

東 海 大 學

工業工程與經營資訊研究所

醫務工程與管理碩士班

碩士論文

預防性抗生素於復發性下肢蜂窩性組織
炎的費用成效之評估

研 究 生：楊清鎮

指導教授：潘忠煜 博士

中華民國九十九年六月

Evaluation of Cost-Effectiveness for Prophylactic Antibiotic in Recurrent Cellulitis of Lower Limb

By
Ching-Cheng Yang

Advisor: Prof. Chung-Yu Pan

A Thesis
Submitted to Tunghai University
in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Business Administration

June 2010
Taichung , Taiwan

目 錄

第一章 緒論

1.1 研究背景.....	1
1.2 研究動機.....	2
1.3 研究目的.....	2

第二章 文獻探討

2.1 收案的感染症名稱.....	4
2.2 復發的定義及收案情形.....	5
2.3 研究分組及預防性抗生素給予方法.....	5
2.4 追蹤及復發情況.....	6
2.5 復發性蜂窩性組織炎/丹毒之危險因素和醫療處置.....	6

第三章 研究方法

3.1 研究對象.....	10
3.2 研究材料與方法.....	10
3.3 統計分析方法.....	12

第四章 研究結果及分析

4.1 血液培養於蜂窩性組織炎的結果.....	17
4.2 各組的復發情況之比較.....	19
4.3 各組的復發時就醫情況及抗生素費用之比較.....	19
4.4 各組的復發次數及未復發之抗生素費用比較.....	20
第五章 討論與建議.....	24

圖 目 錄

圖 3.1	標次數收案後抗生素費用及復發次數比較.....	13
圖 4.1	下肢復發性蜂窩性組織炎住院病人收案流程圖.....	15
圖 4.2	研究組及對照組的每次復發抗生素費用之比較.....	23
附錄	人體試驗委員會試驗同意書.....	31

表 目 錄

表 3.1	本院 2001-2008 年各年度分離出各群鏈球菌之 株數 (對 penicillin 敏感性；%).....	9
表 4.1	病患的基本資料比較.....	16
表 4.2	分組血液培養及追蹤之結果.....	18
表 4.3	研究組與對照組復發情況比較.....	21
表 4.4	研究組A與對照組復發情況比較.....	21
表 4.5	研究組A與研究組B復發情況比較.....	21
表 4.6	研究組B與對照組復發情況比較.....	21
表 4.7	研究組B之次分組復發情況比較.....	21
表 4.8	十八個月內追蹤各時期之各組復發就醫次數及 抗生素費用.....	22

第一章 緒論

蜂窩性組織炎 (cellulitis) 主要是侵犯皮下組織感染的細菌 (如 A、B、C、G 群鏈球菌、葡萄球菌) 引起，可發生於全身軟組織部位。臨床症狀以急性紅腫熱痛為主，其紅疹處之輪廓不太明顯，有些會波及局部淋巴腺管，有些會合併發燒、寒顫。相對蜂窩性組織炎，Bisno & Stevens (1996) 指出，丹毒 (erysipelas) 表現很類似，惟紅疹處之輪廓很明顯，色澤較為鮮紅，因為感染位置更為表淺的皮膚或皮下組織脂肪或淺層的淋巴管，其感染原通常為 A 群鏈球菌。Stevens et al., (2005) 提到，蜂窩性組織炎病情多呈現為緩慢進展，而丹毒比較會有急性發燒、寒顫。有臨床醫師使用這兩種名稱時未必符合臨床症狀的表現，事實上，在臨床方面有時會不易區分。Stevens et al., (2005) 亦提到常見北歐的醫師使用在描述丹毒的症狀時涵蓋這兩者。在台灣，病患的下肢感染幾乎都是蜂窩性組織炎，丹毒則為少見。

1.1 研究背景

下肢蜂窩性組織炎的反覆感染常造成病患需要多次門診、急診就醫或住院，不但使得病患肢體疼痛，而且影響到日常工作及收入。所以藉由評估某一抗生素預防性治療，是否具有根絕或減少其復發次數之成效。預防性抗生素觀念是源自於 1950 年針對早期的風濕熱 (rheumatic fever)，施打抗生素 penicillin 以產生預防作用，因為引起該病症之主因亦為 A 群鏈球菌，而其對 penicillin 之敏感性為 100%。Kaplan et al., (1989) 指出，以 1.2 百萬單位 benzathine penicillin G 每四週給予肌肉注射作為復發性風濕熱預防，具有顯著性效果。另外，Van Scoy & Wilkowske (1992) 提到，對於復發性蜂窩性組織炎合併淋巴水腫，建議給予每月肌肉注射 benzathine penicillin G，或每月中一星期口服 penicillin V 的治療 (未說明多久時間)。但由於蜂窩性組織炎亦可能因外傷 (如抓傷、撕裂傷、擦傷、燒傷、咬傷、撞傷、跌傷等) 導致，手術傷口感染大多數為葡萄球菌及其他非鏈球菌引起。現今這些細菌 (如金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌) 對 penicillin 大部份都

具有抗藥性，可預見以 penicillin 為主的預防性抗生素勢必會導致預防治療的失敗。所以針對蜂窩性組織炎病患，探討是否需要進行預防性治療，宜選擇合適的對象加以研究。不過，臨床上對無同樣狀況的蜂窩性組織炎發作病史的病患，並不建議給予預防性抗生素，而有一次以上發作病史的病患，則建議給予。

1.2 研究動機

Jorup-Rönström & Britton (1987), Cox et al., (1998), Dupuy et al., (1999), Bjornsdottir et al., (2005), and Lewis et al., (2006) 均提出，以下肢蜂窩性組織炎或丹毒復發的危險因素的論述。較近幾年，Vignes & Dupuy (2006), Koster et al., (2007), and Thomas et al., (2007) 則提出有關復發性蜂窩性組織炎或丹毒之預防性抗生素成效。國內部份，只有 Wang et al., (1997) 提及相關之論述。上述部份諸多論述中，有對於不適用預防性抗生素的條件並未明確地排除。另者，有關預防性抗生素費用之探討，只有 Jorup-Ronstrom & Britton (1987) 以簡略費用數字帶過。台灣位處亞熱帶氣候較溫暖潮溼，蜂窩性組織炎案例數相對地較歐美國家為多。影響蜂窩性組織炎的危險因素很多，除了前述外傷以外，有些是個人的潛在疾病 (如糖尿病)，或身體狀況 (如肥胖)，或個人習慣 (如抽煙)，或生活情況。究竟那些因素是較容易造成感染？那些因素是可經由事先改善或治療，而防範復發於未然？這就是預防醫學的重點。有關於復發性蜂窩性組織炎預防性抗生素之使用，國內外雖行之有年，但預防性抗生素有口服或注射，治療時間間隔之使用長短與次數多寡也有所不同，其預防成效也各有所異。

1.3 研究目的

本研究主要探討的問題為：

- (一)、引起復發性蜂窩性組織炎的危險因素及感染菌種為何？
- (二)、預防性抗生素於復發性蜂窩性組織炎之成效，是否具有推廣的意義？
- (三)、復發後病患的就醫情形及每次復發平均抗生素費用。
- (四)、接受預防性抗生素與否，比較預防性及/或治療性抗生素費用及復發

次數之差異。

本研究以台灣中部海線地區病患為對象，以病歷回溯審查方式，選擇合適病患及排除明顯外傷、皮膚軟組織感染需要開刀清創或截肢、痛風性關節炎、急慢性骨髓炎、敗血性關節炎、敗血症/敗血性休克、或對 penicillin、oxacillin 或 clindamycin 等抗生素的治療反應不佳，經臨床醫師確定或疑似非鏈球菌（如葡萄球菌、綠膿桿菌等）感染者、對 penicillin 有過敏史或其皮下試驗呈現陽性反應者的案例，分別歸類為完成、接受部分與未接受預防性抗生素療程三群，其中完成與接受部分兩類為接受組。預防性抗生素之群組，完成者為接受 12 個月預防性抗生素療程的病患，接受部分者為只接受 1-11 個月療程的病患。本研究比較三群之間是否有較明確的預防效果？能否節省抗生素治療費用支出？

第二章 文獻探討

復發性蜂窩性組織炎預防之概念主要來自風濕熱，兩者有相同的主要致病菌，A 群鏈球菌。Kaplan et al., (1989) 指出，以 benzathine penicillin G 1.2 百萬單位每四週給予病患肌肉注射，追蹤 10 位病患在注射後第 5、10、15、20、25、30 天的血清濃度，共收集 193 管血清樣檢體，發現第 21 天時，超過 80% 血清檢體仍具有保護濃度 ($\geq 0.02 \mu\text{g/ml}$)，第 28 天時只剩下 36%，病患體重較輕的，其保護濃度相對於體重較重者的為高。復發性蜂窩性組織炎或丹毒在以往醫學研究文獻中的數量算是較少，可能是因為復發個案數並不多而未能引起關注。各篇有關復發性蜂窩性組織炎或丹毒多久時間內再發作的定義，及給予預防性抗生素種類方法期間皆有所不同，各復發的情況追蹤期間也不盡相同，在下列小章節會詳述之。

