

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	村尾 直樹
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment			
論文審査担当者			
主査教授	酒井 規雄	印	
審査委員教授	杉山 一彦		
審査委員講師	相方 浩		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>【背景】ピペラシリン・タゾバクタム（PIP-TAZ）はペニシリン系抗菌薬である PIP と、β-lactamase inhibitor である TAZ とを 8:1 の比で配合した注射剤であり，グラム陽性菌・陰性菌に対する広範な抗菌作用を示し，腹膜炎や腹腔内膿瘍に対し適応を有する抗菌薬である．薬剤の静脈内投与の後，血中濃度は速やかに上昇して最高濃度に到達するが，腹水および腹膜に対する実際の移行性は明らかになっていない．【方法】対象は炎症性腸疾患に対する腹部手術を受けた患者 10 名で，倫理委員会の承認の後，文書による十分な説明を行い承諾を得た．PIP-TAZ 4.5g を手術開始前に 30 分かけて静脈内に点滴投与し，投与開始 30 分後と，それ以降 1 時間おきに手術終了時まで血液約 2ml，腹水約 2ml，腹膜片約 4mm 四方をそれぞれ採取し，各検体中に含まれる薬物濃度を高速クロマトグラフィーで測定し，薬物動態力学（PK-PD）に基づく解析を行った．【結果】対象患者は男性 8 名・女性 2 名で，クローン病患者が 9 名，潰瘍性大腸炎患者が 1 名であった．年齢中央値は 38.5 歳（19-64），body mass index (BMI) 中央値は 20.0kg/m²（15.8-31.6）であった．PIP の最高濃度（C_{max}）は血漿中 394.3±104.5 μg/ml，腹水中 192.7±48.5 μg/ml，腹膜組織中 131.3±64.6 μg/g であった．PIP の濃度曲線下面積（AUC_{0-∞}）は血漿中 636.0±120.9 μg*h/ml，腹水中 498.1±161.4 μg*h/ml，腹膜組織中 327.6±84.0 μg*h/g であった．PIP の AUC_{0-∞}比は腹水/血漿で 0.75±0.21，腹膜/血漿で 0.49±0.12 であった．また，TAZ の C_{max} は血漿中 42.4±11.8 μg/ml，腹水中 23.6±5.7 μg/ml，腹膜組織中 14.9±8.0 μg/g であった．TAZ の AUC_{0-∞}は血漿中 72.7±13.4 μg*h/ml，腹水中 61.4±19.1 μg*h/ml，腹膜組織中 41.2±12.4 μg*h/g であった．TAZ の AUC_{0-∞}比は腹水/血漿で 0.79±0.19，腹膜/血漿で 0.53±0.14 であった．血漿・腹水・腹膜の各組織中の PIP : TAZ の濃度比率はそれぞれ 9.15, 8.53, 8.66 であり，製剤の配合比 8 : 1 とほぼ一定の値が得られた．PIP は</p>			

血中濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超えた時間の割合 (%time above MIC [% TAM]) が 50%以上の場合に殺菌作用を示すとされる。腹水における%TAM \geq 50%が達成される最大 MIC は、PIP-TAZ4.5g の 1 日 2 回投与で 8 μ g/ml, 1 日 3 回投与で 32 μ g/ml, 1 日 4 回投与では 64 μ g/ml であり、PIP-TAZ3.375g の 1 日 4 回投与で 32 μ g/ml であった。腹膜においては PIP-TAZ4.5g の 1 日 2 回投与で 8 μ g/ml, 1 日 3 回投与で 16 μ g/ml, 1 日 4 回投与では 32 μ g/ml であり、PIP-TAZ3.375g の 1 日 4 回投与で 16 μ g/ml であった。【考察】 PIP は腹水・腹膜組織に対して良好な移行を示した。また TAZ も PIP との配合比をほぼ保ったまま、血漿・腹水・腹膜の各組織間で同様の薬物動態を示し、 β -lactamase を有する菌種に対しての効果が期待できるものと考えられた。腹腔内感染症の代表的な起因菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* であるが、前 3 者に対して Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) と European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) で報告される MIC はそれぞれ 16mg/L, 8mg/L であり、後 1 者に対する MIC はともに 16mg/L である。日本および欧米諸国における薬剤の標準投与方法で、標的臓器である腹水・腹膜において、代表的起因菌に対する殺菌作用を達成できる薬剤濃度への到達が期待できるものと考えられた。

以上の結果から、PIP-TAZ の腹膜炎に対しての有効性が裏付けられ、菌種の MIC に応じた投与方法選択が可能になるという点で本論文は高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものとして認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	村尾 直樹
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment			
最終試験担当者			
主 査 教 授 酒 井 規 雄			印
審査委員 教 授 杉 山 一 彦			
審査委員 講 師 相 方 浩			
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月2日の第71回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年11月1日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 炎症性腸疾患患者に対しピペラシリン・タゾバクタムを投与する適応と意義			
2 腹腔内感染症の起因菌となる菌種			
3 ピペラシリンとタゾバクタムの配合比の意義			
4 標的臓器に対するPK-PD理論の意義			
5 臓器別の抗菌薬移行性の差			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			