

## Cefmetazole の骨髄血への移行濃度について

桜井 実

東北大学医学部整形外科教室

(昭和 56 年 9 月 11 日受付)

人工関節の手術に際しては偶発的感染すらも回避しなければならないので抗生物質が感染予防の目的で一般に用いられている。Cefmetazole (CMZ) 2.0g を手術前に静注で投与し、人工股関節置換術などの股関節部の手術で大腿骨頸部の切離を行なう時に採取される骨髄内の血液について、CMZ の濃度を測定した。

投与後早い時間帯ではかなり高い濃度を示し、12 分後には 188.0  $\mu\text{g/ml}$  の例があった。漸次時間とともに低下し 3 時間 57 分後の 4.8  $\mu\text{g}$  が最低値であった。その半減期は 60 分で、血清中濃度 59 分と大差がない。

対比した同時刻における骨髄内濃度と血清中濃度の比が常に 100% を越す例が 35 症例中 21 例で、それ以下に留まった 7 症例よりはるかに多い。このことは CMZ は骨髄血への移行がよいだけでなく、一旦浸透したものが骨髄血中に停滞する傾向を示すものといえる。

CMZ はかなり広範囲の起炎菌に抗菌作用をもっているので、大きな骨、関節の手術に際しての感染予防の目的からその有用性が認められる。

人工関節全置換術を始めとして骨、関節の広範囲の切除と人工物による置換術が最近整形外科領域でめざましい進歩を遂げている<sup>1-2)</sup>。しかし、従来より強調されているように、血流動態の緩慢な骨組織に細菌感染が生じると、慢性化した炎症は異物挿入部の周囲の死腔に病巣を形成し、治癒機転への大きな障害となり、これらの挿入異物を摘出しなければならないことも稀ではない<sup>3)</sup>。運動器官として重要な骨関節の構造にこのような損失を招くことは適切な配慮により回避しなければならない。そのために、これらの手術に際しては伝統的な消毒操作を徹底的に踏襲するのみでなく、可及的に無菌室<sup>4)</sup>などを利用することが望まれる一方、抗生物質を感染予防の目的で用いることも極めて有用なことである<sup>5-7)</sup>。

抗生物質は全身的な投与により血液循環を介して各臓器へ移行するのでそれぞれの組織内の濃度が実質的な濃度として近年重要視されるようになってきたが<sup>8,9)</sup>、骨組織に関しては骨髄内血液への移行濃度が重要な指標となる。著者はおもに股関節の手術に際して得られる骨髄血内の濃度を指標として Cephalothin (CET)<sup>10)</sup>、Cefazolin (CEZ)<sup>11)</sup>、および Cefotiam (CTM)<sup>12)</sup> の末梢血内濃度との差異について報告を行ってきたが、最近開発された Cefmetazole (CMZ) について同様の検索を行ない、かなりの高比率で骨髄血へ移行する結果を得たので報告する。

## I. 研究方法

人工股関節置換術などの成人の股関節部の手術に際して主として大腿骨頸部を切離した場合に採取される骨髄内の血液を採取し、その中に含まれる CMZ の濃度を測定した。

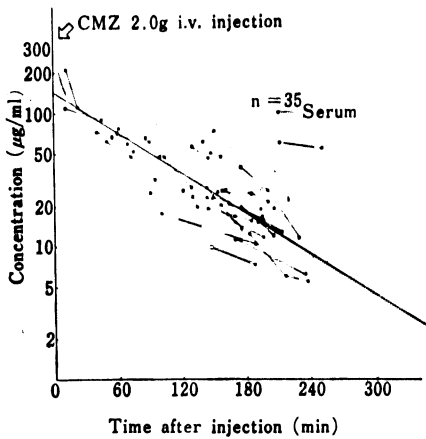
手術症例の群を 4 つに分け、第 1 群は手術 3 時間前、第 2 群は 2 時間前、第 3 群は 1 時間前、および第 4 群は手術直前にそれぞれ CMZ 2.0g を 20 ml の 5% グルコース、または生理的食塩水に溶解したものを数分以内の静注法によって全身投与を行なった。手術に際しては股関節の展開操作の途中で大転子部の切離、または大腿骨頸部の切離の際に流出してくる骨髄内血を 1~2 ml 採取し、同時刻に末梢血も採取して、それぞれ 1 時間以内に遠心分離してその上清を測定時まで凍結保存した。濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を試験菌とし、Heart Infusion Agar を試験培地とする薄層ディスク法で行ない、標準溶液は Moni-Trol (ミドリ十字) で作成した。

