

## 第五章 結果與討論

### 5.1 混濁度法試驗

混合效應試驗前，先將本研究所選取之抗生素加以進行單一效應試驗，用以作為混合效應試驗之背景資料。

本研究所使用之抗生素，依其對微生物作用機制的不同，可分為三種不同作用機制，分別有抑制細胞壁合成、抑制蛋白質合成、抑制核酸合成等。本實驗所使用之抗生素依其作用機制可分為抑制細胞壁合成四種(Vancomycin, Ampicillin, Imipenem, Cefuroxime)、抑制蛋白質合成 1 種 (RP59500)、抑制核酸合成 1 種 (Rifampin)。本研究就 6 種抗生素分別做其單一效應試驗。

混濁度法的單一試驗，係由各種單一抗生素以五種不同稀釋濃度分別加入接種液中，經過四小時的震盪培養後，利用分光光度計測其控制組及實驗組的吸光值，再和先前所做吸光度-菌種密度關係圖，求其吸光度之平均值的菌種密度與控制組菌種密度相互比較，可得其比抑制率。得到不同濃度所產生的不同抑制率，再以抑制率濃度及 Probit 模式加以分析，其分析的結果可得到劑量-反應曲線，EC50(包括 95%可信賴區)、斜率和截距等。由 5.1、圖 5.2。由圖中可顯示單一抗生素之 EC50(包括 95%可信賴區)、斜率，在平滑曲線的部分為經由 Probit 模式所預測之劑量-反應曲線的關係；圖 5.1、圖 5.2 其所得之劑量-反應曲線斜率分別為 2.96、1.07。由圖中可看出當斜率越大

時其所可容忍之毒性範圍越窄，相對的當斜率越小時其所可容忍之毒性範圍越寬。

本研究所使用之 6 種抗生素，按照其作用機制加以分類後對五株不同的 *MSSA* 和九株不同之 *MRSA* 進行一連串的單一毒性試驗，試驗結果如表 5.4(1)、5.4(2)、5.5(1)、5.5(2)及 5.5(3)所示。表中顯示有 EC50(包括其 95%可信賴區)、斜率、截距及 MIC(最小抑制濃度)等參數。所得之參數值可作為進行混合效應試驗之選擇依據。由單一試驗結果可就不同菌株 *MRSA* 及 *MSSA* 對抗生素之毒性反應加以觀察。

MIC 值，亦即最小抑菌濃度即利用不同的稀釋比例之抗生素溶液，將其滴入植種後之培養皿中，經過一段時間的培養，觀察其生長及抑制的情況。對 *MSSA* 而言，目前學者如 Sambatakou et al., (1998)<sup>[19]</sup> 試驗出 RP59500 的 MIC 值為 0.015-0.25mg/l，Luh et al., (2000)<sup>[34]</sup> 研究裡 Rifampin 為 0.02~0.06 mg/l，Voilllamoz et al., (2000)<sup>[20]</sup> 指出 Imipenem MIC 為 0.01~0.03 mg/l，Vancomycin 為 0.5~1mg/l，Cefuroxime 為 1mg/l. 將這些實驗結果與本研究加以進行比較，結果發現在同樣使用四種抗生素下和本研究所得數據(RP59500:0.02~0.08mg/l，Rifampin:0.02~0.06mg/l，Imipenem:0.02~0.08mg/l，Vancomycin:0.4~1.0mg/l，Cefuroxime:0.4~2mg/l，Ampicillin:0.6~1.5mg/l)具有相當高的符合性。有差異性為 Allen et al., (2002)<sup>[23]</sup> 指出 Ampicillin 為 0.5mg/l，而在本實驗 Ampicillin:0.6~1.5mg/l 其結果稍微偏高，造成差異的原因可能是 Allen et al., (2002)<sup>[23]</sup> 所做菌株只有一株，所做菌株較少而具有差異性。對 *MRSA* 而言，由 LUH et al., (2000)<sup>[34]</sup> 研究中指出 RP59500，Rifampin，Vancomycin 分別為 0.25~4mg/l，0.3~>128mg/l，1~4

mg/l，而 VOUILAMOZ et al., (2000)<sup>[20]</sup> 在文章中提及 Imipenem，Cefuroxime 為 4~16mg/l，8~>64mg/l，Allen et al., (2002)<sup>[23]</sup> 提及 Ampicillin 為 512mg/l。而本篇實驗中所得的數據 (RP59500:0.08~20mg/l，Imipenem:0.04~22mg/l，Rifampin:0.04~20mg/l，Vancomycin:5.0~30.0mg/l，Cefuroxime:6.0~45.0mg/l，Ampicillin:6.0~40mg/l)，Rifampin，Imipenem 和 Cefuroxime 無多大差異，而 Ampicillin 則明顯較文獻值小，造成原因也是因所做 MRSA 只有一株比較不能代表實際 MIC 值。而 MRSA 0302 對所有抗生素具有較高的抗藥性，導致 RP59500 的 MIC 提高，和 LUH et al., (2000)<sup>[34]</sup> 比較下有較大的差異。而 Vancomycin 在本實驗所得 MIC 值也比較高，而在日本有文獻指出<sup>[42]</sup>，在 1995 年在醫院裡，因著不當使用 Vancomycin 出現，出現抗萬古黴素金黃色葡萄球菌 (Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus, VRSA)，而判定 VRSA 的方法而其 MIC 值超過 8 mg/l。本實驗因著實驗方法使用液態培養基，和一般用固態培養基有異，而另一原因也可能是所做的 MRSA 本身便對 Vancomycin 有較強的抗藥性，所以 MIC 較高。下面這張表介紹列舉一些文獻以不同的 Medium 來做其 MIC 值會有差異，且從表中看出以本實驗方法所做出的 MIC 都會比較高

表 5.1 MSSA 的 MIC 檢測和文獻比較

	Experiment	Reference	Discussion
Vancomycin	0.40~1.00	0.50~1.00 <sup>[20]</sup>	使用相同的實驗方法，所得濃度相近
RP59500	0.02~0.08	0.15E-1~0.25 <sup>[19]</sup>	使用相同的實驗方法，所得濃度相近
Ampicillin	0.60~1.50	0.50 <sup>[23]</sup>	相同的實驗方法但文獻中菌株只有一株，較不能代表真實的情形
Rifampin	0.02~0.06	0.02~0.06 <sup>[34]</sup>	相同的實驗方法，所得濃度相近
Imipenem	0.02~0.08	0.01~0.03 <sup>[20]</sup>	相同的實驗方法，所得濃度相近，雖然值較高，應該是人為誤差
Cefuroxime	0.40~2.00	1.00 <sup>[20]</sup>	相同的實驗方法，所得濃度相近，雖然值較高，應該是人為誤差

\*Experiment, Reference: mg/l

表 5.2 MRSA 的 MIC 檢測和文獻比較

	Experiment	Reference	Discussion
Vancomycin	5.00~30.00	10.00 <sup>[22]</sup>	較高的實驗值然而在文獻中所判定的指標為 intermediate
RP59500	0.04~20.00	0.015~4 <sup>[19]</sup>	使用相同的實驗方法，所得濃度較高
Ampicillin	6.50~40.00	512.00 <sup>[23]</sup>	文獻中菌株只有一株，較不能代表真實的情形
Rifampin	0.04~20.00	<0.5~>4 <sup>[19]</sup>	使用相同的實驗方法，所得濃度較高
Imipenem	0.04~22.00	<0.25~>32.00 <sup>[20]</sup>	濃度相近，雖然實驗值較低應該是菌株抗藥性的差別
Cefuroxime	6.50~45.00	8.00~>64.00 <sup>[20]</sup>	實驗值較低，應該是菌株抗藥性的差別

\*Experiment, Reference: mg/l

表 5.3 Liquid medium 和 Agar plate 下 MIC 的檢測

Antibiotic	Liquid medium	Agar plate
RP59500	0.5 <sup>[24]</sup>	0.25~4 <sup>[34]</sup>
	0.015~4 <sup>[19]</sup> 1 <sup>[22]</sup>	0.5 <sup>[25]</sup>
Vancomycin	>10 <sup>[22]</sup>	1~4 <sup>[34]</sup>
	1~2 <sup>[20]</sup>	
	0.5~4 <sup>[19]</sup>	
Rifampin	<0.5~>4 <sup>[19]</sup> 2 <sup>[22]</sup>	0.03~>128 <sup>[34]</sup>
Imipenem	<0.25~>32 <sup>[19]</sup>	
	4~16 <sup>[20]</sup>	
Gentamycin	8~32 <sup>[20]</sup>	0.25~>512 <sup>[34]</sup>
	0.25~32 <sup>[19]</sup>	
linezolid	8 <sup>[22]</sup>	1~2 <sup>[34]</sup>
	4 <sup>[23]</sup>	
Ciprofloxacin	<0.5~>4 <sup>[19]</sup>	0.25~64 <sup>[34]</sup>
	0.12~16 <sup>[20]</sup>	
Ampicillin	512 <sup>[23]</sup>	
Moxifloxacin	2 <sup>[22]</sup>	0.06~8 <sup>[34]</sup>
Oxacillin	8~>32 <sup>[19]</sup>	16~>128 <sup>[34]</sup>

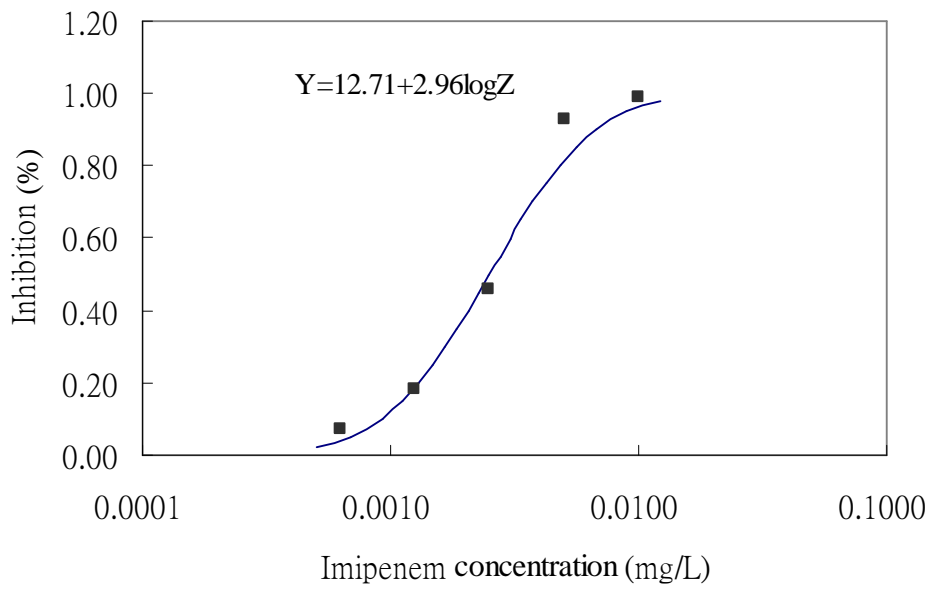


圖 5.1 Imipenem 對 MSSA 劑量-反應曲線

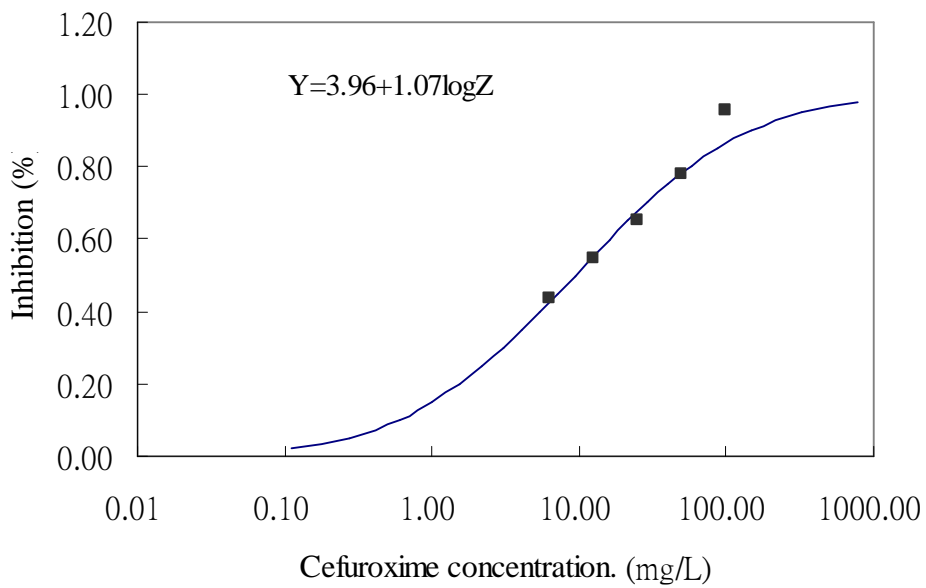


圖 5.2 Cefuroxime 對 MRSA 劑量反應曲線

表 5.4 抗生素對 *MSSA* 單一毒性試驗結果(1)(biomass))

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
12122	Vancomycin <sup>a</sup>	0.02 (0.16E-1~0.25E-1)	1.00	2.03	5.19
	RP59500 <sup>b</sup>	0.23E-2 (0.18E-2~0.29E-2)	0.08	2.85	12.54
	Ampicillin <sup>a</sup>	1.84 (1.58~2.14)	1.50	2.01	4.47
	Rifampin <sup>c</sup>	0.23E-2 (0.17E-2~0.32E-2)	0.06	2.83	12.41
	Imipenem <sup>a</sup>	0.25E-2 (0.19E-2~0.40E-2)	0.06	2.96	12.71
	Cefuroxime <sup>a</sup>	1.84 (1.26~2.62)	2.00	2.23	4.41
12354	Vancomycin <sup>a</sup>	0.22E-1 (0.13E-1~0.31E-1)	0.80	2.80	9.66
	RP59500 <sup>b</sup>	0.24E-2(0.22E-2~0.26E-2)	0.04	3.27	13.54
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.02 (1.25~3.11)	1.00	2.53	4.23
	Rifampin <sup>c</sup>	0.26E-2 (0.23E-2~0.29E-2)	0.04	3.07	12.94
	Imipenem <sup>a</sup>	0.24E-2 (0.20E-2~0.29E-2)	0.04	3.23	13.47
	Cefuroxime <sup>a</sup>	2.12 (1.59~2.78)	1.00	2.72	4.11
12443	Vancomycin <sup>a</sup>	0.18E-1 (0.14E-1~0.24E-1)	1.00	2.26	8.92
	RP59500 <sup>b</sup>	0.23E-2 (0.20E-2 ~0.28E-2)	0.08	2.94	12.73
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.01 (1.31~2.92)	1.00	2.57	4.22
	Rifampin <sup>c</sup>	0.25E-2 (0.22E-2~0.30E-2)	0.06	2.95	12.66
	Imipenem <sup>a</sup>	0.25E-2 (0.19E-2~0.40E-2)	0.08	2.98	12.74
	Cefuroxime <sup>a</sup>	1.89 (1.35~2.65)	1.00	2.31	4.36

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

表 5.4 抗生素對 *MSSA* 單一毒性試驗結果(2) (biomass))

