

の最小発育阻止濃度(minimal inhibitory concentration, MIC)を測定することが勧められている。この判定基準に従って平成4年度(7月と1月)におけるMPIPCの感受性結果を見ると391株中216株がSであり、少なくとも55.2%がPCG感受性であった。同様に平成5年度、6年度、7年度、8年度のPCG感受性率を求めるとそれぞれ53.8%(213株/396株), 50.9%(298株/586株), 42.0%(233株/555株), 31.3%(160株/511株)となった。年度間で明らかに有意な差があり($\chi^2=76.680$, $df=4$, $p<0.001$)、さらに年度毎に感受性率が有意に低下していた(Mann-Witney U検定 $z=8.399$, $p<0.001$) (図1)。

2. 微量液体希釈法による肺炎球菌のPCG感受性

NCCLSによって標準化された希釈法(MIC2000とSceptor)では、PCGのMICが $0.06\mu\text{g/ml}$ 以下をS、 $0.12\mu\text{g/ml}$ から $1\mu\text{g/ml}$ をI、 $2\mu\text{g/ml}$ 以上をRと判定する。平成4年度、5年度、6年度、7年度、8年度別に見ると、感受性率はそれぞれ73.9%(227株/307株), 71.2%(156株/219株), 58.9%(205株/348株), 55.4%(209株/377株), 48.5%(211株/435株)となり、年度毎に減少していた(図2)。一方、中間のMICを示すIの率は24.4%, 26.5%, 36.2%, 40.3%, 46.0%と年度毎に増加した。Rを示す耐性率は1.6%, 2.3%, 4.9%, 4.2%, 5.5%と増加傾向を示した($\chi^2=65.490$, $df=8$, $p<0.001$; Kruskal-Wallis検定 $\chi^2=61.256$, $df=2$, $p<0.001$)。

3. 微量液体希釈法による肺炎球菌のCTX感受性

NCCLSでは、ペニシリン感受性肺炎球菌はampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, cefaclor, cefdinir, cefepime, cefetamet, cefixime, CTX, cefprozil, ceftibuten, CTRX, cefuroxime, cefpodoxime, ceftizoxime, imipenem, loracarbefにも感受性を示すと考える。肺炎球菌に対してampicillin, ampicillin/sulbactam, cefaclor, cefetamet, cefixime, cefprozil, ceftibuten, cefpodoxime, ceftizoxime, loracarbefの判定基準は確立していない。NCCLSでは、PCGにRまたはIを示す結果が得られた場合はCTX、CTRXおよびmeropenem(MEPM)のMICを測定するように勧められている。微量液体希釈法による肺炎球菌のCTXの結果を平成4年度、5年度、6年度、7年度、8年度別に見ると、感受性率は97.4%(111株/114株), 99.3%(139株/140株), 100%(229株/229株), 100%(187株/187株), 98.3%(238株/242株)となり、高い感受性率を維持していた。

4. 肺炎球菌の分離率

5年間の合計を通して、7月あるいは1月に分離された総菌株数にたいする肺炎球菌の割合を検査材料別に百分率(%)で示した(表1)。喀痰、耳漏、血液からの肺炎球菌の分離率は、7月より1月に分離率が有意に高く、季節変動が見られた(それぞれ $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$) (表1)。しかし、随液からの分離率は7月と1月でそれぞれ4.6%(30株/657株)、5.

2%(30株/582株)となり、有意な季節変動は観察出来なかった ($p=0.727$)。

D. 考察

肺炎球菌は、米国において疾病率、死亡率共に高い病原菌であり、1年間に髄膜炎 3,000 症例、菌血症 50,000 症例、肺炎 500,000 症例、中耳炎 7,000,000 症例が推定されている。肺炎球菌は通常 PCG に感受性であったが、PCG に耐性の肺炎球菌が地域流行を起こし、問題となっている¹²⁾。ある保育園児 158 名の鼻咽頭粘液を培養すると 80 名から肺炎球菌が分離され、そのうち 49 株(61%)が PCG 耐性であった。そして、ペニシリン耐性肺炎球菌の 65%は PCG に高度耐性で、27%は CTX に耐性であった¹³⁾。一方、我が国において全国規模で実施されている平成 8 年度の本調査成績では、肺炎球菌の 51.5%(224 株/435 株)が PCG に I または R を示し、その株の 10.7%(24 株/224 株)が R を示す株であった。また、CTX に I または R を示す株は 1.7%(4 株/242 株)であり、米国と比較すると PCG 高度耐性率および CTX 耐性率は低いが、PCG 耐性率が年度毎に増加している点に注目して、感染予防および感染管理の立場から適切な対策が望まれる。

適切な経験的化学療法を実施するために、肺炎球菌の抗菌薬耐性に関する地域的および全国的傾向を定期的に刊行することは有効であると考えられる。また、抗生物質の適正使用を促進するために肺炎球菌感染症が疑われる際の合理的な治療ガイドラインを作り、普及させることも必要であろう。ワクチン投与などの介入が必要か否かについては、さらに地域および施設別に詳細な耐性率を求めるなどの疫学調査が必要であろう。その結果、介入が有益であろうと思われる層を標的にして、ワクチン使用を全国的に広める必要も出てくるかもしれない。

文献

- 1) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成 4 年度厚生省委託事業「抗生物質感受性状況調査」中間報告書(第 1 回). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1993.
- 2) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成 4 年度厚生省委託事業「抗生物質感受性状況調査」報告書(第 2 回). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1993.
- 3) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成 5 年度厚生省委託事業「抗生物質感受性状況調査」中間報告書(第 1 回). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1994.
- 4) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成 5 年度厚生省委託事業「抗生物質感受性状況調査」報告書(第 2 回). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1994.

