〈原 著〉

Linezolid 投与における腎機能と血小板減少の関連性の検討

前田 翠^{1,4)}・祐野 尚之^{1,4)}・中谷 臣吾^{2,4)}・中村 宣雄^{3,4)}

Relationship Between Renal Dysfunction and Linezolid-Associated Thrombocytopenia

Midori MAEDA^{1,4)}, Takayuki SUKENO^{1,4)}, Shingo NAKATANI^{2,4)} and Nobuo NAKAMURA^{3,4)}

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Internal Medicine, ³⁾Department of Orthopedics,

⁴⁾Department of Infection Control Team, Kyowakai Hospital

(2012 年 4 月 12 日 受付・2013 年 7 月 4 日 受理)

要 旨

Linezolid (LZD) において、副作用である血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向として、14 日を超えて投与した場合とされている。

しかし腎機能障害患者についても血小板減少が見られる傾向にあったため、当院において、2006 年 10 月～2010 年 7 月で LZD 投与患者 30 例について腎機能障害と血小板減少との関連性を検討した。

結果として、クレアチニンクリアランス (Ccr) が低い患者ほど、血小板減少率が大きくなる傾向にあった。また、Ccr 60 mL/min 以下の患者において投与終了後における血小板数の回復までの日数も、Ccr が低い患者ほど長くなる可能性が考えられた。

腎機能障害患者に対して、linezolid を常用量投与する場合、血小板減少が発現する可能性があり、またその回復も遅れる傾向にあるため、慎重に投与すべきであると考えられる。

Key words : linezolid, 腎機能障害, 血小板減少, クレアチニンクリアランス

はじめに

オキサゾリジノン系抗菌薬である linezolid (以下、LZD) の添付文書において、血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向として 14 日を超えて投与した場合とある¹⁾。

当院において、2006 年 10 月に LZD が使用許可制薬剤として採用となった。採用後投与された中で、14 日を超えて投与した場合の他に、腎機能障害患者に重大な副作用である血小板減少が見られる傾向にあった。

LZD の腎機能障害患者における添付文書上の記載には、LZD の血漿中濃度は変化せず、投与量調節の必要はないものと考えられている²⁾。しかし、2 種の主要代謝物(アミノエトキシ酢酸代謝物及びヒドロキシエチルグリシン代謝物)の曲線下面積の上昇が見られたというデータもあり、高度の腎機能障害患者においては慎重に

投与するとある³⁾。そのため LZD 投与患者における血小板減少の要因の一つとして腎機能障害があるとするならば、腎機能障害で上昇する 2 種の主要代謝物の影響によるものではないかと考えられた。

そこで、LZD 投与患者における腎機能障害と血小板減少との関連性について検討した。

また、腎機能障害患者における LZD 投与によって、血小板減少数が有意に減少した報告⁴⁾や血小板数回復までの期間には影響しないという報告⁵⁾があり、対象や方法が異なる本研究で得られた結果との比較検討も行った。

方 法

対象期間は 2006 年 10 月～2010 年 7 月、LZD 投与患者のべ 39 例を対象とした。

なお、血清クレアチニンが 0.5 mg/dL 以下の患者は、正確な腎機能が判断しにくいと考え除外した⁶⁾。39 例中除外したのは 9 例(血清クレアチニン 0.5 mg/dL 以下が 6 例、投与後血小板数測定がなかったものが 3 例)

医療法人協和会協和会病院 ¹⁾薬剤科, ²⁾内科, ³⁾整形外科, ⁴⁾ICT

あり、30 例を対象とした。

対象患者の内訳は、男性 14 名、女性 16 名で、平均年齢は 67 歳であった。疾患別では、整形外科術後感染症 27 例、肺炎 2 例、敗血症 1 例であり、起因菌は MRSA であった。LZD の用法用量は、全例において 1 回 600 mg を 1 日 2 回投与であった。投与経路は、全例において点滴静注を使用し、うち 2 例は点滴静注使用から内服投与に切り替えて継続投与した。透析患者においては透析後に投与した。併用薬については投与時期などから血小板減少に直接因果関係はないと判断し、全例において LZD との相互作用が報告されている薬剤はなかった。また、LZD 投与後に血小板の変動に影響を与える薬剤はなかった。その他、基礎疾患として全例において血小板減少に影響しうる肝疾患や血液疾患などはなかった。感染症の転帰については治癒もしくは他剤へ変更し治療継続となったが、血小板数の変動に影響はなかった(表 1)。

