

学 位 論 文 要 旨

(SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS)

氏 名 (Name) 楠本 美月
KUSUMOTO, Mizuki

題 目 (Title): 犬の基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌感染症に対するセファマイシン系抗菌薬の薬物動態学・薬力学解析に基づく有効性評価

論文要旨 (Summary) :

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌 (ESBL-E) は, β -ラクタム系薬を含むほぼ全ての動物用抗菌薬に耐性を示す。そのため, 伴侶動物における ESBL-E による感染症 (ESBL 感染症) の治療は複雑化しているが, 当該感染症に対する治療指針は未だ確立されていない。ヒト医療における ESBL 感染症の治療においては主にカルバペネム系抗菌薬が使用されているが, ESBL-E よりも重篤な多剤耐性を示すカルバペネム耐性腸内細菌目細菌を選択・増加させる危険性がある。従って, 伴侶動物の ESBL 感染症の治療において, カルバペネム系抗菌薬の代替薬が必要とされている。

セファマイシン系抗菌薬 (セフメタゾール (CMZ), フロモキシセフ (FMX), ラタモキシセフ (LMX)) は, ESBL に安定的であり, かつ, 犬に対する安全性が高いことが知られている。この背景から, セファマイシン系抗菌薬は犬の ESBL 感染症に対する治療薬となる可能性がある。近年, 抗菌薬の適切な投与条件の検討において, 薬物動態学 (PK)/薬力学 (PD) 解析が行われている。しかし, セファマイシン系抗菌薬は動物用抗菌薬として承認されていないため, 犬におけるこれら抗菌薬の PD パラメータや PK パラメータに関しては十分には明らかにされていない。本研究は, セファマイシン系抗菌薬の犬の ESBL 産生菌感染症に対する有効性と実用性に関する知見を得ること, また, PK/PD アプローチに基づきこれら抗菌薬の適切な投与条件を検討することを目的として実施された。

第 1 章では, 伴侶動物由来 ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* (120 株), *Proteus mirabilis* (29 株) 及び *Enterobacter cloacae* (69 株) に対する CMZ, FMX 及び LMX の *in vitro* での有効性を検討及びセファマイシン系抗菌薬を加水分解する AmpC 型 β -ラクタマーゼ (ABL) 産生率の調査を行った。供試株は 2019 年~2022 年にかけて日本の動物病院で治療を受けた犬 136 頭及び猫 82 頭から収集された。市販のキットを用いて ESBL 及び ABL 産生性を確認するとともに, 最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法により測定した。その結果, ESBL のみを産生する *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* は 3 薬剤に対して高い感受性を示した (それぞれ 95.5~99.1% 及び 82.7~100%)。ESBL と ABL の両方を産生する *K. pneumoniae* は, CMZ と FMX に対する感受性は低かったが (ともに 12.5%), 一方で ABL の産生状況にかかわらず LMX に対する感受性は高かった (87.5%)。さらに ESBL 産生 *E.*

cloacae は3薬剤全ての感受性率が低かったが、薬剤間では感受性率に差が認められた(CMZ, FMX 及び LMX の感受性率はそれぞれ 7.2%, 59.4% 及び 85.5%)。これらの結果は、ESBL-E に対するセファマイシン系薬の *in vitro* の有効性が、成分、ABL 産生状態及び菌種により大きく影響されること、その中でも LMX は最も高い *in vitro* の有効性を示すことが明らかとなった。

第2章、第3章及び第4章では、それぞれ CMZ, FMX 及び LMX の犬特異的 PK を調査した。各薬剤を 40 mg/kg 静脈内にボラス投与し、経時的に中心静脈カテーテルを介して静脈血を採取した。各血清中の抗菌薬濃度を、高速液体クロマトグラフィー質量分析法またはタンデム質量分析法により測定し、ノンコンパートメントモデルにより PK パラメータを算出した。その結果、犬における LMX の濃度時間曲線下面積 (266.05 mg-h/L) 及び消失半減期 (1.24 時間) は、CMZ (103.36 mg-h/L, 0.84 時間) 及び FMX (134.61 mg-h/L, 0.76 時間) と比較して、それぞれ高値であった。

次に、CMZ, FMX 及び LMX (それぞれ一回投与量 40 mg/kg) を 12, 8 及び 6 時間間隔にボラス投与した場合の目標達成確率 (PTA) をモンテカルロシミュレーション (MCS) により算出した。10,000 頭の仮想患者の薬物-血清濃度-時間プロファイルを作成し、PTA \geq 90% を達成する最も高い MIC を非臨床 PK/PD カットオフ値とした。3 薬剤の非臨床 PK/PD カットオフ値は、時間依存性薬物の特性を反映し、投与間隔が短くなるにつれて増加した。LMX の 12, 8 及び 6 時間間隔投与時の非臨床 PK/PD カットオフ値 (≤ 2 , ≤ 8 及び ≤ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は、CMZ (≤ 0.5 , ≤ 2 及び ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び FMX (≤ 0.5 , ≤ 2 及び ≤ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) よりもそれぞれ高い値を示した。さらに、伴侶動物由来 ESBL-E の MIC 分布に基づいて 3 薬剤の累積治療反応率 (CFR) を算出し、投与方法が 90% 以上の CFR を示した場合に最適、80~90% の CFR を示した場合に中等度有効と判断した。その結果、12, 8 及び 6 時間間隔の LMX 投与並びに 8 及び 6 時間間隔の FMX 投与は、犬の ESBL 産生 *E. coli*, *K. pneumoniae* 及び *P. mirabilis* 感染症に対して最適と判断された。また、6 時間間隔の CMZ 投与は、犬の ESBL 産生 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* 感染症に対して中等度有効と判断された。一方、ESBL 産生 *E. cloacae* 感染症に対しては、12, 8 及び 6 時間間隔の LMX 投与で中等度有効と判断されたが、CMZ 又は FMX の投与は投与間隔に関わらず満足できる CFR は得られなかった。以上より、ESBL 産生 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* 感染症には CMZ, FMX 及び LMX, *P. mirabilis* 感染症には FMX 及び LMX, *E. cloacae* 感染症には LMX 投与が中等度以上の有効性を示すと考えられた。

今回、犬の ESBL 感染症に対するセファマイシン系抗菌薬の有効性を PK/PD アプローチにより検討した。結果として、LMX は CMZ や FMX と比較して、PK 及び PD パラメータが優れており、犬の ESBL 感染症に対して高い有効性が期待される結果を示した。しかし、セファマイシン系抗菌薬使用の際には、その有効性に影響を及ぼす菌種や ABL 産生性を考慮する必要がある。今後、犬の ESBL 感染症に対する治療薬としての実用化に向けたセファマイシン系抗菌薬の臨床研究が求められる。