

多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (V) MRSA および MSSA
に対する cefuzonam と minocycline の *in vitro* 併用効果

渡辺 彰・大泉耕太郎・青沼 清一・小野 玲子
本田 芳宏・徳江 豊・北村 直人・庄 司 聡
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*

今 野 淳
公立学校共済組合東北中央病院

(昭和 63 年 7 月 29 日受付)

MRSA に対する CZON と MINO の *in vitro* 併用効果を微量液体培地希釈チェス盤法により検討し, MSSA と比較した。各種検体由来の黄色ブドウ球菌 403 株を対象として, CZON+MINO 併用の FIC index を算出した。全株に対する CZON+MINO 併用の平均 FIC index は 0.652 であったが, MSSA (251 株) においては 0.764 であるのに対し, MRSA (152 株) においては 0.429 であった。さらに MRSA のうち, DMPPC の MIC が 12.5 および 25 $\mu\text{g/ml}$ の株に対する平均 FIC index が 0.485 であるのに対し, $>25 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株に対しては 0.405 であり, 高度耐性 MRSA に対する CZON+MINO 併用の意義を認めた。同様に MRSA のうち, CZON の MIC $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ の株では 0.625, 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株では 0.520, MIC $>6.25 \mu\text{g/ml}$ の株では 0.388 と平均 FIC index が低下しており, CZON に対してある程度耐性を示す MRSA に対しても, MINO を併用することにより, 抗菌力が増強することが認められた。しかしながら MRSA のうち, MINO の MIC $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の株では 0.481, 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の株では 0.375 と平均 FIC index が低下するが, MIC $>1.56 \mu\text{g/ml}$ の株では 0.421 と若干上昇しており, この 2 つの薬剤の *in vitro* 併用効果の改善においては, CZON よりも MINO の方が強く寄与していることが推察された。以上の成績より, MRSA 感染症に対して CZON と MINO の併用が有用性をもつことが示唆された。

Key words : MRSA, Cefuzonam (CZON), Minocycline (MINO), 併用効果

難治性感染症の起炎菌としての増加が指摘されている Methicillin (DMPPC) 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対して抗菌力を有する薬剤として, 著者ら^{1,2)}は β -ラクタム系では DMPPC 以外の耐性ブドウ球菌用ペニシリン, cefamandole (CMD), cefmetazole (CMZ), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON) あるいは imipenem (IPM), アミノ配糖体系では Amikacin (AMK), さらに minocycline (MINO), vancomycin (VCM), rifampicin (RFP), norfloxacin (NFLX) や ofloxacin (OFLX) などの新キノロン系を挙げた。しかし, MRSA 感染症の臨床においては単独で十分な抗菌力を期待出来る薬剤が少なく, 併用投与を余儀なくされる場合が多く, かかる場合の併用効果を確認する必要がある。

著者ら³⁾は先に, MINO と AMK の併用が有効であることを基礎的・臨床的に確認した MRSA による難治性呼吸器感染症の症例を報告した。今回は, 黄色ブドウ球菌の臨床分離株を用いて CZON と MINO の *in vitro* 併用効果を, MRSA および MSSA (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌) に分けて検討したところ, 興味ある知見を得たので以下に報告する。

I. 材料と方法

被検菌株: 1987 年 6 月から 9 月までの 3 カ月間に, Table 1 に示す主に東北地方の 14 施設において分離された, 各種検体由来の黄色ブドウ球菌 403 株を対象とした。同一症例からの分離菌は同一感染エピソードでは 1 株だけとして, 重複株は出来るだけ除外した。なお, この内の 12 施設において分離された 378 株の疫学的な

* 仙台市星陵町 4 番 1 号

Table 1. Institutions from which clinical isolates of *S. aureus* were received

No.	Institution*
A	Takeda General Hospital
B	Iwaki Kyoritsu General Hospital
C	Seirei Mikatagahara Hospital
D	Hiraga General Hospital
E	Sendai Kosei Hospital
F	Sendai Shakai-Hoken Hospital
G	Furukawa Municipal Hospital
H	Tohoku Kosei-Nenkin Hospital
I	Miyagino Hospital
J	San-yudo Hospital
K	Tohoku Chuo Hospital
L	Miyagi Prefectural Semine Hospital
M	Yuri Kumiai General Hospital
N	Sato Hospital

