

Ceftizoxime (CZX) の骨髄血移行について

小 熊 忠 教・金 田 清 志・樋 口 政 法
野 原 裕・佐 藤 栄 修・藤 谷 直 樹
北海道大学整形外科

(昭和 56 年 2 月 19 日受付)

整形外科手術施行の成人患者 44 例に、術前 Ceftizoxime 1.0g を静脈内投与し、術中に、脊椎、大腿骨頸部、腸骨、脛骨より採取した骨髄血の Ceftizoxime 濃度を測定した。

Ceftizoxime の平均骨髄血内濃度は、投与 30 分後 56.6 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分後 41.0 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分後 29.0 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分後 24.3 $\mu\text{g/ml}$ 、150 分後 13.2 $\mu\text{g/ml}$ 、180 分後 5.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

最近の骨・関節感染症の起炎菌として、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. coli*、*Klebsiella* などが高頻度に検出されている。これら菌種の臨床分離菌株の発育が、Ceftizoxime 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で 70% 以上阻止されることは、既に多くの基礎的研究で明らかである。従って、本剤は骨・関節手術時の感染予防さらには骨・関節の感染治療に十分な臨床効果が期待される。

近年、整形外科領域における骨・関節手術時には、術前から感染予防を目的として抗生物質の全身投与が広く試みられている。

こうした抗生物質の予防投与を行なう際に薬剤の体内動態とくに経時的骨髄血内濃度が明らかにされていれば、より確実な感染予防効果を期待しうる。

今回私達は、新しく開発されたセファロsporin系抗生物質 Ceftizoxime の経時的骨髄血内濃度を測定したので、その結果に若干の文献的考察を加えて報告する。

I. 対象および方法

対象は昭和 54 年 2 月から昭和 55 年 8 月までの 1 年 6 か月間に、北海道大学医学部整形外科において、骨・関節手術を行なった成人患者 44 症例である (Table 1)。男 17 例、女 27 例で、平均年齢は 45.0 歳、平均体重は 54.6 kg であり、全例、肝・腎機能に特変を認めない。

Table 1 List of cases treated

Operation	No. of cases
Spine fusion	10
Laminectomy	8
Total hip replacement	11
Femoral head prosthesis	2
Femoral neck osteotomy	3
Pelvic osteotomy	1
Iliac bone graft	5
Hight tibial osteotomy	4
Total	44

Ceftizoxime 投与は、1.0g を生理食塩液 20 ml に溶解し、術前に 3～5 分間かけて静脈内注射した。この術前投与時間を調節して、投与後 30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分の各時点で骨髄血と静脈血を採取した。骨髄血採取は術中に限られているため、同一症例において 30 分から 180 分にわたる全時点での採取は不可能なため、上記 6 時点のいずれか 1 ないし 2 時点において採取した。骨髄血採取部位は、脊椎固定術・椎弓切除術時の脊椎、人工股関節置換術・人工骨頭置換術・大腿骨頸部骨切り術時の大腿骨頸部、骨盤骨切り術・腸骨採取術時の腸骨、高位脛骨骨切り術時の脛骨の 4 部位である。

これら 4 部位では、皮膚および皮下組織の止血後、筋肉を骨膜下に剝離し、その後骨髄を完全に露出させ、直視下に骨髄血を採取するため、骨髄血への末梢血混入はない。

採取した骨髄血と末梢血は遠沈後、血清を Ceftizoxime 濃度測定に供した。薬剤濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地を検定培地として、Disc 法で行なった。なお、標準液は保存血清 (コンセーラ) により希釈して調整した。

II. 結 果

対象とした 44 症例の骨髄血および静脈血血清中の Ceftizoxime 濃度を Table 2 に示す。

1) 静脈血血清中濃度 (Fig. 1)

経時的血清中濃度 (平均 \pm 標準偏差) は、30 分 56.4 \pm 28.6 $\mu\text{g/ml}$ (12 検体)、60 分 39.9 \pm 17.4 $\mu\text{g/ml}$ (14 検体)、120 分 19.8 \pm 8.4 $\mu\text{g/ml}$ (6 検体)、150 分 10.4

Table 2 Concentrations of ceftizoxime in bone marrow and venous blood following single intravenous injection of 1.0g

