

## メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗菌剤単独 ならびに併用使用時の *in vitro* 抗菌力

高濱 清子・竹尾 祥子・黄 焯

尾家 重治・神谷 晃

山口大学医学部附属病院薬剤部\*

(平成3年6月2日受付・平成3年9月18日受理)

1990年前半に山口県下の7病院で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 100株に対する抗菌剤単独および併用使用時の *in vitro* 抗菌効果について検討した。通常の投与量で到達し得る血中薬物濃度を考慮して、最小発育阻止濃度 (MIC) が fosfomycin で 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, cefmetazole で 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, vancomycin で 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, minocycline および imipenem で 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, ofloxacin および netilmicin で 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, rifampicin で 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の場合を有効とすると, 各薬物の有効率は, vancomycin で 100%, rifampicin で 97%, minocycline で 90% であり, その他の5剤では 36~45% であった。一方, 薬剤併用では, cefmetazole + fosfomycin (25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で cefmetazole の MIC が 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の株が 72% となった。本併用は相乗の効果を示した。また, minocycline + fosfomycin (6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) + cefmetazole (3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) では, minocycline の MIC が 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の株が 95% に増加した。しかし, この3剤併用の効果は, minocycline と fosfomycin + cefmetazole との相加的效果によるものであった。なお, minocycline + fosfomycin (6.25 または 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で Skip 現象 (低濃度域で菌の発育が阻止され, より高濃度域で菌の増殖がみられる現象) が認められ, 両薬剤併用使用に対する再検討の必要性が示唆された。

**Key words:** メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), vancomycin, minocycline, fosfomycin, Skip 現象

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA と略す) は, ペニシリン系やセフェム系の抗生剤に耐性を示すのみならず, 従来有効といわれたニューキノロン系薬剤や imipenem などにも耐性化が急速に進んでいる<sup>1-4)</sup>。一方, 本菌に対する併用効果に関しては, fosfomycin とセフェム系薬剤<sup>5-7)</sup>, fosfomycin と imipenem<sup>8)</sup>, imipenem とセフェム系薬剤<sup>9)</sup>, テトラサイクリン系とセフェム系薬剤<sup>10,11)</sup>, sulbactam とセフェム系薬剤<sup>12)</sup>, oxacillin と ofloxacin<sup>13)</sup> などが報告されている。しかしこれらの薬剤併用のうち臨床的評価が得られているものは, fosfomycin と cefmetazole などのセフェム系薬剤との併用<sup>14-18)</sup>, imipenem とセフェム系薬剤との併用<sup>19)</sup> のみである。しかもこれらの併用は, fosfomycin や imipenem に対する高度耐性菌の増加<sup>1-4)</sup> とともに, その有用性が低下してきている。

そこで著者らは, MRSA の新鮮臨床分離株に対する

vancomycin や rifampicin などの抗菌剤8剤, minocycline を軸とする薬剤併用6種の *in vitro* 抗菌効果を, 到達血中濃度を考慮して検討した。また, minocycline と fosfomycin との併用における Skip 現象 (低濃度域で菌の発育が阻止され, より高濃度域で菌の増殖がみられる現象) の関与についても検討を加えた。

### I. 材料と方法

#### (1) 対象菌株

1990年3月から8月までの6か月間に, 山口県下の7施設 (山口大学医学部附属病院, 山口県立中央病院, 宇部興産中央病院, 国立療養所山陽荘病院, 小野田市立病院, 山口労災病院, 厚生連周東総合病院) の検査部において分離された MRSA 100株を対象とした。感性ディスク用培地 N (ニッスイ) で 37°C, 18時間培養した *Staphylococcus aureus* を生理食塩水に懸濁し, マックファーランド 0.5 の菌液に調製したも

\* 山口県宇部市小車 1144

のを綿棒でMRSA スクリーン寒天培地 (oxacillin を 6  $\mu\text{g/ml}$  含む, BBL) へ接種し, 35°Cで24時間培養後, 肉眼的に生育の見られた *S. aureus* をMRSA と判定した。

