

## Arbekacin의 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*에 대한 항균 효과

아주대학교 의과대학 임상병리과학 교실

허지영 · 이위교 · 김활용 · 현봉학

### *In Vitro* Antimicrobial Activities of Arbekacin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Ji Yong Huh, M.D., Wee Gyo Lee, M.D., Hwal Woong Kim, M.T.,  
and Bong Hak Hyun

*Department of Clinical Pathology, Ajou University College of Medicine  
Suwon, Korea*

#### = Abstract =

**Background** : Arbekacin is an aminoglycoside developed in Japan and has been used since 1991 for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA). The objective of this study is to determine the in vitro antimicrobial activity of arbekacin against clinical isolates of MRSA obtained from the Ajou University Hospital from March to July, 2001.

**Method** : The minimal inhibitory concentrations(MICs) of the 100 MRSA isolates were determined by the agar dilution method and the antimicrobial susceptibility testing was performed by the disk diffusion method. The bactericidal and the post-antibiotic effects were tested.

교신저자 : 이위교

주소 : 442-729 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교병원 임상병리과

Tel : 031) 219-5785 Fax : 031) 219-5778

E-mail : weegyo@madang.ajou.ac.kr

**Results** : Two isolates revealed MICs of 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and the others  $< 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ . All isolates were considered susceptible to arbekacin. Arbekacin showed concentration-dependent bactericidal activity against MRSA, and the post-antibiotic effect lasted 1.6-3.1 hours.

**Conclusion** : These results suggest that arbekacin could provide an alternative for the treatment of MRSA.

**Key Words**: arbekacin, MRSA

## 서 론

황색 포도구균은 동성혐기성 그람 양성 구균으로 피부나 연부조직 감염증의 흔한 원인균 중 하나이며, 심한 경우 균혈증을 유발할 수 있어 치명률이 높은 병원균이다. 페니실린이 처음 소개된 1944년에는 대부분의 균주가 감수성을 보였으나 penicillinase 생성균주가 늘어나면서, 1950년대에는 50%에서 페니실린에 대한 내성을 나타내었고, 1960년대에 methicillin 내성 포도구균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 보고된 후 현재까지 병원감염의 중요한 원인균으로서 병원감염관리의 주된 대상이다. MRSA 감염증의 치료에는 imipenem을 포함한 모든  $\beta$ -lactam 항균제가 효과가 없으며 aminoglycoside 등의 여러 항균제에 내성을 보여 사용 가능한 약제가 매우 제한되어 있다<sup>1,2</sup>. Vancomycin 등의 glycopeptide 제제는 수년간 거의 모든 그람 양성구균에 대하여 우수한 항균력을 나타내어 MRSA 감염증의 유일한 치료제로 사용되어 왔다. 그러나, 1986년 vancomycin-resistant enterococci(VRE)가 처음 보고된 후 곧 전세계적으로 분리빈도가 급증하여 vancomycin 내성균주의 출현에 대한 우려가 현실화되었다<sup>3</sup>. 또한 1996년 이후 vancomycin에 대한 최소발육저지능도가

8-16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 vancomycin 중등도 내성 포도구균이 프랑스, 미국 및 일본 등에서 보고되어 MRSA 감염증에 사용 가능한 대체 약제의 개발이 시급한 시점이다<sup>4</sup>.

Arbekacin(1-N-(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl dibekacin)은 일본에서 Kondo<sup>5</sup> 등에 의해 새로 개발된 aminoglycoside계제로 MRSA에 의해 생성되던 기존의 aminoglycoside 불활성 효소에 의해 거의 불활화되지 않기 때문에 MRSA에 대해 우수한 항균력을 가지는 것으로 보고되고 있다<sup>6,7</sup>. 일본에서는 1990년 이래로 MRSA감염증에 대한 치료제로 널리 이용되어지고 있으며, 최근 내성균이 보고되고 있으나<sup>8,10</sup>, 국내에서는 아직 arbekacin이 도입단계로 널리 이용되어지고 있지 않다. 이에 본 저자는 arbekacin의 MRSA에 대한 항균효과를 평가하기 위해 임상검체에서 분리된 MRSA 100균주에 대하여 arbekacin 디스크를 이용해 감수성을 검사하고, 한천희석법으로 arbekacin의 최소발육저지능도를 측정하였으며, bactericidal effect와 post-antibiotic effect를 검사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2001년 3월에서 7월까지 아주대학교 병원

임상병리과에 세균배양 검사가 의뢰된 검체에서 분리된 포도구균들중 디스크확산법으로 시행한 oxacillin에 내성인 100균주를 대상으로 하였다.

