

人工心肺を用いた心臓外科手術において術後感染予防目的として投与されるセファゾリンの遊離形血中濃度に関する研究

A Study on Plasma Unbound Cefazolin Concentrations during Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

平成 30 年度 論文博士申請者 朝田 瑞穂 (Asada, Mizuho)

指導教員 越前 宏俊

心臓手術の術後手術部位感染症(SSI)は縦隔炎など死亡率が高いものが多いため、一般外科手術よりも厳密な周術期予防抗菌療法が必要となるが、必要以上の抗菌薬投与は耐性菌出現の観点から好ましくない。さらに手術が人工心肺(CPB)を利用する場合には、循環動態維持のために CPB 施行中大量の電解質輸液が行われ希釈性低アルブミン血症と腎血流量低下が生じるため薬物体内動態に大きな影響が生じる可能性がある。セファゾリンナトリウム水和物(以下、セファゾリン, CEZ)は心臓手術を含む外科手術後の感染予防に標準的に使用される抗菌薬であるが、腎消失型薬物であるため周術期に渡って投与される場合には患者の腎機能に応じて投与量を補正すべきである。また、CEZ は分布容積が小さく蛋白結合率が高くかつ治療濃度で結合が飽和現象を生じるため CPB による低アルブミン血症により大きな遊離形薬物の体内動態への影響が生じると予測される。しかし、従来 CPB を利用する心臓手術患者に対する CEZ 投与量は患者の腎機能で個別化されていないことが多く、CPB 下で開心術を受ける患者の遊離形薬物濃度の動態も十分検討されていない。そこで、申請者はこれらの諸問題を解決するために以下の研究を行った。

1. CPB を用いた心臓手術における術前腎機能を考慮した新しいセファゾリン投与プロトコルの有用性評価¹⁾

【方法】本研究は、2012年7月から2013年1月に、京都大学医学部附属病院でCPBを用いて成人心臓大血管手術を施行した全症例(n=61)を対象とした後方視的なカルテ調査である。調査期間の前半においてCEZの投与量と期間は医師の判断で経験的に設定されており(n=30)、後半ではSociety of Thoracic Surgeons(STS)のガイドラインを参考にして投与量はCockcroft-Gault式で予測したクレアチニン・クリアランス(CCR)により個別化され、投与期間は術後48時間を制限されていた(Figure 1)。CEZのSSI予防効果は、導入前の30例を対照群として導入後の31例と比較した。2群間の比較は、連続変数にはstudent's t検定を用い、カテゴリー変数には χ^2 独立性の検定を用いた。各群の期待度数が5未満の場合はFisherの直接確率計算法を用いた。何れも危険率5%で有意と判定

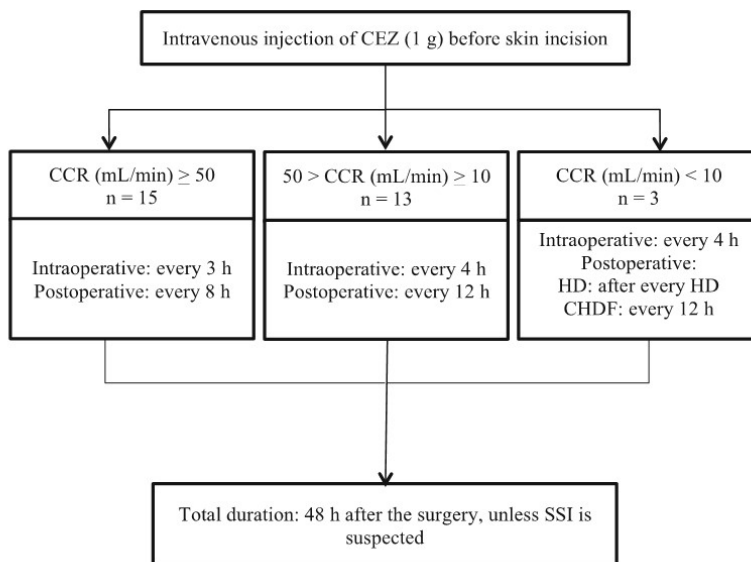


Figure 1. Dosing protocol of CEZ in patients undergoing cardiovascular surgery according to creatinine clearance. HD hemodialysis, CHDF continuous hemodiafiltration, CEZ cefazolin, CCR creatinine clearance, SSI surgical site infection

果は、導入前の30例を対照群として導入後の31例と比較した。2群間の比較は、連続変数にはstudent's t検定を用い、カテゴリー変数には χ^2 独立性の検定を用いた。各群の期待度数が5未満の場合はFisherの直接確率計算法を用いた。何れも危険率5%で有意と判定

した。本研究の医療情報・患者個人情報の取り扱いは厚生労働省の「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に準拠して行った。

【結果】従来法によるCEZの投与は術後3-5日間実施され総投与量は 9.2 ± 2.0 gであったが、新規投与法では 7.9 ± 1.6 gと有意に低かった(p < 0.05)。一方、SSIの発生は対照群の4例(13%)に対し個別化投与法群で0

