

## 【原著・臨床】

## 抜歯創へのβ-ラクタム薬の移行性に関する検討

吉位 尚<sup>1)</sup>・吉川 朋宏<sup>2)</sup>・吉岡 歩<sup>2)</sup>・吉上井春吾<sup>2)</sup>・吉森 孝英<sup>2)</sup><sup>1)</sup>兵庫県職員健康管理センター歯科\*<sup>2)</sup>神戸大学医学部I口腔外科学講座

(平成12年3月6日受付・平成12年4月4日受理)

抜歯後感染に対する予防投与の有用性を評価する目的で、talampicillin (TAPC, 500 mg), cefaclor (CCL, 500 mg), ceftem pivoxil (CFTM-PI, 200 mg) 投与後の抜歯創貯留液濃度を測定した。口腔感染症から高頻度に検出される *Streptococcus* sp. に対する各薬剤の MIC<sub>90</sub> 値を上回った症例の割合は、TAPC が 60~360 分で 83.3~100%, CCL が 60~180 分で 33.3~64.3%, また CFTM-PI は 60~480 分で 80.0~100% であり、3 薬剤のなかでは TAPC または CFTM-PI が予防投与として信頼性が高いと考えられた。また、予防投与をより効果的に行うためには、TAPC では 60 分程度、CFTM-PI では 60~120 分程度を目安に術前投与しておく必要があると思われた。

**Key words:** 抜歯創, 抗菌薬濃度, talampicillin, cefaclor, ceftem pivoxil

口腔領域の感染症は、*Streptococcus* sp. を中心としたグラム陽性菌と嫌気性菌の混合感染が多い<sup>1-3)</sup>。したがって、抜歯後感染を予防するためには、これらの細菌に対して強い抗菌力を有する抗菌薬を選択することが必要となる。しかし、抗菌薬が抜歯創へどの程度移行するかについて薬剤の特性を十分に知ったうえで投与方法を考慮しなければならない。われわれはこれまでに抜歯後感染予防に対する有用性を評価する目的で、いくつかの抗菌薬について抜歯創移行性を検討してきたが<sup>4-7)</sup>、今回は talampicillin (TAPC), cefaclor (CCL), ceftem pivoxil (CFTM-PI) について抜歯創貯留液濃度を測定し、*Streptococcus* sp. に対する抗菌力の面から移行性を評価したので報告する。

## I. 対象および方法

対象は、当科を受診した抜歯予定の健康な患者で、本研究の説明を十分に行ったうえで同意の得られた男性 78 例と女性 133 例の計 211 例で、年齢は 18~70 歳(平均 36.2 歳)であった。また、抗菌薬に対してアレルギーを有する患者、1 週間以内に他の抗菌薬を服用した患者、肝臓ならびに腎機能低下の認められた患者など、本研究の実施にあたって不適当と判断された症例は対象から除外した。

TAPC 500 mg (80 例), CCL 500 mg (79 例) または CFTM-PI 200 mg (52 例) を術前に 1 回服用させ、抜歯は血管収縮剤添加の局麻下で行った。抗菌薬の投与後 30 分から 8 時間で抜歯し、抜歯直後に唾液の混入を避けるための防湿を十分に行ったうえで、抜歯創に貯留した血液(以下、抜歯創貯留液)を 8 mm thick の paper disc 3 枚に直接採取した。また、患者の了解が得られた場合には同時に肘静脈から少量の採血を行い、同じく 8

mm thick の paper disc に直接しみこませたものを測定試料とした。これらの検体はただちに -80℃ で冷凍し、測定時まで保存した。濃度測定は、paper disc 法により行い、TAPC の検体については ampicillin (ABPC) 濃度を測定した。検定菌として、ABPC には *Bacillus subtilis* ATCC 6633, CCL には *Micrococcus luteus* ATCC 9341, また CFTM には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を使用した。

得られた移行濃度は、多施設の菌性感染症から検出された *Streptococcus* sp. に対する各薬剤の感受性試験成績 (Table 1)<sup>8)</sup>をもとに評価した。