検体の由来は, 喀痰 36 株, 膿汁 21 株, 尿 10 株, 咽頭スワブ 9 株, 耳漏 6 株, 血液 2 株, その他 16 株の計 100 株である。

(2) 使用薬剤

次の8薬剤の原末を使用した: minocycline HCl (MINO, 日本レダリー), fosfomycin Na (FOM, 明治製薬), cefmetazole Na (CMZ, 三共), imipenem (IPM, 万有製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), netilmicin sulfate (NTL, 三共), vancomycin HCl (VCM, シオノギ製薬), rifampicin (RFP, 日本チバガイギー)。

(3) 薬剤感受性測定法

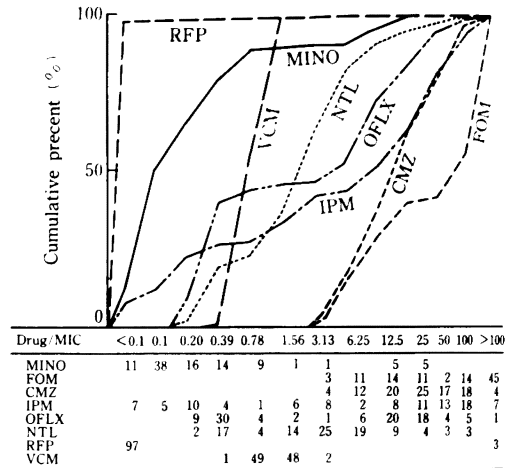
日本化学療法学会標準法<sup>20)</sup>に準じて, 寒天平板希釈法によりMICを測定した。増菌用培地として感受性測定用ブイオンを, 感受性測定用培地として感性ディスク用培地N (いずれもニッスイ) を用いた。接種菌液としては, 増菌用培地で37°C, 18時間培養した菌液を増菌用培地で1,000倍希釈したものを用いた。菌液の接種は, ミクロプランター (佐久間製作所) を用いて薬剤含有平板に約5  $\mu\text{l}$  接種することにより行い, 37°Cで18時間培養後に判定した。

なお, 薬剤併用では, 併用薬剤中の1剤以外の濃度を固定して検討した。併用薬剤の組合せとその固定濃度は次のようである: MINO+FOM (6.25 または 25  $\mu\text{g/ml}$ ), MINO+CMZ (12.5  $\mu\text{g/ml}$ ), CMZ+FOM (25  $\mu\text{g/ml}$ ), MINO+FOM (6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) + CMZ (3.13  $\mu\text{g/ml}$ ), MINO+FOM (25  $\mu\text{g/ml}$ ) + CMZ (12.5  $\mu\text{g/ml}$ )。

II. 結 果

(1) 最小発育阻止濃度 (MIC)

Fig. 1にMRSA 100株に対する単剤のMIC分布を示した。また, これら薬剤の成人常用量, 通常の投与間隔での最高および最低血中濃度, これらの薬剤に感受性ありと判定したMIC基準値 (breakpoint) ならびにその基準値より判定した感受性株の割合をTable 1に示した。ここでMIC基準値 (breakpoint) は, それぞれの薬剤の常用量投与で2時間以上にわたって維持し得る血中濃度に基づいて設定した。MRSA 100株中の感受性株の割合は, VCMで100



(MIC:  $\mu\text{g/ml}$ )  
 MINO, minocycline; FOM, fosfomycin; CMZ, cefmetazole; IPM, imipenem; OFLX, ofloxacin; NTL, netilmicin; RFP, rifampicin; VCM, vancomycin.

Fig. 1. Distribution and cumulative curve of MICs of eight kinds of agent against 100 clinical isolates of MRSA.

