

## [原 著]

都立墨東病院で1997年から2003年に分離されたナリジクス酸耐性チフス菌、  
パラチフスA菌の動向福家 淳<sup>1)</sup>・原嶋由佳理<sup>1)</sup>・志宇知有香<sup>1)</sup>・櫻田政子<sup>1)</sup>・柏 真知子<sup>1)</sup>・大西健児<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 都立墨東病院検査科<sup>2)</sup> 都立墨東病院感染症科

(平成16年4月26日受付, 平成16年8月16日受理)

1997年から2003年までの7年間で、18例の腸チフス患者から18株の *Salmonella* Typhi を、パラチフス患者から14株の *Salmonella* Paratyphi A を分離した。そのうち *S. Typhi* の8株、*S. Paratyphi A* の6株が nalidixic acid (NA) に耐性であった。これらNA耐性菌の ciprofloxacin に対するMIC値は0.125~1 µg/ml であり、ニューキノロン系抗菌薬低感受性菌に分類された。NA感受性群では全18例がニューキノロン系抗菌薬の単剤投与で治療されたのに対し、NA耐性群は6例がニューキノロン系抗菌薬の単剤投与、2例がセフェム系抗菌薬の単剤投与、他の6例が2種類の抗菌薬で治療された。NA感受性群では再発例がなかったが、NA耐性群2例に再発が認められた。NA感受性群では平均有熱日数が3.8日であるのに対し、NA耐性群では6.3日であり、*F*-検定においても有意差が認められた ( $p=8.8\times 10^{-6}$ )。またニューキノロン系抗菌薬の単剤投与症例においても、NA感受性群で3.8日、NA耐性群で5.5日であり、有意差が認められた ( $p=8.2\times 10^{-6}$ )。

**Key words:** *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi A, ナリジクス酸

## 序 文

腸チフスはチフス菌 (*Salmonella* serovar Typhi, *Salmonella* Typhi, *S. Typhi*)、パラチフスはパラチフスA菌 (*Salmonella* serovar Paratyphi A, *Salmonella* Paratyphi A, *S. Paratyphi A*) の感染症であるが、症状や起原因菌の性状が類似するため同一の疾患群として扱われることが多い。これらに対する治療薬は、従来は ampicillin (ABPC) や chloramphenicol (CP) が中心であったが、1980年代末頃より ABPC や CP などに耐性を獲得した多剤耐性チフス菌 (multidrug-resistant *S. Typhi*, MDRST) による腸チフス患者が東南アジアやインド亜大陸を中心に増加した。その後、MDRST の検出率は低下したものの、現在でもインド亜大陸、中央アジアなどで流行し、集団発生を引き起こすこともある。これら MDRST の出現後、

強い抗菌力や副作用の少なさからニューキノロン系抗菌薬が第一選択薬とされてきたが<sup>1)~3)</sup>、1990年代になると nalidixic acid (NA) に耐性を示し、ニューキノロン系抗菌薬に低感受性の *S. Typhi* がベトナムなどから報告されるようになった<sup>4)</sup>。わが国でもNA耐性菌による腸チフス、パラチフスが見られるようになり、臨床現場では大きな問題となっている。今回は1997年から2003年にかけて当院で検出された *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の抗菌薬への耐性化の状況や、治療開始後発熱期間についてNA耐性群の患者とNA感受性群の患者で比較検討したので報告する。

## 材料と方法

## 1) 薬剤感受性試験および患者背景

1997年から2003年に当院検査科に提出された検体(便および血液)より分離された18株の *S. Typhi*, 14株の *S. Paratyphi A* を使用菌株とし、薬剤感受性試験には市販の感受性ディスク(栄研KBディスク、ベクトン・ディッキンソンディスク)を用いてNCCLS法に準拠した方法で実施した。1患者から1株の *S. Typhi* あるいは *S. Paratyphi A* を分離した。

