

原著

海外渡航歴のある
小児の薬剤耐性菌スクリーニングの検討

蟹江 信宏¹⁾ 舟越 葉那子¹⁾ 芝田 明和¹⁾
為 智之²⁾ 木下 和枝³⁾ 堀越 裕歩¹⁾

要旨 <背景> Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* (CPE) や Vancomycin Resistant *Enterococci* (VRE) は院内伝播が問題となる。海外渡航歴のある小児への耐性菌スクリーニング検査を検討した。

<方法> 2019年1月から2023年4月までに入院した18歳以下を対象とした。海外入院歴・海外渡航歴のある者に対して便培養を実施し、薬剤耐性菌株の耐性遺伝子型を同定した。対象期間にスクリーニング以外で検出されたCPE例について電子診療録から情報を抽出した。また、本スクリーニングにおける費用対効果を算出した。

<結果> 計148検体の便培養が行われ、CPEが3検体(2.0%)検出された。検出されたCPEはそれぞれVIM型、OXA-48型、NDM型で、このうち1例で海外入院歴があった。スクリーニング以外で検出されたCPE例はいずれもIMP型で海外入院歴・渡航歴はなかった。対象期間中のスクリーニングに要した費用は約180万円、1件の大規模アウトブレイクによる損失は1億7,294万円と試算された。

<結論> 海外渡航歴のある小児の薬剤耐性菌スクリーニングは、感染対策で有用と考えられる。

はじめに

高度薬剤耐性菌であるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌(Carbapenemase-Producing *Enterobacterales*: CPE)はペニシリン系やカルバペネム系などβ-ラクタム薬に多剤耐性を示す。またバンコマイシン耐性腸球菌(Vancomycin Resistant *Enterococci*: VRE)はグラム陽性球菌のキードラッグであるバンコマイシンに耐性を示

す。CPEやVREによる感染症は通常使用する抗菌薬の多くに耐性を示し、特にCPE感染症に対する標準的な抗菌薬の選択はまだ確立していない。これらの耐性遺伝子の多くはプラスミドに存在し、拡散しやすく院内伝播も問題となる。これらの高度薬剤耐性菌が保菌者によって院内に持ち込まれ、集中治療室の重症患者や血液腫瘍などの基礎疾患を有する児が感染症を引き起こすと治療は困難となる。

Key words: CPE, 海外渡航, 院内感染, 薬剤耐性菌, スクリーニング

1) 東京都立小児総合医療センター感染症科 2) 同 検査室 3) 同 分子生物研究室

連絡先: 蟹江信宏 〒183-0042 東京都府中市武蔵台2-8-29 東京都立小児総合医療センター感染症科

CPEはその名の通りカルバペネマーゼを産生し、カルバペネム系抗菌薬を含む β -ラクタム薬を分解することで耐性を示す。カルバペネマーゼはAmbler分類でクラスA, B, Dの3つに分けられ、それぞれのクラスには地域特異性がみられる。クラスAのカルバペネマーゼは活性基にセリンをもつセリン- β -ラクタマーゼであり、主に米国や中国で多くみられるKPC型が含まれる。一方、クラスBのカルバペネマーゼは活性部位に亜鉛イオンをもつメタロ- β -ラクタマーゼであり、日本に多いIMP型、ギリシャで流行するVIM型、インド・パキスタン・バングラデシュ・中国で広く分布するNDM型が含まれる。クラスDのカルバペネマーゼにはギリシャやトルコを中心に報告されているOXA-48-like型が含まれる¹⁾。

日本の薬剤耐性菌サーベイランスでは、CPEを含めたカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (Carbapenem-Resistant *Enterobacteriales*: CRE) 感染症が2014年から感染症法に基づく5類全数把握対象疾患で2014年0.49%、2022年0.32%と低い分離率を保っている。VREの分離率も0.05%と同様に低い^{2,3)}。一方で、日本と比較して特定の国や地域ではCPEやVREの分離率ははるかに高い^{4,5)}。つまり海外渡航者によって日本では稀な抗菌薬治療が困難な高度薬剤耐性菌が持ち込まれ、院内伝播が生じ、入院している脆弱な患者層に感染症を引き起こす可能性がある。

