

Ceftriaxone 投与後に発生した偽胆石症の2例

石川 周¹⁾・小松 康之²⁾

¹⁾ 森町国民健康保険病院外科*

²⁾ 小松内科循環器医院

受付日：2018年2月26日 受理日：2018年6月25日

第3世代セフェム系の ceftriaxone (CTRX) 投与による偽胆石症の2例を経験した。2例とも無症候性に経過し、1例は投与中止後33日目には消失を確認した。多くの偽胆石症は自然消失するが、0~19%に腹痛・嘔気・嘔吐などの症状を認め、まれに急性胆嚢炎などの合併症も報告されている。したがって、CTRX 投与に際して腹痛や肝機能障害などを認めた場合には、偽胆石症の発生を念頭に置いて腹部超音波検査や腹部単純 CT 検査を行い、薬剤投与中止を含めて適切な対応を行う必要があると考えられた。

Key words: ceftriaxone, side effect, biliary pseudolithiasis

Ceftriaxone (CTRX) は本邦で1986年より発売された第3世代セフェム系である。グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌活性を有し、さらに胆汁中、腹水中、喀痰への移行性も良好で、且つ血中半減期が7~8時間と長く、1日単回投与も可能で、呼吸器感染、尿路感染そして胆道感染等に幅広く使用されている。CTRX 投与に際しては、カルシウムイオン(以下Caイオン)との結合親和性がきわめて強いいため、Caイオンを含む輸液との配合は避けるべきである。

本邦におけるCTRXの臨床第一相試験において、中島ら¹⁾は人の胆汁を用いて *in vitro* でカルシウム塩生成実験を行ったが、生成されなかったと報告している。しかし、1986年にSchaadら²⁾は18歳男性においてCTRX 2g/日投与14日目に腹部超音波検査にて胆嚢内に一過性の胆石様物質の沈殿を認めたと初めて報告し、1988年には小児37例にCTRXを投与し腹部超音波検査にて経過観察した結果、16名に胆石が発生し、投与終了後2~63日にて消失したと報告³⁾している。本邦では1993年に山内ら⁴⁾が10歳男児にCTRX 3.2g/日を9日間投与した後に胆嚢内沈殿物を認め、胆管炎・膵炎を合併したものの自然消失したと報告している。その後もCTRX投与による胆嚢内沈殿物、胆嚢内結石に関する多くの報告^{5,6)}がみられ、本邦においては2005年4月に

医薬品安全対策情報⁷⁾より、重大な副作用として「胆石、胆嚢内沈殿物」に関するものが出されている。

偽胆石症とは、CTRX投与中または投与後に胆石に類似した石灰化様所見を示すものであり、特徴としてCTRX投与終了後に多くの症例で早期に自然消失するものである。そのため自覚症状を認めることなく自然軽快している症例が多いものと思われる。しかし、時に偽胆石症による胆嚢炎や閉塞性黄疸、急性膵炎など重篤な病態の発生要因となりえるので注意が必要である。今回CTRX投与後に偶然に偽胆石症を認めた2例を経験したので、CTRXの副作用としての再認識目的にて報告する。

1. 症例

1. 症例1

78歳女性、下痢、血便、37.5℃の発熱。糖尿病、高血圧、慢性腎障害などにて当院通院中、夕食後より下痢・嘔吐が出現し、その後血便となったため翌日救急搬送となった。腹部は平坦で圧痛なく、左側腹部にわずかな腸管様腫瘤を触知した。血液生化学的検査では、白血球11,700と増加、Hb 10g/dLと軽度の貧血、尿糖2+、HbA1c 6.6%、BUN 22.8mg/dL、CRP 0.5mg/dL、肝機能はT.Bil 0.5mg/dL、

