

[原 著]

チフス菌・パラチフス菌の薬剤感受性に関する3年間の検討

山田浩司<sup>1)</sup>・目崎和久<sup>1)</sup>・永松麻希<sup>2)3)</sup>・大曲貴夫<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立国際医療研究センター病院中央検査部門

<sup>2)</sup> 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

<sup>3)</sup> 国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部

(平成26年6月2日受付, 平成26年10月2日受理)

フルオロキノロン低感受性サルモネラの増加が臨床上問題となり, CLSI M100-S23においてチフス菌および腸管外サルモネラのフルオロキノロンに対する判定基準が引き下げられた。2010年9月~2013年8月の間に当院で分離された *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi 3株, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A 11株の計14株について分析すると, CLSI M100-S19判定基準においてフルオロキノロン感性で nalidixic acid (NA) 耐性を示した10株(71.4%)の全てがCLSI M100-S23判定基準ではフルオロキノロンに中間もしくは耐性と判定された。また, NA感性3株(21.4%)中1株に levofloxacin に中間を示す株が認められた。NA感性株は全てカンボジア渡航者から, NA耐性株はインドなど南アジア渡航者から多く分離された。インド渡航者からはフルオロキノロン高度耐性 *S. Typhi*, Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生 *S. Paratyphi A* も分離された。チフス性疾患の治療には渡航先に応じた抗菌薬選択が必要で, 判定基準が変更されたことでフルオロキノロン低感受性サルモネラをより鋭敏に検出される可能性が示唆された。

**Key words:** *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A, CLSI M100-S23, フルオロキノロン低感受性サルモネラ, nalidixic acid 耐性

序 文

腸チフス・パラチフスはそれぞれ *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi・*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A によって引き起こされる重要な熱性疾患の一つであり, 一般のサルモネラ感染症と区別されチフス性疾患と総称される。チフス性疾患の治療には薬剤に感性を示す場合, フルオロキノロン系薬が最も効果の期待できる薬剤として使用されてきた<sup>1)</sup>。しかし, 従来の判定基準でフルオロキノロンに感性であっても nalidixic acid (NA) に耐性を示すフルオロキノロン低感受性サルモネラが増加し, これらはフルオロキノロン系薬が臨床的に奏

功しない可能性があることが治療上問題となっていた<sup>2)3)</sup>。そのため, Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) M100-S21においてNAによるスクリーニングが推奨された<sup>4)</sup>。近年ではNAスクリーニングのみでは検出が困難なフルオロキノロン系薬への耐性機構も指摘されるようになり<sup>5)</sup>, CLSI M100-S22ではチフス菌および腸管外サルモネラの ciprofloxacin (CPFX) に対する判定基準が引き下げられた<sup>6)</sup>。更に2013年の改訂では, CPFXに加えチフス菌および腸管外サルモネラの levofloxacin (LVFX), ofloxacin (OFLX) の判定基準も同様に変更された<sup>7)</sup>。これにより旧判定基準で感性と判定されていたものの一部は, CLSI M100-S23では中間もしくは耐性と判定されるようになった。そのため近年, 特にフルオロキノロン耐性の多いことが知られる南アジアなどからの帰国者における薬剤感受性判明前のチフス性疾患の加療には, 第3世代セファロスポリンや azithromycin (AZM) が用いら

著者連絡先: (〒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病院中央検査部門  
山田浩司  
TEL: 03-3202-7181 (内線 3371)

表1. CLSI M100-S23 の判定基準

Antibiotics	CLSI M100-S19			CLSI M100-S23		
	S	I	R	S	I	R
ciprofloxacin	≤1	2	≥4	≤0.06	0.12-0.5	≥1
levofloxacin	≤2	4	≥8	≤0.12	0.25-1	≥2

MIC (μg/ml)

れる機会も増えてきた<sup>8)</sup>。そこで今回、当院で血液培養より分離された *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* を対象に、CLSI 判定基準の改訂によるフルオロキノロン系薬に対する判定結果を踏まえて薬剤感受性について集計分析したので報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象菌株

2010年9月～2013年8月までの3年間に当院で血液培養より分離された *S. Typhi* 3株, *S. Paratyphi A* 11株を対象とした。一患者より複数回同種菌が分離された場合、初回分離株のみを対象菌株とした。また、対象菌株が分離された患者に関し渡航先の情報を収集した。

