

【総説】

新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討

—Telithromycin を中心に—

井上 松久¹⁾・賀来 満夫²⁾・西野 武志³⁾・平冨 洋一⁴⁾・河野 茂⁵⁾¹⁾北里大学医学部微生物学*, ²⁾東北大学大学院医学系研究科病態制御学講座分子診断学分野,³⁾京都薬科大学微生物学教室, ⁴⁾長崎大学医学部附属病院検査部,⁵⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学講座

(平成 15 年 3 月 28 日受付・平成 15 年 5 月 6 日受理)

ケトライド系抗菌薬は、新しい範疇に属する抗菌薬として世界各地で開発が進められている。ケトライド系抗菌薬は天然のケトライド系化合物の特徴に着目して創薬が開始され、もっとも開発が進んだものとして telithromycin が世界の多くの国で臨床使用されるようになった。その化学構造上の特徴はマクロラクトン環の 8 位にケトン基を有することであり、細菌学的には呼吸器および耳鼻咽喉科感染病原体菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラカタラリス菌、非定型微生物、細胞内寄生性細菌）に対して強い抗菌力を示す。特にペニシリン、マクロライドのみならずキノロン耐性肺炎球菌に対しても強い活性を有し、他の抗菌薬との間に交差耐性を示さないという特徴を有する。

Key words: ケトライド, telithromycin

ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) は、2001 年にドイツで最初に上市され、現在では、フランス、イタリアなどのヨーロッパ諸国、中南米およびアジア・オセアニアにおいて市販されている。日本においても 2002 年に申請され、現在審査中である。また、TEL 以外にも、後期臨床試験実施中の cethromycin (ABT-773) をはじめ、多くのケトライド系抗菌薬が開発中である¹⁻³⁾。

ケトライド系化合物は天然に存在する物質であり、1950 年に pikromycin が、1955 年に narbomycin がそれぞれ発見された⁴⁾。これらの天然のケトライド系化合物は、1952 年に発見された erythromycin (EM) と共通のラクトン環を有するものの、EM の主要構成部分であるクラディノース糖鎖を

もたず、かわりにケトン基を有する (Fig. 1)。また、EM のように耐性を誘導しないことなど、薬物学的性状も EM とは異なることが知られていた^{5,6)}。しかしながら、これら初期のケトライド系化合物は経口投与による吸収性が悪く、臨床の場に供されるまでに至らなかった。

一方、マクロライド系抗菌薬は 1953 年に EM が臨床で使用された後、その胃酸に対する安定性や体内動態の改善を目的として clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), azithromycin (AZM) などの抗菌薬が創薬され、市販されている。また、マクロライド系抗菌薬と類似の作用機序を有するリンコサミド系抗菌薬は嫌気性菌に対して、ストレプトグラミン系抗菌薬はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびバ

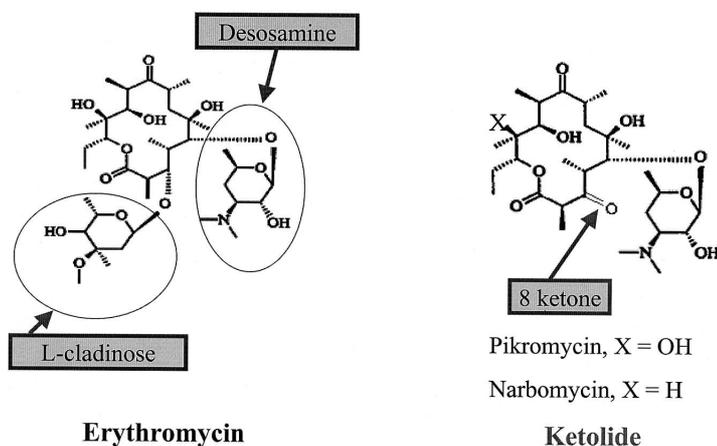


Fig. 1. Chemical structures of erythromycin and ketolide.

ンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌力の改善を目的として、創薬された。

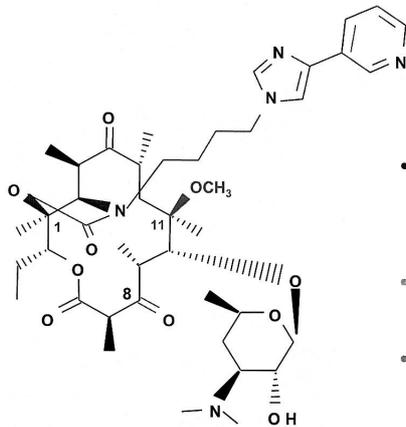
近年、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) やマクロライド耐性肺炎球菌 (ERSP, erythromycin-resistant *S. pneumoniae*) が臨床上の大きな問題になっており、これらの耐性菌に対する抗菌力が期待できるケトライド系化合物が再び注目を集め、その臨床での使用可能なケトライド系抗菌薬の創薬が進められた。その理由は、クラディノース糖鎖のかわりにケトン基を有するという主要構成部分の相違から、マクロライド耐性の誘導能がないというケトライド系化合物の特性に加え、ラクトン環の1位に側鎖を導入することにより細菌リボソームへの親和性をより強くしうることが期待されたからである。世界初のケトライド系抗菌薬である TEL は、1位にアミノブチリダゾール基が導入されている (Fig. 2)。

