

抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第5報)

—O-beta-D-ribofuranosyl-(1 → 5)-O-[alpha-2, 6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1 → 4)]-2-deoxy-streptamine
(Vistamycin) 筋注時の血中濃度および骨折血腫内濃度分布
に関する実験的研究—

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち

前報²⁾に述べたとおり、Vistamycin (以下、VSM と略す)は *Streptomyces ribosidificus* の産生する抗生物質であり、白色無結晶の粉末で、水には極めてよく溶けるが、有機溶媒には難溶、または不溶であり、粉末ならびに水溶液および生理的食塩水では極めて安定である。

藤本¹⁾および岡本³⁾によると、VSM は筋肉内投与により高い血中濃度を示し、種々の臓器、組織へ移行し、生体内では代謝をうけることなく、水中によく排出されるが、胆汁内への移行は少ないと言われている。これらの臓器ないし体液内濃度は血行と直接の関係の有る場合であるが、血行といちおうの正常関係を断たれた場合、たとえば整形外科で重要な領域の一つである骨折について、骨折部血腫内への移行はどうであろうか。

著者は前報²⁾において、正常家兎の骨髓内への、本抗生物質の移行を測定したが、本報にては骨折部血腫内濃度分布について、動物実験を行ない、若干の知見を得たので以下に発表する。

実験 1

実験材料および方法

平均体重 3 ないし 3.5 kg の健康な雄の白色家兎 10 羽を使用し、10 mg/kg の dosage にて VSM を筋肉内に投与した。投与後 45 分、90 分、3 時間、6 時間において、耳介静脈または心臓穿刺によつて末梢循環血を得、大久保の band culture method の著者変法³⁾によつて、血中の VSM 濃度を測定したのであるが、VSM 筋注投与に先だち 2 時間前に著者の考案した骨圧折器⁴⁾⁵⁾にて、家兎大腿骨幹部に一定の骨折を生じさせ、投与後、採血と時を同じくして、骨折部に生じた血腫をも穿刺し、血腫内 VSM 濃度も測定した。

なお、血腫の穿刺にさいしては、血腫内容の吸引量をなるべく小量として、末梢血の流入を防いだ。

また、骨折時の血腫形成は、通常その完成に 2 ないし 3

時間を要するものであり、血腫内容がその最大に達した時には、骨髓からの出血も、もはや低下、減少していると考えられるので、本実験ではかかる時期の VSM の骨折部血腫内移行濃度をみるのを、その目的としている。

