

B . 医療関係者の皆様へ

1 . 定義と発生頻度

治療目的で投与された薬剤が原因で生じた膵炎は薬剤性膵炎 (drug-induced pancreatitis) と呼ばれる。広義 (薬物性膵障害) には自殺目的にて服用された薬剤および薬物、アルコール過飲による膵炎も含まれるが、後者はアルコール性膵炎として扱うのが一般的である。薬剤性膵炎は急性膵炎としての臨床像を呈し、慢性膵炎への移行は見られない。その頻度は急性膵炎全体の 0.8% で男性 0.5%、女性 1.8% であった¹⁾。多くは軽症で予後は良好であるが、重症化し死亡する例もあり注意を要する。

2 . 成因と発症機序

薬剤性膵炎の成因には 膵管閉塞、 腺房細胞障害、 機能不全細胞内輸送、 があり、それぞれのメカニズムとして、 乳頭浮腫、胆石嵌頓 (薬剤に伴う落下結石等)、 乳頭括約筋不全や ACE 阻害剤などによる膵管狭窄・閉塞、 直接の細胞障害もしくは代謝産物による生涯、バルプロ酸などの薬剤毒性あるいは造影剤などの血管障害性による細胞内チモーゲンやライソゾームヒドロラーゼによる細胞内外酵素の活性化、 抗レトロウイルス薬によるミトコンドリア障害性やエストロゲンなどの代謝障害、アザチオプリンなどによる免疫性の細胞内酵素の活性化が考えられている²⁾。発症機序としては、薬剤固有の毒性と薬剤に対する患者側のアレルギー反応が考えられている³⁾。

3 . 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期 (表 1)

一般に薬剤固有の毒性による膵炎は短時間 (24 時間以内) に発症する。しかし、薬剤の毒性による膵炎発症の臨床事例はほとんどない。薬剤毒性が直接の原因ではないが、投与後短期に膵炎を発症した事例のある薬剤として、コデイン、アセトアミノフェン、エリスロマイシンがある。コデインによる膵炎はチャレンジテスト陽性で、投与 1~3 時間後に発症した 3 症例が報告されている⁴⁾。他の 2 剤は臨床適応量以上の高用量が投与されており、膵炎との因果関係も不明である。

一方、多くの薬剤性膵炎の発症機序として、薬物に対する患者側アレルギー反応が想定されている。膵炎の発症は投与後 1~6 週で、30 日以内に発症することが多い⁵⁾。また、再投与の場合、短期間(1~3 日)で発症することもアレルギー機序を示唆する⁵⁾。膵炎との関連が確実な薬剤として、アザチオプリン、メルカプトプリン(6-MP)、メサラジン(5-ASA)、メトロニダゾールなどがある。

詳細は不明であるが、薬剤の代謝産物の蓄積と個体側の感受性が発症に関与する薬剤性膵炎があり、投与から発症まで数週間から数ヶ月、時には 1 年以上の期間を要する。再投与から発症まで期間も数週間から数ヶ月と長く、膵炎の原因検索に際し注意が必要である。比較的頻度が高い薬剤としてバルプロ酸ナトリウムがある。

表 1. 薬剤性膵炎の発症機序

発症機序		頻度	用量依存性	投与から発症までの期間	再投与から発症までの期間	代表薬剤・薬物
薬剤固有の毒性		低い	あり	多くは短期間	多くは短期間	アルコール、エチオニン
投与された個体側の要因	過敏反応	高い	なし	1ヶ月以内	速やか	アザチオプリン、メルカプトプリン(6-MP)、メサラジン(5-ASA)、メトロニダゾール、フロセミド
	薬剤の代謝産物に対する反応と考えられるもの	高い	なし	数週間~数ヶ月	数週間~数ヶ月	バルプロ酸ナトリウム、エストロゲン

(2) 患者側のリスク因子

薬剤性膵炎のリスク因子は子供、女性、高齢者とする報告⁶⁾もあるが、男女差、好発年齢はみられないとする報告もある⁵⁾。スウェーデンのケースコントロールスタディにおいて薬剤性膵炎を発症しやすい患者側のリスクとして有意差があった項目は、消化器系疾患の既往(相対危険度: 1.5)、炎症性腸疾患(同 3.4)、喫煙(同 1.7)、特に一日 20 本以上の喫煙(同 4.0)、1 週間に 420 g 以上のアルコール摂取(同 4.1)であった⁷⁾。一般に、多くの薬剤を重複投与されることの多い症例、すなわち、高齢者、担癌患者、難病患者では薬剤性膵炎の発症リスクが重積する可能性が高く、注意が必要である。例えば、5-ASA 製剤であるメサラジンは一般にスルファサラジンよりも副作用は低いと考えられているが、リウマチ患者や炎症性腸疾患では、膵炎を起こすリスクがスルファサラジンよりも 7 倍程度高くなる可能性が

報告されている⁸⁾。また、免疫調整剤であるアザチオプリンや6-メルカプトプリンなどにより誘発される膵炎は、クローン病患者のほうが潰瘍性大腸炎患者よりも、発症リスクは高くなる報告がある⁹⁾。