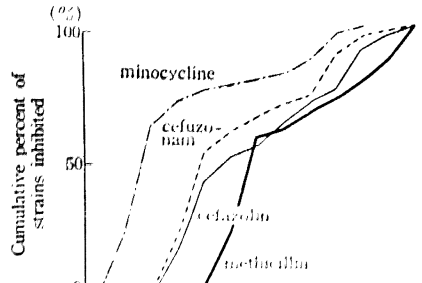
* Characteristics of the strains received from institutions A to L are given in the previous report¹⁾

検討結果については、別稿⁴⁾にその詳細を記した。

抗菌性薬剤：DMPPC は萬有製薬株式会社から、cefazolin (CEZ) は藤沢薬品工業株式会社から、CZON と MINO は日本レダリー株式会社からそれぞれ供与を受けたものを、適宜溶解して使用した。

抗菌力測定：対象の 403 株を用いて 2 つの実験を行った。最初に、403 株に対する DMPPC, CEZ, CZON および MINO の最小発育阻止濃度 (MIC) を、ダイナテック MIC-2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) を用いる微量液体培地希釈法により測定した。方法は前報^{1,2,4,5)}に準じたが、この方法で得られる成績は日本化学療法学会標準法⁶⁾による成績とほぼ相関する^{7,8)}ことが知られている。

併用効果の検討：同システムを用いて、微量液体培地希釈チェス盤法により、403 株に対する CZON と MINO の *in vitro* 併用効果を検討した。前報³⁾に準じて、2 つの薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton Broth (Difco) を用いて作成し、それぞれ各濃度の薬剤が互いに含まれるように、同システムのディスペンサーによりマイクロプレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。菌液の接種と感受性の判定は、MIC 測



MIC (μg/ml)	0.06	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	50	100
Methicillin				15	85	141	10	24	21	26	29	52
Cefazolin			73	104	36	13	34	27	23	61	23	9
Cefuzonam		6	89	124	31	22	16	14	61	26	8	6
Minocycline		5	92	161	38	16	9	7	7	20	39	9

Fig. 1. Distribution and cumulative curve of MICs of methicillin, cefazolin, cefuzonam and minocycline against 403 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

定と同様に行なった。

併用効果の判定：1株毎に fractional inhibitory concentration index (FIC index) を算定し、これを単純平均したものを mean FIC index とした。効果判定は、青沼⁹⁾の示した 2 薬剤間の併用効果の判定基準に従って、mean FIC index が 0.5 以下の場合を相乗作用ありとし、0.5 以上で 1.0 未満を部分的相乗作用、1.0 を不関、1.0 以上を拮抗作用とした。さらに、DMPPC, CZON および MINO の MIC の段階毎に FIC index を算定して、それらを比較検討した。

II. 成 績

1. 由来検体の分布

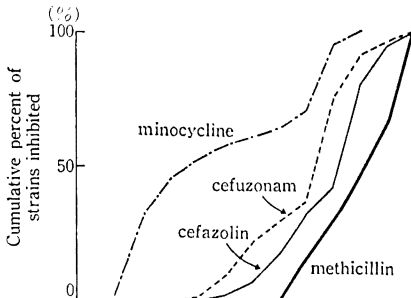
Table 2 に、対象の 403 株の由来検体の別を示した。喀出喀痰が 164 株と最も多く、次いで膿汁 112 株、耳漏 44 株、咽頭ぬぐい液 35 株、尿 22 株、便と血液がそれぞれ 9 株、吸引喀痰 6 株および胆汁 2 株の順であった。

2. 薬剤感受性の分布

Fig. 1 には、対象の 403 株に対する DMPPC, CEZ, CZON および MINO の MIC の分布および累積曲線を示した。抗菌力は MINO, CZON, CEZ, DMPPC の順に強く、MINO が最も優れていた。DMPPC の MIC が

