

研究経過報告書

1. 研究課題名 周術期におけるセファゾリンの感染部位組織濃度を踏まえた至適投与間隔の探索
2. 研究代表者氏名 小松 敏彰
3. 研究発表

該当なし

4. 研究実績

【目的】

手術部位感染（SSI）は、医療関連感染の中でも頻度が高く、最も医療費がかかる感染症とされておりその発症を防ぐために、適切な抗菌薬の選択と投与のタイミングが重要視されている¹⁾。周術期予防抗菌薬を投与する目的は SSI の減少であり、原則として遠隔部位感染は対象とされていない。適切な予防抗菌薬を投与することで、術中汚染による細菌量を宿主防御機構でコントロールできるレベルに下げることができる。「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」では、長時間手術の場合には術中の追加再投与が必要とされており、その間隔は半減期の 2 倍の時間とされている。そのため、セファゾリン（以下 CEZ）は、3～4 時間ごとの追加投与が必要とされている²⁾。しかし、この投与間隔で十分な組織濃度や血中濃度が得られるか検証がなされていない。そのため、本研究は、泌尿器手術における CEZ の総血中濃度、遊離型濃度および組織濃度の測定を行い、十分な濃度が保たれているかの検証を行ったので報告する。

【方法】

1. 対象患者

本研究の対象患者は、2021 年 12 月～2023 年 6 月までに腹腔鏡下前立腺全摘除術もしくは腎臓部分摘出術で CEZ が投与され同意の得られた 20 歳以上の患者とする。なお本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会観察・疫学研究審査委員会の承認の元で実施している（承認番号 B21-148）。

2. 採血ポイント

採血ポイントは、執刀時、組織摘出時、閉創時とし、血液の総濃度と遊離型濃度、組織濃度を測定した。

なお、組織濃度は、組織摘出時は、腎臓手術であれば腎組織、前立腺であれば前立腺周囲脂肪とし、それ以外は皮下脂肪とした。

3. 測定方法

血中濃度の測定は既報の報告を参考³⁾に、血清 200 μ L にメタノール 300 μ L を加え、10,000 g で 5 分間遠心分離を行い、上清 100 μ L 取り、50 μ L を測定試料とした。遊離型濃度測定は、血清 500 μ L を取り専用のフィルターを通して、沈殿した液体を測定試料とした。組織濃度の測定は、採取した組織を液体窒素で凍結させ粉砕した後、300 μ L の PBS を加え、10,000 g で 5 分間遠心分離を行い、上清 100 μ L を採取し、メタノール 150 μ L 加えた。その後、2 分間攪拌し、10,000g で 10 分間遠心分離を行い、上清 100 μ L 取り、50 μ L を測定試料として HPLC に注入した。

4. 解析方法

得られたそれぞれの採血ポイントの値について、黄色ブドウ球菌に対する、 $MIC_{90} = 1 \mu\text{g/mL}$ を超えるかについても検討した。さらに、CEZ の総血中濃度と遊離型については、以下の解析方法を用いて詳細に検討した。CEZ の蛋白結合性は、Langmuir 型を仮定し、CEZ の血中蛋白質との結合定数（Kd）と最大結合部位数（Bmax）を用いて protein binding site を含む 2-コンパートメントモデルで解析を行った。解析ソフトは、NONMEM(Nonlinear mixed effects model) プログラム Version 7.4.3 でを行い、計算方法は FOCE INTERACTION 法（FOCE-I 法）を用いた。血中濃度に影響を及ぼす因子の探索は、体重や血清クレアチニン値、推定クレアチンクリアランス（CLcr）、アルブミン、年齢等について行った。得られた母集団パラメータの因子を用いて、至適投与方法の検討を行った。至適投与方法の検討は、モンテカルロシミュレーション法を用いて、1000 例の遊離型濃度を発生させ、黄色ブドウ球菌の CEZ に対する $MIC_{90} = 1 \mu\text{g/mL}$ を達成する確率を検討した。このとき、CEZ の投与量は 1g でシミュレーションし、達成確率は投与 3・6・10 時間後と比較し、達成確率が 90%を超えたところを有効と定義した。

【結果】

対象患者は、男性 139 名、女性 13 名の計 152 名であった。詳細の患者データと、各採血ポイントにおける濃度を表 1 に示す。表 1 に示した通り、総血中濃度から遊離型濃度の比率は 10%前後であった。腎組織を除いた組織濃度は、概ね遊離型濃度に類似した値であった。腎組織については、総血中濃度より高値であった。

遊離型濃度と総血中濃度を母集団薬物動態解析したところ、最終的にはクリアランス (CL) の因子として CLcr が、Bmax の因子としては、アルブミンが因子として挙げられた (Table 2)。

