

## 【症例報告】

## アジスロマイシン投与が有効性を示した日本人細菌性赤痢の1例

大西 健児<sup>1)</sup>・太田 雅之<sup>1)</sup>・鷺野 巧弥<sup>1)</sup>・彦根 麻由<sup>1)</sup>  
坂本 直也<sup>1)</sup>・小林謙一郎<sup>1)</sup>・岩渕千太郎<sup>1)</sup>・西原 弘仁<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東京都立墨東病院感染症科\*

<sup>2)</sup> 同 臨床検査科

(平成 27 年 1 月 26 日受付・平成 27 年 3 月 9 日受理)

症例は 50 歳の日本人男性で、インド滞在中に発熱と下痢が出現した。発熱は 1 日で改善したが、下痢が続くため第 8 病日に受診した。便を採取後に tosufloxacin (TFLX) の経口投与を開始したところ、抗菌薬投与前の便から *Shigella sonnei* および *Campylobacter jejuni* が検出された。*S. sonnei* は ampicillin に感性、ceftriaxone, fosfomycin, levofloxacin に耐性を示し、azithromycin (AZM) の MIC は 16  $\mu\text{g}/\text{dL}$  であった。第 11 病日に受診した際には自覚症状がなく、以後も自覚症状はなかったが、第 14 病日の便から *S. sonnei* が検出されたため amoxicillin を第 18 病日から経口投与した。しかし、第 28 病日の便からも *S. sonnei* が検出され、第 32 病日から 1 日 1 回 500 mg の AZM を 3 日間経口投与した。その後は便から *S. sonnei* は検出されなかった。この結果から、1 日 1 回 500 mg の AZM を 3 日間経口投与することが、他剤で細菌学的効果が得られない日本人の細菌性赤痢患者にとり、除菌を目的とした際の選択肢の一つと考えられる。

**Key words:** shigellosis, *Shigella sonnei*, azithromycin

細菌性赤痢は赤痢菌属細菌の感染に起因する急性の大腸炎である。かつてはわが国でも多数の患者が発生していたが、国立感染症研究所の統計によれば 2010 年、2011 年、2012 年にはそれぞれ年間 235 人、300 人、214 人の発生報告がなされているにすぎない<sup>1)</sup>。しかし、2000 年以降の日本国内においても細菌性赤痢によると思われる死亡例が発生しており<sup>2)</sup>、軽視できない疾患である。細菌やウイルス性の感染性腸炎は、免疫能が正常の患者であれば自然治癒傾向があり、赤痢菌感染症も同様である。しかし、細菌性赤痢は抗菌薬投与により症状改善が早期化することが知られており、また、わが国においては、赤痢菌保有者は就業制限を受けることがあり、さらに、周囲への感染防止の観点からも菌の陰性化が期待されている。これらのことから、日本では症状の有無にかかわらず、赤痢菌感染者に対し抗菌薬を投与することが一般的である。治療は成人であればフルオロキノロン系薬の投与が第一選択で、その臨床および細菌学的効果は満足すべきものであったが、フルオロキノロン系薬に耐性を示す赤痢菌の分離頻度が上昇している<sup>3)</sup>。細菌性赤痢に対し azithromycin (AZM) の有効性が示されており<sup>4,5)</sup>、海外では AZM の投与が行われることがある。しかし、日本国内において赤痢菌感染者を AZM で治療した報告は非常に少なく、検索しえた範囲内ではわずかに 2 例が報告されているにすぎない<sup>6,7)</sup>。今回、tosufloxacin (TFLX) および amoxicillin (AMPC) で除菌できなかった日本人の赤痢

