

新規抗生物質 mupirocin の細菌学的評価

小笠原 晃・三浦 雅彦・横田 栄作・小西 孝勇

スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社*

井上 松久¹⁾・三 橋 進

エピゾーム研究所

¹⁾現: 北里大学医学部微生物学

(平成5年5月21日受付・平成5年7月27日受理)

Mupirocin は, *Micrococcus luteus* を除くグラム陽性菌に優れた抗菌力を示した。特にブドウ球菌に対しては, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で本試験に使用した methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むすべてのブドウ球菌の発育を阻止した。また, erythromycin, minocycline および gentamicin に耐性のブドウ球菌に対しても, 本剤の抗菌力は優れており, いずれの薬剤とも交叉耐性のないことが確認された。グラム陰性菌の中では, *Haemophilus influenzae* および *Branhamella catarrhalis* などに対して優れた抗菌力を示した。MRSA に対する mupirocin の殺菌力の成績では, 本剤は低濃度では殺菌力が弱かったが, 200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で作用させると6時間で殺菌した。また, MRSA に対する mupirocin の MBC 値は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。試験管内耐性獲得は, 液体培地中で18回の継代により8倍の MIC 値の上昇が認められただけであり, 高度耐性化し難い薬剤であると考えられた。

Key words: ムピロシン (mupirocin), 抗菌力, 耐性獲得, MRSA, 鼻腔

Mupirocin は, *Pseudomonas fluorescens* が産生する新規の抗生物質であり, 英国 SmithKline・Beecham 社によって開発された¹⁾。その構造は Fig. 1 に示すとおりであり, 本剤の作用機作は isoleucyl-tRNA 合成酵素を阻害することにより蛋白合成を阻止することであることが明らかにされている²⁻⁴⁾。

本剤はすでに諸外国で皮膚用の軟膏剤として臨床に使用されており, MRSA を含むグラム陽性菌の除菌に有効であることが確かめられている。また, 英国では鼻腔の MRSA を除菌することにより MRSA の院内感染を防止するための mupirocin 鼻腔用軟膏が使用されており, 「MRSA 対策の指針」の中で, mupirocin の有用性について記載されている⁵⁾。

我々は本邦の臨床検査材料から分離された各種細菌に対

する抗菌力, MRSA に対する殺菌作用および試験管力における耐性獲得試験を行ったので報告する。

I. 実験材料と方法

1. 使用薬剤

Mupirocin (スミスクライン・ビーチャム), methicillin (DMPPC: 萬有製薬), erythromycin (EM: 塩野義製薬), minocycline (MINO: 日本レダリー), gentamicin (GM: エッセクス日本), ofloxacin (OFLX: 第一製薬), teicoplanin (マリオン・メレル・ダウ), vancomycin (VCM: 塩野義製薬), amoxicillin (AMPC: スミスクライン・ビーチャム), ticarcillin (TIPC: スミスクライン・ビーチャム) は各社より力価の明らかな標品を入手し使用した。

2. 使用菌株

エピゾーム研究所保存の標準菌株およびスミスクライン・ビーチャム製薬(株)高崎研究所保存の1990年から1992年に鼻腔以外の臨床材料より分離した菌株を使用した。

なお, 使用した *Staphylococcus aureus* は 32°C における DMPPC 感受性別に, MSSA (DMPPC \leq 6.25

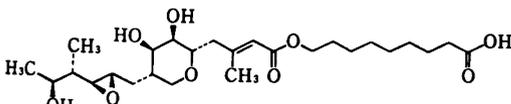


Fig. 1. Chemical structure of mupirocin.

