

【原著・基礎】

MRSA に対する vancomycin と β -ラクタム薬の *in vitro* 併用効果

地主 豊・木村 美司・宗景 正・吉田 勇・佐々木 繁

塩野義製薬株式会社創薬研究所*

(平成 11 年 1 月 5 日受付・平成 11 年 4 月 5 日受理)

1995 年～1997 年の 3 年間に臨床分離された methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 560 株に対する vancomycin (VCM) と flomoxef (FMOX), cefpirome (CPR) および imipenem (IPM) の β -ラクタム薬との *in vitro* 併用効果を checker board 法により測定し MIC および fractional inhibitory concentration index (FIC index) を求め検討した。MRSA 560 株に対する VCM 単剤の MIC は MIC₉₀ 値で 3 年間とも 1 μ g/ml を示し, 4 μ g/ml 以上を示す菌株は 1 株もなかった。 β -ラクタム薬単剤の感受性も 3 年間で変化はなく, MIC₉₀ 値は FMOX 128 μ g/ml, CPR 64 μ g/ml および IPM 64 μ g/ml を示した。最小 FIC index の検討では, VCM と FMOX および VCM と IPM の組み合わせではそれぞれ 90% 以上の菌株に対して各年度ともに FIC index が 0.5 以下の相乗効果が認められ, 残りの菌株はすべて, FIC index 0.5 から 1.0 以下の相加効果を示した。VCM と CPR の組み合わせでは多くの菌株に対して相加効果を示した。また, いずれの組み合わせにおいても FIC index が 2.0 以上の不関および拮抗作用を示す菌株は認められなかった。VCM と FMOX の併用による一定濃度殺菌作用では VCM 0.5 μ g/ml と FMOX 2, 4, 8 μ g/ml を併用した場合に VCM 単剤に比べ殺菌作用に増強がみられ, 殺菌作用の面からも併用効果が認められた。これらの成績から VCM と FMOX および VCM と IPM の併用は MRSA 感染症の治療に有効であることが示唆された。

Key words: MRSA, *in vitro* 併用効果, vancomycin, β -ラクタム薬

Vancomycin (VCM) は 1991 年に本邦において抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の注射薬として承認されて以来 MRSA 感染症に対し優れた抗菌薬として使用され, 臨床での有効性, 安全性を検討した報告も多い^{1,2}。また, 現在まで明らかに VCM 耐性を示す MRSA は報告されていない。しかし, MRSA 感染症に対して VCM 単剤治療では副作用, 組織移行性等の問題からその効果を十分に発揮し難い場面も考えられる。このような VCM 単剤では十分に効果が期待できないような MRSA 感染症に対して VCM と他剤との併用療法が考えられ, このような場合での有効性と安全性を検討した報告もなされている³⁻⁶。

今回, VCM と他剤との併用効果を検討するために 1995～1997 年の 3 年間に臨床で分離された MRSA に対する VCM と flomoxef (FMOX), cefpirome (CPR) および imipenem (IPM) の β -ラクタム薬との *in vitro* 併用効果について比較検討したので, その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

力価の明らかな, vancomycin (VCM, 日本イーライリリー) と β -ラクタム薬として flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefpirome (CPR, 塩野義製薬), imipenem (IPM, 萬有製薬) の 3 種を使用した。

2. 使用菌株

1995 年～1997 年の 3 年間に全国の施設で臨床分離され, シオノギ研究所に分与された *Staphylococcus aureus* の中で oxacillin が 4 μ g/ml 以上を示した株を MRSA とし, FMOX, CPR, IPM の MIC が 2 μ g/ml 以上を示した 560 株を使用した。各年度における使用分離株数は 1995 年 164 株, 1996 年 167 株, 1997 年 229 株であった。また, 併用での殺菌作用実験には, VCM と FMOX の組み合わせで fractional inhibitory concentration index (FIC index) が 0.5 以下の相乗効果が認められた菌株 MRSA A-1930 を用いた。

3. MIC および FIC index の測定

VCM および β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) の単独時と併用時の MIC 測定は日本化学療法学会標準法^{7,8)}に準じ cation-adjusted Mueller-Hinton broth (MH B, Difco) で薬剤を 2 倍希釈系列を作製し 96 穴マイクロプレートを用いて微量液体希釈法で行った。薬剤濃度は VCM が 0.06～8 μ g/ml, β -ラクタム薬は 0.5～128 μ g/ml の範囲で行った。最終接種濃度が約 5×10^4 CFU/ウェルになるように菌液を接種し, 35°C, 24 時間培養後に単独時および併用時の MIC を判定した。FIC index の測定は, checker board 法に従い, 以下の計算式により求めた。

