

下顎埋伏智歯抜歯手術における 術後感染予防抗菌薬に関する後方視的検討

村上 馨・山村 浩史・峯村 周・砂川 雄貴
高山 智宏・木村 康・吉川 秀明・横江 秀隆

防衛医科大学校病院歯科口腔外科*

受付日：2018年9月10日 受理日：2018年12月25日

下顎埋伏智歯抜歯手術は歯科口腔外科領域で頻度が高い手術である。その一方で、本邦では下顎埋伏智歯抜歯手術における予防抗菌薬投与期間について検討された報告は、きわめて少ない。そのため、当科での下顎埋伏智歯抜歯手術について、主に予防抗菌薬投与期間が手術部位感染 (SSI) に与える影響を後方視的に評価した。対象症例は 364 例であり、アモキシシリン (AMPC) が 358 例、アジスロマイシン (AZM) が 6 例であった。SSI 発症率に関しては全体として 2.7% (10/364) であり、予防抗菌薬投与方法別の SSI 発症率は AMPC 250 mg 術前単回投与群 9.5% (4/42) に対して、AMPC 750 mg 術後 1 日投与群 2.0% (6/305) と有意差を認めた ($p=0.023$)。AMPC 1,000 mg 術後 1 日投与群 (0/1) と AMPC 750 mg 術後 2 日投与群 (0/10) および AZM 2 g 術前投与群 (0/6) では、SSI は認めなかった。年齢、性別、下顎埋伏智歯の埋伏位置および骨削除の有無において、SSI を認めた群と SSI を認めなかった群間で有意差は認められなかった。下顎埋伏智歯抜歯手術における予防抗菌薬として、AMPC 術後 24 時間投与の妥当性が示唆された。

Key words: antimicrobial prophylaxis, mandibular third molar, surgical removal

はじめに

下顎埋伏智歯抜歯手術は歯科口腔外科領域で頻度が高い手術であるが、術後感染症が重篤化した場合は、深頸部感染症を引き起こし生命に危険を及ぼすことがある¹⁾。そのため、下顎埋伏智歯抜歯手術における術後感染症予防は重要である。一方で、予防抗菌薬の乱用や長期投与が薬剤耐性菌の出現につながっている重大な問題があるため²⁾、抗菌薬適正使用の重要性が高まり、2016年に日本化学療法学会と日本外科感染症学会から下顎埋伏智歯抜歯手術に対する勧告も含めた「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」³⁾(以下、ガイドライン)が出された。ガイドラインでは、下顎埋伏智歯抜歯手術においてアモキシシリン (AMPC) を中心と

した予防抗菌薬を推奨している。しかし投与期間は単回から術後 48 時間まで幅をもたせたものとなっており、同手術における予防抗菌薬投与期間について検討された本邦の報告は、きわめて少ない。本稿では下顎埋伏智歯抜歯手術における予防抗菌薬投与期間と手術部位感染 (surgical site infection : SSI) を主要評価項目として、後方視的に検討を行った。

1. 対象と方法

1. 対象

2016年4月から2017年10月の間に、防衛医科大学校病院歯科口腔外科(以下、当科)外来にて局所麻酔下で下顎埋伏智歯抜歯手術を実施した症例中、カルテ記録から十分な情報を得られた364例を対象とした。ガイドラインにおいて定義された SSI 高リスク因子症例と抜歯手術に際して感染所見を認め、

*埼玉県所沢市並木 3-2

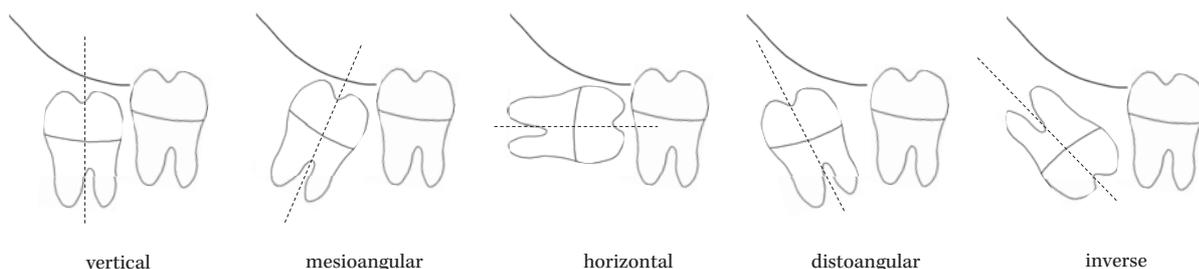


Fig. 1. Classification of impacted mandibular third molars.

