

小児科診療 UP-to-DATE

2014年2月12日放送

小児急性虫垂炎の新たな治療方針

東邦大学医療センター大森病院 小児外科
助教 柴田 祐充子

急性虫垂炎は小児の急性腹症のなかでも頻度の高い疾患で、近年診断方法や治療方針は大きく変化してきています。腹部超音波検査やCT スキャンといった画像診断の進歩により腫大虫垂が可視化され、診断能が向上するとともに虫垂炎の進行度の判定も可能となりました。一方で、新たな抗菌薬の開発や治療知見の集積により虫垂炎の治療方針に選択肢が生じつつあります。現在では急性虫垂炎は必ずしも緊急手術を要さないことが明らかにされ、また、膿瘍形成性虫垂炎に対しては抗菌薬治療で保存的に治療し、その後必要に応じて待機手術(Interval appendectomy=IA)が広く行われるようになってきました。また、成人領域で行われている非穿孔例に対する保存的治療、すなわち抗菌薬による治療も小児においても選択されるようになってきています。保存的治療に抗菌薬を使用しないというオプションもありますが、我々は確実性と治療期間の短縮を意図し抗菌薬による保存的治療を行っています。我々は非穿孔例への保存的治療のみならず穿孔例に対しても抗菌薬による保存的治療を行っているので、その実際と成績を提示し、保存的治療における抗菌薬選択、投与法につき述べたいと思います。

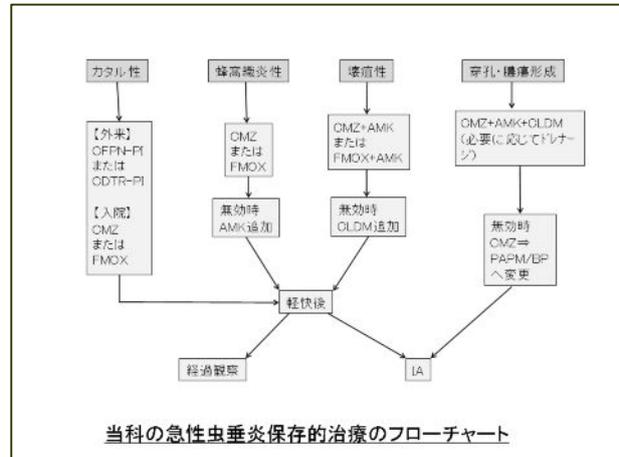
急性虫垂炎の診断は腹部理学的所見と腹部超音波、CT といった画像検査所見が基本で、これに血液検査所見を加味してなされます。画像検査は被爆の点から当科では腹部超音波を第一選択とし、短軸径で6mm以上を「腫大」と判断し、虫垂壁の層構造が明瞭なら「カタル性」、一部不明瞭であれば「蜂窩織炎性」、壁の菲薄化や層構造が失われれば「壊疽性」と診断しています。最近ではパワードップラー検査にて虫垂壁の血流を評価し、血流が低下した症例は「壊疽性」と判定しています。

続いて治療方針の決定です。当科では診断確定後、全身状態が不良でない症例では、本人及び保護者に保存的治療と手術療法につきそれぞれ利点・欠点を説明した上で決定していますが、最近では保存的治療を希望する頻度が増加しています。

まず、欧米でUncomplicated appendicitis、またはsimple appendicitisと称される、カタル性と蜂窩織炎性虫垂炎に関して述べます。カタル性では一部の症例をセフェム系(CFPN-PI など)の経口抗菌薬を処方の上外来経過観察適応としていますが、臨床症状が比較的強く入院加療とした症例は、禁食、輸液、セフメタゾール(CMZ)、フロモキシセフ(FMOX)などのセフェム系抗菌薬単剤を投与し、経口摂取再開後セフェム系(CFPN-PI など)の経口抗菌薬に変更します。

Complicated appendicitis の範疇の壊疽性ないし穿孔例では、汎発性腹膜炎が進行しておらず全身状態が保たれ、かつ緊急手術を要する合併症がない場合に適応とし、原則セフメタゾール (CMZ) とアミカシン (AMK) の 2 剤を使用し、経過によりクリンダマイシン (CLDM) の追加、あるいはセフメタゾール (CMZ) をカルバペネム系抗菌薬 (PAPM/BP) へ変更します。

腹腔膿瘍形成例は全身状態が不良でなければ待機手術を前提に保存的治療を行っています。初回投与の基本となる抗菌薬はセフメタゾール (CMZ)、アミカシン (AMK)、クリンダマイシン (CLDM) の 3 剤投与であり、経過によりセフメタゾール (CMZ) をカルバペネム系抗菌薬 (PAPM/BP) へ変更しました。膿瘍例のドレナージは治療への反応を経時的に評価し適応があれば行う方針としています。尚、抗菌薬の変更・追加は、36-48 時間を目途に臨床所見、検査所見を評価して行います。



