

平成11年度院内感染対策講習会タイムスケジュール

< 検査技師対象 >

場所：名古屋大学医学部

受付開始 11:30

	12:00	13:00	13:30	14:00	14:30	14:45	15:15	15:45
10月9日 (土)	受付	I-1 オリエン テーション	I-1 HIVウイルス感染と その予防および治療 国立名古屋病院 内海 眞	I-2 HB,HCウイルス感染 と治療 名古屋大学付属病院 吉岡健太郎	I-3 肝炎ウイルス感染予防 増子記念病院 広瀬 昭憲	休 憩	I-4 針刺し事故の現状 と対策 名古屋大学東市民病院 木戸内 清	I-5 針刺し事故予防対策 の実際 名古屋大学東市民病院 杉原 優美

講

義

	16:00	16:30	17:00	17:30	17:45	18:15	18:45
休 憩	I-6 医療事故による 感染と労災補償 愛知労働基準局 岡田 行史	I-7 病院内ウイルス感染 水痘、流行性角結膜 炎など 名古屋大学付属病院 木村 宏	I-8 多剤耐性菌(I) 腸球菌、VRE 群馬大学医学部 池 康嘉	休 憩	I-9 多剤耐性菌(II) β-lactamase 国立感染症研究所 荒川 宜親	I-10 多剤耐性菌(III) MRSA、ニューキノロン 耐性菌、その他 名古屋大学医学部 太田美智男	

8 : 30		9 : 00	9 : 30	10 : 00	10 : 15	10 : 45	11 : 15
10月10日 (日)	II-1	II-2	II-3	休憩	II-4	II-5	
	薬剤感受性検査 の標準化 日本臨床検査技師会 長澤 光章	感染症の診断と治療 名古屋大学付属病院 下方 薫	C.difficileと院内感染 金沢大学医学部 加藤 はる		外科系術後感染症 名古屋大学付属病院 山下 克也	整形外科と 院内感染 名古屋第二赤十字病院 佐藤 公治	

講

義

11 : 45		12 : 15	13 : 00	17 : 00	
II-6	II-7	II-8	II-9	II-10	
院内感染症と その診断基準 京都大学医学部 一山 智	サーベイランスの方法 と評価法 帝京大学付属病院 多治見 公高	ESBL, metallo- β -lactamaseの検出法 名城病院 国立感染症研究所	VREの検出法 群馬大学医学部 岡崎市民病院	耐性菌の分子疫学 名古屋大学付属病院	荒川 宜親 西山 泰暢 池 康嘉 堀 光広 飯沼 由嗣 奈田 俊

実

習

17 : 00		17 : 30	18 : 00	18 : 30	19 : 00	19 : 30
II-11	II-12	II-13	II-14	II-15		
ICTと臨床検査 技師の役割 京都大学医学部 一山 智	検査室と院内感染 の疫学 安城更正病院 犬塚 和久	院内感染対策とICN 名古屋大学付属病院 姫野美都枝	医療廃棄物 愛知県廃棄物対策課 近藤 了	院内感染対策とEBM 名古屋大学付属病院 福岡 敏雄		

講

義

8 : 30		9 : 00		9 : 30		10 : 00		10 : 30		10 : 45		11 : 15	
10月11日 (月)	III-1 院内感染としての 食中毒 名古屋大学医学部 太田美智男	III-2 ICUにおける院内感染 大垣市民病院 水口 一衛	III-3 NICUにおける感染症 の特徴 名古屋市城北病院 渡辺 勇	III-4 デバイスと感染 県西部医療センター 矢野邦夫	休 憩	III-5 結核と院内感染 名古屋大学付属病院 飯沼 由嗣							
講 義													
↓													
11 : 45		12 : 15		13 : 00		16 : 00		16 : 00		16 : 20			
III-6 厚生省における最近の 院内感染対策への取り組み 厚生省 諸岡 健雄	III-7 院内感染と医療費 名古屋大学付属病院 武澤 純	III-8 薬剤耐性菌による 感染症発生动向調査システム 医療情報システム開発センター 佐々木哲明	昼 食							終 了 式			
実 習													
↑													

第1日 10月9日(土)

講義 13:00~18:45

第4講義室

I-1

HIV ウイルス感染とその予防および治療

国立名古屋病院 内科
内海 眞

1. はじめに

HIV の院内感染経路としては、1) 医療従事者→患者、2) HIV 患者→他の患者、3) HIV 患者→医療者の3つが想定される。これまで1)、2) の経路による感染は皆無であるので、実際的には3) の経路による感染の防止対策を考えればよい。

HIV 患者のケア中の針刺し事故 6,135 例の追跡調査報告では、20 例に HIV 感染症が成立しており (0.33%)、感染頻度は HBV の 1/100、HCV の 1/10 以下である。粘膜表面への体液曝露の場合はさらに低く、1,143 例の追跡調査では 1 例のみに感染が成立した (0.09%)。

このように医療汚染事故による HIV 感染成立頻度は極めて低いが、0 ではない。米国では、1997 年までに 52 例の医療汚染事故による HIV 感染例が報告されている。また、最近は薬剤耐性ウイルスを有する患者の増加が認められる。従って、HIV 患者のケアに当たっては、汚染事故を起こさないよう十分な注意が必要である。