### 2. 薬剤感受性試験

薬剤感受性は CLSI M100-S19 準拠の Neg Combo 6.11J パネルを使用し MicroScan WalkAway 96SI (SIEMENS) にて測定した。CLSI M100-S23 判定基準に準拠した NA はセンチ・ディスク (日本 BD), LVFX, CPF, ceftriaxone (CTRX), AZM は Etest (シスメックス・ビオメリユー) を使用し, NA を含めた新旧基準による薬剤感受性結果の分析を行った。

また、Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) のスクリーニング試験および確認試験を CLSI の基準に従って実施した<sup>7)</sup>。スクリーニング試験は MicroScan WalkAway (Neg Combo6.11J パネル) を使用し、確認試験はセンチ・ディスク (日本 BD) を用いて ceftazidime (CAZ), CAZ/clavulanic acid (CVA), cefotaxime (CTX), CTX/CVA を測定した。CLSI ディスク拡散法の確認試験の結果は、CAZ, CTX 単剤に比べ CVA 合剤で 5 mm 以上阻止円直径の拡大が認められた場合に ESBL 産生菌と判定した。

## 結 果

CLSI M100-S23 の新判定基準 (表1) および *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* のそれぞれ CLSI M100-S19, CLSI M100-S23 に準拠した薬剤感受性結果 (表2) を示した。*S. Typhi* の NA 耐性株は 3 株中 3 株 (100%), *S.*

*Paratyphi A* は 11 株中 8 株 (72.7%) 存在した。CLSI M100-S19 判定基準において LVFX 感性で NA 耐性を示した 10 株 (71.4%) は、CLSI M100-S23 判定基準では全て LVFX 中間であった。また、NA 感性 3 株 (21.4%) のうち 1 株は LVFX に中間を示した (図1)。CPF では CLSI M100-S19 判定基準において感性と判定され NA 耐性を示した 10 株のうち、CLSI M100-S23 判定基準では中間だけでなく耐性と判定された株も存在した (図2)。CLSI M100-S23 判定基準でフルオロキノロン感性と判定された株の中で NA 耐性は認められず、CLSI M100-S23 判定基準を用いれば NA スクリーニング結果を加味しても耐性率に変化は認められなかった (表3)。

NA 耐性株 (11 株) が分離された患者の主な渡航先はインド・バングラデシュ, NA 感性株 (3 株) が分離された患者の渡航先は全てカンボジアであった (表2)。LVFX に中間で ampicillin (ABPC), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤に耐性というパターン of *S. Typhi* が 2 株分離され、いずれも渡航先がバングラデシュであった。フルオロキノロン高度耐性 *S. Typhi* が 1 株, LVFX, CPF に中間でなおかつ ABPC, ST 合剤以外に第3世代セファロsporin にも耐性の多剤耐性 *S. Paratyphi A* が 1 株認められ、いずれもインド渡航者から分離されていた。多剤耐性 *S. Paratyphi A* は ESBL スクリーニング試験が陽性であったため、ディスク拡散法を用いた ESBL 確認試験を実施し ESBL 産生菌と判定された。遺伝子検査では *bla*<sub>CTX-M-15</sub> の保有を確認し、CTX-M-15 ESBL 産生 *S. Paratyphi A* と同定した<sup>9)</sup>。近年、NA に対する感受性検査では検出不可能なプラスミド性キノロン遺伝子によるフルオロキノロンへの低感受性株がアジアを中心に報告されている<sup>5)</sup>。NA 感性 LVFX 中間株および ESBL 株においてキノロン耐性を保有している可能性を考慮し、*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrS* および *AAC(6)-Ib* のプラスミド伝達性キノロン耐性遺伝子の検索を行ったがいずれも認められなかった。

CTRX の MIC は ESBL 産生株で >32 μg/ml であったが、それ以外においては NA 感性群/耐性群ともに

表 2. S. Typhi, S. Paratyphi A の薬剤感受性結果

S. Typhi (n=3)		CLSI M100-S19							CLSI M100-S23					渡航先
年	No	Neg Combo6.11J (MIC : µg/ml)							Disc	Etest (MIC : µg/ml)				
		ABPC	CAZ	IPM	CTX	AZT	ST	LVFX	NA	LVFX	CPFX	CTRX	AZM	
2010	1	>16	≤1	≤1	≤8	≤8	>2	≤1 (S)	R	0.5 (I)	0.38 (I)	0.125	8	バングラデシュ
2013	2	>16	≤1	≤1	≤8	≤8	>2	≤1 (S)	R	0.5 (I)	1 (R)	0.125	8	バングラデシュ
	3	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	>4(R)	R	>32 (R)	>32 (R)	0.125	8	インド

