

J HOSPITALIST network

# 骨関節感染症に経口抗菌薬での治療は可能か？

論文 : Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

N Engl J Med.2019;380:425-436.

藤田医科大学 救急総合内科

作成 : 日比野 将也

監修 : 寺澤 晃彦



# 症例 81歳 女性

【主訴】発熱、おしりが痛い

【現病歴】

1週間前から全身倦怠感を自覚。

2日前に倦怠感が悪化し、左の腰～臀部にかけて痛みが出現した。

受診当日の朝に38℃台の発熱に加え、左腰～臀部にかけての痛みが増悪して歩けないため救急要請。当院に搬送される。

【既往歴】糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧、脂質代謝異常、虚血性心疾患、骨粗しょう症

【身体所見】意識レベルクリア

体温 37.9°C、脈拍数 65回/分、血圧162/80 mmHg、呼吸数 18回/分、SpO<sub>2</sub> 96%(室内気)

頭頸部異常所見なし

心音：整、心雑音なし　呼吸音：異常なし

四肢：浮腫なし、紅斑出血班なし

左腰部に圧痛を認める

## 【血液検査所見】

白血球の上昇(14,000 /  $\mu$ L)と CRPの上昇(27.5 mg/dL)を認める以外は特記すべき異常所見なし

## 【腹部～骨盤部造影CT】

腹腔内・骨盤内に炎症を示唆する病変なし



入院時に採取した血液培養2セットから陽性報告あり  
「**Streptococcus agalactiae**」



## 【骨盤部MRI】

左仙腸関節及び周囲の軟部組織に波及

## 最終診断

「Streptococcus agalactiae菌血症＋左仙腸関節炎」

### 【その後の経過】

ドレナージは不可能と判断され抗菌薬投与のみでの治療を開始した。

感染性心内膜炎やその他の部位における膿瘍形成はなく、ペニシリンGの持続投与で治療を継続。

経過は良好でリハビリも順調。治療開始から2週間後には患者さんは帰宅可能な状態となった。

内服の抗菌薬に変更して退院させてあげられないか？

# 敗血症性関節炎の治療期間

Topic Outline <

- SUMMARY AND RECOMMENDATIONS
- INTRODUCTION
- EPIDEMIOLOGY
- MECHANISM OF INFECTION
- MICROBIOLOGY
- CLINICAL MANIFESTATIONS
  - Signs and symptoms
  - Physical examination
- DIAGNOSIS
  - General approach
  - Obtaining clinical specimens
  - Interpreting synovial fluid test results

**Duration** — The optimal duration of antimicrobial therapy for treatment of septic arthritis is uncertain. The approach below is supported by case series [4]; there are no randomized trials.

敗血症性関節炎の適切な治療期間は不明である

For patients with septic arthritis due to *S. aureus*, parenteral therapy for four weeks.

For patients with septic arthritis due to *S. aureus* in the absence of concomitant bacteremia or signs of endocarditis, we administer parenteral antibiotics for at least 14 days, followed by oral therapy for an additional 7 to 14 days. The choice of oral antibiotic regimen for completion of therapy depends on the pathogen:

- For septic arthritis due to methicillin-sensitive *S. aureus*, suitable choices include [dicloxacillin](#) (500 mg orally every six hours), flucloxacillin (500 mg orally every six hours), or [cephalexin](#) (500 mg orally every six hours). Patients who are allergic to penicillin can be treated with [clindamycin](#) (600 mg orally every eight hours).
- For septic arthritis due to methicillin-resistant *S. aureus*, suitable choices include [clindamycin](#), [trimethoprim-sulfamethoxazole](#), [doxycycline](#) (or [minocycline](#)), [linezolid](#) (or [tedizolid](#)), and [rifampin](#) in combination with either [ciprofloxacin](#) or [fusidic acid](#) (table 5).

For patients with septic arthritis due to organisms that are susceptible to oral agents with high bioavailability (such as a fluoroquinolone), we favor treatment with a short course (four to seven days) of parenteral therapy, followed by 14 to 21 days of oral therapy. Compliance and response to therapy should be monitored carefully in such cases.

バイオアベイラビリティが良い経口抗菌薬感受性の良い菌である場合は4-7日間静注で治療したのちに2-3週間の経口抗菌薬にスイッチしても良い

感受性とバイオアベイラビリティが良ければ内服にして外来通院での治療が可能なのでは？

# 症例の疑問点

化膿性関節炎の治療において、  
経口抗菌薬と静注とでは  
予後が異なるのか？



# EBMの実践 5 steps

**Step1 疑問の定式化(PICO)**

**Step2 論文の検索**

**Step3 論文の批判的吟味**

**Step4 症例への適用**

**Step5 Step1-4の見直し**

# EBMの実践 5 steps

**Step1 疑問の定式化(PICO)**

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step1 PICO

**P:化膿性関節炎**

**I:経口抗菌薬**

**C:静脈抗菌薬**

**O:治療失敗に差はないか？**

検索すべき論文のタイプ＝「治療」

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

**Step2 論文の検索**

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step2 論文の検索

PubMedを用いて検索

“joint infection”  
“oral”  
“intravenous”  
をキーワード

RCTに絞ってみた

The screenshot shows the PubMed search interface. The search bar contains the query "joint infection oral intravenous". The search results are filtered to show only Randomized Controlled Trials (RCTs). The top result is highlighted with a red box:

**Best matches for joint infection oral intravenous:**  
[Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection.](#)  
Li HK et al. N Engl J Med. (2019)  
[Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections \(OVIVA\): study protocol for a randomised controlled trial.](#)  
Li HK et al. Trials. (2015)  
[Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT.](#)  
Scarborough M et al. Health Technol Assess. (2019)

**Search results**  
Items: 16

Filters activated: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#) to show 355 items.