著者連絡先: (〒130-8575) 東京都墨田区江東橋4-23-15  
都立墨東病院検査科  
福家 淳  
TEL: 03-3633-6151 (内線2513)  
FAX: 03-4461-6265

使用薬剤は ABPC, streptomycin (SM), tetracycline (TC), CP, sulfamethoxazole trimethoprim (ST), NA の 6 種薬剤である。また, ciprofloxacin (CPFX) は E test (アスカ純薬) 法で実施した。

S. Typhi を分離した 18 名の腸チフス患者, S. Paratyphi A を分離した 14 名のパラチフス患者の推定感染地, 年齢, 性別を診療録で検索した。

## 2) 治療経過

有熱患者を NA 耐性株の患者群と NA 感受性株の患者群に分類し, 各群の治療経過を, 使用抗菌薬の種類, 治療開始から解熱までの日数 (有熱日数), 再発状況について診療録を用いて解析した。

## 結 果

### 1) 薬剤感受性試験および患者背景

表 1 に薬剤耐性 S. Typhi, S. Paratyphi A の分離年, 耐性を示した薬剤, 分離症例数を示した。S. Typhi は 1999 年, S. Paratyphi A は 1997 年から NA 耐性株が検出されている。1999 年以降 NA 耐性株は毎年検出されており, 合計すると NA 耐性群は 14 株であり, NA 感受性群は 18 株であった。2001 年に

ABPC, SM, TC, ST, CP, NA の 6 薬剤すべてに耐性を示す, また, 2002 年に ABPC, SM, TC, ST, CP の 5 薬剤すべてに耐性を示す多剤耐性型の S. Typhi が 1 株ずつ検出された。NA 感受性株, 耐性株にかかわらず, 多剤耐性型 S. Typhi を除き, ABPC, SM, TC, ST, CP に耐性を示した菌株は認められず, CPFX にも耐性株は認められなかった。しかし, CPFX の MIC 値を比較すると NA 感受性群では 0.004~0.032  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布しており, NA 耐性群では 0.125~1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布していた。

S. Typhi を検出した 18 症例中 15 例 (83%) が海外での感染と考えられ, また, S. Paratyphi A を検出した 14 症例中 12 例 (86%) が海外での感染と考えられた。表 2 に NA 耐性群と NA 感受性群の推定感染地を示した。両群ともにインドで感染したと推定される症例が最も多かった。

表 3 に NA 耐性と感受性群別の年齢分布を示した。患者年齢は, 腸チフス, パラチフスともに 20 代が最も多く, 腸チフスで全体の 50%, パラチフスで全体の 43% を占めていた。性別では両疾患ともに男性が多く, どちらも 70% 以上を占めていた。また, 国内感

表 1 薬剤耐性 S. Typhi, S. Paratyphi A 分離年, 耐性薬剤および症例数

年	S. Typhi (n=18)		S. Paratyphi A (n=14)	
	耐性薬剤	例数	耐性薬剤	例数
1997			NA	1
1998				
1999	NA	2		
2000	NA	1		
2001	ABPC, SM, TC, ST, CP, NA	1	NA	1
2002	ABPC, SM, TC, ST, CP	1	NA	1
	NA	1		
2003	NA	3	NA	3

NA: nalidixic acid, ABPC: ampicillin, SM: streptomycin, TC: tetracycline, ST: sulfamethoxazole trimethoprim, CP: chloramphenicol

表 2 S. Typhi, S. Paratyphi A 検出患者の推定感染地

	S. Typhi (n=18)		S. Paratyphi A (n=14)	
	NA 耐性	NA 感受性	NA 耐性	NA 感受性
インド	5	4	4	1
インドネシア		2	インドネシア	3
ネパール	1		ネパール	1
アフガニスタン		1	イラン	1
台湾		1	フィリピン	1
中央アジア	1		ベトナム	1
日本	1	2	日本	1

