

Clostridioides difficile 感染症における metronidazole の有効性の検証

泉澤 友宏¹⁾・金子 知由¹⁾・永野 裕子²⁾・佐藤 萌子²⁾・宮本 佳子³⁾・菅野みゆき³⁾
蔭山 博之¹⁾・長谷川英雄¹⁾・長谷川智子²⁾・堀野 哲也⁴⁾・吉田 博⁵⁾・塚田 弘樹⁴⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院薬剤部*

²⁾ 同 中央検査部

³⁾ 同 感染対策室

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科

⁵⁾ 同 臨床検査医学講座

受付日：2021年10月29日 受理日：2021年12月16日

本邦の *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 診療ガイドラインでは、初発の非重症例への第一選択薬として metronidazole (MNZ) が推奨されており、諸外国のガイドラインとは異なる特徴の一つである。本研究では、初発の CDI における MNZ の有効性を明らかにすることを目的とし、非重症例、重症例における MNZ と vancomycin (VCM) の有効率について後方視的に検討した。対象は東京慈恵会医科大学附属柏病院で CDI と診断された 20 歳以上の症例とし、調査期間の 2018 年 4 月～2021 年 3 月の 3 年間で 115 例が対象となった。115 例中 57 例 (49.6%) が MNZ, 58 例 (50.4%) が VCM を投与され、有効率は MNZ 投与群 91.2%, VCM 投与群 93.1% と有意な差は認めなかった ($P=0.47$)。また、非重症例 81 例のうち 45 例が MNZ, 36 例が VCM を投与され、重症例 34 例のうち 12 例が MNZ, 22 例が VCM を投与された。有効率は、非重症例では MNZ 投与群で 88.9%, VCM 投与群で 97.2% と有意差は認めず ($P=0.52$)、重症例でも MNZ 投与群で 100%, VCM 投与群で 86.4% と有意差は認められなかった ($P=0.62$)。一方、治療終了 8 週間以内に再発した症例は 106 例中 13 例 (12.2%) で、MNZ 投与群 7.7%, VCM 投与群 16.7% と有意な差は認めず ($P=0.24$)、非重症例の再発率は MNZ 投与群で 10.0%, VCM 投与群 17.1%, 重症例は MNZ 投与群で 0%, VCM 投与群で 15.8% であり、非重症例、重症例ともに治療薬による有意な差を認めなかった ($P=0.50$, $P=0.28$)。本研究では非重症例、重症例のいずれに対しても MNZ が有効である可能性が示され、本邦における CDI に対する治療方法について、さらなる研究が必要であると考えられた。

Key words: *Clostridioides difficile*, metronidazole, vancomycin, efficacy, relapse

はじめに

Clostridioides difficile は医療関連感染の原因菌として最も多くみられる偏性嫌気性菌であるとともに、抗菌薬による下痢症の 15～25% を占め、下痢症や偽膜性腸炎などの多様な *C. difficile* 感染症 (CDI)

を示すことが知られている^{1,2)}。CDI については、各国よりガイドラインが策定されており、各ガイドラインで独自の重症度の定義がなされ、その重症度分類に準じた治療法が推奨されている³⁻⁷⁾。

CDI 治療は、これまで主に使用されてきた metronidazole (MNZ), vancomycin (VCM) に加え

*千葉県柏市柏下 163 番地 1

て、fidaxomicin (FDX) や抗トキシン B モノクローナル抗体などの新規薬剤、糞便移植など国内外で治療選択肢が増えている。このうち MNZ は、耐性率の増加に伴い有効率の低下が認められ、The Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America (SHEA/IDSA) ガイドライン 2017 より推奨から外れ、初発 CDI の非重症例に対する代替薬の位置づけとなっており、SHEA/IDSA ガイドライン 2021 では、初発例に対して FDX が第一選択薬の一つとして挙げられている⁵⁾。本邦でも 2018 年に日本化学療法学会・日本感染症学会より国内初の診療ガイドラインが作成されたが⁶⁾、FDX は国内第 III 相試験において、治癒維持率で VCM に対する非劣性は検証されていないため、初発 CDI 患者には使用しないことが弱く推奨されており、再発リスクの高い患者では初期治療薬としての使用も検討されるとしている。また、Igarashi らのメタアナリシスにより、非重症例の臨床効果において MNZ と VCM で有意な差を認めなかったと報告していることから⁹⁾、本邦のガイドラインでは初発 CDI 患者に対して、非重症例に MNZ、重症例には VCM を使用することが推奨されている。

