

Metronidazole と tinidazole が効果を示さず多量のシストを 排出し免疫反応が陰性であったアメーバ赤痢の二症例

森 章夫, 月 舘 説子, 藤田 紘一郎
黒川 憲次, 小田 力, 上田 正勝

長崎大学医学部医動物学教室

牧山 和也, 末長 正弘, 江口 政則
今西 建夫, 川上 和義, 原 耕平

長崎大学医学部第二内科

Two Case Reports of *Entamoeba histolytica* with Ineffectiveness of Metronidazole and Tinidazole, Excreting a Huge Number of Cysts and Showing Negative Immunological Reactions.

Akio MORI, Setsuko TSUKIDATE, Koichiro FUJITA, Kenji KUROKAWA, Tsutomu ODA and Masakatsu UEDA (Department of Medical Zoology, Nagasaki University School of Medicine), Kazuya MAKIYAMA, Masahiro SUENAGA, Masanori EGUCHI, Tateo IMANISHI, Kazuyoshi KAWAKAMI and Kohei HARA (The 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine)

Abstract: Two cases of amoebic dysentery with ineffectiveness of metronidazole and tinidazole were reported. Patients were admitted to the hospital because of diarrhea and protein losing enteropathy. The patient of the first case was a 73-year-old man who has had diarrhea of several watery stools with mucus every day for 9 months before admission into the hospital. He has never been abroad for 9 years from 1973, and had no trouble previously. As a large number of *Entamoeba histolytica* cysts were found from his stool, tinidazole 2.0 g/day and metronidazole 1500 mg/day were given to him. Despite these treatments the number of cysts in stools did not decrease and his symptoms did not change. Therefore, dehydroemetine 45 mg/day was given for 10 days. After this treatment, the cysts of amoeba disappeared in the stool and amount of serum protein increased to the normal level without supply of albumin. The second case was a 23-year-old woman, who lives near the first patient. She has never been outside of Japan, and she has already noticed the distribution of the mucus and blood in her stools at 18

years of age, when *E. histolytica* cysts had been found at the examination of stool and metronidazole was prescribed for her, but her symptoms did not improve. Metronidazole and tinidazole were given again at age 23, because the abdominal pain and fever became severe for 2 months. As the symptoms continued, dehydroemetine 60 mg/day was given for 10 days. After this treatment, the abdominal pain disappeared and mucus and blood decreased in the stool. Immunological examination was carried out with Ouchterlony's doublediffusion test using three strains of *E. histolytica* as antigen. Reactions of the sera of both patients were all negative.

Key words: *Entamoeba histolytica*, metronidazole, tinidazole, drug resistance

Tropical Medicine, 26(2), 67-74, June, 1984

第二次世界大戦後、わが国の衛生環境の改善によって赤痢アメーバ *Entamoeba histolytica* によるアメーバ症は激減し、昭和50年代当初には年間10例前後の厚生省への届出が認められるにすぎない状態になった。その後、アメーバ症は徐々に増加しはじめたが、その原因は主として輸入感染症によるものとされていた(竹内, 1983)。ところが最近、昭和56年頃から急激にアメーバ症の患者が増加した。その特徴として、「海外渡航歴のない男性で梅毒反応陽性、不規則な生活をし、生肉を食べたことがある者」を挙げることができ、不衛生な食生活や正常でない性行為による国内感染の症例が増加しつつあることが注目されはじめた(竹内ら, 1983; 高田ら, 1984)。

一方、アメーバ症の治療として metronidazole もしくは tinidazole が現在広く使用されている(藤田, 1983)。しかし、metronidazole は副作用が多く、多くの症例で見られ、服用に堪えない場合が少なくなく(阪上ら, 1984)、また chloroquine や chinoform のような薬剤は国内で使用されない状況にあるので治療上の問題点も多い。

今回、われわれは多量のシストを排出し、免疫反応が陰性で、metronidazole や tinidazole に効果が見られない国内感染と思われる特異なアメーバ赤痢の二症例について検索する機会があったので、主として寄生虫の観点から報告したい。

症 例

症例 1: 73才、男性、会社経営、佐世保市在住。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 第二次大戦中インドネシアに従軍。昭和42年韓国、昭和46年米国、昭和47年香港、マカオ、

