

Studies on Bacteria and on Pharmacological Movement of Antibiotics to Sinus Membrane in Odontogenic Maxillary Sinusitis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8010

歯性上顎洞炎における細菌学のおよび抗生物質の 洞粘膜への動態に関する薬理学的研究

金沢大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 故玉井健三教授)

室 木 俊 美

(昭和63年1月12日受付)

歯性上顎洞炎における起因菌を明らかにするため、また抗生物質の洞粘膜への薬理学的動態を解析するため本研究を行った。菌分離法に関する実験結果に基づき、玉井・福田培地 (Tamai-Fukuda medium, TF 培地) を使用し、48時間増菌培養することにより洞内貯留膿汁より菌の分離を行った。歯性上顎洞炎患者 100 名・100 洞について検索した結果、無菌症例 4 例、好気性菌単独感染症例 14 例、嫌気性菌単独感染症例 14 例、好気性菌と嫌気性菌との混合感染症例 68 症例であり、100 例中嫌気性菌が関与した症例は 82 症例 (82%) であった。総分離株 257 株中、好気性菌は 152 株 (59.1%)、嫌気性菌は 105 株 (40.9%) であった。高頻度で分離された好気性菌は *Streptococcus* (53 株)、*Staphylococcus* (42 株) であり、嫌気性菌は *Veillonella* (50 株)、*Peptococcus* (21 株) で、これら 4 菌種で全分離菌株の 60% 以上を占めていた。分離同定した 254 株 (好気性菌 151 株、嫌気性菌 103 株) についてペニシリン G (penicillin G, PCG)、アンピシリン (ampicillin, ABPC)、セファロリジン (cephaloridine, CER)、テトラサイクリン (tetracycline, TC)、エリスロマイシン (erythromycin, EM)、クリンダマイシン (clindamycin, CLDM)、ゲンタミシン (gentamicin, GM) の 7 剤の抗生物質に対する感受性試験を 3 濃度ディスク法を用いて行った。好気性菌群では 1 株を除き全株が CER に対し感受性を示し、90% 以上の菌株が CLDM, TC, EM に対し感受性を示した。嫌気性菌群では全株が CER に対し感受性を示し、95% 以上の菌株が CLDM, PCG, ABPC に感受性であった。ABPC, CER, CLDM を各々正常ラットに体重 1 kg あたり 20 mg, 20 mg, 18 mg の濃度で静脈注射した後、経時的に上顎洞粘膜および血清における薬剤濃度をカップ法で測定した。ABPC, CER, CLDM の上顎洞粘膜組織内および血清中の濃度は共に注射後 30 分から 1 時間で最高濃度に達した。ABPC, CER, CLDM の上顎洞粘膜における最高移行濃度はそれぞれ 5.35 ± 0.73 (1 時間値)、 6.50 ± 1.21 (30 分値)、 $6.52 \pm 0.93 \mu\text{g/g}$ (1 時間値) であり、血清中の最高濃度は 6.59 ± 0.70 (30 分値)、 9.61 ± 1.52 (30 分値)、 $7.31 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ (1 時間値) であった。炎症病態下における抗生物質の移行濃度を知るため、成人歯性上顎洞炎患者にこれら 3 剤を点滴静脈注射により投与し、(投与量: ABPC, 1 g; CER, 1 g; CLDM, 900 mg)、投与 1 時間後に組織内移行濃度を測定した。ABPC, CER, CLDM の上顎洞粘膜組織内濃度はそれぞれ 3.66 ± 1.84 , 3.39 ± 1.78 , $3.22 \pm 1.55 \mu\text{g/g}$ であり、ラットにおける値より低かったが、起因菌に対しては有効な濃度であった。以上の所見より ABPC, CER, CLDM は歯性上顎洞炎の治療に臨床上有効な薬物であることが示唆された。

Key words odontogenic maxillary sinusitis, antibiotic susceptibility, antibiotic concentration

歯性上顎洞炎は小・大白歯が歯槽骨を介し上顎洞底と非常に近接しているという解剖学的特徴により慢性歯牙感染症に続発症する歯性病巣感染症である。本

症は、齶蝕歯、感染根管、根部膿瘍、上顎洞底骨の融解及び吸収、洞底粘膜感染、洞底粘膜膿瘍の過程を経て発症すると考えられている^{1)~6)}。また、齶蝕歯以外で

Abbreviations: ABPC, ampicillin; BHI 培地, brain heart infusion medium; CER, cephaloridine; CLDM, clindamycin; EM, erythromycin; GAM 培地, gifu anaerobic medium; GM, gentamicin; PCG, penicillin G; TC, tetracycline; TF 培地, Tamai-Fukuda medium; TGC 培地, thioglycollate medium without indicator.

は、慢性辺縁性歯周炎や歯根嚢胞が原因で発症するとされている⁷⁻¹¹⁾。

その原因については幾多の細菌学的報告が見られるが、いずれも好気性菌を中心としたものである。近年、種々の感染症について嫌気性菌の検出・分離がなされているが、嫌気性菌の分離率および分離状況は疾患によりあるいは報告者によりさまざまである¹²⁾⁻¹⁸⁾。各研究者により検体の採取法や、培養法、使用培地などが異なり注意深く検索すれば分離頻度は大幅に増加すると考えられる¹⁹⁾⁻²⁷⁾。口腔内感染症からの嫌気性菌分離に関しては、特に歯周病、骨髄炎、感染根管について多くなされているが、歯性上顎洞炎に関するものは少ない²⁸⁾⁻³⁶⁾。歯性上顎洞炎を感染症の立場より理解するためには、まず、感染上顎洞内の細菌叢を解明することが必要とされる。この際、上顎洞はその解剖学的特徴より、細菌感染による洞粘膜の肥厚による自然孔閉鎖が起こり易い。即ち嫌気性環境が作られやすいと考えられ、更に好気性菌の増殖がある場合、一層嫌気性菌の増殖に適した環境になり、これらの嫌気性菌により重篤な症状を呈するようになると考えられる。

以上の見地から著者は歯性上顎洞炎における嫌気性菌の役割を明かにすべく本疾患の起因菌について嫌気性菌を中心に検索した。また、分離菌株の抗生物質感受性を検討し、高い感受性を示した3種の抗生物質について、ラット正常上顎洞粘膜への組織移行性を検討した。更に、これら抗生物質を成人歯性上顎洞炎患者へ静脈内投与し、炎症病態下における洞粘膜への組織移行濃度を検討した。

対象および方法

I. 歯性上顎洞炎洞内貯留膿汁血よりの菌分離法

1. 対象

膿汁血採取前少なくとも4週間抗生物質の投与を受けていない成人歯性上顎洞炎患者124名(男性, 71名; 女性, 53名)を対象とした。対象患者の平均年齢は45.3歳(18~62歳)であった。

2. 使用培地

カルチャーボトル用培地として変法チオグリコレート培地(thioglycollate medium without indicator, TGC培地)(ニッスイ)、ブレインハートインフュージョンブイヨン(brain heart infusion, BHI培地)(ニッスイ)、GAM半流動培地(gifu anaerobic medium, GAM培地)(ニッスイ)、玉井・福田液体培地(Tamai-Fukuda medium, TF培地)(ニッスイ)を比較検討した。カルチャーボトルは以下の如くに製作した。容量約50mlのスクリュウ・キャップ付投薬瓶に上述の各々の培地30mlを入れ、さらに瓶内部を吸引ポン

プMINI-VaC PD50型(ヤマト精器)で陰圧にした後、115°C・15分間高圧蒸気滅菌した。上述の培地に寒天を1.5%(w/v)濃度になるように加えたものを菌分離のための寒天平板培地として使用した。なお、TF寒天培地作成には更に血液を10%(w/v)濃度に添加した³⁷⁾。

3. 上顎洞内膿汁血採取法

口腔内をイソジン液®(ポピドンヨード, 100mg/ml)(明治製薬)および0.4%ヒピテングルコネート液®(住友製薬)で厳重に消毒した後、歯肉頰移行部あるいは抜歯窩から滅菌注射針を上顎洞内へ穿孔させ、膿汁血を約1.0ml採取し、ただちにカルチャーボトルに移した。

4. 菌の分離・培養法

被験材料のカルチャーボトルでの増菌培養液から菌分離を行った。増菌培養期間に関しては、2, 5, 7, 10, 14日間について比較検討した。増菌培養液からの菌分離は、それぞれの増菌培養培地の寒天平板を用いて行った。培養液のそれぞれ1白金耳を2枚の寒天平板(直径12cm)に塗抹し、1枚は37°Cで24時間好気培養、1枚は48時間嫌気培養後、性状が異なるコロニーをそれぞれTF培地(15ml)に鈎菌移植した。37°C, 48時間培養後TF寒天平板を用いて純粋分離株を得た。嫌気培養はGAS PACK (BBL)を用いて行った(GAS PACK法)。

