

## 〈研究報告〉

# 急性期病棟におけるタゾバクタム・ピペラシリンによる 薬物性肝障害リスク因子の探索

雨宮貴洋\*・鈴木洋史

東京大学医学部附属病院薬剤部

(2022年5月23日受付)

タゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC) は急性期病棟で人工呼吸器関連肺炎等の感染症に対して、起因菌が同定されていない初期段階の経験的治療において第一選択薬として使用されるが、薬物性肝障害 (drug-induced liver injury, DILI) の発現頻度が比較的高いことが臨床上の課題となっている。本研究ではTAZ/PIPCによるDILI発症リスクを上昇させると考えられる背景要因を患者情報から抽出し、投与開始前の段階でDILIリスク因子を同定することを目的とした。急性期病棟でTAZ/PIPCの投与が開始となった患者をレトロスペクティブに抽出し、年齢、性別、投与量、投与期間および投与開始直前の臨床検査値Albumin (Alb), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cre), Sodium (Na), Potassium (K), Chloride (Cl), Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Total Bilirubin (TBil), Lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), White blood cell (WBC), Red blood cell (RBC), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct), Platelet (PLT) に関して、DILI発症患者とDILIを発症しなかった (Non-DILI) 患者間で単変量解析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、男性においてTAZ/PIPC投与開始前のCRP (オッズ比: 1.118, 95%信頼区間: 1.037–1.206,  $p = 0.004$ ) とRBC (オッズ比: 1.017, 95%信頼区間: 1.002–1.032,  $p = 0.030$ ) がDILIリスク因子として抽出された。これらのリスク因子が高値を示す患者においては、他の薬剤を用いた治療の可能性を考慮するとともに、TAZ/PIPCを投与する場合には、より緊密な肝機能検査値のモニターを行うことでDILIの発症、重症化を未然に防ぐことに繋がると考えられる。

## 序文

TAZ/PIPCは、ペニシリン系抗菌薬であるピペラシリンと、 $\beta$ ラクタマーゼ阻害作用を有するタ

ゾバクタムを合剤とした注射用の抗菌薬である<sup>1)</sup>。TAZ/PIPCは、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌に対して非常に広域なスペクトラムを有する<sup>2)</sup>ことから、急性期医療において治療対象となる敗血症、人工呼吸器関連肺炎、院内肺炎および

胆管炎等の疾患に対する第一選択薬として位置づけられている<sup>2)</sup>。一方で、TAZ/PIPCの投与に伴い、DILIをしばしば経験し、臨床上の課題となっている。過去に、菌血症患者の治療において、肝機能マーカーとして知られているGPT値の上昇がTAZ/PIPC投与患者の12%で認められたことが報告されている<sup>3)</sup>。一般にDILIが発現した場合、被疑薬に関しては休薬して、代替薬に切り替える必要がある。そのため、TAZ/PIPCを中止して他の抗菌薬への切り替えが行われるが、治療にタイムラグが発生し、感染症治療への影響が懸念される。また、DILIの中には、時として休薬後も回復せず遷延化するケースや、フルオロキノロン投与後に肝移植等の救命措置が必要な劇症肝炎にまで至るケースが認められる<sup>4)</sup>。さらに、DILIは一般に自覚症状がないことから、気づかずにマネジメントを行わないと重篤化する可能性がある。したがって、TAZ/PIPCによるDILI発症のリスク因子を事前に把握することができれば、DILI発症前の段階で、代替薬への切り替えや頻繁な肝機能検査の実施などの適切なリスク管理を行うことが可能となる。現状、DILIを反映するバイオマーカーとして、プロテオミクスやメタボロミクス解析が行われているが<sup>5)</sup>、新規のバイオマーカーを測定して高い検査料がかかるのはコストベネフィットが良くないことから、現時点で臨床応用が可能であるとは言い難い。そこで、簡便で安価な方法でDILIリスク因子を同定することができれば、临床上非常に有益である。

これらの背景から、患者の診療情報を用いて、あらかじめDILIリスク因子を同定することができれば、コストベネフィットに優れ、本研究の目的に合致する。本研究では、急性期病棟における様々な感染症治療のkey drugとして位置づけられているTAZ/PIPC投与患者を対象として、患者の診療情報を用いてDILIリスク因子を同定することを目的とした。

