

## セファレキシンカプセル起因性中部食道潰瘍の一例

川崎医科大学 附属川崎病院 内科

朝倉 康景, 山本 俊, 石賀 光明  
塚本 真言, 幸田 寿子, 篠原 昭博  
小林 敏成, 坂本 武司

外科

田 原 昌 人

(昭和56年1月20日受付)

### A Esophageal Ulcer Associated with Cephalexin Capsule Ingestion

Yasukage Asakura, Shyun Yamamoto  
Mitsuaki Ishiga, Makoto Tsukamoto  
Kazuko Kohda, Akihiro Shinohara  
Toshinari Kobayashi and Takeshi Sakamoto  
Department of Internal Medicine, Kawasaki Hospital  
Kawasaki Medical School

Masato Tahara

Department of Surgery, Kawasaki Hospital  
Kawasaki Medical School

(Accepted on January 20, 1981)

薬剤に起因する食道潰瘍が最近報告されてきている。今回我々は、セファレキシンカプセルの服用方法およびその時期的関係から本カプセル起因性と考えられる食道潰瘍を経験した。薬剤起因性食道潰瘍の発生機序及び臨床経過について文献的考察をし、本症例について検討を加えた。

Recently, some cases of the esophageal ulceration secondary to medicinal agents have been reported. This paper deals with a case of esophageal ulceration associated with the ingestion of a cephalexin capsule. After supper, the patient took the capsule without water and immediately went to bed. Next morning at 7 o'clock, he began to complain of retrosternal pain which proved later to originate in esophageal ulcer. Because of the specific manner of ingestion, the esophageal ulceration in this patient was thought to be induced by the capsule remaining in esophagus. The etiology and the clinical course of esophageal ulcer associated with drug ingestion were discussed.

## はじめに

治療薬剤の内服に起因する食道潰瘍の報告としては、塩化カリウム<sup>1),2)</sup>ドキシサイクリン<sup>3)-6)4)5)6)</sup>テトラサイクリン<sup>4)</sup>および、クリンダマイシン<sup>6),7)</sup>などの錠剤やカプセルによるものがみられる。今回我々は、文献的に報告をみないセファレキシンカプセルに起因すると思われる中部食道潰瘍の一例を経験し、治癒に至るまでの内視鏡的観察の結果、その経過が特異的であったので報告し、合わせて文献的な考察を加える。

## 症 例

患者：Y. K. 50歳男性，建設業

主訴：胸骨後部痛および食道異物感

既往歴：3年前，肺結核の診断で約1年半，薬物治療を受けた。

飲酒1合/日，喫煙5本/日。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：昭和54年12月初旬より，感冒様症状を来し，近医で消炎酵素剤および非アルカロイド性鎮咳剤とともに抗生物質ドキシサイクリン塩酸塩（ビブラマイシン錠®）100mg 2錠/日の投薬を受けた。しかし症状が軽快しないためドキシサイクリン塩酸塩の服用は中止し，友人よりもらい受けた抗生物質セファレキシン（ラリキシ®）250mg 1カプセルを12月6日の夕食後，水を用いずに服用し，直ちに就眠した。翌日午前7時頃，喉に物がつかえた感じを覚え午前10時頃にはさらに胸骨後部痛が強くなった。症状は摂食時に特に増悪し，某医を受診し，食道X線透視を受けたのち，精査の目的で当科に紹介された。外来時ただちに内視鏡検査をおこない食道潰瘍と診断されて入院した。

入院時現症：身長160cm，体重59kg。血圧122/60mmHg。脈拍78/分で整。貧血，黄疸はない。両側扁桃軽度肥大。咽頭軽度発赤。胸部は打・聴診にて異常なし。心音は純で雑音聴取せず。腹部に圧痛なく，肝脾腎及び腫瘍は触れない。腸雑音は正常。浮腫なし。表在リンパ節

の腫大なし

入院時臨床検査成績：末梢血液像・赤血球数 $464 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘマトクリット41.9%，ヘモグロビン15.0g/dl，白血球数 $6,400/\text{mm}^3$ （好中球65%，リンパ球30%，単核球3%，好酸球2%），血小板数 $20 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液生化学検査・血清総蛋白6.8g/dl，A/G比1.06，黄疸指数6，GPT 20 I. U./l（正常0~25），GOT 8 I. U./l（0~19），Ch-ester. 317 I. U./dl（237~475），Alp 44 I. U./l（25~80），コレステロール189 mg/dl（150~220），クレアチニン1.3 mg/dl（0.5~1.3），アミラーゼ167 I. U./l（100~460）。検便・潜血（-）。虫卵（-）。検尿・蛋白（-），糖（-），ウロビリノーゲン（±），沈渣異常なし。

