

【原著・臨床】

Linezolid の使用状況と有効性・安全性の検討

小野麻里子^{1,2)}・海老原卓志³⁾・岩田 敏^{4,5)}・木津 純子¹⁾¹⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座*²⁾ 現 独立行政法人 国立病院機構久里浜アルコール症センター薬剤科³⁾ 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター薬剤科⁴⁾ 同 小児科⁵⁾ 現 慶應義塾大学医学部感染制御センター

(平成 22 年 8 月 27 日受付・平成 22 年 12 月 27 日受理)

Linezolid (LZD) は、優れた臨床効果を示し有用性が期待されている抗 MRSA 薬であるが、副作用としての血小板減少症が問題となっている。今回、LZD 使用全症例を対象とし、有効性・安全性に関する検討を行った。対象は、独立行政法人国立病院機構東京医療センターにおいて、2006 年～2008 年に LZD の投与を受けた患者とし、患者背景、LZD 投与理由、前治療抗 MRSA 薬、各臨床検査値等について診療録より調査した。106 例 (男性 77 例・女性 29 例)、平均年齢 65.0 歳 (18～91)、平均投与日数 16.4 日 (1～78)であった。投与理由は、前治療抗 MRSA 薬無効が最も多く、60 例に前治療として他の抗 MRSA 薬が使用されており、vancomycin が最も多かった。

また、感染制御専門医による臨床効果判定が行われた症例は 49 例で、有効率は 61% であった。LZD による副作用は 106 例中 25 例 37 事象発現し、いずれも投与 14 日目までに多く発現していた。LZD 投与中の血液検査値の最低値は、血小板値 < 10 万個/μL が 54 例中 10 例、ヘモグロビン量 < 11 g/dL が 6 例中 3 例、白血球数 < 4,000/μL が 70 例中 12 例であった。投与開始前の血小板値が正常範囲 (15～35 万個/μL) であった症例における血小板減少発現因子について検討したところ、減少群では投与日数が有意に長く ($p=0.017$)、年齢が有意に高かった ($p=0.002$)。

以上より、LZD 投与の際は、早期からの血液検査値モニタリングが重要であるとともに、長期投与、高齢患者の場合には特に血小板減少発現に注意が必要であることが示唆された。

Key words: linezolid, MRSA, thrombocytopenia

近年、医療関連感染の原因菌として、MRSA や vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) に代表される薬剤耐性菌が臨床的に大きな問題となっている。その両者に適応をもつ linezolid (LZD) は、2001 年 4 月に抗 VRE 薬として、2006 年 4 月に抗 MRSA 薬として承認されたオキサゾリジノン系の新規合成抗菌薬である。臨床試験では、グラム陽性球菌による肺炎・皮膚軟部組織感染症・菌血症に対して有効性が示されており、本邦でも LZD の有効性を高く評価する報告が多数ある¹⁻⁴⁾が、LZD は数少ない抗 VRE 薬であることや耐性菌発現防止の観点から、適正使用が強く望まれている薬剤でもある。一方、LZD を使用する際には副作用発現にも留意する必要がある。重要な副作用としては骨髄抑制があげられ⁵⁾、添付文書にも重大な副作用として、血小板減少 19%、貧血 13%、白血球減少 7%、汎血球減少 3% との記載があり、投与にあたっては、血液検査を定期的 (週 1 回を目処) に実施することが注意喚起されている。なかでも血小板減少については、

14 日を超える投与でその発現頻度が高くなる傾向があるとされている。加えて、市販後にも LZD による血小板減少の報告が散見され^{3,5,6)}、血小板値が投与継続の重要な因子であるとの報告もある³⁾。

LZD の有効性・安全性を検討した報告は多数あるが、実臨床において、多数例を対象とした報告は数少ない。そこで今回、独立行政法人国立病院機構東京医療センター (以下、東京医療センター) における LZD の使用状況を調査し、LZD 投与の有効性および安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. 東京医療センターにおける LZD の使用状況調査

1) 対象

2006 年 1 月～2008 年 10 月の期間に、東京医療センターにおいて LZD の投与を受けた全症例を対象とした。ただし、同一患者が異なる時期に新たに感染症を発症し投与された場合は、それぞれを個別の症例とした。