5. 分離菌株の同定法

純粋分離菌株について、好気性菌はCowan & Steel's manual³⁸⁾、嫌気性菌はBergey's manual³⁹⁾に従い同定した。

II. 抗生物質感受性試験

分離菌株の薬剤感受性試験は、トリディスク®“栄研”(栄研化学)の3濃度ディスクを用いて行った。被験抗生物質はペニシリンG (penicillin G, PCG)、アンピシリン (ampicillin, ABPC)、セファロリジン (cephaloridine, CER)、テトラサイクリン (tetracycline TC)、エリスロマイシン (erythromycin, EM)、クリンダマイシン (clindamycin, CLDM)、およびゲンタミシン (gentamicin, GM)の7剤を実験に供した。

分離菌株のTF培地(15ml)培養菌液(好気性菌, 24時間培養液; 嫌気性菌, 48時間培養液)(菌数, 約 10^8 /ml)を実験に供した。培養菌液0.2mlをTF寒天平板に滴下し、コンラージ棒で均等に塗抹した後各ディスクを平板上に置き、好気性菌は37°C・24時間、嫌気性菌は37°C・48時間培養した。培養後発育阻止円の有無を観察し、高・中・低濃度ディスクあるいは高・中濃度ディスクにおいて発育阻止円が見られる場合、

薬剤感受性と判定した。

III. ラット上顎洞粘膜への抗生物質移行濃度の測定

1. 使用動物

生後第8週のウイスター系ラット(体重200~250g)をチャールズリバー・ジャパン(静岡県)から購入後、教室の動物飼育室で環境馴化のために、あらかじめ4日間飼育した後実験に供した。

2. 使用薬剤

ABPC(1g/バイアル)(明治製薬), CER(1g/バイアル)(シオノギ製薬), CLDM(900mg/バイアル)(アップジョン)の注射粉末を使用した。投与量はラット体重1kgあたりABPC20mg, CER20mg, CLDM18mgとした。

3. 使用培地

TF寒天平板培地を抗生物質の移行濃度の計測, および検定菌の継代用培地として用いた。

4. 検定菌

Bacillus subtilis ATCC6633株を使用した。

5. 測定法

カップ法⁴⁰⁾⁻⁴²⁾で測定した。すなわち、検定菌0.2ml(10^8 /ml)をTF寒天平板に均一に塗抹後、4個のステンレスカップ(外径, 8mm; 内径, 7mm; 高さ, 10mm)を静置し、カップ中へ血清あるいは粘膜の乳化上清液0.3mlを注入した。37°C・24時間培養後、形成されてくる阻止円の直径を計測し、標準曲線より各薬剤の濃度を算定した。各薬剤を生理食塩水で2倍段階希釈(100, 50, 25, 12.5, 6.3, 3.2, 1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1 μ g/ml)した後、カップ法で濃度を測定し標準曲線を作製した。

6. 材料採取法

ラットは5匹を1群とし各薬剤について50匹10群を用いた。先に述べた濃度に抗生物質を含む注射液0.2mlをラットの尾静脈より静脈注射した。注射後、30分, 1時間, 2時間, 3時間, 5時間後にクロロホルム麻醉下で上顎洞粘膜約30mg, 心臓血2mlを無菌

的に採取した。上顎洞粘膜は表面に付着している血液を生理食塩水と滅菌ガーゼで除去後、生理食塩水0.5mlを加え、エレクトロニックSM・3(オメガ)を用い約2分間ホモジネートした後、10分間静置しその上清液を実験に供した。心臓血は1500 \times g20分間遠心を行い、その上清液(血清)を実験に供した。

IV. ヒト上顎洞粘膜への抗生物質の移行濃度の測定

基礎疾患を有せず、使用した薬剤にアレルギー反応のない成人男性60名, 同女性21名を対象とした。なおABPC, CER, CLDM投与者は各々27, 26, 28名であり、投与者の平均体重は各々56.2kg(46.2~72.0kg), 58.5kg(43.0~84.0kg), 60.4kg(31.0~78.0kg)であった。ABPC1g, CER1g, CLDM900mgを、それぞれ、200mlのソリタT₄(清水製薬)に溶解し術前に点滴静脈注射を開始した。静脈注射が完全に終了した後(静脈注射開始約1時間後)に上顎洞粘膜を摘出し、炎症像が明らかな粘膜約1gを実験に供した。摘出後ただちに、粘膜に付着している血液を滅菌ガーゼでふき取り生理食塩水1mlを加えた。以降の操作は先に述べた基礎実験の場合と同様に行なった。

V. 統計学的検討

平均値の差の検定には分散分析あるいはStudent's t-testを用い $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

I. 歯性上顎洞炎症例からの菌分離法(増菌・菌分離用培地, 増菌培養期間)の検討

まず基礎実験として、歯性上顎洞炎24症例・24洞の洞内貯留膿汁血を用い、増菌・菌分離用培地, 増菌培養期間について検討した。この際、増菌・菌分離用培地に関してはTF, GAM, BHI, TGC培地を比較検討し、また増菌培養期間に関しては、2, 5, 7, 10, 14日間培養について検討した。

被験24症例から総計50菌株が分離された。また各症例における分離菌属数は1~4属であった。TF培

Table 1. Comparison of different media for the isolation of bacteria in relation to incubation period of enrichment culture in odontogenic maxillary sinusitis with 2 genera

Medium used	Number of cases with 2 genera in incubation period (day) of				
	2	5	7	10	14
TF	7	5	6	2	1
GAM	6	5	6	0	0
BHI	4	6	2	0	1
TGC	3	0	1	1	0

地における分離率が最も高く、42株(84%)が分離された。GAM, BHI, TGC培地における分離菌株数(分離率)は各々32株(64%)28株(56%), 24株(48%)にすぎなかった。

各培地における菌分離率を増菌培養期間について分析した。1菌属のみ分離された7症例については、TF, GAM, BHI培地においては2日間増菌培養で全ての症例から菌が分離された。TGC培地を用いた場合、6症例においては2日間培養で菌が分離されたが、残り1症例に関してはいずれの培養期間においても菌は分離されなかった。

2菌属が検出された10症例に関してはTF, GAM, TGC培地では2日間培養, BHI培地では5日間培養が菌分離に最も良好であった(表1)。またいずれの培地においても10, 14日間培養では分離率は著しく低下した。TF培地2日間増菌培養における分離率が最も高く、7症例(70%)で2菌属が同時に分離され、残り3症例全てにおいても1菌属が分離された。他の培地についてはGAM, BHI培地を用いた場合、6症例で2菌属が同時に分離されたが、TGC培地では分離率が低く3症例で2菌属が同時に分離されたにすぎなかった。

3菌属が検出された5症例については、TF培地を用いた時、2, 5日間増菌培養にて各々1症例(同一症例)において3菌属が同時に分離され、また、残り4症例全てにおいても2菌属が分離された。しかしながら他の培地を用いた場合、いずれの増菌培養期間においても3菌属が同時に分離されることはなかった。

4菌属が分離された2症例については、4菌属が同時に分離された増菌培養期間はなかったが、TF培地での2日間増菌培養での分離率が高く2症例いずれの症例においても2菌属が同時に分離された。

以上の結果をまとめるとTF培地・2日間増菌培養

における菌分離率が最も高く総分離株50株中39株(78%)が分離された。

II. 歯性上顎洞炎洞内貯留膿汁血からの菌分離

先の実験成績から、歯性上顎洞炎洞内貯留膿汁血からの菌分離は増菌・菌分離用培地としてTF培地を用い、2日間増菌培養について行なうこととし、100症例(100洞)の歯性上顎洞炎症例を対象に検索した。

100症例中96症例(96%)から菌が検出された。好気性菌単独感染症例及び嫌気性菌単独感染症例が共に14症例(14%)、嫌気性菌と好気性菌の混合感染症例が68症例(68%)認められ、対象症例中82%に嫌気性菌が関与していることが分かった(表2)。

1菌属の単独感染症例数は11症例(11.0%)で、そのうち嫌気性菌単独感染症例は6症例、好気性菌単独感染症例は5症例であり、両者はほぼ同数であった。複合感染のなかでは2菌属の複合感染症例数が最も多く、全対象症例(100症例)中39症例(39%)を占めた。これら39症例中嫌気性菌単独感染症例は8症例(20.5%)、好気性菌単独感染症例は5症例(12.8%)と少なく、好気性菌と嫌気性菌との混合感染症例は26症例(66.7%)と最も多かった。3菌属以上の複合感染症例数は46症例(46%)で、そのほとんど(42症例, 91.3%)は混合感染症例であった。3菌属以上の嫌気性菌単独複合感染症例は認められなかった。

III. 歯性上顎洞炎洞内貯留膿汁血からの分離菌属

100症例の歯性上顎洞炎洞内貯留膿汁血から分離同定した総菌株数は257株であり好気性菌152株(59.1%)、嫌気性菌105株(40.9%)であった(表3)。分離率の高い菌属は好気性菌群では *Streptococcus* が53株、*Staphylococcus* が42株分離され、両菌属で好気性菌群の62.5%を占めた。嫌気性菌群では *Veillonella* が50株、*Peptococcus* が21株分離され両菌属で嫌気性菌群の67.6%を占めた。分離菌を総合的に分析する

Table 2. Number of bacterial genera infected and types of infection in odontogenic maxillary sinusitis

Number of bacterial genera infected	Number of cases	Number of cases of		
		Aerobic infection*	Anaerobic infection**	Mixed infection***
1	11	5	6	0
2	39	5	8	26
3	24	3	0	21
4	14	0	0	14
5	8	1	0	7

* Only aerobes were isolated.

