

預防性抗生素於再發性下肢蜂窩性組織炎的費用成效之評估

楊清鎮^{1,2} 潘忠煜²

¹光田綜合醫院 內科部感染科

²東海大學 工業工程與經營資訊學系高階醫務管理研究所

摘要

下肢蜂窩性組織炎的反覆感染，通常為β溶血性鏈球菌引起，病患需要多次就醫，不但病患肢體疼痛，而且影響到其日常工作及收入。本研究以回溯性評估下肢蜂窩性組織炎住院病患，其於五年內至少有一次同樣病史，在治癒後給予預防性抗生素benzathine penicillin肌肉注射，每四週一次，之後為期十八個月追蹤探討其預防成效及比較每次再發平均抗生素費用。收案的病患84人，分為研究組40人（研究組A 18人，為完成12次預防性抗生素療程；研究組B 22人，為接受部分的療程）及對照組44人（未接受預防性抗生素療程）。本研究接受（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再發率（37.5%及27.8%）明顯地比未接受組（61.4%）少（ $p = 0.029$ 及 0.016 ），其再發次數亦明顯地比未接受組少（ $p = 0.003$ 及 0.002 ）；而接受部分療程組與完整療程組的再發率（45.5% vs 27.8%）及再發次數比較或與未接受組的再發率（45.5% vs 61.4%）及再發次數比較，皆無統計上的明顯差異。所以接受完整12次每四週預防性抗生素，在預防反覆發作的下肢蜂窩性組織炎是有所幫助；但接受部分療程，在往後反覆發作的幫助則未能確立。就整體而言，十八個月內的再發追蹤，接受預防性抗生素組比未接受組每次平均再發抗生素費用支出並無明顯的差異。在再發、費用兩者相比取捨，建議符合本研究的患者，給予每四週一次的完整12次預防性抗生素療程。

關鍵詞：下肢蜂窩性組織炎（Cellulitis of lower limb）
再發（Recurrent）
預防性抗生素（Prophylactic antibiotic）
抗生素費用（Cost of antibiotic）

前言

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。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。本研究引用的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等人¹以1.2百萬單位benzathine penicillin G每四週給予肌肉注射作為再發性風濕熱預防，其為大分子的抗生素，藉由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，具有顯著性效果。但由於蜂窩性組織炎亦可能因外傷導致，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。Bjornsdottir等人²表示之前有蜂窩性組織炎的病史為重要的危險因素。Jorup-Ronstrom及Britton³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。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，而有一次以上反覆發作病史的病患，則建議給予。有關於再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。

本研究主要探討benzathine penicillin於疑似或確定 β 溶血性鏈球菌感染引起的蜂窩性組織炎是否能達到預防的效果及節省抗生素費用的支出。由於penicillin對於 β 溶血性鏈球菌仍具有很高的敏感性(susceptibility)，本研究所探討之醫療院所在2001-2008年分離出的 β 溶血性鏈球菌對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（如表一），故以benzathine penicillin做為預防性抗生素，可以減少爭議。

研究材料與方法

一、研究對象

本研究屬於臨床性研究計劃，實施前已向本院人體試驗委員會申請，取得試驗同意書。以回溯性病歷資料審查，藉由ICD-9-CM（分類規則彙編）682.6, 682.8, 682.9及035搜尋的診斷號碼涵蓋下肢、足部或無特定處之蜂窩性組織炎及丹毒。收案的對象為台灣中部海線某家1000床的區域醫院，自2004年7月1日至2008年6月30日所有18歲（含）以上的住院病患具蜂窩性組織炎出院診斷的病患。納入對象為(1)病患於收案指標次數(index episode)前5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；(2)病發前皆無明顯受傷或傷口，疑似或確定為 β 溶血性鏈球菌感染者，對penicillin、oxacillin或clindamycin的治療有良好反應；(3)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。而排除對象為(1)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、感染性關節炎、敗血症/敗血性休克、非法施打毒品者；(2)對上述抗生素的治療反應不佳，經臨床醫師確定或疑似非 β 溶血性鏈球菌（如葡萄球菌、綠膿桿菌等）感染者；(3)對

