症　例

海外入院歴のある渡航者の medical evacuation で多剤耐性微生物が検出されたが入院時のスクリーニングより感染拡大を来さなかった 2 例

[1] 国立国際医療研究センター国際感染症センター，[2] 東北大学大学院医学系研究科新興・再興感染症学講座，
[3] 国立国際医療研究センター，[4] 国立感染症研究所真菌部，[5] 東京医科大学微生物学分野
井手　聡[1)2)]　木下　典子[1)2)]　野本　英俊[1)2)]　中村　啓二[1)]
太田　雅之[1)]　目崎　和久[3)]　中村　茂樹[4)5)]　宮崎　義継[4)]
忽那　賢志[1)]　早川佳代子[1)]　大曲　貴夫[1)2)]

（令和 2 年 7 月 29 日受付）
（令和 2 年 11 月 18 日受理）

Key words：medical evacuation, multidrug resistance

序　文

日本から海外への渡航者数は年々増加しており，それと共に海外渡航者は薬剤耐性菌の重要な運び屋となってしまっている[1)]．海外の医療機関で医療暴露を受ける患者は一定の割合で存在しており，日本での治療継続にあたり，現地で獲得したと思われる多剤耐性微生物により治療に難渋する症例が散見される[2)]．カルバペネム耐性アシネトバクター（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*：CRAB）を含むカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae：CRE）やバンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant Enterococci：VRE）の本邦での検出は比較的稀であるが[3)]，海外で多剤耐性化が進んでおり，海外入院歴のある患者を転院搬送で受け入れる（medical evacuation）ことで院内アウトブレイクを起こした事例が報告されているため[4)]，耐性菌のリスク状況を把握して事前に感染対策を講じることが重要である．

今回，海外で獲得したと考えられる多剤耐性微生物により治療に難渋したが，事前に耐性菌スクリーニング検査を行うことで他への伝播を認めなかった medical evacuation の 2 例を経験したため，報告する．症例報告にあたり患者本人・家族に説明し，同意を得た．

責任著者：（〒162–8655）東京都新宿区戸山 1–21–1
国立国際医療研究センター国際感染症センター
井手　聡
E-mail：side@hosp.ncgm.go.jp

令和 3 年 3 月20日

症　例

症例 1：67 歳．男性

主訴：発熱，左大腿部痛

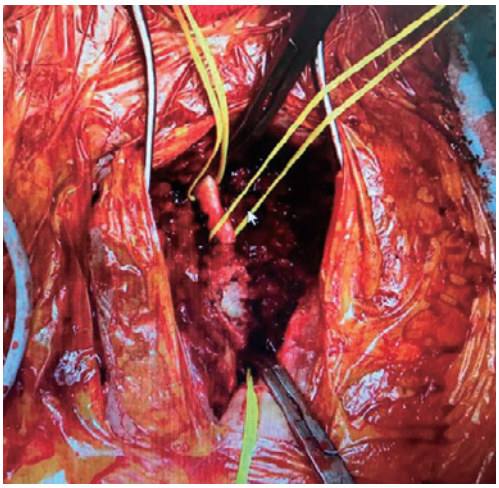
既往歴：慢性腎臓病（G4A3）

生活歴：喫煙：20 本/日．飲酒：機会飲酒

現病歴：ベトナム，ハノイ出張 2 日目に A 群溶血性連鎖球菌（Group A *Streptococcus*：GAS）による敗血症，多臓器不全を発症した．現地病院に入院の上，人工呼吸器管理，透析，体外式膜型人工肺（Extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）を含む集中治療を受けた．その後，左鼠径の ECMO 挿入部に出血と仮性動脈瘤形成を来たしたため血行再建術が施行された．同部位の浸出液培養より CRAB と *Candida tropicalis* が検出され，meropenem（MEPM）と colistin（CL）を開始された．36 日間治療を受け，継続加療目的で medical evacuation となった．

