

# 약제 유발성 췌장염

동국대학교 일산병원 내과, 동국대학교 일반대학원 의학과

이 준 규

## Drug-induced Pancreatitis

Jun Kyu Lee, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang,  
College of Medicine, Dongguk University, Seoul, Korea

Drug is known to be the third most common etiology of acute pancreatitis and 525 different drugs that can induce acute pancreatitis as a side effect are listed in a WHO database. However, the diagnosis of drug-induced pancreatitis is often difficult to be made since all other causes of pancreatitis such as alcohol and gallstones should be excluded. Drugs with positive rechallenge and/or consistent latency are considered to have the strongest evidence for cause and effect relationship. Among drugs with strong evidences, angiotensin converting enzyme inhibitors, azathioprine/6-mercaptopurine, benzafibrate, codeine, 5-aminosalicylic acids, isoniazid, stibogluconate/meglumine, statin, tetracycline, valproic acid are of special concern because chance is relatively high and/or development of severe disease is possible. The pathophysiologic mechanisms are vastly unknown and need to be elucidated. There is no difference in the principles of treatment between drug-induced pancreatitis and pancreatitis of any other causes but benefits and risks should be weighed before deciding to continue or rechallenge offending drugs. (JPERM 2013;6:17-32)

**Key Words:** Acute pancreatitis; Drug-induced pancreatitis; Drug side effect

### 급성 췌장염의 개요

췌장염은 회복시 췌장의 형태와 기능이 가역적으로 정상화되는 급성 췌장염(acute pancreatitis)과 그렇지 않은 만성 췌장염(chronic pancreatitis)으로 분류된다. 만성 췌장염은 주로 알코올에 의하여 발생하지만, phenacetin과 같은 약제의 남용에 의하여서도 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 만성 췌장염의 유병률은 급성 췌장염에 비하여 매우 낮고, 현재까지 알려진 약제 유발성 췌장염 연구의 대부분이 급성 췌장염을 대상으로 하고 있으므로 본고에서도 급성

췌장염을 위주로 하여 약제 유발성 췌장염(drug-induced pancreatitis)에 대하여 살펴보고자 한다.

급성 췌장염은 췌장 소화 효소에 의한 자가 소화(auto-digestion)에 의하여 발생하는 가역성 염증성 질환이다. 갑자기 발생하여 호전 없이 지속되는 상복부 통증이 가장 특징적인 증상이며, 이러한 환자에서 혈중 아밀라제(amylase)와 리파아제(lipase)가 정상치의 3배 이상으로 상승되어 있다면 급성 췌장염으로 진단할 수 있다. 대부분의 환자는 췌장 손상이 경미하여 보존적 치료만으로도 합병증 없이 완전히 회복되지만(mild acute pancreatitis), 약 20% 환자는 여러 가지

접수: 2012년 12월 26일, 승인: 2013년 4월 4일  
연락처: 이준규, 410-773, 경기도 고양시 일산동구 식사동 814  
동국대학교 일산병원 내과  
Tel: (031) 961-7730, Fax: (031) 961-9309  
E-mail: jeromee1971@yahoo.co.kr

Correspondence to: Jun Kyu Lee, MD, PhD  
Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 814 Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea  
Tel: +82-31-961-7730, Fax: +82-31-961-9309  
E-mail: jeromee1971@yahoo.co.kr

국소적 및 전신적 합병증이 동반되는 중증의 질환으로 진행되고(severe acute pancreatitis) 이 중 10-30%는 결국 사망에 이르게 된다. 담석과 알코올이 가장 흔한 원인이며, 연구에 따라 다소 차이는 있지만 약제 유발성 췌장염은 전체 급성 췌장염 중 1.4-2% 정도를 차지하는 세 번째로 흔한 원인으로 보고되고 있다.<sup>1,2)</sup> 그 외에도 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia), 고칼슘혈증(hypercalcemia), 이분췌(pancreas divisum) 등 해부학적 이상, 췌장 종양 등도 췌장염을 유발할 수 있다.

역학

약제 유발성 췌장염의 실제 유병률은 정확히 알기 어렵다. 이는 앞서 언급한 췌장염의 흔한 원인이 확실히 배제되어야 하므로 약제 유발성 췌장염의 진단 자체가 쉽지 않고, 관련된 역학 연구가 전향성 임상 연구(prospective clinical trial)나 환자 대조군 연구(case control study)보다는 적은 수의 환자를 대상으로 한 증례 보고(case report)에 의존하고 있기 때문이다. 또한 한 번 췌장염 유발 약제로 보고된 약제는 그렇지 않은 약제에 비하여 향후에도 더 많은 관심을 끌게 되는 경향이 있을 수 있으며, 전통적으로 사용되고 있는 표준 약제는 최근 개발된 신약은 비하여 감시가 철저히 이루어지지 못 한다는 점 역시 약제 유발성 췌장염의 역학 연구에 있어서 난점으로 지적되고 있다. 병합 화학 요법(combination chemotherapy)을 시행 받는 암환자나 각테일 요법(cocktail therapy)을 시행 받고 있는 후천성 면역결핍 증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 환자, 면역고혈압과 당뇨에 함께 이환된 대사증후군 환자처럼 췌장염을 유발할 가능성이 있는 약제가 병합 투여되는 경우에는 정확한 원인 약제를 파악하기 특히 어려울 수 있다. World

Health Organization (WHO) database에는 525개의 약제가 급성 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 등재되어 있으며, 이 중 31개의 약제는 동일 환자에서 재투여에 의한 재발이 보고되어 그 인과 관계가 증명되어 있다. 하지만 진단적 목적의 약제 재투여는 위험성 및 윤리적 문제로 인하여 시행하기 어려우므로, 실제 임상에서는 다른 원인 인자가 확인되지 않는 상태에서 의심되는 유발 가능성이 있는 약제의 복용력이 있는 경우를 위주로 하여 진단이 이루어지고 있다. 아직까지 약제 유발성 췌장염은 드문 질환으로 인식되고 있지만 증상이 경미하여 병원에 내원하지 않는 환자의 숫자까지 감안한다면 실제의 유병률은 현재까지 알려진 것보다 훨씬 높을 것으로 추측된다. 특히 영유아나 노인, 여성, 진행성 AIDS 환자나 염증성 장질환(inflammatory bowel disease) 환자 등은 약제 유발성 췌장염에 이환 되기 쉬운 고위험군으로서 거론되고 있다.<sup>3)</sup> 한편 약제 유발성 간손상의 경우는 여성에서 흔하게 나타나는 것으로 알려져 있지만 췌장염의 경우는 남녀 비율에 있어서 큰 차이가 없었다(1 : 1.3). 환자의 평균 연령은 48세였지만 범위가 8-87세로 넓었다.<sup>4)</sup>

분류

2007년 Badalov 등은 급성 췌장염 유발 약제를 제약회사나 FDA 보고서는 제외한 기존 문헌에 근거한 수준에 따라 4등급으로 분류하였다(표 1, 2).<sup>4)</sup>

1. Class I 약제

Class I은 재투여 검사로 확인된 증례 보고가 1예 이상 있는 경우로서, 알코올, 담석, 고중성지방혈증, 다른 약제 등 급성 췌장염을 유발할 수 있는 다른 원인이 배제된 경우가

Table 1. Classification system of drug-induced acute pancreatitis (adapted from Badalov et al.<sup>4)</sup>

Class Ia drugs	At least 1 case report with positive rechallenge, excluding all other causes, such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs
Class Ib drugs	At least 1 case report with positive rechallenge; however, other causes, such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs were not ruled out
Class II drugs	At least 4 cases in the literature Consistent latency* (≥75% of cases)
Class III drugs	At least 2 cases in the literature No consistent latency among cases No rechallenge
Class IV drugs	Drugs not fitting into the earlier-described classes, single case report published in medical literature, without rechallenge

\*Latency was defined as the time from initiation of drugs to the development of disease.

**Table 2.** Summary of drug-induced acute pancreatitis based on drug class (adapted from Badalov et al.<sup>4</sup>)

Class Ia	Class Ib	Class II	Class III	Class IV	
$\alpha$ -methyl dopa	All-trans-retinoic acid	Acetaminophen	Alendronate	Adrenocorticotrophic hormone	Mefanamic acid
Azodisalicylate	Amiodarone	Chlorthiazide	Atrovastatin		Nitrofurantoin
Bezafibrate	Azathioprine	Clozapine	Carbamazepine	Ampicillin	Octreotide
Cannabis	Clomiphene	Didanosine	Captopril	Bendroflumethiazide	Oxyphenbutazone
Carbimazole	Dexamethasone	Erythromycin	Ceftriaxone	Benzapril	Penicillin
Codeine	Ifosfamide	Estrogen	Chlorothalidone	Betamethasone	Phenophthalein
Cytosine arabinoside	Lamivudine	L-asparaginase	Cimetidine	Capecitabine	Propoxyphene
Dapsone	Losartan	Pegasparagase	Clarithromycin	Cisplatin	Ramipril
Enalapril	Lynesterol/ methoxyethinylestradiol	Propofol	Cyclosporin	Colchicine	Ranitidine
Furosemide		Tamoxifen	Gold	Cyclophosphamide	Rifampin
Isoniazid	6-MP		Hydrochlorothiazide	Cyproheptadine	Risperidone
Mesalamine	Meglumine		Indomethacin	Danazol	Ritonovir
Metronidazole	Methimazole		Interferon/ribavirin	Diazoxide	Roxithromycin
Pentamidine	Nelfinavir		Irbesartan	Diclofenac	Rosuvostatin
Pravastatin	Norethindronate/mestranol		Isotretinoin	Difenoxylate	Sertaline
Procainamide	Omeprazole		Ketorolac	Doxorubicin	Strynine
Pyritonol	Premarin		Lisinopril	Ethacrinic acid	Tacrolimus
Simvastatin	Sulfamethazole		Metalozone	Famciclovir	Vigabatine/ lamotrigine
Stibogluconate	Trimethoprim-sulfamethazole		Metormin	Finasteride	Vincristine
Sulfamethoxazole			Minocycline	5-fluorouracil	
Sulindac			Mirtazapine	Gemfibrozil	
Tetracycline			Naproxene	Interleikin-2	
Valproic acid			Paclitaxel	Ketoprofen	
			Prednisone	Lavastatin	
			Prednisolone		

class Ia, 배제되지 못한 경우가 class Ib에 해당한다.

