

原

著

外科病棟入院患者における，バンコマイシン 中等度耐性腸球菌（VIRE）感染の 臨床的意義の検討

林 達彦・浅見 冬樹・多々 孝
村山 裕一・清水 春夫

新潟県厚生連村上総合病院外科

Clinical Study of Vancomycin Intermediate-Resistant Enterococcus Infection in Hospitalized Patients in Our Surgical Ward

Tatsuhiko HAYASHI, Fuyuki ASAMI, Takashi TADA,
Yuichi MURAYAMA and Haruo SHIMIZU

Department of Surgery, Murakami General Hospital

要 旨

バンコマイシン（VCM）自然耐性遺伝子の vanC 型をもつ *E. casseliflavus* と *E. gallinarum* の 2 菌は，VCM 中等度耐性腸球菌（VIRE）である。VanC 型は耐性発現が非伝達性であるために現在，院内感染対策菌とは考えられていない。今回，我々は VIRE 腸炎から敗血症を発症した症例を経験した。これらの症例の臨床的特徴を明らかにし，問題点を検討した。入院症例 651 例で，入院時と 1 日 4 回以上の下痢出現時に便または直腸スワブ検体の培養検査を行い，VCM の最小発育阻止濃度が $4\mu\text{g/ml}$ 以上の腸球菌を VIRE とした。33 例（5.1 %）に VIRE が検出され，他菌種合併が 17 例に認められた。25 例（75.8 %）で頻回な下痢を認め，VIRE 単独の 2 例と，他菌種合併の 3 例で bacterial translocation を介したと考えられる敗血症を認めた。VIRE は他菌種合併例が多いが，単独例においても腸炎の臨床症状を呈し，敗血症の危険性が認められた。

キーワード：バンコマイシン中等度耐性腸球菌，敗血症

Reprint requests to: Tatsuhiko HAYASHI
Department of Surgery
Murakami General Hospital
2-17 Tabatamachi,
Murakami 958-8533 Japan

別刷請求先：〒958-8533 新潟県村上田市端町 2-17
村上総合病院外科 林 達彦

Abstract

E. casseliflavus and *E. gallinarum* having vanC type of vancomycin (VCM) natural resistance gene are vancomycin intermediate-resistant enterococcus (VIRE). Because fastness manifestation is of non-communication nature, we do not regard VanC type as hospital infection measures bacteria. We recently experienced patients who developed sepsis from VIRE enteritis. In this paper, we clarified clinical characteristics of these cases and discussed some problems. A cultivation survey of feces or rectum swab specimen was made on 651 hospitalized patients and enterococcus with minimal inhibitory concentration for VCM of more than 4 μ g/ml was designated as VIRE. VIRE was detected in 33 cases (5.1 %), and other strain merger was recognized in 17 cases. Frequent fluor was noted in 25 cases (75.8 %). Sepsis which might occur via bacterial translocation was recognized in two cases of VIRE alone and three cases of other strain merger. It is common that VIRE is isolated from other strain merger cases, but VIRE alone can present clinical manifestation of enteritis causing a danger of sepsis.

Key words: bacterial translocation, VRE

緒 言

腸球菌はヒトを含めた動物の腸管内常在菌であるが，臨床的には尿路感染症，感染性心内膜炎，胆道感染症の原因にもなることが知られている¹⁾。1988年にヨーロッパでバンコマイシン（以下，VCM）耐性腸球菌（以下，VRE）が報告され²⁾³⁾，現在，欧米では最も治療が困難な院内感染原因菌として注目されている⁴⁾⁵⁾。1998年には本邦においてもVREが検出され⁶⁾，今後，院内感染によって拡大することが予想される。VREのうち，VCM自然耐性の耐性遺伝子van C型を染色体上に構成遺伝子としてもっている*E. casseliflavus*（以下，*E.c.*）と*E. gallinarum*（以下，*E.g.*）の2菌は，本邦では健常人の約5－15％に検出される⁷⁾⁸⁾腸内細菌である。さらにvan C型は耐性発現が非伝

