

Local Injection of Aminoglycosides for Prophylaxis Against Infection in Open Fractures

Cheryl Reese Lawing, MD; Feng-Chang Lin, PhD; Laurence E. Dahners, MD
the University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
J Bone Joint Surg Am, 2015 Nov 18; 97 (22): 1844 -1851

抄読会 2016/11/8 水木誉凡

Background

- 開放骨折は、徹底した洗浄デブリ・適切な抗生物質の全身投与を行った後でさえも感染リスクが高いことが知られている

[Gustilo-Anderson 分類における創部感染率]

type I : 0-2% type II : 2-7%

type III A: 7% type III B: 10-50% type III C: 25-50%

(Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures. JBJS Am. 1990 Feb;72(2):299-304.)

- 創腔には血管が無く、抗生物質を全身投与しても創腔内の薬剤濃度は高くはならない
- 一方 抗生物質の局所投与は、全身毒性を最小限に抑えつつ創腔内の濃度を高めることができる可能性がある

Object

開放骨折を伴う患者の感染率を抑えるため、
抗生物質の全身投与とともに水溶性アミノグリコシド系薬
(ゲンタマイシンおよびトブラマイシン) を創腔に局所注射した場合
の有効性を求める

Methods

- 対象
患者485名における開放骨折部位520例のうち、
除外基準を満たさなかった351例

○除外基準

- 手術部位に既存の感染症を認める
- 受傷時に全身感染を認める
- 手術による骨折治療が受傷から36時間以上遅れた例
- 10歳未満の小児患者
- 中手骨より遠位の骨折

Methods

- 351症例中
 - 168例 (48%) → 抗生物質の全身投与+局所投与
 - 183例 (52%) → 抗生物質の全身投与のみ (対照群)
 - 全身投与
 - type I , II → セファゾリン1-2g
(ペニシリンアレルギーのある患者にはクリンダマイシン600g)
 - type III → 上記+ゲンタマイシン (2008/1~2011/7)
or 上記+トブラマイシン (2011/7~2013/8)
- Rathbone CR.et al., *J Orthop Res.* 2011 Jul;29(7):1070-4. Epub 2011 Feb 24.

Methods

- 局所投与
アミノグリコシド80g + NS40ml
→創傷閉鎖後の創腔を満たす

⇒2008/1/1～2013/8/31の約5年半
retrospectiveにデータ収集

Methods

- 検討項目

感染症の有無（表層、深部）

骨折の非癒合率

固定方法（創外固定 or ORIF or 髓内釘）

年齢 性別 受傷部位 喫煙状態

手術までの時間

アルコール多飲、麻薬の使用の有無 糖尿病の有無

複数の外傷の有無（2本以上の骨折または2ヵ所以上の臓器損傷が関与）

ASAスコア (米麻酔学会術前状態分類)

Statistical Analysis

- フィッシャーの正確確率検定を用い、
局所投与群と対照群の感染率をオッズ比として比較
- χ^2 乗検定または t 検定を用いてデータごとの関連性を算出
- 有意差 $p < 0.05$
- Mann-Whitney U検定を用い手術までの時間への影響を分析

De

• 人口

tics

TABLE II Comparison Between Groups*

Category	Control Group (N = 183)	Intervention Group (N = 168)	P Value
Patient age† (yr)	36.9 ± 17.1	39.9 ± 17.0	0.096
Patient sex†			0.911
Female	64 (35.0)	57 (33.9)	
Male	119 (65.0)	111 (66.1)	
Tobacco use†			0.729
None or less than half a pack per day	142 (77.6)	136 (81.0)	
One to one and a half packs per day	38 (20.8)	30 (17.9)	
Two or more packs per day	3 (1.6)	2 (1.2)	
Alcohol use†			0.915
None or occasional	101 (55.2)	91 (54.2)	
Abuse	82 (44.8)	77 (45.8)	
Illicit drug use†			0.541
No	134 (73.2)	128 (76.2)	
Yes	49 (26.8)	40 (23.8)	
Diabetes†			0.333
No	176 (96.2)	157 (93.5)	
Yes	7 (3.8)	11 (6.5)	
Polytrauma†			0.452
No	84 (45.9)	70 (41.7)	
Yes	99 (54.1)	98 (58.3)	
Intensive care unit admission†			0.232
No	102 (55.7)	105 (62.5)	
Yes	81 (44.3)	63 (37.5)	
ASA score† (points)	2.5 ± 1.0	2.5 ± 0.9	0.899
Fixation location†			0.847
Upper extremity	58 (31.7)	49 (29.2)	
Lower extremity	63 (34.4)	58 (34.5)	
Tibia	62 (33.9)	61 (36.3)	
Fixation type†			0.015
Minimally invasive§	82 (44.8)	54 (32.1)	
Open reduction and internal fixation	53 (29.0)	72 (42.9)	
Intramedullary nail	48 (26.2)	42 (25.0)	
Time to surgical procedure† (hr)	11.6 ± 10.3	14.5 ± 10.7	<0.001#
Fracture type†			0.08
I	22 (12.0)	22 (13.1)	
II	77 (42.1)	62 (36.9)	
IIIA	55 (30.1)	68 (40.5)	
IIIB	25 (13.7)	16 (9.5)	
IIIC	4 (2.2)	0 (0.0)	
Nonunions†	28 (15.3)	24 (14.3)	0.881
Duration of follow-up† (mo)	12.5 ± 12.5**	11.3 ± 11.1	0.278#

