

12月22日抄読会 A Breakthrough Diagnosis

多発性硬化症既往の19歳のパレスチナ人の女性が、米国からヨルダンへのフライトの後に混乱や呼吸困難、腹部膨満が出現した。彼女の家族によると彼女は、2週間前から進行する息切れや腹部膨満があり、飛行中に段々と混乱状態が出現してきたとのことである。

混乱、腹部膨満、呼吸障害 - この患者は3つの緊急疾患が出現した。混乱（精神的変化）は、代謝障害、感染症（髄膜炎や脳炎）、器質的疾患（脳卒中または腫瘍）、または毒素や薬剤によって起こる。腹部膨満は、液体（腹水や血液）や気体（閉塞や穿孔によって引き起こされるガス）の蓄積である。呼吸困難は肺の疾患（窒息、感染症、塞栓症）、もしくは腹部膨満が原因であるかもしれない。

多発性硬化症は、疲労、嚥下障害、複視といった症状が出現したため、2年前に診断された。その時点で、脳と脊椎のMRIで、多発性硬化症と一致する結果がみられた。ステロイド治療はあまり効果なく、尿失禁、左脚の弱さ、体幹不安定の後遺症が残った。患者は現在、車椅子です。既往歴として幼児期の喘息、数年前のブドウ膜炎、および慢性貧血がある。3週間前に大腸菌による尿路感染症で病院で抗菌薬治療を受けています。

大腸菌は、腎結石に感染したり、腎膿瘍の原因になったりするため、再発全身感染を引き起こす可能性がある。慢性貧血は鉄欠乏、慢性炎症、薬物の副作用、またはサラセミアによって説明することができる。慢性炎症として、ブドウ膜炎は可能性が低く、おそらくサルコイドーシスやベーチェット病、脊椎関節症などの自己免疫関連疾患が原因のことが多い。SLEやBehcet病、サルコイドーシスのように、劇症化し神経脱髄所見を呈し、視神経疾患も合併するような、多発性硬化症に類似した疾患を鑑別すべきである。

患者は、悪液質と呼吸困難があった。

BT36.8°C HR139 1/分、BP115/68mmHg RR26 回/分 SpO2: 93% (RA)

彼女は混乱しており、命令に従うことができなかった。口の中は乾燥しており、彼女の生徒は彼女と同じ症状がみられた。ブドウ膜炎は著明ではなかったが、左眼球に脈絡網膜に傷があり完全にまぶたを閉じることができなかった。軽度の眼球結膜黄染もみられた。肩で呼吸をし、粗い呼吸をしていた。頻脈で心雑音はなかった。腹部は膨満しており軽度の圧痛と波動がみられた。反跳痛や板状硬はなかった。

四肢は浮腫はなく、冷感がみられた。

気管内挿管がされた。

患者は肝疾患の既往歴はないが、眼球結膜黄染があった。腹部膨満は、拘束性障害や呼吸障害を引き起こす可能性があるが、肺の検査で異常所見があり、肺実質障害で呼吸不全を引き起こしていることがわかった。

限られたデータから考えられるのは、肺感染症（例えば、結核）や腹腔内感染症（膿瘍や腎盂腎炎）があり、それが原因で敗血症になり多臓器不全になっているということである。フライト後の呼吸困難と頻脈から、肺塞栓症も考慮すべきである。

