

拔牙時菌血症に誘発される細菌性心内膜炎の予防法

佐々木次郎・金子明寛

東海大学医学部口腔外科*

(平成12年10月25日受付・平成12年11月2日受理)

われわれは、拔牙に代表される歯科の観血処置による一過性菌血症を歯科の観血処置前の抗菌薬の投与によって予防することが可能であるかどうかを検討した。従来、歯科の観血処置前の抗菌薬の投与については、1977年のAHA(American Heart Association)の報告からはじまり、1997年のJAMAにPrevention of Bacterial Endocarditisが掲載されている。これらの報告は、MICが劣化しているcephalexinが推奨されるなど、問題が多い。そこで、日本において利用しやすい抗菌薬の予防投与方法を作成することを目的に検討を行った。

① 健常者での拔牙時菌血症の発症率の検討。

血液培養陽性率は69.2%であった。*Streptococcus milleri* groupとPeptostreptococciの検出率が最多であった。

② ハイリスク患者(心弁置換術後とか過去の細菌性心内膜炎罹患患者など)に対する静脈内点滴注射による抗菌薬の前投与時の拔牙時菌血症の発現率の検討。

236症例に対して8薬剤の検討を行った。カルバペネム系抗菌薬がもっとも成績がよかった。

③ 中等度リスク患者(心室中隔欠損症とその術後など)に対する経口抗菌薬の前投与時の拔牙時菌血症の発現率の検討。

開業歯科医が使用できる経口抗菌薬4薬剤で検討した。Amoxicicillinを用いた時の陽性率は26.7%でもっともよかった。Amoxicicillinの500mgを服用してから61分～120分、あるいはfaropenemの400mgを服用してから70分～120分の間に拔牙をするのが、血液培養の陽性率を低くすることができる。

④ 拔牙を含む歯科観血処置の前に抗菌薬を予防投与することは、心弁置換術後、心弁逸脱症と心内膜炎罹患歴の症例をはじめ、心室中隔欠損症とその術後の症例に対しても、医療保険で認められている数少ない適応である。心内膜炎に罹患すれば多大の医療費を要するとともに患者の苦痛も多大である。それを少なくすることは、われわれの義務である。

Key words: 抗菌薬予防投与、拔牙時菌血症、細菌性心内膜炎の予防

細菌性心内膜炎(BE)と亜急性細菌性心内膜炎(SBE)は細菌以外の異物やウイルスでも発症することから、感染性心内膜炎(IE)と略称されている。今回の主題は拔牙に代表される歯科の観血処置による一過性菌血症とそれによって誘発されることがある細菌性心内膜炎についての総説である。

原因菌として、*Streptococcus viridans*あるいは*viridans* groupが多いというように表現される方も多数いるが、1986年のBergey's Manual of Systematic Bacteriology以後はoral streptococciとして分類されるようになっている。しかし、1937年に*S. viridans*をレンサ球菌の分類に加えて下ったShermannの偉業には感謝している。

われわれは、拔牙に代表される歯科の観血処置による一過性菌血症を歯科の観血処置前の抗菌薬の投与によって予防することが可能であるかどうかを検討した。正しく表現すれば、この検討は抗菌薬の前投与によって歯科観血処置時の一過性菌血症(以下、拔牙時菌血症と略)の発現率をどれだけ

低くすることができるかという臨床試験である。なぜなら、抗菌薬の前投与によって細菌性心内膜炎の発症をどれほど予防できるかどうかの易学的検討は事実上不可能であるからである。われわれがこの臨床試験をはじめるとした嚆矢としてDurackと共同研究者の1974年から1975年の報告と^{1,2)}、この報告が1977年に、AHA(American Heart Association)のregimennとしてアメリカ合衆国の多数の学会誌に掲載されたことによるJADA(アメリカ合衆国の歯科医師会誌)にも、同年の1977年にPrevention of bacterial endocarditis: A committee report of the American Heart Association³⁾として掲載された。さらに、1983年にはDurackと共同研究者⁴⁾が細菌性心内膜炎の発症率でregimennを遵守しない場合での発症率が高いことと、発症の92%が歯科観血処置後であることを報告した。AHAのregimennはDajaniらによって改定され1990年さらに1997年のJAMA(アメリカ合衆国の医師会誌)^{5,6)}にPrevention of Bac-

