

メチシリン耐性の *Staphylococcus aureus* に対する Cefazolin の *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 効果 II.

各種抗菌剤との併用効果

横田好子・池田文昭・若井芳美・松本 哲・峯 靖弘
藤沢薬品工業中央研究所

(昭和 61 年 9 月 6 日)

メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する Cefazolin (CEZ) と各種抗菌剤の併用効果を、*in vitro* 抗菌力と各種の実験感染モデルにおける治療効果において検討した。*In vitro* 抗菌力において CEZ は Ampicillin (ABPC), Fosfomycin (FOM), Gentamicin (GM) および Erythromycin (EM) との併用で相乗的に作用したが、Minoocycline (MINO) および Vancomycin (VCM) との併用では相加的であった。

マウス全身感染に対する併用効果はこれらの *in vitro* 併用効果がほぼ反映された結果を得た。しかし、マウス腎盂腎炎に対する治療効果においては CEZ と FOM, GM または MINO との併用効果は相乗的であったが、EM との併用は CEZ 単独時の効果をこえなかった。

以上の結果、*in vitro* 抗菌力とマウス全身感染および腎盂腎炎に対する治療効果のすべてにおいて、CEZ と FOM との併用効果が最も優れ、かつ高頻度に得られた。

抗菌剤の併用療法は起因菌不明の場合の緊急の治療に抗菌スペクトラムの拡大を意図して実施されることもあるが、多くの場合、難治あるいは慢性感染症に対する抗菌力の強化を目的とされる。緑膿菌感染に対する β -lactam 剤とアミノ配糖体の併用療法はその代表的な例で、臨床的有用性については多くの報告にみられるとおりである^{1,2)}。

メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) は当初院内感染の主要原因菌として注目されたが、現在では各科領域の感染症から頻りに分離されるようになった。なかでも一部ではあるがセフェム高度耐性株が分離されることがあり、これらの株に対し現在使用されている β -lactam 剤は、すべて無効であることが明らかにされた³⁾。さらに、これらの株は作用機作の異なるアミノ配糖体あるいはマクロライドなどにも同時に耐性を示すことが多く^{4,5)}、*in vitro* 抗菌力を有効性の指標とする限り抗菌剤の単独治療では十分な効果が期待できないことが示唆される。しかしながら、MRSA 感染症に対する抗菌剤併用療法の指針となるべき基礎領域の成績は *in vitro* での評価成績がほとんどで⁶⁻⁹⁾、*in vivo* において有効性を評価した成績は少ない。

前報で我々は、メチシリンに耐性で、かつ Cefazolin (CEZ) に 12.5~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の感受性を示す中等度耐性 *S. aureus* に対して、MIC において CEZ は Cefmeta-

zole (CMZ) より劣るが、感染治療効果は逆に CEZ の方が優れることを明らかにした。本報では CEZ の高度耐性株を含む MRSA に対する CEZ と各種抗菌剤の併用効果を、*in vitro* および各種の実験感染モデルを用い検討した。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤: Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業), Ampicillin (ABPC, 藤沢薬品工業), Methicillin (DMPPC, 萬有製薬), Fosfomycin (FOM, 明治製薬), Minoocycline (MINO, 日本レダリー), Erythromycin (EM, アボットラボラトリーズ), Gentamicin (GM, Eli Lilly) および Vancomycin (VCM, Sigma Chemical) を使用した。

2. 使用動物: マウス (ICR 系, 雄, 4 週齢) を 1 群 10 匹で用いた。

3. 使用菌株: 1985 年に臨床より分離された *S. aureus* を用いた。DMPPC に $\geq 12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性を示す株を MRSA とし、DMPPC に $\leq 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ をメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) と分類した。

4. 薬剤感受性測定法: 最小発育阻止濃度 (MIC) は Mueller Hinton agar (Difco) を用い、日本化学療法学会標準法に準じ測定した。接種菌量は一夜培養菌液の 100 倍希釈液をスタンプ接種し、37°C 20 時間培養後の MIC を判定した。CEZ (A) と他剤 (B) との併用では

