

## 【原著・基礎】

$\beta$ -lactam antibiotic-induced vancomycin resistant メチシリン耐性  
黄色ブドウ球菌株の検出方法と抗菌薬の併用効果

永沢 善三<sup>1)2)</sup>・草場 耕二<sup>1)2)</sup>・高柳 恵<sup>1)</sup>・青木 洋介<sup>1)</sup>・永山 在明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>佐賀医科大学医学部附属病院検査部\*

<sup>2)</sup>福岡大学医学部微生物・免疫学教室

(平成 15 年 7 月 22 日受付・平成 15 年 9 月 5 日受理)

九州耐性菌検査ネットワークに参加している 15 施設において 2002 年 9 月から同年 12 月の 3 か月間に各種臨床材料から検出された MRSA を対象に、vancomycin (VCM) と  $\beta$ -ラクタム系薬が拮抗する MRSA (BIVR:  $\beta$ -lactam antibiotic induced VCM-resistant MRSA) の検出率を調査した。また、BIVR を含む MRSA 70 株に対するグリコペプチド系薬とカルバペネム系薬の併用効果をチェッカーボード法にて検討した。その結果、①15 施設において分離された MRSA 404 株のうち、36 株 (9%) は BIVR と判定された。②臨床材料別による BIVR の検出率では、穿刺液関連; 29% (2/7 株), チューブ関連; 15% (3/20 株), 褥瘡関連; 14% (3/21 株), 血液関連; 13% (2/16 株) が高かった。③MRSA 70 株に対する併用効果は、VCM+imipenem (IPM) (mean FIC index; 0.53), VCM+panipenem (PAPM) (同; 0.50), VCM+meropenem (MEPM) (同; 0.51), teicoplanin (TEIC)+IPM (同; 0.23), TEIC+PAPM (同; 0.25), TEIC+MEPM (同; 0.26) であり、いずれの組み合わせにおいても併用効果は良好であった。特に、カルバペネム系薬と著しい相乗作用 (FIC index;  $\leq 0.25$ ) を示す割合は、VCM 群では IPM; 0%, PAPM; 5.7%, MEPM; 1.4% であり、TEIC 群ではそれぞれ 64.3%, 42.9%, 44.3% であった。④BIVR (26 株) と非 BIVR (44 株) に区別し併用効果 (相乗・相加作用) について検討した結果、両者には著しい差異は認められなかった。以上の結果より、カルバペネム系薬の IPM, PAPM, MEPM はいずれも優れた併用効果を示したが、グリコペプチド系薬では VCM よりも TEIC と併用する方が抗菌力の増強は著しく優れていた。

**Key words:**  $\beta$ -lactam antibiotic-induced vancomycin resistant MRSA 株, 拮抗作用, 併用効果, グリコペプチド系薬, カルバペネム系薬

わが国では methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、院内感染の主要菌として定着しているが、近年分離される MRSA はセフェム系薬のみならずマクロライド系薬やニューキノロン系薬などにも耐性を示す多剤耐性菌がほとんどを占めているといっても過言ではない。さらに近年では vancomycin (VCM) と  $\beta$ -ラクタム系薬の併用に拮抗現象を発現する MRSA, すなわち  $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) が増加傾向にあることを花木らは報告している<sup>1)</sup>。そこで九州耐性菌検査ネットワークに参加している 15 施設において 2002 年 9 月から同年 12 月の 3 か月間に各種臨床材料から検出された MRSA を対象に、VCM と  $\beta$ -ラクタム系薬が拮抗する BIVR の検出率を調査した。また、MRSA 感染症の治療には抗 MRSA 薬である VCM または teicoplanin (TEIC) と  $\beta$ -ラクタム系薬の併用投与がなされる機会が多い。その背景には MRSA 感染症の場合、グラム陰性菌、特に緑膿菌との複数菌感染が多いこと、また MRSA 感染症と診断される以前から  $\beta$ -ラクタム系薬が投与されていることが多いことである。

これらの状況を考慮し、MRSA に対し抗緑膿菌活性の強いカルバペネム系薬とグリコペプチド系薬の併用効果をチェッカーボード法による FIC index で比較検討し、さらに VCM とカルバペネム系薬の併用で拮抗現象が生じるか否かについても検討したので、その成績をあわせて報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 使用抗菌薬

グリコペプチド系薬として TEIC (藤沢薬品) および VCM (塩野義製薬), カルバペネム系薬として imipenem (IPM, 万有製薬), panipenem (PAPM, 三共), meropenem (MEPM, 住友製薬) のそれぞれ力価の明らかなものを使用した。

