

【原著・基礎】

Telithromycin の細菌学的検討

—臨床分離株に対する抗菌力と耐性誘導能—

井上 松久・佐藤 優子・岡本 了一

北里大学医学部微生物学*

新規ケトライド系抗生物質 telithromycin (TEL) の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力を erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM), rokitamycin (RKM), ampicillin (ABPC), cefpodoxime (CPDX), levofloxacin (LVFX) および teicoplanin (TEIC) と、またマクロライド耐性誘導能を EM, CAM および RKM と比較検討した。TEL は、臨床分離グラム陽性球菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示した。また、グラム陰性菌の *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対して既存のマクロライドと同等の良好な抗菌活性を示した。誘導型マクロライド耐性を示す臨床分離の *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pneumoniae* のほぼ 100% の株は TEL に高感受性を示した。誘導型 EM 耐性 *S. aureus* に、種々の濃度の TEL を処理したが、耐性は誘導されなかった。これは誘導型マクロライド耐性株に対して、TEL は誘導活性がほとんどないことを示すものと考えられた。

Key words: telithromycin, *in vitro* 抗菌力, 臨床分離株, 耐性誘導能

Telithromycin (TEL) は、フランスのルセルユクラフ社 (現アベンティスファーマ社) にて erythromycin A (EM) の化学構造を種々変換して合成された新規の抗生物質であり、ケトライドに分類される。11 位水酸基をメトキシ化し、さらに 8 位のクラディノースをケトンに置換した上で、1 位をアミノブチリダゾール側鎖にて化学修飾した物質である¹⁾。本化合物は、グラム陽性菌に強い抗菌活性を有すること、EM 耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すこと、市中肺炎起炎菌の *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対する抗菌力を有することがすでに報告されている²⁻⁶⁾。今回、臨床分離株、特にグラム陽性球菌 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus agalactiae*, グラム陰性菌として *H. influenzae*, *Branhamella* spp. および *Eschlichia coli* に対する抗菌力を EM, clarithromycin (CAM), rokitamycin (RKM), ampicillin (ABPC), cefpodoxime (CPDX), levofloxacin (LVFX), vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) と比較検討した。また、各薬剤によるマクロライド耐性の誘導能については、同一宿主に各 *erm* 遺伝子を形質導入した *S. aureus* を用いて、EM, CAM および RKM 処理後の細菌の発育の程度から調べた。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

被験薬物として TEL (アベンティスファーマ) を、

また対照薬物として EM (塩野義製薬), CAM (大正製薬), RKM (旭化成), ABPC (明治製薬), CPDX (三共製薬), LVFX (第一製薬), VCM (塩野義製薬), TEIC (アベンティスファーマ) および TEL の主代謝産物である RU 76363 (アベンティスファーマ) を用いた。

2. 使用菌株

当研究室保存の 1992 年~1998 年に分離された臨床分離株を用いた。その内訳は MSSA 58 株, MRSA 120 株, *S. epidermidis* 31 株, CNS 17 株, *E. faecalis* 17 株, *E. faecium* 57 株, VRE 15 株, *S. pneumoniae* 57 株, *S. pyogenes* 25 株, *S. agalactiae* 20 株, *H. influenzae* 44 株, *Branhamella* spp. 11 株, *E. coli* 14 株である。その他 *S. aureus* マクロライド耐性菌については、耐性誘導や PCR 法などによってすでに確認した *erm* 遺伝子を *S. aureus* 15009 に形質導入により作製した保存菌株 5 株 (KU 87, KU 88, KU 89, KU 90 および KU 92) をそれぞれ用いた⁷⁻¹⁰⁾。Table 3 に示した菌株のうち、マクロライド耐性の誘導型株は KU 87 および KU 88, 構成型株は KU 89, KU 90 および KU 92 である。

3. 感受性試験 (MIC 測定)

日本化学療法学会の寒天平板希釈法¹¹⁾に準じて行った。ただし薬剤の濃度は微量液体希釈法¹²⁾に準じて 1 μg/mL を基準とする (1, 2, 4, 8, ...) 希釈系列を用いた。菌株の前培養には感受性測定用ブイヨン (日水製薬), MIC 測定には感受性ディスク用培地-N (SDA, 日水製薬) を用いた。なお, *S. pneumoniae* の前培養はミューラーヒントン (MH) ブイヨン (栄研化学) にサブプリメ