1. [Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection.](#)  
Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, Lipsky BA, Hughes HC, Bose D, Kumin M, Scarborough C, Matthews PC, Brent AJ, Lomas J, Gundle R, Rogers M, Taylor A, Angus B, Byren I, Berendt AR, Warren S, Fitzgerald FE, Mack DJF, Hopkins S, Folb J, Reynolds HE, Moore E, Marshall J, Jenkins N, Moran CE, Woodhouse AF, Stafford S, Seaton RA, Vallance C, Hemsley CJ, Bisnauthsing K, Sandoe JAT, Aggarwal I, Ellis SC, Bunn DJ, Sutherland RK, Barlow G, Cooper C, Geue C, McMeekin N, Briggs AH, Sendi P, Khatamzas E, Wangrangsamakul T, Wong THN, Barrett LK, Alford A, CHICE Protocol, Paul G, Golder G, Thwaites CE, Price P, Scarborough M. *OVIVA Trial*

**Search details**  
((("joints"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields] OR "joint"[All Fields]) AND ("infections"[MeSH Terms] OR "infections"[All Fields] OR "infection"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields]))

ニーズに合ってそうな文献がヒット

ORIGINAL ARTICLE

## Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

H.-K. Li, I. Rombach, R. Zambellas, A.S. Walker, M.A. McNally, B.L. Atkins, B.A. Lipsky, H.C. Hughes, D. Bose, M. Kümin, C. Scarborough, P.C. Matthews, A.J. Brent, J. Lomas, R. Gundle, M. Rogers, A. Taylor, B. Angus, I. Byren, A.R. Berendt, S. Warren, F.E. Fitzgerald, D.J.F. Mack, S. Hopkins, J. Folb, H.E. Reynolds, E. Moore, J. Marshall, N. Jenkins, C.E. Moran, A.F. Woodhouse, S. Stafford, R.A. Seaton, C. Vallance, C.J. Hemsley, K. Bisnauthsing, J.A.T. Sandoe, I. Aggarwal, S.C. Ellis, D.J. Bunn, R.K. Sutherland, G. Barlow, C. Cooper, C. Geue, N. McMeekin, A.H. Briggs, P. Sendi, E. Khatamzas, T. Wangrangsimakul, T.H.N. Wong, L.K. Barrett, A. Alvand, C.F. Old, J. Bostock, J. Paul, G. Cooke, G.E. Thwaites, P. Bejon, and M. Scarborough, for the OVIVA Trial Collaborators\*

OVIVA trial

N Engl J Med.2019;380:425–436. (PMID:30699315)

骨・関節感染症に対して静脈と経口抗菌薬の比較をした

- ・英国・多施設
- ・オープンラベル
- ・ランダム化比較

の「非劣勢試験」である

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

**Step3 論文の批判的吟味**

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文の背景

- 骨関節感染症は、通常手術やドレナージに加えて、長期間の静脈抗菌薬投与が必要とされる
- 抗菌薬の静脈投与は、経口投与に比べて効果が優れていると信じられてきた
- 静脈投与は不快を伴うこと、静脈血栓症や血流感染症などの合併症も無視できない
- 180人の慢性骨髄炎の患者の治療について検討したメタアナリシス<sup>1</sup>では、抗菌薬の静脈投与は経口投与に比べて優れていることは示せなかったが、エビデンスが不十分である

# 論文のPICO

P: 急性または慢性の骨あるいは関節感染症

I: 経口抗菌薬

C: 静脈抗菌薬

O: ランダム化から1年後の明らかな治療失敗

# Patient

## 【inclusion criteria】

- 18歳以上でインフォームドコンセントが受けられる
- 臨床症状(局所の疼痛あるいは発赤、38°C以上の熱、膿の排出)
- 骨や関節の感染症のために適切な手術介入がされた後、抗菌薬投与が7日以内(手術適応がない場合は抗菌薬投与から7日以内)
- 寿命が1年以上
- 骨または関節感染症が以下の条件を一つ以上満たす
  - ✓ 自己骨の骨髓炎(金属物のない骨感染症)
  - ✓ 関節切除や形成術を実施した 自己関節感染症
  - ✓ デブリや温存にて手術を実施した 自己関節感染症
  - ✓ 除去やデブリなどで治療した固定具などのデバイスや骨移植片の感染
  - ✓ 脊椎感染症(椎体炎,椎間板炎,硬膜外膿瘍)

