



舊藥新用：

Metronidazole

Metronidazole

張維仁

1. 台北醫學院牙醫學士
2. 北醫口腔復健醫學系
3. 台北醫學院附設醫院

台北醫學院牙醫學系
研究所牙周病組碩士
牙科部兼任醫師

Metronidazole 口服後一到二小時，血藥效會持續八個小時；四個小時後牙齦溝液中的濃度也可以達到藥物本身的濃度；六個小時後，Metronidazole 在唾液中的濃度也可以達到藥物本身的濃度。

Metronidazole 在肝及腎進行代謝，所以使用時要非常的小心。還有，Metronidazole 的代謝產物，會使尿液呈現黑色，這是一種正常的現象，不必擔心。還有，Metronidazole 會使腸胃不適的症狀，若有血逆性的嗜中性白血球增高，有周邊神經病變的情況，也必須謹慎。面應當注意的事項，運用於接觸的物品，以免藥物與鋁離子作用而產生質變。

對一般的牙醫師而言，Metronidazole 或許是頗為陌生的，但是這個藥物並不是一個新藥，在六十到七十年代就已經被發展出來，原來是用於泌尿生殖系統的滴蟲病和阿米巴原蟲的感染；後來發現 Metronidazole 這個藥物對於厭氧菌具有療效，於是漸漸的也把 Metronidazole 當成一般的抗生素使用，尤其是現代人在對許多種抗生素已經產生抗藥性，或是有過敏反應時，Metronidazole 不啻是一個好的選擇。因此，在一九八〇年代末期時，Metronidazole 的特性就被應用牙周病的治療上，到了一九九〇年代由於胃潰瘍被證實與幽門桿菌的感染有關，Metronidazole 的特性又被應用在胃潰瘍的治療上。對於這樣的一個舊藥新用，在今日的牙科治療上又扮演一個什麼樣的角色，是值得我們探討的課題。

藥理作用

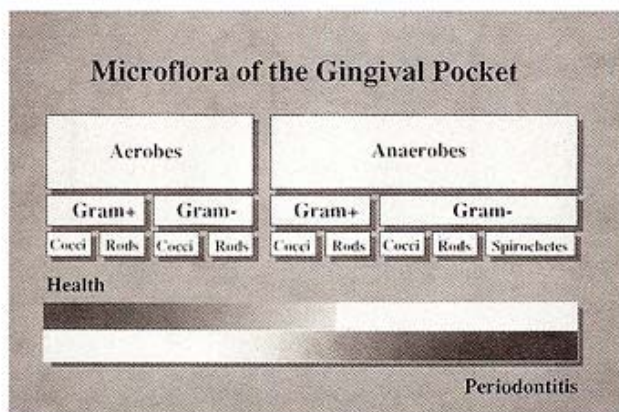
Metronidazole 基本上是屬於一種廣效型的抗生素，對厭氧菌及革蘭氏陰陽性菌都有作用，作用機制方面，是針對細菌的 DNA 進行作用，Metronidazole 可很快地穿越細胞壁和 DNA 結合，破壞 DNA 雙股螺旋結構；一方面使得 DNA 無法複製 RNA 造成細胞的死亡；另外一方面，使細胞無法進行有絲分裂而繁殖，造成細胞族群的滅絕。

一般而言，Metronidazole 口服時，血液中濃度會達到最高，如果使用局部給藥的方式，牙齦溝液中的濃度會達到最高，可達到血清中的兩倍，而且不論藥物均具有藥效；從這些觀點來，在牙科治療上不失為一種好的選擇。

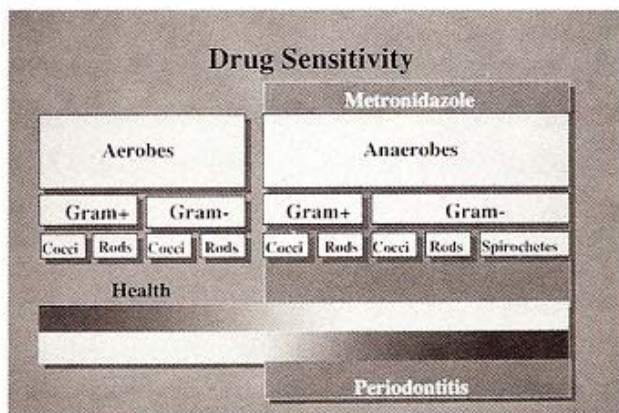
由於藥物的代謝過程是由肝、腎疾患患者，使用也必須一點必須注意的是，經由尿液呈現黑色，這是一個正常的現象。至於副作用方面，可能會有金屬味覺，眩暈，液惡質性的患者也可能造成可球減少，應避免使用；另外，患者，因為可能造成運動失調，慎的使用。除了這些副作用方之外，在注射或局部給藥時，(如：針、套管)不可使用鋁製品子作用而產生質變。

