



口腔顎顔面領域の臨床分離菌に対する局所麻酔薬の 抗菌活性と抗菌薬の併用効果に関する研究

竹野々, 巖
吉位, 尚

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(4):261-272

(Issue Date)

1998-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177402>



口腔顎顔面領域の臨床分離菌に対する局所麻酔薬の 抗菌活性と抗菌薬の併用効果に関する研究

神戸大学医学部口腔外科学講座（指導：島田 桂吉教授）

竹 野 々 巖，吉 位 尚

（平成10年1月27日受付）

要 旨

局麻薬の臨床分離株に対する抗菌力，ヒト抜歯創における局麻薬停滞性および抗菌薬との併用効果について検討し，以下の結果を得た。

- 1) *Streptococcus sp.*, *S. aureus* および *P. aeruginosa* に対する lidocaine と prilocaine の MIC を測定したところ，それぞれ 2500～7500 $\mu\text{g/ml}$ 以上で抗菌力が確認された。
 - 2) 抜歯創における lidocaine 濃度は，注射後 1～45 分で 8.4～2590 $\mu\text{g/ml}$ に分布し，全症例（182 例）の平均値は 426.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。
 - 3) 下顎第三大臼歯の 135 例では，80% が 10～15 分で抜歯されており，平均 188.9～283.2 $\mu\text{g/ml}$ の lidocaine 濃度が認められたが，MIC から判断すると lidocaine 単独での抗菌力は臨床的に期待できない結果であった。
 - 4) CCL, ABPC および OFLX の抗菌力について，250 $\mu\text{g/ml}$ の lidocaine を添加して MIC を測定した結果，一部の菌株では 1～2 管程度の MIC の低下がみられたが，なかでも *Streptococcus sp.* に感受性の改善した菌株が多かった。
 - 5) *Streptococcus sp.* に対する CCL, ABPC および OFLX の抗菌力について，lidocaine を 25, 250, 500 $\mu\text{g/ml}$ に調整して添加したが，感受性の変化は lidocaine 濃度に関係なくみられた。
- 以上，一部の菌株では低濃度の局麻薬存在下に抗菌薬の感受性が増強され，術前から抗菌薬を投与した場合にはさらに感染予防効果が高くなる可能性が示唆された。

I. 緒 言

局所麻酔薬（以下局麻薬）に抗菌作用があるとする

報告¹⁻⁸⁾はこれまでにいくつかみられるが，その感染予防効果⁹⁾についてはあまり検討されていない。歯科・口腔外科領域では局麻薬の使用頻度が極めて高く，観血処置だけでなく無痛の歯科処置の目的からも日常頻繁に用いられているが，口腔顎顔面領域感染症からの検出菌に対する局麻薬の抗菌力に関する報告はほとんどみられず^{6, 7)}，本領域における抗菌作用の臨床的意義については不明である。

一方，局麻薬は抗菌薬との併用で抗菌力が増強したとする報告¹⁰⁾もあり，術前の抗菌薬投与はさらに感染予防効果を高めている可能性も期待される。しかし，そのためには抗菌力を発揮でき得る組織内濃度が保たれている必要があるが，これまで局麻薬の組織停滞性の観点から臨床的な抗菌活性について論じた報告はみられない。

そこで，著者らは口腔顎顔面領域における局麻薬の感染予防効果を明らかにする目的で，当科保存の臨床分離株に対する局麻薬（lidocaine hydrochloride, prilocaine hydrochloride）の最小発育阻止濃度（MIC）を測定するとともに，口腔領域で最も頻度の高い観血処置である抜歯症例を対象に lidocaine の抜歯創貯留液内濃度を定量し，組織停滞性の面から局麻薬の抗菌作用を検討した。また，抗菌薬との併用効果については，cefaclor, ampicillin および ofloxacin の 3 薬剤に lidocaine を添加した際の MIC を測定した。

以上の検討により，本領域における局麻薬の臨床的な抗菌作用について若干の知見が得られたので考察を加えて報告する。

II. 方 法

（実験 1）当科保存の臨床分離株に対する局麻薬の抗菌力について

Key words : local anesthetics (局所麻酔薬), Antimicrobial activity (抗菌活性), lidocaine level (リドカイン濃度), tooth extraction wound (抜歯創)

1) 供試薬剤

局麻薬には、lidocaine hydrochloride 原末（以下 lidocaine、藤沢薬品工業 KK より分与）と prilocaine hydrochloride 原末（以下 prilocaine、藤沢薬品工業 KK より分与）の2剤を使用した。

2) 供試菌株

供試菌株には、口腔顎顔面領域における感染症から分離された当科保存菌株の中から、*Streptococcus* sp. (68 株)、*Staphylococcus aureus* (18 株)、*Pseudomonas aeruginosa* (16 株) の3菌種、計 102 株を使用した。

3) 使用培地

増菌用培地には、Mueller-Hinton Agar (Difco) および Mueller-Hinton Broth (Difco) に5%羊脱線維血液を加えたものを使用した。また、感受性測定用培地には5%羊脱線維血液加 Mueller Hinton Agar (Difco) を用いた。

4) MIC の測定方法

MIC の測定は、平板寒天希釈法による日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に準じて行い、接種菌量は 10^6 CFU / ml とした。局麻薬の希釈濃度については、あらかじめ予備実験を行いその範囲を定めた。本実験で使用した局麻薬の希釈濃度は、40, 30, 20, 15, 10, 7.5, 5, 3.75, 2.5, 1.88, 1.25, 0.94, 0.625 ($\times 10^3 \mu\text{g} / \text{ml}$) とした。

(実験2) ヒト抜歯創貯留液中 lidocaine 濃度の測定について

1) 対象

対象は、平成6年6月1日より平成9年9月31日までに、当科外来で局麻下に抜歯を行った症例で、その内訳は男性 91 例、女性 91 例の合計 182 例であった。年齢分布は 15 才から 79 才、平均 34.0 歳、抜歯部位別では下顎第三大臼歯が 135 例と最も多く、その他の部位は 47 例であった (Table 1)。

Table 1 Distribution of tooth extraction region assessed for lidocaine level

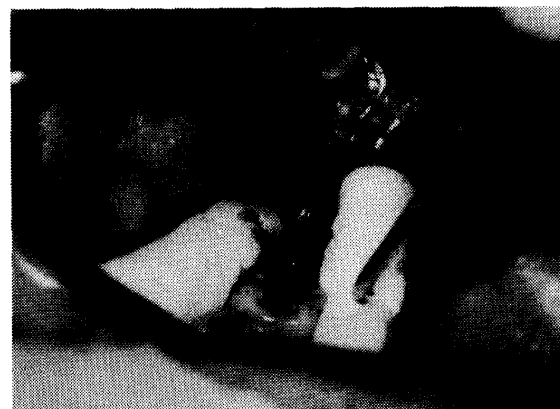
Region	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
upper	1	0	2	2	5	5	4	11	30
lower	1	3	2	1	1	3	6	135	152
Total	2	3	4	3	6	8	10	146	182