* 群馬県高崎市大八木町 168

$\mu\text{g/ml}$), L-MRSA ($12.5 \mu\text{g/ml} \leq \text{DMPPC} \leq 100 \mu\text{g/ml}$) および H-MRSA ($\text{DMPPC} > 100 \mu\text{g/ml}$) と分類した⁹⁾。

殺菌力および耐性菌の試験には、臨床材料より分離した methicillin-resistant *S. aureus* MS 16562 株を使用した。

3. 薬剤感受性測定法

日本化学療法学会標準法⁷⁾に従った。すなわち、被験菌を 37°C 18~20 時間培養後、菌液を約 10^6 CFU/ml に希釈し、2 倍希釈系列の薬剤を含有する感受性測定用寒天培地 (SDA, 日水) に約 $5 \mu\text{l}$ を接種し、 37°C , 18~20 時間培養後、菌の発育の認められない最小の薬剤濃度を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

ただし、*Streptococcus pyogenes* では、Todd Hewitt Broth (Difco) で前培養し、Brain Heart Infusion Agar (日水) を用いて感受性測定を行った。

また、*Haemophilus influenzae* の場合は、NAD およびヘミンの最終濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ となるように加えた感受性測定用プロス (STB, 日水) および SDA を用いて、5% CO_2 条件下で培養した。

4. 生菌数変化の測定法

STB で振とう培養した対数増殖期の MRSA MS 16562 株 (10^6 CFU/ml) に被験薬剤を作用させて 37°C で振とう培養しながら経時的にその一部を採取して生菌数を測定した。

5. 最小殺菌濃度 (MBC) の測定法

臨床材料より分離した 18 株の MRSA を被験菌とした。2 倍系列希釈濃度の被験薬剤を含む STB に対数増殖期の試験菌を 10^6 CFU/ml 接種し、 37°C 18 時間培養後、培養液の一部を採取して残存菌数を算出し、接種菌数の 99.9% 以上を殺菌した最小薬剤濃度を MBC とした。

6. 自然耐性菌の出現頻度

試験菌を STB で 37°C 一夜培養後、その 0.1 ml を薬剤添加 SDA 平板上に塗布し、 37°C 40 時間培養した。培養後発育したコロニーを数え、接種菌数に対する割合を自然耐性菌の出現頻度とした。

7. 薬剤耐性獲得試験

臨床由来の MRSA MS 16562 株を試験菌とし、培地は STB を使い、継代培養を行って耐性獲得状況を調べた。菌の継代培養は薬剤無添加の場合とほぼ同じ発育を示す濃度の薬剤を含む STB 培養液を約 10^6 CFU/ml になるように調整し、上述の濃度およびそれより高濃度の薬剤を含む STB に接種して、 37°C で 24 時間培養した。以後同様にして継代培養を 18 回繰り返した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトル

Mupirocin の標準菌株に対する抗菌力 (MIC 値) は Table 1 に示す。

本剤は、*Micrococcus luteus* を除くグラム陽性菌に対して、優れた抗菌力を示した。ほとんどのグラム陰性菌に対しては本剤の抗菌力は強くなかったが、teicoplanin のそれと比較すると同等かそれ以上の成績を示した。

2. 臨床分離ブドウ球菌に対する抗菌活性

Mupirocin は、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ で対象としたすべての *S. aureus* の発育を阻止した (Table 2)。また、EM, MINO および GM に耐性の *S. aureus* に対しても同様に優れた抗菌力を示した (Table 3)。MSSA, L-MRSA および H-MRSA に対する抗菌力は、teicoplanin では MSSA および L-MRSA と比較して H-MRSA に対する抗菌力が明らかに劣っていたが、mupirocin では MSSA, L-MRSA および H-MRSA に対する抗菌力に差が認められなかった (Table 4)。

コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) に対しても、mupirocin の抗菌力は優れており $0.39 \mu\text{g/ml}$ ですべての株の発育を阻止した (Table 2)。また、EM, MINO および GM に耐性の CNS に対しても $0.39 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された (Table 3)。

グラム陰性菌では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く、*H. influenzae* および *B. catarrhalis* に対しては MIC₉₀ 値がそれぞれ $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ および $0.78 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。

3. 殺菌作用

多くの β -ラクタム剤に高度の耐性を示す MRSA MS 16562 株に本剤を作用させ、各時間ごとの生菌数におよぼす影響を VCM のそれと比較した。両剤の殺菌力は、 $20 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では同等だったが、 $200 \mu\text{g/ml}$ の濃度では mupirocin の殺菌力がより優れていた (Fig. 2)。

