

# 抗生物質使用における EBM(根拠に基づく医学)を考える

## Current opinion: Antibiotic administration based upon Evidence-Based-Medicine(EBM) in Dentistry

In Japan, antibiotics are frequently administered post-operatively for routine oral surgery and periodontal procedures to prevent infection. Recent studies support a growing concept, based upon evidence-based medicine (EBM), that the non-discriminant use of antibiotics is warranted and has no scientific basis. The emergence of antibiotic-resistant bacteria and their nosocomial transmission have become a major issue affecting public health. Europe and the United States have dealt with the practice of over-prescribing antibiotics by recommending that health care providers consider the appropriateness, efficacy, and need for the antibiotics prior to administration. These guidelines have seemed to stem the emergence and transmission of antibiotic-resistant strains.

This review will describe the mechanisms by which antibiotic-resistance is developed and show the frequency at which these bacteria are propagated and transmitted. A brief historical perspective of antibiotic administration will be followed by a proposal protocol for the prescription of antibiotics that is currently in use at Boston University Goldman School of Dental Medicine. Finally a comparative analysis of the clinical use of antibiotics in the United States and Japan will be presented.

We hope that this literature review will set the stage for the establishment of a consensus regarding the administration of antibiotics that will be based upon EBM. *J Health Care Dent. 2004; 6: 17-22.*

宮本 貴成 Takanari MIYAMOTO\*<sup>1</sup>  
高橋 祐介 Yusuke TAKAHASHI\*<sup>2</sup>  
湯本 浩通 Hiromichi YUMOTO\*<sup>3</sup>

\*1 Clinical instructor  
Boston University Goldman School of  
Dental Medicine Department of General  
dentistry  
100 East Newton Street, Boston,  
MA02118-2392, USA

\*2 神奈川歯科大学口腔細菌学教室  
神奈川県横須賀市稲岡町 82  
Kanagawa Dental College, Department  
of Oral Microbiology  
82, Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa,  
Japan

\*3 徳島大学歯学部歯科保存学第一講座  
徳島県徳島市蔵本町 3-18-15  
The University of Tokushima School of  
Dentistry, Department of Conservative  
Dentistry  
3-18-5, Kuramoto-cho, Tokushima,  
Tokushima, Japan

キーワード: antibiotics  
antibiotic-resistance  
post-operative infection

## 緒 言

現在、日本で頻繁に行われている口腔内の外科処置(抜歯・歯周外科等)の術後に投与される感染予防目的での抗生物質使用(予防投与)は、実際には科学的根拠に乏しいと認識せざるを得ない。特に近年、Evidence-Based Medicine(EBM;根拠に基づく医学)という概念が確立され、その重要性が叫ばれている中では、この抗生物質の使用に関してもEBMの観点から再考しなければならない時期にあると考えられる。また、抗生物質の使用について考えるうえで切り離すことができない“耐性菌の出現”は、現在の大きな社会問題の一つとなっている。すでに、欧米諸国では、不必要な抗生物質の使用が懸念されており<sup>1)</sup>、現在も感染予防に対する抗

生物質の有用性や耐性菌の出現・伝播の問題なども含めて、その適切な使用について多くの議論が行われている。

抗生物質の使用について議論する際には、抗生物質の作用機序・有効性のみならず、その使用による耐性菌の出現のメカニズム・その頻度や増殖・伝播機構を理解し、それらを考慮に入れなければならない。

そこで本稿では、抗生物質投与における問題点・注意点を考える前に、まず抗生物質耐性獲得のメカニズムとその対策について述べ、次に抗生物質使用について、これまでの時代的な変遷についてまとめてみた。さらに、筆者が感じた“日米の臨床の場での抗生物質の使用状況の差”について、“術後投与”が主である日本とは異なり、“前投薬としての抗生物質投

与が基本”である米国ボストン大学歯学部で行われているプロトコールを紹介して考察する。

本稿で抗生物質の使用に関する literature review 「文献探索」を行うことにより、歯科医療における EBM に基づいた抗生物質の使用について、日本ヘルスケア歯科研究会内でコンセンサスが確立されるきっかけとなることを期待する。

