

薬剤性食道潰瘍 6 例の検討

内田 純一, 加藤 智弘, 鴨井 隆一, 萱嶋 英三, 小塚 一史, 長崎 貞臣,
藤村 宜憲, 宮島 宣夫, 島居 忠良, 星加 和徳, 木原 疆

過去 13 年間に当院内視鏡センターで明らかに潰瘍, びらんのみを形成し薬剤性 (主に抗生剤) と判断できた計 6 例の食道潰瘍につきその臨床像, 内視鏡所見を検討した. 男女比は 2 対 4, 平均年齢は 36.5 歳. 原因薬剤は抗生剤 5 例 (ドキシサイクリン 3 例, バカンピシリン 2 例), 排卵促進剤 1 例, 症状は急性の胸骨後部痛または胸やけ. 食道潰瘍発生部位は抗生剤によるものはすべて中部食道と一部下部食道, 排卵促進剤の例は食道下端であった. 数は多発が 4 例, 単発が 2 例, 食道 X 線検査は 4 例に行われたが確実にニッシュを指摘できたのは 1 例のみだった. 明らかに抗生剤によるものは中部食道に潰瘍・びらんが発生し内視鏡的診断が有用だった. できるだけ投与薬剤の確定と早期の内視鏡検査が必要であると考えられた.

(昭和62年10月17日採用)

A Clinical Aspect of 6 Cases of Drug Induced Esophageal Ulcers

Junichi Uchida, Tomohiro Kato, Ryuichi Kamoi, Eizo Kayashima,
Kazushi Kozuka, Sadaomi Nagasaki, Yoshinori Fujimura, Norio Miyashima,
Tadayoshi Shimazui, Kazunori Hoshika and Tsuyoshi Kihara

Six cases of drug induced, mainly antibiotic induced, esophageal ulcerations in endoscopy clinic during the last 13 years were reported from clinical and endoscopical viewpoints.

They were all detected as apparent ulcers or erosions endoscopically. Four of the patients were female. The mean age of incidence was 36.5 years. The drugs responsible for the esophageal injury were two types of antibiotics (doxycyclines in three cases and bacampicillins in two cases) and a drug for sterility (Sexovid® in one case). The symptoms were acute retrosternal pains or heartburn. Ulcers due to antibiotics were located in the midesophagus and partly in the lower esophagus. Ulcers due to Sexovid® were present above the esophagogastric junction without reflux esophagitis. Multiple ulcers were discovered in 4 cases. Among the roentgenograms performed in 4 cases, there was a single niche in only one case. Endoscopy was available for the detection of ulcers or erosions in the midesophagus in the patients who had pyrosis and odynophagia after medication.

Taking a history of recent medication and early endoscopic examination are necessary in diagnosing drug induced esophageal injuries. (Accepted on October 17, 1987) *Kawasaki Igakkaishi 14(2): 262-266, 1988*

Key Words ① Drug induced ② Esophageal ulcer ③ Antibiotics
④ Doxycycline ⑤ Endoscopy

はじめに

昭和49年から昭和61年までの13年間に当院内視鏡センターで明らかにびらん・潰瘍を形成し、薬剤性、主に抗生物質起因性と判断できた計6例の食道病変につき、その臨床像、内視鏡所見を検討したので報告する。

症 例

患者1, 1) 50歳, 女性。昭和51年4月7日頃, 近医にて感冒の診断でビブラマイシンカプセルを1日2個投与され午後8時と12時に水なしで服用して就寝したところ, 深夜午前3時頃に胸骨後部痛で目覚め以後持続した。発症約1週間後の4月14日食道内視鏡検査で門歯列より24~25cmの左~前方に3~5mm大の白苔を3個みた。

患者2, 30歳, 女性。昭和54年8月27日頃, 近医にて急性腸炎の診断でヒドラマイシンカプセルを1日2個投与され3日目の夕食後お茶とともに飲んだが翌朝より胸骨後部痛を覚えた。発症約9日後の9月8日, 食道内視鏡検査で門歯列より35cmの右側に出血を伴う約4mm大の不整な白苔を認めた。

患者3, 47歳, 男性。昭和60年4月27日, 近医にて感冒の診断でビブラマイシン錠を1錠車中で坐って水なしで飲み, 30分後にビールを飲んだところ胸にしみる感じと昼食時に胸やけが出現した。以後食事中に増強し持続するので発症4日後の5月1日午前中に食道X線検査を受け, 中部食道の壁がやや不整と診断され同日午後食道内視鏡検査で門歯列より30~35cmにかけて前方, 右方, 後方に不規則地図状の発赤・びらんと辺縁に薄い白苔付着が認められた。