その他、固有の薬剤に関連した患者側のリスクとして、コデインによる膵炎症例はすべて胆石症のため胆嚢が摘出されていた⁵⁾。胆嚢摘出のために胆管内圧が上昇しやすく、コデインによる十二指腸乳頭括約筋収縮作用と連関して膵炎が発症すると考えられている。我が国で多いヘリコバクターピロリ感染患者にメトロニダゾールを用いた除菌を行うと膵炎発症リスクが高くなる報告もある¹⁰⁾。膵炎発症との因果関係は不明であるが、想定される膵炎発症機序より、高トリグリセリド血症素因のある症例ではエストロゲンにより、副甲状腺機能亢進症、担癌患者などの高カルシウム血症素因のある症例ではチアジド系利尿薬により膵炎が誘発される可能性がある。

(3) 投薬上のリスク因子

アルコールやエチオニン(動物実験における膵炎惹起物質)など、薬物固有の毒性による膵炎では投与量が多く投与期間が長いほど発症しやすいが(用量依存性)上記のごとく臨床的に因果関係の証明された薬剤はない。多くの薬剤性膵炎は薬剤に対する特異体質が原因であり、用量依存性はみられない。代謝産物の蓄積と過敏反応が原因とされるバルプロ酸ナトリウムの場合も用量依存性はなく、血中薬物濃度と膵炎発症との相関もみられない¹¹⁾。なお、バルプロ酸ナトリウムによる膵炎は同じ抗てんかん薬であるトピラマートの併用で増悪されるとの報告がある¹²⁾。また、異なるHMG-CoA還元酵素阻害薬で膵炎を反復した症例があり¹³⁾、同じクラスの薬剤に共通して感受性を示し膵炎を発症する可能性が指摘されている。

(4) 患者もしくは家族等(医療関係者)が早期に認識しうる症状

典型例では、薬剤投与開始後ないし一定期間後に、通常の急性膵炎と同様に上腹部に急性腹痛発作と圧痛を認める。痛みは背部に放散することが多い。しかし、吐き気、嘔吐、軽度の腹痛などの一般的な薬剤性の消化管障害による自覚症状と類似して発症する例では、薬剤性膵炎の診断がつきにくい¹⁴⁾。

また、通常のアレルギー反応でみられる発疹やリンパ節腫脹を伴うことはまれである¹⁵⁾。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

最新のシステマティックレビューでは、エビデンスレベルは低いもののハイリスク症例における薬剤性膵炎の早期発見には、体外式腹部超音波検査(US)と膵酵素のモニタリングが有用であるとされている¹⁶⁾。

一般的には薬剤服用中に強い腹痛を認めた場合は、血中あるいは尿中の膵酵素を測定し、早期に診断する必要がある。その後、急性膵炎が疑われたら、US、CT あるいはMRI で膵に急性膵炎を示唆する所見があるか否かを調べる必要がある¹⁷⁾。

化学療法などにおいて、薬剤性膵炎との関連性の強い薬剤を用いる時には、薬剤投与後から定期的に血中膵酵素をチェックする事により、薬剤性膵炎の早期発見と早期治療の開始が可能となり、治療の中断を回避できる可能性がある。

2 . 副作用の概要

薬剤による急性膵炎の症状、臨床経過は他の原因による急性膵炎と差異はない。一方、転帰に関しては薬剤中止により軽快しうる点が大きく異なる。多くは腹膜刺激症状を伴う上腹部痛を呈し、背部に放散することが多く、重症膵炎の報告例もある。機序については、すべてについて明らかになっているわけではない。再発予防のためには、同一薬だけでなく、類似構造をもつ薬剤の投与は避けることが重要である。

薬剤性膵炎は他の成因の膵炎と同様の所見を呈し、詳細については、以下のとおりである。

(1) 自覚症状

上腹部の激痛発作で発症し、悪心、嘔吐を伴うことが多い。痛みは、背部に放散することが多い。腹痛は背臥位で増強し、前屈位で軽減するが、経口鎮痛薬では一般に軽減しにくい。

(2) 他覚症状

上腹部に圧痛を認めることが多いが、炎症が腹腔内に波及すると圧痛範囲の増大と腹膜炎のときに見られる腹膜刺激症状(腹壁の緊張が高まり板のように堅くなる筋性防御や腹壁を圧迫して急に手を離すと腹痛が著しくなる反跳痛など)の出現がみられる。炎症の波及により腸運動が減弱すると、腹部膨満や鼓腸がみられ、腸雑音が減弱ないし消失する。発熱や黄疸を伴うこともある。重症化して多臓

器障害を伴うと、ショック(収縮期血圧 80 mmHg 以下) 呼吸困難(人工呼吸器を必要とすることもある) 神経症状(中枢神経症状で意識障害を伴う) 出血傾向(消化管出血、腹腔内出血(Grey Turner 徴候:側腹部、Cullen 徴候:臍周囲))や腎不全を呈することがある¹⁷⁾。

(3) 臨床検査値

血中あるいは尿中の膵酵素の上昇を認める。最も普及され迅速に測定可能な血中アミラーゼを測定することが多いが、膵特異性の高いリパーゼや膵型アミラーゼの血中値の測定が望ましい。急性膵炎と診断されたら、速やかに重症度を判定する¹⁷⁾(表2)

表2 . 急性膵炎の重症度判定基準(厚生労働省平成19年度改訂)

予後因子

1. BE -3mEq/Lまたはショック(収縮期血圧 < 80mmHg)
2. PaO₂ 60mmHg (room air)または呼吸不全(人工呼吸が必要)
3. BUN 40mg/dl (またはCr 2.0mg/dl)または乏尿
(輸液後も一日尿量が400ml以下)
4. LDH 基準値上限の2倍
5. 血小板数 10万/mm³
6. Ca 7.5mg/dl
7. CRP 15mg/dl
8. SIRS診断基準における陽性項目数 3
9. 年齢 70歳