表一：歷年本院臨床檢體各群 β 溶血性鏈球菌分離菌株數及盤尼西林敏感性，2001-2008年。（盤尼西林敏感性：%）

鏈球菌	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年
A群鏈球菌	38(100%)	28(100%)	17(100%)	18(100%)	41(100%)	5(100%)	27(100%)	33(100%)
B群鏈球菌	153(99%)	153(96%)	87(99%)	147(100%)	152(100%)	58(100%)	393(100%)	423(100%)
C群鏈球菌	7(100%)	12(100%)	4(100%)	3(100%)	2(100%)	0	0	8(100%)
F群鏈球菌	25(100%)	23(100%)	5(100%)	5(100%)	11(100%)	1(100%)	23(100%)	13(100%)
G群鏈球菌	71(100%)	56(100%)	40(100%)	32(100%)	43(100%)	38(100%)	42(100%)	37(100%)
非上述分群	14(100%)	11(100%)	8(100%)	9(100%)	10(100%)	6(100%)	17(100%)	12(100%)

penicillin 有過敏史或其皮膚試驗呈現陽性反應者；(4) 有相關 ICD-9-CM 之蜂窩性組織炎或丹毒登錄，但無相對的抗生素治療、病歷文字之記載或症狀與病歷描述不符者。若新感染下肢為不同側（如左→右，右→左）亦不予以收案，但一側→兩側則予以收案。

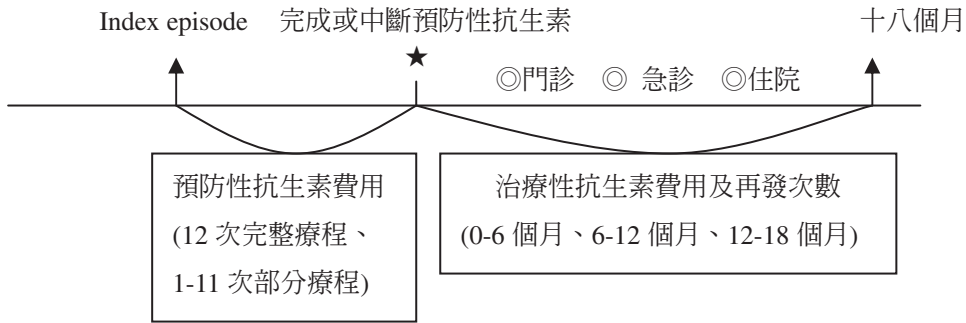
收案的病患，分研究組（研究組 A 為完成預防性抗生素 benzathine penicillin 1.2 百萬單位臀部肌肉注射，每四週一次，共 12 次療程。若病患體重 ≥ 90 Kg，則給予 2.4 百萬單位；而研究組 B 為只接受部分的療程）及對照組（未接受預防性抗生素療程）。除了性別、年齡（指標次數收案時）、身高、體重、左右患肢外，記錄並評估相關的潛在性疾病（糖尿病、患肢部位鄰近的腫瘤）、身體狀況（肥胖、患肢有開過刀或下肢骨折之病史、長期下肢水腫、足癱、血管阻塞或靜脈曲張、皮膚炎）或個人習慣（抽煙）。其他項目為記錄再發次數及門診、急診、住院就醫次數、就醫或入院時的體溫（°C）、血液培

養（給予抗生素前，通常為二套；若有膿液，亦抽吸做培養）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 個月內再發情況，比較病患之再發次數及預防性，與治療性抗生素每次再發的平均費用（如圖一）。