食道X線検査（Fig. 1）：第5病日に食道X線検査を試み，噴門開口部より約15cm口側の高さで食道右壁が約3cmにわたり不整であった。また，食道裂孔ヘルニアを思わせる所見や，食道を圧迫ないし狭窄する所見はなかった。

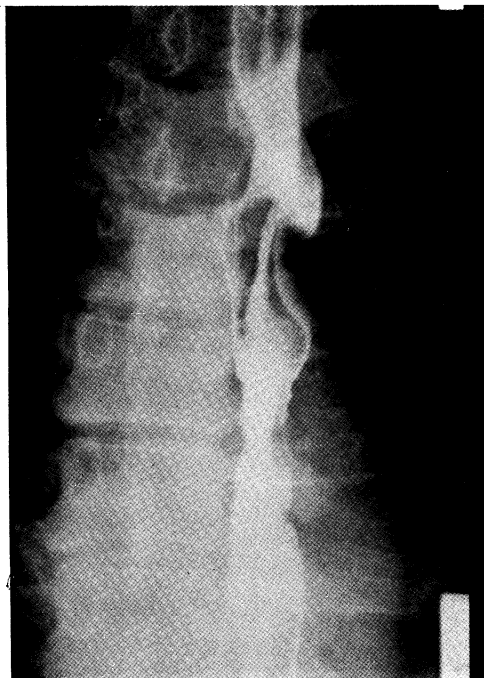


Fig. 1 Esophageal radiograph showing the irregular wall in the middle part of esophagus.

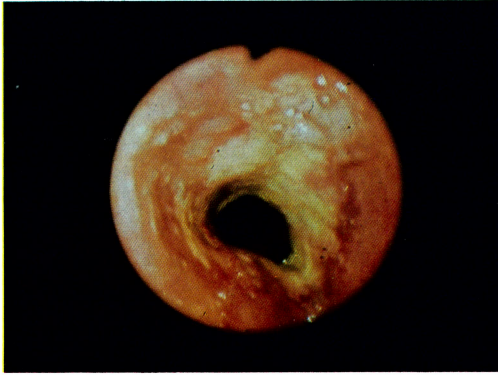


Fig. 2

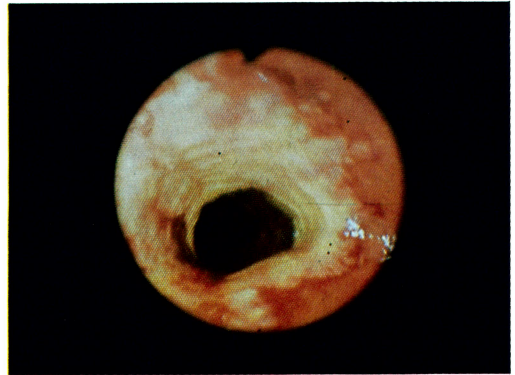


Fig. 3

**Fig. 2, 3** Photographs taken at the first esophagoscopic examination. The ulcer located at the approximately 30 cm anal side from the incisors appears circumferentially on the inner surface of the esophagus.

