



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16301
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95243
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Inoue.pdf



博士学位論文

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

井上優希

北海道大学大学院生命科学院

臨床薬学専攻

薬物動態解析学研究室

令和7年3月

目次

略語表

序論.....	1
使用薬物・試薬一覧.....	3
使用機器一覧.....	4
第一章　ビッグデータとデータマイニング手法を用いたリネゾリド誘発性血小板減少症の要因分析	
第一節　緒言.....	5
第二節　方法.....	7
第一項　データベース.....	7
第二項　対象患者.....	7
第三項　調査項目.....	8
第四項　LIT の定義.....	11
第五項　統計解析・DT 分析によるモデルの構築.....	11
第六項　倫理的配慮.....	12
第三節　結果.....	13
第一項　患者背景.....	13
第二項　ロジスティック回帰分析結果.....	17
第三項　決定木分析結果.....	20
第四節　考察.....	22
第五節　小括.....	25
第二章　リネゾリド投与開始前の血小板数がリネゾリド誘発性血小板減少症発現に与える影響の評価	
第一節　緒言.....	26
第二節　方法.....	28
第一項　研究対象.....	28
第二項　調査項目.....	28
第三項　LIT の定義.....	28
第四項　統計解析.....	29

第五項	倫理的配慮.....	29
第三節	結果.....	30
第一項	患者背景.....	30
第二項	LZD 投与開始 5 日目以内に LIT を発現した患者とそれ以降に LIT を発現した患者の 背景比較.....	32
第三項	ベースライン血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者を対象とした LIT 発現有無による患 者背景の比較と、ベースライン血小板数 15 万 / μ L 以上の患者を対象とした LIT 発 現有無による患者背景の比較.....	33
第四節	考察.....	36
第五節	小括.....	39
第三章	オキサゾリジノン系抗 MRSA 薬の唾液中濃度モニタリング	
第一節	緒言.....	40
第二節	方法.....	43
第一項	動物実験.....	43
1)	使用動物.....	43
2)	Alb 減少モデルラットの作製方法.....	43
3)	ラットへの LZD、TZD 投与方法.....	43
4)	ラット顎下腺カニューレション処置.....	44
5)	ラット血液および唾液サンプル採取方法.....	44
6)	ラット血漿および唾液中 LZD 濃度の測定方法.....	45
7)	ラット血漿および唾液中 TZD 濃度の測定方法.....	46
8)	統計解析.....	47
第二項	前向き臨床研究.....	48
1)	対象患者.....	48
2)	患者唾液および血液採取方法.....	48
3)	患者血漿および唾液中 LZD 濃度の測定方法.....	49
4)	患者血漿および唾液中 TZD 濃度の測定方法.....	50
5)	統計解析.....	51
第三節	結果.....	52

第一項	ラットにおける LZD および TZD の血漿中・唾液中濃度.....	52
1)	ラットにおける LZD の血漿・唾液中濃度推移および S/P 比.....	52
2)	ラットにおける TZD の血漿・唾液中濃度推移および S/P 比.....	53
3)	ラットにおける血漿中濃度と唾液中濃度の相関評価.....	54
4)	DOX 投与前後の各種生化学検査値および Alb 減少モデルラットにおける LZD・TZD の S/P 比	55
第二項	患者における LZD および TZD の唾液中濃度モニタリング法の検討.....	57
1)	患者背景.....	57
2)	患者における LZD の S/P 比および LZD 静脈内投与患者の血漿・唾液中濃度推移	59
3)	患者における LZD の血漿中濃度と唾液中濃度相関評価	61
4)	LZD 投与患者における血漿中および唾液中 LZD 濃度の Bland-Altman プロット.....	62
5)	患者における TZD の S/P 比および血漿・唾液中濃度推移.....	63
第四節	考察.....	64
第五節	小括.....	69
総括.....		70
参考文献.....		72
論文目録.....		81
謝辞.....		82

略語表

本論文では下記の略語を使用した。

Alb	albumin
ALT	alanine aminotransferase
ANOVA	analysis of variance
ARBs	angiotensin II receptor blockers
AST	aspartate aminotransferase
ATC	anatomical therapeutic chemical
AUC	area under the blood concentration-time curve
BUN	blood urea nitrogen
Ccr	creatinine clearance
CHAID	chi-squared automatic interaction detector
CI	confidence interval
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	c-reactive protein
DBS	dried blood spot
DM	diabetes mellitus
DOX	doxorubicin
DT	decision tree
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FDA	Food and Drug Administration
HCEI	Health, Clinic, and Education Information Evaluation Institute
HIV	human immunodeficiency virus
HPLC	high performance liquid chromatography
IAA	intra-abdominal abscess
ICD-10	the International Classification of Diseases 10th Revision
IE	infectious endocarditis
LDH	lactate dehydrogenase
LIT	linezolid induced thrombocytopenia
LZD	linezolid
MPN	myeloproliferative neoplasms
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs

OR	odds ratio
PJI	prosthetic joint infection
Q1	first quartile
Q3	third quartile
RBC	red blood cell
Scr	serum creatinine
S.D.	standard deviation
SLE	systemic lupus erythematosus
S/P	saliva/plasma
SSTI	skin and soft tissue infection
T-bil	total bilirubin
TDM	therapeutic drug monitoring
TZD	tedizolid
UTI	urinary tract infection
UV	ultraviolet
VCM	vancomycin
VRE	vancomycin resistant <i>enterococci</i>
WBC	white blood cell

序論

オキサゾリジノン系抗菌薬には、先行して発売されたリネゾリド (LZD) および 2018 年に発売されたテジゾリド (TZD) があり、いずれも主にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の治療に用いられている^{1,2)}。LZD は優れた組織移行性を有し、骨のような他の薬物では移行性が劣る部位においても高濃度に達することから、整形外科領域においても広く使用されている³⁾。また、点滴静注用剤と経口剤の 2 剤形を有し、経口剤の生体内利用率がほぼ 100%であることから、用量を変更せずに注射薬から経口薬へと切り替えることが可能であり、退院後の在宅治療にも適するという優れた特徴を持つ⁴⁾。一方、LZD の副作用として血小板減少症があり、これが LZD による治療を行う上で大きな問題となる。LZD と同様にオキサゾリジノン系抗 MRSA 薬に属する TZD も優れた組織移行性を有し、半減期が長いことから、1 日 1 回の投与が可能である。また、血小板減少症の発現頻度が LZD よりも低いとされていることから、LZD 誘発性血小板減少症 (LIT) を発現した患者に対しての代替薬として使用されることがある⁵⁾。

前述の血小板減少症は LZD の代表的な副作用として広く知られている。特に骨感染症の治療は長期化する傾向にあることから、LIT が頻発し、これが治療を難航させる要因の一つとなっている^{3,6)}。LZD は、添付文書上、腎機能が低下した患者においても薬物動態に大きな変化は認められず、腎機能を考慮した投与量の調節は不要とされている⁷⁾。一方、腎機能低下と LIT 発現の間に相関を示す報告や、腎機能低下時には減量が必要であるとする報告も多数存在する⁸⁻¹⁰⁾。LIT 発現には、腎機能低下以外の要因も関与することが報告されているが、これらの要因の多くは単施設での研究に基づいており、症例数が限られているため、十分に検討されていない因子も依然として多く存在する¹¹⁻¹⁶⁾。LIT 発現を避けながら LZD による治療を継続するためには、LIT のリスク因子に関する詳細な検討が不可欠である。

LZD および TZD は、いずれも特定薬剤治療管理料の対象薬に含まれておらず、一般的に、これらに対して治療薬物モニタリング (TDM) が実施される症例は多くない。LZD に関しては、LIT の発現がトラフ濃度および血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 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¹⁷⁻¹⁹⁾。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十分に蓄積されておらず、至適血中濃度域についても確立されていない。しかし、薬物動態の詳細な解析や AUC などのパラメーターの算出には、多数の採血ポイントが必要となり、これが患者および医療従事者双方にとって大きな負担になる。このような負担を軽減しながら、薬物モニタリングを実現する代替手法の検討は、LZD および TZD を含む薬物モニタリング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。

第一章では、既報の限界点であった症例数の制限を克服するため、日本の大規模な医療データベースを活用し、LIT 発現に影響を与えるリスク因子の特定を試みた。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。第二章では、第一章の結果をふまえ、LZD 投与開始前の血小板数が LIT 発現に及ぼす影響を明確化することを目的として調査した。第三章では、特定された因子を有する LIT 発現リスクの高い患者に対する適切な投与量の調整および TZD 治療に関するエビデンスの構築を目指し、血液に代わる低侵襲かつ簡便に採取可能な唾液を用いた治療モニタリング方法を検討した。

使用薬物・試薬一覧

3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt	FUJIFILM Wako Pure Chemical
Acetonitrile	FUJIFILM Wako Pure Chemical
Acetylcholine	FUJIFILM Wako Pure Chemical
Doxorubicin	Nippon Kayaku
Heparin sodium	Mochida pharmaceutical
Linezolid	Tokyo Chemical Industry
Methanol	FUJIFILM Wako Pure Chemical
Potassium phosphate dibasic	FUJIFILM Wako Pure Chemical
Potassium dihydrogen phosphate	FUJIFILM Wako Pure Chemical
Quinoxaline	Sigma-Aldrich
Sodium chloride	Kanto Chemical
Tedizolid	MedChem Express
Tedizolid phosphate	MSD
Urethane	Tokyo Chemical Industry

使用機器一覽

HPLC system

Pump

L-2130	Hitachi
LC-30AD	SHIMADZU

Column Oven

L-2300	Hitachi
CTO-20AC	SHIMADZU

Autosampler

L-2200	Hitachi
SIL-30AC	SHIMADZU

UV detector

L-2400	Hitachi
SPD-20A	SHIMADZU

Fluorescence spectrometer

L-2485	Hitachi
RF-20A xs	SHIMADZU

Centrifuge

himac CT 15RE	Hitachi
himac CF 15RX	Hitachi
Model 3520	Kubota
Model 5922	Kubota

Stereomicroscope

LW-820	WRAYMER
--------	---------

Ph meter

Docu-pH	Sartorius
---------	-----------

Programmable single syringe pump

TE-351	TERUMO
--------	--------

第一章 ビッグデータとデータマイニング手法を用いたリネゾリド誘発性血小板減少症の要因分析

第一節 緒言

MRSA およびバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) を含むグラム陽性菌に対して感受性を示す LZD の代表的な副作用として、血小板減少症が挙げられる。LIT の発現割合は、13.9–60.5%と報告により様々であるものの、その多くが 30–50%程度であり、LZD の副作用の中でも特に高頻度で認められる⁸⁻¹⁶⁾。LIT 発現のメカニズムに関し、Tajima らは、LZD によりミオシン軽鎖 II のリン酸化が促進し、それによって成熟した巨核球からの血小板排出が抑制され、血小板減少症が誘導されると報告しているが、その詳細なメカニズムは依然として解明されていない²⁰⁾。LIT の発現は LZD による治療の中断を招く可能性があり、既報では、LZD 投与患者の 20%以上が LIT 発現を理由に LZD 投与を中断している²¹⁾。このことから、LIT 発現に関するリスク因子を特定し、適切な対策を講じることは、LZD による治療における重要な課題である。

先行研究において、LIT の発現は LZD の長期投与、腎機能低下、低体重、肝硬変などに関連すると報告されている⁸⁻¹⁶⁾。しかし、これらのリスク因子や LIT の発現頻度は、報告によって異なっており、統一的な見解には至っていないのが現状である。また、LZD の長期投与や腎機能低下が LIT のリスク因子として数多く報告されている一方、腎機能の重症度別リスクや LIT のリスクが上昇する境界線に関しては、症例数が限られた報告が多く、十分な検討が行われているとは言い難い。さらに、併用薬が LIT 発現に与える影響に関する報告は少なく、未解明な点が多い。血小板減少症を引き起こし得る薬物は多数存在し、これらを LZD と併用することで、LZD 単独投与時よりも LIT の発現割合が上昇する可能性がある。リファンピシンは、LZD と薬物相互作用を起こす薬物の一つであり、リファンピシン併用により LZD の血中濃度が低下することが報告されている^{22,23)}。しかしながら、リファンピシンの併用が LIT 発現に及ぼす影響については、十分に検討されていない。

近年、リアルワールドの大規模な診療情報データベースを活用した疫学研究が盛んに行われている²⁴⁻²⁸⁾。大規模な診療情報データベースを活用することで、多様な患者層から得られる電子カルテ情報の解析が可能となり、症例数の限られた疾患やその治療に使用される薬物の有害事象に関する研究に大きく貢献することが期待される。Miyai らは、国内の医療ビッグデータを活用し、バンコマイシン (VCM) が投与された 0-1 歳の小児患者における VCM 誘発性腎機能障害のリスク要因を調査し報告している²⁹⁾。これにより、多施設研究でもサンプルサイズの確保が困難であった特定の年齢層においても、ビッグデータを活用することで検討が可能になることが示された。

実臨床においては、複数の疾患を抱え、複数の薬剤を服用している患者が少なくないことから、副作用の発現リスク因子を複数有する症例も多いと考えられる。こうした状況に対応するためには、リスク因子の組み合わせに基づく副作用発現割合の変化を解析することが求められる。この点で、データマイニング手法の一つであり、予測モデルの構築に利用される機械学習アルゴリズムである決定木 (DT) 分析は、フローチャート形式の構造を持つため、リスク因子の組み合わせごとの副作用発現割合を視覚的に示すことができる有用な手法である^{30,31)}。

以上をふまえ、本章では、国内の医療ビッグデータを活用し、前述の未解決の要因を含む LIT 発現に影響を与えるリスク因子の特定を行った。さらに、データマイニング手法の一つである DT 分析を用いて、特定されたリスク因子の組み合わせが LIT 発現割合に及ぼす影響を解析した。

第二節 方法

第一項 データベース

リアルワールドデータ株式会社 (Kyoto, Japan) と提携を結んでいる一般社団法人 健康・医療・教育情報評価推進機構 (HCEI, Kyoto, Japan) が保有する電子カルテ由来診療情報の匿名加工情報データベースである RWD データベースを利用した。RWD データベースには 160 の医療機関、約 2,000 万人の診療情報データが蓄積されている^{30, 32)}(データ入手時の 2021 年時点)。

第二項 対象患者

2006 年 5 月から 2020 年 10 月までに LZD が 1,200 mg/日で投与されたと推測される患者で、除外基準に該当しない患者を解析対象とした。LZD が投与された患者の抽出には解剖治療化学分類法 (ATC) コードの J01XX08 を利用した。除外基準は、(1) 18 歳未満、(2) 投与期間が 3 日未満、(3) 投与開始時の血小板数が 10 万 / μ L 以下、(4) LZD 投与開始時あるいは投与期間中の血小板数が未測定、(5) LZD 投与期間中に手術歴あり、(6) 検査値等のデータの欠損あり、と定義した。

第三項 調査項目

RWD データベースに含まれる情報のうち、患者基本情報 (性別、生年、体重、感染症の種類)、併存疾患、血小板数に影響し得る併用薬、検査項目、処置項目をそれぞれ抽出した。検査項目として血小板数、血清クレアチニン値 (Scr)、尿素窒素 (BUN)、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、C 反応性タンパク質 (CRP)、総ビリルビン (T-bil)、アルブミン値 (Alb)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH) を抽出した。検査値データは LZD 投与開始日から 14 日前までの値のうち、LZD 投与開始日に直近のデータをベースラインとした。病名は国際疾病分類 (ICD-10) code、併用薬は ATC code を利用して抽出した (Table 1-1)。LZD に関する患者情報として、投与経路、初回投与量、投与開始日ならびに投与終了日を処方内容から判断した。併用薬は、抽出した薬剤が、LZD 投与期間中に 1 度でも投与された場合に併用ありとした。さらに、年齢、体重、LZD 投与期間および推算糸球体濾過量 (eGFR) については、それぞれを層別化し連続変数から名義変数に変換した。LIT を発現した患者については、LIT 発現日までの LZD の投与日数を求めた。また、クレアチンクリアランス (Ccr) は、以下に示す Cockcroft -Gault 式³³⁾により算出し、eGFR は以下の日本人を対象とする推算式³⁴⁾を用いて算出した。

$$Ccr (mL/min) = \frac{(140 - age) \times body\ weight\ (kg) (\times 0.85: If\ female)}{72 \times Scr\ (mg/dL)}$$

$$eGFR (mL/min / 1.73m^2) = 194 \times Scr\ (mg/dL)^{-1.094} \times age^{-0.287} (\times 0.739: If\ female)$$

Table 1-1. 抽出した併存疾患、感染症および併用薬の ICD-10, ATC code

Comorbidities	ICD-10 codes
Chronic kidney disease	N181-189
Chronic heart failure	I500, I501, I509
Cirrhosis	K743, K744, K745, K746
COPD	J440, J441, J448, J449
Type 1 DM	E100-E109
Type 2 DM	E110-E119
HIV infection	B20-B24
Cancer	D00-D09, C00-C97, D37-D48
Bone marrow transplant	Z948 plus text code
Thyroid disease	E00-E07
Alcohol dependence	F102
Dyslipidemia	E785
SLE	M329
Essential thrombocythemia	D473
MPN	D471
Myelofibrosis	D474
Types of infection	ICD-10 codes
Bloodstream infection	A499
Sepsis	A410-A419, A400-A403, A408, A409, R572, J170
Pneumonia	J150, J151, J152, U821, J153, J154, J55, J156, J157, J158, B968, J159
Osteomyelitis	M860-M869
SSTI	L00-L08
Infectious endocarditis	I330
UTI or pyelonephritis	N390, N12
PJI	T845
IAA or peritonitis	K650, K658, K659
Spinal cord abscess	G061
Surgical site infection	T814 plus text code
Concomitant medications	ATC codes
Rifampicin	J04AB02
Sulfamethoxazole and trimethoprim	J01EE01
Clarithromycin	J01FA09
Penicillins	J01CA01, J01CA04, J01CA12, J01CA51, J01CE01 J01CR01, J01CR02, J01CR02, J01CR04, J01CR05

Cephalosporins	J01DB01, J01DB04, J01DC04, J01DC07, J01DC09 J01DC14, J01DD01, J01DD02, J01DD04, J01DD15- J01DD017, J01DD62, J01DE01- J01DE03 J01DI03, J01DI54
Carbapenems	J01DH02, J01DH04, J01DH05, J01DH51, J01DH55
Fluoroquinolones	J01MA, J01MA02, J01MA12, J01MA14, J01MA18, J01MA19, J01MA21
Heparin group	B01AB01, B01AB04, B01AB05, B01AB09, B01AX05
Carbamazepine	N03AF01
Phenytoin and fosphenytoin	N03AB02, N03AB05, N03AB52
Valproic acid	N03AG01
H ₂ -receptor antagonists	A02BA
Acetaminophen	N02BE01
NSAIDs	M01A
Hydrochlorothiazide	C03AA03, C09DA01 [*] , C09DA03 [*] , C09DA06 [*] , C09DA07 [*]
Antineoplastic agents	L01
Ticlopidine	B01AC05
Clopidogrel	B01AC04, B01AC30 ^{**}
Ganciclovir	J05AB06
Terbinafine	D01BA02
Quinine	P01BC01
Quinidine	C01BA01
Gold preparations	M01CB
Valganciclovir	J05AB14
Thrombopoietin receptor agonists	B02BX04, B02BX05, B02BX07
Platelet transfusion	B05AX02

ICD-10; International Classification of Diseases 10th Revision, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, DM; diabetes mellitus, HIV; human immunodeficiency virus, SLE; systemic lupus erythematosus, MPN; myeloproliferative neoplasms, SSTI; skin and soft tissue infection, UTI; urinary tract infection, PJI; prosthetic joint infection, IAA; intra-abdominal abscess, ATC; Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs. ^{*}Among angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretic combinations, only ARBs with hydrochlorothiazide were extracted. ^{**}Among platelet aggregation inhibitors and other drugs combinations, combinations including clopidogrel were extracted.