SIRS診断基準項目:(1) 体温 > 38 あるいは < 36

(2) 脈拍 > 90回/分

(3) 呼吸数 > 20回/分あるいはPaCO₂ < 32torr

(4) 白血球数 > 12,000/mm³ か < 4,000/mm³または10%幼若球出現

予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。

また、造影CT Grade 2であれば、スコアにかかわらず重症とする。

(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班)

重症度判定基準の予後因子に認められる血中BEの低下、PaO₂の低下、BUNやクレアチニンの上昇、LDHの上昇、血小板数の低下、総カルシウム値の低下、CRPの上昇、白血球数の上昇ないし低下に加えて、肝・胆道系酵素の上昇や総ビリルビン値の上昇を認めることがある。

(4) 画像検査所見

急性膵炎が疑われる場合には、まず胸・腹部単純エックス線撮影

を行う。腹部単純エックス線では、イレウス像、左上腹部の局所的な小腸拡張像(sentinel loop sign)、十二指腸ループの拡張・ガス貯留像、右側結腸の限局性ガス貯留像(colon cut-off sign)、後腹膜ガス像などを認める。胸部単純エックス線所見としては、胸水貯留像、ARDS(acute respiratory distress syndrome)、肺炎像などがある。

急性膵炎が疑われる場合の腹部検査としては、まず US が施行される。膵腫大や膵周囲の炎症性変化を捉えることが可能であるが、腹痛や腸管内に貯留したガスにより情報が十分に得られないことがある。

腹部 CT は、消化管ガスや腹壁・腹腔内の脂肪組織の影響を受けることなく、客観的な局所画像を描出することが可能である。急性膵炎では、膵腫大、膵周囲の炎症性変化、液体貯留、膵実質の density の不均一化などを認める(図 1)。膵壊死の有無やその範囲、炎症の膵外への拡がりは重症度および予後と関連するため、膵壊死およびその範囲の正確な評価には腹部造影 CT 検査が有用である。

図 1 . 急性膵炎例の造影 CT



膵の軽度浮腫性変化と膵周囲浸出液を認める。膵実質は均一に造影されている。

(5) 病理所見と急性膵炎後局所合併症

通常急性膵炎と同様に、初期の膵病変は間質性浮腫性膵炎と壊死性膵炎に分類される。間質性浮腫性膵炎では膵の間質の浮腫が主体で出血や壊死を認めないが、壊死性膵炎では膵実質に出血壊死を認める。膵周囲にはしばしば浸出液貯留を認める。近年、こうした急性膵炎に伴う局所合併症としての膵周囲液体貯留(peripancreatic fluid collection: PFC)を発症からの経過時間と形態より以下の 4

カテゴリーに分類されている。(改訂アトランタ分類¹⁸⁾)すわなち4週間以内の壊死を伴わない急性膵周囲液体貯留 (acute peripancreatic fluid collection: APFC)と壊死を伴う急性液状化壊死(acute necrotic collection: ANC)に, 4週間以降の壊死を伴わない膵仮性嚢胞(pancreatic pseudocyst: PPC)と壊死を伴う被包化壊死(walled-off necrosis: WON)に分類された。またこの4カテゴリーは感染の有無により2分割されるため、合計8個の診断entityが定義されている(図1)。またAPFCはおおよそその目安として4週間以降に仮性嚢胞に, ANCは4週間以降にWONとなる。

図2 改訂アトランタ分類における膵炎後貯留の分類



(6) 医薬品ごとの特徴

薬剤と膵炎との因果関係を示す4つの要件をふまえ、3つのカテゴリーに分類する(表3)。

表3 薬剤を膵炎の原因とする要件と分類

当該薬剤の投与中に膵炎を発症
他に膵炎の原因がみられない
薬剤の中止で膵炎が軽快 (dechallenge)

薬剤の再投与で膵炎が再燃 (rechallenge)

1. 膵炎との関連が確実な薬剤 (definite association): 上記の4つの要件をすべて満たす場合。
2. 膵炎との関連が疑われる薬剤 (probable association): 上記の

- の要件は満たすが、薬剤の再投与で腭炎が再燃 (rechallenge) したエビデンスのない場合、あるいは複数の症例報告のある場合。

3. 腭炎との関連が不確かな薬剤 (possible association): 薬剤と腭炎発症との因果関係についてのエビデンスが不十分で、コンセンサスの得られていない場合。

これまで、腭炎誘発の可能性のある 100 種類以上の薬剤が報告されている^{5), 19) 20)}。このうち、表 3 に示した 4 つの要件をすべて満たす薬剤 (definite association) で我が国で販売されている代表的なものを表 4 に概説する。なお、Bada lov⁵⁾らは薬剤性腭炎を以下の 5 個のカテゴリーに分類した。

- 1 .クラス Ia: 一つの症例報告とチャレンジテスト陽性で他の腭炎の原因が除外されたもの
- 2 .クラス Ib: 少なくとも 1 つの症例報告がありチャレンジテスト陽性だが他の腭炎の原因が除外できないもの。
- 3 .クラス II は少なくとも 4 つの症例報告と報告例の 75% の症例に対して薬剤の投与期間が矛盾しないもの。
- 4 .クラス III は少なくとも 2 例の症例報告があるがチャレンジテストがないか、腭炎発症までの薬剤投与期間が合わないもの。
- 5 .クラス IV はチャレンジテストを欠いた一つの症例報告があるもの。

表 4 腭炎に比較的関連しているとされる薬剤 (日本で発売中の薬剤のみ掲載)