当院では2019年から海外渡航歴のある小児に対して耐性菌スクリーニングを開始した。今回そのスクリーニング方法について、①スクリーニングでの陽性割合と陽性例の特徴、②対象基準の妥当性の評価として、スクリーニング以外の方法で検出されたCPEの遺伝子型と患者の海外入院歴・渡航歴の有無、③スクリーニングにかかる費用・アウトブレイクとの費用対効果の3点を明らかにすることを目的に後方視的に検討した。

1. 対象と方法

1. スクリーニングでの陽性割合と陽性例の特徴

1) 対象

2019年1月から2023年4月までに東京都立小

児総合医療センターに入院した18歳以下の海外で入院歴のある者、またはアジア・中東・アフリカ・中南米に2か月以上滞在した者を対象とした。アジア・中東・アフリカ・中南米に該当する国および地域は外務省ホームページの記載に従った⁶⁾。日本における渡航者への耐性菌スクリーニングの報告で対象者の渡航期間の中央値が66日間であったことを参考に、本研究でも2か月以上の渡航期間がある者をスクリーニング対象とした⁷⁾。スクリーニング開始当初は対象者を広くとるため、渡航歴のあった時期を限定しなかったが、海外渡航後の耐性菌の保菌率は経時的に低下すること⁸⁾を考慮し、それまでの対象者と検出者の振り返りを行い、下記のように対象者の改訂を行った。また、リスクの低い日帰り入院を除外する改訂を行った。対象者の改訂を下記のように時系列で示す。

① 2019年1月からの対象者：

- ・アジア・中東・アフリカに渡航する国および地域に2か月以上滞在歴のある者
- ・海外入院歴のある者 (国や地域は問わない)

② 2020年3月からの変更点：

- ・海外入院歴に米軍基地内での入院歴を含める。
- ・当院の日帰り入院患者は対象外とする。

③ 2021年9月からの変更点：

- ・対象地域に中南米を追加
- ・滞在歴を過去3年以内に限定

④ 2022年6月からの変更点：

- ・海外の病院の日帰り入院患者は対象外とする。

2) 方法

対象者に便培養検査を行った。スワブで便または直腸ぬぐい液検体を採取し培養検体とした。対象菌種はCPEに対しCPEスクリーン寒天培地 (BD BBL™), VREに対しクロモアガー VRE スクリーン培地 (関東化学社) を使用した。2日以内に選択培地にコロニー形成がみられた場合、微生物同定感受性分析装置マイクロスキャン Walk-Away 96 Plus (Beckman Coulter 社) を使用し同定感受性試験を実施し、CPEの判定はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S22に準拠し、カルバペネム耐性の場合カルバペネマーゼ鑑別ディスク、mCIM (modified

Carbapenem Inactivation Method) 法, SMA (sodium mercaptoacetic acid) 法でカルバペネマーゼの確認を行い, CPEであることを確認した. 菌株から QIAamp DNA Kit (Qiagen 社) を用いて DNA 抽出後, シカジーニアスカルバペネマーゼ遺伝子型検出キット (関東化学社) を用いて PCR および解析を行い同定した. 後方視的に電子診療録から患者背景および便培養結果を抽出した.

2. 対象基準の妥当性の評価

1) 対象

2019年1月から2023年4月までに東京都立小児総合医療センターにおいて, 培養検体から CPE が検出された例 (保菌を含む) を対象とした.

2) 方法

対象期間にスクリーニング以外の方法で検出された CPE について, 海外からの CPE 持ち込みの可能性を検討するため, CPE の菌種, カルバペネマーゼ遺伝子型, 患者の海外入院歴・渡航歴を電子診療録から抽出した. カルバペネマーゼ遺伝子型から CPE の地域性を推測した.

3. スクリーニングにかかる費用・アウトブレイクとの費用対効果

本スクリーニングの費用対効果を検討した. まず1件のスクリーニングに必要な費用を計算した. 1件あたりの便培養に必要な経費は, 培地や同定および感受性検査のために必要な試薬の経費に検査技師の人件費や機械維持費などを合わせて, 診療報酬200点 (令和6年度 消化管からの細菌培養同定) 分の2,000円と設定した. スクリーニング結果が陰性であることを確認するまでにかかる个人防护具の費用を計算した. 手袋 (アキュタッチビニル[®]; 245.3円/箱/100枚: メドライン・ジャパン社製) とエプロン (ハクゾウプラスチックガウン FE[®]; 957円/箱/30枚: ハクゾウメディカル社製) を使用し, 1日あたり92回の看護師による病室訪問 (小児病棟における1日の訪室回数を基に推定⁹⁾) を3日間 (培養提出から結果判明までに要する日数を想定) 継続するという仮定の下で計算を行った.