S. Paratyphi A (n=11)		CLSI M100-S19							CLSI M100-S23					渡航先
年	No	Neg Combo6.11J (MIC : µg/ml)							Disc	Etest (MIC : µg/ml)				
		ABPC	CAZ	IPM	CTX	AZT	ST	LVFX	NA	LVFX	CPFX	CTRX	AZM	
2010	1	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	0.38 (I)	0.25 (I)	0.125	16	バングラデシュ, タイ, 中国
2011	2	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	1 (I)	0.5 (I)	0.094	8	バングラデシュ
	3	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	1 (I)	0.5 (I)	0.125	16	バングラデシュ
	4	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	1 (I)	0.5 (I)	0.125	16	タイ, インド
2012	5	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	1 (I)	1 (R)	0.125	16	インド
	6	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	1 (I)	1 (R)	0.125	16	インド
2013	7	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	S	0.25 (I)	0.064 (S)	0.125	16	カンボジア
	8	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	S	0.125 (S)	0.064 (S)	0.125	16	カンボジア
	9	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	S	0.125 (S)	0.047 (S)	0.125	16	カンボジア
	10	≤4	≤1	≤1	≤8	≤8	≤2	≤1 (S)	R	1 (I)	0.5 (I)	0.125	16	インド
	11	>16	>16	≤1	>32	>16	>2	≤1 (S)	R	0.75 (I)	0.5 (I)	>32	16	中国, ネパール, インド

