

新規グリコペプチド系薬剤 Teicoplanin の細菌学的検討

井 上 邦 雄・三 橋 進

エビゾーム研究所*

井 上 松 久

北里大学医学部微生物学教室

新規グリコペプチド系注射用抗生剤 teicoplanin (TEIC) の抗菌力を vancomycin (VCM), erythromycin (EM), ampicillin (ABPC), ofloxacin (OFLX) および gentamicin (GM) を対照薬として比較検討を行った。その結果、TEIC はグラム陰性菌には抗菌力を示さないが、グラム陽性菌に対しては良好な抗菌力を示した。調べた *Staphylococcus* 属, *Streptococcus* 属および *Enterococcus* 属に対する TEIC の MIC 値は 0.025~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布していた。その中でも、*Enterococcus* 属, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 菌株に対し、TEIC はすべての対照薬よりも上回る抗菌力を示した。殺菌力について *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対し TEIC の MIC と MBC の差が少ないことと、増殖曲線に及ぼす影響などから本剤は殺菌的作用を示した。TEIC は *S. aureus* Smith, *S. pyogenes* 1412 および *S. pneumoniae* 2132 によるマウス実験的全身感染症に対し、EM, ABPC を上回る治療効果を示した。

Key words : Teicoplanin, 抗菌力, グリコペプチド

Teicoplanin (TEIC) は、マリオン・メレル・ダウ株式会社によって発見された *Actinoplanes teichomyceticus* より産生される新規グリコペプチド系注射用抗生剤であり、その構造は Fig. 1 に示す通りである。

今回、我々は TEIC の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を vancomycin (VCM), erythromycin (EM), ampicillin (ABPC), ofloxacin (OFLX), gentamicin (GM) および methicillin (DMPPC) と比較検討したので報告する。

1. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

TEIC は、マリオン・メレル・ダウ株式会社から、VCM は塩野義製薬、EM は大正製薬、ABPC は富山化学、OFLX は第一製薬、GM はシェーリング・ブラウ、DMPPC は萬有製薬からそれぞれ分与されたものを使用した。また、動物感染症治療実験に使用した EM (注射用) は大日本製薬から分与を受けたものである。

2. 使用菌株

日本化学療法学会設定の標準菌株¹⁾、動物感染菌および各種臨床分離株は当研究所保存株を用いた。臨床分離株は主に 1985~1987 年に日本各地の医療施設から分離されたものである。

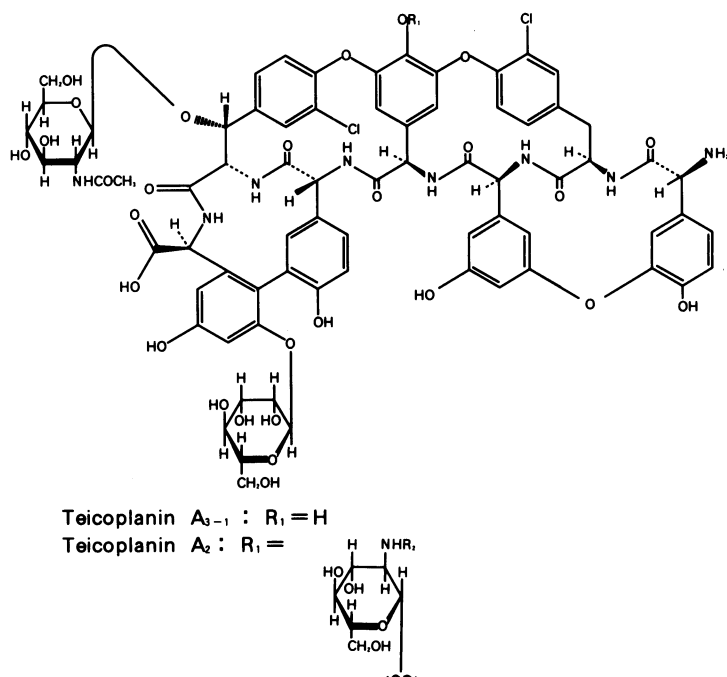
3. 最小発育阻止濃度の測定

最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は日本化学療法学会規定の感受性測定法²⁾に準じて行った。すなわち、sensitivity test broth (STB, Nissui) で一夜培養した菌液を用いて約 1×10^6 cells/ml になるように buffered saline gelatin で希釈し、この菌液の 5 μl をマイクロランター (佐久間製作所) で薬剤の倍数希釈濃度を含む sensitivity disk agar-N (SDA-N, Nissui) 平板上に接種した。37°C, 18~24 時間培養後、肉眼的に菌の発育が認められない最小濃度を MIC とした。ただし、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* の前培養には Brain heart infusion broth (BHIB, Nissui) を使用し、また MIC 測定には、5% ウマ脱繊維血液加 SDA-N を使用した。