### 抗生物質耐性獲得のメカニズム

#### 薬剤耐性化機序

医療のみならず、農業や漁業における抗生物質の無秩序・無計画な使用は自然界に、その蓄積をもたらす。環境における抗生物質を含む抗菌剤の濃度の上昇は、その環境を構成する細菌叢に選択圧として作用し、自然界におけるその薬剤への感受性菌の増殖を抑制する。その結果、ごく低い確率で元々存在するその薬剤の耐性菌が優勢に発育する、新たに薬剤耐性遺伝子を獲得することで、後天的に薬剤耐性化する、などの機序により耐性菌が出現し、医療現場等で術後院内感染等の問題を引き起こしている。実際にはこれら二つの耐性化機序は別個に進展するものではなく、互いに干渉し合う結果、耐性化を加速、高度化させている。

大腸菌やサルモネラ菌は至適発育条件において、30分程度で1度、分裂・増殖を行う。これらの菌を一晩培養すると、一つの細胞から1億個以上の細菌を生じる計算となる。人間の世代交代に必要な時間を約30年程度とすると、これらの細菌はヒトに比べ52万倍以上の恐るべき速さで、新しい世代を作り出している計算となる。細胞分裂による突然変異で耐性を獲得する確率は非常に低いものではあるが、細菌はこのように発育速度が非常に速いために、結局、耐性菌が発生する時間当たりの頻度は、ヒトなど多細胞生物に起きる変異の頻度とは比較にならないほど高くなる。

その間に細菌は、抗菌剤の標的物質(抗菌剤が結合し作用を発揮する細菌側の物質)を変異させ、その親和性を変化させる、抗菌剤の分解酵素を産生するようになる、外膜の透過性を変化させ抗菌剤の浸透を障害する、あるいは能動排出を促進する、などの変異を通して薬剤耐性を獲得する。

#### 薬剤耐性の伝播

さらに、薬剤耐性は異種の細菌同士の接触でも伝播する。薬剤耐性遺伝子をコードするRプラスミド(染色体とは異なる小さな自己複製可能な環状DNA)やトランスポゾン(染色体DNAやプラスミド上をランダムに動き回る特殊な配列を持ったDNA断片)を介した伝達により、受容菌は複数の薬剤耐性を一度に受け取ることが多い。このため、耐性菌同士の接触による遺伝子の交換は、耐性の高度化を引き起こす<sup>2)</sup>。

細菌の驚異的な分裂速度とあいまって、昨今の急速な細菌の薬剤耐性化は、耐性菌同士が何らかの方法や条件において接触し、さらに多重・高度の薬剤耐性を短時間に作り出すような、抗菌剤で潜在的に汚染された環境が、すでにわれわれの身の回りに形成されていることを示唆している。実際に、院内感染や日和見感染の管理の上で大きな問題となっているメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)への切り札として2000年より米国で発売された全く新しい作用機序による完全合成の抗菌剤、リネゾリド(ファルマシア、商品名ザイボックス)は、発売後約半年で本剤に耐性を示す腸球菌の発生が報告されている<sup>3)</sup>。このように、新薬の発見を上回るスピードで耐性化は進行するため、このまま細菌の耐性化への対策を講じない限り近い将来、すべての抗菌剤が無効になってしまう可能性がある。これは感染症の治療にとどまらず全ての医療全体あるいは人類に対する大きな脅威であり、これを機に、細菌の耐性化の防止や耐性

化した細菌への対策を真剣に検討すべきである。

### 抗菌剤に頼らない医療

歯科医を含めた医療人も、その医療行為における抗菌剤投与のあり方について、根本的に思考回路を転換しなければならない。抗菌剤の効力を将来にわたり維持するためにも、これ以上耐性菌を増やさない努力と、すでに生れてしまった耐性菌のコントロールが必要である。そのためには、環境における抗菌剤の濃度をできるだけ下げ、耐性菌の増殖を抑制することを念頭に置き、抗菌剤を不必要に使用しないこと、もし必要な場合は、適切な薬剤を十分な濃度で感染を完全に制圧するまで継続して投与しなければならない。中途半端に投与を中止することは、新たな耐性を招くため、患者の教育、動機付け(モチベーション)も必須となる。いずれにしても、目標としては、手術野や環境の消毒や清潔維持の技術・思想を再度確認し、抗菌剤に頼らない医療を目指すべきである。さらに、適切な機関がそれぞれの抗菌剤使用の指針ならびに治療結果に対する評価法を確立し、薬剤の投与方法について、量・質、あるいはその適応について、必要な情報を管理、提供するシステムが必要ではないか。また、常に耐性菌の発生を監視し、その耐性メカニズムや治療方法について研究を怠らないことも重要であると考えられる。