- 5) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成6年度厚生省委託事業 抗生物質感受性状況調査報告書1995(上). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1995.
- 6) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成6年度厚生省委託事業 抗生物質感受性状況調査報告書1995(下). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1995.
- 7) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成7年度厚生省委託事業 抗生物質感受性状況調査報告書1996(上). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1996.
- 8) 財団法人医療情報システム開発センター. 平成7年度厚生省委託事業 抗生物質感受性状況調査報告書1996(下). 財団法人医療情報システム開発センター. 東京. 1998.
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1997), p1-29
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed. M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1997), p1-26
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. 9th informal supplement M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1999), p1-104
- 12) Centers for Disease Control and Prevention :Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Report of a working group. MMWR, 45: No. RR-1, 1994
- 13) Centers for Disease Control and Prevention :Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* - Kentucky and Tennessee, 1993. MMWR, 43:23-25, 1994.

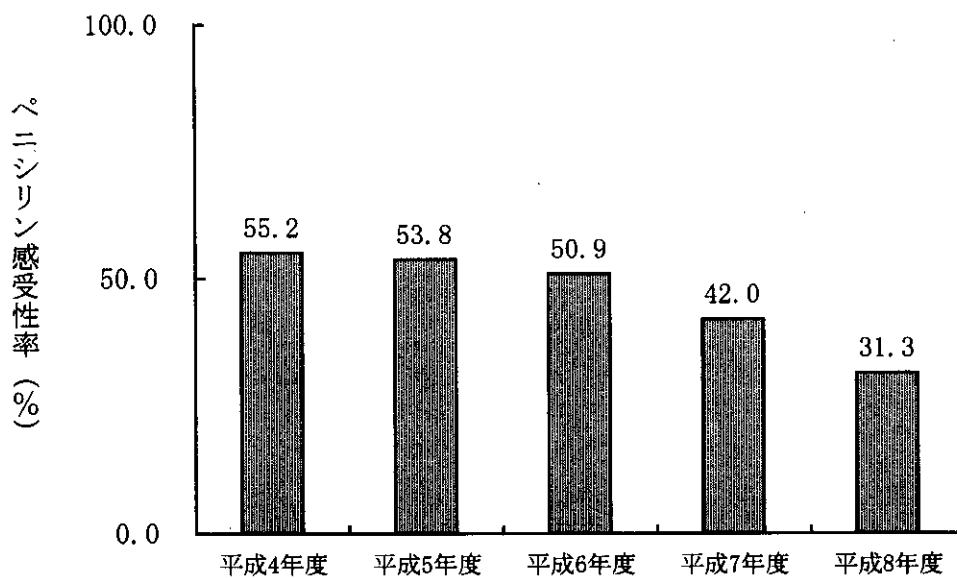


図1 ディスク法による肺炎球菌のPCG感受性率の年度変化

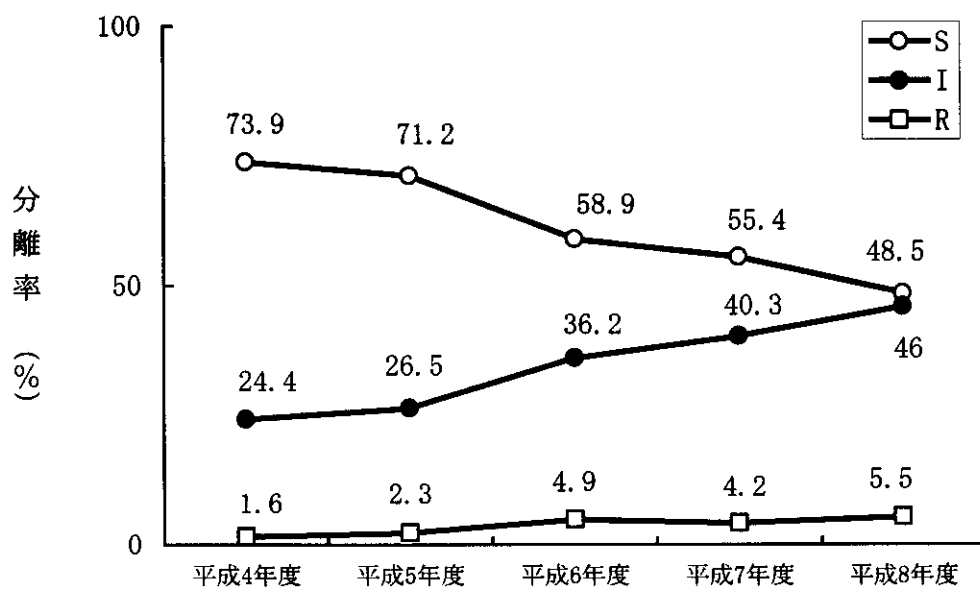


図2 微量液体希釈法による肺炎球菌のPCG感受性率の年度変化

表 1. 肺炎球菌分離率の季節変動

		分離菌株数 (%)		統計学的検定結果
		肺炎球菌	肺炎球菌以外の菌種	
喀痰	7月	3,602 (3.1)	113,107 (96.9)	$\chi^2=103.5$ $p<0.001$ (Fisher's Exact Test $p<0.001$)
	1月	4,739 (3.8)	118,401 (96.2)	
耳漏	7月	535 (3.5)	14,947 (96.5)	$\chi^2=156.8$ $p<0.001$ (Fisher's Exact Test $p<0.001$)
	1月	848 (6.7)	11,793 (93.3)	
血液	7月	61 (1.0)	6,099 (99.0)	$\chi^2=6.808$ $p=0.009$ (Fisher's Exact Test $p=0.007$)
	1月	84 (1.5)	5,344 (98.5)	
随液	7月	30 (4.6)	627 (95.4)	$\chi^2=0.122$ $p=0.727$ (Fisher's Exact Test $p=0.691$)
	1月	30 (5.2)	552 (94.8)	