薬効別	腭炎との関連が確実な薬剤 (definite association)	腭炎との関連が疑われる薬剤 (probable association)	腭炎との関連が不確かな薬剤 (possible association)
精神神経用薬	バルプロ酸ナトリウム (抗てんかん薬) コデイン (麻薬性鎮咳薬)		カルバマゼピン (抗てんかん薬) エルゴタミン (片頭痛薬)
消化器官用薬	サラゾスルファピリジン (SASP) メサラジン (5-ASA)	シメチジン (ヒスタミン H2 拮抗薬) ラニチジン (ヒスタミン H2 拮抗薬) オメプラゾール (PPI)	オクトレオチド (ソマトスタチンアナログ)
免疫抑制薬 / 抗悪性腫瘍薬	アザチオプリン メルカプトプリン (6-MP) L-アスパラギナーゼ	シクロスポリン イマチニブメシル酸塩 インフリキシマブ タクロリムス (FK506)	シスプラチン シタラビン (Ara-C)
ホルモン剤	エストロゲン		副腎皮質ステロイド薬
痛風治療薬	スリンダク (NSAIDs)	サリチル酸 (NSAIDs)	アセトアミノフェン

抗リウマチ薬 非ステロイド性抗炎症薬/鎮痛解熱薬			コルヒチン 金製剤 インドメタシン (NSAIDs) ケトプロフェン (NSAIDs) メフェナム酸 (NSAIDs) ピロキシカム (NSAIDs)
脂質異常症治療用薬	シンバスタチン プラバスタチン ベザフィブラート(フィブラート系薬)	ロスバスタチン アトルバスタチン	フルバスタチン フェノフィブラート(フィブラート系薬)
抗菌薬/抗真菌薬/抗原虫薬	メトロニダゾール(抗トリコモナス薬) テトラサイクリン ペンタミジン(抗カリニ肺炎薬)	アンピシリン イソニアジド (INH) (抗結核薬)	エリスロマイシン ロキシスロマイシン リファンピシン (抗結核薬)
心血管系用薬		フロセミド(利尿薬) サイアザイド系薬(利尿薬) クロルタリドン(利尿薬) エタクリン酸(利尿薬) メチルドパ	アミオダロン(抗不整脈薬) エナラプリル(ACE阻害薬) リシノプリル(ACE阻害薬) プロカインアミド(抗不整脈薬)
抗ウイルス薬	ジダノシン ラミブジン ペグインターフェロン-2b	サニルブジン(スタブジン)	エファビレンツ
その他	カルシウム製剤		

抗てんかん薬

バルプロ酸ナトリウム、カルマバゼピンによる薬剤性膵炎が報告されている。中でもバルプロ酸ナトリウムは報告例の最も多い薬剤である(表5)。

表5 WHOに報告された薬剤性膵炎(1968-2001年)

バルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬)	534例
ジダノシン(抗HIV薬)	304例
メサラジン(5-ASA)(炎症性腸疾患治療薬)	201例
アザチオプリン(免疫抑制薬)	194例
エナラプリル(ACE阻害薬)	190例
ザニルブジン(抗HIV薬)	167例
アトルバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)	133例
シンバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)	126例
カプトプリル(ACE阻害薬)	110例
シメチジン(ヒスタミンH ₂ 拮抗薬)	107例

大規模コントロールスタディにより、90日以内にバルプロ酸ナトリウムを使用した症例における膵炎の発症リスクは1.9、91日から1年以内に使用した症例では2.6と報告されている²¹⁾。また他の報告では1年間バルプロ酸ナトリウムを服用した患者の膵炎発症リスクは2.4であった²²⁾。一方、バルプロ酸ナトリウムの投与例における膵炎の発症は0.003-0.7%であり^{23,24)}、投与例における発症頻度はそれ程高くない。発症機序として薬剤の代謝産物に対する過敏反応が原因と推定されている²⁴⁾。バルプロ酸ナトリウム投与で副作用を示した症例ではglutathione peroxidaseとセレニウムが低下することが示されており²⁵⁾、抗酸化作用が低下した結果、フリーラジカルが直接膵細胞膜を障害すると推察される²⁴⁾。また、ラット、マウス、犬を用いた毒性実験では、用量依存性に膵腺房細胞の空胞変性、間質への細胞浸潤、小葉の萎縮をきたすことが証明されている^{26,27)}。投与から発症までの期間が3~6ヶ月、まれには1年以上と長く、膵炎の原因検索に際し注意が必要である。再投与後の発症も3週から6ヶ月を要する。ただし、用量依存性はなく、血中薬剤濃度と膵炎発症との相関はない。バルプロ酸ナトリウムによる膵炎のほぼ半数は重症であり⁵⁾、壊死性膵炎²⁸⁾や死亡例⁵⁾の報告もある。

炎症性腸疾患治療薬

サラゾスルファピリジン(スルファサラジン:SASP)、メサラジン(5-ASA)の投与例で急性膵炎の報告がある^{5,19)}。治療に関係なく炎

症性腸疾患には膵炎の合併がみられるが、両薬剤ともチャレンジテスト陽性のエビデンスがあり、薬剤性膵炎の原因と考えられる。特にメサラジンによる膵炎の報告が多く¹⁹⁾、経口および注腸投与とも膵炎をきたす⁵⁾。投与から膵炎発症までの期間は30日以内のことが多い⁵⁾。単因子解析ではあるが90日以内にメサラジンの投与を受けた患者の膵炎発症リスクは9.0との報告もある²²⁾。