FIC index

$$= \frac{\text{薬剤Aの併用時MIC値} \times \text{薬剤Bの併用時MIC値}}{\text{薬剤Aの単独時MIC値} + \text{薬剤Bの単独時MIC値}}$$

なお、FIC index の値が 0.5 以下を相乗効果、0.5 から 1.0 以下を相加効果、1.0 から 2.0 以下を不関、2.0 を超えた値を拮抗とした。

4. MRSA に対する VCM と FMOX の一定濃度殺菌作用

一定濃度殺菌作用は、VCM と FMOX の組み合わせで FIC index が 0.5 以下の相乗効果を示した A-1930 株を用い単独時と併用時の殺菌力を比較検討した。寒天平板上に発育した菌を MHB に接種し前培養を行い $10^7 \sim 10^8$ CFU/ml の対数増殖期の菌液を $10^5 \sim 10^6$ CFU/ml になるように調整し、VCM および FMOX の単独あるいは両剤を添加し 37°C で振盪培養した。生菌数を培養 2, 4, 6, 8, 24 時間後に測定し増殖曲線を求め殺菌作用を調べた。

II. 結 果

1. MIC 測定結果

使用菌株に対する β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) および VCM の MIC 分布を Tables 1, 2 に示した。MRSA 560 株に対する β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) の MIC は広範囲に分布し、MIC₉₀ 値は 1995 年~1997 年の各年度で変動はなく、FMOX は 128 μ g/ml, CPR が 64 μ g/ml, IPM が 64 μ g/ml であった (Table 1)。VCM の MIC 値は各年度共に 0.5~2 μ g/ml の狭い分布領域を示し、4 μ g/ml 以上を示す菌株はなかった。MIC₉₀ 値は 1 μ g/ml と優れた抗菌力を示し、分離年度による変動はほとんど見られなかった (Table 2)。

2. VCM と β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) との併用効果

VCM と β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) との併

用効果 (FIC index 分布) の成績を Tables 3~5 に示した。VCM と FMOX の組み合わせでは最小 FIC index が 0.5 以下の相乗効果を示す菌株の割合は、1995 年 92.7%, 1996 年 92.2%, 1997 年 95.7% であり、残りの菌株に対してはすべて相加効果が認められた (Table 3)。VCM と CPR の組み合わせでは相乗効果を示す菌株の割合は、1995 年 9.8%, 1996 年 15.0%, 1997 年 14.7% と少なく大半の菌株は相加効果であった (Table 4)。VCM と IPM の組み合わせでは相乗効果を示す菌株の割合は、1995 年 91.5%, 1996 年 95.8%, 1997 年 95.3% であった (Table 5)。VCM と FMOX あるいは IPM の組み合わせでは 90% 以上の菌株に対し相乗効果を示した。また、いずれの組み合わせにおいても年度による大きな変動はなかった。以上の成績を MRSA 使用全株 560 株でまとめた結果を Table 6 に示した。MRSA 560 株に対して VCM と β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) の組み合わせすべてに相加効果以上の併用効果が認められた。VCM と FMOX および VCM と IPM の組み合わせでは 90% 以上に菌株に対して相乗効果を示した。また、 β -ラクタム薬単剤時の MIC 値と FIC index 値との間に関連性は認められなかった。3 年間の全菌株における最小 FIC index の平均は VCM と FMOX の組み合わせで 0.39, VCM と CPR で 0.59, VCM と IPM で 0.33 を示し、すべての組み合わせに不関、拮抗作用を示す菌株は認められなかった。

VCM と β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) 併用時の各薬剤の MIC 変化を Table 7 に示した。単独時の MIC と最小 FIC index を示す併用時部分の MIC との差を比較した場合、VCM と FMOX の組み合わせでは VCM の MIC は 1/2~1/8 以下、FMOX の MIC は 1/4~1/256 以下に低下し 90% 以上の菌株において VCM の MIC は 1/4 以下、FMOX の MIC は 1/8 以下に低下

Table 1. Susceptibility distribution of β -lactams against clinical isolates of MRSA