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究費）
「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」

医療機関などの施設における感染症対策に関する研究

VRE 対策マニュアル

群馬大学医学部保健学科 佐竹幸子

はじめに

バンコマイシンは欧米で 1950 年代に発売され、他の抗菌薬が使用できないグラム陽性菌感染症に対して使用されてきた。新しい抗菌薬が市販されて間もなく耐性菌が出現するのが常であるが、発売から 30 年が過ぎてもバンコマイシン耐性菌の出現は極めて希であり、1980 年代後半までは臨床的にバンコマイシン耐性菌が問題となることはほとんどなかった。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) が流行すると、次には必ずバンコマイシン耐性菌が流行すると予測されていた。なぜならば、MRSA が耐性を獲得していない抗菌薬はバンコマイシンだけなので、MRSA が流行すると MRSA 感染症の治療にバンコマイシンが多量に使用されて、バンコマイシン耐性菌の出現を促進する可能性が考えられたからである。そして、ついにバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) が出現した。1980 年代終わりにヨーロッパで、1990 年代始めに米国で院内感染原因菌として問題になった。日本では、1996 年に始めて東京と京都で患者検体より VRE がそれぞれ 1 株ずつ分離され^{1, 2)}、VRE が日本にも存在することが確かめられた。そして、その後も患者検体より散発的に VRE が分離されている。しかし、幸いなことに院内感染大発生の報告はない。重要なことは、VRE による院内感染を予防し、VRE の拡大を防止することである。

VRE 保菌者や VRE 感染患者の発見が遅れると、VRE が病院内に伝播して事態は複雑になり対策に多額の費用が必要となる。このような事態を回避するために、臨床微生物検査室は正確かつ迅速に腸球菌を同定してバンコマイシン耐性を確認した結果を報告しなければならない。臨床微生物検査室は、VRE の病院内伝播防止の最前線に立たされており、重要な役割をになっている。

感染経路

腸球菌は消化管や女性生殖器の正常細菌叢の一部であるので、本菌による感染症の多くは内因性感染である。しかし、最近の研究によると、VRE は患者と患者の直接接触、一時的に汚染された人の手または汚染された環境や医療器具の表面から間接的に伝播する事が指摘されている。VRE 感染患者あるいは保菌患者（ここでは、今後これらの患者を便宜的に VRE 陽性患者と呼ぶこととする）はその感染あるいは保菌部位にかかわらず、通常、腸内に VRE が定着しているので、便に多量の VRE が存在し、VRE 陽性患者の病室は VRE で汚染されやすい。特に VRE 陽性患者が失禁状態である場合、下痢をしている場合、回腸瘻あるいは結腸瘻がある場合、ドレッシングに含ませることが出来ない創部よりの排液がある場合は病室内の VRE 汚染度は高くなる。VRE は MRSA と同様に感染経路は接触感染である。したがって、VRE の院内感染対策としては、全患者に実施されている標準予防策に加えて接触予防策が適用される。しかし、陽性患者から環境中に排出される菌量を比較すると、便中の VRE は体表面や粘膜に常在する MRSA に較べてはるかに多いと推測される。

ハイリスク患者

次に示す患者は、VRE による感染やコロナイゼーションの危険性が高いとされている。

1. 生命の危険がある重症患者
2. 重症基礎疾患や免疫不全を持った患者（たとえば集中治療室や骨髄移植病棟の患者）
3. 腹部や心胸部外科手術を受けた患者
4. 尿路カテーテルや中心静脈カテーテルが留置されている患者
5. 入院期間の長い患者
6. 複数の抗菌薬やバンコマイシンの投与を受けている患者

VRE が稀にしか検出されていない今、なぜ VRE 院内感染対策が必要なのか

VRE 陽性患者が病院内でただ 1 つの病棟に数名のみしかいない場合は、病院内の VRE 撲滅は成功している。しかし、1 つの病棟で VRE 陽性患者が多数発生したり、その流行が複数の病棟や地域社会にまで伝播してしまった後では、その撲滅は極めて困難であり、そのための経費も増大する。この事を私達は既に MRSA で経験している。今、医療現場にいる私たちにできることは、正確な情報を迅速に入手し、予測される危機に対して万全の対策を事前に立てておくことである。対策のための準備が出来ていれば、VRE 陽性患者が発生しても、迅速か

つ適切に対応することが出来る。VRE 院内感染の予防および管理においては、初期の適切な対応が特に重要である。

教育プログラム

VRE 院内感染対策の第一歩は、それぞれの病院の現状にあった VRE 院内感染対策方針をたてることから始まる。そして、その方針をマニュアル化し、病院職員を対象とした VRE 院内感染防止に関する教育プログラムを作成する。病院独自の VRE 院内感染対策マニュアルに従って病院職員教育を開始し、その教育を継続して行う。この一連の作業が感染管理者の重要な仕事の1つである。VRE を早期に発見して大発生を未然に防止するためには、VRE も標的に入れた積極的な院内感染防止対策を推進してゆく必要がある。職員に特別な自覚を与える教育プログラムには、VRE の疫学の他に、対策がなぜ必要なのか、対策をたててそれを実施することによってどの様な効果が患者や病院にもたらされるのか等が含まれていることが望ましい。そして、具体的に何をどうするのかをマニュアルに従って教育する。

