

# 沖縄県で初めて確認されたバンコマイシン耐性腸球菌感染症と 病原体サーベイランス調査

久高 潤・平良勝也・喜屋武向子・仁平稔・岡野祥・宮川桂子\*・松野朝之\*・知花健一\*

## The First Record of Vancomycin Resistance Enterococcus Infection in Okinawa and Bacterial Surveillance of This Case

Jun KUDAKA, Katsuya TAIRA, Hisako KYAN, Minoru NIDAIRA, Sho OKANO, Keiko MIYAGAWA,  
Tomoyuki MATSUNO, Kenichi CHIBANA\*

**要旨：** 2010年3月および5月、本県ではじめてのバンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin resistant *Enterococcus*, VRE) 感染症が中部地区の2医療機関において相次いで発生した (患者3名と接触3名の合計6名)。当所と中部保健所及び県医務課は、中部地区におけるVREの感染拡大状況を把握し感染症対策に資するため、中部地区の3医療機関の協力により「VREサーベイランス調査」を実施した。264検体を検査した結果、新たに5名からVREが検出された (陽性率1.9%)。A病院から156検体中2名、B病院から54検体中3名、それぞれの病院における陽性率は1.3%及び5.6%であった。一方、C病院では54検体の検査を行ったがすべて陰性であった。検出された菌はすべて *Enterococcus faecium* でPCR法による遺伝子型別の結果 *vanA* 型であった。17種類19薬剤の感受性試験を実施した結果13剤以上の多剤耐性株であった。また、薬剤耐性パターンを調べることで、簡便・迅速に菌株の相同性を判断することができた。遺伝的な関連性を比較するためパルスフィールド電気泳動法による解析を実施した結果13株は、遺伝子型の異なる4つのクラスターに分類されたことから、今回確認されたVRE感染症は、単一暴露の集団発生ではなく、潜在的にVRE保菌者が存在し、院内で徐々に人や環境を介して感染が広がっていったことが示唆された。

**Key words:** バンコマイシン耐性腸球菌感染症, Vancomycin Resistance Enterococcus Infection, 沖縄県, Okinawa.

### I はじめに

腸球菌 (*Enterococcus*) はグラム陽性D群レンサ球菌属に分類され、ヒトを含め動物の腸管内の常在菌である。一方、バンコマイシンは1958年に臨床導入されたグリコペプチド系抗生物質であり、グラム陽性球菌に広域なスペクトルを示す。1986年に英国からバンコマイシンに耐性を示す *E. faecalis* と *E. faecium* による院内感染が報告され<sup>1, 2)</sup>、その後、バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin Resistant Enterococci : VRE) は、欧米で急速に感染が拡大した<sup>3, 4)</sup>。健康者は、腸管内にVREを保菌していても通常、無害、無症状であるが、術後患者や感染防御機能の低下した患者では腹膜炎、術創感染症、肺炎、敗血症などの感染症を引き起こす場合があるため、欧米では、ICUや外科治療ユニットなど易感染者を治療する部門で問題となっている<sup>2, 3)</sup>。

日本においては1996年に *vanB* を持つ *E. gallinarum* と<sup>5)</sup> *vanA* を持つ *E. faecium* が臨床分離され、さらに病院内における集団発生も報告された<sup>6)</sup>。現在VRE感染症は、感染症の予防及び感染症の患者と医療に関する法律 (感染症法) の5類感染症法に規定され、その届出基準は、血液、腹水など通常無菌的である部位から腸球菌が

検出され (または喀痰、尿など通常無菌的でない検体であっても感染症の起原因菌と判定され)、分離菌に対するバンコマイシンのMIC値が16 $\mu$ g以上と定義されている。VRE感染症の届出は、徐々に増加する傾向にあり、2009年時点で119名の患者が報告されている。

バンコマイシン耐性遺伝子の *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, 及び *vanG* の6つのタイプ (型) が報告されている。特に *vanA* は、高頻度接合伝達性プラスミドが存在し、菌と菌との接合によって耐性プラスミドが伝達することがあるため、院内感染の原因菌として国際的に最も重要視されている。

