

## 原 著

## 歯周病関連細菌に対する各種抗菌剤の抗菌力について

前田 亮\*<sup>1</sup> 石原和幸\*<sup>2</sup> 穂坂康朗\*<sup>1</sup> 中川種昭\*<sup>1</sup>\*<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室\*<sup>2</sup>東京歯科大学微生物学講座

(受付日：2005年3月25日 受理日：2005年6月9日)

## Antibacterial Activity of Antibiotics against Periodontopathic Bacteria

Ryo Maeda\*<sup>1</sup>, Kazuyuki Ishihara\*<sup>2</sup>, Yasuo Hosaka\*<sup>1</sup> and Taneaki Nakagawa\*<sup>1</sup>\*<sup>1</sup>Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Keio University\*<sup>2</sup>Department of Microbiology, Tokyo Dental College

(Received : March 25, 2005 Accepted : June 9, 2005)

**Abstract** : We studied 12 types of antibiotic activity against 23 strains of 13 bacterial species—periodontopathic bacteria participating in biofilm formation—among widely used antibiotics. After measuring the minimum inhibitory concentration (MIC) based on agar dilution, we found that  $\beta$ -lactam antibiotics were effective against all laboratory and clinical strains studied. Specifically,  $\beta$ -lactam antibiotic activity of MIC of 0.002–0.5  $\mu\text{g/ml}$  was shown for *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythensis*, and *Porphyromonas gingivalis*, which are adult periodontal pathogens.

The quinolone antibiotic showed a MIC of 0.008–0.03  $\mu\text{g/ml}$  against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Macrolide antibiotics showed a MIC of 0.03–1  $\mu\text{g/ml}$  against *P. gingivalis*, but had a wide MIC of 0.03 to 64  $\mu\text{g/ml}$  against other periodontal bacteria.

These results demonstrate the need to detect microflora and choose antibiotics before administering antibiotics. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Soc Periodontol)* 47 : 146–152, 2005.

**Key words** : periodontopathic bacteria, antibiotics, minimum inhibitory concentration

**要旨** : 本研究では、近年歯科領域において高い頻度で使用されている12種類の抗菌剤の歯周病関連細菌を含むバイオフィーム構成細菌13菌種23菌株に対する有効性について *in vitro* における検討を行った。寒天平板希釈法に準じて各菌株に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した結果、 $\beta$ ラクタム系抗菌剤は今回使用した全ての実験室株、臨床株に対して優れた抗菌力を示した。とくに成人性歯周炎の病原性菌の1つである *Porphyromonas gingivalis* をはじめ *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythensis* に対して 0.002–0.5  $\mu\text{g/ml}$  と優れた抗菌力を示した。キノロン系抗菌剤は、*Actinobacillus actinomycetemcomitans* に対して 0.008–0.03  $\mu\text{g/ml}$  と極めて高い抗菌力を示した。マクロライド系抗菌剤は *P.gingivalis* に対して 0.03–1  $\mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示したが、他の歯周病関連細菌に対しては

連絡先：前田 亮

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室

Ryo Maeda

Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Keio University 35, Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

E-mail ryo310720@mtg.biglobe.ne.jp

菌種により MIC に幅があった。これらの結果から現在広く使用されている抗菌剤は今回使用した歯周病関連細菌に対して有効であったが、その抗菌力にはそれぞれ特徴があり、抗菌剤選択にあたり細菌叢の検索を行う必要のあることが示唆された。

