

症例報告

メトロニダゾールに対する副反応のために チニダゾールで治療し得た後天性免疫不全症候群に 併発したアメーバ性大腸炎の 1 例

渡辺 珠美¹⁾, 菅原 斉¹⁾, 松林 洋志¹⁾, 石井 彰¹⁾,
青木 厚¹⁾, 牛丸 信也²⁾, 野首 光弘⁴⁾, 西田 淳二³⁾,
吉田 行雄²⁾, 川上 正舒¹⁾

要 旨

メトロニダゾールに対する副反応のためにチニダゾールで治療した後天性免疫不全症候群に併発したアメーバ性大腸炎を経験した。症例は42歳, 男性。入院3ヶ月前から下痢が持続し他院入院。下部内視鏡検査でアメーバ性大腸炎と診断され, メトロニダゾールの内服が開始された。投与3日目に四肢と前胸部に皮疹が出現したため内服を中止した。その後, 食欲低下と急激な体重減少, 会話時の息切れ, 動悸が出現し当院を受診。ヒト免疫不全ウイルス-RNA 量が 2.0×10^6 コピー/ml, 末梢血 CD4陽性リンパ球数が63 / μ lであったことから後天性免疫不全症候群に併発したニューモシスチス肺炎による低酸素血症の診断で入院となった。なお, 同性愛については再三否定。sulfamethoxazole-trimetoprim 合剤とプレドニゾロンによる治療中, 第11病日より39℃台の発熱と頻回の水様性下痢が見られた。第15病日に下部内視鏡検査を施行したところ, 大腸粘膜全体の糜爛形成と生検組織内にアメーバ虫体を認め, アメーバ性大腸炎の再発と診断。第17病日よりメトロニダゾールの投与開始し解熱傾向となった。しかし, 第22病日に再度39℃台の発熱が出現したためメトロニダゾールを中止し, チニダゾールの内服に変更した。その後は, 発熱なく下痢の回数も減少し便潜血も陰性化した。外来で Highly Active Anti-Retroviral Therapy を開始する方針となり, 第43病日に退院した。メトロニダゾール, チニダゾールともにアメーバ性大腸炎の治療薬としては, 保険適応外の使用であり, 早期の適応症追加が望まれる。

(キーワード: アメーバ性大腸炎, AIDS, チニダゾール, メトロニダゾール)

1 はじめに

アメーバ性大腸炎は, 原虫の赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) を病原体とする大腸炎で, 感染症法第12条により5類感染症全数把握疾患となっており, 毎年約900症例が報告されている。

感染経路はアメーバ嚢子による経口感染であり, 小腸で栄養体に変化した後に大腸粘膜組織へ侵入し, 発熱, 下痢, 腹痛, 下血などの赤痢様症状を呈する。ヒト免疫不全ウイル

ス Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染者など免疫不全者においては, 経門脈的に肝内へ侵入して, 肝膿瘍に至るリスクも高い。トキソプラズマ症など23疾患からなる後天性免疫不全症候群 Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) 指標疾患以外の日和見感染の1つであり, 男性同性愛者がハイリスクであると認識されている。

赤痢アメーバ症(腸炎, 肝膿瘍を含む)の第一選択薬は, メトロニダゾールで, その用法・

用量は 1 回 500~750 mg, 1 日 3 回毎食後, 7~10 日間である。メトロニダゾールの代用薬としてトリコモナス症治療薬のチニダゾールがある。両薬とも赤痢アメーバ症には保険適応はなく, 本邦ではチニダゾールの治験例はほとんど知られていない。

今回我々は, AIDS に併発したアメーバ性大腸炎の治療に際して, メトロニダゾールによる皮疹や発熱の副反応のためにチニダゾールで治療し得た症例を経験したので報告する。

