



**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 μg/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<sup>1)</sup>。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<sup>2)3)</sup>、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<sup>4)5)</sup>。1998年には本邦においてもVREが検出され<sup>6)</sup>、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<sup>7)8)</sup>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<sup>9)</sup>。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 μg/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4μg/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<sup>10)</sup>が、MIC値16μg/ml以上をresistance, 4μg/ml以下でsensitive, 4μg/mlから16μg/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8μg/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、4μg/ml; 13例, 8μg/ml; 19例, 8μg/ml以上; 1例であった。全例、TEICに対するMICが1μg/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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。しかし，VREが1988年にフランスで初めて報告され<sup>2)</sup>，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<sup>14)</sup>。

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<sup>15)</sup> や VRE 感染予防対策マニュアル<sup>16)</sup> 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<sup>17)</sup> 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、本来の腸管機能を障害し、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<sup>18)</sup> 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<sup>19)</sup>、とくに手洗いの徹底遵守が肝要であると考えられる。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<sup>20)</sup> 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られる。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<sup>8)</sup>。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<sup>21)22)</sup> もあり、十分な注意が必要であると考えられる。

## 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）