



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	リネゾリド誘発性血小板減少症の要因分析ならびにオキサゾリジノン系抗菌薬の唾液中濃度による治療モニタリング法の構築 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	井上, 優希
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16301号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95224
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Inoue_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(臨床薬学) 氏 名 井上 優希

学 位 論 文 題 名

リネゾリド誘発性血小板減少症の要因分析
ならびにオキサゾリジノン系抗菌薬の唾液中濃度による治療モニタリング法の構築

オキサゾリジノン系抗菌薬であるリネゾリド (LZD) およびテジゾリド (TZD) は、いずれも主にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療に用いられる。LZD は骨移行性が良好なため、整形外科領域でも汎用されるが、高頻度で発現する LZD 誘発性血小板減少症 (LIT) が、治療を難渋化させる要因となっている。LZD と同様に TZD も優れた組織移行性を有し、LZD より血小板減少症の発現頻度が低いため、LIT を発現した患者に対しても使用される。LIT 発現に関して、いくつかのリスク因子が報告されているが、それらの多くは単施設での研究に基づいているため症例数が限られており、十分に検討されていない因子も存在する。

LZD および TZD は、特定薬剤治療管理料の対象薬に含まれていないため、治療薬物モニタリング (TDM) が実施される症例は限られている。LZD については、LIT の発現が血中濃度と関連することが報告されており、TDM の有用性が示唆されている。一方、TZD については、実臨床における薬物動態に関する情報が未だ不十分であり、至適血中濃度域も確立されていない。薬物動態の詳細な解析には多数の採血点が必要であり、患者および医療従事者に大きな負担となる。このような負担を軽減しつつ、薬物モニタリングを実現する方法の検討は、LZD および TZD の TDM の発展および治療エビデンスの構築に寄与するものと期待される。

以上をふまえ本研究では、国内の医療ビッグデータおよび病院のカルテデータを用いて、LIT 発現のリスク要因を特定することを目的とした。また、動物実験および臨床研究を通じて、オキサゾリジノン系抗菌薬の唾液中濃度を用いた治療モニタリング法の構築を目指した。

はじめに、既報の限界点であった症例数の制限を克服するため、日本の大規模な診療情報データベースを活用し、LIT の要因分析を実施した。また、特定されたリスク因子を、データマイニング手法により組み合わせ、LIT 発現割合の変化を分析した。LIT は、LZD 開始時の血小板数から 30%以上の減少、あるいは血小板数が 10 万 / μ L 未満に低下した場合と定義した。解析対象は、2006 年 5 月から 2020 年 10 月までに LZD を処方された患者 1,399 例であり、LIT 発現割合は 44.7%であった。併用薬および併存疾患に加え、LIT 発現のリスクが上昇するポイントを明らかにするために、年齢、体重、LZD 投与期間および推算糸球体ろ過量 (eGFR) を層別化し多変量ロジスティック回帰分析に共変量として投入した。その結果、LZD 長期投与、低体重および腎機能低下が LIT 発現のリスク因子として抽出され、併用薬および併存疾患が LIT 発現に与える影響は大きくないことが示された。さらに、多変量ロジスティック回帰分析の結果を利用し、chi-squared automatic interaction detection algorithm に基づく決定木分析を実施したところ、LZD 投与期間が 14 日以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者で LIT 発現割合が最も高くなることが明らかとなった。一方、投与期間が 7 日未満と短期間であっても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の高度腎機能低下患者では、慎重な血小板数のモニタリングが必要であることが示された。

LIT のリスク因子として、LZD 投与前 (以下、ベースライン) の血小板数についても報告されているが、先の研究ではリスク因子として抽出されておらず、報告によって見解が異なっている。そこで、ベースラインの血小板数が LIT 発現に与える影響を明らかにするため、2008 年 9 月から

