

Teicoplanin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力

西野 武志・藤井 博昭・永平 和宏・大槻 雅子
京都薬科大学微生物学教室*

Teicoplanin (TEIC) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について、ampicillin (ABPC), cefotiam (CTM), minocycline (MINO) および vancomycin (VCM) を比較薬として検討し、以下の結果を得た。

TEICは、教室保存の標準株のグラム陽性菌および嫌気性菌群に対して抗菌スペクトラムを有していたが、グラム陰性菌に対する作用は認められなかった。その抗菌力は *Staphylococcus aureus* では ABPC に劣るものの、CTM, MINO, VCM より優れていた。また、*Enterococcus faecalis* に対しては最も優れた抗菌力を示した。一方、臨床分離株に対する感受性分布では、*S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* ともに VCM よりやや劣り、MINO より優れていた。

TEICの抗菌力に及ぼす諸因子の影響では、*S. aureus*, MRSA, *S. epidermidis*, *E. faecalis* ともに培地、馬血清添加、接種菌量、培地 pH の影響は、ほとんど見られなかった。

増殖曲線に及ぼす影響では、TEICは *S. aureus* および *E. faecalis* に対して静菌的に作用し、MRSA や *S. epidermidis* に対しては殺菌作用を示した。

位相差顕微鏡や電子顕微鏡を用いた形態学的観察では、*S. aureus* や *E. faecalis* で菌体の膨化像や溶菌が観察され、その溶菌部位は隔壁形成部位であることが判った。

マウスを用いた実験的腹腔内感染症に対する治療効果では、*S. aureus* の場合、TEICはCTMと同様の効果を示し、VCMやMINOよりも優れていた。MRSAに対してはVCMやMINOよりも若干劣っていたが、*Streptococcus pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* に対しては、比較薬剤中最も優れた治療効果を示した。また、*S. aureus* によるマウス実験的皮下膿瘍感染症に対しても、TEICはVCMよりも若干優れた治療効果を示した。

Key words : Teicoplanin, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

Teicoplanin (TEIC) は、マリオン・メレル・ダウ株式会社で開発された注射用グリコペプチド系抗生物質である¹⁾。本物質は主要6成分を含むcomponentであり、主成分の分子量は約1900で、白色～淡黄白色の粉末である^{2,3)}。

TEICは、ペプチドグリカンの重合を阻害することにより、細胞壁の合成を阻害することが報告されており^{4,5)}、vancomycin (VCM) と同様、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌に対して、抗菌力および殺菌力を有する^{6,7)}。また、*Enterococcus* spp. に対して優れた抗菌力を示すことが知られている^{8,9)}。

今回我々は、ampicillin (ABPC), cefotiam (CTM), minocycline (MINO) および VCM を比較薬として、TEIC の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について検討を行ったので報告する。

1. 実験材料及び実験方法

1. 使用薬剤

試験薬としてはTEIC, ABPC, CTM, MINO, VCMのいずれも力価の明らかなものを用いた。

2. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌21株、グラム陰性菌30株および嫌気性菌11株に対する試験管内抗菌力を、前培養に Tryptosoya broth (TSB: ニッスイ)、感受性測定には Heart infusion agar (HIA: ニッスイ) を用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて求めた¹⁰⁾。なお、*Streptococcus* 群、*Enterococcus* 群、*Corynebacterium diphtheriae* については、10% 馬血液を添加した HIA を用いて、37°C、20時間培養後の MIC (μg/ml) を求めた。また *Neisseria* spp. は、10% 馬血液加チヨコレート寒天培地を用い、48時間ローソ

* 〒607 京都市山科区御陵中内町5

ク培養後のMICを求めた。さらに嫌気性菌群については、前培養にGAM broth(ニッスイ)、感受性測定にGAM agar(ニッスイ)を用いて日本化学療法学会嫌気性菌MIC測定法に準じて行った¹¹⁾。

3. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床材料から分離されたmethicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 89株, MRSA 60株, *Staphylococcus epidermidis* 30株, *Streptococcus pyogenes* 33株, *Enterococcus faecalis* 30株, *Enterococcus faecium* 30株, *Enterococcus avium* 14株について、前培養にTSB, 感受性測定にHIAを用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に準じて感受性測定を行った¹⁰⁾。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地, 培地pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響を*S. aureus* 209-P JC, MRSA KC-24, *S. epidermidis* ATCC14990, *E. faecalis*を用いて、HIAの寒天平板希釈法により検討を行った。ただし、培地の影響については、HIA, Mueller Hinton agar (MHA: 栄研), Nutrient agar (NA: ニッスイ), Brain heart infusion agar (BHIA: Difco)を用いた平板希釈法により測定した。

5. 殺菌作用

1) MICとMBC

MRSA 10菌株及び*E. faecalis* 15菌株について、Heart infusion broth (HIB: ニッスイ)を用いた液体希釈法によりMIC測定を行った。MICの判定後、HIA平板上に接種することによりMBCの測定を行った。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

TSBで前培養した*S. aureus* 209-P JC, MRSA KC-24, *S. epidermidis* ATCC14990, *E. faecalis*をHIBに移植し、対数期中期まで振盪培養した後、TEIC, VCM, ABPC, CTMの所定濃度を作用させ、4時間までの生菌数を測定した。

6. 形態変化の観察

1) 位相差顕微鏡による形態観察

S. aureus 209-P JC及び*E. faecalis*に、TEICを作用させたときの形態変化について観察を行った。すなわち、スライドガラス上で薬剤を含んだ寒天を作製し、一方、約3時間振盪培養を行った対数期中期の菌液をカバーガラスに塗抹し、これを寒天にかぶせ、パラフィンで封入し試料とした。これを37°C恒温装置付きの位相差顕微鏡(日本光学)により観察した。

2) 透過型電子顕微鏡による形態観察

TSBで前培養した菌液をHIBに移植し、対数期中期まで振盪培養した。そしてTEICを作用させ、以後経時

的に菌液を採取し、1.5% glutaraldehydeで前固定後、1% osmium acidにより本固定を行った。その後、エタノール系列で脱水し、Luftらの方法¹²⁾に準じてエポキシ樹脂に包埋した。この試料の超薄切片を作製し、酢酸ウラン溶液およびクエン酸鉛溶液を用いて二重染色¹³⁾、透過型電子顕微鏡(JEOL-1200EX)により形態観察を行った。

7. マウス実験的感染症に対する治療効果

1) 全身感染

SLC-ddY系雄マウス(4週齢, 体重20±1g) 1群10匹を用い、*S. aureus* SmithとMRSA KC-24は6% gastric mucin(和研薬)と等量混合した菌液を、*Streptococcus pneumoniae* type IIIと*S. pyogenes* C-203はgastric mucin無添加菌液を、それぞれ0.5mlをマウス腹腔内に接種し、接種2時間後に1回皮下投与することにより治療を行った。7日目の生存率よりLitchfield-Wilcoxon法¹⁴⁾でED₅₀ (mg/mouse)及び95%信頼限界値を求めた。