2.1 收案的感染症名稱

由於蜂窩性組織炎及丹毒的名稱，隨著不同的國家或區域有不同的使用習慣。這兩種感染症其症狀似乎很容易區分，卻難以統一論定，如 Wang et al., (1997) 及 Thomas et al., (2007) 提到蜂窩性組織炎；Koster et al., (2007), Sjoblom et al., (1993) 及 Vignes & Dupuy (2006) 提到丹毒，或是 Kremer et al., (1991) 提到兩者名稱混合使用。Bjornsdottir et al., (2005) 指出，蜂窩性組織炎為皮膚及皮下軟組織的發炎狀態，特徵為紅腫熱痛。Sjoblom et al., (1993) 指出，對丹毒的定義為急性發燒感染，明顯皮膚紅疹的界限，溫熱腫痛，伴隨的體溫至少 38.0°C 。不論所探討感染名稱為那一種，主要的用意還是在共同感染源「鏈球菌」。Vignes & Dupuy (2006) 表示，與前論述點不同的部位，其收案為女性乳癌病患，因開刀、放射或化學治療造成該端手臂的淋巴循環不良或阻塞，導致長期水腫，這容易招致鏈球菌的感染。

2.2 復發 (recurrent) 的定義及收案情形

有關復發性蜂窩性組織炎或丹毒的定義，以往並無明確的醫學準則規範。作者隨著其收案的需求，則賦予不同的定義。Wang et al., (1997) 表示，為確定或疑似鏈球菌的下肢感染，與前一次病發為同側下肢，但並無明確時間間隔的規範。Thomas et al., (2007) 表示，為三年內至少一次發生過與現在同側下肢的感染。Sjoblom et al., (1993) 表示，為過去三年中至少有二次復發，感染部位則未交待清楚。Kremer et al., (1991) 表示，為收案之前至少有二次 (含) 以上復發，感染部位為上下肢，但多久時間內未定義之。Koster et al., (2007) 表示，感染部位除了上下肢外，還包含臉部及頸部，惟定義不清。Vignes & Dupuy (2006) 提出，女性乳癌病患至少有 3 次上肢復發。

2.3 研究分組及預防性抗生素給予方法

Wang et al., (1997) 表示，以回溯性近五年收案 115 位成人，分成研究組 (接受完整的療程) 有 31 位，對照組 (接受部分療程及未接受任何療程) 有 84 位，預防性抗生素之給法為每月 benzathine penicillin 1.2 百萬單位肌肉注射共一年的療程，無性別、年齡等特徵之描述。Thomas et al., (2007) 提出，以 15 家醫院的為期六個月問卷式收案，收案對象有 70 位 (22-87 歲)，38 位接受預防性抗生素治療。作者們對預防性抗生素為敘述性，未提及使用何種抗生素。Koster et al., (2007) 表示，十四年回溯性審查 117 位丹毒病患給予預防性抗生素，其中有 8 位病患 (≥ 20 歲) 復發，以每四週給予 1.2 百萬單位 benzathine penicillin 肌肉注射，但施打的時間持續多久未詳述。Sjoblom et al., (1993) 表示，有 40 位 (≥ 18 歲) 病患分成研究組 (接受預防性抗生素) 20 位，對照組 (未接受預防性抗生素) 20 位；預防性抗生素給予方式為口服 penicillin 1 gm 早晚各一次，若 penicillin 過敏者改為口服 erythromycin (紅黴素) 250 mg 早晚各一次直到復發或因副作用 (腸胃不適) 產生中斷治療。Kremer et al., (1991) 表示，未列研究時間，收案 32 位 (32-75 歲) 病患，分成研究組 (接受預防性抗生素) 16 位，對照組 (未接受預防性抗生素) 16 位；預防性抗生素給予方式為口服 erythromycin 250

mg 早晚各一次，達十八個月。 Vignes & Dupuy (2006) 表示，於十三年回溯性研究，收案 48 位女性乳癌病患，全部接受預防性抗生素，給予方式為每二週給予 2.4 百萬單位 benzathine penicillin 肌肉注射，雖然為不同部位，但大多數為相同的病原菌鏈球菌引起，故使用相同的預防性抗生素，但其持續時間多久未詳述；此外，作者未設定對照組。

2.4 追蹤及復發情況

Wang et al., (1997) 提出，追蹤一年的結果，研究組有 4 位 (12.9%)，對照組則有 16 位 (19%) 有復發的狀況，但無統計上的顯著性差異。另外，若以有無危險因素分析，無危險因素者的研究組沒有人復發，對照組則有 8 位 (17%) 復發；但有危險因素者，研究及對照兩組各有 4 位 (20%)、8 位 (21.6%) 復發。Thomas et al., (2007) 提出，收案 68 例病患中，有 22 位 (32%) 在近三年內復發，平均 205 天 (95% CI 102-308)；30 位 (44%) 曾有過復發，平均 293 天 (95% CI 169-417)。Koster et al., (2007) 提出，將復發的 8 個病患以個別探討方式，復發次數 1-4 次，復發時間 1 週-15 個月。Sjoblom et al., (1993) 提出，研究組追蹤 443 天 (50-1047)，有 2 位 (10%) 復發；對照組追蹤 436 天 (33-997)，有 8 位 (40%) 復發。Kremer et al., (1991) 提出，經過十八個月追蹤的結果為研究組沒有病患復發，對照組有 8 位 (50%) 復發。Vignes & Dupuy (2006) 提出，平均追蹤 4.2 年，平均復發時間 2.7 年，一年內 26% (95% CI 13-38%)，二年內 36% (95% CI 22-50%)。

2.5 復發性蜂窩性組織炎/丹毒之危險因素和醫療處置

危險因素對復發之重要性

引起蜂窩性組織炎或丹毒的原因很多，認識及找出可預防的危險因素是非常重要的，因為能降低病人再次罹患的機率，同時也能降低治療費用及改善對病患的醫療處置。不同的文獻研究分析中，有其不同危險因素的強調及論述。Bjornsdottir et al., (2005) 強調曾有蜂窩性組織炎的病史、下肢有傷口或潰瘍、曾開過心臟冠狀動脈繞道移植手術 (CABG) 等都是較為重要的危險因素。其他如 Bjornsdottir et al., (2005), Cox et al., (1998) 提出腳

趾縫間培養出金黃色葡萄球菌及（或）鏈球菌；Dupuy et al., (1999), Bjornsdottir et al., (2005), Lewis et al., (2006) 提出體重過重 (overweight) 的因素；Bjornsdottir et al., (2005) 提出肥胖 (obesity) 的因素；Dupuy et al., (1999), Cox et al., (1998) 提出淋巴水腫的因素；Dupuy et al., (1999) 與 Lewis et al., (2006) 提出下肢水腫的因素；Dupuy et al., (1999), Jorup-Ronstrom & Britton (1987) 提出靜脈循環不良的因素；Cox et al., (1998) 與 Lewis et al., (2006) 提出足癬的因素；Lewis et al., (2006) 提出抽煙的因素。WHO (世界衛生組織) 於 2000 年對肥胖定義為 BMI (body mass index) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，而體重過重為 BMI ≥ 25 但 $< 30 \text{ kg/m}^2$ 。BMI 係為體重 (公斤) 除以身高 (公尺) 的平方。Bjornsdottir et al., (2005) 指出，下肢同側感染復發於病患 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的 Odds ratio (OR) (95% CI) 3.55 (1.88-6.70) 高於病患 BMI ≥ 25 但 $< 30 \text{ kg/m}^2$ 的 1.38 (0.75-2.54)。

治療及處置

Wang et al., (1997) 表示，對於無危險因素 (例如糖尿病、血管循環不良、下肢長期水腫、下肢曾有骨折等) 者，給予預防性抗生素可達成預防效果。對於具有危險因素者，需縮短注射間隔為 2 星期或加重 benzathine penicillin 劑量至 3.6~4.8 百萬單位。Thomas et al., (2007) 認為，需同時處理可治療或控制的危險因素 (例如香港腳、肥胖、糖尿病者控制血糖)，若遇臨床上治療病情未改進應考慮抗生素抗藥性問題。Koster et al., (2007) 提出，預防性抗生素治療失敗原因的結論有，病患順從性不佳 (poor compliance) 與不適當抗生素。對於後者則論及是否需更換其他類的抗生素 (如 clindamycin)，考慮是否因其他致病菌感染 (如金黃色葡萄球菌)，抗生素濃度不足，考慮是否縮短給藥間隔時間或提高抗生素劑量。Sjoblom et al., (1993) 認為，每天口服預防性抗生素治療可以降低復發，但不具統計上意義，長期給予恐造成過敏或腸胃不適或抗藥性；腳 (趾間) 皮膚病需要同時治療，慢性水腫患肢需穿彈性襪。Kremer et al., (1991) 認為，長期預防性低劑量抗生素治療是有效且安全，往後應有納入大量病患及其他抗生素之研究。Vignes & Dupuy (2006) 及 Thomas et al., (2007) 認為，有多次復發過的病患，應建議早點給予預防性抗生素，至少 6-12 個月。同樣，