## 2. 디스크 확산법을 이용한 arbekacin에 대한 감수성 검사

arbekacin 디스크(30  $\mu\text{g}/\text{disk}$ )를 사용해 MRSA의 arbekacin에 대한 감수성을 검사하였다. 억제대의 지름을 mm단위로 측정하고, breakpoint를 NCCLS의 기준에 따라서 13 mm이하이면 내성, 14-17 mm사이이면 중간, 18 mm이상이면 감수성이 있다고 결과를 해석하였다.

## 3. 최소발육저지농도(Minimal Inhibitory Concentration, MIC)

별관증류수에 항균제를 녹여 검사할 농도의 10배 농도의 항균용액을 만든 후 평판에 항균용액 2ml와 48-50 $^{\circ}\text{C}$ 로 식힌 Mueller-Hinton agar 18mL를 잘 섞어 균한다. Steer's inoculator를 이용해 균수가 약  $10^4$  CFU가 접종되도록 한 후 접종액이 배지에 완전히 흡수된 다음 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16-20시간 배양한 후에 MRSA의 발육이 억제되는 최소농도를 판독하였다.

## 4. Bactericidal effect

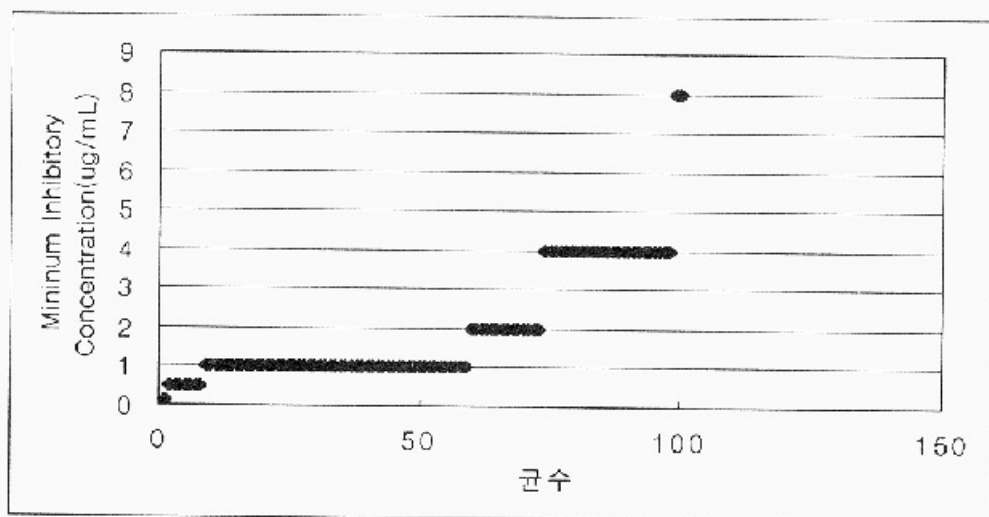
대상균주 중 MIC가 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 2균주를 선택하여 각 대상 균주를 멸균된 면봉으로 3-5개의 집락을 cation-adjusted Mueller-Hinton broth(CAMHB)에 접종 후 35+2 $^{\circ}\text{C}$  진탕기에서 혼탁해질 때까지 배양한 후(초기 mid logarithmic 성장기) 배양한 균액을 0.85% NaCl로 McFarland 1.0 혼탁도에 맞추어 희석하여( $3.0 \times 10^5$  CFU/mL).