NA: nalidixic acid

表3 S. Typhi, S. Paratyphi A 検出患者の年齢と性別

	患者の年齢 (歳)				男女比 (M:F)
	20-29	30-39	40-49	50-59	
S. Typhi (n=18)					
NA 耐性	5	3			] =16:2
NA 感受性	4	1	3	2	
S. Paratyphi A (n=14)					
NA 耐性	4			2	] =10:4
NA 感受性	2	2	3	1	

NA: nalidixic acid

表4 当院入院後に投与した抗菌薬

抗菌薬名 (1 日投与量)		NA 耐性 (n=14)	NA 感受性 (n=18)
初回時		症例数	症例数
単剤投与	TFLX (600 mg)	3	13
	LVFX (400-500 mg)	3	5
	CTRX (2 g)	1	
	CTX (2 g)	1	
2 剤投与	TFLX (600 mg)+CP (1.0-2.0 g)	2	
	TFLX (600 mg)+LVFX (400 mg)	1	
	TFLX (600 mg)+CTRX (2 g)	1	
	LVFX (400-600 mg)+CTRX (2 g)	2	
再発時	LVFX (400 mg)+CMZ (2 g)	1	
	AZM (500 mg)+CTRX (2 g)	1	

TFLX: tosufloxacin, LVFX: levofloxacin, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, CP: chloramphenicol, CMZ: cefmetazole, AZM: azithromycin

染の 3 例を除き, 29 例に入院時の発熱を認めた。

## 2) 治療経過

表 4 に当院入院後に投与した抗菌薬を示した。NA 感受性群では全 18 例にニューキノロン系抗菌薬の単剤投与が行われた。NA 耐性群では全 14 症例中 8 例で抗菌薬の単剤投与が行われ, そのうちの 6 例にニューキノロン系抗菌薬の単剤投与が行われた。治療後の再発は NA 耐性群の 2 例に認められ (14 例中 2 例: 全 NA 耐性群の 14%), 再発後の使用抗菌薬は 2 例ともに 2 剤投与であった。

NA 感受性群 (18 例中 16 例) と NA 耐性群 (14 例中 13 例) において有熱日数を比較した結果を図 1 に示した。NA 感受性群では平均有熱日数が 3.8 日 (2~6 日; 中央値 4 日) であるのに対し, NA 耐性群では 6.3 日 (3~13 日; 中央値 5 日) であり,  $F$ -検定においても有意差が認められた ( $p=8.8 \times 10^{-6}$ )。また, ニューキノロン系抗菌薬単剤投与症例における有熱日数も図 1 に示した。ニューキノロン系抗菌薬単剤投与症例に限定しても, NA 感受性群 (18 例中 16 例) で

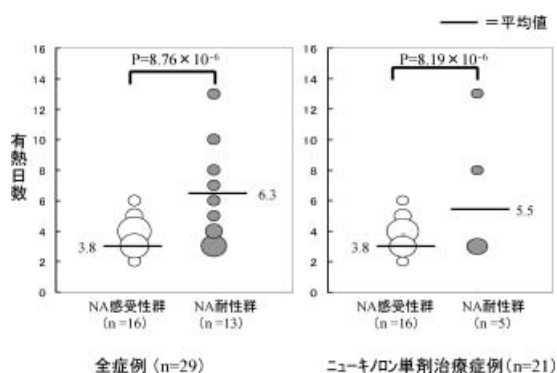


図1 Nalidixic acid (NA) 感受性・耐性群における有熱日数の比較

は 3.8 日 (2~6 日; 中央値 4 日), NA 耐性群 (14 例中 5 例) では 5.5 日 (3~13 日; 中央値 3 日) となり有意差が認められた ( $p=8.2 \times 10^{-6}$ )。

