

嫌気性菌に対する Macrolide 系抗生剤 TE-031の細菌学的効果に関する研究

加藤直樹・沢村治樹・沢 赫代・渡辺邦友・上野一恵

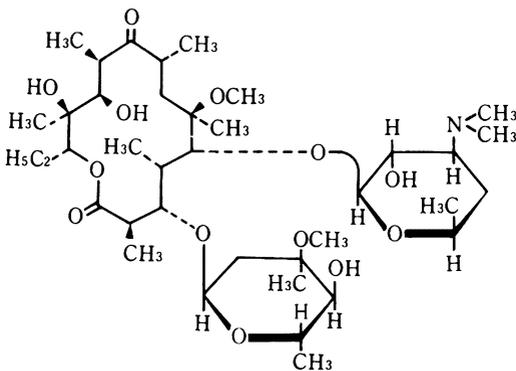
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新規 Macrolide 系抗生剤 TE-031の *in vitro* および *in vivo* における嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。TE-031の抗菌スペクトラムは Gram 陽性菌のみならず, Gram 陰性菌である *B. fragilis* group や pigmented *Bacteroides* にも及んでいた。新鮮臨床分離株の *B. fragilis* に対する抗菌力は Erythromycin(EM)より2~4倍優れた MIC を示し, 増殖曲線に及ぼす影響では EM よりやや優れた殺菌的効果がみられた。臨床分離の *Peptostreptococcus* spp. に対しては, EM とほぼ同等の抗菌力であった。*B. fragilis* を用いた実験的マウス皮下膿瘍に対しては EM より良い治療効果を示した。また, *B. fragilis* によるラット・パウチ内感染では, 初回薬剤投与時にはパウチ内菌数の減少がみられたものの, その後菌は再増殖し, 明らかな治療効果は認められなかった。マウス盲腸内 *Clostridium difficile* 出現実験では EM とほぼ同様にごく少量の *C. difficile* が検出されたのみであった。

TE-031は大正製薬株式会社研究所で Erythromycin (EM)から合成された新規の14員環 Macrolide 系抗生物質である。化学名は(-)-(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione で化学構造式は Fig. 1 に示した。

Macrolide 系抗生剤である Erythromycin は *Bacteroides melaninogenicus*, 嫌気性 Streptococci, 嫌気性無芽胞 Gram 陽性桿菌などの嫌気性菌に抗菌力を持つことが知られており¹⁾, EM の誘導体である本剤も嫌気性菌に対して幅広い抗菌力を持つことが予想される。われわれは TE-031の *in vitro* における嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムと新鮮臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに, 動物感染治療実験による *in vivo* 効果も検討した。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



また, 薬剤投与後下痢症の原因菌として重要な *Clostridium difficile* の出現実験をマウスを用いて検討した²⁾。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

TE-031(大正製薬, 980 μ g/mg)とともに比較薬剤として力価の分かった EM(Pierrel, 985 μ g/mg), Josamycin(山之内製薬, 940 μ g/mg), Clindamycin(CLDM, 日本アップジョン, 878 μ g/mg), Ampicillin(ABPC, 明治製薬, 910 μ g/mg)を用いた。

2. MIC(Minimum Inhibitory Concentration)の測定方法

日本化学療法学会標準法³⁾に準じて行ったが, 抗菌スペクトラムの検討には5%ヒツジ血液加 *Brucella* 寒天培地(極東), 臨床分離株の感受性測定には GAM 寒天培地(ニッスイ)を用いた。接種菌液は5%ヒツジ血液加 *Brucella* 寒天培地上に培養したコロニーから作製した。10⁸ cfu/ml の菌液は0.03%イーストエキストラクト水溶液に McFarland 3 の濁度になるように懸濁し作製した。10⁶ cfu/ml の菌液はこれを0.03%イーストエキストラクト水溶液で100倍希釈したものとした。

3. 抗菌スペクトラムの検討

ATCC(American Type Culture Collection), VPI(Virginia Polytechnic Institute), WAL(Wadsworth Anaerobic Laboratory)および GAI(Gifu Anaerobic Institute)由来株で当研究室保有の reference strain 10菌属, 26菌種, 29菌株に対する MIC を測定することにより, 嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを検討した。

4. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

最近4年間に分離された *Bacteroides fragilis* 50株, *Fu-*

sobacterium nucleatum 13株, *Peptostreptococcus anaerobius* 15株, *Peptostreptococcus prevotii* 14株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 13株, *Peptostreptococcus magnus* 14株の本剤に対する感受性(MIC)を測定した。接種菌液は 10^6 cfu/mlとした。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

菌株としては, *B. fragilis* GAI 2699株と *B. fragilis* GAI 6426株を用い, メナジオン($0.1 \mu\text{g/ml}$)加 GAM broth に一夜培養後, その一定量を新たにメナジオン加 GAM broth に接種し2時間培養した後, これらの培地に TE-031もしくはEMを $1/2$, 1 , または 2 MICの薬剤濃度になるよう添加した。その後, 再び嫌気性チェンバー内で 4 , 8 , 24 時間培養後, 経時的に各培養菌液をメナジオン($10 \mu\text{g/ml}$)加 GAM 寒天培地を用いて定量培養法より菌数計算を行った。