2. 医療汚染事故防止

医療者を HIV 感染から守るには、医療汚染事故を未然に防ぐ事が肝要である。そのためには、以下の注意事項を守ることが必要である。

- 1) 人の血液、体液はすべて感染性を有するものとして扱う。
- 2) 手荒いを励行する。
- 3) 血液、体液に接触する可能性のある時は必ず手袋を使用する。状況に応じてキャップ、マスク、ゴーグル、フェイスシールド、ガウン等を着用する。
- 4) 注射針は、曲げたり、折ったり、リキャップしない。
- 5) 鋭利な医療器具の取り扱いには、厳重に注意する。出来れば使用後直ちに耐貫通性容器に廃棄する。
- 6) 感染性廃棄物の分別、保管、運搬、処理を適切に行う。

3. 汚染事故後の対応

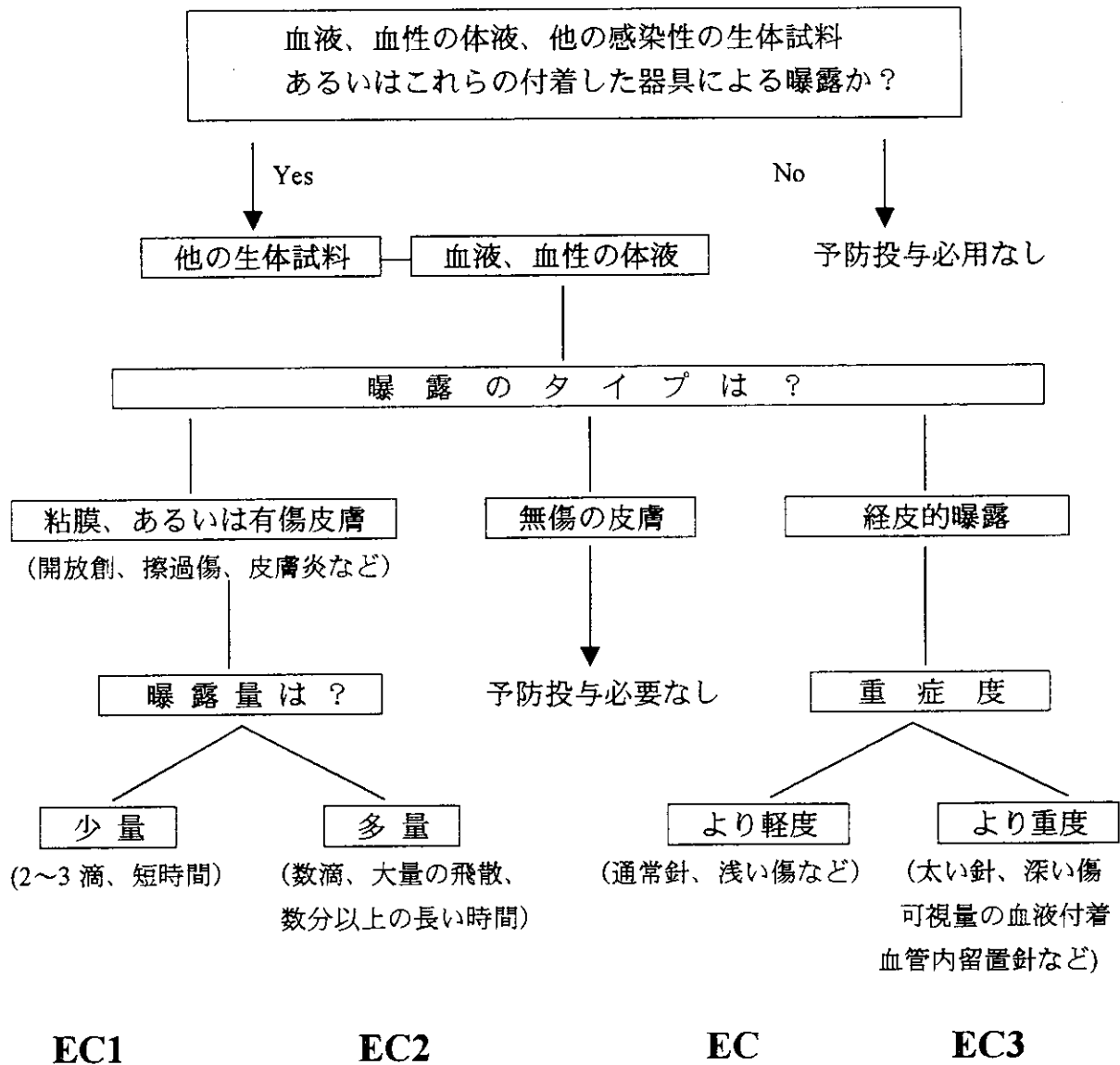
1998 年 5 月、米国 CDC は汚染事故後の対応策に関するガイドラインの改訂版を発表した。

