

Methicillin 耐性葡萄球菌에 미치는 抗菌劑 併用效果*

啓明大學校 醫科大學 微生物學教室

朴鍾旭·全善基

=Abstract=

Combination Effects of Antimicrobial Drugs to Methicillin-Resistant Staphylococci

Jong Wook Park, MD; Doki Chun, MD

Department of Microbiology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

One hundred and thirty-one strains of staphylococci isolated from various clinical specimens in 1985 were tested for antimicrobial susceptibility to 16 drugs by microdilution broth method, and 24 strains were found to be resistant to methicillin (Mt). Mt-resistant staphylococci (MRS) were in most cases resistant to the other drugs tested except vancomycin (Vc) in high frequency, but most Mt-susceptible staphylococci were susceptible to the drugs except erythromycin (Em), tetracycline, gentamicin (Gm), and kanamycin (Km).

The combined activity of Mt with the other drugs was tested on MRS by checkerboard and time-killing methods. Em showed marked synergistic activity with Mt with fractional inhibitory concentration (FIC) index of 0.05 to 0.5 in 95% of strains. Vc, ampicillin, cephalothin, and penicillin also showed synergistic effects in more than 50% of strains. The combination of oxacillin also showed the synergistic activity with some other drugs, such as Em, rifampin, and trimethoprim. Gm was antagonistic with Mt in some strains, and Km was antagonistic with Mt in most strains. Vc was synergistic with Mt, and moxalactam.

감염증에 널리 사용되었다.

序論

葡萄球菌(포상)은 피부를 위시하여 각종 장기에 주로化膿性疾患을 일으키는 군이며 우리나라 주변에서 많이 볼 수 있다¹⁾. 이 군은 원래 각종 抗菌劑에感受性이 있는 것이 많았으나 penicillin (Pc) 등의 항균제에 내성을 일기 쉬우며 그 원인이 군의 β -lactamase 발생에 있고^{2,3)}, 이런 耐性菌이 빙원내에 종종하게 되면 Pc 등에 난치성의 원내 감염을 일으킬 위험성이 크다. 따라서 β -lactamase에 저항하지 않는 methicillin(Mt)이 개발되어 Pc 내성을

그리나 1970년대 부터 Mt에 내성인 포상이 많이 보리되면서 시작하여 특히 입원환자 또는 계체의 저항력이 저하된 사람들에게 중요한 병원균으로 인식되고 있다⁵⁻⁸⁾. Klimek 등⁹⁾은 Mt 내성 포상에 감염환자의 86%가 50세 이 상이며 91%가 수술후 감염으로 판명되는 등 이 군에 의한 원내감염이 많음을 보고하였고, 그 후 미국과 유럽 각국에서 Mt 내성 포상에 의한 증증의 감염률이 많이 보고되고 있다¹⁰⁻¹⁶⁾. 우리나라에서는 Mt 내성 포상에 의한 감염률이 해마다 우려될 정도로 많이 발생하지 않고 있으나 앞으로는 차차 감염률이 증가할 것으로 예

* 본 논문은 1986년도 제명대학교 음종연구비 및 1985년도 노선의료인 특수기기 연구비로 이루어졌다.

상된다.

Mt 내성포균의 감염증을 치료하기 위하여 각종 抗菌剤가 투여되고 있으나 이균은 aminoglycoside, cephalosporin 계통의 약제 및 기타 상용항균제에 내성을 가지는 경우가 많아 이 균에 의한 감염증의 치료에 많은 어려움을 가져오게 된다^[17, 18]. Mt 내성포균에 대한 각종 항균제의作用을 실험한 보고는 많이 볼 수 있다. 이균은 vancomycin(Vc)에 감수성이 강하여 이 약제에 내성이 Mt 내성포균은 없다고 한다^[19-20]. Quinolone 제제에도 감수성이 있고^[21, 22] 실험 조건에 따라서 erythromycin(Em), clindamycin, gentamicin(Gm), tetracycline(Tc) 등에도 감수성을 나타낸다고 하나, 모든 Mt 내성포균이 이를 항균제에 강한 감수성을 가진 것은 아니기 때문에 치료에 안심하고 사용할 수는 없는 실정이다^[23].

감염증을 일으킨 균에 대한 특효약이 없을 때는 2종의 항균제를 併用하여 이를 약제의 相乘效果를 기대하는 경우가 많이 있다. 이 병용에 의한 효과를 시험한 내에서 판별하기 위하여 相乘, 相加, 無關 및 抗作用으로 구별하고 있다^[24, 25]. 각종 균에 대한 항균제의 병용효과를 본 결과도 많이 볼 수 있으며^[26-29] Mt 내성포균에 대한 병용효과를 본 결과도 많이 볼 수 있다^[30-34]. 그러나 이러한 보고에서 대 부분이 Mt 이외의 몇 가지 항균제들의 병용효과를 보았고, 그 결과가 임상치료에 안심하고 사용할 수 있는 결과를 나타낸 것은 거의 볼 수 없다. 예컨대 coumermycin과 cephalothin(Ct) 또는 Quinolone 제제와의 병용은 다소의 상승효과가 있고^[35] oxacillin(Ox)과 rifampin(Rf)의 병용도 상승효과가 있다고 하나^[36], coumermycin과 Gm을 병용하면 길항작용이 있다는 보고도 있다^[35]. 그러나 Mt 내성포균에 대한 항균제의 병용효과를 실험하는데 있어서 Mt와 타항균제와의 병용효과를 실험한 보고는 찾기 힘들다.

본실험에서는 각종 감염증에서 분리한 포균의 각 항균제에 대한 感受性을 실험하고, Mt 내성포균에 대한 Mt, Ox, Vc와 기타항균제와의 併用效果를 실험하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

材料 및 方法

菌株: 1985년 2월에서 10월 사이에 계명대학교 동산의료원 임상검사실과 분교실에서 검사를 의뢰받은 각종 임상가검물에서 분리한 포균을 공시하였다.

