人工膝関節置換術に対する Amikacin Sulfate 混入骨セメントの検討

衛 藤 義 人* 岡 山 直 樹*

古 沢 久 俊* 長 屋 郁 郎*

(受付: 1986 年 8 月 27 日) (特別掲載)

Study of Amikacin Sulfate-impregnated Bone Cement on Total Knee Replacement

Yoshito ETO* Naoki OKAYAMA*

Hisatoshi FURUSAWA* and Ikuo NAGAYA*

* Department of Orthopedic Surgery, Nagoya National Hospital
4-1-1, Sannomaru, Naka-ku, Nagoyashi, Japan

The excretion pharmacokinetics of following total knee replacement with amikacin-impregnated bone cement was studied in 23 cases and 25 joints. The patients received 2 g of amikacin. Measurements of the amikacin concentration in drainage (2 hr, 4 hr, 24 hr, and 48 hr after operation) were carried out in all cases. Amikacin excretion-time curve was rapid during the initial phase lasting until 48 hours after operation. The concentration of amikacin in the knee joint was $5.73 \pm 0.81 \mu\text{g/ml}$ at the 7 th day after operation and $1.28 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ at the 14 th day. The concentration of amikacin on the 7 th day covered the MICs of *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Amikacin-impregnated cement is thus considered useful for prophylactic treatment when total joint arthroplasties are operated upon.

Key words : amikacin sulfate, total knee replacement, bone cement, therapeutic use, pharmacodynamics

* 国立名古屋病院整形外科
〒460 名古屋市中区三の丸 4-1-1

緒 論

骨セメントを使用する人工関節置換術は Chanley により創設され、種々の改良が加えられながら現在に至っている。

その改良点とは、(1)手術手技の完成、(2)人工関節の素材、デザインの改良、(3)骨セメント使用手技の改善などである。この中で骨セメント使用上の改良点としては、i) 骨セメントの強度、ii) 抗生剤混入骨セメントの2点について多くの研究がなされてきた。しかしながら、術後長期にわたる骨セメントの持続耐性に対する疑問、抗生剤混入骨セメントの晩期感染に対する予防効果などについては未だに解決されていない。

臨床応用における骨セメントの初期固定力は強固であり、今後も問題を残しながら使用されてゆくであろう。そしてこの骨セメントに対する研究はより弊害の少ない性格を持ち、長期にわたる機械学的特性を失わない持久性を有するセメント作成を達成するために今後共必要と思われる。

1970 年、Buchholz²⁾により臨床応用された gentamicin 混入骨セメントは、一方では骨髓炎、筋炎に対する getamicin・ビーズとして発展し、他方では人工関節置換術後の感染率を著明に減少させる方法として注目を浴びた。その後多くの臨床家、研究家により追試、改善が加えられているが、創治癒が完了する1～2週間における局所の抗生剤移行についての詳細な報告はない。

今回、我々は getamicin と同系のアミノグリコシッド系の薬剤である amikacin sulfate 混入骨セメントを用いて、人工関節置換術後の血腫内濃度および関節液内濃度を術後2週間まで経時的に測定し、更に安全性を確認するため、同時に血中濃度を検査し、併せて全身への副作用についても検討したので、その結果につき述べる。

対象および方法

昭和60年6月から、昭和61年1月までに行った人工関節置換術症例のうち23症例、25関節に対して検索を行った (Tab. 1)。その患者の内

Tab. 1 AMK 混入骨セメントを用い、人工関節置換術(TKR)を施行した症例

性 別	男 性 女 性	症 例 数
		1(1関節) 22(24関節)
年 齢 (41～74歳) (平均：57歳)	40～49歳	5
	50～59歳	11
	60～69歳	3
	70歳～	4
	慢性関節リウマチ	18
	変形性膝関節症	4
	強 皮 症	1

訳は男性1例、女性22例で、年齢は41歳から74歳まで、平均57.0歳であった。また、この内70歳以上の症例は4例であった。対象疾患は慢性関節リウマチ(RA)18例、変形性膝関節症(OA)4例、強皮症1例であった。