第四項 LIT の定義

既報に基づき、LZD 投与開始前の血小板数から 30%以上減少している場合、あるいは血小板数が 10 万 / μ L 未満に低下した場合を、LIT と定義した^{9,14)}。

第五項 統計解析・DT 分析によるモデルの構築

LIT の発現有無による 2 群間の患者背景を比較するため、連続変数の比較には Mann-Whitney *U* test を実施した。名義変数の比較には Pearson's chi-squared test、または Fisher's exact test を実施した。Fisher's exact test は LIT 発現の有無と抽出項目ごとにクロス集計表を作成し、期待値が 5 未満のセルが 1 つ以上含まれた場合に実施した。

単変量および多変量ロジスティック回帰分析は、従属変数に LIT 発現の有無を、独立変数に患者背景の名義変数の他、層別化した年齢、体重、LZD 投与期間および eGFR を投入し実施した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、 $p < 0.05$ であったリスク因子を DT 分析の独立変数として利用した。

DT 分析では、従属変数に LIT の発現有無を、独立変数にリスク因子を投入し、Chi-squared automatic interaction detection (CHAID) 法を利用した。CHAID 法は各独立変数と従属変数の 2×2 テーブルに対して Pearson's chi-squared test を実施し、最も関連の強い独立変数から順に分岐点として抽出することでモデルを構築するアルゴリズムである³⁵⁾。モデル中の分岐は最大 3 段階までとし、分岐後のサブグループに含まれる症例数が 20 例未満、あるいはサブグループ内の LIT 発現症例数が 10 例未満となった時点で分岐を停止させた。モデルに含まれるサブグループは、LIT の発現割合に基づき、(1) Low-risk 群 [$<30\%$]、(2) Intermediate-risk 群 [$30-50\%$]、(3) High-risk 群 [$>50\%$]の 3 段階に分類した。

上記の統計解析には、JMP ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) および SPSS ver.25 for Windows (IBM, Tokyo, Japan) を使用した。

第六項 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。北海道大学大学院薬学研究院の自主臨床研究審査委員会で承認された（研究承認番号: 2020-006）。

第三節 結果

第一項 患者背景

2006年から2020年までにLZDが投与された患者のうち、除外基準に該当しない1,399人を解析対象とした (Figure 1-1)。解析対象のうちLITと判定された患者は626人 (44.7%)であった (Table 1-2)。また、LIT発現日の中央値は、LZD投与開始から7日目だった。

なお、次の変数は、該当する患者がいなかったため Table 1-2 および 1-3 から除外した。

(1) 併存疾患: HIV infection, bone marrow transplantation, MPN, myelofibrosis; (2) 感染症: spinal cord abscess intraspinal; (3) 併用薬: quinine, quinidine, gold preparations, valganciclovir, thrombopoietin receptor agonists, platelet transfusion.

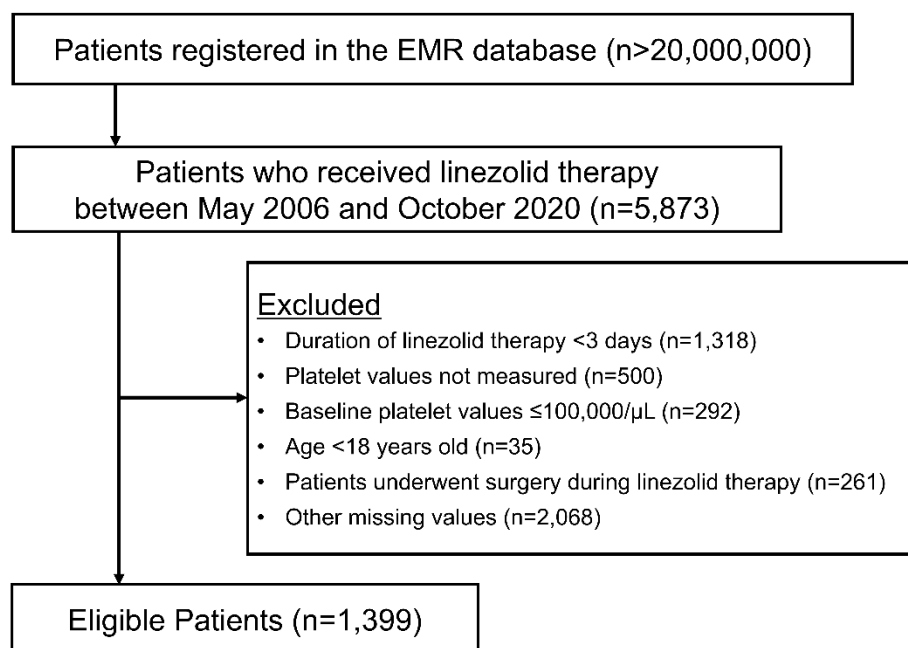


Figure 1-1. 解析対象の選択フローチャート
EMR; electronic medical record

Table 1-2. LIT 発現群および非発現群の患者背景比較

Patient characteristics	With LIT (n = 626)	Without LIT (n = 773)	p-value
Male/Female, n/n (%/%)	404/222 (64.5/35.5)	511/262 (66.1/33.9)	0.54 ^a
Age (years), median (Q1–Q3)	74 (65–82)	73 (63–82)	0.42 ^c
≥18 and <40, n (%)	21 (3.35)	32 (4.14)	0.44 ^a
≥40 and <60, n (%)	82 (13.1)	120 (15.5)	0.20 ^a
≥60 and <80, n (%)	318 (50.8)	367 (47.5)	0.22 ^a
≥80, n (%)	205 (32.7)	254 (32.9)	0.96 ^a
Body weight (kg), median (Q1–Q3)	55.0 (46.6–63.9)	56.5 (48.5–66.5)	0.02 ^{c*}
<45, n (%)	128 (20.4)	117 (15.1)	<0.01 ^{a*}
≥45 and <55, n (%)	182 (29.1)	238 (30.8)	0.48 ^a
≥55 and <65, n (%)	172 (27.5)	197 (25.5)	0.40 ^a
≥65 and <75, n (%)	81 (12.9)	125 (16.2)	0.09 ^a
≥75, n (%)	63 (10.1)	96 (12.4)	0.17 ^a
Duration of therapy (days), median (Q1–Q3)	14 (9–18)	7 (5–10)	<0.01 ^{c*}
<7, n (%)	73 (11.7)	312 (40.4)	<0.01 ^{a*}
≥7 and <14, n (%)	206 (32.9)	336 (43.5)	<0.01 ^{a*}
≥14 and <21, n (%)	232 (37.1)	98 (12.7)	<0.01 ^{a*}
≥21 and <28, n (%)	60 (9.58)	15 (1.94)	<0.01 ^{a*}
≥28, n (%)	55 (8.79)	12 (1.55)	<0.01 ^{a*}
Laboratory data			
Base platelet ($\times 10^4$ / μ L), median (Q1–Q3)	25.3 (17.9–36.9)	24.6 (17.9–34.1)	0.38 ^c
Scr (mg/dL), median (Q1–Q3)	1.04 (0.67–2.30)	0.90 (0.63–1.48)	<0.01 ^{c*}
Ccr (mL/min), median (Q1–Q3)	42.2 (20.9–42.2)	53.3 (29.2–86.8)	<0.01 ^{c*}
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (Q1–Q3)	49.9 (20.5–78.8)	58.6 (34.3–87.2)	<0.01 ^{c*}
≥90, n (%)	118 (18.9)	180 (23.3)	0.04 ^{a*}
≥60 and <90, n (%)	137 (21.9)	194 (25.1)	0.16 ^a
≥45 and <60, n (%)	82 (13.1)	124 (16.0)	0.12 ^a
≥30 and <45, n (%)	82 (13.1)	108 (14.0)	0.64 ^a
≥15 and <30, n (%)	78 (12.5)	87 (11.3)	0.49 ^a

<15, n (%)	75 (12.0)	51 (6.60)	<0.01 ^{a*}
Dialysis, n (%)	54 (8.63)	29 (3.75)	<0.01 ^{a*}
BUN (mg/dL), median (Q1–Q3)	22.0 (13.4–44.1)	19.0 (12.1–31.8)	<0.01 ^{c*}
WBC (/μL), median (Q1–Q3)	8,600 (5,900–12,400)	8,600 (6,025–12,200)	0.77 ^c
RBC (×10 ⁴ /μL), median (Q1–Q3)	326 (276–373)	327 (286–376)	0.51 ^c
CRP (mg/dL), median (Q1–Q3)	7.06 (2.61–14.2)	7.76 (3.07–13.8)	0.22 ^c
T-bil (mg/dL), median (Q1–Q3)	0.50 (0.30–0.70)	0.53 (0.38–0.80)	<0.01 ^{c*}
Alb (g/dL), median (Q1–Q3)	2.40 (2.07–3.00)	2.50 (2.10–3.00)	0.62 ^c
AST (u/L), median (Q1–Q3)	25.0 (18.0–40.3)	26.0 (18.0–43.0)	0.50 ^c
ALT (u/L), median (Q1–Q3)	20.0 (11.0–38.0)	22.0 (13.0–42.0)	0.02 ^{c*}
LDH (u/L), median (Q1–Q3)	221 (175–290)	219 (174–295)	0.91 ^c
Concomitant medications, n (%)			
Rifampicin	66 (10.5)	50 (6.47)	<0.01 ^{a*}
Sulfamethoxazole and trimethoprim	67 (10.7)	49 (6.34)	<0.01 ^{a*}
Clarithromycin	25 (3.99)	20 (2.59)	0.14 ^a
Penicillins	149 (23.8)	177 (22.9)	0.69 ^a
Cephalosporins	136 (21.7)	178 (23.0)	0.56 ^a
Carbapenems	173 (27.6)	229 (29.6)	0.41 ^a
Fluoroquinolones	91 (14.5)	102 (13.2)	0.47 ^a
Heparin group	76 (12.1)	88 (11.4)	0.66 ^a
Carbamazepine	4 (0.64)	5 (0.65)	0.99 ^b
Phenytoin	6 (0.96)	7 (0.91)	0.92 ^a
Valproic acid	12 (1.92)	16 (2.07)	0.84 ^a
H ₂ -receptor antagonists	79 (12.6)	96 (12.4)	0.91 ^a
Acetaminophen	228 (36.4)	214 (27.7)	<0.01 ^{a*}
NSAIDs	162 (25.9)	222 (28.7)	0.24 ^a
Hydrochlorothiazide	5 (0.80)	8 (1.03)	0.65 ^a
Antineoplastic agents	10 (1.60)	9 (1.16)	0.49 ^a
Ticlopidine	6 (0.96)	11 (1.42)	0.43 ^a
Clopidogrel	41 (6.55)	28 (3.62)	0.01 ^{a*}
Ganciclovir	1 (0.16)	1 (0.13)	0.88 ^b
Terbinafine	1 (0.16)	1 (0.13)	0.88 ^b
Comorbidities, n (%)			
Chronic kidney disease	119 (19.0)	95 (12.3)	<0.01 ^{a*}
Chronic heart failure	244 (39.0)	250 (32.3)	<0.01 ^{a*}
Cirrhosis	13 (2.08)	14 (1.81)	0.72 ^a
COPD	29 (4.63)	31 (4.01)	0.57 ^a

Type 1 DM	3 (0.48)	8 (1.03)	0.24 ^b
Type 2 DM	129 (20.6)	127 (16.4)	0.05 ^a
Cancer	196 (31.3)	233 (30.1)	0.64 ^a
Thyroid disease	60 (9.58)	54 (6.99)	0.77 ^a
Alcohol dependence	1 (0.16)	4 (0.52)	0.27 ^b
Dyslipidemia	39 (6.23)	40 (5.17)	0.40 ^a
SLE	6 (0.96)	7 (0.91)	0.92 ^a
Infection type, n (%)			
Bloodstream infection	61 (9.74)	56 (7.24)	0.09 ^a
Sepsis	208 (33.2)	221 (28.6)	0.06 ^a
Pneumonia	102 (16.3)	104 (13.5)	0.14 ^a
Osteomyelitis	29 (4.63)	26 (3.36)	0.22 ^a
SSTI	102 (16.3)	104 (13.5)	0.14 ^a
IE	17 (2.72)	11 (1.42)	0.09 ^a
UTI or pyelonephritis	79 (12.6)	126 (16.3)	0.53 ^a
PJI	2 (0.32)	4 (0.52)	0.57 ^b
IAA or peritonitis	45 (7.19)	65 (8.41)	0.40 ^a
Surgical site infection	74 (11.8)	105 (13.6)	0.33 ^a

LIT; linezolid-induced thrombocytopenia, Scr; serum creatinine, Ccr; calculated creatinine clearance, eGFR; estimated glomerular filtration rate, BUN; blood urea nitrogen, WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, CRP; C-reactive protein, T-bil; total bilirubin, Alb; albumin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactate dehydrogenase, NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, DM; diabetes mellitus, SLE; systemic lupus erythematosus, SSTI; skin and soft tissue infection, IE; infectious endocarditis, UTI; urinary tract infection, PJI; prosthetic joint infection, IAA; intra-abdominal abscess, Q1; first quartile, Q3; third quartile.

a) Pearson's chi-squared test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney *U* test.

*Significantly different ($p < 0.05$).

第二項 ロジスティック回帰分析結果

多変量ロジスティック回帰分析を実施した結果、LZD 投与期間が 7 日以上 14 日未満と比較して層別化した全ての LZD 投与期間、体重が 45 以上 55 kg 未満と比較して 45 kg 未満、eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満と比較して、eGFR 15 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満および人工透析患者、併用薬としてアセトアミノフェンが、LIT 発現に影響する独立因子として抽出された (Table 1-3)。

Table 1-3. 多変量ロジスティック回帰分析 [従属変数: LIT 発現有無]

Independent variable	adjusted OR	OR (95%CI)	p-value
Duration of therapy (days)			
<7	0.33 [‡]	0.24–0.46	<0.01 [*]
≥7 and <14 (reference)	1.00		
≥14 and <21	4.40 [‡]	3.20–6.06	<0.01 [*]
≥21 and <28	9.41 [‡]	4.98–17.8	<0.01 [*]
≥28	9.66 [‡]	4.80–19.4	<0.01 [*]
Age (years)			
≥18 and <40	0.99 [‡]	0.47–2.06	0.97
≥40 and <60 (reference)	1.00		
≥60 and <80	1.18 [‡]	0.79–1.76	0.43
≥80	1.05 [‡]	0.67–1.64	0.83
Body weight (kg)			
<45	1.67 [‡]	1.14–2.43	<0.01 [*]
≥45 and <55 (reference)	1.00		
≥55 and <65	1.03 [‡]	0.74–1.45	0.85
≥65 and <75	0.85 [‡]	0.56–1.28	0.43
≥75	0.83 [‡]	0.52–1.33	0.43
eGFR (mL/min/1.73 m ²)			
≥90	0.74 [‡]	0.50–1.09	0.13
≥60 and <90 (reference)	1.00		
≥45 and <60	1.11 [‡]	0.73–1.68	0.64
≥30 and <45	1.34 [‡]	0.86–2.07	0.20
≥15 and <30	2.01 [‡]	1.27–3.18	<0.01 [*]
<15	2.85 [‡]	1.72–4.73	<0.01 [*]

Dialysis	3.40 [‡]	1.86–6.22	<0.01 [*]
Concomitant medications			
Rifampicin	1.11	0.67–1.82	0.67
Sulfamethoxazole and trimethoprim	1.50	0.93–2.41	0.10
Clarithromycin	1.52	0.74–3.14	0.26
Penicillins	1.12	0.82–1.51	0.48
Cephalosporins	0.80	0.59–1.09	0.16
Carbapenems	1.11	0.83–1.48	0.49
Fluoroquinolones	1.18	0.82–1.69	0.38
Heparin group	1.48	0.70–1.58	0.82
Carbamazepine	1.00	0.18–4.93	0.97
Phenytoin	1.25	0.35–4.49	0.74
Valproic acid	1.14	0.47–2.77	0.77
H ₂ -receptor antagonists	0.91	0.62–1.34	0.64
Hydrochlorothiazide	1.17	0.34–4.04	0.81
Antineoplastic agents	0.83	0.27–2.59	0.75
Acetaminophen	1.32	1.00–1.74	0.04 [*]
NSAIDs	0.86	0.58–1.00	0.30
Ticlopidine	0.30	0.09–1.02	0.06
Clopidogrel	1.43	0.80–2.60	0.23
Ganciclovir	0.36	0.01–9.03	0.53
Terbinafine	0.82	0.01–51.0	0.92
Comorbidities			
Chronic heart failure	1.07	0.81–1.43	0.63
Cirrhosis	0.94	0.39–2.27	0.90
COPD	1.21	0.65–2.25	0.55
Type 1 DM	0.34	0.07–1.72	0.19
Type 2 DM	1.05	0.75–1.47	0.76
Cancer	1.12	0.84–1.48	0.44
Thyroid disease	1.01	0.63–1.61	0.98
Alcohol dependence	0.53	0.05–5.20	0.59
Dyslipidemia	0.96	0.55–1.70	0.89
SLE	1.26	0.35–4.48	0.73
Infection type			
Bloodstream infection	1.13	0.71–1.82	0.60
Sepsis	1.15	0.86–1.53	0.34
Pneumonia	1.01	0.70–1.45	0.97
Osteomyelitis	1.04	0.54–2.01	0.90

SSTI	1.18	0.81–1.70	0.39
IE	1.02	0.41–2.52	0.96
UTI or pyelonephritis	0.70	0.48–1.00	0.05
PJI	0.25	0.03–2.19	0.21
IAA or peritonitis	0.71	0.44–1.15	0.16
Surgical site infection	0.73	0.50–1.09	0.12

OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval, eGFR; estimated glomerular filtration rate, NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, DM; diabetes mellitus, SLE; systemic lupus erythematosus, SSTI; skin and soft tissue infection, IE; infectious endocarditis, UTI; urinary tract infection, PJI; prosthetic joint infection, IAA; intra-abdominal abscess.

*Significantly different ($p < 0.05$).

