

氏 名 かわすじ ひとし
川筋 仁史

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 383 号

学位授与年月日 令和 4 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学 専攻

学位論文題目
Exploration of optimal dosing regimens with linezolid for renal
impairment patients
(腎機能障害者におけるリネゾリド至適投与法の探索)

論文審査委員

(主査)	教授	佐藤 勉
(副査)	教授	絹川 弘一郎
(副査)	教授	中川 崇
(副査)	教授	森永 芳智
(指導教員)	教授	山本 善裕

様式2

論 文 要 旨

論 文 題 目

Exploration of optimal dosing regimens with linezolid for renal impairment patients
(腎機能障害者におけるリネゾリド最適投与法の探索)

氏 名 _____ 川筋 仁史 _____

備考 ① 論文要旨は、2,000字程度とする。

② A4判とする。

〔目的〕

リネゾリド(LZD)は、新規オキサゾリジノン系抗菌薬であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などの多剤耐性グラム陽性球菌に対して強い抗菌活性を示す。通常成人に対しては、1回600 mgを12時間間隔で投与し、体重や腎機能等に応じた用量調整や血中濃度測定が不要で使用しやすい薬剤とされている。一方、LZDの治療効果および副作用出現は薬物血中濃度依存的であることが報告されている。治療効果および副作用の観点から、最低血中濃度(トラフ濃度)は2~8 mg/dLが推奨されているが、LZDの血中濃度は腎機能障害者で明らかに上昇し、血小板減少等のリスクが増大する。血小板減少が進行した場合は、治療を中止せざるを得ない場合が多いことから、我々のグループでは、LZD投与症例に対してTherapeutic drug monitoring(TDM)をリアルタイムに行い、迅速に臨床に反映できる体制を以前より整備し、投与期間中に血小板減少が出現するも用量調整を行うことで治療を完遂できた症例を数多く経験している。さらに、これらの臨床データをもとにLZD血中濃度および血小板数を経時的に予測することが可能な投与設計支援ソフトウェアを開発した。そこで本研究では、LZDの血中濃度が明らかに上昇する腎機能障害者を、非透析腎機能障害者と維持血液透析患者とに分けて後方視的検討を行い、実測値および投与設計支援ソフトウェアによるシミュレーション結果に基づいた至適投与法の探索を目的とした。

〔方法並びに成績〕

・方法

2013年から2019年までに当院でLZDを投与し、定常状態での維持トラフ濃度(C_{min})測定を行った非透析患者108例、全118エピソードならびに維持血液透析患者8例、11エピソードを対象とした。非透析患者においては、対象患者をベースライン時のCockcroft-Gault式による推定クリアチンクリアランス(CL_{CRG})が60 mL/min以下の腎機能障害者群(RI)群と腎機能正常者(non-RI)群とに分け、更にそれぞれの群をLZD投与中にTDMが施行された(TDM)群と施行されなかった(non-TDM)群とに分けて検討し、維持血液透析患者においては、初回減量群と常用量開始群に分け、後方視的検討を行った。LZD血中濃度測定は、感染症科にコンサルトされ、主治医ならびに患者の同意を得たのち、診療後不要となった残余血清を使用し、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。LZD血中濃度、血小板数の推移から、最終的には主治医の判断にて用量調整がなされた。

・成績

非透析患者のうち、RI群は35エピソード、non-RI群は83エピソードであった。常用量の C_{min} はRI群で有意に高く($P < 0.01$)、血小板減少も有意に多く認められ($P < 0.01$)、多変量解析でも腎機能障害は C_{min} 高値、血小板減少発現リスク増加の独立した因子であった($P <$