チームワーク医療としての感染管理

医療の専門分化によって、現代医療は一人の患者の診療が種々の専門家で構成されるチームによって運営されるチーム医療の形態を生み出した。そして、その進展には、それぞれの専門家の質的充実を基とした独自性と、お互いの領域を認識尊重するチームワークが不可欠である。感染管理は典型的なチームワーク医療であり、欠落のない真の協業としてのチームワーク医療を目指して、病院の中でそれぞれの専門家がそれぞれの専門分野からみた VRE 院内感染対策方針をたて、感染管理者がリーダーシップを発揮して統合して行くことが望まれる。VRE が検出されていない今しなければならぬ VRE 院内感染対策について、1995 年に出版された米国疾病防疫センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) のガイドライン「バンコマイシン耐性菌の伝播防止に関する勧告；院内感染管理実践に関する諮問委員会からの勧告」を参考にして、それぞれの専門家別にまとめてみた^{3,4)}。

医師および薬剤師がしなければならない VRE 院内感染対策

MRSA のコロナイゼーションか感染症かを評価せずにバンコマイシンを使用していることもあれば、一方では MRSA によるカテーテル敗血症に気付かずにバンコマイシンによる治療開始が遅れたり、バンコマイシンの適正使用がなされていない現状に遭遇することがある。バンコマイシン使用に関する主要パラメーターは病院の質保証や改善過程の中で、または薬剤

部、薬事審議会、医師によって行われる薬剤の使用に関する再審査の中でモニター可能である。しかし、病院において自己評価が十分に行われていない現状では、困難を伴うことが予想される。この様な現状であっても、バンコマイシン耐性菌の病院内伝播を防止するために、まず始めにバンコマイシン使用に関する現状を調査し、病院独自の適正使用マニュアルを作成し、マニュアルに従って医師（指導医、専門医、レジデント）、医学生、薬剤部職員を教育する。それぞれの施設にあった適切なバンコマイシン使用のガイドラインは薬剤部、薬事審議会、病院疫学者、感染管理者、感染症専門医、内科医、外科医などが参加して作成する。CDCは、バンコマイシンの使用に関して、次のように勧告している。

●バンコマイシンの使用が適切であり、容認できる状況：

—β-ラクタム剤耐性グラム陽性菌による重症感染症の治療。β-ラクタム剤感受性ブドウ球菌に対して、バンコマイシンはβ-ラクタム剤より殺菌的効果が遅延する可能性がある。

—β-ラクタム剤に重症アレルギーのある患者にグラム陽性菌感染症の治療を行う場合。

—抗菌薬投与に関連した腸炎の治療において、メトロニダゾールに反応しない場合、またはその腸炎が重症で生命の危険がある場合。

—心内膜炎の危険性が高い患者に対する予防投与（米国心臓病学会 [American Heart Association] 推奨）。

—MRSA やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌による感染率が高い施設で、人工物や装置を移植する心臓血管系の手術や人工骨頭置換術等の外科手術に対する予防投与。手術の直前にバンコマイシンを1回投与し、手術が6時間以上続く場合は同剤を追加する。予防投与は最高2回以内に止めるべきである。

●バンコマイシンの使用を控えるべき状況：

—生命に危険を及ぼすβ-ラクタム剤アレルギー患者以外の患者に対するルーチンの外科的予防投与。

—MRSA 感染発生率が低い病院において、グラム陽性菌による感染が疑われる所見（たとえばヒックマンカテーテルの挿入部に炎症所見があるときなど）がない顆粒球減少発熱患者に対する経験的抗菌薬療法。

—コアグラゼ陰性ブドウ球菌が血液培養1本のみから検出され、同時に採血した他の血液培養は陰性である場合（血液培養に汚染が考えられる場合）の治療。表皮ブドウ球菌等の皮膚常在菌による血液培養汚染はバンコマイシンの不適切な投与につながるため、血液培養のための採血をする人は微生物の汚染が最小限になるように訓練されていなければならない。

—β-ラクタム剤耐性のグラム陽性菌が培養で検出されなかった患者に対する継続的な経

験的治療。

—留置中心静脈カテーテルや末梢カテーテル由来の感染またはコロナイゼーションを予防するための全身あるいは局所（抗菌薬によるロック）投与。

—消化管の選択的な除菌。

—MRSA のコロナイゼーションを根絶するために用いる。

—抗菌薬関連腸炎の治療において、最初から用いる。

—出生時体重が非常に小さい乳児（1500 g 未満）に対するルーチンの予防投与。

—持続腹膜透析や血液透析を行っている患者に対するルーチンの予防投与。

— β -ラクタム剤感受性グラム陽性菌感染を起こした腎不全患者の治療（投与量の調節がしやすいため）。

—バンコマイシン溶液を局所や洗浄に用いる。

感染管理者（看護婦）がしなければならない VRE 院内感染対策

VRE 陽性患者が病棟内で発生した時、VRE による院内感染の拡大を防止できるか否かは病棟勤務職員の迅速かつ的確な判断と実行力によって決まる。迅速かつ的確な判断と実行ができるか否かは、適切な事前準備状態によって決まる。院内感染対策委員会で次の事柄を事前に討議決定し、感染管理者（看護婦）がそれを実行することが望まれる。

