【原著・基礎】

血液由来 MRSA に対する各種抗菌薬と arbekacin の併用効果の検討

渋谷 泰寛¹・大野 高司²・伊東 紘一¹ 「自治医科大学臨床検査医学* ²同 臨床検査部

(平成 12 年 10 月 19 日受付・平成 13 年 1 月 15 日受理)

1996 年 11 月 から 1999 年 4 月 の 間 に、血 液 培 養 か ら 分 離 さ れ た 臨 床 分 離 methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) 206 株について arbekacin (ABK) と各種抗菌薬 (cefepime (CFPM), flomoxef (FMOX), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), imipenem /cilastatin (IPM/CS), minocycline (MINO), fosfomycin (FOM), levofloxacin (LVFX), cefmetazole (CMZ), teicoplanin (TEIC), vancomycin (VCM))との併用効果について *in vitro* の検討を行った。MIC 値の測定は日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)で行った。ABK と他薬との併用効果は ABK 100 mg 投与後 3 時間の血中濃度を 1 とした時の各種抗菌薬常用量投与後 3 時間の血中濃度の比に薬剤を混合し て測定を行った。併用効果は、fractional inhibitory concentration(FIC)index で評価した。ABK の単独 MIC₉₀ 値は 2 μg/mL で, 0.25~4 μg/mL の間に MIC 値が分布した。各種抗菌薬との併用によって, ABK の MIC 値分布は感性に移動し、TEIC+ABK において著明であった。ABK との併用によって IPM/CS, LVFX の MIC 分布曲線は感性に移動した。FIC index の平均値は、IPM/CS は 0.85、LVFX は 0.89 であ った。ABK との併用によって TEIC,VCM の MIC 値分布は軽度感性に移動した。FIC index の平均値は VCM+ABK が 1.15、TEIC+ABK が 0.93 で、TEIC では 52.3% で、VCM は 37.9% の菌株が相乗または相 加効果を示した。拮抗を示した薬剤、菌株は1株もなかった。以上の結果より、IPM/CS、LVFX と ABK との併用は MRSA 感染症治療のひとつの選択肢となりうる可能性が示唆された。また、菌株によっては ABK と VCM, TEIC の併用効果も可能であると考えられた。

Key words: MRSA, arbekacin, 併用効果, 血液培養, キノロン系抗菌薬

MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) 感染症における問題点は、緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌との混合感染"グリコペプタイド低感受性菌の出現²、膿瘍・髄膜炎など治療抵抗性の例への対応である。

こうした場合、MRSA に抗菌活性を有する薬剤の併用と他の薬剤との併用が検討されている $^{3-11}$ 。Arbekacin(ABK)は抗 MRSA 薬として広く使用されているが、耐性菌が数%存在し $^{12.131}$ 、腎機能障害などの副作用が存在するとされる。しかし、MRSA 以外にも緑膿菌などに対しても抗菌活性を有し、post-antibiotic effect を有することが知られている 141 。

今回われわれは、血液由来の MRSA 206 株について各種 抗菌薬と ABK との併用効果について in vitro の検討を行っ た。

I. 材料・方法

1996年11月から1999年4月の間に自治医科大学附属病院中央検査部細菌検査室で血液培養検体から分離した MRSA (methicillin - resistant Staphylococcus aureus) 206株を対象とした。Oxacillinに対する MIC 値が4μg/mL以上のS. aureus を MRSA とした。