症例数は総計 35 例、その内訳は男性 5 例、女性 30 例で、年齢分布は 13 歳より 78 歳にわたり平均 56.8 歳である。手術を要した原疾患は人工関節置換術を行なった変形性股関節症が 23 例で最も多い。次いで大腿骨頭壊死に対する人工関節または人工骨頭置換術 5 例、大腿骨頸部骨折に対する人工骨頭置換術が 4 例、その他大腿骨頭骨端入り症に対する骨切り術が 1 例である。大腿骨骨

Table 1 Cases studied and data obtained

| No. | Hospital                 | Name of patient | Sex | Age | Diagnosis                      | Time after injection(min) | Concentration of CMZ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |             |
|-----|--------------------------|-----------------|-----|-----|--------------------------------|---------------------------|--|-------------|
|     |                          |                 |     |     |                                |                           | Serum  | Bone marrow |
| 1   | Tohoku Univ Hsptl        | T.T             | F   | 54  | Necrosis of Femoral Head       | 100                       | 47.0   | 54.0        |
| 2   |                          | S.K             | F   | 30  | Necrosis of Femoral Head       | 75                        | 53.0   | 84.0        |
| 3   |                          | H.I             | F   | 63  | Osteoarthritis of Hip          | 85                        | 67.0   | 97.0        |
| 4   |                          | K.U             | F   | 13  | Epiphyseolysis of Femoral Head | 60                        | 78.0   | 116.0       |
| 5   |                          | S.M             | F   | 72  | Osteoarthritis of Knee         | 103                       | 48.0   | 93.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 158                       | 27.0   | 35.0        |
| 6   |                          | S.O             | F   | 27  | Osteoarthritis of Hip          | 120                       | 27.0   | 24.4        |
| 7   |                          | T.T             | F   | 57  | Osteoarthritis of Hip          | 100                       | 18.8   | 18.3        |
| 8   |                          | I.I             | M   | 55  | Necrosis of Femoral Head       | 70                        | 60.0   | 60.0        |
| 9   |                          | T.T             | F   | 64  | Osteoarthritis of Hip          | 55                        | 68.0   | 70.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 50                        | 63.0   | 71.0        |
| 10  |                          | I.K             | F   | 65  | Osteoarthritis of Hip          | 73                        | 48.0   | 51.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 95                        | 33.0   | 38.0        |
| 11  | National Sendai Hsptl    | A.Y             | M   | 62  | Suppurative Coxitis            | 90                        | 26.4   | 28.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 190                       | 10.4   | 10.7        |
| 12  | Tohoku Rosai Hsptl       | O.K             | F   | 48  | Osteoarthritis of Hip          | 23                        | 112.0  | 194.0       |
| 13  |                          | A.W             | F   | 58  | Osteoarthritis of Hip          | 12                        | 166.0  | 188.0       |
|     |                          |                 |     |     |                                | 47                        | 90.0   | 106.0       |
| 14  |                          | H.K             | F   | 42  | Osteoarthritis of Hip          | 41                        | 74.0   | 78.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 90                        | 63.0   | 45.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 128                       | 29.0   | 24.5        |
| 15  |                          | K.K             | F   | 79  | Osteoarthritis of Hip          | 210                       | 61.0   | 53.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 250                       | 54.0   | 27.0        |
| 16  |                          | A.U             | F   | 72  | Femoral Neck Fracture          | 130                       | 57.0   | 34.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 144                       | 47.5   | 37.7        |
| 17  |                          | K.K             | M   | 56  | Osteoarthritis of Hip          | 153                       | 26.5   | 32.1        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 185                       | 25.5   | 27.1        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 201                       | 22.0   | 24.5        |
| 18  |                          | T.T             | F   | 74  | Femoral Neck Fracture          | 142                       | 62.0   | 66.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 150                       | 74.0   | 64.0        |