達性であるために（表1），現在まで院内感染対策菌とは考えられていない⁹⁾。1999年4月に施行された，「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」においても，VREはVCMに対する最小発育阻止濃度（以下，MIC）が16 μ g/ml以上の腸球菌，あるいはvan A型，van B型とされている。ただし，血液，腹水，胸水，髄液などの通常は無菌的であるべき臨床検体からvan C型が検出された場合には，医師は都道府県知事等への届け出義務がある。

今回，我々は当院外科病棟入院患者において，van C型のVCM中等度耐性腸球菌（VIRE）を検出し，そのうち腸炎から敗血症を発症したと考えられる5症例を経験した。これらの症例の臨床的特徴を検討し問題点を明らかにしたので報告する。

表1 グリコペプチド耐性各タイプの特徴

耐性タイプ	耐性遺伝子の局在部位	耐性発現	感受性（耐性）	
			VCM	TEIC
VanA	トランスポゾン（伝達性）	誘導型	高 度	高 度
VanB	トランスポゾン（伝達性）	誘導型（稀に構成型）	高度～中等度	感 性
VanC	染色体（非伝達性）	構成型	中等度	感 性
VanD	染色体？（非伝達性）	構成型？	高 度	感性～中等度
VanE	染色体（非伝達性）	構成型	中等度	感 性

VCM: バンコマイシン, TEIC: テイコプラニン

表2 敗血症を発症した VIRE 腸炎症例 — 手術症例 —

年齢, 基礎疾患 性	入院時 便培	術後抗生剤 投与期間	H2- blocker	CV. カテ	VIRE 腸炎 発生時期 菌種 (MIC) 経口摂取	併存 菌種	敗血症 原因菌	治 療	転帰
73, F 大腸癌	不明	CTM 4 日	+	—	6 病日 E.c (4) +	MRSA	E.coli (Endotoxin)	IPM/CS PMX 吸着 経口 VCM 耐性乳酸菌	死亡
80, F 小腸穿孔 MRSA 腸炎 MRSA 肺炎 間質性肺炎	不明	IPM/CS 4 日→ VCM 5 日 (経口 VCM +)	+	+	113 病日 E.g (8) +	C.difficile	E.cloacae	IPM/CS 経口 VCM 耐性乳酸菌	生存
56, F 大腸癌	不明	CTM 4 日	+	—	12 病日 E.c (4) +	—	K.oxytoca	AMK, MEPM 経口 VCM 耐性乳酸菌	生存

CTM: cefotiam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, PMX: polymyxin, AMK: amikacin,
MEPM: meropenem, CV. カテ: 中心静脈カテーテル

対象と方法

2000 年 1 月から 12 月までに、当院外科病棟に入院した患者は 651 例で、そのうち 423 例に手術が施行された。これらの入院患者において、入院時と 1 日 4 回以上の下痢があったときに、便または直腸スワブ検体の培養検査を行った。薬剤感受性は自動微量液体希釈法にて 35℃, 24 時間培養後に VCM など薬剤の MIC を測定した。VIRE の判定基準は、腸球菌と同定され、VCM の MIC が 4 μ g/ml 以上の菌とした。これは The National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) による VCM の薬剤感受性検査の判定基準¹⁰⁾が、MIC 値 16 μ g/ml 以上を resistance, 4 μ g/ml 以下で sensitive, 4 μ g/ml から 16 μ g/ml までの bufferzone を intermediate としていることに準じたものである。また、テイコプラニン（以下、TEIC）に対する MIC を KB ディスクを用いて測定し、VCM 耐性遺伝子の推定を行った。さらに、MIC が 8 μ g/ml 以上の一部の菌株では、poly-

merase chain reaction 法（以下、PCR 法）を用いて耐性遺伝子のクラスター解析を行った。

結 果

入院患者の 33 例 (5.1%) において VIRE が検出された。E.c. が 23 例で、E.g. が 10 例であった。VCM に対する MIC は、4 μ g/ml; 13 例, 8 μ g/ml; 19 例, 8 μ g/ml 以上; 1 例であった。全例、TEIC に対する MIC が 1 μ g/ml 以下であったため、VCM 耐性遺伝子は van C 型と推定した。さらに PCR 法で確認した耐性遺伝子のクラスター解析においても van C 型以外の発現を認めなかった。