しかし、本邦における MNZ の有効性に関する報告は限られており¹⁰⁾、東京慈恵会医科大学附属柏病院（以下、当院）での CDI に対する MNZ の有効性について検討した。

1. 材料と方法

1. 対象症例

2018 年 4 月から 2021 年 3 月の 3 年間に当院（664 床）で CDI と初めて診断された 20 歳以上の患者を対象とした。対象症例の年齢、性別、基礎疾患、身体所見、血液検査所見、CDI に対して使用された薬剤、転帰について、電子診療録より調査し後方視的に検討した。

2. *C. difficile* 毒素の検出方法

C. difficile 毒素の検出には GE テスト イムノクロマト-CD GDH/TOX「ニッスイ」（日水製薬株式会社）によるイムノクロマト法を用いた。

3. 定義

CDI は、主治医あるいは担当看護師により下痢を有すると判定された患者の便検体を用いて、GDH・トキシン検査を施行し、いずれも陽性の症例を CDI と診断した。GDH 陽性、トキシン陰性の

場合は、菌株の分離培養を行い、トキシン産生性を評価し、陽性を確認して CDI と診断した。治療の有効性については、CDI に対する初期治療終了までに主治医および担当看護師による評価で下痢症状の消失が認められた場合を有効と判定した。また、本研究における重症度の定義は 2021 年に発刊された SHEA/IDSA ガイドラインに基づき⁵⁾、白血球数 $\geq 15,000/\mu\text{L}$ 、血清クレアチニン値 \geq 施設基準値 $\times 1.5$ のうち 1 項目以上該当する場合を重症とし、再発は CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したものと定義した⁸⁾。

4. 統計学的評価

MNZ 投与群、VCM 投与群の各項目の比較は Fisher の正確検定にて検討し、 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありとして判定した。統計解析ソフトは IBM® SPSS® Statistics version 25 (IBM, Armonk, NY, USA) を用いた。

5. 倫理的配慮

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会〔受付番号 33-024 (10634) 号〕の承認を得て行われた。

II. 結果

1. 対象症例の患者背景

調査期間中に本研究の対象となった症例は 115 例で、このうち MNZ 投与群が 57 例 (49.6%)、VCM 投与群が 58 例 (50.4%) であった。年齢の中央値は MNZ 投与群で 71 歳 (20~91 歳)、VCM 投与群で 76 歳 (20~94 歳) であった。基礎疾患は固形腫瘍が MNZ 投与群で 17 例 (29.8%)、VCM 投与群で 16 例 (27.6%)、血液悪性腫瘍がそれぞれ 20 例 (35.1%)、14 例 (24.1%) と両群に有意な差は認められなかったが、末期腎不全を有する 10 例は、すべて VCM により治療を受けていた。重症例と判定されたのは 34 例 (29.6%) で、このうち MNZ で治療されたのは、12 例 (21.1%) であった。また、偽膜形成症例や ICU 入室例、CDI 治療中もしくは治療後の抗菌薬の併用、proton pump inhibitor (PPI) の使用例では MNZ 投与群と VCM 投与群で有意な差は認められなかった (Table 1)。

2. MNZ および VCM の有効率

MNZ の投与方法は、57 例中 49 例 (86.0%) は 500 mg 1 日 3 回、8 例 (14.0%) は 250 mg 1 日 4 回で投与され、52 例 (91.2%) で改善を認めた。VCM は全例 0.125 g 1 日 4 回で投与され、58 例中 54 例

Table 1. Patient characteristics

	All	MNZ group	VCM group	P
Total no. of patients	115	57	58	
Male, n (%)	69 (60.0)	29 (50.9)	40 (69.0)	0.06
Median age (IQR)	72 (20-94)	71 (20-91)	76 (20-94)	0.15
Underlying disease				
Solid tumor, n (%)	33 (28.7)	17 (29.8)	16 (27.6)	0.84
Hematologic malignancy, n (%)	34 (29.6)	20 (35.1)	14 (24.1)	0.23
ESKD, n (%)	10 (8.7)	0	10 (17.2)	<0.05
HD	7 (6.1)	0	7 (12.1)	
CAPD	3 (2.6)	0	3 (5.2)	
IBD, n (%)	7 (6.1)	7 (12.3)	0	<0.05
Pseudomembrane formation, n (%)	4 (3.5)	2 (3.5)	2 (3.4)	1.00
Severe cases, n (%)	34 (29.6)	12 (21.1)	22 (37.9)	0.07
ICU, n (%)	8 (7.0)	3 (5.3)	5 (8.6)	0.72
Concomitant drug				
Concomitant use of antimicrobial agents or use of antimicrobial agents after treatment, n (%)	58 (50.4)	27 (47.4)	31 (53.4)	0.58
Beta-lactams	56 (48.7)	26 (45.6)	30 (51.7)	
Quinolones	1 (0.9)	1 (1.8)	0	
Others	0	0	0	
Use of PPI, n (%)	67 (58.3)	31 (54.4)	36 (62.1)	0.45