今回、2010年3月および5月に本県ではじめてとなるVRE感染症が中部地区の2医療機関において相次いで発生した。その概要を報告すると共に、中部地区医療機関におけるVREの侵因状況を把握するため、VRE患者が確認された2つの病院を含む3医療機関においてVREサーベイランスを実施したので報告する。

### II 材料および方法

1.VRE感染症患者 (5類感染症及び接触者調査) の症例について

\* 沖縄県中部福祉保健所

2010年3月と6月に、沖縄県中部に位置する2つの総合病院で発生した3名のVRE感染症患者(5類感染症届出症例;患者1,患者2および患者3)と,病院内接触者検便から検出された,3例のVRE感染者(無症状保菌者;患者4,患者5および患者6)の症例の概要は下記のとおり<sup>8)</sup>.

(1)患者1:A病院の個室に入院中の67歳女性.廃用性症候群と敗血症の基礎疾患があり,3月10日,血液培養からVREを検出.検出から1ヶ月以内の抗菌薬使用歴はなく耐性菌検出歴もなかった.

(2)患者2:B病院に1ヶ月前から入院中の90歳女性.2010年6月20日にVRE検出.デイケアにも通所していた.胆嚢炎疑いにて経皮的ドレナージ術を施行されICUに入室.尿路カテーテルを挿入しており入院1ヶ月後から発熱を認め尿路感染症の疑い有り.胆嚢炎の治療としてセフトリアゾール(CMZ),尿路感染症対策としてセフトリアム(CTM)を使用していたがVMCは使用していなかった.

(3)患者3:B病院に入院していた66歳女性.全身性エリテマトーデスにて入院.ステロイド+エンドキサンパルス療法を施行され全身管理が行われていた.6月28日に血液培養と便培養からVREを検出.菌血症の治療としてCMZ,メロペネム(MEPM),ミカファンギン(MCFG)の使用歴があった.

(4)3名の無症状保菌者(患者4,患者5,患者6)  
患者3は4人部屋に入室していたため同室者の3名の便培養検査を実施したところ2名からVREが検出された(患者4及び5).そこで医療機関は接触者検便の範囲を拡大し,VRE陽性者と入院中に同室となったことのある患者4名と,同じ病棟内で全身状態が不良な患者を抽出して検査したところ,さらに1名(患者6)からVREが検出された.

上記6症例(患者1~6)から検出されたVREはすべて*E. faecium*であった.当所にて,PCR法によるVRE薬剤耐性遺伝子(*van* 遺伝子)のタイピングを実施した結果,分離株はすべて*vanA*型であった.

## 2. VRE 病原体サーベイランス調査

上記に示した様に,沖縄県中部地区の2つの病院から3名のVRE(5類)感染症患者と3名のVRE保菌者が確認された.この様な状況を受け,中部保健所,当所および医務課(現:健康増進課)は,中部保健所管内におけるVREの発生状況を確認するとともに,拡大防止を図るため,3つの医療機関の協力を得てVRE病原体サーベイランス調査を実施した.

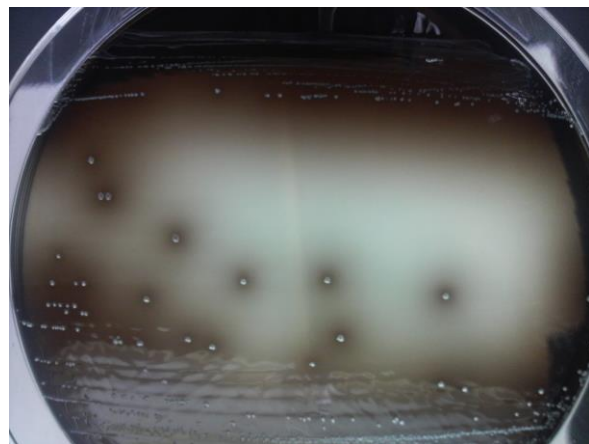


図1. D-coccosel-VCM agar に発育した腸球菌の集落.培地中にバンコマイシン 12.5 µg/ml を含むため,発育する菌はバンコマイシン耐性菌である.VERは0.5 mm 以下の表面がスムーズ集落で,培地の周りが黒変する.集落の色は黒い背景で観察すると白っぽく,白い背景で観察すると茶褐色に見える

