

ニューキノロン低感受性菌を分離した腸チフスの2症例

東京都立駒込病院感染症科¹⁾, 同 小児科²⁾, 同 臨床検査科³⁾足立 拓也¹⁾ 増田 剛太¹⁾ 今村 顕史¹⁾ 味澤 篤¹⁾
根岸 昌功¹⁾ 高山 直秀²⁾ 滝永 和美³⁾ 高野さかえ³⁾

(平成12年7月17日受付)

(平成12年10月17日受理)

Key words: *Salmonella* Typhi, multidrug resistance, fluoroquinolones

序 文

現在, 腸チフスに対し, 本邦ではニューキノロン剤がその優れた抗菌活性から標準的治療薬として推奨されているが¹⁾, 1990年代半ばから東南アジア²⁾, 中央アジア³⁾, インド亜大陸⁴⁾を中心に, ニューキノロンが無効である症例の報告が相次いでいる.

今回都立駒込病院では, インドからの来日者に発症したニューキノロン低感受性腸チフス2例を経験したが, 今後の本疾患の治療を考えるうえで重要と思われるため, ここに報告する.

症 例

症例1: 38歳, インド人男性.

主訴: 発熱, 下痢.

既往歴: 特記すべきことなし.

生活歴: 8年前より日本在住.

現病歴: 1999年6月28日から7月31日までインドに滞在後, 再来日した. 8月12日から38~40に発熱し, 21日から一日5~6回の水様下痢が始まった. 8月23日, 精査のため当院に入院した.

現症: 体重60kg. 体温40.6. 脈拍100/分. 血圧120/62mmHg. 意識清明. 心音純. 肺音清. 肝脾腫なし. 表在リンパ節腫大なし. 発疹なし.

入院時検査成績 (Table 1): 白血球数は正常で

Table 1 Laboratory data on admission

	Case 1	Case 2
CBC		
WBC	(/ μ L) 7,900	4,900
Stab	(%) 0	44
Seg	(%) 70	26
Lymph	(%) 22	20
Mono	(%) 8	7
Atyp. Lymph	(%) 0	3
RBC	($\times 10^4$ / μ L) 486	457
Hb	(g/dL) 12.7	11.8
Hct	(%) 38.3	35.6
Plt	($\times 10^4$ / μ L) 8.7	9.9
Biochemistry		
TP	(g/dL) 6.8	6.4
Alb	(g/dL) 3.1	
Na	(mEq/L) 137	131
K	(mEq/L) 4.1	3.6
Cl	(mEq/L) 102	94
UN	(mg/L) 12	7
Cr	(mg/L) 1.0	0.3
AST	(IU/L) 229	71
ALT	(IU/L) 242	39
LDH	(IU/L) 664	418
T.Bil	(mg/dL) 1.0	0.4
Glc	(mg/dL) 96	119
CRP	(mg/dL) 14.9	4.3

あったが, CRP 14.9mg/dLと著明高値を示した. また, 血小板減少と肝障害を認めた.

臨床経過 (Fig. 1): 入院時の血液と便から *Salmonella* Typhi が検出された. 薬剤感受性は, アンピシリン (ABPC) 耐性, クロラムフェニコール

