

【症例報告】

Metronidazole 膾錠の経直腸投与が奏功した Clostridium difficile 関連下痢症の 1 例

原 弘 士¹⁾・岡 秀 昭²⁾¹⁾ 横浜市立脳血管医療センター薬剤科*²⁾ 神戸大学医学部附属病院感染症内科

(平成 20 年 11 月 25 日受付・平成 21 年 12 月 28 日受理)

Metronidazole 膾錠の経直腸投与にて軽快した Clostridium difficile 関連下痢症の 1 症例について報告する。

本症例は、Infection control team に下痢と発熱にてコンサルテーションされた。C. difficile トキシン検査陽性となったため、C. difficile 関連下痢症と診断、metronidazole 錠 500 mg 1 日 2 回の内服を開始したが、奏功しなかった。胃幽門部ポリープによる、通過障害によると考えられる嘔吐を繰り返したための治療失敗を考え、metronidazole 膾錠 250 mg 1 日 3 回の経直腸投与を行ったところ、患者は計 10 日の直腸内投与で軽快した。

今回の症例より、経口投与不能な C. difficile 関連下痢症の治療において、metronidazole 膾錠の経直腸投与が有効であることが示唆された。

Key words: Clostridium difficile-associated disease, metronidazole

Clostridium difficile 関連下痢症の治療において、vancomycin (以下 VCM) と metronidazole の治療効果は同等とされている¹⁾。本邦では静注用 metronidazole は“輸入熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病用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”²⁾をとおして入手可能であるものの、承認されていないことから、限られた症例でしか使用することはできない。VCM の静脈内注射においては、腸管に分布しないことが知られている。したがって、本邦において入手容易な C. difficile 関連下痢症治療薬は経口薬のみであり、通過障害のある症例では、経口投与による C. difficile 関連下痢症の治療に難渋することがある。今回、胃幽門部ポリープによる通過障害のため metronidazole 経口投与にて治療失敗が考えられた。C. difficile 関連下痢症患者に対して、metronidazole 膾錠 (250 mg) を 1 日 3 回経直腸投与して軽快した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：82 歳男性。

主訴：下痢。

既往歴：心房細動。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：2007 年 4 月右麻痺が出現、翌日に脳梗塞が疑われ当センター受診、MRI より右中大脳動脈領域の梗塞と診断され入院となった。

経腸栄養開始後、嘔吐・誤嚥性肺炎を繰り返しており、原因精査のため、4 月 26 日上部消化管内視鏡を施行し

た。その結果、幽門部に大きなポリープを認め、幽門部が塞がれていることが判明した。入院 24 日目頃から発熱、肺炎の治療のため meropenem 0.5 g 1 日 2 回 14 日間、cefazopran 1 g 1 日 2 回 10 日間の経静脈的治療が行われた。入院 50 日目からの VCM および piperacillin/tazobactam 2.5 g 1 日 2 回 4 日間による治療中、入院 52 日目に下痢が出現した。入院 53 日目に Infection control team (ICT) にコンサルテーションされた。ICT コンサルテーション時の胸部 X 線画像所見は、一部浸潤影がみられるが、過去の画像と相違なく陳旧性の陰影と考えられた。バイタルサインでは体温 38.2°C の発熱がみられ JCS 3、脈拍 73、SpO₂ 99~100、身体所見には特記すべきものはみられなかった。

コンサルテーション時の検査所見：末梢血検査では白血球数 9,130/ μ L、赤血球数 364/ μ L、血色素量 10.5 g/dL、ヘマトクリット値 31.4%、血小板数 24.4 $\times 10^4$ /dL と軽度の白血球数上昇がみられていた。生化学検査では総蛋白 5.3 g/dL、アルブミン 2.3 g/dL と低値を示しており、低栄養が考えられた。AST 339 U/L、ALT 623 U/dL、 γ -GTP 187 U/L と高値を示していた。投与されていた静注 VCM が、これらの酵素上昇の主な原因と考えられた。