実験成績

以上の実験より得た成績は表 1、図 1 のとおりである (実線：血中濃度、破線：血腫内濃度、単位：mcg/ml)。

血中濃度の移行についてみると、前報²⁾における数値と大差をみない。すなわち、投与後 45 分にしてピークに達し、ついで 90 分値は比較的急速に低下し、その後

図 1

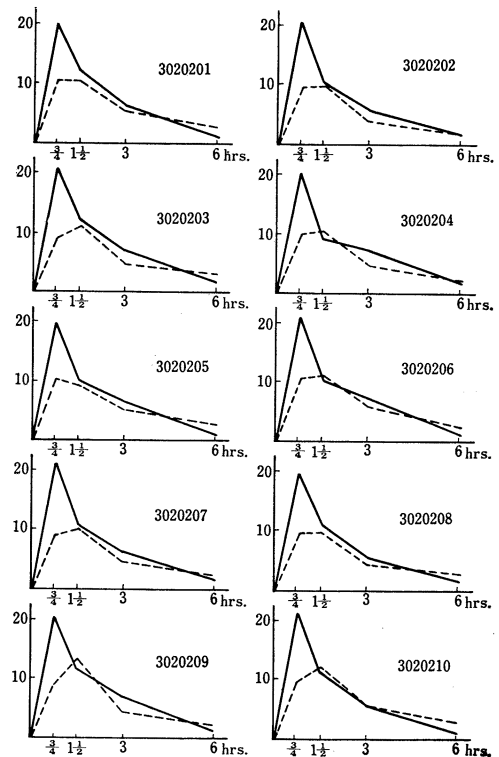


表 1

	Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours
In the blood	3020201	19.9	12.2	6.2	1.3 mcg/ml
	3020202	20.5	10.5	5.8	1.7
	3020203	20.8	12.1	7.0	1.8
	3020204	20.0	9.2	7.2	1.6
	3020205	19.8	10.2	6.6	1.1
	3020206	20.8	10.5	7.1	1.3
	3020207	21.2	11.0	6.3	1.6
	3020208	19.7	11.1	5.8	1.7
	3020209	20.3	12.0	6.9	1.5
	3020210	21.0	11.3	6.0	1.5
On average		20.4	11.01	6.49	1.51
In the fracture hematoma	3020201	10.2	10.2	5.2	2.9 mcg/ml
	3020202	9.5	9.9	4.0	2.0
	3030203	9.2	11.0	4.7	3.2
	3020204	9.9	10.5	4.7	2.4
	3020205	10.2	9.2	5.1	2.9
	3020206	10.5	11.3	6.0	2.6
	3020207	9.0	10.3	4.8	2.5
	3020208	9.5	9.8	4.2	2.9
	3020209	9.1	13.5	4.7	2.5
	3020210	9.9	12.4	5.7	3.1
On average		10.7	10.81	4.92	2.7

3時間から6時間値にかけて徐々に減少を示している。

いつぼう、骨折部血腫内の VSM 濃度は60分値または90分値に存するが、表1にみられるように、10羽の平均値では90分値(10.81 mcg/ml)が60分値(10.7 mcg/ml)よりも、やや高いものの、ほとんど差をみない。

3時間値においては、全実験例とも徐々に低下し、ほぼ同様の傾向で6時間値にいたっている。

以上の血腫内の VSM 濃度を同系統の抗生物質である kanamycin (以下, KM と略す), および aminodeoxykanamycin (以下, AKM と略す) を用いて行なつた同条件の実験成績⁴⁾⁵⁾⁶⁾と比較すると, KM の1実験例をのぞき, KM, AKM とも、骨折部血腫濃度のピークが45分値に存している点、ついで90分値へ徐々に低下し、のち、比較的すみやかに6時間値へと減少を示している点は VSM と異なる点である。

また、骨折部血腫内濃度の最高ピークを、上述の同系統抗生物質について比較すると、AKM>VSM>KM の順であり、3時間値についてみると VSM は AKM, KM より低いが、6時間値は AKM および KM より

高い。

また以上の VSM の骨折部血腫内濃度を前報²⁾で報じた正常骨髄内 VSM 濃度と比較すると、90分値にピークが存する点は同一であり、3時間値への減少も類似しているが、6時間値は骨折部血腫内濃度のほうがはるかに高い。これは血腫が全身血行との連絡、とくに吸収面が悪い故と考えられよう。ともあれ、6時間値においても、VSM の血腫内濃度が中沢⁷⁾の報告している本抗生物質の多くの化膿菌に対する M.I.C. を上まわっている点は注目すべき点と思われる。

実 験 2

実験材料および方法

本実験における実験動物、その数、さらに VSM の投与量は実験1と同様であり、また VSM の濃度測定法もまったく同じであるが、本実験においては、VSM 投与後45分にして大腿骨幹部に骨折を生じさせた。

本報告における実験1、および前報²⁾の実験成績よりして、VSM 投与後45分に血中濃度のピークのあることを知った故である。

表 2

	Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours
In the blood	3020301	19.7	9.5	5.0	0.9 mcg/ml
	3020302	20.1	9.7	5.2	1.0
	3020303	20.5	11.0	5.0	0.7
	3020304	20.9	10.1	4.9	1.0
	3020305	19.9	9.4	4.8	1.2
	3020306	20.0	9.8	5.3	1.3
	3020307	20.4	9.9	4.9	1.2
	3020308	19.3	9.0	5.1	1.2
	3020309	20.4	9.2	5.2	1.5
	3020310	20.1	11.4	5.5	1.0
On average		20.23	9.9	5.09	1.1
In the fracture hematoma	3020301	—	18.0	7.2	2.9 mcg/ml
	3020302	—	19.1	7.0	2.7
	3020303	—	18.5	7.9	3.0
	3020304	—	18.3	7.4	3.0
	3020305	—	18.0	7.6	3.4
	3020306	—	17.9	7.3	3.2
	3020307	—	17.5	7.6	3.3
	3020308	—	17.3	7.6	3.3
	3020309	—	18.3	7.5	2.9
	3020310	—	18.1	7.9	3.4
On average		—	18.1	7.5	3.11

