

〈原 著〉

2008年から2016年までの8年間の埼玉医科大学病院における バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 入院時スクリーニング検査による VRE 保菌患者の臨床的検討

筋野 恵介

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

(2019年7月19日受付)

埼玉医科大学病院における2008年から2016年までの8年間におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci: VRE) の入院時スクリーニング検査によって保菌が確認された患者の臨床的検討を行った。対象患者は25,779人で、VREの保菌が認められた患者は53人であり、陽性率は0.20%であった。陽性患者は男性が33人、女性が20人で、年齢は0歳から95歳 (中央値は68歳) であった。検出されたVREは *Enterococcus faecium* が47株 (88.7%)、*Enterococcus faecalis* が6株 (11.3%) であり、耐性遺伝子は *E. faecium* では *vanA* 遺伝子が38株 (80%)、*vanB* 遺伝子が9株 (20%) であり、*E. faecalis* の6株はすべて *vanA* 遺伝子を保有していた。基礎疾患は悪性腫瘍が14人で全陽性患者の26%であった。それに続いて腎不全が13人で24%、肺炎が4人で7.5%に認められた。

序文

バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci :VRE) はバンコマイシンを含むグリコペプチド系抗菌薬に耐性を示す腸球菌である。腸球菌は消化管や泌尿器に常在するグラム陽性球菌である。人に感染する腸球菌としては、*Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* が大半であるが、ときに *Enterococcus gallinarum* や *Enterococcus casseliflavus* など原因菌となる。VREの耐性機序は、プラスミド性の耐性遺伝子である *vanA* と *vanB* が主たるもので、薬剤感受性の

みならず、この耐性遺伝子の存在を確認することで確定診断される。

バンコマイシン耐性遺伝子 (*vanA*, *vanB*, *vanC*) を保有する腸球菌 (VRE) による感染症は2003年以降、感染症法にて五類感染症全数把握対象疾患として届け出がなされている。2018年10月の国立感染症研究所からの報告では、2017年の1年間に83例の報告があり、その中で原因菌の記載があった78例のうち *Enterococcus faecium* 68例 (87%)、*Enterococcus faecalis* 4例 (5%)、*Enterococcus casseliflavus* 4例 (5%)、*Enterococcus gallinarum* 1例 (1%) の順に多く報告され、また *vanA* 遺伝子8例 (40%)、*vanB* 遺伝子10例 (50%)、*vanC* 遺伝

子2例(10%)と報告されている¹⁾。

埼玉医科大学病院では2007年にVREのアウトブレイクを経験し、外部調査委員会の提言に従って、2007年12月から、一定の条件を満たした入院患者において、入院時にVREのスクリーニング検査を実施している。今回、2008年から2016年までの8年間の埼玉医科大学病院におけるVRE入院時スクリーニング検査にて保菌が認められた患者の臨床的検討を行ったので若干の考察を加えて報告する。

方法

1. 入院時VREスクリーニング患者の実施基準および検査法

埼玉医科大学病院では2007年のVREアウトブレイクの事例から、外部調査委員会の提言に従って、入院時VREスクリーニング検査を2007年12月から開始した。対象となる患者は、①90日以内に医療機関および社会福祉施設などへの入院歴を有する患者、②これまでのVRE発生病棟への入院歴を有する患者、③これまでに一度でもVRE陽性(保菌)と確認された患者、④透析中の患者とし、入院後48時間以内に担当医から患者へ説明し、同意が得られた患者では、直腸スワブまたは糞便の1検体のVREスクリーニング検査を実施した。

培養検査はVER確認培地(バクトン・ディキンソン)を用いて48時間培養した。なお、スクリーニング検査で陽性となった菌株に関しては、同定および薬剤感受性検査を実施した。検査法は2011年3月まではVITEC[®](旧バイオメリュー社)、2015年9月までは、Microscan WalkAway 96plus[®](ベックマンコールター社)、それ以降、同定はMALDIバイオタイパー[®](ブルカー・ダルトニクス社)にて実施し、薬剤感受性検査はMicroscan WalkAway 96plus[®](ベックマンコールター社)にて実施した。

