

再発性下腿蜂窩織炎に対して 抗菌薬の予防内服は有効か？

Penicillin to Prevent Recurrent Leg Cellulitis

2015年6月15日

市立福知山市民病院 総合内科 五島 裕庸

監修 市立福知山市民病院 総合内科 渡邊力也

監修 筑波大学附属病院 総合診療科 五十野 博基

症例

【背景】 子宮体癌のため9年前に広汎子宮全摘術・骨盤リンパ節郭清後、左下腿リンパ浮腫のある64歳女性

【主訴】 発熱

【現病歴】 入院前日の夜から悪寒戦慄を伴う発熱あり。同じ頃から左下肢に発赤を認めたため、当院救急外来を受診した。

【既往歴】 子宮体癌術後(2006年)、
蜂窩織炎(2010年、2012年)

【内服薬】 なし

入院時現症

vital : BT 37.3°C, BP 107/61mmHg, HR 82/min,
SpO2 94%(ra), RR 18/min

身長 : 160cm, 体重 : 59kg, BMI : 23.0kg/m²

意識レベル : E4V5M6

眼瞼結膜 : 蒼白なし、眼球結膜 : 黄染なし

頸静脈怒張 : なし、頸部リンパ節 : 触知せず

肺 : 清、no wheeze, no crackles

心 : 整、no murmur

腹部 : 平坦、軟、自発痛なし、圧痛なし

四肢 : 左大腿部に浮腫、発赤、熱感あり

検査結果

【血算】 WBC 20070/uL(Neut 92.0%), Hb 14.2g/dL,
MCV 89.3fl, Plt 16.1万/uL

【生化学】 Na 138mEq/L, K 3.5mEq/L, Cl 103mEq/L,
BUN 26mg/dL, Cre 0.76mg/dL, CK 86IU/L
血糖 165mg/dL, CRP 20.55mg/dL

症例のまとめ

子宮体癌のため9年前に広汎子宮全摘術・骨盤リンパ節郭清後、左下腿リンパ浮腫があり、これまでに2回蜂窩織炎の既往がある64歳女性が、入院前日からの悪寒戦慄を伴う発熱、及び左下腿全体の腫脹・熱感を主訴にERを受診。蜂窩織炎と診断し入院となった。

症例の疑問

患者さんは、リンパ浮腫のセミナーを受講するなど、ご自身の病気に対してよく理解され対処されていた。それでも蜂窩織炎を繰り返している。

繰り返す蜂窩織炎に対して抗菌薬を内服することで、蜂窩織炎を予防できないのだろうか。

EBMの5STEPS

Step 1 : 疑問の定式化(PICO)

Step 2 : 論文の検索

Step 3 : 論文の批判的吟味

Step 4 : 症例への適応

Step 5 : Step1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化

P：再発する下腿蜂窩織炎の患者

I：予防的な抗菌薬投与

C：プラセボ投与

O：下腿蜂窩織炎の再発を予防

Step2 論文の検索

pubmedを使用

「recurrent cellulitis prophylactic antibiotics」
で検索を行った。

Step2 論文の検索

PubMed |
RSS Save search Advanced

Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Most Recent ▾ Send to: ▾

Results: 18

- ・ 18件がヒット。以下の論文を読むことにした。

- [Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis.](#)
- 4. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, Nasr IS, Brindle RJ, English J, Meredith SK, Reynolds NJ, de Berker D, Mortimer PS, Williams HC; U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team.
N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1695-703. doi: 10.1056/NEJMoa1206300.
PMID: 23635049 **Free Article**
[Related citations](#)

ORIGINAL ARTICLE

Penicillin to Prevent Recurrent Leg Cellulitis

Kim S. Thomas, Ph.D., Angela M. Crook, Ph.D., Andrew J. Nunn, M.Sc., Katharine A. Foster, Ph.D., James M. Mason, D.Phil., Joanne R. Chalmers, Ph.D., Ibrahim S. Nasr, M.Sc., Richard J. Brindle, D.M., John English, M.B., B.S., Sarah K. Meredith, F.F.P.H., Nicholas J. Reynolds, M.D., F.R.C.P., David de Berker, M.D., F.R.C.P., Peter S. Mortimer, M.D., F.R.C.P., and Hywel C. Williams, Ph.D., F.R.C.P., for the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team*