入院後経過：海外の医療機関にて耐性菌検出歴があり個室隔離対策を行った．CRAB による感染性動脈瘤（Fig. 1）と肺炎，GAS 敗血症に対して CL　75mg 12 時間毎＋ampicillin/sulbactam　3g　12 時間毎を開始した．転院時の造影 CT で感染性動脈瘤の破綻出血と思われる造影剤漏出を認めたため，第 3 病日に緊急バイパス術施行した．同部位の組織培養で CRAB，*C. tropicalis* を検出し micafungin（MCFG）100mg　24 時間毎を追加した．それぞれの感受性を Table 1にまとめた．CRAB は CL 耐性株であったが checker　board 法では CL＋MEPM の他，rifampicin＋ceftazidime, az-

Fig. 1 Pseudoaneurysm of the left inguinal region (Case 1)



treonam または MEPM で感受性を示していた．腎機能障害や広域抗菌薬による副作用を懸念し，また創部の状況が改善傾向であったことから CRAB に対する新規抗菌薬を追加は行わなかった．第 11 病日に遅れて創部より VRE（VanB 遺伝子陽性）が培養陽性と判明したため teicoplanin 200mg 24 時間毎を開始した．第 22 病日に左鼠径部より再度出血し，バイパス部に再度感染性動脈瘤を認めたため再手術を施行した．また *C. tropicalis*，が術中検体から検出されたため起因微生物と考え，Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry（MALDI-ToF/MS）により同定を行い，*Candida auris* のような高度耐性を示すような他菌種ではないことを確認した．fluconazole（FLCZ），micafungin（MCFG）はいずれも耐性と判明したため，liposomal amphotericin-B（L-AMB）150mg 24 時間毎を追加した．創部培養からは入院時以外，CRAB を検出しなかったため，感染性動脈瘤への関与は *C. tropicalis* の影響もあったものと判断した．しかし感染コントロールが得られず，第 37 病日に左股関節離断術を施行した．その後，*Morganella morganii* による創部感染に伴う敗血性ショックを来たし，集学的治療を行ったが，第 43 病日に死亡確認となった．後日，*C. tropicalis* の AMPH-B の MIC が 1μg/mL（酵母様真菌 FP’栄研’を用い，微量液体希釈法にて薬剤感受性試験を実施（真菌感受性検査標準法 Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）M27-A3 に準拠））と判明した．

症例 2：54 歳．男性

主訴：発熱，両側下肢痛

既往歴：特記なし

現病歴：建築業の仕事のためバングラディッシュに渡航し，3t の重機の落下による両足のデグロービング骨折を受傷した（Fig. 2）．現地病院に入院の上，デブリドマンと K-wire 固定が行われた．膿瘍を伴う足の創部感染であり，嫌気性菌や緑膿菌を想定し piperacillin/tazobactam（PIPC/TAZ）や MEPM の投与を計 9 日間受け，治療継続目的で当院へ medical evacuation となった．

入院後経過：海外の医療機関に入院歴があり，耐性菌のスクリーニング結果判明まで個室隔離対策した．入院時より発熱が持続し，創部感染および骨髄炎疑いで PIPC/TAZ 4.5g 6 時間毎を開始した．デブリドマンや陰圧閉鎖療法後も感染コントロール良好なため第 19 病日に両下腿再建術を施行した．第 23 病日に術中の右足創部培養より *Klebsiella pneumoniae*（OXA 型および NDM 型カルバペネマーゼ陽性，Xpert Carba-R（ベックマン・コールター）で確認）を検出し，感受性は Table 1の通りであった．

術後も発熱が継続し，創部熱感や発赤を伴うようになり，MEPM 2g 8 時間毎による高用量長時間投与と CL 175mg 12 時間毎を開始したが解熱が得られなかった．感染のコントロールが不良と判断し，右足の温存を断念し，第 29 病日に右足膝下切断術を施行した．その後解熱したため抗菌薬投与を計 6 週間行い左足は温存に成功した．入院中は個室隔離を継続し，耐性菌に関する情報を共有の上，リハビリ病院へ転院した．治療終了 18 カ月経過しているが義足にて歩行可能であり，再発なく安定している．

考　察

海外医療機関に入院し，侵襲的な治療を受けた後に medical evacuation となり，入院前または後に多剤耐性微生物が検出された症例を経験した．以下の点が特徴であったと考える．