Antibiotic	Year	Number of strains								Total	MIC ₅₀	MIC ₉₀
		MIC (μ g/ml)										
		2	4	8	16	32	64	128	>128			
FMOX	1995		1	3	12	65	48	35		164	64	128
	1996		1	13	37	57	41	17	1	167	32	128
	1997		3	15	48	92	44	22	5	229	32	128
CPR	1995			1	2	74	73	14		164	64	64
	1996			4	15	95	47	6		167	32	64
	1997		1		26	121	71	10		229	32	64
IPM	1995	2	2	9	39	65	44	3		164	32	64
	1996	10	12	25	40	52	22	6		167	16	64
	1997	11	21	35	66	56	31	9		229	16	64

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: ≥ 4 μ g/ml)

FMOX: flomoxef, CPR: ceftiprome, IPM: imipenem

した。VCMとCPRの組み合わせではVCMのMICは1/2~1/16以下、CPRのMICは1/4~1/64以下に低下し、90%以上の菌株においてVCMのMICは1/2以下、CPRのMICは1/4以下に低下した。VCMとIPMの組み合わせではVCMのMICは1/2~1/8以下、IPMのMIC 1/2~1/256以下に低下し、90%以上の菌株に対しVCMのMICは1/4以下、IPMのMICは1/8以下に低下した。VCMとFMOXおよびVCMとIPMを併用した場合、併用両薬とも比較的大幅なMIC低下を示す傾向が見られた。

3. VCMとFMOXの併用時殺菌作用

VCM, FMOXの単独時と併用時の殺菌作用の成績をFig. 1に示した。VCM, FMOXの単独時と併用時の殺菌作用を比較するとVCM 0.5 µg/ml単独ではコントロ

ールと同様に増殖した。FMOX 8 µg/ml単独では8時間までは殺菌的に作用し24時間ではコントロールと同様に増殖した。一方VCM 0.5 µg/mlにFMOX 2, 4, 8 µg/mlの濃度で併用した場合、VCM単独時を上回る殺菌作用を示し殺菌力の増強が認められた。

III. 考 察

臨床で分離された *Staphylococcus aureus* の中で methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の占める割合は佐々木ら⁹⁾, 木村ら^{10,11)}, の成績によると1992年度58.0%, 1994年度50.4%, 1996年度では60.4%であり、依然として高率で推移している。同じ報告の中で木村らは作用機作の異なる6種の薬剤からMRSAの薬剤耐性パターンを調べMRSAの多剤耐性化傾向が進んでいることを指摘している。VCMは1991年に本邦において抗MRSA注射薬として承認されて以来MRSA感染症の治療薬に使用されているが、明らかにVCM耐性を示すMRSAは報告されていない。今回われわれが検討した結果、MRSA 560株に対してVCMのMICは0.5~2 µg/ml範囲に分布し、大半の菌株は1 µg/mlであった。また、木村ら¹¹⁾, 猪狩ら¹²⁾の報告と同様にVCM耐性のMRSAは認められなかった。しかし、腎毒性等の副作用を考慮しVCMの投薬量を減らして血中濃度を低濃度に抑える場合、あるいはVCMの移行が悪い組織などにおけるMRSA感染症に対してはVCM単独ではその効果が不十分となる場合も考えられる。これらの問題の改善あるいは軽減を目的とし、VCMとβ-ラクタム薬との併用が検討³⁻⁶⁾されている。今回、1995年~1997年に全国の施設から臨床分離されたMRSA

Table 2. Susceptibility distribution of vancomycin against clinical isolates of MRSA

Year	Number of strains								MIC ₅₀	MIC ₉₀	
	VCM MIC (µg/ml)										
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	Total	(µg/ml)	
1995		4	158	2					164	1	1
1996		3	162	2					167	1	1
1997		7	210	12					229	1	1

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: ≥4 µg/ml)
VCM: vancomycin

Table 3. FIC index distribution of vancomycin in combination with flomoxef against MRSA - In relation to MIC of flomoxef -

Year	FIC index	Number of strains							Total	%
		FMOX MIC (µg/ml)								
		2	4	8	16	32	64	128	>128	
1995	≤0.5		1	2	12	64	46	27	152	92.7
	0.5~≤1.0			1	1	2	8		12	7.3
	1.0~2.0, ≥2.0								0	0
	Total		1	3	12	65	48	35	164	100
1996	≤0.5		1	11	35	56	39	12	154	92.2
	0.5~≤1.0			2	2	1	2	5	13	7.8
	1.0~2.0, ≥2.0								0	0
	Total		1	13	37	57	41	17	167	100
1997	≤0.5		3	15	48	91	42	18	219	95.7
	0.5~≤1.0				1	2	4	3	10	4.3
	1.0~2.0, ≥2.0								0	0
	Total		3	15	48	92	44	22	229	100