## 材料と方法

### 1. 対象患者と調査項目

2012年9月から2014年9月までに東京大学医学部附属病院の急性期病棟でTAZ/PIPC投与が開始された164名の患者を対象とした。患者背景因子として、年齢、性別、投与量、投与期間および投与開始直前の臨床検査値に関して、電子カルテを用いて後方視的に調査を行った。また、TAZ/PIPC投与の契機となった臓器別感染症および原因菌の探索を行った。

臨床検査値としては、血液検査として日常診療において測定される臨床検査値の中で、患者全体の9割以上で測定されているAlb, BUN, Cre, Na, K, Cl, AST, ALT, TBil, LDH, CRP, WBC, RBC, Hb, HctおよびPLTの16種類を採用した。なお、検査値の抽出タイミングは、抗菌薬の投与前に測定されているものとした。

DILIの判定については、カルテ記載に肝機能異常の原因として、TAZ/PIPCによる影響が疑われると主治医が判断している場合に「DILI発症あり」とした。

### 2. 統計的検定

DILI群とNon-DILI群の2群間比較において、量的データに対してはMann-Whitney U-testを用い、質的データに対してはFisher's exact testを用いて行った。臨床検査値を用いて2群間の区別が可能であるかを、受信者動作特性 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲線を用いて解析した。臨床検査値間の多重共線性を評価するために、相関係数を解析した。DILI発症の有無を目的変数に、単変量解析で $p < 0.05$ を認めた項目を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行い、TAZ/PIPCによるDILIリスク因子の探索を行った。有意水準は $p < 0.05$ として、統計解析にはBellCurve for Excel

(Social Survey Research Information Co., Ltd.) および R version 3.4.3 (R Development Core Team) を用いた。

### 3. 倫理的配慮

本研究においては人を対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針を遵守し、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た後に、オプトアウト方式で患者情報の収集を行った（承認番号：2529）。

## 結果

### 1. DILI 発症患者の背景因子

カルテ情報を基にして、TAZ/PIPCによるDILI発症の有無、年齢、性別、1回投与量および投与期間について表1Aにまとめた。年齢および投与期間については、DILI発症との間に有意な相関性は認められなかった。一方、性別に関しては、男性の方が女性よりもDILIを発症しやすい傾向が認められた ( $p = 0.047$ )。DILI群において感染臓器を調査した結果、呼吸器感染症が3例、敗血症が2例、尿路感染症が1例であった。また、特定の臓器ではなく、全身状態を考慮した投与とし

表1. 患者背景

A			
	non-DILI群	DILI群	p値
年齢 (歳)	61 ± 20	52 ± 18	0.090
性別			
男性 (人)	86	12	0.047
女性 (人)	64	2	
1回投与量			
4.5g (人)	103	14	0.075
2.25g (人)	47	0	
投与期間 (日)	10.9 ± 7.7	6.9 ± 2.2	0.075

B			
	non-DILI群	DILI群	p値
年齢 (歳)	57 ± 20	52 ± 18	0.164
性別			
男性 (人)	59	12	0.046
女性 (人)	44	2	
投与期間 (日)	10.4 ± 6.4	6.9 ± 2.2	0.055

A: 全投与患者。

B: 4.5g投与患者。

年齢および投与期間については、平均値 ± 標準偏差で記載。

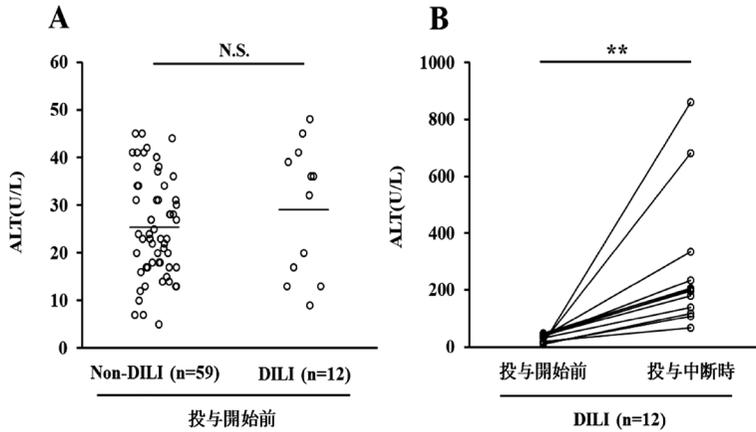
て、フォーカス不明の発熱に対する投与が4例、術後の炎症反応高値持続に対する投与が4例（心臓、脳、卵巣および頸部手術各1例）となり、感染臓器別に特定の傾向は認められなかった。さらに、DILI群においてTAZ/PIPC投与の契機となった原因菌を調査した結果、*Pseudomonas aeruginosa*が1例、*Staphylococcus epidermidis*が1例、*Escherichia coli*が1例、*Pseudomonas putida*が1例、*Peptostreptococcus*属菌が1例で検出され、残りの9例では未同定であり、特定の傾向は認められなかった。次に、DILI発症がすべて腎機能が正常である4.5g投与群において認められたことから、4.5g投与群のみの抽出を行った（表1B）。その結果、性別においては、全投与患者と同様に、男性の方が女性よりもDILIを発症しやすい傾向が認められ ( $p = 0.046$ )、オッズ比 (95%信頼区間) を算出した結果、4.475 (1.056–18.656) であった。そのため、以降の解析では、男性の4.5g投与群において解析を行った。