Case No.	Body weight (kg)	Time after injection (min)	Concentrations of ceftizoxime ($\mu\text{g/ml}$)		Ratio**
			Bone marrow blood*	Venous blood	
1	41.0	60	49.0	64.0	0.77
2	47.0	60	101.0	—	—
3	70.0	60	55.0	44.0	1.25
		120	37.0	27.0	1.37
4	55.0	150	13.0	8.8	1.48
5	50.5	30	71.0	—	—
		60	37.0	—	—
6	67.6	30	30.0	—	—
7	41.0	90	12.5	—	—
		120	10.3	10.5	0.98
8	36.5	60	40.0	—	—
9	50.0	30	24.0	25.0	0.96
		60	15.0	—	—
10	63.5	180	2.8	3.3	0.85
11	64.0	150	6.8	6.5	1.05
12	53.0	150	9.7	11.8	0.82
13	55.0	180	4.3	3.6	1.19
14	75.0	180	4.0	3.6	1.11
15	59.2	180	7.9	7.2	1.10
16	65.0	30	28.5	25.0	1.14
17	75.0	150	5.3	7.2	0.74
		180	3.3	4.4	0.75
18	46.0	150	9.5	9.5	1.00
19	56.5	30	71.0	66.0	1.08
		60	52.0	47.0	1.11
20	46.5	30	47.0	42.0	1.12
21	60.0	30	38.0	39.5	0.96
		60	21.0	21.0	1.00
22	59.0	30	92.0	120.0	0.77
		60	97.0	75.0	1.29
23	62.0	90	64.0	—	—
24	62.5	30	60.0	94.0	0.64
		60	19.0	48.0	0.40
25	50.0	60	61.0	58.0	1.05
26	37.5	30	54.0	50.0	1.08
		60	27.5	25.5	1.08
27	69.0	60	14.1	15.8	0.89
		120	10.5	12.1	0.87
28	58.0	60	23.5	32.0	0.73
29	62.5	60	32.0	25.5	1.25
30	28.5	30	110.0	79.0	1.39
31	52.0	60	24.1	24.1	1.00
32	48.0	30	52.0	40.0	1.30
33	65.0	30	36.5	44.0	0.83
		60	31.0	40.0	0.78
34	56.0	150	10.0	13.5	0.74
35	51.0	60	39.0	38.0	1.03
		120	33.0	28.0	1.18
36	53.0	120	25.0	27.0	0.93
37	42.0	180	12.5	12.5	1.00
38	67.5	90	15.5	—	—
39	52.0	30	78.0	52.0	1.50
40	50.5	120	30.0	14.0	2.14
41	52.5	90	28.0	—	—
42	53.5	180	6.2	—	—
43	53.0	90	25.0	—	—
44	60.6	150	38.0	15.5	2.45

* : Vertebra (Case No.1~18), Neck of femur (Case No.19~34), Ilium (Case No.35~40), Tibia(Case No.41~44)

** : Ratio of bone marrow to venous blood in concentration of ceftizoxime

Fig.1 Concentrations of ceftizoxime in venous blood following single intravenous injection of 1.0g

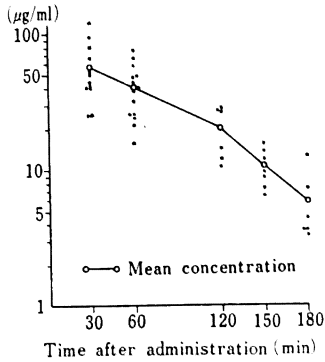
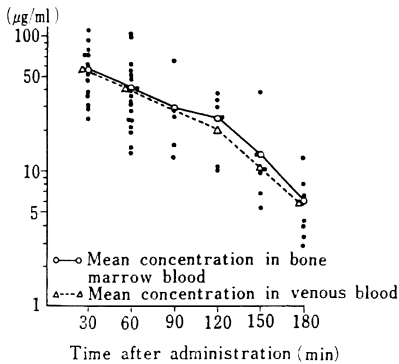


Fig.2 Concentrations of ceftizoxime in bone marrow blood following single intravenous injection of 1.0g



±3.3 µg/ml (7検体), 180分 5.8±3.6 µg/ml (6検体)と推移した。

2) 骨髄血内濃度 (Fig.2)

