

대한내과학회지: 제 77 권 부록 2 호 2009

Ciprofloxacin에 불량한 치료반응을 보인 인도 유입형 파라티푸스 2예

연세대학교 원주의과대학 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실김승이¹ · 이남석¹ · 노진규¹ · 권용환¹ · 한상훈¹ · 어 영² · 김효열¹

Two cases of imported paratyphoid fever with poor response to ciprofloxacin following travel to India

Song Yi Kim, M.D.¹, Nam Seok Lee, M.D.¹, Jin Kyu Noh, M.D.¹, Yong Hwan Kwon, M.D.¹,
Sang Hoon Han, M.D.¹, Young Uh, M.D.², and Hyo Youl Kim, M.D.¹*Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

It is well known that paratyphoid fever is caused by *Salmonella enterica* serotype *paratyphi* (*S. paratyphi*) and usually responds to ciprofloxacin treatment. Recently, many reports have recommended that *S. paratyphi* with nalidixic acid resistance should be considered if paratyphoid fever does not improved with ciprofloxacin treatment. We experienced two patients who were diagnosed with paratyphoid fever after traveling to India. The paratyphoid fever was caused by ciprofloxacin-susceptible and intermediate *S. paratyphi* infection; however, the patients became refractory to treatment with ciprofloxacin. After 7 days of treatment with ciprofloxacin, we changed the antibiotic treatment to a third-generation cephalosporin. Sustained fever and watery diarrhea was improved within 3 days after changing the antibiotics. In uncomplicated cases of paratyphoid fever, an adequate dose of ciprofloxacin can be given initially. If clinical improvement is not noted after 3 to 5 days, however, third-generation cephalosporins should be considered as an alternative regimen. (Korean J Med 77:S469-S473, 2009)

Key Words: Cephalosporins; Ciprofloxacin; Paratyphoid fever

서 론

파라티푸스는 *Salmonella enterica* serotype *paratyphi* (*S. paratyphi*)에 의한 전신감염 질환으로 주로 인도, 인도네시아, 칠레, 베트남, 아시아, 아프리카를 중심으로 발병되며 이들 지역에서 높은 사망률을 보이고 있다¹⁾. 국내에서는 1960

년대 파라티푸스의 발병률이 증가되었지만 보건위생의 발전으로 1970년대 이후 감소 추세를 보이다가, 2001년 이후 다시 증가되는 양상을 나타내고 있다. 2002년 한 해 동안 413명의 파라티푸스 환자가 보고되었으며, 이후 현재까지 매년 약 50명 정도의 환자가 보고되고 있는데, 최근의 발생률 증가는 풍토지역으로의 해외여행 증가와 관련이 있는 것

• Received: 2009. 1. 16

• Accepted: 2009. 3. 16

• Correspondence to Hyo Youl Kim, M.D., Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162 Ilsan-dong, Wonju, Gangwon-do 220-701, Korea E-mail: hyksos@yonsei.ac.kr

으로 알려져 있다. *S. paratyphi* 균종은 1990년대 이후 chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), ampicillin 등에 모두 내성을 가진 다제내성균이 출현한 이래 ciprofloxacin이 다제내성 살모넬라증의 경험적 일차 치료약제로 사용되어 왔다²⁾. 그러나 1993년 이후 베트남에서 quinolone 항균제의 원형인 nalidixic acid에 내성을 가지는 살모넬라균에 의한 감염 증례가 보고되었고, 이후 인도 및 아시아의 여러 개발도상국에서도 nalidixic acid 내성 살모넬라균 발생이 문제가 되고 있다³⁾. Nalidixic acid 내성 살모넬라균에 감염된 환자에서는 항생제 감수성 검사에서 quinolone에 감수성이 있는 것으로 보고되는데도 불구하고 임상적으로 치료 반응이 지연되거나 치료 실패가 초래될 수 있다⁴⁾. 국내에서 ciprofloxacin에 대한 불량한 치료 반응을 보인 파라티푸스의 증례는 아직 보고된 바 없다. 이에 저자들은 최근 인도 여행 후 ciprofloxacin에 대하여 감수성과 중간내성을 보이는 *S. paratyphi* A에 감염된 환자에서 경구 ciprofloxacin에 불량한 치료 반응을 보여 3세대 또는 4세대 cephalosporin을 사용하여 호전된 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

