

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 朝田 瑞穂 (Asada, Mizuho)

開心術を人工心肺下で行う場合には、大量の電解質輸液が投与されるため、希釈性低血清アルブミン状態や腎血流量の変化が生じ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)は外科手術後の感染予防に標準的に使用されるセファゾリンは分布容積が比較的小さく、腎消失型で、蛋白結合率が高く、半減期が短い薬物である。人工心肺を用いた開心術に際しては大量の電解質輸液が投与され、人工心肺施行時間も術式により大きく異なるため、閉創時の血漿遊離形 CEZ 濃度を一定以上に維持するために一般外科手術とは異なる投与プロトコールが必要となるが、施設間で標準化されていない。

最初の研究では、外科医との協議により人工心肺下で開心術を受ける患者に特化した CEZ 投与プロトコールを開発し、臨床試験によりその評価を実施した。対象は、2012 年 7 月から 2013 年 1 月に、京都大学医学部附属病院で人工心肺を用いた成人心臓大血管手術全症例とした。プロトコール導入前の 30 例と導入後の 31 例を比較検討した。抗菌薬投与プロトコール

は、STS のガイドラインを参考とし、投与間隔の決定は術前腎機能の指標として Cockcroft-Gault 計算式による予測クレアチニンクリアランス (creatinine clearance; CCR) を用いた。その結果、SSI の発生は対照群では 4 例 (13.3%) に認められたが、プロトコール導入群では 0 例と著明に減少した ($p < 0.05$)。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。今回使用されたプロトコールは SSI の予防に有効であり、かつ、術前腎機能と人工心肺の影響を考慮したプロトコールとしたことで、CEZ の血中濃度上昇による腎機能低下などの副作用発現は稀であると考えられた。

第二番目の研究は、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を用いた心臓手術を行う成人患者を対象として実施した。CEZ 1 g を皮膚切開の約 60 分前に開始し、その後、4 時間毎に 1 g を追加投与した。さらに、CEZ 2g を人工心肺回路のプライミング溶液に添加した。血漿中の総及び遊離形 CEZ 濃度は、UV 検出法による高性能液体クロマトグラフィーを用いて測定し、体内動態は母集団薬物動態解析法により実施した。予防的抗菌薬の目標として、実測遊離形 CEZ 濃度を $8 \mu\text{g/mL}$ に設定した。手術中を通して測定された血漿遊離形 CEZ 濃度はすべて、遊離形濃度の目標値 ($8 \mu\text{g/mL}$) より高く、血漿総 CEZ 濃度も、外科処置を通して総濃度の目標値 ($40 \mu\text{g/mL}$) より高かった。しかし、代表的な患者および本研究の他の被験者において、薬物の遊離形分率は、人工心肺中および後で人工心肺前と比較して上昇していた。皮膚切開直前または人工心肺直前、人工心肺中、および閉創時に得られた血漿総および遊離形 CEZ 濃度を Table 2 に示した。手術中に測定された血漿遊離形 CEZ 濃度の 99% (199 サンプルのうち 198) が $8 \mu\text{g/mL}$ より高かった。人工心肺中およびその後で得られたサンプルでは、血漿非結合画分が 20% をはるかに上回ってい

たため、CEZ の総血漿中濃度の目標閾値は $40 \mu\text{g/mL}$ 未満と考えられていたはずであった。それにもかかわらず、手術中に測定された全血漿 CEZ 濃度の 99% が本研究でこの値を超えていた。我々は、CEZ の血漿遊離形分率の中央値が術前期間 (21%) と比較して人工心肺中 (45%) に急激かつ大幅に増加したことを見出した。これらの変化は、全身循環を維持するために大量の液体が人工心肺中に投与されたことによる血液希釈によって低アルブミン血症が生じたことに起因している可能性が最も高いと推測している。人工心肺中の血漿アルブミン濃度の急激な低下は、薬物の遊離形分率の増加を引き起こす可能性がある。我々の結果は、非結合薬物濃度の処分をモデル化する際に、人工心肺中および後の薬物の血漿蛋白結合の変化が考慮されるべきであることを示していた。

以上の研究結果および学位審査会における発表と質疑応答、さらにその後の最終論文作成を通じて、本論文が博士の学位に相当するものであることを認める。

平成 31 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

越 前 宏 俊 印

副査 明治薬科大学 教授

花 田 和 彦 印

副査 明治薬科大学 教授

森 田 雄 二 印