*神奈川県相模原市北里 1-15-1

ントを加えて用いた。

4. マクロライド耐性の誘導

1) 液体培地法

S. aureus KU 87 を用いた。耐性誘導は、まず細菌の増殖に影響を与えない TEL または EM の各濃度で前処理し、次に前処理した細菌が本来耐性を示さない薬剤、この場合、PKM の高濃度を含む培地で選択し、細菌が増殖するか否かによって調べた。すなわち、あらかじめ L 字管にて調製した対数増殖期 ($OD_{560nm} = 0.3$) の各菌液に TEL の 0.1, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および EM の 0.1, 1, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度をそれぞれ作用させ、これを 35°C にて 2 時間振盪培養した。耐性誘導の確認は、微量の薬剤濃度で前処理した各菌液 0.25 mL を 4.25 mL の MH ブロスに取り、あらかじめ MH ブロスにて調製した RKM 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含む薬液を 0.5 mL 加え (すなわち最終濃度 0 または 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) た後、35°C にてさらに振盪培養した。培養 0, 1, 2, 3, 4, 5 および 6 時間ごとに波長 560 nm にてその OD を求めた。その後、各サンプルの各時間ごとの OD をプロットし、薬剤前処理によって本来耐性を示さない RKM 含有培地でも細菌が増殖するか否かによって TEL および EM のマクロライド耐性の誘導能を調べた。

2) ディスク法による耐性誘導

S. aureus KU 87 および KU 92 株を MH ブロスにて培養した一夜培養菌液を 10 mL の MH 寒天に 2 mL 滴下し、菌液を平板に拡げた。その後過剰な菌液を棄て、ペーパーディスク (直径 8 mm <Thick> Toyo Roshi Kaisha, Ltd.) に 1 ディスクあたり TEL, RU 76363 では 4 μg を EM, RXM では 20 μg を含む薬剤含有ディスクを平板上に置いた。その後 35°C 一夜培養後、その阻止円の形状から、TEL, RU 76363, EM および RKM の耐性誘導能の強弱を検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力の比較

各種臨床分離株 (13 菌種: 486 株) に対する TEL の抗菌力 (MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀) を EM, CAM, RKM, ABPC, CPDX, LVFX, VCM および TEIC とともに Tables 1, 2 に示した。

TEL は、MSSA に対して優れた抗菌力を示し、その MIC₉₀ は $\leq 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ と試験薬剤中もっとも優れていた。一方、対照薬 8 薬剤の MIC₉₀ は、0.25 から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MRSA に対する TEL の MIC₉₀ は、 $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。しかしながら、CAM 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の MRSA に対する TEL の MIC₉₀ は、0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好な値を示した。これに対して CAM 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株に対しては TEL の MIC₉₀ は $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、このときの対照薬も VCM と TEIC の MIC₉₀ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に比べ 64 倍以上弱かった。

S. epidermidis および CNS に対する TEL の MIC₉₀

は $> 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、MIC₅₀ においては対照薬剤との比較で本薬がもっとも優れていた。

S. pyogenes, *S. agalactiae* に対する TEL の MIC₉₀ は $\leq 0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ と強い抗菌力を示した。

S. pneumoniae に対する TEL の MIC₉₀ は、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性菌株は検出されなかった。この TEL の値は、TEIC の MIC $\leq 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ に次いで優れていた。CAM 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を基準に耐性および感受性と分類した菌株に対する TEL の MIC₉₀ は、CAM $< 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ に対して 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CAM $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ に対しては 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり CAM 耐性菌でやや MIC₉₀ の上昇が認められた。しかしこの値は MRSA や *S. epidermidis* に比べ低い値であった。同様にニューキノロン薬の LVFX 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を基準に耐性および感受性と分類した菌株に対する TEL の MIC₉₀ は、LVFX $< 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ に対して 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, LVFX $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ に対して 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とほぼ同等の結果であった。