4. 殺菌効果の測定

1) 最小殺菌濃度 (MBC)

Staphylococcus epidermidis は STB, *S. pneumoniae* は 5% 馬血清加 STB, *Enterococcus faecalis* は BHIB で一夜培養した菌液を適宜希釈し、薬剤の倍数希釈濃度を含む新しい同培地に菌量が 10^6 cells/ml 前後になるように接種した。それぞれを 37°C, 18 時間培養後、肉眼的に菌の増殖が認められない最小薬剤濃度を MIC とした。さらに MIC 以上の菌液を薬剤非含有



Teicoplanin A_{n-1} : $R_2 = CO(CH_2)_2CH=CH(CH_2)_2CH_3$
 Teicoplanin A_{n-2} : $R_2 = CO(CH_2)_4CH(CH_3)_2$
 Teicoplanin A_{n-3} : $R_2 = CO(CH_2)_4CH_3$
 Teicoplanin A_{n-4} : $R_2 = CO(CH_2)_6CH(CH_3)CH_2CH_3$
 Teicoplanin A_{n-5} : $R_2 = CO(CH_2)_7CH(CH_3)_2$

Fig. 1. Chemical structure of teicoplanin

heart infusion agar (Nissui) 平板上に約 $5 \mu\text{l}$ 接種し、 37°C 、18 時間培養後、菌の発育が認められない最小濃度を MBC とした。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

STB には *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1, *S. epidermidis* IID 866, *E. faecalis* ATCC 8043, BHIB には *S. pyogenes* Cook の一夜培養菌液を新しい同培地に接種し、振盪培養した。菌数が 10^6 cells/ml 付近に達した時に MIC 前後の薬剤を加え振盪培養し、経時的に菌数を測定した。

5. マウス実験感染における治療効果

ICR 雄マウス ($20 \text{ g} \pm 1 \text{ g}$) を 1 群 10 匹使用した。被験菌には *S. aureus* Smith, *S. pneumoniae* 2132 および *S. pyogenes* 1412 を使用した。各菌は BHIB にて 37°C 、18 時間培養した後、5% Mucin 液に懸濁し、目的の菌量に調整した。被験菌はマウス腹腔内に感染させ、1 時間後生理食塩水で溶かした薬液を 1 回皮下投与した。感染 7 日後の生存率から Litchfield-Wilcox-

on 法³⁾に基づき、 ED_{50} および 95% 信頼限界を求めた。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

TEIC の標準菌株に対する抗菌力を VCM, EM, ABPC, OFLX および GM と比較し、Table 1 に示した。この結果、グラム陽性菌群に対し TEIC の MIC 値は $0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ を示した。TEIC の抗菌力の強さは ABPC に比べやや劣るものの EM とほぼ同等で、VCM, OFLX, GM よりも強い抗菌力を示した。一方、グラム陰性菌群に対する TEIC の抗菌力は VCM, EM と同様に無効であった。

2. 臨床分離菌株に対する抗菌力

臨床材料より分離された 6 菌種のグラム陽性菌株を用い、TEIC の抗菌力を検討した。各菌種ごとの MIC_{50} および MIC_{90} は Table 2 に示した。

DMPPC 感受性を示す *S. aureus*, *S. epidermidis* (MSSA, MSSE) に対して、TEIC は比較的幅の狭い MIC 分布を示しており、 MIC_{90} 値はそれぞれの菌種に

Table 1. Antibacterial activity of teicoplanin and reference compounds against standard strains of bacteria

