

## [症 例]

フルオロキノロン耐性 *Salmonella* Typhi が検出された  
腸チフス症の一例鈴木みさ<sup>1)</sup>・杉本直樹<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 静岡済生会総合病院臨床検査科<sup>2)</sup> 静岡市立静岡病院検査技術科

(平成 20 年 3 月 4 日受付, 平成 20 年 6 月 2 日受理)

タイ・インド旅行帰りの 23 歳男性の血液および便から、フルオロキノロン耐性 *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (以下, *S. Typhi*) を検出した。入院時より fosfomycin (FOM), levofloxacin (LVFX), ampicillin (ABPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) を投与したが改善せず、フルオロキノロン耐性 [LVFX: 16 µg/ml, ciprofloxacin (CPF): >32 µg/ml] と判明後、sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) および ceftriaxone (CTR) へ変更して軽快した。フルオロキノロン耐性はキノロン耐性決定領域の *gyrA* 遺伝子と *parC* 遺伝子の変異によることが判明した。なお、フルオロキノロン耐性 *S. Typhi* の検出は本邦初である。

**Key words:** *Salmonella* Typhi, フルオロキノロン耐性, *gyrA* 遺伝子, *parC* 遺伝子

## 序 文

国内では、これまで第一選択薬のフルオロキノロン薬に耐性を示す *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (以下, *S. Typhi*) の分離は報告されていないが、フルオロキノロン低感受性 *S. Typhi* の分離頻度は増してきた<sup>1)</sup>。これらは、高率に治療期間を延長させること(有熱期間延長)が判明し<sup>2)</sup>、治療上問題となっている。また、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のブレイクポイント<sup>3)</sup>では感性と判定されるため、検査結果の正確な判定と、迅速かつ良質な報告が喫緊である。

今回、タイ・インド渡航者に発症したフルオロキノロン耐性 *S. Typhi* による腸チフス症を経験し、今後の検査と治療を考えるうえで重要であるため、概要を報告する。

## I. 症 例

患者: 23 歳 男性

主訴: 下痢, 発熱, 全身倦怠感

著者連絡先: (〒422-8527) 静岡市駿河区小鹿 1-1-1  
静岡済生会総合病院臨床検査科細菌検査室  
鈴木みさ  
TEL: 054-285-6171 (内線 2655)  
FAX: 054-285-5179

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2006 年 6 月 5 日から 29 日までタイ・インドへ個人旅行, 30 日帰国後より軟便傾向があり, 下痢止めなど服用するも症状が持続していた。7 月 13 日頃より 38~39°C の発熱が出現し全身倦怠感も強い。ため, 当院救命救急センターを受診し 16 日入院となった。

入院時現病: 体温 40.4°C, 1 日に 5 回以上の下痢便, 頻回の吐き気を伴っていた。

入院時検査所見: 白血球数 7,290/µl, CRP 20.3 mg/dl

入院経過: 7 月 16 日, 患者は 40°C 以上の高熱と頻回の下痢・吐き気があり, 感染性胃腸炎と診断し血液および糞便を採取後, fosfomycin (FOM, 2 g×2/day, 1 日間) 投与を開始したが, 高熱が持続していたため, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ, 1 g×2/day, 5 日間) に変更した。17 日, 高熱・下痢の持続より levofloxacin (LVFX, 300 mg×3/day, 1 日間) を追加。18 日, 入院時採取の血液培養からグラム陰性桿菌が検出されたため, 腸チフスを考慮し LVFX を増量 (400 mg×1/day, 3 日間), ampicillin (ABPC, 250 mg×6 c/day, 3 日間) を追加した。19 日, 細菌検査室より「チフス菌の可能性あり」と主治医に連絡した。20 日, 血液培養と便培養から検出された *S.*

