

整形外科領域における化学療法に関する実験的研究 (その 1)

リンコマイシン筋注投与時の骨髄内濃度分布について

近 藤 茂

大阪医科大学整形外科

(昭和 46 年 9 月 22 日受付)

い と く ち

リンコマイシンは、MASON ほか(1963)により、米国ネブラスカ州のリンカーンの土壌から発見された放線菌である *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* の培養液から分離されたものであり¹⁾、Macrolide 系抗生物質と類似した効果範囲を有すると報告されており、とくにグラム陽性球菌に対して強力なスペクトラムを有する他、中沢²⁾によれば、嫌気性菌、とくにガス壊疽菌群ならびに破傷風菌群に著明な抗菌力を有すると発表されている。

故に本抗生物質は整形外科をはじめとする外傷医学、なかんずく災害外科の領域における創傷感染の治療上、および予防上、重要な意義を有すると考えられるので、著者は次のような動物実験を試み、リンコマイシンの骨髄内移行濃度を測定したので、以下に第 1 報として報告する。

実験材料および実験方法

実験動物は、平均体重 3 kg~3.5 kg の健常白色家兎 10 羽を使用している (実験番号: 4000101-4000110)。塩酸リンコマイシンを 10 mg/kg の dosage で背筋内に注射施行し、リンコマイシンの投与後、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循環血を得、いつぼう、大転子において、上記採血と同一時刻に骨髄穿刺を行なつて、骨髄血を得た。

こうして得た実験材料について、リンコマイシンの移行濃度を測定したのであるが、ここで測定法について一言すると、中沢²⁾の発表によるとおり、リンコマイシンは枯草菌 PCI 219 に対し、3.2~25 mcg/ml の MIC を有しているので、著者は MIC の低い *Staphylococcus aureus* (寺島株) を検定菌とする重層法で測定を行なつた。

骨髄穿刺の際には、とうぜん、材料の吸引を最小限にとどめて、末梢循環血の混入をさげねばならない。こういう微小材料の測定については、大久保^{7,8)}の band culture method は既報したとおり、甚だ優れた方法であり、重層法にくらべ、さらに少量の材料についての測定が可能

であること、とくに incubation 中に測定材料から分離した組織片ないし血球等の固体成分が沈澱を生じることにより、測定材料と測定用の 1.5% agar medium との間に隔壁が生じないという利点がある。

著者はこの点について、とくに考顧を払い、重層法を実施するについては、被検材料をカピラールピペット内に吸い上げた後、氷室中に垂直にたてて放置して、カピラールピペット内の材料に分離が生じるのを待ち、ピペットキャップに圧を加えることにより、その沈澱部を排出させ、のこりの上澄部を測定材料として重層させた。

表 1

(mcg/ml)

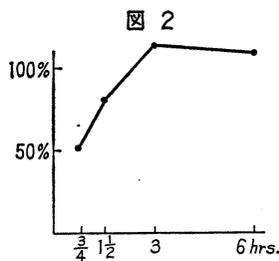
	Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours
In blood	4000101	20.2	18.7	7.5	3.0
	4000102	19.0	17.5	6.5	2.1
	4000103	21.0	17.3	7.7	2.7
	4000104	19.7	16.6	7.0	2.4
	4000105	19.9	15.4	6.8	1.9
	4000106	20.6	17.5	7.4	2.0
	4000107	19.5	16.6	7.0	2.2
	4000108	20.7	15.0	7.3	2.0
	4000109	18.9	17.2	6.8	2.7
	4000110	20.6	17.4	7.9	2.0
On average		20.01	16.92	7.19	2.3
In bone marrow	4000101	9.8	12.3	7.8	2.6
	4000102	10.2	15.3	8.1	2.3
	4000103	11.3	14.9	8.5	2.9
	4000104	10.7	12.9	9.2	3.2
	4000105	9.3	13.0	8.3	2.3
	4000106	11.1	12.2	8.4	2.7
	4000107	10.0	14.8	8.5	2.0
	4000108	11.2	12.8	7.7	1.7
	4000109	9.3	14.0	8.8	3.0
	4000110	9.5	13.8	8.3	2.2
On average		10.24	13.6	8.28	2.49

中沢⁶⁾の検討によれば、リンコマイシンは血清成分の添加によつても、*in vitro* においては、ほとんど抗菌力の低下を見ず、また、5°C, 20°C, 30°C で7日間放置しても抗菌力の減少をみなかつたと述べている故、著者は上記の材料処理は合理的であり、したがつて力価の測定上なんらかの支障を有するものではないことを確信している。

実験成績

以上の実験から得られたリンコマイシンの血中濃度および骨髄内移行濃度は、表1に示したとおりであり、こ

れをグラフに示すと図1のとおりになる(実線:血中濃度, 破線:骨髄内濃度)。



すなわち、多くの先人の発表にみられるとおり、リンコマイシンの血中濃度は45分値で急激に上昇してピークに達し、90分値から3時間値にかけて急速に低下し、3時間値ではピーク時の半分以上

