

歯性感染症主要起炎菌に対するsitafloxacinの抗菌・殺菌作用に関する検討

Antibacterial and Bactericidal Activity of Sitafloxacin Against Main Causative Organisms of Odontogenic Infection

金子 明寛

キーワード: シタフロキサシン、キノロン、
歯性感染症、殺菌力



(かねこ・あきひろ)
ICDフェロー
歯学博士
東海大学医学部外科系
口腔外科学

I. 序 文

急性歯性感染症に対する第一選択薬はペニシリン系薬である。ペニシリン系薬、セフェム系薬は下顎骨への組織移行率が低いことから慢性下顎骨髄炎などでは、組織移行性の良いテトラサイクリン系薬、キノロン系薬が用いられることがある。耐性菌増加は抗菌薬の選択圧によって生じることが知られ¹⁾、抗菌活性の強い抗菌薬を短期間で治療することが耐性菌抑制に重要である。

STFXの歯性感染症における優れた臨床効果を検証する一環として、起炎菌を対象に本剤の常用投与量における歯肉中最高濃度を想定した条件にてbiofilm形成菌に対する殺菌作用を検討した。

II. 材料と方法

1. 対象菌株

2010年～2011年に複数の医療機関を受診した急性歯性感染症患者より採取した閉鎖膿瘍より分離同定した*Prevotella*属 (185株)、*Porphyromonas*属 (30株)、*Fusobacterium*属 (31株)、*Peptostreptococcus*属 (222株)、viridans *Streptococcus* group (229株)、*S. anginosus* group (217株) および各菌種のATCC株を対象とした。

2. 抗菌薬感受性

各種抗菌薬に対する感受性はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のガイドラインM7-A9²⁾、M11-S7³⁾ およびM100-S23⁴⁾ に準じた微量液体希釈法により測定した。

3. 対象抗菌薬

Ampicillin (ABPC)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)、cefdinir (CFDN)、ceftriaxone (CTRX)、azithromycin (AZM)、clindamycin (CLDM)、levofloxacin (LVFX)、sitafloxacin (STFX) および garenoxacin (GRNX) を用いた。

4. 殺菌作用

各試験菌をストレプト・ヘモサプリメント「栄研」加Brain Heart Infusionに約 10^5 CFU/mlとなるように調製した。菌液をポリプロピレン製スピッツに入れて、連鎖球菌については好気条件下で、嫌気性菌につい

ては嫌気条件下で各々 37°C、3日間培養して内壁に Biofilm を形成させ、浮遊菌液を除去後に各試験抗菌薬の組織中最高濃度 (T-Cmax) 相当濃度を含む生理食塩液に懸濁して 2、4 および 8 時間後の生菌数を測定した。なお、T-Cmax は、STFX 50mg 投与時における歯肉最高濃度⁶⁾ の 2 倍 (1.14 μ g/g)、GRNX は 400mg 投与時の副鼻腔組織中濃度 (6.01 μ g/g)⁶⁾、LVFX は 500mg 投与時における歯肉最高濃度 (7.76 μ g/g)⁷⁾ を参考に設定した。

Ⅲ. 結 果

2010~2011年に急性菌性感染症患者より採取した閉鎖膿瘍より分離された主要起炎菌の STFX および他の経口抗菌薬の MIC を Table. 1 に示した。STFX は嫌気性グラム陰性菌に対して MIC₉₀ が 0.12-0.5 μ g/ml と低い値を示した。Peptostreptococcus 属、viridans Streptococcus group および S. anginosus group はいずれも AZM に対して感受性が低かったが、その他の抗菌薬には高い感受性を示した。これらの菌群に対して STFX の MIC₉₀ は \leq 0.06-0.5 μ g/ml であり、測定した抗菌薬の中で最も低い MIC₉₀ を示した。

P. gingivalis、P. intermedia、S. intermedius および S. gordonii の ATCC 株の biofilm 形成菌に対して STFX、GRNX および LVFX の T-Cmax 相当濃度における殺菌力の結果を Fig. 1 に示した。P. gingivalis および P. intermedia に対して STFX は 2 時間で約 4-5 log CFU/ml の生菌数減少を示した。一方、GRNX および LVFX では、2 時間で約 1-2 log CFU/ml の生菌数減少であった。S. intermedius および S. gordonii に対して STFX は 2 時間で約 2-3 log CFU/ml の生菌数の減少、8 時間で約 3-5 log CFU/ml の生菌数の減少であったが、GRNX および LVFX では 8 時間でも生菌数の減少は僅かであった。

