

# AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics

歯内療法における抗生物質の使用に関する AAE ガイダンス

歯内病変の範囲には、歯科医と歯内治療医が抗生物質を処方することが適切であると判断する多くの場合がある。これらの状態には、単に炎症反応を伴うものもあれば、さまざまな感染状態を伴うものもある。この感染は、歯髄および根尖周囲組織に限局しているか、あるいは局所のリンパ節または全身に広がっている可能性がある。この文書は、抗菌薬の処方に関連する有用な証拠を提示し、適切な臨床における推奨を強調し、臨床におけるリスクとメリットを判断するための最良のガイドとなる知識との解離を確認することを目的としている。

この文書は、主題の網羅的システマティックレビューを意図したものである。また、歯への外傷後の抗菌薬の全身的または局所的適用(他の AAE ガイドラインで取り上げられている)や、抗菌薬の根管貼薬剤としての使用についても取り上げていない。最後に、この文書は、この分野での新しい知識を提示することを意図したものではない。

全身的適用の抗菌薬を処方することの全体的な利点と欠点

抗菌薬は重要な薬剤である。明らかに、抗菌薬の正しい使用の利点には、消炎、感染拡大の防止、および疾患の深刻な合併症を最小限にすることである。すべての抗菌薬の最大 50% が誤って処方または使用されている。抗菌薬服用時の副作用には、腸内細菌叢の乱れによる吐気、嘔吐、下痢、胃のけいれんなどがある。

経口抗菌薬の使用に関する特徴的な懸念は、*Clostridium difficile* 感染症の発生である。*C. difficile* は約 50 万人が罹患した感染症の原因であり、2011 年には約 29,000 人が死亡した(1)。歯内療法による感染症に処方される抗菌薬の中で、クリンダマイシン、アモキシシリン、セファロスポリンは一般的に *C. difficile* 感染症と関連しているが、マクロライドとメトロニダゾールはそれほど一般的ではない(2)。他の副作用には、口または膣のカンジダ症の発症が含まれるが、これも身体の常在細菌の不均衡が原因である。抗菌薬は、発疹、皮膚反応、スティーブンス・ジョンソン症候群から呼吸困難やアナフィラキシーに至るまで、アレルギー反応を引き起こす可能性がある。

抗菌薬は必須の薬剤だが、その過剰摂取と誤用により、抗菌薬の影響を受けにくい耐性菌が発生する。米国では毎年少なくとも 200 万人が多剤耐性菌に感染しており、23,000 人の死

亡がこれらの感染症に起因している(3、4)。

適切なデブライドメントと外科的ドレナージに加えて、補助的な抗菌薬の使用

歯内由来の感染をうまく管理するための鍵は、感染根管の適切なデブライドメントと軟組織と硬組織両方のドレナージである。歯内由来の感染症の治療目的は、根尖病変を引き起こした感染根管からの病原性微生物、それらの副産物、および歯髓の破片(根管内容物)の除去と、病変の回復に好ましい状態の確立である。根管系の適切なデブライドメントに加えて、歯内由来の限局した軟組織腫脹を切開し、同時に排出する必要がある。研究により、適切な局所のデブライドメント、薬物療法およびドレナージのための切開が達成された場合、不可逆性歯髓炎、症候性の根尖性歯周炎、または限局性の急性根尖膿瘍を伴う場合の兆候および症状の予防または改善に補助的な抗菌薬の投与が効果的でないことを示した(5-11)。

感染拡大の場合など、適切なデブライドメントと外科的ドレナージに加えて補助的に抗菌薬を使用する場合、最短で有効となる期間使用し、広域スペクトルの抗菌薬の使用を最小限に抑え、患者を注意深く監視する必要がある。

適切なデブライドメントおよび外科的ドレナージがない場合の抗菌薬の使用

前述のように、ランダム化臨床試験および系統的レビューから、局所的な歯内感染症の場合に適切なデブライドメントおよびドレナージ後の追加の抗菌薬は無効であることを示す証拠がある(5-8)。また、感染が拡大している患者に対しての局所的なデブライドメントや外科的ドレナージと併せて、主要あるいは補助的に抗菌薬を処方することは経験的に行われており、適切な治療には効果がないか不十分の可能性があるため、予後を注意深く監視することも標準治療である。

