

内視鏡的乳頭切開術と結石除去術が有効であった ceftriaxone による偽胆石症の 1 例

岩淵 佑¹⁾・新屋 智之¹⁾・加賀谷尚史²⁾・酒井 珠美¹⁾
内田 由佳¹⁾・木村 英晴³⁾・笠原 寿郎³⁾・北 俊之¹⁾

¹⁾ 金沢医療センター呼吸器内科*

²⁾ 同 消化器内科

³⁾ 金沢大学附属病院呼吸器内科

受付日：2019年3月4日 受理日：2019年4月10日

Ceftriaxone (CTRX) による偽胆石症は、多くの場合 CTRX の中止のみで改善する。今回、病態が遷延し、内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy, EST) と結石除去術が有効であった CTRX による偽胆石症を経験したため報告する。症例は 84 歳、女性。発熱と咳嗽を主訴に当院を受診し、血液検査、画像所見から気管支肺炎と診断された。入院のうえで CTRX 2 g の点滴静注を連日行った結果、自覚症状と検査所見の改善を認めたため、第 7 病日で CTRX は終了した。しかしながら、第 9 病日に右季肋部痛を自覚し、肝胆道系酵素の上昇と腹部 CT において入院時に存在しなかった胆嚢結石および総胆管結石を認めた。臨床経過より CTRX による偽胆石症と診断して経過観察したが、右季肋部痛が遷延したため偽胆石症による胆嚢炎および胆管炎の合併と診断して、第 11 病日に内視鏡的逆行性胆道膵管造影を施行した。EST とバルーンによる結石除去術を施行したところ、翌日に肝胆道系酵素は低下し、以降速やかに正常化した。EST から 3 週間後の腹部超音波検査でも胆嚢結石および総胆管結石は消失し、再燃を認めなかった。CTRX による偽胆石症には、経過観察のみで改善せず、内視鏡治療などの積極的な治療が必要となる症例もあるため、注意を要する。

Key words: ceftriaxone, pseudolithiasis, sphincterotomy, stone extraction

はじめに

Ceftriaxone (CTRX) は第 3 世代セフェム系抗菌薬であり、良好な組織移行性を示すことから呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症など多くの感染症に対し広い年齢層で用いられている。1986 年に Schaad ら¹⁾は CTRX 投与により胆嚢内に一過性に胆石様物質が沈殿した症例を初めて報告した。この胆石様物質は、超音波断層検査では胆石に酷似した画像を呈するにもかかわらず早期に自然消失するという性質から、偽胆石と命名された²⁾。CTRX による偽胆石症に関する既報の多くにおいて、CTRX

の中止により偽胆石の改善ないし消失が得られているが³⁻⁷⁾、偽胆石症による胆嚢炎・胆管炎・膵炎を合併して内視鏡的治療や手術が必要となった症例も存在する⁸⁻¹⁰⁾。今回、経過観察のみでは改善せず、内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy, EST) と結石除去術が有効であった CTRX による偽胆石症の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