キーワード：歯周病関連細菌，抗菌剤，最小発育阻止濃度

## 緒 言

歯周治療はスケーリング・ルートプレーニングといった機械的処置が主体であり、抗菌剤は主に急性症状の緩解などに用いられる場合が多い。歯周炎は多種類の細菌の複合感染であり、それらの病原性も多様である。細菌は歯周ポケット内にバイオフィームを形成している<sup>1)</sup>。バイオフィーム内の細菌は、浮遊して存在している細菌に比べ1,000—1,500倍の抗菌剤に対する抵抗力を有していると報告<sup>2)</sup>されている。これは、抗菌剤の投与のみで歯周ポケット内に存在する歯周病原性細菌を死滅させるのは困難であることを示している。しかし、細菌の活動性が亢進している歯周炎に対して、あるいは機械的治療によりバイオフィームを破壊した部位に併用して抗菌剤の投与を行うことは、治療効果をあげるうえで有効であると考えられる。最近、抗菌剤を併用した歯周治療の効果に関する様々な検討<sup>3)</sup>が行われており、多くの抗菌剤の有効性が報告されている。現在、日常臨床において歯周炎急性発作時などの治療における抗菌薬として、 $\beta$ ラクタム系、マクロライド系、キノロン系抗菌剤が主に使用されている。中でも第一選択薬として使用される頻度が高い薬剤は、広域スペクトルを有し、副作用も少なく使用しやすい $\beta$ ラクタム系抗菌剤であるが、近年、マクロライド系抗菌剤はバイオフィーム形成阻害作用があることが報告<sup>4,5)</sup>され、薬剤の口腔領域への移行性も良好なため、歯科領域での応用が増加している。キノロン系抗菌剤は *A. actinomycetemcomitans* に対し高い抗菌活性を持つという報告<sup>6,7)</sup>があり、*A. actinomycetemcomitans* の感染の見られる歯周炎に対する有効薬剤として期待される。しかし、これまでの研究で検索されてきた抗菌剤は種類が少なく、複数細菌種について、多種類の抗菌剤を同条件下で比較検討した報告は少ない。

そこで本研究では、本邦で使用頻度の高い薬剤を中心に、12種類の抗菌剤について、同一条件下でバイオフィーム形成時の初期過程において重要な役割を果たす細菌および歯周病関連細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、その効果について検討を行った。

## 材料および方法

### 1. 使用菌株

*Streptococcus mitis* ATCC 9811, *S. mutans* ATCC 10449, *S. oraris* ATCC 10577, *S. sobrinus* 6715, *S. gordonii* Challis, *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277, 16-1, TDC 286, W50, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y 4, ATCC 33384, ATCC 29523, ATCC 29524, JP 2, 310 a, *Fusobacterium nucleatum* #2, #20, *Tannerella forsythensis* ATCC 43937, *Prevotella intermedia* ATCC 25611, *P. nigrescens* Q1, I2, *Eikenella corrodens* 1073, *Actinomyces naeslundii* ATCC 15987 の23株を使用した。

(臨床株：*S. gordonii* Challis, *P. gingivalis* 16-1, TDC 286)

### 2. 使用薬剤

Ampicillin (ABPC, ビクシリン<sup>®</sup>, 明治製菓, 東京), Amoxicillin (AMPC, サワシリン<sup>®</sup>, 藤沢薬品, 大阪), Cefditoren (CDTR, メイアクト<sup>®</sup>, 明治製菓, 東京), Cefcapene (CFPN, フロモックス<sup>®</sup>, 塩野義製薬, 大阪), Cefdinir (CFDN, セフゾン<sup>®</sup>, 藤沢薬品, 大阪), Cefminox (CMNX, メイセリン<sup>®</sup>, 明治製菓, 東京), Biapenem (BIPM, オメガシン<sup>®</sup>, 明治製菓, 東京), Ciprofloxacin (CPFX, シプロキサ<sup>®</sup>, バイエル薬品, 大阪), Ulifloxacin (UFX, スオード<sup>®</sup>, 明治製菓, 東京), Levofloxacin (LVFX, クラビット<sup>®</sup>, 第一製薬, 東京), Clarithromycin (CAM, クラリス<sup>®</sup>, 大正富山医薬品, 東京), Azithromycin (AZM, ジスロマック<sup>®</sup>, ファイザー, 東京)

### 3. 抗菌薬感受性試験

日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法に準じて、最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を測定した。