近年米国においては、サイクリング療法と称する抗菌剤の投与方法が効果を上げている<sup>4)</sup>。これはある広い地域において、期間ごとに使用できる抗菌剤を指定することで、耐性菌の発生を押さえ、薬剤の効果を維持しようとするものである。このような、大規模かつ系統だった試みにはしかるべき機関による強力な指導が必要と思われる。

このように、抗生物質耐性獲得の阻止には、医療、患者、行政の間で、

緊密な情報交換と正しい知識の会得が重要である。歯科医療における野放図な抗菌剤の使用は、耐性菌発生の一因となることをよく理解して、日頃から注意するよう心がけなければならない。

### 感染予防投与における 抗生物質投与の変遷

19世紀以前における外科処置では、患者は、常に死を覚悟する必要があるものであったと言われている。1846年にMortonが麻酔を発見することにより、外科処置がていねいに時間をかけて施行できるようになって、もなお80%近くの症例が術後感染を併発し、約半分の患者が死に至った。この頃の外科医は、処置を迅速に終わらせることを求められ、器具の使いまわしは日常的に行われ、処置部の除菌などは一般的に行われていなかったようである。

しかしながら1850年にSemmelweisが、手洗いとChlorin消毒を出産中に行うことにより産褥熱を予防できることを報告することにより大きく時代が動く。感染を起こす細菌は、熱によって死滅することが、1857年にPasteurによって報告され、1870年代にはPasteurの報告をヒントにListerが外科室における石炭酸スプレーを使用することによって、術後細菌感染の発症が劇的に減少することを発見する。これにより術後死亡率を45%から15%以下まで下げることに成功した。1878年にはKochが、異なる細菌が異なる疾病を招くことを示し、1881年にスチーム式オートクレーブ滅菌を紹介した。

20世紀になる頃には、外科処置の細菌感染率は、元来80%を超えていたものが清潔な術野下で処置を行うことにより感染率が15%まで下がることになる<sup>5)</sup>。

1940年代に入って抗生物質が紹介されると、感染予防としての抗生物質使用における実質的效果について、大きな論争が生じた。1950年代初期

には、non randomized trialによる抗生物質の可及的感染予防効果は否定された<sup>6-9)</sup>。しかしながら1960年代に入ると、Finland<sup>10)</sup>の論文を筆頭に清潔な手術野を確保するという条件下での抗生物質の予防投与の効果が認められ始める。その後、Burke, Polk, Stoneなどの動物実験や臨床試験によって、抗生物質の感染予防効果が明確に確認された。guinea pigsを使用した1961年のBurkeの論文によると、切開線におけるStaphylococcal感染の抗生物質による抑制は、非常に短い期間に限り可能であり、その抑制効果は、細菌が組織に侵入した瞬間からの3時間であると記述されている。つまり、もし感染を引き起こす細菌が、抗生物質投与前にすでに組織中に3時間以上存在していれば、Staphylococcusの初期感染に対する術後の全身的抗生物質投与は効果がなく、細菌が組織内にアクセスする前に抗生物質を投与すること、すなわち術前投与により最大限の細菌感染の抑制を促すことができると結論をだした<sup>11)</sup>。1969年になるとPolkによってdouble blind randomized study(二重盲検試験)が行われ、胃・小腸・大腸における開腹手術において、術前および術後のCephaloridine投与グループの方がplaceboグループよりも術後腹腔感染が実質的に低いことを示した<sup>12)</sup>。

1979年にはStoneらがdouble blind randomized chemotherapy(RCT)を用いた臨床研究で、以前にBurkeが動物実験で示した術後に用いる抗生物質の予防的投与の無用性を証明した。Stoneらは、110人の患者を対象に、下記の3グループの外科処置後における術後感染率を調査した。

**Group 1**—Cefamandole 1gを筋注にて外科処置1時間前に投与。処置中は血管内投与。術後はDiluentをプラセボとして5日間筋注にて投与。

**Group 2**—Cefamandole 1gをGroup 1と同様に処置前・中に投与。術後、

Cefamandole 1g / 6hを筋注で5日間投与。

**Group 3**—処置前・中・後はGroup 1と同様。抗生物質はCephaloridineを使用。

この調査においてすべてのグループ間で相違なしという結果を得た。つまり抗生物質の予防的投与を術後に行ってもあまり効果がないということを示している。また、必要のない術後投与を行わずに術前投与のみにより、1回の手術に対して患者一人あたり経済負担が100ドル40セント分軽くなるとしている<sup>13)</sup>。