| 19  |                          | M.A             | F   | 72  | Femoral Neck Fracture          | 130                       | 24.0   | 34.2        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 134                       | 20.6   | 36.0        |
| 20  |                          | S.N             | F   | 51  | Osteoarthritis of Hip          | 183                       | 12.3   | 8.3         |
|     |                          |                 |     |     |                                | 217                       | 6.0  | 5.8         |
|     |                          |                 |     |     |                                | 237                       | 5.6  | 4.8         |
| 21  |                          | H.M             | F   | 60  | Osteoarthritis of Hip          | 175                       | 40.0   | 54.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 200                       | 26.8   | 54.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 230                       | 11.7   | 34.5        |
| 22  |                          | K.Y             | M   | 59  | Necrosis of Femoral Head       | 148                       | 24.0   | 27.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 196                       | 16.0   | 17.6        |
| 23  |                          | S.S             | F   | 40  | Osteoarthritis of Hip          | 147                       | 10.0   | 15.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 188                       | 7.4  | 9.0         |
| 24  |                          | S.S             | F   | 69  | Osteoarthritis of Hip          | 144                       | 19.4   | 18.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 170                       | 16.8   | 17.1        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 184                       | 15.8   | 13.4        |
| 25  |                          | K.K             | M   | 56  | Femoral Neck Fracture          | 155                       |  | 22.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 159                       | 27.2   |             |
| 26  |                          | H.K             | F   | 78  | Osteoarthritis of Hip          | 147                       | 51.0   | 56.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 156                       | 47.8   | 55.0        |
| 27  |                          | S.T             | F   | 51  | Osteoarthritis of Hip          | 170                       | 11.5   | 11.3        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 235                       | 6.2  | 7.7         |
| 28  |                          | D.S             | F   | 53  | Osteoarthritis of Hip          | 142                       | 28.6   | 25.4        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 170                       | 15.5   | 18.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 196                       | 11.8   | 15.7        |
| 29  |                          | K.N             | F   | 51  | Osteoarthritis of Hip          | 144                       | 24.0   | 12.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 175                       | 14.0   | 10.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 190                       |  | 8.6         |
| 30  |                          | O.K             | F   | 48  | Osteoarthritis of Hip          | 155                       | 21.0   | 22.5        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 175                       | 19.4   | 14.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 210                       |  | 10.4        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 213                       | 13.0   |             |
| 31  | National Nishitaga Hsptl | I.A             | F   | 55  | Osteoarthritis of Hip          | 195                       | 26.7   | 22.0        |
| 32  |                          | M.T             | F   | 58  | Osteoarthritis of Hip          | 193                       | 19.6   |             |
|     |                          |                 |     |     |                                | 195                       |  | 22.0        |
| 33  |                          | Y.T             | F   | 54  |                                | 196                       |  | 22.0        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 205                       | 19.5   |             |
| 34  |                          | T.K             | F   | 68  | Necrosis of Femoral Head       | 190                       | 15.2   | 15.8        |
| 59  |                          | T.F             | F   | 35  | Osteoarthritis of Hip          | 195                       | 16.8   | 17.2        |
|     |                          |                 |     |     |                                | 237                       | 5.6  | 4.8         |

