抗生剤 (cefoperazone) の骨組織濃度について

佐賀医科大学整形外科

岡 元 勉・忽 那 龍 雄
笠 原 貴 紀・北 島 隆 治

Concentration of Cefoperazone (CPZ) in the Bone Marrow Blood and the Cancellous Bone

by

Tsutomu Okamoto, Tatsuo Kutsuna, Takaki Kasahara
and Ryuji Kitajima

Division of Orthopedic Surgery, Saga Medical School, Saga

Concentrations of cefoperazone (CPZ) in the bone marrow blood and the cancellous bone were investigated by one shot intravenous injection of CPZ (2 g) prior to surgery. Concentration in the bone marrow blood was highly elevated (156 $\mu\text{g/ml}$) immediately after injection of CPZ and time dependently decreased, however the concentration was always higher than that in the serum. CPZ was also found in the cancellous bone 1-2 hours after injection with peak level of 27.7 $\mu\text{g/ml}$. It was suggested that the effective dose of CPZ in the bone marrow blood and the cancellous bone was obtained at least 3 hours after injection considered for MIC_{80} value of CPZ.

はじめに

整形外科手術において細菌感染は、術後合併症の中でも大きな問題の一つであり、とくに人工関節手術では感染対策として Bio-clean room の使用が不可欠になってきている。さらに、予防的に抗生剤を術前に投与しておくことも、感染対策には重要な要素であり、われわれも人工関節手術や大きな骨折の手術には、抗生剤の術前投与を行っており、良好な術後成績が得られている。ところで抗生剤の術前予防投与に際しては、薬剤が骨組織内へ十分移行しうるものかどうかを知ることが重要であり、今回われわれは抗生剤の骨組織移行を検索する目的で、術前投与を行った手術症例に関して骨髓血および海綿骨組織の抗生剤の濃度を測定し検討を加えたので報告する。

対 象

表 1 に示すごとく、調査対象とした症例は 20 例で、その内訳は関節置換術例 15 例、骨折手術（骨接合術）例 4 例、それに骨髓炎手術例 1 例であった。性別は男性 9 例、女性 11 例とほぼ同数で、年齢は 19 才から 81

表 1 対象症例

関 節 置 換 術	15例
骨 折 手 術	4例
骨 髄 炎 手 術	1例
	20例

性差 男：女 = 9：11

年齢 10才～81才

(平均年齢54.5才)

才までで平均年齢は 54.5 才であった。

測 定 方 法

抗生剤はセフェム系のセフォペラジン (CPZ) を使用した。術前に CPZ 2.0 g を 20 ml の生食水に溶解し、one shot で静注した。検体は手術時に骨切除などに際し、海綿骨組織を採取、また海綿骨より流出する血液を骨髓血として採取した。さらに、ほぼ同時刻に静脈血を採取した。骨髓血および静脈血は術後直ちに遠沈しその上清を -30°C で凍結、海綿骨組織はそのまま凍結した。CPZ 濃度の測定は検体を溶解後、*Micrococcus luteus* ATCC 1341 を検定菌とした Bioassay 法を用いた。

表 2 一時間以内採取群の濃度

case	age	sex	concentration ($\mu\text{g/ml}$)			bone marrow blood/serum (%)
			serum	bone marrow blood	cancellous bone	
A. O.	50	F	136	155	8.5	114
Y. M.	51	F	138	135	7.6	98
S. T.	75	F	127	178	9.7	140
mean			134	156	8.6	117

表 3 1～2 時間採取群の濃度

case	age	sex	concentration ($\mu\text{g/ml}$)			bone marrow blood/serum (%)
			serum	bone marrow blood	cancellous bone	
S. T.	56	F	122	149	19.9	122
H. J.	21	M	70	66	27.5	94
Y. Y.	71	F	141	56	13.7	40
T. N.	76	M	98	177	59.4	180
T. M.	59	M	152	148	21.6	97
H. T.	78	F	123	121	22.8	98
A. S.	59	F	119	145	28.7	122
mean			118	123	27.7	108

表 4 2～3 時間採取群の濃度

case	age	sex	concentration ($\mu\text{g/ml}$)			bone marrow blood/serum (%)
			serum	bone marrow blood	cancellous bone	
F. M.	70	F	88	107	13.7	122
M. K.	81	M	133	142	28.8	107
K. M.	55	F	124	113	23.8	91
H. T.	19	M	36	55	10.4	154
T. M.	68	F	50	72	N. D.	143
N. N.	47	M	54	60	N. D.	111
mean			81	92	19.2	121

表 5 3 時間以降採取群の濃度

case	age	sex	concentration ($\mu\text{g/ml}$)			bone marrow blood/serum (%)
			serum	bone marrow blood	cancellous bone	
K. H.	70	M	70	42	7.5	60
S. M.	59	F	66	77	12.0	117
A. O.	39	M	39	54	4.0	138
K. J.	22	M	11	18	4.0	164
mean			46	48	8.4	120

