

症例報告

エストロゲン製剤により薬剤性膵炎を発症した若年女性の一例

田辺命¹⁾ 西川昌志²⁾ 山田和俊²⁾ 瀧崎宇一郎²⁾ 宮森弘年²⁾

¹⁾恵寿総合病院 研修医 ²⁾同消化器内科

【要旨】

急性膵炎は腹痛の鑑別疾患として重要であるが、若年者においては比較的稀な疾患である。今回我々は若年女性の薬剤性と考えられる急性膵炎の一例を経験したので報告する。症例は10代後半、女性。飲酒歴なし。月経不順のため発症の約1年半前よりエストロゲン製剤 0.625mg×2T/日を内服していた。左上腹部痛、胆汁様嘔吐のため当院を受診した。血液検査にて血清アミラーゼ値 3196 U/L、リパーゼ値 8480 U/L と著明な膵酵素の上昇を認め、腹部造影 CT 検査にてびまん性の膵造影効果不良域、左前腎傍腔まで広がる低吸収域を認め、急性膵炎と診断し当科入院となった。予後因子は0点、造影 CT は Grade2 と判断し重症急性膵炎に該当した。原因としては、CT およびエコー検査で結石を認めなかったこと、抗核抗体が陰性で IgG と IgG4 は正常範囲であったこと、中性脂肪(TG)も正常範囲であったことから、エストロゲン製剤による薬剤性膵炎と考えた。入院後は絶食、服用を中止し、大量補液、メシル酸ナファモスタット投与、PPI 投与を開始した。また、感染症の合併予防に PIPC/TAZ の投与も開始した。第2病日には嘔気・腹部自発痛を認めなくなり、第4病日より流動食を開始した。入院後の経過は良好であり第11病日に退院した。エストロゲン製剤は薬剤性膵炎の原因のうち5.4%を占めるとされる報告もある。エストロゲン製剤による薬剤性膵炎の機序は未だ不明な点があるが、同薬剤の内服は膵炎の原因となりうることから、腹痛の鑑別疾患に挙げる必要がある。

Key Words : 薬剤性膵炎, エストロゲン製剤

【はじめに】

腹痛の原因は消化器疾患をはじめとして多岐にわたるが、その中でも急性膵炎は致死的な疾患であり鑑別に挙げる必要がある。2007年1年間の推計受療患者数は57,560人¹⁾とされ、決して稀な疾患ではない。急性膵炎全体の死亡率は1.9%だが、重症急性膵炎に限れば死亡率は8.0%を占める。好発年齢は40歳台～60歳台であり平均発症年齢は56歳とされている。原因は男性ではアルコール性が4割、女性では結石性が3割とそれぞれ最多を占める。しかし、若年者における急性膵炎は比較的稀であり20歳未満の割合は全体の1%程度である。若年者の急性膵炎で死亡例は報告されていないが、精査によっても明らかな原因を指摘できず特発性と判断される場合も少なからず存在する。今回、我々は若年女性の

薬剤性と考えられる急性膵炎の一例を経験したので報告する。

【症例】

患者 : 17歳、女性。

主訴 : 左上腹部痛、嘔吐

既往歴 : 気管支喘息(現在、使用薬なし)

月経不順のためにプロゲステロン(プロゲストン[®])5mg 2T/朝・夕、結合型エストロゲン(プレマリン[®])0.625mg 2T/朝・夕をAクリニックより処方されている。

内服時期は3年前～2年前、昨年夏～今回受診時まで。本人の記憶が曖昧で正確な時期は不明だった。

家族歴 : 特記事項なし

生活歴 : 飲酒なし、脂質の過剰摂取なし

アレルギー歴：気管支喘息以外になし

月経歴：整，最終月経 受診約 10 日前より。妊娠の可能性なし

現病歴：プレマリン®は 1 年半前から月経不順のために内服を開始していた。某日，朝より左上腹部痛，3 回嘔吐を認め，当院内科を受診した。下痢なし。検査中にも嘔吐あり，嘔吐物は胆汁様。血液検査にて S-Amy 値 3, 196 IU/L と著明な上昇を認め，腹部造影 CT にてびまん性に膵臓の造影効果不良を認め，膵周囲に左前腎傍腔まで広がる低吸収域を認めることから重症急性膵炎の診断のもと，当院消化器内科に入院した。腹部外傷の既往なし。