1. medical evacuation では高度耐性微生物が検出しうる

症例 1 では CRAB，VRE，*C. tropicalis*，症例 2 では *K. pneumoniae* が陽性であり，いずれも高度薬剤耐性を呈していた．

症例 1 の CRAB は世界中で検出されており，米国では 2013 年から 2017 年に検出率が 37.48% と報告している[5]．アジア圏でも多数検出されており，Hsu らは CRAB の検出率は南・東南アジア各国でおよそ 20～100% と報告している[6]．国内他施設からの株の解析では imipenem 耐性が 13.4% と報告されている[7]．

VRE はバンコマイシンに耐性を獲得した腸球菌であり，アメリカ合衆国では分離率が 0.3%（1989 年）から 7.9%（1993 年）に急速に拡大し[8]，2019 年には医療関連感染を起こした腸球菌の 30% が VRE であったと Centers for Disease Control and Prevention

Table 1　Drug susceptibility test results of Case 1 and Case 2

MIC: minimum inhibitory concentration; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; AMPH: Amphotericin

Both MIC and IC_{50} values are expressed in μg/mL. The AMPH of *C. tropicalis* is expressed as the MIC value. The MIC was measured on a Microscan Walkaway 96Si (Beckman Coulter), using a Microscan NEG panel. Drug susceptibility was determined based on the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standards (M100-S26).

The MIC and IC_{50} of AMPH were measured using Yeast-Like Fungus DP (FP EIKEN) by the micro-dilution method. Drug susceptibility was determined based on the CLSI standards (M27-A3).

Case 1									Case 2		
Acinetobacter baumannii			*Enterococcus faecium*			*Candida tropicalis*			*Klebsiella pneumoniae*		
antimicrobial agents	MIC	Susceptibility	antimicrobial agents	MIC	Susceptibility	antifungal agents	IC_{50}	Susceptibility	antimicrobial agents	MIC	Susceptibility
Piperacillin	≧128	R	Penicillin G	≧16	R	Micafungin	2	R	Ampicillin	≧32	R
Ampicillin/Sulbactam	≧32	R	Ampicillin	≧16	R	Caspofungin	4	R	Ampicillin/Sulbactam	≧32	R
Ceftazidime	≧32	R	Erythromycin	≧8	R	Amphotericin-B	1	No definition	Piperacillin/Tazobactam	≧256	R
Cefepime	≧32	R	Minocycline	≦1	S	Flucytosine	0.25	S	Cefazolin	≧32	R
Meropenem	≧16	R	Vancomycin	≧32	R	Fluconazole	8-16	R	Cefmetazole	≧64	R
Amikacin	≧64	R	Teicoplanin	≦1	S	Itraconazole	0.25-0.5	S	Ceftriaxone	≧16	R
Minocycline	≧16	R	Levofloxacin	≧8	R	Voriconazole	1-2	R	Ceftazidime	≧32	R
Tigecycline		*	Linezolid	1	S				Cefepime	≧32	R
Colistin	≧16	R							Aztreonam	≧16	R
Levofloxacin	≧16	R							Meropenem	≧16	R
Ciprofloxacin	≧8	R							Amikacin	≧64	R
Sulfamethoxazole-Trimethoprim	≧4	R							Gentamicin	≧16	R
									Levofloxacin	≧16	R
									Sulfamethoxazole-Trimethoprim	≧4	R
									Colistin	≦1	S
									Tigecycline	≧8	R

Fig. 2 Right lower extremity on admission to our hospital (Case 2)

（CDC）が報告している[9]．日本では2018年の検出率は0.02%と稀であるが[3]，感染拡大に注意が必要である．

また，症例1では高度耐性真菌も検出された．*C. tropicalis* の耐性率はSENTRY Programのサーベイランスによると2006～2016年には世界でMCFG 0.6%，FLCZ 3.3%，caspofungin 0.7%と報告されており[10]，2005年の日本からの報告では耐性率はFLCZ 4%，ITCZ 2%，voriconazole 2%，flucytosine 7%とされている[11]．日本からも全azole系耐性を有した血液腫瘍患者の報告があるが[12]，candin系などその他の抗真菌薬にも耐性を示す *C. tropicalis* の日本から報告は確認できなかった．海外からのmedical evacuationの症例では高度耐性真菌も検出しうるため，菌株のみで抗真菌薬を選択するのではなく，感受性結果を確認する必要があると考えられる．