1. 症例

患者：84 歳、女性。

主訴：発熱、湿性咳嗽。

既往歴：80 歳時に肺癌で右肺上葉部分切除術後。

*石川県金沢市下石引町 1 番 1 号

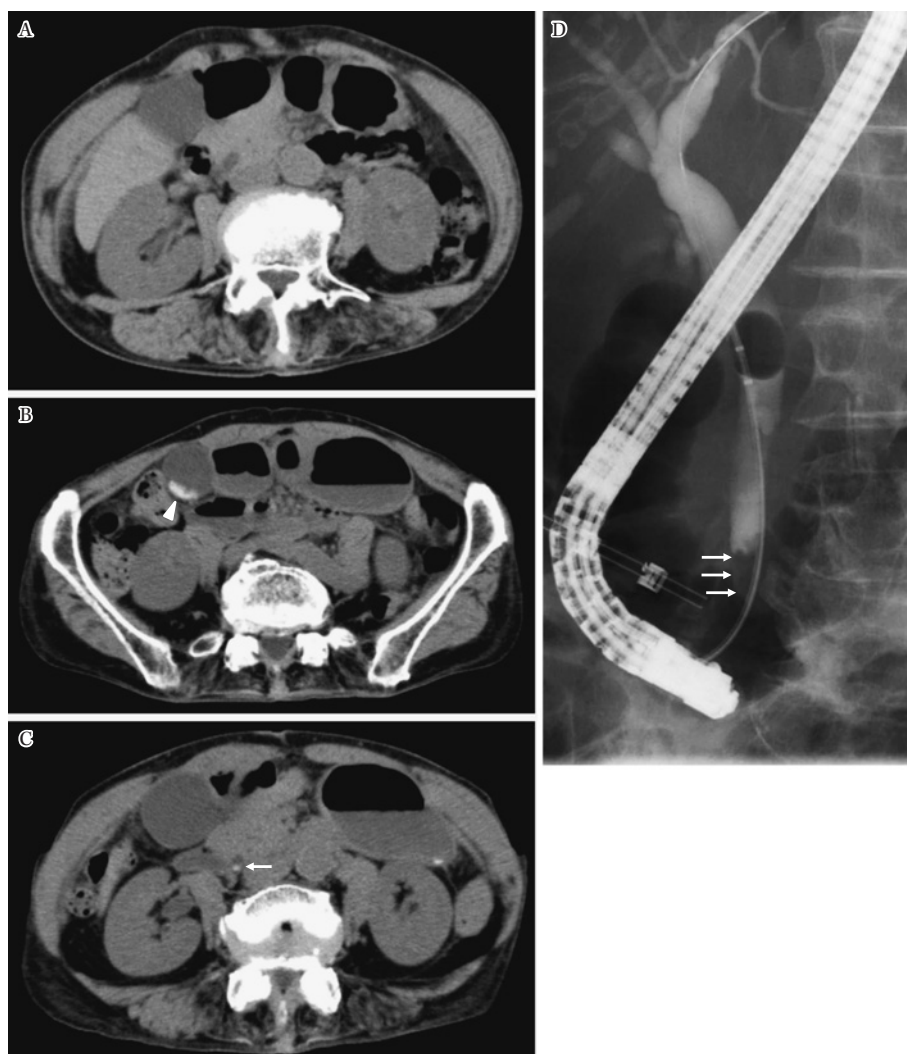


Fig. 1. Abdominal CT scan on admission showing no evidence of sludge or stones in either the gallbladder or the common bile duct (A). On day 9 after admission, an abdominal CT scan shows high-density sludge in the gallbladder (arrowhead, B) and stones in the common bile duct (arrow, C), which were not present on admission. Cholangiography on day 11 shows a filling defect in the lower end of the common bile duct due to pseudolithiasis (arrows, D).

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴なし，機会飲酒。

アレルギー歴：特記事項なし。

薬剤歴：なし。

現病歴：肺癌術後で当院呼吸器外科へ定期通院していた患者。2017年4月上旬から発熱と湿性咳嗽を自覚し，その3日後に精査加療目的で当科を受診した。胸部X線，胸部CT，血液検査の結果により気管支肺炎と診断され，同日入院となった。

初診時現症：身長151.0 cm，体重38.8 kg，体温38℃，血圧160/90 mmHg，脈拍66/分・整，呼吸数14回/分，SpO₂ 96%（室内気）。表在リンパ節は

触知せず。胸部聴診上は副雑音を聴取しなかった。腹部は平坦で軟。腹痛はなく，明らかな圧痛や反跳痛，筋性防御を認めなかった。

入院時画像所見：胸部単純X線およびCTでは右肺上葉に斑状影を認めた。腹部CT（Fig. 1A）では胆道内に結石は認めず，胆嚢壁肥厚や胆嚢腫大も認めなかった。

入院時血液検査所見：白血球数が7,800/ μ L，CRPが0.55 mg/dLと軽度の上昇を認めたが，肝胆道系酵素はAST 23 U/L，ALT 15 U/L，ALP 260 U/L， γ -GTP 17 U/Lといずれも正常範囲内であった。総ビリルビン1.3 mg/dL，アミラーゼ116 U/L，BUN

