

Gentamicin を用いた持続局所抗菌薬灌流において 急性腎不全発症にかかわる血中薬物濃度の カットオフ値の検証

牧田 亮¹⁾・林 高弘²⁾・大洞 舞奈^{1,2)}・前田（尾藤）里奈¹⁾

大野 裕之¹⁾・井上 壽江¹⁾・平下 智之¹⁾

¹⁾ 岐阜県総合医療センター薬剤部

²⁾ 金城学院大学薬学部*

受付日：2025 年 2 月 12 日 受理日：2025 年 6 月 26 日

術後の骨軟部組織感染制御を目的とした持続局所抗菌薬灌流（continuous local antibiotics perfusion：CLAP）が普及するようになった。抗菌薬には gentamicin（GM）が頻用されるが、特に腎機能障害を未然に防ぐために CLAP 中は血中濃度モニタリングが必要とされる。しかしながら、CLAP 時の血中 GM 濃度と腎機能障害について明らかな関連性を示した報告はない。そこで今回、CLAP 時において acute kidney injury（AKI）を発現し得る維持血中 GM 濃度（CLAP 施行後の灌流量が安定した状態の値）の境界値の検証を行った。

調査期間中に CLAP が施行された患者 70 名のうち、CLAP 前から AKI と判断された症例などを除外した 55 名を解析対象とした。このうち 5 例で AKI 発症を認め、維持血中 GM 濃度は 2.5～3.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。AKI 発症に影響する維持血中 GM 濃度の境界値の検証では、2 $\mu\text{g/mL}$ 未満群（<2 群）の AKI 発症率：0% と 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上群（ ≥ 2 群）：26.3% の間で差を認めた（ $P=0.003$ ）。<2 群と ≥ 2 群の患者背景を比較したが、年齢や腎機能では明らかな差を認めなかった。AKI 発症 5 例のうち 3 例は CLAP 終了後に血清クレアチニン値の改善を認めた。これにより、CLAP 施行時での AKI 発現予防のためには、維持血中 GM 濃度を 2 $\mu\text{g/mL}$ 未満とすることが妥当であることを明らかにした。

以上より、GM を用いた CLAP を安全に実施するためには、維持血中 GM 濃度を 2 $\mu\text{g/mL}$ 未満に設定すべきであることを提案する。

Key words: gentamicin, continuous local antibiotics perfusion, acute kidney injury, blood concentration

はじめに

近年、術後の骨軟部組織感染制御を目的とした持続局所抗菌薬灌流（continuous local antibiotics perfusion：CLAP）が普及するようになった。CLAP は骨髄へ投与する intra-medullary antibiotics perfusion（iMAP）、軟部組織へ投与する intra-soft tissue antibiotics perfusion（iSAP）に分類される。北堀

ら¹⁾は骨折観血的手術後の感染症例 4 例（iSAP：3 例、iMAP：1 例）に対して、デブリードマンおよびセフェム系抗菌薬などによる全身抗菌薬投与に加えて、gentamicin（GM）120 mg/day での CLAP を実施したところ、重篤な副作用や感染の再燃はなく治療を完遂できたとしている。また、佐藤ら²⁾は、化膿性関節炎・骨髄炎 5 例と骨接合術を含む術後感染 11 例の計 16 例（iSAP：8 例、iMAP：8 例）に

