

## Cefotiam (SCE-963) の骨髓血液への移行について

桜井 実

東北大学医学部整形外科学教室

抗生物質の全身的投与によって組織内への移行の濃度で移行するかは最近かなり詳しく研究されるようになったが、骨関節組織への移行濃度の研究はその方法の困難さからそれほど進んでいない。しかし近年広いスペクトラムを持つ cephalosporin 系が多く用いられるようになり、それと並行して骨髓血への移行濃度などの研究も行われるようになってきた。近藤<sup>1)</sup>はウサギへの筋注による Cefazolin (CEZ), Cefaloridine (CER) および Cephalothin (CET) について骨髓血への移行濃度を詳しく研究しているが、それによると血清中濃度よりもやや遅れて立ち上がりを示し、遅い時間にはむしろ血清を上まわることがしばしばあると報告している。最近、著者は cephalothin について手術時に採取した骨髓血内への移行状況を検討し発表した<sup>2)</sup>が、その結果はウサギのアターと著しく異なり極めて低濃度に低迷することが確認された。そのほか骨関節系についての研究では RELLER<sup>3)</sup>は関節液でまれに CEZ が末梢血濃度を上まわる症例が認められ、また ARANGO<sup>4)</sup>は急性化膿性骨髓炎の膿汁で CEZ が末梢血濃度を上まわる例などが見られたと報告している。骨そのものの組織を対象に研究したものとすると、HIERHOLZER<sup>5)</sup>は Cefacetrile (CEC) と CET の骨組織への移行を検討し、CEC の骨組織内濃度は末梢血濃度の 1/3.6 であるが、CET では 1/15.6 で CEC の方が骨組織内移行がすぐれていると報告している。

今回新しく開発されてきた Cefotiam (CTM, SCE-963) について手術に際して得られた骨髓血への移行濃度について検討した結果を報告する。

## 方法および材料

1977年9月以後、約1年間に主に大腿骨頸部の骨切り術、人工骨頭置換術、人工関節全置換術などに際して得られる骨髓血を対象として検討した。症例は36~70歳(平均58歳)、計24症例でそのほかに本剤と比較対照するために CEZ について同様の検討を加えたものが4例であった。手術直前に CTM, 1.0 g を 20ml の生理的食塩水に溶解し、one-shot で静注を行い手術中適宜大転子の切除あるいは大腿骨頸部の切截に際して流出する骨髓血を採取し、その同時刻に末梢血を採取して両者を血清として凍血保存した。静注後2~3時間後における推移を検討するためにいくつかの症例では手術前2~3時

間に one-shot で静注を行い、同様に大転子切除に際して得られる骨髓血を採取した。手術の処置に対して障害を与えないようにするために骨髓血の採取困難な症例については術中1回だけの採取に終わったものもある。凍血保存した血清はこれを溶解した後、agar well<sup>6)</sup>法によって CTM は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を CEZ は *B. subtilis* PCI219 を検定菌とする bioassay により測定した。なお標準曲線は血清による希釈を行なった。

## 結 果

注射後最も早く採取されたものは10分後のもので、最も遅く採取されたものが180分である。その間、血清中濃度の最も高い値を示したものは10分後に採取されたもので 190.2  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し、最低値を示したものは180分後に採取されたもので 1.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。骨髓血の濃度は今述べた最高値血清で 190.2  $\mu\text{g/ml}$  であった症例は133.0と全検索例中最高値を示し、一方最も低い値を示したものは180分後の血清1.2に対して 1.3  $\mu\text{g/ml}$  とやや高い値を示していた。各症例の実測値は Table 1 に記載した通りである。その両極端の間で濃度の縦軸対数目盛りで時間経過に従って右下りのほぼ直線状に分布し、Fig. 1 のグラフのごとき結果となる。対照として検索した CEZ 1.0 g の静注後の結果は Table 2 に示したごとく注射後11分に血清値が 118.7  $\mu\text{g/ml}$  に対し骨髓血は 121.4  $\mu\text{g/ml}$  と最高値を示し、77分後に採取されたものでは血清中濃度が 36.6  $\mu\text{g/ml}$  に対し骨髓血濃度は 33.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Table 1, 2, Fig. 1 に見られるごとく相対比するそれぞれの濃度間で骨髓血の末梢血に対する比率が100%を越す症例がしばしばあり、それを時間的推移に関連して通覧すると Table 3 に示したごとくなり、30分以内では3/7 (43%), 31~60分6/10 (60%), 61~90分7/11 (64%), 91~120分1/3 (33%), 121~150分3/5 (60%), 151~180分3/3 (100%) となる。症例すべて相対比する件数39件中100%を越したものは23件で59%において100%を越していたことになる。1時間ごとに区切って通覧すると60分以内では9/17 (53%), 61~120分8/14 (57%),

