

教育講演 2

マクロライドとケトライド：その細菌学的特徴

井上松久^{1, 2)} 兼子謙一²⁾ 佐藤義則²⁾ 中野竜一²⁾
村上洋介²⁾ 佐藤優子²⁾ 岡本了一^{1, 2)}

はじめに

抗菌薬は、細胞壁合成や蛋白合成、あるいはDNA合成等に関与する特定の酵素に対して強い親和性を発揮し、その機能を阻害することで抗菌活性を発揮する。ところが、一般に抗菌薬の抗菌活性の強弱は、その対象となる細菌との組み合わせによって左右される。1980年代当初*Pseudomonas aeruginosa*を主因とする難治性の呼吸器疾患(びまん性汎細気管支炎, DPB)に対するエリスロマイシン(erythromycin, EM)の長期投与が患者の病態を著しく改善する可能性が指摘された。工藤翔二博士らはDPB患者を中心に14員環マクロライド系薬の大規模臨床成績の調査を実施し¹⁾、これを契機にEMの抗菌活性以外の新たな薬理作用の研究が始まった。現在では、14員環マクロライド系薬であるクラリスロマイシン(clarithromycin, CAM)や15員環のアジスロマイシン(azithromycin, AZM)の抗菌作用以外の薬理作用について多数の成果が報告されている²⁾。

これとは全く別のEMの薬理作用も偶然見つかっている。1981年暮れ、犬を用いて腸管の蠕動運動を研究していた伊藤 漸博士と共に、犬にEMを経口投与した時の嘔吐を確認した。その際、EMによる犬の嘔吐作用時の腸管運動が消化管ホルモンの一つであるモチリンと極めて類似していることが判った³⁾。その後大村 智博士は、伊藤らとの共同実験によりEMの抗菌活性を完全になくし、しかもモチリンとほぼ同等濃度でモチリン作用を発揮する化合物を創薬している⁴⁾。この他、EMやCAMは、気管支粘膜中への水分の分泌抑制やある種のサイトカインなどの亢進や抑制、あるいは免疫抑制剤としての応用など新たな研究領域へと展

開している。詳しいことは文献を参照されたい(文献²⁾)。

一方、細菌学的研究では、*P. aeruginosa*によるbiofilm形成の阻害作用⁵⁾、あるいはMICより遥かに低い濃度でのCAMによる*P. aeruginosa*のLPS阻害や*P. aeruginosa*の病因に関わる情報伝達が細菌相互にやり取りしているというquorum sensing機能に関わる2種類のホモセリン・ラクトン合成にAZMが関与するなどの報告もある⁶⁾。

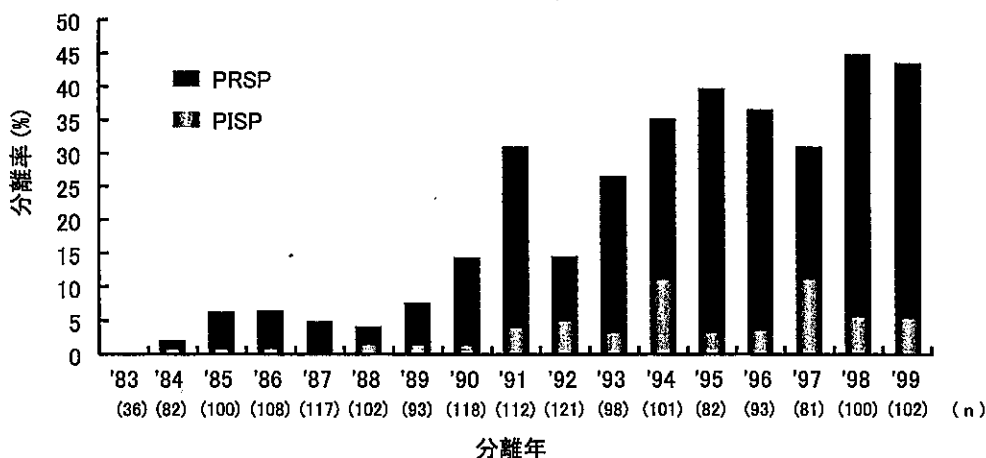
このようにマクロライド系薬は、その抗菌活性以外の思わぬ新薬理作用が注目されたため、呼吸器科領域のみならず小児科や耳鼻咽喉科領域で長期に汎用されてきている。

