

Ampicillin 耐性腸球菌に対する Ampicillin と他の 抗菌剤との併用効果

高橋 公毅・菅野 治重

千葉大学医学部附属病院検査部

陳 瑞 明

千葉大学医学部肺癌研究施設内科

(昭和61年12月2日受付)

Ampicillin (ABPC)+Fosfomycin (FOM), ABPC+Gentamicin (GM) および ABPC+Chloramphenicol (CP) の併用効果を臨床材料より分離した ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* を用い微量液体希釈法により検討した。ABPC と FOM の *E. faecium* と *E. avium* に対する併用効果をみると相乗作用 (FIC index ≤ 0.5) は 75% と 29.4% にみられ, ABPC と GM の *E. faecium* と *E. avium* に対する相乗作用は 60% と 36.3% にみられ, ABPC と CP の *E. faecium* と *E. avium* に対する相乗作用は 66.6% と 29.4% にみられた。ABPC と FOM の併用は ABPC 耐性 *E. faecium* に対して相乗効果のあることが FIC 係数および殺菌曲線でも証明されたので, ABPC 耐性 *E. faecium* による感染症の治療に用いてみる価値があると思われる。

従来, 腸球菌は腸内細菌叢の一部を構成し, 常在菌で, 通常病原性の低いものと考えられている。しかし, 今日 compromised host においては, 心内膜炎, 尿路感染症, 胆道系感染症などの opportunistic pathogen として重要な役割を果しつつある¹⁻³⁾。また腸球菌は PC 系以外の抗菌剤に対し抵抗性を示す株が多く, 化学療法が無効な症例がしばしば経験されている⁴⁻⁶⁾。

最近特に ABPC 耐性腸球菌が増加傾向にあり臨床上一大きな問題になっている^{7,8)}。今後 ABPC 耐性腸球菌に対する有効な治療法を十分に検討する必要がある。それ故, 我々は ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* に対する ABPC と FOM, GM または CP の併用効果を検討したので, その成績を報告する。

I. 実験材料及実験方法

1. 使用薬剤

ABPC と FOM は明治製薬(株), GM はアメリカ・ジェリングニックス日本(株), CP は三共(株)から提供を受けた純末を適宜溶解して用いた。

2. 使用菌株

千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離した ABPC 耐性腸球菌 (ABPC に対する MIC が $>8 \mu\text{g}/\text{ml}$ ⁹⁾ の *E. faecium* 33 株および *E. avium* 17 株) 50 株を用いた。ただし, 供試した両剤または単剤の MIC がチェス盤外にはずれ, 併用効果の測定が不可能となった株は除いた。ABPC と FOM の併用の場合, *E. fae-*

cium と *E. avium* は 32 株および 17 株の 49 株, ABPC と GM の併用の場合, *E. faecium* と *E. avium* は 10 株および 11 株の 21 株, ABPC と CP の併用の場合では *E. faecium* と *E. avium* は 33 株と 17 株の 50 株を用いた。

3. 相乗作用

ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* に対する ABPC, FOM, GM および CP の MIC の測定および *in vitro* での併用効果は, Ca^{2+} , Mg^{2+} 加 Mueller-Hinton Broth (Difco 社) を用い, NCCLS⁹⁾ の基準に従って微量液体希釈法により検討した。ABPC, FOM, GM および CP は, それぞれ 0.125~128 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2~128 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1~64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 2~128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 2段階希釈濃度とした。先に我々¹⁰⁾が報告したように, ABPC + FOM, ABPC + GM, ABPC + CP の種々の濃度の組み合わせのプレートを作成しておき, 一夜培養菌を滅菌水で 10 倍に希釈し, 抗菌剤含有培地に接種 (この際 0.1 ml の薬剤含有培地に約 5×10^4 個の接種菌量となる) し, 37°C, 24 時間培養後菌発育のみられぬ抗菌剤の最小濃度の組み合わせ点を求めた。併用効果の強さは, 併用による菌発育阻止点での fractional inhibitory concentration (FIC) と FIC 係数 (FIC index) で表わし, 最も低い FIC index で代表させた^{11,12)}。FIC index が ≤ 0.5 を相乗作用, $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$ を部分相乗作用, FIC index = 1.0 を相加作用, FIC index = 2 を不

Table 1 MICs of ABPC, FOM, GM and CP against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus avium*

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	ABPC		FOM		GM		CP	
	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean
<i>E. faecium</i>	32 - 128	62.0	64 - 128	86.0	4 - 32	17.2	8 - 64	14.3
<i>E. avium</i>	16 - 64	19.7	64 - 128	120.4	1 - 16	3.5	4 - 64	32.2

