

Ceftriaxone による薬剤熱を生じた淋菌性化膿性関節炎に azithromycin を用いた 1 例

吉岡 祐貴¹⁾・小林 義和¹⁾・中井 里歩²⁾・長谷川万里子³⁾・樋田 大輔⁴⁾

¹⁾ 公立西知多総合病院薬剤科*

²⁾ 同 臨床検査科

³⁾ 同 呼吸器内科

⁴⁾ 同 整形外科

受付日：2025 年 4 月 8 日 受理日：2025 年 8 月 7 日

本邦において淋菌性化膿性関節炎および同疾患に azithromycin (AZM) を投与した報告は少ない。症例は 35 歳男性、白血球増多の精査目的で通院中に発熱、多発性関節痛を認めた。関節液培養から *Neisseria gonorrhoeae* が検出され、淋菌性化膿性関節炎と診断。Ceftriaxone (CTR) にて解熱、炎症反応および関節痛の改善傾向を認めたが、投与 10 日目に発熱した。発熱以外に新たな症状を認めず、AZM に変更後、48 時間以降に解熱したため、CTR による薬剤熱と診断された。その後、AZM を 16 日間継続し、炎症反応および関節の腫脹、疼痛の改善を認めた。この結果から、淋菌性化膿性関節炎において CTR を継続できない場合、AZM が選択肢となる可能性が考えられた。AZM は適応症に化膿性関節炎を有しておらず、投与の際は慎重な判断が必要である。

Key words: disseminated gonococcal infection, *Neisseria gonorrhoeae*, azithromycin, drug induced fever, septic arthritis

はじめに

播種性淋菌感染症 (disseminated gonococcal infection: DGI) の病態の一つである淋菌性化膿性関節炎は性器感染症の症状を伴わないことが多く、血液培養、関節液培養の陽性率も低い¹⁾ため診断が困難である。また、DGI の治療において ceftriaxone (CTR) にアレルギーを有する場合、他系統薬剤の使用に関してガイドラインに明確な推奨はない^{2~4)}。

今回、CTR による薬剤熱のため azithromycin (AZM) を用いた淋菌性化膿性関節炎を経験した。本邦において DGI や淋菌性化膿性関節炎および同疾患に AZM を用いた報告は少なく貴重な症例と考えられるため報告する。

I. 症例

患者：35 歳男性。

主訴：発熱、多発性関節痛。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：特記事項なし。

渡航歴：特記事項なし。

現病歴：当院受診 1 カ月前に右季肋部痛を訴え近医を受診。ウルソデオキシコール酸、トレピプトンを内服し、腹痛は改善したが白血球の高値持続を認め、精査目的に当院を紹介受診した。白血球増多以外の症状は認めず、経過観察していたが、1 カ月後に発熱、多発性関節痛を認め入院となった。

初診時身体所見：身長 162 cm、体重 74.1 kg、意識清明、体温 40.1℃、血圧 95/59 mmHg、脈拍 110/min、呼吸数 18/min であった。結膜に貧血や黄疸