例と有意に少なかった ($p < 0.05$)。対照群に発生した SSI の内訳は、縦隔洞炎が 3 例、バイパスグラフト採取部の表層感染が 1 例であった。感染以外の術後有害反応には両群で差異は認められなかった。

【考察】本研究の結果から CEZ を用いて心臓手術を受ける患者の感染予防を行う際には患者の腎機能により投与法を個別化し、投与期間も 2 日間とすることにより、従来の経験的な投与法と比較して、総投与量を減量することが出来た。また、SSI を有意に低下できる可能性を示した。

2. CPB を用いた心臓手術中の血漿遊離形 CEZ 濃度の解析²⁾

【方法】2015 年 5 月から 2017 年 7 月に、東京医科歯科大学医学部附属病院で人工心肺(CPB)を用いた心臓手術を行った成人患者を対象として術中の CEZ 濃度と蛋白結合率の変化を検討した。CEZ 1 g は皮膚切開の約 60 分前及び手術時間が延長した場合には手術開始から 4 時間毎に 1 g を静注投与した。また、CPB のプライミング溶液にも CEZ 2g が添加された。CEZ 濃度測定およびアルブミン濃度測定用の血液試料 (2.5mL) は、CEZ 投与前、投与終了 30 分後、CPB の開始前、開始 30 分後および終了直前、閉創時に採取した。血漿中の総及び遊離形 CEZ 濃度は、高性能液体クロマトグラフィー・UV 検出法で測定した。血漿中 CEZ の遊離形分離は限外ろ過法を用いた。感染予防の CEZ 濃度の目標値は遊離形 CEZ 濃度として 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定した。CEZ の血漿蛋白結合は遊離形 CEZ 濃度と血清アルブミン濃度を変数とした Langmuir モデルで解析した。皮切前と術中の血漿蛋白結合率の統計検定は Steel-Dwass 法を用い、Langmuir 法による蛋白結合データの回帰分析は最小二乗法を用いた。統計検定は全て危険率 5% で有意性を判定した。研究は事前に施設倫理委員会の承認を受け患者の文書同意を得た。

【結果】手術中を通じて測定した血漿遊離形 CEZ 濃度の 99% (199 サンプルのうち 198) は目標値 (8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) より高かった。また、CEZ の血漿中遊

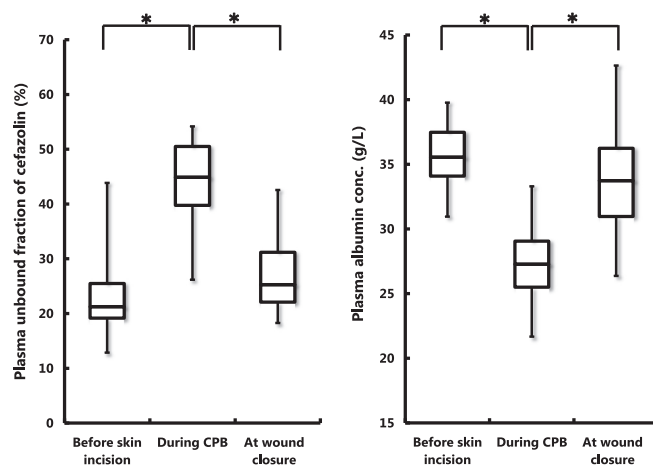


FIGURE 2 Box and whisker plots of plasma unbound fraction (%) of cefazolin (left panel) and plasma albumin concentrations (g L^{-1}) (right panel) measured before initiation of CPB, during CPB, and at wound closure. The horizontal bands inside the box represent the medians, and top and bottom of the boxes are 75 and 25 percentile values, respectively. The ends of the vertical lines (whiskers) extending from the box upward and downward represent the maximum and minimum values, respectively. * $P < 0.001$ between the corresponding median values

離形分率は、CPB 術開始後(45%)に手術開始時(21%)と比較して有意に上昇しており、同時に血漿アルブミン濃度は有意に低下してい

た(**Figure 2**)。CEZ の蛋白結合データは Langmuir モデルに良く適合し、199 組のデータセットを用い総濃度とアルブミン濃度を用いて予測した遊離形 CEZ 濃度は実測血漿遊離形濃度と極めて良く一致した：予測 $C_u = 1.05 \cdot$ 実測 $C_u + 1.49$, $r = 0.86$, $p < 0.001$ (C_u =遊離形 CEZ 濃度)。

【考察】CPB 開始後の CEZ の血漿遊離形分率の急激かつ大幅な増加は CPB に伴う大量の電解質輸液による生じた希釈性の低アルブミン血症が原因と推測された。アルブミン濃度を変数として Langmuir モデルを用いて予測した遊離形 CEZ 濃度は実測値と一致した。CEZ の抗菌効果は遊離形薬物濃度に関係するため CPB を用いて心臓手術を受ける患者の CEZ 投与量の個別化は、CPB より誘発される分布容積の変化と希釈性低アルブミン血症により生じる血漿遊離形分率の変化を考慮した包括的な母集団薬物動態解析が必要であると考えた。また、CPB に伴う希釈性の薬物結合蛋白濃度の低下は主として酸性薬物の結合に関係するアルブミンのみならず塩基性薬物の結合に関係する α_1 -酸性糖蛋白でも生じる可能性が高いため、患者が併用する他の薬物で CEZ と同様に分布容積が小さく蛋白結合が高い薬物についても本研究と同様の検討が必要であろうと推測した。