### 1) 항고혈압제 및 이뇨제

(1) **Enalapril (Class Ia)** 및 기타 안지오텐신 전환효소 억제제: Captopril (Class III), lisinopril (Class III), benazepril (Class IV), ramipril (Class IV) 등 다양한 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 억제제가 급성 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 특히 enalapril과 관련된 증례가 많이 있었는데, 비교적 잘 입증된 7예(2예는 재투여로 확진됨)를 대상으로 하였을 때 대부분 하루 20 mg 씩 투여 되었고, 잠복기는 5일에서 1년 사이였으며, 2예는 중증의 질환으로 발현하였다.<sup>5-8)</sup> Eland 등은 724명의 환자와 1,791명의 대조군을 비교한 연구에서 급성 췌장염 발생 전 일주일 이내에 ACE 억제제를 복용한 경우 교차비가 1.5로 상승되었다고 하였다.<sup>9)</sup> 특히 고용량을 복용한 경우(교차비 3.3)와 치료 시작 6개월 이내(교차비 3.2)에 췌장염의 발생 위험이 높았다.

(2) **Losartan: Class Ib**: Bosch는 5개월간 하루 10 mg의 enalapril을 복용하다 만성 기침 때문에 losartan 하루 50 mg으로 교체한 후 3주 만에 췌장염이 발생한 증례를 보고하였다.<sup>10)</sup> Birck 등은 하루 2.5 mg의 enalapril을 5일간 복용하다

급성 췌장염이 발생하여 투약을 중단하고 역시 losartan 하루 50 mg으로 교체한 후 7일만에 췌장염이 발생하였던 증례를 보고하였다.<sup>11)</sup> 두 증례 모두에서 재투여가 시행되었고 각각 3일 및 2일 후 재발하였다.

(3) **Furosemide: Class Ib**: Furosemide에 의한 급성 췌장염에 대한 5예의 증례 보고가 있었는데, 1예에서만 재투여로 확인되었다. 하루 40 mg의 furosemide를 5주간 복용하던 환자에서 췌장염이 발생하였고, 재투여시 24시간만에 재발하였다.<sup>12)</sup> 다른 증례의 경우 잠복기가 1일, 3일, 2주 등으로 이보다 짧았으며, 모든 경우가 경증의 질환으로 발현되었다.

(4)  **$\alpha$ -Methyldopa: Class Ib**:  $\alpha$ -Methyldopa는 임신성 고혈압의 일차 선택 치료제이다. 현재까지 4예가 보고되었는데, 모두 잠복기는 2주 이내였고, 경증의 질환이었다.<sup>13-15)</sup>

### 2) 항부정맥제

(1) **Amiodarone: Class Ib**: Bosch와 Bernadich는 하루 800 mg의 amiodarone을 4일간 복용하였던 환자에서 발생한 급성 췌장염 발생 후의 증례를 보고하였는데, 회복 후 100 mg을 재투여하였을 때 재발하였다고 하였다.<sup>16)</sup> 반면 Famaro 등은 하루 600 mg의 amiodarone을 복용하던 중 췌장

염이 발생하였던 환자에서 200 mg을 투여하였을 때 재발하지 않았던 증례를 보고하였다.<sup>17)</sup>

(2) **Procainamide: Class Ia:** 현재까지 procainamide에 의한 급성 췌장염의 발생은 재투여로 확인되었던 1예가 보고되었다.<sup>18)</sup> 하루 1.5 mg/kg의 procainamide를 7개월간 복용하였던 환자에서 경증의 췌장염이 발생하였으며, 재투여 3-4주 후에 재발되었다.

### 3) Statin 및 기타 항고지질혈증 약물

(1) **Statin:** Statin은 HMG-CoA를 억제하여 혈중 콜레스테롤 농도를 낮추는 약물로서 다양한 statin에 의하여 급성 췌장염이 발생하였다는 다수의 증례 보고가 있었다. 하루 20 mg의 pravastatin (Class Ia)을 복용하던 환자에서 투약 6개월 만에 췌장염이 발생하였으며, 하루 40 mg을 7일간 재투여하였을 때 재발하였던 증례가 보고되었다.<sup>19)</sup> Simvastatin (Class Ia)의 경우에도 재투여로 확인된 약제 유발 췌장염의 증례가 있었다.<sup>20)</sup> Atorvastatin과 연관된 췌장염도 보고되었지만 역시 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려진 약물인 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 및 lisinopril과 병용 투여된 경우였으며, 재투여도 이루어지지 않았다.<sup>21,22)</sup> Lovastatin (20 mg b.i.d)를 gemfibrozil (300 mg b.i.d)과 함께 투여하였을 때 횡문근융해증(rhabdomyolysis)과 급성 췌장염이 동시에 발생한 증례도 있었다.<sup>23)</sup> Singh 등은 atorvastatin (Class III)을 복용하던 환자에서 췌장염이 발병하여 rosuvastatin (Class IV)로 교체 투여하였으나 재발하였던 증례를 보고하며, statin의 클래스 효과(class effect) 가능성을 제기하였다.<sup>24)</sup> Fluvastatin (Class IV)에 의한 급성 췌장염의 증례도 문헌에 보고되었다.<sup>25)</sup> 한편 Thisted 등은 2,576명의 급성 췌장염 환자와 25,817명의 대조군을 비교한 연구에서 전체 statin 복용, 현재 복용(입원 90일 이내), 새로 복용 시작(입원 90일 이내에 새로 복용 시작), 이전 복용(90일 이전에는 복용하였지만 90일 이내에는 복용하지 않음)의 교차비가 1.44, 1.26, 1.01, 2.02로 높지 않았다고 하였다.<sup>26)</sup>

(2) **Benzafibrate: Class Ia:** 이상지질혈증(dyslipidemia) 치료제로서 피부염, 간염, 횡문근융해증, 혈액응고장애 등의 합병증이 알려져 있다. 하루 200 mg의 benzafibrate를 투여 받은 환자에서 중증의 급성 췌장염이 발생하였으며, 3 차례의 재투여 시도에서 모두 췌장염이 재발하였다는 증례 보고가 있었다.<sup>27)</sup>

### 4) 항암제

(1) **All-Trans-Retinoic Acid: Class Ib:** 현재까지 4예가 보고되었는데, 투여 용량은 하루 100 mg 이하였고, 모두 경증의 질환이었다.<sup>28-30)</sup> 3예에서는 잠복기가 2-3주였지만

1예에서는 20주였다. 4예 모두 methylprednisolone, 6-mercaptopurine (6-MP), cytosine arabinoside 등 급성 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려진 약제들과 함께 투여되어 해석상의 주의를 요한다.

(2) **Cytosine arabinoside: Class Ib:** Altman 등은 2차례의 5일 cytosine arabinoside 투여(160 mg/일) 후 세 번째 치료 주기 중 급성 췌장염이 발생하였던 증례를 보고하였다. 같은 환자에서 수 개월 경과 후 다른 주기의 4일째 투여 중에 췌장염이 재발하였다.<sup>31)</sup>

(3) **Ifosfamide: Class Ib:** Izraeli 등은 ifosfamide 투여 48 시간 만에 발생한 급성 췌장염의 증례를 보고하였다.<sup>32)</sup> 이 증례에서 다양한 용량으로 재투여가 시도되었는데, 1-4일 후 재발하였다. 고용량을 투여하였을 때 더 빠르게 재발했던 점이 흥미로우며, 이는 용량 의존적 관계(dose-dependent relationship)를 시사한다고 하겠다.

### 5) 면역 억제제 및 부신 피질 호르몬

(1) **Azathioprine 및 6-Mercaptopurine: Class Ib:** Azathioprine 및 이의 활성형인 6-MP는 비교적 높은 빈도로 급성 췌장염을 유발할 수 있다고 알려져 있으며, 특히 염증성 장질환 환자들을 중심으로 많은 연구가 수행되었다. National Cooperative Crohn's Disease 연구에 의하면 6-MP로 치료 받은 116명의 환자 중에서 6% 정도가 췌장염을 경험하였다고 하였다.<sup>33)</sup> Haber 등은 6-MP으로 치료한 400명의 염증성 장질환 환자 중 13명(3.3%)에서 약제에 의해 췌장염이 유발되었다고 보고하였다.<sup>34)</sup> 영국 및 덴마크에서 시행된 환자 대조군 연구에서는 azathioprine은 췌장염 발생에 있어서 교차비를 각각 12.9배 및 7.5배 상승시키는 것으로 조사되었다.<sup>35,36)</sup> 흥미롭게도 염증성 장질환, 특히 크론병(Crohn's disease)을 제외하고 다른 질환의 치료를 위하여 azathioprine을 투여 받고 있는 환자에서는 췌장염 발생이 거의 보고된 적이 없다.

(2) **Dexamethasone (Class Ib) 및 기타 부신 피질 호르몬:** Levine과 McGuire는 고용량 dexamethasone (6시간 간격 4 mg) 투여 2일만에 급성 췌장염이 발생하고, 재투여 5일만에 재발하였던 증례를 보고하였다.<sup>37)</sup> Khanna와 Kumar는 hydrocortisone (4시간 간격 100 mg) 투여 다음날에 췌장염이 발생하고 재투여 시에도 다음날 재발하였던 증례를 보고하였다.<sup>38)</sup> 그 외에도 prednisone, prednisolone, cortisone acetate, adrenocorticotrophic hormone 등과 연관된 다수의 급성 췌장염 증례가 보고되었다.<sup>39-43)</sup> 절반 이상의 환자가 사망하여 중증 질환의 빈도가 높음을 시사하였지만, 대개 환자의 전신 상태가 좋지 않았고, 췌장염의 다른 원인이 완전히 배제되지 못 하였으며 잠복기도 일정하지 않았다.