### 2. 対象菌株

2002 年 9 月から同年 12 月の 3 か月間に 15 施設において各種臨床材料から検出された MRSA 404 株を対象とした。なお、各施設から分与いただいた MRSA は同一患者からの由来株はすべて除外した。

### 3. 方法

\*佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

## 1) BIVRの検出方法

前培養は対象菌株を血液寒天培地（栄研化学）で35℃、18時間培養した。市販のMu3寒天培地®（BBL）に前培養で得られた純粋なコロニーを使用し、McFarland No.1に調整した各菌液を塗布した後、感受性ディスク（AZT, CFIX, CMNX; BBL）を置き、35℃、24~48時間培養した。培養後、感受性ディスク周辺に明らかなリング状の菌の誘導発育帯が認められた場合およびMu3寒天培地全面に菌の発育を認めた場合をBIVRとした。また感受性ディスク周辺にわずかなリング状の誘導発育帯が認められた場合をLow-BIVRと判定した。なお、BIVRの検出率にはLow-BIVRも含めて集計した。

## 2) 併用効果

マイクロプロスを用いたチェッカーボード法にて実施した。すなわち、96wellのプレートを用い、縦系列（8well）にグリコペプチド系薬（VCM; 4~0.06μg/mL, TEIC; 16~0.25μg/mL）を、横系列（12well）にカルバペネム系薬（64~0.06μg/mL）を相互に組み合わせるようにBrain heart infusion broth（BHI; BBL）を用い調製した。BIVRを含むMRSA 70株は羊血液寒天培地で35℃、18時間培養後、McFarland No. 0.5に調製した各菌液2μLを、各100μL/wellのなかに接種（最終接種菌量; 約10<sup>7</sup>cfu/mL）し、35℃で24時間培養後、菌の発育の有無を判定した。

## 3) FIC indexの算定

菌の発育が阻止されたwellのうち、FIC indexが最小となるwellの各抗菌薬のMICを併用効果算定用とし、下記の式によりFIC indexを求めた。また、得られたFIC indexから、 $\leq 0.25$ を著しい相乗作用、 $0.25 < \sim \leq$

0.5を相乗作用、 $0.5 < \sim \leq 1$ を相加作用、 $1 < \sim \leq 2$ を不変、 $2 <$ を拮抗作用と評価した。

## FIC index

=併用時のMIC(a)/単独時のMIC(A)

+併用時のMIC(b)/単独時のMIC(B)

## II. 結 果

## 1. BIVR検出状況

15施設から分離されたMRSA 404株におけるBIVRの検出頻度を、施設別および材料別にFig. 1およびTable 1に示した。

各施設より提供された菌株は最低7株から最高60株、計404株であった。Low-BIVRを含む検出率では0%から20%と施設によりBIVRの検出率は異なっていた。

Table 1. Detection of  $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) isolated from various clinical materials

Material	Total	BIVR	(%)
Puncture	7	2	29
Tube	20	3	15
Bedsore	21	3	14
Blood	16	2	13
Feces	27	3	11
Sputum	134	12	9
Throat swab	67	6	9
Pus	40	3	8
Urine	27	1	4
Others	35	1	3
Exudation	10	0	0