Jorup-Ronstrom & Britton (1987) 認為，於丹毒病患第二次發作後給予預防性抗生素較有幫助，尤其在已發作過數次的病患。Dupuy et al., (1999) 提出，治療腳趾間足癬可以預防 60% 的丹毒復發。Bonnetblanc (2003) 認為，若持續未治療處置，則危險因素仍然存在是造成丹毒復發的主要原因。

本研究為一回溯性研究，以四年收案時間為依據。復發性蜂窩性組織炎的定義為，收案指標次數 (index episode) 前五年內至少有一次同側下肢蜂窩性組織炎發作 (住院、急診或門診)，病發前皆無明顯受傷或傷口，疑似或確定為鏈球菌感染者。這定義較前述的文獻更明確、更嚴謹。儘可能將鏈球菌以外的細菌感染排除，以避免預防性抗生素於抗藥性部分有所爭議。Bjornsdottir et al., (2005) 表示，之前有蜂窩性組織炎的病史為重要的危險因素。Jorup-Ronstrom & Britton (1987) 認為，於丹毒病患第二次發作後給予預防性抗生素較有幫助，尤其在已發作過數次的病患。所以本研究特色，是在收案指標次數前五年內至少有一次相似的同側下肢蜂窩性組織炎感染，藉由預防性抗生素有否完成約 12 個月的療程，評估之間的成效如何？治療至復發的時間，導致復發的危險因素為何？另一特色為評估預防性與治療性抗生素費用，以兼顧醫學臨床需求及經濟效益，這是既有的文獻並未一併詳細評估。

第三章 研究方法

蜂窩性組織炎因各種不同的因素、菌種造成不一樣的臨床症狀，應對的抗生素治療也有所差異。本研究主要探討 benzathine penicillin 於疑似或確定鏈球菌感染引起的蜂窩性組織炎是否能達到預防的效果。由於 penicillin 對於鏈球菌仍具有很高的敏感性 (sensitivity)，本研究所探討之醫療院所在 2001-2008 年分離出的鏈球菌對 penicillin 敏感性幾近 100%，除了 2001、2002、2003 年少許的 B 群鏈球菌有抗藥性 (如表 3.1 所示)，故以 benzathine penicillin 做為預防性抗生素，可以減少爭議。Kaplan et al., (1989) 提出，預防性抗生素 benzathine penicillin 是為大分子的抗生素，藉由其肌肉注射後慢慢地釋放，對抗鏈球菌的有效血清濃度的時間至少有 21 天。另外，於國外有使用 erythromycin 做為預防性抗生素，但在台灣，Wu et al., (2004) 與 Kao et al., (2005) 表示，鏈球菌對其抗藥性已超過 40%，故不建議之。

表 3.1、本研究所探討之醫療院所在 2001-2008 年各年度分離出各群鏈球菌之株數 (對 penicillin 敏感性；%)

鏈球菌	2008 年	2007 年	2006 年	2005 年	2004 年	2003 年	2002 年	2001 年
A 群鏈球菌	33 (100%)	27 (100%)	5 (100%)	41 (100%)	18 (100%)	17 (100%)	28 (100%)	38 (100%)
B 群鏈球菌	423(100%)	393(100%)	58 (100%)	152(100%)	147(100%)	87 (99%)	153 (96%)	153 (99%)
C 群鏈球菌	8 (100%)	0	0	2 (100%)	NA	NA	12 (100%)	7 (100%)
F 群鏈球菌	13 (100%)	23 (100%)	1 (100%)	11 (100%)	NA	NA	23 (100%)	25 (100%)
G 群鏈球菌	37 (100%)	NA	NA	43 (100%)	NA	NA	56 (100%)	71 (100%)
非上述分群	12 (100%)	17 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	NA	NA	11 (100%)	14 (100%)

註： NA：not available (無資料)

3.1 研究對象

本研究對象為台中縣海線某家 1000 床的區域醫院，因單側下肢蜂窩性組織炎入院並接受抗生素治療痊癒後的病人。收案的對象為自 2004 年七月至 2008 年六月住院病患，病患於收案指標次數 (index episode) 前五年內至少有一次同側下肢蜂窩性組織炎發作 (住院、急診或門診)，病歷上或會診醫師 (感染科或皮膚科) 之記錄皆認可。病發前皆無明顯受傷或傷口，疑似或確定為鏈球菌感染者，對 penicillin、oxacillin 或 clindamycin 的治療有良好反應，確定施行預防性抗生素前收案指標次數蜂窩性組織炎已完全治癒。排除對象為因明顯外傷 (抓傷、人動物昆蟲咬傷、撞傷、跌傷、擦傷、撕裂傷、撞傷、刺傷、慢性潰瘍、壓瘡、燒燙傷、非無菌消毒敷藥皮膚潰瘍惡化、骨折)、表皮化膿、膿瘍、壞死性筋膜炎、需要開刀清創或截肢、單純痛風性關節炎、急慢性骨髓炎、敗血性關節炎、敗血症/敗血性休克、非法施打毒品者或對上述 penicillin、oxacillin 或 clindamycin 的治療反應不佳，經臨床醫師確定或疑似非鏈球菌 (如葡萄球菌、綠膿桿菌等) 感染者及對 penicillin 有過敏史或其皮下試驗呈現陽性反應者。指標次數定義為收案時間前五年內，至少有一次相似的發作，則收案期間內第一次為指標次數；在收案時間之前若無發作過，則以收案期間內的第二次發作為指標次數。至於如何確定當次蜂窩性組織炎是否完全治癒，而不會與下一次的蜂窩性組織炎有所牽連 (即未完全治癒而復發)? 在此定義為於住院或門診抗生素治療，醫師確定痊癒完全停藥後超過 2 星期發作，則算是下一次的新感染 (復發)。

3.2 研究材料與方法

本研究屬於臨床性研究計劃，實施前已向個案醫療院所之人體委員會申請，取得試驗同意書 (如附錄所示)。以 ICD-9-CM (682.6, 682.8, 682.9 及 035) 搜尋個案醫療院所涵蓋下肢、足部或無特定處之蜂窩性組織炎及丹毒。以回溯性病歷資料審查，收集 2004 年七月至 2008 年六月上述的十八歲 (含) 以上的住院治療病患，涵蓋的科別有內科、外科、皮膚科。有相關 ICD-9-CM 之蜂窩性組織炎或丹毒登錄，且需要有相對的抗生素治療及

病歷文字之記載；若付之闕如或症狀與病歷描述不符者，則不予與收案。另外，有關復發下肢為不同側（如左→右，右→左）亦不予以收案，但一側→兩側則予以收案。

收案的病患，分研究組（研究組 A 為完成預防性抗生素 benzathine penicillin 1.2 百萬單位臀部肌肉注射，每四週一次，共 12 次療程；研究組 B 為只接受部分的療程）及對照組（未接受預防性抗生素療程）。除了性別、年齡（指標次數收案時）、身高、體重、左右患肢外，記錄並評估相關的潛在性疾病（糖尿病、患肢部位鄰近的腫瘤）、身體狀況（肥胖、患肢有開過刀或下肢骨折之病史、長期下肢水腫、足癬、血管阻塞或循環不良、皮膚炎）或個人習慣（抽煙），這些在文獻探討中皆被認定為導致蜂窩性組織炎的危險因素，我們將探討其對兩組病患其復發有否影響。其中，相關鄰近部位腫瘤是以子宮頸癌為主，造成侵犯阻塞該側下肢淋巴循環。WHO 於 2000 年對肥胖定義為 BMI (body mass index) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，而體重過重為 BMI ≥ 25 但 $< 30 \text{ kg/m}^2$ ，BMI 係為體重（公斤）除以身高（公尺）的平方。患肢有開過刀係指（1）做過心臟冠狀動脈繞道移植手術（coronary artery bypass graft；CABG），手術中會利用病患腳上之一段靜脈（大腿的大隱靜脈）移植到狹窄阻塞的冠狀動脈的遠側端上成為新的通路；（2）鼠蹊部淋巴腺切除。長期下肢水腫可因鬱血性心臟衰竭、肝硬化、慢性腎臟病、腫瘤、象皮腿造成下肢血液及淋巴循環受阻，病歷有相關之記錄及（曾）有使用利尿劑；足癬以香港腳（athlete's foot；Tinea pedis）為主。血管阻塞係指周邊動脈血管阻塞（peripheral arterial occlusion disease；PAOD），或深層靜脈栓塞（deep vein thrombosis；DVT），經由神經內科醫師執行超音波檢查血管血流確診者；循環不良以靜脈曲張（varicose veins）為主。皮膚炎係以 stasis dermatitis（鬱血性皮膚炎）為主，指的是下肢末端因血管循環不良導致的濕疹樣病變（venous eczema）。

