

Cefclidinの骨、関節組織への移行濃度について

伊藤 克, 宮坂芳典, 榎本 修, 鈴木俊博, 櫻井 実
東北大学医学部 整形外科教室*

新しく開発された半合成セフェム系抗生剤cefclidin(CFCL)の骨、関節組織移行濃度を検討した。同意の得られた16例の骨関節手術を施行した症例に、感染予防を目的としてCFCL 1.0gを術前に静注した。そして術中に骨髓血、皮質骨と海綿骨を採取し同時刻に採血した末梢血からの血清濃度を基準として、各組織への移行濃度をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)法により測定した。同様に関節液への移行は膝関節手術を施行した5例について検索した。

骨髓血移行濃度は、投与後30分の79.3 μ g/mlが最も高く、漸次低下し投与後150分の19.0 μ g/mlが最も低い値であった。血清濃度に対する骨髓血移行濃度の比率は69.3%~170%であった。骨皮質移行濃度は、投与後60分の25.8 μ g/mlが最も高く、漸次低下し投与後120分の2.2 μ g/mlが最も低い濃度であった。海綿骨移行濃度は、投与後60分の21.2 μ g/mlが最も高く、漸次低下し投与後135分の2.4 μ g/mlが最も低い濃度であった。血清濃度に対する比率は120分までの間に皮質骨では15.9%~66.8%, 海綿骨では13.7%~55.0%であった。

関節液移行濃度は、投与後30分の24.8 μ g/mlが最も低く、投与後45分に65.8 μ g/mlと最も高い値を示し、その後漸次低下した。血清濃度に対する関節液移行濃度の比率は40.9%~117%であった。

CFCLはグラム陰性桿菌に対し、優れた抗菌力を示すことが報告されている。CFCLは骨組織に良好な移行を示し、関節液中でも高濃度を維持していた。したがって整形外科領域で最近増加しているグラム陰性桿菌感染症、とくに緑膿菌に対し有用性が期待できる。

Key words : Cefclidin, 骨関節組織移行, 整形外科

血流動態の緩慢な骨、関節組織の感染症は慢性化することが多く、その治療に難渋する 경우가少なくない^{1,2)}。さらに近年の感染症の変貌に伴い整形外科領域でも起炎菌としてグラム陰性桿菌の検出率が高まっている³⁾。

骨関節手術では感染予防の目的で、骨関節組織移行の良好な、そして広域抗菌スペクトルを有する抗生剤の術前投与が行われている^{1,2,4)}。

Cefclidin(CFCL)はエーザイ株式会社が開発した半合成セフェム系抗生剤である。その構造上の特徴は3位および7位側鎖にそれぞれ4-carbamoylquinuclidine基および5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino基を導入したことである。CFCLはグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対し広域抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌のうち*Pseudomonas aeruginosa*および*Acinetobacter calcoaceticus*や、第3世代セフェム系抗生剤に対し高度耐性を示す*Enterobacter*および*Citrobacter*に、すぐれた抗菌力を示すと

されている。このCFCLの骨髓血、骨組織、関節液移行濃度を検索したのでその結果を報告する。

1. 対象および方法

1. 対象症例

文書で同意が得られた16歳以上の入院患者で、骨関節手術施行時、骨髓血、骨組織、関節液採取の可能な症例を対象とした。以下のいずれかに該当するものは除外した。

1) 本剤による皮内反応陽性例ならびにセフェム系またはペニシリン系薬剤等にアレルギーの既往のある患者、2) 全身状態が極めて重篤な患者、3) 高度の腎あるいは肝機能障害のある患者、4) 本人または血縁に緑内障およびその既往のある患者、5) フルオレセインおよびフルオレセインナトリウム(眼科検査薬)の併用を必要とする患者、6) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人、7) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBS抗原、ワッセルマン反応陽性者、8) その他、主治医が本剤の投与を不適当と判断