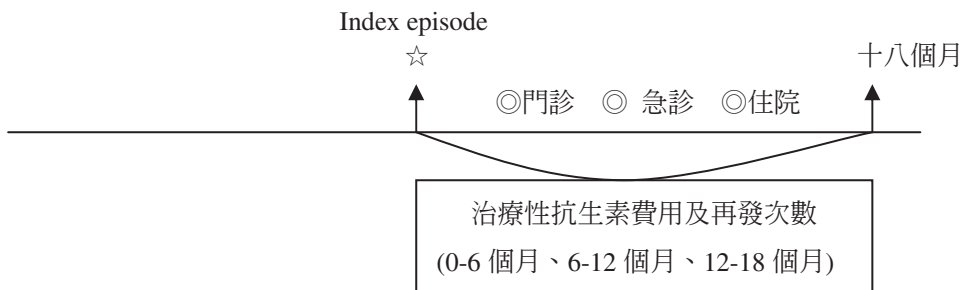
以下情況皆排除於本研究：(1) 治療及追蹤期間，因其他原因死亡或失聯者；(2) 兩組病患若於追蹤時期有再發情況，且非在本院治療又無詳細日期及記錄可查；(3) 因與本研究不同之感染症（如泌尿道感染），而接受其他抗生素治療超過一星期者；(4) 治療及追蹤期間內，因受傷導致的蜂窩性組織炎或丹毒。

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，記錄每一時期各組血液培養結果，再發人數，再發次數，門急診

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)



圖一：指標次數收案後抗生素費用及再發次數比較。

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直接收治，則不計入該次門診或急診的次數。再發與未再發之抗生素費用統計為，計算預防性抗生素加十八個月內再發時接受治療之抗生素費用（直到完全治癒為止）。計算抗生素費用於無再發者，只算預防性抗生素費用（於0-6個月計入）；而再發者，則以預防性抗生素費用與第一次再發治療費用合併計算。以上只針對血管內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。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計算。費用單位為新台幣元，一律四捨五入。

二、定義

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；由於本研究並非前瞻性，所以在收案時間之前若無發作過，但於收案時間之內有二次（含）以上相似感染，則以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關聯（即未完全治癒而再發）？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。

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（世界衛生組織）於2000年對肥胖定義為BMI（body mass index） $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。患肢有開過刀係指做過心臟冠狀動脈繞道移植手術（coronary artery bypass graft；CABG）血管摘取術後及鼠蹊部淋巴腺切除。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。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。皮膚炎係以鬱血性皮膚炎（stasis dermatitis）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）。

三、統計分析方法

本研究係採用SPSS套裝軟體（SPSS for Windows, version 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。

結果

回溯性病歷資料審查2004年7月1日至2008年6月30日，上述的18歲（含）以上的住院治療病患（同時期，本院住院病患總共為75,439人次數），蜂窩性組織炎960人及丹毒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，符合收案標準的下肢蜂窩性組織炎有340人，但253人只為單次下肢蜂窩性組織炎（包含丹毒之診斷1人），五年內未有相似的感染也將之排除。其餘符合下肢再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，及再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（對照組）為44人；(2)完成12次完整的療程（研究組A）有18人，接受部分預防療程（研究組B）有22人（接受7-11次療程有6人，接受1-6次療程有16人）（如圖二）。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，並無再發。所有納入這兩組的病患於追蹤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，各組別間以卡方檢定或Fisher's exact test， p 值皆 >0.05 ，並無差異性存在（如表二）。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

