

# 資料 3 - 6

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 メトロニダゾール  
 嫌気性菌、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、  
 クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎の効能追加

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メトロニダゾール	
	販売名：フラジール内服錠 250mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	① 日本感染症教育研究会 ② 社団法人 日本感染症学会 ③ 東京 HIV 診療ネットワーク ④ 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班	
要望内容	効能・効果	<b>【適応菌種】</b> バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィオモナス属、フソバクテリウム属、クロストリディウム属、ペプトストレプトコッカス属、赤痢アメーバ、ランブル鞭毛虫 <b>【適応症】</b> (1) 嫌気性菌関連感染症 (2) アメーバ赤痢 (3) ランブル鞭毛虫感染症 (4) クロストリディウム・ディフィシル関連腸炎
	用法・用量	<b>【アメーバ赤痢】</b> 1日 9～12錠を3回に分割して経口投与 <b>【その他の適応菌種・適応症】</b> 1日 4～6錠を3～4回に分割して経口投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 医療上の重篤性（ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患））

#### （1）嫌気性菌感染症

嫌気性菌感染症は、種々の病原菌が膿瘍形成及び組織壊死を引き起こす感染症である。多くの嫌気性菌は強力な数種の麻痺性毒素も産生する。

多くの嫌気性菌感染症の患者は高齢かつ混合感染を起こしており、現在、その患者数は増加している。特に、重症の嫌気性菌感染症あるいは医療ケア関連感染症の一つである嫌気性菌による敗血症の場合、耐性菌の少ない抗菌薬が速やかに投与されることが重要であり、患者の死亡率にも影響する。

#### （2）アメーバ赤痢

アメーバ赤痢は、赤痢アメーバ（*Entamoeba histolytica* 以下、*E. histolytica*）の感染によって起こり、嚢子（シスト）を経口摂取することによって感染が成立する。

国内では感染症法（1999年4月施行）の5類感染症の全数把握疾患に定められている。国立感染症研究所のサーベイランス調査によると、国内の患者推移は表1に示すように増加傾向を示している。

表1 アメーバ赤痢の患者数の経年的推移

報告年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
報告患者数	276人	378人	429人	465人	520人	610人	698人	752人	801人

国立感染症研究所感染症情報センターHPより引用

小腸で脱嚢して栄養型となった赤痢アメーバは、感染者の5～10%で大腸上皮細胞を障害する。主訴は多くが腸炎で、粘血便、下痢、テネスマス（便意があるが排便がない）、腹痛などの赤痢様症状を起こす（腸管アメーバ症）。さらに栄養型は血行性転移により肝臓、肺、脳、皮膚などに潰瘍を形成することもある（腸管外アメーバ症）。治療が遅れた場合、肝膿瘍の破裂、腸穿孔、腹膜炎、脳膿瘍など重篤な合併症を起こすこともあり、2003～2006年に診断された患者のうち届出時点での死亡例は10例であった。

このように、重篤な転帰をきたす場合もあり、近年では輸入感染症として国内での感染が増加しており、感染を防止する観点からも治療は非常に重要であると考えられる。

#### （3）ランブル鞭毛虫症

ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症と記載されることが多い）は、原虫であるランブル鞭毛虫（*Giardia lamblia*）の感染によって引き起こされる下痢性疾患である。感染経路は糞口感染で、感染のリスク要因は海外、特に発展途上国への旅行などとされる。

国内ではアメーバ赤痢と同様に、感染症法の5類感染症の全数把握疾患に定められており、報告された患者数は表2に示すとおりである。

表2 ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）の患者数の経年的推移

報告年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
報告患者数	42人	98人	137人	113人	103人	94人	86人	86人	53人

国立感染症研究所感染症情報センターHPより引用

国立感染症研究所が行った調査で1999年4月～2006年3月の7年間では、感染地域不明を除き国内感染例（298例）と国外感染例（271例）はほぼ同数であった。感染力は非常に強く、10～25個の嚢子の摂取により感染が成立したという報告もあるとされている。また、嚢子は水中で数ヵ月程度は感染力が衰えず、小型であるため、浄水場における通常の浄水処理で完全に除去することは困難とされ、塩素消毒にも抵抗性を示す。

ランブル鞭毛虫症の主な臨床症状としては下痢、衰弱感、体重減少、腹痛、悪心、脂肪便などで、有症症例では下痢が必発であり、下痢は非血性で水様または泥状便である。なお、分泌型IgA低下症や低γ-グロブリン血症の患者に発症した場合には臨床症状が激しく、難治性であり、かつ再発性である。

このように、重症化する患者は限られているが、ランブル鞭毛虫は感染力が強く、特にHIV感染者では重症化リスクの一つと考えられる。感染の増加を防止する観点からも治療は非常に重要であると考ええる。

#### （4）クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

*Clostridium difficile*（以下、*C. difficile*）は1930年代に最初に報告されたが、1970年代後期になって抗菌薬による治療に伴う下痢並びに大腸炎（結腸の炎症性疾患）の原因であると特定された。この菌は乳幼児から成人までの大腸に常在している。*C. difficile* 関連腸炎の発生機序は、抗菌薬投与により正常腸内細菌叢が破壊され菌交代現象が起こり、多剤耐性を有する *C. difficile* が増殖し、本菌の産生する毒素（toxin A、B）が腸管粘膜を傷害するというものである。下痢は *C. difficile* 症の最も一般的な症状であるが、程度の軽いものから腹痛並びに発熱を伴う重篤なものまで多彩である。白血球増多を伴い、時に著しい増加を示す。合併症としては、蜂窩織炎、敗血症、膿瘍、関節炎、脱水、低蛋白血症並びに電解質異常などをきたす。重症例では広範な潰瘍形成を伴い血性下痢となる。特に、高齢者の患者では下痢に伴い、脱水症状を起こし、重症化（イレウス、腸管の断裂あるいは消化管の穿孔など）することがある。

### 医療上の有用性（ア 既存の療法が国内にない）

#### （1）嫌気性菌感染症

嫌気性菌感染症の治療について、各ガイドラインあるいは教科書などでは、経口剤としてメトロニダゾールが推奨されている。バイオアベイラビリティ（以下、BA）が高く、組織移行性も高い。米国、英国、独国、仏国のいずれでも承認されており嫌気性菌に対する標準薬として使用されており、メトロニダゾール内服錠（以下、本剤）の有用性は高いと考える。

## (2) アメーバ赤痢

各ガイドラインあるいは教科書などでは、メトロニダゾールによるアメーバ赤痢の治療は標準療法であると記載されており、代替薬はないことから、本剤の医療上の有用性は高いと考える。

## (3) ランブル鞭毛虫症

各ガイドラインあるいは教科書などでは、メトロニダゾールによるランブル鞭毛虫症の治療は標準療法であると記載されており、代替薬はなく、本剤の医療上の有用性は高いと考える。

## (4) クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

海外の主なガイドラインでは、抗菌薬による *C. difficile* 関連腸炎が判明した場合、まず 1) 抗菌薬投与を可能な限り中止させ、2) 軽度から中等度の *C. difficile* 関連腸炎にはメトロニダゾール、3) 重症の *C. difficile* 関連腸炎の治療にはバンコマイシンの使用が推奨されている。わが国でも多くの感染症の専門家が汎用しているサンフォード感染症治療ガイド 2011<sup>45)</sup> では、軽度～中等度では第一選択薬、重度では第二選択薬及び 1 回目の再燃にメトロニダゾールの使用が推奨されている。

日本では *C. difficile* による感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）の適応を取得している薬剤はバンコマイシンのみである。しかし、厚生労働省の重篤副作用別疾患別対応マニュアル<sup>64)</sup> には、メトロニダゾールは未承認であるものの、中等症の場合、第一選択薬として推奨されている。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
販売名	Flagyl® (metronidazole tablets)
効能・効果	症候性トリコモナス症、無症候性トリコモナス症、トリコモナス症における無症候性パートナーの治療、 <u>アメーバ症、嫌気性菌感染症</u>
用法・用量	* 高齢者ではメトロニダゾールの薬物動態が変化する可能性があるため、その変化に応じてメトロニダゾール用量を調節するために血清中濃度のモニタリングが必要な場合がある。 <u>アメーバ症</u> <成人> <u>急性腸アメーバ症（急性アメーバ赤痢）：1日3回750mgを5～10日間経口投与する。</u> <u>アメーバ性肝膿瘍：1日3回500mg又は750mgを5～10日間</u>

	<p><u>経口投与する。</u></p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p><u>35～50mg/kg/24 時間を 3 回に分けて 10 日間経口投与する。</u></p> <p><u>嫌気性細菌感染症</u></p> <p>* <u>極めて重篤な嫌気性細菌感染の治療には、通常は初期に Flagyl I.V. (塩酸メトロニダゾール) 又は Flagyl I.V. RTU® (メトロニダゾール) を投与する。</u></p> <p>* <u>通常の成人経口用量は 6 時間毎 7.5 mg/kg (70 kg 成人では約 500 mg) である。24 時間に 4 g の上限を超えてはならない。</u></p> <p>* <u>通常の治療期間は 7～10 日間である。しかし、骨及び関節の感染、下気道感染及び心内膜感染にはさらに長期の治療が必要な場合がある。</u></p> <p>* <u>重度の肝疾患のある患者はメトロニダゾールの代謝速度が遅く、メトロニダゾール及びその代謝物が血漿中に蓄積する。したがって、この種の患者には通常の推奨用量より低い用量を慎重に投与すること。メトロニダゾールの血漿中濃度及び毒性の綿密なモニタリングを行うことが望ましい。</u></p> <p>* <u>無尿患者では蓄積した代謝物が透析によって速やかに除去できるため、Flagyl の用量を減量しないこと。</u></p>
承認年月 (又は米国における開発の有無)	1963 年 7 月
備考	

2) 英国	
販売名	Flagyl™ Tablets
効能・効果	<p>* <u>Flagyl は、予防と、特定又は原因であると思われる嫌気性菌による感染症治療に用いられる。</u></p> <p>* <u>Flagyl は、特に広範囲にわたる病原性微生物 (バクテロイデス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、真正細菌、嫌気性球菌とガードネラ属) に対し作用する。トリコモナス、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫、バランチジウム属に対しても作用する。適応症を以下に示す。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>嫌気性菌 (特にバクテロイデス属と嫌気性連鎖球菌) による術後感染症の予防</u></li> <li>2. <u>病原性嫌気性生物による敗血症、菌血、腹膜炎、脳膿瘍、壊死性肺炎、骨髄炎、産褥敗血症、骨盤膿瘍、骨盤蜂巣炎及び術後感染症治療</u></li> <li>3. <u>女性 (トリコモナス膣炎)、男性 (尿生殖器トリコモナス症)</u></li> <li>4. <u>細菌性膣疾患 (別名非特異性膣炎、嫌気性膣症又はガードネラ膣炎)</u></li> </ol>

	<p>5.アメーバ症（腸内、腸外疾患及び無症候性嚢胞）</p> <p>6.ジアルジア症</p> <p>7.急性潰瘍性歯肉炎</p> <p>8.嫌気菌による下肢潰瘍と褥瘡</p> <p>9.急性歯感染症（例：急性歯冠周囲炎と急性先端感染症）</p>																							
<p>用法・用量</p>	<p>*経口投与</p> <p>*Flagyl錠は水で服用すべきである（噛み砕くべきでない）。服用は食事の間又は食後に行うことが推奨される。</p> <p>*<u>嫌気性菌感染症：Flagylによる治療期間はおよそ7日間。ただし、臨床的、細菌学的に評価された患者状態の重篤性に基づく。</u></p> <p>*嫌気性菌感染症に対する予防：主に腹部（特に結腸・直腸）及び婦人科手術</p> <p>&lt;大人&gt;</p> <p>術前24時間、8時間毎に400mg服用し、術後患者が錠剤を服用できるまで静注又は直腸投与</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>8時間毎に7.5mg/kg</p> <p>*<u>確立した嫌気性感染症の治療：</u></p> <p>&lt;大人&gt;</p> <p><u>800mg、続いて8時間毎に400mg</u></p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p><u>8時間毎に7.5mg/kg</u></p> <p>*<u>原虫感染症及びその他の感染症：</u></p> <table border="1" data-bbox="443 1339 1385 2033"> <thead> <tr> <th rowspan="2">病名</th> <th colspan="2">用量はメトロニダゾール又はメトロニダゾール換算</th> </tr> <tr> <th>成人<sup>注1)</sup></th> <th>小児<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>泌尿生殖器系トリコモナス症 再感染と考えられる成人の場合、パートナーにも同様コースによる治療を同時に実施すること</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・200mg 1日3回、7日投与</li> <li>・400mg 1日2回、7日投与</li> <li>・朝800mg 夕1200mg、2日投与</li> <li>・2g 単回投与</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>①：50mg 1日3回</li> <li>②：100mg 1日2回</li> <li>③：100mg 1日3回</li> </ul>           投与期間：7日         </td> </tr> <tr> <td>細菌性膣症</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・400mg 1日2回、7日投与</li> <li>・2g 単回投与</li> </ul> </td> <td></td> </tr> <tr> <td>ジアルジア症</td> <td>2g 1日1回</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>①：500mg 1日1回</li> <li>②：600～800mg 1日1回</li> <li>③：1g 1日1回</li> </ul>           投与期間：3日         </td> </tr> <tr> <td>急性潰瘍性歯肉炎</td> <td>200mg 1日3回</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>①：50mg 1日3回</li> <li>②：100mg 1日2回</li> <li>③：100mg 1日3回</li> </ul>           投与期間：3日         </td> </tr> <tr> <td>急性歯感染</td> <td>200mg 1日3回を3～7日投与</td> <td></td> </tr> <tr> <td>下腿潰瘍及び褥瘡</td> <td>400mg 1日3回を7日投与</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	病名	用量はメトロニダゾール又はメトロニダゾール換算		成人 <sup>注1)</sup>	小児 <sup>注2)</sup>	泌尿生殖器系トリコモナス症 再感染と考えられる成人の場合、パートナーにも同様コースによる治療を同時に実施すること	<ul style="list-style-type: none"> <li>・200mg 1日3回、7日投与</li> <li>・400mg 1日2回、7日投与</li> <li>・朝800mg 夕1200mg、2日投与</li> <li>・2g 単回投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①：50mg 1日3回</li> <li>②：100mg 1日2回</li> <li>③：100mg 1日3回</li> </ul> 投与期間：7日	細菌性膣症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・400mg 1日2回、7日投与</li> <li>・2g 単回投与</li> </ul>		ジアルジア症	2g 1日1回	<ul style="list-style-type: none"> <li>①：500mg 1日1回</li> <li>②：600～800mg 1日1回</li> <li>③：1g 1日1回</li> </ul> 投与期間：3日	急性潰瘍性歯肉炎	200mg 1日3回	<ul style="list-style-type: none"> <li>①：50mg 1日3回</li> <li>②：100mg 1日2回</li> <li>③：100mg 1日3回</li> </ul> 投与期間：3日	急性歯感染	200mg 1日3回を3～7日投与		下腿潰瘍及び褥瘡	400mg 1日3回を7日投与	
病名	用量はメトロニダゾール又はメトロニダゾール換算																							
	成人 <sup>注1)</sup>	小児 <sup>注2)</sup>																						
泌尿生殖器系トリコモナス症 再感染と考えられる成人の場合、パートナーにも同様コースによる治療を同時に実施すること	<ul style="list-style-type: none"> <li>・200mg 1日3回、7日投与</li> <li>・400mg 1日2回、7日投与</li> <li>・朝800mg 夕1200mg、2日投与</li> <li>・2g 単回投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①：50mg 1日3回</li> <li>②：100mg 1日2回</li> <li>③：100mg 1日3回</li> </ul> 投与期間：7日																						
細菌性膣症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・400mg 1日2回、7日投与</li> <li>・2g 単回投与</li> </ul>																							
ジアルジア症	2g 1日1回	<ul style="list-style-type: none"> <li>①：500mg 1日1回</li> <li>②：600～800mg 1日1回</li> <li>③：1g 1日1回</li> </ul> 投与期間：3日																						
急性潰瘍性歯肉炎	200mg 1日3回	<ul style="list-style-type: none"> <li>①：50mg 1日3回</li> <li>②：100mg 1日2回</li> <li>③：100mg 1日3回</li> </ul> 投与期間：3日																						
急性歯感染	200mg 1日3回を3～7日投与																							
下腿潰瘍及び褥瘡	400mg 1日3回を7日投与																							

	アメーバ症 a) 易感染性患者の侵襲性腸疾患	800mg 1日3回	①：200mg 1日3回 ②：200mg 1日4回 ③：400mg 1日3回
	投与期間：5日		
	b) a) 以外の浸襲性腸疾患、腸疾患、慢性肝アメーバ症	400mg 1日3回	①：100mg 1日3回 ②：100mg 1日4回 ③：200mg 1日3回
	投与期間：5-10日		
	c) アメーバ性肝膿瘍及び腸外アメーバ症	400mg 1日3回	①：100mg 1日3回 ②：100mg 1日4回 ③：200mg 1日3回
	投与期間：5日		
d) 無症候性嚢子排出者	400～800mg 1日3回	①：100～200mg 1日3回 ②：100～200mg 1日4回 ③：200～400mg 1日3回	
投与期間：5～10日			
<p>体重 10kg 未満の乳児及び小児では、体重比例により減量投与すること。          高齢者：高齢者での忍容性は良好であるが、薬物動態試験の結果から、          高齢者に対する高用量療法は慎重に行う必要があると考えられる。</p>			
注1：10歳を超える小児を含む			
注2：①1～3歳、②3～7歳、③7～10歳			
承認年月（又は英国における開発の有無）	1998年9月		
備考			

3) 独国	
販売名	Flagyl®
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>* トリコモナス症</li> <li>* 細菌性膣炎（アミン膣炎，非特異性膣炎）</li> <li>* アメーバ症</li> <li>* ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）</li> <li>* 嫌気性菌を含んでいる感染症（特に女性性器、消化管、耳、鼻、喉、口腔顎顔面領域）</li> <li>* 婦人系又は消化管系における外科的手術時に伴う感染予防</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 1日 0.4～2g（平均 0.8～1.2g）を、2～3回に分けて服用する。</li> <li>* 単純感染症の場合、低用量（1日 0.4g）服用では5～7日の治療が必要であるが、高用量（1日 1.2～2g）服用では、短期間（1～3日）で十分かもしれない。</li> <li>* 成人の細菌性膣疾患とトリコモナス症の場合、2g 単回投与治療。</li> <li>* 細菌性膣疾患の場合、3錠（1.2g メトロニダゾール換算）を、1日 2～3回に分けて7日間服用する。トリコモナス症の場合、2～3錠（又は4）[0.8～1.2（又は1.6）g メトロニダゾール換算] を、1日 2～3回に分けて7日間服用する。</li> </ul>

	<p>- 子宮内膜炎と付属器炎</p> <p>- 耳、鼻、喉、口腔顎顔面領域の炎症</p> <p>- <u>腹膜炎と腹部の膿瘍全体的な処置は経口又は静注投与すべきである。</u></p> <p><u>1日の維持量が1.2g/日、5～7日間になるよう、初回量を1.6～2g投与すべきである。特別な場合のみ1.6g/日に増量すべき。</u></p> <p><u>* 予防投与は、0.8gから最大2gまでの単回投与に限定すべきである。</u></p> <p><u>* 小児の場合、20～30mg/kg 治療</u></p> <p><u>* 6歳以下の小児の場合、フィルムコーティングされた錠剤のような剤型は、噛み砕かずに与える必要があるため、適当でない。</u></p> <p>&lt;腎不全と透析&gt;</p> <p>腎機能（腎不全）の障害が進行すると、メトロニダゾールは糞便経路（胆汁、糞便）で除去される。</p> <p>腎不全（無尿）の場合、12時間毎に400～500mgのメトロニダゾールを服用すべきである。メトロニダゾールの代謝物が透析によって速く除去されるので、減量は透析患者には必要ではない。</p> <p>Flagyl 錠を服用する場合、食事中又は食後にたくさんの水とともに、噛み砕くことなく飲み込むべきである。</p> <p>服用期間は疾患状態（上記参照）を考慮し、通常10日は越えるべきでない。</p>
承認年月（又は独国における開発の有無）	1979年12月
備考	

4) 仏国	
販売名	FLAGYL®
効能・効果	<p>適応症への効果は、メトロニダゾールの抗寄生虫活性及び抗菌活性、並びにその薬物動態特性に起因する。適応症については、本剤を対象とした臨床試験の結果、及び今日入手可能な様々な抗感染薬の中で本剤が占める位置に考慮して指定された。</p> <p>適応症の範囲は、感受性菌と定義された菌に起因する感染症に限られる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>アメーバ症</u></li> <li>- 尿生殖路のトリコモナス症</li> <li>- 非特異性膣炎</li> <li>- <u>ランブル鞭毛虫症</u></li> <li>- <u>感受性嫌気性菌による内科・外科感染症の治療</u></li> <li>- <u>感受性嫌気性菌による感染症の注射による治療に代わる二次治療</u></li> </ul> <p>抗菌剤の適正使用に関する公的な勧告を考慮すること。</p>
用法・用量	<u>アメーバ症</u> ：



	<p>- 成人：1日 1.5g を 3 回に分けて服用する。</p> <p>- 小児：1日 30～40mg/kg を 3 回に分けて服用する。</p> <p><u>初期のアメーバ性肝膿瘍の場合は、メトロニダゾールによる治療と同時に膿瘍の排出を行うこと。</u></p> <p><u>治療は連続 7 日間継続すること。</u></p> <p>トリコモナス症：</p> <p>- 女性の場合（尿道炎及びトリコモナス膣炎）は、以下による 10 日間の混合治療が望ましい：</p> <p>- 250mg 錠及び経口用懸濁剤：1日 500mg を 2 回に分けて経口投与し、膣坐薬を 1日 1 回使用する。</p> <p>- 500mg 錠：2g（4 錠）を 1 回で服用する単回投与治療。</p> <p>パートナーにおける膣トリコモナス寄生の臨床徴候の有無に関わらず、また同人の検査結果が陰性の場合においても、パートナーが並行して治療を受けることは重要である。</p> <p>- 男性の場合（トリコモナス尿道炎）：500mg を 2 回に分けて、10 日間経口投与する。</p> <p>ごくまれに、1日の投与量を 750mg 又は 1g に増やす必要が生じる場合がある（250mg 錠及び経口用懸濁剤）。</p> <p><u>ランブル鞭毛虫症：</u></p> <p>- 成人：1日 750mg～1g を連続 5 日間投与する。</p> <p>- 小児：</p> <p>- 2～5 歳：1日当たり 250mg（経口用懸濁剤）</p> <p>- 5～10 歳：1日当たり 375mg（経口用懸濁剤。250mg 錠については 6 歳以降）</p> <p>- 10～15 歳：1日当たり 500mg</p> <p>非特異性膣炎：</p> <p>- 500mg を 1日 2 回、7 日間投与する。</p> <p>パートナーの治療も同時に行わなければならない。</p> <p><u>嫌気性菌による感染症の治療（初めての治療用又は二次治療用）</u></p> <p>- 成人：1日当たり 1～1.5g</p> <p>- 小児：1日当たり 20～30mg/kg</p>
承認年月（又は独国における開発の有無）	1959 年
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

#### 1) 嫌気性菌感染症

##### 文献調査の方法

- ・日本語文献のデータベース：医中誌 Web
- ・海外文献（英語）のデータベース：MEDLINE、EMBASE
- ・検索時期：1947年から2010年5月までの文献  
2010年5月11～13日 検索実施
- ・検索内容：検索に用いた用語は「嫌気性菌感染症、bacteria、anaerobic」

##### MEDLINE:

- ・「メトロニダゾール」と「嫌気性菌感染症」との掛け合わせで検索を実施した。
- ・「嫌気性菌感染症、anaerobic infections」という統制語はMEDLINE上にはなく、MEDLINEでは「bacteria, anaerobic」という統制語が存在することが判明した。
- ・「メトロニダゾール」、「bacteria, anaerobic」、それぞれの集合体をつくり、それらを掛け合わせると284件。
- ・更にヒトのデータに限定するために「HUMAN」で絞り込むと206件が抽出された。
- ・更に、信頼性のあるデータを得るために「Randomized Controlled Trial (RCT)」の条件を掛け合わせたところ、該当する文献は0件となった。

##### EMBASE:

- ・「メトロニダゾール」と「嫌気性菌感染症」との掛け合わせで、検索を実施した。
- ・検索方針はMEDLINEと同じである。但し、統制語はdatabaseによって異なるので確認した。EMBASEでも「嫌気性菌感染症」という統制語は存在しなかったため、「嫌気性菌」を意味する「anaerobic bacterium」で検索を実施した。
- ・RCTの条件まで絞り込んだ結果、40件の文献が抽出できたが、そのほとんどは、歯科領域及びがん性悪臭あるいは対象が小児に関するものであった。

##### 医中誌

日本国内の文献を検索したが、ほとんどが症例報告であり、無作為化比較試験あるいは薬物動態の報告はなかった。

文献番号	1
公表文献	Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 7-14
表題名	Efficacy and Safety of Cefotaxime in Combination with Metronidazole for Empirical Treatment of Brain Abscess in Clinical Practice: A Retrospective Study of 66 Consecutive Cases.
著者名	A.-K. Jansson, P. Enblad, J. Sjölin
目的	脳膿瘍に対する抗菌薬治療期間の短縮化について

試験デザイン	前向き研究（10年間）
対象	脳膿瘍の患者
症例数	66例
用法・用量	正常な腎機能を有する成人にセフトキシム 3g/日（3分割）並びにメトロニダゾール 1g 1日1回を経口投与する。
結果	<p>欧米では嫌気性菌が関与する脳膿瘍の治療法として、セフトキシムとメトロニダゾールとの併用が標準治療のひとつである。脳膿瘍形成による死亡は3例（4.5%）であった。</p> <p>セフトキシムとメトロニダゾールとの併用における脳膿瘍による死亡率は、以前報告された死亡率（脳室に達した脳膿瘍の場合 80%以上）よりも低かった。このことから、脳膿瘍の殺菌結果において、メトロニダゾールとセフトキシムとの併用効果は顕著に有効であるが、高い頻度〔60%（42/66例）〕で可逆的な副作用が発現した。</p> <p>よって、今後この併用療法を検証する必要がある。</p>

文献番号	2
公表文献	Chemotherapy 1976;22:19-29
表題名	Comparative Pharmacokinetic Studies of Ornidazole and Metronidazole in Man
著者名	D. E. Schwartz and F. Jeunet
目的	Ornidazole と Metronidazole の PK 比較
試験デザイン	非盲検
対象	健常な成人男子
症例数	4例
用法・用量	750mg 単回経口投与
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均の <math>C_{max}=12.3\mu\text{g/mL}</math>、<math>t_{max}=30-60\text{min}</math>、平均の半減期 <math>t_{1/2}=8.4\text{hr}</math></li> <li>・たんぱく結合率は 15%未満</li> <li>・5日間の尿及び糞回収率は 91%でほとんどが尿排泄された。</li> </ul> <p>注) 本報告では安全性に関する記載はされていない。</p>

## 2) アメーバ赤痢

### 文献調査の方法

- ・日本語文献のデータベース：医中誌 Web
- ・海外文献（英語）のデータベース：MEDLINE、EMBASE
- ・検索時期：1947年から2010年5月までの文献

2010年5月24日 検索実施

- ・検索内容：検索に用いた用語は「アメーバ赤痢、amebic dysentery」等

検索方針はいずれも下記のように実施した。

- ① 「メトロニダゾール」が統制語であることを確認後、「メトロニダゾール」について

検索し、その中で主題が「メトロニダゾール」であるという条件で絞り込んだ。

② 「アメーバ赤痢」の統制語を確認し、「アメーバ赤痢」について検索した。

③ ①で得られた文献集合 AND ②で得られた文献集合。

④ ③で得られた文献集合のうち、ヒトでの文献に絞り込む。

⑤ さらに、RCT である文献に限定する。

この結果、医中誌ではヒットせず、MEDLINE では 1 件 (EMBASE 検索結果と重複)、EMBASE では 5 件の文献が抽出された。

文献番号	3						
公表文献	J Trop Med Hyg 1987; 90: 9-12						
表題名	Treatment of intestinal <i>E. histolytica</i> and <i>G. lamblia</i> with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study.						
著者名	Bassily S., Farid Z., El-Masry N.A., and Mikhail E.M.						
試験デザイン	非盲検						
対象	アメーバ赤痢並びにランブル鞭毛虫症の感染者						
患者背景	アメーバ赤痢の感染患者 (ナイル川デルタ地帯のエジプト人)						
症例数	53 例 (メトロニダゾール群 17 例、チニダゾール群 18 例、オルニダゾール群 18 例)						
用法・用量	メトロニダゾール 1.5g/日 10 日間 チニダゾール 1.5g/日 10 日間 オルニダゾール 1g/日 10 日間						
結果	メトロニダゾールを含む各薬剤の腸管アメーバ赤痢症の治療成績の比較。メトロニダゾールによる腸管アメーバ症治癒率は 88% であった。副作用 (下表) はいずれも軽度のものであった。生化学的又は血液学的検査において有意な変化は認められなかった。						
	<b><i>E. histolytica</i> 患者 53 例の副作用</b>						
	副作用	メトロニダゾール (17 症例)		チニダゾール (18 症例)		オルニダゾール (18 症例)	
		No.	%	No.	%	No.	%
	嘔吐	2	11.8	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	1	5.6	0	0.0
	頭痛	1	5.9	1	5.6	1	8.3
	めまい	0	0.0	1	5.6	0	0.0
	失神	1	5.9	0	0.0	0	0.0
	胸痛	1	5.9	0	0.0	0	0.0
計	5	29.5	3	16.8	1	8.3	
3薬物間の比較において副作用は有意差なし (P>0.05、フィッシャーの検定)。							

文献番号	4					
公表文献	Tinidazole in the treatment of symptomatic intestinal amoebiasis.					
表題名	Current therapeutic research 1979; 26 (6) : 962-966					