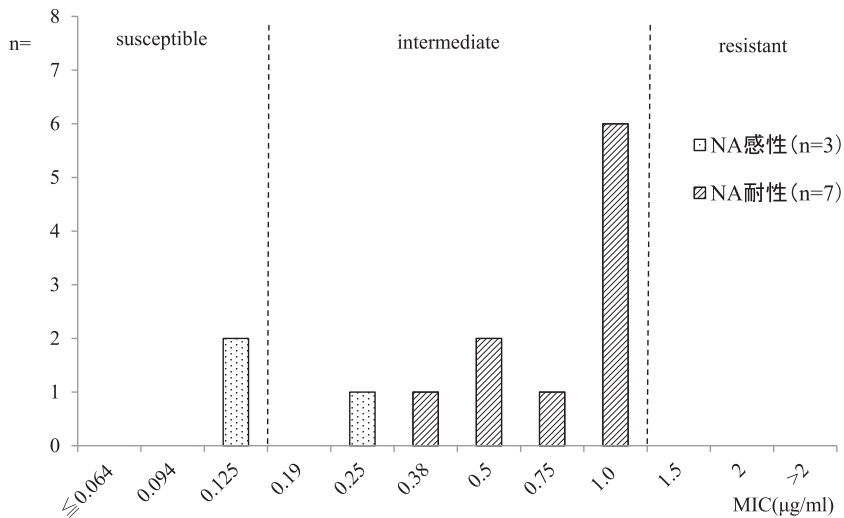


図 1. CLSI M100-S23 における LVFX の MIC 分布

0.094~0.125 µg/ml の範囲内であった。AZM の MIC は全ての株で 8~16 µg/ml の範囲内であった。

**考 察**

CLSI M100-S19 判定基準においてフルオロキノロンに感受性で NA に耐性を示す株が 10 株 (71.4%) 存

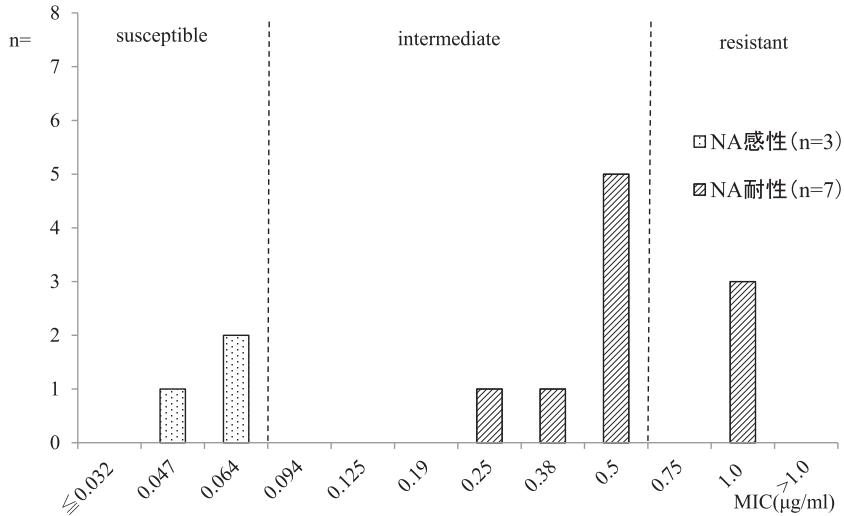


図2. CLSI M100-S23におけるCPFXのMIC分布

表3. 判定基準改訂による薬剤感受性比較

Antibiotics		CLSI M100-S19			CLSI M100-S23		
		S	I	R	S	I	R
ciprofloxacin	判定基準, MIC (μg/ml)	≤1	2	≥4	≤0.06	0.12-0.5	≥1
	MICのみで判定	13 (93%)	0	1 (7%)	3 (21%)	7 (50%)	4 (29%)
	NA耐性を反映	3 (21%)	0	11 (79%)	3 (21%)	0	11 (79%)
levofloxacin	判定基準, MIC (μg/ml)	≤2	4	≥8	≤0.12	0.25-1	≥2
	MICのみで判定	13 (93%)	0	1 (7%)	2 (14%)	11 (79%)	1 (7%)
	NA耐性を反映	3 (21%)	0	11 (79%)	2 (14%)	1 (7%)	11 (79%)

在し、それら全ての株がCLSI M100-S23判定基準でフルオロキノロン中間もしくは耐性を示した。旧判定基準を用いるとフルオロキノロンに感性和判定されても、NA耐性の場合フルオロキノロン系薬単剤での治療失敗の可能性が示唆されていた。そのためCLSI M100-S21ではNAによるスクリーニングが推奨されていたが、CLSI M100-S23では新判定基準を用いればNAスクリーニングは必ずしも必要ないとされている。当院の分離株においても新判定基準でフルオロキノロン感性株の中にNA耐性は認められなかった。CLSI M100-S23でのフルオロキノロンに対する判定基準の変更により、フルオロキノロン低感受性サルモネラをより鋭敏に検出される可能性がある。また、NAスクリーニングは感度特異度共に90%以上の報告<sup>5)</sup>があり、新判定基準の計測が困難な地域や施設では依然NAスクリーニングは有用であるとされている。今回の集計では3例中1例にNAに感性でLVFXに中間 (CLSI M100-S23判定基準)の株が

認められた。なお、LVFXのMICに関しては異なる2施設での測定にて0.25 μg/mlであり再現性を認めた。NA感性でもフルオロキノロンに中間を示す株もある<sup>10)</sup>。今回、このような感受性パターンを示しうるプラスミド性キノロン遺伝子に関しては陰性であることを確認したが、染色体性のgyrB遺伝子に関しては確認することができなかった。このような株に対するフルオロキノロンのMICと臨床の有効性との関連に関しては今後の知見の集積が待たれる。

2013年にS. Paratyphi Aのカンボジアでの感染が3例認められた。ヨーロッパにおいて2013年以降カンボジア渡航者におけるS. Paratyphi Aの大幅な感染増加が報告されている<sup>11)</sup>。当院においても2012年以前はカンボジアでの感染は認められていなかったが、2013年に分離された5例中3例 (全てNA感性)がカンボジア渡航者からであった。診療記録上同一旅行ツアーの参加者でないことは確認できたが詳細は不明である。カンボジア渡航者から分離されたS. Para-

typhi A はほとんどの抗菌薬に対して感性という報告<sup>11)</sup>があるが、本邦における2005年～2008年に輸入事例として分離された *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の75%がNA耐性であり<sup>12)</sup>、フルオロキノロン耐性 *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* も散見されるようになった<sup>13,14)</sup>。薬剤感受性に地域性が認められ、フルオロキノロン高度耐性株やESBL産生株が検出されたことから、特にインド渡航者のチフス性疾患の治療には注意が必要である。本研究の結果も合わせ、東南アジアや南アジアなどフルオロキノロン耐性が多く認められている地域への渡航者が多い日本国内では、薬剤感受性検査結果が不明な時点でのフルオロキノロン系薬の使用は避けるべきであると思われた。