6. 実験的マウス皮下膿瘍に対する治療効果

ICR系マウス(20 ± 2 g), 雄, 4週齢の左側腹部皮下に嫌気性希釈液(A)⁴⁾で懸濁した *B. fragilis* GAI 6426株を 10^9 cfu接種し, 2時間後よりTE-031とEMの投薬を開始した。マウスは各投与群5匹とし, 投与量は 1 , 2 ,

および 4 mg/マウスで, 1日1回6日間経口投与を行った。また5匹は薬剤未投与コントロール群とした。薬剤投与終了の翌日にマウス皮下に形成された膿瘍の径を, 皮膚はく離後測定した。

7. ラット・パウチ内感染に対する治療効果

ラット・パウチの作製方法は先に報告したごとくである⁴⁾。すなわち, Wistar系, 雄, 5週齢ラットの背部皮下に20%の空気を注入後, 1 mlの1%クロトン油加オリブ油を注入し, 1週間放置してパウチを作製した。その後, *B. fragilis* GAI 5562株を 10^3 cfu/パウチ接種し, 24時間後よりTE-031の投与を開始した。投与量は 5 mg/kgと 50 mg/kgの2種類で各2匹のラットに1日1回, 3日間経口投与した。また, 薬剤を投与しないコントロール群として2匹のラットを用いた。薬剤効果は, 経時的にパウチ内の菌数を平板塗布法により測定することにより検討した。ラット・パウチ内の薬剤濃度は薬剤投与前, 3 , 6 および 24 時間目に *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とした paper disc法で測定した。なお, *B. fragilis* GAI 5562株に対するTE-031のMICは 10^6 cfu/ml接種で $0.39 \mu\text{g/ml}$, 10^8 cfu/ml接種で $0.78 \mu\text{g/ml}$

Table 1 Antibacterial spectrum of TE-031, EM, JM, CLDM, and ABPC against anaerobic gram-positive bacteria

Organism	Inoculum size : 10^6 cfu/ml				
	TE-031	EM	JM	CLDM	ABPC
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	≤ 0.025	0.05	0.20	0.10	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.78	1.56	0.78	0.78	0.20
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	0.78	1.56	0.78	0.05	0.05
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	≤ 0.025	0.10	0.78	0.10	0.39
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.05	0.10	0.78	0.10	0.39
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S. saccharolyticus</i> GAI 5520	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>P. granulosum</i> GAI 7414	≤ 0.025	0.05	0.10	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	≤ 0.025	0.05	0.05	≤ 0.025	0.10
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Clostridium</i>					
<i>C. perfringens</i> GAI	0.10	0.78	1.56	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>C. perfringens</i> ATCC 3624	≤ 0.025	0.78	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.10	0.39	0.39	≤ 0.025	0.05
<i>C. tertium</i> ATCC 19405	0.20	1.56	0.78	6.25	0.05

であった。

8. マウス盲腸内における *C. difficile* 出現実験

マウスは ICR 系, 雄, 体重18~20g を用いた。TE-031, EM, および ABPC は1群10匹のマウスに1回2mg, 1日1回, 7日間経口投与した。この間, 敷きワラとケージは毎日交換した。薬剤投与終了1日後にマウス盲腸内容物を採取し, 直ちにアネロビクチェンバー内に移して嫌気性希釈液(A)⁹⁾で10倍希釈を行った。希釈された検体は *C. difficile* の選択培地である pre-reduced CCMA 培地平板に0.1 ml 塗抹し, アネロビクチェンバー内で培養した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

TE-031 および比較薬剤の嫌気性 Gram 陽性菌に対する抗菌力は Table 1 と 2 に示した。TE-031 は Gram 陽性球菌の *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., 無芽胞 Gram 陽性桿菌の *Propionibacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. および有芽胞 Gram 陽性桿菌の *Clostridium* spp. に対し幅広い強い抗菌力を示し, EM よ

りやや優れており, CLDM とはほぼ同等の結果であった。

嫌気性 Gram 陰性桿菌の *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., Gram 陰性球菌の *Veillonella parvula* に対する抗菌力は Table 3 と 4 に示した。TE-031 は EM よりやや優れ, JM とはほぼ同等であったが, *Fusobacterium* spp. に対しては EM および JM と同様に MIC は >100 $\mu\text{g/ml}$ で抗菌力は認められなかった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

TE-031 の *B. fragilis* 50株に対する抗菌力は JM よりやや劣るものの, EM よりは2管程優っていた (Fig. 2)。ABPC 高度耐性 (MIC >100 $\mu\text{g/ml}$) の *B. fragilis* 9株に対して, TE-031 の MIC は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 3株, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 4株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1株, 50 $\mu\text{g/ml}$ 1株と良い抗菌力を示した。

F. nucleatum 13株に対しては, TE-031 の MIC は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下が5株, ≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ が8株で, EM や JM とほぼ同等の抗菌力であったが, ABPC や CLDM には劣っていた (Fig. 3)。

Gram 陽性球菌の *P. anaerobius* に対しては, TE-031 は JM より優れて EM と同様な MIC 分布を示し, 1株を除

Table 2 Antibacterial spectrum of TE-031, EM, JM, CLDM, and ABPC against anaerobic gram-positive bacteria