2) 皮下膿瘍

前培養した*S. aureus* B.B.株を2×10⁶CFUになるように、1群5匹のSLC-ddY系雄マウスの皮下に接種し、2時間後にTEIC, VCM, MINOで治療を行った。判定は、48時間後にマウス背部皮膚を静かに剝して膿瘍の長径と短径を測定し、その和の1/2を膿瘍径とすることにより行った。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌, 陰性菌群および嫌気性菌群に対するTEICの抗菌力をABPC, CTM, MINOおよびVCMと比較検討した結果をTable 1~6に示した。

TEICは、好気性および嫌気性のグラム陽性菌に対して抗菌力を示したが、グラム陰性菌および嫌気性の*Bacteroides*に対しては抗菌力を示さなかった。

その抗菌力を比較すると、*S. aureus*に対しては、TEICはCTMやVCMと同様の抗菌力を示し、*S. pyogenes*に対してはVCMより優れ、CTMと同等の抗菌力を示した。その他のグラム陽性菌に対してはVCMとほぼ同等であり、ABPCより劣っていた。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床的に分離されたMSSA 89株, MRSA 60株, *S. epidermidis* 30株, *S. pyogenes* 33株, *E. faecalis* 30株, *E. faecium* 30株, *E. avium* 14株に対する感受性分布, 累積分布を検討した結果をTable 7に示した。

1) MSSAの場合

TEICは0.78μg/mlにピークを有しており、すべての

Table 1. Antibacterial spectrum of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin Gram-positive bacteria (10^8 cells/ml)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.78	0.20	0.78	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	0.20	0.78	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.78	0.20	0.78	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	0.10	0.78	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	1.56	>100	1.56	3.13	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 50774	0.78	0.10	0.78	0.39	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	0.39	1.56	0.39	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.05	0.025	0.05	0.20	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.20	0.025	0.10	0.39	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.05	0.012	0.05	0.20	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.39	1.56	>100	0.39	0.78
Viridans group <i>Streptococcus</i>	0.78	1.56	>100	0.39	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.20	0.05	0.20	0.20	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.10	0.05	0.20	0.39	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.20	0.05	0.20	0.39	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	≤ 0.006	0.20	1.56	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.20	0.10	0.20	0.10	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	0.20	0.025	3.13	0.10	1.56
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.20	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toronto	0.10	0.025	0.025	0.20	0.20

Table 2. Antibacterial spectrum of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin Gram-positive bacteria (10^8 cells/ml)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.39	0.10	0.39	0.20	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.78	0.10	0.39	0.20	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.39	0.39	0.78	0.20	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.39	0.10	0.78	0.20	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.78	0.10	0.39	0.20	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	0.78	3.13	0.78	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 50774	0.78	0.39	0.39	0.20	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	0.39	1.56	0.20	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.05	0.025	0.05	0.20	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.10	0.025	0.10	0.39	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.05	≤ 0.006	≤ 0.006	0.20	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.20	0.78	>100	0.20	0.39
Viridans group <i>Streptococcus</i>	0.20	0.78	>100	0.39	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.10	0.025	0.20	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.10	0.05	0.20	0.20	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.10	0.05	0.20	0.39	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.20	≤ 0.006	0.20	0.39	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.10	≤ 0.006	0.20	0.10	0.10
<i>Bacillus anthracis</i>	0.20	0.025	1.56	0.05	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.10	0.20	0.78	0.20	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toronto	0.10	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10	0.20

Table 3. Antibacterial spectrum of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	>100	12.5	0.20	6.25	>100
<i>Escherichia coli</i> NIH	>100	6.25	0.20	1.56	>100
<i>Escherichia coli</i> K-12	>100	3.13	0.10	6.25	>100
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	>100	100	100	6.25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	>100	0.20	0.05	3.13	>100
<i>Salmonella typhi</i> O-901	>100	0.20	0.05	3.13	>100
<i>Salmonella paratyphi</i> A	>100	0.39	0.05	6.25	>100
<i>Salmonella paratyphi</i> B	>100	0.78	0.10	3.13	>100
<i>Salmonella enteritidis</i>	>100	0.39	0.10	6.25	>100
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	>100	3.13	0.10	1.56	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	>100	3.13	0.10	25	>100
<i>Shigella boydii</i> EW-28	>100	6.25	0.10	6.25	>100
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	>100	1.56	0.10	3.13	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	>100	1.56	0.20	6.25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	>100	50	0.20	3.13	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	>100	>100	>100	12.5	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	100	>100	6.25	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	>100	>100	>100	12.5	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	>100	100	>100	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	>100	50	>100	25	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	>100	>100	>100	1.56	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	>100	0.78	0.39	12.5	>100
<i>Morganella morganii</i> Kono	>100	>100	>100	25	>100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	>100	12.5	50	25	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	>100	100	>100	12.5	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	100	>100	>100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	100	>100	>100	25	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> ATCC 136337	100	>100	>100	0.20	100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12.5	0.20	0.05	0.78	12.5
<i>Neisseria meningitidis</i>	100	0.10	0.025	0.20	100

1) MSSAの場合

TEICは $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを有しており、すべての株は $0.10\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ に分布していた。その MIC_{90} は $1.56\mu\text{g/ml}$ で、VCMやMINOとほぼ同等であり、ABPCやCTMに比べ優れていた。

2) MRSAの場合

MRSAに対してTEICは、 10^8cells/ml 接種の場合、 $0.39\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ に分布し、その MIC_{90} は $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。VCMの MIC_{90} も $1.56\mu\text{g/ml}$ であり、TEICと全く同じ抗菌力であった。一方、 β -lactam系抗生物質のABPC、CTM、CEZの MIC_{90} は、いずれも $>100\mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力を示さなかった。 10^8cells/ml 接種の場合も、 10^8cells/ml 接種の場合とほとんど同じ感受性パターンを示した。

3) *S. epidermidis*の場合

TEICは $0.39\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ に分布する抗菌力を示し、

その MIC_{90} は他の*Staphylococcus*属の場合と同様 $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。MINO、VCMの MIC_{90} は $0.78\mu\text{g/ml}$ で、CTMは $1.56\mu\text{g/ml}$ であり、これら3薬剤とほぼ同様の抗菌力を示した。

4) *S. pyogenes*の場合

TEICは $0.05\mu\text{g/ml}$ の濃度ですべての菌株の発育を阻止し、その抗菌力はCTMとほぼ同様であり、VCMよりも4～8倍優れていた。

5) *E. faecalis*の場合

TEICは $0.2\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、 $0.39\mu\text{g/ml}$ の濃度ですべての菌株の発育を阻止した。ABPCに比べて2～4倍優れた抗菌力を示し、VCMよりも4倍優れていた。一方、CTMやMINOはあまり良好な抗菌力を示さなかった。