MNZ: metronidazole; VCM: vancomycin; ESKD: end-stage kidney disease; HD: hemodialysis; CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis; IBD: inflammatory bowel disease; ICU: intensive care unit; PPI: proton pump inhibitor
P values were calculated using Fisher's exact test.

Table 2. Rate of cure of *Clostridioides difficile* infection by severity and treatment

Disease severity	No. of patients cured/ no. of patients treated (%)			P
	MNZ group	VCM group	Total	
All	52/57 (91.2)	54/58 (93.1)	106/115 (92.2)	0.47
Non-severe	40/45 (88.9)	35/36 (97.2)	75/81 (92.6)	0.52
Severe	12/12 (100)	19/22 (86.4)	31/34 (91.2)	0.62

MNZ: metronidazole; VCM: vancomycin

P values were calculated using Fisher's exact test (MNZ versus VCM).

(93.1%)が改善を認め、Table 2に示すようにMNZ投与群とVCM投与群で有効率に有意な差は認められなかった ($P=0.47$)。非重症例と判定された81例では、MNZおよびVCMの有効率はMNZ投与群では88.9% (45例中40例)、VCM投与群では97.2% (36例中35例)であり、MNZ投与群、VCM投与群で有効率に有意な差は認められなかった ($P=0.52$) (Table 2)。また、重症と判定された34例におけるMNZとVCMの有効率は、100% (12例中12例)、86.4% (22例中19例)であり、MNZ投与群とVCM投与群の有効率に有意な差は認められなかった ($P=0.62$) (Table 2)。

MNZが有効と判定されなかった5例 (8.8%)のうち、2例は食思不振のためそれぞれ4日目、5日

目にVCMへ切り替えとなり、他の3例はMNZ投与開始後も改善を認めず、それぞれ6日目、7日目、8日目にVCMへ切り替えとなり、全例で改善を認めた。VCM投与群で改善を認めなかったのは4例 (6.9%)で、MNZとVCMの併用療法、VCMの長期漸減療法により改善した症例がそれぞれ1例、治療途中で原病悪化により死亡したと思われる症例が1例、他の1例は泥状便が続いているものの投与14日目に治療終了となり、その後、追加治療なく改善した。

3. 再発率の評価

本研究で治療終了8週間以内に再発した症例は、CDI治療により改善した106例中13例 (12.2%)で、MNZ投与群7.7% (52例中4例)、VCM投与群16.7%

Table 3. Rates of relapse of *Clostridioides difficile* infection by severity and treatment

Disease severity	No. of patients relapsed/ no. of patients cured (%)			P
	MNZ group	VCM group	Total	
All	4/52 (7.7)	9/54 (16.7)	13/106 (12.2)	0.24
Non-severe	4/40 (10.0)	6/35 (17.1)	10/75 (13.3)	0.50
Severe	0/12 (0)	3/19 (15.8)	3/31 (9.7)	0.28

MNZ: metronidazole; VCM: vancomycin

P values were calculated using Fisher's exact test (MNZ versus VCM).

Table 4. Risk factors for relapse of *Clostridioides difficile* infection in the study population

	No relapse (n = 93)	Relapse (n = 13)	P
Male, n (%)	57 (61.3)	6 (46.2)	0.37
Age ≥ 65 yr, n (%)	64 (68.8)	10 (76.9)	0.75
MNZ administration, n (%)	48 (51.6)	4 (30.8)	0.24
Severe cases, n (%)	28 (30.1)	3 (23.1)	0.75
Fever > 38.3°C, n (%)	13 (14.0)	1 (7.7)	1.00
Alb < 2.5 g/dL, n (%)	37 (39.8)	6 (46.2)	0.77
WBC > 15,000 /μL, n (%)	14 (15.1)	2 (15.4)	1.00
Solid tumor, n (%)	27 (29.0)	4 (30.8)	1.00
Hematologic malignancy, n (%)	26 (28.0)	5 (38.5)	0.52
ESKD, n (%)	9 (9.7)	1 (7.7)	1.00
ICU, n (%)	4 (4.3)	2 (15.4)	0.16
IBD, n (%)	5 (5.4)	1 (7.7)	0.55
Pseudomembrane formation, n (%)	4 (4.3)	0 (0)	1.00
Concomitant use of antimicrobial agents or use of antimicrobial agents after treatment, n (%)	46 (49.5)	7 (53.8)	1.00
Use of PPI, n (%)	55 (59.1)	7 (53.8)	0.77
Use of H ₂ RA, n (%)	5 (5.4)	0 (0)	1.00