MIC 値の測定は、日本化学療法学会標準法(微量液 体希釈法) に準じて行った。MIC 値を測定した薬剤は、 cefepime(CFPM), flomoxef(FMOX), cefazolin(CEZ), cefotiam (CTM), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), imipenem/cilastatin(IPM/CS), minocycline(MINO), fosfomycin (FOM), levofloxacin (LVFX), cefmetazole (CMZ), teicoplanin (TEIC), vancomycin (VCM), ABKの13薬剤である。これらの薬剤単独のMIC値お よびABKとの併用時のMIC値の測定を行った。ABK と他剤との併用効果は ABK 100 mg 投与後 3 時間の血 中濃度を1とした時の各種抗菌薬常用量投与後3時間 の血中濃度の比に薬剤を混合し、混合液を2倍段階希 釈して MIC 測定を行った。ABK との併用効果試験薬 剤 と 混 合 比 率 は、CFPM が 1:7.31、FMOX が 1: 2.04, CEZ が 1:7.31, CTM が 1:4.23, SBT/ABPC が 1:4.81, IPM/CS が 1:1.04, MINO が 1:1.15. FOM が 1: 19.23, LVFX が 1: 0.32, CMZ が 1: 5.88, TEIC が 1:7.38, VCM が 1:5.31 である。 なお, 併用 時の MIC 値が単独の MIC 値を超える場合は、単独の MIC 値を併用時の MIC 値とした。

併用効果は FIC (fractional inhibitory concentration) index を用いて表示し、FIC Index = (併用時の薬剤 Aの MIC/単独時の薬剤 Bの MIC) + (併用時の薬剤 Bの MIC/単独時の薬剤 Bの MIC) とした。FIC index ≤ 0.5 を相乗効果、0.5 < FIC index ≤ 1.0 を相加効果、1.0 < FIC index ≤ 2.0 を不関、2.0 < FIC index を拮抗と判定した。

II. 結果

1. 各抗菌薬単独での MRSA に対する MIC 値分布 Table 1 に各抗菌薬単独 MRSA に対する感受性分布を示した。抗 MRSA 薬では、VCM と TEIC はほぼ同様の分布をとるが、TEIC では MIC 値が $4\mu g/mL$ 、8 $\mu g/mL$ を示す株が各 1 株存在し、VCM に比較して耐性化傾向を示した。ABK はこれらの 2 薬剤に比較して感性側分布しているが MIC 値が $2\mu g/mL$ 、 $4\mu g/mL$ を示す株がそれぞれ 14 株、8 株存在した。MIC $\mathfrak m$ 値は VCM、TEIC、ABK ともに $2\mu g/mL$ であったが、MIC $\mathfrak m$ 値は それぞれ $1.0\mu g/mL$ 、 $0.5\mu g/mL$ であった。

他の抗菌薬では、CFPM、CEZ は 90% 以上の菌株が National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の耐性基準¹⁵⁰である 32 µg/mL 以上の MIC 値を示した。MIC₉₀ 値は、CFPM、FMOX、CEZ、CTM、FOM が ≥ 64 µg/mL、SBT/ABPC が 32 µg/mL、IPM/CS が 64 µg/mL、MINO が 32 µg/mL、LVFX が > 16 µg/mL、CMZ が > 8 µg/mL であった。

2. ABK と併用時の抗菌薬 MIC 値分布 Table 2 に ABK との併用時の抗菌薬 MIC 値分布を示した。

IPM/CS、LVFX は併用により著明に感受性側に分布が変化し、MIC $_90$ 値は IPM/CS が \ge 64 μ g/mL から 1.04 μ g/mL へ、LVFX は>16 μ g/mL か ら 0.32 μ g/mL へと変化した。TEIC、VCM は軽度感性側に変化し、MIC $_90$ 値は VCM が 2 μ g/mL から 1 μ g/mL へ、TEIC が 2 μ g/mL から 0.92 μ g/mL へ変化した。

3. 各薬剤との併用による ABK の MIC 値分布

Table 3 に各薬剤との併用による ABK の MIC 値分布を示した。IPM/CS、LVFX との併用によって軽度感性側に分布が変化した。VCM、TEIC との併用によって著明に感性側に変化し、MIC $_{90}$ 値は ABK 単独で $2.0\,\mu g/$ mL が IPM/CS、LVFX 併 用 時 は $1\,\mu g/$ mL $^{\wedge}$ VCM 併用時は $0.25\,\mu g/$ mL $^{\wedge}$ と変化した。TEIC との併用時の ABK の MIC $_{90}$ 値は、単独時 $1\,\mu g/$ mL $^{\wedge}$ ら併用時には $\leq 0.125\,\mu g/$ mL $^{\wedge}$ と変化した。