一方、臨床材料から分離された MRSA 18 株に対する mupirocin の MBC の分布は $0.10 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ だったのに対し、VCM の MBC の分布は $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 5)。

4. 薬剤耐性獲得試験

臨床より分離された MRSA MS 16562 株を用いて、試験管内耐性獲得試験を行ったが、mupirocin の MIC 値は、18 回継代培養することにより、 $0.20 \mu\text{g/ml}$ から $1.56 \mu\text{g/ml}$ と上昇した。一方 vancomycin

Table 1. Antibacterial spectrum against standard strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	mupirocin	methicillin	erythromycin	minocycline	gentamicin	teicoplanin	ofloxacin	tetracycline	trimethoprim	ticarcillin
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P JC-1	0.05	3.13	0.05	0.10	0.025	0.39	0.39	1.56		
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.10	0.39	0.05	0.10	0.10	0.20	0.39	0.05		
<i>Staphylococcus aureus</i> MS 353	0.10	1.56	0.10	0.39	0.10	0.05	1.56	0.78		
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤ 0.0125	0.20	≤ 0.0125	0.10	12.5	0.25	0.78	0.39		
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	200	>200	50	1.56	0.39	>200	0.05	1.56		
<i>Escherichia coli</i> K-12 C 600	50	>200	25	0.78	1.56	>200	0.05	0.78		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	1.56	12.5	25	0.78	1.56	>200	0.025	50		
<i>Salmonella typhimurium</i> II D 971	50	>200	50	1.56	0.39	>200	0.10	1.56		
<i>Salmonella typhi</i> 901	100	>200	100	3.13	0.20	>200	0.025	0.78		
<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	6.25	25	50	0.78	0.20	>200	0.025	0.78		
<i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006	200	>200	50	1.56	0.39	>200	0.05	0.78		
<i>Salmonella enteritidis</i> G 14	25	25	50	0.78	0.20	>200	0.125	0.39		
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	>200	>200	200	3.13	0.20	>200	0.20	0.78		
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.10	0.05	0.05	0.025	0.05	0.10	0.20	0.05		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>200	>200	100	3.13	3.13	>200	1.56	12.5		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>200	>200	200	6.25	0.78	>200	0.78	3.13		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO-1	>200	>200	100	12.5	3.13	>200	0.78	25		
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	>200	6.25	200	0.78	0.20	>200	0.05	0.39		
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	100	200	>200	>200	1.56	>200	0.39	0.78		
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	6.25	6.25	>200	0.78	0.39	>200	0.025	1.56		
<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	1.56	3.13	>200	0.39	0.05	>200	0.0125	0.78		
<i>Providencia rettigeri</i> IFO 3850	>200	25	200	3.13	6.25	>200	0.20	0.39		
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	200	>200	200	3.13	0.78	>200	0.20	3.13		
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	200	>200	>200	3.13	0.39	>200	0.10	3.13		
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	>200	0.05	0.39	0.10	0.78	0.10	3.13	1.56		

