

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6報)

—O-beta-D-ribofuranosyl-(1 → 5)-O-[alpha-2, 6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-2-deoxy-streptamine (Vistamycin) の骨折血腫内局所投与時における濃度の消長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

無菌手術後であっても、万一の創の汚染を恐れて、抗生物質を全身のみならず局所的に投与して、術後感染を予防するのは、我国における独特の方法であり、また、近時、社会問題とさえされている交通事故による開放性骨折に対する創の1次閉鎖時には、程度の差こそあれ、なんらかの感染の可能性は否定できないゆえ、debridement が完全と思われても、抗生物質を適当に使用することは望ましいことであり、事実、往時の開放性骨折の1次閉鎖にくらべ、今日では、抗生物質が導入されて以来1次閉鎖の成功率は飛躍的に上昇し、この方面に抗生物質による貢献には著しいものがある。

著者は以前より、種々の抗生物質を全身的に投与する折に、どのような濃度が骨折部血腫内へ移行するかを、家兎による実験で測定してきたのであるが、骨折部血腫内に抗生物質を直接に投与した場合の濃度の消長については、全く報告に接していないので、同じく、家兎を用いて実験を行なつたところ、興味ある成績を得たので以下に報告する。

なお、kanamycin (以下、KM と略す) および aminodeoxykanamycin (以下、AKM と略す) 等のカナマイシン系列の抗生物質については、本報告と同条件の実験をすでに施行し、一部はすでに発表している²⁾³⁾⁹⁾ので、今回は同じく、同系列の抗生物質である Vistamycin (以下、VSM と略す) について発表する。

実験方法および材料

実験動物は前報¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾と同じく、健康なる、平均体重 3 kg ないし 3.5 kg の白色の雄家兎である。

これら家兎の大腿部にて、著者の考案せる方法⁹⁾にて、一定の横骨折を皮下に生じさせ、骨折後2時間において、完成せる骨折部血腫内へ、per kg 10 mg の dosage にて、VSM を注入し、以後、45 分、90 分、3 時間、6

時間、12 時間、24 時間に耳介静脈、または心臓穿刺によつて、末梢循環血を採取し、大久保の band culture method¹⁵⁾¹⁶⁾の著者変法⁴⁾により、VSM の血中濃度を測定した。

実験動物は 10 羽を使用して個体誤差を避けるように努め、いつぼう、VSM の血腫内注入時には、投与後の容量をなるべく小量 (0.1 ml または、それ以下) として血腫内圧の変動を最小限に押え、これによる実験成績の誤差をさけるように努めた。

さて、注入投与した VSM の濃度の骨折部血腫内における消長をみるには、当然、血腫自体に穿刺を加え、血腫内容について、VSM 濃度を測定するべきであるが、血腫内容を吸出すると、当然、注入した抗生物質の量に変化を生じ、以後の血腫内濃度に誤差を生じることを恐れ、血腫より吸収され、末梢循環血中に移行した VSM の濃度から血腫内濃度を推定したのであるが、投与後 24 時間においては、末梢血の採取とともに、骨折部血腫にも穿刺を行なつて、残留せる VSM の濃度を、直接に測定している。

実験成績および考按

以上の実験より得た成績は表 1、図 1 に示したとおりである。

全実験例とも、VSM 投与後 45 分にピークを有し、のち 3 時間までは比較的急速に減少し、ついで徐々に 24 時間値に到るが、これを KM、および AKM について施行した同一実験²⁾⁹⁾と比較すると、KM、AKM ともに 90 分値にピークを有する点が、最も、本抗生物質の濃度 pattern と異なる点であり、そのピークも、AKM > VSM > KM の順であった。

さて図 2、表 2 は KM、AKM および VSM について、本実験を行なつた時の成績を、実験動物 10 羽の平均値について行なつたものであるが、これからも明らかなように、血中濃度のピークは前述の順ではあるが、3 時間値から後の濃度は VSM が最も高い濃度を有していた。

