抗MRSA薬の至適投与法の追究 —薬効評価と副作用解析に関する臨床薬物動態研究—

辻 泰弘*

社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院 薬剤部

Study on Optimal Dosage of Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Agents Based on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Yasuhiro Tsuji*

Department of Pharmacy, Sasebo Chuo Hospital

[Received August 17, 2011
Accepted October 12, 2011]

The morbidity of elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections is high. In view of this, the purpose of the present study was to establish pharmaceutical health care for such patients having the aim of “proper use of antimicrobial agents for MRSA infection based on pharmacokinetics and pharmacodynamics”.

I Vancomycin (VCM)

- 1) VCM exhibited a clinical effect in elderly patients infected with MRSA at serum trough levels of $>10\mu\text{g/mL}$ or an area under the curve (AUC_{0-24}) of $>420\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$.
- 2) Univariate logistic regression analysis of pharmacokinetic parameters indicated that VCM clearance was significantly enhanced in patients with malignant tumors.
- 3) With the population pharmacokinetics parameter mean (PM) method, the correlation between the value of the creatinine clearance (CLCr) estimated by substituting Jaffe-converted serum creatinine in the Cockcroft-Gault equation and the actually measured CLCr was the closest.
- 4) Prediction using Bayesian-estimated patient-specific parameters was more accurate than prediction by the PM method.

II Linezolid (LZD)

- 1) The findings suggested a causal relationship between high LZD levels and adverse effects and that careful monitoring of LZD is necessary in hemodialysis patients.
- 2) The platelet count and hemoglobin level decreased as the AUC_{0-24} of LZD increased in patients with renal dysfunction, and the correlations were significant with $r=-0.593$ and $r=-0.783$, respectively.
- 3) LZD is present mainly as the free drug in the cerebrospinal fluid (CSF). The free LZD concentration in the CSF can be estimated using the free serum concentration at the trough level.

These findings suggest that we should apply pharmacokinetic analysis in order to ensure that anti-MRSA agents are used properly with emphasis placed on safety and efficacy.

Key words — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, vancomycin, linezolid

緒 言

超高齢化社会を迎えるわが国では、近年の優れた抗菌薬の開発にも関わらず、細菌性肺炎の死因別死亡率は高く、高齢者の死亡原因の第1位は肺炎である。また、院内感染で問題となる薬剤耐性菌の90%がmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)であり、高齢者の

院内肺炎の死亡率が71%に達するとの報告もある¹⁾。これは、加齢に伴う生理・免疫機能および感染防御機能の低下により、感染症の発症リスクが高くなることが要因と考えられ、高齢人口の増加により感染症治療の重要性が増している。一方、1999年に施行された「感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律」では、従来の集団感染予防に重点をおいた施策から、患者個々の感染を予防することに転換した。

* 長崎県佐世保市大和町15番地

1941年以降、英国および米国でペニシリンが臨床的に実用化され、グラム陽性球菌に驚異的な効果を示した。しかし、1944年にはペニシリナーゼを産生する黄色ブドウ球菌が出現した。その後、1960年にペニシリナーゼによって分解されないメチシリンが開発されたが、早くも翌年には英国でMRSAが検出された²⁾。現在では多剤耐性菌による院内感染症が大きな問題となっている。耐性化したグラム陽性球菌の代表的なものとして、MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) および penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* が知られている。特にメチシリンのみならず、多くのβ-ラクタム系抗菌薬に高度な耐性を示すMRSAは、1980年代後半以降、感染事例が多数報告されるようになり、現在も全国の医療機関で治療に難渋している。

MRSAの治療薬として、わが国では1990年にアルベカシン、1991年にバンコマイシン(VCM)、1998年にテイコプラニンが承認されている。これらのうち、VCMはグリコペプチド系の抗菌薬であり、細菌の細胞分裂時にペプチドグリカン単体のpeptidyl-D-alanyl l4-D-alanine 5に結合し、細胞壁muropeptide合成の初期段階を阻害することで、グラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示す³⁾。しかし、その反面、VCMは「有効域と中毒域が近い」ならびに「体内動態の個人差が大きい」ことが知られている。副作用の代表的なものとして、聴覚障害、ヒスタミン遊離作用による紅斑や痒み、薬物血中濃度に依存した腎障害等がある。特に、腎障害は高齢者にとって致命的となるため⁴⁾、VCMの投与中は薬物治療モニタリング(TDM)が推奨されている⁵⁾。

2001年にVRE感染症治療薬として承認されたりネゾリド(LZD)は、化学合成によるオキサゾリジノン系の新規抗菌薬であり、MRSAを含むグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を発揮する。その抗菌作用は、LZDが翻訳開始反応におけるリボゾーム50SサブユニットのドメインVに特異的に結合し、peptide合成の70S開始複合体の形成を阻害することによる。院内肺炎に対して実施されたVCMとの二重盲検試験では、同等の臨床効果ならびに細菌学的効果が認められている⁶⁾。LZDのbioavailabilityは経口投与と静注内投与で同等である等の特徴を有しており⁷⁾、2006年4月にはMRSAにも保険適用が拡大されている。

TDMは、薬物血中濃度を基にして個別に投与設計を行い、その後の経過を観察する業務である。また、重度感染症患者では、生理機能の低下や基礎疾患の重症度等により薬物への反応性は個体差が大きく、若年者および成人を対象に行った臨床試験成績を基に設定された投与量や投与間隔を適応できないことが多い。このため、抗菌薬を適正使用するためには、Craigが提唱したpharmacokinetics(PK)-pharmacodynamics(PD)理論に基づいて用法・用量を個別に設定する必要がある⁸⁾。通常、一人の患

者から複数回の血中濃度を測定することは臨床に困難である。そこで患者個々の薬物血中濃度を予測する方法として、母集団パラメータを利用したpopulation pharmacokinetics parameter mean method(PM法)およびBayesian法が用いられている。PM法が母集団パラメータの平均値のみでPKパラメータを予測するのに対し、Bayesian法では、採血ポイントが少ない場合でも、薬物血中濃度の測定値と母集団パラメータの平均値および分散値等を用いて、患者固有のPKパラメータを推定することが可能となる⁹⁾。抗菌薬のPDパラメータには抗菌力の指標であるminimum inhibitory concentration(MIC)が主に用いられ、PK-PD理論を利用することで抗菌薬の有効性や安全性を評価することが可能となっている(Fig. 1)。

