症例報告

高速液体クロマトグラフィーによる迅速血中濃度測定が診断に寄与した壊死性軟部組織感染症症例における acetaminophen 薬剤性肝障害の 1 例

真鍋　洋平[1,2]・赤澤　英将[2,3]・福島伸乃介[2,3]・中本　健太[2,3]・大國　皓平[2,3]・萩谷　英大[2,3]

[1] 岡山大学病院薬剤部*
[2] 同 感染制御部
[3] 同 感染症内科

受付日：2025 年 9 月 22 日　　受理日：2025 年 12 月 22 日

既往歴に特記すべき事項のない女性（73 歳・体重 44 kg）。鼠径部壊死性軟部組織感染症に対しデブリードマンおよび抗菌薬治療を施行した。第 2 病日から acetaminophen（AAP）点滴 4,000 mg/日で疼痛管理を開始したところ，第 4 病日より急激な肝酵素上昇を認めた。画像検査による肝臓および胆道の器質的異常は認めず，急性ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎は血清学的に否定された。また，循環動態が安定していたためショック肝も疑われず，AAP による薬剤性肝障害が最も疑われた。第 7 病日に AAP 血中濃度を院内の高速液体クロマトグラフィー（high-performance liquid chromatography［HPLC］：株式会社日立ハイテクアナリシス）で測定したところ，第 4 病日の検体（投与約 4 時間後）で 50.53 μg/mL と健常人データ（5〜10 μg/mL）を大きく上回り，AAP による薬剤性肝障害と判断した。通常，AAP 血中濃度測定は外注に依存し結果判明に数日を要するが，本症例では院内 HPLC により即時に結果を得られ，診断と疼痛管理方針変更に寄与した。AAP 中止後，肝酵素は改善し第 25 病日に正常化した。本症例は，院内 HPLC による迅速測定が診断と治療最適化に直接貢献する可能性を示した。

Key words: acetaminophen, hepatotoxicity, therapeutic drug monitoring, high-performance liquid chromatography, antimicrobial stewardship

はじめに

Acetaminophen（AAP）は広く用いられる解熱鎮痛薬である一方，薬剤性肝障害の代表的原因の一つとして知られている[1,2]。一般に，その肝障害は用量依存的に発症し，過量投与が主因となるが，標準的な投与量の範囲内でも発症する症例が報告されている[3,4]。薬剤性肝障害の診断には特異的なマーカーが存在せず，臨床経過と薬剤歴，検査所見を総合して他の原因を除外しながら判断せざるを得ないのが現状である[1]。AAP による薬剤性肝障害においては血中濃度測定が有用であるものの，自施設で測定し即日結果を得られる施設は少なく，外注検査の場合は結果判明までに数日を要するため迅速な診断や治療適応判断が困難となる[5]。

今回われわれは，抗菌薬治療に関する診療支援でかかわっていた壊死性軟部組織感染症の症例において，治療中に発症した AAP による薬剤性肝障害を

*岡山県岡山市北区鹿田町 2–5–1

DOI: https://doi.org/10.11250/chemotherapy.2026_0018

経験した。本症例では院内に設置された高速液体クロマトグラフィー（high-performance liquid chromatography［HPLC］：株式会社日立ハイテクアナリシス）を活用し，血中濃度を短時間で測定・評価できたことが，診断の確証に結び付いた。本報告では，その経過と臨床的意義について述べる。

I. 症例

73 歳女性，体重 44 kg。既往歴に特記すべき事項はなく，常用薬もなかった。

現病歴：入院の約 3 カ月前に近医で左鼠径部膿瘍に対して切開排膿術を施行され，その後外来にて処置を継続していた。入院の約 1 週間前から発熱と疼痛が増悪し，右鼠径部にも疼痛が出現した。再診時に多量の排膿を認め，血液検査で白血球数 10,800/μL，C-反応性蛋白（C-reactive protein，CRP）14.7 mg/dL と高度の炎症反応を示した。翌日，コンピュータ断層（CT）撮影で筋層に及ぶガス像を認め，壊死性軟部組織感染症と診断され当院へ転院となった。

