

## 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VII)

— 喀痰由来の MRSA および緑膿菌に対する arbekacin と cefuzonam の *in vitro* 併用効果 —

渡 辺 彰・庄 司 聡

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科\*

樋 口 徹・井 上 松 久

北里大学医学部微生物学教室

(平成 5 年 5 月 12 日受付・平成 5 年 10 月 6 日受理)

喀痰由来の MRSA 51 株と緑膿菌 15 株に対する arbekacin (ABK) と cefuzonam (CZON) の抗菌力および *in vitro* 併用効果を他薬剤と比較した。MRSA に対する抗菌力は vancomycin (VCM), ABK, minocycline (MINO), imipenem (IPM), CZON, fosfomycin (FOM), methicillin の順に強かった。緑膿菌には IPM, cefsulodin と ceftazidime, aztreonam, ceftizoxime, piperacillin, CZON の順に強かった。MRSA に対する *in vitro* 併用の検討で ABK+CZON および VCM+CZON の組み合わせは相乗作用を, ABK+MINO および VCM+MINO の併用は拮抗作用を示した。一方, 緑膿菌に対する *in vitro* 併用の検討で CZON に対する ABK, VCM, IPM, FOM の併用はいずれも相乗作用を示した。増殖曲線の検討では ABK と CZON の 1 MIC 以下の併用で MRSA と緑膿菌の各々単独培養系および混合培養系の双方に対して十分な併用殺菌効果を得た。以上より, 薬剤移行が不十分で MRSA と緑膿菌の複数菌感染が多い呼吸器領域等に対する ABK と CZON 併用の有用性が示唆される。

**Key words:** MRSA, 緑膿菌, arbekacin, cefuzonam, 併用効果

Arbekacin (ABK) や vancomycin (VCM) の実用化以前の MRSA 感染症に対する化学療法では,  $\beta$ -ラクタム剤を中心とする 2 剤併用による相乗作用が期待され<sup>1,2)</sup>, 我々<sup>3-6)</sup> も含む多くの報告で一定の有効率が示された。しかし, 呼吸器感染症に対するこれらの併用の有効率は低くて 50~70% に止まっている<sup>2)</sup>。また, ABK や VCM の呼吸器感染症に対する単独投与の有効率は他部位の感染症に比べて低くて 70~75% である<sup>2,7)</sup> が, 呼吸器病巣への薬剤移行性が低いとめと考えられる。したがって VCM や ABK と他剤との併用を検討することは特に呼吸器領域で意義があり, また, 呼吸器領域の MRSA 感染症では緑膿菌との複数菌感染が多い<sup>1,8)</sup> ので, 同菌に対する併用効果も検討することには大きな意義がある。今回,  $\beta$ -ラクタム剤の中で MRSA と緑膿菌に対する抗菌力がいずれも強い cefuzonam (CZON) を選んで ABK との *in vitro* 併用効果を検討したところ, 良好な結果が得られたので, 以下に報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 被検菌株と使用薬剤

MRSA 51 株と緑膿菌 15 株を対象とした。MRSA は継続した協同研究の一環として 1991 年 4 月から同 6 月までに東北地方の 6 施設から分離収集した 112 株<sup>9)</sup> の中から喀痰由来で methicillin (DMPPC) の MIC が 128  $\mu\text{g/ml}$  以上であった 51 株を選び, 緑膿菌は別報<sup>10)</sup> に報告する ABK と CZON 併用の臨床試験の際に患者の喀痰から MRSA と共に分離された 15 株を用いた。その際の主要分離菌の MRSA に対する ABK と CZON の *in vitro* 併用効果の成績は同報<sup>10)</sup> に報告した。薬剤は ABK (明治製菓), CZON (日本レダグリー), VCM (塩野義製菓), DMPPC (萬有製菓), oxacillin (MPIPC, 萬有製菓), piperacillin (PIPC, 富士化学), cefmetazole (CMZ, 三共), ceftizoxime (CZX, 藤沢薬品), ceftazidime (CAZ, 田辺製菓), cefsulodin (CFS, 武田薬品), aztreonam (AZT, エーザイ), imipenem (IPM, 萬有製菓),