VIRE 単独例は 16 例で、Clostridium difficile 抗原陽性合併例が 10 例 (30.3%) に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、MRSA）合併例が 6 例 (18.2%) に、その他の菌種合併が 8 例 (24.2%) に認められた。他菌種合併 VIRE, 17 例のうち 15 例 (88.2%) で 1 日 4 回以上の下痢が認められ、

表3 敗血症を発症した VIRE 腸炎症例 — 非手術症例 —

年齢, 基礎疾患 性	入院後 便培	術後抗生剤 投与期間	H2- blocker	CV. カテ	VIRE 腸炎 発生時期 菌種 (MIC) 経口摂取	併存 菌種	敗血症 原因菌	治 療	転帰
51,M 腸閉塞症, MRSA 腸炎	MRSA	IPM/CS 4日→ AMK 2日 (経口 VCM +)	+	—	30 病日 E.c (4) +	C.difficile	E.cloacae	IPM/CS AMK 経口 VCM 耐性乳酸菌	生存
77,M 急性膵炎, 腸閉塞症	不明	CTM 4日	+	—	7 病日 E.c (8) —	—	S.marcesc.	IPM/CS AMK 経口 VCM 耐性乳酸菌	生存

VIRE 単独例 (11/16; 68.8 %) に比して高率であった。VIRE が検出された 33 例中, 21 例 (63.7 %) に H2-blocker が投与されていた。

手術患者は 23 例 (5.4 %) において VIRE が検出され, 11 例が術前から, 12 例が術後に認められた。緊急手術例は 1 例であった。術後に検出された 12 例のうち, VCM が投与された 2 例を除く 10 例で, 術後 14 病日以内に下痢などの臨床症状を伴ったために便培養で検出された。術前入院期間, 禁食期間, 基礎疾患, 術式, 予防抗生剤の種類と投与期間には, VIRE 発生との関連性は認められなかった。

VIRE 単独の 2 例と他菌種合併の 3 例で急性腸炎から bacterial translocation (以下, BT) を介したと考えられる敗血症を認めた (表 2, 3)。これらは VIRE が検出され, 下痢や腹痛などの腸炎の症状を呈した後に, 血液培養検査で菌血症が確認された症例で, 肺炎やカテーテル感染症などの認められない症例であった。

術後に敗血症を発症した VIRE 腸炎は 3 例で (表 2), それらの基礎疾患は, 大腸癌 2 例, 小腸穿孔 1 例であった。VIRE 検出時期は術後 4 - 113 病日, MRSA を 1 例に, MRSA と C. difficile を 1 例に併存した。敗血症原因菌は E. coli, E. cloacae, K. oxytoca が各 1 例で, E. coli 例でエンドトキシン陽性であった。

非手術例の敗血症発症の VIRE 腸炎は 2 例で (表 3), それらの基礎疾患は, 腸閉塞症 1 例, 急性膵炎 1 例であった。VIRE 検出時期は入院後 7 - 8 病日, 1 例は MRSA と C. difficile を併存した。敗血症原因菌は E. cloacae, S. marcescens であった。