terial Endocarditis というタイトルで掲載されている。

われわれの臨床試験は Durack の報告と、1977 年の JAMA によってはじめたものであり現在に至っている。この試験は、1990 年、さらに 1997 年の JAMA の報告よりも日本において利用しやすい抗菌薬の予防投与方法を作成することができた。

I. 歯科観血処置前の抗菌薬予防投与

今回の臨床試験は 1988 年からはじまり、3 部からなる。

第一部: 健常者での抜歯時菌血症の発症率の検討。

第二部: ハイリスク患者（心弁置換術後とか過去の細菌性心内膜炎罹患者など）に対する静脈内点滴注射による抗菌薬の前投与時の抜歯時菌血症の発現率の検討。

第三部: 中等度リスク患者（心室中隔欠損症とその術後など）に対する経口抗菌薬の前投与時の抜歯時菌血症の発現率の検討。

II. 成績

第一部: 健常者での抜歯時菌血症の発症率の検討

この臨床試験は教室の森島がはじめたもので、1988 年から 1989 年にかけて施行した⁷⁾。健常者とはいえ抗菌薬の投与をせずに、抜歯直後に静脈血を 15 mL 採血するという実験のため対象者は東海大学に勤務する医師、検査技師と看護婦に限られた。この当時は血液培養

はカルチャーボトル（栄研化学株式会社）の 1 号（ブレインハートインフュージョンブイオン培地）、2 号（チオグチコレート培地）と 3 号（トリプトソイブイオン培地）が用いられていて、それぞれに 5 mL の静脈血を入れて培養した。47 人が応募してくれて、血液培養陽性は 35 人で 69.2% であった。Table 1 に示したように *Streptococcus milleri* group と *Peptostreptococci* の検出率が最多であった。この当時の ampicillin の MIC は低かった。このような患者さんに負担となる臨床試験は今後を行うことができないので貴重なものとなった。

第二部: ハイリスク患者（心弁置換術後とか過去の細菌性心内膜炎罹患者など）に対する静脈内点滴注射による抗菌薬の前投与時の抜歯時菌血症の発現率の検討

この試験は注射用の抗菌薬の点滴静脈内投与で、まず 3 薬剤についてなされた。初期に教室の加藤が血液培養に用いた液体培地には、抗菌薬を不活化する吸着剤の含有されていないカルチャーボトル[®] 1 号、2 号および 3 号を用いて、抜歯時菌血症の検査のためには、それぞれの培地に 5 mL の静脈血を添加した。この試験においては血液培養陽性率は次に示すように低いものであった。いずれも抜歯前に抗菌薬を点滴静注し検討した。

Cefuroxim (1.5 g) を 24 例施行し、培養陽性は 1 例 (4.2%) であった。

Table 1. MIC of ampicillin on organisms isolated from blood after tooth extraction

Organisms	Strains	MIC (μg/mL)					
		<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39
<i>Streptococcus constellatus</i>	5		2	3			
<i>Streptococcus intermedius</i>	2		1	1			
<i>Streptococcus milleri</i>	2		2				
<i>Streptococcus milleri</i> I	1	1					
<i>Streptococcus milleri</i> II	3	1	1		1		
<i>Streptococcus mitis</i>	1			1			
<i>Streptococcus sanguis</i>	4	1	2	1			
<i>Staphylococcus</i> sp.	1				1		
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1	1					
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1					
subtotal	21	5	8	6	2		
<i>Streptococcus asaccharolyticus</i>	1		1				
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1		1				
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	3		2	1			
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	8	4	2	1		1	
<i>Gemella morbillorum</i>	3	1	2				
<i>Propionibacterium glanulosum</i>	3	2		1			
<i>Eubacterium lentum</i>	1	1					
subtotal	20	8	8	3		1	
<i>Prophyromonas gingivalis</i>	1					1	
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1			1			
<i>Bacteroides capillosus</i>	1			1			
<i>Veillonella parvula</i>	3			1			1
subtotal	6		1	3		1	1
Total	47	13	17	12	2	2	1