そこで、本研究では、抗MRSA薬の適正使用に資する目的で行ったVCMおよびLZDの薬効発現と副作用防止のために実践した薬物動態解析に基づいた研究成果を論述する。なお、保険診療としてLZDの血中濃度測定は認められていないため、本剤に関する研究では患者の同意を取得し、血液生化学検査用もしくは診療行為後の残存検体を用いて薬物血中濃度を測定する非侵襲性の臨床観察研究を実施した。さらに、本稿に記載した内容は、佐世保中央病院(以下、当院と略す)ならびに共同研究施設の倫理委員会にて承認を得て実施した研究の成果である。

VCMの至適投与設計ならびに血中濃度予測精度の評価

1. MRSA感染症高齢患者を対象とした用量設定の指標となるPK-PDパラメータの検索¹⁰⁾

昨今、VCMの臨床効果と相関するPK-PDパラメータはtime above MIC(%T>MIC)、あるいは血中濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度(area under the curve(AUC)/MIC)であると報告されている¹¹⁾。しかし、MRSA感染症に罹患しやすく、若年者とは薬物の感受性や排泄速度が異なる高齢者のみを対象とした検討は行われていない。そこで、MRSA感染症高齢患者を対象に、VCMの臨床効果と相関するPKパラメータを検索し、治療効果が期待されるカットオフ値の算出を試みた。

2003年1月～2007年3月に当院でVCM注射用製剤が投与された65歳以上の高齢者250例のうち、透析患者、混合感染およびMRSA感染症以外の疾患により病状が悪化した患者を除外した63例を対象とした。対象患者の年齢、性別、体重、血清クレアチニン(SCR)および用法・用量、投与期間、1回投与量、体重あたりの1日投与量、トラフ濃度を電子カルテより抽出し、VCMの臨床効果は、日本化学療法学会抗菌薬評価法に準拠して判定した。PKパラメータ解析は、2-compartment modelによる日本人母集団パラメータを用いて¹²⁾、Bayesian法より算出した。なお、本稿で以後展開するBayesian法は、解を得るアルゴリズムにSimplex Methodを用い¹³⁾、デフォルト設

Fig. 1. Clinical PK-PD modeling for antimicrobial.

定は Max loop 500 回, 収束判定常数は 0.0000001 を採用した. AUC_{0-24} は (1) 式を用いて算出した. MRSA に対する VCM の MIC 測定は微量液体希釈法で行った¹⁴⁾.

$$AUC_{0-24}(\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}) = \text{DOSE}(\text{mg/day}) / \text{clearance}(\text{CL})(\text{L/hr}) \quad (1)$$

統計学的な検討は, 臨床効果が「有効」と「無効」の 2 変数を従属変数とし, 独立変数には患者背景, VCM 関連データおよび PK パラメータを用いて単変量解析を行った. また, 有意な共変量候補が 2 変数以上抽出された場合は, ロジスティック回帰分析を行い, 臨床効果を予測するための最適なカットオフ値を receiver operating characteristic(ROC) 曲線から算出した. 一方, 対象 63 例より検出された MRSA 臨床分離株の VCM 薬剤感性率は 100%(<2 $\mu\text{g/mL}$)であり, VCM の MIC は, そのほとんどで 1 $\mu\text{g/mL}$ を示した.

単変量解析の結果, 有意差が認められた因子はトラフ濃度, CL, $T_{1/2}$ および AUC_{0-24} であった. しかし, これらにはすべて多重共線性が認められた ($R>0.7$). そこで

投与設計の有用な指標であるトラフ濃度および AUC_{0-24} を共変量として選択し, 単変量ロジスティック回帰分析を行った. その結果, トラフ濃度と AUC_{0-24} の双方に有意差が認められた. トラフ濃度のオッズ比は 1.150 [95% C. I. = 1.012–1.307, $P=0.0323$], AUC_{0-24} のオッズ比は 1.011 [95% C. I. = 1.005–1.017, $P=0.0004$] であった. ROC 曲線における臨床効果の「有効」または「無効」を予測するためのトラフ濃度のカットオフ値は 10.0 $\mu\text{g/mL}$ で, このときの感度・特異度はいずれも 66.7% であった. AUC_{0-24} のカットオフ値は 420 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ で, このときの感度は 69.2%, 特異度は 79.2% であった (Fig. 2). AUC は数十, 数百のレベルで変動するため, 仮に 100 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ 上がると, オッズ比からその有効率は約 3 倍上昇することが明らかとなった. 一方, Moise らは MRSA による人工呼吸器関連感染症 53 例の AUC_{0-24}/MIC を検討し, $AUC_{0-24}/\text{MIC}>345$ の場合の治療率は 78% であったと報告している¹⁵⁾. 一般に高齢者は加齢とともに代謝・吸収・分布・排泄の生理機能が低下する傾向にある. これらのことが要因で, 高齢者のみを対象とした本研究の $AUC_{0-24}/$

Fig. 2. Dots show through concentration and AUC_{0-24} sensitivity and specificity of predict clinical efficacy.

The through concentration = $10 \mu\text{g/mL}$ and $AUC_{0-24} = 420 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ showed the best performance, respectively.

MIC カットオフ値は、既報値より高くなったと考えられる。本研究により、MRSA に対する VCM の MIC が $1 \mu\text{g/mL}$ の場合、MRSA 感染症高齢患者に VCM を投与する際にはトラフ濃度を $>10 \mu\text{g/mL}$ または、 AUC_{0-24} を $>420 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ となるように投与設計することで、高い確率で治療効果が得られることが示唆された。

2. MRSA 感染症高齢悪性腫瘍患者を対象とした VCM の薬物動態¹⁶⁾

抗悪性腫瘍薬の代表的な副作用である骨髄抑制および好中球減少症が進行すると、感染症の合併率は増加する¹⁷⁾。また、MRSA 感染症は、高齢者あるいは悪性腫瘍等の重篤な基礎疾患を有する compromised host に多いことが特徴であり、悪性腫瘍と MRSA 感染症を合併した患者の治療に際しては、がんならびに抗菌化学療法全般の適正使用に精通することが求められる。一方、VCM を投与した乳幼児および成人を対象とし、悪性腫瘍患者と非悪性腫瘍患者における PK パラメータを比較すると、悪性腫瘍患者では、CL が亢進し半減期が短くなる傾向が報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。そこで、50 例の MRSA 感染症高齢患者を悪性腫瘍群 22 例と非悪性腫瘍群 28 例に分類し、前述と同様の統計解析手法で、両群の患者背景、VCM 関連データならびに PK パラメータを検討した。