Ⅳ. 考 察

菌性感染症は口腔常在菌が関与する内因性感染で、好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の複数菌感染症である。嫌気性菌感染症は一般に二相性感染で、好気性菌が感染し嫌気状態を作り、その後、嫌気性菌が発育して膿瘍を形成する。膿瘍腔には抗菌剤の移行

が極めて低いため、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。Prevotella 属 Fusobacterium 属および Porphyromonas 属は酸素暴露に対して弱いため、切開排膿、デブリードマンなどの局所処置は、病原菌数を減らすとともに嫌気性菌が増殖しにくい環境を作る意味でも重要である。

菌性感染症閉鎖膿瘍より分離頻度が高い菌種は Streptococcus 属、Prevotella 属 および Peptostreptococcus 属である。重症例の多い顎骨周囲の蜂巣炎では嫌気性菌の検出率が高い傾向である。菌性感染症におけるエンピリック治療は Streptococcus 属と偏性嫌気性菌の Prevotella 属および Peptostreptococcus 属および Porphyromonas 属などを標的菌として開始することが大事である。

Prevotella 属で β -ラクタマーゼ産生株が多いためペニシリン系薬、セフェム系薬の MIC₉₀ は 16 μ g/ml 以上と高値であった。キノロン系薬の STFX はすぐれた抗菌活性を示した。

第 3 世代の経口セフェム系薬のバイオアベイラビリティは低く、最高血中濃度 1 μ g/ml 程度で、口腔組織への移行は血中濃度の 30% 前後とされている。それに比べ組織移行性はマクロライド系薬、テトラサイクリン系薬およびキノロン系薬は高い。治療効果の指標として、組織中の抗菌薬移行濃度および殺菌力が重要とされている。慢性難治性の下顎骨骨髄炎の原因菌は Biofilm を形成している。このような背景から組織移行性の良いキノロン系薬の 3 薬物 STFX、GRNX および LVFX の歯肉中最高濃度 (T-Cmax) を想定した条件において主要起炎菌の ATCC 株について biofilm 形成菌に対する殺菌力を検討した。その結果、STFX は P. gingivalis、P. intermedia、S. intermedius、S. gordonii に対して対照薬に比べて強い殺菌力が認められ、特に P. gingivalis および P. intermedia に対して STFX は短時間で強い殺菌力を示した。

歯科における経口抗菌薬選択の基準は、歯周組織炎、歯冠周囲炎で膿瘍を形成している症例では切開などの消炎処置を行ない、アモキシシリンまたはアジスロマイシンが第一選択薬となり、顎骨周囲の蜂巣炎、膿瘍などでは、 β ラクタマーゼ産生嫌気性菌も考慮し投与量の増量を行いアモキシシリンでは、1 回 500mg (保