2) 使用薬剤および測定方法

局麻薬は、8 万倍エピネフリン含有 2 % lidocaine hydrochloride 注射液 (歯科用キシロカイン®カートリッジ、藤沢薬品工業 KK) を使用した。患歯の頬

側歯肉から薬液がもれないように注意深く浸潤麻酔を行い、使用量は 1.8 ml に設定して追加投与が必要となった症例については除外した。抜歯後は唾液が混入しないように防湿を施し、8 mm thick のペーパーディスク (東洋濾紙 KK) を用いて抜歯創貯留液を採用した (Fig. 1)。

Fig. 1 Sampling by paper disc from tooth extraction wound



ペーパーディスクは冷凍保存 (-80°C) し、測定直前にまとめて解凍して搾出、Abbott 社製 TDX 全自動蛍光偏光免疫測定装置を使用し、ダイナボット社により開発された蛍光偏光イムナッセイ法により lidocaine 濃度を測定した。

(実験3) 局麻薬と抗菌薬の併用における抗菌力の変化について

1) 供試薬剤

使用した局麻薬は、lidocaine hydrochloride 原 (藤沢薬品工業 KK より分与) で、抗菌薬には cefaclor (以下 CCL, 塩野義製薬 KK より分与)、ofloxacin (以下 OFLX, 第一製薬 KK より分与) および OFLX, 第一製薬 KK より分与) および ampicillin (以下 ABPC, 明治製薬 KK より分与) を用いた。

2) 供試菌株

使用菌株は当科保存菌株のうち、*Streptococcus* sp. (44 株)、*S. aureus* (18 株)、*P. aeruginosa* (16 株) の計 82 株である。尚、*Streptococcus* sp. については、API 20 STREP system (bio Merieux) を用いて細分類した。

3) 使用培地

増菌用培地には、Mueller-Hinton Agar (Difco) および Mueller-Hinton Broth (Difco) に5%羊脱線維血液を加えたものを使用した。また、感受性測定用培地には5%羊脱線維血液加 Mueller Hinton Agar (Difco) を用いた。

4) 実験方法

lidocaine を $250 \mu\text{g/ml}$ の濃度になるように調製して培地中に添加し, CCL, ABPC および OFLX の MIC を測定した。MIC の測定は平板寒天希釈法による日本化学療法学会標準法¹¹⁾ に準じて行い, 接種菌量は 10^6CFU/ml とした。

また, *Streptococcus sp.* については, lidocaine 濃度を 25, 250 および $500 \mu\text{g/ml}$ の3段階に調製して添加した際の MIC も同様に測定した。

III. 結果

(実験1) 当科保存の臨床分離株に対する局麻薬の抗菌力について

Streptococcus sp. 68 株に対する lidocaine および prilocaine の MIC は, それぞれ 3750, $2500 \mu\text{g/ml}$ 以上で認められた。両薬剤の *Streptococcus sp.* に対する MIC range に差はみられなかったが, lidocaine の MIC 50 は $15000 \mu\text{g/ml}$, MIC 80 は $30000 \mu\text{g/ml}$, また prilocaine での MIC50 は $7500 \mu\text{g/ml}$, MIC80 は $20000 \mu\text{g/ml}$ で, およそ 1 管程度 prilocaine の方が強い抗菌力を示した。(Fig. 2, Table 2)。

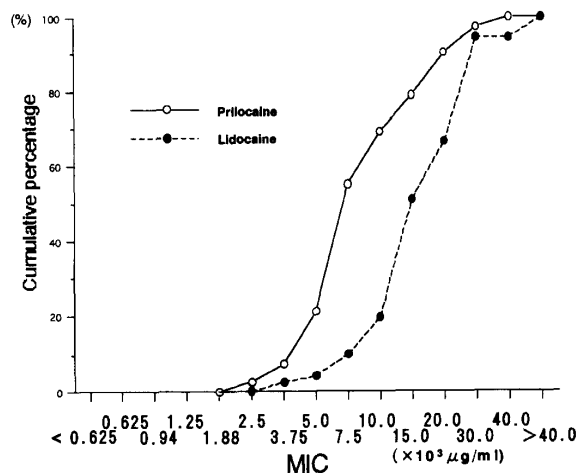


Fig. 2 Sensitivities of lidocaine and prilocaine against *Streptococcus sp.* (68 strains) isolated from oral and maxillofacial infections

S. aureus 18 株に対する MIC は, lidocaine が $5000 \mu\text{g/ml}$, prilocaine が $7500 \mu\text{g/ml}$ 以上で認められたが, 全般に *Streptococcus sp.* と同様 prilocaine の方が強い抗菌力を示した。また, *S. aureus* の MIC80 は lidocaine が $>40000 \mu\text{g/ml}$, prilocaine が $40000 \mu\text{g/ml}$ であり, *Streptococcus sp.* よりも局麻薬に対する感受性は低い結果であった

(Fig. 3, Table 2)。

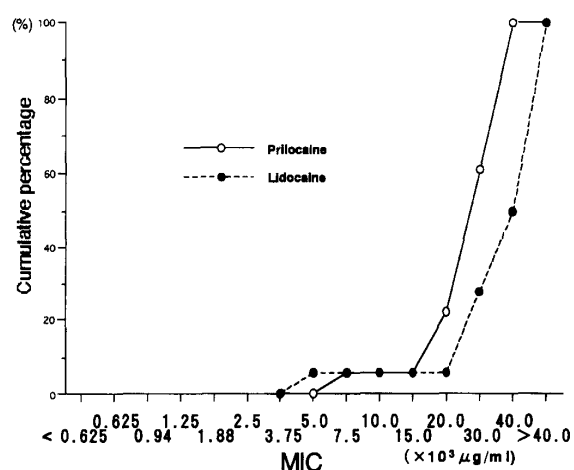


Fig. 3 Sensitivities of lidocaine and prilocaine against *S. aureus* (18 strains) isolated from oral and maxillofacial infections

P. aeruginosa 16 株に対する lidocaine の MIC $7500 \mu\text{g/ml}$, prilocaine では $2500 \mu\text{g/ml}$ 以上で認められ, 1 管程度 prilocaine の方が強い抗菌力を示した。また, *P. aeruginosa* の MIC 80 は, *S. aureus* と同程度で, それぞれ $>40000 \mu\text{g/ml}$, $30000 \mu\text{g/ml}$ と高く, 局麻薬に対する感受性は *Streptococcus sp.* よりも低かった (Fig. 4, Table 2)。

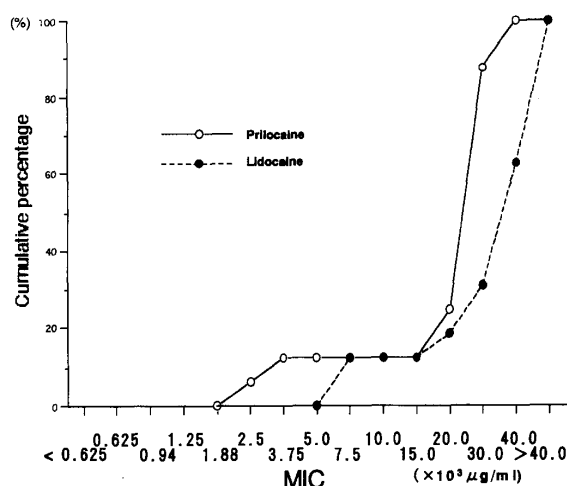


Fig. 4 Sensitivities of lidocaine and prilocaine against *P. aeruginosa* (16 strains) isolated from oral and maxillofacial infections