E. faecalis, *E. faecium* に対する TEL の MIC₉₀ は、4 および 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、EM, CAM, RKM (いずれも $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$) に比べ明らかに優れた値であった。一方、VRE に対する TEL の MIC₉₀ も 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり対照薬 8 薬に比べ TEL はもっとも強い抗菌力を示した。

その他 *H. influenzae* と *Branhamella* spp. に対する TEL の MIC₉₀ はそれぞれ 4 および 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この値は *H. influenzae* では LVFX および CPDX について優れた値であった。また、ABPC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を基準に耐性および感受性と分類した菌株に対する TEL の MIC₉₀ は両群とも 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、*Branhamella* spp. に対して TEL は TEIC, VCM および ABPC を除く対照薬とほぼ同程度の MIC₉₀ を示した。また、*E. coli* に対する TEL の MIC₉₀ は 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2. 各種マクロライド耐性遺伝子を保有する *S. aureus* に対する耐性誘導

S. aureus のマクロライド耐性について、各 *erm* 遺伝子を形質導入して作製した *S. aureus* (5 株) を用い、TEL のマクロライド耐性誘導能を EM, CAM および RKM と比較検討した。Table 3 に示したごとく、マクロライド耐性遺伝子を有する *S. aureus* に対する TEL の抗菌力を EM, CAM, RKM と比較検討したところ、TEL は *ermC* および *ermA* (誘導型) に対して、0.06 ~ 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示した。一方、*ermA* (構成型) および *ermB* 保有株に対する TEL の MIC は極端に上昇し、 $> 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。以上の結果は TEL がマクロライド誘導型耐性株に対しては優れた MIC を示す原因と推定された。

そこで、KU 87 *ermC* 株を用いて液体培地法により TEL の耐性誘導の可能性を 16 員環マクロライドで耐性誘導が低いとされている RKM に対する耐性獲得という立場から 14 員環マクロライドで耐性誘導能が高いとさ

Table 1-1. Antibacterial activity of telithromycin and other agents against gram-positive bacteria

Organism	Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	50	90
MSSA	58	TEL	$\leq 0.12 - 0.5$	≤ 0.12	≤ 0.12
		EM	$0.25 - >128$	0.5	1
		CAM	$\leq 0.12 - >128$	0.25	1
		RKM	$0.25 - 0.5$	0.5	0.5
		ABPC	$\leq 0.12 - 16$	2	4
		CPDX	$0.5 - 4$	2	4
		LVFX	$0.12 - 0.5$	0.25	0.25
		VCM	$0.5 - 2$	1	2
		TEIC	$0.25 - 1$	0.5	0.5
		MSSA CAM < 4	54	TEL	$\leq 0.12 - 0.5$
EM	$0.25 - 2$			0.5	1
CAM	$\leq 0.12 - 1$			0.25	0.5
RKM	$0.25 - 0.5$			0.5	0.5
ABPC	$\leq 0.12 - 16$			2	4
CPDX	$0.5 - 4$			2	4
LVFX	$0.12 - 0.5$			0.25	0.25
VCM	$0.5 - 2$			1	2
TEIC	$0.25 - 1$			0.5	0.5
MSSA CAM ≥ 4	4			TEL	≤ 0.12
		EM	$8 - >128$	32	>128
		CAM	$4 - >128$	4	>128
		RKM	$0.25 - 0.5$	0.25	0.5
		ABPC	$1 - 2$	1	2
		CPDX	$1 - 2$	1	2
		LVFX	$0.12 - 0.5$	0.25	0.5
		VCM	1	1	1
		TEIC	$0.5 - 1$	0.5	1
		MRSA	120	TEL	$\leq 0.03 - >128$
EM	$2 - >128$			>128	>128
CAM	$2 - >128$			>128	>128
RKM	$0.12 - >128$			>128	>128
ABPC	$8 - 64$			32	64
CPDX	$8 - >128$			>128	>128
LVFX	$\leq 0.03 - >128$			4	>128
VCM	$\leq 0.25 - 2$			0.5	1
TEIC	$\leq 0.25 - 2$			0.5	1
MRSA CAM ≤ 16	21			TEL	$\leq 0.03 - 0.12$
		EM	$2 - >128$	8	>128
		CAM	$2 - 16$	8	16
		RKM	0.25	0.25	0.25
		ABPC	$16 - 64$	32	32
		CPDX	$128 - >128$	>128	>128
		LVFX	$0.12 - >128$	>128	>128
		VCM	$\leq 0.25 - 1$	0.5	0.5
		TEIC	$\leq 0.25 - 2$	1	1