\*仙台市青葉区星陵町 4 番 1 号

fosfomycin (FOM, 明治製菓) および minocycline (MINO, 日本レダリー) の分与を受け、適宜溶解して使用した。

## 2. MIC 測定と *in vitro* 併用効果の検討

ダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) を用いる日本化学療法学会標準法<sup>11)</sup> により各薬剤の MIC を測定すると共に、同システムを用いた微量液体培地希釈チェス盤法により ABK と CZON およびそれ以外の薬剤間の組み合わせで MRSA と緑膿菌のそれぞれに対する *in vitro* 併用効果を検討した。方法は前報<sup>9)</sup> に準じ、ABK では MIC の変動を考慮して培地に NaCl を添加しないものを用いた。

## 3. 増殖曲線におよぼす併用効果の検討

### 1) 単独培養系での検討

前記菌株のうち、MRSA の No.13 と No.30、緑膿菌の No.2、No.4 および No.14 を被検菌とした。これらを一夜培養後、Heart Infusion Broth (HIB, Difco) に 5% になるように接種後 35°C で 3 時間振盪培養して対数期の菌液を調整した。これを 100 倍希釈した菌液に各濃度の薬剤を添加し、35°C で振盪培養してほぼ  $10^6$  CFU/ml となった時点で各濃度の ABK と CZON を同時添加した。経時的に菌液を採取して生食水による 10 倍希釈系列を作成し、Heart Infusion Agar (Difco.) 上に塗布、18 時間培養後にコロニー数を測定して生菌数を求めた。一部の菌株については 48 時間後まで生菌数を測定した。

### 2) 混合培養系での検討

両菌の混合培養系に対する併用効果を検討したが、一部の緑膿菌は MRSA の発育を阻止することが知られているので、両菌が同時に成育できる組合わせを検討して MRSA No.13 と緑膿菌の No.4 を選んだ。また、臨床で両菌が同時に検出される際は一般に緑膿菌の菌量が少ないことと、培養開始後の緑膿菌の増殖速度が MRSA より速く MRSA の増殖に対する影響

が考えられることから、同時接種時に添加薬剤の影響をもっとも良く観察できる菌量の組合わせを検討したところ、緑膿菌の菌量を 1/100 にすると適当であることが判明した。そこで、MRSA の No.13 と緑膿菌 No.4 を一夜前培養後、MRSA は 10 倍希釈液、緑膿菌は 1,000 倍希釈液から 0.03 ml を HIB 3 ml に同時に接種した。35°C で 3 時間振盪培養して  $1 \times 10^6$ /ml および  $1 \times 10^4$ /ml となった時点で各濃度の ABK と CZON を添加し、MRSA にはマンニット食塩培地 (ニッスイ)、緑膿菌には NAC 培地 (ニッスイ) を使用して以下同様に経時的に生菌数を測定した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

Table 1 に MRSA 51 株に対する MIC 分布を示した。MIC<sub>90</sub> は VCM 2  $\mu$ g/ml, ABK 4  $\mu$ g/ml, MINO 8  $\mu$ g/ml, IPM 64  $\mu$ g/ml, CZON 128  $\mu$ g/ml, FOM と DMPPC が >128  $\mu$ g/ml であった。MINO は 1  $\mu$ g/ml までの低濃度ではもっとも多く発育を阻止したが、中等度耐性株が多かった。VCM は 2  $\mu$ g/ml で全株の発育を阻止し、ABK はそれに次ぐ抗菌力を示した。IPM は 2 峰性の MIC 分布を示し、CZON では耐性株が比較的多く見られた。一方、Table 2 に示す緑膿菌 15 株に対する MIC 分布を見ると IPM がもっとも強く、以下、CFS, CAZ, AZT, CZX, PIPC, CZON の順で続いた。

### 2. *In vitro* 併用効果

Table 3 に MRSA 51 株に対する 4 種の併用の平均 FIC 係数を示した。CZON と ABK および CZON と VCM の併用は相乗作用～部分的相乗作用を示したが、MINO と ABK および MINO と VCM の併用は拮抗作用を示した。Table 4 に緑膿菌 15 株に対する CZON と他の 5 薬剤との併用の平均 FIC 係数を示した。CZON と MINO の併用以外では平均 FIC 係数が 0.5~0.6 の間に分布した。