感受性測定用培地には Trypticase soy agar (Difco) に Hemin (Wako) を  $5 \mu\text{g/ml}$ , Menadione (Wako) を  $0.5 \mu\text{g/ml}$ , N-acetyl muramic acid を 0.001% 加え、さらに 10% の割合でウマ脱線維素血液を添加した。また試験精度管理用菌株として *Bacteroides thetaiomicon* ATCC 297413 の3

株を用いた。被検菌を Trypticase soy broth (TSB, Difco) に約  $10^8$  CFU/ml になるように浮遊し、さらに 100 倍に希釈したものを接種菌液とし、ミクロプランター (佐久間製作所) を用いて接種した。三菱ガス (株) アネロパックケンキを用いて嫌気状態にした後、 $37^\circ\text{C}$  約 48 時間嫌気培養し、肉眼的に菌の発育が認められない最小薬剤濃度を MIC とした。

## 結 果

### 1. $\beta$ ラクタム系抗菌剤の抗菌力 (表 1)

今回使用した実験室株、臨床株すべてに対して有効で、MIC は  $0.002-8 \mu\text{g/ml}$  であった。特に *P. gingivalis* に対して MIC が  $0.002-0.25 \mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示した。また、*F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis* などのグラム陰性桿菌に対しても MIC が  $0.008-0.5 \mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示した。

*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oraris*, *S. sobrinus*, *S. gordonii*, *E. corrodens*, *A. naeslundii* などのバイオフィーム形成時の初期過程に関与している細菌に対

しても MIC が CMNX を除いて  $0.008-0.25 \mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示した。

*A. actinomycetemcomitans* に対しては MIC が  $0.008-2 \mu\text{g/ml}$  と値に幅があったが多くの薬剤で低値を示した。

### 2. キノロン系抗菌剤の抗菌力 (表 2)

若年性歯周炎の関連細菌である *A. actinomycetemcomitans* に対してキノロン系抗菌剤の MIC は  $0.008-0.03 \mu\text{g/ml}$  と低く、 $\beta$  ラクタム系抗菌剤、マクロライド系抗菌剤に比べて高い抗菌力を示した。*P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis* などの偏性嫌気性グラム陰性桿菌に対しては、MIC が  $1 \mu\text{g/ml}$  以上のものが多く、抗菌力は低かった。*E. corrodens* に対しては  $0.016-0.03 \mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示したが、*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oraris*, *S. sobrinus*, *S. gordonii*, *A. naeslundii* などのバイオフィーム形成時に関与する細菌に対して MIC が  $1 \mu\text{g/ml}$  以上のものが多く、低い抗菌力を示した。

### 3. マクロライド系抗菌剤の抗菌力 (表 3)

*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oraris*, *S. sobrinus*, *S.*

表 1 歯周病関連性細菌に対する  $\beta$  ラクタム系抗菌剤の抗菌力 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