CAM: clarithromycin, TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, RKM: rokitamycin, ABPC: ampicillin, CPDX: cefpodoxime, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

Table 1-2. Antibacterial activity of telithromycin and other agents against gram-positive bacteria

Organism	Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	50	90
MRSA CAM>16	99	TEL	>128	>128	>128
		EM	>128	>128	>128
		CAM	>128	>128	>128
		RKM	128 - >128	>128	>128
		ABPC	8 - 64	32	64
		CPDX	8 - >128	>128	>128
		LVFX	≤ 0.03 - >128	4	64
		VCM	≤ 0.25 - 2	0.5	1
		TEIC	≤ 0.25 - 2	0.5	1
<i>S. epidermidis</i>	31	TEL	≤ 0.12 - >16	≤ 0.12	>16
		EM	0.25 - >128	64	>128
		CAM	≤ 0.12 - >128	1	>128
		RKM	0.25 - >128	0.5	>128
		ABPC	≤ 0.12 - 32	2	8
		CPDX	0.25 - >128	4	128
		LVFX	0.12 - 64	0.25	8
		VCM	0.5 - 2	2	2
		TEIC	≤ 0.12 - 8	0.5	2
CNS	17	TEL	≤ 0.12 - >16	≤ 0.12	>16
		EM	≤ 0.12 - >128	0.5	64
		CAM	≤ 0.12 - >128	0.25	32
		RKM	≤ 0.12 - >128	0.5	1
		ABPC	≤ 0.12 - 128	2	64
		CPDX	≤ 0.12 - >128	4	>128
		LVFX	≤ 0.12 - 128	0.5	8
		VCM	1 - 8	4	8
		TEIC	≤ 0.25 - >8	1	>8
<i>S. pyogenes</i>	25	TEL	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
		EM	≤ 0.03 - 0.06	≤ 0.03	0.06
		CAM	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
		RKM	≤ 0.03 - 0.06	0.06	0.06
		ABPC	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
		CPDX	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
		LVFX	≤ 0.03 - 2	0.5	2
		VCM	0.5	0.5	0.5
		TEIC	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
<i>S. agalactiae</i>	20	TEL	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
		EM	≤ 0.03 - 0.06	≤ 0.03	≤ 0.03
		CAM	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
		RKM	≤ 0.03 - 0.25	0.12	0.12
		ABPC	0.12 - 0.25	0.12	0.12
		CPDX	≤ 0.03 - 0.06	≤ 0.03	≤ 0.03
		LVFX	0.5 - 32	1	1
		VCM	0.5 - 1	0.5	1
		TEIC	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12

CAM: clarithromycin, TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, RKM: rokitamycin, ABPC: ampicillin, CPDX: cefpodoxime, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

Table 1-3. Antibacterial activity of telithromycin and other agents against gram-positive bacteria

