

る。

さらに、今回、我々はいくつかのグラム陽性菌とグラム陰性菌に対する塩化メチルロザニリンの感受性について調べた。グラム陽性菌としては黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腸球菌 (*Enterococcus faecalis*)、化膿レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*)、グラム陰性菌としては大腸菌 (*Escherichia coli*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対する塩化メチルロザニリンに対する感受性をチェックした。

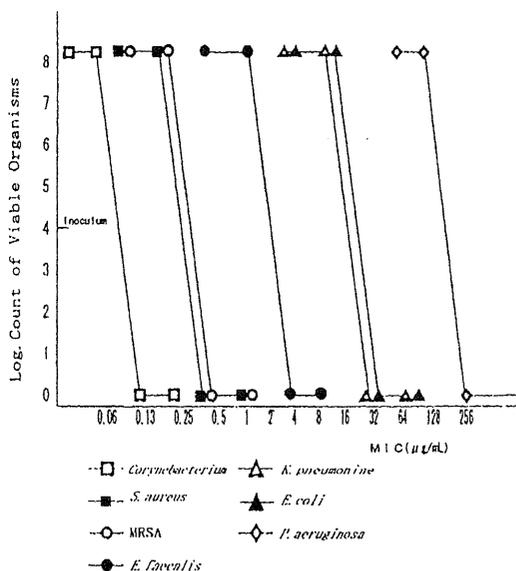
〔材料と方法〕

2013年に獨協医科大学越谷病院で分離された患者由来の黄色ブドウ球菌10株とMRSA10株、表皮ブドウ球菌3株、腸球菌4株、化膿レンサ球菌2株、肺炎球菌2株、コリネバクテリウム8株、大腸菌3株、肺炎桿菌2株、緑膿菌2株について塩化メチルロザニリンに対する感受性を調べた。さらに、1988年~1991年にかけて山梨医科大学（現在は山梨大学医学部）付属病院から分離した患者由来の黄色ブドウ球菌4株とMRSA4株、1980年に東京慈恵会医科大学付属病院から分離した患者由来の大腸菌2株、肺炎桿菌2株、緑膿菌2株についても塩化メチルロザニリンに対する感受性を調べた。コントロールとして黄色ブドウ球菌はATCC29213、MRSAはYM17、腸球菌はATCC29212、コリネバクテリウムはDOK001、大腸菌はATCC25922、肺炎桿菌はJK66、緑膿菌はATCC27853の7株を用いた。塩化メチルロザニリンに対する感受性は、寒天平板希釈法と液体培地を用いて測定したMIC（最小発育阻止濃度）によって判定した。

〔結果〕

コントロールとして用いた菌株の塩化メチル

図1 グラム陽性菌とグラム陰性菌の塩化メチルロザニリンに対するMIC



ロザニリンに対するMICは、MRSA YM17と黄色ブドウ球菌ATCC29213が0.25 μg/mL、腸球菌ATCC29212が2 μg/mL、コリネバクテリウムDOK001が0.06 μg/mL、大腸菌ATCC25922と肺炎桿菌JK66が16 μg/mL、緑膿菌ATCC27853が128 μg/mLを示した（図1）。

臨床由来株の塩化メチルロザニリンに対するMICをみると、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌14株がすべて0.25 μg/mLを示した。MRSAに対するMICは14株中12株が0.25 μg/mL、2株が0.5 μg/mLを示した。表皮ブドウ球菌に対するMICは3株中1株が0.25 μg/mLで2株が0.5 μg/mLだった。腸球菌のMICをみると4株中1株が2 μg/mLで3株が4 μg/mLであった。化膿レンサ球菌2株と肺炎レンサ球菌2株に対するMICはいずれも2 μg/mLだった。コリネ

バクテリアのMICは8株中1株が0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、7株が0.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した(表1)。

グラム陰性菌では、大腸菌に対するMICが5株中1株が16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3株が32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1株が64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。肺炎桿菌に対するMICは2株とも64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ だった。緑膿菌に対するMICは4株中1株が64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3株が128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ という高い数字を示した(表1)。

黄色ブドウ球菌、MRSA、表皮ブドウ球菌の塩化メチルロザニリンに対するMICが0.5~0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示したのに対し、コリネバクテリアに対するMICは0.13~0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と塩化メチルロザニリンに対する感受性が高かった。グラム陽性菌でも腸球菌と

化膿レンサ球菌に対するMICは2~4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ とさらに感受性が低かった。それでもグラム陰性菌と比較すると、塩化メチルロザニリンに対する感受性は、グラム陽性菌としては感受性が低い腸球菌と化膿レンサ球菌でも、グラム陰性菌と比べると感受性に大きな差が認められた。腸球菌と化膿レンサ球菌の差は大腸菌では4~16倍、緑膿菌では16~64倍もあった。

アルコール消毒薬に塩化メチルロザニリンを加えたうえで、MRSA4株に対するMICを調べると、4株とも0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。この結果は、塩化メチルロザニリンをアルコール消毒薬に加えても、MRSAに対する塩化メチルロザニリンの殺菌効果はまったく変わらないことを意味する。

#### [考察]

今回、我々が実験に用いた塩化メチルロザニリンは1860年代に合成されたトリフェニル系の色素であり、殺菌・消毒作用があることから古くから口内炎や火傷などの治療に使用され、現在では褥瘡の治療などにも利用されている。

一方、現在、多くの病院で一般的に使用されているクロルヘキシジン(ヒビテン)や逆性石けんの塩化ベンゼトニウム(ハイアミン)といった消毒剤に対する耐性菌が増加している。我々は患者由来の黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌について消毒剤に対する耐性を調べ、1981年にクロルヘキシジンに対する耐性を持つ緑膿菌と大腸菌が存在することを報告し、1984年には塩化ベンゼトニウムに対する耐性を示す緑膿菌が高頻度に存在することを報告した(2-4)。海外でもクロルヘキシジンに対する耐性菌が分離されている(5-8)。こうした消毒剤に対する耐性菌の増加は院内感染の要因の一つになっていると思われる。

医療現場では院内感染が大きな問題となっている。特にMRSAやVRE(バンコマイシン

表1 臨床由来株の塩化メチルロザニリンに対する感受性

グラム陽性菌			
<i>S aureus</i> (DSA1)	0.25	MRSA(DM1)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA2)	0.25	MRSA(DM2)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA3)	0.25	MRSA(DM3)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA4)	0.25	MRSA(DM4)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA5)	0.25	MRSA(DM5)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA6)	0.25	MRSA(DM6)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA7)	0.25	MRSA(DM7)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA8)	0.25	MRSA(DM8)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA9)	0.25	MRSA(DM9)	0.25
<i>S aureus</i> (DSA10)	0.25	MRSA(DM10)	0.25
<i>S aureus</i> (YSA1)	0.25	MRSA(YM7)	0.25
<i>S aureus</i> (YSA12)	0.25	MRSA(YM11)	0.25
<i>S aureus</i> (YSA21)	0.25	MRSA(YM17)	0.25
<i>S aureus</i> (YSA35)	0.25	MRSA(YM49)	0.25
<i>S epidermidis</i> (DSE1)	0.25	<i>Corynebacterium</i> (DC01)	0.13
<i>S epidermidis</i> (DSE2)	0.5	<i>Corynebacterium</i> (DC02)	0.13
<i>S epidermidis</i> (DSE3)	0.5	<i>Corynebacterium</i> (DC03)	0.13
<i>S pyogenes</i> (DSPY1)	2	<i>Corynebacterium</i> (DC04)	0.13
<i>S pyogenes</i> (DSPY2)	2	<i>Corynebacterium</i> (DC05)	0.13
<i>S pneumoniae</i> (DSP01)	2	<i>Corynebacterium</i> (DC06)	0.13
<i>S pneumoniae</i> (DSP02)	2	<i>Corynebacterium</i> (DC07)	0.13
<i>E faecalis</i> (DEF1)	4	<i>Corynebacterium</i> (DC08)	0.06
<i>E faecalis</i> (DEF2)	2	<i>E faecalis</i> (DEF4)	4
<i>E faecalis</i> (DEF3)	4	<i>E faecalis</i> (DEF3)	4
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i> (DE1)	64	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (DP1)	128
<i>Escherichia coli</i> (DE2)	16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (DP2)	64
<i>Escherichia coli</i> (DE3)	32	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (JP1177)	128
<i>Escherichia coli</i> (JE7)	32	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (JP1777)	128
<i>Escherichia coli</i> (JE11)	32	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (DK2)	64
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (DK1)	64	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (JK66)	64

MIC:  $\mu\text{g}/\text{mL}$

耐性腸球菌)による院内感染が増加している(9-10)。MRSAについても高頻度に消毒剤耐性を持っていることが報告されている(11)。このMRSAは黄色ブドウ球菌、VREは腸球菌というグラム陽性菌であることから、塩化メチルロザニリンに対する感受性が高いものと考えられる。

