

## 臨床分離株に対する RU 28965の抗菌力

小栗豊子

順天堂大学医学部附属医院中央臨床検査室

林 康之

順天堂大学医学部臨床病理学教室

1986年1月より1987年5月までに各種臨床材料より分離した好気性菌および嫌気性菌737株を用いてRU 28965の抗菌力を測定し、Erythromycin(EM), Lincomycin(LCM), Clindamycin(CLDM)と比較し、次の結果が得られた。

1. RU 28965は *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, C群・G群 streptococci, *S. pneumoniae* に対し、優れた抗菌力を示した。RU 28965のMIC値はEM, CLDMのそれよりも2倍又はそれ以上大きい値であった。RU 28965耐性株はEMにも耐性であったが、LCMおよびCLDMには必ずしも耐性とは限らなかった。RU 28965は *C. jejuni* に対し中等度の抗菌力を示し、そのMIC値はEMに比べ2~8倍大きい値であった。

2. RU 28965とEMは *B. catarrhalis* に対し、LCM, CLDMよりも優れた抗菌力を示した。殆どの株はRU 28965, EMとも $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された。

3. RU 28965は *C. perfringens* に対し、優れた抗菌力を示した。しかしその抗菌力はEM, CLDMに比べ劣っていた。RU 28965とEM耐性株は *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *B. fragilis* および *B. fragilis* グループの菌においてかなりの頻度で認められた。これらの菌種ではRU 28965の抗菌力はEMに比べると劣っていた。すべての嫌気性菌ではCLDMが最も強い抗菌作用を発揮した。

RU 28965は最近、ルセル・ユクラフ社(フランス)で開発された半合成マクロライド系抗生剤である。本剤は胃酸抵抗性に優れ、生体内で代謝を受ける割合が少なく、1日2回の投与量で効果が期待でき、安全性の面でも優れた特徴を有している。本剤の抗菌スペクトルはEMとほぼ同等であると言われている。そこで臨床分離株を用いてRU 28965の抗菌力を測定し、既存の類似薬剤と比較検討した。

## I. 実験材料および方法

## 1. 供試菌株

1986年1月より1987年5月までに当院中検にて各種臨床材料より分離した下記の菌株を使用した。

*Streptococcus pyogenes* 81株  
*Streptococcus agalactiae* 53株  
 Group C streptococci 25株  
 Group G streptococci 54株  
*Streptococcus pneumoniae* 53株  
*Campylobacter jejuni* 26株  
*Branhamella catarrhalis* 84株  
*Peptostreptococcus* spp. 108株  
*Bacteroides fragilis* 97株

*Bacteroides thetaiotaomicron* 18株

*Bacteroides distasonis* 9株

*Bacteroides ovatus* 3株

*Bacteroides vulgatus* 2株

*Clostridium perfringens* 17株

*Veillonella* spp. 107株

合計737株である。

## 2. 抗菌力測定法

*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, C・G群 streptococci, *S. pneumoniae* は5%ウマ血液加 Trypticase soy agar を用いる寒天平板希釈法により測定した。接種用菌液は $10^7 \sim 10^8/\text{ml}$  菌液をマイクロプランターにて接種した。*B. catarrhalis* は2%ウマ溶血血液加 Trypticase soy broth を用いるMIC2000システムによる微量液体希釈法を用いた。上記のものはいずれも37℃, 約20時間培養後判定した。*C. jejuni* は5%ウマ血液加 Brucella agar を用い、 $10^7 \sim 10^8/\text{ml}$  の菌液をマイクロプランターにて接種、ガス発生袋を用いた炭酸ガス培養法により、37℃, 約43時間培養後判定した。*Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp. については5%ウマ溶血血液加 Brucella agar を用い、 $10^7 \sim 10^8/\text{ml}$  の菌液をマイクロプランターにて接種し、ガスキット法により、37℃, 約48時間嫌気培養後、判定した。

*Bacteroides* 属, *C. perfringens* については GAM ブイオンを用いる MIC 2000 システムにより行ない、嫌気チャンバー法(CO<sub>2</sub> 10%含有)により、35℃、約48時間培養後判定した。

使用薬剤は RU 28965 のほか Erythromycin (EM, シオノギ), Lincomycin (LCM, 日本アップジョン), Clindamycin (CLDM, 日本アップジョン) を使用した。対照株として使用した *Staphylococcus aureus* 209P 株の MIC 値は Table 1 のとおりである。

## II. 成績

### 1. β-溶血レンサ球菌

*S. pyogenes* の成績を Fig. 1 に、*S. agalactiae* の成績を Fig. 2 に、C 群 streptococci を Fig. 3 に、G 群 streptococci を Fig. 4 に示した。RU 28965 の MIC はいずれの菌種も 0.10 μg/ml にピークを認め、優れた抗菌力を示した。他剤との比較では、A 群では RU 28965 の MIC は 2~4 倍大きい部分にピークを認め、抗菌力はやや弱かった。しかし、*S. agalactiae*, C 群・G 群 streptococci では RU 28965 の MIC 分布のピークは EM, CLDM に比べると約 2 倍劣るものの、LCM のピークと一致していた。RU 28965 耐性株は *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, C 群 streptococci で認められたが、G 群 streptococci では認められなかった。RU 28965 に耐性の株は EM にも耐性であった。しかし、これらの株は LCM, CLDM には耐性を示したものと感性的のものが認められた。

