SBPC (リラシリン) の組織移行

長崎三菱病院整形外科

茅野 丈二・瀬 良 敬 祐
中 村 泰・高 橋 克 郎
西 野 美貴子

Transfer of SBPC (Lilacillin) in Tissue

by

J. Kayano, K. Sera Y. Nakamura
K. Takahashi and M. Nishino

Department of Orthopedic Surgery Nagasaki Mitsubishi Hospital

To determine the mode of transfer of antibiotics to focus, 2g of sulbenicillin was intravenously injected into patients and changes in its concentration that took place during its transfer to tissues adjoining the lumbar spine were measured.

15 patients, aged from 19 to 59, suffering from the lumbar spine disorder were each given intravenous injection of 2g of sulbenicillin, and then spinous process laminae, ligament flavum, nucleus pulposus, and blood were sampled from each patient during surgery.

The tissue and blood samples thus collected were analyzed five times, with progressive delays of 15 minutes, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes, and 135 minutes, for comparative studies of sulbenicillin contents.

The maximum reading in ligament flavum was $9.1 \mu\text{g/g}$ given with the delay of 30 minutes, whereas it was $7.0 \mu\text{g/g}$ in spinous process laminae and $4.9 \mu\text{g/g}$ in nucleus pulposus measured with the delay of 60 minutes in either instance. Although the ratio of transfer was highest in ligament flavum, the tendency to remain in its tissue was not pronounced.

Low in concentration commonly in the three tissues of spinous process laminae, ligament flavum, and nucleus pulposus, sulbenicillin should be said almost ineffective against Gram-negative bacteria there. Also, it was found that sulbenicillin, though effective against Gram-positive bacteria, especially staphylococcus aureus, in ligament flavum and spinous process laminae, is less effective in nucleus pulposus.

はじめに

整形外科領域においては、抗生物質は多くの場合術後感染予防に使用されている。そのため、ペニシリン系、セファロスポリン系など広域スペクトルを持つ抗生物質を使う機会が多い。しかし、新しい抗生物質の開発にもかかわらず、骨髄炎などはまだ完治の困難な感染症として残っている。

一般に、我々が抗生物質を使用する際には次のことを考慮しなければならない。

1. 感染菌に対する抗生物質の最小阻止濃度。
2. 感染菌の抵抗性。
3. 抗生物質の病巣への移行性。

我々は今回第3の問題である病巣への抗生物質の移行性を考える手がかりとして、スルベニシリンの腰椎周辺組織への移行について調べた。

I. 対象および方法

対象は、腰椎椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症で手術を受けた19才から59才までの15名の患者である

表 1 症 例 と 診 断 名

症 例	年 令 (才)	性	体 重 (kg)	病 名	術 式
1.	25	女	52	腰部椎間板ヘルニア	Love 法
2.	34	女	56	"	"
3.	46	女	59	脊 椎 管 狭 窄 症	椎弓切除術+PLF
4.	59	女	59	腰部椎間板ヘルニア	Love 法
5.	28	男	68	"	椎弓切除術+PLF
6.	53	男	58	"	Love 法
7.	19	男	54	"	椎弓切除術+ヘルニア摘出術
8.	56	男	52	脊 椎 管 狭 窄 症	椎弓切除術+PLF
9.	37	男	78	腰部椎間板ヘルニア	Love 法
10.	43	男	55	"	"
11.	56	女	43	脊 椎 管 狭 窄 症	椎弓切除術+PLF
12.	40	女	54	腰部椎間板ヘルニア	Love 法
13.	41	女	53	"	"
14.	54	男	59	脊 椎 管 狭 窄 症	椎弓切除術+PLF
15.	33	男	71	腰部椎間板ヘルニア	Love 法

(表 1).

投与法は、手術開始直前あるいは直後にスルベニシリン 2g を one shot で静注し、血液、棘突起・椎弓、黄靱帯、髄核を適時採取した。各検体を静注後15分、30分、60分、90分、135分の5回に大別し、各時間毎の濃度の平均値を出し比較検討した。

濃度測定は、武田薬品に依頼し、Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 を用いた Thin layer cupmethod で行なった。

II. 結 果

血液採取は15分から135分まで、のべ30例を行なった。ただし、血中濃度の資料として、他疾患で手術を受けた患者6名分も加えた。血中濃度は静注後直ちに上昇し、15分値の123 $\mu\text{g/ml}$ を最高に、以後次第に減少した。

黄靱帯の採取は15分から90分まで、のべ16例を行なった。濃度は30分値の9.1 $\mu\text{g/g}$ を最高に、以後減少した。移行率は60分値の17.5%まで上昇し、以後下降していった。

