



독시사이클린 복용 후 발생한 식도궤양형성 사례

김가연¹ · 이찬희¹ · 이정우¹ · 이정민² · 이모세² · 지은희^{1*}

¹가천대학교 약학대학, ²대한약사회 지역약품안전센터
(2019년 4월 29일 접수 · 2019년 6월 25일 수정 · 2019년 6월 26일 승인)

A Case Report of Esophageal Ulceration after Taking Doxycycline

Ga Yeon Kim¹, Chan Hee Lee¹, Jeong Woo Lee¹, Jung-Min Lee², Mo-Se Lee², and Eunhee Ji^{1*}

¹College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

²Regional Pharmacovigilance Center, Korean Pharmaceutical Association, Seoul 06708, Republic of Korea

(Received April 29, 2019 · Revised June 25, 2019 · Accepted June 26, 2019)

ABSTRACT

Doxycycline is frequently prescribed to treat urogenital infections or acne vulgaris. A 39-year-old man was prescribed doxycycline as a treatment for his skin infection. He took each tablet on an empty stomach in the morning, and just before going to bed with insufficient water. After taking the prescribed medication for approximately 3 weeks, he was diagnosed with esophageal ulcer. He had not experienced these symptoms before, and the drug label says that doxycycline rarely causes esophageal ulcer. After discontinuing the medication, the symptoms disappeared. Using the World Health Organization-Uppsala Monitoring Center criteria, the causality for doxycycline-induced esophageal ulcer was evaluated as "possible." Additionally, using the Naranjo scale and Korean causality assessment algorithm (Ver. 2), the causality was evaluated as "probable." Previous reports have stated that most patients who took doxycycline with insufficient water just before going to bed or in the supine position developed esophageal ulcer. Therefore, all patients taking doxycycline must be provided with detailed instructions about the appropriate administration methods.

KEYWORDS: Doxycycline, esophageal ulcer, adverse event, causality assessment

독시사이클린(doxycycline)은 그람 음성 및 양성 세균에 작용하며 다양한 미생물 감염에 작용하는 광범위한 테트라사이클린(tetracycline)계 항생제이다. 우리나라 및 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인 적응증에는 임질, 클라미디아, 요도염 등 성병 및 생식기 감염증과 콜레라, 브루셀라증, 여드름 등을 포함한 세균 감염성 질환들이 있다.¹⁾ 독시사이클린은 성생활을 하는 젊은 여성들에게 발생하는 요로 감염이나 여드름을 치료하는데 주로 처방된다.²⁾

독시사이클린이 다양한 적응증을 가지고 있는 것과 더불어 부작용 및 이상반응 또한 여러 가지가 존재한다. 독시사이클린의 이상반응을 기관계 및 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) III 빈도 분류에 따라 분류하면,³⁾ 면역계 이상반응으로는 아나필락시스 쇼크, 혈관부종, 저혈압, 두드러기 등과 같은 과민증이, 신경계 이상반응으로는 두통,

소화기계는 구역 및 구토가 '흔하게' 나타날 수 있다. 특히, 소화기계 이상반응으로는 속 쓰림이나 위염과 같은 소화불량이 '흔하지 않게', 췌장염, 위막성대장염, 식도 궤양, 식도염, 연하곤란, 복통 및 설사 등이 '드물게' 나타날 수 있다. 이 중에서 식도 궤양은 독시사이클린에 의해 드물게 나타나는 이상반응임에도 불구하고, 독시사이클린의 제품설명서(product information)에 식도 궤양과 식도 자극을 예방하기 위해 충분한 양의 물과 섭취하라는 내용이 포함되어 있다.⁴⁾

약제 유발성 식도염(drug-induced esophagitis)은 고령일수록 식도의 운동성과 타액 생성이 줄어들고, 심장 비대 및 다약제 처방으로 인해 더 발생하기 쉽다.^{5,6)} 한편 약제 유발성 식도염 중 독시사이클린 연관성 식도 손상은 주로 기저 질환이 없는 젊은 여성에게 발생하는 것으로 보고된다.⁷⁾ 이는 독시사이클린이 젊은 여성들의 여드름을 치료하기 위해서 주로 처방되

*Correspondence to: Eunhee Ji, College of Pharmacy, Gachon University, 191 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea
Tel: +82-32-820-4939, Fax: +82-32-820-4829
E-mail: ehji@gachon.ac.kr

