

治療に難渋し再発したキノロン高度耐性腸チフス症例

岡田 貴典*

はじめに

腸チフスはチフス菌 (*Salmonella enterica* serovar Typhi) によって引き起こされる全身感染症である。チフス菌はヒトにしか感染しないので、患者と保菌者が感染源となるが、感染経路はヒトからヒトへの直接感染よりも飲食物を介した間接感染が主体である。通性細胞内寄生性細菌でありマクロファージ内でも増殖可能で、明らかな菌血症が生じる割に白血球数増加は少なく、その免疫応答は特異である。一般にサルモネラ属の細菌は試験管内では多くの抗菌薬に感受性を示すものの実際に有効な抗菌薬は限られており¹⁾、腸チフスにおいてもその治療に困難が生じる。感染症法が施行されてから2015年までの国内における腸チフス報告数は年間21件~86件²⁾であり、遭遇する機会は現代では稀となっている。愛媛県では2006年の2例³⁾以降10年間報告がなかった。今回、インド~ネパール~タイから帰国後の腸チフス症例を経験したので報告する。

症 例

患者：35歳，男性

主 訴：高熱，腹痛

既往歴：特記事項なし。

家族歴：両親と同居。特記事項なし。

生活歴：登山目的でインドへは10回以上出かけ

ている。インドで暮らしていたこともあり、前回のインド渡航は2年前であった。

現病歴：2017年1月13日~1月15日インド、1月16日~1月22日ネパール、1月23日~25日タイへ旅行し帰国した。旅行中の1月15日から発熱、悪寒、1月15日~1月24日まで下痢があり、その後便秘となった。腹痛、腹部膨満、不眠、食事が摂れないため1月28日近医を受診した。白血球数5,700/ μ l, CRP 2.9 mg/dl, AST 36 U/l (基準値8~40), ALT 42 U/l (基準値4~45), γ -GTP 70 U/l (基準値80以下)で肝機能異常なし。カナマイシンなどを処方された。発熱持続するため1月30日当科紹介受診した。

身体所見：意識清明，独歩。身長170 cm，体重64 kg。体温38.8℃。脈99/分，整。血圧129/65 mmHg。眼結膜貧血なし，球結膜黄疸なし，充血あり。咽頭発赤なし，扁桃腫大なし。甲状腺腫なし，頸部リンパ節触知せず。心音清，呼吸音異常なし。腹部膨満，ガスが多い，腸蠕動亢進，臍周囲に圧痛あり。肝脾触知せず。下腿浮腫なし。明らかな皮疹なし。項部硬直なし。

検査所見 (Table 1)：白血球数は基準値内であったが，好中球の核左方移動が著明であった。好酸球は消失していた。末梢血塗抹標本上マラリア原虫は観察されなかった。前医でみられなかった肝障害が出現していた。CRP 8.79 mg/dl，プロカルシトニンの上昇はなかった。

胸 写：CTR 39%，胸水なし，肺野に浸潤影なし。

*松山赤十字病院 内科

Table 1 1回目入院時検査所見

検尿	Prot	(±)	T.Bil	0.5mg/dl	
	O.B.	(-)		AST	114 U/l
	WBC	(-)		ALT	109 U/l
検血	WBC	7830/ μ l	LDH	414 U/l	
	St	23%	ALP	535 U/l	
	Seg	54%	γ -GTP	126 U/l	
	Eo	0%	Amy	102 U/l	
	Ba	1%	CK	86 U/l	
	Mo	3%	フェリチン	506ng/ml	
	Ly	18%	BUN	10.3mg/dl	
	At-Ly	1%	Cr	1.04mg/dl	
	Hb	15.4g/dl	UA	4.8mg/dl	
	PLT	23.6万/ μ l	Na	133mEq/l	
	マラリア原虫	(-)	K	4.9mEq/l	
凝固	PT	78.6%	Cl	97mEq/l	
	APTT	28.0秒	Ca	9.0mg/dl	
	Fib	518.0mg/dl	T-CHO	142mg/dl	
	FDP	18.4 μ g/ml	血糖	113mg/dl	
	D-D	6.93 μ g/ml	血清 CRP	7.35mg/dl	
生化学	T.Prot	7.1g/dl	プロカルシトニン	0.38ng/ml	
	Alb	53.6%	HBs-Ag	(-)	
	α_1 -glob	7.9%	HCV-Ab	(-)	
	α_2 -glob	10.2%	HA-IgM	0.11(-)	
	β_1 -glob	6.2%			
	β_2 -glob	5.7%			
γ -glob	16.4%				