症例2の *K. pneumoniae* はOXA型およびNDM型のカルバペネマーゼを産生するCREである．OXA型は2001年にトルコで初めてOXA-48が報告され，欧州では本菌によるアウトブレイクが発生している．また相同性の類似しているOXA-181やOXA-232が南アジアで多く分離されており，日本でも治療継続のために来日したアジア系の男性よりOXA-181とNDM-1を同時産生する *K. pneumoniae* が分離された報告がある[2]．海外渡航歴のない患者より分離された例もあり[13]，今後潜在的に拡大する可能性がある．日本のCREの陽性率は0.32%（2018年）と少ないが[3]，医療環境に定着しないよう，特に海外の医療機関受診歴のある患者に対しては，適切な院内感染対策と検査の実施が必要であると思われる．

2. スクリーニングの有用性とアウトブレイクの予防

本症例では多剤耐性微生物は検出されたが，事前の情報獲得とスクリーニング培養検査提出を行い，想定した感染対策が功を奏したことによりアウトブレイクを防ぐことができた．

オランダ，フランスなどの国では多剤耐性微生物の持ち込みへの対策としての施策を行っており，他国の病院受診歴のある患者を対象としてスクリーニングを行うことや，結果が陰性と判明するまでは隔離対策を行うことを推奨している[14)15)]．日本でも他院からの持ち込みによる多剤耐性菌アウトブレイク防止を目的としたスクリーニングについての取り組みは散見されるが[16]，海外からのmedical evacuationに関連した多剤耐性微生物の持ち込み対策のガイダンスは確認できなかった．当院では海外入院歴のある患者に対して，耐性菌スクリーニングや個室隔離，接触感染対策を講じている[17]．入院時より過去1年以内に海外の医療機関に入院歴のあるすべての患者を対象に便培養，鼻腔スワブ，喀痰培養，尿培養（尿道カテーテル留置時）を提出し，挿入ドレーンや創部のある症例では個別に培養検査を提出している．スクリーニング検査の結果，培養にて耐性菌が陰性であることが確認された場合は個室隔離及び接触予防策は解除するが，耐性菌が検出された場合は原則として接触予防策は継続し，培養結果に応じた感染対策を行っている．この対応の有用性については今後も症例を重ね，検証していく必要がある．

以上より，海外では感染症の疫学的状況が国内と大幅に異なるため，特にmedical evacuationなど海外での入院歴を有する患者の受け入れの際には稀な高度薬剤耐性微生物についても懸念して入院時より接触予防策など適切な感染管理を行うことが重要である．

症例報告にあたり患者本人・家族に説明し，同意を得た．

謝辞：本症例報告にあたり，感染管理にご指導頂いた枚木優子様に深謝申し上げます．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1) Arcilla MS, van Hattem JM, Bootsma MC, van Genderen PJ, Goorhuis A, Schultsz C, *et al.*: The Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel (COMBAT) prospective cohort study: methodology and design. BMC Public Health. 2014；14：410.
2) 外山雅美，長野由紀子，柴山恵吾，長野則之，荒川宜親：海外より来日した患者から検出されたNDM-1メタロ-β-ラクタマーゼとOXA-181カルバペネマーゼ等を同時に産生する広範囲抗菌薬耐性肺炎桿菌．IASR 2013；34：237-8.
3) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）：検査部門公開情報JANIS（一般向け）期報・年報．厚生労働省 [Internet]. [cited 2020