ところで、1985年前後からマクロライド系薬本来の抗菌活性が期待できる*Staphylococcus aureus*や*Streptococcus pneumoniae*あるいは*Streptococcus pyogenes*などのグラム陽性菌から薬耐性菌の増加が見られている。現在大病院の入院患者から分離されるメチシリン耐性*S. aureus*や*S. epidermidis*(MRSAやMRSE)、あるいは市中クリニックの患者から分離される*S. pneumoniae*においてもEM・CAM・AZMなどのマクロライド薬耐性の割合が増加し、今では優に60~70%を超えている。

このような状況下、グラム陽性菌における誘導型のEM・CAM・AZM耐性菌に対して感受性菌に対する抗菌活性と同等のMICを示すケトライド系薬テリスロマイシン(telithromycin, TEL)が市販された。今後、優れた抗菌薬が次々と導入される可能性がないことから、本稿ではTELの細菌学的な特徴をマクロライド系薬のそれと比較し紹介する。

1) 北里大学医学部微生物学, 2) 同大学院医療系研究科環境感染学

図1. *S. pneumoniae*の年次変移
【1983-1999】



Y. Niki et al. 2001

1. マクロライド系薬の疫学的動向

*S. aureus*や*S. epidermidis*のMRSAやMRSEは、既にバンコマイシン (vancomycin, VCM) やアルベカシン (arbekacin, ABK) などの抗MRSAを除く抗菌薬に対して既に多剤耐性化してしまっている。しかし、MSSAやMSSEなどのブドウ球菌においては、VCMやABKは勿論のこと、マクロライド系薬やテトラサイクリンなどに対しても感受性を示す。一方*S. pneumoniae*は、1990年代に入りpenicillin G (PCG) に対して高度耐性を示すpenicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) や中等度耐性 (PISP) が市中分離菌として検出されており、治療上深刻な問題となっている (図1)。特に、PCGに対して中等度体制を示すPISPやPRSPは、経口セフェムが使われはじめてから数年後の1984、5年を契機に呼吸器感染の原因菌としてだけでなく、小児科や耳鼻咽喉科領域での市中感染の原因菌としてEM・CAM・AZMを含むマクロライド系薬に対しても同時に耐性を獲得している。1999年から始まった世界的疫学調査「PROTEKT」の調査結果では、日本や韓国、あるいは香港などのアジア諸国において分離されたPISPとPRSPを加えたPCG耐性頻度は64.3%、セフェム耐性頻度は54.5~81.2%以上とその頻度は高い⁷⁾。

一方、米国でのペニシリン耐性頻度は約50%、

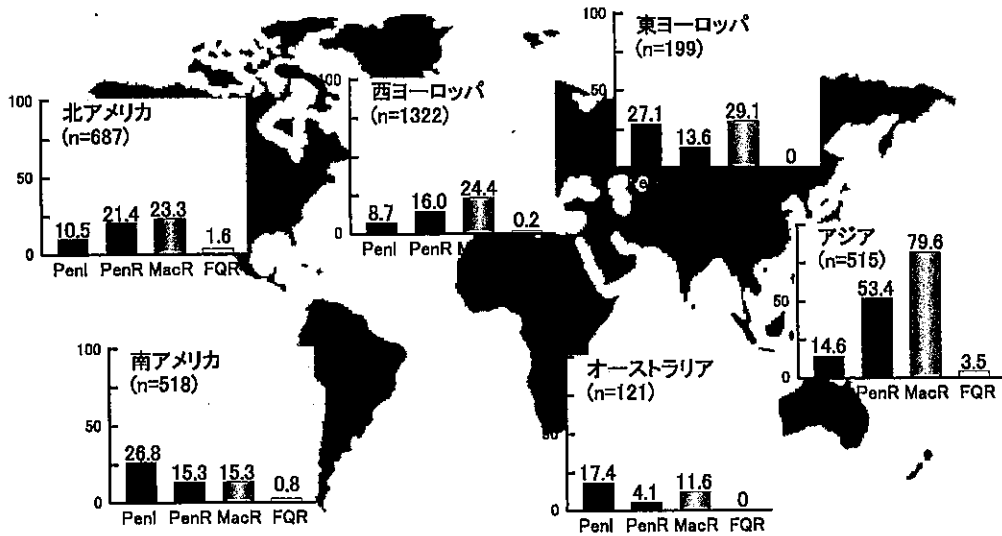
欧州における耐性頻度は各国で大きく異なり約4~55%である。また、マクロライドの耐性頻度は、日本においては77.9%と非常に高く、米国での耐性頻度は約30%、欧州における耐性率は国によって約7~55%と大きな開きが見られる (図2)。また、ニューキノロン系抗菌薬の臨床使用が広まるにつれ、キノロン耐性*S. pneumoniae*が報告され、香港では既に分離菌の14.3~20%強、日本では分離菌の1~5%が耐性化している。