## 考 察

NA に耐性を示す *S. Typhi* は、ベトナムで 78%、インドで 60% に上ることが 1998 年と 2002 年にそれぞれ報告されている<sup>5),6)</sup>。一方、ヨーロッパ諸国で分離された *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の NA 耐性株は 1990 年代後半において 20% であるが、NA 耐性株の割合は急激に増加している<sup>7)</sup>。このように地域により割合は異なるものの、世界規模で NA 耐性株は増加の一途をたどっている。当院は、救命救急センターや NICU を備えた全 792 床の第一種感染症指定医療機関であるが、1997 年から 2003 年までに *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* が検出された全 32 例中 24 例 (75%) は紹介入院であった。また、検出された NA 耐性株は *S. Typhi* で全 18 例中 8 例 (44%)、*S. Paratyphi A* で全 14 例中 6 例 (43%) であり、全 32 例中では 14 例 (44%) を占めている。これは国立感染症研究所細菌部の調査結果とも類似した割合であるが<sup>8)</sup>、そのうち *S. Typhi* 3 例・*S. Paratyphi A* 3 例の計 6 例は 2003 年に集中していることから、今後も NA 耐性株の割合は増加していくものと思われる。

NA 耐性株は、キノロンの標的部位である DNA gyrase をコードする染色体遺伝子 *gyrA* の変異により耐性を獲得するため、NA の MIC が高い菌株はニューキノロン系抗菌薬においても MIC が高いことが報告されている<sup>9)</sup>。また、*gyrA* の 83 位または 87 位のいずれかに点変異が起こることにより耐性を獲得するだけでなく、83 位と 87 位の二重変異を持つ菌はさらに高度な耐性を獲得するとも報告されている<sup>8)</sup>。今回検出された NA 耐性 *S. Typhi* は、CPFX では MIC が 0.25~1 µg/ml に上昇しているが、NCCLS でのブレイクポイントでは「感受性」と判定されてしまう。そのため、NCCLS では NA 耐性 *S. Typhi* を検出できる NA の感受性試験を推奨しつつ、ニューキノロン系抗菌薬による治療での根治は困難であることも指摘している<sup>10),11)</sup>。また、NA 耐性株への CPFX 投与治療は臨床的に奏効しないとの報告もある<sup>12)</sup>。今回は、NA の MIC 値の測定や、遺伝子解析は行っていないものの、NA 耐性株の CPFX での MIC 値は 0.125~1 µg/ml であり、すべてニューキノロン系抗菌薬低感受性菌に分類された。また我々の症例で NA 耐性群では NA 感受性群と比較して、ニューキノロン系抗菌薬単剤投与例で有熱日数の増加を認めた。このことから、NA 感受性菌と比較して、NA 耐性でニューキノロン系抗菌薬低感受性菌に対する治療では、NA 感受性菌に対する治療に比べて、ニューキノロン系抗菌薬単剤投与は臨床的な有用性が劣ると考えられた。

当院では MDRST 検出患者を 2 例認めており (2001 年: NA 耐性株 1 例, 2002 年: NA 感受性株 1 例)、推定感染地はインドとアフガニスタンであった。しかし、治療にあたっては共に LVFX の単剤治療で再発もなく治癒したが、これらの MDRST がニューキノロン系抗菌薬に耐性を示すこととなれば、臨床上重大な脅威となると思われる。また、NA 耐性、ニューキノロン系抗菌薬低感受性菌が検出された際の抗菌薬療法としては、有熱期間は長くなるものの、今回報告したようにニューキノロン系抗菌薬の単剤投与でも治療可能な症例が多数存在する。しかし、より確かな治療効果を期待して、ニューキノロン系抗菌薬と第 3 世代セフェム剤の併用投与を推奨する考えもある<sup>2)</sup>。バングラデシュでは第 3 世代セフェム薬である CTRX に耐性を示す *S. Typhi* が 1999 年に報告されている<sup>13)</sup>。腸チフス、パラチフスともに、海外で感染した患者がほとんどを占める状態であり、国内のみならず海外でのキノロン系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬に低感受性や耐性を示す *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の動向に注意する必要がある。