4. 各薬剤と ABK との併用による FIC index

Fig. 1 に各薬剤と ABK との併用による FIC index を示した。FIC index の平均値がもっとも低値であったのは CEZ, CTM の 0.8 で、多くの抗菌薬との併用によって FIC index の平均値は 1.0 以下を示した。IPM/CS は 0.85、LVFX は 0.89、VCM は 1.15、TEIC は 0.93

であった。

5. 各薬剤と ABK との併用による FIC index の分布 Fig. 2 に各薬剤と ABK との併用による FIC index の 分布を示した。FIC index \leq 0.5 の相乗効果の比率がもっとも高かったのは MINO の 13.6% であった。FIC index \leq 1.0 の相乗または相加効果を示した株の比率は TEIC がもっとも高く(52.3%),多くの抗菌薬は 30~40% が相乗または相加効果を示した。 VCM は 37.9% の菌株が相乗または相加効果を示した。 なお, \geq 2.0 の 拮抗を示した薬剤, 菌株は存在しなかった。

III. 考 第

ABK は他のアミノグリコシド系抗菌薬と同様に細菌 のリボゾームに特異的に結合して蛋白合成を阻害するこ とによって抗菌力を発揮する。他に細胞膜を障害する作 用や DNA 合成開始阻害作用も認められる。MRSA の 産生するAPH (3') (phosphotransferase (3')), AAD (4', 4") (adenyltransferase (4', 4")), APH (2")/AAC (6') (phosphotransferase (2")/acetyltransferase (6')) に安定であるため MRSA にも抗菌力を発揮する。アミ ノグリコシド系抗菌薬はブドウ球菌のみならず緑膿菌を はじめとするグラム陰性桿菌にも抗菌力を有する1%。し かし、ABK には臨床使用開始当初から耐性菌が 2~6% 存在する12.13)。こうした観点から近年各種抗 MRSA 薬 と特にβ-ラクタム系抗菌薬との併用効果が検討されて いる。ABKに関してはいくつかの併用の報告があ り^{6.11)}、ABKと IPM/CSの併用の相乗・相加作用が報 告されている。。

今回の検討は血液由来の臨床分離株を用いて ABK と 各種抗菌薬との併用効果を検討した。LVFX において FIC index は IPM/CS と同様の分布を示し、ABK の MIC90 値は LVFX の併用によって著明な改善を示し た。

抗 MRSA 薬の組合せでは、TEIC (0.93) の FIC index は VCM (1.15) の FIC index に比較して低値で相乗効果を示した菌株の割合も多かった。また、併用による MIC 値の低下傾向も著明であった。したがって TEIC の方が VCM に比較して併用効果が強いと考えられる。

他系統の抗菌薬の併用効果については CEZ, CTM の FIC index がそれぞれ 0.8 ± 0.29 , 0.8 ± 0.28 , 分布は $0.15\sim1.23$, $0.13\sim1.13$ までで良好な併用効果が認められた。しかし、CTM、CEZ はほとんどの菌株が耐性を示しており、臨床的に有効性は期待できない。

LVFX、IPM/CSとの併用ではABKのMIC値は全菌株が1µg/mL以下であった。IPM/CS、LVFXともにABKとの併用によってMRSAに対する抗菌効果が期待できると考えられる。今後キノロン系抗菌薬の静注用製剤の臨床使用開始に伴い、ABKとLVFXとの併用のMRSA血液感染症治療への有用性が期待される。IPMに関してはABKとの併用に関しては基礎的、臨床

Table 1. MIC distribution of antimicrobial agents against MRSA isolated from blood cultures