論文の背景

再発性蜂窩織炎の予防のための現在のガイドラインは、抗菌薬の予防内服を推奨してはいるが、小規模比較試験¹⁾やコンセンサス²⁾に基づいている。

1) Br J Dermatol 2012;166:169-78

2) <http://www.thebls.com/docs/consensus.pdf>

再発性下腿蜂窩織炎に対して、12ヶ月間少量ペニシリンを内服することで、蜂窩織炎が予防できないか比較試験を行った。

論文のPICO

- P(Patient)

2006年7月から2010年1月までにイギリスとアイルランドの28病院が参加し、過去24週以内に下腿蜂窩織炎が再発した患者（再発の定義は3年以内に2回以上）が対象。

- I(Intervention)

ペニシリン250mg 1日2回内服を1年間行う。

- C(Comparison)

プラセボ 1日2回内服を1年間行う。

- O(Outcome)

蜂窩織炎が再発するまでの期間

Patient : inclusion criteria

PARTICIPANTS

Recruitment took place at 28 hospitals in the United Kingdom and Ireland between July 2006 and January 2010 (date of last follow-up contact, July 2011). Participants were identified in a hospital setting or through direct advertising.

Patients who had had a recurrent episode of leg cellulitis within the previous 24 weeks were eligible for inclusion. Patients were considered to have recurrent cellulitis if they had had at least two episodes of cellulitis of the leg within the previous 3 years (as assessed by the recruiting dermatologist on the basis of a history taking and clinical examination). If a patient was not assessed by a dermatologist during the acute episode, the diagnosis was confirmed on the basis of the patient's medical records at the recruiting hospital in combination with an interview with the patient. The following were required: local warmth, tenderness, or acute pain; unilateral erythema or bilateral erythema, with a temporal association between symptoms and the more severely affected leg; and unilateral edema.

過去24週以内に下腿蜂窩織炎が再発した患者（再発の定義は3年以内に2回以上）。

基本的には皮膚科医によって診断された症例だが、発症時に皮膚科医に診察されなかった時は、問診と診療録に基づいて診断する。

Patient : exclusion criteria

If there was doubt about the certainty of the diagnosis, the patient was excluded.

Other exclusion criteria were the use of antibiotics for the prevention of cellulitis in the preceding 6 months; allergy to penicillin; previous leg ulceration, surgery, or penetrating trauma; an unwillingness of the recruiting clinician to randomly assign the patient for medical reasons; an age of less than 16 years; an inability to give informed consent; and current participation in another clinical trial.

- ①皮膚科医が蜂窩織炎発症時に診察しておらず、診断が疑わしい時
- ②過去6ヶ月間に予防目的で抗菌薬使用歴がある。
- ③ペニシリンアレルギーがある。
- ④足の潰瘍、手術、穿通性外傷歴がある。
- ⑤臨床試験に参加したくない
- ⑥16歳未満
- ⑦インフォームド・コンセントを行う能力がない。
- ⑧他の臨床試験に参加中

Intervention

INTERVENTIONS

Participants received low-dose oral penicillin (250 mg) or placebo (consisting of calcium phosphate, starch, cellulose, and magnesium stearate) twice daily after completion of treatment for the index episode of cellulitis. Normal clinical practice was observed for the treatment of predisposing factors such as tinea pedis.

経口ペニシリン250mg 1日2回

Comparison

INTERVENTIONS

Participants received low-dose oral penicillin (250 mg) or placebo (consisting of calcium phosphate, starch, cellulose, and magnesium stearate) twice daily after completion of treatment for the index episode of cellulitis. Normal clinical practice was observed for the treatment of predisposing factors such as tinea pedis.