Ceftriaxone (1 g) を 21 例施行し、培養陽性は認められなかった。

Clindamycin (0.6 g) を 17 例施行し、培養陽性は 1 例 (5.9%) であった。

0 から 5.9% という血液培養陽性率は、われわれ自身が予想したよりも著しく低いものであり、その理由について討論がされた。培地に添加した静脈血中に高濃度に含有されている抗菌薬の作用によって血液培養陽性率が低くなるという結論になった。小林寅吉先生 (現在の三菱化学 BCL 化学療法室) の提案で、抗菌薬を吸着する物質が含有されている液体培地を以後の試験には用いることになった。1992 年から 1996 年までは Becton-Dickinson 社の Bactec NR 16 A[®] (好気性菌) と Bactec NR 17 A[®] (嫌気性菌) を用い、1997 年からは Bactec PLUS Aerobic/F[®] と Bactec PLUS Anaerobic/F[®] を使用した。これらの培地で 8 薬剤について 9 回の

臨床試験をした。臨床試験は、第 1 回目の ampicillin の試験を開始したのが 1992 年の 10 月であり、再度 ampicillin の試験をくり返したのが 1996 年の 6 月から 1997 年の 5 月にかけてであったので、4 年 7 か月かけて繰り返し試験をしたことになる。試験の結果を Table 1 に示す。薬剤ごとの血液培養陽性例からの検出菌の内訳は ampicillin (ABPC)、cefuroxime (CXM) および ceftriaxone (CTRX) を Table 2 に、imipenem/cilastatin (IPM/CS)、panipenem/betamipron (PAPM/BP) および meropenem (MEPM) を Table 3 に、clindamycin (CLDM) および vancomycin (VCM) を Table 4 に示した。

これらの結果から、ハイリスクに対する注射用の抗菌薬としては、meropenem の信頼性かもっとも高く、ampicillin セフェムの注射薬も抜歯時菌血症を 70% は予防できることがわかった。われわれが、この実験をし

Table 2. MIC of β -lactams on organisms isolated from blood cultures after tooth extraction

Agents		Positive (%)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
Ampicillin	1993	4	<i>Eubacterium</i> sp. <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Prevotella</i> sp.	
	1997	22	<i>S. intermedius</i> <i>S. constellatus</i> <i>Peptostreptococcus</i> (2) <i>Prevotella intermedia</i> (2) <i>Bacteroids</i> GPR GNC	0.39 0.10, 0.39, 0.78 0.39 3.3, 50 25 0.39 0.39
Cefuroxime		17	<i>Neisseria</i> <i>E. corrodens</i> ANGPR <i>Capnocytophaga</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>P. disiens</i>	1.56 12.5 0.05 1.56, 3.13 0.20 12.5 6.25 0.10
Ceftriaxone		15	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Lactobacillus</i> (2)	0.39 1.56, 12.5

Table 3. MIC of carbapenems on organisms isolated from blood cultures after tooth extraction

Agents		Positive (%)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
Imipenem/cilastatin		17	<i>Peptostreptococcus</i> sp. GPR (2) GPC GNR	≤ 0.025 ≤ 0.025 , 0.05 0.10 0.39
Panipenem/betamipron		15	<i>Gemella morbillorum</i> <i>Prevotella</i> sp. <i>Veillonella parvula</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Bifidobacterium</i>	0.20 0.20 0.20 0.05 0.10
Meropenem		4	GNP	≤ 0.025

Table 4. MIC of clindamycin and vancomycin on organisms isolated from blood cultures after tooth extraction