近年ESBL産生 *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* がフィリピン、ネパール、中東などで散見されるようになった<sup>15)~17)</sup>。当院で分離されたCTX-M-15型は腸内細菌で世界に広く分離されている型であり、CTX-M-15 *S. Typhi* は中東でも確認されている<sup>17,18)</sup>。また、*S. Typhi* が別の腸内細菌からプラスミドを介して *bla*<sub>CTX-M-15</sub> を取得した報告<sup>18)</sup>があることから、*S. Typhi*, *S. Paratyphi A* 共にプラスミドを介して耐性遺伝子を取得していく可能性が懸念される。ESBL産生 *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の増加は抗菌薬の選択に大きな影響を及ぼすが、その報告はまだ限られている。2010年～2013年の間に分離された株においてCTR<sub>X</sub>のMICの上昇は認められなかったため、現時点での初期治療は第3世代セファロスポリンが推奨される。耐性菌が多く検出されているアジア帰国者ではCTR<sub>X</sub>の他にAZMの使用が推奨されている<sup>20)</sup>。AZMの判定値はCLSIに記載がないが、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)にはMIC $\leq$ 16  $\mu$ g/mlの *S. Typhi* による感染症の治療にAZMが使用されると記載がある<sup>21)</sup>。今回のESBL産生 *S. Paratyphi A* の症例は、*S. Typhi* による感染症ではなかったがEUCASTを参考に治療方針を検討した<sup>9)</sup>。AZMの感受性状況に関してはまだ報告が限られているものの、インドからの報告では *S. Typhi* におけるAZMのMIC分布は0.0612～64  $\mu$ g/ml、*S. Paratyphi A* におけるAZMのMIC分布は1～32  $\mu$ g/mlであり、MIC<sub>90</sub>は *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* 共に24  $\mu$ g/mlであった<sup>22)</sup>。渡航後の帰国者における354菌株を対象にした別の検討では、*S. Typhi*, *S. Paratyphi A* のAZMのMIC分布は2～64  $\mu$ g/ml、MIC分布のピークは *S. Typhi* が8  $\mu$ g/ml、*S. Paratyphi A* が16  $\mu$ g/mlであった<sup>23)</sup>。当院で分離された株のAZMのMICは *S. Typhi* の全てが8  $\mu$ g/ml、*S. Paratyphi A* の91% (10/11) が

16  $\mu$ g/mlであり同様の結果であった。AZMのMICが64  $\mu$ g/mlを超えて上昇しAZMによる治療失敗例の症例報告<sup>24)</sup>があるため、AZMのMICと臨床的治療効果に関しては今後更なる検討を要するものと考えられる。耐性菌増加の一途をたどる今、抗菌薬の選択に苦慮しないためにもAZMのMICを測定できる環境が望ましい。

感染症発生動向調査週報によれば、近年 *S. Typhi* に関するの推定感染地域は南アジアが5割以上を占め、東南アジアも合わせたアジア地域は7割以上に及ぶ<sup>25)</sup>。*S. Paratyphi A* に関しては8割以上の推定感染地域が南アジアであった<sup>26)</sup>。*S. Typhi* のフェージ型は2008年まではE1型が最も多かったが、近年ではE9, M1, UVS1, UVS4, B1など様々なフェージ型を認めるようになってきている。*S. Paratyphi A* のフェージ型では以前から認められる2, 4, 6型に加え1型が増加しつつある<sup>27)</sup>。薬剤感受性に関してもNAやCPF<sub>X</sub>への耐性が南アジア帰国者を中心に多く認められている<sup>27)</sup>。ここ数年、日本国内において *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* 共に検出件数は増加傾向にある<sup>28,29)</sup>。*S. Typhi* に関しては2010年以降年間20～30例程度検出されていたが、2013年には国内発症例が急増し49例の検出があった。当院での検出例には国内発症例は含まれず、研究期間中南アジア帰国後の3例のみと検出数も少なかったが、国外発症、特に南アジア帰国後症例には薬剤耐性が多いとされる報告<sup>27)</sup>と合致し3例ともNA耐性であった。一方でLVFX, CPF<sub>X</sub>のMIC値に関してはインドからの帰国例のみにおいて著しい高値(それぞれ>32  $\mu$ g/ml)を示しており、南アジアの中でも渡航先の国により更に耐性度が異なる可能性を示唆する結果であった。*S. Paratyphi A* に関しては2010年以降年間20例程度で推移していたが、2013年にカンボジア帰国例が著増したため36例と増加した<sup>28)</sup>。当院での研究期間中の検出数は全国の検出数の12%に及び、南アジア(インド、バングラディシュ)からの検出数の多さやカンボジア帰国後症例の増加傾向など、ほぼ全国的な傾向を反映したものになっている。2010年からの3年間の *S. Paratyphi A* のMIC値の推移や新規CLSIの基準(CLSI M100-S23)を用いた際の感受性結果の分布に関しては我々の知りうる限り報告がなく、国内での *S. Paratyphi A* の検出が疫学的に大きな変化を見せている中、有用な知見であると考えられた。

