

副腎皮質ステロイド薬投与と急性膵炎発症の関連性についての研究
：症例検討と FDA 有害反応報告データベースの解析

Studies on the Association between the Administration of Glucocorticoids and the
Development of Acute Pancreatitis with Use of a Case Report and Analysis of the Data
Retrieved from FDA Adverse Event Reporting System

平成 26 年度入学

南郷 大輔 (Nango, Daisuke)

指導教員

越前 宏俊

目 次

略語

序論・・・ 1

本論・・ 5

1. 症例報告

自己免疫性肝炎に対して副腎皮質ステロイドパルス投与後に急性
膵炎を発症した 1 例（文献的考察も含めて）・・・・・・・・・・・・・・ 5

1-1 緒言・・ 5

1-2 症例・・ 5

1-3 文献検索・・ 7

1-4 考察・・ 8

1-5 小括・・ 10

2. 大規模臨床副作用データベース（FAERS データベース）を利用
した副腎皮質ステロイド剤と急性膵炎について関連性解析・・・・ 11

2-1 FAERS について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

2-2 目的・・ 12

2-3 方法・・ 14

2-4 結果・・ 16

2-5 考察・・ 19

2-6 小括・・ 23

結論・・ 25

謝辭 · · · · · 27

參考文獻 · · · · · 28

圖表 · · · · · 33

略語

略語	正式名称
AIH	autoimmune hepatitis
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody
AST	aspartate transaminase
CI	confidence interval
CT	computed tomography
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonization
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report database
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PT	preferred terms
ROR	Reporting Odds Ratio
SLE	systemic lupus erythematosus
SMQ	Standardised MedDRA Queries

序 論

副腎皮質糖質ステロイド剤は、古くから開発され、使用されている製剤であり、自己免疫疾患や癌関連疾患など使用対象疾患は多岐に渡る。その効能や効果は高く評価されているが、副作用情報も多く報告されている。その代表的な疾患として、易感染症、骨粗鬆症、糖尿病、精神神経障害、消化性潰瘍などが挙げられるが、これらの代表的な副作用以外に以前から報告がされている副作用も存在する。その一つである急性膵炎に関連する症例報告は以前から存在している¹⁻¹⁴⁾。しかしながら、副腎皮質糖質ステロイド剤による急性膵炎が発症した多くの症例では、免疫抑制剤や抗癌剤等の急性膵炎を誘発する可能性の高い薬剤を併用している。又、全身性エリテマトーデス¹⁵⁾や ANCA 関連腎疾患¹⁴⁾等の全身性炎症疾患を始めとする原疾患が急性膵炎と関連していると考えられる症例がいくつか存在するが、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性は未だ明確になっていない。この点については、平成 21 年 5 月に厚生労働省が発出した急性膵炎（薬剤性膵炎）に関する重篤副作用疾患別対応マニュアル内においても言及されている¹⁶⁾。

今回、申請者が担当した自己免疫性肝炎（Autoimmune Hepatitis; AIH）に罹患した症例に対し、副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法を実施した。投与開始後に患者は急性膵炎を発症したが、自己免疫性肝炎の症状が重篤で有った為、副腎皮質糖質ステロイド剤の短期間テーパリングを実施し、経過良好の為退院となった¹⁷⁾。本症例において、原疾患である AIH は MEDLINE[®]データベースを使って文献検索を実施した結果、急性膵炎を併発した症例は報告されておらず、又、治療薬として副腎皮質糖質ステロイド剤と併用され

る可能性が高く、急性膵炎を誘発しやすいとされる免疫抑制剤等は急性膵炎を発症した時点では使用されていなかった。又、副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法後の数日以内に急性膵炎を発症している事、検査結果や患者背景等から本症例は副腎皮質糖質ステロイド剤による急性膵炎を発症した可能性が高い事が示唆された。

一般に薬剤誘発性膵炎の発生頻度は低く、2011年に我が国で実施された全国調査によると成因の0.8%を占めるのみである¹⁸⁾。その内、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性がある症例は更に少ない割合であると予想される。副腎皮質糖質ステロイド剤は古くから使用されている薬剤である一方、様々な疾患に対して使用される為、その有効性や副作用について十分な情報が得られる臨床試験などや疫学的研究は乏しいのが現状である。その為、代替になり得る研究や情報が必要と考えられた。

医薬品販売の承認前に行われる臨床試験は、対象患者が十分な数ではなく、かつその患者背景は多様性がない為、副作用頻度についての十分な情報を提供する点では信憑性にやや欠ける点は否めない。又、市販後に多様な患者に対して使用された後に集積した副作用情報は膨大な症例数から成り立っている為、信憑性はかなり高いと考えられる。それらの情報に対して、昨今のコンピュータの発達と臨床情報のデータベース化によって解析が格段に容易となった為、様々なデータベースを利用した研究が盛んになってきている。世界各国の他に、我が国でも様々な運営・管理されているナショナルデータベースや医療機関における診療データが存在する¹⁹⁾。又、最近では国が主要の医療機関と共同して医療機関より提供された大規模な診療データベースを新たに構築し、研究に役立っている

20)。情報提供された医薬品や医療機器に関する副作用データは各国の規制当局でデータベース化された後に、様々な研究に利活用されている^{21,22)}。例えば、承認後に臨床試験では認められなかった未知の副作用を検知するシグナル検出と呼ばれる解析²³⁾が挙げられる。

副作用自発報告データベースは、膨大な数であるが、自発報告であるが故にその内容は不完全なデータも含まれており、真のリスク評価が出来ない。しかしながら、利点としては単一施設で発生頻度が少ない為、解析に必要な集積データが得られない症例を多数得られる点が挙げられる。又、承認前に実施された臨床試験で対象とされたある程度患者背景等の条件が整った患者集団と異なり、原疾患や併用薬等の情報が多様性を含んだ多数の患者集団を対象としている為、実臨床に近いデータを得る事が可能である。

今回、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎発症の関連性について解析する事が可能となる方法について検討した。薬剤誘発性膵炎は発症頻度が少ない為、後ろ向きカルテ調査研究等は研究手段として実施する事は困難であった為、その代わりに安全性評価方法として普及しつつある大規模副作用データベースに着目した。対象とする大規模副作用データベースには、我が国においては独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA）が管理する医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER）がある²⁴⁾。しかしながら、JADERは非重篤な副作用症例が少なく重篤な副作用症例に偏る傾向があるので、発症頻度が少ない副作用である急性膵炎の症例数を多く抽出するには不適であると考えた。その為、世界的に見ても最大規模であるアメリカの米国食品医薬品局（Food and Drug

Administration; FDA) による副作用データベース (FDA Adverse Event Reporting System; FAERS) ²⁵⁾ を採用した。

その結果、自発報告であるが故に限界点はあるが、副腎皮質糖質ステロイド剤による薬剤誘発性急性膵炎に関して有益な結果を得ることが出来た。又、バイオインフォマティクス分野において遺伝子発現傾向解析で利用される Volcano plot 図を作成して対象となる副作用症状を抽出する際に使用した PT 検索語の感度と特異度の違いについて従来報告のなかった観点から、今後の薬剤関連有害事象検索に参考となる知見を得た。以上より、薬剤師が遭遇する希であるが重大な薬物関連有害事象の臨床的意義付けにおいて自発有害反応報告システムの積極的な活用の有用性を示すことが出来たと考えられる。

本論

1. 自己免疫性肝炎に対して副腎皮質糖質ステロイドパルス投与後に急性膵炎を発症した 1 例（文献的考察も含めて）

1-1 緒言

副腎皮質糖質ステロイド剤による薬剤性膵炎の頻度は少ないが、その転帰は重度である症例が多い¹⁾。又、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性については、治療対象である全身炎症性疾患である全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus; SLE）¹⁵⁾等や併用薬の影響による可能性²⁶⁾もある事から未だ議論されている。今回、自己免疫性肝炎（Autoimmune Hepatitis; AIH）に罹患した 51 歳女性に対し、副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法を施行した後に急性膵炎を発症した症例を報告する。又、急性膵炎と副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法との関連性について文献的考察も実施した。

1-2 症例

疲労感、全身性黄疸と背部痛が有った為、51 歳女性（身長；161.5cm、体重；55.4kg）が 2016 年 3 月に当院を受診した（day 1）。患者は発熱もせず、関節痛もなかった。身体的症状として黄疸は呈していたが、顔面浮腫等は無く、リンパ節腫脹も認められなかった。胸部や腹部所見についても特に異常は無く、初診時に薬剤は何も服用していなかった。初診時の検査データを表 1 に示す。血清アミラーゼ値とカルシウム値は正常であった。抗核抗体と抗ミトコンドリア抗体価も正常であり、B 型・E 型肝炎ウイルスに対する IgM 抗体も陰性

であった。既往歴は2年前に胆嚢ポリープと胆石症に対し、胆嚢摘出術を受けており、他に子宮筋腫と自律神経失調症も罹患していた。喫煙歴やアルコール摂取歴は無かった。初診後にフォローアップの為に再診したが、重度の肝機能障害が認められた為、緊急入院した（day 5）。総ビリルビン値、ALT、ASTとALPはそれぞれ17.48 mg/dL、1,099 U/L、708 U/Lと460 U/Lであった。プロトロンビン時間（PT%）は77%にまで下降しており、これらの検査結果から急性肝炎を発症していると診断された。CT画像では胆管狭窄症、胆管炎や肝臓・膵臓領域における腫瘍所見等は認められなかった。