Organism	MIC (μg/ml)					
	Teicoplanin	Vancomycin	Erythromycin	Ampicillin	Ofloxacin	Gentamicin
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.10	0.39	0.10	0.10	0.39	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.20	1.56	0.10	0.0125	0.20	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> MS353	0.20	0.78	0.20	0.05	1.56	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.20	1.56	0.39	0.10	0.20	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	0.39	1.56	0.39	0.10	0.78	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IID866	0.20	0.78	0.20	0.78	0.39	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.20	0.78	0.025	0.05	3.13	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1412	0.20	1.56	0.025	0.025	3.13	6.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 2132	0.20	0.39	0.025	0.025	1.56	12.5
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC8043	0.025	0.39	0.05	0.05	1.56	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0.10	3.13	0.78	0.78	1.56	25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.10	0.39	0.10	0.0125	0.10	0.10
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.78	0.025	≤0.006	3.13	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	>100	>100	>100	6.25	0.10	0.78
<i>Escherichia coli</i> K-12 C600	>100	>100	100	3.13	0.10	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	>100	>100	>100	>100	0.20	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	>100	>100	>100	>100	0.20	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	>100	>100	6.25	12.5	0.025	0.39
<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971	>100	>100	>100	1.56	0.10	0.78
<i>Salmonella typhi</i> 901	>100	>100	100	0.39	0.025	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	>100	>100	25	0.20	0.025	0.20
<i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006	>100	>100	>100	0.39	0.10	3.13
<i>Salmonella enteritidis</i> G14	>100	>100	50	0.20	0.025	0.39
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	>100	>100	100	25	0.20	0.39
<i>Morganella morganii</i> IFO3848	>100	>100	>100	0.78	0.05	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	>100	>100	>100	1.56	0.20	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	>100	>100	>100	12.5	0.025	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	>100	>100	>100	25	0.0125	0.20
<i>Providencia rettgeri</i> IFO3850	>100	>100	>100	0.39	0.20	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO3445	>100	>100	>100	>100	1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100	100	50	0.39	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	>100	>100	>100	>100	0.39	3.13

By the agar dilution method (Inoculum size : 1 × 10⁶ cells/ml)

対し、0.39, 0.78 μg/ml で、良好な抗菌活性が得られた。OFLX, VCM, ABPC, EM, GM は TEIC と同等以下の成績であった。

DMPPC 耐性を示す *S. aureus*, *S. epidermidis* (MRSA, MRSE) に対しても、TEIC は上記 (MSSA, MSSE) と同様に幅の狭い MIC 分布を示し、6.25 μg/ml の濃度ですべての試験菌株の発育を阻止した。TEIC の抗菌活性は OFLX とほぼ同じで、VCM, EM, ABPC, GM より上回る成績であった。

S. pyogenes に対し TEIC, EM とともに 0.10 μg/ml の濃度ですべての試験菌株の発育を阻止し、強い抗菌活性が認められた。ABPC は調べた薬剤の中で最も強く、また VCM, OFLX, GM は TEIC に比べ劣っていた。

S. pneumoniae の感受性分布は、上記の *S. pyogenes*

と似たようなパターンを示した。すなわち ABPC の抗菌活性が最も強く、続いて EM, TEIC, VCM, OFLX, GM の順であった。

E. faecalis に対して、TEIC は 0.025~0.20 μg/ml の MIC 分布を示し、MIC₉₀ は 0.20 μg/ml と被験薬剤中で最も優れた抗菌活性を有していた。

E. faecium に対する TEIC の累積曲線は、VCM と同様に鋭い立ち上がりを示し、0.78 μg/ml の濃度ですべての菌株の発育を阻止した。この反面、EM, ABPC, GM では幅広い MIC 分布がみられ、試験菌株中の約半分の株が ≥6.25 μg/ml であった。

