

メトロニダゾール点滴静注

2014年9月26日、本邦でも点滴静注用メトロニダゾールが発売されました。適応は「敗血症など嫌気性菌感染症、本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）、アメーバ赤痢」であり、1回500mgを1日3回、20分以上かけて点滴静注します。難治性または重症感染症には1回500mgを1日4回投与します。

メトロニダゾールは、経口剤および膣錠（商品名フラジール他）が1961年からトリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）の適応で広く臨床使用されています。さらに2007年以降、細菌性膣症、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症への適応が追加承認されています

点滴静注用メトロニダゾールは欧米では古くから使用され、本邦でも早急な開発・承認が専門家から熱望されていたところでした。

メトロニダゾールの経口吸収率はほぼ100%です。そのため点滴静注用は内服困難な症例に適応は限られるとして良いでしょう¹⁾。

メトロニダゾールは、菌体または原虫内で還元されてニトロソ化合物となります。このニトロソ化合物が、嫌気性菌または原虫に対して強い抗菌活性や抗原虫活性を有します。国内第3相臨床試験では、腹腔内感染症・骨盤内炎症性疾患に対して、セフトリアキソンとの併用により有効率96.7%、菌消失率100%と高い治療効果が認められています¹⁾。腹腔内の重症感染症には併用薬として有用性がありそうです。また、嫌気性菌に対して耐性が出来にくいことも報告されています。

一方、クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎に対しては日本化学療法学会のガイドライン²⁾では、初発かつ中等症まで

第一選択

- MNZ 経口 1回 250mg・1日4回

または経口 1回 500mg・1日3回・10～14日間（A I）

経口投与が困難な場合には、MNZ 点滴静注薬を用いる。

- MNZ 点滴静注 1回 500mg・1日3回・10～14日間

第二選択

- VCM 経口 1回 125mg・1日4回（A I）・10～14日間

1回目の再発例（中等症まで）

- 初回と同じ治療薬

重症例または2回目以降の再発例

- VCM 経口 1回 125mg～500mg・1日4回

と、中等症まではメトロニダゾールの点滴が内服の次に推奨されています。これはバンコマイシンの耐性化阻止のための推奨と思われます。

メトロニダゾール点滴静注の意外な適応として破傷風があります³⁾。破傷風は現在でも発症すると予後不良な疾患です。従来から日本ではペニシリンが使われてきましたが、欧米

ではメトロニダゾールが推奨されており、ペニシリンよりメトロニダゾール治療のほうが死亡率が低かったという報告もあります³⁾。その理由としてペニシリンは神経の GABA 受容体の拮抗薬で破傷風毒素の毒性を高める可能性があることが推測されています。また、抗結核作用があることも以前より知られており、低酸素状況になると通常の抗結核薬やキノロンよりむしろメトロニダゾールのほうが抗結核作用が顕著になるそうです。そのため肺炎の診断でメトロニダゾールを使用した結果、結核の診断が遅れてしまった例も報告されています⁴⁾。

臨床試験では 36.8%と比較的多い副作用が認められていることに注意すべきです。主な副作用は下痢(23.7%)、悪心(5.3%)などで、重大な副作用は中枢神経障害、末梢神経障害、無菌性髄膜炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性腭炎、白血球減少、好中球減少が報告されています¹⁾。このなかでも稀ですが(頻度不明)メトロニダゾール脳症が特徴的で注意すべき副作用です。疑わないと診断が不可能とされています。症状は加藤らの報告⁵⁾では(n=34)構音障害 24 例(70.6%)、失調 21 例(61.8%)が多く、次いで歩行障害 9 例(26.5%)、嘔気 8 例(23.5%)でした。重篤なものとして意識障害が 5 例(14.7%)に認められていました。診断に至った画像検索は MRI T2 強調像 19 例(55.9%)、FLAIR 画像 17 例(50.0%)、T2 強調像と合わせて 82.4%)、拡散強調像 11 例(32.4%)でいずれも異常な高信号域を認められていました。

メトロニダゾールの点滴静注は重症嫌気性感染症の併用療法、クロストリジウム・ディフィシルによる軽症・中等症の感染性腸炎で内服困難なもの、アメーバ赤痢、破傷風には有用ではあるけれど通常多用するβ-ラクタム系抗生剤とは全く異なる有効微生物と副作用があるため良く熟知して使用する必要があります。

平成29年10月18日

参考文献

- 1) 三嶋 寛繁：静注用メトロニダゾールによる嫌気性感染症の治療．感染症 today 2015 年1月7日．
- 2) 大西 健児ら：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 ー腸管感染症ー．日本化学療法誌 2015 ；63：31-65．
- 3) 進藤 達哉ら：メトロニダゾール点滴静注による治療が奏功した破傷風の1例．感染症誌 2017；91；576-579．
- 4) 森岡 慎一ら：肺化膿症と誤診され、ニューキノロンとメトロニダゾール投与により診断の遅れた右下葉肺結核症の1例．結核 2013；88；305-309．
- 5) 加藤 英明ら：メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および国内 32 例の文献的考察．感染症誌 2015；89；559-566．