

第20回日本化学療法学会西日本支部支部長賞受賞論文概要

タイトル：Assessment of the risk of developing cefepime-induced abnormal liver enzyme levels using the albumin-bilirubin score and fibrosis-4 index: a single-centre retrospective case-control study

著者名：勝 弘毅，朝居祐貴，岩本卓也，平野隆司

筆頭著者所属：名古屋医療センター薬剤部

発表年月日：2025年11月29日（第73回日本化学療法学会西日本支部総会）

投稿雑誌名・巻号：Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2025; 80 (10): 2742-2751.

概要：

【目的】薬剤性肝障害の重症度は、肝酵素値の軽度上昇から、死亡または肝移植を必要とする重篤な症例まで、幅広い臨床像を呈する¹⁾。Cefepime (CFPM) 誘発性肝障害の症例報告は複数されているが²⁻⁴⁾、そのリスク因子は未だ明確化されていない。肝予備能指標である albumin-bilirubin (ALBI) score は抗菌薬による肝障害の予測因子としての有用性が示唆されているが^{5,6)}、予測精度は低い。一方、肝線維化指標である fibrosis-4 (FIB-4) index は、しばしば ALBI score と比較され⁷⁾、肝障害のリスク評価への利活用が期待される。本研究では、CFPM 誘発性肝酵素値異常に対する ALBI score および FIB-4 index の関連を明らかにし、予測精度を比較することを目的とした。

【方法】2013年1月から2020年11月にて、名古屋医療センターでCFPMを投与された18歳以上の入院患者473例を対象とした。主要評価項目は、CFPM投与終了14日後までの肝酵素値異常とし、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ値もしくは血清アルカリホスファターゼ値 (ALP) の施設基準値上限より2倍以上の上昇を軽度、3倍以上を中等度、5倍以上を重度肝酵素値異常とした。性別、年齢、体格、検査値、CFPMの1日投与量・投与期間・累積投与量、併用薬剤 (acetaminophen, voriconazole [VRCZ] 等)、CFPM投与の契機となった感染症、既往歴 (血液疾患、がん等) の合計43項目を電子カルテより後方視的に収集した。Cox回帰分析は、男性、CFPMの累積投与量 (≥ 36 g)、acetaminophen または VRCZ 併用の有無、ALP ≥ 238 IU/L、ALBI score ≥ -1.45 、FIB-4 index ≥ 4.69 を説明変数として実施した。ALBI score および FIB-4 index の予測精度を受信者動作特性 (ROC) 曲線における曲線下面積 (AUC) で比較した。感度分析として、FIB-4 index のカットオフ値4.69にて群分けを行い、1:1傾向スコアマッチングを実施し、血液疾患・がん既往除外例に対しても同様に評価した。

【結果】CFPM誘発性肝酵素値異常の発現率は軽度：15.6% (74/473)、中等度：8.7% (41/473)、重度：3.4% (16/473)であった。Cox回帰分析の結果、ALP ≥ 238 IU/L (調整ハザード比：2.81, 95%CI：1.65~4.78, $p < 0.001$)、ALBI score ≥ -1.45 (調整ハザード比：2.10, 95%CI：1.27~3.49, $p = 0.004$) および FIB-4 index ≥ 4.69 (調整ハザード比：2.33, 95%CI：1.43~3.80, $p = 0.001$) が独立したリスク因子であった。傾向スコアマッチング後でも、ALP ≥ 238 IU/L (調整ハザード比：2.80, 95%CI：1.48~5.26, $p < 0.001$)、ALBI score ≥ -1.45 (調整ハザード比：1.92, 95%CI：1.06~3.50, $p = 0.033$) および FIB-4 index ≥ 4.69 (調整ハザード比：2.23, 95%CI：1.21~4.12, $p = 0.010$) は肝酵素値異常のリスク因子であった。肝酵素値異常への予測性に対するAUCは、全患者においてFIB-4 index (AUC：0.629) がALBI score (AUC：0.530) を上回った。血液疾患・がん患者除外例 (63例) の場合も同様に、FIB-4 index (AUC：0.708) がALBI score (AUC：0.569) を上回った。

【考察】Cox回帰分析により、CFPM投与後の肝酵素値異常に関する独立した危険因子として、ALP、ALBI score、FIB-4 index が明らかとなった。既報では、ALBI score が ceftriaxone⁵⁾、doripenem⁶⁾による肝障害のリスク因子となり得ることが示されているが、ALPはこれらの抗菌薬誘発性肝障害のリスク因子とは同定されていないことから、FIB-4 index とALBI score において肝酵素値異常への予測性に対するAUCを比較した。ROC曲線におけるALBI scoreのAUCは過去の報告 (AUC < 0.6)^{5,6)} と類似していたが、FIB-4 index はより優れた予測精度を示した。血液疾患・がん既往を除外した感度分析においても、同様の傾向を示した。これらより、血液疾患、がん既往の有無にかかわらず、CFPM誘発性肝酵素値異常に対するFIB-4 indexの予測精度はALBI scoreよりも優れていることが示唆された。

【結論】ALBI score ≥ -1.45 を示す肝予備能の低下およびFIB-4 index ≥ 4.69 を示す高度の肝線維化は、CFPM

誘発性肝酵素値異常の臨床的に有用な予測因子となり得る。特に FIB-4 index は優れた予測因子であることが明らかとなった。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

【参考文献】

- 1) Hassan A, Fontana R J: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39: 31-41. <https://doi.org/10.1111/liv.13931>
- 2) Reuben A, Koch D G, Lee W M: Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-76. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>
- 3) Liao P F, Wu Y K, Huang K L, Chen H Y: A rare case of cefepime-induced cholestatic liver injury. *Tzu Chi Med J* 2019; 31: 124-8. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_151_18
- 4) Malhotra K, Fazylov R, Friedman-Jakubovics M: A case-report of drug-induced mixed liver injury resulting from cefepime exposure. *J Pharm Pract* 2023; 36: 164-7. <https://doi.org/10.1177/08971900211015046>
- 5) Ooi H, Asai Y, Koriyama Y, Takahashi M: Effect of ceftriaxone dosage and albumin-bilirubin score on the risk of ceftriaxone-induced liver injury. *Biol Pharm Bull* 2023; 46: 1731-6. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00469>
- 6) Asai Y, Ooi H, Sato Y: Risk evaluation of carbapenem-induced liver injury based on machine learning analysis. *J Infect Chemother* 2023; 29: 660-6. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.03.007>
- 7) Tian Y B, Niu H, Xu F, Shang-Guan P W, Song W W: ALBI score combined with FIB-4 index to predict post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2024; 14: 8034. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58205-5>

この内容は、2025年11月29日に開催された第73回日本化学療法学会西日本支部総会で「セフェピム誘発性肝障害の発現予測に対する肝線維化指標 Fibrosis-4 index の関連および予測精度に関する単施設症例対照研究」として発表し、第20回日本化学療法学会西日本支部支部長賞を受賞した演題に一部内容を追加した論文の概要である。