Table 2. Antibacterial activities of mupirocin against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (214)	mupirocin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.20	0.39
	methicillin	1.56 \sim >100	3.13	>100
	amoxicillin	0.10 \sim >100	3.13	50
	cefaclor	0.78 \sim >100	3.13	>100
	ofloxacin	0.39 \sim >100	0.78	100
Coagulase negative staphylococci (199)	mupirocin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.20	0.39
	methicillin	0.10 \sim >100	6.25	25
	amoxicillin	$\leq 0.05 \sim$ >100	1.56	12.5
	cefaclor	0.39 \sim >100	6.25	25
	ofloxacin	0.20 \sim >100	0.20	50
<i>S. pyogenes</i> (90)	mupirocin	$\leq 0.05 \sim 0.20$	0.10	0.10
	amoxicillin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	methicillin	0.05 \sim 0.39	0.20	0.20
	ofloxacin	0.78 \sim 3.13	0.78	3.13
<i>E. coli</i> (20)	mupirocin	>100	>100	>100
	amoxicillin	1.56 \sim >100	6.25	>100
	cefaclor	0.39 \sim >100	1.56	3.13
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 100	0.10	25
<i>K. pneumoniae</i> (20)	mupirocin	≤ 100	>100	>100
	amoxicillin	25 \sim >100	50	>100
	cefaclor	0.39 \sim 25	0.78	1.56
	ofloxacin	0.10 \sim 12.5	0.20	3.13
<i>P. mirabilis</i> (20)	mupirocin	100 \sim >100	>100	>100
	amoxicillin	0.78 \sim >100	0.78	>100
	cefaclor	0.39 \sim 12.5	1.56	3.13
	ofloxacin	0.10 \sim 0.78	0.10	0.20
<i>P. vulgaris</i> (20)	mupirocin	>100	>100	>100
	amoxicillin	100 \sim >100	>100	>100
	cefaclor	25 \sim >100	>100	>100
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ >100	0.10	100
<i>P. aeruginosa</i> (20)	mupirocin	25 \sim >100	>100	>100
	amoxicillin	>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	ofloxacin	0.78 \sim 100	>12.5	100
<i>H. influenzae</i> (24)	mupirocin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	amoxicillin	0.20 \sim 50	1.56	25
	cefaclor	0.39 \sim 25	6.25	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 0.10	≤ 0.05	0.10
<i>B. catarrhalis</i> (20)	mupirocin	$\leq 0.05 \sim$ 1.56	0.78	0.78
	amoxicillin	$\leq 0.05 \sim$ 12.5	0.78	6.25
	cefaclor	$\leq 0.05 \sim$ 12.5	0.78	3.13
	ofloxacin	0.10 \sim 0.20	0.10	0.10

Table 3. Antibacterial activities of mupirocin against various resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	
EM-resistant <i>S. aureus</i>	7	11	9	23	1		51
MINO-resistant <i>S. aureus</i>	1	1	16	1			19
GM-resistant <i>S. aureus</i>	10	16	7	21	1		55
EM-resistant <i>S. epidermidis</i>			1	4	3		8
MINO-resistant <i>S. epidermidis</i>				1	7		8
GM-resistant <i>S. epidermidis</i>			6	65	4		75

EM: erythromycin, MINO: minocycline, GM: gentamicin

Table 4. Comparison with antibacterial activities of mupirocin and teicoplanin against methicillin-sensitive and -resistant strains of *Staphylococcus aureus*

Drug	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							Total
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	> 0.78	
Mupirocin	MSSA			16	81	4			101
	L-MRSA		1	6	56	7			70
	H-MRSA			6	65	4			75
Teicoplanin	MSSA		2	3	23	71	2		101
	L-MRSA			2	35	30	3		70
	H-MRSA		1	1	8	39	22	3	75

(No. of strains)

Table 5. Minimum bactericidal activity (MBC) against clinical isolates of MRSA

Drug		MIC and MBC ($\mu\text{g/ml}$) ^a												Total
		0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
Mupirocin	MIC	1	2	12	2	1								18
	MBC			1	1	4	1	1		1	1	3	5	18
Vancomycin	MIC							14	4					18
	MBC								6	1	6	2	3	18

MICs and MBCs^a were determined with serial twofold dilution of the agents in sensitivity test broth. Bacteria cultured overnight were inoculated into the broth at 10^5 CFU and incubated for 24 h at 37°C.

の MIC 値は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に上昇した (Fig. 3)。

5. 自然耐性菌出現頻度

Mupirocin に対して 0.20 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示す MRSA MS 16562 株を 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の mupirocin で選択したところ、 1.7×10^{-9} の頻度で自然耐性菌が出現した。なお、得られた自然耐性菌を再度 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の mupirocin を含む寒天平板上で培養し

たとき、菌の発育が認められた。

III. 考 察

近年、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) はもっとも問題とされている院内感染症の起因菌であり、その予防についての関心も高い。Mupirocin は鼻腔内の MRSA を除菌することにより MRSA の院内感染を防止することを目的とした新規の抗生物質である。MRSA を除菌することは比較的