Table 1. Susceptibility test results of 100 clinical isolates of MRSA to eight kinds of agent

Agent	Usual adult dosage (g/day)	Peak and trough serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Standard interpretive breakpoint of susceptibility ( $\mu\text{g/ml}$ )	Susceptibility (%)
Minocycline	0.1-0.2	8.8-2.0	$\leq 3.13$	90
Fosfomycin	2-4	157-2.6	$\leq 25$	39
Cefmetazole	1-2	76-0	$\leq 12.5$	36
Imipenem	0.5-1	40-0	$\leq 3.13$	41
Ofloxacin	0.3-0.6	3.7-1.2	$\leq 1.56$	45
Netilmicin	0.15-0.2	7.7-0	$\leq 1.56$	37
Rifampicin	0.45	1.9-0.4	$\leq 0.78$	97
Vancomycin	2	50-0.5	$\leq 6.25$	100

%, RFP で 97 %, MINO で 90 % であったが, OFLX, IPM, FOM, NTL, CMZ ではいずれも 50 % 以下であった。さらに, Table 2 には, MINO を中心とする 4 種の組合せの薬剤耐性型の成績を示した。

一方, MRSA 100 株に対する薬剤併用時の抗菌力測定結果は, 併用薬剤の中で濃度を固定していない薬剤の MIC 分布として示した (Fig. 2)。ここで, 併用薬剤の固定濃度の設定は, 上述の MIC 基準値 (break-point) に準じて行った。また, 感受性があるか否かの判定は, 濃度を固定していない薬剤の MIC 基準値 (breakpoint) に基づいて行った。即ち, 濃度を固定

していない薬剤の MIC が, MINO で 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, CMZ で 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の株を感受性株とすると, 各併用薬剤に対する感受性株の割合は次のようになる。MINO+CMZ (12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で 91 %, CMZ+FOM (25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で 72 %, MINO+FOM (6.25 または 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )+CMZ (3.13 または 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で 95 % である。一方, MINO+FOM (6.25 または 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) では, Skip 現象がみられた株があったため, 感受性株の割合の判定が不能であったので, Fig. 2 にはこれらの併用の結果を示していない。以上, 併用で得られた有効率を, Table 2 の薬剤耐性型の結果と対比させると, MINO+CMZ および MINO+FOM+CMZ では, 併用による感受性株の割合の上昇は得られなかった。すなわち, MINO 単独および CMZ 単独のいずれにも耐性型の菌株は, これらの併用にも耐性を示した。また, MINO, FOM, CMZ 単独のいずれに対しても耐性型の菌株は, これら 3 剤の併用にも耐性を示した。しかし, MINO+FOM では, 併用により感受性株が 56 % から 72 % へ上昇した。すなわち, CMZ 単独および FOM 単独のいずれにも耐性型の株は 44 % であったが, 併用により本耐性型株は 28 % となった。

