

口腔外科領域での Clocil(Dicloxacillin) の使用経験

香 月 武

九州大学歯学部口腔外科学教室 (主任: 藤野 博教授)

(昭和 45 年 8 月 26 日受付)

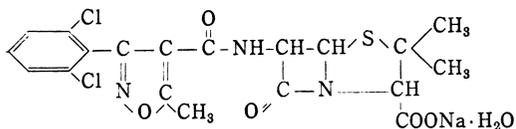
緒 言

FLEMING は 1928 年 *Penicillium notatum* がブドウ球菌発育抑制物質を産生することを見出し、この物質をペニシリンと名づけた。近年ペニシリン製造の工業化がすすむにつれ、そのすぐれた効果ゆえに、ペニシリンはサルファ剤にとつて代つて臨床にも広範囲に使用がすすめられてきたが、その使用をはばむものとしてペニシリンショックやペニシリン耐性ブドウ球菌の出現が挙げられるようになった。こうしてペニシリンの一時の隆盛は衰微の一途をたどりつつあつたが、最近再びペニシリン剤が注目をあびはじめた。つまり、第 1 にはペニシリンの経口薬剤の開発であり、第 2 には耐性ブドウ球菌用ペニシリンの開発である。

ペニシリンは開発の初期には酸に不安定であつたため、もつぱら注射によつてのみ使用されたが、ペニシリン V において比較的酸に対して安定性が得られた。その後ペニシリン分子の基本核 6-aminopenicillanic acid が醗酵液から分離されるようになり、これに側鎖をつけることによつて新しいペニシリンが次々と合成されるようになった。まづ第 1 に耐酸性が強く、経口投与で吸収されるうえに、ペニシリナーゼによる不活性化の傾向の少ない Bendralan(Phenethicillin) が合成され、ついでペニシリナーゼに抵抗性を持ち、かつ殺菌力を有するものとして Staphcillin(Methicillin) が作られた。但しこのものは耐性ブドウ球菌にはよく作用するが、胃酸により分解されるので経口投与は出来ない。その後、経口投与が可能で、ペニシリナーゼにより分解されないペニシリンとして Prostaphcillin(Oxacillin) が合成され、更に改良が加えられて高い血中濃度が得られる Prosta-phcillin A (Cloxacillin), Diclocil (Dicloxacillin) が登場した。

諸 性 質

クロシールの構造式は次のとおりである。



抗菌スペクトルはペニシリン G およびペニシリン V のそれと同様であり、さらにペニシリナーゼ産生ブドウ球

菌に対しても有効である。経口投与でひじょうに高い血中濃度が得られる。すなわち経口投与によつても、その同量を筋注した場合と同程度の血中濃度が得られる。

臨床使用成績

1. 対 象

昭和 43 年 4 月から同年 8 月までの九州大学歯学部付属病院口腔外科における外来および入院患者のうち、各種感染症および手術後の感染予防に対してクロシールを投与した 44 例について調査した。その内訳は表 1 に示す。年齢は 18~76 歳で、男性 18 名、女性 26 名であ

表 1 Clocil 使用の対象

化膿性疾患	37
抜歯後感染予防	4
手術後感染予防	3
合 計	44

表 2 疾患別使用成績

疾 患 名	例数	効 果		
		+	+	-
急性根尖性歯周組織炎	1		1	
歯肉膿瘍	3		3	
急性辺縁性歯周組織炎	3		1	2
潰瘍性舌炎	1		1	
抜歯後感染症	6		5	1
顎骨々膜炎	1		1	
口底炎、頬部膿瘍、オトガイ部膿瘍	3	2	1	
顎周膜炎および顎周膜膿瘍	7	3	3	1
智歯周膜炎	4		3	1
急性唾液腺炎	1		1	
歯根嚢胞の 2 次感染	1		1	
顎骨および歯槽骨々折	2	2		
急性リンパ節炎	1			
手術後感染	1		1	1
抜歯後感染予防	6		5	
手術後感染予防	3		3	1
合 計	44	7 (16%)	30 (68%)	7 (16%)