入院時バイタルサインおよび血液検査所見：入院時バイタルサインは，体温 37.0℃，血圧 186/98 mmHg，脈拍 114 回/分，呼吸数 20 回/分，SpO_2 98%（室内気）であった。血液検査所見は，白血球数 10,480/μL，CRP 16.81 mg/dL，総蛋白質 7.2 g/dL，アルブミン 2.7 g/dL，総ビリルビン 0.4 mg/dL，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase，AST）11 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase，ALT）10 U/L，アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase，ALP）100 U/L，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ 26 IU/L，コリンエステラーゼ 237 U/L，乳酸脱水素酵素 154 U/L，クレアチニン 0.43 mg/dL であった。ヘモグロビン A1c 13.9% と未治療の糖尿病が判明した。

入院後経過：

抗菌薬治療；第 1 病日より meropenem（MEPM）（1 g，8 時間ごと）および vancomycin（VCM）（初回負荷投与 1,300 mg，以後 600 mg，12 時間ごと）が投与開始となった。VCM のトラフ血中濃度は第 3 病日に 6.05 μg/mL と低値であったため同日より 800 mg，12 時間ごとに増量し，第 5 病日のトラフ血中濃度は 7.45 μg/mL と依然として低値のため同日 1,000 mg，12 時間ごとに再増量を行った。デブリードマン時に採取した膿培養から *Streptococcus constellatus*，*Corynebacterium striatum*，*Fannyhessea vaginae*，*Bacteroides fragilis* が検出され，同日採取の血液培養 2 セットからはいずれも *S. constellatus* が検出された。その後の第 4 病日の血液培養，第 12 病日の膿培養はいずれも陰性であった。感染症診断および抗菌薬の選択・調整は，院内の抗菌薬適正使用支援チームおよび感染症内科の関与のもとで行われ，第 4 病日から sulbactam/ampicillin（SBT/ABPC）（3 g，6 時間ごと）＋VCM，第 5 病日から SBT/ABPC＋daptomycin（250 mg，24 時間ごと），第 12 病日から SBT/ABPC 単剤に変更し，第 15 病日から経口抗菌薬（amoxicillin＋clavulanic acid/amoxicillin）へ切り替え，2 週間の内服を行った。

薬剤性肝障害の経過；疼痛管理目的に第 2 病日より AAP 点滴 1,000 mg（15 分投与），6 時間ごとの定期投与が開始となった。計 10 回投与後の第 4 病日，AST/ALT 289/140 U/L の上昇を認めたため定期投与を中止したが，処置時疼痛に対して第 5，6 病日に頓用で 650 mg を各 1 回使用した（Fig. 1）。その後，肝酵素は第 5 病日 831/475 U/L，第 6 病日 2,722/1,641 U/L と急激に上昇した。画像検査で肝臓および胆道の器質的異常は認めず，急性ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎は IgM-A 型肝炎ウイルス抗体（IgM-HAV 抗体），B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原），C 型肝炎ウイルス抗体（HCV 抗体），IgA-E 型肝炎ウイルス抗体（IgA-HEV 抗体），抗核抗体，ミトコンドリア M2 抗体がいずれも陰性のため血清学的に否定的と考えられた。また，循環動態も安定しており急性循環不全に伴う肝障害や虚血性肝炎は疑われなかった。以上の臨床経過と検査所見をふまえて，薬剤性肝障害が最も疑われた。併用薬の中では AAP が主要な被疑薬と考えられたため，その病態関与を明らかにする目的で感染症内科より第 7 病日に冷蔵保存検体を用いた AAP 血中濃度測定を主診療科に提言し実施した。平時は抗菌薬の血中濃度測定に使用している HPLC（LM1010，株式会社日立ハイテクアナリシス）を AAP 測定にも応用し測定を実施した。LM1010 による血清中 AAP 濃度の測定は同機器の AAP メソッドに付属する操作手順書に従い指定の試薬・消耗品を用いて実施した。移動相は移動相 A および B（株式会社日立ハイテク