敗血症併発 5 症例の全例に H2-blocker が投与されていた。

考 察

腸球菌はグラム陽性球菌で, 人間を含む動物の腸内に常在している腸内細菌であり, 19 種類の菌に分類される¹¹⁾。臨床検体からは, Enterococcus faecalis, E. faecium の 2 菌種が主要分離菌の大半を占め, E. avium, E.g., E.c.などがわずかに分離される¹²⁾。腸球菌のヒトへの病原性は, E. faecalis に Esp と呼ばれる表面蛋白や cytolysin, 凝集物質, 細胞外スーパーオキシド産生があるが, 黄色ブドウ球菌や連鎖球菌のような強い組織侵襲性や外毒素の存在は明らかにされていない¹³⁾。しかし, VRE が 1988 年にフランスで初めて報告され²⁾, その後, 急激にヨーロッパや米国に広がり, 院内感染が発生するまでにいたった。VRE の問題点は以下の 4 点に集約される¹⁴⁾。

1. VCM に対する高度な耐性機序による治療

の困難さ。

2. 院内感染を起こしやすい。
3. 健康人でも食肉に伴って VRE が体内に定着しやすい。
4. 耐性遺伝子がプラスミドを介して黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌に移りやすい。

これらの点から、米国疾病防疫センターや日本の厚生省は VRE に対する勧告¹⁵⁾ や VRE 感染予防対策マニュアル¹⁶⁾ を発表している。これらのなかで繰り返し述べられているのが抗生物質、とくに VCM の適正使用であり、van A 型、van B 型に対する院内感染対策である。だが、van C 型の臨床的意義は現在のところ不明瞭である。

今回の我々の症例では、van C 型において単独例、多菌種合併例のいずれにおいても、下痢や腹痛を引き起こし、BT を介して敗血症を誘導したと考えられた。

BT を発症する機序として、1. physical barrier の破綻、2. bacterial overgrowth、3. immunosuppression の大きく 3 つの要因が考えられている¹⁷⁾ が、臨床例においては BT を直接証明することは困難であるため、敗血症や多臓器不全にどの程度関与しているかを正確には評価できない。近年の医学の進歩により、多くの重症疾患が治療可能となり、日常的に使用される血管カテーテルや尿道カテーテルなどの侵襲的処置によって生じた易感染患者に対する抗菌薬の投与が、本来の腸管機能を阻害し、腸管内の各菌種を増加させ腸管から容易に他の部位に BT を起こしやすい環境の一要因になっていると考えられる。

今回の我々の症例では、VIRE などの腸炎原因菌と敗血症原因菌はいずれの例でも異なっており、敗血症症例の全例が H2-blocker を使用していた。VIRE 腸炎に H2-blocker を使用したことにより腸内細菌叢の異常が加わって BT が引き起こされた可能性が考えられた。Mehall ら¹⁸⁾ は、うさぎに ranitidine を投与し、胃液の pH を増加させて腸管内の colonization と bacterial translocation の増減を測定している。これによると胃液の pH が 4 以上になると、著明に腸管内の colonization と bacterial translocation が増加した。彼らは、

胃の酸化能が腸管内の colonization と bacterial translocation を抑制していると結論づけている。

Van C 型の VIRE の定着、感染症拡大防止のための予防対策としては、前述のように、VCM の適正使用、院内感染防止策が重要である。VIRE が経口感染菌であることから、ユニバーサル・プレコーション¹⁹⁾、とくに手洗いの徹底遵守が肝要であると考ええる。手洗いの徹底遵守、VCM や H2-blocker の適正使用をより厳重に行うことで、当院外科病棟の VIRE 術後発生率は、2000 年の 2.8 % から、2001 年には 1.0 % に減少し、敗血症症例は認められなかった。

VRE 感染に対しては、アンピシリンなどのペニシリン系、カルバペネム系、ゲンタマイシンなどの併用療法や新規抗生物質が開発されてきている²⁰⁾ が、重要な点は薬剤の適正使用を行い、ユニバーサル・プレコーションの徹底にあると考ええる。とくに VIRE は腸内常在菌であり、菌の定着のみであれば治療を要しない、とされている⁸⁾。しかし最近、van C 型の VIRE に、van A 型や van B 型のクラスター遺伝子が併存した菌種の報告²¹⁾²²⁾ もあり、十分な注意が必要であると考ええる。