Table 1 Concentration of CTM in bone marrow and serum  
following intravenous injection in amount of 1.0 g

No.	Name of case	Age	Sex	Time after inj. (min)	Concent. ( $\mu\text{g/ml}$ )		Marrow Serum (%)
					Bone marrow	Serum	
1	S. A.	50	f	13	103.3	105.5	98
				33	80.8	63.4	127
				80	38.2	38.7	99
2	A. M.	61	f	10	126.5	103.3	122
				35	70.1	71.5	98
3	M. K.	44	f	18	70.7	52.2	134
				32	28.0	31.0	90
				80	6.6	11.5	57
4	M. Y.	55	m	47	44.1	49.7	89
				67	41.6	32.9	126
5	C. K.	48	f	10	133.0	190.2	70
				40	29.0	30.9	95
				73	12.8	14.0	91
6	S. Y.	66	f	30	42.0	42.3	99
				60	21.1	21.1	100
				90	15.5	13.3	117
7	O. I.	64	f	30	69.5	69.5	100
				57	48.4	39.5	123
				70	50.4	50.4	100
8	W. K.	60	f	61	26.6	14.4	185
				101	14.0	17.0	82
9	K. S.	36	f	47	28.6	26.0	110
				98	13.3	9.1	146
				126	8.7	4.9	178
10	A. K.	55	f	40	69.8	63.4	110
11	W. K.	61	f	170	2.7	2.6	104
12	O. S.	64	f	143	7.6	6.9	110
13	F. C.	67	f	150	8.5	10.0	85
14	S. S.	63	f	147	5.6	7.0	80
15	Y. S.	49	f	180	5.4	5.1	106
16	A. Y.	52	f	180	1.3	1.2	108
17	T. K.	59	f	130	10.8	10.6	102
18	A. K.	65	f	80	25.3	24.0	105
19	F. C.	68	f	50	49.4	44.7	111
20	N. Y.	69	f	55	21.9	23.0	95
21	T. K.	59	f	250	32.6	38.0	86
22	S. T.	68	f	70	15.8	16.5	96
23	T. A.	65	f	65	16.9	16.9	100
24	H. T.	57	f	81	26.4	26.4	100

Fig. 1 Concentration of CTM in serum and bone marrow after intravenous injection in amount of 1.0 g