手術は全例 TCK 型人工関節を行った。

適応症例は人工関節のほか救済手段がないと考えられる症例であった。OA例では高度な骨破壊を伴った慢性炎症を有する例であり、RA例においては高度滑膜炎を認め Pannus を有する著明な骨破壊を持つ末期 RA 例であった。術中 RA に対しては可及的に滑膜全切除術を行った。滑膜全切除術を行うことにより、抗生剤の体内移行については炎症程度と関係せず同一条件であるとの仮定の基に血腫内濃度を測定した。

手術終了前、関節内にドレーンを挿入、関節内血腫を術後48hrまで吸引し以後抜去した。術後7日目および14日目の関節液は穿刺にて採取した。

使用したセメントは Surgical Simplex-P であり、本剤はポリマー+造影剤40gにたいしモノマー20mlを使用する。Amikacin sulfate の用量は2gとした。使用法は Murray³⁾の述べる方法に準じて行い、まず乳鉢にて amikacin sulfate を十分に擦り碎き、ポリマーとまぜ更に十分に攪拌を行った。その後モノマー20mlを混入しセメントを作成した。モノマーは周知のごとく揮発性を有

Fig. 1 検体採取方法.

しており、作成したセメント重量は理論上全体重量の0.5~1%が消失すると考えられるが、この量は室温により、攪拌状況により異なるため、揮発量については検討から除外し、全体を60gと考え amikacin sulfate 使用量は60gから骨セメント残量を減じた数から測定した。

検体の採取法は人工膝関節置換術後、2 hr, 4 hr, 24 hr, 48 hr 後の局所ドレーン排液および7日目、14日目の関節腔内穿刺液を測定し、それぞれの日時に血中濃度計測の採血を行った (Fig. 1)。

採取した検体はただちに3,000 rpm以上で遠心分離し-20℃にて冷凍保存した。Amikacin sulfate 混入骨セメント使用時の溶出率を算定する目的で、創部ドレーンからの経時的な排液量を測定した。検体の測定方法はradioimmunoassay(RIA)により行い、測定は萬有製薬株式会社研究所に依頼した (Tab. 2)。

成 績

当院における膝関節置換術は、大腿骨、脛骨、膝蓋骨共同時に固定する方法を行っており、その使用量はSurgical Simplex-P 1 Packで充分量となる。

Surgical Simplex-P 総量を60gとして残余骨セメントから局所に使用されたamikacin sulfate量を換算すると最小901 mgから最大1,477 mgまで平均1,238±32 mgであった。

術直後の創部ドレーン排液濃度は2 hr 後が

Tab. 2 検体の測定方法

○ Radioimmunoassay (RIA)によって行う。

○ 操作法

86.25±10.71 μg/ml, 4 hr 後が 53.29±6.94 μg/ml, 24 hr 後が 53.01±6.75 μg/ml, 48 hr 後が 46.96±6.00 μg/ml と 4 hr 後から 48 hr 後はほぼ同濃度を測定した。この数値を術創部ドレーンの排液量と比較するとドレーン排液量は0~2 hr が 279±26 ml, 2~4 hr が 84±10 ml, 4~24 hr が 123±17 ml, 24~48 hr が 36±5 ml となり、術後0~2 hr の排液量が最も多いにもかかわらず、排液中の濃度はこの時間帯が最も高く、術直後にはかなり高濃度の amikacin sulfate が存在し、4 hr 後には一旦濃度は下がり 48 hr 後までは排液量と関係なくほぼ同濃度に存在した。

48 hr 後までの溶出率は全体の 2.59±0.35% であった (Fig. 2)。

術後7日目、14日目における関節腔内濃度は、それぞれ 5.73±0.81 μg/ml と 1.28±0.16 μg/ml であった (Fig. 3)。

これら局所濃度と同時点における血清中濃度は 2 hr 後が 1.01±0.11 μg/ml, 4 hr 後が 1.02±0.10 μg/ml, 24 hr 後が 0.37±0.12 μg/ml, 48 hr

Fig. 2 AMK 混入骨セメント使用時の術創部ドレーン排液中濃度.

