

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)について

Published online: 2002.09.02 Revised: 2002.09.16

国内においてバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) が 1996 年に分離されて以来、散発的に VRE 感染が報告されています。VRE の病院感染により患者の死亡した可能性がまだ明確に否定されていない事例も報じられており、現在注目すべき病院感染起因菌であると思われます。以下、VRE と VRE に対する感染予防策について述べます。

1) VRE

腸球菌はヒトや動物の腸管などに常在している細菌であり、バンコマイシンに耐性を示す VRE も含め、個々の健常人である保菌者に対して特に問題となる細菌ではありません。しかし、重症な基礎疾患を有する症例、免疫不全を有する症例、胸腹部などの外科手術後の症例、カテーテルを留置している症例などにおいては、尿路感染、手術部位感染、血流感染などを起因する危険性があり、腹膜炎、心内膜炎、髄膜炎、敗血症など重大な感染症に発展して死因となることもあります。VRE はバンコマイシンのみならず、同じグリコペプチド系抗菌薬であるテイコブラニンや、その他各種の抗菌薬にも耐性を示す場合が多いため、病院感染対策上の重大な細菌のひとつと言えます 1)2)。

ヒトの腸管常在菌

平素無害

重大な病院感染起因菌

耐性遺伝子 *vanA* を持つ VRE はバンコマイシンとテイコブラニンに対して高度な耐性(バンコマイシン MIC 64 ~ 1000 以上 $\mu\text{g/mL}$ 、テイコブラニン MIC 16 ~ 512 $\mu\text{g/mL}$)を示すため特に注意が必要です。*vanB* を持つ VRE はある程度バンコマイシンに耐性を示し、テイコブラニンにはほとんど耐性を示しません(バンコマイシン MIC 4 ~ 1000 以上 $\mu\text{g/mL}$ 、テイコブラニン MIC 0.5 ~ 32 以上 $\mu\text{g/mL}$)。腸球菌の一部は本来的に *vanC* を持ちバンコマイシンに多少低感受性示します(バンコマイシン MIC 2 ~ 32 $\mu\text{g/mL}$ 、テイコブラニン MIC 0.5 ~ 1 $\mu\text{g/mL}$)¹⁾。一般に *vanA* を持つ VRE は *Enterococcus faecalis* よりも *Enterococcus faecium* において高い頻度で検出されます。

バンコマイシン耐性
テイコブラニン耐性

vanA 型の VRE が初めて臨床分離されたのは 1986 年のフランス 3)と英国 4)においてですが、1997 年の欧州内調査によると欧州では臨床分離株において *Enterococcus faecalis* の 0.06%、*Enterococcus faecium* の 3.80% が VRE であったと報告されています 5)。欧州ではバンコマイシンに化学構造が類似しているアボパルシンを鶏などの家

欧州の主に市井における蔓延

畜飼料に広く添加していた時期があるため、家畜の腸管内でバンコマイシンに耐性を得た腸球菌が選択的に増加し、それが人の生活圏に入り込んで市井に拡散し、さらにその一部が病院内に伝播したと推測されています 6)。

一方、米国では VRE が 1989 年以降 1990 年代にかけて病院内で急速に拡散し病院感染上の重大な問題となりました 1)2)。米国では MRSA などブドウ球菌感染症の治療や予防的投与にバンコマイシンが多用されていたと同時に、*Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎の経口薬としてもバンコマイシンが多用されていました。1995-1998 年における病院血流感染の米国内調査によると *Enterococcus faecalis* の 3%、*Enterococcus faecium* の 50% が VRE であったと報告されています 7)。米国では家畜にアボパルシンが使用された経緯はなく、市井における VRE の拡散は認められていません 8)。

米国の病院における拡散

日本においては 1996 年に *vanB* を持つ *Enterococcus gallinarum* と 9)、*vanA* を持つ *Enterococcus faecium* が臨床分離されました 10)。その後も散発的に VRE の臨床分離が報告され、VRE による病院内の集団感染 11)なども発生していますが、その頻度は欧米に比較して低いレベルに留まっています 12)。日本においてバンコマイシンは 1980 年代にクロストリジウム・ディフィシル偽膜性大腸炎などの経口薬として認可されましたが、1991 年に MRSA 感染症に有効な注射薬として認可されるまで、米国ほどには多用されていなかったと思われます。その後も米国における教訓を基に比較的慎重な投与が行われてきたと思われませんが、国内において VRE やその他のバンコマイシン耐性菌が病院内に拡散する危険性を考慮して、VRE に対する伝播予防策やバンコマイシンの適正使用が国内でも望まれています 13)。日本においてもアボパルシンが家畜に使用された時期があり、また外国産食肉の流通もあり、患者のみならず市井の鶏肉 14)や健康人の糞便 15)などから VRE の検出が報告されています。しかし欧州におけるほどの蔓延は見られていません。