本論文では、新たな抗菌薬グループとしてのケトライド系

抗菌薬の特徴を TEL の試験結果を中心に、作用部位、耐性誘導能および耐性菌に対する抗菌力、特に多剤耐性肺炎球菌に対する抗菌活性の面から紹介する。

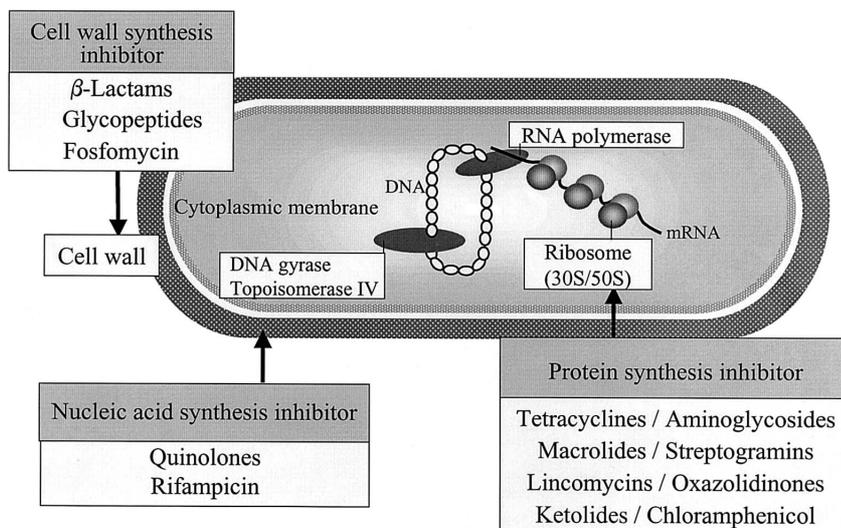
I. 作用機序

現在市販の抗菌薬のほとんどは、その作用機序にもとづいて細胞壁合成阻害薬、核酸合成阻害薬および蛋白合成阻害薬の3種類に分類される⁷⁾ (Fig. 3)。細胞壁合成阻害薬には β -ラクタム系やグリコペプチド系抗菌薬があり、核酸合成阻害薬にはキノロン系抗菌薬が含まれる。現在までのところ、蛋白合成阻害薬の範疇には多くの抗菌薬が含まれているが、化学構造および作用部位の相違、耐性菌への抗菌力の有無により細分されている。この分類法にしたがえば、ケトライド系抗菌薬も蛋白合成阻害薬の一部であるが、化学構造の相違に加えて、作用機序の面からもこれまでの蛋白合成阻害薬にはみられない特徴を有する。



- C8-keto:
 - Acid stability
 - Prevents induction of resistance
- C11-methoxy:
 - Acid stability
- N1-Aminobutyridazol:
 - Potentiation of antibacterial activity

Fig. 2. Chemical structure of telithromycin.



Totsuka K.: *Medical Practice* 18(8): 1244, 2001

Fig. 3. Mechanism of action antibacterial drugs.

細菌の蛋白質合成は一部の細胞質蛋白とともに細菌リボソームによって触媒される。細菌リボソーム (70 S) は 30 S サブユニットと 50 S サブユニットから構成されており、2つの各サブユニットは約 50 のリボソーム蛋白と 3つのリボソーム RNA (rRNA) からなる。30 S サブユニットは 16S rRNA と 21 種の蛋白からなるのに対して、50 S サブユニットは 5 S rRNA と 23 S rRNA が 34 種の蛋白とともに形成されている。このリボソームの主要な機能は、メッセンジャー RNA (mRNA) にコードされる遺伝メッセージの蛋白への翻訳である (Fig. 4)。この過程で、細菌リボソームは周期的にサブユニットに分かれ、再結合して完全なリボソーム (70 S) 粒子になるリボソームサイクルを繰り返す。サイクルの開始 (開始過程) 時点では、30 S サブユニットが mRNA とホルミルメチオニン (fmet-tRNA) を運ぶイニシエーターアミノアシルトランスフェラーゼ RNA (tRNA) と結合する。その後、30 S サブユニットは 50 S サブユニットと結合して完全な蛋白合成開始複合体 (70 S) を形成する。オキサゾリジノン系抗菌薬は、50 S サブユニットに結合して、蛋白合成開始複合体の形成を抑制することにより抗菌活性を發揮するとされている⁸⁻¹⁰。また、テトラサイクリン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬は主に 30 S サブユニットに結合してその作用を發揮する^{11,12}。

50 S サブユニットの触媒中心には、アミノアシル-

tRNA 誘導体の 2つの結合 (A と P) 部位があり、蛋白合成の第 2 過程 (ペプチドの伸長過程) ではアミノ酸が結合して蛋白鎖を形成する。各アミノ酸の追加には次の 3 ステップがある。①A 部位における活性化アミノ酸型 (アミノアシル-tRNA) の結合、②供与部位 P にあるペプチド-tRNA と受容部位 A にあるアミノアシル-tRNA 間のペプチド化反応、③A 部位から P 部位へのペプチジル-tRNA の移動 (転座) である。蛋白の構成成分となるアミノ酸が存在する限り何回でもこの 3 段階のプロセスが繰り返し実行され、完了すると蛋白鎖は tRNA, mRNA, リボソームとともに放出され (終了過程), 70 S 粒子はサブユニットに分かれて別のサイクルを開始する準備段階に入る。

Chloramphenicol (CP) やストレプトグラミン A 抗菌薬は、ペプチジルトランスフェラーゼ中心に結合してペプチジルトランスフェラーゼを阻害する^{13,14}。一方、マクロライド, lincomycin (LCM), ストレプトグラミン B, およびケトライド系抗菌薬は蛋白鎖の伸長を防止し、不完全なペプチド鎖を放出させることにより蛋白合成を抑制する¹³⁻¹⁵。

マクロライド, LCM, ストレプトグラミン B 系抗菌薬は、50 S サブユニット中の 23 S rRNA のドメイン V の 2058 位および A 2059 位アデニン残基付近に結合すると考えられている^{14,15}。これらの薬物は 23 S rRNA のドメイン V の 2058 位のメチル化された菌に対して交