表1 菌性感染症主要菌種に対する抗菌力

Organism (No. of isolates)	Antimicrobial agent	MIC range			MIC ₅₀		MIC ₉₀	
		≤ 0.06	–	>32	0.25	>32	4	16
<i>Prevotella</i> (185)	ABPC	≤ 0.06	–	>32	0.25	>32	4	16
	SBT/ABPC	≤ 0.06	–	8	0.25	4	16	>32
	CFDN	≤ 0.06	–	>32	0.12	>32	2	>32
	CTRX	≤ 0.06	–	>32	1	>32	2	>32
	AZM	≤ 0.06	–	>16	2	>16	2	>32
	CLDM	≤ 0.06	–	>32	≤ 0.06	>32	1	8
	LVFX	0.12	–	>32	1	8	2	0.25
	STFX	≤ 0.06	–	2	≤ 0.06	0.25	0.12	0.12
<i>Porphyromonas</i> (30)	ABPC	≤ 0.06	–	2	≤ 0.06	0.25	0.12	0.12
	SBT/ABPC	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	0.12
	CFDN	≤ 0.06	–	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.12
	CTRX	≤ 0.06	–	1	≤ 0.06	0.12	0.12	0.12
	AZM	≤ 0.06	–	>16	2	4	4	0.5
	CLDM	≤ 0.06	–	>32	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.12
	LVFX	≤ 0.06	–	>32	0.5	8	8	0.5
	STFX	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	0.5	0.12	0.12
<i>Fusobacterium</i> (31)	ABPC	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.12
	SBT/ABPC	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.12
	CFDN	≤ 0.06	–	1	≤ 0.06	0.12	0.12	0.12
	CTRX	≤ 0.06	–	1	≤ 0.06	0.25	0.12	0.12
	AZM	≤ 0.06	–	4	0.5	2	2	0.12
	CLDM	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.12
	LVFX	0.12	–	8	1	2	2	0.12
	STFX	≤ 0.06	–	0.12	≤ 0.06	0.12	0.12	0.12
<i>Peptostreptococcus</i> (222)	ABPC	≤ 0.06	–	8	≤ 0.06	0.5	0.5	0.5
	CFDN	≤ 0.06	–	8	≤ 0.06	0.5	0.5	0.5
	CTRX	≤ 0.06	–	>32	0.25	4	4	0.5
	AZM	≤ 0.06	–	>16	2	>16	>16	0.5
	CLDM	≤ 0.06	–	>32	0.12	2	2	0.5
	LVFX	0.12	–	>32	1	8	8	0.5
	STFX	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	0.5
	STFX	≤ 0.06	–	0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	0.5
Viridans <i>Streptococcus</i> group (229)	ABPC	≤ 0.06	–	16	0.12	1	1	0.5
	CFDN	≤ 0.06	–	32	0.25	2	2	0.5
	CTRX	≤ 0.06	–	32	0.12	0.5	0.5	0.5
	AZM	≤ 0.06	–	>16	1	8	8	0.5
	CLDM	≤ 0.06	–	>32	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	0.5
	LVFX	0.5	–	>32	2	16	16	0.5
	STFX	≤ 0.06	–	4	0.12	0.5	0.5	0.5
	STFX	≤ 0.06	–	4	0.12	0.5	0.5	0.5
<i>S. anginosus</i> group (217)	ABPC	≤ 0.06	–	0.5	0.12	0.25	0.25	0.25
	CFDN	≤ 0.06	–	4	0.5	1	1	0.25
	CTRX	≤ 0.06	–	16	0.25	0.5	0.5	0.25
	AZM	≤ 0.06	–	>16	0.12	>16	>16	0.25
	CLDM	≤ 0.06	–	>32	≤ 0.06	16	16	0.25
	LVFX	0.25	–	32	1	1	1	0.25
STFX	≤ 0.06	–	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	

ABPC (ampicillin : アンピシリン), SBT/ABPC (sulbactam/ampicillin : スルバクタムアンピシリン), CFDN (cefdinir : セフジニル), CTRX (ceftriaxone : セフトリアキソン), AZM (azithromycin : アジスロマイシン), CLDM (clindamycin : クリンダマイシン), LVFX (levofloxacin : レボフロキサシン), STFX (sitafloxacin : シタフロキサシン)

Table 1 Antibacterial activities of oral antimicrobial agents against main causative organisms of odontogenic infection. MIC was measured according to CLSI guideline.

MIC₅₀ and MIC₉₀ were MIC for 50% and 90% of the organisms.

険適応外の用量) 1日3回またはSTFX 1回100mgを1日2回が選択されることが多い。

今回のSTFXの菌性感染症主要菌種に対する抗菌作用およびBiofilm形成菌に対する殺菌作用の結果によ

り、STFXは慢性下顎骨髄炎を含む菌性感染症に対して臨床効果が高いと考えられた。本論文は、第27回 Bactericidal Adherence & Biofilm学会で報告し、同誌vol. 27 抄録集に報告した。

