

## 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究(II)

Minocycline と Amikacin の併用効果を基礎的・臨床的に確認した  
多剤耐性黄色ブドウ球菌による呼吸器感染症症例

渡 辺 彰・大泉耕太郎・斎藤園子  
佐々木昌子・青沼清一・大沼菊夫  
小野玲子・本田芳宏・今野淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和61年4月3日受付)

Minocycline と amikacin の併用効果を基礎的・臨床的に確認した多剤耐性黄色ブドウ球菌による呼吸器感染症の症例について考察を加えた。72歳、男、脳動静脈奇形に伴う脳出血にて某病院に入院後、嚥下性肺炎から肺化膿症となり、呼吸不全の状態でご当科に転院した。気管切開下に呼吸管理を行なうとともに種々の抗生物質を投与中に、多剤耐性の黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌による感染を併発した。耐性ブドウ球菌用の合成ペニシリンやセフェム系薬剤を含む多数の抗菌性薬剤に強い耐性を示すこのブドウ球菌に対して、minocycline, amikacin, vancomycin の *in vitro* 抗菌力は良好であった。これらの薬剤のなかで minocycline と amikacin の *in vitro* 併用効果を測定して FIC index が 0.375 という相乗作用を認めた。臨床的にもこの2薬剤の併用投与を行なうて除菌と臨床症状の改善が得られ、有効と判定された。以上より、多剤耐性黄色ブドウ球菌による感染症に対して、minocycline と amikacin の併用は基礎的および臨床的に合理的と考えられた。

欧米において1960年代から、また、本邦において1970年代後半あるいは1980年代はじめから増加の指摘されている多剤耐性黄色ブドウ球菌<sup>1-12)</sup>は、従来分離された黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*, 以下 *aureus*) に対して有効であった耐性ブドウ球菌用合ペニシリンや第1世代セフェム系抗生物質をはじめとする殆どすべての  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対して高度耐性を示す<sup>13-15)</sup>。さらに、 $\beta$ -lactam 系抗生物質以外の多くの抗菌性薬剤に対しても高度耐性を示すため、その強生とも相まって治療は自ずと困難であり、臨床上の大きな問題となりつつある。先に我々<sup>16)</sup>は、当施設においても多剤耐性を示す *S. aureus* の増加傾向が見られ、ひらに対する種々の抗菌性薬剤の *in vitro* 抗菌力をまきして、選択すべき薬剤は cefmetazole (CMZ), minocycline (MINO), fosfomycin (FOM) であり、ひらによっては amikacin (AMK) などの一部のアミノグリコシド系抗生物質や vancomycin (VCM), rifampicin (P), clindamycin (CLDM) などであることを報告した。

今回我々は、呼吸不全の管理中に発症した呼吸器感染起炎菌である多剤耐性黄色ブドウ球菌について、各抗生物質の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、至適

抗生物質として MINO と AMK を見出し、さらにこれらの薬剤の *in vitro* 併用効果を確認してその投与により同菌を除菌し得、かつ臨床的にも改善させ得た1例を経験したので、基礎的、臨床的に考察を加えて報告する。

## I. 方 法

後にその臨床経過を示す症例の吸引痰から分離された起炎菌である *S. aureus* に対して、18種の抗菌性薬剤の *in vitro* 抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>17)</sup>に従って測定した。さらに、それらの抗菌性薬剤のうち、MINO と AMK の *in vitro* 併用効果を微量液体培地希釈チエス盤法により測定した。

*in vitro* 抗菌力の測定は以下のごとく行なった。18種の抗菌性薬剤の倍数希釈系列を作成し、Mueller-Hinton agar (Difco) を用いて各濃度の各薬剤を含む寒天平板を作製した。一方、症例より分離された *S. aureus* を Mueller-Hinton broth (Difco, 以下 MHB と略す) により、37°C で20時間培養し、その100倍希釈液の1白金耳量を先の寒天平板に塗抹した。37°C で20時間培養後、肉眼的にコロニーの発育を観察して最小発育阻止濃度 (MIC) を決定した。なお、トリ・ディスク (栄研化学) を用いてディスク感受性をも判定した。

Table 1 Antibacterial activities of 18 antimicrobial agents against clinical isolate of *S. aureus* from the case

Agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Disk sensitivity (EIKEN: tri-disk)
ABPC	100	(-)
MCIPC	>100	(-)
PIPC	>100	(-)
CEZ	>100	(-)
CTM	>100	(-)
CMZ	50	(-)
CZX	>100	(-)
CPZ	>100	(-)
LMOX	>100	(-)
GM	6.25	(+)
DKB	25	(-)
AMK	1.56	(#)
MINO	6.25	(#)
DOXY	/	(+)
LCM	>100	(-)
VCM	1.56	/
RFP	>100	/
FOM	/	(-)

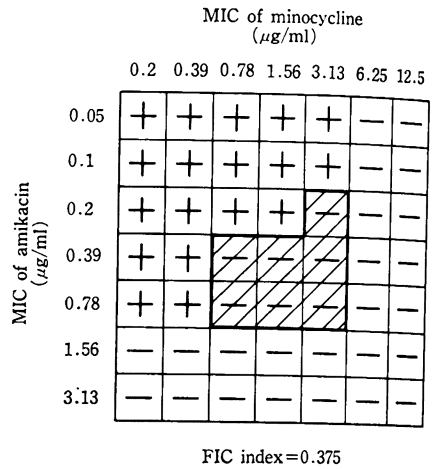
また, *in vitro* 併用効果の測定はダイナテック MIC 2000 システム (日本ダイナテック社) を用いて以下のごとく行なった。MINO と AMK の倍数希釈系列を MHB を用いて作製し, これを同システムのディスペンサーにより 96 個のウェルを有するマイクロタイター・プレートに各ウェルに無菌的に分注した。一方, 症例の分離株 *S. aureus* を MHB により,  $37^{\circ}\text{C}$  で 20 時間培養し, その 10 倍希釈液を同システムのインキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量は *S. aureus* の場合  $1.5 \times 10^6$  CFU/ml となる。菌液を接種した後,  $37^{\circ}\text{C}$  で 20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し, MIC を決定した。しかる後に FIC index を算定して併用効果を判定した。

## II. 成績

症例の起炎菌 *S. aureus* に対する各薬剤の MIC 値およびディスク感受性の成績を Table 1 に示した。 $\beta$ -lactam 系抗生物質の MIC 値は殆どが 100  $\mu\text{g/ml}$  以上を示し, CMZ のみが 50  $\mu\text{g/ml}$  を示した。アミノ配糖体系抗生物質の MIC は GM が 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , dibekacin (DKB) が 25  $\mu\text{g/ml}$ , AMK が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  を示した。その他, MINO が 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , VCM が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示した。

ディスク感受性の成績で (#) を示したものは MINO と AMK の 2 薬剤のみであり, (+) を示したものは GM と doxycycline (DOXY) であった。その他の薬剤

Fig. 1 *In vitro* combined effect of minocycline and amikacin against clinical isolate of *S. aureus* from the case



はすべて (-) を示した。

症例の起炎菌 *S. aureus* に対する MINO と AMK の *in vitro* 併用効果の成績を Fig. 1 に示した。MINO の 1/8 MIC (0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) と AMK の 1/4 MIC (0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) の併用によって発育の阻止が見られており, FIC index は 0.375 であった。