가검물을 血液寒天培地에 심어 35°C에서 18~24시간 배양한 다음 발육한 접착종 포균으로 의심되는 것을 취하였다. 접착의 균이 Gram 양성구균임을 확인하고 균의 배열을 보아 포균임을 추정한 다음, skim milk를 넣은 배지에 균을 접종하고 신온(20°C)에서 배양하여색소산생을 관찰하고, coagulase 산생을 실험하였으며, mannitol분해, DNase 산생, catalase 산생, 용혈성, gelatin 액화 등을 보았다^[37-39]. 131株의 포균을 분리하였으며 이 중 103株가 coagulase 양성인 *Staphylococcus aureus*였고 28株는 coagulase 음성인 *Staphylococcus albus(epidermidis)*였다.

抗茵剤 및 抗菌剤感受性検査: 항균제는 Mt, Pc, ampicillin(Ap), Ox, Em, chloramphenicol(Cm), Tc, Ct, cefamandole(Cf), moxalactam(Mx), trimethoprim(Tp), nalidixic acid(Na), Rf, kanamycin(Km), Gm, amikacin(Ak), Vc, 등을 공시하였다. Thornsberry 등^[40]의 방법에 준하여 항균제를 적당한 용매에 용해시킨 뒤 소분하여 -70°C에 냉동보존하였으며 필요에 따라 1개씩 취하여 적당히 회석하여 사용하였다.

항균제감수성검사는 Conrath와 Coupe^[41]의 microdilution broth법으로 검사하였다. 사용된 기구는 Dynadrop MR, Autodilutor II, Microshaker II 등 Dynatech 회사제품이며 microdilution-용 tray(접시)는 가로 12열(1~12) 세로 8열(A~H) 총 96개 U자형 well(阱)을 가진 Dynatech 또는 뉴십자사 제품을 사용하였다. 배지는 몇 가지 예비실험을 거쳐 Mueller-Hinton broth(MHB)에 yeast extract 0.3%, glucose 0.3%, phenol red 0.004%를 추가하고 pH를 7.2로 수정하여 공시하였다. 공시균은 tryptic soy broth(TSB)에 18~21시간 배양한 후 식염수로 회석하였고 최종단계는 공시한 배지로 1ml 당 10⁶ CFU의 균농도가 되게 회석하여 사용하였다. 항균제를 소요농도의 2배가 되도록 배지에 회석하여 tray의 첫열(A 열)에 100 μl 씩 micropipette으로 넣고 나머지 B 열에서 H 열까지는 공시배지를 Dynadrop MR로 50 μl 씩 넣은 뒤, autodilutor로써 A 열의 항균제를 순차적으로 G 열까지 회석한다. 여기에 회석한 균액(10⁶CFU/ml)을 Dynadrop MR로 50 μl 씩 접종한 후 밀봉하여 35°C의 가습한 부란기 내에서 18~21시간 배양한 다음, 균의 발육여부 및 배지색의 변화로써 약제의 最少發育阻止濃度(MIC)를 측정하였다. Tray의 마지막 H 열은 대조로 항균제가 들어있지 않기 때문에 균이 발육하여야 한다. 균의 발육은 배지의 혼탁과 glucose

의 분해로 생기는 산(酸) 때문에 색이 변함으로 쉽게 판별할 수 있다. 耐性菌의 판정은 NCCLS의 규정⁴⁰⁾에 따랐으며 감수성검사의 精度管理를 위해 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853을 대조균으로 사용하였다. 표준에 대한 Mt의 MIC가 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 상일 때 이 균을 Mt 내성菌으로 규정하였다.

Checkerboard 법 : 항균제의 병용에 따른 항균효과의 증감을 보기 위하여 checkerboard 법을 응용하였다²⁵⁾. Mt에 내성인 표준 24株을 공시하였고, 항균제는 Mt, Ox 및 Vc와 타약제를 병용실험하였다. 가로 세로 두 방향으로 각 항균제가 순차적으로 배수회석 되도록 microdilution 용 tray에서 회석하여 병용될 두 항균제가 각 well마다 서로 다른 농도로 섞이도록 한다. TSB에서 18~21시간 배양한 균액을 배지로 10⁶CFU/ml가 되도록 회석하여 두 약제가 여러농도로 혼합된 well에 50 μl 씩 Dynadrop MR로 점종하고, 이것을 밀봉후 35°C 가습한 부란기 내에서 18~21시간 배양하여 병용효과를 관찰하였다. Tray의 12열과 H열은 두 약제가 각각 단독으로 함유되어 있어 각 약제의 MIC를 알 수 있다. 병용효과는 fractional inhibitory concentration (FIC) index로 판정하였으며 그 산출 방법은 아래와 같다²⁵⁾.

$$\text{FIC index} = \frac{\text{MIC of A in combination}}{\text{MIC of A alone}} + \frac{\text{MIC of B in combination}}{\text{MIC of B alone}}$$

위의 등식에서 FIC index가 0.5이하일 때는 相乘作用, 1이상일 때는 相加作用, 1이상일 때는 無抑制作用, 2이상일 때는 抑抗作用으로 정하였는 바²⁵⁾, FIC index가 낮을수록 두 약제의 상승효과는 높음을 의미한다.

Time-killing curve 법 : 항균제의 존재하에서 시간의 경과에 따라 표준이 번식 또는 사멸되는 양상을 보기 위하여 checkerboard 법에서 Mt와 Em, Mt와 Vc의 병용으로 상승효과가 높게 나타난 표준(strain no. 21, 42, 105)을 대상으로 시작의 경과에 따른 균수의 변화를 실험하였다^{42, 43)}. 배지는 MHB에 yeast extract 0.3%를 첨가한 것을 cap tube에 5ml 씩 小分후 멸균하여 사용하였고, 항균제의 병용량은 Mt와 Em의 경우 Mt는 공시균의 MIC량을 Em은 1/2MIC량을 사용하였으며, Mt와 Vc의 경우에는 모두 공시균의 MIC량의 절반을 사용하였다. 5ml의 배지가 든 4개의 시험판을

준비하여 1개에는 항균제를 넣지 않고 나머지 3개에는 두 항균제를 각각 단독으로 그리고 혼합하여 소정의 농도가 되게 회석한 다음 여기에 TSB에서 18~21시간 배양한 균을 10⁶~10⁷CFU/ml의 농도가 되도록 점종한다. 이 시험판들을 35°C에서 배양하면서 0, 6, 24, 48시간마다 그 내용물을 일정량씩 취하여 적당히 회석한 다음 평판폐지에 도발배양하여 균수를 계산한다. 병용효과의 판정은 항균제가 단독으로 들어있는 培地의 균번식에 비하여 두 항균제가 혼합된 培地의 균수가 24시간 경과후 100분의 1이하일 때 상승작용이 있는 것으로 판정하였다⁴³⁾.