その骨子は以下の通りである。

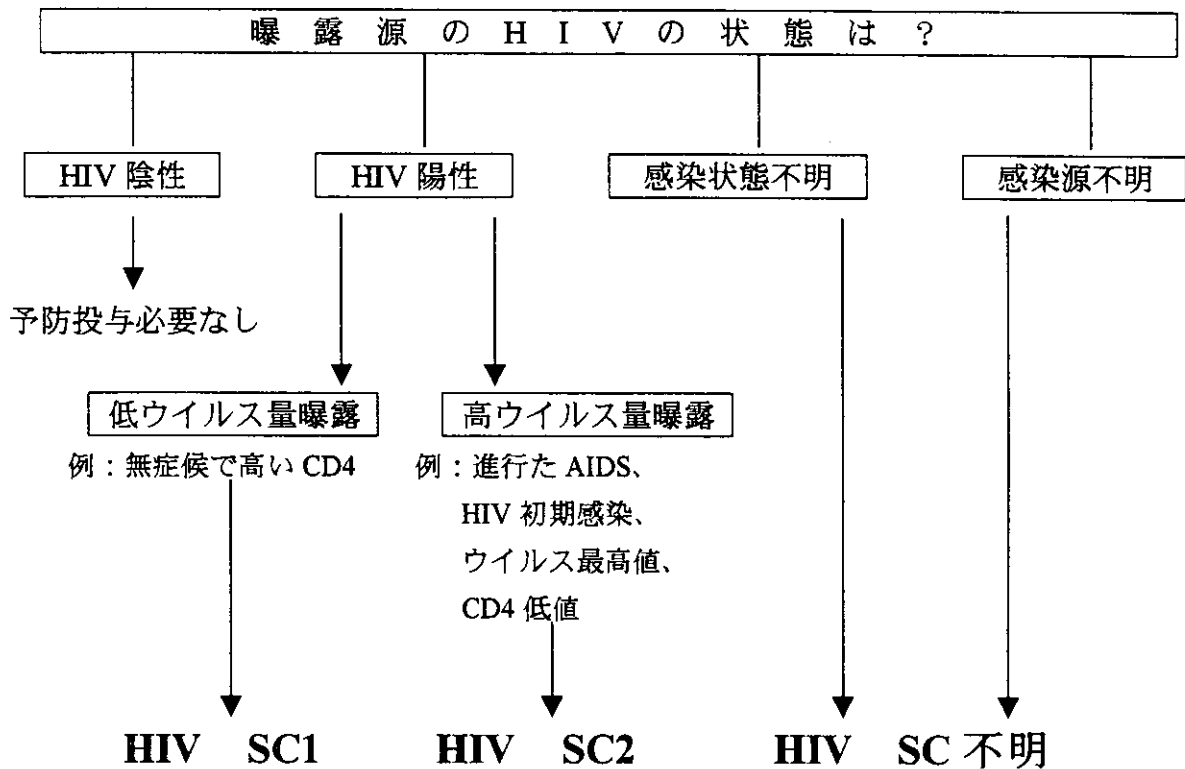
- 1) 汚染事故の内容を、曝露の状況 (Exposure Code : EC) および曝露源 (患者) の感染状況 (HIV Status Code : HIV SC) の両者で評価する。

- 2) 両者による評価で危険性の低い曝露には AZT+3TC2 剤の基本投与を、危険性の高い曝露には基本投与に IDV あるいは NFV を加えた拡大投与を行う。投与は 4 週間とする。
- 3) 事故後 1~2 時間以内に内服する。迷う場合はまず内服し、その後どうするかを考える。

< Step1. 曝露コード (EC) の決定 >



< Step2. HIV 感染状態コード (HIV SC) の決定 >



< Step3. 推奨される予防投与の決定 >

EC	HIV SC	推奨される予防投与
1	1	必要ないであろう
1	2	基本投与を考慮
2	1	基本投与を推奨
2	2	拡大投与を推奨
3	1 or 2	拡大投与を推奨
不明	不明	基本投与を考慮

基本投与：AZT+ 3 TC

拡大投与：AZT+ 3 TC+Indinavir or Nelfinavir

個々の医療機関はこのガイドラインに従って対応し、感染防止に努めることが求められる。

近年肝癌は急速に増加している。肝の悪性腫瘍による死亡数は 1985 年には年間 2 万人弱であったが、95 年には 3 万人以上（全悪性腫瘍の約 12%）となり、その 90% 以上は肝癌である。男性の癌では胃、肺について 3 番目、女性では胃、大腸、肺について 4 番目に多い。また肝硬変による死亡が年間 1 万人以上ある。この肝硬変、肝癌の原因となっているのが、B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）である。最近の肝癌の 80% は HCV、10% が HBV によると言われている。

HBV の場合、感染から 45 から 55 年かけて、HCV の場合は 2、30 年かけて慢性肝炎から肝硬変を経て最終結果として肝癌が発生して来る。そのために慢性肝炎の段階で治療し、治癒させてしまうことにより、将来の肝癌の発生を予防する事が出来ると考えられる。

HBV は、乳幼児期に感染すると持続感染が成立し、キャリアとなる。しばらくはほとんど炎症のない状態が続くことが多いが、その後 20 歳前後より肝炎が始まる。この肝炎により 90% のキャリアは、e 抗原から e 抗体へのゼロコンバージョンが起これ、ウイルス量も激減し、肝炎は治癒する。しかし残りのキャリアでは、ゼロコンバージョンが起これず、肝障害が長く続き、慢性肝炎から一部が肝硬変へと移行し、ついには肝癌を発症する。

治療法としては、インターフェロン（IFN）、ステロイド離脱療法、セロシオンなどが試みられる。

HCV は、感染すると 50% 以上がキャリアとなる。肝炎を起こさない事もあるが、慢性肝炎となると、徐々に進行し、肝硬変、肝癌となる。

治療法としては IFN が第一の選択になる。しかし、C 型慢性肝炎の著効率は 30-40% 程度である。著効例では、ウイルスが血中から消失し、GPT 値は正常化し、肝炎は軽快し、それ以上進展することはなく、肝癌が発生する事もないと思われる。そこでこれまで IFN 治療の目標はもっぱら著効に置かれていた。しかし最近一過性有効例（IFN 投与中は GPT 値は正常化するが IFN 終了後に再発する症例で IFN 治療例の 40% 程度を占める）でも、その後の肝発癌が著効例と同程度に抑制されているという成績が多くの施設から報告され、IFN 治療の目標を必ずしも著効に置かなくてもよいと考えられるようになった。すなわち IFN 治療をし、著効か一過性有効になれば（IFN 治療例の 80%）、その後の肝発癌を抑制することが出来ると考えられる。