2023 年 3 月までの間に、北海道大学病院で LZD を投与された入院患者を対象に後ろ向き観察研究を行った。解析対象は 295 例であり、LIT 発現割合は 34.9%であった。LIT 発現群と非発現群の患者背景を比較したところ、ベースラインの血小板数に有意な差は認められなかった。次に、LIT 発現患者に注目し、LZD 開始 5 日以内の早期に LIT を発現した患者群とそれ以降に発現した患者群に分けて患者背景を比較したところ、LIT 早期発現患者ではベースラインの血小板数が有意に低いことが明らかとなった。また、既報をもとに、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者と 15 万 / μ L 以上の患者に分類し、さらにそれぞれを LIT 発現群と非発現群に分けて患者背景を比較した。その結果、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者の LIT 発現割合は 46.9%であったのに対し、15 万 / μ L 以上の患者の LIT 発現割合は 31.6%と低かった。また、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者における LIT 早期発現割合は、15 万 / μ L 以上の患者の約 2 倍に達した (46.7% vs 24.7%)。しかし、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上と基準値内で LZD を開始した患者においても、LIT 発現患者の 4 人に 1 人は早期に LIT を発現していたことから、LZD 開始早期には、ベースラインの血小板数に関わらず、慎重な血小板数のモニタリングが必要であることが示された。

最後に、患者および医療従事者の負担を軽減した薬物モニタリングを実施するため、唾液を用いた薬物モニタリングを検討した。まず、Wistar 系雄性ラットを用いて、唾液中の LZD および TZD 濃度モニタリング系を確立した。さらに、前向き臨床研究により、LZD および TZD の唾液を利用した TDM の臨床応用の可能性を検証した。動物実験では、ラットに LZD または TZD を投与し、頸静脈から血液を、カニューレ処置を施した顎下腺から唾液を、同時に採取した。臨床研究では、2022 年 4 月から 2024 年 10 月の間に、北海道大学病院整形外科および北海道せき損センターにて、LZD が投与された 23 名、TZD が投与された 1 名を対象とし、投与開始後 12 時間点までの最大 6 点の血漿および唾液サンプルを同時に採取した。ラットにおける LZD および TZD の血漿中濃度と唾液中濃度は、おおむね平行に推移した。各サンプル採取点における唾液中濃度と血漿中濃度から、唾液 (S) /血漿 (P) 中濃度比を算出したところ、LZD の S/P 比は約 0.66、TZD の S/P 比は約 0.05 であり、血漿蛋白結合率を反映した結果となった。血漿蛋白結合率が高い薬物では、遊離型薬物濃度の変動が唾液中濃度に大きく影響する。そこで、血漿中のアルブミン (Alb) 量が減少した際の S/P 比の変化を検討するため、Alb 減少モデルラットを作製した。Alb 減少モデルラットでは、S/P 比が上昇し、特に TZD の S/P 比は 2 倍以上の上昇が認められた。一方、患者では、LZD の S/P 比は約 1.03 とラットよりも高かったが、1 日 2 回 LZD を静脈内投与された患者の唾液中濃度は血漿中濃度と平行に推移しており、特に夜のトラフ濃度は、患者間のばらつきが小さかった。また、唾液中と血漿中の LZD 濃度の相関は非常に良好であり ($R=0.85$)、さらに静脈内投与患者と経口投与患者に分けて分析したところ、静脈内投与患者における相関は、経口投与患者よりも強いことが明らかとなった ($R=0.89$ vs $R=0.77$)。このことから、特に LZD を静脈内投与された患者では、唾液によるモニタリングが有用であることが示された。TZD を静脈内投与された患者においても血漿中濃度と唾液中濃度は平行に推移し、S/P 比は約 0.33 であった。ラットとヒトでは S/P 比に差があり、この相違は、ラットとヒトの種差や、現時点では未知の薬物の唾液中への能動輸送メカニズムの存在が影響している可能性があることから、更なる研究が必要である。しかし、LZD・TZD とともに、唾液中濃度と血漿中濃度の相関は強く、唾液が血漿の代替試料として治療モニタリングに利用できる可能性が示された。

本研究の知見は、LZD 治療における LIT 発現リスクの適切な評価に加え、唾液を用いた LZD および TZD の薬物モニタリング方法の構築に貢献し、臨床現場における安全かつ効果的な治療を支えるための重要なエビデンスとなることが期待される。