

非複雑性憩室炎に対して抗菌薬は本当に不要か？

DINAMO-study

～Noninferiority trialのマージンの考え方と読み方～

東京ベイ・浦安市川医療センター

総合内科 曾根久智 監修者 堀内正夫

2022.6.13

EBM 5 steps

Step **1** 疑問の定式化

Step **2** 情報の収集

Step **3** 情報の批判的吟味

Step **4** 患者への適用

Step **5** Step 1-4までの振り返り

内的妥当性

=論文自体が信用できるか

外的妥当性

=目の前の患者(一般の患者)に
論文の内容を適用できるか

症例

- 特に既往の無い53歳男性。
- 来院3日前から続く間欠的な右下腹部痛を主訴に救急外来を受診。
- 36.7 °C、144/85 mmHg、RR 18 回/分、HR 67 回/分、SpO2 97% (RA)
- 採血：WBC 4600 / μ L、CRP 2.98 mg/dL
- 腹部：平坦、軟、右下腹部に圧痛あり、Tapping painなし。
- CT：上行結腸憩室周囲に脂肪織濃度上昇あり。Free airや膿瘍形成はなし。

急性憩室炎と診断され、アモキシシリン・クラブラン酸 (A/C) を3日分処方されて、内科の初診外来を受診。

考えたこと

- 憩室炎に対して抗菌薬は何日間投与するべき？
- **UpToDateによると条件を満たせば抗菌薬はなしでもいい・・・**
- これまで憩室炎には基本抗菌薬というPracticeをしてきたが、最近はエビデンスが揃ってきて抗菌薬フリーでもいいらしい。
- ただあまりしたことはないし、吟味する時間もなかったなので、今まで通り、計7日間となるようA/Cを処方した。
- その後合併症なく、治療を終えた。

EBM 5 steps

Step **1** **疑問の定式化**

Step **2** **情報の収集**

Step **3** **情報の批判的吟味**

Step **4** **患者への適用**

Step **5** **Step 1-4までの振り返り**

疑問の定式化

- 軽症の憩室炎に対して
本当に抗菌薬は不要なのか？

EBM 5 steps

Step **1** 疑問の定式化

Step **2** 情報の収集

Step **3** 情報の批判的吟味

Step **4** 患者への適用

Step **5** Step 1-4までの振り返り

ClinicalTrials.gov

- 現在進行形で行われている臨床研究を含めてこれまでの臨床研究が登録されているサイト。

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website. At the top, there is a navigation bar with the NIH logo and the text "U.S. National Library of Medicine". Below this is the "ClinicalTrials.gov" logo. To the right of the logo are several menu items: "Find Studies", "About Studies", "Submit Studies", "Resources", "About Site", and "PRS Login".

A blue banner below the navigation bar contains the text: "ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world."

On the left side, there is a section titled "Explore 417,706 research studies in all 50 states and in 220 countries." Below this title is a button that says "See listed clinical studies related to the coronavirus disease (COVID-19)".

Below the button, there is a paragraph: "ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine." This is followed by an "IMPORTANT" notice: "Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our disclaimer for details." Below this is another paragraph: "Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the risks and potential benefits."

On the right side, there is a search interface titled "Find a study (all fields optional)". It includes a "Status" section with two radio buttons: "Recruiting and not yet recruiting studies" (unselected) and "All studies" (selected). Below this is a "Condition or disease" section with a text input field containing "diverticulitis antibiotics" and a clear button "X". This is followed by an "Other terms" section with a text input field and a clear button "X". Finally, there is a "Country" section with a dropdown menu and a clear button "X". At the bottom of the search interface are two buttons: "Search" and "Advanced Search".

ClinicalTrials.gov

- 「diverticulitis antibiotics」で調べると
終了した研究が4件、現在進行形の研究が1件だった。
- 終了した研究4件は
 1. 入院患者に対して抗菌薬点滴 vs 抗菌薬内服
→ 7日後の退院率で有意差なし
 2. 入院患者で抗菌薬点滴 vs 外来患者で抗菌薬内服
→ 30日の症状改善について有意差なし
 3. (結果がよくわからない研究)
 4. 今回の取り扱う研究

日本の大腸憩室症ガイドライン 2017

CQ 28-2 膿瘍・穿孔を伴わない大腸憩室炎に、抗菌薬は有効か？

ステート
メント

膿瘍・穿孔を伴わない大腸憩室炎に抗菌薬は不要とする報告はあるが、日本人のデータはなく不明であり、現状では抗菌薬投与は許容される。

エビデンスの質

C

推奨の強さ

実施することを提案する

合意率

100%

- 軽症憩室炎に対する抗菌薬投与は許容

American Society of Colon and Rectal Surgeons

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Left-Sided Colonic Diverticulitis

Jason Hall, M.D., M.P.H.¹ • Karin Hardiman, M.D., Ph.D.² • Sang Lee, M.D.³
Amy Lightner, M.D.⁴ • Luca Stocchi, M.D.⁵ • Ian M. Paquette, M.D.⁶
Scott R. Steele, M.D., M.B.A.⁴ • Daniel L. Feingold, M.D.⁷ • Prepared on behalf of
the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and
Rectal Surgeons

1. Selected patients with uncomplicated diverticulitis can be treated without antibiotics. Grade of Recommendation: Strong recommendation based on high-quality evidence, 1A.

- 一定条件を満たした非複雑性左結腸憩室炎に対して抗菌薬は投与しなくて良い。（強い推奨、強いエビデンス）

ACP ガイドライン 2022

Annals of Internal Medicine

REVIEW

Diagnostic Imaging and Medical Management of Acute Left-Sided Colonic Diverticulitis

A Systematic Review

Ethan M. Balk, MD, MPH; Gaelen P. Adam, MLIS, MPH; Monika Reddy Bhuma, BDS, MPH; Kristin J. Konnyu, PhD; Ian J. Saldanha, MBBS, MPH, PhD; Michael D. Beland, MD; and Nishit Shah, MD

- 非複雑性左結腸憩室炎の入院管理と外来管理を比較した場合、死亡率や治療失敗率、緊急手術率、予定手術率、QOL、再発率で有意差はない。
- 非複雑性左結腸憩室炎に対する抗菌薬フリーの管理はほとんどの患者では安全かもしれない。

UpToDate

Initial outpatient care

No oral antibiotics — Antibiotics used to be the cornerstone of diverticulitis treatment. However, such practice was largely based upon retrospective studies and clinical experience rather than high-quality evidence [16,17]. In an open-label randomized trial (DINAMO) of 480 patients with imaging-confirmed uncomplicated diverticulitis whose symptoms were adequately controlled in the emergency department, outpatient treatment with or without amoxicillin-clavulanic acid resulted in similarly low rates of unscheduled return visits (6.7 versus 7 percent) or hospitalization (6 versus 3 percent) [14].

The exclusion criteria used in the DINAMO trial were almost identical to the criteria used above to determine need for inpatient treatment. Thus, we suggest that patients with uncomplicated diverticulitis but without the characteristics suggestive of either severe disease or serious comorbidities can be managed initially with pain control and a liquid diet but without antibiotics [14]. However, patients who meet criteria for inpatient care may not always get admitted to the hospital, and some patients may be frail yet not meet criteria for inpatient care. Thus, clinicians may reasonably choose to use antibiotics for outpatients who they are concerned may be at higher risk for poor outcomes, such as those who have major medical comorbidities, have immunocompromising conditions, or show signs of systemic disturbance. If oral antibiotics are used in this setting, potential regimens are the same as those given for individuals after discharge. (See '[Criteria for discharge](#)' below.)

- 「DINAMO研究」をもとに抗菌薬投与は条件を満たせば不要としている。

**UpToDateやACPガイドラインで
参考となっていた文献が
今回の文献**

RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Efficacy and Safety of Nonantibiotic Outpatient Treatment in Mild Acute Diverticulitis (DINAMO-study)

A Multicentre, Randomised, Open-label, Noninferiority Trial

Laura Mora-López, PhD, Neus Ruiz-Edo, MD,* Oscar Estrada-Ferrer, MD,†
Maria Luisa Piñana-Campón, MD,‡ Meritxell Labró-Ciurans, PhD,§ Jordi Escuder-Perez, MD,¶
Ricard Sales-Mallafre, MD,|| Pere Rebas-Cladera, PhD,* Salvador Navarro-Soto, PhD,* and
Xavier Serra-Aracil, PhD*✉, for the DINAMO-study Group*

Ann Surg. 2021;274(5):e435-e442.