### 3. ABK と CZON 併用の増殖曲線におよぼす効

Table 1. MICs of arbekacin, cefuzonam, methicillin, vancomycin, imipenem, minocycline and fosfomycin against 51 strains of clinically isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Agent	MIC ( $\mu$ g/ml)										
	$\leq 0.25$	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Arbekacin		10	16	13	6	2	4				
Cefuzonam			2	1		3		10	14	17	4
Methicillin											51
Vancomycin	1		27	23							
Imipenem				13	2	2	3	8	14	8	1
Minocycline	29	2	2	2	3	7	5	1			
Fosfomycin				2		1		2	3	2	41

Table 2. MICs of cefuzonam, imipenem, piperacillin, oxacillin, aztreonam, cefsulodin, cefmetazole, ceftizoxime and ceftazidime against 15 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*

Agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	$\leq 0.25$	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Cefuzonam					1		2	2	5		5
Imipenem		1		7		1	2	3		1	
Piperacillin				1		2	2	1		2	7
Oxacillin					3		1	1			10
Aztreonam	1				2	4	1	1		1	5
Cefsulodin	1			2	4		1	1		1	5
Cefmetazole										1	14
Ceftizoxime					3	1	2	3	3		3
Ceftazidime	1		1	2	2	1		2	1	1	4

Table 3. Mean FIC indices of four combinations of antibiotics against 51 strains of clinically isolated methicillin-resistnat *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Combination of antibiotics	FIC index
Arbekacin+cefuzonam	0.447
Arbekacin+minocycline	1.096
Vancomycin+cefuzonam	0.600
Vancomycin+minocycline	1.293

Table 4. Mean FIC indices of five combinations of antibiotics against 15 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*

Combination of antibiotics	FIC index
Arbekacin+cefuzonam	0.579
Vancomycin+cefuzonam	0.526
Imipenem+cefuzonam	0.565
Fosfomycin+cefuzonam	0.538
Minocycline+cefuzonam	0.821

## 果

## 1) 単独培養系での成績

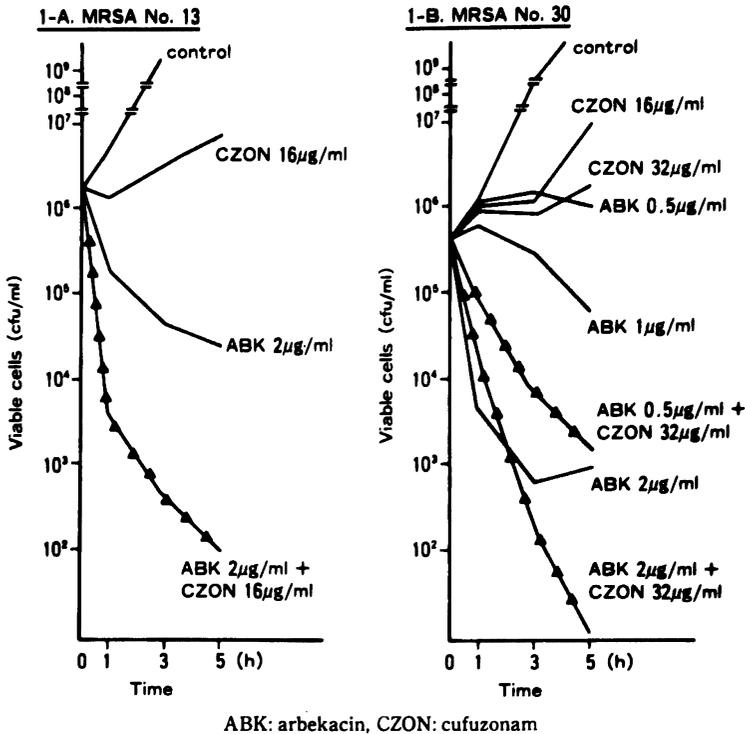
Fig. 1 に MRSA No.13 と No.30 に対する成績を示した。ABK と CZON の MIC は No.13 に対して各々  $2\mu\text{g/ml}$  と  $128\mu\text{g/ml}$ 、No.30 には  $1\mu\text{g/ml}$  と  $256\mu\text{g/ml}$  であり、併用時の FIC 係数は各々 0.531 と 0.625 であった。No.13 においては ABK の 1 MIC ( $2\mu\text{g/ml}$ ) のみを添加すると菌の減少率は緩やかであったが、これに CZON の 1/8 MIC ( $16\mu\text{g/ml}$ ) を加えた際の殺菌効果は強かった。また、この組み合わせでは観察終了の 48 時間後まで菌の生育を認めなかった。No.30 では ABK の 1/2 MIC ( $0.5\mu\text{g/ml}$ ) と CZON の 1/8 MIC ( $32\mu\text{g/ml}$ ) の各々単独で菌数の減少は得られなかったが、その併用では 5 時間後まで