菌感染者に対し、AZM を投与したのでその結果を報告する。

### I. 症 例

患者：日本人男性、50 歳。

主訴：下痢。

現病歴：5 月中旬に出国し、インドに滞在した後 6 月下旬に帰国した。インドに滞在中の 6 月 27 日(第 1 病日)に発熱があり、その後、同日から下痢となった。体温計を携行しておらず、有熱時最高体温は不明であった。発熱は 1 日で改善したが、下痢が持続するため 7 月 4 日(第 8 病日)に感染症科外来を初診した。便性は水様で最高排便回数は 1 日 12 回であった。腹痛、悪心、嘔吐、血便はない。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

初診時身体所見：体格は中等度で栄養状態は良、意識は清明、血圧は 117/76 mmHg、脈拍は 70/分、体温は 36.9°C であった。結膜に貧血や黄疸を認めず、頸部リンパ節は触知しない。胸部聴診で呼吸音は正常、心雑音は聴取しない。腹部は軟、腸雑音は正常で圧痛を認めない。四肢に麻痺はなく、下腿に浮腫はない。

初診時血液検査：WBC 5,700/mm<sup>3</sup> (Ne 36.7%, Ly 45.4%, Mo 15.5%, Eo 2.0%, Ba 0.4%), RBC 386×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 12.8 g/dL, Ht 37.1%, Plt 35.4×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>。TP

Table 1. Antimicrobial susceptibility of *Shigella sonnei* isolated from the patient

Antimicrobial Agent <sup>1)</sup>	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Sensitivity <sup>2)</sup>
ABPC*	<8	S
PIPC*	<8	S
CTX*	>2	R
CFPM*	>16	R
CAZ*	>8	R
CTRX*	>2	R
IPM*	<1	S
MEPM*	<1	S
AZT*	>8	R
MINO*	4	S
FOM*	>16	R
LVFX*	>4	R
ST*	>2	R
AZM**	16	

<sup>1)</sup>ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CTX: cefotaxime, CFPM: cefepime, CAZ: ceftazidime, CTRX: ceftriaxone, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, AZT: aztreonam, AZM: azithromycin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

<sup>2)</sup>S: susceptible, R: resistant

\* tested by broth microdilution method, \*\* tested by Etest

7.2 g/dL, Alb 4.2 g/dL, BUN 13 mg/dL, Cre 0.9 mg/dL, UA 7.6 mg/dL, T-Bil 0.5 mg/dL, Na 142 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 9.0 mg/dL, CK 207 U/L, AST 28 U/L, ALT 31 U/L, LDH 178 U/L, AIP 127 U/L,  $\gamma$ GTP 114 U/L, Amy 70 U/L, T-Chol 173 mg/dL, Glu 98 mg/dL, CRP 0.24 mg/dL。

経過：現病歴から感染性腸炎、特に発熱後から下痢となり、かつ1日で発熱は改善していることから細菌性赤痢を疑い、初診時に培養用の便を採取した後に1日450 mgのTFLXを3日間内服とした。7月7日(第11病日)の再診時に下痢は消失していたが、初診時の抗菌薬投与前に採取した便から *Shigella sonnei* と *Campylobacter jejuni* が検出されたことから細菌性赤痢とカンピロバクター腸炎の合併と判断した。また、細菌性赤痢として保健所へ届け出た。この時点で薬剤感受性検査結果は不明であったが、自覚症状が改善していたことからTFLXを2日分追加処方した。7月10日(第14病日)の受診時にも自覚症状はなかったが、同日に採取した便からも *S. sonnei* が検出されたことが7月14日(第18病日)に判明した。米国 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)のブレイクポイントを基に判断した、初診時に分離した *S. sonnei* の薬剤感受性結果を Table 1 に示す。この結果を参考に、7月14日から1日1,500 mgのAMPCを6日間内服とした。7月24日(第28病日)の受診時にも自覚症状はなかったが、同日に培養用に便を採取した。7月28日(第32病日)の受診時にも自覚症状はなかったが、7月24日に採取した便から *S. sonnei* が検出されたこ

