

# グリコペプチド抗生物質——バンコマイシンならびに テイコプラニン——のグラム陽性菌に対する作用

鳥取大学医学部細菌学教室 (主任 田中吉紀教授)

田 中 吉 紀

## Mode of action of glycopeptide antibiotics——Vancomycin and Teicoplanin——against gram positive bacteria

Yoshinori TANAKA

*Department of Bacteriology, Faculty of Medicine,  
Tottori University, Yonago 683, Japan*

### ABSTRACT

The chemical structures and antimicrobial activities of vancomycin and teicoplanin, and bacterial resistance to them were reviewed. Clinical problems on detection or treatment of the glycopeptide antibiotics-resistant strains were discussed. Contents of the articles are as follows: (1) Introduction, (2) Structures of vancomycin and teicoplanin, (3) Antimicrobial mechanism of glycopeptide antibiotics (GPs), (4) Effects of GPs on gram-positive bacteria, (5) Mechanism of resistance to vancomycin and teicoplanin, (6) Detection of GPs-resistant strains, (7) Treatment for infection with GPs-resistant strains, and (8) Future directions and concluding remarks.

(Accepted on July 5, 1991)

### 1. はじめに

約10年前より病院内でときに見られるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染症は外科手術の後や compromised hosts に対しては特に注目されている。MRSA は同時に多剤耐性菌である場合が多いので、その治療法が困難となることが多いためである。欧米では MRSA に対してバンコマイシン (vancomycin; VCM) やテイコプラニン (teicoplanin; TCP) などの glycopeptides 抗生物質 (GPs) が特に有効であるとしてしばしば用いられている。将来、日本でも MRSA 対策として GPs が頻繁に使用されるかどうかの予

測は難しいが、GPs についての文献的考察を行ないたい。

1950年代に入って、ペニシリン (PC) 耐性 *Staphylococcus aureus* が病院内を中心に流行し始め、適切な治療法を欠いていたために以前より重症例が見られるようになった<sup>21)37)46)69)</sup>。これらの状況下で、1956年 McCormick らは Borneo の土壌から分離された *Streptomyces orientalis* の培養濾液が低濃度で *Staphylococcus* の発育を抑制することを見つけた<sup>53)</sup>。この培養液はさらに *Staphylococcus* のみならず他のグラム陽性菌に対しても抗菌活性があった<sup>19)22)31)98)</sup>と同時に、毒性の低いことが報告され、臨床的にも有効であること

が認められたので、1958年にはアメリカFDAより認可がおりている<sup>2)</sup>。1960年代になると、penicillinase-抵抗性PC、メチシリン(DMPPC)、セファロスポリン(CEPs)などが導入されるようになり、同時にVCMに副作用や毒性が報告されたためにVCMの使用量が激減し<sup>3)26)36)54)</sup>、PCアレルギー患者など限られた感染症にのみ使用が継続されていた。

DMPPC耐性 *Staphylococcus* がコアグラエゼ陽性菌、陰性菌を問わず病院内で見つかるようになってきたのは1980年頃からである<sup>45)83)91)</sup>。このためにDMPPCおよびpenicillinase-抵抗性β-ラクタム系抗生物質が警戒されるようになり、再びVCMが見直されてきた。VCM以外のGPsも注目されており<sup>7)</sup>、我が国でもTCPがフェーズ3の臨床研究段階に入っている。

## 2. Glycopeptides 抗生物質(GPs)の種類と構造

GPsはVCMの他にTCP、リストセチン、リトマイシンを始めとしてGP62208、62211、62476など種々の物質が開発されている<sup>77)87)</sup>。VCMは図1に示したように、2つのchlorinated β-

hydroxy tyrosine moiety, アスパラギン, N-methyl leucineおよび3つの置換体をもつ phenyl glycine moiety からなり、ペプチド結合により大きな分子を構成している。分子内には3つの環状構造が形成されるとともに、1つの phenyl glycine はグルコース、さらに vancomamine と結合している。

TCPは *Actinoplanes teichomyceticus* によって産生された抗生物質である。VCMのアスパラギンおよびN-methyl leucineの代わりにhydroxy phenyl glycineが入り、互いに結合することにより環状構造を形成しており、さらに、マンノース、N-acetyl glucosamineおよびN-acyl glucosamineがacyl groupに付着している<sup>64)</sup>。N-acylglucosamineにはさらに炭素数10ないし11の脂肪酸が結合する。TCPは側鎖脂肪酸分子の違いにより5種類の混合物によって構成されている(図2; TA2-1~TA2-5)<sup>6)</sup>。

## 3. Glycopeptides 抗生物質の作用機序

VCMとTCPは化学構造の類似性から予想されるごとく、抗菌活性の作用機序は類似しており、

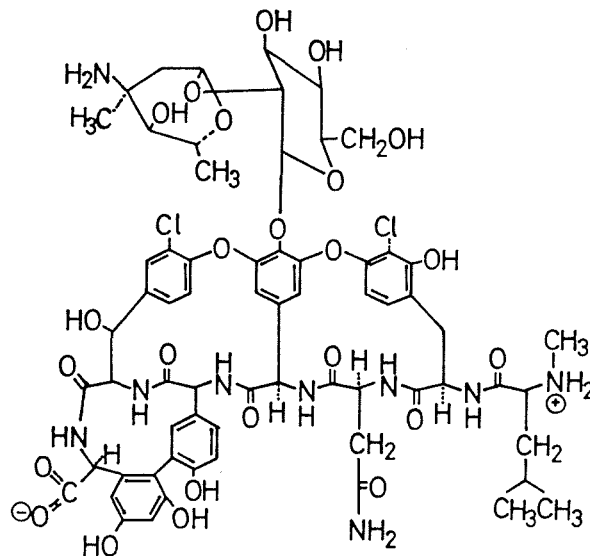
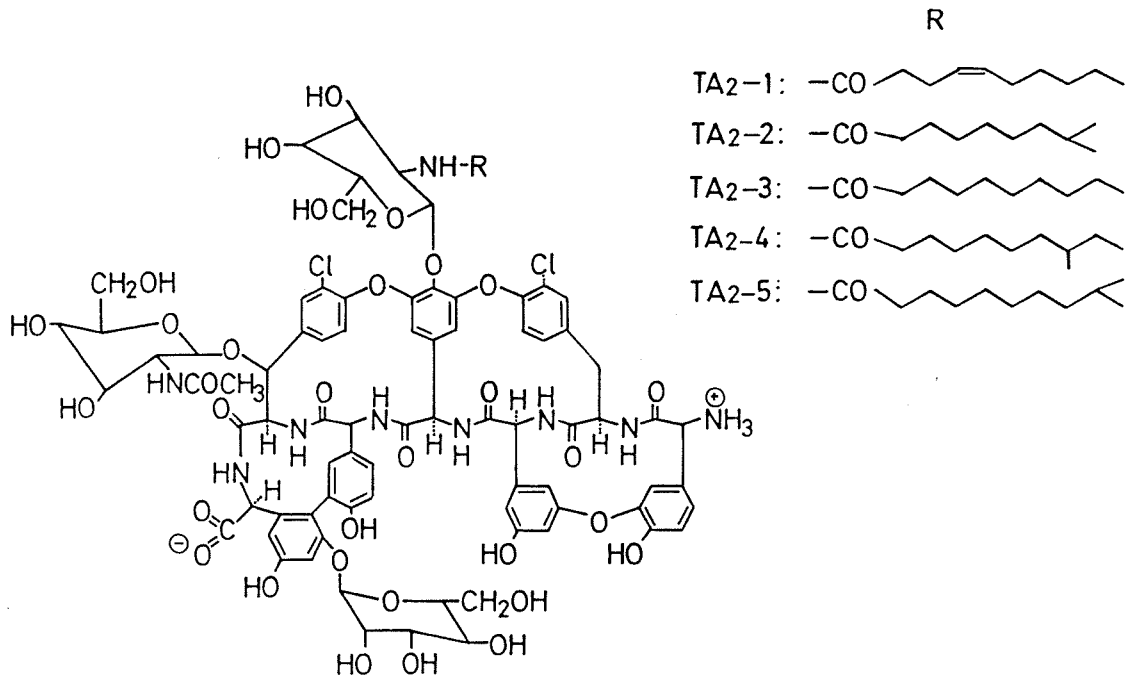


図1. バンコマイシンの化学構造<sup>53)</sup>

図2. テイコプラニンの化学構造<sup>64)</sup>

グラム陽性菌に選択的に有効である<sup>30)63)92)</sup>. ペプチドグリカン側鎖のペントペプチド末端に存在する D-alanyl-D-alanine と反応することによりペプチドグリカン合成を阻害する<sup>60)81)</sup>. この反応は2つの分子間に水素結合ができ、glycopeptide 分子の一部に裂目あるいはポケットが形成されるので、その結果として D-alanyl-D-alanine 部位が包まれてしまうことによると考えられる<sup>67)</sup>. VCM (MW; 1448) や TCP (MW; 約1900) は比較的大きな分子量であるので D-alanyl-D-alanine 領域で引き続いて起こる反応を立体的に障害している。分子量が大きいということはグラム陰性菌の外膜を透過できないし、porin も通過できない (porin は分子量約600 Dalton 以下の物質を通す)。したがって、GPs はグラム陰性菌のペプチドグリカン層に到達できないために作用しないと考えられている<sup>67)</sup>. TCP は側鎖に脂肪酸をもっているので、VCM よりも細胞壁への浸透性がよく、Na 塩にすると pH7.4 で水に溶けやすくなる性質をもっている<sup>56)</sup>. また、VCM はペプチドグリカン合成の阻害以外に細胞膜の透過性を変化させたり<sup>32)</sup>, RNA 合成を阻害する<sup>42)</sup> という報告も見られるが詳しい記述に乏しい。

