

虫垂炎に対する抗菌薬治療は 手術療法に替わりうるか

A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2014320>

N Engl J Med 2020;383:1907-19.

東京医療センター 総合内科

作成 西山 理沙

監修 林 哲朗 山田 康博

症例 64歳男性

【主訴】 腹痛

【現病歴】 受診当日起床時より上腹部痛を自覚した。

右側腹部への疼痛の移動とNRS7/10までの疼痛の増悪を認め、
救急要請。

【既往歴】 高血圧症 【生活歴】 特記事項なし

【身体所見】 右下腹部、McBurney点に圧痛を認める、反跳痛なし

【検査所見】 腹部造影CTで、糞石性急性虫垂炎と診断。

入院の方針となった。



Clinical Question

救急外来で外科担当医の診察を受け、
保存的治療を選択された。

Clinical Question

糞石性虫垂炎に対して

手術と比較して抗菌薬治療の選択は可能か

EBM実践の5 step

STEP1	疑問の定式化
STEP2	論文の検索
STEP3	論文の批判的吟味
STEP4	症例への適応
STEP5	STEP1-4の見直し

疑問の定式化

P	初発の非穿孔性糞石性急性虫垂炎の60代男性
I	抗菌薬治療
C	手術
O	治療の失敗、再発率

EBM実践の5 step

STEP1	疑問の定式化
STEP2	論文の検索
STEP3	論文の批判的吟味
STEP4	症例への適応
STEP5	STEP1-4の見直し

文献検索

日本でのガイドライン

- 虫垂炎の診療ガイドラインは作成されていない。
- 急性腹症のガイドライン2015では
「緊急手術を要することが多い疾患」に記載があるものの治療法について言及はない。

Management of acute appendicitis in adults

Authors: [Douglas Smink, MD, MPH](#), [David I Soybel, MD](#)

Section Editor: [Martin Weiser, MD](#)

Deputy Editor: [Wenliang Chen, MD, PhD](#)

- unfit例でなければまずは手術を選択する。
- 2016年の4282人44か国からのコホート研究では、手術例が95.7%, 抗菌薬は4.3%にしか行われていない。
- 抗菌薬使用については、患者とのshared decision-makingが必要。

文献検索方法



“Appendectomy”[Mesh] AND “Appendicitis”[Mesh] AND antibioticsで検索
⇒1142 result



RCTに限定すると110 results



2017-2022年に限定すると 47 results



Additional filters :Adult +19 yearsに限定すると24 results

先行研究 RCT

APPAC trial (the Finnish trial Appendicitis)

- JAMA2015

P:フィンランドでの530人、非糞石性虫垂炎

I : 抗菌薬

C : 開腹術

O : 抗菌薬群の開腹術移行率

Primary Outcome : 退院後 1 年間手術に移行しない割合。

抗菌薬群の94%は改善したが、27%が開腹術に移行した。

2018年に追加報告が発表された。
5年間の長期follow upの結果、
開腹術に至った症例は30-40%で、
1-2年以内が多かった。

 本症例は糞石性であり、適応できない。

JAMA 2015 Jun 16;313(23):2340-2348.
JAMA 2018 Sep 25;320(12):1259-1265.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 12, 2020

VOL. 383 NO. 20

A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis

The CODA Collaborative*

- 米国25施設の非盲検非劣勢無作為化試験
- 実施場所：アメリカ
- 期間2016年5月～2020年2月
- 追跡期間 90日
- N=1552

論文のPICO

P	米国25施設での成人虫垂炎患者
I	10日間の抗菌薬治療
C	虫垂切除
O	30日時点での健康状態

背景

成人虫垂炎に対する抗生物質のRCTがいくつか行われているが、重要なサブグループ（特に、糞石のある患者）は除外されている

JAMA 2015;313:2340-2348.

2014年米国の虫垂炎患者の95%以上が虫垂切除術を受けている

JAMA Surg 2019;154:141-149.