30세 남자 환자가 2주 동안의 고열과 수양성 설사를 주소로 내원하였다. 과거력상 특이소견은 없었으며 40일간 인도 여행 후 내원 3일 전 귀국하였다. 여행 기간 중 7일 동안 고열이 발생하였으나 특별한 치료를 시행받지 않았다. 내원 당시 급성 병색을 보였으며, 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.7℃였다. 신체 검사 상

피부 긴장도가 감소되어 있었고, 장음이 증가되어 있었으며 복부 전체에 경미한 압통이 있었다. 입원 당시 시행한 검사에서 백혈구 3,240/mm³, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 207,000/mm³, BUN/Creatinine 8.0/0.7 mg/dL, AST/ALT 38/61 IU/L, C-반응단백 0.77 mg/dL이었다. 감염성 설사 질환을 의심하여 경구 ciprofloxacin을 투여하였으며, 수액 치료 및 항생제 치료 후에 설사와 발열이 호전되는 소견을 보여 입원 3일 후 퇴원하였다. 퇴원 후 경구 ciprofloxacin을 계속 복용하였으나 고열 및 설사 증상이 다시 발생하여 퇴원 후 5일째 재입원하였다. 재입원 당시 39.6℃의 발열과 검사실 소견에서 백혈구 4,600/mm³, 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 141,000/mm³, BUN/Creatinine 13.0/0.9 mg/dL, AST/ALT 65/55 IU/L, C-반응단백 4.04 mg/dL이었다. 복부초음파 검사상 경도의 간비장종대 소견이 관찰되었다. 처음 입원하였을 때 시행하였던 혈액배양 검사에서 *S. paratyphi* A가 동정되었고, 항생제 감수성 검사에서 cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, ampicillin, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, TMP-SMX, aztreonam에 감수성을 보였다. 대변 배양에서 동정된 균주는 없었다. 환자는 경구 ciprofloxacin을 7일간 사용 후에도 발열이 지속되었기 때문에 치료반응 불량으로 판단하여 재입원 시 경구 ciprofloxacin 복용을 중단하고 cefotaxime 1 g을 하루 3번 정맥 주사 하였으며 3일 후 발열이 소실되고 소화기 증상이 호전되었다(그림 1A). 재입원 후 첫째 날 시행한 추적 혈액배양에서도 *S. paratyphi* A가 동정되었고, 항생제 감수성 결과는 처음 입원하였을 때 혈액에서 동정된 균주와 동일하였다. 항생제를 cefotaxime으로 변경 후 12일째 시행한 추적 혈액배양에서 분리되는 균주는 없었다. Cefotaxime을 총 12일간 투여한 후 경구 cefpodoxime으로 변경하였고, 이후 발열 등 모든 증

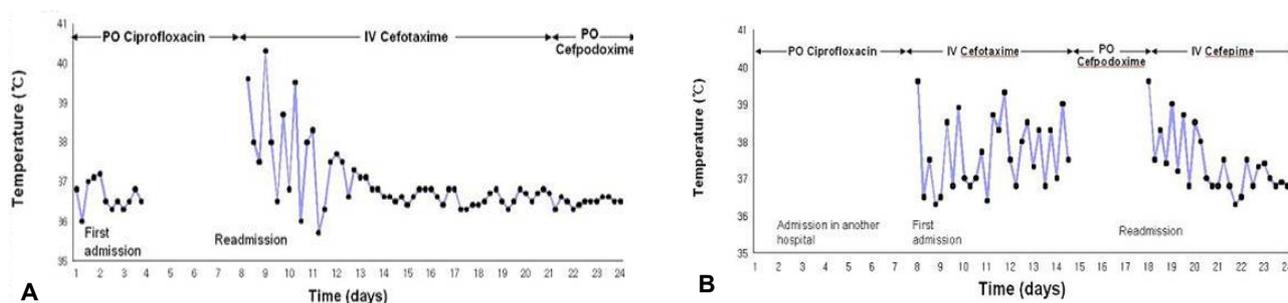


Figure 1. Time course of fever patterns and antibiotic administration (A, case 1; B, case 2). Both cases were intermediate and susceptible to ciprofloxacin *Salmonella paratyphi* A by bacterial culture. Following 7 days of treatment with ciprofloxacin, however, the fever recurred. After the antibiotic was changed to a third- or fourth-generation cephalosporin, the fever disappeared and clinical symptoms improved.

상이 호전된 상태가 잘 유지되어 퇴원하였으며 추가적인 재발 소견은 없었다.

