

Fosfomycin(FOM) の皮膚・皮下脂肪・筋肉および骨組織移行の検討

—組織中濃度の解析と術後感染予防投与の検討—

倉 田 和 夫

長岡中央総合病院整形外科

小 宮 泉

明治製菓株式会社中央研究所

(昭和 58 年 9 月 24 日受付)

無菌手術に対する予防的抗生剤投与は、外科的無菌手技を厳守したうえで、適切な術前からの投与により、手術時に想定される外因性感染菌種の MIC を上回る組織中濃度が確保され、かつ術後の血腫内に有効濃度が得られる間投与すれば有用であると考えられる。このことから FOM 4g(点滴 1 時間)の投与により血清、皮膚、皮下脂肪、筋肉、骨各組織中濃度の経時的推移を検討した。

1. 血清中濃度は実測値より one-compartment model を適用し解析して $t_{1/2}=1.83 \text{ hr.}$, $V_d=14.4 \text{ l/body}$ を得た。

2. 皮膚、皮下脂肪、筋肉、骨各組織中濃度は、理論血清中濃度と実測値より convolution 積分方程式により理論組織中濃度を求め、それぞれ点滴静注後 1.0~1.5 時間で $65 \mu\text{g/g}$, $23 \mu\text{g/g}$, $30 \mu\text{g/g}$, $26 \mu\text{g/g}$ の移行濃度を認め、更に注射後 6~7 時間にわたって $10 \mu\text{g/g}$, $5 \mu\text{g/g}$, $5 \mu\text{g/g}$, $3 \mu\text{g/g}$ 以上の持続濃度を認めた。

これにより術前 1 時間に FOM 4g を点滴静注することにより、整形外科的無菌手術では、4~5 時間の術中、外因性汚染感染菌種による手術侵襲部位の感染予防が可能であり、特に皮膚の手術操作の多い形成外科分野では FOM が皮膚組織への移行が極めて良好なことから、長時間の手術についても有用な感染予防効果の期待ができると考えた。

術後感染防止のための予防的抗生剤の投与については、なお賛否両論があるが¹⁾、整形外科領域における無菌手術も、近年の傾向として大きな異物を使用する機会もあり、更に高齢化のうえ侵襲度の大きな手術も多くなるなど、術後の感染は手術成績の悪化ばかりか生命にも危険を及ぼすこともある。この対策として clean room の設置、滅菌システムの進歩、手術手技にも効果的な対策がとられているが、手術が基本的な感染防止の原則による無菌化操作が厳重に守られた場合でも術後感染を皆無にすることはできず、加えて近年術後感染には endogenous infection が重視されることもあって、予防的に抗生剤を投与することの必要性は一般にも合目的とされている。

この予防的抗生剤投与にあたって、手術侵襲部位への抗生剤の経時的移行濃度の推移が判明すれば、理論上外因性感染菌種による術部感染の予防投与方法が確立できることから²⁾、広域スペクトルをもち、分子量が小さく、きわめて簡単な構造式をもち、能動輸送系を介して細胞内にとりこまれる³⁾ fosfomycin sodium(FOM)の皮膚、

皮下脂肪、筋肉、骨の各組織内濃度の経時的推移を検討した。

I. 対象と方法

1) FOM の血清および各組織内濃度検索方法

手術前に FOM 4g を 5% ブドウ糖 100ml に溶解し、自動制御輸液ポンプ (IVAC-530, 点滴速度誤差: $\pm 2\%$) により点滴静注 1 時間により投与した⁴⁾。

検体とした皮膚は、整形外科領域の手術では、植皮術を併用せねばならぬことも多いことから、植皮術時の移植全層皮膚組織の一部を、皮下脂肪は、形成外科手術等に切除した組織を、筋肉は四肢切断時等で切除した組織を、それぞれ肉眼上末梢血管の走行の認めない部分を検体とした。骨組織は椎間板ヘルニア症例に対し、ラゲ法により手術を施行した際に切除した椎弓組織を、特に皮質骨、海綿骨とに分離せず全層骨組織 (Fig. 1) として検討した。この骨組織はほぼ 90% が皮質骨により占められていると推量している。