# Patient

## 【exclusion criteria】

- 現在または1ヶ月以内に黄色ブドウ球菌の菌血症
- 現在または1ヶ月以内に感染性心内膜炎
- 併発している感染症があり、主治医が長期間の静脈抗菌薬投与が必要であると判断した場合(縦隔や中枢神経感染症)
- 軽症の骨髄炎で、6週間も治療が必要でないと判断された場合
- 感受性のために静脈あるいは経口投与に振り分けられない場合(起因菌が静注薬にしか感受性がない)
- 過去に臨床研究に参加したことがある
- 敗血症など全身状態から静脈投与が必要である場合
- ランダム化後の要件に準拠しそうにない患者
- 抗酸菌、真菌、寄生虫、ウィルス感染症の根拠がある患者
- 他の研究における薬剤投与を受けている患者

# ランダム化と介入

## 【ランダム化】

- 隠蔽化された状態で、コンピューターが作った1:1のランダム化リストに従って割付
- 患者は根治手術が行われた後すぐに(7日以内)、ランダムに割り付けられた。
- 手術を行わない患者については抗菌薬開始後に割り付けられた

## 【介入】

- 抗菌薬は地域の状況、患者の状態、耐性の有無、感受性、アレルギー、相互作用などを加味して、感染症の専門家はその患者に最も適切な抗菌薬を選択。
- 培養結果が判明しより適切な抗菌薬があった場合は、割り付けられた群(経口または静注)の範疇において変更が可能
- 注射群に経口抗菌薬の併用が必要であれば許容(ex.バイオフィルム形成のブドウ球菌感染症に対するリファンピシンの経口投与)
- 内服群が併発感染症や飲み込めない、嘔吐したなどの理由により注射薬へ変更せざるを得ない場合は5日間以内であれば許容し、5日以上になったら治療失敗としてsecondary outcomeに数えられた

# Primary Outcome

「ランダム化から1年以内の明らかな治療失敗」

## 治療失敗とは？

- ✓ 骨/脊椎/人工物周囲の2つ以上から細菌が分離された
- ✓ 閉鎖された骨や脊椎などから穿刺によって得られた組織から原因微生物が検出された
- ✓ 骨または周囲組織における組織学的所見(炎症細胞や微生物の確認)
- ✓ 骨や人工物に接する液体貯留する空間の存在
- ✓ 骨や人工物周囲から膿が出ている

治療にあたっているチームとは別のスタッフが判断

# Secondary Outcome

- 重篤な有害事象(死亡も含む)
- Clostridium difficile関連腸炎
- 予定された治療の早期脱落
- Oxford Hip and Knee Scores
- 治療アドヒアランス、健康状態
- 静脈ライン合併症(血栓症、感染、抜去や入れ替えが必要な状況全て)
- ”probable”または”possible”の治療失敗(以下)
  - ✓ X線検査で確認される人工物の弛み
  - ✓ X線検査で確認される骨折の非癒合
  - ✓ 1週間以上治療が必要とされた蜂窩織炎様の表面に広がる紅斑の存在(primary outcomeの治療失敗基準は満たさないが深部組織に由来すると思われるもの)

# 批判的吟味 ①結果は妥当か？

- 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
- Base Lineは同等か
- 研究はどの程度盲検化されていたか
- 患者はIntention to treat解析されたか
- 追跡率・脱落率はどうか
- 試験は早期中止されたか
- サンプルサイズはどうか

# 患者はランダム割付されていたか

1:1でランダム割付されている

## **RANDOMIZATION AND INTERVENTIONS**

The statistician prepared a concealed, computer-generated, 1:1 randomization list, using variably sized permuted blocks, with participants stratified according to center. Randomization was performed by trained staff members using a centralized assignment system.

# ランダム割付は隠蔽化されていたか

隠蔽化されていない

本研究は「オープンラベル試験」である

## 倫理的配慮

経口抗菌薬投与群に、プラセボの静注投与を長期間続けるのは倫理的ではないため、オープンラベル試験とした

# Base lineは同等か

性別：経口投与群で男性が多い(p=0.02)