1. VRE が検出されたら可及的速やかに対策を実行に移すことが出来るように VRE 陽性患者発生時にとるべき隔離予防策を検討して、マニュアルを作成する。
2. VRE 陽性であることが新たに明らかとなった場合、その VRE 陽性患者と同室の患者に VRE が定着しているかどうか確認するために同室患者の便または直腸綿棒の培養検査を行うことが望ましとされているので、院内感染防止委員会でそのことに関して討議決定する。同室患者の VRE 検索実施が決定されたら、臨床微生物検査室における準備が整えられていることを事前に確認しておく。また、同室患者に対して隔離予防対策を適用するかどうかについても院内感染防止委員会で前もって決めておく。
3. VRE 陽性患者に対する隔離予防対策を解除するための基準を作っておく。
4. VRE 陽性患者は退院後も長期間 VRE 保菌状態が続くので、VRE 陽性患者が再入院してきた時に直ちにそのことを確認でき、隔離予防対策を開始出来るように、VRE 陽性患者のカルテに目立つ様な表示を作っておく。
5. 病院の VRE 院内感染対策方針を看護職員（その他、患者のケアに直接関わる職員を含む）に知らせるために教育を実施する。病棟内で VRE の広がりやを阻止するにあたって、病棟勤務

職員の役割は非常に重要であるので、教育は1度で終わらせることなく、VRE 検出時の適切な対応について常に教育を行い続ける。

CDC のガイドラインでは VRE 伝播防止策を次の 2 段階に分けて勧告している。

- 1) VRE が稀にしか検出されないか、あるいは全く検出されることがない病院を含む全ての病院において実施する対策。
- 2) 上記対策を実施しているにも関わらず VRE による院内感染が終息せず、VRE の患者間伝播が続いている病院において実施する対策。

現時点で、我が国における VRE 伝播防止策は上記の対策 1) が適用されると考えられる。マニュアル作成の際、次に示す CDC のガイドラインが参考になるであろう。

全ての病院における VRE 伝播防止対策 (CDC のガイドライン)

- 臨床微生物検査室で VRE が検出されたら、検査技師は直ちに院内感染管理者、プライマリ ケアをした医療従事者、患者が入院している病棟で患者をケアしている医療従事者に連絡する。
 - VRE 陽性患者に関する病院の方針を医療従事者に知らせておく。対策開始が少しでも遅れると、その間に VRE はさらに院内に広がり、感染管理が複雑となり、より多くの努力が必要となるので、VRE が検出されたら可及的速やかに対策を実行に移す。病棟内で VRE の広がりを阻止するのに医療従事者の役割は非常に重要であるので、VRE 検出時の適切な対応について常に教育を行い続けておくこと大切である。
 - 対策手順が正しく実施されていることをモニターしたり、対策の効果を判断するためのシステム（例えば、VRE 陽性患者累積発生数または発生密度、VRE 隔離予防対策や手洗いの実施率、検査室で VRE が同定されてから病棟で対策が開始されるまでの時間差、入院時に既に VRE が定着していることを迅速に確定して隔離予防策を開始できた患者の割合）を作っておく。これらのモニター結果は、感染管理や教育を強化補正するために病棟、検査室、病院管理部門に知らせる。
 - VRE の患者間伝播を防ぐために、次の隔離予防策を開始する。
 - VRE 陽性患者を個室に移すか、あるいは VRE 陽性患者を同室に集める。
 - VRE 陽性患者の病室は VRE で広範囲に汚染されているので、病室に入る時は手袋（滅菌していないもので十分であるが、未使用のもの）を着用する。患者のケアをしている時、高密度の VRE で汚染されているもの（例えば便）に触れたら、新しい手袋に替える。
 - VRE 陽性患者の病室に入る時、次に示す場合はガウンを着用する。
- a) VRE 陽性患者あるいは病室の環境表面とかなりの接触が予想される場合、

b) VRE 陽性患者が失禁状態である場合、

c) VRE 陽性患者が、下痢をしている場合、回腸瘻あるいは結腸瘻がある場合、ドレッシングに含ませることが出来ない創部よりの排液がある場合。

一病室を出る前に、ガウンと手袋を脱ぐ。手袋に空いていた穴を介して手が汚染されているかもしれないし、手袋を外すときに手が汚染された可能性があるので、手袋を脱いだら直ちに手を薬用石鹸で洗うか、または水を必要としない消毒薬（速乾性手指消毒剤）を用いて手を消毒する。普通の石鹸では手に付いた VRE を完全に除去できない。

一ガウンと手袋を脱いで手を洗ったら、服や手を VRE で汚染されている可能性がある病室の環境表面（例えば、ドアノブやカーテン）に接触させない様に注意する。

●聴診器、血圧計、体温計などは VRE 陽性患者個人専用あるいは VRE 病室専用とする。これらの器具をその他の患者に使用する場合は、適切な消毒をして使用する。

●VRE 陽性であることが新たに明らかとなった場合、その VRE 陽性患者と同室の患者に VRE が定着しているかどうか確認するために同室患者の便または直腸綿棒の培養検査を実施する。必要ならば、その同室患者に対しても隔離予防対策を適用する。VRE 陽性患者がでた病棟の他の病室にいる患者については、感染管理者の判断でスクリーニング培養を実施する。

●VRE 陽性患者に対する隔離予防対策解除を決定するための基準を作り、それを適用する。適正な基準はまだ明らかにされていないが、培養検査で VRE が検出されたり検出されなかったりして定着状態が続くので、1 週間以上間隔をあけて 3 回連続して、複数の部位から採取した全ての検体（便または直腸綿棒、会陰部、腋窩または臍、創部、フォーリーカテーテルや結腸瘻があればそれらからも）の培養検査で VRE 陰性の結果が得られた場合と言うような厳しい基準が適切であるかもしれない。