** Only anaerobes were isolated.

*** Both aerobes and anaerobes were isolated.

と *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus* の 4 菌属で 64.6% を占め、これらが歯性上顎洞炎の主因菌であるとする成績が得られた。

IV. 歯性上顎洞炎の感染パターン

歯性上顎洞炎における感染パターンを嫌気性菌単独感染症例、及び嫌気性菌群、好気性菌群で最も分離頻

Table 3. Kind of isolates from odontogenic maxillary sinusitis

Organism	Number of isolates(%)
Aerobe	
<i>Streptococcus</i>	53 (20.6)
<i>Staphylococcus</i>	42 (16.3)
<i>Branhamella</i>	22 (8.6)
<i>Corynebacterium</i>	19 (7.4)
<i>Lactobacillus</i>	7 (2.7)
<i>Bacillus</i>	5 (1.9)
<i>Micrococcus</i>	4 (1.6)
	152 (59.1)
Anaerobe	
<i>Veillonella</i>	50 (19.5)
<i>Peptococcus</i>	21 (8.2)
<i>Peptostreptococcus</i>	11 (4.3)
<i>Propionibacterium</i>	7 (2.7)
<i>Eubacterium</i>	7 (2.7)
<i>Bacteroides</i>	3 (1.2)
<i>Actinomyces</i>	3 (1.2)
<i>Bifidobacterium</i>	3 (1.2)
	105 (40.9)

Table 5. Pattern of mixed infection with *Streptococcus* and *Veillonella* in odontogenic maxillary sinusitis*

Pattern of mixed infection	Number of cases
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i>	11
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Peptococcus</i>	3
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Staphylococcus</i>	3
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Corynebacterium</i>	3
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Branhamella</i>	1
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Staphylococcus</i> + <i>Corynebacterium</i>	3
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Staphylococcus</i> + <i>Branhamella</i>	3
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Branhamella</i> + <i>Bacillus</i>	1
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Bacteroides</i> + <i>Peptococcus</i>	1
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Staphylococcus</i> + <i>Branhamella</i> + <i>Corynebacterium</i>	2
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Branhamella</i> + <i>Micrococcus</i> + <i>Corynebacterium</i>	1
<i>Streptococcus</i> + <i>Veillonella</i> + <i>Staphylococcus</i> + <i>Micrococcus</i> + <i>Branhamella</i>	1

* Thirty-three out of a total of 100 cases were the mixed infections with *Streptococcus* and *Veillonella*.

度が高かった *Streptococcus*, *Veillonella* が関与している混合感染症例について分析した。

嫌気性菌単独感染症 14 症例については分離頻度が高かった *Veillonella*, *Peptococcus* が関与している症例が多く、9 例 (64.3%) を占めた (表 4)。また 2 菌属による複合感染症例 8 例中 5 例 (52.5%) は *Veillonella* と *Peptococcus* の複合感染であった。

Streptococcus, *Veillonella* が関与している混合感染症例は全混合感染症例 68 症例中 33 症例 (48.5%) であった。*Streptococcus* と *Veillonella* の 2 菌属による混合感染症例は 11 症例であり、全症例 (100 症例) の 11%、2 菌属による混合感染症例 (26 症例) の 42.3% を占めた (表 5)。また *Streptococcus* と *Veillonella* が関与する 3 菌属以上の菌属による混合感染症例は 22 症例存在し、3 菌属以上の菌属による混合感染症例

Table 4. Pattern of anaerobic infection in odontogenic maxillary sinusitis

Organism	Number(%) of cases
<i>Peptococcus</i> + <i>Veillonella</i>	5 (35.7)
<i>Peptococcus</i> + <i>Eubacterium</i>	1 (7.1)
<i>Propionibacterium</i> + <i>Veillonella</i>	1 (7.1)
<i>Peptostreptococcus</i> + <i>Bifidobacterium</i>	1 (7.1)
<i>Propionibacterium</i>	1 (7.1)
<i>Veillonella</i>	1 (7.1)
<i>Eubacterium</i>	1 (7.1)
<i>Peptococcus</i>	1 (7.1)
<i>Bifidobacterium</i>	1 (7.1)
<i>Peptostreptococcus</i>	1 (7.1)

(42 症例)の 52.4%を占めた。これら 22 例の混合感染症例においては上記 2 菌属に加えるに *Staphylococcus* (12 症例), *Corynebacterium* (9 症例), *Branhamella* (9 症例) が関与するが多かった。

V. 抗生物質感受性試験

歯性上顎洞炎から分離・同定した 257 菌株のうち好気性菌 151 株, 嫌気性菌 103 株, 計 254 株について, 抗生物質 7 剤に対し感受性試験を行なった (表 6)。

好気性菌群は, CER に対し極めて感受性が高く 1 株 (*Streptococcus*) を除き全株が感受性であった。また, CLDM, TC, EM に対しても被験菌株の 91%以上が感受性であった。GM に対しては感受性菌株が最も少なく, 80.8%にすぎなかった。

検出率の高かった *Streptococcus*, *Staphylococcus* について感受性分析を行なった。 *Streptococcus* は CER に対し最も感受性であった。被験株 52 株中 51 株 (98.1%) が感受性であり, 次いで TC, EM に対し共に 49 株 (94.2%) が感受性であった。 *Staphylococcus* は CER, CLDM に対し 42 株中各々 42 株全株, 41 株が感受性を示した。

嫌気性菌群については好気性菌群と同様 CER に対して最も感受性が高く被験全株が感受性であった。ま

た GM を除く他の薬剤に対しても高い感受性を示し, CLDM, PCG, ABPC に対しては 96%以上の菌株が, EM, TC に対しては 92%以上の菌株が感受性を示した。GM に対しては好気性菌と同様最も感受性が低く 86.4%の菌株が感受性を示したにすぎなかった。

検出率の高かった *Veillonella* と *Peptococcus* について感受性分析を行なった。 *Veillonella* 49 株は全株共に CER, EM, に感受性を示し, CLDM に対しても 48 株が感受性を示した。 *Peptococcus* 21 株については CER に対して 21 株全株が, PCG, ABPC, CLDM に対しては 20 株 (95.2%) が感受性を示した。

VI. ラット上顎洞粘膜への ABPC, CER, CLDM の組織内移行濃度

先の実験において好気性菌群, 嫌気性菌群共に高い感受性を示した CER, CLDM, 及び嫌気性菌群が高い感受性を示した ABPC について, ウイスター系ラットの正常上顎洞粘膜への組織内移行濃度及び血中濃度を測定した。この際各々の実験において 50 匹のラットを使用した。また, 投与量はラット体重 1 kg あたり ABPC 20 mg, CER 20 mg, CLDM 18 mg とした。

ABPC の上顎洞粘膜への移行濃度は 30 分値が $4.93 \pm 0.82 \mu\text{g/g}$ (平均値 ± 標準偏差), 1 時間値が

Table 6. Susceptibility of 254 isolates from odontogenic maxillary sinusitis against 7 antibiotics

Organism	Number of strains tested	Number of strains susceptible against						
		PCG	ABPC	CER	TC	EM	CLDM	GM
Aerobe								
<i>Streptococcus</i>	52	40	42	51	49	49	41	41
<i>Staphylococcus</i>	42	35	36	42	37	37	41	36
<i>Branhamella</i>	22	20	20	22	21	21	22	19
<i>Corynebacterium</i>	19	18	18	19	19	17	19	14
<i>Lactobacillus</i>	7	7	7	7	6	5	7	6
<i>Bacillus</i>	5	5	5	5	3	5	5	3
<i>Micrococcus</i>	4	2	2	4	4	4	4	3
Total (%)	151	127 (84.1)	130 (86.1)	150 (99.3)	139 (92.1)	138 (91.4)	139 (92.1)	122 (80.8)
Anaerobe								
<i>Veillonella</i>	49	46	46	49	46	49	48	46
<i>Peptococcus</i>	21	20	20	21	19	28	20	18
<i>Peptostreptococcus</i>	10	10	10	10	9	9	10	7
<i>Eubacterium</i>	7	7	7	7	6	7	7	6
<i>Propionibacterium</i>	7	7	7	7	7	7	7	6
<i>Actinomyces</i>	3	3	3	3	2	1	3	2
<i>Bacteroides</i>	3	3	3	3	3	3	3	2
<i>Bifidobacterim</i>	3	3	3	3	3	2	3	2
Total (%)	103	99 (96.1)	99 (96.1)	103 (100.0)	95 (92.2)	96 (93.2)	101 (98.1)	89 (86.4)