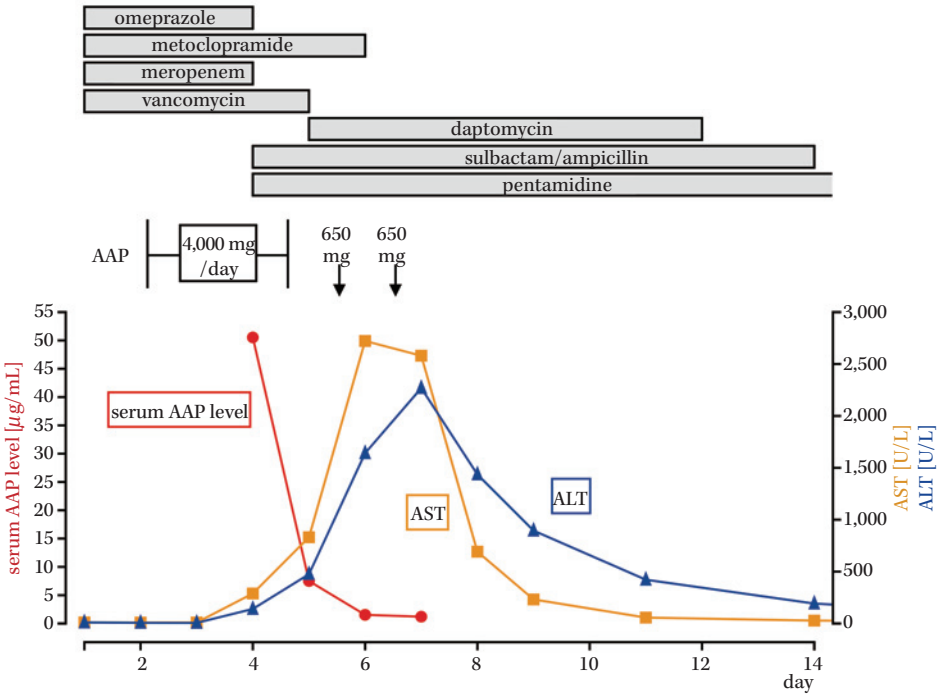


Fig. 1. Clinical course.
Intravenous AAP (1,000 mg every 6 hours) was initiated on day 2; the dose began to be reduced on day 5 and the drug was finally discontinued on day 7. The serum AAP level gradually decreased in parallel with the dose reduction. Marked increases of the serum AST and ALT levels were observed from day 4, with the peak level reached by day 6 to 7, and subsequently decreased to the normal therapeutic range. Major concomitant medications are shown at the top. Abbreviations: AAP, acetaminophen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

アナリシス），分析カラムは LaChrom LM TypeA Column（株式会社日立ハイテクアナリシス）を使用し，検出波長 245 nm で解析を行った。同日中に測定を完了し次に示す結果を得た。第 4 病日の検体（AAP 投与後 4 時間）では 50.53 μg/mL と高値を示し，その後第 5 病日 7.50 μg/mL，第 6 病日 1.53 μg/mL，第 7 病日 1.20 μg/mL と推移し，肝酵素の経過と相関を示した。AAP による薬剤性肝障害を支持する所見と判断し，AAP の中止を主診療科に提言した。以後 AAP は中止し，処置時の鎮痛は pentazocine 単独で実施した。AAP 中止後，肝酵素は漸次改善し，第 8 病日には AST/ALT 692/1,436 U/L まで低下，第 25 病日に正常化し，再上昇なく経過した。その後も抗菌薬治療と創部管理，理学療法を継続し，局所炎症は改善した。CRP は第 2，4，8 病日にそれぞれ 12.96，11.51，3.91 mg/dL と治療開始以後は漸減傾向であった。壊死性軟部組織感染症および血流感染症に対する治療を完遂し，感染再燃なく第 41 病日に自宅退院となった。

