

## 【ケーススタディ・第37回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

## くりかえす発熱と下痢を主訴に来院した35歳男性

発表者：武藤 義和<sup>1)</sup>・大曲 貴夫<sup>1)</sup>・忽那 賢志<sup>2)</sup>  
 コメンテーター：飯沼 由嗣<sup>3)</sup>・齋藤 昭彦<sup>4)</sup>・吉澤 定子<sup>5)</sup>  
 司 会：細川 直登<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター\*

<sup>2)</sup> 奈良県立医科大学附属病院感染症センター

<sup>3)</sup> 金沢医科大学臨床感染症学講座

<sup>4)</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

<sup>5)</sup> 東邦大学医療センター大森病院総合診療急病センター感染症科

<sup>6)</sup> 亀田総合病院総合診療・感染症科

(平成27年10月21日発表)

## I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：30代、男性。

主訴：発熱、嘔吐、下痢。

現病歴：生来健康な日本人男性。入院49日前より発熱、嘔吐、下痢があり近医受診した。レボフロキサシン(LVFX)500mg/日の内服を6日間施行し改善していたが、その際の便検査からは有意な菌は検出されなかった。その後経過良好であったが、入院6日前より悪寒を伴う発熱、下痢(水様性2~3回/日)、および嘔吐を認めため再度近医受診となり、再発する症状のため精査目的で当院感染症内科へ紹介となった。また、同時期に同僚1名も同様の症状があった。

既往歴：特記事項なし。

アレルギー歴：なし。

喫煙：なし。

飲酒：機会飲酒。

職業：会社員(独居)。

動物接触歴：なし。

生活歴：生肉/生魚の摂取なし。

渡航歴：なし。森林、湖、川、海への曝露(-)。

システムレビュー：陽性所見：発熱、寒気、倦怠感、食欲低下、頭痛、下痢。陰性所見：咳、鼻汁、咽頭痛、関節痛。

初診時身体所見：意識清明、バイタルサイン；体温39.9℃、血圧115/67mmHg、脈拍数87回/分、SpO<sub>2</sub>99%(RA)、呼吸数18回/分。口腔内舌白苔あり。胸部、腹部、背部、四肢に明らかな異常所見を認めず。表在リンパ節腫大認めず。

初診時検査所見：WBC 4,420/ $\mu$ L (neu 80.0%)、RBC

4.98 $\times 10^6$ / $\mu$ L、Hgb 14.2 g/dL、血小板数 12.5万/ $\mu$ L、AST 45 IU/L、ALT 34 IU/L、LDH 451 IU/L、ALP 184 IU/L、 $\gamma$ -GTP 18 IU/L、TP 7.3 g/dL、Alb 4.1 g/dL、Na 133 mEq/L、K 3.3 mEq/L、Cl 94 mEq/L、BUN 11.4 mg/dL、Cr 1.21 mg/dL、CRP 9.24 mg/dL、HIVスクリーニング陰性。

胸部単純レントゲン写真：明らかな異常所見を認めず。

## II. 質問と解答、解説

**Question 1**：2回くりかえす発熱および水様性下痢を認める生来健康な男性、身体所見では比較的徐脈と軽度肝障害、血小板低下を認めた。鑑別診断を挙げよ。

解答1および解説：

いったんは改善を認めた発熱を伴う下痢症の再発と考えられた。下痢の鑑別は期間によって分けられ、下痢症が14日間以内の場合は急性下痢症、14日間以上の場合には遷延性下痢症、30日以上持続するものは慢性下痢症と呼ばれ、それぞれ原因となるものの頻度が変わるとされる<sup>1)</sup>。本症例では期間は長いが症状としては間欠的でありいずれの鑑別も必要と考えられた。そのため感染性の疾患では細菌性下痢症(*Campylobacter*, *Salmonella*)、LVFX使用後による影響の*Clostridium difficile*感染症、腸チフス、ウイルス性胃腸炎(enterovirus, rotavirus, norovirus)、伝染性単核球症、急性レトロウイルス症候群などが考えられ、非感染性疾患では炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)、甲状腺機能亢進症、血小板低下からは血栓性血小板減少性紫斑病なども考えられた。同僚が同様な症状を呈していたということ、比較的徐脈を認めていること、などからわれわれは細菌性下痢症、腸チフス、

急性レトロウイルス症候群, ウイルス性腸炎, *Clostridium difficile* 感染症を鑑別診断に挙げた。そのうえでプランとしては血液培養の採取 (2セット), 便塗抹培養検査, 腹部CTを施行した。さらに, 遷延する場合は下部消化管内視鏡を行う予定とした。

