

氏名	栗山直英
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第558号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Nafamostat mesilate inhibits linezolid metabolism via its antioxidant effects 「ナファモスタットメシル酸塩の抗酸化作用により、リネゾリド代謝は抑制される」 Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2020;24:499-502
指導教授	西田修
論文審査委員	主査 教授 土井洋平 副査 教授 岩田充永 教授 星川康

論文内容の要旨

【緒言(序)】

敗血症はICUにおける死因の主要因である。MRSA感染による敗血症は特に重要で、その治療薬としてリネゾリド(Linezolid:LZD)が用いられる。LZDは肝障害、腎障害を併発しても投与量調整を要しない、安全性の高い薬剤とされているが、重症患者においては血中LZD濃度の変動が大きく、特に血液浄化療法中では有効血中濃度以下となっていたとの報告も多い。その一方で、血液浄化療法中に血中LZD濃度が高値で副作用が認められたとの症例報告もある。

ナファモスタットメシル酸塩(Nafamostat mesilate:NM)は、血液浄化療法中の抗凝固薬として本邦で広く使用されており、抗凝固作用以外にも抗炎症作用と抗酸化作用があるとされている。

LZDの代謝経路において、組織活性酸素種などによる酸化反応が重要とされている。血液浄化療法中の抗凝固薬として使用されるNMのもつ抗酸化作用がLZDの代謝に影響を与える可能性があるが、これまでにLZDとNMを併用した際の、血漿中LZD濃度を調査した報告はない。

今回、『NMの抗酸化作用がLZD代謝に影響を与える』という仮説のもと、NMとLZD併用時の血漿中LZD濃度を調査・検討したので報告する。

【実験方法】

本研究は藤田医科大学病院倫理委員会の承認を得た後に実施した。

36匹の10週齢のC57BL/6Jマウスを、LZD+NM群とLZD+生理食塩水群の2群に分けて実験を行った。1mLのLZD(100mg/kg)の皮下注射を行い、LZD投与1, 2, 3, 4後に0.2mL

のNM(30mg/kg)または生理食塩水の腹腔内投与を行った。LZD投与5時間後に麻酔下に心臓採血を行い、直ちに遠心分離のち血漿検体を-80℃に保管した。血漿中LZD測定は、液体クロマトグラフィーを用いて測定した。解析はGraphPad Prism6を用いて行い、統計はMann-Whitney U testを用いてP<0.05を有意差ありとした。

【実験結果】

LZD投与5時間後、血漿LZD濃度はLZD+NM群で $20.6 \pm 9.8 \mu\text{g/mL}$ 、LZD+生理食塩水群で $3.6 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ であり、LZD+NM群で血漿LZD濃度は有意に高値であった。

【考察】

本研究は、LZD代謝におけるNMの影響を調べた初めての報告である。LZDの代謝はモルホリン環の酸化反応から始まり、その反応に組織活性酸素種が重要である。NMは抗凝固作用以外に一酸化窒素新生を抑制する抗酸化作用を有している。今回、NMとLZD併用において血漿中LZDは有意に高値であり、NMの抗酸化作用がLZD代謝に影響を与える可能性が示唆された。

LZDの分子量は337と分子量は小さく、蛋白結合率が約31%であり血液浄化療法で除去されるため、血液浄化施行時はLZDの追加投与を行う場合もある。今回の結果は、NMを血液浄化療法施行時の抗凝固薬として用いる場合、LZD血中濃度が上昇し副作用の発症の危険があることが示唆された。

【結論】

NMとLZD併用において血漿中LZDは有意に高値であった。NMのもつ抗酸化作用により、LZD代謝が抑制される可能性が示唆された。NMを血液浄化療法施行時の抗凝固薬として用いる場合、LZD血中濃度が上昇し、副作用の発症の危険があることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、MRSA敗血症に用いられるリネゾリド(Linezolid:LZD)の代謝経路である組織活性酸素種などによる酸化反応に注目し、抗酸化作用をもつナファモスタットメシル酸塩(Nafamostat mesilate:NM)とLZDを併用した際の血漿中LZD濃度を調査した初めての報告である。

薬理学的特性からLZDは透析で除去されるが、ICUでの血液浄化療法中に血中LZD濃度が高値となった報告がある。NMは血液浄化療法中の抗凝固薬として使用されており、『NMの抗酸化作用がLZD代謝に影響を与える』という仮説をマウスを用いた動物実験で検討した。LZDの皮下投与後にNMまたは生理食塩水の腹腔内投与を行い、LZD投与5時間後の血漿中LZD濃度を測定した。結果、LZD・NM投与で有意なLZD濃度の上昇を認めた。

LZD濃度上昇のメカニズムに関する質問に対しては、抗酸化作用による影響をLZDの主な代謝産物の測定により判別できる可能性が言及され、今後も研究を継続する必要性が示された。

本研究は、致死率の高いMRSA敗血症診療において臨床的に大変発展性のある研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。