図1は、初診時から退院時までの経過図を示したものである。初診後12日目に肝細胞の経皮的生理的検査を施行した。組織学的病理検査の結果から、門脈域に軽～中程度の炎症細胞浸潤と軽度のインターフェイス肝炎、そして形質細胞浸潤を伴った重度の肝小葉内巣状壊死が認められた。現行のAIH診断基準から^{27, 28)}、患者は12スコアポイントに該当した（10～15ポイント；可能性が高い診断、16ポイント以上；確定診断）。

肝障害の進行度が重度であった為、AIHと診断された上で、患者に対し副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法を開始した（day 17）。メチルプレドニゾロン（1,000mg/day）療法を3日間実施した後に、後追い治療としてプレドニゾロンの内服治療（40mg/day）を開始した。この際に、胃部障害予防目的で、ファモチジン（40mg/day）も併用薬として開始となった。副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法後の5日目に患者は背部痛を訴え始めた（day 21）。その際に実施した採血検査で、血清アミラーゼ値とリパーゼ値はそれぞれ高値を示した（血清アミラーゼ；575 U/L、リパーゼ値；582 U/L）。CT

画像の結果から膵頭部域に軽度の浮腫が認められた為（図 2）、急性膵炎を発症したと診断された（day 23）。我々は、副腎皮質糖質ステロイド剤による急性膵炎が発症したとして、副腎皮質糖質ステロイド剤のテーパリングを開始した（day 24）。副腎皮質糖質ステロイド剤の投与中止は、AIH の症状を悪化すると考え、通常実施される予定期間より短期間のテーパリングを実施した（図 1）。すなわち、1～3 日毎にプレドニゾロンの開始投与量である 40mg/day から 10mg/day へ減量を実施した。その間もしばしば採血データを参照に肝機能モニタリングを行なったが、AIH が増悪する徴候は無かった。その後、経過良好となり、患者はプレドニゾロンの維持用量（10mg/day）を継続したまま、33 日目に退院した（図 1）。

1-3 文献検索

副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法と急性膵炎の関連性について調査する為、MEDLINE® データベースと医中誌データベースを利用し、MEDLINE® データベースを検索する際に、以下の専門用語を組み合わせた検索式を使って検索を実施した（検索式； "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR "steroids"[MeSH Terms]) and "pancreatitis"[MeSH Terms] AND Case Reports [ptyp] and "humans"[MeSH Terms] and (English [lang] OR Japanese [lang])。医中誌の検索においては、以下の検索式を使って検索を行った（検索式； (((膵炎/ TH) AND (副腎皮質ホルモン/ TH)) and (PT = 症例報告)) and ("パルス療法 (薬物療法)" / TH))。結果、8 例の症例を抽出（MEDLINE® データベースより 2 症例、医中誌データベースより 6 例）し、本症例と一緒に要約した表を作成した（表 2）。

1-4 考察

今回報告した症例は副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の因果関係が有る事を示唆する症例であると考えた。本症例は、臨床的症狀やデータだけではなく、CT 画像結果、患者背景等からも副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法によって急性膵炎を発症したと判断した。一方、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎発症についての関連性は、他の要因を排除する事で推察する事が可能と考える。急性膵炎は、様々な臨床的状況の下、例えば胆管炎、重度のアルコール中毒、高トリグリセリド血症、高カルシウム血症、膵管癒合不全、全身性血管炎症（SLE 等）、結節性多発動脈炎、外傷、ウイルス感染症（ムンプスなど）等の様々な疾患や薬物使用等によって引き起こされるとの報告がある。本症例は、胆管炎や胆嚢ポリープの既往歴があったが、一年前に胆嚢摘出術を受けており、繰り返し実施された CT 画像診断の結果から胆管炎の再発や肝・膵臓領域における腫瘍形成の可能性は除外された。加えて、急性膵炎を発症する前に一度もアルコールの摂取や喫煙をしていなかった。本症例は、副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法開始と同時にファモチジン（40mg/day）も内服していたが、イギリスで実施されたネステッド・ケースコントロール研究では、ファモチジン使用患者からは特発性膵炎を発症した症例はなかった³⁴⁾。又、副腎皮質糖質ステロイド剤使用期間中における膵炎発症の危険性は用量依存的に起こり得ると示しており、その閾値はプレドニゾン 25mg/day としている⁸⁾。これらの結果から、本症例で副腎皮質糖質ステロイド剤の高用量を投与した結果、急性膵炎が発症した可能性が高いと考えられる。他に集団ベースコホート研究で、急性膵炎は副腎皮質糖質ステロイド

剤投与開始後の 4～14 日に発症すると言及した³⁵⁾。文献検索の結果、8 症例の内、7 症例 (87.5%) で副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法後 14 日以内に急性膵炎を発症していたが、本症例は投与 5 日目に発症していた。この点からも、本症例では副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法による急性膵炎が発症したと考えた。

副腎皮質糖質ステロイド剤の使用後に急性膵炎を発症した多くの症例では併用薬を使用しており^{2-6), 36)}、これらの症例では、他にも副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性を確定する事が出来ない理由があった。それは、治療対象症例の内、SLE や結節性多発動脈炎などの全身性血管炎疾患を罹患している症例があり、これらの疾患は時に副腎皮質糖質ステロイド剤投与と関係なく急性膵炎を誘発する可能性がある疾患であった。抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連腎炎に罹患した患者においても急性膵炎を発症した症例もいくつか報告されている³⁷⁻³⁹⁾。更に、このような症例では、急性膵炎を発症しやすいアザチオプリン等の免疫抑制剤を副腎皮質糖質ステロイド剤と併用する場合が多い。文献検索でも副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法後に急性膵炎を発症した症例では ANCA 関連腎炎などの全身性血管炎疾患の症例やシクロフォスファミドなどの膵炎を誘発しやすい薬剤を使用している症例が多くを占めていた。反対に本症例では、原疾患は文献検索の結果、急性膵炎と関連性が低いとされる疾患 (AIH) であり、かつ急性膵炎を誘発する薬剤は使用してなかった。以上の事から、本症例は、原疾患よりも副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法によって急性膵炎が生じたと考えた。この結果を受けて、本患者に対して短期間の副腎皮質糖質ステロイド剤のテーパリング療法を実施した。文献で

は、AIH に対する副腎皮質糖質ステロイド剤の有効率は、36～100%⁴⁰⁾や 92%⁴¹⁾と高値を示していた。この事から本症例では、恐らく副腎皮質糖質ステロイド剤が AIH に対し高い効能を示した為に短期テーパリングにも関わらず AIH の増悪が無い状態で少ない維持用量で治療を完遂する事が出来たものと考えられる。

1-5 小括

副腎皮質糖質ステロイド剤投与による急性膵炎発症の関連性については、以前より報告された症例があった。しかしながら、併用薬や原疾患等の影響も考えられ、長い間その関連性については、確定的でなかった。今回、本症例において原疾患や併用薬等は急性膵炎の発症に寄与する可能性は文献検索の結果からも低いと考えられ、副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法が急性膵炎を誘発した可能性を示唆したと考えられる。

2. 大規模臨床副作用データベース（FAERS データベース）を利用した副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性解析

2-1 FAERS について

FAERS は、医療用医薬品や一般医薬品に関連する有害事象について FDA に報告された症例を集めたデータベースである²⁵⁾。このデータベースは、市販後の医薬品や生物学的製剤の安全性を監視する事をサポートする為に設計されているものである。収載されている有害事象症例は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) の E2B (M2) のガイドラインに基づいた書式に準拠した形式で報告されている。医薬品による有害事象や投薬過誤によって報告された症例は ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA) に収載されている用語を用いてコード化されている。このデータベースは、データベースシステムが構築された 1969 年から現在に至るまでの約 1,000 万件以上の報告番号、報告年月日、性別や年齢等の患者背景、原疾患、被疑薬、併用薬、投与量、投与開始日と終了日、有害事象、転帰、報告者の職種、報告された国 (地域) 等の情報が 4 半期ごとに集積されている。

FAERS データベースは、7つのファイル (DEMO、DRUG、INDI、THER、REAC、OUTC、RPSR) から成っており、それぞれのファイルは報告番号によりリレーションされている。DEMO ファイルには性、年齢、副作用の発現日、報告日、報告企業名、副作用発生国

などの基本情報が含まれている。又、DRUG ファイルには、医薬品名、投与ルート、投与量、被疑薬としての可能性などの情報、REAC には MedDRA による副作用名、OUTC には症例の転帰（死亡、入院など）、RPSR には副作用情報源、INDI には MedDRA による適応症、THER には投与開始日と終了日および治療期間等の情報が記載されている。報告者には医療従事者の他、患者等、非医療従事者も含んでおり、それがゆえに膨大なデータを集積出来ていることが特徴的だが、薬剤や症状の記載ミスやデータの欠如など解析に影響がある症例レポートも多く含まれている事は留意する必要がある。又、同一患者の情報が医療機関だけでなく製薬企業からも報告される結果、重複データが存在する事もある。その為、解析前にデータのクレンジング、キュレーションが重要になる。FAERS において同一患者より重複して報告されている場合は、FDA の推奨方法に従い同一患者内の最新の有害事象報告のみを解析する事が一般的である。今回の研究においてもその推奨方法に従ってデータセットを作成し、それを対象に解析を行った。但し、FAERS を利用する上ではデータクリーニングが不可欠であり、個人で行うにはデータ量の問題等から困難であると判断し、(株) 京都コンステラ・テクノロジーズの五島誠氏に依頼し、データセットを作成して頂き、これを用いてデータ解析を実施した。