*H. influenzae*のアンピシリン (ampicillin, ABPC) 耐性の耐性機構は、耐性菌が産生するクラスA型β-ラクタマーゼによるABPCの加水分解による。しかし、経口セフェム系薬が使用され始めた1980年中頃からβ-ラクタマーゼによらないABPC耐性 (BLNAR) *H. influenzae*が年々右肩上がりが増えてきている。*H. influenzae*におけるBLNARの耐性機構は、*H. influenzae*自身のPBP変異によるものであるが、BLNARも世界的に増加傾向にある。

2. ケトライド系薬TELの抗菌力とその細菌学的特徴

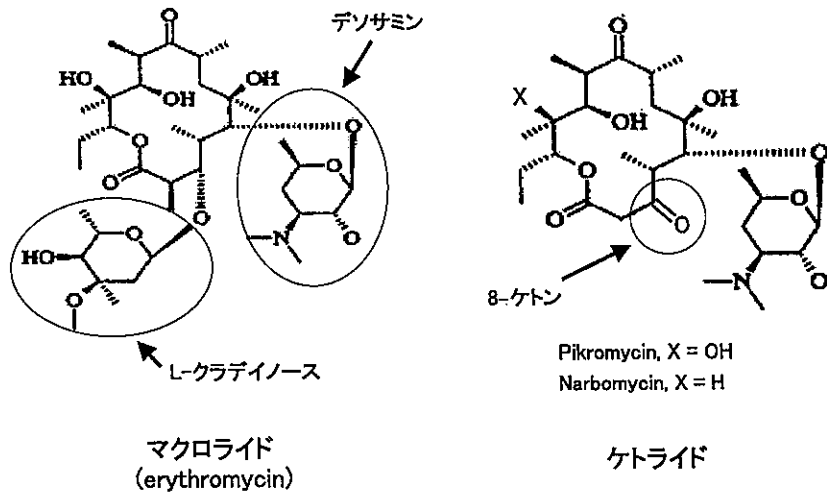
天然由来のケトライド系化合物としては、1950年にpikromycin, 1955年にnarbomycinがそれぞれ発見されている。これらのケトライド系化合物は、1951年に発見されたEMと同様にラクトン環を有

図2. 耐性肺炎球菌の分離頻度
【PROTEKT 1999-2000】



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

図3. マクロライド及びケトライド化合物の化学構造



するものの、EMやCAMの主要構成部分であるクラディノース糖鎖に代わってケトン基を保有している⁸⁾。しかし、これらケトライド系化合物は経口投与では吸収性が悪く、開発には至らなかった。

近年、PRSPやマクロライド耐性*S. pneumoniae* (erythromycin-resistant *S. pneumoniae*, ERSP) の増加が臨床上大きな問題になっており、ERSPに対し

て抗菌力が期待できるケトライド系化合物TELが注目されている。TELはEMの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なっているほか、1

位にアミノブチリダゾール基が導入されている(図3)⁹⁾。

1999~2000年に世界規模で集められた呼吸器、耳鼻咽喉科感染症から分離された3,362株の*S. pneumoniae*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、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る。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、レボフロキサシン(levofloxacin, LVFX)やグラム陽性菌への抗菌力が増強されたモキシフロキサシン(moxifloxacin)に比べても同等もしくはそれ以上の抗菌力を示す¹⁰⁾。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TELの抗菌力は、*S. pneumoniae*のMIC₅₀が0.06 µg/mL、MIC₉₀では0.12 µg/mLであり、比較対照薬に比べ最も強い抗菌活性が認められ、NCCLSの感受性ブレイクポイントで分類すると100%の菌株が感受性であった。一方、比較対照薬であるβ-ラクタム系抗菌薬(PCG, セファクロール(cefaclor, CCL), セフポドキシム(cefepodoxime, 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、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。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は98.9~99.2%であった。