3. 殺菌効果

TEIC の殺菌効果を調べるため、TEIC の各種菌株に対する MIC と MBC を測定し、さらに TEIC の菌の増殖曲線に及ぼす影響を検討した。

Table 2. Antibacterial activity of teicoplanin and reference compounds against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%*	90%*
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (67)	Teicoplanin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.39
	Vancomycin	0.78 ~ 1.56	0.78	0.78
	Erythromycin	0.10 ~ >100	0.20	>100
	Ampicillin	0.10 ~ 25	1.56	12.5
	Ofloxacin	0.20 ~ 12.5	0.39	0.39
	Gentamicin	0.20 ~ >100	0.39	100
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (48)	Teicoplanin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	Vancomycin	0.78 ~ 3.13	0.78	1.56
	Erythromycin	0.10 ~ >100	>100	>100
	Ampicillin	1.56 ~ 100	50	100
	Ofloxacin	0.20 ~ 50	0.39	25
	Gentamicin	0.20 ~ >100	100	100
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i> (46)	Teicoplanin	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78
	Vancomycin	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	Erythromycin	0.05 ~ >100	0.20	>100
	Ampicillin	0.025 ~ 12.5	0.20	3.13
	Ofloxacin	0.10 ~ 50	0.39	0.39
	Gentamicin	0.05 ~ 100	0.20	50
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (69)	Teicoplanin	0.20 ~ 6.25	0.39	0.78
	Vancomycin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	Erythromycin	0.05 ~ >100	0.20	>100
	Ampicillin	0.10 ~ 50	6.25	25
	Ofloxacin	0.20 ~ 6.25	0.39	0.39
	Gentamicin	0.05 ~ 100	12.5	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (94)	Teicoplanin	0.025 ~ 0.10	0.10	0.10
	Vancomycin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.39
	Erythromycin	0.0125 ~ 0.10	0.025	0.05
	Ampicillin	0.0125 ~ 0.025	0.0125	0.025
	Ofloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56
	Gentamicin	6.25 ~ 25	12.5	12.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (22)	Teicoplanin	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	Vancomycin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.39
	Erythromycin	0.0125 ~ 0.05	0.025	0.05
	Ampicillin	≤ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.025
	Ofloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	1.56
	Gentamicin	25 ~ 100	25	100
<i>Enterococcus faecalis</i> (81)	Teicoplanin	0.025 ~ 0.20	0.20	0.20
	Vancomycin	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
	Erythromycin	0.025 ~ >100	0.39	>100
	Ampicillin	0.20 ~ 6.25	0.78	0.78
	Ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	Gentamicin	1.56 ~ >100	25	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (26)	Teicoplanin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.39
	Vancomycin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	Erythromycin	0.10 ~ >100	1.56	>100
	Ampicillin	0.78 ~ 100	50	100
	Ofloxacin	NT		
	Gentamicin	6.25 ~ >100	12.5	25

*MIC₅₀ and MIC₉₀ values are presented as the concentration at which more than 50% and 90% of the isolates were inhibited, respectively.

Inoculum size : 1 loopful of bacterial suspension (1×10^6 cells/ml).