Fig. 1 Concentration of CMZ in serum



髄炎と変形性膝関節症に対する膝関節の人工関節置換術の際に大腿骨髄血を採取した症例が各1例含まれる (Table 1)。

## II. 研究結果

血清中の CMZ 濃度は投与後早い時間帯においてはかなり高く、漸次低下するが、検体の中で最高濃度を示したものは12分後の  $166 \mu\text{g/ml}$  で、最低濃度を示したものは3時間57分後の  $5.6 \mu\text{g/ml}$  であった (Table 1)。注射後の時間と濃度の関係をプロットしたのが Fig. 1 で、CMZ の血清中からの経時的な消失傾向がみられる。Fig. 1 の実線は One compartment model で解析した場合の simulation curve を示している。この場合、CMZ の血清中からの消失の半減期 ( $t_{1/2}$ ) は60分て、血清中濃度 ( $Y$ ) は次式で表わされる。

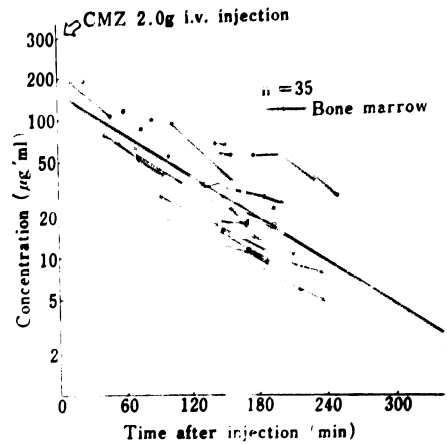
$$Y = 142 \cdot e^{-0.0115t}$$

一方、薬動学的な観点から分布相 ( $\alpha$  相) を考慮して Two compartment model で解析した場合の simulation curve を Fig. 1 に破線で示した。この場合も  $t_{1/2}$  は60分て、血清中濃度 ( $Y$ ) は次式で表わされる。

$$Y = 138 \cdot e^{-0.0115t} + 164 \cdot e^{-0.152t}$$

骨髄血中濃度は注射後12分の  $188 \mu\text{g/ml}$  が最高で同時刻の血清中濃度  $166 \mu\text{g/ml}$  よりやや上回っていたが、最低値は3時間57分後の  $4.8 \mu\text{g/ml}$  で、この時の血清中濃度  $5.6 \mu\text{g/ml}$  よりやや下回っていた (Table 1)。注射後の時間に対して骨髄血中濃度をプロットしたのが Fig. 2 で、実線は One compartment model、破線は、Two compartment model で解析した場合の simulation curve を示す。CMZ の骨髄血中からの消失の半減期 ( $t_{1/2}$ ) は前者が59分、後者が60分であり、骨髄血中濃度 ( $Y$ ) はそれぞれ次の式で表わされる。

Fig. 2 Concentration of CMZ in bone marrow blood



$$Y = 156 \cdot e^{-0.0117t}$$

$$Y = 147 \cdot e^{-0.0115t} + 174 \cdot e^{-0.152t}$$

個々の症例を吟味するとかなりのばらつきをもって骨髄血中濃度が血清中濃度より高い値を示したり、また逆の関係を示す例があるが、Fig. 1 と Fig. 2 に示したように One compartment model や Two compartment model で解析した場合の simulation curve を比べてみると骨髄血中濃度の方が血清中濃度よりやや高く推移している。Fig. 3 に Two compartment model で解析した場合の両濃度の simulation curve を示した。

CMZ の骨髄血中への移行率を症例ごとに検討し、対比した検体について血清中濃度に対する骨髄血中濃度の百分率を求めると35症例中、数回の採血で常に100%を越すのが21症例、骨髄血中濃度が常に100%未満の移行率に留まったものが7症例であった。手術中の採血ごとに100%を上下したものが7症例であった。このように移行率を症例ごとに検討しても有意の差をもって骨髄血中濃度の方が高い症例が多い。その関係を Fig. 4 に示したが、移行率は投与後の時間とは関係がないとみなされる。

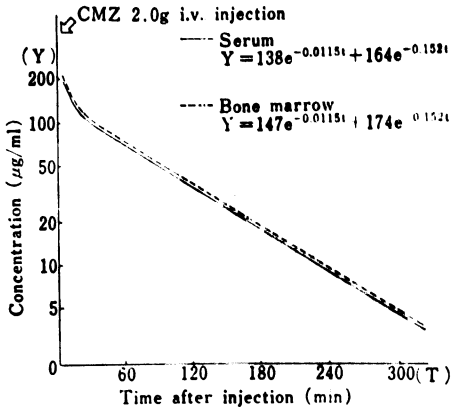
血清中濃度が高い場合には骨髄血中濃度も高い傾向がみられ、両者の間には Fig. 5 にみられるように危険率1%で有意な正の相関が認められる。また血清中濃度 ( $X$ ) に基づく骨髄血中濃度 ( $Y$ ) の直線回帰の式は

$$Y = 1.21 X - 2.75$$

で表わされる。

検索を行なった個体は股関節を中心とした何らかの疾患を有している者であるが、変形性股関節症、大腿骨頭壊死、大腿骨頸部骨折の患者群の間で CMZ の骨髄血中

Fig. 3 Comparison of CMZ concentration in serum and bone marrow blood



への移行濃度の態度に特に差異は見出せなかった。また年齢の要因も症例に偏りがあり、解析しえなかった。

### III. 考 察

すでに cephalosporin 系抗生物質の骨髄内移行濃度については、著者らは CET<sup>10)</sup>, CEZ<sup>11)</sup>, CTM<sup>12)</sup> について報告を行なったが、生体内で分解される CET<sup>13)</sup> は半減期も短いだけでなく骨髄血中濃度は常に末梢血中濃度を下回る現象がみられるのに反し、生体内で代謝を受けない CEZ と CTM はそれほど濃度の差異がなく、かなりの症例数においてむしろ骨髄血の方が高い濃度を示した。