検討した項目は、クレアチニンクリアランス(以下、Ccr)、LZD 投与前後の血小板数、投与期間、また血小板数が減少した患者について LZD 投与終了後投与前の血小板数付近まで回復するまでの日数とした。

投与前から投与開始 5~13 日もしくは 14~20 日の血小板減少率が 30% 以上の場合を「血小板減少あり」とした⁴⁾。

Ccr は以下の Cockcroft & Gault の式を用いて算出した。

男性： $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(Kg)} / (72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)})$

女性： $0.85 \times \text{男性の値}$

統計学的検定には Fisher 直接確率検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。相関についてはピアソンの相関係数を求めた。また、腎機能低下と LZD 投与期間のいずれがより血小板減少に寄与しているかを知る目的で血小板減少率を目的変数、Ccr、投与日数を説明変数として重回帰分析を行った。

統計解析は SPSS 9.0J for Windows を使用した。相関係数を求める回帰分析は Microsoft Excel 2010 日本語版で行った。

結 果

LZD 投与患者 30 例の平均投与期間は 16.5 日(5 日~36 日)で、14 日以上投与は 10 例であった。また Ccr 60 mL/min 以下の患者は 10 例であった。

1. 血小板減少と腎機能・LZD 投与期間の関係について(表 1)

LZD 投与患者 30 例中、16 例は 30% 以上血小板減少があり、そのうち Ccr 60 mL/min 以下は 10 例、14 日以上投与は 10 例あった。また、30% 以上の血小板減少

がなかったのは 14 例あり、そのうち Ccr 60 mL/min 以下はなし、14 日以上投与は 2 例あった。

Ccr 60 mL/min 以下における血小板減少の有無($p < 0.001$)および 14 日以上投与における血小板減少の有無($p = 0.011$)の比較において、有意差が認められた(図 1)。

腎機能低下と LZD 投与期間のいずれがより血小板減少に寄与しているかを知る目的で血小板減少率を目的変数、投与日数(x_1)、Ccr(x_2)を説明変数として重回帰分析を行った。解析の結果、投与日数と Ccr の重回帰係数は 0.856 および -0.383 であり、 p 値はそれぞれ 0.10, 0.0035 であった。重回帰式の決定係数は 0.377 であった(表 2)。

2. 血小板減少率と腎機能の相関について

投与開始 14 日以上血小板減少については報告されているため、今回は開始 14 日未満の患者 20 例中投与開始後血小板数の検査があった 18 例において、血小板減少率と Ccr との相関について検討した。その結果、血小板減少率と Ccr との間に弱い負の相関が認められ($r = -0.595$)、有意差が認められた($p = 0.001$)(図 2)。

また、Ccr と年齢が直接比例していないため、血小板

図 1 血小板減少と腎機能・LZD 投与期間の関係

図 2 血小板減少率と Ccr の関係(投与期間14日未満)