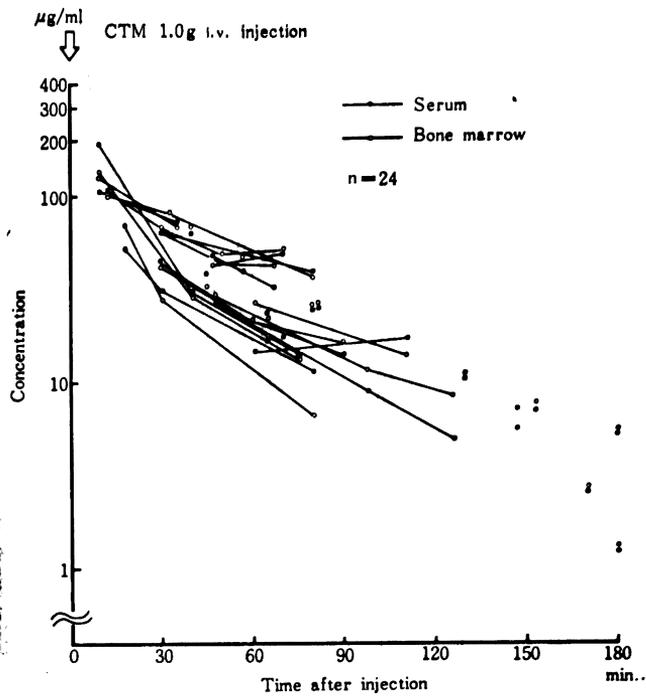


Table 2 Concentration of CEZ in bone marrow and serum following intravenous injection in amount of 1.0 g

No.	Name of case	Age	Sex	Time after inj. (min)	Concent. ( $\mu\text{g/ml}$ )		Marrow Serum (%)
					Bone marrow	Serum	
1	C.K.	48	f	20	86.8	89.8	97
				35	64.6	58.4	111
				77	33.4	36.6	91
2	T.M.	52	f	11	121.4	118.7	102
				24	95.4	91.5	104
				66	45.5	47.5	96
3	K.I.	64	f	20	121.7	115.0	106
				50	91.8	92.6	99
				70	80.3	81.9	98
4	S.S.	70	f	80	40.0	40.0	100

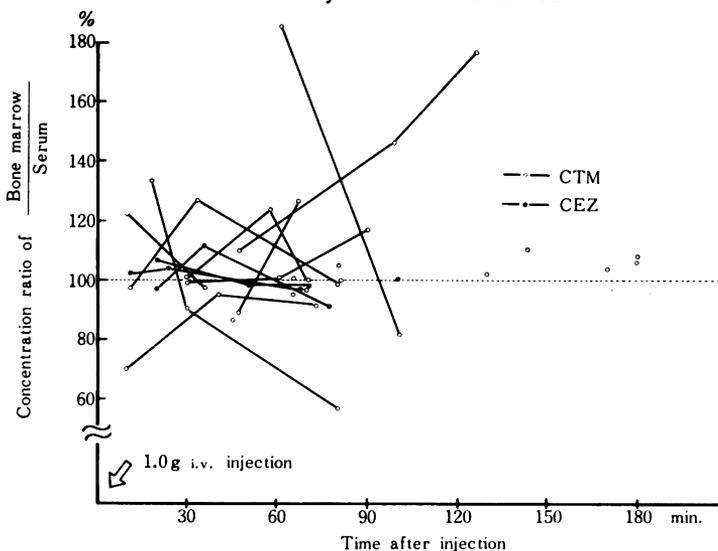
Table 3 Number of cases showing over 100% ratio of bone marrow to serum in concentration of CTM

Time (min)	0~30	31~60	61~90	91~120	121~150	151~180
No. of cases	3/7 43%	6/10 60%	7/11 64%	1/3 33%	3/5 60%	3/3 100%

Time (min)	0~60	61~120	121~180	Total
No. of cases	9/17 53%	8/14 57%	6/8 75%	23/39 59%

Fig. 2 Concentration ratio of bone marrow to serum after intravenous injection of CTM and CEZ



121~180分6/8 (75%) となり、注射後の時間的経過が長くなるにしたがって骨髄血濃度が末梢血濃度を越す件数の比率が多くなる傾向が見られる。

対照群の CEZ については検索した症例数が少ないが、相対比し得た 10 件について 100% を越していたものは 5 件で 50% となり、CTM の 59% の値よりはやや少ないようである。縦軸に血清に対する骨髄血濃度のパーセントを表わし横軸に時間的経過をとってグラフに示すと Fig. 2 のごとくとなるが、症例によって手術中いかなる時点でも低い移行率を示した症例があったり、また常に骨髄血濃度の方が高い値を示した症例など、その態度は一樣ではないが、39 件の試料のなかで少なくとも最低の