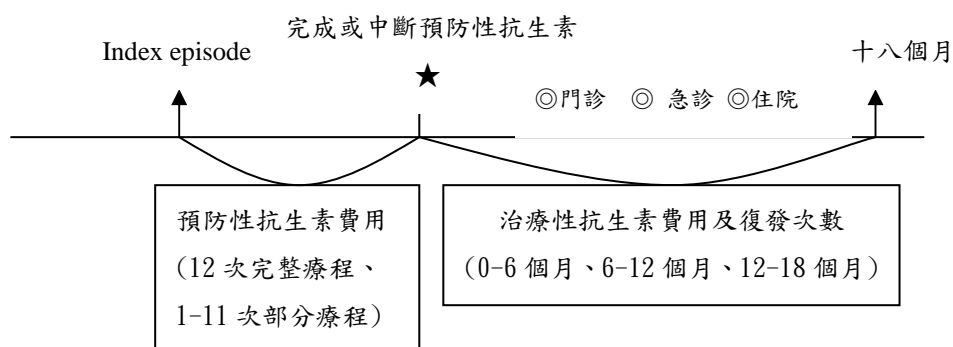
其他項目為記錄復發次數及門診、急診、住院就醫次數、就醫或入院體溫（ $^{\circ}\text{C}$ ）、血液培養（給予抗生素前，通常為二套）之詳細結果。門診、急診及住院相關的治療抗生素名稱、注射或口服、劑量及治療天數。記錄門診就醫有無接受預防性抗生素及其次數。透過病歷醫療記錄及電話訪查，追蹤兩組病患接受（完全或部分療程）預防性抗生素後，或指標次數

治療痊癒後 18 個月內復發情況，比較兩組病患之復發次數及預防性，與治療性抗生素每次復發的平均費用 (如圖 3.1 所示)。治療及追蹤期間，因其他原因死亡或失去聯絡者則排除於本研究。預防性抗生素治療期間若有復發，而接受其他抗生素治療者，則終止其預防性療程，並歸類於對照組未完成的部分。兩組患病若於追蹤時期有復發情況，且非在本院治療又無詳細日期及記錄可查，予以排除於本研究。或因與本研究部位不同之感染症 (如泌尿道感染)，而接受其他抗生素治療超過一星期者，也予以排除於本研究。另外，治療及追蹤期間內，因受傷導致的蜂窩性組織炎或丹毒，也排除於本研究。復發與未復發之抗生素費用統計為，計算預防性抗生素加十八個月內復發時接受治療之抗生素費用 (直到完全治癒為止)。另追蹤的十八個月則區分為 0-6 個月、6-12 個月、12-18 個月三段區間，而各時期，記錄每時期各組復發人數，復發次數，門診、急診就醫及住院治療次數。住院治療方式是經由門診或急診就醫收治，則不計入該次門診或急診的次數。計算抗生素費用於無復發者，只算預防性抗生素費用 (於 0-6 個月計入)；有復發者，則以預防性抗生素費用與第一次復發治療費用合併計算。以上只針對血管及肌肉注射的抗生素費用核算，而皮膚塗抹的外用抗生素則不列入。費用單位為新台幣元，一律四捨五入。抗生素費用係根據台灣中央健康保險局 2009 年 10 月之前所核定的價格 (單位為新台幣元) 計算。

3.3 統計分析方法

本研究係採用 SPSS 套裝軟體 (SPSS for Windows, vision 12.0) 進行資料分析，統計方法為類別變項 (categorical variables) 使用卡方檢定 (Chi-square test) 或 Fisher's exact test；而連續變項 (continuous variables) 則採用 Kruskal- Wallis test 及四分位數 (quartiles) 描述。 $p < 0.05$ 於所有分析中視為有統計上的意義。

a、接受全部或部分預防性抗生素療程 (★：追蹤起始點)



b、未接受預防性抗生素療程 (☆：追蹤起始點)

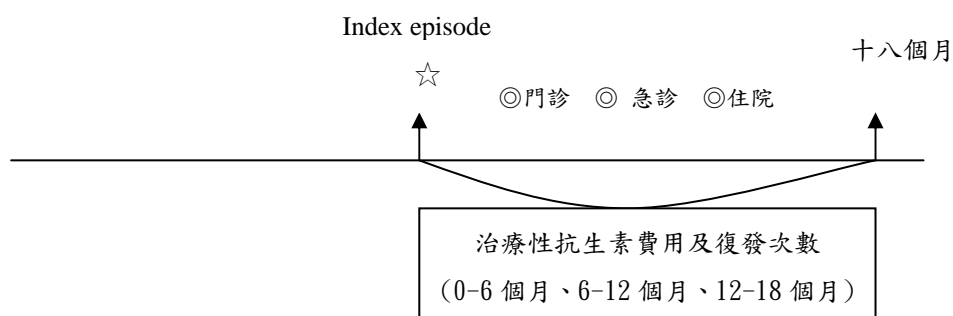
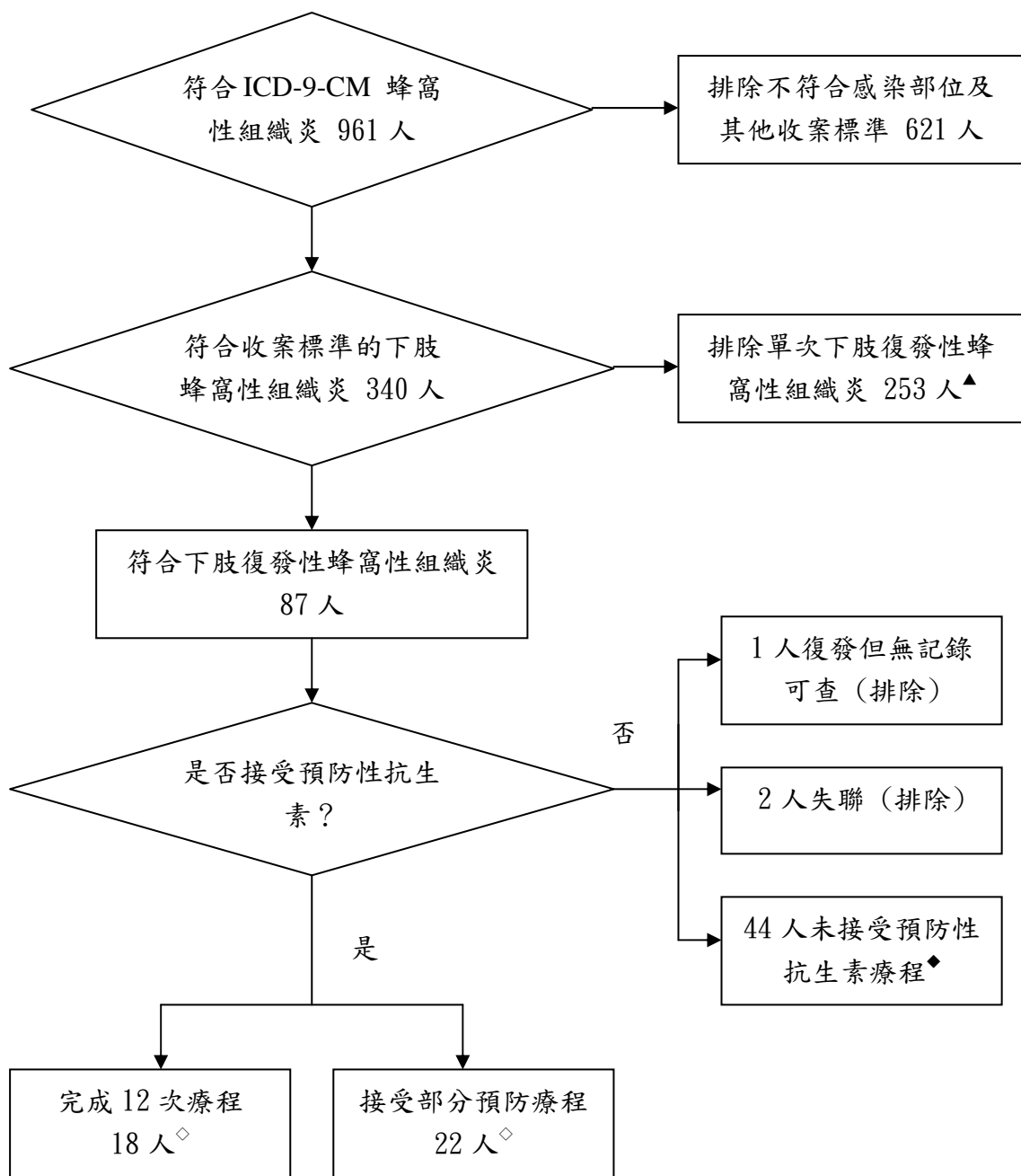