単変量解析の結果、両群間で患者背景、VCM 関連データおよびフロセミドの併用有無に有意な差はみられなかった。悪性腫瘍群のトラフ濃度は $10.57 \pm 5.28 \mu\text{g/mL}$ で、非悪性腫瘍群のトラフ濃度 $19.39 \pm 9.48 \mu\text{g/mL}$ と比較して有意に低かった ($P < 0.05$)。次に PK パラメータについて単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、CL の

みに有意差が認められ、オッズ比は 14.970 [95% C. I. = $1.541 - 145.404$, $P = 0.020$] であった (Fig. 3)。すなわち、悪性腫瘍患者では、非悪性腫瘍患者と比較して CL が有意に亢進し、VCM の血中濃度が低下することが明らかとなった。また、Fernandez らは、血液悪性腫瘍において VCM の CL が亢進することを報告している²¹⁾。本研究の結果、MRSA 感染症高齢悪性腫瘍患者における PK パラメータの変動要因として、腎機能、腹水、胸水、浮腫の影響は少なく、今後はがん腫別ならびに腫瘍組織への移行性の検討が必要であることが示唆された。

3. 異なる腎機能推定法を用いた VCM の血中濃度予測精度—初期投与設計—²²⁾

VCM は約 90% が未変化体として尿中に排泄されるため²³⁾、腎機能が低下している患者では消失半減期が延長し、CL が低下することで血中濃度が高くなる。すなわち、適正な用量を設定するには腎機能を正確に評価する必要がある。腎機能を表す指標として、臨床の現場では糸球体ろ過量 (GFR) の代用として SCR から Cockcroft-Gault 式により推算したクレアチニンクリアランス (Clcr) が用いられている²⁴⁾。わが国では大半の施設で酵素法による SCR 測定 (SCR_{enzyme}) が行われているが²⁵⁾、Cockcroft-Gault 式は Jaffe 法で測定した SCR (SCR_{Jaffe}) に対応して作成されており、両者の値には約 0.2 mg/dL の誤差が生じることが報告されている²⁶⁾。しかし、この測定誤差を薬物投与設計に外挿した報告はない。近年、Kidney Disease Outcome Initiative は年齢、性別、人種による補正を加えた Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式による新しい GFR 推定法を推奨している²⁷⁾。しかし、日本人係

Fig. 3. Representative forest plot of logistic regression analysis of the pharmacokinetic parameters for vancomycin. CL: clearance, Vd: volume of distribution, t_{1/2}: elimination half-life, CI: confidence interval.

数を補正したMDRD式は発表後間もないため、MDRD式を用いた投与設計の検討はほとんど行われていない。そこで、これら3種類の腎機能推定式から算出した腎機能推算値を用いて、初期投与設計におけるVCMトラフ濃度の予測精度を検討した。

VCMを投与したMRSA感染症患者129例を対象に、後述の式(2)から(4)で算出した腎機能推定値を用い、2-compartment modelによる日本人母集団パラメータを用いて¹²⁾、PM法およびBayesian法によるそれぞれのトラフ濃度の予測性を評価した。ここで、SCR_{Jaffe}はSCR_{enzyme}に0.2を加えて補正した。

$$\text{Clcr}_{\text{enzyme}} (\text{mL}/\text{min}) = [140 - \text{年齢}] \cdot \text{体重} / [72 \cdot \text{SCR}_{\text{enzyme}}] \quad (2)$$

$$\text{Clcr}_{\text{Jaffe}} (\text{mL}/\text{min}) = [140 - \text{年齢}] \cdot \text{体重} / [72 \cdot \text{SCR}_{\text{Jaffe}}] \quad (3)$$

$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} (\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 0.881 \cdot 186 \cdot \text{年齢}^{-0.203} \cdot \text{SCR}_{\text{Jaffe}}^{-1.154} \quad (4)$$

女性の場合、(2)(3)式は0.85、(4)式は0.742を乗じる。定常状態に達したと思われる投与開始3日後以降の点滴直前に採血を実施し、蛍光偏光免疫測定法によりトラフ濃度を測定した。本研究では、式(2)から(4)の腎機能推定値から得られるPM法による予測トラフ濃度をそれぞれpmClcr_{enzyme}、pmClcr_{Jaffe}、pmGFR_{MDRD}と定義した。同様にBayesian法による予測トラフ濃度をそれぞれbyClcr_{enzyme}、byClcr_{Jaffe}、byGFR_{MDRD}と定義した。予測性の評価は実測トラフ濃度とPM法およびBayesian法による予測濃度の回帰式および相関係数を検討した。さらに、式(5)および(6)を用い、予測の偏り(ME)と95%信頼区間、予測のバラツキ(RMSE)を算出した。MEおよびRMSEが「0」に近いほど予測精度は高く、95%信頼区間が重複しない場合を危険率5%で有意に異なると判定した²⁸⁾。

$$\text{ME} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_{\text{pred},i} - C_{\text{obs},i}) \quad (5)$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_{\text{pred},i} - C_{\text{obs},i})^2} \quad (6)$$

予測精度の結果をTable 1に示す。PM法によるpmClcr_{Jaffe}のMEはpmClcr_{enzyme}およびpmGFR_{MDRD}と比較して有意に小さく(P<0.05)、正負の偏りもみられなかった。また、pmClcr_{Jaffe}のRMSEが最も小さく、実測値との相関も良好であった。すなわち、PM法ではSCR_{Jaffe}をCockcroft-Gault式に代入することで、VCMトラフ濃度の予測性が向上することが明らかとなった。また日本では、VCM療法におけるPM法の際に、SCR<0.6mg/dLのときは、血中濃度の予測性が悪いことから、SCRを一様に0.6に補正する方法が普及している。しかし、pmClcr_{Jaffe}のSCR<0.6のときの予測性は良好であることからPM法におけるClcrでは、Jaffe法に基づいて換算したSCRを代入すべきであり、この場合はSCRの補正の必要はないと考えられる。一方、Bayesian法による各群のMEは負に偏りがみられたが、MEならびにRMSEは小さく、予測性はきわめて高かった。さらに、各群ともに予測トラフ濃度と実測値は強い相関を示した。

4. Bayesian法で推定された患者固有パラメータによるVCMの血中濃度予測精度²⁹⁾

先述の検討により、VCMの初回投与設計におけるBayesian法を利用した血中濃度予測精度は、PM法と比較して良好であることが明らかとなった。しかしながら、Bayesian法で推定された患者固有のパラメータを用い、推定後に測定される実測値に対する予測精度についての報告は見あたらない。そこで、MRSA感染症治療にVCMを使用し、投与期間中に2回以上のVCM血中濃度測定を行った22例を対象に、初回血中濃度からBayesian法を用い患者固有のPKパラメータの算出を行った。次にPM法

Table 1. Predictive performance of calculations at the first blood sampling used by population pharmacokinetics parameter mean (PM) and Bayesian method based on various estimated renal functions in all patients.

