

【原著・基礎】

MRSA に対する arbekacin と flomoxef の *in vitro* 併用効果

—Postantibiotic phase における抗菌効果—

長谷川裕美^{1,2)}・乙黒 一彦³⁾・清水喜八郎³⁾¹⁾ 東京女子医科大学附属第二病院小児科*²⁾ みさと健和病院小児科³⁾ 北里研究所

(平成10年10月13日受付・平成10年12月9日受理)

MRSA 感染症に対する arbekacin (ABK) と β -lactam 薬のより有効な併用投与方法を検討するための一手段として ABK, flomoxef (FMOX) を用い、一方の薬剤を前作用することによって postantibiotic phase (PA 期) に誘導された MRSA に対する他方の薬剤の sub-MIC および above-MIC の抗菌効果について検討し、血中濃度動態での薬剤作用時の抗菌効果との関連性について検討した。MRSA 臨床分離 K1 株に対する ABK の抗菌効果は、FMOX 前処理を行うことにより、sub-MIC では postantibiotic sub-MIC effect (PA SME), 殺菌作用の増強を、above-MIC では殺菌作用の増強を認めた。また、この増強効果は FMOX の前処理濃度および時間に依存して強く認められた。一方、FMOX の抗菌効果は ABK 前処理を行うことにより sub-MIC では、PA SME および殺菌作用の増強を認めたが、above-MIC では、無処理時にみられた強力な殺菌作用が認められなくなった。また、*in vitro* auto-simulation system を用いて、ABK と FMOX を常用量投与時の血中濃度動態で投与順序を変えて併用投与した場合、ABK 先行併用時が、FMOX 先行併用、同時併用時に比べやや劣る結果となった。以上の結果より、MRSA 感染症に対する ABK と β -lactam 薬の併用効果の一因子として、一方の薬剤により PA 期に誘導された菌に対する他方の薬剤の殺菌作用ならびに増殖抑制作用への影響が関与し、投与順序による併用効果の差に影響をおよぼすことが示唆された。

Key words: MRSA, ABK, β -lactam, postantibiotic effect, postantibiotic sub-MIC effect, *in vitro* auto-simulation system

MRSA に対する抗菌薬併用療法における有効な投与方法について著者らは *in vitro*, *in vivo* 実験にて β -lactam 薬と他剤の併用療法について検討を行い、併用効果を考える上で postantibiotic phase (PA 期) に誘導された菌に対する後続薬の抗菌効果が重要であることを報告した^{1,2)}。特に sub-MIC での抗菌効果増強作用は、postantibiotic sub-MIC effect (PA SME) として注目されているが³⁻⁹⁾、今回、MRSA 感染症に対する arbekacin (ABK) と β -lactam 薬の併用療法において、一方の薬剤作用にて PA 期に誘導された MRSA に対する他方薬剤の sub-MIC ならびに above-MIC での抗菌効果について検討し、これらが併用効果にどのように影響するか *in vitro* 実験にて検討した。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

Arbekacin (ABK, 明治製菓株式会社), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬株式会社) の力価の明らかな原末を用いた。

2. 使用培地

寒天平板希釈法による感受性測定には感性ディスク用培地-N[®] (ニッスイ) を、細菌の前培養、微量液体希釈法による感受性測定、および生菌数測定実験には感受性測定用ブイヨン[®] (ニッスイ) に Ca²⁺ 50 mg l, Mg²⁺ 25 mg l を添加した cation-adjusted sensitive test broth (CASTB) を、生菌数測定には普通寒天培地 (ニッスイ) を用いた。

3. 使用菌株

臨床分離株である MRSA K1 株を用いた。菌株は、10% スキムミルク (Difco) にて凍結保存 (-80°C) し、使用2日前に普通寒天培地に分離培養し用いた。

4. 薬剤感受性測定

使用菌株に対する ABK または FMOX の最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会標準法に準拠し¹⁰⁾、寒天平板希釈法および微量液体希釈法にて測定した。ただし、微量液体希釈法での接種菌量は 1×10⁶ cfu ml とした。また、ABK または FMOX の併用効果は、微量液体希釈法による checkerboard 法にて行

い、fractional inhibitory concentration index (FIC index) を求めた¹⁰⁾。

5. 生菌数測定実験開始前の菌数の調整

上記液体培地にて一夜前培養した菌液を新鮮液体培地に適量加え、37℃の温浴槽内で1~2時間振とう培養し、実験開始時の菌液が $1\sim 2\times 10^6$ cfu/mlの対数増殖期となるよう調整した。