	ABPC	AMPC	CDTR	CFPN	CFDN	CMNX	BIPM
<i>S. mitis</i> ATCC 9811	0.03	0.03	0.03	0.12	0.25	1	0.03
<i>S. mutans</i> ATCC 10449	0.06	0.06	0.03	0.03	0.06	4	0.03
<i>S. oralis</i> ATCC 10557	0.06	0.06	0.06	0.06	0.25	2	0.06
<i>S. sobrinus</i> 6715	0.03	0.016	0.03	0.03	0.25	8	0.016
<i>S. gordonii</i> Challis	0.06	0.06	0.008	0.016	0.06	4	0.06
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	0.03	0.016	0.016	0.03	0.03	0.25	0.016
<i>P. gingivalis</i> 16-1	0.008	0.008	0.002	0.002	0.016	0.06	0.016
<i>P. gingivalis</i> TDC 286	0.008	0.016	0.002	0.004	0.008	0.06	0.008
<i>P. gingivalis</i> W50	0.03	0.016	0.008	0.016	0.016	0.12	0.03
<i>A.a.</i> Y 4	1	1	0.03	0.06	0.12	0.25	1
<i>A.a.</i> ATCC 33384	0.5	0.5	0.25	0.06	0.12	0.25	1
<i>A.a.</i> ATCC 29523	1	1	0.5	0.12	0.12	0.25	1
<i>A.a.</i> ATCC 29524	1	1	0.5	0.12	0.12	0.25	1
<i>A.a.</i> JP 2	0.12	0.12	0.008	0.016	0.03	0.12	0.06
<i>A.a.</i> 310 a	0.5	1	0.5	1	0.25	0.5	2
<i>F. nucleatum</i> # 2	0.03	0.03	0.25	0.25	0.12	0.12	0.016
<i>F. nucleatum</i> # 20	0.016	0.03	0.12	0.12	0.06	0.06	0.016
<i>T. forsythensis</i> ATCC 43937	0.03	0.03	0.12	0.12	0.03	0.12	0.016
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	0.06	0.06	0.25	0.12	0.06	0.5	0.06
<i>P. nigrescens</i> Q 1	0.06	0.03	0.5	0.06	0.06	0.5	0.12
<i>P. nigrescens</i> I 2	0.016	0.016	0.008	0.016	0.016	0.12	0.03
<i>E. corrodens</i> 1073	0.12	0.25	0.03	0.03	0.03	0.25	0.12
<i>A. naeslundii</i> ATCC 15987	0.03	0.016	0.03	0.03	0.016	0.12	0.03

表 2 歯周病関連性細菌に対するキノロン系抗菌剤の抗菌力

	MIC (μg/ml)		
	CPFX	UFX	LVFX
<i>S. mitis</i> ATCC 9811	4	4	2
<i>S. mutans</i> ATCC 10449	2	1	2
<i>S. oralis</i> ATCC 10557	2	2	2
<i>S. sobrinus</i> 6715	2	1	1
<i>S. gordonii</i> Challis	2	2	1
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	1	0.5	0.12
<i>P. gingivalis</i> 16-1	0.25	0.25	0.12
<i>P. gingivalis</i> TDC 286	0.5	0.25	0.12
<i>P. gingivalis</i> W50	0.5	0.5	0.25
<i>A.a.</i> Y 4	0.016	0.016	0.016
<i>A.a.</i> ATCC 33384	0.016	0.03	0.016
<i>A.a.</i> ATCC 29523	0.016	0.06	0.03
<i>A.a.</i> ATCC 29524	0.016	0.03	0.03
<i>A.a.</i> JP 2	0.008	0.03	0.016
<i>A.a.</i> 310 a	0.016	0.06	0.03
<i>F. nucleatum</i> # 2	2	1	1
<i>F. nucleatum</i> # 20	2	1	1
<i>T. forsythensis</i> ATCC 43937	2	1	1
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	1	0.5	0.5
<i>P. nigrescens</i> Q 1	1	1	1
<i>P. nigrescens</i> I 2	0.5	0.5	0.12
<i>E. corrodens</i> 1073	0.03	0.03	0.016
<i>A. naeslundii</i> ATCC 15987	1	1	0.5

表 3 歯周病関連性細菌に対するマクロライド系抗菌剤の抗菌力

	MIC (μg/ml)	
	CAM	AZM
<i>S. mitis</i> ATCC 9811	0.06	0.5
<i>S. mutans</i> ATCC 10449	0.03	0.25
<i>S. oralis</i> ATCC 10557	0.06	0.5
<i>S. sobrinus</i> 6715	0.03	0.25
<i>S. gordonii</i> Challis	0.03	0.25
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	0.03	0.25
<i>P. gingivalis</i> 16-1	0.03	0.25
<i>P. gingivalis</i> TDC 286	0.03	0.25
<i>P. gingivalis</i> W50	0.06	1
<i>A.a.</i> Y 4	2	1
<i>A.a.</i> ATCC 33384	64	4
<i>A.a.</i> ATCC 29523	64	16
<i>A.a.</i> ATCC 29524	32	4
<i>A.a.</i> JP 2	0.5	1
<i>A.a.</i> 310 a	32	8
<i>F. nucleatum</i> # 2	32	1
<i>F. nucleatum</i> # 20	64	1
<i>T. forsythensis</i> ATCC 43937	64	2
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	0.06	1
<i>P. nigrescens</i> Q 1	0.03	0.25
<i>P. nigrescens</i> I 2	0.03	1
<i>E. corrodens</i> 1073	0.5	0.5
<i>A. naeslundii</i> ATCC 15987	0.03	0.03