### 2. *S. pneumoniae*

53 株の成績を Fig. 5 に示した。RU 28965 の抗菌力は LCM に比べ 2 倍あるいはそれ以上優れていたが、CLDM や EM に比べると 2~4 倍劣っていた。RU 28965 耐性株は 200 μg/ml 以上のものと 6.25~12.5 μg/ml のものとに分かれており、この傾向は EM でも同様であった。RU 28965 に 200 μg/ml 以上の MIC を示した株は EM, LCM, CLDM にも耐性であったが、中等度耐性を示した株は LCM, CLDM には感性的であった。

### 3. *C. jejuni*

26 株の成績を Fig. 6 に示した。MIC 分布は RU 28965 では 12.5 μg/ml 以下に、EM では 3.13 μg/ml 以下に、CLDM では 1.56 μg/ml 以下に認められ、抗菌力は CLDM, EM, RU 28965 の順で優れていた。

### 4. *B. catarrhalis*

84 株の成績を Fig. 7 に示した。RU 28965 の MIC 分布のピークは 0.10 μg/ml であり、EM と同様優れた抗菌力を示した。これに対し LCM, CLDM の MIC 分布のピークは各々 6.25 μg/ml, 1.56 μg/ml であり、抗菌力は比較的弱かった。

### 5. *Peptostreptococcus* spp.

108 株の成績を Fig. 8 に示した。RU 28965 の MIC 分布のピークは 6.25~12.5 μg/ml に、EM のそれは 3.13~6.25 μg/ml に認められ、EM の方が約 2 倍優れているものの、比較的大きい MIC 値を示した。CLDM の抗菌力が最も優れていた。200 μg/ml 以上の耐性株はいずれの薬剤でも認められたが、CLDM は比較的少なかった。

### 6. *C. perfringens*

17 株の成績を Fig. 9, 10 に示した。RU 28965 の抗菌力は EM に比べると約 2 倍劣るものの、すべての株は 3.13 μg/ml 以下で発育が阻止された。CLDM では 17 株中 11 株が 0.10 μg/ml で発育が阻止され、3 剤中最も優れていた。

### 7. *Veillonella* spp.

107 株の成績を Fig. 11 に示した。RU 28965 および EM では MIC 分布域は広範囲に亘っており、0.10 μg/ml 以下で発育を阻止された株も 17~20% に認められたが、多くは 6.25 μg/ml 以上の MIC を示した。これに対し CLDM は殆どの株が 0.10 μg/ml 以下の MIC を有し、高度耐性株はまれであった。

### 8. *B. fragilis*

97 株について測定し Fig. 12 に示した。RU 28965 の抗菌力は EM とほぼ同等であり、MIC 分布のピークは 1.56 μg/ml の部分に認められ、これらの薬剤に 50 μg/

Table 1 MIC value of *S. aureus* 209P

Drug	MIC 2000 (Mueller Hinton broth)	Brucella agar 37°C 43 h		Brucella agar 37°C 48 h	
		CO <sub>2</sub> incubation		Anaerobic incubation	
RU 28965	0.39 (μg/ml)	0.78 (μg/ml)		0.78 (μg/ml)	
EM	0.20	0.39		0.39	
LCM	0.20	0.39		0.39	
CLDM	≤0.10	≤0.10		≤0.10	

ml 以上の MIC を示した株は32~33%に認められた。これに対し CLDM は殆どどの株は0.10  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止され、50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は約26%であった。Fig.13は RU 28965と EM との相関をみたものであるが、RU 28965の MIC が1.56  $\mu\text{g/ml}$  の部分で EM の MIC が約2倍優れた株が多かったのを除いては、両者の相関は比較的よかった。

9. *B. fragilis* 以外の *B. fragilis* グループ

*B. thetaiotaomicron* 18株, *B. distasonis* 9株, *B. ovatus* 3株, *B. vulgatus* 2株, 合計32株の成績を Table 2, Fig.14に示した。RU 28965の MIC は1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に17株, 50  $\mu\text{g/ml}$  以上に15株 (47%) に認められた。これは EM に比べると12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下のものは約2~4倍劣るが、50  $\mu\text{g/ml}$  以上のものは EM と同様の分布であった。50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は *B. thetaiotaomicron* で8株, *B. distasonis* で3株, *B. ovatus* で2株, *B. vulgatus* で2株, 合計15株認められた。

III. 考 察

マクロライド剤の抗菌力は pH により影響を受け、アルカリ側で増強されるとされている。しかし、腸内細菌科の菌種やその類縁菌には弱いようである。今回、私共は RU 28965の抗菌力を EM, CLDM などと比較したが、