6. 一定濃度薬剤作用時の抗菌効果

1) 殺菌作用

5のごとく調整したMRSA K1に対し、同培地にて溶解した薬剤を所要濃度となるよう添加した後、37℃にて振蕩培養し、経時的に生菌数を測定した。なお、薬剤濃度は微量液体希釈法により求めたMIC値を基準とし、また、生菌数測定は寒天塗末培養法にて行った。

2) Postantibiotic effect (PAE)

MRSA K1に対し、1)と同様の方法でABKまたはFMOXを作用させた後、0.22 μ m membrane filter (Millipore, SLGS 0250 S型)を用いて集菌し、上記液体培地にて3回洗浄することにより薬剤を除去し、新鮮液体培地に接種した後、生菌数を経時的に測定し、Craigらの方法¹¹⁾によりPAEを求めた。

なお、薬剤濃度設定、生菌数測定は1)と同様の方法にて行った。

3) 薬剤前処理後の菌に対する抗菌効果

使用菌株に対し、2)と同様の方法でABKを作用後除去し、直後にFMOXをsub-MICおよびabove-MICの種々の濃度で作用し、経時的に生菌数を測定することによって求めたABKによりPA期に誘導された菌に対するFMOXの抗菌効果を、ABK無作用時(non-PA期)の菌に対するFMOXの抗菌効果と比較した。また、同様に、FMOXによりPA期に誘導された菌に対するABKの抗菌効果をnon-PA期の菌に対するABKの抗菌効果と比較した。なお、sub-MICでの抗菌効果は、ヒト血中濃度を考慮した範囲内で、<A>作用濃度を変化させた場合、作用時間を変化させた場合、<C>area under the curve (AUC)を一定にし、作用濃度、作用時間を変化させた場合の3とおりの条件を設定し、前作用濃度および時間が抗菌効果におよぼす影響についても検討した。なお、薬剤濃度設定、生菌数測定は1)と同様の方法にて行った。

(a) Sub-MIC作用時の抗菌効果の判定

薬剤前作用の有無による後続薬のsub-MICでの抗菌効果は、殺菌効果および増殖抑制効果の2指標より検討した。なお、殺菌効果は最大殺菌数にて比較し、増殖抑制効果はOdenholtらの方法により postantibiotic sub-MIC effect (PA SME) を求め、sub-MIC effect (SME) またはPAEと比較し検討した^{3,7)}。

また、生菌数測定は1)と同様の方法にて行った。

(b) Above-MIC作用時の抗菌効果の判定

薬剤作用後経時的に生菌数を測定し、殺菌効果により薬剤前作用の有無による後続薬のabove-MICでの抗菌効果を比較検討した。

4) ヒト血中濃度動態における抗菌効果

In vitro auto-simulation system 内でヒト血中濃度動態にて薬剤を作用させ、経時的に生菌数を測定することにより抗菌効果を検討した。なお、抗菌効果の判定は、A. max.kill.down (最大生菌数減少)、B. suppressive area (薬剤作用開始時の生菌数以下に抑制されていた部分の面積、抑制面積)の2項目を指標とした¹²⁾。なお、本実験に用いた薬剤のヒト血中濃度 simulation curve は、Table 1に示すパラメータより求めた¹³⁾。また、生菌数測定は1)と同様の方法にて行った。

5) 統計処理

1)~4)は、n=5の平均値として求めた。また統計処理には、t-testを用いた。

II. 結 果

1. 薬剤感受性測定

MRSA K1株に対するABK、FMOXの微量液体希釈法ならびに寒天平板希釈法によるMICは、ABK: 4, 1.56, FMOX: 64, 50 μ g/mlであり、また、2薬剤併用時のFIC indexは0.75と、相加効果を示した。

2. ABK前処理によるFMOXの抗菌効果

1) FMOX sub-MIC作用時の抗菌効果

ABK前処理を行わないnon-PA期の菌に対するFMOX 1/8, 1/4, 1/2 MIC作用時の殺菌曲線をFig. 1-(1)に、ABK 8 μ g/ml 2時間前処理後のPA期に対するFMOX 1/8, 1/4, 1/2 MIC作用時の殺菌曲線をFig. 1-(2)に示した。ABK前処理により、ABK無処理時には認められなかったFMOX sub-MICでの増殖抑制作用、殺菌作用を認めた。

また、ABK前処理の有無および前処理条件を変えた場合のFMOX 1/2 MIC作用時の抗菌効果を最大殺菌数およびPA SMEの2指標にて比較した結果をFig. 2-(1)(2)に示した。ABK無前処理時では、FMOX 1/2 MIC作用にて殺菌作用は認められず、またSMEも3.5時間であったのに対し、ABK前処理を行うことにより、FMOX 1/2 MICにて明らかな殺菌作用が認められ、PA SMEもSMEに比べ延長傾向を示した。また、これらの抗菌効果は、<A>ABK前処理