しかしCovid-19の流行により、虫垂炎治療における抗生物質の役割を含む、医療提供の多くの側面について再考が必要となった

糞石のある成人虫垂炎患者を対象に、抗生物質治療と虫垂切除術を比較するCODA（Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy）試験を実施した

概要

Inclusion Criteria

- ・ 英語もしくはスペイン語を話す18歳以上の成人
- ・ 画像診断された虫垂炎患者8168例

Exclusion criteria

- ・ 18歳未満
- ・ 敗血症性ショック、びまん性腹膜炎
- ・ 再発性虫垂炎
- ・ 被包化膿瘍の形成
- ・ Free airや液体貯留あり
- ・ 外科医が広範囲の切除が必要であると判断した
⇒3987例を除外

サブグループ解析として、糞石の有無で比較を行った。

	抗菌薬群 (N=776)	手術群 (N=776)
糞石あり	564	574
糞石なし	212	202

Primary Outcome

EuroQol5で評価された30日時点の健康状態。

EuroQol5

5項目質問表の自己回答。

- ・ 移動の程度
- ・ 身の回りの管理
- ・ 普段の活動
- ・ 疼痛
- ・ 不安

の5項目をもとにした0-1での評価尺度。

Result Primary & Secondary outcomeまとめ

Table 2. Intention-to-Treat Comparison of Patient-Reported Outcomes, Clinical Outcomes, Time Spent in Health Care Settings, and Missed Work.*

Outcome	Overall			Appendicolith Present			Appendicolith Absent		
	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)
EQ-5D at 30 days†‡	0.92±0.13	0.91±0.13	0.01 (-0.001 to 0.03)§	0.92±0.14	0.92±0.13	-0.01 (-0.03 to 0.02)§	0.92±0.13	0.91±0.13	0.02 (0.003 to 0.03)§

Primary Outcome

- EQ-5Dスコアは抗菌薬群と手術群で有意差無し
- 糞石の有無のサブグループ解析でもEQ-5Dスコアは有意差なし

Secondary Outcome

		抗菌薬群 vs 手術群
30日後の症状の改善	有意差なし	462/676人 vs 466/663人
治療後の再入院	手術群が少ない	154/635人 vs 32/613人
治療後の病院受診	手術群が少ない	55/618人 vs 26/604人
休職日数	抗菌薬群が短い	5.26日 vs 8.73日
介護者の休職日数	抗菌薬群が短い	1.33日 vs 2.03日

Result Secondary Outcome 表

Table 2. Intention-to-Treat Comparison of Patient-Reported Outcomes, Clinical Outcomes, Time Spent in Health Care Settings, and Missed Work.*