成績

표준에 대한 항균제의 작용을 보는데 있어서 microdilution broth법에 사용할 가장 적당한 배지를 선택하기 위하여 Mt 감수성균(no. 1, 3)과 Mt 내성균(no. 21, 23) 및 항균제검사용 표준균주(*Staphylococcus aureus* ATCC 25923)를 대상으로 6종의 액체배지를 조제하여 microdilution 법으로 항균제 감수성검사를하고, 이 성적을 평판회석법과 비교하였다. 결과는 세1표와 같이 MHB에 glucose 0.3%와 phenol red 0.004%를 가한 기초배지(A)와 여기에 석연을 2% 가한 배지(B)는 다른 배지와 비교할 때 균의 성장속도가 대체로 느리고 1株에서 Ct의 MIC가 평판회석법보다 현저히 낮게 나왔다. 나머지 4종(C, D, E, F)의 배지를 사용한 microdilution법의 성적은 평판회석법과 비교하여 MIC가 1단계내외의 차이를 나타내는 일이 있었으나 이들 4종의 배지 사이에는 그 성적에 큰 차이가 없었으며, 이중 MHB에 glucose 0.3%, yeast extract 0.3%, phenol red 0.004%를 첨가한 C배지가 조제가 간편하여 좋은 것으로 생각되었다. 따라서 이 배지를 선택하여 항균제감수성검사 및 약제병용효과실험에 사용하였다.

제2표는 분리한 표준에 대한 Mt의 MIC를 표시한 것이다. Mt의 MIC가 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상인 것이 5주었고, 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 것이 4주, 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 것이 2주, 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 것이 5주, 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 것이 3주, 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 것이 5주로 전체공시표준의 18.3%를 차지했고 그 耐性度도 또한 높았다. 이 균들은 상처에서 분리된 것이 가장 많았고 그 외에 인후, 캡나농, 뇨 등에서도 상당수 분리되었다. 나머지 대부분의 균주는 Mt의 MIC가 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 그 이하로 감수성이 강하였다.

Table 1. MICs of antimicrobial drugs against staphylococci grown in different compositions of media at 35°C for 21-24 hours

Drug	Strain no.	MIC ($\mu\text{g/ml}$) in medium: ^a							
		A	B	C	D	E	F	G	H
Methicillin	1	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
	3	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
	21	128	128	>128	128	128	128	128	256
	23	16	32	32	32	32	16	64	64
	25923 ^b	4	4	2	4	4	4	4	4
Chloramphenicol	1	8	8	8	8	8	8	4	4
	3	8	8	8	8	8	8	4	4
	21	128	64	128	64	64	128	128	256
	23	8	8	8	8	8	8	8	8
	25923	4	4	4	4	4	4	4	4
Ampicillin	1	4	8	4	8	8	4	4	4
	3	4	4	≤ 2	8	4	4	≤ 2	≤ 2
	21	128	>128	>128	>128	>128	>128	64	128
	23	4	8	16	8	8	16	32	16
	25923	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
Cephalothin	1	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
	3	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
	21	32	32	32	32	64	32	64	64
	23	4	4	32	16	32	16	64	64
	25923	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2

^aMedia: A, MH broth (Difco) plus 0.3% glucose and 0.004% phenol red; B, A plus 2% NaCl; C, A plus 0.3% yeast extract; D, A plus 2% NaCl and 0.3% yeast extract; E, cation supplemented A (CSMH) plus 2% NaCl; F, CSMH plus 0.3% yeast extract; G, MH agar; H, MH agar plus 0.3% yeast extract.

^bReference strain, *S. aureus* ATCC 25923.

Table 2. Resistance of staphylococci to methicillin

MIC of Mt* ($\mu\text{g/ml}$)	No. of strains	Strain no.
>256	5	21, 26, 38, 42, 105
256	4	74, 76, 84, 87
128	2	28, 86
64	5	23, 46, 77, 106, 123
32	3	70, 121, 131
16	5	13, 61, 81, 83, 112
8	2	75, 97
4	9	35, 89, 91, 104, 115, 120, 124, 125, 129
≤ 2	96	

*Methicillin.

제3표는 Mt 내성균과 Mt 감수성균들을 공시하여 microdilution 법으로 항균제감수성검사를 하고 그 성적을 서로 비교한 것이다. 포균은 전부가 Vc에 감수성이 강하였으며, Mt 내성균주는 감수성균주에 비해 Vc를 제외한 나머지 약제들에 내성을 가지는

것이 많았다. 특히 Em, Km, Gm에 대해서는 모든 Mt 내성포균주가 내성을 나타냈으며, Pc도 중등도 내성을 나타낸것까지 합치면 모든 균주에서 내성을 나타냈고, 그의 Tc, Ak, Ct, Mx 등에서는 Mt 내성균주의 75%이상이 내성을 나타냈다. 감수성을 나

Table 3. Susceptibility (%) to 12 drugs of methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococci

Strain	Category ^a	Drug ^b											
		Pc	Em	Cm	Tc	Ap	Gm	Km	Ak	Ct	Cf	Mx	Vc
MRS ^c	R	67	100	58	92	58	100	100	83	75	42	88	0
	MS	33	•	4	•	38	•	•	•	5	25	12	•
	S	•	•	38	8	4	•	•	17	20	33	•	100
MSS ^d	R	7	43	21	76	6	41	43	•	•	•	1	0
	MS	55	•	1	•	•	2	•	3	•	•	2	•
	S	37	57	78	24	94	57	57	97	100	100	97	100

^aR, resistant; MS, moderately susceptible; S, susceptible (determined by criteria of NCCLS).^bAbbreviation; see materials and methods.^cMethicillin-resistant staphylococci.^dMethicillin-susceptible staphylococci.

