

## 【短 報】

## Linezolid 投与による血小板減少症に影響を与える因子の検討

石田 茂伸・前田 佳代・西尾 千尋・中井 由佳

社会医療法人 生長会ベルランド総合病院薬剤部\*

(平成 24 年 7 月 12 日受付・平成 24 年 11 月 2 日受理)

Linezolid (LZD) の主な副作用として血小板減少症がある。今回、われわれは LZD 投与による血小板減少症に影響を与える因子を検討した。当院入院中に LZD を点滴静注された患者 81 例を対象とし、レトロスペクティブに調査した。そのうち 49 名 (60.5%) に血小板減少症がみられた。LZD の平均投与期間は  $16.0 \pm 12.3$  日であり、LZD 投与開始時と終了時で platelet count (PLT) は有意に減少していた ( $P < 0.001$ ,  $27.2 \times 10^4 \pm 11.5 \times 10^4$  vs.  $17.7 \times 10^4 \pm 10.9 \times 10^4$  platelets/ $\mu$ L)。血小板減少症を示した患者と示さなかった患者とでは腎機能に有意な差はみられなかった。また、ロジスティック回帰分析により LZD による血小板減少症のリスク因子として albumin (Alb)  $< 2.5$  g/dL (OR = 3.53, 95%CI 1.10~11.4;  $P < 0.05$ ) および LZD の投与期間  $\geq 14$  日 (OR = 6.33, 95%CI 1.99~20.2;  $P < 0.005$ ) が示された。

本研究の結果、Alb および投与期間が LZD による血小板減少症に影響を与える可能性が示唆された。

**Key words:** linezolid, thrombocytopenia, risk factor

Linezolid (LZD) はオキサゾリジノン系といわれる新しいクラスの抗菌薬であり、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) を含む臨床的に問題となるグラム陽性菌に対して感受性を示す<sup>1)</sup>。

LZD の使用により好中球減少症、血小板減少症、貧血を含む可逆的で時間依存的な骨髄抑制を引き起こすことがある<sup>2)</sup>。特に血小板減少症は高い頻度で発生し<sup>1-5)</sup>、LZD の長期使用により血小板減少症の発生頻度が高まる<sup>1,3)</sup>。また、近年腎障害のある患者では LZD の血中濃度が上昇し<sup>6,7)</sup>、血小板減少症のリスクが高まることが多く報告されている<sup>1,2,4,8)</sup>。しかしながら、血液毒性についてのメカニズムはまだ明確にされていない<sup>1)</sup>。よって、LZD による血小板減少症のリスク因子を認識することは副作用予防のためにも重要である。そこで、本研究では LZD 治療を受けた患者における血小板減少症の発生と関連性のあるリスク因子を検討した。その結果いくつかの興味のある知見が得られたので報告する。

2007 年 11 月~2012 年 4 月において、当院入院中に MRSA 感染症の治療のために LZD を投与 (1 日 2 回 1 回 600 mg 点滴静注) された患者を対象としてレトロスペクティブに調査した。今回の研究では次に記載されている項目に該当する患者は除外した：① LZD の投与期間が 3 日に達していない；② 検査データが不十分；③ 小児科；④ LZD 開始時に血小板減少症がみられる (血小板数,  $10 \times 10^4$  platelets/ $\mu$ L 以下)。

また、LZD 開始時より LZD 終了時の血小板数が 30% 以上減少あるいは  $10 \times 10^4$  platelets/ $\mu$ L 以上の低下がみられる患者を血小板減少症と定義した<sup>1)</sup>。推算糸球体ろ過 (eGFR) の算出には下記の計算式を用いた<sup>4)</sup>。

eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

男性  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

データは、平均値  $\pm$  標準偏差で表した。分類別の変数はカイ二乗検定あるいは Fisher's exact test により、連続変数は F 検定により等分散性を求め、それに基づいた Student's t-test を用いて分析した。また、多変量解析を行うためにロジスティック回帰分析を用いた。P 値は  $< 0.05$  で有意差ありとした。