抗潰瘍薬

ヒスタミン H₂ 拮抗薬、特にシメチジンによる急性膵炎の報告例が多いが、原因薬剤としての確証は得られていない⁵⁾。一方、オメプラゾールでチャレンジテスト陽性の報告例がある²⁹⁾。83歳、男性で、投与2ヶ月後に仮性嚢胞を伴う膵炎を発症し、経過以後に再投与2日目で膵炎を再発している。しかし、胆嚢摘出の既往があり、膵炎の原因となる胆管結石の有無についての記載がなく、膵炎発症との因果関係は不明である。

大規模ケースコントロールスタディでの多変量解析の結果、急性膵炎の相対危険度はヒスタミン H₂ 拮抗薬で2.4、プロトンポンプインヒビターで2.1であった⁷⁾。一方、後ろ向きコホート研究による膵炎のリスクはラニチジンで1.3、シメチジンで2.1、オメプラゾールで1.1と明らかな因果関係を証明できなかった³⁰⁾。

免疫抑制薬・抗悪性腫瘍薬

アザチオプリンはチャレンジテスト陽性の報告例が最も多い薬剤である。また、メルカプトプリン(6-MP)にもチャレンジテスト陽性の報告がある。薬剤に対する過敏反応が原因で、投与後、数週内に膵炎を発症する。急性膵炎の臨床像は軽症であることが多い。

白血病治療薬であるL-アスパラギナーゼ投与例で急性膵炎の合併が報告されている。L-アスパラギナーゼは細胞内での蛋白合成を阻害し、膵腺房細胞障害をきたす。投与例の8~18%に膵炎を合併し、死亡率も1.8~4.6%と高い。倫理上の問題によりチャレンジテストの報告はないが、高い膵炎の合併率より薬剤性膵炎の原因薬剤と考えられる。

イマチニブメシル酸塩を投与された消化管間葉系腫瘍74例中1例(1.4%)、血液系腫瘍80例中2例(3%)に急性膵炎がみられたとの報告がある。また、潰瘍性大腸炎症例においてシクロスポリンによる重症急性膵炎の報告³¹⁾、移植症例においてタクロリムス(FK506)による急性膵炎の複数の報告がある³²⁾。タクロリムスについては関

節リウマチにおける大規模調査（n=896）で膵炎は2例（0.2%）に見られた³³⁾。関節リウマチやクローン病に対しインフリキシマブ（遺伝子組換え）を使用し急性膵炎を来たした症例も報告されている。これらの薬剤はチャレンジテストのエビデンスに乏しく、適応となる疾患に対し多くの薬剤が使用されていることより、当該薬剤と膵炎発症との因果関係は不明である。

ステロイド薬

ステロイド薬は古くより膵炎の原因薬剤として報告されてきた³⁴⁾。チャレンジテスト陽性の報告も2例ある^{29,30)}。投与量の増加に従い膵液の濃縮や膵管上皮の増殖が起こり、相対的な膵管閉塞機転が生じた結果、膵炎が発症すると考えられている^{36,37)}。しかし、ステロイド薬は臨床的に重要な疾患に対し他剤との併用で用いられるため、基礎疾患や併用薬剤の関与が否定できないことが多い³⁸⁾。ステロイド誘発膵炎の動物実験も報告されているが³⁹⁾、再現性に問題がある。また、急性膵炎に対しステロイド薬が奏効するという逆説的な報告もあり⁴⁰⁾、現在ではステロイド薬と膵炎発症との関連については否定的な意見が多い。

エストロゲン

エストロゲンは素因のある個体において高トリグリセリド血症を誘発し、急性膵炎を発症する。高トリグリセリド血症による膵炎発症機序として、凝集した血清脂質粒子による膵臓の血管塞栓、膵リパーゼによるカイロミクロンの分解、大量の脂肪酸の遊離、膵腺房細胞の破壊が想定されている。なお、高トリグリセリド血症では測定系への干渉により、アミラーゼ値が上昇しないことがあり注意を要する。

脂質異常症治療薬

多くのHMG-CoA還元酵素阻害薬において薬剤性膵炎の報告がある。詳細な報告例は少ないが、シンバスタチン、プラバスタチンではチャレンジテストの陽性例も確認されている^{41,42)}。その他、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチンなど、すべてのHMG-CoA還元酵素阻害薬で膵炎の報告がみられる^{13,42)}。アトルバスタチン投与後に発症した膵炎の軽快後、ロスバスタチン投与により膵炎を再発した症例が報告されており¹³⁾、HMG-CoA還元酵素阻害薬に共通して感受性を示し膵炎を誘発する可能性が呈示されている。投与から

発症までの期間は 2~8 ヶ月と比較的長い症例が多いが^{41,42)}、4~7 日と短期間で膵炎を発症した症例もある^{41,43)}。多くは軽症の膵炎で終息するが、死亡例の報告もある⁴¹⁾。一方、フィブラート系の薬剤の中では、ベザフィブラートの投与により 3 度膵炎を繰り返した症例が報告されている⁴⁴⁾。

利尿薬

古くよりチアジド系薬剤、フロセミド投与例における急性膵炎の報告があるが、膵炎発症との因果関係について確証はない。チアジド系薬剤はカルシウムの再吸収促進により高カルシウム血症をきたし、膵炎を発症すると考えられている。