調査は,VRE感染症患者が発生した2医療機関を含む中部地区の3つ総合病院(A病院,B病院およびC病院)にて実施した.検査に必要な培地類は当所にて作成し各医療機関の検査室に配布した.各医療機関では*Enterococcus* 属の同定試験および最小発育濃度試験(MIC)によるバンコマイシンの薬剤感受性試験検査を行い,VREが検出された場合は,中部保健所を通じて当所へ菌株を搬入した.当所では*van* 遺伝子型別とパルスフィールド電気泳動法(PFGE)による遺伝子解析を実施した.

### 1) 調査時期

2010年8月.原則として開始から3ヶ月,または各病院約50検体を確保できるまでとした.

### 2) 調査対象

1週間以上入院している患者,または他院・他施設からの転入者で,以下の状態の患者の便を検査対象者とした.①偽膜性大腸炎疑い,②血液・尿・喀痰など,便以外の検体から*Enterococcus* が検出されたもの,③開腹・開胸手術後,④化学療法,⑤尿道カテーテル,⑥気管切開,⑦バンコマイシン使用者,⑧ICUケアを受けている,⑨がん・心疾患,⑩その他主治医によりリスクが高いと判断したもの.

### 3) VRE の便培養検査

BBL™ Enterococcosel™ Broth (BD) に Vancomycin hydrochloride (SIGMA) を 6 µl/ml 添加した増菌培地 3 ml

に、糞便 0.5～1 g 加え十分混和した後 37℃で 24～48 時間増菌培養した。その後、D-Coccosel Agar (boiMérieux) に上記 Vancomycin を 12.5 μl/ml 添加した寒天培地に、増菌培養液を 50 μl 加え、コンラージ棒で広げるか、高濃度に発育が認められる場合は 10 μl の白金耳で塗抹し 37℃で 24～48 時間分離培養した。培養後、黒色ハローが認められる腸球菌様集落 (図 1) を釣菌し *Enterococcus* 属の同定試験およびバンコマイシン薬剤感受性試験を実施した。

4) *van* 遺伝子型別

バンコマイシン耐性腸球菌が疑われる場合は、保健所を通じて当所にて PCR 法による *van* 遺伝子型を行った。

*van* 遺伝子型は、国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに従い、ligase protein の構造遺伝子である *vanA*, *vanB*, *vanC1*, および *vanC2*, 3 の 4 つの遺伝子をターゲットとし、バンコマイシンの耐性の有無の判定とタイピングを行った。DNA は、Meuller Hinton II agar (Becton Dickinson) に発育した菌を熱アルカリ法にて抽出した。PCR 反応試薬は QIAamp HotStar Taq Master Mix (QIAGEN) を用い、*vanA*, *vanB*, *vanC1* 及び *vanC2*, 3 を同時に検出する Multiplex PCR を作成した。PCR 反応は、95℃5 分加熱した後、94℃, 55℃, 72℃を 30 サイクルの条件にて実施した。

#### 4. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験は、センシディスク (BD) を用いた Kirby-Bauer 法にて行い、培地は Mueller Hinton II Agar (BD) を使用し、結果の判定や解釈は Clinical and Laboratory Standards Institute の判定基準に従い実施した。試験に供試薬剤は、Streptomycin (SM 10, SM 300), Gentamicin (GM 10, GM 120), Tetracycline (TC 10), Vancomycin (VCM 30), Teicoplanin (TEIC 30), Penicillin (PC 10), Amoxicillin (AMPC 25), Ceftriaxone (CTRX 30), Cephalothin (CET 30), Chloramphenicol (CP 30), Cirprofloxacin (CPF 5), Erythromycin (EM 15), Imipenem (IMP 10), Colistin (CL 10), Rifampicin (RFP 5), Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST 23.75/1.25), Clindamycin (CLDM 2) の合計 19 種類 (17 薬剤) を調査した。