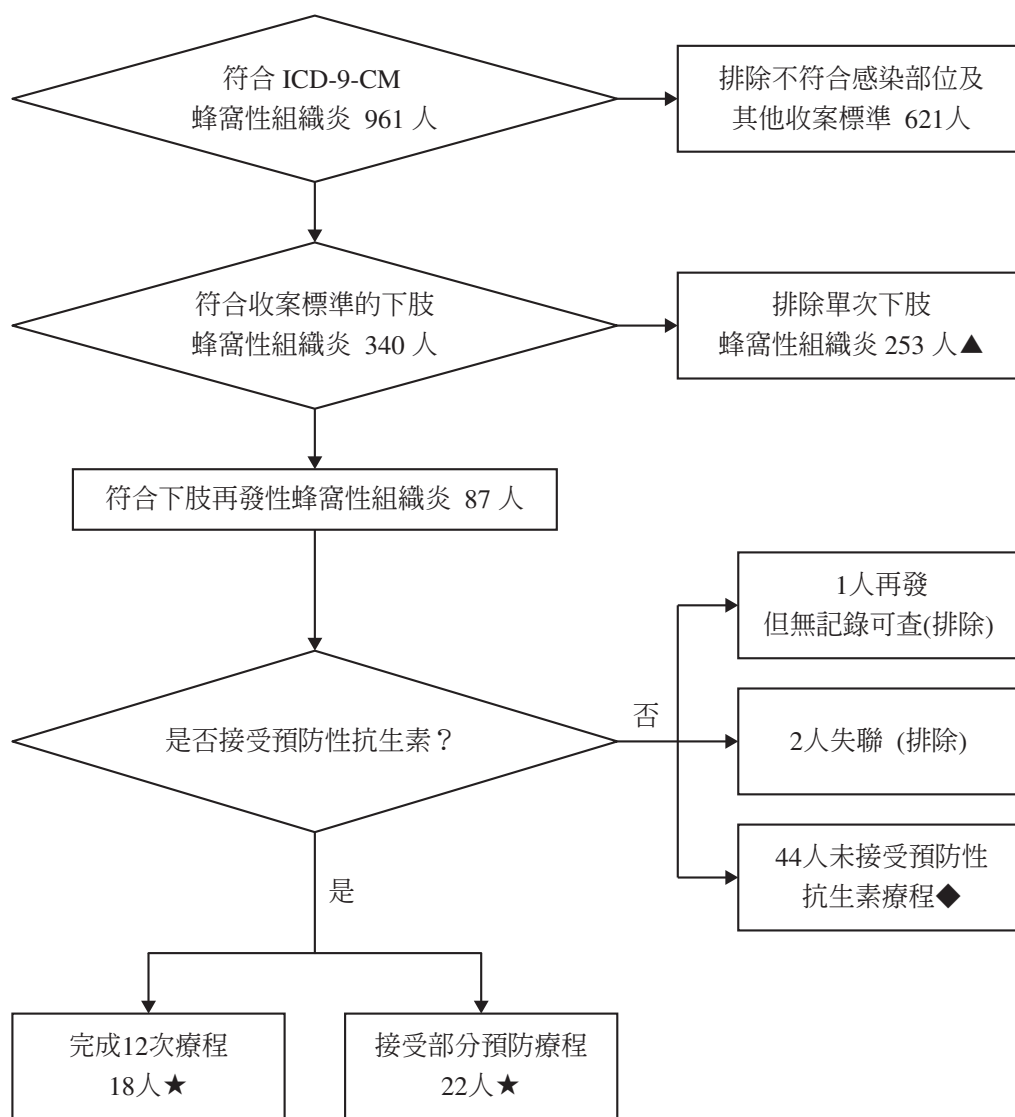
數。

一、血液培養於蜂窩性組織炎的結果

84位病患中有64位至少做過一次血液培養(1-5次;含指標次數收案及再發感染時採集),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°C,未做血液培養。只有對照組1人做膿液培養,其餘83位則否。在收案時已排除β溶

血性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,B群鏈球菌3次,A群鏈球菌2次,而未長菌則為112次(88.9%)。另有2次(1.6%)是分別分離出*Corynebacterium* spp. 及*Propionibacterium* spp.,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,在指標次數收案感染



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

圖二：下肢再發性蜂窩性組織炎住院病人收案流程圖。

表二：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 A：完成 12 個月療程。研究組 B：接受部分療程。對照組：未接受任何療程。

SD：標準差。

#：女性患者。

*：BMI (body mass index) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。

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)。

致病菌有 1 株 B 群鏈球菌。研究組 B 的 22 人中有 6 人未做血液培養，16 人做血液培養 35 次，長出臨床有意義菌種 (A、B、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)，分離污染菌種 1 株 (*Corynebacterium* spp.)；再發感染則有 1 株 (B 群鏈球菌，於追蹤 6-12 月期間)。對照組的 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)，分離污染菌種

1 株 (*Propionibacterium* spp.)；再發感染則有 1 株 (G 群鏈球菌，於追蹤 12-18 月期間)。另外，對照組有 1 人於指標感染時，其膿液培養長 G 群鏈球菌，但血液培養則未長菌。

二、各組的再發情況之比較

在 18 個月的追蹤資料顯示出研究組 40 位病患中有 15 位 (37.5%) 再發，共有 19 次；其中研究組 A 的 18 位病患中有 5 位 (27.8%) 再發，共有 6 次，研究組 B 的 22 位病患中有 10 位 (45.5%) 再發，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%) 再發，共有 5 次；有 16