*東京都港区芝公園 1-5-30

2) 調査項目と方法

性別、年齢、体重、投与日数、原疾患、投与目的、抗MRSA薬の前治療の有無、前治療薬について診療録より後ろ向きに調査した。

2. LZDの有効性に関する調査

Infection Control Doctor (ICD)が原疾患あるいは合併症とした感染症に対するLZDの臨床効果について判定を行っているものを診療録より抽出した。なお、ICDの肺炎症例⁷⁾、敗血症症例⁸⁾の判定方法は以下のとおりである。それ以外の症例は、体温、CRP、白血球数および診療録記載内容より、ICDが有効、無効、判定不能の判定を行った。さらに、抗MRSA薬としてLZDが選択された順位別の有効率、感染症別の有効率を算出した。

1) 肺炎症例の効果判定方法⁷⁾

有効：①体温 $<37^{\circ}\text{C}$ に低下

②胸部X線点数：前値の70%以下に低下

③白血球数 $<9,000/\mu\text{L}$ に低下

④CRP：前値の30%以下に低下

投与開始3~4日目までに、上記4項目中3項目以上を満たすもので、3項目のみを満たす場合は残る一つも増悪を認めないもの。

無効：有効の基準を満たさないもの。

判定不能：投与前又は投与後の検査が未実施等の理由により判定できないもの。

2) 敗血症症例の効果判定方法⁸⁾

有効：①体温：平熱化 (37°C)

②心拍数 <90 回/分

③呼吸数 <20 回/分 または $\text{PaCO}_2 > 32$ Torr

④白血球数： $4,000\sim 12,000/\text{mm}^3$ または桿状核球 $<10\%$

投与開始3~4日目までに上記4項目中2項目以上を満たすもの。

無効：有効の基準を満たさないもの。

判定不能：投与前又は投与後の検査が未実施等の理由により判定できないもの。

3. LZDの安全性に関する調査

1) LZD投与による副作用発現

診療録にLZD投与期間中に主治医がLZDによる副作用であると明記した内容について調査した。

2) LZD投与による血小板値、ヘモグロビン量、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値の変動

血小板値、ヘモグロビン量、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値について、LZD投与前値と投与期間中の最低値を診療録より調査した。また、LZD投与二週間前から投与期間中の抗腫瘍薬投与の有無および、投与期間中の輸血・G-CSF製剤投与の有無についても併せて調査し、これらを除外して検討を行った。血小板値は、投与

前に東京医療センターにおける血小板基準値 ($15\leq\text{PLT}\leq 35$ 万個/ μL)以上の群、基準範囲内の群、15万個/ μL 以下の群に分類した。さらに、日本癌治療学会の薬物有害反応判定基準⁹⁾を用いたグレード別 (10万個/ μL 以上；グレード0, 9.9~7.5万個/ μL ；グレード1, 7.4~5.0万個/ μL ；グレード2, 4.9~2.5万個/ μL ；グレード3, 2.5万個/ μL 以下；グレード4)に細分類した。ヘモグロビン量、白血球数についても日本癌治療学会の薬物有害反応判定基準⁹⁾を用いて分類した。

3) 血小板減少発現に関する患者背景因子の検討

投与前の血小板値が東京医療センターにおける血小板基準値範囲 ($15\leq\text{PLT}\leq 35$ 万個/ μL)であった症例について、LZD投与後の血小板最低値が投与前値と比し25%以内の減少であった症例を非減少群、血小板最低値が投与前値より26%以上減少した症例を減少群とし、各背景因子について検討した。

臨床検査値 (BUN, Cr, アスパラギン酸アミノ基転移酵素：AST, アラニンアミノ基転移酵素：ALT, 乳酸脱水素酵素：LDH, Ccr)はLZD投与直前の値を診療録より調査した。また、CcrはCockcroft-Gault式を用い、Cr値より算出した。併用薬は、厚生労働省の「重篤な副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症」¹⁰⁾で、血小板減少を引き起こす可能性が示唆されている24薬剤 (irinotecan, nogitecan, carboplatin, doxorubicin, amrubicin, imatinib mesylate, oxaliplatin, cisplatin, fluorouracil, leflunomide, abciximab, thiazide diuretic, gold drug, penicillamine, valproic acid, carbamazepine, sulfamethoxazole, trimethoprim-sulfamethoxazole combination, kinin, quinidine, peginterferon α -2a, ticlopidine, famotidine, sodium rabeprazole)について調査した。なお、LZD投与二週間前から投与期間中に抗腫瘍薬の投与があった症例および投与中に血小板輸血があった症例は除外した。検定は、男女比と併用薬の比較はFisher's exact testを、それ以外はnonpaired-t testを用い有意水準5%未満とした。