Table 2 薬剤感受性試験

薬剤名	MIC	判定
A/C	<=2	S
ABPC	<=2	S
AMK	<=4	NA
AZT	<=1	S
C/S	<=4	S
CAZ	<=1	S
CCL	<=8	NA
CEZ	<=4	NA
CFDN	<=0.25	S
CFPN	0.5	S
CMZ	<=4	NA
CPFX	>2	R
CPR	<=8	S
CTM	<=8	NA
CTRX	<=1	S
CTX	<=1	S
CZOP	<=4	S
FMOX	<=2	S
FOM	<=4	S
GM	<=1	NA
IPM	<=0.5	S
LVFX	>4	R
MEPM	<=0.5	S
MINO	<=1	S
P/T	<=8	S
PIPC	<=8	S
ST	<=2	S

腹部 X-p : niveau なし, free air なし.

心電図 : 洞調律, 69/分, 正常範囲.

胸部~骨盤部造影 CT : 小腸のびまん性の液体貯留と軽度壁肥厚, 腸間膜リンパ節軽度腫大があり非特異的腸炎の所見を認めた. 肝内に膿瘍など SOL なし. 脾腫なし. 胆嚢壁の軽度浮腫性壁肥厚あり, 胆嚢腫大や周囲脂肪織濃度上昇など胆嚢炎を示唆する所見はなかった. 胆石なし. 少量腹水あり.

細菌学的検査 (便培養, 血液培養) : *Salmonella* 属菌 (血清型 *S. Typhi*), O 抗原 : 9 群 (+) Vi (+), H 抗原 : d (+)

分離菌の Vi フェージ型別 (国立感染症研究所で検査) : UVS4 (Untypable Vi strain group-4)

薬剤感受性試験 (Table 2) : CPFX (シプロフロキサシン) の MIC が 2.0 μ g/ml を超えており, キノロン高度耐性⁴⁾であった.

入院後経過 (Fig. 1) : 1月15日を第1病日とし

た. 体温表で比較的徐脈が明らかであった. 入院安静, 補液を行い, 腸チフスを念頭に CTRX (セフトリアキソン) 2g/日, 分2点滴静注+LVFX (レボフロキサシン) 500mg/日, 分1経口を開始した. 入院3日目に便培養と血液培養からチフス菌が検出され, キノロン高度耐性と判明した. LVFX を中止し, CTRX を1回2gに増量した. しかし明らかな解熱傾向がみられず, 細胞内寄生性という特徴によるためかと考えた. AZM (アジスロマイシン) の感受性が不明であったので, 感受性が判明している抗菌薬のうち比較的細胞内移行がよいと思われる MINO (ミノサイクリン) 200mg/日, 分2経口を併用した. 投与は CTRX→MINO の順とした. 全身状態や検査所見は徐々に改善したが, 速やかな解熱は得られなかった. 第28病日頃からようやく解熱傾向となり, 第30病日に完全に解熱した. 合計 CTRX 14日間, MINO 14日間投与した. 腹痛, 腹

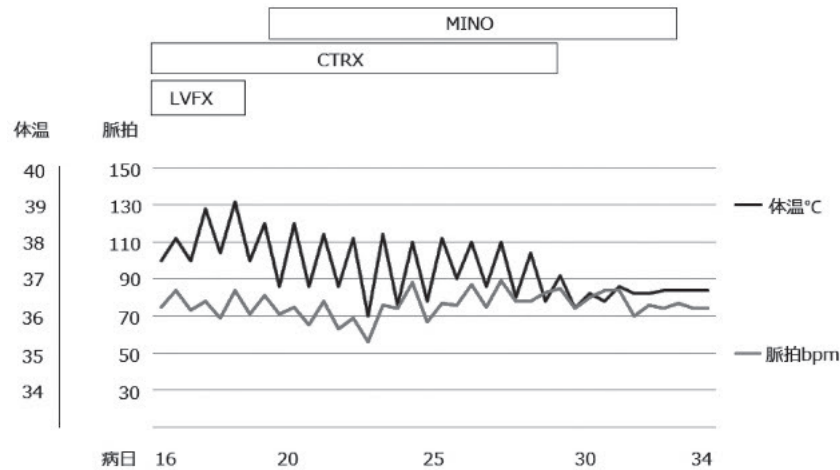


Fig. 1 1回目入院経過

Table 3 1回目入院検査所見経過

病日	16	19	23	26	30	33
WBC	7830	4790	5190	5980	4790	4260
Eo %	0.0	0.0	1.0	1.0	1.5	3.0
AST	114	144	162	62	39	36
ALT	109	146	332	195	98	74
LDH	414	471	361	245	178	211
ALP	535	638	690	652	557	517
γ-GTP	126	204	256	241	187	152
CRP	7.35	3.28	1.00	0.40	0.21	0.16