抗菌薬治療投与を行った症例は検討対象から除外した。術者は歯科口腔外科における経験年数6年以上の9名であった。なお本検討は防衛医科大学校倫理委員会の承認（承認番号2842）を得て行った。

2. 検討項目

年齢、性別、SSI発生の有無、使用した予防抗菌薬、予防抗菌薬の投与期間、骨削除の有無、下顎智歯の埋伏位置、SSI発症症例の経過について後方視的に検討した。下顎智歯の埋伏位置についてはWinter分類⁴⁾に従って、パノラマX線写真を用いて歯軸の傾斜を垂直、近心、水平、遠心、逆生に分類した (Fig. 1)。

3. SSIの診断

CDCのSSI診断基準⁵⁾を参考として、①感染が術後30日以内に発症、②感染が抜歯窩もしくは術中操作された組織に波及、③創部からの膿性排液、④創部からの病原体分離、⑤術者によるSSIの診断、以上の基準項目を設定し、①と②の両方を満たし、かつ③、④、⑤のいずれかに該当した症例をSSIと診断した。ドライソケットはSSIに含めなかった。

4. 統計学的検討

統計解析にはSPSS[®] Statistics ver24 (IBM)を用い、Studentのt検定もしくはFisherの直接確率検定を行って、有意水準5%未満を統計学的に有意とした。

II. 結果

患者背景は、全体の平均年齢30歳、男性172例、女性192例であった。364例中、AMPCが358例に投与されており、残りの6例ではアジスロマイシン (AZM) が投与されていた。すべての症例において手術開始前1時間以内に予防抗菌薬が経口投与されていた。予防抗菌薬の用法・用量の内訳をTable 1に示す。症例数が最も多かった投与方法は、術

前AMPC 250 mgに加えてAMPC 750 mg/日を術後1日投与した (AMPC 750 mg 術後1日投与群) 305例であった。次いで術前AMPC 250 mgのみ (AMPC 250 mg 術前単回投与群) 42例、術前250 mgに加えてAMPC 750 mg/日を術後2日投与した (AMPC 750 mg 術後2日投与群) 10例、術前AZM 2 gのみ (AZM 2 g 術前投与群) 6例、術前AMPC 250 mgに加えてAMPC 1,000 mg/日を術後1日投与した (AMPC 1,000 mg 術後1日投与群) 1例の順であった。

SSI発症率に関しては全体として2.7% (10/364)であった。AMPC 250 mg 術前単回投与群とAMPC 750 mg 術後1日投与群におけるSSI発症率をFig. 2に示す。AMPC 250 mg 術前単回投与群では9.5% (4/42) に対して、AMPC 750 mg 術後1日投与群では2.0% (6/305) と有意に低かった ($p=0.023$)。AMPC 1,000 mg 術後1日投与群 (0/1) とAMPC 750 mg 術後2日投与群 (0/10) およびAZM 2 g 術前投与群 (0/6) では、SSIは認めなかった。年齢、性別、下顎智歯の埋伏位置および骨削除の有無において、SSIを認めた群とSSIを認めなかった群間で有意差は認められなかった (Table 2)。また、SSIが生じた10例の概要をTable 3に示す。SSIの内訳は歯槽膿瘍8例、下顎骨炎2例であった。治療抗菌薬としては症例数の多い順にシタフロキサシン (STFX) 6例、AMPC 2例、スルタミシリン (SBTPC) 1例であり、患者の希望により治療抗菌薬を使用せず、洗浄のみで対応した症例が1例であった。入院を要した症例は認めなかった。

III. 考察

予防抗菌薬の目的はSSI発症率の減少であり、遠隔部位感染は対象とされておらず、術中汚染による術野の常在細菌量を宿主防御機構でコントロールで

Table 1. Patient clinical characteristics

Variables	Group				
	preoperative AMPC 250 mg N = 42	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day N = 305	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 1,000 mg 1 day N = 1	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 2 days N = 10	preoperative AZM 2 g N = 6
Gender (Male/Female)	12/30	155/150	1/0	2/8	2/4
Age (years)					
Mean (SD)	30.6 (10.2)	29.8 (10.1)	33	40.9 (10.3)	33.2 (5.9)
Range	20-51	17-73	—	21-70	26-40
Type of tooth impaction, N (%)					
Vertical	10 (23.8)	40 (13.1)	1 (100)	2 (20.0)	3 (50.0)
Mesioangular	8 (19.0)	73 (23.9)	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)
Horizontal	23 (54.8)	191 (62.6)	0 (0)	4 (40.0)	3 (50.0)
Distoangular	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inverse	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)
Surgery with ostectomy, N (%)	37 (88.1)	291 (95.4)	1 (100)	9 (90.0)	6 (100)