次に, 病棟でアウトブレイクが起こった場合に起こる当院の損失見込み額を検討した. 当院では2010年の開院以来, 2回 CPE のアウトブレイク

が発生した (2014年と2019年). なかでも2014年に発生した大規模な CPE アウトブレイク¹⁰⁾では, 感染対策のために11か月間病棟が閉鎖され, その間の入院患者が大幅に減少した. 当時の損失額を, アウトブレイクが生じた病棟の閉鎖期間中と前年の同期間における同病棟入院延患者数を比較し, 減少した入院患者数から推定した. これを本検討での CPE アウトブレイクによる損失見込み額とした.

本研究は東京都立小児総合医療センターの研究倫理審査委員会の承認 (2023b-49) を受けた.

II. 結果

1. スクリーニングでの陽性割合と陽性例の特徴

計148検体の便培養検査が行われた. 渡航国別では中国が29%と最も多く, 渡航地域別でもアジアが84%と大多数を占めた (図1). これらの検体から VRE は検出されず, CPE が3検体 (2.0%) で検出された.

検出された CPE の遺伝子型はエジプト滞在歴のある12歳児で VIM 型, インド滞在歴のある11か月児で OXA-48-like 型, バングラデシュ滞在歴のある4歳児で NDM 型であった. 3例とも菌種は *Escherichia coli* であった. 全例で直近1年以内の海外渡航があり, VIM 型の症例でのみ海外での入院歴があった (表).

2. 対象基準の妥当性の評価

対象期間に検出された CPE は上記1. を除き18例であった. *Citrobacter freundii* が10例, *Enterobacter cloacae* が3例, *Klebsiella oxytoca* が2例, *Klebsiella pneumoniae* が1例であった. 18例すべてのカルバペネマーゼ遺伝子型は日本に多い IMP 型であった. 患者に海外入院歴・渡航歴はなかった.

3. スクリーニングにかかる費用・アウトブレイクとの費用対効果

1件あたりのスクリーニングに必要な費用は, 便培養検査は2,000円とし, 費やした个人防护具は10,156.8円 [(エプロン4.9円+グローブ31.9円) × (92回/日)] × 3(日) であり, 148件で計1,799,206円であった. 過去に当院で起こった

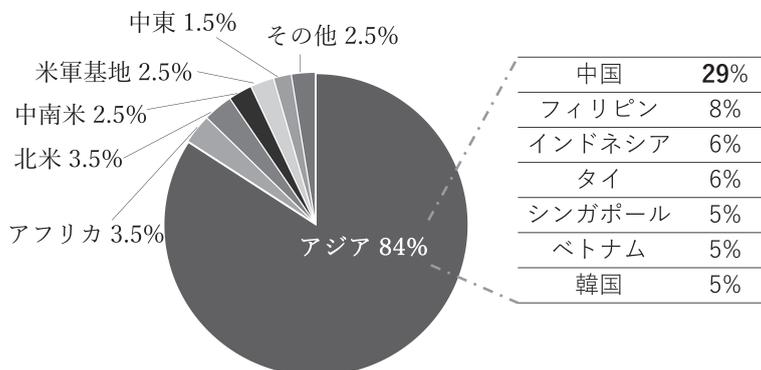


図1 渡航地域の割合, アジアの内訳

表 CPE 検出者の比較

年齢	12 歳	11 か月	4 歳
耐性菌, 菌種		CPE* (<i>E. coli</i>)	
耐性遺伝子	VIM 型	OXA-48 型	NDM 型
渡航地域 /	エジプト	インド	バングラデシュ
滞在期間	1 年以内に 3 週間	1 年以内に 3 か月	1 年以内に 5 か月
海外での入院歴	あり	なし	なし

*CPE : Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*

CPE のアウトブレイクについて, 11 か月間の病棟閉鎖期間の入院延患者数は 5,582 人日であった。前年の同期間 (月) の入院延患者数は 7,828 人日であり, 2,246 人日の減少であった。当院の当時の入院単価は 77,000 円で, 172,942,000 円の損失が推定された。