実験成績

本実験の成績は表2および図2（実線：血中濃度，点線：骨折血腫内濃度，濃度単位：mcg/ml）に示したとおりである。

まず血中濃度の推移をみると，本報告の実験1，および前報における血中濃度の時間的推移と同傾向を示しており，ほとんど大差をみない。すなわち，投与後45分にピークを示し，のち90分値は急速に減少し，ついで，3時間値，6時間値と，時間経過とともに減少するが，その傾斜は次第に緩くなっている。

ともかく，以上の3回の実験においてVSMの血中濃度が同傾向を示すことは，骨髓内濃度，骨折血腫内濃度を比較する前提条件として必要なもので必要であるのは当然であるゆえ，まず血中濃度について吟味した次第である。

ついで，骨折部血腫内濃度をみると，VSM投与後90分（骨折後45分）にそのピークが存するが，これは，骨折後にVSMを投与した実験1の測定値よりもはるかに高く，3時間値，6時間値も，実験1の場合より高い値を示していた。

以上の実験成績を，すでに発表したKM⁶⁾，AKM⁴⁾⁵⁾の同条件の実験結果と比較すると，時間的に濃度の変化をみると，ほぼ同様の傾向がみられるが，90分値，3時間値，6時間値ともにAKM>VSM>KMの順になっており，これはやはり血中濃度の高さ，および推移と密接な関係を有すると考えられ，ひいては各抗生物質の吸収および排出と関係していると思われる。

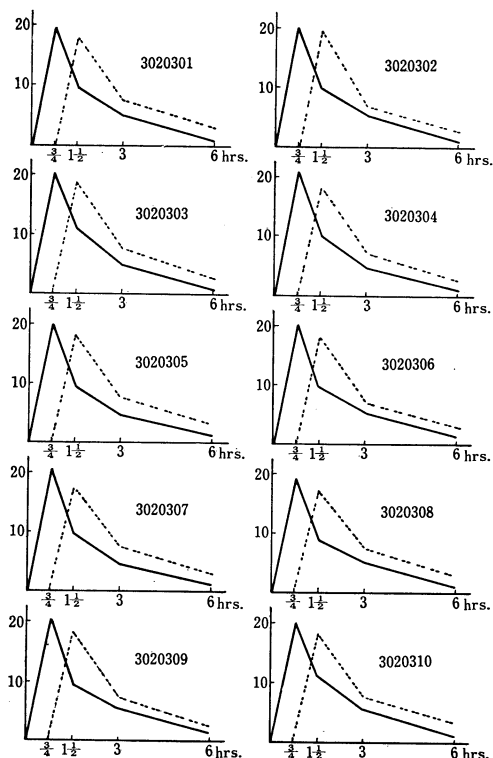
考按および結語

前報²⁾にて発表したとおり，抗生物質による感染症については，種々の条件が考えられるが，いかに優れた抗菌力を有する抗生物質であつても，病巣へ充分な濃度が到達することなくしては，充分な治療効果をあげることは不可能である。

本実験にては，VSM投与前，または投与後に一定の骨折を生じさせて，該部に形成される血腫内へのVSMの移行濃度を測定したのであるが，後者，すなわち，VSM投与後に骨折を生じた場合のほうが，血腫内への移行性が高かつた。

ゆえに本抗生物質においても，開放性骨折などを含

図 2



み、術後感染防止の目的で使用する場合には、術前に投与するのが望ましいと考えられる。

また、本報にては、実験 1, 2 ともに、骨折部血腫と、循環末梢血とは直接の正常血行を有していない訳であるが、実験 2、すなわち血中濃度がピークに達したときに生じさせた骨折のときには、該部血腫内へも、VSM 濃度のたかい血液が流入、移行するのは当然であり、実験 1 にては、すでに血腫は形成されており、骨髓血ないし循環末梢血は血腫内へ移行しないゆえ、前述のような実験成績を得たと考えられる。