圖 3.1、指標次數收案後抗生素費用及復發次數比較

第四章 研究結果及分析

回溯性病歷資料審查 2004 年七月至 2008 年六月，上述的十八歲 (含) 以上的住院治療病患 (同時期，本院住院病患總共為 75439 人次數)，符合 ICD-9-CM 682.6, 682.8, 682.9 (蜂窩性組織炎 960 人) 及 035 (丹毒 1 人) 共有 961 人皆為台灣居民，排除不符合感染部位及其他收案標準 621 人。340 人符合收案標準的下肢蜂窩性組織炎，但 253 人只為單次下肢復發性蜂窩性組織炎 (包含丹毒之診斷 1 人)，五年內未有相似的感染也將之排除。其餘符合下肢復發性蜂窩性組織炎為 87 人，再依據是否接受預防性抗生素區分：(1) 未接受預防性抗生素共有 47 人，其中電話追蹤訪查失聯者有 2 人，及復發情形於他院治療但無記錄證據者有 1 人皆予排除，故此部分的收案人數為 44 人；(2) 完成 12 次完整的療程有 18 人，接受部分預防療程有 22 人，其中接受 7-11 次療程有 6 人，接受 1-6 次療程有 16 人 (如圖 4.1 所示)。本研究係分為兩組，研究組 (研究組 A 為完成 12 次完整的療程，有 18 人；研究組 B 則為只接受部分的療程，有 22 人) 共 40 人，對照組 (未接受預防抗生素的療程) 為 44 人。所有接受 benzathine penicillin 臀部肌肉注射的病患，除了該處短暫性肌肉腫漲疼痛後，經按摩搓揉後皆能緩解，當時與之後並無不良反應 (如皮膚起疹過敏、暈針、噁心嘔吐等腸胃不適等)。研究組所有病患於接受預防抗生素期間，並無人復發。所有納入這兩組的病患於追縱期間並沒有人因蜂窩性組織炎死亡。研究組 (研究組 A、研究組 B) 及對照組病患的基本資料及檢驗數據，包括性別、年齡、患肢、相關危險因素的潛在疾病、身體狀況或個人習慣 (如表 4.1 所示)。足癬 (61.1-68.2%)，肥胖 (36.4-38.9%) 及長期下肢水腫 (22.7-27.8%) 於各組別中同時占多數。



註： ▲ 含一例丹毒之診斷
 ◇ 為研究組 (共 40 人)
 ◆ 為對照組 (共 44 人)

圖 4.1、下肢復發性蜂窩性組織炎住院病人收案流程圖

表 4.1、病患的基本資料比較 (N=84)

變項	研究組 (N=40)		對照組 (N=44)
	研究組 A (N=18)	研究組 B (N=22)	
男：女	5：13	12：10	21：23
年齡 (平均值 ± SD)	55.5 ± 16.6	53.6 ± 16.8	57.3 ± 18.8
患肢 右：左	9：9	15：7	14：30
危險因素 (%)			
糖尿病	3 (16.7)	2 (9.1)	12 (27.3)
腫瘤(子宮頸癌) [#]	2 (15.4)	1 (10.0)	3 (13.0)
肥胖*	7 (38.9)	8 (36.4)	16 (36.4)
抽煙	3 (16.7)	4 (18.2)	7 (15.9)
之前下肢骨折	1 (5.6)	2 (9.1)	2 (4.5)
長期下肢水腫	5 (27.8)	5 (22.7)	12 (27.3)
象皮腿	0	1 (4.5)	2 (4.5)
足癬 (香港腳)	11 (61.1)	15 (68.2)	27 (61.4)
血管循環不良			
靜脈曲張	3 (16.7)	7 (31.8)	8 (18.2)
深處靜脈栓塞	0	2 (9.1)	5 (11.4)
PAOD	0	2 (9.1)	1 (2.3)
皮膚炎	0	4 (18.2)	5 (11.4)
做過 CABG 手術	2 (11.1)	0	2 (4.5)
鼠蹊淋巴切除	0	1 (4.5)	0
無危險因素 (%)	1 (5.6)	0	3 (6.8)

註：研究組分成研究組 A (完成 12 個月療程)及研究組 B (接受部分療程)

SD：標準差

#：女性患者

*：BMI (body mass index) > 30 kg/m²

PAOD：peripheral arterial occlusion disease (周邊動脈血管阻塞)

皮膚炎係指 stasis dermatitis (鬱血性皮膚炎)

CABG：coronary artery bypass graft (心臟冠狀動脈繞道移植手術)

4.1 血液培養於蜂窩性組織炎的結果

八十四位病患中有 64 位中每位至少做過一次血液培養 (1-5 次；含指標次數收案及復發時採集)，一次為 2 套血瓶培養，共有 126 次 (每位平均約 2 次)。其他 20 位 (研究組 A 2 人，研究組 B 6 人，對照組 12 人) 於當次 (指標次數收案) 蜂窩性組織炎抗生素治療前，因為其體溫 $< 38.0^{\circ}\text{C}$ ，未做血液培養。在收案時已排除鏈球菌以外的菌種感染，結果血液培養長菌為 12 次 (9.5%)，皆為單一菌種，其中 G 群鏈球菌分離出有 7 次為最多 (採檢時的體溫 37.8°C - 38.6°C)，B 群鏈球菌 3 次 (採檢時的體溫 37.8°C - 39.6°C)，A 群鏈球菌 2 次 (採檢時的體溫 38.0°C - 39.9°C)，而未長菌則為 112 次 (88.9%) (採檢時的體溫 36.5°C - 41.1°C)。若以體溫區分為 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ 情況下，長出有意義菌種有 12 次，未長菌 72 次；在 $< 37.8^{\circ}\text{C}$ 情況下，未發現有意義菌種分離出，未長菌 40 次。另有 2 次 (1.6%) 是分別分離出 *Corynebacterium* spp. 及 *Propionibacterium* spp. (採檢時的體溫分別為 38.9°C 及 36.6°C)，為人類皮膚上正常的細菌，且 2 套各長 1 套，經感染科醫師認定污染菌種，與臨床表現不符，視為培養偽陽性。

研究組 A 的 18 人中有 2 人未做血液培養，16 人做血液培養 29 次，長出臨床上有意義菌種 (B 群鏈球菌) 1 株，其只在指標次數收案時被培養出；而血液培養未長菌為 28 次，無污染菌種分離。研究組 B 中有 6 人未做血液培養，16 人做血液培養 35 次，長出臨床上有意義菌種 (A、G 群鏈球菌) 4 株，於指標次數收案時為最多 (3 株；A、G 群鏈球菌各為 1、2 株)；而血液培養未長菌為 30 次，分離污染菌種 1 株 (*Corynebacterium* spp.)。另對照組 44 人中有 12 人未做血液培養，32 人做血液培養 62 次，長出臨床上有意義菌種 (A、B、G 群鏈球菌) 7 株，於指標次數收案時為最多 (6 株；A、B、G 群鏈球菌各為 1、1、4 株)，追蹤 12-18 月期間有 G 群鏈球菌 1 株；而血液培養未長菌為 54 次，分離污染菌種 1 株 (*Propionibacterium* spp.) (如表 4.2 所示)。

表 4.2、分組血液培養及追蹤之結果

	研究組(40 人)		對照組 (44 人)
	研究組 A (18 人)	研究組 B (22 人)	
做血液培養次數 (n=126)	29	35	62
臨床有意義菌種			
株數/次數(%)	1/29 (3.4)	4/34 [#] (11.8)	7/61 [#] (11.5)
指標次數收案時	1/25 (4.0)	3/25 (12.0)	6/40 (15.0)
A 群鏈球菌	0	1	1
B 群鏈球菌	1	0	1
G 群鏈球菌	0	2	4
追蹤 0-6 個月	0/3	0/5	0/5
A 群鏈球菌	0	0	0
B 群鏈球菌	0	0	0
G 群鏈球菌	0	0	0
追蹤 6-12 個月	0/1	1/4 (25.0)	0/9
A 群鏈球菌	0	0	0
B 群鏈球菌	0	1	0
G 群鏈球菌	0	0	0
追蹤 12-18 個月	0/0	0/0	1/7 (14.3)
A 群鏈球菌	0	0	0
B 群鏈球菌	0	0	0
G 群鏈球菌	0	0	1

註：研究組 A：完成 12 個月療程；研究組 B：接受部分療程 (1-11 個月)

做血液培養人數：研究組 A 16 人，研究組 B 16 人，對照組 32 人

未做血液培養人數：研究組 A 2 人，研究組 B 6 人，對照組 12 人

#：扣除污染菌株次數，研究組 B *Corynebacterium* spp.(1)，對照組 *Propionibacterium* spp.(1)

4.2 各組的復發情況之比較

在十八個月的追蹤資料顯示出研究組 40 位病患中有 15 位 (37.5%) 復發，共有 19 次；其中研究組 A 的 18 位病患中有 5 位 (27.8%) 復發，共有 6 次，研究組 B 的 22 位病患中有 10 位 (45.5%) 復發，共有 13 次。其中研究組 B，有 6 位接受 7-11 次療程，有 3 位 (50.0%) 復發，共有 5 次；有 16 位接受 1-6 次療程，有 7 位 (43.8%) 復發，共有 8 次。對照組 44 位病患中有 27 位 (61.4%) 復發，共有 43 次。