第14病日にはみられなかった肝障害が第16病日に出現している。肝障害のピークは第23病日にあった。好酸球は第23病日から回復した。退院時CRPは陰性化、肝機能は改善過程であった。

部膨満もなくなり、第34病日退院した。入院中の検査所見経過をTable 3に示す。

退院後経過：保健所で便培養3回施行され、菌陰性が確認された。また同居している父母についても陰性であった。ところが、退院17日目の3月6日から再び39°Cの発熱、悪寒、腹痛、腹部膨満が出現した。3月10日入院、同日当科2回目入院した。

2回目入院後経過 (Fig. 2)：3月6日を第1病日とした。入院時、意識清明、体温37.4°C、脈98/整、血圧135/82 mmHg。WBC 3,900/μl (St 28%, Seg 48%, Eo 0%, Ba 1%, Mo 5%, Ly 17%, At-Ly 1%), Hb 14.4 g/dl, PLT 13.2万/μl, 末梢血塗抹標本上マラリア原虫は観察されず。AST 47 U/l, ALT 53 U/l, LDH 316 U/l, ALP 483 U/l, γ

GTP 134 U/l, CRP 8.79 mg/dl, プロカルシトニン 0.26 ng/ml。腸チフス再発と考え、前回未使用のAZM 500 mg/日、分1経口を開始した。同夜40.3°Cの高熱となったため、チフス菌が残存しやすい胆汁への移行がよいと思われるSBT/CPZ (スルバクタム・セフォペラゾン) 4 g/日、分2点滴静注を追加した。投与はSBT/CPZ→AZMの順とした。血液培養でチフス菌が検出され、薬剤感受性は前回と同じであった。1回目入院時と異なり便培養からは検出されなかった。解熱傾向がみられないため、第10病日からSBT/CPZをCTX (セフトキシム) 4 g/日、分2点滴静注へ変更した。AZMは3日間投与で高い細胞内濃度が7日間維持される薬剤であり、JAID/JSC感染症治療ガイド2014に従って当

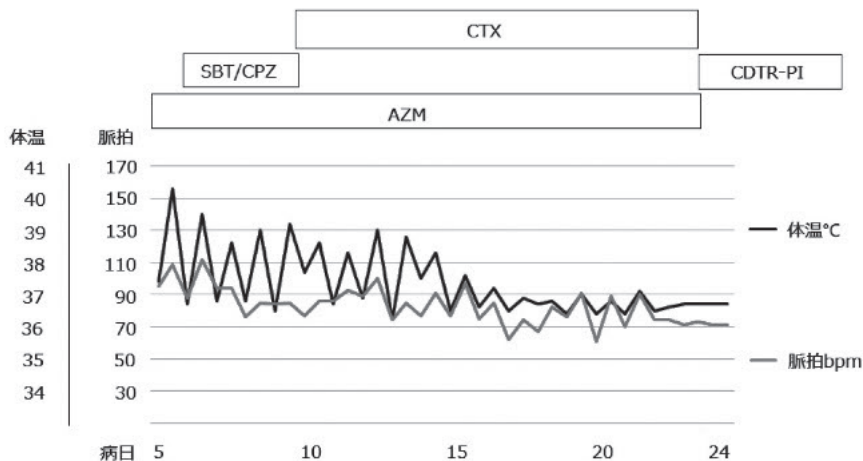


Fig. 2 2回目入院経過

Table 4 2回目入院検査所見経過

病日	5	9	12	16	19	23
WBC	3900	4220	6510	4800	4590	3780
Eo %	0.0	0.0	1.0	1.9	4.0	3.0
AST	47	151	69	38	48	37
ALT	53	130	97	67	70	63
LDH	316	544	385	262	304	173
ALP	483	902	771	620	599	464
γ-GTP	134	241	216	174	153	120
CRP	8.79	4.42	1.92	0.90	0.29	0.10>