Table 1. Pharmacokinetic parameters of flomoxef and arbekacin

Drug	Route	Dose (g)	Compartment model	Vd (l)	Kel (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)
Flomoxef	ivd, 1 h	2	2	7.16	2.109	3.800	0.729
Arbekacin	ivd, 1 h	0.1	1	12.45	0.66	-	-

ivd: intravenous drip infusion

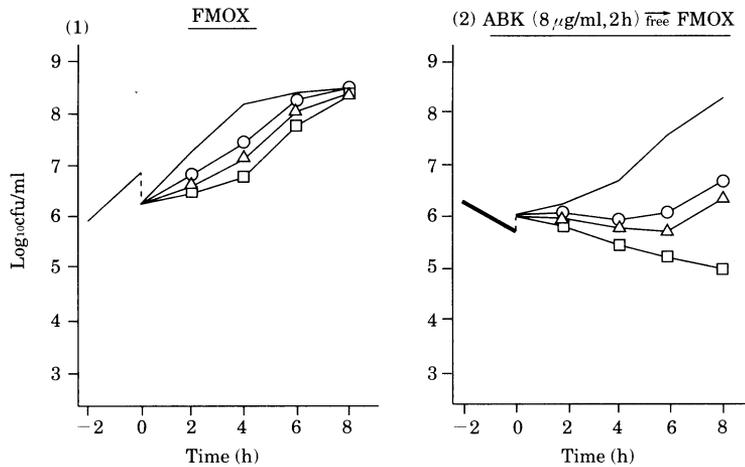


Fig. 1. Antimicrobial activities of flomoxef (sub-MIC) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1. (1) without pre-exposure of arbekacin, (2) with pre-exposure of arbekacin.

FMOX: flomoxef, ABK: arbekacin
 -: 0 µg/ml (control), ○: 1.8 MIC, △: 1.4 MIC,
 □: 1.2 MIC

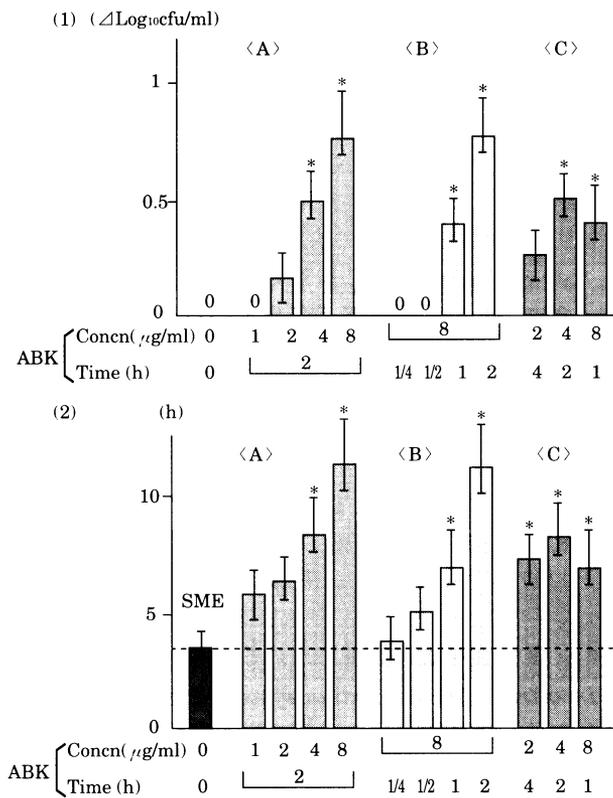


Fig. 2. Antimicrobial activities of flomoxef (1.2 MIC) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1 with and without pre-exposure of arbekacin.

(1) Maximal bactericidal activities (Max. kill down), (2) Postantibiotic sub-MIC effect (PA SME) and sub-MIC effect (SME).