昭和48年西ヨーロッパ、香港に渡航。その他特記すべきことなし。

主訴: 下痢、両下肢の浮腫。

現病歴: 昭和57年6月末より1日数回、粘液の排出を主とする下痢を起こすようになった。8月に両下肢の浮腫が現われ、9月6日某病院に入院。注腸X線検査、大腸ファイバースコープ検査の結果、潰瘍性大腸炎と診断され、salazopyrin 内服と steroid 注腸療法を受けたが効果がみられなかった。また便の検査で赤痢アメーバは認められなかったが、昭和58年3月から1カ月半の間 metronidazole 500mg/日の内服をしている。しかし、粘液下痢便が持続していることと低蛋白血症のため長崎大学医学部第二内科に入院した。

入院時現症: 身長162.0cm、体重48.5kg、栄養程度、体温36.7°C、血圧114/66mmHg、脈拍90分整、貧血、黄疸およびリンパ節腫脹なし。胸部、腹部に理学的異常は認められない。両下肢の足背、脛骨前面に浮腫を認めた。

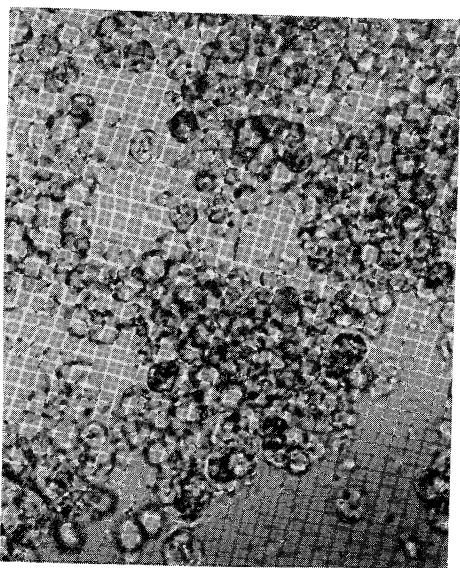
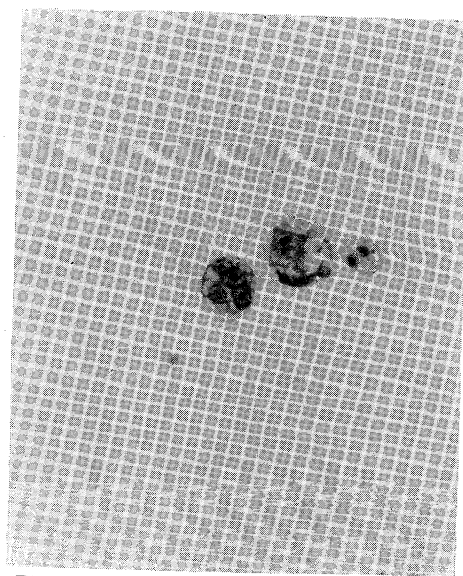
入院時検査成績: 表1に示すように軽度の貧血と好酸球増多、低蛋白血症を認めた。

糞便検査成績: 昭和58年4月28日に排出された粘液便を直接塗抹し、ヨード・ヨードカリ染色をして検鏡したところ、図1のように多数のアメーバシストが認められた。鉄へマトキシリン染色して強拡大してみると、大多数のシストが4個の核を有し、核小体が核の中央に位置することから赤痢アメーバのシストであると判断した(図2)。このシストの大きさは直径8~10 μ であった。なお生鮮標本で栄養型の検出に努めたが発見できなかった。

免疫学的検査成績: 強毒株 HM-1、弱毒株 H-303、Y-16-31の抗原を用いた寒天ゲル内沈降反応

Table 1. Summary of laboratory findings of the case 1.

Urine	not remarkable	Mucoprotein	31 mg/dl
Feces	watery	GOT	51 K.U.
Mucus	+	GPT	9 K. U.
Occult blood	+	Alkaline phosphatase	110 U.
Pathogenic bacteria	—	LAP	49 U.
Parasit eggs	—	γ -GTP	10 mu/ml
Amaeba cyst	+	Cholinesterase	0.36 Δ pH
RBC	$292 \times 10^4/\text{mm}^3$	Total Cholesterol	122 mg/dl
Hb	10.6 g/dl	Amylasre (Serum)	181 I. U./l
Ht	30.2%	Na	143 mEq/l
WBC	$4200/\text{mm}^3$	K	4.4 mEq/l
Seg.	58%	Cl	108 mEq/l
Eos.	11%	Ca	8.1 mEq/l
Ly.	29%	P	3.4 mEq/l
Mon.	2%	Ig G	497 mg/dl
Platelet	$22.9 \times 10^4/\text{mm}^3$	Ig A	127 mg/dl
Total protein	4.8 g/dl	Ig M	17 mg/dl
Albumin	74.8%	Serum-Fe	71 γ /dl
α_1 -Globulin	2.8%	U. I. B. C.	119 γ /dl
α_2 -Globulin	5.1%	CRP	—
β -Globulin	6.1%	ESR	5/15 mm
γ -Globulin	11.1%	Syphilis	—