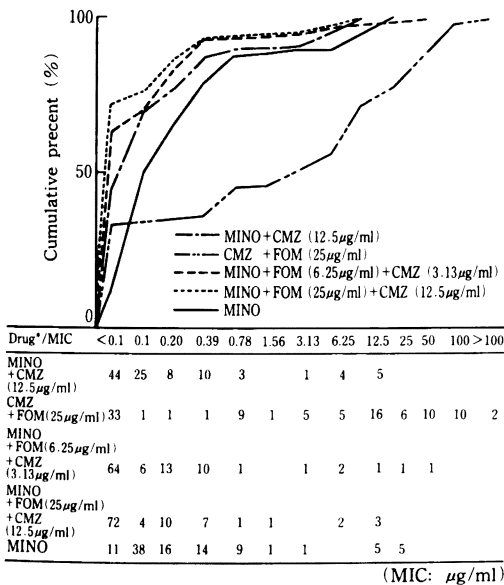
## (2) Skip 現象

薬剤併用では, MINO+FOM についても検討したが, MINO+FOM (6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) では 100 株中 5 株, MINO+FOM (25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) では 100 株中 1 株に Skip 現象がみられた。Table 3 に, Skip 現象を示した 6 株のうち代表的な 2 株の結果を示す。これら 2 株に対する FOM 単独の MIC は 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったので, もし MINO と FOM との併用が拮抗的でなければ, FOM を 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加した 2 倍濃度希釈系列の MINO 含有培地においては, いずれの MINO 濃度でも増殖できないはずである。しかし, Strain 1 では MINO 濃度 1.56 ~ 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で, Strain 2 では MINO 濃度 0.78 ~ 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で増殖がみられた。言い換えれば, 0.1 ~ 0.78 (または 0.39)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  という低濃度の MINO は FOM (6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の抗菌力に影響をおよぼさないが, MINO 濃度が 1.56 ~ 3.13 (または 0.78 ~ 6.25)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に上昇すると FOM (6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の抗菌力が消失する。一方, MINO 濃度が 6.25 または 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上では, いずれの株も増殖していないが, これは MINO 単独の抗菌効果の影響が出たと考えられる。なお MINO+FOM の Skip 現象は, CMZ (3.13 または 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を追加併用することによりすべて消失した。

Table 2. Drug-resistant pattern of MRSA (100 clinical isolates)

Resistant pattern	No. of strains
MINO & FOM	5
MINO & CMZ	9
CMZ & FOM	44
MINO & FOM & CMZ	5

MINO, minocycline; FOM, fosfomicin; CMZ, cefmetazole.



\*The combinations of MINO plus FOM (6.25 or 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) were omitted since these showed the skip phenomenon. MINO, minocycline; CMZ, cefmetazole; FOM, fosfomicin.

Fig. 2. Distribution and cumulative curve of MICs of drug combinations (four kinds) and minocycline against 100 clinical isolates of MRSA.

Table 3. Growth of MRSA on agar plate containing various concentrations of minocycline with fosfomycin at 6.25  $\mu\text{g/ml}$ 

Strain no.	Minocycline concentrations with fosfomycin at 6.25 $\mu\text{g/ml}$										
	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
1*	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
2*	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-

+ : Growth, - : No growth

\*The MICs of fosfomycin against two strains were 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , and the MICs of minocycline against strain 1 or 2 were 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or 25  $\mu\text{g/ml}$ .

### III. 考 察

MRSA 100 株に対して、抗菌剤単独および併用使用時の抗菌効果について *in vitro* で検討した。従来より、*in vitro* での抗菌力の検討は数多くみられるが、その有効性判定基準の設定では、各抗菌剤の到達血中濃度を無視した値を用いている場合も多い。

そこで我々は、Table 1 に示したように、まず成人常用量を通常の間隔で投与した場合に得られる最高および最低血中濃度を各薬剤のインタビューフォームから得、これに基づき有効判定基準値を定めた。この際、各薬剤の半減期も考慮し、体内で充分な時間基準濃度と接触し得る値を設定した。これらの条件より最小発育阻止濃度 (MIC) が fosfomycin で 25  $\mu\text{g/ml}$  以下、cefmetazole で 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下、vancomycin で 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下、minocycline および imipenem で 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下、ofloxacin および netilmicin で 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下、rifampicin で 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下を有効とした。

抗菌剤の単独使用時では、MRSA に有効との報告<sup>21-24)</sup>がある IPM, OFLX, NTL が、37~45% の低い有効率にとどまった。これら3剤のうち、IPM と OFLX ではかなり有効率が低下しているとの報告もすでにあり<sup>1,3,4)</sup>、これらの報告と今回の結果は一致した。一方、NTL では、有効率が低下しているとの報告は、著者らが調べた範囲では見当らない。しかし、アミノ配糖体系抗生剤のうちで汎用されてきた gentamicin (GM) などでは、既に MRSA に対する有効率がかなり低下しているとの報告<sup>24)</sup>もある。今回の NTL の結果も、その使用頻度の増加とともに NTL 耐性 MRSA が増加してきていることを示していると考えられる。

一方、VCM, RFP, MINO は MRSA 100 株に対して 90~100% の高い有効率を示した。特に、VCM の MIC 値はすべて 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下と低く、他の報告でも同様に MRSA に対する VCM の MIC 値は低