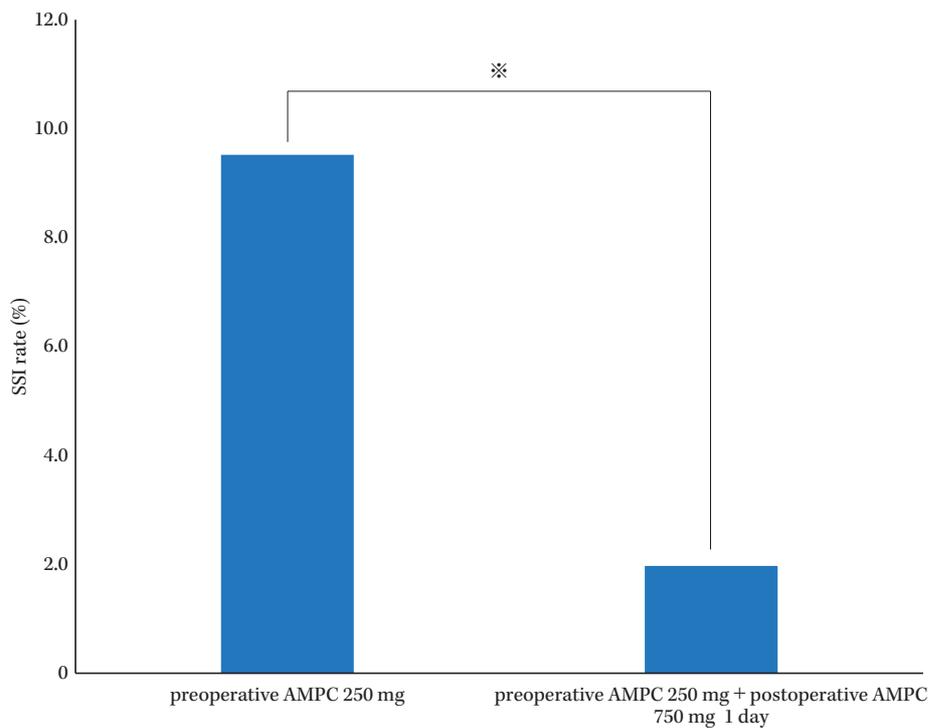


Fig. 2. Comparison of the rate of surgical site infection between the two groups. The statistical significance of any difference was evaluated by Fisher's exact test for categorical data.

*Preoperative dose of AMPC 250 mg, plus postoperative dose of AMPC 750 mg on POD 1 was associated with a significantly lower rate of SSI as compared to preoperative dose of AMPC 250 mg (2.0% vs. 9.5%; $p = 0.023$).

きるレベルまで下げるために予防抗菌薬は使用される⁵⁾。これに基づきガイドラインでは、予防抗菌薬選択の基準を原則として手術部位の常在細菌叢に抗

菌活性を有する薬剤選択とし、術後感染の原因細菌を標的としていない。また、ガイドラインでは下顎埋伏智歯抜歯手術における予防抗菌薬として、

Table 2. Comparison of variables between the no-surgical site infection group and the surgical site infection group

Variables	No-surgical site infection N = 354	Surgical site infection N = 10	p value
Age, mean years ± SD	30 ± 10	31 ± 9	0.752
Sex, N (%)			0.110
Male patient	170 (48.0)	2 (20.0)	
Female patient	184 (52.0)	8 (80.0)	
Type of tooth impaction, N (%)			>0.665
Vertical	54 (15.3)	2 (20.0)	
Mesioangular	81 (22.8)	2 (20.0)	
Horizontal	215 (60.7)	6 (60.0)	
Distoangular	1 (0.3)	0 (0)	
Inverse	3 (0.9)	0 (0)	
Surgery with ostectomy, N (%)			0.436
With ostectomy	335 (94.7)	9 (90.0)	
Without ostectomy	19 (5.3)	1 (10.0)	

The statistical significance of any difference was evaluated by Student's or Fisher's exact test for categorical data.