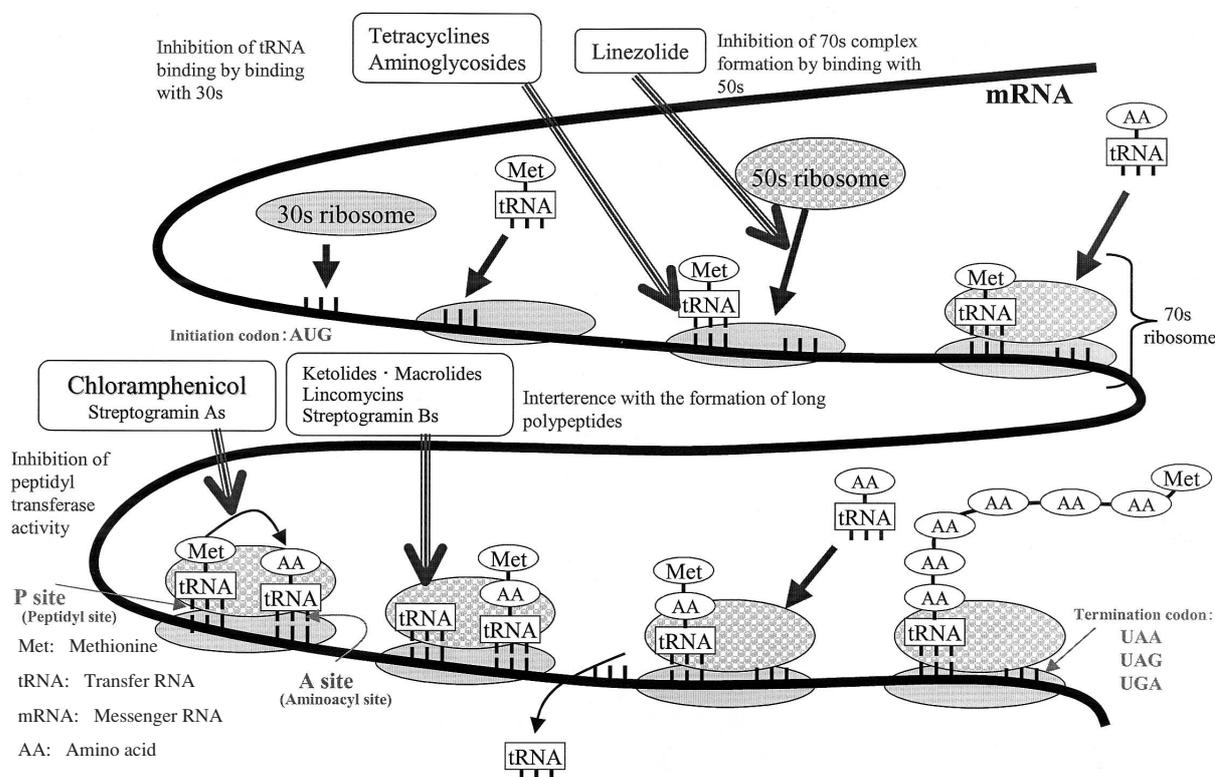


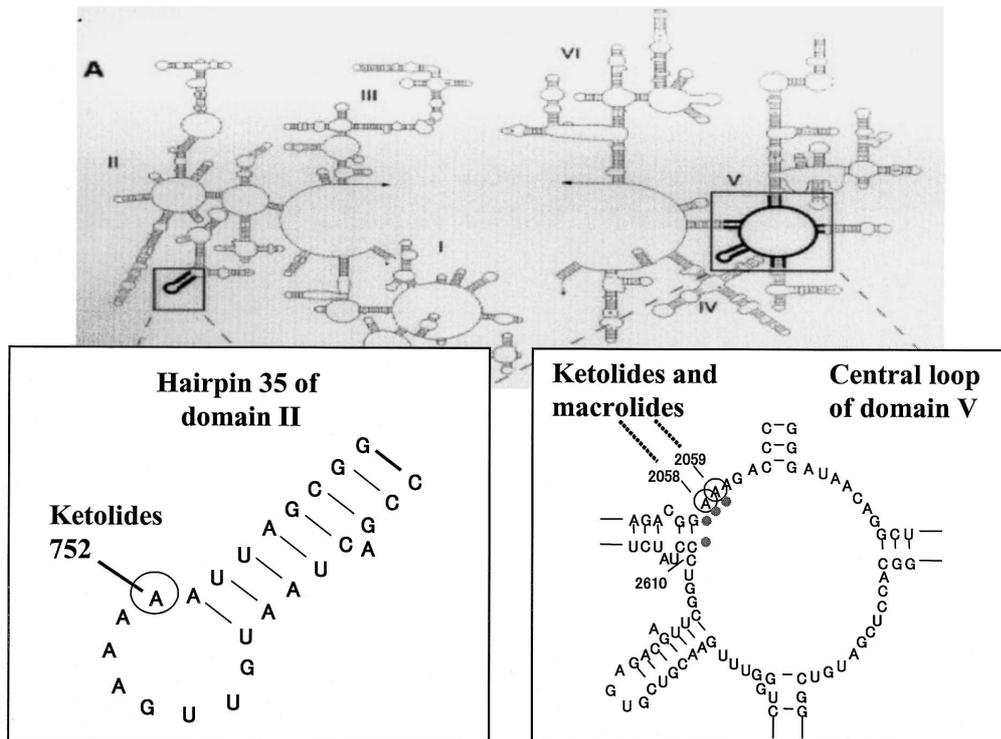
Fig. 4. Sites action of protein synthesis inhibitors.

差耐性を示すことから、化学構造が異なるものの、その結合部位は非常に近いと推定されている。

一方、ケトライド系抗菌薬は、マクロライド、LCM, ストレプトグラミン B 系抗菌薬の結合部位に加えて、さらに、23S rRNA のドメイン II に対しても結合親和性を示すことが footprinting 実験により証明されている¹⁶⁻¹⁸⁾ (Fig. 5)。また、最近その三次元構造が、結晶解析の結果から明らかにされた^{13,15)} (Figs. 6, 7)。

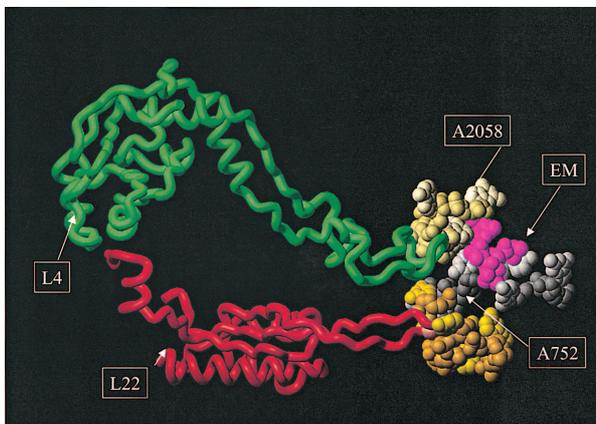
Footprinting 実験において、硫酸ジメチル (DMS) を

用いた rRNA の修飾に対する各薬剤の影響を調べた結果、TEL は 23 S rRNA ドメイン V の 2058 位および 2059 位アデニン残基に加えて、ドメイン II の 752 位アデニン残基の DMS による修飾を抑制した。一方、対照の EM は 2058 位および 2059 位アデニン残基の修飾は抑制したが、752 位アデニン残基の修飾はむしろ増強した。また、TEL の化学構造からラクトン環の 1 位における延長構造を除いた RU 56006 は、752 位アデニン残基に対して抑制作用を示さなかった。これに対して糖鎖



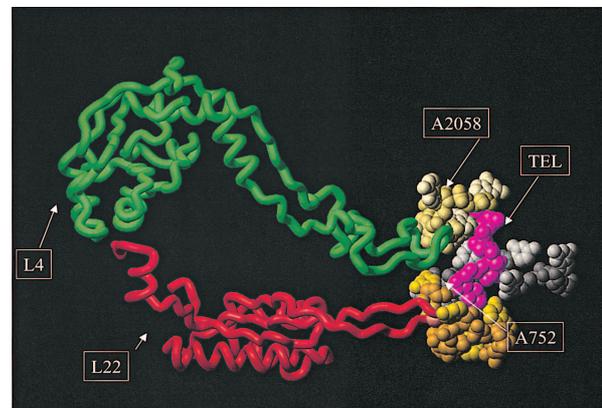
Hansen L.H. et al.: *Mol Microbiol* 31: 623-631, 1999

Fig. 5. Binding sites of ketolides and macrolides on the 23 S rRNA of the bacterial ribosome.