*愛知県東海市中ノ池三丁目 1 番地の 1

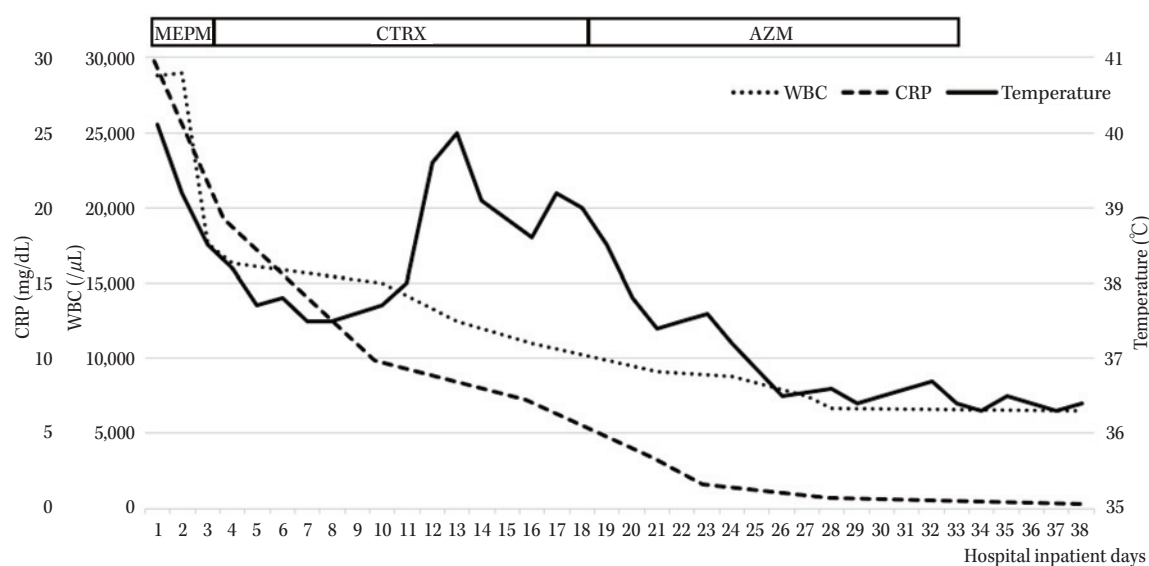


Fig. 1. Clinical course.

The inflammatory response marker levels and body temperature are described.

WBC: white blood cell count; CRP: C-reactive protein; MEPM: meropenem; CTRX: ceftriaxone; AZM: azithromycin.

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。腹部は平坦かつ軟で圧痛を認めなかった。四肢は右手関節、左手関節、左肘関節、右膝関節、右足関節に熱感、腫脹、疼痛、右膝関節に可動域制限を認め、皮疹は認めなかった。

初診時検査：WBC 28,800/ μ L (Ne 79.0%, Ly 10.0%, Mo 5.0%, Eo 0.0%, Ba 0.0%), RBC 435 $\times$ 10⁴/ μ L, Hb 13.3 g/dL, Ht 39.4 g/dL, Plt 25.5 $\times$ 10⁴/ μ L, BUN 13.6 mg/dL, Cre 0.65 mg/dL, T-Bil 1.0 mg/dL, AST 35 U/L, ALT 63 U/L, LDH 222 U/L, ALP 165 U/L, γ GTP 90 U/L, Glu 247 mg/dL, HbA1c 8.8%, CRP 30.8 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。また、未治療の糖尿病が疑われた。エコーでは右膝関節部以外に水腫を認めず、経胸壁心エコーで疣贅を認めなかった。

入院後検査：第4病日に採取した尿中 *Neisseria gonorrhoeae* および *Chlamydia trachomatis* の核酸増幅法検査 (APTIMA[®]STD) は陰性、同日採取した咽頭培養から淋菌は検出しなかった。うがい液の核酸増幅法検査は実施していない。*C. trachomatis* の IgA および IgG 抗体は陰性、HIV-1, 2 抗原、抗体検査は陰性、梅毒 RPR, TPLA は陰性であった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院初日 (第1病日)、急性の非対称性多発関節炎および右膝関節に水腫を認

めていたことから、DGI および淋菌性化膿性関節炎の可能性が疑われた。右膝の関節穿刺を行い、関節液 (Fig. 2A) と血液培養 2 セット採取後に meropenem 1 g 1 日 3 回が開始された。同日、関節液のグラム染色所見においてグラム陰性双球菌の貪食像が確認された (Fig. 2B)。第2病日に右膝関節鏡下洗浄デブリドマンを行い、滑膜を切除。また、性交渉歴について、風俗店にて月に2回程度、当院紹介受診後も1回性交渉があったことが判明した。翌日、関節液培養から *N. gonorrhoeae* が同定され (ID テスト・HN-20 ラピッド[™]による生化学的検査によって同定)、DGI および淋菌性化膿性関節炎と診断された。各種ガイドライン²⁻⁴⁾を参考に CTRX を選択し、投与量不足を避けるため 2 g 1 日 1 回が投与された。その後、左右手関節、右足関節の熱感、腫脹、疼痛は著明な改善傾向を認めた。また、血液培養は陰性であった。第12病日に再度発熱したが、新たな症状はなく、白血球、CRP は低下傾向、プロカルシトニン (PCT) も第2病日の 0.43 ng/mL から第16病日に 0.17 ng/mL と低下傾向、全身状態も良好であり、好酸球の上昇を認めなかった。また、耐性菌による再感染を否定するために血液培養が再検された。第18病日に血液培養陰性を確認後、CTRX による薬剤熱と考え、Clinical and Laboratory Standards Institute M100-ED33⁵⁾を参考とした