さらに、投与前の血小板値が15万個/ μL 未満であった症例について、同様に検討した。

II. 結 果

1. 東京医療センターにおけるLZDの使用状況調査

調査期間中にLZDが使用されたのは106例であり、男性77名、女性29名であった。年齢は、 65.0 ± 18.5 歳 [mean \pm SD]であった。

原疾患は、循環器心臓外科疾患45例、造血器腫瘍36例、固形がん3例、脳外科疾患7例、肺炎6例、睪炎2例、その他7例 (感染性心内膜炎、壊死性筋膜炎、肝不全、多発外傷、腸閉塞、閉塞性動脈硬化症、扁桃周囲膿瘍)であった。LZDの平均投与日数は 16.4 ± 14.1 (1~78)日 [mean \pm SD (range)]であった。全症例が点滴静注であり、投与量は103例が1,200 mg/日であり、1,200 mg/

Table 1. Subject summaries

	Total	Previous anti-MRSA agents not use	Previous anti-MRSA agents use
Age ^a	65.0 ± 18.5	66.9 ± 17.4	63.6 ± 19.2
Gender			
Male	77	36	41
Female	29	10	19
Duration (days) ^a	16.4 ± 14.1	12.2 ± 7.5	19.4 ± 16.9
Underlying disease			
Cardiovascular disease	45	21	24
Hematopoietic organ disease	36	12	24
Cancer	3		3
Neurosurgery disease	7	2	5
Pneumonia	6	5	1
Pancreatitis	2	2	
Infective endocarditis	1	1	
Bowel obstruction	1	1	
Arteriosclerosis obliterans	1	1	
Peritonsillar abscess	1	1	
Necrotizing fasciitis	1		1
Hepatic failure	1		1
Multiple injury	1		1
Reasons for LZD selection			
Resistance to previous treatment ^b	29		29
Allergy to vancomycin	4		4
Renal failure	5	2	3
Tissue penetration	1		1
Serious illness	17	12	5
Infection risk	4	4	
VRE isolated	16	9	7
MRSA isolated	6	6	
Bacteria isolated from blood	8	4	4
No description	9	5	4
other	7	4	3

^amean ± SD^bChange to LZD due to previous anti-MRSA therapy ineffectiveness

日隔日投与が1例、投与7日目に600 mg/日へ減量が1例、投与7日目に800 mg/日へ減量が1例であった (Table 1)。

LZDの投与理由を、抗MRSA薬の前投与の有無別に検討した。抗MRSA薬前投与のない場合には、LZD投与理由として、重症患者が12例、VRE検出が9例、MRSA検出が6例であった。一方、抗MRSA薬が投与されていた症例では、29例で前治療抗MRSA薬が無効のためであることがLZD投与理由として挙げられていた。ついで、VRE検出を理由とした症例が7例認められた (Table 1)。

2. LZDの有効性に関する調査

ICDによる臨床効果判定がなされたMRSA感染症例は49例であり、有効30例、無効12例、判定不能7例であった。なお、1名の患者において2つの感染症に罹患していたため、それぞれの感染症に対して判定を行った。

LZDを抗MRSA薬の前投与なしに使用した症例の有効率は70.0%、LZD投与前に他の1剤の抗MRSA薬を使用した症例の有効率は65.2%、2剤の抗MRSA薬を使用した症例の有効率は20.0%であった。感染症別では、肺炎21症例の有効率52.4%、手術部位感染17症例の有効率58.8%などであった (Table 2)。VRE感染症例は2例が効果判定されており、菌血症1例 (14日間投与) は有効、カテーテル感染 (8日間投与) 1例は無効であった。

3. LZDの安全性に関する調査

1) LZD投与による副作用発現

LZDを投与した106例中、投与期間中に主治医がLZDによる副作用であると診療録に明記していたのは25例、37事象であった。血小板減少は10例に明記されており、発現日数は7~14日が4例と最も多かった (Table 3)。副作用を理由にLZDの投与を中止したのは13例であり、その理由は血小板減少5例、骨髄抑制3例、