## 6) 5-ASA 제제

염증성 장질환의 치료에 사용되는 5-ASA는 장까지 운반해주는 매개체에 따라 여러 가지 제형이 개발되어 있다. 경구제(Asacol<sup>®</sup>; P&G) 및 관장용제(Rowasa<sup>®</sup>; P&G)의 mesalamine (Class I), disodium azodisalicylate (Dipentum<sup>®</sup>; Pfizer), sulfasalazine (Azulfidine, Pfizer)에 있어서 다수의 약제 유발성 급성 궤양 증례가 보고되었으며, mesalamine과 disodium azodisalicylate에서는 재투여에 의한 재발도 확인되었다.<sup>44-47)</sup> 잠복기는 대개 수 일에서 수 주 정도지만 투약 1-2년 후에 발생하였던 증례도 보고되었다.<sup>48)</sup> 경구제 및 관장용제의 mesalamine을 투여 받은 소아 환자에서의 궤양 발생도 다수 보고되었다.<sup>49-51)</sup> 반면 덴마크에서 시행되었던 환자 대조군 연구에서는 약제 투여 기간과 관계 없이 급성 궤양 발생의 교차비가 일반인에 비하여 크론병 환자에서는 4.0, 궤양성 대장염(ulcerative colitis)에서는 1.5으로 상승되어 나타났을 뿐 5-ASA 제제는 통계적으로 유의하게 궤양 발생을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았다.<sup>52)</sup>

## 7) Sulindac 및 기타 비스테로이드성 소염진통제

Sulindac (Class Ia)에 의하여 발생한 급성 궤양은 4예가 보고되어 있으며, 모두 재투여 검사에서 확인되었다.<sup>53-56)</sup> 투여 용량은 하루 300-400 mg이었고, 잠복기는 3예에서 1-4개월, 1예는 5.5년이었다. 재투여 하였을 때 1-2개월 사이에 재발하였다. Sorensen 등은 3,830명의 환자와 30,830명의 대조군을 비교한 연구에서 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)에 의한 급성 궤양 발생의 대응 위험도를 2.7이라고 하였는데, 약제에 따른 차이가 커서 diclofenac이나 ketoprofen 등은 대응 위험도가 각각 5.0, 4.8로 높았던 반면, naproxen이나 celecoxib은 각각 1.1, 1.4로 낮아 새로 개발된 cyclo-oxygenase (COX)-2 억제제가 기존의 NSAID에 비하여 궤양 발생의 위험도가 낮다고 하였다.<sup>57)</sup>

## 8) 항미생물제 및 항기생충제

(1) Isoniazid: Class Ia: 잘 입증된 8예의 증례 보고에서 200 mg이 투여되었던 1예를 제외한 나머지 7예에서는 하루 300 mg이 투여되었고, 투여 시작 후 발병까지의 잠복기는 6시간에서 21일 사이였으며, 중증의 경우는 없었다.<sup>58-65)</sup> 4예는 재투여로 확인되었는데, 재투여시 잠복기는 2예에서는 6시간 이내, 나머지 2예에서는 각각 5일과 21일이었다. 8예 중 6예가 남성 환자였고, 3예가 신부전 환자라는 점이 흥미롭다.

(2) Metronidazole: Class Ia: 잘 입증된 7예의 증례 보고 중 2예에서는 재투여에 의한 재발이 확인되었으며,<sup>66-72)</sup> Friedman과 Selby는 7,704건의 처방례를 분석하여, metroni-

dazole에 의한 궤양 발생을 4.6/10,000명으로 추산하였다.<sup>73)</sup> 한편 덴마크에서 시행되었던 환자 대조군 연구에서 Metronidazole 복용시 급성 궤양 발생의 위험성은 교차비 3.0으로 증가되는 것으로 나타났으며, 특히 헬리코박터(*Helicobacter pylori*) 제균 치료를 위한 프로톤펌프 억제제, amoxicillin, macrolide 또는 tetracycline의 병합 요법의 경우에는 교차비가 8.3으로 증가하였다.<sup>74)</sup>

(3) Tetracycline: Class Ia: 임신성 급성 지방간(acute fatty liver of pregnancy) 환자에서 tetracycline을 정맥 주사하였을 때 중증의 출혈성 궤양의 소견이 관찰되었다는 다수의 증례가 보고되었다.<sup>75-77)</sup> 반면 현재까지 임신성 급성 지방간 이외의 환자에서 tetracycline의 정맥 주사에 의한 궤양의 발생은 보고된 바가 없다. 경구 tetracycline에 의하여 발생한 급성 궤양의 증례는 4예가 보고되었다.<sup>78-80)</sup> 잠복기는 1-6주였고, 용량은 하루 1-2 g이었다. 재투여가 시행되었던 2예에서는 7일과 3개월째 재발하였다.

(4) 설파제: Sulfamethoxazole (class Ia)에 의한 급성 궤양의 증례가 보고되었으며, sulfamethazole (class Ib)의 경우에는 뇌수막염과 궤양이 함께 발생하였던 경우가 있었다.<sup>81,82)</sup> 두 증례에서 잠복기는 각각 10주와 4일이었으며, 두 경우 모두 재투여 1일 이내에 재발하였다. Trimethprim-sulfamethoxazole (class Ib)의 경우에도 재투여로 확인되었던 증례가 있었다.<sup>83)</sup> 하루 960 mg/4,800 mg의 Trimethprim-sulfamethoxazole을 7일간 복용하였던 환자에서 경증의 궤양이 발생하였으며, 재투여 72시간 만에 재발하였다. 하지만 궤양의 발생이 설파(sulfa) 성분에 의한 것인지 비설파 성분에 의한 것인지는 명확하게 밝혀지지 않았다.

(5) Dapsone: Class Ib: Dapsone은 설파제와 유사한 항균력을 가지는 비설파계 약제이다. Jha 등은 포진상 피부염(dermatitis herpetiformis)과 소화불량의 치료를 위해 하루 dapsone 100 mg과 cimetidine 800 mg을 복용하던 환자에서 투약 4주 후 발생하였던 급성 궤양의 증례를 보고하였다.<sup>84)</sup> 4개월 후에 dapsone만 단독 재투여 하였을 때 3주만에 궤양이 재발하였다. Corp와 Ghishan은 sulfone 증후군(발열, 발진, 용혈성 빈혈, 급성 간손상, 비전형적 림프구증가증)에 동반된 궤양의 증례를 보고하였다.<sup>85)</sup>

(6) Stibogluconate (Class Ia)/Meglumine (Class Ib): Stibogluconate과 meglumine은 내장 리슈만편모충증(visceral leishmaniasis)의 치료의 이용되는 안티몬 제제이다. Stibogluconate에 의한 급성 궤양은 20예 이상 보고되었고, 투여 용량은 하루 600-2,000 mg, 잠복기는 2-22일이었다.<sup>86-89)</sup> 재투여에 의한 재발이 확인된 증례도 있었다.<sup>90)</sup> 특히 중증의 질환에 의한 사망례도 많이 보고되었다. Meglumine에 의한 경우는 재투여로 확인된 1예를 포함하여 총 5예가 보고되었다.<sup>91-93)</sup>

(7) **항레트로바이러스 약제: Lamivudine (Class Ib), Nelfinavir (Class Ib), Didanosine (2'3'-dideoxyinosine) (Class II):** Soylu 등은 10년간 furosemide와 digoxin을 불규칙적으로 복용하던 복수가 동반된 B형간염 바이러스에 의한 간경변 환자에서 lamivudine 투여 3일만에 췌장염이 발생하였고, 재투여 직후 다장기 부전으로 사망하였던 증례를 보고하였다.<sup>94)</sup> Di Martino 등은 lamivudine (300 mg/일), ritonavir (800 mg/일), stravudine (300 mg/일), saquinavir (300 mg/일)의 병합 요법을 17개월간 시행 받던 AIDS 환자에서 경증의 급성 췌장염이 발생한 후 nelfinavir (2,250 mg/일), lamivudine (300 mg/일), didanosine (300 mg/일), nevirapine (400 mg/일)로 바꾸어 투여하였을 때 중증의 췌장염이 발생한 증례를 보고하였다.<sup>95)</sup> 그 외에도 여러 항레트로바이러스 약제(anti-retroviral drug)를 투여 받던 환자에서 발생한 급성 췌장염에 관한 다수의 증례 보고가 있었다.<sup>96-100)</sup> 하지만 Smith 등은 EuroSIDA 연구의 자료를 이용하여 분석하였을 때 총 9,678명의 환자 중 43명이 췌장염을 경험하였는데, CD4 수치가 낮았던 경우가 높았던 경우에 비하여 췌장염이 다소 많이 발생하였지만 didanosine (2'3'-dideoxyinosine): 이나 stavudine과 췌장염 발생 사이에는 상관관계를 찾을 수 없었다고 하였다.<sup>101)</sup>

(8) **Pentamidine: Class Ib:** 주사제 및 분무제를 포함하여 pentamidine에 의하여 유발된 다수의 급성 췌장염 증례가 문헌에 보고되었으며, 재투여에 의하여 확인된 경우도 2예 있었다.<sup>102-109)</sup> 잠복기는 대개 1-3주 사이로 일정하였다. 주사제에 의한 경우에는 사망례를 포함한 중증의 질환이 많았다는 점은 특기할만하지만 AIDS 환자에서 투여된 경우가 많아 해석상의 주의를 요한다.

### 9) 중추신경계 작용 약제 및 마약성 진통제

(1) **Valproic acid: Class Ia:** 재투여로 확인된 valproic acid에 의하여 발생한 급성 췌장염은 3예가 보고되어 있으며 그 중 2예는 하루 15 및 45 mg/kg를 복용하던 소아 환자에서 3-6개월의 잠복기 후 발생하였다.<sup>110-112)</sup> 재투여시에는 각각 1.5 및 3개월 후에 재발하였다. 그 외에도 재투여를 시행하지 않은 다수의 증례가 보고되었는데, 3/4 정도는 소아 환자에서 발생하였으며, 절반 정도에서는 괴사 등 합병증을 동반한 중증의 질환이었으며, 사망례도 있었다.<sup>113)</sup> 덴마크에서 시행된 환자 대조군 연구에서 급성 췌장염의 발생의 위험성은 현재 valproic acid를 복용하고 있는 경우에는 교차비 1.9, 과거에 복용력이 있는 경우에는 2.6으로 증가되어 나타났다.<sup>114)</sup>

(2) **항정신병 약제: Clonzapine (Class II), Olanzapine:** 1세대 항정신병 약제보다 추체외로 증상(extrapyramidal symptom, EPS)이 적어 많이 처방되고 있는 clozapine

(Class II)이나 olanzapine이나 등의 비전형 항정신병 약제(atypical antipsychotics)에 의해서 급성 췌장염이 유발되었다는 다수의 증례보고가 있었다.<sup>115-120)</sup> Kahn과 Bourgeois는 olanzapine 복용 중 당뇨병성케토산혈증(diabetic ketoacidosis, DKA)와 함께 발생한 췌장염의 증례를 보고하며 고중성지방혈증을 그 기전으로 제시하였으며,<sup>121)</sup> clozapine의 경우 최근 재투여에 의한 재발이 확인된 증례가 보고되었다.<sup>122)</sup> 한편 Gasse 등은 정형(conventional)과 비전형 항정신병 약제를 복용하던 중에 급성 췌장염이 발생한 환자를 입원 90일 전을 기준으로 하여 현재 복용군과 과거 복용군으로 나누어 비교하였을 때 비전형 항정신병 약제의 상대 위험도(relative risk)는 양군에서 모두 0.6으로 나타났으며, 전형 항정신병 약제를 다시 저강도(low potency), 중등도 강도(intermediate potency), 고강도(high potency)로 나누었을 때에는 저강도 약제의 교차비가 2.8로서 중등도 강도(1.2)나 고강도(1.2) 약제에 비하여 높은 것으로 나타났다고 하였다.<sup>123)</sup> 저강도 약제에서도 특히 60세 이하의 경우의 상대 위험도가 5.2로서 높게 나타났다.