5.35±0.73 μg/gであり、1時間で最高移行濃度に達し以後経時的に漸減した。また、血中濃度は、30分値で最高値(6.59±0.70 μg/ml)を示し、その後低下し5時間値では0 μg/mlであった(図1)。CERでは、洞粘膜への移行濃度は、30分値、1時間値共に約6.50 μg/g(30分値、6.50±1.21 μg/g; 1時間値、6.47±1.41 μg/g)であったが以後減少した。血中濃度はABPC同様30分で最高値(9.61±1.52 μg/ml)に達し、以後減少し5時間値は0 μg/mlであった(図2)。

CLDMでは洞粘膜への移行濃度は、30分値が6.49±0.62 μg/g、1時間値が6.52±0.93 μg/gでありほぼ等しい値を示した。血中濃度は粘膜同様30分値、1時間値はほぼ同値(30分値、7.11±0.93 μg/ml; 1時間値、7.31±0.47 μg/ml)を示し以後減少し、5時間値は0 μg/mlであった(図3)。尚、ABPC、CER、CLDM共に上顎洞粘膜への移行濃度、血中濃度いずれに関しても30分値、1時間値間には有意差は認められなかった。また、抗生物質の粘膜組織内移行濃度および血清濃度の最高値を相互に比較検討(分散分析)し

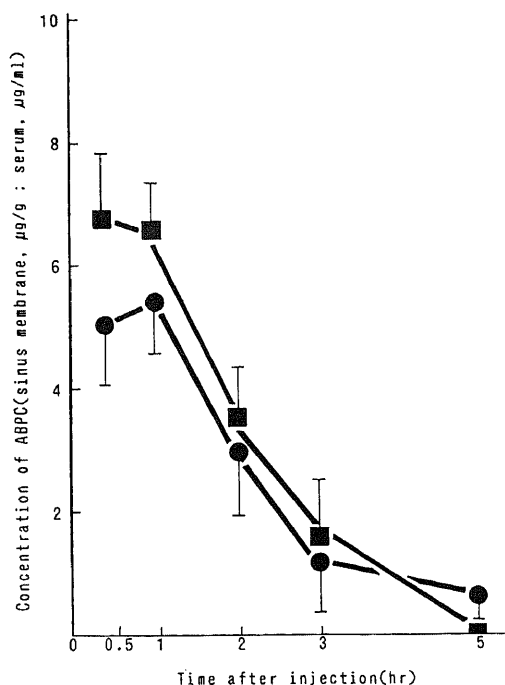


Fig. 1. Change of concentration of ABPC in serum and sinus membrane in rats. ABPC was injected intravenously in the amount of 20 mg/kg of body weight into each rat. Concentrations of the drug in serum (■) and sinus membrane (●) were measured by cup method. Each value represents the mean±S.D. (n=50).

た結果、いずれにおいてもABPCは他の2剤に比べ有意に低かった(p<0.01)。

VII. ヒト上顎洞粘膜へのABPC、CER、CLDMの組織内移行濃度

以上の成績より臨床上ヒトの上顎洞粘膜への抗生物質移行濃度を測定するにあたり、上顎洞粘膜を採取する時間を薬物投与後1時間と設定し、ABPC、CER、CLDMを成人の歯性上顎洞炎患者に投与し、炎症病態下における上顎洞粘膜への移行濃度を測定した。歯性上顎洞炎成人患者81名(ABPC、27名; CER、26名; CLDM、28名)を対象として、各固体あたり各々ABPC 1g、CER、1g、CLDM 900mgを点滴静脈内投与し点滴開始1時間後に洞粘膜への組織内移行濃度を測定した。

ABPC、CER、CLDMの洞粘膜組織内移行濃度はそ

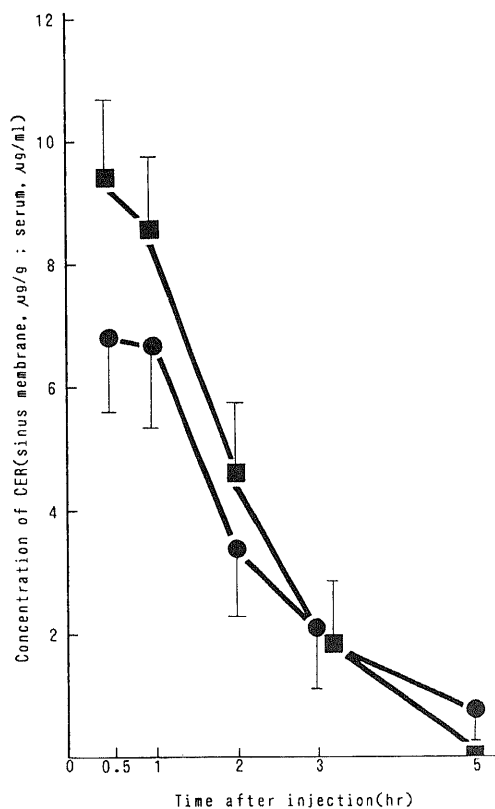


Fig. 2. Change of concentration of CER in serum and sinus membrane in rats. CER was injected intravenously in the amount of 20 mg/kg of body weight into each rat. Concentrations of the drug in serum (■) and sinus membrane (●) were measured by cup method. Each value represents the mean±S.D. (n=50).

れぞれ 3.66 ± 1.84 (0.80~7.40), 3.39 ± 1.78 (0.05~6.22), $3.22 \pm 1.55 \mu\text{g/g}$ (0.25~6.30 $\mu\text{g/g}$) であった。体重 1 kg あたりの抗生物質の投与量は先のラットにおける実験とほぼ同値になる量であったにもかかわらず、これらの値はラットにおける値より低

かった (Student's t-test, $p < 0.01$)。

いずれの抗生物質においても移行濃度範囲が大きかったため、それぞれの抗生物質について濃度別に解析した (表 7)。ABPC の場合 1.00 $\mu\text{g/g}$ 以上、3.00 $\mu\text{g/g}$ 未満および 3.00 $\mu\text{g/g}$ 以上、5.00 $\mu\text{g/g}$ 未満の濃度を示した症例は各々 9 例 (33.3%), 11 例 (40.7%) を占めた。CER に関しては 11 例 (42.3%) が 1 $\mu\text{g/g}$ 以上、3.00 $\mu\text{g/g}$ 未満の濃度であった。CLDM については 3.00 $\mu\text{g/g}$ 以上 5.00 $\mu\text{g/g}$ 未満の濃度を示した場合が最も多く 15 例 (53.6%) を占めた。また、被験者の体重と移行濃度の間の相関係数を求めた結果 ABPC, CER, CLDM における相関係数はそれぞれ、 -0.196 , -0.052 , -0.266 であり、いずれの抗生物質においても被験者の体重と移行濃度の間には特記すべき関係は認められなかった。

組織内濃度が、1 $\mu\text{g/g}$ 以下であった症例はいずれも、過去に感染を繰り返した症例であり洞粘膜の状態は線維性組織変化が強く、嚢胞様粘膜所見を呈していた。

考 察

歯性上顎洞炎は歯性病巣感染のなかでも日常臨床においてしばしば遭遇する代表的な疾患である。本疾患は齶蝕歯、慢性辺縁性歯周炎が原因で上顎洞底粘膜に膿瘍が形成され、洞内貯留内溶液は常に膿性になることから、その発症原因に関して細菌感染の役割は大きいと考えられる。従って本疾患の診断・治療には炎症上顎洞内に生棲する菌を検出することが最も肝要である。更に、起因菌の薬剤感受性を明らかにし、高い抗菌力を示す薬剤の炎症病態下における上顎洞粘膜への移行を明らかにすることは、本疾患の治療に際し極めて重要なことである。

現在、種々の感染症について嫌気性菌の検出および

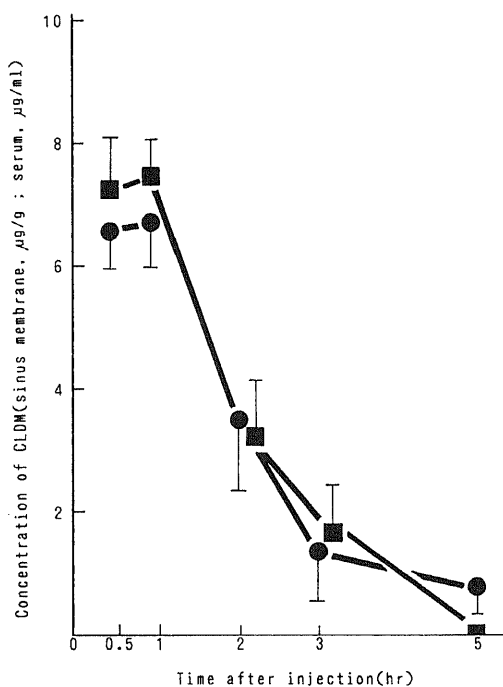


Fig. 3. Change of concentration of CLDM in serum and sinus membrane in rats. CLDM was injected intravenously in the amount of 18 mg/kg of body weight into each rat. Concentrations of the drug in serum (■) and sinus membrane (●) were measured by cup method. Each value represents the mean \pm S.D. (n=50).