Fig. 1. A mass of *Entamoeba histolytica* cysts from the case 1. Iodine-potassium-iodide stained ($\times 400$).Fig. 2. *Entamoeba histolytica* cysts from the case 1. Iron-haematoxylin stained ($\times 1000$).

(オクタブロー法)ではいずれの抗原に対しても沈降線は形成されなかった(図3)。

入院後経過: 図4に示すように昭和58年5月4日より tinidazole 2.0g/日, および minomycine で治療開始。5月18日より metronidazole 1500mg/日を追加投与。しかし粘液便の回数は減少せず, 依然として多数のアメーバシストを排出し続けるので(表2), 6月6日より dehydroemetine 45mg/日筋注を10日間併用した。6月9日の便ではシストが

減少し, 6月16日には全て pre-cyst であった。6月27日以降はシストは検出されなくなり, 排便回数も減ってやがて1日1回となった。これと共にアルブミンの補給を停止しても血清蛋白の低下は起きなくなり8月4日全快退院した。

症例2: 23才, 女性, 事務員, 佐世保市在住。

家族歴: 祖父がアメーバ赤痢に罹患。

既往歴: 特記すべきことなし。海外渡航歴なし。

主訴: 下痢, 粘血便。

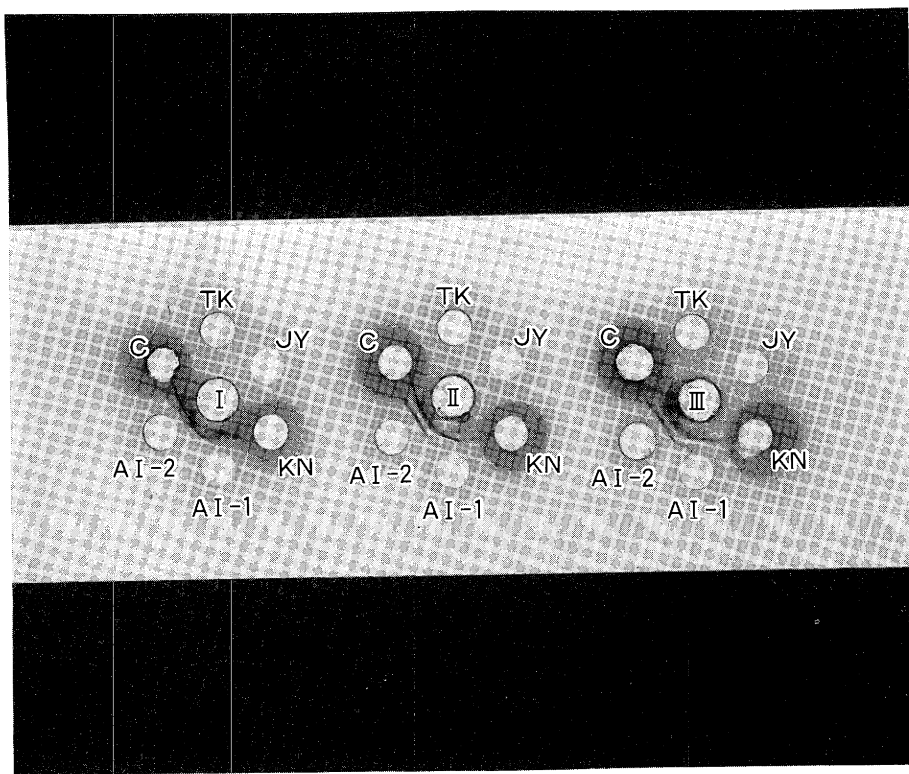


Fig. 3. Ouchterlony's double diffusoin test of the patient sera against various strains of *Entamoeba histolytica* antigen.

