

## 【短報】

臨床分離 *Chlamydia trachomatis* に対する telithromycin の抗菌活性

永山 在明

福岡大学医学部微生物・免疫学教室\*

(平成16年12月16日受付・平成17年1月26日受理)

1999年4~8月に子宮頸管炎の患者から分離された新鮮な臨床分離 *Chlamydia trachomatis* 18株に対する telithromycin (TEL) の *in vitro* 抗クラミジア活性を clarithromycin (CAM), erythromycin (EM) および azithromycin (AZM) と比較検討した。

その結果, MIC range と MIC<sub>90</sub> はそれぞれ TEL (0.008~0.031 µg/mL, 0.031 µg/mL), CAM (0.008~0.031 µg/mL, 0.031 µg/mL), EM (0.125~0.25 µg/mL, 0.25 µg/mL) および AZM (0.063~0.25 µg/mL, 0.25 µg/mL) であった。TEL は CAM と同程度の高い活性を示し, EM および AZM に比べて MIC<sub>90</sub> で約8倍強い活性を示した。

以上の結果より, TEL は *C. trachomatis* 感染症に対して臨床上有用な薬剤となる可能性が示唆された。

**Key words:** telithromycin, *Chlamydia trachomatis*, antimicrobial activity

Telithromycin (TEL) は, マクロラクトン環の11位水酸基をメトキシ化し, 8位クラディノース基をケトン基で置換した, ケトライドと称される化合物群に分類される新しいタイプの抗菌薬である。TEL は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* を含む市中呼吸器感染症起炎菌に対してマクロライド系抗菌薬よりも強い抗菌力を示すことや, 非定型病原体の *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* および *Chlamydia pneumoniae* に対して抗菌活性を有することが報告されている。また, ペニシリン耐性, マクロライド耐性肺炎球菌に対しても強い抗菌活性を示すことが報告<sup>1,2)</sup>されている。

*Chlamydia trachomatis* は, 性感染症 (sexually transmitted diseases; STD) の起炎菌として最も多く分離される菌の一つであり<sup>3)</sup>, 妊婦検診において正常妊婦の3~5%にクラミジア保菌者が見出されていることから, 自覚症状のない感染者はかなりあるものと推測されている<sup>4)</sup>。そこで今回, 国内で広がりを見せ, 年次的にも増加傾向にあり, 若年層の患者が多く社会的問題となっている<sup>3)</sup> *C. trachomatis* の新鮮臨床分離株に対する TEL の活性を, 1999年4~8月に子宮頸管炎の患者から分離された18株を用いて clarithromycin (CAM), erythromycin (EM) および azithromycin (AZM) と比較検討した。

対照株として D/UW-3Cx 株を使用した。

被験薬剤として TEL, 対照薬剤として CAM, EM, AZM をアベンティス ファーマ, フランスから入手した。いずれも抗菌薬はすべて力価の明らかなものを用いた。

TEL, EM はエタノールに, CAM, AZM はメタノールに溶解し, Eagle's MEM 培地で希釈した。すなわち, 目的とする最高試験薬剤濃度の20倍の薬剤を含むアルコール溶液 (原液 master solution) を調整し, 使用時にまず原液 1 mL を Eagle's MEM 培地 9 mL に加え, 2倍濃度の薬剤溶液 10 mL を得た。ついで, 5 mL 単位でピペットを用いて2倍希釈系列を作製した。

最小発育阻止濃度 (MIC) は, 日本化学療法学会で定めた, クラミジアに対する MIC 測定標準法<sup>5)</sup>に従って測定した。

1999年4~8月に子宮頸管炎の患者から分離した18株の新鮮臨床分離 *C. trachomatis* に対する TEL の抗クラミジア活性を, 対照薬として, CAM, EM および AZM を用いて比較検討した結果を Table 1 に示す。TEL の MIC range は 0.008~0.031 µg/mL, MIC<sub>90</sub> は 0.031 µg/mL と高い活性を示した。CAM の MIC range は 0.008~0.031 µg/mL, MIC<sub>90</sub> は 0.031 µg/mL と TEL と同程度の高い活性を示した。他のマクロライド系の薬剤である EM の MIC range は 0.125~0.25 µg/mL, MIC<sub>90</sub> が 0.25 µg/mL であり, また, AZM の MIC range は 0.063~0.25 µg/mL, MIC<sub>90</sub> は 0.25 µg/mL であった。TEL はこれらの薬剤に比べて MIC<sub>90</sub> で8倍強い活性を示した。なお, D/UW-3Cx 株に対して, TEL, CAM では 0.016 µg/mL, EM, AZM では 0.125 µg/mL の活性が認められた。

TEL は市中呼吸器感染症の重要な起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対して強い抗菌力を示す。また, 非定型病原体の *M. pneu-*

\*福岡県福岡市城南区七隈7-45-1

Table 1. *In vitro* activity of telithromycin and other antibiotics for 18 clinical isolates of *C. trachomatis*

Antibiotic	No. of isolates							MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )								
	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	Total		
Telithromycin	4	11	3				18	0.016	0.031
Clarithromycin	6	9	3				18	0.016	0.031
Erythromycin					15	3	18	0.125	0.25
Azithromycin				4	12	2	18	0.125	0.25