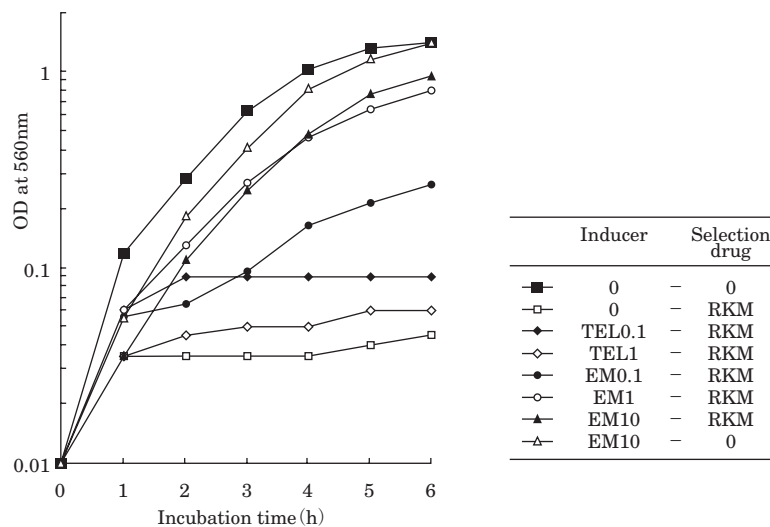
Organism	Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	50	90
<i>S. pneumoniae</i>	57	TEL	$\leq 0.03 - 1$	≤ 0.03	0.25
		EM	$\leq 0.03 - >128$	4	>128
		CAM	$\leq 0.03 - >128$	4	>128
		RKM	$\leq 0.03 - >128$	1	128
		ABPC	$\leq 0.03 - 8$	≤ 0.03	2
		CPDX	$\leq 0.03 - 16$	0.25	1
		LVFX	0.25 - 32	1	16
		VCM	$\leq 0.12 - 1$	0.25	0.5
		TEIC	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		<i>S. pneumoniae</i> CAM < 4	28	TEL	$\leq 0.03 - 0.25$
EM	$\leq 0.03 - 1$			0.06	1
CAM	$\leq 0.03 - 2$			≤ 0.03	2
RKM	$\leq 0.03 - 2$			0.12	1
ABPC	$\leq 0.03 - 8$			0.06	2
CPDX	$\leq 0.03 - 16$			0.12	4
LVFX	0.25 - 32			8	16
VCM	$\leq 0.12 - 1$			0.25	0.5
TEIC	≤ 0.12			≤ 0.12	≤ 0.12
<i>S. pneumoniae</i> CAM ≥ 4	29			TEL	$\leq 0.03 - 1$
		EM	4 - >128	64	>128
		CAM	4 - >128	64	>128
		RKM	1 - >128	4	>128
		ABPC	$\leq 0.03 - 2$	≤ 0.03	2
		CPDX	$\leq 0.03 - 4$	0.25	1
		LVFX	0.5 - 16	1	8
		VCM	0.25 - 0.5	0.25	0.5
		TEIC	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		<i>S. pneumoniae</i> LVFX < 4	37	TEL	$\leq 0.03 - 0.5$
EM	$\leq 0.03 - >128$			64	>128
CAM	$\leq 0.03 - >128$			32	>128
RKM	$\leq 0.03 - >128$			2	128
ABPC	$\leq 0.03 - 8$			0.06	2
CPDX	$\leq 0.03 - 16$			0.25	1
LVFX	0.25 - 2			1	2
VCM	0.25 - 1			0.25	0.5
TEIC	≤ 0.12			≤ 0.12	≤ 0.12
<i>S. pneumoniae</i> LVFX ≥ 4	20			TEL	$\leq 0.03 - 1$
		EM	$\leq 0.03 - >128$	0.06	16
		CAM	$\leq 0.03 - >128$	≤ 0.03	16
		RKM	$\leq 0.03 - >128$	0.12	1
		ABPC	$\leq 0.03 - 2$	≤ 0.03	1
		CPDX	$\leq 0.03 - 4$	≤ 0.03	1
		LVFX	4 - 32	16	16
		VCM	$\leq 0.12 - 0.5$	0.25	0.5
		TEIC	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12

CAM: clarithromycin, TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, RKM: rokitamycin, ABPC: ampicillin, CPDX: cefpodoxime, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

Table 1-4. Antibacterial activity of telithromycin and other agents against gram-positive bacteria