著者名	Awal ARMA et al.																																
試験デザイン	無作為割付け比較試験																																
対象	アメーバ性大腸炎の患者（男女）																																
患者背景	除外基準：妊娠中の女性、肝臓あるいは腎臓機能の低下した患者など																																
症例数	(1) チニダゾール投与群：22 例 (2) チニダゾール投与群：21 例 (3) メトロニダゾール群：23 例																																
用法・用量	(1) チニダゾール 2g、3 日間経口投与 (2) チニダゾール 2g、2 日間経口投与 (3) メトロニダゾール 2g、2 日間経口投与																																
結果	<p>各薬剤の治療効果及び副作用は下表のとおりであった。メトロニダゾール投与群 23 例中 14 例に食欲不振、嘔気、苦味、めまい等の副作用を認めたが、いずれも一過性の軽度のもので治療中断に至った症例はなかった。また、薬剤に関連する血液学的、生化学的検査異常は認めなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 1 各薬剤の治療効果</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例数</th> <th>寄生虫学的治癒</th> <th>臨床的治癒</th> <th>治癒率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チニダゾール 2 g 3 日間</td> <td>22</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>チニダゾール 2 g 2 日間</td> <td>21</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール 2 g 2 日間</td> <td>23</td> <td>20</td> <td>19</td> <td>83%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>表 2 各薬剤の副作用</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現例数</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チニダゾール 2 g 3 日間</td> <td>6</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>チニダゾール 2 g 2 日間</td> <td>4</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール 2 g 2 日間</td> <td>14</td> <td>61%</td> </tr> </tbody> </table>		症例数	寄生虫学的治癒	臨床的治癒	治癒率	チニダゾール 2 g 3 日間	22	20	20	91%	チニダゾール 2 g 2 日間	21	19	19	90%	メトロニダゾール 2 g 2 日間	23	20	19	83%		発現例数	発現率	チニダゾール 2 g 3 日間	6	29%	チニダゾール 2 g 2 日間	4	20%	メトロニダゾール 2 g 2 日間	14	61%
	症例数	寄生虫学的治癒	臨床的治癒	治癒率																													
チニダゾール 2 g 3 日間	22	20	20	91%																													
チニダゾール 2 g 2 日間	21	19	19	90%																													
メトロニダゾール 2 g 2 日間	23	20	19	83%																													
	発現例数	発現率																															
チニダゾール 2 g 3 日間	6	29%																															
チニダゾール 2 g 2 日間	4	20%																															
メトロニダゾール 2 g 2 日間	14	61%																															

文献番号	5
公表文献	Am J Trop Med Hyg. 1974 Sep;23 (5) :1000-1
表題名	Double blind study with a new nitroimidazole derivative, Ro 7-0207, versus metronidazole in symptomatic intestinal amebiasis.
著者名	Botero D.
試験デザイン	二重盲検
対象	症候性アメーバ腸症の患者
患者背景	<p>組入れ基準：腸性アメーバ症の症状が認められる成人男性、かつ糞中に <i>E. histolytica</i> の存在が直接あるいは Ritchie formalin-ether concentration 法で検出される。</p> <p>除外基準： 定められてない。</p>
症例数	115 例（メトロニダゾール群 59 例、オルニダゾール群 56 例）
用法・用量	<p>オルニダゾール（Ro 7-0207）：500mg カプセル 1 日 2 回 10 日間</p> <p>メトロニダゾール：500mg カプセル 1 日 2 回 10 日間</p>
結果	両群の有効性は有意差については両群で認められなかった（カイ 2 乗検定）。メトロニダゾール投与群のうち、急性患者 49 例中、44 例は陰性（1 例が再発）、5 例が治療失敗であり、治癒は 43 例であった。慢性患者 10

例中、9例は陰性（1例が再発）、1例が治療失敗であった。  
副作用（下表）はオルニダゾール投与の被験者1名を除き軽度であり、手と舌の麻痺、会話困難並びに頭痛が認められた。

**表 オルニダゾール及びメトロニダゾールの副作用**

副作用	患者数	
	オルニダゾール	メトロニダゾール
めまい	7	4
めまい：頭痛を伴う	1	0
めまい：筋肉痛を伴う	1	0
めまい：悪心あるいは嘔吐を伴う	0	4
関節痛、筋肉痛	4	6
頭部並びに舌のしびれ：会話困難、頭痛を伴う	1	0
しびれ：筋肉痛あるいは頭痛を伴う	0	1
悪心あるいは嘔吐	2	1

文献番号	6
公表文献	Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977; 71 (6) :508-511
表題名	Treatment of intestinal amoebiasis and vaginal trichomoniasis with panidazole and its comparison with metronidazole.
著者名	Botero D, Perez A.
試験デザイン	二重盲検
対象	アメーバ腸症の患者
患者背景	組入れ基準：アメーバ腸症の臨床症状並びに直接法あるいは Ritchie formalin-ether concentration 法によって糞便 <i>E. histolytica</i> 陽性反応が出た成人男性
症例数	100例（メトロニダゾール群 50例、パニダゾール群 50例）
用法・用量	1.パニダゾール：500mg 錠 1日4回 6日間 2.メトロニダゾール：500mg 錠 1日4回 6日間
結果	治癒率は、パニダゾール群 68%及びメトロニダゾール群 80%であった。副作用は、アメーバ腸症の被験者の 74%に認められた。アメーバ腸症のメトロニダゾール群の 66%に副作用〔吐き気、めまい、頭痛、上腹部痛、嘔吐、食欲不振、金属味（高頻度順）〕が認められた。これらの症状は低～中程度で、治療終了後消失した。毒性的な所見は、血液学的、生化学的、腎臓機能検査及び心血管系のいずれにおいても認められなかった。

文献番号	7
公表文献	East Afr Med J. 1989; 66 (11) : 724-727
表題名	Comparison of four nitroimidazole compounds for treatment of symptomatic amoebiasis in Kenya.
著者名	Chunge CN, Estambale BB, Pamba HO, Chitayi PM, Munanga PN, Kang'ethe S.
試験デザイン	二重盲検

対象	アメーバ腸症の患者																								
患者背景	組入れ基準：アメーバ腸症の徴候である腹痛、下痢、便秘、粘液便、不快感、鼓腸、吐き気、熱、渋り便のうち少なくとも4つが認められる12～65歳の患者。直接法あるいはRitchie formalin-ether concentration法によって <i>E. histolytica</i> の栄養体または嚢胞の陽性反応が認められた。																								
症例数	225例																								
用法・用量	1.チニダゾール (Fasigyn) 2g 1日1回経口投与 3日間 59例 2.チニダゾール (Tynazole) 2g 1日1回経口投与 3日間 64例 3.メトロニダゾール (Flagyl) 400mg 1日3回経口投与 5日間 49例 4.メトロニダゾール (Metrozol) 400mg 1日3回経口投与 5日間 53例																								
評価項目	1.寄生虫治療：投与開始後6日目において糞便中から栄養体あるいは嚢胞が消失していること。 2.臨床効果：投与開始後6日目に当初認められた4症状がすべて消失すること。																								
結果	メトロニダゾール (商品名 Flagyl 及びその後発品 Metrozol) 、チニダゾール (商品名 Fasigyn 及びその後発品 Tynazole) を比較した。臨床治療は、寄生虫の除菌効果は Flagyl あるいは Fasigyn が各々の後発品よりも高く、いずれも約 50% であった。症候性 <i>E. histolytica</i> 感染アメーバ症の治療において、Flagyl 及び Fasigyn の有効性は、各々の後発品に比べて高い治療効果が認められた。  <p style="text-align: center;">表 各薬剤の治療効果</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>症例数</th> <th>治癒症例数</th> <th>治癒率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metrozol</td> <td>53</td> <td>18</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Flagyl</td> <td>49</td> <td>24</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Fasigyn</td> <td>59</td> <td>30</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Tynazole</td> <td>64</td> <td>15</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>225</td> <td>87</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	症例数	治癒症例数	治癒率 (%)	Metrozol	53	18	34	Flagyl	49	24	49	Fasigyn	59	30	51	Tynazole	64	15	23	計	225	87	39
薬剤	症例数	治癒症例数	治癒率 (%)																						
Metrozol	53	18	34																						
Flagyl	49	24	49																						
Fasigyn	59	30	51																						
Tynazole	64	15	23																						
計	225	87	39																						

### 3) ランブル鞭毛虫症

#### 文献調査の方法

- ・日本語文献のデータベース：医中誌 Web
- ・海外文献（英語）のデータベース：MEDLINE、EMBASE
- ・検索時期：1947年から2010年5月までの文献  
2010年5月24日 検索実施
- ・検索内容：検索に用いた用語は「ランブル鞭毛虫症、Giardiasis lamblia」等  
アメーバ赤痢と同様の検索方針で実施した。

MEDLINE の検索では、「ヒト」でのデータで201件抽出できた。RCTで絞り込んだところ、8件の文献に絞り込めた。RCT、既存薬との比較試験であるので、エビデンスとしては質の高い文献であったが、8件のうち6件が対象患者が小児である試験であった。

EMBASE では6件 (MEDLINE 検索結果と重複) を抽出できた。医中誌では抽出できな

かった。

文献番号	3
公表文献	J Trop Med Hyg 1987; 90: 9-12
表題名	Treatment of intestinal <i>E. histolytica</i> and <i>G. lamblia</i> with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study.
著者名	Bassily S., Farid Z., El-Masry N.A., and Mikhail E.M.
試験デザイン	非盲検
対象	アメーバ赤痢並びにランブル鞭毛虫症の感染者
患者背景要約	ランブル鞭毛虫症の患者 (ナイル川デルタ地帯のエジプト人)
症例数	80 例 (メトロニダゾール群 20 例、チニダゾール群 30 例、オルニダゾール群 30 例)
用法・用量	メトロニダゾール 0.5g/日 10 日間投与 チニダゾール 2g 1 回投与 オルニダゾール 1g 1 回投与
結果	メトロニダゾールによるランブル鞭毛虫症の治癒率は 95% であった。副作用はいずれも軽度のものであった。 注) 副作用の詳細記述はなし。

文献番号	8
公表文献	Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1981; 13 (4) : 311-312
表題名	Treatment of <i>Giardiasis</i> : Relative efficacy of metronidazole as compared with tinidazole.
著者名	Kyrönseppä H., Pettersson T.
試験デザイン	無作為
対象	<i>Giardiasis</i> 感染者
症例数	50 例 (メトロニダゾール群 25 例、チニダゾール群 25 例)
用法・用量	1.メトロニダゾール 2.0g/日 1 日 1 回経口投与 2 日間 2.チニダゾール 2.0g/日 1 日 1 回経口投与 2 日間
結果	治癒率はメトロニダゾール投与群は 76% (19/25 例)、チニダゾール投与群では 88% (22/25 例) であった。両群の治癒率は有意差が認められなかった (フィッシャーの検定)。副作用は、メトロニダゾール投与群の患者の約 25% (12/50 例) に認められ、7 例が副作用 (胃腸の不快感) を報告し、そのうち 2 例は重度の吐き気を訴えたが、一般的に、副作用は軽度であり、無視できるものである。 なお、両群の治癒できなかった被験者 (9 例) には、さらに、メトロニダゾールが 1 週間投与 (200mg 1 日 3 回) され、それによって 8 例が治癒できた。



#### 4) クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

##### 文献調査の方法

- ・日本語文献のデータベース：医中誌 Web
- ・海外文献（英語）のデータベース：MEDLINE、EMBASE
- ・検索時期：1947年から2010年5月までの文献

2010年5月11～13日 検索実施

- ・検索内容：検索に用いた用語は「クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎、*Clostridium difficile* -associated diarrhea、CDAD」である。

CDADは統制語として、いずれのデータベースにも登録されていなかった。CDADが偽膜性腸炎の90%を占めることから、まず、クロストリジウム・ディフィシル（CD）のみの文献を検索し、それとは別に、下記3)に示した通り、「偽膜性腸炎（pseudomembranous enterocolitis）」の文献を検索し、両方の文献集合を掛け合わせた。

##### MEDLINE 及び EMBASE

- 1) メトロニダゾール（MTZ）が統制語であることを確認し、MTZに関する文献を検索し、更に主題がMTZである文献に絞り込む。
- 2) CDが統制語であることを確認し、CDに関する文献を検索する。
- 3) 偽膜性腸炎（pseudomembranous enterocolitis）が統制語であることを確認し、その文献を検索する。
- 4) 1) AND { 2) AND 3) }
- 5) 4) で得られた文献のうち、「ヒト」での記載に絞る。
- 6) EMBASEでは、更にRCTでの文献に絞り込む。

MEDLINEでは35件が抽出された。EMBASEでは、ヒトでの文献210件（RCT以外の文献も含まれる）とRCTで絞り込んだ結果得られた5件の文献が抽出された。なお、Placebo対照試験は7件であった。

医中誌では、ほとんどが症例報告であったが、後ろ向きの比較試験が1報のみ抽出できた。なお、薬物動態に関する報告はなかった。

文献番号	9
公表文献	Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006; 50 (9) : 3028-3032
表題名	Frequent emergence of resistance in <i>Clostridium difficile</i> during treatment of <i>C. difficile</i> -associated diarrhea with fusidic acid.
著者名	T. Norén, M. Wullt, Thomas Akerlund, E. Back, I Odenholt and L. G. Burman
目的	メトロニダゾールを対照薬として <i>C. difficile</i> 関連腸炎に対するフシジン酸の治療効果
対象	<i>C. difficile</i> 関連腸炎
症例数	<i>C. difficile</i> 陽性：88例（メトロニダゾール44例、フシジン酸44例）

用法・用量	メトロニダゾール 400mg 1日3回、7日間経口投与 フシジン酸 250mg 1日3回、7日間経口投与																												
結果	<p>88例に対して Day 1、Day 8-13、Day 35-40 に <i>C. difficile</i> のチェックを実施し、下痢症状の消失を完全治癒とした。Day 8以降の follow-up で <i>C. difficile</i> が消失した47例に対して36例(77%)が完全治癒し、<i>C. difficile</i> 陽性が継続した41例については22例(54%)が完全治癒した。いずれも両群に差は認められなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>メトロニダゾール</th> <th>フシジン酸</th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Follow-up で <i>C. difficile</i> 陰性</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>治癒</td> <td>74% (17/23)</td> <td>79% (19/24)</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>22% (5/23)</td> <td>13% (3/24)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Follow-up で <i>C. difficile</i> 陽性</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>治癒</td> <td>57% (12/21)</td> <td>50% (10/20)</td> <td>0.76</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>38% (8/21)</td> <td>30% (6/20)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 安全性については特に記載なし。</p>		メトロニダゾール	フシジン酸	P 値	Follow-up で <i>C. difficile</i> 陰性				治癒	74% (17/23)	79% (19/24)	0.74	再発	22% (5/23)	13% (3/24)		Follow-up で <i>C. difficile</i> 陽性				治癒	57% (12/21)	50% (10/20)	0.76	再発	38% (8/21)	30% (6/20)	
	メトロニダゾール	フシジン酸	P 値																										
Follow-up で <i>C. difficile</i> 陰性																													
治癒	74% (17/23)	79% (19/24)	0.74																										
再発	22% (5/23)	13% (3/24)																											
Follow-up で <i>C. difficile</i> 陽性																													
治癒	57% (12/21)	50% (10/20)	0.76																										
再発	38% (8/21)	30% (6/20)																											

文献番号	10																			
公表文献	Clinical Infectious Diseases, 2006; 43 (4) ; 421-427																			
表題名	Nitazoxanide for the treatment of <i>Clostridium difficile</i> colitis																			
著者名	Musher DM, Logan N, Hamill RJ, DuPont HL, Lentnek A, Gupta A and Rossignol J-F																			
目的	メトロニダゾールを対照薬としてニタゾキサニドの治療効果を検討																			
対象	<i>C. difficile</i> 大腸炎																			
症例数	142例 メトロニダゾール 10日間投与 44例 ニタゾキサニド 7日間投与 49例 ニタゾキサニド 10日間投与 49例																			
用法・用量	メトロニダゾール 250 mg 1日4回、10日間経口投与 ニタゾキサニド 500 mg 1日2回、7日間経口投与 ニタゾキサニド 500 mg 1日2回、10日間経口投与																			
結果	<p>・有効性 投与開始後1週間以内に死亡あるいは有害事象などで脱落した結果、判定可能な110例について記載した。</p> <p style="text-align: center;"><b>Day 7における正常な排泄並びに他の臨床症状の回復</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>メトロニダゾール 10日間投与</th> <th>ニタゾキサニド 7日間投与</th> <th>ニタゾキサニド 10日間投与</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>82.4% (28/34)</td> <td>90.0% (36/40)</td> <td>88.9% (32/36)</td> <td rowspan="2">P=0.20</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">89.5% (68/76)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>Day 31における正常化率</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>メトロニダゾール 10日間投与</th> <th>ニタゾキサニド 7日間投与</th> <th>ニタゾキサニド 10日間投与</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>57.6% (19/33)</td> <td>65.8% (25/38)</td> <td>74.3% (26/35)</td> <td>P=0.34</td> </tr> </tbody> </table> <p>・安全性</p>	メトロニダゾール 10日間投与	ニタゾキサニド 7日間投与	ニタゾキサニド 10日間投与	P value	82.4% (28/34)	90.0% (36/40)	88.9% (32/36)	P=0.20		89.5% (68/76)		メトロニダゾール 10日間投与	ニタゾキサニド 7日間投与	ニタゾキサニド 10日間投与	P value	57.6% (19/33)	65.8% (25/38)	74.3% (26/35)	P=0.34
メトロニダゾール 10日間投与	ニタゾキサニド 7日間投与	ニタゾキサニド 10日間投与	P value																	
82.4% (28/34)	90.0% (36/40)	88.9% (32/36)	P=0.20																	
	89.5% (68/76)																			
メトロニダゾール 10日間投与	ニタゾキサニド 7日間投与	ニタゾキサニド 10日間投与	P value																	
57.6% (19/33)	65.8% (25/38)	74.3% (26/35)	P=0.34																	

重篤な有害事象の発現率			
メトロニダゾール 10日間投与	ニタゾキサニド 7日間投与	ニタゾキサニド 10日間投与	P value
18.2% (8/44)	18.4% (9/49)	16.3% (8/49)	P=0.96

重篤な有害事象はいずれも各薬物との因果関係は否定されている。  
また、非重篤な有害事象もすべての群で同等の発現率であった（データは開示されていない）。ニタゾキサニドは、少なくともメトロニダゾールとほぼ同様の効果を示す。

文献番号	11																																																
公表文献	Clinical Infectious Diseases, 2006; 43 (5) : 547-552																																																
表題名	Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea																																																
著者名	Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, Smaill F and Lee C																																																
目的	<i>C. difficile</i> 関連腸炎に対する Metronidazole と Rifampin の併用効果検討																																																
対象	<i>C. difficile</i> 関連腸炎																																																
症例数	単独群：20例（男性9例） 併用群：19例（男性7例）																																																
用法・用量	単独群：メトロニダゾール 500mg 1日3回 10日間経口投与 併用群：メトロニダゾール 500mg 1日3回+リファンピシン 300mg 1日2回 10日間経口投与																																																
結果	<p>・有効性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>転帰</th> <th>メトロニダゾール</th> <th>メトロニダゾール /リファンピシン</th> <th>P value*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床改善に要した日数、中央値</td> <td>6.5</td> <td>9.0</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td>Day10での臨床改善患者数 (%)</td> <td>13 (65)</td> <td>12 (63)</td> <td>0.91</td> </tr> <tr> <td>再発までの日数、中央値</td> <td>16</td> <td>26</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td>Day40での再発患者数 (%) **</td> <td>5/13 (38)</td> <td>5/12 (42)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Day40で菌検出された再発患者数</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0.66</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Kaplan-Meier 法による **Day40での再発患者数/Day10での臨床改善患者数</p> <p>Day 10における自覚症状の回復率は、単独群では65%、併用群では63%とほぼ同じであった。<i>C. difficile</i> 関連腸炎の再発時期は、単独群では40日、併用群では42日であった。なお、再発日の中央値は、単独群で16日、併用群では26日と、単独群のほうが早期に再発することが示唆された。</p> <p>・安全性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>メトロニダゾール</th> <th>メトロニダゾール /リファンピシン</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonfatal adverse events</td> <td>40% (8/20)</td> <td>37% (7/19)</td> <td>0.55</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>25% (5/20)</td> <td>21% (4/19)</td> <td>0.54</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>10% (2/20)</td> <td>21% (4/19)</td> <td>0.31</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>10% (2/20)</td> <td>5% (1/19)</td> <td>0.52</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>5% (1/20)</td> <td>32% (6/19)</td> <td>0.04</td> </tr> </tbody> </table>	転帰	メトロニダゾール	メトロニダゾール /リファンピシン	P value*	臨床改善に要した日数、中央値	6.5	9.0	0.74	Day10での臨床改善患者数 (%)	13 (65)	12 (63)	0.91	再発までの日数、中央値	16	26	0.23	Day40での再発患者数 (%) **	5/13 (38)	5/12 (42)	1.0	Day40で菌検出された再発患者数	4	2	0.66		メトロニダゾール	メトロニダゾール /リファンピシン	P value	Nonfatal adverse events	40% (8/20)	37% (7/19)	0.55	悪心	25% (5/20)	21% (4/19)	0.54	嘔吐	10% (2/20)	21% (4/19)	0.31	発疹	10% (2/20)	5% (1/19)	0.52	死亡	5% (1/20)	32% (6/19)	0.04
転帰	メトロニダゾール	メトロニダゾール /リファンピシン	P value*																																														
臨床改善に要した日数、中央値	6.5	9.0	0.74																																														
Day10での臨床改善患者数 (%)	13 (65)	12 (63)	0.91																																														
再発までの日数、中央値	16	26	0.23																																														
Day40での再発患者数 (%) **	5/13 (38)	5/12 (42)	1.0																																														
Day40で菌検出された再発患者数	4	2	0.66																																														
	メトロニダゾール	メトロニダゾール /リファンピシン	P value																																														
Nonfatal adverse events	40% (8/20)	37% (7/19)	0.55																																														
悪心	25% (5/20)	21% (4/19)	0.54																																														
嘔吐	10% (2/20)	21% (4/19)	0.31																																														
発疹	10% (2/20)	5% (1/19)	0.52																																														
死亡	5% (1/20)	32% (6/19)	0.04																																														

	脱落例が多く目標例数に達せず、併用効果は認められない。各群における改善率は低かった。死亡例の因果関係は不明であるが、併用群が単独群に比べて死亡例が多い理由はリファンピンの併用によるものではない。				
文献番号	12				
公表文献	The American Journal of Gastroenterology, 2002; 97 (7) : 1769-1775				
表題名	Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent <i>Clostridium difficile</i> disease				
著者名	McFarland LV, Elmer GW and surawicz CM				
目的	再発性 <i>C. difficile</i> 感染症の治療方法の検討				
対象	再発性 <i>C. difficile</i> 感染症				
症例数	163 例 (男性 36 例)、(メトロニダゾール投与群 38 例、バンコマイシン投与群 125 例)				
用法・用量	バンコマイシン：低用量 (1g/日未満)、中用量 (1g 以上 2g 未満)、高用量 (2g 以上) それぞれ 10 日間経口投与 メトロニダゾール：低用量 (1g/日以下)、中用量 (1.5g/日)、高用量 (2g/日) それぞれ 10 日間経口投与 各薬物の漸減療法あるいはパルス療法				
結果		治療	再発 (n = 73)	治癒 (n = 90)	P value
		バンコマイシン			
		中用量 (1, <2g/day)	10 (71.4%)	4	*
		低用量 (<1g/day)	26 (54.2%)	22	0.20
		高用量 (≥2g/day)	9 (42.9%)	12	0.09
		漸減療法	9 (31.0%)	20	0.01
		パルス療法	1 (14.3%)	6	0.02
		+その他**	2	4	0.14
		計	57/125 (45.6%)		0.85 ( $\chi^2=0.04$ ) ***
		メトロニダゾール			
		低用量 (≤1g/day)	13 (44.8%)	16	0.09
		中用量 (1.5g/day)	2 (40.0%)	3	0.24
		高用量 (2g/day)	0 (0%)	2	0.12
		漸減療法	1	0	
		パルス療法	0	1	
	計	16/38 (42.1%)			
	* 対照群、Fisher's exact test ** バンコマイシン + リファンピン (n=3) + メトロニダゾール (n=3) を含む *** メトロニダゾールとバンコマイシンの比較				
	再発率に関して、全体では 44.8% (73/163 例) であり、バンコマイシン漸減療法では 31% (9/29 例)、バンコマイシンパルス療法では 14.3% (1/7 例) であった。一方、高用量 (2g/day 以上) のバンコマイシン並びに低用量 (1g/day 以下) のメトロニダゾール投与では再発率が高い傾向が認められた。 <i>C. difficile</i> の消失率は、メトロニダゾール投与群では 41.2% (14/34 例)、バンコマイシン投与群では 11.0% (12/109 例) であった ( $\chi^2=13.9, p=0.0004$ )。				

	<p>なお、安全性に関する記載はない。</p> <p>再発性の <i>C. difficile</i> 感染症に対しては、メトロニダゾールよりバンコマイシンが有効であり、バンコマイシンの漸減療法又はパルス療法は有効であることが示唆された。</p>																																																		
文献番号	13																																																		
公表文献	Clinical Infectious Diseases, 1996; 22 (5) : 813-818																																																		
表題名	Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea																																																		
著者名	Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM and Graninger W																																																		
目的	<i>C. difficile</i> 関連腸炎に対するバンコマイシン、テイコプラニン、メトロニダゾール並びにフシジン酸の比較検討																																																		
対象	<i>C. difficile</i> 関連腸炎 (偽膜性大腸炎)																																																		
症例数	119 例 [フシジン酸投与群 29 例 (男性 15 例)、メトロニダゾール投与群 31 例 (男性 16 例) バンコマイシン投与群 31 例 (男性 17 例)、テイコプラニン投与群 28 例 (男性 14 例)]																																																		
用法・用量	<table border="0"> <tr> <td>フシジン酸</td> <td>500mg 1 日 3 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td>500mg 1 日 3 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>バンコマイシン</td> <td>500mg 1 日 3 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>テイコプラニン</td> <td>400mg 1 日 2 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> </table>	フシジン酸	500mg 1 日 3 回	10 日間経口投与	メトロニダゾール	500mg 1 日 3 回	10 日間経口投与	バンコマイシン	500mg 1 日 3 回	10 日間経口投与	テイコプラニン	400mg 1 日 2 回	10 日間経口投与																																						
フシジン酸	500mg 1 日 3 回	10 日間経口投与																																																	
メトロニダゾール	500mg 1 日 3 回	10 日間経口投与																																																	
バンコマイシン	500mg 1 日 3 回	10 日間経口投与																																																	
テイコプラニン	400mg 1 日 2 回	10 日間経口投与																																																	
結果	<p>・有効性：</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th colspan="5">治癒率</th> </tr> <tr> <th></th> <th>フシジン酸</th> <th>メトロニダゾール</th> <th>バンコマイシン</th> <th>テイコプラニン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治癒率</td> <td>93% (27/29)</td> <td>94% (29/31)</td> <td>94% (29/31)</td> <td>96% (27/28)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th colspan="5">再発率</th> </tr> <tr> <th></th> <th>フシジン酸</th> <th>メトロニダゾール</th> <th>バンコマイシン</th> <th>テイコプラニン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発率</td> <td>28% (8/29)</td> <td>16% (5/31)</td> <td>16% (5/31)</td> <td>7% (2/28)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">糞便中細胞毒性の消失 (Day 6)</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>フシジン酸</th> <th>メトロニダゾール</th> <th>バンコマイシン</th> <th>テイコプラニン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消失率</td> <td>55% (16/29)</td> <td>71% (22/31)</td> <td>74% (23/31)</td> <td>93% (26/28)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">無症候性キャリア</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>フシジン酸</th> <th>メトロニダゾール</th> <th>バンコマイシン</th> <th>テイコプラニン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無症候性 キャリア率</td> <td>24% (7/29)</td> <td>16% (5/31)</td> <td>13% (4/31)</td> <td>24% (7/29)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・安全性</p> <p>胃腸管の不快感 (症状) は、メトロニダゾール投与群で 10% (3/31 例)、フシジン酸投与群で 31% (9/29 例) であった。一方、バンコマイシン並びにテイコプラニン両投与群では副作用は認められなかった。</p> <p>本試験は RCT であるが、非盲検でかつ各群は症例数が少ない。<i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療コストを考慮すると、第一選択薬はメトロニダゾールである。</p> <p>なお、バンコマイシンはメトロニダゾール耐性あるいはメトロニダゾールが無効な患者に使用すると考える。</p>	治癒率						フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン	治癒率	93% (27/29)	94% (29/31)	94% (29/31)	96% (27/28)	再発率						フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン	再発率	28% (8/29)	16% (5/31)	16% (5/31)	7% (2/28)		フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン	消失率	55% (16/29)	71% (22/31)	74% (23/31)	93% (26/28)		フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン	無症候性 キャリア率	24% (7/29)	16% (5/31)	13% (4/31)	24% (7/29)
治癒率																																																			
	フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン																																															
治癒率	93% (27/29)	94% (29/31)	94% (29/31)	96% (27/28)																																															
再発率																																																			
	フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン																																															
再発率	28% (8/29)	16% (5/31)	16% (5/31)	7% (2/28)																																															
	フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン																																															
消失率	55% (16/29)	71% (22/31)	74% (23/31)	93% (26/28)																																															
	フシジン酸	メトロニダゾール	バンコマイシン	テイコプラニン																																															
無症候性 キャリア率	24% (7/29)	16% (5/31)	13% (4/31)	24% (7/29)																																															

文献番号	14									
公表文献	Annals of Internal Medicine, 1992; 117 (4) : 297-302									
表題名	Treatment of asymptomatic <i>Clostridium difficile</i> carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial									
著者名	Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR and Gerding DN									
目的	バンコマイシンあるいはメトロニダゾールによる無症候性 <i>C. difficile</i> キャリアの治療—プラセボ対照試験									
対象	無症候性 <i>C. difficile</i> キャリア									
症例数	30 例 (プラセボ 10 例、メトロニダゾール 10 例、バンコマイシン 10 例)									
用法・用量	<table border="0"> <tr> <td>プラセボ</td> <td>1 日 3 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td>500mg 1 日 2 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>バンコマイシン</td> <td>125mg 1 日 4 回</td> <td>10 日間経口投与</td> </tr> </table>	プラセボ	1 日 3 回	10 日間経口投与	メトロニダゾール	500mg 1 日 2 回	10 日間経口投与	バンコマイシン	125mg 1 日 4 回	10 日間経口投与
プラセボ	1 日 3 回	10 日間経口投与								
メトロニダゾール	500mg 1 日 2 回	10 日間経口投与								
バンコマイシン	125mg 1 日 4 回	10 日間経口投与								
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性 薬物投与直後の <i>C. difficile</i> の陰性症例は、バンコマイシン投与群で 9/10 例、メトロニダゾール投与群で 3/10 例、プラセボ投与群では 2/10 例であり、バンコマイシン投与群の陰性率がプラセボに対して有意 (p=0.005) に高かった (t 検定)。 各薬物の糞便中濃度は、バンコマイシンでは 1408±1164µg/g feces、メトロニダゾールでは 9/10 例が検出できなかった。</li> <li>・安全性 副作用に関してバンコマイシン投与群では無し。メトロニダゾール投与群では、悪心、顔面紅潮、発熱が認められた。なお、プラセボ投与群では悪心、口渇が認められた。 無症候性 <i>C. difficile</i> 感染におけるメトロニダゾールの糞便排泄はほとんど一過性であり、メトロニダゾールは無効である。バンコマイシンは一時的に効果が認められたが、治療 2 カ月後には <i>C. difficile</i> キャリア率が再び高値を示すことから、バンコマイシンは推奨できない。</li> </ul>									