2021/11/1 発表

EBM 5 steps

Step **1** 疑問の定式化

Step **2** 情報の収集

Step **3** 情報の批判的吟味

Step **4** 患者への適用

Step **5** Step 1-4までの振り返り

Noninferiority trialの大前提

- これから証明しようとしている新規治療法が既存の治療（reference treatment）と比較して、**治療効果以外でメリット**がある。
- でなければわざわざわざわざ非劣性を示す必要がない!
- 例：「コストが低い」、「侵襲性が少ない」、「副作用が少ない」、「容易である」等。

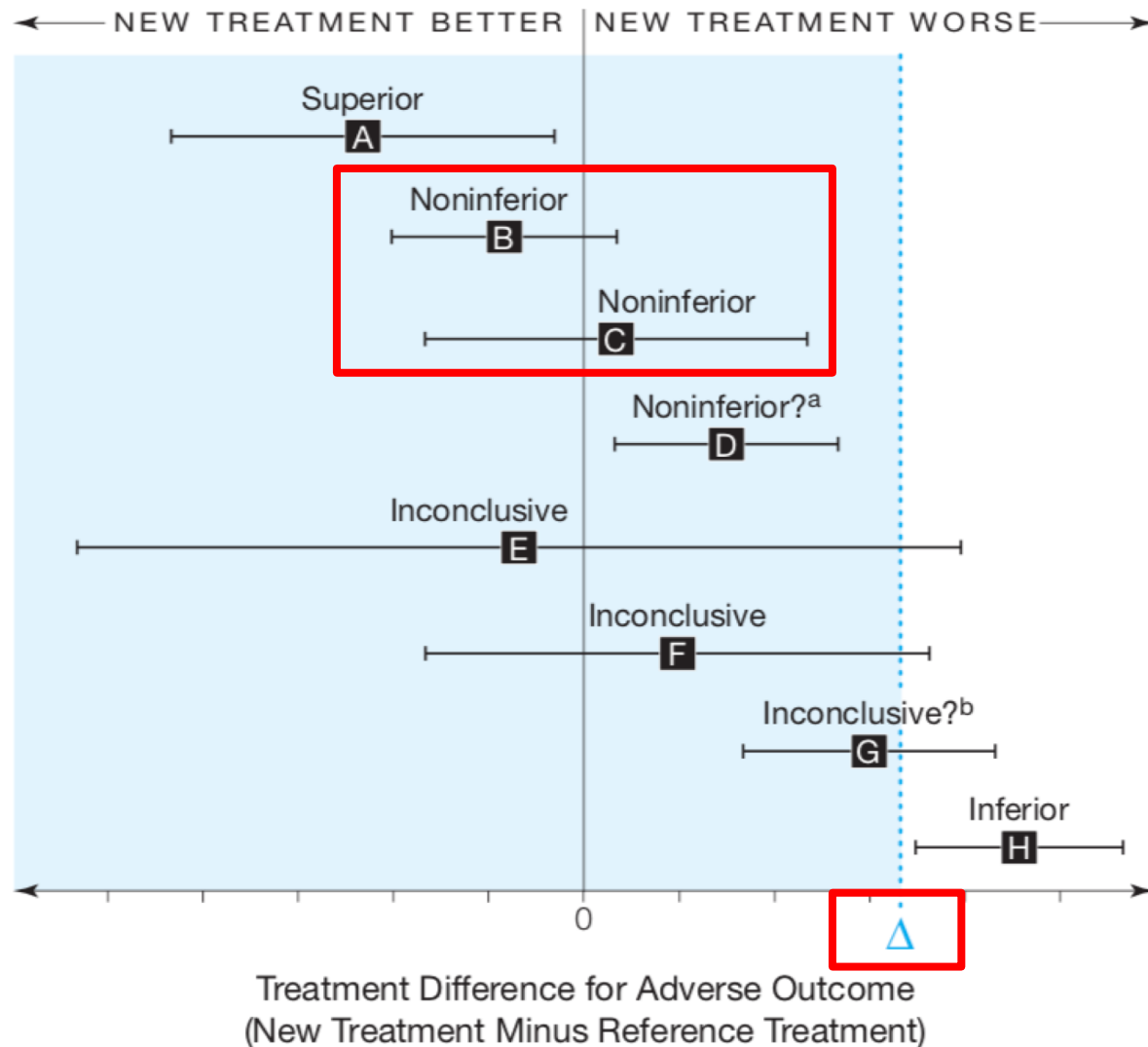
例

- MERINO試験
 - CTRX耐性のE.coliやK.pneumoniaに対して
PIPC/TAZがMEPMと比較して非劣性であることを
証明しようとした論文。
 - PIPC/TAZはMEPMより多少効果が劣るかもしれないが、
カルバペネム耐性菌の出現により、
カルバペネムを温存するためにも意義があるため、
非劣性試験を行ったことは妥当。

Noninferiority trialとは？

- 現存する多くのrandomized controlled trial（RCT）は「Superiority」、ある治療の優位性をみる研究である。
 - 例：AはBよりも優れている。
- 「Equivalence」とは許容できる範囲内で新規治療群は既存治療群と同等の効果であるという意味。
- **「Noninferiority」**とは許容できる範囲内で新規治療群は既存治療群よりも**悪くはない**という意味。
 - ”A noninferiority trial seeks to determine whether a new treatment is not worse than a reference treatment by more than an acceptable amount.”
 - 例：AはBと比較して劣らない。

“Margin”



新規治療群の信頼区間下限値が Margin “ Δ ” に収まれば非劣性と言える。

このMarginがどのように決定されたのかを吟味することが非常に重要。

Marginの設定方法

M1

M2

Marginの設定方法

- "Fixed-margin methods"（固定マージン法）がFDAで推奨されている。
- 既存治療 vs プラセボのRCTで過去に示された結果の **absolute risk difference**もしくは**relative risk ratio**をもとに算出。
- M1：効果推定値の下限值（信頼区間を使う）
- M2：M1の15～50%
 - **このM2が研究で使われるマージンとなる。**
 - 15～50%の値は"**fraction of M1**"と言われ、研究内容によって様々。
 - 例えば心疾患関連のOutcomeであれば効果は小さい傾向にあるので「50%」でよいが、抗菌薬関連のOutcomeはプラセボと比較して効果は大きいと考えられるので「15%」とマージン設定は厳しくする。

Fraction of M1とは？

Fraction of M1 = $1 - \text{保持率}$

- 保持率 (Preserved effects)

新規治療の効果として、最低でも既存治療効果の50%担保できれば良い。

→ 保持率は50%となる。

- この場合Fraction of M1は、「 $1 - 0.5 = 0.5$ 」で50%

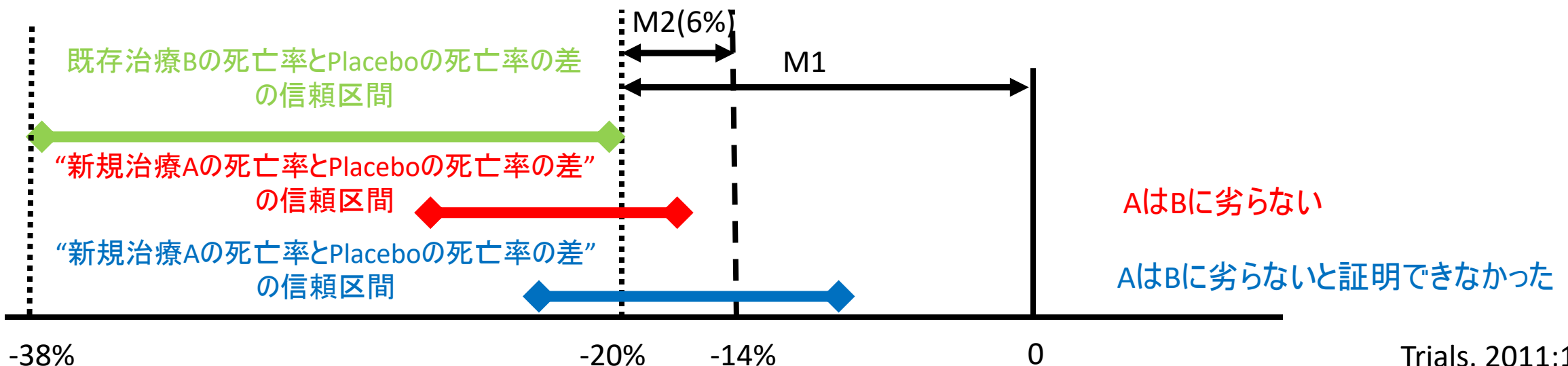
新規治療の効果として、最低でも既存治療効果の90%は担保しておきたい。

→ 保持率は90%となる。

- この場合Fraction of M1は「 $1 - 0.9 = 0.1$ 」で10%

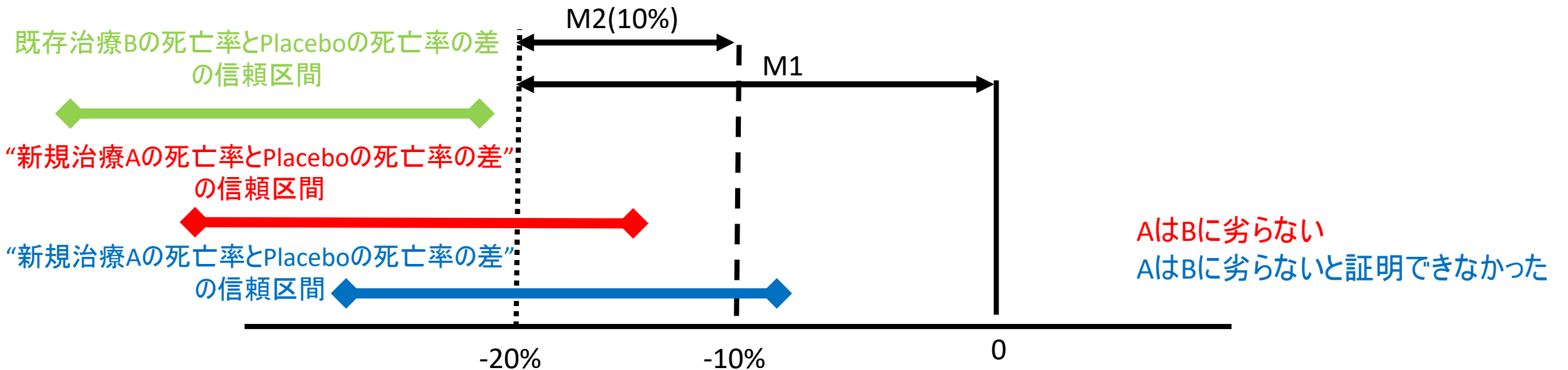
例： Absolute risk differenceを用いてマージンを設定した非劣性試験の場合

