	0.016	0.008

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, SPFX: sparfloxacin

Table 2. Antimicrobial activity of telithromycin and other antibiotics against reference strains of *Legionella* spp. other than *Legionella pneumophila*

Species	Serogroup		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
			TEL	EM	CAM	AZM	LVFX	SPFX
<i>L. dumoffi</i>	1	ATCC 33279	0.5	0.5	0.125	1	0.063	0.063
<i>L. bozemanii</i>	2	ATCC 35545	0.5	2	0.25	4	0.032	0.125
<i>L. longbeachae</i>	1	ATCC 33469	0.5	0.5	0.25	0.5	0.032	0.063
<i>L. jordanis</i>	1	ATCC 33623	0.5	2	0.5	2	0.032	0.016
<i>L. bozemanii</i>	1	ATCC 33217	0.25	2	0.125	2	0.032	0.032
<i>L. gormanii</i>	1	ATCC 33297	0.25	0.125	0.125	0.25	0.032	0.063
<i>L. longbeachae</i>	2	ATCC 33484	0.25	0.5	0.125	1	0.032	0.008
<i>L. oakridgensis</i>	1	ATCC 33761	0.5	4	0.25	2	0.032	0.032
<i>L. wadsworthii</i>	1	ATCC 33877	0.25	0.125	0.063	0.5	0.008	0.032
<i>L. feeleii</i>	1	ATCC 35072	0.5	2	0.25	2	0.008	0.016
<i>L. feeleii</i>	2	ATCC 35849	0.25	0.25	0.125	0.125	0.004	0.002
<i>L. parisiensis</i>	1	ATCC 35299	0.25	1	0.063	2	0.032	0.016
<i>L. maceachernii</i>	1	ATCC 35300	0.25	0.125	0.063	0.5	0.016	0.008
<i>L. jamestowniensis</i>	1	ATCC 35298	0.5	0.125	0.125	2	0.016	0.008
<i>L. cherrii</i>	1	ATCC 35252	0.25	0.5	0.063	2	0.032	0.063
<i>L. rubrilucens</i>	1	ATCC 35304	0.25	2	0.25	8	0.063	0.016
<i>L. birminghamesis</i>	1	ATCC 41702	0.5	1	0.063	2	0.063	0.008
<i>L. santierucis</i>	1	ATCC 35301	0.125	0.032	0.032	0.125	0.008	0.008
<i>L. moravica</i>	1	ATCC 43877	0.125	0.25	0.032	0.25	0.016	0.004
<i>L. brunensis</i>	1	ATCC 43878	0.25	1	0.125	2	0.032	0.008
<i>L. quinlivanii</i>	1	ATCC 43830	0.25	0.25	0.032	0.5	0.016	0.008
<i>L. tucsonensis</i>	1	ATCC 49180	0.5	0.125	0.032	0.25	0.008	0.032
<i>L. gratiana</i>	1	ATCC 49413	0.5	0.5	0.063	0.5	0.016	0.063
<i>L. shakespearei</i>	1	ATCC 49655	2	2	0.125	2	0.016	0.125
<i>L. lansingensis</i>	1	ATCC 49751	2	0.5	0.063	2	0.016	0.125

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, SPFX: sparfloxacin

0.25  $\mu\text{g/mL}$ , AZM では 0.5 と 2  $\mu\text{g/mL}$ , LVFX では 0.016 と 0.032  $\mu\text{g/mL}$  および SPFX では 0.008 と 0.063  $\mu\text{g/mL}$  であった (Table 3)。

日本で臨床分離された *L. pneumophila* 18 株に対する各薬剤の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ, TEL で両方とも 0.25  $\mu\text{g/mL}$ , EM で 0.125 と 2  $\mu\text{g/mL}$ , CAM で 0.032 と 0.125  $\mu\text{g/mL}$ , AZM で 0.125 と 2  $\mu\text{g/mL}$ ,

LVFX で 0.016 と 0.032  $\mu\text{g/mL}$  および SPFX で 0.008 と 0.016  $\mu\text{g/mL}$  であった (Tables 4, 5)。TEL は臨床分離株の *Legionella micadadei*, *Legionella dumoffi* および *Legionella longbeachae* に対しても強い活性を示し, その MIC は 0.25~0.5  $\mu\text{g/mL}$  であった (Table 4)。米国で分離された *L. pneumophila* 17 株に対する各薬剤の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は, それぞれ, TEL で 0.25

Table 3. MIC<sub>50</sub>s and MIC<sub>90</sub>s of telithromycin and other antibiotics for 38 reference strains of *Legionella* spp.