Table 2. Clinical indication for linezolid therapy

		Effectiveness n = 30	Ineffectiveness n = 12	Inevaluable n = 7
I. linezolid selection				
Prior anti-MRSA agent therapy				
First		14 (70.0%)	2	4
Second		15 (65.2%)	6	2
	Vancomycin	8	2	1
	Teicoplanin	5	4	1
	Arbekacin	2		
Third		1 (20.0%)	3	1
	Vancomycin + Arbekacin	1		
	Vancomycin + Teicoplanin		3	
	Teicoplanin + Arbekacin			1
Fourth	Vancomycin + Teicoplanin + Vancomycin		1	
II. Infection				
	Pneumonia	11 (52.4%)	5	5
	Sepsis	3 (100.0%)		
	Catheter-related blood stream infection	4 (80.0%)	1	
	Skin and soft tissue infection	2 (66.7%)	1	
	Surgical site infection	10 (58.8%)	5	2

Table 3. Adverse reaction described in clinical record

Adverse reaction	Total	Day of adverse reaction appearance (days)				
		0-6	7-14	15-21	22-28	>28
Thrombocytopenia	10	2	4	2	1	1
Myelosuppression	6		3	1	2	
Anemia	4	1	2	1		
Hepatopathy	6	3	1	1	1	
Allergy	5	2	2			1
Peripheral neuropathy	2					2
Ophthalmopathy	1					1
Hyperglycemia	1	1				
Hypoglycemia	1		1			
Angialgia	1		1			
Total	37	9	14	5	4	5

アレルギー 2 例, 肝障害 2 例, 末梢神経障害 1 例であった。

2) LZD 投与による血小板値, ヘモグロビン量, 白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値の変動

LZD 投与 2 週間前から投与期間中の抗癌薬投与および, 投与期間中に血小板輸血があったのは 41 例であった。これらを除外した 65 例のうち, LZD 投与前の血小板値は基準値以上 14 例, 基準範囲内 32 例, 基準値以下 19 例であった。投与前値が 10 万個/ μ L 以上(グレード 0)であった 54 例のうち, 投与中の最低値が血小板減少とされる 10 万個/ μ L 未満(グレード 1 以上)となった症例は 10 例 (18.5%) であった。投与前値にかかわらず減少率が 26% 以上の症例は 38 例 (58.5%) であった (Table 4)。

LZD 投与 2 週間前から投与期間中の抗癌薬投与およ

び, 投与期間中に赤血球輸血があったのは 72 例であった。これらを除外した 34 例のうち, 投与前のヘモグロビン量はグレード 0; 6 例, グレード 1; 9 例, グレード 2; 18 例, グレード 3; 1 例であった。投与前値が 11 g/dL 以上(グレード 0)であった 6 例のうち, 投与中の最低値が 11 g/dL 未満(グレード 1 以上)となったのは 3 例 (50.0%) であった。また, 投与前値にかかわらず減少率が 26% 以上の症例は 3 例 (8.8%) であるが, 50% を超えた症例は認められなかった (Table 4)。また, 34 例のうち, 赤血球数の減少率が 26% 以上の症例が 3 例 (8.8%), ヘマトクリット値の減少率が 26% 以上の症例が 3 例 (8.8%) に認められたが, いずれも減少率が 50% を超えた症例は認められなかった。

LZD 投与 2 週間前から投与期間中の抗癌薬投与およ

Table 4. Changes in laboratory values and comparison with nadir

Grade		0	1	2	3	4	Total		
I Initial platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)		>35.0	15.0-35.0	10.0-14.9	9.9-7.5	7.4-5.0	4.9-2.5	<2.5	
	Total	15	37	9	5	7	10	23	106
Anticancer agent ^a or Platelet transfusion ^b		1	5	1	2	3	7	22	41
		14	32	8	3	4	3	1	65
Comparison with nadir	No decrease	0	7	4	2	1	1	0	15 23.1%
	Decrease $\leq 25\%$	2	7	1	0	1	0	1	12 18.5%
	Decrease 26-50%	7	9	1	0	2	2	0	21 32.3%
	Decrease 51-75%	5	6	2	1	0	0	0	14 21.5%
	Decrease >75%	0	3	0	0	0	0	0	3 4.6%
II Initial hemoglobin (g/dL)			≥ 11	10.9-10.0	9.9-8.0	<8.0	—		
	Total		13	16	43	34			106
Anticancer agent ^a or Red blood cell transfusion ^c			7	7	25	33			72
			6	9	18	1			34
Comparison with nadir	No decrease		0	0	3	0			3 8.6%
	Decrease $\leq 25\%$		5	7	15	1			28 80.0%
	Decrease 26-50%		1	2	0	0			3 8.6%
	Decrease 51-75%		0	0	0	0			0 0.0%
	Decrease >75%		0	0	0	0			0 0.0%
III Initial leucopenia ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			≥ 4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0		
	Total		80	4	4	2	16		106
Anticancer agent ^a or G-CSF ^d			10	1	3	2	13		29
			70	3	1	0	3		77
Comparison with nadir	No decrease		10	1	1	0	2		14 18.2%
	Decrease $\leq 25\%$		22	0	0	0	1		23 29.9%
	Decrease 26-50%		21	1	0	0	0		22 28.6%
	Decrease 51-75%		16	1	0	0	0		17 22.1%
	Decrease >75%		1	0	0	0	0		1 1.3%