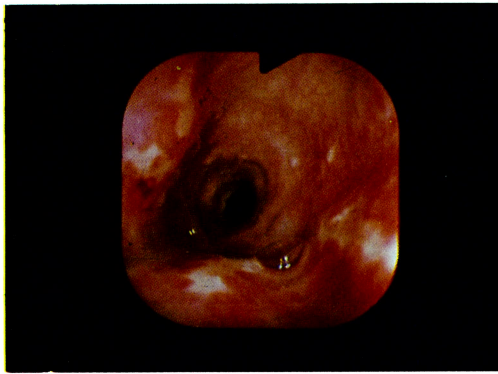


Fig. 4

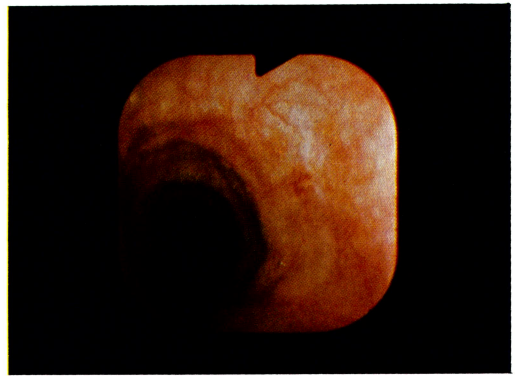
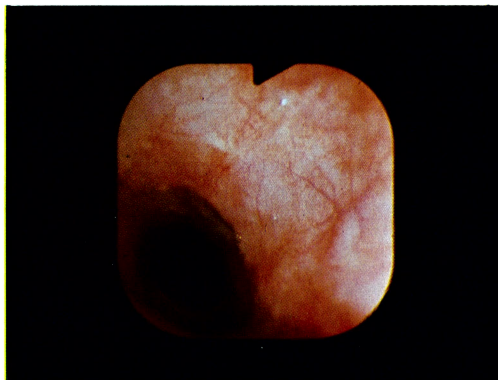


Fig. 5

**Fig. 4, 5** Esophagoscopic pictures, one (Fig. 4) and two (Fig. 5) weeks later respectively from the first esophagoscopic examination. The ulcer appears in the form of linear ulcer.



**Fig. 6** Esophagoscopic picture, three weeks later from the first esophagoscopic examination. The ulcer appears to be completely healed.

外来時食道内視鏡所見 (**Fig. 2, 3**) および生検組織所見: 門歯列より 30~32 cm の部位に全周性の浅い潰瘍を認めた。潰瘍は薄い白苔に被われ易出血性であった。潰瘍の辺縁は不整であり周辺粘膜には発赤と浮腫がみられた。しかし、潰瘍より口側および肛門側の粘膜には特に異常を認めなかった。潰瘍底部の生検では肉芽組織の中に多核白血球を中心とする炎症性の細胞浸潤を認め、非特異的炎症所見を呈しており、悪性所見は認められなかった。

入院後の経過: 抗潰瘍剤、組織修復剤などの投与により、第5病日には食道異物感、胸骨後部痛は消失した。第7病日の食道内視鏡検査では全周性の潰瘍は櫛状の再生粘膜により分割さ

れ、複数の縦長型不整形潰瘍となり白苔も薄くなった (Fig. 4). 第14病日の食道内視鏡検査では軽度の発赤と白苔を残すまでに治癒し (Fig. 5), 第21病日の食道内視鏡検査では潰瘍は完全に癒痕化していた (Fig. 6).

### 考 察

治療の目的で用いられた薬剤に起因する食道潰瘍の頻度は少なくない. この種の薬剤性食道潰瘍の報告を文献的にみると, まず塩化カリウムの錠剤によるものの報告<sup>1), 2)</sup>がみられる. この場合, 症例は高度の心不全があり, 左心房の拡大による食道圧迫が著明であり, この食道狭窄部位における錠剤の停滞が食道潰瘍発生の直接的原因と考えられるとしている.

しかし, 本症例のように食道に何ら狭窄の認められない全く正常な食道においても薬剤性食道潰瘍が生ずることがその後報告されている. すなわち1975年, Bokey ら<sup>3)</sup>がドキシサイクリンカプセルによる1例を, 続いて1976年, Crowson ら<sup>4)</sup>がドキシサイクリン及びテトラサイクリンカプセルの3例を, 1977年, Sutton ら<sup>7)</sup>がクリンダマイシンカプセルの1例を報告している. 本邦では, 1978年, 内田ら<sup>5)</sup>がドキシサイクリンカプセルの1例を, 木村ら<sup>6)</sup>がドキシサイクリンカプセル, クリンダマイシンカプセルの3例を報告している. しかし, セファレキシリンカプセルによる食道潰瘍の報告はみられない. 本症例の場合はセファレキシリンカプセル 250 mg 1カプセルを夕食後, 水を用いずに服用し, 直ちに就眠し, 翌朝に症状が出現しており, その経過から考慮すると, セファレキシリンカプセルの食道内停滞が食道潰瘍発生の直接的原因と考えざるを得ない.

薬剤性食道潰瘍の発生機序についてはまず薬剤溶解の際の強酸性があげられている. Bokey ら<sup>3)</sup>によれば, ドキシサイクリンカプセル1個を水に溶かして1%溶液にした時, pHは2.5であり, Crowson ら<sup>4)</sup>によれば, 使用されたテトラサイクリン系抗生物質, 1カプセルを2mlの水に溶かした場合, pHが2.3~3.0であり, いずれも食道に対して酸として十分な刺

激作用があると考えられている.