(実験2) ヒト抜歯創貯留液中 lidocaine 濃度の測定について

抜歯創貯留液における lidocaine 濃度は, 同一時間帯でもバラツキがみられたが, 浸潤麻酔後 1~45 分 (平均 9.4 分) で $8.4 \sim 2590 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 全例の平均値は $426.3 \pm 378.9 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

Table 2 Sensitivities of lidocaine and prilocaine against clinical isolates from oral and maxillofacial infections

Anesthetics	Organisms	MIC50	MIC80	MIC range
Lidocaine	<i>Streptococcus</i>	15	30	3.75~>40
Lidocaine	<i>S.aures</i>	40	>40	5~>40
Lidocaine	<i>P.aeruginosa</i>	40	>40	7.5~>40
Prilocaine	<i>Streptococcus</i>	7.5	20	2.5~40
Prilocaine	<i>S.aures</i>	30	40	7.5~40
Prilocaine	<i>P.aeruginosa</i>	30	30	2.5~40

($\times 10^3 \mu\text{g/ml}$)

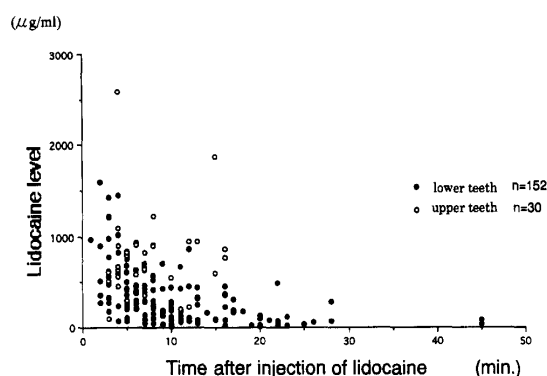


Fig. 5 Lidocaine levels in tooth extraction wounds (182 cases)

抜歯創におけるlidocaine濃度の経時的推移については、注射後5分毎の時間帯に区切り、上顎 (n=30) と最も症例数の多い下顎第三大臼歯 (n=135) に分けて比較した (Fig. 6)。

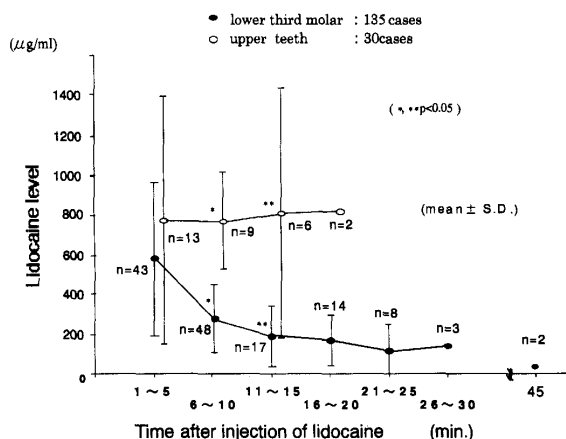


Fig. 6 Lidocaine levels in extraction wounds of lower third molar and upper teeth

上顎の lidocaine 濃度は、1~5 分の平均で $773.5 \pm 603.4 \mu\text{g/ml}$ 、6~10 分が $770.9 \pm 257.9 \mu\text{g/ml}$ 、1

1~15 分で $800.8 \pm 618.1 \mu\text{g/ml}$ 、16~20 分で $811.0 \pm 69.3 \mu\text{g/ml}$ と持続性がみられた。一方、下顎第三大臼歯では注射後 1~5 分の平均が $587.2 \pm 393.2 \mu\text{g/ml}$ 、6~10 分で $283.2 \pm 182.9 \mu\text{g/ml}$ 、11~15 分で $188.9 \pm 170.8 \mu\text{g/ml}$ 、16~20 分で $178.0 \pm 147.2 \mu\text{g/ml}$ と上顎に比べて全般に低い濃度を示した。

また、下顎第三大臼歯の 80% が 10~15 分以内に抜歯されていることから、抜歯終了時の抜歯創には平均 $188.9 \sim 283.2 \mu\text{g/ml}$ 程度の lidocaine 濃度が認められると考えられた。

(実験 3) 局麻薬と抗菌薬の併用における抗菌力の変化について

CCL の *Streptococcus sp.* に対する MIC は、lidocaine の添加により 1~2 管感受性の向上が認められたが、CCL が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で存在すれば大きな変化はみられなかった。CCL に対する *S. aureus* の感受性は、lidocaine を添加すると $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で一部感受性の向上した菌株も認められたが、全体的には CCL 単独の場合と差はみられなかった。*P. aeruginosa* に対する CCL の MIC は、いずれも $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株であったが、lidocaine を添加しても MIC の変化は認められなかった (Fig. 7)。

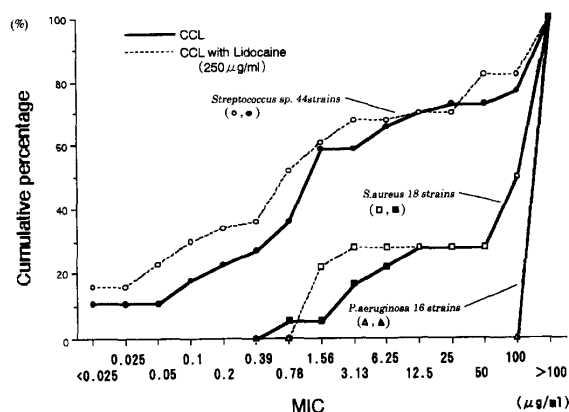


Fig. 7 Sensitivities of CCL and CCL with lidocaine ($250 \mu\text{g/ml}$) against clinical isolates from oral and maxillofacial infections

ABPC では、*Streptococcus sp.* に対する MIC が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性域では、lidocaine の添加により 1 管程度向上した菌株も認められたが、ABPC 単独と大差はみられなかった。*S. aureus* に対しても、一部感受性の向上している部分が認められたが、全体的には大きな変化がみられなかった。*P. aeruginosa* に対しては、CCL と同様に lidocaine の添加による変化は全く認められなかった (Fig. 8)。

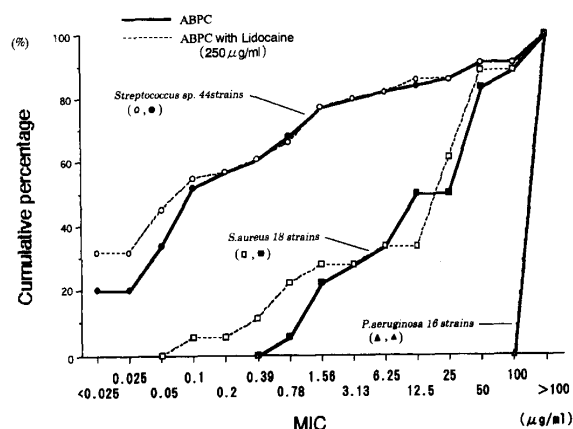


Fig. 8 Sensitivities of ABPC and ABPC with lidocaine ($250 \mu\text{g/ml}$) against clinical isolates from oral and maxillofacial infections