는데, 이 약이 항생제 연관성 식도 손상의 주요 원인 항생제이기 때문에 추정된다. 여드름 치료를 위한 경구용 항생제는 60년 이상 사용되었으며, 그 중 독시사이클린은 복용 시 식도염의 예방이 필요하나 심각한 이상반응이 나타날 가능성이 낮아 많이 사용된다.⁸⁾ 1980년대 발표된 논문에 따르면 독시사이클린 유도 식도 궤양(doxycycline-induced esophageal ulcer)은 100,000명 당 약 4명에서 발병하는 것으로 보고된 바 있고,⁹⁾ 국내 허가사항에 따르면 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$) 발병하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 보고된 약제 유발성 식도염 중 약 70%는 독시사이클린을 포함한 테트라사이클린과 연관되어 있다.¹⁰⁾ 하지만 부작용 보고와 진단에 어려움이 있어 실제로는 더 많은 수에서 발병할 것으로 예상된다. 본 연구에서는 독시사이클린 유도 식도 궤양으로 의심되는 한 남성 환자에 대한 사례를 보고하고, 식도 궤양과 독시사이클린 간의 인과관계를 World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC)¹¹⁾ 및 Naranjo 알고리즘¹²⁾과 한국형 인과성 평가 알고리즘(ver.2)¹³⁾을 이용해 평가하고자 한다. 또한 이와 관련된 고찰을 통해 독시사이클린 유도 식도 궤양의 적절한 예방법을 살펴보고자 한다.

증례 보고

39세 남성이 피부감염증을 치료하기 위하여 독시사이클린 100 mg과 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 4 mg을 아

침저녁으로 하루에 두 번씩 복용하였다. 약을 복용한 후 수시로 속 쓰림과 통증이 있었는데 3주가량 지난 후 통증을 참을 수 없어 의원을 방문하였고 식도 궤양을 진단받게 되었다. 이번 처방을 받기 전에 속 쓰림 등이 나타난 적은 없었다고 한다. 평소 물을 거의 마시지 않아 약을 복용할 때에만 소량의 물을 마셨다고 한다. 보통 아침식사를 하지 않아 아침 약은 공복에, 저녁 약은 취침 직전에 복용하였다고 한다. 특별한 질병력은 없으며, 평소 복용하는 건강기능식품도 없다고 한다.

인과성 평가

상기의 이상사례는 한 지역약국에서 대한약사회 지역약약품안전센터에 보고한 것으로, 의약품 부작용 용어 국제 표준 분류체계인 World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 기준에 따르면 환자에게 발생한 이상반응은 식도궤양형성(esophageal ulceration)으로 분류된다.

위 환자는 부작용으로 식도궤양을 형성할 수 있다고 알려진 약물인 독시사이클린과 메틸프레드니솔론을 동시에 복용하고 있었다.^{1,14)} 그러나 허가사항에 부작용으로 식도 궤양이 반영되어 있음에도 불구하고 PubMed에 최근 20년간 메틸프레드니솔론으로 인한 식도 궤양 사례가 보고된 적이 없었으며, 메틸프레드니솔론 유도 식도 궤양은 독시사이클린 유도 식도 궤양에 비해 약 24배 드물게 일어난다는 연구 결과가 있었다.¹⁵⁾ 또한 독시사이클린과 메틸프레드니솔론의 상호작용은 없는

Table 1. Causality assessment using WHO-UMC criteria

Causality term	Assessment criteria	Check
Certain	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake Cannot be explained by disease or other drugs Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) Event definitive pharmacologically or phenomenologically Rechallenge satisfactory, if necessary 	
Probable/likely	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Unlikely to be attributed to disease or other drugs Response to withdrawal clinically reasonable Rechallenge not required 	√
Possible	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Could also be explained by disease or other drugs Information on drug withdrawal may be lacking or unclear 	
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) Disease or other drugs provide plausible explanations 	
Conditional/Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality More data for proper assessment needed, or Additional data under examination 	
Unassessable/Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> Report suggesting an adverse reaction Cannot be judged because information is insufficient or contradictory Data cannot be supplemented or verified 	