肝発癌は GPT 値の異常（70IU/l 以上が目安）と関係すると考えられており、その他の GPT 値を下げるための治療も盛んに行われている。ウルソ、強力ネオミノファーゲン C、小柴胡湯、瀉血療法が効果をあげている。

1) はじめに

医療従事者は肝炎ウイルス感染のハイリスクグループである。HBV については、HBIG と HB ワクチンを併用することにより HBe 抗原陽性血汚染事故でもほぼ 100% 予防出来るようになっている。一方、HCV については、有効な治療法はなくワクチンの開発が待たれる。

2) HBV

図 1 は当院で行っている HBe 抗原陽性血汚染事故の際の HBIG と HB ワクチンの投与方法を示したものである。HBIG を 48 時間以内に注射するとともに、1 週間以内に HB ワクチンを投与し、1 ヶ月目、3 ヶ月目に HB ワクチンの追加接種を行っている。3 回接種にて能動免疫が成立しない場合は 6 ヶ月目に 4 回目の追加接種を行っている。

表 1 は、図 1 の投与方法で行った成績である。HBIG 単独の B 群では 33 例中 11 例 (33%) に HBV の感染が認められたが、HBIG と HB ワクチン両者を投与した A 群では 23 例中 1 例 (4%) に HBV の感染が認められたにすぎなかった。したがって、HBe 抗原陽性の汚染事故に際し、HBIG で受動免疫を、HB ワクチンで能動免疫を獲得することが重要であることが確認された。

表 2 に当院で行っている HBV 感染予防対策法を示した。昭和 57 年よりこの方法で HBV 感染予防対策を行っているが、現在まで HBV の感染成立例はでていない。

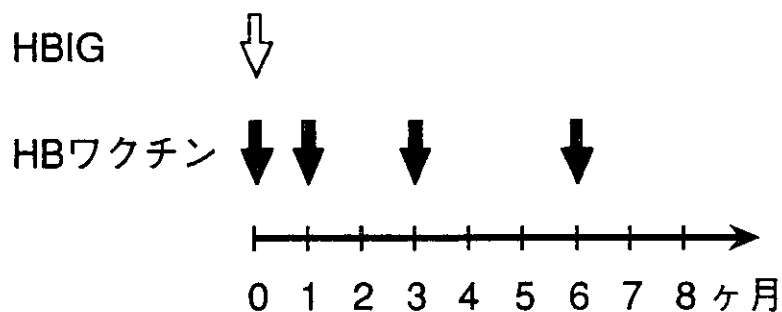


図 1. HBe抗原陽性血汚染事故の際の HBIG/HBワクチン投与方法

表 1. HBe抗原陽性のHBV汚染事故に対する
感染予防法の効果比較

	A 群	B 群
n	23	33
年齢	25.3 ± 1.3	29.0 ± 7.8
男：女	2：21	6：27
HBIGの投与時間	17 ± 13	17 ± 11
HBワクチン	3回接種	(-)
HBV感染例 (%)	1 (4)	11 (33)

A群：HBIGとHBワクチン投与群
B群：HBIG単独投与群

表 2. HBV汚染事故の暴露後感染予防対策

I 被事故者 (HBsAg/Ab-/-) の場合

- ① 汚染源 eAg (-) の場合 ➡ 受動免疫
72時間以内にHBIG投与 (48時間以内が望ましい)
- ② 汚染源 eAg (+) の場合 ➡ 受動能動免疫
72時間以内にHBIG投与 (48時間以内が望ましい)
1週間以内にHBワクチン接種開始

II HBワクチン3回接種でHBs抗体を獲得したが、
その後HBs抗体の陰性化した者

汚染事故後、HBワクチン1回接種
1～2週後、HBs抗体の出現を血液検査で確認

3) HCV

表3は昭和53年より昭和63年までに当院で経験した汚染事故によるHCV感染例の臨床的背景をまとめたものである。診断は保存血清でC100-3抗体、HCV-core抗体、HCV-RNAを測定し、いずれか陽性の者を感染成立例とした。典型的な急性肝炎発症例は2例で1例は慢性化した。残りの5例は一過性感染であった。潜伏期間は一過性感染群の方が長い傾向が認められた。なお、急性肝炎発症例は落下による針刺事故であった。

表4にHCV感染予防対策法を示した。HCワクチンは未だ開発されていないため、HCVの感染予防には短期間のIFN投与が行われてきたが、完全に防御出来ているわけではない。本邦では、1994年5月1日より労災保険によるIFN治療が認可されている。投与期間は1ヶ月程度に制限されているが、本治療後、治癒せず慢性活動性肝炎に移行したものは従来どおりの健康保険に準じるとなっているため、HCVの汚染事故発生後、1ヶ月間IFN治療を行い、トランスアミナーゼの正常化、HCV-RNAの陰性化が得られない場合、6ヶ月後より慢性活動性肝炎に準じたIFN療法を行うことが現在のところでは最上の方法と思われる。なお、HCVの汚染事故では急性肝炎や一過性感染で終わることも多いと考えられるため、肝炎の発症が認められた場合でも慎重に臨床経過をみて、慢性化が確認されてからIFN療法を行うのもよいと考えている。