증례 2

48세 여자 환자가 1주일 동안의 고열을 주소로 내원하였다. 과거력상 특이소견은 없었으며 10일간 인도여행 후 내원 14일 전 귀국하였다. 귀국 후 고열이 발생하여 타 병원에서 경구 ciprofloxacin을 7일 동안 복용하였으나 증상이 호전되지 않았다. 내원 당시 환자는 발열, 복통, 오심, 복부팽만감, 설사 증상을 호소하였고, 급성 병색을 보였으며 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.6°C였다. 신체 검사에서 장음이 증가되어 있었고, 복부 전반에 압통 및 반발통이 있었다. 입원 당시 시행한 검사에서 백혈구 3,680/mm³, 혈색소 11.5 mg/dL, 혈소판 188,000/mm³, BUN/Creatinine 6.0/0.6 mg/dL, AST/ALT 132/98 IU/L, CRP 3.39 mg/dL이었다. HBsAg, Anti-HCV, IgM anti-HAV 검사는 모두 음성이었다. 복부 초음파 검사에서는 경도의 간비장종대 소견이 관찰되었다. 혈액배양 검사에서 *S. paratyphi* A가 동정되었으며, 항생제 감수성 검사에서 cefotaxime, ceftazidime, cefotaxime, isepacin, cephalothin, cefamandole, TMP-SMX, ampicillin, amikacin, gentamicin, aztreonam, tobramycin, imipenem, cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam에 감수성을 보였고, ciprofloxacin에 중간내성을 보였다. 대변 배양에서 동정된 균주는 없었다. 경구 ciprofloxacin에 대한 치료반응 불량으로 판단하여 입원 후 cefotaxime 1 g을 하루 3번 정맥주사 하였으나 발열과 설사가 완전하게 호전되지 않은 상태로 입원 7일째 자의 퇴원하였다. 환자는 퇴원 후 4일째 지속되는 고열과 설사로 재입원하였다. 재입원 시 혈액 검사에서 백혈구 5,340/mm³, 혈색소 12.0 mg/dL, 혈소판 400,000/mm³, BUN/Creatinine 10/0.4 mg/dL, AST/ALT 132/102 IU/L, CRP 1.61 mg/dL이었고, 추적 혈액배양 검사에서 분리되는 균은 없었다. 처음 입원하였을 때 cefotaxime을 7일간 사용하였으나 고열 및 설사가 지속되어 재입원 시에는 cefepime으로 변경하여 1 g을 하루 2번 정맥주사로 투여하였고, cefepime을 사용한 3일 후부터 발열이 감소하면서 설사가 소실되었다. 총 6일간 정맥주사 치료 후 정상 체온으로 회복되어 퇴원하였으며 추가적인 증상 재발은 없었다(그림 1B).

고 찰

장열(enteric fever)은 장티푸스(typhoid fever)와 파라티푸

스(paratyphoid fever)를 포함하는 *Salmonella enterica* serotype typhi (*S. typhi*)와 serotype paratyphi (*S. paratyphi*)에 의한 전신감염 질환이다. 파라티푸스는 *S. paratyphi* A, B, C에 의한 질환으로 장티푸스와 동일한 임상증상 및 합병증을 나타내지만 사망률은 낮은 것으로 알려져 있다⁵⁾. 최근 위생 환경의 개선으로 선진국 내에서의 발병률은 감소되고 있으나, 풍토 지역으로의 해외여행자들에 의한 해외 유입형 살모넬라증은 급격히 증가되는 양상을 보이고 있다⁵⁾. 미국의 한 보고에 의하면 주로 인도, 멕시코, 필리핀, 파키스탄 등을 여행한 후 살모넬라균이 분리되는 빈도가 높았으며, 특히 다른 지역보다 인도 지역을 여행한 후에 18배 이상 더 높은 빈도로 살모넬라균이 분리되었다⁶⁾. 해외 유입형 살모넬라증에서 특징적으로 *S. paratyphi* A의 발병률이 증가되고 있는데, 이러한 현상은 풍토지역으로 여행을 출발하기 전에 장티푸스에 대한 예방접종을 시행받는 경우가 증가되면서 백신의 예방 효과가 *S. typhi*에만 효과적으로 발생하기 때문으로 여겨지고 있다⁷⁾. 네팔의 한 보고에 의하면 여행자들에서 분리된 살모넬라균 중 *S. paratyphi* A가 70%, *S. typhi*가 30%를 차지하였으며⁷⁾, 영국의 한 보고에서도 인도 지역의 여행자들에서 *S. typhi*보다 *S. paratyphi* A에 의한 감염률이 훨씬 높았다⁸⁾. 본 증례에서도 모두 인도 여행 후에 *S. paratyphi* A에 의한 감염이 발생하였다.