*北海道茅部郡森町字上台町326

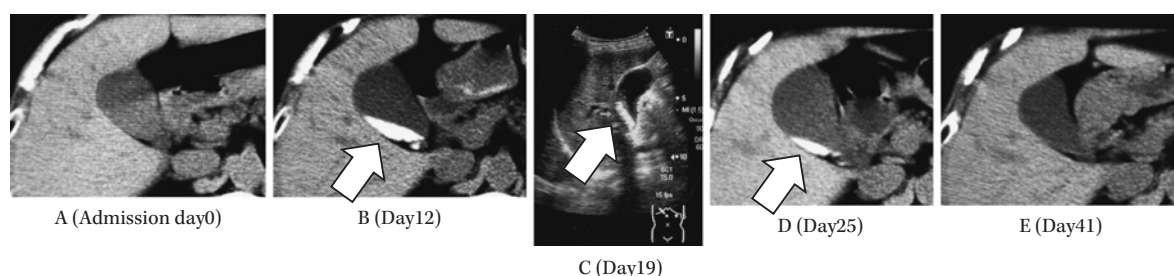


Fig. 1. (Case1): Abdominal CT revealed no evidence of gallbladder sludge or any stones on admission (A); on day 12 after administration of CTRX, a high-density lesion (↑) appeared in the gallbladder (B); on day 19 after administration of CTRX, abdominal ultrasonography revealed strong echoes in an acoustic shadow (↑) (C); on day 25 after administration of CTRX, the high-density lesion on CT had become smaller (D); on day 41 after administration of CTRX, the high-density lesion in the gallbladder had completely disappeared (E).

AST 20 U/L, ALT 10 U/L, Al-p 116 U/L と基準範囲内であった。感染性腸炎も考慮して絶食と胆汁中から腸管内に良好に移行する CTRX 1 g を生理的食塩水 (生食) 100 mL に溶解して点滴静注, 1 日 2 回投与を開始した。入院時の画像検査では, 胸・腹部単純 XP では異常を認めず, 腹部単純 CT 検査 (以下 CT) で, 下行結腸から S 状結腸にかけての浮腫・拡張がみられたものの胆嚢には異常を認めなかった。大腸内視鏡検査にて肛門縁 35 cm から口側の大腸に全周性の粘膜の発赤, 浮腫, 浅い潰瘍を認め, 生検による病理組織所見にて, 粘膜固有層内に出血, 浮腫, 軽度の炎症細胞浸潤を認め, 最終的に虚血性大腸炎と診断した。治療開始 2 日で血便改善し, 3 日にて解熱し, CTRX は 8 日間投与にて終了し, 経口摂取を開始した。以後, 抗菌薬投与なし。

入院後 12 日目に病棟で転倒し, 右胸部を打撲したため, 胸部 CT を実施, 右第 5 肋骨に骨折を認めたが, 同時にスライスされた胆嚢内に, 胆砂様の石灰化陰影の沈殿を認めた。胆嚢壁の異常や総胆管の拡張は認めなかった。続いて施行した腹部超音波検査にて, 胆嚢内に可動性のある高輝度で音響陰影を伴う胆砂様の所見を認めた。この時点では偽胆石症と診断されることなく胆石症と診断し, 胆石溶解作用を有するウルソデオキシコール酸 100 mg 6 錠/日の内服を追加しつつ, 画像検査にて胆嚢内胆砂の状況を監視した。入院 25 日目の腹部 CT では胆嚢内の石灰化物質はやや減少し, 41 日目の腹部 CT ではまったく認められなくなっていた。その間, 腹痛などの自覚症状や肝機能異常などは認めず, 以後軽快退院となっている (Fig. 1)。血清カルシウム濃度は入院時 9.1 mg/dL で経過中も 9.7, 9.4 mg/dL

と正常値を推移していた。

2. 症例 2

84 歳男性, 39.4℃ の発熱と嘔吐・下痢を認め当院受診, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 86% (room air) と低酸素状態を認めた。血液生化学的検査では白血球 9,700, 好中球 86%, Hb 12.7 g/dL, BUN 17.2 mg/dL, CRP 5.3 mg/dL で, 肝機能は T. Bil 1.2 mg/dL, AST 23 U/L, ALT 28 U/L, Al-p 176 U/L と基準範囲内であった。初診時の胸部 CT にて両側下肺野に肺炎像を認め誤嚥性肺炎と診断, その際の胆嚢には異常を認めなかった。嘔吐・下痢もあるため胃腸炎合併と診断して入院, 絶食と CTRX 1 g を生食 100 mL に溶解して点滴静注, 1 日 2 回投与を開始した。7 日間投与し解熱を認めたためいったん投与中止, しかし, 4 日後より再度 38.1℃ の発熱を認め CTRX をさらに 10 日間追加投与した。その後いったん解熱したものの再々の発熱を認めたため, CTRX 計 17 日間の投与から, CTRX に感受性を有さない細菌感染を考慮してイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) 0.5 g を生食 100 mL で溶解し点滴静注 1 日 2 回に変更した。IPM/CS は 5 日間投与にて解熱改善を認めたため以後中止とした。CTRX 投与開始 11 日目の胸部 CT にて両側下肺野の肺炎像は改善傾向を認めたが, 同時にスライスされた胆嚢内に胆砂様の石灰化像を認めた。胆嚢壁の肥厚は認めず, 腹部症状や肝機能検査の異常もみられなかった。嘔吐・下痢は入院数日で改善したものの, 誤嚥性肺炎は軽快までに 2 カ月間を要した。その間に胆石によると思われる自覚症状, 肝機能異常は認めなかった。その後の画像診断は実施されていないが, 退院後も胆石によると思われる自覚症状は認めてい