將研究組分為研究組 A (接受完整療程)、研究組 B (接受部份療程)，了解兩組之間或其各與對照組 (未接受療程者) 或兩大組之間復發人次數的比較情形。資料統計分析顯示出對照組的復發人數比研究組 (含 A、B 兩組) 或研究組 A 皆為高，其 p 值分別為 0.029 及 0.016；對照組較高的復發次數也呈現有統計意義 ($p = 0.003$ 及 0.002) (如表 4.3 及表 4.4 所示)。當比較研究組 A 及研究組 B 兩小組之間復發人數及復發次數，均無顯著性差異，其 p 值分別為 0.251 及 0.176 (如表 4.5 所示)。研究組 B 與對照組兩組之間，復發人數及復發次數亦無顯著性差異，其 p 值分別為 0.220 及 0.081 (如表 4.6 所示)。研究組 B 細分為接受 7-11 次療程及 1-6 次療程兩小組，之間復發人數及復發次數比較，亦無顯著性差異，其 p 值分別為 1.000 及 0.673 (如表 4.7 所示)。

4.3 各組的復發時就醫情況及抗生素費用之比較

追蹤十八個月內兩組復發時就醫及平均每人費用，將追蹤時間區分為三時段，0-6 個月、6-12 個月、12-18 個月。分析這三個時段，復發人數 (次數) 在研究組 A 依序為 3 (3)、1 (1)、2 (2)；在研究組 B 依序為 7 (8)、4 (4)、1 (1)。在對照組中，人數 (次數) 則分別為 12 (17)、13 (14)、12 (12)。十八個月內研究組及對照組的總共復發人數 (次數) 各為 15 (19) 與 27 (43)。研究組 A 每位復發病患的平均復發次數為 1.2 (6/5) 次，研究組為 1.3 (13/10) 次，對照組為 1.6 (43/27) 次。在復發後就醫的情況，在 0-6 個月，研究組 A 中門診次數 1 次，急診 0 次，住院 3 次；研究組 B 中門診次數 7 次，急診 2 次，住院 3 次；對照組則為門診次數 18 次，急診 1 次，住院

10 次。在 6-12 個月，研究組 A 中門診次數 0 次，急診 0 次，住院 1 次；研究組 B 門診 1 次，急診 0 次，住院 3 次；對照組則為門診次數 23 次，急診 0 次，住院 10 次。在 12-18 個月，研究組 A 中門診次數 1 次，急診 0 次，住院 1 次；研究組 B 中門診 1 次，急診 0 次，住院 0 次；對照組則為門診次數 9 次，急診 0 次，住院 8 次。十八個月內，研究組 A、B 及對照組的總共門診、急診就醫次數與住院治療次數分別為 2、0、5 次，9、2、6 次及 50、1、28 次。至於每次復發平均費用，於追蹤十八個月內三個時段，在 0-6 個月，研究組 A 為 3,046 元，研究組 B 為 1,413 元，對照組為 1,820 元；在 6-12 個月，研究組 A 為 2,094 元，研究組 B 為 2,934 元，對照組為 3,079 元；在 12-18 個月，研究組 A 為 1,658 元，研究組 B 為 103 元，對照組為 1,535 元。十八個月內研究組 A、B 及對照組的平均每人費用分別為 2,425 元、1,765 元及 2,150 元，(如表 4.8 所示)

4.4 各組的復發次數及未復發之抗生素費用比較

十八個月內的追蹤，在復發方面，比較研究組 A、B 及對照組每次復發的抗生素費用 (預防性及治療性抗生素總和) (如圖 4.2 所示)。就復發次數方面，研究組 A 有 6 次、研究組 B 有 13 次及對照組 43 次。研究組 A 的抗生素費用為中位數 (median) 2,145 元 (1,474 元-3,996 元)；四分位距 (interquartile range) (1,749 元-3,209 元)；研究組 B 的為中位數 838 元 (86 元-5,843 元)；四分位距 (172 元-2,293 元)。對照組的為中位數 1,236 元 (20 元-9,862 元)；四分位距 (177 元-2,227 元)。三組之間費用以 Kruskal- Wallis test 檢定，並無顯著性差異， p 值為 0.464。

至於未復發方面，研究組 A 有 13 人，研究組 B 有 12 人，對照組為 17 人。就抗生素費用而論，研究組 A 每位皆為 972 元，研究組 B 為中位數 203 元 (81 元-729 元)；四分位距 (81 元-506 元)，而對照組為 0 元。

表 4.3、研究組與對照組復發情況比較

分組	研究組 (n=40)	對照組 (n=44)	p^a
復發人數 (%)	15 (37.5)	27 (61.4)	0.029*
復發次數	19	43	0.003**

表4.4、研究組A與對照組復發情況比較

分組	研究組A (n=18)	對照組 (n=44)	p^a
復發人數 (%)	5 (27.8)	27 (61.4)	0.016*
復發次數	6	43	0.002**

表4.5、研究組A與研究組B復發情況比較

分組	研究組A (n=18)	研究組B (n=22)	p^a
復發人數 (%)	5 (27.8)	10 (45.5)	0.251
復發次數	6	13	0.176

表4.6、研究組B與對照組復發情況比較

分組	研究組B (n=22)	對照組 (n=44)	p^a
復發人數 (%)	10 (45.5)	27 (61.4)	0.220
復發次數	13	43	0.081

表4.7、研究組B之次分組復發情況比較

分組	7-11次 (n=6)	1-6次 (n=16)	p^b
復發人數 (%)	3 (50.0)	7 (43.8)	1.000
復發次數	5	8	0.673

註 a : Chi-square test b : Fisher's exact test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

表 4.8、十八個月內追蹤各時期之各組復發就醫次數及抗生素費用

	研究組 (n=40)		對照組 (n=44)
	研究組 A (n=18)	研究組 B (n=22)	
追蹤 0-6 個月			
復發人數	3	7	12
復發次數(範圍)	3 (0-1)	8 (0-2)	17 (0-4)
門診就醫次數	1 (0-1)	7 (0-3)	18 (0-6)
急診就醫次數	0	2 (0-2)	1 (0-1)
住院治療次數	3 (0-1)	3 (0-2)	10 (0-4)
每次復發平均費用	3,046	1,413	1,820
追蹤 6-12 個月			
復發人數	1	4	13
復發次數(範圍)	1 (0-1)	4 (0-1)	14 (0-2)
門診就醫次數	0	1 (0-1)	23 (0-8)
急診就醫次數	0	0	0
住院治療次數	1 (0-1)	3 (0-1)	10 (0-2)
每次復發平均費用	2,094	2,934	3,079
追蹤 12-18 個月			
復發人數	2	1	12
復發次數(範圍)	2 (0-1)	1 (0-1)	12 (0-1)
門診就醫次數	1 (0-1)	1 (0-1)	9 (0-4)
急診就醫次數	0	0	0
住院治療次數	1 (0-1)	0	8 (0-1)
每次復發平均費用	1,658	103	1,535
追蹤 0-18 個月共計			
復發人數	5	10	27
復發次數	6	13	43
門診就醫次數	2	9	50
急診就醫次數	0	2	1
住院治療次數	5	6	28
每次復發平均費用	2,425	1,765	2,150