VCM と TCP の各種グラム陽性菌に対する抗菌活性の1例として、Greenwood の報告を表1に

示した<sup>30)</sup>. コアグラマーゼ (-) *Staphylococcus* および *Nocardia asteroides* を除いて多くの菌種が感受性である。

#### 4. GPs 耐性グラム陽性菌

##### 1) *Leuconostoc*

*Leuconostoc* はグラム陽性酸素耐性嫌気性球菌で、運動性なく芽胞の形成もない。通常は *Lactobacillus* や lactic acid streptococcus と同じように酪農製品や植物に見られる<sup>23)</sup>. これまでの文献ではまれに *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sanguis*, *viridans streptococcus* などと間違っ同定されている<sup>7)14)35)40)</sup> ので注意を要する。 *Leuconostoc* はカタラーゼおよびチトクロームを欠き至適温度が20-30°C であるので、発育はやや遅い。発育のための栄養要求性は複雑で、nicotinic acid, thiamine, biotin, pantothenic acid を要求する。

最近まではヒトに病原性があるとは考えられていなかった<sup>23)</sup> が、臨床材料から分離されたという報告が増加しつつある (表2)。これらの報告は同時に *Leuconostoc* が GPs 耐性であることを示しており (MIC; >128 μg/ml), さらに酪農製品や他の臨床材料以外から分離された *Leuconostoc* spp. (*L. mesenteroides*, *L. paramesenteroides*,

表 1. 各種グラム陽性菌のバンコマイシン (VCM) ならびに  
テイコプラニン (TCP) に対する感受性<sup>30)</sup>

菌 種	全株数	施設数	MIC(mg/l)	
			Vancomycin	Teicoplanin
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,353	16	0.03~8	0.03~8
Coagulase(-) Staphylococci	713	15	0.03~10	0.05~32
<i>Streptococcus faecalis</i>	464	12	0.12~8	0.03~3.1
Other Streptococci	483	7	0.2~3.1	0.008~3.1
<i>Clostridium difficile</i>	136	7	0.06~3.2	<0.007~3.2
<i>Clostridium perfringens</i>	128	6	0.2~6.4	0.02~3.2
Other Clostridia	24	2	0.2~3.1	0.02~1.6
Anaerobic cocci	58	2	0.02~0.5	0.02~0.25
<i>Propionibacterium acnes</i>	24	4	0.8~1.6	0.4~1.6
<i>Listeria monocytogenes</i>	26	1	0.1~1.6	0.2~1.6
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	105	2	0.2~1.6	0.1~3.1
<i>Nocardia asteroides</i>	12	1	8~256<	32~256<

*L. lactis*, *L. oenos* など) は VCM に耐性であったという<sup>61)</sup>。このことから *Leuconostoc* は遺伝的に耐性の性質をもっているのであろう。*Leuconostoc* spp. が分離された患者はほとんどが日和見感染にかかりやすい基礎疾患を患っていたことが注目される。VCM 耐性の *Leuconostoc* spp. が他の薬剤に感受性があるかどうかを調べたところ、TCP にも耐性であることがわかったという<sup>7)14)51)58)</sup>。しかしながら、 $\beta$ -ラクタム系、マクロライド、AGs などの抗生物質には感受性であることが多い<sup>7)14)15)</sup>。

## 2) *Lactobacillus*

グラム陽性酸素耐性嫌気性桿菌で、運動性なく芽胞非形成菌である。糖の代謝は主として乳酸発酵である。酪農製品、野菜、果物にみられ、ヒトや動物の口腔内、腸管、生殖器の正常細菌叢の一部を形成している<sup>43)</sup>。*Lactobacillus* を同定するとき注意すべきは *Streptococcus* との混同である。本来は *Lactobacillus* であるべきものが VCM 耐性の *viridans streptococcus* や *Streptococcus sanguis* と同定されることが多い<sup>79)</sup>。

便を含めた臨床材料から分離された25株の *Lactobacillus* はすべて VCM に耐性 (MIC ; 256  $\mu$ g/ml) であったという<sup>72)</sup> (表3)。Ruoff らによると、傷口あるいはドレーンより *Lactobacillus* が分離されたが、発熱、白血球増加、局所の炎症な

どを欠いていたので、臨床的に意義があったかどうかは疑問であるという。一方、臨床症状のある3人の患者から肝、腹腔、血液材料の混合培養で VCM 耐性 *Lactobacillus* が得られたという<sup>72)</sup>。Holliman と Bone は大動脈の移植を受けた患者由来の膿汁や心内膜炎の疑いの患者の血液から、それぞれ VCM 耐性 (MIC ; 1,000  $\mu$ g/ml) - *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* を分離したという<sup>38)</sup>。このように臨床材料から分離された *Lactobacillus* の多くは VCM に耐性であるので、本菌は遺伝的に VCM 耐性である遺伝子を持っている可能性がある<sup>41)</sup>。しかし、Vescovo らは *L. acidophilus* の多剤耐性プラスミドを持った株が ethidium bromide あるいは acriflavine 処理によって他の抗生物質に対する耐性ととともに VCM に対する耐性を失うことを示し、少なくとも *Lactobacillus* に関しては VCM に対する耐性がプラスミド性である可能性を主張した<sup>90)</sup>。*Lactobacillus* は病原性がないか、あっても非常に弱いので、抗生物質使用の対象になるかどうか疑わしいが、本菌による敗血症が増えてくれば VCM 耐性遺伝子も積極的に検討されねばならない。

## 3) *Pediococcus*

*Pediococcus* は lactic acid bacteria で四連球菌である<sup>24)</sup>。グラム陽性通性嫌気性菌で運動性は

表2. *Leuconostoc* spp.の臨床分離株とGPs感受性

菌種	株数	材料	VCM感受性 MIC( $\mu\text{g/ml}$ )	TCP感受性 MIC( $\mu\text{g/ml}$ )	報告者(文献)
<i>L.mesenteroides</i>	1	血液	>256	- <sup>a)</sup>	Horowitz et al. (40)
<i>L.mesenteroides</i>	1	血液	>256	-	Rubin et al. (70)
<i>L.mesenteroides</i>	2	臨床材料	>1,024	-	Riebel et al. (68)
<i>L.dextranicum</i>	1	血液	>256	>256	Buu-Hoi et al. (7)
<i>L.paramesenteroides</i>	2	血液	>256	-	Horowitz et al. (40)
<i>L.lactis</i>	2	小児糞便	R	-	Green et al. (24)
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	脳脊髄液	>256	R <sup>b)</sup>	Coovadia et al. (14)
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	血液	>256	>256	Buu-Hoi et al. (7)
<i>Leuconostoc</i> spp.	2	血液	>256	-	Ruoff et al. (72)
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	気管切開部	>256	-	Ruoff et al. (72)
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	血液	>128	>128	Lutticken et al. (51)
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	創傷	>128	>128	Lutticken et al. (51)
<i>Leuconostoc</i> spp.	6	臨床材料	R	-	Handwerger et al. (34)

<sup>a)</sup>- : 報告なし、<sup>b)</sup>R : ディスク法で耐性

表3. *Lactobacillus* spp.の臨床分離株とGPs感受性

菌種	株数	材料	VCM <sup>a)</sup>	報告者(文献)
<i>L.leichmanii</i> <sup>b)</sup>	1	ATCC <sup>c)</sup>	S <sup>d)</sup>	Ruoff et al. (72)
<i>L.acidophilus</i>	4	豚、牛の糞便	R <sup>d)</sup>	Vescovo et al. (90)
	16	豚、牛の糞便	S	Vescovo et al. (90)
<i>L.casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i>	1	膿汁(術後)	>1,000	Holliman et al. (38)
	1	血液(心内膜炎疑い)	>1,000	Holliman et al. (38)
<i>L.casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i>	1	ATCC	>256	Ruoff et al. (72)
<i>L.Plantarum</i>	1	ATCC	>256	Ruoff et al. (72)
<i>L.confusus</i>	2	臨床材料	>1,024	Riebel et al. (68)
<i>L.confusus</i>	4	小児糞便	R	Green et al. (24)
<i>L.fermentum</i>	1	ATCC	>256	Ruoff et al. (72)
<i>L.reuteri</i>	16	豚、牛の糞便	R	Vescovo et al. (90)
<i>Lactobacillus</i> spp.	25	便を含む臨床材料	>256	Ruoff et al. (72)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1	血液	R	Colman et al. <sup>e)</sup>
<i>Lactobacillus</i> spp.	38	ヒト材料	R(disk)	Facklam et al. (18)
	4	ヒト材料	S(disk)	Facklam et al. (18)
<i>Lactobacillus</i> spp.	3	臨床材料	>1,024	Riebel et al. (68)

<sup>a)</sup>MIC( $\mu\text{g/ml}$ )

<sup>b)</sup>Bergey's Manual of Systematic Bacteriology(1986)では*L.delbrueckii* subsp.*lactis*と命名

<sup>c)</sup>American Type Culture Collectionより供与された保存株

<sup>d)</sup>R: VCM-耐性、S: VCM-感受性

<sup>e)</sup>Colman and Efstratiou(1987). editorial. J Hosp Infect 10,1-3.