	No. of	MIC (μg/mL)													
	strains	≤0.125	0. 25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64	MIC ₅₀	MIC	MIC.	
VCM	206		0.5° 0.5° 1°	3.4 3.9 7	85. 4 89. 3 176	10. 7 100 22						1	1	2	
TEIC	44			9. 1 9. 1 4	72.6 81.8 32	13.6 95.5 6	2.3 97.7 1	2.3 100 1				1	1	2	
ABK	206		23.8° 23.8° 49°	42. 2 66 87	47. 1 89. 3 97	6. 8 96. 1 14	3.9 100 8					0.5	1	2	
MPIPC	206							1 1 2	0.5 1.5 1		98.5 100 203	≥64	≥64	≥64	
CFPM	206							1 1 2			99 100 204	≥64	≥64	≧64	
FMOX	162					0.6 0.6 1	0.6 1.2 1	5. 6 6. 8 9	5. 6 12. 3 9	14.8 27.2 24	78.6 100 202	≥64	≥64	≥64	
CEZ	206				0.5 0.5 1		0.5 1 1			1 1.9 2	98. 1 100 202	≥64	≥64	≧64	
СТМ	206						1 1 2			2. 4 3. 4 5	96. 6 100 199	≧64	≧64	≥64	
SBT/ ABPC	206						0. 5 0. 5 1	0.5 0.5 1	18. 4 19. 4 38	72.3 91.7 149	8.3 100 17	32	32	32	
IPM/ CS	206			1··· 1··· 2···	1.9 2.9 4	2. 4 5. 3 5	1.9 7.3 4	4. 9 12. 1 10	11.7 23.8 24	29. 6 53. 4 61	70. 4 100 145	32	≧64	≧64	
MINO	206			29.1** 29.1** 60**	20 49 41		0.5 49.5	2. 4 51. 9 5	28. 2 80. 1 58	18.9 99 39	1 100 2	8	16	32	
FOM	206							1.9 1.9 4	3. 4 5. 3 7	2.4 7.8 5	92. 2 100 190	≧64	≧64	≥64	
LVFX	206		3. 4 3. 4 7	4.4 7.8 9	1.5 9.2 3	2.9 12.1 6	4.9 16.9 10	8. 7 25. 7 18	74. 3**** 100**** 153****			>16	>16	>16	
CMZ	206					0.5 0.5 1	1 0.5 2	98.5*** 100*** 203***				>8	>8	>8	

upper: percent, middle: cumulative percent, lower: no. of strains

MPIPC: oxacillin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, ABK: arbekacin CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin, LVFX: levofloxacin, CMZ: cefmetazole

^{*≤0.25, **≤0.5, ***≥8, ****≥16}

Table 2. MIC distribution of MRSA combining arbekacin with imipenem/cilastatin, levofloxacin, teicoplanin and vancomycin

(a) IPM/CS, LVFX, TEIC and VCM alone

(b) Combination with ABK

(a) 11 W1/	00, 1111	, i Bio and von				TO COMBINATION WITH ADIL								
	No. of		MIC (μg/	mL)			No. of	MIC (µg/mL)						
:	strains	range	MIC ₆₀	MIC	MICin		strains	range	MIC	MIC	MICw			
IPM CS	206	≦0.5-≥64	32	≥64	≥64	IPM/CS + (ABK)	206	≤0.06->4.15	0.52	0.52	1.04			
LVFX	206	0.25 - >16	>16	>16	>16	LVFX + (ABK)	206	≤0.08-1.28	0.16	0.32	0.32			
TEIC	44	0.5-8	1	1	2	TEIC + (ABK)	44	≤0.46 - 1.85	0.92	0.92	0.92			
VCM	206	≤0.25-2	1	1	2	VCM + (ABK)	206	≤0.25 - 1.33	0.66	1	1			

IPM/CS: imipenem/cilastatin, ABK: arbekacin, LVFX: levofloxacin, TEIC: teicoplanin, VCM: vancomycin

Table 3. MIC distribution of MRSA combining arbehacin with imipenem/cilastatin, levofloxacin, teicoplanin and vancomycin

(a) ABK + (IPM/CS, LVFX and VCM)