ABK: arbekacin

* P<0.05 v.s. control (without pre-exposure)

濃度を4~8 µg/mlと変化させた場合および、 ABK前処理時間を1~2時間と変化させた場合に、有意差をもって増強し、濃度ならびに時間依存性を示した。

2) FMOX above-MIC作用時の抗菌効果

ABK前処理を行わない non-PA期の菌に対する FMOX 1, 2, 4 MIC作用時の殺菌曲線を Fig. 3-(1)に ABK 8 µg/ml 2時間処理後の PA期の菌に対する FMOX 1, 2, 4 MIC作用時の殺菌曲線を Fig. 3-(2)に示した。FMOX above-MIC作用6時間後の殺菌作用は、ABK無処理時の場合、FMOX 1 MICで約2 log₁₀ cfu/ml、2および4 MICで約4 log₁₀ cfu/mlと強力に認められたのに対し、ABK前処理により、FMOX 1, 2, 4 MICともに1 log₁₀ cfu/ml以下に減弱した。

また、ABK前処理の有無および前処理条件を変えた場合の FMOX 2 MIC作用6時間後の殺菌作用を Fig. 4に示した。FMOXの殺菌作用の減弱は、ABK前処理濃度が1 µg/mlより有意差をもって認められ、また、ABKがMIC以上では、1/4時間前処理にですでにみられ、1/2, 1, 2時間と前処理時間が長くなるにつれて時間依存性に減弱作用が増強した。

3. FMOX前処理によるABKの抗菌効果

1) ABK sub-MIC作用時の抗菌効果

FMOX前処理を行わない non-PA期の菌に対する ABK 1/16, 1/8, 1/4 MIC作用時の殺菌曲線を Fig. 5-(1)に、FMOX 1 MIC 2時間前処理後の PA期の菌に対する ABK 1/16, 1/8, 1/4 MIC作用時の殺菌曲線を Fig. 5-(2)に示した。FMOX前処理により、FMOX無処理時には認められなかった ABK sub-MICでの増

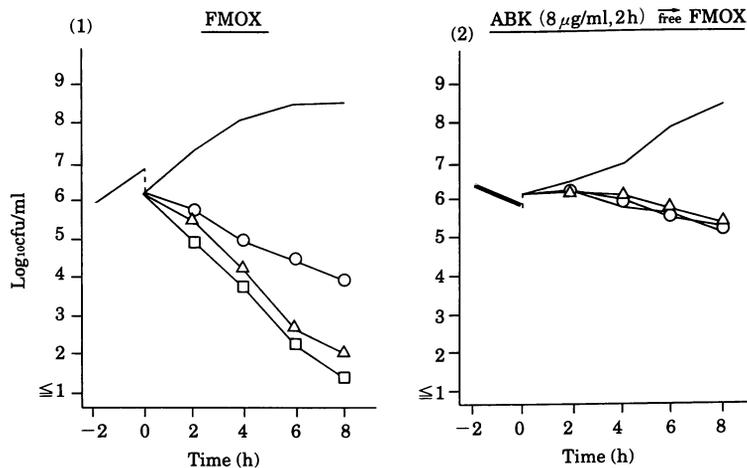


Fig. 3. Antimicrobial activities of flomoxef (above-MIC) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1.

(1) without pre-exposure of arbekacin, (2) with pre-exposure of arbekacin.

FMOX: flomoxef, ABK: arbekacin

-: 0 μg/ml (control), ○: 1 MIC, △: 2 MIC, □: 4 MIC

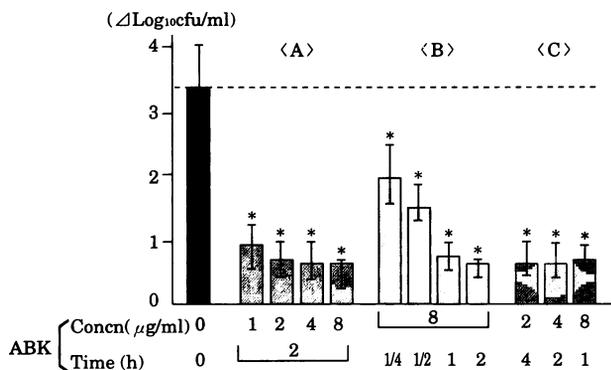


Fig. 4. Bactericidal activities of flomoxef (2 MIC) after 6 hours against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1 with and without pre-exposure of arbekacin.