Table 2. Causality assessment using Naranjo Scale

Question	Answer
Are there previous conclusive reports on this reaction? Yes (1), No (0), Not known or not done (0)	Yes (1)
Did adverse event appear after the suspected drug was administered? Yes (2), No (-1), Not known or not done (0)	Yes (2)
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered? Yes (1), No (0), Not known or not done (0)	Not known (0)
Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered? Yes (2), No (-1), Not known or not done (0)	Not known (0)
Are there alternative causes (other than the drug) that could have caused the reaction? Yes (-1), No (2), Not known or not done (0)	No (2)
Did the reaction reappear when a placebo was given? Yes (-1), No (1), Not known or not done (0)	Not known (0)
Was the drug detected in any body fluid in concentrations known to be toxic? Yes (1), No (0), Not known or not done (0)	Not known (0)
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased? Yes (1), No (0), Not known or not done (0)	Not known (0)
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure? Yes (1), No (0), Not known or not done (0)	No (0)
Was the adverse event confirmed by any objective evidence? Yes (1), No (0), Not known or not done (0)	Not known (0)
Total score	5
Causality evaluation	Probable

Definite: ≥ 9 , Probable: 5-8, Possible: 1-4, Doubtful: 0

것으로 알려져 있기 때문에^{1,14)} 메틸프레드니솔론 유도 식도 궤양은 굉장히 드문 사례로 판단하였다. 이에 따라 위 환자의 식도 궤양은 독시사이클린에 의한 것으로 추정하였다.

따라서 WHO-UMC 기준과 Naranjo 알고리즘, 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준에 따라 상기 환자의 식도 궤양과 독시사이클린 간의 인과성 평가를 시행하였다. 먼저 WHO-UMC 기준에 따르면 의약품 등의 투여와 사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 않으나, 투여 중단에 관한 정보가 부족하므로 Table 1에서와같이 본 이상사례와 약물 간의 인과성은 ‘가능함(possible)’에 해당한다. Naranjo 알고리즘에 따르면, 의심되는 약제가 이러한 이상반응을 잘 일으키는 것으로 보고된 바 있고(+1) 의심되는 약제를 투여한 후에 이상반응이 발생하였으며(+2), 메틸프레드니솔론의 영향을 배제하였으므로 이러한 이상반응을 일으킬 수 있는 다른 원인이 존재하지 않아(+2) 총 5점으로 ‘상당히 확실함(probable)’으로 평가되었다 (Table 2). 마지막으로 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0에 따르면, 약물 투여와 이상사례 발현의 선후 관계가 합당하고(+3), 의심 약물과 상호작용으로도 설명이 가능하며(+2), 비 약물 요인으로 이상사례가 설명되지 않고(+1), 허가 사항에 반영되었으므로(+3) 총 9점으로 본 이상사례와 약물 간의 인과성은 ‘상당히 확실함(probable)’으로 평가되었다 (Table 3).

고 찰

독시사이클린 유도 식도 궤양은 발생 빈도가 드물다고($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$) 알려져 있으며³⁾, 메틸프레드니솔론 유도 식도 궤양은 그 빈도가 더욱 드물다고 알려져 있다.¹⁵⁾ PubMed에서 메틸프레드니솔론에 유도 식도 궤양에 대한 사례는 최근 20년동안 찾아볼 수 없었으나 독시사이클린 유도 식도 궤양에 대해서는 본 증례와 유사한 사례들이 보고되었다. 일본에서 16세 여성이 피부감염 예방을 위해 독시사이클린 100 mg을 복용 중 독시사이클린 유도 식도 궤양을 진단받았는데, 이 환자도 적은 양의 물과 함께 취침 직전에 복용한 것이 보고되었다.⁷⁾ 미국에서는 42세 여성이 치과 치료 후 독시사이클린 100 mg을 복용 중 독시사이클린 유도 식도 궤양을 진단받아 니스타틴(nystatin)과 오메프라졸(omeprazole)을 처방 받았는데, 이 환자 역시 독시사이클린 복용 중 적은 양의 물을 섭취하였다는 공통점이 있었다.¹⁶⁾ 터키에서는 여드름 치료를 위해 독시사이클린 100 mg을 3개월 간 복용하던 16세 여성도 중간식도(mid esophagus) 부분과 하부의 식도 괄약근에서 비규칙적으로 비대해지고 출혈이 발생한 깊은 궤양이 발견되었다. 이 환자는 반쯤 누워서 약물을 복용하던 습관이 있었다고 한다.¹⁷⁾

독시사이클린 유도 식도 궤양은 주로 중간식도에서 발생하는데 중간식도는 독시사이클린 외에도 약제 유발성 식도염이

Table 3. Causality assessment using Korean causality assessment algorithm (ver.2)

