

## 誤った思い込み

高血圧とうつ病の62歳の女性が15ヶ月続く排尿障害、血尿、多尿で泌尿器科を受診した。彼女は恥骨上の不快感は認めしたが、側腹部痛や吐き気、早期満腹感は認めなかった。発熱、悪寒、寝汗、体重減少、食欲不振、呼吸困難、咳は認めなかった。これらの主訴で彼女は5人の医療従事者を訪問していた。すべての尿検査ではエステラーゼ3+で亜硝酸塩はなく、一視野10個以上の白血球、1-50個以上の赤血球を認めた。毎回彼女は尿路感染として経験的治療を受けた。トリメトプリム・スルファメトキサゾールは2回、シプロフロキサシンは3回処方されたが、症状は軽減しなかった。尿培養はすべて陰性であった。性感染症、腹部手術、腎結石、尿路感染の既往はなかった。彼女は主婦で、息子と暮らしていた。飲酒、喫煙、違法薬物の使用歴はなかった。性的にアクティブでもなかった。

尿路感染症は構造的な問題（たとえば、閉経後の女性の排尿障害）や性的活動のパターン、腎臓結石などの感染症によって頻発するが、正確な再発の原因はしばしば判明しない。閉経後の女性に頻発する膀胱萎縮は尿路感染の再発の素因となるが、尿路感染と似た症状を引き起こすこともある。尿培養の偽陰性は、細菌負荷が低いことや、抗菌薬の使用によって起きる。しかし、5回の連続した尿培養が陰性であることと、抗菌薬を使用しているにもかかわらず症状が進行していることは細菌性膀胱炎ではない可能性が高い。適切な疫学的エビデンスとともに考慮するほかの感染症は、性感染症、細胞内病原体（例：ウレアプラズマ）、結核である。シプロフロキサシンはマイコバクテリウム属の感染を部分的に治療する可能性がある。尿路上皮腫瘍は血尿、無菌性膿尿（細菌はないのに白血球が存在する）、刺激性の症状としてあらわれることがある。この患者の持続する膿尿、血尿、恥骨上部の不快感は尿路生殖器の中から、隣接する部位に炎症が進行していることを示唆する。急性虫垂炎、憩室炎では無菌性膿尿を引き起こすことがあるが、より長期的には、あらゆる癌が（大腸、卵巣、子宮など）膀胱や尿管を刺激する可能性がある。しかし、15ヶ月経過して体重減少がないことから、癌の可能性は低くなる。

身体所見では体温36.4℃、心拍70/分、血圧134/72mmHgだった。彼女は快適そうに見えた。心臓と肺の検査は正常だった。腹部は柔らかく、肝脾腫はなかった。側腹部に反跳痛はなかった。

WBCは6800/mm<sup>3</sup>で好中球65%、リンパ球24%、単球8%、好酸球3%であった。Hbは12.7g/dl、Pltは239000/mm<sup>3</sup>であった。血清電解質は正常で、クレアチニンは0.82mg/dl（72.5μmol/L）だった。AST、ALT、ALP、T.bilは正常であった。胸部レントゲンでは浸潤影や浮腫のない低酸素肺を認めた。尿検査では膿尿（白血球>50/HPF）、血尿があり、尿培養は陰性であった。クラミジア、淋菌に対する核酸増幅試験は陰性であった。

一般的な性感染症は、試験前確率が低い中で、感度の高い検査を行うことで除外診断されている。心内膜炎や血管炎（たとえば結節性多発動脈炎）を示唆する多臓器の疾患の症候はない。泌尿生殖器系の結核はしばしば無菌性の血尿・膿尿として現れるが、結核感染のリスクのある患者で頻りに発症する。放射線写真では過去の、また、活動性の結核を疑う像はないが、泌尿生殖器系の結核は体内のほかの臓器の疾患とは無関係に進行することが多い。

尿細胞診の結果、尿中リンパ球はあったが、癌の証拠はなかった。外来で撮影された CT では右腎下極の 2.0cm の不均一な腫瘤と、右尿管に沿った腫瘤様の多巣性の尿管肥厚、右の水腎症、胃壁のびまん性の肥厚、大網に沿った陰影、数 cm の後腹膜リンパ節を多数認めた。