## III. 症 例

Fig. 2 に臨床経過を示す。

症例: 72歳, 男性

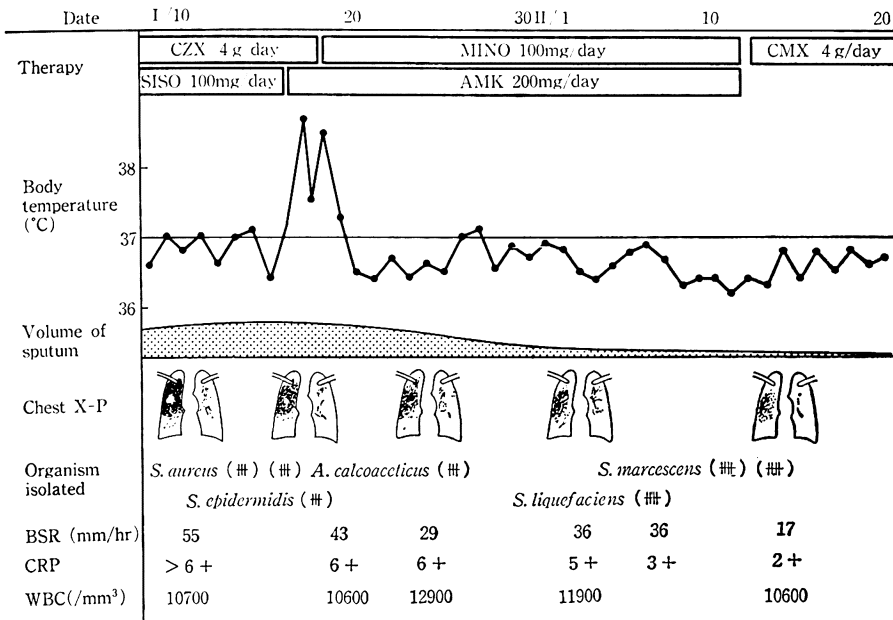
主訴: 咳嗽, 膿性痰, 呼吸困難

既往歴: 52 歳から高血圧症, 71 歳時前立腺肥大手術

現病歴: 昭和 57 年 10 月 20 日から頭痛, 軽度視野欠損を自覚し, 近医を受診して最大収縮期血圧 200 mmHg を指摘された。10 月 25 日夕方, 頭痛, 嘔気, 尿失禁とともに右上肢マヒが出現し, 意識は清明であるものの, 次第に右半身の片マヒに進行するため某病院に入院した。同院での検査により脳動静脈奇形とそれ合併した脳内出血が確認され, 手術不能と判断されたため保存的治療が開始された。しかしその後, 嚥下性と考えられる右全肺野にわたる肺炎を合併し, 次第に呼吸不全の状態となった。11 月 3 日に気管切開を施行したが改善が得られず, 意識レベルの低下を伴って 11 月 9 日, 当科に紹介されて転入院した。

入院後病歴: 入院時, 呼名反応はあるものの意識レベルは 3-3-9 度方式で II-30, 胸部レ線写真で右全肺野にわたる肺炎陰影を認めた。白血球数 13,500/mm<sup>3</sup>, CRP > 6+, 酸素 10l/min の吸入下で  $\text{Po}_2$  46.8

Fig. 2 Clinical course of the case : 72 yrs, male, lung abscess



nHg, Pco<sub>2</sub> 33.9 mmHg, pH 7.491, Sat. O<sub>2</sub> 85.4% 重症呼吸不全の状態であった。電解質の異常, 薬剤性と思われる肝機能異常などをも伴っていた。気管切開部りの吸引痰からは *Klebsiella ozaenae* を多量, 頻回分離した。喀痰の喀出不全に対して気管支鏡を用いて引を行なう一方, 経静脈高栄養液施行下に dexamethazone 4 mg × 2/日とともに ceftizoxime (CZX) 3 g/日, DKB 100 mg × 2/日, MINO 100 mg × 2/日の投を開始した。投与抗生物質やその他種々の薬剤を適宜見しつつ数回の増悪を克服し, 11 月末に至って胸部 X 写真の改善の傾向が認められ, 12 月初旬には陰影空洞を呈するようになった。12 月 10 日頃から心不全状態を呈したが, 12 月下旬には改善が得られ, この時にはマヒ側の右上下肢の自動運動が可能となった。さらに, 12 月末から翌昭和 58 年 1 月上旬にかけて気管切開部の吸引痰から多剤耐性の *S. aureus* と *S. epidermidis* を分離するようになり, その時点で CZX と micin (SISO) を投与していたが, 再発熱, 吸引痰増加, 呼吸促進など再増悪が認められるようになった。特に *S. aureus* は連続して頻回に分離された。増悪時の検査成績 (昭和 58 年 1 月 10 日): ESR m/hr, RBC 338 × 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 10.7 g/dl, Ht %, Plt. 43.8 × 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, WBC 10,700/mm<sup>3</sup> (Baso. 6%, Eosino. 0.5%, Stab. 21.0%, Seg. 48.0%, 16.5%, Mono. 13.5%), CRP > 6+, Na 125

mEq/L, K 5.2 mEq/L, Cl 92 mEq/L, BUN 10.5 mg/dl, s-Creat. 0.7 mg/dl, T-P 6.4 g/dl (Alb. 62.7%, α<sub>1</sub>-gl. 5.4%, α<sub>2</sub>-gl. 10.6%, β-gl. 8.3%, γ-gl. 12.7%), I. I. 5, GOT 88 IU/L, GPT 248 IU/L, Al-P 138 IU/L, γ-GTP 500 IU/L, LAP 65 IU/L, LDH 325 IU/L, TTT 1.4 K-U, ZTT 3.3 K-U。