文献番号	15
公表文献	Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2004; 54 (1) : 211-216
表題名	A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhoea
著者名	Wullt M and Odenholt I
目的	<i>C. difficile</i> 関連腸炎の初期治療におけるフジシン酸とメトロニダゾールの二重盲検比較試験
対象	<i>C. difficile</i> 関連腸炎

症例数	114 例 [フシジン酸 59 例 (男性 18 例)、メトロニダゾール 55 例 (男性 22 例)]																																																			
用法・用量	フシジン酸	250mg 1 日 3 回	7 日間経口投与																																																	
	メトロニダゾール	400mg 1 日 3 回	7 日間経口投与																																																	
結果	<p>・有効性</p> <p>主要評価項目を治癒率、<i>C. difficile</i> toxin の消失率とし、副次的評価項目を再発率、<i>C. difficile</i> toxin の再出現率とした。結果は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>フシジン酸</th> <th>メトロニダゾール</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Days 8 – 13</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>治癒率</td> <td>83% (49/59)</td> <td>93% (51/55)</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>toxin 消失率</td> <td>78% (46/59)</td> <td>77% (41/55)</td> <td>0.939</td> </tr> <tr> <td>Days 35 – 40</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>再発率</td> <td>27% (14/59)</td> <td>29% (15/55)</td> <td>0.971</td> </tr> <tr> <td>toxin 再出現率</td> <td>13% (6/59)</td> <td>10% (5/55)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>・安全性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>フシジン酸</th> <th>メトロニダゾール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腹痛</td> <td>3 件</td> <td>3 件</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>1 件</td> <td>3 件</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1 件</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>—</td> <td>1 件</td> </tr> <tr> <td>味覚異常 (金属味)</td> <td>—</td> <td>1 件</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>5 件</td> <td>8 件</td> </tr> </tbody> </table> <p>主要並びに副次的評価項目において、両薬物には有効性の差が認められなかった。フシジン酸は、<i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療においてメトロニダゾールの代替薬として適用可能である。</p>				フシジン酸	メトロニダゾール	P value	Days 8 – 13				治癒率	83% (49/59)	93% (51/55)	0.116	toxin 消失率	78% (46/59)	77% (41/55)	0.939	Days 35 – 40				再発率	27% (14/59)	29% (15/55)	0.971	toxin 再出現率	13% (6/59)	10% (5/55)			フシジン酸	メトロニダゾール	腹痛	3 件	3 件	悪心	1 件	3 件	頭痛	1 件	—	発疹	—	1 件	味覚異常 (金属味)	—	1 件	合計	5 件	8 件
	フシジン酸	メトロニダゾール	P value																																																	
Days 8 – 13																																																				
治癒率	83% (49/59)	93% (51/55)	0.116																																																	
toxin 消失率	78% (46/59)	77% (41/55)	0.939																																																	
Days 35 – 40																																																				
再発率	27% (14/59)	29% (15/55)	0.971																																																	
toxin 再出現率	13% (6/59)	10% (5/55)																																																		
	フシジン酸	メトロニダゾール																																																		
腹痛	3 件	3 件																																																		
悪心	1 件	3 件																																																		
頭痛	1 件	—																																																		
発疹	—	1 件																																																		
味覚異常 (金属味)	—	1 件																																																		
合計	5 件	8 件																																																		

文献番号	16		
公表文献	Lancet, 1983; 2 (8358) : 1043-1046		
表題名	Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhoea and colitis		
著者名	Teasley D.G, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ and Lee JT		
目的	<i>C. difficile</i> 関連腸炎並びに大腸炎に対するメトロニダゾール対バンコマイシンの前向きは無作為試験		
対象	<i>C. difficile</i> 関連腸炎並びに大腸炎		
症例数	101 例 (101 例中 7 例は完遂できなかった) メトロニダゾール 42 例 バンコマイシン 52 例 対象患者 94 例の内訳： 偽膜性大腸炎 33 例 <i>C. difficile</i> & Cytotoxin あり 38 例 <i>C. difficile</i> のみあり 23 例		
用法・用量	メトロニダゾール	250mg 1 日 4 回	10 日間経口投与
	バンコマイシン	500mg 1 日 4 回	10 日間経口投与

結果	・有効性																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>転帰</th> <th>メトロニダゾール (42)</th> <th>バンコマイシン (52)</th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治癒例</td> <td>37 (88.1%)</td> <td>45 (86.5%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>不耐性例*</td> <td>1 (2.4%)</td> <td>1 (1.9%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>治療失敗例**</td> <td>2 (4.8%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>再発例</td> <td>2 (4.8%)</td> <td>6 (11.5%)</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>下痢回復までの平均日数 (±SD)</td> <td>2.4±1.9days</td> <td>2.8±1.8days</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	転帰	メトロニダゾール (42)	バンコマイシン (52)	P 値	治癒例	37 (88.1%)	45 (86.5%)		不耐性例*	1 (2.4%)	1 (1.9%)		治療失敗例**	2 (4.8%)	0 (0%)	0.20	再発例	2 (4.8%)	6 (11.5%)	0.17	下痢回復までの平均日数 (±SD)	2.4±1.9days	2.8±1.8days	
	転帰	メトロニダゾール (42)	バンコマイシン (52)	P 値																					
	治癒例	37 (88.1%)	45 (86.5%)																						
	不耐性例*	1 (2.4%)	1 (1.9%)																						
	治療失敗例**	2 (4.8%)	0 (0%)	0.20																					
	再発例	2 (4.8%)	6 (11.5%)	0.17																					
下痢回復までの平均日数 (±SD)	2.4±1.9days	2.8±1.8days																							
* 副作用のため治療継続が困難であった (又は継続を拒否した) 例																									
** 治療 6 日後に 4 回/日以上の水様性下痢が継続した例																									
・安全性																									
薬剤不耐による中止 (悪心、嘔吐) が各投与群に 1 例ずつあり。 メトロニダゾールあるいはバンコマイシン投与による有効性、再発率並びに忍容性では差がないが、医療経済学的にはメトロニダゾールのほうが有用である。																									

文献番号	17																																																
公表文献	Clinical Infectious Diseases 2007; 45 (3) : 302-307																																																
表題名	A Comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea, stratified by disease severity																																																
著者名	Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi K. M. L. S. T., and Davis MB																																																
目的	重症度別に層別して <i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療における vancomycin と metronidazole を無作為、二重盲検で比較する																																																
対象	<i>C. difficile</i> 関連腸炎及び <i>C. difficile</i> toxin 陽性患者																																																
症例数	172 例 (メトロニダゾール投与群 90 例、バンコマイシン投与群 82 例) 有効性解析対象患者 150 例 (メトロニダゾール投与群 79 例、バンコマイシン投与群 71 例) の群分け： 軽度の <i>C. difficile</i> 関連腸炎：メトロニダゾール投与群 41 例 (男性 25 例、女性 16 例)、バンコマイシン投与群 40 例 (男性 19 例、女性 21 例) 重度の <i>C. difficile</i> 関連腸炎：メトロニダゾール投与群 38 例 (男性 18 例、女性 20 例)、バンコマイシン投与群 31 例 (男性 20 例、女性 11 例)																																																
用法・用量	メトロニダゾール 250mg 1 日 4 回 10 日間経口投与 バンコマイシン 125mg 1 日 4 回 10 日間経口投与																																																
結果	治癒、投与失敗、再発あるいは薬剤不耐性は投与 21 日後までに評価する。 ・有効性 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">治癒率 (Day 6) : 下痢回復と <i>C. difficile</i> toxin A 陰性</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">重症度</th> <th colspan="4">治癒した患者数/投与症例数 (%)</th> </tr> <tr> <th>メトロニダゾール群</th> <th>バンコマイシン群</th> <th>全体</th> <th>P value*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度</td> <td>37/41 (90)</td> <td>39/40 (98)</td> <td>76/81 (94)</td> <td>0.36</td> </tr> <tr> <td>重度</td> <td>29/38 (76)</td> <td>30/31 (97)</td> <td>59/69 (86)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>全体</td> <td>66/79 (84)</td> <td>69/71 (97)</td> <td>135/150 (90)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Fisher's exact test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">治癒後 (Day 21) 再発率 : <i>C. difficile</i> toxin A 陽性</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">重症度</th> <th colspan="4">治癒した患者数/投与症例数 (%)</th> </tr> <tr> <th>メトロニダゾール群</th> <th>バンコマイシン群</th> <th>全体</th> <th>P value*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度</td> <td>3/37 (8)</td> <td>2/39 (5)</td> <td>5/76 (7)</td> <td>0.67</td> </tr> </tbody> </table>	治癒率 (Day 6) : 下痢回復と <i>C. difficile</i> toxin A 陰性					重症度	治癒した患者数/投与症例数 (%)				メトロニダゾール群	バンコマイシン群	全体	P value*	軽度	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	0.36	重度	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	0.02	全体	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)		治癒後 (Day 21) 再発率 : <i>C. difficile</i> toxin A 陽性					重症度	治癒した患者数/投与症例数 (%)				メトロニダゾール群	バンコマイシン群	全体	P value*	軽度	3/37 (8)	2/39 (5)	5/76 (7)	0.67
治癒率 (Day 6) : 下痢回復と <i>C. difficile</i> toxin A 陰性																																																	
重症度	治癒した患者数/投与症例数 (%)																																																
	メトロニダゾール群	バンコマイシン群	全体	P value*																																													
軽度	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	0.36																																													
重度	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	0.02																																													
全体	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)																																														
治癒後 (Day 21) 再発率 : <i>C. difficile</i> toxin A 陽性																																																	
重症度	治癒した患者数/投与症例数 (%)																																																
	メトロニダゾール群	バンコマイシン群	全体	P value*																																													
軽度	3/37 (8)	2/39 (5)	5/76 (7)	0.67																																													



	<table border="1"> <tr> <td>重度</td> <td>6/29 (21)</td> <td>3/30 (10)</td> <td>9/59 (15)</td> <td>0.30</td> </tr> <tr> <td>全体</td> <td>9/66 (14)</td> <td>5/69 (7)</td> <td>14/135 (10)</td> <td>0.27</td> </tr> </table> <p>*Fisher's exact test</p> <p>・安全性 各群に投与中止が1例あり。[メトロニダゾール投与群1例：嘔吐（バンコマイシンに切り替えると治癒）、バンコマイシン投与群1例：悪心（メトロニダゾールに切り替えると治癒）]</p> <p>本試験は、ガイドラインに従って<i>C. difficile</i>関連腸炎の重症度を軽度（軽度～中等度）と重度（重症）とに区分して比較した前向きRCTでかつ二重盲検試験である。軽度の<i>C. difficile</i>関連腸炎の治療にはバンコマイシンと同様にメトロニダゾールも有用であるが、重度の<i>C. difficile</i>関連腸炎の治療にはバンコマイシンが有用である。なお、重症度のリスクファクターは、組入れ後48時間以内での年齢（&gt;60歳）、体温（&gt;38.3℃）、白血球数（&gt;15,000cells/mm<sup>3</sup>）あるいはICUで偽膜性大腸炎の内視鏡的所見の有無である。</p>	重度	6/29 (21)	3/30 (10)	9/59 (15)	0.30	全体	9/66 (14)	5/69 (7)	14/135 (10)	0.27
重度	6/29 (21)	3/30 (10)	9/59 (15)	0.30							
全体	9/66 (14)	5/69 (7)	14/135 (10)	0.27							
文献番号	18										
公表文献	日病薬誌 2008, 44 (10) : 1523-1526										
表題名	<i>Clostridium difficile</i> 陽性患者に対するメトロニダゾールの適正使用への取り組み－院内感染対策チームと病棟担当薬剤師による標準手順の構築とその運用－										
著者名	村木 優一、青 孝明、奥村 悟司、妹尾 昌幸、濱口 直美、田辺 正樹、山田 知美、岩本 卓也、奥田 真弘										
目的	<i>C. difficile</i> 関連腸炎に対するバンコマイシンとメトロニダゾールの適正使用のため、標準手順を構築する。										
対象	2006年9月～2007年9月の間に新たに <i>C. difficile</i> toxin A 陽性と判断され、医師の説明を受けて口頭による同意を得た患者										
症例数	51例（メトロニダゾール投与15例、バンコマイシン投与36例）										
用法・用量	メトロニダゾール 1500mg（1000, 2000）、4回/日（4, 4）、7.0日間（7.0, 11.0） バンコマイシン 1000mg（1000, 2000）、4回/日（3, 4）、8.5日間（5.75, 12.5） [中央値（25パーセンタイル, 75パーセンタイル）]										
結果	効果判定並びに治療期間において、メトロニダゾール投与とバンコマイシン投与の間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、薬物と明確な関連を示唆する有害事象も認められなかった。										

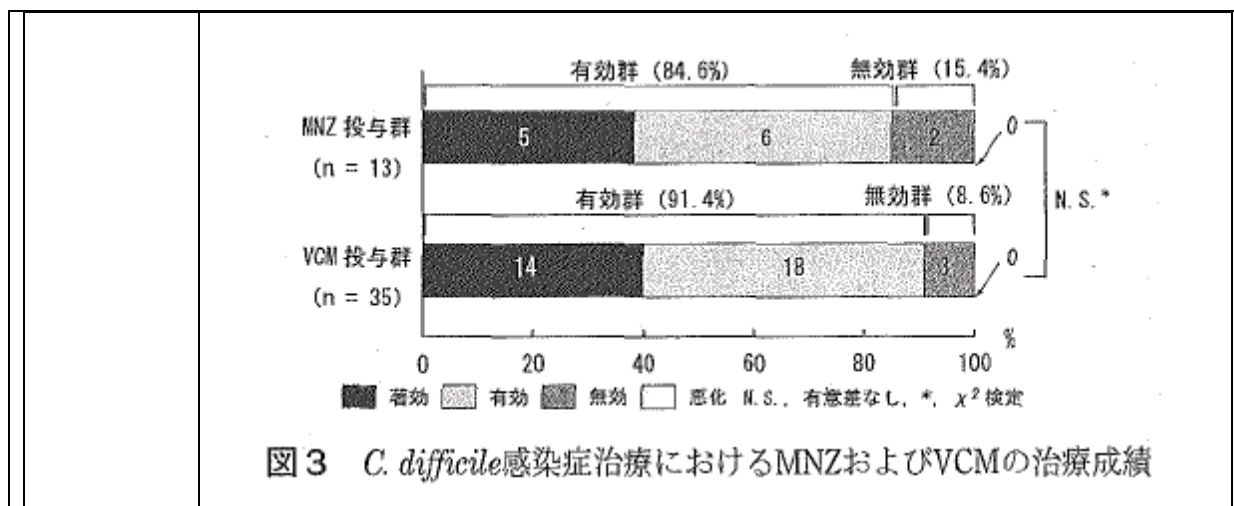


図3 *C. difficile*感染症治療におけるMNZおよびVCMの治療成績

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 嫌気性菌感染症

文献番号	19
公表文献	Clinical infectious diseases. 2010; 50 (Suppl 1) : S16-23
表題名	Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections
著者名	Lofmark Sonja, Edlund Charlotta, Nord Carl Erik
目的	嫌気性菌感染症におけるメトロニダゾールの位置付け
結果	<p>メトロニダゾールは45年以上にわたってトリコモナス症、アメーバ症そしてジアルジア鞭毛虫症の感染症の治療に使われてきており、現在もなお適正に使用されている。</p> <p>メトロニダゾールは、バクテロイデス属種、フソバクテリウムとクロストリジウムに起因する嫌気性菌感染症の治療には有効である。ガードネラによる膣症の治療についても良好な臨床報告がなされている。メトロニダゾールに対する耐性菌の出現率は依然として低い、しかしながら、いくつかの調査では耐性のメカニズムが違っていてもバクテロイデス属種に対する感受性が低下していることが報告されている。</p> <p>メトロニダゾールは、病原性を有する嫌気性菌に対して有効であり、対費用効果に優れた薬剤である。それは、良好な薬物動態学並びに薬力学的特性を有し、有害事象が少なく、低コストであるからである。メトロニダゾールは現在もなお嫌気性感染症治療のゴールドスタンダードである。</p> <p>メトロニダゾールの嫌気性菌に対する耐性化はまだ低い、嫌気性菌に対する感受性は変化しており、<i>in vitro</i>でのメトロニダゾールの感受性試験における感受性の低下が報告されている。</p>
文献番号	20
公表文献	Expert review of anti-infective therapy. 2007; 5 (6) : 991-1006

表題名	Treatment of anaerobic infection.																																											
著者名	Brook Itzhak																																											
目的	最近の嫌気性菌感染症の治療薬についてのレビュー																																											
結果	<p>嫌気性菌に対して最も効果的な薬物は、メトロニダゾール、カルバペネム系抗菌薬 (imipenem、meropenem 並びに ertapenem) 、クロラムフェニコール、ペニシリンと <math>\beta</math>-lactamase 阻害薬との併用 (ampicillin あるいは ticarcillin+clavulanate、amoxicillin+sulbactam 並びに piperacillin+tazobactam) 、tigecycline 及び clindamycin である。</p> <p>表 1 は、嫌気性菌に対する抗菌薬の選択の一覧表である。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 1 嫌気性菌に対する抗菌薬の選択</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第一選択</th> <th>代替選択</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Peptostreptococcus</i> spp.</td> <td>Penicillin</td> <td>Clindamycin, chloramphenicol, cephalosporins</td> </tr> <tr> <td><i>Clostridium</i> spp.</td> <td>Penicillin</td> <td>Metronidazole, chloramphenicol, cefoxitin, clindamycin</td> </tr> <tr> <td><i>C. difficile</i></td> <td>Vancomycin</td> <td>Metronidazole, bacitracin</td> </tr> <tr> <td><i>Fusobacterium</i> spp.</td> <td>Penicillin</td> <td>Metronidazole, clindamycin, chloramphenicol</td> </tr> <tr> <td><i>Bacteroides</i> (BL-)</td> <td>Penicillin</td> <td>Metronidazole, clindamycin, chloramphenicol</td> </tr> <tr> <td><i>Bacteroides</i> (BL+)</td> <td>Metronidazole, a carbapenem, a penicillin and BL inhibitor, clindamycin</td> <td>Cefoxitin, chloramphenicol, clindamycin</td> </tr> </tbody> </table> <p>BL : <math>\beta</math>-lactamase</p> <p>表 2 は、生体部位特異的な嫌気性菌感染症に対する抗菌薬の一覧表である。メトロニダゾールの血漿中濃度のピークは、経口投与と静脈内投与とではほぼ同じであり、BA は 100% である。メトロニダゾールはほとんどの臓器 (中枢神経系、各部位の膿瘍、胆汁、骨、骨盤組織、母乳、胎盤など) に分布することが明らかになっている。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 2 生体部位特異的な嫌気性菌感染症治療に推奨される抗菌薬</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭蓋内</td> <td>Metronidazole*<sup>¶</sup> Chloramphenicol<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td>歯</td> <td>Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole*<sup>¶</sup></td> </tr> <tr> <td>上気道</td> <td>Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole*<sup>¶</sup></td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>Clindamycin*<sup>§ §</sup> Metronidazole, amoxicillin + CA<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td>腹部</td> <td>Clindamycin, metronidazole*<sup>§ §</sup> Amoxicillin + CA<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td>骨盤</td> <td>Clindamycin*<sup>**</sup> Amoxicillin + CA<sup>**</sup>, metronidazole<sup>***</sup></td> </tr> <tr> <td>皮膚軟組織</td> <td>Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole + linezolid<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td>骨関節</td> <td>Clindamycin* Metronidazole<sup>#</sup> + linezolid<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td>BLPB 菌血症</td> <td>Clindamycin, metronidazole* Chloramphenicol, amoxicillin + CA<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td>Non-BLPB 菌血症</td> <td>Penicillin* Metronidazole, chloramphenicol, clindamycin<sup>‡</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>* 選択薬</p>		第一選択	代替選択	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Penicillin	Clindamycin, chloramphenicol, cephalosporins	<i>Clostridium</i> spp.	Penicillin	Metronidazole, chloramphenicol, cefoxitin, clindamycin	<i>C. difficile</i>	Vancomycin	Metronidazole, bacitracin	<i>Fusobacterium</i> spp.	Penicillin	Metronidazole, clindamycin, chloramphenicol	<i>Bacteroides</i> (BL-)	Penicillin	Metronidazole, clindamycin, chloramphenicol	<i>Bacteroides</i> (BL+)	Metronidazole, a carbapenem, a penicillin and BL inhibitor, clindamycin	Cefoxitin, chloramphenicol, clindamycin		経口	頭蓋内	Metronidazole* <sup>¶</sup> Chloramphenicol <sup>‡</sup>	歯	Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole* <sup>¶</sup>	上気道	Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole* <sup>¶</sup>	肺	Clindamycin* <sup>§ §</sup> Metronidazole, amoxicillin + CA <sup>‡</sup>	腹部	Clindamycin, metronidazole* <sup>§ §</sup> Amoxicillin + CA <sup>‡</sup>	骨盤	Clindamycin* <sup>**</sup> Amoxicillin + CA <sup>**</sup> , metronidazole <sup>***</sup>	皮膚軟組織	Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole + linezolid <sup>‡</sup>	骨関節	Clindamycin* Metronidazole <sup>#</sup> + linezolid <sup>‡</sup>	BLPB 菌血症	Clindamycin, metronidazole* Chloramphenicol, amoxicillin + CA <sup>‡</sup>	Non-BLPB 菌血症	Penicillin* Metronidazole, chloramphenicol, clindamycin <sup>‡</sup>
	第一選択	代替選択																																										
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Penicillin	Clindamycin, chloramphenicol, cephalosporins																																										
<i>Clostridium</i> spp.	Penicillin	Metronidazole, chloramphenicol, cefoxitin, clindamycin																																										
<i>C. difficile</i>	Vancomycin	Metronidazole, bacitracin																																										
<i>Fusobacterium</i> spp.	Penicillin	Metronidazole, clindamycin, chloramphenicol																																										
<i>Bacteroides</i> (BL-)	Penicillin	Metronidazole, clindamycin, chloramphenicol																																										
<i>Bacteroides</i> (BL+)	Metronidazole, a carbapenem, a penicillin and BL inhibitor, clindamycin	Cefoxitin, chloramphenicol, clindamycin																																										
	経口																																											
頭蓋内	Metronidazole* <sup>¶</sup> Chloramphenicol <sup>‡</sup>																																											
歯	Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole* <sup>¶</sup>																																											
上気道	Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole* <sup>¶</sup>																																											
肺	Clindamycin* <sup>§ §</sup> Metronidazole, amoxicillin + CA <sup>‡</sup>																																											
腹部	Clindamycin, metronidazole* <sup>§ §</sup> Amoxicillin + CA <sup>‡</sup>																																											
骨盤	Clindamycin* <sup>**</sup> Amoxicillin + CA <sup>**</sup> , metronidazole <sup>***</sup>																																											
皮膚軟組織	Clindamycin, amoxicillin + CA* Metronidazole + linezolid <sup>‡</sup>																																											
骨関節	Clindamycin* Metronidazole <sup>#</sup> + linezolid <sup>‡</sup>																																											
BLPB 菌血症	Clindamycin, metronidazole* Chloramphenicol, amoxicillin + CA <sup>‡</sup>																																											
Non-BLPB 菌血症	Penicillin* Metronidazole, chloramphenicol, clindamycin <sup>‡</sup>																																											

‡ 代替薬 ¶ + a penicillin # + a macrolide (i.e., erythromycin) ** + doxycycline §§ + a quinolone (成人のみ) BLPB : $\beta$ -lactamase 産生菌、 CA : Clavulanic acid、 NA : Not applicable、 SU : Sulbactam												
メトロニダゾールの嫌気性菌感染症に対する用法・用量を下表に示す。												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Route of administration</th> <th>Dose (interval) newborn</th> <th>Dose (interval) children&lt;40kg</th> <th>Dose (interval) adults and children&gt;40kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Iv</td> <td>15mg/kg/day (q 12h)</td> <td>30mg/kg/day (q.6h)</td> <td>500-1000mg</td> </tr> <tr> <td>Oral</td> <td>15mg/kg/day (q 12h)</td> <td>15-35mg/kg/day (q.8h)</td> <td>500mg (q.6h)</td> </tr> </tbody> </table>	Route of administration	Dose (interval) newborn	Dose (interval) children<40kg	Dose (interval) adults and children>40kg	Iv	15mg/kg/day (q 12h)	30mg/kg/day (q.6h)	500-1000mg	Oral	15mg/kg/day (q 12h)	15-35mg/kg/day (q.8h)	500mg (q.6h)
Route of administration	Dose (interval) newborn	Dose (interval) children<40kg	Dose (interval) adults and children>40kg									
Iv	15mg/kg/day (q 12h)	30mg/kg/day (q.6h)	500-1000mg									
Oral	15mg/kg/day (q 12h)	15-35mg/kg/day (q.8h)	500mg (q.6h)									
成人の臨床経験から、メトロニダゾールは中枢神経系感染も含めて嫌気性菌による感染症の治療に有効であるが、妊娠中の安全性データはまだ不足している。メトロニダゾールの催奇形性を否定することは困難であるが、過去の豊富なデータから、大きなリスクがあるという報告はない。												

文献番号	21
公表文献	Clin Pharmacokinet 1992; 23: 328-364
表題名	Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives.
著者名	Lau AH et al.
目的	メトロニダゾールの薬物動態ならびに薬物相互作用などに関する総説
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>メトロニダゾールは当初トリコモナス膣症の治療に用いられていたが、その効能はアメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症さらには嫌気性菌感染症にまで広がっている。</li> <li>メトロニダゾールは静脈内投与でも経口投与でも推奨されており、経口投与ではほぼ 100%が腸管から吸収される。なお、直腸内投与並びに膣内投与では、経口投与と比較してやや低いようだ。</li> <li>メトロニダゾールは中枢神経やその他の組織移行が良好であり、腎障害によらず通常用量が使用できる。</li> <li>メトロニダゾールの 1 日 2g 未満の場合、忍容性がある。投与期間あるいは投与量によるが、主な有害事象として、消化器症状、好中球減少症、ニューロパチー及び中枢神経系作用がある。経口投与では金属味の報告がある。嘔気、下痢などの消化管症状は軽度であるが、放射線増感目的の 2.5g/m<sup>2</sup> 以上の高用量では重度の嘔気及び嘔吐を起こす。皮膚発疹、掻痒、膣炎、尿道炎のような用量関連性のない副作用も報告されている。</li> <li>メトロニダゾールの副作用の多くは高用量又は長期投与により発現している。アルカリフォスファターゼ、肝デヒドロゲナーゼ、リパーゼ、アミラーゼ、トリグリセライドが上昇する膵炎も含まれる。膵炎は投与中止によって回復する。治療開始 5 日後に劇的に上昇した患者 1 例では肝炎が報告され、投与中止により症状は鎮静した。女性化乳房が 1 例報告され、投与中止で鎮静した。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球減少症は高用量又は長期投与により発現している。通常、治療1週間後に見られ、可逆的である。</li> <li>・中枢神経系の毒性も、長期又は高用量投与に関連する。知覚異常、末梢性ニューロパチー、錯乱、幻覚、痙攣が数件報告されている。1gを12時間毎服用した患者は、72時間で精神状態が変化した。42gから84gまでの累積投与量において痙攣が報告されている。</li> <li>・長年、メトロニダゾールの推奨用量は、500mgを1日4回であったが、現在では500mgの1日3回で、メトロニダゾールに感受性を示す嫌気性菌の最小発育阻止濃度（MIC）を上回る血漿中濃度が得られることが報告されている。</li> <li>・メトロニダゾールで発現する副作用は軽度であり、忍容可能なものである。</li> </ul>
--	---

## 2) アメーバ赤痢

文献番号	22
公表文献	Cochrane Database Syst Rev 2009, April.
表題名	Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis.
著者名	Gonzales ML et.al.
目的	アメーバ赤痢の抗菌薬治療の評価
試験デザイン	抗菌薬とプラセボ又は別の抗アメーバ剤を比較した TCT のレビュー
結果	<p>アメーバ赤痢の治療薬としてメトロニダゾールは第一選択の薬剤である。副作用は悪心、食欲不振、嘔気、苦味などの軽度の消化器症状であり、分割投与よりも1日1回投与で副作用が多くなる。成人及び小児に使用されるが、腸から寄生虫シストを完全には除去できない。</p> <p>37試験（被験者4487例）をレビューした。チニダゾールはメトロニダゾールと比べて治療失敗が少なく、関連する有害事象も少なかった [Risk Ratio (以下、RR) 0.28、95%信頼区間 (Confidence interval 以下、CI) 0.15-0.51 ; 477例、8試験]。メトロニダゾールのみと比べて混合治療は parasitological failure が少なかった (RR 0.36、95%CI 0.15-0.86 ; 720例、3試験)。メトロニダゾールよりもチニダゾールのほうがより有用であるようだが、エビデンスとしては不十分であり、抗アメーバ薬の選択は入手しやすさに依存すると考えられる。</p>

文献番号	23
公表文献	The New England Journal of Medicine.2003;348 (16) : 1565-1573
表題名	Amebiasis
著者名	Haque R, et al.
結果	ニトロイミダゾール系薬剤、特にメトロニダゾールは侵襲性赤痢アメーバ

症に対する治療の中心となる薬剤である。ニトロイミダゾール系薬剤の治療を受けた約 90%の患者は治療に反応する。メトロニダゾールの副作用は食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感、アルコールを飲用した場合はジスルフィラム（嫌酒薬）と類似の反応、稀に痙攣や末梢神経障害、めまい、錯乱、易刺激性などの神経症状である。処方成人で 750mg 経口 1 日 3 回 7～10 日間、小児で 35～50mg/kg/day 分 3 7～10 日間である。