II 症例

患者: 42 歳, 男性。

主訴: 息切れ, 動悸, 食欲不振。

既往歴: 梅毒治療歴なし。

生活歴: 特記すべき事項なし。

渡航歴: 13 年前にバリ, インドネシアへ旅行に行った。

性交歴: 過去に 2 人の女性と交際歴があった。同性愛については再三否定。

現病歴: 入院 3 ヶ月前から下痢が持続し, 他院入院。下部内視鏡検査で直腸限局型アメーバ性大腸炎と診断され, メトロニダゾール 500 mg, 1 日 3 回の内服が開始された。投与 3 日目に四肢と前胸部に皮疹が出現したため内服を中止。下痢回数が減少したのでそれ以上の治療はしなかった。その後, 食欲低下と急激な体重減少, 会話時の息切れ, 動悸が出現し, 入院 1 ヶ月前に当院を紹介され受診。末梢血 CD4 陽性リンパ球数 (CD4 数) が $63/\mu\text{l}$, HIV-RNA 量が 2.0×10^6 コピー/ml であり, AIDS に併発したニューモシスチス肺炎の診断で, 労作時の低酸素血症

表 1 入院時検査データ

(血算)		(生化学)		(血液ガス) 室内空気下		
WBC	3230 / μl	TP	7.1 g/dl	pH	7.459	
NEUT	77.6 %	<u>Alb</u>	<u>2.6</u> g/dl	PCO ₂	26.2 Torr	
LYMP	<u>14.0</u> %	AST	22 IU/l	PO ₂	79.9 Torr	
<u>CD4</u>	<u>9.2%=31 /μl</u>	ALT	17 IU/l	HCO ₃	18.2 mmol/L	
CD8	66.9 %	LD	381 IU/l	O ₂ SAT	97.3 %	
MONO	3.4 %	ALP	376 IU/l	(感染症検査)		
EOSI	2.6 %	γ -GTP	89 IU/l	<u>βD グルカン</u>	<u>1070</u> pg/ml	
BASO	0.5 %	<u>CRP</u>	<u>3.39</u> mg/dl	クリプトコックス抗原	陰性	
RBC	323×10^4 / μl	Na	135 mEq/L	アスペルギルス抗原	陰性	
<u>Hb</u>	<u>9.5</u> g/dl	K	3.4 mEq/L	トキソプラズマ IgG	陰性	
Ht	27.6 %	Cl	107 mEq/L	カンジダマンナン抗原	陰性	
MCV	84.9 fl	BUN	17 mg/dl	<u>CMV アンチゲネミア</u>		
PLT	40×10^4 / μl	Cr	0.72 mg/dl	<u>C10:2 個</u>	<u>C11:4 個</u>	陽性
(便潜血)		UA	7.8 mg/dl	<u>RPR(-)</u>	<u>TPHA(+)</u>	
<u>GUA</u>	<u>(3+)</u>	BS	117 mg/dl	HIV 抗体	陽性	
<u>OC-ヘモ</u>	<u>(+)</u>	(尿検査)	異常なし	<u>HIV-RNA</u>	<u>7.7×10^4</u> copy/ml	
CD toxin	陰性			<u>HIV(WB)</u>	<u>HIV-1 陽性</u>	
赤痢アメーバ抗体	100 倍					
(FA)						

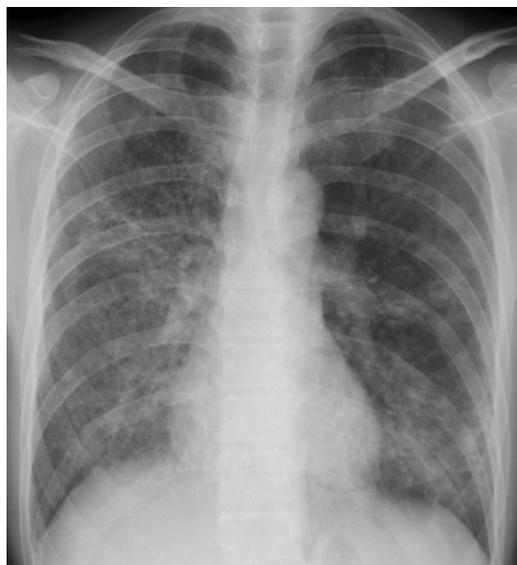


図1 A 入院時胸部X線写真

肺野全体にわたって胸膜直下を回避したすりガラス影が見られた。

のため入院した。

身体所見：身長172 cm，体重46 kg（2ヶ月で13 kgの体重減少），BMI15.5。意識清明，体温37℃，血圧117/70 mmHg，脈拍100/分・整，呼吸数36/min，SpO₂ 95%（室内気）。General appearance：るい瘦著明。Hugh-Jones分類 IV度。頭頸部：髄膜刺激症状なし。眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節腫大なし。口腔内：舌に白苔あり。胸部：cracklesは聴取せず。心音は整，心雑音なし。腹部：平坦・軟。圧痛なし。鼠径部：リンパ節腫大なし。陰部発赤なし。四肢：浮腫なし。皮膚：皮疹なし。