Agents	Positive (%)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
Clindamycin	55	<i>Peptostreptococcus</i> (2)	<0.025, 0.10
		<i>Eubacterium lentum</i> (2)	<0.025
		<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0.20
		<i>Prevotella</i> sp. (3)	0.10, 0.20
		<i>Corynebacterium</i>	0.10
		<i>S. intermedius</i>	0.10, 0.05, 0.10
		<i>S. constellatus</i>	0.05, 0.20
		<i>S. epidermidis</i>	<0.025
Vancomycin	39	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (2)	0.78, 1.56
		<i>Gemella morbillorum</i>	1.56
		<i>Bifidobacterium</i> sp.	1.56
		<i>Fusobacterium nucleatum</i>	100
		GPR (2)	1.56
		<i>S. salivarius</i>	1.56
		<i>Corynebacterium</i>	3.13, 0.78, 1.56
		<i>L. cremolus</i>	0.78

ている間に、1997年にはJAMAからPreventio of Endocarditisの改訂版がだされた。注射薬として vancomycin と clindamycin が入っていて、たまたま私たちも試験を行っていた。AHAのお勧めの vancomycin で血液培養の陽性率は39%であり⁷⁾ clindamycin では600 mgの点滴静注にもかかわらず、血液培養の陽性率は55%であった⁸⁾。

われわれが試験をしている1977年のJAMAにもPreventio of Endocarditisの改訂版がだされたが、注射薬に関しての特別な変更はなかった。なかでも、clindamycin に関しては、臨床試験にもとづくものではなく、たんなる経験によるものであると付記されていた。AHAの勧告は、この日本においても強い影響力がある。このようなものに負けていられないというのが実感であった。

本邦においても、日本歯科医師会の生涯研修制度によって、心弁置換術後とか心弁逸脱症に対する抗菌薬の予防投与法は、注射用の抗菌薬とはかぎられないが、少なくとも経口の抗菌薬の前投与がされているとの評価を得ている。

第三部: 中等度のリスクに対する経口抗菌薬の予防投与法

心室中隔欠損症(VSD)は特に術後では予防投与の対象とされないことも多い。このような中等度のリスクに対する経口抗菌薬の予防投与法は、開業の歯科医師にとって重要なことである。同時に心疾患にかかわる内科医、外科医と小児科医にとっても歯科医師に対する予防投与法のお勧めにも、日本での最適なものを勧める必要がある。従来は強い影響力をもっていたAHAのお勧めを参考までに記載する。

AHAのお勧めの歯科親血処置前の投与法(参考)

amoxicillin 1回 2gの服用(コメント1)

cephalexin 1回 2gの服用(コメント2)
cephadroxil 1回 2gの服用(コメント3)
clindamycin 1回 0.3gの服用(コメント4)
azithromycin 1回 0.5gの服用(コメント5)
コメント1

Amoxicillinの1回2gの投与は日本人にとって可能なものか、心配である。教室の森島が amoxicillin の1回0.5gと1gの投与での臨床試験をした報告があるが、投与量による血液培養の陽性率に差はなく、この当時は抗菌薬を吸着する物質を含有していないカルチャーボトル⁹⁾を用いていた。しかし、amoxicillinの1g投与では、日本人では下痢を起こす例もあり、お勧めのレジメンとはならず中止した。

コメント2

Cephalexinについては、MICの劣化にともなって、いまでも日本での市販薬ではあるものの使用することがなくなり、対象外である。

コメント3

Cephadroxilもcephalexinと同様に、MICの劣化にともなって、発売されてはいるものの対象外である。

コメント4

Clindamycinは、AHAのお勧めは600mgの服用であり、前記したが600mgでの静脈内投与でも血液培養陽性率は54.5%であり、経口での試験は行う必要がなかった。

コメント5

Azithromycinは、日本では2000年の発売であり、まだ試験をしていない。

今回、施行したのは、本邦においても容易に入手できる経口抗菌薬と、なかでも本邦に製品として市販されているものを選んで試験した。経口抗菌薬として用いたのは、amoxicillin, faropenem, ceftam pivoxil と cla-