Inoculum size : 10^8 cfu/ml

Organism	TE-031	EM	JM	CLDM	ABPC
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.05	0.10	0.39	0.20	0.20
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	3.13	6.25	1.56	0.78	0.39
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	0.39	0.39	0.78	≤ 0.025	0.10
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	3.13	6.25	1.56	0.10	0.10
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.10	0.20	1.56	0.20	0.39
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.20	0.20	1.56	0.20	0.39
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S. saccharolyticus</i> GAI 5520	0.39	0.78	1.56	0.20	0.05
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.10	0.10	0.10	0.05	0.39
<i>P. granulosum</i> GAI 7414	0.20	0.20	0.78	0.05	0.20
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	0.05	0.10	0.10	0.05	0.20
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	≤ 0.025	≤ 0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>Clostridium</i>					
<i>C. perfringens</i> GAI	0.78	1.56	1.56	0.10	1.56
<i>C. perfringens</i> ATCC 3624	0.78	1.56	1.56	0.05	0.20
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.20	0.78	0.78	≤ 0.025	0.05
<i>C. tertium</i> ATCC 19405	0.78	1.56	1.56	25	0.39

き $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力であった(Fig. 4)。 *P. asaccharolyticus*(Fig. 5), *P. magnus*(Fig. 6), *P. prevotii*(Fig. 7)においても, TE-031はEMとほぼ同等の抗菌力を示し, 大半の株は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICであったが, $>100 \mu\text{g/ml}$ の株も数株にみられた。

3. *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす影響

TE-031は *B. fragilis* GAI 2699と6426に対し, 1 MICと2 MICにおいても殺菌的に働き, 菌数は24時間目において薬剤添加時より約 10^4 cfu/ml低下を認めた(Fig.

8)。また, その殺菌効果はEMよりやや強かった。

4. 実験的マウス皮下膿瘍に対する治療効果

*B. fragilis*により作られたマウス皮下膿瘍に対する治療効果は, いずれの投与量でもTE-031のほうがEMより優れた膿瘍縮小効果がみとめられた(Fig. 9)。その効果は1 mg投与よりは2または4 mg投与の方が大きかった。

5. ラット・パウチ内感染に対する治療効果

TE-031の5 mg/kgもしくは50 mg/kgの投与では, 非

Table 3 Antibacterial spectrum of TE-031, EM, JM, CLDM, and ABPC against anaerobic gram-negative bacteria

Inoculum size: 10^8 cfu/ml

Organism	TE-031	EM	JM	CLDM	ABPC
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	0.39	1.56	0.39	0.10	12.5
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	0.78	1.56	0.39	0.10	>100
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	0.39	0.78	0.20	≤ 0.025	0.78
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	3.13	6.25	1.56	3.13	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926	3.13	6.25	1.56	3.13	25
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415	≤ 0.025				
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 0413	0.10	0.39	0.20	≤ 0.025	0.05
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	0.10	0.39	0.20	≤ 0.025	12.5
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. varium</i> GAI 5566	>100	>100	>100	1.56	1.56
<i>F. mortiferum</i> GAI 9817	>100	>100	>100	0.20	0.78
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	6.25	12.5	12.5	0.05	≤ 0.025

Table 4 Antibacterial spectrum of TE-031, EM, JM, CLDM, and ABPC against anaerobic gram-negative bacteria

Inoculum size: 10^8 cfu/ml

Organism	TE-031	EM	JM	CLDM	ABPC
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	0.78	1.56	0.39	0.39	25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	1.56	3.13	0.78	0.20	>100
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	0.39	0.78	0.39	≤ 0.025	1.56
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	6.25	6.25	1.56	6.25	50
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926	6.25	6.25	1.56	12.5	25
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415	≤ 0.025	0.10	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 0413	0.39	0.78	0.39	≤ 0.025	0.10
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	0.20	0.39	0.39	≤ 0.025	50
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. varium</i> GAI 5566	>100	>100	>100	3.13	1.56
<i>F. mortiferum</i> GAI 9817	>100	>100	>100	0.20	1.56
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	12.5	12.5	25	0.10	0.39

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* to TE-031 and other antibiotics

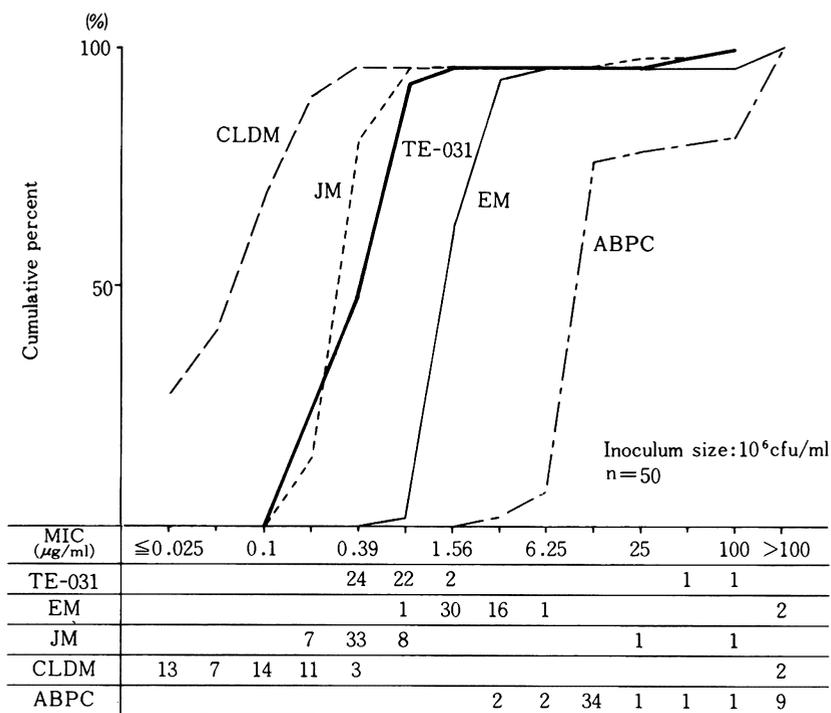


Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates of *Fusobacterium nucleatum* to TE-031 and other antibiotics