## 文 献

- 1) Ohnishi, K., K. Kimura, G. Masuda, et al. 2000. Oral administration of fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and paratyphoid fever in Japan. *Int. Med.* 39: 1044-1048.
- 2) 小花光夫. 2003. 腸管感染症における抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* 12: 37-42.
- 3) 栗村 統. 1997. チフス性疾患に対するニューキノロン系抗菌薬療法. 日本の腸管感染症 II, p. 199-210.
- 4) Vinh, H., J. Wain, V. T. N. Hanh, et al. 1996. Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 958-961.
- 5) Parry, C., J. Wain, N. T. Chinh, et al. 1998. Quinolone-resistant *Salmonella Typhi* in Viet Nam. *Lancet* 351: 1289
- 6) Kapil, A., Das B. Renuka. 2002. Nalidixic acid susceptibility test to screen ciprofloxacin in *Salmonella Typhi*. *Indian J. Med. Res.* 115: 49-54.
- 7) Threlfall, E. J., I. S. Fisher, C. Berghold, et al. 2003. Trends in antimicrobial drug resistance in *Salmonella Enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A isolated in Europe, 1999-2001. *Int. J. Antimicrob. Agents* 22: 487-91.
- 8) Hirose, K., K. Tamura, H. Watanabe, et al. 2001. Antibiotic Susceptibilities of *Salmonella Enterica* serovar Typhi and *S. Enterica* serovar

- Paratyphi A Isolated from Patients in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 956–958.
- 9) 秦 眞美, 鈴木匡弘, 松本昌門, 他. 2003. 愛知県において分離されたナリジクス酸耐性菌の遺伝子解析. *愛知衛所報* 53: 7–14.
- 10) Atkins, B. L., T. Gottlieb. 1998. Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever [letter]. *JAMA* 279: 579–580.
- 11) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2004. NCCLS Vol. 24 No. 1, M100-S14: 96–100.
- 12) Asna, S. M. Zahurul, J. Ashraful Haq, Md Mushfequr Rahman, 2003. Nalidixic acid-resistant *Salmonella* Enterica serovar Typhi with decreased susceptibility to ciprofloxacin caused treatment failure: A report from Bangladesh. *Jpn. J. Infect. Dis.* 56: 32–33.
- 13) Saha, S., S. Y. Talukdar, M. Islam. 1999. A highly ceftriaxone resistant *Salmonella* Typhi in Bangladesh. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 387.

## Trends in Nalidixic Acid-resistant *Salmonella* Typhi and *Salmonella* Paratyphi A Isolated in Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital, 1997–2003

Kiyoshi Fuke,<sup>1)</sup> Yukari Harashima,<sup>1)</sup> Yuka Shiuti,<sup>1)</sup> Masako Sakurada,<sup>1)</sup>  
Machiko Kashiwa,<sup>1)</sup> Kenji Ohnishi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

Eighteen strains of *Salmonella* Typhi and fourteen strains of *Salmonella* Paratyphi A that were isolated from typhoid and paratyphoid patients, respectively, from 1997 to 2003 in our hospital. These strains can be divided into two groups by considering reaction with nalidixic acid (NA): NA-resistant and NA-susceptible group. NA-resistant group (8 strains of *S. Typhi* and 6 strains of *S. Paratyphi A*) has minimum inhibitory concentrations (MIC) ranged from 0.125 to 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and can be considered to have a low susceptible to fluoroquinolones. NA-susceptible group received a treatment with fluoroquinolones, while three different treatments were applied to NA-resistant group—six were treated with fluoroquinolones and two were treated with cepheps antibiotic and the remains were treated with both fluoroquinolones and cepheps antibiotics. NA-susceptible group showed no relapse, while two were observed in NA-resistant group. The average durations of fever after starting the treatment were 3.8 and 6.3 days for NA-susceptible and NA-resistant groups, respectively. The average durations of fever for NA-resistant group, which was treated with only fluoroquinolones was 5.5 days.

**Key words:** *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi A, nalidixic acid