しかし、患者が症状を訴えてきたときに開業医が局所デブライドメントおよびドレナージを行うことができない場合、または複雑で局所治療の効果が不十分な場合の抗菌薬の使用に関する、有効性または期間に関する文献は明確には出ていない。これらの場合、感染源が完全に対処されていない可能性があるため、抗菌薬の全身応用が症状の十分な緩和と感染拡大の防止を目的とした処方を正当化するかどうかは不明である。さらに、これらの質問に対する答えは、必要な研究デザインが患者にとって非倫理的であると考えられる可能性があるため、将来の客観的な研究を通じて決定するのが現実的ではないかもしれない。

文献には、研究の偏りを排除する現代の設計基準に達しないかもしれない多くの研究、および患者の快適さや不安を軽減するために抗菌薬の処方を促進する多くの事例証拠が含まれている(12-14)。同様に、一般歯科医と歯内治療医の両方が、歯痛を訴える患者に対して抗菌薬を日常的に処方していることを示すいくつかの調査がある(15、16)。これは、これらの

状況で患者に抗菌薬を処方することが医療法的観点から適切であり、正当化され、擁護できるかどうかという問題につながる。

この論争は、有効性の証拠がほとんどない場合の予防的抗菌薬の必要性和有効性を取り巻く論争にやや似ている。例をあげると、人工関節置換患者の歯科治療に対して抗菌薬を予防投与することがある。ただし、ここで異なるのは、患者の快適さに対する懸念と、感染が全身に広がることへの恐怖である。少なくとも部分的に抗菌薬が持つ可能性のある強力なプラセボ効果のために、多くの患者が抗菌薬を服用した後に状態の改善を感じるという事実によってさらにこの問題は複雑になる(17)。

最終的に、歯科医と歯内治療医は、前述のように抗菌薬の利点と欠点を比較検討し、これらの症例で抗菌薬を使用することの妥当性について患者と情報に基づいた決定を下さなければならない。有用な戦略の1つは、感染拡大の兆候と症状について患者を教育し、患者に予備として抗菌薬を処方することである。患者は、最終的な治療を受ける前に、感染が発生していると感じた場合にのみ、処方箋を記入し、処方医のオフィスに電話する。

#### 抗菌薬のさまざまな種類、投与量、期間の有効性の比較

抗菌薬の治療用途は、感染部位の微生物に対して、少なくとも薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を達成することに依存している。進行した歯内感染症の場合、液化壊死に至った歯髓組織は血管新生せず、経口投与された薬物は感染部位に到達することができない。したがって、薬物の分布は周囲の血管組織に制限される。しかし、根尖膿瘍の場合、膿の存在により血管の供給が制限され、抗菌薬に結合して隔離することができる細胞の破片やタンパク質が含まれているため、十分な排膿がない場合、これらの薬物の効果が低下する(18)。

したがって、抗菌薬は、腫れが存在し、適切な根管内消毒と膿瘍のドレナージ後に全身性病変(発熱、倦怠感、蜂窩織炎、リンパ節の腫脹)の徴候がある場合にのみ、補助療法として使用する必要がある(8、19)。さらに、免疫不全や、心内膜炎の既往などの素因がある患者は、予防的手段として薬を服用する必要がある。上記の理由がない場合の抗菌薬の投与には、治療効果の根拠がないことに注意することが重要である(6、9)。最後に、抗菌薬による治療が適応となった場合、抗菌薬、投与量および期間の選択は、一般的には経験的な方法で行われる。

$\beta$ -ラクタム系抗菌薬であるペニシリン VK およびアモキシシリンは、アメリカおよびヨーロッパで歯内治療における補助治療薬として選択された抗菌薬の第一選択薬である(20-22)。これらの薬剤は、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方で、ペプチドグリカン細胞壁の合成に関与するペニシリン結合タンパク質(PBP)と呼ばれるいくつかの細菌タンパク質と結合し