OFLX の *Streptococcus sp.* に対する抗菌力は、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ で全ての菌株の発育が阻止されたが、lidocaine の添加によりさらに 1 管程度感受性の改善が認められた。しかし、*S. aureus* および *P. aeruginosa* では、lidocaine の添加による感受性の変化は認められなかった (Fig. 9)。

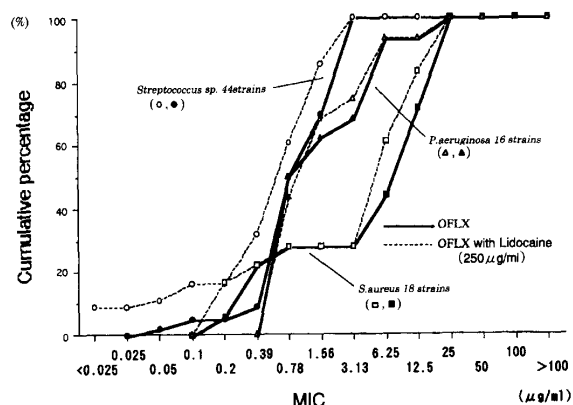


Fig. 9 Sensitivities of OFLX and OFLX with lidocaine ($250 \mu\text{g/ml}$) against clinical isolates from oral and maxillofacial infections

薬剤別に lidocaine の添加による影響を比較すると、CCL では *Streptococcus sp.* に対して 44 株中 24 株 (54.5%) で MIC の低下がみられ、そのうち 9 株 (20.5%) は 2 管以上感受性の改善が認められた。ABPC では 44 株中 11 株 (25.0%) で感受性が向上し、そのうち 3 株 (6.8%) は 2 管以上 MIC の低下が認められた。OFLX では、44 株中 20 株 (45.5%) で感受性が向上し、そのうち 10 株 (22.7%) が 2 管以上 MIC の低下が認められた。また、*S. aureus* に対しては、各薬剤で感受性の向上した菌株もみられたが、2 管以上の改善は CCL, ABPC とともに 18 株中 2 株

(11.1%) のみであり、*P. aeruginosa* では、2 管以上 MIC の低下した菌株はみられなかった (Table 3)。

Table 3 Number of strains whose MIC was improved by adding lidocaine ($250 \mu\text{g/ml}$)

Organisms	CCL	ABPC	OFLX
<i>Streptococcus sp.</i>	24(9)/44	11(3)/44	20(10)/44
<i>S. aureus</i>	5(2)/18	6(2)/16	7(0)/18
<i>P. aeruginosa</i>	0/16	0/16	2(0)/16

() : strains improved more than four fold dilution

Streptococcus sp. については species の同定、分類を行い、添加による影響をみたところ、CCL では *S. mitis* で 2 管以上改善した菌株は 11 株中 4 株 (36.4%), *S. salivarius* では 3 株中 2 株 (66.7%) と多かった。OFLX も *S. mitis* 11 株中 2 株 (18.2%), *S. sanguis* が 8 株中 3 株 (37.5%), *S. salivarius* では 3 株中 2 株 (66.7%) と CCL と比較的類似した傾向がみられた。しかし、ABPC では感受性の変化した菌株数は CCL や OFLX に比べて少なく、*S. mutans* で 3 株中 2 株 (66.7%) に感受性の上昇がみられた (Table 4)。

Table 4 Change of sensitivities (more than four fold dilution) of antibiotics with lidocaine against *Streptococcus sp.*

Organisms	CCL	ABPC	OFLX
<i>S. mitis</i>	0/11	0/11	2/11
<i>S. sanguis</i>	1/8	0/8	3/8
<i>S. agalactiae</i>	0/4	0/4	0/4
<i>S. salivarius</i>	2/3	0/3	2/3
<i>S. mutans</i>	0/3	2/3	1/3
<i>S. uberis</i>	0/3	0/3	0/3
others	2/12	1/12	0/12

lidocaine : $250 \mu\text{g/ml}$ (*Streptococcus* : 44 strains)

一方、lidocaine に対する感受性株の多かった *Streptococcus sp.* について、lidocaine 濃度を 25, 250, $500 \mu\text{g/ml}$ の 3 段階に調製して添加したが、CCL, ABPC および OFLX いずれの薬剤でも感受性の変化に違いは認められなかった (Fig. 10, 11, 12)。

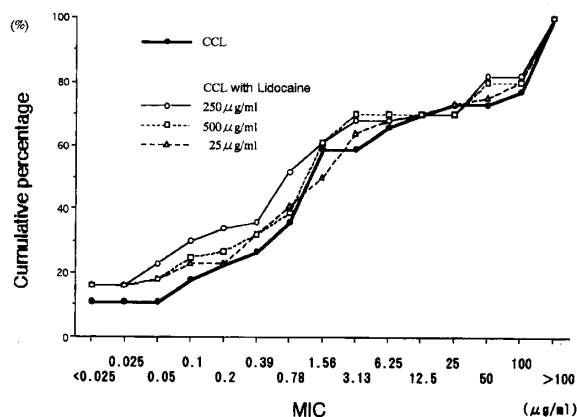


Fig. 10 Change of sensitivities of CCL against *Streptococcus* sp. (44 strains) according to lidocaine levels

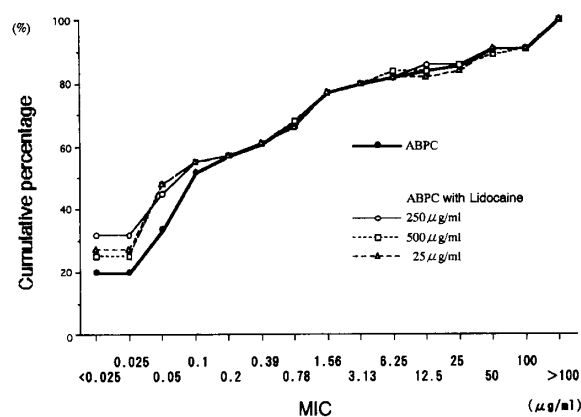


Fig. 11 Change of sensitivities of ABPC against *Streptococcus* sp. (44 strains) according to lidocaine levels

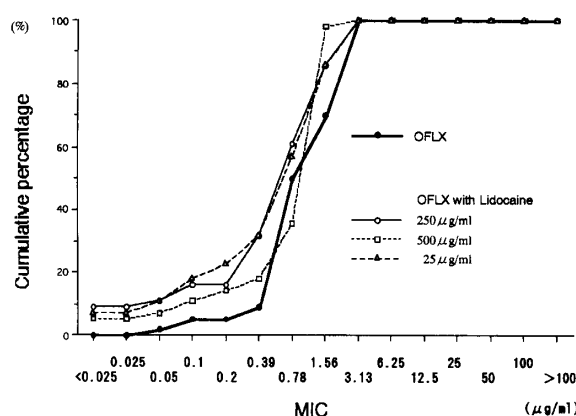


Fig. 12 Change of sensitivities of OFLX against *Streptococcus* sp. (44 strains) according to lidocaine levels