Fig. 3 AMK 混入骨セメント使用時の関節腔内液濃度.

後が $0.32 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, 7 日後が $0.09 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$, 14 日後が $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ となり, amikacin sulfate の危険量である $35 \mu\text{g/ml}$ をはるかに下回っていた. また, 術後 1 週間における血液, 生化学検査にも, 異常はなかった (Tab. 3).

考 察

アミノグリコシッド系の薬剤としては streptomycin, kanamycin などが古くから使用されている. これらは抗結核剤として有効であるが, 腎障

Tab. 3 AMK 混入骨セメント使用時の経時における AMK 血清中濃度

Case No.	T K R 後					
	経時における AMK の血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)					
	2 hr	4 hr	24 hr	48 hr	7 day	14 day
1	0.67	0.75	0.21	0.12	0.061	0.054
2	0.52	0.71	0.15	0.14	0.047	**
3	0.95	0.96	0.29	0.074	—	**
4	0.79	0.61	0.27	0.15	—	0.040
5	1.13	0.88	0.29	0.13	0.060	0.039
6	0.59	0.46	0.18	0.12	0.11	0.10
⑦*	1.30	1.04	0.29	0.19	0.11	0.081
8	0.50	0.99	0.22	0.14	0.13	0.12
⑨*	2.34	2.42	0.64	0.21	0.12	0.063
10	0.55	1.35	0.32	0.19	0.086	0.12
11	1.39	1.27	0.42	0.27	0.14	0.12
12	0.80	0.77	0.13	0.079	—	**
13	0.69	0.65	0.18	0.12	0.073	0.055
14	1.08	0.90	2.86	3.70	0.12	0.075
15	0.47	0.61	0.19	0.16	0.067	0.067
16	1.25	1.35	0.33	0.18	0.075	0.041
17	2.43	2.00	0.39	0.42	0.13	0.11
18	1.47	1.26	0.18	0.10	0.056	**
19	0.52	0.56	0.14	0.11	0.062	**
20	0.99	1.06	0.22	0.14	0.049	0.051
21	1.50	1.37	0.16	0.13	—	0.045
22	0.78	0.72	0.17	—	0.069	0.071
23	0.49	0.87	0.23	0.20	0.054	0.060
Mean $\pm$ S.E.	1.01 $\pm$ 0.11 (n=23)	1.02 $\pm$ 0.10 (n=23)	0.37 $\pm$ 0.12 (n=23)	0.32 $\pm$ 0.16 (n=22)	0.09 $\pm$ 0.01 (n=19)	0.07 $\pm$ 0.01 (n=18)

* ○両膝施行例

** 確認限界濃度以下 ($<0.039 \mu\text{g/ml}$)

害，第 8 神経障害を有している薬剤としても知られている。これらと同系の gentamicin は約 20 年ほど前から本邦で臨床使用されているが，広範囲に有効である一方，腎障害を有する点，最近では

耐性菌が出現するなどの問題点を有している。

一般にアミノグリコシッド系の薬剤は少なからず腎障害，神経障害を有しており，重症筋無力症患者に対してはクラール様効果を示すこともあり

禁忌とされている。Whelton⁹⁾によれば、これら副作用の原因として、用量、期間、低カリウム血症、肥満、年齢、腎障害の合併、投与前6週間以内のアミノグリコシッド投与などを risk factor として挙げており、使用に際し十分な注意が必要であると述べている。今回使用した amikacin sulfate 2 g 混入骨セメントの術後血中濃度は最高 $3.70 \mu\text{g/ml}$ であり、危険域とされる $35 \mu\text{g/ml}$ をはるかに下回っており、アミノグリコシッドの副作用については問題ないと思われた。また、五島¹⁰⁾は gentamicin の耐性菌が最近増加していると述べ、それに対して amikacin sulfate はこれら耐性菌に対して交差耐性を持たないことが特徴であると述べている。しかし、大越¹¹⁾は *proteus* における amikacin sulfate 耐性菌は少ないが、*S. marcescens* では他の菌種よりも比較的耐性菌が多いとの結論を出しており、抗生剤が臨床使用されてゆくうちにある程度耐性菌が出現することはやむを得ない。