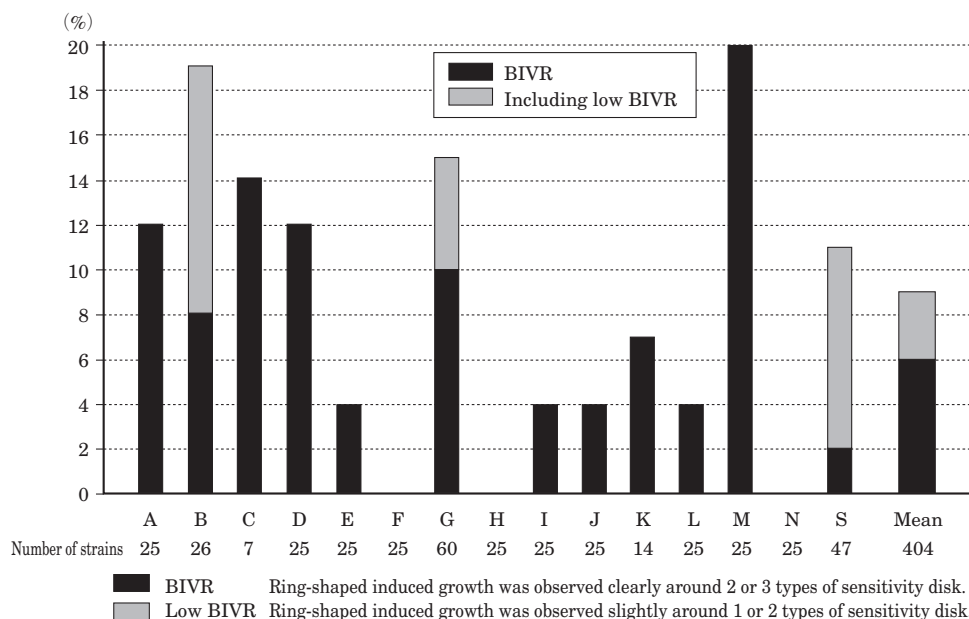


Fig. 1. Detection of  $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) isolated in fifteen medical institutions.

なお、BIVRの平均検出率は404株中36株の9%であった。

臨床材料別にみたBIVRの検出状況では、穿刺液関連由来からの検出率が29%ともっとも高く、次にチューブ関連; 15%, 褥創関連; 14%, 血液関連; 13%の順であった。この結果より、BIVRは体液由来部位から比較的高く検出されることが示唆された。

## 2. MRSAに対する併用効果

BIVRを含むMRSA 70株についてFIC indexを算定し、評価分類にもとづいた発現率をTable 2に示した。また、FIC indexを算定したwellのMICを集計して感受性累積百分率をFigs. 2, 3に示した。

### 1) 併用効果発現率

VCM+IPM, VCM+PAPM, VCM+MEPMの併用

は、相乗作用が48.6~60%の頻度で、残りは相加作用および不変であった。同様に、TEICと上記カルバペネム系薬の併用効果は、87.2~91.5%の高頻度に相乗作用を示した。特にFIC indexが $\leq 0.25$ の「著しい相乗作用」に分類される比率はTEIC+IPM; 64.3%, TEIC+PAPM; 42.9%, TEIC+MEPM; 44.3%であったのに比較して、VCMとの併用ではそれぞれ0%, 5.7%, 1.4%であった (Table 2)。

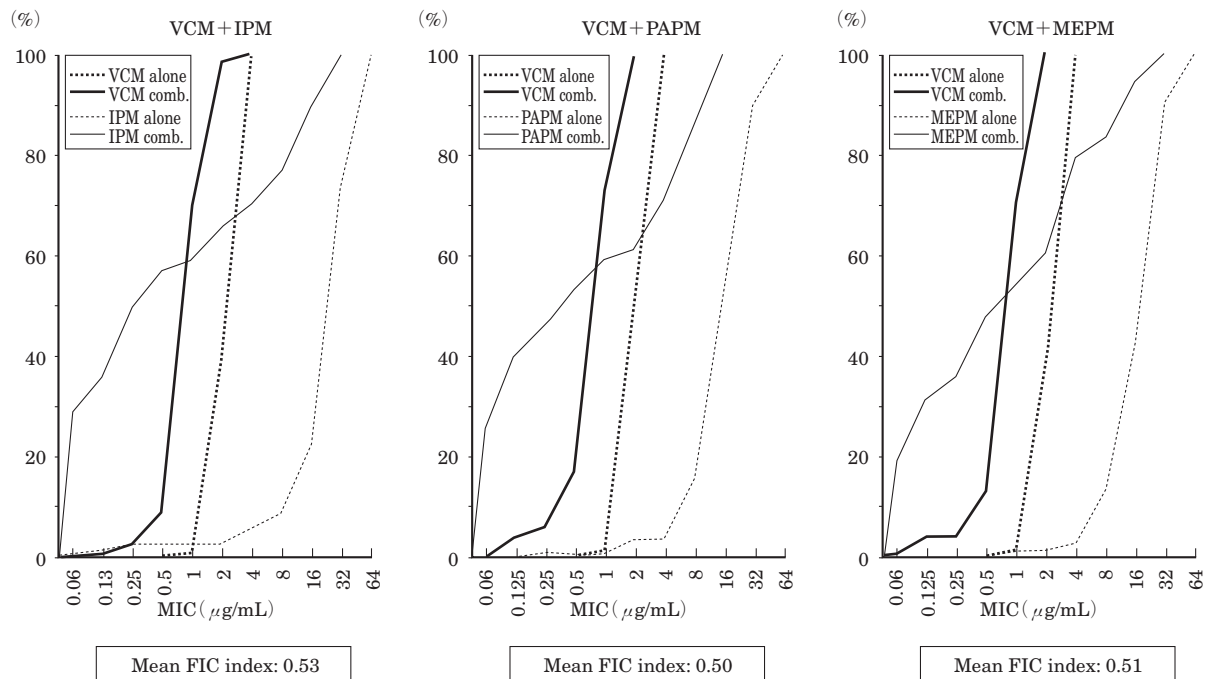
### 2) 感受性分布の変動

VCMとカルバペネム系薬の併用効果を感じ性変動の面から検討した (Figs. 2, 3)。VCMの感受性変動はカルバペネム系薬との併用で1管程度感受性側にシフトしたが、カルバペネム系薬の感受性化への変化はそれよりも著しく大きかった。一方、TEICとカルバペネム系

