

# 京都府内在住の海外渡航者から分離されたパラチフス A 菌の薬剤感受性試験

浅井 紀夫 柳瀬 杉夫 日達 昭雄\* 佐藤 昭司\* 中村 清康\*\*

## Antimicrobial Susceptibility Test of *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A Isolated from an Overseas Traveler Living in Kyoto

Norio ASAI Sugio YANASE Akio HITACHI\* Shoji SATO\* Kiyoyasu NAKAMURA\*\*

### 要 旨

2010年1月にインドから帰国した京都府在住の女性(50歳)からパラチフスA菌が分離された。抗生剤の投与を受けたものの、除菌の効果は認められず、薬剤耐性型のパラチフス菌による感染が疑われた。そこで、この患者の糞便から分離・培養されたパラチフスA菌について、ディスク拡散法による感受性試験を行った。対象薬剤はペニシリン系2種、ホスホマイシン系1種、アミノグルコシド系3種、テトラサイクリン系1種、ST合剤系1種、リンコマイシン系1種、キノロン系1種、ニューキノロン系2種、マクロライド系2種、第3世代セフェム系1種及びその他1種の合計16種である。分離された菌が明らかな感受性を示した薬剤は第3世代セフェム系1種、ホスホマイシン系1種、アミノグルコシド系2種のみであった。従って、本菌は南アジアで流行しているパラチフスA菌と同様に、多剤耐性を有するパラチフス菌であることが判明した。

キーワード：パラチフスA菌、多剤耐性、薬剤感受性試験、抗生剤

key words : *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A, Multi drug resistance, Antimicrobial Susceptibility Test, Antibiotics

### はじめに

パラチフスA菌は3類感染症に分類され、患者に重篤な症状を引き起こす危険度の高い病原細菌である。さらに、胆嚢において長期間潜伏し、患者が健康保菌者となるケースも多い<sup>1)</sup>。近年、従来治療に用いられてきたクロラムフェニコール、アンピシリン、スルファメトキサゾール/トリメトプリム5:1配合剤(SXT)に耐性を示す菌が出現した。さらに、1995年頃より上記薬剤耐性菌に優れた治療効果が認められていたニューキノロン系薬剤にも耐性を持つ菌株の存在が海外で多数報告されはじめ、1998年には南アジアを中心にこの菌株が流行し始めた<sup>2-4)</sup>。

2010年4月、S市にパラチフス感染症患者の届出があった。4月7日、京都府はS市から府内にもS市の患者の同行者が在住している旨の連絡を受けた。同行者調査および検便を行ったところ、京都府北部在住A氏からパラチフスA菌が分離された。患者は平成2010年1月のインド渡航後、下痢、発熱の症状を呈し、抗生剤投与により、2月末に健康状態を回復したが、胆嚢炎は治癒されず、さらに、パラチフスA菌が検出された後もニューキノロン系薬剤であるレボフロキサシン等の抗生剤による除菌

(平成22年9月1日受理)

\* 京都府中丹西保健所

\*Kyoto Prefectural Chutan Nishi Public Health Center

\*\* 京都府丹後保健所

\*\*Kyoto Prefectural Tango Public Health Center

は成功しなかった。患者は薬剤耐性パラチフスA菌に感染した疑いがもたれた。

そこで、治療に効果的な薬剤を検討するため、分離したパラチフスA菌の薬剤感受性試験を行った。

### 材料と方法

#### 1. 供試菌株

4月9日採取した糞便から中丹西保健所で分離・同定した*Salmonella enterica* serovar Paratyphi A (O2:a:1,5)株を用いた。

#### 2. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験はKirby-Bauer法<sup>5)</sup>に従って行った。寒天平板培地上に生育したパラチフスA菌コロニーを釣菌し、ブレインハートインフュージョン培地(OXOID製)に接種して、37℃、24時間培養した。菌液を3枚のミューラー・ヒントン寒天培地(Becton Dickinson製)へ1mL、3mLおよび5mLそれぞれ滴下し、コンラージ棒で塗抹した。3mLおよび5mL滴下のものは1mL菌液を滴下するごとにコンラージ棒で塗抹し、培地表面が乾燥する直前に1mL追加滴下し、塗抹を繰り返した。それぞれの平板の培地表面が乾燥した直後に、デイスペンサー(日本製薬製)を用い、表1に示す16種類の抗生剤について、対応する試験ディスクを載せ、菌塗抹面を上にして、37℃、24時間培養した。培養後、1mL、3mLおよび5mL塗抹したものについて、それぞれの抗生剤ディスクの阻止円直径を最小