次に、TAZ/PIPCによるDILI発症前後におけるALT値の変化を図1に示した。DILI群とNon-DILI群において、TAZ/PIPC投与開始前のALT値に有意な差は認められなかった（図1A）。DILI群においては、投与開始前とDILI発症により投与中止となった段階でのALT値に有意差 ( $p = 0.005$ ) が認められた（図1B）。

### 2. DILIリスク因子の解析

男性の4.5g投与群においてDILI発症に寄与する患者変数を抽出するため、単変量解析を行った（表2）。その結果、CRP, RBC, HbおよびHctで有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。多変量ロジスティック回帰分析では、用いる変数同士は互いに相関が低い方が良かったため、各検査値間の相関性を調べた。その結果、RBC-Hb, RBC-Hct, Hb-Hctにおける相関係数はそれぞれ0.918, 0.953, 0.972となり、多重共線性が認められた。そこでRBC, Hbお

図1. TAZ/PIPCによるDILI発症前後のALT値変化



A: TAZ/PIPC投与開始前におけるDILI群とNon-DILI群のALT値比較。  
 B: DILI群におけるTAZ/PIPC投与開始前と投与中断時のALT値比較。  
 N.S., Not Significant; \*\* $P < 0.01$  v.s. TAZ/PIPC投与開始直前の値。

表2. DILI群とNon-DILI群における臨床検査値を用いた単変量解析

	基準値	DILI群 (n=12)	Non-DILI群 (n=59)	p値
BUN (mg/dL)	8~20	14.8 ± 7.7	19.1 ± 13.1	0.266
Cre (mg/dL)	0.65~1.07	0.81 ± 0.26	0.83 ± 0.26	0.759
AST (U/L)	13~30	32.5 ± 15.2	37.3 ± 19.3	0.534
ALT (U/L)	10~42	29.1 ± 13.8	25.7 ± 12.7	0.514
LDH (U/L)	124~222	344 ± 169	333 ± 162	0.830
TBil (mg/dL)	0.4~1.5	1.35 ± 1.20	1.06 ± 0.79	0.423
Alb (g/dL)	4.1~5.1	2.63 ± 0.35	2.82 ± 0.55	0.174
CRP (mg/dL)	0~0.3	18.2 ± 9.1	8.7 ± 8.3	0.002
Na (mmol/L)	138~145	136.0 ± 5.1	138.2 ± 4.8	0.166
K (mmol/L)	3.6~4.8	4.2 ± 0.6	4.1 ± 0.4	0.488
Cl (mmol/L)	101~108	101.9 ± 4.9	103.7 ± 5.1	0.207
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	3.3~8.6	11.2 ± 4.3	12.0 ± 9.5	0.854
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	435~555	381.2 ± 38.5	337.2 ± 61.4	0.013
Hb (g/dL)	13.7~16.8	11.5 ± 1.3	10.4 ± 1.7	0.018
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	15.8~34.8	21.4 ± 13.0	19.5 ± 10.0	0.782
Hct (%)	40.7~50.1	35.0 ± 3.4	31.5 ± 5.4	0.018

平均値±標準偏差で記載。  
 Cre, ALT, RBC, HbおよびHctについては基準値に性差が認められるが、本解析は男性を対象としているため、男性の基準値を記載。

およびHctに関してROC曲線解析を行い、得られたArea Under the Curve (AUC) 値はそれぞれ0.7274, 0.7175, 0.7182となり、AUC値がもっとも高いRBCが分離が良いので採用し、HbとHctを除外す