Schlüzen F. et al.: *Nature* 413: 814-821, 2001

Fig. 6. Binding sites of macrolides.



Poehlsgaard J. & Douthwaite S.: *Curr Drug Targets - Infect Disorders* 2: 67-78, 2002

Fig. 7. Binding sites of ketolides.

およびラクトン環の1位における延長構造を有するRU 66252は、TELと同様の成績であったことから、752位アデニン残基の保護効果は糖鎖の有無に関係せずに、ラクトン環の1位におけるアミノプチリダゾール基によるものであることが明らかにされている (Table 1, Fig. 8)。

また、ドメインV2058位アデニン残基の突然変異株リボソームへのTELの結合親和性 (KD値 7.9×10^{-6}) は、EM (KD値 1.9×10^{-4}) に比べ約25倍強いことから、TELのドメインII752位アデニン残基との結合が、その抗菌活性に関与していると考えられている (Table 2)。

また、ドメインVがメチル化された肺炎球菌リボソームに対してもTELが結合能を有することが報告されて

いる¹⁹⁾。

II. 抗菌スペクトル

細菌感染症の原因菌には、グラム陽性、陰性、嫌気性菌と種々の細菌が挙げられ、しかも重篤な症状を呈する疾患をきたす呼吸器、耳鼻咽喉科感染症の主たる原因菌としては、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) などが重要である。

TELは、グラム陽性、グラム陰性、嫌気性および非定型微生物を含む細菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対し強い抗菌活性を発揮する。肺炎球菌においては既存のペニシリンあるいはマクロライドに対して耐性を有する菌株に対しても優れた抗菌活

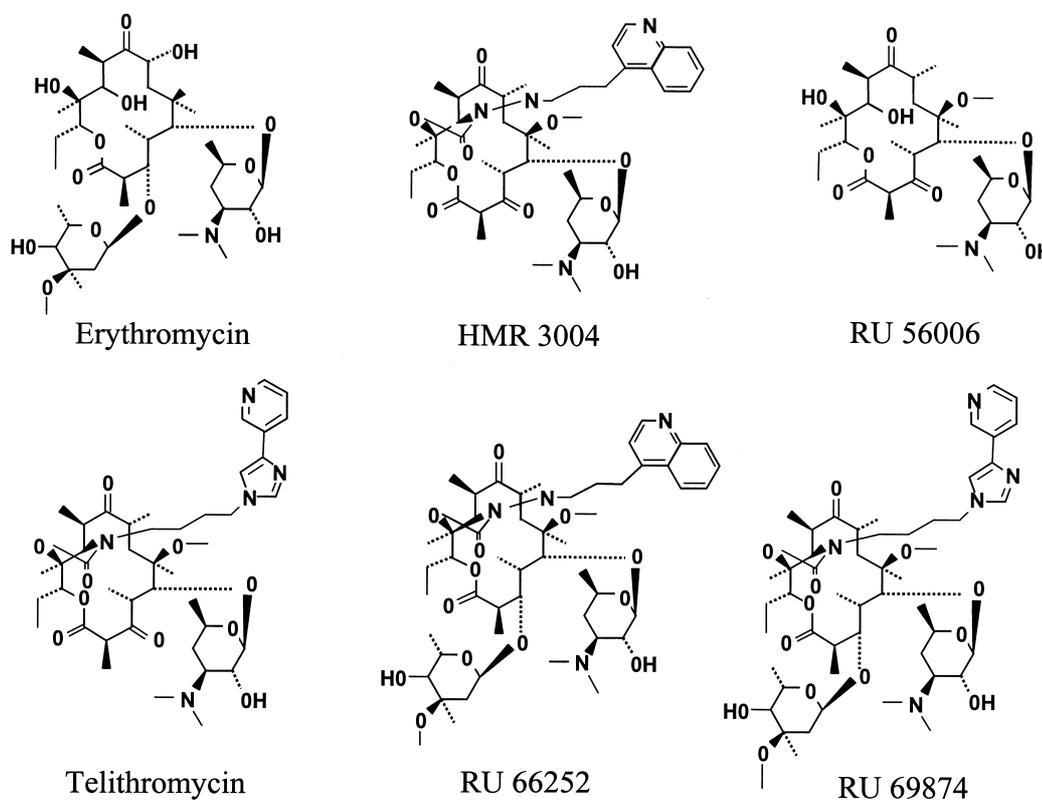


Fig. 8. Chemical structure of erythromycin and telithromycin and their derivatives.

Table 1. Effect on modification of ribosomal RNA by dimethyl sulfate

	No drug	Erythromycin	HMR 3004	Telithromycin	RU 66252	RU 56006
A 752	1.00	1.57 (± 0.24)	0.18 (± 0.10)	0.36 (± 0.15)	0.35 (± 0.11)	0.98 (± 0.07)
A 2058	1.00	0.08 (± 0.03)	0.08 (± 0.02)	0.08 (± 0.03)	0.07 (± 0.02)	0.09 (± 0.02)
A 2059	1.00	0.16 (± 0.04)	0.18 (± 0.05)	0.15 (± 0.02)	0.18 (± 0.04)	0.19 (± 0.05)
A 2062	1.00	1.21 (± 0.09)	1.63 (± 0.18)	1.55 (± 0.16)	1.80 (± 0.25)	1.30 (± 0.12)
G 2505	1.00	0.28 (± 0.12)	0.34 (± 0.14)	0.31 (± 0.18)	0.21 (± 0.12)	ND

Drugs at saturating concentrations (100 μ M to 1 mM) were bound to wild-type ribosomes at 100 nM in experiments. Only the positions at which binding of the drugs alters base reactivities are shown here. Each data is based on three to eight independent experiments. Standard deviations are shown in parentheses. ND: not determined.