表 1 対象患者 30 例の内訳

患者	性別	年齢 (歳)	疾患名	主な合併症	Ccr (mL/min)	投与期間 (日)	血小板減少(%)		LZD 投与による 感染症の転帰
							開始 5~13 日	開始 14~20 日	
1	女性	77	整形外科術後感染	糖尿病	43.7	16	45.0	72.1	他剤へ変更し治療継続
2	女性	77	整形外科術後感染	糖尿病	20.0	17	18.4	55.3	他剤へ変更し治療継続
3	女性	77	整形外科術後感染	糖尿病	33.3	14	21.8	58.2	他剤へ変更し治療継続
4	男性	86	整形外科術後感染	糖尿病	40.7	21	16.0	42.7	他剤へ変更し治療継続
5	男性	86	整形外科術後感染	糖尿病	40.7	32	23.0	39.2	他剤へ変更し治療継続
6	男性	86	整形外科術後感染	糖尿病	32.8	36	8.7	57.4	他剤へ変更し治療継続
7	女性	81	整形外科術後感染	高血圧症	41.1	11	48.8		他剤へ変更し治療継続
8	女性	79	整形外科術後感染	慢性腎不全	7.3	12	48.5		他剤へ変更し治療継続
9	男性	79	肺炎	高血圧症	21.4	9	46.1		他剤へ変更し治療継続
10	女性	80	敗血症	慢性腎不全	5.2	10	62.7		治癒
11	男性	52	整形外科術後感染	糖尿病	82.9	15	22.0	44.5	他剤へ変更し治療継続
12	男性	52	整形外科術後感染	糖尿病	103.6	14	21.2	63.6	他剤へ変更し治療継続
13	女性	52	整形外科術後感染	高血圧症	95.2	24	-9.6	39.2	他剤へ変更し治療継続
14	女性	70	整形外科術後感染	糖尿病	63.0	14	19.1	44.9	治癒
15	男性	52	整形外科術後感染	糖尿病	99.9	6	57.3		治癒
16	女性	64	整形外科術後感染	糖尿病	96.0	7	34.1		治癒
17	女性	52	整形外科術後感染	高血圧症	91.1	28	-5.2	-1.3	他剤へ変更し治療継続
18	男性	65	整形外科術後感染	糖尿病	110.7	25	-27.6	9.4	他剤へ変更し治療継続
19	男性	65	整形外科術後感染	高血圧症	90.1	7	-2.4		他剤へ変更し治療継続
20	男性	52	整形外科術後感染	なし	141.5	7	-4.5		他剤へ変更し治療継続
21	女性	70	整形外科術後感染	糖尿病	89.4	7	0.0		他剤へ変更し治療継続
22	女性	70	整形外科術後感染	糖尿病	63.9	7	-8.7		他剤へ変更し治療継続
23	女性	70	整形外科術後感染	糖尿病	73.3	4	-21.8		他剤へ変更し治療継続
24	男性	42	整形外科術後感染	糖尿病	99.9	4	-5.5		治癒
25	女性	52	整形外科術後感染	高血圧症	85.4	13	6.9		他剤へ変更し治療継続
26	女性	52	整形外科術後感染	高血圧症	95.2	8	4.2		他剤へ変更し治療継続
27	男性	79	肺炎	高血圧症	53.8	4	0.5		治癒
28	男性	52	整形外科術後感染	なし	145.4	8	-6.8		治癒
29	男性	71	整形外科術後感染	なし	59.9	4	16.4		他剤へ変更し治療継続
30	女性	70	整形外科術後感染	糖尿病	69.9	5	21.8		他剤へ変更し治療継続

表 2 重回帰分析結果

重回帰式 $y = 43.45114 + 0.8559019 \times 1 - 0.3829677 \times 2$					
変数名	偏回帰係数	標準 偏回帰係数	t 値	p 値	判定
投与日数	0.8559019	0.2676295	1.72016	0.09685	*
Ccr	-0.382968	-0.4977517	3.19924	0.00351	
定数項	43.45114		3.50946	0.00159	
決定係数	0.3771				

*5%水準で有意

減少率と年齢について検討した。その結果、血小板減少率と年齢の間に弱い正の相関が認められた($r = 0.416$) (図 3)。

3. 腎機能障害患者における血小板数回復までの期間と Ccr との相関について

今回 Ccr > 60 mL/min の患者については、投与中止後血小板数回復のフォローの検査がされていなかったため、Ccr 60 mL/min 以下の患者 10 例における投与終了後、血小板数が回復するまでの期間と Ccr の相

図3 血小板減少率と年齢の関係(投与期間14日未満)

図4 腎機能障害患者における血小板数回復までの期間とCcrの関係

関について検討した。10例のうち2例は、投与中止後血小板数回復のフォローの検査が行われておらず、8例において検討した。その結果、血小板数が回復するまでの期間とCcrとの間にやや強い負の相関が認められ($r = -0.673$)、高い相関関係であったが有意差は認められなかった($p = 0.067$) (図4)。また、Ccrに関わらず、投与終了後14日以内に血小板数は回復した。

考 察

今回、LZDを投与した患者のうち、腎機能障害が強い患者ほど血小板減少率が大きく、投与終了後の血小板数が回復までの日数も長くなる傾向にあった。

本研究のリミテーションは、後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、投与開始から血小板数測定までの日数が一定ではないことがある。

腎機能障害患者(血清クレアチニン ≥ 0.5 mg/dL)において、LZD投与によって血小板数が有意に減少した報告と同様の結果となった⁴⁾。しかし、腎機能が低下していても、血小板数回復までの期間には影響しないという

