総説

2008 年度 口腔四学会合同研修会
(社) 日本口腔外科学会 第 31・32 回教育研修会
「感染症の基礎と臨床 — 最新の知見を中心に —」

口腔感染症に対する抗菌薬療法

— 新しい抗菌薬を中心に —

金子明寛

Antimicrobial chemotherapy for oral infections

— Summary of new antimicrobial agents —

KANEKO Akihiro

Abstract: In selecting antimicrobial agents for oral infections, antimicrobial agents are determined taking into account presumed pathogenic bacteria, inflammation severity, and backgrounds of patients such as underlying disease. When the infections are treated, effectiveness of the treatment is increased by examining pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) such as *in vivo* absorption, distribution, metabolism and excretion of the antimicrobial agents, and by giving antimicrobial chemotherapy based on the PK-PD theory.

The oral infections are polymicrobial infections with anaerobes and aerobes. The most common species isolated are Prevotella, Peptostreptococcus and Streptococcus.

In severe oral infections, beta-lactamase producing bacteria are often involved, and the frequency to detect anaerobes increases with severity of the cases. Beta-lactamase in Prevotella degrades penicillin derivatives and cephem derivatives including the third generation. Anti-inflammatory treatment to decrease the number of pathogenic bacteria in infection foci and appropriate antimicrobial chemotherapy based on the PK-PD theory improve therapeutic efficacy and inhibit emergence of drug resistant bacteria.

Key words: oral infections (口腔感染), pharmacokinetics (薬物動態), pharmacodynamics (薬物作用), antimicrobial agents (抗菌薬), drug resistance (薬剤耐性)

はじめに

口腔感染症に対する抗菌療法で薬剤を選択する際は、原因菌の推定、炎症の重症度および基礎疾患などの患者背景を考慮し抗菌薬を決定する。感染症治療に、生体内の吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態 (PK: pharmacokinetics) と薬物作用 (PD: pharmacodynamics) を臨床応用することにより、感染症治療の有効性が高められ¹⁾、耐性菌の発現を抑制することが可能である²⁾。

PK-PD 理論を応用することについて、米国感染症学会/米国医療感染学会 IDSH/SHEA の抗菌薬適正使用管理プログラムに関するガイドライン (Antimicrobial Stewardship Guideline) で A-II レベルで「薬剤用量の最適化：個人別患者背景、原因菌、感染部位、PK-PD 理論に基づいた抗菌薬最適化は抗菌薬管理の重要な要素である」と推奨している³⁾。

口腔感染症の主な検出菌と薬剤感受性

口腔感染症は嫌気性菌および好気性菌の複数菌感染症である。私達の 2005 年～2009 年における閉塞膿瘍からの分離菌 1896 株の検討では、分離頻度が高いのは Prevotella 属 48 %, Peptostreptococcus 属 47 % および Streptococcus 属 73 % で、当該領域における主要分離菌であった。口腔連鎖球菌では、Streptococcus intermedius および Streptococcus constellatus の占める割合が高い。Prevotella 属の β -ラクタマーゼ産生菌種が増加傾向である⁴⁾。分離菌の傾向はこれまでの報告と同様である (表 1, 2)⁵⁾。

2008 年～2009 年に閉鎖膿瘍 532 検体を対象に起炎菌の分離同定を行い、ampicillin (ABPC), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), cefdinir (CFDN), ceftriaxone (CTRX), levofloxacin (LVFX), azithromycin (AZM), clindamycin (CLDM) および metronidazole (MNZ) に対する感受性を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準

表1 口腔感染症からの分離菌（2005年～2009年）1896株

嫌気性菌			
分離菌	検体数 (%) *	分離菌	検体数 (%) *
<i>Prevotella</i>	709 (48.3)	<i>Fusobacterium</i>	134 (9.1)
<i>P. intermedia</i>	339 (23.1)	<i>F. nucleatum</i>	117 (8.0)
<i>P. oris</i>	116 (7.9)	<i>F. varium</i>	15 (1.0)
<i>P. melaninogenica</i>	112 (7.6)	Other <i>Fusobacterium</i>	2 (0.1)
<i>P. oralis</i>	68 (4.6)	<i>Porphyromonas</i>	83 (5.7)
<i>P. buccae</i>	48 (3.3)	<i>P. gingivalis</i>	63 (4.3)
<i>P. corporis</i>	18 (1.2)	<i>P. asaccharolytica</i>	20 (1.4)
Other <i>Prevotella</i>	8 (0.5)	<i>Bacteroides</i>	25 (1.7)
<i>Peptostreptococcus</i>	689 (46.9)	<i>Propionibacterium</i>	7 (0.5)
<i>P. micros</i>	619 (42.1)	<i>Veillonella parvula</i>	4 (0.3)
<i>P. anaerobius</i>	37 (2.5)	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	4 (0.3)
<i>P. magnus</i>	14 (1.0)	Other anaerobic bacteria	1 (0.1)
Other <i>Peptostreptococcus</i>	19 (1.3)		