BUN 20.0 mg/dL、Cr 0.5 mg/dL と、腎機能には大きな異常値はみられなかった。Na 132 mEq/L、K 3.9 mEq/L と軽度の Na 低下がみられ CRP の上昇 (11.96 mg/dL) があった。尿中白血球数は 1~4/視野となっており、尿路感

*神奈川県横浜市磯子区滝頭 1-2-1

Table 1. Laboratory findings

Hemocytometry		Biochemistry		Urinalysis	
WBC (/μL)	9,130	Protein (g/dL)	5.3	Gravity	1.015
SEG (%)	79.5	ALB (g/dL)	2.3	pH	8.0
LYMPH (%)	13.5	GOT (IU/L)	339	Protein	—
RBC (/μL)	364	GPT (IU/L)	623	Glucose	—
Hb (g/dL)	10.5	γ-GTP (U/L)	623	Blood	2+
HCT (%)	31.4	BUN (mg/dL)	20.0	RBC	5-9/H
Plate (×10 ⁴ /μL)	24.4	Cr (mg/dL)	0.5	WBC	1-4/H
		Na (mEq/L)	132	Bacteria	1+
		Cl (mEq/L)	102	Squamous	1/6-10 H
		K (mEq/L)	3.9	Hyaline	1-4/W
		CRP (mg/dL)	11.96		
		LDH (U/L)	362		

染を疑われるものはなかった (Table 1)。

診断および治療: meropenem 0.5 g 1日2回 14日間, cefozopran 1 g 1日2回, 10日間, および, VCM 0.5 g 1日2回 piperacillin/tazobactam 2.5 g 1日2回 4日間と長期の抗菌薬投与歴のある, 継続した水様性の下痢のため, *C. difficile* トキシン検査 (クロストリジウムトキシン A 検出キット「ユニクイック」: 関東化学) を実施した。*C. difficile* トキシン陽性, 他の感染巣がみられないことから, 抗菌薬投与に関連した *C. difficile* 関連下痢症と診断した。Metronidazole 錠 500 mg 1日2回の経口投与で治療を開始した。2週間後の入院 67 日目に経過を見るため, ICT によるフォローアップラウンドを行った。しかし, 発熱・下痢は改善せず, 嘔吐を繰り返していることが得られた。幽門部ポリープによる通過障害に起因した経口投与された metronidazole の吸収不良と考え, 患者本人への説明・了承を得て, 錠剤より小さい製剤である metronidazole 膈錠 250 mg 1日3回の経直腸投与を試みた。Metronidazole 膈錠での治療開始後7日で, 便性・発熱ともに改善を認め, 投与開始 10 日後に投与を終了した。

II. 考 察

イレウスや嘔吐によって, 経口投与での治療が不能な *C. difficile* 関連下痢症患者への治療としては, 静注用 metronidazole を使用することも考えられている³⁾。しかし, 本邦では静注用 metronidazole は承認されておらず, “輸入熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病用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”²⁾をとおして入手することから, 赤痢アメーバの治療など, 限られた症例でしか使用することができない。その他の *C. difficile* 関連下痢症の治療としては, 経口用 VCM の注腸投与や metronidazole 坐薬の調製などが考えられる。しかし, VCM の注腸投与は注入後 20 分おきの体位変換が必要であること, 坐薬の調製については当院の製剤業務において経験がないため, 技術的・資材的に困難なことが考えられた。また VCM 使用によるコストの増大, VRE, VISA などの耐性菌発現のリスクも考

られた。

そこで, metronidazole 膈錠を直腸内投与することが考えられたが, それにあたって, 問題が3点考えられた。①直腸投与された際の薬物動態, ②偽膜性腸炎の病変部である S 字結腸・深部大腸部への薬剤到達率, ③ Metronidazole の病変部での *C. difficile* への抗菌機序が, 経直腸投与で得ることができるかどうか。