- 過去6つの既存治療B vs プラセボの試験から算出し、既存治療Bの死亡率はプラセボと比較して-28% (95%CI -38, -20) だった。
- M1 (効果推定値の下限值) = 20%
- 新規治療Aの効果が多少劣ったとしても既存治療の70%は保っておきたい！ → Fraction of M1は30%
- $M2 = M1 \times (1 - \text{保持率}) = 20\% \times (1 - 0.7) = 6\%$ ← マージン
- 新規治療Aと既存治療Bの死亡率のabsolute risk differenceが6%までなら非劣性とする
- 新規治療Aは既存治療Bの死亡率よりも最大で6%高くても良い。新規治療Aは副作用が少なく安いでこのマージンは許容できるし、このくらいならば既存治療Bよりも劣らないと言える。



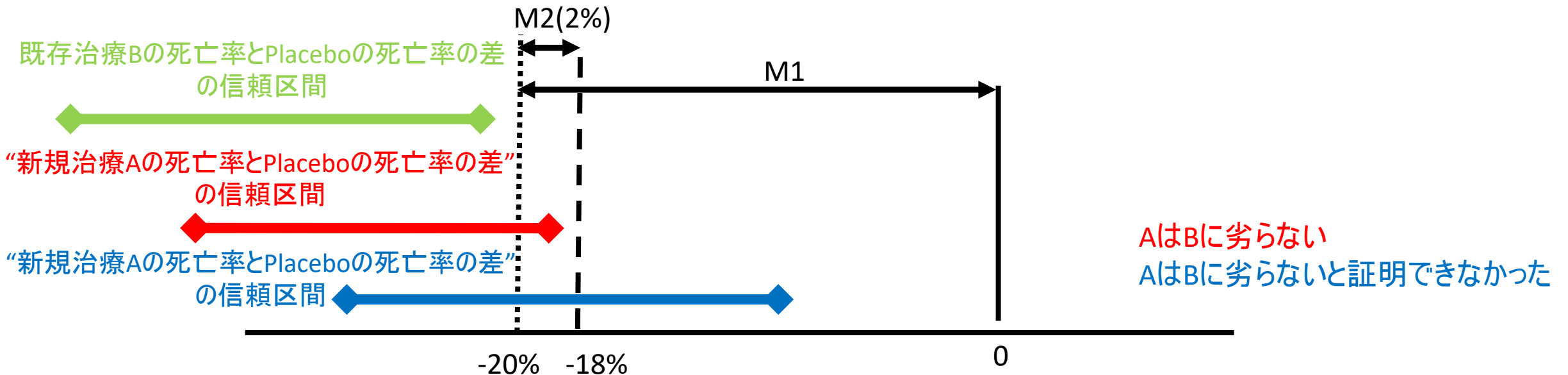
保持率を50%とするならば

- M1 (効果推定値の下限值) = 20%
- 新規治療Aの効果が多少劣ったとしても既存治療の50%は保っておきたい! → Fraction of M1は50%
- $M2 = M1 \times (1 - \text{保持率}) = 20\% \times (1 - 0.5) = 10\%$ ← マージン
- 新規治療Aと既存治療Bの死亡率のabsolute risk differenceが10%までなら非劣性とする
- 新規治療Aは既存治療Bの死亡率よりも最大で10%高くても良い。新規治療Aは副作用が少なく安いのでこのマージンは許容できるし、このくらいならば既存治療Bよりも劣らないと言える。



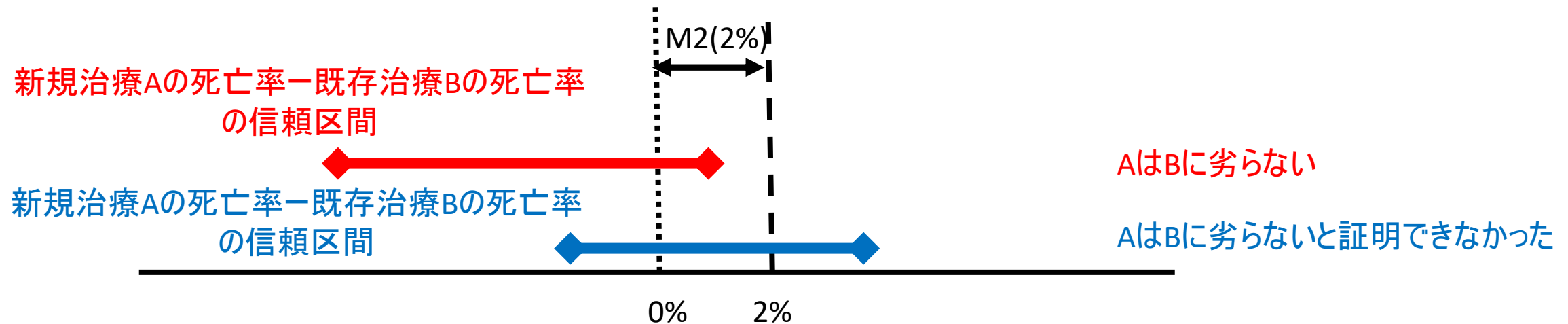
保持率を90%とするならば

- M1 (効果推定値の下限值) = 20%
- 新規治療Aの効果が多少劣ったとしても既存治療の90%は保っておきたい! → Fraction of M1は10%
- $M2 = M1 \times (1 - \text{保持率}) = 20\% \times (1 - 0.9) = 2\%$ ← マージン
- 新規治療Aと既存治療Bの死亡率のabsolute risk differenceが2%までなら非劣性とする
- 新規治療Aは既存治療Bの死亡率よりも最大で2%高くても良い。新規治療Aは副作用が少なく安いのでこのマージンは許容できるし、このくらいならば既存治療Bよりも劣らないと言える。



実際のnoninferiority研究における表記

- 結果は新規治療Aと既存治療BのAbsolute risk difference 「A-B」で表記されるので下記のような表で示される。

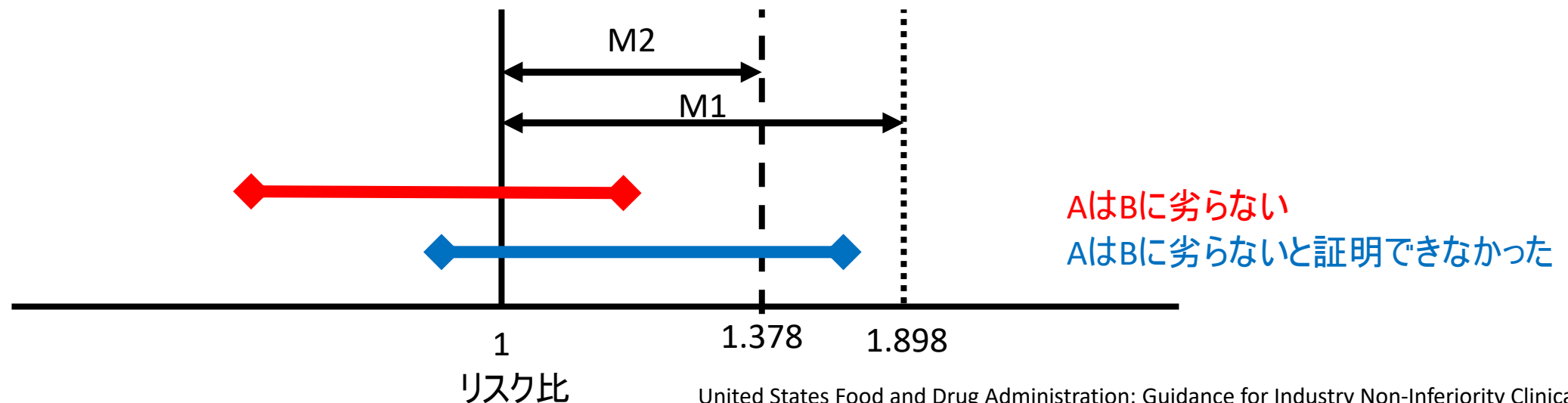


- 赤線：Aの死亡率はBの死亡率より最大2%を超えることはないので、AはBに劣らないと言えた。
- 青線：Aの死亡率がBの死亡率より最大2%を超えてしまうこともあるので、AはBに劣らないと証明できなかった。

