

CQ2-4 (CD) PICO 表、SR 表

SC-4 : PICO 表

SR-1 : 文献検索式

SR-2 : 文献検索フロー

SR-3 : 二次スクリーニング一覧

SR-4 : 引用文献リスト

SR-6 : 評価 (観察研究)

SR-7 : エビデンス総体

SR-12 : SoF 表

【SC-4 CQ2-4 (CD) の設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
臨床症状や検査に基づいてC. difficile感染症 (CDI) と診断された段階で、治療方針について決定する必要がある。まずは被疑薬を中止する。そして、抗CDI治療を行う。内科的治療にはVCMとMNZがある。国内では、成人領域において初発か再発か、重症か非重症か、難治か否かで治療方針が異なっている (初発の軽症・中等症はMNZ、重症はVCMまたはFDX、再発はFDXまたはVCM)。小児においてどちらの治療が推奨されるかが明確になれば臨床の一助になることが期待される。				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	<input type="checkbox"/> 指定なし・ ( <u>小児：2歳以上、18歳未満</u> )			
疾患・病態	初発Clostridioides difficile infection			
地理的要件	医療体制が確立した地域			
その他	※重症度・難治・再発の定義がない、小児はFDXが未承認、治療しないという選択肢があるのかどうか不明、治療期間は成人は10日間。			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
MNZ投与		VCM投与		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O <sub>1</sub>	死亡	害	9 点	○
O <sub>2</sub>	下痢の改善	益	6 点	○
O <sub>3</sub>	入院期間の短縮	益	5 点	○
O <sub>4</sub>	CDIの再発 (12週間以内)	害	6 点	○
作成したCQ				
2歳以上の小児において、初発Clostridioides difficile感染症患者を治療する場合の治療薬としてバンコマイシンは推奨されるか？				

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	小児消化器感染症ガイドライン
CQ：2-4	2歳以上の小児において、バンコマイシンを初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者の初期治療薬として使用すべきか？
データベース：	PubMed
日付：	2022/7/6 14:00
検索者：	三原 貴之

#	検索式	文献数
1	<i>Clostridioides difficile</i> infection	36,864
2	<i>Clostridium difficile</i> infection	37,261
3	<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhea	995
4	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	1,334
5	antibiotic-associated diarrhea	1,731
6	pseudomembranous colitis	8,415
7	pseudomembranous enterocolitis	7,669
8	#1 OR #2 OR …#6 OR #7	39,309
9	child	2,984,113
10	adolescent	2,296,751
11	infant	1,341,922
12	pediatric	1,113,288
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	4,840,954
14	fidaxomicin	649
15	vancomycin	34,877
16	metronidazole	21,612
17	#14 OR #15 OR #16	54,791
18	#8 AND #13 AND #17	503

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	小児消化器感染症ガイドライン
CQ：	2歳以上の小児において、バンコマイシンを初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者の初期治療薬として使用すべきか？
データベース：	Cochrane Library
日付：	2022/7/6 14:12
検索者：	三原 貴之

#	検索式	文献数
1	<i>Clostridioides difficile</i> infection	297
2	<i>Clostridium difficile</i> infection	1,133
3	<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhea	39
4	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	179
5	antibiotic-associated diarrhea	358
6	pseudomembranous colitis	105
7	pseudomembranous enterocolitis	151
8	#1 OR #2 OR …#6 OR #7	1,624
9	child	162,612
10	adolescent	147,662
11	infant	65,497
12	pediatric	38,299
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	296,768
14	fidaxomicin	143
15	vancomycin	2,229
16	metronidazole	5,157
17	#14 OR #15 OR #16	7,212
18	#8 AND #13 AND #17	48

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	小児消化器感染症ガイドライン
CQ：	2歳以上の小児において、バンコマイシンを初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者の初期治療薬として使用すべきか？
データベース：	Web of science
日付：	2022/7/6 14:42
検索者：	三原 貴之

#	検索式	文献数
1	<i>Clostridioides difficile</i> infection	2,410
2	<i>Clostridium difficile</i> infection	13,719
3	<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhea	56
4	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	1,646
5	antibiotic-associated diarrhea	2,581
6	pseudomembranous colitis	2,118
7	pseudomembranous enterocolitis	285
8	#1 OR #2 OR …#6 OR #7	18,439
9	child	1,918,033
10	adolescent	495,082
11	infant	456,737
12	pediatric	370,098
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2,585,024
14	fidaxomicin	833
15	vancomycin	39,219
16	metronidazole	19,862
17	#14 OR #15 OR #16	57,465
18	#8 AND #13 AND #17	196