図 1

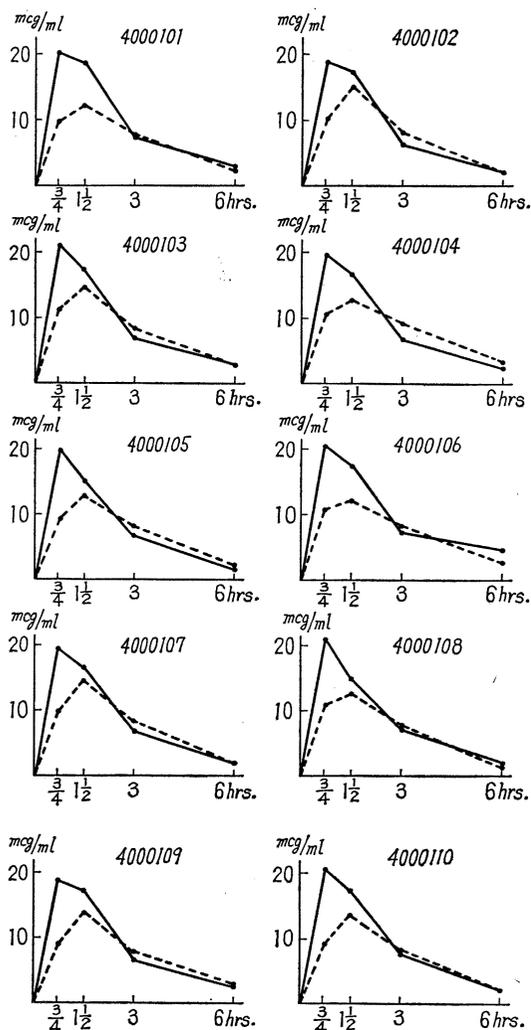


表 2

45 min. : 51.17%	180 min. : 115.16%
90 " : 80.37 "	360 " 108.26 "

表 3

Organism	MIC (mcg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.5~1.6
<i>Staphylococcus aureus</i> (Terajima)	0.2~0.4
<i>Staphylococcus aureus</i> R-24	0.78
<i>Staphylococcus albus</i>	0.1~12.5
<i>Staphylococcus citrus</i>	0.36
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	0.1~0.39
<i>Streptococcus viridans</i>	0.09~0.2
<i>Streptococcus faecalis</i>	0.4~25
<i>Streptococcus mitis</i>	1.56
<i>Sarcina lutea</i>	0.18~1.56
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	0.18~1.56
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.09
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	3.2~25
<i>Bacillus anthracis</i>	0.4~25
<i>Bacillus cereus</i>	1.56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3.62*
<i>Neisseria meningitidis</i>	3.62*
<i>Hemophilus influenzae</i>	25
<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Aerobacter aerogenes</i>	100
<i>Alcaligenes faecalis</i>	100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	50
<i>Salmonella typhi</i> 0901	50
<i>Shigella dysenteriae</i>	100
<i>Shigella flexneri</i>	100
<i>Shigella sonnei</i>	100
<i>Shigella boydii</i>	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100
<i>Proteus vulgaris</i>	100
<i>Candida albicans</i>	100**

* Using brain heart infusion agar added with blood.

** Using SABOURAUD agar.

Using brain heart infusion agar in other organisms.

中沢昭三:「薬局」16(9):1105~1112, 1965から引用

下ないし 1/3 (全実験動物の平均値においては 33.59%) となり、のち減少速度は次第に緩慢となつて 6 時間値にいたる。

いつぼう、骨髓内濃度は、血中濃度の増減にくらべると比較的上昇がゆるやかであり、90 分値にピークを有し、のち徐々に低下するが 3 時間値以後では血中濃度より高い値をとつている。

ここで、VACEK ほかに従がつて、骨髓濃度の血中濃度に対する比率を全実験について計算すると、表 2、図 2 のとおりになり、経時的に上昇しているのは甚だ興味深い点であり、統報⁹⁾で発表する臨床実験の成績とよく一致している。

考按および結語

前述したとおり、リンコマイシンの抗菌スペクトラムは創傷感染菌、とくにグラム陽性球菌を中心としたものである (表 3)。

いつぼう、不慮の開放創、とくに開放性骨折を生じた時には、BÖHLER がすでに記載しているように創の cleaning, および debridement, さらにし得れば primary closure が基本的な治療方針とされており、この場合、創にとうぜん侵入している感染菌、とくに化膿菌をどうして control し、化膿症——開放性骨折においては化膿性骨髓炎を生じさせることなく、1 期治癒に導くかが、最も関心のもたれるところである。

しかも、創に対して上述したような初期治療を行なう段階においては、未だ感染菌の種類は全く未知数であり、いわんや耐性についてはこれを知る方法は全くないのが現状である⁴⁾。

故に、汚染創に対して充分な debridement を施行し、1 次縫合を行なつたのちは、broad spectrum antibiotic を使用して、化膿の予防をはかるのが常識であつたが、さらに重要なことは、損傷部組織内へ、充分な bactericidal または bacteriostatic concentration で到達する抗生物質を使用することである。