Table 4. Effect of combination between methicillin and other drugs against staphylococci

Species	Strain no.	Drug combined with methicillin														
		Em	Vc	Ap	Tp	Ct	Pc	Na	Rf	Cf	Ak	Tc	Mx	Gm	Cm	Km
<i>S. aureus</i>	13	#*	+			+	•	•		+	•	•	•	•	•	•
	21	#	#	#	#	•	#	+	#	#	•	•	•	•	•	•
	23	#	•	•	•	#	#	•	•	•	•	+	—	•	—	—
	26	—	—	—	—	•	—	—	—	—	•	•	•	+	—	—
	28	#	+	+	+	+	#	#	#	#	•	+	•	•	—	—
	38	#	+	+	+	•	#	+	#	•	•	•	•	•	•	•
	42	#	#	+	#	•	#	+	#	•	•	•	•	•	•	—
	46	#	—	—	#	#	•	•	•	•	•	+	•	•	—	—
	61	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	—	—
	70	—	—	—	—	#	#	—	#	—	—	—	—	—	—	—
	74															—
	76	#														—
	84	#														—
	86	#														—
	106	#														—
<i>S. albus</i>	131	#														—
	77	—	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	—
	81	—														—
	83	+														—
	87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	105	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	112	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	121	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	123															

*# : Synergism, FIC index (≤ 0.3).# : Synergism, FIC index (≤ 0.4).+ : Synergism, FIC index (≤ 0.5).• : No synergism nor antagonism, FIC index (< 2).— : Antagonism, FIC index (≥ 2).

Blank, not tested.

Table 5. Combination effect of methicillin and other drugs against staphylococci

Drug combined with Mt	Effect of combination			No. of strains tested	Range of FIC index (mean)*
	Synergy (%)	Additive	Indifference		
Em	21(95)	1	•	22	0.05—0.5(0.18)
Vc	7(88)	1	•	8	0.25—0.5(0.4)
Ap	12(75)	4	•	16	0.25—0.5(0.41)
Tp	11(61)	5	2	18	0.15—0.5(0.35)
Ct	10(59)	7	•	17	0.16—0.5(0.37)
Pc	12(55)	7	3	22	0.37—0.5(0.43)
Na	9(43)	10	2	21	0.19—0.5(0.35)
Rf	8(42)	5	6	19	0.25—0.5(0.35)
Cf	6(38)	9	1	16	0.19—0.5(0.36)
Tc	3(18)	10	4	17	0.31—0.5(0.44)
Ak	2(15)	5	6	13	0.38—0.5(0.44)
Mx	1(9)	5	5	11	0.5(0.5)
Cm	1(8)	10	2	13	0.5(0.5)
Gm	•	8	3	1	
Km	•	•	2	8	10

*Synergistic index.

다면 것은 Tc, Cf, Ct, Ak 등에서 균주의 17%~38%정도에서만 볼 수 있었다. 이에 반해 Mt 감수성균에 있어서는 Em, Tc, Gm, Km 등에는 74%~40%의 균이 내성이었으나 그의 Cm, Ap, Ak, Ct, Cf 등의 항균제에는 전부 또는 대부분의 균이 감수성을 나타내 Mt 내성균은 타항균제에도 내성을 가지는 경우가 많으며, Mt 감수성균은 대체로 타항균제에도 감수성이 빛이 많음을 알 수 있었다.

제4표는 Mt에 내성인 표균 24주를 공시하여 checkerboard법으로 Mt와 15종의 항균제에 대한 병용효과를 실험한 결과이다. 16주가 *S. aureus*였고 8주가 *S. albus*였는데 각 균주에 대하여 Mt와의併用作用을 相乘, 相加, 無關 및 拮抗作用으로 구분하여 보면, Em은 대부분의 균에 대하여 Mt와 강한 상승작용을 나타냈고 Km은 대부분의 균에서 길항작용을 나타냈다. 그러나 다른 약제와 Mt와의 병용효과는 균주에 따라서 다르며 Mt와 7종 이상의 항균제와의 병용에서 상승작용이 나타난 균주가 있는 반면 77, 81번 균과같이 Mt와 Em에서만 상승작용이 나타난 균주도 있었다.

제5표는 제4표를 다시 정리한 것으로써 Mt와 병용시 가장 많은 상승작용을 보인 항균제는 Em으로써 균주의 95%에서 상승효과를 보였으며 그 작용도 강하여 FIC index 범위가 0.05~0.5였다. Em이외의 약제에서는 Vc, Ap, Tp가 상당히 Mt와 병용시 상승작용이 높아 각각 공시균의 88%, 75%,

61%에서 뚜렷한 약효의 증강을 나타냈으며, 그외 Ct, Pc, Na, Cf 순으로 각각 균주의 59%, 55%, 42%, 38%에서 상승작용이 나타났다. Tc, Ak, Mx, Cm은 Mt와 병용시 상승 작용을 보이는 것이 적었으며 대개가 상가 또는 무관작용을 나타내 있고, Gm과 Km은 Mt와 병용시 상승작용을 나타낸 것이 한주도 없었으며 오히려 각각 공시균의 8.3%, 80%에서 길항작용을 나타내었다.