文献番号	24					
公表文献	Lancet. 2003 Mar 22; 361 (9362) : 1025-34					
表題名	Amoebiasis					
著者名	Stanley SL Jr.					
結果	侵襲性赤痢アメーバ症はメトロニダゾールなどのニトロイミダゾール系薬剤が奏功する。					
		メカニズム	成人用量	臨床効果	副作用	備考
	メトロニダゾール又はチニダゾール	5-ニトロ基の還元により嫌気生物中で活性化し、DNAを損傷する。	750 mg 1 日 3 回経口又は静注 5～10 日間 合併症のない肝膿瘍には 2～4 g 1 日 1 回 2 日間 経口又はチニダゾール 2 g 1 日 1 回 3 日間経口	非常に有効	金属味、嘔気、嘔吐、下痢、まれに感覚ニューロパチー、運動失調・回転性めまい・痙攣を伴う中枢神経系毒性、脳症	アメーバ性大腸炎及びアメーバ性肝膿瘍の選択薬。チニダゾールは米では市販されていない。

### 3) ランブル鞭毛虫症

文献番号	25	
公表文献	Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13 (7) : 843-850.	
表題名	Review article: the management of Giardiasis	
著者名	Vesy CJ, Peterson WL.	
目的	<i>Giardiasis intestinalis</i> の感染並びに薬物療法をレビュー	
結果	ランブル鞭毛虫の感染の治療の中心はメトロニダゾール 250～400mg、1 日 3 回の 5 日間の経口投与である。耐性を考慮した治療選択肢を下表に示す。	
	薬剤	用量
	メトロニダゾール	250 mg 1 日 3 回経口投与
	アルベンダゾール	400 mg 1 日 1 回経口投与
	キナクリン	100 mg 1 日 3 回経口投与
フラゾリドン	100 mg 1 日 4 回経口投与	
	投与期間	
		5 日間
		3 日間
		5 日間
		7 日間

### 4) クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

国内では、本要望内容に関わる総説あるいはメタ・アナリシスの報告は得られなかった。

文献番号	26																																				
公表文献	N Engl J Med 2008; 359 (18) : 1932-1940																																				
表題名	<i>Clostridium difficile</i> — More Difficult Than Ever																																				
著者名	Ciaran P. Kelly, and J. Thomas LaMont																																				
目的	最近の <i>C. difficile</i> 腸炎の状況並びにその治療法の変化について検討																																				
結果	<p><u>メトロニダゾール vs バンコマイシン</u></p> <p><i>C. difficile</i> 感染がはじめて報告されたのは 1970 年代後半のことである。その後間もなく、メトロニダゾール又はバンコマイシン投与が本感染症治療に有効であることが明らかにされた。最近 10 年の間、<i>C. difficile</i> 感染の発生頻度及び重症度が劇的に悪化しているが、この 2 剤は今でも <i>C. difficile</i> 感染のほぼ全例に用いられている。2000 年までの調査ではメトロニダゾール、バンコマイシンの無効率はほぼ同等（各々 2.5%、3.5%）であった。しかし 2000 年以降、メトロニダゾール無効例が増加している（18.2%）。また、下痢が改善するまでの日数はメトロニダゾールの方がバンコマイシンより有意に長い（各々 4.6 日 vs 3.0 日、<math>P &lt; 0.01</math>）ことがレトロスペクティブな調査で示された。</p> <p>このため、バンコマイシンの方がメトロニダゾールよりも <i>C. difficile</i> 感染治療に有効である可能性についての議論が続いている。最近では、重症例にはバンコマイシンを第一選択とすべきであるという意見が専門家の間では優勢である。2007 年に発表された前向き無作為化比較対照試験では、150 名の患者をメトロニダゾール群（250mg 1 日 4 回投与）とバンコマイシン群（125mg 1 日 4 回投与）に割り当てて比較した。有効率は、軽症例では同等であったが、重症例ではバンコマイシンの有効率の方が有意に高かった（97% vs 76%、<math>P = 0.02</math>）。最近行われた他の前向き試験でもこれと同様の結果が得られている。中等症までの <i>C. difficile</i> 感染の治療では、安価であること及びバンコマイシン耐性菌発生の恐れがないことから、現在でもメトロニダゾールが第一選択である。</p> <p><u>感染の再発</u></p> <p><i>C. difficile</i> 感染治療における大きな課題は、初回治療成功後の再発である。再発率はメトロニダゾールとバンコマイシンともに 20%前後である（各々 20.2%、18.4%、表 1）。</p> <p>一般的に、再発は初回治療終了後約 4 週間で発生する。<i>C. difficile</i> のバンコマイシン耐性は報告されていない。メトロニダゾール耐性は稀ではあるが存在する。</p> <p><b>表 1 メトロニダゾール及びバンコマイシンによる <i>C. difficile</i> 感染治療の失敗及び再発</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>試験数</th> <th>治療失敗</th> <th>再発</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2000 年以前</td> <td>4</td> <td>18/718 (2.5)</td> <td>48/715 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>2001 年以降</td> <td>5</td> <td>275/1508 (18.2)</td> <td>332/1162 (28.6)</td> </tr> <tr> <td>全期間</td> <td>9</td> <td>293/2226 (13.2)</td> <td>380/1877 (20.2)</td> </tr> <tr> <td>バンコマイシン</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2000 年以前</td> <td>11</td> <td>22/637 (3.5)</td> <td>112/624 (17.9)</td> </tr> <tr> <td>2001 年以降</td> <td>2</td> <td>2/71 (2.8)</td> <td>2/71 (19.9)</td> </tr> <tr> <td>全期間</td> <td>13</td> <td>24/708 (3.4)</td> <td>148/805 (18.4)</td> </tr> </tbody> </table>		試験数	治療失敗	再発	メトロニダゾール				2000 年以前	4	18/718 (2.5)	48/715 (6.7)	2001 年以降	5	275/1508 (18.2)	332/1162 (28.6)	全期間	9	293/2226 (13.2)	380/1877 (20.2)	バンコマイシン				2000 年以前	11	22/637 (3.5)	112/624 (17.9)	2001 年以降	2	2/71 (2.8)	2/71 (19.9)	全期間	13	24/708 (3.4)	148/805 (18.4)
	試験数	治療失敗	再発																																		
メトロニダゾール																																					
2000 年以前	4	18/718 (2.5)	48/715 (6.7)																																		
2001 年以降	5	275/1508 (18.2)	332/1162 (28.6)																																		
全期間	9	293/2226 (13.2)	380/1877 (20.2)																																		
バンコマイシン																																					
2000 年以前	11	22/637 (3.5)	112/624 (17.9)																																		
2001 年以降	2	2/71 (2.8)	2/71 (19.9)																																		
全期間	13	24/708 (3.4)	148/805 (18.4)																																		

	<p>まとめ</p> <p style="text-align: center;"><b>表 2 治療法の提案</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td> <p><u>初回治療</u></p> <p>軽症～中等症      メトロニダゾール 500mg 1日3回経口投与 10～14日間 重症又はメトロニダゾール無効/使用不可 バンコマイシン 125mg 1日4回経口投与 10～14日間</p> </td> </tr> <tr> <td> <p><u>再発1回目</u></p> <p>軽症～中等症      メトロニダゾール 500mg 1日3回経口投与 10～14日間 重症又はメトロニダゾール無効/使用不可 バンコマイシン 125mg 1日4回経口投与 10～14日間</p> </td> </tr> <tr> <td> <p><u>再発2回目</u></p> <p>バンコマイシン    漸減パルス療法を行う。</p> </td> </tr> <tr> <td> <p><u>再発3回目</u></p> <p>バンコマイシン    125mg 1日4回経口投与 14日間 引き続き、リファキシミン 400mg 1日2回 14日間</p> </td> </tr> <tr> <td> <p><u>再発時のその他のオプション</u></p> <p>免疫グロブリン静注 400mg/kg 1日1回、2週おきに1回、2～3回投与 注便療法</p> </td> </tr> </table> <p>重症例に対してはバンコマイシンの方がメトロニダゾールより有効である。 <i>C. difficile</i> が再発する症例では、何度も再発を繰り返し、完治するのが困難である。なお、抗菌薬以外の治療法があるが、まだ確立されていない。</p>	<p><u>初回治療</u></p> <p>軽症～中等症      メトロニダゾール 500mg 1日3回経口投与 10～14日間 重症又はメトロニダゾール無効/使用不可 バンコマイシン 125mg 1日4回経口投与 10～14日間</p>	<p><u>再発1回目</u></p> <p>軽症～中等症      メトロニダゾール 500mg 1日3回経口投与 10～14日間 重症又はメトロニダゾール無効/使用不可 バンコマイシン 125mg 1日4回経口投与 10～14日間</p>	<p><u>再発2回目</u></p> <p>バンコマイシン    漸減パルス療法を行う。</p>	<p><u>再発3回目</u></p> <p>バンコマイシン    125mg 1日4回経口投与 14日間 引き続き、リファキシミン 400mg 1日2回 14日間</p>	<p><u>再発時のその他のオプション</u></p> <p>免疫グロブリン静注 400mg/kg 1日1回、2週おきに1回、2～3回投与 注便療法</p>
<p><u>初回治療</u></p> <p>軽症～中等症      メトロニダゾール 500mg 1日3回経口投与 10～14日間 重症又はメトロニダゾール無効/使用不可 バンコマイシン 125mg 1日4回経口投与 10～14日間</p>						
<p><u>再発1回目</u></p> <p>軽症～中等症      メトロニダゾール 500mg 1日3回経口投与 10～14日間 重症又はメトロニダゾール無効/使用不可 バンコマイシン 125mg 1日4回経口投与 10～14日間</p>						
<p><u>再発2回目</u></p> <p>バンコマイシン    漸減パルス療法を行う。</p>						
<p><u>再発3回目</u></p> <p>バンコマイシン    125mg 1日4回経口投与 14日間 引き続き、リファキシミン 400mg 1日2回 14日間</p>						
<p><u>再発時のその他のオプション</u></p> <p>免疫グロブリン静注 400mg/kg 1日1回、2週おきに1回、2～3回投与 注便療法</p>						
文献番号	27					
公表文献	World J Gastroenterol 2009; 15 (13) : 1554-1580					
表題名	<i>Clostridium difficile</i> associated infection, diarrhea and colitis					
著者名	Perry Hookman, Jamie S Barkin					
概要	<p>Wenisch らは、<i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療における経口投与の薬剤であるフシジン酸、メトロニダゾール、バンコマイシン及びテイコプラニンの有効性について前向きは無作為化比較試験を実施し、すべての薬剤で 90%を越える高い治癒率を示したが、バンコマイシンあるいはメトロニダゾールで治療された患者の 16%、テイコプラニンで治療された患者の 7%、フシジン酸で治療された患者の 28%が再発した。バンコマイシン治療患者の中で 13%が <i>C. difficile</i> 毒素の無症候性キャリアであり、メトロニダゾール治療患者では 16%、テイコプラニン治療患者では 4%、フシジン酸治療患者では 24%であった。バンコマイシン又はテイコプラニン投与の患者では全く副作用は観察されなかった。治療コストを考慮すると、メトロニダゾールが <i>C. difficile</i> 関連腸炎治療薬であり、グリコペプチドはメトロニダゾール耐性、あるいはメトロニダゾールに反応しないような患者に使われるべきであることが示唆された。</p> <p><i>C. difficile</i> 関連腸炎が疑われた又は診断された患者には、その重症度に従ってアプローチする (Figure 1 及び Figure 2)。</p>					



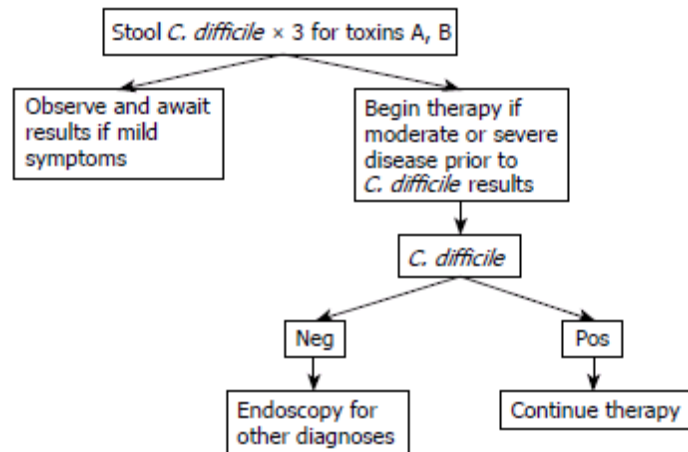


Figure 1 Approach to patients with suspected *C. difficile* infection.

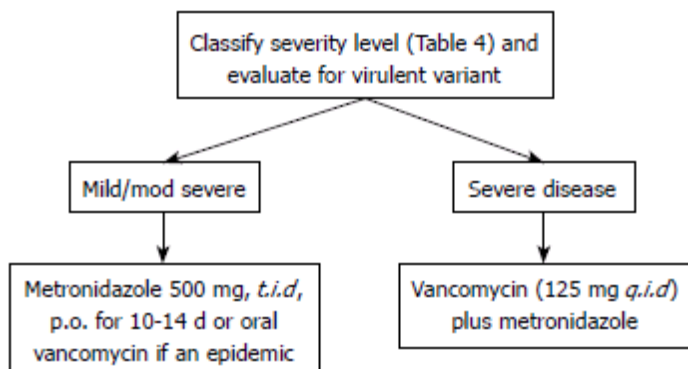


Figure 2 Initial therapeutic approach to patients with *C. difficile* infection.

文献番号	28								
公表文献	Clinical Care 2008; 12: 203 (doi:10.1186/cc6207)								
表題名	Bench-to-bedside review: <i>Clostridium difficile</i> colitis								
著者名	Carolyn V Gould and L Clifford McDonald								
概要	<p><i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療戦略</p> <p>下表に示すように病態の重篤性を考慮して、軽度～中等度の <i>C. difficile</i> 関連腸炎の場合、メトロニダゾール 500mg を 1 日 3 回、10～14 日間、連続経口投与することが推奨された。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 重症度に基づく <i>C. difficile</i> 関連腸炎の抗菌薬治療</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>症状分類</th> <th>推奨処方</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症～中等症 (軽度～中等度の下痢、白血球増加&lt;15000/<math>\mu</math>L)</td> <td>メトロニダゾール 500mg、1 日 3 回 10～14 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>重症 (発熱、激しい下痢、腹痛、白血球増加<math>\geq</math>15000/<math>\mu</math>L)</td> <td>バンコマイシン 125～500mg、1 日 4 回 10～14 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>重症、合併症 (血圧低下、ショック状態、中毒性巨大結腸症、腸閉塞)</td> <td>バンコマイシン 500mg、1 日 4 回経鼻胃管による経腸投与 and/or 注直腸投与メトロニダゾール 500mg、8 時間毎静脈内投与を併用可</td> </tr> </tbody> </table>	症状分類	推奨処方	軽症～中等症 (軽度～中等度の下痢、白血球増加<15000/ $\mu$ L)	メトロニダゾール 500mg、1 日 3 回 10～14 日間経口投与	重症 (発熱、激しい下痢、腹痛、白血球増加 $\geq$ 15000/ $\mu$ L)	バンコマイシン 125～500mg、1 日 4 回 10～14 日間経口投与	重症、合併症 (血圧低下、ショック状態、中毒性巨大結腸症、腸閉塞)	バンコマイシン 500mg、1 日 4 回経鼻胃管による経腸投与 and/or 注直腸投与メトロニダゾール 500mg、8 時間毎静脈内投与を併用可
症状分類	推奨処方								
軽症～中等症 (軽度～中等度の下痢、白血球増加<15000/ $\mu$ L)	メトロニダゾール 500mg、1 日 3 回 10～14 日間経口投与								
重症 (発熱、激しい下痢、腹痛、白血球増加 $\geq$ 15000/ $\mu$ L)	バンコマイシン 125～500mg、1 日 4 回 10～14 日間経口投与								
重症、合併症 (血圧低下、ショック状態、中毒性巨大結腸症、腸閉塞)	バンコマイシン 500mg、1 日 4 回経鼻胃管による経腸投与 and/or 注直腸投与メトロニダゾール 500mg、8 時間毎静脈内投与を併用可								

文献番号	29
公表文献	The Cochrane Library 2008, Issue 4
表題名	Antibiotic treatment for <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea in adults (review)
著者名	Nelson RL
概要	<p><u>Search strategy</u></p> <p>以下の検索用語について、MEDLINE (1966～2006)、EMBASE (1980～2006)、Controlled Trials の Cochrane Central Database 及び Cochrane IBD Review Group による Trials Register を用いて検索した:「偽膜性大腸炎及び無作為化試験」、「ディフィシル菌及び無作為化試験」、「抗菌薬関連下痢及び無作為化試験」</p> <p><u>Main results</u></p> <p>12 試験 (1157 症例の被験者) には、<i>C. difficile</i> 以外の感染症の治療のために抗菌薬を服用した下痢症の患者が含まれる。下痢は、直腸温度&gt;38℃の症状を有する、少なくとも 1 日 2 回の軟便から 36 時間以内に少なくとも 6 回の軟便があるものと定義する。</p> <p>作用機序の異なる 8 品目 (バンコマイシン、メトロニダゾール、フシジン酸、ニタゾキサニド、テイコプラニン、リファンピン、リファキシミン及びバシトラシン) の抗菌薬について検討した。</p> <p>2 品目の比較試験では、どちらか一方の抗菌薬が他方の抗菌薬に比べて優るような結果は全く示されなかった、しかしながら、入手しにくくかつ高コストのテイコプラニンが、幾つかの評価項目でバンコマイシンあるいはフシジン酸に比べて良好な効果を示し、メトロニダゾールに比べても高い効果を示す傾向があった。プラセボ対照試験がただ 1 つだけ実施されたが、少数例及び classification error のため、いかなる結論も得られなかった。1 つの試験で抗菌薬併用 (メトロニダゾールとリファンピシン) による相乗効果を検討したが、併用の利点は見出せなかった。</p> <p><u>Authors' conclusions</u></p> <p>軽度の <i>C. difficile</i> 関連腸炎の患者は、処置無しで早期に症状が改善される可能性がある。プラセボ対照試験では、バンコマイシンの高い有効性が示された。しかしながら、この結果は、少数例の患者によるものであり、試験方法の質が低いことに注意が必要である。Johnson らの試験において無症候性キャリアでは、フォローアップ期間、糞便中の <i>C. difficile</i> の消失に関してプラセボのほうがバンコマイシンあるいはメトロニダゾールよりも良好であるという結果を示した。もし治療する場合、2 つの治療目的が留意される必要がある。すなわち、患者の臨床的状況の改善と他の患者への <i>C. difficile</i> 感染拡大の防止である。これら 2 つの留意点を考慮すると、まず、症状の改善並びに細菌学的治癒をもたらす抗菌薬を選択すべきである。これに関して、テイコプラニンが最良の選択肢であろう。なぜならば、細菌学的治癒並びに症</p>

状の改善においてバンコマイシンよりも優れているという確かな証拠が示されたからである。なお、テイコプラニンは米国では使用できない。  
12 試験のうち 8 試験では、*C. difficile* 関連腸炎の治療において各種の抗菌薬と比較検討した。各試験における処方内容について表にまとめた。

表 12 臨床試験における処方

試験	処方	他の抗菌薬服用
Teasley ら (1983)	バンコマイシン 500mg 1 日 4 回 10 日間経口投与 メトロニダゾール 250mg 1 日 4 回 10 日間経口投与	治療に必要な患者のみ継続
Young ら (1985)	バンコマイシン 125mg 1 日 4 回 7 日間経口投与 バシトラシン 20000 ユニット 1 日 4 回 7 日間経口投与	中止
Dudley ら (1986)	バンコマイシン 500mg 1 日 4 回 10 日間経口投与 バシトラシン 25000 ユニット 1 日 4 回 10 日間経口投与	治療に必要な患者のみ継続
de Lalla ら (1992)	バンコマイシン 500mg 1 日 4 回 10 日間経口投与 テイコプラニン 100mg 1 日 2 回 10 日間経口投与	不明
Wenisch ら (1996)	バンコマイシン 500mg 1 日 3 回 10 日間経口投与 メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回 10 日間経口投与 フジシン酸 500mg 1 日 3 回 10 日間経口投与 テイコプラニン 400mg 1 日 2 回 10 日間経口投与	中止
Boero ら (1990)	バンコマイシン 500mg 1 日 2 回 10 日間経口投与 リファキシミン 200mg 1 日 3 回 10 日間経口投与	不明
Wullt ら (2004)	フジシン酸 250mg 1 日 3 回 7 日間経口投与 メトロニダゾール 400mg 1 日 3 回 7 日間経口投与	不明
Musher ら (2006)	メトロニダゾール 250mg 1 日 4 回 10 日間経口投与 ニタゾキサニド 500mg 1 日 2 回 7 又は 10 日間経口投与	不明
著者不明 (1994)	テイコプラニン 100mg 1 日 2 回 7 日間投与 50mg 1 日 2 回 3 日間+100mg 1 日 2 回 4 日間投与	治療に必要な患者のみ継続
Fekety ら (1989)	バンコマイシン 125mg 1 日 4 回平均 10 日間投与 500mg 1 日 4 回平均 10 日間投与	不明
Keighley ら (1978)	バンコマイシン 125 mg 1 日 4 回 5 日間経口投与 プラセボ 1 日 4 回 5 日間経口投与	不明
Lagrotteria ら (2006)	メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回 10 日間投与 メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回+リファンピシン 300mg 1 日 2 回 10 日間投与	不明

症状治癒についてはメトロニダゾール、バシトラシン、リファキシミン、ニタゾキサニド、フジシン酸はバンコマイシンと同様に有効であった。テイコプラニンはバンコマイシンよりわずかに有効であった (RR 1.21 ; 95%CI 1.00-1.46 ; p=0.06)。初期症状解消についてはバンコマイシンがプラセボより有効であった (RR 6.75 ; 95%CI 1.16-48.43 ; P=0.03) が、この結果は症例数が少なく試験方法の質が低いため、注意が必要である。メトロニダゾール、バシトラシン、テイコプラニン、リファキシミン、ニタゾキサニド、フジシン酸はバンコマイシンと同様に初期症状解消に有効であった。細菌学的治癒では、バンコマイシンと比較してテイコプラニンがより有効 (RR 1.82 ; 95%CI 1.19-2.78 ; P=0.006)、メトロニダゾールは同等 (RR 0.74 ; 95% CI 0.53-1.03 ; P=0.07) であり、フジシン酸は劣っていた (RR 0.08 ; 95% CI 0.01-0.54 ; P=0.01)。細菌学的初期反応はバンコマイシンがプラセボより有効 (RR 7.5 ; 95%CI 1.16-48.43 ; P=0.03)、テイコプラニンがバンコマイシン

より有効 (RR 1.43 ; 95% CI 1.14-1.81 ; P=0.002) 、メトロニダゾール、フジシン酸、リファキシミンはバンコマイシンと同等、バシトラシンはバンコマイシンより劣っていた (RR 0.52 ; 95% CI 0.32-0.84 ; P=0.008) 。手術、敗血症及び死亡という転帰は、すべての試験でほとんど認められなかった。

最近、*C. difficile* 関連腸炎治療に関するいくつかの診療ガイドラインが公表された。メトロニダゾールが *C. difficile* 関連腸炎治療の第一選択薬であることが、米国病院疫学学会 (SHEA) 、米国胃腸病学会 (ACG) 及び病院感染対策業務諮問委員会 (HICPAC) で推奨されている。この理由として、メトロニダゾールがバンコマイシンと同等の効力を示すこと、その低コスト並びにバンコマイシン耐性腸球菌 (以下、VRE) の拡大防止という既知のリスクファクターを抱えるバンコマイシンの状況に基づくからである (著者不明 1995、Bartlett ら 1980、Kelly ら 1994) 。

ACG のガイドラインでは、メトロニダゾールへの不耐症/アレルギーが認められ、重篤な *C. difficile* 関連腸炎である状況では、バンコマイシンを第一選択薬として使用できることが記載されている。どの試験でも追跡期間が短く、下痢の消失に焦点を置きすぎたため、VRE 感染症の転帰は研究又は報告されていない。*C. difficile* 関連腸炎の患者数の増加並びに重篤性の増大にも関わらず、ribotype 027 の *C. difficile* が出現するまでは、主な行政機関あるいは学会は治療ガイドラインを公表していなかった。この重大な欠陥は、確かな証拠の欠如を反映しており、おそらく有効な治療処方を選定するための数少ない研究の失敗によるものと考えられる。

文献番号	30								
公表文献	Dis Mon 2009; 55: 439-479								
表題名	<i>Clostridium difficile</i>								
著者名	Robin B McFee and George G. Abdelsayed								
概要	<p><i>C. difficile</i> 感染症を無症候性から劇症の生命を脅かす大腸炎に至るまでの 6 つに区分した。治療方針は、以下のように記載されている。</p> <table border="1"> <tr> <td><b>Asymptomatic</b></td> </tr> <tr> <td>通常、無症候性のヒトに対する治療は不要である；バンコマイシン又はメトロニダゾールはこの集団に有益であることは証明されていない。</td> </tr> <tr> <td><b>Mild-to-Moderate <i>C. difficile</i> Associated Diarrhea</b></td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール (Flagyl) 療法をスタートさせるべきである：500mg を 1 日 3 回、又は 250mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与する。臨床状態の改善を確実にするために、患者を再評価する。メトロニダゾールの使用不可、禁忌、治療失敗、又は進行中の疾病を持つ患者の場合、バンコマイシン 125mg を 1 日 4 回経口投与することが適切な選択肢である。</td> </tr> <tr> <td><b><i>C. difficile</i> Colitis With or Without Pseudomembrane</b></td> </tr> <tr> <td>経口投与のメトロニダゾール又はバンコマイシンが第一選択薬である。腸閉塞が起こると、結腸まで薬物を送り込むことが難しい。静脈内投与メトロニダゾールは、経口投与の抗菌薬と併用できるだろう。メトロニダゾールが胆汁分泌を介すると、糞便中の薬物濃度を高水準に保つことができる。経鼻胃管を用いると、抗菌薬の放出を高める。</td> </tr> <tr> <td><b><i>C. difficile</i> Toxic Megacolon</b></td> </tr> <tr> <td>この病態では一般に抗菌薬単独で処置できず、外科的な治療介入が必要であろう。場合により、総結腸切除は救命処置である。このような複雑な患者の管理では、胃腸病学、消化</td> </tr> </table>	<b>Asymptomatic</b>	通常、無症候性のヒトに対する治療は不要である；バンコマイシン又はメトロニダゾールはこの集団に有益であることは証明されていない。	<b>Mild-to-Moderate <i>C. difficile</i> Associated Diarrhea</b>	メトロニダゾール (Flagyl) 療法をスタートさせるべきである：500mg を 1 日 3 回、又は 250mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与する。臨床状態の改善を確実にするために、患者を再評価する。メトロニダゾールの使用不可、禁忌、治療失敗、又は進行中の疾病を持つ患者の場合、バンコマイシン 125mg を 1 日 4 回経口投与することが適切な選択肢である。	<b><i>C. difficile</i> Colitis With or Without Pseudomembrane</b>	経口投与のメトロニダゾール又はバンコマイシンが第一選択薬である。腸閉塞が起こると、結腸まで薬物を送り込むことが難しい。静脈内投与メトロニダゾールは、経口投与の抗菌薬と併用できるだろう。メトロニダゾールが胆汁分泌を介すると、糞便中の薬物濃度を高水準に保つことができる。経鼻胃管を用いると、抗菌薬の放出を高める。	<b><i>C. difficile</i> Toxic Megacolon</b>	この病態では一般に抗菌薬単独で処置できず、外科的な治療介入が必要であろう。場合により、総結腸切除は救命処置である。このような複雑な患者の管理では、胃腸病学、消化
<b>Asymptomatic</b>									
通常、無症候性のヒトに対する治療は不要である；バンコマイシン又はメトロニダゾールはこの集団に有益であることは証明されていない。									
<b>Mild-to-Moderate <i>C. difficile</i> Associated Diarrhea</b>									
メトロニダゾール (Flagyl) 療法をスタートさせるべきである：500mg を 1 日 3 回、又は 250mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与する。臨床状態の改善を確実にするために、患者を再評価する。メトロニダゾールの使用不可、禁忌、治療失敗、又は進行中の疾病を持つ患者の場合、バンコマイシン 125mg を 1 日 4 回経口投与することが適切な選択肢である。									
<b><i>C. difficile</i> Colitis With or Without Pseudomembrane</b>									
経口投与のメトロニダゾール又はバンコマイシンが第一選択薬である。腸閉塞が起こると、結腸まで薬物を送り込むことが難しい。静脈内投与メトロニダゾールは、経口投与の抗菌薬と併用できるだろう。メトロニダゾールが胆汁分泌を介すると、糞便中の薬物濃度を高水準に保つことができる。経鼻胃管を用いると、抗菌薬の放出を高める。									
<b><i>C. difficile</i> Toxic Megacolon</b>									
この病態では一般に抗菌薬単独で処置できず、外科的な治療介入が必要であろう。場合により、総結腸切除は救命処置である。このような複雑な患者の管理では、胃腸病学、消化									

	<p>器外科又は感染症の専門家を取り込むことが重要である。</p> <p><b>Recurrent <i>C. difficile</i></b></p> <p>軽度な再発の場合、臨床状況によっては抗菌薬を使用せずに改善できることがある。中等度から重度の場合、メトロニダゾールを第2クールで処置する。再発を繰り返す患者に幾つかの治療戦略が提案されたが、他のカクテルよりも優れている処方方を推薦できるデータは不足している。バンコマイシンとの組み合わせ処方が報告されている：リファンピン、バシトラシン、コレステラミン、浣腸、無毒な <i>C. difficile</i> 菌、<i>Lactobacillus GG</i>、<i>Saccharomyces boulardii</i> (probiotic agent)。これらの患者の管理の初期に消化管感染症の専門家を参加させることが妥当である。重篤な <i>C. difficile</i> 関連腸炎では、バンコマイシン結腸内処方が有効であった（重要な警告：結腸内投与のカテーテルが炎症部位から穿孔する危険性がある）。</p>
	<p>以上のように、<i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療では、軽度から中等度の場合にメトロニダゾール 500mg を 1 日 3 回、あるいは 250mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与することを推奨している。</p>

