症例報告

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例中河原浩史¹⁾ 小川 真広¹⁾ 中河原亜希子¹⁾ 田村 彰教¹⁾
松岡 俊一¹⁾ 森山 光彦¹⁾ 窪田 信行²⁾ 中田 泰彦²⁾¹⁾日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野²⁾みつわ台総合病院外科

A Case of Ceftriaxone-induced Obstructive Jaundice

Hiroshi NAKAGAWARA¹⁾, Masahiro OGAWA¹⁾, Akiko NAKAGAWARA¹⁾,
Akinori TAMURA¹⁾, Shunichi MATSUOKA¹⁾, Mitsuhiko MORIYAMA¹⁾,
Nobuyuki KUBOTA²⁾ and Yasuhiko NAKATA²⁾¹⁾Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Nihon university School of Medicine²⁾Department of Surgery, Mitsuwadai General Hospital

We report a case of a 65-year-old patient with obstructive jaundice after administration of ceftriaxone. He was treated with ceftriaxone for 5 days because of acute colitis. Laboratory examination showed elevated hepatic and biliary enzymes, and we found sludge in the common bile duct and gall bladder by CT scan. We diagnosed him with obstructive jaundice by sludge due to ceftriaxone. We treated the patient with ursodeoxycholic acid after endoscopic sphincterotomy. This case is rare but clinicians need to be aware of the potential for obstructive jaundice by sludge due to ceftriaxone treatment.

Key words: ceftriaxone, obstructive jaundice, debris
セフトリアキソン, 閉塞性黄疸, 胆砂

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2012; 71 (6): 436-440)

要旨 症例は65歳男性, 急性腸炎のためセフトリアキソンを投与したところ, 投与5日目に肝胆道系酵素の上昇がみられ, 腹部CTで胆砂による閉塞性黄疸と診断した。内視鏡的乳頭切開術を行った後に, ウルソデオキシコール酸を投与して胆砂を除去した。入院時CTでは胆砂は認めていなかったことから, セフトリアキソンが投与されたことによる胆砂と考えられた。セフトリアキソン投与中は, 胆砂形成の可能性を認識して, 腹部症状や肝機能障害には注意する必要があると考えられた。

はじめに

セフトリアキソンは第3世代のセフェム系抗菌薬であり, 胆汁や髄液への移行がよいことから, 胆道感染症や髄膜炎を中心とした細菌性感染症に広く使用されている。また, 半減期が長いことから1日1回投与が可能であるため, 外来でも使用される頻度の多い抗菌薬である。しかし, 薬剤添付文書にも記載されているように, 副作用としてセフトリアキソンを成分とする胆石, 胆嚢内沈殿物が投与中あるいは投与後に出現し, 胆嚢炎, 胆管炎, 膵炎などを起こすことがある。多くの症例は小児の重症感染症に対する大量投与例ではあるが, 成人例での報告もみられている。今回我々は, セフトリアキソン

を投与後に発症した, 胆砂による閉塞性黄疸を経験したので文献的考察を加え報告する。

I. 症 例

症 例: 65歳, 男性

主 訴: 発熱, 下痢

既往歴: 35歳 急性虫垂炎で手術, 60歳 糖尿病, 高血圧

生活歴: 喫煙, 飲酒なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 平成21年5月から発熱, 下痢が出現し救急外来を受診した。採血で炎症反応の上昇がみられ, 腹部レントゲンでは, 軽度の小腸ガスを認めた。腹部CTで上行結腸から下行結腸まで壁肥厚がみられ (Fig. 1), 急性腸炎の診断で入院加療となった。腹部CTでは胆嚢内や総胆管に石灰化はみられなかった。

入院時現症: 身長171 cm, 体重54 kg, 体温38.8°C, 血圧153/83 mmHg, 脈拍98回/分。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄染なし。頸部リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。胸部に肺雑音, 心雑音なし。腹部は平坦, 軟で疼痛, 圧痛なし。肝脾触知せず。右下腹部に手術痕あり。下腿浮腫なし。

Fig. 1 Abdominal computed tomographic image showed wall thickness from ascending colon to descending colon.

