

症例報告

超多剤耐性チフス菌による敗血症とA型急性肝炎を合併した13歳男児の1例

仁紙千尋, 金井貴志, 貞本真里, 酒井祐貴, 高田幸成, 樽谷朋晃, 田村義輝,
大澤麻登里, 若松 太, 野々山恵章

防医大誌 (2021) 46 (3) : 111 - 117

要旨 : 腸チフスは *Salmonella Typhi* (*S. Typhi*) による全身感染症である。我が国では年間 30 ~ 50 例の報告があり, そのほとんどが海外からの輸入例である。近年は超多剤耐性腸チフス (Extensively Drug-resistant [XDR] Typhoid fever) がパキスタンでアウトブレイクし問題視されている。症例は 13 歳, 男児。パキスタンの祖父母宅に単身で滞在中に軟便傾向となり, 発熱・黄疸が出現した。現地の病院では A 型肝炎を疑われ経過観察されたが症状は改善せず, 帰国後の発熱 17 日目に当院に緊急入院した。CRP 12.3mg/dL, プロカルシトニン 3.58ng/mL より細菌感染症の合併を疑いセフトキシムを開始したが解熱せず, 入院 4 日目に IgM-HA 陽性, 入院時の血液培養で *S. Typhi* が検出された。腸チフスと急性 A 型肝炎の重感染と診断し, 抗菌薬をメロペネムに変更したところ解熱した。抗菌薬は計 2 週間経静脈投与した。検出された *S. Typhi* はセフトキシムを含め多剤に耐性を示し XDR の定義を満たす高度耐性菌であった。近年国際化に伴い日本から海外への渡航・海外からの訪日はいずれも増加しており, 急性肝炎, 腸チフスに限らず輸入感染症への対策は急務である。そのために未承認ワクチンの早期承認や渡航者への情報提供, 渡航医学に基づく社会への啓発等が肝要と考える。

索引用語 : 超多剤耐性腸チフス (XDR typhoid fever) / 重感染 /
輸入感染症 / Visiting friends and relatives (VFR)

緒 言

腸チフスは *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (*Salmonella Typhi*) による全身性の感染症である。現在日本国内では年間 20 ~ 30 例程度の報告があり, そのうち 70 ~ 90% が南アジア, 東南アジアからの輸入事例である¹⁾。特に近年, 第 3 世代セフェム系抗菌薬を含む腸チフスに推奨される全ての抗生物質に耐性の腸チフス菌株によって引き起こされる超多剤耐性腸チフス (Extensively Drug-resistant [XDR] Typhoid fever) が問題視されている^{2,3)}。今回われわれは, パキスタンで A 型肝炎と XDR 腸チフスの重感染した 13 歳男児の 1 例を経験したので報告する。論文掲載については患者本人及び代諾者から同意を得た。

症 例

症例 : 13 歳, 男児。
主訴 : 発熱, 黄疸, 肝機能障害, 食思不振。
既往歴・家族歴 : 特記事項なし。
生活歴 : 両親ともパキスタン出身。患児は日本出生・日本在住。
出生・発達歴 : 特記事項なし。
予防接種歴 : DPT-IPV ③, BCG, MR ①, 日本脳炎②, ポリオ③, A 型肝炎・B 型肝炎ともに接種歴なし。
海外渡航歴 : 父の出身国であるパキスタンへ単身で渡航し, 現地の祖父母宅に 13 週間滞在, X 日に帰国した。
現病歴 : パキスタンへの渡航後から食事が合わず軟便気味であり, 食事摂取量が低下し

ていた。軟便は軽快したが、X-17日に発熱・黄疸をみとめ、現地の病院を受診した。T-bil 10.0mg/dL, AST 3125U/L, ALT 2409U/Lと肝逸脱酵素上昇を認め、A型肝炎の疑いと診断された。黄疸の薬と解熱剤（詳細は不明）を処方され、自宅安静を指示された。その後も弛張熱は持続し経口摂取も不良のため2回現地の病院を受診しているが、外来点滴を受けて帰宅している。X-12日の血液検査ではT-bil 5.2mg/dL, D-bil 4.0mg/dL, AST 385U/L, ALT 469U/Lであった。