#### 5. PFGE による遺伝子解析

*vanA* 型の VRE については、平成 21 年度に実施された「薬剤耐性菌解析機能強化技術研修会」テキストに従い遺伝子の抽出を行い制限酵素 *SmaI* を使用した PFGE を行った。電気泳動は CHEF DR II (BIO RAD) を用い、条件は Brock 1 を Voltage (Volt) 6.0/cm, Initial Switching time (Initial) 3.5s, Final Switching time (Final) 8.0s, Running time

(Ran) 12.0h, Brock 2 を Volt 4.2/cm, Initial 8.0s, Final 50.0, Run 10.0h にて行った。また、得られた電気泳動パターンは、Fingerprinting II (BIO-RAD) にて解析するとともに、Tenovar らのクライテリアに従い、3 バンドの以内の違いを同一グループとて分類し、1～3 本の違いをサブグループとして分類した。

### III 結果

#### 1. VRE 病原体サーベイランス調査

表 1. 中部地区医療機関における VRE サーベイランスの結果

病院名	検査数	VRE 陽性数	陽性率%
A 病院	156	2	1.3
B 病院	54	3	5.6
C 病院	54	0	0
合計	264	5	1.9

3 医療機関で合計 264 名の VRE ハイリスク者の便培養検査を行った結果、新たに 5 名の入院患者から VRE が検出された (陽性率 1.9%)。病院別では A 病院から 156 名検査中 2 名 (陽性率 1.3% : 患者 7, 8), B 病院から 54 名検査中 3 名 (陽性率 5.6% : 患者 9, 10, 11), C 病院から 54 検体中 0 件であった (表 1)。

検出された VRE はすべて *E. faecium* で PCR 法による遺伝子型別の結果 *vanA* 型であった。患者 11 からは *vanA* 型及び *vanC1* 型の 2 種類が検出されたが、プラスミドの接合伝達を引き起こさないとされる *vanC1* 及び *vanC2*, 3 型は、5 類感染症としての診断定義から除外されているため、この株については薬剤感受性試験や PFGE は実施しなかった。

5 類感染症及びその接触者調査とサーベイランスにて検出された合計 11 名の VRE 陽性者の一覧を表 2 に示した。

#### 2. 薬剤感受性試験

11 名から分離された *vanC1* 型を除く 13 株の *vanA* 型 VRE 株について、17 種類 19 薬剤の薬剤に対する感受性試験結果を、表 3 に示した。すべて株は、VCM を含む 13 薬剤に耐性を示す多剤耐性株であった。患者 1 から分離された 10-016 株は GM120 及び CP30 を除く 15 種類 (17 薬剤) に耐性を示した。一方、すべての株が CP30 に感受性を示した。GM は GM120 (120 μg) の濃度にて、すべての株が感受性を示したが、GM10 (10 μg) では 6 株 (46.2%) が耐性であった。SM に対する感受性は、すべての株が SM10 (10 μg) に耐性であり、そのうち 4 株は、