Table 2. The combined effects as FIC index of glycopeptides and carbapenems in combination against 70 strains of MRSA

Action	FIC index	VCM			TEIC		
		IPM	PAPM	MEPM	IPM	PAPM	MEPM
Marked synergistic effect	$\leq 0.25$		5.7	1.4	64.3	42.9	44.3
Synergistic effect	$0.25 < \sim \leq 0.5$	60	42.9	52.9	24.3	48.6	42.9
Additive effect	$0.5 < \sim \leq 1$	37.1	51.4	41.4	11.4	8.6	12.9
Indifference	$1 < \sim \leq 2$	2.9		4.3			
Antagonism	$2 <$						
Mean FIC index		0.53	0.5	0.51	0.23	0.25	0.26

VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem



VCM: vancomycin, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem

Fig. 2. Variations in susceptibility of 70 strains of MRSA to vancomycin and carbapenems in combination.

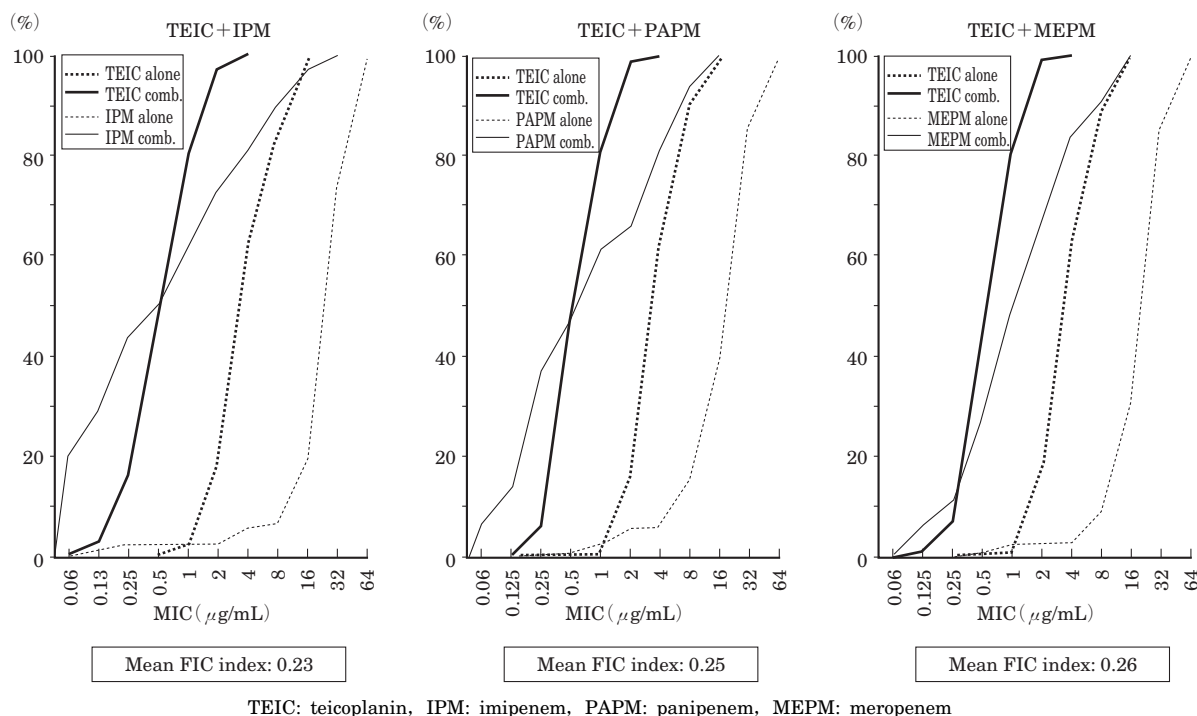


Fig. 3. Variations in susceptibility of 70 strains of MRSA to teicoplanin and carbapenems in combination.