Table 1

血液尿検査所見：血液検査結果は WBC $10800 \times 10^9/l$, (Neutro 88.1%, Eosino 0.0%, Baso 0.1%, Lympho 7.0%, Mono 4.8%), Hb 14.7g/dl, Ht 42.3%, Plt $145 \times 10^9/l$, T-Bil 1.3 mg/dl, AST 16 U/l, ALT 8 U/l, ALP 297 U/l, γ -GTP 16 U/l, LDH 201 U/l, TP 7.7 g/dl, BUN 14.8 mg/dl, Cr 0.91 mg/dl, Na 134 mmol/l, K 3.5 mmol/l, CL 96 mmol/l, CRP 7.49 mg/dl, BS 309 mg/dl, HbA1c 5.3% であり，炎症反応の上昇と血糖高値を認めた．尿検査では比重 1.034, PH 5.0, 蛋白 2+, 糖 4+, ウロビリノーゲン ±, アセトン ± であった．

経過 (Table 1)：絶食，セフメタゾール (SMZ) 2 g/日を投与し加療を開始したが，第 3 病日の採血で CRP 16.45 mg/dl と炎症反応の上昇がみられたため，抗生剤をセフトリアキソン (CTRX) 2 g/日に変更して治療を続けた．第 7 病日に下痢は改善し，CRP 2.34 mg/dl と炎症反応の低下もみられたため，セフトリアキソンを中止し食事を開始した．便培養からは *Campylobacter* spp. が検出され

た．第 10 病日，自覚症状はみられないものの血液生化学検査で，T-Bil 3.0 mg/dl, AST 602 IU/l, ALT 237 IU/l, ALP 782 IU/l と肝胆道系酵素の上昇を認め，腹部 CT で胆嚢及び総胆管に胆砂と考えられる高吸収域を認めた (Fig. 2)．セフトリアキソンに起因した胆砂による閉塞性黄疸と診断して，絶食及びスルパクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム (SBT/CPZ) 2 g/日を投与した．第 13 病日に減黄を目的に内視鏡下乳頭切開術を施行した．胆管造影では総胆管内には明らかな結石は認めなかったが，胆嚢内には透亮像を認め，一塊となった胆砂と考えられた．乳頭切開後，胆管より顆粒状の胆砂の流出がみられた (Fig. 3)．第 16 病日，腹部超音波検査で胆嚢内及び総胆管内に高エコーに描出される胆砂を認めた．胆砂は高エコーで音響陰影を伴わず，体位変換で容易に移動した (Fig. 4A, B)．胆砂は細かく，内視鏡下乳頭切開術後であることから，総胆管内で閉塞を起こさな

Fig. 2 Abdominal computed tomographic image showed debris in gallbladder () and common bile duct ().

Fig. 3 Debris was discharged After endoscopic sphincterotomy ().

いものと考えられ、ウルソデオキシコール酸を投与した。第 20 病日の腹部超音波で胆砂の減少がみられ (Fig. 4C), 総胆管には胆砂をほとんど認めなくなったため食事を開始した (Fig. 4D)。第 23 病日の腹部超音波で胆嚢内に少量の胆砂は残存するものの肝機能障害の再燃もなく、第 25 病日軽快退院した。3 週間後の外来で行った腹部超音波 (Fig. 5), 腹部 CT で胆砂は消失し、肝機能障害も改善していた。

II. 考 察

セフトリアキソンはグラム陽性・陰性の好気性菌及び嫌気性菌に対して広く抗菌作用を有した第 3 世代のセフェム系抗菌薬である。胆汁や髄液への移行がよいことから、胆道感染症や髄膜炎を中心とした細菌性感染症に広

Fig. 4 Ultrasonography showed bebris in gallbladder and common bile duct ().

Fig. 5 There was no bebris in gallbladder and common bile duct by ultrasonography.