骨の採取は15分から90分まで、のべ15例を行なった。濃度は60分値の7.0 $\mu\text{g/g}$ を最高に、以後減少した。移行率は次第に増加し、90分値の16.9%が最高であった。

髄核の採取は30分から135分まで、のべ10例を行なった。濃度は60分値の4.9 $\mu\text{g/g}$ を最高に、以後減少した。移行率は骨同様漸増し、135分値の14.3%が最高であった(表2)。

III. 考 察

今回採取した3組織のうち、黄靱帯、骨へは血管が直接入り栄養しているのに対し、髄核は正常椎間板では線維軟骨輪の中にあり、椎体からの浸透液によって栄養されている。それ故、ヘルニアを起こし、変性し、微小血管の進入があったとしても、抗生物質の髄核への移行は少ないものと予想していた。結果は、予想通り、最高値において黄靱帯 9.1 $\mu\text{g/g}$ 、骨 7.0 $\mu\text{g/g}$ 、髄核 4.9 $\mu\text{g/g}$ と髄核への移行が最も悪かった(表2)。これらの濃度変化をグラフにしてみると、黄靱帯は30分で、骨、髄核は60分で最高値に達するが、以後の減少の速度を見ると、黄靱帯が最もはやく、骨、髄核が同程度であった(図1)。

そこで、各時間毎の血中から組織へのスルベニシリンの移行率を見てみると、黄靱帯は60分で最高に達し下降していくのに対し、骨及び髄核では時間の経過とともに移行率が上昇し、骨では90分値の16.9%が、髄核では135分値の14.3%が最高であった(図2)。

このことは、黄靱帯では60分以後血中濃度の下降速度を上まわってスルベニシリンの排泄が急速に行なわれていることを示す。これに対し、骨、髄核では移行速度はおそく、移行濃度も低けれども、一度吸収されたスルベニシリンは長時間組織内に残存することがわかった。

次に、血中濃度は高濃度に保たれながら、黄靱帯、骨、髄核は組織内濃度があまり上昇せず、3組織とも10 $\mu\text{g/g}$ 以下であり、移行率も最高10数パーセントと低かった。そこで、このような濃度でどのような菌

表 2 SBPC の組織への移行

症 例	血 液 ($\mu\text{g/ml}$)					黄 靱 帯 ($\mu\text{g/g}$)				棘突起・椎弓 ($\mu\text{g/g}$)				髓 核 ($\mu\text{g/g}$)				
	15'	30'	60'	90'	135'	15'	30'	60'	90'	15'	30'	60'	90'	15'	30'	60'	90'	135'
		90.1	60.9				10.7				9.1					9.6		
			20.5	20.8	17.8				4.6			5.0	{5.2 2.9}					{1.2 2.4}
			57.7	54.4	21.1				1.7			7.7						0.7
				56.5														
			46.6		41.5				9.3				11.4					5.0
			35.1		14.5							{12.0 7.2}						
		83.6	32.8															
		26.7																
		34.8																
				46.0				13.9					9.4				9.4	
			50.5	44.2	25.7							7.0						
				16.7														
				19.6	14.0		14.4		4.3		6.2					1.4		
				34.2				4.3	4.9			3.0	2.1					3.9
	138	67.0	71.4			5.2	11.6			2.0								
	108	70.3					2.7				4.8				1.5			
							6.1	4.9								3.8		
$\bar{X}$	123.0	62.1	46.9	36.6	22.4	5.2	9.1	8.2	4.9	2.0	6.7	7.0	6.2	1.5	4.9	4.3	3.2	
S E	15.0	10.5	5.9	5.7	4.2		2.1	2.2	1.0		1.2	1.2	1.8		2.4	2.6	1.3	
移 行 率 (%)						4.2	14.6	17.5	13.4	1.6	10.8	14.7	16.9	2.4	10.4	11.7	14.3	

SBPCの血液および組織への移行

(SBPC 2.0g i.v.)

