

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
研究分担報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

輸入感染症の調査に関する研究

研究分担者 加藤康幸	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室・室長
研究協力者 的野多加志	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
忽那賢志	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
小林鉄郎	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
藤谷好弘	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター

研究要旨: 当院では, 輸入感染症の中で比較的頻度の高い腸チフス・パラチフスに対して, セフトリアキソンをまず使用し, フルオロキノロン低感受性菌の多い地域とその他の地域に分けて, 分離菌の感受性結果に応じて抗菌薬を選択する治療手順を運用してきた. 8年間に経験した腸チフス・パラチフス症例の後方視的研究を行い, その臨床像, 抗菌薬感受性, 再発危険因子の検討を行った. また, 輸入レプトスピラ症や東京に一時定着したデング熱に関する自験例についてもまとめ, 論文で公表した.

A. 研究目的

- ・ 我が国における腸チフス・パラチフスの臨床像の正確な記載.
- ・ CLSI 2013 のブレイクポイントに則した渡航地域別, 抗菌薬感受性の記述.
- ・ 再発例, 解熱に時間を要する症例の予測因子の考察.
- ・ 再発予防のための, 抗菌薬併用や治療期間延長の妥当性の検討.

B. 研究方法

- 1) 対象は 2006 年 1 月から 2013 年 12 月までに当院で腸チフスまたはパラチフスと確定診断された渡航後の患者.
- 2) 確定診断とは, 便培養, 血液培養から *Salmonella* serovar Typhi もしくは *Salmonella* serovar Paratyphi 陽性となった患者とする.
- 3) 再発予測因子の解析は²検定, 二項ロジスティック回帰を用いて行った. また, 再発

予測因子の解析からは *Salmonella* serovar Paratyphi B は除外した。

(倫理面からの配慮について)

国立国際医療研究センター倫理委員会で審査を受け、研究実施の許可を得た。

C. 研究結果

- 1) 35 例の腸チフス・パラチフス症例が診断され、28 例 (80%) が南アジア、6 例 (17%) が東南アジアからの帰国者であった。
- 2) 渡航前相談を医療機関で受けた患者は 8 例 (23%) のみであり、2 年以内に腸チフスワクチンを接種していた患者は 4 例 (11%) のみであった。
- 3) バラ疹を認めたのは 2 例 (6%) のみであったが、好酸球減少 (1%) を 34 例 (97%) で認めた。
- 4) 南アジアからの帰国者で分離された 24 株のうち、CLSI 2013 に準じたフルオロキノロン感受性株は 1 例も認めなかった。
- 5) 34 例中 3 例が再発しており、再発率は 9% であった。
- 6) 受診時に敗血症の基準を満たす重症例 (Risk Ratio 0.54, 95% CI 0.044-6.58)、発症から治療開始までの期間が 6 日を越える症例 (RR 3.46, 95% CI 0.28-49.6) において、再発率は上昇しない。適切な治療開始後、解熱までの期間が 7 日を越えることは再発危険因子となり得る (RR 13, 95% CI 1.23-178.8)。

D. 考察

腸チフス・パラチフスの臨床像は先行文献と同様であったが、バラ疹の出現率は少なかった。また、好酸球減少を呈している症例が多く、腸チフス・パラチフスの疾患予測因子として使用できる可能性が示唆された。再発率は 9% であったが、フルオロキノロンを使用した先行研究 (3-6%) と比較しやや高値であったが、第 3 世代セファロスポリンを使用した先行研究 (5-17%) よりはやや低い傾向があった。このことは今まで行ってきた我々の治療手順を支持する結果と考える。

E. 結論

南アジア渡航後の腸チフス・パラチフス患者への経験的治療としてフルオロキノロンを使用することは困難である。適切な治療を導入後、解熱までに 7 日を越える症例は再発リスク因子である可能性があり、治療期間の延長や抗菌薬併用の必要性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi T, Hayakawa K, Mawatari M, Mezaki K, Takeshita N, Kutsuna S, Fujiya Y, Kanagawa S, Ohmagari N, Kato Y, Morita M. Case report: failure under azithromycin treatment in a case of bacteremia due to *Salmonella enterica* Paratyphi A. BMC Infect Dis 2014;14:404.

- 2) Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother* 2014;S1341-321X(14)00418-8.
- 3) Kutsuna S, Kato Y, Koizumi N, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Travel-related leptospirosis in Japan: A report on a series of five imported cases diagnosed at the National Center for Global Health and Medicine. *J Infect Chemother* 2015;21:218-23.
- 4) Kutsuna S, Kato Y, Moi ML, Kotaki A, Ota M, Shinohara K, Kobayashi T, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Sato T, Kunimatsu J, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Takasaki T, Ohmagari N. Autochthonous dengue Fever, Tokyo, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015;21:517-20.

2.学会発表

- 1) Matono T., Kato Y., Fujiya Y., Mawatari M., Kutsuna S., Takeshita N., Hayakawa K., Kanagawa S., Ohmagari N.: Case Series of Imported Enteric Fever in Japan: Clinical

Characteristics, Antibiotic Susceptibility, and Risk Factors for Relapse. IDweek 2014, Philadelphia, the United State (2014.10)

- 2) 的野多加志, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 忽那賢志, 早川佳代子, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. 腸チフス 19 例の臨床像・抗菌薬感受性・再発リスクに関する検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年(6 月)
- 3) 忽那賢志, 高崎智彦, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 竹下望, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. The first imported case of Zika fever in Japan. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年(6 月)
- 4) 小林鉄郎, 早川佳代子, 馬渡桃子, 加藤康幸, 竹下望, 藤谷好弘, 大曲貴夫, 森田昌知, 泉谷秀昌, 大西真. CTX-M 型 ESBL 産生 *Salmonella* Paratyphi A 菌血症を呈した旅行者の一例. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年(6 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
特記すべきことなし.

Table 1. Relationship between isolate source and fluoroquinolone sensitivity (n = 29)

Antibiotic susceptibility	Isolate source	
	South Asia (n = 24), n (%)	Southeast Asia (n = 5), n (%)
Susceptible	0 (0)	4 (80)
Intermediate	18 (75)	1 (20)
Resistant	6 (25)	0 (0)

Table 2. Risk factors for relapse: logistic regression findings

Variables	Risk ratio	95% confidence interval	P value
Age	1.11	0.99-1.24	0.08
From onset to treatment >6 days	3.46	0.28-49.6	0.33
Sepsis	0.54	0.044-6.58	0.63
Total leucocytes <4000 (/μL)	5.5	0.44-69.26	0.19
CRP >80 (mg/L)	6.57	0.52-83.76	0.15
Time to reach defervescence >7 days	13	1.23-178.77	0.04