【SR-1 データベース検索結果】

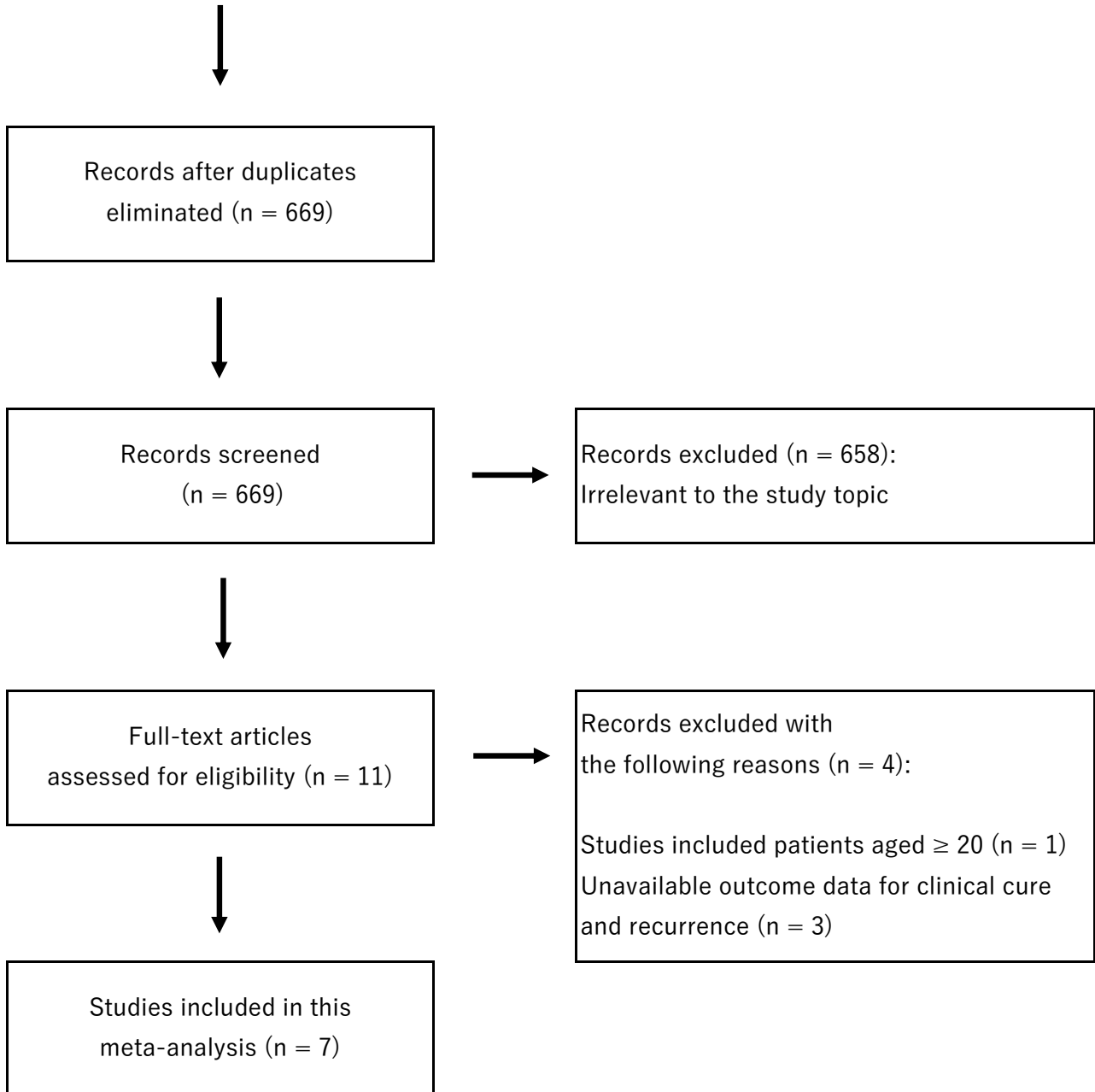
タイトル：	小児消化器感染症ガイドライン
CQ：	2歳以上の小児において、バンコマイシンを初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者の初期治療薬として使用すべきか？
データベース：	ClinicalTrials.gov
日付：	2022/7/6 16:00
検索者：	三原 貴之