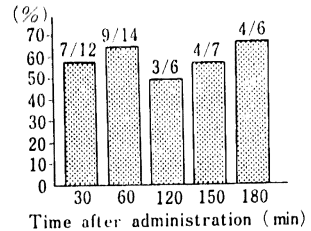
経時的骨髄血内濃度は、いずれの部位の骨髄血でも大きな差異は認められず (Table 2), 30分 56.6±25.5 µg/ml (14検体), 60分 41.0±25.2 µg/ml (18検体), 90分 29.0±20.6 µg/ml (5検体), 120分 24.3±11.5 µg/ml (6検体), 150分 13.2±11.2 µg/ml (7検体), 180分 5.9±3.4 µg/ml (7検体)と推移した。いずれの時間においても、骨髄血内濃度は静脈血血清中濃度に比較して、同等もしくはやや高い傾向を示した。

3) 骨髄血内濃度が静脈血血清中濃度を超える症例の割合 (Fig.3)

同一症例で、骨髄血と静脈血が同時に採取可能であった45件中、Ceftizoximeの骨髄血内濃度が静脈血血清中濃度を超えたのは27件 (60.0%)であった。

この割合の経時的変化は30分 7/12件 (58.3%), 60

Fig.3 No. of cases showing over 1.00 at ratio of bone marrow to venous blood in concentration of ceftizoxime



分 9/14件 (64.3%), 120分 3/6件 (50.0%), 150分 4/7件 (57.1%), 180分 4/6件 (66.7%)であり、骨髄血内濃度が静脈血血清中濃度を超える症例の割合は、いずれの時間においても50%以上に認められた。

III. 考 察

骨・関節の手術に際し、術後感染の予防は最も留意すべき事項の一つであり、このための努力が種々の面からなされてきている¹⁾。

術後感染予防には、伝統的な手術野の無菌操作がなによりも重要であることは論をまたない。しかし、こうした厳重な無菌操作にもかかわらず、術後感染の発生は皆無とはなり得ないところである。

近年、術中の可及的無菌化を目的とした clean room が開発され、整形外科領域では、主として人工関節置換術に利用されてきている。CHARNLEY²⁾, BRADY³⁾は、抗生物質の予防的投与なしに clean room 使用下、股関節全置換術を施行した。前者は術後感染率を7%から0.9%に低下させ得たとし、また後者は1%の術後感染率に抑えられたとして、術後感染予防には clean air が最重要であると結論した。

一方、COLLIS⁴⁾は従来の無菌操作を徹底させ、さらに抗生物質の予防的投与の併用下に股関節全置換術を行ない、術後感染発生は皆無であった。この事実から COLLIS は、術中の空気感染から患者を救うとともに、血行感染予防としても働く、術中・術前の予防的抗生物質の投与は術後感染予防の対策として重要な要因の一つであるとした。

抗生物質投与時には当然のことながら、*in vitro* 抗菌力、経時的末梢血中および臓器内濃度などを充分理解したうえで使用すべきである。しかし、抗生物質の骨髄血内移行濃度の報告は、極めて少数の薬剤⁵⁻¹⁰⁾に限られている。

今回私達が骨髄血内移行濃度を測定した Ceftizoxime^{11), 12)}は、化学構造上7-アミノセファロsporin酸の3位に置換基がない、新しく開発された注射用セファ

ロスボリン系抗生物質である。本剤の *in vitro* 抗菌力の検討成績⁹⁾では、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、また、抗菌スペクトルも拡大され、従来のセファロスポリン系抗生物質では抗菌力が弱かったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* に対しても強い抗菌活性を有する。

最近の整形外科領域感染病巣からの検出菌動向調査^{18)~19)}では、*S.aureus*, *S.epidermidis*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *E.coli*, *Klebsiella* が主要菌種として検出されている。本剤はこれら菌種のうち、*Pseudomonas* を除くすべてに対し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で臨床分離菌株の70%以上の発育を阻止する (Fig. 4)¹¹⁾。

今回私達が測定した Ceftizoxime 1.0g 静脈内投与時の経時的平均骨髓血内濃度は、30分 56.6 $\mu\text{g/ml}$, 60分 41.0 $\mu\text{g/ml}$, 90分 29.0 $\mu\text{g/ml}$, 120分 24.3 $\mu\text{g/ml}$, 150分 13.2 $\mu\text{g/ml}$, 180分 5.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、いずれの時間においても 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上を維持している。この結果から、本剤 1.0g 術前静脈内投与は、骨・関節手術時の感染予防に充分の効果が期待できるといえる。