ABK: arbekacin

* P < 0.05 v.s. control (without pre-exposure)

殖抑制作用, 殺菌作用を認めた。

また, FMOX 前処理の有無および前処理条件を変えた場合の ABK 1/4 MIC 作用時の抗菌効果を, 最大殺菌数および PA SME の 2 指標にて比較した結果を Fig. 6-(1)(2) に示した。FMOX の前処理 (-) 時では, ABK 1/4 MIC 作用にて, 殺菌作用は認められず, SME も 2.7 時間であったのに対し, FMOX 前処理を行うことにより, ABK 1/4 MIC にて殺菌作用が認められ, PA SME も SME に比べ明かに延長した。また, これらの抗菌効果は, Fig. 6 <A> に示すように, FMOX の前処理濃度および時間に依存して増強する傾向を認めたが, <C> の AUC を一定にした場合では, FMOX 前処理濃度が高濃度であるほど ABK の抗菌効果は増強する傾向を示した。

2) ABK above-MIC 作用時の抗菌効果

FMOX 前処理を行わない non-PA 期の菌に対する ABK 1, 2, 4 MIC 作用時の殺菌曲線を Fig. 7-(1) に, FMOX 1 MIC 2 時間処理後の PA 期の菌に対する ABK 1, 2, 4 MIC 作用時の殺菌曲線を Fig. 7-(2) に示した。ABK above-MIC 作用時の殺菌作用は, ABK 前処理を行うことにより, 増強する傾向を認めた。

また, FMOX 前処理の有無および前処理条件を変えた場合の ABK 2 MIC 作用 4 時間後の殺菌作用を Fig. 8 に示した。FMOX 前処理を行わなかった場合の殺菌作用が 1.5 log₁₀ cfu/ml であったのに対し, FMOX 前処理を行った場合の殺菌作用は 2~3 log₁₀ cfu/ml と優れた殺菌作用を認めた。また, この殺菌作用は, Fig. 8 <A> に示すように FMOX の前処理濃度および時間に依存性を認めたが, <C> に示すように, FMOX 前処理が MIC 以上の高濃度では, 1, 2 時間と短時間でも ABK の抗菌効果が増強する傾向を示した。

4. ヒト血中濃度動態における抗菌効果

In vitro auto-simulation system を用いて, MRSA K1 に対して ABK (0.1 g) および FMOX (2 g) を 1 時間点滴静注時のヒト血中濃度動態の薬剤濃度にて, 単独投与および, ABK 1 時間先行併用, FMOX 1 時間先行併用, 同時併用の 3 とおりの投与順序で併用投与した場合の経時的生菌数変化ならびに抗菌効果の指標 2 項目の結果を Fig. 9 に示した。いずれの順序での併用投与も単独投与に比べ優れた抗菌効果を示したが ABK 1 時間先行併用時の最大殺菌作用は -3 log₁₀ cfu/ml と, 他の順序での併用投与時の -4 log₁₀ cfu/ml に比べ減弱傾向を示し, 抑制面積では有意差を認めた。

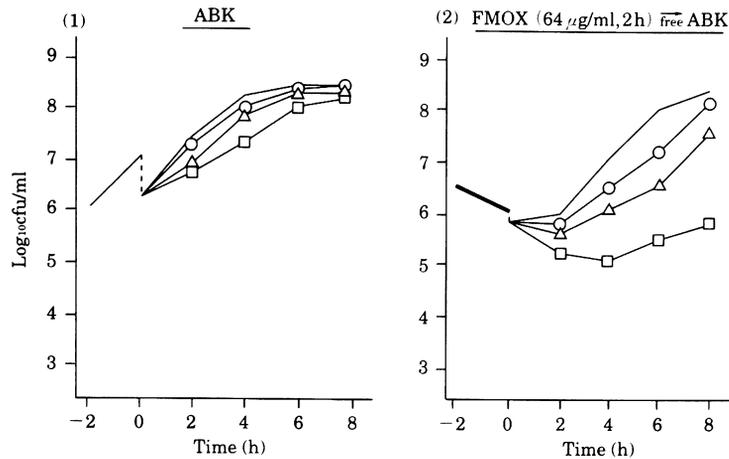


Fig. 5. Antimicrobial activities of arbekacin (sub-MIC) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1.

(1) without pre-exposure of flomoxef, (2) with pre-exposure of flomoxef.