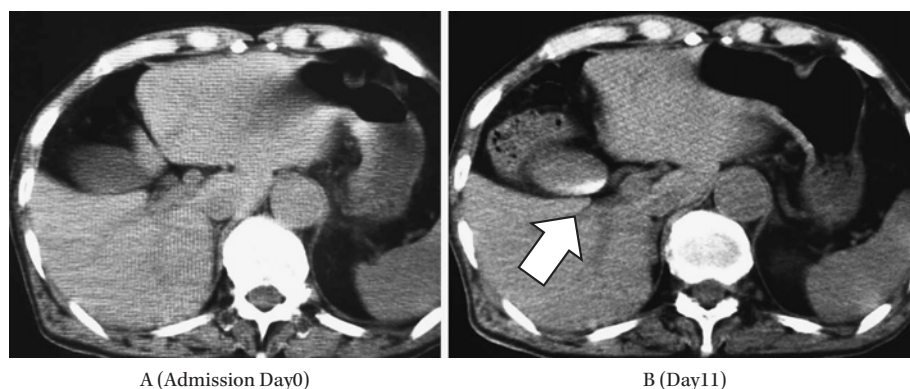


Fig. 2. (Case2): Abdominal CT revealed no evidence of gallbladder sludge or any stones on admission (A); on day 11 after administration of CTRX, a high-density lesion (\blacktriangledown) appeared in the gallbladder (B).

ない (Fig. 2)。入院中に症例 1 同様に偽胆石症の診断はされていない。

II. 考察

CTRX の特徴³⁾としては、①分子量 661.60 とセフェム系では最も大きい、②血清蛋白結合率 93% ときわめて高い、③血中半減期 (T1/2) 1 g 静脈内注射で 8.1 時間ときわめて長い、④胆汁中移行が血中の 20~150 倍ときわめて良好で、未変化体のまま胆汁中に排泄される、⑤構造式の Na は Ca イオンとの親和性が高く、2 個の Na⁺ が 1 個の Ca⁺⁺ と結合して不溶性の CTRX カルシウム塩となるなどである。この他、CTRX は肝での胆汁酸排泄を阻害し胆汁中の Ca イオン濃度を上昇させること⁹⁾、また、動物実験で胆嚢収縮能を低下させること¹⁰⁾なども報告されている。

偽胆石症の臨床像は^{3,5,6)}、①CTRX 投与症例の 15~46% に発生、②投与開始から 2~28 日後に発生 (自験例 12, 11 日目)、③投与終了後数日~60 日にて自然消失 (自験例 33 日目)、④80% 以上が無症状で経過、⑤0~19% に腹痛・嘔気・嘔吐症状ありなどで、まれに急性胆嚢炎、総胆管への嵌頓、急性膵炎、閉塞性黄疸などの合併症もあり内視鏡的乳頭切開術や胆嚢摘除術を必要とすることもある。

偽胆石症の診断^{5,6)}には、腹部 CT や腹部超音波検査などの画像診断が最も有用である。少なくとも CTRX 投与前に認められず投与後に新たに異常所見として検出されれば可能性が高い。自験例の診断も CTRX 投与後新たに出現したことにより行った。偽胆石症の画像としては、通常の胆嚢デブリスと異

なり腹部 CT では、胆嚢内に石灰化を伴う胆砂様の沈殿を示し、また、超音波検査でも高輝度で音響陰影を伴う胆砂様の所見を示す例が多い。投与前の画像検査がなく CTRX 投与後に胆嚢内に石灰化沈殿物を認めた場合には、CTRX 投与終了後 2 カ月間ほどの画像検査での観察にて自然消失を認めれば可能性が高い。さらに、CTRX 投与後に何らかの腹部症状を認め手術を必要とした場合には、摘出された結石の成分分析を行い、CTRX カルシウム塩を認めれば診断の根拠となりえる。

