Clostridium difficile 関連下痢症の治療におけるバンコマイシン散、メトロニダゾール錠および注射剤の投与期間と再発率の検討

伊藤嘉英*, 清水智也, 長谷川雅哉
津島市民病院薬剤室

Duration and Recurrence Rate of Vancomycin Powder, Metronidazole Tablets and Injections in the Treatment of *Clostridium Difficile* Associated Diarrhea

Yoshihide Itou*, Tomonari Shimizu and Masaya Hasegawa
Department of Hospital Pharmacy, Tsushima City Hospital

〔 Received August 4, 2017
Accepted December 30, 2017 〕

Clostridium difficile (*C. difficile*) is a major causative bacterium of diarrhea that occurs concurrently after the administration of antibiotics (antibiotic associated diarrhea). Vancomycin (VCM) and metronidazole (MNZ) are used as therapeutic agents for *C. difficile* associated diarrhea (CDAD). In the *C. difficile* therapy guideline, the administration period of VCM and MNZ is defined as 10 to 14 days. However, because there were cases where medication treatment was discontinued within the administration period of less than 10 days, the symptoms improved early. Therefore, we investigated the relationship between the administration period of VCM or MNZ and the recurrence rate of CDAD. As a result, the recurrence rate of CDAD tended to be higher in the case where the treatment period was less than 10 days, and in the case where the number of doses per day was less than 4. This suggests the importance of intervention by pharmacists on the administration period and the number of administrations of VCM and MNZ in the treatment of CDAD.

Key words — *Clostridium difficile*, diarrhea, vancomycin, metronidazole, nosocomial infection

緒言

Clostridium difficile (*C. difficile*) は抗菌薬投与後に併発する下痢症(抗菌薬関連下痢症: antibiotic associated diarrhea)の主要な原因菌である。*C. difficile* 関連下痢症(*Clostridium difficile* associated diarrhea: CDAD)は、抗菌薬の使用により腸内細菌叢が乱れ、菌交代により *C. difficile* が異常増殖し、*C. difficile* が産生する毒素によって腸管粘膜が傷害されることで発症する。*C. difficile* は入院患者の下痢症のうち最も多い原因菌であり、抗菌薬使用に伴う下痢の20~30%、腸炎の50~75%、さらに偽膜性腸炎の90%は本菌が原因とされている。¹⁾ CDADは、多くの病院や医療施設で集団感染を起こしており、感染制御が重要である。

CDADに対する治療薬として、バンコマイシン(vancomycin: VCM)散が用いられる。²⁾ *C. difficile* に対し優れた抗菌力を示し、わが国では唯一の保険適応薬として長年使用されてきた。²⁾ しかし近年、VCM耐性菌蔓延の懸念および、包括医療費支払い制度普及に伴う薬剤費の削減が、抗菌薬使用上の課題となっている。一方、メトロニダゾール(metronidazole: MNZ)は、従来より適応外として使用されてきたが、2012年9月より偽膜性大腸炎に対して保険適応が認められ、2種類目の薬剤として投与されている。さらにMNZの点滴薬も発売され、*C. difficile* だけでなく嫌気性菌に対する治療薬としても投与されている。MNZとVCMの治療効果は、重症度に応じた無作為比較試験の結果より、重症例においてはMNZに比較してVCMの

*〒496-8537 愛知県津島市橘町3-73

ほうがより有効であったという報告がある.^{3,4)} 逆に VCM に比較して MNZ のほうが安価であることから、海外諸国では軽～中症例の CDAD において、MNZ を使用することが各種ガイドラインにおいて記載されている.^{5,6)} そこで当院の VCM および MNZ の使用状況について、調査を行った。さらにこれらのガイドラインにおいては、VCM および MNZ の投与期間は 10～14 日とされている.^{2,5,6)} しかし、当院では早期改善症例において、10 日未満で VCM の治療を中止してしまう症例が散見された。そこで我々は、VCM および MNZ の投与期間と CDAD の再発率の関連について調査検討することとした。

対象と方法

1. 背景

当院で 2011 年 1 月より 2016 年 3 月までに VCM 散、MNZ 錠および MNZ 点滴注を投与され、かつ CD トキシン陽性であった 68 例を調査対象患者とした。各症例において年齢、性別、65 歳以上の高齢者数、入院から CD トキシン検査までの日数、初回発症時抗菌薬（1 カ月以内の抗菌薬投与歴）、再発時抗菌薬、VCM および MNZ 投与日数、VCM および MNZ 終了後再発までの日数、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬（H₂ ブロッカー）およびプロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor: PPI）投与の有無、抗血栓薬、併存疾患、血清クレアチニン値を調査した。さらに年齢＞60 歳、体温＞38.3℃、血清アルブミン（albumin: ALB）＜2.5 g/dL、白血球数＞15,000 /μL これらのうち 2 項目以上満たすものを重症と定義した。同一患者で複数回の再投与がみられたものについては、それぞれの投

