β-ラクタマーゼ産生菌が重症化, 難治化に関与したと 考えられる顎骨骨髓炎の2例

荒木 博三・栗山 智有・中川 清昌
林 裕子*・窪田 善之**・山本 悦秀

Two cases of severe refractory osteomyelitis of the jaw caused by β-lactamase-producing bacteria

Hakuzou ARAKI・Tomoari KURIYAMA・Kiyomasa NAKAGAWA
Yuko HAYASHI*・Yosiyuki KUBOTA**・Etsuhide YAMAMOTO

Abstract: We encountered two patients with severe refractory osteomyelitis of jaw caused by β-lactamase-producing bacteria. The first was a 52-year-old man with chronic osteomyelitis of the maxilla. He had undergone an operation for a cyst in the left side of the maxillary bone. After operation, he had received antibiotics and irrigation of the wound in the maxilla. However, severe osteomyelitis of the maxilla occurred and spread to left maxillary sinus. The second patient was a 52-year-old man with acute osteomyelitis of the mandible. Poor wound-healing after tooth extraction was identified as cause of osteomyelitis. Although he had received two operations and antimicrobial therapy to control the infection, the osteomyelitis spread. Remarkably, β-lactamase-producing bacteria were isolated from both cases. β-lactamases are a prime mechanism of resistance to β-lactam antibiotics. We speculated that the presence of such bacteria might have contributed to both cases osteomyelitis. Our experience with these cases suggests that antibiotic therapy should be selected on the basis of microbiological laboratory data when treating osteomyelitis of the jaw.

Key words: osteomyelitis (骨髓炎), β-lactamase-producing bacteria (β-ラクタマーゼ産生菌), anti-microbial therapy (抗菌薬療法)

緒 言

近年, 菌性感染症起炎菌の各種抗菌薬に対する耐性化傾向が指摘されており, この耐性化が顎骨骨髓炎の難治化の一因となりうる事が危惧される^{1~3)}.

β-ラクタマーゼはβ-ラクタム系抗菌薬を加水分解する細菌の産生する酵素であり, 細菌の抗菌薬に対する主要な耐性機構の1つとなっている²⁾. 今回われわれは, β-ラク

タマーゼ産生菌の存在が重症化, 難治化の一因となったと考えられる化膿性顎骨骨髓炎の2例を経験したのでその概要を報告する.

症 例

症例1

患 者: 52歳・男性.

初 診: 平成11年3月■.

主 訴: 左側上顎臼歯部の違和感.

既往歴: 特記事項なし.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成9年7月に某病院歯科口腔外科において左側上顎臼歯部嚢胞の摘出術を全身麻酔下にて施行した. 術後, 術野に挿入したガーゼの交換および経口セフェム系抗菌薬の投与を約4か月受けていたが術部の違和感が消失しないため, 精査を目的に当科を受診した.

金沢大学医学部医学科歯科口腔外科学講座

(主任: 山本悦秀教授)

*エントランス歯科

(主任: 林 裕子院長)

**国立金沢病院歯科口腔外科

(主任: 中尾治郎科長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Kanazawa University (Chief:
Prof. Etsuhide Yamamoto)

*Entrance Dental Clinic (Chief: Dr. Yuko Hayashi)

**Department of Oral Surgery, Kanazawa National
Hospital (Chief: Dr. Jirou Nakao)

受付日: 平成12年10月16日

写真1 症例1の初診時の所見
口腔内写真(左):67の歯根および骨の露出を認める。
パノラマX線写真(右):病変(白矢印)は4~7部の上顎骨および上顎洞にまで及んでいる。

表1 分離菌の内訳および抗菌薬感受性

	β -lactamase		MIC (mg/ℓ)					
	產生	菌量	ABPC	CMZ	FMOX	CPZ	CLDM	LVFX
症例 1								
<i>Streptococcus constellatus</i>	(－)	(++)	0.12	1	4	0.25	64	4
<i>Prevotella oralis</i>	(+)	(++)	128	16	<64	64	≤0.03	1
<i>Prevotella buccae</i>	(+)	(++)	2	8	8	32	≤0.03	2
<i>Prevotella melaninogenica</i>	(－)	(+++)	1	4	8	4	≤0.03	4
症例 2								
<i>Streptococcus sanguis</i>	(－)	(+)	≤0.03	0.5	0.12	0.25	≤0.03	1
<i>Prevotella intermedia</i>	(+)	(+)	>64	8	8	32	0.06	2