‡Odds ratio is used for comparison with the reference value.

第三項 決定木分析結果

CHAID 法のアプローチに基づいた DT 分析を実施し、LIT 発現リスクを予測するモデルを構築した結果、LIT 発現に強く関連する分岐条件として、投与期間、eGFR が抽出され、6 つのサブグループがモデルに含まれた (Figure 1-2)。投与期間 7 日未満が LIT 発現と最も関連が強い因子として抽出された。投与期間が 7 日未満の場合、LIT 発現割合は 19.0% (385 例中 73 例) であった。一方で、投与期間が 7 日以上の場合、LIT 発現割合は 54.5% (1,014 例中 553 例) と高くなり、2 つ目の分岐条件として、投与期間 14 日未満が抽出された。この場合の LIT 発現割合は 38.0% (542 例中 206 例) であり、次に eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上が 3 つ目の分岐条件として抽出された。eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満のサブグループでは、LIT 発現割合は 52.2% (136 例中 71 例) に達し、High risk 群に分類された。投与期間 14 日以上の場合、LIT 発現割合が 73.5% (472 例中 347 例) とさらに高くなり、次に eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上が再度分岐条件として抽出された。最もリスクが高かったのは、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満のサブグループであり、このグループの LIT 発現割合は 87.2% (109 例中 95 例) だった。

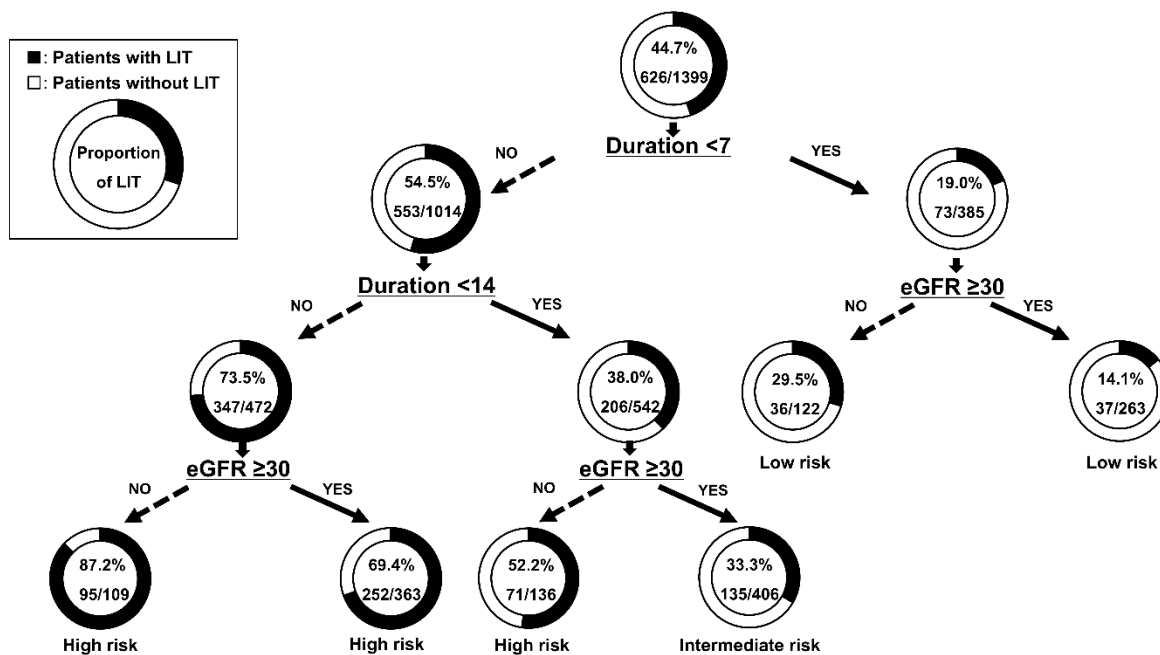


Figure 1-2. LIT 発現の予測モデル

Units: eGFR (mL/min/1.73 m²), duration (days)

LZD; linezolid, LIT; linezolid-induced thrombocytopenia, eGFR; estimated glomerular filtration rate.

The eGFR bracket (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) includes patients with eGFR <15, 15 ≤ eGFR <30 mL/min/1.73 m², and dialysis. Subgroups of the flowchart were categorized by the proportion of LIT as follows: Low-risk group (<30%), Intermediate-risk group (30–50%), High-risk group (>50%).

第四節 考察

本章では、電子カルテ由来の大規模な診療情報データベースの一つである RWD データベースを活用し、LIT 発現に関するリスク要因を探索した。さらに、データマイニング手法を用いて、特定したリスク因子の組み合わせによる LIT 発現割合の変化を解析した。

解析対象となった 1,399 例のうち 626 例 (44.7%) が LIT に該当した。既報の LIT 発現割合は 30–50%程度であることから^{12,13,14)}、本検討における LIT 発現割合は概ね過去の報告と同程度であった。

多変量ロジスティック回帰分析においては、解析に組み入れる因子数の 10 倍の症例数がイベント発現群に必要とされている³⁶⁾。本検討では、LIT 発現患者が 626 例であったことから、多変量解析に投入できる変数が約 60 個であり、検討したい要因を解析するに十分な症例数を確保できたと考えられる。そのため、年齢、体重、LZD 投与期間および eGFR の各項目を層別化し、LIT 発現リスクが上昇する境界線を明らかにした。なお、アセトアミノフェンの併用を除き、独立因子として抽出された変数は既報と一致していた^{8, 14, 37)}。腎機能に関して、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、30 mL/min/1.73 m² 以上の患者と比較して、LIT 発現リスクが有意に高いことが示された。この点について Nishijo らは、マウスの腎臓 5/6 を摘除して作製した慢性腎不全モデルマウスを用いた検討を行っており、慢性腎不全モデルマウスは、腎機能が正常なマウスと比較して、LIT 発現リスクが高いことを報告している³⁸⁾。また、LIT の発現は LZD の血中濃度と関連していることが知られており、Nukui らは、中等度以上の腎機能低下 (Ccr < 60 mL/min) 患者では、Ccr > 60 mL/min の患者と比較して、LZD の血中濃度が有意に上昇していることを報告している⁸⁾。これらの結果から、腎機能が低下した患者では LZD の血中濃度が上昇し、これが LIT の発現リスクを高めることが示唆される^{18,39)}。LZD 投与期間に関して、既報では LZD の長期曝露により LIT の発現リスクが上昇するとされている¹⁴⁾。本検討でも同様に、層別化した全ての投与期間において有意差が認められ、日を迫うごとに LIT の発現リスクが上昇することが明らかとなった。体重に関しては、45 kg 未満の患者において、他の体重の層と比較して有意に LIT 発現割合が高く、実際に 45 kg 未満の患者の 52.2% (245 例中 128

例) で LIT が発現していた。Natsumoto らの検討もこの結果を支持しており、体重あたりの 1 日の投与量が LIT 発現割合と関連し、体重 45 kg 以下の患者では、LIT 発現割合が 72.2% (18 例中 13 例) と最も高いことを報告している³⁷⁾。これらの結果から、低体重 (45 kg 未満) は LIT のリスク因子と考えられる。次に、併用薬と併存疾患が LIT 発現に与える影響について解析したところ、併用薬と併存疾患の中からアセトアミノフェンのみが独立因子として抽出された。慢性腎不全患者に関するガイドラインでは、GFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者では NSAIDs の使用を避けることが推奨されており、GFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者では NSAIDs の長期投与は推奨されていない⁴⁰⁾。アセトアミノフェン併用が抽出された理由の一つとして、腎機能低下患者では NSAIDs よりもアセトアミノフェンを使用する傾向にあることが考えられる。実際に本検討では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者では、NSAIDs 使用患者が 31.5% (1,032 例中 325 例)、アセトアミノフェン使用患者が 30.3% (1,032 例中 313 例) と同程度だったのに対し、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者では NSAIDs 使用患者が 16.1% (367 例中 59 例)、アセトアミノフェン使用患者が 35.1% (367 例中 129 例) とアセトアミノフェン使用患者の割合が 2 倍以上であった。また、DT 分析においてアセトアミノフェン併用が分岐条件として抽出されなかったことから、併用薬の影響と比較して、腎機能低下および LZD 長期投与が LIT 発現により強く関連していると考えられる。

データマイニング手法の一つである DT 分析により、抽出されたリスク因子の組み合わせによる LIT 発現割合の変化を解析したところ、6 つのサブグループが、その LIT 発現割合に基づき Low risk から High risk 群に分類された (Figure 1-2)。それらのうち、3 つのグループが High risk 群に分類され、LZD 投与期間が 14 日以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満のサブグループにおいて、LIT 発現割合が 87.2% と最も高いことが明らかとなった。Hanai らは、重度腎機能障害患者 (Ccr < 30 mL/min) で LIT 発現割合が 81.4% と有意に高いことを報告している²¹⁾。彼らは、LZD 長期投与についても LIT 発現のリスク因子であることを示しており、この点について Takahashi らは投与期間が 14 日以上を LIT のリスク因子として報告している¹⁴⁾。これらの結果から、LZD の投与期間が 14 日以上かつ

eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は、臨床において最も LIT 発現に注意を要し、LZD を投与する際には、より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。一方で、LZD 投与期間 7 日未満かつ eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上の組み合わせで、LIT 発現割合が 14.1%と最も低いことが示された。LZD 短期投与 (LZD 投与期間 <7 日) について、Choi らは LZD 短期投与患者では LIT 発現割合が 5.9%と最も低いことを報告している⁴¹⁾。しかし、LZD 投与期間が 7 日未満であっても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満と腎機能が重度に低下している患者では、30 mL/min/1.73 m² 以上の患者と比較して LIT 発現割合が 2 倍以上高いことが明らかとなった。このことから、LZD 投与期間が短期間であっても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対しては、LZD 投与開始時から注意深く血小板数のモニタリングを実施する必要がある。

本検討の限界点として、次の点が挙げられる。後ろ向き観察研究であることから、今回検討出来なかった未知の副作用因子の存在を否定できない。また、併用薬の定義は、LZD 投与期間中に一度でもその薬剤を使用した場合としており、併用薬の経時的な影響については検討できていない。さらに、LZD 投与と LIT 発現の因果関係を証明することはできず、他の要因が LIT 発現に影響している可能性がある。加えて、投与量は処方内容から判断しているため、実際の投与状況を詳細に把握することは困難である。しかし、この点については日本における適応が固定用量 (1,200 mg/日) であり、通常は減量などの用量調整が行われないため、ほぼ全例が 1,200 mg/日で投与を開始されていると推測される。本検討をもとに、これらの限界を解決した、さらなる研究を実施していく必要があると考えられる。

第五節 小括

本章では、大規模な診療情報データベースを活用することにより、十分な症例数を確保することができた。これにより、患者情報を層別化し、これまで報告されているリスク因子の詳細を明らかにすることが可能となった。先行研究では十分に検討されていなかった併用薬および併存疾患が LIT 発現に与える影響を解析した結果、これらの要因が LIT 発現に与える寄与は大きくないことが示された。さらに、DT 分析を用いて複数のリスク因子を組み合わせたことにより、LZD 投与期間が 14 日以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の組み合わせにおいて LIT 発現割合が最も高いことが明らかとなり、臨床現場において LZD を投与する上で特に注意が必要な患者が明確化された。LIT 発現のリスク因子および発現リスクが高くなる組み合わせを特定することにより、LZD による適切な治療戦略を考案する一助になると考えられる。

第二章 リネゾリド投与開始前の血小板数がリネゾリド誘発性血小板減少症発現に与える影響の評価

第一節 緒言

第一章において、大規模な診療情報データベースを用いて LIT の要因分析を行った結果、LZD 長期投与、体重 45 kg 未満、ならびに腎機能低下が LIT のリスク因子として特定された。特に、LZD の投与期間が 14 日以上であり、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満という 2 つのリスク因子を併せ持つ患者においては、LIT 発現割合が最も高いことが明らかとなった。一方、LZD 投与開始前 (以下、ベースライン) の血小板数に関しては、LIT 発現群と非発現群で有意な差は認められなかった。加えて、ベースラインの血小板数が基準値内の患者であっても、急激な血小板数の低下が見られ、結果として LIT の基準に至る症例も確認された。この結果と同様に、LIT 発現群と非発現群で、ベースラインの血小板数に差が認められないことが複数の研究グループから報告されている^{14,21,42-44)}。しかし、Zhang らは、LIT のリスク因子に関するシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行い、第一章で特定した LIT のリスク因子に加え、ベースラインの血小板数が LIT のリスク因子になり得ることを示している⁴⁵⁾。特に、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満である場合は、LIT 発現リスクが 3.5 倍上昇することを報告している。この点について、Choi らはベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満であることが、LIT 早期発現と関連すると報告している⁴¹⁾。このように、ベースラインの血小板数が LIT 発現に与える影響については、報告ごとに異なる見解が示されている。

LZD の投与期間が 14 日以上と長期化することが LIT のリスクとされており、第一章の結果においても、投与期間が長くなるにつれて LIT の発現割合が上昇した。LIT 発現までの LZD 投与期間について、Giunio らは、平均投与日数が 16 日と 2 週間を超えていることを報告している⁴⁶⁾。一方で、第一章の検討における LIT 発現までの LZD 投与日数の中央値は 7 日であり、Takahashi らもまた、LIT 発現までの平均投与日数が 7.4 日であったと報告している¹⁴⁾。Qamariat らの報告によれば、LIT 発現までの LZD 投与日数の中央値は 5 日と、LIT 発現日の中央値がさらに早期であるケースも示されている⁴⁷⁾。LZD の添付文

書には、「14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者に対して、血液検査値に注意すること」と記載されているが⁷⁾、LIT 発現日の中央値が LZD 投与開始 5-7 日目であることをふまえると、より早期からのモニタリングが必要であると考えられる。

本章では、ベースラインの血小板数が LIT 発現に及ぼす影響を評価することを目的とした。また、第一章とは異なり、LZD 投与期間中の経時的な血小板数変化にも着目し、ベースラインからの血小板数の変動を解析するため、LZD 投与期間中に 3 日以内の間隔で血小板数が測定された患者に対象を限定した。第一章で使用したデータベースでは、LZD の投与期間を処方内容から推測したため、特に経口投与においては正確な投与日数の把握が困難であるという限界があった。こうした制約を解消し、LZD の正確な投与期間における血小板数の詳細な経時変化を分析するため、本章では北海道大学病院のカルテデータを使用した。

第二節 方法

第一項 研究対象

2008 年 9 月から 2023 年 3 月の間に、北海道大学病院において LZD が 1,200 mg/日で投与された入院患者で、除外基準に該当しない患者を解析対象とした。除外基準は、(1) 18 歳未満、(2) 投与期間が 3 日未満、(3) 投与開始時の血小板数が 10 万 / μ L 以下、(4) LZD 投与期間中の血小板数の検査回数が 3 回未満、(5) 血小板数の検査間隔が 4 日以上、(6) 検査値等のデータの欠損あり、と定義した。

第二項 調査項目

病院の電子カルテに含まれる情報のうち、性別、年齢、体重、Scr、LZD 投与開始前および LZD 投与期間中の血小板数、LZD に関する情報として、投与量、投与経路、投与開始日および投与終了日を抽出した。eGFR の算出には、日本人を対象とする推算式を用いた³⁴⁾。血小板数の減少率は以下のように算出し、減少率が負の値を示した場合には、その時点における血小板数がベースラインの血小板数よりも増加していることを意味する。

$$\text{platelet count decrease (\%)} = \frac{\text{baseline platelet count} - \text{platelet count of the day}}{\text{baseline platelet count}} \times 100$$

第三項 LIT の定義

第一章 第二節 第四項と同様

第四項 統計解析

連続変数は、正規分布の有無を Shapiro-Wilk test で確認した。正規分布に従うデータは $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ で、正規分布に従わないデータは、中央値と四分位範囲で示した。LIT の発現の有無または LIT 早期発現の有無による 2 群間の患者背景を比較するため、正規分布を示す連続変数の比較には、Student's t-test または Welch's t-test を実施し、正規分布を示さない連続変数の比較には、Mann-Whitney *U* test を実施した。名義変数の比較には、Pearson's chi-squared test または Fisher's exact test を実施した。

上記の統計解析には、JMP ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)、SPSS ver.25 for Windows (IBM, Tokyo, Japan) を利用した。

第五項 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。北海道大学病院 生命・医学系研究倫理審査委員会で承認された (研究承認番号: 023-0170)。

第三節 結果

第一項 患者背景

2008 年から 2023 年までに LZD が投与された入院患者のうち、除外基準に該当しない 295 例を解析対象とした (Figure 2-1)。LIT 発現は 103 例 (34.9%) に認められた。

LIT 発現群と非発現群の患者背景を比較したところ、ベースライン血小板数には有意な差が認められなかった。また、投与期間は LIT 発現群で有意に長く、腎機能 (eGFR) は LIT 発現群で有意に低下していた。一方で、LZD 投与期間中の経時的な血小板数を解析したところ、LZD 投与開始 2-4 日目 (主に 3 日目、3 日目のデータがない場合は 2 日目または 4 日目の血小板数) の時点で、ベースラインの血小板数からの減少率は、LIT 発現群で有意に高かった (Table 2-1)。

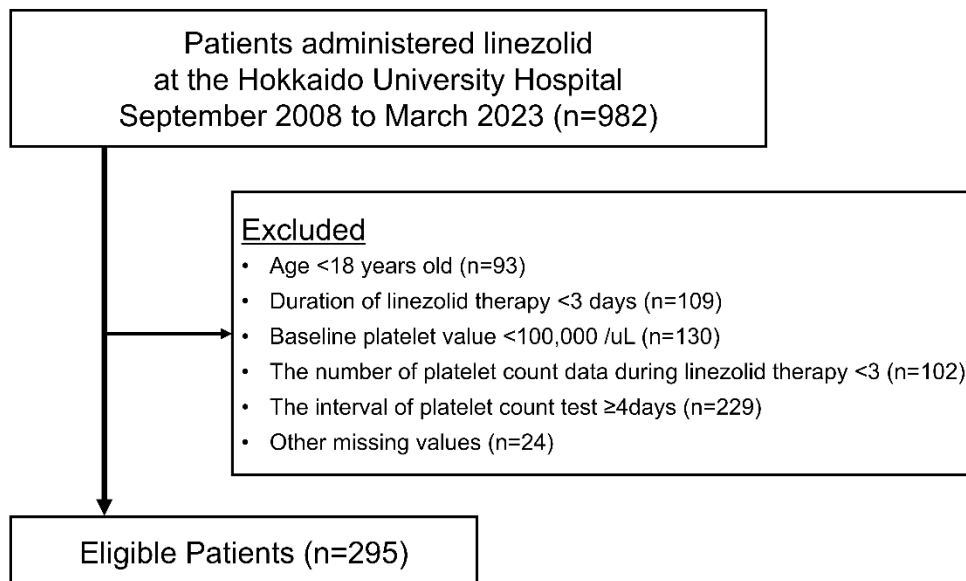


Figure 2-1. 対象患者の選択フローチャート

EMR; electronic medical record

Table 2-1. LIT 発現群と非発現群の患者背景比較

Patient characteristics	With LIT (n=103)	Without LIT (n=192)	<i>p</i> -value
Male/female, n/n (%/%)	64/39 (62.1/37.9)	119/73 (62.0/38.0)	0.98 ^b
Age (year), median (Q1–Q3)	66.0 (57.0–76.0)	63.0 (48.0–74.0)	0.09 ^a
Body weight (kg), median (Q1–Q3)	58.6 (50.7–66.0)	59.8 (50.8–69.0)	0.55 ^a
Intravenous infusion of LZD, n (%)	58 (56.3)	115 (59.9)	0.55 ^b
Administration period of LZD (days), median (Q1–Q3)	12.0 (9.00–15.0)	8.00 (5.25–11.0)	<0.01 ^{a*}
Base platelet count ($\times 10^4$ / μ L), median (Q1–Q3)	24.3 (14.1–31.7)	22.5 (17.1–28.9)	0.84 ^a
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (Q1–Q3)	44.4 (22.4–75.0)	63.7 (35.1–90.1)	<0.01 ^{a*}
Percent of platelet decrease of day 2–4 (%), median (Q1–Q3)	4.80 (-8.37–19.1)	-6.92 (-25.6–3.29)	<0.01 ^{a*}

LZD; linezolid, LIT; linezolid-induced thrombocytopenia, eGFR; estimated glomerular filtration rate, Q1; first quartile, Q3; third quartile.

a) Mann-Whitney *U* test, b) Pearson's chi-squared test.