与を 1 症例としてカウントした。VCM および MNZ 初回投与後に、VCM および MNZ の再投与を行った群を CDAD 再発群と定義した。

2. 統計解析

結果は、平均±標準偏差で示した。患者の年齢、平均投与日数は、Mann-Whitney U 検定を用いて有意差検定した。性別、重症例、投与回数は、Fisher の正確検定を用いて有意差検定した。なお、有意水準は危険率 5% 未満とした。すべての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。⁷⁾

3. 臨床研究

なお、本研究は、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守して実施し、当院の倫理審査委員会（承認番号 2016 津島市民倫理第 8 号）を得て実施した。

結 果

当院の症例患者はほぼ高齢者であり、併存疾患は虚血性心疾患、糖尿病、脳血管疾患、肺炎、高血圧の順に高頻度であった。併用薬として抗血栓薬は 26 例（38.2%）であり、さらに PPI、H₂ ブロッカーを服用していた症例は 43 例で、全体の 63% であり、ランソプラゾール 19 例、ラベプラゾール 6 例、エソメプラゾール 4 例、ファモチジン 21 例、プロテカジン 1 例が併用されていた。

表 1 対象症例の背景

調査項目	
患者数（例）	68
性別（男性／女性）（例）	36／32
年齢（歳）	80.3 ± 10.5 ^{a)}
65 歳以上の人数（%）	63（93%）
入院から CD トキシン検査までの日数（日）	28.8 ± 31.2 ^{a)}
1 カ月以内の抗菌薬投与歴あり（件）（%）	65（95.6%）
H ₂ ブロッカー、PPI 投与歴あり（件）（%）	43（63.2%）
血清クレアチニン（μg/mL）	1.08 ± 1.21 ^{a)}
重症例数（%）（平均項目数）	48（70.6%）（平均 2.1 項目）

a) 数値は平均±標準偏差

1. CDAD 再発なし群および CDAD 再発あり群の比較

CDAD の再発なし群と再発あり群における各調査項目を表 2 に示した。各群の年齢、性別、および重症度には、差はなかった。CDAD 再発なし群の投与日数は、10～14 日が 54.9%と、最も多かったが、CDAD 再発あり群のそれは、9 日以下が 50%と最も多かった。CDAD 再発なし群の平均投与日数は、 12 ± 5.8 日であったのに対して、CDAD 再発あり群のそれは、 10.8 ± 4.8 日と有意ではないが、CDAD 再発あり群のほうが短い傾向にあった。VCM 散の 1 日投与回数においては、CDAD 再発なし群の VCM 散 1 日 4 回投与が 73.2%であったのに対して、CDAD 再発あり群のそれは、61.5%と有意ではないが、少ない傾向にあった。

2. 重症群および非重症群の比較

重症度別の調査項目の比較を表 3 に示した。重症群 48 件中 36 件において、また非重症群 20 件中 18 件において VCM 散が使用され、重症群および非重症群のいずれにおいても、VCM 散の投与が MNZ の投与より多かった。重症群の平均投与日数は、 12 ± 5.9 日であったのに対して、非重

症群のそれは、 10.1 ± 2.6 日と有意ではないが、重症群のほうが長い傾向にあった。

考 察

C. difficile は偏性嫌気性グラム陽性桿菌で芽胞を形成する腸管内の常在菌である。抗菌薬の投与による菌交代現象によって、異常増殖し、毒素であるエンテロトキシン CDtoxinA、サイトトキシン CDtoxinB により CDAD を発症することが問題となっている。また、外部から *C. difficile* が侵入することにより CDAD を発症する場合もある。*C. difficile* の外部からの侵入は院内感染と考えられ感染対策が必要である。

当院の症例患者の併存疾患からの考察として、糖尿病や高血圧は動脈硬化を引き起こす疾患であり、それにより虚血性心疾患や脳血管疾患を引き起こすことにより抗血栓薬を併用する機会が多かったと思われる。それに伴い PPI や H_2 ブロッカーといった制酸剤が多く併用された結果 CDAD の発症につながったものと考えられた。また、併存疾患に肺炎が多く認められたことから、それに使用された抗菌薬治療により腸内細菌叢が乱れ、