TELのマクロライド耐性遺伝子を保有する*S. pneumoniae*に対する抗菌力は、*erm*(B)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であり、*mef*(A)遺伝子にコードされた排出ポンプ(efflux)による耐性菌及び*erm*(B)と*mef*(A)の両遺伝子を有する耐性菌に対しても強い抗菌活性を示す。一方、EM, CAM, AZMの*erm*(B)遺伝子および*erm*(B)と*mef*(A)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低下している。また、*mef*(A)遺伝子を有する菌株に対するEM, CAM及びAZMのMIC₉₀は、いずれも16 µg/mLである⁷⁾。

その他、TELはグラム陰性菌である*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*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するし、非定型微生物(*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*及び*Legionella pneumophila*)に対しても強い抗菌活性を示す^{11, 12)}。このようにTELは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、呼吸器及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。

3. TELの作用機序

細菌の蛋白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(70S)は30Sサブユニットと50Sサブユニットから構成されている。さらに、30Sサブユニットは16S rRNAと21種の蛋白、50Sサブユニットは5S rRNAと23S rRNAが34種の蛋白によりそれぞれ形成されている。

マクロライド、リンコマイシン(lincomycin, LCM)、ストレプトグラミンB系抗菌薬は、50Sサブユニット中の23S rRNAのドメインVの2058位およびA2059位アデニン残基付近に結合すると考えられている¹³⁾。これらの薬物は23SrRNAのドメインVの2058位のメチル化された菌に対して交差耐性を示すことから、化学構造が異なってもそれぞれの抗菌薬の結合部位は非常に近いと推定される。

一方、TEL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親和性を示すが、ドメインV 2058位アデニン残基の突然変異株リボソームに対してもEMに比べて約25倍強く結合する。さらに、TELは23SrRNAのドメインVに加えてドメインIIに対しても結合親和性を示すことが判っており¹³⁾、TELのドメインII 752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る。また、ドメインIIがメチル化された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。以上の結果を基に表1にTELとマクロライド系薬との違いをまとめた(表1)。

表1. ケトライドとマクロライドとの相違点

性状	マクロライド	ケトライド
蛋白質合成阻害	+	+
〔ドメイン V に対する親和性〕	+	+
	−	+
肺炎球菌に対する <i>erm</i> (B)耐性の誘導	+	−
MLS _B 誘導型耐性菌に対する抗菌力	−	+
他剤との交叉耐性	−	−

表2. KU5032 (野生株) と KU5032-m (変異株) に対する抗菌薬のMIC

菌株	抗菌薬	MIC (μg/mL)	
		耐性非誘導	耐性誘導
KU5032	Erythromycin	32	N.D.*
	Azithromycin	128	N.D.
	Rokitamycin	0.5	64
	Clindamycin	2	>128
	Telithromycin	0.03	0.13
KU5032-m	Erythromycin	>128	N.D.
	Azithromycin	>128	N.D.
	Rokitamycin	>128	>128
	Clindamycin	>128	>128
	Telithromycin	8	8

耐性誘導は Erythromycin (0.1 μg/mL) を 2 時間処理した。

※N.D.; not determined

4. TELのマクロライド耐性の誘導能の有無

マクロライド耐性菌の *erm*(B) 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RU69874のマクロライド耐性誘導能がEMや16員環マクロライドであるスピラマイシン (spiramycin, SPM) を用いて調べた結果³²⁾, TELはEM, CAM, AZM-LCM-ストレプトグラミンB (MLS_B) 耐性を誘導しないことが明らかとなった⁹⁾。一方, RU69874には, EMと同様に耐性誘導能が認められている。また, 誘導型 *erm*(B) 型 *S. pneumoniae* (ERSP) 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極めて低く, TEL

耐性株のMICは8 μg/mLであった (表2)。

TELは *erm*(B) 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も抗菌活性を発揮する。このTELのマクロライド耐性を極めて誘導し難い特徴は, TELがクラディノース糖鎖を持たず, 代わりにケトン基を有することにより起因すると考えられる。さらに, TELは構成型マクロライド耐性菌のうち, *mef*(A) 型耐性菌に対しては抗菌活性を示すが, 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位側鎖の延長構造を保有するため, 細菌リボソームのドメインVの2058位及びその近辺だけでなくドメインIIの752位及びその近辺にも強く結合する結

表3. 23S rRNA に対する Telithromycinと Erythromycinの結合量の比較

薬剤	50S rRNA への結合比	
	非誘導	誘導*
Erythromycin	0.271 (1.00)	0.015 (0.05)
Telithromycin	0.493 (1.00)	0.245 (0.50)