*愛知県名古屋守山区大森二丁目 1723 番地

デブリードマンおよびセフェム系抗菌薬などによる全身抗菌薬投与に加えて、GM 40~240 mg/day、もしくは arbekacin 75~150 mg/day での CLAP を実施したところ、うち 2 例については再燃を認めたが最終的には全例で感染は制御でき、重篤な副作用は認めなかったとしている。このように CLAP は新たな抗菌薬の drug delivery の形態として注目を浴びている。木原ら³⁾は左脛骨近位部慢性骨髓炎に対して iMAP として GM 240 mg/day で使用したところ、血中濃度は 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 、排液中濃度は 1,300~6,500 $\mu\text{g/mL}$ に達しており、局所濃度としてはバイオフィーム制圧のために必要な濃度 (minimal biofilm eradication concentration : MBEC) を実現できたとしている。MBEC は抗菌薬ごとに異なるが、minimum inhibitory concentration (MIC) の約 100~1,000 倍と定義されており⁴⁾、CLAP を用いることで局所において MBEC を達成することが可能となる。抗菌薬は静菌作用と殺菌作用に分類され、さらに殺菌性の抗菌薬は時間依存性と濃度依存性に大別される。GM は殺菌性かつ濃度依存性であること、さらには MIC と MBEC との差が小さい⁵⁾ことから CLAP に適した薬剤と考えられている。GM の主な作用機序は、細菌のリボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害することにあると考えられており、臨床分離株の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus* などに抗菌作用を示す⁶⁾。重大な副作用として、腎毒性と耳毒性があらわれるおそれがある。Halmagyi ら⁷⁾は GM を使用した 36 人における耳毒性と腎毒性の関連性について調査したところ、耳毒性についてはトラフ値およびピーク値のどちらも相関を認めなかったが腎毒性についてはトラフ値と相関を認めたとしている。GM を全身投与した場合の複数の研究論文を基にしたトラフ値と acute kidney injury (AKI) 発生との関連性にかかわるメタ解析によると、トラフ濃度高値群 ($\geq 2 \mu\text{g/mL}$) と比較した場合のトラフ濃度低値群 ($< 2 \mu\text{g/mL}$) のオッズ比は 0.22 [95%CI : 0.12~0.40] であり、トラフ値濃度を $< 2 \mu\text{g/mL}$ にすることで AKI の発生を抑えられるとしている⁸⁾。このような背景のもと、GM を経静脈的に使用する場合は AKI 発生を回避

するためにトラフ値を 2 $\mu\text{g/mL}$ 未満としてコントロールすることが実践されている。van Raaij ら⁹⁾は、83 歳の人工関節置換術後の患者に対して GM 含有の骨セメントとスパーサーを併用したところ血清クレアチニン (Scr) 値の上昇を認め、血中 GM 濃度は 2.1 $\mu\text{g/mL}$ まで達したと報告している。畑下ら¹⁰⁾は GM を使用して CLAP を施行した 3 症例において、血中 GM 濃度がそれぞれ 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 未満、1.7 および 1.9 $\mu\text{g/mL}$ であったが、いずれも腎機能障害を認めず治療完遂できたとしている。濱田ら¹¹⁾は CLAP を施行した 39 例を腎機能障害発生 (KI) 群と腎機能障害非発生 (NKI) 群に分けて比較したところ、KI 群の血中 GM 濃度の 1.4 (0.9~5.0) $\mu\text{g/mL}$ が NKI 群の 0.6 (0.2~3.7) $\mu\text{g/mL}$ よりも有意に高値であったと報告している。このように CLAP 施行時の血中 GM 濃度と腎機能障害の関連性についてはいくつか報告されているが、具体的な境界値を示した報告はない。また、AKI のリスク低減のためにアミノグリコシド系抗菌薬は 1 日 1 回投与が推奨されるため、CLAP の持続的な血中濃度推移は間歇投与に比べて AKI のリスクが高くなると考えられる。そのため CLAP における目標血中濃度は経静脈投与と異なる可能性がある。そこで今回、CLAP 施行時において AKI を発現し得る維持血中 GM 濃度 (CLAP 施行後の灌流量が安定した状態の値) の境界値を予測したので報告する。

1. 材料と方法

1. 対象症例

2019 年 1 月~2021 年 12 月の期間で、岐阜県総合医療センター (以下、当院) において骨軟部組織の感染制御を目的に GM を用いた CLAP 療法が施行された患者 70 名を対象とした。このうち、18 歳未満の患者、GM 開始時点で透析導入されている患者、CLAP 施行前から AKI と判断された症例を除外し、55 名を調査対象とした。調査期間中に CLAP を複数回実施した経緯がある患者の場合、初回の入院期間中に実施した CLAP の事例のみを解析対象に用いた。

2. 調査項目

ベースラインとして CLAP 開始前の年齢、性別、身長、体重、糖尿病の有無、推算糸球体濾過量 [eGFR (mL/min/1.73 m^2)], Scr 値 (mg/dL)、クレアチニンクリアランス [Ccr (mL/min)], 手術前のへ