(3) **선택적 세로토닌 재흡수 억제제: Sertaline (Class IV):** Sertaline (Class IV), fenfluramine, indalpine 등의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)에 의하여 발생한 급성 췌장염의 증례가 문헌에 보고되어 있다.<sup>124-126)</sup> Norgaard 등은 현재 SSRI를 복용하고 있거나 과거에 복용한 적이 있는 환자에 있어서 급성 췌장염 발생의 위험성은 교차비 1.2로 증가되어 있다고 하였다.<sup>127)</sup>

(4) **Codeine: Class Ia:** Codeine 투약 90-180분 후 급성 췌장염이 발생하였던 4예의 연속 증례 보고(case series)가 있었다.<sup>128)</sup> 60 mg을 복용하였던 1명을 제외한 나머지 3명은 40 mg의 codeine을 복용하였으며, 4명 모두 이전에 담낭절제술(cholecystectomy)를 시행 받았다는 점이 흥미롭다. 4명 중 1명은 중증의 췌장염을 경험하였으며, 3명은 재투여 하였을 때 비슷한 잠복기(latency) 경과 후에 재발하였다.

(5) **대마초: Class Ia:** 대마초(cannabis)는 세계에서 가장 많이 유통되고 있는 마약이다. 3개월간 다량의 대마초 흡연 후 발생한 중증의 재발성 급성 췌장염 증례가 보고되었다.<sup>129)</sup> 아직까지 대마초의 경구 복용에 의한 췌장염의 발생은 보고되지 않았다.

### 10) 에스트로젠: Class Ib

에스트로젠(estrogen)에 의한 급성 췌장염의 증례는 전세계적으로 40예 이상 보고되어 있는데 대부분의 경우 혈중 중성지방 수치 1,000 mg으로 상승되어 있는 소견을 보이므로 췌장염은 고중성지방혈증에 이차적으로 발생하는 것으로 이해되고 있다.<sup>130-132)</sup> 잠복기는 2개월에서 4년 사이로 다양하였다. 가족성 고지방단백혈증(familial hyperlipoprotei-

nemia)에 동반된 경우도 있었다.<sup>133,134)</sup> 하지만 Blake와 Pitcher는 접합 에스트로젠(conjugated estrogen)인 Premarin (Wyeth Pharmaceuticals) (class Ia) 6.25 mg/d를 복용하던 환자에서 발생하였고, 재투여로 확인되었던 고중성지방혈증을 동반하지 않은 급성 췌장염의 증례를 보고하였다.<sup>135)</sup> Tetsche 등은 폐경 후 증후군으로 호르몬 대체 요법을 받는 환자에서 estrogen 제제의 급성 췌장염 발생의 교차비는 과거 및 현재 복용 환자에 있어서 공히 1.1로 높지 않았다고 하였다.<sup>136)</sup> 에스트로젠/ 프록게스테론(progesterone) 복합 제제의 경우에도 과거 복용 환자는 1.2, 현재 복용 환자는 1.6 정도였다.

11) 항갑상선제 및 기타 약제

(1) Carbimazole: Class Ia: 갑상선 기능 항진증 치료제로서 하루 45 mg의 carbimazole을 30일간 복용하였던 33세 여자 환자에서 결절홍반(erythema nodosum) 및 간내담즙정체(intrahepatic cholestasis)와 함께 급성 췌장염이 발병하였다는 보고가 있었다.<sup>137)</sup>

(2) Methimazole: Class Ib: Taguchi 등은 methimazole 환자에서 투여 시작 3주 후에 급성 췌장염과 이하선염이 함께 발생하였던 증례를 보고하였다.<sup>138)</sup> 하루 30 mg로 재투여하였을 때 24시간만에 췌장염과 이하선염이 역시 함께 재발하였다.

(3) Omeprazole: Class Ib: Youseff 등은 하루 20 mg의 omeprazole을 복용하던 환자에서 투약 2개월 후에 급성 췌장염이 발생하였는데, 재투여시 중증의 질환이 재발하였던 증례를 보고하였다.<sup>139)</sup> 하지만 역시 급성 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려진 lisinopril 및 hydrochlorthiazide와 동시 투여되어 해석상의 주의를 요한다. 한편 Lancashire 등은 환자 대조군 연구에서 프로토펙트 억제제를 복용할 경우에 급성 췌장염 발생의 교차비가 9.3으로 상승되었다고 하였다.<sup>35)</sup> 하지만 Eland 등은 영국 General Practice Research Databas (GPRD)에 등록된 180,000여 명의 환자를 대상으로 후향적 의무분석을 시행하여 위산 억제제 투여와 급성 췌장염의 발생 사이에 상관 관계가 없다고 하였다.<sup>140)</sup>

(4) Pyritinol: Class Ia: Pyritinol은 피리독신(pyridoxine, 비타민 B6)의 수용성 유사체로서 현재까지 1예에서 급성 췌장염의 유발이 확인되었다. 하루 600 mg의 pyritinol을 3개월간 복용하였던 환자에서 발병되었으며, 3차례의 재투여에서 각각 6일, 4일, 2시간 만에 재발하였다.<sup>141)</sup> 저자들은 면역 반응을 발병 기전으로 제시하였다.

2. Class II 약제

증례 보고가 4예 이상 있는 약제로서 75% 이상에서 잠복기가 일관성 있게 나타난 경우로서 acetaminophene,<sup>142-145)</sup> chlorthiazide,<sup>146-148)</sup> clozapine,<sup>118-120,149)</sup> didanosine,<sup>98,150-152)</sup> eryth-

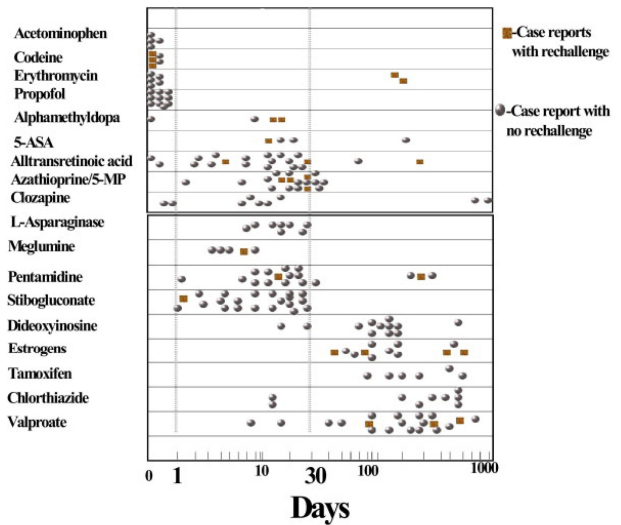


Figure 1. Drugs with a consistent latency (time between drug and onset of acute pancreatitis) in more than 75% of the cases (≥4 case reports). Three patterns of consistent latency were noted: short latency of less than 24 hours, an intermediate latency of greater than 24 hours and less than 30 days, and a long latency of greater than 30 days. ■, case reports with rechallenge; ●, case reports with no rechallenge (adapted from Badalov et al.<sup>4)</sup>).

romycin,<sup>153-156)</sup> L-asparaginase/peg-asparaginase,<sup>157-160)</sup> propofol,<sup>161-164)</sup> tamoxifen<sup>165-168)</sup> 등이 여기에 해당한다. 저자들은 특히 class I 약제 중 class II의 요건 역시 충족시키는 α-methyl dopa, all-trans-retinoic acid, azathioprine/6-MP, codeine, estrogen, mesalamine, pentamidine, stibogluconate/meglumine, valproic acid 등의 약제를 급성 췌장염 유발 가능성과 관련 되어 가장 높은 수준의 증거를 가지는 약제들로 꼽았다. 또한 잠복기에 따라 단기(short, 24시간 이내), 중기(intermediate, 하루 이상 30일 이내), 장기(long, 한 달 이상)로 나누어 그림 1과 같이 정리하였다.

3. Class III 약제

증례 보고가 2예 이상 있지만 잠복기나 재투여 여부에는 제한을 두지 않았으므로 Class I 및 II의 약제에 비하여 증거 수준이 낮다. Alendronate,<sup>169)</sup> captopril,<sup>170,171)</sup> carbamazepine,<sup>172,173)</sup> ceftrizone,<sup>174,175)</sup> cimetidine,<sup>176,177)</sup> clarithromycin,<sup>178,179)</sup> chlorthalidone,<sup>180)</sup> cyclosporine,<sup>181)</sup> gold,<sup>182,183)</sup> hydrochlorthiazide,<sup>184,185)</sup> indomethacin,<sup>186,187)</sup> interferon±rabavirin,<sup>188-190)</sup> isotretinoin,<sup>191,192)</sup> ketorolac,<sup>193,194)</sup> lisinopril,<sup>195,196)</sup> metolazone,<sup>197,198)</sup> metformin,<sup>199,200)</sup> mirtazapine,<sup>201,202)</sup> naproxene,<sup>203,204)</sup> paclitaxel<sup>205,206)</sup> 등이 여기에 해당한다.