アルブミン値 3.5 mg/dL とし、CLcr 5~120 mL/min のモンテカルロシミュレーションの結果を Figure 1 に示す。

【考察】

今回我々は、泌尿器科手術の患者を対象に周術期における CEZ の血中濃度測定を行い、特に手術部位感染を防ぐ上で重要とされている、遊離型濃度と組織濃度の測定も行った。その結果、総血中濃度と遊離型濃度の比率は、10%前後であり、既存の 14%という報告とほぼ類似していた⁴⁾。また、皮下脂肪濃度への移行は、概ね 10%前後であり、これは効果指標とされている遊離型濃度の比率とほぼ同じ値であった。このことから、遊離型濃度の大半が組織濃度に移行することが考えられた。腎組織濃度は、総血中濃度よりも高値であった。この理由は、CEZ は腎排泄型の薬剤のため、腎臓に濃縮されたものと考えられた。至適投与方法の検討を行うため、遊離型濃度と総血中濃度について母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL の因子に Ccr、Bmax の因子としてアルブミンが挙げられた。CEZ は、腎排泄型の薬剤であり既存の報告でも CL の因子として CLcr が挙げられており生理学的に妥当な値と思われた^{5),6)}。Bmax についても既存の報告でもアルブミンが因子となっており妥当であると思われた⁷⁾。達成確率は、Figure 1 に示した通り、腎機能正常患者は現行の 3 時間毎投与でも十分であることが明らかとなった。中程度の腎機能低下患者 (Ccr: 20-50 mL/min) では、6 時間毎に延長することも可能であることが示唆された。高度の腎機能低下患者では (Ccr < 20 mL/min) では、10 時間毎に延長することも可能であることが示唆された。今回得られた値は、知見は CEZ の周術期の投与設計を行う際に有用な情報であると思われた。

【参考文献】

- 1) Rybak M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jan 1;66(1):82-98
- 2) 日本化学療法学会/日本外科感染症学会術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編. 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン, 2016
- 3) Tchaick RM et al. Cefazolin Concentration in the Mediastinal Adipose Tissue of Patients Undergoing Cardiac Surgery. 2017.32;239-244.
- 4) Kirby WM et al. Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. *J Infect Dis*. 1973. 128; S341-6.
- 5) . Bellouard R, et al. Population pharmacokinetic study of cefazolin dosage adaptation in bacteremia and infective endocarditis based on a nomogram. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 63:e00806-19
- 6) Roberts JA, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015 70:1495-1502.
- 7) Chung EK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefazolin using total and unbound serum concentrations in patients with high body weight. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Apr;61(4):106751.

Table 1 Characteristics of the patients

	Number	Median(IQR)
Number of patients	152	
Age(years)		67(62-73)
Weight(kg)		66.5(59.4-71)
Creatinine clearance* (mL/min)		75(61-86)
Albumin(g/L)		32(30-34)
Initial incision(total)	149	128.6(103.6-153.6)
Initial incision(unbound)	151	14.7(10.4-20.6)
Initial incision (subcutaneous fat tissue)	106	10.7(6.4-20.1)
First redosing(total)	101	35.5(27.0-35.3)
First redosing(unbound)	100	3.4(2.6-4.2)
Resection(total)	140	61.7(48.0-79.4)
Resection(unbound)	141	5.6(4.3-7.9)
Resection (prostate fat tissue)	76	3.7(2.5-6.0)
Resection (kidney)	39	75.6(44.4-218.4)
Skin closure(total)	151	71.4(47.0-118.7)
Skin closure(unbound)	149	7.6(4.3-15.3)
Skin closure(subcutaneous fat tissue)	111	9.7(5.1-16.6)

Table2 Parameter estimates of the population pharmacokinetic model

	Parameter	Final model	
		Estimate	%RSE
$CL (L/h) = \theta_1 \times (Ccr/70)^{\theta_2}$	θ_1	29.3	2.7
	θ_2	0.586	10.7
$V_c (L) = \theta_3$	θ_3	36.6	8.3
$Q (L/h) = \theta_4$	θ_4	55.2	12.3
$V_p (L) = \theta_5$	θ_5	42.2	4.6
$B_{max}(mg/L) = \theta_6 \times (ALB/32)^{\theta_7}$	θ_6	319	15.3
	θ_7	0.401	19.4
$K_d(L) = \theta_8$	θ_8	28.7	6.7
Between-subject variability			
Unbound systemic clearance		25.6	22.6
Unbound volume of distribution in the central compartment		44.2	24.9
Unbound intercompartmental distribution clearance		45.2	27.6
Unbound volume of distribution in the peripheral compartment		20.9	51.3
Maximum protein binding		10.8	33.0
Residual unidentified variability (RUV)			
Unbound		20.9	4.6
Total		14.1	7.2

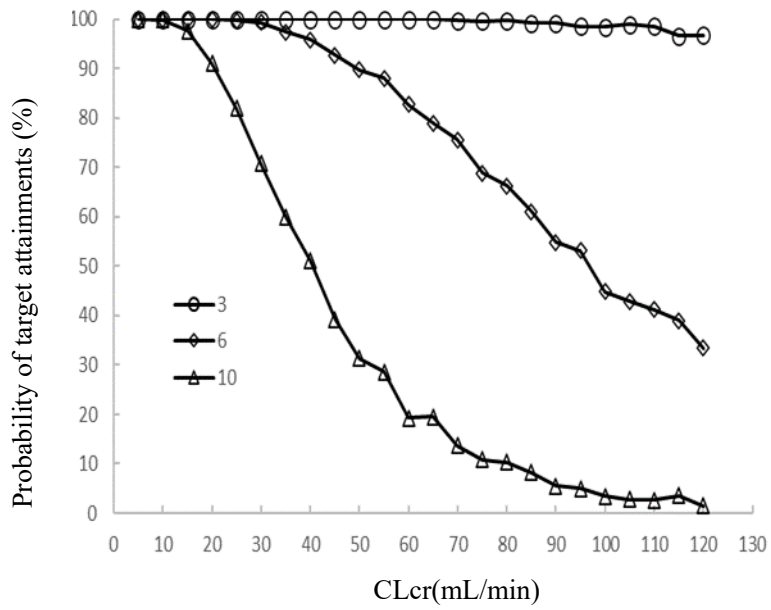


Figure 1 Monte Carlo simulations. Probability of achieving serum trough concentration of cefazolin above the $MIC_{90} = 1\text{mg/mL}$ at a dose of 1 g for CLcr ranging from 5 mL/min to 120 mL/min at 3, 6, and 10 h postadministration