プラセボ 1日2回

Primary outcome

OUTCOMES

The primary outcome measure was the time from randomization to the next medically confirmed episode of cellulitis. The episode was considered to have started on the first day of symptoms reported by the participant. Episodes reported by the participant and resulting in antibiotic treatment but not confirmed by a medical professional were documented as self-confirmed cases and included in the sensitivity analysis.

蜂窩織炎再発までの期間

Secondary outcome

Secondary outcome measures were the proportions of participants with a repeat episode of cellulitis during the prophylaxis phase and during the follow-up phase, the number of repeat episodes of cellulitis, the proportions of participants with new edema or ulceration during the prophylaxis phase and during the follow-up phase, the number of nights in the hospital for cellulitis, the number of adverse drug reactions or adverse events of interest (death, nausea, diarrhea, thrush, rash, severe skin reactions, sepsis, and renal failure), and cost-effectiveness. In addition, predictors of response were included as secondary outcomes in order to explore the effect of known risk factors on prediction of the efficacy of prophylaxis.

- ・ 予防内服中及びf/u中に蜂窩織炎が再発した患者の割合、再発回数
- ・ 新規の潰瘍や浮腫の割合
- ・ 蜂窩織炎での入院日数
- ・ 副作用
- ・ 費用対効果
- ・ 予防内服が失敗するリスク因子

統計学的分析

STATISTICAL ANALYSIS

We assumed a 50% reduction in the recurrence rate with penicillin as compared with placebo on the basis of a log-rank test for time-to-event data, with 80% power at a two-sided significance level of 5% and an expected 20% rate of loss to follow-up. Previous studies have shown possible recurrence rates of 30 to 50%, depending on the population and the duration of follow-up.^{13,14} For the relapse rate in the placebo group, we used a conservative estimate of 35% over a period of 3 years. These calculations resulted in a sample size of 260 participants.

$P < 0.05$ を統計学的有意差ありとする。

プラセボ群と比較してペニシリン群が再発率を50%減らすと設定。プラセボ群の3年間の再発率を35%と設定。

α level 0.05,

β level 0.2 (power 80%)

に設定

サンプル数は260人が必要になる。

フォローアップ

Follow-up telephone calls from the coordinating center were conducted at 3-month intervals during the prophylaxis phase (0 to 12 months) and at 6-month intervals during the follow-up phase (13 to 36 months). Participants recorded adverse events and the use of health services in a diary.

予防投与を行っている間(0-12ヶ月)は、3ヶ月ごとに、フォローアップ期間(13-36ヶ月)は6ヶ月ごとに電話で行った。

倫理的配慮

Appropriate national ethics and regulatory approvals were obtained; all participants gave written informed consent. The Medical Research Council

倫理的な配慮あり

STEP3 論文の批判的吟味

- ①介入群と対照群は同じ予後で開始したか
患者はランダム割付されていたか
ランダム割付は隠蔽化されていたか
既知の予後因子は群間で似ていたか
- ②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか
研究はどの程度盲検化されていたか
- ③研究完了時点で、両群は予後のバランスがとれていたか
追跡は完了しているか
患者は、ランダム割付された集団において解析されたか
試験は早期中止されたか
- ④サンプルサイズは十分か

患者はランダム割付されていたか ランダム割付は隠蔽化されていたか

RANDOMIZATION, BLINDING, AND FOLLOW-UP

The coordinating center randomly assigned the participants with the use of the Nottingham Clinical Trials Unit (NCTU) Web-based randomization service. Randomization was stratified according to the presence or absence of preexisting edema and of ulceration associated with the cellulitis. The computer-generated randomization list was produced before the start of recruitment, with the use of randomly varying block sizes, and was held by the NCTU. Treatment assignments were sent electronically to the pharmacy department at Queen's Medical Centre, Nottingham, where the medications were dispensed with the use of identical labeling and packaging and were mailed to the participants' homes.