また、耐性遺伝子検査はPCR検査にて*Van A*、*Van B*および*Van C*遺伝子の有無を検査した。

2. VRE保菌患者の臨床的検討

2008年から2016年までの8年間の埼玉医科大学病院における入院時VREスクリーニング検査で陽性となった患者の年齢、性別、入院病棟、基礎疾患などの臨床情報は電子カルテから後ろ向きに調査した。

なお、本研究は埼玉医科大学病院アイ・アール・ビー委員会(承認番号17-056-1)の承認を得て実施した。

結果

1. 2008年から2016年までのVRE入院時スクリーニング検査の検査数、実施率および陽性患者数(表1)

2008年から2016年までのVRE入院時スクリーニング検査の検査数、実施率および陽性患者数を表1に示した。8年間に入院時スクリーニング検査の対象となった患者数は28,877人で、うち患者の同意が取れて検査が実施された患者数は25,779人であり、実施率は87%であった。検査が実施された25,779人のうちVREの保菌が認められた患者数は53人であり、陽性率は0.20%であった。年別の陽性患者数では2010年が最も多く、14人であり、陽性率は0.49%であり、2016年の陽性率が最も少なく0.05%であった。なお、陽性患者の年齢は0歳から95歳(中央値68歳)で、男性が33人、女性が20人であった。

2. 入院時スクリーニング検査で検出されたVREの菌種と耐性遺伝子

入院時スクリーニング検査で検出されたVREは*Enterococcus faecium*が47株(88.7%)、*Enterococcus faecalis*が6株(11.3%)であり、耐性遺伝子は*E.*

表1. 2008年から2016年までのVRE入院時スクリーニング検査の検査数, 実施率および陽性患者数

年	対象数	検査数	実施率 (%)	陽性数
2008	1,756	1,420	80.9	8
2009	1,795	1,480	82.5	7
2010	3,350	2,803	83.7	14
2011	3,677	3,310	90	6
2012	3,693	3,391	91.8	5
2013	3,623	3,371	93	4
2014	3,879	3,530	91.0	5
2015	3,506	3,131	89.3	2
2016	3,598	3,343	92.9	2
合計	28,877	25,779	87.0	53

表2. 入院時スクリーニング陽性患者の入院診療科

入院診療科	検査数	陽性患者数	陽性率 (%)
消化器・肝臓内科	3,598	18	0.50
腎臓内科	3,514	11	0.31
消化器外科	2,897	6	0.20
形成外科	1,161	4	0.34
小児外科	1,471	3	0.20
その他	13,138	12	0.09

faecium では *vanA* 遺伝子が 38 株 (80%), *vanB* 遺伝子が 9 株 (20%) であり, *E. faecalis* の 6 株はすべて *vanA* 遺伝子を保有していた。

3. 入院時スクリーニング陽性患者の入院時診療科 (表2)

入院時スクリーニング検査の陽性患者の入院時診療科および陽性率を表2に示した。陽性率が最も高かった診療科は消化器・肝臓内科で、陽性率

表3. 入院時スクリーニング陽性患者の基礎疾患

基礎疾患	陽性患者数	全陽性患者に占める率 (%)
悪性腫瘍	14	26
腎不全	13	24
肺炎	4	7.5
総胆管結石	2	3.8
肝不全	2	3.8
急性膵炎	2	3.8
消化管出血	2	3.8
イレウス	2	3.8
その他	12	23

は0.50%であった。その他の診療科で2人以上の陽性患者を認めたものは、腎臓内科、消化器外科、形成外科、小児外科で、残りの14診療科では1人以下であった。

4. 入院時スクリーニング陽性患者の基礎疾患 (表3)

入院時スクリーニング検査でVREの保菌が確認され患者の基礎疾患の内訳を表3に示す。複数の基礎疾患を有する患者では、電子カルテの診療記録から主たる基礎疾患を判断し、2人以上の患者が認められた疾患を示した。最も多かった基礎疾患は悪性腫瘍が14人で全陽性患者の26%であった。それに続いて腎不全が13人で24%、肺炎が4人で7.5%に認められた。

考察

VREはバンコマイシンに耐性を示す腸球菌であり、ヒトの腸管内や泌尿器に常在する。そのため、VREを保菌していても通常は何の症状も認めず、下痢や血便など糞便の性状にも変化はない。そのため、VREを保菌しているかどうかは、積極的監視培養いわゆるスクリーニング検査を実施しないと判明しない。わが国では、バンコマイシン