ABPC：アンピシリン，CMZ：セフメタゾールナトリウム，FMOX：フロモキシセフナトリウム
CPZ：セフォペラゾンナトリウム，CLDM：クリンダマイシン，LVFX：レボフロキサシン

現 症：

全身所見；体格中程度，栄養状態良好。

口腔外所見；特記事項なし。

口腔内所見；67の歯槽部から歯肉頬移行部にかけて約2×1cm大の骨の露出がみられた。露出した骨は表面が粗造で黒褐色に変色しており，一部から排膿を認めた。また67の歯根は完全に露出していた(写真1)。

X線所見；パノラマX線写真では57部の骨に腐骨様の不規則な形態の不透過像を認めた(写真1)。またCT写真では病変が上顎洞，さらに一部は篩骨にまで及んでいることが確認された。

臨床診断；慢性化膿性上顎骨骨髓炎。

処置および経過；平成11年5月，全身麻酔下に腐骨除去術を施行した。4567は保存不可能と考え抜歯し，4~7部の不良肉芽と腐骨を健常骨の骨質が現れるまで除去した。篩骨洞は明らかな骨の破壊を認めず抗菌薬により消炎が可能と判断し手術部位には含めなかった。術部は開放創とし，パニマイシン含有軟膏ガーゼを挿入し手

術を終了した。術後3日間感染予防として塩酸セフェピム2g/日とリン酸クリンダマイシン1200mg/日を点滴静注した。手術時に雑菌混入が生じないように病巣深部より不良肉芽組織を採取し，細菌学的検査を施行した。その結果*Streptococcus constellatus*，*Prevotella oralis*，*Prevotella buccae*，*Prevotella melaninogenica*の4菌種が分離された。これらの菌についてニトロセフィン・ディスク(Cefinase®，Becton Dickinson，Cockeysville，米国)を用いてβ-ラクタマーゼ産生を測定した²⁾。その結果，*Prevotella oralis*，*Prevotella buccae*の2菌種はβ-ラクタマーゼを産生し，特に*Prevotella oralis*はペニシリン系に対するMICが128mg/ℓ，セフェム系抗菌薬に対するMICはいずれも>16mg/ℓで耐性を示した(表1)。一方，これらのβ-ラクタマーゼ産生菌はクリンダマイシンに対して高い感受性を認めた。手術部位の腫脹が減少し，手術に関連した自発痛や発熱が消失したため，経口抗菌薬に変更した。抗菌薬の選択は細菌検査結果を参考に行い，レボフロキサシン3錠/日を14日間投与した。さらに約4か月間，創部に挿入し

写真2 症例2の初診時および2回目の手術前の画像検査所見

初診時のパノラマX線写真(左):「5」部から「7」部の下顎骨に病変(白矢印)を認める。
2回目手術前のCT像(右):「4」部から左下顎枝まで病変は拡大している。

たガーゼの交換を行った。創部が上皮化しCT上にて骨髓炎の再発を認めないことを確認した後、顎義歯を製作した。現在外来にて経過観察中であるが症状の再燃は認めていない。

症例2

患者:52歳・男性。

初診:平成10年9月。

主訴:下顎臼歯部の疼痛および腫脹。

既往歴:特記事項なし。

現病歴:平成10年3月某開業歯科医院にて「67」を根尖性歯周炎の診断で抜歯された。6月頃より左側下唇の麻痺および「45」の疼痛が出現したため、7月に某病院歯科口腔外科を受診した。抜歯後感染原因の急性化膿性骨髓炎と診断され、8月、局所麻酔下に「67」部不良肉芽の搔爬術を受けた。術後、経口抗菌薬(薬剤不明)を数日間投与されたが依然として「67」部の疼痛が消失しないため精査を目的に当科を受診した。