表2. バンコマイシン耐性腸球菌患者の発生状況と検出された病原体

VRE陽性者	病院	調査	年齢	性別	検出月日 (2010)	材料	株No.	同定結果	薬剤耐性遺伝子型
患者1	A	5類	67	F	3月10日	血液	10-016	<i>E. faecium</i>	van A
患者2	B	5類	90	F	6月20日	血液	10-057	<i>E. faecium</i>	van A
					6月20日	尿	10-059	<i>E. faecium</i>	van A
患者3	B	5類	66	F	6月28日	便	10-060	<i>E. faecium</i>	van A
					6月29日	血液	10-058	<i>E. faecium</i>	van A
患者4	B	接触者	74	M	7月2日	便	10-061	<i>E. faecium</i>	van A
患者5	B	接触者	101	F	7月2日	便	10-062	<i>E. faecium</i>	van A
患者6	B	接触者	80	M	7月6日	便	10-063	<i>E. faecium</i>	van A
患者7	B	サヘイ	76	M	8月18日	便	10-098	<i>E. faecium</i>	van A
患者8	B	サヘイ	75	F	8月10日	便	10-092	<i>E. faecium</i>	van A
患者9	B	サヘイ	76	F	8月16日	便	10-097	<i>E. faecium</i>	van A
患者10	A	サヘイ	不明	M	9月7日	便	10-105	<i>E. faecium</i>	van A
患者11	A	サヘイ	62	F	10月2日	便	10-175	<i>E. faecium</i>	van A
					10月2日	便	10-176	<i>E. faecium</i>	van CI

表3. VREの薬剤耐性率と薬剤感受性パターン

株名	供試薬剤 (17種類19薬剤)*																		
	SM10	SM300	GM10	GM120	TC30	VCM30	TEIC30	PC10	AMPC25	CET30	CF30	CP30	CPFX5	EM15	IPM10	CL10	RAP5	SXT	
10-016	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-105	R	S	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-175	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
10-057	R	S	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-059	R	S	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-098	R	S	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-060	R	S	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-058	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-061	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-062	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
10-063	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
10-092	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
10-097	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
体制薬剤の数	13	4	6	0	9	13	13	13	13	13	13	0	13	13	13	13	13	13	9
感受性率(%)	0	69.2	53.8	100.0	30.8	0	0	0	0	0	0	100.0	0	0	0	0	0	0	30.8
薬剤耐性率(%)	100	30.8	46.2	0	69.2	100	100	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	100	69.2

\* Streptomycin (SM 10, SM 300), Gentamicin (GM 10, SM 120), Tetracycline (TC 10), Vancomycin (VCM 30), Teicoplanin (TEIC 30), Penicillin (PC 10), Amoxicillin (AMPC 25), Ceftriaxone (CTR 30), Cephalothin (CET 30), Chloramphenicol (CP 30), Cirprofloxacin (CPFX 5), Erythromycin (EM 15), Imipenem 10), Colistin (CL 10), Rifampicin (RFP 5), Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST 23.75/1.25) and Clindamycin (CLDM 2)

SMに高度(300 µg)耐性株であった。

薬剤耐性パターンによるタイピングにて13株は6パターンに分類することができた。

### 3. PFGE

菌株間の遺伝的な関連性を比較するため、11名の患者検出された13株(患者2及び患者3はそれぞれ由来が異

なる2株)について、パルスフィールド電気泳動法による解析を実施した。その結果13株は、PFGE type 1~4の異なる4つのクラスターに分類された。type 1はA病院の1株のみで、type 4はB病院のみであったが、type 2およびtype 3は、A及びB病院の両方から検出された。