		ME (95% CI) ($\mu\text{g/mL}$)	RMSE ($\mu\text{g/mL}$)	regression line	correlation (r)
PM method	pmClcr _{enzyme}	-4.24 (-5.40, -3.07)	7.96	$y=0.51x+3.4$	0.653
	pmClcr _{Jaffe}	-0.90 (-2.00, 0.20)	6.41	$y=0.57x+5.6$	0.702
	pmGFR _{MDRD}	-6.67 (-7.90, -5.43)	9.77	$y=0.37x+3.1$	0.586
Bayesian method	byClcr _{enzyme}	-1.03 (-1.30, -0.77)	1.84	$y=0.87x+1.0$	0.992
	byClcr _{Jaffe}	-0.59 (-0.90, -0.28)	1.88	$y=0.86x+1.6$	0.985
	byGFR _{MDRD}	-1.37 (-1.63, -1.10)	2.04	$y=0.86x+0.9$	0.994

N=129, ME: mean prediction error, RMSE: root mean squared prediction, 95%CI: 95% confidence interval.

Table 2. Predictive performance of calculations at the second blood sampling using individual parameters, population pharmacokinetics parameter mean (PM) and Bayesian method.

	ME (95% CI) ($\mu\text{g/mL}$)	RMSE ($\mu\text{g/mL}$)	regression line	correlation (r)
PM method	-1.91 (-2.15, -1.68)	3.21	$y=0.72x-1.0$	0.854
Bayesian method	-0.81 (-0.96, -0.67)	1.74	$y=0.91x+0.2$	0.947

N=22, ME: mean prediction error, RMSE: root mean squared prediction, 95%CI: 95% confidence interval.

と Bayesian 法で推定された患者固有の PK パラメータを用い、VCM の次回採血濃度の予測精度を先述と同様の予測性評価手法で検討した。

予測精度の結果を Table 2 に示す。次回採血濃度と、PM 法および Bayesian 法で推定された患者固有の PK パラメータから予測した血中濃度の回帰式と相関係数は、それぞれ $y=0.72x-1.0$ ($r=0.854$, $n=22$) および $y=0.91x+0.2$ ($r=0.947$, $n=22$) と Bayesian 法の方に強い相関が認められた。PM 法および Bayesian 法の ME はともに負の偏りを示したが、Bayesian 法の ME の方が偏りは有意に小さい値を示した ($P<0.05$)。また、RMSE も PM 法と比較して小さく、Bayesian 法の方が予測精度は良好であることが明らかとなった。Bayesian 法は PM 法と異なり、事前情報(性別、年齢、体重等)と事後情報(実測値)の双方から患者固有の PK パラメータを推定して用いるため、血中濃度の予測性が良好であると考えられる。以上、本研究で得られた成果は、多くの医療機関で VCM の初回および次点測定時の投与設計に利用できるものと考えられる。

LZD の至適投与ならびに副作用発現の解析

1. 血液透析患者における LZD の薬物動態³⁰⁾

LZD の腎機能障害者への投与に関しては、少数例の薬物動態解析により投与量の調節は不要とされている³¹⁾。しかし、筆者は血液透析導入中の患者が MRSA 感染を惹起した症例において、常用量の LZD を投与したにも関わらず、本剤が高血中濃度を呈し、汎血球減少症および肝機能障害が出現した症例を経験した。そこで、本症例の経過を記載するとともに、血液透析症例における LZD の薬物動態を検討した。

症例は、10 年前より糖尿病性腎症による慢性腎不全のために血液透析施行中の 60 歳代の男性。結腸がん術後の創感染から腹壁下に MRSA 膿瘍が発生した。12 日間の LZD 投与により MRSA 感染は消失したが、投与期間内に LZD の影響と考えられる汎血球数減少および肝機能障害を認めた。汎血球数減少および肝機能障害の要因を探求するために、血液透析前に採取した残存検体を利用し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて LZD のトラフ濃度を測定した。その結果、LZD 投与 4, 5, 8, 9 日

のトラフ濃度は、それぞれ $17.92 \mu\text{g/mL}$, $11.11 \mu\text{g/mL}$, $16.14 \mu\text{g/mL}$, $21.28 \mu\text{g/mL}$ であった。ここで LZD の血液透析中における薬物動態解析法を記す。LZD は血液透析によって投与量の約 30% が除去されることが報告されている³¹⁾。血液透析による除去 CL (CL_2) は $\text{CL} \times 0.3$ と想定され、血液透析中の CL (CL_{HD}) は $\text{CL} + \text{CL}_2$ になると仮定できる。しかし、これは終日透析を実施した場合のみに成り立つが、本症例の血液透析時間は約 5 時間である。したがって、血液透析中の AUC が非血液透析時における AUC の 70% になるように、点滴速度 (Rate) を考慮して、 $\text{CL}_{\text{HD}} (= \text{Rate} / [(\text{Rate} / \text{CL}) \cdot 0.7])$ を設定した。次に点滴中に血液透析を開始する場合の血中濃度の式を示す。ただし、 $t = 0$ に点滴開始、 $t = t_1 (> 0)$ に血液透析開始、 $t = \text{Tinf} (> t_1)$ に点滴終了、 $t = t_2 (> \text{Tinf})$ に血液透析終了とした。また、Rate は点滴速度、 k_e は血液透析をしていないときの消失速度定数、 $\text{CL}_2 = \text{CL} + \text{CL}_{\text{HD}}$ 、 k_{e2} は血液透析中の消失速度定数 ($= \text{CL}_2 / \text{分布容積 (Vd)}$) である。なお、既出ならびに次式の略号は、Rate: 点滴速度 (mg/hr)、Conc: 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)、CL: 非血液透析時の CL (L/hr)、 CL_{HD} : 血液透析時の CL (L/hr)、 CL_2 : 血液透析による除去 CL (L/hr)、 k_e : 非血液透析時の消失速度定数 (hr^{-1})、 $k_{e\text{HD}}$: 血液透析中の消失速度定数 (hr^{-1})、 $\text{CL}_{\text{HD}} = \text{CL} + \text{CL}_2$ 、 $k_{e\text{HD}} = \text{CL}_{\text{HD}} / \text{Vd}$ と定義した。