つぎに, 薬剤溶解による高浸透圧が原因の一つとしてあげられる. この要因に関しては, 塩化カリウムによる小腸潰瘍の発生が非常に示唆的である. 1964年のLindholmer<sup>8)</sup>の報告以来, 塩化カリウム腸溶錠による小腸の狭窄性潰瘍が相次いで報告されている.<sup>9)~11)</sup> いずれも小腸に停滞した腸溶錠の溶解による高濃度の塩化カリウムが原因であるとされている. Allen<sup>12)</sup>, Mansfield<sup>13)</sup>らは, この小腸潰瘍の誘因として局所の循環不全を強調している. また, Myers<sup>14)</sup>は, *in vivo*の実験から, 潰瘍発生機序として, K, Na イオンの直接的中毒作用か, 溶液の高浸透圧作用か, 或いはこの両者の関与が考えられると述べている. これらの小腸潰瘍の症例報告およびその成因に対する考察から, 薬剤性食道潰瘍の発生に関しても, 酸以外にイオン或いは浸透圧の作用が関与することが十分考えられる.

本症例のセファレキシリンカプセルは酸度も浸透圧も高くなかった. すなわちセファレキシリンカプセル (250 mg) を2.5 mlの蒸留水に溶解したところ pH 5.5, 浸透圧 71 m osm/kgであった. ドキシサイクリンの pH 2.0~2.6や塩化カリウム錠の浸透圧 1,500 m osm/kgと比較すると, セファレキシリンカプセルの酸度や浸透圧では粘膜障害を生ずる可能性は少ないと考えられる. 次に食道運動を考慮した場合<sup>15)</sup>, 食道の蠕動運動としては第一次蠕動運動と第二次蠕動運動が存在し, 第一次蠕動運動は迷走神経支配で下咽頭収縮筋の収縮波が食道口に波及して始まり, 食塊を噴門口に押しやる. 第二次蠕動運動は壁内神経叢による粘膜内反射で食道壁の局所の刺激により生ずる. また食塊の伝播には重力も多分に関与している. 本症例の場合, 水を用いずにセファレキシリンカプセルだけを服用後直ちに就眠したことから重力による伝播が抑制されたことと, カプセルの短径が小さいために食道粘膜は伸展されず, 第二次蠕動収縮を発生させる刺激とならず, 食道粘膜の同一場所に長時間付着し, そのために全周性食道潰瘍が生じたのではないかと推定される. 従って本症例の

場合は薬剤の服用方法にその主な原因があるものと考えられる。

薬剤性食道潰瘍の内視鏡的特徴として酒井ら<sup>16)</sup>は、1)ピプラマイシンカプセルによる食道潰瘍は、中部食道の多発性で大小不同、不整の深い潰瘍であり、2)ピプラマイシン錠による食道潰瘍は、中部食道の単発の浅い潰瘍であり、また3)クリンダマイシンカプセルによる食道潰瘍は、中部食道の孤立性の深い潰瘍でカプセルの形に似ているとしている。本症例では、中部食道に浅い全周性の潰瘍を形成しており、上記のいずれの形態的特徴とも異なったものであった。しかし、薬剤性食道潰瘍の形は接触の時間、薬剤の性状と食道粘膜の抵抗性あるいは観察の時期などにより種々の形態を呈する可能性が考えられ、必ずしも潰瘍の形態から原因薬剤を推定することは難しいと考えられる。

本症例の急性期における潰瘍の形態は遠藤<sup>17)</sup>による分類ではIV型であったが、治癒期には逆流性食道炎にみられるびらん、潰瘍型<sup>18)</sup>を呈した。すなわち治癒期には胃潰瘍にみられるような辺縁から中心に向う粘膜再生はみられず、長軸に沿ったくし状の再生粘膜によって分割されて縦長形の複数の潰瘍となった。慢性的な胃液の逆流によって生じる下部食道びらんと本症例の中部食道潰瘍治癒期の潰瘍の形態が類似す