Table 2 Comparison of fractional inhibitory concentration (FIC) index in two-antibiotic combination against ampicillin-resistant *Enterococcus*

FIC index	No. of strains (%)					
	Ampicillin-Fosfomycin		Ampicillin-Gentamicin		Ampicillin-Chloramphenicol	
	<i>E. faecium</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. avium</i>
2.0		2 (11.7)	1 (10.0)	4 (36.3)		3 (17.6)
1.0		1 (5.8)	1 (10.0)	3 (27.2)		4 (23.5)
0.75	3	2	2 (20.0)		4	
0.62	2	5 (52.9)			5	1 (29.4)
0.56	1				1	
0.53	2	1			1	
0.51		1				4
0.50	5	1	3	3	18	1
0.37	14	2	1		4	2
0.31	2	1	1 (60.0)			
0.28	2					1 (29.4)
0.26			1			
0.24	1					1
0.18		1		1		
Range	0.24-0.75	0.18-2.0	0.26-2.0	0.18-2.0	0.37-0.75	0.24-2.0
Means \pm SD	0.44 \pm 0.13	0.72 \pm 0.49	0.69 \pm 0.48	1.15 \pm 0.68	0.53 \pm 0.10	0.78 \pm 0.58

間、FIC index が >2 を拮抗作用とした。FIC index が ≤ 0.5 の場合を有意な相乗作用とした^{13,14)}。

4. 併用による経時的殺菌曲線

ABPC 耐性 *E. faecium* No. 805 株, No. 817 株および No. 847 株を前述の Ca^{2+} , Mg^{2+} 加 Mueller-Hinton Broth で一夜培養し, ABPC 耐性 *E. faecium* No. 805 株, No. 817 株および No. 847 株を a), b), c) の薬液に, 菌の最終菌数が約 $10^6/\text{ml}$ になるように加えて, 37°C で培養し, 0, 3, 6, 24 および 48 時間後に生菌数を測定した。殺菌曲線に用いた各薬剤の濃度は常用投与量で得られる平均血中濃度を用いた。薬剤を加えないものを対照とした。

a) ABPC 16 $\mu\text{g/ml}$

b) FOM 32 $\mu\text{g/ml}$

c) ABPC 16 $\mu\text{g/ml}$ + FOM 32 $\mu\text{g/ml}$

II. 実験成績

1. *E. faecium* および *E. avium* の薬剤感受性

ABPC, FOM, GM および CP の *E. faecium* と *E. avium* に対する MIC を Table 1 に示した。ABPC, FOM, GM および CP の *E. faecium* に対する MIC は, それぞれ 32~128 $\mu\text{g/ml}$ (平均 62 $\mu\text{g/ml}$), 64~128 $\mu\text{g/ml}$ (平均 86 $\mu\text{g/ml}$), 4~32 $\mu\text{g/ml}$ (平均 17.2 $\mu\text{g/ml}$) および 8~64 $\mu\text{g/ml}$ (平均 14.3 $\mu\text{g/ml}$) であった。ABPC, FOM, GM および CP の *E. avium* に対する MIC は, それぞれ 16~64 $\mu\text{g/ml}$ (平均 19.7 $\mu\text{g/ml}$), 64~128 $\mu\text{g/ml}$ (平均 120.4 $\mu\text{g/ml}$), 1~16 $\mu\text{g/ml}$ (平均 3.5 $\mu\text{g/ml}$) および 4~64 $\mu\text{g/ml}$ (平均 32.2 $\mu\text{g/ml}$) であった。

2. 微量液体 Checkerboard 法による併用効果

結果を Table 2 に示した。ABPC+FOM の組み合わせで, *E. faecium* に対する併用効果をみると, 相乗効果

Table 3 The method to calculate the maximal decrease rate of A drug MIC (B drug MIC) at the MIC of B drug (A drug) in two-drug combinations

B drug \ A drug	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0
64												
32			-	-	-	-	- Y	+	+	+	+	+
16			-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
8			-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
4			- X	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

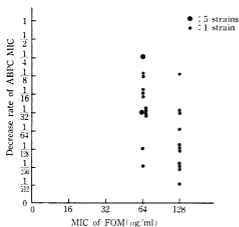
The maximal decrease rate of B drug at X