その後, 受診の翌日に初診時の血液培養2セットのうち1セットからグラム陰性桿菌が陽性となった。グラム陰性桿菌の場合は血液培養から検出された場合は1セットのみでも起因菌として判断しうる<sup>2)</sup>ため, 早急な治療が必要と判断し電話連絡のうえ, 来院後入院となった。過去に免疫不全の疾患は指摘されたことがなく, 全身状態も比較的落ち着いていたため, 抗菌薬はセフトリアキソン (CTRX) 2g/日で投与を開始した。

その後入院4日目に入院日の血液培養のグラム陰性桿菌が *Salmonella typhi* と同定されたため, 腸チフス症の診断を得た。この際の腸チフスの感受性結果を Fig. 1 に示す。また, ナリジクス酸 (NA) のディスクでは阻止円を形成せず, LVFX の E-test による感受性は minimum inhibitory concentration (MIC) 0.5 µg/mL であった。

**Question 2:** エンピリックセラピーとして CTRX で開始したが, 起因菌が判明した時点での抗菌薬は何を選択すべきか。

解答 2 および解説:

腸チフスの抗菌薬投与の歴史は長く, クロラムフェニコール (CP), アモキシシリン (AMPC), スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤) などがいわゆる古典的の第1選択薬として使用されていた。しかし1980年代からそれらの抗菌薬に対する耐性化が懸念されるようになり, フルオロキノロン系やセフェム系の抗菌薬が使用されるようになり始めた。さらに, 1990年代よりフルオロキノロン系の抗菌薬に対する耐性も指摘されるようになってきた<sup>3)</sup>。腸チフスのフルオロキノロン系耐性に関しては, ターゲットとする DNA gyrase (*gyrA* and *gyrB*) 領域と, topoisomerase IV (*parC* and *parE*), 領域における点突然変異 (主に *gyrA* 領域の83位または87位のいずれかにアミノ酸置換) が耐性機構といわれている<sup>4)</sup>。

これらの腸チフス株は感受性試験では従来の CLSI 基準「感受性あり」と表記されているにもかかわらず臨床的奏功が得られないケースが多く報告されていた。このような場合 NA の感受性を確認し, 「耐性あり」となっているならばその他のフルオロキノロン系の抗菌薬は「感受性あり」と表記されているにもかかわらず原則使用すべきではないとされていた。本症例では LVFX に対する感受性結果は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011 の基準では「感受性あり」と表記されていたが NA に対して阻止円を形成せず耐性と考えられたためフルオロキノロン系は使用できないと判断し, CTRX を継続して治療を行うこととした。当院のように感受性の判定に CLSI の最

薬剤	MIC	判定
ABPC	≤4	S
ABPC/SBT	≤4	S
CTRX	≤1	S
MEPM	≤1	S
LVFX	≤1	S

Fig. 1. 1回目の腸チフスの感受性  
S: susceptible

薬剤	MIC	判定
ABPC	≤4	S
ABPC/SBT	≤4	S
CTRX	≤1	S
MEPM	≤1	S
NA	≥64	R
LVFX	≤1	S
LVFX(E-test)	0.5	I
CPFX(E-test)	0.25	I

Fig. 2. 2回目の腸チフスの感受性  
S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

新でない基準を用いている細菌検査室ではチフス菌・パラチフス菌の感受性の解釈には注意が必要である。本症例はその後合計10日間の抗菌薬投与にて全身状態および検査所見は改善したため退院となった。

しかし, 退院から約3週間後, 38°C の発熱, 頭痛, 悪寒, 咽頭違和感があり, 当初自身は感冒と考えていたが改善せず, 発熱4日目ごろから下痢が3~4回/日出るようになり, 8日間発熱が持続したため, 当科外来受診となった。

バイタルサイン: 体温 38.9°C, 血圧 106/57 mmHg, 脈拍数 66 回/分, SpO<sub>2</sub> 98% (RA), 呼吸数 20 回/分。身体所見上は明らかな異常を認めなかった。

検査所見: WBC 4,370/µL (neu 68.0%), RBC 4.43 × 10<sup>6</sup>/µL, Hgb 12.6 g/dL, 血小板数 21.2 万/µL, AST 52 IU/L, ALT 48 IU/L, LDH 469 IU/L, ALP 232 IU/L, γ-GTP 33 IU/L, TP 7.0 g/dL, Alb 3.4 g/dL, Na 133 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 96 mEq/L, BUN 10.6 mg/dL, Cr 0.96 mg/dL, CRP 0.96 mg/dL。

**Question 3:** 治療終了3週間後に再度類似した症状で再来となった。鑑別診断を挙げよ。

解答 3 および解説:

