

論 文 内 容 要 旨

Pharmacokinetics of cefmetazole in plasma, peritoneal fluid, peritoneum, and subcutaneous adipose tissue of patients scheduled for lower gastrointestinal surgery: Dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment

(待機的下部消化管手術患者の血漿, 腹水, 腹膜および皮下脂肪織におけるセフメタゾールの薬物動態, および部位特異的薬力学的目標達成に基づく投与量の検討)

Journal of Infection and Chemotherapy, in press.

主指導教員：高橋 信也 教授

(医系科学研究科 外科学)

副指導教員：大毛 宏喜 教授

(広島大学病院 感染症学)

副指導教員：岡田 守人 教授

(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

海氣 勇気

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

セファマイシン系抗菌薬セフメタゾール (CMZ) は、腹腔内感染症の治療や下部消化管手術の術後感染予防抗菌薬として日本で広く使用されており、基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ (ESBL) 産生菌に抗菌作用を持つためカルバペネム温存のための代替薬として注目されている。CMZ の臨床効果は組織中濃度に依存するが、これまでの薬物動態 (PK) 研究は血清中濃度の検討のみで腹部組織への移行を明らかにしたものはなかった。我々は CMZ の血漿、腹水、腹膜および皮下脂肪織の PK を検討し、ESBL 産生腸内細菌科細菌の標的部位における薬力学 (PD) 目標を達成するために必要な投与レジメンを評価するために薬物動態力学 (PK-PD) 解析を行った。

【方法】

当科で下部消化管手術を予定した患者 10 名を対象とした。CMZ 1g を手術開始前に 30 分かけて点滴投与し、点滴終了時および手術終了まで 1 時間毎に血液、腹水、腹膜、皮下脂肪織を採取した。各検体の CMZ 濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。ノンコンパートメント解析を用いて C_{max} および AUC を求め、腹部組織移行率について AUC 比を用いて算出した。さらにコンパートメント解析で得た PK モデルパラメーターを用いて薬物動態力学 (PK-PD) に基づく解析を行った。PD 目標は、各組織で薬物濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を上回る時間の割合 ($T > MIC$) 70%以上とした。ESBL 産生腸内細菌科細菌のブレイクポイントは日本の手術部位感染サーベイランスに基づき $MIC = 8 \text{ mg/L}$ に設定した。

【結果】

対象患者は男性が 8 名、女性 2 名で、8 名が炎症性腸疾患、2 名が大腸癌であった。年齢は 51.6 ± 15.8 歳、体重 $55.8 \pm 10.4 \text{ kg}$ 、body mass index (BMI) $20.3 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ 、Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス $98.3 \pm 38.6 \text{ mL/min}$ であった。平均 C_{max} は血漿 133.8 mg/L 、腹水 60.7 mg/L 、腹膜 37.7 mg/L 、皮下脂肪織 12.9 mg/kg 、平均 AUC は血漿中 $201.8 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 、腹水 $121.8 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 、腹膜 $74.3 \text{ mg} \cdot \text{h/kg}$ 、皮下脂肪織 $23.2 \text{ mg} \cdot \text{h/kg}$ 、AUC 比は腹水血漿比 0.60、腹膜血漿比 0.36、皮下脂肪織血漿比 0.11 であった。全組織で PD 目標が達成される最大 MIC は CMZ 1g 3.5 時間毎投与で 4 mg/L 、CMZ 2g 3.5 時間毎投与で 8 mg/L あった。皮下脂肪織以外で PD 目標が達成される最大 MIC は CMZ 1g 12 時間毎投与で 0.25 mg/L 、CMZ 1g 8 時間毎投与で 2 mg/L 、CMZ 1g 6 時間毎投与で 4 mg/L 、CMZ 2g 12 時間毎投与で 0.5 mg/L 、CMZ 2g 8 時間毎投与で 4 mg/L 、CMZ 2g 6 時間毎投与で 8 mg/L であった。

【結論】

PK 解析によって CMZ の各腹部組織への移行率を算出した。CMZ は皮下脂肪織への移行率が低いことが確認された。PK-PD 解析から、CMZ 2g 3.5 時間毎投与はすべての腹部組織で、CMZ 2g 6 時間毎投与は皮下脂肪織以外で ESBL 産生腸内細菌科細菌に対して殺菌効果を示した。本研究は、腹腔内感染症の治療や術後感染予防において、ESBL 産生腸内細菌科細菌をターゲットにした CMZ の投与方法最適化に役立つと考えられる。