=The lowest MIC of B drug (Combination)/MIC of B drug (Alone)=4/64=1/16

The maximal decrease rate of A drug at Y

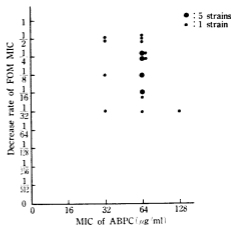
=The lowest MIC of A drug (Combination)/MIC of A drug (Alone)=2/64=1/32

Fig. 1 The decrease rate of ABPC MIC at each MIC of FOM in the combination of ABPC with FOM against *E. faecium*



は 24 株 (75%)、部分相乗作用は 8 株 (25%) に認められた。*E. avium* では、相乗作用は 5 株 (29.4%)、部分相乗作用は 9 株 (52.9%)、相加作用は 1 株 (5.8%)、不関は 2 株 (11.7%) に認められた。ABPC+GM の組み合わせで、*E. faecium* に対する併用効果をみると、相乗効果は 6 株 (60%)、部分相乗効果は 2 株 (20%)、相加作用および不関は、それぞれ 1 株 (10%) に認められた。*E. avium* では、相乗作用は 4 株 (36.3%)、相加作用は 3 株 (27.2%)、不関は 4 株 (36.3%) に認められた。ABPC+CP の組み合わせでは、*E. faecium* に対す

Fig. 2 The decrease rate of FOM MIC at each MIC of ABPC in the combination of ABPC with FOM against *E. faecium*



る併用効果をみると、相乗効果は 22 株 (66.6%)、部分相乗作用は 11 株 (33.3%) に認められた。*E. avium* では、相乗作用および部分相乗作用は、それぞれ 5 株 (29.4%)、相加作用は 4 株 (23.5%)、不関は 3 株 (17.6%) に認められた。ABPC+FOM、ABPC+GM および ABPC+CP の *E. faecium* に対する平均 FIC index は、それぞれ 0.44、0.69 および 0.53 であった。また ABPC+FOM、ABPC+GM および ABPC+CP の *E. avium* に対する平均 FIC index は、それぞれ 0.72、1.15 および 0.78 であった。

Fig. 3 The decrease rate of ABPC MIC at each MIC of GM in the combination of ABPC with GM against *E. faecium*

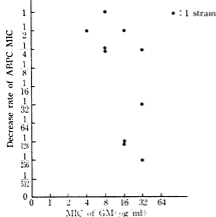
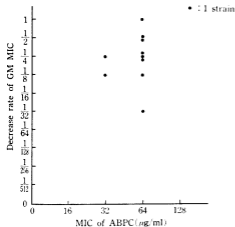


Fig. 4 The decrease rate of GM MIC at each MIC of ABPC in the combination of ABPC with GM against *E. faecium*



3. 2剤併用による MIC の最大減少率

Table 3 に MIC の最大減少率の算定法を示した。B 剤に A 剤を併用することにより B 剤の MIC は 64 から 4 に減少した。すなわち B 剤の MIC の最大減少率は $4/64 (=1/16)$ であると算定した。また A 剤に B 剤を併用することにより A 剤の MIC は 64 から 2 に減少した。すなわち A 剤の MIC の最大減少率は $2/64 (=1/32)$ であると算定した。

結果を Fig. 1 から 8 に示した。Fig. 1 および 2 に示したごとく、*E. faecium* に対する ABPC+FOM の組み合わせで、FOM の MIC が 64 μg/ml の株では ABPC の

Fig. 5 The decrease rate of ABPC MIC at each MIC of CP in the combination of ABPC with CP against *E. faecium*

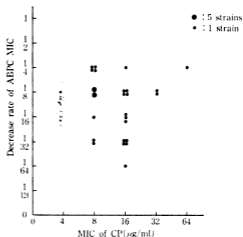
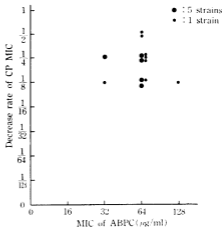


Fig. 6 The decrease rate of CP MIC at each MIC of ABPC in the combination of ABPC with CP against *E. faecium*



MIC を $1/4 \sim 1/256$ まで減少させ、MIC が 128 μg/ml の株では $1/8 \sim 1/512$ まで減少させた。一方 ABPC の MIC が 32 μg/ml および 64 μg/ml の株では、それぞれ FOM の MIC を $1/2 \sim 1/32$ まで減少させ、128 μg/ml の株では $1/32$ まで減少させていた。Fig. 3 および 4 から明らかなように、*E. faecium* に対する ABPC+GM の組み合わせでは、GM の MIC が 4 μg/ml の株では、ABPC の MIC を $1/2$ まで減少させ、8 μg/ml の株では $1 \sim 1/4$ まで、16 μg/ml の株では $1/2 \sim 1/128$ まで、32 μg/ml の株では $1/4 \sim 1/256$ まで減少させていた。一方 ABPC の MIC が 32 μg/ml の株では $1/4 \sim 1/8$ まで減少