骨髄血内の濃度が末梢血濃度を上回る理由については憶測の限りを出さないが、おそらくは血流の緩慢な骨髄内に一旦高濃度で浸透した後には循環血液中の抗生物質が腎より排泄されていくのに反し、骨髄内に滞留した抗生物質はそのまま影響を受けずに留まるためと考えられる<sup>14)</sup>。このことについては LAMAS<sup>14)</sup> が指摘したように、骨組織の手術に際して骨髄内に動脈が存在しているにもかかわらず決して噴出するような出血をみないことから類推される現象といえる。

家兎の実験において近藤<sup>15)</sup> は、筋肉内注射によって与えられた抗生物質の生体内移行を検討し、時間の経過とともに末梢血よりも骨髄内における濃度の上回っている例が多かったという事実を観察しており、おそらくは同じような機序によって起こる現象と考えられる。また手術などによって生じる血腫内に抗生物質が含まれる場合には長時間、高濃度でその場所に滞留することが近藤<sup>16)</sup> によっても証明されている。

一般に、手術操作によって術野に血腫が作られ、その場所に偶発的な落下菌などが付着して感染源となることが予想される場合には、その部分に充分の量の抗生物質

Fig. 4 Ratio of bone marrow concentration to serum concentration of CMZ

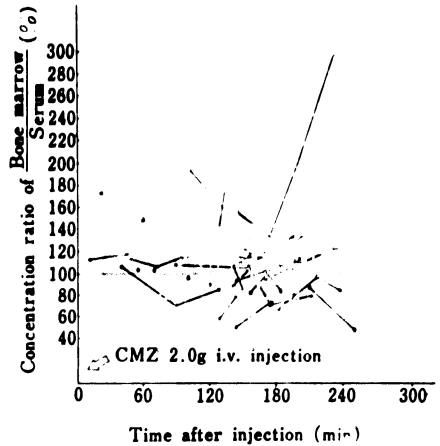
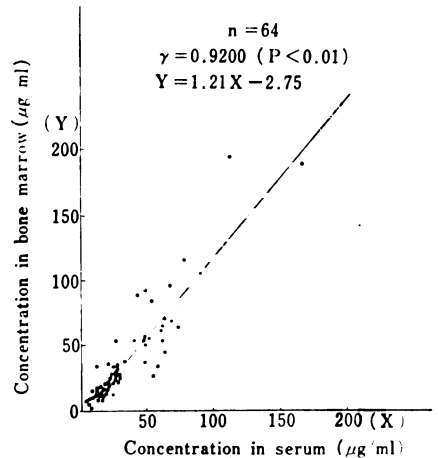


Fig. 5 Correlation between bone marrow and serum concentration of CMZ



の含まれていることが感染防止の目的から重要なこととなろう<sup>17)</sup>。その観点から、手術中に露出された術野に抗生物質を散布したり<sup>18)</sup>、あるいは抗生物質を含んだ液で洗浄することも<sup>19,20)</sup>意義がある。

一方、手術により血行の遮断された組織には術後になってから全身的に投与された抗生物質は到達しえないし、すでに形成された血腫には抗生物質が含有されていないことに留意すべきである。手術に先立ってまず全身投与を行ない、血中濃度が高くなっている時点で手術を進めれば、血管の破綻によって生じる血腫の中には高濃度の抗生物質が含まれることになり、感染予防の観点から極めて合理的で能率のよい方法といえることができる。深部に存在する骨組織の手術に際しても今回の検索の結

果から理解されるように、手術に先立って大量の抗生物質を投与し、十分な骨髓血中濃度が確保されている条件下での外科的侵襲は十分に所期の目的を達することができると考えられる。

CMZ<sup>21)</sup> は骨髓血中からの消失が比較的緩やかであり、かつかなり広範囲の起炎菌に対し抗菌作用を有するので、比較的長時間にわたる股関節人工関節置換術などにおいては感染の偶発を防止する有力な薬剤として効果を發揮しうるものと思われる。