MRSAについては、1988年～1991年にかけて山梨医科大学(現在は山梨大学医学部)付属病院から分離した患者由来のMRSAが、塩化メチルロザニリンに対して非常に強い感受性を示すことを明らかにした。今回の実験でもMRSAについては、塩化メチルロザニリンに対する感受性が非常に高いことが証明された。グラム陽性菌とグラム陰性菌との違いについても、山梨医科大学付属病院から分離した肺炎桿菌の塩化メチルロザニリンに対するMICがMRSAの250倍という差を示したが、今回も128倍と同じような結果となった。

今回、腸球菌について塩化メチルロザニリンに対する感受性を調べたところ、黄色ブドウ球菌やMRSAほどではないが、大腸菌や緑膿菌といったグラム陰性菌よりも感受性が高いことがわかった。大腸菌のMICが16～64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、緑膿菌のMICが64～128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ だったのに対し、腸球菌のMICは2～4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低い数字を示した。さらに、コリネバクテリウムのMICは0.06～0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、黄色ブドウ球菌やMRSAより強い感受性を示した。

こうしたことから、我々はMRSAとVREによる院内汚染を消滅させることを目的として、アルコール消毒薬に塩化メチルロザニリンを加えたうえで、MRSAに対する殺菌効果を調べた。その結果、塩化メチルロザニリンに対するMICに変化がなかったことから、塩化メチルロザニリンを加えたアルコール消毒薬は、MRSAやVREによる院内感染を予防するこ

とができるものと思われる。

こうした事実はMRSAやVREによる院内汚染という視点に立ってみると非常に興味深いことである。多くの病院がMRSAやVREに汚染されているというのに、有効な対策がほとんどないという厳しい現実があるなかで、今回の実験結果はMRSAやVREによる院内感染の予防に塩化メチルロザニリンを加えたアルコール消毒薬が効果があることを示唆している。

紫色の色素である塩化メチルロザニリンも10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.001%)まで希釈すると無色透明の溶液になるので、着色という心配はない。さらに、塩化メチルロザニリンは臨床的にも副作用も少ないことがわかっていることから安全性についても問題はないと思われる。今後、実際に病院などの医療施設で塩化メチルロザニリンを加えたアルコール消毒薬を使用することで、MRSAによる院内感染を消滅させることが可能になると考えている。

謝辞：この研究の一部は、株式会社コスモプランからの研究助成金によってなされた。

#### 文献

- (1) 山田俊彦、小原康治、中村昭夫、澤井哲夫、平尾良雄、中原英臣：医学の歩み 92, 317, 2000
- (2) 小机弘之、中原英臣、武山浩、甲斐田博、田平勝郎、帆足誠司、渡辺一夫、渡辺文時：医学の歩み 117, 997, 1981
- (3) Nakahara, H. & Kozukue, H: J. Clinical. Microb.. 15, 166, 1982.
- (4) Nakahara H., Asakawas M., Yonekura I., Sato A., Ohshima K., Kitamura M., Kozukue H. : Zbi. Bakt. Hyg., J. Abt. Orig. A257, 409, 1984
- (5) Beeuwkers H. : Luncet ii 53, 1961
- (6) Dulake C., Kidd E. : Luncet i 980, 1966
- (7) Burdon D. W., Whitby J. L. : Br. Med. J. 2, 153, 1967

(8) Stickler, D. J., Thomas, B. : J. Clin. Pathol. 33, 288, 1980  
(9) 松本慶蔵, 高橋淳: 日本内科学会雑誌. 81, 1611, 1992  
(10) 田口文章, 滝龍雄, 奥田舜治, 青木正人, 末崎拓広, 富岡睦子, 菊野理津子, 李幸懋: 日本細菌学雑誌. 47, 767, 1992  
(11) Horii Satoshi., Ohshita Yoshihiro., Utsui

Yukio., Hiramatsu Keiichi : J. Clinical. Microbiol. 37, 2278, 1993  
(12) Sasatsu Masanori, Shimizu Keiichi, Noguchi Norihisa, Kono Megumi: Luncet 341, 756, 1993

*Studies on methylrozaniline chloraide sensitivity in gram-positive and gram-negative strains*

KANO Ichino<sup>1)</sup>, SHIBATA Akiyoshi<sup>1)</sup>, KONDO Yoichi<sup>1)</sup>, NAKAHARA Hideomi<sup>1)</sup>  
KONDO Yohei<sup>2)</sup>, SHIMAMURA Asuka<sup>3)</sup>, TO Masako<sup>3)</sup>, HITANI Akihiro<sup>3)</sup>,  
HARUKI Kosuke<sup>3)</sup> and MATHUMOTO Tethuya<sup>4)</sup>

- 1) Nitobe Bunka College, Department of Clinical laboratory sciences
- 2) Yamano Medical College
- 3) Dokkyo Medical University, Koshigaya Hospital, Department of Clinical laboratory
- 4) Tokyo Medical University, Department of Microbiology

Clinical isolates of gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*) and gram-negative (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) strains were studied for their sensitivity to methylrozaniline chloride. MICs of methylrozaniline chloride against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Corynebacterium* were 0.25  $\mu$ g/mL, 2 ~4  $\mu$ g/mL and 0.13  $\mu$ g/mL. MICs of chloride against gram-negative strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were 16 ~64  $\mu$ g/mL, 64  $\mu$ g/mL and 64 ~128  $\mu$ g/mL. The MICs of the gram-negative strains were higher than gram-positive strains.

## 慢性中耳炎患者の耳漏から検出された *Arcanobacterium haemolyticum*の一例

1) 獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

2) 獨協医科大学越谷病院 感染制御部

島村 明花<sup>1)</sup> 稲垣あかり<sup>1)</sup> 矢澤 淳子<sup>1)</sup>  
 飯草 正実<sup>1, 2)</sup> 永野 栄子<sup>1)</sup> 山本 芳尚<sup>1)</sup>  
 柴崎 光衛<sup>1)</sup> 党 雅子<sup>1)</sup> 春木 宏介<sup>1, 2)</sup>

(平成26年9月8日受付/平成26年11月1日受理)

**(Key words)**

*Arcanobacterium haemolyticum*  
 Coryneform  
 慢性中耳炎

出が続いたため他院への通院を継続していた。  
 現病歴：左慢性中耳炎で2012年7月より当院耳鼻咽喉科に通院しており、鼓膜穿孔のため手術を予定していた。しかし、粘性の強い耳漏が大量に分泌されるようになり、培養検査を行った。同時にCefmenoxime (CMX) 点耳2回/dayとCefcapene (CFPN) 100mg×3/dayの内服による治療を開始した。

## I. はじめに

*Arcanobacterium haemolyticum* (以下*A. haemolyticum*) は、グラム陽性から不定の通性嫌気性菌でCoryneformを示し、土壌や植物など自然界に広く分布する菌である<sup>1)</sup>。また、ヒトの皮膚常在菌としても知られているが、咽喉炎、皮膚潰瘍、敗血症、および膿胸などを引き起こすこともある<sup>2)~4)</sup>。本菌による感染症の発症患者は、基礎疾患を有する場合が多く、糖尿病や慢性肝炎、10~20代の若年層の扁桃腺瘍や咽喉炎が該当する<sup>1)</sup>。ヒトに病原性を示す重要な菌種としては、*A. haemolyticum*, *A. pyogenes*, *A. bernardiae*が挙げられる。

今回われわれは、耳漏から*A. haemolyticum*を検出し、治療介入で良好になった慢性中耳炎の症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患者：14歳，男性。

既往歴：6歳時に滲出性中耳炎と診断された。鼓膜換気チューブを半年間挿入。抜去後も耳漏の滲

## III. 細菌学的検査所見

耳漏のグラム染色は、グラム陽性でCoryneformを示す桿菌が2+であり、白血球は見られなかった。ヒツジ血液寒天培地(極東製薬株式会社)にて5%炭酸ガス培養を37℃の条件で実施した結果、24時間で微小なコロニーが発育し、48時間培養ではβ溶血を示すスムーズなコロニーが見られた(図1)。コロニーのグラム染色は耳漏からの染色と同様にグラム陽性桿菌でCoryneformを示したが、一部で陰性像も認めた(図2)。カタラーゼ試験陰性、アピコリネ(シスメックス・ピオメリユー株式会社)では、ゼラチン液化能陰性、乳糖発酵、キシロース非発酵を示し、*A. haemolyticum* (99.9%)と同定された(図3)。また、逆CAMP試験は陽性であった(図4)。さらに、16S rRNA遺伝子解析においても*A. haemolyticum* (Identities=1450/1453 99.7%)と相同性が得られた。薬剤感受性試験はCLSI Document M45A-23)に準じて、ドライプレート‘栄研’(栄研化学株式会社)を用いて行っ

An example of *Arcanobacterium haemolyticum* detected by otorrhea of chronic otitis media patient.