Typhi を LVFX 耐性 *S. Typhi* と確定した。21 日、市内の二種感染症指定医療機関へ転院、措置入院となった。LVFX 耐性菌であるとの当院からの情報にて、転院直後より sulfamethoxazole/trimethoprim (ST, 3錠×2/day, 14日間) および ceftriaxone (CTRX, 2g×2/day, 14日間) を開始した。肝胆道系酵素上昇が認められたが、胆石、胆嚢炎合併はなかった。26日、便性状は水様から泥様となり、腹痛(圧痛)軽減、CPR 3.2 と改善、平熱へと解熱した。28日、便培養陰性をもって措置入院は解除された。8月3日より ABPC 点滴 (2g×3/day, 6日間) に変更、7日 CRP が陰性化し、9日退院となった。退院後の便培養 (10日, 11日, 14日) は陰性であった。

## II. 微生物学的検査

### 1. 同定

便培養は、白糖加 SSS 寒天培地 (栄研化学) に 35°C 24 時間培養し、発育した乳糖非分解コロニーを用い、血液培養については、BD バクテック 9240 (日本 BD) の陽転好気用ボトル (92F) より羊血液寒天培地 (日水製薬) へ分離培養し発育したコロニーを用いて、常法<sup>4)</sup>に従い同定を進めた。

いずれも、オキシダーゼ陰性のグラム陰性桿菌 (グラム染色) で、TSI 培地 (日水製薬) および LIM 培地 (日水製薬) で *S. Typhi* の定型所見を示した (表 1)。また、サルモネラ免疫血清 (デンカ生研) を用いた O 抗原と H 抗原の型別は O9, Vi: d:- となり、*S. Typhi* と同定した。二次同定としての BD フェニックス (日本 BD) の判定結果は、「*S. Typhi*」であった。

### 2. 薬剤感受性

CLSI に準拠した微量液体希釈法である BD フェニックス薬剤感受性プレート (NMIC/ID-30, NMIC/ID-31: 日本 BD) と、ドライプレート '栄研' (栄研化学) を用いて、ABPC, piperacillin (PIPC), CTRX, cefotaxime (CTX), caftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), SBT/CPZ, FOM, minocycline (MINO), ST, imipenem (IPM), meropenem (MEPM), LVFX,

表 1. 分離された *Salmonella Typhi* の生化学的性状

生化学的性状		
TSI 培地	斜面/高層	-/A
	H <sub>2</sub> S	+
	ガス	-
LIM 培地	リジン脱炭酸	+
	インドール産生	-
	運動性	+

表 2. 分離された *Salmonella Typhi* の測定方法別薬剤感受性結果

薬剤	BD フェニックス		ドライプレート '栄研'	
ABPC	<= 4	S	1	S
PIPC	<= 4	S	2	S
CTRX	—	—	<= 0.25	S
CTX	<= 4	S	<= 0.25	S
CAZ	<= 4	S	<= 0.5	S
CFPM	<= 2	S	<= 0.5	S
SBT/CPZ	<= 0.5	S	<= 1	S
FOM	—	—	>16	R
MINO	<= 1	S	0.5	S
ST	<=19	S	<=10	S
IPM	<= 1	S	—	—
MEPM	<= 1	S	<= 0.25	S
LVFX	> 8	R	16	R
CPFEX	> 4	R	>32	R
OFLX	—	—	>32	R
SPFX	—	—	> 8	R
CP	—	—	4	S
AZT	<= 2	S	<= 1	S

MIC:  $\mu\text{g/ml}$

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

[—]: 該当試薬なし

ciprofloxacin (CPFEX), ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX), chloramphenicol (CP), aztreonam (AZT) の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) を測定した。ただし、前者は 13 薬剤、後者は 17 薬剤についての測定となる。

結果を表 2 に示した。FOM: >16, LVFX: 16, CPFEX: >32, OFLX: >32, SPFX: >8 と耐性を示し、それ以外の 13 薬剤に対しては感性であった。

なお, nalidixic acid (NA) については, Kirby-Bauer 法の KB ディスク '栄研' (栄研化学) により測定した結果, 耐性であった。

