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

田村 格 藤井 達也 高橋 亮太 箱崎 幸也

要 旨

症例は26歳、女性。5日間のインドのデリー、アグラ、ジャイプールへの観光旅行から帰国した翌日に発熱と血便が出現。自宅近くのクリニックを複数回受診しスパルフロキサシン（SPFX）、セファクロル（CCL）を投与されるが症状改善なく当院受診。便培養にて同定された*Shigella flexneri*（2a型）に対してアジスロマイシン（AZM）2g単回投与を実施したところ、翌日にはすべての症状が消失し、以後も再燃を認めなかった。薬剤感受性検査ではアンピシリン（ABPC）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）、クラリスロマイシン（CAM）、クロラムフェニコール（CP）、シプロフロキサシン（CPFX）、スパルフロキサシン（SPFX）、レボフロキサシン（LVFX）への耐性が確認された。

〔日内会誌 101：451～453, 2012〕

Key words 細菌性赤痢, 耐性菌, アジスロマイシン

症 例

患者：26歳、女性。主訴：発熱、肉眼的血便。
既往歴：特記事項なし。家族歴：特記事項なし。
生活歴：タバコは吸わない、アルコールは機会飲酒。現病歴：2010年7月下旬から5日間インドのデリー、アグラ、ジャイプールに観光旅行、6日目に帰国した。同地域は「ゴールデントライアングル」(図)と呼ばれる近年人気の観光スポットで、日本からの旅行者は年々増えている。帰国日の朝から39℃までの発熱、肉眼的血便出現、翌日にはテネスマスとなり自宅近くのクリニックに受診した。便培養検査提出の後スパルフロ

キサシンを処方され5日間で内服するも軽快せず、発熱7日目に同クリニックを再診、セファクロルを処方され7日間で内服するも軽快せず、14日目に再々診、ミノサイクリンを処方されたが内服することなく同日当院受診した。受診時現症：帰国時の普段の体重から3kg減。腹部視診、触診、聴診では明らかな異常を認めない。その他身体所見上明らかな異常所見なし。受診時検査所見：CRP 0.32mg/dlと軽度上昇を認めるほか血算、一般生化学、尿所見に異常を認めない。便虫卵検査陰性、便原虫検査陰性。発熱2日目にクリニックにて採取提出した便培養検査にて*Shigella flexneri*（2a型）が同定されており、薬剤感受性結果はアンピシリン（ABPC）、スルファ

〔第577回関東地方会（2010/12/11）推薦〕〔受稿2011/08/11、採用2011/08/24〕

自衛隊中央病院内科

Case Report ; A case of single dose azithromycin treatment being effective for fluoroquinolone-resistant shigellosis.

Kaku Tamura, Tatsuya Fujii, Ryota Takahashi and Yukiya Hakozaiki : Department of Internal Medicine, Japan Self-Defense Force Central Hospital, Japan.

図. ゴールデントライアングル

メトキサゾール・トリメトプリム (ST), クラリスロマイシン (CAM), クロラムフェニコール (CP), シプロフロキサシン (CPF), スパルフロキサシン (SPFX), レボフロキサシン (LVFX) が耐性 (R) であった。

臨床経過

各種抗菌薬に耐性の細菌性赤痢に対して 14 日目にアジスロマイシン (ジスロマック SR[®] 2 g) を単回投与にて処方。内服後、嘔気、心窩部痛、下痢が数時間続いたが、その後軽快し食欲も出現。16 日目の再診時には完全に症状消失していた。この時に再度便培養検査を実施し後日陰性を確認した。

考 察

感染症発生動向調査によると、細菌性赤痢患者および無症状病原体保有者の届出は 2006 年 477 例、2007 年 452 例、2008 年 318 例、2009 年 180 例であった¹⁾。国外での感染が過半数を占めており、国別ではインド、インドネシア、中国、ベトナム、カンボジア、タイの順に多い。十数年前から赤痢菌の各種抗菌薬への耐性出現が非常に多く報告され、国内では 2006～2007 年にインド亜大陸への旅行者から分離された赤痢菌の約 80% はナリジクス酸耐性と報告されている²⁾。ナ