結 語

VIRE 腸炎は、H2-blocker 投与などによる腸内細菌叢の異常から BT を介した敗血症を起こすと考えられた。van C 型の VIRE においても経口感染菌であり、院内感染原因菌として薬剤の適正使用を行い、ユニバーサル・プレコーションの徹底した対応が重要である。

なお、本論文の要旨は平成 14 年 4 月 13 日第 102 回日本外科学会定期学術集会（京都市）において発表した。

文 献

- 1) Murray BE: The life and times of Enterococcus. Clin Microbiol Rev 3: 46-65 1990.
- 2) Leclercq R, Derlot E, Duval J and Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and

- teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Eng J Med* 319: 157-161 1988.
- 3) Uttley AH, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, Morrison D, Gilfillan AJ, Fitch LE and Heptonstall J: High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 103: 173-181 1989.
- 4) Murray BE: Vancomycin-resistant enterococcal infection. *N Eng J Med* 342: 710-721 2000.
- 5) Ben R, Ellen M, Netty VDR, Jan V and Marc B: What action should be taken to prevent spread of vancomycin resistant enterococci in European hospitals? *BMJ* 324: 666-668 2002.
- 6) Fujita N, Yoshimura M, Komori T, Tanimoto K and Ike Y: First report of the isolation of high-level resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2150 1998.
- 7) 小森敏明，杉山忠章：院内および市中におけるバンコマイシン耐性腸球菌の腸管内保菌調査－Van A型 *Enterococcus faecium* の検出。医学検査 48: 1580-1583 1999.
- 8) 片井敦雄，角村純一，永井 勲：糞便中におけるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の保菌調査。手術医学 22: 61-62 2001.
- 9) Nelson RRS: Intrinsically vancomycin-resistant Gram-positive organisms: clinical relevance and implications for infection control. *J Hosp Infect* 42: 275-282 1999.
- 10) Laboratory capacity to detect antimicrobial resistance, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48 (51-52): 1167-1171 2000.
- 11) 藤田直久，小森敏明：耐性菌による感染症とその治療法－バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症。臨床病理 111: 132-141 2000.
- 12) 内山和久，中谷佳弘，山添真志，大西博信，谷村弘：VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）感染症にいかに対処するか－VRE感染症への対処。消化器科（外科）。化学療法の領域 17: 900-906 2001.
- 13) Johnson AP: The pathogenicity of enterococci. *J Antimicrob Chemother* 33: 1083-1089 1994.
- 14) 炭山嘉伸，草地信也：バンコマイシンの耐性腸球菌（VRE）が意味するもの。外科 62: 1057-1060 2000.
- 15) Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HIC-PAC): Recommendations for preventing the spread of Vancomycin resistance. *MMWR*, September 22, Vol.44/No.RR-12 1995.
- 16) バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）に対する院内感染防止対策について。厚生省。平成9年4月23日
- 17) Deitch EA: Multiple organ failure. pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 216: 117-134 1992.
- 18) John RM, Robert N, Daniel AS, Richard JJ and Samuel DS: Acidification of formula reduces bacterial translocation and gut colonization in a neonatal rabbit model. *J Pediatr Surg* 36: 56-62 2001.
- 19) 「医療の安全に関する研究会」安全教育分科会編：ユニバーサルプレコーション実践マニュアル－新しい感染予防対策。南江堂，東京，1998，p13-70.
- 20) 平瀧洋一，河野 茂：VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）感染症にいかに対処するか－総論，VRE感染症の治療。化学療法の領域 17: 886-893 2001.
- 21) Ishii Y, Ohno A, Yamaguchi K, Kashitani S and Iwata M: Identification of van B-type vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum* from Japan. *J Infect Chemother* 2: 102-105 1996.
- 22) Biavasco F, Paladimi C, Varaldo PE, Vignaroli C, Foglia G and Manso E: Recovery from a single blood culture of two *Enterococcus gallinarum* isolates carrying both vanC-1 and vanA cluster genes and differing in glycopeptide susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect* 20: 309-314 2001.

（平成14年10月8日受付）