### 3. キノロン耐性遺伝子の解析

Giraud らの方法<sup>5)</sup>に従って DNA ジャイレース遺伝子 *gyrA*, *gyrB*, トポイソメラーゼ遺伝子 *parC*, *parE* のキノロン耐性決定領域 (quinolone resistance-determining regions; QRDR) を含む DNA 断片を PCR によって増幅し、塩基配列を決定した。

QRDR 解析の結果, *gyrA* に 2カ所, *parC* に 1カ所の変異が認められ, GyrA では 83 位のセリンがフェニルアラニン, 87 位のアスパラギン酸がアスパラギンに, ParC では 80 位のセリンがイソロイシンに置換されていることを確認した。

## III. 考察

今回検出された *S. Typhi* は, FOM およびフルオ

ロキノロン系抗菌薬に耐性 (CLSI 判定基準) を示し、ABPC, ST, CP などには感性を示すタイプであり、1983 年以後に国内でも検出されるようになった ABPC, ST, CP に対し多剤耐性を示す *S. Typhi*<sup>6)</sup> とは明らかに異なる。

二種感染症指定医療機関における治療は、NA 耐性のもとよりフルオロキノロン耐性であったため、CTRX: 2 g×2/day, 14 日間および ST: バクタ錠 3 錠×2/day, 14 日間と、常用量の 4/3 量以上を用いた併用療法が行われた。投与開始から 6 日目には平熱へと解熱し、順調に回復へ向かった。加えて、退院後の除菌確認のための 3 回の便培養も陰性となり、治療成功例となった。この抗菌剤治療は、成書<sup>7), 8), 10), 11)</sup> を応用したものである。米国の治療マニュアル<sup>12), 13)</sup> では CTRX の投与量が 2 g×1/day, 14 日間と少なく、これに従っていたならば、速やかな改善が期待できなかったかもしれない。

治療が成功したもう一つの要因は、2 病院間の迅速な連携プレーによる。転院時に LVFX 耐性との前院情報がなければ治療が遅れていたであろうとの転院先主治医の所感がある。また、検査室間も別ルートで情報伝達したため、早々に転院先の微生物検査室がフルオロキノロン耐性 *S. Typhi* を受取りに当院へ来た。その理由は、抗菌剤投与により目的菌が転院先で回収できない事態を考慮して、フルオロキノロン耐性の再確認と他の有効薬検索を迅速に進めることにあった。事実、転院先の便培養において *S. Typhi* は検出されなかった。

今回のようなフルオロキノロン耐性 *S. Typhi* より、フルオロキノロン低感受性 *S. Typhi* 検出のほうが多く、後者についても気をつけなければならない。フルオロキノロン低感受性 *S. Typhi* の臨床ブレイクポイント (MIC:  $\mu\text{g/ml}$ ) は、CPFX: 0.125 以下、OFLX: 0.25 以下、LVFX: 0.06 以下と考えられている<sup>8), 9), 14), 15)</sup>。したがって、検査室は NA の薬剤感受性も測り、耐性であればフルオロキノロン低感受性である可能性が極めて高いことを念頭においたうえで、フルオロキノロンの臨床ブレイクポイントに基づく判定をする必要がある。併せて、CP, amoxicillin (AMPC), ABPC, ST, CTRX, Azithromycin (AZM) の MIC 測定を実施する<sup>7), 8), 11)</sup>。

「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」の改正により *S. Typhi* によるチフス症は三類感染症となったため、平成 19 年 6 月より一般医療機関での治療が可能となった。また、海外渡航者は増加の一途であることより、今後フルオロキノロン

低感受性・耐性 *S. Typhi* による感染症を一般医療機関で入院治療し、最後の除菌確認までしなければならぬケースが増えるものと思われる。なお、フルオロキノロン耐性 *S. Typhi* 分離例は本邦初であり、フルオロキノロン高度耐性株の今後の動向には十分な注意が必要である。

**謝 辞** キノロン耐性遺伝子の解析、ならびにご指導いただいた国立感染症研究所細菌第一部の泉谷秀昌先生、森田昌知先生、渡辺治雄先生に深謝いたします。

(本論文の要旨は、第 19 回日本臨床微生物学会総会において「ニューキノロン耐性 *Salmonella* Typhi が検出された一症例」の演題名で発表した。)