今回の研究では 81 名 (平均  $69.1 \pm 14.7$  歳；男性 47 例、女性 34 例) が対象となりそのうち 49 名 (60.5%) に血小板減少症がみられた。LZD の平均投与期間は  $16.0 \pm 12.3$  日であり、LZD 投与開始前と終了後で platelet count (PLT) は有意に減少していた ( $P < 0.001$ ,  $27.2 \pm 11.5 \times 10^4 \times 10^4$  vs.  $17.7 \times 10^4 \pm 10.9 \times 10^4$  platelets/ $\mu$ L)。単変量解析を行い血小板減少症が発生した血小板減少症群と血小板減少症が発生しなかった非血小板減少症群とで、LZD 投与開始時の基礎データを比較したところ年齢、性別、LZD の投与期間、serum albumin (Alb)、GOT、GPT、Cr、BUN、eGFR、CRP、WBC においては有意な違いはみられなかったが、PLT は血小板減少症群のほうが有意に高かった ( $P < 0.05$ ,  $29.5 \times 10^4 \pm 11.8 \times 10^4$  vs.  $23.6 \times 10^4 \pm$

Table 1. Comparison of patient characteristics and clinical data between those who developed linezolid-related thrombocytopenia and those who did not

Variables	Patients with thrombocytopenia	Patients without thrombocytopenia	P value
n	49	32	
Gender (Male)	28 (59.6)	19 (40.4)	0.842
Age	70.6 ± 11.4	66.8 ± 18.8	0.317
Duration of linezolid treatment (days)	17.3 ± 11.2	14.0 ± 13.7	0.234
Laboratory data at the start of treatment			
Alb (g/dL)	2.51 ± 0.498	2.72 ± 0.530	0.0666
GOT (IU/L)	44.4 ± 80.8	43.5 ± 92.2	0.962
GPT (IU/L)	38.8 ± 65.9	71.7 ± 275	0.511
Cr (mg/dL)	1.38 ± 1.14	1.23 ± 1.18	0.578
BUN (mg/dL)	22.9 ± 16.4	19.3 ± 13.9	0.301
eGFR	59.9 ± 37.0	70.6 ± 42.1	0.233
CRP (mg/dL)	9.23 ± 6.69	6.84 ± 4.95	0.0690
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	127 ± 87.7	115 ± 58.7	0.460
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	29.5 ± 11.8	23.6 ± 10.1	<0.05
Types of infection			
pneumonia	11 (91.7)	1 (8.3)	<0.05
sepsis	13 (56.5)	10 (43.5)	0.645
osteomyelitis	13 (61.9)	8 (38.1)	0.916
arthritis	8 (53.3)	7 (46.7)	0.737

Table 2. Risk factors for thrombocytopenia

Risk factors	OR (95% CI)	P value
Albumin (<2.5 g/dL)	3.53 (1.10-11.4)	<0.05
CRP ( $\geq 10$ mg/dL)	2.12 (0.533-8.46)	0.285
Duration of linezolid treatment ( $\geq 14$ days)	6.33 (1.99-20.2)	<0.005
eGFR (<30)	2.13 (0.501-9.07)	0.306
pneumonia	8.39 (0.848-83.0)	0.0689

$10.1 \times 10^4$  platelets/ $\mu\text{L}$ ) (Table 1)。一方、感染症の種類では肺炎 ( $P < 0.05$ ) において有意に血小板減少症の発症率が高かった ( $P < 0.05$ )。

また、ロジスティック回帰分析により  $\text{Alb} < 2.5$  g/dL ( $\text{OR} = 3.53$ , 95%CI 1.10~11.4;  $P < 0.05$ )、および LZD の投与期間  $\geq 14$  日 ( $\text{OR} = 6.33$ , 95%CI 1.99~20.2;  $P < 0.005$ ) が LZD による血小板減少症の危険因子として同定された (Table 2)。

LZD 投与による血小板減少症の報告は多くあり、その発症頻度は血小板減少症の定義方法によりさまざまである。Ikuta<sup>3)</sup>らの報告では血小板比率(治療後の血小板数/治療前の血小板数) $< 0.7$ を血小板減少症とすると48.8%、そしてTakahashi<sup>1)</sup>らはベースラインから30%以上の血小板数減少あるいは $10 \times 10^4$  platelets/ $\mu\text{L}$ 以上の低下を血小板減少症と定義すると38.7%の患者に血小板減少症が発生した。有馬<sup>4)</sup>らの報告では血小板数が30%以上低下した時を血小板減少ありと定義すると52.4%、Attassi<sup>5)</sup>らは減少範囲30~79%で47.4%の患者に血小板数減少がみられた。一方、Wu<sup>2)</sup>らの結果ではベースラインの血小板数から $< 75\%$ に減少した時を血小板減少症と定義すると53.8%に血小板数減少症がみ