IV. 考 察

著者らは、口腔顎顔面領域における局麻薬の術後感染予防効果を明らかにする目的で、当科保存の臨床分

離株に対する lidocaine と prilocaine の MIC を測定するとともに、口腔領域で最も頻度の高い観血処置である抜歯症例を対象に lidocaine の抜歯創貯留液内濃度を定量し、組織停滞性の面から局麻薬の抗菌作用を評価した。また、局麻薬が抗菌薬と併用することによって抗菌力が増強されるか否かについては、CCL、ABPC および OFLX の 3 剤の抗菌薬に lidocaine を添加した際の MIC を測定し、感染予防における抗菌薬との併用効果の意義について検討した。

1) 局麻薬の抗菌力と口腔組織停滞性について

局麻薬の抗菌に関する最近の報告では、1970 年 Schmidt ら¹⁾が、臨床分離の 1219 株に対する lidocaine と prilocaine の MIC を測定し、全菌株の 80.1% が 2% の lidocaine で発育が阻止され、また 65.8% が 2% の prilocaine で阻止されたが、その抗菌力はグラム陽性菌よりもグラム陰性菌が強かったことを示している。また、1975 年に Weinstein ら²⁾は、lidocaine、tetracaine など 8 つの局麻薬で抗菌力を検討し、lidocaine では 0.25~2% で *E. coli*, *S. pneumoniae*, *C. albicans* に対して強い抗菌力がみられたと報告している。1977 年に Zaidi ら³⁾は、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* および *S. pyogenes* に対する抗菌力について、amethocaine, bupivacaine, cocaine, lidocaine, prilocaine, prilocaine の 5 種類の局麻薬の MBC を測定している。その結果、amethocaine が 0.08~0.175% と最も強い抗菌力を示し、prilocaine は 1.5%, lidocaine では 2~4% であり、菌種では *S. pyogenes* に最も感受性が良好であったと述べている。1980 年には Sculley ら⁴⁾も、2% の lidocaine が *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp., *S. pyogenes* などに抗菌力を示したことを報告している。

本邦においても、1965 年に藤森ら⁵⁾は 2% の lidocaine, 2% の mepivacaine, 0.5% の tetracaine, 2% の prilocaine など 8 つの局麻薬を使用して抗菌力を測定し、lidocaine は 2% で *E. coli* に対して強い抗菌力を示したと報告している。また、1980 年に平田ら⁶⁾は、標準菌株 17 株を用いて lidocaine の抗菌力を測定し、1.75% 以下の濃度で *P. aeruginosa* を除く全ての菌の発育を阻止したと、同時に市販局麻薬の注射液中に含有されているパラオキシ安息香酸メチルの濃度は抗菌作用に影響がないことを示している。さらに 1982 年、渡辺⁷⁾は *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium* の標準菌株を対象に MIC を測定し、lidocaine では 12.5~30 mg/ml, prilocaine では 15~40 mg/ml の

濃度で菌株の発育が阻止されたと述べている。

著者らは、lidocaine と prilocaine の抗菌力について、口腔顎顔面領域の臨床分離株に対する MIC を測定した結果、*Streptococcus* sp. では lidocaine が $3750 \mu\text{g/ml}$, prilocaine が $2500 \mu\text{g/ml}$, また *S. aureus* では lidocaine が $5000 \mu\text{g/ml}$, prilocaine が $7500 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* は lidocaine が $7500 \mu\text{g/ml}$, prilocaine では $2500 \mu\text{g/ml}$ 以上で抗菌力が確認され、3 菌種の中では、*Streptococcus* sp. に対する抗菌力が最も優れていた。この結果は、先に述べた局麻薬の抗菌力に関する過去の報告¹⁻⁷⁾と比較しても大差はみられず、口腔顎顔面領域における検出菌においても他領域と同様に局麻薬の抗菌作用が確認された。

また、今回の lidocaine と prilocaine の抗菌力を MIC₈₀ でみると、lidocaine は $3000 \mu\text{g/ml}$ 以上、また prilocaine では $20000 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、prilocaine の方がやや強い抗菌力を示し、Zaidi ら³⁾の結果と一致していたが、渡辺⁷⁾は、*S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium* の MIC を測定し、prilocaine の MIC range は $15000 \sim 40000 \mu\text{g/ml}$, また lidocaine では $12500 \sim 30000 \mu\text{g/ml}$ であったことから、lidocaine の抗菌力が強かったとしている。このように、菌種や菌株の違いによって局麻薬の抗菌作用にも差がみられるが、MIC range でみると今回の結果でも lidocaine が $3750 \sim >40000 \mu\text{g/ml}$, また prilocaine が $2500 \sim 40000 \mu\text{g/ml}$ であり、これまでの報告にみられる抗菌力と大きな違いはみられなかった。

これらの文献的ならびに本実験結果から、lidocaine と prilocaine の抗菌力については、およそ $20000 \sim 40000 \mu\text{g/ml}$ でかなりの臨床分離株の発育を阻止し得るものと考えられるが、なかでも口腔感染症から検出頻度の高い *Streptococcus* sp. に対する抗菌力が最も優れていたことは、我々の領域において術後感染予防として有利に作用することが予想される。

局麻薬の感染予防効果を示唆する他の臨床報告では、1965 年の Hellmann¹²⁾によれば、産科領域で行った硬膜外麻酔 26127 例において細菌感染症は一例も認められず、また 1969 年には Dawkins¹³⁾も 350 以上の文献的集計の結果、胸腰部硬膜外麻酔を施行し 4000 例に細菌感染症は認められなかったと述べている。硬膜外麻酔では、狭い硬膜外腔に直接注射した局麻薬が希釈されにくいために、各種細菌の MIC を十分にカバーするだけの高濃度が停滞しているものと考えられ、そのために感染予防効果があったものと思われるが、

浸潤麻酔としての使用される場合には、局所の局麻薬濃度は抗菌作用発現に十分な濃度に至らないことも予想される。

従って、感染予防効果の有無を評価するためには、局麻薬が口腔領域の細菌に対して十分に抗菌力を発揮するだけの組織内濃度に達しているかどうかを検討しなければならないが、局麻薬の組織内における停滞性の面から抗菌力を評価した報告はみあたらない。そこで、歯科・口腔外科領域で日常最も頻繁に行われる観血手術のひとつである抜歯症例を対象に、局麻後の抜歯創内に貯留した血液内の lidocaine 濃度を測定することにした。