表 1

Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours	12 hours	24 hours
3020401	11.1	9.8	8.0	7.2	4.6	2.2 mcg/ml (10.2 mcg/ml *)
3020402	11.7	11.0	7.8	7.2	4.8	2.4 (9.6 *)
3020403	12.6	10.2	8.2	7.8	4.7	3.0 (9.7 *)
3020404	13.5	9.2	8.2	7.7	5.0	2.5 (9.7 *)
3020405	12.7	10.2	8.6	7.8	4.9	2.3 (9.9 *)
3020406	12.6	9.8	8.1	7.8	5.2	2.7 (10.3 *)
3020407	12.2	9.7	8.1	7.5	5.3	2.1 (9.2 *)
3020408	13.0	11.0	7.9	7.4	5.0	2.8 (9.5 *)
3020409	11.9	9.9	8.3	7.9	4.4	2.4 (10.0 *)
3020410	12.8	10.3	8.5	7.7	5.1	2.6 (9.9 *)
On average	12.4	10.1	8.2	7.6	4.9	2.5 (9.8 *)

Note: (*) indicates the Vistamycin concentrations in the fracture hematoma.

表 2

	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours	12 hours	24 hours
Kanamycin	6.4	8.42	4.83	3.38	2.36	2.36 mcg/ml (8.93 mcg/ml *)
Kanendomycin	7.73	15.59	7.09	4.95	3.9	2.5 (4.7 *)
Vistamycin	12.4	10.1	8.2	7.6	4.9	2.5 (9.8 *)

図 1

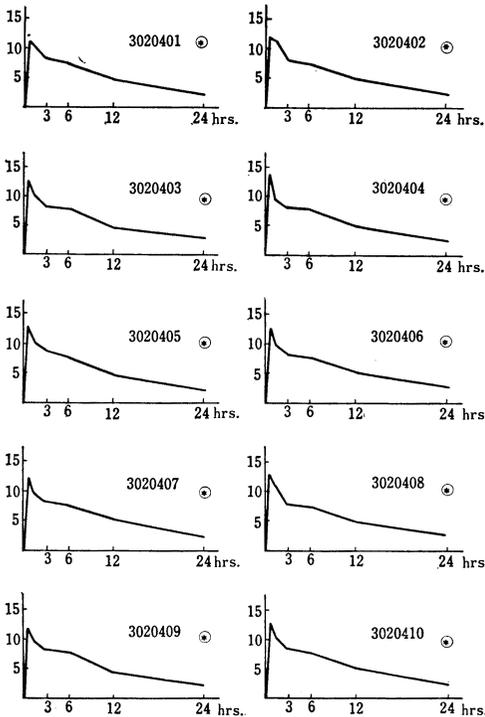
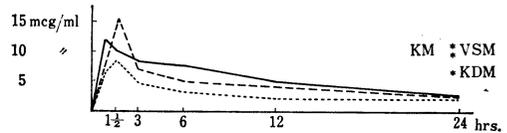


図 2



以上の理由は不明であるが、おそらく骨折部血腫からの吸収性と、骨髄組織との結合性がこれら3種のカナマイシン系統の抗生物質の間で異なるのではないかと考えられる。

また24時間目の骨折部血腫内の残留濃度をこれら3者で比較すると、VSM, KM, AKMの順となり、これは大久保¹⁷⁾が述べているように、AKMの吸収性と関係を有すると思われる。

さらに、臨床面よりみると、骨折部血腫内へ抗生物質を局所投与した場合、血腫内濃度は血中濃度より高いことは容易に想像されるゆえ、VSMの血腫内濃度は、以上のべた血中濃度を上まわつていると考えられ、この濃度は中沢¹⁴⁾の報告にみられるところであるが、創傷化膿菌の多くに対する本抗生物質のM.I.C.を上まわつており、開放性骨折にdebridementを行ない、1次縫合を行なつた場合や、骨関節の無菌手術の術後感染の予防に、本投与法は有意義な手段であると考察される。

ま と め

1) 骨関節の手術ののち、特に開放性骨折に対する debridement および 1 次閉鎖ののち、抗生物質を局所に投与することは、わが国独自の術後感染防止法であるが、術後に創内へ注入された抗生物質の濃度の消長に関する報告にはほとんど接していない。

