

Overcoming the Barrier

74 歳男性が横断を主訴に救急外来を受診した。3 日前から妻に患者の目と肌が黄色味を帯びていると指摘されており、倦怠感、意識障害、発熱を伴っていた。右季肋部に食事と関係なく、持続する疼痛があった。項部硬直、胸痛、咳嗽、喘鳴、腹部膨満、排便・排尿の変化や発疹はなかった。

命を脅かす黄疸の原因は急性肝不全と胆管炎である。直接ビリルビンか間接ビリルビンどちらが優位なのか調べる必要がある；前者の場合は肝胆汁性疾患が考えられ、後者では血液疾患またはギルバート症候群のようなビリルビン抱合障害が考えられる。直接ビリルビン優位な場合、さらにウイルス性肝炎のような肝内が原因のもの、総胆管結石のような肝外が原因のものがある。右季肋部痛があるので溶血性疾患、うっ血肝、肝浸潤、炎症よりも肝胆道系疾患のほうが疑わしい。

既往歴は高血圧、肥満、高脂血症、痛風であった。3 年前に急性胆管炎で腹腔鏡化胆嚢摘出術を受けていた。その手術は肝管空腸吻合術を受けたことによる総胆管損傷により複雑なものになった。手術後、ALP が 262・462U/L(正常 31-95U/L)に上昇した。内服薬は、メトホルミン、グリブリド、シンバスタチン、メトプロロール、およびアロプリノールであった。喫煙、飲酒、または違法物質の使用歴はなかった。アメリカ北東部外を旅行したことは一度もなかった。

胆道系と空腸の外科的解剖は胆管炎や肝硬変を生じる可能性を高める胆管狭窄を起こしうる。術後の ALP 上昇は解剖学的構造の変化が影響しているかもしれない。肥満は肝胆道系感染や NASH のリスク因子となる。アロプリノールによる治療では発熱、黄疸、右季肋部の不快感といった薬剤関連肝障害が生じる。患者の居住するアメリカ合衆国北東部では発熱と溶血性貧血を引き起こすバベシア症のリスクがある。

バイタルは体温 38°C、心拍数 88 回/分、血圧 157/81mmHg、呼吸回数 12 回/分、SpO₂99%(ra)であった。外見上は調子悪そうで、体表は黄疸を呈していた。心肺検査は異常なかった。腹部中央に手術痕があり、右季肋部は軟であった。腹部膨満はなく肝脾腫はなかった。手掌紅斑、女性化乳房、クモ状血管腫、下腿浮腫はなかった。"World"を後ろから綴ることができず、注意力の低下があった。アステレキシスはなく、他の神経学的検査は異常なかった。黄疸、軽度の発熱があることを考えると狭窄、結石または癌による胆管炎の可能性が残る。他のバイタルサインは敗血症様ではないが、数値の低下は臓器損傷の最終局面を呈しているのかもしれない。初期の肝性脳症による患者の集中力低下と説明することはできたが、患者

にはアステレキシスや肝硬変の徴候はなかった。慢性肝炎と胆管炎を積極的に疑う根拠はなく、溶血などの黄疸の原因となる非肝胆道系疾患も並行して鑑別する必要がある。

WBC11,800/ μ L、Hgb11.2g/dL、MCV99.6fl、PLT450,000/ μ L、生化学検査は異常なし。ALT68U/L(12-60)、AST84U/L(17-42)、ALP313U/L(31-95)、T-Bil8.2mg/dL(0.2-1.3)、D-Bil4.6mg/dL(<0.8)、INR1.1、Alb3.6g/dL

INR、Alb、PLT 正常であり急性および慢性肝不全は否定的であった。ALP 上昇は胆管空腸吻合術による胆管狭窄が影響しており、総胆管結石や胆管癌を含む胆管炎の原因となる他の感慨胆汁鬱滞を考える必要がある。ウイルス性肝炎、薬物反応、サルコイドーシスなどの浸潤性疾患など胆汁うっ滞の肝内原因が考えられるが、通常は胆管炎を引き起こさない。軽度の貧血は、肝胆道系癌または消化管癌、あるいは消化性潰瘍によるものかもしれない。あるいは、間接的高ビリルビン血症は、溶血が彼の貧血の原因である可能性があることを示唆している。末梢血塗抹標本を採取し、フェリチン、乳酸脱水素酵素濃度、ハプトグロビン、網状赤血球数を測定する必要がある。