4. Class IV 약제

잠복기에 대한 정확한 정보나 재투여에 의한 확인이 기술되어 있지 않은 단발성의 증례 보고만 있는 경우로서

ampicillin,<sup>207)</sup> bendroflumethiazide,<sup>208)</sup> benzapril,<sup>209)</sup> betamethasone/roxithromycin,<sup>210)</sup> capecitabine,<sup>211)</sup> colchicine,<sup>212)</sup> danazol,<sup>213)</sup> diazoxide,<sup>214)</sup> diclofenac,<sup>215)</sup> ergotamine,<sup>216)</sup> ethacrinic acid,<sup>217)</sup> famcyclovir,<sup>218)</sup> finasteride,<sup>219)</sup> fluvastatin,<sup>25)</sup> ketoprofen,<sup>220)</sup> lovastatin,<sup>23)</sup> mefanamic acid,<sup>221)</sup> nitrofurantoin,<sup>222)</sup> octreotide,<sup>223)</sup> oxyphenbutazone,<sup>224)</sup> penicillin,<sup>225)</sup> phenolphthalein,<sup>226)</sup> propoxyphene,<sup>227)</sup> ramipril,<sup>228)</sup> ranitidine,<sup>229)</sup> rifampin,<sup>230)</sup> risperidone,<sup>231)</sup> ritonavir,<sup>232)</sup> sertraline,<sup>124)</sup> strychnine,<sup>233)</sup> tacrolimus,<sup>234)</sup> vigabatrin/lamotrigine<sup>235)</sup> 등이 여기에 해당한다. 한편 vincristine, 5-fluorouracil, cisplatin, interleukin-2, cyclophosphamide, doxorubicin을 병합 투여하였을 때 급성 췌장염이 발생하였다는 다수의 증례 보고가 있었지만 어떤 약제에 의한 것인지는 명확하지 않다.<sup>236-238)</sup>

## 기 전

약제 유발성 췌장염의 기전은 명확하지 않다. 독성 간염에 있어서 Zimmerman이 사용하였던 분류에 의하면 약제의 의한 조직 손상은 내재적 독성(intrinsic toxicity)과 특이적 반응(idiosyncratic reaction)으로 나뉜다.<sup>239)</sup> 내재적 독성의 경우에는 조직 손상이 생체내 반응에 관계 없이 용량 의존적으로 발생하므로 짧은 일정한 잠복기를 보이며, 동물이나 사람에서 일정량 이상을 투여하였을 때 재현 가능한 경우가 많다. 사람에게 있어서 이러한 내재적 독성에 의하여 췌장염이 유발된다는 증거는 희박하다. Erythromycin (3예), acetaminophene (4예), carbamazepine (2예) 등 3가지 약제에서만 과용량 투여에 의한 급성 췌장염의 발생이 보고되었다. Erythromycin의 경우에는 모틸린(motilin)의 분비를 자극하는 위장운동 촉진제로서 작용하므로 과용량 투여시 오디 괄약근(Sphincter of Oddi)의 수축을 유발하여 췌액 배액 장애에 의한 췌장염을 유발할 수 있다. 과용량 투여에 의한 췌장염의 발생이 보고되지는 않았지만 codeine과 같은 아편계 제제(opioid)의 경우에도 오디 괄약근의 수축을 통한 췌장염 유발의 가능성이 있다. ACE 억제제의 경우에는 renin-angiotensin계와 kalikrein-kinin계의 차단에 의한 췌관의 혈관 부종(angioedema) 및 미세 순환 등이 기전으로서 제시되었다.<sup>240)</sup> Metronidazole도 췌장 조직 내로의 침투성이 높으므로 직접적으로 독성을 유발할 가능성이 있다.<sup>241)</sup> 하지만 acetaminophene의 경우에는 실제로 임상에서 과량 투여에 의한 간손상의 증례는 비교적 흔하게 경험함에도 불구하고 췌장염의 동반은 극히 드물다는 사실을 감안하면 췌장 손상에 있어서 내재적 독성보다는 특이적 반응의 역할이 더 클 것으로 추측된다. 결국 대부분의 약제 유발성 췌장염이 특이적 반응에 의해 발생하는 것으로 보이며, Caldarola 등은 acetamino-

pehene에 의한 트립신의 자가활성화(autoactivation of trypsin) 가능성을 언급하였다.<sup>144)</sup>

특이적 반응에 의한 약제 부작용은 일반적으로 예측이 어렵고, 용량 의존적이지 않으며 발생률이 낮다. 또한 동물 실험이나 사람에게 대한 재투여시 시에 있어서 재현성(reproducibility)이 낮으며, 잠복기도 일정하지 않다는 특징을 가진다. 특이적 반응은 다시 과민성 면역 반응(hyper-sensitivity reaction)에 의한 것과 축적된 독성 대사 산물(toxic metabolite) 혹은 중계적 손상 물질(intermediary injurious substance)에 의한 것으로 나누어 볼 수 있다. 약제 유발성 췌장염에 있어서 면역 반응에 대한 연구는 많이 이루어지지 않았다. Chiba 등은 sulfasalazine에 의한 것으로 추측되었던 급성 췌장염 환자에서 체외 림프구 자극 검사가 양성 소견을 보였다고 보고하였다.<sup>242)</sup> Ben-Ami 등도 급성 췌장염을 경험한 gold의 비경구 투여를 받던 환자에서 체외 림프구 자극 검사가 양성 소견을 보였다고 하였다.<sup>183)</sup> 실제로 약제 유발 췌장염 증례에 있어서 발진, 발열, 관절통, 림프절 종대, 호산구증가증 등의 과민성 면역 반응의 전형적 증상이나 징후가 나타나는 경우는 드물다. 하지만 통상적으로 1-6주의 잠복기를 보이며 재투여 시에 이보다 빠른 1-3일 사이에 재발한다는 점은 과민성 면역 반응의 양상을 따른다고 하겠으며, azathioprine/6-MP, 설파제, tetracycline 등이 대표적 약물에 해당한다.

축적된 독성 대사 물질 혹은 중계적 손상 물질에 의한 경우에는 잠복기가 수 개월에서 수 년에 이를 정도로 길다는 특징을 보인다. 또한 과민성 면역 반응의 경우와는 달리 재투여 시에도 짧은 시간 안에 재발하는 것이 아니라 최소 수 개월 후에 재발한다. Didanosine, estrogen, isotretinoin, thiazide, valproic acid 등에서 이러한 양상이 관찰되었다. 또한 estrogen, isotretinoin, tamoxifen 등에서는 중계적 손상 물질에 해당하는 고중성지방혈증의 동반이 보고되었다. Thiazide의 경우에는 고칼슘혈증에 의한 췌장 손상 가능성이 제기되었다.<sup>184)</sup>

## 치료 및 예방

약제 유발성 췌장염 환자에 있어서 일반적인 치료는 다른 원인에 의한 췌장염에 준하여 시행한다. 약제의 지속적 사용 여부나 중단 후의 재투여는 약제로 얻을 수 있는 이득이 췌장염으로 인한 위험성(특히 중증의 질환의 경우)보다 클 것으로 판단되는 경우에 한정되어야 하며, 환자 개개인의 상황에 따라 평가되어야 한다. 용량을 감소시키거나 투여 경로를 변경하는 방법은 재발되는 경우가 흔하므로 추천되지 않는다.<sup>45,109,243)</sup> 반드시 투여하여야 하는 약제의 경우 같은 class 내에서 다른 약제로 변경하여 주의하면서 투여하여

볼 수 있지만 azathioprine과 6-MP와 같이 대사 경로가 같은 약제에서는 재발 가능성이 높으므로 추천되지 않는다.<sup>24)</sup> 일반적으로 재투여 시에 재발한 경우에는 약제의 사용의 영구적 중단을 고려하여야 한다.

### 요약 및 결론

현재까지 다양한 근거 수준을 가지는 500여개 이상의 약제가 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 약제 유발성 췌장염을 진단하기 위해서는 일단 임상적 증상과 징후 및 검사실 성적에 근거한 췌장염의 진단이 선행되어야 한다. 또한 췌장염의 흔한 원인인 담석, 알코올, 고중성지방혈증 등이 배제되어야 한다. 또한 의심되는 약제와 관련하여 용량, 잠복기, 재투여 시에 재발 여부 등을 확인하여야 한다. 인과 관계가 비교적 확실한 약제 중에서 ACE 억제제, azathioprine/6-MP, benzafibrate, codeine, 5-ASA 제제, isoniazid, sitobogluconate/meglumine, statin, tetracycline, valproic acid 등은 췌장염의 발생 빈도가 높거나 중증의 질환을 유발할 수 있으므로 처방 시에 특히 유의하여야 한다. 췌장염의 발생 기전에 있어서는 아직 알려진 바가 많지 않으며 향후 지속적인 연구가 필요한 상황이다. 치료는 다른 원인에 의한 췌장염에 준하여 시행하며, 재투여 여부는 환자 개개인에 있어서 약제로 얻을 수 있는 이득과 췌장염으로 인한 위험성을 평가하여 결정한다.

### 참고문헌

1. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143-52.
2. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:131-8.
3. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:143-55.
4. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-61.
5. Maringhini A, Termini A, Patti R, Ciambra M, Biffarella P, Pagliaro L. Enalapril-associated acute pancreatitis: recurrence after rechallenge. *Am J Gastroenterol* 1997;92:166-7.
6. Camovale A, Esposito P, Bassano P, Russo L, Uomo G. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003;35:55-7.
7. Gonzalez Ramallo VJ, Muino Miguez A, Torres Segovia FJ. Necrotizing pancreatitis and enalapril. *Eur J Med* 1992;1: 123.
8. Madsen JS, Jacobsen IA. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and acute pancreatitis. *Blood Press* 1995;4: 369-71.
9. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP, Andersen M, Sturkenboom MC, Langman MJ, Stricker BH, Wiholm B. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1484-90.
10. Bosch X. Losartan-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:1043-4.
11. Birck R, Keim V, Fiedler F, van der Woude FJ, Rohmeiss P. Pancreatitis after losartan. *Lancet* 1998;351:1178.
12. Jones PE, Oelbaum MH. Frusemide-induced pancreatitis. *Br Med J* 1975;1:133-4.
13. Van der Heide H, Ten Haaf MA, Stricker BH. Pancreatitis caused by methyl dopa. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282: 1930-1.
14. Rominger JM, Gutierrez JG, Curtis D, Chey WY. Methyl dopa-induced pancreatitis. *Am J Dig Dis* 1978;23:756-8.
15. Warren SE, Mitas JA 2nd, Swerdlin AH. Pancreatitis due to methyl dopa: case report. *Mil Med* 1980;145:399-400.
16. Bosch X, Bernadich O. Acute pancreatitis during treatment with amiodarone. *Lancet* 1997;350:1300.
17. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Acute pancreatitis caused by amiodarone. *Eur J Emerg Med* 2004; 11:305-6.
18. Falko JM, Thomas FB. Letter: Acute pancreatitis due to procainamide-induced lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1975;83:832-3.
19. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Acute pancreatitis due to pravastatin therapy. *JOP* 2003;4:129-32.
20. Pezzilli R, Ceciliato R, Corinaldesi R, Barakat B. Acute pancreatitis due to simvastatin therapy: increased severity after rechallenge. *Dig Liver Dis* 2004;36:639-40.
21. Miltiados G, Anthopoulou A, Elisaf M. Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy. *JOP* 2003;4:20-1.
22. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. *Dig Dis* 2005;23:92-4.
23. Abdul-Ghaffar NU, el-Sonbaty MR. Pancreatitis and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil therapy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:340-1.
24. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. *Is statin*