RU 28965の MIC は EM と同等あるいは2~4倍大きい値であり、CLDM に最も小さい MIC を示したものが多かった。しかし、*B. catarrhalis* では RU 28965および EM の抗菌力が CLDM よりも8倍ないし16倍優れた成績であった。マクロライド剤は臨床ではグラム陽性菌による感染症に主として用いられる。特にペニシリン剤やセファロsporin 剤にアレルギーを有する患者では使用頻度が高い。先に示した  $\beta$ -溶血レンサ球菌の成績では G 群 streptococci には耐性株は認められなかったが、その他の群では認められた。これらの耐性株は RU 28965耐性のものはすべて EM にも耐性であり、2薬剤間では完全に交差耐性が認められた。 $\beta$ -溶血レンサ球菌のマクロライド剤耐性株は *S. pyogenes* (A 群菌) で最も多く、その他 *S. agalactiae* (B 群菌), C・G 群 streptococci では少ない<sup>1,2)</sup>。*S. pyogenes* のマクロライド耐性株は当院患者の成績では1976年に最高(約54%)に達し、以後減少し、1983年以降は10%以下に減少している<sup>3)</sup>。この原因としてはマクロライド剤耐性株が多く認められる12型が年度と共に減少していることが影響していると考えられている。*S. pneumoniae* についてもほぼ $\beta$ -溶血レンサ球菌と同様、RU 28965の抗菌力は EM と大差なく、2薬剤間の耐性株も完全に一致していた。*S. pneumoniae* のマクロライド耐性株は年度と共にやや増加傾向が認められ、

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. pyogenes* 81 strains

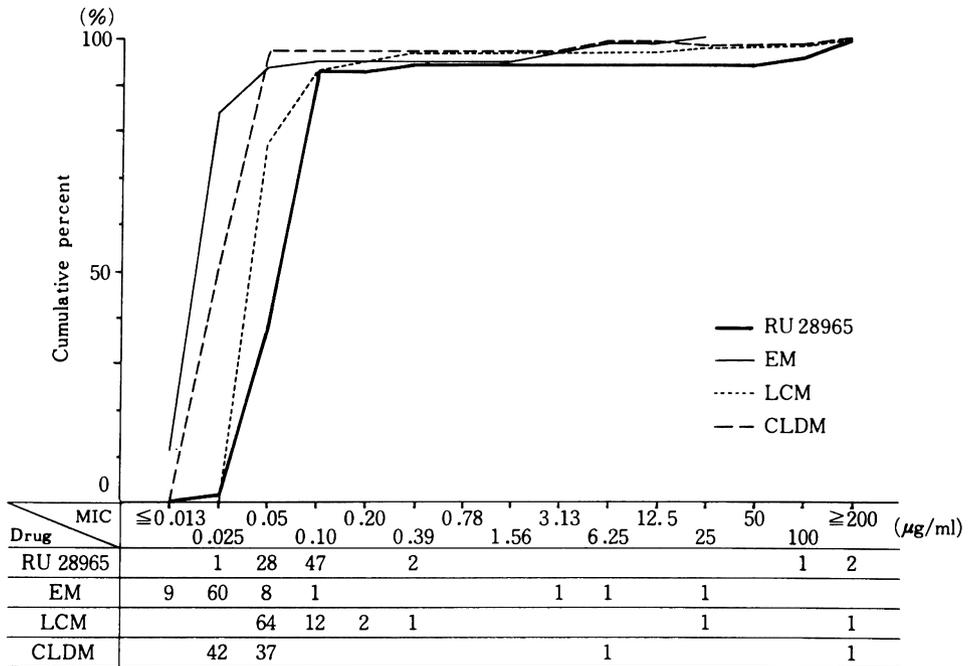




Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated group G streptococci 54 strains