제 1, 2도는 Mt와 Em의 상승작용을 보기 위해 표균 21번과 105번을 공시하여 time-killing curve법으로 약제병용효과를 실험한 것이다. 항균제가 들어있지 않는 대조 배지와 Mt 및 Em을 각각 단독으로 함유하는 배지 및 두 약제가 같이 들어 있는 배지에서의 균수변화를 0, 6, 24, 48시간마다 관찰한 결과, 6시간후에는 대조균은 균수가 약 10배정도 증가하였으나 나머지 배지에서는 큰 변화가 없었다. 그러나 24, 48시간이 지난후 두 약제를 각기 단독으로 넣은 것에 비해 병용하였을 경우의 菌數가 현저히 감소해, 균주에 따라서 다소의 차이는 있으나 24시간후에는 Mt와 Em을 병용하였을 경우가 단일약제로 사용될 경우에 비해 균수가 100분의 1(제1도) 또는 1000분의 1(제2도)정도로 감소되었으며, 48시간이 지난후에는 그 차이가 더 커져서 checkerboard법에서 본 바와 같이 높은 상승효과가 나타남을 알 수 있었다.

제6표는 Mt 내성표균 8주를 대상으로 Ox와 14종

의 항균제를 checkerboard 법으로 병용실험한 것이다. Mt 대성포균은 대체로 Ox에도 내성을 가졌으며, Ox는 Mt 와 같이 Em과 병용시 공식균 진부에 대하여 강한 상승작용을 나타냈다. 그외에 Tp, Rf, Mx 와도 각각 63%, 50%, 43%의 경우에 대하여 상승작용을 보았으나, Pc, Ap, Na, Ak 와는 상승작용이 거의 없었으며, Ct, Cf, Tc, Cm 와는 모두 상가 또는 무관작용으로 나타났다. Gm 및 Km과 Ox 와의 병용시에는 Mt 와 유사하게 각각 8주중 1주와 6주에서 길항작용이 나타났다.

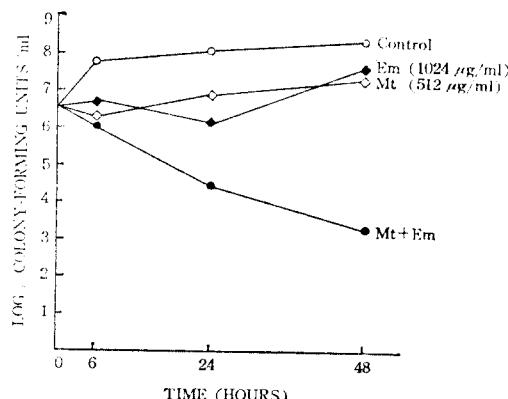


Fig. 1. Effect of methicillin (Mt) and erythromycin (Em), alone and in combination, on the killing of *Staphylococcus aureus* (strain no. 21). Drug concentrations are 1 MIC of Mt and 1/2 MIC of Em.

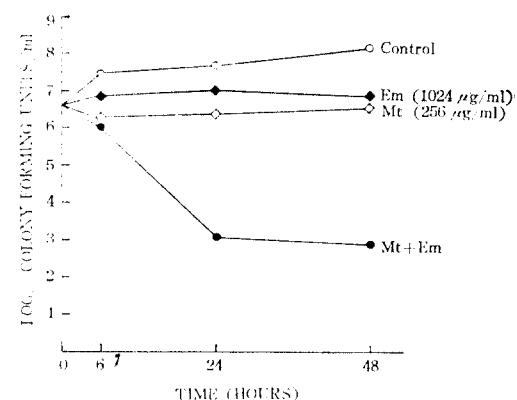


Fig. 2. Effect of methicillin (Mt) and erythromycin (Em), alone and in combination, on the killing of *Staphylococcus albus* (strain no. 105). Drug concentrations are 1 MIC of Mt and 1/2 MIC of Em.

세 7호는 Mt 대성포균 8주를 대상으로 Vc 와 14종의 항균제와의 병용실험을 checkerboard 법으로 실한성식이다. Vc 는 특히 하게 Mt 및 Mx 와의 병용시엔 시발 높은 상승작용을 보였으며, 나머지 12 종의 약제들과는 거의 상가 또는 무관 작용으로 나타났다. Vc 와 Mt 및 Mx 와의 병용시 88%와 75%에서 상승작용을 나타냈으며, Vc 와 Km 와의 병용시 길항작용을 보인 것은 없었고 Na 와 병용시 8주중 1주에서 길항작용을 나타내었다.

Table 6. Combination effect of oxacillin and other drugs against staphylococci

Drug combined with Ox*	Effect of combination				No. of strains tested	Range of FIC index (mean)
	Synergy(%)	Additive	Indifference	Antagonism		
Em	8(100)	.	.	.	8	0.1—0.5 (0.23)
Tp	5(63)	3	.	.	8	0.38—0.5 (0.43)
Rf	3(50)	3	.	.	6	0.31—0.38(0.36)
Mx	3(43)	2	2	.	7	0.25—0.5 (0.42)
Pc	2(25)	6	.	.	8	0.5 (0.5)
Ap	2(25)	6	.	.	8	0.38—0.5 (0.44)
Na	2(25)	2	4	.	8	0.5 (0.5)
Ak	1(14)	4	2	.	7	0.38(0.38)
Gm	1(13)	2	4	1	8	0.5 (0.5)
Ct	.	5	2	.	7	
Cf	.	6	4	.	7	
Tc	.	4	3	.	7	
Cm	.	3	3	.	6	
Km	.	2	.	6	8	

*Oxacillin.

