



2012年1月25日放送

「歯性感染症における経口抗菌薬療法」

東海大学 外科学系口腔外科教授
金子 明寛

今回は歯性感染症における経口抗菌薬療法と題し歯性感染症からの分離菌および薬剤感受性を元に歯性感染症の第一選択薬についてお話し致します。

抗菌化学療法のポイント

歯性感染症原因菌は嫌気性菌および好気性菌の複数菌感染症です。嫌気性菌の占める割合が、高くおよそ2:1の頻度で検出されます。嫌気性菌では *Prevotella* 属のβ-ラクタマーゼ産生菌種が増加傾向で、歯科の第一選択薬として頻用されるセフェム、ペニシリン薬の抗菌活性が劣化しています。

歯性感染症の多くは歯槽部に炎症が限局し、切開、排膿など適切な外科的処置および抗菌化学療法が行われれば、数日で軽快することが多いです。しかし、時として初期治療の遅れより重症化し、蜂巣炎、壊死性筋膜炎など極めて重篤な感染症に発展することがあります。

歯性感染症の抗菌化学療法のポイントを表1に示しました。

1) 歯性感染症治療は感染根管治療、膿瘍切開などの局所処置を併用することが重要です。理由は、顎骨など口腔組織への抗菌薬移行濃度は低く、膿瘍腔にも抗菌薬の移行が低いからです。また、嫌気性菌の *Prevotella* 属はペニシリン、セフェム系薬を分解する酵素(β-ラクタマーゼ)産生菌が増加して

歯科における適切な抗菌薬療法

1) 感染症治療は感染根管治療、膿瘍切開など局所処置が可能な症例では消炎処置を併用する。膿瘍には抗菌薬の移行が低く、嫌気性菌の *Prevotella* 属はペニシリン、セフェム系薬を分解する酵素(β-ラクタマーゼ)産生菌が増加しているため、切開、排膿等の消炎処置は極めて有用である。

2) 歯性感染症では口腔レンサ球菌および嫌気性菌に抗菌力をもつ抗菌薬を選択する。

3) 抗菌薬の投与量は原則的に必要十分な量を投与する。

表1

いるため、切開、排膿等の消炎処置を行い、菌量を減少させるとともに、嫌気環境を改善することは極めて有用です。

2) 菌性感染症では口腔レンサ球菌および嫌気性菌に抗菌力をもつ抗菌薬を選択する。

3) 抗菌薬の投与量は原則的に必要十分な量を投与する一ことがあげられます。

菌性感染症起炎菌

次に菌性感染症の閉塞膿瘍からの分離菌すなわち起炎菌についてお話し致します。

私達の 2005-2009 年における閉塞膿瘍からの分離菌 1896 株の結果を表 2 および 3 に示しました。

分離頻度が高いのは Streptococcus 属 73%、Prevotella 属 48%、eptostreptococcus 属 47%でした。

口腔連鎖球菌では、*Streptococcus constellatus* および *Streptococcus intermedius* の占める割合が高く、その次は *Streptococcus mitis* および *Streptococcus oralis* でした。Staphylococcus の分離頻度は低く約 5% でした。

菌性感染症からの分離菌 (2005年-2009年)1896株

好気性菌			
分離菌	検体数 (%)*	分離菌	検体数 (%)*
Streptococcus	1077 (73.3)	Staphylococcus	66 (4.5)
S. constellatus	535 (36.4)	S. aureus	27 (1.8)
S. intermedius	24 (1.6)	S. epidermidis	27 (1.8)
S. anginosus	6 (0.4)	Other Staphylococcus	12 (0.8)
S. mitis	246 (16.7)	Enterobacteriaceae	41 (2.8)
S. oralis	177 (12.0)	Lactococcus	37 (2.5)
S. salivarius	31 (2.1)	Eikenella corrodens	35 (2.4)
S. sanguis	24 (1.6)	NFR**	18 (1.2)
S. mutans	11 (0.7)	Enterococcus	12 (0.8)
S. acidominimus	10 (0.7)	Haemophilus	9 (0.6)
Other Streptococcus	13 (0.9)	Capnocytophaga	7 (0.5)
Gemella	125 (8.5)	Lactobacillus	6 (0.4)
G. morbillorum	98 (6.7)	Neisseria	2 (0.1)
G. haemolysans	27 (1.8)	Corynebacterium	1 (0.1)
		Candida	20 (1.4)