られた。本研究では30%以上の血小板数の減少あるいは $10 \times 10^4$  platelets/ $\mu\text{L}$ 以上の低下がみられる患者を血小板減少症と定義した結果、60.5%に血小板減少症がみられた。これは他の報告と同等あるいはそれ以上の発症率であった。

患者背景を血小板減少症群と非血小板減少症群で比較したところ、血小板数および肺炎以外は有意に差のある因子はみられなかったが、Alb, CRP においては他の因子よりも低いP値を示し、また、過去の報告においては投与期間<sup>1,3)</sup>および腎機能<sup>1,2,4,8)</sup>においてもリスク因子として示されていたので、これらに対してロジスティック回帰分析を行った。その結果、 $\text{Alb} < 2.5$  g/dL および投与期間  $\geq 14$  日が LZD による血小板減少症の危険因子として同定されたが、 $\text{eGFR} < 30$  は同定されなかった。

最近、腎障害のある患者では LZD による血小板減少症が高頻度で発生することが多く報告されている<sup>1,2,4,8)</sup>。Brier<sup>6)</sup>らは重度の腎障害 ( $\text{Ccr} < 40$  mL/min) のある患者と End stage の腎疾患患者では LZD の代謝物の血中濃度が高くなり、Matsumoto<sup>7)</sup>らは LZD のクリアランスと  $\text{Ccr}$  とでは統計学的に強い相関性がみられたと報告している。したがって、高度の腎障害のある患者では LZD

やその代謝物の排泄遅延により LZD による曝露時間が長くなり血小板減少症の発生頻度が高くなる可能性が指摘されている。過去の研究では、Takahashi<sup>1)</sup>らは Ccr < 50 mL/min は血小板減少症のリスク因子であるとし、有馬<sup>4)</sup>らは eGFR < 60 の患者では血小板減少症の発生頻度が有意に高くなり eGFR < 15 では全例に血小板減少がみられたと報告している。また、Wu<sup>2)</sup>らは End stage の腎不全患者では有意に血小板減少を起こしやすく、Lin<sup>8)</sup>らは腎不全患者では血小板減少症の発生頻度が有意に高かったと報告している。一方、本研究では、腎機能低下が血小板減少症の発生率に与える影響はみられなかった。その原因としては症例数の不足も考えられるが、過去の報告との研究背景の違いが影響している可能性がある。

LZD は可逆的で時間依存的な骨髄抑制を示すことから、LZD による投与期間が血小板減少の発生頻度と関連する可能性がある。Ikuta<sup>3)</sup>らは血小板減少症群のほうが非血小板減少症群よりも LZD の投与期間は有意に長いことを、Takahashi<sup>1)</sup>らは血小板減少症のリスク因子として投与期間 ≥ 14 日と報告している。本研究では LZD の投与期間 ≥ 14 日が血小板減少症のリスク因子として同定され、過去の報告と一致した。また、Ikuta らの報告の LZD の平均投与期間は血小板減少症群では 10.8 日、非血小板減少症群では 8.5 日、Takahashi らの報告では同様にそれぞれ 13.5 日および 8.6 日であった。過去の報告と比較しても本研究の結果（それぞれ 17.3 日および 14.0 日）のほうが LZD の投与期間は長いため、LZD による曝露時間が長期となり血小板減少症の発生頻度が高くなった可能性も考えられた。

今回、Alb < 2.5 g/dL が LZD による血小板減少症のリスク因子として示された。しかしながら、Ikuta<sup>3)</sup>らの報告では血小板減少症群と非血小板減少症群とでは Alb に有意差はみられず、Takahashi<sup>1)</sup>らの報告でも両群で Alb < 2.5 g/dL を示した患者の割合に有意な違いがなく本研究との矛盾がみられたが、本研究の患者のほうが Alb は低値であった。一般的に感染症により CRP が上昇している時には Alb などの負の急性相反応蛋白の合成は低下し、分解の方向に作用するといわれている。よって、本研究では強い炎症反応に伴い Alb が低下している重症感染症患者が多いと考えられる。つまり、Alb の低下により血漿膠質浸透圧が低下し水分の細胞外液への貯留が起り LZD の分布が変動し血小板減少症が発生しやすくなった可能性がある。また、Alb の減少により LZD の蛋白結合率が低下し、LZD の遊離型の割合を増加させ血小板減少症が発生した可能性も考えられるが、LZD の蛋白結合率は約 31% と決して高い値ではなく 0.1~100 μg/mL の広範囲において一定値を示す<sup>9)</sup>ことから蛋白結合率の変動による影響は少ないと考えられる。

