

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

副腎皮質糖質ステロイド薬は、抗炎症・免疫抑制薬として広く使用されており、長期使用に伴い多くの有害反応（易感染症、骨粗鬆症、糖尿病等）が生じる。同薬は古くから頻度は低い急性膵炎の発症とも主に症例報告を根拠に関連づけられてきた。しかし、これらの症例は、ステロイド薬による治療対象疾患自体が膵炎の併発リスクがある全身血管炎症性疾患(全身性エリテマトーデス等)である事が多く、併用薬に膵炎発症のリスクがある免疫抑制剤等を併用している事もあるため厚生労働省の重篤副作用疾患対象マニュアル：薬剤性膵炎でも因果関係については疑問の余地が残るとの意見を述べている。申請者は、自己免疫性肝炎(AIH; autoimmune hepatitis)の治療に副腎皮質ステロイド薬パルス療法を施行後に急性膵炎を発症した症例検討を契機に、ステロイド薬と急性膵炎発症に関する文献的考察を行い、更に米国食品医薬品局(FDA)有害反応報告システム(FAERS)が提供するデータベースを利用して同薬と急性膵炎の関連性について解析したので報告する。

1. 自己免疫性肝炎 (AIH) に対して副腎皮質ステロイドパルス療法を実施した後に急性膵炎を発症した症例の検討と文献的考察

【症例】疲労感と背部痛を伴った 51 歳女性が当院を受診した (Day 1)。臨床検査で血清総ビリルビン濃度 5.5mg/dL、AST 577 U/L、ALT 1,055 U/L、アマラーゼ 82 U/L、各種肝炎ウイルスマーカーは陰性で、肝毒性のある薬剤服用歴やアルコール飲用歴はなかった。既往歴に胆嚢ポリープと胆石症に対する胆嚢摘出術、子宮筋腫と自律神経失調症があった。再診時に急性肝炎の重症化を認め、緊急入院した (Day 5)。腹部 CT 検査で肝胆膵臓に異常所見はなく、肝生検で AIH と診断された。肝機能検査から肝不全発症のリスクが高いと判断され、

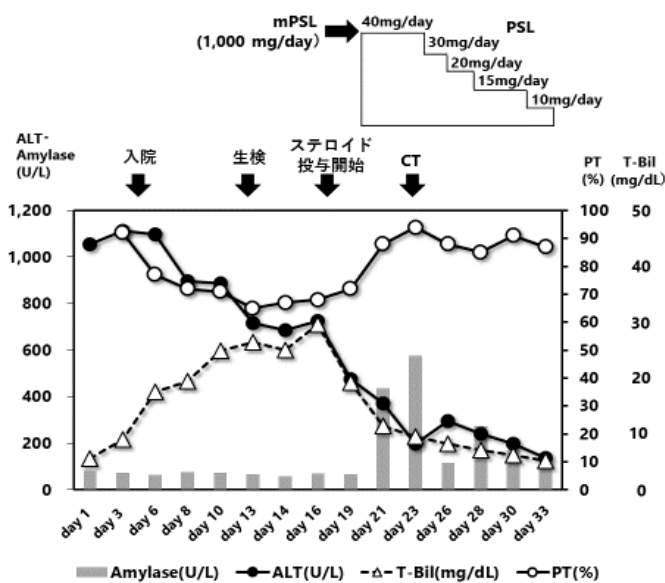


図1. 初診時から退院までの経過図

メチルプレドニゾロンのパルス療法 (1g/day、3 日間) を開始し (Day 17)、以後プレドニゾロンの内服治療 (40mg/day) に移行し肝炎所見は急速に改善した (図 1)。しかし、Day 21 に患者は背部痛を訴え、血清アマラーゼ値 (575 U/L) とリパーゼ値 (582 U/L) の上昇と CT 画像で膵尾部及び周囲に軽度の浮腫を認め、副腎皮質ステロイド剤のパルス療法による急性膵炎と診断した (Day 23)。同薬の急激な中断は AIH の再燃を招く為短期間テーパリングを実施した。その後の経過は良好で、患者はプレドニゾロンの維持用量 (10mg/day) で Day 33 に退院した。副腎皮質ステロイド薬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