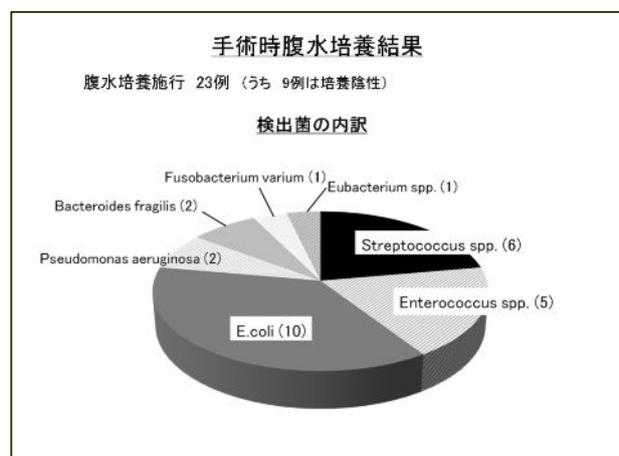
自験例での治療成績を述べます。

2007 年 4 月から 2012 年 5 月の過去 5 年 2 ヶ月間に我々が治療した 16 歳未満の小児急性虫垂炎症例は 195 人で、うち 80 人は初回診断時に手術され、残る 115 人が保存的に治療されました。保存的治療例のうち再燃した 13 人と待機手術を希望された 36 人が手術され、残る 66 人は経過観察中です。

腹部超音波が施行された保存的治療症例 112 例の超音波所見による進行度別の分類はカタル性 50 例、蜂窩織炎性 35 例、壊疽性 9 例、穿孔・膿瘍形成 10 例、虫垂腫大確認のみの進行度不明例 6 例、描出不良 2 例でしたが、このうち抗菌薬の変更・追加を要した症例はカタル性 0 例 (0%)、蜂窩織炎性 4 例 (11.4%)、壊疽性 2 例 (22.2%)、穿孔・膿瘍形成 3 例 (30%) でした。我々は様々な進行度の虫垂炎に対し保存的治療を行ってきましたが、全例において治療は奏功し途中で脱落し手術に移行した症例はありませんでした。

抗菌薬を用いて保存的治療を行う以上は、起炎菌の種類、特性などを考慮して薬剤を選択する必要があります。緊急手術で腹水培養が行われた 23 例のうち 14 例で検出された細菌は大腸菌 (*E. coli*)、レンサ球菌属 (*Streptococcus* spp.)、腸球菌属 (*Enterococcus* spp.)、バクテロイデス属 (*Bacteroides* spp.)、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) などで、これら検出菌は使用薬剤に感受性を有していました。

文献報告でも、小児、成人ともに検出菌は大腸菌、バクテロイデス属、緑膿菌、腸球菌属、レンサ球菌属、フソバクテリウム (*Fusobacterium*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella* spp.) などで、我々の検出菌種とほぼ一致していました。近年、薬剤耐性菌の増加が問題とされています。小児穿孔性虫垂炎における起炎菌と抗菌薬の感受性に経年的な変化はなく、従来使用されてきた抗菌薬の変更は必要はないという報告もありますが、特殊な耐性菌による虫垂炎の報告もあり、壊疽性以上で手術時に明らかに腹水の貯留を認める症例では腹水の培養は必ず行うべきと考えます。



カタル性、蜂窩織炎性虫垂炎の保存的治療の抗菌薬は単剤が基本となると考えられますが、壊疽性以上の虫垂炎では細菌による腹腔内汚染の頻度が高いため、より強い抗菌力が必要とされます。好気性・嫌気性からなる複数菌感染であることを考慮し、これらをカバーする必要があります。穿孔性虫垂炎において特に重要です。抗菌薬選択の原則は好気性菌に対しては広域セフェム系抗菌薬が第一選択で、ほぼ全ての広域セフェム系抗菌薬は大腸菌、レンサ球菌属およびクレブシエラ属に対しては十分な抗菌力を有しています。緑膿菌はセフェム系抗菌薬には非感受性のことが多く、有効な薬剤としてはホスホマイシン(FOM)、カルバペネム系抗菌薬、アミカシン(AMK)、トブラマイシン(TOB)といったアミノグリコシド系抗菌薬などがその代表とされています。腸球菌はセファマイシン系抗菌薬に耐性ですが、病原性はあまり強くなく臨床上問題となることは少ないと考えられます。一方、嫌気性菌で最も多く検出されるバクテロイデス属は多くがセフェム系抗菌薬を失活させるβ-lactamaseを産生するため薬剤の選択に注意が必要で、セフェム系抗菌薬でセファマイシン系のセフメタゾール(CMZ)やカルバペネム系抗菌薬およびリンコマイシン系薬剤のクリンダマイシン(CLDM)が強い抗菌活性を有することから選択されるべきです。