分離頻度 (%) : 検出株数/総検体数×100

表2 口腔感染症からの分離菌（2005年～2009年）1896株

好気性菌			
分離菌	検体数 (%) *	分離菌	検体数 (%) *
<i>Streptococcus</i>	1077 (73.3)	<i>Staphylococcus</i>	66 (4.5)
<i>S. constellatus</i>	535 (36.4)	<i>S. aureus</i>	27 (1.8)
<i>S. intermedius</i>	24 (1.6)	<i>S. epidermidis</i>	27 (1.8)
<i>S. anginosus</i>	6 (0.4)	Other <i>Staphylococcus</i>	12 (0.8)
<i>S. mitis</i>	246 (16.7)	Enterobacteriaceae	41 (2.8)
<i>S. oralis</i>	177 (12.0)	<i>Lactococcus</i>	37 (2.5)
<i>S. salivarius</i>	31 (2.1)	<i>Eikenella corrodens</i>	35 (2.4)
<i>S. sanguis</i>	24 (1.6)	NFR **	18 (1.2)
<i>S. mutans</i>	11 (0.7)	<i>Enterococcus</i>	12 (0.8)
<i>S. acidominimus</i>	10 (0.7)	<i>Haemophilus</i>	9 (0.6)
Other <i>Streptococcus</i>	13 (0.9)	<i>Capnocytophaga</i>	7 (0.5)
<i>Gemella</i>	125 (8.5)	<i>Lactobacillus</i>	6 (0.4)
<i>G. morbillorum</i>	98 (6.7)	<i>Neisseria</i>	2 (0.1)
<i>G. haemolysans</i>	27 (1.8)	<i>Corynebacterium</i>	1 (0.1)
		<i>Candida</i>	20 (1.4)

分離頻度 (%) : 検出株数/総検体数×100

扱った微量液体希釈法で実施した結果を表3および4に示す。Prevotella属はβ-ラクタム系抗菌薬に最も感受性が低かった（MIC₉₀: ≥ 16 μg/mL）が、SBT/ ABPCには感受（MIC₉₀: 2 μg/mL）であった。Prevotella属のβ-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化傾向もこれまでの報告と同様であった⁵⁾。

Prevotella属の耐性機構はβ-ラクタマーゼに由来する。β-ラクタマーゼはβ-ラクタム薬を加水分解する酵素の総称で1980年にアミノ酸一次配列の相同性からクラスA, B, CおよびDに分類され⁶⁾、一般的にクラス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に相当する。しかし、2009年までに報告されたβ-ラクタマーゼは852種以上認められ、薬剤感受性試験の成績のみでどのクラスのβ-ラクタマーゼを産生しているかを判断することは困難である。Prevotella属はクラスA酵素を酸性し⁷⁾、ペニシリンおよび第3世代を含むセフェムに耐性を示し、スルバクタム、タゾバクタムなどのβ-ラクタマーゼ阻害薬により酵素活性が阻害されるために、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（Extended Spectrum β-