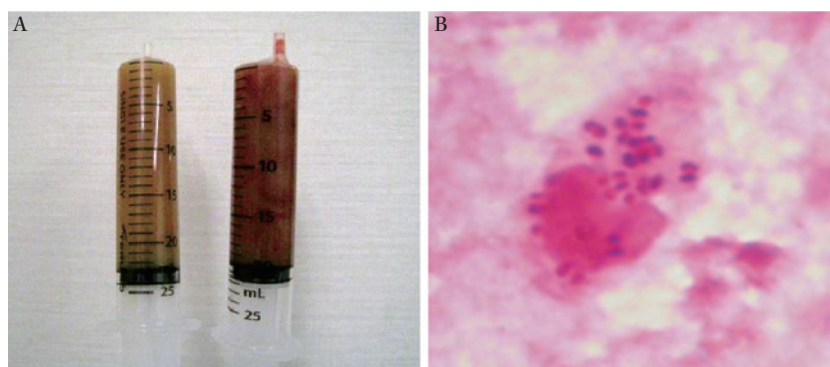


Fig. 2. A. Synovial fluid aspirated from the right knee. The aspirated synovial fluid was yellowish brown and opaque. The sample on the right was mixed with blood.
B. Gram stain of *N. gonorrhoeae* isolated on synovial fluid culture.

薬剤感受性試験結果 (Table 1) をもとに AZM 静注 500 mg 1 日 1 回/day へ変更された。変更から 48 時間以降に解熱を認めた。その後、炎症反応の改善、左肘、右膝関節の腫脹、疼痛および可動域制限の改善を認めたため治癒と判断し、第 33 病日に AZM を終了。第 39 病日に軽快退院となった。退院から約 1 年半経過しているが、再発を認めていない。なお、未治療の糖尿病に関しては食事療法と 7 日間のインスリンによるスライディングスケール法で血糖コントロール良好となった。

II. 考察

DGI は淋菌の血行性播種によって生じ、多くは感染後 2~3 週間以内に発症する⁶⁾。おおまかに 2 つの病期に分類され、初期には発熱、皮疹、腱鞘炎、非対称性多発性関節痛を伴う菌血症および関節炎皮膚炎症候群を生じ、進行すると化膿性関節炎を発症する^{1,7)}。また、淋菌は乾燥や温度変化に弱く死滅しやすいため、迅速な培養検査を必要とし^{7,8)}、関節炎皮膚炎症候群の段階では関節液の培養陽性率は 0%、血液培養陽性率は 43%¹⁾、化膿性関節炎にいたった場合は関節液の培養陽性率は 47%、血液培養陽性率は 0% と報告されており¹⁾、いずれも診断が困難である。本症例において血液培養は陰性であったが、関節液培養から *N. gonorrhoeae* を同定し淋菌性化膿性関節炎の確定診断にいたった。これには、急性の多発性関節痛から DGI の可能性を考慮して、関節液のグラム染色、培養を迅速に行ったことが寄与したと考えられた。また、血液培養のみで淋菌性化膿性関節炎を診断することは困難と推測された。

補体欠損症は DGI 罹患のリスク要因として知ら

Table 1. Antimicrobial susceptibility test results for *N. gonorrhoeae*

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Interpretative categories
PCG	0.25	I
CTRX	≤ 0.25	S
CPFX	> 2	R
AZM	≤ 0.12	S

PCG: benzylpenicillin; CTRX: ceftriaxone; CPFX: ciprofloxacin; AZM: azithromycin.

Tested by broth microdilution method.

れており⁷⁾、糖尿病においてはブドウ糖が補体成分の活性部位に結合することや微生物表面への補体接着を阻止することでオプソニン化が抑制され、補体系に影響することが報告されている⁹⁾。これまでの DGI の報告^{10,11)}においても糖尿病の既往を有している症例が散見され、本症例においては未治療の糖尿病を有しており、DGI に罹患した背景として糖尿病による免疫能の低下が考えられた。