## II. 結 果

TAPC 服用後の抜歯創貯留液内の ABPC 濃度は、30~360 分で測定限界以下から 5.8 μg/mL に分布し、投与後 60~120 分後に高い移行濃度を示す症例が多く認められた (Fig. 1)。CCL では、30~60 分で測定限界以下から 9.5 μg/mL に分布しており、TAPC と同程度かそれ以上の移行濃度を示し、投与後 30~120 分で高濃度を示す症例が多くみられた (Fig. 2)。CFTM は、30~480 分で測定限界以下から 3.7 μg/mL に分布したが、投与後 60 分までは半数以上の症例が測定限界以下であった (Fig. 3)。

TAPC, CCL, CFTM-PI 投与後の時間帯別に、*Streptococcus* sp. に対する MIC<sub>90</sub> 値以上の移行濃度が認められた症例の割合をみると、TAPC が 60 分以降 360 分まで 83.3~100%, CCL が 60 分以降 180 分まで 33.3~64.3% であった。CFTM-PI では 60 分未満が 27.3% と少なかったが、60 分以降 480 分までは 80.0~100% の症例で MIC<sub>90</sub> 値を上回る移行濃度が認められた

(Table 2)。

また、抜歯と同時に肘静脈から採血を施行した症例について血液内濃度と抜歯創濃度を比較すると、ABPC, CCL, CFTM の抜歯創貯留液濃度は静脈血濃度と相関関係が認められた (Figs. 4~6)。

### III. 考 察

抜歯後感染予防に対する抗菌薬の有用性を評価するために、今回は TAPC, CCL および CFTM-PI 投与後の抜歯創貯留液濃度を測定した。これらの薬剤は、歯科・口腔外科領域において頻用されている抗菌薬であるが<sup>9)</sup>、TAPC, CCL は開発されてからの年数も長く、特に CCL では耐性菌の占める割合が高くなりつつある<sup>8,10)</sup>。また、TAPC は ABPC のプロドラッグでグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有することから本領域でも

Table 1. Antimicrobial activities of ampicillin, cefaclor, and cefteram against *Streptococcus* sp. isolated from odontogenic infections<sup>a)</sup>

	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>100</sub>
Ampicillin	0.025	0.025	0.05
Cefaclor	0.78	1.56	3.13
Cefteram	0.05	0.05	0.10

Table 2. Percentage of the cases in which greater than the MIC<sub>50</sub> against *Streptococcus* sp. was achieved according to the time after administration

Time (min)	Percentage of the cases with >MIC <sub>50</sub> (MIC <sub>50</sub> : μg/mL)		
	TAPC (%) MIC <sub>50</sub> : 0.025	CCL (%) MIC <sub>50</sub> : 1.56	CFTM-PI (%) MIC <sub>50</sub> : 0.05
~60	81.3	59.4	27.3
~120	91.4	64.3	87.5
~180	83.3	33.3	100.0
~240	100.0	0	80.0
~300	-	-	-
~360	100.0	0	100.0
~420	-	-	-
~480	-	-	100.0

TAPC: talampicillin, CCL: cefaclor, CFTM-PI: cefteram pivoxil

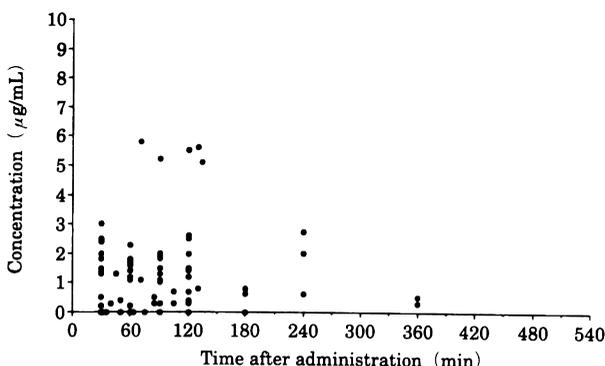


Fig. 1. Ampicillin concentration in exodontia wounds (talampicillin, 500 mg P. O.).