Table 2. Number and source of *Staphylococcus aureus* isolates

Total	Specimen								
	Sputum (expectorated)	Pus	Otorrhea	Throat swab	Urine	Stool	Blood	Sputum (aspirated)	Bile
403	164	112	44	35	22	9	9	6	2



MIC (µg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100	
Methicillin									24	21	26	29	52
Cefazolin					3	8	16	22	15	58	22	8	
Cefuzonam				2	12	19	12	11	58	25	7	6	
Minocycline		5	43	21	11	8	4	5	10	37	8		

Fig. 2. Distribution and cumulative curve of MICs of methicillin, cefazolin, cefuzonam and minocycline against 152 clinical isolates of methicillin-resistant (MIC ≥ 12.5 µg/ml) *Staphylococcus aureus*

12.5 µg/ml およびそれ以上である株を MRSA と定義したが、403 株中 152 株を数えた。この 152 株の MRSA に対する上記 4 薬剤の MIC の分布と累積曲線を Fig. 2 に示した。MRSA に対しても抗菌力の順は同一であり、全体として MIC は上昇するものの、MINO の MIC の上昇が最も小さかった。

3. CZON と MINO の併用効果

Table 3 に、403 株全株に対する CZON と MINO の併用の mean FIC index を、全体および各薬剤の MIC の段階毎に分けて示した。mean FIC index は、全体では 0.652 と若干大きく、部分的相乗作用の範囲にとどまった。しかしながら、DMPPC に対する感受性の別に mean FIC index を見ると、MSSA (251 株) においては 0.764 であるのに対し、MRSA (152 株) では 0.429 であった。さらに MRSA の内、DMPPC の MIC が 12.5 µg/ml および 25 µg/ml を示す中等度耐性株 (45 株) における mean FIC index が 0.485 であるのに対し、DMPPC の MIC が 25 µg/ml を越える高度耐性株 (107 株) におけるそれは 0.405 であり、耐性の強い株に対する相乗作用が強く認められた。また同様に、CZON に対する感受性の別に mean FIC index を見ると、CZON の MIC が 0.78 µg/ml 以下の 219 株では 0.804、1.56~6.25 µg/ml の 69 株では 0.536、6.25 µg/ml を越える 115 株では 0.381 とさらに大きな低下が見られた。しかしながら、MINO に対する感受性の別で同様に検討すると、MINO の MIC が 1.56 µg/ml を越える株では mean FIC index が上昇する動きが見られた。

Table 4 には、Table 3 の 403 株の成績のうち、152 株の MRSA に対する CZON と MINO の併用の

Table 3. Mean FIC index of the combination of cefuzonam plus minocycline for 403 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in relation to MIC levels of methicillin, cefuzonam and minocycline

(Number of strains)	Total (403)	MIC level								
		methicillin			cefuzonam			minocycline		
		≤6.25 (251)	12.5, 25 (45)	>25 (107)	≤0.78 (219)	1.56-6.25 (69)	>6.25 (115)	≤0.2 (258)	0.39-1.56 (63)	>1.56 (82)
FIC index	0.652	0.764*	0.485	0.405	0.804	0.536	0.381	0.746	0.456	0.507

* Mean FIC index is 0.764 for MSSA and 0.429 for MRSA

Table 4. Mean FIC index of the combination of cefuzonam plus minocycline for 152 strains of MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) in relation to MIC levels of cefuzonam and minocycline

(Number of strains)	Total (152)	MIC level					
		cefuzonam			minocycline		
		≤0.78 (2)	1.56-6.25 (43)	>6.25 (107)	≤0.2 (49)	0.39-1.56 (39)	>1.56 (64)
FIC index	0.429	0.625	0.520	0.388	0.481	0.375	0.421

mean FIC index を、CZON および MINO の濃度段階別に分けて示した。MRSA 全株に対する mean FIC index は 0.429 であるが、CZON の MIC が 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株では 0.625, 1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株では 0.520, 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越える株では 0.388 であり、耐性の強い株において相乗作用が強く見られた。しかしながら、MINO に対する感受性の別で同様に検討すると、全株における場合と同様に、MINO の MIC が 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越える株では mean FIC index が上昇する動きが見られた。