Antigen I : HM-1, virulent strain

II : H-303, mild strain

III : Y-16-31, mild strain

Patient serum TK : Serum from the case 1,
73-year-old man

JY : Serum from the case 2,
23-year-old woman

KN
AI - 1 } Serum from other patien
AI - 2 }

C : Saline water

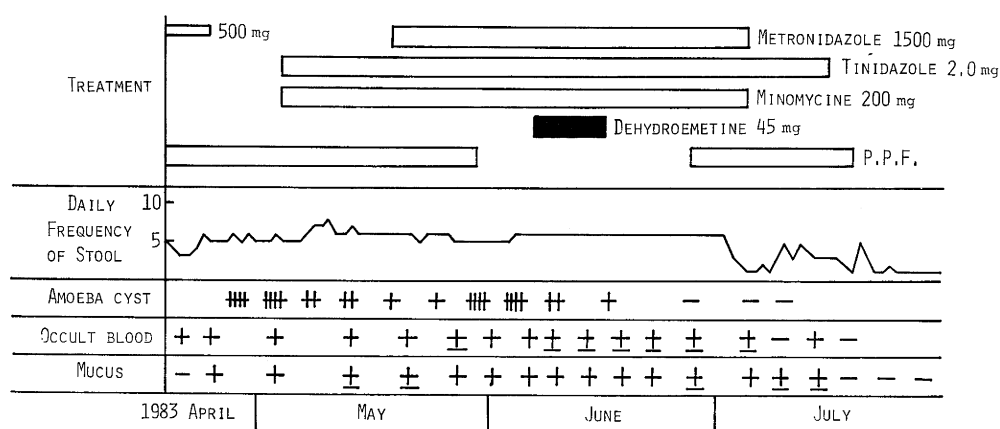


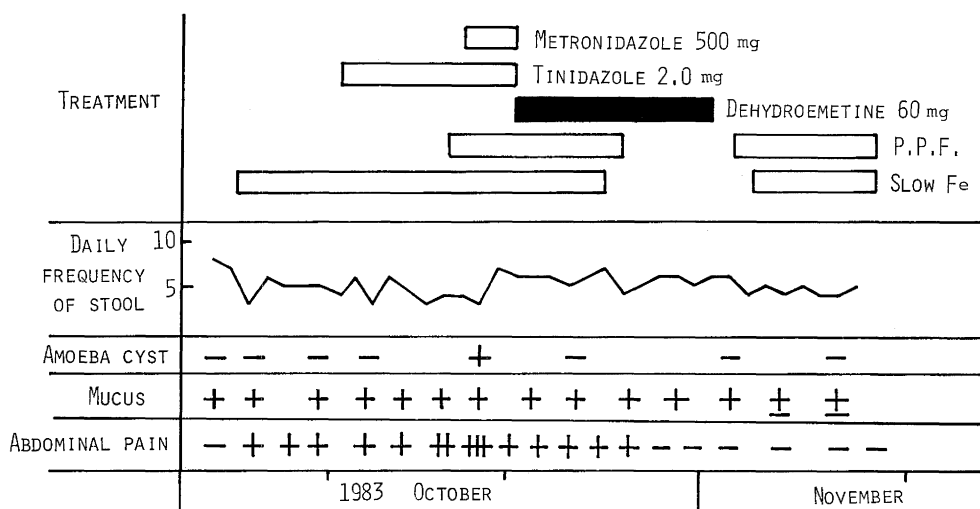
Fig. 4. Clinical course of the case 1, 73-year-old man infected with *Entamoeba histolytica*.

Table 2. Properties of stool and the density of *Entamoeba histolytica* cyst in it from the case 1

Date	Properties	No. cyst/g feces	Remarks
1983			
April 18			Admission
28	Mucus and blood stool	$> 10^6$	
2		$> 10^6$	
May 3			
6	Formed stool with mucus	340	Tinidazole 2.0 mg/day
13		110	
18		16	
25		26	
30	Mucus and blood stool	$> 10^5$	Metronidazole 1500 mg/day
June 3		$> 10^5$	
6			Dehydroemetine 45 mg/day
9	Formed stool with mucus	115	
16		39	
27		0	All pre-cyst
July 5		0	
7		0	
16			
August 4			Discharge

Table 3. Summary of laboratory findings of the case 2.