X日の帰国後に夜間救急診療所を受診し、緊急入院の適応と判断され当院を紹介受診した。

入院時現症：体温 36.3℃, 脈拍数 91 回/分, 血圧 101/71mmHg, SpO2 96%, 意識清明で会話は可能であったが、歩行はふらつきが強く支えが必要であった。身長は 157cm, 体重は 41kg であり、渡航前と比較して約 15kg (25%) の体重減少をみとめていた。無欲様顔貌である。眼球結膜の黄染あり。頸部リンパ節腫脹なし、鼻閉なし。咽頭発赤なし、口腔内は軽度乾燥あり。胸部聴診では異常なし。腹部軽度膨満・軟、腸蠕動音は減弱していた。右季肋部に自発痛・圧痛あり、肝臓を季肋下に 4cm 触知した。脾臓は触れない。皮疹なし。四肢冷感があり、毛

細血管再充満時間は 2-3 秒と延長していた。

血液検査（表 1）：白血球増多はないものの CRP は 12.3mg/dL と高値であった。総ビリルビンが 5.79g/dL と直接ビリルビン優位のビリルビン高値があり、肝胆系酵素の上昇を認めた。低 Na 血症、低 Cl 血症を認めた。凝固系は PT・APTT の軽度延長、D-dimer の軽度上昇を認めた。

胸部単純 X 線検査：肺野に明らかな浸潤影なし。

腹部単純 X 線検査（図 1-a）：肝腫大あり、腸管ガスに乏しい、niveau 等なし、便貯留あり。

腹部超音波検査（図 1-b）：肝辺縁整、明らかな腫瘤・膿瘍形成なし。胆管拡張なし。胆嚢腫大あり、壁肥厚・不整なし、モリソン窩・脾腎境界・ダグラス窩に腹水貯留なし。

入院後経過（図 2）：入院後は A 型肝炎ウイルスによる急性肝炎を疑い、安静・補液で経過をみることにした。また、炎症反応高値から細菌感染症合併の可能性を考慮し、セフォタキシム（CTX）2100mg/日の投与を開始した。

軽度の PT・APTT の延長があったことから、入院当日にビタミン K 10mg の静注を行い凝固機能は改善した。入院 2 日目からウルソデオ

表 1 検査所見（入院時）

<生化学>		<血液>		<感染症>	
T-bil	5.8 mg/dL	WBC	6,300 / μ L	HA抗体	8.05 %INH
D-bil	4.0 mg/dL	Neutro	83 %		(+)
AST	112 U/L	Lymph	13 %	IgM-HA抗体	9.64 C.O.I
ALT	89 U/L	Hb	10.6 g/L		(+)
LDH	389 U/L	Hct	30.9 %	HEV抗体	陰性
ALP	1059 U/L(旧法)	Plt	33.6 \times 10 ⁴ / μ L	HBV	(-)
γ -GTP	241 U/L			抗HCV抗体	0.2
TP	7.1 g/dL	<血液ガス分析（静脈血）>			
Alb	2.6 g/dL	pH	7.403	CMV IgM	0.31 (-)
BS	109 mg/dL	pCO ₂	47.2 mmHg	CMV IgG	8.3 (+)
BUN	7 mg/dL	HCO ₃	28.8 mmol/L		
Cre	0.45 mg/dL	BE	3.9 mmol/L	EB 抗VCA IgM	0 (-)
UA	1.8 mg/dL			EB 抗VCA IgG	3.6 (+)
Na	124 mEq/L	<凝固>			
K	4.2 mEq/L	PT活性	60.5 %	EB抗EBNA IgG	1.6 (+)
Cl	85 mEq/L	PT-INR	1.31	血液培養	
NH ₃	85 μ g/dL	APTT	39 秒	<i>Salmonella</i> Typhi	
PCT	3.58 ng/mL	Fib	538 mg/dL	(血清型O9:d,G)	
CRP	12.3 mg/dL	FDP	7 μ g/dL	便培養	陰性
		D-dimer	3 μ g/dL		