入院時現症：意識清明，体温 36.4℃，脈拍数 80 回/分，血圧 118/62 mmHg，呼吸数 21 回/分，SpO₂ 98%(room air)，身長 167cm，体重 65kg，BMI 23.3，顔面蒼白，右側臥位，膝屈曲位を好む，頭頸部・胸部に異常なし。腹部では左優位に上腹部の圧痛を認め，他の部位には圧痛なし。腹膜刺激徴候なし，皮疹なし。下腿に浮腫なし。

入院時検査所見：下線は異常高値，二重下線は異常低値，括弧内は正常範囲を示す

●血液検査 WBC 115 x10²/μL， Hb 13.9 g/dL， Plt 21.0 x10⁴/μL， Na 140 mEq/L， Cl 105 mEq/L， K 4.1 mEq/L， Ca 8.9 mg/dL， BUN 12.5 mg/dL， Cr 0.55 mg/dL， eGFR 122， UA 3.9 mg/dL， TP 7.3 g/dL， Alb 4.5 g/dL， T-bil 1.30 mg/dL， AST 19 U/L， ALT 13 U/L， ALP 161 U/L， γ-GTP 12 U/L， LDH 146 U/L， CK 99 U/L， TTT 2.5 Kunkel， ZTT 6.2 Kunkel， S-Amy 3196 U/L(<112)， リパーゼ 8480 U/L(<49)， T-cho1 241 mg/dL， HDL-cho1 73 mg/dL， LDL-cho1 152.4 mg/dL， TG 107 mg/dL， Glu 102 mg/dL， HbA1C(NGSP) 5.2%， CRP 0.03 mg/dL， プロカルシトニン<0.020 ng/mL， CEA 0.8 ng/mL(<5.0)， CA19-9 10.2 U/mL(<37.0)， DUPAN-2 32 U/mL(<150)， HBS-Ag (-)， HCV-Ab (-)， IgG4 10 mg/dL(<108)， IgG 1220 mg/dL(<1, 740)， IgA 221 mg/dL(<400)， IgM 106 mg/dL(<270)， PT 13.3 秒， PT-% 72.3%， PT-INR 1.15， APTT 27.9 秒， Fbg 158 mg/dL， FDP 33.2 μg/mL， トリプシン 14643 ng/mL(<550)， 膵ホスホリパーゼ

(PLA2) 8394 ng/dL(<400)， 抗核抗体 40 倍 (HOMOGENEOUS) ●血液ガス分析 臥位， room air にて施行 pH 7.420， PCO₂ 37.2 mmHg， PO₂ 89.9 mmHg， HCO₃ 23.7 mmol/L， A-aDO₂ 19.0 mmHg， O₂Hb 94.9%， SO₂ 97.9%， COHb 2.3%， MetHb 0.8%， Lac 7 mg/dL， Na 137 mmol/L， K 3.9 mmol/L， CL 105 mmol/L， Anion gap 8.9 mmol/L， Ca 1.21 mmol/L

胸腹部単純 X 線写真：特記すべき異常なし。niveau， free air も認めなかった。

腹部～骨盤造影 CT 検査(図 1, 2)：膵臓は全体に腫大し，dynamic study の各相で造影効果が低下している。また膵周囲には低吸収域を認める。低吸収域は十二指腸膵頭部間～肝十二指腸靱帯，脾門部及び左前腎傍腔におよぶ。明かな膵管拡張，腫瘍，結石等は指摘し得ない。虫垂の腫大はなし。

臨床経過：絶食・持参薬内服を中止したうえで大量補液，メシル酸ナファモスタット(フサン®)投与，PPI 投与を開始した。また，重症膵炎であるため感染症の合併予防に PIPC/TAZ の投与を行った。重症膵炎の経過を見るには腹部造影 CT 検査が適しているが，若年女性であり被曝の問題があることから，腹部エコー検査にて経過を観察する方針とした。第 2 病日には嘔気・腹部自発痛を認めなくなり，第 4 病日歩行時にも腹痛・嘔気を認めないことから流動食より食事を開始した。入院時は DIC の基準を満たさなかったが，第 4 病日に PT 比 1.27，FDP 31.2 μg/mL と PT 比 1.2 以上で 1 点，FDP 25 μg/mL 以上で 3 点と急性期 DIC スコア 4 点を満たした。急性期 DIC スコアが 4 点以上であり DIC と診断したが，全身状態良好であることから，フサン®継続の上で経過観察とし，その後急性期 DIC スコアは改善を認めた。腹部エコーでも膵腫大は改善傾向にあり，膵周囲の低エコー領域は減少し見られなくなった。感染症の合併も見られず，経過良好につき第 11 病日退院とした。図 3 に経過図を示す。

