

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	井手 岳
論文担当者	主 査 平田 淳一
	副 査 竹村 基彦
	副 査 石原 正治
学位論文名	Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid
	in sepsis patients with and without continuous renal
	replacement therapy
	(持続的腎代替療法施行時の敗血症患者のリネゾリドの母集団 薬物動態・薬力学解析)
<b>論文審査の結果の要旨</b>	
<p>リネゾリドは主にメチシリン耐性ブドウ球菌感染の重症患者で使用され、標準的な投与量は12時間ごとに600mgを静脈内投与する。規定投与量の調整は不要とされているが、敗血症病態の腎障害に対して、腎代替療法 (continuous renal replacement therapy 以下CRRT) を導入した患者のリネゾリド血中濃度の薬物動態の影響は明らかにされていない。本研究では、敗血症患者のリネゾリド血中濃度の薬物動態を腎機能障害群、CRRT 施行群で比較解析し、両群における適切な投与量を設定することを目的とした。</p> <p>申請者らは、リネゾリドを投与した敗血症患者 27 名を対象としモンテカルロシミュレーションを用いて、<math>AUC_{24}/MIC \geq 80</math> を有効域達成、トラフ値 <math>10 \mu\text{g/mL}</math> 以下を安全域達成に設定し、患者を A 群：腎機能正常群 (8 名)、B 群：腎機能障害群 (9 名)、C 群：CRRT 施行群 (10 名) の 3 群に分け、各群のリネゾリド血中濃度のクリアランス、トラフ値を用いて薬物動態の解析を行った。</p> <p>リネゾリドのクリアランス結果は、それぞれ A 群：6.36L/h、B 群：2.06L/h、C 群：2.74L/h、トラフ値結果は、A 群：<math>1.95 \mu\text{g/mL}</math>、B 群：<math>13.6 \mu\text{g/mL}</math>、C 群：<math>13.7 \mu\text{g/mL}</math> であった。B 群、C 群でリネゾリドの排泄の遅延による蓄積が認められた。また C 群でのリネゾリドのクリアランスは海外の報告と比較し低下していた。次に有効域を 90% 達成、安全域を最高値に設定した投与量のシミュレーション解析をしたところ、有効域達成率、安全域達成率はそれぞれ、A 群では 12 時間ごとに 800mg の投与で 90.3%、82.4%、B 群では 24 時間ごとに 600mg の投与で 90.6%、68.6%、C 群では 24 時間ごとに 800mg の投与で 90.8%、72.1% の達成率を得られた。これらの結果から、腎機能が保たれている群では 12 時間ごとに 800mg と増量し、腎機能が低下している群、及び、CRRT を施行している群ではそれぞれ 24 時間ごとに 600mg、800mg に減量した方が、有効域、及び、安全域へ速やかに達成することを見出した。</p> <p>本研究は、敗血症患者のリネゾリド血中濃度から、あらためて薬物動態を用いて投与量を解析し、規定投与量の矛盾を明らかにした点において新たな知見を与える非常に重要な研究である。そして、これらの知見は、敗血症病態において、特異的な薬物動態が存在することを示唆し、それに基づいた適正投与量を検討する必要があることを見出した。以上より、学位授与に値すると評価した。</p>	