れたため劇症化に注意して経過を観察した。入院後肝性脳症を疑う所見はなくPT時間の著明な延長や腹水貯留も認めなかったが、肝腫大は増大傾向が続き入院3日目には季肋下6cm(臍下)となった。著明な肝・胆嚢腫大のため呼吸困難となり、高流量式鼻カニューラ(high-flow nasal cannula: HFNC)による補助換気を開始した。病勢の増悪が急激であり小児集中治療室における管理が必要と判断したため、入院4日目に他院の小児集中治療科へ転院搬送した。

入院4日目にIgM-HA陽性が報告され、急性A型肝炎と診断した。同日、入院時の血液培養からGram-negative bacilliが検出され発熱も持続していたため、抗生剤をメロペネム(MEPM)2400mg/日に変更した。入院5日目に菌種が*Salmonella Typhi*(S.Typhi)と報告された。保健所にA型肝炎、腸チフスとしてそれぞれ4類感染症、3類感染症の届け出を行った。

転院後、急性A型肝炎に対してはウルソデ

オキシコール酸、グリチルリチン酸内服等の保存的加療を継続し、肝逸脱酵素やビリルビンの上昇は経時的に改善した。腸チフスに対してはMEPM加療を継続した。入院5日目の血液培養でもGram-negative bacilli陽性であったため、多剤耐性菌である可能性を考慮してゲンタマイシン(GM)を追加、MEPMの投与時間を延長し、3時間かけて投与した。入院6日目以降の血液培養は陽性化せず、S.TyphiがMEPM感受性であることを確認してGM投与は終了した(表2)。入院8日目から解熱傾向となった。呼吸障害についてはHFNCを継続し、入院8日目頃から呼吸努力も軽快したため入院9日目にHFNCを離脱した。入院12日目に当院へ再転院した。

以降は再発熱や呼吸障害の再燃はなく経過した。血液培養が陽性化しないことを確認し、MEPMは計2週間投与して投与終了した。

表2 薬剤感受性検査

薬剤	MIC	判定
アズトレオナム(AZT)	≥16	R
アンピシリン(ABPC)	≥32	R
スルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)	≥32	R
タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)	≤8	S
イミペネム/シラスタチン(IPM/CS)	≤1	S
メロペネム(MEPM)	≤0.25	S
セファクロル(CCL)	≥32	NA
セファメジン(CEZ)	≥32	NA
セフォチアム(CTM)	≥32	NA
セフボトキシム(CPDX)	≥8	R
セフメタゾール(CMZ)	≤16	NA
セフォタキシム(CTX)	≥4	R
セフトアジジム(CAZ)	≥16	R
セフカペン(CFPM)	≥32	R
アミカシン(AMK)	≤8	NA
ゲンタマイシン(GM)	≤2	NA
ミノサイクリン(MINO)	≤4	S
レボフロキサシン(LVFX)	4	I
ジプロフロキサシン(CPFX)	≥4	R
スルファメトキサゾール/トリメトプリム(ST)	≥80	R
アジスロマイシン(AZM)		S

MIC: minimum inhibitory concentration, S: susceptible, R: resistant, I: intermediate, NA: not applicable

考 察

1. 超多剤耐性腸チフス (XDR Typhoid fever)

近年、腸チフスの多剤耐性化が問題視されている。通常、腸チフスには第一選択薬としてクロラムフェニコール、アンピシリン、トリメトプリム-スルファメトキサゾールが使用される。これらに耐性を有する菌株は多剤耐性 (Multidrug-resistant (MDR)) に分類されるが、これは第 2 選択薬であるフルオロキノロンに対し耐性を有するか否かは問わない²⁾。国内でも輸入感染症として MDR 腸チフスの感染例が数例報告されている^{5,6)}。その中でフルオロキノロンに耐性があり、さらに第 3 世代セファロスポリンにも耐性を有する菌株が XDR に分類される²⁾。XDR 腸チフスの治療にはカルバペネム系薬剤あるいはアジスロマイシンでの加療を要する。本症例の菌株も第 1 選択薬、第 2 選択薬、第 3 世代セファロスポリンのいずれにも耐性を有し XDR の定義を満たしており、感受性があったメロペネムで加療をおこなった。

