

## 【短報】

## 当院におけるバンコマイシン使用状況と便中バンコマイシン耐性菌の検出状況

石坂 美紀<sup>1)</sup>・高橋 綾子<sup>1)</sup>・四方田幸恵<sup>1)</sup>・飯塚 恵子<sup>2)</sup>・村上 正巳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>群馬大学医学部附属病院検査部\*<sup>2)</sup>同 薬剤部

(平成16年6月29日受付・平成16年10月20日受理)

バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)が検出されたことをきっかけに、当院入院患者の便を用いてバンコマイシン(VCM)耐性菌の保菌状態とVCM使用状況との関係を250名の糞便, 延べ459検体を対象として調べた。菌の検出はVCM 4 µg/mL加エンテロコッカセルプロスおよびVCM 8 µg/mL加エンテロコッカセル寒天培地を用いた。VCM投与群における耐性菌保有率は23名中12名(52%)で、非投与群の保有率182名中48名(26%)に比べて有意に高値であった( $p < 0.05$ )。これらの結果から、VCM耐性菌の出現とVCM投与に関連があることが示唆され、VCMの慎重な投与が望まれるものと考えられた。

**Key words:** vancomycin, *van B*, drug-resistance, dose-response relationship

バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)は日和見感染菌であり、健康な人においては一般に問題とならないが、重篤な栄養失調や免疫不全の患者がVREに感染した場合、有効な治療薬が少なく、しばしば敗血症や腹膜炎などの感染症をおこす可能性があることから、院内感染の原因菌として問題となっている<sup>1)</sup>。

VREの最初の感染例は、1988年に英国で報告された<sup>2)</sup>。この報告では、腎疾患および多臓器不全を基礎疾患にもつ患者22名がバンコマイシン(VCM)耐性 *Enterococcus faecium* による院内感染で菌血症、肺炎や骨髄炎など種々の重症感染症をおこした。以後、欧米を中心にVREによる院内感染や敗血症が報告され<sup>3-5)</sup>、日本においても1996年に *van B* および *van C* をもつ *Enterococcus gallinarum*<sup>6)</sup>、*van A* をもつ *Enterococcus faecium*<sup>7)</sup> が分離された。以来、散発的にVRE感染が報告されている<sup>8,9)</sup>。

当院でも2002年8月、1名の患者の喀痰より *E. faecium* (*van B*) が検出された。この事例をきっかけに、当検査部ではVCM投与者およびVREの存在が疑われる患者について便中VREの検索を行っており、2003年2月、他の患者1名の糞便よりVREを検出した。そこで今回、われわれは入院患者の便を用いてVCM耐性菌の保菌状態とVCM使用状況との関係を調べたので報告する。

2002年10月から2003年2月までの5カ月間に細菌検査目的で提出された入院患者205名の糞便、延べ459検体(VCM投与後の患者便を含む)を対象とした。菌の

検出はVCM 4 µg/mL加エンテロコッカセルプロス(Becton Dickinson: BD) およびVCM 8 µg/mL加エンテロコッカセル寒天培地(BD)を用いた。まず、糞便をVCM 4 µg/mL加エンテロコッカセルプロスに入れ35, 48時間培養した。次に、プロスが黒色に変化したものをVCM 8 µg/mL加エンテロコッカセル寒天培地に塗抹し35, 48時間培養した。培地を黒変させて発育した集落を血液寒天培地に純培養し、MicroScan Walk Away-96(DA DE BEHRING)にて同定を行った。必要に応じてグラム染色、Rapid ID 32 strep(BioMerieux Vitek)を行った。*Van* 遺伝子検出はマイクロプレート・ハイブリダイゼーション(湧永製薬)によるVRE検出試薬を使用し、本キットの使用書に準じ *van A*, *van B*, *van C-1*, *van C-2/3* の genotype を解析した。

当院における過去5年間のVCM使用状況を調べたところ、1998年から2002年の5年間でVCMは、年間平均約2,700本(1本0.5g)が使用されていた。しかし年により使用量に大きな変化はみられなかった。また2002年4月から12月までのVCM使用状況を病棟別に調べた(Fig. 1)。L病棟が年間使用量の約1/3を占めており、多く使用されている傾向がみられた。一方、A, G, K, O病棟ではほとんどVCMは使用されていなかった。われわれが経験した喀痰、便からのVRE 2例は、VCMの使用の多かったL, H病棟から検出された。

糞便中VCM耐性菌の株数は同一患者同一菌種の重複を避けて抽出数とした。今回の検討により、*E. faecium* (*van B*) が1株検出された。その他に *E. gallinarum* 24株、*E. casseliflavus* 20株、*E. durans* 1株が分離され、*En-*