表 3 Clocil 使用症例

症例	氏名	性	年齢(才)	病名	クロシール 1日投与量	投与 日数	処置	併用薬剤	効果
1	小○恵○	♀	18	左下顎周囲炎	750 mg	6		ポントール 4 cap 2日 DA 398 D 6 T 3日	++
2	中○敦○	♀	36	口底炎	500	11		ポントール 4 T 3日	++
3	塩○治○	♀	22	右上顎骨々膜炎	750	4		DA 398 D 6 T 2日	+
4	厚○ ○	♂	26	左下顎周囲炎	750	2		DA 398 D 6 T 2日	-
5	永○和○	♀	29	5 6 7 抜歯後感染症	1000	3	洗 滌		+
6	徳○正○	♂	28	8   水平埋伏	1000	7	抜 歯	キモブシン 8 T 4日	+
7	山○春○	♀	62	2   急性辺縁性歯周組織炎	500	4			-
8	林○ ○	♂	23	8   水平埋伏	1000	4	抜 歯	ポントール 4 cap 4日	+
9	佐○政○	♂	59	潰瘍性舌炎	1000	6		キモブシン 8 T 3日	+
10	田○茂○	♂	68	2 3 抜歯後感染症	1000	6	切 開	キモブシン 8 T 6日	+
11	大○康○	♂	25	歯肉膿瘍 (  7 破折)	1000	3	切 開		+
12	柳○タ○	♀	35	8 C <sub>3</sub> 急性根尖性歯周組織炎	750	3	根 管 治 療	ポントール 4 cap 3日	+
13	木○信○	♀	20	6   ドライソケット	750	3	洗 滌	DA 398 D 6 T 2日	+
14	吉○隆○	♂	67	6   歯肉膿瘍	750	3	切 開	ポントール 4 cap 2日	+
15	長○チ○	♀	59	5   抜歯後感染症	750	6	洗 滌	DA 398 D	+
16	仲○シ○	♀	58	オトガイ部膿瘍	750	6	切 開	レフトーゼ 4 T 5日	+
17	宮○ハ○	♀	53	右上顎周囲膿瘍	500	5	切 開		+
18	坂○正○	♂	39	3   歯肉膿瘍	750	5	切 開	ポントール 4 cap 2日	+
19	中○美○	♀	20	7   濾胞性歯嚢胞	750	7	摘 出	ポントール 4 cap 4日 レフトーゼ 4 T 3日	+
20	中○昌子	♀	24	8   C <sub>3</sub>	750	3	抜 歯	レフトーゼ 4 T 3日	+
21	高○十○	♂	43	1   急性辺縁性歯周組織炎	500	4	2 日後切開	DA 398 D 6 T 2日	+
22	多○文○	♀	32	5 6   急性辺縁性歯周組織炎	500	5	4 日後切開	DA 398 D 6 T 2日 ベンチリン 6 T 3日	-
23	水○吉○	♂	41	8   智歯周囲炎	500	7			+
24	信○ハ○	♀	53	6 7 P <sub>3</sub>	750	3	抜 歯	レフトーゼ 4 T 3日	+
25	大○キ○	♀	53	5   抜歯後感染症	750	2	洗 滌		+
26	園○千○	♀	31	8   智歯周囲炎	750	3	洗 滌	ポントール 4 cap 4日	+
27	森○未○	♀	28	8   智歯周囲炎	500	1	洗 滌	レフトーゼ 4 T 1日	-
28	重○邦枝	♂	31	8   智歯周囲炎	750	6	洗 滌	ポントール 4 T 4日	+
29	伊○裕○	♂	25	8   智歯周囲炎	750	4	抜 歯	ポントール 4 T 4日	+
30	井○重○	♀	59	下顎前歯部線維腫	750	4	摘 出	セデス 0.5 2回	+
31	尾○国○	♂	71	6   抜歯後感染症	500	5	洗 滌	ポントール 4 T 5日	-
32	山○節○	♀	47	6 C <sub>3</sub> 慢化 per	750	7	抜 歯	レフトーゼ 9 T 7日	-
33	島○敏○	♂	24	右下顎骨周囲炎	750	8	6 日目に切開	ポントール 4 cap 4日 キモブシン 4 T 12日	++
34	梶○美○	♀	27	急性左顎下腺炎	500	3		キモブシン 4 T 3日	+
35	関○ ○	♂	20	下顎骨々折	1000	5	線 結 紮	ポントール 4 T 5日	++
36	安○光○	♂	27	右頬部膿瘍	1000	12	切 開	キモブシン 9 T 8日	++
37	内○千○	♀	25	左下顎周囲膿瘍	750	5	切 開	DA 398 D 6 T 2日	+
38	淵○芳○	♂	24	5 4 3 2 1   1 2 3 歯槽骨々折	750	16		DA 398 D 6 T 2日	++
39	安○ ○	♀	53	3   部 骨 腫	500	9	摘 出	キモブシン 6 T 4日	+
40	岡○慶○	♀	23	急性頸部リンパ節炎	500	8			-
41	名○修○	♂	44	歯根嚢胞の2次感染	750	2	切 開		+
42	大○幸○	♀	19	左下顎周囲炎	1500 1000	2 4	切 開	ポントール 4 T 1日 DA 398 D 6 T 1日	+
43	野○茂○	♀	28	左下顎周囲膿瘍	500	5	切 開		+
44	松○節○	♀	76	チスラ摘出後の感染	500	9			+