ランダム割付されている。

ランダム割付は中央割付方式であり、隠蔽化されている。

既知の予後因子は 群間で似ていたか

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants.*

Characteristic	Penicillin (N=136)	Placebo (N=138)
Preexisting leg edema or ulceration associated with cellulitis — no. of patients (%)		
Neither	45 (33)	44 (32)
Edema	81 (60)	82 (59)
Ulceration	1 (1)	2 (1)
Both	9 (7)	10 (7)
Age — yr		
Mean	58.1±12.6	57.4±14.4
Median (interquartile range)	59 (50–65)	58 (46–69)
Female sex — no. of patients (%)	83 (61)	82 (59)
White race and British nationality — no. of patients (%)	115 (85)	121 (88)
No. of previous cellulitis episodes		
Mean	3.7±4.3	3.8±4.8
Median (interquartile range)	2 (1–5)	2 (1–4)
Local warmth, tenderness, or acute pain — no. of patients (%)	136 (100)	138 (100)
Erythema at the affected site — no. of patients (%)	135 (99)	136 (99)
Edema at the affected site — no. of patients (%)	135 (99)	138 (100)
BMI		
Mean	35.1±9.4	35.2±9.5
Median (interquartile range)	33.7 (27.7–38.9)	32.5 (27.8–40.7)
Chronic edema — no. of patients (%)†		
Asymmetric	64 (47)	64 (46)
Symmetric	28 (21)	28 (20)
Venous insufficiency — no. of patients (%)	36 (26)	34 (25)
Leg ulceration subsequent to cellulitis — no. of patients (%)†	13 (10)	12 (9)
Tinea pedis or toe-web maceration — no. of patients (%)	52 (38)	48 (35)
Surgery >2 wk before the index cellulitis episode — no. of patients (%)	22 (16)	18 (13)
Blunt injury — no. of patients (%)	6 (4)	11 (8)
Definite or possible onychomycosis — no. of patients (%)	30 (22)	39 (28)
Inpatient admission for index episode of cellulitis at baseline — no. of patients (%)	65 (48)	59 (43)
Duration of hospital stay for hospitalized participants — days	7.7±5.7	5.7±4.3

患者背景は、ペニシリン群、プラセボ群で同等

* Plus-minus values are means ±SD. No significant between-group differences were observed at baseline. BMI denotes body-mass index, calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

† The values for chronic edema and leg ulceration at baseline vary slightly from the values for the stratification variables (preexisting leg edema or ulceration associated with cellulitis) as a result of the different data-collection methods used.

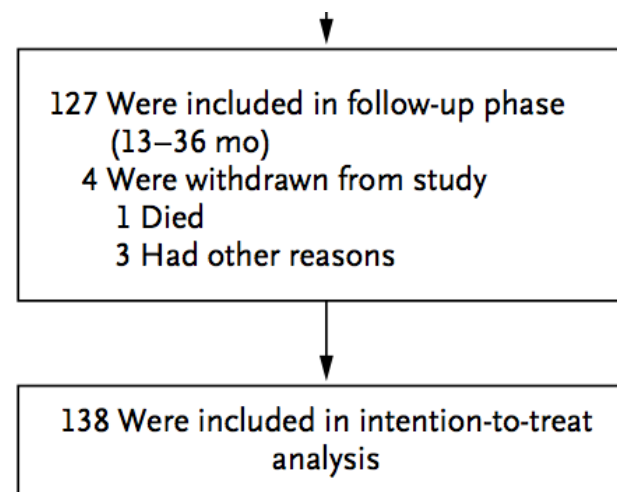
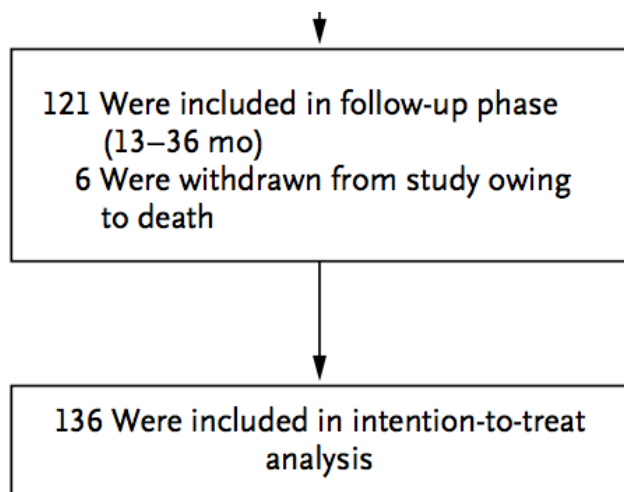
どの程度盲検化されていたか