画像所見は、4 つの腹腔内の臓器（腎、尿管、胃、リンパ節）を含む広範囲な病変を示唆する。この侵襲と分布は、慢性の感染症の可能性も残るが、癌の懸念が強くなる。前述の臓器のどれでも、ほかの臓器に広がる原発巣になり得る。胃壁のびまん性肥厚は胃の腺癌（特に浸潤性のスキルス胃癌）や胃リンパ腫であり得るが、患者は腹痛、吐き気、腹満感を感じていない。大網やリンパ節への癌の広がりがあり得るが、腎尿管への転移は一般的ではない。後腹膜に限定したリンパ節腫脹は、通常後腹膜内の癌転移やリンパ腫を反映する。腎臓の腫瘤は腎細胞癌であれば、隣接する後腹膜リンパ節に転移し得るが、典型的には胃、大網、遠位の尿管に転移はしない。右腎下極の腫瘤が腎盂から発生しているならば、おそらく移行上皮癌が同側尿管に浸潤していると考えられる。この患者は非喫煙者なので、尿路上皮癌のリスクは低いと思われる。

画像上で認められる大網の陰影は、悪性腫瘍の遠隔転移や結核のような感染症の可能性もあるが、自己免疫性の漿膜炎（SLE など）や腹膜中皮腫の可能性もある。典型的な胃癌や卵巣癌は癌性腹膜炎を起こし、癌性腹水を伴うことも多い。片側性に尿管壁肥厚が多発し、水腎症を起こす可能性がある疾患としては泌尿生殖器結核があり、腎臓に肉芽腫性の腫瘤を形成することがある。

1 ヶ月後の外来で膀胱尿道鏡検査を施行したところ、膀胱全体に複数の赤色斑と、右尿管に白色の線維性物質を伴う激しい炎症が認められたが、明らかな病変部位は指摘できなかった。膀胱・尿管から生検を実施し、右尿管にステントを留置した後、帰宅となった。

その約 12 時間後、患者は悪寒を伴う発熱と腹痛のため救急外来を受診した。体温 39.5℃、心拍数 76bpm、血圧 114/56mmHg で下腹部に圧痛があり、血液検査では WBC 10,200 / $\mu$ L、Hb 10.2 g/dL、Plt 114,000 / $\mu$ L、Cr 1.0mg/dL、尿沈渣では WBC>50/HPF であった（このとき AST などの肝臓に関する生化学項目は実施されなかった）。血液・尿培養を提出した後、膀胱尿道鏡検査に伴うウロゼプシス（尿路敗血症）疑いのため入院とし、セフトリアキソンとバンコマイシンの投与を開始した。

入院から約 48 時間後の時点でも発熱は持続していたが、血液・尿培養は陰性で、腹部～骨盤部 CT でも尿管ステントの位置や、前回の CT で認められた腎臓の腫瘤、尿管壁肥厚、水腎症、後腹膜リンパ節腫脹に変化は無かった。入院から約 72 時間後の血液検査では WBC 3,300 / $\mu$ L、Hb 11.0 g/dL、Plt 95,000 / $\mu$ L、総ビリルビン値 4.9 mg/dL（基準値：0.0-1.4）、AST 157 U/L（基準値：5-34）、ALT 233 U/L（基準値：0-55）、ALP 353 U/L（基準値：40-150）、PT-INR 1.2、Alb 2.6g/dL（基準値：3.5-5.0）であった。

膀胱・尿管生検では慢性炎症を伴う尿路上皮を認めるのみで、悪性所見は無かった（Fig 2）。再度施行された胸部レントゲン撮影では両肺底部に無気肺を認めたが、患者に呼吸器症状や低酸素血症は無かった。

今回の悪寒を伴う発熱と腹痛からまず疑われるのは、膀胱あるいは尿管の後腹膜穿通により、尿路から血中へ病原体（細菌、真菌、マイコバクテリアなど）のトランスロケーションが起きた可能性だ。一般的に膀胱尿道鏡検査の周術期には抗生剤が用いられるため、培養検査が陰性でも細菌感染が起こっている可能性はある。

血液検査では肝合成能の低下はなかったが、胆汁鬱滞性と肝細胞性の混在した肝障害が疑われた。急性の汎血球減少と肝炎が付随して起こった場合は、ウイルス感染（EBウイルスなど）によって肝臓と骨髄が同時に影響を受けた可能性や、薬剤の副作用が考えられるが、敗血症でも急性の汎血球減少、肝炎、高ビリルビン血症が起こりうる。