両剤を 1:1 に混合し、日本化学療法学会標準法に準じ MIC を測定した。ELTON らの方法¹⁰⁾に従って fractional inhibitory concentration (FIC) index を次式によって求めた。

$$\text{FIC index} = \frac{\text{併用時の(A)のMIC}}{\text{単独時の(A)のMIC}} + \frac{\text{併用時の(B)のMIC}}{\text{単独時の(B)のMIC}}$$

FIC index ; ≤ 0.5 相乗作用
 $0.5 \sim 1.0$ 相加作用
 $>1 \sim \leq 2$ 作用なし
 >2 拮抗作用と定めた

5. 感染モデル動物の作製および治療方法：感染菌液の調製は Brain Heart Infusion 斜面寒天 (Difco) で一夜培養し、菌をかき取って滅菌生食に浮遊した。分光光度計で OD₆₀₀:1.6 に調整したものを原液とし、滅菌生食で希釈して至適菌液を作製した。

(a) マウス全身感染：S. aureus No. 4041 (MRSA) を 3.2×10^8 CFU/ml になるように 5% ムチンで懸濁し、その 0.5 ml をマウスの腹腔内に接種した。1 時間後に各段階に希釈した薬剤を 1 群 10 匹のマウスに皮下投与した。CEZ (A) と他剤 (B) との併用では両剤の 1:1 混合液を各段階に希釈して同様に投与し、菌接種 7 日後の生存率より Probit 法で ED₅₀ を算出し、fractional effective dose (FED) index を次式より求めた。

$$\text{FED index} = \frac{\text{併用時の(A)のED}_{50}}{\text{単独時の(A)のED}_{50}} + \frac{\text{併用時の(B)のED}_{50}}{\text{単独時の(B)のED}_{50}}$$

FED index ; ≤ 0.5 相乗作用
 $0.5 \sim 1.0$ 相加作用
 $>1 \sim \leq 2$ 作用なし
 >2 拮抗作用と定めた

(b) マウス腎盂腎炎：S. aureus No. 4023 (MRSA, 6.0×10^4 CFU/kidney) を麻酔下で背部を開き、腎実質内に分割接種した。菌接種 6 時間後および翌日より 1 日 3 回、2 日間 a)~i) を 1 群 9 匹に皮下投与した。

- CEZ 100 mg/kg
- FOM 10 mg/kg
- GM 2 mg/kg
- MINO 10 mg/kg
- EM 100 mg/kg
- CEZ 100 mg + FOM 10 mg/kg
- CEZ 100 mg + GM 2 mg/kg
- CEZ 100 mg + MINO 10 mg/kg
- CEZ 100 mg + EM 100 mg/kg

Table 1 MICs of CEZ and other antibiotics against *S. aureus*

Antibiotics	MSSA		MRSA	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
CEZ	0.39	0.39	12.5	50
ABPC	1.56	3.13	100	100
DMPPC	1.56	3.13	12.5	50
FOM	12.5	25	25	100
GM	0.39	0.39	100	>100
MINO	0.1	0.1	0.39	1.56
EM	0.39	>100	>100	>100
VCM	0.78	0.78	0.78	0.78

S. aureus: Clinical isolates in 1985

MSSA: 64 strains

(DMPPC: $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$).

MRSA: 36 strains

(DMPPC: $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$).

MIC ($\mu\text{g/ml}$): Agar dilution method (10^8 CFU/ml).

なお併用群は CEZ 100 mg/kg に各種薬剤の上記表示量を同時投与した。

腎中生菌数の測定のために、マウスを最終投与 24 時間後に導血致死せしめ無菌的に腎を摘出した後、滅菌生食 10 ml を加えてホモジネートした。これを原液として以下 10 倍の希釈系列を作成し、各希釈液 1 ml に 9 ml の Trypticase soy agar (BBL) を加えて固め、37°C, 24 時間培養した。発育したコロニー数を測定し腎中当りの総菌数を算出した。