い<sup>25-27)</sup>。また、本剤はすでに米国では MRSA 感染症に対する第一選択薬剤となっている<sup>28)</sup>。French ら<sup>29)</sup> は MRSA 菌血症患者の薬物療法時の致死率が、VCM で 14.8% (27 人中 4 人)、VCM 以外の *in vitro* 有効薬剤で 44% (34 人中 15 人)、*in vitro* 無効薬剤で 100% (13 人中 13 人) であったと報告している。Cafferkey ら<sup>30)</sup> が MRSA 敗血症患者を対象として行った同様の研究報告でも、その致死率が VCM で 23.5% (17 人中 3 人)、*in vitro* 感受性の amikacin (一部はセフェム系薬剤との併用) で 72.7% (11 人中 8 人)、*in vitro* 無効の薬剤で 93.3% (15 人中 14 人) であった。また McManus ら<sup>27)</sup> は、*S. aureus* 感染症を合併した重症熱傷患者の治療に VCM を使用した時、MRSA と MSSA (メチシリン感性黄色ブドウ球菌) のいずれが起因菌であっても、その致死率に差がなく、VCM を用いれば MRSA を特に恐れる必要はないと述べている。さらに、VCM の毒性は一般に思われているほど強くなく、アミノ配糖体系抗生剤などの耳・腎毒性を示す薬剤との併用を避け、血中濃度を測定しながら投与すれば比較的 safely に用いることができる<sup>28)</sup> という報告もある。

これらの最近の報告から、VCM の高い有用性が再認識される。また我が国でも、敗血症や肺炎など“deep”な MRSA 感染症には、VCM を第一に選択すべきであろうと考えられる。

RFP は 100 株中 97 株に有効であったが、本剤は単剤使用では耐性を生じやすいとの報告がある<sup>31)</sup>。VCM などの他剤と併用すれば有用と推定されるが<sup>32)</sup>、臨床的有用性はいまだ確立していないので、治療薬として推奨はできない。

薬剤併用では、CMZ+FOM (25  $\mu\text{g/ml}$ ) が相乗的効果を示したものの、72% の有効率にとどまった。今回の単剤試験の結果でも、FOM の MIC が 200  $\mu\text{g/ml}$  以上を示す株が 45% にみられ、MRSA の FOM 高度耐性化が進んでいることが証明されたといえる。

一方, MINO+FOM (6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) + CMZ (3.13  $\mu\text{g/ml}$ ) および MINO+FOM (25  $\mu\text{g/ml}$ ) + CMZ (12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) では 95% の有効率を示し, MINO 単独の有効率 90% を上まわった。しかし, MINO+FOM+CMZ の高い有効率は, MINO と FOM+CMZ との相加的作用によるもので, 併用による相乗的効果はみられなかった。したがって, この 3 剤併用は薬剤感受性同定済みの MRSA 感染症には有用性は低いと考えられる。

MINO+FOM でみられた Skip 現象は, CMZ を追加併用することにより消失した。この原因は, FOM と CMZ との相乗的効果が, MINO+FOM での FOM の抗菌力低下をカバーしたためと推定される。詳細な反応機構については現在検討中である。

以上, 今回, MRSA 100 株に対する抗菌剤の単独および併用使用時の *in vitro* 抗菌効果について到達血中濃度を考慮して検討したところ, MRSA に最も有効な薬剤は VCM であった。

#### 謝 辞

MRSA 臨床分離株を提供いただいた山口県立中央病院, 宇部興産中央病院, 国立療養所山陽荘病院, 小野田市立病院, 山口労災病院, 厚生連周東総合病院の各位に厚く御礼申し上げます。また, 各薬剤の原末を御提供下さいました製薬各社に深謝致します。