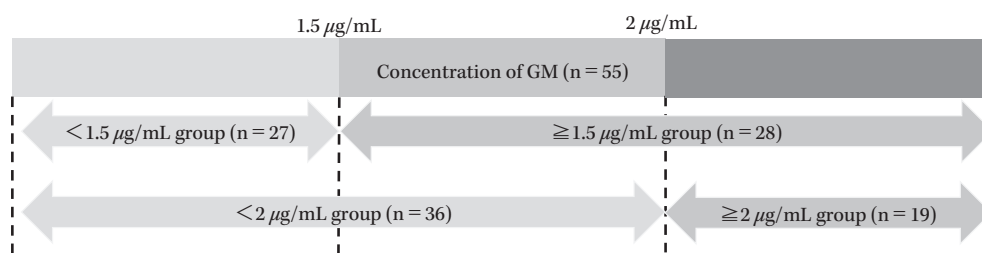


Fig. 1. Grouping based on the blood maintenance GM concentration
GM: gentamicin

モグロビン値を調査した。CLAP 施行中（CLAP 開始から終了にいたるまでの期間）の情報としては、CLAP 施行目的（予防または治療）、GM 投与にかかわる項目〔総投与量（mg）、総投与日数（日）、1 日平均投与量（mg/日）、体重あたりの総投与量（mg/kg）、体重あたりの 1 日平均投与量（mg/kg/日）〕、GM の投与経路（iMAP、iSAP、iSAP+iMAP のいずれか）、維持血中 GM 濃度、vancomycin（VCM）、ループ系利尿薬、liposomal amphotericin B（L-AMB）、プラチナ系抗がん剤、造影剤の併用の有無、陰圧閉鎖療法の併用を調査した。AKI の有無については、Scr 値が改善するまでの期間を調査した。

3. 各項目の定義

AKI は GM 投与開始から投与終了後 9 日目までの期間に、治療開始前の Scr 値より 0.3 mg/dL 増加または 1.5 倍上昇となった場合と定義した¹²⁾。維持血中 GM 濃度は CLAP 施行後の灌流量が安定した状態の値を用いた。併用薬は VCM、furosemide、L-AMB、cyclosporin、cisplatin、造影剤を抽出した。

AKI 発現にかかわる血中 GM 濃度の境界値を検討するため、維持血中 GM 濃度 1.5 µg/mL を境界としたグループ分け：1.5 µg/mL 未満群（<1.5 群）と 1.5 µg/mL 以上群（≥1.5 群）、2 µg/mL を境界としたグループ分け：2 µg/mL 未満群（<2 群）と 2 µg/mL 以上群（≥2 群）にそれぞれ振り分けた（Fig. 1）。

4. 統計解析

統計学的手法では、正規分布に従う変数は、平均値±標準偏差で表し、非正規分布変数は中央値（四分位範囲）で表した。2 群間での数値の比較では、正規分布変数には t 検定、非正規分布変数には Mann-Whitney の U 検定を行った。2 変数における独立性の比率の検定には χ^2 検定を行った。有意水

準は 0.05 とし、統計解析には SPSS Statistics® ver.24 を用いた。

5. 倫理的配慮

本研究は個人データを匿名化して倫理的に配慮し、当院倫理委員会の承認（承認番号 799）を得て実施した。

II. 結果

1. CLAP 施行患者における AKI 発症群と非発症群の比較

研究プロトコルを Fig. 2 に示した。GM の CLAP を施行した 70 例のうち、除外基準に抵触する 15 例を除く 55 例を調査対象とした。除外患者 15 例の内訳は 18 歳未満が 4 例、透析患者が 6 例、入院時点で AKI と判断された症例が 5 例であった。調査対象症例 55 例のうちの 5 例で AKI 発症を認めた。AKI を発症した患者群を AKI（+）群、発症しなかった患者群を AKI（-）群とした。AKI（+）群のうち、3 例は CLAP による GM 投与期間中に、2 例は CLAP 施行終了後 2～3 日目に AKI を発症した。AKI（+）群と AKI（-）群の患者背景について比較したところ、AKI（+）群の維持血中 GM 濃度は AKI（-）群と比べて有意に高いとの結果が得られた（Table 1）。

2. 維持血中 GM 濃度と AKI 発症との関連性

AKI を発症した症例の維持血中 GM 濃度はそれぞれ 2.5、2.9、2.9、3.0、3.3 µg/mL であった。そこで AKI 発症に影響する維持血中 GM 濃度の境界値を検証するため、維持血中 GM 濃度 1.5、2 µg/mL を境界とした際の AKI 発症率をそれぞれ検証した。2 µg/mL を境界として解析したところ、<2 群での AKI 発症率 0% に対し、≥2 群は 26.3% と有意に高い発症率を示した（ $P=0.003$ ）。さらに 1.5 µg/mL を境界としたところ、<1.5 群での AKI 発