*gordonii*, *E. corrodens*, *A. naeslundii* に対してマクロライド系抗菌剤の MIC は 0.03–0.5 μg/ml と高い抗菌力を示した。

マクロライド系抗菌剤は *P. gingivalis*, *P. intermedia* および *P. nigrescens* に対しては MIC が 0.03–1 μg/ml と高い抗菌力を示したが, *F. nucleatum*, *T. forsythensis* および *A. actinomycetemcomitans* に対しては MIC が 0.5–64 μg/ml と抗菌力は低かった。

### 考 察

歯周炎は歯周ポケット内の細菌によって発症する感染症であるが, 実際に, 歯周炎治療の主体となっているのは, プラークや歯石, 根表面の内毒素などの機械的除去や外科的な炎症性組織の切除などであり, 従来, 抗菌剤の投与は, 歯周炎急性発作時を除いて, 補助的な治療として用いられている。しかし, 全身疾患のため観血的治療の行えない患者や免疫力の低下して

いる患者に対しては, 抗菌剤などの薬物療法が治療の主体となる場合も多い。また, 通常の治療では効果が不十分であった難治性の歯周炎などに対しては, 抗菌剤の投与を併用することにより, より良い効果が得られたという報告<sup>8,9)</sup>がある。海外では, SRP に併用して抗菌剤の長期投与を行った報告<sup>10)</sup>があり, SRP 単独に比べ抗菌剤を併用した患者に良好な結果が得られている。従って, より効果的な抗菌剤の投与を行うためには, 歯周病原性細菌に対する各種抗菌剤の抗菌力を知ることが重要であると考えられる。

本研究では, 歯科口腔外科領域で比較的多く使用されている薬剤を中心に, 12 種類の抗菌剤の歯周病関連細菌に対する抗菌力について比較検討を行った。

水道ら<sup>11)</sup>は臨床分離株について薬剤感受性試験を行い *F. nucleatum*, *T. forsythensis* に対してペニシリン系, セファロスポリン系, テトラサイクリン系, リンコマイシン系薬剤が有効であることを報告している。本研究においても β ラクタム系薬剤は成人性歯周炎の病原菌である *P. gingivalis* をはじめ *F. nu-*

*cleatum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis* などの偏性嫌気性グラム陰性桿菌に対して MIC が 0.008—0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と有効であった。 $\beta$  ラクタム系抗菌剤の *A. actinomycetemcomitans* に対する抗菌力は、水道ら<sup>11)</sup>は *A. actinomycetemcomitans* に対して ABPC の MIC が 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AMPC が 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上で抗菌力が低いと報告している。本研究では、*A. actinomycetemcomitans* に対して、ABPC, AMPC の MIC は 0.12—1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とセファロスポリン系抗菌剤やキノロン系抗菌剤に比べ、やや低い抗菌力を示した。セファロスポリン系抗菌剤の *A. actinomycetemcomitans* に対する抗菌力については、本研究で用いた種類の抗菌剤での報告は見当たらないが、今回の研究では、MIC が 0.008—1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と強い抗菌力を示した。また、バイオフィーム形成時の初期過程に参与している *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oraris*, *S. sobrinus*, *S. gordonii*, *E. corrodens*, *A. naeslundii* などの細菌に対しても  $\beta$  ラクタム系抗菌剤は CMNX を除き MIC が 0.016—0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高い抗菌力を示し、他の系統の抗菌剤と比べ、幅広い菌種に対して高い抗菌力を示した。この結果は  $\beta$  ラクタム系抗菌剤は歯周病に対する抗菌剤療法的第一選択薬として望ましいことを示唆している。 $\beta$  ラクタム系抗菌剤による歯周治療についての臨床的研究として Amoxicillin を用いたものでは、 $\beta$  ラクタマーゼを産生する耐性菌の存在<sup>12,13)</sup>のため、Amoxicillin に  $\beta$  ラクタマーゼを阻害するクラバン酸を配合することにより、高い臨床的効果を得ている<sup>14,15)</sup>。