表3 2008～2009年分離株の各種抗菌薬感受性

— グラム陰性桿菌 —

 $\mu\text{g/mL}$

対象菌 (株数)	抗菌薬	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Prevotella</i> (252株)	ABPC	$\leq 0.015 - > 16$	0.12	> 16
	SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 8$	0.12	2
	CFDN	$\leq 0.015 - > 16$	0.12	16
	CTR _X	$\leq 0.015 - > 16$	0.25	> 16
	LVFX	$0.06 - > 16$	0.5	2
	AZM	$\leq 0.015 - > 16$	0.5	> 16
	CLDM	$\leq 0.015 - > 16$	≤ 0.015	> 16
	MNZ	$\leq 0.015 - > 16$	1	4
<i>Porphyromonas</i> (41株)	ABPC	$\leq 0.015 - > 16$	≤ 0.015	0.12
	SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 2$	≤ 0.015	0.12
	CFDN	$\leq 0.015 - 16$	≤ 0.015	0.03
	CTR _X	$\leq 0.015 - > 16$	≤ 0.015	0.12
	LVFX	$0.06 - 16$	0.25	2
	AZM	$0.25 - > 16$	2	> 16
	CLDM	$\leq 0.015 - > 16$	≤ 0.015	> 16
	MNZ	$\leq 0.015 - 1$	0.06	0.25
<i>Fusobacterium</i> (44株)	ABPC	$\leq 0.015 - 0.12$	≤ 0.015	0.06
	SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 0.06$	0.003	0.06
	CFDN	$\leq 0.015 - 0.25$	0.003	0.12
	CTR _X	$\leq 0.015 - 0.5$	0.003	0.5
	LVFX	$0.25 - > 16$	0.5	1
	AZM	$0.03 - > 16$	1	8
	CLDM	$\leq 0.015 - > 16$	0.03	0.06
	MNZ	$\leq 0.015 - 0.25$	≤ 0.015	0.12

Lactamas: ESBL) を産生も危惧されるが, Handal らは 25 名の歯周病患者から分離した菌株の β -lactamase 産生性を検査し, 陽性を示す株を多く検出したが, ESBL 産生菌は認められなかったと報告している⁸⁾. I. Madiner ら⁹⁾ も, *P. intermedia* は Class A group 2e (cfxA2) 型の酵素を産生し, *Bacteroides vulgatus* の cfxA と 98 % の相同性を有し, 遺伝子を *E. coli* に挿入すると MIC が高値化した, この酵素は ESBL ではないと報告している.

抗菌薬の作用機序

抗菌薬は作用機序から 5 つの系統に分類される (図 1).

1. 細胞壁合成阻害薬

β -ラクタム系薬 (ペニシリン系薬, セフェム系薬, カルバペネム系薬)

ホスホマイシン, グリコペプチド系薬

ペニシリン系薬はムレイン架橋酵素のペニシリン結合蛋白 (PBP) に作用する.

2. 蛋白合成阻害薬

アミノグリコシド系, テトラサイクリン系, マクロラ

イド系, リネゾリド, リンコマイシン系, クロラムフェニコール系

3. 核酸合成阻害薬

キノロン系薬, リファマイシン系薬

4. 細胞質膜障害薬

ポリペプチド系

5. 葉酸合成阻害薬

サルファ剤

1942 年に創薬されたペニシリン G はグラム陰性菌に抗菌力を示さなかったが, アンピシリンはグラム陰性菌に抗菌力を広げ, 1980 年に開発されたピペラシリンは緑膿菌にまで抗菌力を拡大した. セフェム系薬は表 5 に示すように開発年度により, 1 ~ 4 世代に分けられ, 抗菌スペクトラムを拡大した.

薬物動態—薬物作用 (PK-PD)

抗菌薬の効果と関連する PK-PD パラメータとして, Time above MIC (MIC を超える濃度が維持される時間), C_{max}/MIC (最高血中濃度/MIC) および AUC/MIC

表4 2008～2009年分離株の各種抗菌薬感受性

— グラム陽性球菌 —

 $\mu\text{g/mL}$

対象菌 (株数)	抗菌薬	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Peptostreptococcus</i> (258株)	ABPC	$\leq 0.015 - 16$	≤ 0.015	0.12
	SBT/ABPC	$\leq 0.015 - 8$	≤ 0.015	0.12
	CFDN	$\leq 0.015 - 8$	0.03	0.12
	CTRX	$\leq 0.015 - 16$	0.06	0.5
	LVFX	$0.03 - >16$	05	4
	AZM	$\leq 0.015 - >16$	2	8
	CLDM	$\leq 0.015 - >16$	0.06	0.25
	MNZ	$\leq 0.015 - >16$	2	16
Virdans <i>Streptococcus</i> (194株)	ABPC	$\leq 0.015 - >16$	0.06	1
	CFDN	$\leq 0.015 - >16$	0.25	2
	CTRX	$\leq 0.015 - >16$	0.12	1
	LVFX	$0.25 - >16$	1	2
	AZM	$\leq 0.015 - >16$	0.03	>16
	CLDM	$\leq 0.015 - >16$	≤ 0.015	16
	MNZ	$>16 - >16$	>16	>16
<i>S.anginosus</i> group (194株)	ABPC	$\leq 0.015 - 0.25$	0.12	0.12
	CFDN	$\leq 0.015 - 1$	0.25	0.5
	CTRX	$\leq 0.015 - 0.5$	0.12	0.25
	LVFX	$0.12 - 2$	0.5	1
	AZM	$\leq 0.015 - >16$	0.03	4
	CLDM	$\leq 0.015 - >16$	0.03	0.03
	MNZ	$16 - >16$	>16	>16