本症例では性交渉を契機とした感染が疑われたが、侵入門戸の特定にはいたらなかった。本症例においては当院受診前を含めた全期間を通じて尿道炎および咽頭症状を欠いていた。DGI では尿道炎症状や咽頭痛を呈さないことが多く¹⁾、発症までに 2~3 週間要する⁶⁾ことから侵入門戸の特定は困難と考えられる。本症例では尿の核酸増幅法検査や咽頭培養を抗菌薬投与後に実施しており、各種検査が陰性であった原因として抗菌薬の影響を否定できず、淋菌感染症を疑った時点で侵入門戸特定のために尿および尿道、咽頭ぬぐい液やうがい液の培養ならびに核酸増幅法検査の実施が必要であったと考えられた。

病態と治療期間に関して、関節炎皮膚炎症候群は最低 7 日間の治療期間が推奨されているが、淋菌性化膿性関節炎の明確な推奨治療期間の設定はない²⁾。関節炎皮膚炎症候群と考えられる症例では、10 日¹²⁾や 14 日¹³⁾の抗菌薬投与にて関節痛や CRP の改善を認めているが、淋菌性化膿性関節炎を生じた症例では、治癒までに 38 日¹⁰⁾や 3 カ月¹¹⁾とより長期間の抗菌薬投与を要している。本症例では皮疹は伴っていなかったが、左右手関節および右足関節の腫脹、疼痛は早期に改善した一方で、左肘、右膝関節の腫脹、疼痛の改善にはより長期間を要した。そのため、関節炎皮膚炎症候群と化膿性関節炎の病態が混在していたと推測され、関節痛や CRP の改善に 33 日間の抗菌薬治療を要した。

本邦において DGI に AZM を用いた報告は検索し得る範囲内では見つからなかった。淋菌性尿道炎では AZM 徐放製剤 2 g 単回投与にて 130 症例中 122 例、93.8% の有効率で、MIC 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下では全例有効、MIC 0.5 $\mu\text{g/mL}$ では 32 例中 1 例治療失敗、MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ では 12 例中 5 例失敗、MIC 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上は 2 例中 2 例失敗という報告¹⁴⁾や、淋菌による骨盤内炎症性疾患では AZM 静注 500 mg $\times$ 1 回/day を 1 日もしくは 2 日間投与後、経口 250 mg $\times$ 1 回/day の合計 7 日間投与し、MIC 0.12 $\mu\text{g/mL}$ や 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC 不明を含む全症例で有効¹⁵⁾と報告されており、いくつかの淋菌感染症において感受性良好な菌株に対する AZM の有効性が示されている。今回は CTRX による薬剤熱の疑いから、淋菌に対して MIC 0.12 $\mu\text{g/mL}$ の AZM に切り替え、その後も関節痛や炎症反応の改善を認めた。AZM は食細胞に多く取り込まれた後、遊走によって感染巣へ特異的に移行することで組織内高濃度を長く維持する薬物動態上の特性を有し¹⁶⁾、骨や筋肉への移行性も良好であることが知られている¹⁷⁾。AZM が本症例に有効であった理由として、淋菌に対する感受性が良好であったことに加え、感染巣への移行性に優れていることが考えられた。これらのことから淋菌性化膿性関節炎の治療においてアレルギー等の理由で CTRX を継続できない場合、AZM が選択肢の一つとなる可能性が考えられた。ただし、近年 AZM に低感受性を示す淋菌の分離頻度が増加傾向にあり¹⁸⁾、DGI における培養陽性率の低さから困難と思われるが、AZM を用いる際は感

受性試験の実施が重要と考えられる。また、AZM 500 mg $\times$ 1 回/day を 10 日間や 13 日間投与し副作用を認めなかったと報告¹⁹⁾されており、本症例においても 16 日間の長期投与にて副作用を認めなかった。なお、AZM は適応症に化膿性関節炎を有していないが、他に候補薬がなかったことや緊急性を考慮して倫理審査は行わず患者同意を得て投与を行った。