検査所見（表1）：CD4数が31/μlと著明に減少。正球性貧血があり，β-D-グルカンは1,070 pg/mlと高値であった。サイトメガロウイルス-アンチゲネミアは陽性，RPR陰性でTPHA陽性，HIV抗体は陽性，HIV-RNAは7.7×10⁴コピー/ml，WB（Western Blot）法でHIV-1陽性であった。

画像所見：胸部X線（図1 A），胸部CT検査では，肺野全体にわたって胸膜直下を回避したすりガラス影が見られた。

入院後経過（図2）：誘発痰検査を3回実施

したが，カリニ胞子は確認できなかった。頻呼吸と進行性の息切れがあったため，気管支肺胞洗浄液のDiff-Quik染色による*Pneumocystis jiroveci*の栄養体検査は断念した。臨床経過，β-D-グルカン高値とCT所見からニューモシスチス肺炎と臨床的に診断し，sulfamethoxazole-trimetoprim（ST）合剤を開始した。また，A-aDO₂が38 mmHgであり，35 mmHg以上の酸素分圧格差を認めたため中等症以上の重症度と判断し，プレドニゾロンも併用した。第11病日より39℃台の発熱と1日5回の水様性下痢がみられた。前医ではメトロニダゾールによる副反応のためにアメーバ性大腸炎の治療が不完全になっていたこと，ニューモシスチス肺炎の治療としてプレドニゾロンを服用していたことからアメーバ性大腸炎の再燃と考えた。第15病日に下部内視鏡検査を施行したところ，特に直腸と虫垂を中心として大腸全体に糜爛を形成していた（図3）。大腸粘膜生検結果では，腸管内の壊死・滲出物中に血球を貪食したPeriodic acid-Schiff（PAS）陽性のamoeba虫体を認め（図4），アメーバ性大腸炎の確定診断となった。当院では，チニダゾールは不採用だったためチニダゾールを緊急発注した上で，メトロニダゾールの副反応に注意しながら，第17病日よりメトロニダゾール500 mg，1日3回を開始した。投与直後には，皮疹などの副反応は見られず解熱傾向となった。しかし，第22病日より39℃台の発熱が再度出現した。検査データ上，炎症反応の上昇はなく薬剤による発熱が疑われた。メトロニダゾールの内服を中止しチニダゾール2000 mgを1日1回の内服に変更した直後から解熱し，下痢の回数は1～2回/日に減少した。チニダゾールを3日間投与し，その後に便潜血検査を2回施行し，陰性を確認した。水様性下痢の再発はみられなかった。労作時の息切れも消失し，胸部X線写真所見も退院時（第42病日）には改善した（図1 B）。

退院後に多剤併用療法Highly Active Anti-Retroviral Therapy（HAART）として，Fosamprenavir，Ritonavir，Abacavir/Lamivudine合剤の併用療法を開始したところ，退院後62日目には，CD4数が355/μl，HIV-RNA量は110コピー/mlまで回復した。