XDR 腸チフスは、2016 年 11 月にパキスタンのシンド州で初めて報告された²⁾。途上国では貴重なセフトリアキソンにすら耐性を有することから現地では非常に問題視されていたが、先進国でもカルバペネムの使用を要することから渡航感染症として重要視され、2018 年頃から CDC が世界的脅威として警告している³⁾。本症例の入院した 2019 年時点ではシンド州での流行という報告のみであったが、その後パキスタン全土に拡大し患児が滞在していたパンジャーブ州からも XDR 腸チフス発生が 2020 年に報告されている⁷⁾。また系統は異なるものの、イラクでも CTRX 耐性の腸チフス菌株の出現が報告されている⁷⁾。

腸チフスの薬剤耐性は大腸菌等からの遺伝子の水平伝播 (Horizontal gene transfer) によるものであり²⁾、今後別の流行地域からも新規の耐性菌が出現する可能性がある。また今後、カルバペネム耐性腸内細菌からの形質転換を受けて現在有効であるカルバペネムにすら耐性の腸チフス菌が出現する可能性も危惧される。引き続き警戒が必要であり、感染の予防が重要である。また、抗菌薬の適正使用に努めるべきである^{8,9)}。

また、A 型肝炎と腸チフスはいずれも衛生環境の悪い地域での感染リスクが高い感染症である。渡航感染症の診断・治療においては重感染の可能性に注意する必要がある。

2. Visiting friends and relatives (VFR)

近年、Visiting friends and relatives (VFR) と呼ばれる旅行パターンが欧米諸国で注目されている。これは長期滞在している外国人が母国に一時帰国し、親戚や友人を訪問する旅行であるが、一般の旅行者よりも感染症に罹患するリスクが高いことが明らかになっている¹⁰⁾。その理由としては、①滞在先が現地の一般民家であることが多く、旅行者が宿泊するホテル等と比較して衛生状態の悪い環境にある点、②「里帰り」という意識とお互いのよく似た外見から現地で芽生える同朋意識により「自分自身も感染症に抵抗力があるのではないかと油断してしまう点などが挙げられる。また、金銭的な問題で出国前にワクチン接種を受けられないことも原因となり得る。

患児は人種的にはパキスタン人であるものの日本で出生・成育しており、免疫学的には日本人の児と同等であったと推測される。A 型肝炎・腸チフスの流行国であるパキスタンにワクチンを接種せずに渡航し、数か月間現地の人々と同じ生活をしてきたことは非常にリスクの高い状況である。このことが A 型肝炎と腸チフスの重感染や重症化の一因であったと考えられる。

最近では日本の医学界でも渡航医学への関心が高まっているが、国民の認識は未だ低い状況にある。日本人海外渡航者を対象として 2007～2008 年に行った調査では、出国前にトラベルクリニックなどで健康指導を受けていた渡航者はわずか 2% に過ぎなかった¹¹⁾。欧米諸国では半数近くが渡航前にトラベルクリニックを受診していたとする報告とは対照的である^{12,13)}。こうした状況は、日本国民の間に海外渡航中の健康問題に関する知識が広まっていないためと考えられる。今後、旅行業界とも協力しながら外国人コミュニティを含む日本国内における啓発を行っていく必要があると考える。また本邦では腸チフスのみならずコレラ、ダニ媒介性脳炎などのワクチンも未承認であり、トラベルクリニック等では個人輸入し接種しているのが実情

である。感染症の多剤耐性化や昨今の来日外国人の増加などを考慮すると、これらのワクチンについても日本国内での早期承認が望まれる。

結 語

A型肝炎とXDR腸チフスに重感染した1例を経験した。カルバペネムでの加療を要するXDR腸チフスは、流行国のみならず輸入感染症として先進国でも警戒が必要である。日本の国際化や海外渡航の増加などを考慮すると、渡航医学に基づく社会への啓発やワクチン承認も含めた早急な対策強化が望まれる。