Outcome	Overall			Appendicolith Present			Appendicolith Absent		
	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)
EQ-5D at 30 days ^{†‡}	0.92±0.13	0.91±0.13	0.01 (-0.001 to 0.03) [§]	0.92±0.14	0.92±0.13	-0.01 (-0.03 to 0.02) [§]	0.92±0.13	0.91±0.13	0.02 (0.003 to 0.03) [§]
Resolution of symptoms — no./total no. (%) [¶]									
By 7 days	350/714 (49)	344/688 (50)	0.99 (0.89 to 1.10)**	71/189 (38)	85/183 (46)	0.81 (0.64 to 1.03)**	279/525 (53)	259/505 (51)	1.04 (0.92 to 1.16)**
By 14 days	446/685 (65)	435/678 (64)	1.02 (0.94 to 1.10)**	103/182 (57)	102/176 (58)	0.98 (0.82 to 1.18)**	343/503 (68)	333/502 (66)	1.03 (0.94 to 1.12)**
By 30 days	462/676 (68)	466/663 (70)	0.97 (0.91 to 1.04)**	125/180 (69)	111/163 (68)	1.02 (0.88 to 1.18)**	337/496 (68)	355/500 (71)	0.96 (0.88 to 1.04)**
Days from randomization to discharge for index treatment — no. of days/no. of participants (mean) [‡]	1030/776 (1.33)	1010/776 (1.30)	1.00 (0.89 to 1.13) ^{††}	403/212 (1.90)	330/202 (1.63)	1.15 (0.89 to 1.47) ^{††}	626/564 (1.11)	679/574 (1.18)	0.92 (0.82 to 1.05) ^{††}
Any hospitalization after index treatment within 90 days — no./total no. (%)	154/635 (24)	32/613 (5)	4.62 (3.21 to 6.65)**	57/176 (32)	8/157 (5)	6.36 (3.13 to 12.90)**	97/459 (21)	24/456 (5)	4.02 (2.62 to 6.16)**
Days in hospital after index treatment within 90 days — no. of days/no. of participants (mean) [‡]	421/622 (0.68)	93/609 (0.15)	4.38 (2.49 to 7.73) ^{††}	191/166 (1.15)	37/156 (0.24)	4.55 (1.46 to 14.18) ^{††}	230/456 (0.50)	56/453 (0.12)	4.07 (2.24 to 7.41) ^{††}
Any visit to emergency department or urgent care clinic after index treatment within 90 days — no./total no. (%)	55/618 (9)	26/604 (4)	2.07 (1.32 to 3.25)**	14/165 (8)	2/153 (1)	6.49 (1.50 to 28.09)**	41/453 (9)	24/451 (5)	1.70 (1.05 to 2.77)**
Visits to emergency department or urgent care clinic after index treatment within 90 days — no. of visits/no. of participants (mean) [‡]	66/615 (0.11)	24/599 (0.04)	2.64 (1.57 to 4.43) ^{††}	17/163 (0.10)	2/153 (0.01)	8.19 (2.03 to 33.00) ^{††}	49/452 (0.11)	22/446 (0.05)	2.15 (1.23 to 3.76) ^{††}
Days of missed work for participant within 90 days — no. of days/no. of participants (mean) [‡]	2516/478 (5.26)	4131/473 (8.73)	0.63 (0.51 to 0.77) ^{††}	743/121 (6.14)	1134/125 (9.07)	0.72 (0.48 to 1.09) ^{††}	1773/357 (4.97)	2997/348 (8.61)	0.60 (0.48 to 0.76) ^{††}
Days of missed work for caregiver within 90 days — no. of days/no. of caregivers (mean) [‡]	679/509 (1.33)	1009/495 (2.04)	0.66 (0.48 to 0.91) ^{††}	242/137 (1.77)	213/126 (1.69)	1.04 (0.56 to 1.92) ^{††}	437/372 (1.17)	796/369 (2.16)	0.56 (0.38 to 0.82) ^{††}