CTRX にアレルギーを有する場合、DGI に対して AZM 以外に投与を考慮される選択肢に関して、本症例では ciprofloxacin (CPFX) に耐性であったが、淋菌性化膿性関節炎に対して CTRX 2 g/day を 5 日間投与後、CPFX への感受性をもとに levofloxacin (LVFX) 経口 750 mg/day を 3 週間投与し、治癒し得た報告²⁰⁾がある。LVFX 静注の骨移行性は 50~99% と良好²¹⁾であり、経口薬のバイオアベイラビリティは 99%²²⁾と高いことから、LVFX が選択肢として考慮される可能性が考えられた。一方、淋菌のキノロン系抗菌薬に対する耐性率が高い²³⁾ことから、感受性の確認が必要であることや LVFX の錠剤は適応菌種に淋菌を有するが、点滴静注は有さないこと、本邦における保険適応量は 500 mg $\times$ 1 回/day であることに注意が必要である。また、本症例においては tetracycline (TC) の薬剤感受性試験は行っておらず、doxycycline (DOXY) に対する感受性は不明であったが、CTRX に耐性であった淋菌性結膜炎に DOXY 経口 100 mg $\times$ 2 回/day で治癒した報告²⁴⁾や DOXY 静注の骨移行性は 86%²⁵⁾と良好であることに加え、経口薬のバイオアベイラビリティは 90%²²⁾と良好であることから、TC に感受性を有する場合、DOXY も選択肢として考慮される可能性が考えられた。なお、本症例では spectinomycin (SPCM) の薬剤感受性試験は実施していないが、SPCM は淋菌性尿道炎に高い細菌学的有効性を示し²⁶⁾、ガイドライン^{3,4)}においても各種淋菌感染症に対して推奨されている。一方、筋注時の組織移行は血清および腎臓のみに分布し、他の臓器には認められなかった²⁷⁾ことから化膿性関節炎の治療に用いるのは困難である可能性が考えられた。いずれの薬剤も DGI に対する有効性に関して十分なエビデンスがなく、今後の症例蓄積が必要である。

薬剤熱の機序としては過敏反応が多く、原因として抗菌薬の頻度が高い²⁸⁾。また、多くは薬剤中止後

72 時間以内に解熱し²⁹⁾、感度の高い所見はなく、発熱のみ来す場合も多い^{28,29)}。本症例では再度発熱時、疼痛は持続していたが、白血球や CRP、PCT は改善傾向、全身状態も良好であったことに加え、AZM に切り替えた後 48 時間以降に解熱を認めたことから、好酸球の増加を認めなかったが、CTR X による薬剤熱と考えた。

日常診療で遭遇頻度の低い DGI の診療において、迅速な培養検査から DGI の確定診断にいたり、CTR X による薬剤熱に対しても、培養から得られた薬剤感受性試験結果にもとづいて AZM を代替投与し治療することができた。ただし、AZM は適応症に化膿性関節炎を有しておらず、投与の際は慎重な判断が必要であることや DGI に対する AZM の有効性に関しては十分なエビデンスがなく、今後も症例の蓄積が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- O'Brien J P, Goldenberg D L, Rice P A: Disseminated Gonococcal Infection: A Prospective Analysis of 49 Patients and a Review of Pathophysiology and Immune Mechanisms. *Medicine* 1983; 62: 395-406
- Workowski K A, Bachmann L H, Chan P A, Johnston C M, Muzny C A, Park I, et al: Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70: 1-187
- 日本性感染症学会 編：性感染症診断・治療ガイドライン 2020, 診断と治療社, 東京, 2020
- JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2023
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 33rd informational supplement. M100-ED33. CLSI, 2023
- Brown T J, Yen-Moore A, Tying S K: An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 511-32
- Marrazzo J M, Apicella A: *Neisseria gonorrhoeae*. In Bennett J E, Dolin R, Blaser M J (ed.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed., vol. 2, Elsevier, Philadelphia. Pa. 2014; 2446-62
- 国立健康危機管理研究機構 感染症情報提供サイト：淋菌感染症 [cited 2025 Mar 25]<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/527-gonorrhea.html>
- Hostetter M K: Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-5
- 横田和久, 矢野晴美, 森澤雄司：皮疹を伴わない播種性淋菌感染症の 1 例。感染症誌 2011; 85: 370-2
- 中野志保, 赤津頼一, 中島 新, 園部正人, 高橋 宏, 齊藤淳哉, 他：多剤耐性淋菌による化膿性膝関節炎の 1 例。日関節病会誌 2020; 39: 39-42
- 谷口優香, 田中洋輔, 安西桃子, 大野達也：エクリズマブ加療中に発症した *Neisseria gonorrhoeae* による菌血症の 1 症例。感染症誌 2021; 95: 367-71
- 安田健一, 石地尚興：エクリズマブ使用中に生じた播種性淋菌感染症の 1 例。感染症誌 2021; 95: 348-51
- Yasuda M, Ito S, Kido A, Hamano K, Uchijima Y, Uwatoko N, et al: A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3116-8
- Mikamo H, Iwasaku K, Yamagishi Y, Matsumizu M, Nagashima M: Efficacy and safety of intravenous azithromycin followed by oral azithromycin for the treatment of acute pelvic inflammatory disease and perihepatitis in Japanese women. *J Infect Chemother* 2014; 20: 429-35
- Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In Vitro* and *In Vivo* Uptake of Azithromycin (CP-62,993) by Phagocytic Cells: Possible Mechanism of Delivery and Release at Sites of Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 277-82
- Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 73-82
- Yasuda M, Ito S, Hatazaki K, Deguchi T: Remarkable increase of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility of azithromycin and increase in the failure of azithromycin therapy in male gonococcal urethritis in Sendai in 2015. *J Infect Chemother* 2016; 22: 841-3
- 木下英親, 星野英章, 田中元章, 石田俊哉, 原島康壽：Azithromycin の淋菌性尿道炎への使用経験。日化療会誌 1995; 43: 426-7
- Kiamos A, Torrente N, Sands M, Verdecia J: Right hip gonococcal septic arthritis treatment with successful transition to oral fluoroquinolone. *BMJ Case Rep* 2022; 15: e251050
- Rimmelé T, Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Bel J C, Guyot R, et al: Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 533-5
- 菊池 賢, 橋本正良 監：日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2024 (第 54 版), ライフサイエンス出版, 東京, 2024
- Yasuda M, Takahashi S, Miyazaki J, Wada K, Kobayashi K, Matsumoto M, et al: The third nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility against *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan, 2016-2017. *J Infect Chemother* 2023; 29: 1011-6
- Suzuki T, Kitagawa Y, Maruyama Y, Yama-