2-2 目的

副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性について報告している症例は多く存在しているが¹⁻¹⁴⁾、併用薬や原疾患等による影

響からその因果関係について確定的ではなかった。例えば、全身性血管炎疾患である SLE は急性膵炎を誘発する可能性がある疾患であり¹⁵⁾、悪性腫瘍に対する治療で副腎皮質糖質ステロイド剤と併用される機会が多い L-アスパラギナーゼやフルオロフラシル等の抗腫瘍製剤も急性膵炎を起こしやすい製剤とされている⁴²⁾。厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル（薬剤性膵炎）では、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の因果関係については疑問の余地が残ると述べている⁴³⁾。しかし、これを支持する文献結果などは呈示されていない。又、重症化した急性膵炎は致命的とされており^{44,45)}、倫理的な問題からリチャレンジテストは殆ど行われていなかった。

一般的に薬剤誘発性膵炎は発症頻度が低く、後ろ向きカルテ調査等の研究は困難であった。その代替として、他の副作用症状よりもある特定の副作用症状について関連性が強い場合にシグナルが検出される事で、関連のある副作用症状を把握する事を可能にするために自発有害反応報告データベースが有益とされる⁴⁶⁻⁴⁷⁾。

規制当局が管理をしている大規模副作用データベースの内、FDA が管理している FAERS データベースは現在、公共に提供されているデータベースの中で最大級のデータベースを有している。今回、我々は FAERS データベースを利用し、急性膵炎を有害事象として報告された患者集団において副腎皮質糖質ステロイド薬の服用が他の薬物と比較して強いシグナルを示していたのかを disproportionality 解析の手法により解析した⁴⁸⁾。すなわちシグナルとは、比率の検定で関心のある副作用が出現する割合が、その他の

副作用に比べて統計的に高い場合にシグナル検出されたと表現した。更に、副腎皮質糖質ステロイド剤を使用した患者に対し、副作用症状とされる急性膵炎のシグナルを検出し、更に急性膵炎に関連する詳細な臨床的症状の傾向について検討を行った。

2-3 方法

我々は、FAERS データベース内の 1997 年第 1 期から 2017 年第 1 期までのデータを抽出した。有害事象症例は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version 20.1)⁴⁹⁾ に登録されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) である「急性膵炎 (SMQ; 20000022)」と関連する 18 個の基本語 (PTs) を使用した (表 3)。これら 18 種の基本用語は MedDRA マニュアルにおいて急性膵炎 (SMQ) を構成する PT 語として記載されているものであった。FDA の推奨に従い、抽出したデータの中で、重複したデータは削除した。FAERS データベース内で報告された薬剤は成分名、商品名又は一般名で登録されており、統一化された名称で記録されていない。加えて、同じ薬剤名であっても例えばコルチゾールやヒドロコルチゾン等は剤形によって違う成分名で登録されているのでその成分名のまま登録されている事例もある。更に副腎皮質糖質ステロイド剤は、フリーベースや様々な塩化合物として製品化されている。例えば、ヒドロコルチゾンでは、フリーベースのまま、ナトリウム塩化合物化又は硫酸塩化合物化された様々な製剤が市場に出ている。この点については、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、プレドニゾンやメチルプレドニン等にも当てはまる。その問題を解消する為に

テキストマイニング手法によって名称を統一化する事で解決した。又、登録された薬剤の内、合剤（例：ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩他約 20 種類）は削除した。

ファーマコビジランス解析において個々の薬剤に対する特定の副作用におけるシグナルの検出をする方法はいくつか存在する⁴⁶⁻⁴⁸⁾。本研究で、我々はシグナル検出をする方法として感度が高く、バイアスが少ないとされる報告バイアス比（ROR; Reporting Odds Ratio）を採用した^{46,48)}。副腎皮質糖質ステロイド剤使用による急性膵炎の ROR は 2×2 分割表を作成し、計算した。具体的に、ROR 値は $\frac{a/b}{c/d}$ で計算され、“a” は対象薬剤を服用した際に対象副作用（急性膵炎）を発症した件数を表し、“b” は対象薬剤を服用した際に非対象副作用（急性膵炎以外）を発症した件数を表し、“c” は非対象薬剤を服用した際に、対象副作用を発症した件数、“d” は非対象薬剤を服用した際に、非対象副作用を発症した件数を表す。又、各 ROR 値の 95% 信頼区間（CI; confidence interval）は

$\exp\left[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}\right]$ で計算される。ROR 値の 95% 信頼区間

の下限值が 1 を超えた時、シグナル値が検出されたと判断した。

ROR 値の P 値は Fisher の正確検定を使って計算し、 $P < 0.05$ の時に有意であると判断した。

FAERS データには、性別などの患者情報等を記載されているが、薬剤については対象薬剤や併用薬の情報だけでなく、報告者が服用した薬剤がどの程度副作用症状に寄与したのかを判断した結果も記載されている。その結果は、主に 4 つのカテゴリー「第 1 被疑薬；

primary suspected drug (PS)、第 2 被疑薬; secondary suspected drug (SS)、併用薬; concomitant drug (C)、相互作用; interacting (I)」に分類されている。本研究では、全てのカテゴリーから報告された症例を対象にした場合 (ALL; PS + SS + C + I) と副作用である可能性が高いとされる被疑薬として報告された症例 (PS + SS) のそれぞれ分けた際の ROR 値と 95%信頼区間等を算出し、解析した。

更に、対象データを使って解析を行い、副腎皮質糖質ステロイド剤による副作用症例の中で“急性膵炎 (SMQ)”の検索する際に感度・特異度が高い PT を抽出した。この解析を実施する為に、Volcano plot 図を作成した。具体的には、統計的有意差を示す底を 10 と設定した P 値の負の常用対数を Y 軸に、ROR 値の常用対数を X 軸にした散布図を作成した。この散布図は有意差のある高い ROR 値を視覚的に容易に捉える事を可能にする。尚、統計解析には、JMP® Pro ver. 13 (SAS Institute Inc. NC, USA) を使用した。

2-4 結果

本研究で副作用症状を検索する為に使用した「急性膵炎 (SMQ)」に属する 18 語の PT をまとめた (表 3)。FAERS データベースより 10,413,882 件の症例数を抽出し、キュレーション・クリーニングを行い、最終的に 8,437,343 件のデータを対象とした。全ての副作用カテゴリーの症例を対象とした場合に、コルチゾール、コルチゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとベタメタゾンの順に 16,431、3,580、84,411、11,363、50,242、23,496 と 3,825 の急性膵炎を含めた副作用総件数をそれぞれ

れ得た。これらの薬剤は日本で使用されている代表的な副腎皮質糖質ステロイド剤であることを根拠に採用した。これらの件数の全症例数(8,437,343件)に対する割合はそれぞれ0.19、0.04、1.00、0.13、0.60、0.28と0.05%となった。副腎皮質糖質ステロイド剤を含む全薬剤で急性膵炎を発症した全ての副作用カテゴリーからの報告全件数は44,893件であった。副腎皮質糖質ステロイド剤に関しては、コルチゾール、コルチゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとベタメタゾンの順に146、22、387、50、353、220と24の件数をそれぞれ得た。これらの件数は、急性膵炎として報告された全件数(44,893件)に対する割合は、それぞれ0.32、0.05、0.86、0.11、0.79、0.49と0.05%であった。

「急性膵炎 (SMQ)」について解析をした結果、ALLのカテゴリーを対象にした場合にコルチゾール、プレドニゾロンとメチルプレドニゾロンでROR値について有意差のあるシグナル検出された。一方、デキサメタゾンは、ROR値は有意差があったが、シグナル検出はされなかった(表4)。又、PS+SSのカテゴリーを対象とした場合、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンとデキサメタゾンにおいて有意差があったが、95%信頼区間の上限値が1.0を下回ったトリアムシノロンはシグナル検出されなかった。ベタメタゾンについては、95%信頼区間の下限値が1.0を超えていたが、Fisherの正確検定の結果、P値が0.05をわずかに超えた為、シグナルが検出されたと判定しなかった(表4)。デキサメタゾンについては、ALL又はPS+SSのカテゴリーを対象にした場合にシグナル検出した結果が一貫していない結果となった。これは、確定的

事由を挙げる事は困難であるが、恐らくデキサメタゾンが副腎皮質糖質ステロイド剤の中でも、抗炎症作用が強い事から副作用症状が出現しやすい為に被疑薬として報告されやすい傾向があるのではないかと推測する。

副作用症状として確証性の高い報告がされた PS+SS のカテゴリーからの症例を対象にした時にシグナル検出されたプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンに対し、“急性膵炎 (SMQ)” を検索する際に特に感度・特異度の高いとされる各 PT について不均衡解析を実施した結果を示す (表 5)。プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンにおいて「急性膵炎」では ALL 又は PS+SS のカテゴリーを対象にした場合に ROR 値は高くはないが、*P* 値が非常に低い PT 語として検出された事を示唆する結果が得られた。一方、「膵壊死」や「出血性壊死性膵炎」については、「急性膵炎」に比べて低い *P* 値でなかったが、特に「出血性壊死性膵炎」は高い ROR 値を示した。デキサメタゾンにおいては「虚血性膵炎」の他に、「虚血性膵炎」に比べて ROR 値は低い、低い *P* 値を持った「急性膵炎」と「壊死性膵炎」が検出された。