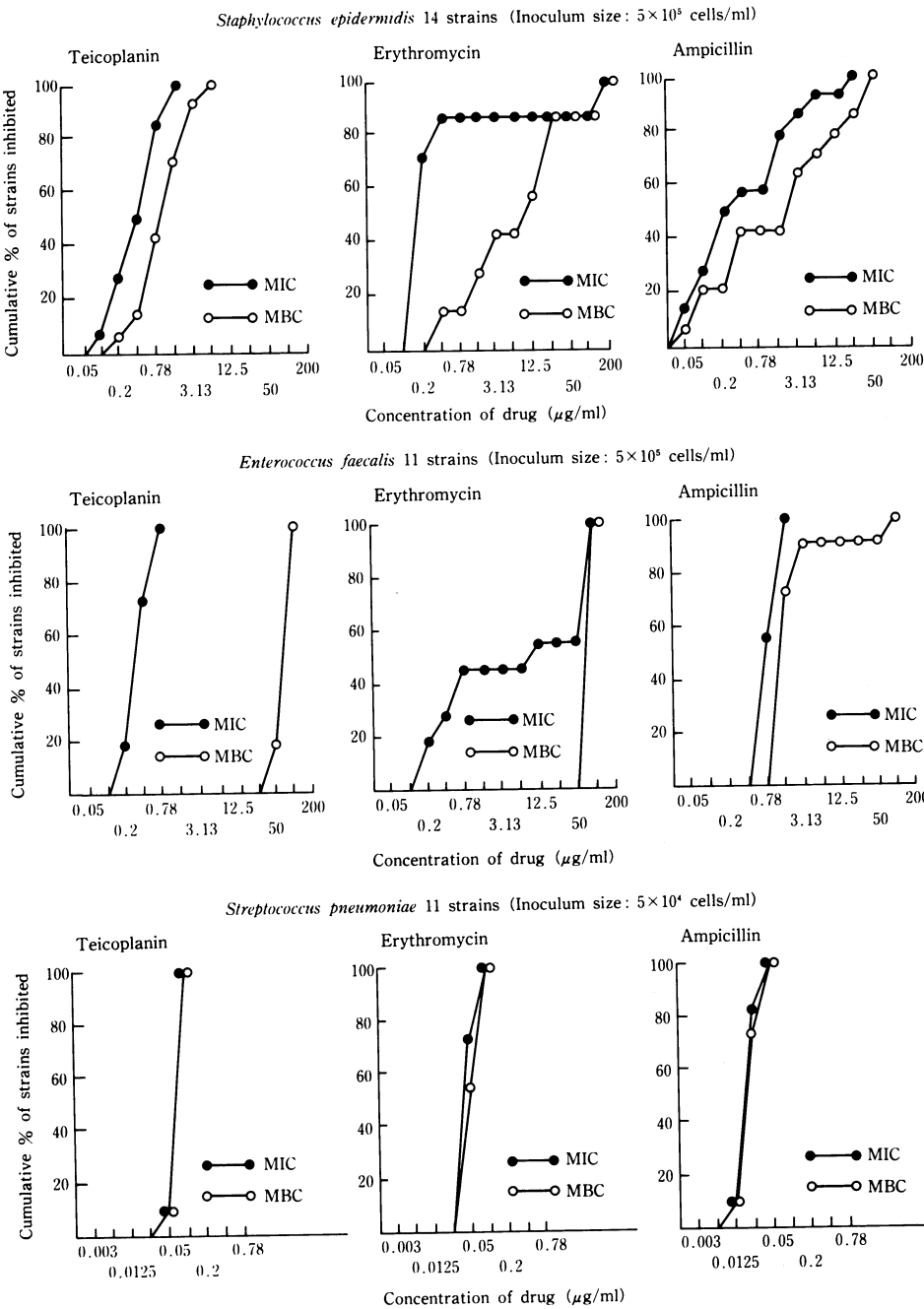


Fig. 2. Bactericidal activity of teicoplanin and reference compounds against *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus pneumoniae*

1) MIC と MBC
臨床分離株として、*S. epidermidis* 14 株、*E. faecalis* 11 株、*S. pneumoniae* 11 株を用い、TEIC の MIC と

