研究成果報告書

1．研究課題名：

血中・唾液中濃度に基づくリネゾリド TDM の有用性検証とエビデンス構築のための多施設共同前向き介入研究

2．研究代表者氏名：兼田磨熙杜

3．研究発表（論文、著書、学会発表等があれば記載してください）

4．研究実績（必要であれば図を用いても構いません）

【背景・目的】

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、臨床現場で分離頻度の高い薬剤耐性菌の一つである。抗 MRSA 薬であるリネゾリド（LZD）は、肺や骨などへの組織移行性が良好で、通常は腎機能に応じた用量調整を必要としない。しかし、実臨床では LZD 血中濃度の個体間変動が大きく、特に腎機能障害を有する患者では血中濃度の上昇に伴い血小板減少が生じ、治療継続が困難となる場合がある。研究代表者らはこれまで、LZD 投与患者に対して薬物血中濃度モニタリング（TDM）を実施し、測定結果に基づく用量調整によって治療を完遂した症例を報告してきた。一方、従来の後ろ向き研究では、血小板減少を生じた症例が TDM の対象となりやすく、非 TDM 群との直接比較が難しいことから、TDM の臨床的有用性を裏付けるエビデンスは十分ではなかった。

LZD 濃度を測定できる施設は従来限られていたが、LZD 濃度測定に対応した一般医療機器 LM1010（日立ハイテクサイエンス）が普及しつつあり、TDM の臨床実装に向けた環境が整いつつある。また、研究代表者らは、簡便かつ非侵襲的に反復採取できる唾液に着目し、唾液中 LZD 濃度と血中濃度との間に高い相関が認められることを報告した（J Antimicrob Chemother, 2025）。

本研究では、LZD の TDM 実施群と非実施群を前向きに比較し、血液検体を用いた TDM の有用性を検証するとともに、唾液検体を利用した非侵襲的 TDM の実現可能性を検討することを目的とした。

【方法】

富山大学附属病院および協力施設に入院し、LZD の投与が開始された患者を研究対象とした。本研究は富山大学附属病院臨床倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号 R2025189）。

対象患者から同意を取得した後、REDCap を用いて TDM 群と非 TDM 群に割り付けた。両群とも、LZD 投与開始 4 日目の投与 30 分前に血液および唾液検体を採取した。TDM 群では、迅速な測定と結果のフィードバックが可能な LM1010 法を用いて血液検体中の LZD 濃度を測定し、その結果を速やかに主治医へフィードバックした。主治医は、通常診療の範囲内で、臨床状況と測定結果を踏まえて用量調整の要否を判断した。非 TDM 群でも LZD 濃度を測定したが、測定結果は主治医へフィードバックしなかった。

投与開始 4 日目以降の血液検体には、診療上採取された検体の残余を用いた。研究目的での追加採血は行わず、唾液検体のみ診療上の採血時期に合わせて採取した。

LZD 濃度は、従来の高速液体クロマトグラフィー法（以下、HPLC 法）および一般医療機器 LM1010 を用いた方法（以下、LM1010 法）で測定した。ただし、検体量が十分でない場合には LM1010 法による測定を優先した。

主要評価項目は、血小板減少を理由として、LZD 投与開始後 28 日以内に投与中止または他剤への変更を要した症例の発生とした。

【結果】

本研究は現在も症例登録を継続しており、これまでに LZD 投与患者 5 例を登録し、検体採取機会は計 34 回であった。各解析には測定可能であった検体を用いたため、解析対象数は項目ごとに異なる。このうち 1 例は、投与開始時の血小板数が 5 万/μL 以下であったため、血小板減少に関する評価対象から除外した。現時点では症例数が少なく、TDM 群と非 TDM 群に分けた解析は困難であることから、以下に全体の暫定的な結果を示す。評価対象 4 例の年齢は 60～77 歳、LZD 投与期間は 18～56 日であった。治療完了や外来診療への移行に伴う薬剤変更によって LZD

投与を終了した症例はあったものの、評価対象 4 例において、LZD 投与開始後 28 日以内に血小板減少を理由として投与中止または他剤への変更を要した症例は認められなかった。LZD の目標血中トラフ濃度は 2～7 μg/mL とされるが、本研究では目標濃度の上限である 7 μg/mL を超える測定値が多く認められた。また、血小板減少との関連が報告されている 13.5 μg/mL（Takahashi et al., J Pharm Sci, 2021）を投与開始 4 日目に上回った症例は 2 例であった（図 1）。このうち症例 1 では LZD 減量後に血小板数の低下が緩やかとなり、症例 2 では血小板数の減少傾向が改善した。