III. 考 察

今回の検討では海外渡航歴のある児の 2.0% から CPE が検出された。これは, 日本国内での CPE を含む CRE の分離率 0.32%, VRE 感染症 0.05% という低い水準³⁾を大きく上回る結果であった。検査対象者の渡航国の約 30% を中国が占めるが, 同国の CPE の割合は 10~20%⁵⁾と本スクリーニングの対象国のなかでは低く, 今回の検討では CPE の検出はなかった。一方, 渡航国としての割合としては低いが, CPE の割合が 50% 以上のインドやエジプト⁵⁾での滞在歴のある者からは CPE が検出された。これらのカルバペネマーゼ遺伝子型は VIM 型, OXA-48-like 型, NDM 型と日本では珍しく, 海外で流行のある

CPE であり海外からの持ち込みと考えられる。スクリーニングによって高度薬剤耐性菌の保菌患者を早期に察知し, 院内伝播を防ぐことは感染対策で有用と考えられる。

スクリーニング対象期間にスクリーニング以外の方法で検出された CPE 18 例はいずれも海外渡航歴, 入院歴を認めず, カルバペネマーゼ遺伝子型は日本に多い IMP 型であった。これらの CPE は海外から持ち込まれたものではないことが推測され, このスクリーニングの対象基準が適切であったと考えられた。ただし, 培養検査で検出されていない, また培養検査が施行されていない CPE 未検出例があった可能性はある。

当院のような小児病院は血液腫瘍患者や医療的ケア児など基礎疾患を有する児が多く, 耐性菌保菌およびその感染症発症での重症化のリスクが高い患者層であり, CPE や VRE の院内伝播が起こった際の影響は大きい¹⁰⁾。当院では海外からの CPE の持ち込み症例をきっかけに 2019 年からスクリーニングを開始した。予定入院の場合は入院 3 日前までに方法に示した対象者に外来でスク