性別以外は全て同等であった

Characteristic	Intravenous Group (N=527)	Oral Group (N=527)	Total (N=1054)
Age — yr			
Median (interquartile range)	61 (49–70)	60 (49–70)	60 (49–70)
Range	18–92	18–91	18–92
Male sex — no. (%)	320 (60.7)	358 (67.9)	678 (64.3)
Baseline surgical procedure — no. (%)			
No implant or device present; débridement of chronic osteomyelitis performed	153 (29.0)	169 (32.1)	322 (30.6)
No implant or device present; débridement of chronic osteomyelitis not performed	25 (4.7)	29 (5.5)	54 (5.1)
Débridement and implant retention	124 (23.5)	123 (23.3)	247 (23.4)
Removal of orthopedic device for infection	89 (16.9)	78 (14.8)	167 (15.8)
Prosthetic joint implant removed	68 (12.9)	67 (12.7)	135 (12.8)
Prosthetic joint implant, one-stage revision	47 (8.9)	43 (8.2)	90 (8.5)
Surgery for diskitis, spinal osteomyelitis, or epidural abscess; débridement performed	8 (1.5)	5 (0.9)	13 (1.2)
Surgery for diskitis, spinal osteomyelitis, or epidural abscess; débridement not performed	13 (2.5)	13 (2.5)	26 (2.5)
Deep-tissue histologic result — no. (%)			
Infected	266 (50.5)	277 (52.6)	543 (51.5)
Equivocal	13 (2.5)	17 (3.2)	30 (2.8)
Uninfected	31 (5.9)	32 (6.1)	63 (6.0)
Not done or missing†	217 (41.2)	201 (38.1)	418 (39.7)
Microbiologic diagnostic sampling — no. (%)			
Two or more samples positive for same organism	357 (67.7)	338 (64.1)	695 (65.9)
Two or more samples taken but only one positive for a given pathogenic organism	20 (3.8)	32 (6.1)	52 (4.9)
Only one sample taken, which was found to be positive for a pathogenic organism by closed biopsy	25 (4.7)	30 (5.7)	55 (5.2)
Two or more samples taken but only one positive for a given nonpathogenic organism	21 (4.0)	25 (4.7)	46 (4.4)
Sampling undertaken but no organisms identified	77 (14.6)	78 (14.8)	155 (14.7)
Not done or missing‡	27 (5.1)	24 (4.6)	51 (4.8)
Organisms identified — no./total no. (%)§			
<i>Staphylococcus aureus</i>	196/500 (39.2)	182/503 (36.2)	378/1003 (37.7)
Coagulase-negative staphylococcus	137/500 (27.4)	135/503 (26.8)	272/1003 (27.1)
Streptococcus species	72/500 (14.4)	73/503 (14.5)	145/1003 (14.5)
<i>Pseudomonas</i> species	28/500 (5.6)	23/503 (4.6)	51/1003 (5.1)
Other gram-negative organisms	84/500 (16.8)	84/503 (16.7)	168/1003 (16.7)
Culture negative	77/500 (15.4)	78/503 (15.5)	155/1003 (15.5)