FMOX: flomoxef, ABK: arbekacin

-: 0 μg/ml (control), ○: 1/16 MIC, △: 1/8 MIC, □: 1/4 MIC

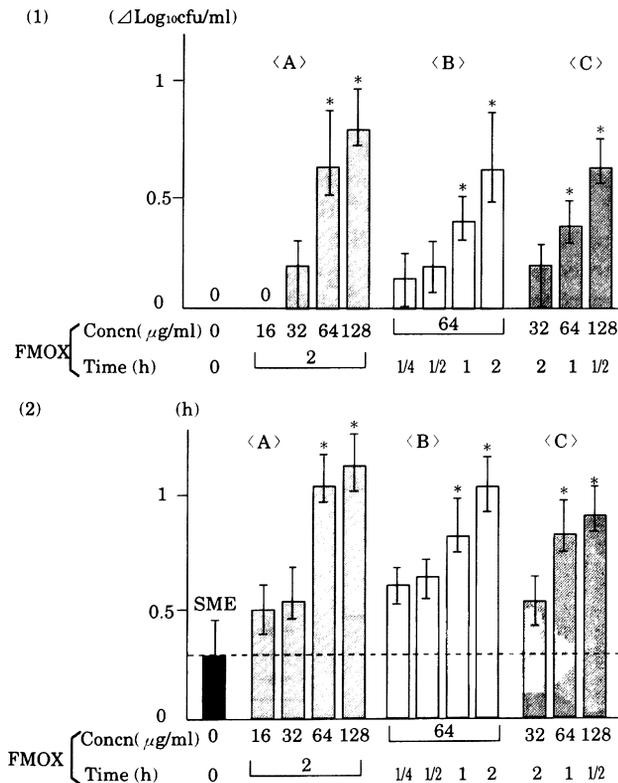


Fig. 6. Antimicrobial activities of arbekacin (1/4 MIC) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1 with and without pre-exposure of arbekacin.

(1) Maximal bactericidal activities (Max. kill down),
(2) Postantibiotic sub-MIC effect (PA-SME) and sub-MIC effect (SME).

FMOX: flomoxef

* P < 0.05 v.s. control (without pre-exposure)

III. 考 案

われわれは、緑膿菌感染症に対するβ-lactam薬単独治療において、PAEの有無やPA-SMEが投与間隔を決定する上で重要となることを報告した¹²⁾。この「PA期に誘導された菌に対する抗菌効果」はまた、併用療法における効果的投与方法を考える上でも必要であり、いままでにMRSA感染症に対するfosfomycin (FOM)とβ-lactam薬、vancomycin (VCM)とβ-lactam薬の併用療法において、先行薬接触による後続薬の抗菌作用への影響と投与順序の違いによる併用効果への影響との関連性についても確認した¹²⁾。そこで今回、種々の目的で施行される機会の多いアミノグリコシド薬とβ-lactam薬の併用療法においても同様の関連性がみられるか、さらに、グラム陽性菌とグラム陰性菌では異なる傾向を示すか否かを検討することを目的に、まず、グラム陽性菌のMRSAについて、ABKとFMOXにて検討を行った。

ABKの抗菌効果は、FMOX前処理によってPA期に誘導されることにより、sub-MIC作用では増殖抑制作用、殺菌作用ともに、above-MIC作用では殺菌作用に、無処理時より優れる結果を示した。また、これら抗菌作用増強効果は、FMOXの処理濃度に依存し、また、MIC以上では処理時間(time above-MIC)に依存する傾向を示した。FMOX前処理によるABK抗菌効果増強は、FMOX作用によるペプチドグリカン破損に伴いABKの標的リボソームへの到達が容易となったためと推察される。したがってnon-PA期の菌、すなわち、FMOX無処理時やFMOX前処理時でもPA期を逸脱しペプチドグリカンの再生が開始された菌ではABK抗菌効果増強作用は期待できないと考

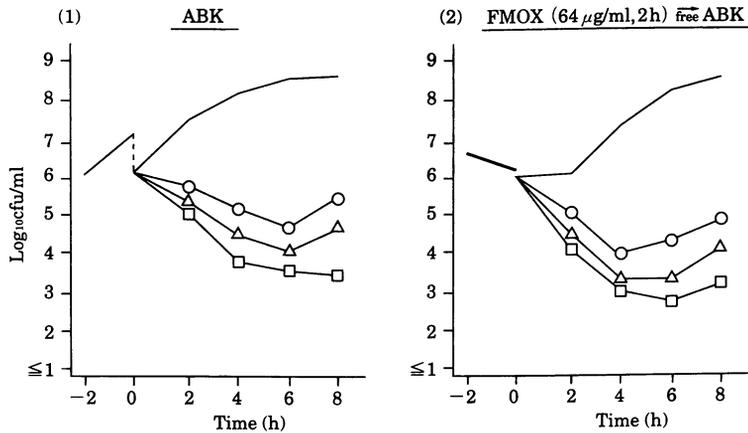


Fig. 7. Antimicrobial activities of arbekacin (above-MIC) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1.

(1) without pre-exposure of flomoxef, (2) with pre-exposure of flomoxef.