現症:

全身所見:痩せ型、栄養状態は良好。

口腔外所見:左側頬部腫脹により顔貌は非対称であった。また、左側下唇の知覚麻痺を認めた。

口腔内所見:「67」部歯槽堤に窪みがあり、同部に変色した骨の露出があり、一部に不良肉芽を認めた。「45」に強い打診痛を認め、下顎正中から小白歯部までの前庭部に知覚麻痺を認めた。

X線所見:パノラマX線写真で「5」部から「7」部下

顎骨に粗造な骨吸収像が認められた(写真2-左)。

臨床診断:急性化膿性下顎骨骨髓炎。

処置および経過:平成10年9月に全身麻酔下にて口腔内から手術を行った。まず「45」は保存不可能と考え抜歯した。さらに口腔内より「5」部から「7」部歯肉に歯肉頬移行部から歯槽頂にかけて弧状に切開を加え、歯槽骨および頬側骨皮質をエンジンモーターのラウンドバーにて削去し下顎骨に存在する不良肉芽を健全骨が現れるまで搔爬した。次いで骨にアンダーカットが残らないようにラウンドバーおよび骨ヤスリにて骨整形した。術部は開放創としパニマイシン含有軟膏ガーゼを挿入し手術を終了した。術後セフブペラゾンナトリウム2g/日を3日間点滴静注した。手術時に雑菌混入しないよう病巣深部から採取した肉芽組織について細菌学的検査を施行したところ *Streptococcus sanguis*, *Prevotella intermedia* の2菌種が分離され、*Prevotella intermedia* はβ-ラクタマーゼを産生し、ペニシリン系およびセフェム系抗菌薬に対するMICはいずれも>8mg/ℓで耐性が認められたが(表1)、検出菌の菌数が少量であることから、点滴静注後は、優れた臨床効果の報告⁴⁾のある塩酸セフカペンピボキシルを7日間300mg/日を経口投与し、挿入ガーゼの交換と術部の消毒を行った。しかしながら、同年10月初旬より手術部位の腫脹および排膿を認めた。CT像では病変は1回目の手術部位だけでなく左側下顎骨全体に広がっていることが確認された(写真2-右)。骨髓炎の再燃と診断し同年10月に再手術を施行した。「4」部から左側下顎枝まで健全骨質が

現れるまで病変を除去し、術部にパニマイシン含有軟膏ガーゼを挿入し手術を終了した。術後の抗菌薬投与に際して細菌検査結果を参考にした。すなわち最も良好な感受性を示した β -ラクタム薬の1つであるセフメタゾールナトリウム2g/日および β -ラクタム系の抗菌力を増強するとの報告⁵⁾があり、かつ検出菌への高い感受性を認めたリン酸クリンダマイシン1200mg/日を点滴で3日間投与した。手術による発熱の消失、手術部位の腫脹の減少、開口量の増加、自発痛の軽減がみられたため、抗菌薬投与を点滴静注から経口に変更した。抗菌薬の選択には鎮痛薬であるロキソプロフェンナトリウムとの相互作用を考慮してレボフロキサシンではなく、 β -ラクタマーゼ産生菌を含む口腔外科領域感染症起炎菌に安定した抗菌力をもつ⁶⁾セフトレニピボキシル300mg/日を10日間経口投与し、挿入ガーゼの交換、創部の消毒を上皮化するまで行った。現在外来にて経過観察中であるが症状の再燃は認めていない。