再増悪後の経過: Table 1 に示された成績のごとく, *S. aureus* に対する MIC 値が小さな値を示したものは MINO, GM, AMK, VCM の 4 薬剤であった。これら 4 剤のうち, VCM は当時臨床使用されておらず, また AMK が GM より良好な抗菌力を示したので MINO と AMK が至適抗生物質と考えられた。この 2 剤の *in vitro* 併用効果は Fig. 1 に見られるように FIC index が 0.375 という相乗作用を示した。なお, 同時に分離された *S. epidermidis* の感受性は, ディスク法のみ成績ではあるが, *S. aureus* の場合と全く同じであった。

以上を踏まえて, Fig. 2 に示すようにそれまで投与していた CZX と SISO を中止して MINO 100 mg × 1/日, AMK 100 mg × 2/日の併用に変更した。変更後, 発熱はすぐ消失し, 吸引痰量も再び減少し始めた。また呼吸促進も消失して, 意識状態も次第に改善し始めた。改善が緩徐であった胸部 X 線陰影はこの併用に変更後急速に改善し始め, 2 月上旬には空洞もほぼ消失した。赤沈値と CRP は速やかな改善を示した。白血球数の改善は少なかったが, 核左方移動の改善が見られた。すなわ

ち、1月10日には Stab. 21.0%, Seg. 48.0% であったものが、2月14日には Stab. 3.5%, Seg. 58.5% に改善した。再増悪時に見られた電解質異常と肝機能異常も改善が得られた。吸引痰から分離されていた *S. aureus* と *S. epidermidis* はすぐ消失し、*A. calcoaceticus*, *S. liquefaciens* を経て *S. marcescens* に交代した。炎症症状の再燃は見られないものの連続して比較的多量に分離されるため、2月12日に MINO と AMK を中止して cefmenoxime (CMX) 2g×2/日に変更した。約2週間後の2月下旬には菌消失が得られて有意の菌は分離されなくなり、気管切開部の閉鎖、離床が可能となった。その後も順調な改善が得られ、3月中旬には歩行訓練を開始したが、右不全片マヒ、運動性失語症、見当識障害がいずれも軽度に残存するため、専門的なりハビリ治療を受ける目的で、昭和58年4月7日他の病院に転院した。

#### IV. 考 察

1960年代はじめに最初に報告された多剤耐性黄色ブドウ球菌は、従来の耐性ブドウ球菌に有効であった methicillin (DMPPC) や cefazolin (CEZ) に耐性を示すことから、MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) あるいは CRSA (cefazolin-resistant *Staphylococcus aureus*) としてその重要性が指摘されている。多剤耐性黄色ブドウ球菌は、それに対する至適抗生物質が少ないことからその治療は困難であり、临床上の大きな問題となり始めている。本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌は1976年に紺野<sup>10)</sup>により最初に報告されたが、1980年代に入って諸家によりその増加傾向が報告され始めている<sup>10-15)</sup>。先に我々の報告<sup>10)</sup>にも見られたように、当施設でも同様な増加傾向が認められる。すなわち、1982年1～4月に当施設の患者の喀痰から得られた *S. aureus* 24株中、CEZに耐性 (MIC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) を示した株が3株 (12.5%) であったが、1985年1～4月にはそれが17株中3株 (17.6%) であった。また、成績が一部重複するが、大沼<sup>10)</sup>が報告したように1981年5～7月および1982年2～4月の両期間に当施設の臨床材料から得られた *S. aureus* 合計33株中、cloxacillin (MCIPC) と CEZ の MIC がともに  $12.5 \mu\text{g/ml}$  およびそれ以上である株は2株 (6.1%) であったが、1985年1～4月にはそれが17株中3株であり、3倍近い増加を示していた。

我々<sup>10)</sup>は、このように増加傾向の見られる多剤耐性黄色ブドウ球菌に対して、各種の抗菌性薬剤の *in vitro* 抗菌力を測定して、選択すべき抗菌性薬剤は CMZ, MINO, FOM であり、場合によっては AMK などのアミノ配糖体系抗生物質や VCM, RFP, CLDM など