Fig. 1 38yr., M. Typhoid fever

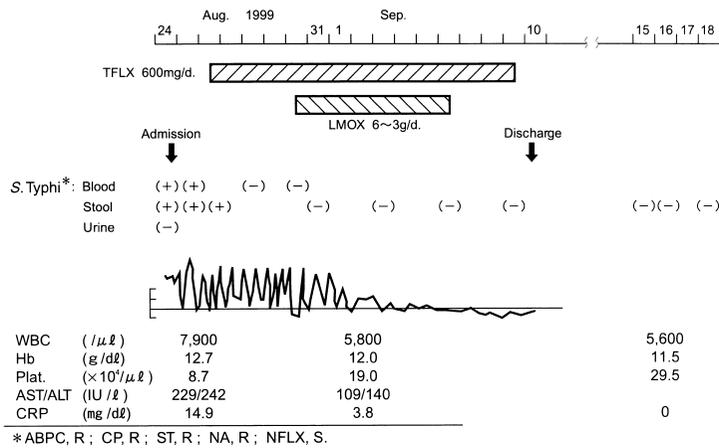
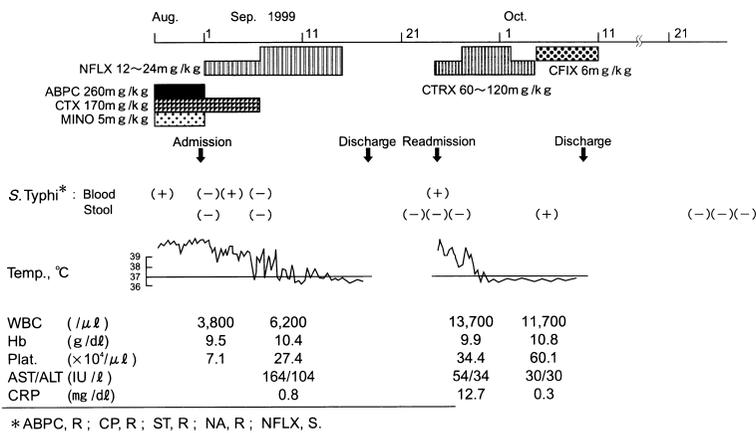


Fig. 2 6yr., F. Typhoid fever



(CP)耐性，ST 合剤耐性，ナリジクス酸 (NA)耐性であった。トスフロキサシン (TFLX) 600mg/日の経口投与を開始したが4日後も発熱は変わらず，NA 耐性であることと合わせニューキノロン低感受性菌と判断し，薬剤感受性の結果より第三世代セフェムのラモキシセフ (LMOX) 静注を併用した。翌日から解熱傾向となり，LMOX は7日間，TFLX は14日間で治療を終了した。退院後，便培養は3回連続で陰性と，菌消失を確認した。

症例2：6歳，インド人女児。

主訴：発熱。

平成13年1月20日

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：2年前より日本在住。

現病歴：1999年6月7日から8月21日までインド滞在の後，再来日した。8月23日から発熱，嘔気，食欲低下あり。27日に他院で急性腸炎と診断され，抗菌薬 ABPC，セフォタキシム (CTX)，ミノサイクリン (MINO) で治療されたが症状は改善しなかった。血液からグラム陰性桿菌が検出され，8月31日，腸チフスの疑いで当院に転院した。

現症：体重 16.1kg。体温 40.6。脈拍 126/分。血圧 66mmHg (触診)。意識清明，心音純。肺音清。肝脾腫あり。表在リンパ節腫大なし。発疹なし。

Table 2 Agar dilution MICs of selected antimicrobial agents for 54 clinical isolates of *S. Typhi* obtained at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital from 1982 to 1999 : Comparison with respect to ABPC, CP, TMP and NA susceptibility

Antimicrobial agent	Group*	No. of strains	MIC (μg/ml)															
			0.016	0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	
ABPC	I	49					27	17	5									
	II	2																2
	III	3																3
CTX	I	49	2	31	16													
	II	2			2													
	III	3			3													
CP	I	49								8	41							
	II	2																2
	III	3																3
NA	I	49								48	1							
	II	2								2								
	III	3												2				1
TFLX	I	49	48	1														
	II	2	2															
	III	3			3													
TMP	I	49		4	21	23	1											
	II	2																2
	III	3																3

* Group I includes 49 strains susceptible to ABPC, CP, TMP and NA ;

Group II includes 2 strains resistant to ABPC, CP and TMP, and susceptible to NA ;

Group III includes 3 strains resistant to ABPC, CP, TMP and NA ;

入院時検査成績 (Table 1) : 白血球数は正常 . ただし著しい核の左方移動あり . CRP は上昇していた . 血小板減少と肝障害を認めた .

