

論文内容要旨

Pharmacokinetics of flomoxef in plasma, peritoneal fluid, peritoneum, and subcutaneous adipose 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血漿、腹水、腹膜および皮下脂肪組織におけるフロモキシセフの薬物動態と、各組織での薬力学的目標値を達成するための投与レジメンの考察)

Journal of Infection and Chemotherapy, 29(2): 186-192, 2023.

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 腫瘍外科学)

平野 利典

(医科学研究科 医歯薬学専攻)

【はじめに】オキサセフェム系の β -ラクタム抗生物質であるフロモキシセフは、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌、嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有する注射剤である。本邦で製造され、主に東アジアで認可・使用されている。肺炎、尿路感染、腹部感染症など様々な感染症の治療に適応があり、下部消化管手術時の予防的抗菌薬としても用いられている。近年、**Extended Spectrum β -Lactamase**（以下 **ESBL**）産生腸内細菌科に感受性を持つことが示されてきており、カルバペネム系抗生物質の代替薬としても注目されその重要性は増している。

【目的】フロモキシセフの臨床効果は感染部位に到達する能力に依存しているが、これまでの薬物動態研究では腹部組織への移行性は明らかになっていない。フロモキシセフの薬物動態分布を理解することは、腹膜炎などの組織部位感染症の治療や予防的抗菌薬としての薬剤の薬力学的効果を明らかにするのに寄与すると考えられる。本研究では、血漿、腹水、腹膜、および皮下脂肪中の薬物濃度の薬物動態分析を実施し、これを元に腹部でのフロモキシセフの薬力学的投与目標値を達成するための投薬計画をシミュレートした。

【方法】クローン病や結腸癌で手術を受ける患者 10 人に対し、手術の始まる 30 分前にフロモキシセフ 1g を経静脈内投与し、血液、腹水、腹膜、皮下脂肪のサンプルを投与終了時(0.5 時間後)および、その後 1 時間ごとに手術が終了するまで採取を行った。フロモキシセフの投与が終了した 2 時間後に手術が続いている場合は、フロモキシセフ 1g を追加投与した上でサンプル採取を継続した。フロモキシセフの組織中濃度を測定し、非コンパートメントおよびコンパートメントの両方の薬物動態パラメーターを計算し、シミュレーションを実施して組織部位別の薬力学的目標値を評価した。

【結果】腹水と血漿における **area under the drug concentration-time curve**（以下 **AUC**）の平均比は 0.68、腹膜と血漿の **AUC** の平均比は 0.40、皮下脂肪と血漿の平均値の **AUC** の平均比は 0.16 であることが分かった。この結果を元に、腹部の各組織中でフロモキシセフが **ESBL** 産生腸内細菌科に効果を得るための **minimum inhibitory concentration**（以下 **MIC**）1mg/L を **Time above MIC** $\geq 40\%$ の条件で達成するための投与レジメンは、8 時間毎投与(3g/日)と 6 時間毎投与(4g/日)であった。

【まとめ】以上の知見はフロモキシセフの腹部組織中での薬物動態を明らかにし、今後の **ESBL** 産生腸内細菌科に対する腹部感染症治療や予防的抗菌薬としての使用時の、投薬レジメン検討に貢献すると考えられる。