#### 文 献

- 1) 和田光一, 川島 崇, 荒川正昭, 尾崎京子: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する各種抗菌剤の抗菌力及びコアグラエゼ型別に伴うアミノ配糖体系薬剤の抗菌力の差の検討。Jap J Antibiotics 43: 219 ~ 227, 1990
- 2) Milne L M, Faiers M C: Ciprofloxacin resistance in epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet ii: 843, 1988
- 3) Shalit I, Berger S A, Gorea A, Frimerman H: Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. Antimicrob Agents Chemother 33: 593 ~ 594, 1989
- 4) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節, 藤本三喜夫, 瀬分均, 村上義昭, 今村祐司: 院内感染としてのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の検討。Chemotherapy 37: 137 ~ 141, 1989
- 5) Utsui Y, Ohya S, Magaribuchi T, Tajima M, Yokota T: Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 30: 917 ~ 922, 1986
- 6) Alvarez S, Jones M, Berk S L: *In vitro* activity of fosfomycin, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *ibid.* 28: 689 ~ 690, 1985
- 7) 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, fosfomycin, minocycline および cefamandole の併用効果について。Chemotherapy 35: 180 ~ 183, 1987
- 8) 西園寺克, 設楽政次, 小林寅詔: Fosfomycin 耐性 MRSA に対する imipenem と fosfomycin の併用効果の検討。Jap J Antibiotics 43: 379 ~ 387, 1990
- 9) 井上松久, 橋本 一, 松井初江, 桜井奈津子, 大久保豊司: MRSA に対する cefazolin または ceftizoxime と imipenem との併用効果について。Chemotherapy 37: 871 ~ 876, 1989
- 10) 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: 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 ceftazidim と minocycline の *in vitro* 併用効果。 *ibid.* 37: 131 ~ 136, 1989
- 11) Kobayashi S, Arai S, Hayashi S: *In vitro* and *in vivo* effects of combinations of cefotaxime or other  $\beta$ -lactams with rolitetracycline on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Jap J Antibiotics 42: 1208 ~ 1215, 1989
- 12) Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, Sakaguchi T: *In vitro* effects of  $\beta$ -lactams combined with  $\beta$ -lactamase inhibitors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 33: 331 ~ 335, 1989
- 13) Rohner P, Herter C, Auckenthaler R, Pechere J, Waldvogel F A, Lew D P: Synergistic effect of quinolones and oxacillin on methicillin-resistant *Staphylococcus* species. *ibid.* 33: 2037 ~ 2041, 1989
- 14) 松本和博, 楊井正紀, 辻 芳郎, 井手直子, 高橋令柴, 井口俊二, 森 剛一, 坂井正義, 猿渡克比呂: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による乳児膿胸の 3 例—FOM 併用による MIC の変化と臨床効果—。小児科診療 53: 369 ~ 376, 1990
- 15) 石山秀一, 高橋長一郎, 浦山雅弘, 佐藤 淳, 豊野充, 大内清則, 亀山仁一, 塚本 長: 外科領域における methicillin 耐性黄色ブドウ球菌感染症—特に抗生剤の併用効果について。化学療法の領域 5: 330 ~ 339, 1989
- 16) 檜山英三, 横山 隆, 市川 徹, 児玉 節, 竹末芳生, 宮本勝也: 新生児におけるブドウ球菌性重症皮膚軟部組織感染症の検討。 *ibid.* 5: 1271 ~ 1279, 1989
- 17) 福田恵一, 小林芳夫, 半田俊之介, 吉川 勉, 内田博, 中村芳郎: Cefmetazole と fosfomycin の併用療法にて治癒させた methicillin 耐性ブドウ球菌による感染性心内膜炎の 1 例。Jap J Antibiotics 42: 1913 ~ 1918, 1989
- 18) 菅又 章, 佐藤 実, 鳴海篤志, 鈴木芳郎, 興津實, 谷平 茂, 牧野惟男: 熱傷患者に生じた多剤耐性黄色ブドウ球菌による toxic shock syndrome.