血液 (静脈血) は直ちに血清に分離し、採取した各組織検体の表面に付着した末梢血は充分に拭きとった

Fig.1 Disc operation (Love's partial laminectomy) for protruded lumbar intervertebral disc

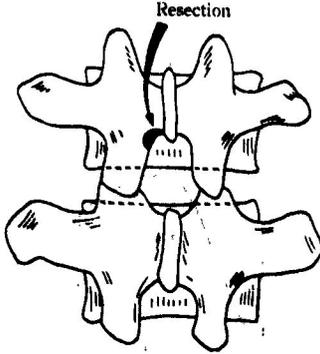
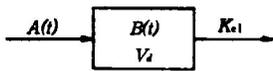


Fig.2 One-compartment model



$$t \leq T \quad B(t) = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{e1}} (1 - e^{-k_{e1} \cdot t}) \quad (1)$$

$$t > T \quad B(t) = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{e1}} (1 - e^{-k_{e1} \cdot T}) \cdot e^{-k_{e1} \cdot t'} \quad (2)$$

$A(t)$: function of administration
 V_d : volume of distribution

え、採取時刻を正確に記録して凍結し、FOM 濃度測定を明治製薬研究室において施行した。

FOM 濃度の測定方法は、*Proteus* sp. (MB-838) を試験菌とする薄層カップ法により実施した。検定培地は Nutrient agar (Difco) を用い、希釈緩衝液は 0.05 M Tris Buffer (pH 7.0) を使用した。

2) 薬動学的解析⁵⁾

a) 血清中濃度の解析

FOM 4g 1時間点滴静注による血清中濃度の解析は、one-compartment model を適用し GAUS-NEWTON 法を用いたくり返し最小自乗法により薬動学的 parameter を求め Fig.2 の式 (1)、式 (2) より理論濃度を算出した (Fig.2)。

b) 各組織中濃度の解析

理論血清中濃度 $B(t)$ と、組織中濃度実測値 $C(t)$ より convolution 積分方程式

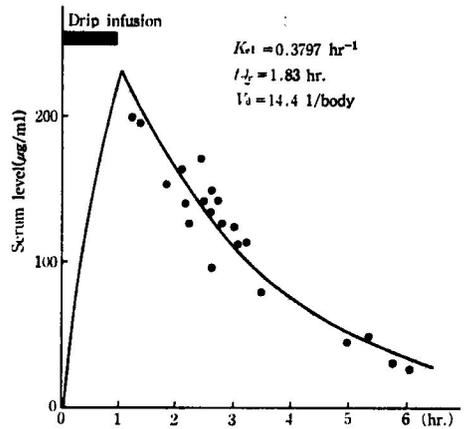
$$C(t) = \int_0^t B(t-Q) \cdot K_{i1} \cdot e^{-K_{i2}Q} \cdot dQ$$

を用い GAUS-NEWTON 法を用いたくり返し最小自乗法により移動速度定数 K_{i1} , K_{i2} , および理論組織中濃度を求めた。

II. 結 果

Fig.3 に各測定値および理論血清中 FOM 濃度を示し

Fig.3 Serum level of fosfomycin in human after drip infusion of 4g for 1.0hr.



たが、各測定値と理論濃度との間に大きな解離は認められない。血清中濃度半減期は 1.83 時間であり、投与 6 時間後も 25 µg/ml 以上の濃度を維持した (Fig.3)。

皮膚組織中濃度は、点滴注射開始後約 90 分で最高値に達し、以後濃度曲線は下降するが、6 時間を経過しても約 20 µg/g の組織中濃度が認められた (Fig.4)。

皮下脂肪組織、筋肉組織いずれの場合も、バラツキがやや大きいものの、大略点滴開始後 90 分~120 分で最高値となり以後漸減した (Fig.5,6)。

骨組織中濃度は、点滴開始後約 60 分に最高値となり、緩やかな下降曲線を示している (Fig.7)。

III. 考 察

術後感染は、無菌手術手技を厳守しても皆無にはできず、整形外科領域の無菌手術でも術後感染は 3% 程度発症するとされている⁶⁾。

この術後感染は、生体側の感染に対する抵抗力と、細菌側の条件 (菌種・菌量・病原性など) との破綻により発症するもので、細菌側の条件を弱めて菌の増殖抑制を

Fig.4 Skin level of FOM in human after d.i. of 4 g for 1.0 hr.