0.05)。しかしながら、RI 群における C_{\min} の変動係数は 40.6% と腎機能や既知の因子では説明が難しい個体間変動が観察された。RI 群における TDM の有用性の評価では、副作用による中止などの治療失敗率が TDM 群で有意に少なく ($P < 0.01$)、TDM 群の 90.5% は減量などの用量調整が必要であり、LZD 300 mg \times 2/日減量時の C_{\min} は、全てのエピソードで最低有効トラフ濃度域以上 (≥ 2 mg/L) を保っていた。初期投与の検討として、常用量で開始し初回投与から 48 時間以内に血中濃度測定が行われた 53 エピソードの追加解析では、RI 群の 2~5 回目投与前の C_{\min} は、全てのエピソードで有効トラフ濃度を超えていた。さらに投与設計支援ソフトウェアを用い、60 歳男性、体重 70 kg、 CL_{CRG} 60 mL/min の軽度腎機能障害者を想定し、初期投与として 600 mg \times 2/日を 2 日間点滴投与したのち、維持投与量として 300 mg \times 2/日を点滴投与した場合の LZD 血中濃度をシミュレーションした結果、初期投与終了時および維持投与下での C_{\min} はそれぞれ 9.8、5.2 mg/L であった。

維持血液透析患者においては、11 エピソード中、初回減量群は 5 エピソード、常用量開始群は 6 エピソードであった。常用量使用時の C_{\min} は、全てのエピソードで推奨トラフ濃度域をはるかに超え、全例 TDM による減量が必要であり、減量 (LZD 600 mg \times 1/日もしくは 300 mg \times 2/日) 時も、全てのエピソードで $C_{\min} \geq 2$ mg/L であった。血小板減少の累積発現率は初回減量群で有意に低い結果であった ($P < 0.05$, log-rank test)。

〔総括〕

近年、腎機能障害者に対する LZD 投与量の減量が提案されているが、実測値を用い、更に初期投与と維持投与とを分けて検討した報告はこれまでない。本研究では、実測値から非透析腎機能障害者に対する維持投与量は 300 mg \times 2/日が推奨され、十分な血中濃度上昇を得るための初期の常用量投与も 2 日間で十分である可能性が高いことが示唆された。また、維持血液透析患者においては、安全性ならびに有効性の観点から、初回から 600 mg \times 1/日もしくは 300 mg \times 2/日への減量がより推奨されると考えられた。さらに、我々は投与設計支援ソフトウェアを開発し、非透析腎機能障害者におけるシミュレーション結果からも至適投与法の妥当性を確認した。血中濃度を測定できない施設や腎機能以外の要因による個体間変動に対応するため、本研究結果より推奨される至適投与法と投与設計支援ソフトウェアによるシミュレーション結果を合わせて臨床応用することで、安全かつ有効な個別化投与設計が可能となる。

学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	川筋 仁史
論文審査委員	職 名	氏 名	
	(主査) 教授	佐 藤 勉	
	(副査) 教授	絹 川 弘 一 郎	
	(副査) 教授	中 川 崇	
(副査) 教授	森 永 芳 智		
指導(紹介)教員	教授	山 本 善 裕	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Exploration of optimal dosing regimens with linezolid for renal impairment patients (腎機能障害者におけるリネゾリド至適投与法の探索)			(判定) 合格
(論文審査の要旨)			
<p>【目的】 リネゾリド(LZD)は、新規オキサゾリジノン系抗菌薬であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などの多剤耐性グラム陽性球菌に対して強い抗菌活性を示す。通常成人に対しては、1回600 mgを12時間間隔で投与し、体重や腎機能等に応じた用量調整や血中濃度測定が不要で使用しやすい薬剤とされている。一方、LZDの治療効果および副作用出現は薬物血中濃度依存的であることが報告されている。治療効果および副作用の観点から、最低血中濃度(トラフ濃度)は2~8 mg/dLが推奨されているが、LZDの血中濃度は腎機能障害者で明らかに上昇し、血小板減少等のリスクが増大する。血小板減少が進行した場合は、治療を中止せざるを得ない場合が多いことから、川筋氏の所属するグループでは、LZD投与症例に対してTherapeutic drug monitoring(TDM)をリアルタイムに行い、迅速に臨床に反映できる体制を以前より整備し、投与期間中に血小板減少が出現するも用量調整を行うことで治療を完遂できた症例を数多く経験している。さらに、これらの臨床データをもとにLZD血中濃度および血小板数を経時的に予測することが可能な投与設計支援ソフトウェアを開発した。そこで本研究では、LZDの血中濃度が明らかに上昇する腎機能障害者を、非透析腎機能障害者と維持血液透析患者とに分けて後方視的検討を行い、実測値および投与設計支援ソフトウェアによるシミュレーション結果に基づいた至適投与法の探索を目的とした。</p> <p>【方法】 2013年から2019年までに当院でLZDを投与し、定常状態での維持トラフ濃度(C_{min})測定を行った非透析患者108例、全118エピソードならびに維持血液透析患者8例、11エピソードを対象とした。非透析患者においては、対象患者をベースライン時のCockcroft-Gault式による推定クリアチニンクリアランス(CL_{CR}-G)が60 mL/min以下の腎機能障害者群(RI)群と腎機能正常者(non-RI)群とに分け、更にそれぞれの群をLZD投与中にTDMが施行された(TDM)群と施行されなかった(non-TDM)群とに分けて検討し、維持血液透析患者においては、初回減量群と常用量開始群に分け、後方視的検討を行った。LZD血中濃度測定は、感染症科にコンサルトされ、主治医ならび</p>			