#	検索式	文献数
1	<i>Clostridioides difficile</i> infection	289
2	<i>Clostridium difficile</i> infection	289
3	<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhea	1
4	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	50
5	antibiotic-associated diarrhea	67
6	pseudomembranous colitis	44
7	pseudomembranous enterocolitis	46
8	#1 OR #2 OR …#6 OR #7	359
9	child	19,335
10	adolescent	7,698
11	infant	9,117
12	pediatric	8,470
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	37,465
14	fidaxomicin	27
15	vancomycin	310
16	metronidazole	327
17	#14 OR #15 OR #16	641
18	#8 AND #13 AND #17	4

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	Cochrane library	Clinicaltrials.gov	Web of Science	Others
503	48	4	196	0

2022/7/6



【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Baker 2010	Retrospective chart review	アメリカ、 <i>Clostridioides difficile</i> のトキシンが検出された小児	メトロニダゾール	バンコマイシン	下痢の消失	採用	
Aldrich 2019	Retrospective cohort study	アメリカ、初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した1-21歳の小児	メトロニダゾール	バンコマイシン	再発	除外	解析対象の患者に、20歳以上が含まれていたため、除外した。
Duclaux-Loras 2020	Retrospective cross-sectional study	フランス、腸管移植後に <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した小児 [平均: 8歳 (範囲: 4-18歳)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	再発	採用	併用療法のデータも報告されている。治療を受けた人数に対する再発率が報告が報告されている。
Khanna 2013	Population-based cohort study	アメリカ、 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した0-18歳の小児 [中央値: 2.3歳 (範囲: 1ヶ月-17.6歳)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	下痢の消失 再発	採用	研究では治療失敗率が報告されており、我々が逆算して下痢の消失率を算出した。
Li 2022	Retrospective observational study	中国、 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症と診断された小児 [中央値: 4.9歳 (範囲: 2-9歳)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	下痢の消失	採用	再発の定義に治療失敗が含まれたため、再発率の解析からは除外した。
Na 2014	Retrospective cohort study	韓国、 <i>Clostridioides difficile</i> または <i>Clostridioides difficile</i> のトキシンが検出され、 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した20歳以下の小児 [平均値±標準偏差: 6.7±6.8歳 (範囲: 0-19歳)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	治療後における <i>Clostridioides difficile</i> の陰性	除外	細菌学的アウトカムのみが報告されているため除外した。
Vendetti 2015	Retrospective, multicenter cohort study	アメリカ、初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した小児 [1-18歳 (中央値: 6歳、四分位範囲: 2-13歳)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	死亡	除外	臨床治療および再発のアウトカムデータが報告されていないため除外した。
Lo Vecchio 2017	Retrospective, multicenter, observational study	イタリア、 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した18歳以下の小児 [中央値: 55.3か月 (四分位範囲: 87.7ヶ月)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	下痢の消失	採用	再発に対する治療薬の有効性を報告している。
Yin 2019	Retrospective observational study	アメリカ、非重症 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した2-18歳の小児 [メトロニダゾール群 中央値: 8歳 (四分位範囲: 8-13歳)、バンコマイシン群 中央値: 9歳 (四分位範囲: 4-15歳)]	メトロニダゾール	バンコマイシン	下痢の解消 再発	採用	Weighted propensity-score cohort で有効性を比較している。最初に経口バンコマイシンを処方されたが、治療開始後48時間以内に経口メトロニダゾールに変更された患者が一部メトロニダゾール群に含まれている。
Mezoff 2011	Retrospective cohort study	アメリカ、 <i>Clostridioides difficile</i> のトキシンAおよび/またはBが陽性であった18歳以下の炎症性腸疾患を有する小児	メトロニダゾール	バンコマイシン	治療成功 治療失敗	除外	臨床治療および再発が明確に定義されていないため、除外した。
Parmar 2019	Retrospective cohort study	アメリカ、初発および市中の <i>Clostridioides difficile</i> 感染症を発症した1-17歳の小児	メトロニダゾール	バンコマイシン	再発	採用	再発後の治療薬間の有効性に有意な差がなかったことが報告されていた。



【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Baker 2010	<i>Clin Pediatr (Phila)</i> . 2010; 49 (7): 644–647.
	Khanna 2013	<i>Clin Infect Dis</i> . 2013; 56 (10): 1401–1406.
	Lo Vecchio 2017	<i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> . 2017; 36 (1): 177–185.
	Parmar 2019	<i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2019; 38 (11): 1073–1078.
	Yin 2019	<i>Open Forum Infect Dis</i> . 2019; 6 (12): ofz492.
	Duclaux-Loras 2020	<i>Transplantation</i> . 2020; 104 (1): 197–200.
	Li 2022	<i>Brazilian J Infect Dis</i> . 2022; 26 (4): 102380.

