

平成 21 年 6 月 4 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390172
 研究課題名（和文）バンコマイシン耐性腸球菌の拡散防止に向けた前向き疫学調査と臨床微生物学的研究
 研究課題名（英文）Prospective epidemiological surveillance study and microbiological analyses of vancomycin-resistant enterococci
 研究代表者
 一山 智（ICHIYAMA SATOSHI）
 京都大学・大学院医学研究科・教授
 研究者番号：30223118

研究成果の概要：

京都地区の病院・全国の大学病院にてバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）サーベイランスを実施した結果、京都地区の病院、全国の大学病院いずれも約 1 割の病院で VRE が検出された。京都での分離株のクローン性の解析から地域内で急速に施設間伝播が進むこと、トランスポゾン構造の解析から菌種間で耐性遺伝子が伝播することが確認された。京都地区では監視サーベイランス体制の構築、感染対策指針の制定と推進により、VRE 増加に対して抑制効果を得ることができた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2007 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2008 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	12,100,000	3,630,000	15,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：感染症、微生物、細菌、遺伝子、抗生物質

1. 研究開始当初の背景

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE：vancomycin-resistant enterococci）は米国における院内感染の主要起因菌として問題となっているが、我が国においては散発例を中心に年間 50 件前後が報告されるのみであった。しかし、平成 17 年 2 月に京都市内の 1 病院において 60 名以上の VRE 保菌者が発見される大規模な集団発生をみた。これまで VRE が事実上存在していなかった地域に、集団発生を起こす特性の強いと考えられる菌株が出現したことは、今後京都府下のみならず

全国的に VRE の拡散する危険性、あるいは既に拡散が始まっている可能性を示しており、その更なる拡大様式を解析し、その防止対策を早急に立案・実行する必要があると考えられた。

2. 研究の目的

- (1) 京都地区内の医療施設における VRE 感染拡大状況を把握する。
- (2) 全国の大規模病院における VRE 検出状況を把握し、地域性の有無を明らかにする。
- (3) 集団発生規模に関わる微生物学的・遺伝

子学的因子を解明する。

(4) 地域内集団発生の増加を未然に防ぐための監視サーベイランスシステムを確立する。

3. 研究の方法

(1) 2006～2008 年度にかけて、京都地区内の医療施設（病院・介護施設）の入院患者・入所者を対象として VRE 保菌調査を行う。各年度の地域、施設区分毎の検出数の変化と、VRE 検出に影響する因子を解析する。

(2) 全国規模でのサーベイランスとして、大学病院を対象にして VRE サーベイランス調査を行った。アンケートにて 2004～2006 年における VRE 検出歴を調査し、さらに、参加大学病院に規定数（各大学病院の病床数の 20%）の VRE 選択培地を配付し、2007 年 4 月から 1 年以内に細菌検査に提出された便検体について選択培地での培養による VRE の積極的な検出を試みた。

(3) 上記 (2) により国内各地域の VRE 株を収集し、微生物学的特性、薬剤感受性パターン、耐性遺伝子および遺伝子学的相同性をパルスフィールドゲル電気泳動と multilocus sequence typing にて解析した。また、トランスポゾン、プラスミドプロファイルを比較解析した。

(4) 京都地区において、臨床便検体のサーベイランスシステムを構築し、同時に VRE 検出病院における感染拡大防止策の指針を策定し啓蒙推進を行った。

4. 研究成果

(1) 表 1 のように、各年 2400～2900 検体（1 患者 1 検体）を収集し VRE 検出を試みた。

年度	検体数(施設数)		
	病院	介護施設	計
2005	2253 (108)	619 (78)	2872
2006	1961 (100)	490 (63)	2451
2007	2035 (89)	371 (47)	2406
2008	2379 (104)	356 (41)	2735

表 1 京都地区 VRE 保菌調査検体収集状況

各年の VRE 保菌者は全被験者の 0.04%、0.9%、1.2%、0.7% であり、各年の保菌者検出病院の割合は 1/108 (0.9%)、10/100 (10.0%)、8/89 (9.0%)、8/104 (7.7%) であった。菌種・バンコマイシン耐性遺伝子は表 2 の通りであり、2006 年以降は *Enterococcus*

faecium が 70～80% を占めていた。

年度	VRE 株数(検出施設数)							計
	<i>E. faecium</i>			<i>E. faecalis</i>		他菌種		
	vanA	vanB	他	vanA	vanB	vanA	vanB	
2005	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
2006	11 (6)	3 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	3 (2)	19 (12)
2007	4 (2)	17 (4)	0	0	3 (1)	1 (1)	1 (1)	26 (8)
2008	9 (4)	3 (2)	2 (1)	0	0	3 (1)	1 (1)	18 (8)

表 2 京都地区 VRE 保菌疫学調査検出菌種

京都地域におけるバンコマイシン耐性腸球菌の保菌者率、保菌者検出施設率は 2006 年に急増した。本調査は VRE 検出歴のない施設からの保菌者を複数検出するなど地域における VRE 対策に有用であった。本調査に加え 2006 年以降に VRE 感染対策指針を策定し包括的対策を施行したことが、諸外国で過去に見られたような VRE 急増の防止に一定の効果を表したものと考えられる。