日本における検出報告

日本におけるバンコマイシン耐性の拡散防止

なおアボパルシンの家畜への使用は日本において 1997 年に正式に禁止されており、欧州でも 1997 年に EC 加盟国で禁止が合意されています。その他報道によるとタイなどの国々でも既に禁止されています。米国、カナダではもともと使用が許可されていません 8)。ドイツにおいては、アボパルシンの使用禁止に伴い、鶏肉中の VRE 検体の陽性率は 1994 年の 100% から 1997 年の 25% に、地域住民の糞便検査による保菌者率は 1994 年の 12% から 1997 年の 3% に減少したと報告されています 6)。食肉に VRE が存在しても通常の十分な加熱調理により死滅すると思われれます。また、VRE の付着した生肉や間接的に汚染された飲食物を摂取しても健康人においてはただちに健康上の問題が発生するとは思われません。

家畜におけるアボパルシンの使用禁止

2) VRE 病院感染の予防

VRE による病院感染として ICU などにおける集団発生が数多く報告されています 16)17)。病院内における VRE の伝播予防策は MRSA と同様、標準予防策とそれに加えて VRE 保菌患者・感染症例に行う接触予防策です。接触予防策においては、患者とその排菌による汚染が疑われる周辺に接触する場合には手袋を着用し、処置後手袋をはずして手洗いを行います。患者に失禁などがある場合や濃密に接触する場合には処置時にガウンを着用します。患者に使用するノンクリティカル器

ICU などにおける高い伝播リスク

病院内における標準予防策と接触予防策

手袋
手洗い
ガウン

具はなるべく専用とし他の患者に使用する場合には消毒を行います。VRE は乾燥環境表面で比較的長く生存するため、患者周辺の頻りに接触する環境表面の日常的な清拭清掃も重要で、必要に応じて消毒薬を用いて清拭清掃します。また排菌の状況により個室隔離または集団隔離することも考慮します。18)19)20)。

CDC の「バンコマイシン耐性の拡散防止のためのガイドライン」²⁾は、VRE の検出頻度に応じた VRE 伝播予防策を示し、すべての病院において VRE 検出時には接触予防策を行うこと、VRE の検出が多発しているか VRE の院内伝播が継続している病院においては、ICU など VRE 伝播リスクの高い病棟に対策の重点を置くこと、VRE 症例担当者の専任制を考慮すること、関連する医療従事者における VRE 保菌調査、環境清掃の徹底など厳重な体制を敷くことを勧告しています。日本においてはまだ VRE の検出がまれですが、むしろその段階で VRE の拡散を封じ込めるべく、病院において VRE が検出された場合には通常の MRSA 対策よりも厳重な対策を講じることが適切と思われる。

腸球菌の臨床分離株が熱と消毒薬に対して標準株よりも比較的抵抗性を持つ場合も報告されていますが²¹⁾、VRE とその他の腸球菌臨床分離株を比較して差があるわけではなく²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾、通常ノックリカル表面に用いる消毒薬である塩化ベンザルコニウムや塩酸アルキルジアミノエチルグリシンなどの低水準消毒薬やアルコール、次亜塩素酸ナトリウムなどや熱水消毒が有効です。ただし、主に生体に用いる消毒薬であるグルコン酸クロルヘキシジンとポピドンヨードは腸球菌に対して、前述の消毒薬より長い接触時間が必要であることを示唆する報告もあります²⁴⁾²⁵⁾。

VRE が問題となる場合においても、通常と同様、手洗いは速乾性消毒薬(アルコールを含有)を常用して行うことが良いと思われます²⁶⁾。ただし目に見える汚れのある場合には、流水と石けんによる手洗い、または流水と消毒薬含有スクラブによる手洗いを入念に行います。場合によりこれらの流水による手洗いの後に速乾性消毒薬を適用することも方法のひとつと思われます。

<参考文献>

この Y's Letter を Y's Square(<http://www.yoshida-pharm.com/>)で閲覧すれば、一部参考文献へのリンクが利用できます。

- 1) Murray BE: Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. N Engl J Med 2000; 342: 710-721. [[PubMed](#)]
- 2) 佐竹幸子, 源河いづみ訳. バンコマイシン耐性菌の伝播防止のための CDC ガイドライン. メディカ出版, 大阪, 1997. [[紹介記事](#)]
- 3) Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157-161. [[PubMed](#)]
- 4) Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988; 1: 57-58. [[PubMed](#)]
- 5) Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA: Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. The European VRE Study Group. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2542-2546. [[Full text](#)]
- 6) Wegener HC, et al: Use of Antimicrobial Growth Promoters in Food Animals and *Enterococcus faecium* Resistance to Therapeutic Antimicrobial Drugs in Europe. Emerging Infectious Diseases 1999; 5: 329-335. [[Full text](#)]