分離頻度(%): 検出株数/総検体数×100

表2

菌性感染症からの分離菌 (2005年-2009年)1896株

嫌気性菌			
分離菌	検体数 (%)*	分離菌	検体数 (%)*
Prevotella	709 (48.3)	Fusobacterium	134 (9.1)
P. intermedia	339 (23.1)	F. nucleatum	117 (8.0)
P. oris	116 (7.9)	F. varium	15 (1.0)
P. melaninogenica	112 (7.6)	Other Fusobacterium	2 (0.1)
P. oralis	68 (4.6)	Porphyromonas	83 (5.7)
P. buccae	48 (3.3)	P. gingivalis	63 (4.3)
P. corporis	18 (1.2)	P. asaccharolytica	20 (1.4)
Other Prevotella	8 (0.5)	Bacteroides	25 (1.7)
Peptostreptococcus	689 (46.9)	Propionibacterium	7 (0.5)
P. micros	619 (42.1)	Veillonella parvula	4 (0.3)
P. anaerobius	37 (2.5)	Actinomyces odontolyticus	4 (0.3)
P. magnus	14 (1.0)	Other anaerobic bacteria	1 (0.1)
Other Peptostreptococcus	19 (1.3)		

分離頻度(%): 検出株数/総検体数×100

表3

嫌気性菌の分離結果を表 3 に示しました。最も多く分離された Prevotella 属では Prevotella intermedia が Peptostreptococcus 属では、Peptostreptococcus micros

が多く分離されます。 Fusobacterium は9%、Porphyromonas は6%程度の分離頻度です。

主な嫌気性菌に対する薬剤感受性

2008年～2009年に閉鎖膿瘍から分離された主なグラム陰性桿菌およびグラム陽性球菌に対する ampicillin (ABPC)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)、cefdinir (CFDN)、ceftriaxone (CTRX)、levofloxacin (LVFX)、azithromycin (AZM)、clindamycin (CLDM) および metronidazole (MNZ) の薬剤感受性を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠した微量液体希釈法検討した結果を表4および5に示しました。

Prevotella 属はβ-ラクタマーゼ産生菌が多いため ampicillin (ABPC)、cefdinir (CFDN)、ceftriaxone (CTRX) の MIC90 は 16 μg/mL 以上と高値です。それに対してβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の MIC90 値は 2 μg/mL でした。 azithromycin (AZM) clindamycin (CLDM) の MIC90 値も 16 μg/mL 以上と高い値でしたが、clindamycin (CLDM) の MIC50 値は 0.015 μg/mL 以下でした。欧米で嫌気性菌感染症の第一選択薬として使用される metronidazole (MNZ) の MIC90 は 4 μg/mL でした。

Porphyromonas 属はβ-ラクタマーゼ産生菌が少なくペニシリン系、セフェム系とも耐性菌は少なく、MIC90 値は 0.12 μg/mL でした。

Fusobacterium はマクロライドの自然耐性株がありやや AZM の MIC90 が高いものの、その他の薬剤はいずれも MIC90 値は低値でした。

グラム陽性球菌に対する薬剤感受性を表5に示します。メトロニダゾールの MIC90 値は高いが、Peptostreptococcus 属および Streptococcus constellatus などの Streptococcus annginosus グループに対するベータラクタム系薬の MIC90 値は低い傾向でした。