III. 考 察

欧米で 1960 年代から、本邦では 1980 年代に入ってその増加が指摘されている MRSA 感染症に対しては、諸家から種々の薬剤の選択基準が示されている。欧米では、例えば心内膜炎において VCM 単独か、あるいは gentamicin (GM) か RFP との併用が薦められ^{10,11,12}、さらに最近では ciprofloxacin (CPFX) の適応が検討されている^{13,14,15}。本邦では横田^{16,17} が、免疫能の低下の少ない症例では CMZ, CZON, MINO あるいは doxycycline (DOXY) の単独投与で充分だが、免疫能低下が強く見られる症例では CMZ あるいは CZON と fosfomycin (FOM) との併用が有効であるとしている。紺野^{18,19}は、やはり患者の状態に応じて OFLX の経口投与、CMZ と cephalothin (CET) と MINO の併用、CMZ と FOM の併用あるいは VCM の点滴静注を薦めている。現実の臨床の場における MRSA 感染症は、島田²⁰や紺野^{18,19}も指摘するように、重篤な基礎疾患を有するいわゆる immunocompromised host に併発する感染の形で発症することが多く、免疫能あるいは感染防御能の低下が強い場合、併用効果を期待しての 2~3 薬剤の併用を余儀なくされる場合が多い。したがって、MRSA 感染症に対する臨床適応を検討するためには、種々の薬剤の組み合わせの併用効果について確認しておく必要がある。

著者ら^{1,2,9}は、MRSA に対して抗菌力を有する薬剤として、DMPPC 以外の耐性ブドウ球菌用ベニシリン、CMD, CMZ, FMOX, CZON, IPM などの β -ラクタム系や AMK, MINO, VCM, RFP あるいは新キノロン系薬剤を挙げた。しかし、これらの中で VCM や RFP の本邦における保険適応の制限や、特に後者では単独使用における易耐性化の問題があるため、実際の使用は困難である。現時点で使用し得る薬剤中での最適の組み合わせ、およびその併用効果について把握しておくことが求められよう。著者ら⁹は先に、MRSA に対する MINO と AMK の良好な併用効果を基礎的、臨床的に確認、報告したが、1 例のみの検討であった。しかし、

諸家の報告に見るごとく、MRSA に対する MINO の抗菌力は優れており、MRSA 感染症に対して MINO を有力な第 1 次選択薬剤として考えることが可能である。さらに MINO を軸とした種々の薬剤との併用に関してその *in vitro* 併用効果を確認し、MRSA 感染症に対する適応基準を確立しておくことは、MRSA 感染症が院内²¹のみならず、市中感染の起炎病原²²)としても増加しつつある現状に鑑みれば、極めて有意義なことと考えられる。

今回、私共は CZON と MINO の *in vitro* 併用効果について、対象菌株を MRSA と MSSA とに分けて検討した。その結果、MSSA に対するこの併用の相乗作用は若干弱く、部分的相乗作用にとどまるのに対し、MRSA に対しては相乗作用が強く認められた。しかも、MRSA の中でも耐性の強い株ほどその相乗作用が強く見られたことは、この併用の有用性を強く示唆するものであった。また、MRSA に対するこの組み合わせの併用効果を種々の面から検討したところ、次のことが知られた。すなわち MRSA の中でも、CZON 感性株より CZON 耐性株が、同様に MINO 感性株より MINO 耐性株がこの併用の相乗作用を強く受け、その有用性を同様に強く示唆するものであった、しかしながら、CZON に対する耐性が強い株ほどこの併用の効果が強く認められるのに対して、MINO 高度耐性株に対する相乗作用が中等度耐性株に対するよりもむしろ弱いことが知られた。このことから、この 2 つの薬剤の *in vitro* 併用効果の発現には、CZON の抗菌力もさることながら、MINO の抗菌力が、より大きく寄与していることが推察され、MINO の有用性をさらに裏付ける成績と考えられた。