した患者。

2. 骨組織移行濃度

CFCL 1.0gを生理食塩液20mlに溶解し術前に患者の静脈内にone shotで投与した。そして投与後最も早いもので30分後、最も遅いもので255分後に術野より骨髓血、皮質骨、海綿骨を採取した。同時刻に静脈より末梢血も採取した。末梢血、骨髓血は3000rpm、15分で遠心して血清に分離し、骨組織と共に-20℃以下に凍結保存した。これらの検体材料は凍結のまま三菱油化ビニールに搬送し、HPLC法によりそれぞれCFCL

の濃度を測定した。

症例数は16例で、その内訳は男性7例、女性9例で、年齢は17歳から70歳で、平均56歳であった。手術は脊椎手術が8例、人工関節置換術が6例、その他の手術が2例であった (Table 1)。

3. 関節液への移行

CFCL 1.0gを生理食塩液20mlに溶解し術前に患者の静脈内にone shotで投与した。投与後30~75分の間に関節液を採取した。同時刻に末梢血を採血して、血清に分離し、関節液とともに-20℃以下に凍結保存し

Table 1. Concentration of cefclidin in serum and bone tissue following intravenous injection in amount of 1.0g.

Case No.	Age, Sex	Body weight kg	Diagnosis	Time min.	Serum $\mu\text{g/ml}$	Bone marrow $\mu\text{g/ml}$	Cortex $\mu\text{g/g}$	Cancellous bone $\mu\text{g/g}$
1	47, M	55	cervical cord tumor	30	77.8	79.3	24.6	13.0
2	68, F	44	coxarthrosis	45	62.3	43.2	9.9	11.7
3	64, F	56	lumbar spinal canal stenosis	60	38.6	39.6	25.8	21.2
4	55, F	54	cervical OPLL	60	44.5	40.6	19.5	7.1
5	62, M	69	cubital tunnel syndrome	60	35.9	34.0	—	5.8
6	62, M	50	cubital tunnel syndrome	60	38.3	41.3	8.6	—
7	17, F	49	osteoid osteoma	60	36.0	61.2	13.5	—
8	70, F	48	gonarthrosis	60	—	—	19.0	13.2
9	68, F	44	gonarthrosis	75	48.8	55.7	—	—
10	67, F	57	femoral neck fracture	75	—	56.1	12.3	12.8
11	70, F	48	coxarthrosis	80	45.8	—	—	8.2
12	67, F	—	femoral neck fracture	90	51.2	—	—	—
13	32, M	58	cervical disc herniation	90	35.2	34.4	3.8	3.3
14	43, F	62	traumatic disc herniation	120	—	—	2.2	4.8
15	35, M	—	cauda tumor	120	23.6	23.1	9.4	3.9
16	61, F	—	lumbosacral bone tumor	120	46.0	48.5	9.1	6.3
17	56, M	50	cervical myelopathy	135	28.6	27.6	6.0	2.4
18	62, M	69	cubital tunnel syndrome	150	20.2	19.0	—	4.6
19	52, F	57	bone tumor of the femur	170	25.4	—	—	—
20	52, F	57	bone tumor of the femur	185	21.7	23.3	—	—
21	43, F	—	traumatic disc herniation	255	25.1	22.2	—	—

OPLL : ossification of posterior longitudinal ligament

Table 2. Concentration of cefclidin in serum and joint fluid following intravenous injection in amount of 1.0g.