データベースを検索し、それぞれ 2 例と 6 例の症例を抽出した。

本症例は、副腎皮質ステロイド剤のパルス療法後に急性膵炎が生じ、胆道閉塞を生じる基質的病変はなく、重度のアルコール中毒や全身血管炎性疾患等も否定された。唯一の併用薬であったファモチジンによる膵炎の報告はなかった。文献検索の結果から抽出した 8 症例中 7 症例（87.5%）で薬剤投与後 14 日以内に急性膵炎を発症し、本症例の発症時期と矛盾しなかった。8 例中、本症例を含めて 3 症例で膵炎合併リスクが低い疾患(AIH、急性単球性白血病、重症筋無力症)で急性膵炎が発症し、本症例と重症筋無力症症例で併用薬に膵炎と関係する薬物が使用されていなかった。以上から、薬物投与と有害事象の関連性が従来 of 症例報告よりも強く推測出来ると判断した。しかし、重症の急性膵炎は致命的となり得る為、同薬との因果関連を立証する為に再投与を行う事は非倫理的で、症例検討と異なる方法で関連性の検討が必要と結論せざるを得なかった。

2. 自発報告有害反応報告データベースを利用した副腎皮質ステロイド薬と急性膵炎の関連性についての解析

一般的に薬剤誘発性膵炎の発症頻度は低く、後ろ向きカルテ調査等の研究は不適である。そこで、自発有害反応報告システムの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かを disproportionality 解析の手法により解析した。FAERS データベースを対象とし、有害事象症例は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version 20.1) に登録されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) である「急性膵炎 (SMQ)」と関連する 18 個の基本語 (PTs) を使用した。対象とした副腎皮質糖質ステ

ロイド薬は、コルチゾール、コルチゾン、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、デキサメタゾン、ベタメタゾンとした。有害反応シグナル評価は報告オッズ比（ROR; Reporting Odds Ratio）を使用し、その95%信頼区間（CI; confidence interval）下限が1.0以上でかつFisherの正確検定でP値<5%で有意と判断した。副作用症例報告は、報告者の判断で第1被疑薬（PS）、第2被疑薬（SS）、併用薬（C）と相互作用薬（I）と分類されている。今回、急性膵炎（SMQ）と関連するPTに対し、全報告症例（ALL; PS+SS+C+I）を使用した場合と報告者が副腎皮質ステロイド薬との関連を強く疑った報告症例（PS+SS）に分けて解析を実施した。FAERSデータベースより10,413,882件の症例件数を抽出し、データクリーニング後の8,437,343件を解析対象とした。急性膵炎（SMQ）についてALLを対象とした件数又はPS+SSの件数を対象とした場合に算出した各薬物のRORとその95%CIを表1に示した。結果より、ALLの症例を対象にした場合、コルチゾール、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンで有意なシグナルが検出され、PS+SSの症例を対象にした場合、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンで有意なシグナルが検出された。又、PS+SS症例で有意なシグナルが検出された3薬剤に対して、急

表1. 副腎皮質ステロイド剤による急性膵炎（SMQ;2000022）を発症した症例数とROR (ReportingOdds Ratio)

	Total	Case	RR (%)	ROR (95%CI)	P-value
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;2000022）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

性膵炎(SMQ)に関連づけられた各PTについてALLの場合とPS+SSの場合に分けて volcano plot を作成した (図 1&2)。プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンに対しては「急性膵炎」の ROR のシグナルは他の PT と比較して必ずしも大きくないが他の PT より 10^{-15} 以上小さな P 値をもつシグナルとして検出された。 P 値はそれほど高くはないが ROR が高い PT としては「膵壊死」と「出血性壊死性膵炎」が検出された。デキサメタゾンでは、「虚血性膵炎」のみが ALL を対象にした場合に顕著に高値を示し、PS+SS を対象にした解析では「急性膵炎」と「壊死性膵炎」も低い P 値を示した。

