

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 3)

リンコマイシンの骨折部血腫内投与時における局所濃度の残留性
に関する実験的研究

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

無菌手術時においても、手術創の閉鎖にあたって抗生物質を創内に注入し、術後感染を予防することは、本邦における独自の方法であり、この予防的化学療法は次のような利点を有している。

すなわち、手術創内に高濃度の抗生物質を長時間にわたって残留させ得ること、また抗生物質の使用量を節約することにより、種々の副作用をはじめ、菌の交代現象や、耐性菌の出現を防止し得るという点であり、これは開放汚染創の 1 次閉鎖の時にも有利であるのは論を待たないところである。

今回、著者はリンコマイシンを使用し、以下のような動物実験を行ない、上述のような抗生物質の投与方法について 2, 3 の知見を得たので、以下に発表する。

実験方法および材料

平均体重 3~3.5 kg の雄性の健常白色家兎の大腿骨幹部に、著者の考案した骨圧折器^{1,2,3)}で一定の皮下横骨折を生じさせた。

ついで、骨折後 2 時間、すなわち骨折部に外傷性血腫が完成するのをまつて、10 mg/kg の dosage で、リンコマイシンを血腫内に注入した。

リンコマイシンの局所投与後、時間を追つて、骨折部血腫内に残留した濃度を検討した訳であるが、血腫を直接に穿刺、吸引すれば、血腫内容の排除によつて、その後の血腫内濃度には当然ながら誤差を生じる訳であるから著者は、末梢循環血中のリンコマイシン濃度を測定することによつて、血腫内濃度を推定することとした。

何となれば、血腫内に注入されたリンコマイシンは毛細血管、ないし細小静脈、または体液リンパ系によつて大循環に移行し、遂には腎から排出されるのであるから、血腫内濃度は血中濃度よりも常に高い筈である。たとえば、血中濃度が、なんらかの菌に対する MIC より高ければ、血中濃度は、当然、それよりも高値を有する訳である。

末梢循環血は、リンコマイシン投与後、45 分、90 分、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間に耳介静脈から採取

し、*Staphylococcus aureus* (寺島株) を検定菌とする重層法で濃度測定を行なつたが、投与後 24 時間では、骨折部血腫に対しても直接穿刺を行なつて、血腫内容を採用し、これについても、リンコマイシンの直接定量を行なつた。

実験成績

以上から得た実験成績は、表 1 および図 1 に示すとおりである。すなわち、リンコマイシンの血腫内局所投与後、血中濃度は速やかに上昇し、45 分値で既にピークに達し、のち 90 分値より 3 時間値にかけて急速に下降するが、6 時間値以後は比較的ゆるやかに減少して 24 時間値に到っている。

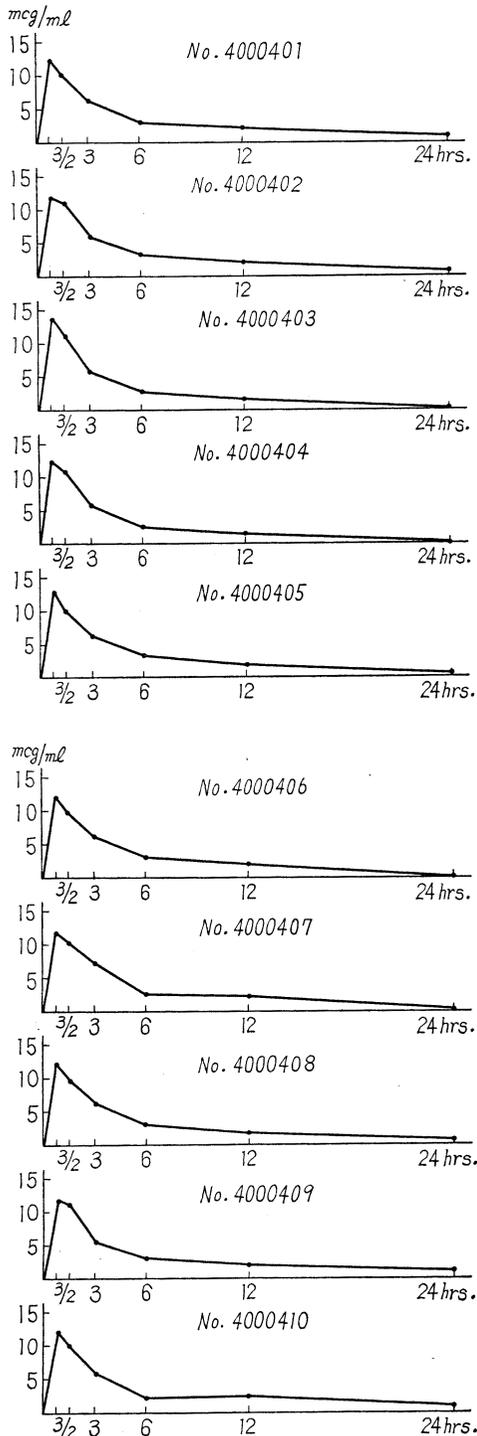
なお、24 時間値における骨折部血腫内リンコマイシン濃度の直接測定値の平均値は表 1 に示すとおり、血中濃度の約 2 倍が残存しており、これは他の抗生物質によ

表 1

(mcg/ml)