表3. HCV感染成立例の臨床的背景

No.	Case	Sex	Age	職 種	潜伏期間 (月) *	ALT (最大値)	臨床経過	C100-3 抗体	Core 抗体	HCV- RNA
1	R F	F	32	看護婦	1.3	889	急性肝炎	(+)	(+)	(+)
2	T T	M	30	臨床工学技士	2	1182	急性肝炎→慢性化	(+)	(+)	(+)
3	K S	M	24	臨床工学技士	11.5	78	一過性感染	(-)	(+)	(+)
4	K S	F	24	看護婦	9.5	14	一過性感染	(-)	(+)	(+)
5	S N	F	21	看護婦	2.3	10	一過性感染	(-)	(+)	(+)
6	Y I	F	19	看護婦	0.7	204	一過性感染	(-)	(-)	(+)
7	MM	F	21	看護婦	5.8	141	一過性感染	(-)	(+)	(+)

* 最初にトランスアミナーゼが上昇した時期またはウイルスマーカーが出現した時期

表 4 . HCV感染予防対策

1. 針刺事故者を定期的に最低 1 年間は経過観察し、肝機能 (GOT, GPT) を月 1 回検査する。
針を深く刺した場合など感染の危険が高い時は月 2 回行う。
 2. 肝障害が出現した場合は、HCVのウイルスマーカー、HCV-RNAを
検査し、C型肝炎か否かを診断する。
 3. C型肝炎の場合、慢性化するか否か 6 ヶ月間程経過をみる。
 4. 慢性化の恐れのある時は、IFN 療法を 3 ~ 6 ヶ月行う。
 5. 針刺事故後 1 ヶ月間 IFN 療法を行い、トランスアミラーゼの正常化、
HCV-RNAの陰性化が得られない場合は、6 ヶ月後より慢性
活動性肝炎に準じた IFN 療法を行ってもよい。
-

I-4

針刺し事故の現状と対策

名古屋市立東市民病院 第2小児科
木戸内 清

医療機関での職業感染の予防対策のために、血液を介しての職業感染症の最大の原因となっている針刺し・切創事故(以下事故)について、厚生省「HIV感染症に関する臨床研究(木村班)」では、1996年の1年間のエイズ拠点病院調査に続いて、1997年(第2回目)の事故サーベイランスを行った。日本の針刺し事故の現状と対策として、この調査結果を紹介する。

調査対象 359 病院中 225 病院から回答が得られ (1996 年の第 1 回調査と同じ回収率 : 63%), その内 5,108 例の事故が解析可能であった。HIV 感染症の事故 37 例, HCV 感染症の事故 2,455 例, HBV 感染症の事故 673 例であった。事故後の HIV の感染例はなく, HCV の感染例は 8 例であった(事故後の HCV 感染率 : 0.3%)。212 病院の平均事故報告件数は第 1 回調査と同じ 4 件/100 床/年であった。事故報告指数を用いた推定事故報告率は 15%~21%であり, 第 1 回調査の 12%~17%に比較して高くなり, 報告率は改善したと思われる。第 1 回調査と同様な傾向が認められたが, 翼状針の事故は 25%から 21%に減少していた($p < 0.001$)。リキャップ時の事故 (25%) と使用後廃棄まで (20%) の事故は, 第 1 回調査結果(それぞれ 28%, 23%) に比較して減少した($p < 0.01$)。一方, 使用中の事故は第 1 回調査(18%)から 24%に著しく増加していた($p < 0.001$)。使用中の事故は米国では最も多い事故状況 (26%) であり, 事故の予防対策を進めても防ぎにくい事故が多くを占めていると思われる。今回の調査でこの事故の率が増加してきたことは, 他の予防し易い事故が減少したため, あるいは適切に事故が報告されるようになってきたためと考えられ, 医療現場での安全衛生意識が高まってきたことを反映している成績と思われる。HCV と今後生じるであろう HIV の職業感染を予防するために, リキャップ禁止を医療の場で実際に行うことができるように, 防御装置の付いた針器材の導入・開発と鋭利器材の使用直後に安全に廃棄できる体制作りを行政の課題として取り組む必要があると思われる。同時に, 全国拠点病院で安全衛生委員会を定期的に開催し, 科学的な事故サーベイランスと事故予防対策, 事故後の管理を徹底するように行政指導することが必要と思われる。

HCV・HIVなどの血液感染症の感染の重要性が、認識されてきた。当院の針刺し事故予防対策の実際について報告する。

当院における針刺しの実態は、93年度に誤刺事故による業務災害の申請が20件（医療従事者391名）に急増した。当院の安全衛生委員会のもとに誤刺事故対策専門部会を組織した。97年度7月EPINET報告書式として採用、専門部会の選任非常勤職員を採用、事故報告のコンピューター処理を開始、専門部会の1回/月の定例化とニュースの定期刊行を実施した。