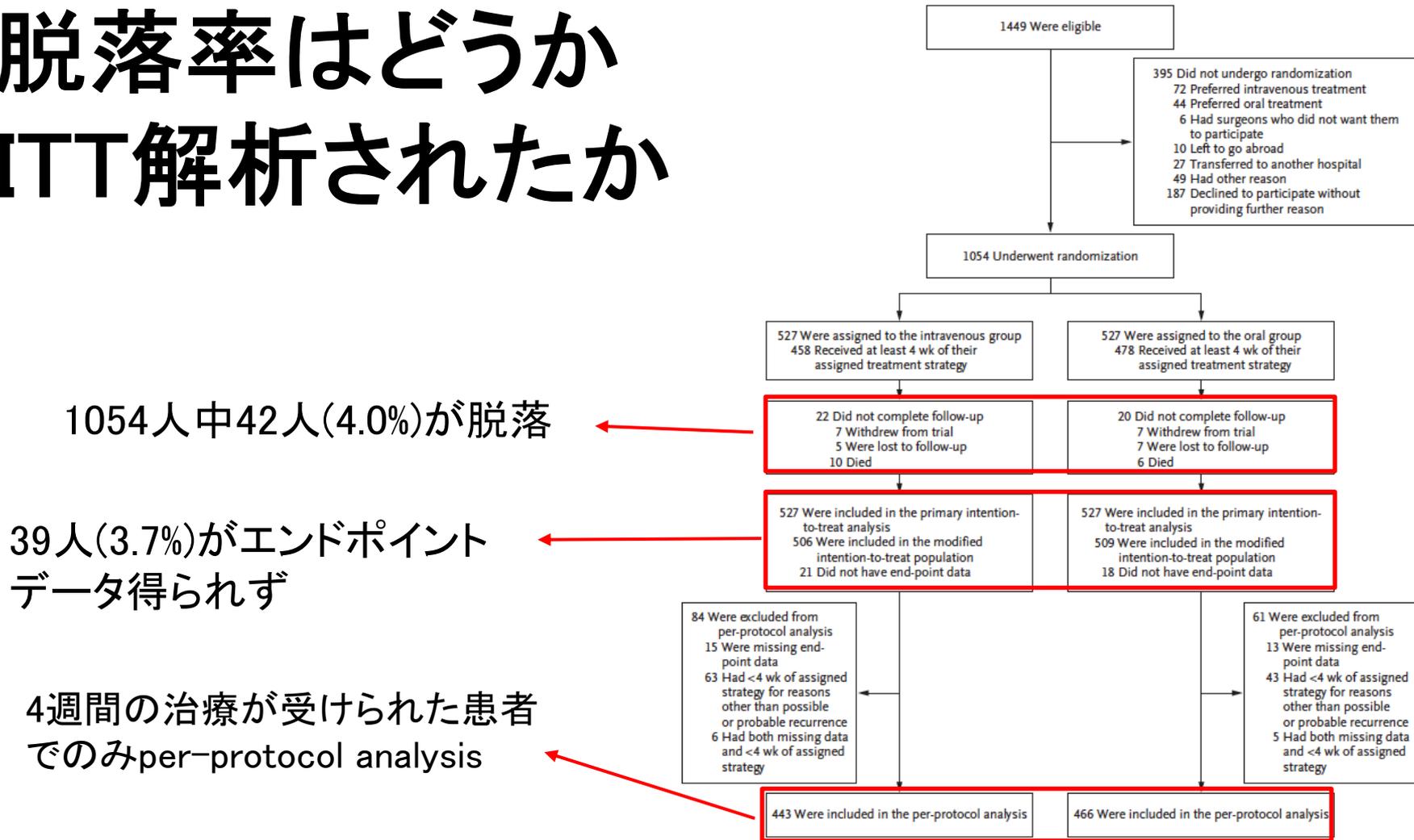
# 研究はどの程度盲検化されていたか

前述の通りオープンラベル試験のため盲検化はしていない

バイアスを減らす工夫として、

- アウトカムの判断は治療に関わらない独立した委員が行った
- 委員には対象患者が経口群/静脈群のどちらの群に所属しているかわからないように編集したデータを渡した

# 脱落率はどうか ITT解析されたか



- エンドポイントデータが得られなかった患者も含めた1054人で intention-to-treat解析されている
- エンドポイントデータが得られた患者のみ1015人でも解析 (modified intention-to-treat解析)

# 早期中断されたか

早期中断されていない

# サンプルサイズはどうか

- 治療失敗5%(先行研究結果を参照)、脱落10%、片側  $\alpha$  値5%に設定
- 絶対リスク差の非劣勢マージンを5%に設定  
→ サンプルサイズを1050人とした

## 中間解析を受けて非劣勢マージンを修正

- 当初は絶対リスクの非劣勢マージンを5%に設定した
- しかし参加者601人の時点で治療失敗が12.5%と発表され、これを受けて非劣勢マージンを7.5%に修正している

# 結果

- 639人(60.6%):  
人工物感染症
- 80人(7.6%)  
手術せず治療

## 感染の判断

- 954人(90.5%): 確定
- 23(2.2%): 疑い
- 76(7.2%): 可能性

Characteristic	Intravenous Group (N=527)	Oral Group (N=527)	Total (N=1054)
Age — yr			
Median (interquartile range)	61 (49–70)	60 (49–70)	60 (49–70)
Range	18–92	18–91	18–92
Male sex — no. (%)			
	320 (60.7)	358 (67.9)	678 (64.3)
Baseline surgical procedure — no. (%)			
No implant or device present; débridement of chronic osteomyelitis performed	153 (29.0)	169 (32.1)	322 (30.6)
No implant or device present; débridement of chronic osteomyelitis not performed	25 (4.7)	29 (5.5)	54 (5.1)
Débridement and implant retention	124 (23.5)	123 (23.3)	247 (23.4)
Removal of orthopedic device for infection	89 (16.9)	78 (14.8)	167 (15.8)
Prosthetic joint implant removed	68 (12.9)	67 (12.7)	135 (12.8)
Prosthetic joint implant, one-stage revision	47 (8.9)	43 (8.2)	90 (8.5)
Surgery for diskitis, spinal osteomyelitis, or epidural abscess; débridement performed	8 (1.5)	5 (0.9)	13 (1.2)
Surgery for diskitis, spinal osteomyelitis, or epidural abscess; débridement not performed	13 (2.5)	13 (2.5)	26 (2.5)
Deep-tissue histologic result — no. (%)			
Infected	266 (50.5)	277 (52.6)	543 (51.5)
Equivocal	13 (2.5)	17 (3.2)	30 (2.8)
Uninfected	31 (5.9)	32 (6.1)	63 (6.0)
Not done or missing†	217 (41.2)	201 (38.1)	418 (39.7)
Microbiologic diagnostic sampling — no. (%)			
Two or more samples positive for same organism	357 (67.7)	338 (64.1)	695 (65.9)
Two or more samples taken but only one positive for a given pathogenic organism	20 (3.8)	32 (6.1)	52 (4.9)
Only one sample taken, which was found to be positive for a pathogenic organism by closed biopsy	25 (4.7)	30 (5.7)	55 (5.2)
Two or more samples taken but only one positive for a given nonpathogenic organism	21 (4.0)	25 (4.7)	46 (4.4)
Sampling undertaken but no organisms identified	77 (14.6)	78 (14.8)	155 (14.7)
Not done or missing‡	27 (5.1)	24 (4.6)	51 (4.8)
Organisms identified — no./total no. (%)§			
<i>Staphylococcus aureus</i>	196/500 (39.2)	182/503 (36.2)	378/1003 (37.7)
Coagulase-negative staphylococcus	137/500 (27.4)	135/503 (26.8)	272/1003 (27.1)
Streptococcus species	72/500 (14.4)	73/503 (14.5)	145/1003 (14.5)
<i>Pseudomonas</i> species	28/500 (5.6)	23/503 (4.6)	51/1003 (5.1)
Other gram-negative organisms	84/500 (16.8)	84/503 (16.7)	168/1003 (16.7)
Culture negative	77/500 (15.4)	78/503 (15.5)	155/1003 (15.5)