膀胱尿道鏡検査の術中・病理所見では炎症の存在が証明されたが、これだけでは感染症と腫瘍の鑑別はできない。病理所見で腫瘍細胞が認められなかったため尿路上皮癌の可能性は下がるが、サンプリングエラーの可能性は残る。結核を示唆するような肉芽腫は認められなかったが、除外のためには抗酸菌染色、抗酸菌培養、PCR 検査などの精査が必要だ。ヒストプラズマ症などの風土病としての真菌症は、新規感染・既感染の再活性化のどちらの場合でも発熱や肝炎、血球減少、リンパ節腫脹を来しうるが、泌尿生殖器系の症状は非典型的である。

詳しい病歴聴取で、患者は以前メキシコのグアダラハラに住んでおり、18年前にイギリスに移住してきたことが分かった。幼少期は家族が経営する酪農場で仕事を手伝っており、殺菌されていない牛乳を飲む機会も多かったという。結核感染者との接触歴はないが、メキシコに居た頃にツベルクリン試験陽性となったことがあり、潜在結核としてイソニアジドが処方されていたが、副作用を心配して内服を自己中断していた。

新たな疫学的情報と、ツベルクリン陽性で治療を自己中断していたという話から、泌尿生殖器結核の可能性がかなり高くなった。肺外結核として泌尿生殖器はよくある感染部位で、発熱や盗汗、体重減少などの症状を呈さずに病状が進行しうる。また未殺菌の牛乳を飲んでいただけからは、リステリアやカンピロバクター、ブルセラや *Mycobacterium bovis* による感染症も鑑別に加わる。曝露した時期が最近のものほど可能性が高くなるため、このごろ殺菌されていない乳製品を口にしたり、または最近の海外渡航歴や輸入製品の喫食歴を聴取することが重要だろう。

新たに鑑別に上がった病原体の中で、感染から十年以上経って再活性化する可能性があり、臨床的に結核と鑑別が困難なものは *M. bovis* のみである。ブルセラ症は発熱や肝炎、血球減少に加えて泌尿生殖器系の症状を呈しうるが、慢性疾患となる前に急性発症のエピソードを伴うことが多く、今回の患者ではそれが見られない。Q 熱は家畜やミルクから感染し、ブルセラ症と類似した症状を呈するが、泌尿生殖器系の症状は稀である。リステリアとカンピロバクターは急性の消化器症状が典型的で、慢性化することや泌尿生殖器系の症状が主になることはなく、また画像上の異常所見の説明も付かない。呼吸器症状と胸部レントゲン上の異常所見が無いことから結核が播種した可能性は低そうだが、粟粒結核の50%は胸部レントゲンで異常を認めないと言われており、高熱と多臓器の症状からは広範に播種した抗酸菌感染症が疑われる。

真菌抗原検査、ブルセラの血清学的検査、尿培養、HIV 抗原・抗体検査は全て陰性であった。液浸鏡検において6つの尿検体で1-9個/10視野の抗酸菌を認めため、泌尿生殖器の抗酸菌感染症としてリファンピシン、イソニアジド、エタンブトールによる治療を開始した。ピラジナミドは患者に急性肝炎が生じていたことに加え、今回の原因菌の可能性のある *M. bovis* が同薬に耐性を有するため使用しなかった。

結核と *M. bovis* は肺病変、肺外病変のどちらにおいても臨床的な鑑別が困難である。この患者はおそらく若い頃に両方の病原体に曝露していたと考えられ、新規感染より既感染の再活性化が疑われる。今回のケースでは再活性化のリスクとして何かしらの易感染性があったというよりは、加齢が原因になったと考えられた。

膀胱尿道鏡検査後に現れた発熱と肝炎は、表在性膀胱癌に対するBCG注入療法後に見られる反応に類似している。本患者で見られた著明な胃壁の肥厚は、*M. bovis* の侵入による消化管への負荷を反映した所見の可能性があり、さらに未殺菌の乳製品を摂取していたことから *M. bovis* 感染症の可能性が高まる。しかしながら、メキシコの結核の有病率が高いことを考慮すると、やはり最も疑わしいのは結核だろう。

尿の結核菌PCRアッセイは陽性だった。抗生剤治療は嘔気や嘔吐、高ビリルビン血症の増悪(最高値は10.2mg/dl(174 μmol/l))のために難航した。肝生検を実施したところ、肝実質の至る所で壊死性肉芽腫を認めた(Fig.3)が、抗酸菌染色、グルコット-ゴモリのメセナミン銀染色、ワルチン・スターリー染色はすべて陰性だった。