Table 5. Organisms isolated from blood cultures after tooth extraction following antibiotic pretreatment with amoxicillin 500 mg

Min	Organisms	
33	(-)	
35	(-)	
40	<i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Eikenella corrodens</i>	
40	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus costellatus</i> , <i>Neisseria</i> sp., ANGPR	
46	(-)	
46	(-)	
47	<i>Gemella haemolysans</i> , <i>Prevotella oris</i>	
49	(-)	
50	(-)	
50	(-)	
50	(-)	
50	<i>Prevotella intermedia</i>	
52	(-)	
52	(-)	
53	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>	
55	(-)	
55	(-)	
55	(-)	
60	(-)	
60	(-)	
60	(-)	
60	(-)	
60	(-)	
60	(-)	
60	<i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Gemella morbillorum</i>	
60	<i>Gemella haemolysans</i>	
60	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	
60	<i>Prevotella corporis</i>	
61	(-)	
63	(-)	
64	(-)	
70	(-)	
70	(-)	
75	(-)	
75	<i>Leuconostoc</i> sp.	
76	<i>Fusobacterium varium</i>	
78	<i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Porphyromonas gingivaris</i>	
80	(-)	
80	(-)	
95	(-)	
95	(-)	
95	(-)	
97	(-)	
97	(-)	
100	(-)	
100	(-)	
100	<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Gemella morbillorum</i>	
100	<i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Neisseria</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp.	
103	(-)	
105	(-)	
105	(-)	
107	(-)	
108	(-)	
109	(-)	
120	(-)	
120	(-)	
125	(-)	
130	(-)	
130	(-)	
150	(-)	

Table 6. Organisms isolated from blood cultures after tooth extraction following antibiotic pretreatment with faropenem 400 mg

Min	Organisms
30	<i>Streptococcus intermedius</i> , AGPR
30	<i>E. corrodens</i> , AGPR, AGNR
34	<i>Streptococcus</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp.
37	(-)
38	(-)
40	(-)
43	<i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , AGPR
45	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Peptostreptococcus intermedius</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Veillonella parvula</i> , AGPR, AGNR
50	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Neisseria</i> sp.
50	(-)
51	ANGPR
52	(-)
55	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>
55	(-)
60	ANGPR
60	(-)
60	(-)
60	(-)
62	<i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Prevotella</i> sp., <i>bacillus</i> sp., <i>Eikenella corrodens</i> , CNS, AGNR
62	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
64	(-)
67	(-)
68	(-)
69	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
71	(-)
72	(-)
73	<i>Streptococcus constellatus</i> , ANGPR
75	<i>Bacteroides</i> sp., ANGPR
75	ANGPR
75	(-)
80	<i>Veillonella parvula</i> , <i>Lactobacillus cateniforme</i> , ANGPR
81	(-)
84	(-)
91	(-)
94	(-)
95	(-)
115	(-)
120	<i>Propionibacterium acnes</i> , ANGPR
126	(-)
130	(-)
142	<i>Streptococcus intermedius</i>
155	(-)
165	<i>Corynebacterium</i> sp.
170	<i>Propionibacterium</i> sp.

Table 7. Organisms isolated from blood cultures after tooth extraction following antibiotic pre-treatment with cefteram pivoxil 300 mg

Min	Organisms
41	ANGNC
43	<i>Streptococcus intermedius</i>
44	NFR
46	(-)
65	(-)
76	(-)
77	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Prevotella</i> sp.
79	ANGPR
92	<i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Corynebacterium</i> sp.
118	<i>Prevotella</i> sp.
125	<i>Prevotella</i> sp., ANGPR
132	(-)
170	(-)
170	<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Prevotella</i> sp., ANGPR

Table 8. Organisms isolated from blood cultures after tooth extraction following antibiotic pretreatment with clarithromycin 600 mg