に患者の同意を得たのち、診療後不要となった残余血清を使用し、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。LZD血中濃度、血小板数の推移から、最終的には主治医の判断にて用量調整がなされた。

【成績】

非透析患者のうち、RI群は35エピソード、non-RI群は83エピソードであった。常用量の C_{min} はRI群で有意に高く($P < 0.01$)、血小板減少も有意に多く認められ($P < 0.01$)、多変量解析でも腎機能障害は C_{min} 高値、血小板減少発現リスク増加の独立した因子であった($P < 0.05$)。しかしながら、RI群における C_{min} の変動係数は40.6%と腎機能や既知の因子では説明が難しい個体間変動が観察された。RI群におけるTDMの有用性の評価では、副作用による中止などの治療失敗率がTDM群で有意に少なく($P < 0.01$)、TDM群の90.5%は減量などの用量調整が必要であり、LZD 300 mg×2/日減量時の C_{min} は、全てのエピソードで最低有効トラフ濃度域以上(≥ 2 mg/L)を保っていた。初期投与の検討として、常用量で開始し初回投与から48時間以内に血中濃度測定が行われた53エピソードの追加解析では、RI群の2~5回目投与前の C_{min} は、全てのエピソードで有効トラフ濃度を超えていた。さらに投与设计支援ソフトウェアを用い、60歳男性、体重 70 kg、 CL_{CR-C} 60 mL/minの軽度腎機能障害者を想定し、初期投与として600 mg×2/日を2日間点滴投与したのち、維持投与量として300 mg×2/日を点滴投与した場合のLZD血中濃度をシミュレーションした結果、初期投与終了時および維持投与下での C_{min} はそれぞれ9.8、5.2 mg/Lであった。維持血液透析患者においては、11エピソード中、初回減量群は5エピソード、常用量開始群は6エピソードであった。常用量使用時の C_{min} は、全てのエピソードで推奨トラフ濃度域をはるかに超え、全例TDMによる減量が必要であり、減量(LZD 600 mg×1/日もしくは300 mg×2/日)時も、全てのエピソードで $C_{min} \geq 2$ mg/Lであった。血小板減少の累積発現率は初回減量群で有意に低い結果であった($P < 0.05$, log-rank test)。

【総括】

近年、腎機能障害者に対するLZD投与量の減量が提案されているが、実測値を用い、更に初期投与と維持投与とを分けて検討した報告はこれまでないことから新規性があり、投与设计支援ソフトウェアを開発し、非透析腎機能障害者におけるシミュレーション結果からも至適投与法の妥当性を確認した点で医学における学術的重要性が高く、血中濃度を測定できない施設でも本研究結果より推奨される至適投与法と投与设计支援ソフトウェアによるシミュレーション結果を合わせて臨床応用することで、安全かつ有効な個別化投与设计が可能となる点で臨床的発展性が期待できる。以上より本審査会は本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。