

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	平野 利典
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 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)			
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 弓削 亮		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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 (ESBL) 産生腸内細菌科細菌に感受性を持つことが示されてきており、耐性化も進んでいないことからカルバペネム系抗生物質の代替薬として注目されその重要性は増している。</p> <p>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手術時の予防的抗菌薬として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。そこで著者らは、実際に人体での血漿、腹水、腹膜、および皮下脂肪中のフロモキシセフ濃度の薬物動態分析を行い、これを元に腹部組織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のシミュレーションを行った。</p> <p>対象はクローン病や結腸癌で手術を受けた患者 10 人で、手術の始まる 30 分前にフロモキシセフ 1g が経静脈内投与され、血液、腹水、腹膜、皮下脂肪のサンプルが投与終了時(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された。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が継続された。採取された検体中のフロモキシセフ濃度は、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定された。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 area under the drug concentration-time curve (AUC, 0-2.5h) 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薬物動態のモデルパラメーターを求め、薬物動態力学に基づく解析を行った。薬力学的目標は、各組織で薬物濃度が minimum inhibitory concentration (MIC) を上回る時間の割合 ($T > MIC$) 40%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ランスに基づき MIC = 1 mg/L に設定した。</p> <p>対象者の年齢は 56.8 ± 18.5 歳、体重 53.8 ± 7.75 kg、body mass index (BMI) 21.1 ± 3.57 kg/m²、Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス 85.2 ± 12.4 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 75.0 mg/L、腹水 33.4 mg/L、腹膜 23.4 mg/L、皮下脂肪組織 10.6 mg/L であり、平均 AUC は血漿 89.1 mg h/L、腹水 60.7 mg h/L、腹膜 35.9 mg h/L、皮下脂肪組織 14.1 mg h/kg であった。また、AUC 比は腹水血漿比 0.68、腹膜血漿比 0.40、</p>			

皮下脂肪織血漿比 0.16 であった。コンパートメント解析から、全組織で薬力学的目標が達成される最大 MIC をシミュレーションすると、12 時間毎投与(2g/日)で 0.5 mg/L, 8 時間毎投与(3g/日)で 1 mg/L, 6 時間毎投与(4g/日)で 2 mg/L であった。以上より、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、フロモキシセフを 1 日 3g 以上投与する必要があることが分かった。

上記の結果は、これまで不足していたの腹部組織中でのフロモキシセフの薬物動態と薬力学を明らかにする重要な知見であると考えられた。腹部感染症のみならず、周術期の予防的使用の際の至適投与法の検討にも寄与する臨床的意義の高い報告と言える。

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