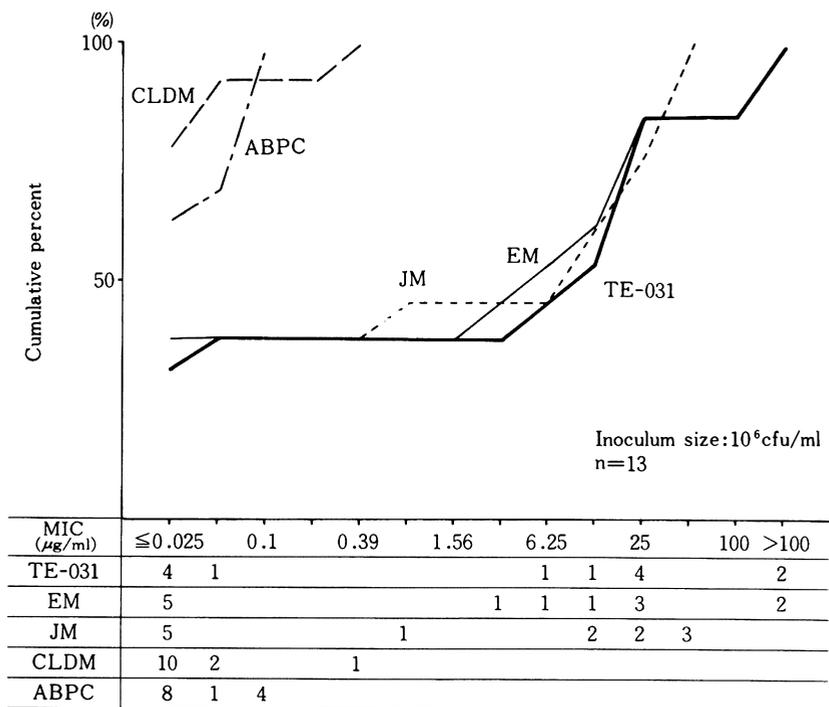


Fig. 4 Susceptibility of clinical isolates of *Peptostreptococcus anaerobius* to TE-031 and other antibiotics

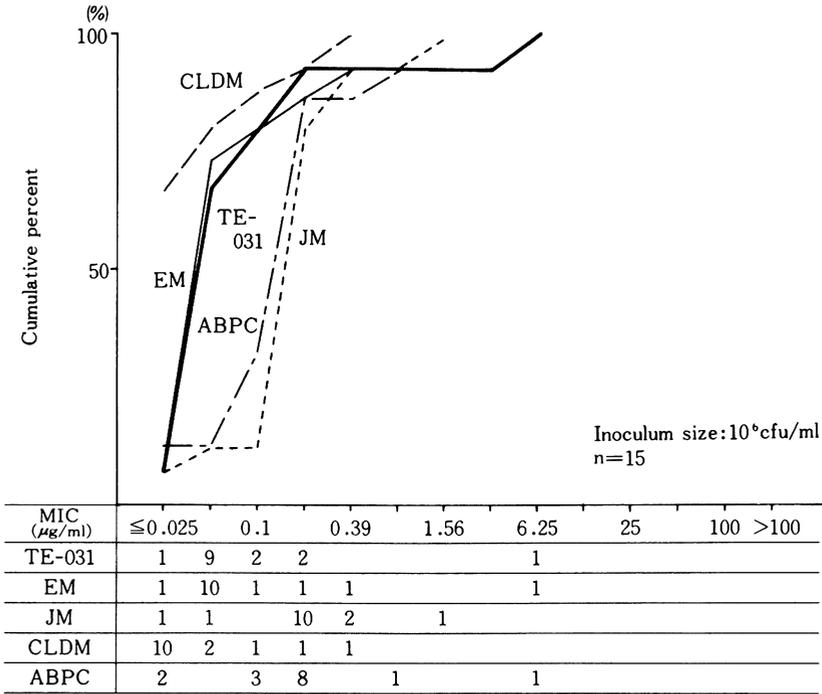


Fig. 5 Susceptibility of clinical isolates of *Peptostreptococcus asaccharolyticus* to TE-031 and other antibiotics