偽胆石症発生のリスク因子^{5,6)}としては、①CTRX の 1 日 2 g 以上の投与 (小児例では 1 日 2 g 以上の高用量投与や長期投与例が多い)、②絶食による胆嚢収縮能の低下 (自験例にも共通)、③脱水 (胆汁量の減少や胆汁の濃縮)、④高カルシウム血症、⑤腎機能障害 (CTRX の血中濃度上昇) などが挙げられている。

偽胆石症の治療^{5,6)}は多くが自然消失するため、自覚症状がなければ CTRX 投与を中止として自然消失を待つことである。コレステロール系胆嚢結石溶解に有効なウルソデオキシコール酸に関しての有効性の報告はない。また、胆嚢収縮機能改善のために卵黄や脂肪食の摂取指導なども考慮されるが、発作の誘発も危惧される。ただし、胆嚢炎や黄疸、膵炎などの合併症をみた場合には、手術を含めて通常の胆石症同様に適切な処置が必要である。

以上、CTRX 投与例の多くは、偽胆石症にきづくことなく経過しているものと思われる。しかし、腹痛や肝機能異常などを認めた時には、本症の発生

を念頭に速やかな腹部 CT、腹部超音波検査などの画像検査を行い、CTRX 投与中止を含めて適切な処置を行うことが重要である。

CTRX 投与による偽胆石症の 2 例を経験し、文献的考察を加えて報告した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 中島光好, 西嶋憲治: Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床第一相試験。日化療会誌 1984; 32(S-7): 178-96
- 2) Schaad U B, Tschäppeler H, Lentze M J: Transient formation of precipitation in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 708-10
- 3) Schaad U B, Wedgwood-Krucko J, Tschäppeler H: Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 332: 1411-3
- 4) 山内順子, 高橋昭彦, 江口英希, 淵元浩二, 瀧本哲也: 長期にわたる大量 Ceftriaxone 投与に伴い胆嚢内沈殿物生成とともに閉塞性胆管炎および睪炎を来した 1 例。小児臨 1993; 46: 2382-6
- 5) Choi Y Y, Jung Y H, Choi S M, Lee C S, Kim D, Hur K Y: Gallbladder pseudolithiasis caused by ceftriaxone in young adult. *J Korean Surg Soc* 2011; 81: 423-6
- 6) 丹波真佐夫, 梶井航也: Ceftriaxone 投与にともなう偽胆石症の 4 例。日消誌 2016; 113: 281-8
- 7) 厚生労働省医薬食品局 監: 医薬品安全対策情報セフトリアキソンナトリウム。DSU 2005; 138: 1-34
- 8) Ceftriaxone。第 29 回日本化学療法学会東日本支部総会 (仙台) 新薬シンポジウムブックレット, 日本化学療法学会, 東京, 1982
- 9) Park H Z, Lee S P, Schy A L: Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 1991; 100: 1665-70
- 10) Arpacik M, Ceran C, Kaya T, Karades B, Sarac B, Koyluoglu G: Effects of ceftriaxone sodium on *in vitro* gallbladder contractility in guinea pigs. *J Surg Res* 2004; 122: 157-61

Two cases of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults

Shu Ishikawa¹⁾ and Yasuyuki Komatsu²⁾

¹⁾ Department of Surgery, Mori-cho National Health Insurance Hospital, 328 Uwadai-cho, Kayabe-gun, Hokkaido, Japan

²⁾ Komatsu internal and cardiovascular medicine clinic

Ceftriaxone(CTRX), a third-generation cephalosporin, is a widely used antimicrobial drug. Herein, we report two cases of a 78-year-old female and an 84-year-old male of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis. Biliary pseudolithiasis were detected by abdominal CT 12 days after the administration of CTRX in one case and 11 days after administration of the drug in the other. Neither showed any abdominal symptoms or any liver function impairment associated with the pseudolithiasis, throughout the total clinical course. This complication generally resolves spontaneously with discontinuation of ceftriaxone. In one of our two cases, the pseudolithiasis resolved spontaneously on day 41 of admission, as determined by a repeat abdominal CT. Although, they may have sometimes symptomatically serious clinical problems. Some patients with pseudocholelithiasis present with symptoms of further complications, such as cholecystitis. Therefore, in patients receiving CTRX, it is important to discontinue the drug immediately in the event of appearance of any abdominal symptoms or evidence of liver function impairment, and promptly perform CT or ultrasonography(USG) to detect the possible presence of pseudocholelithiasis.