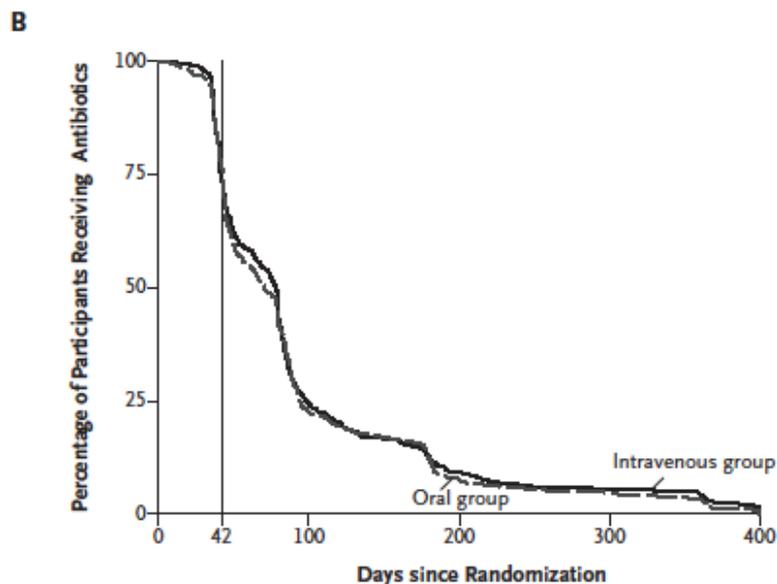
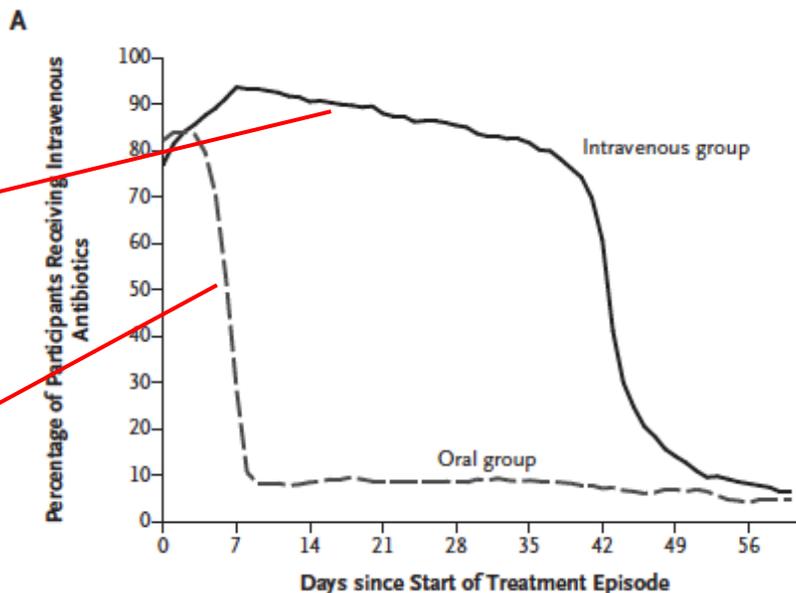
# 結果

静脈群: 静脈投与率が徐々に減少し予定していた6週間の治療が終了すると急落

経口群: 10%は(他の感染症治療のため)常に静脈抗菌薬の併用を受けていた

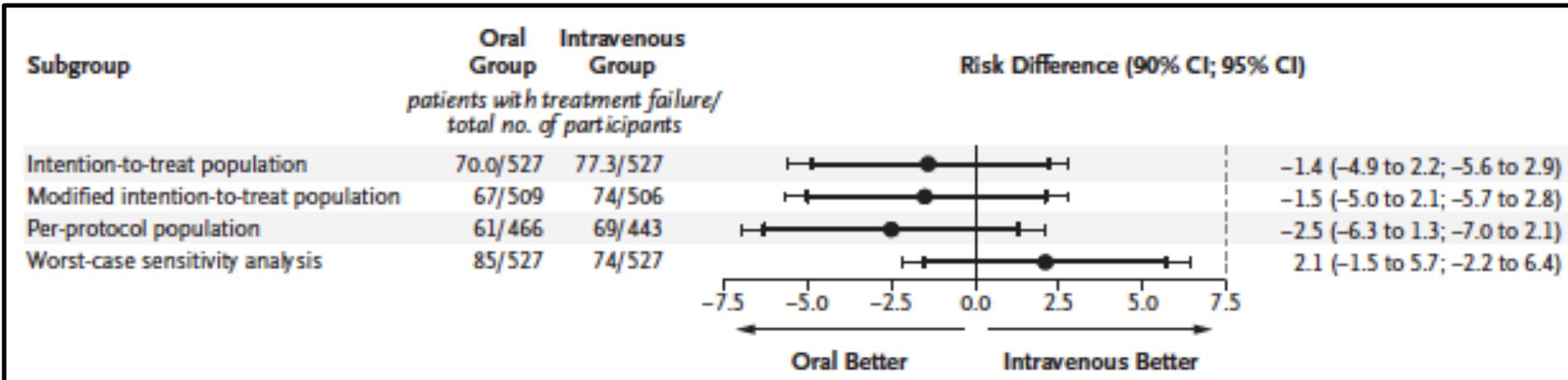
805/1049人(76.6%)は6週間以上治療を受けている

(中央値: 静注群78日、経口群71日)