$0 < t \leq t_1$ のとき

$$\text{Conc} = (\text{Rate} / \text{CL}) \cdot [1 - \exp(-k_e \cdot t)] \quad (7)$$

$t_1 < t \leq \text{Tinf}$ のとき

$$\text{Conc} = (\text{Rate} / \text{CL}_{\text{HD}}) \cdot \{1 - \exp[-k_{e\text{HD}} \cdot (t - t_1)]\} + C_1 \cdot \exp[-k_{e\text{HD}} \cdot (t - t_1)] \quad (8)$$

ただし、 C_1 は式 (7) の $t = t_1$ としたときの値。

$\text{Tinf} < t \leq t_2$ のとき

$$\text{Conc} = C_{\text{Tinf}} \cdot \exp[-k_{e\text{HD}} \cdot (t - \text{Tinf})] \quad (9)$$

ただし、 C_{Tinf} は式 (8) の $t = \text{Tinf}$ としたときの値。

$t_2 < t$ のとき

$$\text{Conc} = C_2 \cdot \exp[-k_e \cdot (t - t_2)] \quad (10)$$

ただし、 C_2 は式 (9) の $t = t_2$ としたときの値。

静脈内反復投与における腎機能障害患者の母集団パラメータは報告がない。そこで、経口単回投与における腎機能高度障害患者の薬物動態パラメータより³¹⁾、Bayesian 法にて患者固有の PK パラメータを推定したところ、 $\text{CL} = 1.56 (\text{L/hr})$, $\text{CL}_{\text{HD}} = 2.23 (\text{L/hr})$, $\text{Vd} = 18.69 (\text{L})$, $\text{AUC}_{0-24} = 384 (\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr})$ と算出された。次に、健康成人を対象とした母集団 PK パラメータと Bayesian 法で推定された患者固有の PK パラメータの双方を用い、血液透析を考慮した血中濃度推移をシミュレーションした。健康成人を対象とした定常状態における LZD のトラフ濃度は $3.84 \pm 2.46 \mu\text{g/mL}$ と報告されている³²⁾。しかし、LZD の約 30% が血液透析で除去されるにも関わらず、本症例におけるトラフ濃度は投与初期から健康成人の約 4 から 5 倍に達していた (Fig. 4)。本研究の結果、血液透析患者における LZD の高血中濃度と副作用発現には何らかの因果関係が存在する可能性が示唆された。したがって、次項では、腎機能障害患者における LZD の副作用発現と薬物動態の関連性について、さらに検討を加えた。

Fig. 4. Serum concentration-time profiles and simulation curves of linezolid from the first day after the start of dosing.

2. 腎機能障害患者における LZD の薬物動態と骨髄抑制との相関^{33, 34)}

LZD の代表的な副作用として、血小板減少症およびヘモグロビンの低下による貧血が惹起されることが知られている^{35, 36)}。近年、これらの副作用は、腎機能障害患者で高率で発現することが報告されている^{37, 38)}。そこで本研究では、腎機能障害患者における副作用発現と薬物動態の関連性を検討した。

2008 年 9 月から 2009 年 8 月の期間に、GFR<60 mL/min/1.73 m² の腎機能低下群に LZD を 7 日以上投与し、かつ投与中に本剤が原因と思われる血小板減少症またはヘモグロビンの低下が認められた 3 例、合計 20 ポイントのデータを解析対象とした。LZD は 600 mg を 60 から 90 分かけて 12 時間おきに点滴静注し、消失相における任意の血中濃度を Majcher-Peszynska らの方法に準拠して HPLC で測定した³⁹⁾。ここで、LZD の血中濃度と血小板およびヘモグロビンとの関連性を正確に反映させるために、測定検体と生化学用検体は同一の血液検体を利用した。

1-compartment model による大規模母集団パラメータを用いて⁴⁰⁾、PM 法および Bayesian 法により PK パラメータを解析した。PM 法ではモンテカルロシミュレーションにより平均濃度とその 95% 信頼区間による LZD の血中濃度推移をシミュレートした。次に Bayesian 法で得られた患者固有の PK パラメータから AUC₀₋₂₄ を採血ポイントごとに算出した。LZD 投与による血小板減少症およびヘモグロビン濃度の低下の副作用発現は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0) に準じて評価を行った⁴¹⁾。CTCAE v3.0 に準拠すると LZD 投与中のヘモグロビン濃度の低下は、Case 1, 2 が Grade 4, Case 3 が Grade 1 であった。血小板減少症は、Case 1 および 2 が、それぞれ Grade 2 および Grade 4 に該当した。また、Case 3 の血小板数の減少は、Grade の基準を満たさないが、投与前値の 26.7% まで減少しており、LZD 投与による血小板減少症であると判断した。いずれの症例も投与中止後は可逆的に回復した。実測濃度、予測濃度、血小板およびヘモグロビンの関係を Fig. 5 に示す。LZD の

Fig. 5. relationships of platelet counts and hemoglobin levels with LZD concentrations.

- A). Relationships among platelet counts, measured linezolid (LZD) concentrations, and predicted concentrations based on population pharmacokinetics parameter mean (PM).
 ●: measured concentration, △: platelet count, —: predicted concentration, ■: predicted 95% C.I. .
- B). Relationships among hemoglobin levels, measured linezolid (LZD) concentrations, and predicted concentrations based on population pharmacokinetics parameter mean (PM).
 ●: measured concentration, □: hemoglobin level, —: predicted concentration, ■: predicted 95% C.I. .

