

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 2)

リンコマイシン筋注投与時の骨折部血腫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 ぐ ち

どんなに強力な抗菌作用を有する抗生物質であつても、充分な臨床効果をあげるためには、感染菌に対する MIC を上まわる濃度が、病巣組織、または傷創組織内に移行しなければならない。これは感染症の治療時にはもちろん、予防時にも必須な条件の 1 つであることは論を待たないところである¹⁾。

故に著者は、現在、臨床上に使用されている抗生物質の組織内分布濃度を、動物実験により測定し、数次にわたり発表を行なつて来た²⁻¹⁴⁾。

とくに前報¹⁴⁾においては、リンコマイシンの骨髓組織内濃度分布について検討を加えたのであるが、本報告では骨折部血腫内へのリンコマイシンの分布濃度について報告を行なうこととする。

実験材料および実験方法

前報と同じく、平均体重 3~3.5 kg の健常白色家兎 20 羽を使用した。

本実験では、著者の考案した骨圧折器^{5,7,9,13)}で、家兎の大腿骨幹部に一定の皮下骨折を生じさせ、10 mg/kg の dosage で筋注投与したリンコマイシンの血中、および骨折部血腫内移行濃度を測定した。

なお、本実験にさいしては、実験動物を A, B の各 10 羽の 2 群にわかし、A 群(動物番号: 4000201~4000210)では、骨折後 2 時間でリンコマイシンを投与し、B 群(動物番号: 4000301~4000310)では骨折前 45 分にリンコマイシンを投与した。

A, B 両群において、リンコマイシン投与後、45 分、90 分、3 時間、6 時間にわたり、耳介静脈から採血すると同時に、骨折部で穿刺を行ない、こうして得た実験材料について *Staphylococcus aureus*(寺島株)を検定菌とする重層法でリンコマイシンを測定した。

なお、骨折部血腫の穿刺にさいしては前報にも述べたと同一の理由によつて、穿刺材料をカピラーピペット処理したものの上澄について測定を行なっている。

実験成績

A 群における実験成績は、表 1 および図 1 に示すとおりであり、B 群における実験成績は表 2 および図 2 にか

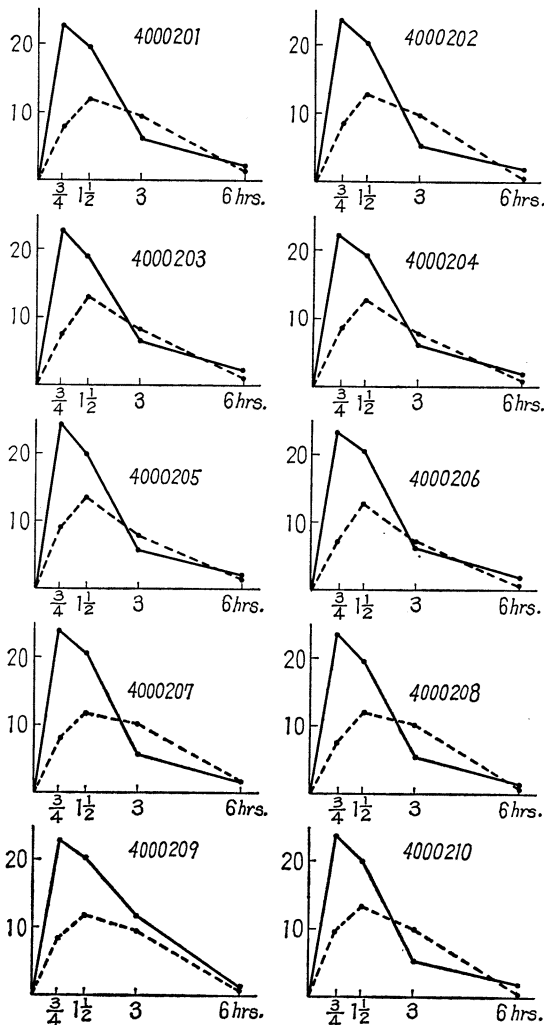
表 1

		(mcg/ml)			
	Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours
In blood	4000201	22.7	19.5	6.3	2.3
	4000202	23.6	20.2	5.5	2.0
	4000203	22.8	18.9	6.6	2.2
	4000204	22.2	19.3	6.2	2.0
	4000205	24.3	20.0	6.0	2.0
	4000206	23.3	20.5	6.4	1.9
	4000207	24.0	20.7	5.8	1.7
	4000208	23.8	19.7	5.5	1.2
	4000209	22.9	20.4	6.7	1.3
	4000210	23.8	20.3	5.4	1.7
On average		23.34	19.95	6.04	1.83
In fracture hematoma	4000201	7.9	12.0	9.4	1.7
	4000202	8.2	12.7	9.7	0.6
	4000203	7.7	13.2	8.2	1.1
	4000204	8.5	12.8	7.9	1.0
	4000205	9.2	13.5	8.0	1.7
	4000206	7.2	12.8	7.2	0.8
	4000207	8.0	11.9	10.2	2.0
	4000208	7.5	12.0	10.3	0.8
	4000209	8.3	11.7	9.8	1.0
	4000210	9.9	13.5	10.0	0.4
On average		8.24	12.61	9.07	1.11