次に、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンの 3 剤に対し、ALL のカテゴリーを対象にした場合 (図 3)、PS+SS のカテゴリーを対象にした場合 (図 4) にそれぞれ分けて「急性膵炎 (SMQ)」に属する各 PT の ROR 値と *P* 値を使って Volcano plot 図を作成した。ALL 又は PS+SS のカテゴリーを対象にした場合においても「急性膵炎 (PT)」が ROR 値は決して高くはないが、低い *P* 値をもって布置された結果となった (図 3、4)。反対にプレドニゾ

ロンとメチルプレドニゾンについては「出血性壊死性膵炎」がデキサメタゾンについては「虚血性膵炎」が、*P* 値は「急性膵炎 (PT)」比べて低くないが、ROR 値は高い結果となった事が Volcano plot 図を作成する事で視覚的に捉える事が容易になった。一方、他の PT 用語である[膵仮性ドレナージ]、「肝腎症候群」、「膵フレグモーネ」、「遺伝性膵炎」、「カレン徴候」、「グレイ・ターナー徴候」については症例数が無かった為、図示出来なかった。

2-5 考察

本研究は副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎発症の関連性について大規模副作用データベースである FAERS を使った初めての研究である。その結果として、プレドニゾンとメチルプレドニゾンの 2 剤で「急性膵炎 (SMQ)」が出やすい傾向がある事が示唆された。この事は、副腎皮質糖質ステロイド剤による全ての副作用カテゴリーとして報告された症例を対象にした場合と副作用として確証性の高いとされる被疑薬として報告された症例を対象とした双方の場合で示唆されたものである(表 2)。又、「急性膵炎 (PT)」が「急性膵炎 (SMQ)」に属する PT の内で最も副作用症状として特異度が高い PT であることを示唆した。この点は、Volcano plot 図を作成する事で容易に判別する事が可能であり、他の PT である「出血性壊死性膵炎」と「虚血性膵炎」も他の PT と明確に離れて布置していることが明らかとなった(図 3、4)。

薬剤誘発性膵炎の診断は、しばしば確定する事が困難となる事がある^{44, 45)}。急性膵炎は発症頻度が少ないが致死的である可能性が

高く、リチャレンジテストによる薬剤と副作用症状の因果関係を見出すことは倫理的に困難である。又、薬剤服用中に急性膵炎を発症した患者は別の要因（アルコール性疾患、免疫機構に関連した全身性炎症性疾患（例えば、SLE 等）や被疑薬以外の急性膵炎を誘発しやすい併用薬）を持っている。副腎皮質糖質ステロイド剤は SLE のような免疫性疾患を治療する間に急性膵炎を発症すると以前から報告がある。しかし、SLE 患者の約 8%は、副腎皮質糖質ステロイド剤の投与に関係なく、急性膵炎を発症すると言われている¹⁵⁾。又、同薬が化学療法中に嘔気を予防する為に使用される担癌患者に対しても急性膵炎を発症すると言われており、この際にも急性膵炎を発症しやすい抗癌剤が併用されることもある⁴²⁾。

副腎皮質糖質ステロイド剤投与による急性膵炎の発症に関する情報は以前からの症例報告以外に、今回、申請者は因果関係を支持するかもしれない 2 つのエビデンスを示した。1 つ目として、AIH を発症した患者に対し高用量メチルプレドニゾロン投与後直ぐに急性膵炎が発症した事例について症例報告を行った¹⁷⁾。文献検索では AIH を発症した症例の内、急性膵炎を発症した症例は存在しておらず、患者自身にも急性膵炎を発症する要因は無かった。この結果、副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法後に急性膵炎を発症した可能性が高いと考えた。2 つ目に本研究で副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性を探る為に FAERS の大規模副作用データベースを使用した。本研究で、副作用症状を誘発した可能性が高いとされる症例（被疑薬；PS+SS）を対象にした場合に、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンに対し「急性膵炎

(SMQ)」において統計的に有意差を持ったシグナルが検出された。すなわち「急性膵炎 (SMQ)」の標準検索式を構成する PT 検索語を使って集めた報告数を対象に ROR 値を算出した値が下限値 1 を超えており、かつその数字は比率の検定で P 値が 0.05 未満であった。この 2 つの研究結果は、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の因果関係を示唆するものであると考えられる。

Badalov らは、薬剤誘発性膵炎についてエビデンスレビューを行った⁵⁰⁾。彼らは、各薬剤の副作用症状に関する論文のエビデンスレベルとその副作用発症パターンを基に急性膵炎と薬剤の関連性について評価を行い、疑いがある薬剤を 4 つのクラスに分類した。クラス I のグループは、リチャレンジテストにより急性膵炎を再発した症例報告を少なくとも 1 例を含んだ薬剤が分類されるが全ての副腎皮質糖質ステロイド剤はこのグループに属していない。デキサメタゾンとプレドニゾロンはクラス II のグループに属しており、このグループは少なくとも 4 例の確証性が高い症例報告がされている薬剤が分類される。Sadr-Azodi らは、スウェーデンにおける集団コホート内症例対照研究を実施し、経口薬である副腎皮質糖質ステロイド剤を使用した患者が無使用の患者に比べて急性膵炎を発症しやすいと報告した (オッズ比 ; 1.53、95%信頼区間 ; 1.27-1.84)³⁵⁾。しかしながら、個々の副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性について解析を実施していなかった。この点で、今回の研究は大規模副作用データベースを使ってそれぞれの副腎皮質糖質ステロイド剤について急性膵炎との関連性について解析した初めての研究と考える。

又、対象となる副作用症状に関連する基本語（PT）の感度と特異度の傾向を調べる為に新たな知見を寄与してくれた。つまり、今回の対象となった疾患である急性膵炎（SMQ）を構成する PT 用語（表 3）の感度や特異度を他の研究分野で利用されている Volcano plot を作図・利用することで従来とは異なる観点で副作用解析を行うことができた。

Volcano plot 図より、ROR 値の大きさと統計検定における α 誤差を可視化し、「急性膵炎（SMQ）」に関連する各 PT に対し、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンの 3 剤について薬剤誘発性膵炎のシグナル検出をする場合に注目すべき PT について示唆を与える結果が得られた（図 3、4）。更に、Volcano plot 図は「急性膵炎（PT）」が他の PT と比較して ROR 値自体は高くないが、低い P 値を持っている事を示唆した。「出血性壊死性膵炎」と「虚血性膵炎」では、ROR 値は高かったが、有意差の点においては「急性膵炎（PT）」より劣った結果となった。これらの知見は副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性について直感的理解と矛盾していなかったが、他の薬物誘発性有害反応について同様の知見が得られるかどうかは今後検討すべきと考える。

潜在的な薬剤副作用症状について事前に警告する事が可能となる事から、自発報告による大規模データベースシステムはファーマコビジランス解析の肝となり得る事は論を待たない。しかし、大規模自発報告データベースの解析結果は本来持っている限界点や問題点（データ内の誤記載、欠損や情報不足等）を孕んでいるため、結果の解釈には注意を要する^{51, 52)}。これらの限界点や問題点は本

研究も該当しており、使用したデータは詳細な解析を行うためには不完全である。今回、患者背景に関する情報が得られない為、今回の研究対象である急性膵炎を誘発する可能性のある疾患「アルコール性疾患⁵³⁾、胆石⁵⁴⁾、脂質異常症⁵⁵⁾や肥満⁵⁶⁾」の影響について考慮する事が出来なかった。又、副腎皮質糖質ステロイド剤と併用する可能性が高く、急性膵炎を誘発しやすい免疫抑制剤「アゼチオプリン⁵⁷⁾」等について考慮した解析をしておらず、これらの要因を考慮した研究が今後必要である。

又、不均衡解析を実施した際に、一貫性がない結果も得られた。デキサメタゾンについて、「急性膵炎 (SMQ)」において ALL を対象にした場合にはシグナルが検出されなかったが、PS+SS を対象にした場合にシグナルが検出される結果となった(表 4)。この知見については、確定的な事由を挙げる事は出来ないが、報告割合 (RR; Reporting Ratio) に着目すると ALL を対象にした場合は全体の症例数の 0.46%であったのが PS+SS を対象にした場合は 0.68%となっており、報告割合が約 50%上昇した結果となった(表 4)。この結果より、デキサメタゾンについては被疑薬として主に副作用報告に挙げられる傾向にあると考えられた。しかしながら、この解析結果に対し、副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性について述べる際に、報告者による選択的バイアスが存在していたかもしれない可能性を無条件に否定する事は出来ない。

