

【症例報告】

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

坂本 光男¹⁾・加藤 哲朗¹⁾・佐藤 文哉¹⁾・吉川 晃司¹⁾・吉田 正樹¹⁾
柴 孝也¹⁾・小野寺昭一¹⁾・榎谷 恵美²⁾・保科 定頼²⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学感染制御部*

²⁾同 臨床検査医学

(平成16年12月6日受付・平成17年2月22日受理)

Tosufloxacin (TFLX) と cefotaxime (CTX) の併用が有効であったニューキノロン系薬 (NQ) 低感受性腸チフスの症例を経験したので報告する。症例は21歳の日本人男性。インド・ネパールを旅行後、39 台の発熱を来し、9月9日当院入院となった。入院時検査所見では血小板減少、トランスアミナーゼの上昇を認めたと、末梢血塗抹標本上マラリア原虫は認めなかった。血液培養より *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi が検出されたため、腸チフスの診断のもと、TFLX 600 mg 分2の内服を開始したが、解熱を認めなかった。薬剤感受性試験の結果、nalidixic acid (NA) に耐性であったことよりNQ低感受性菌と考え、CTX 4 g/日を併用したところ、まもなく解熱を認めた。検出されたチフス菌に対する最小発育阻止濃度はTFLXが0.25 µg/mL、CTXが0.5 µg/mL、NAが256 µg/mLであった。チェッカーボード法により *in vitro* におけるTFLXとCTXの相乗作用が確認された。TFLXとCTXの併用はNQ低感受性腸チフスに対し、有効な治療手段となることが示唆された。

Key words: typhoid fever, reduced susceptibility, combined effect, tosufloxacin, cefotaxime

現在のわが国では腸チフスに対しては、ニューキノロン系薬 (NQ) が第一選択と考えられている¹⁾。しかし、1990年代以降東南アジアを中心にNQが奏効しない腸チフスの症例が報告されるようになった²⁾。これらの症例から分離される *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*) の特徴として、オールドキノロン系薬である nalidixic acid (NA) に耐性を示すこと、NQには感性であるが、MIC値はNA感受性株に比較して高値を示すことが知られている³⁾。このようなNQ低感受性腸チフスに対する標準的な治療法は確立されていないが、NQと第三世代セフェム系薬との併用が有効とする報告がみられる⁴⁻⁶⁾。今回われわれはNQ低感受性腸チフスに対し、tosufloxacin (TFLX) と cefotaxime (CTX) との併用が有効であった症例を経験した。併せて本症例から検出された *S. Typhi* について各種抗菌薬に対するMICを測定するとともに、TFLXとCTXの併用効果についても検討したので報告する。

I. 症 例

21歳、男性、日本人。

主訴：発熱、下痢、腹痛。

現病歴：平成16年6月10日より9月7日までインドおよびネパールを1人で旅行した。この間ネパールに滞在したのは8月3日から31日までで、それ以外の期間はインドに滞在していた。ネパール滞在時の8月30日より38～39 台の発熱、1日7～8回の泥状下痢、腹痛が出現

した。インドに移動後、現地の診療所を受診し投薬を受けたが、発熱・下痢とも改善をみなかった。9月7日に帰国し、翌8日に前医に入院した。そこで minocycline (MINO) 100 mg の点滴を1回受けている。その後マラリア等の輸入感染症が疑われ、9月9日当院転院となった。

既往歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長169 cm、体重57 kg、体温38.2、血圧126/66 mmHg、脈拍78/分、整。意識清明。眼球結膜に貧血はないが、黄染を認める。表在リンパ節は触知しない。胸部では心音・呼吸音とも整。腹部では肝・脾および腫瘍は触知しないが、右季肋部に圧痛を認める。皮膚は軽度の黄染を認めるが、発疹は認めない。下肢に浮腫は認めない。神経学的には異常所見を認めない。

入院時検査所見：血算および血液生化学検査の結果はTable 1に示すごとくである。末梢血塗抹標本ではマラリア原虫を認めず、ディップスティック法によるマラリア抗原検査も陰性であった。糞便鏡検では寄生虫卵は認めなかった。腹部超音波検査では肝・脾腫を認めるが、肝臓内に占拠性病変は認めなかった。胆嚢壁はびまん性壁肥厚を呈していた。回盲部周囲に比較的限局した多発性のリンパ節腫大を認め、回盲部周囲の腸管壁の肥厚を伴っていた。