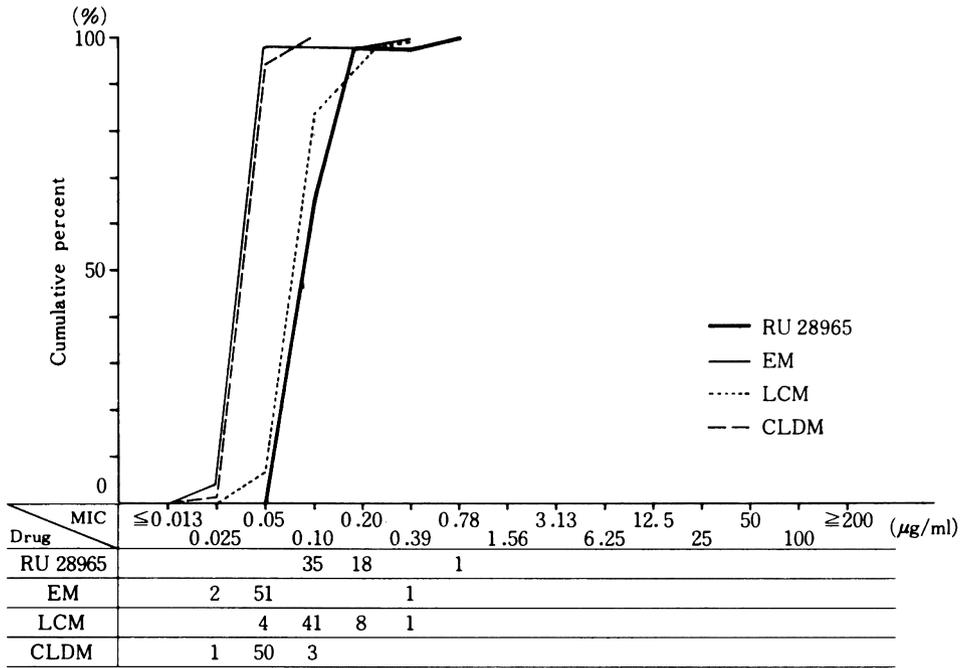
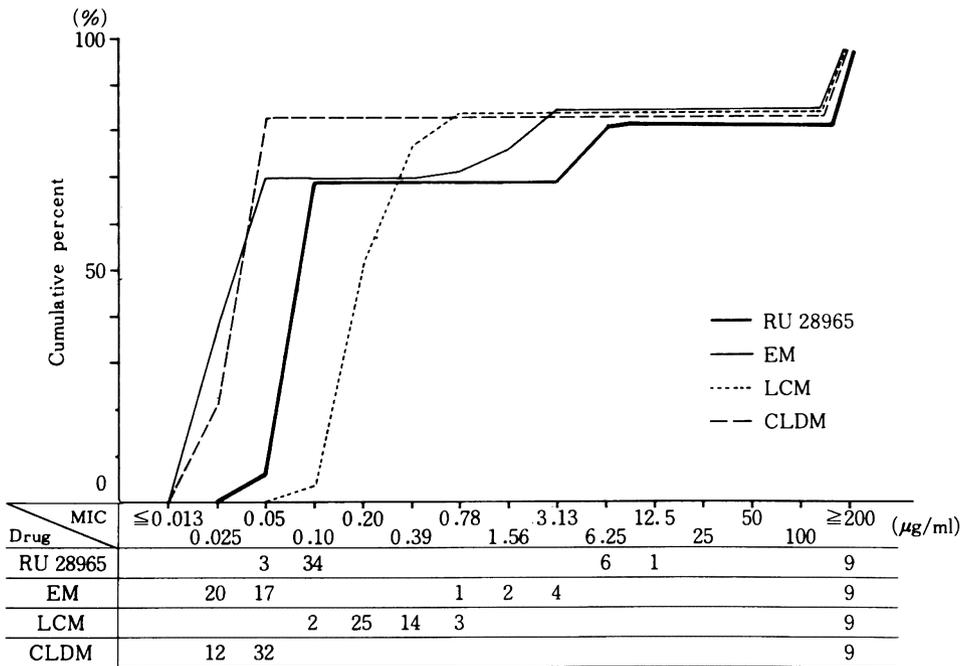