ACE 阻害薬

WHO の集計では ACE 阻害薬による急性膵炎の報告が多いが(表 5)、チャレンジテストにより因果関係を確認した報告はない。エナラプリルでは膵臓の血管性浮腫を誘発する可能性が指摘されているが、膵炎発症機序も不明である。

抗 HIV 薬

HIV 罹患者数の増加に伴い、日本でも 2000 年以降 HIV 治療薬による膵炎の報告が相次ぎ、過去 10 年間の薬剤性膵炎の報告件数の上位 10 薬剤中 4 薬剤を占めている。抗 HIV 薬であるジダノシンで治療された HIV 陽性患者の 3~23% に急性膵炎を発症する。膵炎発症は用量依存性で、多くはチャレンジテスト陽性である。また、ジダノシンとサニルブジン(海外ではスタブジン)の併用で膵炎発症のリスクが増加することが報告されている⁴⁵⁾。なお、大規模な症例対照研究では、上記の 2 剤以外、特に新しい HIV 治療薬と膵炎との関連は認められていない⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

B 型肝炎においてラミブジンによる急性膵炎の報告があり、チャレンジテスト陽性例もある⁴⁹⁾。また、C 型肝炎に対し投与されたインターフェロン- α あるいはペグインターフェロン- 2b による急性膵炎が 13 例報告されており、このうちの 2 例はチャレンジテスト陽性である^{19,50)}。なお、インターフェロン製剤と併用されることの多いリバビリンと膵炎の関連は否定的である。

コデイン

胆嚢摘出後の症例でコデイン投与 1~3 時間後に発症した膵炎の 4

例が報告されている⁴⁾。このうち3例はチャレンジテスト陽性である。コデインは十二指腸乳頭括約筋の急峻（投与後5分以内）で一過性（約2時間）の収縮を誘発することより、投与後の膵管内圧の上昇が膵炎発症機序として想定されている⁴⁾。

（8）副作用発現頻度（表6）

個々の副作用報告は独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に掲載されている。最近10年間（2009年度～2018年度）において、我が国で報告された薬剤によると考えられる急性膵炎・膵炎・壊死性膵炎・再発性膵炎・浮腫性膵炎・虚血性膵炎の報告2384例のうち10例以上の報告のあった比較的頻度の多い薬剤の一覧を表6に示す。この中で最も多い報告がシタグリプチンリン(DPP-4阻害薬)である。近年インクレチン関連薬(GLP-1アナログ製剤やDPP-4阻害薬)が急性膵炎の原因となるとする報告があり⁵¹⁾、我が国のデータベースもそれを支持するものである⁵²⁾が、リラグルチド(GLP-1アナログ製剤)は国際的大規模多施設試験⁵³⁾⁵⁴⁾では否定されている。

表6 過去10年間（2009年～2018年）に我が国で報告された薬剤性膵炎*の原因薬剤別の頻度（n=10例以上）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）より。

薬剤	症例数	薬剤	症例数
シタグリブチンリン酸塩水和物	153	シスプラチン	16
メサラジン	148	ドネペジル塩酸塩	16
L-アスパラギナーゼ	119	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	16
ソラフェニブトシル酸塩	94	メトトレキサート	16
アザチオプリン	87	オランザピン	15
バルプロ酸ナトリウム	82	ゲフィチニブ	15
ビルダグリブチン	75	サラゾスルファピリジン	15
アログリブチン安息香酸塩	65	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物	15
プレドニゾン	63	レナリドミド水和物	15
タクロリムス水和物	62	イビリムマブ（遺伝子組換え）	14
シクロスポリン	57	ドセタキセル水和物	14
デュラグルチド（遺伝子組換え）	43	アダリムマブ（遺伝子組換え）	13
ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	43	イブラグリフロジン L-プロリン	13
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	43	プロポフォール	13
パゾパニブ塩酸塩	42	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	12
ニロチニブ塩酸塩水和物	40	ボルテゾミブ	12
ニボルマブ（遺伝子組換え）	36	硫酸バリウム	12
レベチラセタム	34	エキセナチド	11
リナグリブチン	32	エゼチミブ	11
スニチニブリンゴ酸塩	27	クエチアピルフマル酸塩	11
セフトリアキソンナトリウム水和物	25	タモキシフェンクエン酸塩	11
タクロリムス水和物	25	デキサメタゾン	11
テラプレビル	25	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）	11
リラグルチド（遺伝子組換え）	25	ビルダグリブチン・メトホルミン塩酸塩配合剤	11
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	22	フェノフィブラート	11
イマチニブメシル酸塩	20	エナラプリルマレイン酸塩	10
トシリズマブ（遺伝子組換え）	19	カルボプラチン	10
ロスバスタチンカルシウム	19	シクロホスファミド水和物	10
カルバマゼピン	18	スルファメトキサゾール・トリメトプリム	10
ゲムシタビン塩酸塩	18	パクリタキセル	10
ボナチニブ塩酸塩	17	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	10
ミコフェノール酸 モフェチル	17	メルカプトプリン水和物	10
*急性膵炎・膵炎・壊死性膵炎・再発性膵炎・浮腫性膵炎・虚血性膵炎			

3．副作用の判別基準（判別方法）

薬剤性膵炎は基礎疾患との関係もあり、多剤併用例が多く、特定の薬剤との因果関係の立証は難しいことが多い。また、薬剤性膵炎では、その発症頻度が低いこと、さらに発症機序、用量などとの関