かげたとおりである(図 1, 2 に関し実線は血中濃度、破線は骨折部血腫内濃度である)。

リンコマイシンの血中濃度に関しては、A, B 両群ともに、その時間経過と濃度の増減をみると、大差は認められず、また、これは前報で発表した骨髓内濃度に関する実験において得られた血中濃度の時間的変遷ともほぼ同様である。すなわち、このことから大腿骨折という外傷時に懸念されていた全身血行の障害——ショックについては、本実験はほとんど影響をうけていないと考えられる。なおこの血行に対して影響を持たぬということは、筋注投与されたリンコマイシンの吸収、排泄に関する実

図1 (濃度単位: mcg/ml)



験においては必要な前提条件の1つである。

ついで、骨折部血腫内濃度について検討すると、A群では90分値にピークを有し、この値は血中濃度の63.25%にあたるが、いつぼう、B群ではピークはA群と同じく、リンコマイシンの投与後90分値に存するが、血中濃度に対する比率は97.02%と高く、さらに3時間値では246.48%と甚だしく上昇し、6時間値においても110.45%を保持していた。ここでVACEKに従って、以上の血中濃度と血腫内濃度のリンコマイシンの比を計算すると、表3および図3のとおりになり、B群のほうが、相対的にも、はるかに高価を示すことが判明した(図3において実線はA群、破線はB群を示している)。

B群がA群よりも高い数値を示した理由としては種々

表2

		(mcg/ml)			
	Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours
In blood	4000301	23.3	19.5	7.7	2.1
	4000302	22.5	18.7	6.4	2.0
	4000303	23.6	19.0	6.6	2.2
	4000304	22.4	20.2	7.3	2.1
	4000305	23.9	21.5	7.0	2.0
	4000306	24.2	21.0	7.4	2.1
	4000307	23.5	20.7	6.3	1.9
	4000308	22.1	19.6	7.5	2.0
	4000309	23.6	19.8	6.8	2.0
	4000310	23.7	18.3	7.8	1.7
On average		23.28	19.83	7.08	2.01
In fracture hematoma	4000301	—	17.8	15.5	2.3
	4000302	—	18.5	16.0	1.7
	4000303	—	17.8	17.2	1.8
	4000304	—	18.3	17.6	2.7
	4000305	—	18.7	17.7	2.5
	4000306	—	19.2	18.1	2.6
	4000307	—	20.2	17.9	2.2
	4000308	—	20.0	18.2	1.8
	4000309	—	20.7	17.9	2.6
	4000310	—	21.2	18.4	2.0
On average		—	19.24	17.45	2.22

表3

	45 min.	90 min.	3 hrs.	6 hrs.
A group	35.3%	63.25%	150.16%	61.2%
B group		97.02%	246.48%	110.45%

の条件が考えられるが、前報で著者が証明したように、リンコマイシン筋注投与後45分で、すでに骨髓内濃度はピークに接近しつつあり、この時期において、本実験のように骨折を生じさせれば、とうぜん、骨折部血腫はリンコマイシンの高い濃度を有する骨髓血から形成される故であり、他方、A群では、骨折部においては、リンコマイシン投与前に血腫はすでに形成がいちおう完了しているため、もはや、全身血行とは正常な関係を有せず、したがって投与されたリンコマイシンは、血液循環という正常な生物学的現象ではなく、浸透、拡散という物理的作用によつて血腫内へ移行する故、B群のような高い濃度は移行し得ないと考えられる。

しかし、この浸透、拡散という物理的作用も、リンコマイシンは他の抗生物質にくらべて、比較的すぐれた価を示していた。

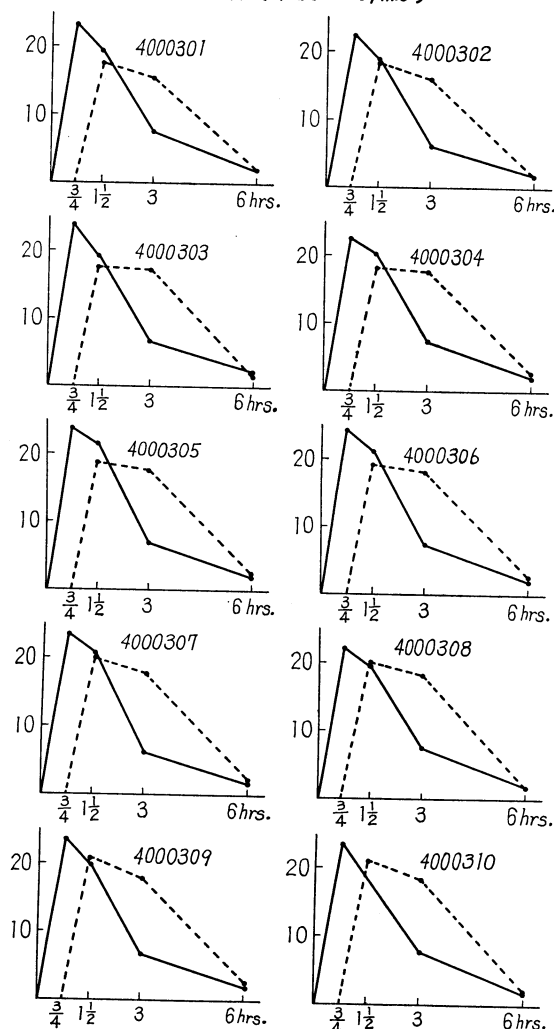
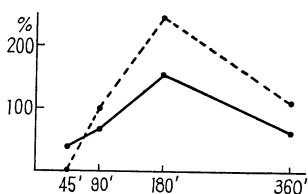
図2 (濃度単位: mcg/ml)