Table 7. Combination effect of vancomycin and other drugs against staphylococci

Drug combined with Vc		Effect of combination			No. of strains tested	Range of FIC index (mean)
	Synergy(%)	Additive	Indifference	Antagonism		
Mt	7(88)	1	.	.	8	0.25—0.5(0.4)
Mx	6(75)	2	.	.	8	0.31—0.5(0.42)
Em	1(13)	6	1	.	8	0.5(0.5)
Pc	.	2	6	.	8	
Cm	.	.	8	.	8	
Tc	.	.	8	.	8	
Km	.	.	8	.	8	
Ak	.	3	5	.	8	
Tp	.	5	3	.	8	
Ap	.	5	3	.	8	
Cf	.	5	2	.	7	
Ct	.	7	1	.	8	
Rf	.	1	7	.	8	
Na	.	1	6	1	8	

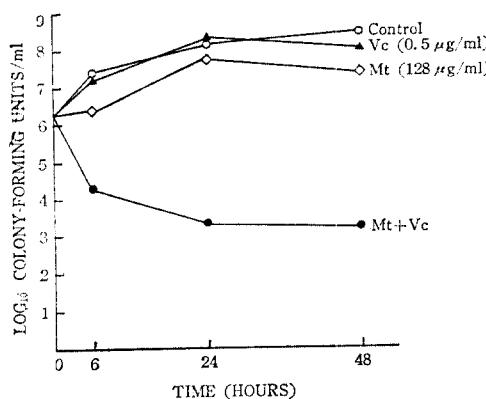


Fig. 3. Effect of methicillin (Mt) and vancomycin (Vc), alone and in combination, on the killing of *Staphylococcus aureus* (strain no. 42). Drug concentrations are 1/2 MIC of Mt and Vc.

제3도는 Vc와 Mt의 상승작용을 보기위해 포균 42번을 중시하여 time-killing curve 법으로 약제 병용효과를 실험한 것이다.菌주 42번에서는 0, 6, 24, 48시간마다 Vc와 Mt를 각각 단독 또는 혼합작용시의 군수변화를 살펴보면 1/2MIC의 Vc 또는 Mt의 단독작용시는 대조시에 비해 군수의 큰 차이가 없이 6, 24, 48시간까지 군의 발육양상이 비슷하였다. 그러나 이 두 약제의 병용시에는 6시간에서부터 군수의 감소가 현저해 24시간에는 대조의 1/10,000정도였으더 48시간후에는 24시간에 비해 군수가 다소증가하는 경향이 있으나, Vc와 Mt의 단독작용

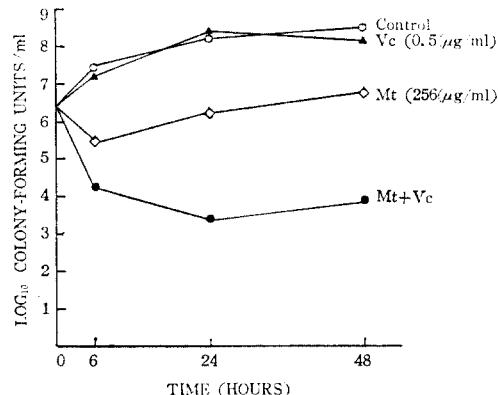


Fig. 4. Effect of methicillin (Mt) and vancomycin (Vc), alone and in combination, on the killing of *Staphylococcus aureus* (strain no. 21). Drug concentrations are 1/2 MIC of Mt and Vc.

시에 비해서는 1000분의 1정도로 감소되니 checkerboard법과 같이 상승작용을 나타낼 수 있었다.菌주 21번에서도 대체로 같은 결과였다(제4도).

考 察

Mt 내성포균은 원내감염 및 기회감염을 일으키며^{9,44,45)} 다양한 내성을 가지는 병원균으로^{17,18)}, 1970년대 후반부터 미국등 각국에서 이균의 임상적 중요성이 점차 강조되어 왔다. 본 실험에서는 1985년 2월에서 10월사이에 Mt 내성포균 24주(전체포균의

18.3%)를 분리하였으며, 이것은 1983년 경북의 대에서 분리한 13주(진체 표본의 11%¹⁸⁾)와 1981년 악승합 등⁴⁷⁾에 분리한 24주(전체 표본의 11%)와 비교해 볼 때 다소 많으나, 이들은 대체로 우리나라에 가로 Mt 내성포균에 의해 감수성이 대개 저조해^{18,19)} 이를 예상해 한다. Mt 내성균은 전세계적으로, 단세포, 면역, 층, 끄 등에서 분리되는 드물어, 이중 그 밖으로는 16주, 대백포균이 8주로 이들 중 14주(163주) 및 백색포균(28주)에 15.5%와 28.5%로 차지해 Varaldo 등⁴⁸⁾의 항생제는 모두 coagulase 을 양성포균에서 Mt에 대한 내성을 대수 분리하여 보고와 일치한다.

Mt 내성포균에 감수성포균에 비해 다양한 내성을 가지는 것은 주지의 사실이다. Varaldo 등⁴⁸⁾은 17종의 항균제 특히 cephalosporin 계통의 아세, Gm, Rf 및 tobramycin 등에서 내성을 많이 발견을 보고하였고, 본 실험에서도 Vc은例外한 나머지 나체에 Mt 내성균이 감수성균에 비해 내성을 개발할 수가 많음을 알 수 있었다. 이러한 Mt 내성포균의 면원성 및 다양체내성 때문에 이들의 치료를 위한 노력도 많이 경주되어 왔다.

다양체내성균의 치료에는 강한 항생력을 가진 약제를 단독으로 사용하거나, 두 약제 또는 그 이상의 약제를 병용하여 항균력의 증강을 기대하고 내성균의 출현을 막지하는 방송요법이 있다^{21~29)}.

Mt 내성포균에 단일약제로서 사용 강한 감수성을 보이는 것은 Vc로서 많은 연구자들이 이 약제의 Mt 내성포균에 대한 높은 항생력을 강조하고 있다.^{17~20)} 본 실험에서도 Vc는 Mt 감수성여부에 관계없이 전체감시포균이 감수성을 나타냈으며 나수의 균들을 1μg/ml 이하의 농도에서 성장을 억제하였다. 그러나 이 약제의 腐敗性이나 퇴행성이 같은 부작용에 대한 보고^{48,49)}도 있으므로 주의가 필요하며 주의가 요구된다고 사료된다.