6) *E. faecium*の場合

TEICは $0.39\mu\text{g/ml}$ にピークを有しており、 $0.10\sim$

Table 4. Antibacterial spectrum of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin Gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	>100	6.25	0.10	6.25	>100
<i>Escherichia coli</i> NIH	>100	3.13	0.05	1.56	>100
<i>Escherichia coli</i> K-12	>100	3.13	0.05	3.13	>100
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	>100	100	1.56	1.56	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	>100	0.20	0.025	1.56	100
<i>Salmonella typhi</i> O-901	>100	0.20	0.05	0.78	>100
<i>Salmonella paratyphi</i> A	>100	0.20	0.05	3.13	>100
<i>Salmonella paratyphi</i> B	>100	0.39	0.05	3.13	>100
<i>Salmonella enteritidis</i>	>100	0.20	0.05	3.13	>100
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	>100	3.13	0.10	1.56	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	>100	3.13	0.05	12.5	>100
<i>Shigella boydii</i> EW-28	>100	3.13	0.025	6.25	50
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	>100	1.56	0.05	1.56	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	>100	0.78	0.10	3.13	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	>100	12.5	0.10	1.56	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	>100	>100	1.56	6.25	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	25	0.39	6.25	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	>100	>100	1.56	6.25	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	>100	12.5	0.39	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	>100	25	6.25	12.5	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	>100	0.78	0.20	1.56	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	>100	0.39	0.10	25	>100
<i>Morganella morganii</i> Kono	>100	>100	0.39	25	>100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	>100	0.10	0.006	12.5	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	>100	12.5	0.10	6.25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100	>100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	>100	>100	>100	12.5	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> ATCC 136337	100	100	>100	0.025	50
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12.5	0.10	0.025	0.39	12.5
<i>Neisseria meningitidis</i>	100	0.05	0.025	0.10	100

3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布する抗菌力を示した。そのMIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、ABPCやCTMに比べ優れていたが、MINO、VCMに比べ2倍劣っていた。

7) *E. avium*の場合

TEICは0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布する抗菌力を示し、そのMIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。その抗菌力はVCMと同様であり、ABPC、CTM、MINOに比べて優れていた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

S. aureus 209-P JC, MRSA KC-24, *S. epidermidis* ATCC14990, *E. faecalis*を用いて培地、培地pH、馬血清添加および接種菌量の、抗菌力に及ぼす影響について検討した結果をTable 8~11に示した。培地の影響ではTEIC、ABPC、CTM、MINO、VCMの5薬剤ともあまり大きな影響を受けなかった。培地pHの影響ではTEIC、CTM、VCM、MINOの4薬剤

は、アルカリ性側より酸性側で抗菌力が高まる傾向が認められた。馬血清添加の場合は、MRSAを接種したときのMINOで、馬血清添加量の増加とともに抗菌力の低下が認められたが、その他の条件下では、あまり大きな影響は認められなかった。接種菌量の影響は、TEICを含め5薬剤ともほとんど影響を受けなかった。

4. 殺菌作用

1) MICとMBC

MRSA 10菌株及び*E. faecalis* 15菌株に対するTEIC、VCM、ABPCのMICとMBCについて測定した結果をFig. 1, 2に示した。

MRSAでは、いずれの薬剤もMICとMBCで差が見られなかったが、*E. faecalis*に対してはTEIC、VCMの両薬剤のMICとMBCで大きな差を認めた。すなわち*E. faecalis*に対するTEICとVCMの殺菌力は弱いこと

Table 5. Antibacterial spectrum of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin
Anaerobic bacteria (10^8 cells/ml)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Clostridium tetani</i>	0.20	0.10	0.20	0.05	0.78
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	0.78	12.5	0.10	0.39
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.20	0.20	1.56	0.05	25
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	>100	25	100	0.05	25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	>100	25	100	0.05	50
<i>Bacteroides fragilis</i> V-240-2	100	>100	>100	0.78	25
<i>Bacteroides fragilis</i> V-283	>100	>100	>100	1.56	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	100	>100	3.13	>100
<i>Bacteroides distasonis</i> clin-99-3	50	>100	>100	0.10	100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	25	25	100	0.20	25
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	>100	25	>100	1.56	100

Table 6. Antibacterial spectrum of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin
Anaerobic bacteria (10^6 cells/ml)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Clostridium tetani</i>	0.20	0.025	0.10	0.025	0.78
<i>Clostridium perfringens</i>	0.10	0.10	6.25	0.05	0.20
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.20	0.05	0.78	0.05	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	100	12.5	25	0.025	25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	100	12.5	50	0.05	25
<i>Bacteroides fragilis</i> V-240-2	100	>100	>100	0.78	25
<i>Bacteroides fragilis</i> V-283	>100	>100	>100	1.56	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	100	>100	3.13	50
<i>Bacteroides distasonis</i> clin-99-3	50	100	100	0.05	50
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	25	6.25	12.5	0.20	12.5
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	50	12.5	100	1.56	100

が判った。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

S. aureus 209-P JC, MRSA KC-24および *S. epidermidis* ATCC14990の増殖曲線に及ぼす影響について検討した結果をFig. 3~5に示した。

S. aureus 209-P JCおよび MRSA KC-24に対して、TEICは比較薬と同様の作用を示したが、その殺菌力はあまり顕著なものでなかった。一方、*S. epidermidis* ATCC14990 に対しては、TEICはVCMと同様のdose responseのある殺菌作用を示した。

5. 形態変化の観察

1) 位相差顕微鏡による形態観察

S. aureus 209-P JCにTEICを作用させた時の形態変化を位相差顕微鏡で観察した結果をFig. 6に示した。0.2 $\mu\text{g/ml}$ (1/4MIC)ではcontrolと同様に増殖していた様子が観察され、0.39や1.56 $\mu\text{g/ml}$ では、やや膨化

して増殖が停止している様子が観察された。*E. faecalis*にTEICを作用させた時の形態変化をFig. 7に示したが、0.05 $\mu\text{g/ml}$ (1/8MIC)以下の濃度では、controlと同様の増殖が見られたが、0.1 $\mu\text{g/ml}$ では時間の経過とともに菌体の伸長化が見られ、また、0.2 $\mu\text{g/ml}$ では菌体の膨化が認められた。0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度では、菌体の膨化も見られず、増殖が完全に停止している様子が観察されたが、溶菌像も見られなかったことから、TEICは静菌的に作用しているものと思われた。

2) 透過型電子顕微鏡による形態観察

S. aureus 209-P JCにTEICを作用させた時の透過電顕像をFig. 8に示したが、作用1時間後では変化は見られず、controlと同様の形態が観察された(Fig. 8a)。一方、作用4時間後では多くの溶菌像が観察された(Fig. 8b, c)、 β -lactam剤作用時のような細胞壁