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
12692	Vancomycin <sup>a</sup>	0.38E-1 (10.28E-1~0.50E-1)	0.60	2.15	8.07
	RP59500 <sup>b</sup>	0.24E-2 (0.20E-2~0.28E-2)	0.02	2.87	12.54
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.01(1.31~2.93)	0.80	2.57	4.22
	Rifampin <sup>c</sup>	0.25E-2(0.23E-2~0.29E-2)	0.02	3.01	12.81
	Imipenem <sup>a</sup>	0.25E-2(0.19E-2~0.38E-2)	0.02	3.03	12.88
	Cefuroxime <sup>a</sup>	1.55(1.20~1.94)	0.40	1.79	4.66
12993	Vancomycin <sup>a</sup>	0.19E-1 (0.14E-1~0.26E-1)	0.40	2.79	9.81
	RP59500 <sup>b</sup>	0.24E-2 (0.21E-2~0.26E-2)	0.02	3.11	13.16
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.09(1.33~3.06)	0.60	2.69	4.14
	Rifampin <sup>c</sup>	0.26E-2(0.19E-2~0.33E-2)	0.02	2.92	12.56
	Imipenem <sup>a</sup>	0.25E-2(0.21E-2~0.29E-2)	0.02	3.10	13.06
	Cefuroxime <sup>a</sup>	1.93(1.37~2.66)	0.60	2.48	4.29

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis



表 5.5 抗生素對 MRSA 單一毒性試驗結果(1) (biomass))

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0101	Vancomycin <sup>a</sup>	3.78(01.94~7.91)	10.00	1.16	4.33
	RP59500 <sup>b</sup>	2.61(2.13~3.14)	6.50	1.75	4.27
	Ampicillin <sup>a</sup>	8.9165 (4.66~18.67)	10.00	1.28	3.78
	Rifampin <sup>c</sup>	2.69(2.12~3.35)	5.50	1.72	4.26
	Imipenem <sup>a</sup>	2.60(2.10~3.21)	6.00	1.88	4.22
	Cefuroxime <sup>a</sup>	9.42 (2.62 ~6.63)	12.00	1.07	3.96
0213	Vancomycin <sup>a</sup>	2.82 (1.21-4.52)	5.00	1.69	4.24
	RP59500 <sup>b</sup>	0.23E-2(0.22E-2~0.25E-2)	0.08	3.08	13.11
	Ampicillin <sup>a</sup>	11.23(7.55~14.94)	18.00	0.99	3.96
	Rifampin <sup>c</sup>	0.24E-2(0.20E-2~0.30E-2)	0.06	2.65	11.92
	Imipenem <sup>a</sup>	0.5E-2(0.43E-2~0.59E-2)	0.08	3.22	12.40
	Cefuroxime <sup>a</sup>	11.83(8.96~15.20)	20.00	0.96	3.97
0322	Vancomycin <sup>a</sup>	22.93(12.26~35.02)	30.0	0.86	3.83
	RP59500 <sup>b</sup>	5.59(4.17~6.89)	20.00	1.03	4.23
	Ampicillin <sup>a</sup>	32.09(25.22~39.41)	40.00	0.79	3.81
	Rifampin <sup>c</sup>	6.43(4.57~8.28))	20.00	0.99	4.20
	Imipenem <sup>a</sup>	5.66(4.34~7.00)	22.00	1.01	4.24
	Cefuroxime <sup>a</sup>	36.09(24.60~52.63)	45.00	0.61	4.05

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

表 5.5 抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(2) (biomass)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0406	Vancomycin <sup>a</sup>	6.15(3.26~11.42)	15.00	1.09	4.14
	RP59500 <sup>b</sup>	2.64 (2.11~3.21)	6.50	1.71	4.28
	Ampicillin <sup>a</sup>	11.76 (9.22~14.46)	18.00	1.00	4.23
	Rifampin <sup>c</sup>	3.14(2.63~3.68)	12.00	1.81	4.10
	Imipenem <sup>a</sup>	5.12(3.81~7.15)	10.00	1.91	3.64
	Cefuroxime <sup>a</sup>	12.19(9.15~15.26)	20.0	0.93	3.99
0509	Vancomycin <sup>a</sup>	2.26(0.90~3.71)	5.0	1.64	4.42
	RP59500 <sup>b</sup>	0.24E-2(0.18E-2~0.36E-2)	0.04	2.35	11.17
	Ampicillin <sup>a</sup>	22.85(3.02~5.26)	6.50	1.57	3.98
	Rifampin <sup>c</sup>	0.23E-2(0.19E-2~0.29E-2)	0.04	2.71	12.16
	Imipenem <sup>a</sup>	0.5E-2(0.41E-2~0.63E-2)	0.04	3.06	12.04
	Cefuroxime <sup>a</sup>	4.23(3.39~5.11)	6.50	1.47	4.08
0611	Vancomycin <sup>a</sup>	3.13 (1.79~6.14)	12.0	1.29	4.36
	RP59500 <sup>b</sup>	2.38 (1.68~3.79)	4.00	2.18	4.18
	Ampicillin <sup>a</sup>	5.69 (4.85~15.73)	10.0	1.31	3.77
	Rifampin <sup>c</sup>	1.58(0.74~2.50)	6.00	1.41	4.72
	Imipenem <sup>a</sup>	1.11 (0.82~1.61)	5.00	2.15	4.90
	Cefuroxime <sup>a</sup>	9.37 (5.11~13.02)	18.0	1.06	3.97

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

表 5.5 抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(3) (biomass)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0729	Vancomycin <sup>a</sup>	3.77 (3.06~7.56)	10.0	1.11	4.36
	RP59500 <sup>b</sup>	2.96 (0.72~1.62)	4.00	2.10	4.01
	Ampicillin <sup>a</sup>	4.23 (2.95~12.78)	16.0	1.07	4.33
	Rifampin <sup>c</sup>	1.94 (1.06~1.53)	6.00	1.32	4.62
	Imipenem <sup>a</sup>	1.14 (0.72~1.41)	6.00	2.14	4.88
	Cefuroxime <sup>a</sup>	12.53 (5.12~19.50)	18.0	1.02	3.88
0829	Vancomycin <sup>a</sup>	3.25(1.87~6.57)	12.0	1.31	4.33
	RP59500 <sup>b</sup>	2.74(2.02~4.0)	4.00	1.78	4.22
	Ampicillin <sup>a</sup>	8.87(5.07~16.08)	10.00	1.34	3.73
	Rifampin <sup>a</sup>	2.06(1.48~2.75)	5.50	1.72	4.46
	Imipenem <sup>c</sup>	1.13(0.84~1.63)	5.00	2.23	4.88
	Cefuroxime <sup>a</sup>	9.58(4.30~10.69)	12.00	1.08	4.05
0922	Vancomycin <sup>a</sup>	6.36(3.53~11.24)	15.00	1.12	4.10
	RP59500 <sup>b</sup>	1.58(1.14~2.40)	4.00	1.52	4.70
	Ampicillin <sup>a</sup>	5.89(4.66~7.33)	18.00	1.00	4.23
	Rifampin <sup>c</sup>	1.64(1.21~2.41)	4.00	1.62	4.65
	Imipenem <sup>a</sup>	1.12(0.83~1.60)	5.00	2.21	4.89
	Cefuroxime <sup>a</sup>	11.91(8.89~14.79)	20.00	0.92	4.01

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

## 5.2 Time-kill curve

藥理學界常使用判斷抗生素藥效的 Time-kill curve 的試驗。觀察抗生素在不同時間內的作用在 *MRSA* 實際的生長情形，並在 24 小時的終點判斷兩兩抗生素混合使用之混合效應為何。

Time-kill curve 試驗中，在混合效應模式的判定上，主要是以菌液密度對時間作圖，觀察生長情形，經過 24 小時的培養後，抗生素混合使用的菌液密度與最有效單一抗生素之菌液密度作比較，兩者 Log CFU/ml 的差值來對合併用的混合效應模式作評估，若兩者的差值減少 2 個 log 單位以上的話，則為協同效應(synergism)，即毒性加強現象;若兩者的差值增加 2 個 log 單位以上，則是拮抗效應(antagonism)，即毒性減弱；若兩者差值落在 $\pm 1$  個 log 單位，其混合效應模式為毒性相加效應(addition)或無差異 (indifferent) 效應。

在本研究中，RP59500 和其他既有的抗生素對 5 株 *MSSA* 和 9 株 *MRSA* 分別進行試驗。結果以協同效應，拮抗效應和相加效應分別討論。

### 5.2.1 協同效應在 Time-kill curve 中之觀察

選取 *MRSA* 0302 進行 Time-kill curve 的觀察，分別以 0.8 倍的 MIC 濃度，就兩兩抗生素加以混合，在 2、8、24 小時的時間間內取樣，並以本實驗所做的菌種密度-吸光度關係圖測其菌液密度，得到生長狀態隨時間變化之情形。

圖 5.5~圖 5.8 分別是這 4 組試驗所得到菌液密度對時間之曲線圖，由圖上可以觀察在  $0.8 \times \text{MIC}$  值單一或混合抗生素作用下所造成對 *MRSA* 0302 的抑制效果，若以在培養 24 小時後的終點來對混合效應模式來做判定的話，則以兩兩混合中最有效之單一抗生素與混合併用時所造成的 Log CFU/ml 差值來做比較，從圖上可看出混合併用後所造成的抑制情形要比單一抗生素作用時來的大，因此其 Log CFU/ml 的差值均大於 2 以上，在混合效應模式上的判定為協同效應(synergism)，也就是毒性加強的現象。

在本篇研究中，對抗藥性較強的 *MRSA* 都呈現協同效應，而對抗藥性較弱的 *MSSA* 則沒出現協同效應的例子，有多篇文獻指出當 RP59500 和作用機制不同的抗生素混合效應大多呈現協同效應(synergism)，如 RP59500 和  $\beta$ -lactam 類（抑制細胞壁合成）抗生素或和 glycopeptide（縮氨酸）類抗生素（抑制細胞壁合成）（Kang et al., (1995)<sup>[17]</sup>, Kang et al., (1997)<sup>[18]</sup>, Vouillamoz et al., (2000)<sup>[20]</sup>, Grif et al. (2001)<sup>[22]</sup>, Allen et al., (2002)<sup>[23]</sup>）以及 RP59500 和 Rifampin

(抑制核酸合成)( Sambatakou et al., (1998)<sup>[19]</sup>, Vouillamoz et .al., (2000)<sup>[20]</sup>, Allen et al., (2002)<sup>[23]</sup>) 這些學者所試驗的菌種都為 *MRSA*，而對 *MSSA* 則較少出現協同作用，只有 Kang et al., (1997)<sup>[18]</sup> 研究中提到；*MSSA* 的抗藥性較小，在單一抗生素作用下，即能有效抑制。而對抗藥性較強的 *MRSA* 而言，單一抗生素效力無法有效抑制，甚至出現再生長(regrowth)現象，意即菌種數目不減反增。在一些抗藥性較強的菌株中如抗萬古黴素的腸球菌 (Vancomycin-resistant enterococcus faecium, *VREF*) 及乳酸球菌 (Enterococcus faecium, *E. faecalis*) 及和(Vancomycin- and gentamicin-resistant enterococcus faecium, *VGREF*)，文獻中也指出雖然單一抗生素效力無法有效抑制這些菌種，也可能出現再生長的現象，然因著混合效應呈現協同效應卻能有效抑制如學者(Matsumura et al., 1999<sup>[31]</sup>) 試驗做出 RP59500 和萬古黴素(抑制細胞壁合成)在 Time-kill curve 下對 *VREF* 混合效應也出現協同效應且(Hill et al., 1997<sup>[28]</sup>)也指出 RP59500 和萬古黴素(抑制細胞壁合成)對乳酸球菌 (*E. faecalis*) 也呈現協同效應或和 Ciprofloxacin (抑制核酸合成) 對抗萬古黴素及健大黴素腸球菌(Vancomycin- and gentamicin-resistant enterococcus faecium, *VGREF*)也出現協同效應。由以上現象可看出雖然現今的時代出現具抗藥性較強的菌種，然因著 RP59500 和一些既有的抗生素混合效應呈現協同效應，即可以有效抑制生長。

表 5.6 RP59500 在文獻上呈現協同效應

The Combined Effects with RP59500			
Strain	Antibiotics	Reference	% effect
MRSA	Vancomycin	Kang et al. (1995) <sup>[17]</sup>	100.00% synergism
		Kang et al. (1995) <sup>[26]</sup>	100.00% synergism
		Allen et al. (2002) <sup>[23]</sup>	100.00% synergism
	Rifampin	Sambatakou et al. (1998) <sup>[19]</sup>	50.00~83.00% synergism
		Batard et al. (2002) <sup>[25]</sup>	100.00% synergism
	Cefuroxime	Vouillammoz et al. (2000) <sup>[20]</sup>	100.00% synergism
VREF	Vancomycin	Matsumura et al. (1999) <sup>[31]</sup>	16.70% synergism