細菌活性を阻害することにより作用する(23)。これらの薬剤は、主に通性および偏性嫌気性菌が原因の感染根管系からの分離株に対して非常に効果的であることがわかっている(24-26、35)。

アモキシシリンは、以下の理由により、より高い有効性と治療的価値を示す。

1. アモキシシリンは、より広い抗菌スペクトルを持ち、より良い微生物浸透性をもつため、特定のグラム陰性嫌気性菌に対してペニシリン VK よりも効果的である。
2. アモキシシリンはペニシリン VK よりも消化管(GI)から容易に吸収され、消化が悪いペニシリン VK は、消化管へ蓄積し、共生細菌叢の減少と消化障害に関連している。
3. アモキシシリンは、摂取後 2 時間以内に血漿レベルがピークに達するが、食物によって吸収が損なわれることはない。
4. 吸収されたアモキシシリンの約 20%が血漿中のタンパク質に結合しており、より簡単に利用可能な状態にある。
5. ペニシリン VK よりも半減期がはるかに長いため、ペニシリン VK の 1 日 4 回ではなく、アモキシシリンは 1 日 2~3 回服用する必要がある(23、27、28)。

アモキシシリンの推奨用量は、成人の場合、1 日 3 回 500 mg(1,000 mg の負荷用量の有無にかかわらず)である。これらの用量は薬物動態研究に基づいて十分に確立されており、血漿中の最大有効用量を確立するように設計されているが、治療期間を支持する根拠ははるかに少ない。ほとんどの開業医は通常、3~7 日間で抗菌薬を処方する(15、29)。興味深いことに、いくつかの証拠は、より短い期間(2~3 日)が補助療法としてうまく使用できることを示唆している(30、31)。抗菌薬を長期間(7~10 日間)使用するかどうかの決定は、主に病因が完全に特定されていない感染症の治療や入院患者の血流感染症の治療の研究と臨床に基づいている。

この臨床適応と抗菌薬の使用は、歯内治療での適切な外科的デブライドメントとドレナージ後の感染の広がりや全身症状を制限するための補助療法としての使用とは異なる。さらに、アモキシシリンによる 7 日間続く治療は、耐性菌を増やすことが示されている(32)。重度の歯槽感染の約 30%がペニシリン系抗菌薬に耐性のある菌であると推定されている(33)。耐性菌の増加は、この系統の抗菌薬の過剰処方に関連している。

この無差別な抗菌薬の使用により、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対する多くの耐性メカニズムを持つ菌が生み出された。

これらには以下が含まれる。

1.  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対する親和性が低い高分子量ペニシリン結合タンパク質(PBP)の発現

2.  $\beta$ -ラクタマーゼ(別名:ペニシリナーゼ)酵素の発現
3. 特定のグラム陽性菌における薬物排出ポンプの発現(34)。

このため、歯内治療によるデブライドメントやドレナージ後に症状が改善されない場合、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬でありペニシリン耐性菌の感受性を高めるクラブラン酸(125 mg 2回/日または3回/日)とアモキシシリンを組み合わせの方が良い。

この組み合わせは、培養可能な歯内細菌の100%に対して効果的であることが示されており、持続性感染症におけるアモキシシリンの抗菌スペクトルを増加させている。(25、35、36)。しかし、アモキシシリン/クラブラン酸の組み合わせの使用は、胃腸障害および肝障害を含む潜在的に重大な副作用があるため、無差別に行うべきではない(37)。

ペニシリンとアモキシシリンは最も処方されている抗菌薬だが、胃腸障害、重度のアナフィラキシー性アレルギー反応に対する肝毒性に及ぶ副作用がある。米国で医療を受けている人口の約8%がペニシリンに対するアレルギー反応を持っていると推定されている(38)。ペニシリンアレルギーとセファロスポリンの交差反応性がよく報告されており(39)、抗菌薬を服用しているアメリカ人人口の1%がセファロスポリンにもアレルギーがある(38)。

