

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	海氣 勇氣
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 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)				
論文審査担当者				
主 査	教授	志馬 伸朗	印	
審査委員	教授	奈女良 昭		
審査委員	准教授	横崎 典哉		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>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.</p> <p>そこで, 著者らは CMZ の血漿, 腹水, 腹膜および皮下脂肪織の PK を検討し, さらに 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薬物動態力学 (PK-PD) 解析を行った.</p> <p>研究では下部消化管手術を予定した患者 10 名を対象に, 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, 皮下脂肪織をそれぞれ採取した. 採取した各検体中の 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. これらの濃度をもとにまずノンコンパートメント解析から 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を行って PK モデルパラメーターを求め, 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 mg/L に設定した.</p> <p>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 ± 10.4 kg, body mass index (BMI) 20.3 ± 2.6 kg/m², Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス 98.3 ± 38.6 mL/min であった. ノンコンパートメント解析から, 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 であり, 平均 AUC は血漿中 201.8 mg^{*h}/L, 腹水 121.8 mg^{*h}/L, 腹膜 74.3 mg^{*h}/kg, 皮下脂肪織 23.2 mg^{*h}/kg であった. また, 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. PK-PD 解析から, 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 であった. 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.</p> <p>著者らは, PK 解析によって CMZ の各腹部組織への移行率を算出し, 他の組織に比べて皮下脂肪織への移行率が低いことを示した. また PK-PD 解析から, ESBL 産生腸内細菌科細菌に対する殺菌効果を得るためには, 周術期予防抗菌薬に求められるすべての腹部組織を標的部位とする場合には CMZ 2g 3.5 時間毎投与が必要であり, 腹腔内感染症治療に求められる皮下脂肪織以外の組織を標的部位とする場合には CMZ 2g 6 時間毎投与が必要で</p>				

あった。

以上の結果から、本論文は ESBL 産生腸内細菌科細菌に対するカルバペネム温存レジメンとして注目される CMZ について、これまで不足していた PK-PD のエビデンスを提供する重要なものであると考えられた。さらに、腹部組織を標的部位とした薬物移行性を検討しており、周術期の術後感染予防抗菌薬としての使用に加えて腹腔内感染症の治療における CMZ の至適投与法の検討に寄与する臨床的意義も高い報告といえる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が海氣勇氣に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。