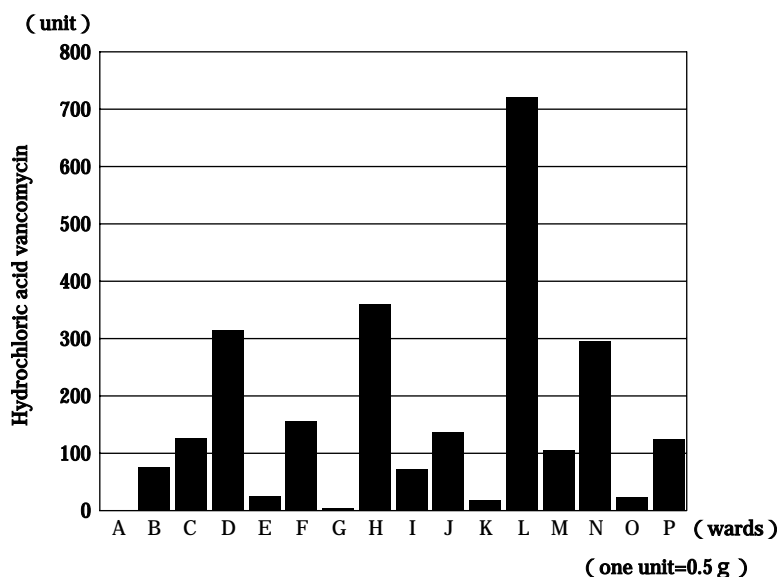


Fig. 1. Use of vancomycin in hospital wards between April to December 2002.

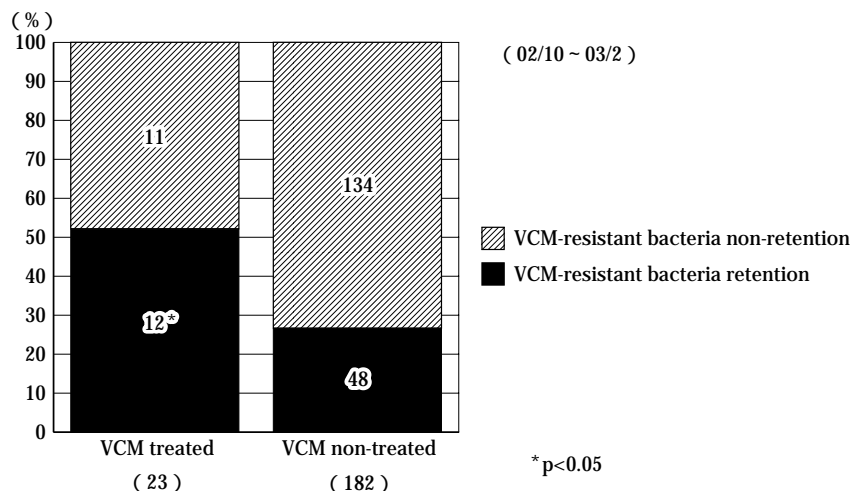


Fig. 2. Retention rate of vancomycin-resistant bacteria in feces from vancomycin-treated patients and vancomycin-non-treated patients.

*terococcus* 以外では *Pediococcus* spp. 21 株, *Leuconostoc* spp. 7 株, 合計 74 株が分離された。

VCM 投与群における VCM 耐性菌保有率は 23 名中 12 名 (52%) で, VCM 非投与群での保有率は 182 名中 48 名 (26%) であった (Fig. 2)。これらは  $\chi^2$  乗検定により有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。また分離された菌種の比較において, VCM 投与群では分離菌の 83% は *Enterococcus* 属で VCM 非投与群は 63% であった。

VCM 投与群における VCM 投与量, 投与期間を調べた。VCM 耐性菌保有者では 12 名中 3 名が 1 日または 2 日の間隔をあけ 0.5 g または 1 g を 3~4 週間継続投与であった。また 2 名は 1.5 g, 約 3 カ月間の長期投与であった。VCM 耐性菌非保有者 11 名では平均 0.5 g~1 g, 1~2 週間の投与であった。しかしこの 2 つの群の VCM 総投与

量に違いはなかった。VCM 投与者 23 名中, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の治療目的に VCM が投与された患者は 14 名で, 白血病治療患者 6 名, その他 3 名であった。他の薬剤使用状況として, VCM 耐性菌保有者 12 名中 10 名は  $\beta$  ラクタム薬 (imipenem/cilastatin, cefotiam, aztreonam, meropenem, ceftazidime, ceftazolin, ceftriaxone, cefdinir) の投与がされていたが, 非保有者では 11 名中 1 名のみ投与であった。

VRE 出現の要因は, 養鶏の家畜肥料中に生育促進剤として添加されていた avoparcin の長期使用によるものが挙げられる<sup>10)</sup>。また, VRE が欧米で蔓延した背景には, 抗菌薬の濫用が指摘されている。MRSA を除菌するために VCM が使用され, VRE をわずかに保菌していた患者で

