

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	白 野 倫 徳
論文題目	Regional spread of <i>vanA</i> - or <i>vanB</i> -positive <i>Enterococcus gallinarum</i> in hospitals and long-term care facilities in Kyoto prefecture, Japan （日本・京都府下の病院および長期療養施設における、 <i>vanA</i> あるいは <i>vanB</i> 陽性 <i>Enterococcus gallinarum</i> の地域的拡大）		
（論文内容の要旨）			
【背景】 <i>Enterococcus</i> 属は院内感染の原因菌として重要である。 <i>vanA</i> および <i>vanB</i> 遺伝子を獲得した株は、vancomycin-resistant enterococci (VRE)として、バンコマイシンに高度耐性を示し、感染症治療をさらに困難なものとする。 <i>E. gallinarum</i> は元々 <i>vanC</i> 遺伝子を有し、バンコマイシンに中程度耐性であるが、院内感染対策上重要とはみなされていない。 <i>vanA</i> 遺伝子を獲得しバンコマイシン高度耐性となった <i>E. gallinarum</i> のアウトブレイク事例は単一の施設からの報告はあるが、地域全体の拡大に関する報告はない。2005 年に京都府下の一病院において、 <i>vanA</i> 陽性 <i>E. faecium</i> アウトブレイクが発生したが、これを契機として、府下において VRE の監視体制を敷いた。その結果、 <i>vanA</i> あるいは <i>vanB</i> 陽性 <i>E. gallinarum</i> （以下 Eg-A、Eg-B）が複数の施設で検出された。			
【材料と方法】 (1)病院、長期療養施設を対象とした年 1 回の保菌疫学調査、(2)病院の検査室および検査会社の協力を得た VRE 監視ネットワークの二種の監視体制を敷いた。これらの調査で得られた便検体を、VRE 選択培地を用いてスクリーニングし、multiplex PCR にて <i>vanA</i> 、 <i>vanB</i> 、 <i>vanC</i> 遺伝子を同定した。各施設の初回分離株に対して、パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）を実施した。比較対照として、同時期に検出された京都市内および国内他地域由来の <i>vanA</i> 、 <i>vanB</i> いずれも陰性の <i>E. gallinarum</i> （以下 Eg-N）6 株を用いた。			
【結果】 12 施設から、計 88 名の Eg-A 保菌者が、8 施設から計 10 名の Eg-B 保菌者が発見された。Eg-A が検出された 12 施設のうち 7 施設では同時期に <i>vanA</i> 陽性 <i>E. faecium</i> が、Eg-B が検出された 8 施設のうち 4 施設では同時期に <i>vanB</i> 陽性 <i>E. faecium</i> が検出された。2006 年には京都市南部を中心に検出されていたが、次第に京都市北部、京都市外にも拡大した。PFGE によるクローン解析では、Eg-A11 株と Eg-B3 株の計 14 株から成るメジャークローンが発見された。比較対照の Eg-N のうち、京都市内由来の 2 株は同一クローンであったが、その他の株は異なるクローンであった。			
【考察】 本報告は、Eg-A あるいは Eg-B の地域全体への拡大の最初の報告である。同時期、同一地域で検出された Eg-N の 2 株は同一クローンであり、かつ最大のクローンと近縁であったことから、 地域内に院内伝播しやすい <i>E. gallinarum</i> が存在している ことが示唆された。また Eg-A10 株、Eg-B3 株からなる同一クローンが発見された機序として、(1) 外来性に <i>vanA</i> 、 <i>vanB</i> を獲得した <i>E. gallinarum</i> クローンが患者の転院などを通して地域内に拡大した、あるいは(2) 遺伝子を獲得しやすい <i>E. gallinarum</i> が地域内に存在し、各施設の中で <i>vanA</i> 、 <i>vanB</i> の遺伝子伝達が起こった可能性が示唆された。 <i>E. gallinarum</i> は通常、院内感染対策上重要とはみなされず、薬剤感受性試験も通常は実施されない。しかしながら特に VRE 蔓延地域では、院内感染対策上、臨床検査上重要となるだろう。			

(論文審査の結果の要旨)
<i>vanA</i> および <i>vanB</i> 遺伝子を獲得した <i>E. gallinarum</i> はバンコマイシンに高度耐性を示し、感染症治療が困難なものとなるうえ、他菌種に耐性遺伝子を伝達するリザーバーとなりうるが、地域でのアウトブレイクの報告はこれまでなかった。申請者らは京都府下で発生した VRE アウトブレイクを契機として VRE の監視体制を敷いたところ、<i>vanA</i> あるいは <i>vanB</i> 陽性 <i>E. gallinarum</i> (以下 Eg-A、Eg-B) を複数の施設で検出し、それらのクローナリティーを解析した。12 施設から 88 名の Eg-A、8 施設から 10 名の Eg-B 保菌者が発見された。Eg-A が検出された 12 施設中 7 施設では <i>vanA</i> 陽性 <i>E. faecium</i> が、Eg-B が検出された 8 施設中 4 施設では <i>vanB</i> 陽性 <i>E. faecium</i> が同時期に検出された。クローナリティー解析では、Eg-A11 株と Eg-B3 株の計 14 株から成るメジャークローンが発見された。比較対照の Eg-N のうち、京都市内由来の 2 株は同一クローンであったが、その他の株は異なるクローンであった。 以上の研究は <i>vanA</i>、<i>vanB</i> などの薬剤耐性遺伝子を獲得した <i>E. gallinarum</i> の地域全体への拡大状況の解明に貢献し、今後の地域における耐性菌対策、院内感染対策に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 12 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。