あることを報告した。

今回我々が経験した症例では、これらの抗菌性薬剤の内、MINO と AMK を選択してその併用投与を行なった。すなわちこの例では、当初の起炎菌が *K. ozaenae* であったが、転入院後の治療により一時的ながら改善が得られた。しかし、入院後2か月ほどして多剤耐性黄色ブドウ球菌による菌交代症を惹起した。この起炎菌に対する薬剤感受性試験をディスク法と MIC の測定との2つにより行なって、選択すべき抗生物質として minocycline と amikacin を決定した。次にこの2剤の *in vitro* 併用効果を検討したところ、FIC index が 0.375 という相乗作用が見出されたため、この2剤の同時併用投与を行なうこととした。併用開始後、臨床症状および検査成績の速やかな改善が得られて、この治療成績は有効であった、と判断した。したがって、この症例における多剤耐性黄色ブドウ球菌に対する MINO と AMK の併用は、基礎的にその相乗作用が確認され、さらに臨床的にもその有意の併用効果が確認されたもの、といえる。

先に、我々は minocycline とアミノ配糖体系抗生物質の併用効果を基礎的<sup>20,21)</sup>、臨床的<sup>22)</sup>に確認して報告した。それによれば、基礎的な検討においては被験菌をグラム陰性桿菌に限定して相乗ないし相加作用を確認した。臨床的検討においても、症例の起炎菌の殆どはグラム陰性桿菌であり、グラム陽性球菌を起炎菌とする症例は17例中3例に過ぎなかった。したがってグラム陽性球菌、特にブドウ球菌に対する minocycline とアミノ配糖体系抗生物質の併用効果については確認していない。しかし、少なくとも今回の症例の起炎菌に関する限り相乗的作用が認められており、この併用のグラム陽性球菌に対する併用効果を確認する必要があると思われた。またこの併用が治療選択薬剤の少ない多剤耐性黄色ブドウ球菌による感染症に対する極めて有効な手段であることが確認された。

今回の症例のように、感染症の治療経過中に、当初の起炎菌のグラム陰性桿菌に対して第3世代のセフェム系抗生物質を中心とする治療を行なった後、グラム陽性球菌へのいわば逆戻りの菌交代症が惹起されることを時々経験する。いかなる症例のいかなる時期にこのような逆戻りの菌交代症が発現するののかについては判然としないものの、今回の症例のように難治性でかつ重症の感染症においてはその確率が高く、しかもこれを未然に予見あるいは防止することは困難であると考えられる。また、治療経過の中途においてこのような菌交代症が起こることはある程度やむを得ないものとも考えられる。したがってこのような症例においては、常に他菌種への

交代症の起こる可能性を想定しつつ、感染症に対する化学療法の基本である充分な菌検索とその感受性検査および臨床所見の把握に努めることが重要である。

臨床細菌学的な面からは、今回の症例に見られたように感受性パターンを同一にする *S. aureus* と *S. epidermidis* が同時に分離されることが時々経験されるが、この時の耐性の発生あるいは耐性の獲得、伝達のありかたには問題点が存在すると思われた。すなわち、一般的により耐性傾向の強い *S. epidermidis* から、より感受性の *S. aureus* へ耐性機構が伝達されることが、果たして WITTE<sup>23)</sup> や Yu ら<sup>24)</sup> の述べるごとく、生体内で起こり得るのかどうかは興味のある問題であり、今後の検討が必要と思われた。