薬の併用は、両抗菌薬ともに感受性側へのシフトが顕著であった。これらの変化は FIC index にも連動していた。

### 3) BIVR および非 BIVR に対する併用効果

MRSA 70 株中には BIVR (26 株) と非 BIVR (44 株) が含まれている。BIVR および非 BIVR 別に VCM+カルバペネム系薬および TEIC+カルバペネム系薬の併用効果を検討した結果、FIC index では BIVR および非 BIVR 間に顕著な差を認めなかった (Table 3)。

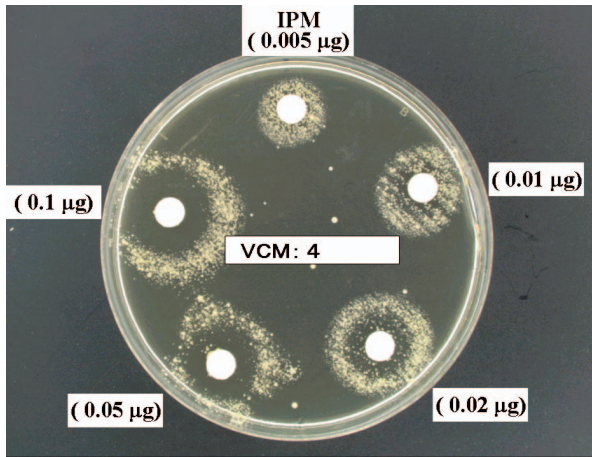
### 4) 測定方法による耐性誘導の発現

BIVR 検出のスクリーニングは一般的に Mu 3 寒天培地<sup>®</sup>を用い、ディスク拡散法で実施されている。今回は拡散法とマイクロプロス法の相関を検討するために、併用試験と同じ培地 (BHI) を用いて BIVR であることが確認されている Sa 51 株についてディスク拡散法を行った結果、IPM ディスク周辺に明らかな誘導発育帯が認められた (Fig. 4)。すなわち、ディスク法では IPM の高濃度から低濃度まで広い濃度範囲の拡散ができるた

Table 3. The combined effects as FIC index of glycopeptides and carbapenems in combination against 26 strains of  $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) and 44 strains of non-BIVR

Strain	FIC index	VCM			TEIC		
		IPM	PAPM	MEPM	IPM	PAPM	MEPM
BIVR (26 strains)	$\leq 0.25$		3.8		57.7	38.5	42.3
	$0.25 < \sim \leq 0.5$	65.4	42.3	65.4	30.8	50.0	34.6
	$0.5 < \sim \leq 1$	30.8	53.8	30.8	11.5	11.5	23.1
	$1 < \sim \leq 2$	3.8		3.8			
	$2 <$						
Non-BIVR (44 strains)	$\leq 0.25$		6.8	2.2	68.2	45.5	45.5
	$0.25 < \sim \leq 0.5$	56.8	43.2	45.5	20.5	47.7	47.7
	$0.5 < \sim \leq 1$	40.9	50	47.7	11.4	6.8	6.8
	$1 < \sim \leq 2$	2.3		4.5			
	$2 <$						

VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem



IPM: imipenem, VCM: vancomycin

Fig. 4. Induced growth of MRSA Sa 51 to imipenem by the disk diffusion method.

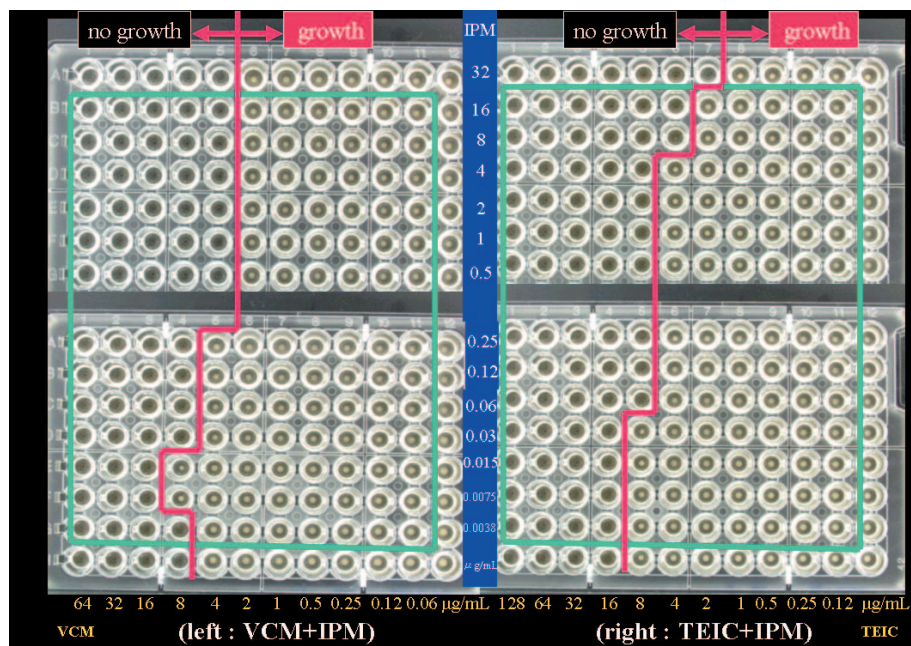
めに耐性誘導を示す誘導発育帯が発現しやすい。しかし、Fig. 4 に示すように IPM の  $0.1 \mu\text{g}$  では、発育阻止した内輪と、誘導発育帯が認められる外輪が見られる。これは拡散によって濃度が希釈され、至適濃度に達したところで誘導発育したことを示唆している。  $0.01 \mu\text{g}$  のディスク直近に誘導発育帯が認められることがそれを証明している。すなわち、拮抗現象の発現には IPM の低濃度が至適であることがうかがえた。しかしながら、マイクロプロスをを用いたチェッカーボード法において設定した濃度範囲では拮抗を示唆する現象はまったく認められなかった。そこで、ディスク拡散法の結果から一般に使用され