位接受1-6次療程，有7位(43.8%)再發，共有8次。對照組44位病患中有27位(61.4%)再發，共有43次。

了解研究組A、B兩組之間或其各與對照組(未接受療程者)或兩大組之間再發人數與次數的比較情形。資料統計分析顯示出對照組的再發人數比研究組(含A、B兩組)或研究組A皆為高，其 p 值分別為0.029及0.016；對照組較高的再發次數也呈現有統計意義($p=0.003$ 及0.002)。當比較研究組A及研究組B兩小組之間再發人數及再發次數，均無顯著性差異，其 p 值分別為0.251及0.176。研究組B與對照組兩組之間，再發人數及再發次數亦無顯著性差異，其 p 值分別為0.220及0.081。研究組B細分為接受7-11次療程及1-6次療程兩小組，之間再發人數及再發次數比較，亦無顯著性差異，其 p 值分別為1.000及0.673(如表三)。

三、各組的再發時就醫情況及抗生素費用之比較

追蹤18個月內兩組再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，再發人數

表三：各組再發人數及次數情況之比較

分組	再發人數 (%)	p	再發次數	p
研究組 (n=40)	15(37.5)	0.029 ^a	19	0.003 ^a
對照組 (n=44)	27(61.4)		43	
研究組 A (n=18)	5(27.8)	0.016 ^a	6	0.002 ^a
對照組 (n=44)	27(61.4)		43	
研究組 A (n=18)	5(27.8)	0.251 ^a	6	0.176 ^a
研究組 B (n=22)	10(45.5)		13	
研究組 B (n=22)	10(45.5)	0.220 ^a	13	0.081 ^a
對照組 (n=44)	27(61.4)		43	
研究組 B				
7-11次 (n=6)	3(50.0)	1.000 ^b	5	0.673 ^b
1-6次 (n=16)	7(43.8)		8	

註：研究組A：完成12個月療程。

研究組B：接受部分療程。

對照組：未接受任何療程。

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

(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)。18個月內研究組及對照組的總共再發人數(次數)各為15(19)與27(43)。研究組A每位再發病患的平均再發次數為1.2(6/5)次，研究組為1.3(13/10)次，對照組為1.6(43/27)次。在各組再發後就醫的情況，如表四所示。至於每次再發平均費用，於追蹤18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。18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。

四、各組的再發次數及未再發之抗生素費用比較

18個月內的追蹤，在再發方面，比較研究組A、B及對照組每次再發的抗生素費用(預防性及治療性抗生素總和)。就再發次數方面，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。

至於未再發方面，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。

討論

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 β 溶血性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

表四：十八個月內追蹤各時期之各組再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			
再發人數	3	7	12
再發次數 (範圍)	3 (0-1)	8 (0-2)	17 (0-4)
單一門診就醫次數	1 (0-1)	7 (0-3)	18 (0-6)
單一急診就醫次數	0	2 (0-2)	1 (0-1)
住院治療次數	3 (0-1)	3 (0-2)	10 (0-4)
每次再發平均費用	3,046	1,413	1,820
追蹤 6-12 個月			
再發人數	1	4	13
再發次數 (範圍)	1 (0-1)	4 (0-1)	14 (0-2)
單一門診就醫次數	0	1 (0-1)	23 (0-8)
單一急診就醫次數	0	0	0
住院治療次數	1 (0-1)	3 (0-1)	10 (0-2)
每次再發平均費用	2,094	2,934	3,079
追蹤 12-18 個月			
再發人數	2	1	12
再發次數 (範圍)	2 (0-1)	1 (0-1)	12 (0-1)
單一門診就醫次數	1 (0-1)	1 (0-1)	9 (0-4)
單一急診就醫次數	0	0	0
住院治療次數	1 (0-1)	0	8 (0-1)
每次再發平均費用	1,658	103	1,535
追蹤 0-18 個月共計			
再發人數	5	10	27
再發次數	6	13	43
單一門診就醫次數	2	9	50
單一急診就醫次數	0	2	1
住院治療次數	5	6	28
每次再發平均費用	2,425	1,765	2,150