表 1. 京都府内で発生したパラチフス患者から分離されたパラチフス菌について、薬剤感受性試験で用いた抗生剤の種類

抗生剤のタイプ	試験した抗生剤
ペニシリン系	アンピシリン*
ペニシリン系	ペニシリン*
ホスホマイシン系	ホスホマイシン*
アミノグルコシド系	カナマイシン*
アミノグルコシド系	ゲンタマイシン**
アミノグルコシド系	ストレプトマイシン**
テトラサイクリン系	テトラサイクリン*
ST 合剤系	スルファメトキサゾール/トリメトプリム 5:1 配合剤*
リンコマイシン系	リンコマイシン**
キノロン系	ナリジクス酸*
ニューキノロン系	オフロキサシン**
ニューキノロン系	シプロフロキサシン**
マクロライド系	アジスロマイシン**
マクロライド系	エリスロマイシン**
第3世代セフェム系	セフォタキシム*
その他	ノボビオシン**

\* 日水製薬製 SN ディスクを用いた。

\*\* Becton Deckinson 製センシディスクを用いた。

表 2. 京都府内で発生したパラチフス患者から分離されたパラチフス A 菌について 16 種類の抗生剤に対する感受性試験の結果

抗生剤のタイプ	試験した抗生剤	阻止円直径値 (mm)	判定結果
ペニシリン系	アンピシリン	12	耐性あり
ペニシリン系	ペニシリン	0 *	耐性あり
ホスホマイシン系	ホスホマイシン	16	感受性あり
アミノグルコシド系	カナマイシン	18	感受性あり
アミノグルコシド系	ゲンタマイシン	16	感受性あり
アミノグルコシド系	ストレプトマイシン	12	中間
テトラサイクリン系	テトラサイクリン	17	中間
ST 合剤系	スルファメトキサゾール/トリメトプリム 5:1 配合剤	15	中間
リンコマイシン系	リンコマイシン	0 *	耐性あり
キノロン系	ナリジクス酸	0 *	耐性あり
ニューキノロン系	オフロキサシン	14	中間
ニューキノロン系	シプロフロキサシン	12	耐性あり
マクロライド系	アジスロマイシン	10	耐性あり
マクロライド系	エリスロマイシン	0 *	耐性あり
第3世代セフェム系	セフォタキシム	24	感受性あり
その他	ノボビオシン	0 *	耐性あり

\* 阻止円直径値が試験ディスク直径値+0.5 mm 未満の場合

0.1 mm の単位までノギスにより測定した。1 mL、3 mL および 5 mL 塗抹の結果を同じディスクについて平均し、小数点以下四捨五入したものをその抗生剤ディスクの阻止円直径値とした。感受性についてはディスク添付の感受性判定表より判定した。また、阻止円直径値が試験ディスク直径値+ 0.5 mm 未満の場合は 0 と表記した。

### 結果と考察

試験した抗生剤ディスク別に検体の阻止円直径値、および判定結果を表 2 に示す。従来からチフス・パラチフスの治療に使用される<sup>3)</sup> アンピシリンには耐性を示し、SXT には明らかな感受性を示さなかった。また、これらの薬剤に耐性を示すチフス・パラチフス治療ではニュー

キノロン系薬剤が第一選択剤とされている<sup>4)</sup>。しかし、本菌はニューキノロン系のシプロフロキサシンには耐性を示し、同じくニューキノロン系のオフロキサシンについては明らかな感受性を示さなかった。廣瀬ら<sup>6)</sup> はキノロン系のナリジクス酸耐性菌はニューキノロン系薬剤が効きにくいとしている。本結果ではナリジクス酸の阻止円が見られず、耐性を示した。したがって、本菌感染者の治療にはニューキノロン系薬剤の効果は十分に期待できないと推測される。