患者4, 23歳, 女性, 看護婦。昭和57年6月

18日 Wassermann 陽性患者の注射針を誤って指に刺入し, 心配になり予防的にバカシル錠を1錠眠前に水を飲まずに服用しすぐ臥床した。翌日より胸やけがあり改善せず発症2日後の6月21日食道内視鏡検査にて門歯列より27cmの後壁に約3mm大の不整限局性びらんを認めた (Fig. 1)。

患者5, 36歳, 男性。昭和60年6月25日, 近医で抜歯後バカシル錠1日4錠, フェルデン1錠を投与され3日目の夜バカシル錠を眠前に水なしで服用後翌日の6月28日朝食時に嚥下痛を覚え以後持続するので発症11日後の7月8日食道内視鏡検査を受け門歯列より30~33cmに4~5mm大の白苔, その肛側にも1~2mm大の白苔を計4個認めた (Fig. 2)。同日内視鏡後の食道X線検査にて1個ニッシュェを認めた (Fig. 3)。

患者6, 33歳, 女性。昭和60年5月上旬に不妊症にて排卵促進剤セキソビット錠を朝夕2錠ずつ7日分投与され5月16日朝食後最後の2錠を水で飲んだが同日夕食時に前胸部~心窩部に焼けるような今までに感じたことのない痛みがあり持続するので発症5日後の5月21日, 食道内視鏡検査を受け門歯列より40cmの食



Fig. 1. Endoscopic picture of case 4 showed a tiny erosion with circumferential elevation in mid-esophagus.

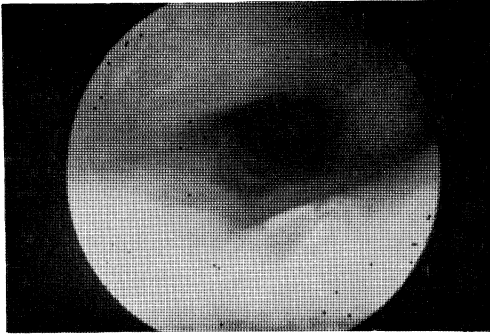


Fig. 2. Endoscopic picture of case 5 showed a discrete ulcer in mid-esophagus.

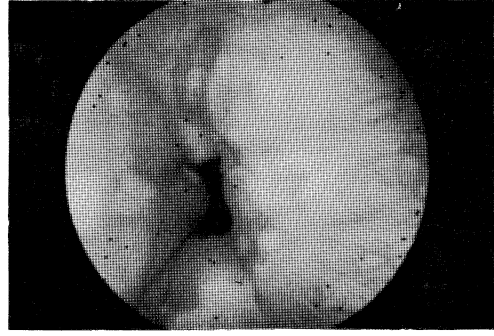


Fig. 4. Endoscopic picture of case 6 showed several shallow erosions above esophago-gastric junction.

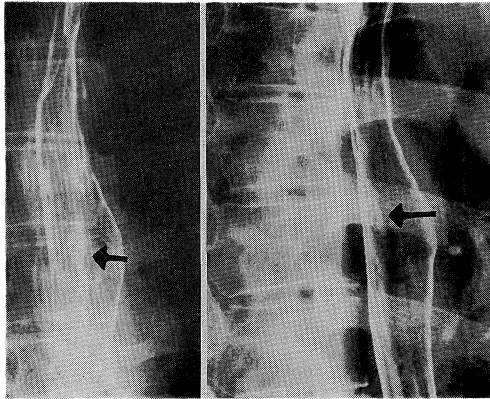


Fig. 3. Esophagorontgenogram showed a niche (arrow) in mid-esophagus.

道胃接合部の直上後壁に7~8mm大のだ円形の浅い白苔2個とその周辺にも3~5mm大の白苔をみた(Fig.4)。生検にて上皮層の一部欠損と強い好中球浸潤を認めた。食道裂孔ヘルニアや逆流性食道炎の所見は認めなかった。

以上まとめると Table 1, 2のごとくである。男女比は2:4でやや女性に多く、平均年齢は36.5歳、原因薬剤は抗生物質5例でそのうちドキシサイクリンが3例、バカンピシリンが2例、排卵促進剤1例、症状は急性の胸骨後部痛や胸やけが多く発症日時を覚えている。就寝前に水なしの服用が多くみられる。内視鏡的には抗生物質による病変はすべて中部食道で一部下部食道にあら

Table 1. Clinical summary of 6 cases of drug induced esophageal ulcers.