る濃度よりも低濃度の設定が必要と考えられたため、  $32 \sim 0.0038 \mu\text{g}/\text{mL}$  で検討した。併用プレート上で、右側は菌が発育している領域で、左側は菌の発育が阻止されていることを示している。すなわち、VCM+IPMにおいて VCM;  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  と IPM;  $0.015 \sim 0.0075 \mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度範囲で拮抗を示唆する現象が認められた (Fig. 5, 左)。このように、測定方法は異なっても VCM と IPM 間で拮抗現象を示す濃度域が存在した。

一方、TEIC はディスク拡散法でもマイクロプロス法において拮抗を示唆する現象を認めなかった (Fig. 5, 右)。

### III. 考 察

2002年7月、米国ミシガン州において VCM 高度耐性の MRSA (VRSA, VCM の MIC;  $>128 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) が VCM 長期投与患者から検出され、世界中を震撼させた<sup>2)</sup>。この患者は糖尿病や慢性腎不全などを有する免疫低下患者で、慢性潰瘍に誘発した MRSA 感染治療に VCM が投与されていたが、透析用カテーテル部位から VRSA が検出された。2例目は同年10月に米国ペンシルバニア州において慢性足底潰瘍患者の潰瘍部位から VCM に  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  の VRSA が検出された<sup>3)</sup>。これらの株は *mecA* 遺伝子と腸球菌の耐性遺伝子である *vanA* を保有しており、VCM 耐性腸球菌 (VRE) から *vanA* 保有のプラスミドが MRSA に伝達したと推測された。一方、日本においては1996年に VCM に  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示す VCM 低感受性黄色ブドウ球菌 (VISA) が検出され話題を呼んだ<sup>4~6)</sup>。世界的に見ても VISA の分離頻度はきわめて低く、VCM は耐性化しにくい薬剤と考えられている。一方、臨床現場では MRSA 感染治療に対して VCM 単独投与よりも



VCM: vancomycin, IPM: imipenem, TEIC: teicoplanin

Fig. 5. Checkerboard by the microbroth method.

むしろ $\beta$ -ラクタム系薬との併用投与が多いことがVCMの市販後調査の報告からも推察される<sup>7)</sup>。しかしながら、花木らの報告<sup>11)</sup>によればVCMと $\beta$ -ラクタム系薬の併用により拮抗・耐性を示すMRSA ( $\beta$ -lactam antibiotic induced VCM-resistant MRSA; BIVRと称している)が存在し、そのような株が近年増加傾向にあると警告している。さらに1998年に全国12施設から分離されたMRSA 321株において20.9%の頻度でBIVRが検出されている<sup>8)</sup>。さらに、1999~2000年の調査では全国21施設から分離されたMRSA 1,820株中86株がBIVRで、血液由来株17/133 (12.7%)は非血液由来株69/1,687 (4.1%)に比較して、有意 ( $p < 0.0001$ ) に検出率が高かったことが報告された<sup>9)</sup>。そこで、われわれは九州耐性菌検査ネットワークに参加している15施設においてその実態を調査した結果、2002年9月から3か月間において検出されたMRSA 404株中36株、9%の頻度でBIVRが検出された。これをBIVR株と非BIVR株に分けて併用効果を検討した結果、BIVR株と非BIVR株とでは併用効果の発現頻度などに特記すべき変化は認められなかった。しかし、BIVRにおいてVCMとIPMの併用は一般的にチェッカーボード法で実施される設定濃度では相加・相乗作用であったにもかかわらず、IPMの低濃度においてマイクロブロス法でも拮抗現象が認められた。

