



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	リネゾリド投与による嘔気嘔吐発現のリスク因子探索および機序の解明に関する研究
Author(s)	堤, 竹蔵
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16800号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16800
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99645
Type	doctoral thesis
File Information	Takezo_Tsutsumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 堤 竹蔵

学 位 論 文 題 名

リネゾリド投与による嘔気嘔吐発現のリスク因子探索および機序の解明に関する研究

リネゾリド (Linezolid ; LZD) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症等に対する抗菌薬であり、その優れた組織移行性から骨関節感染症などの治療に汎用され、加えて結核菌に対する抗菌活性も有していることから、多剤耐性結核菌 (multidrug-resistant tuberculosis ; MDR-TB) 感染症に対する治療薬としても用いられている。長期治療が必要な MDR-TB 感染症や骨関節感染症ではその他の感染症と比較して嘔気嘔吐の発現が多く報告されているものの、LZD 投与による嘔気嘔吐発現を主要評価項目とした報告は皆無でありその機序も不明であった。そこで、パイロットスタディとして北海道大学病院整形外科入院中の患者を対象に LZD 投与と嘔吐発現の因果関係を調査した。その結果、LZD はその他の抗菌薬と比較して有意に嘔吐発現割合が高値であり、嘔吐の発現要因として LZD の投与が抽出されたことから LZD の投与は嘔吐の発現と関連があることが示唆された。しかしながら、パイロットスタディは症例数の少ない小規模な検討であり、LZD 投与による嘔気嘔吐発現のリスク因子や機序に関する検討は未実施であった。したがって、本研究では LZD 投与患者における嘔気嘔吐発現のリスク因子およびその機序を解明するための後ろ向き観察研究および細胞を用いた基礎実験を実施した。

最初の検討として、LZD 投与と嘔気嘔吐発現の因果関係を大規模レセプトデータベースの一つである JMDC Claims Database を用いることで、より一般化できる可能性の高い方法で検証した。対象患者は LZD または対照としてバンコマイシン (VCM) が初めて投与された患者とした。LZD 群および VCM 群の患者背景による交絡の影響は傾向スコアマッチング (PSM) を用いて調整した。主要評価項目は LZD 群および VCM 群における嘔気嘔吐発現割合の比較、副次的評価項目はロジスティック回帰分析を用いた嘔気嘔吐に関連するリスク因子の評価とした。また、サブグループ解析として対象患者を性別または投与抗菌薬で層別化し、それぞれ投与抗菌薬群間または性別群間における嘔気嘔吐発現割合を比較した。その結果、PSM 実施後の対象患者における嘔吐発現割合は LZD 群で 11.2% (241 例中 27 例)、VCM 群で 5.0% (241 例中 12 例) と LZD 群で有意に高値であった。副次的評価項目における嘔気嘔吐発現に関連するロジスティック回帰分析の結果、LZD は嘔気嘔吐発現の独立したリスク因子として抽出された。また、サブグループ解析の結果から女性への LZD 投与は嘔気嘔吐の発現リスクが高い可能性が示された。これらの結果およびパイロットスタディで得られた知見から、LZD の投与は嘔気嘔吐発現と強い関連があることが示唆された。

2 つ目の検討では LZD 投与患者における嘔吐発現に関連するリスク因子を同定するための後ろ向き観察研究を実施した。北海道大学病院入院中に初めて LZD が投与された患者 496 例を対象とし、多変量ロジスティック回帰分析を用いて LZD 投与と嘔吐発現に関連するリスク因子を探索した。また、パイロットスタディにおいて低ナトリウム (Na) 血症が嘔吐のリスク因子の一つとして抽出されたことから、低 Na 血症の有無で層別化した嘔吐発現割合を算出した。LZD 投与患者における嘔吐発現割合は 18.1% (496 例中 90 例) であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、嘔吐に関連する独立したリスク因子として、性別 (女性) (調整オッズ比 [aOR], 2.69; 95% 信頼区間 [CI], 1.62–4.47)、投与期間 (10 日以上) (aOR, 2.57; 95% CI, 1.46–4.50)、低 Na 血症の発現 (aOR, 2.96; 95% CI, 1.72–5.10) が有意な嘔吐発現のリスク因子として抽出された。

また、セロトニン（5-HT）作用薬の併用は嘔吐発現を抑制する因子として抽出された（aOR, 0.23; 95% CI, 0.07–0.82）。低Na血症の有無に着目して嘔吐発現割合を算出した結果、低Na血症患者における嘔吐発現割合は26.7%、非低Na血症患者は12.2%であり、嘔吐発現割合は低Na血症患者において2倍程度高かった。また、LZD投与前から低Na血症であった患者の嘔吐発現割合は18.8%、投与開始後に低Na血症を発現した患者は34.0%であった。これらの結果より、低Na血症はその症状に嘔吐があることから嘔吐と関連する可能性が考えられた。一方で、嘔吐発現と低Na血症の時間的な前後関係は評価することができなかったため、時間的因果関係についてのさらなる検証が必要である。性別（女性）は化学療法による嘔気嘔吐などのリスク因子であることからLZD投与患者における嘔吐発現には性差が関連している可能性がある。投与期間の延長はLZDの重篤な副作用である乳酸アシドーシスとの関連が報告されていることから、難治の嘔気嘔吐が認められた場合は血液ガス分析を実施し乳酸アシドーシスの有無を鑑別する必要があると考える。

ここまでの検討でLZDの投与と嘔気嘔吐発現の関連性およびそのリスク因子について検証してきたが、その発現メカニズムを推定する結果は得られていなかった。催吐性の薬物のなかでも癌化学療法剤による嘔気嘔吐では腸管エンテロクロマフィン細胞（EC細胞）およびEC細胞から放出される5-HTを介した末梢性嘔吐シグナルがその発現機序における重要な役割を担っている。そこで3つ目の検討では、嘔気嘔吐発現機序における末梢性シグナルおよびLZDの有するモノアミンオキシダーゼ-A（MAO-A）阻害作用に着目し、MAO-Aの基質である5-HTに対するLZDの影響をEC細胞のモデル細胞であるQGP-1細胞を用いて検証した。QGP-1細胞にLZD、特異的MAO-A阻害剤であるクロルギリン（CLR）、既知の催吐性薬物であるシスプラチン（CDDP）を曝露し、薬液に遊離した5-HTを酵素結合免疫吸着測定法を用いて測定した。その結果、LZDは濃度および曝露時間依存的にQGP-1細胞からの5-HT遊離を促進した。また、CLR曝露による5-HT遊離量はLZDと比較して有意に増大した。さらに、LZDとCLRの5-HT遊離効果が同様の機序であるか確認するために両剤を同時に曝露した結果、それぞれの単剤曝露と比較し5-HT遊離量が有意に増大した。一方で、CDDP曝露による5-HT遊離量はコントロールに対する有意な変化は認められず、曝露濃度を段階的に変化させても同様の結果であった。これらのことから、LZDの5-HT遊離機序にはMAO-Aの阻害作用が一部関与しており、CDDPとは異なる可能性が示された。

これらの検討から、LZDの投与は嘔気嘔吐の発現と強く関連することが示唆され、そのリスク因子として性別（女性）、投与期間（10日以上）、および低Na血症の発現が抽出された。また、EC細胞のモデル細胞を用いた基礎実験により、LZD投与による嘔気嘔吐発現機序の一部としてLZDのMAO-A阻害作用による腸管5-HT濃度の増加が影響する可能性が示された。これらの研究結果が元となり、LZD治療の安全性および継続性が向上することを期待する。