23.0 mg/dL, クレアチニン 0.75 mg/dL, Ccr 35.7 mL/min, Ca 8.9 mg/dL, アルブミン 4.5 g/dL であった。

喀痰一般細菌培養：Moraxella catarrhalis を検出した。

入院後経過：気管支肺炎に対して入院日より CTRX 2 g 1日1回の点滴静注を開始した。入院後は臥床傾向であったが、速やかに自覚症状と検査所見の改善を認めたため、第7病日で CTRX を投与終了とした。入院当初より臥床時間が長く、下肢筋力の低下など軽度の廃用症候群が認められたため、数日～1週間程度のリハビリテーションを行う方針とし、入院を継続した。しかしながら、第9病日に突然の右季肋部痛を自覚し、血液検査で AST 421 U/L, ALT 284 U/L, ALP 487 U/L, γ -GTP 222 U/L と肝胆道系酵素の急激な上昇を認めた。総ビリルビンは 1.1 mg/dL, アミラーゼは 135 U/L であった。腹部 CT (Fig. 1B および 1C) では入院時に認めなかった胆嚢結石と総胆管結石を認めた。以上の経過と検査結果から CTRX による偽胆石症と診断した。すでに CTRX は終了していたため、経過観察の方針としたが、以降も右季肋部痛が遷延したため、偽胆石症による胆嚢炎および胆管炎の合併と診断して第11病日に内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) を施行したところ、胆道造影で下部胆管に胆泥を疑う造影欠損を認めた (Fig. 1D)。膵管造影では異常を認めなかった。続いて EST とバルーンによる結石除去術を施行したところ、暗緑色調の粘稠な胆泥が排出された。明らかな胆石の排出は認めなかった。内視鏡治療の翌日には肝胆道系酵素は低下し、以降は速やかに正常化した。腹部 CT 上の胆嚢結石は消失し、第16病日に退院となった。EST の施行から3週間後の腹部超音波検査では胆嚢結石および総胆管結石は消失しており、以後も再燃を認めなかった。

II. 考察

CTRX による偽胆石は CTRX のカルシウム塩がその主成分であることが示されている¹¹⁾。CTRX が偽胆石症を起こす機序としては、①CTRX は胆汁内濃度が高くなること、②CTRX は胆汁中のカルシウムイオンと結合して容易に析出すること、③CTRX 自体が胆嚢収縮能の低下を来すこと、の3

つが報告されている。①に関しては、血清アルブミンと結合しない CTRX のうち 40～60% が尿中に、11～65% が胆汁中に排泄され¹²⁾、他の β ラクタム系抗菌薬と比較しても特に胆汁への排泄が多いことが報告されている¹³⁾。②に関しては、*in vitro* の基礎実験において CTRX がカルシウムイオンへの高い結合力を有しており、特に 2 g 以上の用量での投与下では、胆汁中で CTRX カルシウム塩として析出することが報告されている¹⁴⁾。③に関しては、モルモットを用いた基礎実験により CTRX 自体が carbachol と histamine による胆嚢の収縮反応を減弱させて胆石が発生しやすくなることが報告されている¹⁵⁾。