Case No.	Age, Sex	Body weight Kg	Diagnosis	Time min.	Serum $\mu\text{g/ml}$	Joint fluid $\mu\text{g/ml}$
1	21, F	57	lateral meniscus injury	30	69.3	32.9
2	24, M	74	lateral meniscus injury	30	60.6	24.8
3	61, F	48	lateral meniscus injury	45	60.3	65.8
4	63, M	72	gonarthrosis	60	28.1	33.0
5	29, F	57	anterior cruciate ligament injury, lateral meniscus injury	75	27.8	28.2

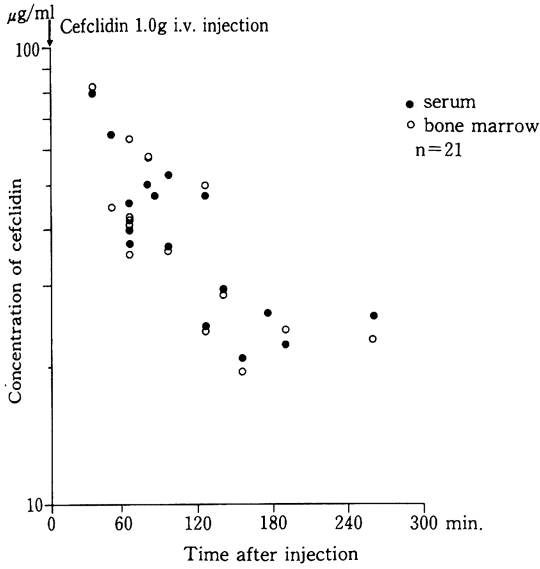


Fig. 1-A. Concentration of cefclidin in serum and bone marrow.

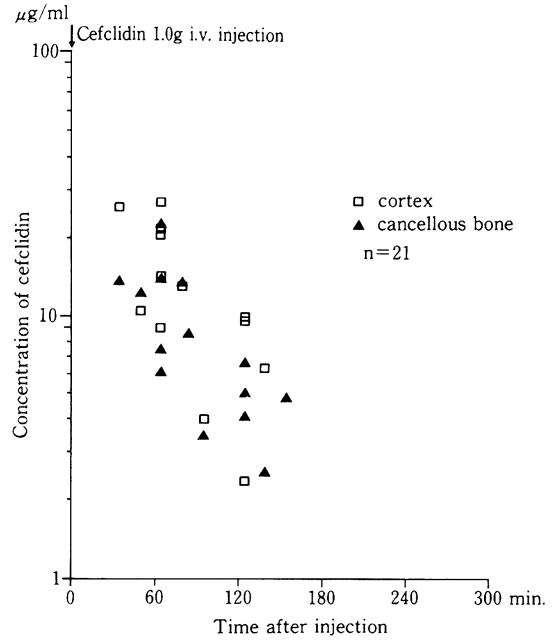


Fig. 1-B. Concentration of cefclidin in cortex and cancellous bone.