지난 반세기동안 살모넬라증의 치료약제로 chloramphenicol이 사용되었으나, 1970년대 chloramphenicol에 대한 내성균이 증가하면서 ampicillin과 TMP-SMX이 주로 사용되었다. 1990대 이후에는 인도를 중심으로 chloramphenicol, ampicillin, TMP-SMX에 모두 내성을 갖는 다제내성 살모넬라균의 출현이 증가되면서 quinolone, 특히 ciprofloxacin이 살모넬라증의 일차 치료약제로 사용되었다^{9,10)}. 그러나 최근 quinolone에 내성을 갖는 살모넬라 균주의 출현 및 quinolone에 대하여 불량한 치료반응을 보이는 사례들이 세계 여러 지역에서 보고되고 있는데^{11,12)}, 이와 같이 다제내성 및 ciprofloxacin에 감수성이 저하된 살모넬라 균주들은 *S. typhi* 뿐만 아니라 *S. paratyphi* A에서도 보고되었다¹³⁾.

Quinolone에 대한 내성은 주로 DNA gyrase의 돌연변이에 의하여 발생되는데 DNA gyrase에 추가적으로 돌연변이가 발생하면 nalidixic acid 내성균에 감염된 환자에서 quinolone 항생제에 내성이 발생할 수 있다¹⁴⁾. 살모넬라균의 ciprofloxacin에 대한 감수성 검사 결과의 임상 적용에는 주의가 필요하다. Nalidixic acid 내성 살모넬라 균주는 ciprofloxacin에 감수성을 갖고 있다고 할지라도 ciprofloxacin 치료에 임상적

으로 불량한 치료 반응을 보이거나 치료 실패가 초래될 수 있는데, nalidixic acid에 감수성인 경우 ciprofloxacin의 치료율이 97%로 높게 유지되지만, nalidixic acid 저항성인 경우에는 치료율이 50%로 현저하게 감소되는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 현재 살모넬라균에서 ciprofloxacin 감수성은 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)에서 최소억제농도 1.0 µg/mL 이하, 내성을 4.0 µg/mL 이상으로 정의하며, nalidixic acid 감수성은 최소억제농도 16.0 µg/mL 이하, 내성을 32.0 µg/mL 이상으로 정의하고 있다¹⁶⁾. Nalidixic acid에 내성을 갖는 살모넬라 균주의 대부분에서 ciprofloxacin에 대한 최소억제농도가 0.125~1.0 µg/mL의 범위를 나타내는데, 이 경우 CLSI의 기준에 의하면 ciprofloxacin에 감수성을 갖는 것으로 보고되며, 임상경과가 더 중하거나 치료반응 불량으로 재치료를 요하는 경우가 흔하다¹⁵⁾. 이와 같은 이유로 ciprofloxacin의 최소억제농도가 적어도 0.125 µg/mL 이하인 경우에 임상적으로 실패하지 않고 치료할 수 있다는 주장이 있다¹⁵⁾. 그러나 대부분의 국내 실험실에서 살모넬라균에 대한 ciprofloxacin 최소억제농도가 0.5 µg/mL 이하는 감별이 안되므로 아직까지 임상에 적용하기는 힘들다. 따라서 ciprofloxacin보다 nalidixic acid를 사용하여 살모넬라 균주의 quinolone에 대한 내성 유무를 판단하는 것이 임상경과와 더 일치할 것으로 생각된다. Piersma 등은 해외에서 유입된 nalidixic acid 내성 파라티푸스 환자에서 *S. paratyphi* 균주가 ciprofloxacin에 감수성을 가지고 있었지만, 충분한 기간동안 사용하였음에도 불구하고 3주 이상 발열이 지속되는 ciprofloxacin에 치료반응이 불량한 예를 보고하였다¹⁷⁾.