1-5 小括

薬剤誘発性膵炎は発症頻度が少ない為、後ろ向き研究は方法論と

して困難であった。又、致死的にもなり得る副作用症状である為、倫理的な問題からリチャレンジテストが困難な薬剤と副作用症状の関連性に関する研究であった。本研究では、安全性評価を行う上で有益である大規模副作用報告データベースを使用する事で、副腎皮質糖質ステロイド剤（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾン）と急性膵炎との因果関係について確定的でないが示唆する事が出来たと考えられる。プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンは薬理学的な差異だけでなく、臨床的な投与量（メチルプレドニゾロンはパルス療法で使用されるが、他の2剤ではほとんどパルス療法はされない）なども関連する可能性もある。今回の解析は自発報告データを対象とするものであったため、その要因が関係する可能性も否定できなかった。本研究の結果は、上述のようにデータベース自体の限界点や副作用症状の要因となる患者背景（原疾患や併用薬等）について考慮していない結果である事を留意する必要がある、今後これら要因について考慮した更なる研究をする必要があると考えられる。

結論

副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎発症の関連性については、急性膵炎を誘発する可能性がある原疾患や併用薬による影響等で確証が得られていなかった。今回、症例報告において、患者は急性膵炎を発症する可能性が低いとされる原疾患を持ち、かつ併用薬を使用していた。患者背景、臨床データや検査結果等より副腎皮質糖質ステロイド剤のパルス療法によって急性膵炎が発症した可能性が高い事を示唆したものであると考えられた。

一般的に薬剤誘発性膵炎は頻度が低いとされており、頻度が低い重篤な薬物有害反応と被疑薬の因果関係を立証する事は従来の企業が実施する新規医薬品開発を目的とした臨床試験や市販後有害反応調査では困難である。又、詳細な症例検討も再投与によるリチャレンジ試験は倫理上不可能である以上決定的な情報は得られないのが現状である。副腎皮質糖質ステロイド剤は、治療対象疾患自体に急性膵炎合併リスクがある事も多い為、因果関係の検討は更に困難であった。その為、安全性評価方法として採用されている大規模副作用報告データベースに着目し、FAERSを活用した。結果として、いくつかの副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎発症の関連性がある事について間接的であるが、示唆する事が出来た。又、主にバイオインフォマティクス分野で遺伝子発現傾向の視覚的理解のために使用される Volcano plot 図を利用する事で、主な副作用に関わる臨床的副作用症状の傾向について視覚的に把握する事が可能となった。この事は、副作用傾向を把握するのに従来と違った新しい視点を寄与したと考えられる。

本研究では急性膵炎合併の報告がない AIH に対する副腎皮質糖質ステロイドパルス治療の経過で発症した急性膵炎に対する検討と文献調査を起点として、大規模有害反応報告データベースである FAERS データベースを使用して新しい視点で副腎皮質糖質ステロイド剤と急性膵炎の関連性について検討し、一定の成果を得た。しかしながら、FAERS データベース自体が自発報告を基に構成されている点等から解釈には注意する必要がある。FAERS データベースに含まれている副作用情報は、報告された薬剤についての情報（投与量、投与期間、患者の年齢・体重等）が欠損している症例もあり、副作用に起因する患者背景の情報が不足している。その為、本研究ではその点について考慮した解析を実施することが出来なかった。実際の臨床現場では、これらの情報を加味して薬剤の副作用について検討する。しかしながら、大規模副作用データベースは今まで添付文書上では頻度不明とされてきた副作用情報等を始めとした新たな情報を付加してくれる可能性を持っている。現在、国と医療機関が共同して大規模な臨床データ（MID-NET 等）を構築している背景から、今後は上記のような限界点等を解決した新たな研究が行われる事が期待される。今後は大規模臨床データベース情報を更に深く利用し、患者の原疾患や併用薬等の交絡因子を加味したロジスティック解析等を実施した精巧な研究を展開していきたいと考える。本研究は、薬剤師による副作用情報解析に新たな方法論を開発する観点で大きな意義があったと考える。

謝辞

本研究に際して、終始ご懇篤なご指導とご鞭撻を賜りました越前宏俊教授（明治薬科大学 薬物治療学研究室）に心より深謝いたします。

本論文の作成にあたり、ご指導とご助言を賜りました三田充男教授（明治薬科大学 総合臨床薬学教育研究講座 循環薬理学研究室）、池上洋二准教授（明治薬科大学 薬物動態学研究室）に謹んで感謝の意を申し上げます。

FAERS データベースの解析の際に、データセット作成から忙しい中、何度も面談し、度重なるご助言・激励等を頂きました（株）京都コンステラ・テクノロジーズの五島誠氏に御礼申し上げます。

当院開院後の間もない忙しい時期にも関わらず社会人学生として大学院に入学することをご快諾くださり、終始ご支援くださいました廣瀬幸文薬剤科科長代理（新百合ヶ丘総合病院）及び、ご理解頂きました薬剤科の皆様にご礼申し上げます。

最後に、本研究の契機を与えてくださりました患者の皆様と最後まで支援してくれた家族にこの場を借りて深く感謝いたします。

参考文献

1. Jones MR., Hall OM., Kaye AM., Kaye AD., *Ochsner J.*, **15**, 45-51 (2015).
2. Okumura H., Miyahara K., Ito K., Koshimura O., Hashimoto K., *Naika.*, **23**, 915-20 (1969).
3. Jain R., Ramanan SV., *Arch Intern Med.*, **138**, 1726 (1978).
4. Hamed I., Lindeman RD., Czerwinski AW., *Am J Med Sci.*, **276**, 211-9 (1978).
5. Baron M., Brisson ML., *Arthritis Rheum.*, **25**, 1006-9 (1982).
6. Ossi E., Fiocco U., Belloni M., Ongaro G., Rubaltelli L., Ruffatti A., Todesco S., *Clin Exp Rheumatol.*, **1**, 345-7 (1983).
7. Felig DM., Topazian M., *Ann Intern Med.*, **124**, 1016 (1996).
8. Yoshizawa Y., Ogasa S., Izaki S., Kitamura K., *Dermatology.*, **198**, 304-6 (1999).
9. Khanna S., Kumar A., *J Gastroenterol Hepatol.*, **18**, 1110-1 (2003).
10. Tsuruoka K., Sekiya S., Yokoyama T., Koitabashi K., Shimazaki M., Sakurada T., Shirai S., Yasuda T., Kimura K., *Nihon Jinzo Gakkai Shi.*, **50**, 948-53 (2008).
11. Nishimoto M., Koh H., Bingo M., Yoshida M., Nanno S., Hayashi Y., Nakane T., Nakamae H., Shimono T., Hino M., *Rinsho Ketsueki.*, **55**, 552-7 (2014).
12. Sabre A., Guthrie MM., Maleknia R., *BMJ Case Reports.*, doi:10.1136/bcr-2015-209325 (2015).
13. Makol A., Petri M., *J Rheumatol.*, **37**, 341-5 (2010).
14. Yassin N., Buchler M., Uhl W., Scherbaum WA., *Hepatogastroenterology.*, **39**, 533-5 (1992).
15. Hoffman BI., Katz WA., *Semin Arthritis Rheum.*, **9**, 237-47 (1980).
16. 独立行政法人医薬品医療機器機構. “急性腓炎 (薬剤性腓炎). 重篤副作用疾患別対応マニュアル.” : <<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905018.pdf>> ,

cited 17 November, 2018.

17. Nango D., Nakashima H., Hirose Y., Shiina M., Echizen H., *J Pharm Health Care Sci.*, **4**, 14 (2018).
18. 下瀬川徹, “厚生労働省科学研究費補助金難治性膝疾患に関する調査研究、平成23～25年度総合研究報告書”、2014, pp. 61-73.
19. 景山茂, 久保田潔, “薬剤疫学の基礎と実践“, 第2版, 医薬ジャーナル社, 東京, 2016, pp. 289-302.
20. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. “MID-NET (Medical Information Database Network) .” : < <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html> >, cited 17 November 2018.
21. U.S. Food and Drug Administration. “Questions and Answers on FDA’s Adverse Event Reporting System (FAERS).”: < <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/default.Htm> > cited 17 November, 2018.
22. Uppsala Monitoring Centra. “VigiBase.”: < <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> > cited 17 November, 2018.
23. 藤田利治, 薬剤疫学, 2009, **14**, 27-36.
24. 独立行政法人医薬品医療機器機構. “PMDA について”, < <http://www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html> > cited 17 November, 2018.
25. U.S. Food and Drug Administration. “Questions and Answers on FDA’s Adverse Event Reporting System (FAERS) .”: < <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/default.Htm> > cited 17 November 2018.
26. Blomgren KB., Sundstrom A., Steineck G., Genell S., Sjostedt S., Wiholm BE., *Eur J*

Clin Pharmacol., **58**, 275-283 (2002).