対象菌 (株数)	抗菌薬	MIC range	μ g/mL	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
Prevotella (252株)	ABPC	≤ 0.015 - >16	0.12	>16
	SBT/ABPC	≤ 0.015 - 8	0.12	2
	CFDN	≤ 0.015 - >16	0.12	16
	CTRX	≤ 0.015 - >16	0.25	>16
	LVFX	0.06 - >16	0.5	2
	AZM	≤ 0.015 - >16	0.5	>16
	CLDM	≤ 0.015 - >16	≤ 0.015	>16
Porphyromonas (41株)	MNZ	≤ 0.015 - >16	1	4
	ABPC	≤ 0.015 - >16	≤ 0.015	0.12
	SBT/ABPC	≤ 0.015 - 2	≤ 0.015	0.12
	CFDN	≤ 0.015 - 16	≤ 0.015	0.03
	CTRX	≤ 0.015 - >16	≤ 0.015	0.12
	LVFX	0.06 - 16	0.25	2
	AZM	0.25 - >16	2	>16
Fusobacterium (44株)	CLDM	≤ 0.015 - >16	≤ 0.015	>16
	MNZ	≤ 0.015 - 1	0.06	0.25
	ABPC	≤ 0.015 - 0.12	≤ 0.015	0.06
	SBT/ABPC	≤ 0.015 - 0.06	0.03	0.06
	CFDN	≤ 0.015 - 0.25	0.03	0.12
	CTRX	≤ 0.015 - 0.5	0.03	0.5
	LVFX	0.25 - >16	0.5	1
	AZM	0.03 - >16	1	8
	CLDM	≤ 0.015 - >16	0.03	0.06
	MNZ	≤ 0.015 - 0.25	≤ 0.015	0.12

表4

対象菌 (株数)	抗菌薬	MIC range	μ g/mL	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
Peptostreptococcus (258株)	ABPC	≤ 0.015 - 16	≤ 0.015	0.12
	SBT/ABPC	≤ 0.015 - 8	≤ 0.015	0.12
	CFDN	≤ 0.015 - 8	0.03	0.12
	CTRX	≤ 0.015 - 16	0.06	0.5
	LVFX	0.03 - >16	0.5	4
	AZM	≤ 0.015 - >16	2	8
	CLDM	≤ 0.015 - >16	0.06	0.25
Virdans Streptococcus (194株)	MNZ	≤ 0.015 - >16	2	16
	ABPC	≤ 0.015 - >16	0.06	1
	CFDN	≤ 0.015 - >16	0.25	2
	CTRX	≤ 0.015 - >16	0.12	1
	LVFX	0.25 - >16	1	2
	AZM	≤ 0.015 - >16	0.03	>16
	CLDM	≤ 0.015 - >16	≤ 0.015	16
S. annginosus group (194株)	MNZ	>16 - >16	>16	>16
	ABPC	≤ 0.015 - 0.25	0.12	0.12
	CFDN	≤ 0.015 - 1	0.25	0.5
	CTRX	≤ 0.015 - 0.5	0.12	0.25
	LVFX	0.12 - 2	0.5	1
	AZM	≤ 0.015 - >16	0.03	4
	CLDM	≤ 0.015 - >16	0.03	0.03
MNZ	16 - >16	>16	>16	

表5

歯性感染症に対する第一選択薬

歯性感染症治療薬は口腔レンサ球菌および嫌気性菌に対して抗菌活性が強い薬剤が最適です。薬剤感受性でお話ししたように、嫌気性菌で最も多く分離される *Prevotella* 属ではβ-ラクタマーゼ産生菌が多く分離されセフェム系薬、ペニシリン系薬に耐性菌が認められています。しかし、内服抗菌薬が適応となる軽症から中等症の歯性感染症ではセフェム系薬、ペニシリン系薬は、切開などの消炎処置を併用することで第一選択薬になります。経口抗菌薬が適応となる中等度までの歯性感染症では約90%程度の有効率です。しかし、顎骨周囲の蜂巣炎、頸部膿瘍などの重症歯性感染症ではこの耐性菌に注意が必要です。顎骨炎など症状の増悪が予想される症例では1日量としてアモキシシリン1500mgまたは、嫌気性菌に対して強い抗菌活性があるニューキノロン系薬のシタフロキサシンを1日量200mgが第一選択薬となります。