下痢症の鑑別としては上述したとおり同様のものが疑われた。そのなかでも腸チフスは適切な治療を行っていたとしても数%は再発しうるといわれており<sup>5)</sup>, 経過からは再発が最も考えられた。血液培養 (2セット), 便塗抹培養を提出したうえで入院とし, 腸チフス再発疑いに対して CTRX でエンピリックセラピーを開始した。その後, 入院3日目に便培養から *Salmonella typhi* が検出された。感受性結果を Fig. 2 に示す。

**Question 4**：再発した腸チフスに対しての感受性結果を鑑みて、抗菌薬は何を選択すべきか。

解答 4 および解説：

腸チフスの再発に対する抗菌薬選択に対して明確なエビデンスはない。感受性のある抗菌薬での治療が推奨されるが、CTRX 以外の選択肢としては近年アジスロマイシン (AZM) が注目されている。抗菌薬治療を行った例における再発に対して AZM が効果的であったという報告<sup>6)</sup>や、AZM と CTRX では臨床的失敗も微生物学的失敗も解熱時間も有意差はないが、CTRX のほうが再発率が高かったという報告<sup>7)</sup>、日本人を対象とした AZM の有効性報告<sup>8)</sup>もある。

本症例では AZM の使用も検討されたが CTRX に対する感受性が残っていたため再度使用することとし、14 日間の抗菌薬使用で症状の軽快を得たため退院となりその後再発は認めていない。

### III. 最終診断

腸チフスによる感染性腸炎およびその再発

### IV. 考察

*Salmonella* 感染症の一種だが、*S. typhi*, *Salmonella paratyphi A* 由来のものを総称してチフス性疾患と呼び、*S. typhi* 由来のものを腸チフスという。感染症法にて 3 類感染症に指定されている。南・中央アジア、南アフリカに多く、年間 100 人/100,000 人の発症がある一方で、本邦では 100 例/年ほどの報告がある<sup>9)</sup>。*S. typhi* はヒトが唯一の保菌動物となり、菌体の付着した飲食物の摂取、不潔環境、腸チフス患者との接触などが発生リスクとなる。感染成立後約 5~21 日の潜伏期間ののちに高熱、筋肉痛、皮疹、咳、肝脾腫、腹痛などを発症する (Table 1)。下痢症は発症から 2 週間程度経過したころに多く認められ、治療から改善してきたタイミングで腸管穿孔、出血などで重症化する例も報告される。無治療の場合は 10% 前後が死にいたるとされるため、正確な診断と治療が必要とされる。その診断は血液培養では 40~80%、便培養で 30~50%、髄液培養は 90% 以上の感度といわれている<sup>10)</sup>。

現在治療はフルオロキノロン系薬の他に CTRX、セフォキシチン (CEX) なども選択される。しかし前述のとおり抗菌薬耐性の *S. typhi*, *S. paratyphi A* は増加傾向にあり、本症例のようなフルオロキノロン系耐性のもののみならず近年では extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生 *S. typhi*, *S. paratyphi A* も報告されている<sup>11,12)</sup>。

このような背景から CLSI は 2013 年の MIC ブレイクポイントの改正にてフルオロキノロン系の腸チフスへの抗菌薬のブレイクポイントの引き下げを行った (Table 2)<sup>13)</sup>。LVFX の MIC ブレイクポイントは本症例でも従来のものであれば「感受性あり」とされていたが、新しいブレイクポイントでは耐性となっている。

Table 1. 腸チフスの症状

	症状	頻度
インフルエンザ様症状	発熱	>95%
	頭痛	80%
	悪寒	40%
	咳嗽	30%
	筋肉痛	20%
	関節痛	<5%
腹部症状	食欲不振	50%
	腹痛	30%
	下痢	20%
	便秘	20%
身体所見	舌苔	50%
	肝腫大	10%
	脾腫	10%
	腹部の圧痛	5%
	皮疹	<5%
	全身リンパ節腫脹	<5%

Table 2. 腸チフスにおける CLSI の MIC ブレイクポイントの変化

	CLSI M100-S19			CLSI M100-S23		
	S	I	R	S	I	R
levofloxacin	≤2	4	≥8	≤0.12	0.25 ~ 1	≥2

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

新しい治療としては AZM が昨今、腸チフスに対する抗菌力の高さから使用に関して相次いで報告<sup>14,15)</sup>されている。2015 年からは CLSI において AZM に対する MIC ブレイクポイントが設定されるようになり、16 μg/mL 以下の濃度の場合は感受性ありと診断される。しかしまだ経口の AZM の使用報告が散見されるのみで、静注製剤などの報告はほとんどなく今後のさらなる使用報告の結果が待たれる。