Fig. 7 The decrease rate of ABPC MIC at each MIC of FOM in the combination of ABPC with FOM against *E. avium*

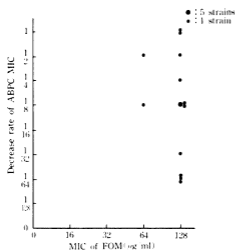
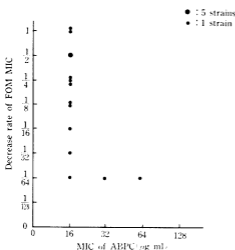


Fig. 8 The decrease rate of FOM MIC at each MIC of ABPC in the combination of ABPC with FOM against *E. avium*



させ、64 μg/ml の株では 1~1/32 まで減少させていた。Fig. 5 および 6 に示したごとく、*E. faecium* に対する ABPC+CP の組み合わせで、CP の MIC が 8 μg/ml の株では、ABPC の MIC を 1/4~1/32 まで、16 μg/ml の株では 1/4~1/64 まで、32 μg/ml の株では 1/8 まで、64 μg/ml の株では 1/4 まで減少させていた。一方 ABPC の MIC が 32 μg/ml の株では CP の MIC を 1/4~1/8 まで、64 μg/ml の株では 1/2~1/8 まで、128 μg/ml の株では 1/8 まで減少させていた。Fig. 7 および 8 から明らかのように、*E. avium* に対する ABPC+FOM の組み合

Fig. 9 Bactericidal effects of ABPC+FOM against *E. faecium* No. 805 strain

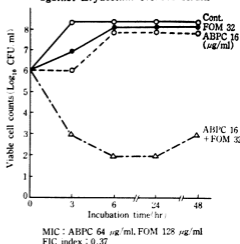
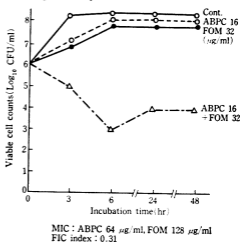


Fig. 10 Bactericidal effects of ABPC+FOM against *E. faecium* No. 817 strain

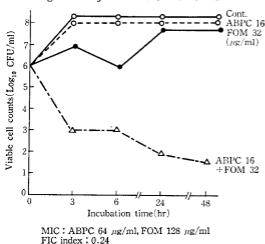


わせで、FOM の MIC が 64 μg/ml の株では ABPC の MIC を 1/2~1/8 まで減少させ、128 μg/ml の株では 1~1/64 まで減少させていた。一方 ABPC の MIC が 64 μg/ml の株では FOM の MIC を 1~1/64 まで減少させ、32 μg/ml および 64 μg/ml の株では、それぞれ 1/64 まで減少させていた。

4. 併用による経時的殺菌曲線

ABPC 耐性 *E. faecium* No. 805 株、No. 817 株および No. 847 株に対する ABPC+FOM の併用効果を Fig. 9 から 11 に示した。No. 805 株、No. 817 株および No. 847 株に対する ABPC および FOM の MIC は、それぞれ 64 μg/ml および 128 μg/ml であった。Fig. 9 に示したように、No. 805 株に ABPC 16 μg/ml と FOM 32

Fig. 11 Bactericidal effects of ABPC+FOM against *E. faecium* No. 847 strain



µg/ml を併用させ 3 時間作用させると、はじめの接種菌量 10^8 CFU/ml から 10^3 /ml に減少し、6 時間および 24 時間後には 10^2 /ml まで減少した。しかし、24 時間目から殺菌曲線に立ち上がりが見られた。Fig. 10 に示したように、No. 817 株に ABPC 16 µg/ml と FOM 32 µg/ml を併用させ、3 時間作用させると、はじめの接種菌量 10^8 CFU/ml から 10^3 /ml に減少し、6 時間後には 10^2 /ml まで減少した。しかし、6 時間目から殺菌曲線に立ち上がりが見られた。Fig. 11 から明らかなように、No. 847 株に ABPC 16 µg/ml と FOM 32 µg/ml を併用させ、3 時間および 6 時間作用させると、はじめの接種菌量 10^8 CFU/ml から 10^3 /ml に減少し、24 時間および 48 時間後には約 10^2 /ml まで減少した。