Min	Organisms
44	(-)
47	<i>Peptostreptococcus micros</i> , ANGPR
50	(-)
52	(-)
55	<i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Gemella haemolysans</i> , <i>Lactococcus cremoris</i>
59	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , ANGPC, ANGPR
60	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , ANGNR
60	<i>Prevotella intermedia</i> , AGPR
60	ANGPR
70	<i>Prevotella oris</i>
80	(-)
87	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Lactococcus cremoris</i>
88	(-)
112	(-)
157	(-)
157	(-)

rithromycin の 4 薬剤である。Table 5～8 に内服後から血液培養を施行した時間および検出菌を示した。Table 9 に内服から採血までの時間ごとの菌陽性率を示した。Table 10 に主な検出菌の各薬剤の MIC を示した。

血液培養の結果から、cefteram pivoxil は 300 mg の前投与においても血液培養の陽性率が高いので 14 例で中止した。また、clarithromycin も 600 mg の服薬でも血液培養の陽性率が高く 16 例で中止した。一方、faropenem については、予備試験として 1 回 150 mg と 200 mg での血液培養の陽性率が高かったので Table 6 には記載せず、投与量を 400 mg に増量して 45 例の試験の結果のものを示した。この薬剤の T_{max} は空腹時で 1.04 時間とされていて、対象とした症例は空腹時の服用例であるにもかかわらず、服薬後 61～90 分での血液培養の陽性率は 20 例中の 7 例 (35%) であった。従来から用いられている amoxicillin の 1 回 500 mg の常用投与量による試験での血液培養の陽性率がもっとも低く、60 症例での血液培養の陽性率が 16 例 (26.7%) であった。このような試験の成績を評価するためには、薬剤の T_{max} と C_{max} が考慮されなくてはならなし、同時に細菌性心内膜炎を発症する菌がどれほど血液培養で検出されたか、されなかったかを見る必要がある。

III. 経口抗菌薬による抜歯後血液培養の陽性率を低くする提案

今回の目的は開業の歯科医師が、普通の経口抗菌薬の、特別に多い量でない投与で抜歯に代表される歯科観血処置後の細菌性心内膜炎の発症を少なくするためのものである。抜歯を含む歯科観血処置の前に抗菌薬を予防

Table 9. Effect of antibiotic pretreatment on percentage of blood cultures positive after tooth extraction

Agents \ Min	-60	61-90	91-120	121-
Amoxicillin	32%	16%	10%	0
Faropenem	50%	35%	20%	50%
Cefteram pivoxil	75%	60%	67%	50%
Clarithromycin	67%	29%	0	0

投与することは、心弁置換術後、心弁逸脱症と心内膜炎罹患歴の症例をはじめ、心室中隔欠損症とその術後の症例に対しても、医療保険で認められている数少ない適応である。また、歯科観血処置後の細菌性心内膜炎の発症を少なくすることは、われわれの義務でもある。

経口抗菌薬による抜歯後血液培養の陽性率を低くする薬剤および方法は、現在までのところ、amoxicillin の 500 mg を服用してから 61 分～120 分、あるいは faropenem の 400 mg を服用してから 70 分～120 分の間に抜歯をするのが、血液培養の陽性率を低くすることができると考えられた。

われわれの推奨する方法の 1 つの問題は薬価である。今回の試験に用いた amoxicillin は藤沢薬品工業製のサワシリン®で発売時は 250 mg 1 錠の薬価は 268 円であったが、現在は 17 円 11 銭とあまりにも安いので開業医では入手できないこともあるという。

IV. 局所感染について

今回の本題ではないが、抜歯などの歯科観血処置後の感染予防もわれわれに課せられた重要なことである。抜

Table 10. MIC (range) of antibiotics on organisms isolated from blood after tooth extraction