いつぼう、形成が完了し、その容積が最大に達した血腫からの吸収は、血腫内圧が最高に達していると考えられ、また血腫自体が血行と正常関係を持たないため、不良であり、前報²⁾で報告したように、正常骨髓内濃度は 6 時間値にて、甚だしく低下し、血中濃度よりも低かつたのであるが、本報告にては、実験 1, 2 ともに、1 時間値の血腫内 VSM 濃度は血中濃度を全実験例とも上まわっており、これは血腫中へ 1 度移行した VSM が長時間にわたり局所損傷部にとどまることを意味し、治療上

からも興味ある点と考えられる。

ま と め

1) 健康家兎に対して VSM を 10 mg/kg の dosage にて筋注投与し、投与前、または投与後の一定時間に大腿骨々折を生じさせた。投与後の VSM の血中濃度および骨折部血腫内移行濃度を大久保の band culture method の変法にて測定した。

2) 上述実験にて得た VSM の骨折部血腫内濃度分布を、投与前に骨折させた実験成績と、投与後に骨折させた実験成績にわけて、対比検討した。

3) 同実験成績を、KM および AKM を使用して施行した同一条件の成績と比較検討した。

4) VSM は骨折前に投与したほうが骨折部血腫へ高濃度が移行する。これは KM および AKM と同じであり、また他の多くの抗生物質とも同様の傾向である。

また VSM の本実験成績を KM および AKM と比較すると AKM > VSM > KM の順となつた。

謝 辞

擱筆するにあたり、本研究の便をあたえられた有原康次教授(大阪医科大学)、および多くの御助言をいただいた白羽弥右衛門教授、酒井克治助教授(大阪市立大学)、柴田清人教授(名古屋市立大学)、大久保滉教授、藤本安男助教授(関西医科大学)に心からの感謝をささげます。

参 考 文 献

- 1) 藤本安男：第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，昭和 45 年 11 月 7 日。
- 2) 近藤 茂：抗生物質の濃度分布を中心とする骨関節化膿性疾患の化学療法について (第 1 報)．Chemotherapy 投稿中。
- 3) 近藤 茂：ビスタマイシンの血中および体液内濃度測定に関する基礎的研究．Jap. J. Antibiotics 24(3)：141-142, 1971。
- 4) 近藤 茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第 2 報)．中部整災誌 12(5)：1282-1288, 1969。
- 5) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fracture (Part 2). Bull. Osaka Med. Sch. 15(2)：127-136, 1969。
- 6) 近藤 茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第 8 報)．Jap. J. Antibiotics 24(2)：71-75, 1971。
- 7) 中沢昭三：第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，昭和 45 年 11 月 7 日。
- 8) 岡本緩子：同上。

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE PROPHYLACTIC CHEMOTHERAPY FOR OPEN FRACTURE (PART 5)

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka

The present author has assayed the distribution of Vistamycin concentrations in the circulating blood and the fracture hematoma using normal male albino rabbits.

Vistamycin was administered at the dose of 10 mg per kg, while the femoral shaft was fractured by KONDO's osteocrasting forceps before or after the administration.

The blood level of Vistamycin and its concentration in the fracture hematoma were assayed by means of OKUBO's band culture method modified by KONDO.

The distribution of Vistamycin in the hematoma was higher, when it had been given before the fracture than when it was injected after the fracture.

The results of the experiment are the same as those of kanamycin and aminodeoxykanamycin.

The blood level and the concentration of Vistamycin in the hematoma were also compared with the concentrations of kanamycin and aminodeoxykanamycin in the experiments under the same conditions, and the results revealed that the distribution of these antibiotic concentrations was the highest with aminodeoxykanamycin and then Vistamycin, and the concentrations of kanamycin were lower than those of Vistamycin.