

JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2016 — 歯性感染症 —

一般社団法人日本感染症学会，公益社団法人日本化学療法学会
JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会
歯性感染症ワーキンググループ

金子明寛^{1*}，青木隆幸¹⁾，池田文昭²⁾，川辺良一³⁾，佐藤田鶴子⁴⁾，津村直幹⁵⁾

所 属

1. 東海大学医学部外科学系口腔外科
2. マルホ株式会社医薬開発研究所
3. 大船中央病院歯科口腔外科
4. 日本歯科大学生命歯学部
5. 久留米大学医学部小児科

*委員長

I. 緒言

一般社団法人日本感染症学会と公益社団法人日本化学療法学会では JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011 を刊行した。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011 には菌性感染症の項はなく、2014 年改訂 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 に初めて掲載された。

現在の医療環境はさまざまな耐性菌の出現により方針転換をせまられているが、菌性感染症領域においても例外ではない。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 に掲載が必要であった背景として、医療環境における耐性菌の蔓延があげられる。すなわち歯科外来で最も多く使用されている第三世代経口セフェム系薬の再考があげられる。菌性感染症の主たる原因菌である *Prevotella* 属は、 β -ラクタマーゼを産生し、ペニシリン系薬および第三世代セフェム系薬を分解するが β -ラクタマーゼ阻害薬に酵素活性が阻害される。口腔レンサ球菌および嫌気性菌を標的菌とする菌性感染症治療にはペニシリン系薬および β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬を第一選択とすることが抗菌薬の適正使用につながると考えられ、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 に菌性感染症項目が掲載された。今回感染症治療ガイドの行間を補充し、より解りやすく解説するために、ガイドラインとしてここに再構成することとした。

本ガイドラインが広く浸透し、わが国の菌性感染症治療および教育に広く活用され、菌性感染症診療の向上および耐性菌増加を防止し国民の健康に貢献できるものと期待している。

最後に本ガイドライン作成にあたって多大な労力と時間を費やしご尽力いただいた委員の先生方と事務局の方々に心から深く感謝する。

付記：

1. 推奨グレード、文献エビデンスレベル等においては、日本感染症学会・日本化学療法学会の定める「感染症治療ガイドライン作成要綱」（下記）に従った。

・推奨グレード

- A：強く推奨する
- B：一般的な推奨
- C：主治医による総合的判断

・文献エビデンスレベル

- I：ランダム化比較試験
- II：非ランダム化比較試験
- III：症例報告
- IV：専門家の意見

2. 第一選択薬、第二選択薬の定義

第一選択薬および第二選択薬の定義は日本感染症学会・日本化学療法学会の定める「感染症治療ガイドライン作成要綱」に従った。

第一選択薬：初期治療に推奨される薬剤

第二選択薬：アレルギーや臓器障害、ローカルファクターなどの理由により第一選択薬が使用できない場合の代替薬

3. 注意

本項では、抗菌薬の選択や用法・特に用量については概ね十分量を意識して推奨しているため、各医療機関の採用品目やアンチバイオグラム、また、当該症例の重症度や基礎疾患、年齢や臓器障害の有無を鑑みて適宜増減する。

4. †印は日本における保険適応外（感染症名、投与量、菌種を含む）を示す。

II. 菌性感染症

【抗菌化学療法のポイント】

1. 感染病巣である顎骨、膿瘍腔など口腔組織への抗菌薬移行濃度が低いため、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ある。また、嫌気性菌が関与する感染症では切開、排膿などの消炎処置を行い、菌量を減少させるとともに、嫌気環境を改善することが極めて有用である。
2. 主要原因菌である口腔連鎖球菌および嫌気性菌に強い抗菌力をもつ抗菌薬を選択する。炎症の重篤化に伴い偏性嫌気性菌の関与する割合が高くなる。重症の菌性感染症ではβ-ラクタマーゼを産生する嫌気性菌に対して強い抗菌力をもつ薬剤を選択する。