Table 3. Overview of cases of SSI

Age	Gender	Group	Type of tooth impaction	Surgery with ostectomy	Onset of SSI	detail of SSI	Antibiotic therapy for SSI	Hospitalization
25	Male	preoperative AMPC 250 mg	Horizontal	Yes	Day 7	alveolar abscess	Sitafloxacin	No
32	Female	preoperative AMPC 250 mg	Vertical	No	Day 7	alveolar abscess	Sitafloxacin	No
32	Female	preoperative AMPC 250 mg	Vertical	Yes	Day 16	alveolar abscess	Sitafloxacin	No
29	Female	preoperative AMPC 250 mg	Mesioangular	Yes	Day 9	alveolar abscess	—	No
21	Male	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day	Horizontal	Yes	Day 7	alveolar abscess	Sitafloxacin	No
25	Female	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day	Mesioangular	Yes	Day 9	alveolar abscess	Amoxicillin	No
43	Female	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day	Horizontal	Yes	Day 3	mandibular osteitis	Sitafloxacin	No
50	Female	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day	Horizontal	Yes	Day 11	alveolar abscess	Sultamicillin	No
17	Female	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day	Horizontal	Yes	Day 6	mandibular osteitis	Sitafloxacin	No
39	Female	preoperative AMPC 250 mg + postoperative AMPC 750 mg 1 day	Horizontal	Yes	Day 5	alveolar abscess	Amoxicillin	No

AMPCもしくはアモキシシリン/クラバン酸 (AMPC/CVA) が推奨されている。われわれが渉猟した限りでは、下顎埋伏智歯抜歯手術における予

防抗菌薬の投与期間の妥当性を検討した本邦の報告は、現在では製造販売中止となっているレナンピシリンに関する1編のみであった⁶⁾。

当科では、抗菌薬適正使用のための取り組みの一環として、歯科口腔外科外来手術における抗菌薬予防投与の指針を2014年に策定した。その骨子は、予防投与と治療投与の区別を徹底し、予防抗菌薬としての第3世代セフェム系薬の不使用、予防抗菌薬の術前投与、易感染宿主以外では予防抗菌薬投与期間は原則1日といった内容である。

まず、予防抗菌薬の選択について着目すると364例中358例(98.4%)にAMPCが投与されており、残りの6例はすべてAZMが投与されていた。下顎埋伏智歯抜歯手術後の感染予防についてのアンケート調査⁷⁾では、セフカペンピボキシル(CFPN-PI)を中心とした第3世代経口セフェム系薬が多く使用されていた。しかし第3世代経口セフェム系薬のバイオアベイラビリティは低く、口腔組織への移行は血中濃度の30%前後とされている⁸⁾。さらにグラム陰性菌を含めた広域スペクトラムであることから、耐性菌出現の一因となることが危惧される。よってわれわれは以前より歯科口腔外科領域における第3世代経口セフェム系薬予防投与は厳に慎むべきと考えてきた。本検討では第3世代経口セフェム系薬の投与実績は皆無であったことから、当科の抗菌薬予防投与指針が徹底されていたことが裏づけられた。

本邦における下顎埋伏智歯抜歯手術のSSI発症率は0.87~8.9%と報告者により差があり⁹⁻¹¹⁾、海外での報告でも同様にSSI発症率は1.2~27%と大きな差がある¹²⁾。このSSI発症率のばらつきの一因としては、下顎埋伏智歯抜歯手術におけるSSI判定基準が報告者により異なることや、同手術では術後の腫脹や疼痛が高頻度に発生するために、手術侵襲に対する炎症反応か感染かどうかの判断が困難なことが考えられる。本検討でのSSI発症率は全体で2.7%であり、既報のSSI発症率の範囲に収まるものであった。次に予防抗菌薬投与方法別のSSI発症率についてだが、AMPC 250 mg 術前単回投与群(9.5%)に対してAMPC 750 mg 術後1日投与群(2.0%)は有意に低いものであった。Lacasaら¹³⁾は下顎智歯抜歯におけるAMPC/CVA 2,000 mg 術後5日投与群でのSSI発症率を2.7%と報告している。設定条件が異なるため直接比較することはできないが、AMPC 250 mg 術前投与+AMPC 750 mg 術後1日投与がAMPC/CVA 2,000 mg 術後5日投与と比肩しうる結果となったことは大変興味深い。他方、