또한 본 실험에서는 약제 병용에 의한 결합과 증강을 기대하여 checkerboard 법 및 time-killing curve 법으로 Mt, Ox, Vc와의 항균제의 병용실험을 하였으며 병용효과는 상승, 상가, 부등 및 진영작용으로 구분하였다. 그 결과기준은 저주자에 따라 다소 다르므로 여기서는 Krogstad 및 Moellering²³⁾과 Moellering 등⁴³⁾의 기준에 따랐다. 지금까지 많은 연구자들이 Mt 내성포균에 대한 약제병용효과를 보고하였으나 Mt 와의 병용효과에 대한 보고는 보기이며 Vc, Rf, coumermycin, fosfomycin 등 기타 항생제들의 병용실험에서도 한자 한상승효과를 나타내는 것은 거의^{18,32,35,50)} 본 실험

에서도 Mt 와 다양한 항생제과를 포함하였는데 다양한 병용효과를 볼 수 있다. Mt 와 상승작용이 가장 강하여 나타난 결과는 Em으로 이 두 약제의 결합과 증강을 거의 결론지울수록 볼 수 있었으며 time-killing study에서도 평타 checkerboard 결과가 더욱 정확하였다. 그 외 Mt 와 Vc 및 Ap 와의 병용결과에서도 병증 결과에 대하여 상당한 차이의 상승을 볼 수 있었다. Hemmer 등⁵¹⁾은 Mt 와 Gm의 병용의 강증 작용이 나타났다고 보고하였으나 본 실험에서는 Mt 와 Gm 및 기타 aminoglycoside 약제의 다른들과의 상승작용이 거의 없었으며 Km 결과는 오히려 결합작용을 나타내는 예가 많이 있었다. Ox 및 Gm과 상승작용이 있거나 보고가 있었으나⁵²⁾ 본 실험에서는 Ox 역시 aminoglycoside 약제와 항균제와 상승작용을 보인 것이 거의 없었으며 Km 결과는 결합작용을 나타내는 경우^{54,55)}가 약제의 병용효과에 대한 연구는 비교적 많이 보고되어 있다. 본 실험에서 Vc는 Mt 및 Mx 와의 병용실험에서 높은 상승작용을 보였으며 항기화 보고에는 달리 Rf 와의 병용실험에서 결합작용을 보인 경우 결합하여 대개 무관 및 상가작용이 나타나나, 나머지 공식항균제들와의 병용실험 결과로 대개 분이 상가 또는 부등작용으로 나타나 병용으로 인한 결합과 증강을 나타낸 것으로 사료된다.

要 約

우, 노, 박민동 각종 병원체에서 분리한 葡萄球菌(표본) 131주를 대상으로 microdilution 법에 의하여 항생제 감수성을 검사하고 그 성과는 methicillin(Mt) 내성균주와 감수성균주로 나누어 비교하였다. Mt 내성균주에 대한 Mt, oxacillin(Ox), vancomycin(Vc)과 타항생제들와의 병용효과를 보기 위하여 microdilution checkerboard 법과 time-killing curve 법에 의하여 병용효과를 살펴하였다.

Mt 감수성균주는 공식항균제에 대해 내성을 가지는 것이 적었으나 Mt 내성균주는 Vc를 제외한 대

부분의 항균제에 내성빈도가 높았다. 다양체내성을 가진 Mt 내성균에 대한 Mt, Ox 및 Vc 와 14종의 상용항균제와의 병용실험을 하였던 바, Mt 와 병용시 Mt 내성균에 가장 높은 상승효과를 보인 항균제는 erythromycin(Em)으로 95%의 균주에서 fractional inhibitory concentration (FIC) index가 0.05~0.5로 강한 상승작용을 나타냈으며, 그외 Vc, ampicillin(Ap)과도 각각 88%, 75%의 균주에서 높은 상승효과를 보였다. Ox 와 병용실험에서도 Mt 에서와 같이 Em과 높은 상승효과를 보였으며 FIC index는 0.1~0.5였다. Mt 와 kanamycin(Km), Ox 와 Km의 병용실험에서는 침승효과를 보인 것은 없었으며 결합작용을 나타낸 균수가 더 많았다. Vc의 병용실험에서는 대부분의 공식균주에서 Mt 와 상승작용을 나타냈고 FIC index는 0.25~0.5였으며 moxalactam과도 균주의 75%에서 상승효과를 보았다.

이상의 결과로 보아 Mt 내성균에 의한 감염증의 치료에는 Vc 를 투여하거나 Mt 와 Em 또는 Mt 와 Ap 를 병용하면 좋은 치료효과를 기대할 수 있는 가능성이 있다고 생각된다.

参考文献

- Joklik WK, Willet HP, Amos DB: *Zinsser microbiology*, New Jersey, Appleton-Century-Crofts, 1984, pp 443~462.
- Citri N, Pollock MR: The biochemistry and function of β -lactamase(penicillinase). *Adv Enzymol* 1966; 28: 237~323.
- Abraham EP, Chain ES: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940; 146: 837.
- Peacock JE, Marsik FJ, Wenzel RP: A new penicillin. *Br Med J* 1960; 2: 270~271.
- Barret FF, Read FM, Finland M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston city hospital. *N Engl J Med* 1968; 279: 441.
- Parker MT, Hewitt JG: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1970; 1: 800.
- Acar FJ, Chabbert YA: Methicillin-resistant staphylococcemia: failure of treatment with cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1971; p 280.
- O'Toole RD, Drew WL, Dattlegren BJ: An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 1970; 213: 257.
- Klimek JJ, Marsik FJ, Bartlett RC, Wei B, Shea P, Quintiliani R: Clinical, epidemiologic and bacteriologic observations of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a large hospital. *Ann Intern Med* 1976; 61: 340~345.
- Levine DP, Cushing RD, Arking LM: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit medical center. *Ann Intern Med* 1982; 97: 330~338.
- Richmond AS, Simberkoff MS, Schaefer S, Rahal JJ Jr: Resistance of *Staphylococcus aureus* to semisynthetic penicillins and cephalothin. *J Infect Dis* 1977; 135: 108~112.
- Evert ED, Rahm AE, McNitt TR, Stevens DL, Peterson HE: Epidemiologic investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *Milit Med* 1978; 143: 165~167.
- Crossley K, Landesman B, Loesch D, Mead K, Chern M, Strate R: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: I. clinical studies. *J Infect Dis* 1979; 139: 273~279.
- Crossley K, Landesman B, Zaske D: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: II. epidemiologic studies. *J Infect Dis* 1979; 139: 280~287.
- Kisch AL, Stark E, Stratham J, Bartholomew L, Berg NH, Hodgin UG: An outbreak of lethal infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complication cardiac surgery. *Clin Res* 1976; 24: 152.
- Salavolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann*