例：Relative risk ratioを用いて

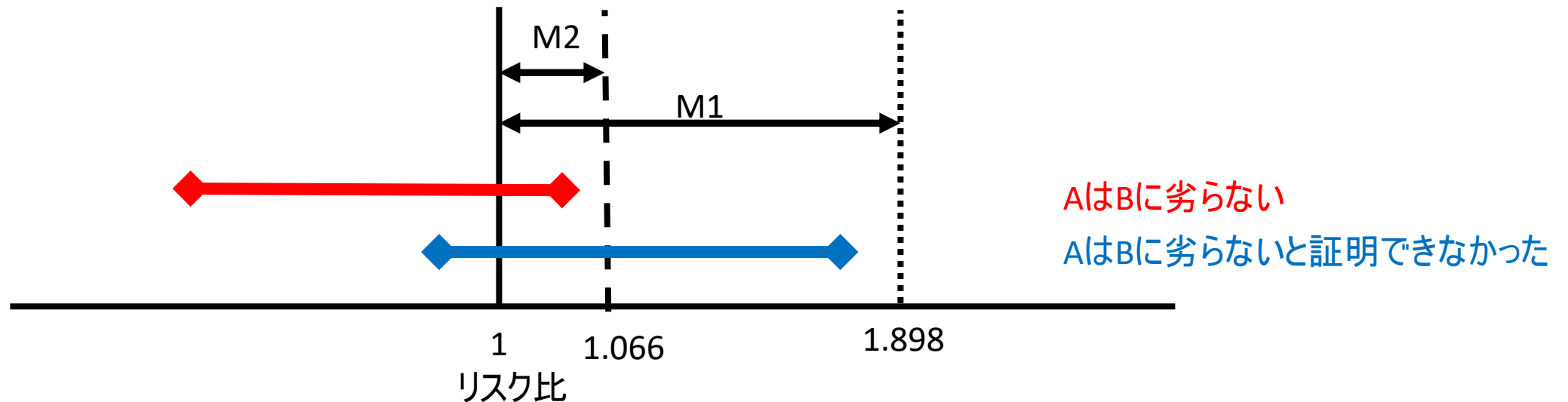
マージンを設定した非劣性試験の場合（ややこしい計算あり）

- 過去6つの既存治療B vs プラセボの試験から算出し、既存治療Bはプラセボと比較してイベント発生率の relative risk ratioは0.361（95%CI 0.248, 0.527）だった。
- M1（効果推定値の下限值） = $1/0.527=1.898$ （i.e. プラセボイベント発生率/既存治療イベント発生率）
- 新規治療Aの効果が多少劣ったとしても既存治療の50%は保っておきたい！ → Fraction of M1は50%
- M2 = $M1^{(1-\text{保持率})} = 1.898^{(1-0.5)} = 1.378$ ← マージン
- 新規治療Aの既存治療Bに対するイベント発生率のrelative risk ratioが1.378までなら非劣性とする。



保持率を90%とするならば

- $M1$ (効果推定値の下限值) = $1/0.527=1.898$
- 新規治療Aの効果が多少劣ったとしても既存治療の90%は保っておきたい! → Fraction of M1は10%
- $M2 = M1^{(1-\text{保持率})} = 1.898^{(1-0.9)} = 1.066$ ← マージン
- 新規治療Aの既存治療Bに対するイベント発生率のrelative risk ratioが1.066までなら非劣性とする



Absolute risk difference vs relative risk ratio (差 vs 比)

Study number	Control rate	Placebo rate	Absolute risk difference	Relative risk ratio
Study 1	15%	20%	5%	0.75
Study 2	30%	40%	10%	0.75
Study 3	45%	60%	15%	0.75
Study 4	60%	80%	20%	0.75

- 非劣性試験のマーヅンを決めるには、一定の値を用いる必要がある。
- 上記だと、absolute risk differenceはムラがありマーヅン設定には適さない。relative risk ratioであれば一貫して0.75なのでM1として適している。保持率（どのくらい効果を担保したいか）を考えて、relative risk ratioからM1、M2（マーヅン）を決めていく。

Margin設定のまとめ

Absolute risk difference

$$M2 = M1 \times (1 - \text{保持率})$$

Relative risk ratio

$$M2 = M1 \times (1 - \text{保持率})$$

マージンの重要性

1. マージンの大きさによって必要症例数は変わる。
 - マージンが大きければ必要症例数は少なくて済む。
 - マージンが小さければ必要症例数は増える。
 2. マージンが大きすぎると
 - 非劣性だった場合、本当にそれが許容できる範囲なのか。
 3. マージンが小さすぎると
 - 非劣性が否定された場合、本当に非劣性ではなかったのか。
- ということを吟味しなければいけない。

Noninferiority trialの現状

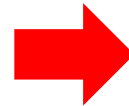
- あるレビューでは1990年から2000年の間で332件のnoninferiority trial、 equivalence trialのうち、わずか20%しか適切なマージンを示すことができていない。

Noninferiority trialの批判的吟味

- Noninferiority trialでは一般的なSuperiority trialの確認項目に加えて、何点か追加で確認しなければならない項目がある。
- CONSORT声明（国際的に定められた臨床試験報告に関する統合基準）をもとにチェックリストを作成した。

一般的なRCT（Superiority）の批判的吟味

1. 論文のPICOは何か？
2. ランダム割り付けされているか？
3. Blinding（盲検化）されているか？
4. Baselineは同等か？
5. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？
 - 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
6. 症例数は十分か？
7. 結果の評価



Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？PP解析か？結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

一般的なRCT(Superiority trial)の批判的吟味

1. 論文のPICOは何か？
2. ランダム割り付けされているか？
3. Blinding（盲検化）されているか？
4. Baselineは同等か？
5. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？
 - 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
6. 症例数は十分か？
7. 結果の評価

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？PP解析か？結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

EBM 5 steps

Step **1** 疑問の定式化

Step **2** 情報の収集

Step **3** 情報の批判的吟味

Step **4** 患者への適用

Step **5** Step 1-4までの振り返り

Noninferiority trialの批判的吟味

1. **既存治療はそもそも確立しているか？**
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

既存治療はそもそも確立しているか？

憩室炎に対する抗菌薬加療は明確なエビデンスはないが、一般的なプラクティスとしてこれまで行われてきた。

→**確立していると言える。**

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. **Noninferiority trialを行うのに適した研究か？**
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

Noninferiority trialを行うのに適した研究か？

Introductionに記載あり

- 入院した非複雑性憩室炎に対して抗菌薬フリーでも回復速度や合併症、再発率、手術率は抗菌薬投与群と比較して有意差はないことがわかっている。
- 外来での抗菌薬内服群と入院での抗菌薬投与群を比較して安全性と効果に有意差はないこともわかっている。
- 抗菌薬フリーならば外来管理で良いし、医療費も抑えることができるし、そもそも合併症率も低いので、仮に抗菌薬投与群と比較して多少劣ったとしてもこの試験を行う意義はある。

→**Noninferiority trialを行うのに適した研究である。**

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

論文のPICOは何か？

P	18歳以上80歳以下の非複雑性憩室炎の外来患者
I	イブプロフェン600mg 1日3回 7日間 or アセトアミノフェン 1000mg 1日3回 7日間
C	アモキシシリン・クラブラン酸 875/125mg 1日3回 7日間 +上記と同様のNSAIDsによる対症療法
O	Primary : 入院率 Secondary : 救急外来再診率、疼痛コントロール、回復率、合併症

主なExclusion

- modified Neff grade \geq I
- 免疫不全者
- SIRS
- VAS(疼痛) \geq 5

非複雑性憩室炎の定義 : modified Neff score grade 0

多施設RCT (スペインのカタルーニャ州、15の急性二次・三次病院)

スポンサーはなし。

Modified Neff score

- **Stage 0 : 非複雑性憩室炎（憩室壁肥厚と周囲の脂肪織濃度上昇）**
- Stage 1 : 限局型進行性憩室炎
 - 1a : 限局性にpneumoperitoneumを認める
 - 1b : <4cmの膿瘍
- Stage 2 : 複雑性憩室炎（>4cmの膿瘍）
- Stage 3 : 複雑性憩室炎（憩室から離れた場所に腹腔内膿瘍形成）
- Stage 4 : 上記合併症に加えて広範なpneumoperitoneum と腹水

Inclusion criteria

- 直近3ヶ月以内の憩室炎発症歴なし
- 直近2週間以内の抗菌薬暴露歴なし
- 以下の重大な合併症がない。
 - 糖尿病 + 糖尿病性合併症（網膜/神経/腎症）
 - 直近3ヶ月以内の心疾患による救急外来受診歴
 - Child Pugh B以上の非代償性慢性肝疾患
 - 末期腎不全
 - 免疫不全者（AIDS、悪性腫瘍、長期ステロイド使用、免疫抑制薬使用、移植、脾摘後、先天性免疫不全）
- 免疫正常者である。
- 認知機能が正常である。
- 適切な家族のサポートがある。
- 救急外来で適切に症状緩和できている。
 - Visual analogue scale < 5
- 次のうち1項目までは許容する。
 - 体温 ≥ 38 度, < 36 度
 - 白血球数 > 12000 / μ L、 < 4000 / μ L
 - 脈拍数 > 90 回/分、呼吸回数 > 20 回/分
 - CRP > 15 mg/dL

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？PP解析か？結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

PICOの設定は妥当か？

- **Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？**
 - 論文内に直接の記載はなし。
 - マージン設定で引用した論文を確認するとSIRSのうち1項目でも該当すれば除外されていたが今回の非劣性試験ではSIRS 1項目まではinclusionされている。
→むしろ今回の非劣性試験ではもう少しPatientの対象が広がっている。
- **Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？**
 - 論文内に直接の記載はなし。
 - マージン設定で引用した論文を確認すると非複雑性憩室炎に対してはアモキシシリン・クラブラン酸の点滴を受診時に使用し、その後はアモキシシリン・クラブラン酸内服を10日間継続した。
→十分類似している。
- **Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？**
 - 論文内に直接の記載はなし。
 - マージン設定で引用した論文を確認すると同じく入院率をPrimary outcomeとしている。
→同等である。

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

ランダム割り付けされているか？

対症療法群、抗菌薬投与群に1：1にランダム割り付け（方法は不明）

Blinding（盲検化）されているか？

医師、患者ともにBlindingされていない。

Open-label試験である。

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. **Baselineは同等か？**
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

Baselineは同等か？

TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients According to Study Group

	ATB-Group (n = 238)	Non-ATB-Group (n = 242)	P
Age (yr) / Median (IQR)	57 / (19)	59 / (18)	0.13*
Gender (male: female)	120:118	104:138	0.12 [^]
Temperature (°C)/ Median (IQR)	36.3/(0.7)	36.4 / (0.8)	0.63 [†]
Respiratory rate (rpm)/Median (IQR)	21/(0)	21 / (1)	0.07*
Heart rate (bpm)/ Median (IQR)	80/(16)	80 / (15)	0.31*
CRP (mg/dL)/ Median (IQR)	4.4/(5.5)	5.1 / (6.5)	0.01*
Leucocytosis (U/ μ L) /Mean (SD)	10,691/(2979)	10,822 / (3,023)	0.63*
Pain (VAS)/Median (IQR)	5/(3)	4 / (2)	0.07*

Figures shown are averages except for gender.