直線的な菌数減少を示す強い殺菌効果が見られた。なお、ABK の 2 MIC ( $2\mu\text{g/ml}$ ) 単独投与では当初これらの組み合わせより急激な生菌数の減少が見られるものの 3 時間目以降に再増殖傾向が見られた。しかし、これに CZON の 1/8 MIC ( $32\mu\text{g/ml}$ ) を加えると生菌数の減少は著明であった。

Fig. 2 に緑膿菌 No.2、No.4 および No.14 に対する成績を示した。ABK と CZON の MIC は No.2 に対して各々  $8\mu\text{g/ml}$  と  $16\mu\text{g/ml}$ 、No.4 には  $16\mu\text{g/ml}$  と  $128\mu\text{g/ml}$ 、No.14 には  $4\mu\text{g/ml}$  と  $64\mu\text{g/ml}$  であった。No.2 では CZON の 1 MIC ( $8\mu\text{g/ml}$ ) でも生菌数が増加したが、ABK の 1/32 MIC ( $0.5\mu\text{g/ml}$ ) を併用すると強い殺菌効果が見られた。No.4 においては CZON の 1/8 MIC ( $16\mu\text{g/ml}$ ) では菌の発育は抑えられず、ABK の 1/8 MIC ( $2\mu\text{g/ml}$ ) での菌数の減少も緩やかであったが、それらを併用するときわめて強い殺菌効果が観察され、観察終了の 48 時間後まで菌の生育を認めなかった。No.14 では FIC 係数である 0.531 を与える濃度よりも低い濃度の ABK の 1/16 MIC ( $0.25\mu\text{g/ml}$ ) と CZON の 1/4 MIC ( $16\mu\text{g/ml}$ ) の各々単独投与では菌の増殖が見られるが、その併用投与 (FIC 係数は 0.313 に相当) で強い殺菌効果が得られた。

## 2) 混合培養系での成績

Fig. 3 に結果を示した。MRSA の No.13 と緑膿菌の No.4 の混合培養系に対して ABK あるいは CZON を MRSA に対する 1 MIC ( $2\mu\text{g/ml}$  と  $128\mu\text{g/ml}$ ) 値で各々単独で投与した場合には、MRSA No.13 に対する ABK 以外では菌の増殖が認められた。しかし 1 MIC 以下の濃度であっても、それらを同時添加した場合には双方の菌に対する強い殺菌効果が認められた。



ABK: arbekacin, CZON: cefuzonam

Fig. 1. *In vitro* killing curves of a combination of arbekacin plus cefuzonam against clinical isolates of MRSA No. 13 (Fig. 1-A) and No. 30 (Fig. 1-B).