アミノグリコシッド系の薬剤は高熱に対して安定であることから 1970 年 Buchholz は gentamicin 混入骨セメントを用いることにより、人工関節置換術の術後感染率を著しく低下させた。また、他の使用法として gentamicin・ビーズは骨髓炎、筋炎に対する治療法として欧州では広く用いられている。Hedström¹²⁾は gentamicin・ビーズ使用時の創部および尿中の gentamicin 量を測定し、1 週目までは創部より gentamicin は放出されるが、2 週目を過ぎると放出率は著明に下がると報告している。Amikacin sulfate における我々の調査においても、術後 48 hr 後で $46.96 \pm 6.00 \mu\text{g/ml}$ 、術後 1 週にて $5.73 \pm 0.81 \mu\text{g/ml}$ となり、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌などに対する最小発育阻止濃度 (MIC) $3.13 \mu\text{g/ml}$ を越えているが、2 週後には $1.28 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ と濃度は下がり、この減少症状にはセメント周囲の軟部組織発生が関与すると推察された。斎藤¹³⁾は in vivo において、amikacin sulfate 1 g 混入骨セメントは、90 日後でも放出を続けていることを証明しており、低濃度の amikacin sulfate はかなり長期にわたっ

て放出し続けると考えられた。Törholm¹⁴⁾は人工関節手術時使用された gentamicin 混入骨セメントの濃度は 2 相性になると述べ短期と長期では放出法が異なることを示唆しており、術後 5 年間は放出が続くであろうと結んでいる。長期にわたり amikacin sulfate が放出されるということは、一方では耐性菌を出現させる可能性も高く、吉野¹⁵⁾は dideoxykanamycin B が比較的短期に大量に放出されることから耐性菌発生に対して有利であろうと述べている。しかし、最近 Buchholz¹⁶⁾は感染人工関節に対する gentamicin 500 mg 混入骨セメント (Palacos-R) 使用再置換術の成功率は 5 年後で 77% と述べており、gentamicin が長期にわたり放出される薬剤であるにもかかわらずかなりの成功率を挙げている。

骨セメントはポリマーとアクリリック・モノマーとの重合剤であり、歳月を経れば強度劣化を起こすことは否めない。今¹⁷⁾は Surgical Simplex-P のテスト・ピースを実験ウサギに挿入し、最大 16 カ月までの結果において、平均 21.3% の引っ張り強度の低下を認めたと述べており、de wijk¹⁸⁾は Surgical Symplex-P が 0.9-1.3% 吸水性と 1.9-2.3% の揮発性を有していることから、吸水性と親水性ということがセメントの強度低下につながるかと述べている。また、走査電子顕微鏡上、従来の方法で作成した骨セメントは多数の空胞を有しており、これらが重なってセメント劣化につながるのであろう。

近年、骨セメント作成の改良点として Lidgren ら¹⁹⁾の述べる vacuum-mixing 法や Burke¹⁴⁾の述べる centrifugation 法等が報告され、これら方法により作成された骨セメントは、走査電子顕微鏡上の密度も高く、空胞も認められず、強度も増加している。このように改良された方法で作成されたセメントは本来の特性を生かしながら、長期にわたる持続耐性も増加させるという意味で重要であろう。

抗生剤混入骨セメントについて、Murray は最大量を 2 g としており、それ以上使用したり液剤を混入したりすると、モノマーの機械学的特性が

うしなわれ強度低下を惹起させると述べている。
また、抗生剤を乳鉢ですり潰すことなど細部にわたって使用法を述べているが抗生剤とポリマーの均一な配合もセメント作成時の重要なポイントであろう。

骨セメントに使用され得る抗生剤として Murray は erythromycin と colistin, Buchholz は gentamicin, lincomycin, amikacin, cefotaxime, cefoperazoneなどを挙げている。