とから、1日1回500 mgのAZMを3日間経口投与した。その後は8月1日(第36病日)、8月4日(第39病日)の便から *S. sonnei* は検出されず、自覚症状の再出現もなかった。AZMに起因すると考えられる症状もなかった。なお、*C. jejuni* は初診時の便から検出されたのみで、以後の便からは検出されなかった。また、ディスク拡散法による levofloxacin (LVFX) の本患者から分離された *C. jejuni* に対する阻止円の直径が15 mmであり、感受性検査結果は中間型と判断された。

## II. 考 察

潜伏期から判断すれば、本患者はインドにおいて *S. sonnei* および *C. jejuni* の両者に感染したと考えられる。この両者の感染経路は不明であるが、菌で汚染された現地の飲食物を経口的に摂取したことによるものと推測される。本患者の主訴は持続する下痢であるが、フルオロキノロン系薬のLVFXに中間型を示す *C. jejuni* に、同じフルオロキノロン系薬のTFLXを投与したところ、*S. sonnei* は検出され続けたにもかかわらず下痢は改善し、かつ *C. jejuni* は検出されなくなった。このことから、本患者の持続する下痢は、*C. jejuni* の感染によるものであった可能性もあると推測されるが、正確な下痢起因菌の特定は不可能である。

かつて、マクロライド系薬である erythromycin (EM) が、細菌性赤痢患者に投与され優れた除菌効果を示すことが知られていた<sup>8,9)</sup>。その後はペニシリン系やセフェム系、さらにフルオロキノロン系などの新しい経口抗菌薬が開発され、EMは次第に使用されなくなった。フルオロキノロン系薬を含む多剤耐性 *Shigella flexneri* 2a による日本人の赤痢患者に対し、マクロライド系薬であるAZMの2g単回投与で良好な臨床効果および細菌学的効果が得られたが、内服後に数時間続く悪心、嘔吐、下痢がみられたとの報告がある<sup>7)</sup>。今回は *S. sonnei* の無症状病原体保有者に1日1回500 mgのAZMを3日間経口投与した。その結果、分離した *S. sonnei* に対するAZMのMICは16  $\mu\text{g}/\text{dL}$  と高値であったにもかかわらず、良好な細菌学的効果を得ることができ、かつ、薬剤投与に伴う自覚的な副作用はなかった。われわれの症例では1回投与量を少なくすることで、自覚的な副作用の発生を防止できたものと考えられる。AZMの肺胞マクロファージ内濃度は血清のそれよりも300倍程度高値を示すとの報告があるように<sup>10)</sup>、AZMは細胞内移行性に優れ、細胞内高濃度となる薬剤であることが知られている。赤痢菌に対するAZMのMICが高値を示したとしても、細胞内高濃度となることが細胞内寄生菌である赤痢菌にAZMが有効性を示す理由と思われる。

細菌性赤痢の治療におけるAZMの投与法は一定していないが、日本人の成人細菌性赤痢に対し、現在主流となっているフルオロキノロン系薬や第二選択薬とされている fosfomycin の効果がないあるいは不十分な場合は、