Table 7. Comparative *in vitro* activities of teicoplanin and other antimicrobial agents against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	90%	
<i>Staphylococcus aureus</i> (89)	Teicoplanin	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56	
	Ampicillin	\leq 0.05 ~ 100	3.13	50	
	Cefotiam	0.20 ~ >100	0.78	100	
	Minocycline	0.20 ~ 25	0.78	3.13	
	Vancomycin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (60)	10 ⁸	Teicoplanin	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
		Ampicillin	0.39 ~ >100	>100	>100
		Cefotiam	1.56 ~ >100	100	>100
		Cefazolin	25 ~ >100	>100	>100
		Minocycline	0.39 ~ 25	1.56	3.13
		Vancomycin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
		Methicillin	25 ~ 100	>100	>100
	10 ⁶	Teicoplanin	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
		Ampicillin	0.20 ~ 100	50	50
		Cefotiam	0.78 ~ >100	50	>100
		Cefazolin	0.78 ~ >100	50	>100
		Minocycline	0.10 ~ 25	0.78	1.56
		Vancomycin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
Methicillin	1.56 ~ >100	25	>100		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (30)	Teicoplanin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	
	Ampicillin	0.05 ~ 25	1.56	12.5	
	Cefotiam	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56	
	Minocycline	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78	
	Vancomycin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (33)	Teicoplanin	0.025 ~ 0.05	0.05	0.05	
	Ampicillin	\leq 0.006 ~ 0.025	0.012	0.025	
	Cefotiam	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10	
	Minocycline	0.20 ~ 50	6.25	25	
	Vancomycin	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20	
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	Teicoplanin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39	
	Ampicillin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	
	Cefotiam	25 ~ >100	50	100	
	Minocycline	0.39 ~ 50	25	25	
	Vancomycin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	
<i>Enterococcus faecium</i> (30)	Teicoplanin	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78	
	Ampicillin	0.10 ~ 12.5	1.56	3.13	
	Cefotiam	12.5 ~ >100	>100	>100	
	Minocycline	0.10 ~ 12.5	0.20	0.39	
	Vancomycin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39	
<i>Enterococcus avium</i> (14)	Teicoplanin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39	
	Ampicillin	0.39 ~ 25	0.78	12.5	
	Cefotiam	6.25 ~ >100	25	>100	
	Minocycline	0.39 ~ 50	25	25	
	Vancomycin	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39	

Inoculum size : 10⁶ cells/ml (except methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

の膨隆は見られず、隔壁形成部位よりの溶菌が観察された (Fig. 8d)。

E. faecalis に TEIC を作用させた時の変化を Fig. 9 に示したが、隔壁形成が阻害され、伸長化している細

胞 (Fig. 9b) や、溶菌像 (Fig. 9c) が観察された。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果

1) 全身感染症に対する効果

マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果を

Table 8. Influence of medium on antibacterial activity

Organisms	Medium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	MHA	0.20	0.05	0.10	0.20	0.20
	HIA	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20
	NA	0.20	0.05	0.20	0.78	0.20
	TSA	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20
	BHIA	0.39	0.10	0.20	0.10	0.39
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> KC-24	MHA	0.20	50	>100	0.39	0.20
	HIA	0.39	50	>100	0.78	0.39
	NA	0.39	50	>100	6.25	0.20
	TSA	0.39	50	100	0.78	0.39
	BHIA	0.39	50	100	0.39	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	MHA	0.20	0.05	0.20	0.20	0.39
	HIA	0.78	0.05	0.20	0.20	0.78
	NA	0.39	0.05	0.20	0.78	0.39
	TSA	0.39	0.025	0.20	0.20	0.78
	BHIA	1.56	0.05	0.20	0.10	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i>	MHA	0.20	3.13	>100	0.39	0.20
	HIA	0.20	0.78	>100	0.20	0.20
	NA	0.20	1.56	>100	0.78	0.39
	TSA	0.20	1.56	>100	0.39	0.39
	BHIA	0.20	1.56	>100	0.20	0.39

MHA : Mueller Hinton Agar "Eiken"

HIA : Heart Infusion Agar "Nissui"

NA : Nutrient Agar "Nissui"

TSA : Trypto-Soya Agar "Nissui"

BHIA : Brain Heart Infusion Agar "DIFCO"

Table 9. Influence of medium pH on antibacterial activity

Organisms	pH	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	6	0.20	0.10	0.20	0.10	0.39
	7	0.78	0.10	0.39	0.78	0.78
	8	0.78	0.10	0.39	0.78	0.78
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> KC-24	6	0.20	50	>100	0.78	0.39
	7	0.39	50	>100	3.13	0.39
	8	0.39	50	>100	6.25	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	6	0.78	0.05	0.20	0.10	0.78
	7	0.78	0.05	0.39	0.78	0.78
	8	0.78	0.05	0.39	0.78	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	0.20	0.78	>100	0.10	0.39
	7	0.20	1.56	>100	0.78	0.39
	8	0.39	1.56	>100	1.56	0.78

Table 12に示した。*S. aureus* Smithに対する治療効果をED₅₀値で比較すると、TEICは0.00389mg/mouseで、ABPCの0.00186mg/mouseよりやや劣っていたものの、CTMの0.00389mg/mouseと同じであり、MINO

の0.00747mg/mouse、VCMの0.0148mg/mouseよりも優れていた。

MRSA KC-24に対しては、TEICは0.141mg/mouseであり、VCMの0.0315mg/mouse、MINOの

Table 10. Influence of horse serum on antibacterial activity

Organisms	Serum concentration (%)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0	0.39	0.10	0.39	0.20	0.39
	10	0.39	0.10	0.39	0.39	0.39
	25	0.78	0.10	0.39	0.78	0.78
	50	1.56	0.10	0.39	0.78	0.78
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> KC-24	0	0.39	50	>100	1.56	0.39
	10	0.39	50	>100	3.13	0.39
	25	0.78	50	>100	6.25	0.78
	50	0.78	100	>100	12.5	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	0	0.78	0.05	0.39	0.39	0.78
	10	0.78	0.05	0.39	0.39	0.78
	25	1.56	0.05	0.39	0.78	0.78
	50	1.56	0.05	0.39	0.78	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0.20	1.56	>100	0.20	0.39
	10	0.20	1.56	>100	0.39	0.39
	25	0.20	1.56	>100	0.78	0.39
	50	0.78	1.56	>100	0.78	0.78