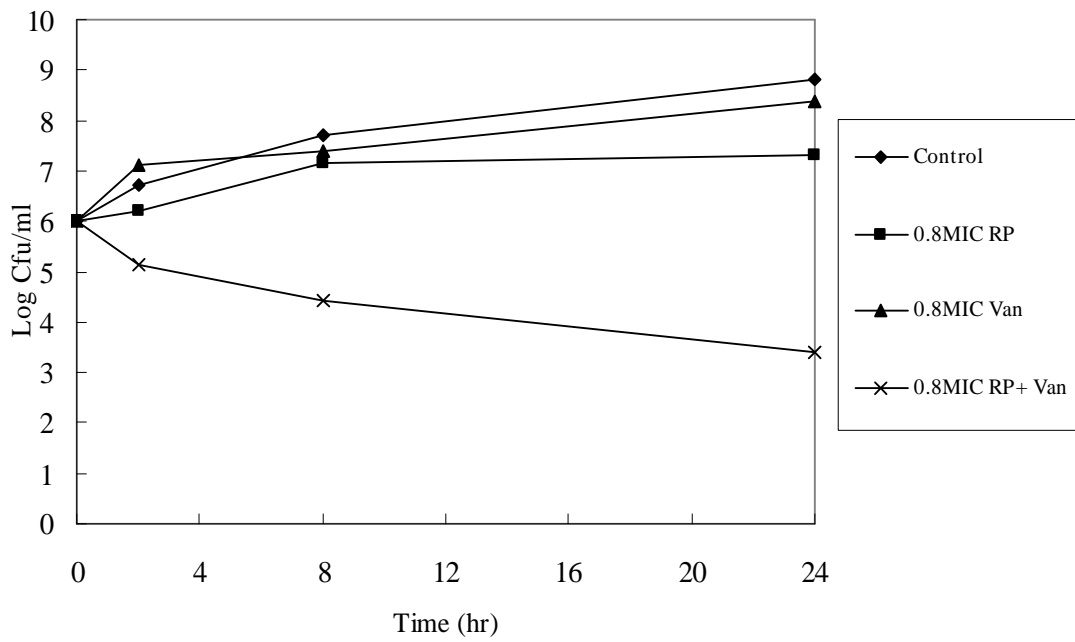


圖 5.5 RP59500-Vancomycin Time-kill curve

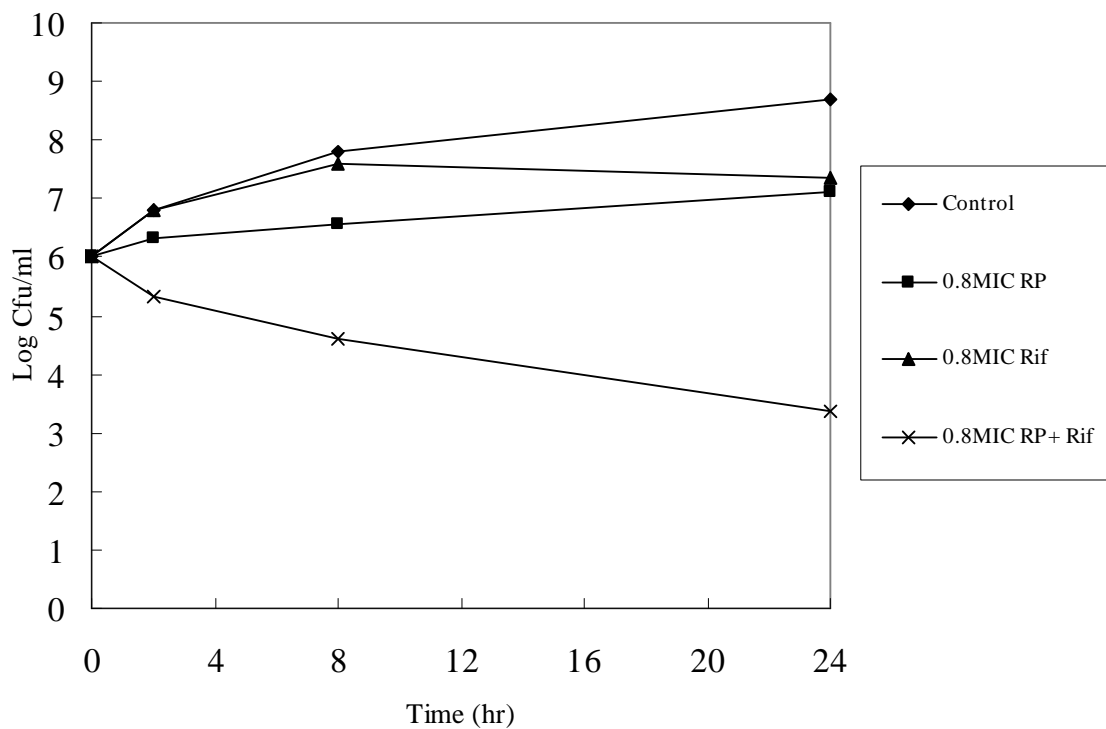


圖 5.6 RP59500-Rifampin Time-kill curve



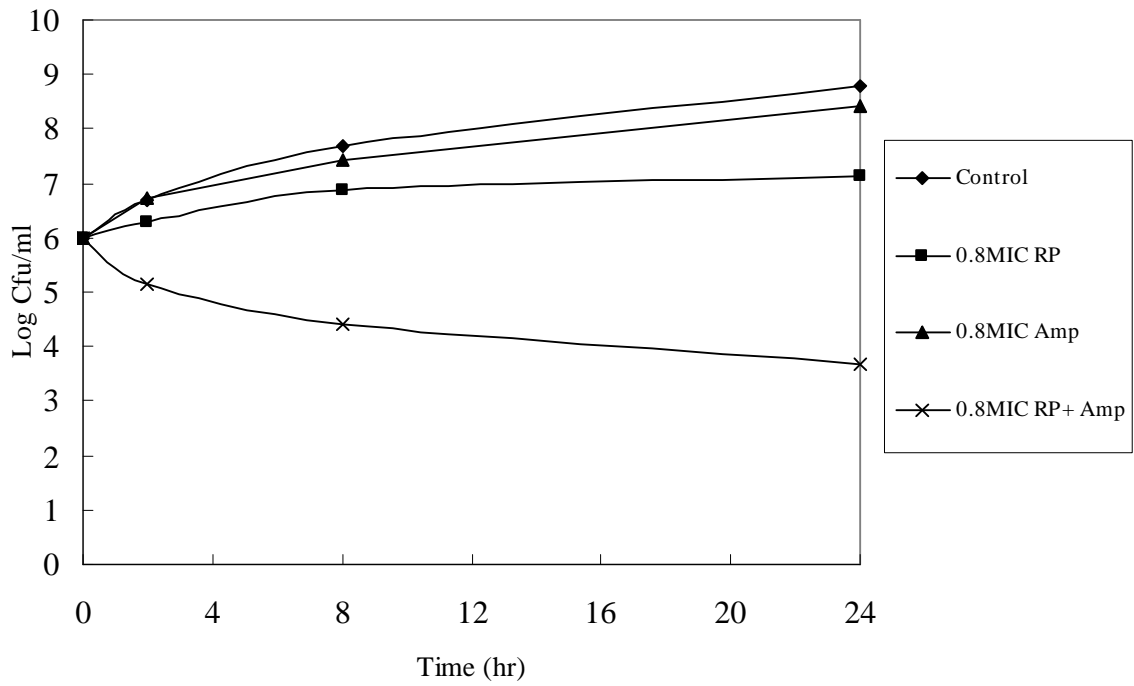


圖 5.7 RP59500-Ampicillin Time-kill curve

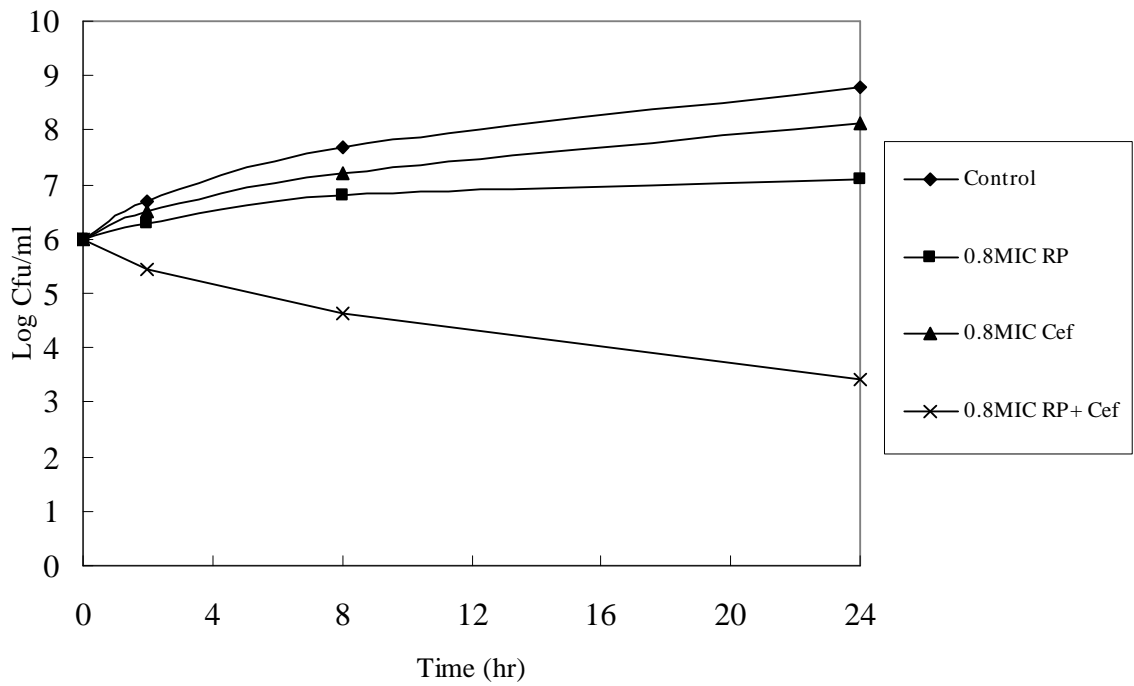


圖 5.8 RP59500-Cefuroxime Time-kill curve

## 5.2.2 拮抗效應在 Time-kill curve 中之觀察

選取 *MSSA* 12354 進行試驗，同樣在不同時間內取樣，瞭解其生長密度隨時間變化的關係。

圖 5.9~圖 5.12 所示為抗生素單一以及混合併用的情形下，*MSSA* 12354 生長密度與時間之關係圖，其混合效應的模式應該為拮抗效應(antagonism)。

一般而言，RP59500 和既有的抗生素對 *MSSA* 和 *MRSA* 出現拮抗效應不多。只有 Fuchs et al., (2001)<sup>[21]</sup> 研究中指出當 RP59500 和 Cefepime、Ceftazidime、Piperacillin-Tazobactam 和 Imipenem 混合對 *MSSA* 出現拮抗效應；而對 *MRSA* 而言，當 RP59500 和 Cefepime, Vancomycin 和 Imipenem 也會出現拮抗效應。而在本研究中大多是抗藥性小的 *MSSA* 和一株抗藥性較小的 *MRSA* 0509 有出現拮抗效應。特別是對 *MSSA* 12354 和 *MSSA* 12993 其混合效應多呈現拮抗作用。

表 5.7 RP59500 在文獻上呈現拮抗效應

The Combined Effects with RP59500			
Strain	Antibiotics	Reference	% effect
<i>MRSA</i>	Vancomycin	Fuchs et al. (2000) <sup>[21]</sup>	75.00% antagonism