他方、従来よりMRSAに対してVCMと $\beta$ -ラクタム系薬の併用は*in vitro* および*in vivo* 実験において相加ないし相乗作用が発現するという基礎的研究報告<sup>10~13)</sup>が多数あり、臨床上也日常的に併用療法が実施されているのが現状である。しかし、併用療法は抗菌スペクトラムの拡大と起炎菌に対する抗菌力の増強を期待して実施されているが、併用する抗菌薬の種類によってその発現頻度は異なる。なかには本研究で報告するように見かけは相乗作用であっても、相互の濃度が変われば拮抗作用に働く場合もあり得ることを*in vitro* で確認した。VCMやIPMのように相乗作用と拮抗作用とが微妙に臨床効果に反映される可能性も否定できない。たとえば、Haragaら<sup>14)</sup>はVCMとIPMの治療過程で起炎菌がMRSAからBIVRに変遷し、治療に失敗した症例を報告しているように、長期にわたりVCMと $\beta$ -ラクタム系薬の併用療法を継続することはBIVRを誘導する可能性を示唆している。また、長谷川ら<sup>15)</sup>は、VCMとflomoxef (FMOX) 併用時のヒト血中濃度シミュレーション系でMRSAに対する殺菌作用を検討したところ、FMOXに依存して殺菌作用は増強するが、併用するVCM濃度はMIC以上に濃度を上げて殺菌効果の増強は認められず、むしろやや減弱傾向を示したことを報告している。今後さらに臨床例を中心に*in vitro* で確認した拮抗現象の有無を検討し評価する必要がある。

VCMやTEICとカルバペネム系薬のIPM, PAPM,

MEPMの併用効果を比較した結果、カルバペネム系薬のなかではいずれの抗菌薬も同等に良好な併用効果が認められたが、グリコペプチド系薬ではVCMよりもTEICの方が相乗効果の頻度および抗菌力の増強が著しく優れるという結果を得た。他の研究報告<sup>16~20)</sup>においても、TEICと $\beta$ -ラクタム系薬の併用効果は基礎的、臨床的にも良好な成績が得られている。加えて、TEICとカルバペネム系薬の併用は併用時のあらゆる濃度において抗菌力が減弱することがなく、併用療法の意図に適合した組み合わせであると考えられた。

以上のことから、重篤化のリスクを負うMRSA感染患者の治療に対して $\beta$ -ラクタム系薬を併用する局面ではTEICとカルバペネム系薬の併用療法が推奨されると考えられた。

#### 文 献

- 1) 花木秀明, 山口禎夫, 砂川慶介: 注目されるMRSA (BIVR) 株と抗MRSA治療薬の使用法。治療 84: 2459~2464, 2002
- 2) Centers for Disease Control and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report, *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin—United States. 51: 565~567, 2002 (July 5)
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*—Pennsylvania. 51: 902, 2002 (October 11)
- 4) Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al.: Dissemination in Japanese hospital of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 350: 1670~1673, 1997
- 5) Hanaki H, Hiramatsu K: Evaluation of reduced vancomycin susceptibility of MRSA strains Mu 50 with various conditions of antibiotics susceptibility tests. Jpn J Antibiotics 50: 794~798, 1997
- 6) Hanaki H, Labischinski H, Sasaki K, et al.: Mechanism of vancomycin resistance in MRSA strain Mu 50. Jpn J Antibiotics 51: 237~247, 1998
- 7) 島田 馨, 村尾裕史, 三輪亮寿: MRSA感染症と抗菌薬治療—訴訟問題も解説—。p.11~56, 株式会社ミット, 東京, 2002
- 8) 花木秀明, 稲葉陽子, 佐々木和美, 他: バンコマイシンヘテロ耐性黄色ブドウ球菌の検出法。Jpn J Antibioti 51: 521~530, 1998
- 9) 山口禎夫, 花木秀明, 茨田一成, 他: BIVR ( $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin resistant MRSA) の検出方法と疫学調査。第51回日本化学療法学会総会 (2003.5.29~30, 横浜)。日化療会誌 51 (S-A): 98, 2003
- 10) 甲田雅一, 本間請子, 宇田川郁子, 他: MRSAに対する各種抗菌薬の抗菌力と*in vitro* 併用効果。J J Antibiotics 53: 171~178, 2000
- 11) 高橋公毅, 菅野治重: MRSAに対するvancomycinと他剤との併用—殺菌効果および腎毒性—。日化療会誌 43: 907~918, 1995
- 12) 波多野和男, 若井芳美, 東 康之, 他: *In vivo* pharmacokinetic medelによるmethicillin耐性*Staphylococcus aureus*に対するvancomycinとcefoselisの併