Antibiotic	MIC (μg/mL)		
	range	50%	90%
Telithromycin	0.125 – 2	0.25	0.5
Erythromycin	0.032 – 4	0.5	2
Clarithromycin	0.032 – 0.5	0.063	0.25
Azithromycin	0.063 – 8	0.5	2
Levofloxacin	0.004 – 0.063	0.016	0.032
Sparfloxacin	0.002 – 0.125	0.008	0.063

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

Table 5. MIC<sub>50</sub>s and MIC<sub>90</sub>s of telithromycin and other antibiotics for 18 clinical isolates of *Legionella pneumophila* in Japan

Antibiotic	MIC (μg/mL)		
	range	50%	90%
Telithromycin	0.125 – 0.5	0.25	0.25
Erythromycin	0.016 – 2	0.125	2
Clarithromycin	0.016 – 0.125	0.032	0.125
Azithromycin	0.016 – 2	0.125	2
Levofloxacin	0.004 – 0.032	0.016	0.032
Sparfloxacin	0.004 – 0.016	0.008	0.016

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

Table 4. Antimicrobial activity of telithromycin and other antibiotics against clinical isolates of *Legionella* spp. in Japan

Species		MIC (μg/mL)					
		TEL	EM	CAM	AZM	LVFX	SPFX
<i>L. pneumophila</i>	80-045	0.25	0.032	0.032	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	82-231	0.25	2	0.125	2	0.032	0.016
<i>L. pneumophila</i>	82-275	0.5	2	0.125	2	0.032	0.016
<i>L. pneumophila</i>	84-281	0.25	0.125	0.063	0.25	0.032	0.016
<i>L. pneumophila</i>	85-001	0.25	0.25	0.032	0.063	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	86-008	0.25	0.063	0.063	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	87-002	0.25	0.25	0.063	0.25	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	88-002	0.25	0.063	0.032	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	88-003	0.25	0.125	0.032	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	88-004	0.125	0.125	0.032	0.125	0.004	0.008
<i>L. pneumophila</i>	88-005	0.25	0.016	0.016	0.016	0.008	0.004
<i>L. pneumophila</i>	90-001	0.25	1	0.125	1	0.032	0.008
<i>L. pneumophila</i>	91-003	0.25	0.125	0.032	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	93-001	0.25	0.125	0.032	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	93-002	0.25	0.5	0.063	0.5	0.032	0.008
<i>L. pneumophila</i>	94-001	0.25	0.063	0.032	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	97-001	0.125	0.032	0.016	0.063	0.008	0.004
<i>L. pneumophila</i>	98-001	0.125	0.5	0.063	0.5	0.008	0.004
<i>L. micadadei</i>	86-011	0.25	1	0.125	0.063	0.032	0.016
<i>L. dumoffi</i>	86-003	0.5	0.5	0.063	1	0.032	0.063
<i>L. longbeachae</i>	96-003	0.25	0.063	0.032	0.063	0.016	0.008

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, SPFX: sparfloxacin

と 0.5 μg/mL, EM で 0.25 と 1 μg/mL, CAM で両方とも 0.063 μg/mL, AZM で 0.125 と 0.25 μg/mL, LVFX で 0.008 と 0.032 μg/mL および SPFX で 0.008 と 0.032 μg/mL であった (Tables 6, 7)。日本における *L. pneumophila* 臨床分離株と米国のそれを比較すると, TEL において MIC range, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.125~0.5 と 0.25~0.5, 0.25 と 0.25 および 0.25 と 0.5 μg/mL であった。対照薬について AZM の MIC<sub>90</sub> の 8 倍を除き, その差は 2 倍以内の範囲であった。

これらの結果から TEL は標準株の *Legionella* 菌種および日本で臨床分離された *L. pneumophila* に対して, EM および AZM よりも強く CAM よりやや弱い活性を示した。

### III. 考 察

TEL は市中呼吸器感染症起炎菌, すなわち, *Strep-*

*tococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* および非定型細菌に対して強い抗菌力を有することが報告<sup>10-18)</sup>されている。われわれは, 本研究で, 呼吸器感染症の重要な起炎菌である *Legionella* 菌種に対して TEL の活性を評価した。