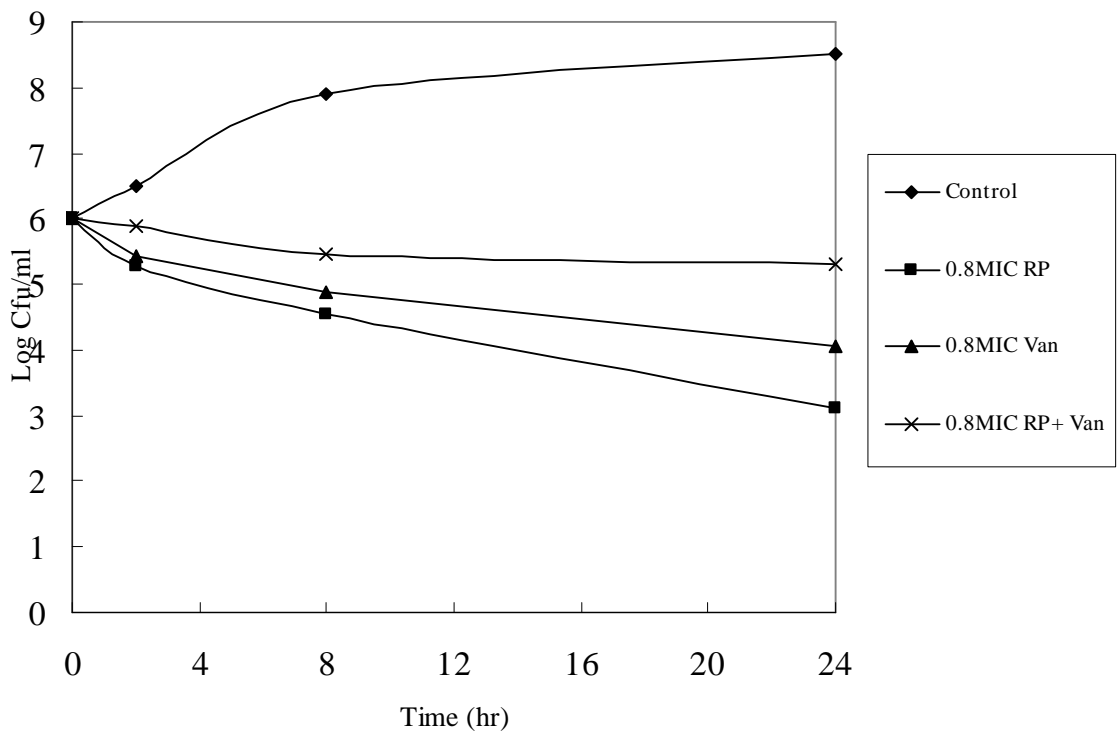


圖 5.9 RP59500-Vancomycin Time-kill curve

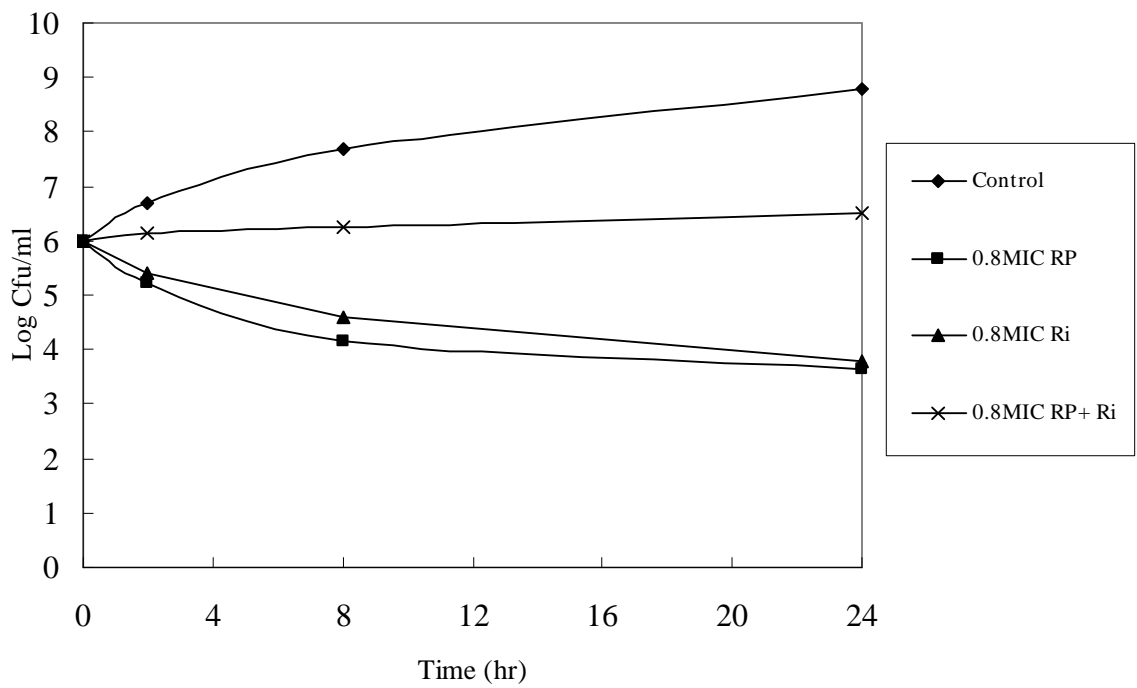


圖 5.10 RP59500-Rifampin Time-kill curve

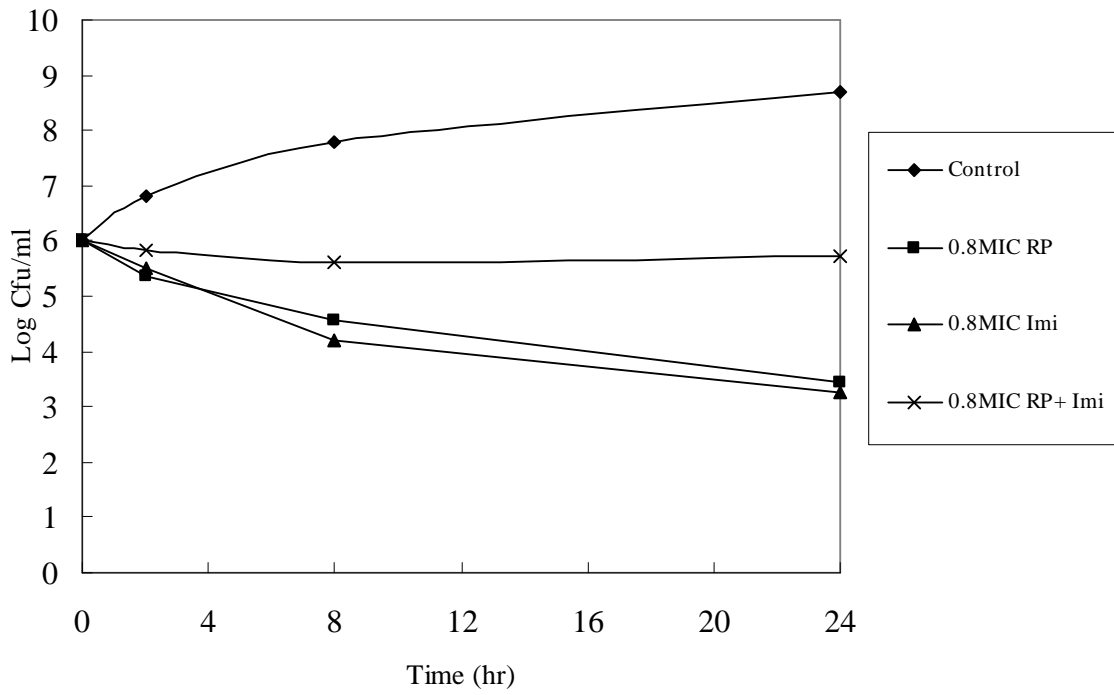


圖 5.11 RP59500-Imipenem Time-kill curve

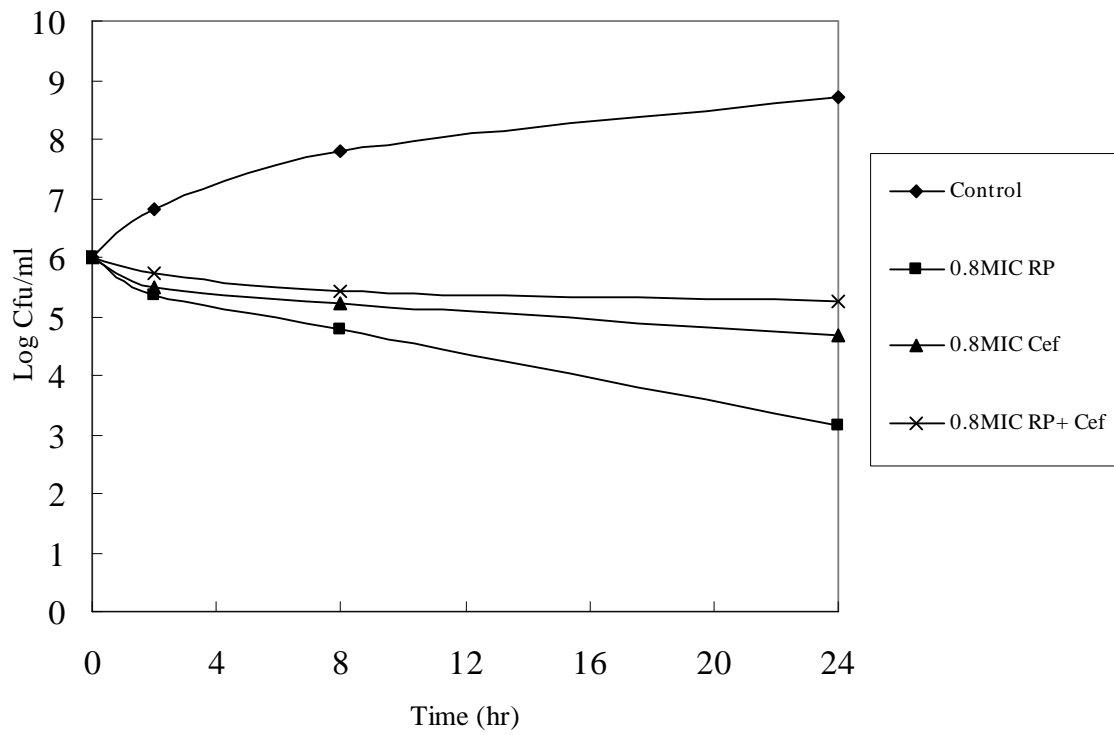


圖 5.12 RP59500-Cefuroxime Time-kill curve

### 5.2.3 相加效應在 Time-kill curve 中之觀察

相加 (addition) 作用在 Time-kill curve 中之觀察方面，本研究同樣也選取選取了 4 組進行混合效應模式的組別，進行試驗，在不同時間間隔內取樣，瞭解其生長密度隨時間變化之情形。

圖 5.13~圖 5.16 所示為這 4 組試驗抗生素單一以及混合併用的情形下，所得到之菌液密度對時間之曲線圖，以培養 24 小時後的終點來對混合效應模式做判定，由抗生素對 *MSSA* 12692 之 Time-kill curve 可觀察之，而其 24 小時之菌落數與單一最有效之抗生素差距在  $\pm 1$  個 log 單位之間毒性相加效應。



本研究中 RP59500 和 Vancomycin，Imipenem，Rifampicin，Cefuroxime *MRSA* 和大部分 *MSSA* 皆呈現相加效應，同樣的情形也出現在 Kang et al., (1998)<sup>[18]</sup> 使用 RP5900 針對 *MSSA* 和 Gentamycin、Ofloxacin 混合為相加效應。Vouillamozet al., (2000)<sup>[20]</sup> 對 8 株 *MSSA* 以 RP59500 和 12 種抗生素 (Vancomycin、Cefepime、Imipenem、Gentamycin、Imipenem、Rifampicin、Cefuroxime、Amoxicillin、Flucloxacillin、Cefamandole、Ciprofloxacin、Tetracycline) 混合，指出大部分對 *MRSA* 及 *MSSA* 的混合結果為相加效應

表 5.8 RP59500 在文獻上呈現相加效應

The Combined Effects with RP59500			
Strain	Antibiotics	Reference	% effect
MRSA	Vancomycin	Fuchs et al. (2000) <sup>[21]</sup>	13.00% addition
		Vouillammoz et al. (2000) <sup>[20]</sup>	50.00% addition
	Rifampin	Fuchs et al. (2000) <sup>[21]</sup>	63.00% addition
		Vouillammoz et al. (2000) <sup>[20]</sup>	50.00% addition
	Imipenem	Fuchs et al. (2000) <sup>[21]</sup>	63.00% addition
		Vouillammoz et al. (2000) <sup>[20]</sup>	33.00% addition
	Ampicillin	Allen et al. (2002) <sup>[23]</sup>	100.00% addition

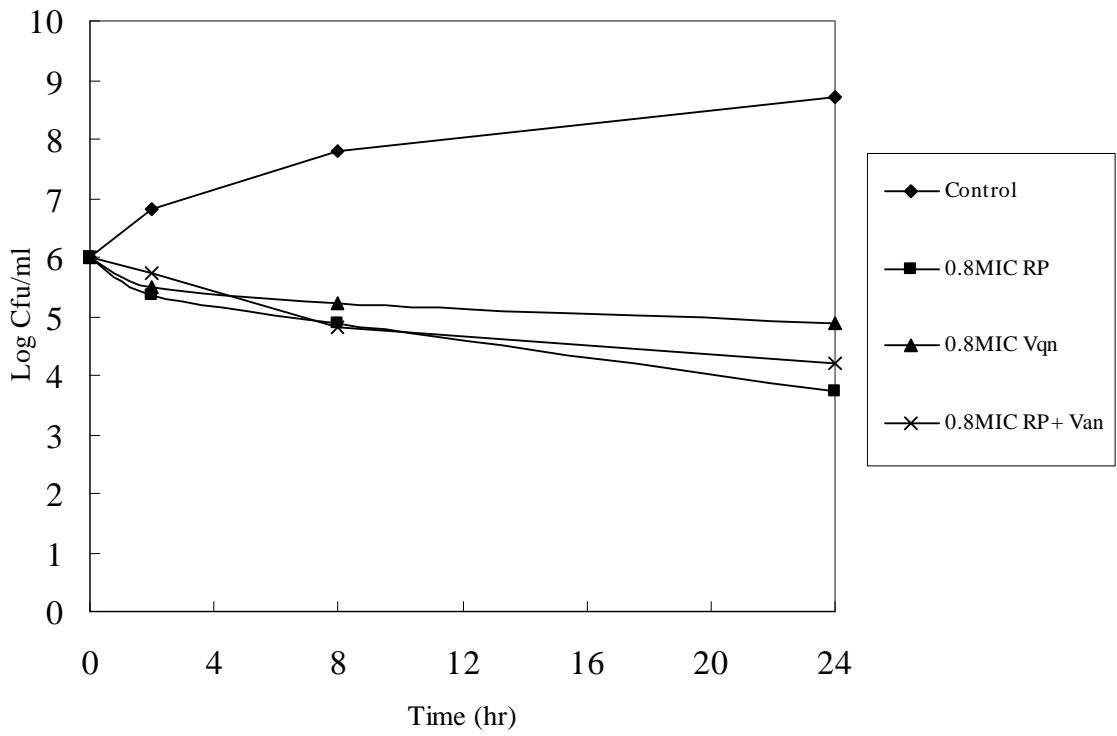


圖 5.13 RP59500-Vancomycin Time-kill curve

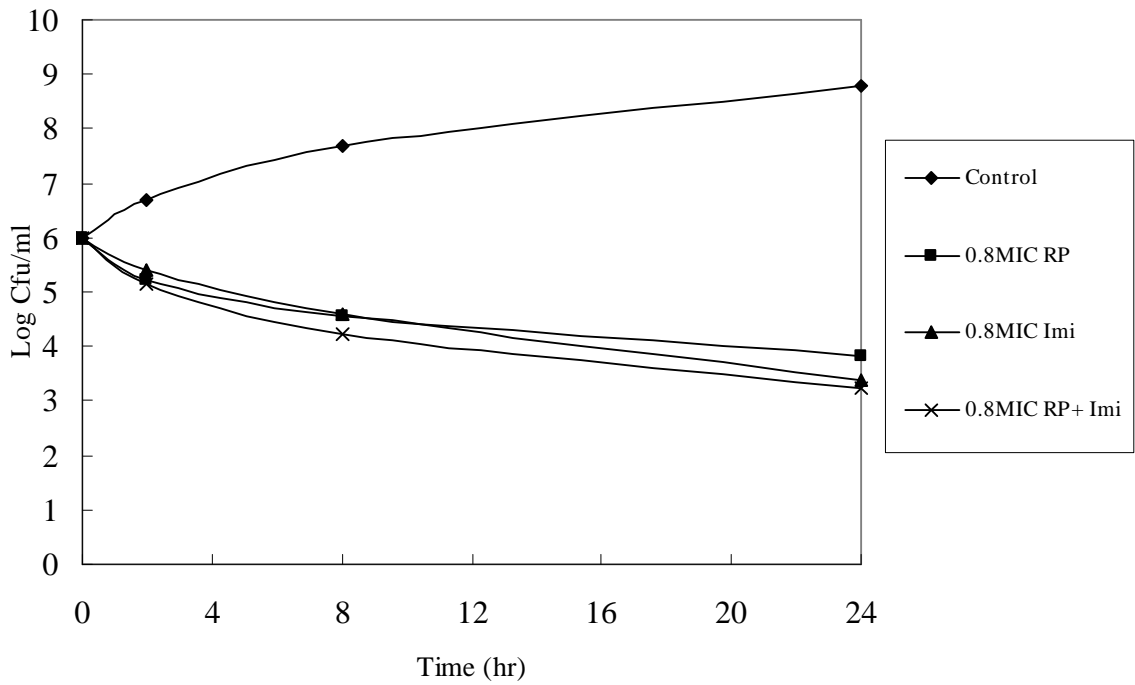


圖 5.14 RP59500-Imipenem Time-kill curve

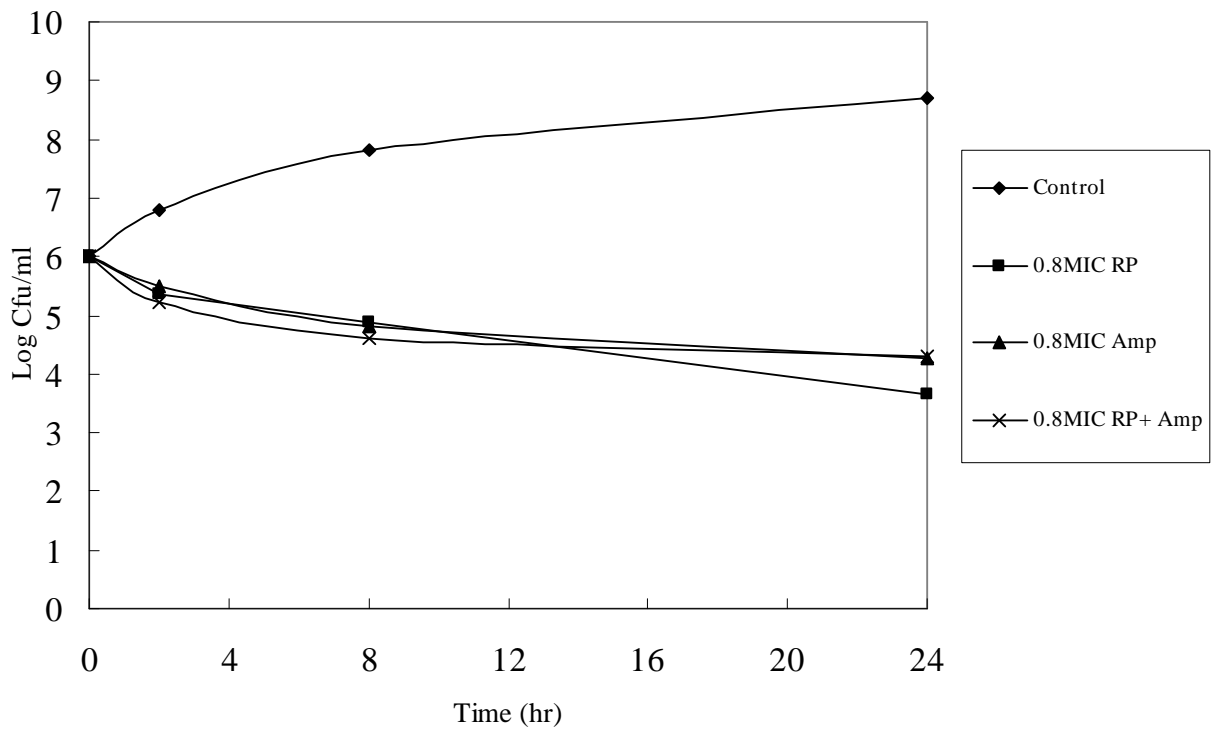


圖 5.15 RP59500-Ampicillin Time-kill curve

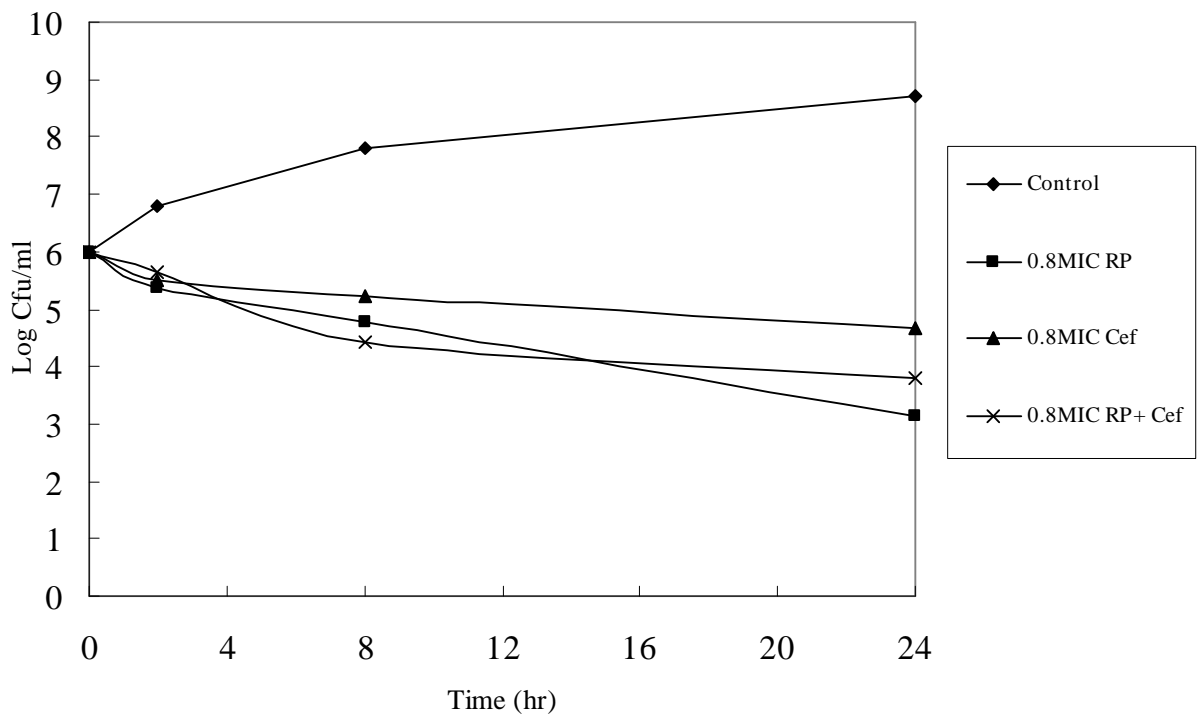


圖 5.16 RP59500-Cefuroxime Time-kill curve



### 5.3 Time-kill curve 與 Mtox7 Model 混合效應試驗結果比較

Mtox 7 Model 係由 Christensen and Chen (1985) 將二維混合毒性理論，擴展至多維的數學模式，可用以描述多種毒性物質的混合情形，並將原來的常態分佈模式擴展到容許不同分佈模式的一個多維非交互作用混合毒性理論，由混濁度法之單一毒性試驗所求得之抗生素之 EC50，斜率和截距代入此模式進行分析且預估混合效應模式，本研究之目的之一，以毒理學上之劑量-反應曲線 Probit Model 所得到的參數如斜率，應用於預測藥理學上抗生素的混合毒性效應是否會產生協同效應、相加效應、或是拮抗效應，觀察其可行性為何。



