



2015年1月7日放送

「静注用メトロニダゾールによる嫌気性菌感染症の治療」

愛知医科大学大学院 臨床感染症学教授
三嶋 廣繁

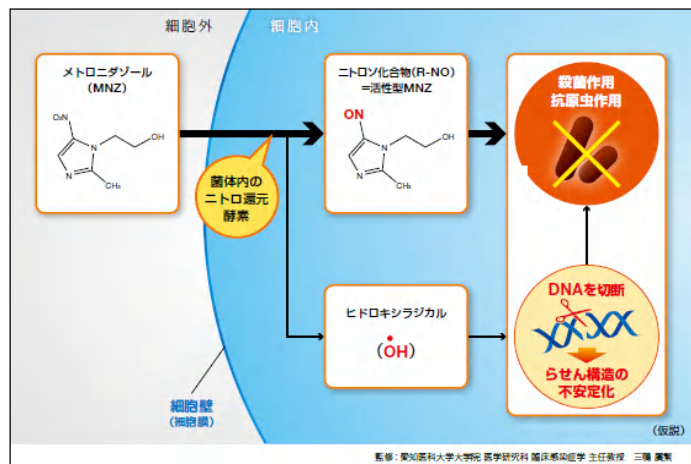
はじめに

わが国においてもようやくメトロニダゾール注射薬の使用が可能となりました。メトロニダゾール注射薬は、経口薬では適応症を取得していない、敗血症、膿胸、胆嚢炎、化膿性髄膜炎などの嫌気性菌感染症に対しても適応症を有しています。

メトロニダゾール経口薬のバイオアベイラビリティは約 100%であり、注射薬とほぼ同等です。本剤は良好な組織内移行性および嫌気性菌に対する優れた抗菌活性を示します。また、メトロニダゾール注射薬は国内外の各種ガイドラインや教科書で嫌気性菌感染症治療に推奨されており、標準治療薬としての位置づけは、すでに世界的に確立しているといえます。国内においても、経口薬の投与が困難な患者さんへの新たな治療選択肢として、大いに期待しております。

メトロニダゾール

メトロニダゾールは菌体または原虫内の酸化還元系の反応によって還元され、ニトロソ化合物に変化し、このニトロソ化合物が嫌気性菌に対する殺菌作用および抗原虫作用を示すと考えられています。また、反応途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招くと考えられています。



国内では、トリコモナス症を適応として1961年にメトロニダゾールの経口薬が承認され、その後、2012年8月までに嫌気性菌感染症ほか複数の感染症を適応として追加承認されてきました。その一方で、国内ではメトロニダゾール注射薬が開発されてきませんでした。

こうしたなか、メトロニダゾール注射薬は厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いと評価され、開発企業の公募が行われました。そこで、ファイザー株式会社が未承認薬の解消によって医療に貢献すべく、メトロニダゾール注射薬の開発を開始し、2014年7月に承認を取得したという経緯があります。

抗菌活性の経年変化と嫌気性菌に対する抗菌活性

メトロニダゾールの耐性菌は出現しにくいと考えられています。国内で耐性化が問題となっている *Bacteroides fragilis* group に対するメトロニダゾールの抗菌活性の経年変化では、1990年代以前と2000年代以降とで同等であることが示されています。また、メトロニダゾールはその他の嫌気性菌感染症の原因菌の多くにも感受性を有することから、国内で耐性化が問題となっている嫌気性菌感染症に対して、優れた治療選択肢の一つになると考えます。

国内臨床分離株でのバクテロイデス属に対するメトロニダゾールの抗菌活性の経年変化 (in vitro)

菌種 (株数)	調査年度1990年代以前			菌種 (株数)	調査年度2000年代以降		
	MIC範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₅		MIC範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₅
<i>Bacteroides fragilis</i> (340) ¹⁾	≤0.2~1.56	0.76	0.76	<i>Bacteroides fragilis</i> (7) ²⁾	1~2	-	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (110) ¹⁾	≤0.2~3.13	0.39	0.76	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (3) ²⁾	0.25~2	-	-