信頼性の高い薬剤であるが、菌性感染症から分離された oral Streptococci のなかにも耐性菌の増加を指摘する報告もある<sup>2)</sup>。*Streptococcus* sp. は菌性感染症から検出される頻度をもっとも高く、Sasaki ら<sup>3)</sup>は 1993 年から 1995 年の調査で 628 例の菌性感染症から検出された 1,145 菌株のうち 40.4% を占めていたと報告している。そこで、本研究では *Streptococcus* sp. に対する抗菌力の面から各薬剤の抜歯創への移行性を評価した。

抜歯後感染における予防投与の目標濃度をかりに

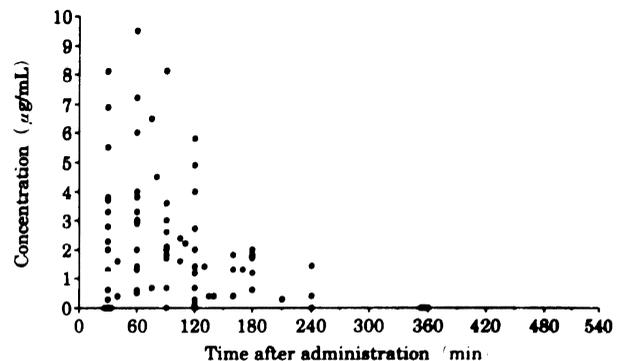


Fig. 2. Cefaclor concentration in exodontia wounds (cefaclor, 500 mg P. O.).

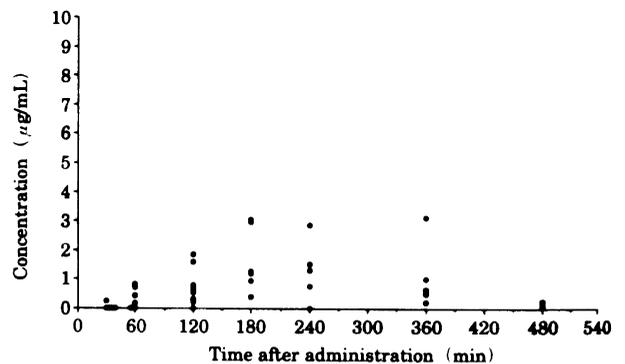


Fig. 3. Cefteram concentration in exodontia wounds (cefteram-pivoxil, 200 mg P. O.).

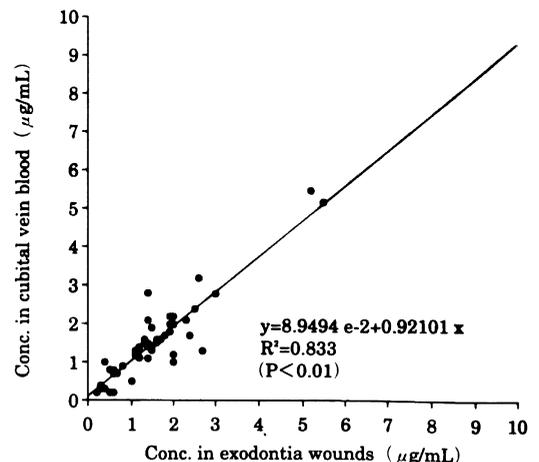


Fig. 4. Ampicillin concentrations in exodontia wounds and cubital vein blood (talampicillin, 500 mg P. O.).

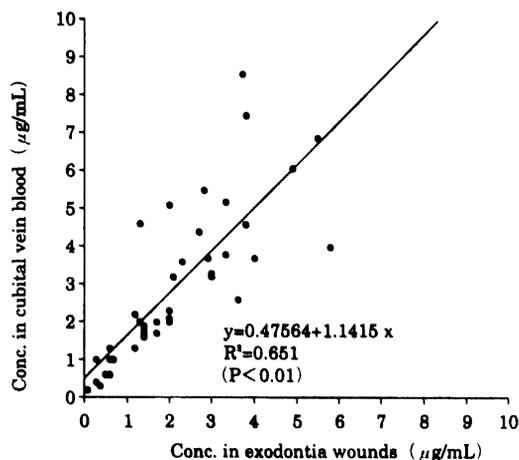


Fig. 5. Cefaclor concentrations in exodontia wounds and cubital vein blood (cefaclor, 500 mg P. O.).