ATB-Group indicates control arm; CRP, C-reactive protein; IQR, interquartile range; Non-ATB-Group, experimental arm; SD, standard deviation; VAS, visual analogue scale.

*Mann-Whitney *U* test.

[^]Fisher exact test.

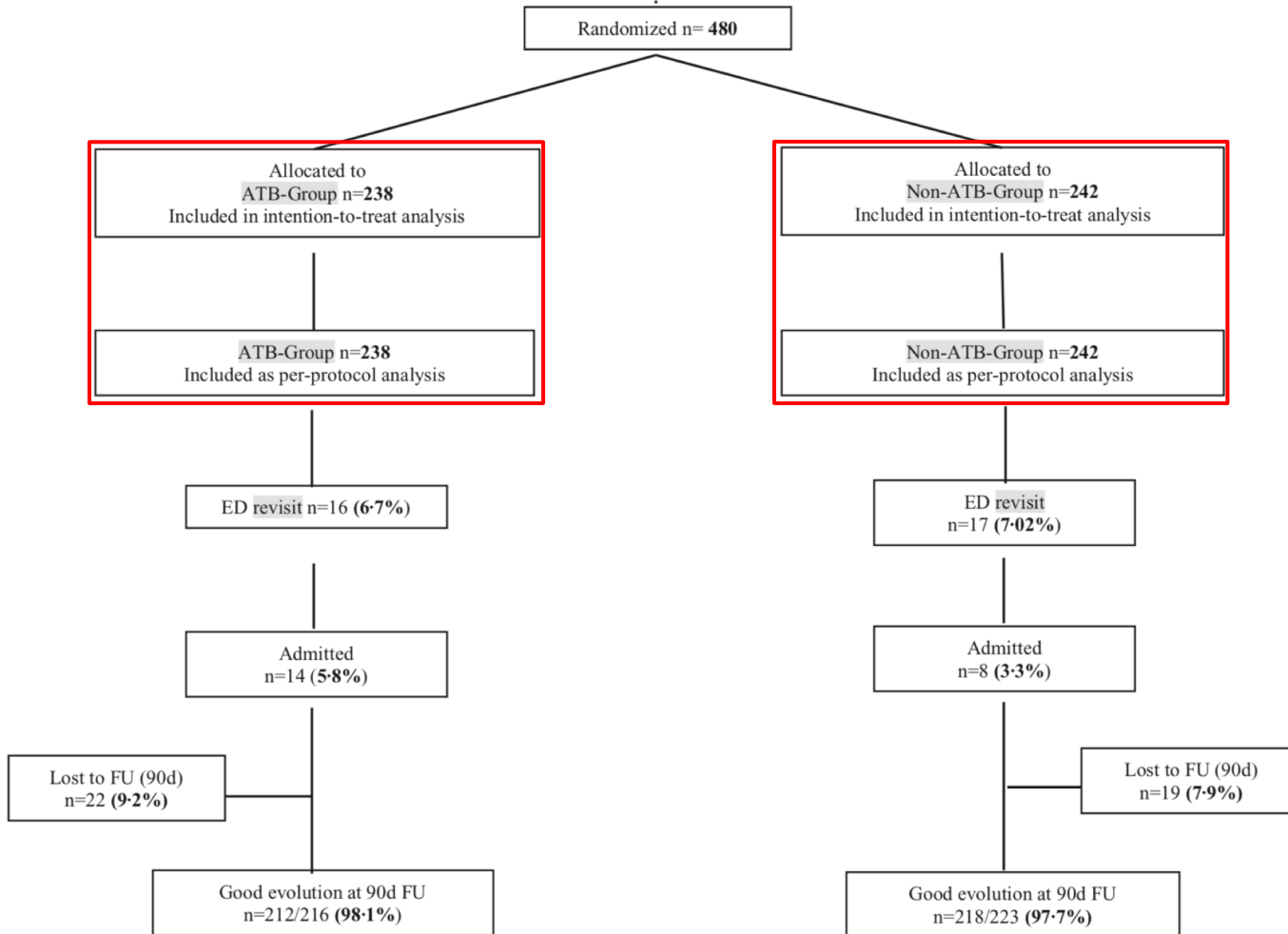
[†]T-Test.

- CRP以外はベースラインに差はない
 - 年齢中央値 57歳 vs 59歳、性別
 - 体温、呼吸回数、脈拍数、WBC数
 - 痛みの程度
- CRPで若干の差がある
 - 抗菌薬投与群 vs 非抗菌薬投与群 = 4.4 mg/dL vs 5.1mg/dL

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？PP解析か？結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

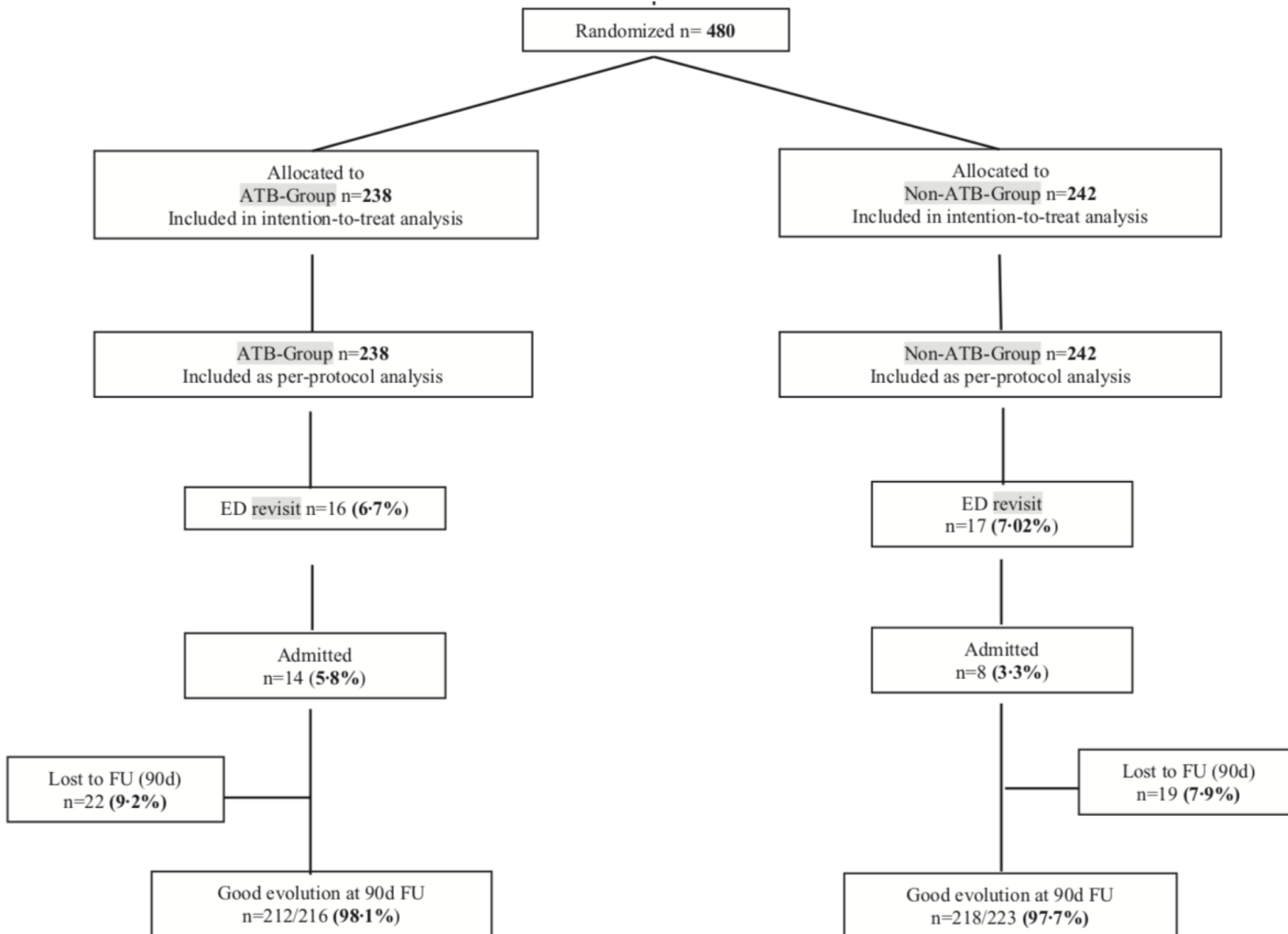
ITT解析か？ Per protocol解析か？ 両方か？



- ITT解析でもあり、Per protocol解析でもある。
- Noninferiority trialではITT解析で多数のプロトコール離脱者がいると逆に結果が非劣性に傾くのでPer protocol解析が好まれる。