文献番号	31										
公表文献	Cleveland Clinical Journal of Medicine 2006; 73 (2) : 187-197										
表題名	<i>Clostridium difficile</i> -associated disease: New challenges from an established pathogen										
著者名	Rebecca H. Sunenshine and L. Clifford McDonald										
概要	<p>患者が <i>C. difficile</i> 関連腸炎に感染したら、臨床医は注意深く病態の進行を観察し、他の患者に感染が拡大しないようにガイドラインに従い、管理する必要がある。</p> <p><i>C. difficile</i> 関連腸炎に対処する重要な原則としては、できれば問題のある抗菌薬の使用をストップし、10 日間以上メトロニダゾール又はバンコマイシンを経口投与し、治療期間中、どのような症状も逃さず患者を追跡することが必要である。</p> <p style="text-align: center;"><b><i>C. difficile</i> 関連腸炎治療処方</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>症状</th> <th>推奨処方</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症（全身性症候なし、軽度の下痢のみ）</td> <td>メトロニダゾール 250mg 1 日 4 回又は 500mg 1 日 3 回、10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>中等症（発熱、激しい下痢、腹痛、白血球増加）</td> <td>バンコマイシン 125~500mg 1 日 4 回 10 日間経口投与</td> </tr> <tr> <td>重症（麻痺性腸閉塞、中毒性巨大結腸症、脱水症、敗血症）</td> <td>外科への相談かつバンコマイシン管腔内投与</td> </tr> <tr> <td>経口処方不能</td> <td>バンコマイシン管腔内投与 メトロニダゾール静脈内投与併用可</td> </tr> </tbody> </table> <p>出典) ANN PHARMACOTHER 2002; 36:1767-1775 AM J MED 2002; 112:328-329.</p>	症状	推奨処方	軽症（全身性症候なし、軽度の下痢のみ）	メトロニダゾール 250mg 1 日 4 回又は 500mg 1 日 3 回、10 日間経口投与	中等症（発熱、激しい下痢、腹痛、白血球増加）	バンコマイシン 125~500mg 1 日 4 回 10 日間経口投与	重症（麻痺性腸閉塞、中毒性巨大結腸症、脱水症、敗血症）	外科への相談かつバンコマイシン管腔内投与	経口処方不能	バンコマイシン管腔内投与 メトロニダゾール静脈内投与併用可
症状	推奨処方										
軽症（全身性症候なし、軽度の下痢のみ）	メトロニダゾール 250mg 1 日 4 回又は 500mg 1 日 3 回、10 日間経口投与										
中等症（発熱、激しい下痢、腹痛、白血球増加）	バンコマイシン 125~500mg 1 日 4 回 10 日間経口投与										
重症（麻痺性腸閉塞、中毒性巨大結腸症、脱水症、敗血症）	外科への相談かつバンコマイシン管腔内投与										
経口処方不能	バンコマイシン管腔内投与 メトロニダゾール静脈内投与併用可										

文献番号	19
公表文献	Clinical Infectious Diseases 2010; 50 (Suppl1) :S16-23
表題名	Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections.
著者名	Sonja Löfmark, Charlotta Edlund, and Carl Erik Nord
概要	メトロニダゾールの耐性菌の発生率は一般に依然として低い。しかし、耐性

の機序が様々であるのと同様に、複数の試験ではバクテロイデス属に対する感受性の減少が報告された。ヘリコバクター・ピロリのメトロニダゾール耐性菌の存在が示されたが、この併用療法（すなわち、メトロニダゾール+アモキシシリン又はクラリスロマイシン+オメプラゾール）は現在も胃・十二指腸潰瘍患者に対する除菌療法として推奨されている。メトロニダゾールは、低コスト、病原性嫌気性菌に対する良好な活性、良好な薬物動態及び薬力学特性並びに少ない副作用のため、費用対効果の優れた薬物であると考えられる。メトロニダゾールは現在もなお嫌気性菌感染症の治療の *criterion standard* である。

#### C. difficile 感染に対するメトロニダゾール療法

過去数年間、*C. difficile* 感染症のメトロニダゾールによる治療失敗の臨床報告が増加している。バンコマイシンと比較すると、メトロニダゾールによる治療効果の減少の理由は明らかではない。*C. difficile* 分離株は、ほとんどメトロニダゾールに感受性を示す。メトロニダゾールの薬物動態及び薬力学特性が、臨床的な失敗の原因になると考えられる。北米では、重篤な *C. difficile* 感染者に対してバンコマイシン治療が推奨されているが、様々な臨床的な反応が得られた。そのため、この効能について新薬が検討されている。Fidoxamicin、Ramoplanin 並びに Rifaximin は、*C. difficile* に対する抗菌活性を有することが証明された。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 嫌気性菌感染症					
文献番号	32				
公表文献	レジデントのための感染症診療マニュアル 2008 年 (第 2 版) : 207-211				
表題名	メトロニダゾール (フラジール®)				
著者名	青木 眞				
結果	<p><u>スペクトラム</u>            全体として : 種々の嫌気性菌、原虫、その他の菌に有効である。            種々の嫌気性菌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・グラム陰性桿菌の <i>Bacteroides</i> など (<i>B. fragilis</i>, <i>B. spp.</i>, <i>Fusobacterium necrophorum</i>, <i>Prevotella spp.</i>)</li> <li>・グラム陽性桿菌の <i>Clostridium</i> (<i>C. difficile</i>, <i>C. perfringens</i> など) に活性がある。</li> <li>・グラム陽性球菌 (<i>Peptostreptococcus spp.</i>) : 安定した活性はない。</li> </ul> <p>抗菌効果のない嫌気性菌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>Propionibacterium acne</i> (全部耐性) 、 <i>Propionibacterium spp.</i> (多くが耐性)</li> <li>・ <i>Actinomyces spp.</i> (2/3 は耐性)</li> <li>・ <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Eikenella corrodens</i> : 通性嫌気性菌であり耐性</li> </ul> <p><u>適応となる臨床状況</u>            嫌気性菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳膿瘍、腹腔内・骨盤内感染症、頭頸部・口腔内・歯科領域感染症、皮膚・軟部組織、骨・関節の感染症などに好気性菌を他の抗菌薬でカバーしながら使用する。</li> <li>・肺膿瘍はメトロニダゾールが効かない好気性グラム陽性球菌の関与もあり、単独では用いない。</li> </ul> <p><u>処方例</u>            感受性のある嫌気性菌による感染症 : 1~2g/日を分 2~4、6~12 時間毎に投与。</p>				
文献番号	33				
公表文献	日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)				
著者名	David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr., George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag				
要約	<p>嫌気性菌感染症に関連する適応症について、メトロニダゾールが推奨されているものを下表に抜粋した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適応症</th> <th>診断/考えられる処方</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>外傷・熱傷及び手術創の</td> <td>感染創、手術創-消化管 (口腔咽頭、食道を含む) や女性性器に関係する外科手術-発熱、好中球増加 :</td> </tr> </tbody> </table>	適応症	診断/考えられる処方	外傷・熱傷及び手術創の	感染創、手術創-消化管 (口腔咽頭、食道を含む) や女性性器に関係する外科手術-発熱、好中球増加 :
適応症	診断/考えられる処方				
外傷・熱傷及び手術創の	感染創、手術創-消化管 (口腔咽頭、食道を含む) や女性性器に関係する外科手術-発熱、好中球増加 :				

二次感染	重症の場合：[ピペラシリン/タゾバクタム又は第三世代セファロスポリン+メトロニダゾール) 又はドリペネム又はエルタペネム又はイミペネム/サイクロセリン又はメロペネム] + (バンコマイシン 1g 静注 12 時間毎またはダプトマイシン 6mg/kg 24 時間毎)
深在性皮膚感染症	潰瘍化した皮膚：静脈/動脈の血流不全；圧に伴う二次感染： 第二選択薬： [(シプロフロキサシン又はレボフロキサシン) +メトロニダゾール] 又は [(セフェピム又はセファゾリン) +メトロニダゾール]
骨髄炎	足「糖尿病性」：(注射治療の選択肢の1つとして) (シプロフロキサシン又はレボフロキサシン又はモキシフロキサシン又はアズトレオナム) +メトロニダゾール
肺炎・肺膿瘍	肺炎-その他特異的な感染症-誤嚥性肺炎±肺膿瘍： 第二選択薬： セフトリアキソン 1g 静注 24 時間毎+メトロニダゾール 500mg 静注 6 時間毎又は 1g 静注 12 時間毎
腹膜炎	腹膜/腹膜炎-続発性 (消化管穿孔、虫垂破裂、憩室裂孔)： 軽度～中等度-入院患者-静注治療 (例えば、巣状傍虫垂性腹膜炎、憩室周囲膿瘍、子宮内膜炎)： 第二選択薬： [(シプロフロキサシン 400mg 静注 12 時間毎又はレボフロキサシン 750mg 静注 24 時間毎) + (メトロニダゾール 1g 静注 12 時間毎)] 又は (セフェピム 2g 12 時間毎+メトロニダゾール) 又はチゲサイクリン 100mg 静注 1 回、その後 50mg 12 時間毎 生命を脅かす病状-ICU 患者の第二選択薬： [アンピシリン+メトロニダゾール+ (シプロフロキサシン 400mg 静注 8 時間毎、又はレボフロキサシン 750mg 静注 24 時間毎)] 又は [アンピシリン 2g 静注 6 時間毎+メトロニダゾール 500mg 静注 6 時間毎+アミノグリコシド]
肝膿瘍	第一選択薬： メトロニダゾール+ (セフトリアキソン又はセフォキシチン又はチカルシリン/クラブラン酸又はピペラシリン/タゾバクタム又はアンピシリン/スルバクタム又はシプロフロキサシン又はレボフロキサシン) アンピシリン+アミノグリコシド+メトロニダゾールは伝統的かつ効果的、しかしアンピシリン耐性グラム陰性桿菌増加、アミノグリコシドの毒性が問題。 第二選択薬： メトロニダゾール (赤痢アメーバ) +イミペネム/シラスタチン又はメロペネム又はドリペネムのいずれか 用量:メトロニダゾール 500mg 経口 6 時間毎又は 15mg/kg 静注 12 時間毎(最大 4g/日)、セフトリアキソン 1～2g 静注 24 時間毎、セフォキシチン 2g 静注 8 時間毎、チカルシリン/クラブラン酸 3.1g 静注 6 時間毎、ピペラシリン/タゾバクタム 3.375g 静注 4～6 時間毎、アンピシリン/スルバクタム 3g 静注 6 時間毎、フルオロキノロン：シプロフロキサシン 400mg 静注 12 時間毎、レボフロキサシン 750mg 静注 24 時間毎、アミノグリコシド：ゲンタマイシン (2mg/kg を初期投与次いで 8 時間毎 1.7mg/kg)、イミペネム/シラスタチン 0.5g 静注 12 時間毎 (最大 4g/日)、メロペネム 1g 静注 8 時間毎、ドリペネム 500mg 静注 8 時間毎 (1 時間静注)
骨盤内炎症性疾患	骨盤内炎症性疾患、卵管炎、卵管卵巣膿瘍： 外来患者治療の第一選択薬： セフトリアキソン 250mg 筋注又は静注 1 回 (+/-メトロニダゾール 500mg 経口 1 日 2 回 14 日間) + (ドキシサイクリン 100mg 経口 1 日 2 回 14 日間) 又は (セフォキシチン 2g 筋注+プロベネシド 1g 経口、どちらも単回投与) + (ドキシサイクリン 100mg 経口 1 日 2 回+メトロニダゾール 500mg 1 日 2 回、どちらも 14 日間)
脳膿瘍	血行性又は近接臓器からの連続進展による脳膿瘍： 第一選択薬： 第 3 世代セファロスポリン (セフトラックス 2g 静注 4 時間毎又はセフトリアキソン 2g 静注 12 時間毎)+メトロニダゾール 7.5mg/kg 6 時間毎又は 15 mg/kg 12 時間毎静注



	<p>第二選択薬 ペニシリン G 300~400 万単位静注 4 時間毎+メトロニダゾール 7.5mg/kg 6 時間毎又は 15mg/kg 12 時間毎静注</p> <p style="text-align: center;"><b>メトロニダゾールの最新用量および副作用、コメントのまとめ</b></p> <table border="1" data-bbox="395 365 1390 647"> <tr> <td data-bbox="395 365 778 398">通常の成人用量</td> <td data-bbox="778 365 1390 398">副作用、コメント</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 398 778 647">嫌気性菌感染症:通常 7.5mg/kg (~500mg) 静注*6 時間毎 (4g 24 時間毎を越えないこと。半減期が長いので、15mg/kg 静注*12 時間毎も可。重篤な場合には、初期投与量として 15mg/kg 静注*、経口量: 500mg を 1 日 4 回、徐放錠*750mg が利用可能。</td> <td data-bbox="778 398 1390 647">よく見られる副作用:悪心 (12%)、金属的な味、苔舌。ジスルフィラム用反応 (悪心/嘔吐、顔面紅潮、頻脈、呼吸困難) を避けるために、最終投与後 48 時間以内はアルコールを避ける。高用量や長期投与で神経学的副作用:末梢/自律神経及び視神経の障害。無菌性髄膜炎、脳症、けいれん、可逆性小脳病変が報告された。その他:局所および腔用ゲル。C. difficile 腸炎に対し腸注溶液を浣腸剤として使用できる。</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">*: 日本にはない剤型</p> <p>メトロニダゾールが第一選択薬として推奨される細菌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroides fragilis</i> (subsp. <i>fragilis</i>)</li> <li>• <i>Bacteroides</i> の「DOT」グループ (<i>B. distasonis</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>)</li> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• <i>Clostridium tetani</i></li> <li>• <i>Gardnerella vaginalis</i> (細菌性陰症)</li> </ul>	通常の成人用量	副作用、コメント	嫌気性菌感染症:通常 7.5mg/kg (~500mg) 静注*6 時間毎 (4g 24 時間毎を越えないこと。半減期が長いので、15mg/kg 静注*12 時間毎も可。重篤な場合には、初期投与量として 15mg/kg 静注*、経口量: 500mg を 1 日 4 回、徐放錠*750mg が利用可能。	よく見られる副作用:悪心 (12%)、金属的な味、苔舌。ジスルフィラム用反応 (悪心/嘔吐、顔面紅潮、頻脈、呼吸困難) を避けるために、最終投与後 48 時間以内はアルコールを避ける。高用量や長期投与で神経学的副作用:末梢/自律神経及び視神経の障害。無菌性髄膜炎、脳症、けいれん、可逆性小脳病変が報告された。その他:局所および腔用ゲル。C. difficile 腸炎に対し腸注溶液を浣腸剤として使用できる。
通常の成人用量	副作用、コメント				
嫌気性菌感染症:通常 7.5mg/kg (~500mg) 静注*6 時間毎 (4g 24 時間毎を越えないこと。半減期が長いので、15mg/kg 静注*12 時間毎も可。重篤な場合には、初期投与量として 15mg/kg 静注*、経口量: 500mg を 1 日 4 回、徐放錠*750mg が利用可能。	よく見られる副作用:悪心 (12%)、金属的な味、苔舌。ジスルフィラム用反応 (悪心/嘔吐、顔面紅潮、頻脈、呼吸困難) を避けるために、最終投与後 48 時間以内はアルコールを避ける。高用量や長期投与で神経学的副作用:末梢/自律神経及び視神経の障害。無菌性髄膜炎、脳症、けいれん、可逆性小脳病変が報告された。その他:局所および腔用ゲル。C. difficile 腸炎に対し腸注溶液を浣腸剤として使用できる。				
文献番号	34				
公表文献	メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS)				
表題名	嫌気性菌感染症ならびに混合性嫌気性菌感染症				
著者名	Mark H. Beers 他著/福島雅典 総監修				
結果	<p>口腔咽頭の嫌気性感染はペニシリン G で治療すべきである。口腔の嫌気性感染はまれにペニシリン G に反応を示さず、ペニシリン耐性嫌気性菌に対して有効な薬物が必要となる。肺膿瘍はクリンダマイシンまたはβラクタム/βラクタマーゼ阻害薬併用で治療する。ペニシリンアレルギーの患者においては、クリンダマイシンまたはメトロニダゾール (好気性菌に対して活性の薬物を加える) が有用である。</p> <p>胃腸管または女性の骨盤における嫌気性感染症は <i>B. fragilis</i> が関与しているので、ペニシリン耐性である可能性がある。第 2 世代セファロスポリン系及びクリンダマイシンに対する耐性も起こる。単剤による優れたレジメンは示されていない。</p> <p>以下の薬物は優れた <i>in vitro</i> 活性を有し、有効である： メトロニダゾール、イミペネム-シラスタチン、ピペラシリン-タゾバクタム、アンピシリン-スルバクタム、メロペネム、及びチカルシリン-クラブラン酸。メトロニダゾールを除く全てが好気性菌に対しても良好な活性を有することから、単独療法として使用できる。<i>in vitro</i> においては若干低活性であるが、通常有効な薬物としては、クリンダマイシン、セフォキシチン、セフォ</p>				

テタンがある。腹腔内感染症や結腸起源のあらゆる感染症に対して、メトロニダゾール 500~750mg、静注、8 時間毎（小児に対しては 10mg/kg、8 時間毎）とアミノ配糖体（例：ゲンタマイシン 5mg/kg、1 回/日または 2mg/kg、8 時間毎；腸内のグラム陰性菌叢をカバーするため）を併用できる。代わりにクリンダマイシン 900mg、静注、8 時間毎（小児に対しては 10mg/kg、8 時間毎）でもよい。メトロニダゾールはクリンダマイシン耐性の *B. fragilis* に対して活性を示し、独特の嫌気性殺菌性活性を有し、クリンダマイシンがとぎに関連する偽膜性大腸炎は通常起こらない。潜在的な変異原性に関する問題は、临床上重要性はないとされている。

結腸の予定手術を受ける患者には前処置（例：下剤、浣腸、経口ネオマイシン及びエリスロマイシン）を施すべきである。手術前の非経口抗菌薬は菌血症を抑制し、二次性または転移性の化膿性合併症を低減し、手術部位周囲への局所的感染拡大を防ぐ。セフォキシチン、またはメトロニダゾールもしくはクリンダマイシンのいずれかとゲンタマイシンもしくはトブラマイシンとの併用が使用できる。

#### メトロニダゾール

メトロニダゾールは殺菌性で主に嫌気性菌及びある種の原虫に対して使用する。

薬理：経口メトロニダゾールは吸収良好である。静脈内使用は、一般に経口的に治療できない患者に対してのみ必要とされる。メトロニダゾールは体液中に広く分布し、脳脊髄液中に高濃度に浸透する。メトロニダゾールはおそらく肝臓で代謝され、主に尿中に排泄されるが、腎不全患者において排泄が低下することはない。通常、重篤な肝疾患患者において用量を 50% 減量する。

適応症：メトロニダゾールは全ての偏性嫌気性菌及びある種の寄生原虫（例：腔トリコモナス、赤痢アメーバ、ランブル鞭毛虫）に対して活性を有する。メトロニダゾールは主として偏性嫌気性菌による感染症（例：腹腔内、骨盤、軟部組織、歯周、及び歯原性の感染症、及び肺膿瘍）に対して、しばしば他の抗菌薬と併用する。メトロニダゾールは細菌性膣炎に対する選択薬である。クローン病に対して使用されている。髄膜炎、脳膿瘍、心内膜炎及び敗血症に有効である。メトロニダゾールは腸手術後の予防として使用されている。クロストリジウム・ディフィシル腸炎に対し、経口的に、または静脈内に（経口薬を服用できない患者において）投与した場合に有効である。メトロニダゾールは他の薬物との併用において、ヘリコバクター-ピロリによる消化性潰瘍に有効であり、再発も防ぐ。メトロニダゾールは、酒さ性瘡の治療に外用及び経口で使用されている。

毒性：悪心、嘔吐、頭痛、発作、失神、その他の中枢神経系反応、及び末梢神経障害が起こることがあり、皮疹、発熱及び可逆性好中球減少が報告され

ている。メトロニダゾールは金属味及び濃色尿を引き起こすことがある。

表 一般的に処方されているメトロニダゾールの常用量

メトロニダゾール	成人用量			小児(月齢1ヶ月を超える)用量		腎不全 (ClCr<10mL/分)における用量
	経口	非経口	重篤な感染症	経口	非経口	
嫌気性菌感染に対して	7.5 mg/kg, 6時間毎(4g/日を超えないこと)	7.5 mg/kg, 6時間毎(4g/日を超えないこと)	7.5 mg/kg 静注 6時間毎(4g/日を超えないこと)	7.5 mg/kg, 6時間毎	7.5 mg/kg, 6時間毎	3.75 mg/kg, 6時間毎(2g/日を超えないこと)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎に対して	0.5 g, 8時間毎 10-14日	500 mg, 6時間毎	500 mg, 8時間毎	7.5 mg/kg, 8時間毎	7.5 mg/kg, 6時間毎	250 mg, 8時間毎
アメーバ赤痢に対して	0.5-0.75 g 8時間毎 10日 続いてパロモマイシン 0.5g 経口 8時間毎 7日	0.75 g 8時間毎 10日 続いてパロモマイシン 0.5g 経口 8時間毎 7日	0.75 g 8時間毎 10日 続いてパロモマイシン 0.5g 経口 8時間毎 7日	11.6-16.6 mg/kg 8時間毎 7-10日	11.6-16.6 mg/kg 8時間毎 7-10日	NA
ジアルジア症に対して	0.25 g 8時間毎 5-7日	NA	NA	5 mg/kg 8時間毎 5日	NA	NA

文献番号	35										
公表文献	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. (マンデル感染症)										
著者名	Gerald L Mandell, John E Bennett, Raphael Dolin.										
結果	嫌気性菌感染症に関連する適応症について、メトロニダゾールが推奨されているものを以下に抜粋した。										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>適応症</th> <th>推奨治療</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>外傷・熱傷及び手術創の二次感染</td> <td>周術期の抗菌予防: 結腸 ネオマイシン硫酸塩 2g+メトロニダゾール 2g 手術(8AM)前日の7PM, 11PM 経口投与</td> </tr> <tr> <td>深在性皮膚感染症</td> <td>クロストリジウム性ガス産生蜂窩織炎: 経験的治療はクロストリジウム性感染症をカバーする必要がある。ペニシリン静脈内投与又はアンピシリン+クリンダマイシン静脈内投与、又はメトロニダゾール(初回1g、その後6時間毎0.5g)など。</td> </tr> <tr> <td>骨髄炎</td> <td>糖尿病又は血管不全の患者: ピペラシリン/タゾバクタム、アンピシリン/スルバクタム、チカルシリン/クラブラン酸、エルタペネム、他のβラクタム系とメトロニダゾールの併用処方を使用されている。キノロンとメトロニダゾール又はクリンダマイシンの併用も代替処方となる。キノロン、メトロニダゾール、クリンダマイシンは経口投与で優れたBAを示す。</td> </tr> <tr> <td>肺膿瘍</td> <td>主な原因微生物は歯肉溝の正常叢である嫌気性菌である。メトロニダゾール単独治療はクリンダマイシンには劣る。メトロニダゾールはほとんどの嫌気性菌に高活性であるが、肺の嫌気性菌感染症の典型的な構成菌である微好気性連鎖球菌や嫌気性球菌には活性がない。これらの菌はペニシリン感性であり、ペニシリンとメトロニダゾールの併用は高価ではなく</td> </tr> </tbody> </table>	適応症	推奨治療	外傷・熱傷及び手術創の二次感染	周術期の抗菌予防: 結腸 ネオマイシン硫酸塩 2g+メトロニダゾール 2g 手術(8AM)前日の7PM, 11PM 経口投与	深在性皮膚感染症	クロストリジウム性ガス産生蜂窩織炎: 経験的治療はクロストリジウム性感染症をカバーする必要がある。ペニシリン静脈内投与又はアンピシリン+クリンダマイシン静脈内投与、又はメトロニダゾール(初回1g、その後6時間毎0.5g)など。	骨髄炎	糖尿病又は血管不全の患者: ピペラシリン/タゾバクタム、アンピシリン/スルバクタム、チカルシリン/クラブラン酸、エルタペネム、他のβラクタム系とメトロニダゾールの併用処方を使用されている。キノロンとメトロニダゾール又はクリンダマイシンの併用も代替処方となる。キノロン、メトロニダゾール、クリンダマイシンは経口投与で優れたBAを示す。	肺膿瘍	主な原因微生物は歯肉溝の正常叢である嫌気性菌である。メトロニダゾール単独治療はクリンダマイシンには劣る。メトロニダゾールはほとんどの嫌気性菌に高活性であるが、肺の嫌気性菌感染症の典型的な構成菌である微好気性連鎖球菌や嫌気性球菌には活性がない。これらの菌はペニシリン感性であり、ペニシリンとメトロニダゾールの併用は高価ではなく
	適応症	推奨治療									
	外傷・熱傷及び手術創の二次感染	周術期の抗菌予防: 結腸 ネオマイシン硫酸塩 2g+メトロニダゾール 2g 手術(8AM)前日の7PM, 11PM 経口投与									
	深在性皮膚感染症	クロストリジウム性ガス産生蜂窩織炎: 経験的治療はクロストリジウム性感染症をカバーする必要がある。ペニシリン静脈内投与又はアンピシリン+クリンダマイシン静脈内投与、又はメトロニダゾール(初回1g、その後6時間毎0.5g)など。									
骨髄炎	糖尿病又は血管不全の患者: ピペラシリン/タゾバクタム、アンピシリン/スルバクタム、チカルシリン/クラブラン酸、エルタペネム、他のβラクタム系とメトロニダゾールの併用処方を使用されている。キノロンとメトロニダゾール又はクリンダマイシンの併用も代替処方となる。キノロン、メトロニダゾール、クリンダマイシンは経口投与で優れたBAを示す。										
肺膿瘍	主な原因微生物は歯肉溝の正常叢である嫌気性菌である。メトロニダゾール単独治療はクリンダマイシンには劣る。メトロニダゾールはほとんどの嫌気性菌に高活性であるが、肺の嫌気性菌感染症の典型的な構成菌である微好気性連鎖球菌や嫌気性球菌には活性がない。これらの菌はペニシリン感性であり、ペニシリンとメトロニダゾールの併用は高価ではなく										

		忍容性があり、よい結果をもたらす。
腹膜炎		<p><u>初期の腹膜炎：</u> グラム染色が陰性であることが多いため、抗生剤の最初の選択は経験的となる。培養や感受性の結果が出てから変更可能である。初期の経験的治療には第3世代セファロスポリンがアンピシリンとアミノグリコシドの併用と同様に有効である。</p> <p><u>二次及び三次腹膜炎：</u> 通性グラム陰性球菌や微好気性グラム陽性球菌はメトロニダゾール耐性なので、メトロニダゾールはこれらの菌に活性をもつ他の薬剤と併用して使用すべきである。</p> <p><u>腹腔内感染症の初期治療：</u> 推奨処方として、メトロニダゾールはセファロスポリンとの併用、フルオロキノロンとの併用、モノバクタムとの併用があげられる。</p>
腹腔内膿瘍		原因菌は続発性腹膜炎と類似しているため、初期治療は嫌気性菌（特に <i>B. fragilis</i> 及び <i>Enterobacteriaceae</i> ）を対象とする。二次及び三次腹膜炎に対する処方と同じ。
肝膿瘍		発熱性肝膿瘍の原因となる微生物のうち、嫌気性菌では、10%超が <i>Bacteroides</i> spp.、1～10%が <i>Fusobacterium</i> 、 <i>Anaerobic streptococci</i> 、 <i>Clostridium</i> spp.、 <i>Lactobacilli</i> である。抗生剤の選択は推定原因菌によるが、メトロニダゾールは、第3又は4世代セファロスポリンとの併用及びフルオロキノロンとの併用投与となる。高用量のメトロニダゾールはアメーバ性肝膿瘍の疑いがある場合に投与する。
骨盤内炎症性疾患		経口治療の処方セフトリアキソン又はセフォキシチン+プロベネシド又は非経口第3世代セファロスポリン+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール 500mg 1日2回 14日間
脳膿瘍		連鎖球菌（好気性、嫌気性、微好気性）が患者から分離された主な菌（70%）である。 原因菌のうち、メトロニダゾールを標準治療に用いるのは <i>B. fragilis</i> 、 <i>Prevotella melaninogenica</i> 、代替治療に用いるのは <i>Fusobacterium</i> spp. である。メトロニダゾールは偏性嫌気性菌に優れた <i>in vitro</i> 活性を示し、脳膿瘍患者の治療に重要な薬剤である。経口吸収がよく、脳膿瘍空洞に浸透するので、クララムフェニコールよりもよい。脳膿瘍患者は複数菌感染症が多いので、メトロニダゾールは連鎖球菌に有効な多剤と併用すべきである。

## 2) アメーバ赤痢

文献番号	36
公表文献	今日の治療方針 2010年版 (Volume 52)、医学書院 2010年1月発行
表題名	アメーバ症 Amebiasis 佐藤秀樹 p.208
著者名	山口徹、北原光夫、福井次矢
結果	<p>軽症腸管アメーバ症 フラジール錠 (250mg) 3錠 分3 5日間</p> <p>重症腸管アメーバ症、腸管外アメーバ症 (肝膿瘍など) フラジール錠 (250mg) 6～8錠 分3～4 7～10日間</p>

文献番号	37
公表文献	レジデントのための感染症診療マニュアル 2008年 (第2版) : 680-688
表題名	寄生虫・原虫性腸管感染症—アメーバ赤痢
著者名	青木 眞
結果	大腸炎にも肝膿瘍にもメトロニダゾール (フラジール® : 250mg) 9錠/日を

	分 2～3 経口、5～10 日間。	
	<b>アメーバ症の治療</b>	
	感染のタイプ	治療効果 (%)
	無症候性嚢胞 (シスト) 排出者 テトラサイクリン 250mg を 1 日 4 回、10 日間経口。その後 iodoquinol 650mg を 1 日 3 回、20 日間服用。	95
	メトロニダゾール 750mg 1 日 3 回、10 日間服用。 paromomycin (稀用薬) 30mg/kg/日を分 3 で 5～10 日間服用。	90 85～90
侵襲性直腸大腸炎 メトロニダゾール 750mg 1 日 3 回、5～10 日間服用。あるいは 2.4g を 1 日 1 回、2～3 日間服用。その後に上記の量の iodoquinol かパロモマイシンを服用。	<90	
肝膿瘍 メトロニダゾール 750 mg 1 日 3 回、5～10 日間服用。あるいは 2.4g を 1 日 1 回、1～2 日間服用。その後に上記の量のパロモマイシンを服用。	<95	
Ravdin JI et al: Entamoeba histolytica (Amebiasis) ; in Mandell GL et al (eds) : Principles and Practices of Infectious Diseases,, 6th ed. Elsevier, Churchill Livingstone, 2005, p.3106, table 270-5 より改変		

文献番号	38
公表文献	日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)
著者名	David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag
結果	<p>適応症：赤痢アメーバ</p> <p>診断/考えられる処方：</p> <p><u>下痢/赤痢の患者；程度/中等度、経口治療可能：</u></p> <p>メトロニダゾール 500～750mg 経口 1 日 3 回・7～10 日。またはチニダゾール 2g 経口 1 日 1 回・3 日</p> <p><u>重症又は腸管外感染症、例えば肝膿瘍</u></p> <p>メトロニダゾール 750mg 静注/経口 1 日 3 回・10 日。またはチニダゾール 2g 1 日 1 回・5 日</p>