Urine	not remarkable	Mucoprotein	66 mg/dl
Feces	watery	GOT	9 K. U.
Mucus	+	GPT	5 K. U.
Occult blood	+	Alkaline phosphatase	90 U.
Pathogenic bacteria	—	LAP	27 U.
Parasite eggs	—	γ -GTP	6 mu/ml
Amaeba cyst	+	Cholinesterase	0.57 Δ pH
RBC	$389 \times 10^4/\text{mm}^3$	Total cholesterol	174 mg/dl
Hb	8.4 g/dl	Amylase (Serum)	110 I. U./l
Ht	26.8%	Na	140 mEq/l
WBC	$4900/\text{mm}^3$	K	3.3 mEq/l
Seg.	56%	Cl	101 mEq/l
Eos.	13%	Ca	8.2 mEq/l
Ly.	22%	P	3.6 mEq/l
Mon.	3%	Ig G	536 mg/dl
Platelet	$39.4 \times 10^4/\text{mm}^3$	Ig A	142 mg/dl
Total protein	5.3 g/dl	Ig M	155 mg/dl
Albumin	64.7%	Serum-Fe	24 γ /dl
γ_1 -Globulin	3.0%	U. I. B. C.	301 γ /dl
γ_2 -Globulin	8.1%	CRP	—
β -Globulin	11.4%	ESR	7/23 mm
γ -Globulin	12.8%	Syphilis	—

Fig. 5. Clinical course of the case 2, 23-year-old woman infected with *Entamoeba histolytica*.

現病歴：昭和54年7月頃より粘血便を排出するようになった。昭和55年3月某病院で潰瘍性大腸炎と診断され治療を受けたが軽快せず、低蛋白血病もあったため、長崎大学医学部第二内科に入院。検査の結果、赤痢アメーバのシストが検出され metronidazole が投与されたが軽快は得られなかった。昭和58年9月より下痢が頻繁になり、発熱を伴ったため再度入院した。

入院時現症：身長158.5cm、体重57.0kg、栄養中程度、体温36.7℃、血圧106/60mmHg、脈拍74分整。貧血、黄疸およびリンパ節腫脹なし。胸部、腹部に理学的異常なし。

入院時検査成績：表3に示すようにこの症例にも軽度の貧血と好酸球増多、低蛋白血症を認めた。

糞便検査成績：粘血便を MGL 法で処理し、沈渣をヨード・ヨードカリ染色で検鏡したが、10月19日の便に赤痢アメーバのシストの排出されているのを認めた。生鮮標本で栄養型は見いだせなかった。

免疫学的検査成績：図3に症例1と同じ抗原を用いた結果を示す。この症例もいずれの抗原に対しても沈降線を生じなかった。

入院後経過：図5に示す。昭和58年10月12日より tinidazole 2.0g/日、10月19日より metronidazole 1500mg/日で治療。10月22日より10日間 dehydroemetine 60mg/日を筋注。10月30日以後それまで続いていた腹痛がなくなり、便中の粘液の量が少なくなった。また11月8日には粘液便が排出されなくなった。アメーバのシストは10月19日以外は糞便より検出されなかった。入院期間が短かったため入院中に便通回数の減少はみられなかった。

考 察

数年前までは国内のアメーバ症は熱帯、亜熱帯で感染して帰国する輸入感染症としてとりあげられることが多かった。たしかに海外で感染し、長年月の後発症、診断される例があり(長屋, 1975; 竹内ら, 1983)、今回の症例1も昭和42年~48年の間、韓国、香港、マカオに渡っており、海外での感染の可能性をまったく否定することはできない。しかし、最後の渡航から発症まで9年間異常が全くみられなかったということで国内において感染した可能性が高いと思われる。症例2の患者は海外に出たことがなく明らかに国内での感染である。また症例1