就 Time-kill curve 及 Mtox7 Model 之混合效應試驗結果做比較，觀察二者在混合效應上，是否具有一致性。從表 5.9 和表 5.10 是以 RP59500 與其他抗生素對 5 株 *MSSA* 進行混合效應。表 5.11~表 5.13 是 RP59500 與其他抗生素對 9 株 *MRSA* 進行混合效應。

從表 5.9~表 5.13 內所列試驗結果，在對 *MSSA* 試驗結果來看（表 5.9 和表 5.10），二者試驗方法符合性達不錯的比例 76%，從 Time-kill curve 也發現出現相加效應其斜率的組合為一斜率小於 2.5 左右而另一斜率大於 2.5；而拮抗效應斜率組合為二者斜大致上皆大於 2.5；對 *MSSA* 的混合效應沒有出現協同效應。

針對 *MRSA* 而言，從表 5.11 來看這二種試驗方法所得到的混合效應模式具有較高的一致性，符合性達 73.3%，特別是協同效應，這兩種試驗方法也高達 84.6% 的一致性，協同效應斜率組合主要在 2 以下，不過當二者斜率皆在 1 以下時，二者試驗皆出現協同效應。而出現相加效應時斜率組合皆在 2.5 左右而混合效應呈現協同效應兩抗生素斜率大多在 1 左右，進一步說當兩斜率皆小於 1 時其混合效應皆是協同效應。

而表 5.12 的結果也顯示二種試驗方法所得到的混合效應模式具有不錯的一致性，符合性達 73.3%。同樣觀察兩者試驗結果皆出現協同效應的比例為 81.8%。而混合效應呈現協同效應兩抗生素斜率大多在 1 左右，進一步說當有一斜率趨近於 1 時協同效應越明顯。從 Time-kill curve 出現相加效應的斜率組合一為 1.5 左右另一斜率在 3 左右。而 Time-kill curve 和 Mtox7 Model 皆指出拮抗效應其斜率組合一在斜率超過 2.5，另一為在 3 左右。

表 5.13 結果也顯示二種試驗方法所得到相同的混合效應模式為 86.7% 及同時出現協同效應為 84.6% 皆具有不錯的一致性，。而這裡出現協同效應的斜率組合多在 1.5 以下，也跟表 5.12 一樣，當一斜率越小於 1 時協同效應越明顯。表中有四組的組合在 Time-kill curve 雖然混合使用的菌液密度與最有效單一抗生素之菌液密度作比較差值不到 2，都接近 2 左右，趨近協同效應；而由 Mtox7

Model 預測值皆都呈現協同效應。由 Time-kill curve 來看相加效應斜率大多在 1.5 附近。

由表 5.9~表 5.13 二者試驗結果，首先就 Time-kill curve 及 Mtox7 Model 所得混合效應來看，全部 70 組試驗，有 16 組不符合，符合性達到不錯的比例 77.14%，表示 Mtox7 Model 在預測混合效應上其準確性有到達不錯的水平。預測 *MSSA* 及 *MRSA* 則分別達到 76.0% 及 77.8%。再者對 *MRSA*，二者同得混合效應符合協同效應也高達 83.8%，總和來看 Mtox7 Model 都有 7 成以上預測程度。由上述討論推測，單一抗生素劑量-反應曲線斜率和混合效應相關程度，將 6 種抗生素依其斜率大小加以分類。而斜率大小之判定則是以斜率 2.0 為分界點，分為兩部分；若斜率小於 2.0 時，則將其歸為小斜率。若斜率大於 2.0 時，則將其歸為大斜率。

### 5.3.1 評估單一試驗中劑量-反應曲線斜率和混合效應關係

針對 *MRSA* 而言，因著受試驗的抗生素對此菌株皆具抗藥性（不包括 *MRSA* 0519），即菌株容忍的抗生素濃度範圍較寬，皆屬較小的斜率。針對 *MSSA* 而言，因著受試驗的抗生素對此菌株皆具敏感性，即菌株容忍的抗生素濃度範圍較窄，皆屬較大的斜率。

以下就單一試驗中劑量-反應曲線斜率大小分類的情形和混合效應試驗所得結果相關比較，結果評估如下：

#### (1) 小斜率不同作用機制間抗生素的混合效應

小斜率不同作用機制間抗生素的混合效應試驗其所得之數據結果整理判斷。由表 5.10~表 5.13 中可觀察到，在以不同作用機制下，且此兩種抗生素在單一試驗中劑量-反應曲線斜率皆小的情形下相混合，在 23 組混合效應試驗中，有 21 組皆產生協同效應 (Synergism)。另外 2 組的混合效應試驗結果為毒性相加效應；因此在劑量-反應曲線為小斜率及不同作用機制下的混合效應試驗兩種指標皆指出產生協同效應的機率達很好的比例 91.3%。



#### (2) 大小斜率不同作用機制間抗生素之混合效應

大小斜率不同作用機制間抗生素之混合效應試驗，其結果如表 5.9 及表 5.10 所示，在 10 組試驗中，有 3 組的混合效應為毒性減弱 (Antagonism) 情形，7 組為毒性相加 (Addition) 的作用，此時斜率組合為一為小於 2.5 一為大於 2.5，且當兩者差的越大，呈現拮抗效應的機率越大。此時毒性試驗中並未發現有協同效應的效應產生。

### (3) 大斜率不同作用機制間抗生素之混合效應

大斜率不同作用機制間抗生素之混合效應試驗，其結果如表 5.9 及表 5.10 所示，在 15 組試驗中 12 組呈現拮抗效應，3 組呈現相加效應。斜率大於 2.5 時而另有一斜率大於 3 時，其混合效應大致呈現拮抗效應。

綜合以上之不同作用機制及劑量-反應曲線斜率分類混合效應試驗之結果，可發現大多數產生協同效應，即協同效應情形大部分屬於發生在劑量-反應曲線斜率屬於小斜率。在其他類型的混合效應模式下，大部分皆發生在毒性相加或毒性減弱的情形。由此試驗結果與 Chen and Yeh (1995)<sup>[35]</sup> 及 Chen and Huang (1996)<sup>[36]</sup> 針對反應性有機物間的混合情形進行研究，所得到會發生協同效應的條件：(一)是致毒作用機制必須不同，(二)是劑量-反應曲線之斜率必須同樣小於 1 的結論具有相當的符合性和所預測發生協同效應條件相符，此一試驗結果亦更確定以單一試驗中劑量-反應曲線斜率作為預測混合效應的可行性。可知在之前所做的有機毒物試驗中，所用的混濁度法，和醫學上所使用的 Time-kill curve 相符，代表毒理學和藥理學之間有相關性。

本研究也使用 Mtox7 model 進行混合效應的預測。可知由 Mtox7 model 其所預測之結果為當兩抗生素為不同作用機制，且劑量-反應曲線為小斜率時則會產生協同效應，結果 Time-kill curve 相符。在全部試驗共 70 組中，預測法

Mtox7 Model 與 Time-kill curve 之試驗符合性達 77.14% 一不錯的水準。故

Mtox7 Model 可作為預測混合效應之工具。而對 *MSSA* 和 *MRSA* 大部份混合效應都具一致性皆不錯分別達 76.0% 及 77.8%。對 *MRSA* 而言，在 Time-kill curve 的菌種數目計算上或許有些誤差，對一些呈現相加效應的菌株，可能是呈現協同效應，故兩種指標所求混合效應一致性可再提高。



表 5.9 Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MSSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic/slope	Time-Kill curve ( $\Delta\text{LogCFU/ml}$ )	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
12112	RP59500 (2.85) Vancomycin (2.03)	-0.95	+	1.05/+
	RP59500 (2.85) Ampicillin (2.23)	-0.82	+	1.07/+
	RP59500 (2.85) Rifampin (2.83)	2.05	A	1.15/A
	RP59500 (2.85) Imipenem (2.96)	2.25	A	1.16/A
	RP59500 (2.85) Cefuroxime (2.23)	-0.84	+	1.07/+
	12354	RP59500 (3.27) Vancomycin (2.80)	2.19	A
RP59500 (3.27) Ampicillin (2.53)		0.82	+	1.16/A
RP59500 (3.27) Rifampin (3.07)		2.88	A	1.22/A
RP59500 (3.27) Imipenem (3.23)		2.54	A	1.24/A
RP59500 (3.27) Cefuroxime (2.72)		2.11	A	1.18/A
12443		RP59500 (2.91) Vancomycin (2.26)	-0.85	+
	RP59500 (2.91) Ampicillin (2.57)	-0.97	+	1.13/A
	RP59500 (2.91) Rifampin (2.95)	2.03	A	1.17/A
	RP59500 (2.91) Imipenem (2.98)	2.11	A	1.17/A
	RP59500 (2.91) Cefuroxime (2.31)	-0.93	+	1.09/+

\*  $\Delta\text{LogCFU}$ : The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

表 5.10 Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MSSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta\text{LogCFU/ml}$ )	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
12692	RP59500 (2.87) Vancomycin(2.15)	-0.46	+	1.06/+
	RP59500 (2.87) Ampicillin (2.57)	-0.66	+	1.12/A
	RP59500 (2.87) Rifampin (3.01)	2.33	A	1.17/A
	RP59500 (2.87) Imipenem (3.03)	0.74	+	1.18/A
	RP59500 (2.87) Cefuroxime (1.79)	-0.66	+	1.02/+
	12993	RP59500 (3.11) Vancomycin(2.79)	0.28	+
RP59500 (3.11) Ampicillin (2.69)		2.03	A	1.16/A
RP59500 (3.11) Rifampin (2.92)		2.76	A	1.18/A
RP59500 (3.11) Imipenem (3.10)		2.89	A	1.18/A
RP59500 (3.11) Cefuroxime (2.48)		0.15	+	1.14/A

\*  $\Delta\text{LogCFU/ml}$ : The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism



表 5.11 Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0101	RP59500 (1.75) Vancomycin (1.16)	-2.77	S	0.66/S
	RP59500 (1.75) Ampicillin (1.28)	-2.99	S	0.70/S
	RP59500 (1.75) Rifampin (1.72)	-2.46	S	0.81/S
	RP59500 (1.75) Imipenem (1.88)	-0.93	+	0.84/S
	RP59500 (1.75) Cefuroxime (1.07)	-3.09	S	0.64/S
	0213	RP59500 (3.08) Vancomycin (1.69)	-2.05	S
RP59500 (3.08) Ampicillin (0.99)		-2.12	S	0.88/S
RP59500 (3.08) Rifampin (2.65)		-0.92	+	1.16/A
RP59500 (3.08) Imipenem (3.22)		-0.54	+	1.22/A
RP59500 (3.08) Cefuroxime (0.96)		-2.09	S	0.88/S
0322		RP59500 (1.03) Vancomycin (0.86)	-3.81	S
	RP59500 (1.03) Ampicillin (0.79)	-3.44	S	0.36/S
	RP59500 (1.03) Rifampin (0.99)	-3.35	S	0.42/S
	RP59500 (1.03) Imipenem (1.01)	-3.23	S	0.43/S
	RP59500 (1.03) Cefuroxime (0.61)	-3.69	S	0.29/S

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

表 5.12 Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta\text{LogCFU/ml}$ )	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0406	RP59500 (1.71) Vancomycin (1.09)	-2.55	S	0.66/S
	RP59500 (1.71) Ampicillin (1.00)	-2.84	S	0.62/S
	RP59500 (1.71) Rifampin (1.81)	-2.45	S	0.82/S
	RP59500 (1.71) Imipenem (1.91)	-2.24	S	0.84/S
	RP59500 (1.71) Cefuroxime (0.93)	-3.03	S	0.60/S
	0509	RP59500 (2.35) Vancomycin (1.64)	2.09	A
RP59500 (2.35) Ampicillin (1.56)		0.32	+	0.88/S
RP59500 (2.35) Rifampin (2.71)		2.88	A	1.08/+
RP59500 (2.35) Imipenem (3.06)		2.54	A	1.12/A
RP59500 (2.35) Cefuroxime (1.47)		0.41	+	0.88/S
0611		RP59500 (2.18) Vancomycin (1.29)	-2.13	S
	RP59500 (2.18) Ampicillin (1.31)	-2.37	S	0.80/S
	RP59500 (2.18) Rifampin (1.41)	-2.08	S	0.82/S
	RP59500 (2.18) Imipenem (2.15)	-1.91	+	0.97/S
	RP59500 (2.18) Cefuroxime (1.06)	-2.65	S	0.74/S
			—	—

\*  $\Delta\text{LogCFU}$ : The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

表 5.13 Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta\text{LogCFU/ml}$ )	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0729	RP59500 (2.10) Vancomycin (1.11)	-2.15	S	0.74/S
	RP59500 (2.10) Ampicillin (1.07)	-2.38	S	0.73/S
	RP59500 (2.10) Rifampin (1.32)	-2.05	S	0.80/S
	RP59500 (2.10) Imipenem (2.14)	-1.91	+	0.95/+
	RP59500 (2.10) Cefuroxime (1.02)	-2.25	S	0.72/S
	0829	RP59500 (1.78) Vancomycin (1.31)	-2.04	S
RP59500 (1.78) Ampicillin (1.34)		-2.08	S	0.72/S
RP59500 (1.78) Rifampin (1.72)		-1.88	+	0.82/S
RP59500 (1.78) Imipenem (2.23)		-1.74	+	0.91/+
RP59500 (1.78) Cefuroxime (1.08)		-2.11	S	0.66/S
0922		RP59500 (1.52) Vancomycin (1.12)	-2.15	S
	RP59500 (1.52) Ampicillin (1.00)	-2.37	S	0.56/S
	RP59500 (1.52) Rifampin (1.62)	-2.03	S	0.74/S
	RP59500 (1.52) Imipenem (2.21)	-1.97	+	0.86/S
	RP59500 (1.52) Cefuroxime (0.92)	-2.23	S	0.54/S

\*  $\Delta\text{LogCFU}$ : The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