Table 11. Influence of inoculum size on antibacterial activity

Organisms	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Teicoplanin	Ampicillin	Cefotiam	Minocycline	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	3.4×10^8	0.78	0.20	0.78	0.78	0.78
	3.4×10^7	0.78	0.10	0.39	0.20	0.39
	3.4×10^6	0.39	0.10	0.20	0.20	0.39
	3.4×10^5	0.39	0.05	0.20	0.20	0.39
	3.4×10^4	0.20	0.05	0.20	0.10	0.20
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> KC-24	2.3×10^8	0.78	>100	>100	3.13	0.78
	2.3×10^7	0.39	100	>100	1.56	0.39
	2.3×10^6	0.39	50	100	1.56	0.39
	2.3×10^5	0.20	25	100	1.56	0.39
	2.3×10^4	0.20	25	100	0.78	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	5.9×10^7	1.56	0.025	0.39	0.78	0.78
	5.9×10^6	0.78	0.025	0.39	0.39	0.78
	5.9×10^5	0.78	0.025	0.39	0.20	0.78
	5.9×10^4	0.78	0.025	0.39	0.20	0.78
	5.9×10^3	0.39	0.012	0.20	0.20	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i>	5.5×10^8	0.39	3.13	>100	0.78	0.39
	5.5×10^7	0.20	1.56	>100	0.39	0.39
	5.5×10^6	0.20	1.56	>100	0.20	0.39
	5.5×10^5	0.20	0.78	>100	0.20	0.39
	5.5×10^4	0.20	0.78	>100	0.20	0.39

0.0506mg/mouseに劣っていたが、CTMの0.142mg/mouse, ABPCの>3mg/mouseより優れていた。

S. pneumoniae type III に対して、TEICのED₅₀は0.0188mg/mouseで、ABPC, CTM, MINO, VCMに

比べて最も優れていた。

S. pyogenes C-203 に対しても、TEICのED₅₀は0.0034mg/mouseで、他の比較薬に比べて最も優れた治療効果を示した。

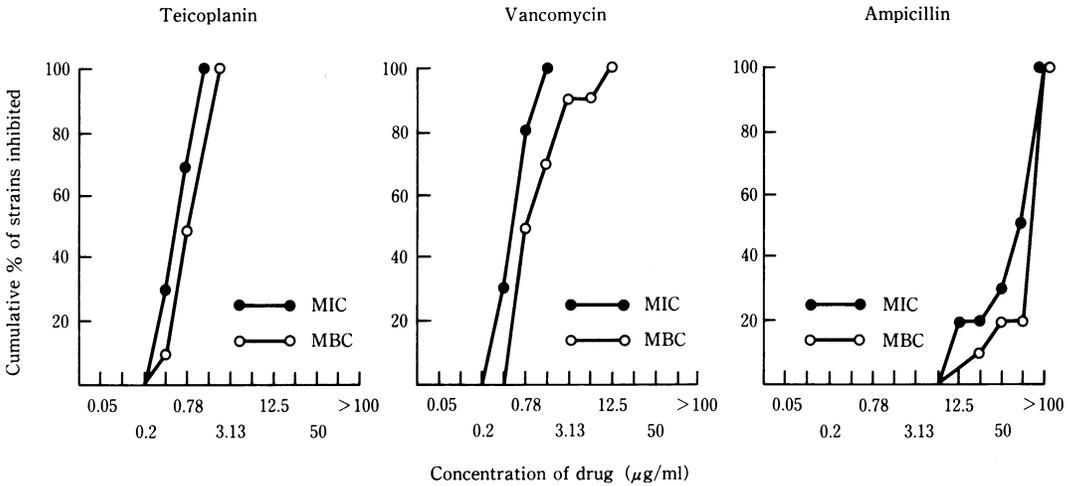


Fig. 1. MIC and MBC of teicoplanin, vancomycin, and ampicillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (10 strains, 10^6 cells/ml)

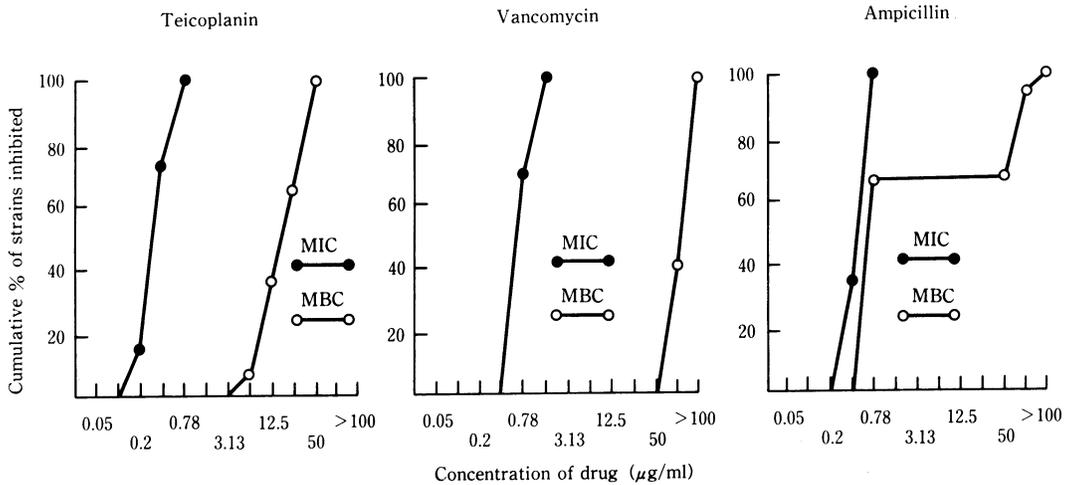


Fig. 2. MIC and MBC of teicoplanin, vancomycin, and ampicillin against *Enterococcus faecalis* (15 strains, 10^6 cells/ml)

2) 皮下膿瘍に対する効果

S. aureus B. B. 株によるマウス実験的皮下膿瘍感染症に対する治療効果をTable 13に示した。

TEICの0.1mg/mouse投与により治療効果が見られ、その効果はVCMよりも優れていたが、MINOよりも劣っていた。

III. 考 察

グリコペプチド系抗生物質TEICに関する *in vitro*

および *in vivo* 抗菌力を、ABPC, VCM, MINO, CTM を比較薬として検討を行ったところ、TEICはVCMと同様、グラム陽性菌に対してのみ抗菌スペクトルを有していた。TEICがグラム陰性菌に対して抗菌力を示さない理由としては、本薬剤がグラム陰性菌の外膜を透過することができないためと考えられる。TEICのグラム陽性菌に対する抗菌力としては、特にMRSAや *Enterococcus* spp. に対する抗菌力が注目されるが、私

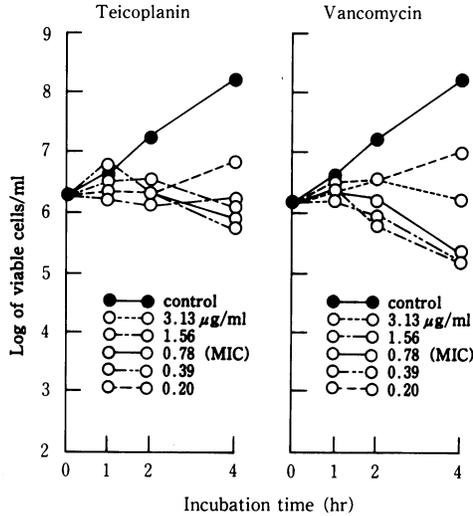


Fig. 3. Effect of teicoplanin and vancomycin on the viability of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