^aAdministering anticancer agent from two weeks before LZD therapy to the end of LZD therapy.

^bAdministering platelet transfusion during LZD therapy.

^cAdministering red blood cell transfusion during LZD therapy.

^dAdministering G-CSF during LZD therapy.

び、投与期間中に G-CSF 投与があったのは 29 例であった。これらを除外した 77 例のうち、投与前の白血球数は、グレード 0 : 70 例、グレード 1 : 3 例、グレード 2 : 1 例、グレード 3 : 0 例、グレード 4 : 3 例であった。投与前値が $4,000/\mu\text{L}$ (グレード 0) 以上であった 70 例のうち投与中の最低値が $4,000/\mu\text{L}$ 未満 (グレード 1 以上) となったのは 12 例 (17.1%) であった。また、投与前値にかかわらず、減少率が 26% 以上の症例は 40 例 (51.9%) であった (Table 4)。

3) 血小板減少発現に関する患者背景因子の検討

投与前の血小板値が $15 \leq \text{PLT} \leq 35$ 万個/ μL であった症例 (LZD 投与 2 週間前から投与期間中の抗癌薬投与および、投与期間中に血小板輸血があった症例は除外) は 32 例であり、血小板値減少群 18 例、非減少群 14 例であった。LZD 投与期間中の血小板最低値は、減少群 11.9 ± 6.0 万個/ μL 、非減少群 25.6 ± 5.5 万個/ μL であった。投与日数が 14 日を超えた症例は、減少群で 9 例 (15

日 : 2 例, 17 日 : 1 例, 18 日 : 1 例, 26 日 : 1 例, 27 日 : 1 例, 32 日 : 1 例, 46 日 : 1 例, 56 日 : 1 例), 非減少群に 2 例 (18 日 : 1 例, 25 日 : 1 例) に認められた。減少群は非減少群に比べて、有意 ($p < 0.05$) に年齢が高く、投与日数が長かった。また、減少群は非減少群に比べて famotidine 併用例が多い傾向が認められた ($p = 0.061$)。性別、体重、投与前の腎機能・肝機能検査値、famotidine 以外の併用薬に有意 ($p < 0.05$) な差は認められなかった (Table 5)。

投与前の血小板値が $\text{PLT} < 15$ 万個/ μL であった症例は、減少群 8 例、非減少群 11 例であった。LZD 投与期間中の血小板最低値は、減少群 4.1 ± 1.4 万個/ μL 、非減少群 11.5 ± 8.1 万個/ μL であった。投与日数が 14 日を超えた症例は、減少群で 3 例 (16 日 : 1 例, 15 日 : 2 例)、非減少群に 3 例 (25 日 : 1 例, 36 日 : 1 例, 69 日 : 1 例) に認められた。減少群と非減少群で、性別、年齢、体重、投与日数、投与前の腎・肝機能検査値、併用薬に有意

Table 5. Subject summaries with decreased or nondecreased platelet counts in initial platelet value " $15 \times 10^4/\mu\text{L} \leq \text{PLT} \leq 35 \times 10^4/\mu\text{L}$ "