Demographic Characteristics

- 人口統計学的特性

固定方法

...ORIFを行った割合

局所投与群(72名/42.9%) vs 対照群(53名/29.0%) (p=0.015)

手術までの平均時間

局所投与群(14.5±10.7時間) vs 対照群(11.6±10.3時間)
(p<0.001)

※その他の検討項目に関しては両群で有意差なし

Results

- 感染率

	感染なし	深部感染のみ	深部+表層感染
局所投与群 (n=168)	90.5% (152例)	6.0% (10例)	9.5% (16例)
対照群 (n=183)	80.3% (147例)	14.2% (26例)	19.7% (36例)
p値		<u>0.011</u>	<u>0.010</u>

TABLE V Factors Impacting Infection*

Category	No Infection (N = 299)	Deep Infection (N = 36)	P Value	Deep and Superficial Infections (N = 52)	P Value
Patient sex†			0.189	1.00	
Female	103 (34.4)	8 (22.2)		18 (34.6)	
Tobacco use†			0.001		0.011
None to less than half a pack per day	241 (80.6)	25 (69.4)		37 (71.2)	
One to one and a half packs per day	56 (18.7)	8 (22.2)		12 (23.1)	
Two or more packs per day	2 (0.7)	3 (8.3)		3 (5.8)	
Abuse	129 (43.1)	22 (61.1)		30 (57.7)	
Illicit drug use†			0.154	0.226	
No	227 (75.9)	23 (63.9)		35 (67.3)	
Yes	72 (24.1)	13 (36.1)		17 (32.7)	
Diabetes†			0.096	0.162	
No	286 (95.7)	32 (88.9)		47 (90.4)	
Yes	13 (4.3)	4 (11.1)		5 (9.6)	
Polytrauma†			0.597	0.88	
No	132 (44.1)	14 (38.9)		22 (42.3)	
Yes	167 (55.9)	22 (61.1)		30 (57.7)	
Intensive care unit admission†			0.074	0.171	
No	181 (60.5)	16 (44.4)		26 (50.0)	
Yes	118 (39.5)	20 (55.6)		26 (50.0)	
ASA score† (points)	2.5 ± 1.0	2.8 ± 1.0	0.093	2.5 ± 0.9	0.095
Fixation location			0.104	0.084	
Fixation type†			0.004		0.023
Minimally invasive§	107 (35.8)	23 (63.9)		29 (55.8)	
Open reduction and internal fixation	111 (37.1)	6 (16.7)		14 (26.9)	
Intramedullary nail	81 (27.1)	7 (19.4)		9 (17.3)	
Time to surgical procedure† (hr)	13.5 ± 10.9	10.7 ± 8.4	0.122#	10.3 ± 8.0	0.023#
Fracture type†			<0.001	<0.001	
I	42 (14.0)	2 (5.6)		2 (3.8)	
II	122 (40.8)	7 (19.4)		17 (32.7)	
IIIA	108 (36.1)	10 (27.8)		15 (28.8)	
IIIB	25 (8.4)	15 (41.7)		16 (30.8)	
IIIC	2 (0.7)	2 (5.6)		2 (3.8)	
Nonunions†	32 (10.7)	18 (50.0)	<0.001	20 (38.5)	<0.001
Duration of follow-up† (mo)	11.3 ± 11.2	16.3 ± 15.6	0.04#	15.4 ± 14.6	0.034#

Results

- 非癒合率
局所投与群(14.3%) vs 対照群(15.3%) (p=0.881)
- ORIF時の感染率

	感染なし	深部感染のみ	深部+表層感染
局所投与群	85.9%	4.4%	9.7%
対照群	88.7%	6.1%	13.2%
p値		0.694	0.576

Discussions

- 抗生物質の術部局所投与により感染率は低下する

- *開放骨折に対するアミノグリコシド含有ビーズの使用

- Ostermann PA. et al., *J Bone Joint Surg Br.* 1995 Jan;77 (1):93-7.

- *脛骨髄内釘に対するアミノグリコシド含有ビーズの使用

- Craig J. et al., *Int Orthop.* 2014 May;38(5):1025-30. Epub 2014 Feb 15.

- *脊椎手術におけるバンコマイシン粉末の使用

- Sweet FA. et al., *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Nov 15;36(24):2084-8.

- O'Neill K. et al., *Spine J.* 2011 Jul;11(7):641-6. Epub 2011 May 19.

- ゲンタマイシン含有CaSO₄フレーク局所投与と比較し、水溶性ゲンタマイシン局注は術創の細菌数を低下させる

- Yarboro SR. et al., *J Bone Joint Surg Am.* 2007 May;89(5):929-33.

Limitations

- Retrospective研究であり、外科医の経験・判断能力・手術技量等によるバイアスがある
- 創腔内での抗生物質濃度、局所的毒性については調査していない

Conclusion

- 開放骨折創腔への抗生物質の局所投与により感染率は低下した