図1 抗菌薬作用機序

(Area Under Curve/MIC) がある (図2). PK-PD パラメータを指標とした各種抗菌薬の一般的な投与方法を表6に示す. すなわちセフェム, ペニシリン, カルバペネム系薬な

どの時間依存性殺菌作用で PAE (Post Antibiotic Effect : 抗菌薬が短時間に接触した後に, 薬剤が消失した後にも持続される増殖抑制効果) が短い薬剤では Time above

表5 セフェム系薬

第1世代：グラム陽性菌に抗菌力が強い 感染予防に主に用いられる 代表薬 セファゾリン
第2世代：インフルエンザ菌などのグラム陰性菌にスペクトラムを拡大 代表薬 セフォチアム, セフメタゾール
第3世代：緑膿菌にスペクトラムを拡大し、髄液への移行性が良い 代表薬 セフォタキシム, セフトリアキソン
第4世代：グラム陽性菌と緑膿菌に抗菌スペクトラムを拡大 代表薬 セフェピム (AmpCの β -ラクタマーゼを克服)

図2 抗菌薬の作用と体内動態

MIC が効果と相関するため、3 回、4 回と分割投与することにより、臨床効果が期待できる。ニューキノロン系薬、アミノグリコシド系薬などの濃度依存性薬剤では、臨床効果が AUC/MIC または peak/MIC 単回で投与する方法が推奨される¹⁾。時間依存性薬剤であるが、半減期の長いアジスロマイシンは AUC/MIC で評価する。

PK-PD パラメータと動物モデルでの最小有効性を示す効果として増殖抑制作用 (static effect) の概念がある。増殖抑制作用とは、抗菌化学療法後の菌数が治療開始前の菌数と同じ数値を示すパラメータの値であり、宿主の免疫能が保たれている患者では static effect が示す最小限の投与量を static dose が保たれれば有効性が期待できる。易感染宿主では最大殺菌作用が得られる投与方法である最大殺菌作用 (maximum bactericidal effect) が得られる投与方法が望ましい。これらは、動物モデルでの検討であるがヒト

表6 PK-PDパラメータと抗菌薬

薬剤と関連するパラメータ	Cmax/MIC	AUC/MIC	T>MIC
抗菌薬	アミノ酸糖体 (キノロン系)	マクロライド キノロン系 ケトライド リネゾリド	セフェム カルバペネム ペニシリン
殺菌作用	濃度依存性	濃度依存性	時間依存性
治療	1回投与量増量	1回投与量増量	分割投与

表7 PK-PDのパラメータのターゲット値

抗菌薬	目標とするPK-PDパラメータとターゲット値
ペニシリン系薬	TAM $\geq$ 30% (増殖抑制作用) TAM $\geq$ 50% (最大殺菌作用)
セフェム系薬	TAM $\geq$ 40% (増殖抑制作用) TAM $\geq$ 60-70% (最大殺菌作用)
マクロライド系薬	AUC/MIC $\geq$ 25
ニューキノロン系薬	AUC/MIC $\geq$ 30 (肺炎球菌) $\geq$ 100-125 (ブドウ球菌, グラム陰性菌)

においても治療の指標となるといわれている (表7)¹⁰⁾。PK-PD に基づいた投与量米国胸部学会/米国感染症学会 ATS/IDSA 院内肺炎ガイドラインでの抗菌薬用量と本邦の認可用量を比較すると近年認可されたりネゾリドおよびタゾバクタム/ピペラシリン (ゾシン[®]) では米国用量と同じであるが、従来からある薬剤はいずれも本邦での用量が少ない (表8)。

口腔感染症に適応のある新しい抗菌薬

口腔感染症検出菌に抗菌力が強く、PK-PD の概念によるあらたな薬剤が歯科・口腔外科領域感染症の適応を取得した。

1. シタフロキサシン (グレースビット[®])