CAMHB 4mL에 균액 1mL를 넣어 1:5배로 희석하였다( $6.0 \times 10^7$  CFU/mL). arbekacin이 포함된 CAMHB 10mL 시험관에 상기의 균액 0.1mL를 넣어 균수가  $6.0 \times 10^5$  CFU/mL가 되도록 하였다. arbekacin의 시험농도는 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 하였다. 항균제가 포함된 CAMHB에 접종된 각 균액은 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 배양하면서 생균수 측정을 위해 0, 1, 2, 4, 6, 24시간마다 각 시험관으로부터 0.1mL씩 꺼내서 10배씩 단계 희석한 후 단계 희석된 각각의 시험관으로부터 0.1mL씩을 Mueller-Hinton 평판배지에 접종한 다음 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 24시간 배양한 후 균수를 세었다.

## 5. Post-antibiotic effect

대상균주 중 MIC가 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 1균주를 선택해 멸균된 면봉으로 3-5개의 집락을 CAMHB에 접종 후 35-2 $^{\circ}\text{C}$  진탕기에서 혼탁해질 때까지 배양한 후(초기 mid logarithmic 성장기) 배양한 균액을 0.85% NaCl로 McFarland 1.0 혼탁도에 맞추어 희석한 다음( $3.0 \times 10^8$  CFU/mL) CAMHB 4mL에 균액 1mL를 넣어 1:5배로 희석하였다( $6.0 \times 10^7$  CFU/mL). arbekacin이 포함된 CAMHB 10mL가 들어 있는 시험관에 상기의 균액 0.1mL를 넣어 균수가  $6.0 \times 10^5$  CFU/mL가 되도록 하였다. arbekacin의 시험농도는 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 하였고 항균제가 들어 있지 않은 대조시험관도 동일하게 준비하였다. 상기의 시험관들은 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 배양후 0.2  $\mu\text{m}$  membrane filter(Millipore Corp., Bedford, MA, USA)에 통과시켜 항균제를 제거하였다. 항균제가 제거된 각 균액은 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 배양하면서 생균수 측정을 위해 0, 1, 2, 4, 6시간마다

Fig 1. Distribution of Minimum Inhibitory Concentration( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )



각 시험관으로부터 0.1mL씩 꺼내서 10배씩 단계 희석한 후 단계 희석된 각각의 시험관으로부터 0.1mL씩을 Mueller-Hinton 평판배지에 접종한 다음 35°C에서 24시간 배양하여 균수를 세었다. Post-antibiotic 항균 효과는 항균제를 제거한 후부터 대상 균주가 1 log<sub>10</sub> 만큼 증식하는데 소요된 시간에서 항균제를 넣지 않은 대조 시험관의 균수가 1 log<sub>10</sub> 만큼 증식하는데 소요된 시간을 감하여 계산하였다(PAE = T-C, PAE: post-antibiotic effect, T: test, C: control).

## 결 과

### 1. 최소발육저지농도(Minimal Inhibitory Concentration, MIC)

MIC는 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 부터 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 까지로 100균주 중 2 균주가 MIC 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였고, 평균 MIC는 1.98  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. MIC<sub>50</sub>은 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MIC<sub>90</sub>은 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 arbekacin 내

성 균주는 없었다(Fig 1).

### 2. 디스크 확산법으로 측정된 arbekacin에 대한 감수성

Arbekacin 디스크에 대한 MRSA의 억제대의 지름은 18 mm에서 29 mm로 100균주 모두 감수성이 있었다(Fig 2. & Fig 3).

### 3. Bactericidal effect

Arbekacin은 MRSA에 대해 0.5 MIC 농도에서는 6시간까지 생균수의 감소가 없었으나, MIC 농도에서는 1 log<sub>10</sub>CFU/mL, 2×MIC농도에서는 2 log<sub>10</sub>CFU/mL의 균수의 감소가 있어 용량의존적인 살균효과를 보였고, 24시간째에는 농도에 관계없이 재성장을 하였다.