症状の改善：

7days 14days 30days
全て有意差なし

治療後の再入院：

手術群が少ない

治療後の病院受診：

手術群が少ない

休職日数：

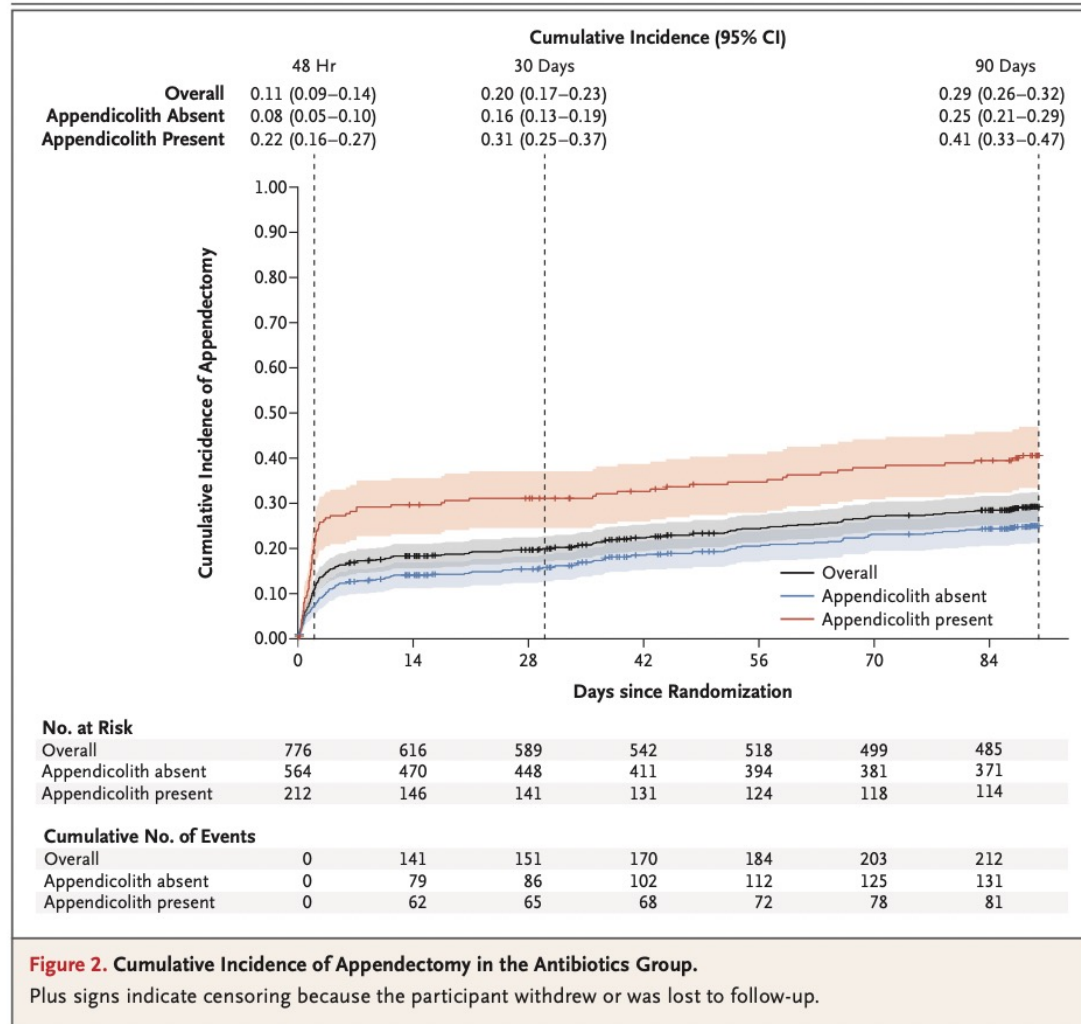
抗菌薬群が短い

介護者の休職日数：

抗菌薬群が短い

Result

抗菌薬投与群に対する抗菌薬投与後の手術移行割合



発症からの時間経過	48時間	30日	90日
全体	11%	20%	29%
糞石なし	8%	16%	16%
糞石あり	22%	31%	41%

糞石あり群で手術移行率が高く、30日後で31%、90日後に41%が手術へ移行した。

非穿孔性虫垂炎における抗生剤治療は手術と比較して発症30日後の健康状態に関して非劣性

Sub groupではあるが、糞石あり群では手術移行率が高い

論文のLimitation

- ①経過観察期間が短く、長期的なfollow upの必要がある。
- ②30%しか試験に組み込めず、選択バイアスの可能性がある。
- ③抗菌薬レジメンが個々の症例によって異なる。
- ④非盲検試験である。
- ⑤手術群で手術の拒否、抗菌薬群で手術のプロトコルを満たさない症例があった。