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. pneumoniae* 53 strains \*



\* : Intentionally added resistant strains

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. jejuni* 26 strains

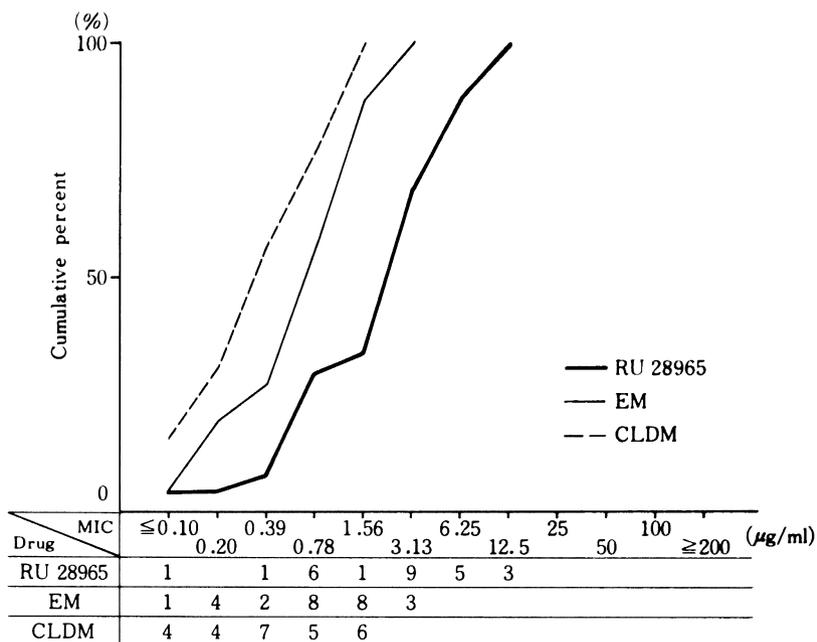


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *B. catarrhalis* 84 strains

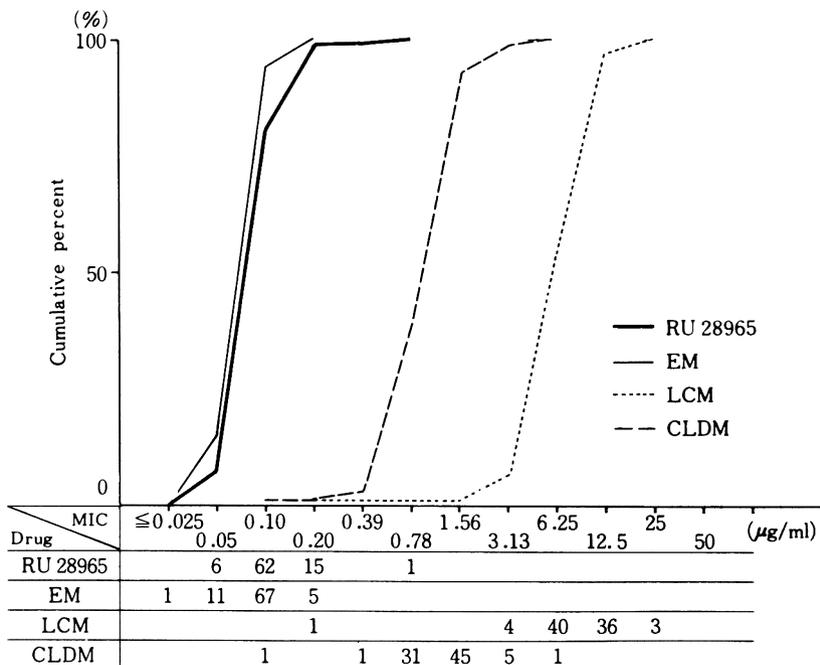


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *Peptostreptococcus* spp. 108 strains

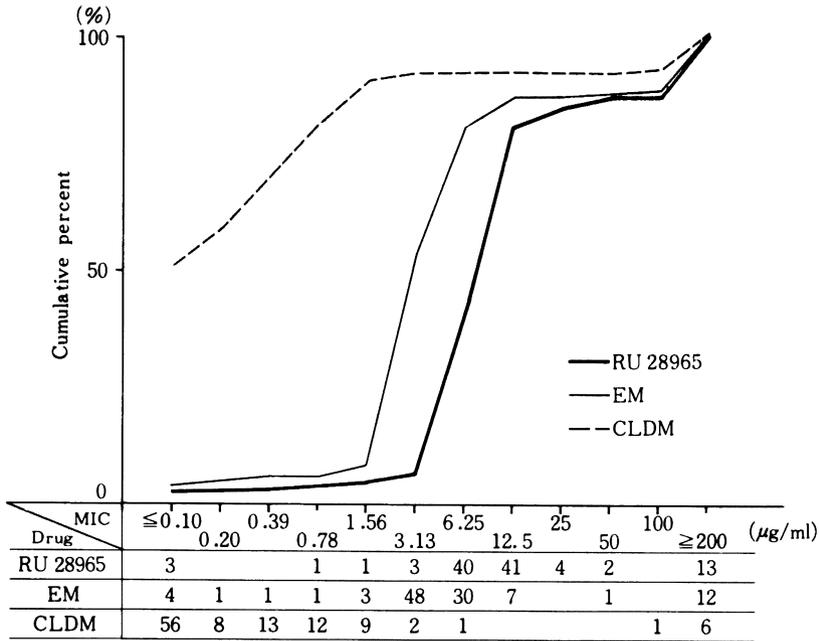


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. perfringens* 17 strains

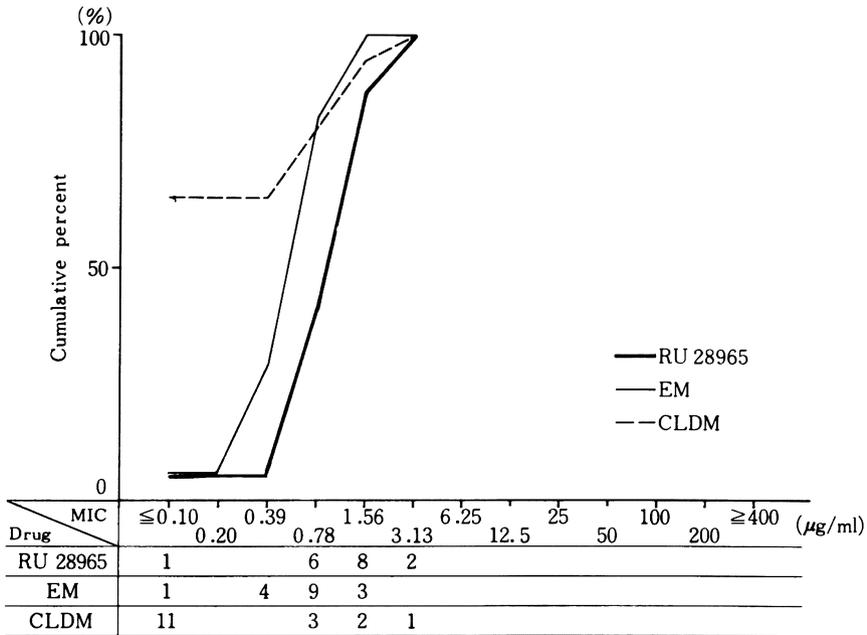


Fig. 10 Correlation between RU 28965 and EM MIC values against 17 strains of *C. perfringens*