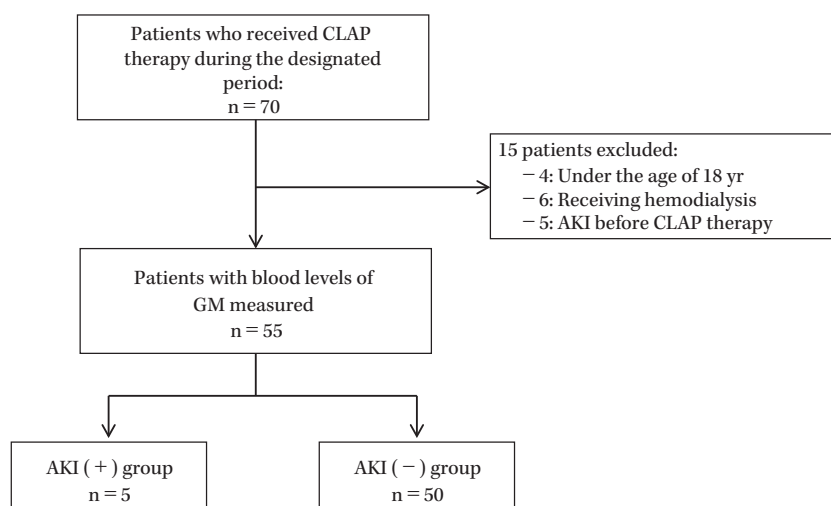


Fig. 2. Flow chart of patients for the study
CLAP: continuous local antibiotics perfusion; AKI: acute kidney injury; GM: gentamicin

症率 0% に対して、 ≥ 1.5 群は 21.7% であった ($P = 0.051$)。この結果に基づき、 < 2 群と ≥ 2 群との患者背景について比較した。その結果、 ≥ 2 群は < 2 群と比べて、1) 高齢である、2) furosemide を併用している、3) Ccr が低い、4) GM の 1 日平均投与量および体重あたりの 1 日平均投与量が多い、5) iSAP+iMAP の割合が高い、6) 維持血中 GM 濃度が高いという 6 つの特徴が認められた (Table 2)。そこで、投与量や血中濃度のような GM に直接関連する以外の 3 項目 (年齢、furosemide 併用、Ccr) が AKI 発症に影響するか否かを検証するため、 ≥ 2 群のみを対象に、各項目の AKI 発症に対する影響をそれぞれ検証した。年齢を 65 歳未満と 65 歳以上で比較したところ、それぞれの AKI 発症率は 28.5%、20.0% で差を認めなかった ($P = 0.603$)。同様に、70 歳未満と 70 歳以上で比較したところ、それぞれの AKI 発症率は 16.0%、31.0% と差を認めなかった ($P = 0.480$)。Furosemide 併用については 19 例中 3 例と少なく、AKI 発症に対するサブ解析は実施できなかった。Ccr を 60 mL/min 未満と 60 mL/min 以上で比較したところ、それぞれ 40.0% と 21.0% と差を認めなかった ($P = 0.570$)。AKI を認めた 5 症例中 3 症例は CLAP 終了後 9、18、22 日目の時点で治療開始前の Scr 値付近まで Scr 値の改善を認めた。2 例のうち、1 例は死亡例であり、残り 1 例は転院のため Scr 値の改善を確認できなかった。

III. 考察

CLAP 施行後の灌流量が安定した状態の維持血中 GM 濃度が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の場合、AKI を発症しやすいことが示唆された。現段階において、GM を用いた CLAP 施行患者での血中 GM 濃度と AKI 発症の関係を示す報告はきわめて少ない。濱田ら¹¹⁾は、より厳密な管理として CLAP 施行時には血中 GM 濃度を $1 \mu\text{g/mL}$ 以下で管理することを推奨している。しかし、本研究結果から、維持血中 GM 濃度 $1 \sim 1.5 \mu\text{g/mL}$ で AKI は認めておらず、ここまでの厳格な管理が必要か否かについての疑問が生じた。投与経路は異なるが、Swieringa ら¹³⁾は、人工関節置換術後感染に GM 含有スポンジを使用した 12 名を検証したところ、7 名は血中 GM 濃度が $2 \sim 13 \mu\text{g/mL}$ となり、3 名は腎クリアランスが著しく低下、3 名は腎クリアランスの一時的な低下が起こったと報告している。この報告でも GM の血中移行をモニタリングすべき必要性が示されており、維持血中 GM 濃度が $2 \mu\text{g/mL}$ を超えた事例において腎機能障害を発症する可能性を示唆している。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022¹⁴⁾では、全身投与にて 1 日あたりに GM を複数回投与する際の腎機能障害リスクを低減するためには、血中 GM 濃度のトラフ目標値を $2 \mu\text{g/mL}$ 未満とすべきことを推奨している。一方、CLAP での GM の血中濃度推移は持続的であり、AKI リスク軽減のために経静脈的で実施される間歇投与に比べて AKI のリスク