急性歯周組織炎および智歯周囲炎では組織移行性を考慮しアジスロマイシンなどのマクロライド系薬が第一選択薬になることが多くなっています。

智歯周囲炎の重症例ではアジスロマイシン単回製剤で、徐放製剤です。ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g1回投与も選択枝の一つです。初期の血清中濃度はアジスロマイシンの約3倍であり、急性歯性感染症に効果が期待できます。副作用として下痢、軟便などの消化器症状が多いことがあげられます。これは、腸管内の菌交代現象などによるものでなく、添加物などの直接作用のために服用後2-3時間ぐらいで、出現し1-2日間で軽快するとされています。

急性歯性感染症の第一選択薬を表6に示しました。

ペニシリン系薬ではアモキシシリン1日750mg-100mg、重症例では健康保険の用量と異なりますが1日1500mgの投与が望ましいでしょう。

セフェム系薬では1970年に発売されたケフレックス、1982年に発売されたケフラルは優れた臨床効果がありましたが、抗菌力は低下しています。セフジトレンは口腔レンサ球菌に対して最も抗菌力が強いでしょう。

重症例では嫌気性菌に対して最も強い抗菌力を持つシタフロキサシン1日100-200mg1日1-2回も第一選択薬となります。

マクロライド系薬では、急性歯周組織炎に対してはアジスロマイシン、智歯周囲炎の重症例ではアジスロマイシン徐放剤ジスロマックSRが選択枝となります。

第二選択抗菌薬ですが、炎症の進行期でペニシリン、セフェムの効果が認められない時はβ-ラクタマーゼ産生菌種を考慮します。ニューキノロン系薬のシタフロキサシン

急性歯性感染症の第一選択薬

- ペニシリン系薬
アモキシシリン(サワシリン®) : 250mg 1回1錠 朝昼夕食後または朝昼夕食後および就寝前、健康保険の用量と異なるが重症例では1回2錠 朝昼夕食後
- セフェム系薬
セフカペン(フロモックス®) : 100mg1回1錠 朝昼夕食後
セフジトレン(メイアクトMS®) : 100mg1回1錠 朝昼夕食後
セフジニル(セフゾン®) : 100mg1回1錠 朝昼夕食後
セフロキシム(オラセフ®) : 250mg1回1錠 朝昼夕食後
- ニューキノロン系薬
シタフロキサシン(グレースビット®) 50mg1回2錠 朝夕食後(重症例)
- マクロライド系薬
急性歯周組織炎に対してはアジスロマイシン(ジスロマック®) 250mg 1回2錠 3日分
智歯周囲炎の重症例ではジスロマックSR®: 2g1回 空腹時 1日分

表6

はレンサ球菌および嫌気性菌に対して抗菌力が強く MIC90 は $0.1 \mu\text{g. /mL}$ 以下です。
シタフロキサシン 1 日 200mg 2 回が第二選択薬となります。

ここで、**高齢者に対する注意点**をお話しておきます。

生理的機能が低下している事および有害事象の発生頻度が高い事を念頭に処方する必要があります。加齢により腎機能は低下します。

健常人でも 40 歳以降は 10 歳ごとに腎機能は約 10% 低下し、一般的に 80 歳以上の高齢者では 30 歳代に比べ 50% 低下しています。腎機能の低下に伴い薬物の排出が遅れ、血中濃度半減期が延長するのでニューキノロン薬などは注意が必要です。

高度肝機能障害患者では、マクロライド系薬は肝代謝で薬剤であり、高度肝機能障害時は注意が必要です。

最後に、歯性感染症で最も注意をしていただきたいのは開口障害、嚥下痛です。急性炎症症状が著しく、開口障害、嚥下困難を伴う重症の顎炎、顎骨周囲の蜂巣炎では入院加療が望ましいと思います。

蜂巣炎では顎骨周囲の舌下隙、顎下隙などの開放が必要です。β-ラクタマーゼ産生嫌気性菌をターゲットとして、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬またはカルバペネム系薬が第一選択薬となると思います。