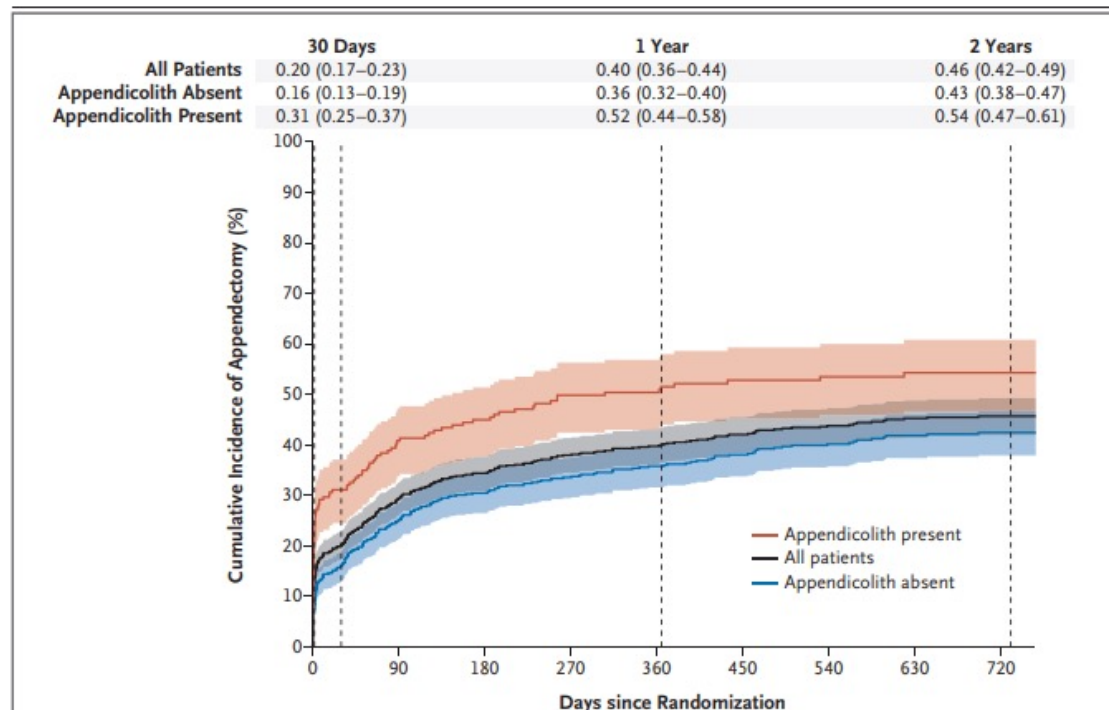
追加報告では

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



Antibiotics versus Appendectomy for Acute Appendicitis — Longer-Term Outcomes



抗菌薬群の手術移行率に対して、2年後までのlong-term follow upを行った。

発症からの時間経過	48時間	30日	90日	1年	2年
全体	11%	20%	29%	40%	46%
糞石なし	8%	16%	16%	36%	43%
糞石あり	22%	31%	41%	52%	54%
HR (95%CI)	2.9 (1.9-4.4)	1.4 (0.8-2.4)			1.1 (0.8-1.6)

糞石あり群での手術移行率は1年後に52%, 2年後は54%と経時的に増加しているが、HRは小さくなっていく。

N Engl J Med;385;25.December 16, 2021.

EBM実践の5 step

STEP1	疑問の定式化
STEP2	論文の検索
STEP3	論文の批判的吟味
STEP4	症例への適応
STEP5	STEP1-4の見直し

SPELLに沿った論文の批判的吟味

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付されているか
- ③Baseline は同等か
- ④すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか。
- ⑤盲検化されているか
- ⑥症例数は十分か
- ⑦結果の評価

SPELLに沿った論文の批判的吟味

- ①論文のPICOは何か ⇒ されている。
- ②ランダム割付されているか ⇒ 非盲検、非劣性、ランダム化比較試験。（選択バイアスの可能性は残る）
- ③Baseline は同等か ⇒ 背景因子に群間差はない。
- ④すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか。 ⇒ ITT解析。両群に脱落は少ない。
- ⑤盲検化されているか ⇒ 非盲検化
- ⑥症例数は十分か ⇒ 先行研究のRCTと比較して症例数は十分。
- ⑦結果の評価
 - ・長期間の評価は追試で評価されている。
 - ・糞石の有無でのサブグループ解析がされている。
 - ・健康スコアで評価がされている。