Organism	Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	50	90
<i>E. faecalis</i>	17	TEL	$\leq 0.12 - >16$	2	4
		EM	$0.5 - >128$	>128	>128
		CAM	$0.25 - >128$	>128	>128
		RKM	$0.5 - >128$	>128	>128
		ABPC	$\leq 0.12 - 8$	1	2
		CPDX	$1 - >128$	>128	>128
		LVFX	$0.25 - 64$	16	32
		VCM	$0.5 - 2$	2	2
		TEIC	$\leq 0.12 - 0.25$	0.25	0.25
VRE	15	TEL	$\leq 0.03 - 4$	4	4
		EM	$1 - >128$	>128	>128
		CAM	$1 - >128$	>128	>128
		RKM	$0.12 - >128$	>128	>128
		ABPC	$0.5 - 128$	16	64
		CPDX	>128	>128	>128
		LVFX	$2 - 16$	2	16
		VCM	$32 - >64$	>64	>64
		TEIC	$\leq 0.25 - >64$	8	>64
<i>E. faecium</i>	57	TEL	$\leq 0.03 - 8$	2	8
		EM	$\leq 0.03 - >128$	>128	>128
		CAM	$\leq 0.12 - >128$	>128	>128
		RKM	$0.12 - >128$	>128	>128
		ABPC	$\leq 0.03 - 128$	16	64
		CPDX	$\leq 0.03 - >128$	>128	>128
		LVFX	$\leq 0.03 - 128$	8	128
		VCM	$\leq 0.25 - 2$	1	1
		TEIC	$\leq 0.25 - 0.5$	≤ 0.25	0.5

CAM: clarithromycin, TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, RKM: rokitamycin, ABPC: ampicillin, CPDX: cefpodoxime, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin



TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, RKM: rokitamycin

Fig. 1. Lack of induction of resistance in *Staphylococcus aureus* KU 87 by telithromycin (Broth culture method).

Table 2. Antibacterial activity of telithromycin and other agents against gram-negative bacteria

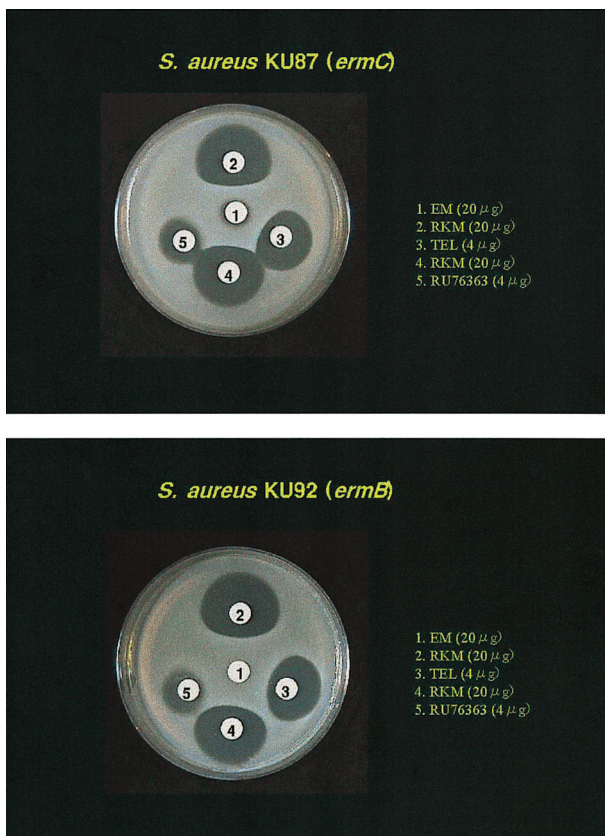
Organism	Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	50	90
<i>H. influenzae</i>	44	TEL	1 - 8	2	4
		EM	4 - 16	8	16
		CAM	4 - 16	8	16
		RKM	2 - 32	8	16
		ABPC	≤ 0.06 - >64	0.25	32
		CPDX	≤ 0.008 - 1	0.03	0.25
		LVFX	≤ 0.03 - 0.12	≤ 0.03	≤ 0.03
		VCM	>16	>16	>16
		TEIC	16 - >16	>16	>16
		<i>H. influenzae</i> ABPC ≥ 8	5	TEL	1 - 4
EM	4 - 16			8	16
CAM	4 - 8			4	8
RKM	4 - 16			8	16
ABPC	32 - >64			>64	>64
CPDX	≤ 0.008 - 0.06			0.03	0.06
LVFX	≤ 0.03			≤ 0.03	≤ 0.03
VCM	>16			>16	>16
TEIC	16 - >16			>16	>16
<i>H. influenzae</i> ABPC < 8	39			TEL	1 - 8
		EM	4 - 16	8	16
		CAM	4 - 16	8	16
		RKM	2 - 32	8	16
		ABPC	≤ 0.06 - 4	0.25	2
		CPDX	≤ 0.008 - 1	0.03	0.25
		LVFX	≤ 0.03 - 0.12	≤ 0.03	≤ 0.03
		VCM	>16	>16	>16
		TEIC	16 - >16	>16	>16
		<i>Branhamella</i>	11	TEL	0.12 - 0.25
EM	0.12 - 1			0.25	0.5
CAM	0.06 - 0.5			0.25	0.5
RKM	0.12 - 0.5			0.25	0.25
ABPC	0.12 - 4			2	2
CPDX	0.12 - 0.5			0.5	0.5
LVFX	≤ 0.03			≤ 0.03	≤ 0.03
VCM	>16			>16	>16
TEIC	16 - >16			>16	>16
<i>E. coli</i>	14	TEL	16 - 128	16	64
		EM	>128	>128	>128
		CAM	32 - >128	64	128
		RKM	32 - 128	32	128
		ABPC	1 - >128	4	128
		CPDX	0.25 - >128	0.25	1
		LVFX	≤ 0.03 - 8	0.12	1
		VCM	>64	>64	>64
		TEIC	>64	>64	>64