よび MBC について調べた。その結果を累積百分率として Fig. 2 に示した。対照薬として EM および ABPC を用いた。*S. epidermidis* に対する TEIC の MIC と

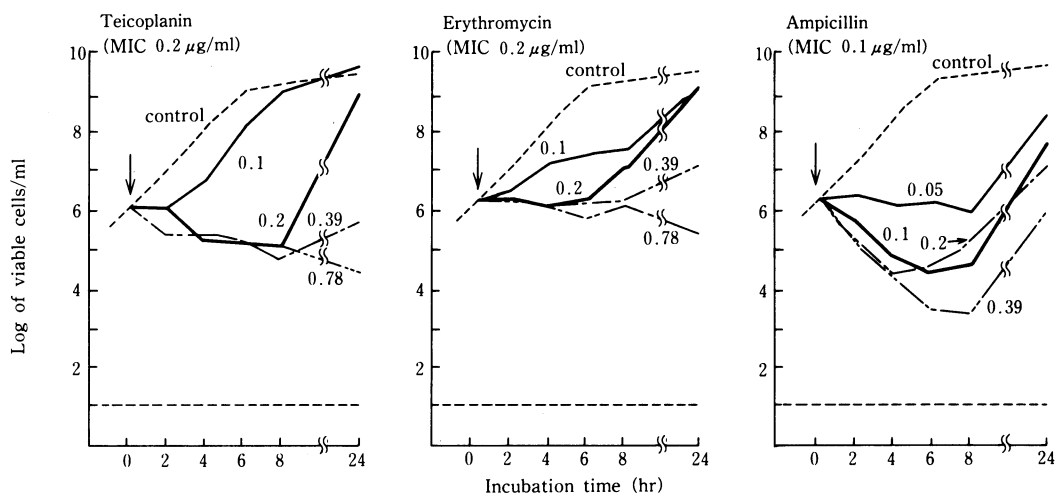
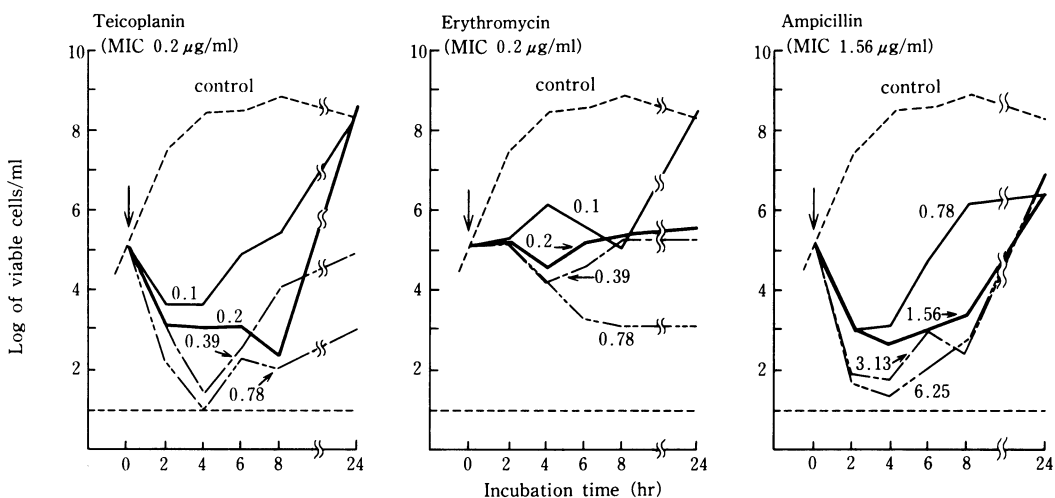
Staphylococcus aureus FDA 209P JC-1*Staphylococcus epidermidis* IID866