90-days FU	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	p	CI 95% (ATB-Group (%) – Non-ATB-Group (%))
(A) Admission	14/238 (5.8%)	8/242 (3.3%)	0.19	2.58 (6.32 to -1.17)
(B) ED revisit	16/238 (6.7%)	17/242 (7%)	1	-0.3 (4.22 to -4.83)

結果に及ぼすほどの脱落はあるか？



- 結果に及ぼすほどの脱落はない
– $(216+223)/480=91\%$

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. **マージン設定は妥当か？**
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

マージン設定は妥当か？

- 観察研究をもとにしている。
- mNeff Stage 0とmNeff Stage I aの患者に対して抗菌薬加療を外来で行い、「入院率」が6%だった研究。

→ これをもとに今回はマージンとして7%まで許容としている。

① 本来ならば過去のRCTをもとにするべき

→ **今回は観察研究を参考にしておりエビデンスとして弱い。**

② 抗菌薬投与群と非抗菌薬投与群の入院率の差のマージンとして7%としている。

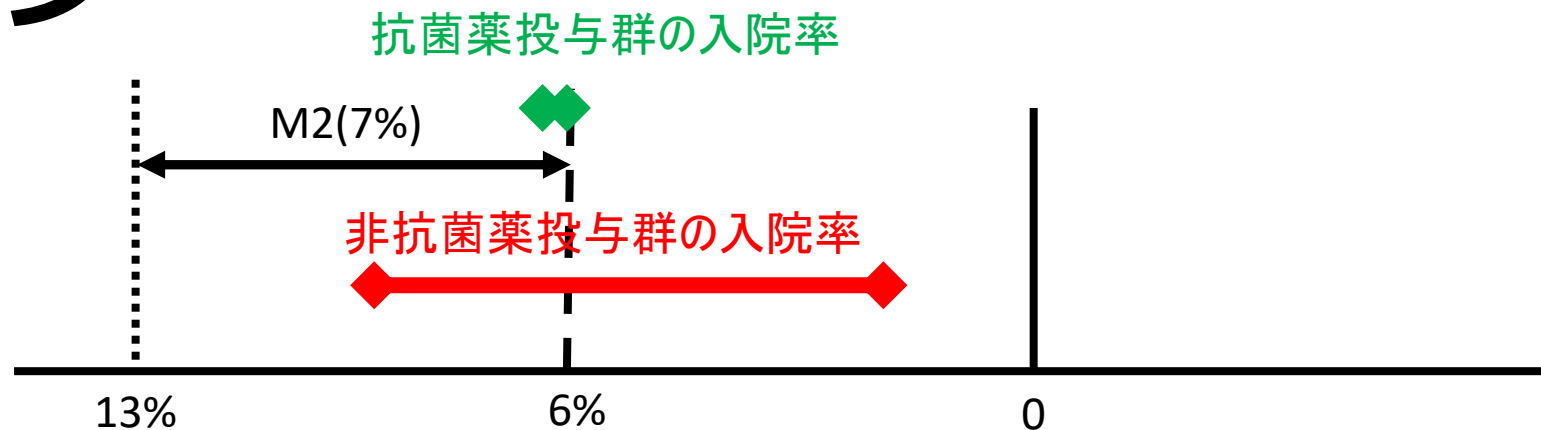
言い換えると、仮に非抗菌薬投与群が抗菌薬投与群よりも7%入院率が高くても許容するという意味。

さらに言い換えるとこの論文では非抗菌薬投与群では入院率が最大7%+7%=14%になってもいいと仮定しており、かなり大きなマージンをとったと言える。

→ **ここまで入院率が上がっても良いとしたエビデンスやコンセンサスの根拠はどこにもない。**

結論：マージン設定は妥当ではない。

イメージ



- 本編には「過去の観察研究を参考に、外来抗菌薬投与の治療成功率が93%と仮定し、入院率のマージンは7%にした」という記載がある。
- この観察研究は単純に外来抗菌薬治療の入院率が6%だったというシンプルな内容である。プラセボとの比較試験ではないし、信頼区間もない。
- 今回は抗菌薬投与群と非抗菌薬投与群の入院率の差のマージンとして7%としている。言い換えると、
「仮に非抗菌薬投与群が抗菌薬投与群よりも7%入院率が高くても許容する」という意味である。
- さらに言い換えるとこの論文では**非抗菌薬投与群では入院率が最大13%になってもいい**と仮定しており、**割と大きなマージンをとった**と言える。

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？PP解析か？結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. 結果の評価

症例数は十分か？

1. 治療成功率 93%に設定
2. 非劣性マージン 7%に設定
3. α エラー 0.025に設定（97.5%片側検定）
4. 検出力 80% に設定

→ 各群で230名必要

抗菌薬投与群238名、非抗菌薬投与群242名の患者が集まる

結果的に非劣勢を示すことができている。

→ 症例数は十分

Noninferiority trialの批判的吟味

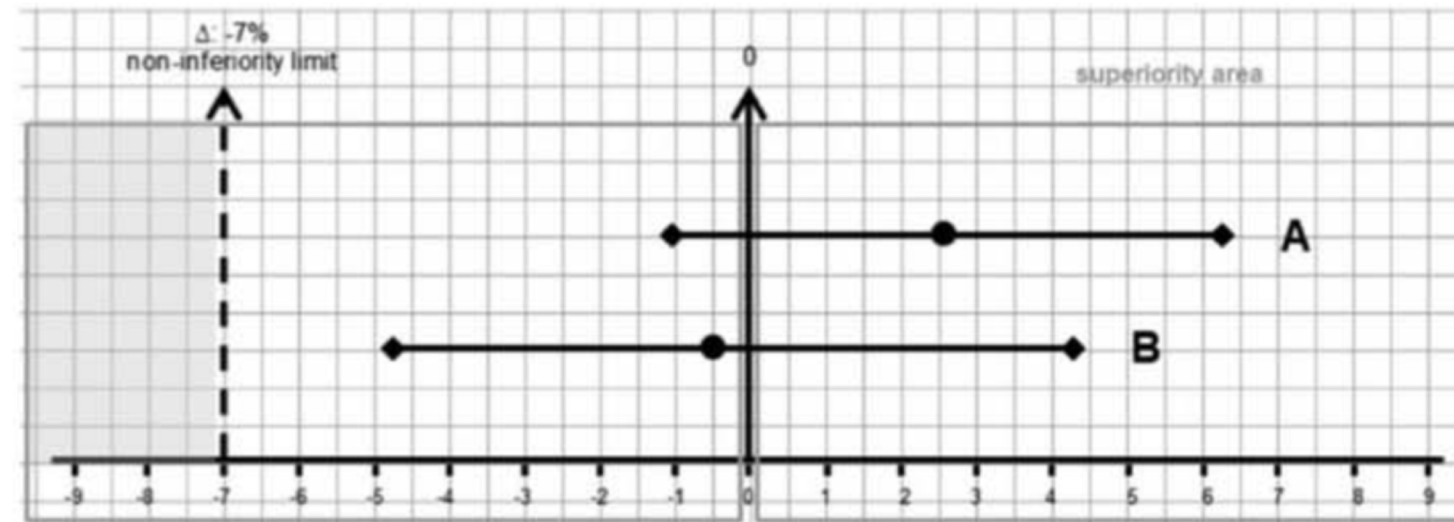
1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？
5. Blinding（盲検化）されているか？
6. Baselineは同等か？
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？
8. マージン設定は妥当か？
9. 症例数は十分か？
10. **結果の評価**

方法

- Day2、Day7、Day30、Day90で定期受診が組まれた。
- 臨床的に増悪 or 症状の改善が乏しい場合は救急外来に紹介された。
- または体温が38度以上 or 症状の改善が乏しい場合は患者自身の判断で救急外来を受診してもらった。
- 再診時は採血とCTが行われた。

結果の評価（入院率、救急外来再診率）

← 非劣性 (7%マージン) → ← 優位性 → フォロースアップ期間 90日



90-days FU	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	p	CI 95% (ATB-Group (%) – Non-ATB-Group (%))
(A) Admission	14/238 (5.8%)	8/242 (3.3%)	0.19	2.58 (6.32 to -1.17)
(B) ED revisit	16/238 (6.7%)	17/242 (7%)	1	-0.3 (4.22 to -4.83)

A) 入院率の差

抗菌薬投与群－非抗菌薬投与群

2.58%(95%CI **-1.17**, 6.32)