本報告は CTRX による偽胆石症の中に頻度こそ少ないものの経過観察のみでは改善せず、内視鏡治療などの積極的な治療が必要となる症例が存在することを示した点で重要である。本症例においては、CTRX 中止後にもかかわらず症状の出現とその持続を認めており、なおかつ高齢でもあったことからさらなる全身状態の悪化が予測されたために内視鏡的処置の適応があると判断した。実際に ERCP 所見においても症状の持続を説明しうる総胆管を閉塞する偽胆石を確認したことから、バルーンによる結石除去術の必要性があると判断した。既報では偽胆石形成のリスク因子としては1日2g以上の高用量での CTRX 使用^{14,16)}、長期間投与 (平均値で9日間)^{2,17)}、安静度¹⁸⁾、胆嚢収縮能の低下につながる絶食¹⁸⁾、高カルシウム血症¹⁴⁾、腎不全¹⁾、が報告されている。それらのうちで本症例において合致したものは、CTRX の用量、安静度が高かったこと、血液検査所見において中等度の腎機能障害を認めたことであり、複数のリスク因子を有していた。多くの既報では偽胆石症の予後は良好であり、CTRX の中止のみにて1～2週間で自然消失すると報告されている³⁻⁷⁾。しかしながら、本症例のように経過観察のみでは偽胆石の消失を認めずに EST を含む内視鏡的治療が必要となった症例も報告されている^{8,9,19-25)}。Table 1 に EST を含む内視鏡的治療を施行された偽胆石症の既報9例および本症例のまとめを提示する。それらの症例においては、CTRX の中止後も症状の持続や悪化、強い症状が認められたことや膵炎や黄疸などの重症化が予測される合併症を呈していたことから、内視鏡処置の適応がある

Table 1. Reported cases with ceftriaxone-associated pseudolithiasis receiving therapeutic endoscopy

Reference	Year	Age	Sex	Underlying infectious disease	CTRX administration		Symptoms of pseudolithiasis	Complications associated with pseudolithiasis	Risk factors other than CTRX dose and duration	Treatment	Duration from onset of symptoms to therapeutic endoscopy	Reason for therapeutic endoscopy
					Dose (g/day)	Duration (days)						
19)	1994	11	F	Lyme disease	2	56	Right upper quadrant pain, nausea, vomiting	Cholecystitis and cholangitis	Fasting	Endoscopic sphincterotomy and stone extraction	4 weeks	Persistence of symptoms after discontinuing administration of CTRX
20)	2009	35	F	Colonic diverticulitis	2	12	Epigastralgia, vomiting	Acute pancreatitis	Fasting	Endoscopic sphincterotomy + ERBD	0 days	Treatment of early-stage pancreatitis
21)	2012	65	M	Acute enterocolitis	2	5	None	Obstructive jaundice	Fasting	Endoscopic sphincterotomy	3 days	Hyperbilirubinemia
22)	2013	54	F	Colonic diverticulitis	2	7	Right hypochondrial pain, fever	Cholecystitis and cholangitis	Renal dysfunction, fasting	Endoscopic sphincterotomy + ERBD	2 days	Worsening of symptoms and blood indices after discontinuing administration of CTRX
23)	2015	83	F	Renal abscess	2	36	Epigastralgia	Cholecystitis and cholangitis	None	Endoscopic sphincterotomy and stone extraction → Laparoscopic cholecystectomy	9 weeks	Worsening of symptoms and blood indices after discontinuing administration of CTRX
24)	2015	59	F	Sepsis caused by pyelonephritis	2	47	Epigastralgia	Cholecystitis and cholangitis	Renal dysfunction, bed rest	Endoscopic sphincterotomy	19 days	Worsening of symptoms after discontinuing administration of CTRX
9)	2017	74	M	Pneumonia	2	12	Epigastralgia, fever	Acute pancreatitis	Renal dysfunction	Endoscopic sphincterotomy	0 days	Treatment of early-stage pancreatitis
8)	2018	82	F	Urinary tract infection	2	15	Abdominal pain, vomiting, fever	Acute pancreatitis	Fasting, bed rest	Endoscopic sphincterotomy	12 days	Stagnant inflammation of the biliary tract after discontinuing administration of CTRX
25)	2018	19	F	Renal abscess	NA	14	Epigastralgia	Cholecystitis and cholangitis	None	EPBD	0 days	Severe symptoms
Present case	2019	84	F	Bronchopneumonia	2	7	Right hypochondrial pain	Cholecystitis and cholangitis	Renal dysfunction, bed rest	Endoscopic sphincterotomy and stone extraction	2 days	Persistence of symptoms after discontinuing administration of CTRX

Abbreviations: CTRX, ceftriaxone; ERBD, endoscopic retrograde biliary drainage; NA, not available; EPBD, endoscopic papillary balloon dilatation.