	The decrease group (n = 18)	Nondecrease group (n = 14)	P
Gender (M/F) ^a	14 / 4	13 / 1	0.355
Age ^b	77.7 ± 7.9	66.1 ± 12.0	0.002*
Weight ^b (kg)	53.8 ± 12.0	58.6 ± 12.2	0.265
Duration ^b (days)	19.4 ± 13.6	10.4 ± 5.6	0.017*
Initial blood test ^{b,c}			
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	25.0 ± 5.6	26.0 ± 5.8	0.650
BUN (mg/dL)	32.5 ± 20.0	29.6 ± 13.7	0.648
Cr (mg/dL)	1.0 ± 0.4	2.2 ± 2.8	0.114
Ccr (mL/min)	59.1 ± 41.9	56.2 ± 41.8	0.845
AST (U/L)	47.1 ± 30.7	39.7 ± 22.0	0.453
ALT (U/L)	52.2 ± 45.1	45.1 ± 29.8	0.621
LDH (U/L)	279.9 ± 128.2	296.4 ± 164.1	0.755
Coadministered medicines (Yes/No) ^a			
Valproate	0 / 18	1 / 13	0.437
Famotidine	9 / 9	2 / 12	0.061
Rabeprazole	2 / 16	0 / 14	0.492

The decrease group: PLT decrease $\geq 25\%$

Except for the administering anticancer agent from two weeks before LZD therapy to the end of LZD therapy.

Except for the administering platelet transfusion during LZD therapy.

^aFisher's exact test (* $p < 0.05$)

^bNonpaired T test (* $p < 0.05$)

^cmean ± SD

($p < 0.05$) な差は認められなかった (Table 6)。

III. 考 察

本邦において、抗 MRSA 薬として使用可能なものに、vancomycin (VCM), teicoplanin, arbekacin および LZD がある。なかでも LZD に関しては、その耐性化を防ぐ目的で、日本感染症学会・日本化学療法学会により「抗 MRSA 薬使用の手引き」が作成されている¹¹⁾。そこでは、LZD の使用基準として、原則として他の抗 MRSA 薬が無効な場合あるいは不耐用の場合に使用することを原則とするが重症感染症 (敗血症, 肺炎, 皮膚・軟部組織感染症, 腹腔内膿瘍, 膿胸など) や、腎機能障害者に対して選択され、骨への移行が良好との報告もあると記載されている。今回の調査では LZD を使用していた 106 例の投与目的として、前治療の抗 MRSA 薬無効が 29 例 (27.4%) に認められた。一方で、最初から LZD が投与された症例が 46 例 (43.4%) 認められた。抗 MRSA 薬前投薬無効に加え、前投薬の有無にかかわらず、重症患者、腎機能低下患者、VCM アレルギーを LZD 投与目的としたものが、55 例 (51.9%) 認められた (Table 1)。したがって、これらの条件以外で LZD が投与されていた症例が 51 例 (48.1%) であった。それら 51 例の患者背景としては、VRE アウトブレイクによる発症を懸念しての使用、易感染性患者、抗 MRSA 薬投与中の MRSA 検出などが

含まれていた。

アメリカ胸部疾患学会ならびにアメリカ感染症学会が共同で発表した院内肺炎ガイドラインでは、晩期発症あるいは多剤耐性菌の危険因子を有する症例に対して MRSA 感染症の危険因子があれば、LZD を当初から使用しても良いとしている¹²⁾。また、特に高齢者において MRSA 感染症は重症例や難治例が多く、より安全で確実な治療が必要であるとの報告もある¹³⁾。今回、LZD を最初から使用した症例での有効率は 70.0% と高かった (Table 2)。また、前投与された抗 MRSA 薬が無効であった症例に LZD を投与した場合、今回の検討でも 62.5% の有効率を得た。前投与された抗 MRSA 薬としては VCM が多く、LZD は VCM 無効の MRSA 感染症にも有効であることが考えられた。なお、この成績は、Moise らの報告とほぼ同様の成績であった¹⁴⁾。

Bishop ら⁶⁾は LZD 投与の際の注意点として、週 2 回の血液および肝機能検査、28 日を超えて投与した場合の眼科および神経学的評価の必要性を挙げている。本検討でも LZD の副作用は投与開始 14 日目までに多く発現し、特に血小板減少、貧血、肝障害においては 6 日以前にも多数発現していた。また、投与開始 28 日を超えた症例では眼障害・末梢神経障害の発現が認められ、Bishop ら⁶⁾の提案を支持する結果となった (Table 3)。

Table 6. Subjects with decreased or nondecreased platelet counts in initial platelet value "PLT < 15 × 10⁴/μL"