ない。栄養要求性が強く, nicotinic acid, pantothenic acid, biotinなどを要求する。カタラーゼおよびチトクロームを欠く。本菌は酪農製品, 野菜, アルコール飲料中に存在し, ヒトをふくむ動物ならびに植物には非病原性であるとされてきた<sup>24)</sup>。しかし, 最近ヒト糞便から VCM 耐性菌が3株分離された<sup>72)</sup>また, ヒト由来の VCM 耐性菌が Colman および Efstratiou, Facklam らによっても報告されている (表4)。 *Pediococcus* の臨床的意義については現在のところよく解っていない。

#### 4) *Erysipelothrix*

この属には *Erysipelothrix rhusiopathiae* のみが存在する。グラム陽性で多形態性を示す。通性嫌気性で運動性なく, 芽胞形成もない<sup>66)</sup>。カタラーゼは陰性である。血液寒天培地上では  $\alpha$ -溶血を示す。Viridans streptococcus, *Lactobacillus*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* などとの区別が必要である。血液培養では viridans streptococcus と誤って同定されたり, 混入したグラム陽性桿菌として捨てられてしまうこともある。広い範囲の哺乳動物, 鳥類, 魚類および無脊椎動物に寄生する。一部の菌株はヒトを含む哺乳動物および鳥類に病原性がある。ヒトへの感染はまれであり, 起こるとすれば職業的な暴露による<sup>27)66)</sup>。局在性あるいは全身性の皮膚感染として, あるいは心内膜炎の際に敗血症として発症する。Gorby および Peacock は5株の臨床分離株がいずれも VCM 耐性であったと報告した<sup>27)</sup>が, VCM 耐性が本菌の遺伝的特性なのかどうかを判断するにはもっと多くの菌株を調べる必要があるだろう。

#### 5) *Enterococcus*

Enterococci はグラム陽性球菌で, 非運動性無芽胞菌である。カタラーゼおよびチトクロームを欠く酸素耐性嫌気性菌である。糖を発酵的に分解して主として乳酸を産生する。本菌はヒト腸管の常在細菌叢を形成するが, compromised hosts に対しては日和見感染を起こす。敗血症や心内膜炎を含めた重症感染に対しては治療が困難である。

1986年以來, VCM 耐性 enterococci の分離に関して世界中から報告されている (表5)。主な菌は *E. faecalis*, *E. faecium* であるが, *E. avium*, *E. gallinarum* も含まれる。感染あるいは定着が認められるのは病院内であって, 一般病院では腎疾患治療者に限られている。しかも, VCM 投与を受けていたか現在を受けている患者がほとんどである。

Kaplan らによると, VCM 耐性 *E. gallinarum* が分離された患者は透析を続けながら VCM の予防的投与を受けていたという<sup>44)</sup>。欧米では腎疾患患者に共通な点として, 長期間の入院, 免疫能低下, セファロスポリン (CEPs) への暴露, VCM の予防的投与などが指摘されている。VCM 耐性 enterococci に対する VCM および TCP の MIC を調べると, これらの菌の耐性は2つのグループに分けることができる。1つは VCM (MIC ; 64~2,000  $\mu\text{g/ml}$ ) および TCP (MIC ;  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ) とともに高度耐性グループ<sup>5)33)48)49)76)78)89)</sup>で, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* が含まれる。他は VCM 低度耐性 (MIC ; 32-64  $\mu\text{g/ml}$ ) -TCP 感受性 (MIC ;  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ) グループで, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum* に見られるものである<sup>44)51)73)77)93)95)</sup>。これらの VCM 耐性 enterococci の2つのグループの菌は GPs 耐性の遺伝子型および表現型に関して互いに異なっているのかもしれない。

#### 6) *Staphylococcus*

*Staphylococcus* はグラム陽性通性嫌気性菌で房状に配列した球菌である。運動性なく, 芽胞形成もない。カタラーゼは陽性であるが, オキシダーゼは陰性である。

*S. aureus* は院内感染ならびに community-acquired infection の重要な原因菌となっている。メチシリン (DMPPC) のみならずシプロフロキサシン (CPF) を含む広範囲の抗生物質に耐性である *S. aureus* が特に病院内において著明に増加していることは臨床的に重大な意味を持つ。このような状況の下に欧米では VCM および TCP の使用頻度が増加した。*S. aureus* については21ヶ国から集めた DMPPC および多剤耐性株106株<sup>52)</sup>に, そして NY 州から集めた169株の多剤耐性株に, いずれも VCM および TCP 耐性株が見つからなかったという<sup>28)</sup>。

院内感染敗血症および留置カテーテル, 心臓弁置換のような異物に伴う感染の重要な原因菌である coagulase-negative staphylococcus (CNS) が注目されている<sup>45)55)88)</sup>。CNS はまた腹膜灌流を受けている患者に腹膜炎をおこす原因になることもある<sup>62)96)</sup>。*S. aureus* の場合と同様に CNS にも DMPPC 耐性や他の抗菌剤に対する耐性株が増加しつつある。言い換えれば, VCM の使用機会が増えてきつつあり, これに伴って GPs 耐性 CNS

表4. *Pediococcus* spp. および *Erysipelothrix* spp. 臨床分離株とVCM感受性

菌種	株数	材料	VCM-感受性	報告者 (文献)
<i>P.acidilactici</i>	6	ヒト臨床材料	R(>1,024)	Riebel et al. (68)
<i>Pediococcus</i> spp.	3	ヒト糞便	R <sup>a)</sup>	Rouff et al. (72)
<i>Pediococcus</i> spp.	3	ヒト材料	R	Colman Efstratiou <sup>b)</sup>
<i>Pediococcus</i> spp.	26	ヒト材料	R	Facklam et al. (18)
<i>Pediococcus</i> spp.	12	ヒト以外の材料	R	Riebel et al. (68)
<i>Erysipelothrix</i> spp.	5	臨床分離株	R(>25)	Gorby Peacock (27)

<sup>a)</sup>R: VCM-耐性, かつこ内はMIC( $\mu\text{g/ml}$ )

<sup>b)</sup>Colman and Efstratiou (1987). editorial. J Hosp Infect 10,1-3.

表5. 臨床材料より分離されたGPs-耐性enterococci

菌種	株数	材料	VCM <sup>a)</sup>	TCP <sup>a)</sup>	報告者 (文献)
<i>E.faecalis</i>	15	種々臨床材料	$\geq 512$	>64	Uttley et al. (89)
<i>E.faecalis</i>	3	種々臨床材料	128	8~64	Alonso et al. <sup>b)</sup>
<i>E.faecalis</i>	1	創傷	$\geq 128$	-	Reguera et al. <sup>c)</sup>
<i>E.faecalis</i>	3	血液、尿	32~64	$\leq 0.5$	Sahm et al. (73)
<i>E.faecalis</i>	1	尿	256	16	Shlaes et al. (78)
<i>E.faecalis</i>	1	血液	1,024	-	Bingen et al. (5)
<i>E.faecium</i>	27	種々の臨床材料	$\geq 512$	>64	Uttley et al. (89)
<i>E.faecium</i>	4	糞便	$\geq 512$	$\geq 64$	Leclerq et al. (48,49)
<i>E.faecium</i>	1	血液	1,000	$\geq 64$	Shlaes et al. (76)
<i>E.faecium</i>	1	尿	32	0.5	Williamson et al. (93)
<i>E.faecium</i>	1	腹膜	32	0.5	Lutticken et al. (51)
<i>E.faecium</i>	1	創傷	$\geq 128$	-	Reguera et al. <sup>c)</sup>
<i>E.faecium</i>	1	不詳	>256	32	Handwerger et al. (33)
<i>E.avium</i>	3	種々の臨床材料	$\geq 64$	$\geq 64$	Uttley et al. (89)
<i>E.gallinarum</i>	1	血液	16	1	Kaplan et al. (44)
<i>Enterococcus</i> spp.	5	小児糞便	R	-	Green et al. (24)

<sup>a)</sup>MIC( $\mu\text{g/ml}$ )

<sup>b)</sup>Alonso et al.(1989) Abstr. 4th Eur Congr Clin Microbiol. p.175.

<sup>c)</sup>Reguera et al.(1989) Abstr. 4th Eur Congr Clin Microbiol. p.275.