본 증례에서 *S. paratyphi* A는 첫 번째 환자에서는 ciprofloxacin에 감수성을 가지고 있었고 두 번째 환자에서는 ciprofloxacin에 중간 내성을 보였다. 두 증례 모두에서 ciprofloxacin에 대한 최소억제농도가 4 µg/mL 미만으로 내성을 나타내지 않았으나 Nalidixic acid (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., USA)의 항균제 최소억제농도 검사¹⁶⁾에서 두 균주 모두 128 µg/mL 이상으로 내성을 나타내었다. 두 예 모두 경험적으로 경구 ciprofloxacin을 7일간 사용하였음에도 불구하고 발열이 호전되지 않는 등 임상적으로 불량한 치료 반응을 보여서, 3세대 또는 4세대 cephalosporin을 정맥으로 투여한 후 증상이 호전되었다. 일반적으로 fluoroquinolone과 3세대 cephalosporin에 대한 치료반응이 양호한 경우에는 치료 7일 이내 발열이 소실되는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 국내에 보고된 자료에 의하면 nalidixic acid 내성 살모넬라균의 비율이 5.8%로 아직까지는 nalidixic acid에 대한 내성이 국내에서

문제되고 있지 않지만¹⁸⁾, 최근 해외여행이 증가하면서 발생 빈도가 증가되고 있는 해외 유입형 살모넬라증 환자를 치료할 때 치료 반응이 불량할 경우 nalidixic acid 내성에 의한 살모넬라증을 고려해야 할 것이다. Nalidixic acid 내성균에 의한 감염 시 해열에 평균 일주일의 기간이 걸리며 대변 내 보균가능성이 더 높아 내성균의 잠재적인 전파 가능성이 높을 수 있어 효과적인 치료법이 필요하다. 내성균의 치료는 3세대 cephalosporin이나 azithromycin 혹은 quinolone을 고용량으로 장기간 사용할 수 있다. 하지만 quinolone은 azithromycin에 비해 해열기간과 균배설 기간이 길고, azithromycin은 혈청 내 농도가 낮은 단점이 있어 장티푸스 환자에서 세포 외 균혈증으로 인한 증상이 지속될 수 있으며 추가적 항생제 치료를 필요로 한다⁴⁾. Nalidixic acid 내성균 감염의 치료로써 ciprofloxacin과 3세대 cephalosporin의 병합요법의 상승효과에 대한 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않으나 몇몇 연구에서 quinolone이 킬레이트제로 *E. coli*의 외벽에 작용하여 β-lactam 항생제의 투과성을 증가시킨다는 보고가 있다¹⁹⁾. 중증 질환인 경우에 이 병합요법이 증상이 호전되는 시간을 단축시키는지, 대변 내 보균율을 낮추는지, quinolone 내성 돌연변이의 출현을 감소시키는지, 치사율을 감소시키는지 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 흔히 사용하는 quinolone에 감수성을 보이더라도 nalidixic acid에 대한 감수성 검사를 반드시 시행해야 하며, nalidixic acid에 대하여 내성일 경우에는 quinolone 대신 다른 항생제의 사용이 필요하겠다. 본 증례와 같이 인도 지역을 여행한 후에 발생한 해외 유입 형 *S. paratyphi* A가 ciprofloxacin에 감수성을 가지고 있을 경우 ciprofloxacin을 표준 용량으로 사용해 볼 수 있으나, 3~5일 경과 후에도 치료반응이 없으면 3세대 또는 4세대 cephalosporin으로 변경하여 최소 10일 이상 또는 해열 후 5일 이상 치료하는 것이 좋을 것으로 사료된다. 중증 질환인 경우에는 먼저 3세대 cephalosporin으로 치료를 시작하는 것도 고려해 볼 수 있겠다.

해외여행에 의하여 발생하는 살모넬라증의 예방을 위해서는 풍토지역으로 여행하는 여행자들에 대한 위생교육과 함께 적극적인 예방접종 실시가 중요하다. 현재까지 개발된 살모넬라 백신은 *S. typhi*만 예방 가능하기 때문에 해외여행 후 감염성 설사 또는 발열 증상이 발생할 경우 *S. paratyphi*에 의한 파라티푸스도 고려해야 하겠다. 최근 다제 내성균이 증가되고 있어 항생제 치료뿐만 아니라 위생교육과 *S. typhi* 및 *S. paratyphi*의 혼합백신 개발이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