Table 1. Comparison of the patient characteristics between the AKI (+) and AKI (-) groups

	All	AKI (+) group (n = 5)	AKI (-) group (n = 50)	P-value
Age (year)	64 ± 18	79 ± 12	63 ± 17	0.051
Sex				
Male	34	5 (100%)	29 (58.0%)	0.144
Body mass index (kg/m ²) ^a				
≥ 25	9	1 (20.0%)	8 (18.6%)	0.624
< 25	39	4 (80.0%)	35 (81.4%)	
Body weight (kg)	57.4 ± 12.4	55.9 ± 13.2	57.5 ± 12.5	0.783
Concomitant medication				
Vancomycin	15	2 (40.0%)	13 (26.0%)	0.606
Furosemide	3	2 (40.0%)	1 (2.0%)	0.019
Liposomal amphotericin B	—	—	—	—
Ciclosporin	—	—	—	—
Cisplatin	—	—	—	—
Contrast agent	11	0 (0%)	11 (22.0%)	0.571
Diabetes mellitus	15	2 (40.0%)	13 (26.0%)	0.606
Purpose of CLAP therapy				
Prophylaxis	23	1 (20.0%)	22 (44.0%)	0.387
Treatment	32	4 (80.0%)	28 (56.0%)	
iSAP/iMAP				
iSAP	33	4 (80.0%)	29 (58.0%)	0.248
iMAP	17	0 (0%)	17 (34.0%)	
iSAP + iMAP	5	1 (20.0%)	4 (8.0%)	
NPWT	53	4 (80.0%)	49 (98.0%)	0.175
Scr (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.934
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	78.7 (65.4-92.4)	81.3 (54.1-121.8)	78.5 (66.0-91.5)	0.921
Ccr (mL/min)	81.7 (61.2-107.8)	82.6 (43.3-92.5)	81.0 (62.0-108.8)	0.485
Hb before operation (g/dL)	11.3 ± 2.3	11.2 ± 2.5	11.3 ± 2.3	0.919
At first hospitalization				
Total GM dosage (mg)	1,568 (820-3,019)	2,393 (1,261-2,997)	1,462 (819-3,055)	0.619
Duration of GM therapy (day)	12.9 (7.1-14.9)	13.8 (6.9-18.5)	12.1 (7.0-14.9)	0.766
Average dosage (mg/day)	120 (115-214)	173 (122-211)	120 (115-215)	0.579
Maintenance concentration of GM (μg/mL)	1.5 (0.5-2.4)	2.9 (2.7-3.2)	1.3 (0.5-2.0)	0.001
Total dosage per kg body weight (mg/kg)	28.4 (13.9-60.8)	48.1 (20.0-55.2)	27.9 (13.8-62.8)	0.701
Average dosage per kg body weight (mg/kg/day)	2.7 (1.9-3.9)	3.0 (2.6-3.5)	2.5 (1.9-3.9)	0.579

^a: 48/55 case

CLAP: continuous local antibiotics perfusion; iSAP: intra-soft tissue antibiotics perfusion; iMAP: intra-medullary antibiotics perfusion; NPWT: negative pressure wound therapy; Scr: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Ccr: creatinine clearance; Hb: hemoglobin; GM: gentamicin

が高くなると考えられる。そのため CLAP における目標血中濃度は経静脈投与と異なる可能性があるため、本検討にいたった。

CLAP 施行時において腎機能障害発症を未然に防ぐための維持血中 GM 濃度に関しては複数のファクターが絡み合うことが予想されるため、本研究結果のみでは明確なカットオフ値を求めるのはきわめて困難と考えられる。AKI (+) 群と AKI (-) 群の 2 群間で比較したところ、furosemide 併用と維持血中 GM 濃度において有意差を認めた。Moore

ら¹⁵⁾は、アミノグリコシド系抗菌薬で治療された患者において腎毒性の危険因子を調査したところ、糖尿病、脱水、アミノグリコシド系抗菌薬の総量、furosemide の併用が特定できたと報告している。本研究では furosemide 併用例が 3 例と例数が少ないものの 3 例中 2 例で AKI を発症した。このため、GM による CLAP 施行時で furosemide を併用する際には腎機能により注意を払ったモニタリングが必要と考えられる。一方、糖尿病と GM の総投与量については 2 群間比較において差を認めなかった。

Table 2. Comparison of the patient characteristics between the patient groups with blood maintenance GM concentrations of $< 2 \mu\text{g/mL}$ and $\geq 2 \mu\text{g/mL}$.