桜井⁹⁾は Cefotiam (SCE 963) 1.0g 静脈内注射後の大腿骨頸部骨髓血内濃度と相対比する末梢血濃度を測定し、骨髓血内濃度/末梢血濃度が 1.0 以上となる症例の割合を経時的に検討した。相対比する 39 件中 23 件 (59%) が 1.0 以上となり、さらに 1.0 以上の症例数の割合

は経時的に増加する傾向を示した。桜井は、このように骨髓血内濃度が末梢血濃度を超える原因は、生体内の血液循環に直接関与しない骨髓内血行動態に起因すると想定した。すなわち、骨髓内での血液循環はきわめて血圧が低くしかも緩慢なため、一旦骨髓内へ浸入した抗生物質は長時間にわたり貯留し高濃度となるとした。

今回、Ceftizoxime 1.0g 投与後の骨髓血内濃度/末梢血濃度の比が 1.0 以上であったのは、相対比する 45 件中 27 件 (60%) で、Cefotiam と同様の結果が得られた。しかし、1.0 以上の症例の経時的割合は、いずれの時間においても 50% 以上に認められたが、経時的増加傾向は示さなかった。

このように、Ceftizoxime の骨髓血内濃度は末梢血濃度と同等もしくはそれ以上であり、良好な骨髓内移行を示しており、さらに投与後 30 分から 180 分まで、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していることから、術前 30 分ないし 60 分における本剤 1.0g の静脈内投与は、整形外科領域手術時の感染予防に充分の効果が期待できるものと考えられる。

なお、今回の骨髓血内移行濃度の測定は、すべて正常骨を対象としたもので、病的状態における骨髓血内移行に関しては、今後の検討が望まれる。

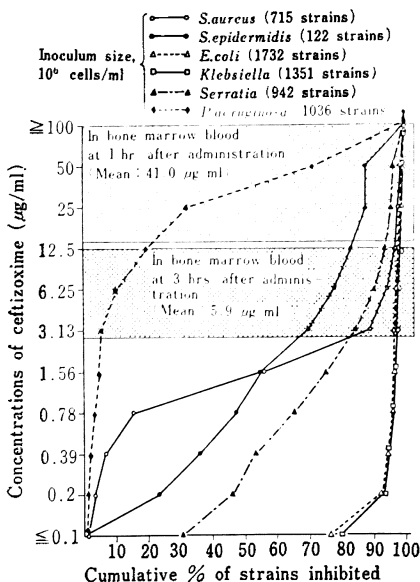
IV. ま と め

1. 整形外科手術施行の成人患者 44 例に、術前 Ceftizoxime (CZX) 1.0g を静注し、術中採取した骨髓血 (57 検体) の血中濃度を測定した。
2. 脊椎、大腿骨頸部、腸骨の 3 部位における経時的骨髓血内平均濃度に差は認めなかった。
3. 経時的骨髓血内平均濃度は、いずれの時間においても末梢血平均濃度に比較して、同等もしくは高い傾向を示した。
4. 骨髓血内濃度が末梢血濃度を超した症例の比率は、いずれの時間でも 50% 以上であり、全体としては 63.6% に認められた。
5. 以上の結果と臨床分離菌に対する CZX の MIC 分布成績とを考え合わせると、本剤 1 回 1.0g 投与は、整形外科手術の術後感染予防さらには化膿性骨髓炎の治療のための臨床用量として充分と考えられる。

本研究にご協力いただいた北海道整形外科記念病院、国立西札幌病院および国立南札幌病院の各整形外科に、また Ceftizoxime 濃度を測定していただいた藤沢薬品中央研究所に深謝する。

なお、本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

Fig. 4 Antibacterial activity against clinical isolates and concentration in bone marrow blood of ceftizoxime