ニューキノロン系薬剤にも耐性を獲得したパラチフス A 菌に感染した患者の治療には、第3世代セフェム系とマクロライド系抗生剤との混合投与が行われている<sup>7)</sup>。しかし、本菌は第3世代セフェム系薬剤のセフォタキシムには感受性を示したが、アジスロマイシン、エリスロマイシンなどのマクロライド系には耐性を示した。また、

ホスホマイシン系のホスホマイシンやアミノグルコシド系のゲンタマイシンおよびカナマイシンは感受性を示した。しかし、今村ら<sup>7)</sup>によると、チフス・パラチフス治療に臨床的に有効性が認められているのはクロラムフェニコール、アンピシリン、アモキシシリン、SXT、ニューキノロン系薬剤、アジスロマイシンおよび第3世代セフェム系薬剤に限るとしており、ホスホマイシン等の抗生剤を患者の治療に用いるのは適切でないとされている。

以上のことから、本菌が明らかな感受性を示した抗生物質は、患者の治療に用いることが適切でないとする一部のアミノグリコシド系薬剤を除くと、第三世代セフェム系薬剤のセフトキシムのみであった。従って、本菌はニューキノロン系薬剤の効果が期待できない、多剤耐性を有するパラチフス A 菌であることが判明した。

患者の渡航先がインドであったことを合わせて考えると、本菌は南アジアで流行している多剤耐性型のパラチフス A 菌<sup>8)</sup>であることが予想されるが、より詳細な結果を得るには、遺伝子レベルでの検討が必要である。

なお、患者は帰国後、下痢等の症状があったが長期間放置し、その後、受診した診療所でも「風邪」と診断され、さらに、総合病院の詳細な検査にもかかわらず原因は特定されなかった。パラチフスの診断がついた時点では除菌は不可能であり、胆嚢炎の治療も困難で、本検査結果を参考にし、主治医の判断により、やむを得ず胆嚢切除となった。WHO は<sup>9)</sup> 帰国後、下痢などの症状があれば直ちに受診することが重要と指摘している。また、厚生労働省<sup>7)</sup> はチフス性疾患が2007年4月施行の改正感染症法で3類感染症に変更され一般医療機関での治療が可能となったが、疾患自体が減少したため、臨床現場での認識が低いと指摘している。本事例においても、患者の病識が充分であり、帰国後、直ちに受診し、医療機関で多

剤耐性パラチフス A 菌感染と診断され、早期に適切な処置が行われていれば手術を回避できた可能性が予想される。海外旅行者が増える今日、渡航に関する健康留意について、行政機関からも府民へのより十分な周知徹底が必要であると考ええる。

## 引用文献

- 1) 小早川隆敏, 戸塚恭一, 金子明, 四方啓裕, 増田和茂, 岡部信彦. 1996. 腸チフス・パラチフス改訂感染症マニュアル (小早川隆敏編). pp161-163, 株式会社マイガイア, 東京.
- 2) 廣瀬健二, 渡邊雄. 2004. 腸チフス・パラチフス. 「感染症の事典」(国立感染症研究所学友会編), pp158-160, 朝倉書店, 東京.
- 3) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課. 2001. 特集 腸チフス・パラチフス 1997～2000. 病原微生物検出情報 (月報), 22, 55-56.
- 4) 森田昌知, 泉谷秀昌, 寺嶋淳, 渡辺治雄. 2009. ニューキノロン耐性チフス菌について. 病原微生物検出情報 (月報), 30, 93.
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005, M100-S15, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing
- 6) 廣瀬健二, 田村和満, 渡辺治雄. 2005. 腸チフス・パラチフス 2001～2004. 病原微生物検出情報 (月報) 26, 87-88.
- 7) 今村顕史, 水野芳樹, 大西健児, 相楽裕子. 2009. 腸チフス・パラチフスに対する最近の治療 2005～2008年—感染性腸炎研究会の調査から. 病原微生物検出情報 (月報) 30, 93-95.
- 8) 相楽裕子, 廣瀬健二, 渡辺治雄. 2005. 腸チフス・パラチフスの治療について、2000～2003—感染性腸炎研究会の調査から. 病原微生物検出情報 (月報) 26, 91-92.
- 9) World Health Organization Geneva.2001.Medical examination after travel.International Travel And Health,pp91-92, World Health Organization,Switzerland.