- 用治療効果。日化療会誌 44: 213~219, 1996
- 13) 高岡 徹, 中村純太, 柏木三善也, 他: 術後重症 MRSA 感染症に対する vancomycin と  $\beta$ -lactam 剤の併用投与による治療経験。化学療法領域 11: 101~105, 1995
- 14) Haraga I, Nomura S, Fukamachi S, et al.: Emergence of vancomycin resistance during therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn patient—importance of low-levels resistance to vancomycin. IJID 6: 1~7, 2002
- 15) 長谷川裕美, 江成唯子, 柴田雄介, 他: MRSA に対する vancomycin と  $\beta$ -ラクタム剤の *in vitro* 併用効果—併用投与方法について—。日化療会誌 41: 465~476, 1993
- 16) 宇津井幸男, 石井千加, 阿部友美, 他: 高度耐性 MRSA に対するテイコプラニンとパニペネムの併用効果。J J Antibiot 52: 278~277, 1999
- 17) 大塚善人, 吉部貴子, 濤岡美穂, 他: MRSA に対するテイコプラニンと  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の併用効果。J J Antibiot 53: 643~650, 2000
- 18) 花木秀明, 平松啓一: Hetero-VRSA に対する teicoplanin と各種抗菌薬の併用効果。感染症学雑誌 73: 1048~1053, 1999
- 19) 大塚善人, 島村由起男, 吉部貴子, 他: TEIC と CMZ の併用が著効した心臓大血管術後の MRSA 感染症の 2 例。J J Antibiot 56: 55~60, 2003
- 20) 小川美保, 市川禎宏, 霜島正浩, 他: 臨床分離 MRSA および MRSE に対するテイコプラニンと各種  $\beta$ -ラクタム系薬の *in vitro* 併用効果。新薬と臨床 52: 1009~1016, 2003

### Detection method of $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA and combined effects of antibiotics against MRSA

Zenzo Nagasawa<sup>1,2)</sup>, Koji Kusaba<sup>1,2)</sup>, Megumi Takayanagi<sup>1)</sup>,  
Yosuke Aoki<sup>1)</sup> and Ariake Nagayama<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Laboratory Medicine, Saga Medical School Hospital, 5-1-1 Nabeshima, Saga Japan

<sup>2)</sup>Department of Microbiology and Immunology School of Medicine, Fukuoka University

We studied the detection rates of  $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin (VCM)-resistant MRSA (BIVR) in MRSA isolated from clinical materials from September to December 2002 at 15 medical institutions participating in the Kyushu Resistant-Organism Test Network and the combined effects of glycopeptides and carbapenems against 70 strains of MRSA including BIVR by the checkerboard method. We found that (1) 36 (9%) of the 404 strains of MRSA isolated in medical institutions were identified as BIVR; (2) the detection rates of BIVR classified by clinical sample were highest in puncture fluid samples (29%, 2/7 strains); followed in descending order by tube samples (15%, 3/20 strains); bedsores samples (14%, 3/21 strains); and blood samples (13%, 2/16 strains); (3) the following combined effects of antibiotics against 70 strains of MRSA were obtained as an FIC index: VCM + imipenem (IPM) (mean FIC index: 0.53), VCM + panipemem (PAPM) (0.50), VCM + meropenem (MEPM) (0.51), teicoplanin (TEIC) + IPM (0.23), TEIC + PAPM (0.25), and TEIC + MEPM (0.26). Combined effects were favorable in these combinations. Marked synergistic effects (FIC index:  $\leq 0.25$ ) were: VCM + IPM: 0%; VCM + PAPM: 5.7%; VCM + MEPM: 1.4%; TEIC + IPM: 64.3%; TEIC + PAPM: 42.9%; and TEIC + MEPM: 44.3%. In a study of the combined effects (synergistic and additive effects of antibiotics against BIVR (26 strains) and non-BIVR (44 strains), We found no marked differences between combined effects against BIVR and against non-BIVR. These results indicate that combined effects of glycopeptides and IPM, PAPM, or MEPM were favorable but the enhancement of antibacterial activity by the combination of TEIC and carbapenems was markedly superior to that by the combination of VCM and carbapenems.