Table 7. Sinus membrane concentrations of ABPC, CER, and CLDM at 1 hr after their intravenous injection into patient with odontogenic maxillary sinusitis

Antibiotic injected	Number (range of body weight, kg) of cases showing sinus membrane concentration ($\mu\text{g/g}$) of				
	< 1.00, > 0	< 3.00, \geq 1.00	< 5.00, \geq 3.00	< 7.00, \geq 5.00	< 8.00, \geq 7.00
ABPC	1 (66.0)	9 (50-68)	11 (50-72)	4 (40-62)	2 (54, 64)
CER	2 (43, 64)	11 (47-71)	6 (40-84)	7 (45-63)	0
CLDM	2 (70, 78)	8 (52-75)	15 (37-64)	3 (48-70)	0

The amount of each 1 g of ABPC and CER, or 900 mg of CLDM was intravenously injected into each patient with odontogenic maxillary sinusitis. At 1 hr after the injection the sinus membrane was obtained and the concentration of the drug was measured by cup method.

分離がなされているが、疾患によりあるいは報告者により菌の分離率・検出率はさまざまである^{43)~46)}。玉井⁴⁷⁾は1,077例の顎顔面口腔疾患を有する患者から嫌気性菌の分離を試み、特に、膿汁や分泌物、粘膜などからの分離率が高く、嫌気性菌が何らかの形で関与している割合は44%であったと報告している。Thadepalli⁴⁸⁾は、十二指腸、空腸、回腸の膿瘍85例から好気性菌を30.6%、嫌気性菌を3.5%の割合で分離している。Martin⁴⁹⁾は各種感染症27,588症例から13,518例(49%)に嫌気性菌の検出を認め、特に創感染、腹部膿瘍からの分離頻度が高いと報告した。

著者は、本研究で歯性上顎洞炎の起因菌を明らかにするため、まず、上顎洞内貯留膿汁血からの菌分離法について、増菌培養期間、使用培地に関して検討した。直接塗抹については予備実験で菌分離率が極めて悪かったため本研究では用いなかった。

各症例より採取した検体(24症例・24洞)の2, 5, 7, 10, 14日間増菌培養液について種々の培地(TF, GAM, TGC, BHI培地)で検討した結果、全増菌培養液についての成績では、TF培地において全症例に菌の検出を認め分離率も82%と最も高かった。GAM培地でも24症例すべてに菌の検出を認めたが菌分離率は64%と低かった。これらを増菌培養期間の点から見るとTF培地では5日目より2日目での分離率が高く、GAM培地では、2日目、5日目、7日目にはほぼ同数が分離された。以上の成績より著者は、TF培地を増菌・菌分離用培地に用い増菌培養期間を2日間として、以降の実験をすすめることにした。また、これは、臨床応用する際にはできるだけ短期間で起因菌を決定することが急性炎症疾患を治癒させるため望ましいことも十分考慮に入れての決定である。

本研究では歯性上顎洞炎患者100名(100洞)を対象として菌分離を試みた。96症例から菌分離を認め、嫌気性菌の単独感染症例は14症例(14%)、好気性菌との混合感染症例は68症例(68%)であり、嫌気性菌が関与する症例は82症例(82%)と高い検出率であった。この値は、Tamai⁵⁰⁾、Frederick⁵¹⁾、Karma⁵²⁾が報告した分離率(53.6%、51.8%、61%)に比べはるかに高い値であった。また、鼻・副鼻腔炎における嫌気性菌分離率(13.2~42%)^{53)~58)}に比べても高い値であった。100症例からの分離総菌数は257株であり嫌気性菌が105株、好気性菌は152株であった。嫌気性菌については *Veillonella* (19.5%)、*Peptococcus* (8.2%)、*Peptostreptococcus* (4.3%) が多く分離された。歯性上顎洞炎に関する従来の研究⁵⁹⁾⁶⁰⁾においてもこれら3菌属は優位な菌属であり、これらの菌属が嫌気性菌としては歯性上顎洞炎の主起因菌と考えられ

る。好気性菌については従来の研究⁶¹⁾⁶²⁾同様、*Streptococcus* (20.6%)、*Staphylococcus* (16.3%) が多かった。また、上述の5菌属は、鼻・副鼻腔炎および固有鼻腔炎においても優位菌属であることから歯性上顎洞炎固有の菌属は存在しないものと推測された。

検出された菌株がいかなる病原性をもち、また、どのような炎症状態を引き起こすのかを追究することは、歯性上顎洞炎の発症機作の解明のためには重要である。著者ら⁶³⁾は検出菌による病原性について、歯性上顎洞炎患者の膿汁血より分離した *Staphylococcus epidermidis* と *Peptostreptococcus intermedius* についてこれらの菌液を家兎腹部に注射することにより病原性を検討した。注射部位に出血壊死、発赤、腫脹、硬結、潰瘍を認め、これらの菌が病原性を有していることが示唆された。

分離・同定された菌属を臨床症状と関連し検討したが、菌属による特異的な症状は確認されなかった。また、急性期・慢性期における検出菌属の変動については、慢性期において嫌気性菌は主要な起因菌であり、自覚症状の発現から来院までの期間が長期になればなるほど洞内の嫌気度が高まり、嫌気性菌の検出率は高くなるものと考えられる。事実、Lundberg⁶⁴⁾は歯性上顎洞炎30症例を検討し、嫌気性菌である *Peptostreptococcus*、*Bacteroides*、*Fusobacterium* を慢性期において急性期より多く分離し、洞内では嫌気性菌の増菌現象が起きたと報告した。この点に関し著者は、少数の急性期、慢性期症例について検討したが、検出菌属について明らかな相異は認めることはできなかった。今後、更に検討を要する問題である。

細菌感染症の治療に最も重要なことは起炎菌が感受性を示す抗生物質を使用することである。それ故、著者は歯性上顎洞炎の治療に有効な抗生物質を明らかにするため、歯性上顎洞炎より分離した嫌気性菌103株、好気性菌151株について7剤(PCG, ABPC, CER, TC, EM, CLDM, GM)に対し感受性試験を施行した。好気性菌群では1株を除き全株がCERに対し感受性を示し、90%以上の菌株がCLDM, TC, EMに感受性を示した。嫌気性菌群では全株がCERに対し感受性を示し、95%以上の菌株がCLDM, ABPC, PCGに感受性であった。これらの成績から歯性上顎洞炎の治療には、CER, CLDMが最も有効であることが分かった。また、この成績は歯性上顎洞炎分離株に関する他の研究者の成績⁶⁵⁾、および鼻性上顎洞炎分離株における成績⁶⁶⁾と類似していた。

次いで、ABPC, CER, CLDMの上顎洞粘膜への組織内移行濃度をラットを用いて検討した。静脈注射後、30分、1、2、3、5時間と経時的にラットの上顎洞

粘膜および血清を採取し、投与抗生物質の濃度を測定した結果、最高組織内移行濃度は ABPC, CLDM では 1 時間値, CER は 30 分値であった。一方、血清中の最高移行濃度は、ABPC, CER が 30 分値, CLDM は 1 時間値であった。しかし、いずれの抗生物質においても 30 分値, 1 時間値には有意差がなくほぼ 30 分から 1 時間で最高値に達するものと考えられた。各抗生物質の最高組織内移行濃度を比較すると、ABPC の濃度が他の 2 剤より低かった ($p < 0.01$)。ABPC の組織内移行濃度が CER, CLDM より低値であることについては、ラット大腿骨を用いた実験⁶⁷⁾、あるいは、犬の皮膚組織を用いた実験⁶⁸⁾においても報告されている。