【菌性感染症の臨床分類】

菌性感染症は、以下の1群から4群に分類される¹⁾。

1群〔菌周組織炎〕：菌髄感染から起こる根尖性菌周組織炎と辺縁性菌周組織炎（菌槽膿漏）がある。これらが原因となり、歯肉膿瘍、菌槽膿瘍、口蓋膿瘍などを形成する。

2群〔菌冠周囲炎〕：主に埋伏智歯が原因である。埋伏智歯の菌冠周囲に、発赤、腫脹、排膿が認められる。膿瘍が形成されることは少ない。菌冠周囲炎が原因で顎炎、蜂巣炎に炎症が進展することがある。炎症が顎骨周囲の隙に波及すると開口障害、嚥下痛が認められる。

3群〔顎炎〕：1群の菌周組織炎、2群の菌冠周囲炎から波及する骨炎および骨髄炎が含まれる。1群および2群に比べて重症で、骨膜下のドレナージおよび注射用抗菌薬を使用する症例が多い。骨髄炎は、急性、慢性、硬化性があり、下顎骨に多く発症する。

4群〔顎骨周囲の蜂巣炎〕：1群～3群から炎症が波及する。舌下隙、顎下隙、オトガイ下隙、翼突下顎隙、側咽頭隙、咽頭隙などの隙感染症を含む。隙のドレナージが重要である。注射用抗菌薬を使用する症例が多い。

【菌性感染症主要原因菌の検出頻度】

2005～2009年に口腔閉塞膿瘍から分離された主要原因菌3,112株において分離頻度が高かったのは、*Streptococcus* 属73%、*Prevotella* 属48%、*Peptostreptococcus* 属47%であった。*Prevotella* 属では*P. intermedia*が、*Peptostreptococcus* 属（*Peptostreptococcus* 属、*Parvimonas* 属、*Finegoldia* 属、*Peptoniphilus* 属などに分化）では*P. micros*（*Parvimonas micra*）が最も多く分離された。*Fusobacterium* 属および*Porphyromonas* 属の分離頻度は各々9%および6%程度であった²⁾。*Streptococcus* 属では*S. constellatus* および*S. intermedius*の占める割合が高く、次いで*S. mitis* および*S. oralis*であった。

1群～4群を通じて主要原因菌の分離頻度に著しい差は認められなかったが、重症例の多い4群の蜂巣炎では嫌気性菌の検出率が高い傾向にあった。2群の菌冠周囲炎および菌性上顎洞炎を除き*Streptococcus* 属 *anginosus* group (*S. anginosus*, *S. intermedius* および *S. constellatus*) が他の *Streptococcus* 属より検出頻度が高かった²⁾。

【菌性感染症主要原因菌の抗菌薬感受性】

2008年～2009年に口腔閉鎖膿瘍から分離された主要原因菌に対する各種抗菌薬のMICを測定した結果、グラム陰性桿菌では*Prevotella* 属においてβ-ラクタマーゼ産生株が多いためABPC (ampicillin)、CFDN (cefdinir) およびCTRX (ceftriaxone) のMIC₉₀は16μg/mL以上と高値であった。β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬のSBT/ABPC (sulbactam/ampicillin) のMIC₉₀は2μg/mLであった。AZM (azithromycin) およびCLDM (clindamycin) のMIC₉₀は16μg/mL以上と高い値であったが、CLDMのMIC₅₀は0.015μg/mL以下であった。欧米で嫌気性菌感染症の第一選択薬として使用され、本邦でも嫌気性菌感染症の適応追加が認められたMNZ (metronidazole) のMIC₉₀は4μg/mLであった。*Porphyromonas* 属はβ-ラクタマーゼ産生菌が少なく、ペニシリン系薬およびセフェム系薬ともに耐性菌も少なく、MIC₉₀は0.12μg/mLであった。*Fusobacterium* 属はマクロライド自然耐性株が存在するため、AZMのMIC₉₀値は高いが、その他の抗菌薬のMIC₉₀は低かった³⁾。

グラム陽性球菌の抗菌薬感受性では、*Peptostreptococcus* 属および*Streptococcus* 属 *anginosus* group に対するβ-ラクタム系薬のMIC₉₀は低い傾向であった。Viridans streptococci に対してAZMおよびCLDMは、MIC₅₀は低く、MIC₉₀が高い二峰性の分布を示した³⁾。