- guchi S, Sakane Y, Miyamoto H, et al: Conjunctivitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced cephalosporin susceptibility and multidrug resistance. J Clin Microbiol 2013; 51: 4246-8
- 25) Bystedt H, DAhlbäck A, Dornbusch K, Nord C E: Concentrations of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in human mandibular bone. Int J Oral Surg 1978; 7: 442-9
- 26) Kojima M, Masuda K, Yada Y, Hayase Y, Muratani T, Matsumoto T: Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 50-4
- 27) ファイザー：トロピシン®筋注用 2g インタビューフォーム（2024 年 6 月改訂（第 9 版））
- 28) Mackowiak P A, LeMaistre C F: Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. Ann Intern Med 1987; 106: 728-33
- 29) Johnson D H, Cunha B A: Drug fever. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 85-91

A case of gonococcal septic arthritis with drug induced fever caused by ceftriaxone that was treated with azithromycin

Yuki Yoshioka¹⁾, Yoshikazu Kobayashi¹⁾, Riho Nakai²⁾,
Mariko Hasegawa³⁾ and Daisuke Hida⁴⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Nishichita General Hospital, 3-1-1 Nakanoike, Tokai, Aichi, Japan

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Nishichita General Hospital

³⁾ Department of Respiratory Medicine, Nishichita General Hospital

⁴⁾ Department of Orthopedic Surgery, Nishichita General Hospital

In Japan, there are few reports of gonococcal septic arthritis and of the use of azithromycin (AZM) in the treatment of gonococcal septic arthritis. A 35-year-old man reported a history of fever and polyarthralgia during an outpatient visit for investigation of the cause of leukocytosis. *Neisseria gonorrhoeae* was detected on synovial fluid (aspirated from the knee joint) culture, and we made the diagnosis of gonococcal septic arthritis. The fever resolved with ceftriaxone (CTRX), and the serum CRP and arthralgia improved; however, on therapy day 10, the patient developed fever. Since only fever was observed and also resolved 48 h after the antibacterial drug was switched to AZM, we made the diagnosis of drug induced fever caused by CTRX. Subsequently, we treated the patient with AZM for 16 days, which resulted in improvement of the serum CRP levels, joint swelling, and pain. These results suggest that AZM may be a good treatment option for gonococcal septic arthritis in patients who cannot be treated with CTRX. Use of AZM for septic arthritis is not covered by insurance, so that careful judgement is required before administering it.