Table 2. Dissociation constants for wild-type and mutant *Escherichia coli* ribosomes

Drugs	Kd (M) *			
	wild type	ratio	A 2058→G	ratio
Erythromycin	$1.4(\pm 0.2) \times 10^{-8}$	1	$1.9(\pm 0.3) \times 10^{-4}$	1
HMR 3004	$1.6(\pm 0.3) \times 10^{-9}$	0.114	$6.9(\pm 1.4) \times 10^{-6}$	0.036
Telithromycin	$1.3(\pm 0.2) \times 10^{-9}$	0.093	$7.9(\pm 1.9) \times 10^{-6}$	0.042
RU 66252	$2.9(\pm 0.2) \times 10^{-9}$	0.207	$2.7(\pm 1.2) \times 10^{-6}$	0.014
RU 56006	$9.8(\pm 1.1) \times 10^{-7}$	70	$>2.5 \times 10^{-2}$	>132

Values are derived from measurements of antibiotic protection of nucleotides A 2058 and A 2059 based on chemical modification by dimethyl sulfate.

Ratio = Kd values relative to erythromycin's. Kd*: Kd dissociation.

Douthwaite S, et al.: *Mol Microbiol* 36: 183~193, 2000

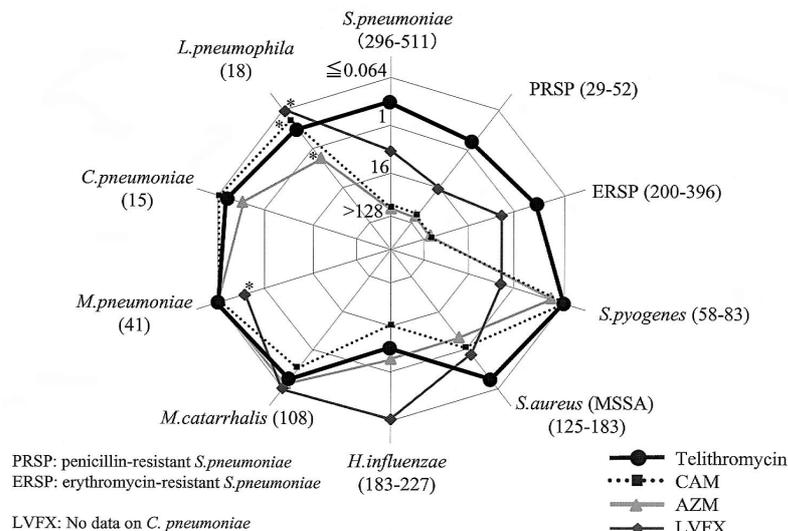


Fig. 9. Antibacterial spectrum against clinical isolates (MIC_{90}).

性を示す。さらに近年問題になっているキノロン耐性菌に対しても強い抗菌活性を保持している。また、グラム陰性菌であるインフルエンザ菌やモラクセラ・カタラリスに対しても β -ラクタマーゼ産生の影響を受けずに抗菌力を発揮し、非定型微生物 (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* および *Legionella pneumophila*) に対しても強い抗菌活性を示すことが明らかになっている^{20~27)} (Fig. 9)。

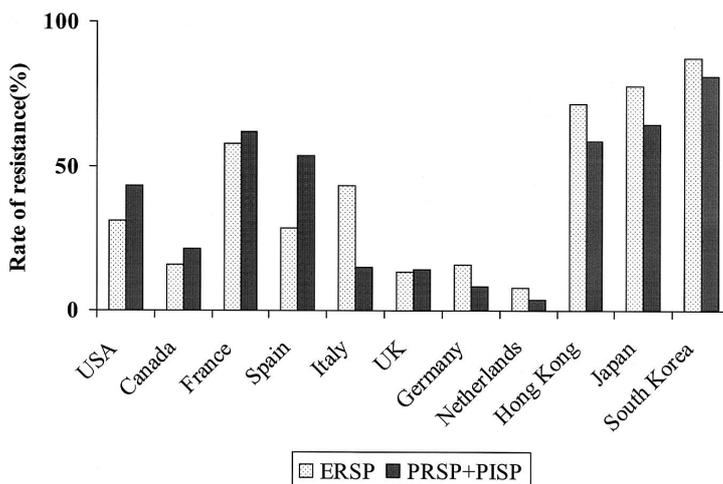
TELはこのように市中感染による呼吸器感染症、耳鼻咽喉科感染症の主要起炎菌すべてに対して抗菌力を発揮するため、本剤の呼吸器および耳鼻咽喉科感染症の治療における有用性が期待されている。

III. 肺炎球菌に対する抗菌力

近年、肺炎球菌の耐性化が、世界的に進行している。1990年代に入り、penicillin G (PCG), EMに加えてCPあるいは第三世代セフェム系抗菌薬などに対して耐性を示す多剤耐性株が市中分離菌からも検出されるようになり、治療上の大きな問題となっていることは周知の事実である。日本を含めアジア地域においてその傾向が顕著である。

現在、呼吸器感染症の起炎微生物の薬剤耐性動向を調査する世界的疫学調査が進められるようになり、1999年から「ケトライド系抗生物質テリスロマイシンに対する耐性菌発現に関する予測的疫学調査 (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin (PROTEKT))」が世界的規模で実施されている²⁸⁾。その調査結果では、世界主要各国における1999~2000年臨床分離株における耐性化率の比較では、日本で分離された肺炎球菌の中等度耐性を加えたペニシリン耐性頻度は64.3%、セフェム耐性頻度は54.5~81.2%以上であり、その頻度は非常に高い。同様に、韓国および香港でのペニシリン耐性はそれぞれ81%および58.5%と高頻度である。米国でのペニシリン耐性頻度は約50%、欧州における耐性頻度は各国で大きく異なり約4~55%である。また、マクロライドの耐性頻度は、日本においては77.9%と非常に高く、米国での耐性頻度は約30%、欧州における耐性率は国によって約7~55%と大きな開きがみられている (Fig. 10)。

また、ニューキノロン系抗菌薬の臨床使用が広まるに



Felmingham D. et al.: JAC 50(S1): 25-37, 2002

Fig. 10. Rates of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin and macrolide.