と症例2の患者の住居は同一地区であり、この地区に共通の感染源の存在する可能性が考えられる点で注目される。

アメーバ症の治療には腸管型に chloroquine sulfate, carbarsone, chinfoform, 組織型には dehydroemetine, chloroquine diphosphate が従来用いられていた。現在、入手困難なこれらの薬品に代って metronidazole が多く用いられている。また metronidazole には腸管内シストに対し効果が落ちることと副作用の面で問題があり(渡辺, 海老沢, 1978)、今日では tinidazole が奨められている(藤田, 1983)。Desai & Bhide (1977)によれば赤痢アメーバに感染させたラットとハムスターに metronidazole を投与した結果、耐性を示した例があり、この薬剤が効果を示さない臨床例の説明ができるとしている。しかし、渡辺, 海老沢 (1978)によれば metronidazole がアメーバ性と思われる肝膿瘍で有効でなかった症例もいくつか報告が見られるが、少なくとも *in vitro* での耐性株は現在まで知られていないということである。今回われわれが報告した二症例は metronidazole および tinidazole の投与によって何らの改善がみられなかった症例であるが、*in vitro* の試験を行っていないので本症例のアメーバが正確に両者の薬剤に対する耐性株であるかどうかは不明である。アメーバを採取し培養を行ない *in vitro* で耐性株か否かを決定する必要があると思われる。

本症例の臨床経過は牧山ら(印刷中)によって別に報告されたが、両患者とも直腸には潰瘍を形成し、長期間粘血便を排出していたのにもかかわらず肝膿瘍等は合併していない。また、さらに特徴的なことはそれほど強いアメーバ赤痢の症状は示していないのかかわらず、便に驚くほど多量のアメーバのシストを排出していたということである。metronidazole や tinidazole が効果を示さないアメーバのシストがこれほど多量に排出されていたことは二次感染の可能性を考えると憂慮されることであった。そこで家族の検便を実施したが幸いシストキャリアーはいなかった。しかし、今後十分注意しておく必要があると思われる。

竹内ら (1983) は赤痢アメーバ症の診断に血清学的方法を用いることは非常に確度が高いと述べている。しかし、本症例では患者の便から多数のシスト

が検出されているのにもかかわらず、三種の異なるアメーバ株の抗原を用いて行ったゲル内沈降反応はすべて陰性の結果しか得られなかった。他の特徴と考えると、今回われわれが経験した症例のアメーバは既知のものとはかなり異ったものであることがうかがえる。

現在、われわれの教室ではこれらの症例から赤痢アメーバを実際採取し、培養して薬剤耐性の問題をはじめ寄生虫学および免疫学的に問題となった上記の数々の事項について基礎的な研究を続けるよう準備している。

結 語

- 1) 国内感染と考えられるアメーバ赤痢二例について報告した。
- 2) 両症例とも metronidazole, tinidazole の投与によって改善がみられず dehydroemetine によって治療された。
- 3) 臨床症状はさほど重篤ではなかったが、便に含まれるシストの密度は非常に高かった。
- 4) 免疫学的検査では両者とも陰性の結果しか得られなかった。

謝 辞

稿を終るにあたって赤痢アメーバ抗原を快く提供していただいた慶応大学医学部寄生虫学教室 竹内 勤博士ならびに小林正規博士、糞便の検索について御教示をいただいた大分医科大学生物学教室宮田 彬博士に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Desai, A. C. & Bhide, M. B. (1977): Effect of metronidazole on various strains of *E. histolytica* *in vivo*. Bull. Haffkine Inst., 5, 79-82.
- 2) 藤田紘一郎 (1983): 今日の治療指針, 1983年版, 160, 医学書院, 東京.
- 3) 長屋重明 (1975): アメーバ性肝膿瘍の診断と治療についての臨床経験. 医療, 29, 1222-12.
- 4) 阪上賀洋, 赤尾 満, 青木隆一, 橋本 博 (1984): 桃山病院におけるアメーバ赤痢症例: 肝膿瘍例, 難治症例を中心にして. 寄生虫学雑誌, 33 (増刊), 37.
- 5) 高田季久, 井関基弘, 木俣 勲, 加藤真由美,* 赤尾 満 (1984): 最近5カ年間に経験した赤痢アメーバ症について. 寄生虫学雑誌, 33 (増刊), 36.
- 6) 竹内 勤 (1983): アメーバ症. 病理と臨床, 10, 1421-1426.
- 7) 竹内 勤, 小林正規, 浅見敬三, 山口直人 (1983): 赤痢アメーバ症診断における血清学的方法. 日本医事新報, 3096, 28-32.
- 8) 渡辺迪男, 海老沢功 (1978): アメーバ赤痢. 日本医事新報, 2853, 14-19.