### 4. Post-antibiotic effect

0.5MIC농도에서는 1.6시간, MIC농도에서는 2.1시간, 2×MIC농도에서는 3.1시간까지

Fig 2. Distribution of zone diameter of inhibition

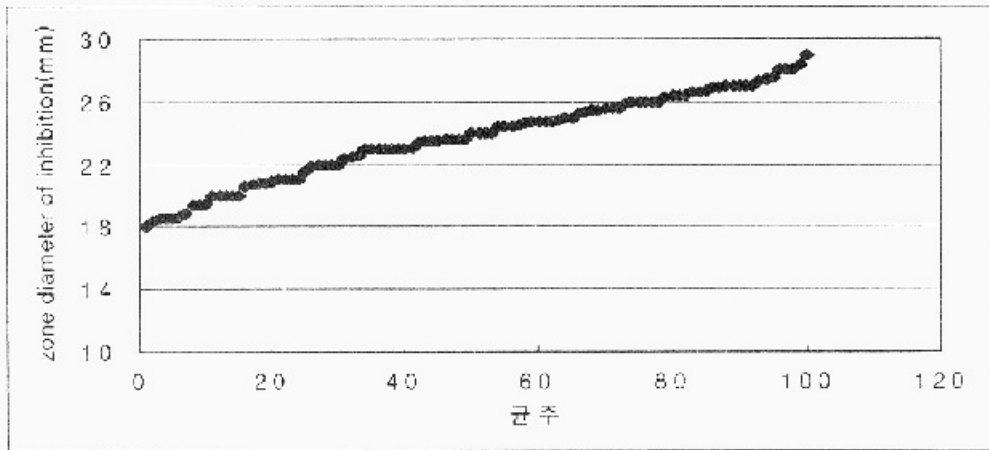


Fig 3. Comparison of zone diameters with MICs for arbekacin

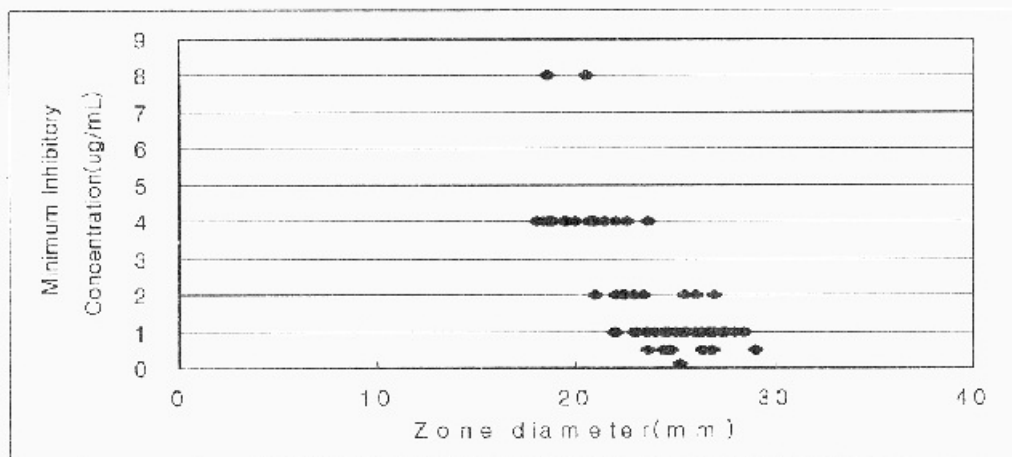
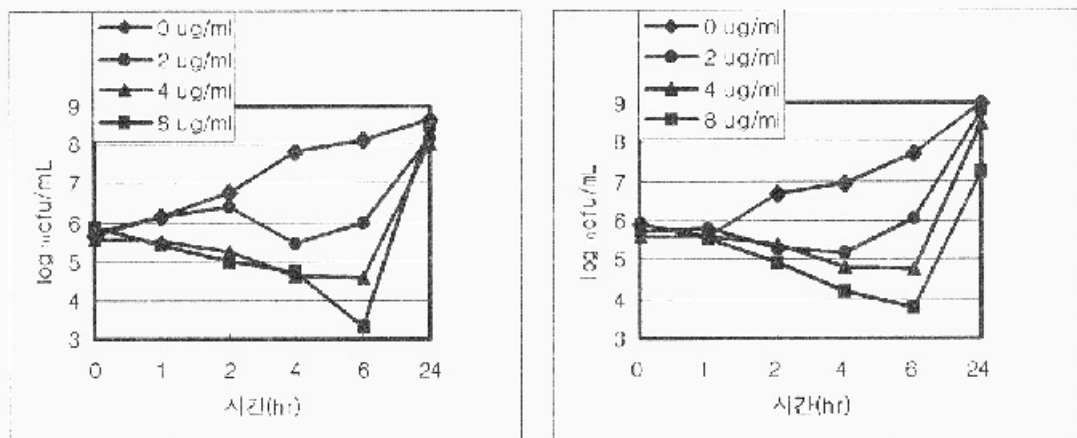