註：研究組 A：完成 12 個月療程。
 研究組 B：接受部分療程。
 對照組：未接受任何療程。
 單位費用為新台幣元。

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。但反覆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。令患者擔心的還有往後可能有未知的再發次數發生，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%，比以往針對成人蜂窩性組織炎研究的 2%⁴略高，而 Baddour⁵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。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⁵。我們在病患收案時儘量排除 β 溶血性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 等人⁴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。Siljander 等人⁶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 等人⁷及 Eriksson⁸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 β 溶血性鏈球菌對 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。本研究並未納入 ASLO (anti-streptolysin O) 抗體價數檢測，因為鏈球菌皮膚感染並未如於急性風濕熱、鏈球菌感染後腎盂腎炎 (post-streptococcal glomerulonephritis) 及鏈球菌咽喉炎等感染來得敏感⁹。

本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再發。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 18 個月內再發率分別為 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)。其再發次

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再發率 (45.5% vs 27.8%) 及再發次數 (13 vs 6) 比較，或與未接受組的再發率 (45.5% vs 61.4%) 及再發次數 (13 vs 43) 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再發上是有幫助的。但接受部分療程組，在往後是否能預防再發上則未能確立。有一篇回溯性研究為 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%) 再發，84 位接受部分療程及未接受任何療程有 16 位 (19%) 再發，兩組並無統計上顯著性差異¹⁰。本研究與其所施行預防注射劑量、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 等人¹¹的研究中，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再發；但結束全部療程後，則有 3 人再發 (未言明追蹤多久時間)。Sjoblom 等人¹²的研究中，接受預防性口服抗生素組 (penicillin 1 gm, 早晚各一次，直到再發或因副作用而中斷) 及未接受組各 20 位，再發各為 10% 及 40%。Kremer 等人¹³的研究中，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，再發各為 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。然而在台灣 β 溶血性鏈球菌對 erythromycin 抗藥性過高，已超過 40%^{14,15}，會考驗著能否達到預防效果的成敗。雖然蜂窩性組織炎的再發是很常見，卻沒有很好預防再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，再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。

Sjoblom 等人¹²與 Kremer 等人¹³所提出之預防性抗生素研究，並未儘量排除 β 溶血性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，故再發方面應該存有爭議。Wang 等人¹⁰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，以防止再發。Kaplan 等人¹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 等人¹⁰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。

追蹤 18 個月所有組別再發人數、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 人再發在他院治療但未提確實資料，故將之排除。所有組別的再發次數於 0-6 個月時段是最多。接受組的所有病患在預防療程中，並無人再發。所以，延長 12 個月預防性抗生素療程至 18 個月，或許能更有效降低再發率；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再發時，應該病患 (或家屬) 自覺狀況不太嚴重，大部分是到門診就醫 (或之後收住院)，少部分只是單次急診就醫後返家。在 0-6 個月及 0-18 個月時段，接受完整療程組再發的平均抗生素費用，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 12 次預防性抗生素費用而後者則為部分或無。接受完整療程組再發病患的平均再發次數 (1.2)，低於接受部分療程組 (1.3) 及未接受組 (1.6)。

至於再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，除了一篇研究簡略提及，該研究中14位未接受預防性抗生素病患於第三次，及之後再發的照護與治療總費用為33,700 Crowns (瑞典幣)，而第二次再發後預防性抗生素累積費用為23,200 Crowns，所以推論第二次再發後給予預防性抗生素應稍具費用效益³。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，在再發情況下比較病患每次再發平均抗生素費用，三組費用並無統計上顯著性差異。在未再發方面，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，比較再發率，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再發抗生素費用稍多，但較另兩組為集中。在未接受組再發抗生素費用有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。本研究為何未採用總藥費或住院天數 (length of hospital stay) 作比較？因為我們認為研究中的部分患者同時有其他非抗生素藥物 (如高血壓或糖尿病等) 合併治療，及非下肢蜂窩性組織炎因素 (如病患腸胃不適、血糖或血壓控制不佳及其他突發狀況發生) 導致延長住院天數而影響到客觀上的判斷。