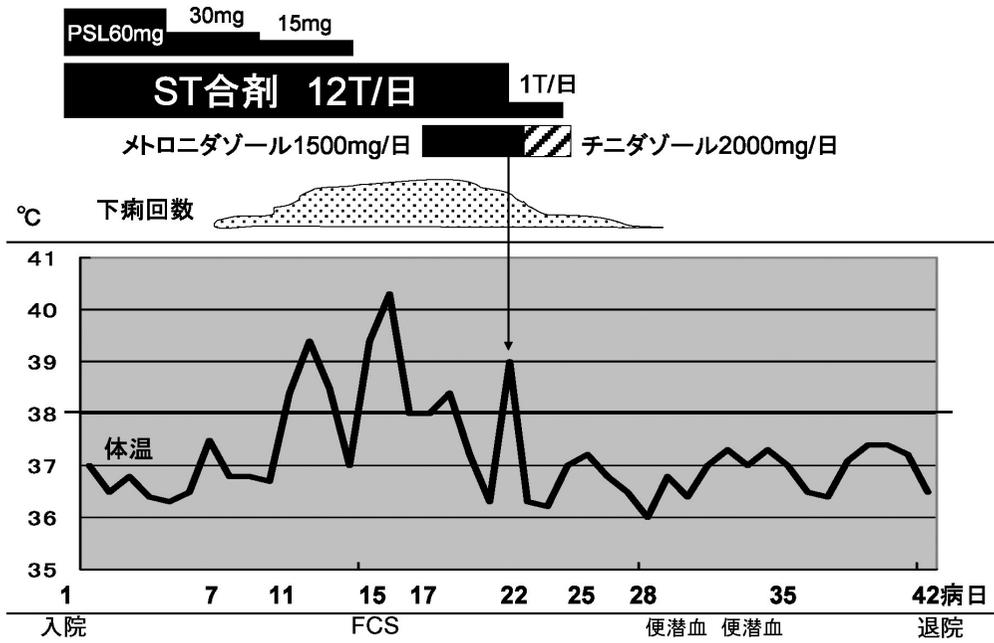


図2 入院後経過

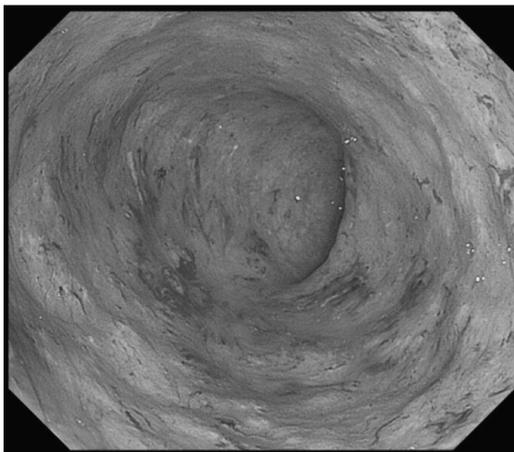


図3 下部内視鏡検査所見

直腸粘膜を示す。大腸全体に糜爛を形成していた。

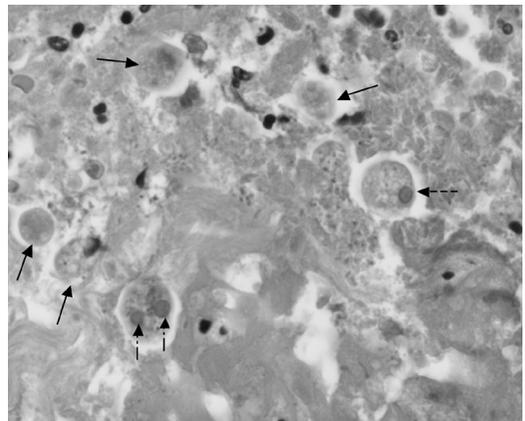


図4 大腸粘膜生検の病理所見

潰瘍底の壊死物質に混じて栄養体のアメーバ原虫 (→) が多数みられる。赤血球貪食像を認める (→が赤血球、→は原虫の核)。



図 1 B 退院時胸部 X 線写真
入院当初みられていた陰影は消失した。

III 考察

本症例の経過において、第11、第15、第22病日に39℃台の発熱がある。AIDS 患者のニューモシスチス肺炎治療に ST 合剤を用いた場合、投与中止の原因となるような発熱、発疹の過敏反応の発現時期が決まっており、投与後平均9.5日頃に熱や発疹などの過敏反応が出現すると報告されている¹⁾。したがって、第11、第15病日の発熱は、ST 合剤の薬剤熱の可能性やプレドニゾロン減量による修飾の可能性は否定できない。しかし、ST 合剤投与下で解熱薬を使用していないにもかかわらず、メトロニダゾール開始後の第17病日から第21病日には発熱や下痢症状とともに改善し始めていたことから、第11、第15病日の発熱は、アメーバ性大腸炎が原因であった可能性が高い。また、第22病日の発熱は、メトロニダゾールに対する副反応が見られたという既往歴、チニダゾールに変更後速やかに解熱していることから、メトロニダゾールの薬剤熱であると考えた。