(2) 全国 68 大学病院の細菌検査室の参加で VRE サーベイランスを実施した。2004～2006 年における VRE 検出歴アンケート調査では、検出歴のある大学病院 12 (なし 50) であり、過去検出歴のある病院の率は 19.4% に上った。更に、2007 年 4 月以降の細菌検査に提出された便検体における VRE サーベイランスでは 47 病院から合計 5955 検体についての結果報告を得ることができ、15 検体 (0.25%) で VRE 陽性、検出病院数は 8 大学病院 (報告のあった病院の 17.0%、全体の 12%) であった。感染症の発症がない限り届出対象にならないため、その推移が把握しにくい VRE が水面下で京都の病院と同じ程度に全国的に拡散していることが示唆される結果であった。

(3) パルスフィールドゲル電気泳動の結果、京都地区で増加した *vanA* 型 *E. faecium* のほとんどは 3 つのサブクラスターからなる同一遺伝子型クラスターに属することを明らかにした。この 3 サブクラスターとも VRE 保菌者集団発生の起きた病院由来株を含んでおり、地域における病院間伝播が集団発生を誘発することを裏付ける知見を得た。また、この *E. faecium* の *vanA* 遺伝子の位置するトランスポゾン Tn1546-like element 全長の塩基配列を解析したところ、これまで国内外で検出歴のない特異な型であり、2006 年以降検出されている *vanA* 陽性 *E. gallinarum* のトランスポゾンも同一型であることを明らかにし、菌種を越えた薬剤遺伝子の拡散を裏付ける知見を得た。

(4)2006年度に(1)における保菌者の増加、VRE 検出施設の増加を受け、地域的な VRE スクリーニングおよび検出病院に置ける感染拡大抑止策の指針を策定した。(1)で示したとおり、保菌者数、施設数ともに減少の傾向が認められ、地域における VRE 拡散防止に貢献することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

①高倉俊二、新たな耐性菌 VRE: 京都府における VRE の現状と対策、INFECTION CONTROL、春期増刊号、172-183、2007、査読無

②高倉俊二、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、INFECTION CONTROL、17(11)、30-35、2008、査読無

③高倉俊二、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、最新医学、6月増刊号、1240-1256、2008、査読無

[学会発表] (計7件)

①高倉俊二、白野倫徳、松島 晶、藤原尚子、斉藤 崇、伊藤 穰、飯沼由嗣、清水恒広、藤田直久、一山 智、京都において分離されたバンコマイシン耐性腸球菌の遺伝子型の相同性、第81回日本感染症学会総会、2007.4.11、京都

②松島 晶、高倉俊二、白野倫徳、長尾美紀、藤原尚子、斉藤 崇、伊藤 穰、飯沼由嗣、一山 智、京都地区で分離されたバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の multilocus sequence typing (MLST) 解析、第81回日本感染症学会総会、2007.4.11、京都

③Takakura S, Matsushima A, Shirano M, Fujihara N, Saito T, Iinuma Y, Shimizu, T, Fujita N, Ichiyama S. Regional Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in A Newly-Introduced Area in Japan after A Nosocomial Outbreak and Importance of Laboratory-Based Screening.

47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007.9.17, Chicago, USA

④松島 晶、白野倫徳、長尾美紀、藤原尚子、斉藤 崇、高倉俊二、伊藤 穰、飯沼由嗣、清水恒広、藤田直久、一山 智。京都地区で分離されたバンコマイシン耐性腸球菌の Tn1546-like element 解析、第82回日本感染症学会総会、2008.4.17、松江。

⑤白野倫徳、高倉俊二、松島 晶、長尾美紀、藤原尚子、斉藤 崇、伊藤 穰、飯沼由嗣、清水恒広、藤田直久、一山 智。京都府下における *vanA*、*vanB* 型 *Enterococcus gallinarum* の施設内および施設間伝播、第82回日本感染症学会総会、2008.4.17、松江。

⑥松島 晶、高倉俊二、白野倫徳、長尾美紀、斉藤 崇、伊藤 穰、飯沼由嗣、清水恒広、藤田直久、一山 智。京都府下・京都市域におけるバンコマイシン耐性腸球菌の保菌状況に関する疫学調査結果の検討、第83回日本感染症学会総会、2009.4.23、東京

⑦白野倫徳、高倉俊二、松村康史、松島 晶、長尾美紀、斉藤 崇、伊藤 穰、飯沼由嗣、清水恒広、藤田直久、一山 智。京都府下における、*Enterococcus faecium*-*E. gallinarum* 間の *vanA* 遺伝子の伝達。、第83回日本感染症学会総会、2009.4.24、東京

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

「京都におけるVRE感染対策指針」

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ict/ict/inf_practice/inf_ict/VREsurvey.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一山 智 (ICHIYAMA SATOSHI)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：30223118

(2) 研究分担者

飯沼 由嗣 (IINUMA YOSHITUGU)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：90303627

高倉 俊二 (TAKAKURA SHUNJI)

京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：10378630

齋藤 崇 (SAITO TAKASHI)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：40422977

藤田 直久 (FUJITA NAOHISA)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号：40199336

池 康嘉 (IKE YASUYOSHI)
群馬大学・医学研究科・教授
研究者番号：60125820

荒川 宜親 (ARAKAWA YOSHICHIKA)
国立感染症研究所・細菌第二部・部長
研究者番号：10212622

(3) 連携研究者
()

研究者番号：