Rabbit No.	45 min.	90 min.	3 hrs.	6 hrs.	12 hrs.	24 hrs
4000401	12.2	10.2	6.3	3.0	2.2	1.0 (1.2)
4000402	11.9	11.0	6.0	3.2	2.1	0.9 (1.1)
4000403	13.6	11.1	5.9	2.8	1.8	trace (0.5)
4000404	12.4	10.9	5.8	2.5	1.7	0 (0.8)
4000405	13.0	10.0	6.2	3.4	1.9	0.5 (1.0)
4000406	12.1	9.8	6.1	3.1	2.0	0.4 (0.7)
4000407	11.8	10.4	7.1	2.6	2.2	0.4 (0.9)
4000408	12.3	9.7	6.2	3.0	1.9	0.8 (1.4)
4000409	11.9	11.3	5.5	3.2	2.1	1.1 (1.5)
4000410	12.0	10.0	6.0	2.2	2.5	1.0 (2.0)
On average	12.32	10.44	6.11	2.9	2.02	0.61 (1.11)

図 1



る同様の実験成績⁴⁻⁷⁾とも共通した傾向であつた。

考 按

前報^{8,9)}にも述べたように、リンコマイシンは注射部からの吸収が速やかであり、このため迅速に血中濃度の上昇をみるのであるが、骨髓内分布濃度または骨折部血腫内分布濃度が高いのは、この血中濃度の速やかな上昇によるのか、または骨髓、ないし骨折部血腫への親和性によるのか、2つの機序が考えられる。

著者は、本報告と同一条件の実験をアミノグリコシド系抗生物質、セファロスポリン系抗生物質等について行なつてゐるが、骨折部血腫内に抗生物質を局所投与したのちの血中濃度の上昇は、リンコマイシンは、他に比較して速やかであるのは、やはり投与された局所からの吸収が良いことを意味していると考えられる。

なお、後者、すなわち、リンコマイシンの骨髓や、骨折部血腫に対する親和性の問題については、骨髓脂肪に対する抗生物質の分配系数について実験、検討中であり、後日発表の予定である。

ま と め

1) 健常家兎の大腿骨幹部に一定の皮下骨折を生じさせ、ここに生じた外傷性血腫内にリンコマイシンの局所投与を行なつた。

投与後、45分から24時まで、経時的に家兎の血中リンコマイシン濃度を定量し、この数値から、骨折部におけるリンコマイシンの残留濃度を推定した。

2) 以上のような投与方法を行なつた場合、リンコマイシンは、長時間にわたり血中濃度が残存する。この価は、投与後から6時間までは、筋注投与を行なつた時の血中濃度よりは低いが、残存性は高い。

3) 以上から、リンコマイシンの骨折部局所内投与は、全身投与よりも、骨関節手術の術後感染防止に関しては強力な手段と考えられる。

4) 骨折部血腫の局所にリンコマイシンを投与した時の血中濃度は、他の抗生物質にくらべて、やや特異な経過をとる。これは局所からの吸収が速やかであることに立脚していると考えられるが、組織親和性についても一考すべき点があり、これに関しては目下検討中である。

謝 辞

本研究について、種々の援助を与えられた有原康次教授(大阪医科大学)、さらに多くの御助言を賜つ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)に心からの感謝の辞を捧げます。

参 考 文 献

- 1) KONDO, S.: The concentration of antibiotic drugs in the bone marrow and in the frac-

- ture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Vol.1, pp. 864~870, University of Tokyo Press, Tokyo, 1970.
- 2) 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.
 - 3) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). Bull. Osaka Med. Sch. 15(2) : 127~136, 1969.
 - 4) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fracture (Part 3). Bull. Osaka Med. Sch. 17(1) : 64, 1971.
 - 5) 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 13(4)：543~546, 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6報)。Chemotherapy 投稿中
 - 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9報)。Japanese J. Antibiotics 24(2) : 76~79, 1971.
 - 8) 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
 - 9) 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2)。Chemotherapy 投稿中
 - 10) KONDO, S. : An experimental study on the prophylactic treatment for suppurative infection in the case of open fracture. International College of Surgeons, 16th Biennial International Congress, Oct. 8, 1968, Tokyo.

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE CHEMOTHERAPY FOR SUPPURATIVE INFECTIONS OF BONE AND JOINT (PART 3)

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedics, Osaka Medical College

1) The shaft of femur of albino rabbits was fractured by the author's method and lincomycin was administered locally into the fracture hematoma. After the local administration, the blood level of lincomycin was assayed 45 minutes, 90 minutes, 3 hours, 6 hours, 12 hours, and 24 hours.

2) The experimental results revealed that the blood level continue for a very long time when it is compared with intramuscular administration. On the other hand, the remained concentrations in the fracture hematoma should be higher than the blood level and from these results the local administration is the most excellent route to use antibiotic drugs, especially to avoid post-operative infection after the surgery of bone and joint.

3) Twenty-four hours after the local administration of lincomycin, the hematoma was aspirated to assay the remained concentrations in the hematoma. At that time, the concentrations in the hematoma were higher than the blood level; this suggests that the high concentrations were kept in the hematoma during 24 hours when lincomycin is administered locally into the hematoma, this period being an incubation time of suppurative organisms such as *Staphylococcus*, *Streptococcus*, etc.