く用いられている。セフトリアキソンの排泄経路は尿中に約 60%, 胆汁中に約 40% と胆汁排泄率が高い抗菌薬であることが特徴である¹⁾。胆汁内に排泄されたセフトリアキソンは、血清の 20 ~ 150 倍の濃度になりカルシウムと容易に結合し、胆砂を形成する^{2,3)}。これはセフトリアキソンの化学構造式上、2 個の Na^+ が結合して 2Na 塩となっているが、これが Ca^{++} と結合すると白色のカルシウム塩となり沈殿析出するためである⁴⁾。セフトリアキソンは薬剤添付文書にも記載されているように、セフトリアキソンを成分とする胆砂や胆石が投与中あるいは投与後に出現し、胆嚢炎、胆管炎、膵炎などを起こすことが報告されている。これらは若年者に多くみられ、セフトリアキソンの大量投与、急速静注、脱水、腎機能障害や絶食中の投与に多い。特に 2 g/日あるいは 40 mg/kg 以上の量を 10 日間以上投与した場合に胆砂の形成が有意に増加する^{5,6)}。本症例においても発熱、下痢に伴う脱水が背景にあったことが、胆砂形成に影響した可能性も考えられた。小児を対象とした検討であるが、胆砂の形成期間はセフトリアキソン投与開始 3 ~ 22 日 (平均 9 日) であり、消失期間は投与中止後 2 ~ 63 日 (平均 15 日) であったと報告されている⁷⁾。形成された胆砂は投与中止と水分補給で自然消失することがほとんどであるが、胆石に進行する症例もあり、経過はさまざまである。セフトリアキソンによる胆砂や胆石により腹痛発作、胆嚢炎、膵炎を発症したとの報告がある一方で、無症候性のもの

Table 2

報告年	報告者	年齢	性別	基礎疾患	投与量 (g)	投与期間 (日)	症状	超音波像	合併症	治療・経過
1991	Zinberg et al. ¹¹⁾	73	女性	肺血症	2	13	腹痛 発熱	小結石多数 AS (+)	閉塞性黄疸 膵炎	自然消失
1993	Zimmermann et al. ¹²⁾	71	女性	肺血症	2	5	腹痛 黄疸	なし	閉塞性黄疸 膵炎	自然消失
1996	Lorberboym et al. ¹³⁾	54	女性	髄膜炎	2	42	腹痛 発熱	単結石 AS (+)	急性胆嚢炎	自然消失
1999	Famularo et al. ¹⁴⁾	71	女性	歯根膿瘍	2	10	腹痛 発熱	胆砂 AS (±)	急性胆嚢炎 膵炎	閉膜胆嚢 摘出術
2008	Sasaki et al. ¹⁵⁾	35	女性	大腸 憩室炎	2	12	腹痛 嘔吐	小結石多数 AS (+)	膵炎	内視鏡的 乳頭切開術
2009	Tsusaki et al. ¹⁶⁾	24	男性	感染性 心内膜炎	2~4	9	腹痛	小結石多数	急性胆嚢炎	腹腔鏡下 胆嚢摘出術
2009	Rienstra et al. ¹⁷⁾	64	男性	大動脈炎	2	90	腹痛	小結石多数 AS (+)	急性胆嚢炎	自然消失
2010	自験例	65	男性	急性腸炎	2	5	なし	胆砂 AS (±)	閉塞性黄疸	内視鏡的 乳頭切開術 及び ウルソデオキ シコール酸

も多く、セフトリアキソン投与後に積極的に腹部超音波検査を行った場合は25~46%に胆砂や胆石がみられたとの報告もある^{7~10)}。したがって、胆砂が形成されていても気付かれずに経過している症例も多いものと思われる。

セフトリアキソンに起因したと考えられた胆砂の成人報告例は、医学中央雑誌、Pubmedで検索できた範囲では自験例を含めて8症例であった (Table 2)。男性3例、女性5例であり、年齢は24~73歳 (平均57歳)、基礎疾患は敗血症、髄膜炎、歯根膿瘍、大腸憩室炎、感染性心内膜炎、大動脈炎、急性腸炎と様々であった。投与量は全例2g/日で、1症例のみ4g/日へ増量投与を行っていた。投与期間は5~90日 (平均23.2日) であった。自験例ではセフトリアキソン2gを5日間投与しており、投与日数は最も短かったが胆砂の形成がみられた。自験例以外の7症例では腹痛、発熱、嘔吐、黄疸などの症状が出現し、急性胆嚢炎や急性膵炎を発症したが、自験例では無症状であり、急性腸炎の経過観察で行った採血で偶然発見された。したがって、セフトリアキソンは短期間の投与であっても、症状の有無にかかわらず胆砂の形成には注意が必要であると考えられた。治療及び経過では、半数の症例で胆砂や胆石は自然消失しているが、2症例で胆嚢摘出術が行われた。胆砂による膵炎を発症し保存的治療で改善せず開腹胆嚢摘出術が行われた症例¹⁴⁾