ニューキノロン系薬のシタフロキサシン (STFX) は 08 年に発売された。抗菌活性は極めて強く歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌に対する STFX の MIC₉₀ は 0.1 μ g/mL 以下であり、STFX は市販のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ抗菌力が 8 ~ 256 倍強い¹¹⁾。臨床試験時の有害事象

表8 PK-PDに基づいた投与量
ATS/IDSA院内肺炎ガイドラインでの抗菌薬用量

薬 剤	米国 (g/日)	日本 (g/日)
セフトジジム	6	2-4
セフェピム	3-6	2-4
メロペネム	3	1-2
イミペネム	2-3	1-2
タゾバクタム/ピペラシリン	18	18
シプロフロキサシン	1.2	0.6
リネゾリド	1.2	1.2

ATS/IDSA：米国胸部学会 American Thoracic Society
米国感染症学会 Infectious Disease Society of America

は主な副作用は下痢 22.4 % (11/49), ALT (GPT) 増加 10.2 % (5/49), AST (GOT) 増加が 6.1 % (3/49) であった。重度と判定された副作用は認められず, 中等度と判定された副作用は 2 例 (4.1 %) に 3 件 (下痢, 胃不快感, 蕁麻疹) 認められ, その他はいずれも軽度であった。

2. レボフロキサシン (クラビット®)

レボフロキサシンは本邦では 100mg × 2 ~ 3 回/日または 200mg × 3 回/日の用法・用量で 1993 年から発売され, 本邦のキノロン市場で約 75 % を占めている。PK/PD の理論により日本以外では 500mg × 1 回/日の用法・用量が主に使用されている (米国 500mg × 1 回/日または 750 mg × 1 回/日, EU およびアフリカ諸国では 500mg × 1 回/日または 500mg × 2 回/日, アジア諸国 500mg × 1 回/日)。肺炎球菌, 淋菌および大腸菌のニューキノロン系薬に対する耐性化は増加傾向であり, 本邦でも耐性菌を抑制するために PK-PD 理論に基づいて, 09 年に 500mg × 1 回/日が承認された。レボフロキサシン 100mg × 3 回/日の AUC は $31.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, 500mg × 1 回/日の AUC は $50 \sim 70 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と推定される。0.39 $\mu\text{g/mL}$ の菌であれば AUC/MIC は 100 以上となり, 先に示したように治療効果の AUC/MIC > 30, 肺炎球菌を用いた耐性菌出現防止効果の指標¹²⁾ である AUC/MIC > 30 かつ Cmax/MIC > 5 を十分に上回り, *in vitro* の検討では 500mg × 1 回/日は耐性化を起こしにくい用法・用量である。

3. アジスロマイシン (ジスロマック® 2g 1 回投与)

マクロライド系薬はラクトン環を基本骨格とする。14 ~ 16 員環

14 員環：エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ロキシスロマイシン

15 員環：アジスロマイシン

16 員環：ジョサマイシン, ミデカマイシン, 酢酸ミデカマイシン, ロキタマイシン, アセチルスピラマイシン

クラリスロマイシン, ロキシスロマイシン以前のマクロライド系薬は酸に不安定で吸収が悪かったが, クラリス以後のマクロライド系薬は酸に安定である。作用機序は蛋白合成阻害である。マクロライド系薬の抗菌作用以外の活性作用としてバイオフィーム産生抑制¹³⁾, エラスターゼ, プロテアーゼ産生抑制, 気道線毛運動促進, 気道粘液分泌抑制などがいわれている。

肝代謝の薬剤であるために肝機能障害患者では注意が必要で, 肝薬物代謝酵素チトクローム P450 と結合するために併用薬の代謝が阻害され併用薬の濃度を上昇することが多い。

ジスロマック® 2g は, アジスロマイシン (AZM) のマイクロスフェア (微細粒) 徐放製剤であり, 単回投与剤である。投与後の最高血中濃度は $0.85 \mu\text{g/mL}$, 24 時間の AUC は $9.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, 最高血中濃度で既存薬剤の 2 倍, 24 時間の AUC は約 3 倍である¹⁴⁾。投与初期の高い血中濃度が得られ, 早い治療効果が期待できる。主な副作用は, 軽度~中等度の消化器症状で, そのほとんどは 2 日以内に発現し, 平均持続期間は 1.7 ~ 3.1 日であった。