Organisms	Agents	Amoxicillin strains (range)	Faropenem strains (range)	Clarithromycin strains (range)	Cefteram pivoxil strains (range)
<i>Streptococcus</i> (27)		10 (0.05-0.39)	7 (0.05)	3 (≤ 0.025 -6.25)	7 (0.10-0.78)
<i>Gemella</i> (7)		5 (0.10-0.39)	1 (≤ 0.025)	1 (≤ 0.025)	0
<i>Peptostreptococcus</i> (7)		2 (0.025-0.78)	2 (0.05-1.56)	1 (1.56)	2 (0.39-1.56)
<i>Prevotella</i> (11)		3 (0.05-12.5)	2 (0.05-0.10)	2 (≤ 0.025)	4 (0.39-25)
<i>Eikenella</i> (3)		1 (0.39)	2 (0.20-0.39)	0	0
<i>Fusobacterium</i> (4)		1 (0.20)	0	3 (3.13-25)	0
<i>Actinomyces</i> (4)		0	4 (0.20-0.39)	0	0

菌後感染について1998年6月に佐々木が調べた結果⁹⁾では、東海大学病院で5人が抜歯後感染で入院加療を受けて、平均入院日数は5.6日、医療費の健康保険点数は20,500点であった。この費用は医療費だけのもので、患者さんの苦痛と仕事を休んだことなどは、当然含まれていない。抜歯後感染予防も大切である。

V. 考 察

現在では、血液培養をするのに抗菌薬吸着剤が含有しているものを用いるのが当然のことと思われるが、1980年代では、臨床においても孵卵器のなかに固まらないように液体培地を保存しておいて、実際の菌血症(敗血症)症例で、抗菌薬の投与を一時中止して、スパイク・フィーバーになった時に動脈血(いまでは静脈血を用いる)を50 mLも採血して、孵卵器の中の液体培地が固まる寸前に動脈血と混和してシャーレに分注するのが最適といわれていて、この方法を実行していた。液体培地を新しく作って準備したのも思い出である。

今回の試験はBecton-Dickinson社のBactec NR 16 A[®](好気性菌)とBactec NR 17 A[®](嫌気性菌)を用い、1997年からはBactec PLUS Aerobic/F[®]とBactec PLUS Anaerobic/F[®]を使用した。これらの培地の抗菌薬との吸着はimipenemにおけるAoki and Kobayashi¹⁰⁾に示したが、市販品のなかではもっとも優れている。経口抗菌薬で抜歯後の菌血症を予防できるかということに関しては、Hall, et al.¹¹⁾、坂本の報告がある¹²⁾。今回のわれわれの臨床試験も、抗菌薬の前投与で抜歯後の一過性菌血症をすべて阻止するものではないが、市販の抗菌薬の前投与で菌血症の発現率を少しでも低下させたいということである。

謝 辞

この機会に小酒井望先生をはじめ何人かの先生に感謝を記したい。菌性感染症の原因菌は、口腔の常在菌の

contaminationがあるので、菌性感染症の原因菌の同定はできないものとされていた。小酒井先生は臨床医の熱意で必ず解決できますといわれた。これはわれわれにとって忘れられないことであった。教室の松崎君(残念ながら若くして亡くなった)の提案により、菌性感染症の原因菌は口腔とか、外界と交通していない閉塞膿瘍(closed abscess)からneedle aspirationして検体採取すれば菌性感染症の起炎菌を特定できるであろう。まったくその通りであったものの、それまでは、このことに気がつかなかった。いまでは、あたりまえのこととなり、歯科薬物療法学会のcriteriaになっている。さらに、嫌気性菌についても研鑽しなくてはいけないということになって、上野一恵先生のところに松崎君と宮地君が勉強に行かせていただいた。嫌気性菌の培養にはGAM平板培地は毎朝、新しくつくることと、GAM半高層培地も毎週新しく作る必要があるとのことで、朝早くに培地を作ったのも、上野一恵先生への感謝の気持ちと懐かしい思いである。松崎君と宮地君が研修を終えた日には、岐阜の赤提灯の飲み屋で焼き鳥をご馳走になったとのことである。現在のわれわれも同じようにことをしなくてはいけない。

現役の椎木君をはじめ、その他の人たちは、総説を書かせていただくチャンスは今後の活躍次第で与えていただくこともあると思い、謝辞は記さなかった。

最後に、執筆の機会を与え下さいました学会関係諸先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Durack D T, Littler W A: Failure 'adequate' penicillin therapy to prevent bacterial endocarditis after tooth extraction. Lancet. 2: 846~847, 1974
- 2) Durack D T: Current practice in prevention of bacterial endocarditis. Br Heart J. 37: 478~481, 1975