最小発育阻止濃度 (MIC) [μg/mL]

臨床分離株の菌株
 1) 各種臨床材料 (主に輸血材料、呼吸器系材料); 2) 各部位 (腹部、膣部、膣頸部、皮膚、軟部組織) の感染症患者; 3) 対象疾患不明;
 4) 腹腔内感染症、骨髄内炎症性疾患患者; 5) 口腔腔面、歯性感染症患者
 上に示した抗菌活性の経年変化は、臨床分離株の菌源などが異なる文庫間の比較である点にご注意ください。

1) Tanaka-Bandoh, K. et al.: Clin. Infect. Dis. 20 (Suppl 2): S352, 1995 [L19961114101]
 2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験で得られた臨床分離株に対する抗菌活性 [L20140401086]

メトロニダゾールは嫌気性菌に対する優れた抗菌活性を有しております。カルバペネム系薬も同様に嫌気性菌に対する抗菌活性を有しているわけですが、米国ではカルバペネム耐性腸内細菌の増加が問題となっており、CDCでは早急な対応が必要であることを発表しています。従いまして、国内においてもカルバペネム系薬などの広域抗菌薬の耐性化を防ぐうえでも乱用を抑制することは重要となります。

メトロニダゾール注射薬による新たな併用療法は、感染症治療において、単一の抗菌薬に偏重しない新たな治療ストラテジーの実現が可能で、既存の抗菌薬の適正使用に貢献できると考えられます。

腹腔内感染症の治療

急性腹膜炎、消化管穿孔、肝・胆道感染症といった腹腔内感染症は、一般臨床において頻度の高い嫌気性菌感染症です。腹腔内感染症は腸内細菌が血液中に侵入したり、消化管穿孔などにより直接腹腔内に漏出することにより、発症します。それらの多くは嫌

気性菌と好気性菌の混合感染、しかも 2~5 種の複数菌感染です。また、嫌気性菌は腸内で優位な菌種であり、腹腔内感染症で重要な原因菌です。

わが国の外科感染症分離菌感受性調査研究会の報告によりますと、続発性腹膜炎患者の腹水から分離された内訳では、*Bacteroides fragilis* group をはじめとする嫌気性グラム陰性菌桿菌や嫌気性グラム陽性菌の分離頻度が高く、全体の 58.8%は嫌気性菌が占めていることがわかります。

急性腹膜炎の治療においては、穿孔部に対する外科手術やドレナージが先行されますが、可能な限り早期に適切な抗菌薬を投与することも非常に重要です。

国内の「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」では、好気性菌である腸内細菌科や *Enterococcus* 属、また、嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* group などが原因菌として問題となる二次性腹膜炎の治療において、市中発症・院内発症いずれの場合にもクリンダマイシンが主な併用薬として推奨されています。

また、米国外科感染症学会および米国感染症学会の「複雑性腹腔内感染症の診断・治療ガイドライン 2010」では、複雑性腹腔内感染症の治療においてメトロニダゾールが併用薬として推奨されています。

市中発症	軽症～中等症	<ul style="list-style-type: none"> ● CMZ点滴静注 ● SBT/ABPC点滴静注 ● CTRX点滴静注+CLDM点滴静注 ● PARM/BP点滴静注
	重症	<ul style="list-style-type: none"> ● B-ラクタム系薬アレルギーの場合 ● CPIX点滴静注+CLDM点滴静注 ● PZFX点滴静注+CLDM点滴静注 ● AZT点滴静注
院内発症		<ul style="list-style-type: none"> ● TAZ/PIPC点滴静注 ● CZOP点滴静注+CLDM点滴静注 ● MEPM点滴静注
		<ul style="list-style-type: none"> ● B-ラクタム系薬アレルギーの場合 ● 軽症～中等症と同じ