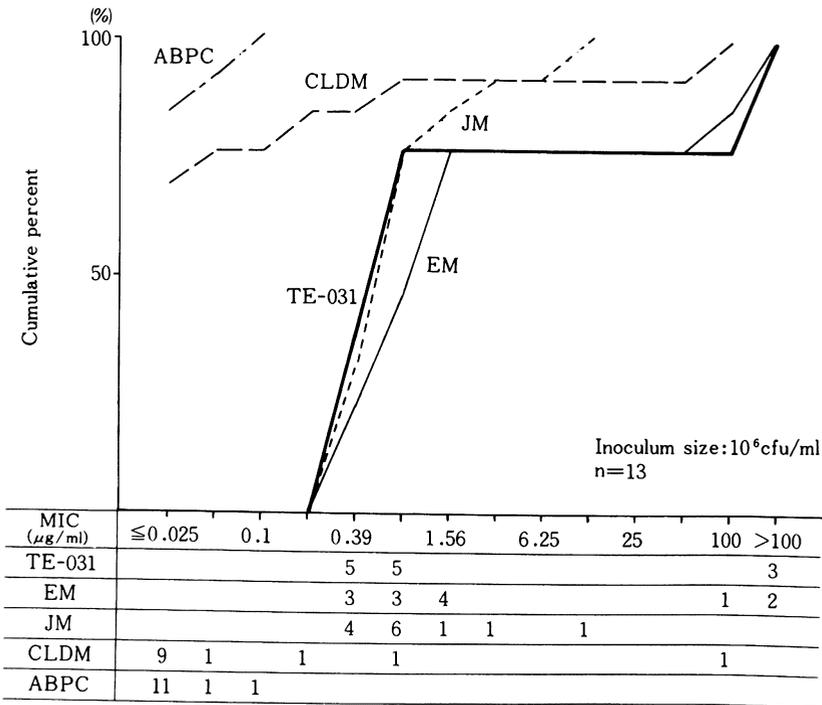


Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates of *Peptostreptococcus magnus* to TE-031 and other antibiotics

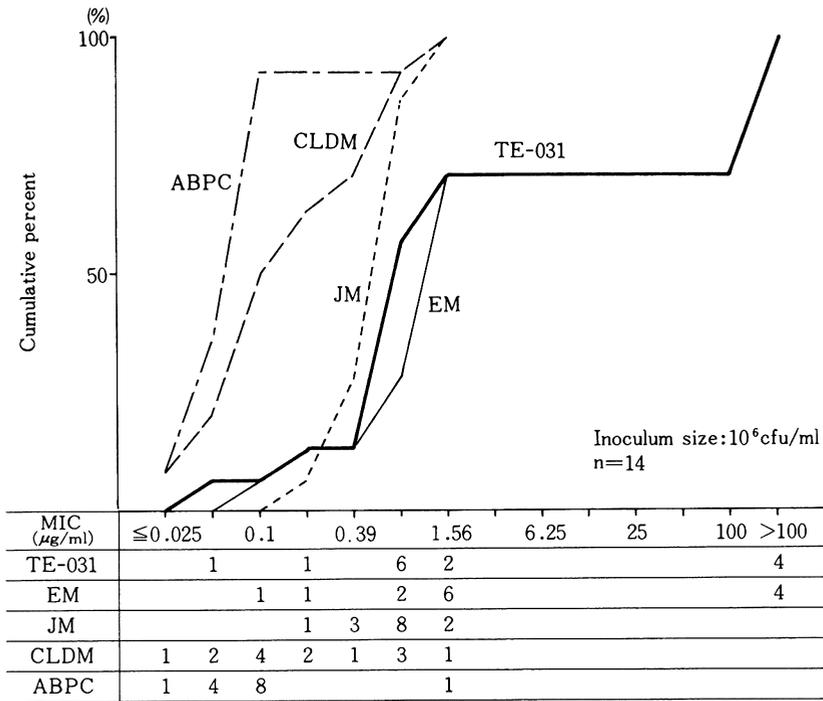
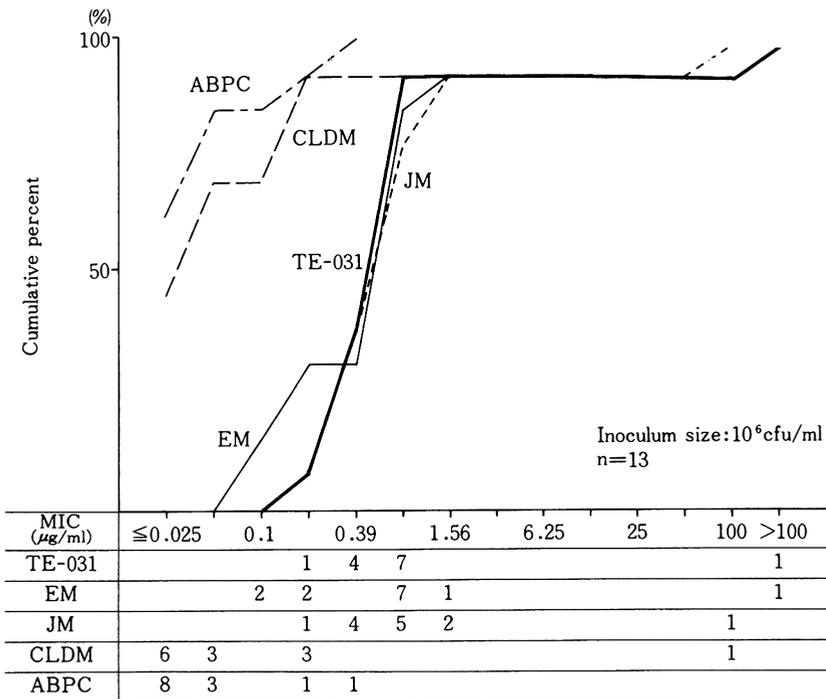


Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates of *Peptostreptococcus prevotii* to TE-031 and other antibiotics



投与のコントロールに比べ明らかにパウチ内菌数の減少をみたが、24時間後には再増殖し、1日1回、2日間の再投薬によってはコントロールよりわずかに少ない菌数になったのみであった(Fig.10)。初回投与時のパウチ内薬剤濃度はFig.11に示すごとくで、TE-031の本菌に対するMICを上回る薬剤濃度が6時間目に得られた。

6. マウス盲腸内における *C. difficile* 出現実験

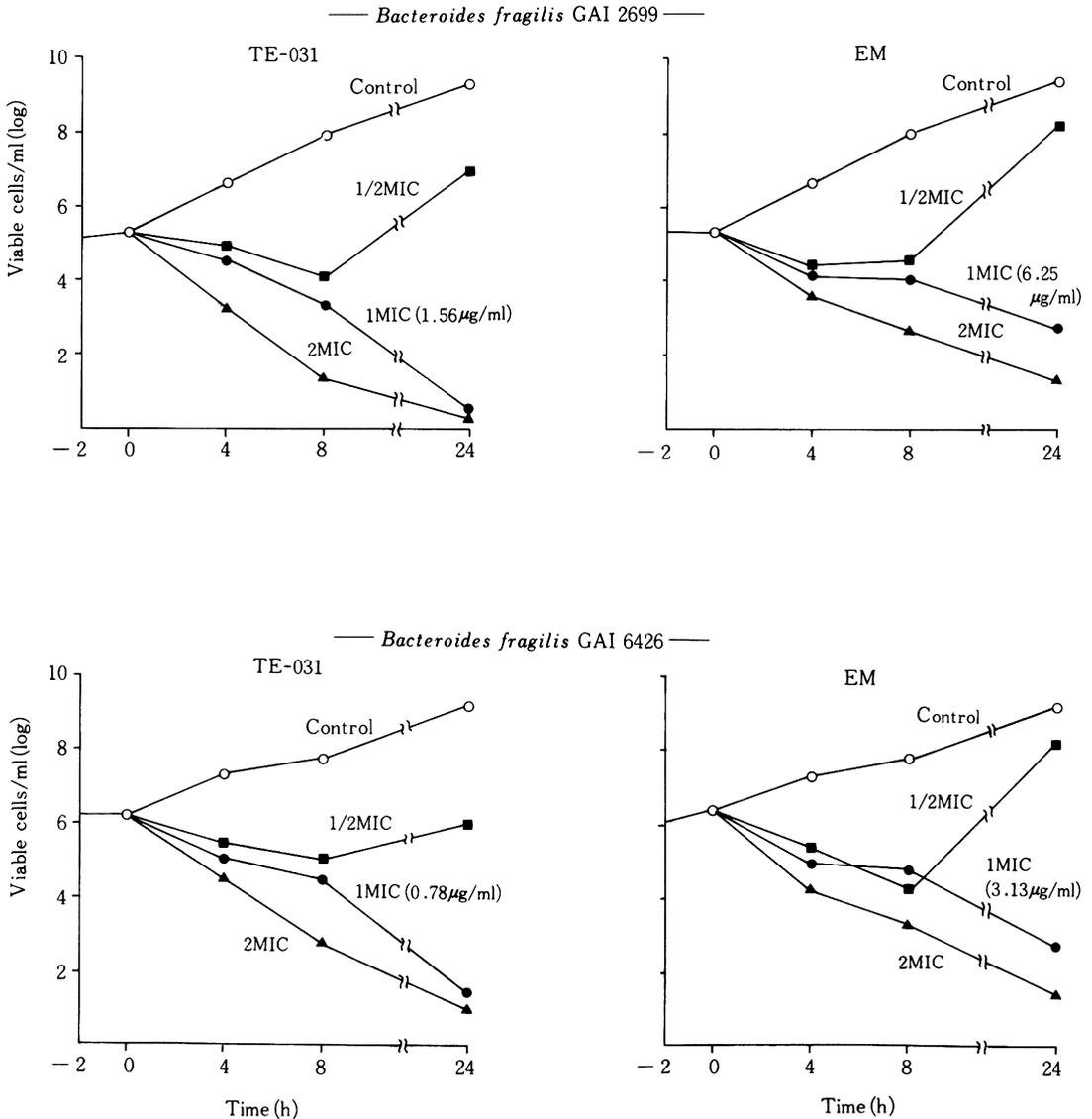
TE-031の投与により、EMと同様にマウス10匹中8匹(80%)に *C. difficile* の出現がみられたが、菌数は少なく、7匹(TE-031)と6匹(EM)は+ ($10 \sim 10^2$ cfu/plate)

であった(Table 5)。これに対し ABPC では90%のマウスに *C. difficile* の出現をみ、80%のマウスでは $\geq 10^4$ cfu/plate)と極めて高い菌数であった。

III. 考 察

TE-031は嫌気性 Gram 陽性菌に対し、従来 EM で認められていたのと同様に、比較的強い抗菌力を示し、広い抗菌スペクトラムを有していた。臨床分離株を用いた検討でも TE-031に対して *P. anaerobius* は EM や CLDM と同等の感受性を示したが、他の *Peptostreptococcus* spp.