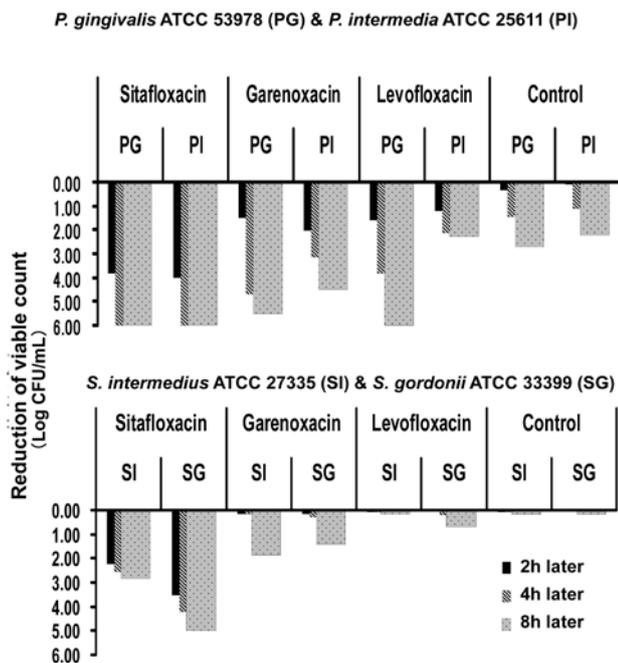


図1 歯肉移行濃度におけるバイオフィーム形成菌に対する殺菌力
fig. 1 Bactericidal activities of new quinolones against the biofilms bacterias were measured.

参考文献

- 1) KANEKO A, et al.: Comparison of gyrA and parC mutations and resistance levels among fluoroquinolone-resistant isolates and laboratory-derived mutants of oral streptococci. J Antimicrob Chemother, 45 : 771-775, 2000.
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically approved standard ninth edition. M7A9 Wayne, PA 2012.
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically seventh edition. M11S7 Wayne, PA 2012.
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty third informational supplement. M100S23 Wayne, PA. 2013.
- 5) 佐々木次郎, 他: 歯科・口腔外科領域感染症に対する Sitafloracin の有効性, 安全性および口腔組織移行性, 日治療会誌, 56 : 121-129, 2008.
- 6) 馬場俊吉, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacinの臨床効果と組織移行性試験, 日治療会誌, 55 : 194-205, 2007.
- 7) 筋生田整治, 他: 顎口腔領域におけるlevofloxacin 500mg 経口投与後の組織移行性, 日治療会誌, 60 : 643-645, 2012.

●抄録● 歯性感染症主要起炎菌に対するsitafloracinの抗菌・殺菌作用に関する検討
／金子 明寛

急性歯性感染症患者の閉鎖膿瘍より分離された主要起炎菌はviridans *Streptococcus* group、*Streptococcus anginosus* group、*Peptostreptococcus*属および*Prevotella*属であった。これら臨床分離株のSitafloracin (STFX) およびその他の経口抗菌薬に対する感受性をCLSIに準拠した微量液体希釈法で測定した結果、STFXはLVFXよりも強い抗菌活性を示した。主要起炎菌のATCC株を対象にSTFX、garenoxacin (GRNX)、levofloxacin (LVFX) の常用投与量での組織中濃度 (T-Cmax) における殺菌活性をbiofilm形成菌について検討した結果、STFXは今回検討したキノロン系薬の中で最も強い殺菌力を示した。

キーワード：シタフロキサシン、キノロン、歯性感染症、殺菌力

Antibacterial and Bactericidal Activity of Sitafloxacin Against Main Causative Organisms of Odontogenic Infection

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

Akihiro KANEKO, D.D.Sc., F.I.C.D.

We conducted a study about the antibacterial and bactericidal activity of Sitafloxacin (STFX) against main causative organisms of odontogenic infection.

Main causative organisms isolated from abscess of patients with odontogenic infections were viridans *Streptococcus* group, *Streptococcus anginosus* group, *Peptostreptococcus* species and *Prevotella* species. STFX showed most potent activity against these causative organisms of the oral antimicrobial agents including LVFX tested.

ATCC strains of the causative organisms were exposed to T-Cmax, maximum antimicrobial concentrations in tissue that would be attained with routine antimicrobial administration. The T-Cmax of STFX demonstrated a significant reduction of bacterial counts against *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *S. intermedius* and *S. gordonii*. Furthermore, STFX demonstrated stronger bactericidal activity against these organisms compared to the other new quinolones tested.

Key words : Sitafloxacin, Quinolone, Odontogenic Infection, Bactericidal Activity