MRSA に対して CZON と MINO の併用が相乗的な併用効果を示し、しかも MINO が主要な抗菌作用を示す機序に関しては、次のような可能性が考えられる。CZON は CMZ と同様に、MRSA の産生する新しいペニシリン結合蛋白 PBP 2' にも比較的高率に結合するため、MRSA に強い抗菌力を示すとされる^{17,23}。しかし、MINO を含めたテトラサイクリン系抗生物質については MRSA に関連した検討は少なく、その機序は未だ不明確である。この点に関する一つの検討として HASHI²⁴は、テトラサイクリン処理 *S. aureus* の微細構造の電顕学的観察を行ない、細胞全体の電子密度が高く膨化拡大した像と共に、隔壁の形成に乏しく、細胞壁が薄い像を観察している。テトラサイクリンが本来有する、細菌のリボゾームの 30S subunit への作用による蛋白合成阻害という機序以外にも、細胞壁阻害作用の可能性が考えられる。このことから、MRSA に対して抗菌力の強

い CZON をはじめとする β -ラクタム系薬剤と MINO との相乗的抗菌作用が生ずる可能性も考えられ、今後、さらに検討を要する問題と思われる。

以上の成績より、MRSA に対する MINO と CZON の併用には有意義な *in vitro* 併用効果が認められ、この併用が MRSA 感染症に対して高い有用性を上げ得る可能性が示唆された。そして、このことから、この併用の MRSA 感染症に対する臨床応用を試みる価値がある、と考えられた。

謝辞：稿を終るにあたり、菌株の収集と送付に御協力を頂いた平鹿総合病院副院長 雅人先生、豊嶋俊光先生、佐藤病院副院長佐藤和男先生、伊藤仁一先生、由利組合総合病院院長海塩毅一先生、木内栄治先生、宮城県立瀬峰病院院長馬場健児先生、泉沢淳子先生、古川市立病院内科部長井弘策先生、針生光夫先生、小野寺常行先生、東北厚生年金病院呼吸器科部長中井裕之先生、熊谷明広先生、岩淵勢子先生、仙台社会保険病院内科部長福田陽一先生、水野秋夫先生、国家公務員共済組合連合会宮城野病院内科医長斎藤園子先生、同医長富樫秀生先生、遠藤洋子先生、公立学校共済組合東北中央病院内科部長蓮池照夫先生、小鹿久夫先生、三友堂病院院長仁科盛章先生、佐藤一徳先生、竹田総合病院呼吸器科部長伊藤亜司先生、小林千賀子先生、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科部長林 泉先生、富沢真澄先生、聖隷三方原病院呼吸器内科部長滝沢茂夫先生、山崎博治先生、宮坂晴彦先生、斎藤博子先生、宮田みゆき先生、仙台厚生病院加藤美和先生、千葉潤一先生、並びに菌株の保存と感受性測定試験に御協力を頂いた仙台厚生病院の宮野文子氏、高嶋 進氏に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第 36 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究(Ⅲ)。多剤耐性黄色ブドウ球菌分離率の病院間較差, 検体間較差および β -lactamase 産生能との相関。Chemotherapy 35: 699~708, 1987
- 2) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 1986, 87 年に東北地方で検出された黄色ブドウ球菌, 特に MRSA の分離頻度, 薬剤感受性, PCase 活性。化学療法の領域 4: 1591~1599, 1988
- 3) 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: 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。Chemotherapy 34: 869~874, 1986
- 4) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 庄司 聡, 今野淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究(Ⅳ)。MRSA 分離頻度の病院規模別較差および診療科間・検体間較差。Chemotherapy 37: 125~130
- 5) 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)。咯痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生能の年次比較。Chemotherapy 34: 859~868, 1986
- 6) 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
- 7) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳: ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する Dynatech MIC-2000 system および化学療法学会標準法(HI 培地および MH 培地)で測定した常用抗生物質最小発育阻止濃度の比較。Chemotherapy 32: 10~20, 1984
- 8) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榊 如果夫, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC-2000 システムによる MIC 測定方法の検討: 日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較。Chemotherapy 33: 537~543, 1985
- 9) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗生物質の併用に関する研究(Ⅰ)。臨床分離緑膿菌に対する piperacillin, ticarcillin と dibekacin との *in vitro* 併用効果に関する実験的考察。Chemotherapy 30: 149~153, 1982
- 10) BAYER A S, LAM K: Efficacy of vancomycin plus rifampicin in experimental aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vitro-in vivo* correlations. J Infect Dis 151: 157~165, 1985
- 11) LEVINE D P, CUSHING R D, JUI J, BROWN W J: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann Intern Med 97: 330~338, 1982
- 12) SORREL T C, PACKHAM D R, SHANKER S, FOLDES M, MUNRO R: Vancomycin therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 97: 344~355, 1982
- 13) CARPENTER T C, HACKBARTH C J, CHAMBERS H F, SANDE M A: Efficacy of ciprofloxacin for experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 30: 382~384, 1986
- 14) KAATZ G W, BARRIERE S L, SCHABERG D R, FEKETY R: Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of experimental methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 31: 527~530, 1987
- 15) GUERRERO M F, ROUSE M, HENRY N, WILSON W: Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 32: 747~751, 1988
- 16) 横田 健: MRSA 感染症, 基礎と臨床, MRSA の耐性機構からみた対策。Prog. Med. 5: 2679~2684, 1985
- 17) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と, コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 遺伝的耐性株の耐性機構と対策。第 36 回日本化学療法学会総会 (神戸市) 講演抄録集 52 頁, 1988
- 18) 紺野昌俊: 難治性呼吸器感染症をめぐる新しい問題点, メチシリン耐性ブドウ球菌感染症の化学療法。日本臨牀 45: 565~570, 1987
- 19) 紺野昌俊: MRSA 感染症の治療法。臨床医 13: 1614~1617, 1987
- 20) 島田 馨: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。日本臨牀 44: 2112~2121, 1986
- 21) 菅野治重: 耐性菌の疫学的検索, 千葉大学付属病院における薬剤耐性菌の疫学的検索。臨床と微生物 13: 141~153, 1986
- 22) 伊藤 章: 耐性菌の疫学的検索, 市中病院。臨床と微生物 13: 155~164, 1986
- 23) YOKOTA T, YOSHIDA R, SUZUKI E: L-105, A new cephem antibiotic effective on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 217, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 24) HASH J H, DAVIES M C: Electron microscopy of *Staphylococcus aureus* treated with tetracycline. Science 138: 828~829, 1962