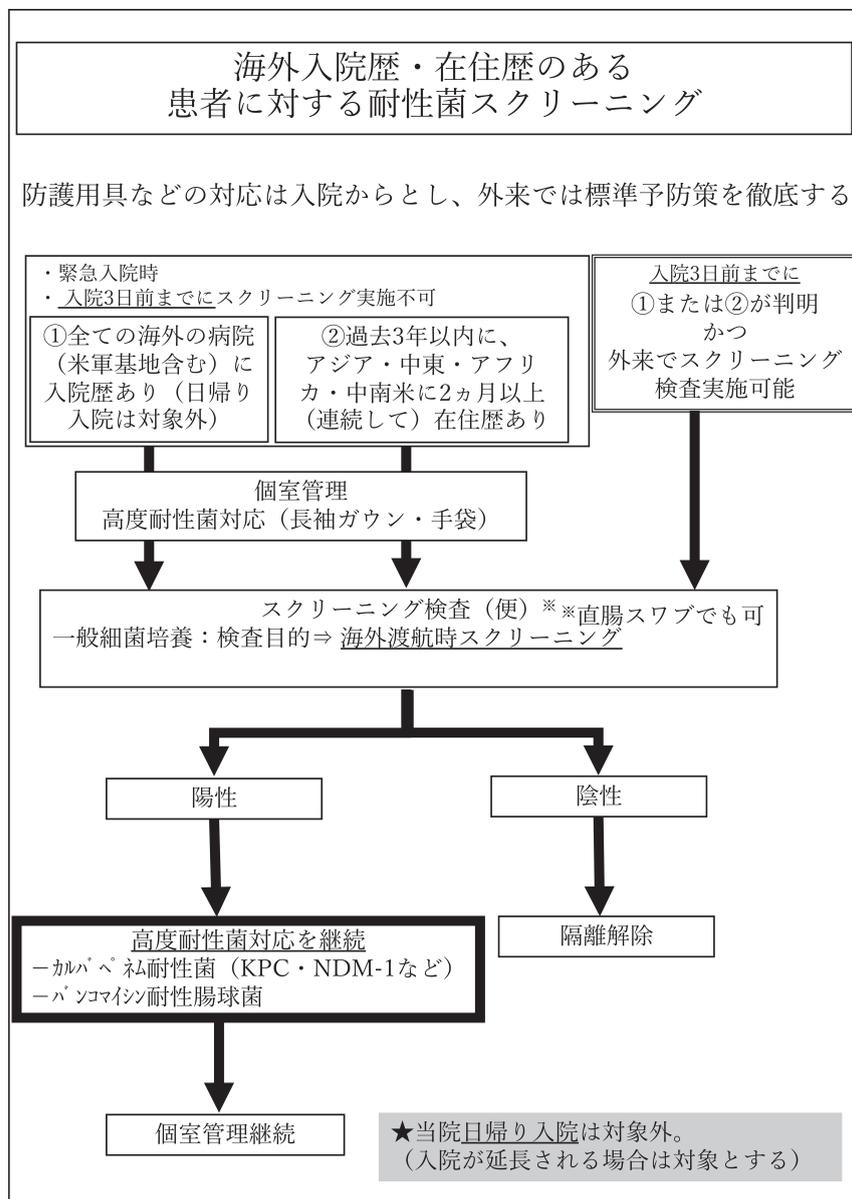


図2 当院における海外渡航歴のある小児の耐性菌スクリーニング

リーニング検査を提出する。外来でスクリーニング検査が提出できない場合や緊急入院の場合は、入院は個室隔離として接触感染対策を行ったうえでスクリーニング検査を提出する。スクリーニング検査で陰性の場合は隔離を解除し、陽性の場合には個室管理を継続する（図2）。このような海外渡航者の耐性菌スクリーニングは先進国を中心に行われている。フランスの報告では耐性菌が高頻

度にある地域にある国外の病院に24時間以上入院した者、または過去1年以内に国外での入院歴のある者を対象としてCPEとVREのスクリーニングを行っている¹¹⁾。

このスクリーニングの対象者の選定基準は大きな課題である。スクリーニング対象を拡大すると病床の逼迫やコスト面で病院の負担増加になり、煩雑な対象基準の設定も医療現場の混乱の懸念が

ある。本研究では約4年間で148検体のスクリーニングを行い、その費用は1,799,206円、1件の大規模アウトブレイクによる損失は172,940,000円と試算した。スクリーニングにかかる費用より1件の大規模アウトブレイクによる損失のほうがはるかに大きい。一方でスクリーニング後は陰性確認まで個室管理を行っており、それによる病床逼迫の影響は考慮できていない。CPEのアウトブレイク対応にかかる費用は、病院の規模や性質で大きく異なるが、英国からの報告では10か月間のアウトブレイクで€1,100,000を費やしたと報告されている¹²⁾。今回われわれは入院患者の減少に伴う損失のみ算出したが、実際には監視培養、接触予防策にかかる費用、CPE感染症が生じた場合の治療費などもある。CPE感染症1件にかかる治療費はUS \$ 22,484～66,031との海外の報告¹³⁾もあり、損失額は過小に見積もっている可能性がある。加えて、CPEは治療が難渋する耐性菌であり、保菌ではなくCPE感染症が生じてしまうとその死亡率は高い¹⁴⁾。予後としてもインパクトの高い耐性菌であり、そのためCPEは広く早期に探知し、感染対策を講じる必要がある。

当院では海外入院歴がない場合でも、長期の海外滞在をスクリーニング対象とし、今回の検討で検出されたCPEの3例のうち2例は海外での入院歴のない症例であった。他施設のスクリーニングでは海外入院歴や医療曝露歴を対象としていることが多く、海外入院歴のある小児を対象にした日本からの報告では、3/34例(8.8%)がCPE, VREの高度薬剤耐性菌を保有していた¹⁵⁾。今回の報告に比べはるかに高い割合だが、海外での抗菌薬使用や医療曝露歴といったリスクの高い因子をもつ小児患者を対象としていたためと考えられる。薬剤耐性菌は医療環境だけでなく、食事や環境中にも多く存在しており、これらも耐性菌伝播に寄与している要因と考えられている^{16,17)}。したがって、CPE 1件あたりのアウトブレイクの影響を考えると、より見逃しが少なくなるよう、海外入院歴がない場合も長期の海外滞在など、耐性菌保菌のリスクがあればスクリーニング対象に含めるべきと考える。対象となる時期や期間に関して、スクリーニング開始当初は渡航時期を限定し

なかった。しかし渡航後の時間経過で保菌率は低下すること⁸⁾がわかっており、また本研究でのCPE検出患者全例で1年以内の渡航歴であった。以上より、今後、対象者を渡航後1年以内の患者へ変更することを検討している。

CPEアウトブレイクの影響は病院の規模や性質、患者層に大きく左右される。対象基準は病院への負担とのバランスをみながらも、今後の耐性菌の国際的な状況を鑑みつつ、スクリーニングを継続していく必要がある。