STFX (sitafloxacin) の臨床試験時の成績では主要原因菌に対するMIC₉₀は0.1μg/mL以下であり、既存のフルオロキノロン系抗菌薬に対して8～256倍強い抗菌活性を示した⁴⁾。

嫌気性菌で最も分離頻度が高い *Prevotella* 属は β -ラクタマーゼ産生菌が多い。一般的に、 β -ラクタマーゼは、クラス A~D に分類され、クラス A はペニシリナーゼ、クラス B はカルバペネマーゼ、クラス C はセファロスポリナーゼ、クラス D はオキサシリン分解型ペニシリナーゼとされている。*Prevotella* 属はクラス A 2e に属する β -ラクタマーゼを産生し、ペニシリンおよび第 3 世代を含むセフェム系薬に耐性を示し、sulbactam, tazobactam などの β -ラクタマーゼ阻害薬により酵素活性が阻害される。*Prevotella* 属 681 株における β -ラクタマーゼ産生株は 240 株、(35%) と高率であり、CLSI 基準による耐性率は ABPC 37%, CTRX 13% および CLDM 10% であった⁵⁾。

【推奨される抗菌薬治療】

菌性感染症に対する抗菌薬効果判定の目安は 3 日とし、増悪の際は、外科的消炎処置の追加、他剤への変更を考慮する。米国歯周病学会では菌性感染症における各種抗菌薬の投与期間は概ね 8 日間程度であると述べている⁶⁾。

1. 第一選択経口薬

① 1 群または 2 群 (軽症から中等症)

膿瘍を形成している症例では切開などの消炎処置を行い、

- ・ AMPC (amoxicillin) 1 回 250mg を 1 日 3~4 回 服用 (小児: 1 回 10~15mg/kg・1 日 3 回) [A IV¹⁾]
ペニシリンアレルギーがある場合は、
- ・ CLDM (clindamycin) 1 回 150mg を 6 時間毎に服用 [B I^{7,8)}]
- ・ AZM 1 回 500mg を 1 日 1 回 3 日間 服用 (小児は歯科適応なし) [B I^{9,10)}]
- ・ AZM 1 回 2g を 1 日 1 回 (小児は歯科適応なし)
- ・ CAM (clarithromycin) 1 回 200mg を 1 日 2 回 服用 (小児: 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回[†]) [B II¹¹⁾]

* 社会保険診療報酬支払基金審査情報では原則として、「クラリスロマイシン (小児用)」を「歯周組織炎、顎炎」に処方した場合、当該使用事例を審査上認める。

② 3 群または 4 群 (重症)

顎骨周囲の蜂巣炎、頸部膿瘍などの重症菌性感染症では、 β -ラクタマーゼ産生嫌気性菌に注意が必要である。顎骨炎など症状の増悪が予想される症例では、

- ・ SBTPC (sultamicillin) [†]* 1 回 375mg を 1 日 2~3 回 服用 (小児は歯科適応なし) [C]
- * 社会保険診療報酬支払基金審査情報では原則として SBTPC を手術創などの二次感染、顎炎、顎骨周囲の蜂巣炎に処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- ・ CVA/AMPC (clavulanic acid/amoxicillin) [†] 1 回 250mg を 1 日 4 回 服用 (小児は歯科適応なし) [C]
- ・ AMPC 1 回[†] 500mg 1 日 3 回 服用 (小児: 1 回 15mg/kg・1 日 3 回) [C]

ペニシリンアレルギーのある場合は、

- ・ CLDM 1 回 150mg を 6 時間毎に服用 [C I¹²⁾]
- ・ CCL (cefaclor) 1 回 250mg を 1 日 3 回 服用 (小児: 1 回 15mg/kg・1 日 3 回) [B]
ペニシリンアレルギー患児の約 15% がセフェム系薬にもアレルギーを有するので注意が必要
- ・ STFX (sitafloxacin) 1 回 100mg を 1 日 2 回 服用 (小児は歯科適応なし) [C III⁴⁾]