Metronidazole 與牙周病的治療

而在牙周病的致病機轉方面，微生物扮演著一個很重要的角色；一般而言，牙周病的致病菌中，大都屬於厭氧性菌。(圖 1)而 Metronidazole 的適用菌種也正和涵蓋了這個範圍(圖2)。因此，在牙周病的治療使用Metronidazole，可以說是非常適當的。



(圖 1)



(圖 2)

全身性的給藥(Systemic Administration)

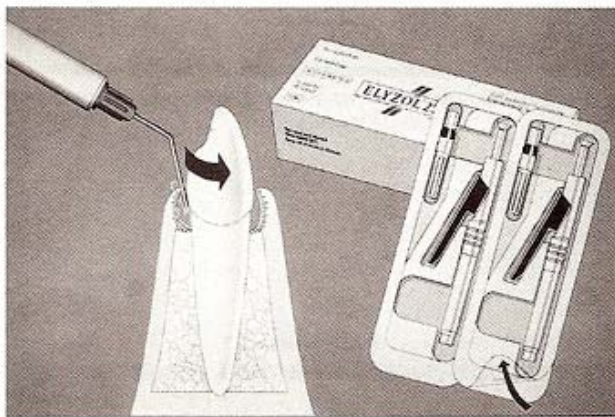
Metronidazole在全身性的給藥方面，仍然是以口服為主，目前已知的有效的用法可以用以治療急性壞死性潰瘍性牙齦炎(Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis; ANUG)，難治型牙周炎(Refractory Periodontitis; RP)，年輕型牙周炎(Juvenile Periodontitis; JP)，以及快速進行型牙周炎(Rapid Progressive Periodontitis; RPP)；另外，研究也發現在成人型性牙周炎的患者，在牙

周手術治療之後，利用Metronidazole 也對於這樣的效果有正面的助益。

在藥物劑量方面，若單單用Metronidazole，建議給兩百五十五百毫克，每天三次，給藥7-10天。若是合併其他藥物治療時(Combination therapy)，則劑量會有變動：如治療年青型牙周炎，難治型牙周炎，快速進行性牙周炎及急性牙周膜腫時，可以併用 Amoxicillin，用法為每天 Amoxicillin 五百毫克，一天兩次；Metronidazole 也是五百毫克，一天兩次；兩者不同時服用，宜交替服用，即一天共服藥四次，給藥7-10天。另外，也可併用四環黴素，治療難治型牙周炎，服用的方法為四環黴素兩百五十毫克，一天四次；加上Metronidazole 兩百五十毫克，一天三次，服用二十天；對於難治型牙周炎療效極其明顯。再者，若是已經產生厭氧菌及其他種類細菌(如酵母菌，腸桿菌) superinfection，則可利用 ciprofloxacin 五百毫克，一天兩次，併用Metronidazole 五百毫克，一天兩次，間隔服用，給藥8天，可以有效控制 superinfection 症狀。

局部性給藥(Local Delivery System)

Metronidazole 的局部給藥，一直到一九九五年才正式上市，為瑞典的公司 DUMEX-ALPHARMA 所出品的 25% Metronidazole Gel (Elyzol®；圖 3)，平常必須儲藏在 25°C 以下，其給藥的裝置必須與一鈍針頭配合使用，將 Gel



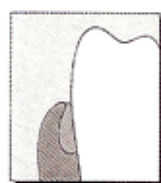
(圖 3)