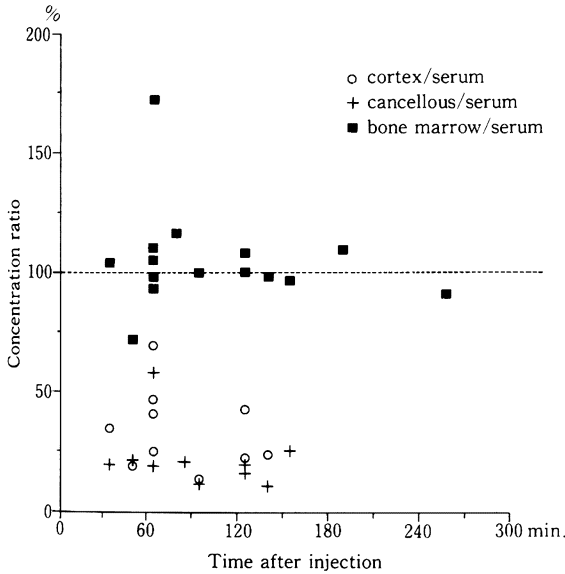


Fig. 2. Concentration ratio to serum

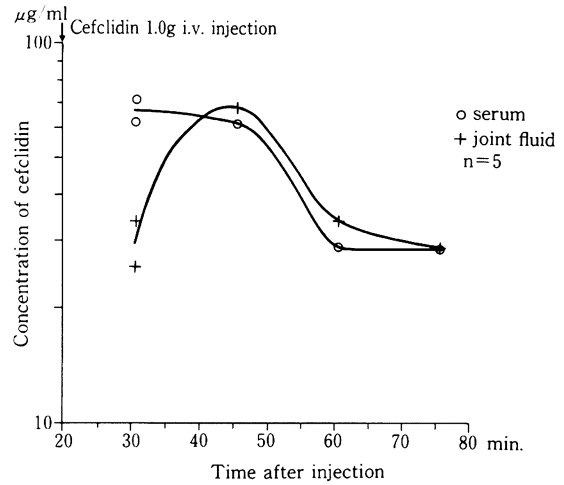


Fig. 3. Concentration of cefclidin in serum and joint fluid.

た。これらの検体材料の濃度は同様にHPLC法により測定した。

症例数は5例で、男性2例、女性3例であった。年齢は21歳から63歳で、平均39歳であった。手術は関節鏡検査が3例、人工膝関節置換術が1例、靭帯再建術が1例であった (Table 2)。

II. 結 果

1. 骨組織移行濃度

骨髓血移行濃度は、投与後30分の79.3µg/mlが最も高く、漸次低下し投与後150分の19.0µg/mlが最も低い値であった (Fig.1-A)。血清濃度に対する骨髓血移行濃度の比率を求めると血清濃度の69.3%~170%であ

り、100%を越えた検体が15検体中7検体であった (Fig.2)。one-compartment modelにしたがった血清移行濃度の推移は

$$C_p = 71.67e^{-0.393t}$$

骨髄移行濃度の推移は

$$C_b = 73.69e^{-0.405t}$$

のsimulation式であらわされた。このsimulation式からも骨髄血移行濃度が血清移行濃度と比較して高めに推移していることが明かであった。

骨皮質移行濃度は、検体中、投与後60分の25.8 μ g/mlが最も高く、漸次低下し投与後120分の2.2 μ g/mlが最も低い濃度であった (Fig.1-B)。血清濃度に対する骨皮質移行濃度の比率は全検体については10.8%~66.8%であったが、30分後で血清濃度の31.6%、60分後で15.9~66.8%、120分後で19.8~39.8%であった (Fig.2)。

海綿骨移行濃度は、検体中、投与後60分の21.2 μ g/mlが最も高く、漸次低下し投与後135分の2.4 μ g/mlが最も低い濃度であった (Fig.1-B)。血清濃度に対する海綿骨移行濃度の比率は全体で8.40~54.9%であったが、30分後で16.7%、60分後で16.0~55.0%、120分後で13.7~16.5%であった (Fig.2)。

2. 関節液移行濃度

関節液移行濃度は、投与後30分の24.8 μ g/mlが最も低い値で、投与後45分に65.8 μ g/mlと最高値を示し、その後漸次低下した (Fig.3)。血清濃度に対する比率は40.9~117%であった。症例数が少ないが骨髄血移行濃度と同様に100%を越えた検体が5検体中3検体であった。

III. 考 察

抗生物質を全身的に投与する場合には血清濃度が一応抗菌能力の指標となっているが、各組織によってその濃度が血清に比べて多少の変動を示すことが指摘されている^{1,2,4,5)}。

骨組織移行に関し河路ら⁶⁾は cefmetazole (CMZ) 2.0g 静注後の血清濃度に対する骨皮質移行率は、30分後で平均17.6%、海綿骨では平均17.4%、60分後では皮質骨では12.8%、海綿骨では12.1%と報告している。さらに河路ら³⁾によると cefuzonam (CZON) 1.0g 静注後の皮質骨への移行率は、30分後で約10%、海綿骨では約13%、120分後では皮質骨では約19%、海綿骨では約25%と報告している。長谷川ら⁷⁾は cefpiramide (CPM) 2.0g 静注後の骨組織移行率は、皮質骨移行率が