2. 第二選択経口薬

炎症の進行期でペニシリン系薬およびセフェム系薬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、

- ・ STFX 1 回 100mg を 1 日 2 回 服用 (小児は適応なし) [C III⁴⁾]
- ・ FRPM (faropenem) 1 回 150~200mg を 1 日 3 回 服用 (小児: 1 回 5mg/kg・1 日 3 回) [C]

3. 注射用抗菌薬

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 (3 群)、蜂巣炎 (4 群) では入院加療が望ましい。切開排膿が必要な症例が多い。特に蜂巣炎では隙の開放が必要である。Needle aspiration (針穿刺) を行い、検体を採取し、グラム染色を行い原因菌推定することが必要である。菌の同定、薬剤感受性試験を行う。重症の口底蜂巣炎、深頸部膿瘍では CT による画像診断が必要である。

① 中等症

・SBT/ABPC (sulbactam/ampicillin) †* 1回 3g を 2~4 回に分けて静脈投与または点滴静注 (小児: 静注または点滴静注 1回 75mg/kg・1日 3回) [C]

*適応外であるが, 社会保険診療報酬支払基金審査情報では原則として SBT/ABPC を顎骨周囲の蜂巣炎, 扁桃周囲膿瘍に処方した場合, 当該使用事例を審査上認める.

・CTR 1回 1~2g を 1日 1~2回 (小児: 静注または点滴静注 1回 25~60mg/kg・1日 1~2回 <50~60mg/kg/日>) [B]

②重症例

- ・MEPM (meropenem) 1回 0.5~1g を 1日 3回, 30分以上かけて点滴静注 (小児: 点滴静注 1回 20mg/kg・1日 3回, 重症・難治例には 1日 120mg/kg まで増量可) [C III¹³⁾
- ・DRPM (doripenem) 1回 0.25g~1g を 1日 3回, 30分以上かけて点滴静注 (小児: 点滴静注 1回 20mg/kg・1日 3回, 重症・難治例には 1回 40mg/kg まで増量可, 最大 1回 1g まで) [C III¹⁴⁾

③壊死性筋膜炎など最も重篤な症例

- ・カルバペネム系薬と CLDM の併用* [C]

*社会保険診療報酬支払基金審査情報では原則として CLDM 注射薬を壊死性筋膜炎, 毒素ショック症候群に対して静脈内投与した場合, 当該使用事例を審査上認める.

4. 感染性心内膜炎の予防

2008年 AHA (American Heart Association)¹⁵⁾, 2009年の欧州ガイドライン¹⁶⁾では, 歯科処置時の抗菌薬予防投与の対象症例を人工弁置換術後, 感染性心内膜炎既往および先天性心疾患 (未修復のチアノーゼ性先天性心疾患, 術後6カ月以内)と限定した. 2008年の英国立医療技術評価機構¹⁷⁾ (NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence) は, 抗菌薬予防投与およびクロルヘキシジンの歯科処置前の含嗽は感染性心内膜炎の予防には必要でないとした. 本邦の『感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン』¹⁸⁾では, 先天性疾患, 弁膜疾患を含む感染性心内膜炎の発症が高いとされる患者に抗菌薬の予防投与を推奨している. 予防抗菌薬を推奨しているガイドラインでは以下の抗菌薬を処置1時間前に内服することを推奨している.

第一選択薬

- ・AMPC 2g 処置1時間前に服用 (体重に応じて 30mg/kg に減量) [A IV^{15, 16, 18)}
- ペニシリンアレルギーがある場合は, 以下のいずれかを選択する.
- ・CLDM 600mg (欧州ガイドラインでは 2g) [B IV¹⁸⁾
 - ・AZM 500mg [B IV¹⁸⁾
 - ・CAM (clarithromycin) 500mg † [B IV¹⁸⁾
 - ・CEX (cefalexin) または CDX (cefadroxil) 2g [B IV¹⁸⁾

小児の予防については下記の表¹⁹⁾を参照のこと.