●VRE 陽性患者は退院後も長期間 VRE 保菌状態が続くので、VRE 陽性患者が再入院してきた時に直ちにそのことを確認でき、隔離予防対策を開始出来るように、VRE 陽性患者のカルテに目立つ様な表示を作っておく。カルテがないために VRE 保菌患者に対する隔離予防対策開始が遅れることがない様に、VRE に関する情報をコンピュータ化しておく。

●VRE 陽性患者が他の病院へ転院したり、老人ホームへ退院したり、自宅で訪問看護を受ける計画がある場合は、州や地域の衛生部に相談する。このことは、感染症回復期の患者や耐性菌保菌患者に対する処遇の一環として実施されるべきである。

臨床検査技師（微生物検査室）がしなければならない VRE 院内感染対策

腸球菌の同定検査

カタラーゼ陰性の通性嫌気性グラム陽性球菌 11 菌属のうち、バンコマイシンに耐性を示すのは *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* の 3 菌属のみである⁵⁾。*Leuconostoc* や *Pediococcus* を VRE と誤同定することがあるので、検査室で始めて VRE と推定される菌が分離されたら、pyrrolidonyl arylamidase (PYR) 試験陽性であることを確認する。PYR 試験試薬が入手出来ない場合は、その菌株がガスを産生せず (*Leuconostoc* はガス産生)、かつ、10°C で発育 (*Pediococcus* は 10°C で非発育) することを確認する (表 1)。VRE を種レベルまで同定すると、抗菌薬感受性パターンをある程度予想できるし (例えば、*Enterococcus faecium* は *Enterococcus faecalis* よりもペニシリンに対して耐性である)、また腸球菌の疫学的検討にも役立つ。市販されている同定システムの多くは、*E. faecalis* とその他の腸球菌を鑑別同定出来る。しかし、*E. faecium* (運動性陰性、色素産生陰性)、*E. gallinarum* (運動性陽性、色素産生陰性)、*E. casseliflavus* および *E. flavescens* (運動性陽性、色素産生陽性) を鑑別するためには、追加試験として運動性試験と色素産生試験が必要である (表 2)。運動性試験のための培養は 30°C で行う。一般的に臨床微生物検査室の孵卵器は 35°C に設定されているので、運動性試験のために 30°C に設定できるインキュベータを用意する。色素産生試験は血液寒天培地に発育した集落の色を観察する。*E. casseliflavus* および *E. flavescens* は黄色色素を産生し、集落が黄色を呈する。血液寒天培地の赤色を背景に集落が呈する黄色を観察することが困難な場合は、滅菌綿棒で血液寒天培地上の集落をとって綿棒の白色を背景に集落の色を観察すると容易である。

バンコマイシン感受性試験

全ての臨床微生物検査室において、少なくとも本来無菌である検査材料 (血液や随液など) から検出された腸球菌に対して次に示す方法でバンコマイシン感受性試験を実施する。VRE 保菌患者を早期に確認するために、米国疾病防疫センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) はガイドラインでバンコマイシン感受性サーベイランスと便の VRE スクリーニング培養を勧めている^{6, 7)}。そして、これらの実施によって VRE が 1 株でも分離されたら、臨床微生物検査室は検体の種類に関係なく入院患者から分離される全ての腸球菌についてバンコマイシン感受性検査を日常検査として実施しなければならないとしている。

1. NCCLS で標準化されたバンコマイシン感受性試験^{8, 9, 10)}

a) ディスク拡散法

24 時間培養後に阻止円直径を透過光線下で測定する。16-18 時間培養では誘導型のバンコマイシン耐性を感受性と誤って判定してしまう可能性がある。16-18 時間培養でバンコマイ

シン感受性となった場合は、更に培養を 24 時間まで続けてバンコマイシンの阻止帯を再度注意深く観察する。変化が無い場合はそのまま感受性と判定する。しかし、発育阻止帯の中に弱い発育が認められた場合は耐性と判定する。バンコマイシンの阻止円直径から I (intermediate, 中間あるいは判定保留)と判定されたら、希釈法でバンコマイシンの最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) を測定する。阻止円直径測定値から感受性あるいは耐性と判定する際、バンコマイシンの場合は菌種によって判定基準 (阻止円直径ブレイクポイント) が異なるので注意を要する (表 3)。ブドウ球菌は 15mm 以上を感受性とするが、腸球菌は 17mm 以上を感受性、14mm 以下を耐性とする。

b) 希釈法

寒天平板希釈法、寒天勾配希釈法、試験管液体希釈法、微量液体希釈法で MIC を測定する場合も、ディスク拡散法と同じくバンコマイシンは 24 時間培養後に判定する。希釈法では、ブドウ球菌および腸球菌ともにバンコマイシンの MIC が $4 \mu\text{g/ml}$ 以下を感受性、 $32 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とする。

c) バンコマイシン $6 \mu\text{g/ml}$ 添加ブレインハートインフュージョン寒天培地を用いる方法

腸球菌の集落を用いて McFarland 0.5 の菌浮遊液を調整し、その $1 \mu\text{l}$ あるいは $10 \mu\text{l}$ をバンコマイシン $6 \mu\text{g/ml}$ 添加ブレインハートインフュージョン寒天培地にスポット接種する。35°C で 24 時間培養後に発育 (2 個以上の集落) が認められたらバンコマイシン耐性と推定する。本法でバンコマイシン耐性と推定されたら、MIC を測定してバンコマイシン耐性であることを確認する。また、この培地にはバンコマイシン中等度自然耐性 (VanC) の *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens* も発育するので、バンコマイシン獲得耐性 (VanA および VanB) の菌と区別をするために、MIC 測定と同時に運動性と色素産生も試験する。バンコマイシンの MIC が $8\text{--}16 \mu\text{g/ml}$ (I, intermediate) の *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens* に VRE 伝播防止対策は適用されない。