	All	$< 2 \mu\text{g/mL}$ group (n = 36)	$\geq 2 \mu\text{g/mL}$ group (n = 19)	P-value
Age (year)	64 $\pm$ 18	60 $\pm$ 18	73 $\pm$ 13	0.007
Sex				
Male	34	22 (61.1%)	12 (63.1%)	0.882
Body mass index (kg/m^2) ^a				
≥ 25	9	6 (19.4%)	3 (17.6%)	0.846
< 25	39	25 (80.6%)	14 (82.4%)	
Body weight (kg)	57.4 $\pm$ 12.4	58.4 $\pm$ 13.5	55.5 $\pm$ 10.2	0.404
Concomitant medication				
Vancomycin	15	10 (27.8%)	5 (26.3%)	0.908
Furosemide	3	0 (0%)	3 (15.8%)	0.037
Liposomal amphotericin B	—	—	—	—
Ciclosporin	—	—	—	—
Cisplatin	—	—	—	—
Contrast agent	11	7 (19.4%)	4 (21.0%)	1.000
Diabetes mellitus	15	10 (27.8%)	5 (26.3%)	0.908
Purpose of CLAP therapy				
Prophylaxis	23	17 (47.2%)	6 (31.5%)	0.263
Treatment	32	19 (52.8%)	13 (68.5%)	
iSAP/iMAP				
iSAP	33	22 (61.1%)	11 (57.9%)	0.003
iMAP	17	14 (38.9%)	3 (15.8%)	
iSAP + iMAP	5	0 (0%)	5 (26.3%) ^{*,§}	
NPWT	53	36 (100%)	17 (89.5%)	0.115
Scr (mg/dL)	0.7 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.2	0.960
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	78.7 (65-91)	85.3 (67.4-92.1)	74.8 (60.3-96.4)	0.184
Ccr (mL/min)	81.7 (61-107)	91.4 (63.1-116.4)	67.0 (55.7-83.1)	0.043
Hb before operation (g/dL)	11.3 $\pm$ 2.3	11.7 $\pm$ 2.3	10.6 $\pm$ 2.2	0.119
At first hospitalization				
Total GM dosage (mg)	1,568 (820-3,019)	1,236 (813-2,818)	2,393 (1,434-3,163)	0.066
Duration of GM therapy (day)	12.9 (7.1-14.9)	11.3 (6.8-14.8)	13.4 (8.8-17.2)	0.405
Average dosage (mg/day)	120 (115-214)	120 (115-191)	201 (128-220)	0.032
Maintenance concentration of GM ($\mu\text{g/mL}$)	1.5 (0.5-2.4)	0.8 (0.3-1.4)	2.5 (2.2-2.9)	< 0.001
Total dosage per kg body weight (mg/kg)	28.4 (13.9-60.8)	20.0 (12.6-46.3)	40.8 (23.1-62.3)	0.044
Average dosage per kg body weight (mg/kg/day)	2.7 (1.9-3.9)	2.2 (1.7-3.6)	3.2 (2.8-4.3)	0.032

^a: 48/55 case

CLAP: continuous local antibiotics perfusion; iSAP: intra-soft tissue antibiotics perfusion; iMAP: intra-medullary antibiotics perfusion; NPWT: negative pressure wound therapy; Scr: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Ccr: creatinine clearance; Hb: hemoglobin; GM: gentamicin

* $P < 0.05$ vs. iSAP, $^{\S} P < 0.01$ vs. iMAP

GM の全身投与の場合、早期腎機能障害発症の予測にトラフ値が用いられる^{8,16)}が[§]、CLAP 施行時でも血中 GM 濃度と腎機能障害の関連性にかかわる複数の報告^{10,11)}がある。今回においても既報を裏付ける結果を得ており、CLAP 施行時での AKI 発症予防には維持血中 GM 濃度のモニタリングが有用であることが示唆された。維持血中 GM 濃度で ≥ 2 群と < 2 群で分けた際の 2 群比較では、年齢、furosemide の併用、Ccr、1 日平均投与量、体重あた