比率が 57% (80 分後)、また極めて骨髄内への移行濃度の比率が高かったものは 185% (61 分後) という値を示していた。

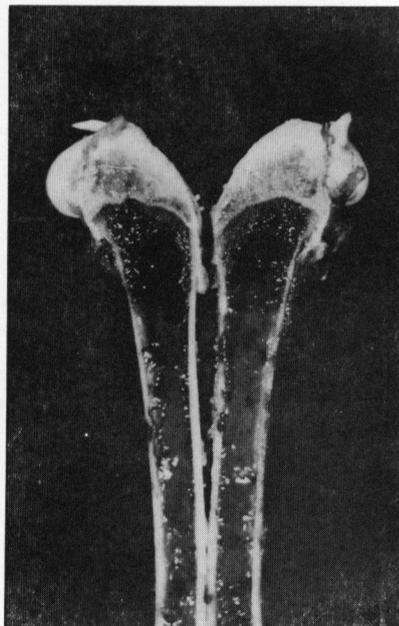
## 考 察

本実験によって CTM はかなり骨髄内血液への移行が優れたもので、全試料の 59% で末梢血を上まわる濃度を保っていたことは特記すべきことであろう。基本的に同じ条件で検索した CET では骨髄内の濃度が高い値を示すことは全く認められなかった<sup>2)</sup> が、同様の結果は杉藤<sup>7)</sup> も確認しており、このことは Wick<sup>9)</sup> によって指摘されたごとく CET が生体内の esterase によって

deacetyl 化し, CET が desacetyl cephalothin に変化  
する現象に起因するものと思われる。これは生体内で安  
定して抗菌作用を持つとはいわれるものの, 抗生物質と  
しての能力は1/2~1/16に落ちるとされている。それに  
反し CTM は生体内においてこれを分解する酵素が存  
在しないことから, 高濃度で血液循環内を通過して組織  
へ移行することも明らかである。同じ結果は同様の実験  
手順で行われた CEZ の検索でも認められ<sup>9)</sup>, そのよう  
な意味で CEZ と同等の生体内の態度を示すことがうか  
がえる。近藤<sup>1)</sup> の行ったウサギでの CET の実験で筋注  
後時間を経た時点で骨髓内の濃度が末梢血を上まわること  
があるとされているが, おそらくは人間と違う動物の  
種類によっては生体内酵素の態度が異なるためかと思わ  
れる。

ところで, 何故骨髓内濃度が末梢血濃度を上まわるか  
についてその機構を考えてみると, 前述の如く体内で分  
解されずに高濃度で血液循環によって組織に到達するこ  
とのほかに, 血行動態の面からも検討してみる必要があ  
ろう。本来, 四肢の長管骨の骨髓のなかの血流は極めて  
緩慢なもので, PETRAKIS<sup>10)</sup>, REYNOLDS<sup>11)</sup>, LAMAS<sup>12)</sup> ら  
は骨髓内の血液の圧力は極めて低いことを指摘しており,  
BROOKES<sup>13)</sup> はこれは動脈が骨皮質から骨髄系へ移  
行するとき動脈が直角に屈曲することによるものであ  
ろうとしている。一方, 骨髓のなかの圧力は比較的イヌ  
においては高い値を示すことが BROOKENTAL ら<sup>14)</sup> に  
よって報告されているが, 多くの研究者らは, これは動  
物の種類の違いによるものであろうとしている。また  
STEIN ら<sup>15)</sup> は同じ骨髓のなかの圧力でも diaphysis と  
epiphysis においては著しく異なるもので, イヌにおい  
ては前者が50に対して後者は12mmHgと著しく epiphysis  
において低いことを示している。著者は骨髓内血液の動  
態を検索する目的でウサギを用い動脈灌流によって墨汁  
を骨髓内へ注入し, 約20分後にウサギの大腿骨を採取し  
てその断面を観察したところ, Fig. 3 に示したごとく,  
metaphysis の部分が十分な血液供給を受けているのに  
反し, diaphysis は spot 状に黒く染まる程度であり,  
epiphyseal plate を越した epiphysis は全く墨汁が浸  
入していないことが明らかである。この事実は STEIN  
らの観察によく類似した結果であり, 骨髓内への血液循  
環はきわめて圧が低くしかも緩慢なものであることが想  
定される。したがって生体内で分解されないこのような  
抗生物質が動脈を介して生体内へ投与された場合, 骨髓  
への移行は極めて低いものである代わり, 一旦骨髓内へ  
浸入して貯溜した物質は, 末梢血中のものが時間の経過  
とともに腎臓を介して排泄されていくのに反し, 骨髓内  
に高い濃度で維持されたままであることが想像される。