ABPC: ampicillin, TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, RKM: rokitamycin, CPDX: cefpodoxime, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

Table 3. Antibacterial activity of telithromycin and other agents against macrolide-resistant *Staphylococcus aureus*

KU no.	Strain	erm gene	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
			TEL	EM	CAM	RKM
87	MS 15009/pMS 97	ermC	0.25	64	>128	0.25
88	MS 15009/pMS 98	ermC	0.06	>128	>128	0.25
89	MS 15009/pMS 99	ermB	>128	>128	>128	>128
90	MS 15009/S 1337	ermA	>128	>128	>128	>128
92	MS 15009/p 1258	ermB	>128	>128	>128	>128

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, RKM: rokitamycin



EM: erythromycin A, RKM: rokitamycin, TEL: telithromycin
Fig. 2. Lack of induction of resistance in *Staphylococcus aureus* KU 87 and KU 92 by telithromycin (Disk method).

れているEMのそれと比較した (Fig. 1)。その結果、EMは $0.1\sim 10\ \mu\text{g/mL}$ で耐性が誘導されたのに対し、TELは $0.1\sim 1\ \mu\text{g/mL}$ でRKMの耐性上昇を誘導しなかった。以上のことからTELは、耐性誘導能を欠く薬剤と推定され、このことが ML_s 耐性菌に対しても良好なMICを示す結果に反映しているものと考えられた。

これら液体培地法による耐性誘導実験結果はディスク法による耐性誘導実験においても、それがならぬRKMの阻止像に影響を与えないことからTELは、誘導能を欠く薬剤であることが確認された。また、TELの主要代謝物であるRU 76363においてもTELと同様な結果が認められた (Fig. 2)。

このことはMSSAはもちろんのこと、MRSAの一部

のEM耐性菌に対して、TELが強い抗菌力を示すことやCNSに対する優れた抗菌力などを十分に説明しうるものとする。なかでもTELはペニシリン耐性を含む肺炎球菌に対して、EM耐性、感受性にかかわらず強い抗菌力を示したことは本薬の特徴のひとつとして挙げられる。今後の課題としては、TELがEM耐性菌から高度耐性を獲得する可能性についてであるが、この点についてはさらなる検討が必要であると考えられた。

III. 考 察

14員環のケトライド系であるTELは、MSSA、CAM感受性MRSA、CAM耐性あるいはLVFX耐性*S. pneumoniae*、VREに強い抗菌活性を示した。EMやCAMに耐性を示す菌株に有効なことから従来のマクロライドと異なる点が示された。またニューキノロンやvancomycin耐性菌に有効なことが認められた。グラム陰性菌である*H. influenzae*に対してABPC感受性、耐性にかかわらず従来のマクロライド系抗生物質の抗菌力を上回るAZMに匹敵する成績が認められた。これらの点は本薬の特徴のひとつと考えられる。しかしながらグラム陽性菌のなかでCAM耐性MRSAに対しては抗菌活性はほとんど認められなかった。