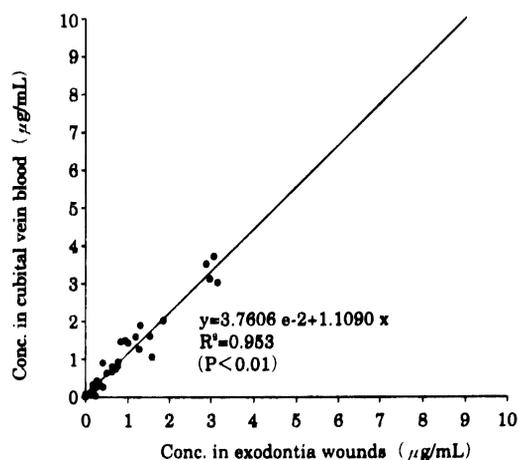


Fig. 6. Ceftoram concentrations in exodontia wounds and cubital vein blood (ceftoram-pivoxil, 200 mg P. O.).

*Streptococcus* sp. に対する  $MIC_{80}$  値に設定すると、 $MIC_{80}$  値以上の抜歯創濃度を示した症例の割合が全般に高かったのは TAPC の 81.3~100% であり、次いで CFTM-PI の 27.3~100%、CCL の 33.3~64.3% の順であった。TAPC と CCL は吸収が早く、投与後 60 分までに高い移行濃度を示す症例が多くみられたが、CFTM-PI については投与後 60 分未満の症例の多くが測定限界以下であった。しかし、CFTM-PI は投与後 60 分以降になると 480 分まで 80.0~100% の症例が  $MIC_{80}$  値以上の移行濃度を示しており、TAPC と同程度の感染予防効果が期待できるものと考えられた。それに対して、CCL では  $MIC_{80}$  値以上の移行濃度がみられた時間帯は投与後 30~180 分と短く、他の 2 薬剤よりも劣る結果であった。

内服抗菌薬の抜歯創貯留液濃度は、これまでも種々の薬剤で検討されており、*Streptococcus* sp. に対する  $MIC_{80}$  値をもとに移行性を評価した報告が多い。薬剤別に  $MIC_{80}$  値を越えた症例の割合を投与後の時間帯でみると、セフェム系では cefpodoxime proxetil (CPDX-PR, 200 mg) の投与後 75~300 分で 76~100%<sup>11)</sup>、cefdinir (CFDN, 100 mg) は 60~480 分で 100%<sup>12)</sup>、cefuraxime axetil (CXM-AX, 500 mg) では投与後 60~300 分で 75~100%<sup>13)</sup> であった。CFTM-PI については 50 mg 投与群が 90~300 分で 66.7~100%、100 mg 投与群が 90~300 分で 70~100%、200 mg 投与群が 90~300 分で 71.4~100% であった<sup>14)</sup>。しかし、cefixime (200 mg)<sup>6)</sup> では、各時間帯を通して  $MIC_{80}$  値を上回る移行濃度を示した症例はみられなかった。ペニシリン系では、ABPC のプロドラッグである lenampicillin (500 mg) が 60~300 分で 41~100% であった<sup>15)</sup>。キノロン系では、sparfloxacin (200 mg) が 60~300 分で 20~100%<sup>16,17)</sup>、ofloxacin (200 mg) の報告では 60~480 分で 0~50%<sup>5)</sup> であったが、lomefloxacin (200 mg) では  $MIC_{80}$

値が 12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高く、すべての時間帯でこれを上回る症例はみられなかった<sup>18)</sup>。これらの報告は、薬剤の投与量や  $MIC$  を測定した対象菌が異なるため単純には比較できないが、なかでは CPDX-PR, CFDN, CXM-AX, CFTM-PI での割合が比較的高く、われわれが測定した TAPC や CFTM-PI の成績とほぼ同等であった。

以上、TAPC, CCL および CFTM-PI 投与後の抜歯創移行性について抗菌力の面から評価した結果、3 薬剤のなかでは TAPC または CFTM-PI が予防投与として信頼性が高いと考えられた。また、予防投与をより効果的に行うためには、手術時に創部の抗菌薬濃度がもっとも高くなる時間を見込んで投与しなければならないが、今回の検討から TAPC や CCL では術前 60 分程度、CFTM-PI では 60~120 分程度を目安に投与しておく必要があると思われた。