- induced pancreatitis a class effect? *JOP* 2004;5:502-4.
25. Tysk C, Al-Eryani AY, Shawabkeh AA. Acute pancreatitis induced by fluvastatin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:406-8.
  26. Thisted H, Jacobsen J, Munk EM, Norgaard B, Friis S, McLaughlin JK, Sorensen HT, Johnsen SP. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:185-90.
  27. Gang N, Langevitz P, Livneh A. Relapsing acute pancreatitis induced by re-exposure to the cholesterol lowering agent bezafibrate. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3626-8.
  28. Teng HW, Bai LY, Chao TC, Wang WS, Chen PM. Acute pancreatitis during all-trans-retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in a patient without overt hypertriglyceridemia. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:94-6.
  29. Abou Chacra L, Ghosn M, Ghayad E, Honein K. A case of pancreatitis associated with all-trans-retinoic acid therapy in acute promyelocytic leukemia. *Hematol J* 2001;2:406-7.
  30. Yutsudo Y, Imoto S, Ozuru R, Kajimoto K, Itoi H, Koizumi T, Nishimura R, Nakagawa T. Acute pancreatitis after all-trans retinoic acid therapy. *Ann Hematol* 1997;74:295-6.
  31. Altman AJ, Dinndorf P, Quinn JJ. Acute pancreatitis in association with cytosine arabinoside therapy. *Cancer* 1982;49:1384-6.
  32. Izraeli S, Adamson PC, Blaney SM, Balis FM. Acute pancreatitis after ifosfamide therapy. *Cancer* 1994;74:1627-8.
  33. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
  34. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91:982-6.
  35. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:887-93.
  36. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1305-8.
  37. Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenge. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1161-4.
  38. Khanna S, Kumar A. Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1110-1.
  39. Sash L. Relationship of cortisone therapy to pancreatic necrosis. *Br Med J* 1959;2:867-8.
  40. Barr HS, Wolff OH. Pancreatic necrosis in cortisone-treated children. *Lancet* 1957;272:812-5.
  41. Nelp WB. Acute pancreatitis associated with steroid therapy. *Arch Intern Med* 1961;108:702-10.
  42. Akhtar M, Bhakoo ON, Chandra RK. Pancreatitis in a child with leukemia on intensive steroid therapy: report of a case. *Indian J Pediatr* 1964;31:327-9.
  43. Frey C, Redo SF. Inflammatory lesions of the pancreas in infancy and childhood. *Pediatrics* 1963;32:93-102.
  44. Sachedina B, Saibil F, Cohen LB, Whitley J. Acute pancreatitis due to 5-aminosalicylate. *Ann Intern Med* 1989;110:490-2.
  45. Isaacs KL, Murphy D. Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:198-9.
  46. Poldermans D, van Blankenstein M. Pancreatitis induced by disodium azodisalicylate. *Am J Gastroenterol* 1988;83:578-80.
  47. Block MB, Genant HK, Kirsner JB. Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine. *N Engl J Med* 1970;282:380-2.
  48. Fernandez J, Sala M, Panes J, Feu F, Navarro S, Teres J. Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2302-3.
  49. Garau P, Orenstein SR, Neigut DA, Kocoshis SA. Pancreatitis associated with olsalazine and sulfasalazine in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:481-5.
  50. Radke M, Bartolomaeus G, Muller M, Richter I. Acute pancreatitis in Crohn's disease due to 5-ASA therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:337-9.
  51. Paul AC, Oommen SP, Angami S, Moses PD. Acute pancreatitis in a child with idiopathic ulcerative colitis on long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Indian J Gastroenterol* 2000;19:195-6.
  52. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Norgard B, Rasmussen HH, Sorensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:884-8.
  53. Zygmunt DJ, Williams HJ, Bienz SR. Acute pancreatitis associated with long-term sulindac therapy. *West J Med* 1986;144:461-2.
  54. Memon AN. Pancreatitis and sulindac. *Ann Intern Med* 1982;97:139.

55. Lilly EL. Pancreatitis after administration of sulindac. *JAMA* 1981;246:2680.
56. Siefkin AD. Sulindac and pancreatitis. *Ann Intern Med* 1980;93:932-3.
57. Sorensen HT, Jacobsen J, Norgaard M, Pedersen L, Johnsen SP, Baron JA. Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:111-6.
58. Rabassa AA, Trey G, Shukla U, Samo T, Anand BS. Isoniazid-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1994;121:433-4.
59. Stephenson I, Wiselka MJ, Qualie MJ. Acute pancreatitis induced by isoniazid in the treatment of tuberculosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2271-2.
60. Chan KL, Chan HS, Lui SF, Lai KN. Recurrent acute pancreatitis induced by isoniazid. *Tuber Lung Dis* 1994;75:383-5.
61. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Li PK. Recurrent acute pancreatitis after isoniazid. *Neth J Med* 2004;62:172-4.
62. Kvale PA, Parks RD. Letter: Acute abdomen. An unusual reaction to isoniazid. *Chest* 1975;68:271-2.
63. Jin CF, Sable R. Isoniazid-induced acute hepatitis and acute pancreatitis in a patient during chemoprophylaxis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:100-1.
64. Mendoza JL, Larrubia JR, Lana R, Espinos D, Diaz-Rubio M. Acute pancreatitis induced by isoniazid, a casual association. *An Med Interna* 1998;15:588-90.
65. Izzedine H, Launay-Vacher V, Storme T, Deray G. Acute pancreatitis induced by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3208-9.
66. Sanford KA, Mayle JE, Dean HA, Greenbaum DS. Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann Intern Med* 1988;109:756-7.
67. Celifarco A, Warschauer C, Burakoff R. Metronidazole-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1989;84:958-60.
68. Plotnick BH, Cohen I, Tsang T, Cullinane T. Metronidazole-induced pancreatitis. *Ann Intern Med* 1985;103:891-2.
69. Corey WA, Doebbeling BN, DeJong KJ, Britigan BE. Metronidazole-induced acute pancreatitis. *Rev Infect Dis* 1991;13:1213-5.
70. Sura ME, Heinrich KA, Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2000;34:1152-5.
71. Feola DJ, Thornton AC. Metronidazole-induced pancreatitis in a patient with recurrent vaginal trichomoniasis. *Pharmacotherapy* 2002;22:1508-10.
72. Nigwekar SU, Casey KJ. Metronidazole-induced pancreatitis. A case report and review of literature. *JOP* 2004;5:516-9.
73. Friedman GD, Selby JV. How often does metronidazole induce pancreatitis? *Gastroenterology* 1990;98:1702-3.
74. Norgaard M, Ratanajamit C, Jacobsen J, Skriver MV, Pedersen L, Sorensen HT. Metronidazole and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:415-20.
75. Whalley PJ, Adams RH, Combes B. Tetracycline Toxicity in Pregnancy. Liver and Pancreatic Dysfunction. *JAMA* 1964;189:357-62.
76. Schultz JC, Adamson JS Jr, Workman WW, Norman TD. Fatal Liver Disease after Intravenous Administration of Tetracycline in High Dosage. *N Engl J Med* 1963;269:999-1004.
77. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965;38:359-77.
78. Torosis J, Vender R. Tetracycline-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:580-1.
79. Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology* 1981;81:1134-6.
80. Nicolau DP, Mengedoht DE, Kline JJ. Tetracycline-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1669-71.
81. Brazer SR, Medoff JR. Sulfonamide-induced pancreatitis. *Pancreas* 1988;3:583-6.
82. Barrett PV, Thier SO. Meningitis and pancreatitis associated with sulfamethizole. *N Engl J Med* 1963;268:36-7.
83. Antonow DR. Acute pancreatitis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1986;104:363-5.
84. Jha SH, Reddy JA, Dave JK. Dapsone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2003;37:1438-40.
85. Corp CC, Ghishan FK. The sulfone syndrome complicated by pancreatitis and pleural effusion in an adolescent receiving dapsone for treatment of acne vulgaris. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:103-5.
86. McBride MO, Linney M, Davidson RN, Weber JN. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis* 1995;21:710.
87. Halim MA, Alfurayh O, Kalin ME, Dammas S, al-Eisa A, Damanhour G. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in a renal transplant recipient after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate. *Clin Infect Dis* 1993;16:397-9.
88. Domingo P, Ferrer S, Kolle L, Munoz C, Rodriguez P. Acute pancreatitis associated with sodium stibogluconate treatment in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1996;156:1029, 1032.
89. Donovan KL, White AD, Cooke DA, Fisher DJ. Pancreatitis

- and palindromic arthropathy with effusions associated with sodium stibogluconate treatment in a renal transplant recipient. *J Infect* 1990;21:107-10.
90. Gasser RA Jr, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994;18:83-90.
  91. de Lalla F, Pellizzer G, Gradoni L, Vespignani M, Franzetti M, Stecca C. Acute pancreatitis associated with the administration of meglumine antimonate for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1993;16:730-1.
  92. Kuyucu N, Kara C, Bakirtac A, Tezic T. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in an infant who developed pancreatitis caused by meglumine antimonate. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:455-7.
  93. Torrus D, Boix V, Massa B, Portilla J, Perez-Mateo M. Flucanazole plus allopurinol in treatment of visceral leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:1042-3.
  94. Soylyu AR, Dokmeci G, Tezel A, Cakir B, Umit H, Karahan N, Amuca H. Lamivudine-induced acute pancreatitis in a patient with decompensated Hbv-related chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:134.
  95. Di Martino V, Ezenfis J, Benhamou Y, Bernard B, Opolon P, Bricaire F, Poynard T. Severe acute pancreatitis related to the use of nelfinavir in HIV infection: report of a case with positive rechallenge. *AIDS* 1999;13:1421-3.
  96. Yarchoan R, Mitsuya H, Pluda JM, Marczyk KS, Thomas RV, Hartman NR, Brouwers P, Perno CF, Allain JP, Johns DG, Broder S. The National Cancer Institute phase I study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: analysis of activity and toxicity profiles. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 5:S522-33.
  97. Bouvet E, Casalino E, Prevost MH, Vachon F. Fatal case of 2',3'-dideoxyinosine-associated pancreatitis. *Lancet* 1990;336:1515.
  98. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992;87:708-13.
  99. Pelucio MT, Rothenhaus T, Smith M, Ward DJ. Fatal pancreatitis as a complication of therapy for HIV infection. *J Emerg Med* 1995;13:633-7.
  100. Seidlin M, Lambert JS, Dolin R, Valentine FT. Pancreatitis and pancreatic dysfunction in patients taking dideoxyinosine. *AIDS* 1992;6:831-5.
  101. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, Panos G, Staub T, Blaxhult A, Vetter N, Lundgren JD. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS* 2008;22:47-56.
  102. Murphy RL, Noskin GA, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis associated with aerosolized pentamidine. *Am J Med* 1990;88:53N-56N.
  103. Kumar S, Schnadig VJ, MacGregor MG. Fatal acute pancreatitis associated with pentamidine therapy. *Am J Gastroenterol* 1989;84:451-3.
  104. Zuger A, Wolf BZ, el-Sadr W, Simberkoff MS, Rahal JJ. Pentamidine-associated fatal acute pancreatitis. *JAMA* 1986;256:2383-5.
  105. Pauwels A, Eliasiewicz M, Larrey D, Lacassin F, Poirier JM, Meyohas MC, Frottier J. Pentamidine-induced acute pancreatitis in a patient with AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:457-9.
  106. Murphey SA, Josephs AS. Acute pancreatitis associated with pentamidine therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:56-8.
  107. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, Morse GD. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. *Ann Pharmacother* 1994;28:1025-8.
  108. Hart CC. Aerosolized pentamidine and pancreatitis. *Ann Intern Med* 1989;111:691.
  109. Herer B, Chinet T, Labruno S, Collignon MA, Chretien J, Huchon G. Pancreatitis associated with pentamidine by aerosol. *BMJ* 1989;298:605.
  110. Coulter DL, Allen RJ. Pancreatitis associated with valproic acid therapy for epilepsy. *Ann Neurol* 1980;7:92.
  111. Camfield PR, Bagnell P, Camfield CS, Tibbles JA. Pancreatitis due to valproic acid. *Lancet* 1979;1:1198-9.
  112. Fecik SE, Stoner SC, Raphael J, Lindsey C. Recurrent acute pancreatitis associated with valproic acid use for mood stabilization. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:483-4.
  113. Gerstner T, Busing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, Hebing B, Hanefeld F, Eckel U, Hoffmann R, Bettendorf U, Weidner B, Wiemer-Kruel A, Brockmann K, Neumann FW, Sandrieser T, Wolff M, Konig S. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007;42:39-48.
  114. Norgaard M, Jacobsen J, Ratanajamit C, Jepsen P, McLaughlin JK, Pedersen L, Sorensen HT. Valproic acid and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Ther* 2006;13:113-7.
  115. Hagger R, Brown C, Hurley P. Olanzapine and pancreatitis. *Br J Psychiatry* 2000;177:567.
  116. Waage C, Carlsson H, Nielsen EW. Olanzapine-induced pan-