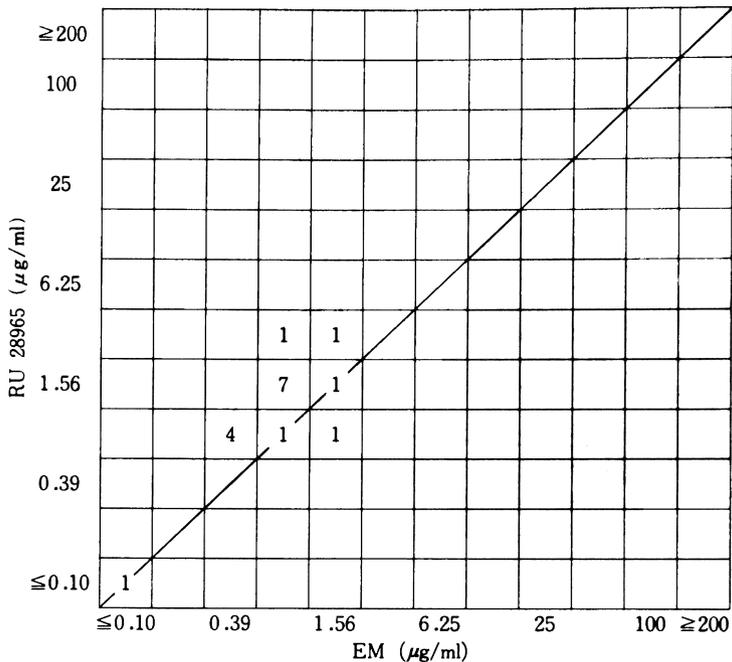


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinically isolated *Veillonella* spp. 107 strains

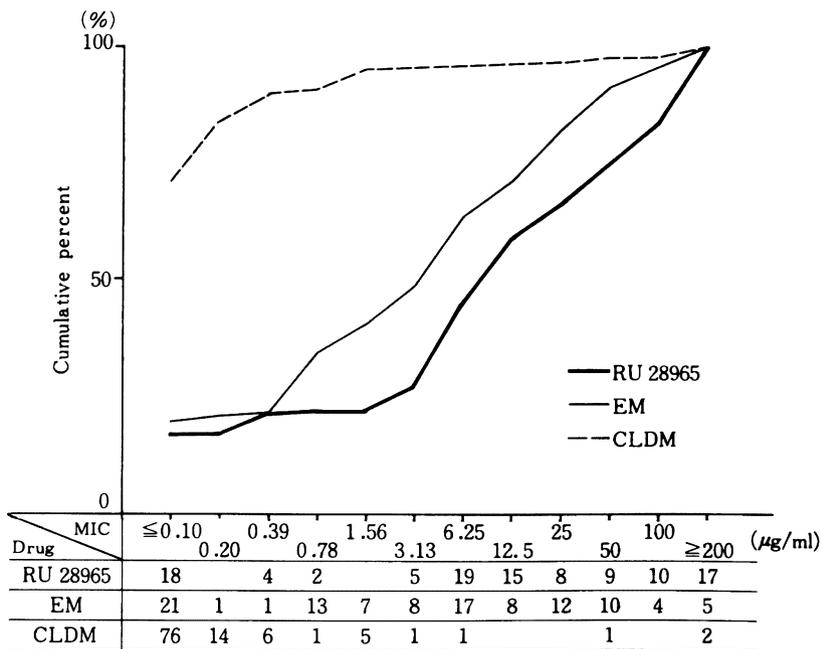


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinically isolated *B. fragilis* 97 strains