	The decrease group (n = 8)	Nondecrease group (n = 11)	P
Gender (M/F) ^a	4 / 4	6 / 5	1.000
Age ^b	67.3 ± 14.2	65.2 ± 21.0	0.813
Weight ^b (kg)	49.0 ± 11.8	57.2 ± 15.0	0.263
Duration ^b (days)	11.4 ± 5.5	21.1 ± 17.7	0.153
Initial blood test value ^{b,c}			
PLT (× 10 ⁴ /μL)	8.1 ± 3.3	8.6 ± 4.0	0.775
BUN (mg/dL)	31.8 ± 17.0	32.0 ± 35.1	0.992
Cr (mg/dL)	1.8 ± 0.9	1.3 ± 1.0	0.320
Ccr (mL/min)	31.9 ± 24.7	61.1 ± 42.6	0.146
AST (U/L)	52.5 ± 32.0	63.2 ± 51.6	0.612
ALT (U/L)	51.1 ± 50.3	74.3 ± 65.1	0.414
LDH (U/L)	436.1 ± 253.1	283.2 ± 64.3	0.164
Coadministered medicines (Yes/No) ^a			
Valproate	0 / 8	1 / 10	1.000
Famotidine	3 / 5	3 / 8	1.000
Rabeprazole	0 / 8	2 / 9	0.485

The decrease group: PLT decrease ≥ 25%

Except for the administering anticancer agent from two weeks before LZD therapy to the end of LZD therapy.

Except for the administering platelet transfusion during LZD therapy.

^aFisher's exact test (*p < 0.05)

^bNonpaired T test (*p < 0.05)

^cmean ± SD

Orrick ら¹⁵⁾は、投与前の血小板値の 30% 以上減少は 48%、10 万個/μL 未満への減少は 19% であったと報告している。本検討では、投与前の血小板値の 26% 以上の減少は 58.5% (38/65)、10 万個/μL 未満への減少は 18.5% (10/54) であり、既報と類似する結果であった。Bishop ら⁶⁾は、貧血の定義をヘモグロビン量が 13 g/dL 未満への低下、または投与前から貧血が認められた症例においては 21% 以上減少とし、LZD 投与により貧血が 16% に発現したと報告している。本検討で、ヘモグロビン量が 11 g/dL 未満への低下 (グレード 1 以上) または投与前から貧血が認められた症例において減少率が 26% 以上の症例は 14.7% (5/34) であり、既報と類似する結果であった。添付文書の重大な副作用には、白血球減少 7%、汎血球減少 3% と記載されているが、本検討における白血球減少および汎血球減少の発現頻度は、添付文書記載頻度よりも高かった (Table 4)。

Attassi ら¹⁶⁾は、LZD による血小板減少発現は投与期間に依存することを報告している。今回、投与前の血小板値が正常範囲である患者において、減少群は非減少群より投与日数が有意に長く、LZD の血小板減少発現には投与日数が強く関与することが示唆された (Table 5)。また、投与前の血小板値が正常範囲であった患者において、減少群は非減少群より年齢が有意に高いことが認められ、LZD の血小板減少発現には年齢が関与する可能性が

示唆された (Table 5)。George ら¹⁷⁾は、60 歳以上で血小板減少のリスクが上昇することを報告しているため、高齢患者では、血小板減少発現に注意する必要があると考えられる。さらに、投与前の血小板値が正常範囲である患者において、減少群では非減少群より famotidine を併用した症例が多い傾向が認められた (Table 5)。Famotidine の添付文書には、血小板減少の発現頻度が 0.1% 未満であると記載されているが、LZD と併用する際には、特に血小板減少発現に注意する必要がある可能性が示唆された。

Brier ら¹⁸⁾は、LZD は腎障害患者で用量調節の必要はないと報告している。一方、Lin ら¹⁹⁾は、腎障害患者で血小板減少の発現率が高率であったことを報告し、Matsumoto ら²⁰⁾は投与前の Ccr < 60 mL/min、BUN > 23 mg/dL で血小板減少発現に注意が必要であると報告している。本検討では、投与前の血小板値によらず、減少群と非減少群に投与前の腎機能検査値に有意な差は認められず、Brier ら¹⁸⁾の報告を支持する結果となった (Tables 5, 6)。以上より、LZD は、VCM など前投与された抗 MRSA 薬が無効の MRSA 感染症に有効な薬剤と考えられるが、投与に際しては早期からの血液検査値モニタリングが重要であり、長期投与、高齢患者では、特に血小板減少発現に注意が必要であることが示唆された。