肝障害のピークは第9病日にあった。好酸球は第12病日から回復した。

初7日間⁵⁾で終了予定であったが、発熱持続し、キノロン耐性チフス菌における key drug と考えて投与期間を延長した。第15病日頃からようやく解熱傾向、第17病日に完全に解熱した。合計 AZM 19日間、CTX 14日間投与した。再発予防目的で第24病日から胆汁移行がよいとされる⁶⁾CDTR-PI (セフジトレン ピボキシル) 600 mg/日、分3経口に切り替えて退院した。入院中の検査所見経過を Table 4 に示す。

2回目退院後経過：第50病日に肝機能がすべて正常化し、合計 CDTR-PI 27日間で投与終了した。その後、三発 (Tridiv)⁷⁾はみられていない。

考 察

チフス菌のファージ型別成績 2016年 (国立感染症研究所細菌第一部第二室, 2016年12月20日現

在受付分, 私信) によると, UVS4が6件あり, その渡航先はインド, ネパール, タイ, パキスタンであった。ファージ型別と病歴から本症例がインド亜大陸で感染したことは間違いのないと思われるが, 感染時期ははっきりしない。1月15日を第1病日とすると, 今回のインド渡航後3日目の発病となり, 通常7~14日とされている潜伏期に合致しないからである。1月15日の症状は旅行者下痢症で, その経過中に腸チフスを発病した可能性も考えたが確証はない。ただ1月15日を第1病日としたときに, 1月28日 (第14病日) に肝障害がなく, 1月30日 (第16病日) で肝障害が出現した経過となり, 肝障害は第14病日頃から出現したという従来の報告⁸⁾に矛盾しない。また, 便培養が陽性になるのは胆汁中に菌が排泄される第2病週以降¹⁾ということで, この点にも矛盾しない。過去のインド渡航やイ

インド居住の間に、軽症チフス、逍遥性チフスあるいは頓挫性チフスを経て保菌状態となり⁷⁾、今回のインド渡航時に再発した可能性もありうるかもしれない。

腸チフスでは体温が平熱に下降しないうちに再び上昇して一般症状の増悪をみることを再燃 (recrudescence)、発熱が治まって一応平熱になったのちに再び体温が上昇しチフス特有の症状が再現する場合に再発 (relapse) と定義されている⁷⁾。腸チフスは適切な治療を行っても5~20%に再発がみられ、とくに治癒後4週以内が多い⁹⁾。本症例と同様に、便培養陰性確認後に再発した症例¹⁰⁾も報告されている。したがって治癒したと思われてもその後1か月間は早すぎる運動、不消化の食事に注意するよう指導し、再発を警戒する必要がある。

サルモネラは除菌が困難な菌であり、抗菌薬は腸管細菌叢を乱して除菌を遅らせ、また耐性菌増加の原因となるので、単純な胃腸炎では投与しないという考え方がある¹⁾。実際には菌血症が生じる腸チフスでは抗菌薬が投与されている。過去、腸チフス治療の第1選択薬はCP(クロラムフェニコール)であったが、耐性菌の増加、再生不良性貧血などの重篤な副作用のため、新規に登場したキノロン系薬に取って代わられた。キノロン系薬は殺菌的に作用し、細胞内移行にも優れていることから、腸チフスに対して有用な薬剤であったものの、残念ながらとくにインド亜大陸では耐性菌の増加が著しい。2012年からCPFXのMICが0.1-0.5 µg/mlのものを中等度耐性菌、 ≥ 1.0 µg/mlのものを高度耐性菌と分類されるようになった。中等度耐性菌ではDNA gyrase 遺伝子のキノロン耐性決定領域に点変異が認められている⁴⁾。その結果、83位または87位のいずれかにアミノ酸置換が起こり、キノロン結合ポケットの立体構造が変化し、キノロン薬の結合能が低下することが示されている¹¹⁾。高度耐性菌では二重変異、さらにトポイソメラーゼIVの変異が加わっている⁴⁾。JAID/JSC感染症治療ガイド2014では、CTRXが第1選択、感受性が確認できればキノロン系薬も使用可、第2選択はAZMとなっている⁵⁾。感受性菌であればCPで解熱まで平均5日程度、キノロン系薬ではそれ以下とされている¹⁾。今回