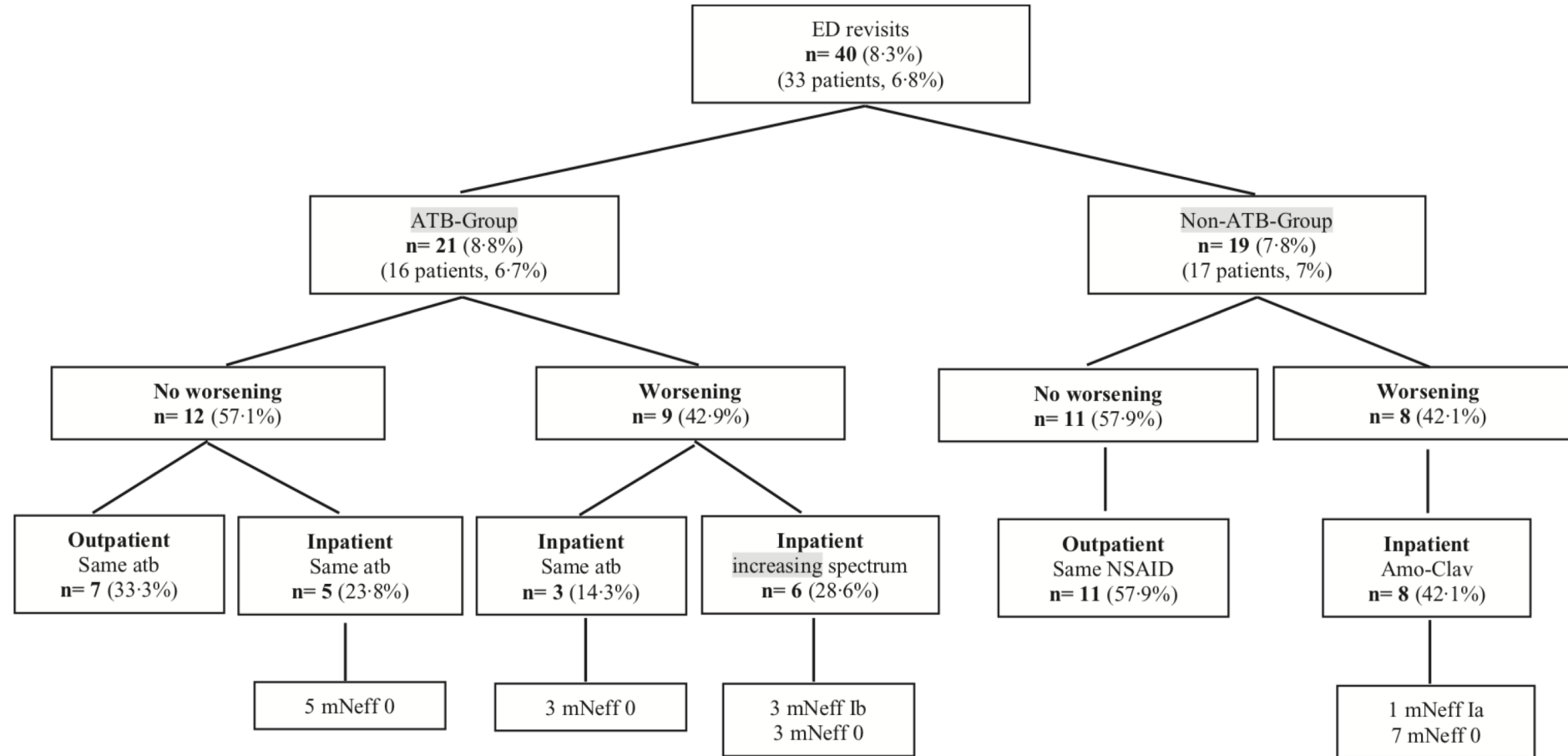
B) 救急外来再診率の差

抗菌薬投与群－非抗菌薬投与群

-0.3%(95%CI -4.83, 4.22)

**非抗菌薬投与群の入院率は抗菌薬投与群よりも最大で1.17%高い。
ただ、マージンは7%なので、非劣性と言える。**

救急外来再診患者の内訳



- 救急外来再診回数は40回、再診患者数は33人だった。
- 抗菌薬投与群：16人再診し、16人入院、3人はmNeff I bに増悪した。
- 非抗菌薬投与群：19人再診し、8人入院、1人はmNeff I aに増悪した。
- **緊急手術が必要となった例は両群とも0件だった。**

救急外来再診患者の特徴

TABLE 2. Characteristics of Patients who Revisited ED

	ATB-Group (%) 21 (52.5)	Non-ATB-Group (%) 19 (47.5)	95% CI (CA (%) – EA (%))	P
Days to revisit / Median (IQR)	17 / (43)	13 / (25)	..	0.98
T° ≥ 38°C	1 (4.8)	2 (10.5)	–5.8 (10.8 to 22.3)	0.6
CRP ≥ 15 mg/dl	4 (19)	0	19 (35.9 to 2.3)	0.1
Leucocytosis ≥ 12000/μL	8 (38.1)	7 (36.8)	1.25 (31.3 to –28.8)	1
Higher VAS*	16 (76.2)	11 (57.9)	18.3 (47 to –10.4)	0.31
Admitted to hospital	14 (66.6)	8 (42.1)	20.3 (58.8 to –0.11)	0.11
Medical treatment upgrade†	6 (28.6)	8 (42.1)	–13 (15.9 to –43)	0.51

Calculations are based on 21 revisits in **ATB-Group** and 19 revisits in **Non-ATB-Group**.

*Patients who had the same or more pain in the revisit to the ED compared with the initial ED evaluation.

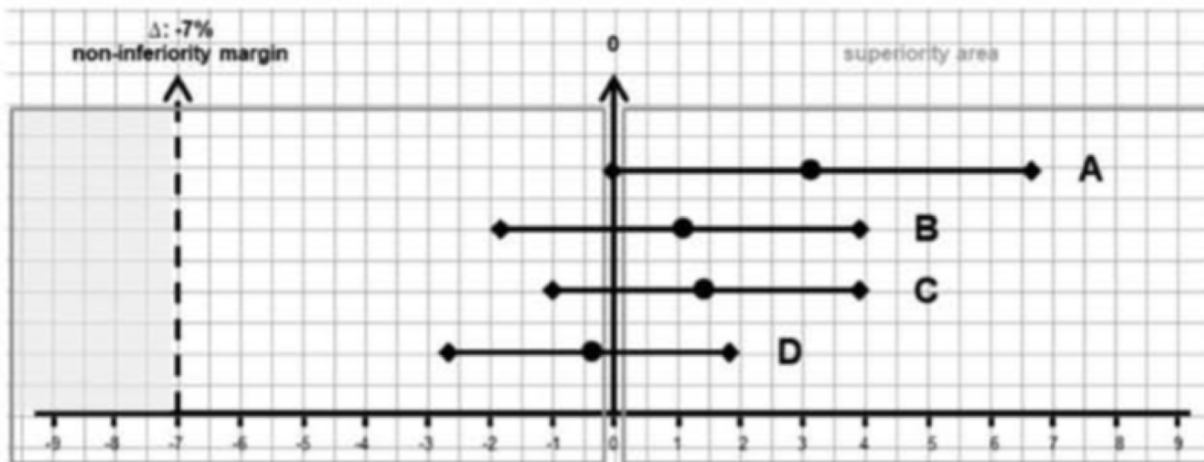
†Initiating antibiotic in **Non-ATB-Group** or widening spectrum of antibiotic in **ATB-Group**.

ATB-Group indicates control arm; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ED, emergency department; IQR, interquartile range; **Non-ATB-Group**, Experimental arm; T°, temperature; VAS, visual analogue scale.

- 両群で有意差はない

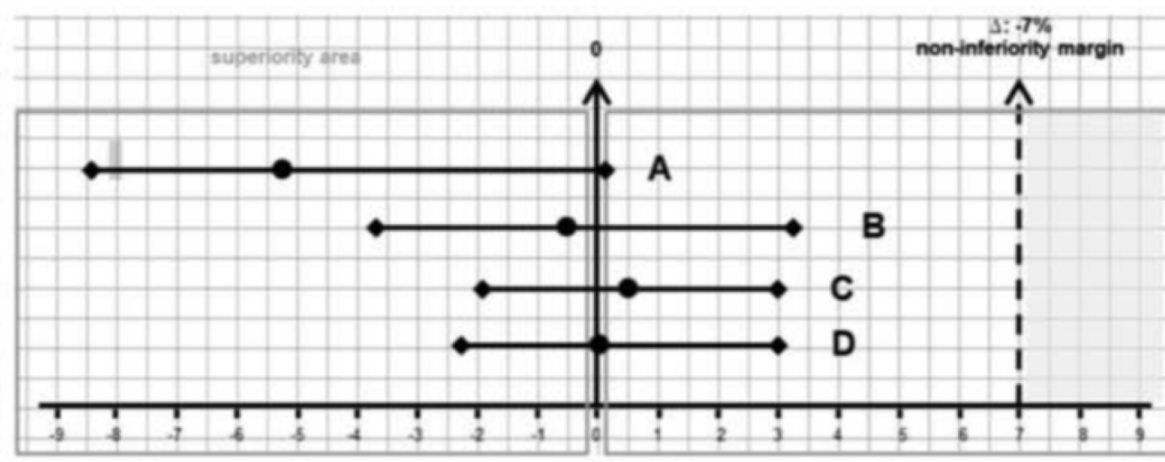
結果の評価（疼痛コントロール、回復率）

疼痛コントロール



	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	p	CI 95% (ATB-Group (%) - Non-ATB-Group (%))
(A) 2-days FU	13/230 (5.7%)	5/221 (2.3%)	0.09	3.39 (6.96 to -0.18)
(B) 7-days FU	6/208 (2.9)	4/219 (1.8%)	0.53	1.06 (3.9 to -1.8)
(C) 30-days FU	6/225 (2.7%)	3/224 (1.3%)	0.34	1.3 (3.9 to -1.3)
(D) 90-days FU	3/216 (1.4%)	4/223 (1.8%)	1	-0.4 (1.9 to -2.7)