つれ、キノロン耐性肺炎球菌も報告されるようになり、香港ではすでに耐性化率は14.3%である。日本でのキノロン耐性化率は、現在1.3%であるが、世界的にもキノロン使用量が多いことから、今後キノロン耐性肺炎球菌の動向には注意を払う必要がある。

1. 世界各国の肺炎球菌に対する抗菌力

PROTEKTにより1999~2000年に呼吸器、耳鼻咽喉科感染症から分離された3,362株の肺炎球菌に対するTELの抗菌力は、MIC₅₀が0.015 µg/mL、MIC₉₀では0.12 µg/mLであり、TELのNCCLS暫定感受性ブレイクポイント (S: MIC < 1 µg/mL) によって感受性率を積算すると99.9%の菌株が感受性であった (Table 3)。

このTELの抗菌活性は、比較対照薬剤のβ-ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬よりも強かった。また、ニューキノロン系抗菌薬のうち、米国でペニシリン耐性肺炎球菌への適応を有するlevofloxacin (LVFX)、グラム陽性菌への抗菌力が増強されたrespiratory quinoloneのひとつであるmoxifloxacinに比べても同等もしくはそれ以上の抗菌力を示した。以上の結果により、TELは欧州においては、適応菌種としてPRSP、ERSPを有する薬剤としてすでに認められており、米国でも2003年1月にFDA advisory committeeにおいてPRSP、ERSPを適応菌種とする承認勧告が出された。

2. 日本の肺炎球菌に対する抗菌力

世界各国のなかで、日本は他のアジア近隣諸国と同様に肺炎球菌におけるマクロライドおよびペニシリン耐性率がもっとも高い国のひとつであり、日本の臨床分離株 (2000~2001年呼吸器感染症から分離: 627株) に対する各薬剤の抗菌力をTable 4に示した²⁹⁾。TELの肺炎球菌に対する抗菌力は、MIC₅₀が0.06 µg/mL、MIC₉₀では0.12 µg/mLであり、比較対照薬に比べ、もっとも強

Table 3. Antibacterial activity against clinical isolates *Streptococcus pneumoniae* in 25 countries worldwide from 1999 to 2000

Drugs	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	%S*
Penicillin G	0.03	2	63.7
Cefpodoxime	0.12	4	72.9
Cefuroxime	0.06	8	72.6
Erythromycin	0.06	≥128	68.4
Clarithromycin	0.06	64	68.7
Azithromycin	0.12	≥128	68.6
Levofloxacin	1	1	98.6
Moxifloxacin	0.12	0.25	99
Telithromycin	0.015	0.12	99.9

(3362 RTI strains in 25 countries)

S*: Percent of sensitive strains, NCCLS breakpoints for telithromycin (tentative NCCLS susceptibility breakpoint S is MIC ≤ 1 µg/mL)

Felmingham D, et al.: JAC 50(S1): 25~37, 2002

Table 4. Antibacterial activity against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Japan from 2000 to 2001

Drugs	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	%S*
Penicillin G	0.25	2	45.1
Cefaclor	4	>64	25.7
Cefuroxime	2	8	48.3
Cefpodoxime	1	4	46.4
Erythromycin	>64	>64	22.6
Azithromycin	>64	>64	23.0
Clarithromycin	>32	>32	22.8
Levofloxacin	0.5	1	98.9
Moxifloxacin	0.12	0.25	99.2
Gatifloxacin	0.25	0.5	98.9
Telithromycin	0.06	0.12	100

S*: See Table 3

(627 RTI strains in 12 centers)

Iinuma Y, Inoue M, Farrell D: ICAAC, 2002

い抗菌活性が認められた。また、TELのNCCLS暫定感受性ブレイクポイント(S: MIC<1 µg/mL)で感受性を分類すると100%の菌株が感受性であり、前述の全世界の結果とまったく同様の結果であった。一方、比較対照薬であるβ-ラクタム系抗菌薬(PCG, cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefpodoxime (CPDX))のMIC₉₀は2~8 µg/mLであり、NCCLSの基準による感受性率は、25.7~48.3%であった。さらに、マクロライド系抗菌薬(EM, AZM, CAM)のMIC₉₀は>32~>64 µg/mLであり、NCCLSの基準による感受性率は22.6~23%と低かった。ニューキノロン系抗菌薬(LVFX, moxifloxacin, gatifloxacin)のMIC₉₀は、それぞれ1, 0.25, 0.5 µg/mLを示し、NCCLSの基準による感受性率では、98.9~99.2%であった。これらの約1%のキノロン耐性株に対してもTELは抗菌活性を示した。以上、MIC₉₀の比較から、TELはβ-ラクタムやマクロライド耐性にかかわらず、日本で臨床分離された多剤耐性菌を含む肺炎球菌に対しても強い抗菌力を示した。このTELの多剤耐性肺炎球菌に対する抗菌力は、LVFXを対照薬として用いた第III相二重盲検比較臨床試験においても確認されている³⁰⁾。

3. マクロライド耐性株(耐性遺伝子保有株)に対する抗菌力

TELのマクロライド耐性遺伝子を保有する肺炎球菌のうち、*ermB* 遺伝子にコードされたリボゾームメチラーゼによる耐性菌に対するMIC₅₀は0.03 µg/mL, MIC₉₀では0.5 µg/mLであった³¹⁾。また、*mefA* 遺伝子にコードされた排出ポンプ(efflux)による耐性菌および*ermB*と*mefA*の両遺伝子を有する耐性菌に対してもTELは強い抗菌活性を示した(MIC₉₀: 0.25~0.5 µg/mL)。一方、EM, CAM, AZMの*ermB* 遺伝子および*ermB*と*mefA*の両遺伝子を保有する菌株に対する抗菌力はいずれも著しく弱かった(MIC₉₀: >32~>64 µg/mL)。*mefA* 遺伝子を有する菌株に対するEM, CAMおよびAZMのMIC₉₀は、いずれも16 µg/mLであった(Table 5)。

4. キノロン耐性株に対する抗菌力

PROTEKTによるキノロン耐性(LVFX: MIC≥8 µg

/mL)肺炎球菌(35株)に対するTELの抗菌力は、MIC₅₀が0.03 µg/mL, MIC₉₀が0.12 µg/mLであり、比較薬剤のなかでもっとも強い抗菌活性が認められた。一方、これらキノロン耐性肺炎球菌に対するニューキノロン系抗菌薬のLVFX, moxifloxacin, ciprofloxacinのMIC₉₀は、それぞれ16, 4, >64 µg/mLと高かった。マクロライド系抗菌薬のEM, CAM, AZMのキノロン耐性肺炎球菌に対するMIC₉₀は、>64~>128 µg/mL, β-ラクタム系抗菌薬のMIC₉₀は(PCG: 4 µg/mL, CCL: >128 µg/mL, CPDX: 8 µg/mL, CXM: >16 µg/mL)であった(Table 6)。