Haruka SHIMAMURA, Akari INAGAKI, Junko YAZAWA, Masami IIGUSA, Eiko NAGANO, Yoshitaka YAMAMOTO, Mitsuei SHIBAZAKI, Masako TO, Kosuke HARUKI

( 1) Department of Clinical Laboratory, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

2) Department of infection control, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital)

獨協医科大学越谷病院 (〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50)

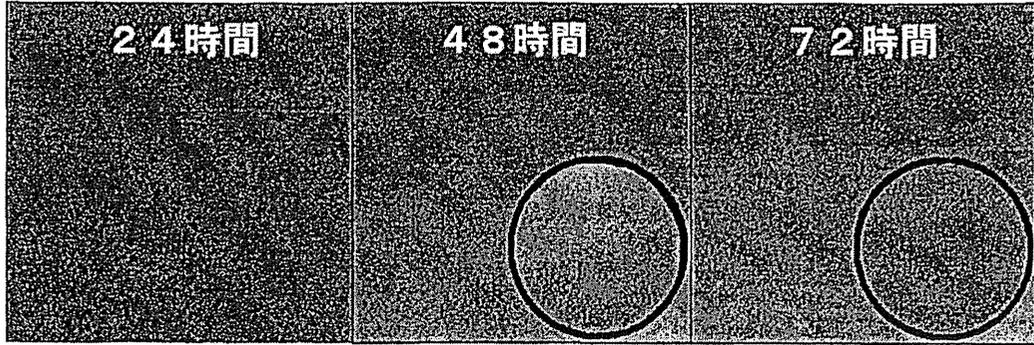


図1 ヒツジ血液寒天培地のコロニー像  
 37°C炭酸ガス培養24時間で、ヒツジ血液寒天培地に微小なコロニーが発育。  
 48時間培養ではβ溶血を示すスムーズなコロニーが見られた。  
 (72時間培養でコロニーの直径は1mm)

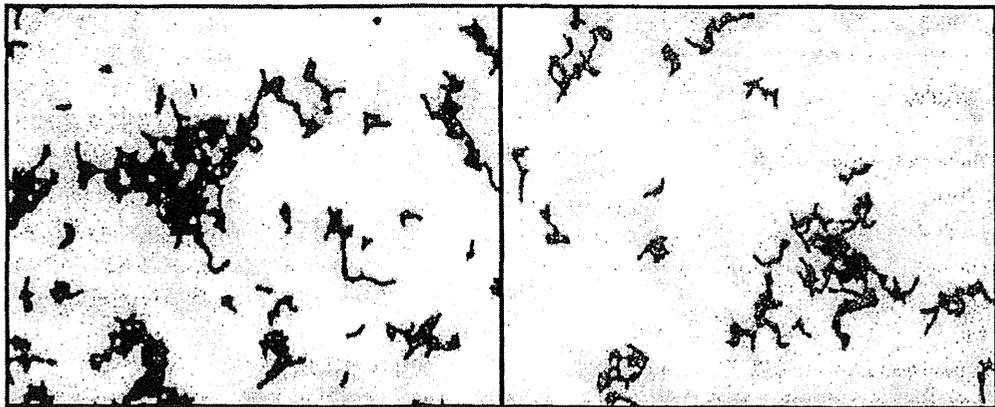


図2 グラム染色(コロニーから)  
 グラム陽性～不定, Coryneform を示す多形性の棍棒状桿菌が観察された。

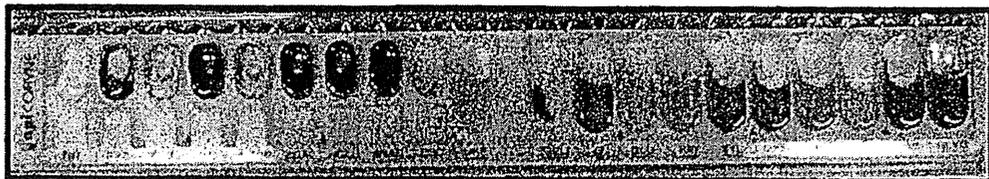


図3 アピコリネを用いた同定結果  
 アピコリネ(シスメックス・バイオメリュー株式会社)では、  
 プロファイル2510360となり*A. haemolyticum* (99.9%)と同定された。

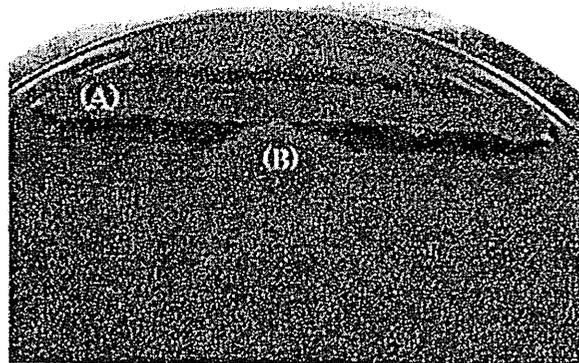


図4 逆CAMP試験  
*Staphylococcus aureus*(A)に触れないように直角に被検菌(B)を画線接種。  
 37°C48時間好気培養で*S. aureus*のβ溶血環が被検菌によって抑制された。  
 (逆CAMP試験陽性)。

表1 薬剤感受性成績

薬剤	MIC (μg/mL)	判定
Ceftriaxone (CTRX)	0.5	S
Ampicillin (ABPC)	0.25	S
Penicillin G (PCG)	0.12	S
Levofloxacin (LVFX)	≦ 0.25	S
Erythromycin (EM)	≦ 0.12	S
Clindamycin (CLDM)	≦ 0.12	S
Tetracyclin (TC)	1	S
Ampicillin/sulbactam (A/S)	≦ 0.25	S
Clarithromycin (CAM)	≦ 0.12	S
Cefotaxime (CTX)	0.5	S
Meropenem (MEPM)	≦ 0.12	S

CLSI Document M46-A2 に準じて MIC を測定。  
獨協医科大学病院 臨床検査センターで実施。

た。その結果、Ceftriaxone (CTRX), Ampicillin (ABPC), Penicillin G (PCG), Levofloxacin (LVFX), Erythromycin (EM), Clindamycin (CLDM), Tetracyclin (TC), Ampicillin/sulbactam (A/S), Clarithromycin (CAM), Cefotaxime (CTX), Meropenem (MEPM) に感性を示した (表1)。

#### IV. 臨床経過

抗菌薬投薬開始から約1カ月後 (2012年11月), 耳漏の分泌はなくなり (図5), 2カ月後には完全に消失した。その後, 当初予定していた鼓膜形成術が施行された。

#### V. 考察

本菌はグラム染色の染色性が不定であり, *Corynebacterium diphtheriae* と誤同定されてしまうことや非病原性の *Corynebacterium* と解釈されてしまうことが指摘されている<sup>11,12</sup>。正確な菌種同定には, カタラーゼ試験と逆CAMP試験が有効な検査法である<sup>11</sup>。本症例においてもグラム染色の染色性が不定であったこと, カタラーゼ試験が陰性であったこと, 溶血性を認めたことから *Arcanobacterium* 属を疑い, 同定キットや逆CAMP試験, さらに遺伝子解析の結果から同定されるに至った。

本患者は, 過去に培養検査の履歴がなく起因菌は不明であったが, 主治医が抗菌薬投与前に培養検査を依頼したため起因菌の特定が可能となった。感染経路は不明であるが, 咽頭に保菌されていた本菌が, 中耳へ移行し感染症を発症したと推定される。

また, 本菌は多くの薬剤に感性を示すのが特徴であ

り, 第一選択薬として最も有効な抗菌薬はペニシリンで, マクロライド系抗菌薬も有効と言われている<sup>11</sup>。しかし, ST合剤には耐性を示し, またマクロライド系抗菌薬やニューキノロンにも耐性を示す株の存在を認めた報告もある<sup>11,12</sup>。そのため耐性菌も考慮し薬剤感受性検査を行うことが必要である<sup>11,12</sup>。

今回, 先行投与された Cefmenoxime と Cefcapene は, 使用したドライプレートに採用されていなかったため感受性試験は行っていないが, 第三世代セファロスポリンが感性的で, 症状の改善も見られたので, 抗菌薬を変更することなく治療は続けられた。その後, 耳漏は消失し鼓膜形成手術を受けるに至った。

*Coryneform bacteria* は, 本症例のように感染症の起因菌になるケースもあり, 患者背景や臨床症状から *Coryneform bacteria* が起因菌と疑われる場合は, 注意深く同定検査をおこなわなければならない。

#### VI. 結語

慢性中耳炎患者の耳漏から検出された *Arcanobacterium haemolyticum* の一例を経験した。*Coryneform bacteria* が起因菌と疑われる感染症は, 本菌の存在も視野に入れて培養時間を延長すること, きめ細かなコロニーの観察を行うことが肝要であり, 菌種同定には, カタラーゼ試験, 適切な同定キットの使用, および逆CAMP試験を実施して総合的に判断することが重要である。

