

急性単純性虫垂炎の治療 (総説) NEJM, Sept. 16, 2021

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2021.9

Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis (Clinical Practice)

著者

David A. Talan, M.D.

Department of Emergency Medicine, UCLA Ronald Reagan Medical Center

Salomone Di Saverio, M.D., Ph.D.

Department of General Surgery, Hospital of San Benedetto del Tronto, Italy

NEJM, Sept. 16, 2021 に急性単純性 (uncomplicated) 虫垂炎治療の総説がありました。
興味津々で読みました。

最大のポイントは以下の通りです。怒涛の反復を！

「虫垂炎の抗菌薬による保存治療は約 9 割で 2 日以内に初期改善見られるが約 3 割で手術に至る。糞石がある場合は 8 割初期改善するが 4 割手術に至る。ただし回・盲腸切除まで至ることは稀。抗菌薬はまず静注でカルバペネム (この論文では ertapenem) か CTRX (ロセフィン：グラム陰性桿菌のカバー)、および静注 metronidazole (アネメトロ、嫌気性菌のカバー) 投与、以後経口で cefdinir (セフゾン経口：グラム陰性桿菌カバー) + metronidazole (フラジール経口：嫌気性菌のカバー) を 7-10 日投与。単純性虫垂炎なら 2 日で症状改善するはず、それ以上かかる場合は手術考慮」

NEJM 総説「急性単純性虫垂炎の治療」最重要点は以下の 7 点です。

- ① 抗菌薬で 9 割初期改善、3 割手術。糞石 (+) で 8 割改善、4 割手術 (回・盲腸切除は稀)。
- ② 抗菌薬はアネメトロ静注 + カルバペネム / CTRX 静注の後、経口セフゾン + フラジールで計 7-10 日。
- ③ 鎮痛に NSAIDs を頓服でなく定時投与せよ、出血増えない。制吐剤投与せよ。
- ④ 抗菌薬群は手術群より穿孔少ない。糞石あると合併症は抗菌薬群 6%、手術群 4%。
- ⑤ 就労不能期間は抗菌薬群が手術群より短い。
- ⑥ 退院 1-2 日で再診。通院、入院は抗菌薬群が手術群より多い。癌で虫垂炎様のことも。
- ⑦ 抗菌薬で症状は 2 日で改善するはず、手術時より早い。2 日で改善ない時は手術考慮。

1. 抗菌薬で 9 割初期改善、3 割手術。糞石 (+) で 8 割改善、4 割手術 (回・盲腸切除は稀)。

2011 年に女優杉本彩さんが急性虫垂炎に対して抗菌薬治療を行いました。

以前小生ドクター G に出た時、杉本彩さんと共演しました。

<https://ameblo.jp/sugimoto-aya/entry-11111101041.html>

(「杉本彩の Beauty ブログ」、昨日より入院しました)

上記ブログより以下に引用いたします。

「急性虫垂炎で軽度の腹膜炎もあり、昨日より入院しております。以前より腹部に不快感はあったものの、疲れから調子が悪いただけかと思っていたのですが、真っ直ぐ立つのも辛いくらいの痛みが始まり、熱も上がり胃腸にくるタイプの風邪だと思っていたのです。

病院に行って抗生物質など薬をもらえれば、大阪で出演することになっていたピンクリボンのチャリティーイベントではダンスパフォーマンスもできるだろうと思っていたのですが、病院での検査結果は、急性虫垂炎。緊急オペが必要と大阪で診断されました。けれど、なんとか東京に帰りたい旨を伝え、二度の抗生剤投与のあと、翌日東京に戻りその足で東京の病院に行き、再検査を受け入院ということになってしまいました。

幸いなことに、抗生剤がとてもよく効いて白血球の値も半分に下がり、痛みもかなり軽減されています。けれど、完全に炎症を抑えなければ、いつまた悪化するかもわからない状況なので、腹膜炎が重症化しないように、治療に専念したいと思います。オペは、今回私の希望通り回避できたものの、一週間くらいの抗生剤の投与と絶食が必要ということで、ただいま点滴に繋がれた不自由と、絶食の空腹に耐えている最中です。」

杉本彩さんは 2011 年 12 月 18 日入院、20 日に食事開始で「重湯と具なし味噌汁」、21 日五分粥となり抗菌薬を内服に変更、12 月 22 日退院、そして 12 月 25 日には京都河原町で鳥糶三（とりやさ）の水炊きを食べています。鳥糶三は天明 8 年（1788）から続く鶏の水炊き専門店です。以前、家内と行ったことがあります。坂本龍馬も通ったとのことで龍馬の食べた部屋で頂きました。店は江戸時代からそのままの建物です。江戸時代からこうやって鶏が食べられていたというのに大変驚きました。おいしかったのですが小生には脂っこくて全部は食べきれませんでした。