その結果, TEL は標準株・臨床分離株の *Legionella* 菌種に対して EM および AZM よりも強い抗菌力を示したが, CAM よりやや弱かった。また, 日本における臨床分離株と米国のそれを比較するとその MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> とも, AZM の MIC<sub>90</sub> の 8 倍 (それぞれ 2 μg/mL および 0.25 μg/mL) を除くと, 2 倍以内の範囲であり, 大きな差異は認められなかった。

石田は日本における成人市中肺炎の起炎菌の動向を調査し, その中で *Legionella* 菌種の分離頻度は 4 例, 0.7 % と低率であったが, すべて重症例であったと報告<sup>21)</sup>し

Table 6. Antimicrobial activity of telithromycin and other antibiotics against clinical isolates of *Legionella pneumophila* in USA

Species		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
		TEL	EM	CAM	AZM	LVFX	SPFX
<i>L. pneumophila</i>	Philadelphia 2	0.25	0.25	0.063	0.25	0.016	0.016
<i>L. pneumophila</i>	New York 2	0.5	0.5	0.063	0.25	0.016	0.016
<i>L. pneumophila</i>	Bloomington 1	0.25	0.25	0.063	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	Togus 2	0.25	0.125	0.032	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	130 b	0.25	0.25	0.032	0.125	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	225 A 2	0.25	0.125	0.032	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	789 i	0.25	0.25	0.063	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-46 C	0.25	0.125	0.032	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-158	0.5	1	0.032	0.063	0.032	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-212	0.5	1	0.063	0.25	0.032	0.063
<i>L. pneumophila</i>	80-219	0.5	0.25	0.063	0.25	0.008	0.032
<i>L. pneumophila</i>	80-554	0.25	2	0.125	2	0.032	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-570	0.25	0.25	0.063	0.125	0.016	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-585	0.25	0.25	0.063	0.125	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-588 A	0.25	0.125	0.032	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-674	0.25	0.25	0.063	0.063	0.008	0.008
<i>L. pneumophila</i>	80-775	0.25	0.125	0.032	0.063	0.008	0.008

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, SPFX: sparfloxacin

Table 7. MIC<sub>50</sub>S and MIC<sub>90</sub>S of telithromycin and other antibiotics for 17 clinical isolates of *Legionella pneumophila* in USA

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	range	50%	90%
Telithromycin	0.25 - 0.5	0.25	0.5
Erythromycin	0.125 - 2	0.25	1
Clarithromycin	0.032 - 0.125	0.063	0.063
Azithromycin	0.063 - 2	0.125	0.25
Levofloxacin	0.008 - 0.032	0.008	0.032
Sparfloxacin	0.008 - 0.063	0.008	0.032

MICs were determined by a microdilution method in BYE- $\alpha$  broth.

ている。また、抗生物質を投与してもなお高い致死率を示すとの報告<sup>4)</sup>もある。*L. pneumophila* は血清、単球、好中球、肺胞マクロファージなどによる殺菌に対し抵抗性を示す<sup>22,23)</sup>。この菌の感染症に対して有効な処置は、食細胞中への透過性の良好な抗生物質にあると考えられている<sup>4,24)</sup>。TEL はヒト好中球への移行が5分で細胞外に比べ細胞内で31倍、180分で348倍高いという結果が報告<sup>25)</sup>されている。また Baltch らはヒト単球に *L. pneumophila* を食菌させたのち、10倍のMICを作用させる実験において、TELはLVFXより劣るがEMより強い作用を示すことおよび24時間後に実験系からTELを除いても抗菌活性の持続することを報告している<sup>26)</sup>。