また、本研究の結果、単変量解析では肺炎において血

小板減少症を示す患者の割合が有意に高かったが、多変量解析では低い P 値ではあるが危険因子として有意に同定されなかった。Takahashi<sup>1)</sup>らの報告では気道感染を LZD による血小板減少症のリスクファクターとして示しており、本研究と同様の傾向がみられた。詳細な機序については不明であるが、肺炎の患者とそうでない患者とを比較すると LZD の投与期間に有意な違いはみられなかったが、CRP は有意に肺炎患者では高く、逆に Alb は有意に低かった（データ未掲載）。したがって、肺炎で血小板減少症を示した患者の割合が高かった要因として、前述した Alb が影響している可能性も考えられた。

血小板減少症のリスクファクターとして LZD の投与経路が指摘されており、LZD の経口投与を受けた患者は点滴静注を受けた患者より血小板減少症のリスクは低くなったとの報告がある<sup>1)</sup>。そのメカニズムは不明瞭であるが、経口投与できる患者の状態は比較的良好であることが一因として考えられている。本研究の全症例が点滴静注でのみ治療が行われていたため、他の報告よりも血小板減少症の発生頻度が高くなった可能性も考えられる。

本研究の結果、Alb < 2.5 g/dL および投与期間 ≥ 14 日が LZD による血小板減少症に影響を与える可能性が示唆された。よって、重症感染症の際には CRP 上昇を伴う強い炎症反応により Alb の低下を起こすことが多くそして抗菌薬の投与期間が長くなるケースがあるため、LZD 投与時にはより慎重な血小板数のモニタリングが必要である。また、リスク因子存在下における投与量調節の基準を明確にするためにもさらに症例を蓄積し血中濃度などを解析する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 382-7
- 2) Wu V C, Wang Y T, Wang C Y, Tsai I J, Wu K D, Hwang JJ, et al: High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 66-72
- 3) Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, et al: Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery. *J Infect Chemother* 2011; 17: 388-91
- 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. *日病薬誌* 2012; 48: 193-5
- 5) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos M J: Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 695-8
- 6) 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
- 7) Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, et al: Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 179-81
- 8) 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
- 9) MacGowan A P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl 2): ii17-25

## Risk factors of linezolid-associated thrombocytopenia

Shigenobu Ishida, Kayo Maeda, Chihiro Nishio and Yuka Nakai

Department of Pharmacy, Bell Land General Hospital, 500-3 Higashiyama, Naka-ku, Sakai, Osaka, Japan

Thrombocytopenia is known as a major adverse event of linezolid(LZD) therapy. This study investigated the risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received LZD therapy. This study retrospectively evaluated 81 patients who had undergone intravenous administration of LZD, in 49 patients of whom (60.5%), thrombocytopenia occurred. The mean duration of LZD therapy was  $16.0 \pm 12.3$  days. The platelet count(PLT) decreased significantly from the start to the end of LZD therapy ( $P < 0.001$ ,  $27.2 \times 10^4 \pm 11.5 \times 10^4$  vs.  $17.7 \times 10^4 \pm 10.9 \times 10^4$  platelets/ $\mu$ L). The patients with renal insufficiency were not considered to be at risk for development of thrombocytopenia. Logistic regression analysis revealed two independent risk factors for thrombocytopenia: albumin  $< 2.5$  g/dL (OR = 3.53, 95% CI 1.10-11.4;  $P < 0.05$ ) and duration of LZD therapy  $\geq 14$  days (OR = 6.33, 95% CI 1.99-20.2;  $P < 0.005$ ). Our results suggest that low Alb levels and the duration of LZD therapy are risk factors for developing LZD-related thrombocytopenia.