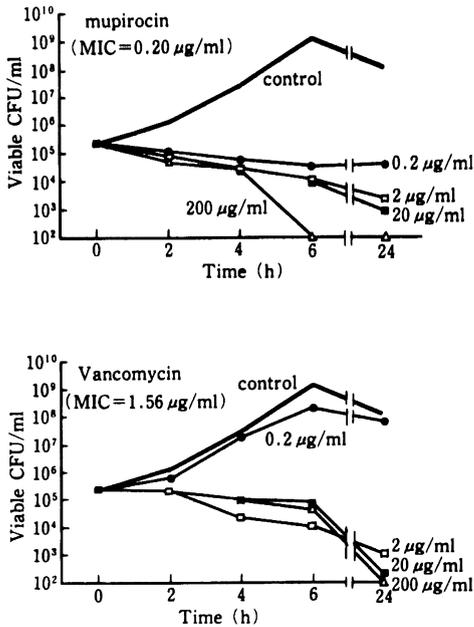


Fig. 2. Comparative bactericidal activity of mupirocin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MS 16562.

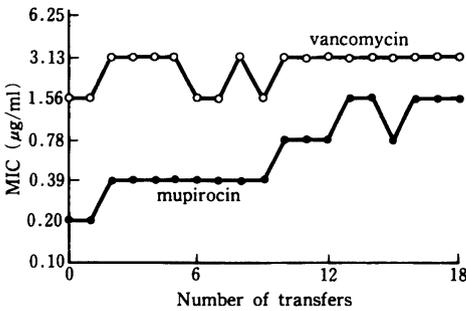


Fig. 3. Development of resistance to mupirocin and vancomycin by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MS 16562.

むずかしく、vancomycin (VC) 軟膏でもあまり有効でないことが報告されている⁹⁾。

本邦における鼻腔のMRSAの除菌は、ポピドンヨード等によって行われているが、蛋白などの存在下で失活しやすく、また刺激性もあることなどが報告されている。また、ポピドンヨードは1.0%の濃度でも除菌率が53.3%であるとの報告もある⁹⁾。英国ではmupirocinがすでに鼻腔のMRSAの除菌に使用されており、その有効性が認められている¹⁰⁾。

MRSAはPBP2'の産生によりβ-ラクタム剤に耐性を示すが、同時にβ-ラクタム剤とは作用機作の異なるアミノ配糖体、テトラサイクリン系薬剤、新キノロン剤等に対しても耐性を示すいわゆる多剤耐性黄色ブドウ球菌となっている場合が多い。本邦においてグリコペプチド系薬剤に耐性のブドウ球菌は認められていないが、L-MRSAやH-MRSA、あるいはMSSAとの間にグリコペプチド系薬剤のMICに若干の差も認められる。これに対し、mupirocinに対するH-MRSA、L-MRSAおよびMSSAそれぞれの感受性分布には差が認められなかった。Mupirocinはこのように、MRSAに対する抗菌力がMSSAに対してとまったく同等であり、かつGM, EM, MINO, OFLX等の薬剤と交叉耐性を示さないことは、抗MRSA薬剤として非常に有用であると考えられる。

Mupirocinに耐性の黄色ブドウ球菌は諸外国において、皮膚感染症に長期連用した場合に出現したことが報告されているが¹¹⁾、mupirocin鼻腔用軟膏の使用による本剤耐性菌の報告はないことから、本邦における本剤耐性の黄色ブドウ球菌の出現頻度はかなり低いと推測される。本論文中において示した自然耐性菌出現頻度は、6.25 µg/ml以上の濃度において10⁻⁹以下とかなり低い。また、耐性獲得試験の結果では、18回の継代培養でMICの上昇は1.56 µg/mlであることが示された。鼻腔のブドウ球菌は通常多くとも10⁸~10⁴ CFUであることから¹²⁾、mupirocin耐性菌は出現しにくいと考えられる。かりに本剤耐性菌が出現したとしても、変異菌のMICから推定して、その変異菌は2% (20,000 µg/g) mupirocin鼻腔用軟膏中で速やかに殺菌されると考えられる。一方、諸外国では皮膚感染症に適応があるmupirocin皮膚用軟膏がすでに承認されており、患者はじめ医療従事者に対しても広く使われている。その意味で、耐性菌が出現しやすい条件下にあると思われるが現状では、mupirocin耐性 (>4 µg/ml) 率は黄色ブドウ球菌でわずか0.3%以下であると報告されている¹³⁾。よって、mupirocinは*in vitro*においても臨床に使用された場合においても耐性菌が出現しにくい薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Fuller A T, Mellows G, Woolford M, Banks G T, Barrow K D, Chain E B: Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature (London)* 234: 416~417, 1971
- 2) Hughes J, Mellows G: On the mode of action of Pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot* 31: 330~335,