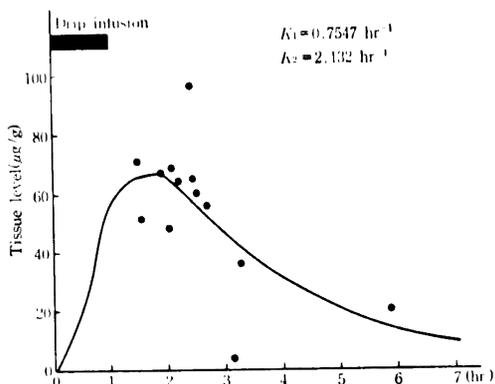


Fig.6 Muscle level of FOM in human after d.i. of 4 g for 1.0 hr.

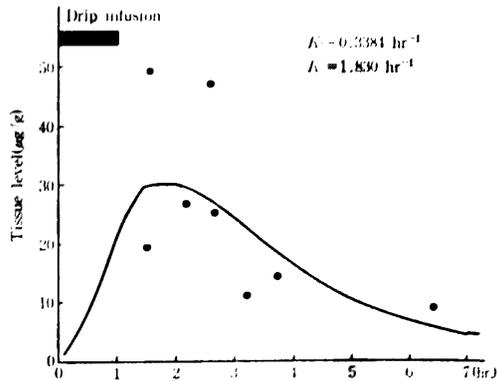


Fig.5 Adipose tissue level of FOM in human after d.i. of 4 g for 1.0 hr.

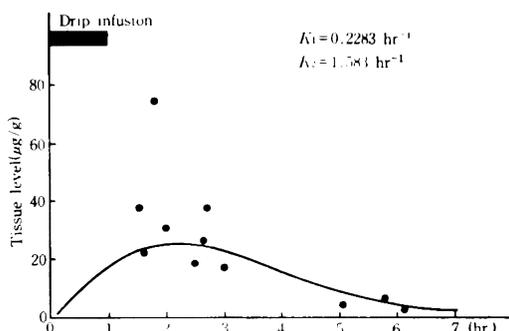


Fig.7 Bone level of FOM in human after d.i. of 4 g for 1.0 hr.

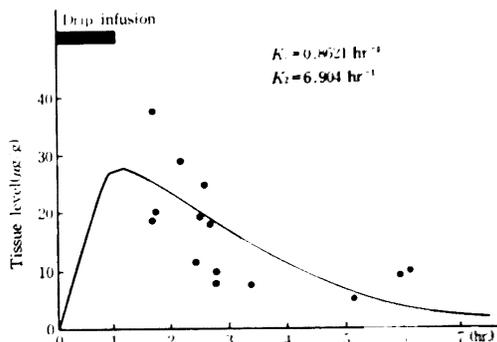
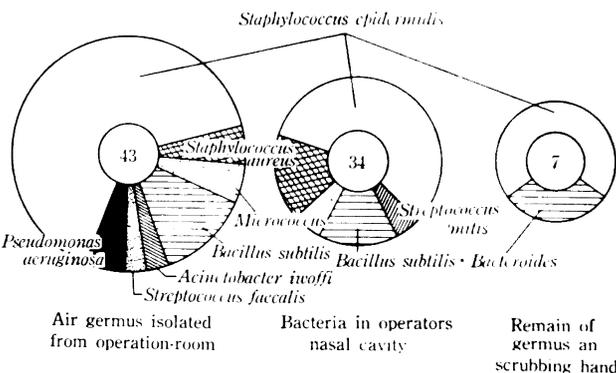