鳥糶三は龍馬と中岡慎太郎が暗殺された近江屋から南東に 400m 程のところにあります。高知市の坂本龍馬記念館に龍馬が暗殺された近江屋の部屋が再現されていました。天井の低さに驚きました。龍馬は北辰一刀流の免許皆伝でしたが一瞬の出来事で前頭部を横に硬膜まで切られ髄液が流出し「僕は脳をやられたからもうだめだ」と言っています。暗殺者は天井が低かったから刀を大上段に振り上げられず横に払ったんだなと思いました。

単純性虫垂炎の 30 日死亡率は 0.5/1000、高齢者では青年に比し 2 倍になります。

急性虫垂炎の抗菌薬による保存治療の最初の総説は NEJM, May14, 2015 「Acute Appendicitis- Appendectomy or the “Antibiotics First” Strategy」でした。その時の結論は今回の総説とほぼ同じです。しかし 2015 年時点ではまだ十分な RCT がありませんでした。その頃、米国では虫垂炎の第 1 選択は手術でしたがヨーロッパでは抗菌薬ファーストが行われており、それで 2015 年の NEJM 総説が組まれたのです。

この数年で数多くの RCT (Randomized Control Trial) が行われ、「糞石がある場合を除き抗菌薬による保存治療の有用性がほぼ確立」されました。アジア、欧米で 20 施設以上から最低 10 以上のトライアル、前向き比較研究 (prospective comparative study) による 4000 人のデータが蓄積されました。

今回 2021 年の NEJM 総説で取り上げられているのは特に下記 3 つのトライアルです。糞石例は RCT から除外されることが多いのですが CODA trial は糞石例を含めています。フィンランドの APPAC trial では手術はまだ全例開腹で行われており国によって随分異なるのだなあと思いました。

- the Finnish trial Appendicitis Acuta (APPAC)

JAMA2015;313:2340-8, JAMA2018;320:1259-65 :

フィンランドで 5 年間 530 人。糞石例除外。虫垂切除はほぼ全例開腹術。

抗菌薬群は最初の入院で 94% は初期改善。1 年間で 27% が手術を受けた。

抗菌薬群の 5 年フォローで虫垂切除に至ったのは 30-40% で 1-2 年以内が多かった。

- the Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy (CODA), NEJM2020;383:1907-19

米国で 1,552 例、90 日後のアウトカム、糞石例を含む。手術はほぼ全例腹腔鏡。

単純性虫垂炎で抗菌薬群は 92% が反応、90 日後の手術率は単純性で 25%。

糞石がある場合の抗菌薬群は 78% 反応、経皮ドレナージ要したのが 6/100 人。

90 日後の手術率 41% だが回腸盲腸切除術まで至る者は稀で開腹術群と同程度。

- the Midwest Pediatric Surgery Consortium (MWPS), JAMA2020;324:581-93

米国で 10 の小児病院で 1,068 例の 7 歳から 17 歳の小児虫垂炎。1 年後のアウトカム。

10 の小児病院で 1,068 例の 7 歳から 17 歳の小児虫垂炎。治療は本人または両親が決定、

1 年後のアウトカム。35% で保存治療。手術はほぼ全例腹腔鏡。

抗菌薬群は 86% が改善、33% が 1 年以内に手術。

以上の 3 つをまとめますと、抗菌薬で 9 割 (86-94%) は初期改善しますが 3 割 (27-33%) は手術に至ります。一方、糞石があると抗菌薬で 8 割 (78%) 初期改善しますが 4 割 (41%) が手術に至ります。ただし手術は虫垂切除で済み回腸盲腸切除まで至るのは稀というところでしょうか。ということで「単純性は抗菌薬でよいけど糞石は手術を考慮」です。

患者さんには何% が最終的に虫垂切除に至るかも説明すべきです。

また患者の以前の手術歴、仕事、家族に対する責任、スケジュール変更の可能性、旅行計画、自己負担費用 (out-of-pocket expense) を考慮します。

米国での腹腔鏡視下虫垂切除費用を調べたところ、2018 年平均で 23,385 ドル

(1 ドル 109.93 円として 257 万円) です。いったいどう計算したら 257 万円になるのか不思議でなりません。アメリカはつくづく病んでいると思います。

国内(令和2年)で腹腔鏡視下虫垂切除術の保険点数は、単純性虫垂炎で137,600円、膿瘍を伴う時220,500円です。日本人であることが本当に有難いと思います。

2. 抗菌薬はアネメトロ静注+カルバペネム/CTRX 静注の後、経口セフトラン+フラジールで計7-10日。

抗菌薬は嫌気性菌とグラム陰性腸内細菌をカバーします。

まず静注で嫌気性菌カバーのアネメトロ (metronidazole、嫌気性菌カバー) と、グラム陰性腸内細菌カバーのカルバペネムかCTRX (ロセフィン) を静注投与します。
以後、経口 metronidazole(フラジール：嫌気性菌カバー)と経口 cefdinir (セフゾン：グラム陰性桿菌カバー)投与し計7-10日継続です。