Fig 4. Effects on the growth of MRSA following exposure to arbekacin.



항균 효과가 지속되었다.

## 고 찰

임상검체에서 분리되는 세균들의 항균제에 대한 내성은 최근 20년 동안 급격히 증가하여 왔다. 국내의 항균제 내성균주들의 증가는 특히 현저하여 세브란스 병원의 보고에 의하면 1976년에 5%이던 MRSA의 비율이 2000년에는 74%로 높아졌다<sup>11-13</sup>. 국내 대형병원의 임상검체에서 분리되는 포도구균 중 70%가 MRSA로 보고되고 있으며<sup>13</sup>, VRE의 분리율도 점차 증가하는 추세이다<sup>14</sup>. MRSA는 모든  $\beta$ -lactam계 항균제에 내성을 나타내고 aminoglycoside계열의 항균제에도 흔히 내성을 나타내어 vancomycin 등의 glycopeptide 제제가 주요 치료약제로 사용되어왔으나, 최근 vancomycin에 대한 감수성이 저하된 포도구균(vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA)이 미국, 프랑스, 일본 등에서 계속 보고가 되었고<sup>4, 5, 18</sup>, 국내에서도 포도구균 감염증으로 사망하였던 환자의 검체에서 분리된 균주가 VISA로 밝혀져<sup>19</sup> MRSA의 치료약제 선택의 폭은 점점 좁아지고 있다.

Arbekacin은 새로 개발된 aminoglycoside 제제로 MRSA가 가지고 있는 대부분의 aminoglycoside 불활화효소에 안정해 일본에서는 1991년부터 MRSA 감염증의 치료에 사용되어졌다<sup>8</sup>. 국내에서의 사용보고는 아직 없으나, 일본에서는 MRSA에 의한 패혈증, 폐렴 등에 투여되어 효과적으로 사용된 예가 보고되었고<sup>20</sup>, Himilton 등<sup>21</sup>에 의하면 미국, 독일, 영국, 프랑스, 러시아 등의 16개국에서 분리된 MRSA 54균주의 arbekacin에 대한 감수성 검사에서 4균주에서 MIC가 16 mg/L의 결과를 보였고, 나머지 균주에 대하

여는 8 mg/L이하의 결과를 나타내어 일부 균주를 제외하면 arbekacin이 MRSA감염증에 효과적으로 사용될 수 있으리라 사료된다.

Arbekacin에 대한 내성포도구균은 1992년 일본에서 처음 보고되었고<sup>8-9</sup> 주로 bifunctional APH(2'')/AAC(6') 효소에 의한 arbekacin 불활화에 의한 것으로 생각되어지나<sup>22</sup>, 빈도는 gentamicin이 불활화되는 비율의 17% 이하이다<sup>7</sup>. 일본에서는 arbekacin 내성포도구균에 의한 병동 간 유행적 전파가 일어났던 보고가 있으나, arbekacin의 내성율은 아직 높게 보고되고 있지 않다<sup>7</sup>. 국내연구결과에서는 아직 보고된 바가 없으나, arbekacin의 국내 사용이 증가하면 arbekacin 내성에 대한 평가도 시행되어야 할 것으로 사료된다.