## 第六章 結論與建議

### 6.1 結論

依據以上實驗所得之結果，可得到以下之結論：

1. 在過去混合毒性研究中，在混濁度法試驗中，利用抗生素之劑量-反應曲線斜率及作用機制分類所進行之混合效應試驗曾歸納出產生協同作用之兩個條件為：一是兩毒性物質之作用機制必須不同，二是此兩毒性物質在單一毒性試驗下所得之劑量-反應曲線斜率必須很小；在本研究中，以 *MRSA* 及 *MSSA* 為測試物種，以 Time-kill curve 試驗結果看來，產生協同作用較明顯之組合為小斜率不同作用機制的抗生素混合併用，且本實驗在斜率小於 1.5 時，其產生協同作用 (synergism) 的比例較高。而在斜率一小時於 2.5，另一大於 2.5 時多是相加或是無差異作用，但隨著一斜率增高至 3，拮抗效應比例增加。
2. 菌株抗藥性的問題，使得醫藥界認為後抗生素時期已來到。而研發新抗生素是耗費不貲且需要較長的時間來研發，如何將現有之抗生素和既有的抗生素作一有效的運用為現今一重要課題。本研究使用目前醫藥所認定在對 *MRSA* 及 *MSSA* (RP59500) 能有效抑制的新一代抗生素加以做其與其他抗生素之混合效應試驗。由實驗結果顯示當對 *MRSA* 時，RP59500 與另一抗生素皆小斜率且不同作用機制所進行混合效應試驗其產生協同比例可高達七成以上；而兩者斜率小於 1.5 時皆出現協同效應的。而在其他混合類型中，則混合效應大多為毒性相加。因此，在針對 RP59500 混合毒性研究中，如能選擇小斜率不同作用機制之抗生素，其可得協同效應的比例增加許多。

混合毒性的效果可作為對抗藥性菌株之使用，可有效抑制其生長，且降低高劑量單一藥物副作用。

3. 以 Time-kill curve 做為觀察 *MRSA* 之實際對抗生素之抑制情形中，在混合效應模式評估方面，特別在預測協同效應皆以不同機制混合，然從本篇研究指出，也會出現拮抗效應。本篇研究加上劑量-反應曲線斜率關係後，在預測拮抗和相加效應都有不錯的預測程度，特別是協同效應，只要不同機制及較小的斜率混合出現協同效應的比例會提高，故加入劑量-反應斜率的關係後能有效地預測混合效應。
4. 以 Time-Kill curve 做為觀察 *MRSA* 之實際對抗生素之抑制情形中，在混合效應模式評估方面，發現以 Time-Kill curve 所得之混合效應模式與 Mtox7 Method 所得混合效應符合度達都具有不錯的一致性，特別是協同效應 (Synergism) 也有七成以上的符合性。因此，因此 Mtox7 Model 亦可作為混合效應試驗之判斷的可行性。
5. 而與之前在有機毒物上研究所建立的預測準則也相符，表示此預測準則可應用於不同測試物種及毒性物質，甚至在抗生素的混合併用方面，也能做有效地預測，可見在藥理學的應用上有其存在價值。

## 6.2 建議

本研究係利用抗生素為毒性物質，以 *MRSA* 為測試物種，並以 Probit Model 之劑量-反應曲線參數及 Mtox7 Model 來預測混合效應模式，與藥理學上所使

用之 Time-kill curve 所評估之混合效應具有不錯的一致性。

針對本研究所得之結果對未來欲進行之相關實驗提供以下建議研究之方向：

1. 針對其他不同菌種（如革蘭氏陰性菌）及目前醫學上尚無單一抗生素可抑制之菌株進行試驗，觀察此混合效應之預測準則是否相符。
2. 可在菌種方面不做單一菌種，而做多菌種，且可將目前所做的批次式實驗改為連續式實驗，菌種密度也可參考人體實際情形，以較符合人體上的實際情況，使混合療效之結果更精確。



## 参考文献

1. **Hiramatsu, K., N. Aritaka, H. Hanaki, S. Kawasaki, Y. Hosoda, S. Hori, Y. Fukuchi and I. Kobayashi. 1997.** Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to Vancomycin [see comments]. *Lancet*. **350**:1670-1673.
2. **Hanaki, H., K.S. Inaba and K. Hiramatsu. 1998.** A novel method of detecting *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to Vancomycin (hetero-VRSA). *Japanese Journal of Antibiotics*. **51**:521-30.
3. **Hanaki, H., Y. Inaba, N. Kondo, H. Murakami and K. Hiramatsu. 1998.** Increase in glutamine-non-amidated muropeptides in the peptidoglycan of Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain Mu50, *J. antimicrob. chemother.* **42**:315-20.
4. **Hanaki, H., K. Kuwahara-Arai, S. Boyle-Vavra, R.S. Daum, H. Labischinski and K. Hiramatsu. 1998.** Activated cell-wall synthesis is associated with Vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J. antimicrob. chemother.* **42**:199-209.
5. **Hanaki, H., H. Labischinski, Y. Inaba and K. Hiramatsu. 1998.** Increase of non-amidated muropeptides in the cell wall of Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) strain Mu50. *Japanese Journal of Antibiotics*. **51**:272-80.

6. **Bliss, C.F. 1939.** The toxicity of poisons applied jointly. *Ann. Appl. Biol.* **26:** 585-591.
7. **Hewlett, P.S. and R.L. Plankett. 1959.** A united theory for quantal responses to mixtures of drugs: non-interactive action. *Biometrics.* **15:** 591-610.
8. **Christensen, E.R. and C.Y. Chen, 1985.** A general noninteractive multiple toxicity model including Probit, Logit, and Weibull transformations. *Biometrics.* **41:**711-725.
9. **Christensen, E.R. and C.Y. Chen. 1991.** Modeling of combined toxic effects of chemicals. *Toxic subst. j.* **11:**1-63.
10. **Loewe, S. and H. Muischnek. 1926.** Ueber kombinattonswirkungan 1. mitteilung:Hilfsmittel der fragestellung naunyn-schmledebergs. *Arch Exp. Pathol. Pharmako.* **114:**313-326.
11. **Sprague, J.B. and B.A. Ramsay. 1965.** Lethal levels of mixed copper-zinc solution for juvenile salmo. *J. Fish. Res. Bd. Can.* **22:**425-432.
12. **Marking, L.L. 1977.** Method for assessing additive toxicity of chemical mixture, auqatic toxicology and hazard evaluation. *ASTM STP Publication.* **634:**99-20.
13. **Konemann, H. 1981a.** Fish toxicity tests with mixtures of more than two chemicals; a proposal for a quantitative approach and experimental results. *Toxicology.* **19:**229-238.



14. **Konemann, H. 1981b.** Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies, Part I: Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*. **19**:209-221.
15. **Scheel, O., D.J. Lyon, V.T. Rosdahl, F.A.B. Adeyemi-Doro, T.K.W. Ling and A.F.B. Cheng. 1996.** In-vitro susceptibility of isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 1988-1993. *J. antimicrob. chemother.* **37**:243-251.
16. **Berger-Bachi, B. and S. Rohrer. 2002.** Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch. microbiol.* **178**:165-171.
17. **Kang, S.L. and J.R. Michael. 1995.** Pharmacodynamics of RP59500 alone and in combination with Vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro-infected fibrin clot model. *Antimicrob. agents chemother.* **39**: 1505–1511.
18. **Kang, S.L. and J.R. Michael. 1997.** In-vitro bactericidal activity of quinupristin/dalfopristin alone and in combination against resistant strains of *Enterococcus* species and *Staphylococcus aureus*. *J. antimicrob. chemother.* . . **39**:33–39.
19. **Sambatakou, H., E.J. Giamarellos-Bourboulis, P. Grecka, Z. Chryssouli and H. Giamarellou. 1998.** In-vitro activity and killing effect of quinupristin/dalfopristin (RP59500) on nosocomial *Staphylococcus aureus* and interactions with rifampicin and ciprofloxacin against methicillin-resistant

- isolates. *J. antimicrob. chemother.* **41**:349–355.
20. **Vouillamoz, J., J.M. Entenza, C. Féger, M.P. Glauser and P. Moreillon. 2000.** Quinupristin-Dalfopristin Combined with b-Lactams for Treatment of Experimental Endocarditis Due to *Staphylococcus aureus* Constitutively Resistant to Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B. *Antimicrob. agents chemother.* **44**:1789–1795.
21. **Fuchs, P.C., A.L. Barry and S.D. Brown. 2001.** Interactions of Quinupristin-Dalfopristin with eight other antibiotics as measured by time-kill studies with 10 strains of *Staphylococcus aureus* for which Quinupristin-Dalfopristin alone was not bactericidal. *Antimicrob. agents chemother.* **45**:2662–2665.
22. **Grif, K., M.P. Dierich, K. Pfaller, P.A. Miglioli and F. Allerberger. 2001.** In vitro activity of fosfomycin in combination with Various antistaphylococcal substances. *J. antimicrob. chemother.* **48**:209–217.
23. **Allen, G.P., R. Cha and J.R. Michael. 2002.** In Vitro Activities of Quinupristin-Dalfopristin and Cefepime, Alone and in Combination with Various Antimicrobials, against Multidrug-Resistant *Staphylococci* and *Enterococci* in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob. agents chemother.* **46**:2606–2612.
24. **Saleh-Mghir, A., N. Ameer, C. Muller-Serieys, F. Ismael, F. Lemaitre, L.**

- Massias, C. Feger, R. Bléton and A. Crémieux<sup>1</sup>. 2002.** Combination of Quinupristin-Dalfopristin (Synercid) and Rifampin Is Highly Synergistic in Experimental Staphylococcus aureus Joint Prosthesis Infection. *Antimicrob. agents chemother.* **46:** 1122–1124.
25. **Batard, E., C. Jacqueline, D. Boutoille, A. Hamel, H.B. Drugeon, N. Asseray, R. Leclercq, J. Caillon, G. Potel and D. Bugnon. 2002.** Combination of Quinupristin-Dalfopristin and Gentamicin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Experimental Rabbit Endocarditis Study. *Antimicrob. agents chemother.* **46:**2174–2178.
26. **Fantin, B., L. Roland, G. Louis and C. Carbon. 1997.** Influence of Inducible Cross-Resistance to Macrolides, Lincosamides, and Streptogramin B-Type Antibiotics in Enterococcus faecium on Activity of Quinupristin-Dalfopristin In Vitro and in Rabbits with Experimental Endocarditis. *Antimicrob. agents chemother.* **41:**31–935.
27. **James, H.J. and M.L. McElmeel. 1997.** Activity of quinupristin/dalfopristin and its components against Haemophilus influenzae. *Antimicrob. agents chemother.* **39:**69–73.
28. **Hill, R.L.R., C. T. Smith, M. Seyed-Akhavani and M.W. Casewell. 1997.** Bactericidal and inhibitory activity of quinupristin/dalfopristin against Vancomycin- and gentamicin-resistant Enterococcus faecium. *J. antimicrob.*

*chemother.* **39**:23–28.

29. **Lorian, V. and F. Fernandes. 1997.** Synergic activity of Vancomycin–quinupristin/dalfopristin combination against *Enterococcus faecium*. *J. antimicrob. chemother.* **39**:63–66.
30. **Aeschlimann, J.R., M.J. Zervos and J.R. Michael 1998.** Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* with RP 59500 (Quinupristin-Dalfopristin) Administered by Intermittent or Continuous Infusion, Alone or in Combination with Doxycycline, in an In Vitro Pharmacodynamic Infection Model with Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrob. agents chemother.* **42**:2710–2717.
31. **Matsumura, S.O., L. Louie, M. Louie and A.E. Simor. 1999.** Synergy Testing of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* against Quinupristin-Dalfopristin in Combination with Other Antimicrobial Agents. *Antimicrob. agents chemother.* **43**:2776–2779.
32. **Eliopoulos, G.M. and C.B. Wennersten. 2002.** Antimicrobial Activity of Quinupristin-Dalfopristin Combined with Other Antibiotics against Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Antimicrob. agents chemother.* **46**: 1319–1324.
33. **National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997.** Approved standard. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria

that grow aerobically, 4th ed. *NCCLS document M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.*

34. **Luh, K.T., P.R. Hsuen, L.J. Teng, H.J. Pan, Y.C. Chen, J.J. Lu, J.J. Wu and S.W. Ho. 2000.** Quinupristin-Dalfopristin Resistance among Gram-Positive Bacteria in Taiwan. *Antimicrob. agents chemother.* **44:** 3374–3380.
35. **Chen, C.Y. and J.T. Yeh. 1996.** Toxicity of binary mixtures of reactive toxicants. *Environ. toxicol. water qual.* **11:**83-90.
36. **Chen, C.Y. and C.F. Huang. 1996.** Toxicity of organic mixtures containing cyanorganic toxicants. *Environ. toxicol. chem.* **15:**1461-1469.
37. **Chen, C.Y. and Y.S. Chiou. 1995.** Toxicity of binary mixtures of organic chemicals. *Environ. toxicol. water qual.* **10:**97-106.
38. **葉書豪**，(1999)，”抗生素對金黃色葡萄球菌之混合效應研究”國立交通大學環境工程研究所碩士論文。
39. **陳長安**，(1987)Goth 藥理學，第十一版，合記圖書出版社，台北，台灣。
40. **葉承昀、李茹萍、蔡女滿、林念聰**，(2003)，”台灣東部金黃色葡萄球菌臨床分離株生物膜生成與抗藥性之關係” 慈濟護理雜誌, 2003; 2:2, 53-57
41. **National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1998.**Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:Ninth Informational Supplement M100-S9. NCCLS, Villanova, PA

42. **Keiichi, H., N. Aritaka, H. Hanaki, S. Kawasaki, Y. Hosoda, S. Hori, Y.**

**Fukuchi and I. Kobayashi. 1997.** Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin.

*Lancet.* **350:**1670-1673.