27. Alvarez F., Berg PA., Bianchi FB., Bianchi L., Burroughs AK., Cancado EL., Chapman RW., Cooksley WG., Czaja AJ., Desmet VJ., Donaldson PT., Eddleston AL., Fainboim L., Heathcote J., Homberg JC., Hoofnagle JH., Kakumu S., Krawitt EL., Mackay IR., MacSween RN., Maddrey WC., Manns MP., McFarlane IG., Meyer zum Büschenfelde KH., Mieli-Vergani G., Nakanuma Y., Nishioka M., Penner E., Porta G., Portmann BC., Reed WD., Rodes J., Schalm SW., Scheuer PJ., Schrumpf E., Seki T., Toda G., Tsuji T., Tygstrup N., Vergani D., Zeniya M., *J Hepatol.*, **31**, 929-38 (1999).
28. Morikazu O., Mikio Z., Kazuhide Y., Hirohito T., *Kanzo.*, **54**, 723-5 (2013).
29. Jimi K., Wada N., Gondo A., Miyaoka Y., Suzuki R., Furuichi Y., Kanno Y., *Jpn J Renol.*, **55**, 1088 (2013).
30. Suganuma H., Kamata A., Niizuma T., Kinoshita K., Obinata K., Shimizu T., *JMJ.*, **58**, 344-347 (2012).
31. Iwata S., Tanahashi Y., Tuma Y., Oshima K., Manabe T., Ito K., Shikano H., Nakashima Y., Harada T., Kondo T., Shigematsu H., *Nihon Shoni Jinzobyō Gakkai Zasshi.*, **23**, 29-34 (2010).
32. Nakayama H., Osawa Y., Obayashi H., Aoike I., Sakurabayashi T., Miyazaki S., Yuasa Y., Sakai N., Suzuki M., Sugawara S., Mori S., Yanagisawa Y., Morita T., *Jpn J Renol.*, **46**, 605 (2004).
33. Kotaka T., Kanzaki A., Nakamura Y., Yoshinaga J., *J Hiroshima Med Assoc.*, **55**, 935-6 (2002).
34. Eland IA., Alvarez CH., Stricker BH., Rodríguez LA., *Br J Clin Pharmacol.*, **49**, 473-8 (2000).
35. Sadr-Azodi O., Mattsson F., Bexlius TS., Lindblad M., Lagergren J., Ljung R., *JAMA*

- Intern Med.*, **173**, 444-9 (2013).
36. Imada M., *Nihon Shonika Gakkai Zasshi.*, **70**, 96-102 (1966).
 37. Yassin N., Buchler M., Uhl W., Scherbaum WA., *Hepatogastroenterology.*, **39**, 533-5 (1992).
 38. Iida T., Amari Y., Yurugi T., Nakajima F., *Nihon Jinzo Gakkai Shi.*, **57**, 783-8 (2015).
 39. Iida T., Adachi T., Tabeya T., Nakagaki S., Yabana T., Goto A., Kondo Y., Kasai K., *World J Gastroenterol.*, **22**, 2383-90 (2016).
 40. Ichai P., Duclos-Vallée JC., Guettier C., Hamida SB., Antonini T., Delvart V., Saliba F., Azoulay D., Castaing D., Samuel D., *Liver Transpl.*, **13**, 996-1003 (2007).
 41. Kaneko A., Tatsumi T., Yakushiji T., Hiramatsu N., Mita E., Nakanishi F., Oshita M., Yoshihara H., Imai Y., Fukui H., Kobayashi I., Doi Y., Hayashi E., Tsutsui S., Narihiro Shibukawa N., Tatsumi N., Hori Y., Morii E., Takehara T., *Kanzo.*, **56**, 507-17 (2015).
 42. Rünzi M., Layer P., *Pancreas.*, **13**, 100-9 (1996).
 43. 厚生労働省. “重篤副作用疾患別対応マニュアル、急性膵炎 2009.” : < <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905018.pdf> > cited 17 December, 2018.
 44. Fagenholz PJ., Castillo CF., Harris NS., Pelletier AJ., Camargo CA Jr., *Ann Epidemiol.*, **17**, 491-7 (2007).
 45. Anderson V., Sonne J., Anderson M., *Eur J Clin Pharmacol.*, **57**, 517-21 (2001).
 46. Rothman KJ., Lanes S., Sacks ST., *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **13**, 519-23 (2004).
 47. Evans SJ., Waller PC., Davis S., *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **10**, 483–6 (2011).
 48. Van Puijenbroek EP., Bate A., Leufkens HG., Lindquist M., Orre R., Egberts AC., *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **11**, 3-10 (2002).
 49. MedDRA. 2017. <https://www.meddra.org/>. cited 30 September 2017.
 50. Badalov N., Baradarian R., Iswara K., Li J., Steinberg W., Tenner S., *Clin Gastroenterol*

- Hepatol.*, **5**, 648-61 (2007).
51. Montastruc JL., Sommet A., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M., *Br J Clin Pharmacol.*, **72**, 905-8 (2011).
 52. Palleria C., Leporini C., Chimirri S., Marrazzo G., Sacchetta S., Bruno L., Lista RM., Staltari O., Scuteri A., Scicchitano F., Russo E., *J Pharmacol Pharmacother.*, **4** (Suppl 1), S66-72 (2013).
 53. Dufour MC., Adamson MD., *Pancreas.*, **27**, 286-90 (2003).
 54. Moreau JA., Zinsmeister AR., Melton LJ 3rd., DiMagno EP., *Mayo Clin Proc.*, **63**, 466-73 (1988).
 55. Fortson MR., Freedman SN., Webster PD 3rd., *Am J Gastroenterol.*, **90**, 2134-9 (1995).
 56. Martínez J., Sánchez-Payá J., Palazón JM., Suazo-Barahona J., Robles-Díaz G., Pérez-Mateo M., *Pancreatology.*, **4**, 42-8 (2004).
 57. Venkatesh PG., Navaneethan U., *JOP.*, **12**, 250-4 (2011).

図表

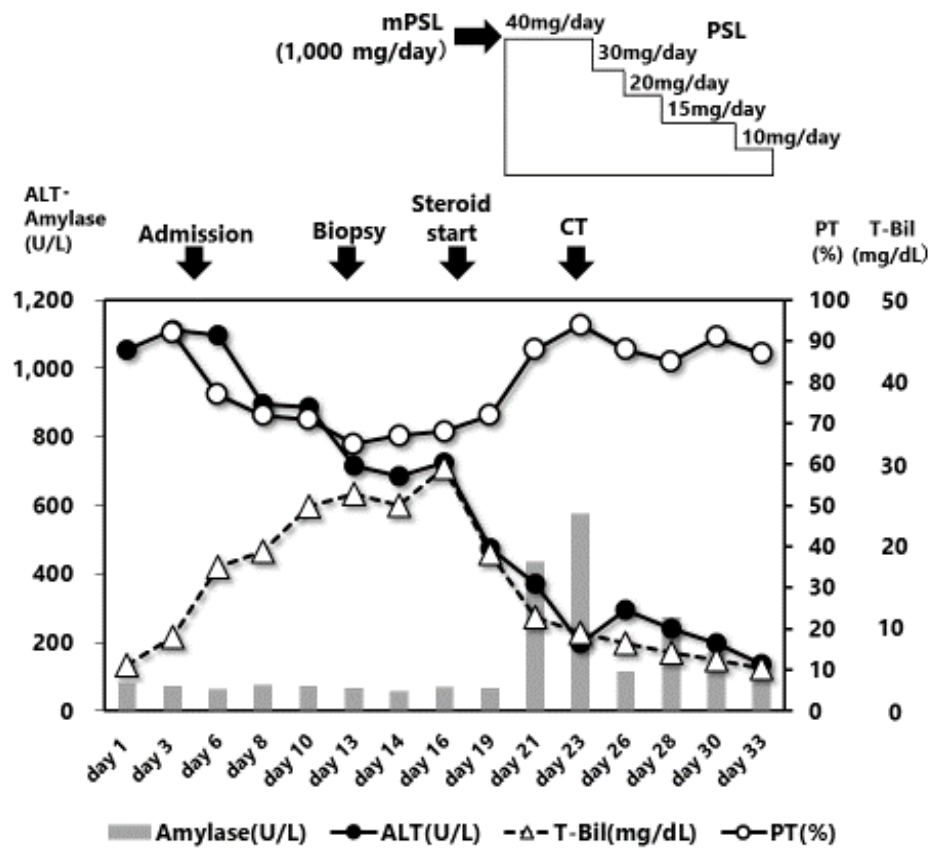


図 1. 臨床経過図

治療期間中の臨床データ値と治療薬（メチルプレドニゾロンと後療法であるプレドニゾロン）について表示し、初診時の日時を「day 1」と設定した。

CT; CT 画像、T-Bil; 総ビリルビン、ALT; アラニントランスフェラーゼ、Amy; 血清アミラーゼ、mPSL; メチルプレドニゾロン、PSL; プレドニゾロン、PT; プロトロンビン時間