Jul 3]. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html
4) 田辺正樹，中村明子，新居晶恵，荒川宜親：海外帰国患者より多剤耐性アシネトバクターおよび多剤耐性緑膿菌が同時に検出された事例に関する報告．IASR 201；35：244–6.
5) Gupta V, Ye G, Olesky M, Lawrence K, Murray J, Yu K, *et al.*：Trends in resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter species in hospitalized patients in the United States: 2013-2017. BMC Infect Dis. 2019；19：742.
6) Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantarat N, Ghafur A, Tambyah PA：Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev. 2017；30：1–22.
7) Endo S, Yano H, Hirakata Y, Arai K, Kanamori H, Ogawa M, *et al.*：Molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible Acinetobacter Baumannii in Japan. J Antimicrob Chemother. 2012；67（7）：1623–6.
8) Centers for Disease Control and Prevention：Nosocomial Enterococci Resistant to Vancomycin - United States, 1989-1993. MMWR. 1993；42：597–9.
9) CDC's 2019 Antibiotic Resistance Threats Report：Vancomycin-resistant Enterococci (VRE). Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 8]. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/vre-508.pdf
10) Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN：Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016. Open Forum Infect Dis. 2019；6（S1）：S79–94.
11) 山口英世，西山彌生，内田勝久，高橋長一郎，川島千恵子，林　和，他：Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査(3)：2005 年度報告．日臨微生物誌 2009；19：128–41.
12) Myoken Y, Kyo T, Fujihara M, Sugata T, Mikami Y：Clinical significance of breakthrough fungemia caused by azole-resistant Candida tropicalis in patients with hematologic malignancies. Haematologica. 2004；89：378–80.
13) 板垣沙紀，田澤庸子，菊地勇治，古畑由紀江，堀内 啓，柴山恵吾，他：海外渡航歴のない患者から分離された OXA-48 型カルバペネマーゼ産生 Klebsiella pneumoniae．日臨微生物誌 201；27：41–7.
14) Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A：Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). Infection. 2005；33（5-6）：309–13.
15) Lepelletier D, Andremont A, Grandbastien B, National Working Group：Risk of highly resistant bacteria importation from repatriates and travelers hospitalized in foreign countries: about the French recommendations to limit their spread. J Travel Med. 2011；18（5）：344–51.
16) 鹿間芳明，山下 恵，山口直紀，市川雄一，清水祐一，陸川敏子，他：他院からの持ち込みによる多剤耐性菌院内伝播の防止を目的とした転院・緊急入院患者のスクリーニング培養検査．日環境感染会誌 201；34：62–6.
17) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター：医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイダンス [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Sep 8]. Available from: http://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf

Two Cases of Medical Evacuation of Traveler Who Acquired Drug-resistant Bacteria from Foreign Countries and Successfully Prevented Nosocomial Transmission by Screening on Admission

Satoshi IDE[1)2)], Noriko KINOSHITA[1)2)], Hidetoshi NOMOTO[1)2)], Keiji NAKAMURA[1)], Masayuki OTA[1)], Kazuhisa MEZAKI[3)], Shigeki NAKAMURA[4)5)], Yoshitsugu MIYAZAKI[4)], Satoshi KUTSUNA[1)], Kayoko HAYAKAWA[1)] & Norio OHMAGARI[1)2)]

[1)]Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, [2)]Department of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Tohoku University School of Medicine, [3)]National Center for Global Health and Medicine, [4)]Department of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Diseases, [5)]Department of Microbiology, Tokyo Medical University

The number of people traveling overseas from Japan is increasing and multidrug resistance bacteria is increasing in foreign countries. Therefore, there are some people who develop drug-resistant infections or carry such bacteria when receiving treatment at local medical institutions, and they are sometimes regarded as drug-resistant carriers. For patients with a history of travel, it is important to understand the risk of infection with drug-resistant bacteria prior to transfer, and to take appropriate measures. Herein, we present the cases of two patients who transferred from foreign countries for continuing medical treatment (medical evacuation). A 67-year-old man (Case 1) from Vietnam and a 54-year-old man (Case 2) from Bangladesh were transferred to our hospital as medical evacuees. Both had undergone invasive procedures or surgical intervention and multi-drug resistant microorganisms, including carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), vancomycin-resistant Enterococci (VRE), *Candida tropicalis*, and *Klebsiella pneumoniae* were isolated on screening culture on admission. Although the patients were treated with broad-spectrum antibiotics used in combination, only Case 2 survived. Nosocomial transmission was prevented in both cases.

〔J.J.A. Inf. D. 95：141～146, 2021〕