Fig. 3-1. Bactericidal activity of teicoplanin and reference compounds against *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1 and *Staphylococcus epidermidis* IID866

MBC の差は小さく、ABPC とほぼ同じであったのに比べ、EM では大きい差がみられ静菌的作用であった。*S. pneumoniae* に対し、TEIC は対照薬剤 EM、ABPC と同様 MIC と MBC の差はほとんど認められず、強い殺菌的作用を示した。一方、*E. faecalis* に対し、TEIC は EM と同様に MIC と MBC の差が大きく静菌的作用を示したのに比べ、ABPC はその差が小さく殺菌的

作用であった。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

殺菌力を細菌の増殖曲線に及ぼす影響から *S. aureus* FDA 209P JC-1、*S. epidermidis* IID866、*S. pyogenes* Cook および *E. faecalis* ATCC 8043 に対する TEIC の影響を EM および ABPC と比較した (Fig. 3)。

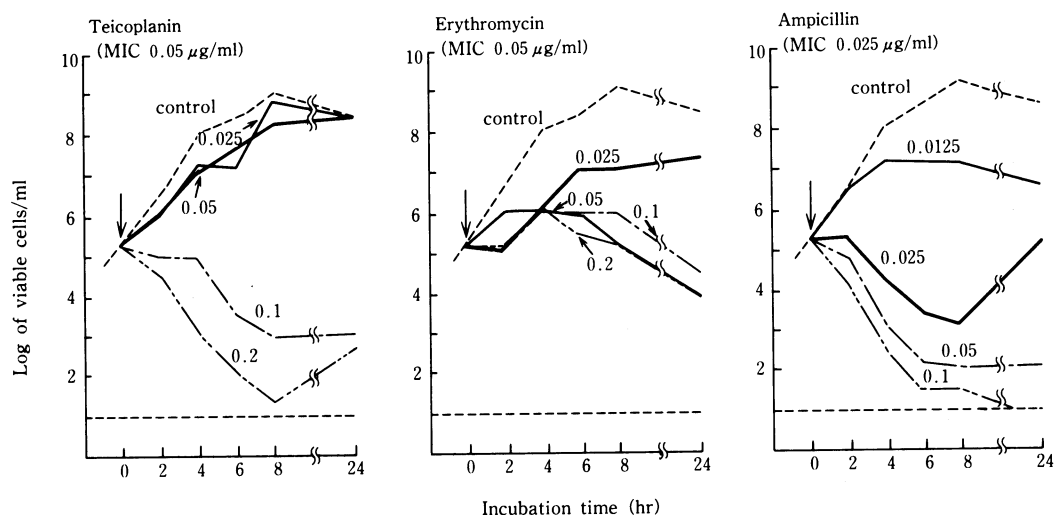
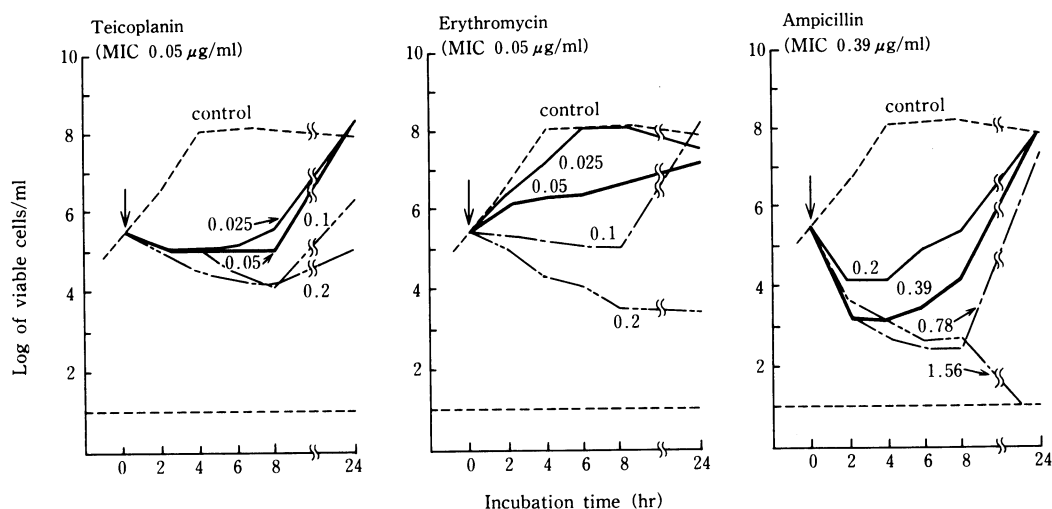
Streptococcus pyogenes Cook*Enterococcus faecalis* ATCC8043

Fig. 3-2. Bactericidal activity of teicoplanin and reference compounds against *Streptococcus pyogenes* Cook and *Enterococcus faecalis* ATCC8043

S. aureus FDA 209 P JC-1 に対し、TEIC、EM は 2 MIC 以上の濃度で 24 時間目まで菌の増殖を抑えたが、1 MIC 濃度ではともに 6～8 時間目当たりから菌の増殖が認められた。しかし、ABPC では 1 MIC 以上の濃度で 4～8 時間目まで殺菌作用を示したが、24 時間後は 4 MIC でも菌の再増殖を抑えることができなかった。

S. epidermidis IID866 に対しては、TEIC、ABPC の 1 MIC 以上の濃度で 4 時間目まで急激な生菌数の減少がみられ強い殺菌作用を示した。しかし、6 時間目当たりから 4 MIC 濃度でも菌の再増殖を許した。EM は 1 MIC 以上の濃度で 4～6 時間目まで弱い殺菌作用を示し、その後はどの濃度でも菌の再増殖は認められなかった。

Table 3. Protective effect of teicoplanin against experimental infections in mice

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Drug	MIC* (μ g/ml)	ED ₅₀ (mg/kg)	95% confidence limit (mg/kg)	
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.30 $\times$ 10 ⁷	Teicoplanin	0.39	0.11	0.065	0.16
	4.5LD ₅₀	Ampicillin	0.05	0.23	0.16	0.36
		Erythromycin	0.05	0.70	0.50	0.95
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 2132	1.34 $\times$ 10 ⁸	Teicoplanin	0.05	1.40	1.00	1.93
	45LD ₅₀	Ampicillin	$\leq$ 0.006	59.3	41.2	103.5
		Erythromycin	$\leq$ 0.006	91.9	69.0	123.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1412	1.00 $\times$ 10 ⁶	Teicoplanin	0.025	0.44	0.25	0.95
	33LD ₅₀	Ampicillin	0.0125	4.75	2.79	10.2
		Erythromycin	0.0125	9.65	6.05	15.5

*Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10⁶ cells/ml).