創傷切除は、挫滅した組織および異物を除去することにより、感染菌の発育する母床を取り除き、菌に対して充分な抵抗力を有する健全組織をもつて創の 1 次閉鎖を行なうことをその目的とすると BÖHLER は述べているが、抗生物質が使用されるようになった現在においては、この解釈は 1 度、再検討されねばならない。

挫滅した組織や、異物を取り去ることは、とりもなおよさず、血行を有しない組織、ないし異物を創から除去することであり、正常な血行を有する健全組織は、抗生物質の移行によつて残留した菌に対し、防禦される訳である。

いつぼう、血行を有しない挫滅組織や異物は、抗生物

質の血行による組織内分布がない故、抗生物質の投与によつても化膿に対する充分な防禦は期待できない。すなわち、BÖHLER の開放性骨折の治療方針は現在においても、基本的には全く正しいのであるが、その意義が抗生物質の出現によつて、いささか変化したと考えられ得るのであり、こういう場合、本実験から判明したように、リンコマイシンのような骨髓内濃度が早期から迅速に上昇する抗生物質の意義は極めて大きいと考えられよう。

またリンコマイシンの組織内移行実験に関しては、HERRELL²⁾ は、家兎を使用した KESSLER ほかの実験、VACEK ほかの臨床実験、LINZENMEIER ほかの臨床実験を引用して、骨組織内へのリンコマイシンの移行濃度は血中濃度の約 1/3 であると述べているが、いつぼう服部ほかは、マウスの顎骨内へのリンコマイシン移行濃度分布をみたと発表している。

著者の実験成績は、表 2 および図 2 に示したように、HERRELL の引用した数値より高く、服部ほかの実験成績より低いのが、これはリンコマイシンの投与量、投与方法、その他、測定前の実験材料の処理方法によるものと考えられる。

以上の実験は、あくまで、正常骨髓に対するリンコマイシンの移行濃度に関するものであり、骨折部血腫に対する移行性または骨折部血腫内に直接投与した時の局所残留性については統報で、後日発表の予定である。

ま と め

- 1) リンコマイシンの骨髓内濃度移行を家兎について検討した。
- 2) リンコマイシンの投与量は 10 mg/kg の筋注とし、投与後 45 分、90 分、3 時間、6 時間にわたり、血中濃度、骨髓内濃度を測定した。測定法は *Staphylococcus aureus* (寺島株) を使用する superposition method であり、骨髓採取は大転子の穿刺によつた。
- 3) 筋注投与後、45 分で血中濃度はそのピークに達し、いつぼう、骨髓内濃度は 90 分でピークに達した。

著者は VACEK ほかの方法にしたがい、各測定時間における骨髓内濃度の血中濃度に達する比を求めたが、これは経時的に上昇を示しており、これは著者が行なつた臨床実験の成績とよく一致していた。

謝 辞

稿をおわるにあたり、本研究の機会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) に心からの感謝を捧げます。

参 考 文 献

- 1) HERRELL, W. E. : Lincomycin, p.13, Modern Science Publications, Inc., Chicago, 1969.
- 2) HERRELL, W.E. : Lincomycin, p. 54~56, Modern Science Publication, Inc., Chicago, 1969.
- 3) 服部孝範ほか : Lincomycin 全身投与時の顎骨内濃度について。日本口腔外科学会雑誌 13(1) : 92~94, 1967.
- 4) 近藤 茂 : 骨関節感染症の化学療法に関する 2, 3 の私見(誌説)。整形外科 21(3) : 204, 1970.
- 5) 近藤 茂ほか : 抗生物質のひと骨髄内および骨髄出血中移行濃度について (第1報) リンコマイシンに関する実験的研究。中部整災誌, 投稿中.
- 6) 中沢昭三 : 新しい抗生物質, Lincomycin。薬局 16(9) : 1105~1112, 1965.
- 7) 大久保 滉, 中川牧一 : 抗菌性物質の一新定量法 "Band culture method" に就いて。J. Antibiotics 3(11) : 741~743, 1950
- 8) OKUBO, H. & FUJIMOTO, Y. : Distribution of antibiotics in the body. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy (Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy). Vol.1, pp.495~499, University of Tokyo Press, 1970.

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE CHEMOTHERAPY
FOR SUPPURATIVE INFECTIONS OF BONE
AND JOINT (PART 1)

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedics, Osaka Medical College

1) Using male albino rabbits, the author has assayed the distribution of lincomycin concentrations both in the blood and in the bone marrow after intramuscular administration.

2) The dosage of lincomycin was 10 mg/kg and the concentrations in the blood and bone marrow were assayed 45 minutes, 90 minutes, 3 hours, and 6 hours after the administration.

The bone marrow was aspirated from the greater trochanter and the blood from the ear vessels. The concentrations were assayed by means of superposition method using *Staphylococcus aureus* (Tera-jima strain).

3) In the blood, lincomycin reached its maximal peak 45 minutes after the administration, while in the bone marrow the concentrations reached the peak 90 minutes after the administration.

4) The ratio between the blood level and the concentrations in bone marrow was calculated; the results revealed that the ratio increased in the course of time after the administration.