Fig. 3 Cut surface of the femur of rabbit after  
arterial infusion of indian ink. Metaphysis  
is well perfused, but diaphysis is  
incomplete and epiphysis almost not  
perfused.



一般に抗生物質が生体内臓器で末梢血を上まわる濃度  
で存在することはそうしばしば観察されることではない  
が, RAM<sup>16)</sup> は CEZ がヒトの胆汁のなかで3倍の濃度に  
濃縮されることを報告している。骨髓血濃度が血清を上  
まわる現象は胆汁のように分泌機序で濃縮されるためと  
は考えられず, 血液循環の時間的位相の違いにより生じ  
ると考えるのが妥当であろう。ARANGO ら<sup>4)</sup> は急性骨  
髄炎の膿汁で CEZ が注射4時間後に末梢血濃度を越し  
ていた症例を報告しているが, 同様に RELLER ら<sup>3)</sup> は  
CEZ 筋注2時間後に関節液が微かに血清レベルを上ま  
わった例を観察しており, いずれも注射後遅延した時刻  
という共通性のあることは上記の説の裏付けとなろう。  
本実験でも遅い時刻に骨髓血濃度が上まわる例の多いこ  
とはそのためかと思われる。

しかも抗生物質が感染予防あるいは骨組織病変への適  
切な使用方法で指摘されているごとく, 近藤<sup>17)</sup> および  
WILSON<sup>18)</sup> らは早めに抗生物質が全身に投与され, ある  
いは局所に投与されて血液凝塊内に高い濃度で浸透した  
とすると, その後末梢血のレベルが低下していてもその  
血腫のなかの濃度は高い値で長い時間持続することが  
強調されており, それと同様な機序で, 生体内の血液循  
環に直接関与しない骨髓内血液などの滞留した場所にお

いて、一旦抗生物質が高い値に維持され得たとするとその後の低減は末梢血に比べて遅延することとなり、手術時に骨髓血濃度が高く保たれていれば、感染予防上の意味からむしろ有利といえる。

### ま と め

術前に静脈注射で Cefotiam (CTM, SCE-963) 1.0 g を投与し、大腿骨大転子部、頸部に対する手術侵襲において採取される骨髓血中の濃度を末梢血中濃度と比較検討すると骨髓内血液中の濃度はほぼ末梢血中と同等の値を示すのみでなく、相対比し得た39の件数中59%が骨髓血の濃度が末梢血を上まわっていた。

Cefotiam は生体内で分解されることがないと考えられるため、骨髓内血液への移行がきわめて優れており、したがって骨組織の手術に際しての感染予防の観点から投与されるものとしては有用なものであると推論される。

最後に本研究に協力して頂いた東北労災病院、国立仙台病院、国立療養所西多賀病院の各整形外科に、また抗生物質の濃度の測定など協力を頂いた武田薬品工業中央研究所に謝意を表する。