症例	1	2	3	4	5	6
患者	50 F	30 F	47 M	23 F	36 M	33 F
症状	胸骨後部痛		胸やけ	嚥下痛	前胸部痛	
薬剤	DOXY		BAPC		排卵促進剤	
剤型	カプセル	錠	錠	錠	錠	
投与理由	感冒	急性腸炎	感冒	感染予防	抜歯後	不妊症
服用方法	就寝前 水なし	夕食後 茶	坐位 水なし	就寝前 水なし	朝食後 水	

Table 2. Scheme of endoscopic findings of drug induced esophageal ulcers.

症例	1	2	3	4	5	6
薬剤	DOXY		BAPC		排卵促進剤	
門歯列からの距離・部数	24 cm 左~前	35 右	30~35 前~右~後	27 後	30~33 後~左	40 後
潰瘍の数	3	1	3 (びらん・発赤)	1	1+(4)	4~5
略図						
食道X線	△	×	△	—	○	—
内視鏡的癒	4週	—	8日	—	—	—

り、排卵促進剤による例のみ食道下端から噴門直上に認められた。びらん・潰瘍の数は多発が4例、単発2例だった。食道X線検査は4例に行われたが壁の不整を指摘できたのが2例、全

く指摘できなかったのが 1 例，確実にニッジェを指摘できたのは 1 例のみだった。治療は表面麻酔剤と粘膜保護剤を用いることにより症状は内視鏡後数日で消失した。我々の例ではいずれも内視鏡時に生検をしており悪性を否定している。

考 察

治療薬に起因する食道潰瘍は，心肥大による食道圧迫例で KCl 錠投与後の食道潰瘍が 1970 年，Pemberton²⁾ によって報告されたのが初めてとされている。また 1975 年には正常の食道でドキシサイクリンカプセル投与後の食道潰瘍が Bokey ら³⁾ によって報告され以後同様の症例が増えている。1983 年の Kikendall ら⁴⁾ による錠剤またはカプセル起因性食道潰瘍の内外の文献的検討では KCl 剤よりもはるかに多く抗生剤，特にドキシサイクリンによる食道潰瘍が集められている。本邦では 1978 年の著者ら，¹⁾ 木村ら⁵⁾ の報告が早期のもので本症に対する関心は比較的最近のことである。⁶⁾ 特に初期の木村ら，⁵⁾ 酒井ら⁷⁾ による詳細な臨床的，X 線的，内視鏡的所見の報告はその病態をさぐる点で重要である。しかし，その発生機序で明らかなのはテトラサイクリン系抗生剤を少量の水で溶いたとき，pH が 2.5 以下と十分に酸性腐蝕性物質となり得ること，KCl 剤が高浸透圧性あるいは高 K イオン性によって直接局所粘膜を傷害しうることを除いては不明な点が多い。

臨床症状は特にドキシサイクリン系抗生剤の場合はほとんど共通している。すなわち，主に就寝前に水なしで，あるいは少量の水で抗生剤を服用後すぐ臥床して，数時間後から翌朝に胸骨後部痛や嚥下痛を訴え，数日持続する。正常の食道に起こるが心肥大など食道圧迫があると起こりやすいと考えられる。しかし，心肥大例でのドキシサイクリン起因性食道潰瘍は幸い今までの報告には見当たらない。年齢は比較的若い人に多い。性差はないとされるがやや女性に多いと思われる。数日以内に内視鏡検査を行うと主に中部食道に多発性の潰瘍を認める。北村ら⁸⁾ は薬剤性食道炎を内視鏡的特徴から潰瘍型

と剝離食道炎型に分類している。我々の例はすべて潰瘍型であった。しかし，北村らのバカンピシリンによる剝離食道炎型の報告とそれに似た報告⁹⁾ があり，それぞれの薬剤における内視鏡的所見の詳細な記載が大切である。経過は良好で数日から 2 週間以内に症状は消失する。潰瘍も約 2 週間から 4 週間以内に消失する。