株の報告が増加傾向にある。1981年 Cherubin らは臨床から分離した30株の *S.epidermidis* のVCM に対するMICは2から $16 < \mu\text{g/ml}$ であったと報告した<sup>12)</sup>。Tuazon および Miller によると敗血症、心内膜炎あるいは骨髄炎に罹った8人の患者から分離した *S.epidermidis* のVCM に対するMICが $10-20 \mu\text{g/ml}$ であったという<sup>88)</sup>。1987年, *S.haemolyticus* によって引き起こされた腹膜炎患

者をVCMのみで治癒できなかった症例が報告された<sup>75)</sup>。1人の患者から83日間に渡って得られた *S.haemolyticus* の8株はVCM耐性がMIC2から $8 \mu\text{g/ml}$ に徐々に増大したという。同じ患者から最初に分離された株はTCPに対してMICが $16 \mu\text{g/ml}$ であったが、引き続いて分離された7株はTCPに対する耐性に変化がなかった。したがって、CNSはTCPに対する耐性よりもより容

表6. *Staphylococcus* spp.臨床分離株とGPs-感受性

菌種	株数	材料	VCM <sup>a)</sup>	TCP <sup>a)</sup>	報告者(文献)
<i>S.aureus</i>	106	臨床材料 <sup>b)</sup>	S <sup>c)</sup>	S	Maple et al. (52)
<i>S.aureus</i>	169	臨床材料 <sup>b)</sup>	S	S	Gorzynski et al. (28)
<i>S.aureus</i>	147	腹膜透析患者	S	-	Leme et al. (50)
<i>S.epidermidis</i>	30	種々の臨床材料	2~16	-	Cherubin et al. (12)
<i>S.epidermidis</i>	8	敗血症, 心内膜炎, 骨髓炎血液	10~20	-	Tuazon & Miller (88)
<i>S.epidermidis</i>	1	pacing-wire先端 <sup>d)</sup>	2	16	Wilson et al. (94)
<i>S.epidermidis</i>	1	腹膜炎	1.6	12.8	Grant et al. (29)
<i>S.epidermidis</i>	1	敗血症	-	16	Espinouse & Chomarar (17)
<i>S.haemolyticus</i>	8	腹膜炎	2~8 <sup>e)</sup>	16	Schwalbe et al. (75)
<i>S.haemolyticus</i>	2	敗血症	-	16	Espinouse & Chomarar (17)
CNS <sup>f)</sup>	12	健康人体表	0.8~1.6	12.8~25	Grant et al. (29)
CNS	2	敗血症	-	10	Calain et al. (9)

<sup>a)</sup>MIC( $\mu\text{g/ml}$ ), <sup>b)</sup>DMPPC, PCを含めた薬剤に多剤耐性菌

<sup>c)</sup>S: 感受性, <sup>d)</sup>心室中隔欠損手術後、TCP予防投与中

<sup>e)</sup>本文参照, <sup>f)</sup>Coagulase-negative staphylococci

易に VCM 耐性を誘導してくる可能性がある<sup>41)</sup>といえるだろう。

##### 5. バンコマイシン(VCM)およびテイコプラニン(TCP)耐性機構

グラム陽性菌のGPsに対する耐性機構の研究はあまり進んでいない。耐性因子がどのように作用してGPsのペプチドグリカン生合成阻害作用を阻止するのか、耐性遺伝子がどのDNAに存在するのかなど解明されねばならない問題が多い。GPs耐性因子の細胞間における伝達機構は主としてenterococciを用いて研究されてきた。現在のところ耐性遺伝子がプラスミドに存在するという考えと、染色体DNAの上にあるという報告が交錯している。

###### 1) プラスミド性耐性遺伝子

LeclercqらはVCM耐性*E.faecium*臨床分離株2株の耐性遺伝子がプラスミド上にあることを始めて報告した<sup>48)</sup>。*E.faecium*臨床分離株のプラスミドは接合により*E.faecium*に伝達されたが、*E.faecalis* JH2-2およびBM4110には伝達されなかった。これら2株からプラスミドDNAを精製してトランスフォームさせると、*Staphylococcus sanguis* ChallisにVCMおよびTCP耐性が伝達

されたという<sup>48)</sup>。同じ研究グループはさらに2株のVCM耐性*E.faecium*を分離し、VCMおよびTCP耐性が接合により*E.faecium*(BM4107)に伝達されたと報告した<sup>49)</sup>。アガロースゲル電気泳動によってtransconjugantに伝達されたプラスミドの存在も証明された。さらに、mating実験により2株のうち1株はプラスミドにコードされた耐性遺伝子を他のグラム陽性菌(*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*)に伝達できたという。しかしながら、*S.aureus*あるいは*Bacillus subtilis*に伝達しようとする試みは失敗に終わった<sup>49)</sup>。プラスミドが介在する*E.faecium*伝達性VCM耐性因子についてはRegueraらによっても確認されている(表7参照)。

最近、Handwergerらはフェロモン説を明らかにした。即ち、*E.faecium*の高度GPs耐性をコードしているプラスミドはrecipient strainである*E.faecalis*や*Streptococcus sanguis*によって産生されるフェロモンに反応したという<sup>33)</sup>。もっとも耐性は*E.faecalis*のみに伝達されたにすぎなかった。

###### 2) 染色体性耐性遺伝子

染色体性の耐性遺伝子と考えられる報告も見ら



れる。Shlaesらは*E.faecium* D399がVCMおよびTCP耐性を*E.faecalis* JH2-2に伝達したが、donorにもtransconjugantにもプラスミドは検出できなかったため、染色体性の耐性遺伝子を考へトランスポゾンtransposonの存在を推定した<sup>76)</sup>。Uttleyらは*E.faecium* 2株のGPs耐性の伝達について報告している<sup>89)</sup>。GPs耐性因子を持つ2株はいずれも3ないし4つのプラスミドを持ち、そのうち1つがVCM<sup>r</sup>、TCP<sup>r</sup>、EM<sup>r</sup>、CP<sup>r</sup>の24MDプラスミドであり、resipientの*E.faecalis* JH2-2に伝達できたという。しかし、donor strainから得られたcured variantはこれら4剤に対す

る耐性を失っていたが、プラスミドはすべて持っていたという。Uttleyらはまた、GPs耐性がin vitroで*E.faecalis*の細胞間で伝達されたと報告した<sup>89)</sup>。Donor株は40MDプラスミドをもっていたが、GPs(VCMおよびTCP)耐性で、さらにEMにも耐性のtransconjugantsにはプラスミドが存在しなかったという。Shlaesらは*E.faecalis* 256のVCM耐性の伝達を調べた結果、donor株は4つのプラスミドを持っていたが、20株のtransconjugantsのうちプラスミドを持たないものが17株あったという<sup>78)</sup>。これらのことから、*E.faecalis*のVCMおよびTCP耐性遺伝子は染色体上にコー

表7. GPs-耐性遺伝子の局在と伝達方法

(1) 耐性遺伝子がプラスミドに存在すると考えられる報告

Donors	伝達因子	DNAの所在	Recipients	伝達方法	文献
<i>E.faecium</i>	VCM-耐性	plasmid	<i>E.faecalis</i> JH2-2	× <sup>a)</sup>	48
			<i>E.faecalis</i> BM4110	×	
			<i>E.faecium</i>	接 合	
<i>E.faecium</i>	VCM&TCP-耐性	精製plasmid	<i>Strep.sanguis</i> Challis	形質転換	48
<i>E.faecium</i>	VCM&TCP-耐性	plasmid	<i>E.faecium</i> BM4107	接 合	49
<i>E.faecium</i>	VCM&TCP-耐性	plasmid	<i>Strep.sanguis</i>	接 合	49
			<i>Strep.lactis</i>	接 合	
			<i>Strep.pyogenes</i>	接 合	
			<i>Listeria monocytogenes</i>	接 合	
<i>E.faecium</i>	VCM-耐性	plasmid	<i>Staphylo.aureus</i>	×	
			<i>Bacillus subtilis</i>	×	
<i>E.faecalis</i>	VCM-耐性	40kbp plasmid	<i>E.faecalis</i>		Reguera <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup>伝達できなかった

<sup>b)</sup>Reguera et.al.(1989). Abstr. 4th Eur Congr Clin Microbiol. p.275.