文 献

- 1) 大河内眞也, 五味和紀, 徳江 豊, 菊地利明, 藤村茂, 貫和敏博, 他: Linezolidにより救命しえたMRSA敗血症の1例。日化療会誌 2004; 52: 787-92
- 2) 坂本 晋, 本間 栄, 中谷龍王, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 他: Vancomycin無効でlinezolidが奏効したMRSA敗血症の1例。日化療会誌 2003; 51: 579-82
- 3) 田中広紀, 平林麻里, 並木美加子, 宇賀神和久, 丸茂健治, 川野留美子, 他: 昭和大学藤が丘病院におけるlinezolid使用状況。医療薬学 2008; 34: 1100-4
- 4) 大久保真由美, 植淵昌毅, 堀本厚子, 石倉久嗣, 山川和宜: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染症に対するLinezolidの有効性の検討。日本病院薬剤師会雑誌 2008; 44: 917-20
- 5) Gerson S L, Kaplan S L, Bruss J B, Le V, Arellano F M, Hafkin B, et al: Haematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. Antimicrobial Agents Chemotherapy 2002; 46: 2723-6
- 6) Bishop E, Melvani S, Howden B P, Charles P G, Grayson M L: Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. Antimicrobial Agents Chemotherapy 2006; 50: 1599-602
- 7) 日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 1997; 45: 771-4
- 8) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA感染症患者に対するarbakacin 200 mg 1日1回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 9) 日本癌治療学会 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準。
http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/clinical_testing_collection/ref2.pdf (2009.12.1)
- 10) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症。
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html (2009.2.13)
- 11) 日本感染症学会, 日本化学療法学会: 抗MRSA薬使用の手引き。
<http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/koMRSAiinkai.html> (2009.2.13)
- 12) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416
- 13) 本田陽一, 桜井 誠, 千田圭二, 安部憲男, 清水 博: 高齢者の肺炎の重症化・難治化に関わる臨床要因。IRYO 2002; 56: 200-4
- 14) Moise P A, Forrest A, Birmingham M C, Schentag J J: The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infection in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 1017-26
- 15) Orrick J J, Johns T, Janelle J, Ramphal R: Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? Clin Infect Dis 2002; 35: 348-9
- 16) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos M J: Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. Clin Infect Dis 2002; 34: 695-8
- 17) George J N: Platelets. Lancet 2000; 355: 1531-9
- 18) Brier M E, Stalker D J, Aronoff G R, Batts D H, Ryan K K, O'Grady M, et al: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2775-80
- 19) Lin Y H, Wu V C, Tsai I J, Ho Y L, Hwang J J, Tsau Y K, et al: High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 345-51
- 20) Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Sigemi A, Yaji K, et al: Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 98-9

Linezolid efficacy and safety: A retrospective Tokyo study

Mariko Ono^{1,2)}, Takashi Ebihara³⁾, Satoshi Iwata^{4,5)} and Junko Kizu¹⁾

¹⁾ Department of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Current by: Department of Medicine, National Hospital Organization Kurihama Alcoholism Center

³⁾ Department of Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

⁴⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

⁵⁾ Current by: Department of Infection Control Center, Keio University of Medicine

Linezolid(LZD), an anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) agent, exhibits potent clinical effects on MRSA infection, but reported by causes thrombocytopenia as a side effect. We retrospectively studied LZD efficacy and safety in 106 subjects (77 men and 29 women with a mean age of 65.0 years (18 to 91)) treated with LZD between 2006 and 2008. We studied their backgrounds, reasons for LZD administration, anti-MRSA agents administered prior to LZD therapy, and laboratory data based on medical records. Mean administration was 16.4 days (1 to 78). LZD was mostly administered for poor or no response to anti-MRSA therapy. Vancomycin and other anti-MRSA agents were administered to 60 of the 106 subjects.

In 49, clinical efficacy was evaluated by infection control doctor, who found 61% efficacy. In 25 (37 episodes) of the 106, LZD side effects were seen within 14 days after administration start. During LZD therapy, platelet counts decreased to less than 100,000/ μ L in 10 of the 54, hemoglobin to less than 11 g/dL in 3 of the 6, and leukocytes to less than 4,000/ μ L in 12 of the 70. Among factors involved in thrombocytopenia in those whose platelet counts were within normal range (150,000 to 350,000/ μ L) before LZD therapy. In the thrombocytopenia group, administration was longer ($p = 0.017$), and subjects were older ($p = 0.002$).

These results suggest that hematological examination is important for detecting thrombocytopenia early stage after LZD administration start. Adverse thrombocytopenic effects should be carefully observed, particularly in long-term LZD administration and in LZD administration for old subjects.