Items	Question	Answer
Chronological relationship	Is there any information on chronological relationship of the suspected drug and ADR? Appropriate chronologic relationship (+3), contradictory chronologic relationship (-3), no information (0)	Appropriate chronologic relationship (+3)
Dose reduction or discontinuation	Is there any information on dose reduction or discontinuation? Clinical response after dose reduction or discontinuation (+3), clinical progress irrespective to the dose reduction or discontinuation (-2), not done dose reduction or discontinuation (0), no information (0)	not done dose reduction (0)
Past ADR history	Have you ever experienced ADR with the same or similar drug? Yes (+1), no (-1), no information (0)	no information (0)
Concomitant medication	Is there any information on drugs being taken concomitantly? Cannot explain the association between ADR and the concomitant drug alone (+2), can explain the association between ADR and the concomitant drug alone (-3), data available by interaction with suspicious drug (+2), no available data for the concomitant drug (0), no information (0)	Cannot explain the association between ADR and the concomitant drug alone (+2)
Non-drug cause	Is there any information on non-drug cause? ADR not explained by non-drug cause (+1), ADR explained by non-drug cause (-1), no information (0)	ADR not explained by non-drug cause (+1)
Any known information on the suspected drug	Is there any information on the suspected drug? Indicated in the drug label (+3), not indicated but case reported (+2), unknown (0)	Indicated in the drug label (+3)
Re-administration	Is there any information on re-administration? Similar response to re-administration (+3), no response to re-administration (-2), no re-administration (0), no information (0)	no information (0)
Specific tests	Specific tests such as plasma drug concentration monitoring? Positive (+3), negative (-1), unknown (0), no information (0)	no information (0)
Total score		9
Causality evaluation		Probable

Certain: ≥ 12 , Probable: 6-11, Possible: 2-5, Unlikely: ≤ 1

주로 발생하는 위치이다. 복용한 약제가 대동맥 또는 일부 환자의 확장된 우심방 등의 외부 압박으로 인해 전체 식도를 통과하지 못하여 국소적으로 용해되면서 식도 점막과 약제가 지속적으로 접촉하게 된다.¹⁸⁾ 그러나 독시사이클린 유도 식도 궤양은 역류성 혹은 다른 약제 유발성 식도염과는 다른 독특한 양상을 보인다. Medicott SA 등의 연구에 따르면 독시사이클린으로 인한 궤양이 발생한 점막에는 혈관 주위 부종이 보이고, 기질에 하얀 원형 부위를 형성하는 섬유아세포(fibroblasts)가 존재한다. 이러한 부종성 원형 부위에는 림프아세포(lymphoblasts)와 유사한 거대한 림프구가 존재하는데, 이러한 변화는 Epstein-Barr virus와 같은 바이러스 감염성 세포 변화와 유사하다고 한다.¹⁹⁾

또한 독시사이클린은 식도염뿐만 아니라 위염도 유발하는데, 두 질환은 혈관 손상과 연관된다는 측면에서는 유사점이 있으나, 형태학적으로는 각기 다른 양상을 보인다. 위장에서는 미세 혈전을 수반하는 혈관벽 침식이 일어나는 것과 달리, 식도에서는 혈관 주위 부종이 발생한다는 차이점이 있다.²⁰⁾ 또한 위에서는 모세혈관이 존재하는 점막조직에서 괴사가 발

생하는 반면, 식도에서는 소동맥이 위치하는 점막하조직에서 궤양이 발생한다. 따라서 표면(superficial) 모세혈관이 주로 손상되는 위와 달리, 식도에서는 깊은 혈관의 손상을 수반하며 호산구성 변성(eosinophilic degeneration)이 적은 양상을 보인다. 이로 인하여 위에서는 표면 괴사와 미란(erosion)이 관찰되지만 식도에서는 궤양이 주로 발생하게 된다.¹⁸⁾

독시사이클린 유도 궤양에서 혈관 손상 메커니즘은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 독시사이클린이 matrix metalloproteinase-9를 억제하고, 그로 인해 혈관신생을 방해한다는 보고가 있다.²¹⁾ 그러나 위에서의 식도에서의 손상 패턴이 다른지에 대한 이유를 설명할 수 있는 연구는 아직 진행된 바가 없다. 일부 연구자들은 그 원인이 명확해진 않으나 아마도 위 점막은 좀 더 독시사이클린 유도 손상에 저항성을 가지기 때문에 두 위치에서 독시사이클린으로 인한 혈관 및 점막 손상 양상이 다른 것으로 파악하고 있다.¹⁸⁾