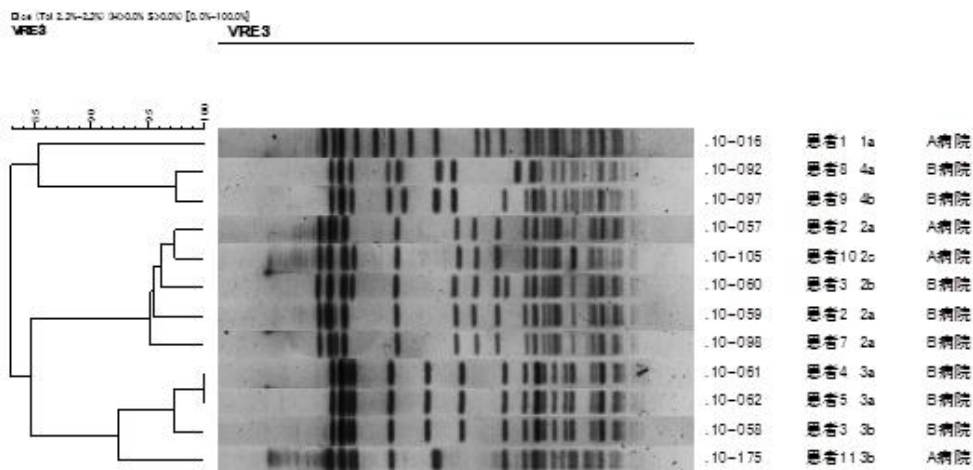


図2. VRE 分離株のパルスフィールド電気泳動法による遺伝子解析系統樹（デンドログラム）

サブタイプを含めると type 1 は 1 種類（1 a）, type 2 は 3 種類（2 a, 2 b 及び 2 c）, type 3 は 2 種類（3 a 及び 3 b）, type 4 は 2 種類（4 a 及び 4 b）, 合計 8 種類のパターンに分類された（図 2）。

同じ遺伝子パターンあるいは同じクラスターの株は遺伝的に関連性がある近縁種である。つまり、A 病院の患者 1（1 a）, 患者 10（2 c）及び患者 11（3 c）から分離された株は遺伝的に異なる由来であることを示している。一方、B 病院の患者 2 と患者 7（2 a）, 患者 4 と患者 5（3 a）, 患者 6 と患者 8（4 a）から分離された株の PFGE パターンは同一であったことから、同一クローンの VRE に感染していたと考えられる。

#### 4. 薬剤耐性パターンによるフェノタイプと PFGE によるジェノタイプ

SM120, GM10, TC30 及び STX の 4 剤の耐性パターンに注目し今回の PFGE タイプと比較を行った結果、薬剤耐性は 6 パターン、PFGE は 9 パターンに分類できた（表 4）。同じ薬剤耐性パターンの株は PFGE でも同じクラスターに属するなどの相関があった。

## IV 考察

2007 年 1 月～12 月に沖縄本島内の 9 医療機関実施した大規模な調査では、1814 検体を検査し 106 株の VER が検出されたものの、*vanA* 型及び *vanB* 型の VRE は検出されなかった。感染症法では、プラスミドを介して薬剤耐性遺伝子を伝達できる *vanA* 型の VRE で、血液など通常無菌である部位から検出された場合を VRE の届出（5 類感染症）対象としている。今回の事例は、沖縄県ではじめて探知・報告された VRE 感染症である。

今回、平成 22（2010）年 3 月から 6 月に発生した一連の VRE 感染症の事例を受け、7 月から 10 月までの 3 か

月間に医療機関の独自の調査や院内感染対策及び行政機関と協力した積極的疫学調査実施し、11 月以降、新たな患者発生は無く終息した。合計 11 名の VRE 感染者が確認されたが、適切な対応により大規模な集団は発生が未然に防止できたものと考えられる。

今回、分離された 13 株の *vanA* 型 VRE 株について、17 種類 19 薬剤について薬剤耐感受性パターンと PFGE による遺伝子解析を実施した結果、薬剤耐性パターンで分類した結果と PFGE による遺伝子タイプはほぼ一致した。この 19 種類の薬剤耐感受性試験は、治療に有効な薬剤を選択するうえで必要であるばかりでなく、薬剤の耐性パターンを見ることで株の相同性を推測することができた。薬剤耐感受性試験は、PFGE のような特別な機材を必要としないため、医療機関でも実施することができる迅速で簡便なフェノタイプング法であり、VRE の集団発生を探知するための有用な方法であることが示された。

2010 年 3 月に中部地区の A 病院にて VRE 感染症（患者 1）が沖縄県で初めて確認されたが、その 2 か月後である同年 5 月に同じ中部地区の B 病院においても 2 名の感染者（患者 2, 3）が発生した。しかし、A 病院の患者 1 と B 病院の患者 2 および患者 3 について、疫学的関連性は確認されず、分離された菌株の遺伝的系統も異なっていた。