Arbekacin의 내성기준은 NCCLS에 의해 정해진 바가 아직 없으며, 1995년 Kobayashi 등<sup>6</sup>이 breakpoint를 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 로 할 것을 제안하였으나, 본 연구에서는 1997년 정 등<sup>11</sup>이 따른 대로 4  $\mu\text{g/ml}$ 이하를 감수성, 8  $\mu\text{g/ml}$ 를 중간, 16  $\mu\text{g/ml}$ 이상을 내성으로 판단하였다.

본 연구에서 MRSA를 대상으로 하여 실시한 arbekacin에 대한 최소발육억제농도와 arbekacin 디스크를 사용한 감수성 검사의 결과는 평균 MIC 1.98  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC<sub>50</sub> 1  $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> 4  $\mu\text{g/mL}$ 로, Kobayashi 등<sup>6</sup>이 보고한 MIC<sub>50</sub> 0.78  $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> 1.56  $\mu\text{g/mL}$ , 정 등<sup>11</sup>이 보고한 MIC<sub>90</sub> 2  $\mu\text{g/mL}$ 보다 다소 높게 측정되었다. Arbekacin 디스크에 대한 억제대의 지름은 전부 18 mm이상으로 나와 감수성이 있는 것으로 평가되었다. bactericidal effect는 배양 6시간째에 2 log<sub>10</sub>CFU/mL이상의 생존수가 감소하였고, 농도에 따른 살균효과를 보여 Watanabe 등<sup>26</sup>의 실험결과와 일치하였다.

배양 24시간제에는 다시 재성장하였고, 이는 Aoki 등<sup>23</sup>이 보고한 바와 일치하였다.

Kariyama 등<sup>24</sup>은 high-level gentamicin resistant enterococci에 대하여 arbekacin과 ampicillin과의 병합요법 결과를 발표하였는데  $2\log_{10}\text{CFU/mL}$ 이상의 생존수 감소를 상승효과가 있다고 평가하였고, 42%에서 상승효과가 있었다고 보고하였다. Kak 등<sup>25</sup>도 역시 동일한 연구를 통하여 13균주 중 8균주에서의 상승효과를 보고하였다.

MRSA에 대한 post-antibiotic effect는 arbekacin에 2시간 노출후 항균제가 제거된 후에도 균의 역제가 지속되어 PAE가 거의 없는 것으로 알려진 vancomycin에 비해 우수한 것으로 평가되었다<sup>26</sup>. 이상의 결과에 의하면 arbekacin은 MRSA의 감염증에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 보이나, arbekacin에 대해 내성을 나타내는 균주에 대한 추적관찰이 향후 필요하리라 사료된다.

## 국문요약

**목적** : Arbekacin은 일본에서 개발된 aminoglycoside계제로 1991년 이후로 methicillin 내성 포도구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 감염증에 대해 사용되어지고 있다. 저자들은 arbekacin의 MRSA에 대한 항균력을 평가하기 위해 2001년 3월에서 7월까지 아주대 병원 임상진체에서 분리된 MRSA 100균주에 대해 시험관내 항균력을 검사하고자 하였다.

**방법** : 임상진체에서 자란 MRSA 100균주를 대상으로 디스크 확산법으로 감수성검사를 시행하고 한천희석법으로 최소말육저지농도(Minimal Inhibitory Concentration,

MIC)를 측정하였으며, 항균효과 평가를 위하여 bactericidal effect와 post-antibiotic effect를 측정하였다.

**결과** : MIC는  $8\ \mu\text{g/mL}$ 로 측정된 2균주를 제외하고는 전부  $4\ \mu\text{g/mL}$  이하였고, 디스크 확산법 검사상 arbekacin에 내성인 균주는 없었다. arbekacin은 농도에 비례하여 살균효과를 나타내었으며, post-antibiotic effect는 1.6-3.1시간까지 지속되었다.