- 形成外科 32: 567 ~ 573, 1989
- 19) 伊藤 章, 小田切繁樹, 松本文夫, 井上松久: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対する cefazolin と imipenem 併用療法の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 174 ~ 183, 1991
- 20) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再検討について。 *ibid.* 29: 76 ~ 79, 1981
- 21) Fan W, Busto R, Love M, Markowitz N, Cendrowski C, Cardenas J, Quinn E, Saravolatz L: Imipenem-cilastatin in the treatment of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Antimicrob Agents Chemother 29: 26 ~ 29, 1986
- 22) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 藤本三喜夫, 村上義昭, 瀬分 均, 今村祐司, 沖田光昭: 当教室における MRSA 分離状況及び術後 MRSA 感染症に対する minocycline を中心とした化学療法の効果に関する検討。 Jap J Antibiotics 43: 131 ~ 138, 1990
- 23) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次: 新鮮分離黄色ブドウ球菌に対する 15 抗菌剤の MIC 分布。 Chemotherapy 37: 717 ~ 722, 1989
- 24) Morgan M G, Harte-Barry M J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a ten-year survey in a Dublin hospital. J Hosp Infect 14: 357 ~ 362, 1989
- 25) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑛智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況。 Chemotherapy 37: 1334 ~ 1341, 1989
- 26) Gorzynski E A, Amsterdam D, Beam T R, 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
- 27) McManus A T, Mason A D, McManus W F, Pruitt B A: What's in a Name? Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* just another *S. aureus* when treated with vancomycin? Arch Surg. 124: 1456 ~ 1459, 1989
- 28) Kucers A, Bennet N M: The Use of Antibiotics, 4th ed. pp. 1045 ~ 1068, William Heinemann Medical Books, London, 1987
- 29) French G L, Cheng A F B, Ling J M L, Mo P, Donnan S: Hong Kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence. J Hosp. Infect 15: 117 ~ 125, 1990
- 30) Cafferkey M T, Hone R, Keane C T: Antimicrobial chemotherapy of septicemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 28: 819 ~ 823, 1985
- 31) Moorman D R, Mandell G L: Characteristics of rifampin-resistant variants obtained from clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *ibid.* 20: 709 ~ 713, 1981
- 32) Cookson B, Phillips I: Methicillin-resistant *Staphylococci*. J Appl Bacteriol Symposium Supplement 1990, 55 S ~ 70 S

IN VITRO ACTIVITIES OF SEVERAL ANTIMICROBIAL AGENTS, ALONE  
OR IN COMBINATION, AGAINST METHICILLIN-RESISTANT  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Kiyoko Takahama, Yoshiko Takeo, Ye Huang, Shigeharu Oie  
and Akira Kamiya

Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital, 1144 Kogushi, Ube 755, Japan

We determined the effects of several antimicrobial agents, alone or in combination, *in vitro* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). One hundred strains of MRSA examined were clinically isolated from inpatients at seven hospitals in Yamaguchi Prefecture during March to August, 1990. The following MICs were defined as breakpoints of susceptibility for each agent: fosfomycin,  $\leq 25 \mu\text{g/ml}$ ; cefmetazole,  $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ; vancomycin,  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ ; minocycline and imipenem,  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ ; ofloxacin and netilmicin,  $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ ; rifampicin,  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ . These values were decided on the basis of attainable concentrations in blood after the recommended dosage of each drug. All MRSA strains tested were susceptible to vancomycin. The susceptibility of MRSA was 97 % for rifampicin, 90 % for minocycline, and 36–45 % for the other five agents. When cefmetazole was combined with  $25 \mu\text{g/ml}$  of fosfomycin, it inhibited 72 % of isolates at a concentration of  $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ . This two-drug combination was synergistic. Also, minocycline inhibited 95 % of isolates at a concentration of  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ , when the combination of minocycline + fosfomycin ( $6.25 \mu\text{g/ml}$ ) + cefmetazole ( $3.13 \mu\text{g/ml}$ ) was tested. The excellent activity of the three-drug combination was due to the additive effect. In the combination minocycline with fosfomycin ( $6.25$  or  $25 \mu\text{g/ml}$ ), the "skip phenomenon" was observed, namely, the bacterial growth was inhibited at a lower concentration and not inhibited at a higher concentration of minocycline, indicating the necessity of further study on the interaction of these two agents.