- Intern Med* 1982; 97: 325-329.
17. Varaldo PE, Cipriani P, Foca A, Greaci C, Giordano A, Madeddu MA, Orsi A, Pompei R, Prenna M, Repetto A, Rita S, Rosselli P, Russo G, Scazzocchio F, Stassi G: Identification, clinical distribution, and 18 additional antibiotics of clinical *Staphylococcus* isolates: nationwide investigation in Italy. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 838-843.
 18. Watanakunakorn C: Treatment of infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 376-378.
 19. Benner EJ, Morthland V: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1967; 277: 678-680.
 20. Peacock JE, Moorman DR, Wenzel RP, Mandell GL: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities, and assessment of virulence of an epidemic strain. *J Infect Dis* 1981; 144: 575-582.
 21. Gilbert M, Boscia JA, Kobasa WD, Kaye D: Enoxacin compared with vancomycin for the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 461-463.
 22. Sullam PM, Tauber MG, Hackbart CJ, Chambers HF, Scott KG, Sande MA: Pefloxacin therapy for experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 685-687.
 23. Welch WD, Southern PM: Unusual susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to erythromycin, clindamycin, gentamicin, and tetracycline at 30°C but not at 35°C. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 831-833.
 24. King TC, Schlessinger K, Grogstad DJ: The assessment of antimicrobial combinations. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 627.
 25. Krogstad DJ, Moellering RC Jr.: *Antibiotics in laboratory medicine*, ed 2. Lorian V (ed), Baltimore, Williams and Wilkins, 1986, pp 537-595.
 26. Anderson EL, Gramling PK, Vestal PR, Farrar WE Jr.: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin or gentamicin alone and combined with carbenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 306-304.
 27. Cooper MD, Keeney RE, Lyons SF, Cheatle EI: Synergistic effects of ampicillin-aminoglycoside combination on group B streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 484-486.
 28. 백근재, 신성운, 전도기: *Salmonella* 및 *Shigella*에 미치는 침판제의 병용효과. *정신의학 잡지* 1980; 21: 184-193.
 29. Parsley TL, Provance RB, Glicksman C, Zinner SH: Synergistic activity of trimethoprim and amikacin against gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 349-352.
 30. Varaldo PE, Debbia E, Schito GC: In vitro activities of rifapentine and rifampin, alone and in combination with six other antibiotics, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococci of different species. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 615-618.
 31. Watanakunakorn C, Tisone JC: Antagonism between nafcillin or oxacillin and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 920-922.
 32. Smith SM, Eng RHK: Activity of ciprofloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 668-671.
 33. Lowy FD, Chang DS, Lash PR: Synergy of combinations of vancomycin, gentamicin, and rifampin against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 932-934.
 34. Bulger RJ: In-vitro activity of cephalothin/kanamycin and methicillin/kanamycin

- combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1967; 1: 17—19.
35. Meyers BR, Srullevitch ES, Hirschman SZ: Comparative in vitro activity of coumermycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 706—707.
36. Auwera PV, Klastersky J, Thys JP, Carpentier FM, Legrand JC: Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 467—472.
37. Koneman EW, Allen SD, Dowell VR Jr, Sommers HM: *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, ed 2. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1983, pp 261—265.
38. Treagan L, Pulliam L: *Medical microbiology laboratory procedures*, Philadelphia, WB Saunders Co, 1982, pp 5—9.
39. Kloos WE, Schleifer KH: Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol* 1975; 1: 82—88.
40. Thornsberry C, Anhalt J, Barry AL, Gerlach EH, Hossom J, Jones RN, Matsen JM, Moellering RC, Norton R: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Villanova, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1983, pp 36—71.
41. Conrath TB, Coupe NB: *Handbook of manual microtiter procedures*, ed 2. London, Whitefriars Press Ltd, 1978, pp 28—34.
42. Jawetz E, Gunnison JB: An experimental basis of combined antibiotic action. *JAMA* 1952; 150: 693—695.
43. Moellering RC Jr, Wennersten CBG, Weinberg AN: Synergy of penicillin and gentamicin against enterococci. *J Infect Dis* 1971; 124 (Suppl): S207—S209.
44. Wenzel RP: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 440—442.
45. Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980; 93: 526—
46. 김진모, 서민호, 조동백, 전도기: 원내감염의 역학적 조사를 위한 조도구균의 phage형별 및 항균제내성. *대한화학오염학회지* 1984; 2: 87—96.
47. 박승환, 김기홍, 김상인, 석종성, 이삼열, 정윤섭, 김중명, 김재식, 박숙자, 양진숙: 1981년에 분리된 병원성 세균의 항균제에 대한 감수성. *대한의학회지* 1982; 25: 643—660.
48. Traber PG, Levine DP: Vancomycin ototoxicity in a patient with normal renal function. *Ann Intern Med* 1981; 95: 458—460.
49. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343—346.
50. Alvarez S, Jones M, Berk SL: In vitro activity of fosfomycin, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 689—690.
51. Hemmer RJP, Vaudaux P, Waldvogel FA: Methicillin potencies the effects of gentamicin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 34—41.
52. Richmond AS, Simberkoff MS, Scheffler S, Rahal J Jr: Resistance of *Staphylococcus aureus* to semisynthetic penicillins and cephalothin. *J Infect Dis* 1977; 135: 108—111.
53. Watanakunakorn C, Tisone JC: Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 903—905.
54. Watanakunakorn C, Guerriero JC: Interaction between vancomycin and rifampin

- against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 1089-1091.
55. Zinner EJ, Lagast H, Klastersky J: Antistaphylococcal activity of rifampin with other antibiotics. *J Infect Dis* 1981; 144: 365-371.