SPELLに沿った論文の批判的吟味 抜粋

③Baseline は同等か 背景因子に群間差はない。

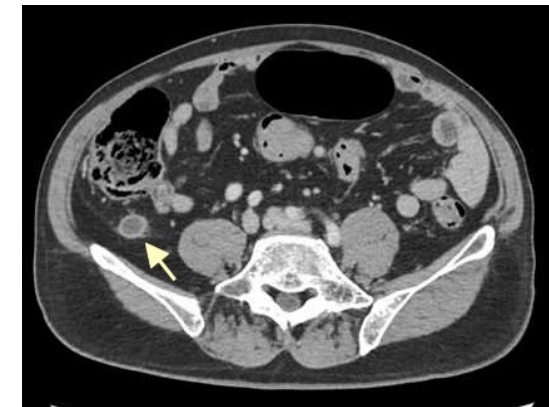
Table 1. Sociodemographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Antibiotics (N=776)	Appendectomy (N=776)
Age — yr	38.3±13.4	37.8±13.7
Sex — no. (%)		
Female	286 (37)	290 (37)
Male	490 (63)	486 (63)
Gender different from sex assigned at birth — no. (%)	8 (1)	6 (1)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	461 (60)	449 (59)
Black	75 (10)	63 (8)
American Indian or Alaska Native	13 (2)	9 (1)
Asian	39 (5)	53 (7)
Native Hawaiian or Pacific Islander	4 (1)	3 (<1)
Multiple or other	176 (23)	185 (24)
Hispanic ethnic group‡	362 (47)	366 (47)
Primary language — no. (%)		
English	469 (60)	464 (60)
Spanish	267 (34)	267 (34)
Other	40 (5)	45 (6)
Insurance — no. (%)		
Commercial	323 (43)	317 (42)
Medicare or Tricare	89 (12)	89 (12)
Medicaid or other state program	134 (18)	131 (17)
Other or no coverage	213 (28)	217 (29)
Modified Charlson comorbidity index score‡	0.24±0.53	0.24±0.53
Body-mass index§	29.0±6.6	28.6±6.1
Duration of symptoms — days	1.8±3.6	1.6±1.6
Alvarado score¶	6.6±1.6	6.7±1.7
History of fever — no. (%)	194 (25)	185 (24)
Initial white-cell count — per µl	12,900±4000	13,400±4100
Imaging test — no. (%)		
Computed tomography alone	626 (81)	609 (78)
Ultrasonography alone	24 (3)	30 (4)
>1 Imaging test	125 (16)	137 (18)

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. Data were missing for 26 partici-

EBM実践の5 step

STEP1	疑問の定式化
STEP2	論文の検索
STEP3	論文の批判的吟味
STEP4	症例への適応
STEP5	STEP1-4の見直し

症例への適応



初発の非穿孔性糞石性急性虫垂炎の64歳男性に、10日間の抗菌薬治療を行い、発症50日後のCTで、糞石の消失を確認した。

- 高年齢、人種の違いはあるが、抗菌薬10日間の投与は論文に合致。
- 糞石性の急性虫垂炎で、発症50日間の手術移行なしの症例として、本論文に適応すると、今後2年の間に手術に移行率は33%と予想。

発症からの時間経過	48時間	30日	90日	1年	2年
糞石あり	22%	31%	41%	52%	54%

$$\frac{100 - 54}{100 - 31} \times 100 = 33\%$$

EBM実践の5 step

STEP1	疑問の定式化
STEP2	論文の検索
STEP3	論文の批判的吟味
STEP4	症例への適応
STEP5	STEP1-4の見直し

STEP1-4の見直し・振り返り

急性虫垂炎を見たら

- ・まずは絶対的手術適応があるかを検討しつつ、適宜外科コンサルトを行う

(敗血症性ショック、びまん性腹膜炎、再発例、被包化膿瘍、Free airや液体貯留あり)

- ・糞石有無を考慮し再発率を患者に示した上で、患者とともに治療方針を検討する