MNZ: metronidazole; Alb: albumin; ICU: intensive care unit; WBC: white blood cell; ESKD: end-stage kidney disease; IBD: inflammatory bowel disease; H₂RA: H₂-receptor blocker; PPI: proton pump inhibitor

P values were calculated using Fisher's exact test.

(54例中9例)で両群に有意差は認められなかった。非重症例での再発率は13.3% (75例中10例)で、MNZ投与群10.0%、VCM投与群17.1%であり、Table 3に示すように、非重症例においてMNZ投与群とVCM投与群で再発率に有意な差は認めなかった ($P=0.50$)。一方、重症例での再発率は9.7% (31例中3例)で、MNZ投与群0% (12例中0例)、VCM投与群15.8% (19例中3例)であり、非重症例と同様に、重症例でもMNZ投与群とVCM投与群で再発率に有意な差は認めなかった ($P=0.28$) (Table 3)。また、MNZからVCMに変更した5例、および死亡例を除くVCM投与で改善の得られなかった3例では治療終了後の再発は認められなかった。

4. 再発リスク因子の評価

CDI治療により改善した106例のうち非再発群

と再発群でリスク因子について検討を行った。特にCDI再発のリスク因子とされている年齢 (65歳以上)、抗菌薬の使用 (初回CDI治療時における抗菌薬の併用または治療後の使用)、末期腎不全、PPIの使用について、いずれも非再発群と再発群で有意な差は認められなかった (Table 4)。

III. 考察

CDIの重症度の定義は統一されたものではなく、各種ガイドラインや各施設などから提唱されている。それらは患者背景、身体所見、臨床検査所見、画像所見が組み合わされスコアリング化されているが、その項目やカットオフ値、点数はそれぞれ異なる。検査所見とCDIによる死亡リスクの関連性については、血清クレアチニン値¹¹⁻¹³⁾、白血球数^{11, 13-15)}に関する報告が多いことから、本研究では血清クレア

チニン値と白血球数を重症度の指標とする SHEA/IDSA ガイドラインの定義を採用した。

Zar らは非重症例 81 例中 76 例 (93.8%) が改善し、有効率は MNZ 投与群では 90.2% (41 例中 37 例)、VCM 投与群では 97.5% (40 例中 39 例) と報告しており¹⁶⁾、非重症例での有効率は本研究と同様であった。また、Gentry らは 3,608 症例の非重症例を対象として、VCM、FDX を推奨するガイドライン発出後の治療内容と効果を比較し、ガイドライン発出前は MNZ 投与が 71.6%、VCM 投与が 27.8% であったのに対して、ガイドライン発出後は MNZ 投与が 20.7%、VCM 投与が 78.2% と有意に異なるものの、治療失敗率や再発率に有意な差がなかったことを示している¹⁷⁾。同様に、Misawa らは非重症例における MNZ、VCM の有効率は、それぞれ 77.8%、75.0% と有意な差は認められなかったことを報告している¹⁰⁾。本研究でも MNZ 投与群と VCM 投与群で非重症例における有効率に有意な差を認めず、これらのことから、CDI の非重症例では、本邦のガイドラインが推奨する MNZ による治療は有効であると考えられた。

重症例を対象とした報告では、Zar らは 69 例の重症例において、MNZ と VCM の有効率はそれぞれ 76%、97% で、VCM 投与群で治療成績が良好であったことを報告し¹⁶⁾、Johnson らも MNZ 投与群と比較して VCM 投与群で、重症例での治療効果が有意に高いことを示している¹⁸⁾。一方、Misawa らは重症例 95 例での MNZ の有効率は 79.5% と VCM 投与群の 78.6% と有意な差はないことを報告し¹⁰⁾、本研究でも MNZ 投与群と VCM 投与群で有効率に有意な差を認めなかった。これらのことから、本邦では重症例に対しても MNZ が有効である可能性があると考えられた。