II. 考察

本症例は，鼠径部壊死性軟部組織感染症の治療中に AAP による薬剤性肝障害を発症した 1 例である。感染症治療介入を契機として，院内 HPLC を用いた AAP 血中濃度測定が薬剤性肝障害の診断を補助し，治療方針決定に寄与した点で臨床的に意義深い。

AAP の肝障害は用量依存性であり，通常は過量服用により発症するが[3]，推奨用量内であっても肝障害が生じることが知られている[4]。リスク因子として，慢性的なアルコール多飲，低栄養，高齢，既存肝疾患，シトクローム P 酵素誘導薬の併用，遺伝的素因などが挙げられる[4,6,7]。本症例は体重 44 kg であり，添付文書上 50 kg 未満では 1 回 15 mg/kg，1 日 60 mg/kg が上限とされるところ，1 回 1,000 mg を 6 時間ごとに投与されており，標準的な用量を超える投与量であった。加えて高齢であることも重なり薬剤性肝障害にいたった可能性が考えられる。

AAP による肝障害が用量依存性であることをふまえると，投与量の上限を念頭に置いた用法用量の

監査体制は重要である。しかしながら本症例では休日にあたる第2病日より病棟常備薬剤を用いてAAP定期投与が開始となり，第2〜3病日まで病棟薬剤師を含む薬剤師による監査体制が不十分な期間が生じ，過量投与が継続された。常備薬によるAAP使用時は，電子カルテ処方オーダー上で体重別のセットパスを用意するなど薬剤管理状況の改善も必要と考えられた。

薬剤性肝障害の診断は原則として除外診断であり，ウイルス性肝炎，自己免疫性肝炎，虚血性肝障害などを除外する必要がある[1]。本症例は循環動態が安定しており，ウイルス学的検査および自己抗体検査で他疾患は否定的で，画像検査でも器質的異常を認めなかった。さらに薬剤中止後に肝酵素が改善した経過や既知の肝障害リスク薬剤である点も合わせて，AAPによる薬剤性肝障害と判断した。また薬剤性肝障害の診断・分類に用いられるR値は（ALT/ALTの上限値）/（ALP/ALPの上限値）で定義される[8]。本症例では第7病日にALT 2,722 U/L（正常上限値23 U/L），ALP 238 U/L（正常上限値113 U/L）を示し，R値は56.1と算出された。これは肝細胞障害型に分類され，急激なトランスアミナーゼ上昇と壊死性変化を特徴とする典型的なAAP肝障害の病態と整合していた[1, 8]。さらに，薬剤性肝障害の妥当性を評価するRoussel-Uclaf Causality Assessment Method（RUCAM）スコアおよび日本消化器関連学会週間（Japan digestive disease week, DDW-J）2004薬物性肝障害ワークショップ基準に基づいて本症例におけるAAPのスコアを評価した結果，それぞれ「probable（7点）」，「可能性が高い（6点）」に分類されAAPが被疑薬として可能性が高いことが示唆された[9, 10]。

AAP以外の薬剤性肝障害の被疑薬としては，MEPMおよびVCMの可能性も考慮される。しかしながら，MEPMによる肝障害は軽度で一過性のトランスアミナーゼ上昇を来しうるもののまれな頻度であり，典型的には発症までの期間が1〜3週間，胆汁うっ滞型が主体とされる点で本症例の経過と一致しない[11]。また，VCMによる肝障害も軽度で一過性の肝酵素上昇がみられることはあるものの，多くは drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms（DRESS）を伴う過敏反応に随伴し，投与開始1〜6週間後に皮疹・発熱・好酸球増多など免疫アレルギー所見を伴うことが多いとされている[12]。本症例では薬疹やこれらの免疫アレルギー所見を欠く臨床像であったこと，被疑薬開始後数日で急峻なASTおよびALT上昇を呈していることは，VCMによる典型的な薬剤性肝障害の特徴と乖離していた。以上からAAPは他の被疑薬と比較しても本症例における薬剤性肝障害の起因となった可能性が相対的に高いと考えられた。