日本感染症学会ほか「腹膜炎、肝胆道系感染症」JAID/JSC感染症治療ガイド2011
ライフサイエンス出版：128、2012（1）………より転載

骨盤内炎症性疾患

骨盤内炎症性疾患、PID に含まれる主な感染症としては、子宮内膜炎や子宮筋層炎などの子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮旁結合織炎などが挙げられます。これらの内性器感染症は多くが膈からの上行性感染であり、一般的に子宮内感染から子宮付属器炎へ、子宮付属器炎から骨盤腹膜炎へと進展します。

PID をはじめ女性生殖器感染症の多くは、好気性菌などとの複数菌感染症として、嫌気性菌が関与する頻度が高いという特徴があります。

レジメン	小児市中感染	成人市中感染	
		軽症～中等症： 穿孔性または膿瘍性虫垂炎、 その他の軽症～中等症感染症	重症： 重度の生理学的障害、 高齢、免疫抑制状態
単剤	Ertapenem, メロベネム、 イミベネム・シラスタチン、 チカルシリン・クラブラン酸および ピペラシリン・タゾバクタム	セフォキシチン、ertapenem、 モキシフロキサシン、 テグサイクリンおよび チカルシリン・クラブラン酸	イミベネム・シラスタチン、 メロベネム、ドリベネムおよび ピペラシリン・タゾバクタム
併用	セフトリアキソン、セフォタキシム、 セフェピムまたはセフトジジム それぞれとメトロニダゾール併用； ゲンタマイシンまたはトブラマイシン それぞれとメトロニダゾールまたは クリンダマイシン併用 およびまたはアンピシリン	セファゾリン、セフロキシム、 セフトリアキソン、セフォタキシム、 シプロフロキサシンまたは レボフロキサシン それぞれとメトロニダゾール併用	セフェピム、セフトジジム、 シプロフロキサシンまたは レボフロキサシン それぞれとメトロニダゾール併用

骨盤内炎症性疾患、PID では嫌気性菌が関与している可能性が高いことをよく理解しておくことが重要です。そのため、細菌検査で「主体はグラム陽性菌か、グラム陰性菌か」「主体は球菌か、桿菌か」を知ることが、抗菌薬を選択する上で非常に有意義な情報となります。

また、抗菌薬の選択に際しては臨床症状によって適した剤形を考慮し、そのうえで嫌気性菌に優れた抗菌力を有する薬剤による治療を行うことが重要です。

嫌気性菌の関与が強く疑われる骨盤内炎症性疾患、PID 症例では、クリンダマイシン、ミノサイクリン、メトロニダゾールをはじめとした抗菌薬の併用投与を考慮します。

米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010 では、骨盤内炎症性疾患の治療レジメンとして、メトロニダゾール経口薬併用の推奨が記載されています。

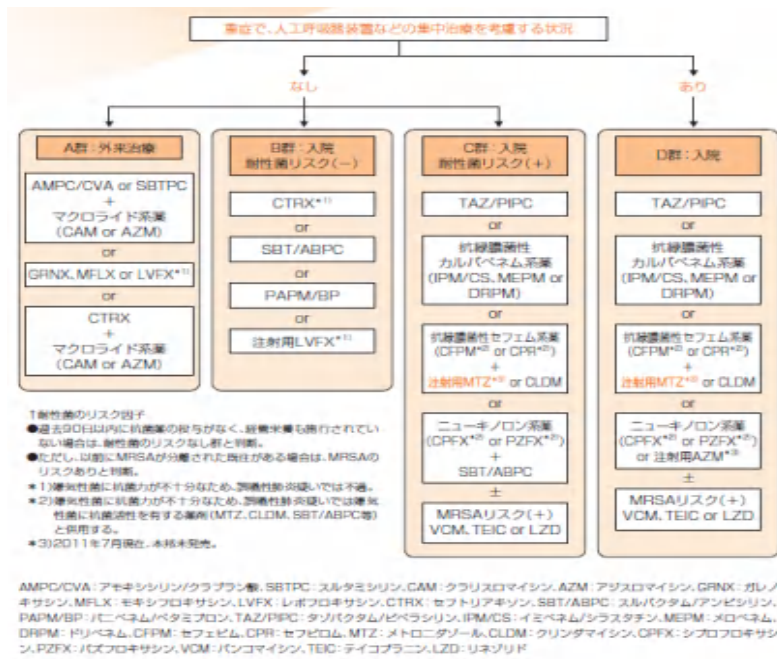
また、腹腔内感染症患者、PID 患者およびその他の関連疾患患者を対象に、メトロニダゾール注射薬とセフトリアキソンの併用投与を行った国内臨床試験では、PID に対して 90%と高い有効率が示されています。骨盤腹膜炎まで進展し症状が重い場合、嘔吐などで経口薬の投与が困難な場合、感染が上腹部に拡がり肝周囲炎、肝周囲膿瘍を発症している場合などに、メトロニダゾール注射薬は非常に有用な治療選択肢であると考えられます。