胆管炎は微小血管障害性溶血に関連した DIC を引き起こす可能性があるが、PLT、INR 正常であり DIC は考えにくい。診断されていないグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症の場合、全身性感染症も溶血を引き起こす可能性があるが、74 歳の人に以前の溶血症状がない場合、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症であるとは考えにくい。ウィルソン病は溶血性貧血、認知障害、および肝炎を伴うことがあるが、通常若年で発症する。右季肋部の超音波検査では肝右葉に 3cm 大の嚢胞を認めた。胆道拡張、腹水症、門脈・肝静脈血栓症、また X 線診断で肝硬変の所見はなかった。5 時間後、患者はさらに意識が悪くなった。再度行った血液検査では WBC32,000/ μ L、好中球 85%、杆状好中球 8%、リンパ球 4%、単球 2%、好酸球 1%で、PLT122,000/ μ L であった。患者の検体は溶血しており Hgb や生化学検査は測定不能であった。末梢血塗抹標本では空胞化した白血球があり、中毒性顆粒や Döhle 小体、多染性、貧血、軽度の血小板減少を伴っていた。破碎赤血球、球状細胞、または細胞内生物はなかった。頭部単純 CT では異常なかった。

複雑な肝嚢胞は、原発性または転移性の癌、もしくは細菌性または寄生虫性感染症により生じる可能性がある。化膿性膿瘍は吻合部胆管の胆管炎もしくは胆道感染症とは無関係の菌血症に起因する可能性がある。赤痢アメーバは肝膿瘍を引き起こすが、アメリカでは稀である。包虫嚢胞は患者がエキノコックスの流行地を訪れていないため考えにくい。劇症化と白血球増多から感染症の可能性はるかに高いが、患者の年齢を考えると、嚢胞性腫瘍を考慮しなければならぬ。腹部 CT がこれらの鑑別に有用であろう。

5時間かけて発症した白血球増多は深刻な生理的ストレスを表している。消化管穿孔や腸梗塞が考えられるが、腹部検査からこれらは否定的である。中毒性顆粒や Döhle 小体は血小板減少と同様に細菌感染に特徴的であるが、DIC を反映している可能性がある。

クロストリジウム・ディフィシル感染も WBC 上昇をきたすが、患者は下痢や腹痛を訴えていない。急性白血病はこの時期の発症は考えにくく、抹消血液塗抹標本で芽球が無いことから考えにくい。

溶血した検体は小口径の針での採血の様な採取の問題、もしくは激しく転倒混和するといった検体の取り扱いなどの *in vitro* 溶血を一般的には反映する。しかし敗血症と溶血が組み合わさった検体は *in vivo* 溶血を想起させる。ウェルシュ菌血症は腹腔内感染に起因し、血管内容血を引き起こす。血管内容血を引き起こす他の感染症には、バルトネラ症、マラリア、およびバベシア症が含まれる。患者は *Bartonella bacilliformis* を伝染するハエや、マラリア原虫を伝染する蚊が生息する地域を訪れたことはない。劇症のバベシア症は、無脾症または他の免疫不全患者に見られる。

腹部単純 CT では肝後右葉に肝膿瘍と一致する 3.6cm 大の空気を含む腔が明らかになった。胆道拡張、肝静脈または門脈血栓症、腹水症、X 線診断で肝硬変の所見はなかった。WBC は 34,700/ μ L まで上昇し PLT136,000/ μ L、INR1.5 であった。他の生化学検査は再度溶血していたため検出不能であった。尿検査では、高倍率視野あたりタンパク質(1+)、血液(4+)、赤血球 2 個および白血球 7 個が検出された。バンコマイシンならびにピペラシリンとタゾバクタムが投与された。肝膿瘍のドレナージのために一般外科と IVR に紹介した。

尿検査で高レベルのヘムが検出されたこと、赤血球がほとんど存在しないことは横紋筋融解症または血管内容血を示唆する。後者は血液検査の検体が溶血していたことに矛盾しない。自己免疫性溶血性貧血、血栓性微小血管症、および感染症は血管内容血の後天的因子として最も頻度が高い。自己免疫性溶血性貧血の凝集物は検出されていないが、患者は赤血球抗体産生に関連する様な癌、薬剤暴露の歴を有していない。TTP は破碎赤血球が無いため除外された。

ウェルシュ菌は血管内容血を引き起こすホスホリパーゼを産生する。クロストリジウム敗血症は、血管内容血、重度の白血球増多、およびガスを含む肝膿瘍に矛盾しない。化膿性膿瘍は、患者の再建された肝外胆管系の胆管炎から発生した可能性がある。MRI は胆道狭窄の評価において超音波検査法または CT よりも感度が高い。しかしながら、当面の優先事項は肝膿瘍の排液である。患者はウェルシュ菌血症であると考える。クリンダマイシンによる治療は、クロストリジウム毒素の産生を抑制するために開始されるべきである。

患者は重度の呼吸困難を呈し、挿管および人工呼吸器となった。その後まもなく血圧が低

下し、4回昇圧薬を使用した。患者状態は外科的介入には不安定すぎると思われた。別の血液検体は溶血した。彼の血液培養のグラム染色はグラム陽性桿菌が検出された。PEAが続き、患者は受診から10時間後に死亡した。血液培養はその後ウェルシュ菌が同定された。