入院後経過 (Fig. 1): インド・ネパールへの渡航歴を有し、高熱、下痢が持続していることより、輸入熱帯病

Table 1. Laboratory findings on admission

WBC 6,100/ μ L	AST 139 IU/L	Urinalysis SG 1.004 pH 5.5 protein sugar occult blood RBC 0-1/HPF WBC 0-1/HPF Blood smear <i>Plasmodium</i> spp. negative Bacterial culture blood <i>Salmonella</i> Typhi stool negative
Neu 85.3%	ALT 130 IU/L	
Lym 9.6%	LDH 519 IU/L	
Mo 4.7%	T.Bil 2.7 mg/dL	
Eo 0.1%	ALP 2,608 IU/L	
Ba 0.3%	-GTP 487 IU/L	
RBC 351×10^4 / μ L	TP 5.1 g/dL	
Hb 10.7 g/dL	Alb 2.8 g/dL	
Ht 31.6%	AMY 73 IU/L	
PLT 5.9×10^4 / μ L	CK 53 IU/L	
ESR 25 mm/hr	BUN 19 mg/dL	
PT 96%	Cr 1.2 mg/dL	
aPTT 50.7 s	UA 4.4 mg/dL	
Fib 378 mg/dL	Na 131 mmol/L	
FDP 26 μ g/mL	K 3.9 mmol/L	
	Cl 97 mmol/L	
	TC 86 mg/dL	
	TG 103 mg/dL	
	CRP 14.13 mg/dL	

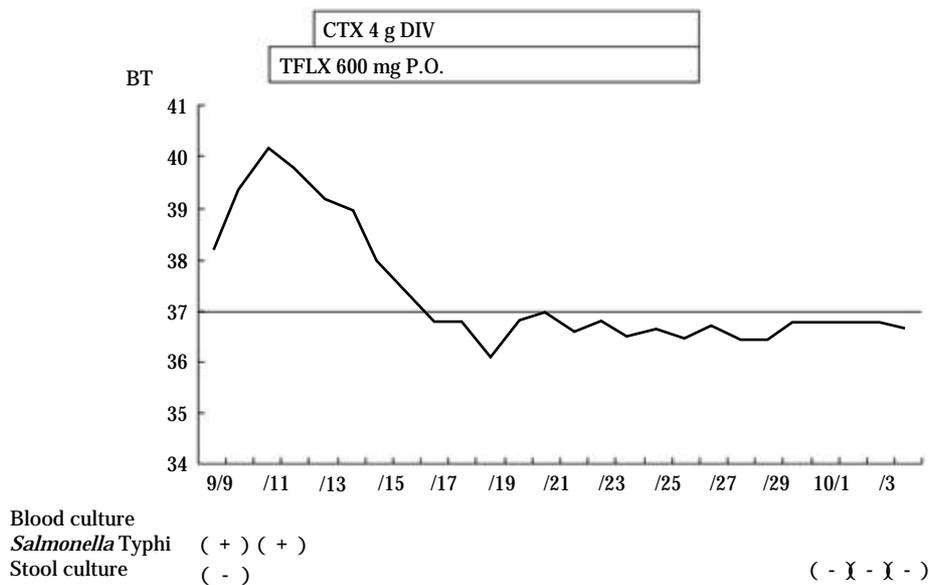


Fig. 1. Clinical course.

を疑い鑑別をすすめた。末梢血塗沫標本鏡検およびディップスティック法の結果より、マラリアは否定された。前医にてMINOが投与されていたが、すべての抗菌薬は中止し、血液培養、糞便培養を繰り返し行った。糞便培養では有意菌は検出されなかったが、入院時の血液培養よりグラム陰性桿菌が検出された。この時点で腸チフスを疑いTFLX 600 mg 分2の投与を開始した。投与開始3日目には下痢は改善傾向を認めしたが、解熱は認められなかった。この時点で入院時の血液培養より検出された細菌は*S. Typhi*と確定し、同時にK-Bディスク法による感受性検査にてNA耐性と判明した。このためNQ低感受性菌であると考え、再度血液培養を採取した後CTX

4 g/日の4分割投与を追加した。後日この時(TFLX投与開始3日目, CTX併用直前)に採取した血液培養からも*S. Typhi*が検出された。TFLX開始から8日目, CTX併用から5日目以降解熱を認めた。以後は順調に経過し, TFLXは計16日間, CTXは計14日間投与し, 治療終了した。「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の規定に従い, 3回連続で糞便培養から*S. Typhi*が陰性であることを確認した。

薬剤感受性試験：本症例の血液培養から検出された*S. Typhi*を用いて各種抗菌薬のMICの測定を行った。MIC測定は日本化学療法学会標準法に基づき微量液体希釈法にて行った。さらに今回使用したTFLXとCTX

