バンコマイシン含有骨セメントビーズの使用経験

中頭病院整形外科

金城 聡・砂川 秀之

琉球大学医学部整形外科

安里 潤・金谷 文則

茨木 邦夫

Vancomycin-Impregnated Bone Cement Beads

by

Satoshi Kinjo and Hideyuki Sunagawa

Orthopedic Surgery, Nakagami Hospital

Jun Asato, Fuminori Kanaya and Kunio Ibaraki

Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine,
University of the Ryukyus

Antibiotic-impregnated bone cement beads have been popularized for the treatment of chronic osteomyelitis. Many surgeons have used aminoglycoside-impregnated beads, because aminoglycosides are heat-stable during polymerization of PMMA and have a broad antibacterial spectrum. Unfortunately, aminoglycosides are not very effective against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infections. Cement beads have not been impregnated with vancomycin because of its heat-lability. With vancomycin-impregnated beads (VCM-beads), we were successful in treating a 58 year-old man, who had an MRSA infection after THR. The local concentration of vancomycin was $85.23 \mu\text{g/ml}$ at 24 hours after surgery, $9.34 \mu\text{g/ml}$ at 7 days, $3.69 \mu\text{g/ml}$ at 14 days. These values were well above the minimum inhibitory concentration (MIC, $1.56 \mu\text{g/ml}$). The serum concentration of vancomycin reached the peak ($2.96 \mu\text{g/ml}$) 4 hours after surgery. This peak value was under the safety limit, and the serum concentration of vancomycin was undetectable after 4 days. From this study, VCM-beads were proved to be effective for deep MRSA infection and local concentration of vancomycin beads was well above the MIC at least 2 weeks after insertion.

Key words : MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌), vancomycin (バンコマイシン), osteomyelitis (骨髄炎), VCM-beads (バンコマイシン含有骨セメントビーズ)

はじめに

近年、骨関節感染症に対して抗生剤含有セメントビーズによる治療が広く行われるようになってきた。使用される抗生剤の選択は一般にセメント重合熱に対する耐熱性、広いスペクトラム、低い組織障害および粉末で入手が可能などの点から Aminoglycoside 系抗生

剤が第一選択として多用されている。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下 MRSA）による骨関節感染症においては Aminoglycoside 系抗生剤が有効でない場合も多い。一方、バンコマイシンは主に耐熱性の問題²⁾⁶⁾から、本邦ではバンコマイシン含有セメントビーズ（以下 VCM-beads）を用いた深部感染症の治療の報告は少ない¹⁾。私たちは VCM-beads を

臨床例に使用し、バンコマイシンの局所濃度および血中濃度を経時的に測定し、その有効性を検討した。さらにバンコマイシンの耐熱性に関しても文献的に考察した。

症例および方法

症例は58歳、男性で平成4年12月に他院にて左股関節全置換術（以下THR）を施行され、約1年後MRSA感染による排膿を生じた（図1-a）。THR後1年3カ月で、人工関節を抜去し持続洗浄を施行して一旦鎮静したが（図1-b）、その3カ月後に再燃したためTHR後2年2カ月で股関節部を再掻爬し、直径約1cmのVCM-beadsを100個挿入した（図2-a）。VCM-beadsはあらかじめ骨セメント（CMW3 bone cement）40gに対してバンコマイシンを2g混入して作成し、エチレンオキサイドガス滅菌を行った。術後4時間後よりバンコマイシンの局所濃度および血中濃度を測定した。局所濃度の検体は72時間まではドレーンよりの排液、それ以降は局所穿刺により採取した。測定はBioassay法と高い相関（ $r=0.983$ ）を示す⁴⁾ FPIA（Fluorescence Polarization Immunoassay）法を行い試薬にはTDXTMバンコマイシン「アボット」を用いた。