キノロン系抗菌剤の抗菌力について江口ら<sup>6)</sup>はニューキノロン系薬剤 (LVFX, CPFX など) が *E. corrodens*, *A. actinomycetemcomitans* に対して MIC が 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の高い抗菌力を示し、LVFX は *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* などの歯周病関連菌全般に対しても MIC が <0.013—1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布し、高い抗菌力を示したと報告している。Müller ら<sup>16)</sup>の研究でも *A. actinomycetemcomitans* に対して CPFX が MIC 0.006  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高い抗菌力を示している。本研究においてもキノロン系抗菌剤は *A. actinomycetemcomitans* に対して MIC が 0.008—0.03  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と他の系統の抗菌剤と比較して極めて強い抗菌力を示した。Joerg ら<sup>17)</sup>は *A. actinomycetemcomitans* の感染の見られる歯周炎に対して、SRP や歯周外科治療に加えてキノロン系抗菌剤を投与したところ、非投与群に比べ臨床的アタッチメントレベルの回復が見られ、細菌学的にも *A. actinomycetemcomitans* の減少が見られたと報告している。*A. actinomycetemcomitans* は白血球による貪

食に抵抗する性質があるが、キノロン系抗菌剤によって多形核白血球が活性化し、より強く *A. actinomycetemcomitans* を攻撃するという報告<sup>18)</sup>もあり、*A. actinomycetemcomitans* の感染の見られる場合、キノロン系抗菌剤は第一選択薬となると考えられる。また、*A. actinomycetemcomitans* と同じ通性嫌気性菌である *E. corrodens* に対しても 0.016—0.03  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と低い MIC 値を示した。しかし、*P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis* などの偏性嫌気性グラム陰性桿菌に対しては、MIC が 0.12—2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高く、*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. sobrinus*, *S. gordonii*, *A. naeslundii* に対しても 0.5—4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高い MIC を示した。この結果から、キノロン系抗菌剤は *P. gingivalis* などの偏性嫌気性グラム陰性桿菌が主体である成人性歯周炎に対しては効果が低いと推察されるが、*A. actinomycetemcomitans* が病原菌である若年性歯周炎に対しては効果が期待できることが示唆された。

マクロライド系抗菌剤において江口ら<sup>6)</sup>は *P. gingivalis* に対して CAM が MIC 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と強い抗菌力を示し、AZM も良好な抗菌力を示したと報告している。今回の研究においても *P. gingivalis* に対して、マクロライド系抗菌剤は MIC が 0.03—1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高い抗菌力を示した。しかし、他の歯周病関連細菌に対して、MIC が 0.03—64  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と菌種により幅があり、特に *A. actinomycetemcomitans* に対しては 0.5—64  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と低い抗菌力を示した。マクロライド系抗菌剤は今回の研究では、 $\beta$  ラクタム系抗菌剤と比較し、歯周病関連細菌に対して抗菌力が低かったが、マクロライド系抗菌剤は最近、歯周炎に対して多く用いられている。臨床応用されている理由として良好な薬物動態があげられる。佐々木ら<sup>19)</sup>はマクロライド系抗菌剤は組織移行性に優れ、薬剤半減期が長いと報告し、Corrado ら<sup>20)</sup>は Azithromycin は健康な歯周組織と病的な歯周組織両方に移行し、歯周病原性細菌の MICs を超える濃度を維持すると報告している。15 員環マクロライドの AZM は血清タンパク結合率が低く抗菌活性が発揮しやすい。また、半減期も非常に長く<sup>21)</sup>、組織移行性にも優れるため、AZM 500 mg を 3 日間投与したところ、1 週間経った後も約 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度の歯肉への移行が見られたという報告<sup>22)</sup>がある。近年、マクロライド系抗菌剤の本来の特性以外の種々の作用が注目されている。14 員環および 15 員環マクロライドはバイオフィームの形成を阻害することが知られている<sup>4,5)</sup>。また、14 員環マクロライドは呼吸器領域で慢性気道炎症性疾患に対して広く応用され