臨床経過 (Fig. 2) : 前院での血液からの検出菌は *S. Typhi* と同定され , 感受性は ABPC 耐性 , CP 耐性 , ST 合剤耐性 , NA 耐性であった . ノルフロキサシン (NFLX) 12mg/kg/日の経口投与を開始し , 全身状態は改善したものの発熱は変わらず , NFLX を倍量にしたところ 3 日後から解熱傾向となった . NFLX は 14 日間で終了し , 超音波検査で胆道に異常のないことを確認し , 退院とした . しかし抗菌薬終了 9 日後に再び 40 °C に発熱し , 血液から再び *S. Typhi* が検出されたためセフトリアキソン (CTRX) 静注を開始し , 今回は比較的速やかに解熱した . CTRX 10 日間投与ののちセフィキシム (CFIX) 経口投与に切替え , 退院とした . その後の便培養で菌消失を確認した .

表 (Table 2) に , 今回の 2 症例も含め , 当院で

1982 年から 1999 年までに検出されたチフス菌 54 株について , 各種抗菌薬の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration : MIC) を示した . 薬剤感受性は検出された年代によって傾向が異なり , これらを便宜上 3 群に分類した . Group I は , 従来の多くのチフス菌にみられる多剤感受性のパターンで , ABPC 0.25 ~ 1μg/mL , CP 2 ~ 4 μg/mL , トリメトプリム (TMP) 0.03 ~ 0.25μg/mL とそれぞれの治療薬は臨床効果が期待される数値を示した . Group II は , 1990 年代になり出現した , それまで治療の中心であった ABPC , CP , TMP にいずれも耐性を示すがキノロン系には感受性の 2 株である . Group III は , 今回のインド亜大陸で感染したと思われる , ABPC , CP , TMP のみならず NA にも耐性を示す , 再発時も含めた 3 株である . これらは従来の感受性菌と比較し NA に対する MIC が 64μg/mL 以上と著明高値で , ニューキノロンの一剤 TFLX に対しても , 感受性菌の

0.016~0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と比較し0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示した。臨床的にニューキノロン治療に抵抗性であったことに相当する所見と思われた。

考 察

腸チフスの治療薬は、従来はCPやABPCが中心であったが、1980年代末頃からCP、ABPC、ST合剤にいずれも耐性のいわゆる multidrug-resistant (MDR) *S. Typhi* が東南アジアやインド亜大陸を中心に目立って増加し、シプロフロキサシン (CPFX) の有用性が報告されて以来⁵⁾、腸チフスの治療は強い抗菌力と除菌の確実性、さらに副作用が少ないことからニューキノロン剤が第一選択とされてきた。

1990年代になり、チフス菌150例のうちMDR *S. Typhi* は78%に上ること、またNA耐性チフス菌が12%存在することがベトナムから報告された⁶⁾。MDR strainの耐性獲得機序はプラスミド由来であるのに対し、NA耐性はキノロンの標的部であるDNA gyraseをコードする染色体遺伝子 *gyr A* の変異により獲得されること、またNA耐性菌をニューキノロンの一剤オフロキサシン (OFLX) で治療した場合、NA感受性菌に比較し解熱が遅れ、かつ高率に再治療が必要で (NA感受性菌1%に対し33%)、OFLXに対するMICは0.125~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇しており (NA感受性菌はOFLXに対してもMIC 0.03~0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低値)。これらNA耐性菌はニューキノロンに対しても低感受性であることが分かってきた²⁾。

1997年、それまで内戦が続いていた中央アジアの一国タジキスタンの首都ドゥシャンベで、死者95名を含む発症者8,000人以上の腸チフスの流行があり、そのうち82~93%は、NA耐性かつCPFXに対してもMIC 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低感受性を示していた³⁾。ほとんどはMDR strainでもあった。薬剤感受性からは投与された抗菌薬の有効性は疑問であるが、死亡率は1%と比較的低く、原因は公共上水道の汚染によるものと判明し、浄水ラインの水質管理と飲用水煮沸キャンペーンの結果、腸チフスの発症率は激減した⁷⁾。

同様のNA耐性、ニューキノロン低感受性チフス菌は、ベトナムでは76%⁸⁾、インドでは60%⁴⁾に

上がることが報告されている。

Atkinsらはニューキノロン低感受性チフス菌の特徴として、CPFXを例にMICは0.25~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇していること (感受性菌は通常0.0075~0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、ただし米国臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS) によるCPFXのブレイクポイント1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に基づく「感受性」と判定されてしまうこと、こうしたMIC 0.25~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の症例ではCPFXで治療しても臨床的に奏効しないこと、を指摘している⁹⁾。