耐性遺伝子 (*vanA*, *vanB*, *vanC*) を保有する腸球菌 (VRE) による感染症は2003年以降、感染症法にて五類感染症全数把握対象疾患として届け出がなされている。しかし、その件数はVRE感染症が発症した際の件数であり、全く症状がない保菌患者の陽性率を反映しているものではない。

わが国のVREに関するスクリーニング検査としては、2005年から2010年までに京都府の複数の医療機関の患者を対象とした報告がなされている。その報告によると、陽性率は2005年から2007年までは増加傾向にあり、2,035検体中24検体で陽性であり、陽性率は1.2%であり、2008年から2010年までは逆に減少傾向にあり、2,408検体中4検体で陽性となり、陽性率は0.17%であったとされている²⁾。

さらに、2004年には北九州の複数の医療機関におけるVREスクリーニング検査の陽性率が報告されている。その報告では2002年の10月から12月の2ヶ月間に北九州市内の複数の医療機関から集められた24,297検体中566検体にVREの保菌が認められ、陽性率は2.3%であった³⁾。これら2つの報告以外にわが国のVREの保菌に関するスクリーニング結果の報告はいまだ認められていない。

しかしながら、この2つの報告はいずれも複数の医療機関から収集された検体における報告であり、また観察された期間も5年間と2ヶ月の短期間であり、1つの医療機関で、8年間のスクリーニング検査の検討は今回の報告が初めてと考えられる。今回の我々の報告では、8年間のすべての検査における陽性率は0.20%であった。この陽性率は京都府における2008年から2010年の期間の陽性率に近似しているが、検体数が1/10であり、単純な比較はできないと考えられる。ただし、経年的な陽性率の推移を見てみると、京都府の報告と同様に、アウトブレイクから時間が経つほど陽性率は低くなる傾向がある。その理由としては、大学病院などその地域での大規模な医療機関において、VREに対する感染対策が強化されるとともに、地域における保菌患者が減少し、それがその地域の他の医療機関におけるVREの蔓延も同時に少なくすることによって、陽性率が減少していくことが考えられる。

VRE感染症が発症した患者における基礎疾患の検討はこれまでも報告があり、VREの血流感染症の検討では、悪性腫瘍、臓器移植および骨髄移植の患者で発生率が高くなるとされている⁴⁾。さらに、VREの保菌患者の検討では、糖尿病、消化管の手術、急性腎不全、vancomycinの使用などが危険因子として報告されている⁵⁾。また、イランからの報告では、VREの保菌患者の危険因子として、悪性腫瘍などの基礎疾患のほかに、透析患者が挙げられている⁶⁾。我々の今回の検討でも、基礎疾患としては悪性腫瘍が最も多く、それに引き続いて腎不全患者が多かったことは、これまでの諸外国の報告と同様であった。

しかし、我々の今回の検討ではこれまでにVREのアウトブレイクが発生した診療科（消化器・肝臓内科、腎臓内科、消化器外科）に入院歴がある患者から保菌が検出されることが多く、その病棟の診療の専門性から、消化器・肝臓内科や消化器

外科では、消化管や肝臓の悪性腫瘍患者が多く、また腎臓内科では透析患者が多いなどのバイアスが生じている可能性もある。そのため、今後は当院に入院歴の無い患者のみを対象に基礎疾患や危険因子を比較検討する必要があると考えられる。

さらに、ギリシャからの報告ではVREの保菌患者において、嫌気性菌に抗菌力を有するmetronidazoleやpiperacillin/tazobactam, imipenemの使用が有意に多かったとされ、また、ICU入院中の患者ではvancomycinの使用患者が多かったと報告された⁷⁾。今回の我々の検討では、VREの保菌患者における抗菌薬の使用状況までは調査していないが、アウトブレイクの発生した病棟の入院患者における抗菌薬の使用状況を見ると、腎臓内科の患者では、vancomycinやteicoplaninなどのグリコペプチド系抗菌薬の投与患者が多く、また消化器・肝臓内科では第3世代セフェム系薬やカルバペネム系薬など9割の患者に何らかの抗菌薬の使用が確認されている⁸⁾。