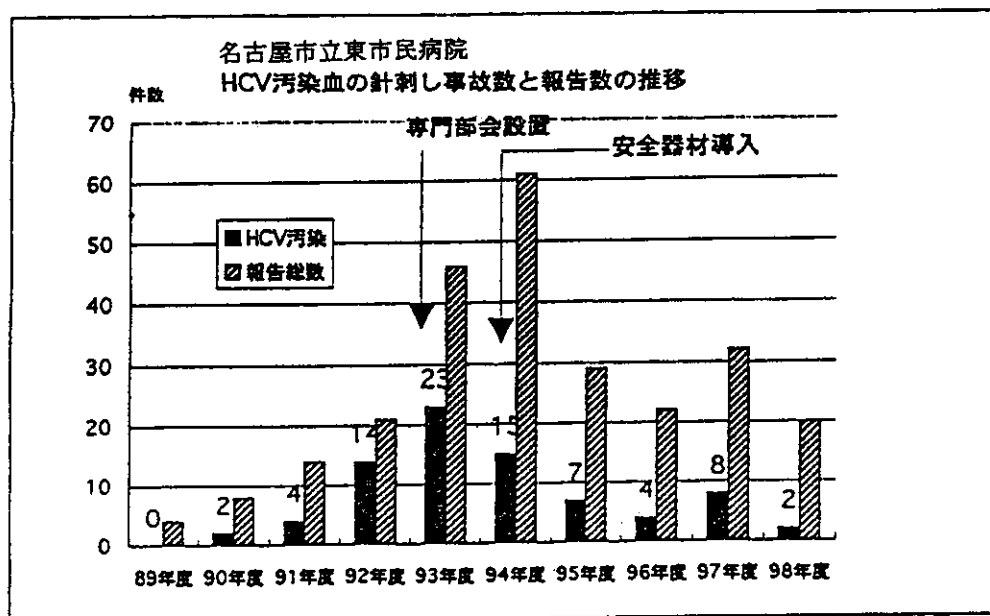
93年度10月事故把握を申し送り事項に決定した。94年度4月防御装置の付いた医療器材（翼状針、留置針、真空採血セット注射器）の導入開始（試験事業）した。

95年度4月事故予防対策を病院事業として実施、96年4月血液感染予防対策専門部会に改組し血液・体液の接触汚染対策の検討開始した。

89年以後10年間の事故総数とHCV汚染針刺し事故数の推移は、専門部会の活動後に事故報告は急増し、防御装置の付いた器材を導入した94年度は、61件まで増加し最高事故報告数となった。1年後の95年度は29件に半減し以後も減少し続けた。98年度には、20件の事故報告数になった。

一方、HCVの事故は93年度23件を最高に以後減少し98年度には2件、93年度23件の1/12に減少した。このHCV数の推移により、94年度には、当院の事故対策の効果が、出てきたと考えられる。

当院の事故予防対策の現状と今後の課題について紹介する。



I - 6

医療事故による感染と労災補償

愛知労働基準局 労災管理課
地方労災補償監察官 岡田 行史

1 労災保険制度の内容と目的

(1) 業務上の事由又は通勤による労働者の負傷、疾病、障害又は死亡に対して迅速かつ公正な保護をするため、必要な保険給付等を行うとともに援護等をすることを目的としている。(公務員は別の制度の適用になる。)

(2) 業務災害の認定に際しては、事業主の支配下にあること(業務遂行性)に伴う危険が現実化したと認められること、すなわち、業務との間に相当因果関係(業務起因性)のある傷病であることが要件となる。

業務上の疾病については、①労働の場に有害因子が存在していること②健康障害をおこしうるほどの有害因子にばく露したこと③発症の経過及び病態が有害因子にばく露したことによると医学的に認められること等により判断される。

(3) 保険給付の手続き

療養(補償)給付たる療養の給付請求書(5号様式又は16号の3様式)を作成して医療機関経由で監督署へ提出する。

2 細菌等の病原体による感染症に係る労災保険の取扱いについて

医療従事者等が針刺事故等によりC型肝炎等の感染症に汚染された血液に接触した場合、その針刺事故等の段階では、業務上の負傷であり、その後に感染症等の発症が確認された段階で業務上の疾病と認定された場合とは区別して取扱われる。

(1) 血液等に接触した場合の取扱い

① C型肝炎等に汚染された血液を含む注射針等により手指等を負傷したとき、あるいは既存の負傷部位、眼球等にHCV等に汚染された血液等が付着したとき。(汚染された血液等が単に皮膚に付着した場合は対象にならない。)

② 針刺事故等の段階では、その傷の消毒、処置等は労災保険給付の対象となるが、まだ発症していないので全ての治療が労災保険給付されるものではない。(予防的治療となる投薬等は労災保険給付の対象にならない。)

しかしながら、感染症等に汚染された血液に接触したことが明らかでない場合は、感染の危険が高いと判断され、発症した場合の業務上外の認定に当たっての基礎資料として必要な場合もあることから、一定の検査等も労災保険給付の対象としている。

- (2) 発症が確認されて業務上の疾病と認定された場合の取扱い
感染症等の発症が確認されて、潜伏期間等から判断して業務上の疾病と認定された以降は、投薬、検査等、医学上必要な治療が労災保険給付の対象となる。
- (3) 汚染事故にあった場合は、汚染源が抗原陽性血液であることの確認及び汚染事故にあった状況等を記録して医療機関において備えておくことが重要となる。