AMPC 250 mg 術前単回投与のSSI発症率は9.5%であり、本邦における既報の範囲を超える高いSSI発症率を示していることから、AMPC 術前単回投与の選択には躊躇せざるを得ない。AMPC 1,000 mg 術後1日投与群とAMPC 750 mg 術後2日投与群およびAZM 2 g 術前投与群については、統計学的検討を実施するうえで十分な症例数ではないため、本稿での評価は差し控えたい。特にAMPC 750 mg 術後2日投与群については、AMPC 750 mg 術後1日投与群との比較検討が望まれるが、今後の症例数の蓄積を要する。

森山ら¹¹⁾は下顎智歯抜歯手術において、骨削除の有無などによる抜歯難易度や年齢をSSI発症のリスクファクターとして述べている。今回、予防抗菌薬の投与方法別に、これらのリスクファクターに着目してみると、年齢、下顎智歯の埋伏位置および骨削除の有無において、SSIを認めた群とSSIを認めなかった群間で有意差は認められなかった。同様に、性別においても各群間で有意差は認められなかった。しかしながら後方視的検討であることから、SSI発症に関して交絡因子が関与した可能性は否定できない。他方、SSI発生症例について着目すると、今回の検討では注射用抗菌薬使用、入院加療、顎骨周囲の蜂巣炎となった症例は認められなかった。下顎智歯抜歯手術は歯科口腔外科外来において最も頻度が高い手術であり、抗菌薬投与の機会が非常に多い手術といい換えることができよう。そのために術後感染予防抗菌薬適正使用の及ぼす影響が大きい。また、薬剤耐性菌出現のリスクを減らすために、予防抗菌薬の長期投与と同等のSSI発症予防効果が得られる短期投与期間の設定が重要となる。その一方で、下顎智歯抜歯手術後のSSI発症から深頸部感染症を引き起こし、不幸な転帰をたどった報告¹⁴⁾もあり、予防抗菌薬の投与期間は慎重に設定することが求められる。

予防抗菌薬は手術が始まる時点で、十分な殺菌作用を示す血中濃度、組織中濃度が必要であり、切開1時間前の投与が推奨されている^{15,16)}。口腔外科医の約58%は予防抗菌薬術前投与の必要性を認識しているが、実際に術前投与を行っているのは約15%にとどまっており、意識と投与実態との乖離が指摘されている⁷⁾。本検討ではすべての症例において手術開始前1時間以内に予防抗菌薬が投与されていた

ことは、抗菌薬適正使用のうえで特筆すべき点と考
える。

ガイドラインでは骨削除など侵襲の大きな場合は
予防抗菌薬術後投与を考慮するとされている³⁾。下
顎埋伏智歯抜歯手術では埋伏智歯周囲の骨を削除す
ることが一般的であり、ガイドラインに沿えば予防
抗菌薬術後投与を考慮することになる。投与期間は
耐性菌予防の観点から術後最長 48 時間までとされ
ている³⁾が、この投与期間の妥当性を裏づける比較
試験は、下顎埋伏智歯抜歯手術では行われていない。

おわりに

今回、われわれが行った検討は後方視的ではある
が、下顎埋伏智歯抜歯手術における予防抗菌薬術後
24 時間投与の妥当性が示唆されたことは意義の高
いものとする。しかし後方視的検討であることから、
バイアスの関与や SSI 発症に関する背景因子への
検討が不十分であるという問題が存在するため、
今後は多施設共同での前方視的検討が望まれる。

なお、本論文の要旨の一部は、第 66 回日本感染
症学会東日本地方会学術集会・第 64 回日本化学療
法学会東日本支部総会合同学会（東京）において発
表されたものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 藤井 仁, 鈴木慎太郎, 古山令子, 鈴木崇由, 浅野千明: 抜歯後感染によりガス産生性深頸部感染症を発症した 1 例。愛院大歯誌 2012; 50: 27-34
- 2) 小林美奈子, 大井正貴, 大北喜基, 井上幹大, 間山裕二, 田中光司, 他: 術後感染予防薬の標準的使用と本邦での変遷。日外感染症会誌 2016; 13: 273-7
- 3) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会 編: 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン。日化療会誌 2016; 64: 153-232
- 4) Winter G B: Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar, American medical books, St louis, MO. 1926; 41-100
- 5) Mangram A J, Horan T C, Pearson M L, Silver L C, Jarvis W R: Guideline for prevention of