係が十分に解明されていないことが多く、診断確定はしばしば困難である。

表3^{38,55)}の4項目を満たせば当該薬剤による膵炎と診断する。表3、～の3項目を満たすが、チャレンジテストが未施行な場合は、因果関係を確定する(definit)に至らず疑われる薬剤と位置づける^{38,55)}。しかし、薬剤投与から膵炎発症までの期間が文献上一定している薬剤の投与において、それに合致する期間後に膵炎が発症した場合、薬剤性膵炎の可能性が高くなる⁵⁶⁻⁶⁰⁾。偶然の再投与を除き、膵炎を惹起した疑いのある薬剤を再投与することは、倫理上問題がある。基礎疾患に代替する薬剤がない場合は、十分なインフォームド・コンセントを取得した上で、薬剤を再投与して厳重な経過観察を行うことが大切である。

4．判別が必要な疾患と判別方法

急性膵炎の診断に関しては、急性腹症として発症することが多いので、消化管穿孔、汎発性腹膜炎、急性胆嚢炎、急性上腸管膜動脈閉塞症、絞扼性イレウスなどの消化器疾患および急性心筋梗塞（特に下壁梗塞）や解離性大動脈瘤などの循環器疾患との鑑別が必要である。血中膵酵素の測定とUS、CTなどの画像診断が鑑別に有用であるが、血中アミラーゼの上昇は穿孔性腹膜炎や絞扼性イレウスでも上昇する一方、急性膵炎でも測定時に上昇しない例があるので注意が必要である。腹痛が軽度で、吐き気、嘔吐などの自覚症状のみの例では、一般的な薬剤性の消化管障害の症状と類似し、薬剤性膵炎の診断がつきにくい。

薬剤性膵炎と診断するには、膵炎の他の成因を除外することが重要である。一般に急性膵炎の成因としては、アルコール性が最も多く、胆石性、特発性が続く。その他まれな成因として、内視鏡的膵胆管造影後、ムンプスウイルス感染、高カルシウム血症、高脂血症などがある。まず、経過、血液検査所見、画像診断などにより、急性膵炎の成因として頻度の高いアルコール性膵炎と胆石性膵炎を否定し、次に薬剤の内服状況と症状発現との関係を中心とする十分な病歴・薬歴聴取が必要となる。

5．治療¹⁷⁾

(1) 治療の原則

まず、膵炎を発症しうる薬剤の投与を直ちに中止する。急性膵

炎と診断したら、まず重症度を判定し、重症度に応じた治療を行う。

十分な量の輸液を行い、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量などを経時的に観察しながら病態に応じた治療を行う¹⁷⁾。重症度判定は厚生労働省の基準(表1)を用いて行うが、発症時に軽症でも急激に重症化することがあるので、特に発症後48時間以内は重症度判定を繰り返し行う必要がある¹⁷⁾。

a) モニタリング

急性膵炎においては有効循環血漿量が著しく減少しているため、循環動態を評価して適切な量の輸液を行う必要があり、そのためには経時的にモニタリングを行う必要がある。モニタリングには意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度を測定する。その他に、体温(末梢温)、胸部レントゲンでの心胸郭比(CTR)計測、血液ガス分析(特に代謝性アシドーシスの有無と程度)、電解質、ヘマトクリット値などを指標にする。

輸液の最も重要な目標は循環動態の安定であり、それは血圧、脈拍数の維持と適正な尿量の確保である。適切な循環血漿量や血圧は尿量と密接に関連しており、尿量が最低でも0.5~1 mL/kg/時間を確保すべきである。

十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態の不安定性、特に意識状態の悪化、代謝性アシドーシスの出現や増悪が認められれば、中心静脈圧(CVP)や肺動脈カテーテルモニタリングなどさらなる循環動態の評価や腸管の循環不全など他要因の検討が必要で、高次医療機関への転送を考慮すべきである¹⁷⁾。

b) 輸液

初期には細胞外液(乳酸リンゲル液など)を末梢輸液ルートから行う。中等症以上では中心静脈ルートの確保が望ましい。ショックまたは脱水状態の場合には、短時間の急速輸液(150~600 mL/h)を行うが、過剰輸液とならないように十分に注意する。なお、平均動脈圧^{*}65 mmHg以上と尿量0.5 mL/kg/h以上が確保されたら急速輸液を終了し輸液速度を下げる。脱水状態でない場合には、十分な輸液(130~150 mL/h)とともにモニタリングを厳重に行う。

*平均動脈圧=拡張期血圧+ (収縮期血圧-拡張期血圧)/3

c) 鎮痛薬

急性膵炎における疼痛は激しく持続的であり、必要に応じて持続

鎮痛剤投与による十分なコントロールが必要である。

d) 蛋白分解酵素阻害薬

これまでガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチンなどの蛋白分解酵素阻害薬が、急性膵炎の治療として用いられて来たが、これらの経静脈的投与による生命予後や合併症発生に対する明らかな改善効果は証明されていない。なお、重症例に対する大量持続点滴静注の効果についてはさらなる検討が必要とされている¹²⁾。

e) 抗菌薬

軽症例に対しては感染性合併症の発生率・死亡率は低く、予防的抗菌薬の必要ないが、重症例や壊死性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は、発症早期（発症後 72 時間以内）の投与により生命予後を改善できる可能性がある。

f) 経腸栄養

重症例においては、栄養補給経路としての意味以上に感染予防策としての意義が重要であるが、腸管合併症のない重症例に適応があり実施が望まれている。開始時期は早期の開始は合併症発生率を低下させ生存率向上に寄与するため、48 時間以内に開始することが望ましい。

g) CHF/CHDF

十分な初期輸液にもかかわらず、循環動態が安定せず、利尿が得られない重症例は腹部コンパートメント症候群合併例に対しては CHF/CHDF (continuous hemofiltration/continuous hemodiaffiltration) の導入を考慮すべきである。

h) 膵炎後局所合併症に対する治療

有症状例や感染性 PFC に対してはドレナージによる治療を行う。ドレナージ法としては超音波内視鏡ガイド下ドレナージ、経皮的ドレナージ、外科的ドレナージがあるがより低侵襲な超音波内視鏡ガイド下ドレナージが普及している。特に壊死組織成分が多い感染性 WON 症例でドレナージのみで改善しない症例に対しては、ドレナージルートを経したネクロセクトミー（壊死物質除去術）が行われる。