또한 현재까지의 보고에 따르면, 독시사이클린 유도 식도 궤양은 주로 적은 양의 물과 함께 복용 후 바로 취침하거나 높은 자세를 유지하는 환자들에게서 발생하였다. 그 원인으로 독시

사이클린이 용해되는 과정에서 산성 환경을 만듦으로써 인접 조직에 화학적 손상을 가하기 때문이라고 주장하는 연구도 있지만²²⁾ 산성 환경이 식도 궤양의 직접적인 원인이 아니라는 상반된 의견도 존재한다.²³⁾ 보통 식도는 위 내용물의 생리적인 역류에 의해 pH 4 미만의 액체에 노출되기도 하는데, 이것이 평소에 치명적인 식도 궤양을 유발하지는 않으므로 산성 환경 자체가 식도 궤양을 형성하는 주요 원인은 아니라는 주장이다. 또한 독시사이클린은 pH 2.5-3.0의 산성 용액에 용해되지만 인공적인 침으로 용해될 때의 pH는 4.48로, 이는 보통의 생리적 범위 안에 든다.²⁴⁾ 중간 식도를 0.1 N 염산(hydrochloric acid) 용액에 노출시킨 실험에서 식도 궤양이 발생하지 않았고,²⁵⁾ 염화칼륨(potassium chloride)이나 퀴니딘(quinidine)과 같이 식도 궤양을 일으키는 다른 약물들은 pH 6 정도의 산성도를 지닌다는 것도 산성 환경이 식도 궤양을 직접적으로 유발하지 않는다는 주장을 뒷받침한다.²⁴⁾ 이 연구자들은 독시사이클린이 식도 점막에 붙어 직접적으로 식도 점막에 부식효과를 나타내므로, 독시사이클린의 제형과 캡슐의 용해 속도가 식도 손상의 결정적인 요인이라고 주장한다.²³⁾ O'Meara의 실험에서 독시사이클린 캡슐과 정제를 포함한 여섯 가지 다른 테트라사이클린 처방을 고양이들에게 투약한 결과, 독시사이클린 캡슐을 투여한 동물들은 모두 3일 후 식도 점막 미란과 궤양이 관찰된 반면에, 독시사이클린 정제는 적은 손상을 보였다.²⁶⁾ 또한 캡슐이 오래될수록 용해 속도가 빠르며, 용해 속도가 빠를수록 식도의 국소 부위에 독시사이클린이 고농도로 존재해 식도 궤양이 발생하기 쉽다는 연구도 존재한다.²⁷⁾ 특히 캡슐은 젤라틴 껍질과 식도 점막에 달라 붙는 성질로 인해 식도 궤양을 발생시킬 위험이 크다.²⁸⁾

독시사이클린이 식도 궤양을 유발하는 기전이 완벽히 밝혀지진 않았으나, 독시사이클린 유도 식도 궤양 증상이 보고된 환자들은 대부분 적은 양의 물과 함께 독시사이클린을 섭취하였거나, 섭취 후 바로 눕거나 잠자리에 들었다는 공통점을 보였다. 약제 유발성 식도 궤양의 경우 약물 중단만으로도 충분히 치료되는 경우가 있으며 장기간 후유증은 흔하지 않고 급성 합병증이 나타나는 경우 또한 드물다. 약제 유발성 식도 질환은 예방 가능하며 스스로 회복되는 자기 제한적(self-limiting) 증상이므로²⁹⁾ 식도 자극이나 식도 궤양의 위험을 감소시키기 위해 독시사이클린 복용 시 최소 100 mL의 액체를 충분히 섭취하고, 삼킨 뒤 적어도 90초 동안은 서 있는 적절한 자세를 취하며, 적절한 복용 시간(적어도 취침 30분 전)을 선택할 것을 권고한다.⁷⁾

결론

독시사이클린은 광범위한 항생제로 주로 여드름이나 상처 감염을 예방하기 위해 사용된다. 본 증례 보고에서는 독시사

이클린과 식도 궤양 간의 인과성 평가를 수행하였고, 이를 통해 독시사이클린과 식도 궤양 간에 일정 수준의 인과성이 있다고 평가되었다. 독시사이클린이 식도 궤양을 유발하는 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 독시사이클린의 직접적인 접촉이 식도의 부식을 초래한다는 연구 결과가 있고, 적은 양의 물과 함께 복용 후 바로 누운 환자들에게서 주로 독시사이클린 유도 식도 궤양이 발생하였다. 따라서 독시사이클린 투여 시 환자에 대한 적극적인 복용지도가 필요하다.