(2) 耐性遺伝子がプラスミド以外に存在するという報告

Donors	伝達因子	Plasmids	Recipients	Transconjugants	文献
<i>E.faecium</i> D399	VCM&TCP-耐性	—	<i>E.faecalis</i> JH2-2	VCM <sup>r</sup> ,TCP <sup>r</sup> plasmid(-)	76
<i>E.faecium</i>	VCM&TCP-耐性	24MD-plasmid	<i>E.faecalis</i> JH2-2	24MD plasmid (VCM <sup>r</sup> ,TCP <sup>r</sup> ,EM <sup>r</sup> ,CP <sup>r</sup> )	89
<i>E.faecalis</i>	VCM&TCP-耐性	40MD-plasmid	<i>E.faecalis</i>	plasmid(-) (VCM <sup>r</sup> ,TCP <sup>r</sup> ,EM <sup>r</sup> )	89
<i>E.faecalis</i> 256	VCM-耐性	4 plasmids	<i>E.faecalis</i>	17/20に plasmid(-)	78

ドされているということが強く示唆される。*Enterococcus* のトランスポゾンについては他に詳しく記載されている<sup>13)</sup>。

### 3) Van A 遺伝子

*E. faecium* の VCM および TCP の高度耐性をコードしている遺伝子がクローン化された (vanA gene) という (Dutka-Malen ら, 未発表)。クローン化された遺伝子は塩基配列が決定され, vanA に特異的な 290bp のプローブとなった。このプローブを dot blot hybridization assay に用いて, vanA 遺伝子は VCM および TCP に高度耐性を示す *E. faecium* および *E. faecalis* に存在していることがわかった。対照的に, このプローブは VCM 低度耐性ならびに TCP 感受性を示す *E. faecalis* および *E. gallinarum* と hybridize しなかった。また, このプローブは遺伝的に GPs に耐性であると考えられる leuconostocs, lactobacilli, peptococci などと hybridize しなかったし, TCP 耐性 CNS にも hybridize しなかったという (Leclercq ら, 未発表)。VCM ならびに TCP 耐性遺伝子やその伝達機構の解析が進むことによって, GPs 耐性の全貌が明らかになるのもそう遠い将来ではないだろう。

### 4) GPs 耐性の誘導

VCM を不活化すれば感受性菌も増殖するだろうという考えの下に, VCM を VCM 耐性菌とインキュベートした後, 感受性菌と接触させるという方法で不活化酵素の産生が *E. faecalis*<sup>78)89)</sup>, *E. faecium*<sup>48)49)76)89)</sup> および *Leuconostoc* spp.<sup>61)</sup> で調べられたが, 不活化酵素の産生は検出できなかった。初期の GPs 耐性機構の研究で注目されたことは enterococci の VCM 耐性が誘導性であるということであった<sup>49)59)76)89)</sup>。すなわち, 対数増殖期の菌を発育抑制濃度以下の濃度の VCM 存在下で培養すると, lag phase が数時間続いた後に増殖し始めるが, 菌をあらかじめ VCM に接触させた後希釈して上記と同じ濃度の VCM 存在下で培養すると, lag phase が見られなかったという。

### 5) GPs 耐性に関与する蛋白

SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) による分析では VCM ならびに他の GPs 耐性の誘導は細胞膜における新しい蛋白の合成を引き起こす。VCM と TCP に高度耐性である *E. faecium* や *E. faecalis* には分子量 39k の蛋白が見つかった<sup>59)76)78)</sup>。引き続き, Williamson らは

VCM 低度耐性, TCP 感受性の *E. faecium* D366 に誘導された蛋白が分子量 39.5k であることを報告した<sup>93)</sup>。部分分解によって得られた両者のペプチドパターンを比較し, immunoblotting による交差反応を調べた結果, 39kD と 39.5kD の蛋白は構造的にも, 抗原的にも異なっていることが明らかにされた (Al-Obeid ら, 未発表)。一方では, 両蛋白がペプチドグリカンのペンタペプチド側鎖に結合して酵素的に修飾し, 結果として GPs がペプチドグリカンの標的と相互反応することを防止しているという考え<sup>93)</sup>も提示されている。

### 6) Enterococci に対する薬剤間の交差耐性

*E. faecalis* および *E. faecium* を VCM を含む培地に培養すると, VCM 耐性のみならず TCP や他の GPs (62208, 62211, 62476) にも耐性が誘導されてくる。逆に, 他の GPs で誘導した耐性はまちまちである<sup>78)93)</sup>。Shlaes らは *E. faecalis* A256 を用いて, TCP を除くすべての GPs が, さまざまな程度の self-resistance を誘導すると報告した<sup>78)</sup>が, 一方で, Williamson らは *E. faecium* D366 を用いて, GP62208 がそれ自体および VCM に対して耐性を誘導したが, GP62211 あるいは TCP にはそのような活性が見られなかったと報告している<sup>93)</sup>。Nicas らによると, TCP は *E. faecium* および *E. faecalis* に VCM 耐性を効果的に誘導したという<sup>58)</sup>。これらの研究の一致しない点を実験方法の違いによるものか, enterococci の GPs 耐性の誘導に対する感受性の差によるものかを決めるにはさらに詳細な研究が必要であろう。

### 7) その他の細菌の GPs 耐性機構

見かけ上遺伝的に VCM 耐性であると思われる leuconostocs, lactobacilli, pediococci などは, 耐性が表現されるのに誘導を必要としない<sup>58)</sup>。GPs 耐性 *E. faecium* に存在する誘導性 39kD 蛋白を抗原とする抗体は *L. mesenteroides*, *L. citreum*, *L. lactis*, *L. confusus*, *Pediococcus acidilactici* あるいは *P. pentosaceus* から精製された膜と反応しなかった。これらの菌はすべて VCM (MIC; >1, 000 $\mu$ g/ml) および TCP (MIC;  $\geq$ 256 $\mu$ g/ml) に構造上高度耐性であった<sup>58)</sup>。これらの事実はクローン化された vanA 遺伝子プローブが遺伝的に耐性の菌種とは hybridize しなかった (前出) という事実とともに, 耐性機構がこれらの菌と enterococci とでは異なっていることを示唆するものである。

## 6. GPs 耐性菌の検出

遺伝的に耐性である属の菌や一部の *Staphylococcus* を除くと、臨床的に意義のある GPs 耐性菌は現在のところ CNS と enterococci に限られている。先にも述べたように in vitro において、enterococci の GPs 耐性因子は菌株間で伝達されることが示されたので、自然界でも GPs 耐性因子が伝達される可能性があり、結果として耐性菌の拡散の危険性が示唆されている。したがって、病院や検査室では VCM 耐性が正しくチェックされているかどうかを強力に監視する必要があるだろう。

Enterococci の VCM および TCP 耐性に対するスクリーニング法として、30 $\mu$ g の薬剤を含んだディスク法が提案されている。高度耐性菌は阻止円が見られないので決定が容易であるが、低度耐性菌の判定が難しいと考えられていた。Barry らは30 $\mu$ g の VCM を含むディスクを用いて阻止円が10mm以下であれば耐性 (MIC ; >8.0 $\mu$ g/mlに相当)、15mm以上であれば感受性 (MIC ; <8.0 $\mu$ g/mlに相当) であるという基準を提案した<sup>4)</sup>。同様に、30 $\mu$ g 含有 TCP ディスクを用いて、阻止円10mm以下で耐性 (MIC ; >8.0 $\mu$ gに相当)、14mm以上で感受性 (MIC ;  $\leq$  4  $\mu$ g/mlに相当) としている。これはそれ以前の報告を若干修正したものであるが、簡便な方法として推奨できるであろう。

しかしながら、VCM の MIC が8-16 $\mu$ g/mlである enterococci はディスク法で17-18mmの阻止円を作り感受性ありと見られることがあったために、Swenson らはディスク拡散法を再検討した<sup>85)</sup>。1987年に発表された National Committee for Clinical Laboratory Standard Criteria では、MIC が8-32 $\mu$ g/mlの株がディスク法では感受性または中程度耐性として間違っただ同定されることがわかった。53株の enterococci を用いて得られた結果をみると、大きな誤り (MIC が32 $\mu$ g/mlである株がディスク法では感受性とされた) と小さな誤りがそれぞれ1.9および11.5%あったという<sup>85)</sup>。Barry ら自身による結果では13.5%の小さな誤りがあったが、大きな誤りはなかったという<sup>4)</sup>。Swenson らの結果では、15mm以上の阻止円を感受性、14mm以下を耐性とする、MIC が32 $\mu$ g/mlである株に対して感受性ありと間違っただ分類するという危険は除去できる。しかし、MIC が8

$\mu$ g/mlである株を分類するには依然として問題が残されている。これらの株では、MIC が4  $\mu$ g/ml以下である感受性株と区別するために MIC を測定することが推奨された<sup>85)</sup>。このようにして得られた enterococci の結果が、他のグラム陽性菌種 (例えば、低度耐性の *S.haemolyticus*) の感受性の評価にあてはまるかどうかは現在のところ不明である。少なくとも enterococci を用いた場合には、ディスク法とともに4  $\mu$ g/mlの VCM を含む感受性テスト用培地への spot isolation を併用することが望ましい。理想的には、そのようなスクリーニング用プレートに発育してきた株を MIC 法で調べるべきである。さらに、enterococci および他の streptococci と pediococci, lactobacilli, leuconostocs などの遺伝的に耐性である菌とをはっきり区別するために、菌の同定がしっかりしていなければならない<sup>18)</sup>。

抗生物質感受性の迅速決定に用いられる AMS Vitek 自動システムは *E.faecalis* の VCM 低度耐性株3株を検出することが出来なかった<sup>73)</sup>。これはこのテストの培養時間が短すぎて耐性が誘導されなかったか耐性の発現が出来なかったためであろう<sup>78)</sup>。インキュベーション時間が短いということは、低度耐性の *E.faecium* や高度耐性の enterococci を検出するとき常に起こってくる問題である。

Felmingham らによると、*S.epidermidis* および *S.haemolyticus* に対する VCM の MIC は感受性テスト用培地の違い、血液の有無、接種菌量などによって影響を受けないことがわかったが、同じ菌株に対する TCP の MIC にはこれらの違いが結果として大きな差となっているという<sup>20)</sup>。