血ガス：pH7.17 pCO₂:41 mmHg pO₂:49 mmHg(酸素2L) Lac1.5mmol/L

WBC20,200（好中球91%）Hb11.2 網状赤血球23,200 Plt282,000

Na126 K6.4 Cl97 BUN97 Cr6.3 Glu100 Tbil4.8 Dbil2.7 AST ALT 正常 ALP471

フェリチン2339 Fe69 トランスフェリン116

心電図)洞性頻脈

胸部X線)、右中肺野に肺炎を疑わせる透過性の低下あり

尿道カテーテル)700ミリリットルの排水

尿検査)50以上の白血球、11~20赤血球

患者はAG16で著名な代謝性アシドーシスがみられた。考えられる原因は、全身の血流低下、尿毒症、敗血症である。低Na血症は、脱水やSIADHによるものだろう。高Kは敗血症が原因の急性尿細管壊死による急性腎障害が原因である。副腎不全も可能性としてはある。そのような糸球体腎炎や尿細管間質性腎炎などの腎障害の可能性は低い。尿道カテーテル留置後に大量の尿がみられたのは、閉塞性腎障害があるかもしれない。多発性硬化症により神経因性膀胱になり腹部膨満を呈したのかもしれない。BilやALPの上昇は肝外閉塞（胆石、狭窄、膿瘍）や肝内胆汁うっ滞を反映している。可能性としては浸潤性病変、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、薬剤性もありうる）。サルコイドーシス、結核、リンパ腫、または転移性の癌は彼女の経過と急激な状態悪化を説明することができる。

頭部単純 CT では、脳実質容積の減少と、副鼻腔炎を認めた。腹部～骨盤の単純 CT では、大量の腹水と大網の結節、両側の水腎症と近位～中間の尿管拡張、両側の肺の気腔疾患、おそらく肺炎や誤嚥、無気肺と思われる所見をみとめた。腹部エコーでは、肝臓の表面の異常と、実質の不均一な所見があった。肝動脈の閉塞はなく、明らかな mass は認めなかった。

腹水の試験穿刺により、120ml の混濁した液体が採取され、WBC14300/mm³、好中球分画 90%、赤血球 972/mm³、グルコース値は、100 mg/dl で、TP 1g/dl であった。採取した液体のグラム染色では、微生物は確認できず、抗酸菌染色も陰性であった。血清アルブミン値は 2.7g/dl であった。VCM、PIPC/TAZ、AZM と、生食 3L の投与を開始した。一晩で 3～4L の排尿があり、12 時間で Cr は 1.1 まで低下した。

重症の急性腎不全が急速に改善したことは、腎前性腎不全や後腎性腎不全に特徴的であり、腎性腎不全の場合はもっと回復に時間を要する。CT では軽症の水腎症がみられたが、尿管内圧の上昇にともなって拡張が起こるには数日かかり、CT 検査は尿管カテーテルを留置した後に行った。

大網の結節は、結核などの感染症や悪性腫瘍、あるいは急速に発症したサルコイドーシスの可能性を想起させるが、これらの場合は腹水が滲出性 (SAAG < 1.1g/dl) となる。この患者は SAAG が上昇しており、門脈圧亢進が腹水の原因になっていることが示唆された。しかし、腹水中の WBC が著明に上昇していることは、消化管穿孔の後に起こるような細菌性腹膜炎に特徴的な所見である。SAAG の上昇は門脈圧亢進を考える上で信頼性があるが、(この時点では原因不明の) 門脈圧亢進と、感染症や悪性腫瘍の腹膜への波及が混在した像をみている可能性も考えるべきである。

外科医へのコンサルトでは、非外科的な治療を行うべきとのアドバイスがあった。結核に対してエンピリックな、RFN+PZA+ETB 併用療法を開始した。翌日、胸部～骨盤部の造影 CT では、肺の浸潤影、新規の肺水腫、著明に拡張した膀胱壁と、膀胱頂部からの異常なびだし、軽度～中等度の水腎症がみられた。腹膜と腸間膜には、前回同様にびまん性の結節がみられた。膀胱壁の拡張は、膀胱の拡張が解除された後や、膀胱炎の後によくみられるが、悪性腫瘍の進行や、慢性感染、長期のカテーテル留置による炎症を反映している可能性もあった。慢性的な尿管閉塞がある患者では、内圧の慢性的な上昇によって膀胱憩室ができることがある。憩室や外方への伸びだしにとどまるのか、あるいは膀胱穿孔によって腹水が貯留しているのか見極めることが必要である。