我々が検索した限り、メトロニダゾールの副反応としての発熱の頻度に関する報告は見当たらなかった。メトロニダゾールのトリコモナス症認可時の副反応報告集計では、本症例で見られたような発熱の報告がなく、皮疹に関しては

0.3%であった。それ以降、最近までの集計では、発熱、皮疹それぞれ3例ずつ報告されているにすぎず、これらは、いずれもアメーバ性大腸炎以外の疾患に対して使用されたものであった²⁾。なお、UpToDate には、副反応としての発熱の頻度は不明と記載されている³⁾。

腸内に見られるアメーバ原虫は、*E. histolytica*、*E. dispar*、*E. moshkovskii* の3種類である。*E. dispar* と *E. moshkovskii* に病原性はなく臨床症状は起こさない。症状を起こすのは *E. histolytica* のみであるが、90%は無症状である。原虫の種類と同様に、遺伝子的感受性、年齢、そして免疫機能も症候性か無症候性かを決定するとされている⁴⁾。また、若年者、妊婦、ステロイド治療、悪性腫瘍、栄養失調症とアルコール症は、*E. histolytica* 感染を重篤化または死亡率を上昇させる危険因子である。本症例においては、若年者、栄養失調症が該当する。

アメーバ原虫は感染に関与する Cyst 期と腸管内に侵入する栄養体期の2形態で腸管に寄生している。治療薬は、組織病変に用いる薬剤 (extraintestinal agent) と便中への虫体排出を阻止する薬剤 (luminal agent) に大別される。「日本性感染症学会性感染症 診断・治療ガイドライン 2008」によると⁵⁾、赤痢アメーバ症 (腸炎、肝膿瘍を含む) の第一選択薬 (extraintestinal agent) は、メトロニダゾール 1回500~750 mg, 1日3回, 7~10日間、または、チニダゾール 1回1.2~2.0 g, 1日1回, 3日間とされている。その他、オルニダゾール、デヒドロエメチン、クロロキンなどがある。luminal agent として、パロモマイシン 1回8~10 mg/kg, 1日3回, 7日間やヨードキノール、フロ酸ジロキサニドなどがある⁶⁾。メトロニダゾールなどの extraintestinal agent による治療後、腸管内に嚢子が残った場合やたまたま便中に *E. histolytica* の嚢子が発見された cyst passer に対してパロモマイシンなどの luminal agent による治療が必要となる。

本邦の保険適応症に関して、経口メトロニダゾールは、トリコモナス症とヘリコバクターピロリ感染症であり、チニダゾールはトリコモナス症があるのみである。メトロニダゾール注射薬とパロモマイシンも研究班保管となってお

り、いずれの薬もアメーバ原虫感染症に対する保険適応は現時点で承認されていない。

コ克蘭の集計は⁷⁾、計4487人のアメーバ性大腸炎の患者を対象とした37の比較試験において、チニダゾールはメトロニダゾールと比較し、clinical failure（便中や搔爬物の中にアメーバ原虫は観察されないが、症状が軽度でも残っている場合もしくは内視鏡で直腸潰瘍が残存している場合）を72%減少させたとしている。このように様々な試験でチニダゾールが有効であるという報告がされているにも関わらずメトロニダゾールが第一選択薬とされている理由は、海外ではメトロニダゾールの点滴製剤が存在するためではないかと考えられる。本邦においてもメトロニダゾールに加えて、チニダゾールでの治療も十分に有効であると考えられ、両薬剤ともにアメーバ性大腸炎の保険適応薬とされるべきである。