ており、抗炎症作用など本来の抗菌作用以外の新たな薬理作用が注目されている<sup>23,24)</sup>。リンパ球やマクロファージからの炎症性サイトカイン産生の抑制<sup>25)</sup>、炎症性細胞浸潤の抑制<sup>24,26)</sup>などの作用が明らかになった。これらの作用に基づいてマクロライド系抗菌剤の少量長期投与による治療が慢性炎症に対して試みられ、良好な成績を得ている。このことは、14員環マクロライド系抗菌剤が host modulating drug として歯周病治療に応用される可能性があることを示唆する。テトラサイクリン系抗菌剤のドキシサイクリンは MMP を抑制する作用を有しているため、ドキシサイクリンの少量長期投与が歯周組織破壊を抑制するといった報告<sup>27,28)</sup>がある。このようにマクロライド系抗菌剤の作用は多岐にわたり、今後、歯周疾患への様々な応用が期待できると考えられる。

今回の研究では MIC を測定することによって抗菌剤の有効性を評価したが、これは *in vitro* のデータによるため臨床効果を正確に反映しているとは言えない。このように、抗菌剤の歯周組織内や歯肉溝内に移行する濃度や半減期などの薬物動態に関しても薬理学と組み合わせて評価する必要がある。

また、より効率的な抗菌剤の投与を行うために、投与量、投与間隔について検討する必要がある。 $\beta$ ラクタム系抗菌剤やマクロライド系抗菌剤 (AZM を除く) は時間依存性のため、菌の MIC を越える濃度を長時間保つことにより、高い効果が得られることになる。投与回数を増やすなど Time above MIC (有効濃度持続時間) を長くする必要がある。一方、キノロン系抗菌剤や AZM は濃度依存性のため AUC/MIC 比が有効性に相関している。投与回数を減じてでも 1 回投与量をできるだけ増して、より高い最高血中濃度や、より広い濃度曲線下面積を得るようにすることが原則である。最も標準的なニューキノロン系抗菌剤の LVFX を例にとると、わが国では 1 回 100 mg、1 日 3 回経口投与が標準であるが、欧米では 1 日 1 回、500—750 mg が一般的である。投与量が増加すると副作用の発現も多くなるが、耐性菌の出現を防ぐためにも、最大の効果が得られるような投与量を模索する必要がある。

今回の研究では同条件下で歯周病関連細菌に対する各抗菌剤の MIC を比較検討したが、今後は抗菌剤の歯周組織内や歯肉溝内に移行する濃度や、バイオフィルム内の細菌の感受性の変化など検討を加えていく予定である。薬理作用と薬物動態について総合的に評価することで、歯周病に対する最も合理的な抗菌剤の投与方法を具体的に示すことができれば、歯周病治療における薬物療法がより有効なものになると考えられ

る。

#### 謝 辞

本研究に多大なご協力をいただいた明治製菓、並びに、貴重な薬剤の分与をしていただきました塩野義製菓、藤沢薬品、バイエル薬品、第一製菓、ファイザー、大正富山医薬品に深く感謝致します。