利益相反

本症例の要旨は、第180回日本小児科学会埼玉地方会学術集会（2020年9月13日）で発表した。申告すべき利益相反事項はありません。

文 献

- 国立感染症研究所細菌第一部第二室：腸チフス・パラチフスとは。 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/440-typhi-intro.html>（参照2020-09-01）
- Elizabeth J Klemm, Sadia Shakoob, Andrew J Page, et al.: Emergence of an Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. *mBio*. **9**: e00105-18, 2018.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Global Migration and Quarantine : Extensively Drug-Resistant Typhoid Fever in Pakistan. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/watch/xdr-typhoid-fever-pakistan> (accessed 2020-09-01)
- Malik AS.: Complications of bacteriologically confirmed typhoid fever in children. *Journal of Tropical Pediatrics*. **48**: 102-108, 2002.
- Shinichiro Ota, Yohei Maki, Kazuma Mori, et al.: Diagnosis of imported Ugandan typhoid fever based on local outbreak information: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy*. **22**: 770-773, 2016.
- 秋山佳奈子, 栗田大輔, 和田容輔, 他: ミャンマーから帰国後に発症した腸チフスの2歳男児の1例. *小児科臨床* **73**: 433-436, 2016.
- Louise K FW, Alison Winstead, Grace D Appiah, et al.: Update on Extensively Drug-Resistant *Salmonella* Serotype Typhi Infections Among Travelers to or from Pakistan and Report of Ceftriaxone-Resistant *Salmonella* Serotype Typhi Infections Among Travelers to Iraq – United States, 2018-2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. **69**: 618-622, 2020.
- WHO: Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>（参照2021-01-30）
- 厚生労働省: 薬剤耐性 (AMR) 対策について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.htm> (参照2021-01-30)
- 濱田篤郎: 渡航医学と感染症. *日本内科学会雑誌* **105**: 1455-1462, 2016
- Kyoko Namikawa, Tadayuki Iida, Kazunobu Ouchi, et al.: Knowledge, attitudes, and practices of Japanese travelers of infectious disease risks and immunization uptake. *J Travel Med*. **17**: 171-175, 2010.
- Koen Van Herck 1, Pierre Van Damme, Francesco Castelli, et al: Knowledge, attitudes, and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. *J Travel Med*. **11**: 3-8, 2004.
- Hamer DH, Connor BA: Travel health knowledge, attitudes, and practices among United States travelers. *J Travel Med*. **11**: 23-26, 2004.

A 13-year-old boy co-infected with acute hepatitis A and sepsis due to Extensively Drug-resistant *Salmonella* Typhi

Chihiro NIGAMI, Takashi KANAI, Mari SADAMOTO, Yuki SAKAI,
Kosei TAKADA, Tomoaki TARUYA, Yoshiteru TAMURA,
Madori OSAWA, Hajime WAKAMATSU and Shigeaki NONOYAMA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2021) 46 (3) : 111–117

Abstract: Typhoid fever is a systemic infection caused by *Salmonella typhi*. In Japan, the annual incidence of typhoid fever has been about 30 to 50 cases, most of which are imported from overseas. Recently, an outbreak of Extensively Drug-resistant (XDR) typhoid fever in Pakistan has become a global threat. A 13-year-old boy developed a fever, diarrhea, and jaundice while staying with his grandparents in Pakistan. Hepatitis A was suspected at a local hospital, but the symptoms did not improve. He was emergently hospitalized on day 17th of his fever after returning home to Japan. On day 4 of Japanese hospitalization, the patient was positive for IgM-HA, and *S. typhi* was detected in the blood culture on admission, leading to a diagnosis of typhoid fever and acute hepatitis A coinfection. The antimicrobial agent was switched from cefotaxime to meropenem, and the fever resolved. Meropenem was administered intravenously for a total of two weeks. The detected *S. typhi* was highly resistant to multiple drugs, including cefotaxime, and met the definition of XDR. The numbers of Japanese people traveling abroad and non-Japanese people who visit Japan have been increasing, so countermeasures against imported infectious diseases are urgently needed.

Key words: Extensively Drug-resistant typhoid fever / coinfection /
imported infectious disease / Visiting friends and relatives (VFR)