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: ≥4 µg/ml)
FMOX: flomoxef

560 株に対する VCM と β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) の *in vitro* 併用実験の結果, VCM と β -ラクタム薬 (FMOX, CPR, IPM) の組み合わせすべてに相加効果以上の成績が得られ拮抗作用は認められなかった。出口ら¹³⁾も MRSA に対する VCM と β -ラクタム薬

(FMOX, CPR, IPM) の組み合わせにおいて *in vitro* 併用実験での有効性を報告している。今回, VCM に FMOX あるいは IPM を併用した場合, 90% 以上の菌株に対し相乗効果が認められ, この割合は検討した 3 年間に変動はなかった。VCM に β -ラクタム薬 (FMOX, CPR,

Table 4. FIC index distribution of vancomycin in combination with ceftiofime against MRSA
- In relation to MIC of ceftiofime -

Year	FIC index	Number of strains								Total	%
		CPR MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		2	4	8	16	32	64	128	>128		
1995	≤ 0.5				1	6	6	3		16	9.8
	$0.5 \sim \leq 1.0$			1	1	68	67	11		148	90.2
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	0
	Total			1	2	74	73	14		164	100
1996	≤ 0.5			1	2	11	11			25	15.0
	$0.5 \sim \leq 1.0$			3	13	84	36	6		142	85.0
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	0
	Total			4	15	95	47	6		167	100
1997	≤ 0.5				3	10	18			31	13.5
	$0.5 \sim \leq 1.0$		1		23	111	53	10		198	86.5
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	0
	Total		1		26	121	71	10		229	100

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)

CPR: ceftiofime

Table 5. FIC index distribution of vancomycin in combination with imipenem against MRSA
- In relation to MIC of imipenem -

Year	FIC index	Number of strains								Total	%
		IPM MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		2	4	8	16	32	64	128	>128		
1995	≤ 0.5	2	2	9	39	64	32	2		150	91.5
	$0.5 \sim \leq 1.0$					1	12	1		14	8.5
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	0
	Total	2	2	9	39	65	44	3		164	100
1996	≤ 0.5	10	12	25	40	51	19	3		160	95.8
	$0.5 \sim \leq 1.0$					1	3	3		7	4.2
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	0
	Total	10	12	25	40	52	22	6		167	100
1997	≤ 0.5	11	21	35	66	52	30	3		218	95.2
	$0.5 \sim \leq 1.0$					4	1	6		11	4.8
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	0
	Total	11	21	35	66	56	31	9		229	100

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)

IPM: imipenem

Table 6. FIC index distribution of vancomycin in combination with β -lactams against all 560 MRSA strains isolated in 1995~1997

Combination with	FIC index	Number of strains							%	Mean FIC index	
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		2	4	8	16	32	64	128			>128
FMOX	≤ 0.5		5	28	95	211	127	57	2	93.8	0.39
	$0.5 \sim \leq 1.0$			3	2	3	6	17	4	6.3	
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	
	Total		5	31	97	214	133	74	6	100	
CPR	≤ 0.5			1	6	27	35	3		12.9	0.59
	$0.5 \sim \leq 1.0$		1	4	37	263	156	27		87.1	
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	
	Total		1	5	43	290	191	30		100	
IPM	≤ 0.5	23	35	69	145	167	81	8		94.3	0.33
	$0.5 \sim \leq 1.0$					6	16	10		5.7	
	$1.0 \sim 2.0, \geq 2.0$									0	
	Total	23	35	69	145	173	97	18		100	

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)

FMOX: flomoxef, CPR: cefpirome, IPM: Imipenem

Table 7. Decrease of each antibiotic MIC in the combinations of vancomycin with β -lactams

Combination	degree of MIC decrease	Number of strains									
		degree of MIC decrease									
		1 512	1 256	1 128	1 64	1 32	1 16	1 8	1 4	1 2	1 1
VCM + FMOX	FMOX	2	6	56	146	145	151	54			
	VCM						72	453	35		
VCM + CPR	CPR			21	133	201	84	93	28		
	VCM					5	6	72	477		
VCM + IPM	IPM	7	50	112	104	99	141	46	1		
	VCM						197	332	31		