II. 実験結果

1) 臨床分離 S. aureus に対する各種抗菌剤の抗菌活性

1985 年に臨床材料より分離された S. aureus 100 株の各種抗菌剤に対する感受性を MIC₅₀ および MIC₉₀ で示した (Table 1)。

MSSA 64 株に対する DMPPC の MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、CEZ の MIC₅₀ および MIC₉₀ はともに 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ と同様に ABPC, GM, MINO および VCM は MIC₅₀ および MIC₉₀ がともに感性であった。しかし EM はそれぞれ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ および >100 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力に極端な差が認められたのに対し、FOM は中等度耐性であった。

DMPPC 耐性の MRSA 36 株に対する CEZ の MIC₅₀ および MIC₉₀ は 12.5 および 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対し、MINO および VCM は感性であったが、ABPC, GM および EM はともに高度耐性であった。しかし、FOM のそれは 25 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ と中等度から高度耐性であった。

Table 2 *In vitro* synergistic effect of CEZ and other antibiotics in combination to methicillin resistant *S. aureus*

Strain	Drug	Mean MIC		Mean FIC index	% frequency (FIC: ≤ 0.5)
		Alone	Comb. with CEZ*		
CEZ : 12.5-200 $\mu\text{g/ml}$ (19 strains)	CEZ	48.2	—	—	—
	ABPC	40.2	30.0	0.85	26
	FOM	31.1	10.0	0.38	84
	GM	48.2	27.9	0.98	16
	MINO	0.90	1.35	0.83	21
	EM	>100	43.2	0.68	37
	VCM	0.97	1.45	0.84	5
CEZ : 0.39-6.25 $\mu\text{g/ml}$ (21 strains)	CEZ	2.17	—	—	—
	ABPC	12.5	3.81	1.18	0
	FOM	16.8	2.48	0.75	24
	GM	15.7	2.74	1.11	0
	MINO	0.39	0.60	1.05	14
	EM	65.1	2.32	0.72	33
	VCM	0.86	0.95	0.92	0

MIC: Agar dilution method (10^6 CFU/ml).*S. aureus*: 40 strains (DMPPC ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$).

* Combination ratio: CEZ: Others = 1:1.

Table 3 Protective effect of CEZ and other antibiotics in combination against systemic infection by MRSA in mice

Drug	ED ₅₀ (mg/kg)		FED index	MIC ($\mu\text{g/ml}$) in alone (10^6 CFU/ml)
	Alone	Comb. with CEZ*		
CEZ	3.85	—	—	25
FOM	8.43	1.73	0.33	12.5
GM	11.6	1.04	0.18	100
MINO	1.27	1.47	0.77	0.78
EM	15.7	2.09	0.34	>200

Mouse: ICR, Male, 4w.

Infection: *S. aureus* 4041, i.p. challenge, 5% mucin suspension
 1.6×10^8 CFU/head.

Therapy: S.C. 1hr. after challenge.

* Combination ratio: CEZ: Others = 1:1.

2) *In vitro* 抗菌力における併用効果

DMPPC に ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CEZ に ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の 19 株と DMPPC に ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CEZ に 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の 21 株について, CEZ と各種抗菌剤との *in vitro* 併用効果を平均 MIC, 平均 FIC index および相乗作用の出現頻度で示した (Table 2). CEZ に ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MRSA 19 株に対する各薬剤単独の MIC は総じて高く, MINO および VCM のみが強い抗菌力を示した。一方, CEZ との併用では MINO および VCM を除きいずれの薬剤もそれぞれ単独時の MIC より増強される傾向が認められたが, なかでも FOM との組み合わせが最も顕著であった。その効果は個々の菌株の FIC

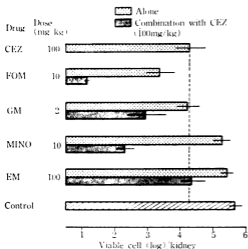
index の平均値 (0.38) においても証明され, 84% の高頻度で相乗作用が認められた。CEZ と ABPC または GM との併用は FOM との併用に比較すると抗菌力はやや劣る傾向であった。また単独では極めて抗菌力の弱い EM は CEZ との併用で 37% の頻度で相乗作用が認められた。しかし CEZ と MINO または VCM との併用は, これら 2 剤単独の MIC と大差なかった。