*誘導は Erythromycin 処理による

果を反映したものであろう。事実、誘導型EM耐性菌*S. aureus*から23SrRNAに対するTELとEMの結合量を比較すると、EM耐性の誘導前(感受性菌由来と同じ)23SrRNAに対する結合量は、EMに比べてTELは2倍であった。ところが、EMによってマクロライド耐性を誘導した後に分離した23SrRNAに対するEMおよびTELの結合量は、TELの場合はマクロライド耐性誘導前のEMとほぼ同量、EMの結合は確認できなかった(表3)。

一方、TELは構成型の*erm*(B)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*erm*(B)型マクロライド耐性*S. pneumoniae*の臨床分離株に対しては抗菌活性を示した。この理由は、前述の誘導型EM耐性*S. aureus*の結果を考慮すると、*S. pneumoniae*における*erm*(B)型マクロライド耐性株のほとんどが誘導型であると考えざるを得ない。事実、前述の*S. pneumoniae*から分離したCAM・AZM・TEL耐性を示す変異株は、マクロライド系薬に対して構成型耐性を示した¹⁴⁾。

おわりに

ケトライド系抗菌薬TELは、その特徴的構造から従来のマクロライド系薬に見られないユニークな細菌学的特徴を示す。その結果、呼吸器及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)など広範囲の菌種に対してもスペクトルを示す。中でも多剤耐性*S. pneumoniae*に対しても抗菌活性を示し、且つ既存のマクロライド系薬をはじめ他の抗菌薬との間に交差耐性を示さない特徴を有する。この様に、TELの構造上の特徴から耐性誘導

能を欠くため16員環マクロライドであるSPMや(ロキタマイシン(rokitamycin, RKM))耐性*S. pneumoniae*に対しても抗菌活性を發揮することなどから⁷⁾、その立体構造もEM・CAM・AZMと大分異なると思われる。このことは、TELには、EM・CAM・AZMに見られるbiofilm阻害作用などの、いわゆる抗菌活性以外の薬理作用は例えあったとしても極めて弱いものと思われる。今後、多くの基礎研究をはじめ、臨床経験を踏まえてその臨床における位置付け、他剤との相違点が明らかにされていくことを期待したい。

参考文献

- 1) 工藤翔二, 他:びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンの少量長期投与の臨床効果:4年間の治療成績. 日胸疾会誌 25:632~642, 1987
- 2) 砂塚敏明:マクロライドの構造と作用. 第3回マクロライドの新作用研究会記録集(1996年) Jpm. J. Antibiotics 50:20~27, 1997
- 3) ITOH Z., et al.: Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. Antimicrob. Agents Chemother. 26:863~869, 1984
- 4) OMURA S., et al.: Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. J. Med. Chem. 30:1941~1943, 1987
- 5) COSTERTON J. W., et al.: Bacterial biofilms in nature and disease. Ann. Rev. Microbiol. 41:435~464, 1983
- 6) TATEDA K., et al.: Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 45:1930~1933, 2001
- 7) 井上松久, 他:新規ケトライド系抗菌薬の菌学的検討-telithromycinを中心に-日本化学療法学会雑誌 51:278~288, 2003
- 8) BROCKMANN H., et al.: Pikromycin, ein bitter schmeckendes antibiotikum aus Actinomyceten. Chem. Ber. 84:284~288, 1951
- 9) CHAMPNEY W. S., et al.: Structure-activity relationships for six ketolide antibiotics. Curr. Microbiol. 42:203~210, 2001
- 10) FELMINGHAM D., 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
- 11) YAMAGUCHI T., et al.: *In vitro* activity of telithromycin (HMR3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. Antimicrob. Agents Chemother. 44:1381~1382,

-
- 2000
- 12) MIYASHITA N., *et al.* : *In vitro* activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother. 48 : 403~405, 2001
- 13) HANSEN L., *et al.* : The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. Mol. Microbiol. 31 : 623~631, 1999
- 14) KAIEDA S., *et al.* : *In vitro* isolation of a *Streptococcus pneumoniae* mutant constitutively resistant to macrolide-lincosamide (ML) and characteroization of its altered attenuator of the *ermB* gene. In abstracts of the 42nd ICA AC, San Diego. 2002. Abstract C1-1580, p. 72. ASM