更に、ABPC, CER, CLDM を炎症病態下にある成人歯性上顎洞炎患者に投与して、洞粘膜への組織内移行濃度を検討した。この際、体重 1 kg あたりの投与量がラットにおける実験とほぼ等しくなるよう、各個体の ABPC, CER, CLDM の投与量を前 2 者については 1 g, CLDM については 900 mg とした。洞粘膜の移行濃度は、ラットでの基礎実験の成績および、臨床上、上顎洞粘膜を採取するために要する時間を考慮し、抗生物質投与 1 時間後に測定した。また炎症像が明らかな洞粘膜を採取するよう慎重を期した。ABPC, CER, CLDM 各薬剤の移行濃度はそれぞれ、 3.36 ± 1.84 , 3.39 ± 1.78 , $3.22 \pm 1.55 \mu\text{g/g}$ であり、ラットの基礎実験の成績とは異なり、3 剤の間には濃度差は認められなかった。また、各抗生物質の移行濃度は、ラットにおける最高移行濃度より低かった ($p < 0.01$)。本実験における抗生物質の投与量は、個体の体重が 50 kg の時ラットへの投与量と等しい値となる量であったが、ABPC, CER, CLDM 投与群の実際の平均体重は各々 56.2, 58.5, 60.4 kg であった。ラットとヒトとの上顎洞粘膜における組織内移行濃度の同レベルでの比較は困難であるが、以上を考慮すれば本研究で対象とした歯性上顎洞炎患者では、正常ラットに比べ洞粘膜組織への移行濃度が低かったと考えても良いと思われる。抗生物質の生体内における各臓器への有効な取り込みに関しては、組織間液への移行性および、各臓器との親和性が主な因子と考えられている^{69)~71)}。組織間液への移行性は、その抗生物質の血漿蛋白との結合率により異なり、結合率の高いものは低いものに較べて移行性が悪いとされている^{72)~77)}。炎症組織への移行濃度を左右する因子に関しては、単に、血漿蛋白結合率だけでは組織間液への移行性は決定されず、血管の透過性が問題となる^{78)~81)}。血漿成分の血管からの漏出が著明である炎症初期には蛋白と結合状態にある薬剤も組織内に移行することにより移行濃度は高まるが、結合組織の増殖による線維性変化の強い慢性炎症病巣では逆

に移行濃度は低下するといわれている^{82)~85)}。炎症組織内移行濃度に関しては、更に、濃度の持続時間が長く、また、炎症産物による不活化も起こるとされている^{86)~88)}。本研究で対象とした歯性上顎洞炎患者は、そのほとんどが慢性炎症を繰り返し、粘膜の肥厚した線維性変化の強い症例であったため移行濃度は低かったと考えられる。

しかしながら、先に述べた移行濃度は起因菌に対しては有効な濃度であることから、これら 3 剤は歯性上顎洞炎治療に最も有効な薬剤であると考えられた。

本研究の途次、著者は歯性上顎洞炎患者にこれら 3 剤を治療に用い良好な成績を得た。

結 論

歯性上顎洞炎患者の感染上顎洞内の細菌叢について起因菌の観点からの嫌気性菌を中心に検討した。また分離株に対し特に有効であった抗生物質についてウイスター系ラットの正常上顎洞粘膜への移行濃度、および成人歯性上顎洞炎患者における組織内移行濃度を測定し以下の結果を得た。

1. 歯性上顎洞炎患者 24 症例 (24 洞) の洞内貯留膿汁血を用いて各種増菌・菌分離用培地、および増菌培養時間を検討した結果、玉井・福田 (TF) 培地を用い増菌培養期間を 2 日間とした時最も多数の菌株 (39 株) が分離された。

2. 歯性上顎洞炎患者 100 症例 (100 洞) について TF 培地を用い、増菌培養時間を 2 日間として洞内貯留膿汁血を検索した結果、無菌症例 4 例、好気性菌単独感染症例 14 症例、嫌気性菌単独感染症例 14 症例、好気性菌と嫌気性菌との混合感染症例 68 例であり、全症例の 82% に嫌気性菌が関与していることが分かった。

3. 歯性上顎洞炎患者 100 症例より分離同定した菌株は、好気性菌 152 株、嫌気性菌 105 株、総計 257 株で、嫌気性菌の分離率は 40.9% であった。分離率の高かった菌属は好気性菌群では、*Streptococcus* (53 株, 20.6%), *Staphylococcus* (42 株, 16.3%), 嫌気性菌では *Veillonella* (50 株, 19.5%), *Peptococcus* (21 株, 8.2%) で、これらが本疾患における主因菌であるとする結果が得られた。

4. 複合感染症例は 68 症例みられたが、*Streptococcus* (好気性菌)、*Veillonella* (嫌気性菌) が関与する場合が最も多く 33 例 (33%) を占めた。

5. 分離・同定した 254 菌株 (好気性菌 151 株、嫌気性菌 103 株) の抗生物質感受性試験 (7 剤) の結果、好気性菌株の 90% 以上が CER, CLDM, TC, EM に対し感受性を示し、嫌気性菌株の 95% 以上が CER,

CLDM, PCG, ABPC に対し感受性を示した。

6. ラット上顎洞粘膜における ABPC, CER, CLDM の経時的移行濃度の最高値はそれぞれ $5.35 \pm 0.73 \mu\text{g/g}$ (1 時間値), $6.50 \pm 1.21 \mu\text{g/g}$ (30 分値), $6.52 \pm 0.93 \mu\text{g/g}$ (1 時間値) であり, 各抗生物質投与 30 分から 1 時間後に最高値に達することが分かった。

7. ラット血清中の ABPC, CER, CLDM の移行濃度の最高値はそれぞれ $6.59 \pm 0.70 \mu\text{g/ml}$ (30 分値), $9.61 \pm 1.52 \mu\text{g/ml}$ (30 分値), $7.31 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ (1 時間値) であり, 血清中においても洞粘膜と同様抗生物質投与後 30 分から 1 時間後に最高値に達することが分かった。

8. 成人歯性上顎洞炎患者に ABPC, CER, CLDM を投与した場合, 投与 1 時間後の上顎洞粘膜への移行濃度は, それぞれ $3.66 \pm 1.84 \mu\text{g/g}$, $3.39 \pm 1.78 \mu\text{g/g}$, $3.22 \pm 1.55 \mu\text{g/g}$ であった。

9. ABPC, CER, CLDM に対し歯性上顎洞炎分離株は感受性であり, またこれらの抗生物質は上顎洞粘膜への移行濃度が優れていることから臨床, 歯性上顎洞炎患者に有効な薬物であると結論した。

謝 辞

稿を終るに臨み, 大学院医学研究科課程において始終懇意なる御指導と御校閲を賜った恩師, 故玉井健三教授に深謝致します。また, 御助言御校閲を戴きました本学微生物学講座, 中村信一教授, さらに御援助を戴きました本学耳鼻咽喉科学講座, 梅田良三教授ならびに教室員各位, 本学歯科口腔外科学教室員諸兄に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨の一部は昭和 60 年第 38 回日本口腔科学会総会 (東京), 昭和 60 年第 15 回嫌気性菌感染症研究 (東京), 昭和 61 年第 28 回日本口腔外科学会地方会 (富山), 昭和 62 年第 41 回日本口腔科学会総会 (東京) において発表した。

文 献

- 1) Gorlin, R. J. & Goldman, H. M.: Thoma's Oral Pathology, 6th ed., p335-358, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1970.
- 2) Shafer, W. G.: A Text of Oral Pathology, 4th ed., p511-525, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
- 3) Archer, W. H.: Oral and Maxillofacial Surgery, 5th ed., p438-446, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
- 4) Haul, K., Meyer, W. & Schuchardt, K.: Die Zahn-Mund-und Kieferheilkunde, 2 Teil., p1004-1008, Verlag von Urban & Schwarzenberg., Munchen, 1957.
- 5) Thoma, K. H.: Oral Surgery, 4th ed., p640-666, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1963.
- 6) Laskin, D. M.: Oral and Maxillofacial Surgery, 1st ed., p33-34, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1984.
- 7) Kruger, G. O.: Text Book of Oral and Maxillofacial Surgery, 6th ed., p281-295, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1984.
- 8) Stafne, E. C. & Gilbilsco, J. A.: Oral Roentgenographic Diagnosis, 4th ed., p100-113, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
- 9) Brook, I.: Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. J. A. M. A., 28, 967-969 (1981).
- 10) Palua, T., Gronroos, J. A. & Polua, A.: Bacteriology and pathology of chronic maxillary sinusitis. Acta Otolaryng., 54, 150-175 (1961).
- 11) Revonta, M. & Suonpaa, J.: Diagnosis of subacute maxillary sinusitis in children. J. Laryngol. Otolaryng., 95, 133-140 (1981).
- 12) Bridger, R. C.: Sinusitis: an improved regime of investigation for the clinical laboratory. J. Clin. Pathol., 33, 276-281 (1980).
- 13) Nastro, L. J. & Finegold, S. M.: Endocarditis due to anaerobic gram-negative bacilli. Am. J. Med., 54, 482-496 (1973).
- 14) England, D. M. & Rosenblatt, J. E.: Anaerobes in human biliary tracts. J. Clin. Microbiol., 6, 494-498 (1973).
- 15) Nobles, E. R.: *Bacteroides* infections. Ann. Surg., 177, 601-606 (1973).
- 16) Altemeier, W. A., Culbertson, W. R., Fullen, W. D. & Shook, C. D.: Intra-abdominal abscesses. Am. J. Surg., 125, 70-79 (1973).
- 17) Polk, Jr. H. C., & Lopez, M. J. F.: Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. Surg., 66, 97-103 (1969).
- 18) Moore, W. E. C., Cato, E. P. & Holdeman, L. V.: Anaerobic bacteria of the gastrointestinal flora and their occurrence in clinical infections. Anaerobic Bacteria., 32, 641-649 (1974).
- 19) Shira, R. B.: Bacteriology and treatment of dental infections Oral Surg., 50, 103-109 (1980).
- 20) Thadepalli, H., Lou, S. M. A., Bach, V. T., Matsui, T. K. & Mandal, A. K.: Microflora of the human small intestine. Am. J. Surg., 138, 845-850 (1979).
- 21) Felner, J. M. & Dowell, V. R.: *Bacteroides*