図 1

図 2

に対して有効性を持つのかを知るために、スルペニシリンの MIC 分布と比較した (図 3)。

血液では、15 分値から 30 分値までで、大腸菌の 70 % 以上、緑膿菌の 50 % 以上に効果を示し、比較的有效である。黄色ブドウ球菌、バクテロイデスに対して

は、135 分値でも 80 % 以上を示し有効である。

黄靱帯、骨、髄核では、各最高値をとっても大腸菌、緑膿菌の 50 % 以下で、有効性は期待できない。黄色ブドウ球菌に対する有効性を見てみると、黄靱帯では 30 分値から 60 分値まで 80 % 以上を示し有効である。骨では 30 分値から 90 分値まで 80 % 以上を示し有効である。しかし、髄核では、最高値の $4.9 \mu\text{g/g}$ をとってみても 60 分前後で、有効性はあまり期待できない。このことは、髄核をそのまま椎間板におきかえることはできないが、黄靱帯、骨、髄核の濃度からみて、椎間板炎や骨髄炎などの感染症に対して、スルペニシリン 2 g 静注程度の量では効果が不十分であることがわかった。

以上のように、スルペニシリンの腰椎周辺組織への移行はあまりよくないことがわかった。しかし、我々は今回対象とした 15 名の患者に対し、術後 5 日から 7 日間、1 回 2 g、1 日 2 回のスルペニシリンの点滴静注を行なったが、1 例の術後感染もなかったことをあわせて報告する。

結 語

スルペニシリン 2 g 静注により、腰椎周辺組織への

SBPCのMIC分布と組織への濃度移行

出口: Jap. J. Antibiotics, 34 1263, 1981

図 3

移行を調べた。

1. 最高値は、黄靱帯が30分値 9.1 $\mu\text{g/g}$ 、棘突起・椎弓が60分値 7.0 $\mu\text{g/g}$ 、髄核が60分値 4.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 移行率は、黄靱帯、棘突起・椎弓、髄核の順であるが、黄靱帯は急速に上昇し、急速に下降するのに対し、棘突起・椎弓、髄核はスルペニシリンの残存傾向が強いことがわかった。

3. スルペニシリン2g静注では、大腸菌、緑膿菌に対して3組織とも有効な濃度には達しない。しかし、黄色ブドウ球菌に対しては黄靱帯、棘突起・椎弓においてMIC累積分布80%以上に達するが、髄核では最高値でも60%前後までしか達しないことがわかった。

文 献

- 1) 藤井千穂・他：Sulfobenzyl penicillin 投与方法に関する臨床的考察。外科治療。33：207, 1975.
- 2) 平井和樹・他：Piperacillin Sodium (PIPC) の骨髄内血液の移行濃度について。診療と新薬。13：890, 1981.
- 3) 小出昭彦・他：SB-PC の臨床的研究—その腹腔内投与について。新薬と臨床。24：1897, 1975.
- 4) 近藤 茂：骨、関節感染症、特に開放損傷時における化学療法について（第1報）。中部整災誌。14：424, 1971.
- 5) 近藤 茂：骨関節感染症、特に開放損傷時における化学療法について（第2報）。中部整災誌。14：434, 1971.
- 6) 永山五哉：整形外科領域におけるリラシリンの使用経験。新薬と臨床。22：1693, 1973.
- 7) 桜井 実・他：股関節手術における骨髄へのCephalothin の移行濃度。整形外科。29：485, 1978.
- 8) 桜井 実・他：Cephalosporin 系抗生物質の骨髄内移行濃度について。臨整外。14：261,

1979.

- 9) 桜井 実：Cefotiam (SCE-963) の骨髄血液への移行について。CHEMOTHERAPY。27：138, 1979.
- 10) 手束昭胤：抗生物質(セファゾリンナトリウム)の頸椎椎体周辺組織への移行。臨整外。12：582, 1977.

質 問 熊本大学整形外科 北川 敏夫

棘突起などの移行の程度は他の Organ への移行に比較したらどの位なのでしょう。

解 答 長崎三菱病院整形外科 茅野 丈二

他組織、例えば、腹腔内臓器などに比し移行は悪い。

スルペニシリン2gは量的に少ない。セファロスポリン系の方か文献的には移行がよい。

質問・追加 九大整形外科 緒方 公介

①髄核は avascular tissue であるため、血中からの物質移動の経路に興味を持たれる。リラシリンはどのような経路を通して髄核へ達すると考えておられるか？ 即ち endplate route と annular route のどちらが重要でしょうか。

②椎間板ヘルニアの症例で髄核中の組織濃度を測定しておられるが、ヘルニアにおちいった髄核は、かなり viability も落ちていと考えられる。測定結果をどう意義づけられるか？

解 答 長崎三菱病院整形外科 茅野 丈二

1) 正常椎間板では、抗生物質は椎体より線維軟骨輪を通し浸透圧によって移行する。

2) ヘルニアを起こし変性した髄核には毛細血管の進入なども考えられ正常髄核と全く同じレベルでは考えられないが、移行濃度が低いことは疑いない。