Participants and all members of the study team were unaware of the treatment assignments throughout the trial, and the analysis was performed before the breaking of the randomization code. Although the study medications were packaged in an identical way and the placebo tablets were the same size and shape as the penicillin tablets, the tablets were not identical owing to the cost implications of overencapsulation (the placebo tablets were unmarked, and the penicillin tablets were marked). The risk of unblinding by direct comparison of active and placebo tablets was low, because participants were recruited from a wide geographic area, with little or no contact with each other. In addition, the primary outcome was confirmed on the basis of medical records kept by general practitioners in order to reduce potential detection bias from unblinding.

患者、介入者、outcome評価者、データ解析者が一様に盲検化されている。

しかし、錠剤を直接比較することで盲検化がなくなるリスクはあるが、実際は地理的な問題があり比較することは困難と考えている。

追跡は完了しているか、 ITT解析されたか、 早期中止されたか

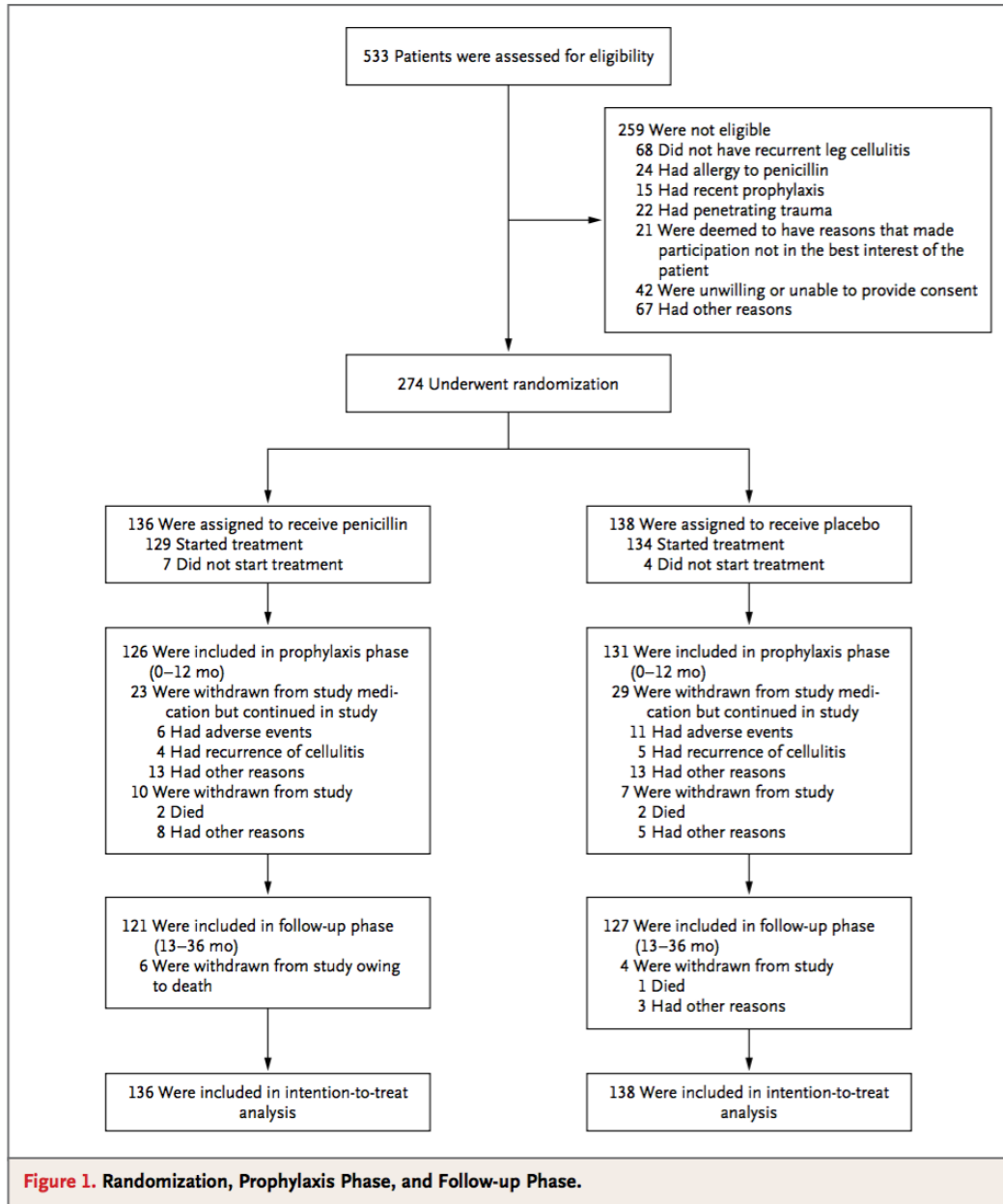


追跡率：90.5% > 80%
脱落率：9.5%

All analyses were prespecified in the statistical analysis plan. Analysis of the primary outcome included all randomly assigned participants, with no exclusions (intention-to-treat population). The