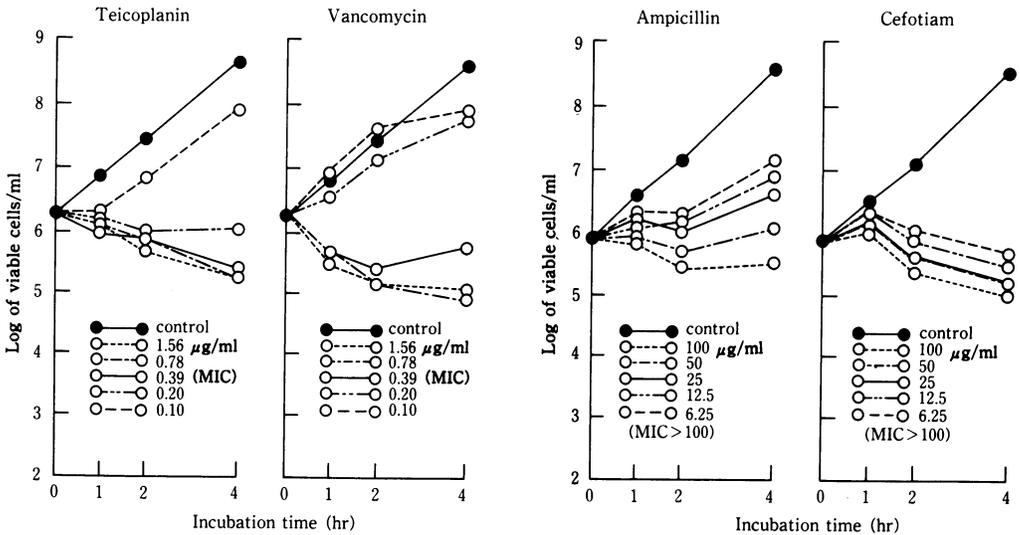


Fig. 4. Effect of teicoplanin, vancomycin, ampicillin, and cefotiam on the viability of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* KC-24

どもが検討した菌株の中には耐性株が存在しなかった。しかし、VCM耐性の *Enterococcus* spp. の存在が報告されているので⁹⁾、今後このような耐性株に対して TEIC がどのような抗菌力を示すのか、検討する必要がある。一方、VCM耐性の MRSA の存在は未だ報告されておらず、TEIC は MRSA に対して優れた抗菌力を

有しているので、TEIC は VCM 同様、MRSA 感染症に対して、有用な薬剤になると推察される。

抗菌作用形式により、TEIC は *S. aureus* や *Enterococcus* spp. に対して静菌作用の強い薬剤であると思われるが、*S. epidermidis* に対しては強い殺菌作用を示した。菌種によりこのような相異が見られたことは、

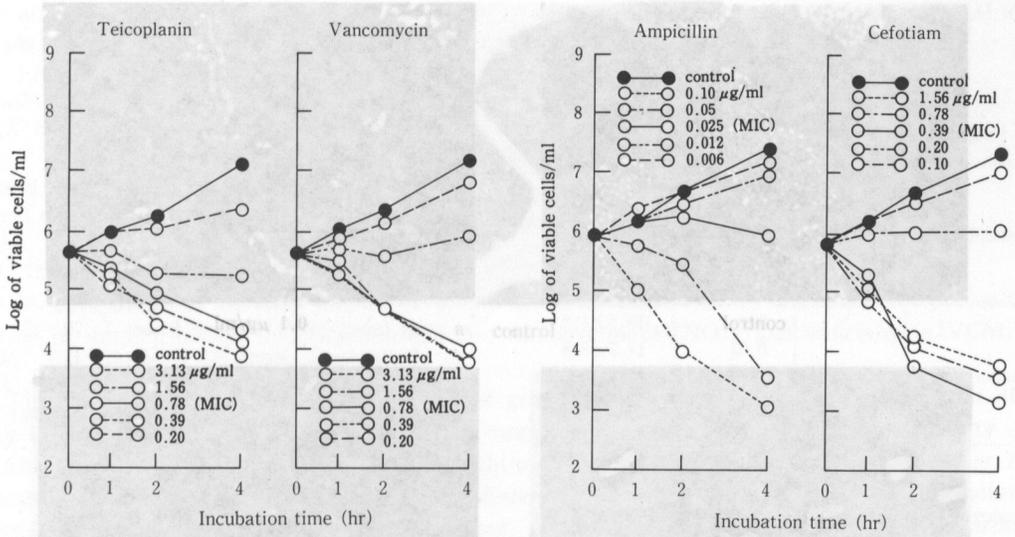


Fig. 5. Effect of teicoplanin, vancomycin, ampicillin and cefotiam on the viability of *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990

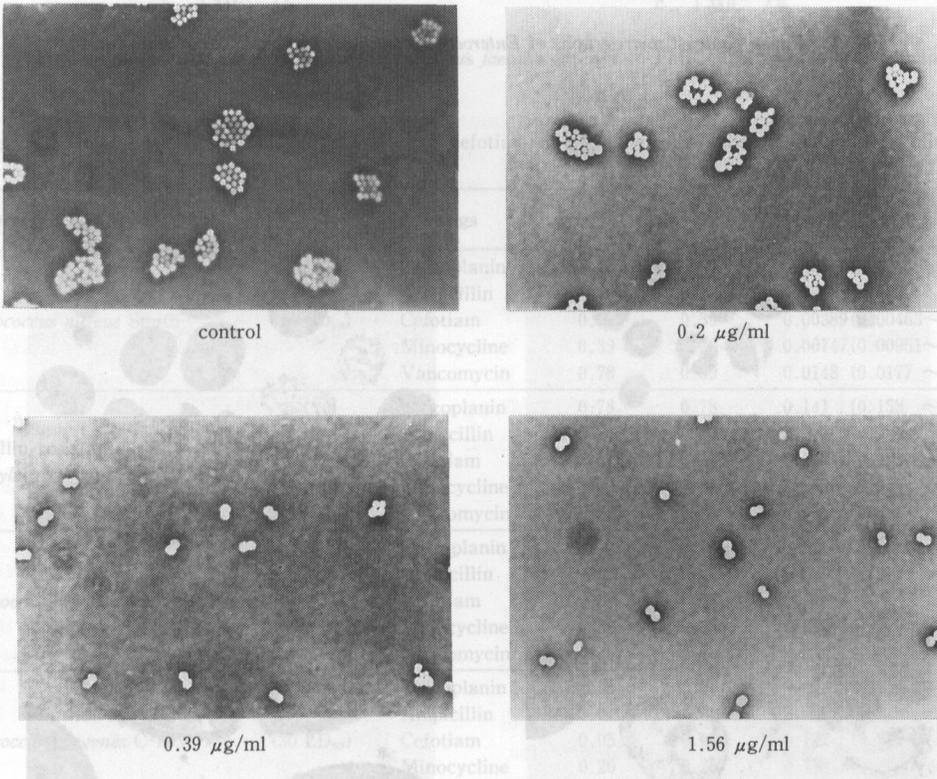
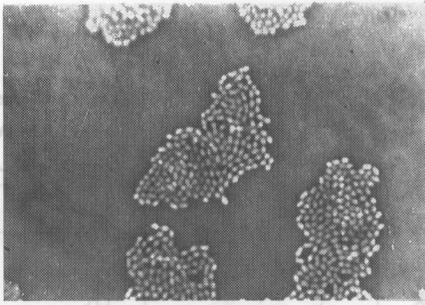
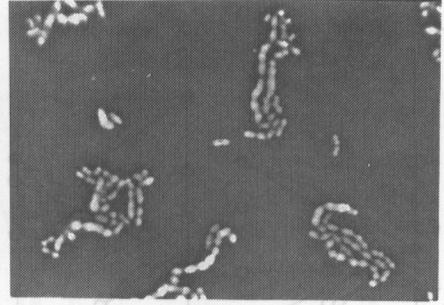


