

# 抗菌薬リネゾリドによる血小板減少発現のリスク解析と対策立案に関する研究

リネゾリド（ザイボックス）はバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンに次いで開発された4番目の抗MRSA薬ですが、副作用として血症板減少をはじめとする血液毒性を引き起こすことがしばしばあります。私たちはリネゾリドによる血症板減少発現のリスク要因を42人の患者さんの情報から解析した結果、投与量（1日量が22 mg/kgを超える：オッズ比 20.3）、血症板値がもともと低い（2万/mm<sup>3</sup>未満：オッズ比 8.4）、腎機能低下（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満：オッズ比 6.444）の3つの要因が血症板減少のリスクになることを突き止めました。リネゾリドは通常、600mgを1日2回投与しますが、用量以外のリスクを1つ以上ある患者さんでは投与量を体重あたり10mgの用量（10mg/kg）としました。

このことについて、図1-9に示したようなA4サイズ1枚にまとめた情報誌を作成し、全診療科にDIニュースとしてはいふするとともに、感染対策チームからもアナウンスしてもらうことにしました。

**リネゾリド（ザイボックス）による血小板減少の予防策について**

血小板数前値減少もしくは腎機能低下患者では  
⇒ リネゾリド投与量を1回10mg/kg 1日2回とする

リネゾリド（ザイボックス）は広い抗菌スペクトルを有し、MRSAのみならずバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）にも有効性を示す優れた抗菌薬です。本剤は肝や腎で代謝されず、組織移行性が良好であり、肝機能や腎機能の変化に対して影響を受けにくく、用量調整がほとんど不要であり、用法・用量は「1回600mgを12時間毎に30分～2時間かけて点滴静注する」となっています。しかし、血液毒性を中心とする副作用を引き起こすことがあり、添付文書によると発現頻度は、血小板減少症19.0%、貧血13.0%、白血球減少症7.0%、下痢10.0%となっています。血小板減少は腎機能低下患者で特に高頻度に発現するといった報告もあります（Lin YH et al.）。薬剤師ではこれまで本院でリネゾリドが投与された患者について、血小板減少発現におけるリスク解析を実施したところ、**体重当りの1回投与量（mg/kg）、血小板数前値（200,000/mm<sup>3</sup>未満）および腎機能低下（Cr<30ml/min）の3要因がリスクとなっていることがわかりました**（Niwa T et al., 2009）。さらに、血小板数前値減少あるいは腎機能低下がある場合に投与量が11mg/kgを超えるとき血小板減少発現頻度が著明に増加することがわかりました（図2）。したがって、**血小板数前値減少もしくは腎機能低下患者では血小板減少のリスクを下げるためにリネゾリド投与量を1回10mg/kg 1日2回とする**ようお願いいたします。

| 要因                   | オッズ比  | 95%信頼区間       | P値    |
|----------------------|-------|---------------|-------|
| 投与量 > 11 mg/kg       | 20.23 | 2.12 - 193.30 | 0.002 |
| 投与量 11mg以上           | 0.53  | 0.09 - 3.15   | 0.48  |
| 血小板数 200,000未満       | 8.44  | 1.57 - 52.00  | 0.02  |
| 腎臓                   | 2.53  | 0.47 - 13.70  | 0.26  |
| Cr < 30ml/min        | 6.44  | 1.14 - 36.37  | 0.03  |
| 年齢 (90歳以上)           | 2.56  | 0.45 - 13.30  | 0.26  |
| 血中アルブミン値 < 2.5g/dL以下 | 0.63  | 0.11 - 4.04   | 0.64  |

図1. リネゾリドによる血小板減少発現の要因解析（ロジスティック回帰分析）

図2. リネゾリドによる血小板減少発現の投与量および他のリスク要因との関係

【参考文献】  
Lin YH, Wu VC, Tsai JJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:345-351.  
Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y. Implication of body mass index and renal dysfunction in linezolid-induced thrombocytopenia. *Clin Ther* 31: 2126-2133, 2009

図 1-9. リネゾリドによる血症板減少のリスク要因とその回避策に関する院内情報誌

## 【発表論文】

- 1) Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Itoh Y. Implication of body mass index and renal dysfunction in linezolid-induced thrombocytopenia. *Clin Ther* 31: 2126-2133, 2009

**タゴシッド処方時には初期負荷投与設計依頼を薬剤部に出してください**

タゴシッド（テイコプラニン）はバンコマイシンと比べて副作用が少ない抗MRSA抗菌薬ですが、血中消失半減期が46～56時間ときわめて長く、血中濃度が平衡化するには時間がかかります。このため、早期に有効血中濃度に上昇させるためには初期負荷投与を行う必要があります。添付文書では、テイコプラニンの血中トラフ濃度を5～10 µg/mLに保つこと、敗血症などの重症感染症では**確実な臨床効果を得るために10 µg/mL以上に保つこと**が記載されています。添付文書における初期負荷投与は、1回200mgもしくは400mgを初日に2回投与（12時間毎）し、2日目以降は200mgもしくは400mgを1日1回投与することとなっています。しかし、この投与方法では速やかな血中濃度上昇が得られないことが既に報告されています（Sato M. et al., 2006）。

薬剤部では、本院にてテイコプラニンが投与された患者で初期負荷投与設計が行われた場合と行われなかった場合での血中濃度を比較したところ、**投与設計がなかった場合の有効血中濃度到達率は30%に過ぎませんでしたが、投与設計を行った場合には88%の患者で有効濃度に到達していました**（図1、Niwa T et al., 2010）。また、投与設計を行った場合には投与量に関係なく、血中濃度はほぼ一定であることもわかりました。

したがって、今後、テイコプラニンを処方される場合には、**必ず薬剤部に「初期負荷投与設計依頼」を出していただきますようお願いいたします。**

図1. テイコプラニン初期負荷投与設計の有無の違いによる負荷投与量と有効血中濃度到達率の比較

図2. テイコプラニン初期負荷投与設計の有無の違いによる負荷投与量と血中トラフ値との関係

【参考文献】  
Niwa T, Imashiro Y, Okumori T, Matsuura K, Murakami N, Itoh Y. Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics. *Int J Antimicrob Agents* (in press, 2010)  
Sato M, Chida K, Suda T, Matsuura H, Suzuki Y, Hashimoto H, et al. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother* 2006;12:185-9

図 1-10. テイコプラニンの初期負荷投与設計の必要性に関する院内情報誌