- Bacteremia. *Am. J. Surg.*, **50**, 787-796 (1971).
- 22) **Collee, J. G. Watt, B., Brown R. & Johnstone, S.**: The recovery of anaerobic bacteria from swabs. *J. Hyg. Camb.*, **72**, 339-347 (1974).
- 23) **Aranki, A. & Freter, R.**: Use of anaerobic glove boxes for the cultivation of strictly anaerobic bacteria. *Am. J. Clin. Nutri.*, **25**, 1329-1334 (1972).
- 24) **Rosenblatt, J. E., Fallon, A. & Finegold, S. M.**: Comparison of methods for isolation of anaerobic bacteria from clinical specimens *Appl. Microbiol.*, **25**, 77-85 (1973).
- 25) **Holdeman, L. V. & Moore, W. E. C.**: Roll-tube techniques for anaerobic bacteria. *Am. J. Clin. Nutri.*, **25**, 1314-1317 (1972).
- 26) **Cox, M. E. Mangels, J. I.**: Improved chamber for the isolation of anaerobic microorganisms. *J. Clin. Microbiol.*, **4**, 40-45 (1976).
- 27) **Bowman, P. I. & Ahearn, D. G.**: Evaluation of commercial systems for the identification of clinical yeast isolates. *J. Clin. Microbiol.*, **4**, 49-53 (1976).
- 28) **Seto, B. G., Lynch, S. R. & Moy P. K.**: Chronic osteomyelitis of mandible caused by penicillin-resistant *Bacteroides ruminicola*. *Oral Surg.*, **61**, 29-31 (1986).
- 29) **Papageorge, M. B. Doku, H. C.**: Postoperative infection following suprahyoid myotomy performed in conjunction with sagittal osteotomy of the mandible. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, **45**, 460-462 (1987).
- 30) **Jacobson, J. J. & Matthews, L. S.**: Bacteria isolation from late prosthetic joint infection: dental treatment and chemoprophylaxis. *Oral Surg.*, **63**, 122-126 (1987).
- 31) **Nitzan, D. W., Tal, O., Sela, M. N. & Shteyer, A.**: Pericoronitis: a reappraisal of its clinical and microbiologic aspects. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **43**, 510-516 (1987).
- 32) **Kaunangara, D. W., Thadepalli, H. & Maquirter, J. L.**: Bacteriology and treatment of dental infection. *Oral Surg.*, **50**, 103-109 (1980).
- 33) 吉本遊久人: 口腔内嫌気性菌の研究—感染根管の臨床細菌学的検討—, 十全医会誌, **96**, 129-141 (1987).
- 34) **Kantz, W. E. & Henry, C. A.**: Isolation and classification of anaerobic bacteria from intact pulp chambers of non-vital teeth in man. *Arch. Oral Biol.*, **19**, 91-96 (1974).
- 35) **Note, W. A.**: *Oral Microbiology*, 2nd ed., p185-211, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1951.
- 36) **Aderhold, L.**: The bacteriology of dentogenous pyogenic infection. *Oral Surg.*, **52**, p387-394 (1981).
- 37) 玉井健三, 福田順子, 中尾治郎, 竹松啓一, 真館修一郎, 宮本博一, 中川清昌, 吉本遊久人, 渡部好造, 坂下英明, 加藤弘直, 西脇博幸: 口腔内嫌気性菌の分離用 TF 培地について II TF 培地の応用: 口腔内感染症の疾患別偏性嫌気性菌の分離. メディアサークル, **26**, 557-563 (1981).
- 38) **Cowan, S. T. & Steel, K. J.**: *Manual for the Identification of Medical Bacteria*. 2nd ed., p40-83, Cambridge Univ. Press., London, 1975.
- 39) **Krieg, N. R. & Hole, J. G.**: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Vol. 1* 1st ed., p1-680, Williams & Wilkins., London, 1984.
- 40) **Heatley, N. G.**: A method for the assay of penicillin. *Biochem. J.*, **38**, 61-65 (1944).
- 41) **Knudsen, L. F. & Randall, W. A.**: Penicillin assay and its control chart analysis. *J. Bacteriol.*, **50**, 187-200 (1945).
- 42) **Foster, J. W. & Woorduff, H. B.**: Microbiological aspects of penicillin. *J. Bacteriol.*, **47**, 43-58 (1944).
- 43) **Mergenhagen, S. E., Hampp, E. D. & Scherp, H. W.**: Preparation and biological activities of endotoxins from oral bacteria. *J. Infect. Disease.*, **108**, 304-310 (1961).
- 44) **Pearson, T. A., Braine, H. G. & Rathbun, H. K.**: *Corynebacterium* sepsis in oncology patients. *J. A. M. A.*, **238**, 1737-1740 (1977).
- 45) **Winkler, K. C. & Van Amerogen, J.**: Bacteriologic results from 4000 root canals. *Oral Surg.*, **12**, 857-875 (1959).
- 46) **Klastersky J., Coppens, L. & Mombelli, G.**: Anaerobic infection in cancer patient; comparative evaluation of clindamycin and cefoxitin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**, 336-371 (1979).
- 47) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌感染症. 嫌気性菌感染症研究誌, **15**, 247-254 (1985).
- 48) **Thadepalli, H., Gorbach, S. L. & Keith, L.**: Anaerobic infection of the female genital tract: Bacteriologic and therapeutic aspects. *Am. J. Obst. Gynecol.*, **117**, 1034-1040 (1973).
- 49) **Martin, W. J.**: Isolation and identification of anaerobic bacteria in the clinical laboratory.