同じ飲食店で一緒に食事をした同僚も同様の症状を認めており、結果的にその同僚も腸チフス感染があった。調査の結果、共通の食事をした飲食店の南アジア出身の店員から腸チフスが検出され、本症例の感染経路としてはいわゆる慢性保菌者からの感染であったと考えられる。慢性保菌者は未治療患者の 3% 前後に認められるとされ、主に胆嚢内に菌を保菌し、糞便などから慢性的に排菌するため集団感染の温床となりうる。腸チフスの国内発症はまれであるが、本症例のように渡航歴がなくても原因不明の発熱の原因としては鑑別に挙げる必要があると考えられた。

### V. まとめ

腸チフスは日本国内での症例は少ないが、疾患と公衆衛生 2 つの面で重要な感染症である。疾患としては、侵入門戸は消化管であるが、下痢が目立たない症例も多く、血流感染が病態の本体と言える。診断には適切な血液培養が重要である。血液培養を採取しなければ見逃す可能



性があり、診断が難しい疾患の一つと言える。輸入感染症として発症することがあるため、海外渡航歴、食歴などの病歴聴取が重要である。しかし本症例のように国内発症例もあり、不明熱の重要な鑑別疾患の一つである。また、以前はいわゆる“伝染病”と認識されていたように、ヒト-ヒト感染を起こしうる感染症として公衆衛生上の問題においても重要である。3類感染症として届け出が必要であり、周囲に同様の症状の患者がいないか、あるいは保菌者と考えられる症例がいないかを検索する必要がある。

臨床微生物学的には *S. typhi*, *S. paratyphi A* における耐性傾向については、知っておくべき事項と考えられる。特に、キノロンの感受性検査については、施設によって採用している CLSI の判定基準が異なるため、必ず検査室と連絡を取り、採用している感受性判定基準、ナリジクス酸耐性検査も含めて感受性検査の内容を確認する必要がある。ルーチンで AZM の感受性検査をしている検査室は少ないと思われるので、追加で依頼することを検討しても良いであろう。

本症例は、腸チフスの臨床、公衆衛生、臨床微生物学のそれぞれの面で学びの多い症例であった。本症例の経験を共有することで、今後の診断、治療に役立てていただければ幸いである。

利益相反自己申告：発表者 大曲貴夫はグラクソ・シムスライオン株式会社、大正富山医薬品株式会社から資金援助を受けている。他の発表者は申告すべきものなし。

#### 文 献

- Guerrant R L, Van Gilder T, Steiner T S, Thielman N M, Slutsker L, Tauxe R V, et al: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-51
- Weinstein M P, Towns M L, Quartey S M, Mirrett S, Reimer L G, Parmigiani G, et al: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602
- Lukáčová L, Orságová I, Zjevíková A, Chmelarová E: Treatment failure in case of typhoid fever imported from India to Czech Republic, December 2008-January 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19122
- Harish B N, Menezes G A: Antimicrobial resistance in typhoidal salmonellae. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29: 223-9
- Basnyat B, Maskey A P, Zimmerman M D, Murdoch D R: Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1467-72
- 水野泰孝, 佐藤昭裕, 清水博之, 中村 造, 福島慎二, 濱田 篤, 他: 再発が疑われアジスロマイシン注射薬が奏功した腸チフスの1例。 *感染症誌* 2012; 86: 427-9
- Trivedi N A, Shah P C: A meta-analysis comparing the safety and efficacy of azithromycin over the alternate drugs used for treatment of uncomplicated enteric fever. *J Postgrad Med* 2012; 58: 112-8
- Ohnishi K, Kobayashi K, Iwabuchi S, Nakamura-Uchiyama F: Treatment of Japanese patients with enteric fever using azithromycin and MIC levels for causative organisms. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44: 109-13
- 齊藤剛仁, 島田智恵, 八幡裕一郎, 砂川富正, 大石和徳, 森田昌知, 他: <注目すべき感染症> 腸チフス 2013年—国外渡航歴のない感染者の増加。 *IDWR* 2013年第39号
- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8<sup>th</sup> ed. Saunders, 2015
- Mawatari M, Kato Y, Hayakawa K, Morita M, Yamada K, Mezaki K, et al: 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. *Euro Surveill* 2013; 18: pii: 20632
- Hendriksen R S, Leekitcharoenphon P, Mikoleit M, Jensen J D, Kaas R S, Roer L, et al: Genomic dissection of travel-associated extended-spectrum-beta-lactamase-producing Salmonella enterica serovar typhi isolates originating from the Philippines: a one-off occurrence or a threat to effective treatment of typhoid fever? *J Clin Microbiol* 2015; 53: 677-80
- Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S23, CLSI, Wayne, PA, USA, 2013
- Begum B, Haque M A, Ahmed M S, Islam M N, Ah-san M M, Khan A H, et al: Comparison between azithromycin and cefixime in the treatment of typhoid fever in children. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 441-8
- Arjyal A, Pandit A: Treatment of enteric fever. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 426-30