表3. DILIリスク因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
CRP (mg/dL)	1.118	1.037-1.206	0.004
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	1.017	1.002-1.032	0.030

ることとした。その上で、多変量ロジスティック回帰分析を実施した結果(表3)、TAZ/PIPC投与開始前のCRP(オッズ比:1.118, 95%信頼区間:1.037~1.206,  $p = 0.004$ )とRBC(オッズ比:1.017, 95%信頼区間:1.002~1.032,  $p = 0.030$ )がDILIリスク因子として抽出された。

### 考察

本研究における包括的な患者情報の調査から、TAZ/PIPCによるDILIリスク因子として、CRP, RBCおよび性差(男性)が抽出された。炎症反応に伴い上昇することが知られているCRP値とDILI発症との間に関連性が見出されたことは、炎症反応の存在がDILIの発症リスクになる可能性が示唆された。炎症とDILI発症には、過去の動物モデルで報告されているように、相関があるこ

とが知られている<sup>6)</sup>。したがって、CRP高値の患者においては、生体内の炎症によりサイトカインが上昇し、肝臓のTAZ/PIPCに対する毒性感受性が増大し、DILI発症率が高いと推察される。一方で、CRPとともに炎症反応により高値を示すWBCに関しては、DILI発症との相関性は単変量解析で認められなかった(表2)。その理由として、炎症反応に伴うCRP、WBCの上昇には一般にタイムラグが生じることが知られている。例えば、感染の初期段階にマクロファージから分泌される顆粒球コロニー刺激因子が、肝臓や肺などに貯蔵されている好中球の放出を促進して、血中のWBC増加が早期に観察される<sup>7)</sup>。一方、CRPはマクロファージから産生されるインターロイキン-6(IL-6)を肝臓に受容した後に合成されるため<sup>8)</sup>、WBCよりも値が上昇するタイミングが遅れる。また、WBCは白血病などの血液疾患や薬物の影響に伴い増減することも知られている。これに対して、CRPは炎症マーカーとして一般に用いられている急性相反応物質であり、感染症やリウマチなどの様々な炎症性疾患に応じて上昇する。このような患者の病態および服薬状況によっては両検査値の時間推移は必ずしも一致しないものと考えられる。一般に、抗菌薬のDILI発症率は高いことが知られている<sup>9)</sup>。これまでは、薬物自体のDILI誘発リスクが高いものと考えられてきたが、本研究結果を踏まえると、DILI発症に必要な炎症状態等の条件を満たしやすい感染症患者を対象に使用されていることが、発症頻度を押し上げる理由の一つになっている可能性が想定された。

次に、RBC値においてもDILI患者において、Non-DILI患者と比較してTAZ/PIPC投与開始前の段階から上昇していることが明らかとなった(表2)。RBC高値がDILI発症にどのように影響しているか、詳細は不明であるが、RBCに含まれるヘモグロビンは鉄を含有しており、赤血球数が増加した状態では、turnoverの過程で鉄のoverload

を引き起こし<sup>10)</sup>、血清中鉄量が増加すると酸化ストレスにより肝機能障害を起こすことが知られている<sup>11)</sup>。C型肝炎では肝臓に鉄が蓄積し、活性酸素が発生して悪化することが知られているため、血液を体外に除去し体内の鉄を減少させることで肝臓を保護する瀉血療法が行われる<sup>12)</sup>。この治療法は、ヘモグロビンの形で多量の鉄を内部に持つ赤血球を体外に排泄させ、体内の鉄の総量を減少させるため、有効であると考えられている。これらのことを踏まえると、RBCに含まれる鉄の蓄積がDILI発症に関与している可能性もあるかもしれない。

一般にDILIの性差に関しては、薬剤による報告があるのみで<sup>13)</sup>、統一的な見解は得られていない。今後、他の施設や地域において検証を行う必要があると思われる。今回の解析では、患者の平均年齢が50代から60代であることから、女性については一般に閉経後であると考えられるため、女性ホルモン以外の影響があるのではないかと推察される。炎症に性差があるという報告はないが、赤血球とHbは男性で多く、女性で少ないことが知られており<sup>14)</sup>、さらに女性では肝臓に対する鉄の沈着が男性より少ないことが報告されている<sup>15)</sup>。したがって、本解析で男性においてDILI発症が多かった理由として、男性で鉄による肝毒性が一部影響しているかもしれない。今後、発症メカニズムを考えていくことが重要である。