喀痰の抗酸菌染色も3度施行したが、すべて陰性だった。内服中のリファンピンをリファブチンへ変更したことで、患者の嘔気・嘔吐は軽減し、肝酵素上昇も徐々に改善した。1ヶ月の入院を経て、患者はイソニアジド、リファブチン、エタンブトール、およびレボフロキサシンの内服を継続しながら退院することができた。この時点でフルオロキノロンへの薬剤感受性は定かではなかったが、肝炎や汎血球減少の合併を考慮すれば、他の抗生剤選択ではリスクが大きいと判断した。その後、尿培養と喀痰培養から汎感受性の結核菌が検出されたため、レボフロキサシンおよびエタンブトールは内服終了とした。イソニアジド、リファブチンの内服を9ヶ月間行い、患者の尿路症状、多尿、画像上の異常所見は完全に治癒した。

## Commentary

結核の有病者は世界中に30億人存在し、うち10%が活動性結核を生じる。米国においては毎年10,000人が新たに活動性結核と診断されるが、肺外結核はその20%を占めている。結核患者の多くは移民であり、米国生まれの人々と比べて罹患数に13倍の差がある。この移民患者の出身国で最も多いのがメキシコだ。生殖・泌尿器系は、結核の血行性散布を生じる部位としてはリンパ系組織に次いで2番目に多く、肺外結核の約3分の1を占めている。

計39本の論文をもとに、世界23カ国9,000人の尿生殖器結核について検討したレビューによると、下部尿路症状が約半数の患者に出現し、血尿は36%、腰痛は35%の患者で認められるという。米国のある大学病院で経験された尿路結核41例では、70%以上に下部尿路症状を認め、内訳は無菌性膿尿が

46%、多尿・血尿が 34%、血尿単独が 12%であった。発熱や体重減少、盗汗など結核感染を疑う古典的症候を呈した患者は 14-21%に過ぎず、胸部 X 線撮影で結核の既往を示す画像所見が得られるケースも 3 分の 1 に留まった。尿生殖器結核の晩期症状には瘻孔、膿瘍、不妊症、尿管狭窄、閉塞性腎障害などがある。本患者で膀胱尿道鏡検査後に見られた発熱、汎血球減少および肝炎は、結核菌の血中移行による敗血症を反映したものであろう。

尿生殖器結核の診断は、典型的には抗酸菌培養や PCR 検査を行って尿中の結核菌を検出するか、組織生検で肉芽腫性変化を証明することで行われる(この場合、抗酸菌の有無は問われない)。

抗酸菌染色は迅速なスクリーニング検査だが、肺外結核においては感度が低く、尿検体での感度は約 25%と言われている。ガイドラインでは肺外結核の治療に 6 ヶ月以上の多剤併用療法が推奨されている。抗菌薬の選択は共存条件や潜在的な相互作用、薬剤耐性結核菌の可能性などに左右されるが、概ね治療開始から 2 ヶ月間の導入期にイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールを使用し、その後 4 ヶ月間はイソニアジド、リファンピシンで地固め療法を行うのが一般的である。

ツベルクリン反応陽性かつ結核未治療のメキシコ出身者が、持続する排尿障害、無菌性膿尿を呈した場合、尿生殖器結核は容易に鑑別に挙がる疾患である。しかし本患者は、最初の 1 年間に複数の医療施設を救急受診していながら、いずれも細菌性膀胱炎の疑いとして一般的な抗菌薬を処方されるだけに留まっており、前述した特徴を正しく把握されることはなかったようだ。検尿で無菌性膿尿が続いていたのは、振り返ってみれば特徴的な所見であり、泌尿器科的な検討・CT 精査が求められていた。包括的なデータ(患者の出身地や幼少期の曝露歴、過去のツベルクリン反応結果など)が揃い、尿生殖器結核の可能性に思い至ったのは、患者が尿道膀胱鏡検査後に尿路敗血症を生じた時だった。

普段の診察において、排尿障害の患者では詳細に病歴を聴取したり、隈無く身体診察を行ったりしなくとも診断がつくケースが多い。無菌性膿尿が直ちに結核へ結びつくケースも稀である。しかし症状が繰り返していることを鑑みれば、症状の持続期間や抗生剤治療への不応性を考慮に入れて、問題に焦点を合わせたより詳細な病歴聴取を実施し、細菌性膀胱炎の診断に疑問を投げかけても良かったであろう。病状の全体経過を大局的に捉え直し、疫学情報を適切に評価しなければ、誤った思い込みに囚われ続けてしまうのだ。