りの 1 日平均投与量、GM の投与経路、維持血中 GM 濃度で有意差を認めた。GM は腎排泄の薬剤であり、高齢者では一般的に生理機能の低下を認めるため、血中濃度が上昇するリスクとして年齢および Ccr が該当することは想定内である。1 日平均投与量が多いと局所に灌流される GM の投与量に比例して全身移行率は高くなるが、生田ら¹⁷⁾は、陰圧閉鎖療法の併用によって GM の血中濃度の上昇を抑えることに成功したと報告している。しかし、その中で

も今回のように AKI 発症がみられたため、この手技のもとであっても血中濃度モニタリングは行うべきと考える。GM の投与経路としては ≥ 2 群で iSAP と iMAP の混合療法の使用割合が高かった。その反面、AKI 発症に対しては混合療法の使用は影響しなかった。このため iSAP と iMAP の混合療法を用いる際には血中濃度モニタリングを厳密に行うことが望ましいと考えられる。

木原ら³⁾は iMAP 開始時の GM の投与量として、予防的投与は 120 mg/日、感染成立後の投与は 240 mg/日を推奨している。本検討では < 2 群の 1 日平均投与量の中央値は 120 mg/日となっていることから、120 mg/日を超える場合にはより厳格な血中濃度モニタリングと AKI 発症に注意が必要ではないかと考えられる。

今回 AKI を認めた 5 症例中 3 症例は CLAP 終了後に Scr 値の改善を認めた。GM の腎機能障害は可逆的であることがほとんどで、3~6 週間で腎機能が戻る人が多いと報告されている¹⁸⁾。このことから、維持血中 GM 濃度を十分にモニタリングすることは AKI 発症を予測して事前に投与濃度を下げる対応をとることができ、AKI が発症した場合でも被疑薬を速やかに中止するなどの対応が可能であることを示唆している。

本研究にはさまざまな面での limitation が存在した。その原因の 1 つは、CLAP という治療法がまったく新しい治療法であり、未だ保険適用にいたっていない点である。治療実施にあたり倫理委員会での承認と患者あるいは家族による同意が必要とされるため、実施症例数に制約が生じた。症例数不足に起因した事例としては、furosemide 併用についてである。調査対象のうち、furosemide 併用例が 3 例のみであり、すべてが AKI 発症群という状況であり、furosemide 併用の影響を除外することができなかった。2 つめの原因としては、本治療法についてのエビデンスが少ないため、最初に後ろ向き調査を実施すべきであった点である。データ欠損や退院後の追跡が困難な症例が一部に認められた。3 つめの原因としては、サンプルサイズが小さい点である。さまざまなリスクが絡み合う因子解析を実施するためには多変量解析を用いた解析が必要と考えられるが、調査対象数もイベント発生症例数のいずれも少なかったため、これが困難であった。さらには、ROC

曲線などの統計手法を用いればカットオフ値算出が可能となるが、サンプルサイズが小さいため適用されなかった。

本研究結果は、CLAP 施行時での AKI 発現予防のためには、維持血中 GM 濃度を $2 \mu\text{g/mL}$ 未満に設定すべきであることを示した。以上より GM を用いた CLAP を安全に実施するためには維持血中 GM 濃度を $2 \mu\text{g/mL}$ 未満に設定すべきであることを提案する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 北堀貴史, 森 治樹, 池尻洋史, 福永 幹, 神谷俊樹, 塩月康弘: 骨軟部組織感染症に対する局所高濃度抗菌薬灌流療法 (iSAP/iMAP) による治療経験。整・災外 2022; 71: 62-5
- 2) 佐藤直人, 善家雄吉, 小杉健二, 岡田祥明, 酒井昭典, 弓指恵一: 骨・軟部組織感染症に対する iMAP・iSAP の有用性。骨折 2019; 41: 1126-32
- 3) 木原伸介, 圓尾明弘, 桐月伸輔, 宮 秀俊, 村津裕嗣: 骨感染症に対する骨髄点滴の薬物動態。骨折 2015; 37: 228-30
- 4) Ceri H, Olson M E, Stremick C, Read R R, Morck D, Buret A: The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol 1999; 37: 1771-6
- 5) Girard L P, Ceri H, Gibb A P, Olson M, Sepandj F: MIC versus MBEC to determine the antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* in peritoneal dialysis peritonitis. Perit Dial Int 2010; 30: 652-6
- 6) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 石原理加, 他: 新鮮臨床分離株に対する Gentamicin の抗菌活性。Jpn J Antibiot 1990; 43: 1674-84
- 7) Halmagyi G M, Fattore C M, Curthoys I S, Wade S: Gentamicin vestibulotoxicity. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 571-4
- 8) Yamada T, Fujii S, Shigemi A, Takesue Y: A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. J Infect Chemother 2021; 27: 256-61
- 9) van Raaij T M, Visser L E, Vulto A G, Verhaar J A: Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2002; 17: 948-50
- 10) 畑下 智, 佐藤俊介, 川前恵史, 伊藤雅之, 須藤洋輔, 増子遼介: 汚染を伴う開放骨折に対する予防的な経骨髄抗菌薬灌流療法 (iMAP) の有用性。骨折 2021; 43: 1146-54
- 11) 濱田大志, 善家雄吉, 佐藤直人, 安藤恒平, 小杉健二, 酒井昭典: 持続局所抗菌薬灌流療法における薬剤性腎機能障害発生例の検討。骨折 2022; 44: 929-35