実測濃度はPM法におけるLZDの予測濃度の95%信頼区間を大きく超えていた。また、LZDの実測濃度の上昇と反比例して、血小板およびヘモグロビンの減少傾向が認められ、LZDの血小板数(y)とAUC₀₋₂₄(x)の相関は $r = -0.593$ と弱い負の相関を示した。ヘモグロビン濃度(y)とAUC₀₋₂₄(x)の相関は $r = -0.783$ と強い負の相関を示し、LZDのAUC₀₋₂₄が増大すると血小板数およびヘモグロビン濃度の低下が認められた。すなわち、本研究により、腎機能障害者にLZDを投与する場合、LZDが高濃度を示し、AUC₀₋₂₄が増大することで血小板減少症ならびにヘモグロビン低下の副作用が惹起されることを解明した。さらに、血小板よりヘモグロビンの方がAUC₀₋₂₄との相関が強いことが明らかになったことで、ヘモグロビンの変化が新たに副作用発現の指標となり得る可能性を導き出した。次に、本研究成果を踏まえ、MRSA肺炎にLZDを投与した16例、合計31ポイントのデータを解析対象とし、LZDの投与日数とLZDのCLの関係を先述と同様の解析手法を用い追加試験を行った。その結果、Fig. 6に示すとおり、LZDの投与日数(y)とCL(x)の相関は、 $r = -0.547$ と弱い負の相関を示し、LZDのCLの低下は投与開始後約2週間までに起こりやすいことが明らかとなった。LZDの2種類の主要代謝物(PNU-142300およびPNU-142586)は、腎機能の低下に伴いAUCが増大することが認められている³¹⁾。この2種類の主要代謝物に抗菌活性がないことは判明しているが、毒性については検証されていない。今後は、これら代謝物の濃度測定ならびに薬物動態解析の検討も必要と考えられる。

Fig. 6. Duration of linezolid administration and distribution of linezolid clearance (LZD-CL).
The Mann-Whitney U test was employed for comparison of LZD-CL before and after LZD administration.

3. 細菌性髄膜炎症例におけるLZDの血中および髄液動態の探索⁴²⁾

細菌性髄膜炎の死亡率は高く、神経学的後遺症は21%にみられる予後不良の疾患であり⁴³⁾、抗菌薬選択の失敗は許容できるものではない。脳神経外科手術後の髄膜炎の起因为としては、MRSAおよびMRSE等のグラム陽性球菌が多く⁴⁴⁾、LZDは脳脊髄液(CSF)への移行性も良好とされている⁴⁵⁾。LZDのCSFへの移行性は検討されているが、それらは蛋白結合型と蛋白遊離型の両者を合わせた総濃度をモニタリングすることにより論じられている。一方で、感染組織において薬効を発揮しうるのは蛋白遊離型の薬物である。そこで本研究では、本剤の髄膜炎治療への有用性ならびにCSFと血中(血清)におけるそれぞれの総濃度と遊離型濃度の関係をピーク・トラフの双方で検討した。

症例は、急性閉塞性水頭症により、入院当日に右後頭下小開頭血腫除去術が施行された50歳の男性。術後の全身状態は安定していたが、第8病日より38度以上の弛張熱が出現した。項部硬直もみられ、意識レベルも傾眠傾向となった。第10病日の髄液検査で細菌性髄膜炎を疑い、髄液の細菌培養でMRSEが検出され、第13病日よりLZD 600 mgを60分かけて12時間おきに点滴静注した。LZD投与2日目から発熱は改善傾向となり、日数の経過とともに髄液細胞数は減少し、LZDの治療効果が認められた。第21病日、細菌性髄膜炎は治癒したと判断し、9日間のLZDの投与を中止した。その後、髄膜炎は再燃することなく退院となった。LZDのCSFピーク濃度は、血清ピーク濃度と比較すると数時間遅延することが知られている⁴⁶⁾。そこで、髄液検査ならびに血液生化学検査の残存検体の一部から、点滴終了2から4時間後のピークならびに投与直前のトラフで採取された各2ポイントのCSF濃度、さらに投与直前のトラフに採取された1ポイントの血清濃度をHPLCで測定した。LZDのCSFおよび血清は、総濃度を測定すると同時に、それぞれの検体を限外ろ過することにより蛋白遊離型濃度も測定した。次に、1-compartment model母集団パラメータを用いて⁴⁰⁾、Bayesian法にて血中の遊離型および総濃度の推移を予測した。

Table 3に示すように、LZDのCSF総濃度および遊離型濃度は、ピーク・トラフに関わらず、すべてのポイントではほぼ同値を示し、CSFの遊離型/総濃度比は1を示した。血液髄液関門の存在により、髄液中に含まれる髄液総蛋白量は極端に少ないことが報告されている⁴⁷⁾。本症例でも髄液総蛋白量は血中総蛋白量の1/50から1/150であり、CSF中のLZDは、そのほとんどが遊離型で存在していることが明らかとなった。次に、Bayesian法でシミュレーションしたLZDの血清総濃度ならびに遊離型濃度の推移とCSF濃度をFig. 7に示す。LZDのCSF総濃度および遊離型濃度のピークは、血清総濃度および遊離型濃度と比較して低い値を示した。逆に、トラフではCSF総

Table 3. Concentrations of linezolid in serum and CSF and other clinical data in a patient with MRSE meningitis.

Hospital days (linezolid treatment days)	CSF parameters			Linezolid concentrations			
	Cell count	Protein	Glucose	CSF (μg/mL)		Serum (μg/mL)	
	(mm ³)	(mg/dL)	(mg/dL)	free	total	free	total
Day 10 (-3)	3128/3	115	40				
Day 13 (1)	668/3	75	37				
Day 14 (2)	1044/3	47	41				
Day 15 (3)	186/3	51	43	3.5 ^a	3.5 ^a		
Day 16 (4)	51/3	45	51	3.8 ^a	3.8 ^a		
Day 17 (5)	22/3	34	54	6.9 ^b	6.7 ^b		
Day 21 (9)	38/3	46	52	5.2 ^b	5.2 ^b	5.1 ^b	7.9 ^b

CSF: cerebrospinal fluid.

a: peak at 2-4 h after the end of LZD administration

b: trough immediately before LZD administration

Fig. 7. Serum concentration-time profiles and simulation curves of linezolid concentrations in serum and CSF (total and free). MIC: minimum inhibitory concentration, CSF: cerebrospinal fluid.