No. at Risk						
Intravenous group	523	395	129	48	29	10
Oral group	526	410	120	41	25	5

# 結果: Primary outcome



ITT populationにおいて絶対リスク差 = -1.4

Modified ITT population、Per-protocol populationにおいても  
5%および7.5%の非劣勢マージンを満たす



静注治療と比較して、経口治療は  
**非劣勢**であった

# 結果 : Secondary outcome

**Table 2. Serious Adverse Events and Secondary End Points.**

Event or End Point	Intravenous Group (N = 527)	Oral Group (N = 527)	Total (N = 1054)
Participants with at least one serious adverse event — no. (%)*	146 (27.7)	138 (26.2)	284 (26.9)
Classification of serious adverse events — no. of events/total no. (%)†			
Related to operative site‡	46/220 (20.9)	69/224 (30.8)	115/444 (25.9)
Antibiotic-related§	30/220 (13.6)	15/224 (6.7)	45/444 (10.1)
Frailty-related¶	10/220 (4.5)	5/224 (2.2)	15/444 (3.4)
Neurologic	4/220 (1.8)	10/224 (4.5)	14/444 (3.2)
Cardiovascular	26/220 (11.8)	29/224 (12.9)	55/444 (12.4)
Respiratory	14/220 (6.4)	21/224 (9.4)	35/444 (7.9)
Gastrointestinal	21/220 (9.5)	13/224 (5.8)	34/444 (7.7)
Renal	2/220 (0.9)	8/224 (3.6)	10/444 (2.3)
Diabetic	7/220 (3.2)	10/224 (4.5)	17/444 (3.8)
Genitourinary	9/220 (4.1)	4/224 (1.8)	13/444 (2.9)
Neoplastic	4/220 (1.8)	6/224 (2.7)	10/444 (2.3)
Musculoskeletal, not related to original site	17/220 (7.7)	21/224 (9.4)	38/444 (8.6)
Skin and soft tissue, not related to original site	10/220 (4.5)	7/224 (3.1)	17/444 (3.8)
Other events	3/220 (1.4)	0/224	3/444 (0.7)
Deaths from any cause**	17/220 (7.7)	6/224 (2.7)	23/444 (5.2)
Serious adverse events occurring during first 6 wk of therapy	76/220 (34.5)	77/224 (34.4)	153/444 (34.5)
Secondary end points — no. of participants/total no. (%)††			
Intravenous catheter complications‡‡	49/523 (9.4)	5/523 (1.0)	54/1046 (5.2)
Episode of <i>C. difficile</i> -associated diarrhea§§	9/523 (1.7)	5/523 (1.0)	14/1046 (1.3)
Early discontinuation of randomly assigned treatment strategy¶¶	99/523 (18.9)	67/523 (12.8)	166/1046 (15.9)

静脈投与群 vs 経口投与群 ※有意差あり(p<0.05)

- 重大な有害事象 : 27.7% vs 26.2%
- 治療の途中での脱落 : 18.9% vs 12.8% ※
- 静脈カテーテル合併症 : 9.4% vs 1.0% ※
- probableまたはpossibleの治療失敗 :
- CD関連腸炎 : 1.7% vs 1.0%
- アドヒアラランス関連による治療失敗 : 93.8% vs 87.6%
- 入院期間 : 14日 vs 11日 ※

静脈投与群6/506(1.2%) vs 経口投与群10/509(2.0%)人、リスク差-0.7%  
(90%CL -4.4to3.1 95%CI -5.1to3.8)