- 12) AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン作成委員会 編: AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016, 日本腎臓学会, 日本集中治療医学会, 日本透析医学会, 日本急性血液浄化学会, 日本小児腎臓病学会, 東京, 2016; 2-4
- 13) Swieringa A J, Tulp N J: Toxic serum gentamicin levels after the use of gentamicin-loaded sponges in infected total hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2005; 76: 75-7
- 14) 日本化学療法学会, 日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会 編: 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022, 日本化学療法学会, 日本 TDM 学会, 東京, 2022; 81-115
- 15) Moore R D, Smith C R, Lipsky J J, Mellits E D, Lietman P S: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-7
- 16) Dahlgren J G, Anderson E T, Hewitt W L: Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 58-62
- 17) 生田健明, 圓尾明弘, 大島隆司, 古賀敬章, 宮秀俊, 村津裕嗣: iMAP と iSAP から局所投与された抗菌薬の拡散に陰圧閉鎖療法が及ぼす影響。骨折 2020; 42: 667-9
- 18) 山縣邦弘, 臼井丈一, 成田一衛, 寺田典生, 平田純生 編: 薬剤性腎障害(DKI)診療 Q&A—DKI 診療ガイドラインを実践するために—, 診断と治療社, 東京, 2017; 62-4

Identification of the cutoff value of the blood gentamicin concentration for predicting the risk of development of acute kidney injury during continuous local antibiotics perfusion therapy

Ryo Makida¹⁾, Takahiro Hayashi²⁾, Mana Obora^{1,2)}, Rina Maeda-Bito¹⁾,
Hiroyuki Ohno¹⁾, Kotoe Inoue¹⁾ and Tomoyuki Hirashita¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Gifu Prefectural General Medical Center

²⁾ College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, 2-1723 Omori, Moriyama-ku, Nagoya, Aichi Prefecture, Japan

Use of continuous local antibiotics perfusion (CLAP) therapy for the control of postoperative bone and soft tissue infections has become widespread in clinical practice. Gentamicin (GM) is a frequently used antibiotic in CLAP therapy. Therapeutic drug monitoring is required to prevent the development of acute kidney injury (AKI) when administering GM for CLAP therapy. However, there are no published reports until date that have documented a clear association of the blood concentrations of GM during CLAP therapy with the risk of development of AKI. Therefore, we investigated the cutoff value of the blood GM concentrations (blood GM concentration after establishment of a stable state of perfusion after the start of CLAP therapy) for predicting the risk of development of AKI.

For this study, we included the data of 55 patients who did not have any evidence of AKI prior to the initiation of CLAP therapy among the 70 who had received CLAP therapy during the investigation period. Of the 55 patients, five patients, with maintenance blood GM concentrations in the range of 2.5-3.3 $\mu\text{g/mL}$, developed AKI. A significant difference in the incidence of AKI was observed between the groups with maintenance blood GM concentrations of $<2 \mu\text{g/mL}$ (0%) and $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ groups (26.3%) ($P = 0.003$), based on the determined cutoff value of the maintenance blood GM concentration for predicting the risk of development of AKI. However, there were no differences in the patient background characteristics, including the age or renal function status prior to the start of CLAP therapy, between the two groups. Of the five patients who developed AKI, improvement of the serum creatinine concentration was recognized in three patients after the completion of CLAP therapy. These results indicate that the maintenance blood GM concentration during CLAP therapy using GM should be maintained under 2 $\mu\text{g/mL}$ to prevent AKI.

We suggest that in the interest of ensuring safety, the maintenance blood GM concentration be monitored during CLAP therapy using GM.