これら報告と今回の結果からTELは *Legionella* 菌種による感染症に対し有効な薬剤となる可能性が示唆された。

#### 文 献

1) Marrie J T, Durant H, Yates L: Community-acq-

- quired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. Rev Inf Dis 11: 586~599, 1989
- 2) Falco V, Sevilla T J, Alegre J, et al.: *Legionella pneumophila*: a cause of severe community-acquired pneumonia. Chest 100: 1007~1011, 1991
- 3) Marrie J T, MacDonald S, Haldane D: Nosocomial legionnaires' disease: lessons from a four-year prospective study. Am J Infect Control 19: 79~85, 1990
- 4) Edelstein P H: Antimicrobial chemotherapy for legionnaires' disease: a review. Clin Infect Dis 21 (suppl 3): S 265~S 276, 1995
- 5) Edelstein P H, Calarco K, Yasui V K: Antimicrobial therapy of experimental legionnaires' disease in guinea pigs. Am Rev Respir Dis 130: 849~856, 1984
- 6) Nowicki M, Paucod J C, Bornstein N, et al.: Efficacy of spiramycin on experimental airborne legionellosis in guinea pigs. J. Antimicrob Chemother 22 (suppl B): 63~68, 1988
- 7) Kohno S, Koga H, Yamaguchi K, et al.: A new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental legionnaires' disease. J Antimicrob Chemother 24: 397~405, 1989
- 8) Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997. Expert Opinion on Investigational Drugs 8: 1171~1194, 1999
- 9) Biedenbach D J, Barrett M S, Jones R N: Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. Diagn Microbiol Infect Dis 31: 349~353, 1998
- 10) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR

- 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (3): 624~630, 1998
- 11) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: *In vitro* activities of the ketolide HMR 3647 against recent gram-positive clinical isolates and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (8):2138~2140, 1998
  - 12) Schülin T, Wennersten C B, Moellering Jr R C, et al.: *In-vitro* activity of the new ketolide antibiotic HMR 3647 against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 42: 297~301, 1998
  - 13) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: Antipneumococcal activities of a ketolide (HMR 3647), a streptogramin (quinupristin-dalopristin), a macrolide (erythromycin), and a lincosamide (clindamycin). *Antimicrob Agents Chemother* 42 (4): 945~946, 1998
  - 14) Reinert R R, Bryskier A, Lütticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (6): 1509~1511, 1998
  - 15) Hamilton-Miller J M T, Stah S: Comparative *in-vitro* activity of ketolide HMR 3647 and four macrolides against Gram-positive cocci of known erythromycin susceptibility strains. *J Antimicrob Chemother* 41: 649~653, 1998
  - 16) Bébéar, C M, Reraudin H, Brysker A, et al.: Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1980~1982, 2000
  - 17) Edelstein P H, Edelstein M A C: *In vitro* activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 90~95, 1999
  - 18) Roblin P M, Hammerschlag M R: *In vitro* activity of a new ketolide antibiotic; HMR 3647, against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1515~1516, 1998
  - 19) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, fourth ed. NCCLS document M7-A4. Villanova, PA: NCCLS, 1997
  - 20) Edelstein P H: Legionnaires' disease laboratory manual, Document No PB 84-156827. Springfield, VA: National Technical Information Service, 1984
  - 21) Ishida T: Etiology of community-acquired pneumonia among adult patients in Japan. (2000). *Japanese J Antibiotics*. 53 (S-B): 3~12, 2000
  - 22) Horwitz M A: Phagocytosis of microorganisms. *Rev Inf Dis* 4: 104~123, 1982
  - 23) Horwitz M A: Characterization of a virulent mutant *Legionella pneumophila* that survive but do not multiply within human monocytes. *J Exper Med* 166: 1310~1328, 1987
  - 24) Baltch A L, Smith R P, Franke M A, et al.: Antibacterial effect of levofloxacin, erythromycin and rifampin in a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 3153~3156, 1998
  - 25) Vazifeh D, Preira A, Bryskier A, et al.: Interaction between HMR 3647, a new ketolide, and human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1944~1951, 1998
  - 26) Baltch, A L, Smith R P, Ritz W J, et al.: Antibacterial effect of telithromycin (HMR 3647) and comparative antibiotics against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 46: 51~55, 2000

### *In vitro* antibacterial activities of telithromycin against *Legionella* spp.

—The antibacterial activities against standard strains and clinical isolates of *Legionella* spp.—

Atsushi Saito, Michio Koide and Noriko Arakaki

Department of Internal Medicine I, Faculty Medicine, University of the Ryukyus,  
207, Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, Japan

The *in vitro* antimicrobial activity of telithromycin (TEL) against reference strains of *Legionella* species and clinical isolates of *Legionella pneumophila* was evaluated in comparison with erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), levofloxacin and sparfloxacin. The MIC<sub>90s</sub> of TEL for reference strains and clinical isolates of *L. pneumophila* in Japan were 0.5 and 0.25 µg/mL, respectively. The activity of TEL was superior to EM and AZM, slightly less potent than CAM. Therefore, the study suggests that TEL can be effective for treatment of *Legionella* pneumonia.