註：單位費用為新台幣元

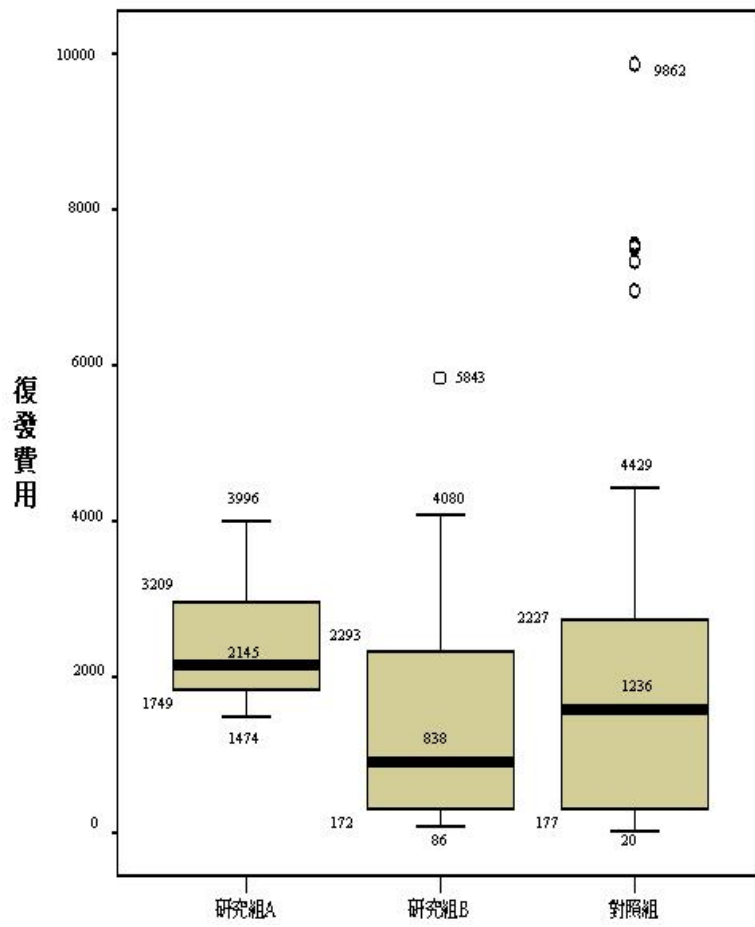


圖 4.2、研究組（A 與 B）及對照組的每次復發抗生素費用之比較

第五章 討論及建議

台灣的氣候溫暖潮濕，蜂窩性組織炎病例數比歐美國家多。從醫學臨床經驗中，相對其他細菌感染，由鏈球菌引起的單次感染下肢蜂窩性組織炎，通常較容易治療且少有嚴重到威脅生命。本研究收案的病患於治療及追蹤期間，無病患因此死亡可為佐證。但反復發作的下肢蜂窩性組織炎情況卻經常困擾著病患，除了其日常生活行動因疼痛受限制外，還要花錢就醫，甚至影響到工作及收入。令人擔心的還有往後可能有未知的復發次數發生，這是本研究想要探討，給予預防性抗生素能否對這一類的病患有所幫助，改善其生活品質，避免再復發的心理恐懼。

本研究下肢蜂窩性組織炎病患的血液培養陽性率（長出臨床上有意義的細菌）為9.5%，比Perl et al., (1999) 針對成人蜂窩性組織炎研究的2% 略高，而Baddour (2001) 所提及的也是 < 5%。血液培養的陽性率如此低，故治療及預防性抗生素需全憑經驗，無法依賴其培養結果出來才開始實施。Baddour (2001) 認為，臨床醫師對於治療處置無併發症的蜂窩性組織炎病患，並不會因血液培養而有所改變。我們在病患收案時儘量排除鏈球菌以外菌種感染，以確保其對抗生素不致於有明顯抗藥性的爭議；相對地，血液培養陽性率也可能隨之減少。本研究分離出的細菌以G群鏈球菌為最多，其次為B及A群鏈球菌，這與Perl et al., (1999) 血液培養研究的G群鏈球菌為最多，其次為A群鏈球菌，有相似之處。Silijander et al., (2008) 研究的皮膚及血液培養分離出鏈球菌也是以G群鏈球菌為最多，A群鏈球菌次之；Cox et al., (1998) 及Eriksson (1999) 也是強調G群鏈球菌於蜂窩性組織炎的優勢角色。故G群鏈球菌於細菌性蜂窩性組織炎已有取代A群鏈球菌的趨勢，但在本研究之個案醫療院所抗生素penicillin治療方面，所有鏈球菌對penicillin 敏感性幾近100%，則無須擔心因抗藥性產生而導致治療失敗。

本研究之個案醫療院預防性抗生素建議的對象、計劃施打的藥品方式及間隔是一致的。本研究中接受完整療程組，無人於12次預防性抗生素療程中復發。接受（完整或部分療程）預防性抗生素組，及接受完整療程組

的十八個月內復發率分別為 37.5% 及 27.8%，明顯地比未接受組的 61.4% 少， p 值分別為 0.029 及 0.016。其復發次數亦明顯地比未接受組少， p 值分別為 0.003 及 0.002；而接受部分療程組與完整療程組的復發率 (45.5% vs 27.8%) 及復發次數 (10 vs 5) 比較，或與未接受組的復發率 (45.5% vs 61.4%) 及復發次數 (10 vs 27) 比較，皆無統計上的明顯差異。所以相對未接受療程組，接受完整 12 個月預防性抗生素療程組，在預防下肢蜂窩性組織炎的復發上是有所幫助。但接受部分療程組，在往後是否能預防復發上則未能確立。Wang et al., (1997) 指出，31 位接受完整預防性抗生素 (benzathine penicillin G，每月 1.2 百萬單位肌肉注射，達一年) 療程有 4 位 (12.9%) 復發，84 位接受部分療程及未接受任何療程有 16 位 (19%) 復發，兩組並無統計上顯著性差異。研究與 Wang et al., (1997) 所實行預防注射劑量、方法、間隔、時間相似，但接受部分療程的病患歸類於對照組則與本研究不同，我們認為接受部分療程的病患仍有傾向治療的意願 (intention to treat)，不應被忽視。Duvanel et al., (1985) 表示，12 位病患於丹毒第一次發作後，接受 benzathine penicillin 的治療，每月 2.4 百萬單位肌肉注射共六個月，在此預防療程中無人復發；但結束全部療程後，則有 3 人復發 (未言明追蹤多久時間)。Sjoblom et al., (1993) 表示，接受預防性口服抗生素 (penicillin 1 gm，早晚各一次，直到復發或因副作用而中斷) 組及未接受組各 20 位，復發各為 10% 及 40%。Kremer et al., (1991) 表示，接受預防性口服抗生素組 (erythromycin 250 mg，早晚各一次，達十八個月) 及未接受組各 16 位，復發各為 0 及 50%。前述作者所提及口服抗生素濃度是否足以達到預防的效果、病患長期服用的順從性 (compliance) 及腸胃道忍受度需要加以考慮。給予預防性抗生素時也應同時考慮該國家或區域之菌種抗藥性情況及差異。Wu et al., (2004) 與 Kao et al., (2005) 表示，在台灣鏈球菌對 erythromycin 抗藥性過高，已超過 40%，會考驗著能否達到預防效果的成敗。雖然蜂窩性組織炎的復發是很常見，卻沒有很好預防復發的策略或準則被提出以供參考。上述各項研究納入病患數目並不多，給予預防性抗生素種類及劑量、方法也不盡相同，復發情況及成效也會因研究方法設計有所差異，所有的結果也只能代表著該地區 (如本研究僅能代表台灣中部海線地區)。所以期待未來台灣有較大型、大區域或跨國的研究，才比較具

有代表性。

Kremer et al., (1991) 與 Sjoblom et al., (1993) 所提出之預防性抗生素研究，並未儘量排除鏈球菌以外的細菌感染作比較，對所使用的預防性抗生素可能有抗藥性，故復發方面應該存有爭議。Wang et al., (1997) 認為，每月 benzathine penicillin G 預防對於那些無危險因素的病患才有幫助，對於其有危險因素的病患建議將每月 1.2 百萬單位縮短為 2 週間隔，或增加劑量至每月 3.6 或 4.8 百萬單位，以防止復發。Kaplan et al., (1989) 表示，以 benzathine penicillin G 每四週 1.2 百萬單位肌肉注射，發現第 21 天血清藥物濃度仍具有保護力，而第 28 天則不足。依據以上的結果，則 Wang et al., (1997) 的建議應算是合理，但縮短預防注射的間隔及對劑量耐受性（如此劑量增多是否能吸收，於臀部注射可能更容易沉積造成腫脹痛），將面臨病患順從性的挑戰，而且也不清楚需多久的預防療程才足夠。

以往有關復發危險因素的探討，是以有無感染蜂窩性組織炎病患兩組做比較。眾多的危險因素中，有的很難去改變既有的事實（例如曾有下肢骨折、做過心臟冠狀動脈繞道移植手術等），但是也有很多是可以控制改善的。Lewis et al., (2006) 認為，有些危險因素如肥胖、足癬是可以調整改善，在第一次病發以後，就該積極嘗試控制有關的危險因素。Dupuy et al., (1999) 提到，好好地治療足癬可以預防 60% 的蜂窩性組織炎案例復發。本研究的收案是至少有一次發作的病史，相對具有危險因素的病患人數比率較高。由兩大組的危險因素中，足癬、肥胖及長期下肢水腫是佔前三名，所以同時治療足癬、維護良好足部衛生習慣、減肥衛教及避免長期站立、腳足浸水及穿不合適鞋子，找出長期下肢水腫的原因（心肝腎衰竭、淋巴管阻塞、低白蛋白血症等）及治療也是很重要。

追蹤十八個月所有組別復發人數、次數及當時就醫情況，除病歷回溯性審查外，並以電話追蹤訪查 87 位收案病患，有 2 人失聯，有 1 人復發在他院治療但未提確實資料，故將之排除。所有組別的復發次數於 0-6 個月時段是最多。接受組的所有病患在預防療程中，並無人復發。所以，延長 12 個月預防性抗生素療程至 18 個月，或許能更有效降低復發率；就醫次數方面，在接受預防性抗生素組的門診略同住院，遠多於急診；在未接受組的門診約兩倍於住院，亦遠多於急診。這反映出本研究於收案復發時，