#### 謝辞

今回, 御指導いただいた獨協医科大学越谷病院・耳鼻咽喉科の田中廣広先生と吉村剛先生に感謝いたします。

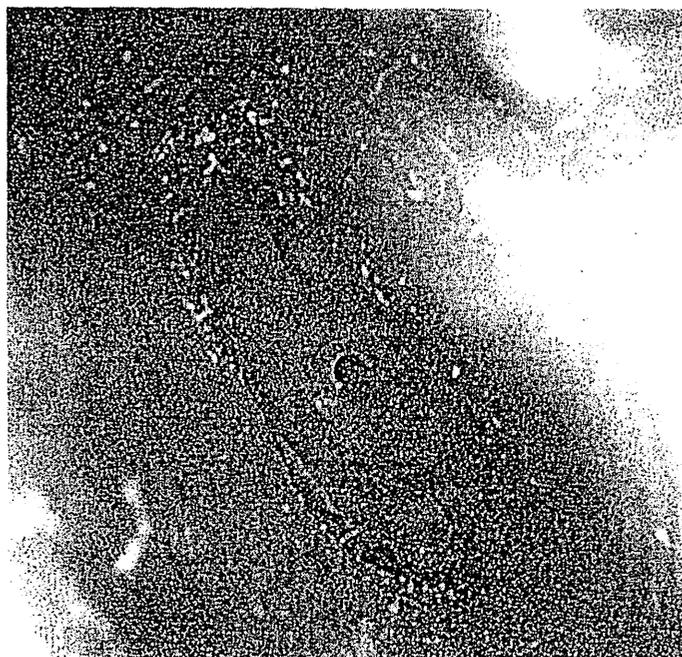


図5 2012年11月, 中耳ファイバースコープ施行. 抗菌薬の投与で耳漏の分泌はなくなったが, やや湿った感じがある.

#### 文 献

- 1) 中村 彰 宏: *Coryneform bacteria Arcanobacterium haemolyticum* の 検 査 法. *Bacterial Infection Note*, Vol.1, SYSMEX学術部, 神戸, 2012
- 2) 大橋清文: 最近話題の細菌トップ12—珍しい細菌と巡り逢うコツとノウハウを伝授します—④ *Arcanobacterium haemolyticum*. *Medical Technology*, 40:513-520, 2012
- 3) 村橋茂樹, 大神敬子, 山田欣宏, 関洋之, 手塚雄介ほか: 胸水より *Arcanobacterium haemolyticum* を検出した1症例. *日本臨床微生物学会誌*, 18:20-24, 2008
- 4) 精美和香, 福岡喜美代, 根ヶ山清, 高橋雅文, 山本直子ほか: 血液培養から *Arcanobacterium haemolyticum* が検出された1症例. *日本臨床微生物学会誌*, 23:29-33, 2013
- 5) 中村彰宏, 福田砂織, 藤本宜子, 阿部教之, 松谷日路子ほか: 生化学同定キットにて *Corynebacterium diphtheriae* と誤同定した *Arcanobacterium haemolyticum* による扁桃周囲膿瘍の1症例. *医学検査* 60:558, 2011
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute. M45-A2, 2012
- 7) 戸口明宏, 大塚喜人, 高見真美, 高木理江, 山田智ほか: ドライプレート「榮研」を用いた *Corynebacterium* 属の MIC測定法. 第21回日本臨床微生物学会総会プログラム・抄録集, 204, 2010

## 電撃性紫斑とDICを伴った *Capnocytophaga canimorsus*による敗血症の一例

獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

山本 芳尚 稲垣あかり 島村 明花  
矢澤 淳子 飯草 正実 永野 栄子  
柴崎 光衛 春木 宏介

(平成26年9月8日受付/平成26年11月22日受理)

### (Key words)

*Capnocytophaga canimorsus*

咬傷

電撃性紫斑

敗血症

### はじめに

*Capnocytophaga canimorsus* (以下*C. canimorsus*) はイヌ、ネコの口腔内常在菌の一種<sup>1)</sup>で、ヒトには咬傷、掻傷部位から感染し、極めて稀ではあるが急激な経過を辿り、敗血症を発症するといわれている<sup>2)</sup>。今回われわれは、電撃性紫斑と播種性血管内凝固症候群(DIC)を伴った*C. canimorsus*による敗血症の一例を経験したので報告する。

### I. 症例

患者:60歳男性。

主訴:発熱, 全身倦怠感。

既往歴:平成18年に縦隔良性腫瘍の摘出。

喫煙歴:20本/日×30年。

飲酒歴:機会飲酒。

現病歴:平成22年10月2日, 飼い犬に右手手背を咬まれた。2日後, 39°Cの発熱と全身倦怠感を認め, 近医を受診した。その後, ショック,

電撃性紫斑, 血小板減少などの急性増悪のため, 獨協医科大学病院救命救急センターへ搬送となった。

### II. 入院時現症

意識:JCS I -2, 体温:38.4°C, 脈拍:120/分(整), 血圧:92/54, 頭頸部:眼瞼結膜貧血・眼球結膜黄疸なし, 眼瞼結膜点状出血なし, 胸部:呼吸音左右差なし, 心雑音なし, 腹部:平坦・軟, 圧痛なし, 四肢:両下腿浮腫なし, 全身に電撃性紫斑を認めた(図1)。

### III. 入院時検査所見

AST 286U/L, ALT 78U/L, UN 46mg/dL, CRE 5.09mg/dL, CRP 9.21mg/dLと高値を示し, 肝・腎機能障害と高度の炎症反応を認めた。また, 血小板の著明な減少とFDPの増加からDICの合併が強く疑われた。一方, 電撃性紫斑の影響から筋肉組織が破壊され, CKとミオグロビン(MYO)が高値となった(表1)。

### IV. 臨床経過

犬咬傷による敗血症を疑い, 血液培養2セットを採取後, 直ちにMeropenem, Vancomycin, Clindamycinおよび免疫グロブリンの投与を開始した。その後, 容態は一時的に落ち着いたが, 第9病日に再度発熱があり, カテーテル感染を疑った。また,

### Case of Septicemia due to *Capnocytophaga canimorsus* with purpura fulminans and disseminated intravascular coagulation(DIC)

Yoshitaka YAMAMOTO, Akari INAGAKI, Haruka SHIMAMURA, Junko YAZAWA, Masami IIGUSA, Fiko NAGANO, Mitsuei SHIBAZAKI, Kosuke HARUKI

(Department of Clinical Laboratory, Dokkyo Medical University Koshigaya hospital)

獨協医科大学越谷病院 (〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50)

表1 入院時検査所見

生化学			血液		
AST	286	U/L	WBC	4.70	× 10 <sup>9</sup> /L
ALT	78	U/L	NEUTRO	73.8	%
ALP	151	U/L	LYMPHO	20.7	%
LD	1,301	U/L	MoC	4.9	%
GGT	52	U/L	EOSINO	0.4	%
T-Bil	1.3	mg/dL	RBC	3.23	× 10 <sup>12</sup> /L
TP	4.9	g/dL	Hb	11.3	g/dL
Alb	2.3	g/dL	Ht	34.2	%
Na	128	mEq/L	PLT	10	× 10 <sup>9</sup> /L
K	4.4	mEq/L	凝固		
Cl	96	mEq/L	PT	32.0	sec
UN	46	mg/dL	APTT	139.4	sec
CRE	5.09	mg/dL	Fbg	232	mg/dL
CRP	29.21	mg/dL	P-FDP	>80.0	μ g/mL
CK	6,293	U/L	D-dimer	>30.0	μ g/mL
MYO	20,203	ng/mL	AT-III	29	%