文献番号	39
公表文献	メルクマニユアル 第 18 版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS)
表題名	アメーバ症
著者名	Mark H. Beers 他著／福島雅典 総監修
概要	軽度から中等度の胃腸症状に対しては、メトロニダゾールの 7～10 日間の経口投与が推奨されている (成人には 500～750mg、1 日 3 回、小児には 12～17mg/kg、1 日 3 回)。メトロニダゾールは妊婦に投与してはならない。メトロニダゾールにはジスルフィラム様作用があるためアルコールは避けるべきである。代わりに、チニダゾール [成人では 2g、経口、1 日 1 回、3 日

間、小児では 50mg/kg（最大 2g）、1 日 1 回、3 日間] を使用できる。チニダゾールは通常メトロニダゾールよりも耐容性が良好である。

重度の腸アメーバ症及び腸管外アメーバ症に対しては、メトロニダゾールを成人で 750mg、1 日 3 回、7～10 日間、または小児で 12～17mg/kg、1 日 3 回、7～10 日間投与する。代わりに、チニダゾールを成人に対して 2g、1 日 1 回、5 日間、小児に対して 50mg/kg、1 日 1 回（最大 2g）、5 日間投与することもできる。

メトロニダゾールまたはチニダゾールの 1 クールに続き、内腔の残存嚢子を根絶するために第 2 の経口薬を使用するべきである。選択肢として、ヨードキノール [成人では 650mg、経口、1 日 3 回、20 日間、小児では 10～13mg/kg、1 日 3 回、20 日間（最大 2 g/日）]、パロモマイシン（8～11mg/kg、1 日 3 回、7 日間）、ジロキサニドフロエート（成人では 500mg、1 日 3 回、10 日間、小児では 7mg/kg、1 日 3 回、10 日間）がある。

水分と電解質の補液療法及び他の支持療法も必要である。

赤痢アメーバの嚢子を排出する無症候の人は、パロモマイシン、ヨードキノールまたはジロキサニドフロエートによる治療を必要とする（用量は上述）。赤痢アメーバ嚢子に対するメトロニダゾール及びチニダゾールの活性は、単独で使用した場合には不十分である。

*E. (Entamoeba) dispar* 感染症に対する治療は必要ない。

メトロニダゾール処方での常用量については文献 34 の表に示した。

文献番号	40																		
公表文献	CONN'S CURRENT THERAPY 2010 Latest Approved Methods of Treatment for the Practicing Physician: 62-64 Edward T. Bope, Robert E. Rake, and Rick Lellerman (ed.) , 2010																		
表題名	アメーバ赤痢 Amebiasis																		
著者名	By Rashidul Haque, William A. Petri																		
結果	<p>メトロニダゾールはアメーバ赤痢の治療薬の中で最も効果的な薬剤である。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 Drug Therapy for the Treatment of Amebiasis*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of Infection</th> <th>Drug</th> <th>Adult Dosage</th> <th>Pediatric Dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Asymptomatic intestinal colonization Amebic liver Abscess<sup>†</sup></td> <td>Paromomycin (Humatin) or Diloxanide furoate (Furamide) *</td> <td>25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d 500 mg tid × 10 d</td> <td>25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d 20 mg/kg/d in 3 doses × 10 d</td> </tr> <tr> <td>Metronidazole (Flagyl) or Tinidazole (Tindamax) followed by luminal agent</td> <td>750 mg tid × 7-10 in 3 doses × 7-10 d 800 mg tid × 5 d<sup>3</sup> in 3 doses × 5 d</td> <td>35-50 mg/kg/d 60 mg/kg/d<sup>3</sup></td> </tr> <tr> <td>Paromomycin (Humatin)</td> <td>25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d</td> <td>25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d</td> </tr> <tr> <td>Amebic colitis<sup>†</sup></td> <td>Diloxanide furoate (Furamide) <sup>5</sup> or Metronidazole (Flagyl) followed by luminal agent</td> <td>500 mg tid × 10 d in 3 doses × 10 d 500-750 mg tid × 7-10 d in 3 doses × 7-10 d</td> <td>20 mg/kg/d 35-50 mg/kg/d</td> </tr> </tbody> </table>	Type of Infection	Drug	Adult Dosage	Pediatric Dosage	Asymptomatic intestinal colonization Amebic liver Abscess <sup>†</sup>	Paromomycin (Humatin) or Diloxanide furoate (Furamide) *	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d 500 mg tid × 10 d	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d 20 mg/kg/d in 3 doses × 10 d	Metronidazole (Flagyl) or Tinidazole (Tindamax) followed by luminal agent	750 mg tid × 7-10 in 3 doses × 7-10 d 800 mg tid × 5 d <sup>3</sup> in 3 doses × 5 d	35-50 mg/kg/d 60 mg/kg/d <sup>3</sup>	Paromomycin (Humatin)	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d	Amebic colitis <sup>†</sup>	Diloxanide furoate (Furamide) <sup>5</sup> or Metronidazole (Flagyl) followed by luminal agent	500 mg tid × 10 d in 3 doses × 10 d 500-750 mg tid × 7-10 d in 3 doses × 7-10 d	20 mg/kg/d 35-50 mg/kg/d
Type of Infection	Drug	Adult Dosage	Pediatric Dosage																
Asymptomatic intestinal colonization Amebic liver Abscess <sup>†</sup>	Paromomycin (Humatin) or Diloxanide furoate (Furamide) *	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d 500 mg tid × 10 d	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d 20 mg/kg/d in 3 doses × 10 d																
	Metronidazole (Flagyl) or Tinidazole (Tindamax) followed by luminal agent	750 mg tid × 7-10 in 3 doses × 7-10 d 800 mg tid × 5 d <sup>3</sup> in 3 doses × 5 d	35-50 mg/kg/d 60 mg/kg/d <sup>3</sup>																
	Paromomycin (Humatin)	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d	25-35 mg/kg/d in 3 doses × 7 d																
Amebic colitis <sup>†</sup>	Diloxanide furoate (Furamide) <sup>5</sup> or Metronidazole (Flagyl) followed by luminal agent	500 mg tid × 10 d in 3 doses × 10 d 500-750 mg tid × 7-10 d in 3 doses × 7-10 d	20 mg/kg/d 35-50 mg/kg/d																

		(similar to amebic liver abscess)		
<sup>3</sup> Exceeds dosage recommended by the manufacturer. <sup>5</sup> Investigational drug in the United States. *The information is updated annually by the Medical Letter on Drugs and Therapeutics at <a href="http://www.medletter.com/htmlprm.htm#Parasitic">http://www.medletter.com/htmlprm.htm#Parasitic</a> . <sup>†</sup> Treatment of amebic liver abscess and amebic colitis should be followed by a treatment with a luminal agent.				

### 3) ランブル鞭毛虫症

文献番号	41
公表文献	今日の治療指針 2010 年版 (Volume 52)、医学書院 2010 年 1 月発行、p.211-212
表題名	ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症) 狩野繁之
著者名	山口徹、北原光夫、福井次矢
概要	有症患者にはニトロイミダゾール系薬剤の使用が標準的である。妊婦には投与しない。 処方例：フラジール錠 (250mg) 3錠 分3 5~10日間

文献番号	37
公表文献	レジデントのための感染症診療マニュアル 2008 年 (第 2 版) : 680-688
表題名	寄生虫・原虫性腸管感染症—ランブル鞭毛虫症
著者名	青木 眞
概要	一部の患者は治療なしでも回復するが、大抵は治療しないと症状が消えない。メトロニダゾールが第一選択薬である。 処方例 (下記のいずれかを用いる) 1) メトロニダゾール (フラジール <sup>®</sup> : 250mg) 3錠/日を分3経口、5~7日間。 2) paromomycin (稀用薬) 1.5g/日を分3経口、5~10日間。 注) 妊娠の初期 (第1トリメスター) にはこれらの薬剤を避ける。場合によっては出産後に治療。もし、どうしても必要ならば腸管から吸収されないアミノグリコシドであるパロモマイシンがよい。 3) アルベンダゾール (エスカゾール <sup>®</sup> ) 400mg 1日1回を5日間経口。これはメトロニダゾールに不耐容の症例によいかもしい。

文献番号	38
公表文献	日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)
著者名	David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag
概要	適応症：ランブル鞭毛虫-ジアルジア症 診断/考えられる処方： 第二選択薬：

	<p>メトロニダゾール 250mg 経口 1日3回・5日（高頻度に消化管副作用）。  <u>難治性の患者：</u>  メトロニダゾール 750mg 経口+Quinacrine 100mg 経口、どちらも1日3回・3週。または Furazolidone 100 mg 経口 1日4回・7日。</p>
--	--

文献番号	42																												
公表文献	Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8 <sup>th</sup> ed. edited by G. Thomas Strickland. W.B. Saunders Company, Philadelphia, US: 589-593																												
表題名	87 <i>Giardiasis</i>																												
著者名	Stephen G. Wright																												
概要	<p>・薬物療法としてはメトロニダゾール、チニダゾールならびにキナクリンがジアルジア症治療に使用されている。低用量の長期投与と高用量の短期投与の2コースがある。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 Drugs and Dosages Used in Treating Giardiasis</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Metronidazole</th> <th>Tinidazole</th> <th>Quinacrine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adult Dose</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Long course</td> <td>200-250 mg 3 times daily for 14 days</td> <td>2.0 g once</td> <td>100 mg 3 times daily for 5-10 day</td> </tr> <tr> <td>  Short course</td> <td>2.0 g daily for 3 days</td> <td></td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Pediatric Dose</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Long course</td> <td>10-15 mg/kg/day in 3 divided doses for 14 days</td> <td>50 mg/kg, once</td> <td>6 mg/kg/day in 3 divided doses for 5-10 days</td> </tr> <tr> <td>  Short course</td> <td>35-40 mg/kg daily for 3 days</td> <td></td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>・メトロニダゾールは妊婦への投与が懸念されていた（エビデンス無し）が、長年広く使用されてきた。</p> <p>・少数例のメトロニダゾール耐性の患者が報告された。</p>		Metronidazole	Tinidazole	Quinacrine	Adult Dose				Long course	200-250 mg 3 times daily for 14 days	2.0 g once	100 mg 3 times daily for 5-10 day	Short course	2.0 g daily for 3 days		—	Pediatric Dose				Long course	10-15 mg/kg/day in 3 divided doses for 14 days	50 mg/kg, once	6 mg/kg/day in 3 divided doses for 5-10 days	Short course	35-40 mg/kg daily for 3 days		—
	Metronidazole	Tinidazole	Quinacrine																										
Adult Dose																													
Long course	200-250 mg 3 times daily for 14 days	2.0 g once	100 mg 3 times daily for 5-10 day																										
Short course	2.0 g daily for 3 days		—																										
Pediatric Dose																													
Long course	10-15 mg/kg/day in 3 divided doses for 14 days	50 mg/kg, once	6 mg/kg/day in 3 divided doses for 5-10 days																										
Short course	35-40 mg/kg daily for 3 days		—																										

文献番号	43
公表文献	メルクマニュアル 第18版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS)
表題名	ジアルジア症
著者名	Mark H. Beers 他著／福島雅典 総監修
概要	<p><b>治療と予防</b></p> <p>症候性の感染症に対しては、メトロニダゾール（成人では 250mg、経口、1日3回、5日間；小児では 5mg/kg、経口、1日3回、5日間）を使用できる。有害事象として悪心、頭痛、及びアルコールを同時に摂取した場合にはジスルフィラム様作用がある。チニダゾール[成人では 2g、1回、小児では 50mg/kg（最大 2g）] はメトロニダゾールと同程度に有効であり、毒性は少ない。いずれの薬物もアルコールと同時に投与してはならない。ニタゾキサニドは、小児に対し液剤、成人に対し錠剤（500mg、1日2回、3日間）が利用できる。フラゾリドン（成人に対し 100mg、経口、1日4回、7～10日間；小児に対</p>



し 1.5mg/kg、経口、1日4回、7～10日間) も利用可能であるが、効果は弱く有害作用が強い。

メトロニダゾール及びチニダゾールは妊婦に投与してはならない。もし症状が重度で治療を遅らせられない場合、非吸収性アミノ配糖体系パロモマイシン (8～11mg/kg、経口、1日3回、7日間) が選択できる。

無症候性の嚢子排出者の治療により、理論上感染の広がりを抑えられるが、費用対効果が高いかどうかは明らかになっていない。煮沸により水を除染できる。ジアルジアの嚢子はルーチンレベルの塩素処理に対して抵抗性である。ヨウ素含有化合物を用いる消毒法の効果は様々であり、水の濁度や温度及び処置時間に左右される。一部の携帯用濾過装置は、汚染された水からジアルジア嚢子を除去できるが、各種の濾過装置の有効性は十分に評価されていない。

メトロニダゾール処方 の常用量については文献 34 の表に示した。

文献番号	44																														
公表文献	CONN'S CURRENT THERAPY 2010 Latest Approved Methods of Treatment for the Practicing Physician: 64-68 Edward T. Bope, Robert E. Rake, and Rick Lellerman (ed.) , 2010																														
表題名	ランブル鞭毛虫症 Giardiasis																														
著者名	By M. Ekramul Hoque and MPH (Hons)																														
結果	<p>メトロニダゾールは、広範囲なスペクトラムを有するため、ランブル鞭毛虫症の治療には広く推奨される。しかしながら、米国 FDA はこの適応を承認していない。</p> <p>メトロニダゾールの耐性菌は依然広がっていないのが現状である。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 Therapeutic Doses of Anti giardial Drugs</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>Adult Dose</th> <th>Pediatric Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metronidazole (Flagyl) <sup>a</sup></td> <td>250mg tid × 5-7d</td> <td>5mg/kg tid × 5-7d</td> </tr> <tr> <td>Tinidazole (Tinidamax) <sup>b</sup></td> <td>2g single dose</td> <td>50mg/kg single dose (maxd, 2g)</td> </tr> <tr> <td>Omidazole (Tiberal) <sup>c</sup></td> <td>2g single dose</td> <td>40-50 mg/kg single dose (max,2g)</td> </tr> <tr> <td>Secnidazole (Noamabe-DS,Secnil) <sup>b</sup></td> <td>2g single dose</td> <td>30mg/kg single dose</td> </tr> <tr> <td>Quinacrine (Atabrine) <sup>c</sup></td> <td>100mg tid × 5-7d<sup>e</sup></td> <td>2mg/kg tid × 5-7d (max, 300mg/d) <sup>e</sup></td> </tr> <tr> <td>Furazolidoned</td> <td>100mg qid × 7-10d</td> <td>1.5mg/kg qid × 10d</td> </tr> <tr> <td>Paromomycin</td> <td>500mg tid × 10d</td> <td>8-10mg/kg tid × 5 -10d<sup>f</sup></td> </tr> <tr> <td>Albendazole</td> <td>400mg qd × 5d</td> <td>15mg/kg/day × 5-7d (max, 400mg/d)</td> </tr> <tr> <td>Nitrazoxanide</td> <td>500mg bid × 3d</td> <td>7.5mg/kg bid × 3d</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Not a U.S. FDA approved indication; <sup>b</sup> Not available in the U.S.; <sup>c</sup> No longer produced in the U.S.; <sup>d</sup> Available in liquid formulation; <sup>e</sup> Afte meal; <sup>f</sup> With meal qd, once a day; bid, twice a day; tid, three times a day; qid, four times a day</p>	Drug	Adult Dose	Pediatric Dose	Metronidazole (Flagyl) <sup>a</sup>	250mg tid × 5-7d	5mg/kg tid × 5-7d	Tinidazole (Tinidamax) <sup>b</sup>	2g single dose	50mg/kg single dose (maxd, 2g)	Omidazole (Tiberal) <sup>c</sup>	2g single dose	40-50 mg/kg single dose (max,2g)	Secnidazole (Noamabe-DS,Secnil) <sup>b</sup>	2g single dose	30mg/kg single dose	Quinacrine (Atabrine) <sup>c</sup>	100mg tid × 5-7d <sup>e</sup>	2mg/kg tid × 5-7d (max, 300mg/d) <sup>e</sup>	Furazolidoned	100mg qid × 7-10d	1.5mg/kg qid × 10d	Paromomycin	500mg tid × 10d	8-10mg/kg tid × 5 -10d <sup>f</sup>	Albendazole	400mg qd × 5d	15mg/kg/day × 5-7d (max, 400mg/d)	Nitrazoxanide	500mg bid × 3d	7.5mg/kg bid × 3d
Drug	Adult Dose	Pediatric Dose																													
Metronidazole (Flagyl) <sup>a</sup>	250mg tid × 5-7d	5mg/kg tid × 5-7d																													
Tinidazole (Tinidamax) <sup>b</sup>	2g single dose	50mg/kg single dose (maxd, 2g)																													
Omidazole (Tiberal) <sup>c</sup>	2g single dose	40-50 mg/kg single dose (max,2g)																													
Secnidazole (Noamabe-DS,Secnil) <sup>b</sup>	2g single dose	30mg/kg single dose																													
Quinacrine (Atabrine) <sup>c</sup>	100mg tid × 5-7d <sup>e</sup>	2mg/kg tid × 5-7d (max, 300mg/d) <sup>e</sup>																													
Furazolidoned	100mg qid × 7-10d	1.5mg/kg qid × 10d																													
Paromomycin	500mg tid × 10d	8-10mg/kg tid × 5 -10d <sup>f</sup>																													
Albendazole	400mg qd × 5d	15mg/kg/day × 5-7d (max, 400mg/d)																													
Nitrazoxanide	500mg bid × 3d	7.5mg/kg bid × 3d																													

4) クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

文献番号	45
公表文献	日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)

著者名	David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag		
概要	クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎について、メトロニダゾールが推奨されているものを以下に抜粋した。		
	解剖学的部位/診断/ 付随する状況	原因菌 (通常)	考えられる処方 第一選択薬      第二選択薬
	Gastrointestinal 胃腸管		
	胃腸炎	C. difficile 毒素陽性抗菌薬関連腸炎	
	経口治療可能： 白血球<15,000 血清クレアチニ ンの増加無し	メトロニダゾール経 口 500mg 1日3回又 は 250mg 1日4回 10~14日間	バンコマイシン経口 125mg 1日4回 10~14日間 テイコプラニン 400mg 経口1日2回10日間
	経口治療可能： 白血球≥15,000、 治療開始時に血 清クレアチニン ≥50%増加	バンコマイシン 125mg 経口1日4回 10~14日間	メトロニダゾール 500mg 経口1日3回10 日間
	治療後の再発	1回目の再燃： メトロニダゾール 500mg 経口1日3 回・10日間	2回目の再燃： バンコマイシン 125mg 経口1日4回10~14日、 直後に漸減治療を開始

文献番号	46						
公表文献	CONN'S Current Therapy 2010: 13-19						
表題名	Acute Infectious Diarrhea						
著者名	Bope ET, Rakel RE and Kellerman R						
概要	<table border="1"> <thead> <tr> <th>原因菌</th> <th>成人の患者</th> <th>小児の患者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C. difficile</td> <td>初発： Metronidazole (Flagyl) 250 mg PO qid for 10-14d あるいは Vancomycin (Vancocin) 125-500mg PO qid for 10-14d</td> <td>初発： Metronidazole 20mg/kg/d in three divided doses for 10-14d あるいは Vancomycin 125-500mg PO qid for 10-14d</td> </tr> </tbody> </table> <p>出典) Montes M, DuPont HL: Entertis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. In Cohen J, Powserly WD: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis: Mosby. 2004. pp 477-89</p>	原因菌	成人の患者	小児の患者	C. difficile	初発： Metronidazole (Flagyl) 250 mg PO qid for 10-14d あるいは Vancomycin (Vancocin) 125-500mg PO qid for 10-14d	初発： Metronidazole 20mg/kg/d in three divided doses for 10-14d あるいは Vancomycin 125-500mg PO qid for 10-14d
原因菌	成人の患者	小児の患者					
C. difficile	初発： Metronidazole (Flagyl) 250 mg PO qid for 10-14d あるいは Vancomycin (Vancocin) 125-500mg PO qid for 10-14d	初発： Metronidazole 20mg/kg/d in three divided doses for 10-14d あるいは Vancomycin 125-500mg PO qid for 10-14d					

文献番号	47
公表文献	メルクマニュアル 第18版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS) Mark H. Beers 他著/福島雅典 総監修
表題名	嫌気性菌、抗菌薬に起因する大腸炎、 クロストリジウム・ディフィシル誘発性下痢 (偽膜性大腸炎)
概要	抗菌薬に起因する大腸炎 抗菌薬による大腸炎で、服用中に下痢が起こる場合は、その抗菌薬がどうしても必要でない限り、ただちに服用を中止する。ジフェノキシレートなど腸

	<p>の運動を遅くさせる薬は、病気の原因である毒素を大腸内にとどめ、大腸炎を長びかせることになるので服用を避ける。合併症がない場合は、抗菌薬の服用中止後 10～12 日で症状は自然に治る。この場合、特に治療の必要はない。しかし、軽度の症状が続く場合は、毒素と結合して吸着するコレステラミンが恐らく有効である。より重症の大腸炎には、メトロニダゾールが <i>C. difficile</i> 関連腸炎に有効である。</p> <p>バンコマイシンは最も重症なケースあるいは薬に耐性がある場合に用いる。この病気の患者の 20% は再発し、抗菌薬による治療が繰り返される。下痢が繰り返し起こる場合は、抗菌薬療法を延長する必要がある。</p> <p><b>治療</b></p> <p>メトロニダゾール 250mg、経口、6 時間毎、又は 500mg、経口、8 時間毎の 10 日間投与が選択すべき治療である。患者が反応しないか、又は再発する場合は、メトロニダゾールを上記の用量で 21 日間反復するか、あるいはバンコマイシン 125～500mg を、経口、6 時間毎、10 日間投与する。患者によっては、バシトラシン 500mg、経口、6 時間毎、10 日間か、コレステラミン樹脂、又はサッカロミセス-ポラルディ酵母を必要とする。再発は患者の 15～20% で起こる。少数の患者が治癒のために全結腸切除を必要としている。<i>C. difficile</i> が患者及び医療従事者に広まるのを防ぐためには、院内感染対策が必須である。</p>
--	---

文献番号	48
公表文献	レジデントのための感染症診療マニュアル 2008 年 (第 2 版) p.690-699
表題名	抗菌薬の使用に伴う腸炎 (偽膜性腸炎、 <i>Clostridium difficile</i> 腸炎、 <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症)
著者名	青木 眞
概要	<p>処方例 (下記のいずれかを用いる)</p> <p>1) メトロニダゾール 1 錠 (フラジール 250mg) を 1 日 4 回、あるいは 2 錠を 1 日 3 回、10 日間 (保険では認められていない)。</p> <p>2) バンコマイシン 125mg を 1 日 4 回経口、10 日間 (しつこい再発例にのみ)。注) 500mg を 1 日 4 回にしても 125mg の場合と同様の効果しか得られないのでいたずらに投与量を増やさない。</p> <p>経口が不可能な場合</p> <p>3) バンコマイシン 500mg を注射用水 20mL に溶解し、200mL 以上の生食液かブドウ糖液で希釈し 1 日 4 回経直腸的に浣腸か NG チューブで使用する。これは特に腸閉塞などで経口投与しても下行結腸や S 字結腸にバンコマイシンが到達できない状況で有効。</p> <p>4) メトロニダゾール静注 : 500mg を 6～8 時間毎。これは十分な便中の濃度を作る。</p>

文献番号	49
公表文献	今日の治療指針 2010年版 (Volume 52) 総編集 山口 徹、北原 光夫、福井 次矢 (医学書院) p. 397-398
表題名	急性腸炎 (感染性腸炎、薬剤性腸炎など)
著者名	松本 主之
概要	<p>● 抗菌薬起因性腸炎</p> <p><u>偽膜性大腸炎</u></p> <p>抗菌薬投与により菌交代現象が起こり、異常増殖した <i>C. difficile</i> の毒素によって惹起される大腸の粘膜傷害である。本菌は院内感染の原因菌の1つであり、感染性腸炎にも分類される疾患である。</p> <p><u>処方例</u> 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。</p> <p>1) 塩酸バンコマイシン散 (0.5g) 2g (力価) 分4</p> <p>2) フラジール錠 (250mg) 4錠 分4 (保険適用外)</p>

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 嫌気性菌感染症			
文献番号	50		
公表文献	嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007 (2007年6月発行) 協和企画		
表題名	<p>第1章 5. 適切な抗嫌気性菌薬の選択ー外科系 (p.43~48)</p> <p>第1章 6. 基礎疾患・合併症患者における注意点 (p.49~50)</p> <p>第2章 3. 中枢神経系感染症 脳膿瘍 (p.64~69)</p> <p>第2章 6-1. 女性生殖器感染症 婦人科領域 (p.126~131)</p>		
著者名	日本化学療法学会/日本嫌気性菌感染症学会 編		
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>メトロニダゾールは、<i>B. fragilis</i> group における耐性菌も極めて稀 (米国では耐性菌の報告なし) で、好気性グラム陰性菌に対する抗菌薬と併用され、米国では常用されている。</li> <li>メトロニダゾールは、国内では嫌気性菌感染症に適応外であるが、嫌気性菌全般に優れた抗菌力を示す。</li> <li>欧米ではメトロニダゾールは脳膿瘍の治療には重要な薬剤である。わが国にはメトロニダゾールの静注薬がないため第一選択薬としては使いにくい。メトロニダゾールの BA が高いので、経口投与 (500mg、1日4回) されることもある。</li> </ul>		
	表1 嫌気性菌が関与する脳膿瘍の抗菌薬療法		
	原因菌	第一選択薬	
	第二選択薬		
	嫌気性菌 ± レンサ球菌 ( <i>Bacteroides fragilis</i> 、 <i>Fusobacterium</i> 属、 <i>Prevotella</i> 属、 <i>Streptococcus milleri</i> 、レンサ球菌属)	スルバクタム/アンピシリン 3~4.5g、6時間毎±セフトキシム 2g、6時間毎 (セフトリアキソン 2g、12時間毎) *	ベンジルペニシリン 400万単位、4時間毎+メトロニダゾール 500mg、1日4回 (経口)

嫌気性菌+腸内細菌	スルバクタム/アンピシリン 3～4.5 g、6時間毎+セフォタキシム 2 g、6時間毎 (セフトリアキソン 2 g、12時間毎)	メトロニダゾール 500mg、1日4回 (経口) +セフォタキシム (セフトリアキソン) またはメロペネム 2g、8時間毎
嫌気性菌+黄色ブドウ球菌	スルバクタム/アンピシリン 3～4.5 g、6時間毎+バンコマイシン 1 g、12時間毎 <sup>†</sup>	メトロニダゾール 500mg、1日4回 (経口) またはメロペネム 2g、8時間毎+バンコマイシン <sup>†</sup>
嫌気性菌+緑膿菌	スルバクタム/アンピシリン 3～4.5g、6時間毎+セフトジジム 2g、8時間毎 (セフェピム 2g、12時間毎)	メトロニダゾール 500mg、1日4回 (経口) +セフトジジム (セフェピム)

\* : ペニシリン耐性レンサ球菌の関与が疑われる場合

† : 黄色ブドウ球菌に対する β-ラクタム系薬の感受性が良好であれば、その単独治療も可。

- ・骨盤内炎症性疾患の治療において、急性期に嫌気性菌にも抗菌力を示す広域スペクトルの抗菌薬が汎用される。表2に示すように、併用療法を検討することにより、好気性菌と嫌気性菌との複数菌感染の症例に有効である。なお、日本では静注用メトロニダゾールが使用できない。

**表2 嫌気性菌感染症が疑われる骨盤内炎症性疾患での処方例**

1. 嫌気性菌感染症が疑われる骨盤内炎症性疾患で内服治療を行うとき (嫌気性菌による感染が主である場合には、点滴静注治療を行う場合が多い)
①クラブリ酸/アモキシシリン 1回 375mg、1日3～4回 ②スルタミシリン 1回 375mg、1日2～3回 ③ファロペネム 1回 150～300mg、1日3回 ④ガチフロキサシン 1回 200～100mg、1日2回 ⑤モキシフロキサシン 1回 400mg、1日1回 (適応外) ⑥メトロニダゾール 1回 500mg、1日4回 (適応外) *④⑤は、妊娠している女性、妊娠の可能性のある女性には投与しない。また、授乳中の女性に④⑤を投与する場合には、授乳を中止する。好気性菌などとの複数菌感染症の症例に⑥を投与する場合には、推定原因菌に感受性を示す薬剤と併用投与する。①から⑤のいずれも、症状によりクリンダマイシン、ミノサイクリン、メトロニダゾールを併用することもある。
2. 嫌気性菌感染症が疑われる骨盤内炎症性疾患で点滴静注治療を行うとき
①ピペラシリン 1回 1～2g、1日2～4回 (上限1日8g) ②タゾバクタム/ピペラシリン 1回 1.25～2.5g、1日2～4回 (上限1日5g) ③セフメタゾール 1回 1～2g、1日2～4回 (上限1日4g) ④フロモキシセフ 1回 1～2g、1日2～4回 (上限1日4g) ⑤イミペネム/シラスタチン 1回 0.5～1g、1日2～3回 (上限1日2g) ⑥パニペネム/バタミブロン 1回 0.5～1g、1日2回 (上限1日2g) ⑦メロペネム 1回 0.5～1g、1日2～3回 (上限1日2g) ⑧ピアペネム 1回 0.3～0.6g、1日2回 (上限1日1.2g) ⑨ドリペネム 1回 0.25～0.5g、1日2～3回 (上限1日1.5g) ⑩スルバクタム/セフォペラゾン 1回 1～2g、1日2回 (上限4g) *①から⑩のいずれも、症状により、クリンダマイシン 1回 300～600mg、1日2～4回 (上限1200mg) 静注、ミノサイクリン 1回 100～200mg、1日1～2回 (上限400mg) 静注、メトロニダゾール 1回 500mg、1日4回経口 (適用外使用) を併用することもある。

文献番号	51～54 [the Infectious Diseases Society of America (米国感染症学会 以下、IDSA) ガイドライン]
公表文献	51) Clinical Infectious Diseases 1994; 18: 422-427 52) Clinical Infectious Diseases 2005; 41: 1373-1406 53) Clinical Infectious Diseases 2010; 50: 133-164

