

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	吉村 幸祐
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Ceftolozane-Tazobactam Pharmacokinetics in the Abdominal Tissue of Patients Undergoing Lower Gastrointestinal Surgery: Dosing Considerations Based on Site-Specific Pharmacodynamic Target Attainment （下部消化管手術患者の腹部組織における Ceftolozane-Tazobactam の薬物動態および部位別薬力学的目標値達成のための至適投与法のシミュレーション）			
論文審査担当者			
主 査	教授	酒井 規雄	印
審査委員	教授	志馬 伸朗	
審査委員	講師	三木 大樹	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年、<i>E. coli</i> や <i>K. pneumoniae</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>P. aeruginosa</i> に加えて extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales による複雑性腹腔内感染症が報告されている。複雑性腹腔内感染症に対しては Ceftolozane-Tazobactam (CTLZ-TAZ) が治療効果を示すと考えられている。しかし、複雑性腹腔内感染症の影響を直接受ける腹部組織への CTLZ-TAZ の移行性は明らかでない。</p> <p>そこで吉村らは、CTLZ-TAZ の血漿、腹水および腹膜、皮下脂肪の薬物濃度について薬物動態 (pharmacokinetics, PK) を検討し、腹腔内感染症の原因菌に対する薬力学 (pharmacodynamics, PD) 目標を達成するための至適投与法をシミュレーションした。</p> <p>研究では、下部消化管疾患に対する待機手術が予定された 9 名の患者が対象となった。手術開始前に CTLZ-TAZ (1 g-0.5 g) が 1 時間かけて静脈内投与された。初回投与から 4 時間後も手術が継続していた場合、同量の CTLZ-TAZ が追加投与された。採取された検体は血漿 (2mL), 腹水 (2mL), 腹膜 (4×4mm), 皮下脂肪 (4×4×4mm) であった。検体の採取は CTLZ-TAZ の初回投与終了時に開始され、以後、1 時間毎に採取された。これら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、薬物動態学 (PK-PD) に基づく解析がなされた。なお CTLZ-TAZ の主要な抗菌活性は CTLZ に依存するため、各組織で CTLZ の血中濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超えた時間の割合 (T>MIC) が 30%以上になることを PD 目標とした。</p> <p>対象となった 9 名 (男性 6 名, 女性 3 名) の下部消化管疾患は、炎症性腸疾患 5 例 (クローン病: 4 例, 潰瘍性大腸炎関連直腸癌: 1 例), 大腸癌 2 例, その他 2 例であった。年齢は 51.7±17.2 歳 (平均±標準偏差 [SD]), 体重は 57.8±3.4kg, BMI は 21.1±3.4kg/m², Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスは 93.8±27.2mL/min, 総ビリルビンは 0.7±0.3mg/dL, AST は 30.3±14.5IU/L, ALT は 53.8±45.5IU/L であった。CTLZ-TAZ の 1 回投与が 5 例, 2 回投与が 4 例であった。薬物濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) における平均腹水: 血漿比 (1 回投与/2 回投与) は, CTLZ が 0.74/1.15, TAZ が 0.95/1.13 であった。平均腹膜: 血漿比は CTLZ が 0.41/0.42, TAZ が 0.64/0.69 であった。これらと比較して, 平均皮下脂肪: 血漿比は CTLZ (0.17/0.20), TAZ (0.19/0.23) で共に低かった。各組織において, CTLZ と TAZ の平均濃度比は 2:1 以上を維持していた (血漿 6.4: 1, 腹水 4.9: 1, 腹膜 4.2: 1, 皮下脂肪 5.8: 1)。Clinical and Laboratory Standards Institute や European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Japanese surgical site infections surveillance (MIC₉₀) で示されているブレイクポイント MIC 値は, extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales は MIC₉₀=1 mg/L, <i>E. coli</i></p>			

や *K. pneumoniae*, *E. cloacae* は MIC=2 mg/L, *P. aeruginosa* は MIC=4 mg/L である。これらを踏まえて PD 目標を達成するための至適投与法をシミュレーションすると、CTLA-TAZ (1.5g) の 12 時間毎投与 (3 g/day), 8 時間毎投与 (4.5 g/day), 6 時間毎投与 (6 g/day) のいずれの投与方法でも、各種原因菌に対して十分な殺菌効果が得られることが明らかになった。

以上の結果から、CTLZ-TAZ の腹部組織における薬物動態が明らかとなった。また PK-PD 解析から、複雑性腹腔内感染症の各種起因菌に対しては CTLA-TAZ (1.5g) 12 時間毎 (3 g/day) 以上の投与方法で望ましい殺菌効果が得られることが示された。本論文は、複雑性腹腔内感染症に対する治療抗菌薬として期待される CTLZ-TAZ の至適投与法の検証に寄与する臨床的意義が高い報告といえる。

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