本研究で MNZ を投与された 57 例のうち 2 例 (3.5%) が食思不振のため VCM へ切り替えとなった。MNZ による副作用として重篤な中枢・末梢神経障害が知られており、高用量、長期投与により発現しやすいことが報告されている¹⁹⁾。食思不振については、フラジール®内服錠 250 mg のインタビューフォームにトリコモナス症に対する再評価結果において 7.5% で認められたとの記載もある。本研究で食思不振となった 2 例は、いずれも VCM へ切り替え後、速やかに症状が消失したため、副作用発現時

には速やかに他剤へ切り替える必要があると考えられた。

Fekety らの報告では初発 CDI 患者の 24.2% に再発を認め²⁰⁾、Pépin らは 33.3% で再発を認めたと報告しているが²¹⁾、本研究の全症例での再発率は 12.2% であり、これらの報告と比較して低く、Misawa らの報告の 13.3% と同等であった。また、Igarashi らが報告したメタアナリシスの結果では、全症例、非重症例、重症例のいずれにおいても MNZ と VCM で再発率に有意差を認めず⁹⁾、本研究の結果と一致した。しかしながら本研究では、CDI 再発のリスク因子になりうると報告される末期腎不全症例^{22, 23)}に対してはすべて VCM が選択されており、末期腎不全症例に対する MNZ の効果および再発率を示すことはできなかった。

C. difficile 感染症診療ガイドラインでは、Bristol Stool Scale 5 以上の便を CDI の疑いとして検査することを推奨しているが、本研究に登録された多くの症例では Bristol Stool Scale で評価されておらず、観察者によって検査基準や下痢の改善基準が異なる可能性があり、後方視的な調査である本研究の限界と考えられる。

本研究での初発 CDI 患者における MNZ の有効率は、全体で 91.2%、非重症例で 88.9%、重症例で 100% と良好な成績であり、また、VCM 投与群と比較して有効率、再発率に有意な差は認められず、MNZ は非重症例および重症例に対して有効である可能性が示唆された。そのため、本邦における適切な重症度分類および治療薬について、さらなる研究が必要であると考えられた。

利益相反自己申告：吉田博は興和株式会社、武田薬品工業株式会社、デンカ株式会社、バイエル薬品株式会社より講演料を受けている。

泉澤友宏、金子知由、永野裕子、佐藤萌子、宮本佳子、菅野みゆき、蔭山博之、長谷川英雄、長谷川智子、堀野哲也、塚田弘樹は申告すべきものなし。

文献

- 1) Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T, et al: Prevalence and Pathogenicity of *Clostridium difficile* in Hospitalized Patients. Arch Intern Med 1996; 156: 1449-54
- 2) Bartlett J G: *Clostridium difficile*: History of Its