今回、薬剤感受性も含め変遷する *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の疫学を捉えることができた。海外渡航者の血液培養で腸内細菌様グラム陰性桿菌が見られた場合

は *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* を念頭におき、適切な抗菌薬選択のためにも耐性菌を考慮した検査体制を整えることが重要である。すなわち、耐性菌を迅速に検出するためのスクリーニング培地の追加やチフス性疾患の治療に用いられる可能性のある抗菌薬の感受性検査の施行である。適切な抗菌薬選択を行うためには、今後も渡航先を含めた薬剤感受性の動向を継続的に監視していく必要がある。

**謝辞**：稿を終えるにあたり、ご協力いただきました国立感染症研究所森田昌知先生、当院国際感染症センター加藤康幸先生、早川佳代子先生、馬渡桃子先生、の野多加志先生に深謝します。

**利益相反**：申告すべき利益相反なし

## 文 献

- Basnyat, B., A.P. Maskey, M.D. Zimmerman, et al. 2005. Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin. Infect. Dis.* 41: 1467-1472.
- Asna, S., J.A. Haq, M.M. 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.
- Rupali, P., O.C. Abraham, M.V. Jesudason, et al. 2004. Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 49: 1-3.
- Clinical Laboratory Standards Institute. 2011. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S21. CLSI, Wayne, PA, USA.
- Humphries, R.M., F.C. Fang, F.M. Aarestrup, et al. 2012. In vitro susceptibility testing of fluoroquinolone activity against *Salmonella*: recent changes to CLSI standards. *Clin. Infect. Dis.* 55: 1107-1113.
- Clinical Laboratory Standards Institute. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S22. CLSI, Wayne, PA, USA.
- Clinical Laboratory Standards Institute. 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S23. CLSI, Wayne, PA, USA.
- Connor, B.A., E. Schwartz. 2005. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet. Infect. Dis.* 5: 623-628.
- Mawatari, M., Y. Kato, K. Hayakawa, et al. 2013. *Salmonella enterica* serotype Paratyphi A carrying CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamase isolated from a Japanese traveller returning from India, Japan, July 2013. *Eurosurveill.* 18 (46): 2-4.
- Parry, C.M., C.T. Thuy, S. Dongol, et al. 2010. Suitable disk antimicrobial susceptibility breakpoints defining *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54 (12): 5201-5208.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2013. Unusual increase in reported cases of paratyphoid A fever among travellers returning from Cambodia. Rapid Risk Assessment. 4 September 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/paratyphoid-fever-cambodia-rapid-risk-assessment.pdf> (2014年7月24日アクセス).
- 森田昌知, 泉谷秀昌, 寺嶋 淳, 他. 2009. ニューキノロン耐性チフス菌について, 2005-2008. *病原微生物検出情報* 30: 93.
- 鈴木みさ, 杉本直樹. 2008. 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. *日臨徴誌* 18: 189-192.
- Adachi, T., H. Sagara, K. Hirose, et al. 2005. Fluoroquinolone-resistant *Salmonella paratyphi A*. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 172-174.
- Al Naiemi, N., B. Zwart, M.C. Rijnsburger, et al. 2008. Extended-spectrum-beta-lactamase production in a *Salmonella enterica* serotype Typhi strain from the Philippines. *J. Clin. Microbiol.* 46: 2794-2795.
- Pokharel, B.M., J. Koirala, R.K. Dahal, et al. 2006. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. *Int. J. Infect. Dis.* 10: 434-438.
- Pfeifer, Y., J. Matten, W. Rabsch. 2009. *Salmonella enterica* serovar Typhi with CTX-M  $\beta$ -lactamase, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 15: 1533-1535.
- Rotimi, V.O., W. Jamal, T. Pal, et al. 2008. Emergence of CTX-M-15 type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Salmonella* spp. in Kuwait and the United Arab Emirates. *J. Med. Microbiol.* 57: 881-886.
- Morita, M., N. Takai, J. Terajima, et al. 2010. Plasmid-mediated resistance to cephalosporins in *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 3991-3992.
- 戸塚恭一, 橋本正良 (監). 2013. 抗生物質療法の第一選択に対するアプローチ 海外帰国者の発熱. p. 102-103, サンプル感染症治療ガイド 2013 (第43