Metronidazole の経直腸内投与時の血中濃度推移は, Ralph の報告⁴⁾によると, Metronidazole (250 mg) を単回経直腸投与した際の, 最高血中濃度 (C_{max}) および最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は, それぞれ $5 \mu\text{g/mL}$, 4 時間であり, 経口投与時の $10 \mu\text{g/mL}$, 1 時間に比べ T_{max} が延長しており C_{max} は低くなっていた。また, 反復経直腸内投与での定常状態は, C_{max} が $18 \mu\text{g/mL}$ であり, 内服および静脈内注射での $25 \mu\text{g/mL}$ に比べ 56% となっていた。

Metronidazole 膈錠の標準物質の溶出性は, pH4.5・6.0・7.5 のいずれも同等で 95% 以上であり, 直腸内でも良好な溶出を得られると考えられた⁵⁾。

Metronidazole の作用機序として考えられているものは, 細菌, 主に嫌気性菌の細胞内に metronidazole の未変化体を取り込まれ, フェレドキシンによる電子の伝達や, 多くの嫌気性菌がもつニトロレダクターゼによる反応のなかで, ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADP) の還元作用により, 活性型 metronidazole に変化する際生じる, ラジカル類が, 細菌の DNA を破壊することにより抗菌作用を示すものとされている⁶⁾。今回の症例のように, metronidazole 膈錠を経直腸内投与した場合, 直接薬剤が病変部に届くことも考えられるが, 多くは直腸部より吸収され, 胆汁排泄された未変化体が, 糞便中に存在し病変部に辿り着くことにより, *C. difficile* への抗菌作用を示すものと考えられる。よって, 腸管内で溶出した未変化体が, 直接患部に届かなかったとしても, 吸収されれば効果が得られると考えられた。

Metronidazole の治療効果と相関のある Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) パラメーターは AUC/MIC

と考えられている。今回は 250 mg 1 錠 1 日 3 回の経直腸投与とした。しかし、経直腸投与時の bioavailability は約 80%⁴⁾であり、経口投与時の 100% よりも低くなっていた。PK-PD の考え方から用法・用量を設定する際には、経直腸投与での bioavailability が 80% という点を考慮して投与法を設定する必要のあることも考えられた。また経直腸投与での必要な投与期間などは明らかにされていない。今回は症状の改善もあり、経口投与に準じて 10 日間の投与とした、経口投与時に比べ bioavailability が低いことから、投与期間の延長、AUC 指標とした投与量調節の必要性も、今後検討する必要があると考えられた。

今回の症例より、metronidazole 錠の経直腸内投与が *C. difficile* 関連下痢症の治療に有効であることが示唆された。しかし、用量・投与期間に関してはさらなる研究が必要とも考えられた。

文 献

- 1) Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M, Davis M B: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-7
- 2) “輸入熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病用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”
<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>
- 3) Johns Hopkins poc-it center. ABX guide.
<http://hopkins-abxguide.org/>
- 4) Ralph E D: Clinical pharmacokinetics of metronidazole. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 43-62
- 5) “アスゾール錠[®]250 mg 医薬品インタビューフォーム” 富士製薬工業株式会社 2008 年 10 月改訂版
- 6) 清野 裕: 病態生理に基づく臨床薬理学。寄生虫症の薬理学, メディカル・サイエンス・インターナショナル

Successful intrarectal metronidazole administration against *Clostridium-difficile*-associated colitis

Hiroshi Hara¹⁾ and Hideaki Oka²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Yokohama Stroke and Brain Center, 1-2-1 Takigashira, Isogo-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

²⁾ Division of Infectious Disease, Kobe University Hospital

We report a case of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea treated successfully by intrarectally administering metronidazole vaginal tablets. An 82-year-old man seen for persistent diarrhea and pyrexia, was diagnosed as having *Clostridium-difficile*-associated diarrhea based on a positive stool assay for *Clostridium difficile* toxin. Twice-daily oral administration of 500 mg metronidazole tablets was ineffective. Due to the man's ongoing vomiting from polyp-induced pyloric obstruction, we administered 250 mg metronidazole vaginal tablets thrice daily intrarectally. The man's condition improved in a 10-day course.

Intrarectal metronidazole vaginal tablet administration is thus an effective alternative for treating *Clostridium-difficile*-associated diarrhea in those unable to take medications orally.