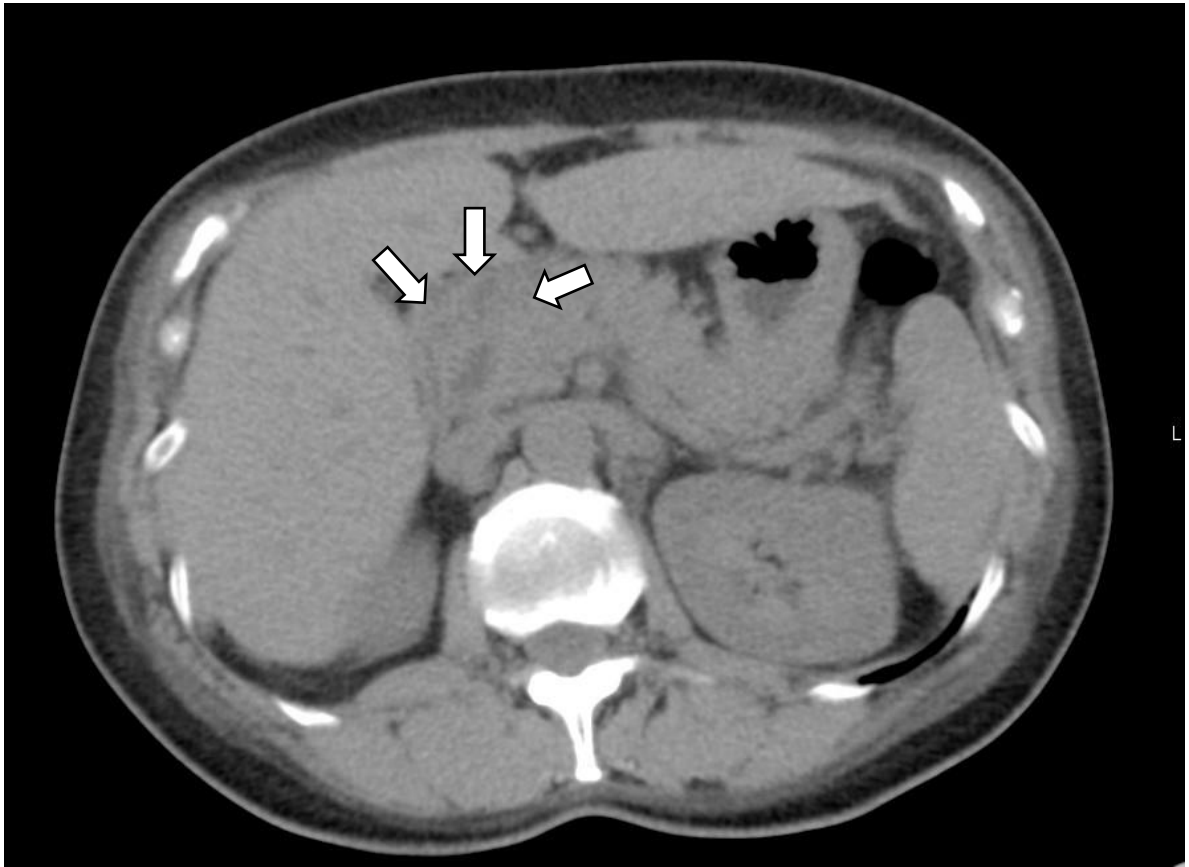


図 2. CT 画像

撮影した CT 画像図（23 日目）。矢印先の膵頭部に軽度の浮腫が確認出来る。

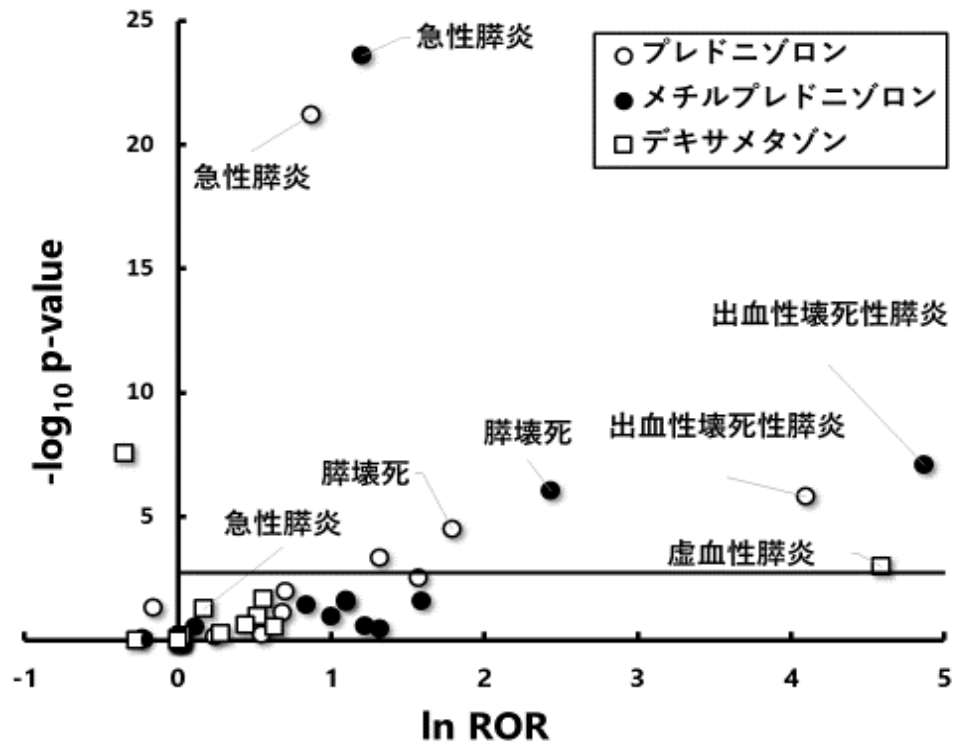


図 3. プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンに対し、急性膵炎 (SMQ) に属する 18 語の PT について統計的有意性 (P 値) と ROR 値を視覚化した Volcano plot 図 (ALL 症例対象)

P 値の底を 10 とした負の常用対数を符号反転させたものを y 軸にし、ROR 値の自然対数を x 軸とした。水平線は、Bonferroni の方法による多重比較に対して補正された有意性の閾値 ($p = 0.05 \Rightarrow p = 0.00093$) を表す。 x 軸正方向ほど副作用が発現しやすい傾向をもつ PT を表し、 y 軸正方向ほど統計的有意差が顕著な PT であることを示唆する。

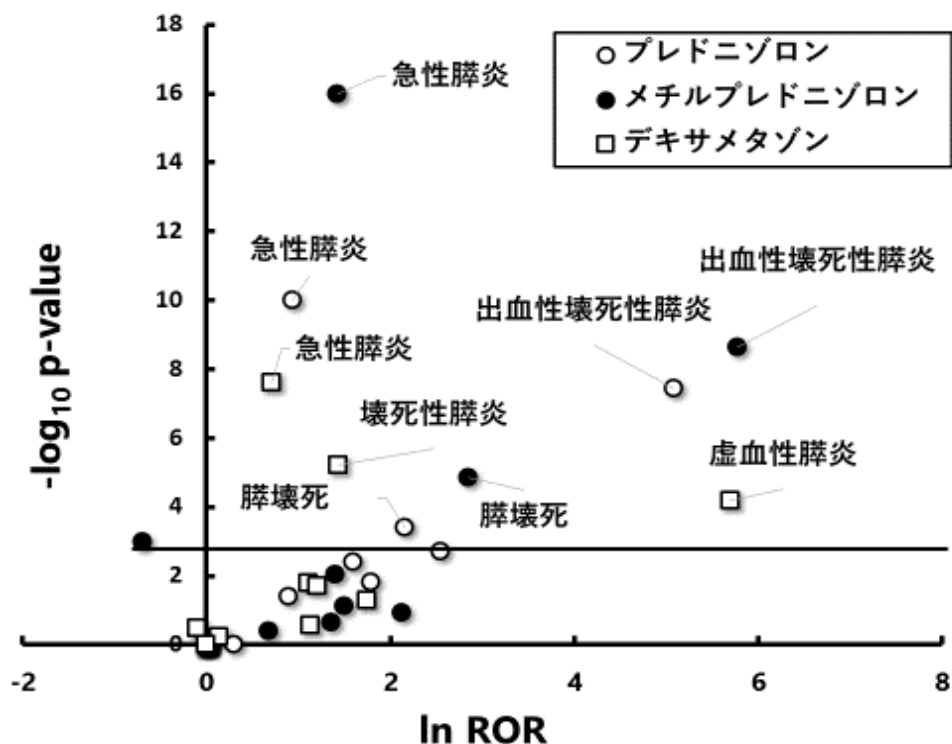


図 4. プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンに対し、急性膵炎 (SMQ) に属する 18 語の PT について統計的有意性 (P 値) と ROR 値を視覚化した Volcano plot 図 (PS+SS 症例対象)

P 値の底 10 とした負の常用対数を符号反転させたものを y 軸にし、ROR 値の自然対数を x 軸とした。水平線は、Bonferroni の方法による多重比較に対して補正された有意性の閾値 ($p = 0.05 \Rightarrow p = 0.00093$) を表す。 x 軸正方向ほど副作用が発現しやすい傾向をもつ PT を表し、 y 軸正方向ほど統計的有意差が顕著な PT であることを示唆する。

表 1. 初診時検査データ

末梢血球数	基準値	血算	基準値
WBC 3,700	3,500 ~ 9,100 (/ μ L)	TP 7.6	6.5 ~ 8.2 (g/dL)
RBC 451	376 ~ 516 (10^4 / μ L)	Alb 4.1	3.7 ~ 5.2 (g/dL)
Hb 13.7	11.2 ~ 15.2 (g/dL)	T-Bil 5.54	0.20 ~ 1.20 (mg/dL)
Ht 40.7	34.3 ~ 45.2 (%)	D-Bil 4.14	0.00 ~ 0.40 (mg/dL)
MCV 90	80 ~ 101 (fl)	AST 577	11 ~ 35 (U/L)
MCH 30.4	26.4 ~ 34.3 (Pg)	ALT 1,055	6 ~ 39 (U/L)
MCHC 33.7	31.3 ~ 36.1 (g/dl)	ALP 503	100 ~ 340 (U/L)
Platelet 8.8	14.0 ~ 37.9 (10^4 / μ L)	LDH 338	115 ~ 245 (U/L)
CRP 0.17	\leq 0.30 (mg/dL)	γ -GTP 241	\leq 33 (U/L)
血清試験	基準値	Amylase 82	37 ~ 125 (U/L)
HBs antigen (-)	—	BUN 10.8	8.0 ~ 23.0 (mg/dL)
HCV antibody (-)	—	Creatinine 0.42	0.47 ~ 0.79 (mg/dL)
ANA \times 20	$<$ \times 20	Na 140	135 ~ 147 (mEq/L)
IgG 2,010	870 ~ 1,700 (mg/dL)	K 4.1	3.5 ~ 5.0 (mEq/L)
IgA 283	110 ~ 410 (mg/dL)	Cl 106	98 ~ 108 (mEq/L)
IgM 215	46 ~ 260 (mg/dL)	Calcium 8.7	8.4 ~ 10.2 (mg/dL)
AMA-M2 1.6	$<$ 7		
IgM-HBc (-)	—		
IgM-HA (-)	—		
IgA-HE (-)	—		