#### 文 献

- 1) Socransky SS, Haffajee AD : Dental biofilm : difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000, 28 : 12-55, 2002.
- 2) Costerton JW : Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents*, 11 : 217-221, 1999.
- 3) Walker CB, Karpinia K, Baehni P : Chemotherapeutics : antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol* 2000, 36 : 146-165, 2004.
- 4) Yasuda H, Ajiki Y, Koga T, Kawada H, Yokota T : Interaction between Biofilms Formed by *Pseudomonas aeruginosa* and Clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 37 : 1749-1775, 1993.
- 5) Ozeki M, Miyamoto N, Hashiba M, Baba S : Inhibitory Effect of Roxithromycin on Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 525 : 61-63, 1996.
- 6) 江口 徹, 清水康光, 古畑勝則, 福山正文 : 口腔内細菌に対するニューキノロン系およびマクロライド系抗菌剤の効果. *感染症誌*, 76 : 939-945, 2002.
- 7) Miyake Y, Tsuruda K, Okuda K, Widowati, Iwamoto Y, Suginaka H. : In vitro activity of tetracyclines, macrolides, quinolones, clindamycin and metronidazole against periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res*, 30 : 290-293, 1995.
- 8) van Winkelhoff AJ, Vangsted T, Winkel EG : Metronidazole in the treatment of refractory periodontitis. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 107 : 327-331, 2000.
- 9) Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Vangsted T, Van der Velden U : Effects of metronidazole in patients with "refractory" periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. *J Clin Periodontol*, 24 : 573-579, 1997.
- 10) Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M : Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol*, 29 : 342-350, 2002.

- 11) 水道祐久, 山本洋一: 歯周病原性細菌に対する各種抗生物質の抗菌力. 歯科基礎医学会雑誌, 30 : 741-760, 1988.
- 12) Fosse T, Madinier I, Hitzig C, Charbit Y : Prevalence of  $\beta$ -lactamase-producing strains among 149 anaerobic gram-negative rods isolated from periodontal pockets. Oral Microbiol Immunol, 14 : 352-357, 1999.
- 13) Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA : Beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. Oral Microbiol Immunol, 19 : 303-308, 2004.
- 14) Magnusson I, Clark WB, Low SB, Maruniak J, Marks RG, Walker CB : Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory" periodontal disease. J Clin Periodontol, 16 : 647-653, 1989.
- 15) Haffajee AD, Dibart S, Kent RL Jr, Socransky SS : Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. J Clin Periodontol, 22 : 618-627, 1995.
- 16) Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U & Höffler U : In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. J Clin Periodontol, 29 : 736-742, 2002.
- 17) Joerg W, Kleinfelder, Ruediger F, Muller, Dieter E. Large : Fluoroquinolones in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. Periodontol, 71 : 202-208, 2000.
- 18) Cacchillo DA, Walters JD : Effect of ciprofloxacin on killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob Agents Chemother, 46 : 1980-1984, 2002.
- 19) 佐々木次郎, 金子明寛, 太田嘉英他 : 歯科・口腔外科領域の感染症に対する azithromycin の臨床的検討. 日化療会誌, 43 : 339-354, 1995.
- 20) Corrado Blandizzi, Tecla Malizia, Antonella Lupetti, Diego Pesce, Mario Gabriela, Maria R. Giuca, Mario Campa, Mario Del Tacca, Sonia Senesi : Periodontal tissue disposition of Azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. J Periodontol, 70 : 960-966, 1999.
- 21) Carbon C. : Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins : effect on extracellular pathogens. Clin Infect Dis, 27 : 28-32, 1996.
- 22) 金子明寛 : アジスロマイシンを私ならこう使う 歯性感染症. 感染と抗菌薬, 3 : 171-176, 2000.
- 23) 工藤翔二, 吾妻安良太 : 14 員環マクロライド剤長期療法の理論と課題. 化学療法の領域, 10 : 1259-1264, 1994.
- 24) Kadota J, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, Oda H, Kawakami K, Fukushima K, Hiratani K, Hara K : A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis, 147 : 153-159, 1993.
- 25) Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS : Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. Int J Antimicrob Agents, 11 : 121-132, 1999.
- 26) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kawasaki S, Kohyama T, Sato M, Tanaka M, Kasama T, Kobayashi K, Nakajima J, Ito K : Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med, 156 : 266-271, 1997.
- 27) Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV : A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. Inflamm Res, 46 : 310-319, 1997.
- 28) Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Kontinen YT : Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol, 22 : 100-109, 1995.