その他の細菌については報告が少ない。Swenson らによると、VCM 耐性の *Leuconostoc*, *Pediococcus* および *Lactobacillus* の抗生物質感受性をディスク法と MIC 法で比較したところ、大きな誤りはなく、小さな誤りは19.3%であったという<sup>86)</sup>。さらに、詳細な基礎的研究が望まれる。

## 7. GPs 耐性菌による感染の治療

GPs 耐性菌が見つかった患者の予後を左右する条件として、①臨床的背景、②特定の菌種が純培養状態で分離されたか混入菌の一部として分離されたかということ、③菌が定着しているだけか、感染を起こしているかを判断すること、④どの抗

菌剤に感受性であるかを注意深く調べること、などが挙げられる。今日まで感染巣から純培養状態で分離され、最も頻発した GPs 耐性菌は *Enterococcus* である。先に述べたとおり enterococci はヒト腸管内常在菌であり、日和見感染を起こすのみであるので、通常は種々の薬剤に感受性である enterococci は必ずしも抗生物質による治療を必要とせず、膿の吸引や挿入したカテーテルなどの装置を除去して経過を観察すれば良い。GPs 耐性 enterococci による感染の治療例は限られているので、決定的なガイドラインを作製するには症例の増加が必要であろう。

#### 1) *E. faecalis*

GPs 高度耐性の *E. faecalis* が腎透析患者から分離されたが、15株すべてがペニシリン (PC) 感受性であった<sup>89)</sup>。このような PC 感受性株で合併症を伴わない尿路感染症の治療には、PC アレルギーに注意しさえすれば、アンピシリン (ABPC) やアモキシシリンが適当である。VCM 耐性 enterococci は表 8 にも見られるように多くの薬剤に交差耐性を示すが、CPF には感受性であった。 *E. faecalis* の GPs 耐性株によって引き起こされる敗血症のような重症感染症に対しては PC と AGs の併用が望ましい<sup>47)</sup>。

しかし、腎透析患者から分離された15株のうち13株がゲンタミシン (GM) 耐性 (MIC ; 1,000 $\mu$ g/ml) で、ストレプトマイシン (SM) には15株すべ

てが耐性 (MIC ; >1,000 $\mu$ g/ml) であった<sup>25)</sup>。このようなことから、AGs は透析患者には適用できないかもしれない。 *E. faecalis* の SM およびカナマイシン (KM) 高度耐性株は1970年以来多くの報告が見られ世界中に広がっていることが窺われる<sup>10)71)80)84)97)</sup>。 *E. faecalis* の GM 耐性株は1979年にフランスで報告された<sup>39)</sup>が、その後世界各地で見られるようになった<sup>57)65)80)89)97)</sup>。 SM および GM と、GPs の両方に高度耐性の株によって引き起こされた重症感染症の治療に当たっては ABPC と CPF の併用が考えられなければならない。両薬剤の効果は相乗作用を示さないが<sup>74)</sup>、VCM 感受性 *E. faecalis* によって起こった心内膜炎患者 2 人の治療に有効であったという<sup>80)</sup>。

#### 2) *E. faecium*

*E. faecium* による重症感染症の治療に対して、現在のところ相乗作用のある PC と GM の併用療法が最良と考えられている。以前、GM 耐性因子が *E. faecalis* から *E. faecium* へ伝達されることが *in vitro* で示されたことがあるが<sup>11)</sup>、今日まで AGs および GPs の両方に高度耐性を持つ *E. faecium* は報告されていない。PC アレルギー患者の重症 enterococci 感染や PC 耐性株による感染の治療法として、VCM (あるいは TCP)-GM 併用療法が考えられる。PC を使用できない患者で高度の GPs 耐性 enterococci に感染した場合には CPF や新キノロン類が適用となる。

表 8. VCM耐性enterococciに対する種々の薬剤感受性<sup>41)</sup>

菌種	株数	各種抗菌剤に耐性である株数 (限界MIC ; $\mu$ g/ml) <sup>a)</sup>									
		ABPC (>8)	CP (>8)	CPF (>4)	CLDM (>1)	EM (>1)	FA (>4)	RFP (>2)	TC (>2)	TMP (>2)	GM(HL) (>1,000)
<i>E. faecalis</i>	15	0	13	1	15	15	12	3	15	15	13
<i>E. faecium</i>	27	27	25	6	27	26	21	23	25	25	0
<i>E. avium</i>	3	2	0	0	1	1	3	1	2	1	0
Total	45	29	38	7	43	42	36	27	42	41	13
(%)	(100)	(64)	(84)	(16)	(96)	(93)	(80)	(60)	(93)	(91)	(29)

<sup>a)</sup> ABPC : ampicillin ; CP : chloramphenicol ; CPF : ciprofloxacin  
 CLDM : clindamycin ; EM : erythromycin ; FA : fusidic acid ; RFP : rifampin  
 TC : tetracycline ; TMP : trimethoprim ; GM(HL) : high-level gentamicin

VCM 低度耐性 (MIC ; 16 $\mu$ g/ml) の *E.gallinarum* は in vitro で GM との併用で効果があった<sup>58)</sup>.

### 3) コアグラマーゼ陰性 *Staphylococcus* (CNS)

VCM あるいは TCP 耐性菌による感染の治療に別の GPs を使用するのには交差耐性を誘導することになる。VCM による治療が長引いて VCM 低度耐性になった *S. haemolyticus* が、TCP にも耐性 (MIC ; 16 $\mu$ g/ml) であった<sup>75)</sup>ということは興味あることである。この株による感染には VCM およびトブラマイシン併用療法が偶然に反応した。このことから、GPs 低度耐性の CNS に対して VCM と AGs が相乗作用を示すと考えられる。

### 4) その他の菌種

Leuconostocs, lactobacilli および pediococci は compromised hosts からときに日和見感染菌として分離される。PC, CM, EM および GM などのよく使用される抗菌剤が有効である<sup>15)</sup>。

VCM には遺伝的に耐性である *Erysipelothrix rhusiopathiae* は PC や CEPs に感受性である<sup>27)66)</sup>。心内膜炎による敗血症の治療には経験的に VCM+AGs の併用が有効である。とくに、PC アレルギーの患者にはこの併用療法が適当である。

## 8. おわりに

VCM や TCP は日本ではあまり使用されていない。国内では他の抗生物質が多数開発されたことにもよるのであろう。抗菌スペクトルの狭さも原因かもしれない。しかし、本抗菌剤の作用部位が細菌細胞壁であり、分子量が比較的大きな物質であるので、研究の対象としては興味深いものがある。ペプチド性の抗生物質として、daptomycin (LY146032) や ramoplanin (MDL62198) が注目されている。Daptomycin は半合成抗生物質で、その構造は lipophilic な側鎖を持つ環状ペプチドである。VCM や TCP とは違った部位で細菌細胞壁の生合成を阻害する<sup>8)</sup>。In vitro では enterococci, leuconostoc, lactobacilli, pediococci, staphylococci などに優れた抗菌作用を示す<sup>15)16)73)75)89)</sup>。Ramoplanin は lipoglycopeptide 抗生物質で、グラム陽性菌細胞壁ペプチドグリカンの生合成を阻害する<sup>82)</sup>。Enterococci などに有効で MICs も daptomycin に類似している<sup>89)</sup>。これらの抗生物質が臨床の場に投入され、病原微生物との戦いに効果的に働いてくれることを望みたい。

本文は第3回山陰骨関節感染症談話会 (1991. 3. 2) での講演に加筆したものである。文献収集に協力いただいた藤沢薬品 KK 学術部に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Al-Obeid, S., Collatz, E. and Gutmann, L. (1990). Mechanism of resistance to vancomycin in *Enterococcus faecium* D366 and *Enterococcus faecalis* A256. *Antimicrob Agents Chemother* **34**, 252-256.
- 2) Anderson, R.C., Worth, H.M., Harris, P.N. and Chen, K.K. (1957). Vancomycin, a new antibiotic. IV. Pharmacologic and toxicologic studies. Welch, H. and Marti-Ibanez, F. (ed.), *Antibiotics Annual 1956-1957*, p.75-81. Medical Encyclopedia Inc., New York.
- 3) Appel, G.B. and Neu, H.C. (1977). The nephrotoxicity of antimicrobial agents. *New Engl J Med* **296**, 722-728.
- 4) Barry, A.L., Thornsberrry, C. and Jones, R. N. (1986). Evaluation of teicoplanin and vancomycin disk susceptibility tests. *J Clin Microbiol* **23**, 100-103.
- 5) Bingen, E., Lambert-Zechovsky, N., Mariani-Kurkdjian, P., Cezard, J.P. and Navarro, J. (1989). Bacteremia caused by a vancomycin-resistant enterococcus. *Pediatr Infect Dis J* **8**, 475-476.
- 6) Borghi, A., Coronelli, C., Fanivolo, L., Allievi, G., Pallanza, R. and Gallo, G.G. (1984). Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. IV. Separation and characterisation of the components of teichomycin (teicoplanin). *J Antibiot* **37**, 615-620.
- 7) Buu-Hoi, A., Branger, C. and Acar, J.F. (1985). Vancomycin-resistant streptococci or *Leuconostoc* sp. *Antimicrob Agents Chemother* **28**, 458-468.
- 8) Caillon, J., Juvin, M.E., Pirault, J.L. and Drugeon, H.B. (1989). Activite bactericide de la daptomycine (LY146032) comparee a celle de la vancomycine et de la teicoplanine sur les bacteries a gram positif.