5. 耐性誘導能

マクロライド耐性菌の*ermB* 遺伝子の発現量に相関して蛍光蛋白質を産生する菌株を用い、TELおよびそのL-クラディノース体RU 69874 (Fig. 8)のマクロライド耐性誘導能がEMやspiramycinのそれと比較検討されている³²⁾。

この方法ではTELの発育阻止帯の周囲にまったく蛍光は認められなかった。このことは、TELがマクロラ

Table 6. Antibacterial activity against quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated worldwide from 1999 to 2000

Drugs	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Range
Penicillin G	2	4	<0.008-4
Cefaclor	64	>128	<0.5->128
Cefpodoxime	2	8	<0.12-16
Cefuroxime	4	>16	0.03->16
Erythromycin	>128	>128	<0.03->128
Clarithromycin	>64	>64	0.03->64
Azithromycin	>128	>128	0.06->128
Levofloxacin	16	16	8-32
Moxifloxacin	4	4	1->8
Ciprofloxacin	32	>64	4->64
Telithromycin	0.03	0.12	0.008-0.5

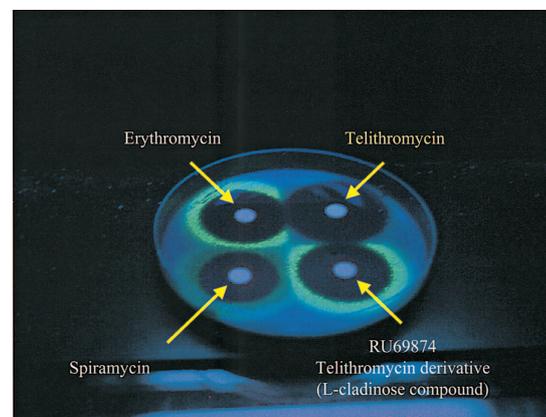
(35 RTI strains)
PROTEKT, 1999-2000

Table 5. Antibacterial activity against macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated worldwide from 1999 to 2000

Mechanism of resistance	MIC 50/90 (µg/mL)			
	EM	CAM	AZM	TEL
<i>ermB</i> (n=586)	>64/>64	>32/>32	>64/>64	0.03/0.5
<i>mefA</i> (n=368)	4/16	4/16	8/16	0.12/0.25
Both (n=71)	>64/>64	>32/>32	>64/>64	0.5 /0.5

EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, TEL: telithromycin

Farrell D L, et al.: JAC 50(S 1): 39~47, 2002



Clarebout G, Huet C, Leclercq R: ICAAC, 2000

Fig. 11. Lack of induction of resistance to telithromycin.

イドーリンコサミド-ストレプトグラミン B (MLS_B) 耐性を誘導しないことを示している (Fig. 11)。一方, RU 69874 では, EM と同様に阻止帯の周囲に強い蛍光が認められた。すなわち, 耐性誘導された *ermB* 遺伝子産物を産生する菌の発育が認められることを示している。

また, 誘導型 *ermB* 型マクロライド耐性肺炎球菌が, TEL により構成型に変異する頻度は, 10^{-10} という自然界における突然変異頻度と比較してもきわめて低いものであった³³⁾ (変異株の TEL MIC = 8 μ g/mL)。

このように TEL は *ermB* 遺伝子の耐性誘導能を有していないため, 誘導型マクロライド耐性菌に対して抗菌活性を発揮する。この特徴は, クラディノース糖鎖をもたず, かわりにケトン基を有することにより起因するものと考えられている。

また, TEL は構成型マクロライド耐性菌のうち, *mefA* 型耐性菌に対しては抗菌活性を示す。これは, TEL の細菌リボソームへの結合親和性がマクロライド系抗菌薬よりも強いために活性を保持しているものと考えられる。これは, TEL がマクロライド系抗菌薬と異なるラクトン環 1 位側鎖の延長構造のため, 細菌リボソームのドメイン V の 2058 位およびその近辺だけでなく, ドメイン II の 752 位およびその近辺にも強く結合することによると推察されており, 従来のマクロライド系抗菌薬とはまったく異なる¹⁹⁾。これも, ケトライド系抗菌薬と提唱するゆえんのひとつである。

一方, TEL は構成型の *ermB* 型マクロライド耐性 *S. aureus* には抗菌活性を示さないが, ほとんどすべての *ermB* 型マクロライド耐性肺炎球菌の臨床分離株に対しては抗菌活性を示した。この原因として, 肺炎球菌の *ermB* 型マクロライド耐性株のほとんどが誘導型である可能性が考えられる³³⁾。しかしながら, 最近, リボソームのドメイン V 2058 位をモノメチル化された菌がマクロライド系抗菌薬には耐性を示すが, TEL には感受性を示す事実が報告されている³⁴⁾。この理由として, TEL がドメイン II に結合親和性を示すためと考えられるが, その詳細は今後の研究により明らかにされていくことを期待したい。

IV. おわりに

ケトライド系抗菌薬は, その特徴的的化学構造から Table 7 にまとめたようなユニークな細菌学的特徴を示す。その結果, 呼吸器および耳鼻咽喉科感染症病原菌 (グラム陽性球菌, ヘモフィルス, 非定型微生物, 細胞内寄生性細菌) に対してバランスの取れたスペクトルを示し, 特に多剤耐性肺炎球菌にも活性を有し, 他の抗菌薬との間に交差耐性を示さない特徴を有する。以上, ケトライド系抗菌薬は革新性を有する新しいカテゴリーの抗菌薬として創製され, 細菌学的には多剤耐性肺炎球菌に対してもっとも強い抗菌力を有する点で他の抗菌薬との違いが明確となってきている。今後, 多くの臨床経験をふま

Table 7. Differences between macrolides and ketolides

Properties	Macrolides	Ketolides
Mechanism of action		
Inhibition of protein synthesis	+	+
Interaction with domain V	+	+
Interaction with domain II	-	+
Induction of MLS _B resistance	+	-
Pneumococci		
Activity against macrolide-resistant isolates	-	+
Activity against β -lactam-resistant isolates	-	+
Activity against FQ-resistant isolates	-	+

