

## Cefuzonam の骨髄血液への移行について

桜 井 実

東北大学医学部整形外科

大 出 武 彦

国立療養所西多賀病院整形外科

小 島 忠 士

東北労災病院整形外科

(昭和 62 年 1 月 17 日受付)

全身投与された抗生物質の骨髄血への移行度の検討は、骨格系の手術とくに人工関節の手術に際して偶発的に発症する感染症の予防と適正な抗菌剤療法の確立に重要な意義がある。この観点から新しく開発された Cefuzonam (CZON) について骨髄血への移行度を検討した。

手術前に CZON 1.0 g を 20 ml の生理的食塩水に溶解し、one-shot で静注を行ない、手術中に採取される大腿骨近位部の骨髄血を採取し、それに含まれる血液の CZON 濃度を測定して血清中濃度と対比した。

投与後、最も早く採取された 15 分では、108  $\mu\text{g/ml}$  の最高値を示し、ほぼ同時期の血清中濃度 84  $\mu\text{g/ml}$  を上回っていた。検索を行なった最低値は約 4 時間後における 1.22  $\mu\text{g/ml}$  であった。

検討を加えた 29 例の血清中濃度と対比した 44 件の骨髄血中濃度の半減期は 1-compartment model の解析で 33 分を示し、血清濃度の半減期は 38 分であった。一方、薬動学的に解析した 2-compartment model では、骨髄血濃度の半減期は 40 分で、血清のそれは 49 分であった。さらに、対比した 44 件のうち、骨髄血中濃度が血清中濃度を凌駕したものは約半数の 20 件 (45.5%) であった。

以上の結果より、CZON の骨髄血中移行は良好であり、血清と同等か、あるいはそれを上回ることが判明した。本剤の広い抗菌スペクトルとくにブドウ球菌に対する優れた抗菌力を勘案すれば、本剤は骨感染症に対する有力な抗菌剤のみならず、骨関節手術の感染予防にも高い有用性を示す抗菌剤と思われる。

人工関節置換術をはじめとして、骨折治療に対する金属による内固定、そのほか大がかりな骨関節の手術に際して、感染が最も恐れられる合併症である<sup>1,2)</sup>。もともと血流動態の緩慢な骨組織に細菌感染が生ずれば、骨の内外に挿入された異物周囲の死腔に病巣が形成され、慢性化して治癒機転への大きな障害となる。手術に際しては、伝統的な消毒と無菌操作を徹底的に踏襲するのみでなく、可及的に無菌空室を利用することが望まれているが、抗生物質を感染予防の目的で用いることが極めて有用で、実際に薬用されている<sup>3,4)</sup>。

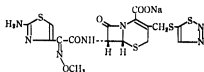
抗生物質が全身的に投与された場合、血液循環を介して、骨組織に浸透する際に骨髄血を経由するので、骨髄血内への移行濃度をまず捉えることが基本となる。著者らは主に、股関節の手術に際して得られる骨髄血の濃度

の移行について、Cephalothin (CET)<sup>5)</sup>、Cefazolin (CEZ)<sup>6)</sup>、Cefotiam (CTM)<sup>7)</sup>、Cefmetazole (CMZ)<sup>8)</sup> および Cefotaxime (CTX)<sup>9)</sup> の移行濃度の検討を行ってきたが、生体内で代謝を受けない薬物についてはほぼ血清濃度と平行し、時には血清濃度をしばしば上回る結果を得ている。今回、日本レダリー株式会社で合成された CZON、半合成 cephalosporin<sup>10-13)</sup> について同様の研究を行なったのでその結果を報告する。Fig. 1 にその化学構造式と化学名を記載する。

## I. 材料および研究方法

1985 年 1 月以降、約 1 年間に行なわれた人工股関節置換術、大腿骨頭置換術などに際して得られる骨髄血を対象として、その中に含まれる CZON の濃度を測定した。症例の総数は 29 例で、その内訳は男性 5、女性 24

Fig. 1 Chemical structure of CZON



Sodium (-)-(6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-3-((1, 2, 3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

例、年齢は 35 歳から 80 歳にわたり、平均 61.2 歳であった。手術を要した原疾患は、変形性股関節症が最も多く 21 例で、次いで大腿骨頸部骨折に対する人工骨頭置換術を行なったものが 7 例、慢性関節リウマチによって股関節が破壊し、人工関節置換術を行なったものが 1 例である (Table 1)。