ITT解析されている。
試験の早期中止もなし

サンプルサイズは十分か



274人がITT解析されている。
260人を超えているため、サンプルサイズは十分である。

Figure 1. Randomization, Prophylaxis Phase, and Follow-up Phase.

結果(primary outcome)

Table 2. Hazard Ratios for Confirmed Recurrence of Cellulitis in the Penicillin Group as Compared with the Placebo Group.

Variable	Recurrence of Cellulitis <i>no. of events/total no. of patients (%)</i> *	Percentage-Point Difference (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary analysis: prophylaxis phase, year 1				
Penicillin	30/136 (22)	-15 (-26 to -4)	0.55 (0.35 to 0.86)	0.01
Placebo	51/138 (37)			
Secondary analysis: follow-up phase, years 2 and 3†				
Penicillin	26/97 (27)	0 (-14 to 12)	1.08 (0.61 to 1.93)	0.78
Placebo	22/81 (27)			

* The proportion of patients with a recurrence of cellulitis was a prespecified secondary end point. Proportions are presented as percentages, not person-time event rates.

† The secondary analysis for years 2 and 3 was postrandomization. As a result, the groups may not have been balanced at the start of this period.

蜂窩織炎が再発するまでの期間

ペニシリン群：626日

プラセボ群：532日

予防投与中の再発率

ペニシリン群：22%

プラセボ群：37%

結果(primary outcome)