これらを使用した骨セメントは長期にわたり抗生剤を放出し続けると考えられ、この現象は骨セメントの微細構造に小穴が出来てゆくことにもなり、論理的には抗生剤混入骨セメントは長期の持続耐性について問題を残すことになる。しかし、実際には抗生剤の最大量を2gとし慎重にセメント作成を行い適切に使用すれば臨床上の強度にも問題がなく、感染予防の観点から必要であると考察された。

結 論

1. 抗生剤 (amikacin sulfate) 混入骨セメントを用いてドレーン排液および創治癒が完了すると思われる7, 14日目の関節腔内液を採取し、濃度を測定し、併せて全身の副作用についても検討した。

2. 術後4hrまでにamikacin sulfateは大量に放出され、以後2日目まではかなり高濃度にドレーン排液中に放出されていた。

3. 7日目の関節腔内液は黄色ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌に対するMIC (3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 以上を有していた。

4. 全例共副作用発現はなく、amikacin sulfate 2g 混入骨セメントは十分に臨床使用出来得るとの結果を得た。

5. 骨セメント作成に関しては十分な配慮が必要と考えられた。

文 献

- 1) Buchholz, H. W. und Gartmann, H. D. : Infektionsprophylaxe und operative Behandlung der schleiden tiefen Infektion bei der totalen Endoprothese. *Chirurg.*, **43** : 446-453 (1972).
- 2) Murray, W. R. : Use of antibiotic-containing bone cement. *Clin. Orthop.*, **190** : 89-95 (1984).
- 3) Whelton, A. : The Aminoglycosides. *Clin. Orthop.*, **190** : 66-74 (1984).
- 4) 五島嵯智子 : ゲンタマイシン耐性菌とその現状. *最新医学*, **32** : 1460-1467 (1977).
- 5) 大越正秋, 石神襄次, 大久保 晃ほか : 本邦におけるアミノ配糖体抗生物質耐性菌の検索. *Chemotherapy*, **31** : 976-987 (1983).
- 6) Headström, S. A., Lidgren, L., Törholm, C. et al. : Antibiotic containing bone cement beads in the treatment of deep muscle and skeletal infections. *Acta Orthop. Scand.*, **51** : 863-869 (1980).
- 7) 齊藤英雄, 浅田莞爾, 桑原秀樹ほか : 硫酸アミカシン (AMK) 混入骨セメントの基礎的・臨床的検討. *日関外誌*, **3** : 233-243 (1984).
- 8) Törholm, C., Lidgren, L., Lindberg, L. et al. : Total hip joint arthroplasty with gentamicin-impregnated cement. A clinical study of gentamicin excretion kinetics. *Clin. Orthop.*, **181** : 99-106 (1983).
- 9) 吉野楨一, 小坂弘道, 内田詔爾ほか : Dideoxykanamycin B (DKB) 混入骨セメントの研究—第一報溶出試験について—. *臨整外*, **12** : 1174-1178 (1977).
- 10) Buchholz, H. W., Elson, R. A. and Heinert, K. : Antibiotic-loaded acrylic cement : current concepts. *Clin. Orthop.*, **190** : 96-108 (1984).
- 11) 今 均 : 骨セメント (Methylmethacrylate) の力学的特性および生体内経時的変化について. *日整会誌*, **55** : 71-83 (1981).
- 12) De Wijn, J. R. : Poly (methyl methacrylate)-aquiferous phase blends : in situ curing porous materials. *J. Biomed. Mater. Res.*, **10** : 625-635 (1976).
- 13) Lidgren, L., Drar, H. and Moller, J. : Strength of poly methyl methacrylate increased by vacuum mixing. *Acta Orthop. Scand.*, **55** : 536-541 (1984).
- 14) Burke, D. W., Gates, E. I. and Harris, W. H. : Centrifugation as a method of improving tensile and fatigue properties of acrylic bone cement. *J. Bone Joint Surg.*, **66-A** : 1265-1273 (1984).
- 1) Buchholz, H. W. und Gartmann, H. D. : Infektionsprophylaxe und operative Behandlung der schleiden tiefen Infektion bei der totalen