WBC; 白血球、RBC; 赤血球、Hb; ヘモグロビン、Ht; ヘマトクリット値、MCV; 平均赤血球容積、MCH; 平均ヘモグロビン量、MCHC; 平均ヘモグロビン濃度、Alb; 血清アルブミン量、T-Bil; 総ビリルビン量、D-Bil; 直接グロブリン量、AST; アスパラギン酸トランスフェラーゼ、ALT; アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP; アルカリフォスファターゼ、LDH; 乳酸デヒドロゲナーゼ、 γ -GTP; γ -グルタミン酸トランスペプチターゼ、BUN; 尿素窒素、HBs; B型肝炎抗原、HCV; C型肝炎ウイルス、ANA; 抗核抗体、AMA; 抗ミトコンドリア抗体、HBc; B型肝炎ウイルスコア、HA; A型肝炎、HE; E型肝炎

表 2. 副腎皮質糖質ステロイド剤パルス療法後に急性膵炎を発症した過去症例と本症例

参考論文	年齢/ 性別	原疾患	主症状	投与量	ピーク時の Amy 値 (U/L)	発症 日数	併用薬	転 帰
本症例	51/ 女性	自己免疫性肝炎	背部痛	mPSL 1,000 mg/day ⇒PSL 40 mg/day	436	5	ファモチジン	生 存
Nishimoto ら. ¹¹⁾	18/ 男性	急性単球白血病	腹部痛	mPSL 1,000 mg/day	451	5	シタラビン、イミペネム/シラスタチン、ピペラシ リン/タゾバクタム、バンコマイシン、メロペネム	生 存
Jimi ら. ²⁹⁾	70/ 女性	ANCA 関連腎炎	心窩部痛	mPSL 1,000 mg/day ⇒PSL 35 mg/day	2,400	5	NA	生 存
Suganuma ら. ³⁰⁾	2/ 男性	川崎病	腹部痛	mPSL 15 mg/kg/day (体 重, 13.5 kg) ⇒PSL 10 mg/day (3 日間) ⇒PSL 5 mg/day (3 日間)	2,075	7	フルルビプロフェン	生 存
Iwata ら ³¹⁾	9/ 女性	MPO-ANCA 関連腎盂腎炎	腹部痛	mPSL 30 mg/kg/day (体 重, 22.8 kg) ⇒PSL 25 mg/day	159	5	ミゾリビン	生 存
Tsuruoka ら. ¹⁰⁾	72/ 女性	ANCA 関連腎盂腎炎	背部痛、 心窩部痛	mPSL 500 mg/day ⇒PSL 20 mg/day	306	20	NA	死 亡
Nakayama ら. ³²⁾	60/ 女性	MPO-ANCA 関連腎盂腎炎	心窩部痛	mPSL 500 mg/day ⇒PSL 40 mg/day	1,519	5	シクロフォスファミド	生 存
Kotaka ら. ³³⁾	67/ 女性	重症筋無力症	背部痛、 嘔吐	mPSL 1 g/day	3,593	2	NA	生 存
Yoshizawa ら. ⁸⁾	80/ 女性	水疱性類天疱瘡	嘔気、 心窩部痛	mPSL 1 g/day ⇒PSL 30 mg/day	1,195	4	アルファカルシドール、乳酸カルシウム、プロペ ントフィリン、ビンポセチン、オメプラゾール	生 存

NA; 情報なし、mPSL; メチルプレドニゾロン、PSL; プレドニゾロン、Amy; 血清アミラーゼ

表 3. 急性膵炎 (SMQ;20000022) に属する基本語 (PTs)

Code	PT
10033625	膵臓出血
10033635	膵仮性嚢胞
10033636	膵仮性ドレナージ
10033645	膵炎
10033647	急性膵炎
10033650	出血性膵炎
10033654	壊死性膵炎
10033657	再発性膵炎
10048984	膵膿瘍
10052400	浮腫性膵炎
10056277	膵腎症候群
10056975	膵フレグモーネ
10056976	遺伝性膵炎
10058096	膵壊死
10059029	カレン徴候
10066127	虚血性膵炎
10075426	グレイ・ターナー徴候
10076058	出血性壊死性膵炎

表 4：副腎皮質糖質ステロイド剤による急性膵炎（SMQ; 20000022）を発症した症例数と ROR 値（Reporting Odds Ratio）

	Total	Case	RR (%)	ROR (95%CI)	P 値
ALL (PS+SS+C+I)					
コルチゾール	16,431	146	0.89	1.68 (1.43-1.98)	< 0.001
コルチゾン	3,580	22	0.61	1.16 (0.76-1.75)	0.49
プレドニゾロン	50,242	353	0.70	1.33 (1.19-1.47)	< 0.001
メチルプレドニゾロン	23,496	220	0.94	1.77 (1.55-2.02)	< 0.001
トリアムシノロン	11,363	50	0.44	0.83 (0.63-1.09)	0.20
デキサメタゾン	84,411	387	0.46	0.86 (0.78-0.95)	< 0.01
ベタメタゾン	3,825	24	0.63	1.18 (0.79-1.76)	0.38
PS+SS					
コルチゾール	2,865	16	0.56	1.05 (0.65-1.71)	0.80
コルチゾン	640	2	0.31	0.59 (0.16-2.14)	0.78
プレドニゾロン	19,134	133	0.70	1.31 (1.10-1.55)	< 0.01
メチルプレドニゾロン	9,564	82	0.86	1.62 (1.30-2.01)	< 0.001
トリアムシノロン	4,749	4	0.08	0.16 (0.06-0.41)	< 0.001
デキサメタゾン	28,140	190	0.68	1.27 (1.10-1.47)	< 0.01
ベタメタゾン	1,121	11	0.98	1.85 (1.03-3.33)	0.058

Case; 各副腎皮質ステロイド剤による急性膵炎（SMQ;20000022）を発症した症例数、Total; 各副腎皮質ステロイド剤によって発症した全症例数、RR; 報告割合（Case/Total×100）、ROR; 報告オッズ比、CI; 信頼区間、PS; 第 1 被疑薬、SS; 第 2 被疑薬、C; 併用薬、I; 相互作用

表 5: プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンとデキサメタゾンにおける急性膵炎 (SMQ) 内で感度・特異度が高い PT の ROR 値と件数

薬剤名	Case		ROR 値 (95%CI)、P 値			
	ALL	PS+SS	ALL			PS+SS
急性膵炎 (PT; 10033647)						
プレドニゾロン	159	64	2.41 (2.06-2.82)	< 0.001	2.53 (1.98 - 3.23)	< 0.001
メチルプレドニゾロン	103	52	3.33 (2.74-4.05)	< 0.001	4.13 (3.14 - 5.42)	< 0.001
デキサメタゾン	133	76	1.19 (1.00-1.41)	0.051	2.04 (1.63 - 2.56)	< 0.001
壊死性膵炎 (PT; 10033654)						
プレドニゾロン	13	6	2.02 (1.18-3.46)	0.017	2.44 (1.12 - 5.33)	0.040
メチルプレドニゾロン	7	5	2.32 (1.12-4.80)	0.035	4.07 (1.73 - 9.54)	0.009
デキサメタゾン	19	15	1.76 (1.12-2.76)	0.021	4.18 (2.52 - 6.91)	< 0.001
膵壊死 (PT; 10058096)						
プレドニゾロン	9	5	5.99 (3.12-11.51)	< 0.001	8.63 (3.66 - 20.36)	< 0.001
メチルプレドニゾロン	8	5	11.37 (5.70-22.68)	< 0.001	17.29 (7.33 - 40.80)	< 0.001
デキサメタゾン	2	1	0.77 (0.21-2.81)	1.000	1.15 (0.20 - 6.55)	0.58
虚血性膵炎 (PT; 10066127)						
プレドニゾロン	0	0	NS	NS	NS	NS
メチルプレドニゾロン	0	0	NS	NS	NS	NS
デキサメタゾン	2	2	98.96 (17.47-560.60)	0.001	298.86 (52.75-1692.06)	< 0.001
出血性壊死性膵炎 (PT; 10076058)						
プレドニゾロン	4	4	60.71 (20.42-180.51)	< 0.001	160.02 (53.82-475.83)	< 0.001
メチルプレドニゾロン	4	4	130.24 (43.80-387.27)	< 0.001	320.57 (107.80-953.33)	< 0.001
デキサメタゾン	0	0	NS	NS	NS	NS

Case; 件数、ROR; 報告オッズ比、PS; 第 1 被疑薬、SS; 第 2 被疑薬、C; 併用薬、I; 相互作用、All; 全件数、NS; 検出なし