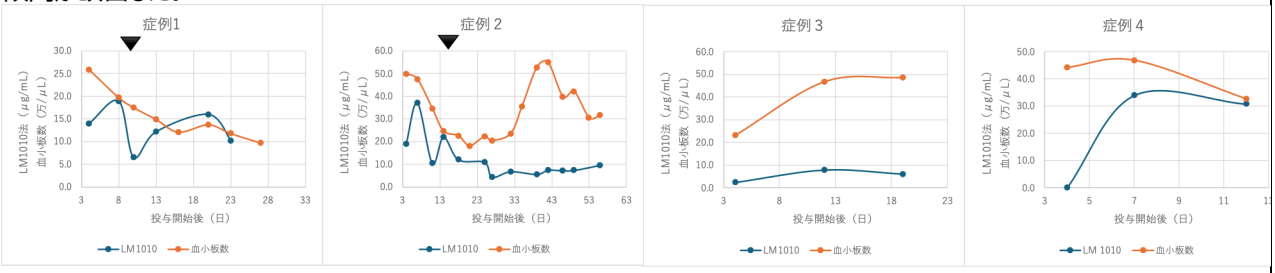


図 1）症例 1 から4のLM1010法によるLZD血中濃度と血小板数の推移。▼はLZDを半量へ減量した日

追加解析

① HPLC 法と LM1010 法の比較

血液検体（n=21）および唾液検体（n=21）について、HPLC 法と LM1010 法の測定結果を比較した。その結果、両測定法の間に相関が認められ、Pearson の相関係数は血液検体で r=0.58、唾液検体で r=0.47 であった（図 2）。血液検体では、LM1010 法による測定値が HPLC 法と比較して低値となる傾向が認められた。一方、唾液検体では両測定法の測定値に大きな差がみられ、LM1010 法で検出限界以下となる検体も複数認められた。LM1010 は血液検体を対象とした測定機器であることから、唾液検体への適用にはさらなる検証が必要と考えられた。

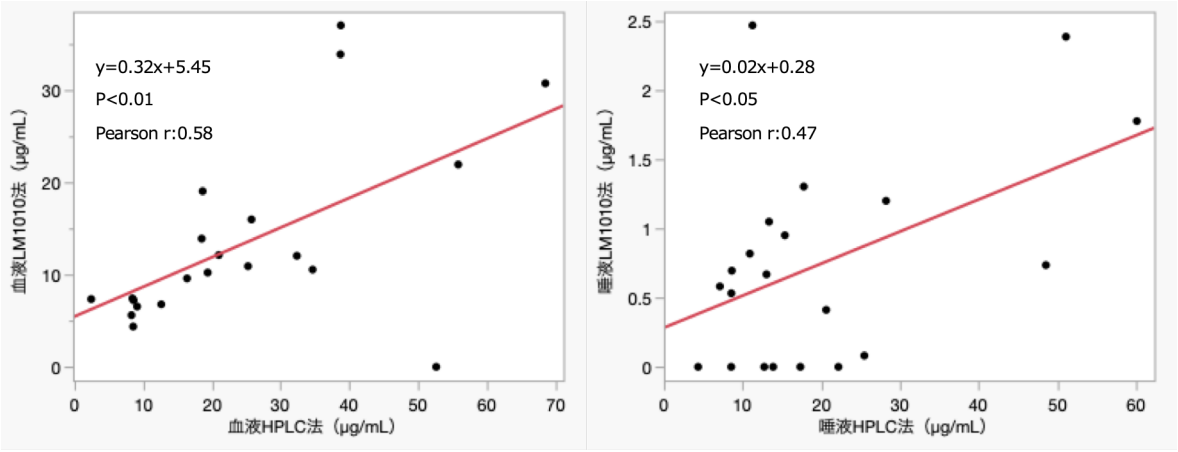


図2)血液検体でのHPLC法とLM 1010の比較（左）と唾液検体でのHPLC法とLM 1010の比較（右）

② 血液検体と唾液検体の比較

血液検体と唾液検体の LZD 濃度について、HPLC 法（n=16）および LM1010 法（n=17）による測定結果を比較した。両検体間にはいずれの測定法でも相関が認められ、Pearson の相関係数は HPLC 法で r=0.88、LM1010 法で r=0.70 であった（図 3）。HPLC 法では既報と同様に良好な相関が確認された。一方、LM1010 法でも相関は認められたものの、唾液検体の測定値は血液検体と比較して著しく低かった。このため、LM1010 法を用いた唾液検体による TDM の実用化に向けては、症例をさらに集積し、測定特性を検証する必要がある。