	54) Clinical Infectious Diseases 2007; 44: S111-122								
表題名	51) Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Procedures 52) Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections 53) Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America 54) Antibiotic Therapy for Acute Pelvic Inflammatory Disease: The 2006 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines								
著者名	51) E. Patchen Dellinger, Peter A. Gross, Trisha L. Barrett, et al 52) Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, et al 53) Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, et al 54) Cheryl K. Walker, Harold C. Wiesenfeld								
概要	<p>嫌気性菌感染症に関連する適応症について、メトロニダゾールが推奨されているものを以下に抜粋した。</p> <table border="1"> <tr> <td>適応症</td> <td>抗生剤の選択</td> </tr> <tr> <td>外傷・熱傷及び手術創の二次感染</td> <td> <u>外科手術における抗菌予防：</u>  回腸末端部、虫垂、結腸などの手術にはセフトetan又はセフォキシチン、その他の手術にはセファゾリンの使用が適している。セファロsporinアレルギーの患者やMRSAの場合は、バンコマイシンを投与する。セファロsporinアレルギーの可能性がある場合、アズトレオナム又はアミノグリコシドを投与し、アミノグリコシドはクリンダマイシン又はメトロニダゾールと併用できる。  <u>切開創手術部位感染症：</u>  腸管又は生殖管に対し、抗通性好気性菌抗生剤とメトロニダゾールの併用処方  <u>動物の咬傷：</u>  経口ではアモキシシリン/クラバン酸が推奨されるが、トリメトプリン/スルバクタム、セフロキシムも、メトロニダゾール（250～500mg 経口 1日4回）やクリンダマイシンのような嫌気性菌抗生剤を追加して選択できる。  <u>ヒトの咬傷：</u>  タイプ1のβラクタムアレルギー患者にはフルオロキノロン+クリンダマイシン、トリメトプリン/スルバクタム+メトロニダゾール（250～500mg 経口 1日4回）が有用である。 </td> </tr> <tr> <td>腹膜炎</td> <td> <u>胆管外の腹腔内感染症（市中感染）：</u>  軽度～中等度に対してセファゾリン/セフロキシム/セフトリアキソン/セフトキサシム/シプロフロキサシン/レボフロキサシンとメトロニダゾールの併用処方が、ハイリスクあるいは重度の生理学的機能異常、高齢者、免疫欠陥状態に対してセフェピム/セフトジジン/シプロフロキサシン/レボフロキサシンとメトロニダゾールの併用処方が推奨処方の1つである。  <u>医療関連感染の腹腔内感染症：</u>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌、<i>Acinetobacter</i>、他の多剤耐性グラム陽性菌の場合、セフトジジン/セフェピムとメトロニダゾールの併用処方が推奨処方の1つである。 </td> </tr> <tr> <td>骨盤内炎症性疾患</td> <td> 急性骨盤内炎症性疾患：  経口抗生剤治療として、[レボフロキサシン又はオフロキサシン+/-メトロニダゾール（500mg 1日2回 14日間）] 又は [セフトリアキソン又はセフォキシチン又は他の非経口第3世代セファロsporin+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール（500mg 1日2回 14日間）] </td> </tr> </table>	適応症	抗生剤の選択	外傷・熱傷及び手術創の二次感染	<u>外科手術における抗菌予防：</u> 回腸末端部、虫垂、結腸などの手術にはセフトetan又はセフォキシチン、その他の手術にはセファゾリンの使用が適している。セファロsporinアレルギーの患者やMRSAの場合は、バンコマイシンを投与する。セファロsporinアレルギーの可能性がある場合、アズトレオナム又はアミノグリコシドを投与し、アミノグリコシドはクリンダマイシン又はメトロニダゾールと併用できる。 <u>切開創手術部位感染症：</u> 腸管又は生殖管に対し、抗通性好気性菌抗生剤とメトロニダゾールの併用処方 <u>動物の咬傷：</u> 経口ではアモキシシリン/クラバン酸が推奨されるが、トリメトプリン/スルバクタム、セフロキシムも、メトロニダゾール（250～500mg 経口 1日4回）やクリンダマイシンのような嫌気性菌抗生剤を追加して選択できる。 <u>ヒトの咬傷：</u> タイプ1のβラクタムアレルギー患者にはフルオロキノロン+クリンダマイシン、トリメトプリン/スルバクタム+メトロニダゾール（250～500mg 経口 1日4回）が有用である。	腹膜炎	<u>胆管外の腹腔内感染症（市中感染）：</u> 軽度～中等度に対してセファゾリン/セフロキシム/セフトリアキソン/セフトキサシム/シプロフロキサシン/レボフロキサシンとメトロニダゾールの併用処方が、ハイリスクあるいは重度の生理学的機能異常、高齢者、免疫欠陥状態に対してセフェピム/セフトジジン/シプロフロキサシン/レボフロキサシンとメトロニダゾールの併用処方が推奨処方の1つである。 <u>医療関連感染の腹腔内感染症：</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌、 <i>Acinetobacter</i> 、他の多剤耐性グラム陽性菌の場合、セフトジジン/セフェピムとメトロニダゾールの併用処方が推奨処方の1つである。	骨盤内炎症性疾患	急性骨盤内炎症性疾患： 経口抗生剤治療として、[レボフロキサシン又はオフロキサシン+/-メトロニダゾール（500mg 1日2回 14日間）] 又は [セフトリアキソン又はセフォキシチン又は他の非経口第3世代セファロsporin+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール（500mg 1日2回 14日間）]
適応症	抗生剤の選択								
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	<u>外科手術における抗菌予防：</u> 回腸末端部、虫垂、結腸などの手術にはセフトetan又はセフォキシチン、その他の手術にはセファゾリンの使用が適している。セファロsporinアレルギーの患者やMRSAの場合は、バンコマイシンを投与する。セファロsporinアレルギーの可能性がある場合、アズトレオナム又はアミノグリコシドを投与し、アミノグリコシドはクリンダマイシン又はメトロニダゾールと併用できる。 <u>切開創手術部位感染症：</u> 腸管又は生殖管に対し、抗通性好気性菌抗生剤とメトロニダゾールの併用処方 <u>動物の咬傷：</u> 経口ではアモキシシリン/クラバン酸が推奨されるが、トリメトプリン/スルバクタム、セフロキシムも、メトロニダゾール（250～500mg 経口 1日4回）やクリンダマイシンのような嫌気性菌抗生剤を追加して選択できる。 <u>ヒトの咬傷：</u> タイプ1のβラクタムアレルギー患者にはフルオロキノロン+クリンダマイシン、トリメトプリン/スルバクタム+メトロニダゾール（250～500mg 経口 1日4回）が有用である。								
腹膜炎	<u>胆管外の腹腔内感染症（市中感染）：</u> 軽度～中等度に対してセファゾリン/セフロキシム/セフトリアキソン/セフトキサシム/シプロフロキサシン/レボフロキサシンとメトロニダゾールの併用処方が、ハイリスクあるいは重度の生理学的機能異常、高齢者、免疫欠陥状態に対してセフェピム/セフトジジン/シプロフロキサシン/レボフロキサシンとメトロニダゾールの併用処方が推奨処方の1つである。 <u>医療関連感染の腹腔内感染症：</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌、 <i>Acinetobacter</i> 、他の多剤耐性グラム陽性菌の場合、セフトジジン/セフェピムとメトロニダゾールの併用処方が推奨処方の1つである。								
骨盤内炎症性疾患	急性骨盤内炎症性疾患： 経口抗生剤治療として、[レボフロキサシン又はオフロキサシン+/-メトロニダゾール（500mg 1日2回 14日間）] 又は [セフトリアキソン又はセフォキシチン又は他の非経口第3世代セファロsporin+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール（500mg 1日2回 14日間）]								

文献番号	55 [Centers for Disease Control and Prevention (以下、CDC) 性感染症ガイドライン]
公表文献	Centers for Disease Control and Prevention; Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010
著者名	Workowski KA, Berman SM.
概要	嫌気性菌感染症に関連する適応症について、メトロニダゾールが推奨されているものを以下に抜粋した。 骨盤内炎症性疾患： 軽度～中等度の急性外来患者の経口治療における推奨処方、セフトリアキソン+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール 500mg 1日2回14日間、又はセフォキシチン+プロベネシド+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール、又は非経口第3世代セファロスポリン+ドキシサイクリン+/-メトロニダゾール

## 2) アメーバ赤痢

文献番号	56
公表文献	寄生虫薬物療法の手引き－2010－（改訂第7.0版）2010年3月発行 「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（略称、熱帯病治療薬研究班）
表題名	I-2 赤痢アメーバ症 amoebiasis p.7-10
著者名	奥沢英一
概要	メトロニダゾール経口（フラジール 250mg 錠、塩野義など）（保険適用外） メトロニダゾール 1500mg/日、分3、10日間 メトロニダゾールの添付文書には、適応「トリコモナス症」とある。法律上、赤痢アメーバ症への処方は適用外使用にあたる。添付文書に記載された用法・用量は「1回250mg、1日2回」である。海外では「アメーバ症には2250mg、分3」を標準量としている文献が多い。

文献番号	57
公表文献	日本性感染症学会誌 2008, 19 (1) Supplement: 109-112
表題名	性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008
著者名	守殿貞夫、川名尚
概要	赤痢アメーバ症に対する第一次選択薬剤はメトロニダゾールである。 投与は1～2g、分3～4、7～10日間とする。 日本では1.5g/日以上投与時に悪心、嘔吐などの副作用が発現することが多い。ジスルフィラム様作用があり、本剤投与中及び投薬終了後1週間は禁酒とする。このほか、鬱傾向、運動失調、めまい、白血球減少、発疹などの発現も報告される。

文献番号	58		
公表文献	World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers [WHO/FCH/CAH/05.1].4th Edition. Geneva: World Health Organization, 2005: 42		
概要	小児と成人の赤痢アメーバ症、ジアルジア症に対する第一選択の治療としてメトロニダゾールの経口投与を挙げている。なお、代替薬の記載はない。		
	原因	第一選択の抗生剤	代替薬
	アメーバ症	メトロニダゾール 小児：10 mg/kg 1日3回5日間経口投与（重症には10日間） 成人：750 mg 1日3回5日間経口投与（重症には10日間）	—

文献番号	59		
公表文献	World Health Organization. WHO model prescribing information: drugs used in parasitic diseases. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 1995: 3-8		
概要	侵襲性赤痢アメーバ症に対する治療として、チニダゾール、オルニダゾール、セクニダゾールとともにメトロニダゾールを第一選択として推奨している。また、メトロニダゾール注射薬を、経口摂取のできない重症の侵襲性赤痢アメーバ症患者に対する治療として推奨している。		
		アメーバ性赤痢	アメーバ性膿瘍
	メトロニダゾール	30 mg/kg 1日1回8～10日間 経口/静脈内投与	30 mg/kg 1日1回8～10日間 経口/静脈内投与

### 3) ランブル鞭毛虫症

文献番号	56
公表文献	寄生虫症薬物療法の手引き－2010－（改訂第7.0版）：p.13-14
表題名	I-4 ジアルジア症（ランブル鞭毛虫症） <i>Giardiasis</i>
著者名	水野泰孝
概要	<p>治療方針</p> <p>有症状者は原則的に治療を行うが、軽症者や無症候性嚢子保有者の場合に治療を行うか否かは意見の分かれるところである。しかしながら、集団生活をおくる小児や食品を扱う者など、他人への感染のリスクが高いと考えられる場合には治療すべきである。国内ではメトロニダゾールが第一選択薬として頻用されている。</p> <p>①メトロニダゾール（フラジール 250mg 錠）（保険適用外） 750mg/日 分3（小児では15～30mg/kg/日）5～7日間 妊娠3カ月までの妊婦、脳・脊髄の器質的疾患、血液疾患の既往がある者への投与は禁忌。</p>

文献番号	58
公表文献	World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers [WHO/FCH/CAH/05.1].4th Edition.



	Geneva: World Health Organization, 2005: 42	
概要	小児と成人の赤痢アメーバ症、ジアルジア症に対する第一選択の治療としてメトロニダゾールの経口投与を挙げている。なお、代替薬の記載はない。	
	原因	第一選択の抗生剤
	ジアルジア症	メトロニダゾール* 小児：5mg/kg 1日3回5日間経口投与 成人：250mg 1日3回5日間経口投与
	代替薬	—
	*チニダゾールを単回投与してもよい(50mg/kg 経口；最大用量2g)。オルニダゾールは製造者の推奨に従って使用できる。	

文献番号	59
公表文献	World Health Organization. WHO model prescribing information: drugs used in parasitic diseases. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 1995: 3-8
概要	ランブル鞭毛虫症に対する治療として、チニダゾール、オルニダゾール、セクニダゾールとともに、メトロニダゾール 2g 1日1回3日間経口投与を第一選択として推奨している。

4) クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

文献番号	60																		
公表文献	Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31 (5) : 431-455																		
表題名	SHEA-IDSА GUIDELINE Clinical Practice Guidelines for <i>Clostridium difficile</i> Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)																		
著者名	Stuart H. Cohen, Dale N. Gerding, Stuart Johnson, Ciaran P. Kelly, Vivian G. Loo, L. Clifford McDonald, Jacques Pepin, and Mark H. Wilcox																		
概要	1995年、 <i>C. difficile</i> 感染症 ( <i>C. difficile</i> Infection 以下、CDI) に関する SHEA の position paper 公表以来、この感染症の疫学並びに治療方法に大きな変化が起こったため、2010年5月に改訂された。 なお、ガイドランスの中で推奨された内容は表1の評価基準に従って区分された。																		
	<b>表1. Definitions of the Strength of Recommendations and the Quality of the Evidence Supporting Them</b>																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Category and grade</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Strength of recommendation</b></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Good evidence to support a recommendation for or against use</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate evidence to support a recommendation for or against use</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Poor evidence to support a recommendation</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Quality of evidence</b></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Evidence from at least 1 properly randomized, controlled trial</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Evidence from at least 1 well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than 1 center), from multiple time-series, or from dramatic results from uncontrolled experiments</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees</td> </tr> </tbody> </table>	Category and grade	Definition	<b>Strength of recommendation</b>		A	Good evidence to support a recommendation for or against use	B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use	C	Poor evidence to support a recommendation	<b>Quality of evidence</b>		I	Evidence from at least 1 properly randomized, controlled trial	II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than 1 center), from multiple time-series, or from dramatic results from uncontrolled experiments	III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees
	Category and grade	Definition																	
	<b>Strength of recommendation</b>																		
A	Good evidence to support a recommendation for or against use																		
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use																		
C	Poor evidence to support a recommendation																		
<b>Quality of evidence</b>																			
I	Evidence from at least 1 properly randomized, controlled trial																		
II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than 1 center), from multiple time-series, or from dramatic results from uncontrolled experiments																		
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees																		
note. Adapted and reproduced from the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 39 with the permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, 2009.																			

**【Recommendations】**

**IV. Does the choice of drug for treatment of CDI matter and, if so, which patients should be treated and with which agent?**

25. 可能な限り抗菌薬を中止する。再発のリスクに影響するかもしれない。  
A-II
26. 重症、複雑性 CDI が疑われた時は疑われ次第直ぐに経験的治療を開始する。  
C-III
27. Toxin が陰性であるならば、開始、中止、継続は個々に判断されなければいけない。  
C-III
28. 症状を曖昧にし Toxic megacolon の素因になるため、可能ならば腸管蠕動抑制薬は避ける。  
C-III
29. メトロニダゾールは軽症～中等症の初期治療である。投与量は 500mg 1 日 3 回、経口で 10～14 日間とする。  
A-I
30. バンコマイシンは重症 CDI の初期治療とする。投与量は 125mg 4 回を経口で 10～14 日間である。  
B-I
31. 経口バンコマイシン with/without 静注メトロニダゾールは重症かつ複雑性 CDI の選択肢である。バンコマイシン 500mg 4 回経口、500mg（生理食塩液 100mL 中）を注腸で 6 時間毎、メトロニダゾール 500mg を静注で 8 時間毎  
C-III
32. 状態の悪い患者では腸切除を考慮する。血中乳酸、末梢白血球が手術の決断を促進するために助けになる（乳酸 5mmol/L 以上、白血球 50,000cells/ $\mu$ L 以上は周術期死亡率上昇と関連する）。手術が必要ならば結腸全摘術を、直腸を残して行う。  
B-II
33. CDI の初期再発は最初の治療と同じ（A-II）だが、重症度により分類されるべきである。  
C-III
34. 初期再発以降又は長期治療には、メトロニダゾールは蓄積性の神経毒性の可能性があるので用いない。  
B-II
35. 2回目以降の再発のバンコマイシン治療は漸減療法かつ又はパルス療法が次の戦略として好まれる。  
B-III
36. 背景の感染症で抗菌薬持続が必要な患者において再発予防についての推奨はできない。  
C-III

**Treatment of a first episode of CDI（初期治療）**

以下 3 つの要因が、重症あるいは合併症のコースを示すかもしれない、治療開始前に以下の点を考慮されるべきである：年齢、ピークの白血球数（白血球増加）そしてピークの血清クレアチニン濃度である。高齢の影響はおそらく *C. difficile* 及び毒素に対する免疫応答の低下に反映され、常にすべての有害転帰に関連する。白血球増加は、おそらく大腸の炎症の程度を反映している；

すなわち、正常な白血球数の患者に比べて 15,000cells/ $\mu$ L 以上の白血球数の患者で合併症がより一般的に起こり、50,000cells/ $\mu$ L 以上の白血球数の患者では疾病の経過が最悪となる。血清クレアチニンの上昇は、脱水症状又は不十分な腎灌流を起こした重篤な下痢を示す可能性がある。

下痢の解消時間は、メトロニダゾール療法よりバンコマイシン療法のほうが短いだろう。最近の観察研究では、1991年～2003年の間、バンコマイシン処方患者がメトロニダゾール処方患者に比べて合併症の発症、診断後30日以内の死亡も少ないことが報告された。しかしながら、NAP1/BI/027株による感染が広がった2003年～2006年では、バンコマイシンがメトロニダゾールによる治療より優れていることはなかった。このように、CDI(特にNAP1/BI/027株に感染した患者の間では)の合併症の回避では、バンコマイシン治療の潜在的な優位性については更に調査が必要である。

最近の無作為対照化試験では、6つの臨床変数を取り入れた重篤度のスコアによって評価され、バンコマイシン125mgの1日4回投与が、重症の患者のサブグループにおいて、メトロニダゾール250mgの1日4回投与より優れていることが報告された<sup>17)</sup>。患者は、おそらくアメリカでNAP1/BI/027株が出現する前の1994年～2002年に組み入れた。NAP1/BI/027株の出現以来実施された、より最近の研究(抄録の形で報告)では、重症のCDI治療にメトロニダゾールよりもバンコマイシンが優位であることを確認している。軽症のCDI患者に併用療法を支持する証拠はない。統計的検出力は低いが、最近の治験では、リファンピンがメトロニダゾール処方に加えられた場合、より良い結果に向かう傾向は認められなかった。経口投与のメトロニダゾールとバンコマイシンの組合せを支持する証拠はなかった。

専門家の意見に基づき、重症あるいは複雑なCDIを定義するための基準が提案された(表2)。プロスペクティブに評価したCDI患者の重症度スコアが公表されれば、将来レビューされる必要がある。

表 2. CDI 治療の推奨処方

临床上の定義	臨床データ	推奨処方	推奨度
初発、 軽症又は中等 症	白血球増加 $\leq$ 15000/ $\mu$ L、血清クレアチニンが発症前の1.5倍未満	メトロニダゾール 500mg 1日3回 10～14日間経口投与	A-I
初発、 重症	白血球増加 $\geq$ 15000/ $\mu$ L、血清クレアチニンが発症前の1.5倍以上	バンコマイシン 125mg, 1日4回 10～14日間経口投与	B-I
初発、 重症、合併症	血圧低下、ショック状態、腸閉塞、巨大結腸症	バンコマイシン 500mg 1日4回 経口又は経鼻胃投与、かつメトロニダゾール 500mg 8時間毎静脈内投与 腸閉塞の場合、バンコマイシン注直腸投与を考慮する	C-III
初回再発	-	初発と同じ	A-II
2回目以降の再発	-	バンコマイシン漸減療法 and/or パルス療法	B-III

文献番号	61
公表文献	Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079
表題名	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) : treatment guidance document for <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI)
著者名	M. P. Bauer, E. J. Kuijper and J. T. van Dissel
概要	<p>IDSА がエビデンスの質等 を評価して推奨したガイドラインを参考にし、これに記載されていた評価基準 (文献 60 の表 1) を用いた。</p> <p><b>Recommendations for the Treatment of CDI</b></p> <p>経口投与するメトロニダゾールは、その反応性が高く、低コストであるという利点があり、VRE の出現に影響されずに効果を有するというエビデンスがある。</p> <p>抗菌薬に起因する初発の CDI の治療について、経口治療が可能ならば、下記のように推奨する。</p> <p>軽症～中等症 (1 日 4 回未満の排便回数で、重篤な大腸炎の症状等がない) : メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回 10 日間経口投与 (A-I)</p> <p>重症 : バンコマイシン 125mg 1 日 4 回 10 日間経口投与 (A-I)</p> <p>なお、バンコマイシンの代わりにテイコプラニン 100mg 1 日 2 回でもよい。</p> <p>経口投与が不可能な場合、以下の抗菌薬が病態の重篤性に応じて推薦されている。</p> <p>軽症～中等症 : メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回 10 日間静脈内投与 (A-III)</p> <p>重症 : メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回 10 日間静脈内投与 (A-III) +バンコマイシン 500mg 4～12 時間毎 結腸内投与 and/or バンコマイシン 500mg 1 日 4 回経鼻胃管投与 (C-III)</p> <p>再発性の CDI の治療では、下記のように推薦されている。</p> <p>2 回目以上の再発の場合、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口投与が可能の場合 : バンコマイシン 125mg 1 日 4 回少なくとも 10 日間経口投与 (B-II) 減量あるいはパルス療法を考慮 (B-II)</li> </ul> <p>なお、バンコマイシンの代わりにテイコプラニン 100mg の使用可。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口投与が不可能な場合 : メトロニダゾール 500mg 10～14 日間静注 (A-III) +バンコマイシン 500mg 4～12 時間毎 停留浣腸 (C-III) and/or バンコマイシン 500mg 1 日 3 回経鼻胃管投与 (C-III)</li> </ul>
文献番号	62

公表文献	Calderdale and Huddersfield NHS Foundation Trust イギリス国民保険サービス (NHS) の財団トラスト DATE FOR REVIEW: March 2010 Approved by Medicines Management Committee on the 13 <sup>th</sup> March 2008			
表題名	Clinical guidelines for <i>C. difficile</i> associated disease (CDAD)			
著者名	Anu Rajgopal, Sonwalker, Land			
概要	<b>表 1. <i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療</b>			
	臨床的定義	抗菌薬による処置	投与期間	追加調査及び照会
	軽度～中等度の <i>C. difficile</i> 関連腸炎	初期の支持療法として毒素が陽性かつ下痢が持続している場合、以下のように処置する。  Metronidazole p.o. 400mg、8 時間毎 (Metronidazole 経口が忍容できない場合、PR or IV 投与する)	10～14 日間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毎日、クリニカルチームがモニタリングする必要がある。</li> <li>・少なくとも 4 日間で臨床的に有意な改善が見られない場合、見直すか、6 時間毎に経口の Vancomycin 125mg 投与に切り替える。</li> <li>・臨床的に有意な悪化が認められた場合、下記の重症の場合の処置を考慮する。</li> </ul>
	重症の <i>C. difficile</i> 関連腸炎	Vancomycin p.o.125 mg6 時間毎	10～14 日間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・緊急の腹部 X 線</li> <li>・消化器系又は微生物学の関係者に照会することを考慮する。</li> <li>・腹部 CT 又はファイバースコープ S 状結腸鏡検査 (放射線/消化器系の関係者に相談した後に限る)</li> </ul>
	劇症の <i>C. difficile</i> 関連腸炎	腸閉塞ではない場合、 Vancomycin 最大 500mg まで 6 時間毎に p.o.あるいは経鼻チューブによる投与 + Metronidazole 500 mg、8 時間毎に静注 腸閉塞の場合、 Metronidazole 500 mg、8 時間毎に静注 + 結腸内への Vancomycin を考慮する (停留浣腸として投与)	10～14 日間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・結腸直腸の外科医へ緊急照会、微生物学又は消化器系の関係者に連絡。</li> <li>・腹部 CT (D/W 放射線)</li> </ul>
<p>・メトロニダゾールが禁忌 (飲酒と併用、過敏症、妊娠) の場合、バンコマイシンの経口薬を使用する。</p> <p>・バンコマイシンの静注薬は <i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療には効果なし、バンコマイシンの経口薬の代替にはならない。</p>				
<b>表 2. 再発性 <i>C. difficile</i> 関連腸炎の治療</b>				
再発	抗菌薬	投与期間	コメント	
1 回目の再発	Metronidazole p.o. 400mg 8 時間毎に投与	10～14 日間	再発として重症の <i>C. difficile</i> 関連腸炎では、治療当初から Vancomycin を投与する。	
2 回目の再発	Vancomycin p.o. 漸減/パルス投与	最大 12weeks まで	—	

文献番号	63
公表文献	Health Protection Network Scottish Guidance September 2009: 42-46
表題名	Guidance on Prevention and Control of <i>Clostridium difficile</i> Infection (CDI) in Healthcare Settings in Scotland
著者名	NHS (National Services Scotland)
概要	<p><u>初回あるいは2回目の CDI に関する治療方法の手順：</u></p> <p>初回 CDI 治療について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・各患者のリスクを考慮しつつ、症状の評価あるいは重篤性をもとに治療を実施する。</li> <li>・可能ならば、患者の服薬中の抗菌薬を中止させる。</li> <li>・可能ならば、消化管運動薬あるいは胃酸分泌抑制薬の服薬を中止させる。</li> <li>・CDI 患者は、症状が改善されるまで注意深く観察する。</li> <li>・軽度～中等度の CDI 患者は、メトロニダゾール療法 (400mg あるいは 500mg を 1 日 3 回、10～14 日間経口投与) によって改善される。腸管運動の減少、白血球数、熱あるいは腹部症状の改善のためには、メトロニダゾール療法を継続すべきである。</li> <li>・(常に) 臨床状況が悪い、あるいはメトロニダゾール療法を 5 日間継続しても改善されないような患者には、経口のバンコマイシン療法 (125mg の 1 日 4 回の 14 日間投与) に切り替えるべきである。</li> <li>・腸閉塞がある場合、腸閉塞が改善されるまで、メトロニダゾール 500mg の 1 日 3 回の静注に、経口のバンコマイシン投与を追加すべきである。</li> </ul> <p>2 回目の CDI 治療について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・1 回目の治療が成功した後に、2 回目の CDI が発症した場合、重症度マーカー (体温、ICU や免疫抑制剤などのリスク因子、偽膜性大腸炎・中毒性巨大結腸・腸閉塞の疑い、結腸拡張、白血球、クレアチニン) をもとに治療法を検討すべきである。</li> </ul>
文献番号	64
公表文献	重篤副作用別疾患別対応マニュアル 2008 年 3 月: p.20-24
表題名	偽膜性大腸炎
著者名	厚生労働省
概要	<p>4. 治療方法</p> <p>(2) 治療例</p> <p>軽症の場合：</p> <p>原因である抗菌薬投与を中止するか、偽膜性大腸炎を引き起こしにくいとされるアミノグリコシド系、マクロライド系、ニューキノロン系などの抗菌薬への変更のみで、20～25%の患者は自然に症状が改善する。また、下痢症状によって脱水傾向や電解質バランス異常があれば積極的に補液を併用する。</p> <p>中等症の場合：</p>

抗菌薬投与の中止によっても改善しない場合や抗菌薬中止が不可能な場合には、メトロニダゾール 250mg を 1 日 4 回あるいは 500mg を 1 日 3 回、10 日～14 日間連日内服させる。メトロニダゾール内服が無効な場合や服用不能な場合には、バンコマイシン 125mg を 1 日 4 回 10 日～14 日間内服させる（下表参照）。

表 偽膜性大腸炎の薬物治療

1.メトロニダゾール 250mg	4 回/日 経口 又は 500mg 3 回/日 10～14 日
2.バンコマイシン 125mg	4 回/日 経口 10～14 日（1 が無効又は非耐容、副作用出現時）
3.バンコマイシン 250～500mg	4 回/日 経口 10～14 日（重症例）
4.メトロニダゾール 500mg	4 回/日 点滴静脈注（バンコマイシンと併用）
バンコマイシン 500mg	4 回/日 経鼻胃管 10～14 日（経口）

### 再感染時の治療例

初発患者の 90%以上でメトロニダゾールとバンコマイシンの治療が有効であるにもかかわらず、20～30%近くの患者が再度症状を繰り返すといわれている。1 回目の再燃時には、初回感染時に施行したメトロニダゾールの投与方法を同様に繰り返す。改善の認められない場合や 2 回目の再燃時には、バンコマイシンの投与を試みる。

文献番号	65
公表文献	感染症診療ガイドライン
表題名	各論：成人 4. 腸管感染症
著者名	日本消化器病学会
概要	<p><u>偽膜性腸炎</u></p> <p>抗菌薬の使用に伴う腸炎であり、入院患者の下痢症の原因として最も多い。まず、抗菌薬の使用を中止する。1～2 割の症例ではこれのみで症状が改善する。なお、止痢薬は使用しない。</p> <p>抗菌薬を中止しても下痢の改善がなければ、</p> <p>①フラジール（250mg）1 錠 1 日 4 回、7 日間内服 （但し保険適応外なので注釈が必要、有効性は②と同等）</p> <p>②塩酸バンコマイシン散 0.125g 1 日 4 回、7 日間内服</p>

文献番号	66
公表文献	<p>抗菌薬使用のガイドライン</p> <p>日本感染症学会、日本化学療法学会（編集）2005 年 10 月：131-133</p>
表題名	II-4-2.（内科系感染症）腸管感染症
概要	<p><i>C. difficile</i> による抗菌薬関連性下痢症に対する治療薬は、国内ではバンコマイシンが第一選択薬であるが、海外ではメトロニダゾールが第一選択薬である（下表参照）。</p>

表 腸管感染症に対する抗菌化学療法

	原因菌/疾患	選択薬	1日量	分服数	投与方法	日数
	薬剤関連性腸炎	バンコマイシン	0.5~1.0 g	分3~4	経口	7~14日間
	クロストリジウム・	メトロニダゾール	1.0~1.5 g	分3~4		7~14日間
	ディフィシル	バンコマイシン	0.5~1.0 g	分3~4		5~10日間
	MRSA ( <i>K.oxytoca</i> )	(生菌整腸剤)				