### 文 献

- 1) 近藤 茂：骨、関節感染症、特に開放損傷時に於ける化学療法について(第1報)。セファロsporin C誘導体の血中および骨髓中濃度に関する実験的研究。中部整災誌 14 : 424~433, 1971
- 2) 桜井 実, 本間哲夫, 松本 昇：股関節部手術における骨髓への cephalothin の移行濃度について。整形外科 29 : 485~491, 1978
- 3) RELLER, L. B.; W. W. KARNEY, H. N. BEATY, K. K. HOLMES & M. TURCK: Evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 3 : 488~497, 1973
- 4) ARNGO, J. L.; H. TRUJILLO, A. WORREN-URIBE, N. H. AGUDELO & E. L. DE VIDAL: Effectiveness of two new cephalosporins, cephalazolin and cephalapirin, administered intermittently in acute and chronic osteomyelitis in children. J. Int. Med. Res. 4 : 183~194, 1976
- 5) HIERHOLZER, G.; G. LINZERNMEINER, R. KLEINING & G. HORSTER: Vergleichende Untersuchungen über die Konzentration von Cephacetril und Cephalotin im normalen und chronisch entzündeten Knochengewebe. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24 : 1501~1504, 1974
- 6) BELL, S. C. & W. E. GRUNDY: Preparation of agar wells for antibiotic assay. Applied Microbiology 16 : 1611~1612, 1968
- 7) 杉藤 紘一：血中および骨髓内への抗生物質の移行動態について。整形外科東海地方会, 1974
- 8) WICK, W. E.: In vitro and in vivo laboratory comparison of cephalothin and desacetylcephalothin. Antimicrob. Agents & Chemother. 1965 : 870~875, 1965
- 9) 桜井 実, 千葉 武, 本間哲夫: Cephloasporin 系抗生物質の骨髓内移行濃度について。第1回骨、関節感染症研究会, 1978
- 10) PETRAKIS, N. L.: Temperature of human bone marrow. J. Appl. Physiol. 4 : 549~553, 1952
- 11) REYNOLDS, S. R. M.: Morphological determinants of the flow characteristics between an artery and its branch, with special reference to the ovarian spiral artery in the rabbit. Acta Anat. 5 : 1~6, 1948
- 12) LAMAS, A.; D. AMADO & J. C. DA COSTA: La circulation du sang dans l'os. Presse Méd. 54 : 862~863, 1946
- 13) BROOKES, M.: The Blood Supply of Bone. Butterworths, London 1971
- 14) BLOOMENTHAL, E. D.; W. H. OLSEN & H. NECHELES: Studies on bone marrow cavity of the dog. Fat embolism and marrow pressure. Surgery Gynec. Obstet. 94 : 215~222, 1952
- 15) STEIN, A. H.; H. C. JNR-MORGAN & F. C. REYNOLDS: Variations in normal bone marrow pressure. J. Bone Joint Surg. 39A : 1129~1134, 1957
- 16) RAM, M. D.: Levels of cefazolin in human bile. Journal of the Infectious Diseases 128 : 361~363, 1973
- 17) 近藤 茂：骨、関節感染症、特に開放損傷時に於ける化学療法について(第2報)。セファロsporin C誘導体の血中濃度と骨折血腫内濃度に関する実験的研究。中部整災誌 14 : 434~446, 1971
- 18) WILSON, F. C.: Antibiotic penetration of experimental bone hematomas. J. Bone Joint Surg. 53A : 1622~1628, 1971

## CONCENTRATION OF CEFOTIAM (SCE-963) IN THE HUMAN BONE MARROW BLOOD

MINORU SAKURAI

Department of Orthopedic Surgery, Tohoku University School of Medicine

One g of cefotiam (SCE-963) was administered by one-shot intravenous injection preceding a surgery of the proximal area of the femur. The bone marrow blood was taken as a specimen and centrifuged, then supernatant was separated and kept frozen. After thawing concentration of this antibiotic was assayed by agar-well method using *Proteus mirabilis* ATCC 21100 and compared with that of serum obtained at the same time of sampling.

Twenty-four cases of clinical material were examined. The most high concentration in serum was detected as high as 190.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at ten min. after injection, at which time, that of bone marrow was 133.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The lowest concentration was 1.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in serum and 1.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in bone marrow at 180 min. after injection.

Comparing the concentration of bone marrow blood with that of serum, both were almost the same level. However, it is interested that the level in bone marrow exceeded the level in serum in 23 samples among 39 samples. This is 59% in ratio. Further, this phenomenon tended to appear to late stage after injection.

It will be concluded that cefotiam can easily infiltrated into the skeletal tissue and not only suitable antibiotic agent for treatment of infections disease of bone, but also advantageous drug as particularly prophylactic use for infection at the time of surgery.