一方、B 病院の患者 2 と患者 7 は病棟が異なっていたが、同一の遺伝型 2 a が検出されたことから、医療従事者による伝搬の可能性が示唆された。また、患者 3, 患者 4 および患者 5 は同一病室に入院していたことから医療従事者あるいは同一環境における接触感染が考えられるが、患者 4 と患者 5 は同一遺伝子型（3 a）で患者 3 の血液分離株（3 b）はこれと近縁種であった。

しかし、患者 3 の血液から分離された株と便から分離

表4 VRE分離株の4薬剤に対する耐性パターンとPFGEタイプの比較

株名	患者No.	4薬剤の耐性パターン				PFGE タイプ
		SM300	GM10	TC30	SXT	
10-016	患者1	R	R	R	R	1 a
10-057	患者2	S	R	S	R	2 a
10-059	患者2	S	R	S	R	2 a
10-098	患者7	S	R	S	R	2 a
10-105	患者10	S	R	S	R	2 c
10-060	患者3	S	R	R	R	2 b
10-061	患者4	S	S	R	R	3 a
10-062	患者5	S	S	R	R	3 a
10-058	患者3	S	S	R	R	3 b
10-175	患者11	S	S	R	S	3 c
10-063	患者6	R	S	R	S	4 a
10-092	患者8	R	S	R	S	4 a
10-097	患者9	R	S	R	S	4 b

された株は、それぞれ3bと2b遺伝子型が異なっていた。vanA遺伝子は腸球菌のプラスミドDNA上に存在し、性線毛を通じて別の腸球菌に耐性遺伝子を容易に伝達することができることから、患者3はVREに感染後、自身の腸内に生息していたノーモルフローラの腸球菌へvanA遺伝子を接合伝達し、耐性株へ変化した可能性がある。

この様な状況から推測すると、今回、沖縄県中部地区の2病院で発生したVRE感染症は、カテーテル等医療器具による同一感染源による集団発生ではなく、外部から感染者や保菌者によりVREが持ち込まれ、ヒトや環境を汚染し、接触感染による広がり（接触伝搬）と、患者体内でバンコマイシンの耐性遺伝子vanAのプラスミド伝達が起これ、常在菌の腸球菌がVREに変化する（接合伝達）ことにより感染が徐々に広がったことが予想された。

<謝辞>

本研究に協力いただきました沖縄県中部地区の3医療機関の関係者へ深く御礼いたします。

V 参考文献

1) Uttley A H C, Collins C H, Naidoo J, George R C. (1998) Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1: 57-58.

2) Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al (1988) Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med. 319:157-161.

3) Murray BE (2000) Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. N Engl J Med ;342:710-721.

4) 佐竹幸子, 源河いくみ訳 (1997)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. メディカ出版, 大阪.

5) Ishii Y, Ohno A, Kashitani S, et al: Identification of VanB-type vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum* from japan. J Infect Chemother 1996 ; 2 : 102-105.

6) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子ほか(2001) 東日本における患者糞便内のバンコマイシン耐性Enterococcus (VRE) の検出状況 45施設の成績. 感染症学雑誌, 75:541-550.

7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, (2005) 15th informational supplement, M100-S15. Wayne, PA: CLSI.

8) 椎木創一, 高山義浩, 遠藤和郎, 兼島優子, 山里香代 (2010) 当院における VRE 検出報告. 中部病院雑誌, 36.

9) Sylvie Dutka- Malen, Stefan Evers and Parcice Courvalin (1995) Detection of glycopeptides resistance genotype and identification of the species level of clinically relevant Enterococci by PCR, J. Clin. Microbiol. 33:24-27.

10) Tenovar F C, Arveit R D, Goering R B, Mickelsen P K, Murray B E, Persing D H and Swaminathan B. (1995) Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-field Gel Electrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing. J Clin Microbiol. 33, 2233-2239.

11) 感染症発生動向調査週報, 国立感染症研究所感染症情報センターhttp://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html