CZON 1.0 g を 20 ml の生理的食塩水に溶解し、手術直前または数時間前までの間に one-shot で静注を行ない、手術に際して大腿骨頸部を切截した時に得られる骨髓血を採取し、その同時刻に対照として末梢血を採取し、それぞれの試料を 1 時間以内に遠心分離してその上清を凍結保存した。正確に同時刻に末梢血を採取できたものがほとんどであったが、Table 1 に示したように、多少の時間的なずれを生じたものもある。大きな時間の違いのないもの (時間差 9 分以内) は、ひとつのペアとして対比する試料とみなした。また、同一手術において 3 回採取されたものもあり、最終的に対比しえた試料の組合せ件数は 44 である。

濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay により行なった。標準溶液には pH 7.0 の 0.1 mol リン酸 buffer を用いた。

## II. 研究結果

血清の CZON 濃度は投与後早い時間帯においてはかなり高く、漸次低下していくが、検体の中で最高濃度を示したものは 19 分後の 84  $\mu\text{g/ml}$  で、最も低濃度を示したものは 2 時間 24 分後の 2.12  $\mu\text{g/ml}$  であった。時間の経過と濃度の関係は Fig. 2 に示したが、1-compartment model で解析した場合の simulation curve は直線的に示される。この場合、CZON の血清中からの消失していく半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 38 分で、血清中濃度 ( $Y$ ) は次の式で表示される。

$$Y = 67.2 \cdot e^{-0.0183t}$$

骨髓血中濃度は、注射 15 分後の 108  $\mu\text{g/ml}$  が最高値を示し、対比した同時刻の血清濃度 84  $\mu\text{g/ml}$  をやや上回っていた。44 件の検体中、最低値は 4 時間 5 分後の

Fig. 2 Concentration of CZON in serum

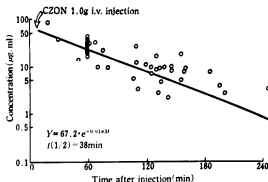
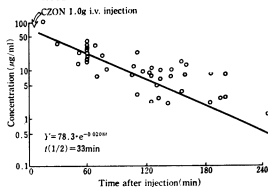


Fig. 3 Concentration of CZON in bone marrow blood



1.22  $\mu\text{g/ml}$  で、この時の血清濃度は 3.33  $\mu\text{g/ml}$  であった。骨髓血中濃度の時間的推移は Fig. 3 に示したが、1-compartment model で解析した simulation curve も直線的に減衰し、その半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 33 分である。その濃度と時間との関係は、次の式で表わされる。

$$Y = 78.3 \cdot e^{-0.0208t}$$

骨髓血と血清の減衰曲線を 1-compartment model で表わした simulation curve を Fig. 4 に示したが、全体的傾向としては、骨髓血の方が速く減衰しているとみなされる。

一方、薬物力学的な観点から分布相 ( $\alpha$  相) を考慮して 2-compartment model で解析した場合の simulation curve は、Fig. 5 に示したように血清濃度の半減期は 49 分で、その濃度は次の式で表わされる。