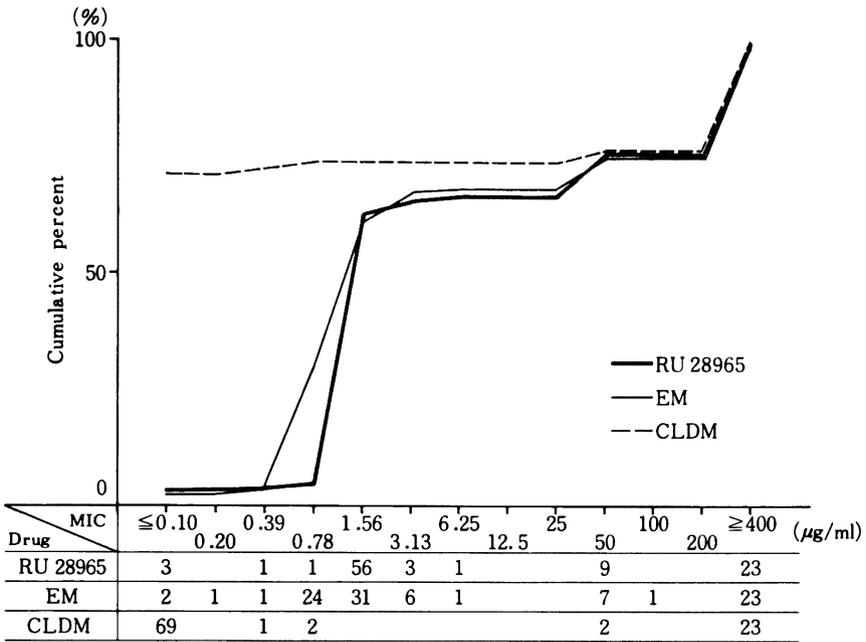
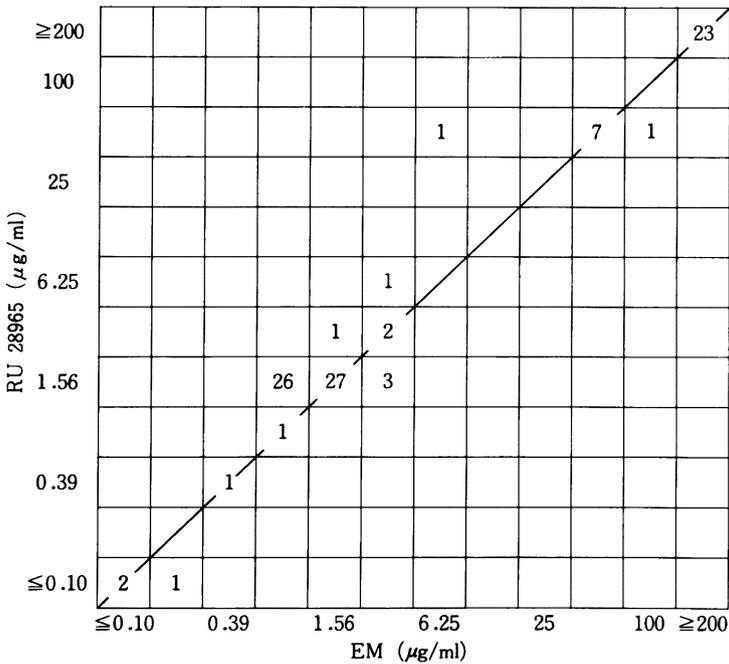


Fig. 13 Correlation between RU 28965 and EM MIC values against 97 strains of *B. fragilis*



1984年分離株では約12%が耐性株である<sup>4)</sup>。*Campylobacter*による腸炎の第一選択薬剤としてはEMとされている。RU 28965はEMに比べるとMICは2~4倍大きい値であったが、本剤が有効であるか否かは臨床面での検討によらなければならない。なお、*Campylobacter*は菌種により抗菌力が異なることが報告されており、EMでは*C. jejuni*は耐性株が少ないのに対し、*C. coli*では多い<sup>5)</sup>。また胃粘膜組織より検出される*C. pylori*にはRU 28965は強い抗菌力を有するとの報告がある<sup>6)</sup>。

嫌気性球菌である*Peptostreptococcus* spp. および*Veillonella*ではRU 28965のMICは中等度(6.25~12.5 µg/ml)のものおよび100 µg/ml以上の高度耐性の株がやや

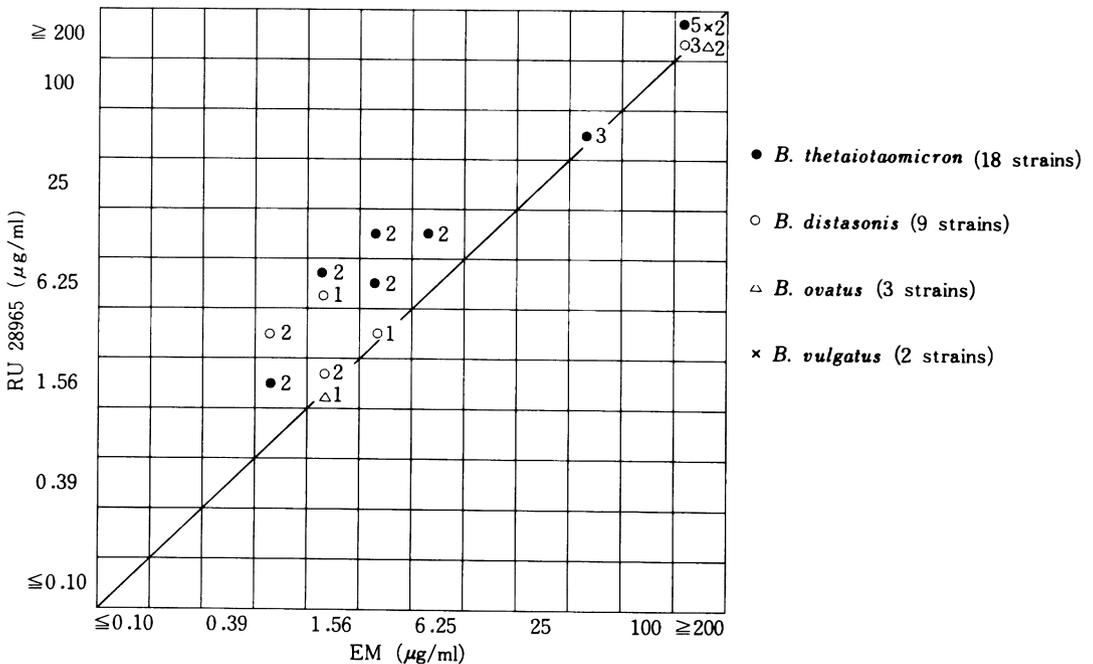
多数認められ、CLDMの抗菌力に比べるとかなり劣るものと思われた。しかし、*C. perfringens*では耐性株は認められず、優れた抗菌力を示した。*Bacteroides*属は*B. fragilis*、それ以外の*B. fragilis*グループの菌に分けて検討したが、RU 28965のMICは*B. fragilis*ではほぼEMと大差は認められなかったが、それ以外の*B. fragilis*グループの菌種ではEMに比べるとRU 28965の方がやや抗菌力は劣り、またこれらの薬剤に高度耐性を示す株の頻度が高かった。この傾向はBARLAMらの成績と一致するものであり、CLDMの抗菌力の方がかなり優れている<sup>7)</sup>。