Fig. 8 Bactericidal activity of TE-031 against *Bacteroides fragilis*



にはEMと同等であるものの、CLDMには劣る抗菌力であった。また、TE-031に $>100 \mu\text{g/ml}$ のMICを示す耐性株は、他のMacrolide系抗生剤にも耐性で交差耐性を示した。

TE-031は嫌気性Gram陰性菌に対してはGram陽性菌ほどの広い抗菌スペクトラムは示さないものの、*B. fragilis* や pigmented *Bacteroides* spp. には比較的良好な抗菌力を有していた。新鮮臨床分離の*B. fragilis*を用いた検討では、TE-031はCLDMには劣るが、EMより優れた抗菌力を示し、ABPCに $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示す9菌株はTE-031に78%が $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ を示し、臨床的有用性が示唆された。同じく*B. fragilis*を用いた増殖曲線

に及ぼす影響ではEMよりやや強い殺菌の効果が認められた。FERNANDES et al.⁶⁾とCHIN et al.⁷⁾は*B. fragilis*に対するTE-031のMIC₉₀はそれぞれ $4 \mu\text{g/ml}$ と $8 \mu\text{g/ml}$ と報告しており、FERNANDES et al.の成績は今回のわれわれの 10^6 cfu/ml接種の成績より2倍程高い成績であった。

in vivo 感染モデルを用いた有用性の検討のうち、*B. fragilis*による皮下膿瘍では*in vitro*の抗菌力を反映して、TE-031の方がEMより優れた治療効果を示した。*B. fragilis*のラット・パウチ内感染では、初回のTE-031の投与により菌数の減少をみたものの、3日間投与後では明らかな菌数減少は認められなかった。この時の薬剤初回投与6時間目のパウチ内薬剤濃度は使用菌株のMIC(10^8

Fig. 9 Therapeutic effect of TE-031 on experimental subcutaneous abscess due to *B. fragilis* GAI 6426 in mice

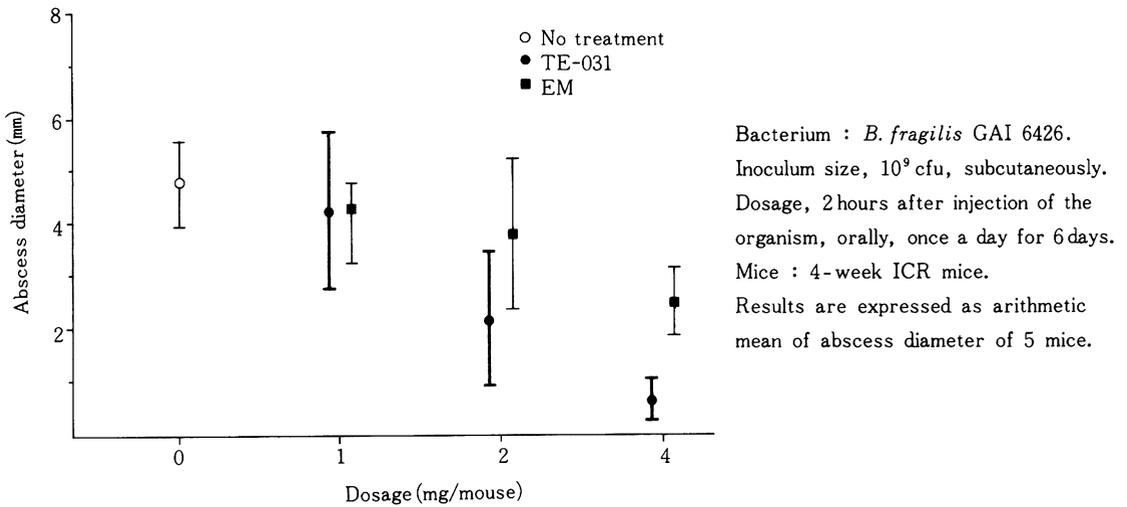


Fig. 10 *In vivo* killing curves of TE-031 against *Bacteroides fragilis* GAI 5562 in rat pouch

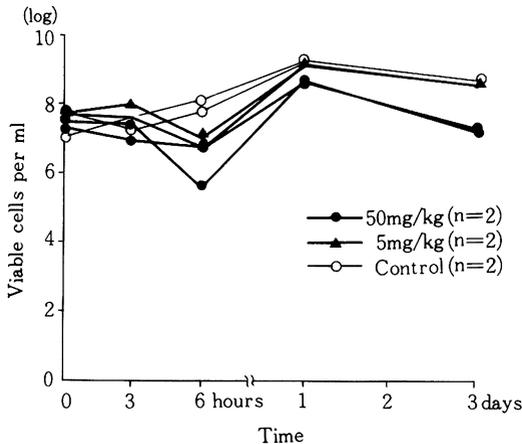


Fig. 11 Pouch levels of TE-031

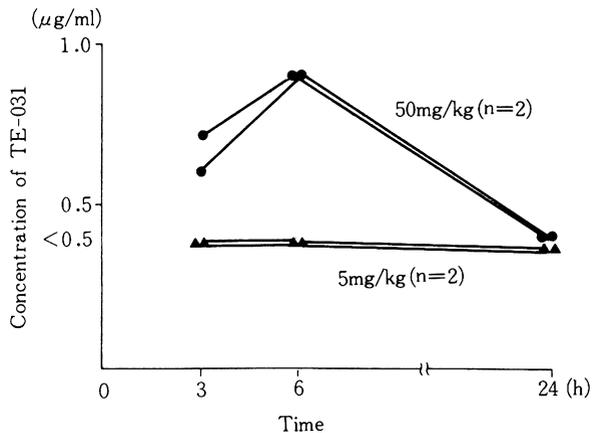


Table 5 Appearance of *Clostridium difficile* in caecum contents of mice given TE-031, EM and ABPC