$$Y = 94.7 \cdot e^{-0.00883t} + 42.0 \cdot e^{-0.0142t}$$

一方、骨髓血の濃度は、その半減期が 40 分でその濃度の時間との関係は次の式で表示される。

$$Y = 858.4 \cdot e^{-0.1738t} + 56.3 \cdot e^{-0.0172t}$$

この結果を 1-compartment model と対比してみると、骨髓血中の濃度の減衰は、血清中よりもいささか速い

Table 1-1 Cases studied and data obtained

No.	Name of patient	Sex	Age	Diagnosis	Time after injection	Concentration of CZON ( $\mu\text{g/ml}$ )		Marrow Serum (%)
						Serum	Bone marrow blood	
1	S.O.	M	67	Fracture of femur	0hr. 15min. 0hr. 19min.	— 84	108 —	128.6
2	S.I.	F	55	Osteoarthritis of hip	0hr. 30min. 1hr. 0min.	37.3 19.9	37.3 20.5	100.0 103.0
3	T.I.	F	48	Osteoarthritis of hip	0hr. 51min. 1hr. 10min.	13.5 9.75	13.5 8.00	100.0 82.1
4	K.S.	M	74	Fracture of femoral neck	0hr. 52min. 1hr. 02min.	— 30.0	23.0 —	76.7
5	H.O.	M	61	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min. 1hr. 15min.	28.8 21.6	31.2 20.5	108.3 94.9
6	E.Y.	F	70	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	40.0	36.0	90.0
7	M.K.	F	65	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	28.0	37.0	132.1
8	T.Y.	F	60	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	19.5	23.0	117.9
9	N.M.	F	72	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	26.5	27.9	105.3
10	J.O.	M	71	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	28.4	38.9	137.0
11	A.K.	M	35	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	22.5	17.5	77.8
12	S.M.	F	44	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	17.7	14.7	83.1
13	T.O.	F	47	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	16.4	18.0	109.8
14	T.U.	F	58	Osteoarthritis of hip	1hr. 0min.	33.2	35.6	107.2
15	T.S.	F	73	Osteoarthritis of hip	1hr. 08min.	32.0	34.0	106.3
16	T.I.	F	54	Osteoarthritis of hip	1hr. 20min.	9.71	10.8	111.2
					1hr. 45min.	—	8.31	—
					1hr. 47min.	5.61	—	148.1
17	Y.K.	F	73	Fracture of femoral neck	1hr. 47min.	—	11.8	99.2
					1hr. 49min.	11.9	—	—
					1hr. 57min.	—	9.65	—
					1hr. 59min.	10.6	—	91.0
18	Y.M.	F	61	Osteoarthritis of hip	1hr. 51min.	3.31	3.16	95.5
					2hr. 12min.	2.63	2.66	101.1
					2hr. 22min.	2.12	2.01	94.8
19	N.M.	F	65	Osteoarthritis of hip	1hr. 50min.	26.3	22.9	87.1
					2hr. 35min.	17.3	15.2	87.9
20	K.H.	F	78	Fracture of femoral neck	2hr. 03min.	9.37	8.99	95.9
					2hr. 14min.	—	10.2	—
					2hr. 18min.	8.84	—	115.4
21	T.S.	F	61	Subtrochanteric fracture	2hr. 05min.	9.49	8.07	85.0
					2hr. 25min.	7.98	7.55	94.6
22	I.Y.	F	72	Rheumatoid arthritis of hip	2hr. 05min.	—	2.25	—
					2hr. 10min.	8.02	—	28.1
					2hr. 14min.	4.63	—	—
					3hr. 05min.	—	2.12	45.8
23	H.O.	F	41	Osteoarthritis of hip	2hr. 05min.	7.29	11.3	155.0

Table 1-2 Cases studied and data obtained

No.	Name of patient	Sex	Age	Diagnosis	Time after injection	Concentration of CZON ( $\mu\text{g/ml}$ )		Marrow Serum (%)
						Serum	Bone marrow blood	
24	K.Y.	F	53	Fracture of femoral neck	2hr. 13 min. 2hr. 14 min.	8.91 —	— 6.81	76.4
25	Y.T.	F	48	Osteoarthritis of hip	2hr. 10 min. 2hr. 35 min.	15.9 5.03	4.93 3.80	31.0 75.5
26	Y.T.	F	77	Fracture of femoral neck	2hr. 25 min. 2hr. 38 min.	9.33 7.35	10.6 8.09	113.6 110.1
27	S.T.	F	67	Osteoarthritis of hip	2hr. 40 min. 3hr. 05 min. 3hr. 20 min.	8.65 7.08 —	12.8 8.50 8.20	148.0 120.1
28	I.T.	F	46	Osteoarthritis of hip	3hr. 20 min.	2.61	2.80	107.3
29	Y.M.	F	80	Osteoarthritis of hip	3hr. 15 min. 4hr. 05 min.	3.69 3.33	2.63 1.22	71.3 36.6

Fig. 4 Comparison of CZON concentration in serum and bone marrow

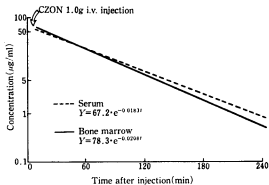
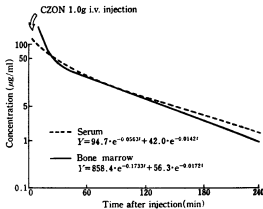


Fig. 5 Comparison of CZON concentration in serum and bone marrow



とがわかる。

しかし、同時刻に採取した検体の骨髓血と末梢血の濃度の比率を検討すると、かなりの件数で血清中の濃度を上回る骨髓血の方が高い値を示した。血清濃度に対する骨髓血濃度の百分率を指標として時間的経過をみると、Fig. 6 に示したように、44 件中 20 件で 100% を凌駕し、2 件で同じ値を示し、22 件で 100% 以下の値であった。時間経過との有意な関係は認められなかったが、45.5% の試料が骨髓血の方で高値を示したことになる。