*Significantly different (*p* < 0.05).

第二項 LZD 投与開始 5 日目以内に LIT を発現した患者とそれ以降に LIT を発現した患者の背景比較

LIT 発現患者 (n=103) に注目し、LIT が LZD 投与開始 5 日目以内の早期に発現した患者とそれ以降に発現した患者の 2 群に分けて患者背景を比較した。その結果、LIT 発現を全期間で解析すると差が認められなかったベースラインの血小板数に差が認められ、LIT 早期発現群で有意に低かった (Table 2-2)。

Table 2-2. LZD 投与開始 5 日目以内に LIT を発現した患者とそれ以降に発現した患者の背景比較

Patient characteristics	With LIT (n=103)		<i>p</i> -value
	the duration of LIT development ≤5 days (n=32)	the duration of LIT development >5 days (n=71)	
Male/female, n/n (%/%)	17/15 (46.9/53.1)	47/24 (66.2/33.8)	0.21 ^b
Age (year), median (Q1–Q3)	67.5 (58.3–76.8)	65.0 (56.0–75.0)	0.51 ^a
Body weight (kg), mean ± S.D.	57.8 ± 12.6	59.9 ± 13.0	0.44 ^c
Intravenous infusion of LZD, n (%)	19 (59.4)	39 (54.9)	0.67 ^b
Administration period of LZD (days), median (Q1–Q3)	8.00 (6.00–11.0)	13.0 (11.0–17.0)	<0.01 ^{a*}
Base platelet (×10 ⁴ /μL), median (Q1–Q3)	16.1 (11.4–28.3)	25.0 (16.3–32.9)	0.02 ^{a*}
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (Q1–Q3)	37.6 (22.5–57.9)	49.3 (21.1–82.0)	0.21 ^a
Percent of platelet decrease of day 2–4 (%), mean ± S.D.	24.6 ± 18.7	-4.11 ± 13.3	<0.01 ^{d*}
LIT development day (day), median (Q1–Q3)	3 (2–4)	9 (7–11)	<0.01 ^{a*}

LZD; linezolid, LIT; linezolid-induced thrombocytopenia, eGFR; estimated glomerular filtration rate, Q1; first quartile, Q3; third quartile, S.D.; standard deviation.

a) Mann-Whitney *U* test, b) Pearson's chi-squared test, c) Student's *t*-test, d) Welch's *t*-test.

*Significantly different (*p* < 0.05).

第三項 ベースライン血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者を対象とした LIT 発現有無による患者背景の比較と、ベースライン血小板数 15 万 / μ L 以上の患者を対象とした LIT 発現有無による患者背景の比較

LZD 投与患者を、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 (Tables 2-3, 2-4)。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 の発現割合は 46.9%だったのに対し、15 万 / μ L 以上の患者の LIT 発現割合は 31.6%であった。また、LZD 投与開始 2-4 日目での血小板数減少率は、ベースラインの血小板数にかかわらず LIT 発現群で有意に高かった。

LIT 早期発現に着目すると、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、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上の患者の約 2 倍であったものの (46.7% vs 24.7%)、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 を投与開始した患者であっても、LIT 発現患者の 24.7% (73 例中 18 例) は LZD 投与開始 5 日目以内に LIT を発現していた。また、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上の患者においては、LIT 発現群における eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者の割合は、LIT 非発現群の約 2 倍であった。

Table 2-3. ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者を対象とした
LIT 発現有無による患者背景の比較

Patient characteristics	Base platelet <150,000 / μ L (n=64)		
	With LIT (n=30)	Without LIT (n=34)	p-value
Male/female, n/n (%/%)	16/14 (53.3/46.7)	24/10 (70.6/29.4)	0.15 ^b
Age (year), mean $\pm$ S.D.	62.8 $\pm$ 14.2	58.8 $\pm$ 17.9	0.33 ^d
<40, n (%)	2 (6.67)	6 (17.7)	0.27 ^c
$\geq$ 40 and <60, n (%)	9 (30.0)	10 (29.4)	0.96 ^b
$\geq$ 60, n (%)	19 (63.3)	18 (52.9)	0.40 ^b
Body weight (kg), mean $\pm$ S.D.	61.0 $\pm$ 11.5	59.5 $\pm$ 12.8	0.63 ^d
<45, n (%)	4 (13.3)	6 (17.7)	0.74 ^c
$\geq$ 45 and <75, n (%)	23 (76.7)	25 (73.5)	0.77 ^b
$\geq$ 75, n (%)	3 (10.0)	3 (8.82)	1.00 ^c
Intravenous infusion of LZD, n (%)	17 (56.7)	21 (61.8)	0.68 ^b
Administration period of LZD (days), median (Q1–Q3)	9.00 (8.00–12.0)	7.00 (5.00–10.0)	0.03 ^{a*}
<14, n (%)	27 (90.0)	28 (82.4)	0.38 ^b
$\geq$ 14 and <28, n (%)	3 (10.0)	6 (17.6)	0.48 ^c
Base platelet ($\times 10^4$ / μ L), mean $\pm$ S.D.	12.4 $\pm$ 1.48	12.7 $\pm$ 1.36	0.48 ^d
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (Q1–Q3)	46.4 (23.6–60.7)	44.5 (29.7–92.4)	0.62 ^a
<30, n (%)	10 (33.3)	9 (26.5)	0.55 ^b
$\geq$ 30 and <60, n (%)	12 (40.0)	12 (35.3)	0.70 ^b
$\geq$ 60, n (%)	8 (26.7)	13 (38.2)	0.33 ^b
Percent of platelet decrease of day 2–4 (%), median (Q1–Q3)	10.8 (-1.63–18.1)	-25.5 (-50.2– -2.34)	<0.01 ^{a*}
<0, n (%)	8 (26.7)	27 (79.4)	<0.01 ^{b*}
$\geq$ 0 and <15, n (%)	11 (36.7)	5 (14.7)	0.04 ^{b*}
$\geq$ 15, n (%)	11 (36.7)	2 (5.88)	<0.01 ^{c*}
The duration of LIT development $\leq$ 5 days, n (%)	14 (46.7)		

LZD; linezolid, LIT; linezolid-induced thrombocytopenia, eGFR; estimated glomerular filtration rate, Q1; first quartile, Q3; third quartile, S.D.; standard deviation.

a) Mann-Whitney *U* test, b) Pearson's chi-squared test, c) Fisher's exact test, d) Student's *t*-test.

*Significantly different (*p* <0.05).

Table 2-4. ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上の患者を対象とした
LIT 発現有無による患者背景の比較

Patient characteristics	Base platelet $\geq 150,000$ / μ L (n=231)		
	With LIT (n=73)	Without LIT (n=158)	p-value
Male/female, n/n (%/%)	48/25 (65.8/34.2)	95/63 (60.1/39.9)	0.41 ^b
Age (year), median (Q1–Q3)	66.0 (57.0–76.0)	62.0 (48.0–74.3)	0.11 ^a
<40, n (%)	4 (5.48)	18 (11.4)	0.23 ^c
≥ 40 and <60, n (%)	17 (23.3)	51 (32.3)	0.16 ^b
≥ 60 , n (%)	52 (71.2)	89 (56.3)	0.03 ^{b*}
Body weight (kg), median (Q1–Q3)	56.2 (50.5–64.7)	59.2 (50.8–70.0)	0.27 ^a
<45, n (%)	11 (15.1)	19 (12.0)	0.52 ^b
≥ 45 and <75, n (%)	51 (69.9)	115 (72.8)	0.65 ^b
≥ 75 , n (%)	11 (15.1)	24 (15.2)	0.98 ^b
Intravenous infusion of LZD, n (%)	41 (56.2)	94 (59.5)	0.63 ^b
Administration period of LZD (days), median (Q1–Q3)	13.0 (10.0–17.0)	8.00 (6.00–11.0)	<0.01 ^{a*}
<14, n (%)	40 (54.8)	137 (86.7)	<0.01 ^{b*}
≥ 14 and <28, n (%)	28 (38.4)	21 (13.3)	<0.01 ^{b*}
≥ 28 , n (%)	5 (6.85)	0 (0.00)	<0.01 ^{c*}
Base platelet ($\times 10^4$ / μ L), median (Q1–Q3)	28.1 (22.8–35.6)	24.5 (19.0–30.2)	<0.01 ^{a*}
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (Q1–Q3)	44.4 (18.9–78.5)	68.0 (38.9–89.5)	
<30, n (%)	24 (32.9)	28 (17.7)	0.01 ^{b*}
≥ 30 and <60, n (%)	22 (30.1)	40 (25.3)	0.44 ^b
≥ 60 , n (%)	27 (37.0)	90 (57.0)	<0.01 ^{b*}
Percent of platelet decrease of day 2–4 (%), median (Q1–Q3)	0.20 (-10.2–20.0)	-4.85 (-21.6–3.78)	<0.01 ^{a*}
<0, n (%)	36 (49.3)	99 (62.7)	0.06 ^b
≥ 0 and <15, n (%)	15 (20.6)	45 (28.5)	0.20 ^b
≥ 15 , n (%)	22 (30.1)	14 (8.86)	<0.01 ^{b*}
The duration of LIT development ≤ 5 days, n (%)	18 (24.7)		

LZD; linezolid, LIT; linezolid-induced thrombocytopenia, eGFR; estimated glomerular filtration rate, Q1; first quartile, Q3; third quartile. a) Mann-Whitney *U* test, b) Pearson's chi-squared test, c) Fisher's exact test.

*Significantly different ($p < 0.05$).

第四節 考察

本章は、ベースラインの血小板数および LZD 投与期間中の経時的な血小板数の変動に焦点を当てた。これまでに、LZD 投与期間中の経時的な血小板数の変動について調査した研究は限られており、その多くが症例報告であった⁴⁸⁻⁵⁰⁾。本検討では、295 名の患者を対象とし、LIT 発現割合は 34.9%であった。これは既報の LIT 発現割合と概ね一致していた⁴⁵⁾。第一章における LIT 発現割合 (44.7%) と比較し低値であった理由として、特定された LIT のリスク因子の一つである LZD 長期投与の中でも、LZD 投与期間が 4 週間を越える患者が、295 例中 5 例のみと少なかった影響が考えられる。

LIT 発現群と非発現群の患者背景を比較した結果、ベースラインの血小板数に有意差は認められず、これは第一章での解析結果と一致した。さらに、LZD 投与期間は LIT 発現群で有意に長く、腎機能は LIT 発現群で有意に低下しているという点に関しても、先行研究と一致した。

次に、LIT 発現患者 (n=103) に関し、LZD 投与開始 5 日以内の早期に LIT を発現した群とそれ以降に発現した群に分けて患者背景を比較した。その結果、LIT 発現を LZD 投与期間全体で解析すると、差が認められなかったベースラインの血小板数に差が認められ、LIT 早期発現群で有意に低いことが明らかとなった。Choi らは、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満であることが LIT 早期発現と関連していることを報告しており⁴¹⁾、本検討の結果もこれを支持するものであった。そこで、LZD 投与患者を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 (Tables 2-3, 2-4)。その結果、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上の患者の LIT 発現割合は 31.6%であったのに対し、15 万 / μ L 未満の患者の LIT 発現割合は 46.9%と高値であったものの、50%以上の患者は LIT を発現していないことが明らかとなった。また、LIT 発現患者のうち早期に発現した患者の割合は、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満の患者では、15 万 / μ L 以上の患者の約 2 倍であった (46.7% vs 24.7%)。これらの結果から、ベースラインの血小板数は LIT 早期発現のリスク因子となる一方で、投与期間全体で解析するとリスク因子とはならない

ことが示唆され、これが報告間での結果の相違につながっている可能性が考えられた。

一方、ベースラインの血小板数が 15 万 / μL 以上と基準値内の患者においても、LIT 発現患者の約 25%は、LZD 投与開始 5 日以内に LIT を発現していることが明らかとなった。また、LZD 投与開始 2-4 日目の時点で、LIT の定義の一つである「LZD 投与開始前の血小板数から 30%以上の減少」の半分以上にあたる 15%以上の減少に達した患者の 61% (36 例中 22 例) は最終的に LIT を発現していた。さらに、LIT 発現群では腎機能が有意に低下しており、LIT 発現群における eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者の割合は、LIT 非発現群の約 2 倍であった (32.9% vs 17.7%)。これらの結果から、LZD 開始早期からの血小板数モニタリングの重要性が示唆された。また、ベースラインの血小板数が 15 万 / μL 以上の患者であっても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満と腎機能が低下している患者では、LIT 発現に対する注意が一層求められる。

LIT 非発現群に関して、LZD 投与終了直近の血小板数がベースラインの血小板数よりも減少していた患者は、非発現患者の 42.2% (192 例中 81 例) であり、ベースラインからの血小板数減少率の中央値は 15.3%であった (データ非表示)。さらに、リスク因子の一つである LZD 長期投与について、LZD 投与期間が 14 日以上と長期化することで LIT 発現リスクが高まることが複数報告されており、本検討における LIT 発現患者においても LZD の投与期間が有意に長かった (Table 2-1)。本検討の対象患者の中で最長の LZD 投与期間は 38 日であったが、骨感染症では治療がさらに長期化する傾向があり、Thirot らの報告では、LZD 投与期間が 121 日と約 4 か月に及んだ患者も含まれていた⁵¹⁾。LZD 投与により大半の患者で血小板数が減少することが確認され、とりわけ長期投与が必要な骨感染症の治療では、LZD 投与が長期化することで最終的に LIT の基準に達する可能性が高いと考えられる。一方、Thirot らは、80 日以上 LZD 長期投与を受けた患者のうち、LIT を発現しなかった症例について、LZD のトラフ濃度が治療域内 (2-8 $\mu\text{g/mL}$) に維持されていたことを報告している⁵¹⁾。これらの知見をふまえると、LZD の長期投与を計画している場合には、血小板数の定期的なモニタリングとともに TDM を実施し、治療域内の LZD 濃度を維持することで、副作用による治療中断を回避し、LZD の継続投与が可能に

なると考えられる。

本検討の限界点として、単施設の後向き観察研究であり LZD 投与期間中に 3 日以内の間隔で血小板数が測定された患者のみに焦点を当てたことから、症例数は限られていることが挙げられる。また、血中 LZD 濃度と LIT の発現には関連があると報告されているが、一般的に LZD の血中濃度は測定されていないため、その影響については評価できていない。これらの限界を解決し、今後は前向き研究を実施していく必要があると考えられる。

第五節 小括

ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満と低値であることは、LIT 早期発現のリスク因子であることが明らかとなった。一方で、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上と基準値内の患者においても、LIT 発現患者の 25%が早期に LIT を発現していたことから、LZD 投与開始早期には、ベースラインの血小板数にかかわらず、注意深い血小板数のモニタリングが求められる。また、LZD 投与開始早期に血小板数の減少が見られなかった患者であっても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満と腎機能が低下している場合には、LIT 発現リスクが高いことから注意が必要であり、TDM を実施し、投与量を適切に調整することで、LIT の発現を回避しながら LZD の投与を継続できる可能性が高まると考えられる。

第三章 オキサゾリジノン系抗 MRSA 薬の唾液中濃度モニタリング

第一節 緒言

近年、個別化医療が治療の最適化において重視されており、現代医療の根幹を成すものとして期待されている。個別化医療の中でも特に有用とされる手段の一つが、TDM である。しかしながら、TDM の実施には採血が必要であり、これが TDM の普及を阻む一因となっている。採血は、医師、看護師、臨床検査技師によってのみ施行可能であり、その実施可能な環境も限られているうえ、侵襲性を伴うことから、医療従事者のみならず患者にも大きな負担を強いる。とりわけ、AUC の算出には多点の採血が必要とされ、これを実臨床において行うことは困難であり、実際にはトラフ値のみに基づく、あるいはトラフ値とピーク時の濃度の 2 点の採血に基づくモニタリングが主流になっている⁵²⁾。

LZD (Figure 3-1) においては、不十分な投与が治療失敗を招き、過剰投与は LIT などのリスクを増大させるため、第一章および第二章で述べたリスク因子を有する患者に対しては TDM の実施が推奨される。LZD の TDM に関する報告によれば、トラフ濃度が 2–8 $\mu\text{g/mL}$ の範囲に収まることが、副作用を最小限に抑えつつ最適な治療効果を得る上で重要とされている^{8, 19, 43, 53)}。また、腎機能低下患者が目標トラフ濃度を達成するためには、その 90.5%が投与量の調節を必要としたことが報告されている¹⁷⁾。LZD と同様に抗 MRSA 薬である VCM は、ガイドラインに基づき、TDM による投与量管理が一般的となっている⁵⁴⁾。しかしながら、LZD に関しては、TDM の有用性が提唱されてはいるものの、臨床現場においては未だ十分に普及していない。

LZD と同様にオキサゾリジノン系抗 MRSA 薬に属する薬物として、TZD (Figure 3-2) が挙げられる。TZD はリン酸エステル化されたプロドラッグとして投与され、投与後速やかに活性体である TZD に変換される。LZD と TZD の薬物動態には大きな違いがあり、LZD の血漿蛋白結合率が約 30%と低いのに対し⁵⁵⁾、TZD の血漿蛋白結合率はヒトで 84%、ラットで 98%と高い⁵⁶⁾。また、バイオアベイラビリティに関しては、LZD がほぼ 100%であるのに対し⁷⁾、TZD は 82.6%と異なる値を示す⁵⁷⁾。TZD は 200 mg/日で投与され、添付