文献番号	67
公表文献	嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007
著者名	日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン作成委員会
概要	<p><u>第1章5節3項(5) その他の嫌気性菌に有効な抗菌薬 (p.48)</u></p> <p>メトロニダゾールは <i>B. fragilis group</i> における耐性菌もきわめて稀（米国では耐性菌の報告なし）で、好気性グラム陰性菌に対する抗菌薬と併用して欧米では常用されているが、日本ではバンコマイシンが一般に使用されるが、米国では安価なこと、VRE 対策の上からも、メトロニダゾールの経口投与が第一選択となっている。</p> <p><u>第2章12-7節4項(1) <i>C. difficile</i> の除菌 (p.188)</u></p> <p>バンコマイシンは <i>C. difficile</i> の栄養型に強い抗菌力を示し、耐性株もないので汎用される。0.5~2g/日を分4で1~2週間程度経口投与する。経口投与が困難な場合は、経鼻胃管で投与するか注腸投与する。</p> <p>バンコマイシンは高価なため、欧米ではメトロニダゾールを第一選択薬とし、無効な場合にバンコマイシン投与が行なわれる。本邦では本症に対するメトロニダゾールの保険適用は認められていない。</p> <p>治療後、約20%の症例で再発・再燃がみられる。芽胞型で生き残った <i>C. difficile</i> がバンコマイシンやメトロニダゾールの中止とともに発芽して栄養型になる場合と、再感染する場合がある。このような再発・再燃例に対するバンコマイシンの間欠投与の有効性が報告されている。芽胞から発芽して栄養型になる時期に抗 <i>C. difficile</i> 薬を間欠的に投与する方法で、芽胞菌に対する間欠滅菌法を応用した方法である。具体的な方法は症例毎にバリエーションが大きいが、3日毎に漸減しながら2~4週間投与する方法などが報告されている。なお、本ガイドラインでは <i>C. difficile</i> に対するメトロニダゾールの用法・用量は明記されていない。</p>



## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

トリコモナス症の治療薬としてメトロニダゾールは1961年にフランス、1963年にアメリカで承認されてから約50年近く経過する。日本では1963年に塩野義製薬株式会社がローヌブーランローラ社から導入し、トリコモナス症治療薬として承認を取得し上市した。その後、2008年にはヘリコバクター・ピロリ感染症も効能追加されているが、現在のところ、今回要望されている効能・効果に関する開発は未実施である。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症のいずれの効能・効果に対してもメトロニダゾールは長年使用されているものの、文献検索の結果、国内でのRCTに関する報告は確認されず、国内での安全性データが少ない。また、*C. difficile* 関連腸炎についても、国内でRCTの報告はなく、唯一のレトロスペクティブな報告<sup>18)</sup>では、患者15例（平均投与量：1500mg/日、平均投与期間：7日間）のうち13例（85%）が治癒し、有効性はバンコマイシンとほぼ同程度であることが示された。国内では、教科書や学会のガイドラインで海外の報告に基づいてメトロニダゾールの使用が推奨されているが、臨床使用実態の報告は少ない。

このため、有効性、安全性及び用法・用量の調査を目的として使用実態調査を行うこととなった。なお、調査は、要望学会である社団法人日本感染症学会（赤痢アメーバ症、ランブル鞭毛虫症、嫌気性菌感染症を対象）及び日本嫌気性菌感染症研究会（嫌気性菌感染症、*C. difficile* 関連腸炎を対象）で行った。本調査に組み入れられた症例数は371例で、赤痢アメーバ症は141例[アメーバ性大腸炎111例(78.7%)、アメーバ性肝膿瘍47例(33.3%)]、ランブル鞭毛虫症は58例、嫌気性菌感染症は172例 [*C. difficile* 関連腸炎96例(55.8%)、腹腔内膿瘍16例(9.3%)、腹膜炎7例(4.1%)、肝膿瘍5例(2.9%)等]であった。

使用実態調査における有効率は嫌気性菌感染症72.4% (55/76例)、赤痢アメーバ症94.3% (133/141例)、ランブル鞭毛虫症86.2% (50/58例)、*C. difficile* 関連腸炎85.4% (82/96例)であった。また、安全性について、371例中50例(13.5%)59件に副作用が報告されている。最も多く認められた副作用は、アメーバ赤痢では悪心で141例中12例(8.5%)12件、ランブル鞭毛虫症では肝機能障害で58例中1例(1.7%)1件、嫌気性菌感染症では食欲減退で76例中4例(5.3%)4件、*C. difficile* 関連腸炎では肝機能異常で96例中4例(4.2%)4件であった。重篤な副作用として嫌気性菌感染症患者（最大1日投与量1500mg超）で末梢性ニューロパチーが371例中1例(0.3%)に1件発現し、転帰は軽快であった。（用法・用量については「8. (2) 用法・用量について」の項、参照。）

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外文献検索の結果、高用量の投与を必要とする各々の疾患について嫌気性菌感染症<sup>1)</sup>、

アメーバ赤痢<sup>3) -7)</sup>、ランブル鞭毛虫症<sup>3) ,8)</sup>、*C. difficile* 関連腸炎<sup>9) -17)</sup> の文献が報告されており、49%～95%の治癒率が示されている。

また、今回申請予定の効能・効果は各々米・英・独・仏のいずれかの国で承認されている。

メトロニダゾールは嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症、*C. difficile* 関連腸炎に対する治療法として有効性を示す論文が公表されており、コクランレビュー<sup>22) ,29)</sup>あるいは海外のガイドライン<sup>58) ~63)</sup>でも記載されている。WHOの報告書<sup>68)</sup>でもメトロニダゾールは*C. difficile*を含む嫌気性菌感染症治療の「important antimicrobial」として推奨されている。

国内でも、メトロニダゾールは「寄生虫薬物療法の手引き 2010」<sup>56)</sup>及び日本性感染症学会による「診断・治療ガイドライン」<sup>57)</sup>においてアメーバ赤痢に対する第一選択薬とされている。「寄生虫薬物療法の手引き 2010」<sup>56)</sup>ではランブル鞭毛虫症に対する第一選択薬ともされている。日本化学療法学会及び日本嫌気性菌感染症研究会による「診療・治療ガイドライン 2007」<sup>50)</sup>では、メトロニダゾールは嫌気性菌全般に優れた抗菌力をもつことから、脳膿瘍や骨盤内炎症性疾患の治療法として推奨されている。厚生労働省の「重篤副作用別疾患別対応マニュアル」<sup>64)</sup>では、中等症の*C. difficile* 関連腸炎に対してメトロニダゾールが推奨され、日本消化器病学会の「感染症診療ガイドライン」<sup>65)</sup>でも、偽膜性腸炎の治療としてメトロニダゾールが推奨されている。

以上のように、メトロニダゾールは、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症、嫌気性菌感染症及び*C. difficile* 関連腸炎に対して公表論文において有効性が報告され、海外の教科書・ガイドラインには各疾患に対する治療法として本剤を使用する旨が記載されていること、国内使用実態調査（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項、参照）においても各疾患に対する有効性が示されていると考えることから、本剤は要望された各々の疾患に対して有効性が期待できると考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

メトロニダゾールは、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症、嫌気性菌感染症及び*C. difficile* 関連腸炎に対する治療法として、国内で承認されている用量よりも高用量を用いる旨が記載されている（「8. (2) 用法・用量について」の項、参照）ことから、高用量投与時の安全性について確認した。

海外で報告された文献における投与量と有害事象又は副作用の発現頻度を下表に示したが、主に消化器症状が認められていた。

表 海外文献における有害事象又は副作用（本報告の掲載文献より）

文献番号	投与量 (1日量)	投与期間	有害事象又は副作用
嫌気性菌感染症			
1	1g (セフトキシム併用)	19～29 日間	非掻痒性発疹 (8%)、白血球減少 (1%)、発熱 (5%)、 掻痒性発疹 (2%)、肝酵素の上昇 (2%)、顔又は喉の膨張 (2%)
アメーバ赤痢			

3	1.5 g	10 日間	嘔吐 (11.8%)、頭痛 (5.9%)、失神 (5.9%)、胸痛 (5.9%)
4	2 g	2 日間	食欲不振、嘔気、苦味、めまい (61%)
5	1 g (500 mg × 2)	10 日間	めまい (14%)、関節痛/筋肉痛 (10%)、 しびれ (2%)、悪心/嘔吐 (2%)
6	2 g (500 mg × 4)	6 日間	吐き気、めまい、頭痛、上腹部痛、嘔吐、食欲不振、金属味 (66%)
ランブル鞭毛虫症			
8	2 g (2 g × 1)	1 日間	胃腸の不快感 (28%)
<i>C. difficile</i> 関連腸炎			
11	1500 mg (500 mg × 3)	10 日間	悪心 (25%)、嘔吐 (10%)、発疹 (10%)
13	1500 mg (500 mg × 3)	10 日間	胃腸管の不快感 (10%)
14	1000 mg (500 mg × 2)	10 日間	悪心、顔面紅潮、発熱
15	1200 mg (400 mg × 3)	7 日間	55 例中 8 件に 腹痛 (3 件)、悪心 (3 件)、発疹 (1 件)、味覚異常 (金属味) (1 件)
16	1000 mg (250 mg × 4)	10 日間	42 例中 1 例に薬剤不耐性 (悪心、嘔吐) による中止
17	1000 mg (250 mg × 4)	10 日間	90 例中 1 例に嘔吐による中止

また、国内での本剤に関する安全性について、国内の自発報告、特別調査並びに文献・学会から収集した 221 件の副作用のうち、本要望の適応症に対する副作用の発現症例がまとめられた。2000 年から 2010 年までに主として 1500mg/日 (250mg~2250mg/日) の本剤が投与された症例 21 例 (アメーバ赤痢 16 例、嫌気性菌感染症 1 例、*C. difficile* 関連腸炎 4 例) で副作用の報告があり、副作用は中枢神経系障害 8 例 (小脳失調 3 例、メトロニダゾール脳症 2 例、体幹失調、失調、薬剤性髄膜炎 各 1 例)、末梢神経障害 5 例 (末梢神経障害 4 例、末梢神経炎 1 例)、発熱及び高熱 3 例、肝障害 2 例、好中球減少症、無顆粒球症、中毒性表皮壊死 各 1 例であり、17 例が重篤であった。転帰は 21 例中 16 例が軽快又は回復 (2 例は後遺症を残す) であり (重篤な副作用発現例 17 例では、転帰は 12 例が軽快又は回復であり、4 例が未回復、1 例が不明)、最も発現頻度の多かった中枢神経系障害 8 例全例が回復又は軽快 (2 例は後遺症を残す)、末梢神経障害は 5 例中 2 例が回復又は軽快であった。

以上のことから、本要望であるメトロニダゾールを高用量投与した時には、消化器症状、中枢及び末梢の神経障害等の副作用に注意する必要があると考える。なお、国内の自発報告によると、消化器症状について大きな問題は生じておらず、中枢神経障害は回復する事象であった。このうち高用量を投与した際の中枢神経障害については国内外ともに既に添付文書で注意喚起が行われている。この他に血球障害、肝機能障害について自発報告があったものの、少数の報告にとどまっており、いずれの副作用も国内外ともに既に添付文書で注意喚起されている。以上より、安全性については忍容可能であると判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望された 4 疾患は、各々海外 (少なくとも米・英・独・仏のいずれかの国) で既に承認されている。

コクランレビュー<sup>22), 29)</sup> 及び海外ガイドライン<sup>58) ~63)</sup> において、要望された 4 疾患に対するメトロニダゾールの処方記載されており、有効性及び安全性を示す論文も国際的に信頼できる学術雑誌に公表されている。また、国内のガイドライン<sup>50), 56), 57), 64), 65)</sup> においても、メトロニダゾールは要望された 4 疾患各々に対し、その使用が推奨されている。

使用実態調査の結果（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項、参照）から、要望された 4 疾患各々に対する国内における臨床使用実態が確認されている。

以上より、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎のいずれに対しても、本剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると考ええる。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

要望された 4 疾患に対し、各種ガイドライン、使用実態調査結果を検討した結果、各々の疾患において有効性は認められ、安全性についても忍容可能と判断したため、効能・効果として以下の内容を追加することが適切であると考ええる。

- ・ アメーバ赤痢
- ・ ランブル鞭毛虫感染症
- ・ 嫌気性菌感染症

#### <適応菌種>

本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属

#### <適応症>

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、深在性皮膚感染症、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、骨盤内炎症性疾患、脳膿瘍

- ・ 感染性腸炎

#### <適応菌種>

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

#### <適応症>

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

以下に要望内容と異なる記載にするものについて設定根拠を示す。

#### 【嫌気性菌感染症】：

適応症については、海外ガイドライン・教科書であるマンデル感染症（第 7 版）<sup>35)</sup>、IDSA ガイドライン<sup>51) ~54)</sup>、サンフォード感染症治療ガイド 2011（第 41 版日本語版）<sup>33)</sup>、米国 CDC 性感染症ガイドライン（2010）<sup>55)</sup> におけるメトロニダゾールを含む推奨処方を参考に決定した。

適応菌種は、海外教科書<sup>33), 35)</sup> 及び国内成書<sup>32)</sup> を参考に決定した。なお、使用実態調査

では、バクテロイデス属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属、ユーバクテリウム属、クロストリジウム属、ポルフィロモナス属が同定された。

**【クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎】：**

本邦における同種同効薬であるバンコマイシンの効能・効果と同様に「感染性腸炎」とすることが適切であると判断した。

**(2) 用法・用量について**

要望された 4 疾患に対する用法・用量について、各々以下のように追加するのが適切であると考え。

・ アメーバ赤痢

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500mg を 1 日 3 回 10 日間経口投与する。  
なお、症状に応じて 1 回 750mg を 1 日 3 回経口投与する。

・ ランブル鞭毛虫感染症

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg を 1 日 3 回 5～7 日間経口投与する。

・ 嫌気性菌感染症

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500mg を 1 日 3 回又は 4 回経口投与する。

・ 感染性腸炎

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg を 1 日 4 回又は 1 回 500mg を 1 日 3 回、10～14 日間経口投与する。

以下に設定根拠を示す。アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫症、感染性腸炎については、各種ガイドラインで推奨する投与期間が設定されており、それらに従って使用されている実態が調査結果から確認できた。

**【アメーバ赤痢】：**

多くの海外の教科書及びガイドラインにおいて、アメーバ赤痢に対しては、1 回 500～750mg、1 日 3 回投与が設定されている<sup>38)～40)</sup>。国内ガイドラインでは、1500mg/日、分 3、10 日間と記載されている<sup>56)</sup>。

国内使用実態調査の結果、各症例における最大 1 日投与量（(平均値±標準偏差)は 1501.7±586.8mg であり、1250mg 超 1500mg 以下が 34.8% (49/141 例) で最も多く、次いで 2000mg 超が 28.4% (40/141 例) であった。投与期間（平均値±標準偏差）は 9.6±5.5 日であり、10 日以上 14 日以下が最も多かった (53.2%)。したがって 1 回 500mg を 1 日 3 回又は 1 回 750mg を 1 日 3 回の用法・用量、及び、10 日間の投与期間について使用実態調査結果とも一致しており、適切であると考え。

**【ランブル鞭毛虫症】：**

国内外のガイドライン及び教科書等から、ランブル鞭毛虫症に対しては 1 回 250mg 1 日 3 回投与が推奨されている<sup>37)、38)、41)～44)、56)、58)</sup>。

国内使用実態調査の結果、各症例における最大 1 日投与量（平均値±標準偏差）は 858.2±389.4mg であり、500mg 超 750mg 以下が最も多く (67.2%)、投与期間（平均値±標準

偏差)は $6.9\pm 2.4$ 日であり、5日以下が最も多かった(42.9%)。したがって、1回250mg 1日3回の用法・用量は、使用実態調査結果とも一致しており適切であると考ええる。なお、投与期間については、国内外の教科書・ガイドラインでは概ね7日以内の投与期間が推奨されていること及び使用実態調査結果を考慮すると、5~7日間とすることが適切であると考ええる。

**【嫌気性菌感染症】:**

海外の文献並びにガイドラインにおける1日量は $30\text{mg/kg}^{34)}$ 又は $2000\text{mg}^{33)}$ であった。国内のガイドラインでは1回500mg、1日4回が推奨されている<sup>50)</sup>。

国内使用実態調査の結果、各症例における最大1日投与量(平均値±標準偏差)は $1342.1\pm 458.0\text{mg}$ であり、 $1250\text{mg}$ 超 $1500\text{mg}$ 以下が最も多く56.6%(43/76例)、次いで $1750\text{mg}$ 超 $2000\text{mg}$ 以下11.8%(9/76例)であった。投与期間(平均値±標準偏差)は $9.6\pm 5.5$ 日であり、10日以上14日以下が最も多かった(53.2%)。

このように、投与量については海外ガイドラインにおける記載及び使用実態調査結果から、用法・用量を1回500mg 1日3回又は4回とすることは妥当であると考ええる。投与期間については、使用実態調査結果では他の疾患と比較して平均投与期間のばらつきが大きかったこと、ガイドライン等では投与期間が設定されていないこと、さらに他の多くの抗生剤では投与期間が設定されていないことから、投与期間を設定しないことが妥当であると考ええる。

**【感染性腸炎】:**

海外のガイドライン<sup>60)</sup>、教科書<sup>45)</sup>並びに国内の「重篤副作用別疾患別対応マニュアル」<sup>64)</sup>における1日量は $1000\text{mg}\sim 1500\text{mg}$ 、投与期間は10~14日間であった。

国内使用実態調査の結果、各症例における最大1日投与量(平均値±標準偏差)は $1080.7\pm 335.4\text{mg}$ であり、 $750\text{mg}$ 超 $1000\text{mg}$ 以下が39.6%、 $1250\text{mg}$ 超 $1500\text{mg}$ 以下が31.3%とほぼ同数であった。投与期間は10日以上14日以下が最も多かった(52.4%)。

したがって、投与量及び投与期間ともに、国内外のガイドライン・教科書と使用実態調査結果が一致していることから、投与量は1回250mgを1日4回又は1回500mgを1日3回、投与期間は10~14日間とすることは妥当であると考ええる。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

「嫌気性菌感染症」、「アメーバ赤痢」、「ランブル鞭毛虫症」及び「クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎」に対する効能は、既に海外で承認されており、国内においても治療のガイドラインあるいは教科書においてメトロニダゾールの使用が推奨されている。「アメーバ赤痢」及び「ランブル鞭毛虫症」の治療に対してはメトロニダゾールが第一選択薬とされている。また、軽度から中等度の「クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎」の治療に対してはメトロニダゾールが第一選択薬として推奨されている。

国内では使用実態等に関するまとまった公表論文はほとんどなく、特に安全性に関する情

報が乏しかったことから使用実態調査を実施し（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項、参照）、要望された効能・効果及び用法・用量は、国内外ガイドラインや教科書などに準じたものであり、得られた安全性情報も海外で報告されており、また国内の添付文書において既に注意喚起されているものと大きく異なることが確認されたため、新たな調査等の実施は不要と考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」で述べたように、要望された用法・用量において、消化器症状、中枢及び末梢の神経障害の副作用が報告されていることから、製造販売後には消化器症状、中枢及び末梢の神経障害の発現については注意する必要があると考える。

## 10. 備考

現在の本剤の添付文書では、一部を除く血液疾患患者並びに脳・脊髄に器質的疾患のある患者に本剤を投与することは禁忌とされている。一方、血液疾患においては、アメーバ感染症とランブル鞭毛虫症は HIV 患者等の免疫力の低下した患者で多く発症しており、HIV 患者の中には血友病を基礎疾患として持つ患者も含まれていること、嫌気性菌感染症については免疫状態が低下した状態では嫌気性菌感染症が発現する頻度が高くなり、転帰も増悪することが認められること、*C. difficile* 関連腸炎については血液疾患を治療する際にしばしば発症し、特に、血液がん患者における *C. difficile* 関連腸炎治療のメトロニダゾールの有用性は高いとされている。また、脳・脊髄に器質的疾患のある患者においては、アメーバ赤痢では感染が脳に到達し脳膿瘍を生じる可能性があるとしてされている。以上のことを踏まえると、血液疾患のある患者及び脳・脊髄に器質的疾患のある患者において本剤の投与を迫られる機会があり、少なからず国内外ともに使用されていることが確認された。したがって、ベネフィット・リスクの観点から明らかに本剤の使用が必要とされる場合には、投与を可能とすることについて検討の余地があるものとする。この点については、審査の中で議論すべきと考える。

## 11. 参考文献一覧

- 1) A.-K. Jansson, P. Enblad, J. Sjölin. Efficacy and Safety of Cefotaxime in Combination with Metronidazole for Empirical Treatment of Brain Abscess in Clinical Practice: A Retrospective Study of 66 Consecutive Cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 7-14
- 2) D. E. Schwartz and F. Jeunet. Comparative Pharmacokinetic Studies of Ornidazole and Metronidazole in Man. *Chemotherapy* 1976; 22: 19-29

- 3) Bassily S., Farid Z., El-Masry N.A., and Mikhail E.M. Treatment of intestinal *E. histolytica* and *G. lamblia* with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study. *J Trop Med Hyg* 1987; 90: 9-12
- 4) Awal ARMA et al. Tinidazole in the treatment of symptomatic intestinal amoebiasis. *Current therapeutic research* 1979; 26 (6) : 962-966
- 5) Botero D. Double blind study with a new nitroimidazole derivative, Ro 7-0207, versus metronidazole in symptomatic intestinal amebiasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23 (5) :1000-1001
- 6) Botero D, Perez A. Treatment of intestinal amoebiasis and vaginal trichomoniasis with panidazole and its comparison with metronidazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977; 71 (6) : 508-511
- 7) Chungue CN, Estambale BB, Pamba HO, Chitayi PM, Munanga PN, Kang'ethe S. Comparison of four nitroimidazole compounds for treatment of symptomatic amoebiasis in Kenya. *East Afr Med J.* 1989; 66 (11) : 724-727
- 8) Kyronseppa, H.; Pettersson, T. Treatment of Giardiasis: Relative efficacy of metronidazole as compared with tinidazole. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1981; 13 (4) : 311-312
- 9) T. Norén, M. Wullt, Thomas Akerlund, E. Back, I Odenholt, L. G. Burman. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. dififficile* -associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50 (9) : 3028-3032
- 10) Musher DM, Logan N, Hamill RJ, DuPont HL, Lentnek A, Gupta A et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clinical infectious diseases* 2006; 43 (4) : 421-427
- 11) Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, Smaill F, Lee C. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile* -associated diarrhea. *Clinical infectious diseases* 2006; 43 (5) : 547-552
- 12) McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (7) : 1769-1775
- 13) Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* -associated diarrhea. *Clinical infectious diseases* 1996; 22 (5) : 813-818
- 14) Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1992; 117 (4) : 297-302
- 15) Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile* -associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (1) : 211-216
- 16) Teasley D.G, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile* -associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983; 2 (8358) : 1043-1046
- 17) Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi K. M. L. S. T., Davis MB. A Comparison of vancomycin and



- metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45 (3) : 302-307
- 18) 村木 優一, 青 孝明, 奥村 悟司, 妹尾 昌幸, 濱口 直美, 田辺 正樹ら. *Clostridium difficile* 陽性患者に対するメトロニダゾールの適正使用への取り組み—院内感染対策チームと病棟担当薬剤師による標準手順の構築とその運用—. *日病薬誌* 2008; 44 (10) : 1523-1526
  - 19) Lofmark Sonja, Edlund Charlotta, Nord Carl Erik. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clinical infectious diseases* 2010; 50 (Suppl 1) : S16-23
  - 20) Brook Itzhak Treatment of anaerobic infection. *Expert review of anti-infective therapy* 2007; 5 (6) : 991-1006
  - 21) Lau AH et al. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 328-364
  - 22) Gonzales ML et.al. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, April
  - 23) Haque R, et al. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003; 348 (16) : 1565-1573
  - 24) Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet*. 2003 Mar 22; 361 (9362) : 1025-1034
  - 25) Vesly CJ, Peterson WL. Review article: the management of Giardiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13 (7) : 843-850
  - 26) Ciaran P. Kelly, J. Thomas LaMont. *Clostridium difficile* - More Difficult Than Ever. *N Engl J Med* 2008; 359 (18) : 1932-1940
  - 27) Perry Hookman, Jamie S Barkin. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (13) : 1554-1580
  - 28) Carolyn V Gould, L Clifford McDonald. Bench-to-bedside review: *Clostridium difficile* colitis. *Clinical Care* 2008; 12: 203 (doi:10.1186/cc6207)
  - 29) Nelson RL. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* -associated diarrhea in adults (review) . *The Cochrane Library* 2008; Issue 4
  - 30) Robin B McFee, George G. Abdelsayed. *Clostridium difficile*. *Dis Mon* 2009; 55: 439-479
  - 31) Rebecca H. Sunenshine, L. Clifford McDonald. *Clostridium difficile* -associated disease: New challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2006; 73 (2) : 187-197
  - 32) 青木 眞. メトロニダゾール. レジデントのための感染症診療マニュアル (第2版) 2008年: 207-211
  - 33) David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011. 第41版. 戸塚 恭一, 橋本 正良, 監修. ライフサイエンス出版; 2011. p.15, 30, 44, 60, 73, 80, 93, 95, 110-112, 160
  - 34) メルクマニュアル 第18版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS) Mark H. Beers 他著/福島雅典 総監修. 嫌気性菌感染症ならびに混合性嫌気性菌感染症

- 35) Gerald L Mandell, John E Bennett, Raphael Dolin. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. Churchill Livingstone; 2009. p.925-8, 933-44, 1011-24, 1030-2, 035-42, 1265-75, 1304-1305, 1460-1463, 1516-1518, 3896-3902
- 36) 佐藤秀樹 アメーバ症 Amebiasis. 今日の治療方針 2010 年版 (Volume 52) , 山口徹北原光夫, 福井次矢 編集; 医学書院 2010 年 1 月発行: 208
- 37) 青木 眞. 寄生虫・原虫性腸管感染症. レジデントのための感染症診療マニュアル (第 2 版) 2008 年: 680-688
- 38) David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011. 第 41 版. 戸塚 恭一, 橋本 正良, 監修. ライフサイエンス出版; 2011. p.206.
- 39) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS) Mark H. Beers 他著/福島雅典 総監修. アメーバ症
- 40) Edward T. Bope, Robert E. Rake, and Rick Lellerman (ed.) . CONN' S CURRENT THERAPY 2010. Amebiasis by Rashidul Haque and William A. Petri.: p.62-64
- 41) 狩野繁之 ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症) . 今日の治療方針 2010 年版 (Volume 52) , 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 編集; 医学書院 2010 年 1 月発行: 211-212
- 42) Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th ed. edited by G. Thomas Strickland, W.B. Saunders Company, Philadelphia, US 87 Giardiasis by Stephen G. Wright: 589-593
- 43) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS) Mark H. Beers 他著/福島雅典 総監修. ジアルジア症
- 44) Edward T. Bope, Robert E. Rake, and Rick Lellerman (ed.) . CONN' S CURRENT THERAPY 2010. Giardiasis by M. Ekramul Hoque and MPH (Hons) : p.64-68
- 45) David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011. 第 41 版. 戸塚 恭一, 橋本 正良, 監修. ライフサイエンス出版; 2011. p.32
- 46) Edward T. Bope, Robert E. Rake, and Rick Lellerman (ed.) . CONN' S CURRENT THERAPY 2010. Acute Infectious Diarrhea by Bope ET, Rakel RE, Kellerman R.. CONN'S Current Therapy 2010: p.13-19
- 47) メルクマニュアル 18 版 日本語版 MERCK MANUALS online medical library (THE MERCK MANUAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS) . Mark H. Beers 他著/福島雅典 総監修. メトロニダゾール, 抗菌薬に起因する大腸炎, クロストリジウム・ディフィシル 誘発性下痢 (偽膜性大腸炎)
- 48) 青木 眞. 抗菌薬の使用に伴う腸炎 (偽膜性腸炎、*Clostridium difficile* 腸炎、*Clostridium difficile* 関連下痢症) . レジデントのための感染症診療マニュアル (第 2 版) 2008 年: 690-699

- 49) 松本主之. 急性腸炎（感染性腸炎、薬剤性腸炎など）. 今日の治療指針（Volume 52）総編集 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢（医学書院）2010 年版: 397-398
- 50) 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007（2007年6月発行）日本化学療法学会/日本嫌気性菌感染症学会 編. 協和企画: 43-48, 49-50, 64-69, 126-131
- 51) E. Patchen Dellinger, Peter A. Gross, Trisha L. Barrett, et al. Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Procedures. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18: 422-427
- 52) Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41: 1373-1406
- 53) Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 133-164
- 54) Cheryl K. Walker, Harold C. Wiesenfeld. Antibiotic Therapy for Acute Pelvic Inflammatory Disease: The 2006 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: S111-122
- 55) Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention; Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010
- 56) 「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（略称、熱帯病治療薬研究班）. 寄生虫症薬物療法の手引き－2010－（改訂第7.0版）. 2010年3月発行.
- 57) 守殿貞夫, 川名 尚. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008: 日本性感染症学会誌 2008, 19（1）Supplement: 109-112
- 58) World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers [WHO/FCH/CAH/05.1]. 4th Edition. Geneva: World Health Organization, 2005: 42
- 59) World Health Organization. WHO model prescribing information: drugs used in parasitic diseases. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 1995: 3-8
- 60) Stuart H. Cohen, Dale N. Gerding, Stuart Johnson, Ciaran P. Kelly, Vivian G. Loo, L. Clifford McDonald et al. Wilcox. SHEA-IDSA GUIDELINE. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) . *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31（5）: 431-455
- 61) M. P. Bauer, E. J. Kuijper, J. T. van Dissel. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) : treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) . *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067-1079
- 62) Anu Rajgopal, Sonwalker, Land. Clinical guidelines for *C. difficile* associated disease (CDAD) . Approved by Medicines Management Committee on the 13th March 2008. Calderdale and

Huddersfield NHS Foundation Trust. DATE FOR REVIEW: March 2010

- 63) NHS (National Services Scotland) . Guidance on Prevention and Control of *Clostridium difficile* Infection (CDI) in Healthcare Settings in Scotland Health Protection Network. Scottish Guidance September 2009: 42-46
- 64) 厚生労働省. 重篤副作用別疾患別対応マニュアル. 2008年3月
- 65) 日本消化器病学会. 感染症診療ガイドライン.
- 66) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 抗菌薬使用のガイドライン. 2005年10月: 131-133
- 67) 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン作成委員会. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007: 48, 188
- 68) WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) . Critically important antimicrobials (CIA) for human medicine. 3rd edition. WHO list of CIA, the report of the 1st meeting of the WHO AGISAR, Copenhagen, 2009; 10