## 文 献

- 1) 広瀬健二, 他. 2005. 腸チフス・パラチフス, 2001-2004. 病原微生物検出情報 26: 87-88.
- 2) 相楽裕子, 広瀬健二, 渡辺治雄. 2005. 腸チフス・パラチフスの治療について, 2000-2003. 病原微生物検出情報 26: 91-92.
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 17th informational supplement CLSI M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa, USA.
- 4) 田村和満, 中村明子 (厚生省監修). 1987. サルモネラ, チフス菌・パラチフス菌. 微生物検査必携細菌・真菌検査 (第三版). D43-D54, E2-E19, 日本公衆衛生協会, 東京.
- 5) Giraud, E., A. Brisabois, J.-L. Martel, et al. 1999. Comparative studies of mutation in animal isolates and experimental *in vivo*- and *in vivo*-selected mutants of *Salmonella* spp. suggest a counterselection of highly fluoroquinolone-resistant strains in the field. Antimicrob. Agents Chemother. 43: 2131-2137.
- 6) 中村明子. 1987. 腸チフス・パラチフス. 輸入感染症. p. 41-42, 近代出版, 河和田屋印刷, 東京.
- 7) 相楽裕子. 2007. 腸チフス・パラチフス. 今日の治療指針 2007 年度版. p. 136-137, 医学書院, 三美印刷, 東京.
- 8) 相楽裕子. 2007. 腸チフス・パラチフス. 日本臨床 65 (増刊号 3). p. 84-90, 日本臨床社, 三はまや印刷, 大阪.
- 9) 足立拓也, 他. 2000. 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. 感染症学雑誌 75: 48-52.
- 10) 相楽裕子. 2005. 腸チフス・パラチフス. 日本医師会生涯教育シリーズ 感染症の診断・治療ガイドライン. p. 94-97, 日本医師会, 大日本印刷, 東京.
- 11) 相楽裕子. 1999. 腸チフス・パラチフス. エマー

- ジングディーズ. p. 2-8, 近代出版, 研友社印刷, 東京.
- 12) 戸塚恭一, 橋本正良監修. 2007. チフス様症候群 (腸チフス, 腸熱). 日本語版 サンフォード感染症治療ガイド 2007 (第 35 版). p. 94-95, ライフサイエンス出版, シグマ紙業, 東京.
- 13) 紺野昌俊. 2003. 腸管系感染症. 抗菌薬療法の考え方 第三巻 臨床診断名から考える抗菌薬療法. p. 212-215, ミット, 大阪.
- 14) 広瀬健二, 田村和満, 渡辺治雄. 2005. チフス菌・パラチフス A 菌の薬剤感受性の動向. 病原微生物検出情報 26: 89-90.
- 15) Atkins, B. L., T. Gottlieb. 1998. Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever [letter]. JAMA 279: 579-580, 1998.

## A Case of Typhoid Fever Due to Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella* Typhi

Misa Suzuki,<sup>1)</sup> Naoki Sugimoto<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, Shizuoka Saiseikai General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory, Shizuoka City Hospital

We report a case of typhoid fever due to fluoroquinolone-resistant *Salmonella* Typhi occurring in a 23-year-old male traveler, who returned to Japan from Thailand and India. The culture of both his blood and stool specimens yielded growths of *S. Typhi* colonies. Susceptibility tests revealed that the isolate was resistant to fosfomycin (FOM) and to quinolone drugs. Therefore, the initial chemotherapy with FOM, levofloxacin (LVFX), ampicillin (ABPC) and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) upon his hospitalization was changed to sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) and ceftriaxone (CTRX). His symptoms rapidly disappeared and he recovered soon. Subsequent PCR analysis disclosed that the genes responsible for the resistance to quinolones were due to the mutations of *gyrA* and *parC*. To our knowledge, this is the first case report in Japan of a person infected with fluoroquinolone-resistant *S. Typhi*.