一方, CEZ に感性を示す株に対しても同様の傾向は認められたが, CEZ 耐性株に比較するとその効果は小さかった。

3) マウス全身感染における併用効果

CEZ に 25 $\mu\text{g/ml}$ の MRSA No. 4041 を感染菌とする

Fig. 1 Therapeutic effect of CEZ and other antibiotics in combination against pyelonephritis induced by MRSA in mice



Mouse: ICR, Male, 4w, n=9
 Infection: *S.aureus* No.4023, direct inoculation of 6.0×10^8 CFU into left kidney
 Therapy: S.C. 6 hr. after inoculation and thereafter 3 times a day for 2 days
 Viable cell counts: 3 days after inoculation

マウス全身感染に対する併用効果を ED₅₀ および FED で示した (Table 3)。感染菌株に対する FOM, GM および EM の MIC はそれぞれ 12.5, 100 および >200 µg/ml で、それに対する単独時の治療効果 (ED₅₀) は 8.43, 11.6 および 15.7 mg/kg であった。一方、CEZ と FOM, GM または EM との併用時の ED₅₀ はそれぞれ 1.73, 1.04 および 2.09 mg/kg となり、単独時の ED₅₀ に比べ著しく増強され、その効果は FED index においても相乗的であることが証明された。しかし CEZ と MINO との併用は MINO 単独の ED₅₀ と大差なく、FED index (0.77) に示されるように相乗的であった。

4) マウス実験的腎盂腎炎に対する併用効果

CEZ に 100 µg/ml の高度耐性 MRSA No. 4023 を感染菌とするマウスの実験的腎盂腎炎に対する各種抗菌剤との併用効果を腎内残存菌数で示した (Fig. 1)。なお、感染菌に対する他剤の MIC は FOM: 12.5, GM: 50, MINO: 0.78 および EM: >400 µg/ml である。CEZ 100 mg/kg 投与群の腎内菌数は無投与群と比較すると約 1 オーダー減少し、FOM 10 mg/kg 投与群でも約 2 オーダー減少した。この FOM 10 mg/kg と CEZ 100 mg/kg を同時投与した群では約 5 オーダーの菌数が減少し、治療効果は顕著であった。GM 2 mg/kg 投与群の腎内菌

数は CEZ 100 mg/kg 投与群とほぼ同数であったが、CEZ と GM 併用群では約 3 オーダーの菌数減少が認められ、併用時の治療効果は相乗的であった。MINO 10 mg/kg 投与群の腎内菌数は無投与群と同じで菌数減少効果は認められなかったが、CEZ と MINO 併用群では約 3 オーダー以上の減少が認められ、併用時の治療効果は相乗的であった。EM 投与群では腎内菌数の減少は認められず CEZ との併用でも CEZ 単独の場合と同等の菌数減少にとどまった。

III. 考 察

臨床分離の MRSA の中には一部にセフェム高度耐性株が存在し、CEZ を含む β-lactam 系抗菌剤はもちろんのこと、アミノ配糖体やマクロライドなどにも同時に高度耐性である場合が多いことが報告されている⁹⁾。我々の実験成績においても GM および EM に耐性を示す株が多かった。これに対して、MINO および VCM は MRSA に対して極めて強い抗菌力を有していた。しかし VCM は副作用の点で使用量に制約があり、臨床使用はペニシリンアレルギーのある場合に限定されている¹¹⁾。MINO は抗菌力が優れている割には期待されるほどの臨床効果は得られていないようであり、また最近の報告によると高度耐性株が分離されている¹²⁾。一方、Rifampicin も MRSA に対し極めて優れた抗菌力をもつにもかかわらず、容易に耐性 mutant が出現するという問題がある^{13,14)}。このような背景にあって、MRSA 感染症に対する治療法の試みとして各種抗菌剤の併用がなされている^{15,16)}。そこで我々は、基礎評価の立場から MRSA に対する CEZ と各種抗菌剤の併用効果を検討した結果、CEZ は FOM, GM および EM との併用において *in vitro* 抗菌力およびマウス全身感染に対し相乗的效果が得られることが明らかとなった。なかでも単独では抗菌力の極めて弱い EM との併用で相乗作用が認められる点が注目されたが、臨床的有効性については疑問がもたれる。また MINO との併用では MINO 単独の効果と大差なかった。なお CEZ は今回検討したいずれの抗菌剤との併用でも拮抗作用は認められなかった。