	Outcome (+)	Outcome (-)	
介入群	30	106	136
対照群	51	87	138
	81	193	274

$$EER = 30 / (30 + 106) = 0.22$$

$$RR = EER / CER \doteq 0.59$$

$$ARR = CER - EER \doteq 0.15$$

$$CER = 51 / (51 + 87) \doteq 0.37$$

$$RRR = (CER - EER) / CER \doteq 0.41$$

$$NNT = 1 / ARR \doteq 6.7 \doteq 7$$

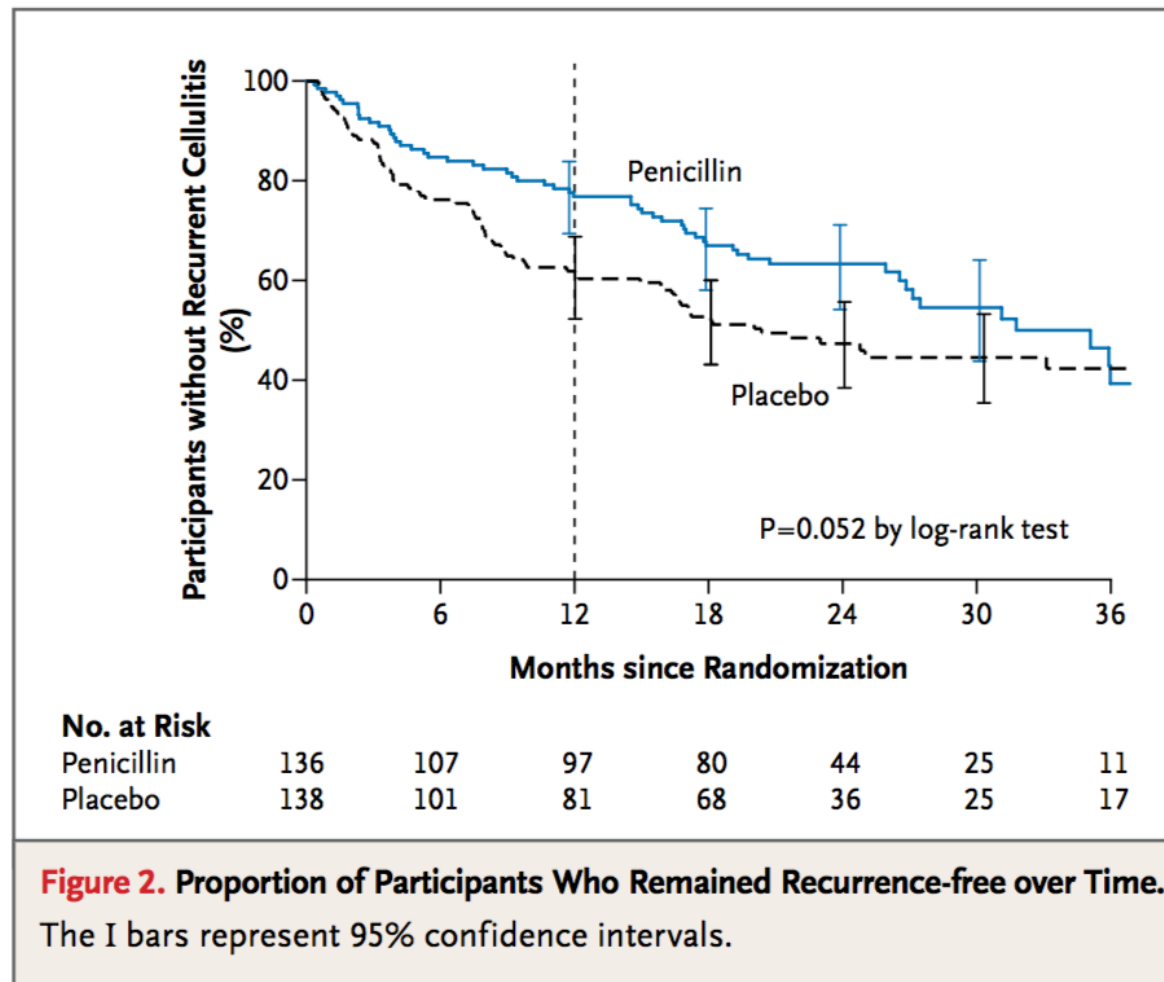
結果(primary outcome)

以上より、

- ・ペニシリンを予防内服することで、蜂窩織炎の再発率を41%減少させる。
- ・7人がペニシリンを予防内服すれば、蜂窩織炎を起こす人が一人減る。

※)論文上ではNNTが5と記載されていますが、計算上では7になります。

結果 (Secondary outcome)



予防内服終了後(12ヶ月以降)、有意差は認めず。

結果 (Secondary outcome)

- ・ 予防内服終了後のf/u期間中の蜂窩織炎の再発率は、有意差を認めなかった。
- ・ 3年間全体の再発回数は、ペニシリン群の方がプラセボ群より少なかった(119vs164, $P=0.02$)。
- ・ それ以外のoutcome(新規の潰瘍や浮腫の割合、副作用、費用)は有意差を認めなかった。
- ・ 3年間全体で蜂窩織炎の再発で入院を必要としたのは58例(ペニシリン群30例、プラセボ群28例)。
- ・ 入院の平均日数は、ペニシリン群10日、プラセボ群9.2日。