	No. of strains	MIC (µg/mL)												
		≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64	MIC∞	MIC ₈₀	MICw
ABK	206		23. 8 23. 8 49	42. 2 66 87	47. 1 89. 3 97	6. 8 96. 1 14	3.9 100 8					0.5	1	2
ABK + (IPM CS)	206	1 1 2	6.3 7.3 13	25. 2 32. 5 52	67.5 100 139							1	1	1
ABK + (LVFX)	206	1 1 2	3.9 2.9 6	29. 1 25. 2 52	70.9 100 146							1	1	1
ABK + (VCM)	206	54. 4 54. 4 110	42. 2 96. 6 87	1 97.6 2	2. 4 100 5							≤0.125	0. 25	0. 25

(b) ABK + (TEIC)

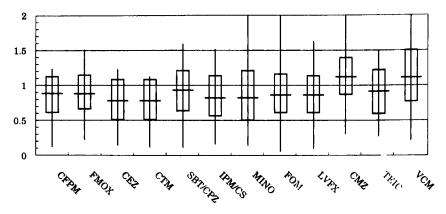
	No. of strains	MIC (µg/mL)													
		≦0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≧64	MICso	MIC ₈₀	MIC∞	
ABK	44		34. 1 34. 1 15	47.7 81.8 21	11. 4 93. 2 5	2.3 95.5 1	4.5 100 2					0.5	0.5	1	
ABK + (TEIC)	44	95.5 95.5 42	4.5 100 2									≤0.125	≤0.125	≤0.125	

upper: percent, middle: cumulative percent, lower: no. of strains

ABK: arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, IPM/CS:

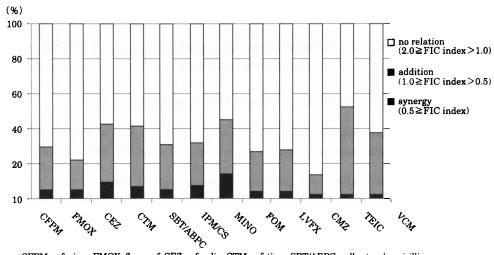
的に有効性が検討されており、臨床的有効率は 68%、消失率は 27%、14 株の FIC index はすべて 0.75 以下であった 6 。また、出口らは細菌学的に併用効果を検討し、IPM と ABK の併用効果は相加作用であるとしている 11 。

近年、VCM に対しては多くの併用療法が検討され、IPM/CS、FMOX⁴、MPIPC¹⁰、また、MPIPC の MIC 値 が 128~512 µg/mL の MRSA に 対 す る TEIC と PAPM の併用効果が報告されている⁸。抗 MRSA 薬の sophoraflavanone G は VCM、FOM との併用効果が報



Horizontal bar, box, and solid indicate average, standard deviation and distribution. CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin, LVFX: levofloxacin, CMZ: cefmetazole, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, ABK: arbekacin, FIC: fractional inhibitory concentration

Fig. 1. Fractional inhibitory concentration (FIC) index combining arbekacin with antimicrobial agents in vitro against MRSA isolated from blood cultures.



CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin, LVFX: levofloxacin, CMZ: cefmetazole, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, ABK: arbekacin, FIC: fractional inhibitory concentration

Fig. 2. Combined effects of arbekacin with antimicrobial agents.

告されているが、LVFX との併用によって FIC index は 0.58 であったとしている"。今回の ABK と LVFX と の併用では FIC index は 0.89 であったが、血液由来菌株であることを考えれば評価できる値と考えられた。

以上の結果から、ABKとIPM/CS、LVFXとの併用は、MRSA感染症、特に、緑膿菌との混合感染時の治療の選択肢となりうると考えられる。

本論文の要旨は第47回日本化学療法学会総会(東京) にて発表した。

文 献

- 1) 林 泉, 桜井雅紀, 一木昌郎, 他: MRSAと Pseudomonas aeruginosa 複数菌感染症に対する Fosfomycin+Sulbactam/Cefoperazone 併用療法の基礎的・臨床的検討-I. Jap J Antibiotics 47: 29~39, 1994
- 2) Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al.: Dissemi-