CEZ に 100 µg/ml の感受性を示す高度耐性の MRSA によるマウス腎盂腎炎に対する CEZ と各種抗菌剤との併用効果は全身感染モデルに対する効果とは一部に異なる点が認められた。すなわち CEZ は FOM, GM または MINO との併用で、マウス腎盂腎炎において相乗作用が認められたが、EM との併用では CEZ 単独の効果とほとんど変わらなかった。また MINO はこの菌株に対して強い抗菌力を有している (MIC: 0.78 µg/ml) にもかかわらず単独では効果が認められなかった。しかし CEZ との併用では著しい菌数減少効果を示し、マウス

全身感染に対する併用時とは明らかに異なった挙動を示した。CEZ と FOM の顕著な相乗作用は抗菌力の増強はもとより両剤の腎内濃度が高い点も一つの要因と考えられる¹¹⁻⁴⁰⁾。しかし、全身感染および腎盂腎炎に対して EM および MINO の治療効果が必ずしも一致しなかった点について、MINO は血中持続性は良好であるにもかかわらず、血中レベルは低いため比較的短時間内に生死が決定される全身感染においては MINO の抗菌力が十分に反映されなかったが、連続投与が可能な腎盂腎炎においては両剤の抗菌力が治療効果として反映されたものと考えられる。一方、EM は CEZ との併用で両感染菌株に対し、*in vitro* 抗菌力は相乗的に増強されたとはいえず、MIC 値はあまり強いものではなかった。したがって、腎盂腎炎に対しては 100 mg/kg の大量投与にもかかわらず抗菌力を上回る濃度に達しなかったため治療効果に反映しなかったと考えられるが、全身感染については明らかでない。感染部位における薬剤の濃度と作用時間、生体防御因子との協力的殺菌効果などの相互作用についても生体内での効果を複雑にしていると思われる。

以上のごとく、各種抗菌剤との組み合わせの中では CEZ と FOM との併用効果が *in vitro* および *in vivo* において最も優れ、CEZ の MIC が 100 µg/ml の高度耐性株に対して最も相乗的に作用した。CEZ と FOM の併用は今回検討した MRSA の 80% 以上の菌株に対し相乗的抗菌活性を発現し、その *in vitro* 効果はマウス全身感染および腎盂腎炎においても顕著な治療効果として反映された。一方、CEZ と GM の作用は *in vitro* 抗菌力における相乗作用の出現頻度こそ低かったが、マウス全身感染および腎盂腎炎においてともに相乗的効果が得られた。

以上の結果から実験的感染動物における成績が必ずしも臨床効果に反映されるとは限らないが、CEZ と FOM あるいは CEZ と GM の併用療法は抗 MRSA 剤として強力でかつ安全性の高い抗菌剤がない現在、重症化が危惧される MRSA 感染症に対して臨床的に試みる価値があると思われる。