図1 造影 CT 検査の動脈相 膵臓は全体に腫大し造影効果不良を認める(矢印)。また、膵臓周囲に低吸収域を認める(矢頭)。

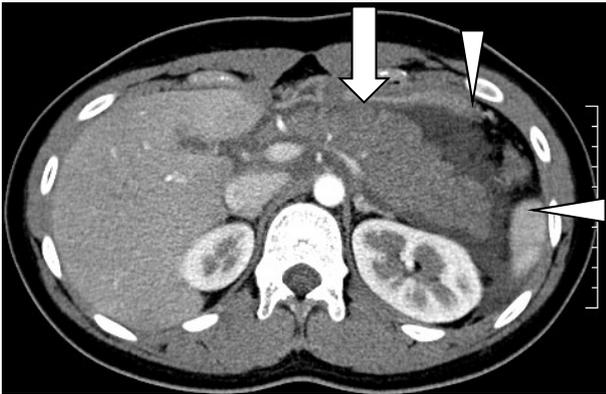


図2 造影 CT 検査の動脈相 膵周囲の低吸収域は左前腎傍腔におよぶ(矢頭)。

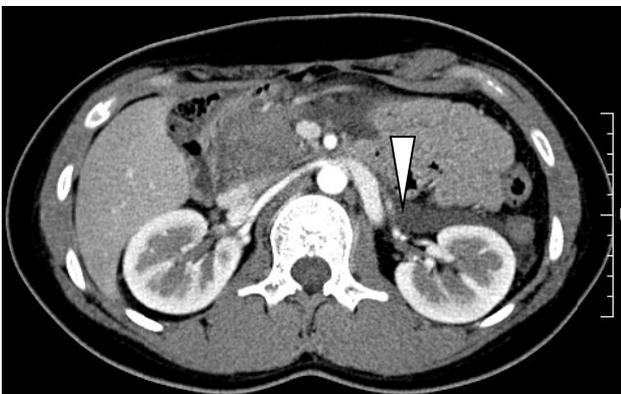
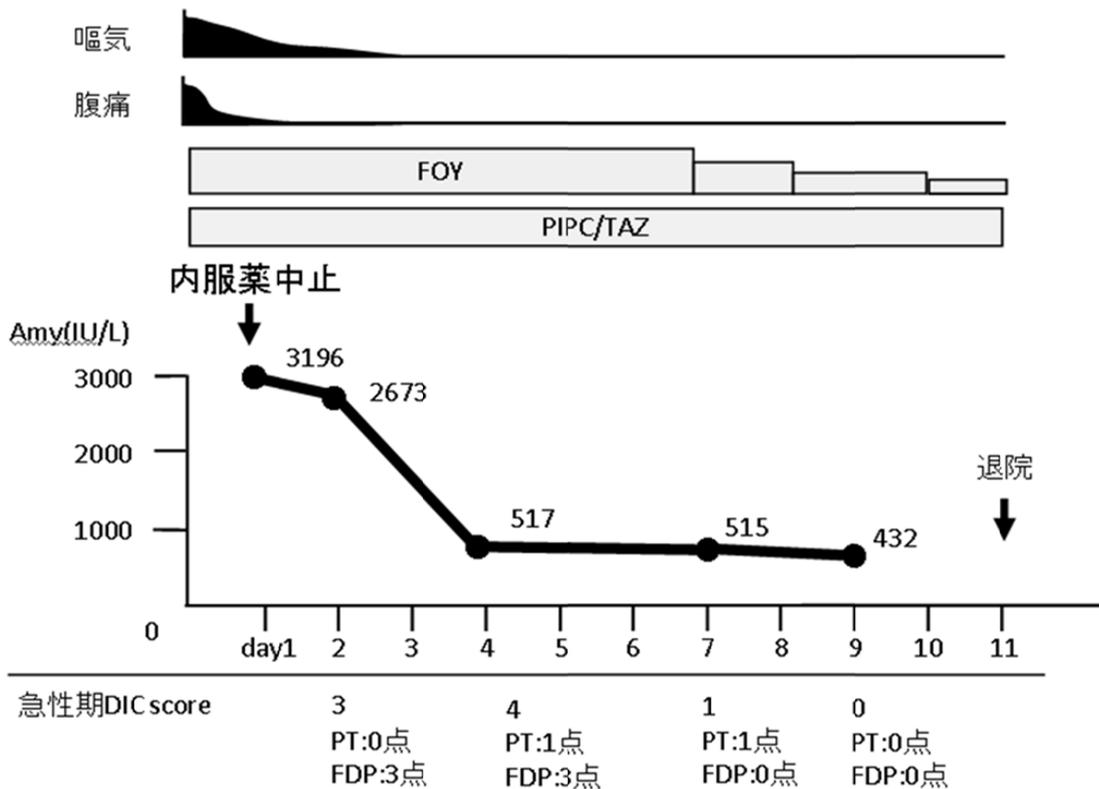