- Pathol Biol **37**, 540-548.
- 9) Calain,P., Krause,K.-H., Vaudaux,P., Auckenthaler,R., Lew,D., Waldvogel,F. and Hirschel,B.(1987). Early termination of a prospective randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. J Infect Dis **155**, 187-191.
  - 10) Calderwood,S.A., Wennersten,C., Moellering,R.C.Jr., Kunz,L.J. and Krogstad,D.J. (1977). Resistance to six aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics among enterococci:prevalence, evolution, and relationship to synergism with penicillin. Antimicrob Agents Chemother **12**, 401-405.
  - 11) Chen,H.Y. and Williams,J.D.(1985). Transferable resistance and aminoglycoside-modifying enzymes in enterococci. J Med Microbiol **20**, 187-196.
  - 12) Cherubin,C.E., Corrado,M.L., Sierra,M.F., Gombert,M.E. and Shulman,M.(1981). Susceptibility of gram-positive cocci to various antibiotics, including cefotaxime, moxalactam, and N-formimidoyl thienamycin. Antimicrob Agents Chemother **20**, 553-555.
  - 13) Clewell,D.B. and Gawron-Burke,C.(1986). Conjugative transposons and the dissemination of antibiotic resistance in streptococci. Ann Rev Microbiol **40**, 635-659.
  - 14) Coovadia,Y.M., Solwa,Z. and van den Ende,J.(1987). Meningitis caused by vancomycin-resistant *Leuconostoc* sp. J Clin Microbiol **25**, 1784-1785.
  - 15) De la Maza,L., Ruoff,K.L. and Ferraro,M. J.(1989). In vitro activities of daptomycin and other antimicrobial agents against vancomycin-resistant gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother **33**, 1383-1384.
  - 16) Eliopoulos,G.M., Willey,S., Reiszner,E., Spitzer,P.G., Caputo,G. and Moellering,R. C.Jr.(1986). In vitro and in vivo activity of LY146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. Antimicrob Agents Chemother **30**, 532-535.
  - 17) Espinouse,D. and Chomarar,M.(1990). The use of teicolplanin in neutropenic patients: values and limits. Pathol Biol **38**, 552-556.
  - 18) Facklam,R.D., Hollis,D. and Collins,M.D. (1989). Identification of gram-positive coccal and coccobacillary vancomycin-resistant bacteria. J Clin Microbiol **27**, 724-730.
  - 19) Fairbrother,R.W., and Williams,B.L. (1956). Two new antibiotics:antibacterial activity of novobiocin and vancomycin. Lancet ii, 1177-1178.
  - 20) Felmingham,D., Solomanides,K., O'Hare, M.D., Wilson,A.P.R. and Gruneberg,R.N. (1987). Letter. J Antimicrob Chemother **20**, 609-610.
  - 21) Finland,M. and Haight,T.H.(1953). Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci. Arch Intern Med **91**, 143-158.
  - 22) Garrod,L.P. and Waterworth,P.M.(1956). Behaviour in vitro of some new anti staphylococcal antibiotics. Br Med J **2**, 61-65.
  - 23) Garvie,E.I.(1986). Genus *Leuconostoc*. Sneath,P.H.A., Mair,N.S., Sharpe,M.E. and Holt,J.G.(ed.), Bergey's Manual of Systemic Bacteriology,1st ed., p.1071-1075. The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
  - 24) Green,M., Wadowsky,R.M. and Barbadora, K.(1990). Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from children. J Clin Microbiol **28**, 484-488.
  - 25) George,R.C. and Uttley,A.H.C.(1989). Susceptibility of enterococci and epidemiology of enterococcal infection in the 1980s. Epidemiol Infect **103**, 403-414.
  - 26) Geraci,J.E. and Hermans P.E.(1983). Vancomycin. Mayo Clin Proc **58**, 88-91.
  - 27) Gorby,G.L. and Peacock,J.E.Jr.(1988). *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: microbiologic, epidemiologic, and clinical features of an occupational disease. Rev Infect Dis **10**, 317-325.
  - 28) Gorzynski,E.A., Amsterdam,D., Beam,T.

- R.Jr. and Rotstein,C.(1989). Comparative in vitro activities of teicoplanin, vancomycin, oxacillin, and other antimicrobial agents against bacteremic isolates of gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 2019-2022.
- 29) Grant, A.C., Lacey,R.W., Brownjohn,A.M. and Turney,J.H.(1986). Teicoplanin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*. *Lancet* ii, 1166-1167.
- 30) Greenwood,D.(1988). Microbiological properties of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 21(Suppl.A), 1-13.
- 31) Griffith,R.S. and Peck,F.B.Jr.(1956). Vancomycin, a new antibiotic. III.Preliminary clinical and laboratory studies. Welch,H. and Marti - Ibanez,F.(ed.), *Antibiotics Annual 1955-1956*, p.619-622. Medical Encyclopedia Inc., New York.
- 32) Hancock,R. and Fitz - James,P.C.(1964). Some differences in the action of penicillin, bacitracin, and vancomycin on *Bacillus megaterium*. *J Bacteriol* **87**, 1044-1050.
- 33) Handwerger,S., Pucci,M.J. and Kolokathis,A.(1990). Vancomycin resistance is encoded on a pheromone response plasmid in *Enterococcus faecium* 228. *Antimicrob Agents Chemother* **34**, 358-360.
- 34) Handwerger,S., Horowitz,H., Coburn,K., Kolokathis,S. and Wormser,G.P.(1990). Infection due to *Leuconostoc* species: six cases and review. *Rev Infect Dis* **12**, 602-610.
- 35) Hardy,S., Ruoff,K.L., Catlin,E.A. and Santos,J.I.(1988). Catheter - associated infection with a vancomycin-resistant gram-positive coccus of the *Leuconostoc* spp. *Pediatr Infect Dis J* **7**, 519-520.
- 36) Healy,D.P., Polk,R.E., Garson,M.L., Rock, D.T. and Comstock,T.J.(1987). Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* **31**, 393-397.
- 37) Hinton,N.A. and Orr,J.H.(1957). Studies on the incidence and distribution of antibiotic-resistant staphylococci. *J Lab Clin Med* **49**, 566-572.
- 38) Holliman,R.E. and Bone,G.P.(1988). Vancomycin resistance of clinical isolates of lactobacilli. *J Infect* **16**, 279-283.
- 39) Horodniceanu,T., Bougueleret,L., El-Solh, N., Bieth,G. and Delbos,F.(1979). High-level, plasmid-borne resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis* subsp. *zymogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* **16**, 686-689.
- 40) Horowitz,H.W., Handwerger,S., van Horn,K.G. and Wormser,G.P.(1987). *Leuconostoc*, an emerging vancomycin-resistant pathogen. *Lancet* ii, 1329-1330.
- 41) Johnson,A.P., Uttley,A.H.C., Woodford,N. and George,R.C.(1990). Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev* **3**, 280-291.
- 42) Jordan,D.C. and Inness,W.E.(1959). Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. *Nature(London)* **184**, 1894-1895.
- 43) Kandler,O. and Weiss,N.(1986). Genus *Lactobacillus*. Sneath,P.H.A., Mair,N.S., Sharpe,M.E. and Holt,J.G.(ed.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 1st ed., p.1209-1234. The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- 44) Kaplan,A.H., Gilligan,P.H. and Facklam, R.R.(1988). Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis. *J Clin Microbiol* **26**, 1216-1218.
- 45) Karchmer,A.W., Archer,G.L. and Dismukes,W.E.(1983). *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic - valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* **98**,447-455.
- 46) Knight,V. and Holzer,A.R.(1954). Studies on staphylococci from hospital patients. I.Predominance of strains of group III phage patterns which are resistant to