ABPC	CTX	IPM	AMK	TC	CP	SMZ/TMP	NA	TFLX	LVFX
> 256	0.5	0.032	0.063	1	4	0.25	256	0.25	0.5

($\mu\text{g/mL}$)

CTX ($\mu\text{g/mL}$)	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.25	+	+	-	-	-	-	-	-
	0.125	+	+	+	-	-	-	-	-
	0.063	+	+	+	+	-	-	-	-
	0.032	+	+	+	+	-	-	-	-
	0.016	+	+	+	+	-	-	-	-
	0	+	+	+	+	+	-	-	-
		0	0.016	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1

TFLX
($\mu\text{g/mL}$)

$$\text{FIC index: } 0.063/0.25 + 0.125/0.5 = 0.5$$

Fig. 2. MIC and FIC index for *Salmonella* Typhi isolated from this patient.

の併用効果についてチェッカーボード法により併用時のMICを測定し、単独時のMICと併せてfractional inhibitory concentration (FIC) indexを算出し、*in vitro*における併用効果の指標とした。なお、MICの測定は細菌学教室P3レベルの実験室内で行った。今回検出された*S. Typhi*菌に対する各種抗菌薬のMICおよびFIC indexをFig. 2に示す。チェッカーボード法によるTFLXとCTXの併用時のMICは単独時に比較してそれぞれ2管ずつ低下し、FIC indexは0.5であり、TFLXとCTXの併用は*in vitro*において相乗作用と判定された。

II. 考 察

*S. Typhi*に対しては、*in vitro*においては多くの抗菌薬が感性を有しているが、臨床的に有効性が認められているものは、chloramphenicol (CP), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), ST合剤, NQ, およびCTXやceftriaxone (CTR)などの一部の第三代セフェム系薬に限られる⁷⁾。このうちNQはサルモネラ属菌に対し優れた抗菌活性を有し、細胞内移行も良好で、*S. Typhi*の感染病巣である腸管や胆道系に高濃度に分布することから、現在のわが国では腸チフスに対する第一選択薬であると考えられている。しかし、1990年代以降、海外においてNQが奏効しない腸チフスの症例が報告されるようになった²⁾。これらの症例から検出される*S. Typhi*はNQ低感受性菌と称され、NAに耐性を示すこと、NQには感性であるが、MIC値はNA感受性菌に比較して高値を示すこと、CTXなどの第三代セフェム系薬には感性であることが知られている³⁾。今回検出された*S. Typhi*のNAに対するMICは256 $\mu\text{g/mL}$ 、TFLXに対するMICは0.25 $\mu\text{g/mL}$ とキノロン系薬に対する感受性は従来の報告と同様のパターンを示しており、NQ低感受性菌として矛盾しないと考えられた。しかし、CTXに対するMICは0.5 $\mu\text{g/mL}$ と従来の報告³⁾に比較して3~4管高い値を示し

ており、第三代セフェム系薬への耐性化の進行が懸念された。NQ低感受性菌の増加に伴い、東南アジア諸国において腸チフスの治療に第三代セフェム系薬が使用されるようになってきたこと⁸⁾が一因と考えられた。今後NQとともに第三代セフェム系薬への耐性化にも注目する必要があると考えられた。

NQ低感受性菌による腸チフスでは、NQ単独投与では治療に失敗することが多いことが指摘されている⁹⁾。このような症例に対する標準的な治療法は確立されていないが、第三代セフェム系薬の単独投与¹⁰⁾やNQと第三代セフェム系薬との併用⁴⁻⁶⁾などが試みられている。第三代セフェム系薬の単独投与は、NQ感性菌に関する限りその効果はNQには及ばない¹¹⁾うえ、すでに高度耐性菌の出現が報告されており¹²⁾、単独での治療はすでに限界に達していると考えられる。海外ではazithromycin (AZM)が有効とする報告¹³⁾があるが、本邦では腸チフスに対する使用経験が少なく用法・用量・投与期間などが確立されていない。今後NQ高度耐性菌が出現してくる可能性は高く、その際には治療薬として検討すべき薬剤であると考えられる。今回の症例はAZMを投与しなければならぬほどの高度の耐性菌ではなく、NQ単独では無効であるものの、同等のMIC値を示すCTXを併用することにより有効性が期待できると考えられ、まず併用療法を試みた。感受性検査の結果が判明するまでの間は、TFLX単独で投与を開始したが、投与開始3日目までには解熱傾向を認めず、細菌学的にも菌消失は認めなかった。腸チフスでは、抗菌薬投与開始から解熱までには数日を要することから、投与開始3日目で解熱しないことは臨床的に無効とはいきれないが、CTXとの併用開始以後は有意に解熱傾向を認め、併用開始から5日目に解熱を認めたことから両者の併用が有用であったと考えられた。実際に*in vitro*においても、チェッカーボード