참고문헌

1. Ministry of Food and Drug Safety. Integrated medicine information system: doxycycline. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=198000105>. Accessed March 11, 2019.
2. Kadayifci A, Gulsen MT, Koruk M, *et al.* Doxycycline-induced pill esophagitis. *Dis Esophagus* 2004;17(2):168-71.
3. Korea Pharmaceutical Information Center. Available from <http://bitly.kr/DCBZX>. Accessed March 28, 2019.
4. Micromedex. Doxycycline dosing/administration. Available from <http://bitly.kr/KAQ0j>. Accessed March 27, 2019.
5. Al-Mofarreh MA and Al Mofleh IA. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. *World J Gastroenterol* 2003;9(3):609-11.
6. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, *et al.* Drug-induced esophagitis. *Dis Esophagus* 2009;22(8):633-7.
7. Sasaki Y, Suzuki T, Zai H, *et al.* Esophageal ulcer associated with inappropriately taken doxycycline: A benign mimicker of esophageal cancer. *J Gen Fam Med* 2017;18(4):171-2.
8. Del Rosso JQ. Oral doxycycline in the management of acne vulgaris: current perspectives on clinical use and recent findings with a new double-scored small tablet formulation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(5):19-26.
9. Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, *et al.* Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Dig Dis Sci* 1983;28(2):174-82.
10. Carlborg B, Densert O, Lindqvist C. Tetracycline induced esophageal ulcers. a clinical and experimental study. *Laryngoscope* 1983;93(2):184-7.
11. World Health Organization (WHO) - Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available from https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf. Accessed June 17, 2019.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
13. Hong K, Park B, Sin S, *et al.* Development of a Korean algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Kor Soc Clin Pharmacol Ther* 2002;10(10):129-42.
14. Ministry of Food and Drug Safety. Integrated medicine information system: methylprednisolone. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=199701131>. Accessed June 19, 2019.
15. Dag MS, Ozturk ZA, Akin I, *et al.* Drug-induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature. *Turk J Gastroenterol*

- 2014;25(2):180-4.
16. Segelnick SL and Weinberg MA. Recognizing doxycycline-induced esophageal ulcers in dental practice: a case report and review. *J Am Dent Assoc* 2008;139(5):581-5.
 17. Tahan V, Sayrak H, Bayar N, *et al.* Doxycycline-induced ulceration mimicking esophageal cancer. *Cases J* 2008;1(1):144.
 18. Shih AR, Lauwers GY, Mattia A, *et al.* Vascular injury characterizes doxycycline-induced upper gastrointestinal tract mucosal injury. *Am J Surg Pathol* 2017;41(3):374-81.
 19. Medlicott SA, Ma M, Misra T, *et al.* Vascular wall degeneration in doxycycline-related esophagitis. *Am J Surg Pathol* 2013;37(7):1114-5.
 20. Xiao SY, Zhao L, Hart J, *et al.* Doxycycline-induced gastric and esophageal mucosal injuries with vascular degeneration. *Am J Surg Pathol* 2013;37(7):1115-6.
 21. Lee CZ, Yao JS, Huang Y, *et al.* Dose-response effect of tetracyclines on cerebral matrix metalloproteinase-9 after vascular endothelial growth factor hyperstimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(9):1157-64.
 22. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):298-305.
 23. Morris TJ and Davis TP. Doxycycline-induced esophageal ulceration in the U.S. military service. *Mil Med* 2000;165(4):316-9.
 24. Ovarlarnporn B, Kulwichit W, Hiranniramol S. Medication-induced esophageal injury: report of 17 cases with endoscopic documentation. *Am J Gastroenterol* 1991;86(6):748-50.
 25. Skinner DB and Belsey RH. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term results with 1,030 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;53(1):33-54.
 26. O'Meara TF. A new endoscopic finding of tetracycline-induced esophageal ulcers. *Gastrointest Endosc* 1980;26(3):106-7.
 27. Chandy G and Rolston DD. Doxycycline-induced esophageal ulceration: do old capsules play a role?. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(1):113.
 28. Leber A and Stal J. Simultaneous esophageal and gastric ulceration due to doxycycline ingestion: Case report and review of the literature. *Gastroenterology Res* 2012;5(6):236-8.
 29. Shelat VG, Seah M, Lim KH. Doxycycline induced acute erosive oesophagitis and presenting as acute dysphagia. *J Assoc Physicians India* 2011;59:57-9.