- multiple antibiotics. *J Clin Invest* **33**, 1190-1198.
- 47) Krogstad, D.J. and Moellering, R.C. Jr. (1986). Antibiotic combinations. Lorian, V. (ed.), *Antibiotics in laboratory medicine*, 2nd ed., p.537-595. Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- 48) Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J. and Courvalin, P. (1988). Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New Engl J Med* **319**, 157-161.
- 49) Leclercq, R., Derlot, E., Weber, M., Duval, J. and Courvalin, P. (1989). Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 10-15.
- 50) Leme, I.L., Sesso, R. de C., Castelo, F.A., Begliomini, S.R., Draibe, S. and Ajzem, H. (1989). Sensitivity profile of 147 strains of *S. aureus* isolated from patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Paul Med* **107**, 219-222.
- 51) Luticken, R. and Kunstmann, G. (1988). Vancomycin-resistant Streptococcaceae from clinical material. *Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt 1 Orig Reihe A* **267**, 379-382.
- 52) Maple, P.A.C., Hamilton-Miller J.M.T. and Brumfitt, W. (1989). World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* **i**, 537-540.
- 53) McCormick, M.H., Stark, W.M., Pittenger, G.E., Pittenger, R.C. and McGuire, J.M. (1956). Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. Welch, H. and Marti-Ibanez, F. (ed.), *Antibiotic Annual 1955-1956*, p.606-611. Medical Encyclopedia Inc., New York.
- 54) McHenry, M.C. and Gavan, T.L. (1983). Vancomycin. *Pediatr Clin North Am* **30**, 31-47.
- 55) Mickelsen, P.A., Plorde, J.J., Gordon, K.P., Hargiss, C., McClure, J., Schoenknecht, F.D., Condie, F., Tenover, F.C. and Tompkins, L. S. (1985). Instability of antibiotic resistance in a strain of *Staphylococcus epidermidis* isolated from an outbreak of prosthetic valve endocarditis. *J Infect Dis* **152**, 50-58.
- 56) 南田 安紀. (1990). 見すてられた良薬, p.58-63. ありい出版, 大阪.
- 57) Murray, B.E., Tsao, J. and Panida, J. (1983). Enterococci from Bangkok, Thailand, with high-level resistance to currently available aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* **23**, 799-802.
- 58) Nicas, T.I., Cole, C.T., Preston, D.A., Schabel, A.A. and Nagarajan, R. (1989). Activity of glycopeptides against vancomycin-resistant gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 1477-1481.
- 59) Nicas, T.I., Wu, C.Y.E., Hobbs, J.N., Preston, D.A. and Allen, N.E. (1989). Characterization of vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 1121-1124.
- 60) Nieto, M. and Perkins, H.R. (1971). Modifications of the acyl-D-alanyl-D-alanine terminus affecting complex formation with vancomycin. *Biochem J* **123**, 789-803.
- 61) Orberg, P.K. and Sandine, W.E. (1984). Common occurrence of plasmid DNA and vancomycin resistance in *Leuconostoc* spp. *Appl Environ Microbiol* **48**, 1129-1133.
- 62) Oreopoulos, D.G., Williams, P., Khanna, R. and Vas, S. (1981). Treatment of peritonitis. *Periton Dial Bull* **1**(Suppl.), 17-19.
- 63) Pallanza, R., Berti, M., Goldstein, B.P., Mapelli, E., Randisi, E., Scotti, R. and Arioli, V. (1983). Teichomycin: *in vitro* and *in vivo* evaluation in comparison with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* **11**, 419-425.
- 64) Parenti, F. (1986). Structure and mechanism of action of teicoplanin. *J Hosp Infect* **7**(Suppl A), 79-83.
- 65) Patterson, J.E., Masecar, B.L., Kauffman, C.A., Schaberg, D.R., Hierholzer, W.J. and



- Zervos, M.J. (1988). Gentamicin resistance plasmids of enterococci from diverse geographic areas are heterogeneous. *J Infect Dis* **158**, 212-216.
- 66) Reboli, A.C. and Farrar W.E. (1989). *Erysipelothrix rhusiopathiae*: an occupational pathogen. *Clin Microbiol Rev* **2**, 354-359.
- 67) Reynolds, P.E. (1989). Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **8**, 943-950.
- 68) Riebel, W.J. and Washington, J.A. (1990). Clinical and microbiologic characteristics of pediococci. *J Clin Microbiol* **28**, 1348-1355.
- 69) Rogers, D.E. (1956). The current problem of staphylococcal infections. *Ann Intern Med* **45**, 748-781.
- 70) Rubin, L.G., Vellozzi, E., Shapiro, J. and Isenberg, H.D. (1988). Infection with vancomycin-resistant "streptococci" due to *Leuconostoc* species. *J Infect Dis* **157**, 216.
- 71) Ruhen, R.W. and Darrell, J.H. (1973). Antibiotic synergism against group D streptococci in the treatment of endocarditis. *Med J Aust* **2**, 114-116.
- 72) Ruoff, K.D., Kuritzkes, D.R., Wolfson, J.S. and Ferraro, M.J. (1988). Vancomycin-resistant gram-positive bacteria isolated from human sources. *J Clin Microbiol* **26**, 2064-2068.
- 73) Sahn, D.F., Kissinger, J., Gilmore, M.S., Murray, P.R., Mulder, R., Solliday, J. and Clarke, B. (1989). In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 1588-1591.
- 74) Sahn, D.F. and Koburow, G.T. (1989). In vitro activities of quinolones against enterococci resistant to penicillin-aminoglycoside synergy. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 71-77.
- 75) Schwalbe, R.S., Stapleton, J.T. and Gilligan, P.H. (1987). Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *New Engl J Med* **316**, 927-931.
- 76) Shlaes, D.M., Al-Obeid, S., Shlaes, J.H., Boisivon, A. and Williamson, R. (1989). Inducible, transferable resistance to vancomycin in *Enterococcus faecium* D399. *J Antimicrob Chemother* **23**, 503-508.
- 77) Shlaes, D.M., Al-Obeid, S., Shlaes, J.H. and Williamson, R. (1989). Activity of various glycopeptides against an inducible vancomycin-resistant strain of *Enterococcus faecium* (D366). *J Infect Dis* **159**, 1132-1135.
- 78) Shlaes, D.M., Bouvet, A., Devine, C., Shlaes, J.H., Al-Obeid, S. and Williamson, R. (1989). Inducible, transferable resistance to vancomycin in *Enterococcus faecalis* A256. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 198-203.
- 79) Shlaes, D.M., Marino, J. and Jacobs, M.R. (1984). Infection caused by vancomycin-resistant *Streptococcus sanguis* II. *Antimicrob Agents Chemother* **25**, 527-528.
- 80) Smyth, E.G., Stevens, P.J. and Holliman, R.E. (1989). Prevalence and susceptibility of highly gentamicin resistant *Enterococcus faecalis* in a south London teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* **23**, 633-639.
- 81) Somma, S., Gastaldo, L. and Corti, A. (1984). Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. *Antimicrob Agents Chemother* **26**, 917-923.
- 82) Sommer, E.A., and Reynolds, P.E. (1990). Inhibition of peptidoglycan biosynthesis by ramplanin. *Antimicrob Agents Chemother* **34**, 413-419.
- 83) Sorrell, T.C., Packham, D.R., Shanker, S., Foldes, M. and Munroe, R. (1982). Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* **97**, 344-350.
- 84) Standiford, H.C., DeMaine, J.B. and Kirby, W.M.M. (1970). Antibiotic synergism of

- enterococci: relation to inhibitory concentration. Arch Intern Med **126**, 255-259.
- 85) Swenson, J.M., Hill, B.C. and Thornsberry, C. (1989). Problems with the disk diffusion test for detection of vancomycin resistance in enterococci. J Clin Microbiol **27**, 2140-2142.
- 86) Swenson, J.M., Facklam, R.R. and Thornsberry, C. (1990). Antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant *Leuconostoc*, *Pediococcus* and *Lactobacillus* species. Antimicrob Agents Chemother **34**, 543-549.
- 87) 田中信男, 中村昭四郎. (1987). 抗生物質大要—化学と生物活性. 第3版, p.213-215. 東京大学出版会、東京.
- 88) Tuazon, C.U. and Miller, H. (1983). Clinical and microbiologic aspects of serious infections caused by *Staphylococcus epidermidis*. Scand J Infect Dis **15**, 347-360.
- 89) Uttley, A.H.C., George, R.C., Naidoo, J., Woodford, N., Johnson, A.P., Collins, C.H., Morrison, D., Gilfillan, A.J., Fitch, L.E. and Heptonstall, J. (1989). High-level vancomycin resistant enterococci causing hospital infections. Epidemiol Infect **103**, 173-181.
- 90) Vescovo, M., Morelli, L. and Bottazzi, V. (1982). Drug resistance plasmids in *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus reuteri*. Appl Environ Microbiol **43**, 50-56.
- 91) Watanakunakorn, C. (1982). Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med **97**, 376-378.
- 92) Watanakunakorn, C. (1984). Mode of action and *in vitro* activity of vancomycin. J Antimicrob Chemother **14**(Suppl D), 7-8.
- 93) Williamson, R., Al-Obeid, S., Shlaes, J.H., Goldstein, F.W. and Shlaes, D.M. (1989). Inducible resistance to vancomycin in *Enterococcus faecium* D366. J Infect Dis **159**, 1095-1104.
- 94) Wilson, A.P.R., O'Hare, M.D., Felmingham, D. and Gruneberg, R.N. (1986). Teicoplanin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*. Lancet **ii**, 973.
- 95) Woodford, N., Johnson, A.P., Morrison, D., Chin, A.T.L., Stephenson, J.R. and George, R.C. (1990). Two distinct forms of vancomycin resistance amongst enterococci in the UK. Lancet **i**, 226.
- 96) Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. (1987). Diagnosis and management of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Lancet **i**, 845-849.
- 97) Zervos, M.J., Dembinski, S., Mikesell, T. and Schaberg, D.R. (1986). High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. J Infect Dis **153**, 1075-1083.
- 98) Ziegler, D.W., Wolfe, R.N. and McGuire, J.M. (1956). Vancomycin, a new antibiotic. II. In vitro antibacterial studies. Welch, H. and Marti-Ibanez, F. (ed.), Antibiotics Annual 1955-1956, p.612-618. Medical Encyclopedia Inc., New York.