なおこの総説によると Ampicillin-sulbactam (アムピシリンS) や amoxicillin-clavulanate (オグメンチン)は E. coli 耐性菌が増加しているので避けよとのこと。

経口第3世代セフェム (メイアクト、セフspan、トミロン、セフゾン、バナン、フロモックス) は当、西伊豆健育会病院には置いておりません。
ケフレックス・ケフラール (第1世代セフェム) やダラシンは腸管からの吸収 (bioavailability) は90%と大変高いのですが、セフゾンだのメイアクトはほとんど吸収されず大阪大学感染症科忽那賢志教授によると DU(だいたいウンコ)になります。外来で皮膚感染などにこれらの薬剤を使う意味がありません。
ケフレックスかダラシンで十分です。

経口吸収率は次のような具合です。

ケフレックス、ダラシン、フラジールの吸収率の良さに注目！第3世代は悲惨です。
家内曰く、「あなただいたい毒が入っているわね」「もう、この歳になったら、何も怖いものはないからね」

• <u>Cephalexin (CEX、ケフレックス)</u>	90%
• Cefuroxime axetil (CXM-AX、オラセフ)	52%
• Cefdinir (CFDN、セフゾン)	25%
• Cefditoren pivoxil (CDTR-PI、メイアクト)	16%
• Cefixime (CFIX、セフspan)	50%
• Cefpodosime proxetil (CPDX-PR、バナン)	46%
• <u>Clindamycin(ダラシン)</u>	90%
• <u>Metronidazole(フラジール)</u>	100%

いったい経口第3世代セフェムって何に使うんだらうとずっと不思議に思っておりました。
医師になって以来、経口第3世代セフェムなんて使ったことがありません。
しかし、今回、経口でDU(だいたいウンコ)になり腸内細菌 (グラム陰性桿菌) に有効だからこそ急性虫垂炎に使えるんだなあと、小生目からウロコでした。

ようやく存在意義が出て来たのです。虫垂炎に備えて、当院でも採用しよっと。当、西伊豆健育会病院の antibiogram は、まるで昔良き時代のもので、耐性菌が少ないのが自慢です。

3. 鎮痛に NSAIDs を頓服でなく定時投与せよ、術中出血増えぬ。制吐剤投与せよ。

治療前に疼痛をコントロールすべきです。鎮痛すると診断が不正確になるという議論は不当 (unwarranted) だそうです。

虫垂切除前の NSAIDs 投与は安全であり術中出血を増やすこともなく opiates の節約になります。鎮痛剤は頓服でなく定時投与します。

制吐剤も有用です。

4. 抗菌薬群は手術群より穿孔少ない。糞石あると合併症は抗菌薬群 6%、手術群 4%。

虫垂切除と言えばもう 50 年以上前ですが、小生のオーベンが研修医の時、当直のバイトに行きました。病院に着いたところナースに「先生、急いで下さい。アップの患者さんが手術室に入っています」と言われたのだそうです。それまでアップなんて一度もやったことがなく、慌てて医局に駆け込んで外科手術書を必死で読み、運を天にまかせて手術を始めてしまったのだそうです。

ナースに教わりながら何とか手術を終え疲労困憊、当直室に戻りました。

翌週、またその病院の当直だったので、看護室に駆け上がり「あのアップのクランケどうなった？」と息せき切って聞いたところ、「えっ、いませんよ」との返事です。

「えーっ！しまった、ステッタかあ (sterben: 死ぬ) !」

「いや、元気で退院されました」とのことでした。恐ろしい時代もあったものです。

この総説によると、患者が不安がるのは抗菌薬投与して手術を遅らせることにより穿孔リスクが増加するのではないかということです。しかしそんなことはありません。CODA trial では単純性虫垂炎で抗菌薬治療での穿孔は手術群より少なかったのです。

いずれのスタディでも糞石がなければ、合併症リスクは保存治療群と手術群で差はありませんでした。

ただし糞石のある場合は、抗菌薬群は手術群より合併症が多かった (6%対4%) のです。というわけで「単純性虫垂炎なら抗菌薬投与。糞石あるなら手術考慮」です。

米国では腹腔鏡視下虫垂切除を行うと翌日退院し帰宅します。正常の日常生活に復帰するのは1-2週後であり開腹術より5日早いそうです。腹腔鏡手術では3-5日は激しい運動を禁じ、開腹術では10-14日禁止します。