- Role as an Enteric Pathogen and the Current State of Knowledge About the Organism. Clin Infect Dis 1994; 18 (Suppl 4) : S265-72
- 3) Trubiano J A, Cheng A C, Korman T M, Roder C, Campbell A, May M L A, et al: Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J 2016; 46: 479-93
 - 4) Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 2) : 1-26
 - 5) Johnson S, Lavergne V, Skinner A M, Gonzales-Luna A J, Garey K W, Kelly C P, et al: Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis 2021; 73: e1029-44
 - 6) Sartelli M, Malangoni M A, Abu-Zidan F M, Griffiths E A, Di Bella S, McFarland L V, et al: WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015; 10: 38
 - 7) Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al: Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-98
 - 8) CDI診療ガイドライン作成委員会 編: *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン, 日本化学療法学会・日本感染症学会, 東京, 2018; 31-53
 - 9) Igarashi Y, Tashiro S, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ohge H, et al: Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2018; 24: 907-14
 - 10) Misawa K, Iketani O, Enoki Y, Taguchi K, Uno S, Uwamino Y, et al: Retrospective study of the efficacy and safety of metronidazole and vancomycin for *Clostridioides difficile* infection. J Infect Chemother 2021; 27: 1407-12
 - 11) Cloud J, Noddin L, Pressman A, Hu M, Kelly C: *Clostridium difficile* Strain NAP-1 Is Not Associated With Severe Disease in a Nonendemic Setting. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 868-73.e2
 - 12) Pant C, Madonia P, Minocha A, Manas K, Jordan P, Bass P: Laboratory Markers as Predictors of Mortality in Patients With *Clostridium difficile* Infection. J Investig Med 2010; 58: 43-5
 - 13) Solomon K, Martin A J, O'Donoghue C, Chen X, Fenelon L, Fanning S, et al: Mortality in patients with *Clostridium difficile* infection correlates with host pro-inflammatory and humoral immune responses. J Med Microbiol 2013; 62: 1453-60
 - 14) Kim E S, Kim Y J, Park C W, Cho K B, Jang B K, Chung W J, et al: Response failure to the treatment of *Clostridium difficile* infection and its impact on 30-day mortality. Hepatogastroenterology 2013; 60: 543-8
 - 15) Cober E D, Malani P N: *Clostridium difficile* infection in the "oldest" old: Clinical outcomes in patients aged 80 and older. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 659-62
 - 16) Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M L S T, 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
 - 17) Gentry C A, Campbell D L, Williams R J: Outcomes associated with recent guideline recommendations removing metronidazole for treatment of non-severe *Clostridioides difficile* infection: a retrospective, observational, nationwide cohort study. Int J Antimicrob Agents 2021; 57: 106282
 - 18) Johnson S, Louie T J, Gerding D N, Cornely O A, Chasan-Taber S, Fitts D, et al: Vancomycin, Metronidazole, or Tolevam for *Clostridium difficile* Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. Clin Infect Dis 2014; 59: 345-54
 - 19) Kato H, Sosa H, Mori M, Kaneko T: Clinical Characteristics of Metronidazole-induced Encephalopathy: A Report of Two Cases and a Review of 32 Japanese Cases in the Literature. Kansenshogaku Zasshi 2015; 89: 559-66
 - 20) Fekety R, McFarland L V, Surawicz C M, Greenberg R N, Elmer G W, Mulligan M E: Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: Characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997; 24: 324-33
 - 21) Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I: Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006; 42: 758-64
 - 22) Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Phatharacharukul P, Edmonds P J, Kaewpoowat Q, Mahaparn P, et al: Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2015; 69: 998-1006
 - 23) Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston D D K, Hernandez A V, et al: Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36: 452-60

Evaluation of metronidazole treatment for *Clostridioides difficile* infection

Tomohiro Izumisawa¹⁾, Tomoyoshi Kaneko¹⁾, Yuko Nagano²⁾, Moeko Sato²⁾,
Yoshiko Miyamoto³⁾, Miyuki Sugano³⁾, Hiroyuki Kageyama¹⁾, Hideo Hasegawa¹⁾,
Tomoko Hasegawa²⁾, Tetsuya Horino⁴⁾, Hiroshi Yoshida⁵⁾ and Hiroki Tsukada⁴⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, The Jikei University Kashiwa Hospital, 163-1 Kashiwashita, Kashiwa, Chiba, Japan

²⁾ Department of Laboratory Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital

³⁾ Department of Infection Control Room, The Jikei University Kashiwa Hospital

⁴⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control, The Jikei University School of Medicine

⁵⁾ Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

In the Japanese guideline for the treatment of *Clostridioides difficile* infection (CDI), metronidazole (MNZ) is recommended as the drug of first choice for non-severe cases. To clarify the efficacy of MNZ for CDI, we conducted a retrospective study at The Jikei University Kashiwa Hospital between April 2018 and March 2021. Of the 115 cases enrolled in this study, 52 of 57 cases (91.2%) treated with MNZ and 54 of 58 cases (93.1%) treated with VCM improved, with no significant difference in the treatment efficacy rate between the two groups ($P=0.47$). While the efficacy rate was 88.9% in the MNZ group and 97.2% in the VCM group in non-severe cases, it was 100% in the MNZ group and 86.4% in the VCM group in the severe cases. Thus, there was no significant difference in the efficacy rate between the patients treated with MNZ and those treated with VCM in either the non-severe or the severe cases ($P=0.52$ and 0.62). In addition, 12.2% of all the patients had relapse within 8 weeks of treatment completion, and the relapse rate was not significantly different between the patients treated with MNZ and those treated with VCM (7.7% vs. 16.7%, $P=0.24$). Moreover, there was no significant difference in the relapse rate between the patients treated with MNZ and those treated with VCM in either the non-severe (10.0% vs. 17.1%, $P=0.50$) or the severe cases (0% vs. 15.8%, $P=0.28$). The results suggest that MNZ was effective for both non-severe and severe cases of CDI. Therefore, further research is needed on appropriate severity classifications and therapeutic drugs for CDI in Japan.