リジクス酸耐性菌では DNA gyrase 遺伝子変異によるアミノ酸置換が報告³⁾されており、これらの菌はサンフォード感染症治療ガイド 2011 や up to date、日本医師会の治療ガイドラインで推奨されているフルオロキノロンに対しても耐性あるいは低感受性である率が高い。フルオロキノロン系の CPF 耐性菌の輸入例は 2000 年にインドからの輸入例の報告があったのを皮切りに年に数例程度の頻度で報告があり、大多数がインドからの例である。海外からはインドで CPF 耐性の *S. dysenteriae* と *S. flexneri* が約 50% まで増加しているとの報告^{4,5)}があるほか、同じ南西アジアであるバングラデシュでナリジクス酸耐性 CPF 低感受性の赤痢菌が 70% まで増加⁶⁾、ネパールでナリジクス酸及び CPF いずれにも耐性の *S. dysenteriae* と *S. flexneri* が 40% まで増加しているなどの報告がある⁷⁾。その他中国においても全土でナリジクス酸耐性率、CPF 耐性率は高く、逆に東南アジアのインドネシアやベトナム、タイなどからの報告⁸⁻¹⁰⁾ではナリジクス酸耐性率は比較的低く、CPF 耐性は余り認めていないなど地域格差がある。各種ガイドライン等では地域格差に関しての言及はないが、どの地域のどの国で感染したのかによって抗菌薬選択戦略を変えればより適切な治療が可能である。CPF 耐性あるいは低感受性の場合の第二選択薬としてはスルファメトキサゾール・トリメトプリム、アジスロマイシン、セフトリアキソンなどが考

えられるが、マクロライドの耐性機構はリボソームのマクロライド結合部位が変異するか、細胞膜でのマクロライドのくみ出し機構が形成されるかによることから、くみ出し機構の形成による耐性の場合は感受性がRであっても組織内濃度を高めると臨床的に有効であることが多いとマクロライド耐性肺炎球菌の治療などにおいては知られており、腸管感染症において組織内濃度を有効に高められ¹¹⁾、かつ長時間濃度を保てるアジスロマイシンはCPFX耐性の赤痢菌治療により有効な可能性が高い。

結 語

近年赤痢菌の各種抗菌薬への耐性が問題になっているが、耐性獲得には地域格差が大きく、適切な治療を実施するには、どの地域での感染かを踏まえたlocal factorを重視した抗菌薬選択戦略が必要である。また、CPFX耐性の赤痢菌治療にはその性質から感受性がRであってもアジスロマイシンが有効な可能性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) IDSC: The Topic of This Month Vol.30 No.12 (No.358), IASR Vol.30 p.311-313: 2009年12月号.
- 2) 勢戸和子, 他: 海外渡航者からのナリジクス酸耐性赤痢菌の分離状況とシプロフロキサシン感受性. 感染症学雑誌 80 (5): 610, 2006.
- 3) Talukder KA, et al: Fluoroquinolone resistance linked to both *gyrA* and *parC* mutations in the quinolone resistance-determining region of *Shigella dysenteriae* type 1. Current Microbiology 52 (2): 108-111, 2006.
- 4) Mensa L, et al: Quinolone resistance among *Shigella* spp. isolated from travellers returning from India. Clinical Microbiology and Infection 14 (3): 279-281, 2008.
- 5) Taneja N: Changing epidemiology of shigellosis and emergence of ciprofloxacin-resistant *Shigellae* in India. Journal of Clinical Microbiology 45 (2): 678-679, 2007.
- 6) Rahman M, et al: Increasing spectrum in antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh: resistance to azithromycin and ceftriaxone and decreased susceptibility to ciprofloxacin. Journal of Health, Population and Nutrition 25 (2): 158-167, 2007.
- 7) Kansakar P, et al: *Shigella* isolates of Nepal: changes in the incidence of shigella subgroups and trends of antimicrobial susceptibility pattern. Kathmandu University Medical Journal 5 (1): 32-37, 2007.
- 8) Xiong Z, et al: Prevalence of plasmid-mediated quinolone-resistance determinants in *Shigella flexneri* isolates from Anhui Province, China. The Journal of Antibiotics 63 (4): 187-189, 2010.
- 9) Pu XY, et al: Characterization of fluoroquinolone-resistant *Shigella flexneri* in Hangzhou area of China. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 63(5): 917-920, 2009.
- 10) Chu YW, et al: Antimicrobial resistance in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in Hong Kong, 1986 to 1995. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2): 440-443, 1998.
- 11) Khan WA, et al: Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. Annals of Internal Medicine 126 (9): 697-703, 1997.