MYO: ミオグロビン

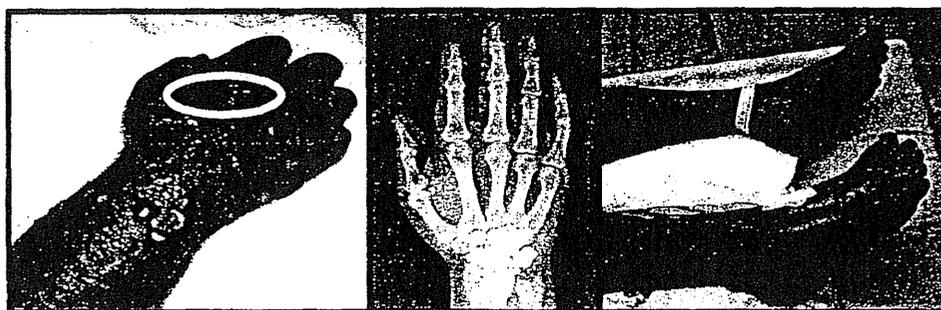


図1 四肢の電撃性紫斑と右手の엑스線画像

右手の黄色丸内が飼犬に咬まれた部分(左)。엑스線画像では骨に異常は認めなかった(中)。両足の電撃性紫斑(右)。

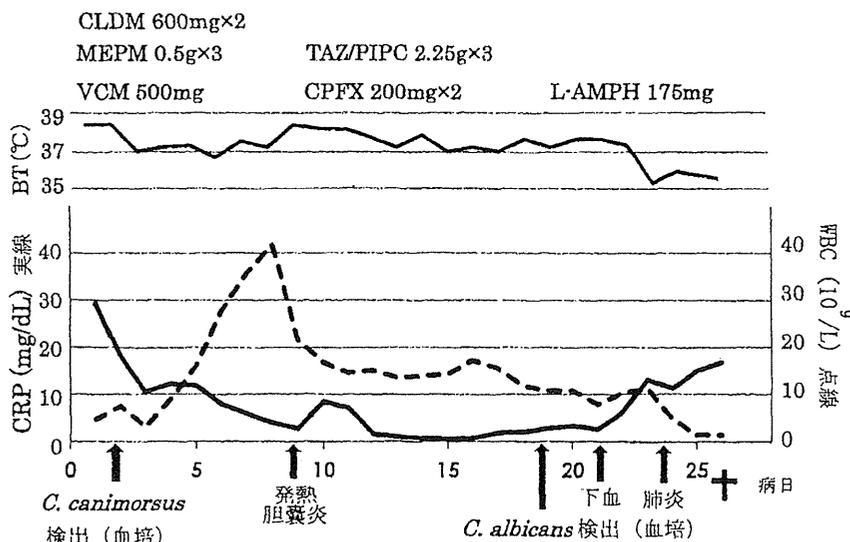


図2 臨床経過

腹部超音波画像から胆嚢炎の合併も考え、抗菌薬をTazobactam/PiperacillinとCiprofloxacinに変更した。第19病日には血液培養から*Candida albicans*が検出されたためLiposomal amphotericin Bの投与を開始した。同時期に、消化管出血を起こし、以後大量の下血が続いた。連日、血液製剤の投与で小康状態が保たれていたが、第24病日、胸部エックス線画像で両側肺浸潤影が出現し、LDとβ-D-グルカンが高値となりニューモシチス肺炎を疑いペンタミジンイセチオン酸塩投与となった。第26病日、消化管出血に伴い血小板が急激に減少しショック状態に陥り死亡した(図2)。

#### V. 細菌学的検査

入院2日目、血液培養(バクテアラート3D:シスメックスバイオメリュー)が陽性になり、ボトルからの直接グラム染色で紡錘状のグラム陰性桿菌を認めた(図3)。5%炭酸ガス培養72時間でチョコレート寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)に微小なコロニーが確認できた(図4)。市販同定キット(IDテスト・HN-20ラビット:日水製薬)では*Capnocytophaga* spp.と同定され、菌種確定には至らなかった。*Capnocytophaga*属のヒト・動物由来株の鑑別にはオキシダーゼとカタラーゼが重要で、前者が陰性、後者が陽性である<sup>1)</sup>。本菌はオキシダーゼとカタラーゼがい

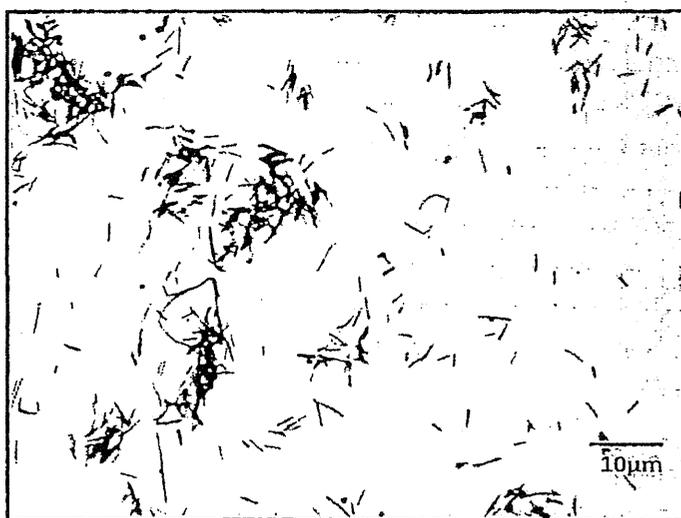


図3 血液培養ボトルからのグラム染色像(×1000)

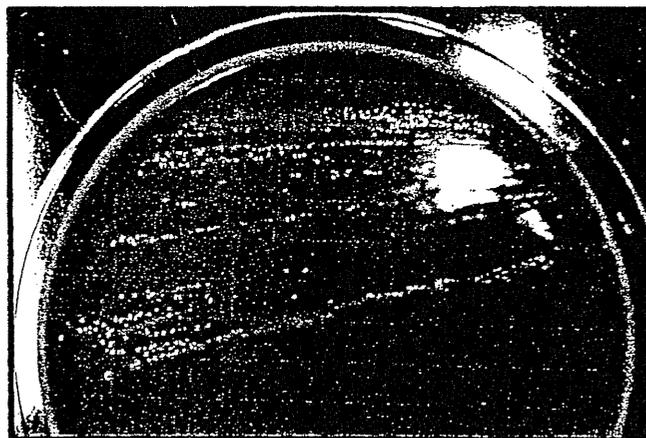


図4 チョコレート寒天培地のコロニー像(35°C72時間5%炭酸ガス培養)

ずれも陽性だったため、イヌ由来の菌と推測した。後日 16S rRNAの塩基配列から*C. canimorsus*と99.9%の相同性が得られた。

薬剤感受性試験は、CLSI M45 A-2<sup>3)</sup>に従いストレプト・ヘモサプリメント「栄研」(栄研化学)を添加したドライプレート「栄研」(DO-07獨協オリジナルプレート：栄研化学)を用いて、微量液体希釈法で測定した。しかし、発育がみられず、KBディスク法(栄研化学)

で再測定した。判定カテゴリーはCLSI M100-S18<sup>4)</sup>の*Haemophilus*属で代用し、判定した薬剤のうちGM以外の抗菌薬に感受性を示した(表2)。また、β-ラクタマーゼは非産生株であった。

## VI. 考 察

*Capnocytophaga*属は、現在8種類が確認されている。その内、イヌ・ネコの口腔内常在菌である*C. canimorsus*と*C. cynodegmi*は、稀に敗血症やDICの起因菌となるといわれている<sup>1), 5)</sup>。SUZUKIら<sup>5)</sup>の報告では、一般家庭で飼育されているイヌ・ネコが*C. canimorsus*と*C. cynodegmi*の両方あるいはいずれか一方を保有する割合が、イヌでは92%、ネコで86%と非常に高い。国内ではイヌ1300万頭、ネコ1400万頭が飼育されており、感染源となる動物は日常生活の中でごく身近な存在である<sup>6)</sup>。しかし、感染症の報告例は少なく、本邦においても2002年以降2009年までに14例(表3)であり、死亡率が42.1%と極めて高い<sup>7)</sup>。本症例も搬送時、すでに多臓器不全に陥っていた。血液培養から*C. canimorsus*が検出されたのは入院時の1回(2セット)のみで、抗菌薬の投与で菌は速やかに消失した。しかし、全身に重篤なダメージがあり、残念ながら救

表2 薬剤感受性成績

抗菌薬	判定
Ampicillin	S
Cefazolin	S
Cephalexin	S
Ceftriaxone	S
Meropenem	S
Gentamycin	R
Erythromycin	S
Clindamycin	S
Levofloxacin	S
Ciprofloxacin	S

表3 本邦における*C. canimorsus* 感染症報告例

報告年	性別・年齢	感染動物・経路	主な症状	予後
2002	女・90代	猫・咬傷	意識障害	死亡
2004	男・60代	猫・搔傷	敗血症	死亡
2004	男・40代	猫・咬傷	敗血症	回復
2006	女・70代	犬・咬傷	敗血症, DIC, 多臓器不全	回復
2006	男・60代	不明	敗血症, DIC	死亡
2007	女・70代	犬・咬傷	敗血症, 髄膜炎, 意識障害	回復
2007	女・50代	猫・搔傷	敗血症, 嘔吐	死亡
2008	男・60代	犬・咬傷	敗血症, DIC, 黄疸, 多臓器不全	死亡
2008	男・50代	犬・咬傷	敗血症, DIC	回復
2008	男・40代	犬・咬傷	敗血症, DIC	回復
2008	男・70代	犬・咬傷	発熱, 創部発赤	回復
2009	男・70代	猫・搔傷	敗血症	死亡
2009	男・70代	猫・搔傷	敗血症, DIC	回復
2009	女・50代	不明(犬)	雷撃性紫斑, 四肢末梢壊死	回復

命することはできなかった。

一般的に電撃性紫斑病とは、四肢遠位部の虚血性壊死で、二股以上が同時に侵され、近位の動脈閉鎖を伴わないもの、と定義されている<sup>8), 9)</sup>。原因としては、①心原性ショックなどの血流低下、②麦角中毒やRaynaud症候群などの血管攣縮、③真性多血症や寒冷凝集素などの小血管閉塞、④ヘビ咬傷、⑤感染症などがある<sup>8), 9)</sup>。本症例の⑤は急性感染性電撃紫斑病と呼ばれ、敗血症性ショックの稀な合併症である。発症機序は、血流低下、DIC (特にプロテインCとプロテインSの関与)、免疫学的異常であるが、世界的にも症例数は300例ほどしかなく、いまだ十分に解明されていない<sup>8), 9)</sup>。