S. pyogenes Cook に対し、TEIC は 2 MIC 以上、ABPC は 1 MIC 以上の濃度で 8 時間目まで殺菌作用を示し、その後、2 MIC 以上は 24 時間目まで菌の再増殖を抑制した。EM は 4 MIC でも静菌的作用を示した。

E. faecalis ATCC 8043 に対しては、TEIC の 2 MIC 以上、EM の 4 MIC の濃度で 8 時間目までわずかながらも生菌数の減少がみられ弱い殺菌作用を示した。しかし、24 時間後は EM の 4 MIC のみ菌の再増殖を抑えた。また、ABPC の 2 MIC 以上で 8 時間目まで殺菌作用を示し、24 時間後は 4 MIC で完全殺菌が達成された。

4. マウス感染治療実験

S. aureus Smith, *S. pneumoniae* 2132, *S. pyogenes* 1412 を用い、TEIC の *in vivo* 抗菌活性をマウス感染症に対する感染防御効果で検討した (Table 3)。

S. aureus Smith に対する TEIC の ED₅₀ は 0.11 mg/kg を示し、この値は ABPC と比べ約 2 倍、また EM と比較して約 7 倍優れていた。

S. pneumoniae 2132 に対し、TEIC の ED₅₀ は 1.4 mg/kg を示し、この値は ABPC、EM のそれと比較してそれぞれ 42 倍、66 倍優れていた。

S. pyogenes 1412 に対しても、TEIC の ED₅₀ は 0.44 mg/kg で、その防御効果は ED₅₀ で比較する ABPC より 11 倍、EM よりも 22 倍優れていた。

III. 考 察

新規グリコペプチド系薬剤 TEIC の抗菌活性を VCM, EM, ABPC, OFLX および GM と比較検討を行った。グラム陰性菌に抗菌力を示さないが、グラム陽性菌に対しては良好な抗菌力を示した。主に 1985~1987 年に分離された *Staphylococcus* 属, *Streptococcus* 属および *Enterococcus* 属の臨床分離株に対

する TEIC の MIC 値は 0.025~6.25 μ g/ml の範囲内に分布していた。その中でも MRSA, *Enterococcus* 属に対し、TEIC はすべての対照薬よりも上回る抗菌力を示した。また、*Staphylococcus* 属, *Streptococcus* 属の EM, ABPC, OFLX, GM 耐性菌に対しても優れた抗菌力を持ち、TEIC はそれらの薬剤と全く交叉耐性を示さなかった。TEIC は ABPC と同様に、*S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* の菌種について殺菌的に働き、特に *S. pneumoniae* に強い殺菌力を示した。しかし、*S. aureus*, *E. faecalis* に対しては弱い殺菌作用を示したにすぎなかった。*S. aureus* Smith, *S. pyogenes* 1412, *S. pneumoniae* 2132 マウス実験的感染症に対する TEIC の ED₅₀ 値は、それぞれ 0.11, 0.44, 1.4 mg/kg を示し、いずれの対照薬よりも良好な治療効果を示した。

最近、DMPPC に対して耐性を示すブドウ球菌が増えている。いわゆる MRSA である。この MRSA は DMPPC のみならず、imipenem, GM, rokitamycin, OFLX を含む多剤耐性を示していることが多く有効な抗菌剤がないため臨床上大きな問題となっている。このことから、TEIC はこれらの菌株に著しく強い抗菌力を示しており、今後期待される薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 三橋 進, 井上松久: 測定用標準菌株. *Chemotherapy* 27: 561, 1979
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) Litchfield J T, Wilcoxon F: A simple method of evaluating dose effect experiments. *J Pharmacol* 92: 99~113, 1948

Antibacterial activity of teicoplanin, a new glycopeptide antibiotic

Kunio Inoue and Susumu Mitsunashi

Episome Institute

2220 Kogure, Fujimi-mura, Seta-gun, Gunma 371-01, Japan

Matsuhisa Inoue

Department of Microbiology, School of Medicine, Kitasato University

We investigated the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of teicoplanin (TEIC) and compared them with those of vancomycin, erythromycin (EM), ampicillin (ABPC), ofloxacin, and gentamicin. The antibacterial spectrum of TEIC is restricted to gram-positive bacteria. Results of studies of the antibacterial activity of TEIC against gram-positive bacteria isolated from 1985 to 1987 showed that TEIC is highly active against staphylococci, streptococci, and enterococci, including methicillin-resistant staphylococci and multi-resistant enterococci. A time-kill study showed potent bactericidal activity of TEIC against *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus pneumoniae*. The *in vivo* antibacterial activity of TEIC against experimental infections in mice was greater than those of EM and ABPC.