- 3) Prevention of bacterial endocarditis: A committee report of the American Heart Association. J Am Dent Assoc. 95: 600~605, 1977
- 4) Durack D T, Kaplan E L, Bisno A L: Apparent failures of endocarditis prophylaxis. JAMA. 250: 2318~2322, 1983
- 5) Dajani A S, Bisno A L, Durack D T, et al.: Prevention of bacterial endocarditis. JAMA. 64: 2919~2922, 1990
- 6) Dajani A S, Bisno A L, Durack D T, et al.: Prevention of bacterial endocarditis. JAMA. 277: 1794~1799, 1997
- 7) 金子明寛: 口腔外科処置時の一過性菌血症からの検出菌。歯薬療法 18: 178, 1999
- 8) Katoh H: Incidence of transient bacteremia following dental surgery. Tokai J Exp Clin Med 17: 109~111, 1992
- 9) 佐々木次郎: 歯科における抗菌薬の予防投与方法。歯薬療法 18: 176, 1999
- 10) Aoki T, Kobayashi I: Blood culture rate of 3 media (Bactec, FAN, and VITAL ANA) after tooth extraction using imipenem. Oral Therap. Pharmacol 15: 179~183, 1996
- 11) Hall G, Hedström S A, Heimdal A, et al.: Prophylactic administration of penicillins for endocarditis dose not reduce the incidence of postextraction bacteremia. Clin. Infect Dis 17: 188~194, 1993
- 12) Sakamoto H, Shiiki K: Clinical comparative study of quantitative lysis filtration and lysis centrifugation technique for streptococcus bacteremia. J Infect Chemother 1: 73~75, 1995

Prevention of endocarditis caused by transient bacteremia after tooth extraction

Jiro Sasaki and Akihiro Kaneko

Department of Oral Surgery, Tokai University School of Medicine,
Bouseidai, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan

We studied the prevention of bacterial endocarditis, i.e., lowering the incidence of transient bacteremia by administering antibiotics prior to tooth extractions. In the U.S., the American Heart Association (AHA) publicly announced in 1977 a regimen of preventive administration. The latest was published in the JAMA (1997). The regimen recommends the administration of antibiotics by venous infusion to high-risk patients and oral administration to moderate-risk patients. Our was to determine form a regimen more suitable to the Japanese than the AHA's as a guide to dental practitioners for chemoprophylaxis for moderate-risk patients in oral antibiotics administration.

① Healthy patients.

Subjects were the 47 volunteers from among doctors and nurses who work for the Tokai University. They had venous blood (15 mL) taken immediately after tooth extraction without antibiotics administration. The positive rate of blood culture was 69.2% (35/47). *Streptococcus milleri* and *Peptostreptococci* were the top 2 strains detected.

② High-risk patients

Subjects had a history of valve replacement or bacterial endocarditis. They were administered antibiotics by venous infusion prior to tooth extractions. Cases numbered 236 patients and 8 antibiotic agents were tested. Carbapenems showed the lowest positive rate.

③ Moderate-risk patients

We tested 4 commercially available antibiotics for oral administration obtained easily in Japan—amoxicillin, faropenem, cefterampivoxil, and clarithromycin. Cases numbered 60 cases of amoxillin (500 mg/dose), 45 for faropenem (400 mg/dose), 14 for cefteram pivoxil (300 mg/dose), and 16 for clarithromycin (600 mg/dose). Amoxillin showed the lowest positive rate of 26.7% (16/60), followed by faropenem. Our recommendation based on the above experiment is that to lower the positive rate of blood culture after tooth extraction, dental practitioners should administer 500 mg of amoxillin 61 minutes to 110 minutes before tooth extraction or 400 mg of faropenem 70 minutes to 120 minutes before they start treatment.