相対的に骨髓血濃度は、血清濃度の高い場合にそれに平行して高い値を示し、両者の間には危険率 1% 以下で有意な正の相関関係が認められた。血清濃度 (X) に基づく骨髓血濃度 (Y) の直線回帰の式は、

$$Y = 1.19 X - 2.71$$

で表示される (Fig. 7)。本研究のシリーズで股関節を中心として疾患群においてその濃度に有意な差はなく、また年齢による濃度移行の差異も認められなかった。

### III. 考 察

すでに著者らは、cephalosporin 系抗生物質の骨髓血への移行濃度について多くの薬剤の研究結果を報告してきたが<sup>15-20</sup>、生体内で分解される CET<sup>21</sup> は半減期も短いだけでなく、骨髓血中の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<sup>22</sup>、CTM<sup>23</sup>、CMZ<sup>24</sup> はそれほどの濃度の差異がなく、試料によっては骨髓血の方が高い現象をとらえた。CTX<sup>25</sup> も生体内の esterase によって deacetyl 化されるが CET ほどではなく、また、変化体も抗菌力を示すことからその合計した値では、血清濃度を上回ることもあ

Fig. 6 Ratio of concentration of CZON in bone marrow that in serum

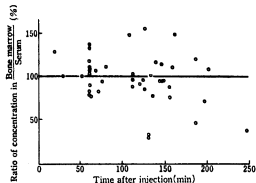
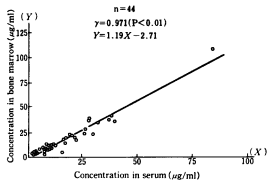


Fig. 7 Correlation between concentrations of CZON in bone marrow and serum



った。

今回、検討を行なった CZON は生体内で代謝されない安定した cephem 系抗生物質であるが<sup>12)</sup>、同種の薬剤と同様の骨髄血への移行濃度を示すことが判明した。

すべての症例ではないが、骨髄血内の濃度が末梢血濃度を上回る理由について、動物における microangiography による肉眼的観察を行なった結果から、血流の緩慢な骨髄血内に一旦流入した抗生物質がそこに長時間滞留するために、高い値のままで存在するものと考えられる。一方、循環血液中の抗生物質は腎や肝を経て排泄されて行くので、その濃度は相対的に早く低減して行くものと思われる。

LAMAS<sup>13)</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この現象を推定することができる。

家兎の実験において、近藤は、筋肉内注射によって与えられた抗生物質は、時間の経過とともに末梢血よりも骨髄血の濃度の方が高い値を示す例が多かった事実を観察しており、おそらく同じような機序によっておこる現

象と考えられる。

循環血液から分離された流れのない血腫内の抗生物質は、長時間高濃度でその場所に留ることが近藤<sup>14)</sup> によって証明されているが、手術野に落下菌が付着したとしても高濃度の抗生物質が血腫内に存在していれば、そのまま閉じても充分殺菌的作用により感染防止の目的を果たすことができよう。その観点から手術中に露出した術野に抗生物質を撒布したり、あるいは抗生物質を含む液で洗浄することにも感染防止の意義がある。

一方、手術により血行の遮断された組織には、術後に全身的抗生物質の投与が行なわれても血液循環を介しての到達が不充分であり、その観点より手術に先だって、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、血管の破綻によって生ずる血腫の中に充分高濃度の抗生物質が含まれるようにしておくことが、感染予防の観点から極めて合理的かつ効率の良い方法といえることができる<sup>3,4)</sup>。

CZON は第3世代を越した cephem 系の薬剤とされており、幅広い抗菌 spectrum を有し、中でも gram 陽性菌に対し従来の第3世代のものよりやや強い抗菌力を示すことから、大多数を占める骨関節系感染症の起炎菌である *S. aureus* に対し、充分な殺菌効果を表わす強力な抗生物質として評価されている<sup>15)</sup>。感染症の治療のみならず起炎菌の証拠が存在しない場合の感染予防に極めて有力な薬理効果を期待することができる。なかんずく *S. aureus* の標準株に対する MIC が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、Methicillin 耐性 *S. aureus* に対しても他の薬剤より低い MIC を示すことから将来への展望も大きい。