Alexander, Shapiro, Bartlett<sup>14-16)</sup>からも抗生物質の可及的な感染予防効果について、抗生物質投与の時期と量、細菌の種類が重要であることを確認し、細菌が組織内に侵入する前に、抗生物質は組織中に存在しなければならないことが重要であると主張し、Burk, Stoneに同意している。

Conteにいたっては、術後における抗生物質投与の意義は疑問であると言うレポートが多々あるにも関わらず、術前から術後3日から5日までの抗生物質使用が一般的に行われていることに対して懸念を示している<sup>17)</sup>。

1980年代に入ると、ある程度、抗生物質の予防投与に関するコンセンサスがまとまった。1984年のAltemeier, Burkeらのclassification<sup>18)</sup>によると、知歯抜歯・歯周外科処置はClass 1に、インプラント・GTR・GBRなどの比較的感染リスクの低く、材料を生体内に埋入する処置はClass 2に分類された。そして、Class 1の創傷に関しては、抗生物質の投与なしでも清潔な術野での確な処置を行えば、感染率は1%前後であり、Class 2の創傷に関しては、抗生物質の術前投与なしでは10~15%の感染の発症が予想されるが、抗生物質の術前投与により、それは約1%まで下げられると述べられている<sup>19)</sup>。さらに、Olsonも1997年に、インプラント治療に際した抗生物質の術前予防

投与の必要性に関して述べている<sup>20)</sup>。

上記の1954年から1997年までの歯科における抗生物質感染予防投与についての論文探索におけるまとめとして、歯周外科処置や抜歯などの際には、清潔な術野の下での確かな処置を行えば、抗生物質の予防投与は必ずしも行う必要はなく、インプラントやgraftなどの材料を生体内に埋入する処置が必要な場合には、術後ではなく術前に抗生物質を投与して術中の血清中抗生物質濃度を高く維持することが肝要だと言うことが確認できる。

### ボストン大学における術後感染予防 目的の抗生物質投与の実際

米国ボストン大学付属歯科病院歯周病科において、インプラント・移植術やGTRメンブレン応用を除く処置、あるいは全身疾患を有し、止むを得ない場合を除いて、基本的には、抜歯、歯周外科処置において、抗生物質の投薬による感染予防処置は一般的に行われていない\*。そこでボストン大学で筆者によって行われた2001年11月から2003年6月までの170症例について、手術記録を検証することによって、抗生物質予防投与なしでの歯周外科処置後の感染率を算出してみた。歯周外科処置のプロトコールおよび内訳は下記のとおりである。

#### プロトコール

抗生物質；投薬なし  
消炎鎮痛剤；必要に準じて投与  
0.12%クロルヘキシジン洗口；  
BID 一週間  
すべての外科用器具は、オートクレーブ滅菌した物を使用

縫合糸・ガーゼなどの全てのサブライは、滅菌された物を使用  
処置時間は、1時間30分から3時間30分の間であった  
全ての処置は、アメリカ歯周病専門医の指導の下での確に行った

#### 外科処置内容の内訳

osseous resective surgery	143症例
mucogingival surgery	21症例
surgical extraction	3症例
fenectomy	3症例

2001年11月から2003年6月までの抗生物質投与なしでの170症例の歯周外科処置のうち、感染を1週間以内に起こし、排膿および疼痛症状が認められたものは、手術記録によると、osseous resective surgeryを行った2症例のみであった\*\*。これを感染率に換算すると1.17%となり、Burkeらの報告によるClass 1における感染率としての約1%の値とほぼ一致することになった。

## 提 言

現在の日本での歯科治療において、抗生物質の使用の時期・量・種類については、意見が分かれ、統一されていないのが現状である。しかしながら、もし科学的根拠に沿っていない感染予防目的の抗生物質投与が、不適切な選択薬剤を不必要な時期に誤った量で、抜歯や外科処置の度に処方していたとすれば、相当のオーバートリートメントとなるだけでなく、経済的な負担や生物学的な負担を患者に強いることになってしまう。