図1 a 排膿時 X-P 図1 b 持続洗浄後 X-P

図1 a THR施行後約1年でMRSA感染による排膿を生じた。

図1 b 人工関節を抜去、持続洗浄により感染は一旦鎮静。

図2 a VCM-beads挿入後 X-P

図2 b 大腿直筋挿入後 MRI

図2 a 直径約1cmのVCM-beadsを100個挿入。

図2 b VCM-beadsを挿入2週間後に抜去し大腿直筋（ ）を挿入。

図3 VCM-beads のMRSA 発育阻止円
EOG 滅菌前後で同等な発育阻止円を形成
(背景は症例のMRSA コロニー)。

図4 バンコマイシンの局所濃度および血中濃度

結 果

VCM-beads はエチレンオキシドガス滅菌の前後でも、MRSA 発育阻止円にほとんど差はなく抗菌力は十分に保持されていた (図3)。バンコマイシン局所濃度は術後4時間で $261.54 \mu\text{g/ml}$ 、24時間で $85.23 \mu\text{g/ml}$ 、7日で $9.34 \mu\text{g/ml}$ 、14日で $3.69 \mu\text{g/ml}$ と漸減したが、術後14日でもMRSA に対するMIC値 $1.56 \mu\text{g/ml}$ の2.4倍であった。血中濃度は術後初回の4時間目に測定した $2.96 \mu\text{g/ml}$ が最高値であり、安全性の上で推奨されているトラフ値 $10 \mu\text{g/ml}$ よりも十分に低い安全域内であった。血中濃度は漸減し術後4日以後は検出不能であった (図4)。VCM-beads 挿入後は局所所見、血沈、CRP とともに改善したため、2週間後に VCM-beads を抜去し、大腿直筋弁を挿入した (図2-b)。術後9カ月の現在、血液炎症反応は正常化し感染の再燃は認めず経過良好である。

考 察

抗生剤含有骨セメントビーズの利点は一度挿入すれば比較的長期にわたり抗生剤の高い局所濃度が得られるため強い抗菌力を維持し、さらに血中濃度は低いためその安全性は高いことである。

バンコマイシンは骨セメントの重合熱に対する耐熱性の問題から VCM-beads としての使用例の報告は少ない。私たちが渉猟しえた範囲では国外では、Scottら³⁾ が1988年に初めて2例の脛骨骨髓炎に対する VCM-beads の使用を報告した。本邦での報告は細川ら¹⁾ による1993年にMRSAによる脛骨感染性偽関節例の1例のみであるが、バンコマイシンの耐熱性や臨床例での局所濃度、血中濃度の検討を行っていない。

骨セメントの重合熱は一般に $60^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ と言われているが、私たちが使用した CMW 3 bone cement では、CMW Laboratories (England) の ISO5833 : 1992 の基準に従った測定では最高温度は 73.8°C であり、 55°C 以上の発熱時間は1分36秒、 65°C 以上の発熱時間はわずか42秒間であった。また重合熱は容量依存性であるため、ISO測定基準より小さなセメントビーズでは重合熱はさらに低いと考えられる。

バンコマイシンの耐熱性に関しては水沼、奥田ら³⁾ の 60°C で数カ月間保存する過酷試験では残存力価は2カ月で92.8%、4カ月で88.9%、6カ月で85.6%であり、これらの事実からバンコマイシンは骨セメントに含有させても抗菌力は十分に保たれると考えられ、今回の報告はこれを裏付けるものである。今回、事前に作成した VCM-beads の消毒法としてエチレンオキシドガスによる滅菌を行ったが、エチレンオキシドが beads 内に残留する可能性がありγ線滅菌が望ましいと考えた。

さらに、VCM-beads 作製上の今後の課題として低重合熱骨セメントの使用、大量かつ簡便に作製できる器具の製作などが考えられた。

結 語

1. 人工股関節全置換術後のMRSA感染症をバンコマイシンビーズを用いて治療し、良好な結果を得た。
2. 挿入後2週間バンコマイシンの局所濃度はMIC値の2倍以上を保っていた。

参 考 文 献

- 1) 細川元男ほか：MRSA 感染性偽関節に対する抗生剤ビーズ充填法による治療経験. 骨関節感染症, 7 : 111-114, 1993.
- 2) 金丸裕一ほか：MRSA 骨・関節感染症に対するアルベカシン (ABK) 含有骨セメントビーズの使用経験. 骨関節感染症, 7 : 103-104, 1993.
- 3) 水沼博司ほか：塩酸バンコマイシンの物理化学的性質および製剤の安定性ならびに配合変化. 化学療法の領域, 8 : 1142-1150, 1992.
- 4) 中島光好ほか：塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第1相試験. CHEMOTHERAPY, 40 : (2), 210-223, 1992.
- 5) Scott, D. M., Rotschsafer, J. C., Behrens, F. : Use of vancomycin and tobramycin polymethylmetacrylate impregnated beads in the management of chronic osteomyelitis. Drug Intell. Clin. Pharm., 22 : 480-483, 1988.
- 6) 山本拓哉ほか：Spinal Instrumentation 術後の MRSA 感染例の治療経験. 整形外科と災害外科, 44 : (2), 680-682, 1995.