今回、検討を行なった手術時における骨髄血濃度は、4時間後においてもおよそ  $1 \mu\text{g/ml}$  を保持していた点で、術前の one-shot 静注による感染防止の目的は充分果たせるものといえる。

## 文 献

- 1) SALVATI, E. A.: Infection complicating total hip replacement. The Hip: 200~218, Mosby, St. Louis, 1976
- 2) STINCHFIELD, F. E.; L. U. BIGLIANI, H. C. NEU, T. P. GOSS & C. R. POSTER: Late hematogenous infection of total joint replacement. J. Bone Joint Surg. 62-A: 1345~1361, 1980
- 3) 桜井 実: 抗生物質療法の実際—骨髄炎・骨感染症—。治療学 3: 100~108, 1982
- 4) 桜井 実: 股関節全置換術の術後感染の対策。整形外科 34: 1115~1123, 1983
- 5) 桜井 実, 本間哲夫, 松本 昇: 股関節手術における骨髄への cephalothin の移行濃度について。整形外科 29: 485~491, 1978
- 6) 桜井 実: Cephalosporin 系抗生物質の骨髄内移

- 行濃度について。臨床整形外科 14 : 261~268, 1979
- 7) 板井 実 : Cefotiam (SCE-983) の骨髓血液への移行について。Chemotherapy 27 : 138~144, 1979
- 8) 板井 実 : Cefmetazole の骨髓血への移行濃度について。Chemotherapy 30 : 662~667, 1982
- 9) 板井 実, 狹谷伸二, 宮城島純, 若松英吉 : Cefotaxime の骨髓血中への移行と代謝産物の態度について。Jap. J. Antibiot. 39 : 739~745, 1986
- 10) 五島雅智子, 宮崎修一, 小川正俊, 辻 明良 : L-105 の *in vitro*, *in vivo* における細菌学的評価。Chemotherapy 34 (S-3) : 35~50, 1986
- 11) 横田 健, 吉田玲子, 新井京子 : L-105 の抗菌力,  $\beta$ -lactamase 安定性, penicillin 結合蛋白への親和性および補体・白血球との協力的殺菌作用。Chemotherapy 34 (S-3) : 17~34, 1986
- 12) 中島光好, 橋本久邦, 滝口祥命, 水野淳宏, 渡辺邦友, 上野一恵, 吉住亮治 : L-105 の臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (S-3) : 133~148, 1986
- 13) LAMAS, A.; D. AMADO & J. C. da COSTA : La circulation du sang dans lios. Press med. 54 : 862~863, 1946
- 14) 近藤 茂 : 抗生物質の骨組織内移行濃度。整形外科 24 : 707, 1973
- 15) 河路 渡, 星野 幸, 板井 実, 林 浩一郎 : 整形外科領域の感染症に対する L-105 の臨床的検討と骨組織内移行の検索。臨床と研究 63(8) : 243~252, 1986

## CONCENTRATION OF CEFUZONAM IN THE HUMAN BONE MARROW BLOOD

MINORU SAKURAI

Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku University School of Medicine

TAKEHIKO OOIDE

Department of Orthopaedic Surgery, National Nishitaga Hospital

TADASHI OJIMA

Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku Rossi Hospital

Cefuzonam (CZON) is a new semi-synthetic cephalosporin antibiotic which possesses effective broad antibacterial activity against gram-positive and gram-negative organisms, especially against *S. aureus* and MRSA which resist other third generation cepheims.

CZON in amount of 1.0 g was administered by one-shot intravenous injection before a surgery of hip joint in number 29 cases. Bone marrow blood and venous blood were taken during the operation. CZON was assayed by cylinder-cup method using *E. coli* NIHJ and compared with that of serum obtained at the same time of sampling.

The highest concentration in bone marrow was detected as high as 108  $\mu\text{g/ml}$  at 15 min after injection, at which time, that of serum was 84  $\mu\text{g/ml}$ . The lowest concentration in bone marrow blood was 1.22  $\mu\text{g/ml}$  and 3.33  $\mu\text{g/ml}$  in serum at 245 min after injection. The ratio of concentration in bone marrow to serum appeared to be constant and independent to the sampling time. Bone marrow concentration (Y) was in good positive correlation with serum concentration (X), the equation of linear regression being  $Y=1.19X-2.71$ .

It will be concluded that CZON can easily infiltrate into the bone marrow blood and that it is not only a suitable antibiotic for treatment of infectious disease of bone, but also an advantageous drug as particularly prophylactic use at the time of surgery.