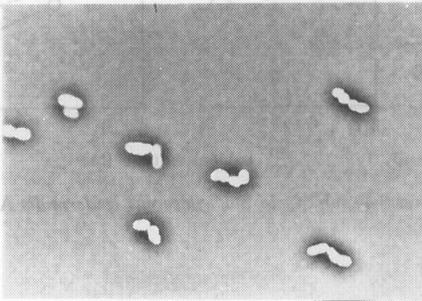
Fig. 6. Phase-contrast micrographs of *Staphylococcus aureus* 209-P JC exposed to teicoplanin for 3h



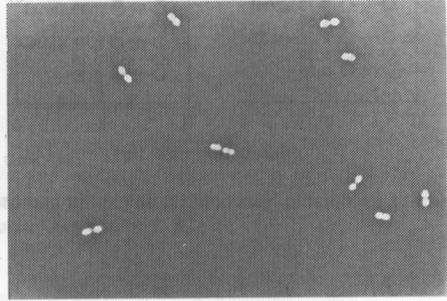
control



0.1 µg/ml

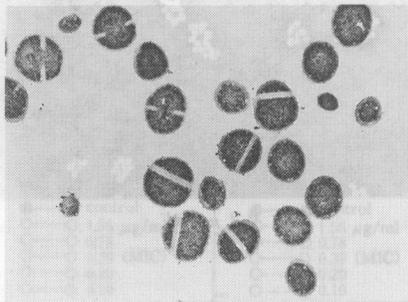


0.2 µg/ml

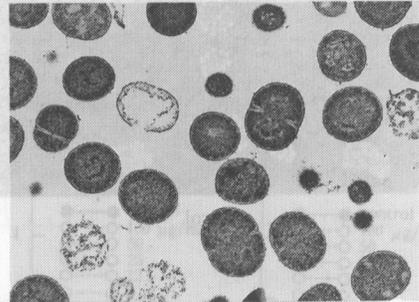


1.56 µg/ml

Fig. 7. Phase-contrast micrographs of *Enterococcus faecalis* exposed to teicoplanin for 4h



a. 4 MIC 1h



b. 4 MIC 4h



c. 4 MIC 4h



d. 4 MIC 4h

Fig. 8. Transmission electron micrographs of *Staphylococcus aureus* 209-P JC exposed to 4MIC(3.13 µg/ml) of teicoplanin

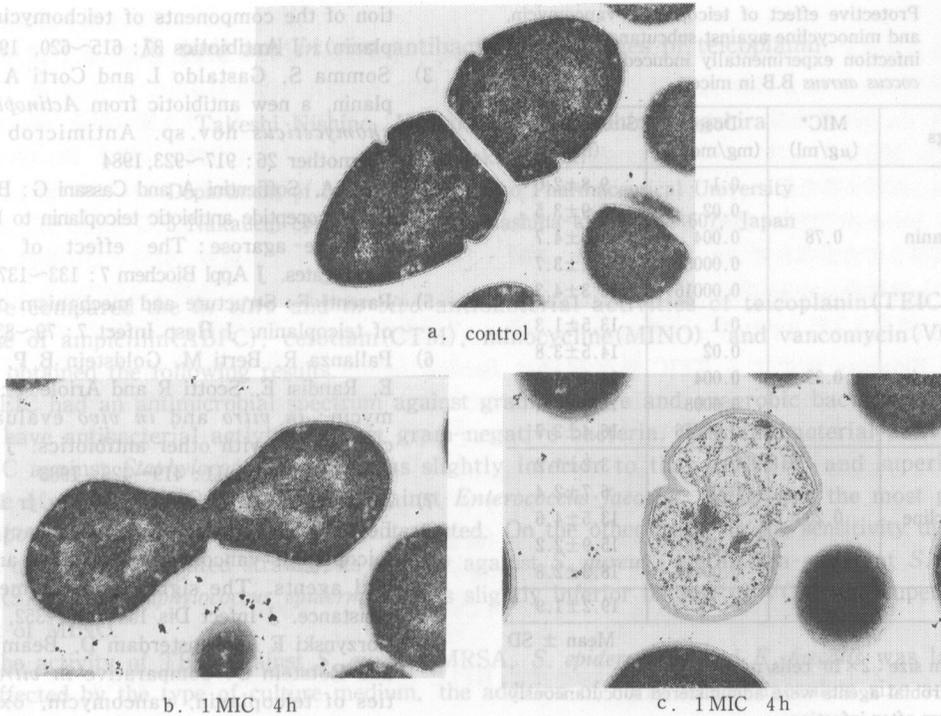


Fig. 9. Transmission electron micrographs of *Enterococcus faecalis* exposed to 1 MIC (0.39 $\mu\text{g/ml}$) of teicoplanin for 4h

Table 12. Protective effect of teicoplanin, ampicillin, cefotiam, minocycline, and vancomycin against experimental intraperitoneal infections in mice

Organisms	Challenge dose (cells/mouse)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
			10 ⁸	10 ⁶	
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.7 × 10 ⁶ (20 LD ₅₀)	Teicoplanin	1.56	0.78	0.00389 (0.00463 ~ 0.00324)
		Ampicillin	0.20	0.10	0.00186 (0.00205 ~ 0.00170)
		Cefotiam	0.78	0.39	0.00389 (0.00463 ~ 0.00324)
		Minocycline	0.39	0.20	0.00747 (0.00951 ~ 0.00586)
		Vancomycin	0.78	0.39	0.0148 (0.0177 ~ 0.0124)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> KC-24	5 × 10 ⁷ (8 LD ₅₀)	Teicoplanin	0.78	0.78	0.141 (0.158 ~ 0.126)
		Ampicillin	>100	50	>3
		Cefotiam	25	3.13	0.142 (0.205 ~ 0.0838)
		Minocycline	3.13	1.56	0.0506 (0.055 ~ 0.0463)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	4.4 × 10 ² (200 LD ₅₀)	Teicoplanin	0.20	0.10	0.0188 (0.0231 ~ 0.015)
		Ampicillin	0.05	0.05	0.338 (0.406 ~ 0.283)
		Cefotiam	0.20	0.20	>1
		Minocycline	0.39	0.39	0.298 (0.333 ~ 0.263)
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	1.5 × 10 ³ (30 LD ₅₀)	Teicoplanin	0.05	0.05	0.0034 (0.00386 ~ 0.00302)
		Ampicillin	0.012	≤0.006	0.0768 (0.129 ~ 0.0498)
		Cefotiam	0.05	≤0.006	0.722 (0.813 ~ 0.638)
		Minocycline	0.20	0.20	0.183 (0.215 ~ 0.158)
Vancomycin	0.20	0.20	0.0231 (0.0326 ~ 0.0140)		