文書上では、腎機能および肝機能が低下した患者においても用量調節は不要とされている⁵⁷⁾。しかし、実臨床におけるデータは未だ十分ではなく、至適血中濃度を含め、未解明な点が多い。

TDM を行う上での課題を克服する方法として、乾燥血液スポット (DBS) や唾液といった代替試料を用いた TDM の導入が考えられる。DBS は、指先穿刺により毛細血管から微量の血液を採取し、それを専用デバイスに吸着させた後に乾燥させて測定試料を得る方法であり、微量の血液で測定可能な点や、患者自身が採取可能なことから注目を集めている⁵⁸⁾。一方、唾液は、血漿中のほとんどの化合物を含むことが知られており、採取が非侵襲的であるため、患者の不快感が少なく、繰り返しサンプリングすることが容易であるという利点がある。特に、抗てんかん薬の一部では、唾液中濃度と血中濃度の間に高い相関性が認められており、てんかん発作直後や副作用が疑われるタイミングで、患者や介護者が迅速に唾液サンプルを採取し、これを用いて濃度測定を行うことで、適切な診断や治療の指針を得ることが可能になると期待されている^{59,60)}。

本章では、LZD の唾液移行性に着目した。米国食品医薬品局 (FDA) は、唾液中 LZD 濃度と血漿中 LZD 濃度の比が 1.0–1.2 であることを報告している⁶¹⁾。また、多剤耐性結核菌患者を対象とした研究では、唾液中 LZD 濃度と血漿中 LZD 濃度の間に強い相関 ($r=0.95$) が認められており、LZD の唾液/血漿 (S/P) 濃度比は 0.97 と、LZD の唾液中濃度と血漿中濃度が、非常に近い値であることが示されている⁶²⁾。健常成人を対象とした LZD の唾液中濃度に関する報告においても、同様の結果が報告されている⁶³⁾。このように、LZD の唾液中濃度に関して、いくつかの報告があるものの、いずれの研究も患者数が 5 人前後と非常に限られており、経口投与に基づく結果に留まっている。さらに、MRSA 感染症治療において LZD が点滴静注されている患者に関する唾液中 LZD 濃度の報告は現時点では存在しない。

第一章および第二章において、LIT のリスク因子を明らかにしてきた。これらのリスク因子を有する患者に対し、非侵襲的に唾液中の LZD 濃度をモニタリングすることは、LIT などの副作用発現を最小化し、LZD 治療を継続するための有効な手段となると考えられ

る。また、TZD については、唾液によるモニタリングを実施することで新たなエビデンスの構築につながると期待できる。

そこで本章では、はじめにラットを用いた動物実験により、唾液中の LZD および TZD 濃度モニタリング系を確立した。その後、前向き臨床研究により、LZD および TZD の唾液を用いた TDM の臨床応用の可能性を検証した。

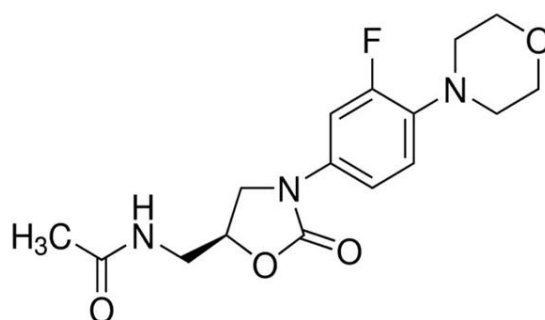


Figure 3-1. LZD の構造式

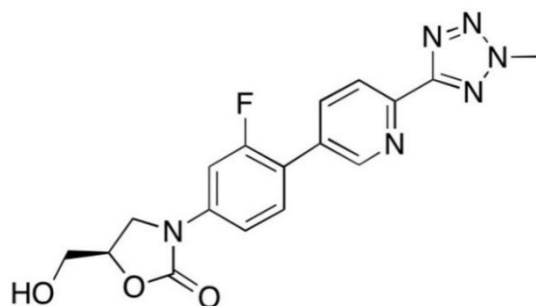


Figure 3-2. TZD の構造式

第二節 方法

第一項 動物実験

1) 使用動物

12 週齢の Wistar 系雄性ラットを、株式会社ホクドーより購入し、1 週間以上馴化した後、実験に用いた (体重 370.0 ± 20.5 g)。飼育は $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 以内で管理された北海道大学薬学部動物舎で行った。餌は Rodent lab diet EQ 5L37 (Japan SLC) を自由摂食させ、水は新鮮水道水を自由飲水させた。なお、Wistar 系雄性ラットを用いた実験は国立大学法人北海道大学動物実験委員会において承認を受けたうえで行った (研究承認番号: 21-0101)。

2) Alb 減少モデルラットの作製方法

ドキソルビシン塩酸塩注射液 10 mg 「NK」を生理食塩水で 2 mg/mL となるように調製し、6 mg/kg weight で 2 分間かけてラットの頸静脈内に投与した⁶⁴⁾。ラットの腎機能および Alb 値を確認するために、ドキソルビシン (DOX) 投与前および投与から 2 週、3 週、4 週目の血清を採取し、Scr、BUN および Alb 値の測定を株式会社エスアールエルに依頼した。DOX 投与後 4 週目のラットを Alb 減少モデルラットとして実験に使用した (体重 349.6 ± 27.6 g)。

3) ラットへの LZD、TZD 投与方法

生理食塩水で 20 w/v% になるように調製したウレタンを 1 g/kg weight となるように腹腔内投与した後、LZD は 12 mg/kg weight、TZD は 10 mg/kg weight となるように生理食塩水で調製し、シリンジポンプを用いて 5 mL/h で 1 時間かけて静脈内投与した。

4) ラット顎下腺カニューレーション処置

ラットをうつ伏せの状態では口が開くように固定し、実体顕微鏡を使用して顎下腺開口部へカテーテル (Warner Ins, 0.61 mm OD×0.28 mm ID) を挿入した。唾液回収時は、カテーテル先にシリコンチューブ (AS ONE, 1.0 mm OD×0.5 mm ID) を繋ぎ、1.5 mL のマイクロチューブに唾液が直接入るようにした。シリコンチューブについては、唾液回収時間ごとに新しいものに交換した。

5) ラット血液および唾液サンプル採取方法

投与後から経時的に約 50 μ L の唾液を採取するために、12 mM になるように生理食塩水で調製したアセチルコリンを使用した。大腿静脈内に挿入した動物用留置針 (26G×12.7 mm) の先端に、事前にアセチルコリンを満たしたエクステンションチューブを繋ぎ、2.1–2.3 mL/h で持続投与した。なお、アセチルコリンの投与時間は各 5 分間で、その間の顎下腺唾液を全量採取し、次の採取時間まではアセチルコリンの投与を停止した。呼吸の確保を目的として、アセチルコリン投与開始前に、気管を露出させカテーテル (Hibiki, polyethylene tubing, size 7) を挿入した。

血液については、ラットの頸部を切開して頸静脈を露出させ、唾液と同時に約 400 μ L 採取し、直ちに微量のヘパリンナトリウムと混和した。採取した血液は 750 $\times$ g、4°C で 10 分間遠心分離し、上清を血漿サンプルとして回収し測定までは-20°C で保存した。

6) ラット血漿および唾液中 LZD 濃度の測定方法

Scheme 1 に従って、LZD を投与したラットから採取した血漿および唾液サンプルを前処理し、Table 3-1 に示す条件で HPLC 法により測定した。前処理方法および HPLC 条件は、既報を参考にし、一部修正を加えて使用した⁶⁵⁾。定量は内部標準法を用い、内部標準物質として quinoxaline を使用した。なお、唾液サンプル測定では、Scheme 1 の各添加量を 0.4 倍に変更して調製した。

Scheme 1. LZD 測定サンプル (ラット血漿および唾液) の前処理方法

100 μ L of plasma or saliva
 ↓Added 25 μ L of quinoxaline (100 μ g/mL), then mixed by a vortex mixer
 ↓Added 250 μ L of acetonitrile, then mixed by a vortex mixer for 30 sec
 ↓Centrifuged 14,000 $\times$ g for 15 min at 4°C
 ↓Collected 200 μ L of supernatant
 ↓Added 200 μ L of water then mixed by a vortex mixer
 Collected 200 μ L and applied 40 μ L

Table 3-1. ラット血漿および唾液サンプルを使用した LZD の測定における HPLC 条件

Mobile phase	50 mM potassium dihydrogen phosphate : acetonitrile = 83 : 17 (vol)
Column	TSK gel ODS-80Ts 5 μ m, 4.6 mm ID x 15 cm (TOSOH)
Guard Column	TSK gel guard ODS100V 5 μ m, 2.0 mm ID x 1 cm (TOSOH)
Flow rate	1.2 mL/min
Wavelength	UV at 250 nm
Injection volume	40 μ L
Column temperature	50°C

7) ラット血漿および唾液中 TZD 濃度の測定方法

Scheme 2 に従って、TZD を投与したラットから採取した血漿および唾液サンプルを前処理し、Table 3-2 に示す条件で HPLC 法により測定した。前処理方法および HPLC 条件は、既報を参考にし、一部修正を加えて使用した⁶⁶⁾。定量は内部標準法を用い、内部標準物質として 3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt を使用した。なお、唾液サンプル測定では、Scheme 2 の各添加量を 0.4 倍に変更して調製した。

Scheme 2. TZD 測定サンプル (ラット血漿および唾液) の前処理方法

100 μ L of plasma or saliva
↓Added 25 μ L of 3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt (250 μ g/mL), then mixed by a vortex mixer
↓Added 300 μ L of acetonitrile, then mixed by a vortex mixer for 30 sec
↓Centrifuged 14,000 $\times$ g for 15 min at 4°C
Collected 150 μ L of supernatant and applied 10 μ L

Table 3-2. ラット血漿および唾液サンプルを使用した TZD の測定における HPLC 条件

Mobile phase	(0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.3 : methanol = 60 : 40) : acetonitrile = 90 : 10 (vol)
Column	TSK gel ODS-80Ts 5 μ m, 4.6 mm ID x 15 cm (TOSOH)
Guard Column	TSK gel guard ODS100V 5 μ m, 2.0 mm ID x 1 cm (TOSOH)
Flow rate	1.0 mL/min
Excitation wavelength	300 nm
Emission wavelength	340 nm
Injection volume	10 μ L
Column temperature	40°C

8) 統計解析

血漿中濃度と唾液中濃度の相関は、Pearson の相関係数を算出することで解析した。回帰直線は、Deming regression method を用いて算出した。DOX 投与前と投与後の各種生化学検査値の比較には二元配置分散分析を用い、有意差が認められた因子に対して Dunnett 検定を実施した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意な値とした。

上記の統計解析には、JMP ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)、SigmaPlot ver.15 (Systat Software, San Jose, CA, USA) および SPSS ver.25 for Windows (IBM Corp., Tokyo, Japan) を利用した。

第二項 前向き臨床研究

1) 対象患者

対象は、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おいて、2022 年 4 月から 2024 年 9 月の間に LZD または TZD が投与された 20 歳以上の患者のうち、LZD と TZD の濃度が定常状態に達していると考えられる者とした。これら項目に該当した患者のうち、文書による同意を得られた患者を対象とした。また、該当患者について、次に示す患者データを病院の電子カルテから収集した (性別、年齢、体重、LZD および TZD の投与経路、LZD および TZD の投与量、LZD および TZD の投与期間、血小板数、Scr、eGFR、WBC、RBC、T-bil、Alb、AST、ALT、LDH)。検査値データは LZD または TZD 投与開始日から 14 日前までの値のうち、投与開始日に直近のデータを収集した。なお、本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。各施設の自主臨床研究審査委員会で承認され、研究承認番号は、[北海道大学病院: 021-0066]、[北海道せき損センター: 71]である。

2) 患者唾液および血液採取方法

最大 6 点 (LZD または TZD 投与直前、投与開始から 2, 4, 6, 9, 12 時間後) の唾液および血液 (2 mL) を同時に採取した。唾液サンプルは、看護師の監督のもとで 50 mL の遠心チューブに直接流し入れてもらい回収した。回収した唾液は、遠心用フィルター付きユニット (Ultrafree[®]-MC, Merck) を用いて異物を除去した。なお、フィルター付きユニットへの LZD および TZD の吸着は測定に影響を及ぼさない範囲内であることを事前に確認した。得られた血漿および唾液サンプルは測定まで -20°C で保存した。他の研究機関にて採取されたサンプルは凍結し (血液については当該施設にて遠心分離後に凍結)、血漿・唾液中薬物濃度測定施設へクール宅配便を使用して輸送した。

3) 患者血漿および唾液 中 LZD 濃度の測定方法

Scheme 3, 4 に従って、LZD を投与された患者から採取した血漿および唾液サンプルを前処理し、Table 3-3 に示す条件で HPLC 法により測定した。前処理方法および HPLC 条件は、既報を参考にし、一部修正を加えて使用した⁶⁵⁾。定量は内部標準法により行い、内部標準物質としては quinoxaline を用いた。

Scheme 3. LZD 測定サンプル (患者血漿) の前処理方法

200 μ L of plasma
 ↓Added 50 μ L of quinoxaline (100 μ g/mL), then mixed by a vortex mixer
 ↓Added 500 μ L of acetonitrile, then mixed by a vortex mixer for 30 sec
 ↓Centrifuged 14,000 $\times$ g for 15 min at 4 $^{\circ}$ C
 ↓Collected 400 μ L of supernatant
 ↓Added 400 μ L of water, then mixed by a vortex mixer
 Collected 200 μ L and applied 40 μ L

Scheme 4. LZD 測定サンプル (患者唾液) の前処理方法

10 μ L of saliva
 ↓Added 5 μ L of quinoxaline (100 μ g/mL), then mixed by a vortex mixer
 Collected and applied 10 μ L

Table 3-3. 患者血漿および唾液サンプルを使用した LZD の測定における HPLC 条件

Mobile phase	50 mM potassium dihydrogen phosphate : acetonitrile = 80 : 20 (vol)
Column	TSK gel ODS-80Ts 5 μ m, 4.6 mm ID x 15 cm (TOSOH)
Guard Column	TSK gel guard ODS100V 5 μ m, 2.0 mm ID x 1 cm (TOSOH)
Flow rate	1.2 mL/min
Wavelength	UV at 250 nm
Injection volume	40 μ L
Column temperature	50 $^{\circ}$ C

4) 患者血漿および唾液中 TZD 濃度の測定方法

Scheme 5, 6 に従って、TZD を投与された患者から採取した血漿および唾液サンプルを前処理し、Table 3-2 に示す条件で HPLC 法により測定した。前処理方法および HPLC 条件は、既報を参考にし、一部修正を加えて使用した⁶⁶⁾。定量は内部標準法により行い、内部標準物質としては 3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt を用いた。

Scheme 5. TZD 測定サンプル (患者血漿) の前処理方法

200 μ L of plasma

↓Added 50 μ L of 3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt (250 μ g/mL), then mixed by a vortex mixer

↓Added 500 μ L of acetonitrile, then mixed by a vortex mixer for 30 sec

↓Centrifuged 14,000 $\times$ g for 15 min at 4°C

Collected 150 μ L of supernatant and applied 10 μ L

Scheme 6. TZD 測定サンプル (患者唾液) の前処理方法

40 μ L of saliva

↓Added 40 μ L acetonitrile, then mixed by a vortex mixer for 1 min

↓Collected 40 μ L of mixture

↓Added 10 μ L of 3-(α -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt (250 μ g/mL), then mixed by a vortex mixer

Collected 40 μ L and applied 20 μ L

5) 統計解析

血漿中濃度と唾液中濃度の相関は、Pearson の相関係数を算出することで解析した。回帰直線は、Deming regression method を用いて算出した。血漿中 LZD 濃度と唾液中 LZD 濃度の一致度については、Bland-Altman 分析を用いて解析した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意な値とした。

上記の統計解析には、JMP ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)、SigmaPlot ver.15 (Systat Software, San Jose, CA, USA) および SPSS ver.25 for Windows (IBM Corp., Tokyo, Japan) を利用した。

第三節 結果

第一項 ラットにおける LZD および TZD の血漿中・唾液中濃度

1) ラットにおける LZD の血漿・唾液中濃度推移および S/P 比

投与開始 8 時間後までの各時間における計 8 サンプルの血漿中および唾液中の LZD 濃度を測定した。LZD を 12 mg/kg weight で静脈内投与したラットにおいて、血漿中濃度および唾液中濃度は、おおむね平行に推移した (Figure 3-3)。この濃度から LZD の S/P 比を算出したところ、その平均値は 0.657 であった (Table 3-4)。

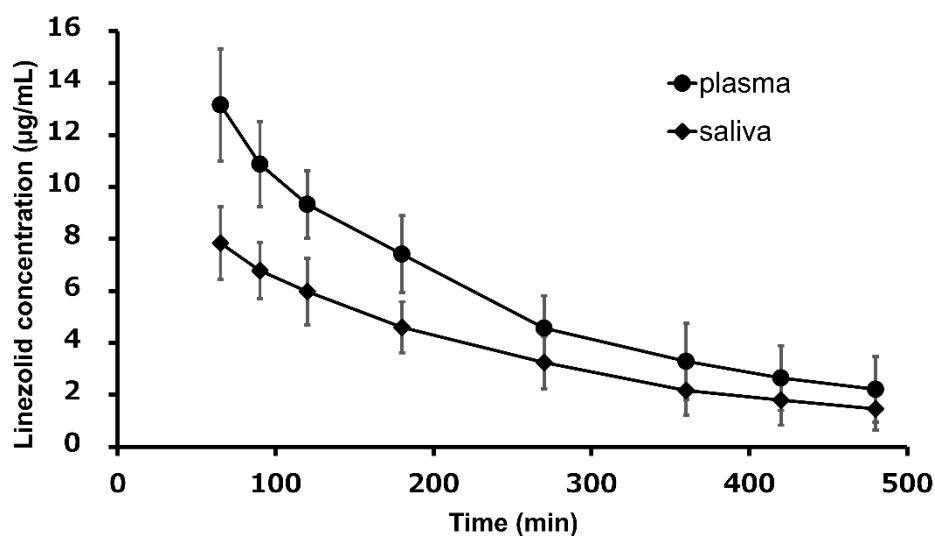


Figure 3-3. ラットにおける LZD の血漿および唾液中濃度推移
Samples were collected at 65, 90, 120, 180, 270, 360, 420, and 480 min
after the beginning of administration of LZD (12 mg/kg weight).
Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=5).