**결론** : Arbekacin은 우수한 시험관내 항균력을 나타내어 MRSA의 감염증의 치료제로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Livermore DM: Antibiotic resistance in staphylococci. Int J Antimicrob Agents 16:S3-10, 2000
2. 박연준, 오은지, 윤정숙, 이승옥, 나영주, 박정준, 김병기: Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*의 신속한 검출을 위한 Latex Agglutination Test의 평가. 대한임상병리학회지 19:667-71, 1999
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant Enterococci. Clinical Microbiology review 13:686-707, 2000
4. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 40:135-136, 1997
5. Kondo S, Iinuma K, Yamamoto H, Ikeda Y, Maeda K: Syntheses of (s)-4-amino-2-hydroxybutyryl derivatives of 3',4'-dideoxykanamycin B and their



- antibacterial activities. *J Antibiot* 26:705-7, 1973
6. Kobayashi Y, Uchida H, Kawakami Y: Arbekacin. *Int J Antimicrob Agents* 5:227-30, 1995
  7. Inoue M, Nonoyama M, Okamoto R, Ida T: Antimicrobial activity of arbekacin, a new aminoglycoside antibiotic, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs Exp Clin Res* 20(6):233-9, 1994
  8. Fujimura S, Tokue Y, Takahashi H, Nukiwa T, Hisamichi K, Mikami T, Watanabe A: A newly recognized acetylated metabolite of arbekacin in arbekacin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 41:495-497, 1998
  9. Hashimoto H, Inoue M, Hayashi I: A survey of *Staphylococcus aureus* for typing and drug resistance in various areas of Japan during 1992 and 1993. *Jpn J Antibiot* 46:310-5, 1993
  10. Obayashi Y, Fujita J, Ichiyama S, Hojo S, Negayama K, Takashima C, Miyawaki H, Tanabe T, Yamaji Y, Kawanishi K, Takahara J: Investigation of nosocomial infection caused by arbekacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 28(2):53-9, 1997
  11. 정운섭, 이경원, 신정원, 신희봉, 임종백: Arbekacin의 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 항균력. *대한화학요법학회지* 15(3):319-327, 1997
  12. 항균제 내성 소식 2000년 1-12월에 분리된 세균의 항균제 감수성 제 9권 제 1호 (통권 32호), 2001.
  13. Kim WJ, Park SC: Bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview from Korea. *Yonsei Med J* 39(6):488-94, 1998
  14. 항균제 내성 소식 1999년 1-12월에 분리된 세균의 항균제 감수성 제 8권 제 1호 (통권 28호), 2000
  15. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 340:493-501, 1999
  16. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A: The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 340:517-523, 1999
  17. Rotun SR, MaMath V, Schoonmaker DJ, Maupin PS, Tenover FC, Hill BC: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerg Infect Dis* 5:147-149, 1999
  18. Poly MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Dennis F: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 351:1212, 1998
  19. Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K: Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin*



- Microbiol 38:3879-3881, 2000
20. Hayashi: Arbekacin. Jpn J Antibiot 47(6):595, 1994
  21. Hamilton-Miller JMT, Shah S: Activity of the semi-synthetic kanamycin B derivative, arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* J Antimicrob Chemother 35:865-8, 1995
  22. Kondo S, Tamura A, Gomi S, Ikeda Y, Takeuchi T, Mitsuhashi S: Structure of enzymatically modified products of arbekacin by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antibiot 46:310-5, 1993
  23. Aoki Y: Bactericidal activity of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* comparison with that of vancomycin. Jpn J Antibiot 47(6):641-6, 1994
  24. Kariyama R, Kumon H, Chow L, Zervos MJ, Takata T, Tabata M, Chow JW: In-vitro activity of the combination of ampicillin and arbekacin against high-level gentamicin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 42:836-8, 1998
  25. Kak V, You I, Zervos MJ, Kariyama R, Kumon H, Chow JW: In-vitro synergistic activity of the combination of ampicillin and arbekacin against vancomycin- and high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecium* with the *aph(2'')*-Id gene. Diagn Microbiol Infect Dis 297-299, 2000
  26. Watanabe T, Ohashi T, Matsui K, Kubota T: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 39:471-6, 1997