利益相反：舟越葉那子の配偶者がファイザー株式会社社の被雇用者である。その他の著者は本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。

本論文の要旨は、第55回日本小児感染症学会総会・学術集会(令和5年11月,愛知)で発表した。

文 献

- 1) Logan LK, Weinstein RA : The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis* 215 (Suppl 1) : S28-S36, 2017
- 2) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業：“2016年1月～12月年報(全集計対象医療機関)院内感染対策サーベイランス 検査部門”. https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf (参照2024/03/31)
- 3) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業：“2021年1月～12月年報(全集計対象医療機関)院内感染対策サーベイランス 検査部門【入院検体】”. https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2021/3/1/ken_Open_Report_202100.pdf (参照2024/03/31)
- 4) Shrestha S, Kharel S, Homagain S, et al : Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Asia-A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 46 : 1226-1237, 2021
- 5) Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al : Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399 (10325) : 629-655, 2022

- 6) 外務省：“国・地域”. <https://www.mofa.go.jp/mofaj/area/index.html> (参照 2024/03/31)
- 7) Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, et al : High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. *Am J Infect Control* 44 : e257-e259, 2016
- 8) Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, et al : Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 26 : 744-758, 2013
- 9) Cohen B, Hyman S, Rosenberg L, et al : Frequency of patient contact with health care personnel and visitors: implications for infection prevention. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 38 : 560-565, 2012
- 10) Ito K, Honda H, Yoshida M, et al : A metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae outbreak from a contaminated tea dispenser at a children's hospital in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol* 40 : 217-220, 2019
- 11) Lepelletier D, Andreumont A, Grandbastien B : 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* 18 : 344-351, 2011
- 12) Otter JA, Burgess P, Davies F, et al : Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect* 23 : 188-196, 2017
- 13) Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, et al : Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect* 23 : 48, e9-48, e16, 2017
- 14) Paniagua-García M, Bravo-Ferrer JM, Pérez-Galera S, et al : Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). *Clin Microbiol Infect* 30 : 223-230, 2024
- 15) Uda K, Funaki T, Shoji K, et al : High proportion of multidrug-resistant organisms in children hospitalized abroad. *Am J Infect Control* 48 : 578-580, 2020
- 16) da Costa PM, Loureiro L, Matos AJF : Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: the interface between humans, animals and the environment. *Int J Environ Res Public Health* 10 : 278-294, 2013
- 17) Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, et al : Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study) : a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 17 : 78-85, 2017

Multidrug-resistant organisms screening for expatriate children

Nobuhiro KANE¹⁾, Hanako FUNAKOSHI¹⁾, Meiwa SHIBATA¹⁾
Tomoyuki TAME²⁾, Kazue KINOSHITA³⁾, Yuho HORIKOSHI¹⁾

- 1) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 2) *Division of Laboratory, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 3) *Division of Molecular Laboratory, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

<Introduction> Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* (CPE) and Vancomycin-Resistant *Enterococci* (VRE) are significant threats to hospital infection control. This study aimed to evaluate the feasibility and cost-effectiveness of screening for these multidrug-resistant organisms (MDROs) in pediatric patients with recent international travel history.

<Methods> Children aged 18 years or younger with an expatriate history were enrolled in this study retrospectively at Tokyo Metropolitan Children's Medical Center between January 2019 and April 2023. Stool cultures were performed for patients with a history of hospitalization or residence while being abroad. Genotyping of carbapenemases and VREs was performed using polymerase chain reaction (PCR) for confirmation. Information about CPE cases detected outside the screening program was extracted from electronic medical records. A cost-effectiveness analysis of the screening program was performed.

<Results> A total of 148 children underwent screening. CPE and VRE were detected in three (2.0%) and none, respectively. Genotyping revealed VIM, OXA-48-like, and NDM. One child had a history of hospitalization while being abroad. CPE cases detected outside the screening program were all IMP-type, without hospitalization or residence abroad. The cost of the screening program during the above period was approximately 1.8 million yen, while the estimated cost of a single large-scale outbreak was calculated at 172.94 million yen. <Conclusion> Screening for multidrug-resistant organisms in children with an expatriate history may help to prevent nosocomial infections.

Key words : CPE, expatriate, hospital-acquired infection, antibiotic-resistant bacteria, screening

(受付 : 2024 年 4 月 21 日, 受理 : 2025 年 3 月 22 日, 受付 No. 1071)

* * *