つた。

## 2. 使用方法

クロシール (1 カプセル 125 mg のもの) の、1日量 500~1,000 mg を6時間毎に1日4回分割内服させた。一部の症例については、消炎剤や鎮痛剤と併用し、また膿瘍を形成したものについては切開排膿を併せ行なった。その他の抗生物質や化学療法剤の併用は行なっていない。

## 3. 効果判定

炎症性疾患については、疼痛、発赤、腫脹、開口障害、発熱などの臨床症状を薬剤の投与前から投与後にわたり詳細に検討し、その効果を著効(++)、有効(+), 無効(-)の3段階に分けて判定した。感染予防の目的のため、抜歯ないし濾胞性歯嚢胞、線維腫、骨腫の口腔内からの摘出のような小手術前に投与開始した場合には、感染をおこさず順調な経過をとつたものを有効と判定した。

## 4. 治療成績

表2に示すような成績を得た。44例中著効を認めたもの7例(16%), 有効であつたもの30例(68%), 無効であつたもの7例(16%)であつた。すなわち有効率は84%であつた。

つぎに主な症例について治療の概略を記述すると以下のとおりである。

### 症例1 小○恵○ 18才 女性

主訴：左眼窩下部の腫脹と疼痛

現病歴：2日前から|6部に疼痛を感じ、1日前には左頬部、眼窩下部におよぶ腫脹が出現し、某歯科医から当科に紹介された。

現症：左頬部、左眼窩下部にかけて発赤を伴う腫脹がある。圧痛はごく軽度で、波動は触れない。開口度は3 cm, |5 6 7の齶頰移行部から頬粘膜にかけて腫脹と発赤があり、圧痛も著明。|6はC<sub>3</sub>で打診痛が著明である。体温は36.6°C。

診断名：左上顎周囲炎

経過：クロシール 750 mg および消炎鎮痛剤を6時間毎に1日4回分服させると、2日目には発赤が消失し、腫脹も減退した。1週間目には腫脹は完全に消失した。

### 症例4 厚○ ○ 26才 男性

主訴：|8|部の疼痛と開口障害

現病歴：1日前から右下顎骨体部に軽度の腫脹がおこり、夜間になって|8|部の疼痛が激しくなつたため睡眠出来ないほどであつた。

現症：右下顎隅角部のやや前方に腫脹があり、触れると熱感を伴つていた。圧痛もかなり強い。開口度は3 cm, |8|部の歯肉は発赤しかなりの腫脹を伴つていて、触

れただけで激痛がおこつた。嚥下痛も強かつた。

診断名：|8|智歯周囲炎に継発する右下顎周囲炎

経過：クロシール 750 mg および消炎鎮痛剤を投与する。2日後来院したが、右下顎骨体部の腫脹は増大し、開口度は1.5 cmと開口制限が強くなり、前日にひき続き右下顎臼歯部の激しい自発痛があるという。2日間の投与でクロシールは無効と判断し、他の抗生物質を投与し通院させていたが、途中から来院しなくなつて予後は不明である。