FMOX: flomoxef, ABK: arbekacin

-: 0 µg/ml (control), ○: 1 MIC, △: 2 MIC, □: 4 MIC

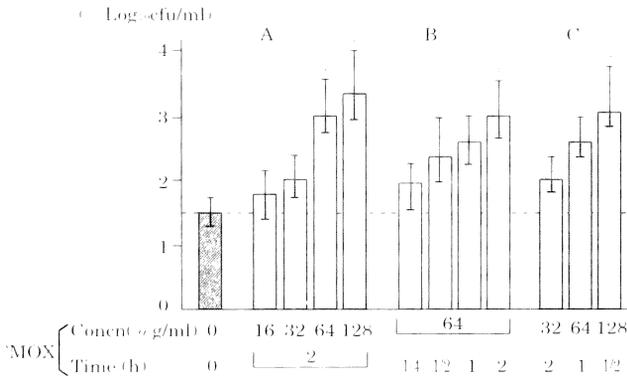
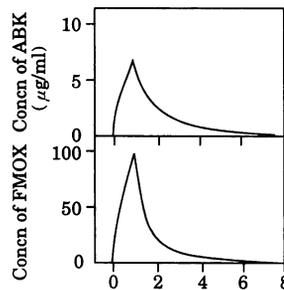
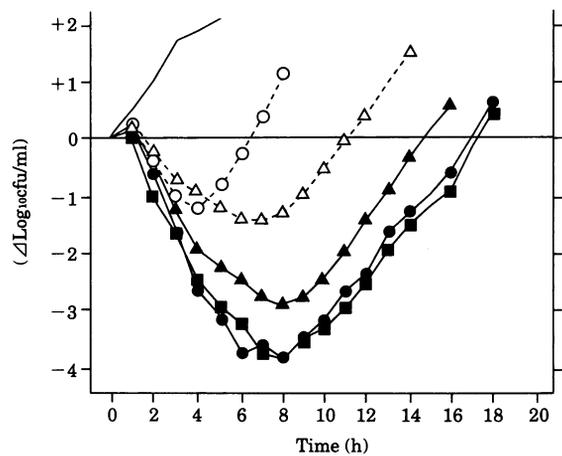


Fig. 8. Bactericidal activities of arbekacin (MIC) after 4 hours against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K1 with and without pre-exposure of flomoxef.

FMOX: flomoxef

* P<0.05 v.s. control (without pre-exposure)

える。一方、FMOXの抗菌効果は、ABK前処理によってPA期に誘導されることにより、sub-MIC作用では増殖抑制作用、殺菌作用の増強を認めたが、above-MIC作用ではABK無処理時にみられたFMOXの殺菌作用がほとんど認められず抗菌効果が減弱した。そして、これらFMOXの抗菌効果への影響は、ABK前処理濃度および時間に依存しAUCが一定であればほぼ同等の効果を示す傾向を認めた。このABK前処理によるFMOXのabove-MICでの殺菌作用の著明な減弱については、アミノグリコシド薬作用によるPA期ではタンパク合成が停止するため、FMOXが抗菌作用を発揮しうるペプチドグリカン合成の盛んな増殖期の菌が極端に減少しているためと思われる。そして、これらPA期菌の抗菌効果の影響が、auto-simulation system内の濃度動態下での投与順序による併用効果



	Max.Kill. down (-ΔLog ₁₀ cfu/ml)	Suppressive area (-ΔLog ₁₀ cfu/ml · h)
●	3.9 (3.5~4.1)	32.7 (30.1~35.8)
▲	3.0 (2.3~3.5)	23.9 (18.5~26.1)
■	4.0 (3.7~4.5)	35.3 (32.6~38.8)

Fig. 9. Antimicrobial activities of flomoxef 2g (ivd,1h) and ABK 0.1g (ivd,1h) alone and in combination against *Staphylococcus aureus* K1 with the auto-simulation system, *in vitro*.

-: control, ○: FMOX alone, △: ABK alone, ●: FMOX_{1h}→ABK, ▲: ABK_{1h}→FMOX, ■: FMOX · ABK
FMOX: flomoxef, ABK: arbekacin

* P<0.05

の違いと関連し、ABK 先行併用時が他の投与順序の場合に比べ併用効果がやや劣る結果となったものと考ええる。今回使用した MRSA に対する FMOX の MIC は $64 \mu\text{g/ml}$ であり、さらに耐性度の強い菌では FMOX 自体の抗菌作用は期待できないため併用順序が併用効果におよぼす影響は少ないと考えるが、FMOX 単独での殺菌作用が期待される菌に対しては併用順序がより重要な因子となるであろう。このような、PA 期にみられる above-MIC 抗菌効果の減弱作用は、他の抗菌薬の併用時にもみられることも報告されており¹⁴⁾、PA SME などの sub-MIC での抗菌効果とともに効果的併用投与方法の 1 つの鍵をにぎるものと考ええる。今後さらにグラム陰性菌について同様の実験を行い、細菌の構造上の違いが併用効果、特に併用投与方法にどのように影響するか検討を重ねたい。