2. 昭和ディスクを用いたバンコマイシン感受性試験^{11, 12)}

腸球菌の場合、培地は感性ディスク用培地 N に脱線維血液を 5% 添加した血液寒天培地を使用し、菌液は通常 (1 白金耳量/1ml) の 10 倍濃度 (1 白金耳量/0.1ml) のものを使用する。菌の接種および培養 (35°C で 16~18 時間) は通常の方法と同様に行う。阻止円が出現しない場合は (-)、阻止円直径が 9~11mm を (+)、12 mm 以上を (+++) とする。バンコマイシンの場合、大量投与により治療効果が期待できることを示す (++) は設定されていない。カテゴリー (+) のブレイクポイント MIC は $4 \mu\text{g/ml}$ より大きく $10 \mu\text{g/ml}$ 未満であるので、(+) の結果が得られた場合は MIC 測定や同定検査などの更に詳しい検査が必要であろう。また、バン

コマイシン感受性 (+++) の場合は 35°C で 24 時間まで培養してバンコマイシンの阻止円内を注意深く観察し、阻止円内に複数の集落や弱い発育が観察された場合は (-) と判定して MIC 測定などの更に詳しい検査が必要であろう。

3. E テストを用いたバンコマイシン感受性試験

NCCLS で標準化された方法 (菌液濁度を McFarland 0.5 とし、培地はミューラーヒントン寒天培地を用い、24 時間培養後に判定) で寒天勾配希釈法である E テストを実施すると、*vanA* 遺伝子を持った VRE は NCCLS の寒天平板希釈法や微量液体希釈法で得られた MIC と高い一致率を示す。しかし、ミューラーヒントン寒天培地を用いた場合、*vanB* や *vanC* 遺伝子を持った VRE の発育は 24 時間では十分でなく、48 時間培養すると寒天平板希釈法との一致率が更に高まることが報告されている¹³⁾。E テストは特別な装置や技術を必要とせず、ディスク拡散法と同じ技術を用いて正確な MIC 値が得られる。ディスク拡散法で I または (+) の成績が得られた場合は、E テストでバンコマイシンの MIC を測定して再確認できる。

抗菌薬感受性サーベイランス

ハイリスク患者 (例えば、ICU や臓器移植病棟に入院している患者) から分離された腸球菌は、培養検体の種類に関係なく疫学的サンプルとして定期的に抗菌薬感受性試験を実施する。抗菌薬感受性試験を実施する適正な頻度と菌株数は、患者数や培養検体数と関連するので病院によって異なる。培養検体数が少ない病院は、サーベイ期間中に分離された腸球菌全菌株について抗菌薬感受性試験を実施する必要がある。培養検体数が多い病院は、1~2 か月毎に分離された腸球菌の一部 (例えば 10%) についてのみ抗菌薬感受性試験を実施する。

便や直腸綿棒のサーベイランス培養

VRE がまだ一度も検出されることがない病院では、重篤な病気を持った患者 (ICU や臓器移植病棟に入院している患者) の便や直腸綿棒の培養を定期的 to 実施して VRE 保菌者の有無を確認する。VRE 保菌者の多くは VRE が腸に定着しているので、VRE 感染が臨床的に確認されていなくても、患者の便をスクリーニング培養することが勧められている。便の VRE スクリーニング培養によって VRE 保菌患者を早期に確認出来るので、VRE 伝播防止対策 (すなわち、隔離予防策を遵守し手洗いを完璧に実施すること) の早期開始が可能となり、VRE を効率良く封じ込めることが出来る。VRE 陽性患者が確認された場合、VRE 陽性患者と同室の患者に VRE が定着しているかどうか確認するために、同室患者の便または直腸綿棒の VRE スクリーニング培養検査を実施することが望ましいとされている。

スクリーニングの費用は、分離培養にバンコマイシンを添加した選択培地を使用することによって軽減出来る。著者らの経験では、Enterococcosel agar (BBL) にバンコマイシンを

6 µg/ml 添加した培地は、選択性および鑑別性が優れていた¹⁴⁾。しかし、本培地の発育支持性は弱く、24 時間培養では集落が小さい。24 時間培養で VRE が疑われる集落が観察されない場合は、48 時間培養する必要がある。最近、我が国においても、バンコマイシン添加エンテロココセル寒天培地（日本ベクトン・ディッキンソン）、VRES 寒天培地（極東製薬）、VR-EF 寒天培地（日水製薬）、ECSV6 寒天培地（栄研化学）などのバンコマイシンを添加した VRE 選択培地が生培地として市販されるようになった。

検査成績の報告

VRE がまだ一度も分離されたことがない病院や稀にしか分離されない病院で、VRE と思われる菌が分離されたら純培養菌であることを確かめる。特に、微量液体希釈法でバンコマイシン感受性試験を実施している場合は、グラム陰性菌の混入のためにバンコマイシン耐性となり、そのことに気付かないことがあるので、薬剤が入っていないコントロールウエルやバンコマイシンウエルの菌液を血液寒天培地に分離培養して純培養菌であることを必ず確認する。そして、その純培養菌を用いて、NCCLS が推奨している上記いずれかの方法で抗菌薬感受性試験を繰り返し実施して VRE であることを確かめる。この再確認は必ず実施する必要がある。しかし、この様な再確認を実施すると、最終報告までに長時間を要する。病棟で VRE 伝播防止のための隔離予防策が迅速に開始されるように、バンコマイシン感受性再確認中に VRE の推定同定結果を主治医および感染管理者などに報告する。報告の際には再確認中であることを必ず伝える。その後、確認試験を実施した最終的な結果報告を行う。