* Containing 3% hog gastric mucin

**Antimicrobial agents were administered subcutaneously two hours after infection

Table 13. Protective effect of teicoplanin, vancomycin, and minocycline against subcutaneous abscess infection experimentally induced by *Staphylococcus aureus* B.B in mice

Drugs	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dose** (mg/mouse)	Size of abscess (mm)
Teicoplanin	0.78	0.1	9.8 \pm 2.0
		0.02	15.9 \pm 3.5
		0.004	15.6 \pm 4.7
		0.0008	16.1 \pm 3.7
		0.00016	18.3 \pm 4.3
Vancomycin	0.39	0.1	13.5 \pm 1.3
		0.02	14.5 \pm 3.8
		0.004	14.1 \pm 3.0
		0.0008	15.9 \pm 4.4
		0.00016	16.4 \pm 2.7
Minocycline	0.20	0.1	3.2 \pm 1.2
		0.02	6.7 \pm 2.4
		0.004	13.5 \pm 4.6
		0.0008	15.9 \pm 2.2
		0.00016	18.3 \pm 2.8
Control		0	19.2 \pm 1.9

Mean \pm SD

* Inoculum size : 2×10^6 cells/ml

**Antimicrobial agents were administered subcutaneously two hours after infection

TEICがこれらの菌種の自己融解酵素に対しても、何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられ、今後詳細に検討する必要があると思われる。また透過型電子顕微鏡による観察では、*S. aureus*の場合、TEICの作用により隔壁形式部位の膨隆は観察されなかったが、隔壁形成部位よりの溶菌が見られ、 β -lactam剤と同様な溶菌系¹⁵⁾が働いている可能性が示唆された。

*In vivo*においても、TEICはグラム陽性菌に対して良好な治療効果を示したが、経口的にはほとんど吸収されないので、注射剤としてあるいは腸管内の殺菌に有用であると思われる。

文 献

- Barna J C J, Williams D H and Williamson M P: Structural features that affect the binding of teicoplanin, ristocetin A and their derivatives to the bacterial cell-wall model N-acetyl-D-alanyl-D-alanine. *J Chem Soc Chem Commun* 5: 254~256 1985
- Borghi A, Coronelli C, Faniuolo L, Allievi G, Pallanza R and Gallo G G: Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomycticus* nov.sp. IV. Separation and characterization of the components of teichomycin (teicoplanin). *J Antibiotics* 37: 615~620, 1984
- Somma S, Gastaldo L and Corti A: Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomycticus* nov.sp. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 917~923, 1984
- Corti A, Soffientini A and Cassani G: Binding of the glycopeptide antibiotic teicoplanin to D-alanyl-D-alanine-agarose: The effect of micellar aggregates. *J Appl Biochem* 7: 133~137, 1985
- Parenti F: Structure and mechanism of action of teicoplanin. *J Hosp Infect* 7: 79~83, 1986
- Pallanza R, Berti M, Goldstein B P, Mapelli E, Randisi E, Scotti R and Ariole V: Teichomycin: *in vitro* and *in vivo* evaluation in comparison with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 11: 419~425, 1983
- DelBene V E, Jahn J H, Twitty Jr D A and Lewis J W: Antistaphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin and other antimicrobial agents. The significance of methicillin resistance. *J Infect Dis* 154: 349~352, 1986
- Gozdzinski E A, Amsterdam D, Beam Jr T R and Rotstein C: 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, 1989
- Rolston K V I, Nguyen H and Messer M: *In vitro* activity of LY264826, a new glycopeptide antibiotic, against gram-positive bacteria isolated from patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2137~2141, 1990
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 日本化学療法学会嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- Luft J H: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J Biophys Biochem Cytol* 9: 409~414, 1961
- Reynolds E S: The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 17: 208~212, 1963
- Litchfield J T and Wilcoxon F: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96: 99~113, 1949
- Nishino T and Otsuki M: Morphological response of *Staphylococcus aureus* to beta-lactams. *In* *Frontiers of antibiotic research* (Umezawa H ed), p.55~68, Academic Press, Tokyo, 1987

In vitro and *in vivo* antibacterial activities of teicoplanin

Takeshi Nishino, Hiroaki Fujii, Kazuhiro Nagahira
and Masako Otsuki

Department of Microbiology Kyoto Pharmaceutical University
5 Nakauchi-cyo, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

We compared the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of teicoplanin (TEIC) with those of ampicillin (ABPC), cefotiam (CTM), minocycline (MINO), and vancomycin (VCM), and obtained the following results.

TEIC had an antimicrobial spectrum against gram-positive and anaerobic bacteria, but did not have antibacterial activity against gram-negative bacteria. The antibacterial activity of TEIC against *Staphylococcus aureus* was slightly inferior to that of ABPC and superior to those of CTM, MINO, and VCM. Against *Enterococcus faecalis*, TEIC was the most potent compound of all the antimicrobial agents tested. On the other hand, in the sensitivity distribution of clinically isolated strains, its activity against *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), and *Staphylococcus epidermidis* was slightly inferior to that of VCM and superior to that of MINO.

The activity of TEIC against *S. aureus*, MRSA, *S. epidermidis*, and *E. faecalis* was largely unaffected by the type of culture medium, the addition of horse serum, inoculum size and the pH of the medium.

TEIC showed bacteriostatic action against *S. aureus* and *E. faecalis* and bactericidal action against MRSA and *S. epidermidis*.

In the morphological examination by phase-contrast and transmission electron microscopy, TEIC produced swelling and lysis of *S. aureus* and *E. faecalis* cells. It was found that the lytic site of these cells observed after treatment with TEIC was in the sites of septum formation.

The therapeutic efficacy of TEIC in intraperitoneal infections in mice was comparable to that of CTM and superior to those of VCM and MINO against *S. aureus*. In MRSA infection in mice, TEIC demonstrated therapeutic efficacy slightly inferior to those of VCM and MINO but showed the highest therapeutic activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* among the drugs tested.

Against subcutaneous abscess infections experimentally induced by *S. aureus* in mice, the therapeutic efficacy of TEIC was superior to that of VCM.