2) 著者は家兎を用いて実験を行なった。VSM を皮下骨折血腫内へ注入し、その後、経時的に採取した末梢循環血中の VSM 濃度から、骨折部血腫内 VSM 濃度の推移を測定し、本投与方法の有利な点を立証した。

すなわち、VSM の血腫内濃度は 24 時間値の直接穿刺による値よりみても、同一条件にて、筋注投与せる時の血腫内濃度⁹⁾よりも、はるかに高く、また、長時間持続する点は、本投与方法の最大の利点と考えられる。

3) カナマイシン系抗生物質の KM および AKM についても、同一条件にて実験を行ない、VSM と比較検討した。

謝 辞

欄筆するにあたり、本研究の機会を与えていただいた有原康次教授(大阪医科大学)、さらに、多くの御助言をいただいた白羽弥右衛門教授、および酒井克美助教授(大阪市立大学)、柴田清人教授(名古屋市立大学)、大久保滉教授および藤本安男助教授(関西医科大学)に心からの感謝をささげます。

参 考 文 献

- 1) 麻生英保ほか：各種抗生物質の骨髄内濃度分布に関する実験的及び臨床的研究。中部整災誌 10 (3): 788-790, 1968.
- 2) 近藤 茂, 丸茂 仁：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 3 報)。中部整災誌, 投稿中.
- 3) 近藤 茂, 丸茂 仁：骨折部血腫内に注入された抗生物質の消長に関する実験的研究 (第 2 報)。日整会誌 44 (9): 788-789, 1970.
- 4) 近藤 茂：ピ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。J. Antibiotics, 投稿中
- 5) 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 1 報)。日整会誌 44 (4): 313-319, 1970.
- 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 2 報)。中部整災誌 12 (5): 1282-1288, 1969.
- 7) 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 4 報)。Chemotherapy, 20 (1): 138-140, 1972.
- 8) 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 5 報)。Chemotherapy, 20 (1): 141-145, 1972.
- 9) 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 9 報)。Jap. J. Antibiotics, 24 (2): 76-79, 1971.
- 10) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2): 114-126, 1969.
- 11) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2): 127-136, 1969.
- 12) KONDO, S., et al.: Experimental and clinical studies on the distribution of antibiotic concentration in the bone marrow (Part 1). Bull. Osaka Med. Sch. 14 (1): 33-51, 1968.
- 13) KONDO, S.: The concentration of antibiotic drugs in the bone marrow and in the fracture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Vol. 1, p. 864-870, University of Tokyo Press, Tokyo, 1970.
- 14) 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.
- 15) 大久保滉, 古川牧一：抗生物質の一新定量法 "Band culture method" に就いて。J. Antibiotics 3 (11): 741-743, 1950.
- 16) OKUBO, H. & FUJIMOTO, Y.: Distribution of antibiotics in the body. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Vol. 1, p. 495-499, University of Tokyo Press, Tokyo, 1970.
- 17) 大久保滉：カネンドマイシンの吸収, 排泄, 体内分布。日医会誌 62 (6): 552-555, 1969.

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE PROPHYLACTIC
CHEMOTHERAPY FOR OPEN FRACTURE (PART 6)

SHIGERU KONDO

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

Local administration of antibiotics after surgical operations is a unique means to prevent postoperative infections, and this is made as a routine procedure in Japan. Though the excellent results are obtained by this technique, antibiotic concentrations remained at the operation wound have not been studied and no report has been published on this matter.

The author has made an experimental fracture at the femoral shaft of albino rabbit with KONDO's osteocrasting forceps, and administered Vistamycin into the fracture hematoma. The blood level of Vistamycin was assayed 45 minutes, 90 minutes, 3 hours, 6 hours, 12 hours and 24 hours after the administration. The hematoma was punctured directly to aspirate the hematoma 24 hours after the administration, and the remained concentration of Vistamycin was assayed. The assay was done by means of modified OKUBO's band culture method.

Even 24 hours after the administration, the remained concentrations in the hematoma were higher than M.I.C. for many suppurative infectious organisms, and the results proved that this treatment technique is an excellent method to avoid postoperative infections.

The above experiment results were compared with those under the same conditions using kanamycin and aminodeoxykanamycin, and some discussions were made among three antibiotics.