## 文 献

- 1) Aderhold L, Knothe H, Frenkel G: The bacteriology of odontogeneous pyogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52: 583~587, 1981
- 2) Kaneko A, Sasaki J: Study of causative organisms from the closed abscess and their  $MIC$ 's in the cases of odontogenic infections. *Oral Therap Pharmacol* 12: 55~66, 1993
- 3) Sasaki J, Kaneko A, Yamazaki J, et al.: Classification of 1145 strains of odontogenic infection causing organisms—Identified from March 1993 to December 1995—. *Oral Therap Pharmacol* 16: 82~85, 1997
- 4) 小林総一郎, 大塚芳基, 平野富希, 他: 口腔外科領域における Cefuroxime axetil の基礎的臨床的検討。日化療会誌 38: 1193~1205, 1990
- 5) 大塚芳基, 竹野々巖, 山崎隆廣, 他: 歯科口腔外科領域における Cefdinir の基礎的臨床的検討。日化療会誌 40: 1237~1250, 1992
- 6) 元地茂樹, 竹野々巖, 大塚芳基, 他: Cefixime (CFIX) の口腔外科領域における基礎的検討。歯薬療法 11: 1

- ～8, 1992
- 7) 大塚芳基, 美田佳壽彦, 吉川朋宏, 他: Ofloxacin の抜歯創移行性について—抜歯後の感染予防の検討—。日化療会誌 44: 659～663, 1996
  - 8) 金子明寛, 椎木一雄, 坂本春生, 他: Ceftoram pivoxil (CFTM-PI) 多施設臨床試験の分離菌株に対する細菌学的検討。歯薬療法 9: 113～122, 1990
  - 9) 影向範昭, 田中道雄, 木村真太郎, 他: 歯科における抗菌剤の使用傾向—全国歯科大学附属 29 病院における使用実態調査—。歯薬療法 13: 39～47, 1994
  - 10) 森鼻健史, 坂本春生, 後藤潤, 他: 口腔外科領域における Cefaclor の基礎的並びに臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 37: 1006～1022, 1984
  - 11) 山本英雄, 石橋克禮, 佐々木次郎, 他: Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) の抜歯創・口腔組織への移行。歯薬療法 12: 39～45, 1993
  - 12) 佐々木次郎, 河野誠之, 山崎純子: Cefdinir の抜歯創への移行。歯薬療法 13: 59～61, 1994
  - 13) 森島 丘, 和田信行, 宮地 繁, 他: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の抜歯創への移行。歯薬療法 8: 267～273, 1989
  - 14) 佐々木次郎, 森島 丘, 河野誠之, 他: Ceftoram pivoxil (CFTM-PI) の抜歯創への移行。歯薬療法 10: 1～7, 1991
  - 15) 森島 丘, 和田信行, 宮地 繁, 他: レナンピシリン (タカシリン) の抜歯創への移行。歯薬療法 8: 127～135, 1989
  - 16) 豊浦友也, 森島 丘: Sparfloxacin (AT 4140) の抜歯創への移行。歯薬療法 10: 91～96, 1991
  - 17) 佐々木次郎, 河野誠之, 山崎純子: Sparfloxacin の抜歯創および歯周ポケット内滲出液への移行。歯薬療法 13: 164～166, 1994
  - 18) 森島 丘, 坂本春生, 佐々木次郎, 他: 口腔外科領域における NY 198 の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 36 (S-2): 1388～1401, 1988

## Study on penetration of oral antibiotics into exodontia wounds

Takashi Yoshii<sup>1)</sup>, Tomohiro Yoshikawa<sup>2)</sup>, Ayumi Yoshioka<sup>2)</sup>,  
Shungo Furudoi<sup>2)</sup> and Takahide Komori<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Dentistry, Hyogo Prefectural Staff Health Center, 5-10-1, Shimoyamate-dori, Chuou-ku, Kobe, Hyogo 650-8567, Japan

<sup>2)</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine

To evaluate the effectiveness of prophylaxis of infection after tooth extraction, antibiotic concentrations in exodontia wounds were determined after talampicillin (TAPC, 500 mg), cefaclor (CCL, 500 mg), and ceftoram pivoxil (CFTM-PI, 200 mg) were given orally. The percentage of patients whose concentrations were higher than the MIC<sub>90</sub> value against *Streptococcus* sp., which are frequently detected in oral infections, was 83.3～100% for TAPC at 60～360 min, 33.3～64.3% for CCL at 60～180 min, and 80.0～100% for CFTM-PI at 60～480 min. These findings indicate that TAPC or CFTM-PI is more reliable for prophylaxis. For effective prophylaxis, TAPC should be given about 60 min preoperatively and CFTM-PI about 60～120 min preoperatively.