法による FIC index の測定では 0.5 と相乗作用を認め、臨床効果と一致した。

近年のわが国における腸チフスの年間患者発生数は 50~100 例程度であり、うち約 70% は海外由来例である¹⁴⁾。海外における NQ 低感受性菌の増加とともに、わが国でも 1998 年以降 NQ 低感受性菌の分離頻度が急激に増加している。2001 年には日本で分離されたチフス菌の約 30% が NQ 低感受性菌であった¹⁴⁾。腸チフスの治療にあたっては、薬剤感受性試験を迅速に行い、NQ 低感受性菌を鑑別する必要がある。NQ 低感受性菌による腸チフスでは、NQ と第三世代セフェム系薬の併用が有効な治療手段のひとつとなると考えられた。

文 献

- 1) Ohnishi K, Kimura K, Masuda G, et al: Oral administration of fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and paratyphoid fever in Japan. *Internal Medicine* 39: 1044 ~ 1048, 2000
- 2) Threlfall E J, Ward L R, Skinner J A, et al: Ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* and treatment failure. *Lancet* 353: 1590 ~ 1591, 1999
- 3) Hirose K, Tamura K, Sagara H, et al: Antibiotic susceptibilities of *Salmonella enterica* serovar Typhi and *S. enterica* serovar Paratyphi A isolated from patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemo* 45: 956 ~ 958, 2001
- 4) 足立拓也, 相楽裕子: キノロン耐性チフス菌。検査と技術 32: 385 ~ 387, 2004
- 5) 相楽裕子: 腸チフス。最新医学 56: 1901 ~ 1905, 2001
- 6) 足立拓也, 増田剛太, 今村顕史, 他: 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。感染症誌 75: 48 ~ 52, 2001
- 7) 坂本光男: 腸管感染症。感染と抗菌薬 6: 300 ~ 304, 2003
- 8) Parry C M: The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98: 413 ~ 422, 2004
- 9) Asna S M, Haq J A, Rahman M M: 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, 2003
- 10) Dutta P, Mitra U, Dutta S, et al: Ceftriaxone therapy in ciprofloxacin treatment failure typhoid fever in children. *Indian J Med Res* 113: 210 ~ 213, 2001
- 11) Smith M D, Duong N M, Hoa N T, et al: Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 1716 ~ 1720, 1994
- 12) Saha S, Talukdar S Y, Islam M, et al: A highly ceftriaxone resistant *Salmonella typhi* in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 18: 387, 1999
- 13) Chinh N T, Parry C M, Ly N T, et al: A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1855 ~ 1859, 2000
- 14) 廣瀬健二: 腸チフス・パラチフス。病原微生物検出情報 22: 55 ~ 56, 2001

A case of reduced typhoid fever susceptibility to fluoroquinolones treated with tosufloxacin combined with cefotaxime

Mitsuo Sakamoto¹⁾, Tetsuro Kato¹⁾, Fumiya Sato¹⁾, Koji Yoshikawa¹⁾,
Masaki Yoshida¹⁾, Koya Shiba¹⁾, Shoichi Onodera¹⁾,
Emi Tsuchitani²⁾ and Sadayori Hoshina²⁾

¹⁾Division of Infection Control, The Jikei University School of Medicine,
3 25 8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

We report typhoid fever showing reduced susceptibility to fluoroquinolones treated successfully with tosufloxacin (TFLX) combined with cefotaxime (CTX). A 21-year-old Japanese man visited India and Nepal between June 10 and September 7, 2004, developed a high fever and diarrhea on August 30 while in Nepal. After returning to Japan and being seen elsewhere, he was transferred to our department. Laboratory findings on admission included thrombocytopenia and elevated serum transaminase, but no *Plasmodium* spp. in blood smears. *Salmonella* Typhi was isolated from blood cultures, and the patient was diagnosed with typhoid fever. TFLX 300 mg b.i.d. was administered, but the fever persisted. The *S. Typhi* strain isolated from the patient was resistant to nalidixic acid *in vitro*, so we added of CTX 4 g/day i.v. to TFLX, resulting in good combined effect. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of TFLX, CTX, and NA for *S. Typhi* thus isolated were 0.25 μg/mL, 0.5 μg/mL, and 256 μg/mL. By calculating the fractional inhibitory concentration (FIC) index based on a checkerboard technique, we demonstrated *in vitro* synergism of TFLX with CTX. Combining of TFLX with CTX is thus expected to effectively treat typhoid fever with reduced susceptibility to fluoroquinolones.