III. 考 察

最近腸球菌が心内膜炎、尿路感染症、髄膜炎などにおいてしばしば起炎菌として重要な役割を演じている¹⁻⁹⁾。さらに ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* が増加し、特に尿中由来の耐性株が増加している⁹⁾。島田らは 1982 年に ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* による敗血症を 3 例経験し、もしかする耐性菌による感染性心内膜炎が発症すれば、治療に難渋することは必至であると報告している⁷⁾。菅野らは ABPC を含む多剤耐性 *E. avium* による髄膜炎の 1 例を報告している¹⁰⁾。将来、ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* による感染症の難治化が臨床上大きな問題になるかも知れない。それ故、ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* に対する有効な治療法が確立される必要がある。島田らは ABPC と GM の併用で ABPC 耐性 *E. avium* に対して 1 株 (25%) に相乗作用、3 株 (75%) に拮抗作用が認めら

れ、ABPC 耐性 *E. faecium* に対しては 23 株 (50%) に相乗作用、22 株 (47.8%) に相乗作用、1 株 (2.1%) に拮抗作用が認められたと報告している¹⁰⁾。

今回の実験で、我々は ABPC+FOM の併用で供試 ABPC 耐性 *E. faecium* 32 株の 75% に著しい相乗作用を認めた。供試 ABPC 耐性 *E. faecium* の FOM に対する MIC は 64 および 128 µg/ml で、耐性と思われるが、ABPC と FOM を併用した場合、FOM は ABPC 単独の MIC (32~128 µg/ml) を 1/4~1/512 まで減少させ 8 µg/ml~0.125 µg/ml (平均 3.9 µg/ml) になり、ABPC は FOM 単独の MIC (64~128 µg/ml) を 1/2~1/32 まで減少させ 32 µg/ml~2 µg/ml (平均 13.8 µg/ml) になった。ABPC の平均血中濃度は 16 µg/ml¹⁷⁾ で、FOM の大量投与時に充分維持できる濃度は 32 µg/ml¹⁸⁻²⁰⁾ であることから考えると、両薬剤の併用により ABPC および FOM の MIC は平均血中濃度より下回っており、併用の臨床効果が増強できると思われる。さらに今回の実験で、*E. faecium* に対する ABPC+FOM, ABPC+GM および ABPC+CP の併用での相乗効果は、それぞれ 75%、60% および 66.6% であり、*E. avium* に対する ABPC+FOM, ABPC+GM および ABPC+CP の併用での相乗効果は、それぞれ 29.4%、36.3% および 29.4% であった。*E. faecium* は *E. avium* に比べて相乗効果は強く、ABPC の MIC も高いので、併用の意義があると思われる。ABPC 耐性 *E. faecium* および *E. avium* に対する併用効果の報告はほとんどない。今回我々は、ABPC+FOM の併用で ABPC 耐性 *E. faecium* に対して相乗作用のあることが、FIC 係数および殺菌曲線でも証明されたので、ABPC 耐性 *E. faecium* による感染症の治療に用いてみる価値があると思われる。

文 献

- 1) DRAKE, T. A.; G. M. RODGERS & M. A. SANDE: Tissue factor is a major stimulus for vegetation formation in enterococcal endocarditis in rabbits. *J. Clin. Invest.* 73: 1750~1753, 1984
- 2) WILSON, W. R.; C. J. WILKOWSKA, A. J. WRIGHT, M. A. SANDE & J. E. GERACI: Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann. Intern. Med.* 100: 816~823, 1984
- 3) LENNETTE, E. H.; A. BALOWS, W. J. JR. HAUSLER & H. J. SHADOMY (ed.): *Manual of clinical microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1985
- 4) BAYER, A. S.; J. S. SEIDEL & T. T. YOSHIKAWA: Group D enterococcal meningitis. *Arch. Intern. Med.* 136: 883~889, 1976
- 5) RYAN, J. L.; D. A. PACHNER, V. T. ANDRIOLE