文 献

- 1) 中根康雄, 渡辺秀男, 喜久生明男, 寺本健二, 渡辺良, 奥村秀雄, 丹菊臣生, 和田栄二: 岐阜市民病院における Clean Orthopaedic Surgery 1503 例の検討。整形・災害外科 23 (8): 937, 1980
- 2) CHARNLEY, J.: Postoperative Infection after Total Hip Replacement with Special Reference to Air Contamination in the Operating Room. Clin. Orthop. 87: 167~187, 1972
- 3) BRADY, L. P.; W. F. ENNEKING & J. A. FRANCO: The Effect of Operating-Room Environment on the Infection Rate after CHARNLEY Low-Friction Total Hip Replacement. J. Bone and Joint Surg. 57-A: 80~83, Jan. 1975
- 4) COLLIS, D. K. *et al.*: Total Hip Replacement Without Deep Infection in a Standard Operating Room. J. Bone and Joint Surg. 58-A: 446, 1976
- 5) 川島真人, 鳥巢岳彦: Cephaloridine の骨髓内移行について。The Japanese Journal of Antibiotics XXX (4): 278~280, 1977
- 6) 桜井 実, 本間哲夫, 松木 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 (6): 485~491, 1978
- 7) 藤巻有久, 青木虎吉: Cefazolin(CEZ) の骨組織への移行濃度について。新薬と臨床 28 (12): 2091~2094, 1979
- 8) 近藤 茂: 骨関節感染症, とくに開放性損傷時における化学療法(第5報)。セファロスピリンC誘導体のヒト骨髓血腫内移行濃度に関する臨床的研究。Chemotherapy 22 (1): 10~17, 1974
- 9) 大橋俊郎, 井上四郎, 宇田憲明, 長谷 齊, 梶川究: CEZ と CET の股関節手術における有効度の比較検討。診療と新薬 16 (8): 1945~1949, 1979
- 10) 桜井 実: Cefotiam(SCE-963) の骨髓血液の移行について。Chemotherapy 27(S-3), 138~144 1979
- 11) 横田 健: 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム「FK 749」。Chemotherapy 22 (4): 639~647, 1980
- 12) 西田 実, 上村利明, 岡田直彦, 松本佳己, 峯 靖弘, 村川武雄: 新しい Cephalosporin, Ceftizoxime (FK 749) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 28(S-5): 83~97, 1980
- 13) 林 浩一郎, 大野敦也, 進藤裕幸, 陶山哲夫, 及川 淳, 沢畑辰男, 光沢栄三, 中山和彦: 筑波大学付属病院開設以来の検出菌 4099 菌の分析。整形・災害外科 23 (8): 849~854, 1980
- 14) 田村裕昭, 川島真人, 陣山貴美子: 当院整形外科領域における検出菌の最近の動向と薬剤耐性。整形・災害外科 23 (8): 938~939, 1980
- 15) 若菜一郎, 丸岡 隆, 吉川泰生, 立石博臣, 畑中生稔, 桜井 修, 中野謙吾: 最近の整形外科領域における感染性疾患の起炎菌と薬剤耐性について。整形・災害外科 23 (8): 939~940, 1980

CONCENTRATION OF CEFTIZOXIME IN THE HUMAN BONE MARROW BLOOD

TADANORI OGUMA, KIYOSHI KANEDA, MASANORI HIGUCHI,
YUTAKA NOHARA, SHIGENOBU SATO and NAOKI FUJIYA

Department of Orthopedic Surgery, Hokkaido University School of Medicine

1.0g of ceftizoxime was injected by one-shot intravenously preceeding 44 orthopedic surgeries. The bone marrow blood from vertebra, femoral neck, ilium and tibia was taken intraoperatively as a specimen.

The concentrations of ceftizoxime in 57 specimens were examined. The average concentration of ceftizoxime was 56.6 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min., 41.0 $\mu\text{g/ml}$ at 60 min., 29.0 $\mu\text{g/ml}$ at 90 min., 24.3 $\mu\text{g/ml}$ at 120 min., 13.2 $\mu\text{g/ml}$ at 150 min., and 5.9 $\mu\text{g/ml}$ at 180 min. after injection.

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. coli* and *Klebsiella* have been frequently isolated from bone and joints infections. It is reported that 3.13 $\mu\text{g/ml}$ of ceftizoxime concentration inhibits 70% of these clinical isolates. From this fact and our results, it is concluded that ceftizoxime is anticipated to have a great value in prophylactic antibiotics and treatment of bone and joints infections.