ることは、食道粘膜再生の方向が特異的であることと合わせて興味深い。

薬剤性食道潰瘍の経過は順調で、自覚症状の急速な改善及び潰瘍自体の速やかな治癒が特徴とされており、本症例も同様の経過をとった。薬剤性食道潰瘍の予後は良好であるが、その発生を予防することが大切と思われる。このためには薬剤の食道停滞を防ぐための剤形の改善も必要であるが、いずれの剤形にしても潰瘍発生を来たす危険はなお残されており、現在のところは薬剤の服用に際して十分な量の水とともに服用することが食道潰瘍発生を予防する重要な手段と思われる。

### ま と め

1)セファレキシンカプセルによると考えられる薬剤性食道潰瘍の一例を経験した。中部食道で全周性の浅い潰瘍を形成していた。

2)潰瘍は、1週間後には櫛状の再生粘膜により分割され複数の縦長型不整形潰瘍となり、2週間後には瘢痕化した。

3)本症例では食道粘膜障害は、薬剤のpHや浸透圧が直接原因とは考えられず、特異な服用方法により本カプセルが食道粘膜へ長時間付着し停滞したことが主な原因と考えられた。

### 文 献

- 1) Pemberton, J.: Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br. Heart J.* 32: 267—268, 1970
- 2) Rosenthal, T., Adar, R., Militianu, J. and Deutsch, V.: Esophageal ulceration and oral potassium chloride ingestion. *Chest* 65: 463—465, 1974
- 3) Bokey, L. and Hugh, T. B.: Oesophageal ulceration associated with doxycycline therapy. *Med. J. Aust.* 1: 236—237, 1975
- 4) Crowson, T. D., Head, L. H. and Ferrante, W. A.: Esophageal ulcers associated with tetracycline therapy. *J. A. M. A.* 235: 2747—2748, 1976
- 5) 内田純一, 片岡和博, 石原健二, 荃田祥三, 小堀道夫, 木原彊: ドキシサイクリン塩酸塩カプセルによる急性食道潰瘍の一例. *Gastroenterological Endoscopy* 20: 253—256, 1978
- 6) 木村健, 酒井秀朗, 井戸健一, 古川哲夫, 近藤邦夫, 関秀一, 高橋邦生, 土谷昌久, 山中桓夫: 薬剤性食道潰瘍. *日本消化器病会誌* 75: 64—70, 1978
- 7) Sutton, D. R.: Oesophageal ulceration due to clindamycin. *Br. med. J.* 6076: 1598, 1977
- 8) Lindholmer, B., Nyman, E. and Räf, L.: Nonspecific stenosing ulceration of the small

bowel. Acta. chir. Scand. 128 : 310—311, 1964

- 9) Morgenstern, L., Freilich, M. and Panish, J. F.: The circumferential small-bowel ulcer. J. A. M. A. 191 : 637—641, 1965
- 10) Lawrason, F. D., Alpert, E., Mohr, F. L. and McMahon, F. G.: Ulcerative-obstructive lesions of the small intestine. J. A. M. A. 191 : 641—644, 1965
- 11) Boley, S. J., Allen, A. C., Schultz, L. and Schwartz, S.: Potassium-induced lesions of the small bowel. J. A. M. A. 193 : 997—1000, 1965
- 12) Allen, A. G., Boley, S. J., Schultz, L. and Schwartz, S.: Potassium-induced lesions of the small bowel. J. A. M. A. 193 : 1001—1006, 1965
- 13) Mansfield, J. B., Schoenfeld, F. B., Suwa, M., Geurkink, R. E. and Anderson, M. C.: Role of vascular insufficiency in drug-induced small bowel ulceration. Am. J. Surg. 113 : 608—614, 1967
- 14) Myers, R. N., Brown, C. E. and Deaver, J. M.: In vivo effect of potassium on small bowel. Ann. Surg. 166 : 693—703, 1967
- 15) 錢場武彦：胃・腸管運動の基礎と臨床。東京。真興交易医書出版部。1979, pp. 154—162
- 16) 酒井秀朗, 関秀一, 吉田行雄, 白鳥俊治, 井戸健一, 木村健：薬剤性食道潰瘍の臨床と内視鏡的特徴。Gastroenterological Endoscopy 21 : 653—661, 1979
- 17) 遠藤光夫, 羽生富士夫, 小林誠一郎, 吉田操, 秋本伸, 竹本忠良, 渡辺伸一郎：食道潰瘍。胃と腸 11 : 705—713, 1976
- 18) 食道疾患研究会編：食道炎の診断基準。東京。金原出版。1978, p. 1