Table 3-4. ラット血漿および唾液中 LZD 濃度から算出した LZD の S/P 比 (n=5)

Time (min)	S/P, mean $\pm$ S.D.
65	0.602 $\pm$ 0.087
90	0.627 $\pm$ 0.071
120	0.642 $\pm$ 0.109
180	0.626 $\pm$ 0.096
270	0.713 $\pm$ 0.111
360	0.665 $\pm$ 0.064
420	0.683 $\pm$ 0.115
480	0.695 $\pm$ 0.103

2) ラットにおける TZD の血漿・唾液中濃度推移および S/P 比

投与開始 8 時間後までの各時間における計 8 サンプルの血漿中および唾液中の TZD 濃度を測定した。TZD を 10 mg/kg weight で静脈内投与したラットにおいて、血漿中および唾液中の TZD 濃度は、おおむね平行に推移した (Figure 3-4)。この濃度から TZD の S/P 比を算出したところ、その平均値は 0.048 であった (Table 3-5)。

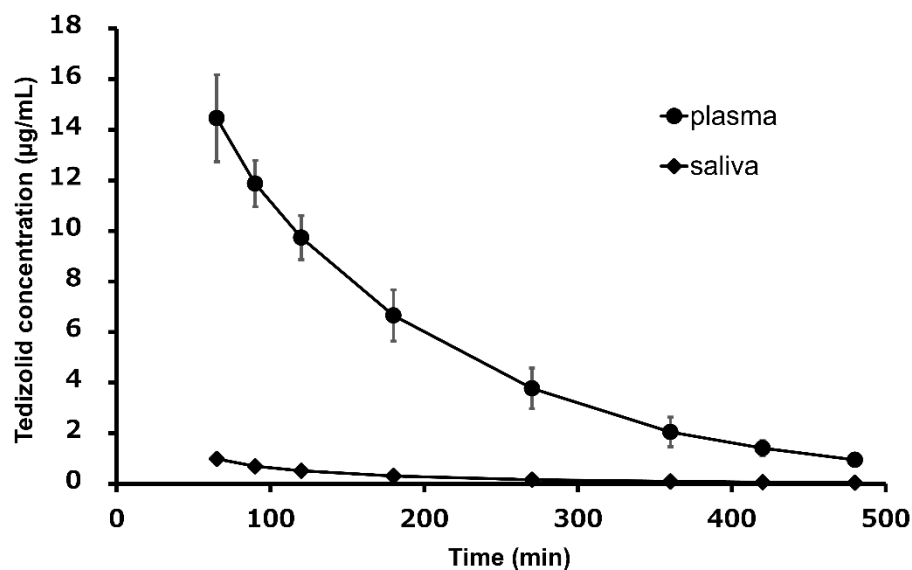


Figure 3-4. ラットにおける TZD の血漿および唾液中濃度推移

Samples were collected at 65, 90, 120, 180, 270, 360, 420, and 480 min after the beginning of administration of TZD (10 mg/kg weight).

Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=5).

Table 3-5. ラット血漿および唾液中 TZD 濃度から算出した TZD の S/P 比 (n=5)

Time (min)	S/P, mean $\pm$ S.D.
65	0.068 $\pm$ 0.011
90	0.057 $\pm$ 0.006
120	0.051 $\pm$ 0.006
180	0.045 $\pm$ 0.008
270	0.039 $\pm$ 0.010
360	0.042 $\pm$ 0.014
420	0.040 $\pm$ 0.017
480	0.044 $\pm$ 0.017

3) ラットにおける血漿中濃度と唾液中濃度の相関評価

Pearson の相関係数を算出した結果、ラットの唾液中濃度と血漿中濃度の相関係数は、LZD において 0.945 ($p < 0.001$)、TZD において 0.964 ($p < 0.001$) となり、両者ともに強い相関が認められた (Figures 3-5, 3-6)。

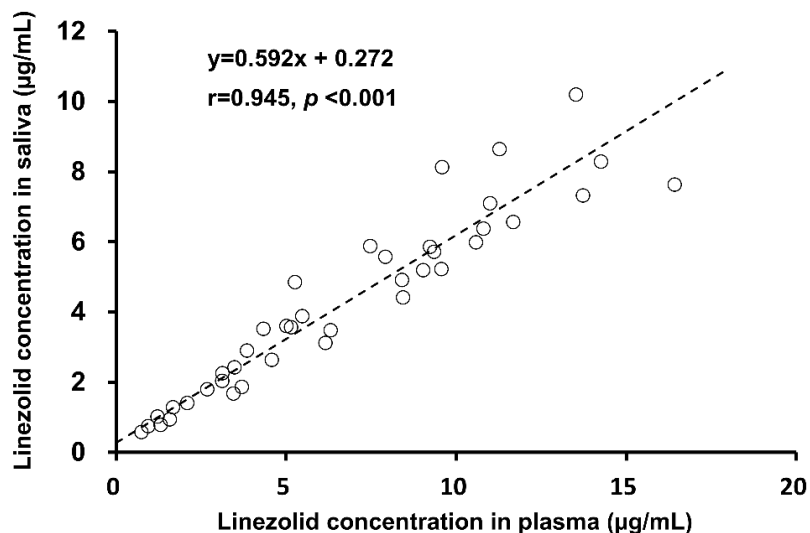


Figure 3-5. ラットにおける LZD の血漿および唾液中濃度相関

The correlation analysis of saliva and plasma concentrations was performed using the Pearson correlation coefficients ($r = 0.945$, $p < 0.001$). The regression line was derived using the Deming regression method.

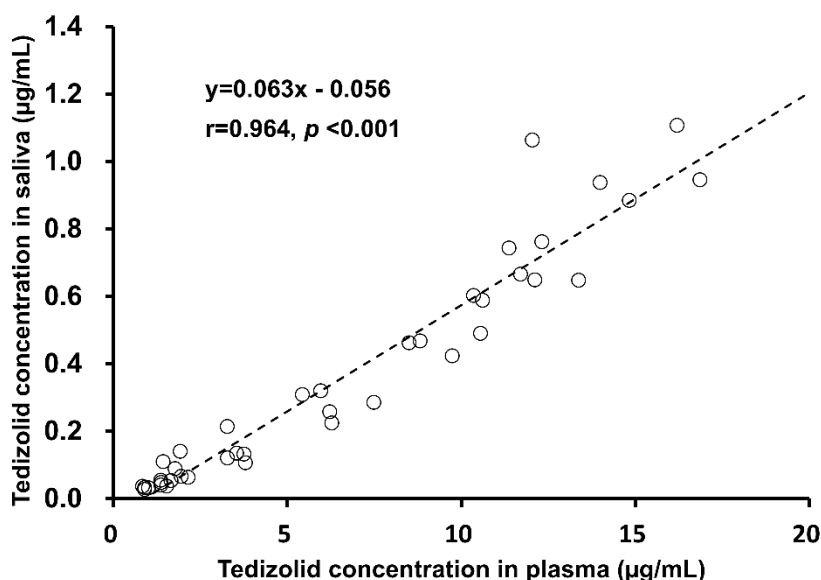


Figure 3-6. ラットにおける TZD の血漿および唾液中濃度相関

The correlation analysis of saliva and plasma concentrations was performed using the Pearson correlation coefficients ($r = 0.964$, $p < 0.001$). The regression line was derived using the Deming regression method.

4) DOX 投与前後の各種生化学検査値および Alb 減少モデルラットにおける LZD・TZD の S/P 比

唾液中薬物濃度は、血漿中非結合型薬物濃度を反映することが知られており、特に TZD のような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を及ぼすと考えられる。そこで、血漿中の Alb 量が減少した際の S/P 比の変化を検討するため、DOX を用いて作製した Alb 減少モデルラットに、LZD または TZD を投与し血漿中および唾液中濃度を測定することで S/P 比を算出した。

DOX 投与 4 週間後の Alb 値は、DOX 投与前の値と比べて 40%程度の有意な減少が認められた。このため、本検討では DOX 投与 4 週間後のラットを Alb 減少モデルとして設定し、4 週目の間に実験に使用した。DOX 投与後 2、3、4 週間時点の腎機能指標 (Scr および BUN) を DOX 投与前と比較した結果、4 週間後の時点では TZD 投与群の BUN のみが有意に上昇していた (Tables 3-6, 3-7)。

Alb 減少モデルラットの S/P 比は、Alb 値が減少していないラットと比較して LZD では大幅な上昇は見られなかったのに対し (Tables 3-4, 3-8)、TZD では S/P 比が 0.12 と 2 倍以上の上昇が認められた (Tables 3-5, 3-9)。

Table 3-6. LZD 投与用ラットの DOX 投与前および投与 2, 3, 4 週間後の各種検査値 (n=5)

	投与前	2 週間後	3 週間後	4 週間後
Alb (g/dL)	4.12 ± 0.08	3.48 ± 0.27*	2.66 ± 0.15*	2.50 ± 0.12*
Scr (mg/dL)	0.31 ± 0.01	0.36 ± 0.01*	0.35 ± 0.01*	0.33 ± 0.03
BUN (mg/dL)	18.90 ± 0.25	17.50 ± 1.27	21.44 ± 2.48*	20.08 ± 2.08

mean ± S.D., *Significantly different ($p < 0.05$) compared to pre-administration by two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's post hoc test.

Table 3-7. TZD 投与用ラットの DOX 投与前および投与 2, 3, 4 週間後の各種検査値 (n=4)

	投与前	2 週間後	3 週間後	4 週間後
Alb (g/dL)	4.25 ± 0.13	2.85 ± 0.39*	2.50 ± 0.42*	2.35 ± 0.26*
Scr (mg/dL)	0.30 ± 0.01	0.34 ± 0.03	0.30 ± 0.06	0.35 ± 0.03
BUN (mg/dL)	21.55 ± 2.07	19.25 ± 0.98	19.43 ± 3.35	26.63 ± 3.49*

mean ± S.D., *Significantly different ($p < 0.05$) compared to pre-administration by two-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test.

Table 3-8. Alb 減少モデルラットの血漿および唾液中 LZD 濃度から算出した S/P 比 (n=5)

Time (min)	LZD の S/P, mean ± S.D.
65	0.673 ± 0.052
90	0.721 ± 0.041
120	0.721 ± 0.100
180	0.663 ± 0.083
270	0.710 ± 0.073
360	0.732 ± 0.048
420	0.733 ± 0.042
480	0.783 ± 0.018

Table 3-9. Alb 減少モデルラットの血漿および唾液中 TZD 濃度から算出した S/P 比 (n=4)

Time (min)	TZD の S/P, mean ± S.D.
65	0.145 ± 0.021
90	0.141 ± 0.014
120	0.129 ± 0.015
180	0.105 ± 0.009
270	0.092 ± 0.016
360	0.098 ± 0.012
420	0.092 ± 0.015
480	0.152 ± 0.125

第二項 患者における LZD および TZD の唾液中濃度モニタリング法の検討

1) 患者背景

2022 年 4 月から 2024 年 9 月の間に、LZD が投与された患者 23 例 (Table 3-10) および TZD が静脈内投与された 1 例 (Table 3-11) が対象となった。LZD 投与患者 23 例のうち、3 例は経口投与、20 例は静脈内投与であった。LZD が 600 mg/日で投与されたのは 1 例のみであり、残りの患者は 1,200 mg/日で投与された。LZD 静脈内投与患者のうち、2 例は 1.5 時間かけて投与され、その他の患者は 1 時間かけて投与された。また、LZD 投与患者の 80%以上 (23 例中 19 例) は、LIT 発現のリスク因子である 14 日を超える期間にわたり LZD を投与されていた。

Table 3-10. LZD 投与患者の患者背景 (n=23)

Patient characteristics	n (%) or median (Q1–Q3)
Male/Female	13/10 (56.5/43.5)
Age (years)	64.0 (47.0–73.0)
Body weight (kg)	61.2 (56.4–84.2)
Duration of therapy (days)	28.0 (14.0–45.0)
Laboratory data	
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	28.5 (25.8–35.6)
Scr (mg/dL)	0.80 (0.57–1.17)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	67.1 (46.1–101.5)
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.80 (5.00–9.90)
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	371 (342–412)
T-bil (mg/dL)	0.40 (0.30–0.50)
Alb (g/dL)	3.20 (2.80–3.60)
AST (u/L)	21.0 (17.0–26.0)
ALT (u/L)	15.0 (10.0–19.0)
LDH (u/L)	200 (167–226)

Scr; serum creatinine, eGFR; estimated glomerular filtration rate, WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, T-bil; total bilirubin, Alb; albumin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactate dehydrogenase, Q1; first quartile, Q3; third quartile.

Table 3-11. TZD 投与患者の患者背景 (n=1)

Patient characteristics	Values
Age (years)	77
Body weight (kg)	76.6
Duration of therapy (days)	110
Laboratory data	
Platelets ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	10.1
Scr (mg/dL)	0.6
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	72.1
WBC ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	3.2
RBC ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	310
T-bil (mg/dL)	0.9
Alb (g/dL)	3.2
AST (u/L)	19
ALT (u/L)	11
LDH (u/L)	163

Scr; serum creatinine, eGFR; estimated glomerular filtration rate, WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, T-bil; total bilirubin, Alb; albumin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactate dehydrogenase.

2) 患者における LZD の S/P 比および LZD 静脈内投与患者の血漿・唾液中濃度推移

投与開始前および投与開始から 12 時間後までの血漿中および唾液中の LZD 濃度を測定した。各患者につき合計 6 点の唾液および血漿サンプルを採取したが、3 例については、唾液が十分に採取できなかった点があったため、計 7 点の唾液サンプルは測定できなかった。その結果、血漿 138 サンプルおよび唾液 131 サンプルを測定し、算出した LZD の S/P 比の平均値は 1.033 だった (Table 3-12)。トラフ濃度では、唾液中濃度と血漿中濃度が非常に近い値を示した。また、1 日 2 回投与された患者の朝のトラフ濃度と夜のトラフ濃度を比較すると、夜のトラフ濃度の方が S/P 比が 1.0 に近い患者が多く、患者間の S/P 比のばらつきも小さかった。特に、LZD を 1,200 mg/日で静脈内投与された患者の血漿および唾液中濃度推移に注目すると、唾液中濃度と血漿中濃度は平行に推移していた (Figure 3-7)。

Table 3-12. 患者血漿および唾液中 LZD 濃度から算出した LZD の S/P 比 (n=23)

Time (hours)	S/P, mean $\pm$ S.D.
Trough in the morning	0.959 ± 0.407
2	0.949 ± 0.322
4	1.060 ± 0.286
6	1.088 ± 0.373
9	1.088 ± 0.306
12	1.044 ± 0.301

S/P, saliva/plasma concentration ratio; S.D., standard deviation

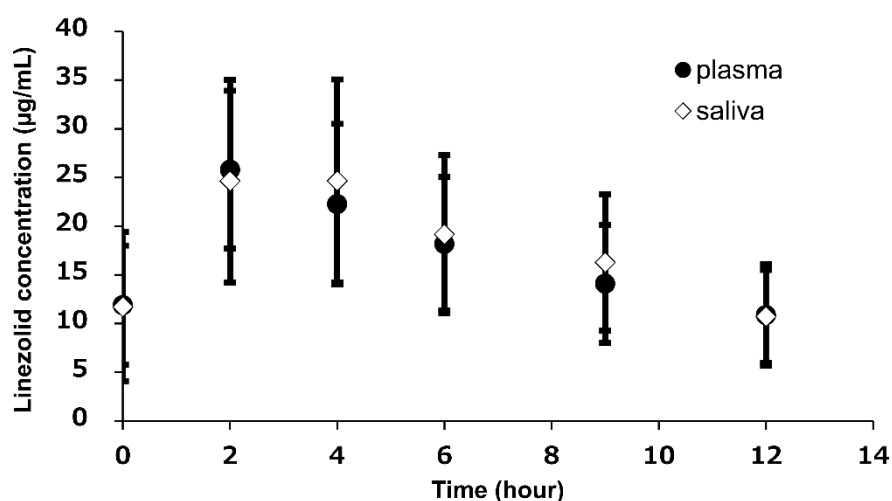


Figure 3-7. LZD (1,200 mg/日) 静注投与患者における血漿および唾液中濃度推移

Samples were collected immediately before the next linezolid administration and at 2, 4, 6, 9, and 12 h after the beginning of administration. The 0-hour point represents the concentration just before the morning dose (around 8 AM), while the 12-hour point represents the concentration just before the evening dose (around 8 PM). Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=19).

3) 患者における LZD の血漿中濃度と唾液中濃度相関評価

Pearson の相関係数を算出した結果、各サンプル採取点における唾液中濃度と血漿中濃度の間には、強い相関関係が認められた ($r=0.845$ 、 $p < 0.001$ 、 $n=23$ 、総サンプル=131) (Figure 3-8)。さらに、静脈内投与患者と経口投与患者に分けて相関を分析したところ、静脈内投与患者における唾液中濃度と血漿中濃度の相関 ($r=0.888$ 、 $p < 0.001$ 、 $n=20$ 、総サンプル数=113) は、経口投与患者における相関 ($r=0.770$ 、 $p < 0.001$ 、 $n=3$ 、総サンプル数=18) よりも強いことが明らかとなった。

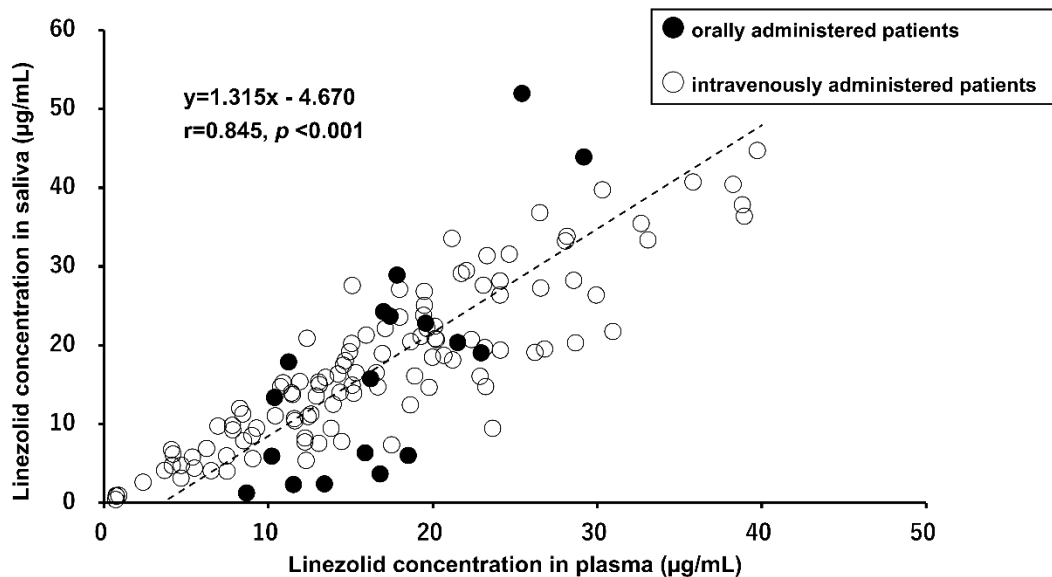


Figure 3-8. 患者における LZD 唾液中濃度と血漿中濃度との相関関係

Scatter plot with Deming regression method of concentrations in plasma and saliva, $n=23$ for each sample; total number of samples=131; the regression line was derived using the Deming regression method, the saliva/plasma concentration of LZD has a slope of 1.315 (95% confidence interval [CI], 1.164 to 1.466) and an intercept of -4.670 (95% CI, -7.411 to -1.929). The correlation analysis of saliva and plasma concentrations was performed using the Pearson's correlation coefficients ($r=0.845$, $p < 0.001$). The black circles represent data from orally administered patients, while the white circles represent results from intravenously administered patients.