EM耐性*S. pneumoniae*はAZM、CAM、roxithromycin、RKMおよびclindamycinに対して耐性を示すが、TELは耐性を示さないことをPankuchら²⁾は報告している。今回*S. pneumoniae*の $\text{CAM}\geq 4\ \mu\text{g/mL}$ の株に対し MIC_{90} がTEL、EM、CAMおよびRKMでそれぞれ0.5、>128、>128および>128 $\ \mu\text{g/mL}$ の結果を得た。これらの特徴を遺伝学的に明らかな実験室内で構築したEM耐性*S. aureus*を用い耐性誘導の観点から検討した。TELはermCおよびermA(誘導型)株に対して低いMIC値を示した。このことからTELがマクロライド誘導型耐性菌に対して優れた抗菌力を示す要因と考えられた。さらにermCを有する株を用いRKMに対する耐性を指標にTEL、EMおよびRU 76363の耐性誘導を検討したところ、EMと異なり、TELは耐性を誘導しなかった。このことはケトライド骨格を有するTELの主要代謝物であるRU 76363においても認められ、ケトライド骨格に由来する性質と考えられた。Bonneyら¹³⁾は MLS_B 耐性株のstaphylococciとstreptococciを用いケトライドが耐性誘導を欠くという同様

な結果を報告している。

文 献

- 1) Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997, *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 8: 1171~1194, 1999
- 2) 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.* Mar; 42 (3): 624~630, 1998
- 3) 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.* Aug; 42 (8): 2138~2140, 1998
- 4) Schulin 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
- 5) Reinert R R, Bryskier A, Lutticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* Jun; 42 (6): 1509~1511, 1998
- 6) Hamilton-Miller J M T, Shah S: Comparative *in-vitro* activity of ketolide HMR 3647 and four macrolides against Gram-positive cocci of known erythromycin susceptibility status. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 649~653, 1998
- 7) Inoue M, Hashimoto H, Yamagishi S, et al.: Transduction analysis of the genetic determinant for chloramphenicol resistance in *Staphylococcus aureus*. *Jap. J. Microbiol.* 14 (4): 261~268, 1970
- 8) Inoue M, Okubo T, Oshima H, et al.: Isolation and characterization of lysozyme-sensitive mutants of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 144 (3): 1186~1189, 1980
- 9) Okamoto R, Okubo T, Inoue M: Detection of genes regulating β -lactamase production in *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2550~2554, 1996
- 10) Matsuoka M, Endo K, Kobayashi H, et al.: A dynamic plasmid that shoes MLS and PMS resistance in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Lett.* 148: 91~96, 1997
- 11) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 12) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (日本化学療法学会標準法) の一部修正. *Chemotherapy* 41: 184~185, 1993
- 13) Bonnefoy A, Girard A M, Agouridas C, et al.: Ketolides lack inducibility properties of MLS_B resistant phenotype. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 85~90, 1997

Bacteriological study of telithromycin

—Antibacterial activities against clinical isolates and the resistance inducibility—

Matsuhisa Inoue, Yuko Sato and Ryoichi Okamoto

Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine,
1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Japan

In vitro antibacterial activity of telithromycin (TEL), a novel ketolide antibiotic, was examined in comparison with erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM), rokitamycin (RKM), ampicillin (ABPC), cefpodoxime (CPDX), levofloxacin (LVFX) and teicoplanin (TEIC). The ability of TEL to induce macrolide resistance was also studied in comparison with EM, CAM and RKM. TEL showed a broad antibacterial spectrum and potent antibacterial activity against clinically isolated gram-positive cocci. TEL also exhibited excellent antibacterial activities comparable to existing macrolides against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, gram-negative bacteria. Almost all strains of clinically isolated inducible macrolide-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were highly susceptible to TEL. Various concentration of TEL did not induce EM resistance in *S. aureus*.