文 献

- 1) KEATING, M. J.; G. P. BODEY, M. VALDIVIESO & V. RODRIGUEZ: A randomized comparative trial of three aminoglycosides. Comparison of continuous infusions of gentamicin, amikacin, and sisomicin combined with carbenicillin on the treatment of infections in neutropenic patients with malignancies. *Medicine* 58: 159-170, 1979
- 2) BALCH, A. L. & R. P. SMITH: Combinations of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Med.* 79: 8-16, 1985
- 3) 松本廣蔵, 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 β-lactam 剤感受性について. *Chemotherapy* 32: 344-353, 1984
- 4) 紺野昌俊: メチシリン耐性ブドウ球菌. *メディアサークル* 31(7): 257-270, 1986
- 5) 鳥田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗明, 轟山 勲, 船橋孝思, 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
- 6) ALVAREZ, S. & JONES, M. BERK: *In vitro* activity of fosfomicin, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 689-690, 1985
- 7) VAN DER AUWERA, P. & J. KLASTERSKY: *In vitro* study of the combination of rifampicin with oxacillin against *Staphylococcus aureus*. *Rev. Infect. Dis.* (Suppl. 3): S509-514, 1981
- 8) BUGLER, R. J.: *In vitro* activity of cephalothin/kanamycin and methicillin/kanamycin combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* i: 17-19, 1967
- 9) LEVY, J. & J. KLASTERSKY: Synergism between amikacin and cefazolin against *Staphylococcus aureus*: a comparative study of oxacillin-sensitive and oxacillin-resistant strains. *J. Antimicrob. Chemother.* 5: 365-373, 1979
- 10) ELION, G. B.; S. SINGER & G. H. HITCHINGS: Antagonists of nucleic acid derivatives. *J. Biol. Chem.* 208: 477-488, 1954
- 11) MARKOWITZ, N.; L. SARAVOLATZ & D. POHLOD: Comparative efficacy and toxicity of trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin in the therapy of serious *S. aureus* infections (abstr. 638). Presented at the 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Las Vegas, October 1983
- 12) 新井俊彦, 吉田益夫: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のミノサイクリン及びベータラクタム剤感受性 (続報). 第 34 回日本化学療法学会総会 (於倉敷), 1986年6月5日
- 13) SIMON, G. L.; R. H. SMITH & M. A. SANDE: Emergence of rifampin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* during combination therapy with vancomycin and rifampin: a report of two cases. *Rev. Infect. Dis.* 5: S 507-S 508, 1983
- 14) MOORMAN, D. R. & G. L. MANDELL: Characteristics of rifampin-resistant variants obtained from clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 709-713, 1981

- 15) VAN DER AUWERA, P.; F. MEUNIER-CARPENTIER, J. KLASTERSKY: Clinical study of combination therapy with oxacillin and rifampin for Staphylococcal infections. *Rev. Infect. Dis.* 5: S 515~522, 1983
- 16) VAN DER AUWERA, P.; J. KLASTERSKY, J. P. THYS, F. MEUNIER-CARPENTIER & J. C. LEGRAND: Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of Staphylococcal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 467~472, 1985
- 17) NISHIDA, M.; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWABARA: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic III Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. *J. Antibiotics* 23: 184~194, 1970
- 18) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木 誠: Fosfomycin 静注時の臓器移行について。 *Chemotherapy* 23: 3677~3678, 1975
- 19) 倉田和夫, 小宮 泉: Fosfomycin (FOM) の皮膚, 皮下脂肪, 筋肉及び骨組織移行の検討。 *Chemotherapy* 32: 84~88, 1984
- 20) KARCHMER, A. W.: Staphylococcal endocarditis laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *Am. J. Med.* 78 (Suppl. 6 B): 116~127, 1985

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES AGAINST METHICILLIN RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* II.

—SYNERGISM OF CEFAZOLIN WITH VARIOUS ANTIBIOTICS—

YOSHIKO YOKOTA, FUMIAKI IKEDA, YOSHIMI WAKAI,

SATORU MATSUMOTO and YASUHIRO MINE

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan

The *in vitro* synergism of cefazolin (CEZ) with various other antibiotics was investigated, and its *in vivo* activity was studied in mice with experimental infection induced by methicillin resistant *S. aureus* (MRSA).

CEZ was synergistic with ampicillin (ABPC), fosfomycin (FOM), gentamicin (GM) or erythromycin (EM) and was additive with minocycline (MINO) and vancomycin (VCM) in *in vitro* antibacterial activity. The synergistic therapeutic effect in systemic infection of mice reflected the *in vitro* synergistic antibacterial activity. CEZ was synergistic with FOM, GM and MINO against pyelonephritis with MRSA in mice but was not synergistic with EM. The synergistic effect of CEZ and FOM was the best of the test antibiotics in both *in vitro* and *in vivo* experiments and appeared with high frequency.