発生機序は宿主因子として (1) 服用方法，(2) 臥床時の食道運動機能異常と，薬剤因子として (1) 剤型 (カプセルか錠剤でおこり，細粒での報告がない)，(2) 強酸性，(3) 高浸透圧性，(4) 高 K，高 Na イオン濃度，(5) 長期接触による局所粘膜血行障害などが推測されている。Evans ら¹⁰⁾ は BaSO₄ を含むアスピリン大 (約 12 mm 直径) の錠剤を 2 錠ずつ正常の食道と判断できた 69 名の男女に 15 ml の水で投与し，すぐ臥床させたところ 36 名約 52% に 5~10 分以上主に下部食道内に停滞を認めたと報告している。また逆流を伴う食道裂孔ヘルニア 25 例のうち 17 例約 68% と高率に同様の停滞を認めている。すなわち薬種にかかわらずカプセルか錠剤を水なしに少量の水で服用して臥床すれば正常人でも比較的長時間食道に薬剤が停滞するという事実である。その際カプセルの粘性性は高く，錠剤よりも高濃度に薬物が局所に溶出しうる。また Carlborg ら¹¹⁾ は動物実験で猫の食道にドキシサイクリンカプセルまたは錠剤を 3~6 時間停滞させ 3~6 日後の観察で全例に食道びらん・潰瘍を認めたが，対照として BaSO₄ 錠またはカプセルを同様に食道に接触させても特に食道病変を形成しなかったと述べ，単に薬剤が停滞しても薬物自体の“傷害性”がなければ食道病変が生じないことをうかがわせる。ドキシサイクリンカプセルは既に報告¹⁾ したごとくその 1% 溶液は pH 2.5 と酸度は高かった。今回バカンピシリン (250 mg/錠) 1 錠を粉末にして 25 ml の蒸留水に溶いたところ (1% 溶液) はほとんど溶けず，懸濁状態で pH は 4.72，浸透圧 68 mOsm/kg にすぎなかった。同じくセキソビット (100 mg/錠) の 1% 懸濁液では pH 6.85，かつ水に全く溶けなかった。バカンピシリンはその傷害性を酸度に

もとめることはできるかもしれないが、セキノビットによる潰瘍発生機序は不明だった。

本症の予防としては、(1)十分な水分量で服用すること、(2)特に夜、服用後20~30分は臥床しないこと、(3)あるいは細粒で投与することを徹底すればよいと思われた。

おわりに

5例の抗生剤を含む6例の薬剤性食道潰瘍について報告した。薬剤性食道潰瘍は一種の医原病であると医師や薬剤師が自覚して、その服用方法について患者に徹底すべきである。

文 献

- 1) 内田純一, 片岡和博, 石原健二, 荃田祥三, 小堀迪夫, 木原 疆: 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. *Gastroenterol. Endosc.* 20: 253-256, 1978
- 2) Pemberton, J.: Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Brit. Heart J.* 32: 267-268, 1970
- 3) Bokey, L. and Hugh, T. B.: Oesophageal ulceration associated with doxycycline therapy. *Med. J. Aust.* 1: 236-237, 1975
- 4) Kikendall, J. W., Friedman, A. C., Oyewole, M. A., Fleischer, D. and Johnson, L. F.: Pill-induced esophageal injury. *Dig. Dis. Sci.* 28: 174-182, 1983
- 5) 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, 山中恒夫: 薬剤性食道潰瘍. *日消病会誌* 75: 64-70, 1978
- 6) 田中克明, 鈴木亮一, 西郡克郎, 杉政龍雄, 高邑裕太郎: Doxycycline hydrochloride tablet による急性食道潰瘍の2例. *胃と腸* 20: 549-553, 1985
- 7) 酒井秀明, 関 秀一, 吉田行雄, 白島俊治, 井戸健一, 木村 健: 薬剤性食道潰瘍の臨床と内視鏡的特徴. *Gastroenterol. Endosc.* 26: 653-662, 1979
- 8) 北村 明, 土谷春仁, 多賀須幸男: 化学物質障害因子による食道病変—薬剤性食道病変について—. *新薬と治療* 35: 16-19, 1985
- 9) 田代成元, 久代和雄, 片桐次郎: 抗生剤による急性食道炎の4例. *Endoscopic Forum* 1: 30-34, 1986
- 10) Evans, K. T. and Roberts, G. W.: Where do all the tablets go? *Lancet* 2: 1237-1239, 1976
- 11) Carlborg, B., Densert, O. and Lindqvist, C.: Tetracycline induced esophageal ulcers. A clinical and experimental study. *Laryngoscope* 93: 184-187, 1983