糖尿病患者における抗菌剤の口腔組織内濃度移行性

三宮慶邦・深田健治・星 佳芳
山崎 卓・酒向 誠・丸岡靖史
扇内秀樹

Penetration of antibiotics into oral tissue in diabetic patients

Yoshikuni SANGU・Kenji FUKADA・Keika HOSHI
Takashi YAMAZAKI・Makoto SAKO・Yasubumi MARUOKA
Hideki OGIUCHI

Abstract: In diabetic patients, the microcirculation is impaired in oral mucosal capillaries as well as in the retina. Consequently, the concentration of drug transferred to the oral mucosa is expected to be lower than in healthy persons. Therefore, we orally administered an antimicrobial drug before oral surgery and evaluated its transfer to oral tissue. The study group comprised 30 diabetic patients who visited our department and underwent tooth extraction. Differences between the diabetic patients and a control group were statistically analyzed. Before tooth extraction, an antimicrobial drug was orally administered. Immediately after operation, we obtained samples of peripheral blood, blood retained in the extraction cavity, and gingival tissue of the surrounding area. The concentrations of antimicrobial drug in the serum and gingiva were determined by bioassay. There was no significant difference between the diabetic patients and the control group. Therefore, more detailed studies of additional patients are necessary. Our results suggest that an increase in the dose of antimicrobial drugs is not necessary in patients with relatively well controlled diabetic mellitus.

Key words: diabetes mellitus (糖尿病), microangiopathy (細小血管症), antimicrobial drug (抗菌剤), oral mucosa (口腔粘膜)

緒 言

糖尿病患者の易感染性や歯周症の増悪については周知の事実であり、通常口腔外科領域の臨床において、糖尿病患者の抜歯などの口腔観血的処置時に抗菌剤の投与は確実に行われるべきである。糖尿病性細小血管症は、口腔粘膜毛細血管においても特徴的に発現するとされており^{1, 2)}、糖尿病患者では、網膜と同様に口腔粘膜毛細血管においても、微小循環障害が発生しているものと考えられ、口腔粘膜への抗菌剤移行濃度も健康人に比し劣ることが予測される。そこで今回、抗菌剤を術前に経口投与し、口腔組織への移行濃度について検討を行った。

対 象 症 例

1996年10月から1998年1月までの1年3か月間に東京女子医科大学歯科口腔外科を受診し、抜歯を行った糖尿病患者で、15歳から81歳までの、男性18例、女性12例の計30例である。また全身疾患を有さない21歳から65歳までの健康人23例を対照群とし、unpaired t testによる2群間の抗菌剤濃度の有意差検定を行った。なお本研究の内容については被験者に対し十分な説明を行い、了承を得た。

糖尿病患者の背景としては、罹患年数は2年から30年で平均12.47年、HbA1cは5.5%~12.5%で、うち2例が10%台を超えていたが罹患年数は2年と8年であった。平均では7.6%と比較的良好にコントロールされていた(表1)。

東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室
(主任: 扇内秀樹教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Tokyo Women's Medical University
(Chief: Prof. Hideki Ogiuchi)

受付日: 平成11年5月20日

方 法

抜歯前に経口で抗菌剤を投与し、抜歯直後の末梢血、抜歯窩貯留血液と歯肉を採取し、血清中および歯肉中の抗菌剤濃度を bioassay 法で測定した。この方法の詳細は下記

のとおりである。

(1) 抜歯約1時間前に lomefloxacin hydrochloride (200mg) を経口投与させる。

(2) 術前の血糖値を手指または耳朶より採取した血液で簡易血糖測定器 (ADVANTAGE) (ロッシュ, アメリカ) を用いて測定する。

(3) 2% 歯科用キシロカインで局所浸潤麻酔後抜歯を行う。

(4) 抜歯窩に貯留した血液中に 6 mm thick paper disk を浸し吸収させた後に凍結保存する。

(5) 同時に周囲歯肉を約 1 g 採取し, 測定時まで凍結保存する。

(6) 術直後に正中皮静脈より採血し, ただちに遠心分離後その血清を凍結保存する。

抗菌剤の移行濃度の測定は, 検定菌に E. coli 7437, 検定培地に Trypto-Soy Agar (栄研, 東京) を用いて, 血清試料については正常血清で調製した標準血液 (2.0~0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を用い, 歯肉組織は組織 1 g に 2 ml のリン酸緩衝液 (pH 7) を加えホモジナイズし, その上清についてリン酸