は VCM の投与によって、体内で VRE の増殖が誘導されたと考えられる<sup>11)</sup>。

今回の検討で、当院では過去 5 年間の VCM 使用状況に大きな変化がないことがわかった。2002 年の 1 年間の VCM 使用状況を病棟別に調べた結果、L 病棟で多く使用されていたが、これはこの病棟が血液疾患患者治療病棟であるため、患者の無菌状態確保のために主として使用されていた。

205 名について菌の発育と VCM 投与の有無を調べたところ、投与群における耐性菌保有率と非投与群における保有率に有意差が認められたことは、VCM 投与との関連を示唆するものと考えられた。また、VCM 投与群において、VCM 耐性菌保有者と非保有者の VCM の総投与量を調べたが、投与量に差は認められなかった。しかし VCM 耐性菌保有者において  $\beta$  ラクタム薬が投与された例が多くみられた。Tokars ら<sup>12)</sup>の報告よりセフェム系の薬剤の使用は VRE の colonization relative risk が高いことが知られている。われわれの調査からも腸管内ではセフェム系薬剤の使用により陰性桿菌が消失し、セフェムに自然耐性である *Enterococcus* が VCM に長期にふれることにより、VCM 耐性菌が選択され増える可能性が考えられた。われわれが経験した 2 例もセフェム系薬剤の併用がなされており VCM の長期投与と相まって、VRE が分離された可能性が考えられた。

腸内細菌の把握は、VRE や他の病原細菌の院内感染予測にもつながり、院内感染対策において重要であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) Murray B E: Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *N Engl J Med* 342: 710 ~ 721, 2000
- 2) Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319: 157 ~ 161, 1988
- 3) Korten V, Murray B E: The nosocomial transmission of *Enterococcus*. *Current Opin Inf Dis* 6: 498 ~ 505, 1993
- 4) Frieden T R, Munsiff S S, Low D E: Emergence of vancomycin-resistant Enterococci in New York City. *Lancet* 342: 76 ~ 79, 1993
- 5) Montecalvo M A, Horowitz H, Gedriss C, et al: Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 1363 ~ 1367, 1994
- 6) Ishi Y, Ohno A, Kashitani S, et al: Identification of van-B type vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* from Japan. *J Infect Chemother* 2: 102 ~ 105, 1996
- 7) 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* 42: 2150, 1998
- 8) 今福裕司, 吉田 浩, 佐藤敏夫, 他: Van B 型 VRE による子宮頸癌術後骨盤内感染性膿瘍の 1 例. *感染症雑誌* 73: 473 ~ 476, 1999
- 9) 渡邊都貴子, 安井晃榮, 信定さおり, 他: バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の院内感染制御体制に関する報告 VRE 保菌患者の入院を経験して。 *環境感染* 14: 200 ~ 204, 1999
- 10) 花木英明, 平松啓一: 耐性菌感染症とその緊急具体策 基礎編 グラム陽性球菌. *化学療法の領域* 16: 26 ~ 33, 2000
- 11) 永沢善三, 草場耕二, 一世靖子, 他: 北部九州地域における VRE の分離例と linezolid に対する抗菌薬感受性. *日本化学療法学会雑誌* 50: 209 ~ 213, 2002
- 12) Tokars J I, Satake S, Rimland D, et al: The prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* at a Veterans' Affairs institution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 171 ~ 175, 1999

## Use of vancomycin and the detection of vancomycin-resistant bacteria in our hospital

Miki Ishizaka<sup>1)</sup>, Ayako Takahashi<sup>1)</sup>, Sachie Yomoda<sup>1)</sup>, Keiko Iizuka<sup>2)</sup> and Masami Murakami<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Clinical Laboratory Center and <sup>2)</sup>Department of Pharmacy, Gunma University Hospital,  
3 39 15 Showa-machi, Maebashi, Gunma, Japan

Since vancomycin-resistant enterococci (VRE) was first isolated in our hospital, we have studied a total of 459 fecal specimens from 250 inpatients to elucidate the relationship between the detection of vancomycin (VCM)-resistant bacteria and the use of VCM in our hospital. To detect VCM-resistant bacteria, we used 4  $\mu$ g/mL VCM supplemented broth and 8  $\mu$ g/mL VCM supplemented culture agar. VCM-resistant bacteria was detected in 12 out of 23 patients (52%) who were treated with VCM. On the other hand, VCM-resistant bacteria was detected in 48 out of 182 patients (26%) who were not treated with VCM. The VCM-resistant bacteria positive rate was significantly higher in patients who were treated with VCM ( $p < 0.05$ ). These results suggest a relationship between the detection of VCM-resistant bacteria and the use of VCM. Therefore, careful use of VCM is recommended.