えて本薬の位置づけ, 他薬との相違点が明らかにされていくことを期待したい。

文 献

- Andrews J M, Weller T M, Ashby J P, et al.: The *in vitro* activity of ABT 773, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 46: 1017~1022, 2000
- Bryskir A: Novelties in the field of anti-infective compounds in 1999. *Clin Infect Dis* 31: 1423~1466, 2000
- Champney W S, Tober C L: Structure-activity relationships for six ketolide antibiotics. *Curr Microbiol* 42: 203~210, 2001
- Brockmann H, Henkel W: Pikromycin, ein bitter schmeckendes antibiotikum aus Actinomyceten. *Chem Ber* 84: 284~288, 1951
- Allen N E: Macrolide resistance in *Staphylococcus aureus*: Inducers of macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 11: 669~674, 1977
- Pestka S, Vince R, LeMahier R, et al.: Induction of erythromycin resistance in *Staphylococcus aureus* by erythromycin derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 9: 128~130, 1976
- 戸塚恭一: 感染症に対する化学療法へのアプローチその 1 作用機序からみた抗菌薬の使いかた。 *Medical Practice* 18: 1244~1249, 2001
- Shinabarger D L, Marotti K R, Murray R W, et al.: Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2132~2136, 1997
- Lin A H, Murray R W, Vidmar T J, et al.: The oxazolidinone eperzolid binds to the 50 S ribosomal subunit and competes with the binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2127~2131, 1997
- Swaney S M, Aoki H, Gonoza M C, et al.: The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 3251~3255, 1998
- Brodersen D E, Clemons J W M, Carter A P, et al.: The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30 S ribosomal subunit. *Cell* 103: 1143~1154, 2000
- Recht M I, Puglisi J D: Aminoglycoside resistance with homogeneous and heterogeneous populations

- of antibiotic-resistant ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2414~2419, 2001
- 13) Schlunzen F, Zarivach R, Harms J, et al.: Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* 413: 814~821, 2001
- 14) Porse B T, Garrett R A: Sites of interaction of streptogramin A and B antibiotics in the peptidyl transferase loop of 23 S rRNA and the synergism of their inhibitory mechanisms. *J Mol Biol* 286: 375~387, 1999
- 15) Poehlsgaard J, Douthwaite S: The macrolide binding site on the bacterial ribosome. *Current Drug Targets-Infectious Disorders* 2: 67~78, 2002
- 16) Xiong L, Shah S, Mauvais P, et al.: A ketolide resistance mutation in domain II of 23 S rRNA reveals the proximity of hairpin 35 to the peptidyl transferase centre. *Mol Microbiol* 31: 633~639, 1999
- 17) Hansen L H, Mauvais P, Douthwaite S: The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23 S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 31: 623~631, 1999
- 18) Douthwaite S, Hansen L H, Mauvais P: Macrolide-ketolide inhibition of MLS resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23 S rRNA. *Mol Microbiol* 36: 183~193, 2000
- 19) 中島良徳, 遠藤菊太郎, 遠藤賢裕: グラム陽性菌の細胞および細胞下レベルにおける telithromycin の作用機構の検討—耐性誘導能からリボソーム親和性までの作用機序の検討—. 日化療会誌特集号 in press
- 20) 西野武志, 大槻雅子, 原田秀明: Telithromycin の抗菌力試験. 日化療会誌特集号 in press
- 21) 伊藤輝代, 堀典子, 村上博子, 他: Telithromycin の各臨床分離株に対する抗菌力の検討. 日化療会誌特集号 in press
- 22) 井上松久, 佐藤優子: Telithromycin の細菌学的検討. 日化療会誌特集号 in press
- 23) 斎藤厚, 小出道夫, 新垣紀子: Telithromycin の Legionella 菌種に対する *in vitro* 活性. 日化療会誌特集号 in press
- 24) 山口恵三, 宮崎修一, 岡本博樹: Telithromycin の *in vitro* 抗菌作用および *in vivo* 感染防御効果. 日化療会誌特集号 in press
- 25) Ubukata K, Iwata S, Sunakawa K: *In vitro* activities of new ketolide, telithromycin and eight other macrolide antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* having *ermAM* and *mefE* genes that mediate macrolide resistances. *J Infect Chemother.* in press
- 26) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, et al.: *In vitro* activity of telithromycin (HMR 3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1381~1382, 2000
- 27) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al.: *In vitro* activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother* 48: 403~405, 2001
- 28) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 50 Sup. 1: 25~37, 2002
- 29) Iinuma Y, Inoue M, Farrell D: Longitudinal surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of community-acquired respiratory tract pathogens collected in Japan during the winters of 1999-2000 and 2000-01. In program and abstracts of the 42 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego. 2002. Abstract C 2-1644, p.113. American Society for Microbiology, Washington DC, USA
- 30) 河野茂, 渡辺彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する Telithromycin 600 mg 及びレボフロキサシン 300 mg の有効性及び安全性の検討. 日化療会誌特集号 in press
- 31) Farrell D J, Morrissey S, Bakker S, et al.: Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother* 50 Sup. 1: 39~47, 2002.
- 32) Clarebout G, Huet C, Leclercq R: A convenient fluorescence assay to study the capacity of macrolides and related antimicrobials to induced resistance by ribosomal methylation. In program and abstracts of the 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto. 2000. Abstract 1924, p.117. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA
- 33) Kaieda S, Yano H, Okitsu N, et al.: *In vitro* isolation of a *Streptococcus pneumoniae* mutant constitutively resistant to macrolide-lincosamide (ML) and characterization of its altered attenuator of the *ermB* gene. In program and abstracts of the 42 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego. 2002. Abstract C 1-1580, p. 72. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA
- 34) Liu M, Douthwaite S: Activity of the ketolide telithromycin is refractory to *erm* monomethylation of bacterial rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1629~1633, 2002

Novel ketolide antibacterial agents

—With special reference to telithromycin—

Matsuhisa Inoue¹⁾, Mitsuo Kaku²⁾, Takeshi Nishino³⁾,
Yoichi Hirakata⁴⁾ and Shigeru Kohno⁵⁾

¹⁾Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228-8555, Japan

²⁾Department of Molecular Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

⁴⁾Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

⁵⁾Department of Molecular Microbiology & Immunology, Nagasaki University

Ketolide antibacterial agents have been under development worldwide as a new class of antibacterial agents. Initial research and development of ketolide antibacterials has been aimed at identifying characteristic properties of ketolide compounds, and telithromycin, the agent that has been developed the furthest has been used clinically in many countries. The chemical structure of ketolides is characterized by a ketone group at position-8, and bacteriologically they exhibit potent antibacterial activity against pathogenic bacteria of respiratory and otorhinological infections, such as gram-positive cocci, *Haemophilus*, atypical microorganisms, and intracellularly parasitic bacteria. Telithromycins characterized by potent activity against penicillin-, macrolide- and quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*, and there is no cross-resistance with other antibacterial agents.