- Mayo. Clin. Proc., 49, 300-308 (1974).
- 50) Tamai, K., Fukuda, J., Nakao, J., Nakagawa, K., Watanabe, K., Sakasita, H., Yoshimoto, Y. & Nakashin, T.: Anaerobic bacteria in suppurative infections of oral cavity. Proc. China-Japan Int. Cong. Microbiol., 86-87 (1984).
- 51) Frederick, J. Braude, A. I.: Anaerobic infection of the paranasal sinusitis. New England J. Medicine., 290, 135-137 (1974).
- 52) Karma, P., Jokipii, L., Sipila, P., Luotonen, J. & Jokipii, A. M. M.: Bacteria in chronic maxillary sinusitis. Arch Otolaryngol., 105, 386-390 (1979).
- 53) Brook, I. Bethesda.: Aerobic and anaerobic bacterial flora of normal maxillary sinusitis. Raryngoscope, 91, 372-376 (1981).
- 54) Urdal, K. & Berdal, P.: The microbial flora in 81 cases of maxillary sinusitis. Acta Otolaryngol., 37, 20-25 (1949).
- 55) Savolainen, S., Ylikoski, J. & Somer, H. J.: Predictive value of nasal bacterial culture for etiological agents in acute maxillary sinusitis. Rhinology, 25, 49-55 (1987).
- 56) Almadori, G., Bastianini, L., Bistoni, F., Maurizi, M., Ottaviani, F., Paludetti, G. & Scuteri, F.: Microbial flora of nose and paranasal sinuses in chronic maxillary sinusitis. Rhinology, 24, 257-264 (1986).
- 57) Broson, J. E., Axelsson A. & Holm, S. E.: Serological studies in acute maxillary sinusitis. Acta Otolaryngol., 82, 415-419 (1976).
- 58) 中川惣一: 慢性副鼻腔炎の偏性嫌気性菌に関する研究。第二編, 日耳鼻, 61, 1345-1390 (1985).
- 59) 馬場駿吉: 慢性副鼻腔炎における嫌気性菌に関する臨床的ならびに実験的研究。名古屋市大医会誌, 20, 800-852 (1970).
- 60) Cauwenberge, P. V., Verschraegen, G. & Van renterghem, L.: Bacteriological findings in sinusitis (1963-1975). Scand. J. Infect. Dis. Suppl., 9, 72-77 (1976).
- 61) 堀川利彦: 鼻・副鼻腔の嫌気性菌。日耳鼻, 72, 1198-1221 (1969).
- 62) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌の研究。口科誌, 27, 393-415 (1979).
- 63) 室木俊美, 渡部好造, 玉井健三: 歯性上顎洞炎より分離した *Peptostreptococcus indermedius* の病原性。口科誌, 34, 321-327 (1985).
- 64) Lundberg, C., Carefelt, C., Engquist, S. & Nord, C. E.: Anaerobic bacteria in maxillary sinusitis. Scand. J. Infect. Dis. Suppl., 19, 74-76 (1979).
- 65) Paeva, T., Gronroos, J. A. & Palva, A.: Bacteriology and pathology of chronic maxillary sinusitis. Acta. Otolaryngol., 54, 159-175 (1961).
- 66) Cohen, P. L. Romansky, M. J. & Johson, A. C.: Laboratory and clinical evaluation of cephaloridine in 78 patients. Antimicrob. Agents & Chemother., 8, 894-900 (1966).
- 67) Papadopulos, J. S., Karageorgion, Ch., Papadatos, J., Papavassiliou, St. & Varonos, D. D.: Concentration of antibacterial agents in rat bone. Arch.Orthop. Traumat. Surg., 99, 105-108 (1981).
- 68) Chisholm, G. O., Waterworth, P. M., Calnan, J. S. & Garrod, L. P.: Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. Br. Med. J., 10, 569-573 (1973).
- 69) Norrby, S. R., Biörnégård, B., Ferber, F. & Jones, K. H.: Pharmacokinetic of imipenem in healthy volunteers. J. Antimicrob. Chemother., Suppl., 12, 109-124 (1983).
- 70) Meyers, B. R., Hirschman, S. Z., Strougo, L. Srulevitch, E.: Comparative study of piperacillin, ticarcillin, and carbenicillin pharmacokinetics. Antimicrob. Agents & Chemother., 17, 608-611 (1980).
- 71) Edberg, S. C. & Berger, S. A.: Antibiotics and Infection, 1st ed., p1-15, Churchill Livingstone., New York, 1983.
- 72) Raeburn, J. A.: A method for studying antibiotic concentration in inflammatory exudate. J. Clin. Pathol., 24, 633-635 (1971).
- 73) Simon, C., Malerczyk, V. & Klaus, M.: Absorption of bacampibillin and ampicillin penetration into body fluids (skin blister fluid, saliva, tears) in healthy volunteers. Scand. J. Infect. Dis. Suppl., 14, 228-232 (1978).
- 74) Schreiner, A., Hellum, K. B., Digranes, A. & Bergman, I.: Transfer of penicillin G and ampicillin into human skin blister induced by suction. Scand. J. Infect. Dis. Suppl., 14, 233-237 (1987).
- 75) Craig, W. A. & Suh B.: Theory and practical

- impact of binding of antimicrobials to serum proteins and tissue. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, **14**, 92-99 (1978).
- 76) **Craig, W. A. & Kunin, C. M.** : Significant of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. *Annu. Med.*, **17**, 287-300 (1976).
- 77) **Kunin, C. M.** : Clinical pharmacology of the new penicillins. The importance of serum protein binding in determining antimicrobial activity and concentration in serum. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **7**, 166-179 (1966).
- 78) **Tan, J. S. Trott, A., Phair, J. P. & Watanakunakprn, C.** : A method for measurement of antibiotics in human interstitial fluid. *J. Infect. Dis.*, **126**, 492-497 (1972).
- 79) **Holm, S. E.** : Experimental methods for studies on transportation of antibiotics to extravasal compartments. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, **13**, 47-51 (1978).
- 80) **Plomp, T. A., Schalkauser, K. M. & Maes, R. A. A.** : The concentration of thiamphenicol in severely disease human kidneys. *Infection.*, **6**, 171-174 (1978).
- 81) **Kunin, C. M.** : Blood level measurements and antimicrobial agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 251-256 (1974).
- 82) **Joos, R. W. & Hall, W. H.** : Determinant of binding constants of serum albumin for penicillin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **166**, 113-118 (1969).
- 83) **Burke, J. F.** : The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions *Surgery.*, **50**, 161-168 (1961).
- 84) **中村正利** : 口腔領域における抗生物質の組織移行に関する研究. *十全医会誌*, **89**, 302-323 (1980).
- 85) **加藤弘直, 真館修一郎, 玉井健三** : Caphamycin 系新抗生物質 cefmetazole の口腔領域における基礎実験. *口科誌*, **31**, 216-226 (1982).
- 86) **Meyer, M. C. & Guttman, D. E.** : The binding of drugs by plasma proteins. *J. Pharmacol. Sci.*, **57**, 895-918 (1968).
- 87) **Rolinson, G. N. & Sutherland, R.** : The binding of antibiotics to serum proteins. *Grit, J. Pharmacol.*, **25**, 638-650 (1965).
- 88) **Lorian, V.** : *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2nd ed., p381-466, Williams & Wilkins., Baltimore, 1986.

Studies on Bacteria and on Pharmacological Movement of Antibiotics to Sinus Membrane in Odontogenic Maxillary Sinusitis Toshimi Muroki, Department of Dento-Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. Juzen Med. Soc.*, **97**, 134—148 (1988)

Key words : odontogenic maxillary sinusitis, antibiotic susceptibility, antibiotic concentration

Abstract

This study was performed to analyse the causative bacteria and pharmacological movement of antibiotics to sinus membrane in odontogenic maxillary sinusitis. On the basis of the results of experiment on the method for the isolation of bacteria from purulent matter in the sinus, the isolation of bacteria was performed, by the method using 2 day-enrichment culture of sample in Tamai-Fukada (TF) medium, on one sinus each of 100 patients with odontogenic maxillary sinusitis. Anaerobes were isolated from 82 (82%) cases (anaerobic infection, 14 cases; mixed infection with anaerobes and aerobes, 68 (cases). The number of aerobic infection cases was 14 and in 4 cases no bacteria were found. A total of 257 isolates were obtained; the numbers of aerobes and anaerobes were 152 (59.1%) and 105 (40.9%), respectively. Bacterial genera isolated with high frequency were *Streptococcus* (53 strains) and *Staphylococcus* (42 strains) in the aerobes, and *Veillonella* (50 strains) and *Peptococcus* (21 strains) in anaerobes; the number of strains of

these four genera accounted for more than 60% of the strains isolated. A total of 254 strains, 151 aerobes and 103 anaerobes, were tested, by the three concentration-disc method, for susceptibility to 7 antibiotics, penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), cephaloridine (CER), tetracycline (TC), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM) and gentamicin (GM). In aerobes, all strains except one were susceptible to CER, and more than 90% of the strains were susceptible to CLDM, TC and EM. In anaerobes, all strains were susceptible to CER, and more than 95% of the strains were susceptible to CLDM, ABPC and PCG. Pharmacological movement of ABPC, CER and CLDM to sinus membrane was investigated in rats, by measuring the concentration of drug by cup method periodically after intravenous injection of each drug in the amount of 20 mg of ABPC and CER, and 18 mg of CLDM, per 1 kg of rat body weight. Concentrations of all drugs reached the maximum, in both sinus membrane and serum, from 30 min to 1 hr after the injection; the maximum concentrations of ABPC, CER and CLDM were 5.35 ± 0.73 (1 hr), 6.50 ± 1.21 (30 min), and 6.52 ± 0.93 $\mu\text{g/g}$ (1 hr), respectively, in sinus membrane, and 6.59 ± 0.70 (30 min), 9.61 ± 1.52 (30 min) and 7.31 ± 0.47 $\mu\text{g/ml}$ (1 hr), respectively, in serum. Movement of these antibiotics to infectious maxillary sinus membrane was investigated by measuring the concentration of the drug at 1 hr after drip intravenous injection of each antibiotic in the amount of one gram of ABPC and CER, and 900 mg of CLDM per each patient with odontogenic maxillary sinusitis. Concentrations of ABPC, CER and CLDM in the sinus membrane were 3.66 ± 1.84 , 3.39 ± 1.78 and 3.22 ± 1.55 $\mu\text{g/g}$, respectively, being lower than those in rats but effective to causative bacteria. These findings suggest that ABPC, CER and CLDM would be clinically effective in the treatment of odontogenic maxillary sinusitis.