5. 就労不能期間は抗菌薬群が手術群より短い。

APPAC trial で就労不能期間は抗菌薬群 7 日、手術群 19 日でした。

MWPSC trial では就労不能期間は抗菌薬群 4 日、手術群 7 日。

CODA trial では就労不能期間は抗菌薬群 5 日、手術群 8 日。

いずれのスタディでも抗菌薬群の方が早く就労できたのです。

6. 退院 1-2 日で再診。通院、入院は抗菌薬群が手術群より多い。癌で虫垂炎様のことも。

患者に抗菌薬投与、退院後、1-2 日で再診させます。

痛み増強、発熱、嘔吐がある場合は必ず主治医とコンタクトをとらせませす。

虫垂炎が再発した場合はたいてい手術となります。ただ若い患者で抗菌薬の再治療が行われる場合があります。

大腸癌が虫垂炎の症状を呈することもあり、抗菌薬治療を行った場合、癌を見逃す可能性が少しあります。40 代以上で癌を否定できない場合は手術です。

CODA で抗菌薬群と手術群の病院滞在日数は平均 1.3 日で同じでしたが、外来通院は抗菌薬群で多く、以後の入院は抗菌薬群 24%、手術群 5%、救急外来通院は抗菌薬群 9%、手術群 5%でした。

MWPSC でも以後の入院は抗菌薬群 23.0%、手術群 3.0%でした。

救急外来通院は抗菌薬群 3.5%、手術群 7.0%でした。

ですから外来通院、入院は抗菌薬群が手術群より多くなります。

7. 抗菌薬で症状は 2 日で改善するはず、手術時より早い。2 日で改善ない時は手術考慮。

単純性虫垂炎では抗菌薬開始 2 日程で疼痛、発熱、白血球上昇、食欲不振等は軽減します。

24 時間以後、半数の患者は症状が改善します。2 日あれば改善するはずなのです！

手術時より抗菌薬群の方が疼痛軽減も早いのです。2 日で改善ない時は手術を考慮します。

膿瘍のある場合は症状改善に 3 日かかります。

抗菌薬の反応が遅いのは、糞石がある時、腸管外に液体、エアがある時、45 歳以上、発熱、48 時間以後も症状陽性、炎症マーカーが高い（膿瘍がある）時などです。食事が可能なら常食を開始します。

単純性虫垂炎と CT で診断された患者の 20%は手術時、虫垂穿孔、膿瘍があります。

なお虫垂炎と CT で確定した患者の 8%は手術時正常所見でした。

この総説には冒頭症例があります。

リモートで仕事だの、発熱のため COVID の PCR を行うなど、この 1, 2 年の大きな変化を感じます。

【症例】

28 歳健康女性、2 日前よりの臍部痛あり右下腹部へ移動。リモートで仕事、5 歳児を育てるシングル女性。体温 37.8 度、その他バイタルサインは正常。

疼痛は 7/10。右下腹部に圧痛、軽い反跳痛あり。妊娠検査陰性、COVID-19 の PCR 検査陰性、白血球 12,500/mm³、造影 CT で炎症腫大した虫垂あり、糞石 (appendicolith)、膿瘍、穿孔、腫瘍はない。この患者の治療は？

【著者の回答】

患者は急性虫垂炎の所見があり虫垂切除か抗菌薬治療の選択肢がある。

手術をしなかったからと言って虫垂穿孔、死亡のリスクが上がるわけではないことを説明。

抗菌薬治療を希望するなら ertapenem(カルバペネム)を投与、症状が改善すれば外来フォローとして経口 cefdinir (セフゾン) + metronidazole でグラム陰性菌と嫌気性菌を

カバーし 7-10 日間継続する。疼痛には NSAIDs、acetaminophen、必要なら opiates。制吐薬も。

48 時間以内に改善するはずであり電話再診も含めてフォローする。

48 時間以内に改善しない場合は手術を考慮。

それでは NEJM 総説「急性単純性虫垂炎の治療」最重要点 7 点つの怒涛の反復です。

- ① 抗菌薬で 9 割初期改善、3 割手術。糞石 (+) で 8 割改善、4 割手術(回・盲腸切除は稀)。
- ② 抗菌薬はアネトロ静注+カルバペネム/CTRX 静注の後、経口セフゾン+フラジールで計 7-10 日。
- ③ 鎮痛に NSAIDs を頓服でなく定時投与せよ、出血増えない。制吐剤投与せよ。
- ④ 抗菌薬群は手術群より穿孔少ない。糞石あると合併症は抗菌薬群 6%、手術群 4%。
- ⑤ 就労不能期間は抗菌薬群が手術群より短い。
- ⑥ 退院 1-2 日で再診。通院、入院は抗菌薬群が手術群より多い。癌で虫垂炎様のことも。
- ⑦ 抗菌薬で症状は 2 日で改善するはず、手術時より早い。2 日で改善ない時は手術考慮。