本研究の考慮すべき事項として、単施設における後方視的調査のため、症例数が少なく、検出力が不足している。また、TAZ/PIPCの投与継続中に発現した肝機能障害がTAZ/PIPC自身によるものであるか、併用薬の影響により相乗的な発現によるものであるかなどを特定することは出来ない。さらに、患者情報の中で本研究で解析対象としていない他の項目がTAZ/PIPCによるDILIリスク因子となる可能性も考えられる。今後、このようなリスク因子を排除した前向きな検討によ

り、本研究結果が検証されることが望まれる。

本研究により、男性において実臨床で頻繁に測定される臨床検査値を用いて、TAZ/PIPCの投与開始前の段階でCRPおよびRBCが高値であることがDILIリスク因子となっていると考えられた。DILIリスク因子の同定は、他の薬剤を用いた治療の可能性を考慮することに繋がり、また、TAZ/PIPCを投与する場合には、より緊密な肝機能検査値のモニターによりDILIの発症、重症化を未然に防ぐことにもなることから、本研究は副作用マネージメントの指針の一つとして有用であると考えられる。

### 利益相反

利益相反自己申告：開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) 大鵬薬品工業株式会社：ゾシン®2.25・4.5ゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5インタビューフォーム、2020年11月(改訂第22版)。
- 2) Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, Boucher HW 編：日本語版サンフォード感染症治療ガイド2021。東京：ライフサイエンス出版；2021。
- 3) Wise R: The efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in the therapy of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31: Suppl. A, 97–104.
- 4) Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalanchi R, *et al.*: Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 517–23.
- 5) Atallah E, Freixo C, Alvarez-Alvarez I, *et al.*: Biomarkers of idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) —A systematic review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021; 17: 1327–43.
- 6) Zou W, Devi SS, Sparkenbaugh E, Younis HS, Roth RA, Ganey PE: Hepatotoxic interaction of sulindac with lipopolysaccharide: role of the hemostatic system. *Toxicol Sci.* 2009; 108: 184–93.
- 7) Christopher MJ, Link DC: Regulation of neutrophil homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14: 3–8.
- 8) Eklund CM: Proinflammatory cytokines in crp baseline regulation. *Adv Clin Chem.* 2009; 48: 111–36.
- 9) Grant LM, Rockey DC: Drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; 28: 198–202.
- 10) Padmavathi P, Reddy VD, Varadacharyulu N: Influence of chronic cigarette smoking on serum biochemical profile in male human volunteers. *J Health Sci.* 2009; 55: 265–70.
- 11) Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J: Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008; 88: 7–15.
- 12) Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, *et al.*: Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 133–7.
- 13) Yazici C, Mutlu E, Bonkovsky HL, Russo MW: Risk factors for severe or fatal drug-induced liver injury from amoxicillin-clavulanic acid. *Hepatol Res.* 2015; 45: 676–82.
- 14) Coppola L, Caserta F, De Lucia D, *et al.*: Blood viscosity and aging. *Archiv Gerontol Geriatric.* 2000; 31: 35–42.
- 15) Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, *et al.*: Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 4295–305.

## Research on the risk factors for drug-induced liver injury induced by tazobactam/piperacillin in acute care units

Takahiro Amemiya and Hiroshi Suzuki

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital,  
Faculty of Medicine

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is considered as a key drug in the treatment of ventilator-associated pneumonia and other infectious diseases in acute care units. However, The high frequency of TAZ/PIPC-induced drug-induced liver injury (DILI) is a clinical problem. This study aimed to identify the risk factors for DILI induced by TAZ/PIPC in the pre-dose phase. Patients treated with TAZ/PIPC were retrospectively selected. Univariate analysis and Multivariate logistic regression analysis between patients with DILI and those without DILI (non-DILI) were performed for age, gender, dose, duration of administration and clinical laboratory values immediately before the start of administration of Albumin (Alb), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cre), Sodium (Na), Potassium (K), Chloride (Cl), Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Total Bilirubin (TBil), Lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), White blood cell (WBC), Red blood cell (RBC), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct) and Platelet (PLT). As a result, High CRP and RBC levels before the administration of TAZ/PIPC in men were considered to be risk factors for the development of DILI. Consideration of the possibility of treatment with other antimicrobials or closer monitoring of liver function tests in patients receiving TAZ/PIPC with these risk factors may help prevent the development and severity of DILI.