- creatitis: a case report. *JOP* 2004;5:388-91.
117. Ragucci KR, Wells BJ. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2001;35:1556-8.
  118. Frankenburg FR, Kando J. Eosinophilia, clozapine, and pancreatitis. *Lancet* 1992;340:251.
  119. Jubert P, Fernandez R, Ruiz A. Clozapine-related pancreatitis. *Ann Intern Med* 1994;121:722-3.
  120. Martin A. Acute pancreatitis associated with clozapine use. *Am J Psychiatry* 1992;149:714.
  121. Kahn D, Bourgeois JA. Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient taking olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:397-400.
  122. Huang YJ, Lane HY, Liao CH, Huang CC. Recurrent pancreatitis without eosinophilia on clozapine rechallenge. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1561-2.
  123. Gasse C, Jacobsen J, Pedersen L, Mortensen PB, Norgaard M, Sorensen HT, Johnsen SP. Risk of hospitalization for acute pancreatitis associated with conventional and atypical antipsychotics: a population-based case-control study. *Pharmacotherapy* 2008;28:27-34.
  124. Malbergier A, de Oliveira Junior HP. Sertraline and acute pancreatitis: a case-report. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:39-40.
  125. Thys F, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, Henrion J. Acute pancreatitis and fenfluramine. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:385-6.
  126. Calmus Y, Biour M, Bodin F, Cheymol G, Darnis F. Hepatitis and pancreatitis due to indalpine. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:266-8.
  127. Norgaard M, Jacobsen J, Gasse C, Pedersen L, Mortensen PB, Sorensen HT. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:259-62.
  128. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, Demuth N, Dumas R, Demarquay JF, Caroli-Bosc FX, Delmont JP. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3295-8.
  129. Grant P, Gandhi P. A case of cannabis-induced pancreatitis. *JOP* 2004;5:41-3.
  130. Davidoff F, Tishler S, Rosoff C. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with oral contraceptive therapy. *N Engl J Med* 1973;289:552-5.
  131. Molitch ME, Oill P, Odell WD. Massive hyperlipemia during estrogen therapy. *JAMA* 1974;227:522-5.
  132. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
  133. Zorrilla E, Hulse M, Hernandez A, Gershberg H. Severe endogenous hypertriglyceridemia during treatment with estrogen and oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:1793-6.
  134. Stone NJ. Estrogen-induced pancreatitis: a caveat worth remembering. *J Lab Clin Med* 1994;123:18-9.
  135. Blake WE, Pitcher ME. Estrogen-related pancreatitis in the setting of normal plasma lipids: case report. *Menopause* 2003;10:99-101.
  136. Tetsche MS, Jacobsen J, Norgaard M, Baron JA, Sorensen HT. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:275-8.
  137. Marazuela M, Sanchez de Paco G, Jimenez I, Carraro R, Fernandez-Herrera J, Pajares JM, Gomez-Pan A. Acute pancreatitis, hepatic cholestasis, and erythema nodosum induced by carbimazole treatment for Graves' disease. *Endocr J* 2002;49:315-8.
  138. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, Endo Y, Ozawa Y. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:667-70.
  139. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:558-61.
  140. Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH, Rodriguez LA. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:473-8.
  141. Straumann A, Bauer M, Pichler WJ, Pirovino M. Acute pancreatitis due to pyritinol: an immune-mediated phenomenon. *Gastroenterology* 1998;115:452-4.
  142. Gilmore IT, Tourvas E. Paracetamol-induced acute pancreatitis. *Br Med J* 1977;1:753-4.
  143. Coward RA. Paracetamol-induced acute pancreatitis. *Br Med J* 1977;1:1086.
  144. Caldarella V, Hassett JM, Hall AH, Bronstein AB, Kulig KW, Rumack BH. Hemorrhagic pancreatitis associated with acetaminophen overdose. *Am J Gastroenterol* 1986;81:579-82.
  145. Mofenson HC, Caraccio TR, Nawaz H, Steckler G. Acetaminophen induced pancreatitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:223-30.
  146. Minkowitz S, Soloway HB, Hall JE, Yermakov V. Fatal hemorrhagic pancreatitis following chlorothiazide administration in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;24:337-42.
  147. Johnston DH, Cornish AL. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide. *J Am Med Assoc* 1959;170:2054-6.
  148. Eckhauser ML, Dokler M, Imbembo AL. Diuretic-associated

- pancreatitis: a collective review and illustrative cases. *Am J Gastroenterol* 1987;82:865-70.
149. Chengappa KN, Pelucio M, Baker RW, Cole D. Recurrent pancreatitis on clozapine re-challenge. *J Psychopharmacol* 1995;9:381-2.
  150. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, Plank CS, Lavery M, Morse GD, Knupp C, McLaren C, Pettinelli C, Valentine FT, Dolin R. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med* 1990;322:1333-40.
  151. Kirian MA, Higginson RT, Fulco PP. Acute onset of pancreatitis with concomitant use of tenofovir and didanosine. *Ann Pharmacother* 2004;38:1660-3.
  152. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78:58-9.
  153. Berger TM, Cook WJ, O'Marcaigh AS, Zimmerman D. Acute pancreatitis in a 12-year-old girl after an erythromycin overdose. *Pediatrics* 1992;90:624-6.
  154. Tenenbein MS, Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:675-6.
  155. Gumaste VV. Erythromycin-induced pancreatitis. *Am J Med* 1989;86:725.
  156. Hawksworth CR. Acute pancreatitis associated with infusion of erythromycin lactobionate. *BMJ* 1989;298:190.
  157. Weetman RM, Baehner RL. Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving L-asparaginase therapy. *Cancer* 1974;34:780-5.
  158. Alvarez OA, Zimmerman G. Pegaspargase-induced pancreatitis. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:200-5.
  159. Sadoff J, Hwang S, Rosenfeld D, Ettinger L, Spigland N. Surgical pancreatic complications induced by L-asparaginase. *J Pediatr Surg* 1997;32:860-3.
  160. Top PC, Tissing WJ, Kuiper JW, Pieters R, van Eijck CH. L-asparaginase-induced severe necrotizing pancreatitis successfully treated with percutaneous drainage. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:95-7.
  161. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* 1999;115:1198-9.
  162. Leisure GS, O'Flaherty J, Green L, Jones DR. Propofol and postoperative pancreatitis. *Anesthesiology* 1996;84:224-7.
  163. Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-Tetri BA, Burton FR. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2002;47:614-8.
  164. Gottschling S, Larsen R, Meyer S, Graf N, Reinhard H. Acute pancreatitis induced by short-term propofol administration. *Paediatr Anaesth* 2005;15:1006-8.
  165. Lin HH, Hsu CH, Chao YC. Tamoxifen-induced severe acute pancreatitis: a case report. *Dig Dis Sci* 2004;49:997-9.
  166. Noguchi M, Taniya T, Tajiri K, Miwa K, Miyazaki I, Koshino H, Mabuchi H, Nonomura A. Fatal hyperlipaemia in a case of metastatic breast cancer treated by tamoxifen. *Br J Surg* 1987;74:586-7.
  167. Colls BM, George PM. Severe hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia associated with tamoxifen use. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:270-1.
  168. Elisaf MS, Nakou K, Liamis G, Pavlidis NA. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Ann Oncol* 2000;11:1067-9.
  169. Cadario B. Alendronate: suspected pancreatitis. *CMAJ* 2002;166:86-7, 91-2.
  170. Jeandier N, Klewansky M, Pinget M. Captopril-induced acute pancreatitis. *Diabetes Care* 1995;18:410-1.
  171. Borgia MC, Celestini A, Caravella P, Catalano C. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor administration must be monitored for serum amylase and lipase in order to prevent an acute pancreatitis: a case report. *Angiology* 2001;52:645-7.
  172. Tsao CY, Wright FS. Acute chemical pancreatitis associated with carbamazepine intoxication. *Epilepsia* 1993;34:174-6.
  173. Soman M, Swenson C. A possible case of carbamazepine-induced pancreatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:925-7.
  174. Zimmermann AE, Katona BG, Jodhka JS, Williams RB. Ceftriaxone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 1993;27:36-7.
  175. Famularo G, Polchi S, De Simone C. Acute cholecystitis and pancreatitis in a patient with biliary sludge associated with the use of ceftriaxone: a rare but potentially severe complication. *Ann Ital Med Int* 1999;14:202-4.
  176. Nott DM, de Sousa BA. Suspected cimetidine-induced acute pancreatitis. *Br J Clin Pract* 1989;43:264-5.
  177. Arnold F, Doyle PJ, Bell G. Acute pancreatitis in a patient treated with cimetidine. *Lancet* 1978;1:382-3.
  178. Liviu L, Yair L, Yehuda S. Pancreatitis induced by clarithromycin. *Ann Intern Med* 1996;125:701.
  179. Schouwenberg BJ, Deinum J. Acute pancreatitis after a course of clarithromycin. *Neth J Med* 2003;61:266-7.
  180. Jones MF, Caldwell JR. Acute hemorrhagic pancreatitis associated with administration of chlorthalidone. Report of a case. *N Engl J Med* 1962;267:1029-31.
  181. Yoshimura N, Nakai I, Ohmori Y, Aikawa I, Fukuda M, Yasumura T, Matsui S, Hamashima T, Oka T. Effect of cy-