抜歯は、創部が常に口腔常在菌に汚染された状態であるにもかかわらず、これまでの抜歯後感染に関する報告¹⁴⁻¹⁷⁾をみても、その頻度は数%とあまり高くない。しかし、少数ながら重篤な蜂窩織炎に進展して死亡した症例¹⁸⁾や、抜歯後の菌血症から心内膜炎^{19, 20)}や脳腫瘍^{21, 22)}など他臓器に感染をきたすこともある。特に蜂窩織炎については、大塚ら²³⁻²⁶⁾の調査によると入院加療を行った重症の口腔蜂窩織炎 142 例のうち、20 例が抜歯後の感染から進展したもので、なかでも下顎第三臼歯に関連した症例が多い結果であった。

その意味から、今回の抜歯創における局麻薬濃度の測定は、下顎第三大臼歯の症例を主に対象としたが、その 80% が 10~15 分以内に抜歯されており、抜歯終了時の抜歯創には平均 $188.9 \sim 283.2 \mu\text{g/ml}$ の lidocaine 濃度が認められた。しかし、先に検討した本領域の検出菌に対する MIC₈₀ が *Streptococcus* sp. では $30000 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* と *P. aeruginosa* では $>40000 \mu\text{g/ml}$ であったことを考え合わせると、今回得られた lidocaine 濃度では十分な感染予防効果は期待できないものと考えられた。また、prilocaine の抜歯創濃度については検討していないが、歯科・口腔外科領域で使用される prilocaine 濃度は 3% であるため、注射後組織内で希釈されることを考慮すると、やはり lidocaine と同じく抗菌力は発揮できないであろうと推測される。

一方、野田ら⁹⁾は、lidocaine と mepivacaine の *S. aureus*, *S. epidermidis* および *P. aeruginosa* に対する抗菌力について、MIC だけでなく Killing curve から検討を加えている。その結果、lidocaine の MIC は 1~4% でこれまでの報告と差はみられなかったが、killing curve からみると殺菌的に作用した lidocaine 濃度は、*S. epidermidis* では 0.25% と最も低く、*S. aureus* では 0.75~1%, また *P. aeruginosa* では 0.75~1% であり、MIC よりも低かった。また、卯田ら⁹⁾は接種菌量によって

lidocaine の抗菌力がいかに変化するのかを検討しているが、菌液濃度を $10 \sim 10^6$ cfu/ml に調製して MIC を測定したところ、*Streptococcus* sp. については 10^6 CFU/ml でおよそ 0.5～2% であった MIC が、菌量を減少させることで $<0.12 \sim 0.25\%$ まで低下したと報告している。

これらの報告は、実際の細菌増殖は通常測定される MIC よりも低濃度の局麻薬でも抑制されている可能性を示すものであり、口腔顎顔面領域の検出菌に対しても同様の検討を加えてみる必要があるものと考えている。

2) 局麻薬のもつ抗菌力の作用機序と抗菌薬との併用効果について

局麻薬の抗菌力に関する作用機序について、1970 年に Schmidt ら²⁷⁾ によれば、局麻薬自体は DNA や RNA および蛋白合成を強く抑制するが、いずれも選択的に阻害しないことから、第一の作用点は細胞膜あるいは壁合成の前駆物質であろうと述べている。また、1978 年に Silva ら²⁸⁾ は、いくつかの局麻薬を *Bacillus cereus*, *B. megaterium*, *S. faecalis* およびプロトプラストに作用させ、電顕的に細胞膜染色性の Symmetric 化、断裂、溶解像が見られたことや、菌体からのカリウムイオン流出、膜結合性酸素活性の阻害、プロトプラストの破壊などを認め、抗菌作用が細菌細胞膜の障害に基づく可能性が高いことを報告している。また、1983 年に高橋²⁹⁾ も 4.5% の lidocaine を *E. coli* と *S. aureus* に作用させて電顕的に観察し、細胞膜の変化をきたしていることを報告し、1985 年に平岡^{30, 31)} は 2% mepivacaine の強い RNA 合成阻害が細菌の空胞形成に密接に関連していると述べ、二次的に DNA および蛋白合成障害を生じさせることによって細胞膜の障害に関与していると推測している。

さらに、1986 年に加登ら³²⁾ は、局所麻酔の麻酔作用機序が細胞膜の資質との相互作用であることに着目し、lidocaine を人工脂質膜や天然膜に作用させると膜の拡張が起こり、流動性が亢進して柔らかい状態となり、脂質成分の乱れ (perturbation) が惹起され、これが膜結合の酵素活性障害や麻酔活性と密接な関係を有すると考えられていることから、細菌のリン脂質を中心とする脂質成分への局麻薬の影響を検討した。*S. mutans* を局麻薬と培養し、培地中のリン量の増加や脂肪酸の増加などから、膜流動性にも影響することを報告した。

一方、グラム陰性菌に対しては、1988 年に Labedan³³⁾ は *E. coli* を用いて EDTA 処理した際

の MIC の低下は、細胞膜の透過性亢進によるものと考えられる、tetracaine を作用させた場合にも EDTA と同様の MIC 低下が認められたことから、局麻薬の抗菌作用には細胞外膜の透過性亢進が関与するであろうと述べている。また、Ohsuka ら³⁴⁾ も lidocaine を *P. aeruginosa* や *E. coli* に作用させて、細胞外膜のポーリン孔が広がることによって菌体内への抗菌剤の取り込みが増加するのではないかと述べている。

このように局麻薬自体の細菌に対する作用は、グラム陰性菌では細胞外膜の変化に与える影響が大きいと考えられている。そのため細菌に対して抗菌薬が浸透しやすい状況となり、抗菌薬との併用によって抗菌力が増強する可能性も期待されるが、局麻薬と抗菌薬を併用した抗菌力に関する検討は少ない。瀧ら¹⁰⁾ は、*S. aureus* と *P. aeruginosa* に対して CEZ と lidocaine を同時に作用させて killing curve を検討し、いずれも MIC 以下の CEZ に 0.25% の lidocaine を添加すると殺菌作用が増強したと報告している。グラム陽性菌である *S. aureus* にも *P. aeruginosa* と同様に感受性の増強がみられたことから、詳細は不明であるがグラム陰性菌とは異なる作用機序によるものと考えられる。

これらの基礎的な検討では、細菌に作用させた局麻薬濃度は 0.25% 以上の比較的高濃度であり、我々の測定した抜歯創では到達し得ない lidocaine 濃度である。そこで、著者らは抜歯創濃度を考慮し、 $250 \mu\text{g/ml}$ の lidocaine を添加して抗菌薬の抗菌力を検討することにした。使用抗菌薬には、歯科・口腔外科領域で頻用されている抗菌薬のうち、 β -ラクタム系から CCL と ABPC、キノロン系抗菌薬から OFLX を選択し、*Streptococcus* sp., *S. aureus* および *P. aeruginosa* に対する MIC を測定した。