□: represented area covering 90%

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)

FMOX: flomoxef, CPR: cefpirome, IPM: imipenem

IPM)を併用すると、いずれの組み合わせとも全株においてVCMのMICは1/2以下になり、VCMとFMOXおよびVCMとIPMを併用した場合には90%以上の菌株においてVCMのMICは1/4以下に低下した。MRSAに対するVCMのMIC₉₀値と比較した場合、単独時で1 $\mu\text{g/ml}$ であったものがFMOXあるいはIPMを併用すると90%以上の菌株においてMIC₉₀値は0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度まで低下し、VCMの投薬量を軽減できる可能性が示唆された。また、殺菌作用の面からも併用による殺菌力の増強が認められた。これらの結果は1993年に長谷川ら³⁾が報告した成績と同様であり、現在、多剤耐性化傾向が進んでいるMRSA¹¹⁾に対しても

優れた併用効果に変化はなかった。

最近、花木ら¹⁴⁾はMRSAの5~10%にVCMにヘテロ耐性を示すMRSAが存在し、これらの株においてVCMと β -ラクタム薬の*in vitro*併用で β -ラクタム薬のきわめて低濃度域の限られた部分において拮抗作用が認められると報告している。しかし、今回われわれはヘテロ耐性についての検討は実施していないがMRSA 560株を選び、常法通りにFIC実験を行った結果、拮抗を示す菌株は1株も認められなかった。

長谷川ら³⁾はより臨床に近い形での検討を行うためヒト血中濃度動態で薬剤を作用させ、抗菌力を経時的に測定できる*in vitro* auto-simulation systemを用い、

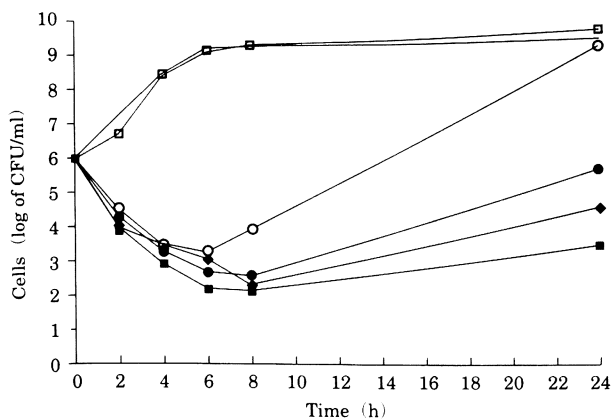


Fig. 1. Bactericidal activities of vancomycin and flomoxef alone and in combinations against MRSA A-1930. MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)

—: control, □: VCM $0.5 \mu\text{g/ml}$, ○: FMOX $8 \mu\text{g/ml}$, ●: VCM ($0.5 \mu\text{g/ml}$) + FMOX ($2 \mu\text{g/ml}$), ◆: VCM ($0.5 \mu\text{g/ml}$) + FMOX ($4 \mu\text{g/ml}$), ■: VCM ($0.5 \mu\text{g/ml}$) + FMOX ($8 \mu\text{g/ml}$)

VCM と FMOX を併用投与した場合の種々の実験結果から VCM の 1 回投与量は常用量またはそれ以下の投与量で β -ラクタム薬と併用投与することが優れた臨床効果に結びつくと考えられている。また、清水ら¹⁵⁾は *in vitro* で VCM と FMOX の組み合わせで相乗効果を示した 6 株について臨床成績を報告していたが、すべてに改善以上の成績であった。高岡ら¹⁶⁾は術後重症 MRSA 感染症患者に VCM を常用量の半量投与と β -ラクタム薬 (FMOX あるいは IPM) の併用で奏功した臨床成績を報告している。今回、われわれが行った最近臨床で分離された MRSA 560 株を用いた *in vitro* 併用成績も同様に VCM と β -ラクタム薬併用による FIC index および殺菌作用の両面において優れた併用効果を示し、すべての組み合わせに拮抗作用を示す菌株は 1 株もなかった。

以上より MRSA 感染症に対して VCM 単剤治療では副作用、組織移行性などの問題からその効果が十分に発揮され難い場合に、VCM と FMOX あるいは VCM と IPM の併用により VCM の治療効果が高められることが示唆された。

文 献

1) 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 他: MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨

床研究。Chemotherapy 40: 86~101, 1992

- 2) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 他: MRSA 感染症に対する注射用塩酸 vancomycin の臨床成績。Chemotherapy 42: 192~201, 1994
- 3) 長谷川裕美, 江成唯子, 柴田雄介, 他: MRSA に対する Vancomycin と β -ラクタム剤との *in vitro* 併用効果—併用投与方法について—。Chemotherapy 41: 465~476, 1993
- 4) 高橋公毅, 菅野治重: MRSA に対する vancomycin と他剤との併用—殺菌作用および腎毒性—。日本化学療法学会雑誌 43: 907~918, 1995
- 5) 佐藤 征, 三浦富智, 工藤恵美, 他: Carbapenem 剤耐性 MRSA に対する Vancomycin と Carbapenem 剤の *in vitro* 併用効果。Jpn. J. Antibiotics 50: 711~716, 1997
- 6) 豊川真弘, 浅利誠志, 堀川昌行, 他: cefotiam/vancomycin, cefotiam/arbekacin および minocycline/vancomycin の *in vitro* 併用効果。日本化学療法学会雑誌 44: 590~593, 1996
- 7) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 8) 日本化学療法学会: 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1992 年)。Chemotherapy 41: 183~189, 1993
- 9) 佐々木繁, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。日本化学療法学会雑誌 43: 12~26, 1995
- 10) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その 1 1994 年度分離グラム陽性球菌について—。日本化学療法学会雑誌 44: 595~609, 1996
- 11) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その 1 1996 年度分離グラム陽性球菌について—。日本化学療法学会雑誌 46: 324~342, 1998
- 12) 猪狩 淳, 井上松久, 西野武志, 他: 臨床材料分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (2 年次報告)。Jpn. J. Antibiotics 52(2): 47~68, 1998
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: β -Lactams と Vancomycin の抗菌併用効果。I. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を対象とした成績。Jpn. J. Antibiotics 46: 939~945, 1993
- 14) 花木秀明, 稲葉陽子, 佐々木和美, 他: バンコマイシンヘテロ耐性黄色ブドウ球菌の検出方法。Jpn. J. Antibiotics 51: 521~530, 1998
- 15) 清水喜八郎, 折津 癒, 菅野治重, 他: MRSA 感染症に対するバンコマイシンの治療経験。Jpn. J. Antibiotics 49: 782~799, 1996
- 16) 高岡 徹, 中村純太, 柏木三喜也, 他: 術後重症 MRSA 感染症に対する vancomycin と β -ラクタム剤の併用投与による治療経験。化学療法の領域 11: 101~105, 1995

In vitro combination effects of vancomycin and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yutaka Jinushi, Yoshiji Kimura, Tadashi Munekage,
Isamu Yoshida and Shimaru Sasaki

Discovery Research Laboratories, Shionogi and Co., Ltd., 3-1-1 Futaba-cho,
Toyonaka, Osaka 561-0825, Japan

We determined the *in vitro* combination effects of vancomycin (VCM) plus flomoxef (FMOX), VCM plus cefpirome (CPR), and VCM plus imipenem (IPM) by the checkerboard method on 560 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which were clinically isolated in 1995, 1996 and 1997, and compared their MICs and fractional inhibitory concentration (FIC) index. For these three years, the antibacterial activities of VCM alone showed high levels against the 560 MRSA with the same MIC₉₀ of 1 μ g/ml, and no strains detected of MIC with more than 4 μ g/ml. During the same period, each β -lactam alone demonstrated the same antibacterial activities with the same MIC₉₀ of 128 μ g/ml, 64 μ g/ml and 64 μ g/ml to FMOX, CPR and IPM, respectively. Combinations of VCM plus FMOX and of VCM plus IPM displayed synergistic effects, an FIC index of ≤ 0.5 against more than 90% of the strains, and additive effects, an FIC index from >0.5 to < 2.0 against all other strains. The combination of VCM plus CPR led to additive effects against most strains. None of the combinations showed antagonistic effects, an FIC index of ≥ 2.0 , against any of the strains. By comparing the bactericidal activities against MRSA, the combinations of 0.5 μ g/ml VCM plus 2, 4 and 8 μ g/ml FMOX showed higher activities than that of each antibiotic alone. These results suggest that combination therapies of VCM plus FMOX and of VCM plus IPM can be useful in the treatment of MRSA infection.