- & R. K. ROOT: Enterococcal meningitis: Combined vancomycin and rifampin therapy. *Am. J. Med.* 68: 449~451, 1980
- 6) BIRCH, B.; M. G. KEANEY & L. A. GANGULI: Antibiotic susceptibility and biochemical properties of *Streptococcus faecalis* strains reaching with both D and G antisera. *J. Clin. Pathol.* 37: 1289~1292, 1984
- 7) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 佐々木宗男, 畠山 勲, 上条仁子, 稲村孝思, 浦山京子, 岡慎一: 腸球菌敗血症に関する研究—第1報 血液培養から分離された腸球菌 49 株の speciation と薬剤感受性. *Chemotherapy* 32: 435~438, 1984
- 8) 金子裕憲, 北原 研, 富永登志, 岸 洋一, 新島端夫: *Streptococcus faecalis* の分離された尿路感染症の臨床的検討. *Chemotherapy* 32: 685~691, 1984
- 9) NCCLS proposed standard: PSM-7. Standard methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria which grow aerobically. National committed for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa. 1980
- 10) 高橋公毅, 菅野治重, 陳 瑞明: Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する Vancomycin と他の抗菌剤との併用効果. *Chemotherapy* 34: 847~852, 1986
- 11) 高橋公毅, 菅野治重: 緑膿菌に対するピペラシリン・セフトロキサリン・セフスロジン・ホスホマイシン・トブラマイシン合併による併用効果. *Chemotherapy* 32: 966~971, 1984
- 12) ELION, C. B.; S. SINGER & G. H. HICHINGS: Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combination of biochemically related antimetabolites. *J. Biol. Chem.* 208: 477~488, 1954
- 13) PARSLEY, T. L.; R. B. PROVONCHEE, C. GLICKSMAN & S. H. ZINNER: Synergistic activity of trimethoprim and amikacin against gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 349~352, 1977
- 14) BUSCH, D. F.; V. L. SUTLER & S. M. FINEGOLD: Activity of combination of antimicrobial agents against *Bacteroides fragilis*. *J. Infect. Dis.* 133: 321~328, 1976
- 15) 菅野治重, 渡辺正治, 長谷川尚子, 久保勢津子: 多剤耐性 *Enterococcus avium* による髄膜炎の一例. *感染症* 15: 193~196, 1985
- 16) 島田 馨, 安達桂子, 田中久喜子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勲, 稲村孝思, 浦山京子, 岡慎一: Ampicillin 耐性腸球菌の分離状況と薬剤感受性. *Chemotherapy* 32: 507~510, 1984
- 17) 佐藤 肇, 渡辺 修, 小島碩哉, 中島晋介, 中沢進, 岡 秀, 近岡秀次郎: 小児科領域における Ampicillin (Vicillin 'Meiji') 静注療法に関する検討. *Jap. J. Antibiotics* 25: 91~94, 1972
- 18) 近藤捷嘉, 高木 均, 新島端夫: 泌尿器科領域における静注用 Fosfomycin の検討. *Chemotherapy* 23: 3578~3584, 1975
- 19) 川畑徳幸, 白羽弥右衛門, 土屋 進, 梅村甲子郎, 柳沼恵一: 静注用 Fosfomycin-Na の吸収・排泄に関する基礎的研究. *Jap. J. Antibiotics* 31: 549~560, 1978
- 20) 陳 瑞明, 菊池典雄, 村木恵子, 渡辺昌平, 高橋公毅, 菅野治重: 臨床新鮮分離緑膿菌に対する Tobramycin, β -lactam 系抗菌剤および Fosfomycin 3 剤併用の相乗効果の検討. *Chemotherapy* 34: 294~301, 1986

COMBINED EFFECTS OF AMPICILLIN WITH OTHER
ANTIBIOTICS AGAINST AMPICILLIN-
RESISTANT *ENTEROCOCCUS*

KOHKI TAKAHASHI and HARUSHIGE KANNO

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba

RUEY-MEI CHEN

Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer

Research, School of Medicine, Chiba University, Chiba

The effects of antibiotic combinations against ampicillin-resistant *Enterococcus* frequently found in hospitalized patients were investigated. By means of the microtiter broth dilution checkerboard method, the combinations of ABPC+FOM, ABPC+GM, and ABPC+CP were synergistic against 75.0%, 60.0% and 66.6% of *E. faecium* tested, respectively. The combinations of ABPC+FOM, ABPC+GM, and ABPC+CP were synergistic against 29.4%, 36.3%, and 29.4% of *E. avium* tested, respectively. The combined effect of ABPC+FOM against *E. faecium* was superior to those of ABPC+GM, and ABPC+CP. In the time-killing curve studies, the combination of ABPC+FOM also showed bactericidal effect against the selected strains of ampicillin-resistant *E. faecium* tested.

This combination therapy may be useful for severe ampicillin-resistant *E. faecium* infections.