4) LZD 投与患者における血漿中および唾液中 LZD 濃度の Bland-Altman プロット

患者の血漿中および唾液中 LZD 濃度の一致度合いを視覚的に確かめるため、Bland-Altman プロットを用いて各データを示した。グラフの破線は、血漿中 LZD 濃度と唾液中 LZD 濃度の誤差の許容範囲を示している。各データの血漿中 LZD 濃度と唾液中 LZD 濃度の差のうち、誤差範囲から外れているプロットは、全プロットの 5.34% (7/131) であることから、血漿中濃度と唾液中濃度の一致度が高いことが示された (Figure 3-9)。

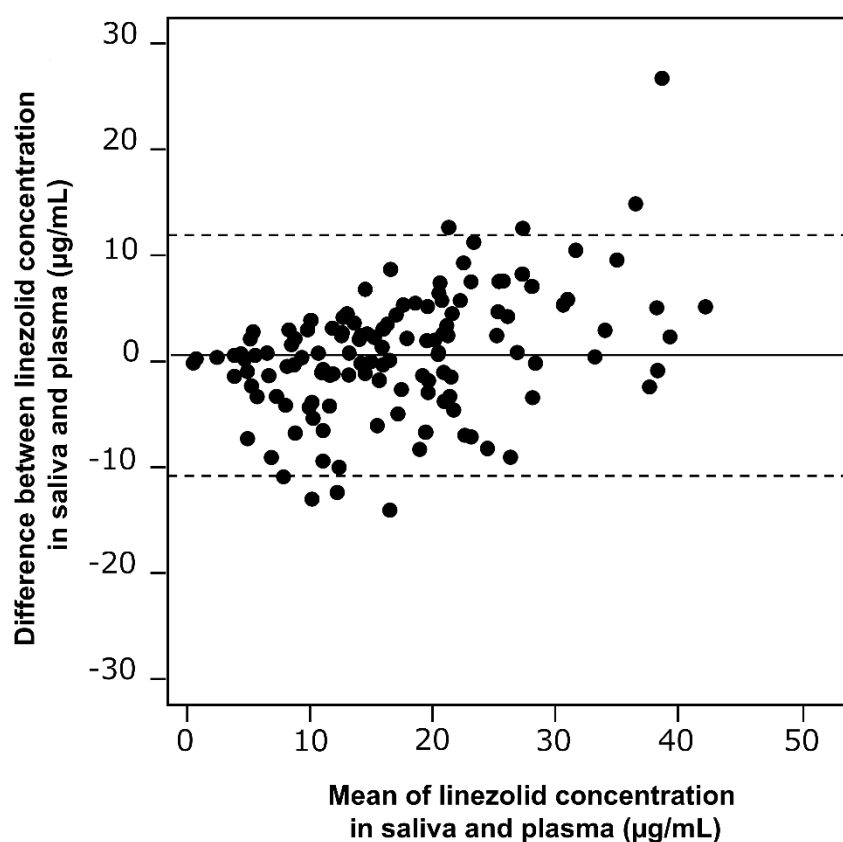


Figure 3-9. LZD 投与患者における Bland-Altman plot

Bland-Altman plot of difference of the LZD concentration in saliva and in plasma compared to the average of the LZD concentration in saliva and in plasma, $n = 23$ for each sample; total number of samples = 131; the line representing the bias is presented as a solid line and, the lower and upper limits of agreement are presented as dashed lines. The bias is 0.604 (95% confidence interval [CI], -0.399 to 1.607). The lower and upper limits of agreement are -10.769 (95% CI, -12.487 to -9.051) and 11.976 (95% CI, 10.258 to 13.695), respectively.

5) 患者における TZD の S/P 比および血漿・唾液中濃度推移

投与開始前および投与開始から 12 時間後までの各 6 サンプルの血漿中および唾液中の TZD 濃度を測定し、その値から算出した TZD の S/P 比の平均値は 0.330 だった (Table 3-13)。患者の血漿中濃度と唾液中濃度は、おおむね平行に推移した (Figure 3-10)。

Table 3-13. 患者における TZD の S/P 比 (n=1)

Time (hours)	S/P
Trough in the morning	0.251
2	0.343
4	0.358
6	0.349
9	0.338
12	0.339

S/P, saliva/plasma concentration ratio

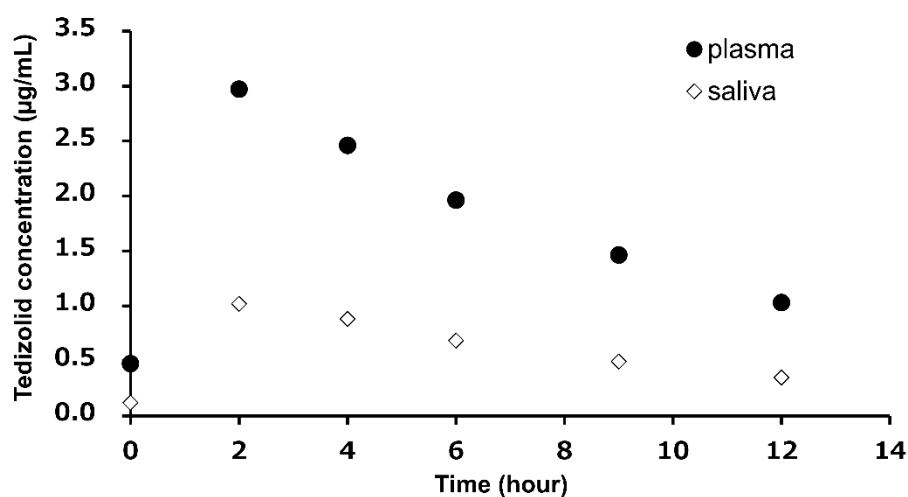


Figure 3-10. TZD (200 mg/day) 静注投与患者における血漿および唾液中濃度推移
Samples were collected immediately before the next tedizolid administration and at 2, 4, 6, 9, and 12 h after the beginning of administration (n=1).

第四節 考察

本章では、唾液を用いた薬物モニタリングに焦点を当てた。まず、ラットを用いた動物実験において、唾液中の LZD および TZD 濃度モニタリング系を確立し、その後、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。

はじめに、ラットに LZD を静脈内投与し、血漿および唾液中濃度を測定することで S/P 比を算出した (Table 3-4)。S/P 比の平均値は約 0.66 であり、LZD の血漿蛋白結合率が約 30%であることから⁵⁵⁾、これは LZD の血漿中非結合型分率に近い値であった。次に、LZD を経口または静脈内投与された患者において、血漿および唾液中濃度を測定し、S/P 比を算出したところ、その平均値は 1.03 であった (Table 3-12)。特に LZD を 1,200 mg/日で静脈内投与された患者 19 人に絞り込むと、経時的な唾液中濃度および血漿中濃度は平行に推移していた (Figure 3-7)。これまでに報告されている 3 件の唾液中 LZD 濃度に関する臨床研究のうち、2 件において、唾液中 LZD 濃度は血漿中濃度とほぼ同等であり、S/P 比は約 1.0 であった^{62,63)}。本検討においても、患者の唾液中 LZD 濃度は血漿中 LZD 濃度とほぼ同等であり、先行研究と一致した結果が得られた。これにより、LZD の TDM において唾液が血漿の代替試料として利用可能であることが示唆された。

一方で、TZD に関しては、ラット血漿中蛋白結合率が 98%と高いことから⁵⁶⁾、LZD とは異なり、唾液中濃度は血漿中濃度よりも非常に低値になることが予想された。Kim らの研究によると、TZD と同様に血漿蛋白結合率が約 95%と高いペランパネルにおいて、その S/P 比は約 0.04 と低値でありながら、唾液中と血漿中のペランパネル濃度の間に相関が認められ、唾液中濃度が TDM に有用であることが示されている⁵⁹⁾。本検討では、ラットに TZD を静脈内投与した際の血漿および唾液中濃度を測定し、S/P 比および相関係数を算出したところ、S/P 比の平均値は約 0.05 であり、唾液中と血漿中の TZD 濃度間には強い相関が認められた ($r=0.964, p<0.001$) (Table 3-5, Figures 3-4, 3-6)。さらに、1 名のみであるが TZD を静脈内投与された患者の血漿および唾液中濃度を測定した結果、S/P 比の平均値は 0.33 であり (Table 3-13)、唾液中濃度と血漿中濃度は平行に推移していた

(Figure 3-10)。これらの結果から、TZD のように蛋白結合率が高い薬物においても、各サンプル採取点における S/P 比の変動が小さく、かつ唾液中濃度が HPLC による測定可能範囲内であれば、唾液によるモニタリングが可能であることが示唆された。

薬物の唾液中への移行については、血漿中非結合型薬物が移行すると報告されており⁶⁷⁾、ラットの結果は概ねこれに一致した。そこで、40%程度の Alb 値の低下が認められた DOX 投与 4 週間後のラットを Alb 減少モデルとして設定し、血漿中の Alb 量が減少した際の S/P 比の変化を検討した。DOX は腎臓にも影響を与えることから、DOX 投与後の腎機能指標 (Scr および BUN) を DOX 投与前と比較した結果、DOX 投与 4 週間後の時点では TZD 投与群の BUN のみが有意に上昇していた。しかし、この BUN 値は Sugai らが開発した軽度慢性腎臓病モデルラットの値と同程度であり、腎機能の低下は軽度にとどまると考えられる⁶⁸⁾。また、Okuda らが作製した DOX 誘発性腎症モデルラットでは、DOX の投与量は異なるものの、血中アルブミン値が減少し始めた DOX 投与後 4 週目の時点でも腎組織は正常であり、Scr および BUN の有意な上昇は 16 週目以降に観察されている⁶⁹⁾。これらの知見をふまえると、血中アルブミン値は DOX 投与直後から低下し始める一方で、腎機能低下は進行が緩徐であり、本検討で使用した Alb 減少モデルラットの腎機能は、DOX 投与前と比較して大きく低下していないと考えられる。Alb 減少モデルラットにおける S/P 比は、Alb 値が減少していないラットと比較して上昇し、特に TZD の S/P 比は 2 倍以上の上昇が認められた (Tables 3-8, 3-9)。血液中において薬効を示すのは遊離型薬物であることから、遊離型薬物濃度を反映する唾液中濃度をモニタリングすることは、低 Alb 血症患者等における投与設計にも有用であると考えられる。しかし、本検討ではラットとヒトでは S/P 比に差があり、特に患者における LZD の S/P 比は約 1.0 となり、これは LZD の蛋白結合率のみによる説明が困難である。この相違は、ラットとヒトの種差や、現時点では未解明な薬物の唾液中への能動輸送メカニズムの影響が考えられ⁷⁰⁾、さらなる検討が必要である。

LZD の血漿中および唾液中濃度の相関関係を、Pearson の相関係数を算出して評価した結果、ラットおよび患者のいずれにおいても、血漿中と唾液中の LZD 濃度には強い相関

関係が認められた (ラット : $r=0.945, p<0.001$ 、患者 : $r=0.845, p<0.001$) (Figures 3-5, 3-8)。

また、Bland-Altman プロットを用いて、患者における血漿中 LZD 濃度と唾液中 LZD 濃度の一致度を視覚的に示した (Figure 3-9)。Bland-Altman 分析は、2 つの測定方法間の一致性を評価するための手法であり、測定値の差の分布を可視化するために Bland-Altman プロットが用いられる。各測定値のペアの平均値を横軸に、差を縦軸にプロットすることで、誤差の傾向や範囲を視覚的に把握できる⁷¹⁾。本検討では、血漿中 LZD 濃度と唾液中 LZD 濃度の差の平均値 (bias) が 0.60 とゼロに近く、プロット全体は bias を中心に比較対称的に分布していることから、系統誤差は小さいと考えられる。また、95%信頼区間内に全プロットの約 95%が収まっていることも確認された。これらのことから、患者の血漿中 LZD 濃度と唾液中 LZD 濃度の一致性は高いと判断できる。さらに、経口投与患者と静脈内投与患者に分けて相関関係を評価したところ、静脈内投与患者における唾液中濃度と血漿中濃度の相関 ($r=0.888, p<0.001$) は、経口投与患者における相関 ($r=0.770, p<0.001$) よりも、強いことが示された。Malone らの研究では、ラモトリギンを経口投与された患者において、経口投与から 2 時間後までの測定値が大きくばらつくことが報告されており、これらのデータを除外することで、血漿中と唾液中の濃度間に強い相関が得られたとしている⁷²⁾。また、Ryan らは、ラモトリギンの唾液中濃度の測定精度を高めるため、経口投与後少なくとも 3 時間が経過してから唾液サンプルを採取することを推奨している⁷³⁾。さらに、Idkaidek は、唾液サンプルが薬物残留物によって汚染されるのを防ぐため、唾液採取前に口腔を洗浄する必要があると報告している⁷⁴⁾。本検討においても、経口投与後 2 時間および 4 時間のデータを除外した場合、全データを含めた場合と比較して、唾液中と血漿中濃度間の相関係数がわずかに上昇した (データ非表示)。これらの先行研究および本検討の結果から、唾液中濃度モニタリングは静脈内投与を受けている患者に対して、より適していることが示唆され、経口投与患者における最適な唾液中濃度モニタリング方法については、さらなる検討が必要であると考えられる。

LZD の有効な血漿中濃度範囲は、トラフ値で 2–8 $\mu\text{g/mL}$ とされており、8 $\mu\text{g/mL}$ を超えることが LIT のリスク因子になると報告されている^{8, 19, 43, 53)}。本検討では、LZD 投与患

者のうち、77.3%の患者のトラフ値が $8\text{ }\mu\text{g/mL}$ を超えており、LZD の固定用量である $1,200\text{ mg/日}$ で投与を開始すると、多くの患者で LZD 濃度が適切な濃度域を超えることが明らかとなった。さらに、朝および夜のトラフ濃度における S/P 比に注目すると、1 日 2 回で投与され、かつ朝および夜のトラフサンプルを回収できた患者の 68.4%において、夜トラフの S/P 比の方が 1.0 (血漿濃度 = 唾液濃度) に近い値を示し、患者間のばらつきも小さかった。1 日に生成される唾液のうち、80–90%は刺激によって生成され、唾液の分泌量は睡眠中に大幅に低下することが知られている⁷⁵⁾。朝のトラフサンプルは起床後間もない時点で採取されるため、口腔内環境が夜のトラフサンプル採取時とは異なり、この違いが S/P 比に影響を与えた可能性が考えられる。したがって、サンプル採取時間帯は S/P 比に影響を与える可能性があり、LZD の唾液中濃度モニタリングを実施する上では、夜トラフ濃度の方がより適していると考えられる。

唾液中薬物濃度に関する先行研究において、唾液採取方法はさまざまであり、Salivette® (Sarstedt) のようなデバイスを使用している研究も多くある^{62, 76–78)}。本検討において、動物実験ではラットの顎下腺開口部にカニューレション処置を施し唾液を採取したが、臨床研究では、最も簡便な方法である患者自身に唾液を直接チューブ内に流し入れてもらう方法を採用した。唾液をサンプルとして使用する際の重要な点の一つは、測定に十分な量の唾液を確保できるかどうかである。唾液の分泌は、様々な要因の影響を受けるとされており⁷⁹⁾、特に多剤を服用している場合が多い高齢患者では、唾液分泌量が減少し、十分量の唾液サンプルを採取することが困難になる可能性がある⁸⁰⁾。LZD を投与された患者には高齢者も多く含まれるため、デバイスを使用することで、十分量の唾液の収集が困難になるケースがあった。いくつかの研究では、サンプル採取前に口腔内をすすぐことを推奨しているが^{59, 74, 81)}、唾液分泌量が少ない患者では、口をすすぐことで唾液が希釈され、測定結果に影響を与える可能性がある。この点で、本検討で使用した唾液中 LZD 濃度の測定法は、 $10\text{ }\mu\text{L}$ と極少量の唾液でも測定が可能であり、唾液の分泌量が少ない患者であっても薬物モニタリングが実施できることが示された。実際に、一部の患者では、採取した唾液量が $15\text{ }\mu\text{L}$ 程度と非常に少量であったものの、これが測定結果に大きな影響

を与えることはなかった。したがって、本検討で採用した採取方法は、唾液による薬物モニタリングに適した手法であると考えられる。

本検討により、LZD および TZD の TDM において、血漿の代替として唾液を使用できる可能性を示した。本検討で確立した顎下腺カニューレション処置を施したラットを用いた唾液中薬物濃度モニタリング法は、他の薬剤にも応用が可能であると考えられる。一方で、血中濃度と薬効および副作用の相関関係を示すためには、臨床研究によるエビデンス構築が不可欠である。薬物動態研究においては、同一被験者から多数の血漿サンプルを採取する必要がある、これが研究を行う上で大きな障壁となる。この点で、唾液サンプリングには、患者自身で非侵襲的に行うことができるため、患者の協力が得られやすい。また、唾液サンプルは自宅でも採取可能であり、外来患者がトラフ濃度のような特定の時間に合わせてサンプルを採取できるという利点もある。さらに、TZD のような臨床でのエビデンスが不十分な薬剤については、唾液を用いた TDM により、薬物動態の新たなエビデンスの構築に貢献する可能性がある。

臨床研究における限界点として、いくつかの要素が挙げられる。まず、本検討のサンプルサイズは小規模であり、特に TZD 投与患者は 1 名、LZD の経口投与患者は 3 名のみであった。次に、対象患者は整形外科の入院患者に限定されており、患者背景にバイアスが生じている可能性がある。加えて、LZD の投与は 30 分から 2 時間かけて点滴静注することとされており、投与時間が異なる患者が含まれることが予想されたことから、最初のサンプル採取ポイントを投与開始後 2 時間と全患者で統一して設定したため、ピーク濃度を測定できなかった。最後に、現時点では LZD および TZD の唾液中の治療域が明確ではないため、唾液中濃度における治療域を確立するためには、より多くの患者を対象とした研究が必要である。

第五節 小括

本章では、動物実験および臨床研究の結果から、LZD および TZD の唾液中濃度と血漿中濃度の間に強い相関が認められ、唾液を薬物モニタリングに利用できる可能性が示された。特に LZD を静脈内投与患者された患者において、唾液中濃度と血漿中濃度の相関が強く、臨床での実用性が示された。唾液中濃度モニタリングは、LZD および TZD 治療における新たなエビデンスの構築にも有用な手段となると考えられる。

総括

本研究では、大規模な診療情報データベースおよび病院カルテデータを活用することにより、LIT 発現に関与するリスク因子の詳細な解析を実施した。また、実臨床における血液に代わる唾液を用いた薬物モニタリング法の構築を目指し、動物実験および臨床研究を行った。

第一章では、既報の課題を克服するため、医療データベースとデータマイニング手法を用い、LIT のリスク因子を探索した。LZD 治療の長期化、体重 45 kg 未満、および腎機能低下が LIT の主要なリスク因子であることが示され、特に、LZD 投与期間が 14 日以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者において、LIT 発現リスクが著しく高くなることが明らかとなった。これにより、血小板数の厳密なモニタリングが必要となる患者が明確になったことから、本検討の結果は臨床における治療戦略の考案に役立つと考えられる。

第二章では、LZD 投与開始前の血小板数であるベースラインの血小板数と LIT 早期発現に焦点を当て、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 未満と低値であることが LIT 早期発現のリスク因子であることを示した。一方で、ベースラインの血小板数が 15 万 / μ L 以上と基準値内に維持されている状態で LZD を開始した患者であっても、LIT 発現患者の 4 人に 1 人が早期に発現していたことから、特に LZD 投与開始早期においては、ベースラインの血小板数にかかわらず、全ての患者に対して慎重な血小板数のモニタリングが必要と考えられる。また、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の高度腎機能低下患者においては、血小板数モニタリングに加え TDM を行い、適切な投与量調節を行うことが、LIT 発現を回避しながら LZD 治療を継続するために有効であると考えられる。

第三章では、動物実験および臨床研究により、唾液中と血漿中の LZD および TZD 濃度は強い相関を示すことが明らかとなった。特に LZD の静脈内投与を受けている患者においては、唾液中濃度モニタリングが臨床において有効な手段となり得ることが示された。また、TZD のような高い蛋白結合率を有する薬剤においても、唾液モニタリングの可能性が見出され、唾液中濃度モニタリングの活用は、LZD および TZD 治療に関するエビデンス構築のツールとしても有用であると考えられる。

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法の構築に寄与し、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。

参考文献

- 1) Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*, 12:1759–67 (2018).
- 2) Hall RG, II, Smith WJ, Putnam WC, Pass SE. An evaluation of tedizolid for the treatment of MRSA infections. *Expert Opin Pharmacother*, 19(13):1489–94 (2018).
- 3) Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(12):3964–6 (2003).
- 4) Bouza E, P Muñoz. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*, 7 Suppl 4:75–82 (2001).
- 5) Salavert Lletí M, García-Bustos V, Morata Ruiz L, Cabañero-Navalon MD. Tedizolid: new data and experiences for clinical practice. *Rev Esp Quimioter*, 34 Suppl 1(Suppl1):22–5 (2021).
- 6) Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents*, 29(3):233–9 (2007).
- 7) ザイボックス注射液 600 mg 添付文書第 5 版, 2024 年, ファイザー株式会社
(https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/672212_6249401A1025_5_06.pdf) [2024/12/6 確認]
- 8) Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*, 68(9):2128–33 (2013).
- 9) Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, Hsueh PR. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*, 42(1):66–72 (2006).
- 10) Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, Horii T, Otsubo K, Ieiri I. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(5):1867–73 (2011).