骨盤内炎症性疾患の治療		経口治療	
非経口治療	推奨レジメン	経口治療	推奨レジメン
	セフトリアキソン 2g静注(12時間毎)	セフトリアキソン 250mg経口(単回)	
	または セフォキシチン + ドキシサイクリン	ドキシサイクリン 100mg経口(1日2回14日間)	
	ドキシサイクリン 100mg経口または静注 (12時間毎)	メロニダゾール 500mg経口(1日2回14日間)	
	クリンダマイシン + ゲンタマイシン	セフォキシチン 2g経口(単回) + プロベネシド 1g経口(単回)	
	クリンダマイシン 900mg静注(8時間毎)	ドキシサイクリン 100mg経口(1日2回14日間)	
	ゲンタマイシン 【初回】2mg/kg 【維持】1.5mg/kg 静注または経注(8時間毎) 1日1回3~5mg/kgでも可	メロニダゾール 500mg経口(1日2回14日間)	
	代替レジメン アンピシリン/ スルバクタム + ドキシサイクリン	その他の第3世代 セファロスポリン系薬 (セフトロキニム、 セフトラキニムなど) + ドキシサイクリン	非経口
	アンピシリン/ スルバクタム 3g静注(8時間毎)	ドキシサイクリン 100mg経口(1日2回14日間)	
	ドキシサイクリン 100mg経口または静注 (12時間毎)	メロニダゾール 500mg経口(1日2回14日間)	

セフトラキソン、セフォキシチンは国内販売中止。
国内で承認された効能・効果、用法・用量とは異なる薬剤が含まれていますので、詳細は各薬剤の添付文書をご確認ください。
 Wongpan, K. A. et al. MMWR Recomm Rep 2010;119(10):1-2010L0214a-4d
 監修: 京都府立医科大学 医学部 感染症学 感染症学専攻 主任教授 三村 美穂

NHCAP

嫌気性菌の関与が大きい医療・介護関連肺炎、NHCAP は、市中肺炎と院内肺炎の中間に位置する肺炎で、発症機序でみた場合には誤嚥が関与する肺炎と重複すると考えられています。NHCAP は通常の市中肺炎と比べて予後が悪く、耐性菌も多いため、初期抗菌薬の選択は推定される原因微生物を高い確



率でカバーすることが求められます。

「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン 2011」では、4つの治療区分でNHCAPに対する抗菌薬の選択が示されています。そのなかで、入院治療が相当であると考えられる群のうち薬剤耐性菌リスクのあるC群、重症例と考えられるD群では、緑膿菌に抗菌活性を有するセフェム系薬のセフェピムあるいはセフピロムとメトロニダゾール注射薬、またはクリンダマイシンの併用が治療選択肢の1つとして推奨されています。

おわりに

抗菌化学療法の基本はあくまでも単剤ですが、耐性菌の増加が問題となっているカルバペネム系薬の乱用を抑える意味では、新たな治療選択肢としてメトロニダゾール注射薬とキノロン系薬、もしくは第4世代セフェム系との併用療法を考慮することも重要です。こうした新たな併用療法の導入によって、抗菌薬の適正使用に基づいた最適な感染症治療が実現することを大いに期待しています。