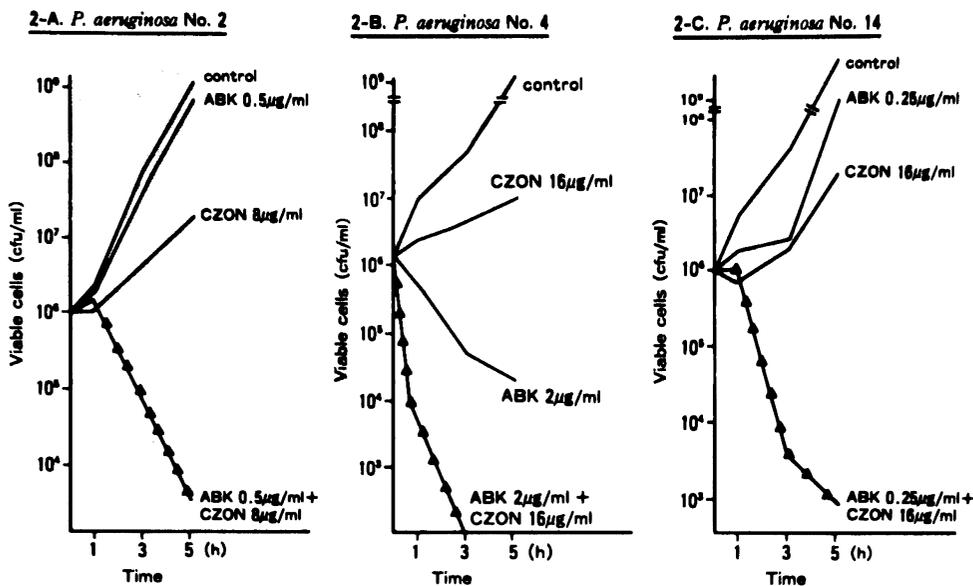
\*The MIC of arbekacin was 2  $\mu$ g/ml, that of cefuzonam was 128  $\mu$ g/ml, and the FIC index of this combination against MRSA No. 13 was 0.531

\*\*The MIC of arbekacin was 1  $\mu$ g/ml, that of cefuzonam was 256  $\mu$ g/ml, and the FIC index of this combination against MRSA No. 30 was 0.625

### III. 考 察

本邦においては最近、MRSAの高度耐性化が著しい。紺野<sup>12,13)</sup>によれば1980年代前半に分離されたgentamicin (GM) 耐性、ファージ型I群、コアグラーゼ型IV型を示すMRSAの多くは $\beta$ -ラクタム剤による耐性誘導は低いのに対し、1980年代後半に多く分離されたtobramycin (TOB) 耐性、ファージ型が主にIII群、コアグラーゼ型II型を示すMRSAの場合、その耐性誘導は容易であるため $\beta$ -ラクタム剤高度耐性株が多いことが明らかにされ、過去数年間にそのような高度耐性MRSAが増加して有効な薬剤は減少した。かかる高度耐性MRSAにも有効な薬剤としてABKとVCMが臨床開発されて、今後、重症のMRSA感染症にはこの両剤が第一選択薬になると

考えるが、臨床においてはABKやVCMの投与の困難な例が見られる。ABKとVCMは共に腎障害作用が強く、VCMのグラム陰性菌に対する抗菌力が不十分な点と共に、特に喀痰移行率が低いことが問題点である。事実、前述のように両薬剤の呼吸器感染症に対する単独投与の有効率は70~75%である。この値はABKとVCM以前の $\beta$ -ラクタム剤を中心とする2剤併用療法の有効率の50~70%よりは良いものの、他部位のMRSA感染症に対するABKやVCMの単独投与での90%以上という有効率に比し不十分である<sup>2,7)</sup>。また、呼吸器領域ではMRSAと緑膿菌等との複数菌感染が多く見られ<sup>1,8)</sup>、緑膿菌に抗菌力の弱いVCMよりもABKを選択し、MRSAと緑膿菌の双方に抗菌力を有する $\beta$ -ラクタム剤と併用することに



ABK: arbekacin, CZON: cefuzonam

Fig. 2 *In vitro* killing curves of a combination of arbekacin plus cefuzonam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* No. 2 (Fig. 2-A), No. 4 (Fig. 2-B) and No. 14 (Fig. 2-C).