置入牙周囊袋中，然後會因為體溫高於 25°C ，而將 Gel 融化為液態，接下來會因為牙齦溝液的作用，再將液體上的 Gel 變成結晶，可以在牙周囊袋中持續的存在，然後再經由酵素的作用，慢慢地在三十六個小時內釋放出 Metronidazole，對牙周囊袋內的細菌作用，同時 Gel 也會因為牙齦溝液的新陳代謝的分解。(圖 4~ 圖 8)

研究報告的數據顯示，Metronidazole Gel 的療效可以持續 18 個月，而且只須在整個療程的某一週使用兩次，相當方便。於單單進行牙齦下牙結石剔除術與牙根整平術相比較時，合併使用 Metronidazole



ELYZOL Dental Gel is placed in the dental pocket with an applicator



Body temperature melts gel: liquid phase



Gingival crevicular fluid (GCF) initiates transformation: solid phase



Subsequent degradation by enzymes ensures a sustained release of metronidazole



The gel degenerates and disappears with the GCF

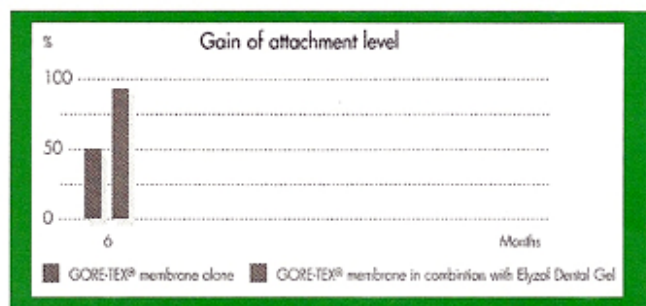
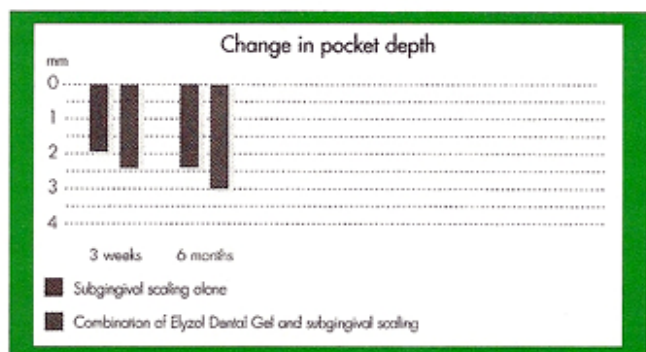
(圖 5)

(圖 6)

(圖 7)

(圖 8)

Gel 的治療，表現出較好的治療效果(圖9)。其他的研究數據也顯示，單獨使用 Metronidazole Gel 治療時，其治療效果與而進行牙齦下牙結石剔除術與牙根整平術差不多；然而就治癒的機制而言，Metronidazole Gel 可以殺死牙周囊袋中的細菌，使得牙周組織沿著牙齦下牙結石的外側生長



▼ (圖 9) (圖 10)

修復(repair)，並不能移除牙結石，因此使用 Metronidazole Gel 治療時，牙齦下牙結石剔除術與牙根整平術，對提高治療效果而言，還是必須的。另外，Metronidazole Gel 也可與牙周手術性治療併用，可提高治療效果；而與組織導引再生術併用時，更表現高達百分之九十二的牙周附連獲得 (attachment gain)，著實令人訝異。(圖 10)

結語

Metronidazole 並不是一個新藥，然而卻可以在其他的領域中發展出新的用途，在未來的幾年裏，相信會有更多的例子相繼發生，無論是在藥物或是材料方面，如何運用我們現有資源來作最大的發揮，將是我們在下一個世紀面臨的大挑戰。

參考書目：

- Angelo M and Philip J M : Pharmacologic Management of Periodontal Disease Using Systemically Administered Agent : The Dental Clinics of North America , 42 : 245-262 , 1998
- Kaj Stoltze and Michael Stelfed : Systemic absorption of metronidazole after a metronidazole 25% gel application dental gel . J Clin Periodontol 19 : 693-697 , 1992
- 陳長安：常用藥品手冊，合記圖書，1998
- Hiroka H : Mitronidazole in the treatment of periodontal disease , PhD thesis , Univ Gothenburg , 1993
- Sander L , et al : Effect of local metronidazole application on periodontal healing following Guided Tissue Regeneration . Clincial finding. J Periodontol 65 : 914-20 , 1994