考 察

顎骨骨髓炎の治療は急性期には抗菌化学療法が、慢性期にはこれに加えて病変の除去を目的とした手術が適応となる^{3, 7)}。通常、炎症の背景に全身的な基礎疾患が存在している場合や硬化性骨髓炎、放射線性骨髓炎といった難治性が予想される骨髓炎を除くと、多くの場合このような適切な処置にて本疾患の治癒が期待できうる^{3, 7)}。しかしながら、症例1は嚢胞摘出後、局所を洗浄し約4か月にわたって抗菌薬の投与を受けていたにもかかわらず広範囲な上顎骨骨髓炎をきたした。症例2においては、手術時に十分な病変の除去と抗菌薬による消炎、感染予防をはかったにも関わらず難治化した。顎骨骨髓炎の重症化や難治化の原因として起炎菌が抗菌薬に耐性化していることが指摘されている^{1, 3)}。両症例において注目されることはいずれも病巣から β -ラクタマーゼ産生菌が分離されたことである。 β -ラクタマーゼ産生菌の存在は、病巣に存在する他菌に対する β -ラクタム薬の抗菌効果をも減弱し、治療に大きく影響することが実験にて明らかになっている⁸⁾。したがって、われわれは今回経験した2例ともに β -ラクタマーゼ産生菌の存在が治癒遅延、再燃をきたす一因になったものと考ええる。

抗菌薬の投与と β -ラクタマーゼ産生菌出現との関係について、ペニシリンの投与を受けていた患者の歯周病からは非投与群よりも高率に β -ラクタマーゼ産生菌が検出されたとの報告がある⁹⁾。Kuriyamaら¹⁰⁾は β -ラクタム薬を3日以上服用しても症状の改善のみられない患者から高頻度に β -ラクタマーゼ産生菌を分離している。田中ら¹¹⁾は β -ラクタマーゼ産生菌が β -ラクタム薬投与により一層耐性化する可能性を報告している。これらの知見は不用意

な抗菌薬の投与は β -ラクタマーゼ産生菌の出現と抗菌薬への耐性化を促進する危険性を示唆している。

今回のわれわれの経験は抗菌薬の使用にあたって十分な留意が必要であることを示唆しており、可能な限り原因菌の同定と抗菌薬感受性の検査を行い、その結果に基づいた抗菌薬の選択が望まれる。

引 用 文 献

- 1) 金子明寛, 佐々木次郎: 口腔内感染症と Viridans streptococci. 化学療法の領域 11: 1579-1588 1995.
- 2) Kuriyama, T., Karasawa, T., et al.: Incidence of β -lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. Oral Microbiol Immunol 16: 10-15 2001.
- 3) Marx, R.E.: Chronic osteomyelitis of jaw. Laskin, D.M. and Strauss, R.A. edition; Oral and maxillofacial surgery clinics of North America. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1991, p367-381.
- 4) 佐々木次郎: 経口エステル型セフェム系抗生物質 塩酸セフカペンピボキシル. 歯薬療法 16: 90-91 1997.
- 5) Sanders, C.C., Sanders Jr. W.E., et al.: Effects of clindamycin on derepression of β -lactamase in gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 12 Supple C: 97-104 1983.
- 6) 金子明寛, 佐々木次郎, 他: Cefditoren pivokil (ME1207) 多施設臨床試験の臨床分離株に対する細菌学的検討. 歯薬療法 11: 124-140 1992.
- 7) Peterson, L.J.: Complex odontogenic infection. Peterson, L.J., Ellis, E, 3rd., et al. edition; Contemporary oral and maxillofacial surgery. Mosby Co, St. Louis, 1998, p418-432.
- 8) Hackman, A.S. and Wilkins, T.D.: Influence of penicillinase production by strains of *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides oralis* on penicillin therapy of an experimental mixed anaerobic infection in mice. Arch Oral Biol 21: 385-389 1976.
- 9) Kinder, S.A., Holt, S.C., et al.: Penicillin resistance in the subgingival microbiota associated with adult periodontitis. J Clin Microbiol 23: 1127-1133 1986.
- 10) Kuriyama, T., Nakagawa, K., et al.: Past administration of β -lactam antibiotics and increases in the emergence of β -lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 186-192 2000.
- 11) 田中裕之, 尾上孝利: 口腔感染症由来 *Prevotella intermedia* における β -ラクタム剤高度耐性株の選択と β -ラクタマーゼ活性の誘導. 日口診誌 8: 281-297 1995.