報告とは症例が少ないものの同様の結果とはならなかった⁵⁾。今後症例を増やして再度検討する必要がある。

血小板減少の要因として、LZDの添付文書にあるように14日以上投与した場合以外に、腎機能障害患者に投与した場合が考えられる。重回帰式の決定係数がやや低い値を示しているが、今回の解析の目的は血小板減少に関する予測モデルを作成することではなく、影響因子の探索を主目的にしているため、各変数の有意差判断に限定して結果を受け入れた。Ccrは5%有意で説明力のある変数といえるが、それ以外は説明力がないと判断された。その結果、腎機能低下の方がより血小板減少に寄与が大きいことが分かった。今回の結果からも、腎機能障害患者に対してより重篤な血小板減少が発現する可能性があり、慎重に投与すべきであると考えられる。腎機能障害患者ではLZDの排泄遅延により血中濃度が上昇し⁷⁾、血小板減少が起こる可能性が示唆されている⁸⁾。しかし、添付文書通り腎機能障害患者に投与してもLZDの血中濃度に変化がないのであるのならば、排泄遅延した2種の主要代謝物(アミノエトキシ酢酸代謝物及びヒドロキシエチルグリシン代謝物)が血小板減少に関与するためではないかと考えられる^{2,3)}。年齢と血小板減少率との間にも弱い相関が見られたため、今後症例を増やして真の腎機能と血小板減少との関係について検討していく必要がある。

また、血小板減少は可逆的なものであった。腎機能障害が強い患者の方が、投与終了後の血小板数の回復が遅い傾向にあった。しかし、ほとんどが投与中止後14日以内に血小板数が回復すると考えられる。これは腎機能障害患者においてLZDもしくは2種の主要代謝物(アミノエトキシ酢酸代謝物及びヒドロキシエチルグリシン代謝物)の排泄遅延があり、血小板数に影響しているためではないかと考えられる。ただし、今回の検討では症例数が少ないため今後症例数を増やして検討する必要がある。

腎機能障害患者において、LZDの血中濃度が測定できない施設においても、頻回に血小板数をモニタリングし、血小板減少の早期発見に努めていく必要がある。

本論文は要旨を第26回日本環境感染学会で報告し、座長推薦論文としてまとめたものである。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 1) ファイザー(株)：ザイボックス注射液® 600 mg 添付文書；重要な基本的注意(1)。
- 2) ファイザー(株)：ザイボックス注射液® 600 mg 添付文書；薬物動態(3)。
- 3) Brier, ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan

- KK, O'Grady M, *et al.*: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(9): 2775-80.
- 4) 有馬 希, 小園亜希, 大石裕樹, 小藪真紀子, 山道研, 石橋 誠: リネゾリド投与症例における血小板減少と腎機能の相関解析. *日病薬師会誌* 2012; 48(2): 193-5.
- 5) 三星 知, 山田仁志, 長井一彦, 川崎博行, 中村 薫, 新井克明: リネゾリド投与による血小板減少と腎機能の関係. *日薬会年会要* 2008: 217.
- 6) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 他: バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討. *TDM 研究* 2011; 28(4): 92-101.
- 7) 山崎浩二郎, 武隈 洋, 西村あや子, 宮本剛典, 菅原満, 井関 健: 高度腎機能障害患者におけるリネゾリドの体内動態. *TDM 研究* 2009; 26(4): 137-41.
- 8) 松元一明: TDM 不要とされているリネゾリド使用時の問題点. *日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録* 2010; 58: 137.
- 〔連絡先: 〒564-0001 大阪府吹田市岸部北1丁目24番1号
医療法人協和会協和会病院薬剤科
祐野尚之 E-mail: suita-yakkyoku@kyowakai.com〕

Relationship Between Renal Dysfunction and Linezolid-Associated Thrombocytopenia

Midori MAEDA^{1,4)}, Takayuki SUKENO^{1,4)}, Shingo NAKATANI^{2,4)} and Nobuo NAKAMURA^{3,4)}

¹⁾*Department of Pharmacy*, ²⁾*Department of Internal Medicine*, ³⁾*Department of Orthopedics*,
⁴⁾*Department of Infection Control Team, Kyowakai Hospital*

Abstract

The frequency of linezolid-associated thrombocytopenia becomes higher if administration is continued for more than 14 days. However, as we had experienced this side effect among patients with renal dysfunction, we examined the relationship between renal dysfunction and linezolid-associated thrombocytopenia in 30 patients from October 2006 to July 2010. We found a negative correlation between creatinine clearance and rate of decline of platelet count. There was also a negative correlation between creatinine clearance and days required for recovery of platelet count after completing linezolid treatment. If patients with renal dysfunction should receive normal doses of linezolid, we should be careful because of the risk for higher rate of thrombocytopenia and/or delay of recovery in such patients.

Key words : linezolid, renal dysfunction, thrombocytopenia, creatinine clearance