- 版), ライフサイエンス出版, シグマ紙業, 東京.
- 21) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint table for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, valid from 2014-01-01.
  - 22) Capoor, M.R., D. Rawat, D. Nair, et al. 2007. In vitro activity of azithromycin, newer quinolones and cephalosporins in ciprofloxacin-resistant *Salmonella* causing enteric fever. *J. Med. Microbiol.* 56: 1490-1494.
  - 23) Hassing, R.J., W.H. Goessens, W. Van Pelt, et al. 2014. *Salmonella* subtypes with increased MICs for azithromycin in travelers returned to The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 20 (4): 705-708.
  - 24) Molloy, A., S. Nair, F.J. Cooke, et al. 2010. First report of *Salmonella enterica* serotype paratyphi A azithromycin resistance leading to treatment failure. *J. Clin. Microbiol.* 48: 4655-4657.
  - 25) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 2011. 腸チフス 2010 年. 感染症発生動向調査週報. 2011 年第 12 週通巻第 13 巻第 12 号.
  - 26) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 2011. パラチフス 2010 年. 感染症発生動向調査週報. 2011 年第 12 週通巻第 13 巻第 13 号.
  - 27) 国立感染症研究所. 2014. チフス菌・パラチフス A 菌のファージ型別成績. 病原微生物検出情報. Vol. 35. 2014 年 5 月号.
  - 28) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 2013. パラチフス 2013 年—カンボジア渡航後の感染者増加. 感染症発生動向調査週報. 2013 年第 36 週通巻第 15 巻第 36 号.
  - 29) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 2013. 腸チフス 2013 年—国外渡航歴のない感染者の増加. 感染症発生動向調査週報. 2013 年第 39 週通巻第 15 巻第 39 号.

## Study on antimicrobial susceptibilities of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A for three years

Koji Yamada<sup>1)</sup>, Kazuhisa Mezaki<sup>1)</sup>, Maki Nagamatsu<sup>2),3)</sup>, Norio Ohmagari<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, National Center for Global Health and Medicine

<sup>2)</sup>Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine

<sup>3)</sup>Department of Infectious Diseases, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

The increase of *Salmonella* spp. with decreased susceptibility to fluoroquinolone become a clinical concern. The breakpoints for *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi and extraintestinal salmonella were lowered in CLSI M100-S23. We analyzed the *Salmonella* Typhi and *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A which were isolated in our hospital from September, 2010 to August, 2013. All ten (71.4%, 10/14) isolates which were susceptible to fluoroquinolones and nalidixic acid (NA) resistant by CLSI M100-S19 criteria were intermediate or resistant to fluoroquinolones by CLSI M100-S23 criteria. Among three isolates (21.4%, 3/14) which were sensitive to NA, there is one isolate which was intermediate to levofloxacin. All isolates which were sensitive to NA were isolated from returned travelers from Cambodia, and isolates resistant to NA were isolated from returned travelers from south Asia including India. Among returned travelers to India, *S.* Typhi highly resistant to fluoroquinolones as well as ESBL producing *S.* Paratyphi A were isolated. It is important to select appropriate antibiotics based on areas where it was acquired for the treatment of typhoidal diseases. After the introduction of revised breakpoint, identification of isolates with decreased susceptibility to fluoroquinolone seems more accurate and feasible according to the findings in this study.