Fig. 8 Bacterial in operating theatres (Nagaoka Chuo Hospital '83-1)



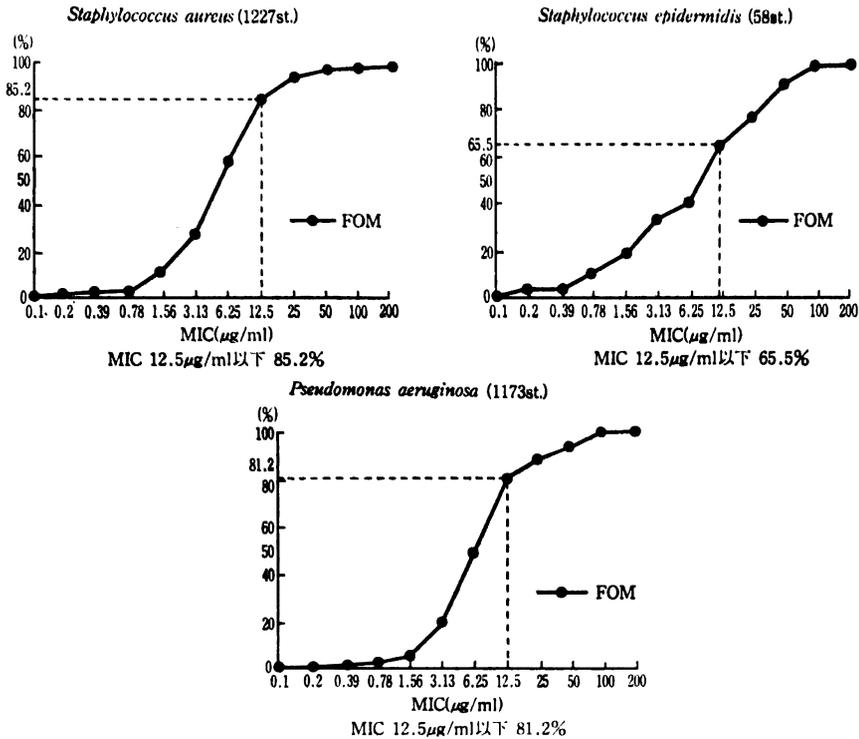
はかるため抗生剤の予防投与が検討されている⁷⁾。

しかし予防投与にあたっては対策菌を特定できない難点があるが、整形外科領域の無菌手術後の感染は、現在でもグラム陽性球菌(黄色ブドウ球菌・表皮ブドウ球菌)、緑膿菌などが多い⁸⁻¹⁰⁾。

感染経路としては、患者自身よりの自己感染と、外部

からの交差感染があり、交差感染源として、医師・看護婦ら手術関係者の気道・皮膚より、また手術機材等の滅菌不完全、手術室の空中浮遊落下菌、塵埃等の環境汚染が考えられる¹¹⁾。このことから手術室内落下菌、手術関係者の鼻咽腔および術後の手指に残留した菌を調査したが (Fig. 8), 先述の術後感染が多い菌群の態様と一致し

Fig. 9 MIC of FOM against clinically isolated organisms (10⁶)
(CHEMOTHERAPY Vol. 23, No. 5, 11)



ていることから、これらの各菌群に比較的広い抗菌力をもつ FOM の術後感染予防投与について検討した。

ここで抗生剤が感染予防のために効果を発揮するには、外因性の創汚染の可能性のあるとき、すなわち手術侵襲の加えられている期間、対策菌の MIC を上回る有効な血中および組織中濃度が維持されていることが理論上必要である。

このことから整形外科の無菌手術の侵入経路であり、手術対象組織である皮膚・皮下脂肪・筋肉・骨各組織中濃度の経時的移行濃度を検索した。

一方、無菌手術手技を厳守した手術では、術中侵入する菌量は、せいぜい 10⁴ 程度を想定すれば充分と考えられ、対策菌とした黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌の MIC は臨床分離株のものをとりあげて (Fig. 9) 検討した。