その結果、一部の菌株では lidocaine の添加によって 1～2 管程度の低下が認められ、他の報告にはみられない低濃度の局麻薬でも感受性に变化のみられることが判明した。菌種別では、*Streptococcus* sp. に感受性の改善した菌株の割合が高く、薬剤別では CCL または OFLX との併用効果が良好であったが、*P. aeruginosa* では 2 管以上感受性の改善した菌株はみられなかった。また、*Streptococcus* sp. に対する CCL, ABPC および OFLX の抗菌力について、lidocaine 濃度を 25, 250, $500 \mu\text{g/ml}$ の 3 段階に調製して添加したところ、感受性株の変化は lidocaine 濃度に関係なくみられた。細菌に対する局麻薬の作用は、必ずしも濃度依存性に強くなるとは限らず、抗菌薬との組み合わせによっては至適な濃度が

あるとする報告³³⁾もあるが、少なくとも今回検討した25~500 μ g/mlのlidocaine濃度は、先述の瀧ら¹⁰⁾の報告よりもさらに低濃度であるにもかかわらず*Streptococcus sp.* や*S. aureus*に抗菌力の増強した菌株のみられたことは感染予防として意義深い事実である。

今回の実験結果から、lidocaineとprilocaineは口腔顎顔面領域の臨床分離菌においても感受性が確認されたが、lidocaineの抜歯創濃度から考えると局麻薬単独では術後の感染予防として効果が期待できない抗菌力であった。しかし、抗菌薬に低濃度のlidocaineを添加することによって抗菌力の増強した菌株もみられたことから、抗菌薬が術前に投与された場合には局麻薬との併用効果で感染予防の効果がより高くなる可能性が示唆された。今後は、他の菌種や抗菌薬でも同様の検討を行い局麻薬の作用機序を明らかにしていくと同時に、局麻薬と抗菌薬の至適な組み合わせについても検討し、臨床に応用していきたいと考えている。

V. まとめ

局麻薬の臨床分離株に対する抗菌力、ヒト抜歯創における局麻薬停滞性および低濃度の局麻薬と抗菌薬との併用抗菌効果について検討し、以下の結果を得た。

- 1) *Streptococcus sp.*, *S. aureus* および *P. aeruginosa* に対する lidocaine と prilocaine の MIC を測定したところ、それぞれ 2500~7500 μ g/ml 以上で抗菌力が確認された。また、全般に prilocaine の方が 1 管程度良好な抗菌力を示した。
- 2) 182 例の抜歯創における lidocaine 濃度は、注射後 1~45 分で 8.4~2590 μ g/ml (平均 426.3 μ g/ml) に分布し、上顎は下顎よりも高い濃度が持続する傾向がみとめられた。
- 3) 下顎第三大臼歯の 135 例では、80% が 10~15 分で抜歯されており、平均 188.9~283.2 μ g/ml の lidocaine 濃度が認められたが、MIC から判断すると lidocaine 単独での抗菌力は臨床的に期待できない結果であった。
- 4) CCL, ABPC および OFLX の抗菌力について、250 μ g/ml の lidocaine を添加して MIC 測定した結果、一部の菌株では 1~2 管程度の MIC の低下がみられたが、なかでも *Streptococcus sp.* に感受性の改善した菌株が多かった。
- 5) *Streptococcus sp.* に対する CCL, ABPC および OFLX の抗菌力について、lidocaine 濃度を 25, 250, 500 μ g/ml に調整して添加したところ、

感受性株の変化は lidocaine 濃度に関係なくみられた。

以上、一部の菌株では低濃度の局麻薬を添加することで抗菌薬の感受性が増強したことから、術前に抗菌薬を投与した場合にはさらに感染予防効果が高くなる可能性が示唆された。

VI. 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った神戸大学医学部口腔外科学講座島田桂吉教授に深甚なる謝意を表すと共に、直接のご指導を頂いた中尾 薫博士に心から感謝申し上げます。また、実験の遂行にあたり、ご協力頂きました感染症グループの諸先生方にもあわせて感謝致します。

本論文の一部は第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1993 年 12 月, 神戸), 第 14 回日本歯科薬物療法学会総会 (1995 年 3 月, 横須賀), 第 50 回日本口腔化学会総会 (1996 年 4 月, 鹿児島) および第 9 回日本口腔科学会近畿地方部会 (1997 年 12 月, 大阪) において発表した。

VII. 参考文献

- 1) Schmidt, R. M. & Rosenkranz, H. S.: Antimicrobial activity of local anesthetics; Lidocaine and prilocaine., *J. Infect. Dis.*, 121, 597~607, 1970.
- 2) Weinstein, M. P., Maderazo, E., Tilton, R., Maggini, G. And Quintiliani, R.: Further observations on the antimicrobial effect of local anesthetic agents., *Current Therapeutic Research*, 17, 369~374, 1975.
- 3) Zaidi, S. M. B., And Healy, T. E. J.: A comparison of the antimicrobial properties of six local analgesic agents., *Anaesthesia*, 32, 69~70, 1977.
- 4) Sculley, P. D. And Dunley, R. E.: Antimicrobial activity of a lidocaine preparation., *Anesth. Prog.*, 27, 21~23, 1980.
- 5) 藤森 貢, 西田 寛: 局所麻酔剤の抗菌作用について。麻酔, 14, 690~691, 1965.
- 6) 平田健一, 高橋秀文, 太田一男, 佐藤 勝, 沢見 享子, 新田 裕, 並川 勇: 局所麻酔剤の抗菌効果について, 第一報, 塩酸リドカインの口腔内微生物に対する抗菌効果。岐歯学誌, 8, 108~118,