投薬の必要のない薬をなるべく投与しない、必要のない処置(処方)はなるべく行わないという、まさに、

\* ただし、急性炎症などで来院された患者に対する抗生物質治療や歯周病治療自体における抗生物質の使用などについては、この限りではない。

\*\* 歯周外科処置後に感染を生じ、排膿および疼痛症状を認めた症例においては、抗生物質治療を行った。プロトコールはAmoxicillin(ペニシリン系抗生物質) 250mg QID 10日間であった。抗生物質治療後、症状は全快し、問題なく経過している。

minimum intervention (MI)<sup>22)</sup> が叫ばれるこの時代に、本当に抗生物質の感染予防投与が必要なのか、もし必要ならば、どの時期にどの種類の、そしてどれだけの量を投与すべきなのかということをも日本ヘルスケア歯科研究会で研究調査し、ヘルスケアとしてのコンセンサスが確立されることを期待している。そのためには、

まずは研究会の中から抗生物質使用におけるMIを真剣に考え、それに向けて行動を起こしていくことが重用だと筆者は考える。

MIは21世紀の医療人としてのスタンスであり、ある意味での哲学でもある。本稿に記された危惧される事態に対する早急な対策が望まれる。

## 参考文献

1. Heit JM, Farhood VW, Edwards RC: Survey of antibiotic prophylaxis for intraoral orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 49(4): 340-2, 1991.
2. Kruse H and Sorum H: Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Appl Environ Microbiol*, 60(11): 4015-21, 1994.
3. Gonzales RD, Schreckenberger, PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K and Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet*, 357: 1179, 2001.
4. Weinstein RA: Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. *Emerg Infect Dis*, 7: 188-192, 2001.
5. Alexander JW: The contributions of infection control to a century of surgical progress. *Ann Surg*, 201: 423-8, 1985.
6. McKITTRICK LS, WHEELLOCK FC Jr: The routine use of antibiotics in elective abdominal surgery. *Surg Gynecol Obstet*, 99(3): 376-7, 1954.
7. Appleton DM, Waisbren BA: The prophylactic use of chloramphenicol in transurethral resections of the prostate gland. *J Urol*, 75(2): 304-13, 1956.
8. Pulaski EJ: Discriminate antibiotic prophylaxis in elective surgery. *Surg Gynecol Obstet*, 108(4): 385-8, 1959.
9. Sanchez-Ubeda R, Fernand E, Rousselot LM: Complication rate in general surgical cases; the value of penicillin and streptomycin as postoperative prophylaxis; a study of 511 cases. *N Engl J Med*, 259(22): 1045-50, 1958.
10. Finland M: Antibacterial agents: uses and abuses in treatment and prophylaxis. *R I Med J*, 43: 499-504, 1960.
11. Burke JF: The effective period of preventive antibiotics action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*, 50: 161-8, 1961.
12. Polk HC Jr, Lopez-Mayor JF: Postoperative wound infection: a prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery*, 66(1): 97-103, 1969.
13. Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA: Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. *Ann Surg*, 189(6): 691-9, 1979.
14. Alexander JW, Altemeier WA: Penicillin prophylaxis of experimental staphylococcal wound infections. *Surg Gynecol Obstet*, 120: 243-54, 1965.
15. Shapiro M, Shimon D, Freund U, Sacks T: A decisive period in the antibiotic prophylaxis of cutaneous lesions caused by *Bacteroides fragilis* in guinea pigs. *J Infect Dis*, 141(4): 532, 1980.
16. Bartlett JG: Experimental aspects of intraabdominal abscess. *Am J Med*. 15(76): 91-8, 1984.
17. Conte JE Jr, Cohen SN, Roe BB, Elashoff RM: Antibiotic prophylaxis and cardiac surgery. A prospective double-blind comparison of single-dose versus multiple-dose regimens. *Ann Intern Med*. 76(6): 943-9, 1972.
18. Altemeier WA, Burke Jf, Pruitt BA Jr.: *Manual on control of infection in surgical patients*. Lippincott, Philadelphia, PA, p26-29, 1984.
19. Dent CD, Olson JW, Farish SE, Bellome J, Casino AJ, Morris HF, Ochi S: The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants up to and including stage II surgery: a study of 2,641 implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 55:19-24.
20. Olson JW, Dent CD, Dominici JT, Lambert PM, Bellome J, Bichara J, Morris HF: The influence of maxillary sinus augmentation on the success of dental implants through second-stage surgery. *Implant Dent*, 6(3): 225-8, 1997.
21. 「FDIより公式声明、新しいMIの原則」；株式会社GCホームページ。2001.