緩衝液 (pH 7) 中に調製された標準血液 (2.0~0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を用いて帯培養法^{3, 4)} (Band-culture method) で測定し, 抜歯創試料については正常血液中に調製した標準血液 (20~0.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を用いてペーパーディスク法で測定した。

結 果

糖尿病患者の術前血糖値は107~290 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 術直後の血糖値は164~291 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。麻酔, 抜歯という刺激による血糖値の上昇はあまり認められなかった。全例60~80分後に検体を採取できた。その結果血清中濃度は糖尿病患者では平均値 $1.129 \pm 0.635 \mu\text{g}/\text{ml}$, 対照群では平均値 $1.53 \pm 0.882 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった (図1, 表2)。歯肉中濃度では, 糖尿病群が平均値 $1.324 \pm 1.037 \mu\text{g}/\text{g}$, 対照群が平均値 $0.924 \pm 0.513 \mu\text{g}/\text{g}$ であった (図2, 表2)。それぞれの対血清比は糖尿病群で1.173, 対照群が0.604であった。抜歯窩貯留血液の血清中濃度では糖尿病群が平均値 $1.255 \pm 0.738 \mu\text{g}/\text{ml}$, 対照群が平均値 $0.920 \pm 0.615 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった (図3, 表2)。対血清比は糖尿病群で1.112, 健康人が0.601という結果であった。これらのいずれにおいても糖尿病群と対照群の間には有意差は認められなかった。

考 察

糖尿病患者は種々の合併症を引き起こすが, その発症, 進展を助長する因子も多彩であり, 特に細小血管症に及ぼす発症・進展因子もさまざまである。高血糖が細小血管症を引き起こす機序は解明されていないが, 蛋白質のグリケーション⁵⁾, ポリオール活性亢進⁶⁾, フリーラジカルの産生亢進, プロテインキナーゼCの活性異常⁷⁾, あるいは

表1 患者背景

罹病期間	2~30年	平 均	12.47±8.66年
HbA 1c	5.5~12.5%	平 均	7.61±1.65%

罹病期間	HbA 1c	HbA 1c の平均
2~5年	5.5~12.5%	6.30%
~10年	7.1~11.5%	8.80%
10年以上	5.8~7.9%	7.60%

図1 lomefloxacin 血清中濃度

図2 lomefloxacin 歯肉中濃度

図3 lomefloxacin 抜歯窩内血清中濃度

表 2 lomefloxacin の移行濃度

	血 清		歯 肉		抜 歯 窩 (血 清)	
	対照群 (17例)	糖尿病群 (16例)	対照群 (17例)	糖尿病群 (11例)	対照群 (23例)	糖尿病群 (30例)
平 均 値	1.53±0.882 μ g/ml	1.129±0.635 μ g/ml	0.924±0.513 μ g/g	1.324±1.037 μ g/g	0.92±0.615 μ g/ml	1.255±0.738 μ g/ml
最 小 値	0.47 μ g/ml	0.22 μ g/ml	0.13 μ g/g	0.2 μ g/g	0.24 μ g/ml	0.3 μ g/ml
最 大 値	3.76 μ g/ml	1.97 μ g/ml	2.0 μ g/g	2.93 μ g/g	2.65 μ g/ml	2.62 μ g/ml
対血清比			0.604	1.173	0.601	1.112