- 11) Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. *Clin Ther*, 31(10):2126–33 (2009).
- 12) Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, Beppu N, Kurimoto A, Yanagi H, Mitsunobu M, Yamanaka N. Chronic liver disease increases the risk of linezolid related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery. *J Infect Chemother*, 17(3):388–91 (2011).
- 13) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis*, 34(5):695–8 (2002).
- 14) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, Ishihara M, Ikeuchi H, Uchino M. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother*, 17(3):382–7 (2011).
- 15) Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, Ma L. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy. *Curr Ther Res Clin Exp*, 73(6):195–206 (2012).
- 16) González-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R, Arias L, García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, Representatives of the Emergency Department Investigation Unit (addendum). Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36(8):1511–7 (2017).
- 17) Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Kimoto K, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, Sakamaki I, Yamamoto Y. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. *BMC Pharmacol Toxicol*, 22(1):13 (2021).
- 18) Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: Is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 121(4):303–8 (2017).
- 19) Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother*, 67(8):2034–42 (2012).

- 20) Tajima M, Kato Y, Matsumoto J, Hirosawa I, Suzuki M, Takashio Y, Yamamoto M, Nishi Y, Yamada H. Linezolid-induced thrombocytopenia is caused by suppression of platelet production via phosphorylation of myosin light chain 2. *Biol Pharm Bull*, 39(11):1846–51 (2016).
- 21) Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, Kosugi T, Nishizawa K, Yoshio T. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *J Infect Chemother*, 22(8):536–42 (2016).
- 22) Okazaki F, Tsuji Y, Seto Y, Ogami C, Yamamoto Y, To H. Effects of a rifampicin pre-treatment on linezolid pharmacokinetics. *PLoS One*, 14(9):e0214037 (2019).
- 23) Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS, Damle B. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol*, 51(2):229–36 (2011).
- 24) Baxter M, Morimoto Y, Tamiwa M, Hattori M, Peng XV, Lubwama R, Maegawa H. A Real-World Observational Study Evaluating the Probability of Glycemic Control with Basal Insulin or Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*, 11(7):1481–96 (2020).
- 25) Imai S, Kashiwagi H, Sato Y, Miyai T, Sugawara M, Takekuma Y. Factors affecting creatine phosphokinase elevation during daptomycin therapy using a combination of machine learning and conventional methods. *Br J Clin Pharmacol*, 88(3):1211–22 (2022).
- 26) Ross MK, Wei W, Ohno-Machado L. "Big data" and the electronic health record. *Yearb Med Inform*, 9(1):97–104 (2014).
- 27) Choi JW, Kang S, Lee J, Choi Y, Kim HC, Chung JW. Prognostication and risk factor stratification for survival of patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide big data analysis. *Sci Rep*, 13(1):10388 (2023).
- 28) Shiroshta A, Anan K, Takeshita M, Kataoka Y. Systemic steroid therapy for pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 18(9):e0290647 (2023).
- 29) Miyai T, Takekuma Y, Kashiwagi H, Sato Y, Nashimoto S, Sugawara M, Imai S. Risk Factor Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Paediatric Patients Aged 0-1 Year Using Japanese Medical Database. *Biol Pharm Bull*, 46(6):817–23 (2023).

- 30) Imai S, Kadamura S, Miyai T, Kashiwagi H, Sato Y, Sugawara M, Takekuma Y. Using Japanese big data to investigate novel factors and their high-risk combinations that affect vancomycin-induced nephrotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 88(7):3241–55 (2022).
- 31) Song YY, Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai Arch Psychiatry*, 27(2):130–5 (2015).
- 32) Real World Data Co. Ltd. website (<https://rwdata.co.jp/>) (Accessed December 6, 2024)
- 33) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1):31–41 (1976).
- 34) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*, 53(6):982–92 (2009).
- 35) Kass GV. An exploratory technique for investigating large quantities of categorical data. *Appl Stats*, 29:119–27 (1980).
- 36) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49(12):1373–9 (1996).
- 37) Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection*, 42(6):1007–12 (2014).
- 38) Nishijo N, Tsuji Y, Matsunaga K, Kutsukake M, Okazaki F, Fukumori S, Kasai H, Hiraki Y, Sakamaki I, Yamamoto Y, Karube Y, To H. Mechanism Underlying Linezolid-induced Thrombocytopenia in a Chronic Kidney Failure Mouse Model. *J Pharmacol Pharmacother*, 8(1):8–13 (2017).
- 39) Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, Yao Y, Chen H, Bian X. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?-Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med*, 8(7):493 (2020).
- 40) KDIGO, Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 3:91–111 (2013).

- 41) Choi GW, Lee JY, Chang MJ, Kim YK, Cho Y, Yu YM, Lee E. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124(2):228–34 (2019).
- 42) Tanaka R, Suzuki Y, Morinaga Y, Iwao M, Takumi Y, Hashinaga K, Tatsuta R, Hiramatsu K, Kadota JI, Itoh H. A retrospective test for a possible relationship between linezolid-induced thrombocytopenia and hyponatraemia. *J Clin Pharm Ther*, 46(2):343–51 (2021).
- 43) Ichie T, Suzuki D, Yasui K, Takahashi H, Matsuda M, Hayashi H, Sugiura Y, Sugiyama T. The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis. *J Clin Pharm Ther*, 40(3):279–84 (2015).
- 44) Onita T, Ishihara N, Ikebuchi A, Yano T, Nishimura N, Tamaki H, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation for the quantitative risk assessment of linezolid-associated thrombocytopenia. *J Clin Pharm Ther*, 47(12):2041–8 (2022).
- 45) Zhang D, Xu Y, Wang X, Hou L, Xing M, Xu S, Guo R, Luo Y. Risk factors for thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 79(10):1303–14 (2023).
- 46) Giunio-Zorkin N, Brown G. Real-life frequency of new-onset thrombocytopenia during linezolid treatment. *Can J Hosp Pharm*, 72(2):133–8 (2019).
- 47) Al Qamariat Z, Aljaffar AA, Alabdulaal ZS, Alnezir F, Al-Zawad WM, Alqattan M, Almahdi A. Rapid Onset and Recovery Linezolid-Induced Thrombocytopenia: A Large-Sample, Single-Center Retrospective Cohort Study. *Drug Healthc Patient Saf*, 16:43–9 (2024).
- 48) Echeverría-Esnal D, Retamero A, Pardos SL, Grau S. Severe thrombocytopenia caused by linezolid poisoning in an underweight critically ill patient with renal impairment treated with the recommended doses. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 34(3):213–4 (2016).
- 49) Wang MG, Wang D, He JQ. Reversible recurrent profound thrombocytopenia due to linezolid in a patient with multi-drug resistant tuberculosis: a case report. *Med (Baltim)*, 97(34):e11997 (2018).
- 50) Xiao B, Deng P, Jin H, Wang H, Cao Y. Lactic acidosis and Thrombocytopenia Associated with Linezolid Therapy: a Case Report. *Am J Case Rep*, 19:1117–20 (2018).

- 51) Thirot H, Fage D, Leonhardt A, Clevenbergh P, Besse-Hammer T, Yombi JC, Cornu O, Briquet C, Hites M, Jacobs F, Wijnant GJ, Wicha SG, Cotton F, Tulkens PM, Spinewine A, Van Bambeke F. Towards a better detection of patients at-risk of linezolid toxicity in clinical practice: a prospective study in three Belgian hospital centers. *Front Pharmacol*, 15:1310309 (2024).
- 52) Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaitre F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks A, Wallemacq P, Wieland E, Woillard JB, Barten MJ, Budde K, Colom H, Dieterlen MT, Elens L, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, MacPhee I, Masuda S, Mathew BS, Millán O, Mizuno T, Moes DAR, Monchaud C, Noceti O, Pawinski T, Picard N, van Schaik R, Sommerer C, Vethe NT, de Winter B, Christians U, Bergan S. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*, 41(3):261–307 (2019).
- 53) Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Castoldi S, Baldelli S, Clementi E. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents*, 48(6):728–31 (2016).
- 54) Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*, 14(3):489 (2022).
- 55) Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. *Eur J Clin Pharmacol*, 57(11):793–7 (2022).
- 56) Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin HJ, Locke JB, Bartizal K, Prokocimer P. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos*, 42(8):1275–84 (2014).
- 57) シベクトロ点滴静注用 200 mg 添付文書第 1 版, 2021 年, MSD 株式会社 (https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/170050_6249402D1026_2_02.pdf) [2024/12/20 確認]

- 58) Capiou S, Veenhof H, Koster RA, Bergqvist Y, Boettcher M, Halmingh O, Keevil BG, Koch BCP, Linden R, Pistos C, Stolk LM, Touw DJ, Stove CP, Alffenaar JC. Official international association for therapeutic drug monitoring and clinical toxicology guideline: development and validation of dried blood spot-based methods for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 41(4):409–30 (2019).
- 59) Kim DY, Moon J, Shin YW, Lee ST, Jung KH, Park KI, Jung KY, Kim M, Lee S, Yu KS, Jang IJ, Song K, Chu K, Lee S. Usefulness of saliva for perampanel therapeutic drug monitoring. *Epilepsia*, 61(6):1120–8 (2020).
- 60) Greenaway C, Ratnaraj N, Sander JW, Patsalos PN. Saliva and serum lacosamide concentrations in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 52(2):258–63 (2011).
- 61) Zyvox[®] package insert, U.S Food and Drug Administration. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021130s016,021131s013,021132s014lbl.pdf) (Accessed December 6, 2024)
- 62) Bolhuis MS, van Altena R, van Hateren K, de Lange WC, Greijdanus B, Uges DR, Kosterink JG, van der Werf TS, Alffenaar JW. Clinical validation of the analysis of linezolid and clarithromycin in oral fluid of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(8):3676–80 (2013).
- 63) Hara S, Uchiyama M, Yoshinari M, Matsumoto T, Jimi S, Togawa A, Takata T, Takamatsu Y. A simple high-performance liquid chromatography for the determination of linezolid in human plasma and saliva. *Biomed Chromatogr*, 29(9):1428–31 (2015).
- 64) Ding ZH, Xu LM, Wang SZ, Kou JQ, Xu YL, Chen CX, Yu HP, Qin ZH, Xie Y. Ameliorating Adriamycin-Induced Chronic Kidney Disease in Rats by Orally Administrated Cardiotoxin from *Naja naja atra* Venom. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014:621756 (2014).
- 65) Baietto L, D'Avolio A, Ariaudo A, Corcione S, Simiele M, Cusato J, Urbino R, Di Perri G, Ranieri VM, De Rosa FG. Development and validation of a new UPLC-PDA method to quantify linezolid in plasma and in dried plasma spots. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 936:42–7 (2013).
- 66) Tsuji Y, Numajiri M, Ogami C, Kurosaki F, Miyamoto A, Aoyama T, Kawasuji H, Nagaoka K, Matsumoto Y, To H, Yamamoto Y. Development of a simple method for measuring tedizolid concentration in human serum using HPLC with a fluorescent detector. *Medicine (Baltimore)*, 100(49):e28127 (2021).

- 67) Choo RE, Huestis MA. Oral fluid as a diagnostic tool. *Clin Chem Lab Med*, 42(11):1273–87 (2004).
- 68) Sugai K, Hirano M, Oda A, Fujisawa M, Shono S, Ishioka K, Tamura T, Katsumata Y, Sano M, Kobayashi E, Hakamata Y. Establishment and application of a new 4/6 infarct nephrectomy rat model for moderate chronic kidney disease. *Acta Cir Bras*, 39:e391324 (2024).
- 69) Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onoyama K, Fujimi S, Fujishima M. Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Int*, 29(2):502–10 (1986).
- 70) Davies Forsman L, Kim HY, Nguyen TA, Alffenaar JC. Salivary therapeutic drug monitoring of Antimicrobial Therapy: Feasible or futile? *Clin Pharmacokinet*, 63(3):269–78 (2024).
- 71) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476):307–10 (1986).
- 72) Malone SA, Eadie MJ, Addison RS, Wright AWE, Dickinson RG. Monitoring salivary lamotrigine concentrations. *J Clin Neurosci*, 13(9):902–7 (2006).
- 73) Ryan M, Grim SA, Miles MV, Tang PH, Fakhoury TA, Strawsburg RH, deGrauw TJ, Baumann RJ. Correlation of lamotrigine concentrations between serum and saliva. *Pharmacotherapy*, 23(12):1550–7 (2003).
- 74) Idkaidek NM. Comparative assessment of saliva and plasma for drug bioavailability and bioequivalence studies in humans. *Saudi Pharm J*, 25(5):671–5 (2017).
- 75) Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, 85(2):162–9 (2001).
- 76) Vanstraelen K, Maertens J, Augustijns P, Lagrou K, de Loor H, Mols R, Annaert P, Malfroot A, Spriet I. Investigation of Saliva as an Alternative to Plasma Monitoring of Voriconazole. *Clin Pharmacokinet*, 54(11):1151–60 (2015).
- 77) Hutchinson L, Sinclair M, Reid B, Burnett K, Callan B. A descriptive systematic review of salivary therapeutic drug monitoring in neonates and infants. *Br J Clin Pharmacol*, 84(6):1089–108 (2018).

- 78) Sankowski B, Michorowska S, Raćkowska E, Sikora M, Giebułtowski J. Saliva as Blood Alternative in Therapeutic Monitoring of Teriflunomide-Development and Validation of the Novel Analytical Method. *Int J Mol Sci*, 23(17):9544 (2022).
- 79) Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. *Int J Med Sci*, 12(10):811–24 (2015).
- 80) Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life*, 2(3):303–7 (2009).
- 81) Idkaidek N, Arafat T, Hamadi H, Hamadi S, Al-Adham I. Saliva versus plasma bioequivalence of azithromycin in humans: Validation of Class I drugs of the salivary excretion classification system. *Drugs R D*, 17(1):219–24 (2017).

論文目録

本論文は以下の原著論文をもとに作成した。

- Inoue Y, Takekuma Y, Miyai T, Kashiwagi H, Sato Y, Sugawara M, Imai S. Use of Japanese big data from electronic medical records to investigate risk factors and identify their high-risk combinations for linezolid-induced thrombocytopenia. *Eur J Clin Pharmacol*, 79(3):415–25 (2023).
- Inoue Y, Kashiwagi H, Sato Y, Nashimoto S, Sugawara M, Takekuma Y. Exploring the impact of baseline platelet count on linezolid-induced thrombocytopenia: a retrospective single-center observation study. *Int J Clin Pharm*, Online ahead of print (2024).
- Inoue Y, Sato Y, Kashiwagi H, Nashimoto S, Sugawara M, Takekuma Y. Monitoring Salivary Concentrations of Tedizolid and Linezolid Using Rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 48(4):387–95 (2023).
- Inoue Y, Kashiwagi H, Sato Y, Nashimoto S, Endo T, Takahata M, Komatsu M, Sugawara M, Takekuma Y. Clinical research for saliva-based therapeutic drug monitoring of linezolid. *Br J Clin Pharmacol*, Online ahead of print (2024).

謝辞

本研究を遂行し、学位論文を作成するにあたり終始ご懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学病院薬剤部 武隈 洋准教授に深く御礼申し上げます。

また、本論文の副査としてご審査ならびにご指導を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室 菅原 満教授、臨床薬剤学研究室 小林 正紀教授ならびに同研究室 鳴海 克哉講師に厚く御礼申し上げます。

研究を進めるにあたり、ご懇切なご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室 柏木 仁講師、同研究室 佐藤 夕紀講師、同研究室 梨本 俊亮助教に謹んで感謝申し上げます。

研究課程において、多くの有益なご助言、ご指導を賜りました慶応義塾大学薬学部 医薬品情報学講座 今井 俊吾専任講師に謹んで感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、多大なご協力をいただきました、北海道大学大学院医学研究院 整形外科学教室 遠藤 努特任助教、獨協医科大学医学部 整形外科学 高畑 雅彦准教授、北海道せき損センター 整形外科 小松 幹先生、北海道医療大学歯学部 口腔生物学系薬理学分野 根津 顕弘准教授に深く感謝申し上げます。

また、平素の研究のみならず、多くの面でご助力いただきました薬物動態解析学研究室の皆様にご心より感謝いたします。

最後に、長きにわたる学生生活において、あらゆる面でいつも身近で支え続けてくれた両親、家族に心から感謝いたします。