

2024年7月1日

報道機関 各位

## 日本紅斑熱治療におけるフルオロキノロン併用療法の危険性を 世界で初めて示す

### Point

- ・日本紅斑熱（※<sup>1</sup>）の治療において、フルオロキノロン併用療法の危険性を世界で初めて示した。
- ・同併用療法によって有害事象が発生する可能性が明らかとなる一方で、死亡率は改善しないことが示された。
- ・よって、日本紅斑熱の治療においてフルオロキノロンの併用療法は推奨されるべきではないと結論付けられた。

長崎大学 熱帯医学研究所 小児感染症学分野 樋泉道子准教授は、福島県立医科大学総合内科・臨床感染症学講座の山藤栄一郎教授、安田一行講師との共同研究で、日本紅斑熱治療におけるフルオロキノロン併用療法の危険性を世界で初めて示しました。日本紅斑熱の治療に関して、これまで多くの例で慣習的にテトラサイクリン系抗菌薬に加えてフルオロキノロン系抗菌薬が併用されてきました（＝フルオロキノロン併用療法、以下併用療法）。しかし、本研究でフルオロキノロン併用療法に伴う、有害事象が発生する可能性が明らかとなりました。

日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* というリケッチアの一種によって引き起こされるダニ媒介の感染症です。日本紅斑熱の標準治療に用いられる抗菌薬はテトラサイクリン系抗菌薬（TC）ですが、一部の専門家はフルオロキノロン系抗菌薬（FQ）の併用を推奨しており、これらの併用療法がよく行われてきました。しかし、これまでの研究では、死亡率を改善するという証拠は見つかっていませんでした。そして、併用療法の有害事象についての研究はありませんでした。

今回の研究の目的は、併用療法が日本紅斑熱の治療において、どのような有害事象を引き起こすかを評価することでした。国内の病院から集めたデータベースを使用して後ろ向きコホート研究（※<sup>2</sup>）を行いました。日本紅斑熱の確定診断を受けた患者を、TCのみを使ったグループ（単剤治療群）とTCとFQを併用したグループ（併用療法群）に分け、死亡率や痙攣などの合併症を評価しました。797名の患者が登録され、併用療法を受けた患者は単剤治療を受けた患者よりも年齢や重症度が高い傾向がありましたが、年齢や重症度で補正後も両群間の死亡率に有意な差は認められず、死亡率改善の点で併用療法が必ずしもより優れているわけではないことが示されました。そのほかにも、特にFQの一種であるシプロフロキサシン（CPFX）を使った併用療法では、死亡率が高くなる可能性が示されました。また、併用療法群の27.7%の患者が、FQと共に解熱鎮痛薬であるNSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）を使用されており、これは痙攣のリスクを高めることが分かりました。

これらの結果から、併用療法の有害事象について、特にCPFXを使用した併用療法は死亡率に悪影響を与える可能性や、FQとNSAIDsの併用が痙攣のリスクを高める可能性が示されました。また、既報と同様に、併用療法が死亡率を改善しないことも示されました。本研究の限界として、DPC

(Diagnosis Procedure Combination 診断群分類)に基づくデータを用いたことによる、情報の偏りや不足などが挙げられます。

本研究で有害事象の可能性が示されたこと、かつ死亡率を改善しないことから、日本紅斑熱の治療においてTCとFQの併用療法は推奨されるべきではないと結論付けられました。これは今後の日本紅斑熱の推奨治療に大きく影響し、かつ抗菌薬の適正使用の観点からも非常に重要な発見です。

本研究成果は2024年6月12日発刊の科学誌「Journal of Antimicrobial Chemotherapy」に掲載されました。

論文タイトル : Deleterious effects of a combination therapy using fluoroquinolones and tetracyclines for the treatment of Japanese spotted fever: A retrospective cohort study based on a Japanese hospital database

著者 : 安田一行(福島県立医科大学)、樋泉道子(長崎大学)、山藤栄一郎(福島県立医科大学)

論文は以下のウェブサイト(右下の二次元コード)で閲覧が可能です。

<https://academic.oup.com/jac/advance->

[article/doi/10.1093/jac/dkae192/7691365?utm\\_source=authorollfreelink&utm\\_campaign=jac&utm\\_medium=email&guestAccessKey=3544e0a5-5b86-408c-a251-f8b3ca18355a](https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkae192/7691365?utm_source=authorollfreelink&utm_campaign=jac&utm_medium=email&guestAccessKey=3544e0a5-5b86-408c-a251-f8b3ca18355a)



本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ダニ媒介性感染症の総合的な対策に向けた研究」による支援を受けて実施されました。

#### <研究に関するお問い合わせ>

国立大学法人長崎大学 研究国際部 感染症研究支援企画課 熱帯医学系総務班 美濃、末藤

メール : soumu\_nekken@ml.nagasaki-u.ac.jp 電話 : 095-819-7803

公立大学法人福島県立医科大学 医療研究推進課 課長 菊地芳昇 電話 024-547-1795

#### <取材に関するお問い合わせ>

国立大学法人長崎大学 広報戦略本部

メール : kouhou@ml.nagasaki-u.ac.jp 電話 : 095-819-2007

公立大学法人福島県立医科大学 広報コミュニケーション室 担当 持田・佐久間

メール : pr-str@fmu.ac.jp 電話 : 024-547-1016

## 【参考】

※1 日本紅斑熱（にほんこうはんねつ）

マダニに刺されることで、マダニの体内にいる *Rickettsia japonica* というリケッチア  
の一種が人間の体内に入り感染する。刺されて 2-8 日ころから頭痛や発熱、皮疹、倦  
怠感、関節痛、筋肉痛などが起こる。

日本紅斑熱について（厚生労働省）サイト

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000169522\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000169522_00001.html)



※2 後ろ向きコホート研究

特定の条件を満たした集団（コホート）を対象にして、過去の出来事に関する調査を行う縦断研究の一  
つ。この研究方法では、すでに特定の要因に曝露した集団を対象として、その集団の疾病頻度を前向き  
に追跡調査することで、曝露要因と疾病の因果関係を調べる。

・長崎大学 熱帯医学研究所 <https://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/nekken/>



・福島県立医科大学 <https://www.fmu.ac.jp/>