CTRXで解熱までに15日(1回目入院)、AZMで13日(2回目入院)を要した。CPが導入される以前の対症療法のための腸チフスの全経過が50日前後であった⁷⁾ということ、それに比べると全く無効ではなかったとしても、実地上著効した経過ではなかった。キノロン耐性菌ではAZMのMICが比較的高くなっているという報告¹²⁾があり、感受性が不明であったAZMをあえて投与期間を延長して使用したことは適切ではなかったと反省している。MINOについては近年の報告で奏功したようにみえる症例¹³⁾¹⁴⁾もあったが、本症例では著効しなかった。SBT/CPZ¹³⁾やCTX¹⁰⁾¹⁵⁾についても有効とみえる症例報告があったが、やはり本症例では著効しなかった。2回目退院後に肝機能が正常化するまでCDTR-PIを経口投与したことも再発予防に本当に必要であったか、また有用であったか明らかでない。CP治療の時代には解熱後も2週間継続するのが常法であった⁷⁾が、肝機能正常化が抗菌薬終了の目安とはなっていない。感受性試験の結果から、ABPC(アンピシリン)、FOM(ホスホマイシン)、ST(スルファメトキサゾールトリメトプリム)も候補には上がったが、第1選択に取って代わりうるものではなく、多くは期待できないと思われた。サルモネラ属菌が試験管内では多くの抗菌薬に対して感受性を示すにも関わらず、実際に臨床的に有効なものが限られる原因として、菌側の細胞内寄生性という特徴と、抗菌薬側の細胞内移行性の問題が大きいことは予想されるが、その他にもin vitroとin vivoの薬剤感受性の違いに決定的な要因があるのか、もう一度検証してみることは意味があると思われる。本症例では根本的問題としてそもそも1回目の治療開始が第16病日と遅すぎたこともあるが、このようにキノロン高度耐性、難治性の腸チフス症例を経験すると、全身管理の重要性と、あらためて海外渡航前に使用可能なワクチン¹⁶⁾の国内承認や、例えば菌が持つⅢ型タンパク分泌装置を抑制する薬剤¹⁷⁾など抗菌薬以外の治療アプローチの確立が望まれる。

本症例では明らかな菌血症状態にもかかわらず、プロカルシトニンの上昇がみられなかった。この点についてVikas Mishraら¹⁸⁾は、血液培養でチフス

菌やパラチフス菌が検出された enteric fever 患者 60 人について、95%の患者ではプロカルシトニンが 0.5 ng/ml 未満であったと報告している。その原因として主な感染の場が細胞内であるため、全身性炎症反応が十分起こらないからではないかと推察している。経口摂取され胃酸による殺菌を逃れたチフス菌は、小腸末端のパイエル板 M 細胞から腸管壁に侵入する。この時に腸炎を起こさないことが非チフス性サルモネラ属菌との違いである⁴⁾。宿主の自然免疫学的排除機構をかいくぐったチフス菌はマクロファージ内に寄生、腸管リンパ節に運ばれ、胸管を経て血中に入り、全身の細網内皮に播種し、肝臓、脾臓、骨髄などで増殖し、ついに第二次の菌血症を起こして発病する。その後胆道系を介して小腸の二次感染も生じてくる¹⁾。腸チフスでは他のグラム陰性桿菌敗血症と比較して血中バクテリア量やエンドトキシン量が少なく、病態生理の中心は別のところにあることを示唆する報告¹⁹⁾がみられる。また腸チフス患者 44 人について急性期には炎症性サイトカインである IL-1 β 、TNF- α の産生が抑制され、逆にそれらの inhibitors である IL-1 receptor antagonist や soluble TNF receptors が増加していたとする報告²⁰⁾もある。これらの帰結としてプロカルシトニン産生が誘導されず低値に留まることは予想される。CRP もさほど高値にはならず、チフス菌と宿主との免疫応答の結果として一つの特徴になっていると思われる。一般に肝障害は必発とされており、組織学的には non-specific reactive hepatitis であることが明らかにされている⁸⁾が、これも時期によるもので、前医データではまだ肝障害が出現していなかった。この時点で腸チフスを否定してはいけないと反省した。

現代においても、腸チフスは海外渡航者に限った感染症ではなくて、国内での集団感染事例²¹⁾や海外渡航歴のない感染経路不明の症例¹³⁾も報告されている。いつどこで遭遇するかわからず、日頃の診療上注意が必要である。

おわりに

・インド亜大陸で感染したと思われるキノロン高度耐性腸チフス症例を経験した。

・CRP 上昇は中等度まで、プロカルシトニン上昇はなく、初期には肝障害がみられなかった。
・CTRX, MINO, AZM, SBT/CPZ, CTX を投与したが著効は得られなかった。