表 2 CDAD 再発なし群および CDAD 再発あり群の比較

調査項目	再発なし (n = 52)	再発あり (n = 16)	P
年齢 (歳)	$79.5 \pm 10.9^a)$	$83.0 \pm 8.9^a)$	0.27 ^{b)}
性別 (男性/女性)	30/22	6/10	0.25 ^{c)}
重症例 (%)	38 (73.1%)	10 (62.5%)	0.53 ^{c)}
投与日数			
10 日未満 (件) (%)	15 (29.4%)	8 (50%)	
10～14 日間 (件) (%)	28 (54.9%)	6 (37.5%)	
15 日以上 (件) (%)	9 (17.6%)	2 (12.5%)	
平均投与日数 (日)	$12.0 \pm 5.8^a)$	$10.8 \pm 4.8^a)$	0.38 ^{b)}
VCM 散/MNZ 錠/MNZ 注 (件)	41/9/2	13/2/1	
VCM 散の投与回数			
1 日 4 回/3 回 (件) (%)	30 (73.2%)/ 11 (26.8%)	8 (61.5%)/ 5 (38.5%)	0.49 ^{c)}

a) 数値は平均 $\pm$ 標準偏差で表記, b) Mann-Whitney U 検定, c) Fisher の正確検定. CDAD: *Clostridium difficile* associated diarrhea, VCM: vancomycin, MNZ: metronidazole

表 3 重症群および非重症群の比較

	重症群 (n = 48)	非重症群 (n = 20)	P
VCM 散/MNZ 錠/MNZ 注 (件)	36/10/2	18/1/1	
平均投与日数 (日)	$12.1 \pm 5.9^a)$	$10.1 \pm 2.6^a)$	0.27 ^{b)}

a) 数値は平均 $\pm$ 標準偏差で表記, b) Mann-Whitney U 検定. VCM: vancomycin, MNZ: metronidazole

CDAD の発症に繋がった可能性も示唆された。

当院での CDAD に対する治療薬の再投与率は 23.5% であった。C. difficile 腸炎の再発率について、Mylonakis らは約 15%,⁸⁾ サンフォード感染症治療ガイドラインは 10~20%⁹⁾ と報告している。これらのガイドラインでは、VCM の投与期間が 10~14 日である。VCM や MNZ の投与期間は 10~14 日であると厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルのなかの偽膜性大腸炎の薬物治療や、国外のガイドラインにおいて推奨されており、^{2, 5, 6)} 本研究において、10 日未満の投与は、再投与なし群 29.4%, 再投与あり群 50% と、再投与が必要であった症例において投与日数が短く、10 日未満の割合が多かった。調査対象患者の 68 例に携わった医師は、のべ 25 名であり、チーム医療が推進されるなか、投与期間が短い場合は病棟担当薬剤師から主治医に 10 日から 14 日の投与期間を推奨したが、VCM および MNZ の中止の最終判断は主治医に一任した。短期に治療が奏功した例においては、主治医の判断により 7 日程度で投与が中止された例もあった。

投与期間が不十分であった可能性が示唆される。再発あり群の VCM の投与期間が短いことが、CDAD の高い再発率の原因であると考えられ、VCM 再投与症例においては投与期間が不十分であったと考えられる。さらに、VCM 散の投与回数は、CDAD 再発あり群では 1 日の投与回数が少ないことも CDAD の再発率を増加させている原因となっていることが示唆された。使用薬剤においては非重症群 20 件中のうち 18 件と、ほとんどの症例において VCM 散が使用されており、より安価な MNZ 錠を提案できる余地があることが示唆された。

結 語

VCM, MNZ の投与期間が 10 日未満であったり、1 日の投与回数が 4 回未満の症例において、CDAD の再発率が高い傾向にあることが明らかとなったことから、C. difficile 感染症において VCM, MNZ を適正に使用するために、投与日数、投与回数について薬剤師が介入することの重要性が明らかになった。また、治療薬の選択においても、軽・

中等例においては高価な VCM 散ではなく、安価な MNZ 錠の使用の提案をしていきたいと考える。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 青木 眞, “レジデントのための感染症診療マニュアル”, 第 3 版, 医学書院, 東京, 2015, pp724-730.
- 2) 厚生労働省, 偽膜性大腸炎, 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 2008, pp20-23.
- 3) Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB, A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity, *Clin Infect Dis*, 2007, **45**, 302-307.
- 4) Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, Weiss K, Simon S, John JF Jr, Garber G, Chasan-Taber S, Tolvam, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Clin Infect Dis*, 2006, **4**, 411-420
- 5) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, 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**, 431-455.
- 6) Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS, Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections, *Am J Gastroenterol*, 2013, **108**, 478-498.
- 7) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZ’ for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, **48**, 452-458.
- 8) Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB, *Clostridium difficile*-Associated diarrhea: A review, *Aech Intern Med*, 2001, **161**, 525-533.
- 9) Gilbert DN, Moellering RC Jr, George M, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, “サンフォード感染症治療ガイド2013”, ライフサイエンス出版, 東京, 2013, p31.