ノックリカル器具の専用化と消毒

日常的な清拭清掃

病室隔離

CDC ガイドラインにおける VRE 検出頻度別の勧告

VRE の消毒薬感受性

乾燥したノックリカル表面の消毒

熱水

80 10分、90 1分など

0.1~0.2%塩化ベンザルコニウム

0.1~0.2%塩化ベンゼトニウム

0.1~0.2%塩酸アルキルジアミノエチルグリシン

アルコール

消毒用エタノール

70%イソプロパノール

など

200~1,000ppm 次亜塩素酸ナトリウム

手洗い

石けん

薬用石けん液

速乾性消毒薬

**4%クロルヘキシンスク
ラブ**

**7.5%ポピドンヨードスク
ラブ**

- 7) Edmond MB, et al: Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999;29:239-44. [\[PubMed\]](#)
- 8) McDonald LC, et al: Vancomycin-Resistant Enterococci Outside the Health-Care Setting: Prevalence, Sources, and Public Health Implications. Emerging Infectious Diseases 1997;3:311-317. [\[Full text\]](#)
- 9) Ishii Y, Ohno A, Kashitani S, et al: Identification of VanB-type vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum* from Japan. J Infect Chemother 1996;2:102-105.
- 10) Fujita N, Yoshimura M, Komori T, et al: First report of the isolation of high-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japan. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2150. [\[PubMed\]](#)
- 11) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子ほか: 東日本における患者糞便内のバンコマイシン耐性 Enterococcus (VRE) の検出状況 45 施設の成績. 感染症学雑誌 2001;75:541-550.
- 12) Oana K, Kawakami Y, Ohnishi M, et al: Molecular and Epidemiological Study of the First Outbreak of vanB Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases 2001;54:17-22. [\[PubMed\]](#)
- 13) 厚生科学特別研究事業 バンコマイシン耐性腸球菌等対策に関する研究班. 薬剤耐性菌対策に関する専門家会議報告書 平成9年3月. 1997.
- 14) 厚生省生活衛生局乳肉衛生課. 鶏肉より分離されたバンコマイシン耐性腸球菌について(事務連絡). 平成10年7月3日. 1998. [\[全文\]](#)
- 15) 科学技術庁: 平成11年度科学技術振興調整費「院内感染の防止に関する緊急研究」の研究結果について 平成12年8月30日報道発表. 2000. [\[全文\]](#)
- 16) Handwerger S, Raucher B, Altarac D, et al: Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. Clin Infect Dis 1993;16:750-755. [\[PubMed\]](#)
- 17) Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, et al: Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:575-582. [\[PubMed\]](#)
- 18) 小林寛伊, 吉倉 廣, 荒川宜親編集. エビデンスに基づいた感染制御. メヂカルフレンド社, 東京, 2002. [\[紹介記事\]](#)
- 19) 厚生省保健医療局結核感染症課監修, 小林寛伊編集. 消毒と滅菌のガイドライン. へるす出版, 東京, 1999. [\[紹介記事\]](#)
- 20) 大久保憲監修. 消毒薬テキスト. 吉田製薬株式会社.
- [III-2-1\)-\(3\) ノンクリティカル器具](#)
- [III-2-2\) 物品](#)
- [III-2-3\) 環境](#)
- [IV-2-1\)-\(2\) その他のグラム陽性菌](#)
-
- 21) Bradley CR, Fraise AP: Heat and chemical resistance of enterococci. J Hosp Infect 1996;34:191-196. [\[PubMed\]](#)
- 22) Anderson RL, Carr JH, Bond WW, Favero MS: Susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to environmental disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:195-199. [\[PubMed\]](#)
- 23) Suller MTE, Russell AD: Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus. J Hosp Infect 1999;43:281-291. [\[PubMed\]](#)
- 24) 梶浦工, 和田英己, 高橋敦子, 他: 臨床分離腸球菌に対する消毒薬の効果. 日本防菌防黴学会第29回年次大会要旨集 2002:119. [\[文献請求先\]](#)
- 25) G. Kampf, M. Hofer, C. Wendt: Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. J Hosp Infect 1999;42:143-150. [\[PubMed\]](#)
- 26) Wade JJ, Desai N, Casewell MW: Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and gentamicin-resistant *Enterobacter cloacae*. J Hosp Infect 1991;18:211-218. [\[PubMed\]](#)