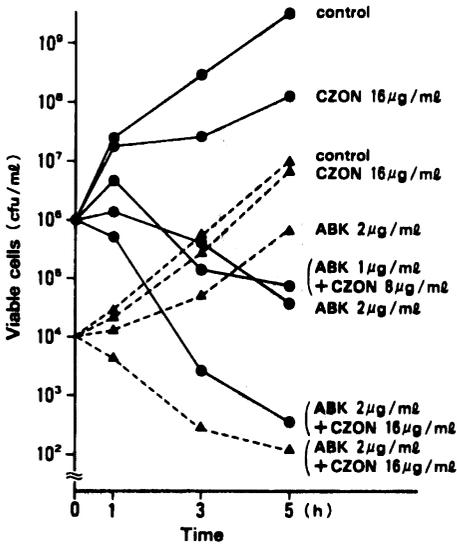
- \*The MIC of arbekacin was 16  $\mu\text{g/ml}$ , that of cefuzonam was 8  $\mu\text{g/ml}$ , and the FIC index of this combination against *P. aeruginosa* No. 2 was 0.281
- \*\*The MIC of arbekacin was 16  $\mu\text{g/ml}$ , that of cefuzonam was 128  $\mu\text{g/ml}$ , and the FIC index of this combination against *P. aeruginosa* No. 4 was 0.516
- \*\*\*The MIC of arbekacin was 4  $\mu\text{g/ml}$ , that of cefuzonam was 64  $\mu\text{g/ml}$ , and the FIC index of this combination against *P. aeruginosa* No. 14 was 0.531

は大きな臨床的意義がある。

ABK と併用すべき  $\beta$ -ラクタム剤として IPM や CZON, flomoxef (FMOX) が考えられるが、今回は CZON を選んで ABK との *in vitro* 併用効果を検討した。その結果、MRSA と緑膿菌に対する CZON 単独の抗菌力は IPM におよばないものの、臨床用量を考慮に入れば IPM に迫るものと考えられ、また、両菌に対する CZON と ABK および CZON と VCM の併用の FIC 係数がいずれも 0.4 から 0.6 の間に分布して相乗作用を示し、満足すべき併用効果と考えられた。ただし VCM と CZON の併用では、緑膿菌に対する VCM の MIC がかなり高いので、FIC 係数が小さい値を示しても臨床的に有効かどうかは疑問である。また、ABK と CZON の併用に関してはチェス盤法での検討と共に増殖曲線に対する検討でも十分な殺菌効果が示された。すなわち、FIC 係数を与える濃度の併用で十分な殺菌効果が得られるが、緑膿菌 No.14 で見られたように、FIC 係数を与える濃度よ

りはるかに低い濃度の併用でも十分な殺菌効果が得られたことは特筆すべきである。これは sub FIC レベルで併用殺菌効果が見られたことを意味し、“sub FIC 効果”とも言えよう。

一方、MRSA の No.30 で見られたように ABK を単独で使用した場合、併用時に匹敵する短時間殺菌力を 3 時間まで維持しながらその後再増殖に転じているが、ABK を単独で使用する場合によっては ABK に対する高度耐性株が選択されて増殖する可能性が示唆される。このことから単剤の濃度を上げるより、2 剤の“sub MIC”濃度を組み合わせる方が耐性菌対策として有利であろう。また、増殖曲線の実験では一般的に 6 時間以降に菌の再増殖が認められることが分かっているが、5 時間以降も観察を続けた MRSA の No.13 と緑膿菌の No.4 では、今回併用した“sub MIC”濃度で各々 48 時間まで菌の生育を認めなかったことは特筆に値する。一方、混合培養系においても同様に十分な併用殺菌効果が得られたことは臨床的な有



ABK: arbekacin, CZON: cefuzonam

Fig. 3 *In vitro* killing curves of a combination of arbekacin plus cefuzonam against a mixed culture of clinical isolates of MRSA No. 13 (●—●) and *Pseudomonas aeruginosa* No. 4 (▲----▲).