謝辞：松山市保健所と、分離菌の詳細な薬剤感受性試験や Vi フェージ型別検査を実施いただきました国立感染症研究所の諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 相楽裕子：サルモネラ属。最新内科学大系 27 細菌感染症。井村裕夫ほか編，中山書店，東京，第 1 刷，223-234，1994。
- 2) <http://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/6540-report-ja2015-10> 国立感染症研究所 発生動向調査年別報告数一覧（全数把握）一類～三類感染症（全数）
- 3) <http://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/6984-kako2015> 国立感染症研究所 感染症発生動向調査事業年報《過去のデータ》
- 4) クリストファー・バリー，齊藤信夫：腸チフス・パラチフス。最新医学 **70**：2380-2388，2015。
- 5) 大西健児ほか：腸管感染症。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014。JAID/JCS 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編，一般社団法人日本感染症学会 公益社団法人日本化学療法学会発行，東京，274-286，2014。
- 6) 由良二郎ほか：外科領域における cefditoren pivoxil の基礎的，臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 **41**：24-40，1993。
- 7) 中溝保三：腸チフス。新内科学大系 54 感染症Ⅲ。鎮目と夫ほか編，中山書店，東京，第 1 刷，133-155，1974。
- 8) 町井彰ほか：腸チフス・パラチフスの肝障害の検討。感染症学雑誌 **60**：145-151，1986。
- 9) 重光幸栄ほか：インドネシアで感染し，セフトリアキソン治療後に再発した腸チフスの 1 女児例。小児科臨床 **64**：1105-1109，2011。
- 10) 稲垣明子，長谷川千尋：便培養陰性確認後に再燃した腸チフスの 1 例。日内会誌 **104**：291-294，2015。
- 11) Kumar M. *et al.*：Structure based in silico analysis of quinolone resistance in clinical isolates of Salmonella Typhi from India. PLoS One **10**：e0126560，2015。
- 12) 広瀬健二，渡辺治雄：感染症の話 腸チフス・パラチフス。Infectious Diseases Weekly Report Japan **4**：8-11，2002。
- 13) 大久保淳ほか：感染経路が不明であった腸チフスの 14 歳男児例。旭川厚生病院医誌 **15**：115-119，2005。
- 14) 坂本勇一ほか：当院において確定診断できたインド渡航後の腸チフスの一例。青森県立中央病院医誌 **55**：114-118，2010。
- 15) 坂本光男ほか：Tosufloxacin と cefotaxime の併用が有効であったニューキノロン低感受性腸チフスの 1 例。日本化学療法学会雑誌 **53**：309-312，2005。

- 16) 高山直秀：海外渡航と腸チフスワクチン. *Infectious Agents Surveillance Report* **30** : 95-96, 2009.
- 17) Keyser P. *et al.* : Virulence blockers as alternatives to antibiotics: type III secretion inhibitors against Gram-negative bacteria. *J Intern Med* **264** : 17-29, 2008.
- 18) Vikas Mishra and Jehangir Sorabjee: Procalcitonin levels in salmonella infection. *Indian J Crit Care Med* **19** : 471-473, 2015.
- 19) Butler T. *et al.* : Typhoid fever. Studies of blood coagulation, bacteremia, and endotoxemia. *Arch Intern Med* **138** : 407-410, 1978.
- 20) Keuter M. *et al.* : Patterns of proinflammatory cytokines and inhibitors during typhoid fever. *J Infect Dis* **169** : 1306-1311, 1994.
- 21) 市川健介ほか：千代田区内の飲食店で発生した国内初の腸チフスによる食中毒事例について. *日本公衆衛生学会総会抄録集* **74** : 550, 2015.

A laborious and relapsing case of typhoid fever with a high degree of quinolone resistance

Takanori OKADA*

*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

A patient with typhoid fever and a high degree of quinolone resistance entered the Matsuyama Red Cross Hospital in January 2017, who probably caught the disease in the Indian subcontinent. The patient's CRP was 7.35 mg/dl, procalcitonin was 0.38 ng/ml and liver injury was not observed in the early stage of the disease. *Salmonella enterica* serovar Typhi was isolated from the culture of blood and stool. The MIC of the Ciprofloxacin to the isolated organism was >2 µg/ml. The Ceftriaxone and the Minocycline which had susceptibility to the isolated organism were administered to the patient, but the typhoid fever relapsed. The Azithromycin, the Sulbactam/Cefoperazone and the Cefotaxime also had little effect.