43. **黃卿爾**，(1999)，” 抗生素對抗 methicillin 金黃色葡萄菌之混合毒性效應

研究”國立交通大學環境工程研究所碩士論文。



附錄一、抗生素對 *MSSA* 單一毒性試驗結果(1) (growth rate)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
12112	Vancomycin <sup>a</sup>	0.81E-1 (0.61E-1~0.12)	1.00	1.92	7.10
	RP59500 <sup>b</sup>	0.58E-2 (0.51E-2~0.64E-2)	0.08	2.79	11.25
	Ampicillin <sup>a</sup>	5.94 (3.30~66.78)	1.50	2.39	3.15
	Rifampin <sup>c</sup>	0.56E-2 (0.50E-2~0.63E-2)	0.06	2.81	11.32
	Imipenem <sup>a</sup>	0.50E-2 (0.44E-2~0.57E-2)	0.06	3.35	12.70
	Cefuroxime <sup>a</sup>	5.79 (3.14~156.41)	2.00	2.36	3.20
12354	Vancomycin <sup>a</sup>	0.58E-1 (0.37E-1~0.20)	0.80	2.69	8.32
	RP59500 <sup>b</sup>	0.58E-2 (0.49E-2~0.72E-2)	0.04	3.16	12.07
	Ampicillin <sup>a</sup>	5.76 (3.24~113.57)	1.00	2.55	3.06
	Rifampin <sup>c</sup>	0.60E-2 (0.49E-2~0.75E-2)	0.04	3.28	12.30
	Imipenem <sup>a</sup>	0.53E-2 (0.47E-2~0.59E-2)	0.04	3.26	12.43
	Cefuroxime <sup>a</sup>	5.78 (3.67~20.50)	1.00	2.77	2.89
12443	Vancomycin <sup>a</sup>	0.58E-1 (0.32E-1~1.52)	1.00	2.41	7.98
	RP59500 <sup>b</sup>	0.58E-2 (0.48E-2~0.72E-2)	0.08	3.03	11.78
	Ampicillin <sup>a</sup>	5.97 (3.30~50.70)	1.00	2.32	3.20
	Rifampin <sup>c</sup>	0.60E-2 (0.50E-2~0.75E-2)	0.06	3.17	12.05
	Imipenem <sup>a</sup>	0.51E-2 (0.44E-2~0.57E-2)	0.08	3.34	12.66
	Cefuroxime <sup>a</sup>	5.80 (3.20~162.50)	1.00	2.45	3.13

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MSSA* 單一毒性試驗結果(2) (growth rate)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
12692	Vancomycin <sup>a</sup>	0.13 (0.87E-1~0.26)	0.60	2.18	6.94
	RP59500 <sup>b</sup>	0.57E-2 (0.47E-2~0.75E-2)	0.02	3.05	11.84
	Ampicillin <sup>a</sup>	6.63 (4.63~12.22)	0.80	2.13	3.25
	Rifampin <sup>c</sup>	0.61E-2 (0.50E-2~0.76E-2)	0.02	3.19	12.07
	Imipenem <sup>a</sup>	0.5E-2 (0.45E-2~0.57E-2)	0.02	3.35	12.70
	Cefuroxime <sup>a</sup>	6.09 (3.43 ~33.68)	0.40	2.04	3.40
12993	Vancomycin <sup>a</sup>	0.54E-1 (0.38E-1~0.98E-1)	0.40	2.61	8.31
	RP59500 <sup>b</sup>	0.57E-2 (0.48E-2~0.712E-2)	0.02	3.10	11.95
	Ampicillin <sup>a</sup>	5.76 (3.42~38.34)	0.60	2.63	3.00
	Rifampin <sup>c</sup>	0.67E-2 (0.52E-2~0.96E-2)	0.02	2.85	11.19
	Imipenem <sup>a</sup>	0.56E-2 (0.47E-2~0.71E-2)	0.02	3.33	12.49
	Cefuroxime <sup>a</sup>	5.73 (3.42~28.39)	0.60	2.48	3.12

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis



抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(3) (growth rate)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0101	Vancomycin <sup>a</sup>	21.21 (11.78~140.11 )	10.00	1.47	3.05
	RP59500 <sup>b</sup>	24.74 (15.66~29.57 )	6.50	1.22	3.30
	Ampicillin <sup>a</sup>	38.78 (21.72~172.22)	10.00	1.75	2.22
	Rifampin <sup>c</sup>	23.83 (17.68~38.25 )	5.50	1.14	3.43
	Imipenem <sup>a</sup>	14.87 (11.38~23.88)	6.00	1.45	3.30
	Cefuroxime <sup>a</sup>	86.69 (46.26~615.82)	12.00	1.29	2.50
0213	Vancomycin <sup>a</sup>	14.06 (8.18~56.62)	5.00	1.69	3.06
	RP59500 <sup>b</sup>	0.57E-2 (0.48E-2~0.71E-2))	0.08	3.05	11.84
	Ampicillin <sup>a</sup>	11.23 (7.55~14.94)	18.00	0.99	3.96
	Rifampin <sup>c</sup>	0.60E-2 (0.45E-2~0.88E-2)	0.06	3.08	11.84
	Imipenem <sup>a</sup>	0.50E-2 (0.43E-2~0.59E-2)	0.08	3.22	12.40
	Cefuroxime <sup>a</sup>	358.14 (211.24~637.32)	20.00	0.74	3.11
0322	Vancomycin <sup>a</sup>	823.18 (316.11~10480)	30.00	0.71	2.93
	RP59500 <sup>b</sup>	152.00 (104.52~232.28 )	20.00	0.77	3.32
	Ampicillin <sup>a</sup>	2154.43 (1082~6063.6)	40.00	0.60	3.00
	Rifampin <sup>c</sup>	198.29 (127.62~354.32)	20.00	0.74	3.30
	Imipenem <sup>a</sup>	169.72 (122.56~271.62)	22.00	0.74	3.35
	Cefuroxime <sup>a</sup>	13895.00 (2856.1~0.8E+6)	45.00	0.42	3.26

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(4) (growth rate)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0406	Vancomycin <sup>a</sup>	60.51 (30.74~564.51)	15.00	1.10	3.04
	RP59500 <sup>b</sup>	22.57 (17.21~34.00)	6.50	1.16	3.43
	Ampicillin <sup>a</sup>	267.10 (123.61~271.14)	18.00	0.75	3.18
	Rifampin <sup>c</sup>	23.49 (19.43~31.15)	12.00	1.24	3.30
	Imipenem <sup>a</sup>	14.52 (9.17~38.45)	10.00	2.47	2.13
	Cefuroxime <sup>a</sup>	547.60 (252.07~2994.0)	20.00	0.65	3.22
0509	Vancomycin <sup>a</sup>	11.31 (4.24~40.00)	5.00	1.68	3.23
	RP59500 <sup>b</sup>	0.60E-2 (0.48~0.712)	0.04	2.88	11.40
	Ampicillin <sup>a</sup>	21.93 (19.55~85.00)	6.50	1.73	2.68
	Rifampin <sup>c</sup>	0.58E-2 (0.94~5.96)	0.04	2.94	11.58
	Imipenem <sup>a</sup>	0.51E-2 (1.20~6.50)	0.04	3.07	12.04
	Cefuroxime <sup>a</sup>	21.84 (22.75~64.03)	6.50	1.68	2.75
0611	Vancomycin <sup>a</sup>	15.94 (9.65~63.14)	12.0	1.53	3.16
	RP59500 <sup>b</sup>	6.62 (5.10~9.44)	4.00	2.51	2.94
	Ampicillin <sup>a</sup>	38.27 (21.81~156.49)	10.0	1.75	2.23
	Rifampin <sup>c</sup>	7.71 (3.62~936.47)	6.00	1.77	3.43
	Imipenem <sup>a</sup>	2.71 (1.75~5.91)	5.00	2.96	3.72
	Cefuroxime <sup>a</sup>	86.69 (46.11~655.64)	18.09	1.28	2.52

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(5) (growth rate)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0729	Vancomycin <sup>a</sup>	21.54 (11.66~187.14)	10.00	1.44	3.08
	RP59500 <sup>b</sup>	6.56 (3.90~22.23)	4.00	3.17	2.41
	Ampicillin <sup>a</sup>	80.92 (44.16~271.33)	16.00	0.87	3.34
	Rifampin <sup>c</sup>	12.53 (6.86~75.08)	5.00	1.53	3.32
	Imipenem <sup>a</sup>	2.71 (1.76~5.85)	4.00	2.98	3.71
	Cefuroxime <sup>a</sup>	86.69 (46.26~615.82)	15.00	1.29	2.50
0829	Vancomycin <sup>a</sup>	16.09 (9.75~61.01)	12.00	1.55	3.13
	RP59500 <sup>b</sup>	9.16 (6.58~17.63)	3.50	2.10	2.98
	Ampicillin <sup>a</sup>	38.19 (22.04~147.37)	12.00	1.77	2.20
	Rifampin <sup>a</sup>	8.84 (5.54~25.49)	3.00	1.86	3.24
	Imipenem <sup>c</sup>	2.70 (1.80~5.45)	3.50	3.04	3.69
	Cefuroxime <sup>a</sup>	68.94 (36.98~486.66)	14.00	1.30	2.61
0922	Vancomycin <sup>a</sup>	59.81 (31.00~476.02)	12.50	1.12	3.01
	RP59500 <sup>b</sup>	5.14 (3.16~16.61)	4.00	2.04	3.55
	Ampicillin <sup>a</sup>	173.78 (125.85~283.77)	16.50	0.75	3.32
	Rifampin <sup>c</sup>	5.66 (3.70~14.50)	4.00	1.98	3.51
	Imipenem <sup>a</sup>	2.70 (1.77~5.60)	4.00	3.01	3.70
	Cefuroxime <sup>a</sup>	582.94 (256.70~2924.7)	16.50	0.64	3.23

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MSSA* 單一毒性試驗結果(1)(OD)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
12122	Vancomycin <sup>a</sup>	0.29E-1 (0.23E-1~0.36E-1)	1.0	1.57	7.42
	RP59500 <sup>b</sup>	0.31E-2 (0.23E-2~0.40E-2)	0.08	2.12	10.32
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.59 (2.23~3.02)	1.5	1.62	4.33
	Rifampin <sup>c</sup>	0.30E-2 (0.22E-2~0.41E-2)	0.06	2.12	10.34
	Imipenem <sup>a</sup>	0.32E-2 (0.22E-2~0.46E-2)	0.06	2.31	10.76
	Cefuroxime <sup>a</sup>	2.56 (1.64~3.85)	2.0	1.69	4.31
12354	Vancomycin <sup>a</sup>	0.29E-1 (0.14E-1~0.46E-1)	0.8	1.92	7.96
	RP59500 <sup>b</sup>	0.32E-2 (0.24E-2~0.42E-2)	0.04	2.23	10.56
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.74 (1.48~4.51)	1.0	1.85	4.19
	Rifampin <sup>c</sup>	0.34E-2 (0.28E-2~0.42E-2)	0.04	2.31	10.69
	Imipenem <sup>a</sup>	0.31E-2 (0.22E-2~0.42E-2)	0.04	2.27	10.70
	Cefuroxime <sup>a</sup>	2.86 (1.82~4.17)	1.0	1.95	4.11
12443	Vancomycin <sup>a</sup>	0.54E-1 (0.39E-1~0.73E-1)	1.0	1.66	7.11
	RP59500 <sup>b</sup>	0.32E-2 (0.25E-2~0.40E-2)	0.08	2.15	10.37
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.78(1.44~4.59)	1.0	1.80	4.20
	Rifampin <sup>c</sup>	0.33E-2 (0.28E-2~0.41E-2)	0.06	2.25	10.57
	Imipenem <sup>a</sup>	0.32E-2 (0.23E-2~0.45E-2)	0.08	2.31	10.77
	Cefuroxime <sup>a</sup>	2.28 (1.73~2.96)	1.0	1.40	4.50

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MSSA* 單一毒性試驗結果(2)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
12692	Vancomycin <sup>a</sup>	0.26E-1 (0.18E-1~0.36E-1)	0.6	1.70	7.70
	RP59500 <sup>b</sup>	0.31E-2 (0.25E-2~0.39E-2)	0.02	2.14	10.36
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.59 (1.64~3.97)	0.8	1.67	4.31
	Rifampin <sup>c</sup>	0.34E-2 (0.28E-2~0.42E-2)	0.02	2.28	10.64
	Imipenem <sup>a</sup>	0.34E-2 (0.22E-2~0.46E-2)	0.02	2.30	10.75
	Cefuroxime <sup>a</sup>	2.66 (1.72~3.90)	0.4	1.74	4.26
12993	Vancomycin <sup>a</sup>	0.26E-1 (0.15E-1~0.41E-1)	0.4	1.91	8.03
	RP59500 <sup>b</sup>	0.31E-2 (0.24E-2~0.40E-2)	0.02	2.19	10.48
	Ampicillin <sup>a</sup>	2.79 (1.44~4.57)	0.6	1.91	4.15
	Rifampin <sup>c</sup>	0.34E-2 (0.22E-2~0.47E-2)	0.02	2.07	10.12
	Imipenem <sup>a</sup>	0.32E-2 (0.26E-2~0.1E-2)	0.02	2.28	10.68
	Cefuroxime <sup>a</sup>	2.64 (1.63~4.03)	0.6	1.80	4.24

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(3)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0101	Vancomycin <sup>a</sup>	5.80 (3.71~10.51)	15.00	1.10	4.16
	RP59500 <sup>b</sup>	3.85 (2.95~5.10)	6.50	1.40	4.18
	Ampicillin <sup>a</sup>	13.30 (8.74~21.82)	10.00	1.21	3.64
	Rifampin <sup>c</sup>	4.28 (3.06~6.29)	5.50	1.41	4.11
	Imipenem <sup>a</sup>	3.77 (2.96~4.82)	6.00	1.51	4.13
	Cefuroxime <sup>a</sup>	16.09 (11.65~21.35)	12.00	0.92	3.89
0213	Vancomycin <sup>a</sup>	4.10 (2.04~6.81)	5.00	1.29	4.21
	RP59500 <sup>b</sup>	0.31E-2(0.25E-2~0.39E-2)	0.08	2.16	10.42
	Ampicillin <sup>a</sup>	20.54 (15.94~27.39)	18.00	0.80	3.95
	Rifampin <sup>c</sup>	0.33E-2(0.28E-2~0.38E-2)	0.06	2.10	10.22
	Imipenem <sup>a</sup>	0.31E-2 (0.22E-2~0.45E-2)	0.08	2.22	10.56
	Cefuroxime <sup>a</sup>	24.08 (17.46~32.08)	20.00	0.76	3.95
0322	Vancomycin <sup>a</sup>	47.43 (31.96~74.76)	30.00	0.71	3.81
	RP59500 <sup>b</sup>	10.00 (8.20~12.35)	20.00	0.83	4.17
	Ampicillin <sup>a</sup>	66.21 (55.72~82.54)	40.00	0.67	3.78
	Rifampin <sup>c</sup>	12.88 (10.42~16.80)	20.00	0.82	4.09
	Imipenem <sup>a</sup>	10.59 (8.58~13.00)	22.00	0.80	4.18
	Cefuroxime <sup>a</sup>	100.00 (62.64~208.41)	45.00	0.51	3.98
	a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis	b: Inhibition of protein synthesis		c: Inhibition of nucleic acid synthesis	

抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(4)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0406	Vancomycin <sup>a</sup>	10.24 (6.65~18.16)	15.0	0.97	4.02
	RP59500 <sup>b</sup>	3.90 (2.93~5.33)	6.5	1.37	4.19
	Ampicillin <sup>a</sup>	10.89 (9.22~13.23)	18.0	0.81	4.16
	Rifampin <sup>c</sup>	4.99 (3.73~6.84)	12.00	1.49	3.96
	Imipenem <sup>a</sup>	6.86 (5.21~9.28)	10.00	1.71	3.57
	Cefuroxime <sup>a</sup>	24.65 (18.29~32.78)	20.0	0.74	3.97
0509	Vancomycin <sup>a</sup>	3.31 (1.63~5.60)	5.0	1.27	4.34
	RP59500 <sup>b</sup>	0.31E-2 (0.26E-2~0.39E-2)	0.04	1.96	9.91
	Ampicillin <sup>a</sup>	6.63 (5.83~7.61)	6.5	1.29	3.94
	Rifampin <sup>c</sup>	0.31E-2 (0.24E-2~0.38E-2)	0.04	2.07	10.20
	Imipenem <sup>a</sup>	0.31E-2 (0.21E-2~0.46E-2)	0.04	2.09	10.26
	Cefuroxime <sup>a</sup>	6.38 (5.49~7.35)	6.5	1.23	4.01
0611	Vancomycin <sup>a</sup>	4.70 (3.18~7.65)	12.00	1.19	4.20
	RP59500 <sup>b</sup>	3.16 (2.52~4.10)	4.00	1.86	4.07
	Ampicillin <sup>a</sup>	13.02 (8.90~19.91)	10.00	1.22	3.64
	Rifampin <sup>c</sup>	2.64 (1.49~4.25)	6.00	1.21	4.49
	Imipenem <sup>a</sup>	1.44 (1.13~1.87)	5.0	1.95	4.69
	Cefuroxime <sup>a</sup>	16.17 (11.43~21.08)	18.00	0.91	3.90

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis

抗生素對 *MRSA* 單一毒性試驗結果(5)