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

**Step4 症例への適用**

Step5 Step1-4の見直し

# 論文の結果は本症例に適応できるか？

- 本症例は論文の参加者と似ている
- 起因菌 ( *Streptococcus agalactiae* ) は論文にも含まれる



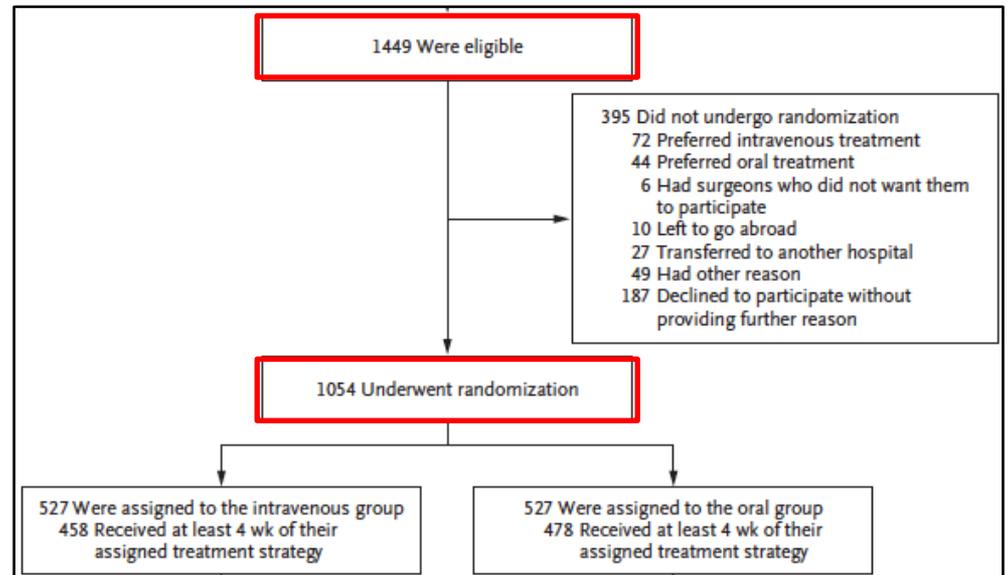
**論文の対象者は本症例に  
当てはめることができる**

一方で、論文の結果をそのまま本症例に当てはめて  
良いかについてはいくつか問題がある→次スライド

# 本研究の問題点

- ① 適合患者1449人のうちで、  
ランダム化を受けたのは1054人

395人がランダム化を受けずに除外されており、これらの患者の内訳は不明



一般化するにあたって懸念が残る(意図的に除かれた可能性が排除できず、残った1054人はすでにselectionがかかっているかもしれない)

# 本研究の問題点(続き)

- ② Streptococcus agalactiaeに特化した臨床試験ではない→細菌種別ごとのアウトカムではない
- ③ 論文の静脈投与群は外来通院で行なっているが本邦で一般的に行われているpracticeではない



英国の実践的な治療の実態を反映したプラグマティックなRCTである

- ④ 静脈投与群のカテーテル関連合併症9.4%→我々の感覚よりも多い印象。

# 本研究の問題点(続き)

- ⑤ 経口投与群のフォロー中に10%程度の静脈抗菌薬投が常に行われている



経口投与と静脈投与を純粹に比較していることにならない(仮に静脈投与が優れていた場合,お互いの効果の差が薄まる可能性がある)

- ⑥ 中間解析において予想より治療失敗率が高く、非劣勢マージンを5%→7.5%に甘くしている(結果はどちらも非劣勢であったが)

# 本研究の問題点(続き)

- ⑦ 投与された抗菌薬が日本の実情とマッチしていない  
(リファンピンが相当量投与されている、本邦でよく使用されるペニシリン系の投与がかなり少ない)
- ⑧ どの抗菌薬がどれほど使用されているか不明であり有効性が高い抗菌薬は不明。
- ⑨ 抗菌薬の選択など治療方針を感染症専門家と相談して決めている。



本邦の多くの病院では感染症専門医がおらず各科の主治医が決定しているのが実情

- ⑩ オープンラベル試験であり盲検化されていない

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

**Step5 Step1-4の見直し**

# Step 1-4の見直し

Streptococcus agalactiae 菌血症＋化膿性関節炎  
で入院した81歳女性

に対して、「内服治療が可能か？」について調べた。

今回の文献  
OVIVA trialは

P: 化膿性関節炎

I: 経口抗菌薬

C: 静脈抗菌薬

O: 治療失敗に差はないか？

を検討した

英国・多施設、オープンラベル、ランダム化比較  
の「非劣勢試験」である

PubMedにて文献検索は容易であった

# Step 1-4の見直し

Primary outcomeは

「ランダム化から1年以内の明らかな治療失敗」

- 1:1でランダム化されているが、
- 倫理的理由によりランダム化は隠蔽化されず、
- 解析者には盲検化されていた。
- ITT解析がなされ、
- 脱落率は低くなく早期中止はない。
- サンプルサイズは十分であるが非劣勢マージンは途中で補正された。

英国のプラクティスを反映したプラグマティックな研究である

# Step1-4の見直し

結果は

経口投与群は、静脈投与群に比べて、  
「一年後の明らかな治療失敗において非劣勢である」  
ことが統計学的に証明された。

さらに経口投与群では静脈投与群と比較して、

- 入院期間が短い
- 静脈ルート関連の合併症が少ない
- 治療脱落が少ない ことについて有意差あり

しかし、

前述スライド(スライド36-39)の通り、いくつかの  
問題点はある

# まとめと本症例の経過

- セッティングが異なる本研究(英国)の結果のみで、「本症例も経口治療に切り替えて問題はない」とは必ずしも断定できない。
- 内服治療に切り替えた場合、コストは安くなる。
- 外来通院が可能な場合、患者のQOLや家族の満足度も高くなることが予想される。
- 本邦では頻回の外来フォローが可能で、悪化したら再入院させやすい。

実際本症例では、



外来通院ができることを確認し、感染症医とも相談した上で経口抗菌薬に切り替え、外来フォローとした。