泌尿器科へのコンサルトでは、神経因性膀胱と膀胱炎が考えられ、膀胱内圧の減圧と抗生剤投与を継続するようにアドバイスがあった。以前に得た穿刺液を再度調べたところ、Cr は 5.7 mg/dl、血清 Cr は 6.3 mg/dl であった。入院 3 日後に、再度腹水の試験穿刺を行い、軽度混濁した黄色の液体が得た。WBC4800/mm³、好中球 72%、単球 20%、赤血球 130/mm³ であった。グルコース値は 94 mg/dl、LDH 1877U/L、ADA 69U/L と正常範囲、Cr0.7 mg/dl であった。血清 Crga0.8 mg/dl であった。真菌のスミアやグラム染色では、微生物は確認できなかった。

腹水中の白血球の減少は、抗生剤治療の効果と考えられた。Cr は腹膜透過性があるため、血清値と腹水値は、正常では同レベルである。この患者には、膀胱腹水？があるため腹水中の Cr は血清値よりも高くなっている。病態の原因はまだ不明である。ADA の上昇は結核でみられるが、腹膜の悪性腫瘍や細菌性の腹膜炎でも上昇する。

頭部、脊椎の MRI と髄液の所見は多発性硬化症に一致するものであった。アクアポリン 4 抗体、SSA、SSB、ANA は陰性であった。唾液のスミアやツベルクリンテストは陰性であり、HIV や糞線虫、吸虫についても同様に陰性であった。

患者は、頻脈と低酸素血症が続いていた。造影 CT では肺塞栓症は見られなかった。血中の WBC は、入院後一過性に正常化した。50400/mm³ まで上昇した。広域スペクトラムの抗生剤治療にも関わらず、39 度台の発熱が持続した。尿や腹水からは基質拡張型 βラクタマーゼ産生性の大腸菌とカンジダが検出された。血液培養は陰性であった。PIPC/TAZ は中止され、エルタペナムとポリコナゾールが開始されたが、患者の状態は改善しなかった。

持続性の頻脈、低酸素血症、発熱からは、感染のコントロールが不良であるか、悪性腫瘍や自己免疫性疾患のような非感染性の病態が考えられた。自己免疫性疾患、SLE やシェーグレン症候群に対する抗体は陰性であった。視神経脊髄炎でみられるアクアポリン 4 抗体も陰性であった。不完全な治療によって尿路系に大腸菌を保菌しており、血行性に感染が腹水へ波及したが、膀胱や腹膜を直接通過して波及した可能性がある。

アクアポリン4抗体、視神経脊髄炎の病理学的抗体もまた陰性でした。不完全な除菌の結果として、泌尿器系で大腸菌の蓄積があった可能性があり、その感染が血行性に覆水へ広がったり、膀胱と腹膜の間で直接広がったかもしれません。

患者に試験開腹を施行しました。腹腔内に広範な癒着と濁った腹水およびフィブリン滲出液がみられました。腸には明らかな異常はありませんでした。腸間膜に付着している肥厚した膀胱の上に位置する右下腹部に化膿性腹水がありました。尿道カテーテルの操作で、小さな膀胱穿孔から尿が漏れ、この所見は、メチレンブルーの膀胱内注入により確認されました。大網結節の生検標本は、脂肪壊死を認め、真菌および抗酸菌の感染は陰性でした。

自発的な膀胱穿孔があり、腹腔内に感染した尿が流出し、二次性細菌性腹膜炎につながりました。上昇した血清クレアチニンレベルは、腎機能障害や腹膜全体における腹水中のクレアチニン再吸収を反映している可能性があります。尿道カテーテルを配置することで、腹腔にこぼれる尿量が減少し、尿路閉塞を緩和したが、感染源を排除できませんでした。