今回、私共は検査しなかったが、RU 28965はEM感

Table 2 MIC distribution of clinically isolated *B. fragilis* group (32 strains, except *B. fragilis*)

Drug	MIC (µg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
RU 28965					5	3	5	4		3		12
EM				4	6	5	2			3		12
CLDM	5	1		12	3							11

Fig. 14 Correlation between RU 28965 and EM MIC values against 32 strains of *B. fragilis* group except *B. fragilis*



性の *S. aureus*, D 群 *Streptococci*, *N. gonorrhoeae*, *Legionella* spp., *H. ducreyi* にも優れた抗菌力を示すことが報告されており, 今後, 臨床面での有用性が期待される<sup>7-9)</sup>. RU 28965 と EM とでは耐性株は両薬剤とも耐性を示した。殆どの菌種においてはその多少に差はあるものの, これらの薬剤に耐性株が認められていることから, 起炎菌の薬剤感受性検査が必要である。

#### 文 献

- 1) 小栗豊子, 設楽政次ほか: 溶血レンサ球菌の群別, 型別と化学療法剤感受性. *Jap. J. Antibiotics* 26 (3): 215~220, 1973
- 2) 中島邦夫, 奥山道子ほか: 全国的にみた溶血レンサ球菌の疫学的研究—7 府県の小・中学生の咽頭分離の溶血レンサ球菌を対象にして—第 4 編 薬剤感受性. *感染症学雑誌* 59(9): 921~934, 1985
- 3) 小栗豊子, 林 康之: 咽頭, 扁桃の細菌学的検査法とその細菌叢. 扁桃と免疫(第 1 版): 126~141, メディカルトリビューン, 東京, 1985
- 4) 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究, 臨床材料からの検出状況, 菌型分布, 薬剤感受性の推移, 特に  $\beta$ -ラクタム剤耐性菌について. *Jap. J. Antibiotics* 39(3): 783~806, 1986
- 5) 伊藤 武: 細菌の抗菌薬感受性—グラム陰性菌, カンピロバクター, 腸炎ビブリオ. *臨床検査 MOOK* No. 25: 178~185, 1987
- 6) CZINN, S., H. CARR and S. ARONOFF: Susceptibility of *Campylobacter pylori* to three macrolide antibiotics (Erythromycin, Roxithromycin [RU 28965] and CP 62993) and Rifampicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30(2): 328~329, 1986
- 7) BARLAM, T. and H. C. NEU: *In vitro* comparison of the activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 25(4): 529~531, 1984
- 8) CHANTOT, J. F., A. BRYSKIER and J. C. GASC: Antibacterial activity of roxithromycin: a laboratory evaluation. *J. Antibiotics* 39(5): 660~668, 1986
- 9) SANSON-LE PORS, M. J., I. M. CASIN, M. C. THEBAULT, G. ARLET and Y. PEPOL: *In vitro* activities of U-63366, a Spectinomycin analog; roxithromycin (RU 28965), a new macrolide antibiotic; and five quinolone derivatives against *Haemophilus ducreyi*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 (3): 512~513, 1986

## IN VITRO ACTIVITY OF RU 28965 AGAINST RECENT CLINICAL ISOLATES

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital, Tokyo

YASUYUKI HAYASHI

Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

*In vitro* antibacterial activity of RU 28965 was compared with those of erythromycin (EM), lincomycin (LCM) and clindamycin (CLDM), against 737 strains clinically isolated from January 1986 to May 1987. The results are as follows.

1. RU 28965 exhibited potent antibacterial activity against *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, group C and G streptococci and *S. pneumoniae*. MICs of RU 28965 were 2 times or more those of EM and CLDM. RU 28965-resistant strains were also resistant to EM, but not necessarily to LCM and CLDM. RU 28965 was moderately active against *C. jejuni* with MIC values 2 to 8 times those of EM.

2. RU 28965 and EM *in vitro* had greater inhibitory effect than LCM and CLDM against *B. catarrhalis*. Almost all strains were inhibited by MICs of 0.10  $\mu\text{g/ml}$  of RU 28965 and EM.

3. RU 28965 was potently active against *C. perfringens*, but its activity was less than that of EM or CLDM. RU 28965- and EM-resistant strains were observed more frequently in *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *B. fragilis* and *B. fragilis* group bacteria. Against these, antibacterial activity of RU 28965 was less than that of EM. Against all anaerobes, CLDM exhibited the greatest inhibitory effect *in vitro*.