この結果、整形外科領域での無菌手術の場合、術前 1 時間に FOM 4g を点滴静注することにより、手術侵襲 4~5 時間の間、想定される外因性汚染菌種の増殖抑止が、皮膚・皮下脂肪・筋肉・骨の各組織内においてほぼ可能であり、特に皮膚の手術操作の多い形成外科分野での手術にあたっては FOM が皮膚組織への移行度が高いことから、手術時間 6 時間にわたっても感染予防がと

れる有用性が立証できたものと考えられる。

本要旨は、第 6 回骨・関節感染症研究会に報告した。

文 献

- 1) 林 浩一郎：術前・術後の抗生物質投与方法。整形外科 30 : 219~227, 1979
- 2) 倉田和夫：抗生物質の予防的投与方法。図説臨床整形外科講座 11, 感染症, 42~47, メジカルビュー社, 1982
- 3) 五島達智子, 堂ヶ崎 勲, 金子康子, 小川正俊, 滝田聖親, 桑原章吾: Fosfomycin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 23 : 1653~1661, 1975
- 4) 岡田敬司, 村上泰秀, 河村信夫, 大越正秋, 鈴木恵三: ホスミンソン S の基礎的臨床的検討。泌尿紀要 27 : 1251~1263, 1981
- 5) KOMIYA, I.; S. MURATA, K. UMEMURA, N. TOMONO, S. KIKAI, & M. FUJITA : Pharmacokinetics of dibekacin in rabbits and dogs. J. Pharm. Dyn. 4 : 362~373, 1981
- 6) 渡辺 良：術後感染症の分析。図説臨床整形外科講座 11, 感染症, 236~241, メジカルビュー社, 1982
- 7) 河路 渡：術後感染防止と抗生剤の使用。臨床整形外科 18 : 483, 1983
- 8) 小谷 勉, 森 稔, 山本健一, 小田淑郎：最近の

- 院内外の一般化膿菌の薬剤耐性と、整形外科領域における術後感染について。整形外科 12: 1070~1074, 1961
- 9) 渡辺 良, 他: 一般手術室の管理と感染防止対策。臨床整形外科 12: 167~171, 1977
- 10) 木下 勇: 人工関節手術後感染症。図説臨床整形
外科講座 11, 感染症, 242~249, メジカルビュー社, 1982
- 11) 宮前卓之: 手術室の感染対策。図説臨床整形外科講座 11, 感染症, 30~37, メジカルビュー社, 1982

FOSFOMYCIN(FOM) DISTRIBUTION INTO SKIN, ADIPOSE TISSUE, MUSCLE, AND BONE IN HUMANS

—PROPHYLACTIC USE OF FOM IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE INFECTION—

KAZUO KURATA*, and IZUMI KOMIYA**

Division of Orthopedic Surgery, Nagaoka Chuo Hospital*
Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd**

Fosfomycin was investigated on its distribution after a continuous intravenous drip infusion of 4 g for 1.0 hr. in humans, and its serum levels, skin, adipose tissue, muscle, and bone levels were pharmacokinetically analyzed.

1. The distribution volume and the half-life of FOM in humans according to the one-compartment open model were 14.4 l/body and 1.83 hours, respectively.

2. The mean concentration of FOM in skin, adipose tissue, muscle, and bone were 65 $\mu\text{g/g}$, 23 $\mu\text{g/g}$, 30 $\mu\text{g/g}$, and 26 $\mu\text{g/g}$, respectively 1.0 to 1.5 hour after the injection, declining to levels of 10 $\mu\text{g/g}$, 5 $\mu\text{g/g}$, 5 $\mu\text{g/g}$, and 3 $\mu\text{g/g}$ at 6 to 7 hour after injections.

The results of this study showed that the concentrations of FOM in the skin, adipose tissue, muscle and bone were sufficient to prevent postoperative infection against a majority of susceptible bacteria after a single 4 g intravenous drip infusion given 1.0 hour before surgery.