AAPの血中濃度測定は薬剤性肝障害の診断に有用である。AAPの単回過量内服時には，Rumack-Matthewノモグラムを用いて内服後の経過時間と血中濃度から肝毒性リスクを評価できることが知られている[3, 13]。一方，本症例のように治療目的でAAP点滴を反復投与した場合における明確な中毒域は確立されていない。しかし，製品インタビューフォームに基づく日本人健常成人男性の薬物動態データでは，1回1,000 mgを6時間ごとに反復投与した場合，投与4時間後の予測血中濃度は5〜10 μg/mL程度とされている[14]。本症例において1回1,000 mg，6時間ごとの反復投与中の第4病日に測定された血中濃度（投与約4時間後）は50.53 μg/mLと著明に高値を示しており，中毒性肝障害の可能性を強く支持する結果であった。なお，本症例ではAAP濃度測定に際し冷蔵下で約3日間保管された検体を用いた。AAP濃度がヒト血清中・室温および0℃条件下で7日間変化がなかったことを示した既報に基づくと，本保管条件下でもAAP濃度に大きな変化はなかったと考えられる[15]。

AAP濃度を自施設で測定でき，同日中に結果を得られる施設は少なく，外注検査に依存している場合は，結果判明まで数日を要するのが現状である[5]。本症例では，院内HPLCを活用することで，AAP濃度を測定し同日に結果を共有することができた。その後のAAP濃度低下は肝酵素の推移と良好に相関し，この結果がAAP中止および疼痛管理方針の変更を支持し，治療の最適化に寄与した。既報では，救急部門においてAAP過量内服症例の診断や治療方針の決定に，迅速な血中濃度測定が有用であることが示唆されている[16]。一方で，院内発症したAAPによる薬剤性肝障害の早期診断に院内HPLC測定体制が寄与したとする報告はなく，本報告はその点で新たな知見を提供するものと考えられる。

本症例で用いたHPLCシステムは操作が比較的

簡便であり，専門的な分析技術をもたない医療スタッフでも使用可能である。加えて，専用試薬セットを導入することで AAP を含む複数薬剤の血中濃度測定へ展開可能であり，抗菌薬以外の薬剤においても迅速治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）を実現できる潜在性を有する。本症例においても抗菌薬適正使用支援チームと感染症内科が抗菌薬 TDM として使用している本 HPLC システムを，通常は同チームでは測定しない AAP にも急遽展開，導入し測定可能であった。この点は，本 HPLC システムの整備・活用が感染症治療介入を契機とした薬剤性肝障害の診断補助を含むさまざまな診断・診療に資する可能性を示唆する。

本症例は，次の 2 点を示した点で臨床的意義がある。

（1）HPLC による AAP の院内血中濃度測定が救急部門で遭遇する AAP の過量内服による中毒症例のみならず，院内発症の AAP による薬剤性肝障害の確定診断と治療戦略の早期決定にも貢献しうること。

（2）抗菌薬適正使用支援チーム・感染症内科が抗菌薬 TDM を主目的に構築した院内 HPLC システム（LM1010）は AAP 測定にも容易に応用可能であり，このような検査体制の整備は，薬物血中濃度測定が診断・治療決定に有用となる他の臨床場面にも有意義な介入を可能とすること。

今後，本 HPLC システムによる院内での TDM・薬物血中濃度測定体制を整備・活用することは，感染症治療介入を契機とした，AAP による薬剤性肝障害を含むさまざまな臨床場面での診断・診療支援に寄与すると考えられる。

謝　辞

本症例の診療にあたり関与・貢献した岡山大学病院の医療スタッフに深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