文 献

- 1) 長谷川裕美, 金井厚子, 清水喜八郎, 他: VCM と CPR の MRSA に対する *in vitro* 併用効果—Postantibiotic phase における抗菌効果—。感染症学雑誌 70: 151~160, 1996
- 2) 長谷川裕美, 深田智子, 清水喜八郎, 他: MRSA に対する cefmetazole (CMZ) と fosfomycin (FOM) の併用効果—効果的な FOM 先行投与—。臨床医薬 7: 2359~2366, 1991
- 3) Cars O, Odenholt T I: The postantibiotic sub-MIC effect *in vitro* and *in vivo*. J. Antimicrobial Chemother. 31 (suppl D): 159~166, 1993
- 4) Odenholt T I, Holm S E, Cars O: Effect of benzylpenicillin on *Streptococcus pyogenes* during the postantibiotic phase *in vitro*. J. Antimicrob Chemother. 24: 147~156, 1989
- 5) Odenholt T I, Lowdin E, Cars O: Postantibiotic sub-MIC effect of vancomycin, roxithromycin, spalfroxacin, and amikacin. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 1852~1858, 1992
- 6) Kikuchi K, Totsuka K, Shimizu K, et al.: Postantibiotic effect and postantibiotic sub-MIC effect of benzylpenicillin on villidans streptococci isolated from patient with infective endocarditis. J. Antimicrob Chemother. 34: 687~696, 1994
- 7) 長谷川裕美: Postantibiotic sub-MIC effect (PA SME)。Today's therapy 20: 1~3, 1996
- 8) Oshida T, Onta T, Nakanishi N, et al.: Activity of sub-minimal inhibitory concentrations of aspoxycillin in prolonging the postantibiotic effect against *Staphylococcus aureus*. J. antimicrob Chemother 26: 29~38, 1990
- 9) 菊池 賢, 春木宏介, 柴田雄介, 他: 緑膿菌に対する各種抗菌薬の postantibiotic sub-MIC effect. Chemotherapy 41: 948~953, 1993
- 10) 清水喜八郎, 紺野昌俊: 抗菌力の測定法。新・抗生物質の使い方 第 2 版 (清水喜八郎, 紺野昌俊編) 医学書院, 東京, 287~319, 1993
- 11) Craig W A, Gudmundson S: Postantibiotic effect. Lorian V. ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. Williams and Wilkins. Baltimore, 403~431, 1991
- 12) 長谷川裕美, 乙黒一彦, 清水喜八郎: *Pseudomonas aeruginosa* に対する cefpirome, meropenem および imipenem の抗菌効果—血中濃度動態における抗菌効果について—。日治療会誌 45: 418~424, 1997
- 13) 安永幸二郎, 岡本綾子, 前原敬悟, 他 (関西医科大学内科学第一講座, 塩野義製薬株式会社研究所): 6315-S (Flomoxef) の臨床第一相試験。Chemotherapy 35: 494~517, 1987
- 14) Gudmundsson S, Vogelmann B, Craig W A: Decreased bactericidal activity during the period of the postantibiotic effect. J. Antimicrob Chemother 34: 921~930, 1994

Combination effect of arbekacin and flomoxef against methicillin-resistant
Staphylococcus aureus in vitro

—Antimicrobial activities in postantibiotic phase—

Hiromi Hasegawa^{1,2)}, Kazuhiro Otoguro³⁾ and Kihachiro Shimizu³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital,
2-1-10 Nishiogu, Arakawaku, Tokyo, Japan

²⁾Misato Kenwa Hospital

³⁾The Kitasato Institute

The antimicrobial activities of arbekacin (ABK) or flomoxef (FMOX) at sub- and above-MICs against clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) during the postantibiotic phase (PA-phase) induced by FMOX or ABK were examined. Antimicrobial activities were determined growth suppression (postantibiotic sub-MIC effect: PA SME) at sub-MICs, and bactericidal activity at sub- and above-MICs. During the PA-phase induced by FMOX, growth suppression and bactericidal activity of ABK were enhanced at sub- and above-MICs, compared with the non PA-phase. On the other hand, during the PA-phase induced by ABK, bactericidal activity was declined at above-MICs compared with non PA-phase. These suggest that not only enhancement of growth suppression and bactericidal activity at sub-MICs, but decline of bactericidal activity at above-MICs during PA-phase were factors of combination effect of ABK and FMOX against MRSA.