(2) 転帰

薬剤性膵炎の転帰は、死亡例がなく比較的経過良好であるとする報告^{58,59)}がある。しかしながら、文献による47例の集計で死亡例が4例(9%)であったとする報告⁶⁰⁾や文献による34例の集計で死亡例が5例(15%)であり死亡率が高かったとする報告⁴¹⁾がある。転帰に差が認められるのは、原因となる薬剤によって異なるのか、急性膵炎自体の重症度によるものかは不明である。

薬剤の再投与により急性膵炎が再発することが多いので⁶¹⁾、チャレンジテストは協力避けるべきである。

6. 典型症例

【症例1】30歳代、女性⁶²⁾

患者は1年前に両肩、両膝痛を自覚し、関節リウマチと診断され通院していたところ、発熱(38.5度)、下痢、嘔吐が出現し、3日後には上腹部痛、背部痛も認めためて入院となった。6ヶ月前からジクロフェナクナトリウム75mg/日とソファルコン150mg/日を、12日前からミゾリビン300mg/日が投与されていた。

血液検査では、白血球数10,300/ μ L、Hb10.7g/dL、CRP25.1mg/dL、BUN40mg/dL、アミラーゼ321IU/L、リパーゼ1,412IU/Lと膵酵素の著明な上昇を認めためて、急性膵炎と診断された。腹部超音波検査、CTでは膵腫大を認めなかったことから、重症度はStage0軽症急性膵炎と判断し、服薬中の薬剤を中止し、ウリナスタチンを投与したところ、自覚症状は改善し、膵酵素も徐々に低下した。入院23病日頃から関節痛が増強したため、自己判断でミゾリビン、ソファルコンを2日間服用したところ、36時間後から入院時と同じ症状が出現し、アミラーゼ値は1,311IU/Lと急激に上昇した。薬剤の中止とウリナスタチンの再投与にて自覚症状の消失と、膵酵素の改善が得られた。ソファルコンは6ヶ月以上前から投与されていること、ミゾリビンは投与開始後12日目の発症であり、薬剤性膵炎の報告があるアザチオプリンと類似性のある薬剤であることから、ミゾリビンが原因の薬剤性膵炎と考えられた。

【症例2】30歳代、女性⁶³⁾

患者は性同一性障害にて両側乳房切除の既往があり、4年以上250mg/週でテストステロンを投与されていた。時に自然軽快する軽い腹痛と腰部痛を認めていたが、ある日の早朝から腹部膨満感があ

り、その後、急激に腹痛、腰背部痛、嘔吐が出現したために、緊急入院となった。白血球数 16,000/μL と上昇し、血清アミラーゼ値 755 IU/L、エラスターゼ値 1,631ng/dL、リパーゼ値 2,060U/L と膵酵素が著明に上昇していた。CT にて膵全体の腫大と膵周囲(腹腔内、前腎傍腔)の滲出液を認め、CT Grade と診断された。軽症急性膵炎(重症度スコア 0 点)と診断され、脾動脈に留置したカテーテルからナファモスタットメシル酸塩 200mg/日、メロペネム 1g(力価)/日の持続動注を開始した。

1 週間の持続動注のあとナファモスタットメシル酸塩 200mg/日で持続点滴を行っていたが、4 週間後に 38 以上の発熱と腹痛が増悪し、腹腔内膿瘍を合併した。白血球数 21,500 μ/L、ヘマトクリット 39.6%、BUN9.5mg/dL、Ca 8.8mg/dL、空腹時血糖 127mg/dL であった。また、SIRS 診断基準 3 項目陽性(発熱 38 以上、呼吸回数 24 回/分、脈拍数 114 回/分)であった。さらに画像所見として CT Grade であったことから、重症度スコア 5 点 Stage2 重症急性膵炎(重症)と診断された。膿瘍治療として経皮的ドレナージを行ったが、排膿は困難であり、外科的ドレナージ術を実施したところ、軽快して術後 43 日目に退院となった。

テストステロンの投与を避けるように指導していたにもかかわらず、退院 6 ヶ月後に 2 週間隔で 2 回投与されたために急性膵炎を再発し、再入院となった。今回は、保存的治療にて重症化せずに軽快し退院となった。

7 . その他、早期発見、早期対応に必要な事項

薬剤性膵炎はいったん発症すると死に至ることもある重篤な副作用であることから、早期に診断し治療を開始する必要がある。

膵炎を惹起する薬剤の中に抗がん剤が多く含まれることから、急性白血病に対する化学療法の際に、血清アミラーゼ値を週 2 回以上測定し、上昇した症例に対して蛋白分解酵素阻害薬を投与することで、治療効果が期待できたという報告⁶⁴⁾がある。また、再発することが多いことから、原疾患の治療のために再投与が避けられない場合には、膵炎の治療を行いながら投与することも考慮される。