#### 文 献

- 1) CHARNLEY, J.: Low Friction Arthroplasty of the Hip Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978
- 2) シンポジウム：人工関節手術の適応・合併症。日整学誌 54 : 889~916, 1980
- 3) PATTERSON, F. P. & C. S. BROWN: The McKee-Farrar total hip replacement preliminary results and complications of 368 operation performed in five general hospitals. J. Bone Joint Surg. 54-A : 257~275, 1972
- 4) 長井 淳, 伊藤鉄夫: 関節全置換術における感染予防策—特に術者呼吸排除装置について。臨整外 7 : 151~155, 1972
- 5) PAVEL, A. et al.: Prophylactic antibiotic in clean orthopedic surgery. J. Bone Joint Surg. 56-A : 777~782, 1974
- 6) パネルディスカッション: 術後感染防止。日整学誌 51 : 751~756, 1977
- 7) ANDREWS, H. J. et al.: Deep infection after total hip replacement. J. Bone Joint Surg. 63-B : 53~57, 1981
- 8) HIERHOLZER, G. et al.: Fusidin Konzentrationen in chronisch entzündetem Gewebe untersuchungen zur chronischen posttraumatischen Osteomyelitis. Arzneimittel-Forsch. 16 : 1549~1552, 1966
- 9) KOLCZUN, M. C. & C. L. NELSON: Antibiotic concentration in human bone. Hip Society, Chapter II, 206~230, 1974
- 10) 桜井 実, 他: 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
- 11) 桜井 実, 他: Cephalosporin 系抗生物質の骨髓内移行濃度について。臨整外 14 : 261~268, 1979
- 12) 桜井 実: Cefotiam (SCE-963) の骨髓血液への移行について。Chemotherapy 27 : 138~144, 1979
- 13) WICK, W. E.: In Vitro and In Vivo Laboratory Comparison of Cephalothin and Deacetylcephalothin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 870~875, 1965
- 14) LAMAS, A.; D. AMADO & J. C. da COSTA: La circulation du sang dans lios. Presse med. 54 : 862~863, 1946
- 15) 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
- 16) 近藤 茂: 抗生物質の骨組織内移行濃度。整外 24 : 707, 1973
- 17) WILSON, F. C. et al.: Antibiotic penetration of experimental bone hematomas. J. Bone Joint Surg. 53-A : 1622~1628, 1971
- 18) 伊丹康人, 他: 整形外科領域における術後感染防止の方法とその成績。手術 28 : 42~47, 1974
- 19) SCHERR, D. D.; T. A. DODD & W. W. BUCKINGHAM: Prophylactic use of topical antibiotic irrigation; A microbiological evaluation. J. Bone Joint Surg. 54-A : 634~640, 1972
- 20) 桜井 実: 化膿性骨髓炎および外傷に伴う骨感染症に対する治療法。現代外科学大系, 年間追補, 中山書店, 1976
- 21) 菅原真一, 他: 新セフマイシン系抗生物質CS-1170の抗菌活性。Chemotherapy 26 (S-5) : 81~98, 1978

## CONCENTRATION OF CEFMETAZOLE IN THE HUMAN BONE MARROW BLOOD

MINORU SAKURAI

Department of Orthopedic Surgery,  
Tohoku University School of Medicine

Cefmetazole (CMZ) in amount of two grams was administered to patients by one shot intravenous injection previously to surgery of hip joint in number of 35 cases. Bone marrow blood and venous blood, taken at the time through the operation were centrifuged. CMZ was assayed by thinlayer disc plate method on the obtained supernatant and serum, employing *Micrococcus luteus*, ATCC 9341 as a test organism. In 60% of cases, bone marrow concentration was found to be higher than that in serum. Pharmacokinetic analysis also revealed that bone marrow concentrations were slightly higher than serum. The ratio of concentration in bone marrow to serum appeared to be constant and independent to sampling times. Bone marrow concentration(Y) was in good positive correlation with serum concentrations(X), the equation of linear regression being  $Y=1.21X-2.75$ . CMZ is thought to be of an enough strength as an antibiotics to prevent an infection in cases of major surgery of skeletal tissue in the field of orthopedic surgery.