\*Against MRSA No. 13, the MIC of arbekacin was 2 µg/ml, and that of cefuzonam was 128 µg/ml. Against *P. aeruginosa* No. 4, the MIC of arbekacin was 16 µg/ml, and that of cefuzonam was 128 µg/ml

用性を強く示唆する成績と言える。

今回の基礎的な検討成績をもとに実施された ABK と CZON 併用の臨床試験<sup>10)</sup>でも満足すべき成績が得られており、薬剤の病巣移行が低率で緑膿菌等との複数菌感染が多い呼吸器領域の MRSA 感染症に対し、ABK と CZON の併用は有用な治療方式であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) 渡辺 彰: 老年者の呼吸器感染症, 一診断及び治療の限界一。胸疾会誌 30: 201~208, 1992
- 2) 渡辺 彰: MRSA 耐性パターンからみた抗菌薬の選択と併用療法の動向, 一遺伝子診断による MRSA

判定の再考を含めて一。日本臨床 50: 1060~1065, 1992

- 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, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (V), MRSA に対する Cefuzonam と Minocycline の *in-vitro* 併用効果。Chemotherapy 37: 131~136, 1989
- 5) 渡辺 彰, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VI), MRSA による呼吸器感染症に対する Cefuzonam と Minocycline の併用効果。Chemotherapy 39: 235~246, 1991
- 6) 渡辺 彰: MRSA による呼吸器感染症に対する治療のポイント, 一Cefuzonam と Arbekacin 併用療法の基礎的・臨床的検討一。Medicament News No. 1367: 17~19, 1992
- 7) 渡辺 彰: MRSA 感染症に対するアルベカシンおよびバンコマイシンの治療効果, 一耐性機序から見た MRSA 判定の再考を含めて一。Modern Physician 11: 1483~1487, 1991
- 8) 永武 毅, 他: 老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討 (第 1 報), 一院内感染菌としての MRSA 一。Chemotherapy 34: 240~249, 1986
- 9) 庄司 聡, 渡辺 彰, 菊地宏明, 本宮雅吉: 東北地方で分離された *S. aureus* の抗生物質感受性と  $\beta$ -lactamase 活性の年次推移。第 40 回日本化学療法学会総会講演抄録集, p.117, 1992
- 10) 渡辺 彰, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VIII), MRSA による呼吸器感染症に対する arbekacin と cefuzonam 併用の臨床試験。Chemotherapy 42: 26~36, 1994
- 11) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法) 一日本化学療法学会標準法一。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 12) 紺野昌俊: MRSA 感染症の発症の基盤と感染防止対策。最新医学 44: 2544, 1989
- 13) 紺野昌俊: 本邦の黄色ブドウ球菌。MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編)。p.34~65, 医薬ジャーナル社, 1991

Studies on multiple-resistant *Staphylococcus aureus* (VII): *In vitro* combined effects of arbakacin plus cefuzonam against respiratory isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*

Akira Watanabe and Satoru Shoji

Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980, Japan

Tohru Higuchi and Matsuhisa Inoue

Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine

The antibiotic sensitivity of 51 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 15 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was determined, and the *in vitro* combined effects on them of arbakacin plus cefuzonam and other combinations were evaluated. In terms of activity against MRSA, vancomycin was in first place, followed by arbakacin, minocycline, imipenem, cefuzonam, fosfomycin and methicillin, in decreasing order. In regard to activity against *P. aeruginosa*, imipenem was in first place, followed by cefsulodin, ceftazidime, aztreonam, ceftizoxime, piperacillin and cefuzonam, in decreasing order. The *in vitro* combined effects of arbakacin plus cefuzonam and vancomycin plus cefuzonam on MRSA were synergistic, while those of arbakacin plus minocycline and vancomycin plus minocycline were somewhat antagonistic. Combinations of cefuzonam plus arbakacin, or vancomycin, or imipenem, or fosfomycin were partially synergistic against *P. aeruginosa*. Combination of less than 1 MIC each of arbakacin and cefuzonam yielded a synergistic killing effect against not only single cultures of MRSA and *P. aeruginosa*, respectively, but against a mixed culture of both microbes. The above findings suggest that the combined regimen of arbakacin plus cefuzonam is useful for the treatment of MRSA infections, especially respiratory infections, which include many cases of polymicrobial infections caused by MRSA and *P. aeruginosa*, despite the fact that the rates of penetration of anti-microbials into disease foci in such infections is less than that in normal tissues.