表 小児の歯科口腔外科手技, 処置に対する抗菌薬による予防法¹⁹⁾

対象	抗菌薬	投与方法
経口投与可能	AMPC	50 mg/kg を処置1時間前に経口投与
経口投与不能	ABPC	50 mg/kg を処置前 30 分以内に静注または点滴静注
ペニシリンアレルギーを有する場合	CLDM	20 mg/kg を処置1時間前に経口投与
	CEX	50 mg/kg を処置1時間前に経口投与
	AZM	15 mg/kg を処置1時間前に経口投与
	CAM	15 mg/kg † を処置1時間前に経口投与
	CLDM	20 mg/kg を処置前 30 分以内に静注
	CEZ	50 mg/kg を処置 30 分以内に静注または点滴静注

利益相反自己申告：

著者津村直幹は MSD 株式会社より講演料を受けている。

Ⅲ. 参考文献

- 1) 金子明寛：歯科・口腔外科感染症，日本感染症学会・日本化学療法学会編，抗菌薬使用のガイドライン，協和企画，東京，2005；p.213—6.
- 2) 小林寅喆：菌性感染症原因菌と各種抗菌薬の抗菌力，歯科におけるくすりの使い方 2011-2014，デンタルダイヤモンド社，東京，2010；p.51—3.
- 3) 金子明寛．口腔感染症に対する抗菌薬療法．日口外誌 2010；56：546—52
- 4) 佐々木次郎，堀 誠治：歯科・口腔外科領域感染症に対する sitafloxacin の有効性，安全性および口腔組織移行性．日化療会誌 2008；56（S-1）：121—9.
- 5) 金子明寛，渡辺大介，天野綾子，伊与田貴子，松崎 薫，雑賀 威，他：菌性感染症由来 *Prevotella* 属菌が産生する β -lactamase について．第 60 回日本化学療法学会学術集会，日化療会誌 2012，p.302
- 6) Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position Paper. Systemic Antibiotics in Periodontics. J Periodontal 2004；75：1553—65.
- 7) Mangundjaja S, Hardjawinata K：Clindamycin versus ampicillin in the treatment of odontogenic infections. Clin Ther 1990；12：242—9.
- 8) Cachovan G, Boger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M *et al*：Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates：a phase II, double-blind, randomized trial. Antimicrob Agents Chemother 2011；55：1142—7.
- 9) Sasaki J, Kaneko A, Karakida K, Shiiki K, Sakamoto H, Naitoh H *et al*：Comparative clinical study of azithromycin with tosufloxacin tosylate in the treatment of acute odontogenic infection. Jpn J Antibiot 1995；48：1093—118.
- 10) Adriaenssen CF：Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute periapical abscesses. J Int Med Res 1998；26：257—65.
- 11) 佐々木次郎，植松正孝，坂本春生，椎木一雄，山根伸夫，森鼻健史，他：TE-031 錠の基礎的，臨床的検討．Chemotherapy 1988；36（S-3），1058—74.
- 12) Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, Aamar B, Malian M：Clindamycin versus Unasyn in the treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children. Clin Pediatr (Phila) 2007；46（2）：154—9.
- 13) 佐々木次郎，植松正孝，椎木一雄，坂本春生，金子明寛，下里常弘，他：口腔外科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討．Chemotherapy 1992；40（S-1）：732—45.
- 14) 佐々木次郎，金子明寛：歯科・口腔外科領域における doripenem の口腔内組織移行性・有効性・安全性．日化療会誌．2005；53（S-1）：323—31.
- 15) Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT *et al*. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease：Focused Update on Infective Endocarditis. J AM Coll Cardiol 2008；52（8）：676—85.
- 16) Gilbert H, Bruno H, Pilar T, Franck T, Bernard P, Isidre V *et al*, Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). European Heart Journal 2009；30：2369—413.
- 17) National Institute for Health and Clinical Excellence：Prophylaxis against infective endocarditis.2008；<https://www.nice.org.uk/guidance/cg64>
- 18) 宮武邦夫，赤石 誠，川副浩平，北村惣一郎，中澤 誠，中村憲司，他：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2008年改訂版）．日本循環器学会．2008，http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_miyatake_h.pdf
- 19) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会．IV 感染性心内膜炎，JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014，日本感染症学会・日本化学療法学会，東京，2014；p.54.