	文献ID	書誌情報
不採用論文	Aldrich 2019	<i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2019; 38 (1): 32–36.
	Na 2014	<i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr</i> . 2014; 17 (4): 232–238.
	Vendetti 2015	<i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> . 2015; 36 (10): 1183–1189.
	Mezoff 2011	<i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2011; 52 (4): 437–441.

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	小児消化器感染症ガイドライン
対象	小児（2歳以上） <i>Clostridioides difficile</i> 感染症
介入	メトロニダゾール
対照	バンコマイシン

\* バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は「高 (-2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。

まともは「高 (-2)」、「中 (-1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

\*\* 上昇要因

各項目の評価は「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階。

まともは「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）					
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差

アウトカム		臨床治癒																				効果指標		信頼区間				
個別研究		バイアスリスク*								上昇要因**				非直接性*				リスク人数（アウトカム率）				（種類）	（値）	効果指標	信頼区間			
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	まとも	量反応関係	絡効果減弱交	さ効果の大き	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子					(%)		
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウカ切ムな測	不アツオロ全な	交の分な調	不十分	その他の	まとも	量反応関係	絡効果減弱交	さ効果の大き	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	（種類）	（値）	効果指標	信頼区間
Baker 2010	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	1	1	100.0	33	33	100.0				
Khanna 2013	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-1	-1	-1	0	-1	7	7	100.0	75	62	82.7				
Lo Vecchio 2017	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	6	5	83.3	10	8	80.0				
Yin 2019	症例対照研究	-1	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-1	-1	-1	0	-1	51	44	86.3	141	101	71.6				
Li 2022	症例対照研究	-1	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	41	22	53.7	68	35	51.5				

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	小児消化器感染症ガイドライン
対象	小児（2歳以上） <i>Clostridioides difficile</i> 感染症
介入	メトロニダゾール
対照	バンコマイシン

\* バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高 (-2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。  
まともは「高 (-2)」、「中 (-1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階。  
まともは「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。  
アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）					
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差

アウトカム		再発																														
個別研究		バイアスリスク*																		上昇要因**		非直接性*				リスク人数（アウトカム率）						信頼区間
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	まとも	量反応関係	絡効果減弱交	さ効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)							介入群分母	介入群分子	(%)	(種類)	効果指標		
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウカ切ムな測	不アソロ全な	交の十分調整	不十分調整	その他の	まとも	量反応関係	絡効果減弱交	さ効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	(種類)	効果指標	信頼区間					
Khanna 2013	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-1	-1	-1	0	-1	7	0	0.0	75	16	21.3								
Parmar 2019	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	43	5	11.6	326	31	9.5								
Yin 2019	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	44	7	15.9	101	22	21.8								
Duclaux-Loras 2020	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+2	0	-1	-1	-1	0	-1	6	0	0.0	11	6	54.5								

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	小児消化器感染症ガイドライン
対象	小児 (2歳以上) <i>Clostridioides difficile</i> 感染症
介入	メトロニダゾール
対照	バンコマイシン

エビデンスの強さはRCTは"強 (A) "からスタート、観察研究は"弱 (C) "からスタート  
 \*各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階  
 \*\*上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。  
 \*\*\*エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階  
 \*\*\*\*重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