感受性の高い患者では、ペニシリンの分解産物に対する免疫グロブリン E(IgE)は、ペニシリンアレルギー反応の既往がある患者でよく検出される(40)。

アナフィラキシーショックは、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対するアレルギー症状の中で最も重篤な症状だが、あまり一般的ではない(41)。したがって、生命にかかわるアナフィラキシーショックを避けるため、過敏症の既往歴のある患者ではこれらの薬物を避けるか、既往歴はないが過敏症の症状がある患者では中止する必要がある。

クリンダマイシンは、ペニシリンに対する過敏症の既往のある患者に最初に選択される薬剤である。この薬剤は、リンコサミド抗菌薬で、50Sリボソームサブユニットに結合してタンパク質合成を抑制する(42)。したがって、その効果は主に静菌性であるが、殺菌効果は薬用量で達成できる。培養可能な歯内病変の菌の75%に対して効果的であることが示されている(35、36、43)。通性嫌気性細菌と偏性嫌気性細菌の両方をカバーする非常に優れたスペクトルを持っている。

クリンダマイシンは経口投与後に容易に吸収されるが、これは食事によって損なわれることはなく、1時間で血漿レベルのピークに達する(成人で600 mgの負荷用量後、9  $\mu$ g/mL)。薬物は、骨を含む体内に広く分布している(44)。歯内由来の感染症の推奨用量は、初回に600 mg、その後6時間ごとに300 mgであるが、小児では、この用量を4等量に分割して10-

30mg/kg(用量/体重)に調整する必要がある。

歯内治療で補助的に使用される他の抗菌薬と同様に、治療期間と認識される治療効果について合意はない。また、この抗菌薬の長期使用は、副作用の影響と耐性菌の出現の可能性を高める。

その優れた薬物動態と歯内病原菌に対する中程度の有効性にもかかわらず、その使用は重大な副作用を伴う可能性がある。胃腸障害は最も一般的な副作用であり、ペニシリン(45)の使用よりも、潜在的に致命的な疾患である偽膜性大腸炎に罹患する可能性のある *C. difficile* 感染の発症リスクが約 8 倍高くなる。したがって、この疾患の最初の兆候(すなわち、発熱、腹痛、粘液、および便中の血液を伴う下痢)が見られたらこの薬の投与を中止しなければならず、患者はメトロニダゾールの経口または静脈内投与をする可能性があるため、かかりつけ医に紹介する。

クリンダマイシン関連偽膜性大腸炎の既往歴のある患者にこの薬を処方するときは注意が必要である(46)。したがって、ペニシリンアレルギーとクリンダマイシンに対する重度の胃腸障害の既往のある患者には、マクロライド、キノロン、テトラサイクリンなどの代替抗菌薬が必要である。残念ながら、歯内病原菌はこれらの代替抗菌薬に対する感受性が低く、耐性菌の有病率が高くなっている(28、35、43)。

#### 培養および感受性試験を実施するための指標

前述のように、抗菌薬は開業医によって経験に則って処方されている。

時折、適切な局所的デブライドメントと抗菌薬の適用にもかかわらず、治療の効がなくなり、患者の状態は悪化する。その場合患者は、異常な種の病原性細菌、多剤耐性細菌、あるいは真菌感染症にかかっているかもしれない。患者はまた、免疫不全、管理されていない糖尿病、ペニシリンアレルギーあるいは *C. difficile* 感染症の病歴を有している可能性がある。

これらの状況では、細菌培養と感受性試験は、開業医が適切な抗菌薬を選択する際の手助けになる。しかし、一般に、ほとんどの口腔細菌種は共生生物であり、それらの約半数は培養不可能であり、抗菌薬の有効性は多菌感染症において変動することが認識されている。したがって、この検査は、外科的デブライドメントと併せて、術者に追加の指標を提供するだけである。