살모넬라증은 장티푸스와 파라티푸스를 포함하는 전신감염질환으로 최근 해외 유입형 살모넬라증의 발생이 증가되는 추세로 특히 인도지역 여행 후 *S. paratyphi* A 감염에 의한 파라티푸스의 증가가 주목된다. 그 동안 파라티푸스의 일차치료약제로 경구 ciprofloxacin이 사용되었으나 내성균의 출현 및 감수성 균의 치료반응 불량 등이 보고되고 있다. 국내에서는 해외 유입형 파라티푸스에서 ciprofloxacin 치료에 실패한 예는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 ciprofloxacin에 감수성 및 중간 내성을 보이는 인도지역 해외 유입형 *S. paratyphi* A에 의한 파라티푸스 환자에서 일차치료로 시행한 경구 ciprofloxacin에 불량한 치료반응을 보여 3세대 또는 4세대 cephalosporin을 사용하여 호전된 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어: 파라티푸스열; 시프로플록사신; 세팔로스포린

REFERENCES

- 1) Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. *Typhoid fever*. *N Engl J Med* 347:1770-1782, 2002
- 2) Smith MD, Doung NM, Hoa NT, Wain J, Ha HD, Diep TS, Day NP, Hien TT, White NJ. *Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever*. *Antimicrob Agent Chemother* 38:1716-1720, 1994
- 3) Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA, Smith HR, Lacey S. *Ciprofloxacin-resistant Salmonella typhi and treatment failure*. *Lancet* 353:1590-1591, 1999
- 4) Parry CM, Ho VA, Phuong le T, Bay PV, Lanh MN, Tung le T, Tham NT, Wain J, Hein TT, Farrar JJ. *Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever*. *Antimicrob Agent Chemother* 51:819-825, 2007
- 5) Connor BA, Schwartz E. *Typhoid and paratyphoid fever in travellers*. *Lancet Infect Dis* 5:623-628, 2005
- 6) Mermin JH, Townes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. *Typhoid fever in the United States, 1985-1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance*. *Arch Intern Med* 158:633-638, 1998
- 7) Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, Jenks N, Houston R. *The effect of oral and parenteral typhoid fever vaccination on the rate of infection with Salmonella typhi and Salmonella paratyphi A among foreigners in Nepal*. *Arch Intern Med* 150:349-351, 1990
- 8) Health Protection Agency. *Food and water-borne disease*. Cited 2005 Aug 19. Available from: <http://www.hpa.org.uk>
- 9) Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. *Multidrug-resistant Salmonella typhi: a worldwide epidemic*. *Clin Infect Dis* 24(Suppl 1):S106-S109, 1997
- 10) Alam MN, Haq SA, Das KK, Baral PK, Mazid MN, Siddique RU, Rahman KM, Hasan Z, Khan MA, Dutta P. *Efficacy of ciprofloxacin in enteric fever: comparison of treatment duration in sensitive and multidrug-resistant Salmonella*. *Am J Trop Med Hyg* 53:306-311, 1995
- 11) Parry C, Wain J, Chinh NT, Vinh H, Farrar JJ. *Quinolone-resistant Salmonella typhi in Vietnam*. *Lancet* 351:1289, 1998
- 12) Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. *Typhoid and paratyphoid fever*. *Lancet* 366:749-762, 2005
- 13) Chandel DS, Chaudhry R, Dhawan B, Pandey A, Dey AB. *Drug-resistant Salmonella enterica serotype paratyphi A in India*. *Emerg Infect Dis* 6:420-421, 2000
- 14) Wain J, Hoa NT, Chinh NT, Vinh H, Rverett MJ, Diep TS, Day NP, Solomon T, White NJ, Piddock LJ, Parry CM. *Quinolone-resistant Salmonella typhi in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment*. *Clin Infect Dis* 25:1404-1410, 1997
- 15) Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. *Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for Salmonella enterica serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae*. *Clin Infect Dis* 37:75-81, 2003
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Nineteenth informational supplement. *CLSI document M100-S19*, Wayne, 2009
- 17) Piersma D, Overbosch D, Petit P, van Genderen PJ. *Protracted fever after a journey to India and Nepal: a case of persistent Salmonella paratyphi infection*. *J Travel Med* 11:257-259, 2004
- 18) Park SG, Park SK, Jung JH, Jin YH. *Antibiotic susceptibility of Salmonella spp. isolated from diarrhea patients in Seoul from 1996 to 2001*. *J Fd Hyg Safety* 17:61-70, 2002
- 19) Chapman JS, Georgopapadakou NH. *Routes of quinolone permeation in Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:438-442, 1988