

Evaluating the effect of metronidazole plus amoxicillin-clavulanate versus amoxicillin-clavulanate alone in canine haemorrhagic diarrhoea: a randomised controlled trial in primary care practice

[犬の出血性下痢に対するメロニダゾール+アモキシシリン-クラブラン酸とアモキシシリン-クラブラン酸単剤による効果の評価:一次診療におけるランダム盲検化比較試験]

V. Ortiz, L. Klein, S. Channell, B. Simpson, B. Wright, C. Edwards, R. Gilbert, R. Day and S. L. Caddy

Introduction

- 出血性下痢に対する一次診療施設での治療には抗生物質がよく使用され、その中でもヨーロッパではメロニダゾールとペニシリン類が選択されることが多い。
- ヒトでは *Clostridium* 感染においてのメロニダゾールの効果は報告されているが、イヌでの効果は不確かであり、多剤耐性菌の出現が懸念されている。
- 目的: 出血性下痢の犬に対して単剤または、多剤併用での抗生剤の治療効果を比較すること。

Materials and Methods

- **Animals:** 2016年2月~2018年1月の間に、UKの一次診療施設 Cromwell Veterinary Group において入院治療を受けた犬が対象。(臨床試験に対する倫理的認証は、ケンブリッジ大学にて取得)
- ランダム盲検化比較試験[prospective, randomised, placebo-controlled, blinded treatment trial]

Intervention [メロニダゾール+アモキシシリン-クラブラン酸 n=20]

- ・メロニダゾール: 10mg/kg iv q12hr
- ・アモキシシリン-クラブラン酸: 8.75mg/kg sc or iv q8hr
- ・対症療法(ブプレノルフィン・オメプラゾール・マロピタント)

Control [アモキシシリン-クラブラン酸のみ n=14]

- ・生食: 2ml/kg iv q12hr
- ・アモキシシリン-クラブラン酸: 8.75mg/kg sc or iv q8hr
- ・左記載対症療法

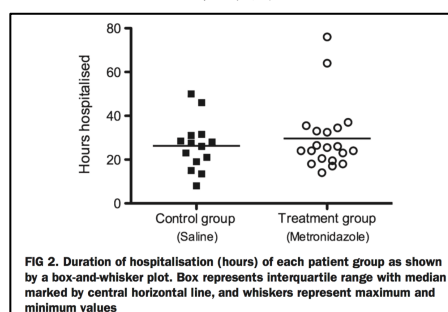
治療評価[①入院期間(hours) ②A clinical scoring system“canine haemorrhagic gastroenteritis activity index” 次ページ Table 1 参照]

- **Inclusion Criteria:** 3日以内の急性発症例で、入院治療と静脈点滴が必要と判断されたもの。
- **Exclusion Criteria:** すでに抗生物質使用、IRIS stage3or4、liver disease(ALT、ALKPの上昇)
- **Statistical analysis:** D’Agostino and Pearson omnibus normality test(入院日数)、Pearson’s product-moment correlation test、t-test(daily clinical scores)

Results

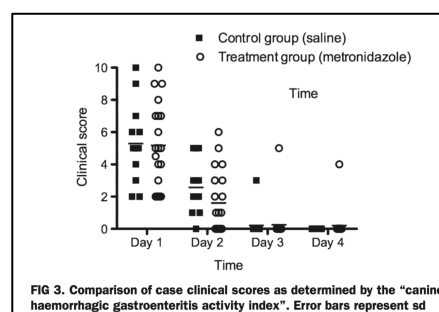
- 36頭の犬が研究に組み入れられ、34頭が臨床試験を完遂した。
- **Primary Outcome:** 治療効果に関して、2群間で統計学的な有意差は認められなかった。

[入院期間]



対照群: 26.3 時間 メロニダゾール群: 29.6 時間

[Clinical scores]



両群間での有意差無し

Discussion

- 出血性下痢に対するメロニダゾールの追加投与には、治療効果が認められない。
- アモキシシリン-クラブラン酸を必ず投与したのは、感染症の除外ができていないため。
- **Study limitation:** 少数集団での研究。診察した獣医師による選択バイアスがかかっている。

Review

- 急性期に便培養や感受性試験結果を待つことが出来ないため、一次診療施設での抗生剤の適切な使用には課題が多い。
- この研究では、他の抗生剤の組み合わせとの比較検討は行われておらず、今回のプロトコルのみで多剤併用療法に関して完全に治療効果が無いとは否定できない。

[追加資料]

TABLE 1 犬の出血性胃腸炎に対する臨床スコア

Table 1. Criteria for assessment of the “canine haemorrhagic gastroenteritis activity index”				
	0: Normal	1: Mild	2: Moderate	3: Severe
Appetite	0: Normal	1: Slightly decreased	2: Moderately decreased	3: No appetite
Vomiting	0: No	1: Once per day	2: Two to three times per day	3: More than three times per day
Stool consistency	0: Normal/none	1: Slightly soft	2: Very soft	3: Watery/bloody
Stool frequency	0: Normal/none	1: Two to three times per day	2: Four to five times per day	3: More than five times per day
IVFT fluid rate	0: None	1: Maintenance	2: Two times maintenance	3: Three times maintenance+

□ 評価項目：5項目を評価 [1 食欲、2 嘔吐、3 便の硬さ、4 便の回数、5 輸液量]

TABLE 2 症例の詳細

Table 2. Baseline characteristics of the treatment group and placebo group		
	Placebo group	Treatment group
Gender: F/M	5/9	5/15
Neutered/entire	10/4	14/6
Pedigree/crossbreed	11/3	15/5
Age (years)	7.8 (4.4)	6.6 (3.2)
Weight (kg)	17.9 (8.9)	17.0 (8.9)
Admit temperature (°C)	38.6 (0.5)	38.3 (0.7)
Haematocrit (%)	47.6 (8.7)	51.7 (8.5)
White blood cell count (×10 ⁶ /mL)	11.7 (4.1)	12.7 (4.5)
Neutrophil count (×10 ⁶ /mL)	8.1 (2.4)	10.3 (3.5)
Albumin (g/L)	34.0 (3.6)	38.8 (7.3)
Urea (mmol/L)	5.6 (3.1)	5.2 (1.4)
Creatinine (µmol/L)	80.3 (28.0)	59.6 (19.7)
ALT (U/L)	47.6 (22.4)	72.3 (47.4)
ALKP (U/L)	119.1 (94.6)	123.1 (117.2)
Pancreatic lipase: normal/abnormal	1/3	3/5

Values for gender, neutered status and breed represent the number of animals of each type. All other values are presented as mean, with sd in brackets

メトロニダゾール製剤

□ ヒト医療において、近年メトロニダゾール製剤の注射薬及び外用薬が新しく発売されている。

[アネメトロ®点滴静注液 500mg]



[ロゼックスゲル 0.75%]



- 2014年9月発売(ファイザー)
- ニトロイミダゾール系の抗菌薬で、菌体または原虫内の酸化還元系の反応により還元されてニトロ化合物となる。
- 嫌気性菌感染症に対して承認を得ている。

- 2015年5月発売(ガルデルマ)
- がん性皮膚潰瘍部位の殺菌及び、臭気の軽減が効能