- closporine on the endocrine and exocrine pancreas in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1988;12:11-7.
182. Eisemann AD, Becker NJ, Miner PB Jr, Fleming J. Pancreatitis and gold treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1989;111:860-1.
  183. Ben-Ami H, Pollack S, Nagachandran P, Lashevsky I, Yarnitsky D, Edoute Y. Reversible pancreatitis, hepatitis, and peripheral polyneuropathy associated with parenteral gold therapy. *J Rheumatol* 1999;26:2049-50.
  184. Pickleman J, Straus FH 2nd, Paloyan E. Pancreatitis associated with thiazide administration. A role for the parathyroid glands? *Arch Surg* 1979;114:1013-6.
  185. Rion RJ. Recurrent pancreatitis after treatment with hydrochlorothiazide. *J Am Board Fam Pract* 1994;7:74-6.
  186. Memis D, Akalin E, Yucel T. Indomethacin-induced pancreatitis: a case report. *JOP* 2005;6:344-7.
  187. Guerra M. Toxicity of indomethacin. Report of a case of acute pancreatitis. *JAMA* 1967;200:552-3.
  188. Tannir NM, Talpaz M, Ghazal H, Proothi S, Kantarjian HM. Acute pancreatitis associated with interferon alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000;39:647-50.
  189. Eland IA, Rasch MC, Sturkenboom MJ, Bekkering FC, Brouwer JT, Delwaide J, Belaiche J, Houbiers G, Stricker BH. Acute pancreatitis attributed to the use of interferon alfa-2b. *Gastroenterology* 2000;119:230-3.
  190. Chaudhari S, Park J, Anand BS, Pimstone NR, Dieterich DT, Batash S, Bini EJ. Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004;49:1000-6.
  191. Flynn WJ, Freeman PG, Wickboldt LG. Pancreatitis associated with isotretinoin-induced hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med* 1987;107:63.
  192. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1855-8.
  193. Famularo G, Bizzarri C, Nicotra GC. Acute pancreatitis caused by ketorolac tromethamine. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:283-4.
  194. Goyal SB, Goyal RS. Ketorolac tromethamine-induced acute pancreatitis. *Arch Intern Med* 1998;158:411.
  195. Maliekal J, Drake CF. Acute pancreatitis associated with the use of lisinopril. *Ann Pharmacother* 1993;27:1465-6.
  196. Gershon T, Olshaker JS. Acute pancreatitis following lisinopril rechallenge. *Am J Emerg Med* 1998;16:523-4.
  197. Anderson PE, Ellis GG Jr, Austin SM. Case report: metolazone-associated hypercalcemia and acute pancreatitis. *Am J Med Sci* 1991;302:235-7.
  198. Fuchs JE Jr, Keith MR, Galanos AN. Probable metolazone-induced pancreatitis. *DICP* 1989;23:711.
  199. Ben MH, Thabet H, Zaghdoudi I, Amamou M. Metformin associated acute pancreatitis. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:47-8.
  200. Fimognari FL, Corsonello A, Pastorell R, Antonelli-Incalzi R. Metformin-induced pancreatitis: A possible adverse drug effect during acute renal failure. *Diabetes Care* 2006;29:1183.
  201. Chen JL, Spinowitz N, Karwa M. Hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, and diabetic ketoacidosis possibly associated with mirtazapine therapy: a case report. *Pharmacotherapy* 2003;23:940-4.
  202. Lankisch PG, Werner HM. Mirtazapine: another drug responsible for drug-induced acute pancreatitis? A letter of warning. *Pancreas* 2003;26:211.
  203. Castiella A, Lopez P, Bujanda L, Arenas JJ. Possible association of acute pancreatitis with naproxen. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:258.
  204. Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. *Am J Gastroenterol* 1993;88:464.
  205. Mills KM, Johnson DM, Middlebrooks M, Burton GV. Possible drug-associated pancreatitis after paclitaxel-cremophor administration. *Pharmacotherapy* 2000;20:95-7.
  206. Hoff PM, Valero V, Holmes FA, Whealin H, Hudis C, Hortobagyi GN. Paclitaxel-induced pancreatitis: a case report. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:91-3.
  207. Hanline MH Jr. Acute pancreatitis caused by ampicillin. *South Med J* 1987;80:1069.
  208. Ances IG, McClain CA. Acute pancreatitis following the use of thiazide in pregnancy. *South Med J* 1971;64:267-9.
  209. Muchnick JS, Mehta JL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin Cardiol* 1999;22:50-1.
  210. Renkes P, Petitpain N, Cosserat F, Bangratz S, Trechot P. Can roxithromycin and betamethasone induce acute pancreatitis? A case report. *JOP* 2003;4:184-6.
  211. Jones KL, Valero V. Capecitabine-induced pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2003;23:1076-8.
  212. Naidus RM, Rodvien R, Mielke CH Jr. Colchicine toxicity: a multisystem disease. *Arch Intern Med* 1977;137:394-6.
  213. Balasch J, Martinez-Roman S, Carreras J, Vanrell JA. Acute pancreatitis associated with danazol treatment for endometriosis. *Hum Reprod* 1994;9:1163-5.
  214. De Broe M, Mussche M, Ringoir S, Bosteels V. Oral diazoxide for malignant hypertension. *Lancet* 1972;1:1397.
  215. Khan IH, Edward N. Pancreatitis associated with diclofenac.

- Postgrad Med J 1993;69:486-7.
216. Deviere J, Reuse C, Askenasi R. Ischemic pancreatitis and hepatitis secondary to ergotamine poisoning. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:350-2.
  217. Schmidt P, Friedman IS. Adverse effects of ethacrynic acid. *N Y State J Med* 1967;67:1438-42.
  218. Goffin E, Horsmans Y, Pirson Y, Cornu C, Geubel A, van Ypersele De Strihou C. Acute necrotico-hemorrhagic pancreatitis after famciclovir prescription. *Transplantation* 1995; 59:1218-9.
  219. Lin YH, Perng CL, Lin HJ, Chang FY. Acute pancreatitis possibly related to finasteride. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:276.
  220. Cobb TK, Pierce JR Jr. Acute pancreatitis associated with ketoprofen. *South Med J* 1992;85:430-1.
  221. VanWalraven AA, Edels M, Fong S. Pancreatitis caused by mefenamic acid. *Can Med Assoc J* 1982;126:894.
  222. Nelis GF. Nitrofurantoin-induced pancreatitis: report of a case. *Gastroenterology* 1983;84:1032-4.
  223. Gradon JD, Schulman RH, Chapnick EK, Sepkowitz DV. Octreotide-induced acute pancreatitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1991;84: 1410-1.
  224. Bosch JA, Valdes M, Oristrell J, Pigrau C, Ordi J. Oxypenbutazone-induced sialadenitis, intrahepatic cholestasis and pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 1985;48:529-30.
  225. Sammett D, Greben C, Sayeed-Shah U. Acute pancreatitis caused by penicillin. *Dig Dis Sci* 1998;43:1778-83.
  226. Lambrianides AL, Rosin RD. Acute pancreatitis complicating excessive intake of phenolphthalein. *Postgrad Med J* 1984;60:491-2.
  227. Fisch HP, Wands J, Yeung J, Davis PJ. Pulmonary edema and disseminated intravascular coagulation after intravenous abuse of d-propoxyphene (darvon). *South Med J* 1972;65: 493-5.
  228. Kanbay M, Korkmaz M, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J* 2004;80:617-8.
  229. Herrmann R, Shaw RG, Fone DJ. Ranitidine-associated recurrent acute pancreatitis. *Aust N Z J Med* 1990;20:243-4.
  230. Mattson K. Side effects of rifampicin. A clinical study. *Scand J Respir Dis Suppl* 1973;82:1-52.
  231. Berent I, Carabeth J, Cordero MM, Cordero R, Sugarman B, Robinson D. Pancreatitis associated with risperidone treatment? *Am J Psychiatry* 1997;154:130-1.
  232. Mirete G, Masia M, Gutierrez F, Mora A, Escolano C, Maestre A. Acute pancreatitis as a complication of ritonavir therapy in a patient with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:810-1.
  233. Hernandez AF, Pomares J, Schiaffino S, Pla A, Villanueva E. Acute chemical pancreatitis associated with nonfatal strychnine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:67-71.
  234. Ogunseinde BA, Wimmers E, Washington B, Iyob M, Cropper T, Callender CO. A case of tacrolimus (FK506)-induced pancreatitis and fatality 2 years postcadaveric renal transplant. *Transplantation* 2003;76:448.
  235. Jadresic D. Acute pancreatitis associated with dual vigabatrin and lamotrigine therapy. *Seizure* 1994;3:319.
  236. Socinski MA, Garnick MB. Acute pancreatitis associated with chemotherapy for germ cell tumors in two patients. *Ann Intern Med* 1988;108:567-8.
  237. Birchfield GR, Ward JH, Redman BG, Flaherty L, Samlowski WE. Acute pancreatitis associated with high-dose interleukin-2 immunotherapy for malignant melanoma. *West J Med* 1990;152:714-6.
  238. Puckett JB, Butler WM, McFarland JA. Pancreatitis and cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982;97:453.
  239. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978. p. 91-5.
  240. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:823-37.
  241. Wallace JR, Cushing RD, Bawdon RE, Sugawa C, Lucas CE, Ledgerwood AM. Assessment of antimicrobial penetration into the pancreatic juice in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:313-6.
  242. Chiba M, Horie Y, Ishida H, Arakawa H, Masamune O. A case of salicylazosulfapyridine (Salazopyrin)-induced acute pancreatitis with positive lymphocyte stimulation test (LST). *Gastroenterol Jpn* 1987;22:228-33.
  243. Cappell MS, Das KM. Rapid development of pancreatitis following reuse of 6-mercaptopurine. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:679-81.
  244. Dhir R, Brown DK, Olden KW. Drug-induced pancreatitis: a practical review. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:499-507.