AZM の 1 日 1 回 500 mg の 3 日間経口投与も除菌を目的とした選択肢の一つと考えられる。ただし、海外では AZM に低い感性を示す赤痢菌の分離頻度が増加傾向にあることから<sup>11,12)</sup>、AZM 投与後に菌の陰性化を確認することが重要であろう。なお、この耐性機序としてプラスミドによって伝達され、macrolide 2'-phosphotransferase をコードする *mph (A)* 遺伝子の存在が知られている<sup>13)</sup>。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) 国立感染症研究所：発生動向調査年別報告数一覧(その 1：全数把握)。三類感染症  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2085-idwr/ydata/4405-report-ja2012.html>
- 2) 今村茂樹, 岡本 明, 増田剛太：急速な経過を辿り死亡した赤痢菌感染症の 1 例。感染症誌 2002; 76: 466-9
- 3) 河村真保, 柴田幹良, 高橋正樹, 横山敬子, 松下 秀, 甲斐明美, 他：東京都において分離された赤痢菌の菌種および血清型と薬剤感受性について (2000 年-2007 年)。東京健安研七年報 2009; 59: 41-6
- 4) Khan W A, Seas C, Dhar U, Salam M A, Bennish M L: Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126: 697-703
- 5) Miron D, Torem M, Merom R, Colodner R: Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 367-8
- 6) 前田将宏, 三浦昭順, 宮本昌武, 加藤 剛, 出江洋介, 中野夏子, 他：細菌性腸炎関連性腸重積症の 1 例。日消外会誌 2010; 43: 565-71
- 7) 田村 格, 藤井達也, 高橋亮太, 箱崎幸也：アジスロマイシン単回服用が奏功したキノロン耐性細菌性赤痢の 1 例。日内会誌 2012; 101: 451-3
- 8) 齋藤 誠, 山口 剛, 佐藤 肇：細菌性赤痢に対するエリスロマイシン・エストレートの臨床応用。日伝染会誌 1964; 38: 327-32
- 9) 鶴飼新一郎, 堀 和弘, 柳下徳雄, 高山康郎, 宮地宏, 小野泰治, 他：細菌性赤痢のエリスロマイシンエストレート (アイロゾン) による治療。日伝染会誌 1965; 39: 330-5
- 10) Panteix G, Guillaumond B, Harf R, Desbos A, Sapin V, Leclercq M, et al: In vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. J Antimicrob Chemother 1993; 31: E1-4
- 11) CDC: Notes from the field: Shigella with decreased susceptibility to azithromycin among men who have sex with men—United States, 2002–2013. MMWR 2014; 63: 132-3
- 12) Sadeghabadi A F, Ajami A, Fadaei R, Zandieh M, Heidari E, Sadeghi M, et al: Widespread antibiotic resistance of diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* species. J Res Med Sci 2014; 19 (Suppl 1): S51-5
- 13) Boumghar-Bourtchai L, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Filliol I, Dhalluin A, Ifrane S A, et al: Macrolide-resistant *Shigella sonnei*. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1297-9

### A case of a Japanese patient infected with *Shigella sonnei* which was undetected in the feces after administration of azithromycin

Kenji Ohnishi<sup>1)</sup>, Masayuki Ohta<sup>1)</sup>, Takuya Washino<sup>1)</sup>, Mayu Hikone<sup>1)</sup>,  
Naoya Sakamoto<sup>1)</sup>, Ken-ichiro Kobayashi<sup>1)</sup>, Sentaro Iwabuchi<sup>1)</sup> and Hirohito Nishihara<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital, 4-23-15 Kohtohbashi, Sumida City, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

A 50-year-old Japanese man complained of fever and diarrhea near the end of a 1.5-month visit to India. His fever disappeared on the second day of the illness but his diarrhea continued and he returned to Japan on the 4th day of illness. He visited our department because of persistent diarrhea on the 8th day of illness and was started on a 5-day course of tosylfloxacin. *Shigella sonnei* and *Campylobacter jejuni* were found in his feces on the same day. Isolated *S. sonnei* was sensitive for ampicillin, but resistant against ceftriaxone, fosfomicin, and levofloxacin, and responded to azithromycin (AZM) with a MIC of 16  $\mu$ g/mL. The patient was symptom-free on and after the 11th day of illness, but *S. sonnei* was still detected in his feces on the 14th day of illness. He received a 6-day course of amoxicillin from the 18th day of illness, but *S. sonnei* was still present in the feces on the 28th day of illness. From then he received a 3-day course of 500 mg AZM orally. *S. sonnei* was finally undetected in the patient's feces, and no symptomatic adverse reactions were identified thereafter. This case suggests that 500 mg of AZM administered orally for 3 days may be an effective alternative therapy for bacteriological eradication in the case of asymptomatic Japanese patients with shigellosis even when AZM exhibits a high MIC against the pathogen.