症例22 多○文○ 32才 女性

主訴：|5 6|部の疼痛

現病歴：2日前に|5 6|頰側歯肉に疼痛を伴う腫脹がおこつた。放置していたが不快症状が軽減しないので来院した。

現症：左下顎骨をおおう皮膚に腫脹や発赤はない。開口度は3 cm。|6|にはサンブラ冠装着、|7|はC<sub>3</sub>、|6|頰側歯肉嚢から排膿がある。|6|部齶頰移行部には1×1 cmの粘膜の膨隆があり、圧痛を訴えたが波動は触知されなかつた。

診断名：|5 6|急性辺縁性歯周組織炎

経過：クロシール 500 mg, 消炎鎮痛剤を投与した。翌日下顎骨体部の皮膚に軽度の腫脹を認めた。開口制限が強くなり、|6|頰側歯肉嚢からの排膿も増加した。4日後|5 6|齶頰移行部に小指頭大の発赤を伴う膨隆があつて、波動を触れたので、キシロカイン表面麻酔のもとに長さ1 cmの切開を加えたところ1 ml ぐらいの排膿があつた。3~4日後には疼痛、排膿、腫脹はほとんど消失した。

症例42 大○幸○ 19才 女性

主訴：|6|部の疼痛と左下顎骨体部の腫脹

現病歴：3日前の夕刻から|6|に搏動性の疼痛を感じるようになり、翌日某歯科受診し、|6|の根管治療、抗生物質の投与を受けたが疼痛は軽減しないばかりか腫脹も発現し増大するので来院した。

現症：左眼窩下部から左口角部、オトガイ下部、顎下部、下顎隅角部にかけて瀰漫性の腫脹があり、同部の皮膚は緊張し発赤および熱感が著明であつた。腫脹の中心部付近には硬結があつたが、波動は触れなかつた。下顎下縁はオトガイ部から下顎体の中央部までは触れ得なかつたが、下顎隅角部では明瞭に触れた。開口度は2.3 cm, |5|は歯列弓上には認められなかつた。|6|はC<sub>2</sub>、|4 5 6|部の頰側歯肉は高度に腫脹し、同部の口腔前庭は浅くなつていた。その部の触診により粘膜下に硬結を触れるのみで波動はなかつた。体温37.3°C, 白血球数15,000/mm<sup>3</sup>, X線所見では|5|が下顎骨の下縁に近く水平位に埋伏し、|6|の根尖部歯槽骨に軽度のレ線透過像があつた。

診断名：左下顎周囲炎

経過：入院の上、安静をたもつとともに、輸液およびクロシール 500 mg の投与を開始した。2日に後<sup>1</sup>4<sup>5</sup>6部齦頬移行部に波動を触れたので切開排膿を行なった。その後経過は良好で、入院7日目には腫脹もほとんど認められなくなり、一度退院した。後日埋伏している<sup>1</sup>5の抜歯のために再び入院し、抜去後順調な経過をとって治癒した。

### 考 察

口腔領域の化膿性疾患の患者から分離された起因菌のうち70~80%はグラム陽性球菌であり、しかもこのグラム陽性球菌のほとんどはレンサ球菌とブドウ球菌でしめられているといわれている<sup>1,2)</sup>。

ところで、多数の抗生物質が盛んに用いられるようになって、病原微生物の耐性獲得が感染症の治療上重大な問題となった。例えばペニシリンGについては、病原ブドウ球菌の70~80%が耐性を持つている<sup>3)</sup>。ブドウ球菌のペニシリン耐性の本態は、ペニシリン分子のβ-ラクタム環と開裂して抗菌力を消失させるペニシリナーゼ(β-lactamase)である。ペニシリナーゼは一部は菌体外性であり、一部は菌体内に結合している<sup>4,5)</sup>。しかもこの菌体外に遊離したペニシリナーゼは、ペニシリンに感受性の高い他の細菌に対するペニシリンの効果をも減殺する働きがある<sup>6)</sup>。