結果ならびに考察

CPZ 静注から検体の採取までの時間は手術症例によってさまざまであったため、静注より1時間以内に検体を採取した群、1～2時間で採取した群、2～3時間で採取した群、それに3時間以上たって採取した群の4群に大別して検討した(表2～5)。表2の1時間以内採取群は3例ではあるが、静脈血 134 $\mu\text{g/ml}$ 、骨髓血 156 $\mu\text{g/ml}$ と骨髓血が上回っており、また海綿骨組織では 8.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。表3の1～2時間採取群では症例によりバラツキはあるが、平均濃度でみると骨髓血では 123 $\mu\text{g/ml}$ で血清の 118 $\mu\text{g/ml}$ を上回っており、また海綿骨組織では 27.7 $\mu\text{g/ml}$ と1時間以内採取群の濃度を上回っていた。次に静注2～3時間採取群をみると(表4)、CPZ 濃度は骨髓血で 92 $\mu\text{g/ml}$ 、静脈血で 81 $\mu\text{g/ml}$ と濃度は減少してきているものの、有意な濃度を維持していた。表5の3時間以降採取群ではCPZ 濃度は減少して 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり、また海綿骨組織自体の濃度もかなり低下していた。これら表2～表5の骨髓血、静脈血および海綿骨組織の平均CPZ 濃度値を時間経過で図示してみた(図1)。骨髓血および静脈血のCPZ 濃度は静注後すみやかに高濃度に達し、時間経過とともに低下してゆき2～3時間で半減しているが、すべての時間帯で骨髓血

図1 骨髓血、静脈血および海綿骨組織のCPZ 濃度の時間経過

構造式

化学名：Sodium(6R, 7R)-7-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,3-diazepine-5-carboxamido)-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-5-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl-8-oxo-8-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate
分子式： $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{NaO}_8$
分子量：667.65
融点：182～187° (分解)

図2 CPZ の化学構造

濃度が静脈濃度を上回っていた。これに対し海綿骨組織では骨髓血や静脈血と比較すると低濃度であるものの、1～2時間値に 27.7 $\mu\text{g/ml}$ とピークを有していた。CPZ の臨床分離菌に対する MIC_{80} 値をみると、セラチアで最高の 50 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、その他のグラム陰性桿菌、陽性球菌で 10 $\mu\text{g/ml}$ 未満であるので、少なくとも静注後3時間は有効な局所の抗生剤の濃度が維持できうるものと思われた。また海綿骨自体の濃度も立ち上りは静脈血より遅れるものの、静注後3時間までには約 20 $\mu\text{g/ml}$ 近い濃度が得られることより、局所の感染に対しての予防的効果は十分期待できうるものと考えられた。

CPZ についての骨組織移行に関する臨床的な検索は少く、樋口ら¹⁾、高岡ら³⁾、矢沢ら⁵⁾、小泉ら²⁾の報告があるのみである。それらによると本剤の骨髓血濃度は有意に高いとされているし、Wittmann らの報告⁴⁾でもβ-ラクタム剤6種の比較検討でCPZ がもっとも高濃度に骨髓に移行するとされている。

CPZ は図2に示すごとく分子量約 670 の比較的大型の構造を呈しており、緑膿菌などのグラム陰性桿菌にも強い抗菌活性基を有する抗生剤として知られているが、本剤の骨移行性がなぜ高いかについては不明である。しかし近年整形外科領域においてもエンテロバクター、セラチアなどのグラム陰性桿菌の感染症が増加してきており、広範囲の抗菌スペクトラムを有し、かつ骨髄移行濃度の高い抗生剤を選択して、術前に予防投与することはきわめて有意義なことと思われた。

まとめ

1. CPZ 2 g を術前投与し、骨髓血、海綿骨組織への移行濃度を検索した。

2. 静注後 CPZ は骨髓血中にすみやかに高濃度に移行し、時間経過とともに低下していたが、静脈血濃度をすべて上回っていた。

3. 海綿骨組織では静注 1～2 時間に CPZ 濃度のピークが認められた (27.7 $\mu\text{g/ml}$)。

4. 本剤の MIC_{80} 値からみて、投与後少なくとも 3 時間は有効な骨髓血および海綿骨組織濃度が維持できうるものと思われた。

参 考 文 献

- 1) 樋口政法, 藤谷正紀, 平井和樹・他: Cefoperazin (CPZ) の骨髓内血液の移行濃度について. 基礎と臨床, 17: 347-348, 1983.
- 2) 小泉慶一, 小鮎保雄, 清水敬親・他: 抗生物質の骨組織内移行に関する研究. 臨整外 20: 759-766, 1985.
- 3) 高岡邦夫, 西塔 進, 清水信幸・他: Cefoperazone の骨髓血への移行に関する研究. Prog. Med. 4: 1174-1179, 1984.
- 4) Wittmann, D. H., Scassan, H. H., Seidel, H. Bone

Concentration of Six New Beta-Lactam-Antibiotics. International Congress of Chemotherapy (Florence, 1981).

- 5) 矢沢康男, 工藤 尚, 山口卓夫: Cefoperazone (CPZ) の骨髓血液移行濃度について. 診断と新薬 21: 40-42, 1984.

質 問

福岡大学 葉 山泉

CPZ の海綿骨濃度が投与後 1～2 時間群に高かったのは何故か。

解 答

佐賀医科大学 岡元 勉

海綿骨の CPZ 最高濃度が血清などの最高濃度に比して遅れることについてはよくわからないが、諸家の報告でも血清最高濃度よりやや遅れて骨組織の濃度が上がってきている。