



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学） 氏 名 堤 竹 蔵

審査担当者 主査 教 授 菅原 満
 副査 教 授 小林正紀
 副査 准教授 武隈 洋
 副査 講 師 鳴海克哉

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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無く、その機序も不明であった。そこで本研究では、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。

まず、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 を用いて解析した。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 VCM 群に比べて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。これらの結果は、次に進める臨床研究に繋げるための有用な結果であると評価できる。

次の検討では 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に実臨床における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。その結果、嘔吐に関連する独立したリスク因子として、性別 (女性)、低 Na 血症の発現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。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、非低 Na 血症患者に比べて 2 倍程度高かった。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。これらの結果は LZD による嘔吐発現リスクを検査値や併用薬等から評価できる可能性を示唆するものであり、安全使用への寄与が期待される。

さらに、基礎的な検討も行った。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 細胞を用いて検討した。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。これらの結果は、LZD による嘔吐発現の機序解明に繋がる新しい知見を含んでいる。

4 人の審査担当者による審査の結果、本論文は学位論文の水準に達しており、申請者は博士 (臨床薬学) を受けるに十分な知識と能力を有しているものと認めた。