クロシールはペニシリナーゼにより不活性化されず、胃酸に安定で、しかも経口投与によりひじょうに高い血中濃度が得られる。著者は口腔領域の化膿性疾患および術後の感染予防に1日量500~1,000 mgのクロシールを使用し、有効37例、無効7例という結果を得た。今回は患者から分離した菌について、クロシールの感受性テストは行ない得なかつたので、明確な結論を導くことは出来ないが、有効率80%前後という数値は口腔領域の化膿性疾患において見出されるグラム陽性球菌の頻度とほぼ同一であるので、この種の菌に対してはクロシールが有効であろうと推測される。また、さらに16%という無効例は、ペニシリンの抗菌スペクトル以外の菌により感染症であつたとも考えられる。

経口ペニシリンの長所の1つは、ペニシリンショックが注射にくらべて少ないことであるといわれている。著者は薬物に対するアレルギー反応の既往歴がないことを問診により確かめて後投与したが、今回の治験例には悪

心、腹部不快感、鼓腸、下痢などの胃腸障害、発疹、疲労、倦怠感を訴えた者は全くなかつた。

以上のことから、混合感染が主体とはいえ、グラム陽性球菌がその主役を演じ、しかもそのうちのブドウ球菌のペニシリン耐性が問題となつている口腔領域の感染症の治療および術後の感染予防には、かつて卓越した効果を示していたペニシリンGと同じ抗菌スペクトルを持ち、しかもペニシリンG耐性菌にも奏効するとされているクロシールは理論上からも最適の抗生物質の1つであり、著者の臨床経験からもその有効性が裏づけられた。また各種の消炎剤ないし酵素製剤との併用はなお、いつそその薬効を高めるものようである。ただし本剤使用に際しては、グラム陰性桿菌には無効であること、および、発現頻度は低いとはいえペニシリンショックを惹起する可能性が十分に考えられることを念頭におくべきである。

### 結 語

九州大学歯学部付属病院口腔外科の外来および入院患者のうち、各種感染症および術後感染予防のためにクロシールを投与した44名について、37例に効果が認められ、7例には効果が認められなかつた。副作用は全くなかつた。起因菌の大部分をグラム陽性球菌がしめる口腔領域の感染症の治療ならびに予防に際して、経口投与により注射に匹敵する血中濃度が得られ、しかも耐性ブドウ球菌に有効な本剤は充分使用する価値があるものといえよう。

最後に御校閲をたまわつた藤野博教授に感謝します。

### 文 献

- 1) 川勝賢作, 塚本周作: 顎炎の化学療法。歯界展望 29: 1293~1300, 1967
- 2) 田代英雄, 他: 口腔外科領域での Erythromycin estolate と肝障害。臨床と研究 45: 1552~1558, 1968
- 3) 中沢昭三: 抗生物質の基礎知識。南山堂, 1966
- 4) POLLOCK, M. R.: Enzymes destroying penicillin and cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 292~301, 1965
- 5) NOVICK, R. P. & RICHMOND, M. H.: Nature and interactions of the genetic elements governing penicillinase synthesis in *Staphylococcus aureus*. J. Bact. 90: 467~480, 1965
- 6) Unsigned editorial. Origin of penicillinase. Brit. Med. J. 4: 66~67, 1967

## CLINICAL EVALUATION OF DICLOXACILLIN IN ORAL SURGERY

TAKESHI KATSUKI

Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University

(Chief: Prof. HIROSHI FUJINO)

A new semi-synthetic, penicillinase resistant penicillin, dicloxacillin was orally administered for many types of oral infections and prophylactically for the postoperatives, during five months in 1968.

Cases of oral pyogenic infections were 37 and those of postoperatives were 7. To these 44 cases, dicloxacillin capsules were given 500~1,000 mg per day, every 6 hours for 1~16 days. Its clinical effectiveness was evaluated chiefly from the improvement of signs and from the frequency of untoward reactions. The former was found in 80% of total cases, and the latter in none. Precise evaluation would be difficult from these results, as the bacteriological examinations had not been done in this trial.

The greater parts of causative microorganisms in oral infections were gram positive cocci, in which there were many  $\beta$ -lactamase producing organism. Dicloxacillin was resistant to penicillinase, and its oral administration gave the high level of blood concentration and few allergic side effects. It will be, therefore, advisable to treat oral infections by dicloxacillin.