濃度および遊離型濃度と血清遊離型濃度はほぼ同値を示した。CSF中のLZDは、血清濃度の影響を受けず、日内変動はほぼ一定であることが報告されており⁴⁸⁾、本症例でもピークとトラフ濃度に大きな差はみられなかった。すなわち、CSF中のLZD濃度は、トラフ付近で血中と濃度平衡が成立する可能性があると考えられた。また、ピーク・トラフに関わらず、LZDのCSFおよび血清におけるそれぞれの総濃度と遊離型濃度は、すべてのポイントで

MICの2μg/mLを上回っており、LZDはMRSE髄膜炎に対する有効な治療選択のひとつであることが示された。細菌性髄膜炎治療において、抗菌薬のCSF濃度を知ることは重要であるが、臨床的に髄液の頻回採取は困難である。本研究の結果、CSF中のLZDは遊離型の状態で存在していることが明らかとなり、トラフにおけるLZDの血清濃度を測定することで、CSF中のLZD濃度を推計することが可能となることが示唆された。

おわりに

近年、コンピュータ技術の発達およびPK-PD解析等の情報が集積され、薬物投与後の血中濃度の変化推移が予測可能となり、薬物血中濃度測定を通じてTDM業務が普及した。さらに、2010年「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について：医政発0430第1号」が通知され、薬剤師を積極的に活用すべき9項目の中にTDMの推進が明記され、TDMは薬物投与計画や処方改善、またコンプライアンスの徹底等、薬物治療の適正化に大きく貢献し、薬剤師の新しい日常業務として定着した。薬剤師がチーム医療の中でTDMを実践することは、薬剤師の職能向上に寄与できるものと思われる。しかし、TDM＝血中濃度の測定ではない。TDMの本来の目的は、患者個別に必要な最小限の薬を選択し、必要十分な量を過不足なく、的確に投与することである。本稿で示したように、対象患者の病態等の情報に基づき、臨床薬物動態理論を応用すれば、抗MRSA薬の血中濃度予測濃度は実測値に近似する予測精度を示すことが明らかとなり、副作用の発現も未然に防止できる可能性を導出することができた。

以上、抗MRSA薬が適正に使用されるためには、臨床薬物動態解析を応用し、安全かつ効果的な至適投与法を個別に設定する必要がある。MRSA感染症治療の最前線で薬剤師が果たすべき役割は、今後ますます大きくなっていくと考えられる。

謝辞 本研究に終始懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました福岡大学薬学部加留部善晴教授ならびに福岡大学筑紫病院薬剤部長神村英利教授に心より感謝と敬意を表します。

また、貴重なご助言と温かいご支援を賜りました長崎大学病院薬剤部長佐々木均教授、福岡大学病院薬剤部長二神幸次郎教授、富山大学薬学部藤秀人教授、同志社女子大学薬学部森田邦彦教授ならびに同 松元加奈博士に深く感謝申し上げます。

本研究の主要テーマである臨床薬物動態ならびにTDMに関し、詳細かつ多くのご指導賜りました国立病院機構熊本医療センター副薬剤科長平木洋一先生ならびに塩野義製薬株式会社石橋徹博士に心より感謝申し上げます。

さらに本研究にご協力いただきました当院薬剤部溝口晶子先生、佐道紳一博士ならびに当院薬剤部諸先生方に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) L. C. Hanson, D. J. Weber, W. A. Rutala, Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly, *Am. J. Med.*, **92**, 161-166 (1992).
- 2) M. P. Jevons, Celbenin-resistant *Staphylococci*, *B. M. J.*, **1**, 124-125 (1961).
- 3) R. I. Wise, The vancomycin symposium, summary and comments, *Rev. Infect. Dis.*, **3**, 293-300 (1981).
- 4) P. M. Small, H. F. Chambers, Vancomycin for *Staphylococcus*

aureus endocarditis in intravenous drug users, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **34**, 1227-1231 (1990).

- 5) K. A. Rodvold, R. A. Blum, J. H. Fischer, H. Z. Zokufa, J. C. Rotschafer, K. B. Crossley, L. J. Riff, Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **32**, 848-852 (1988).
- 6) E. Rubinstein, S. Cammarata, T. Oliphant, R. Wunderink, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group, Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study, *Clin. Infect. Dis.*, **32**, 402-412 (2001).
- 7) D. J. Stalker, G. L. Jungbluth, N. K. Hopkins, D. H. Batts, Pharmacokinetics and tolerance of single-and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers, *J. Antimicrob. Chemother.*, **51**, 1239-1246 (2003).
- 8) W. A. Craig, Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin. Infect. Dis.*, **26**, 1-10 (1998).
- 9) A. W. Kelman, B. Whiting, S. M. Bryson, OPT: a package of computer programs for parameter optimisation in clinical pharmacokinetics, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 247-256 (1982).
- 10) 辻泰弘, 溝口晶子, 玉嶋史朗, 神村英利, MRSA感染症高齢患者を対象としたバンコマイシンのPK/PDパラメータに関する考察, *医療薬学*, **32**, 1117-1123 (2006).
- 11) M. Rybak, B. Lomaestro, J. C. Rotschafer, R. Jr. Moellering, W. Craig, M. Billeter, J. R. Dalovisio, D. P. Levine, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **66**, 82-98 (2009).
- 12) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients, *Ther. Drug. Monit.*, **20**, 139-148 (1998).
- 13) J. A. Nelder, R. Mead, Simplex method for function minimization, *Computer. J.*, **7**, 308-313 (1965).
- 14) A. Nagayama, K. Yamaguchi, K. Watanabe, M. Tanaka, I. Kobayashi, Z. Nagasawa, Final report from the Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Japanese Society of Chemotherapy, on the agar dilution method (2007), *J. Infect. Chemother.*, **14**, 383-392 (2008).
- 15) P. A. Moise, A. Forrest, S. M. Bhavnani, M. C. Birmingham, J. J. Schentag, Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **57** (suppl 12), S4-S9 (2000).
- 16) S. Sadoh, Y. Tsuji, K. Tsukamoto, Correlation of pharmacokinetic parameters with serum vancomycin concentration in elderly patients with malignancies, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 69-72 (2010).
- 17) G. P. Bodey, M. Buckley, Y. S. Sathe, E. J. Freireich, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann. Intern. Med.*, **64**, 328-