我們的結論為，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再發率，但是其平均再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，這可能不算很多，但對於台灣社會大部分病患的心理感受而言，只要能減少再發 (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，這亦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 β 溶血性鏈球菌引起下肢蜂窩性組織炎的病患，五年內同樣情況下

有第二次再發，在其完全治癒後，接受預防性抗生素 benzathine penicillin 1.2百萬單位，每週一次的12次完整療程，是值得推薦。

參考文獻

1. Kaplan EL, Berrios X, Speth J, Siefferman T, Guzman B, Quesny F. Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: Serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1,200,000 units. *J Pediatr* 1989; 115: 146-50.
2. Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: A prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1416-22.
3. Jorup-Rönström C, Britton S. Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis. *Infection* 1987; 15:105-6.
4. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1483-8.
5. Baddour LM. Recent considerations in recurrent cellulitis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3 : 461-5.
6. Silijander T, Karppelin M, Vahakuopus S, et al. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: Microbiological findings. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 855-61.
7. Cox NH, Colver GB, Paterson WD. Management and morbidity of cellulitis of the leg. *J R Soc Med* 1998; 91: 634-7.
8. Eriksson B. Anal colonization of group G β -hemolytic streptococci in relapsing erysipelas of the lower extremity. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1319-20.
9. Steer AC, Vidmar S, Ritika R, et al. Normal ranges of streptococcal antibody titers are similar whether streptococci are endemic to the setting or not. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 172-5.
10. Wang JH, Liu YC, Cheng DL, et al. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 685-9.
11. Duvanel T, Merot Y, Harms M, Saurat JH. Prophylactic antibiotics in erysipelas. *Lancet* 1985; 1: 1401.
12. Sjöblom AC, Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Lindqvist M. Antibiotic prophylaxis in current erysipelas. *Infection* 1993; 21: 390-3.
13. Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect* 1991; 22: 37-40.
14. Wu CS, Wang SM, Ko WC, Wu JJ, Yang YJ, Liu CC. Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 169-75.
15. Kao CH, Chen PY, Huang FL, et al. Clinical and genetic analysis of invasive and non-invasive group A streptococcal infections in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 105-11.

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

Ching-Cheng Yang^{1,2}, and Chung-Yu Pan²

¹*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine,
Kuang Tien General Hospital, Taichung, Taiwan;*

²*Department of Industrial Engineering and Enterprise Information,
Tunghai University Taichung, Taiwan*

Recurrent cellulitis of lower limb is usually caused by β -hemolytic streptococcal infection. The patients probably need several visits for medication during period of the acute stage, which do not only make their affected limbs painful and limit activities, but also decrease their income. In this study, we retrospectively evaluate the effectiveness about the prophylactic antibiotic benzathine penicillin intramuscular injections every four weeks for these patients with presumed streptococcal recurrent cellulitis of lower limb and they ever had the same occurrence within recent five years. We also compare with average cost of prescribed antibiotics in recurrent events of each group in the backward 18-month follow-up. Forty-eight patients, enrolled in this study, are divided into two major groups, study groups, 40 cases (subgroup A, 18 cases, received complete course; subgroup B, 22 cases, only partially received) and control group, 44 cases (did not receive any one) based on the status of receiving prophylactic antibiotic. As a result, the recurrent rate of study group and its subgroup A is 37.5%, 27.8% respectively, whichever is statistically lower than one (61.4%) of control group ($p = 0.029$ and 0.016 respectively). Recurrent episodes of study group or of its subgroup A, whichever is also statistically lower than those of control group ($p = 0.003$ and 0.002 respectively). No significant differences in recurrent rates or in frequencies of recurrent episode present between study subgroups or between subgroup B and control group. Therefore, we concluded that receiving complete prophylactic course is probably beneficial for prophylaxis in recurrent cellulitis of lower limb. However, it is of no benefit for prophylaxis in the patients who only received partial course. During the period of 18-month follow-up, there is no significant difference in average cost in every episode between study and control groups. It is worthy to receive complete prophylactic course for the patients with recurrent cellulitis of lower limb within recent five years. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 352-362)