原因微生物はブドウ球菌、腸内細菌、嫌気性菌といった一般細菌のほか、アスペルギルス、マラリア、リケッチアおよび水痘ウイルスといった様々な微生物が報告されている<sup>9)</sup>。

カリフォルニアのレビューでは、原因微生物は *Neisseria meningitidis* が36%と最も多く、次いで *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* が11%であったと報告している<sup>10)</sup>。

主症状は、発熱 (38℃以上)、ショック、DICである<sup>9)</sup>。急性期DIC診断基準では血小板数が $80 \times 10^9/L$ 以下、FDPが $25 \mu g/mL$ 以上であるが、本症例は血小板数が $10 \times 10^9/L$ 、FDPが $80 \mu g/mL$ 以上でこの条件を満たしていた。すでに多臓器不全を伴っている場合は、肝・腎機能も異常値を示す。また、四肢が虚血性壊死を起こすとCKとLDが高値となる。本症例はまさにその状態であった。

一方、本菌は発育が遅く、培養同定が困難な場合もある<sup>11, 12)</sup>。また、菌が存在していても血液培養装置が陽性シグナルを示さないという報告もあり<sup>12)</sup>。臨床側が *Capnocytophaga* 感染症を疑う場合は、必ず、細菌検査室に目的菌情報を伝えるべきである。細菌検査室では本菌疑いの検体が届いたら、速やかに培養検査を実施することは言うまでもない。特にチョコレート寒天培地による炭酸ガス培養は必須で、最低72時間以上培養することが重要である。検体のグラム染色で、紡錘状のグラム陰性桿菌が確認できれば、本菌の可能性が高いので直ちに臨床側に連絡する。また、血液培養の場合、ボトルが陽性にならなくても、培養72時間以降、積極的にサブカルチャーを実施するべきである<sup>12)</sup>。薬剤感受性検査は、微量液体希釈法では発育しない場合もあるので、ディスク拡散法を併用するのが望ましい。

治療は、創部に対するしっかりと洗淨、エックス線での画像評価、高気圧酸素療法、場合によっては

四肢の切断も視野に入れる。予防としてβ-ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬の経口投与があげられる<sup>13)</sup>。

## VII. 結 語

*C. canimorsus* 感染は本邦では報告が少なく、人畜感染症として認識が薄いと思われる。そのため今後も本菌の存在を認識し、動物咬傷の際の情報など、速やかに検査室に伝わるシステムの構築と、検査室が積極的に臨床側に情報提供を求める姿勢が必要と考える。

## 謝 辞

本症例の報告にあたり、ご指導いただいた獨協医科大学病院・救命救急センターの大西俊彦先生、感染制御センターの吉田敦先生、岡本友紀先生、感染制御・臨床検査医学の養沼昭先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Brenner D.J., Hollis D.G., Fanning, G.R., : *Capnocytophaga canimorsus* sp. Nov. (Formerly CDC Group DF-2). a cause of localized wound infection following dogbite, J Clin Microbiol, 27:231-235, 1989
- 2) Valtonen M., Lauhio A., Carlson P., : *Capnocytophaga canimorsus* septicemia: fifth report of a cat-associated infection and five other cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 14:520-523, 1995
- 3) CLSI M45-A2: Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline—Second Edition. 2010
- 4) CLSIM100-S 18: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing : Eighteenth Informational Supplement. 2008
- 5) Suzuki M., Kimura M., Imaoka K., : Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* and *Capnocytophaga cynodegmi* in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. Vet Microbiol., 144(1-2) :172-176, 2010
- 6) 一般社団法人ペットフード協会ウェブサイト. <http://www.petfood.or.jp/data/chart2008/>
- 7) 鈴木道雄 : イヌネコ咬傷と *Capnocytophaga canimorsus* 感染症. モダンメディア, 56:71-77, 2010
- 8) 久保健児, 千代孝夫 : 電撃性紫斑病. 日集中医誌, 16: 13-15, 2009.
- 9) 久保健児, 千代孝夫, 岡本洋史, 松島暁 : 電撃性紫斑病の臨床的検討. 感染症誌, 83:639-646, 2009.
- 10) Childers B.J., Cobanov B., : acute infectious purpura

fulminans a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. American surgeon, 69:86-90, 2003.

- 11) 菊池一美: *Capnocytophaga canimorsus*による菌血症の1症例. 日本臨床微生物学会誌, 15:9-14, 2005
- 12) 古谷明子, 吉田里美, 大楠清文: 自動血液培養で陽性シグ

ナルを呈しなかった*Capnocytophaga canimorsus*による敗血症の1症例. 日本微生物学会誌, 20(3):182-187, 2010.

- 13) 高橋春樹, 出口義純, 阿部勝: *Capnocytophaga canimorsus*による敗血症・多臓器不全の一救命例. 日救急医学会誌, 20:226-231, 2009.

## 症 例

## デング熱罹患後にうつ状態が遷延化し脱毛を伴った1例

<sup>1)</sup> 獨協医科大学越谷病院感染制御部, <sup>2)</sup> 同 臨床検査部, <sup>3)</sup> 医療法人興生会相模台病院薬剤部,  
<sup>4)</sup> 国立感染症研究所ウイルス第一部

日谷 明裕<sup>1)2)</sup> 山谷 和花<sup>3)</sup> 党 雅子<sup>2)</sup> 叶 一乃<sup>2)</sup>  
 本田なつ絵<sup>1)2)</sup> 高崎 智彦<sup>4)</sup> 春木 宏介<sup>1)2)</sup>

(平成26年12月12日受付)

(平成27年2月20日受理)

Key words: dengue, depression, alopecia

## 序 文

感染症罹患後の合併症として一般にギラン・バレー症候群, 急性散在性脳脊髄炎などがよく知られており, また重症急性呼吸器症候群 (SARS) 罹患後の患者にうつ状態と関節痛が遷延化し職場復帰が困難な症例が報告されている<sup>1)</sup>. 症状がそれほど強くはないがインフルエンザの罹患後に体力低下, 倦怠感が出現することは診療上しばしば遭遇する. デング熱では罹患後の急性散在性脳脊髄炎は流行地ではよく知られており, 我が国においても報告例がある<sup>2)</sup>. また流行地では横断性脊髄炎も報告されている<sup>3)</sup>.

デング熱罹患後のうつ状態に関しては流行地では特によく知られている. 成書においてもデング熱の場合, 回復期に倦怠感, 無気力, 易疲労感, うつ状態などが遷延化することがあると記載されている<sup>4)</sup>. さらに脱毛の出現も報告されている<sup>5)</sup>. これらの症状が quality of life (QoL) を低下させることは明らかであるが正確に計算を行った調査はマレーシアの Lum らの研究のみである<sup>6)</sup>. 流行地とは異なり, 我が国ではデング熱罹患後のうつ状態についてはあまり認識がない.

今回, 我々はデング熱罹患後に上記症状と胃腸症状が遷延化し Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI) と Proton Pump Inhibitor (PPI) の投与が必要であった1例を経験した. デング熱の流行地からの帰国者にうつ状態がみられた場合には, 本症例と同様の病態である可能性がある. 治療方針の決定および QoL の改善につながると考えられるため, その経過を報告する.

## 症 例

症例: 42歳, 女性.

別刷請求先: (〒343-8555) 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50  
 獨協医科大学越谷病院感染制御部 日谷 明裕

平成27年3月20日

職業: 会社員.

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 2010年7月22日~28日にインドネシアのバリ島に滞在した. 滞在地はバリ島のみでありロンボク島その他に滞在していない. 現地では山間部にて昼間に蚊に数カ所刺されたことを覚えている. 29日に39℃の発熱あり聖隷横浜病院トラベルクリニックを受診した. デング熱迅速診断キットにてIgM陽性のため同疾患を疑い入院となった.

入院時身体所見: 体温39.5℃, 顔面の軽度浮腫あり, 体幹に紅色の発疹あり, 肝脾は触れず.

入院時検査所見: Table 1に示す.

経過: 国立感染症研究所ウイルス第一部に検査を依頼しデングウイルス非構造タンパク-1 (NS-1) 抗原陽性 (BioRad), リアルタイム RT-PCR 陽性<sup>7)</sup>でデング熱と診断した. 治療は補液とアセトアミノフェン内服のみにて対症療法を行った. 発熱, 皮疹は徐々に消退し, また第4病日より出現した掻痒感も self-limited に軽快し7月29日に退院となった.

退院後, うつ状態, 早朝覚醒と不眠, 易疲労感, 集中力の低下, 精神運動性の焦燥, 胃腸症状を認め2週間以上継続した. そのためエチゾラム, 補中益気湯, オメプラゾールを投与するも効果がなかった. 上記の症状以外では, うつ病性障害の診断基準の重要な項目である「興味の喪失」に関して, 問診上はある程度認められた. しかし9月下旬に韓国旅行をされており, 客観的に症状として「興味の喪失」の存在が疑われるも断定はできなかった. さらに9月に脱毛が出現した.