- 1978
- 3) Hughes J, Mellows G: Inhibition of isoleucyl-transfer ribonucleic acid synthetase in *Escherichia coli* by pseudomonic acid. *Biochem J* 176: 305~318, 1978
 - 4) Hughes J, Mellows G: Interaction of pseudomonic acid A with *Escherichia coli* B isoleucyl-tRNA synthetase. *Biochem J* 191: 209~219, 1980
 - 5) Ayliffe G A J et. al.: Revised guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 16: 351~377, 1990
 - 6) Muratani T, Watanabe M, Yoshida M, Mitsuhashi S: Isolation frequencies of strains resistant to 16 antimicrobial agents among methicillin-susceptible and low- and high-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 39: 1148~1151, 1991
 - 7) 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
 - 8) Bryan C S, et. al.: Topical antibiotic ointments for staphylococcal nasal carriers: Survey of current practices and comparison of bacitracin and vancomycin ointments. *Infect Control* 1: 153~156, 1980
 - 9) 太田 伸, 全田 浩: MRSA の現況と予防の実際. 月刊薬事 (臨時増刊) 34: 2443~2450, 1992
 - 10) Hill R L R et. al.: Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother* 22: 377~384, 1988
 - 11) Smith G, Kennedy C T C: *Staphylococcus aureus* resistant to mupirocin. *J Antimicrob Chemother* 21: 141~142, 1988
 - 12) Heczko P B, Hoffer U, Kasprovicz A, Pulverer G: Quantitative studies of the flora of the nasal vestibule in relation to nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* 14: 233~241, 1981
 - 13) Cookson B D, Lacey R W, Noble W C, Reeves D S, Wise R, Redhead R J: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 335: 1095~1096, 1990

In vitro antibacterial activity of a novel antibiotic, mupirocin

Akira Ogasawara, Masahiko Miura, Eisaku Yokota,
Takao Konishi, Matsuhisa Inoue**,*
and Susumu Mitsuhashi*

SmithKline Beecham Seiyaku K. K., 168 Ohyagi-cho, Takasaki-shi, Gunma 370, Japan

*Episome Institute

**At present, Kitasato University School of Medicine (Microbiology)

Mupirocin demonstrated excellent antibacterial activities against gram-positive bacteria other than *Micrococcus luteus*. The growth of all the staphylococci tested in the present study, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), was inhibited by the agent at a concentration of 0.39 µg/ml. Mupirocin showed marked antibacterial activities against erythromycin-minocycline- and gentamicin-resistant *S. aureus*. It was confirmed that mupirocin did not show cross-resistance with any of these agents. Among gram-negative bacteria, mupirocin demonstrated marked antibacterial activities against *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. In the test of the bactericidal activities of mupirocin against MRSA, mupirocin was not active at low concentrations, but was bactericidal at a concentration of 200 µg/ml after a 6-hour period of incubation. In the determination of minimum bactericidal concentrations (MBCs) against clinical isolates of MRSA, mupirocin showed MBCs of 50 µg/ml or less against all the MRSA strains tested. The development of resistance to mupirocin by MRSA was determined *in vitro* by performing transfers in broth. Minimum inhibitory concentrations (MICs) increased only by eight times after 18 transfers. Laboratory-induced resistance of MRSA occurred in a very slow, stepwise fashion.