- surgical site infection, 1999. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 247-78
- 6) Yoshii T, Hamamoto Y, Muraoka S, Furudoji S, Komori T: Differences in postoperative morbidity rates, including infection and dry socket, and differences in the healing process after mandibular third molar surgery in patients receiving 1-day or 3-day prophylaxis with lenampicillin. J Infect Chemother 2002; 8: 87-93
- 7) 浅田洗一, 椎木一雄, 古土井春吾, 川辺良一, 北原和樹, 金子明寛: 下顎埋伏智歯抜歯後の感染予防についてのアンケート調査 (2007) 抜歯後感染予防薬検討委員会。歯薬療法 2016; 35: 146-60
- 8) 金子明寛: 菌性感染症主要起炎菌に対する sitafloxacin の抗菌・殺菌作用に関する検討。国際歯学士日本部会誌 2014; 45: 92-6
- 9) 吉位 尚, 濱本嘉彦, 村岡重忠, 糀谷 淳, 古土井春吾, 古森孝英: 口腔頸部における重症蜂窩織炎と抜歯後感染の関連性。歯薬療法 1999; 18: 144-9
- 10) 湯浅秀道, 河合俊彦, 尾澤陽子, 澤 知里, 河合 幹: 下顎埋伏智歯抜歯の臨床的検討第 1 報: 当科における抜歯後合併症について。日口外誌 1992; 38: 129-32
- 11) 森山雅文, 竹之下康治, 大山順子, 松木良介, 林田淳之將, 中村誠司: 下顎智歯抜歯後に発症した二次感染についての検討。口科誌 2008; 57: 239-44
- 12) Piecuch J F, Arzadon J, Lieblich S E: Prophylactic antibiotics for third molar surgery: a supportive opinion. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 53-60
- 13) Lacasa J M, Jiménez J A, Ferrás V, Bossom M, Sóla-Morales O, García-Rey C, et al: Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). Int J Oral Maxillofac Surg 2007; 36: 321-7
- 14) 川越弘就, 吉位 尚, 大塚芳基, 竹野々巖, 寺延 治, 古森孝英: 下顎智歯の抜歯後感染から頸部ガス壊疽に至り死亡した 1 例。歯薬療法 1999; 18: 139-43
- 15) Steinberg J P, Braun B I, Hellinger W C, Kusek L, Bozikis M R, Bush A J, et al: Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. Ann Surg 2009; 250: 10-6
- 16) van Kasteren M E, Manniën J, Ott A, Kullberg B J, de Boer A S, Gyssens I C: Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. Clin Infect Dis 2007; 44: 921-7

Retrospective analysis of the efficacy of antimicrobial prophylaxis for surgical removal of impacted mandibular third molars

Kaoru Murakami, Koji Yamamura, Chikashi Minemura, Yuki Sunagawa,
Tomohiro Takayama, Yasushi Kimura, Shumei Yoshikawa and Hidetaka Yokoe

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, National Defense Medical College Hospital, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama, Japan

Surgical removal of impacted mandibular third molars is one of the most common operations in the field of oral and maxillofacial surgery. In Japan, there are very few reports on antimicrobial prophylaxis for surgical removal of impacted mandibular third molars. We conducted a retrospective analysis to evaluate the influence of antimicrobial prophylaxis including the timing of its administration on the incidence of surgical site infection (SSI) in subjects undergoing removal of an impacted mandibular third molar.

Our study comprised 364 cases; 358 had received amoxicillin (AMPC), and 6 had received azithromycin (AZM). The overall SSI rate was 2.7% (10/364). The SSI rate was higher in patients who had received a single preoperative dose of AMPC 250 mg than in those who had received a preoperative dose of AMPC 250 mg plus AMPC 750 mg on postoperative day (POD) 1 (9.5% (4/42) vs. 2.0% (6/305); $p=0.023$). There were no cases of SSI in the following 3 groups; groups that had received one preoperative dose of AMPC 250 mg plus AMPC 1,000 mg on POD 1 (0/1), one preoperative dose of AMPC 250 mg plus AMPC 750 mg on each of POD 1 and 2 (0/10), and one preoperative dose of AZM 2 g (0/6). No statistically significant differences in the gender, age, type of impactions or frequency of surgery with osteotomy were found between the SSI group and no-SSI group.

Our study results suggest that prophylaxis with one preoperative dose of AMPC 250 mg plus AMPC 750 mg on POD 1 represents adequate antimicrobial prophylaxis for surgical removal of impacted mandibular third molars.