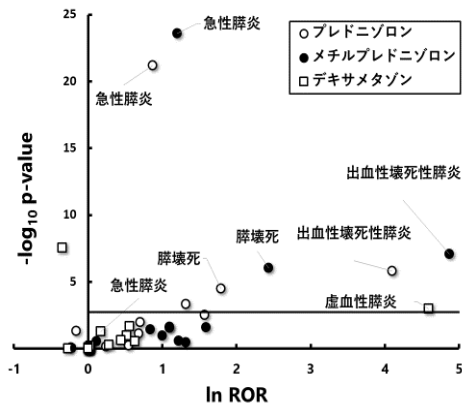


図1. 急性膵炎 (SMQ)に関連する基本語 (18語)のvolcano plot図 (ALLを対象)

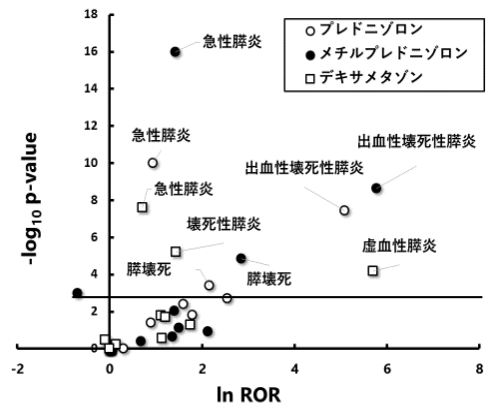


図2. 急性膵炎 (SMQ)に関連する基本語(18語)のvolcano plot図(PS+SSを対象)

本結果より、「急性膵炎 (SMQ)」を用いた解析では、プレドニゾロンとメチルプレドニゾロンに対して ALL と PS+SS を対象とした場合に有意なシグナルが検出された。一方、デキサメタゾンは、PS+SS を対象にした場合にシグナルが検出された。この結果より、報告割合 (RR; Reporting Ratio) に着目すると、デキサメタゾンは「急性膵炎 (SMQ)」に対して被疑薬 (PS+SS) として報告される割合が高かった (表 1)。この点に関して、報告者の事前情報としてステロイド薬と膵炎の関連性があるために、抗炎症効果が高いデキサメタゾンに対して関連性を疑った可能性があるかと推測した。

又、volcano plot を使ってシグナルの大きさと統計検定における

α 誤差を可視化し、今後他の薬物について薬剤誘発性膵炎のシグナル検出をする場合に使用すべき PT に示唆を与える結果を得た。以上から、プレドニゾロン、メチルプレドニロンとデキサメタゾンは急性膵炎と関連性があると示唆する事が出来た。今回、方法論自体の限界から副腎皮質ステロイド薬と急性膵炎の因果関係を実証出来ないが、両者の関連性を考える上で有用な研究であると考えた。

3. 総括

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。詳細な症例検討も再投与が不可能である以上決定的な情報は得られない。副腎皮質糖質ステロイド薬は、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ため因果関係の検討は更に困難であった。本研究では膵炎合併の報告がない AIH に対する高用量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 を使用して間接的ではあるが新しい視点で副腎皮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。今後はデータベース情報を更に深く利用して原疾患や併用薬などの交絡因子を加味したロジスティック解析等も実施して研究を進展させる必要があると考えた。

《参考文献》

1. Nango D., Nakashima H., Hirose Y., Shiina M., Echizen H., *J Pharm Health Care Sci.*, **4**, 14 (2018).
2. Nango D., Hirose Y., Goto M., Echizen H., *J Pharm Health Care Sci.*, (submitted).