解説

血液検体の約5%が溶血していると報告されている。毎日の *in vitro* 溶血は、繰り返しの血液採取と分析によって対処されている。しかしながら、本文章からは、*in vivo* 溶血を疑うように臨床医に警告することができる。本症例では、色素尿症を伴う二回目に採取した溶血した血液検体は血管内容血を示唆した。劇症で深刻な溶血、深刻な白血球増多、肝膿瘍の存在は原因としてウェルシュ菌血症を示唆した。

化膿性肝膿瘍は、憩室炎などの腹腔内感染症、菌血症に関連した血行性播種もしくは胆道系感染症から波及して生じる。肝膿瘍の原因は35%の症例で不明である。本患者において再建された胆道系からの上行感染は、肝膿瘍の原因として考えられうる。吻合部狭窄は胆道系損傷に関連する胆嚢摘出術のために R-Y 肝空腸吻合術を受けた患者の30%で生じる。この合併症は、一般的に術後の経過に伴い生じ、胆管炎を引き起こす。

化膿性肝膿瘍は、一般に、ストレプトコッカス・アンギノサス群(SAG)、バクテロイドのような嫌気性グラム陰性桿菌、緑膿菌、大腸菌、または肺炎桿菌によって引き起こされる。そのような膿瘍の30%が多細菌性である。ストレプトコッカス群がアメリカ合衆国では原因菌として最も多いが、クレブシエラがアジアでは最も多い。本患者においてアメーバ性ではなく細菌性が考えられる特徴として、患者の年齢、黄疸、糖尿病そして赤痢アメーバ流行地域の旅行歴が無いことがあった。ウェルシュ菌による肝膿瘍は稀である。リスク因子としては糖尿病、消化管癌、肝硬変がある。ほとんどの患者は発熱、腹痛があるが、一部の患者は無症状である。ウェルシュ菌による肝膿瘍を20症例集めた報告では、全ての症例が受診時に血管内容血を呈しており、血液培養でウェルシュ菌が同定された。

ウェルシュ菌は消化管および婦人科系管に片利共生する芽胞形成性グラム陽性桿菌であり、土壌中に存在する。10個の外毒素を有し、この細菌による臨床症状を説明するものである。産生されたエンテロトキシンの摂取はウェルシュ菌胃腸炎を引き起こす。残りのウェルシュ菌感染症症状は内因性芽胞発芽および毒素産生に関連し、穿通性外傷や腸管虚血などの嫌気状態によって促進される。最も一般的な例は、クロストリジウム性筋壊死症、筋肉および四肢の軟部組織への壊死性感染である。

毒素産生のないウェルシュ菌感染症は無症状のことがある。毒素産生を伴う菌血症は15%ほど溶血を伴った敗血症を引き起こす。外毒素ホスホリパーゼ C レシチナーゼは赤血球膜のリン脂質を切断し、これは突然の重篤な血管内容血をきたす。手術または癌の影響による

消化管壁の破壊は、ウェルシュ菌血症と溶血の主な原因である。ペニシリンとクリンダマイシン併用による治療が重症例には奨励される。死亡率は 75%と高く、受診から死亡までの中央値は 10 時間であるが、感染巣へのドレナージは有効である。

歴史的に、実験室標本は、遠心分離後の目視検査に基づいて溶血したと指定され、血清または血漿の色は遊離ヘモグロビンの濃度の相関として役立った。軽い溶血ではピンクがかった色合いになるが、重度の溶血では赤褐色が見られ、遊離ヘモグロビンの濃度が高いことを反映している。この評価を行うために、化学分析装置および凝固分析装置の自動装置が遊離ヘモグロビンの血漿濃度を測定することがますます増えている。体外溶血は通常、止血帯の長期適用、小口径針の使用、および直接静脈穿刺を行う代わりに静脈内カテーテルからのサンプリングなどの血液の採取に関連する要因から生じる。血液サンプルの輸送、処理、および保管に関する問題は、*in vitro* 溶血のごく一部を占めている。

in vitro 溶血と *in vivo* 溶血を区別することは挑戦的だ。両方の場合において、血液検査の結果は、血清中への細胞内成分の放出を反映する特徴であるカリウムおよびラクテートの増加を示すだろう。*in vivo* 溶血は、乳酸アシドーシス、網状赤血球増加症、間接的高ビリルビン血症、末梢血塗抹標本上の破碎赤血球、または尿中の遊離ヘモグロビンによって示唆され、顕微鏡検査で赤血球のない高度のヘム陽性から推測できる。

溶血した血液検体はコストを上げ、治療を遅らせる。重症患者では、溶血した血液検体の報告が繰り返されると、診断を下すのが困難である。本症例は、我々に時にはそのような報告は障壁ではなく、それ自体が答えであることがあると伝えている。