- 1980.
- 7) 渡辺義男：歯科用局所麻酔薬の麻酔活性と抗菌効果に関する研究。日歯保誌, 25(2), 378~414, 1982
- 8) 野田久代, 西園寺 克, 宮崎東洋：局所麻酔薬の抗菌作用に関する研究。麻酔, 39(8), 994~1001, 1990.
- 9) 卵田昭夫, 加來洋子, 竹沢和夫, 山口秀紀, 石橋肇, 渋谷 鉦：Lidocaine の術中抗菌効果。(抄) 日本歯科麻酔学会雑誌, 24(4), 738, 1996.
- 10) 瀧 慶治, 上野博嗣, 飯田勝訓, 石垣正美, 白髭章, 益田昭吾：創傷感染に対する局所麻酔剤の作用, 塩酸リドカインの抗菌作用について。(抄) 日整会誌, 63(7), S 1101, 1989.
- 11) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 29, 76~79, 1981.
- 12) Hellmann, K.: Epidural anaesthesia in obstetrics: A second look at 26, 127 cases., Can. Anaes. Soc. J., 12(4), 1965.
- 13) Dawkins, M. C. J.: An analysis of the complications of extradural and caudal block. Anesthesia 24, 554-563, 1969.
- 14) 佐々木次郎：抜歯と感染症。歯科ジャーナル, 別冊第3編, 29, 1988.
- 15) 山崎隆廣, 島崎孝士, 麻柄真也, 市来浩司, 竹野々蔵, 大塚芳基, 元地茂樹, 佐野栄作, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉：抜歯後異常経過例 (抜歯後感染) に関する臨床的検討。(抄) 歯葉療法, 11(3), 219~220, 1992.
- 16) 市来浩司, 竹野々蔵, 藤原政信, 桑本聖子, 中筋加奈子, 小林総一郎, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔外科領域における術後感染予防に関する検討 第1報当科における術後感染の頻度と病態。(抄) 歯葉療法, 11(3), 220~221, 1992.
- 17) 竹野々蔵, 島崎孝士, 麻柄真也, 山崎隆廣, 市来浩司, 大塚芳基, 元地茂樹, 佐野栄作, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔外科領域における術後感染予防に関する検討第2報当科における予防投与の実態。(抄) 歯葉療法, 11(3), 221, 1992.
- 18) 川越弘就, 吉位 尚, 藤原政信, 赤松宗徳, 桑本聖子, 西尾元成, 島崎孝士, 山崎隆廣, 麻柄真也, 竹野々蔵, 市来浩司, 大塚芳基, 元地茂樹, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔蜂巣織炎の臨床的検討 第5報 抜歯後感染から死亡した1例。(抄) 歯葉療法, 12(3), 265, 1993.
- 19) 岡部孝一：抜歯後菌血症の臨床細菌学的研究。金沢大学十全医学会雑誌, 98(5), 1032~1045, 1989.
- 20) 落合久夫, 宮崎直道, 中丸真志, 石上友章, 成瀬雅彦, 芦野和博, 住田晋一, 三谷勇雄, 姫野秀郎, 石井富男：ニューキノロン剤の予防的投与にもかかわらず抜歯後に感染性心内膜炎を発症した一例。呼と循, 45(1), 81~84, 1997.
- 21) 吉位 尚, 元地茂樹, 花田泰宣, 島田桂吉：抜歯後感染より硬膜下腫瘍をきたした1例。歯葉療法, 13(3), 204~205, 1994.
- 22) 角熊雅彦, 森田章介, 中嶋正博, 郷真奈武, 三ヶ山茂樹, 柚木大和, 門田秀隆, 林 秀一, 岡野博郎：高齢者に発症した菌性感染症による頭頸部膿瘍の2例。歯葉療法, 15(3), 146~151, 1996.
- 23) 大塚芳基, 吉位 尚, 麻柄真也, 山崎隆廣, 竹野々蔵, 中筋加奈子, 元地茂樹, 佐野栄作, 小林総一郎, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔蜂巣織炎の臨床的検討 第1報：治療に及ぼす全身のおよび局所的要因について。歯葉療法, 12(3), 210~222, 1993.
- 24) 大塚芳基, 麻柄真也, 山崎隆廣, 竹野々蔵, 中筋加奈子, 元地茂樹, 佐野栄作, 小林総一郎, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔蜂巣織炎の臨床的検討 第2報：治療に及ぼす局所的因子について。(抄) 日口外誌, 37, 2341, 1991.
- 25) 大塚芳基, 赤松宗徳, 桑本聖子, 西尾元成, 藤原政信, 島崎孝士, 麻柄真也, 山崎隆廣, 市来浩司, 竹野々蔵, 元地茂樹, 佐野栄作, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔蜂巣織炎の臨床的検討 第3報：治療内容と治療期間の関係について。(抄) 日口外誌, 38, 2039~2040, 1992.
- 26) 大塚芳基, 吉位 尚, 藤原政信, 赤松宗徳, 桑本聖子, 西尾元成, 島崎孝士, 麻柄真也, 山崎隆廣, 市来浩司, 竹野々蔵, 元地茂樹, 佐野栄作, 中尾 薫, 島田桂吉：口腔蜂巣織炎の臨床的検討 第4報：歯科処置とのかかわりについて。(抄) 歯葉療法, 12(3), 255~256, 1993.
- 27) Schmidt, R. M. And Dunley, R. E.: Antimicrobial activity of local anesthetics: lidocaine and procaine., J. Infect. Dis., 121, 597~607, 1970.
- 28) Silva, M. T., Sousa, J. C. F. Polonia, J. J. and Macedo, P. M.: Effect of local anesthetics on bacterial cells., J. Bacteriol., 137, 461~468, 1979.
- 29) 高橋秀文：塩酸リドカインの Staphylococcus aureus に対する作用に関する研究。岐歯学誌, 11(1), 49~68, 1983.
- 30) 平岡仁司：局所麻酔薬の抗菌作用に関する研究, 1, 各種細菌の生菌数に及ぼす影響。広島大学医学

- 雑誌, 33(5), 929～937, 1985.
- 31) 平岡仁司：局所麻酔薬の抗菌作用に関する研究，
2, mepivacaine の抗菌作用機序に関する検討。
広島大学医学雑誌, 33(5), 939～946, 1985.
- 32) 加登基弘, 佐藤 勝, 土屋博紀, 中村義則, 巽
幹雄, 高木順彦, 並河 勇：局所麻酔薬の抗菌作用
に関する研究－塩酸リドカインの細菌性脂質に及ぼ
す影響について－。日歯保誌, 29(3), 1000～1010,
1986.
- 33) Labedan, B : Increase in permeability of
Escherichia coli outer membrane by local an-
esthetics and penetration of antibiotics.,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 32
(1), 153～155, 1988.
- 34) Ohsuka S, Ohta M, Masuda K, Arakawa Y,
Kaneda T, Kato N : Lidocaine hydrochloride
and acetylsalicylate kill bacteria by disrupt-
ing bacter membrane potential in different
ways., Microbial Immunol., 38(6), 429～434,
1994.

A study of antimicrobial activities of local anesthetics, and combined effects of anesthetics/antibiotics on clinical isolates from oral and maxillofacial infections

Iwao TAKENONO, Takashi YOSHII

Department of Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine

(Chief : Prof. Keikidni Shimada)

Abstract

Antimicrobial activities of the local anesthetics against clinical isolates from oral and maxillofacial infections, lidocaine levels of tooth extraction wounds in human, and the combined antimicrobial effects of lidocaine with antibiotics were determined. The following results were obtained.

- 1) The MICs of lidocaine and prilocaine against *Streptococcus* sp., *S. aureus* and *P. aeruginosa* were 2500 to 7500 μ g/ml.
- 2) Lidocaine levels of tooth extraction wounds ranged from 8.4 to 2590 μ g/ml in 1 to 45 minutes after injection, and the mean lidocaine level was 426.3 μ g/ml.
- 3) Lidocaine levels of the third molars in 135 cases showed 188.9 to 283.2 μ g/ml in 10 to 15 minutes after injection, however, it was thought that these lidocaine concentrations would not be able to act as antimicrobial agency according to the MICs of lidocaine.
- 4) When the MICs of CCL, ABPC and OFLX in combination with lidocaine of 250 μ g/ml were determined, some strains especially in *Streptococcus* sp. showed 2 to 4 fold greater antimicrobial activities than those of antibiotics alone.
- 5) The MICs of CCL, ABPC and OFLX against *Streptococcus* sp. in combination with different lidocaine levels (25, 250, 500 μ g/ml), were not changed in sensitive strains with no relation to the concentration of lidocaine in this study.

From the above results, antimicrobial activities of antibiotics against some strains may be improved with low dose local anesthetics, so it was suggested that preoperative administration of antibiotics would be helpful to get greater antimicrobial activities and prophylactic effects with local anesthetics.