- nation in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 350: 1670~1673, 1997
- 3) 花木秀明, 平松啓一: Hetero-VRSA に対する teicoplanin と各種抗菌薬の併用効果。感染症誌 1048: 1048~1053, 1999
- 4) 長谷川裕美, 江成唯子, 柴田雄介, 他: MRSA に対する vancomycin と β-lactam 剤の in vitro 併用効果— 併用投与方法について—。 Chemotherapy 41: 465~ 476, 1993
- 5) 地主 豊, 木村美司, 宗景 正, 他: MRSA に対する vancomycin と β ラクタム薬の in vitro 併用効果。 日化療会誌 47: 296~301, 1999
- 6) 橋本敦郎, 大坪孝和, 朝野和典, 他: MRSA 感染症に 対する Arbekacin と Imipenem/Cilastatin との併用 療法に関する臨床的検討。Jap J Antibiotics 48: 804 ~812, 1994
- 7) Sakagami Y, Minura M, Kajimura K, et al.: Anti-

- MRSA activity of sophoraflavanone G and synergism with other antibacterial agents. Letters in Applied Microbiology 27: 98~100, 1998
- 8) 宇津井幸夫, 石井千加, 阿部友美, 他: 高良耐性 MRSA に対するテイコプラニンとパニペネムの併用効果。 Jap J Antibiotics 52: 268~277, 1999
- 9) Climo M C. Patron R L. Archer G L: Combination of vancomycin and β -lactams are synergistic against Staphylococci with reduced susceptibilities to Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 43: $1747 \sim 1753$, 1999
- 10) Domaracki B E, Evans A M, Venezia R A: Vancomycin and oxacillin synergy for methicillin-resistant Staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 44: 1394~1396, 2000
- 11) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する Arbekacin と他の抗凶性物質との抗菌併用効果。Jap. J. Antibiotics 47: 693~700, 1994
- 12) 井田孝志,野々山勝人,長曽部紀子,他:近年分離さ

- れた MRSA に関する全国的疫学調査。Jap J Antibiotics 74: 585~594, 1994
- 13) 森本 健, 藤本幹夫: MRSA および PRSP に関する 1997年近畿地区アンケート報告。感染症誌 73: 584 ~592, 1999
- 14) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, et al.: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 39: 471~476, 1997
- MIC Interpretive Standards (μg/mL) for Staphylococcus spp.. In Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; Approved standard—Fifth edition, Supplemental tables M 100-S 10 (M 7), p.22~26, NCCLS, Pennsylvania, USA, 2000
- (6) 山下直子、生方公子、野々口律子、他: アミノ配糖体 薬に耐性ブドウ球菌に対する HBK の抗菌作用。Chemotherapy 34 (S-1): 33~40、1986

Evaluation of arbekacin and antibacterial agents synergy for MRSA isolated from blood cultures

Yasuhiro Shibuya¹⁾, Takashi Ohno²⁾ and Kouichi Itoh²⁾

¹¹Department of Clinical Laboratory Medicine and ²¹Clinical Laboratory, Jichi Medical School, 3311–1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Karachi-gun, Tochigi 329–0498, Japan

Synergy between arbekacin (ABK) and antibacterial agents against 206 clinical isolated MRSA from blood cultures was evaluated using checkerboad. The MICs of ABK, imipenem/cilastatin (IPM/CS), levofloxacin(LVFX), cefepime(CFPM), flomoxef(FMOX), cefazolin(CEZ), cefotiam(CTM), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), imipenem/cilastatin (IPM/CS), minocycline (MINO), fosfomycin (FOM), levofloxacin (LVFX), cefmetazole (CMZ), teicoplanin (TEIC), and vancomycin (VCM) were assayed. The MICs of ABK against 206 strains of MRSA ranged from 0.25 to 4 $\mu g/mL$. Partial synergy between ABK and IPM/CS or levofloxacin (LVFX) was observed (FIC indices were 0.85 and 0.89) . In combination with ABK, MIC of IPM/CS and LVFX were much smaller than that of ABK alone. These findings suggest that ABK combined with IPM or LVFX may have therapeutic benefits against MRSA.