裏面に記載してある注意事項をよく読んで、記入してください。

療養補償給付たる療養の給付請求書

① 種別番号										② 業務種別										③ 保険別										④ 受付年月日									
* 3		4		5		0		0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		0		1		2		3		4		5	
⑤ 労働者番号		⑥ 労働者の生年月日		⑦ 労働者又は発症年月日		⑧ 再発年月日		⑨ 支給・不支給決定年月日		⑩ 三書		⑪ 特疾		⑫ 特別加入者		⑬ 氏名		⑭ フリガナ		⑮ 住所		⑯ 職種		⑰ 災害の原因及び発生状況		⑱ 指定病院等の名称		⑲ 病状の部位及び状態		⑳ 労働者の所属事業場の名称・所在地		㉑ 事業主の氏名		㉒ 労働者の所属事業場の名称・所在地		㉓ 事業主の氏名		㉔ 労働者の所属事業場の名称・所在地	
⑩ 災害の原因及び発生状況																																							
⑲ 指定病院等の名称																																							
⑳ 病状の部位及び状態																																							
㉑ 労働者の所属事業場の名称・所在地																																							
㉒ 事業主の氏名																																							
㉓ 労働者の所属事業場の名称・所在地																																							
㉔ 事業主の氏名																																							
㉕ 労働者の所属事業場の名称・所在地																																							
上記により療養補償給付たる療養の給付を請求します。																																							
労働基準監督局長 殿										[病院名称] 院長 氏名										[住所] 氏名										[電話番号] 氏名									

I-7

病院内ウイルス感染：水痘・アデノウイルスなど

名古屋大学医学部附属病院 小児科
木村 宏

病院内ウイルス感染流行の主たる感染経路として、空気・飛沫感染と接触・経口感染があげられる。前者の例としては、水痘、麻疹、インフルエンザ、後者はロタウイルス、アデノウイルスなどがある。これら感染経路の相違により、病院内感染予防対策が全く異なる。空気・飛沫感染では、患者の別室への隔離が必須である。最も感染力の高いと言われる麻疹ウイルスでは、短時間病院外来と一緒にいただけでも、感染が成立する。また、感染予防対策にはウイルス排泄期間、感染率、潜伏期間、そのウイルス感染の重篤度、免疫不全患者への影響、治療法の有無など様々な要因が複雑にかかわってくる。本講義では、病院内ウイルス感染対策の必要な代表的なウイルス疾患について、その臨床像、疫学、感染対策などについて述べる。

1.水痘

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）によっておこる。初感染が水痘、再活性化により帯状疱疹が生じる。水痘は主として小児の疾患であるが、最近は成人でも増えていること、成人では重症例が多いことに留意する。VZV は水痘発症の 2～3 日前から咽頭より排泄され主として飛沫感染で感染する。感染率が高いため、患者の十分な隔離が必要である。特に移植患者、化学療法を受けている患者、ネフローゼ症候群などが感染すると、しばしば重症化し適切な治療を施さないと死亡することもある。治療として、アシクロビルによる抗ウイルス療法が、接触後の発症予防としては水痘高力価 γ -グロブリン静注、水痘ワクチンなどが用いられる。

2.アデノウイルス

アデノウイルスは数十種類以上の血清型別があり、型別により異なった病像を示す。代表的病像としては、上気道炎、咽頭結膜炎（プール熱）、流行性角結膜炎、ウイルス性胃腸炎、出血性膀胱炎などがあげられる。

近年アデノウイルス 7 型による院内感染が相次いで報告されている。同型のアデノウイルス感染症は、胸水を伴う肺炎、中枢神経症状、血球貧食症候群など多彩かつ致命的な臨床経過をたどる。患者体液（だ液、尿、便）中にウイルスが排泄され、接触感染する。しばしば医療従事者を介して感染するので注意する。同疾患に対する特異的な治療法はなく隔離以外には有効な感染予防はない。また、しばしば臨床症状から診断することが困難であり、診断法も十分には普及していない。

バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin resistant enterococci (VRE), glycopeptide resistant enterococci (GRE))

群馬大学医学部微生物学教室
同 薬剤耐性菌実験施設
池 康嘉

はじめに

腸球菌は腸管常在菌で日和見感染菌である。近年、欧米において腸球菌が重症院内感染症の重要な原因菌として増加している。これは新たな薬剤耐性をもつ多剤耐性腸球菌の出現と拮がり、そしてそれらの耐性菌に無効な抗生物質を多く使用したことによる多剤耐性腸球菌の選択的増加と、重症の基礎疾患をもつ compromised host の増加などが原因と考えられている。腸球菌は種々の抗生物質に自然耐性であるだけでなく獲得耐性により高度薬剤耐性となる。その中で、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin resistant *Enterococcus*:VRE)が院内感染の重要な原因菌となっている。VRE の多くは vancomycin のみならず感染治療のために先行使用した penicillin やアミノグリコシド系抗生物質にも高度耐性であるため、その感染症に有効な抗生物質が存在しないこともおこり得る。そのため VRE の増加は医療上重要な問題となり得る。

日本における VRE の分離

VRE 感染症の最初の報告は 1988 年に英国で、1989 年にフランスでそれぞれ報告されている。いずれも vancomycin が多用に使用された病院において分離されている。

我が国では 1996 年に 81 歳の女性の入院患者の尿から初めて VanA 型の高度耐性 VRE が分離された。この報告以来他に 3 施設 7 人の尿、腹水、便等から VRE が分離されているが、いずれもそれぞれの患者からの個別分離菌で院内感染や VRE による院内汚染は起きていない。

日本で分離される VRE の特徴は輸入鶏肉から高頻度に VRE が分離されることである。特に過去に養鶏において avoparcin を長期に使用した EU のフランス、タイからの輸入鶏肉から分離される。日本の養鶏においても avoparcin が約 6 年間使用されたがその影響は出ていない。