應該病患(或家屬)自覺狀況不太嚴重，大部分是到門診就醫 (或之後收治住院)，較少只是單次急診就醫後返家。這三個時段的復發平均抗生素費用比較，研究組隨著復發次數及就醫治療數遞減而減少。在 0-6 個月及 0-18 個月時段，接受完整療程組的復發平均抗生素費用，多於接受部分療程組及未接受組，這是因為前者此時段包含 1-12 次預防性抗生素費用而後者則無。接受完整療程組復發病患的平均復發次數 (1.2)，低於接受部分療程組 (1.3) 及未接受組 (1.6)。

至於復發性下肢蜂窩性組織炎的預防性及治療性抗生素費用比較，就我們所知，沒有文獻就此方面詳細論述，除了 Jorup-Ronstrom & Britton (1987) 簡略提及，該研究中 14 位未接受預防性抗生素病患於第三次，及之後復發的照護與治療總費用為 33,700 Crowns (瑞典幣)，而第二次復發後預防性抗生素累積費用為 23,200 Crowns，所以推論第二次復發後給予預防性抗生素應稍具費用效益。本研究針對接受完整及部分療程預防性抗生素組與未接受組，在復發情況下比較病患每次復發平均抗生素費用，三組費用並無統計上顯著性差異。在未復發方面，未接受組因為無任何花費，當然低於接受預防性抗生素組。在接受完整療程組及接受部分療程組之間，比較復發率，其結果是無顯著性差異，臨床醫師的抗生素處方開立習慣 (例如不同種類抗生素、價格高低、注射或口服) 應該是影響費用多寡的關鍵。接受完整療程組雖然復發抗生素費用稍多，但較另兩組為集中。在未接受組復發抗生素費用有 5 次是高於 4,429 元，故應教導臨床醫師如何合理使用抗生素，以降低其費用。

只要接受預防性抗生素完整療程病患，比接受部分療程或未接受者確實能降低下肢蜂窩性組織炎的復發率，但是其平均復發抗生素費用方面不見得比較低。由於抗生素的花費在台灣雖屬於健保醫療費用部分負擔，可能不是很多，但對於台灣社會大部分病患的心理感受而言，只要能減少復發 (次數)，即不會影響日常生活及行動。且能保障工作收入及減少病患不安的心理，這即能避免我們研究中未估計的有形或無形花費。所以於無明顯受傷或傷口，且疑似或確定為鏈球菌引起下肢蜂窩性組織炎的病患，只要是五年內同樣情況下有第二次復發，在完全治癒後，接受預防性抗生素 benzathine penicillin 1.2 百萬單位，每四週一次的 12 次完整療程，是值得推

薦。但對 penicillin 過敏的病患，則不在此建議中。本研究雖然為回溯性，儘管有些資料收集可能不完善，回顧醫師的個人抗生素處方情形，治療下肢蜂窩性組織炎的抗生素有許多種。Stevens et al., (2005) 表示，雖然有準則建議，應該比較不像前瞻性研究預先設定某些抗生素比較，進而影響到醫師的個人抗生素習慣，本研究較能呈現出真實的行為模式。

本研究之總結及建議為 (1) 為期十八個月內的復發追蹤，接受預防性抗生素組比未接受組有相對較低的復發率，尤其接受完整療程組所屬的病患其復發率為最低。就整體而言，接受預防性抗生素組比未接受組每次平均復發抗生素費用支出並無明顯的差異，而接受完整療程組抗生素費用卻是比接受部分療程組的或未接受組的為多。但在復發（生活品質降低、收入減少）與費用（醫療費用增加）相比，兩害取其輕，所以符合本研究的患者，每四週一次 benzathine penicillin 肌肉注射的完整 12 次預防性抗生素療程是值得推薦。(2) 以往的研究並未探討追蹤病患復發後，就醫治療模式及抗生素費用比較，本研究可提供參考。(3) 本研究收案病患僅能代表台灣中部海線地區，且個案數並不多，所以期待未來台灣有較大型、大區域或跨國的研究。

參考文獻

- Baddour LM. (2001). Recent considerations in recurrent cellulitis. *Curr Infect Dis Rep* , 3 (5): 461-5.
- Bisno AL, Stevens DL. (1996). Streptococcal infections of skin and soft tissue. *N Engl J Med* , 334 (4): 240-5.
- Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS. (2005). Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: A prospective case-control study. *Clin Infect Dis* , 41: 1416-22.
- Bonnetblanc JM, Bedane C. (2003). Erysipelas: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* , 4 (3): 157-63.
- Cox NH, Colver GB, Paterson WD. (1998). Management and morbidity of cellulitis of the leg. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 91 (12): 634-637.
- Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC. (1999). Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* , 318: 1591-4.
- Duvanel T, Merot Y, Harms M. (1985). Prophylactic antibiotics in erysipelas. *Lancet*, 1: 1401.
- Eriksson B. (1999). Anal colonization of group G β -hemolytic streptococci in relapsing erysipelas of the lower extremity. *Clin Infect Dis*, 29: 1319-20.
- Jorup-Rönström C, Britton S. (1987). Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis. *Infection*, 15:105-6.
- Kao CH, Chen PY, Huang FL. (2005). Clinical and genetic analysis of invasive and non-invasive group A streptococcal infections in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 38: 105-11.
- Kaplan EL, Berrios X, Speth J. (1989). Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: Serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1,200,000 units. *J Pediatr*, 115: 146-50.
- Koster JB, Kullberg BJ, van der Meer JWM. (2007). Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies. *Neth J Med*, 65 (3): 89-94.
- Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z. (1991). Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect*, 22: 37-40.
- Lewis SD, Peter GS, Gomez-Marin O, Bisno AL. (2006). Risk factors for recurrent lower extremity cellulitis in a U.S. Veterans Medical Center population. *Am J Med Sci* , 332 (6): 304-7.
- Perl B, Gottehrer NP, Raveh D. (1999). Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis*, 29: 1483-8.
- Silijander T, Karppelin M, Vahakuopus S. (2008). Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: Microbiological findings. *Clin Infect Dis*, 46: 855-61.

Sjöblom AC, Eriksson B, Jorup-Rönström C. (1993). Antibiotic prophylaxis in current erysipelas. *Infection*, 21: 390-3.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. (2005). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*, 41: 1373-406.

Thomas KS, Cox NH, Savelyich BSP. (2007). Feasibility study to inform the design of a UK multi-centre randomised controlled trial of prophylactic antibiotics for prevention of recurrent cellulitis of the leg. *Trials*, 8: 3.

Van Scoy RE, Wilkowske CJ. (1992). Prophylactic use of antimicrobial agents in adult patients. *Mayo Clin Proc*, 67 (3): 288-92.

Vignes S, Dupuy A. (2006). Recurrence of lymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotic therapy: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20 (7): 818-22.

Wang JH, Liu YC, Cheng DL. (1997). Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. *Clin Infect Dis*, 25: 685-9.

Wu CS, Wang SM, Ko WC. (2004). Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 37: 169-75.

人體試驗委員會試驗同意書 Certificate of Approval

試驗名稱：預防性抗生素於復發性下肢蜂窩性組織炎的費用成效之評估

本會編號：人 9815

試驗主持人：楊清鎮 光田綜合醫院 感染科

計畫書版本：KTGH, Protocol Version 1, Date: 4-May-2009

中文計畫摘要版本：KTGH, Summary_Ch Version 2, Date: 16-Jun-2009

英文計畫摘要版本：KTGH, Summary_En Version 2, Date: 16-Jun-2009

受試者同意書版本：KTGH, ICF Version 1, Date: 4-May-2009

計畫有效期限：2010.06.16

期中報告：若計畫需延長執行期間，請於 2010.03.16 前繳交期中報告。

結案報告：若計畫已完成，請於完成日後一週內通知本人體試驗委員會，並盡快繳交期結案報告。

Protocol Title : Evaluation of cost-efficacy in prophylactic antibiotic for recurrent cellulitis of lower limb

KTGH IRB No. : 人 9815

Chief Principal Investigator : Ching-Cheng Yang (Kuang-Tien General Hospital)

Protocol No. / Version : KTGH, Protocol Version 1, Date: 4-May-2009

Summary of Chinese Plans : KTGH, Summary_Ch Version 2, Date: 16-Jun-2009

Summary of English Plans : KTGH, Summary_En Version 2, Date: 16-Jun-2009

Informed Consent Form : KTGH, ICF Version 1, Date: 4-May-2009

Study Approval Expires : 16-Jun-2010

【符合本院 SOP 及 GCP 相關規範，試驗主持人有義務於時間內繳交期中報告並於試驗結束後繳交結案報告】

上述研究計畫有關病患／受檢對象權益的保障、賠償或補償辦法、傷害通報與處理，業已通過本人體試驗委員會評估，同意該研究計畫在時限內進行。計畫執行期間人體試驗委員會將不定期檢查病患／受檢對象接受研究之同意書，確保病患／受檢對象之安全與權益。

光田醫療社團法人

光田綜合醫院

人體試驗委員會

主任委員 陳宗瀛



中華民國 九十八 年 六 月 十七 日

The Institutional Review Board performs its functions according to written operating procedures and complies with GCP and with the applicable regulatory requirements.