血液凝固・レオロジーの異常などが主要な危険因子とされている⁸⁾。また糖尿病罹病期間と細小血管症の発生・進展への危険性を経年的に観察すると、その発症が増加し、ことにコントロール不良の状態が長期間持続すると、特有の細小血管症の発症が明らかにされている。反対に, diabetes control and complication trial (DCCT, 1993) という大規模疫学調査では、血糖を厳格にコントロールすることにより細小血管障害を予防することが実証されている⁹⁾。さらに糖尿病患者の易感染性の原因は単一因子によるものではなく、多くの因子が関与していると考えられるが、中でも末梢組織の微小循環不全が生ずると、感染病巣への白血球の動員や特異抗体の到達を妨げ、組織酸素分圧を低下させ、細菌の発育に適した状態を作り出し、抗生物質の移行を低下させるなど細菌の発生を促すと同時に難治性となる^{10, 11)}。

最近の薬剤は比較的高濃度、かつその持続時間も長く口腔外科領域に広く応用されている。現在まで種々の抗菌剤の口腔組織移行濃度について検討がなされているが、糖尿病患者を対象とした歯肉への移行濃度の検討は行われておらず、また著者らは口腔内歯肉にもこの微小循環障害が起きていることを予測し、抗菌剤移行濃度の測定を手段として検討を行った。しかしながら今回の調査では、他の経口用抗菌薬と同様に個体差が大きかったこと、特に拔牙を行う部位に程度の異なる炎症状態が存在していることや、対象とした糖尿病患者が比較的良好にコントロールされている症例が多かったことで、健康人との有意差は見い出せなかった。したがって今後は、症例数を増やしさらに詳細な検討が必要であると考えられる。なお今回の結果より、比較的良好にコントロールされている糖尿病患者に対し、適応量以上の抗菌剤の増量は必要がないと考える。

結 語

糖尿病患者と健康人に対し経口抗菌剤を投与し、拔牙直後の口腔組織濃度を測定した結果、両者に有意差は認められなかった。

本論文の要旨は第43回日本口腔外科学会総会（1998年10月松本市）で発表した。

文 献

1) 片桐重雄：口腔粘膜における糖尿病性細小血管症－微小循環と赤血球形能について－. 歯科学報 89: 1127-1141 1989.

2) Montironi, R., Sisti, S., et al.: Clinical significance of the histomorphometric evaluation of diabetic microangiopathy in the oral mucosa. Pathol Res Pract 185: 781-785 1989.

3) 大久保滉, 岡本緩子：体液組織液中の抗生物質濃度の生物学的微量測定－とくに帯培養法 Band-culture method について－. 日本臨床 31: 441-447 1973.

4) 木村靖雄, 土肥正善, 他：抗生剤の微量定量－帯培養法の応用. Chemotherapy 25: 449-450 1977.

5) 谷口直之：グリケーション反応. Diabetes Frontier 4: 398-402 1993.

6) 堀田 饒, 坂本信夫：糖尿病性細小血管症と aldose reductase 阻害剤. 小坂樹徳, 赤沼安夫編：糖尿病学1990. 第1版, 診断と治療社, 東京, 1990, 387-417頁.

7) King, G.L., Shiba, T., et al.: Cell culture model for the study of vascular complications of diabetes. Ruderman, N., Williamson, J., et al. eds.: Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease. Oxford University Press, 1992, p162-177.

8) 岩本安彦：糖尿病の代謝異常. 堀 貞夫編著：糖尿病眼科学一日一課. 第1版, メディカル葵出版, 東京, 1996, 3-5頁.

9) The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. N Engl J Med 329: 977-326 1993.

10) 大島康男, 磯貝 庄：糖尿病と感染症. 池田義雄編：新糖尿病合併症治療のチェックポイント. 第1版, 日本メディカルセンター, 東京, 1986, 242-252頁.

11) 古家大祐：感染症と糖尿病合併症. 繁田幸男, 古川隆一編：糖尿病と合併症. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1995, 223-228頁.