

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 南郷 大輔 (Nango, Daisuke)

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）が生じることが知られている。同薬は古くから頻度は低いが急性膵炎の発症とも主として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、併用薬に膵炎発症がある抗がん剤など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の検討を契機に、ステロイド薬と急性膵炎発

症に関する文献的考察を行った。症例は 51 歳女性で疲労感を主訴として受診し肝生検で AIH と診断された。急速に肝機能不全を発症したためメチルプレドニゾロンのパルス療法 (1g/day、3 日間) を開始し肝炎所見は急速に改善したが、Day 21 に患者は背部痛を訴え、血清アミラーゼ値 (575 U/L) とリパーゼ値 (582 U/L) の上昇と CT 画像で膵尾部および周囲に軽度の浮腫を認めたため副腎皮質ステロイド剤のパルス療法により誘発された急性膵炎と診断された。文献上 AIH 自体が急性膵炎を合併した報告はないため、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ため、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。8 例中、本症例を含めて 3 症例で治療対象疾患自体の膵炎合併リスクが低い (AIH、急性単球性白血病、重症筋無力症) で急性膵炎が発症しており、特に本症例と重症筋無力症症例では併用薬に膵炎と関係する薬物が使用されていなかった。以上より糖質ステロイド薬の投与量が高用量であった事と、AIH 自体による膵炎合併リスクが低く、併用薬にもリスク薬がない急性膵炎が報告されていることから、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できると判断した。

次いで、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 disproportionality 解析の手法により解析した。対象とした FAERS のデータベースは 1997 年第一四半期～2017 年第一四半期の間に報告であり急性膵炎に関連する有害事象症例は、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;2000022)” 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。有害反応シグナルの評価は報告オッズ比（ROR; Reporting Odds Ratio）を使用した。FAERS データベースより当該調査期間中の 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。その結果コルチゾール、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た。「急性膵炎（SMQ）」に関連づけられた各 PT について volcano plot を作成し評価したところプレドニゾロン、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。今回の検討は、従来試みられなかった方法で両者の関連性を考える上で有用であると考えた。

以上の研究結果および学位審査会における発表と質疑応答、さらにその後の最終論文作成を通じて、本論文が博士の学位に相当するものであることを認める。

平成 31 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授
越 前 宏 俊 印
副査 明治薬科大学 教授
三 田 充 男 印
副査 明治薬科大学 准教授
池 上 洋 二 印