3. CPB 施行中の遊離形セファゾリン濃度データを用いた母集団薬物動態解析と適正投与法の検討

【方法】前章で解析した 27 例の患者の CEZ 濃度に関する 199 のデータセットを用いて CPB を利用した心臓手術中の CEZ 体内動態を母集団薬物動態(PPK)の方法で解析した。術中の総 CEZ 濃度動態は CPB 施行をオン/オフコンパートメントで表現した 1-コンパートメントモデルを用いた。解析は非線形混合モデル法(NONMEM ver.7.2)で行った。遊離形濃度は Langmuir 式で最大結合定数 (B_{max}) をアルブミン濃度を共変量として推定するモデルを採用した。モデル評価は Goodness of fits プロットで行った。結果を用いて従来の経験的 CEZ 投与法と母集団動態パラメーターを用いて、モンテカルロシミュレーション法により予測した遊離形 CEZ の時間推移に基づく至適な投与法を検討した。

【結果】モデル選択の検討から心臓手術中の総 CEZ 濃度は CPB の効果をオン/オフコンパートメントで表現した 1-コンパートメントモデルに良く適合した。アルブミンは、 B_{max} の有意な共変量であった。クリアランス

Table. Model-based population pharmacokinetic parameters and values obtained after bootstrap analysis.

Description	Parameter	Estimate	RSE (%)	Bootstrap estimates (n=1000)		
				median	5%ile	95%ile
Structural model parameters						
clearance before and after CPB	CL (l hr ⁻¹)	2.04	5.64	2.04	1.86	2.27
clearance during CPB	CL (l hr ⁻¹)	2.62	3.76	2.61	2.43	2.78
Intercompartmental clearances	Q_{CPB} (l hr ⁻¹)	fixed to CPB pump flow rate				
volume of distribution during and after CPB	V (l)	9.89	3.9	9.88	9.29	10.5
volume of distribution before CPB	V (l)	12.55	3.81	12.55	11.78	13.37
CPB volume of distribution	V_{CPB} (l)	fixed to priming solution volume				
maximam protein binding	B_{max} (mg l ⁻¹)	149	8.74	149	131	174
$B_{max}=B_{max, pop} \times (ALB/30.7)^{\Theta}$						
exponent	Θ	0.95	16.8	0.93	0.69	1.2
dissociation constant	K_D (mg l ⁻¹)	28.4	18.2	28.0	21.3	38.7
Between-subject variability						
clearance	CL (% CV)	16.6	37.0	15.9	10.9	21.7
volume of distribution	V (% CV)	15.3	34.7	14.6	9.9	18.4
maximam protein binding	K_D (% CV)	20.4	63.5	19.0	8.90	29.2
Residual variability						
total concentration	Ct (%)	12.0	13.8	11.8	10.6	13.2
unbound concentration	Cu (%)	20.7	14.9	20.4	17.6	23.1

(CL) および分布容積 (V_c) については、CPB が最も重要な共変量であった。最終モデルではアルブミンを

B_{max} 、CPB を V_c と CL に組み入れたモデルが採用された (**Table**)。PPK により予測した遊離形 CEZ 濃度の予測結果から平均的な患者では CEZ を術前に 2g、CPB 開始時に 1g を投与する投与方法が遊離形 CEZ 濃度を $8 \mu\text{g/mL}$ 以上に維持する観点から最適であることが明らかとなった。

【考察】 本研究から CPB を利用して実施した心臓手術中の遊離形の血漿 CEZ 濃度を予測することが可能であることを明らかにした。今後、CPB を用いて心臓手術を受ける患者の SSI 予防のために CEZ を用いる場合に、対象菌の最小発育阻止濃度に対応した遊離形薬物濃度を手術中に維持するための投与量と間隔を PPK 解析に基づいて科学的に立案することが可能になることが期待された。本研究の結果を今後、前向き臨床試験で検証すべきであると考えられる。

【総括】 私は一連の研究を通じて抗菌薬として CEZ を用いて CPB 下で心臓手術を受ける成人患者の SSI 予防を行う際には患者の術前腎機能により個別化した投与方法が有効であり、手術中の遊離形 CEZ 濃度を PPK データに基づいて設定できることを明らかにした。薬物動態の個人内変動に影響する複雑な生理的変化が生じる CPB 施行中の CEZ 薬物動態解析を可能にした事で、今後他の抗菌薬への応用も可能な方法論を提示できた。

《参考文献》

- 1) Odaka M., Minakata K., Toyokuni H., Yamazaki K., Yonezawa A., Sakata R., Matsubara K. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **63**, 446-52 (2015).
- 2) Asada M., Nagata M., Mizuno T., Uchida T., Kurashima N., Takahashi H., Makita K., Arai H., Echizen H., Yasuhara M. *Pharmacol. Res. Perspect.* **6**:e00440 (2018).