IV 結語

メトロニダゾールに対する副反応のためにチニダゾールで治療した後天性免疫不全症候群に併発したアメーバ性大腸炎を経験した。メトロニダゾールの副反応として、本症例のような発熱、皮疹の出現頻度は少ない。「日本性感染症学会性感染症 診断・治療ガイドライン 2008」によると、アメーバ性大腸炎の治療はメトロニダゾール、もしくはチニダゾールとなっており、薬剤性アレルギーのためメトロニダゾールを使用できない場合、代用薬としてチニダゾールを用いることができる。これまでのアメーバ性大腸炎の治療成績の集計では、チニダゾールの有用性が高いとされている。しかし、いずれの薬剤もアメーバ性大腸炎の治療薬としては保険適応外使用であり、早期の適応症追加が望まれる。

本論文要旨は、第566回日本内科学会関東地方会で発表した。

参考文献

1) Fred MG, Gwynn LS, Constance BW et al: Adverse Reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann

Int Med 100: 495-499, 1984.

- 2) 塩野義製薬株式会社：使用上の注意に関する項目－副作用. 医薬品インタビューホーム 抗トリコモナス剤 日本薬局方 メトロニダゾール錠 改訂第8版；2008, pp18-20.
- 3) Karin L and Peter FW: Intestinal amebiasis and Metronidazole: Drug information. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010
- 4) Petri WA, Singh U: Enteric amebiasis. In: Tropical infectious diseases, Principles, pathogens, and practice, Second edition, eds Guerrant R, Walker DH, Weller PF, Elsevier, Philadelphia, 2006, pp967.
- 5) 増田剛太, 立川夏夫: 赤痢アメーバ症 日本性感染症学会性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 (守殿貞夫, 川名尚編), 日本性感染症学会誌19, 109-112, 2008.
- 6) 「熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班: 赤痢アメーバ症 (名和行文, 木村幹男, 中村哲也編) 寄生虫症薬物治療の手引き2007 改訂第6版, pp5-8.
- 7) Maria L, Leonila F, Elizabeth G: Antiamoebic drug for treating amoebic colitis. Cochrane Database Syst Rev 15, 1-130, 2009.

A case of amoebic colitis associated with AIDS successfully treated with tinidazole following an allergic reaction to metronidazole

Tamami WATANABE, Hitoshi SUGAWARA, Hiroshi MATSUBAYASHI, Akira ISHII, Atsushi AOKI, Shinya USHIMARU, Mitsuhiro NOKUBI, Junji NISHIDA, Yukio YOSHIDA, and Masanobu KAWAKAMI

Abstract

The case of a 42-year-old man with amoebic colitis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treated with tinidazole following an allergic reaction to metronidazole is presented. The patient had a 3-month history of persistent diarrhea. At another hospital, amoebic colitis was diagnosed by colonoscopy, and metronidazole was prescribed. A rash appeared on his limbs and chest 3 days after metronidazole was initiated, so it was discontinued. When the patient subsequently developed appetite loss, weight loss, exertional dyspnea, and palpitations, he was referred to our hospital. We found that he had *Pneumocystis jiroveci* pneumonitis associated with AIDS. The patient denied sexual intercourse with men. His HIV-RNA viral load was 2.0×10^6 copies/ml, and his CD4 cell count was $63/\mu\text{l}$. His symptoms improved with sulfamethoxazole-trimethoprim and prednisolone. On the 11th day after admission, his temperature rose to 38°C, and he had frequent, watery diarrhea. On the 15th day, colonoscopy showed erosive lesions along the entire colonic mucosa and amoebiasis in the specimen biopsy. On the 17th day, the patient began to take metronidazole. On the 22th day, his temperature rose to 38°C again, but no skin rash appeared. Because of the increased temperature, the medication was switched from metronidazole to tinidazole. As a result, his temperature returned to normal the next day, the frequent diarrhea decreased, and the results of the fecal occult blood tests became negative. The patient was discharged on the 43rd day, with a plan to receive highly active anti-retroviral therapy on an outpatient basis. Because both metronidazole and tinidazole are used to successfully treat amoebic colitis in Japan, we hope that the healthcare payment system will begin to cover the use of these drugs as soon as possible.

(Key Words: amoebic colitis, AIDS, tinidazole, metronidazole)