*moniae*, *Legionella* および *C. pneumoniae* に対しても高い活性を有することが報告されている。本報告では、これら呼吸器感染症の起炎菌と異なり、STDの中で分離株数が多い *C. trachomatis* に着目し、それに対する TEL の抗クラミジア活性を検討した。*C. trachomatis* による感染で男性では尿道炎、女性では子宮頸管炎、骨盤内感染症、不妊などを起こす。特に、女性では自覚症状のない場合が多く、近年急激に感染患者数が増加し危惧されている<sup>4)</sup>。今回、TEL の *C. trachomatis* に対する抗クラミジア活性試験の結果から MIC range が 0.008 ~ 0.031  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC<sub>90</sub> が 0.031  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と CAM および AZM と同様な強い活性を示し、臨床上有用な薬剤になると考えられた。Boswell らは、眼と性器標本から分離した *C. trachomatis* 6 株について TEL, EM, roxithromycin, doxycycline および levofloxacin (LVFX) の抗クラミジア活性を検討している。本検討と実験方法が異なる(宿主細胞 HeLa229 が McCoy 細胞、培養時間 72 時間が 48 時間)が TEL の MIC range は 0.03 ~ 0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、その後 TEL をとり除きこれをさらに 48 時間培養した封入体形成阻害を MLC (minimum lethal concentration) として表し、その range は 0.06 ~ 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示したと報告<sup>6)</sup>している。TEL は MIC, MLC とともに強い活性を示した。対照薬の EM は MIC range が 0.25 ~ 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MLC range が 2 ~ 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

*C. trachomatis* は変性細胞内寄生性の微生物であり、人工培地での培養は不可能で、宿主細胞の中で増殖する。したがって、このクラミジア感染症に対して有効な治療は、抗クラミジア活性と併せて、細胞中への移行性の良好な抗微生物薬を用いることが必要である。TEL はヒト好中球への移行が良好で、細胞外に比べて細胞内濃度が 5 分で 31 倍、薬剤添加後 180 分で 348 倍高いという結果が報告<sup>7)</sup>されている。また、菌種は異なるが、Baltch らはヒト単球に肺炎レジオネラ菌を食菌させた後、MIC の 10 倍量の薬剤を添加する実験において、TEL は LVFX より劣るが EM より強い効果を示すこと、ならびに 24 時間後

に実験系から TEL を除去しても、抗菌活性が持続されることを報告<sup>8)</sup>している。また、日本化学療法学会の定めた *C. trachomatis* の MIC 測定法は、HeLa299 細胞内での封入体形成阻害を指標としていることから、この測定系は、*C. trachomatis* に対する抗微生物薬の直接の作用と抗微生物薬の細胞内移行性の 2 つの作用を同時に測定した結果を表している。

これらの報告と今回の実験結果から、TEL は *C. trachomatis* による感染症に有効な薬剤となる可能性が示唆された。

#### 文 献

- 1) 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: 624 ~ 630, 1998
- 2) 伊藤輝代, 堀典子, 黒田博子, 他: Telithromycin の各臨床分離株に対する抗菌力の検討。日化療会誌 51 (Suppl 1) 38 ~ 45, 2003
- 3) 熊本悦明, 碓井 亜: 日本における性感染症 (STD) 流行の実態調査 2000 年度の STD・センチネル・サーベイランス報告。日性感染症 12: 32 ~ 67, 2001
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター 感染症発生動向調査週報: 感染症の話 性器クラミジア感染症, 2000
- 5) クラミジア MIC 測定法 日本化学療法学会標準法 (1991 年改訂版), *Chemother* 40: 303 ~ 314, 1992
- 6) Boswell F J, Andrews J M, Ashby J P, et al: The in-vitro activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 42: 703 ~ 709, 1998
- 7) Vazifeh D, Preira A, Bryskier A, et al: Interactions between HMR 3647, a new ketolide, and human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1944 ~ 1951, 1998
- 8) Baltch A L, Smith R P, Ritz W J, et al: Antibacterial effect of telithromycin (HMR3647) and comparative antibiotics against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 46: 51 ~ 55, 2000

Antichlamydial activity of telithromycin against *Chlamydia trachomatis*  
Antichlamydial activity against fresh clinical isolates of *C. trachomatis*

Ariaki Nagayama

Department of Microbiology and Immunology, Fukuoka University School of Medicine,  
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka, Japan

The *in vitro* antichlamydial activity of telithromycin (TEL) against fresh clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* (18 isolates) from patients with cervicitis in 1999 (April to August) was examined versus clarithromycin (CAM), erythromycin (EM), and azithromycin (AZM).

Results showed that the MIC range and MIC<sub>90</sub> were TEL (0.008-0.031 μg/mL, 0.031 μg/mL), CAM (0.008-0.031 μg/mL, 0.031 μg/mL), EM (0.125-0.25 μg/mL, 0.25 μg/mL), and AZM (0.063-0.25 μg/mL, 0.25 μg/mL).

TEL showed high antichlamydial activity similar to CAM and was about 8 times as potent as EM and AZM in MIC<sub>90</sub>.

This suggests that TEL is clinically effective against *C. trachomatis* infections.