と判断されていた。また、症例の特徴としては高齢者に多いこと、CTRX の投与期間がより長いこと（中央値で13日間、平均値で21.1日間）、有症候性であること、基礎にある感染症の重症度が高いこと、複数のリスク因子を有していることが挙げられる。本症例はEST および結石除去術により偽胆石は消失して再燃を認めなかったが、既報の9例中8例も内視鏡的治療で改善し、その後も偽胆石症の再燃を認めていない。残りの1例も遺残した偽胆石に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施され、軽快退院した。そのため、内視鏡的治療が必要な偽胆石症においても適切な治療が行われれば、予後は良好であると考えられる。CTRX による偽胆石症の治療においては、単に経過観察とせず、CTRX 中止後にも症状の持続・悪化を認める場合や重い合併症を呈している場合には、リスク因子の数も考慮したうえで内視鏡的治療の必要性について考慮すべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- Schaad U B, Tschäppeler H, Lentze M J: Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 708-10
- Schaad U B, Wedgwood-Krucko J, Tschäppeler H: Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2: 1411-3
- Zinberg J, Chernaik R, Coman E, Rosenblatt R, Brandt L J: Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1251-4
- 友田 健, 植木 亨, 齊藤俊介, 辰川匡史, 名和 徹, 濱本博美, 他: 薬剤中止により速やかに消失したセフトリアキソン (CTRX) による偽胆石の1成人例. *日消誌* 2013; 110: 1481-6
- 丹羽真佐夫, 柄井航也: Ceftriaxone 投与にともなう偽胆石症の4例. *日消誌* 2016; 113: 281-8
- 道免和文, 山本麻太郎, 田中博文, 春野政虎, 下田慎治: セフトリアキソン投与に伴う偽胆石症の1成人例. *肝臓* 2016; 57: 106-12
- 石川 周, 小松康之: Ceftriaxone 投与後に発生した偽胆石症の2例. *日化療会誌* 2018; 66: 762-5
- Miyamoto T, Ebihara T, Kozaki K: Ceftriaxone and pseudolithiasis in older people. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 507-9
- 佐久間大, 佐藤 雅, 司馬信一, 野村憲弘, 江口潤一, 伊藤敬義, 他: セフトリアキソン投与が原因と考えられた偽胆石による急性膵炎の1成人例. *Prog Dig Endosc* 2017; 91: 194-5
- 村田智洋, 西尾乾司, 北村陽平, 後藤哲宏, 佐々木建志, 矢野正雄: セフトリアキソンによる偽胆石性胆嚢炎の1例. *日臨外会誌* 2018; 79: 1077-82
- 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
- Richards D M, Heel R C, Brogden R N, Speight T M, Avery G S: Ceftriaxone. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 27: 469-527
- Brogard J M, Blicke J F, Jehl F, Arnaud J P, Paris-Bockel D, Monteil H: High biliary elimination of ceftriaxone in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26: 167-72
- Shiffman M L, Keith F B, Moore E W: Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99: 1772-8
- Arpacik M, Ceran C, Kaya T, Karadas B, Sarac B, Koyluoglu G: Effects of ceftriaxone sodium on *in vitro* gallbladder contractility in guinea pigs. *J Surg Res* 2004; 122: 157-61
- Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancıoğlu M, Tunçbilek N, Güzel A, et al: Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 217-22
- Pigrau C, Pahissa A, Gropper S, Sureda D, Martinez Vazquez J M: Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1989; 2: 165
- Murata S, Aomatsu T, Yoden A, Tamai H: Fasting and bed rest, even for a relatively short period, are risk factors for ceftriaxone-associated pseudolithiasis. *Pediatr Int* 2015; 57: 942-6
- Lebovics E, Halata M S, Rosario J A, Lantin J, Schwarz S M, Rosenthal W S: Endoscopic management of ceftriaxone pseudolithiasis involving the common bile duct and gallbladder. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 246-8
- 佐々木諭実彦, 青木佐知子, 青木孝太, 阿知波宏一, 山 剛基, 久保田稔, 他: セフトリアキソン投与が原因と考えられる胆砂形成に合併した急性膵炎の1成人例. *日消誌* 2009; 106: 569-75
- 中河原浩史, 小川真広, 中河原亜希子, 田村彰教, 松岡俊一, 森山光彦, 他: セフトリアキソン投与が原因と考えられた胆砂による閉塞性黄疸の1例. *日大医誌* 2012; 71: 436-40
- 棚橋 仁, 沖本忠義, 児玉雅明, 村上和成, 藤岡利生: 内視鏡的胆道ドレナージで治療したセフトリアキソンによる胆嚢・総胆管偽結石の1例. *Gastroenterol Endosc* 2013; 55: 3594-7
- 田中雅之, 矢吹 拓, 千嶋さやか, 千嶋 巖, 北岡吉民, 中山成一, 他: セフトリアキソン中止後長期残存した偽胆石による急性胆嚢炎・胆管炎の1例. *Prog Dig Endosc* 2015; 87: 136-7
- 熊谷昌紀, 操なお子, 木村行宏, 鈴木祐介, 川出尚史, 橋本和明, 他: セフトリアキソンによる偽胆石形成・総胆管閉塞をきたした1例. *岐阜市民病年報* 2015; 35: 31-3
- 伊藤拓郎, 中野真太郎, 井上雅貴, 大森沙織, 大和弘明, 大平浩司, 他: Ceftriaxone 使用による総胆管結石症の一例. *岩見沢病医誌* 2018; 44:

Successful treatment with endoscopic sphincterotomy and stone extraction of ceftriaxone-associated pseudolithiasis in an elderly patient with bronchopneumonia: a case report

Tasuku Iwabuchi¹⁾, Tomoyuki Araya¹⁾, Takashi Kagaya²⁾, Tamami Sakai¹⁾,
Yuka Uchida¹⁾, Hideharu Kimura³⁾, Kazuo Kasahara³⁾ and Toshiyuki Kita¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical Center, 1-1 Shimoishibiki-machi, Kanazawa, Ishikawa, Japan

²⁾ Department of Gastroenterology, Kanazawa Medical Center

³⁾ Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

An 84-year-old woman was admitted to our hospital with fever and a productive cough. Chest X-ray and computed tomography revealed a patchy shadow in the upper lobe of the right lung. Laboratory findings showed an elevated white blood cell count and increased C-reactive protein concentration. The patient was diagnosed as having bronchopneumonia in the right lung. She was given ceftriaxone (CTRX) intravenously at a dose of 2 g/day from the first day of admission. On day 7, her symptoms dramatically improved, and the patchy shadow in the right lung disappeared; therefore, the intravenous administration of CTRX was discontinued. However, on day 9, she complained of a sudden right hypochondrial pain, accompanied by elevated biliary and hepatic enzyme levels. An abdominal CT scan revealed sludge in the gallbladder and stones in the common bile duct; these findings were not present at the time of admission. Based on these findings, symptoms, and clinical course, the patient was diagnosed as having CTRX-associated pseudolithiasis. On day 11 of hospitalization, she underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography owing to persistent hypochondrial pain. Following an endoscopic sphincterotomy and stone extraction, no symptoms suggestive of the recurrence of pseudolithiasis were observed. CTRX-associated pseudolithiasis cases are frequently successfully treated by discontinuing CTRX alone. However, our case demonstrates the importance of considering the necessity of therapeutic endoscopy when the symptoms of pseudolithiasis persist despite discontinuing CTRX treatment.