膀胱穿孔を修復した後、抗菌薬および抗真菌薬による治療を4週間受けました。白血球増加は改善し、肝機能の試験結果は正常でした。神経筋の弱さと左声帯の麻痺に起因していた吸引により術後経過が複雑になりました。発熱は1週間以内に改善しました。患者は術後3週間で退院しました。大網生検標本からの培養物は、真菌およびマイコバクテリアに対して陰性でした。退院後4週間後に行われた尿の動態検査によって、非常に強い尿道括約筋の緊張を伴う神経因性膀胱、高い膀胱圧と自発的な膀胱穿孔につながったと推定される所見がみられました。膀胱尿道鏡検査によって、大規模な肉柱形成が確認されました。

9ヶ月後のフォローアップの再診では、患者は状態が安定しており、ナタリズマブとフマル酸ジメチルでの多発性硬化症の継続的な治療を受けました。彼女の神経因性膀胱は、断続的なストレートカテーテル法を用いて管理されており、膀胱穿孔の再発はなかったです。

解説

患者は、精神状態の変化、腹水、急性腎障害、および呼吸困難を示しました。彼女の多臓器疾患は、最終的に彼女の神経因性膀胱の破裂と腹腔内に感染した尿の流出に起因するものでした。試験開腹が診断し、穿孔をしっかりと治療するのに必要とされました。

外傷、外科手術、または放射線の後に膀胱が破裂し腹腔内に尿を漏らすかもしれません。自発的膀胱破裂は膀胱炎、骨盤癌、播種性結核、アルコール乱用、流出路閉塞、および神経因性膀胱と関連しています。多発性硬化症の患者さんの80%以上は、切迫性尿失禁から尿閉に至るまで、泌尿生殖器症状があります。多発性硬化症では、神経因性膀胱および慢性膀胱炎によって引き起こされる尿流出障害で膀胱が破裂することがあります。SAAGが上昇する腹水は通常、門脈圧亢進症の患者で発生しますが、尿腹水もSAAGの上昇に関連するかもしれません。

尿腹水は、上昇した血清クレアチニンレベル、低ナトリウム血症、高カリウム血症、および高窒素血症を伴い、腎障害のようなパターンで急性腎障害を模倣することがあり、それらは腹膜全体の尿および血漿の平衡化によって引き起こされます。クレアチニンの腹水/血清比が1以上では急性の腹腔内漏れに診断的で、尿産生が腹膜を通してのクレアチニン平衡速度を超えていることを示します。この患者

では感染と膀胱漏れが亜急性だったので(おそらく断続的な漏れのため、腹水のゆっくりとした蓄積につながる)、平衡化する時間があり、結果として腹水/血清クレアチニン比が1になった可能性がある。

この平衡は、診断が遅れたいくつかの理由の一つでした(入院 10 日目に行われた)。CTに見られる大網結節によって臨床医は腹腔内感染または癌を考えました。シリアル CT スキャンでは、膀胱破裂の決定的な証拠は明らかになりませんでした。画像診断できなかった結果は、他の症例で報告されています。膀胱造影は、破裂を調べる最良の検査であるが、それは破裂の臨床的に強く疑われる場合にのみ施行されます。症例報告では、きっかけや初めの現症から診断までの平均時間は 5.4 日であると報告されています。

試験穿刺、腹部の画像診断は新しい腹水を評価する標準的な方法ですが、検査結果が非診断的で、患者の病勢が進行しているときに検査として手術を検討することが勧められます。検査の手術は診断未確定の腹水のある患者に有益であることが示されています。あるレポートでは、従来の血液検査と画像診断の後に診断されないままであった腹水に対する腹腔鏡検査を受けた 162 人の患者のうち、診断は患者の 85%で腹腔鏡検査で確立されました;最も一般的な診断は腹膜播種で、結核性腹膜炎と肝硬変が続きました。

臨床医は、原因不明の腹水と膀胱機能障害に関係する基礎疾患(例えば、多発性硬化症、脳卒中、対麻痺、糖尿病、または脳性麻痺)がある患者では、自発的な膀胱破裂の可能性を検討すべきです。この患者が示すように、炎症性腹水が標的となる抗生物質の使用にもかかわらず悪化したときに検査の開腹手術は画期的な診断につながることもあり、救命することができます。