結果 (Secondary outcome)

予防内服で失敗が予測される
要因：

- BMI \geq 33
- 3回以上の蜂窩織炎の既往
- 既存の浮腫 (P=0.06)

Factor	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
No. of previous cellulitis episodes		
≥ 3	3.23 (1.82–5.73)	<0.001
<3	1	
Edema		
Preexisting edema	1.83 (0.97–3.47)	0.06
No evidence of edema	1	
BMI		
≥ 33	2.05 (1.16–3.64)	0.01
<33	1	

* Failure of prophylaxis was defined as at least one confirmed episode of cellulitis during the prophylaxis phase.

[†] All effects were included in the model; data for two patients were not included owing to a missing value for BMI.

結果

以上から、再発性蜂窩織炎の患者において、予防的にペニシリンを投与することで蜂窩織炎をおこすリスクを有意に減らすことが示された。ただし、予防内服を中断するとそれ以降は有意差がなくなることもわかった。予防内服を行っても蜂窩織炎をおこすリスク因子は、①3回以上の蜂窩織炎の既往、②BMI \geq 33であった。

STEP4 症例への適用

結果を患者のケアにどのように適用できるか

- 研究患者は自身の診療における患者と似ていたか
→inclusion criteria, exclusion criteriaともに満たしている。
baselineについては、人種の違い、BMIがやや異なるという違いはあるが概ね問題無いと考える。
- 患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか
→考慮されている。

STEP4 症例への適用

- ・ 見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか
 - 患者さんと抗菌薬の予防内服について相談したが、抗菌薬による耐性菌について心配された。

an issue at this time.²¹ However, because microbiologic samples were not collected during the trial, the effect of prophylaxis on bacterial resistance more generally is not clear. Future studies that include collection of microbiologic samples would be useful.

本論文のdiscussionには上記の記載があり、この点についてはさらなる研究が必要だと結論づけている。

また、secondary outcomeにおいて、3回以上の蜂窩織炎を繰り返していると予防内服中にもかかわらず再発のリスクがあることが示されている。

以上のことから、今回は抗菌薬の予防内服は行わず、再度蜂窩織炎になった時に、改めて相談することとした。

また、コストについては、

- ・バイシリンG40万単位 1g 28.80円
- ・サワシリンカプセル 250mg 1錠 12.80円

これらを1日1錠(1g)、365日内服したとすると(3割負担)、

- ・バイシリンG40万単位 1g
 $28.80 \times 365 \times 0.3 = 3153.6$ 円/年
- ・サワシリンカプセル 250mg 1錠
 $12.80 \times 365 \times 0.3 = 1401.6$ 円/年

これに診察代等が追加されることになるが、薬価の安い薬であるため、コストの負担は少ないものと考ええる。

STEP5 STEP1-4の振り返り

STEP1 疑問の定式化

再発する蜂窩織炎に対する内科的な介入を定式化することができた。

STEP2 論文の検索

pubmedで18件しかヒットしなかったため、短時間で目的の論文にたどり着けた。

STEP3 論文の批判的吟味

皮膚科医が蜂窩織炎を診断していない場合も含まれていること、参加者同士が交流すれば盲検化にはならないという問題があるが、概ね問題のない論文であることがわかった。

STEP5 STEP1-4の振り返り

STEP4 症例への適用

ペニシリンの予防内服による有用性は理解できた。この患者さんはまだ64歳と若いことから、実際に予防内服をするとなるとかなり長期的に抗菌薬を内服することになる。論文のlimitationに記載されている耐性化の問題もあり、現段階での治療介入は時期尚早と考えた。

Take Home Message

- ・再発する下腿蜂窩織炎に対して、ペニシリンを予防内服することで再発を減らせる可能性がある。
- ・長期的な投与や耐性菌については不明な点もあり、予防内服を行うかどうかは症例を選んで検討するべきである。