Antimicrobial	Dose (mg/day) & route	No. of <i>C. difficile</i> in caecum contents of mouse*					No. of <i>C. difficile</i> - positive mice
		###	##	+	+	-	
TE-031	2, p.o.			1	7	2	8/10 (80%)
EM	2, p.o.		1	1	6	2	8/10 (80%)
ABPC	2, p.o.	8	1			1	9/10 (90%)

* ### : $>10^4$ cfu/plate## : $10^4 \sim 10^3$ cfu/plate+ : $10^3 \sim 10^2$ cfu/plate+ : $10^2 \sim 10$ cfu/plate- : <10 cfu/plate

cfu/ml 接種で0.78 μ g/ml)をほぼ上回っており、治療効果が十分得られなかった理由は投薬回数が1日1回と少なかったため、投与回数を1日2回にすればパウチ内菌数は十分減少したものと考えられた。近年、その存在が知られるようになった抗菌薬投与と関連のある下痢症の原因菌として *C. difficile* は重要である⁸⁾。マウスを用いた盲腸内 *C. difficile* 出現実験では、TE-031の投与により *C. difficile* が80%に認められたものの菌数は少なく、これに対して抗菌薬投与後下痢症の引き金となりやすいABPCにおいては、90%のマウスで高菌量の *C. difficile* の出現が認められた。したがって、TE-031による盲腸内フローラの変動およびそれに引き続く *C. difficile* の異常増殖の程度は極めて低いものと思われた。

IV. ま と め

Macrolide系抗生剤は副作用が少なく臨床的に使用しやすい抗菌薬の一つであるが、従来、嫌気性菌に対する抗菌力はおもにGram陽性菌に限られていた。新規Macrolide系抗生剤のTE-031は嫌気性のGram陽性菌とGram陰性菌に対してEMと同等かもしくはそれを上回る *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を示し、嫌気性菌感染症の治療薬の1つとして十分使用できることが示唆された。なお、TE-031の投与による *C. difficile* 性下痢症の発現は極めて低いものと考えられた。

文 献

- 1) FINEGOLD, S. M. . Anaerobic bacteria in human disease. Academic Press, New York, 1977
- 2) 青木 誠, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: 化学療法剤投与によるマウス盲腸内 *C. difficile* の変動について. *Chemotherapy* 33 : 617~624, 1985
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会(小酒井 望, 他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 27 : 559~560, 1979
- 4) 加藤直樹, 大橋葉津希, 渡辺邦友, 上野一恵: ラット・パウチ内における嫌気性菌の増殖. 感染症誌, 投稿中
- 5) 上野一恵, 磯野美登利, 小林とよ子, 渡辺邦友, 光岡知足: 細菌学技術そう書3, 嫌気性菌の分離と同定. 菜根出版, 東京, 1982
- 6) FERNANDES, P. B. ; R. BAILER, R. SWANSON, C. W. HANSON, E. McDONALD, N. RAMER, D. HARDY, N. SHIPKOWITZ, R. R. BOWER, & E. GADE : *In vitro* and *in vivo* evaluation of A-56268 (TE-031), a new macrolide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30 : 865~873, 1986
- 7) CHIN, N. X. ; N. M. NEU, P. LABTHAVIKUL, G. SAHA, & H. NEU Activity of A-56268 compared with that of erythromycin and other oral agents against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 463~466, 1987
- 8) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友: 薬剤性大腸炎—細菌学的立場から. *臨床成人病* 14 : 1039~1049, 1984

IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITY OF TE-031(A-56268), A NEW MACROLIDE
AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

NAOKI KATO, HARUKI SAWAMURA, KAKUYO SAWA, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University, Gifu

The *in vitro* and *in vivo* activity of TE-031(A-56268), a new macrolide, against anaerobic bacteria was examined. The antibiotic spectrum of TE-031 extended to the *B. fragilis* group and pigmenting *Bacteroides* (both of which are Gram-negative) as well as to the Gram-positive group.

Against clinically isolated *B. fragilis*, TE-031 showed a lower MIC than erythromycin(EM) by 1~2 log₂ dilutions and slightly superior bactericidal action than EM. Against clinically isolated *Peptostreptococcus* spp., TE-031 had almost the same antibacterial activity as EM. Against experimental subcutaneous abscess in mice caused by *B. fragilis*, TE-031 was therapeutically more effective.

In addition, against experimental infection in rat pouch caused by *B. fragilis*, a clear decrease in viable bacterial cells in the pouch was observed after the first administration of TE-031, though the viable cells decreased little after one administration per day for 3 days.

In an appearance test of *Clostridium difficile* in mouse caecum, TE-031 allowed a very small of *C. difficile* to appear, producing a similar result to EM.