抗 菌 薬 検 出 菌	セフェム系(経静脈)				セフェム系(経口)		アミノグリコシド系		リンコマイシン系	カルバペネム系
	CMZ	FMOX	CAZ	CZOP	CDTR-PI	CFPN-PI	AMK	TOB	CLDM	PAPM/BP
G P C Streptococcus spp.	○	●	●	●	●	●	○	○	●	●
Enterococcus spp.				●					○	●
G N R E. coli	◎	●	◎	●	●	●	●	●		●
P. aeruginosa			◎	●			●	◎		●
嫌 気 性 Bacteroides spp.	●	●	●	●	●	●			◎	

◎第一選択、●有効、○感受性あり

欧米文献では非穿孔性であればセフォタキシム(CTM)、セフメタゾール(CMZ)やタゾバクタム/ピペラシリン(PIPC/TAZ)などの単剤使用、穿孔性であればアンピシリン(ABPC)、ゲンタマイシン(GM)、クリンダマイシン(CLDM)またはメトロニダゾール併用のいわゆる”triple” antibiotics、またはβ-lactamase阻害薬配合剤やカルバペネム系抗菌薬が選択されています。

CMZ: セフメタゾール
FMOX: フロモキシセフ
CAZ: セフトアジジム
CZOP: セフトゾプラン
CDTR-PI: セフトレニドピボキシル
CFPN-PI: セフカペンピボキシル
AMK: アミカシン
TOB: トブラマイシン
CLDM: クリンダマイシン
PAPM/BP: パニペネム/ベタミプロン
FOM: ホスホマイシン
ABPC: アンピシリン
GM: ゲンタマイシン

我々の経験では虫垂炎の進行度にかかわらず全例保存的加療は奏功し治療を終えましたが、一般的には保存的治療の奏効率は75~90%台とされ、また、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌=MRCNSや放線菌による保存療法無効例や基質特異性拡張型βラクタマーゼ=ESBL産生菌による虫垂炎も報告され抗菌薬の選択域が狭まる可能性が示唆されています。従って、保存的治療を行う際には厳重かつ慎重な経過観察が必要で、奏功しないと判断した場合には手術やドレナージを考慮すべきと考えます。ドレナージに関しては当科では積極的に行っていませんが、治療の初期段階で保存的治療の一環として行う適応もあります。

比較的炎症の程度がひどく、保存療法が奏効した症例

例1
壁の菲薄化、層構造不明瞭あり、虫垂横径最大18mm。



例2
糞石あり、糞石部の壁構造不明瞭、周囲への炎症波及あり。



最後に待機的虫垂切除の是非についてお話し致します。膿瘍形成例に対する待機手術は、急性期手術に比べ炎症の消退による利点、すなわち手術の難易度の軽減と遺残膿瘍や創感染といった感染症合併症が回避できるという利

点があります。保存的治療後の虫垂炎再発率は文献上では 20-30%ほどで、膿瘍消失後に待機手術をするか、そのまま経過を見るかには賛否両論があり結論は出ていません。しかしながら、再発の可能性と再発時期の非予測性から、意外に待機手術を希望される場合が多いのが現状です。虫垂炎は小学校高学年～中学生に多く、一旦は手術の回避を希望するものの、再発による勉学や種々の行事・受験への支障を危惧して待機手術を決断するようです。当科では保存的加療後 3～6 ヶ月の間で長期休暇などを利用して施行する事が多いのですが、退院後 1 ヶ月の腹部超音波で先端腫大を認めた場合や糞石を認める症例では再燃し易いとの報告もあり、待機手術の至適施行時期に関しては議論の余地があります。待機手術は複数回の入院を必要とし、総入院日数の増加と入院コストの上昇を来しやすいという点があります。それ故、至適時期早期における経静脈から経口抗菌薬への切り替え、より早期の食事開始などにより保存的治療短縮が必要となります。5 歳の穿孔・膿瘍形成性虫垂炎症例をセフカペンピボキシル(CFPN-PI)内服により外来で治療し得たとの報告もあり、今後全身状態良好な症例に関して検討する余地があると考えられます。待機手術の入院も短期に留める工夫が必要で、当科では、低侵襲・整容性の観点から臍切開による単孔式の腹腔鏡補助下手術を行っており、術後 2 日目に退院としています。

以上述べた如く、ほとんどすべての急性虫垂炎は抗菌薬で治療可能と考えますが、一方で抗菌薬の過剰な使用は好ましいものではなく、耐性菌に配慮しできるだけ短期間に有効量を十分に投与することが重要で、治療に対する反応を厳密に評価し漫然と長期に渡り投与しないという意識が求められます。虫垂炎治療の中で、抗菌薬による保存的治療は、現在もその賛否について議論がなされているところであり、保存的治療がそのリスク、家族の負担、医療経済的側面から緊急的虫垂切除に対し優位性を保持できるか否かについては、今後検討されなければならないと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>