- 340 (1966).
- 18) D. Chang, L. Liem, M. Malogolowkin, A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **13**, 969–974 (1994).
 - 19) Y. L. Normand, N. Milpied, M. F. Kergueris, J. L. Harousseau, Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients, *Int. J. Biomed. Comput.*, **36**, 121–125 (1994).
 - 20) N. Krivoy, S. Peleg, S. Postovsky, M. W. Ben Arush, Pharmacokinetic analysis of vancomycin in steady state in pediatric cancer patients, *Pediatr. Hematol. Oncol.*, **15**, 333–338 (1998).
 - 21) M. M. Fernández de Gatta, I. Fruns, J. M. Hernández, D. Caballero, J. F. San Miguel, J. Martínez Lanao, A. Domínguez-Gil Hurlé, Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies, *Clin. Pharm.*, **12**, 515–520 (1993).
 - 22) Y. Tsuji, Y. Hiraki, A. Mizoguchi, S. Sadoh, E. Sonemoto, H. Kamimura, Y. Karube, Effect of various estimates of renal function on prediction of vancomycin concentration by the population mean and Bayesian methods, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **34**, 465–472 (2009).
 - 23) G. R. Matzke, G. G. Zhanel, D. R. Guay, Clinical pharmacokinetics of vancomycin, *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257–282 (1986).
 - 24) D. W. Cockcroft, M. H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31–41 (1976).
 - 25) Y. Orita, F. Gejyo, Y. Ito, H. Kimura, A. Koyama, T. Shiigai, H. Tanaka, M. Haneda, A. Hishida, U. Horio, M. Yanaqawa, K. Kumano, S. Abe, S. Osawa, K. Matoba, Report on evaluation of clinical laboratory examination of GFR and urinary protein, *Jpn. J. Nephrol.*, **43**, 1–19 (2001).
 - 26) M. Horio, Y. Orita, Comparison of Jaffé rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance, *Jpn. J. Nephrol.*, **38**, 296–299 (1996).
 - 27) A. S. Levey, J. Coresh, T. Greene, L. A. Stevens, Y. L. Zhang, S. Hendriksen, J. W. Kusek, F. Van Lente, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration., Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate, *Ann. Intern. Med.*, **145**, 247–254 (2006).
 - 28) L. B. Sheiner, S. L. Beal, Some suggestion for measuring predictive performance, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **9**, 503–512 (1981).
 - 29) Y. Hiraki, T. Onga, A. Mizoguchi, Y. Tsuji, Investigation of the prediction accuracy of vancomycin concentrations determined by patient-specific parameters as estimated by Bayesian analysis, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **35**, 527–532 (2010).
 - 30) Y. Tsuji, Y. Hiraki, A. Mizoguchi, W. Hayashi, R. Kamohara, H. Kamimura, Y. Karube, Pharmacokinetics of repeated dosing of linezolid in a hemodialysis patient with chronic renal failure, *J. Infect. Chemother.*, **14**, 156–160 (2008).
 - 31) M. E. Brier, D. J. Stalker, G. R. Aronoff, D. H. Batts, K. K. Ryan, M. O'Grady, N. K. Hopkins, G. L. Jungbluth, Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **47**, 2775–2280 (2003).
 - 32) D. J. Stalker, G. L. Jungbluth, N. K. Hopkins, D. H. Batts, Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers, *J. Antimicrob. Chemother.*, **51**, 1239–1246 (2003).
 - 33) Y. Tsuji, Y. Hiraki, K. Matsumoto, A. Mizoguchi, T. Kobayashi, S. Sadoh, K. Morita, H. Kamimura, Y. Karube, Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction, *J. Infect. Chemother.*, **17**, 70–75 (2011).
 - 34) Y. Hiraki, Y. Tsuji, K. Matsumoto, K. Morita, H. Kamimura, Y. Karube, Influence of linezolid clearance on the induction of thrombocytopenia and reduction of hemoglobin, *Am. J. Med. Sci.*, in press.
 - 35) K. Attassi, E. Hershberger, R. Alam, M. J. Zervos, Thrombocytopenia associated with linezolid therapy, *Clin. Infect. Dis.*, **34**, 695–698 (2002).
 - 36) S. L. Gerson, S. L. Kaplan, J. B. Bruss, V. Le, F. M. Arellano, B. Hafkin, D. J. Kuter, Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **46**, 2723–2726 (2002).
 - 37) Y. H. Lin, V. C. Wu, I. J. Tsai, Y. L. Ho, J. J. Hwang, Y. K. Tsau, C. Y. Wu, K. D. Wu, P. R. Hsueh, High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency, *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **28**, 345–351 (2006).
 - 38) K. Matsumoto, Y. Takeda, A. Takeshita, N. Fukunaga, A. Shigemitsu, K. Yaji, Y. Shimodono, K. Yamada, K. Ikawa, N. Morikawa, Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia, *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **33**, 98–99 (2009).
 - 39) J. Majcher-Peszynska, G. Haase, M. Sass, R. Mundkowski, A. Pietsch, S. Klammt, W. Schareck, B. Drewelow, Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **64**, 1093–1100 (2008).
 - 40) S. Abe, K. Chiba, B. Cirincione, T. H. Grasela, K. Ito, T. Suwa, Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients, *J. Clin. Pharmacol.*, **49**, 1071–1078 (2009).
 - 41) C. N. Coleman, P. Rubin, CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment, *Semin. Radiat. Oncol.*, **13**, 176–181 (2003).
 - 42) Y. Tsuji, Y. Hiraki, K. Matsumoto, A. Mizoguchi, S. Sadoh, T. Kobayashi, Y. Takemura, S. Sakamoto, K. Morita, H. Kamimura, Y. Karube, Pharmacokinetics and protein binding of linezolid in cerebrospinal fluid and serum in a case of post-neurosurgical bacterial meningitis, *Scand. J. Infect. Dis.*, in press.
 - 43) S. I. Aronin, P. Peduzzi, V. J. Quagliarello, Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing, *Ann. Intern. Med.*, **129**, 862–869 (1998).
 - 44) M. I. Ostabal, M. A. Suárez Pinilla, C. Sanz Sebastián, A. Millastre, Epidemiological study of nosocomial meningitis in neurological patients, *Rev. Neurol.*, **24**, 265–267 (1996).

- 45) P. Villani, M. B. Regazzi, F. Marubbi, P. Viale, L. Pagani, F. Cristini, B. Cadeo, G. Carosi, R. Bergomi, Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **46**, 936–937 (2002).
- 46) R. Beer, K.W. Engelhardt, B. Pfausler, G. Broessner, R. Helbok, P. Lackner, C Brenneis, S.T. Kaehler, A. Georgopoulos, E. Schmutzhard, Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **51**, 379–382 (2007).
- 47) T. H. Milhorat, The third circulation revisited, *J. Neurosurg.*, **42**, 628–645 (1975).
- 48) Z. H. Shaikh, C. A. Peloquin, C. D. Ericsson, Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review, *Scand. J. Infect. Dis.*, **33**, 375–379 (2001).