今回の我々の検討では、VREのアウトブレイク後の感染対策の一つとして、入院時スクリーニング検査を実施しており、我々の定めたある一定の基準に合致する患者のみを対象としている。そのため、厳密にわが国あるいは埼玉県における患者の保菌率を反映しているとはいえない。また、保菌患者中35名はこれまでアウトブレイクが発生した診療科（消化器・肝臓内科、腎臓内科、消化器外科）に入院歴がある患者であり、特に2007年から2010年くらいまでは、アウトブレイク時に保菌した可能性が考えられる。今後さらにスクリーニング検査を継続して、アウトブレイク時の保菌患者の割合がさらに少なくなった時点で、改めて保菌率の比較検討を行う必要があると思われる。

また、今回は臨床的背景の検討のみを行っており、分離された菌の分子疫学の検討はされていない。我々はすでにスクリーニング検査で検出され

たVREの保存菌株の一部を用いて、新しい次世代シーケンサーであるnanopore sequenceを用いて、multilocus sequence typing (MLST) と同様の分子疫学が可能であることを報告した⁹⁾。今後はさらに耐性遺伝子を伝播するplasmidの分子疫学を解析することによって、VREの地域での伝播に関する考察を行い、感染対策に役立てる予定である。

謝辞

本研究に行うにあたってご指導を受けた埼玉医科大学感染症科・感染制御科の前崎 繁文教授ならびにデータの収集にご協力頂いた埼玉医科大学院内感染対策室の方々的心から御礼申し上げます。

利益相反自己申告

申告すべきものなし

引用文献

- 1) 国立感染症研究所感染症疫学センターURL: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1665-disease-based/ha/vre/idsc/idwr-sokuhou/7785-vre-180123.html>, 2019年6月27日現在。
- 2) Matsushima A, Takakura S, Yamamoto M, Matsumura Y, Shirano M, Nagao M, *et al.*: Regional spread and control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Kyoto, Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 1095–100.
- 3) Matsumoto T, Muratani T, Okada K, Shiraishi M, Hayashida T, Oki T, *et al.*: No regional spread of vancomycin-resistant enterococci with vanA or vanB in Kitakyushu, Japan. *J Infect Chemother.* 2004; 10: 331–4.
- 4) Goetz AM, Rihs JD, Wagener MM, Muder RR: Infection and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an acute care Veterans Affairs Medical Center: a 2-year survey. *Am J Infect Control.* 1998; 26: 558–62.
- 5) Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, *et al.*: The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018; 14:133.
- 6) Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O: Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 171–5.
- 7) Metallidis S, Chatzidimitriou M, Tsona A, Bisiklis A, Lazaraki G, Koumentaki E, *et al.*: Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10:179–84.
- 8) 埼玉医科大学病院ならびに埼玉医科大学国際医療センターにおいて発生したバンコマイシン耐性腸球菌の院内感染集団発生に関する調査報告書。 <http://www.saitama-med.ac.jp/kokusai/images/vre20071017.pdf>
- 9) Tarumoto N, Sakai J, Sujino K, Yamaguchi T, Ohta M, Yamagishi J, *et al.*: Use of the Oxford Nanopore MinION sequencer for MLST genotyping of vancomycin-resistant enterococci. *J Hosp Infect.* 2017; 96: 296–98.

The clinical study of patients who were confirmed to colonize on admission screening of vancomycin resistant *enterococci* (VRE) for 8 years from 2008 to 2016 at Saitama Medical University Hospital

Keisuke Sujino

Department of Infectious Disease and Infection Control

We conducted a clinical study of patients who were confirmed to colonize by on-admission screening of vancomycin resistant *enterococci* (VRE) for 8 years from 2008 to 2016 at Saitama Medical University Hospital. The subjects were 25,779 patients, 53 patients with VRE colonization and a positive rate of 0.20%. The patients colonized VRE were 33 males and 20 females, aged 0 to 95 years (median 68 years). The detected VRE is 47 strains (88.7%) of *Enterococcus faecium* and 6 strains (11.3%) of *Enterococcus faecalis*. Thirty eight strains (80%) of *vanA* gene and 9 strains (20%) of *vanB* gene were carried in *E. faecium* and all 6 strains of *E. faecalis* possessed the *vanA* gene. The underlying disease was 14 patients (26%) with malignancy followed by 13 patients (24%) with renal failure and 4 patients (7.5%) with pneumonia.