バンコマイシン耐性

グリコペプチド(glycopeptide)系抗生物質には vancomycin, teicoplanin, avoparcin があり、グラム陽性菌感染症に有効な抗生物質である。作用機構は vancomycin

において詳しく研究されているが、他の薬剤の作用機構も vancomycin と類似の機構と考えられている。グリコペプチド系薬剤おのこの薬剤耐性菌は、それぞれ他のグリコペプチド系薬剤に交差耐性を示す。

Vancomycin は細胞壁の合成を阻害する抗菌剤である。Vancomycin の作用機構と耐性機構は、細菌の細胞壁合成と密接な関係がある。

バンコマイシン耐性遺伝子の中で、*E. faecium* BM4147 のバンコマイシン高度耐性(class A vancomycin resistance)遺伝子は生化学的分子遺伝学的に、最も詳しく研究されている。この遺伝子は、プラスミド pIP816(34kb)上にあるトランスポゾン(転移遺伝子) Tn1546 (10.85 kb)中に存在する(図1)。バンコマイシン耐性遺伝子は *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanY*, *vanZ* の遺伝子からなるオペロン(複合遺伝子)で、*vanR*, *vanS* は *vanHAX* 発現のための調節遺伝子、*vanH*, *vanA*, *vanX* はバンコマイシン耐性のための構造遺伝子である。*vanH* 蛋白は酸化還元酵素で NADP(H)を酸化しピルビン酸を還元し D-lactate (乳酸)を生産する。*vanA* 蛋白は-D-Ala⁴ と D-lactate⁵ の結合酵素(ligase)で、*vanA* 蛋白により peptidyl(tripleAAs)-D-Ala⁴-D-lactate⁵ が形成される。VanX 蛋白は正常細菌の中で作られている D-Ala⁴-D-Ala⁵ を D-Ala⁴, D-Ala⁵ に分解する酵素で、この分離された D-Ala は、D-Ala⁴-D-lactate⁵ 合成のための基質となる。

バンコマイシン耐性の分類

獲得耐性によるバンコマイシン耐性菌はこれまで腸球菌においてのみ分離されている。腸球菌のバンコマイシン耐性はバンコマイシン耐性値と vancomycin 類似体 teicoplanin に対する耐性、または感受性によって A, B, C の3つのグループに分類されている(表1、表2)。そして、それぞれのグループの耐性遺伝子に関連するアミノ酸結合酵素(ligase)遺伝子として *vanA*, *vanB*, *vanC* 遺伝子が存在する(表1、表2)。

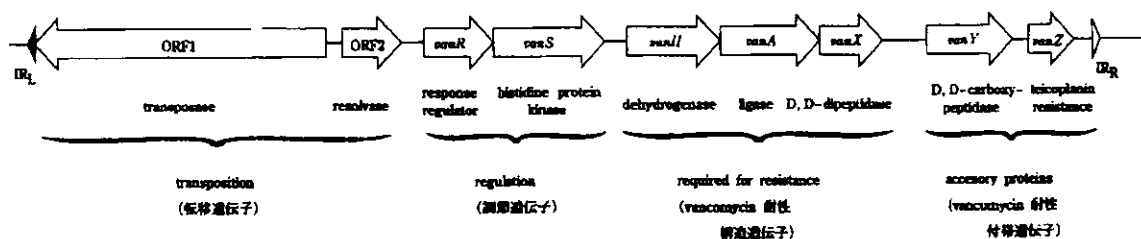


図1 pIP 816 (34 kb) に含まれる vancomycin 耐性トランスポゾン Tn 1546 (10.851 kb) の構造

表1 バンコマイシン耐性腸球菌の分類

class	関連耐性遺伝子	MIC (μg/ml)		耐性遺伝子の存在部位	耐性誘導	分類菌種
		バンコマイシン (vancomycin)	テイコプラニン (teicoplanin)			
class A	vanA	64~>1000	16~512	プラスミド	+	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>
class B	vanB	4~>1000	≤ 1	染色体又はプラスミド	+	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i>
class C	vanC	4~32	≤ 1	染色体	-	<i>E. gallinarum</i> (vanC-1) <i>E. casseliflavus</i> (vanC-2) <i>E. flavescens</i> (vanC-3)

表2 VREで合成されるペントペプチド(pentapeptide) (細胞壁構成成分)

腸球菌	ペントペプチド (5個のペプチド) の4, 5番目アミノ酸の結合反応	
vancomycin感受性腸球菌	$\text{D-alanine} + \text{D-alanine} \xrightarrow{\text{結合酵素 (D-ala-D-ala ligase)}} \text{D-Ala-D-Ala} \xrightarrow{\text{付加酵素}} \text{peptidyl-D-Ala}^{(4)}\text{-D-Ala}^{(5)}$	
class A VRE, class B VRE	$\text{D-alanine} + \text{D-lactate} \xrightarrow{\text{結合酵素 (vanA, 又はvanB 蛋白)}} \text{D-Ala-D-lactate} \xrightarrow{\text{付加酵素}} \text{peptidyl-D-Ala-D-lactate}$	
class C VRE	$\text{D-alanine} + \text{D-serine} \xrightarrow{\text{結合酵素 (vanC 蛋白)}} \text{D-Ala-D-serine} \xrightarrow{\text{付加酵素}} \text{peptidyl-D-Ala-D-serine}$	