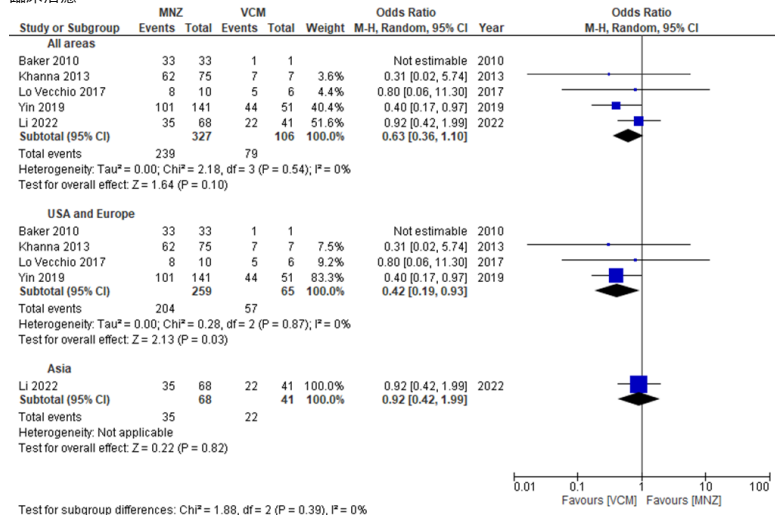
連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均値	標準偏差

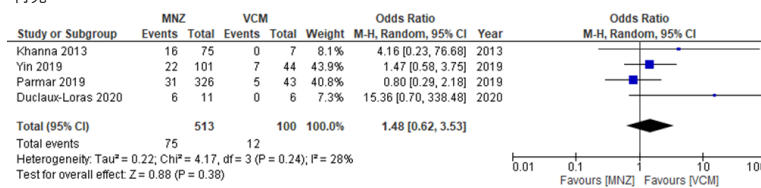
エビデンス総体

アウトカム	研究数 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	不精確性	非直接性	イアス その他 (出版バ )	* 上 昇 要 因 ( 観 察 研 究 )	リスク人数 (アウトカム率)					効果 指標 (種 )	効果 指標 統合 値	95 % 信 頼 区 間	の 強 さ エ ビ デ ン ス	* * * 重 要 性	コメント	
								対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入 群 分母	介入 群 分子							(%)
臨床治癒	後ろ向き観察研究/5	-2	0	-1	-1	0	0	106	79	74.5	327	239	73.1	オッズ比	0.63	0.36-1.10	非常に弱(D)	8	全体の解析では有意な差がなかったが、 地域別の解析では欧州・米国で介入群において有意に臨床治癒率が低かった。
再発	後ろ向き観察研究/4	-2	-1	-1	-1	0	0	100	12	12.0	513	75	14.6	オッズ比	1.48	0.62-3.53	非常に弱(D)	6	有意な差はなかったが、介入群で再発率が高い傾向があった。

臨床治癒



再発



【SR-12 結果のまとめ (SoF表) (ペア比較のメタアナリシス)】

<b>重要臨床課題：</b> 2歳以上の小児において、バンコマイシンを初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者の初期治療薬として使用すべきか？						
<b>疾患/対象者：</b> 20歳以下の小児における <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者						
<b>セッティング：</b> 医療体制の確立した地域						
<b>介入：</b> メトロニダゾール						
<b>対照：</b> バンコマイシン						
アウトカム 対象者数 (研究数)	相対効果 (95%信頼区間)	期待される絶対効果 (95%信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
臨床治癒 433名  (5件)	オッズ比 0.63 (0.36-1.10)	74.5%	73.1%	対照群に対する介入群のオッズ比は、0.63 (0.36-1.10) となった。	⊕○○○ 非常に低	全体において、メトロニダゾールとバンコマイシンで臨床治癒率に有意な差はなかった。しかしながら、欧州・米国のみサブグループ解析では、メトロニダゾールの臨床治癒率が有意に低かった。
再発 613名  (4件)	オッズ比 1.48 (0.62-3.53)	12.0%	14.6%	対照群に対する介入群のオッズ比は、1.48 (0.62-3.53) となった。	⊕○○○ 非常に低	メトロニダゾールとバンコマイシンで再発率に有意な差はなかった。しかしながら、メトロニダゾールで再発率が高い傾向があった。
<b>解説</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 全ての研究が、後ろ向き観察研究であり、バイアスリスクに問題がある。</li> <li>2 試験に組み込まれた患者には、2歳未満の小児や再発例が含まれており、対象に非直接性を認める。</li> <li>3 メトロニダゾールとバンコマイシンの用法用量が不明な研究があるため、介入と対象において非直接性が認められる可能性がある。</li> <li>4 信頼区間の上・下限値が決断閾値の片側にないため、不精確性を認める。</li> </ol>						
出典：Guyatt GH, et al. (2012) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 66:158-172. By courtesy of Dr. Guyatt より作成						