1） Fontana R J, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel M I, Lee W, et al: AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology 2023; 77: 1036-65
2） National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] - Acetaminophen. [cited 2025 Sep 6] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548162/
3） Rumack B H: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 3-20
4） Louvet A, Ntandja Wandji L C, Lemaître E, Khaldi M, Lafforgue C, Artru F, et al: Acute Liver Injury With Therapeutic Doses of Acetaminophen: A Prospective Study. Hepatology 2021; 73: 1945-55
5） Otani N, Hifumi T, Kitamoto T, Kobayashi K, Nakaya N, Tomioka J: Current state of drug analysis in Japanese emergency departments: a nationwide survey. Acute Med Surg 2020; 7: e566
6） Hidaka N, Kaji Y, Takatori S, Tanaka A, Matsuoka I, Tanaka M: Risk Factors for Acetaminophen-induced Liver Injury: A Single-center Study from Japan. Clin Ther 2020; 42: 704-10
7） Bunchorntavakul C, Reddy K R: Acetaminophen-related hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2013; 17: 587-607, viii
8） Hoofnagle J H, Björnsson E S: Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. N Engl J Med 2019; 381: 264-73
9） Danan G, Benichou C: Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30
10） 滝川　一，恩地森一，高森頼雪，村田洋介，谷口英明，伊藤　正，他：DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案。肝臓 2005; 46: 85-90
11） National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] - Meropenem. [cited 2025 Nov 14] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547861/
12） National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] - Vancomycin. [cited 2025 Nov 14] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548881/
13） Rumack B H, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55: 871-6
14） テルモ：アセリオ静注液 1000mg インタビューフォーム改訂第 4 版。[cited 2025 Sep 6] https://medical.terumo.co.jp/sites/default/files/assets/medicine/a/pdf/24T045.pdf
15） Kulkarni A A, Mohanraj K: Development and validation of an LC-MS/MS method for quantification of paracetamol and camylofin in human serum. Future Journal of Pharmaceutical Sciences 2025; 11: 128
16） 稲村広敏，葛西毅彦，喜屋武玲子，伊部裕太，井上弘行，上村修二，他：アセトアミノフェン中毒において薬物血中濃度の自施設測定が有用であった 2 症例。日臨救急医会誌 2022; 25: 722-6

Acetaminophen-induced liver injury in a patient with necrotizing soft tissue infection diagnosed by rapid in-house high-performance liquid chromatography

Yohei Manabe[1,2], Hidemasa Akazawa[2,3], Shinnosuke Fukushima[2,3], Kenta Nakamoto[2,3], Kohei Oguni[2,3] and Hideharu Hagiya[2,3]

[1] Department of Pharmacy, Okayama University Hospital, 2–5–1 Shikata, Kita-ku, Okayama, Japan

[2] Division of Infection Prevention and Control, Okayama University Hospital

[3] Department of Infectious Diseases, Okayama University Hospital

A 73-year-old woman (body weight, 44 kg) with no significant past medical history presented to us with necrotizing soft tissue infection of the groin and was treated by debridement and antimicrobial therapy. Intravenous acetaminophen (AAP) at 4,000 mg/day was initiated on day 2 for pain control. From day 4, she showed rapid elevation of the serum liver enzyme levels. Imaging revealed no structural liver or biliary tract abnormalities, and serological testing excluded acute viral and autoimmune hepatitis. As her hemodynamic status remained stable, ischemic liver injury was considered unlikely, and AAP-induced liver injury was strongly suspected. On day 7, the serum AAP concentration was assessed by in-house high-performance liquid chromatography (HPLC: Hitachi High-Tech Analysis Corporation, Tokyo, Japan). Analysis of a blood specimen collected on day 4, approximately four hours post-AAP administration, showed a concentration of 50.53 μg/mL, markedly exceeding the reported reference range for healthy individuals (5-10 μg/mL), confirming the suspicion of AAP-induced liver injury. Typically, measurement of serum AAP levels relies on outsourced laboratories, with results taking several days to return. In this case, however, in-house HPLC enabled immediate determination, contributing to both rapid diagnosis and prompt modification of the pain management strategy. Following discontinuation of AAP, the serum liver enzyme levels began to improve, returning to their normal ranges by day 25. This case highlights the potential usefulness of rapid in-house HPLC measurement in facilitating timely diagnosis and prompt treatment initiation in patients with suspected drug-induced liver injury.