細菌検査結果報告に際しては、同定菌名と薬剤感受性結果の報告のみで終わらせることなく、VRE 伝播防止のための隔離予防策が必要であることをスタッフに知らせるために VRE であることを強調してコメントを付記する。バンコマイシンの MIC が 8-16 µg/ml (I, intermediate) の *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens* (VanC) には VRE 伝播防止対策が適用されないため、コメントを付ける必要はない。*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens* であってもバンコマイシンに高度耐性の場合は *vanA* あるいは *vanB* 遺伝子を獲得している可能性があるため、コメントを付けて報告する。バンコマイシンの MIC が 8-16 µg/ml (I, intermediate) の *E. faecium* または *E. faecalis* は *vanB* 遺伝子を獲得している可能性があるため更に詳しい検査が必要であり、そのことを報告し、必要であれば菌株をリファレンス検査室へ送付することを検討する。

菌株の保存

VRE と報告した場合や VRE と推定報告した場合、臨床微生物検査室は必ずその菌株を保存する責任がある。VRE による院内感染が発生した場合、パルスフィールドゲル電気泳動法ま

たはその他の適切な方法で菌株の型別をすると、VRE の供給源や伝播パターンを明らかにするのに役立つ。しかし、臨床微生物検査室では日常検査としてパルスフィールドゲル電気泳動を実施していないので、代表的な菌株をリファレンス検査室へ送付することを検討する。

おわりに

VRE が日本で確認されてから 4 年が経過したが、VRE による院内感染大発生は起こっていない。しかし、それぞれの医療施設で VRE 陽性患者に遭遇する可能性は次第に高まってきている。この様な状況下で、散发例を回避することは不可能である。しかし、施設内で感染拡大を防止することは可能である。今後も VRE が全国の病院内で伝播せず、適切な感染管理がなされるためには臨床微生物検査室と感染管理部門の連携が重要である。

文献

1. Ishii, Y. et al. : Identification of VanB-type vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum* from Japan. J. Infect. Chemother. 2:102-105(1996)
2. 藤田直久 ほか : VanA の表現型を示す多剤耐性腸球菌. INFECTION CONTROL 6:242-243(1997)
3. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. MMWR 44(No. RR-12): 1-13(1995)
4. 佐竹幸子, 源河いくみ: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. INFECTION CONTROL 別冊, メディカ出版, 大阪(1997), p1-73
5. Facklam, R. R. and D. F. Sahn: *Enterococcus*. "Manual of Clinical Microbiology" Murray, P. R. et al. ed. 6th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC. (1995), p308-323
6. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. MMWR, 44 (No. RR-12): 1-13 (1995)
7. 佐竹幸子, 源河いくみ : 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. INFECTION CONTROL 別冊, メディカ出版, 大阪(1997), p1-73
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1997), p1-29
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed. M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1997), p1-26
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. 9th informal supplement M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1999), p1-104
11. 昭和薬品化工株式会社 : 薬剤感受性試験昭和ディスク ユーザーズマニュアル第 2 版, 昭和薬品化工株式会社, 東京(1996), p1-26
12. 昭和薬品化工株式会社 : 薬剤感受性試験昭和ディスク ユーザーズマニュアル附表第 3 版, 昭和薬品化工株式会社, 東京(1997), p1-27
13. Bolmstrom, A. et al. : Phenotyping of vancomycin-resistant enterococci (VRE) using

Etest under different conditions. 38th ICCAC abstract, San Diego (1998), poster no. D-57

14. Satake, S. et al. : Detection of vancomycin-resistant enterococci in fecal samples by using the polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, 35: 2325-2330 (1997)

表1. バンコマイシン耐性を示すカタラーゼ陰性の通性嫌気性グラム陽性球菌

属	発育										
	VAN	GAS	PYR	LAP	BE	NaCl	10°C	45°C	運動性		
<i>Enterococcus</i>	S, R	-	+	+	+	+	+	+	+	+	V
<i>Leuconostoc</i>	R	+	-	-	V	V	+	+	V	-	-
<i>Pediococcus</i>	R	-	-	+	+	V	-	-	+	-	-

略号：VAN, バンコマイシン感受性；GAS, ブドウ糖からのガス産生；PYR, pyrrolidonyl arylamidase産生；LAP, leucine aminopeptidase産生；BE, 胆汁エースクリン加水分解；NaCl, 6.5%塩化ナトリウム添加培地での発育；S, 感受性；R, 耐性；+, 95%以上が陽性；-, 95%以上が陰性；V, 菌種あるいは菌株によって反応が異なる。

表2. 腸球菌の菌種同定

菌種名	SOR	ARA	RIB	運動性	色素産生
<i>E. faecalis</i>	-	-	+	-	-
<i>E. faecium</i>	-	+	+	-	-
<i>E. avium</i>	+	+	+	-	-
<i>E. casseliflavus</i>	-	+	+	+	+
<i>E. flavescens</i>	-	+	-	+	+
<i>E. gallinarum</i>	-	+	+	+	-

略号: SOR, ソルボース; ARA, アラビノース; RIB, リボース; +, 90%以上が陽性;
-, 90%以上が陰性.