図3 経過図 内服薬中止により急性膵炎は速やかに改善した。また、一過性に DIC を認めたが FOY の投与継続にて軽快した。



【考察】

急性膵炎の原因としては、男性では飲酒、女性では胆石によるものが代表的である。その他の原因としては、外傷、高TG(トリグリセリド)血症、自己免疫性膵炎、ERCP後、薬剤性などが挙げられるが、特発性も一部に見られる。

本症例では、飲酒一なし、胆石一CT検査でもエコー検査でも指摘しない、腹部外傷一外傷歴なし、高TG血症一TGは正常値、自己免疫性膵炎一抗核抗体、IgG、IgG4いずれも明らかな上昇なし、ERCP後一そもそも無関係、と薬剤性以外の原因が否定的であり、薬剤性としてもプロゲストン®による膵炎の報告は見られなかった。一方でプレマリン®(エストロゲン製剤)は急性膵炎ガイドライン¹⁾で薬剤性膵炎の被疑薬に挙げられていた。

プレマリン®による薬剤性膵炎の頻度は不明²⁾とされているが、薬剤性膵炎の5.4%をエストロゲン製剤が占めるとする報告がある³⁾。機序は、LDL受容体の活性化による中性脂肪の増加⁴⁾や中性脂肪の増加による第VII、X因子の活性化やPAI-1の上昇による凝固能の亢進⁵⁾が影響するという説が主流である。ただし、膵炎の発症時には高TG血症を認めることが多いものの、本症例を含めた一部の症例⁶⁾ではTGが正常範囲であることから中性脂肪の増加のみが発症の機序ではないと考えられる。

膵β細胞にエストロゲン受容体が発現していることを示す文献⁷⁾は存在するものの、エストロゲン受容体の作用と膵炎との関連性を示唆する文献を見出しえず、エストロゲン製剤が膵β細胞のエストロゲン受容体に直接作用することが膵炎の発症に関与する可能性については何とも言えない。

エストロゲン製剤による薬剤性膵炎の発症時期は内服後3ヵ月以内が多いものの、数年を経て発症することもある。予後についてはプレマリン®中止により膵炎は消退するが、プレマリン®再投与により膵炎を再発した例が報告されている⁸⁾。TGが正常範囲であった症例報告(46歳女性)では、膵炎の発症はエストロゲン製剤の内服から約2年後であり、合計4回

も膵炎を発症している。血清アミラーゼ値も2000-3000 U/L程度と高度の上昇を認めていたが、いずれの場合も入院後内服を一次的に中止してからは経過良好で10日程度で退院となっている⁹⁾。

本症例ではプレマリン®の内服期間が昨年夏からと少なくとも3ヵ月以上である点、中性脂肪の値が正常値である点が、エストロゲン製剤による薬剤性膵炎として典型的でない。しかし、今までの報告など総合的に考えてプレマリン®による薬剤性膵炎の可能性は十分に高いと判断し、本剤を今後控えるように指導した。

【結語】

エストロゲン製剤による薬剤性膵炎の機序は未だ不明な点があり、今後の研究による機序の解明が望まれる。

【文献】

- 1) 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会: 急性膵炎診療ガイドライン2010, 2009, p22, 金原出版, 東京
- 2) プレマリン®錠0.625mg 添付文書, 2013年2月改訂, ファイザー株式会社
- 3) Nakashima Y and Howard JM: Drug-induced acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 145:105-109, 1977
- 4) Ma PT, Yamamoto T, Goldstein JL, et al: Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:792-796, 1986
- 5) Simpson HC, Mann JI, Meade TW, et al: Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet* 1:786-790, 1983
- 6) Blake WE and Pitcher ME: Estrogen-related pancreatitis in the setting of normal plasma lipids: case report. *Menopause* 10:99-101, 2003
- 7) Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et

al: Role of estrogen receptors alpha, beta and GPER1/GPR30 in pancreatic

beta-cells. *Front Biosci* 16:251-260, 2011

8) 加嶋 敬, 村瀬 正樹, 片岡 慶正:VIII.薬物による膵病変とは 2.病態と治療:予後に関する諸問題.

日内会誌 84:226-229, 1995