腸チフスの治療薬として、セフィキシム¹⁰⁾やアジスロマイシン¹¹⁾はそれぞれ有効性が報告されており、ニューキノロンで臨床効果が得られない場合、代替経口薬として検討すべきものである。

抗菌療法以外の予防として、米国では従来の経口生菌ワクチンにかわり、小児や妊婦にもリスクの低いVi莢膜多糖類抗原由来のワクチンが登場し、腸チフス流行地への旅行者の感染対策として注目されている¹²⁾。

国境を越えた人的交流に伴い、薬剤耐性腸チフスの症例は今後増加し、治療に苦慮する例も増加するものと予想される。ニューキノロン低感受性菌に関しては、ディスク法でNA耐性である点、ニューキノロンで解熱しない点が診断の手がかりとなるため、こうした症例ではさらにMICの測定と、時期を逃さない治療方針変更の判断が必要である。

文 献

- 1) 栗村 統: チフス性疾患に対するニューキノロン系抗菌薬療法. 入交昭一郎, 斎藤 誠, 中谷林太郎, 松原義雄監修, 日本の感染性腸炎II, 菜根出版, 東京, 1997; 199-210.
- 2) Wain J, Hoa NTT, Chinh NT *et al.*: Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. Clin Infect Dis 1997; 25: 1404-1410.
- 3) Murdoch DA, Banatvala NA, Bone A, Shiosmatuloev BI, Ward LR, Threlfall EJ: Epidemic ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* in Tajikistan. Lancet 1998; 351: 339.
- 4) Chitnis V, Chitnis D, Verma S, Hemvani N: Multidrug-resistant *Salmonella typhi* in India. Lancet 1999; 354: 514.

- 5) Rowe B, Threlfall EJ, Ward LR : Spread of multi-resistant *Salmonella typhi*. Lancet 1990 ; 336 : 1065.
- 6) Vinh H, Wain J, Hanh VTN *et al.* : Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children. Antimicrob Agents Chemother 1996 ; 40 : 958-961.
- 7) Mermin JH, Villar R, Carpenter J *et al.* : A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. J Infect Dis 1999 ; 179 : 1416-1422.
- 8) Parry C, Wain J, Chinh NT, Vinh H, Farrar JJ : Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam. Lancet 1998 ; 351 : 1289.
- 9) Atkins BL, Gottlieb T : Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever [letter]. JAMA 1998 ; 279 : 579-580.
- 10) Phuong CXT, Kneen R, Anh NT *et al.* : A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect Dis J 1999 ; 18 : 245-248.
- 11) Girgis NI, Butler T, Frenck RW *et al.* : Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999 ; 43 : 1441-1444.
- 12) Licciardone J : Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever [letter]. JAMA 1998 ; 279 : 579-580.

Two Cases of Typhoid Fever with Reduced Susceptibility to Fluoroquinolones

Takuya ADACHI¹⁾, Gohta MASUDA¹⁾, Akifumi IMAMURA¹⁾, Atsushi AJISAWA¹⁾,
Masayoshi NEGISHI¹⁾, Naohide TAKAYAMA²⁾, Kazumi TAKINAGA³⁾
& Sakae TAKANO³⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Two separate febrile Indian patients who reside in Japan and had recently returned from their country were diagnosed as suffering from typhoid fever. Fluoroquinolone therapy was clinically ineffective and the addition of a third-generation cephalosporin was required in each case. Each strain of *Salmonella Typhi* was resistant to nalidixic acid *in vitro* and also showed higher minimal inhibitory concentration to other quinolones than usual susceptible strains. Similar cases of typhoid fever responding poorly to quinolone treatment have been observed in the Indian subcontinent, south-east Asia and central Asia since the early 1990s, and potential spread by travelers into Japan is of serious concern. Although quinolones still remain the drugs of choice for treatment of typhoid fever, physicians should be aware of the possibility and implications of clinical treatment failure.

[J.J.A. Inf. D. 75 : 48 ~ 52, 2001]