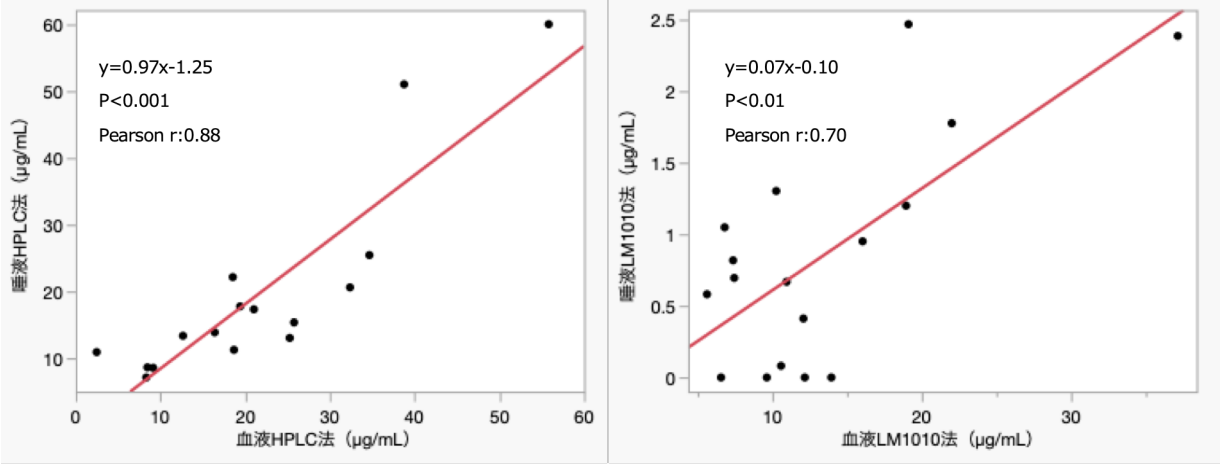


図3) HPLC法での血液・唾液検体の比較（左）LM 1010での血液・唾液検体の比較（右）

【考察】

LZD の TDM の臨床的有用性に関する報告は限られている。Oda らによるメタ解析で対象となった報告は 4 報であり、そのうち 2 報は研究代表者の所属講座からの報告であった（Ther Drug Monit, 2025）。このように、LZD の TDM の有用性については、なお検証すべき点が残されている。本研究は、TDM 実施群と非実施群を前向きに比較することにより、この課題の解明を目指すものである。

現時点で評価対象となった症例では、TDM 群、非 TDM 群のいずれにおいても、LZD 投与開始後 28 日以内に血小板減少を理由とした投与中止または他剤への変更は確認されていない。ただし、症例数が限られているため、TDM による血小板減少に伴う治療中断の回避効果について結論を得るには至っておらず、引き続き症例を集積して検証する必要がある。

唾液中 LZD 濃度については、研究代表者らが既報において、HPLC 法による測定を非侵襲的な TDM 手法として活用できる可能性を報告している（J Antimicrob Chemother, 2025）。本研究でも、HPLC 法で測定した血液検体と唾液検体の間に良好な相関が認められ、唾液を用いた TDM の実現可能性を支持する結果が得られた。一方、血液検体における HPLC 法と LM1010 法の比較では、LM1010 法の測定値がやや低くなる傾向がみられた。したがって、従来報告されている目標血中濃度 2～7 μg/mL を LM1010 法の測定値にそのまま適用できるかについては、今後の検証が必要である。

LM1010 は血液検体の測定を想定した機器であり、唾液検体への適用は十分に検証されていない。本研究では、LM1010 法による血液検体と唾液検体の測定値に相関が認められた一方、唾液検体の測定値は血液検体よりも著しく低かった。測定法間の移動相やカラム、検体前処理の違いなどが影響している可能性があるが、原因の特定には至っていない。また、本研究の相関解析は少数の患者から反復採取された検体に基づく探索的な結果であり、相関が認められたことのみをもって、測定値の一致性や測定法・検体間の代替可能性が示されたとはいえない。LM1010 法による非侵襲的な TDM の実装に向けては、唾液検体の測定条件や測定精度に加え、測定値の一致性についてもさらなる検証が必要である。

本研究により、TDM の臨床的有用性を前向きに検証するための症例登録および検体収集を進めるとともに、血液・唾液検体の比較を通じて、非侵襲的 TDM の実現可能性と LM1010 法の実用化に向けた課題を明らかにすることができた。

【今後の展望】

今後は症例登録を継続し、LZD の TDM が血小板減少による治療中断の回避に寄与するかについて、TDM 実施群と非実施群の比較により検証を進める。また、今回の研究では LM1010 法による唾液中 LZD 濃度測定に課題が認められたことから、測定条件や測定精度に関する追加検証を行い、非侵襲的な TDM 手法の確立を目指す。得られた成果については、学会発表および論文化を進める予定である。