膿の吸引は最適なサンプリング方法であり、16 ゲージまたは 18 ゲージの針を使用して行う。これは、微生物学研究室へすぐに持ち込まれ、厳格な環境で嫌気性菌の増殖を促進する(47)。表面的な感染をサンプリングするために綿棒を使用すると、嫌気性菌の汚染または死亡の可能性があるため、あまり効果的ではない。最適には、これらの綿棒は、液体歯科輸送

媒体(Anaerobe Systems、Morgan Hill、CA)などの事前に還元された輸送媒体にすみやかに保管する必要がある。培養と感受性試験はゆっくりとした工程で、通常 3~6 日かかる。状況の緊急性により、より深いドレナージとデブライドメントが必要な場合があり、検査結果が得られるまで患者は他の抗菌薬または複数の薬物を服用する。

研究では、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が歯内病変の原因菌に最適な薬剤であり、クラバン酸を含むアモキシシリンに対する細菌耐性が非常に少ないことが示されている(25、35、36、48)。これらの研究は、クリンダマイシンに対する耐性がより高いことを示している。クリンダマイシンは、通常、ペニシリンアレルギー患者に最適な薬剤である。したがって、ペニシリンアレルギー患者では、モキシフロキサシンやアジスロマイシンなどの他の薬剤を考慮する必要がある(49、50)。

兆候と症状	可能性のある条件	対応戦略
継続的な痛みや腫れ	抗生物質に対する細菌耐性 またはアクセスできない場所での存在	メトロニダゾールなどの別の経口薬による抗生物質レジメンの補足
開口障害、呼吸困難および嚥下障害	以下のような血管の乏しい筋膜空間への広がり 顎下、舌下、咬筋、咽頭および咽頭	IV 抗生物質とともに、入院、文化、感受性
視力障害、頭痛	海綿静脈洞の関与	IV 抗生物質とともに、入院、文化、感受性
102° F を超える発熱、倦怠感、嗜眠、赤血球沈降速度の増加	大規模な全身障害、敗血症 性ショックの可能性	IV 抗生物質とともに培養とその感受性

#### 歯内療法のための抗菌薬の予防的使用

術後感染を予防するための抗菌薬の予防的使用は、一般的な口腔外科手術で一般的である。予防的抗菌薬を処方するかどうか、1 回の術前用量または長期期間抗菌薬を提供するかどうかは、手術の種類と部位、感染の可能性に関連する罹患率、患者の全身健康状態による。1 つのランダム化臨床試験として歯内外科手術を受けた 256 人の患者に術前のクリンダマイシン 600 mg 錠またはプラセボを与えた(51)。その結果、プラセボ群の 4 人の患者とクリンダマイシン群の 2 人の患者が術後感染を発症し、この差は統計的に有意ではなかった。ただし、この研究の平均手術時間は両方のグループでわずかに約 30 分であり、全体的な感染数は少なかった。

より長い時間がかかるか、術後感染率が高い診療で行われる歯内治療の手術のデータはない。それにも関わらず、抗菌薬の予防投与は、抜歯および外科的骨切り術後の術後感染を減少させる可能性がある(52、53)。さらに、歯科手術を受けているビスフォスフォネート製剤の静注を投与されている多発性骨髄腫患者において、周術期の抗菌薬の予防投与により、ビスフォスフォネート関連の顎骨壊死の発生率が有意に減少したことを示した研究がある(54)。

生検の結果が根尖周囲放線菌感染症を示している場合、これらの症例では外科的処置が感染組織の搔爬に関連しているため、抗菌薬による治療の適応は示されていない(55)。

#### 補助的な抗菌薬と根尖治療の関連

非外科的および外科的歯内療法 of 長期治癒に対する周術期抗菌薬の効果は十分に研究されていない。ある研究では、非外科的根管治療を受けた62人の患者の根尖性歯周炎の治癒を比較した(56)。治癒においてペニシリンと対照群の間に差はなかった。より最近の歯内治療の前向きコホート研究では、長期抗菌薬の使用と非外科的治療または再治療の結果との間に関連性は示されなかった(57)。