30分で、平均14.4%、60分で10.4%、120分で18.2%、海綿骨で30分で20.4%、60分後で、15.8%、120分で20.3%と報告している。これらの報告と比較しCFCLの移行濃度は同等以上の値を示していると考えられた。

骨髄血で100%越える移行率を示すのは骨髄内の血流が緩慢で一旦骨髄血に移行したものが長く滞留するためと考えられる。

Cefazolin (CEZ)、cefotiam (CTM) や CMZ では骨髄血移行濃度が、血清濃度を上回り、さらにその濃度をかなり高く保っていることや、骨髄内の濃度の方がかなり高濃度である現象を櫻井らが報告している^{1,2,4,5)}。今回の検討によりCFCLでも同様の結果であった。これは関節液移行濃度でも同様であり、症例数は少ないが関節液移行濃度が血清移行濃度以上の値を維持している症例がみられ骨髄血と同様の現象がとらえられた。

CFCLのMIC₉₀は *Staphylococcus aureus* で100 μ g/ml、*Enterobacter cloacae* で3.13 μ g/ml、*P.aeruginosa* で3.13 μ g/ml、*A.calcoaceticus* で6.25 μ g/mlと報告されている⁸⁾。CFCLの骨髄血、骨組織および関節液への良好な移行と、骨関節組織からの比較的緩徐な消褪およびその抗菌力から勘案して、整形外科領域で最近増加している緑膿菌を含むグラム陰性桿菌感染症に対して、その治療と感染の予防に有用性が期待できる。

文 献

- 1) 櫻井 実, 本間哲夫, 松本 昇: 股関節部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
- 2) 櫻井 実, 松本 昇, 植田俊之, 北原 博: Cephalosporin系抗生物質の骨髄内移行濃度について。臨整外14: 261~268, 1979
- 3) 河路 渡, 星野 孝, 櫻井 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: 2687~2696, 1986
- 4) 櫻井 実: Cefmetazoleの骨髄血への移行濃度について。Chemotherapy 30: 662~666, 1982
- 5) 櫻井 実: Cefotiam (SCE-963)の骨髄血液への移行について。Chemotherapy 27: 138~143, 1979
- 6) 河路 渡, 平林 冽, 林浩一郎, 吉野 慎一, 浜野 恭之: Cefmetazoleの骨・関節組織への移行性に関する基礎的検討。臨床と研究59: 3393~3396, 1963
- 7) 長谷川 壯八, 沼崎 邦浩, 佐藤 卓志: Cefpiramideの骨髄血および骨組織への移行に関する検討。Jap.J. Antibiotics 43: 40~46, 1990
- 8) 斎藤 玲, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。cefclidin (E1040), 札幌, 1991

DISTRIBUTION OF CEFCLIDIN INTO HUMAN BONE AND JOINT FLUID

Katsu Itoh, Yoshinori Miyasaka, Osamu Kashimoto, Toshihiro Suzuki and Minoru Sakurai

Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku University School of Medicine

1-1 Seiryu-cho Aoba-ku, Sendai 980

One gram of cefclidin (CFCL), a newly developed cephalosporin was preoperatively administered to 21 patients.

The concentrations of CFCL in bone marrow blood, cortical and cancellous bone as well as peripheral blood obtained during surgery were measured in 16 patients with an HPLC method. The concentration of CFCL in joint fluids was also measured in 5 patients.

The concentrations of bone marrow blood, cortical bone, cancellous bone and joint fluids peaked at 30 min. (79.3 μ g/ml), 60 min. (25.8 μ g/ml), 60 min. (21.2 μ g/ml), and 45 min. (65.8 μ g/ml), respectively. The ratios of CFCL concentration in bone marrow blood to serum ranged from 69.3% to 170%. The ratios of CFCL in joint fluid to serum varied from 40.9% to 117%. CFCL was reported to have excellent antimicrobial potencies against Gram-negative and Gram-positive bacteria. Our present study strongly suggests CFCL is one of the useful antibiotics for the treatment of infections in the field of orthopaedics.