抗菌薬の選択

菌性感染症治療薬は口腔レンサ球菌および嫌気性菌に対して抗菌活性が強い薬剤が最適である。菌性感染症 3 大原因菌の一つである Prevotella 属に対する β -ラクタム薬の抗菌活性は低下しているが, 内服抗菌薬が適応となる軽症から中等症の菌性感染症では感染巣の病原細菌数を減らす局所処置 (根管開放, 閉塞膿瘍の減圧または切開排膿など) を可及的に併用することによりセフェム系薬, ペニシリン系薬が第一選択薬になる。菌周組織炎では組織移行性を考慮しマクロライド系薬が第一選択薬になることが多い¹⁵⁾。骨髓炎など薬剤の組織移行が十分でないと考えられる症例ではニューキノロン薬が選択されることが多い。

顎炎, 顎骨周囲の蜂巣炎では開口が可能で, 嚥下痛が少なく経口摂取が可能なら経口抗菌薬の適応となる。しかし, 開口障害, 嚥下障害が強く認められる時は, 抗菌薬は経静脈投与する。口腔周囲の組織隙の開放が必要な重症口腔感染症では, β -ラクタマーゼ産生嫌気性菌を特に考慮し, β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬かカルバペネム系薬を選択する。より重症な症例ではクリンダマイシンを併用する。 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬またはカルバペネム系薬は, Time above MIC より考えて 1 日 3 回の投与が必要である¹⁵⁾。

結 語

口腔感染症は β -ラクタマーゼ産生菌が関与することが多く、重症例になるほど嫌気性菌の検出率は増加する。Prevotella 属の β -ラクタマーゼはペニシリン系薬および第3世代を含むセフェム系薬を分解する。この直接作用以外にも常在菌の産生する β -ラクタマーゼが β ラクタム薬を分解する間接的病原性 (in direct pathogenicity) も考慮する必要がある。感染巣の病原細菌数を減らす消炎処置とPK-PD理論に基づく適切な抗菌化学療法が治療効果を高めると共に薬剤耐性菌の発現を抑制する。

引 用 文 献

- 1) Craig, W.A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26: 1-10 1998.
- 2) 三嶋廣繁, 山岸由佳: 抗菌薬の有効性を高める使い方～PK-PDを含めて～. 渡辺 彰編; 最新抗菌薬療法マニュアル. 第1版, 新興医学出版, 東京, 2009, 26-33頁.
- 3) Dellit, T.H., Owens, R.C., et al.: Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America: Infectious Disease Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 44: 159-177 2007.
- 4) 金子明寛: 歯科・口腔外科感染症; 何を選んでどう使うか?. 渡辺 彰編; 最新抗菌薬療法マニュアル. 第1版, 新興医学出版, 東京, 2009, 91-92頁.
- 5) Robertson, D. and Smith, A.J.: The microbiology of the acute dental abscess. J Med Microbiol 58: 155-162 2009.
- 6) Ambler, R.P.: The structure of β -lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 289: 321-331 1980.
- 7) Livermore, D.M.: β -lactamase in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 8: 557-584 1995.
- 8) Handal, T., Olsen, I., et al.: Beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. Oral Microbiol Immunol 19: 303-308 2004.
- 9) Madinier, I., Fosse, T., et al.: Cloning and biochemical characterization of a class A beta-lactamase from Prevotella intermedia. Antimicrob. Agents Chemother 45: 2386-2389 2001.
- 10) Drusano, G.L.: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 36 (suppl 1): S42-S50 2003.
- 11) Goldstein, E.J., Citron, D.M.H. et al.: Comparative in vitro activities of DU-6859a, levofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against 387 aerobic and anaerobic bite wound isolates. Antimicrob Agents Chemother 41: 1193-1195 1997.
- 12) Madaras-Kelly, K.J. and Demasters, T.A.: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis 37: 253-260 2000.
- 13) Gillis, R.J. and Iglewski, B.H.: Azithromycin retards Pseudomonas aeruginosa biofilm formation. J Clin Microbiol 42: 5842-5845 2004.
- 14) Liu, P., Allaudeen, H., Chandra, R. et al.: Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. Antimicrob Agents Chemother 51: 103-109 2007.
- 15) 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. 第1版, 協和企画, 東京, 2005, 213-216頁.