10月より心療内科よりデュロキセチン塩酸塩40mg/日の投与が開始され, かろうじて勤務も可能となった. その後心身ともに全般的に体調は不良であった. 2011年7月に肉親の死を経験されたが, 症状は

Table 1 Laboratory study at admission

WBC	1130/μL	AST	166 IU/L
Neutrophil	44.2 %	ALT	86 IU/L
RBC	$401 \times 10^4 / \mu\text{L}$	γ-GTP	38 IU/L
Hb	11.9 g/dL	ALP	119 IU/L
Ht	36 %	BUN	8.1 mg/dL
Plt	$6.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$	Cre	0.62 mg/dL
CRP	0.7 mg/dL	thin blood smears for malaria	Negative
Rapid dengue antibody test	IgM positive	NS-1 antigen test*	Positive
(Standard Diagnostics, Korea)	IgG positive	RT-PCR*	DENV-1

\*NS-1 antigen test and RT-PCR were performed by the Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

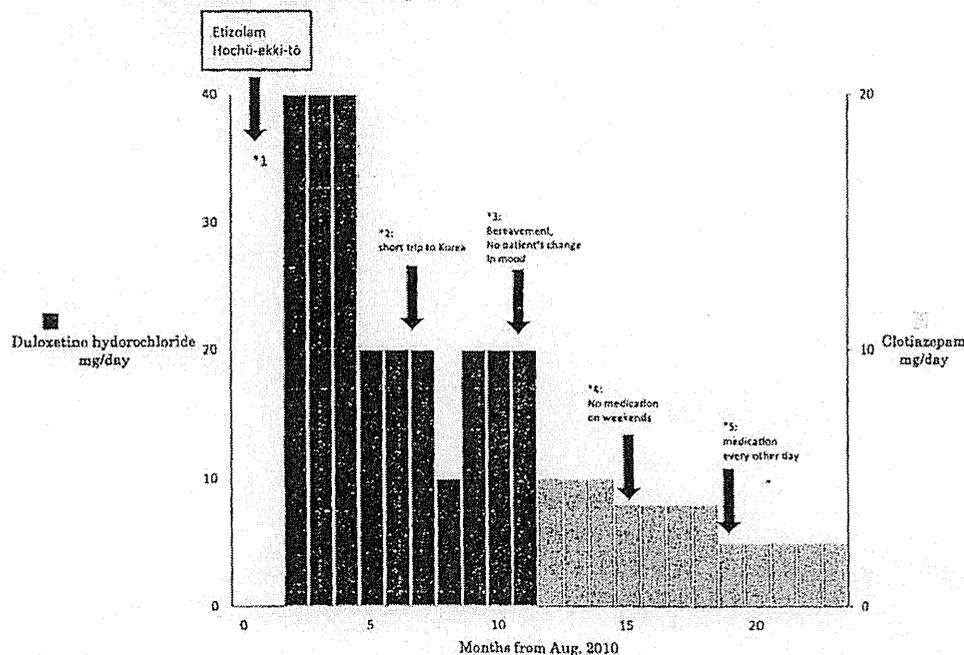
Fig. 1 Gradual improvement in mood and dosage of duloxetine and clonazepam. The daily dosage was steadily reduced over 23 months.

\*1: The patient returned to work. \*2: She took a trip to Korea with friends for 4 days.

\*3: Although her father died, she didn't undergo a change of mood.

\*4: She stopped the medication on weekends.

\*5: She took the medication every other day.



大きくは変化しなかった。デュロキセチン塩酸塩は2011年8月まで継続された。その後はクロチアゼパムの頓用に変更し2011年11月より平日のみ内服、2012年7月より2日に一度程度の内服となり、それ以後の経過は良好である (Fig. 1)。2012年3月に施行された上部消化管内視鏡では萎縮性胃炎を認めるのみであった。

#### 考 察

本症例では性格はもともと明朗な方であり家庭環

境、職場環境も特に症状を誘発するようなエピソードを認めず、デング熱罹患が発症の誘因となった可能性が高い。大うつ病の診断基準に照らし合わせると<sup>8)~10)</sup>、診断基準となる9項目のうち、抑うつ気分、早朝覚醒と不眠、外來受診時に観察された客観的な精神運動性の焦燥、易疲労感、集中力の低下の5項目は本症例に明らかに認められた。職務は企業における電話対応であったが、服薬なしでは職務遂行が困難であり職業的な機能障害を引き起こしていると評価された。した

がって大うつ病と診断できた。重症度に関しては日本うつ病学会ガイドライン<sup>9)</sup>はDSM-IV-TRの基準を用いているが、これによると上記項目の5つを満たすのみであるが、家事と職務を行うにあたって通常ではない努力が必要であり軽症と評価された。このように明らかに生活に支障をきたしており、かつ病状は抗うつ薬に反応し改善しているためうつ病のファクターが確実に存在したと考えられる。

デング熱後のうつ状態は流行地では非常によく知られている。うつ状態と原疾患との関連付けが完全に特定できないところが診断確定において難しい。マレーシアのLumらは207名のデング熱患者のQoLをEuroQol visual thermometer scaleにて算定し最低で健康時の40%に低下し、損なわれた期間は入院日数、発熱の続く期間より有意に長いと報告している<sup>9)</sup>。旅行者のデング熱の場合も同様に経過する可能性があり解熱後のケアが必要となることもあり得る。診療にあたる医師はこれについて知識をもっていることが望ましい。

類縁の疾患であるチクングニア熱においても罹患後のうつ状態の報告がある<sup>10)11)</sup>が、デング熱後のうつ状態は流行地において前者に比較して圧倒的によく知られている。デングウイルスはアルボウイルスの中ではヒトに対して最も深刻な禍因となるため、診療にあたる医師は特にデング熱後のうつ状態に注意を払う必要がある。

本症例では、デング熱罹患後の上記症状を改善するための対症療法についての報告が少なく、治療は手探りの状況であった。十分な休養、マイナートランキライザーにて効果が不十分な場合は早めに心療内科にコンサルテーションを行うことが望ましいと考える。

今回、我々はデング熱罹患後にうつ状態と胃腸症状が遷延化しSerotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI) とProton Pump Inhibitor (PPI) の投与が必要であった1例を経験した。デング熱後のうつ状態は流行地では知られているが、我が国ではあまり認識されていないため、流行地からの帰国後診療の際に注意する必要がある。また2014年より国内における感染症例も増加しているため、ヒトスジスカの活動時期の発熱エピソードに引き続いてうつ状態や脱毛などの症状が出現した場合は、デング熱に関連した病態である可能性を考慮するなど、一般医療機関の医師への啓蒙も必要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1) International Society for Infectious Diseases. Pro/AH>Severe acute respiratory syndrome, sequelae-Canada (TO). 2010-9-2. ProMED-mail,

Archive Number: 20100902.3139 (2014年12月8日アクセス)

2) Yamamoto Y, Takasaki T, Yamada K, Kimura M, Washizaki K, Yoshikawa K, et al. : Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. *J Infect Chemother* 2002; 8 (2) : 175-7.

3) de Sousa AM, Alvarenga MP, Alvarenga RM : A cluster of transverse myelitis following dengue virus infection in the Brazilian Amazon region. *Trop Med Health* 2014; 42 (3) : 115-20.

4) Vaughn DW, Barrett A, Solomon T : Flaviviruses (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). In : Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 7th ed. CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER, Philadelphia, 2010; p. 2144-5.

5) Nimmannitya S : Dengue and dengue haemorrhagic fever. In : Cook GC, Zumla AI, eds. *Manson's Tropical Diseases* 22th ed. SAUNDERS ELSEVIER, London, 2009; p. 753-61.

6) Lum LCS, Suaya JA, Tan LH, Sah BK, Shepard DS : Quality of life of dengue patients. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 (6) : 862-7.

7) Ito M, Takasaki T, Yamada K, Nerome R, Tajima S, Kurane I : Development and evaluation of fluorogenic TaqMan reverse transcriptase PCR assays for detection of dengue virus types 1 to 4. *J Clin Microbiol* 2004; 42 : 5935-7.

8) Reus VI : Mental disorders. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th ed. McGraw-Hill, New York, 2005; p. 2553-6.

9) Bickley LS, Szilagyi PG : The nervous system: mental status and behavior. In : Bickley LS, Szilagyi PG, eds. *Bate's Guide to Physical Examination and History Taking* 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; p. 573-93.

10) 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会. II. 大うつ病性障害2012 Ver.1. 日本うつ病学会治療ガイドライン. <[http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood\\_disorder/img/120726.pdf](http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/120726.pdf)> (2015年2月2日アクセス)

11) Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. : Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009; 4 (11) : e7800 Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771894/pdf/pone.0007800.pdf>.

12) Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C : Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Muscu-*

A Case of Dengue Fever and Subsequent Long-lasting Depression Accompanied by Alopecia in a Japanese Traveler Returning from Bali, Indonesia

Akihiro HITANI<sup>1)2)</sup>, Waka YAMAYA<sup>3)</sup>, Masako TO<sup>4)</sup>, Ichino KANO<sup>3)</sup>, Natsue HONDA-HOSONO<sup>1)2)</sup>,  
Tomohiko TAKASAKI<sup>1)</sup> & Kosuke HARUKI<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Infection Control and <sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, <sup>3)</sup>Department of Hospital Pharmacy, Sagamidai Hospital, <sup>4)</sup>Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases

Recovery from dengue fever is generally rapid and uneventful. However, recuperation is often prolonged and may be accompanied by noticeable depression. We present herein on a traveler to Indonesia who developed long-lasting depression after the classic symptoms of dengue fever such as fever, arthralgia, and macropapular rash had resolved.

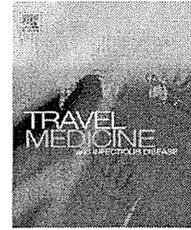
A previously healthy 42-year old Japanese woman presented to the Travel Clinic of Seirei Yokohama Hospital with complaints of 4 days of fever, joint aches, bone pain, and a macropapular rash on her torso. She had returned from Bali 5 days previously. During her 1-week stay, one day was spent in rural, mountainous areas where she was exposed to several mosquito bites. The 1st serum sample collected 4 days after the disease onset gave positive result in the rapid dengue IgM antibody test and the rapid dengue NS1 antigen immunochromatographic test. The DENV-1 genome was detected with RT-PCR. Her 13-year old son, who had accompanied her, was also diagnosed as having dengue fever and he recovered without event. The above-mentioned symptoms resolved within one week. However, the patient suffered from prolonged depression. She also noticed loss of hair 3 months after the disease onset. Administration of a Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor and a minor tranquilizer required to allow her to lead a normal life. Although she gradually felt better, it took approximately 2 years until she had recovered completely without taking any antidepressant and minor tranquilizer.

It is a well-known fact in endemic countries that dengue fever could have an significant impact on the patients' mental well-being. However, it appears that physicians in non-endemic countries are not fully aware of the prolonged depression, which can occur subsequent to the acute illness. Follow-up consultations of returning travelers who have recovered from dengue fever should be arranged to monitor their mental and emotional states closely.

[J.J.A. Inf. D. 89 : 279~282, 2015]

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/tmid](http://www.elsevierhealth.com/journals/tmid)

# Optimal primaquine use for radical cure of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* malaria in Japanese travelers — A retrospective analysis

Shoichi Shimizu <sup>a,1</sup>, Tadashi Kikuchi <sup>a</sup>, Michiko Koga <sup>a</sup>,  
Yasuyuki Kato <sup>b</sup>, Hiroyuki Matsuoka <sup>c</sup>, Haruhiko Maruyama <sup>d</sup>,  
Mikio Kimura <sup>e,\*</sup>, for the Research Group on Chemotherapy of  
Tropical Diseases

<sup>a</sup> Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

<sup>c</sup> Division of Medical Zoology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

<sup>d</sup> Department of Infectious Diseases, Division of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

<sup>e</sup> Department of Internal Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan

Received 28 August 2014; received in revised form 25 October 2014; accepted 11 November 2014

## KEYWORDS

Primaquine;  
*Plasmodium vivax*/  
*ovale*;  
Efficacy;  
Safety;  
Japanese traveler

**Summary** *Background:* Recently, a dose of 30 mg (base) primaquine daily for 14 days is increasingly recommended for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. However, total primaquine doses, or those per body weight, are also recognized as important. In Japan, primaquine is not a licensed medicine, but has been used through the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases for >3 decades.

*Methods:* Based on clinical records submitted to the Research Group, patients with *P. vivax* and *Plasmodium ovale* malaria treated with primaquine were analyzed to determine the efficacy and safety of the antimalarial drug.

\* Corresponding author. Department of Internal Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Suwa-cho 3–6–1, Higashi-Murayama, Tokyo 189–0021, Japan. Tel.: +81 42 391 1425; fax: +81 42 391 5760.

E-mail address: [kimumiki@shinyamanote.jp](mailto:kimumiki@shinyamanote.jp) (M. Kimura).

<sup>1</sup> Present address: Health Promotion Center, Mitsubishi Electric Corporation Kamakura Works, Kamakura, Japan.

**Results:** Seventy-five *P. vivax* cases, including 3 in children, and 19 *P. ovale* cases were enrolled. Five of the *P. vivax* cases demonstrated at least one relapse despite primaquine therapy. Total primaquine doses per body weight were obtained in 4 of the 5 relapsed patients, presenting 9 malaria episodes totally, and most of the primaquine failures were caused with a total dose  $\leq 3.5$  mg/kg. Liver function disturbance was reported in 2 cases.

**Conclusion:** In order to optimize radical cure of *P. vivax*, the total primaquine dose per body weight should be considered, at least 3.5 mg/kg or even more if contracted in countries with significant drug resistance. Possibility of primaquine hepatotoxicity in chronic liver disease patients remains to be elucidated.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

*Plasmodium vivax* malaria could be a significant health hazard for travelers, owing to the possibility of repeated relapses after successful acute-stage therapy [1,2] and occasional, life-threatening complications, similar to those experienced in *Plasmodium falciparum* malaria [3,4]. According to a malaria expert, *P. vivax* infection should never be considered benign but should be regarded as pernicious [5]. Unfortunately, even modern diagnostics cannot determine the presence or absence of *P. vivax* or *Plasmodium ovale* hypnozoites (a form of the parasites that causes relapse) in the liver.

In order to eradicate hypnozoites in hepatic cells, the global standard therapy has been primaquine (an 8-aminoquinoline) at a dosage of 15 mg base (hereafter "15 mg") daily for 14 days. However, *P. vivax* relapse after standard therapy has become a concern, especially in cases contracted in Papua New Guinea [2,6,7], Thailand [8], and Somalia [9], and data showing better outcomes with higher dose regimens of primaquine for radical cure have been accumulated [3,10]. Thus, for imported *P. vivax* malaria, a higher dose regimen of 30 mg daily for 14 days has been adopted in treatment guidelines of the United States [11] and the United Kingdom [12]. In addition to the country of disease acquisition, the total primaquine dose per body weight has been increasingly recognized as important for optimizing primaquine therapy [13].

In Japan, primaquine is not a licensed antimalarial, but has been used since its introduction by the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases (hereafter referred to as the Research Group) in 1980. The Research Group has also introduced other currently or then unlicensed anti-malarials, such as chloroquine, atovaquone-proguanil (now licensed), artemether-lumefantrine, injectable quinine, and rectal artesunate [14]. Thus the Research Group has made significant contributions toward improved medical management of patients with imported malaria, as well as facilitating the licensing of medicines by analyzing and publishing clinical data regarding their use in Japan.

Previously, we have demonstrated that country of disease acquisition is a major determinant of primaquine treatment failures in *P. vivax*, based on clinical data compiled by the Research Group during 1982–1993 [6]. In this previous study, relapse rate after standard primaquine therapy was highest for malaria acquired in Papua New

Guinea (24.1%), followed by Indonesia (9.3%), Thailand (8.7%), and India (4.5%). Here we analyzed the Research Group's data on *P. vivax* and *P. ovale* cases experienced since 2003 (when the Research Group was restructured), considering total primaquine doses per body weight. Our aim was to clarify optimal primaquine regimens for radical cure of malaria, as well as the drug's safety profile when used in Japanese travelers.

## 2. Methods

### 2.1. The use of unlicensed antimalarial drugs

The Research Group was originally established in 1980, and is currently funded by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan [14,15]. The Research Group introduces and evaluates nationally unlicensed antimalarials and other medicines for use in tropical and parasitic diseases. When a new medicine is first introduced, the drug is evaluated by the National Institute of Health Sciences, Tokyo, to ensure that the drug's quality meets Japanese standards. Once their quality has been examined, the unlicensed medicines are used exclusively in 30 registered medical facilities distributed throughout Japan. Each facility obtains approval to administer the unlicensed drugs from their institutional research ethics committee. Physicians at each hospital obtain written informed consent from each patient, which clearly states that the drug is not licensed in Japan.

### 2.2. Primaquine treatment

Primaquine phosphate tablets (Durbin PLC, UK) containing 7.5 mg of primaquine (equivalent to 13.2 mg salt) were purchased from a pharmacy in London. They were stored at the Institute of Medical Science, University of Tokyo, and were provided upon request to the registered medical facilities where patients were being treated.

The Research Group requested that physicians in charge send the patient's blood sample, obtained before commencing primaquine treatment, to a specialized laboratory (Jichi Medical University) to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity [16]. Usually the physicians in charge determined the daily dose and duration of primaquine therapy, but in some cases, one of