回復率



N=480	FU-losses			Remaining cases		Good clinical evolution			
	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	p	ATB-Group	Non-ATB-Group	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	p	CI 95% (ATB-Group (%) - Non-ATB-Group (%))
(A) 2-days FU	8 (3.4%)	21 (8.7%)	0.02	230	221	221 (91.7%)	212 (95.9%)	0.79	-4.19 (0.22 to -8.6)
(B) 7-days FU	30 (12.6%)	23 (9.5%)	0.31	208	219	201 (96.6%)	212 (96.8%)	1	-0.17 (3.2 to -3.6)
(C) 30-days FU	13 (5.5%)	18 (7.4%)	0.46	225	224	220 (97.8%)	217 (96.9%)	0.58	0.9 (3.0 to -2.1)
(D) 90-days FU	22 (9.2%)	19 (7.9%)	0.63	216	223	212 (98.1%)	218 (97.7%)	1	0.4 (3.04 to -2.3)

- 疼痛コントロールに関しては非抗菌薬群は非劣性であり、両群で有意差もなかった。
- 「回復」とは「疼痛コントロール良好で食事摂取が可能、腹部触診で正常」のことを意味するが、回復率に関しても非抗菌薬群は非劣性であり、両群で有意差もなかった。

Limitation

- 盲検化されていない試験であり、その医療者が入院を決定することから観察/選択バイアスがかかっていた可能性がある。

Noninferiority trialの批判的吟味

1. 既存治療はそもそも確立しているか？
2. Noninferiority trialを行うのに適した研究か？ 適している
3. 論文のPICOは何か？
 - Pは既存治療（PICOのC）の効果を示した過去の試験のPと類似しているか？
 - Cの内容はその効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
 - Oの内容はCの効果を示した過去の試験と同等もしくは十分類似した内容か？
4. ランダム割り付けされているか？ ランダム割付
5. Blinding（盲検化）されているか？ 患者も医療者もBlindingされていない
6. Baselineは同等か？ 基本同等。CRPだけむしろ抗菌薬投与群で有意に低かった。
7. すべての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？ ITT解析かつPP解析。
 - ITT解析か？ PP解析か？ 結果に影響を及ぼすほどの脱落はあるか？ 結果に影響を及ぼす脱落なし。
8. マージン設定は妥当か？ 妥当ではない。
9. 症例数は十分か？ 十分である。
10. 結果の評価

PICOの設定は
過去の試験と類似

各群約240例。フォローアップ期間90日。
入院率の差：2.58%(95% CI -1.17, 6.32)
緊急手術となった例は一件もない。

私見①

- **マージンは根拠のない値であり、非劣性試験としてはエビデンスに乏しい試験だった。**
- ただ、どちらの群でも緊急手術となった例は一件もない。
- そして入院率の差の95%CIが「6.32~-1.17」だったことから、**抗菌薬を投与しなくても入院率は最大で1.17%上昇するだけで、ある程度安全とは言える。**

私見②

- 本当に非抗菌薬投与群の抗菌薬投与群に対する非劣性を示したいのであればマージンを7%から2%くらいにまで狭めないといけない。ただマージンを狭くすれば必要症例数は多くなり、もっと大規模試験が必要である。
- しかしその2%を証明するために、もう一回大規模試験を行うべきかと言われると、今回の研究で割と十分な結果が出たとも思える。
- Inclusion criteriaをしっかりと確認して非複雑性憩室炎ならば、外来にて抗菌薬フリーで管理しても良いかもしれない。

EBM 5 steps

Step **1** 疑問の定式化

Step **2** 情報の収集

Step **3** 情報の批判的吟味

Step **4** 患者への適用

Step **5** Step 1-4までの振り返り

患者への適用

1. 目の前の患者のPICOを確認
2. エビデンスはどのようなものか？
 1. 今回の論文
 2. 他の一次文献の結果（大きなRCT、メタアナリシスなど）
 3. ガイドラインの推奨
 4. 他の二次文献の推奨
3. 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？
4. 患者の意向と行動はどのようなものか？
5. 医療者の臨床経験はどのようなものか？
6. 目の前の患者に対してどうするか？

患者への適用

1. 目の前の患者のPICOを確認
2. エビデンスはどのようなものか？
 1. 今回の論文
 2. 他の一次文献の結果（大きなRCT、メタアナリシスなど）
 3. ガイドラインの推奨
 4. 他の二次文献の推奨
3. 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？
4. 患者の意向と行動はどのようなものか？
5. 医療者の臨床経験はどのようなものか？
6. 目の前の患者に対してどうするか？

今回の論文

- CT所見はmNeff grade 0
 - Inclusion criteriaは全て満たしている。
- 抗菌薬フリーで良いだろう

Inclusion criteria

直近3ヶ月以内の憩室炎発症歴なし ✓

直近2週間以内の抗菌薬暴露歴なし ✓

以下の重大な合併症がない。 ✓

糖尿病＋糖尿病性合併症(網膜/神経/腎症)

直近3ヶ月以内の心疾患による救急外来受診歴

Child Pugh B以上の非代償性慢性肝疾患

末期腎不全

免疫不全者(AIDS、悪性腫瘍、長期ステロイド使用、免疫抑制薬使用、移植、脾摘後、先天性免疫不全)

免疫正常者である。 ✓

認知機能が正常である。 ✓

適切な家族のサポートがある。 ✓

救急外来で適切に症状緩和できている。 ✓

Visual analogue scale <5

次のうち1項目までは許容する。 ✓

体温 ≥ 38 度, <36度

白血球数 >12000 / μ L、<4000 / μ L

脈拍数 >90 回/分、呼吸回数 >20 回/分

CRP >15 mg/dL

患者への適用

1. 目の前の患者のPICOを確認
2. エビデンスはどのようなものか？
 1. 今回の論文
 2. 他的一次文献の結果（大きなRCT、メタアナリシスなど）
 3. ガイドラインの推奨
 4. 他二次文献の推奨
3. 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？
4. 患者の意向と行動はどのようなものか？
5. 医療者の臨床経験はどのようなものか？
6. 目の前の患者に対してどうするか？

他のエビデンス

Br J Surg. 2012 Apr;99(4):532-9.

- 入院患者において抗菌薬投与群とPlacebo群で穿孔や膿瘍形成などの合併症リスクや1年以内の再発率、入院日数に有意差はなかった。

Br J Surg. 2017 Jan;104(1):52-61.

- 入院患者において抗菌薬投与群とPlacebo群で、回復時間、再発率、死亡率等に有意差はなかった。

Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Mar;19(3):503-510.e1.

- 入院患者において抗菌薬投与群とPlacebo群で、退院までの時間や合併症、再入院率に有意差はなかった。

左vs右結腸憩室炎

UpToDate®

Acute colonic diverticulitis: Medical management

Author: John H Pemberton, MD

Section Editors: Martin Weiser, MD, Krishnan Raghavendran, MD, FACS

Deputy Editor: Wenliang Chen, MD, PhD

- 欧米では左結腸憩室炎がほとんどで右側大腸憩室炎は1.5%のみ。
- 日本などアジア諸国では右結腸憩室炎が38-74%と多い。
- 右側の方が合併症率、死亡率、再発率が低い。

患者への適用

1. 目の前の患者のPICOを確認 全て満たす。

2. エビデンスはどのようなものか？

1. 今回の論文 エビデンスレベルは低いが、抗菌薬を投与しなくても安全そう
2. 他の一次文献の結果 他の研究では非抗菌薬投与群と抗菌薬投与群で有意差はなかった。
3. ガイドラインの推奨 日本では右結腸憩室炎が多く、
4. 他の二次文献の推奨 欧米で多い左結腸憩室炎より予後が良い可能性がある。

3. 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？

4. 患者の意向と行動はどのようなものか？

仕事をしており、できれば通院したくない
軽症であれば抗菌薬は投与しなくても
いいかもしれない。

5. 医療者の臨床経験はどのようなものか？

6. 目の前の患者に対してどうするか？

抗菌薬フリーで外来管理するエビデンスはまだ十分ある訳ではない。

しかし非常に軽症ならば、抗菌薬投与しないという選択肢はあってもいいかもしれない。

EBM 5 steps

Step **1** 疑問の定式化

Step **2** 情報の収集

Step **3** 情報の批判的吟味

Step **4** 患者への適用

Step **5** Step 1-4までの振り返り

ふりかえり

Step 1 疑問の定式化

- 非複雑性憩室炎に対して抗菌薬は本当に不要か？

Step 2 情報の収集

- ガイドラインやUpToDateによると抗菌薬投与は必須ではない。

Step 3 情報の批判的吟味

- **マージンの妥当性はないが**、条件を満たせば抗菌薬なしでもある程度安全は保てそう。

Step 4 患者への適応

- 他の文献と合わせて、炎症所見や症状が乏しいなど厳密な条件が整っていれば、抗菌薬なしでも非複雑性憩室炎は管理できそう。

謝辞

- 堀内正夫先生、松尾裕一郎先生、今回の投稿にあたり、お忙しい中ご指導いただき感謝申し上げます。