図3



考按と結語

リンコマイシンの MIC は、すでに前報¹⁴⁾で述べたとおり、*Staphylococcus* および *Streptococcus* 等の、創傷感染に重要な意義を有するグラム陽性球菌に対して強力な抗菌スペクトラムを有しているが、本実験における骨折部血腫内への分布濃度はこの価を上まわるものである。

このことはとくに骨折前にリンコマイシンを投与したものに著るしく認められた故、リンコマイシンは、骨関節手術の感染防止の目的のためには術前に投与しておくのが望ましく、とくに四肢の手術にさいして、止血帯の使用が要求される場合には、術前、骨髓内にリンコマイシンを分布させるためにも、不可欠の処置と考えられる。

いつばう、すでに骨折を生じている場合の術後感染予防に使用する時には、骨髓出血が著るしい時期、すなわち受傷後、なるべく早期に投与すべきであり、また、続報で述べるとおり、骨折部血腫内への局所投与がすぐれた効果をもたらすものであらうと考えられる。

ま と め

- 1) 健康白色家兎の大腿骨幹部に一定の皮下骨折を生じさせ、筋注投与したリンコマイシンの骨折血腫内濃度移行を測定した。
- 2) リンコマイシンは骨折前に投与したほう (B群) が骨折後に投与した (A群) よりも高い濃度が移行する。
- 3) 血腫内リンコマイシン濃度と血中濃度との比は、当然ながらB群のほうが高かった。また、これは他の抗生物質にくらべても、高値を示すようである。
- 4) 以上は、骨関節の術後感染防止のためや、骨関節損傷時の化学療法の実施上、重要な条件の1つであると考えられる。また、これらの実験成績は、著者が、ヒトの骨髓について行なつた臨床実験の成績¹⁵⁾とほぼ一致していることを強調したい。

謝 辞

摺筆するにあたり、本研究の機会を与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) に心からの感謝を呈します。

参 考 文 献

- 1) 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。
- 2) 近藤 茂ほか：抗生物質の骨折部血腫内移行に関する実験的研究 (第1報)。中部整災誌 11(3) : 691~693, 1968。
- 3) 近藤 茂ほか：抗生物質の骨折部血腫内移行に関する実験的研究 (第3報)。日整会誌 43(10) : 974~975, 1969。
- 4) KONDO, S. *et al.* : Experimental and clinical studies on the distribution of antibiotic concentration in the bone marrow (Part 1). Bull. Osaka Medical Sch. 14(1) : 33~51, 1968。
- 5) 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. Pro-

- gress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Vol. 1, pp. 864~870, University of Tokyo Press, Tokyo, 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1報）。日整会誌 44(4)：313~319, 1970.
 - 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2報）。中部整災誌 12(5)：1282~1288, 1969.
 - 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4報）。Chemotherapy 投稿中
 - 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5報）。Chemotherapy 投稿中
 - 10) 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7報）。Japanese J. Antibiotics 24(2)：68~70, 1971.
 - 11) 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）。Japanese J. Antibiotics 24(2)：71~75, 1971.
 - 12) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). Bull. Osaka Med. Sch. 15(2) : 114~126, 1969.
 - 13) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). Bull. Osaka Med. Sch. 15(2) : 127~136, 1969.
 - 14) 近藤 茂：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）。Chemotherapy, 投稿中
 - 15) 近藤 茂：抗生物質のヒト骨髓内および骨髓血腫内移行濃度について（第1報）。中部整災誌, 投稿中

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE CHEMOTHERAPY FOR SUPPURATIVE INFECTIONS OF BONE AND JOINT (PART 2)

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedics, Osaka Medical College

1) The femoral shaft of male albino rabbits was fractured by using a screw compressor devised by the author. Either before or after the fracture, lincomycin was administered intramuscularly and the concentrations in the blood and fracture hematoma were assayed by means of OKUBO's band culture method.

2) The lincomycin concentrations in hematoma ascend to a level considerably higher, when the antibiotic was administered before the fracture.

3) These experimental results revealed that lincomycin should be administered before the surgery, to avoid the post-operative infection. Systemic administration of the antibiotic after the surgery of bone and joint is not so effective as it is given before the operation.

4) These results coincide with the results of experiment in human bone; this will be discussed in the following papers.