STUDIES ON MULTIPLE-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
(V): *IN VITRO* COMBINED EFFECT OF CEFUZONAM PLUS
MINOCYCLINE AGAINST METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

AKIRA WATANABE, KOHTARO OHIZUMI, SEIICHI AONUMA, REIKO ONO,
YOSHIHIRO HONDA, YUTAKA TOKUE, NAOTO KITAMURA
and SATORU SHOJI

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University, Seiryomachi 4-1, Sendai City, Miyagi Pref., Japan

KIYOSHI KONNO

Director of Tohoku Chuo Hospital

The *in vitro* combined effect of cefuzonam (CZON) plus minocycline (MINO) against 403 strains of *Staphylococcus aureus* (152 MRSA and 251 MSSA strains) isolated in the Tohoku district of Japan in 1987, was examined by a checkerboard microbroth dilution method using the Dynatech MIC-2000. The mean FIC (fractional inhibitory concentration) index of this combination for all 403 strains of *S. aureus* was 0.652, being 0.429 for MRSA, and 0.764 for MSSA. This combination was more effective against highly-resistant MRSA strains (MIC > 25 µg/ml), as revealed by the mean FIC index of 0.405, than against moderately-resistant MRSA strains (MIC = 12.5 and 25 µg/ml), whose mean FIC index was 0.485. It was also more effective against cefuzonam-resistant than against cefuzonam-sensitive MRSA strains: the mean FIC index being 0.388 for those strains whose MIC exceeded 6.25 µg/ml; 0.520 for those whose MIC was 6.25, 3.13 or 1.56 µg/ml; and 0.625 for those whose MIC was below 1.56 µg/ml. On the other hand, when the MIC of minocycline against MRSA was high, the mean FIC index of the combination was not markedly decreased by the addition of cefuzonam. Based on our results, we conclude that minocycline made a more significant contribution to this combination than did cefuzonam.