菌株	抗生素	EC50(95%可信賴區間)(mg/l)	MIC(mg/l)	Slope( $\beta$ )	Intercept( $\alpha$ )
0729	Vancomycin <sup>a</sup>	5.94 (3.48~12.00)	10.00	1.06	4.18
	RP59500 <sup>b</sup>	3.82 (3.19~4.58)	4.00	1.96	3.86
	Ampicillin <sup>a</sup>	7.63 (4.52~12.18)	16.00	0.85	4.25
	Rifampin <sup>c</sup>	3.57 (2.72~4.65)	6.00	1.14	4.37
	Imipenem <sup>a</sup>	1.46 (1.13~1.94)	6.00	1.95	4.68
	Cefuroxime <sup>a</sup>	16.09 (11.65~21.35)	18.00	0.92	3.89
0829	Vancomycin <sup>a</sup>	4.85 (3.30~8.00)	12.00	1.21	4.17
	RP59500 <sup>b</sup>	3.71 (2.88~4.86)	4.00	1.65	4.06
	Ampicillin <sup>a</sup>	13.21 (9.16~20.15)	10.00	1.24	3.61
	Rifampin <sup>a</sup>	3.19 (2.34~4.36)	5.50	1.43	4.28
	Imipenem <sup>c</sup>	1.46 (1.15~1.90)	5.00	2.00	4.67
	Cefuroxime <sup>a</sup>	12.81 (9.42~17.15)	12.00	0.93	3.97
0922	Vancomycin <sup>a</sup>	10.48 (6.97~17.79)	15.00	0.99	3.99
	RP59500 <sup>b</sup>	2.13 (1.61~3.05)	4.00	1.46	4.52
	Ampicillin <sup>a</sup>	11.22(9.37~13.54)	18.00	0.80	4.16
	Rifampin <sup>c</sup>	2.40 (1.92~3.13)	4.0	1.63	4.38
	Imipenem <sup>a</sup>	1.45 (1.15~1.86)	5.0	1.98	4.68
	Cefuroxime <sup>a</sup>	23.17 (17.78~31.49)	20.0	0.74	3.99

a: Inhibition of bacterial cell wall synthesis

b: Inhibition of protein synthesis

c: Inhibition of nucleic acid synthesis



附錄二、Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MSSA 混合效應模式之比較(Growth rate)

Strain	Antibiotic/slope	Time-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
12112	RP59500 (2.79) Vancomycin (1.92)	-0.95	+	1.02/+
	RP59500 (2.79) Ampicillin (2.39)	-0.82	+	1.09/+
	RP59500 (2.79) Rifampin (2.81)	2.05	A	1.14/A
	RP59500 (2.79) Imipenem (3.35)	2.25	A	1.20/a
	RP59500 (2.79) Cefuroxime (2.36)	-0.84	+	1.09/+
	12354	RP59500 (3.16) Vancomycin (2.60)	2.19	A
RP59500 (3.16) Ampicillin (2.55)		0.82	+	1.16/A
RP59500 (3.16) Rifampin (3.28)		2.88	A	1.23/A
RP59500 (3.16) Imipenem (3.26)		2.54	A	1.23/A
RP59500 (3.16) Cefuroxime (2.77)		2.11	A	1.18/A
12443		RP59500 (3.03) Vancomycin (2.41)	-0.85	+
	RP59500 (3.03) Ampicillin (2.32)	-0.97	+	1.11/A
	RP59500 (3.03) Rifampin (3.17)	2.03	A	1.20/A
	RP59500 (3.03) Imipenem (3.34)	2.11	A	1.22/A
	RP59500 (3.03) Cefuroxime (2.45)	-0.93	+	1.12/A

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MSSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
12692	RP59500 (3.05) Vancomycin (2.18)	-0.46	+	1.09/+
	RP59500 (3.05) Ampicillin (2.13)	-0.66	+	1.08/+
	RP59500 (3.05) Rifampin (3.19)	-2.33	A	1.21/A
	RP59500 (3.05) Imipenem (3.35)	0.74	+	1.22/A
	RP59500 (3.05) Cefuroxime (2.04)	-0.66	+	1.07/+
	12993	RP59500 (3.10) Vancomycin (2.61)	0.28	+
RP59500 (3.10) Ampicillin (2.63)		2.03	A	1.16/A
RP59500 (3.10) Rifampin (2.85)		2.76	A	1.17/A
RP59500 (3.10) Imipenem (3.33)		2.89	A	1.22/A
RP59500 (3.10) Cefuroxime (2.48)		0.15	+	1.14/A

\*  $\Delta$ LogCFU/ml: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0101	RP59500 (1.22) Vancomycin (1.47)	-2.77	S	0.62/S
	RP59500 (1.22) Ampicillin (1.75)	-2.99	S	0.68/S
	RP59500 (1.22) Rifampin (1.14)	-2.46	S	0.52/S
	RP59500 (1.22) Imipenem (1.45)	-0.93	+	0.62/S
	RP59500 (1.22) Cefuroxime (1.29)	-3.09	S	0.57/S
	0213	RP59500 (3.05) Vancomycin (1.69)	-2.05	S
RP59500 (3.05) Ampicillin (0.99)		-2.12	S	0.86/S
RP59500 (3.05) Rifampin (3.08)		-0.92	+	1.20/A
RP59500 (3.05) Imipenem (3.22)		-0.54	+	1.21/A
RP59500 (3.05) Cefuroxime (0.74)		-2.09	S	0.80/S
0322		RP59500 (0.77) Vancomycin (0.71)	-3.81	S
	RP59500 (0.77) Ampicillin (0.60)	-3.44	S	0.20/S
	RP59500 (0.77) Rifampin (0.74)	-3.35	S	0.25/S
	RP59500 (0.77) Imipenem (0.74)	-3.23	S	0.24/S
	RP59500 (0.77) Cefuroxime (0.42)	-3.69	S	0.14/S

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0406	RP59500 (1.16) Vancomycin (1.10)	-2.55	S	0.50/S
	RP59500 (1.16) Ampicillin (0.75)	-2.84	S	0.38/S
	RP59500 (1.16) Rifampin (1.24)	-2.45	S	0.54/S
	RP59500 (1.16) Imipenem (2.47)	-2.24	S	0.80/S
	RP59500 (1.16) Cefuroxime (0.65)	-3.03	S	0.34/S
	0509	RP59500 (2.88) Vancomycin (1.68)	2.09	A
RP59500 (2.88) Ampicillin (1.73)		0.32	+	1.00/+
RP59500 (2.88) Rifampin (2.94)		2.88	A	1.16/A
RP59500 (2.88) Imipenem (3.07)		2.54	A	1.18/A
RP59500 (2.88) Cefuroxime (1.68)		0.41	+	0.99/+
0611		RP59500 (2.51) Vancomycin (1.53)	-2.13	S
	RP59500 (2.51) Ampicillin (1.75)	-2.37	S	0.96/+
	RP59500 (2.51) Rifampin (1.77)	-2.08	S	0.96/+
	RP59500 (2.51) Imipenem (2.96)	-1.91	+	1.13/A
	RP59500 (2.51) Cefuroxime (1.28)	-2.65	S	0.86/S

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0729	RP59500 (3.17) Vancomycin (1.44)	-2.15	S	0.98/+
	RP59500 (3.17) Ampicillin (0.87)	-2.38	S	0.86/S
	RP59500 (3.17) Rifampin (1.53)	-2.05	S	1.00/+
	RP59500 (3.17) Imipenem (2.98)	-1.91	+	1.20/A
	RP59500 (3.17) Cefuroxime (1.29)	-2.25	S	0.96/+
	0829	RP59500 (2.10) Vancomycin (1.55)	-2.04	S
RP59500 (2.10) Ampicillin (1.77)		-2.08	S	0.88/S
RP59500 (2.10) Rifampin (1.86)		-1.88	+	0.90/+
RP59500 (2.10) Imipenem (3.04)		-1.74	+	1.08/+
RP59500 (2.10) Cefuroxime (1.30)		-2.11	S	0.78/S
0922		RP59500 (2.04) Vancomycin (1.12)	-2.15	S
	RP59500 (2.04) Ampicillin (0.75)	-2.37	S	0.60/S
	RP59500 (2.04) Rifampin (1.98)	-2.03	S	0.92/+
	RP59500 (2.04) Imipenem (3.01)	-1.97	+	1.07/+
	RP59500 (2.04) Cefuroxime (0.64)	-2.23	S	0.58/S

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MSSA 混合效應模式之比較(OD)

Strain	Antibiotic/slope	Time-Kill curve ( $\Delta\text{LogCFU/ml}$ )	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
12112	RP59500 (2.12) Vancomycin (1.57)	-0.95	+	0.85/S
	RP59500 (2.12) Ampicillin (1.62)	-0.82	+	0.86/S
	RP59500 (2.12) Rifampin (2.12)	2.05	A	0.95/+
	RP59500 (2.12) Imipenem (2.31)	2.25	A	0.98/+
	RP59500 (2.12) Cefuroxime (1.69)	-0.84	+	0.88/S
	12354	RP59500 (2.23) Vancomycin (1.92)	2.19	A
RP59500 (2.23) Ampicillin (1.85)		0.82	+	0.92/+
RP59500 (2.23) Rifampin (2.31)		2.88	A	1.00/+
RP59500 (2.23) Imipenem (2.27)		2.54	A	1.00/+
RP59500 (2.23) Cefuroxime (1.95)		2.11	A	0.84/S
12443		RP59500 (2.15) Vancomycin (1.66)	-0.85	+
	RP59500 (2.15) Ampicillin (1.80)	-0.97	+	0.90/+
	RP59500 (2.15) Rifampin (2.25)	2.03	A	0.98/+
	RP59500 (2.15) Imipenem (2.31)	2.11	A	0.98/+
	RP59500 (2.15) Cefuroxime (1.40)	-0.93	+	0.82/S

\*  $\Delta\text{LogCFU}$ : The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MSSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
12692	RP59500 (2.14) Vancomycin (1.70)	-0.46	+	0.88/S
	RP59500 (2.14) Ampicillin (1.67)	-0.66	+	0.88/S
	RP59500 (2.14) Rifampin (2.28)	-2.33	A	0.98/+
	RP59500 (2.14) Imipenem (2.30)	0.74	+	0.98/+
	RP59500 (2.14) Cefuroxime (1.74)	-0.66	+	0.88/S
	12993	RP59500 (2.19) Vancomycin (1.91)	0.28	+
RP59500 (2.19) Ampicillin (1.91)		2.03	A	0.93/+
RP59500 (2.19) Rifampin (2.07)		2.76	A	0.96/+
RP59500 (2.19) Imipenem (2.28)		2.89	A	0.99/+
RP59500 (2.19) Cefuroxime (1.80)		0.15	+	0.91/+

\*  $\Delta$ LogCFU/ml: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0101	RP59500 (1.40) Vancomycin (1.10)	-2.77	S	0.56/S
	RP59500 (1.40) Ampicillin (1.21)	-2.99	S	0.60/S
	RP59500 (1.40) Rifampin (1.41)	-2.46	S	0.66/S
	RP59500 (1.40) Imipenem (1.51)	-0.93	+	0.67/S
	RP59500 (1.40) Cefuroxime (0.92)	-3.09	S	0.50/S
	0213	RP59500 (2.16) Vancomycin (1.29)	-2.05	S
RP59500 (2.16) Ampicillin (0.80)		-2.12	S	0.64/S
RP59500 (2.16) Rifampin (2.10)		-0.92	+	0.96/+
RP59500 (2.16) Imipenem (2.22)		-0.54	+	0.98/+
RP59500 (2.16) Cefuroxime (0.76)		-2.09	S	0.64/S
0322		RP59500 (0.83) Vancomycin (0.71)	-3.81	S
	RP59500 (0.83) Ampicillin (0.67)	-3.44	S	0.24/S
	RP59500 (0.83) Rifampin (0.82)	-3.35	S	0.30/S
	RP59500 (0.83) Imipenem (0.80)	-3.23	S	0.29/S
	RP59500 (0.83) Cefuroxime (0.51)	-3.69	S	0.19/S

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism



Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta\text{LogCFU/ml}$ )	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0406	RP59500 (1.37) Vancomycin (0.97)	-2.55	S	0.52/S
	RP59500 (1.37) Ampicillin (0.81)	-2.84	S	0.46/S
	RP59500 (1.37) Rifampin (1.49)	-2.45	S	0.66/S
	RP59500 (1.37) Imipenem (1.71)	-2.24	S	0.72/S
	RP59500 (1.37) Cefuroxime (0.74)	-3.03	S	0.44/S
	0509	RP59500 (1.96) Vancomycin (1.27)	2.09	A
RP59500 (1.96) Ampicillin (1.29)		0.32	+	0.76/S
RP59500 (1.96) Rifampin (2.07)		2.88	A	0.92/+
RP59500 (1.96) Imipenem (2.09)		2.54	A	0.92/+
RP59500 (1.96) Cefuroxime (1.23)		0.41	+	0.74/S
0611		RP59500 (1.86) Vancomycin (1.19)	-2.13	S
	RP59500 (1.86) Ampicillin (1.22)	-2.37	S	0.72/S
	RP59500 (1.86) Rifampin (1.21)	-2.08	S	0.72/S
	RP59500 (1.86) Imipenem (1.95)	-1.91	+	0.88/S
	RP59500 (1.86) Cefuroxime (0.91)	-2.65	S	0.62/S

\*  $\Delta\text{LogCFU}$ : The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

Time-Kill curve 與 Mtox7 method 對 MRSA 混合效應模式之比較

Strain	Antibiotic /slope	Timeb-Kill curve ( $\Delta$ LogCFU/ml)	Joint action mode	Motox 7/Joint action mode
0729	RP59500 (1.96) Vancomycin (1.06)	-2.15	S	0.69/S
	RP59500 (1.96) Ampicillin (0.85)	-2.38	S	0.62/S
	RP59500 (1.96) Rifampin (1.14)	-2.05	S	0.71/S
	RP59500 (1.96) Imipenem (1.95)	-1.91	+	0.90/+
	RP59500 (1.96) Cefuroxime (0.92)	-2.25	S	0.66/S
	0829	RP59500 (1.65) Vancomycin (1.21)	-2.04	S
RP59500 (1.65) Ampicillin (1.24)		-2.08	S	0.67/S
RP59500 (1.65) Rifampin (1.43)		-1.88	+	0.72/S
RP59500 (1.65) Imipenem (2.00)		-1.74	+	0.84/S
RP59500 (1.65) Cefuroxime (0.93)		-2.11	S	0.58/S
0922		RP59500 (1.46) Vancomycin (0.99)	-2.15	S
	RP59500 (1.46) Ampicillin (0.80)	-2.37	S	0.49/S
	RP59500 (1.46) Rifampin (1.63)	-2.03	S	0.72/S
	RP59500 (1.46) Imipenem (1.98)	-1.97	+	0.80/S
	RP59500 (1.46) Cefuroxime (0.74)	-2.23	S	0.47/S

\*  $\Delta$ LogCFU: The decrease in viable cell count was compared the most active single agent with the effects of the combination.

\*S: synergism

\*+: indifferent or addition

\*A: antagonism

附錄三、以 Biomass, Growth rate, OD 作為反應終點求得 Mtox7 model 與 Time-kill curve 符合度

Aggrement(%)	Incolumn(CFU/ml):Endpoint		
	10 <sup>6</sup> : Growth Rate	10 <sup>6</sup> : Biomass	10 <sup>6</sup> :OD
All test (MSSA / MRSA)	70.0(72.0/68.9)	77.1 (76.0/77.8)	57.1(20/77.8)
Both index Synergism (MRSA)	72.7(24/33)	83.8(31/37)	80(32/40)
synergism when both slope>2 (MRSA)	0(0/8)	0(0/6)	0(0/2)
synergism when both slope ≤2 (MRSA)	92.9(13/14)	91.3(21/23)	76.3(29/38)

從上面表格可以看見，當反應終點以 Biomass 來計算，能使得 Mtox7 mode 用來預測混合效應最為準確，也看到在這 3 種反應終點來看，在預測協同效應均有到達七成以上的準確性；也看到當斜率越小呈現協同效應越明顯，符合本研究所作出協同效應的條件。