#### 文 献

- 1) JEVONS, M. P.: "Carbenin"-resistant staphylococci [Letter]. Br. Med. J. 1: 124~125, 1981
- 2) BENNER, E. J. & V. MORTHLAND: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Antimicrobial susceptibility. N. Eng. J. Med. 277: 678~680, 1967
- 3) BENNER, E. J. & F. H. KAYSER: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2: 741~744, 1968
- 4) KAYSER, F. H. & T. M. MAK: Methicillin-resistant Staphylococci. Am. J. Med. Sci. 264: 197~205, 1972
- 5) GRIEBLE, H. G.; S. L. KRAUSE, S. A. PAPPAS & M. B. DICOSTANZO: The elevation of high-level methicillin resistance in multiply resistant hospital staphylococci. Medicine 60: 62~69, 1981
- 6) THOMPSON, R. L.; I. GABEZUDO & R. P. WENZEL: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97: 309~317, 1982
- 7) LOCKSLEY, R. M.; M. L. COHEN, T. C. QUINN, L. S. TOMPKINS, M. B. COYLE, J. M. KILIHARA & C. W. COUNTS: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission and evolution of nosocomial infection. Ann. Intern. Med. 97: 317~324, 1982
- 3) SALAVOLATZ, L. D.; D. J. POHLOD & L. M. ARKING: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. Ann. Intern. Med. 97: 325~329, 1982
- 1) LEVINE, D. P.; R. D. CUSHING, J. JUI & W. BROWN: Community acquired methicillin-resistant staphylococcal endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann. Intern. Med. 97: 330~338, 1982
- 10) 猪狩 淳, 小酒井 望: 最近の血液分離菌の動向と臨床的背景. 最新医学 35: 1765~1771, 1980
- 11) 松本慶蔵, 工藤和治, 降杉正和: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義. 臨床成人病 13: 959~964, 1983
- 12) 渡辺 彰: 呼吸器感染症, 起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方. クリニカ 12: 813~819, 1985
- 13) 渡辺正治, 小林章男, 菅野重治, 久保勢津子, 橋由紀子, 高橋信二, 永井友子: メチシリンを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌とその流行(抄). Chemotherapy 30: 1518, 1982
- 14) 島田 馨, 安達達子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 15) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第1報  $\beta$ -lactam 剤感受性について. Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 16) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究(I), 喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase 産生能の年次比較. Chemotherapy 34: 859~868, 1986
- 17) 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
- 18) 紺野昌俊: 病原菌の最近の推移: グラム陽性球菌. 最新医学 31: 1306~1313, 1976
- 19) 大沼菊夫, 青沼清一, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: MCIPC および CEZ 耐性のブドウ球菌に対する他剤の抗菌作用(抄). 第31回日本化学療法学会総会抄録集, 1983(大阪), p. 130
- 20) 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: Minocycline と Dibekacin あるいは Sulbenicillin との臨床分離グラム陰性桿菌に対する *in vitro* 併用効果について. Chemotherapy 28: 594~604, 1980
- 21) 渡辺 彰, 佐々木昌子, 青沼清一, 大泉耕太郎, 今野 淳: 臨床分離グラム陰性桿菌に対する Minocycline と Amikacin の *in vitro* 併用効果. Chemotherapy 30: 308~314, 1982
- 22) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳: 難治性呼吸器感染症に対する Minocycline とアミノ配糖体系抗生物質の併用効果. Chemotherapy 30: 1257~1269, 1982
- 23) WITTE, W.: Transfer of drug-resistance-plasmids in mixed culture of staphylococci. Zentralbl. Bakteriolog. Hyg. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. 1: Orig. Reihe A, 237: 147~159, 1977
- 24) YU, L. & J. N. BALDWIN: Intraspecific trans-

duction in *Staphylococcus epidermidis* and interspecific transduction between *Staphylo-*

*coccus aureus* and *Staphylococcus epidermi-*  
*dis*. Can. J. Microbiol. 17 : 767~773, 1971

## STUDIES ON MULTIPLE-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (II)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION ON  
SYNERGISM OF MINOCYCLINE AND AMIKACIN ON  
MULTIPLE-RESISTANT STAPHYLOCOCCAL INFECTION

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI, SONOKO SAITO

MASAKO SASAKI, SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA

REIKO ONO, YOSHIHIRO HONDA and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for  
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

Fundamental and clinical investigation of the synergism of minocycline and amikacin on multiple-resistant staphylococcal infection was carried out. *In vitro* antimicrobial activity of a total of 18 chemotherapeutic agents were determined against the strain of multiple-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from the aspirated sputum of the patient with lower respiratory infection. As a result, it was revealed that antimicrobial activity of minocycline, amikacin and vancomycin were more active against the strain than any other chemotherapeutic agents. Then, *in vitro* combined effect of minocycline and amikacin against the strain was examined. The combination was shown to be synergistic with 0.375 of the FIC index. To the patient, 100 mg of minocycline was administered intravenously once a day and 100 mg of amikacin intramuscularly twice a day. Clinical response to the above combination therapy was good in the case, and the strain isolated was eradicated immediately after the beginning of the therapy.

It is concluded from the above results that the combination of minocycline and amikacin is of value in the treatment of multiple-resistant staphylococcal infection.