は、10年以上前の症例であり、現在であれば内視鏡的乳頭切開術による治療が選択されたと考えられた。腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った症例は、保存的治療中も胆石発作を繰り返したために胆嚢摘出が行われた¹⁶⁾。内視鏡的乳頭切開術が行われた症例は自験例を含め2症例あり、共にファーター乳頭から胆砂の流出が確認された。胆砂は回収できておらず、成分分析を行うことはできなかったため、セフトリアキソンがどの程度胆砂に影響したのかは不明であるが、絶食と2g/日のセフトリアキソン投与が胆砂に影響した可能性が高いものと考えられた。保存的治療では、セフトリアキソンの中止や水分補給の他にウルソデオキシコール酸の投与も考えられるが、ウルソデオキシコール酸は胆道閉塞には禁忌とされており、自験例のように閉塞性黄疸を呈した症例では使用できない。しかし、自験例では内視鏡的乳頭切開術後に超音波検査で胆嚢内の胆砂が総胆管内に移動していく様子が確認できたため、胆砂の流出を促進するためにウルソデオキシコール酸の投与を行い胆砂の排出を促すことができた。

また、セフトリアキソンは血中半減期が約8時間と長いいため、 β -ラクタム系抗菌薬な中で唯一1日1回投与が認められている。そのため、外来で投与されている機会も多く、胆砂や胆石の形成に気付かず重篤な合併症を引き起こす可能性もあり、十分な注意が必要であると考え

られた。

結 語

セフトリアキソンは多くの感染症に日常的に投与されている薬剤であるが、胆砂や胆石を生じることがあり、成人症例においても投与には十分な注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Cleeland R, Squires E. Antimicrobial activity of ceftriaxone. A review. *Am J MED* 1984; **77**: 3–11.
- 2) Xia Y, Lambert KJ, Schteingart CD, et al. Concentrative biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile. *Gastroenterology* 1990; **99**: 454–455.
- 3) Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 1991; **100**: 1665–1670.
- 4) 武部和夫, 佐々木和雄, 熊坂義裕, 他. Ceftriaxone (Ro13-9904) の臨床試験. *CHEMOTHERAPY* 1984; **32**: 221–226.
- 5) Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. Intro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; **99**: 1772–1778.
- 6) Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, et al. Biliary complication in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis* 1995; **171**: 356–361.
- 7) Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschappeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; **1**: 1411–1413.
- 8) Schaad UB, Suter S, Gianelli-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; **322**: 141–147.
- 9) Heim-Duthoy KL, Caperton EM, Marzke GR, et al. Biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Pharmacotherapy* 1989; **9**: 186.
- 10) Pigrau C, Pahissa A, Gropper S, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1989; **1**: 165.
- 11) Zinberg J, Chernaik R, Coman E, et al. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1991; **86**: 1251–1254.
- 12) Zimmermann AE, Katona BG, Jodhka JS, et al. Ceftriaxone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 1993; **27**: 36–37.
- 13) Lorberboym M, Machado M, Glajchen N, et al. Transient false-positive hepatobiliary scan Associated with ceftriaxone therapy. *Clinical nuclear medicine* 1996; **21**: 4–7.
- 14) Famularo G, Polti 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**: 202–204.
- 15) 佐々木諭実彦, 青木佐知子, 青木孝太, 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. 日本消化器病学会雑誌, 2009; **106**: 569–575.
- 16) 津崎光司, 佐田竜一, 東 光久, 他. 感染性心内膜炎に対して長期セフトリアキソン使用後に胆石症を起し胆嚢摘出術に至った成人男性の 1 例. 天理医学紀要, 2009; **12**: 75–81.
- 17) Rienstra M, Bonten M.J.M, Gaillard C.A.J.M. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009; **67**: 113–114.