

神経因性膀胱に対する臭化ジスチグミンの投与中に 腹痛・下痢を反復し、原因診断に難渋した糖尿病の1例

山本 英司¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 近藤 絵里¹⁾ 吉田 智則²⁾ 金崎 淑子¹⁾
宮 恵子¹⁾ 笠井 利則³⁾ 奈路田拓史³⁾ 上間 健造³⁾ 長田 淳一²⁾

1) 徳島赤十字病院 総合診療科
2) 徳島赤十字病院 消化器科
3) 徳島赤十字病院 泌尿器科

要旨

症例は72歳、女性。糖尿病、慢性膵炎、胃潰瘍、C型肝炎などで通院中であった。2008年5月、尿路感染による発熱で入院した際に神経因性膀胱と診断され、臭化ジスチグミンの服用を開始した。同年7月より腹痛が反復するようになった。消化管内視鏡、CT等で著変なく、対症療法で改善していたが、高度の下痢、腹痛のため8月に入院した。欠食・輸液にて症状は改善し、便培養で病原性大腸菌が検出された。退院2日後より水様下痢・腹痛をきたし再入院。この時、発汗が著明で、CTにて肝表面に少量の腹水あり。一連の経過から臭化ジスチグミンによるコリン作動性症状の可能性を指摘された。確かに7月に増量後、腹部症状は出現しており、中止後に腹痛・下痢の再燃はない。本例は腹痛・下痢の寛解・再燃を繰り返し、糖尿病性神経障害、慢性膵炎などの合併もあって診断に難渋したが、臭化ジスチグミン服用中の腹部症状には注意して対応する必要がある。

キーワード：臭化ジスチグミン、コリン作動性クリーゼ、神経因性膀胱

はじめに

神経因性膀胱など排尿筋低活動の治療には、主に間歇導尿が用いられるが、臭化ジスチグミンのようなコリン作動薬も排尿筋収縮促進の目的で使用されている。しかし、近年、徐脈、腹痛、発汗、下痢などのアセチルコリン (ACh) 作用が指摘されており、コリン作動性クリーゼの発症も、稀ながら報告されている。

今回、我々は、神経因性膀胱に対する臭化ジスチグミン投与中に、腹痛・下痢などの非特異的消化器症状を呈し、原因診断に苦慮した糖尿病の1例を経験した。同一原因による入院を、2度繰り返したため、入院毎に分けて提示する。

第1回目入院

患者：72歳、女性。

既往歴：20歳代に腹膜炎?にて手術歴あり、糖尿病

(67歳よりインスリン治療)、慢性膵炎、胃潰瘍、C型肝炎に罹患。

家族歴：特記事項なし。

主訴：腹痛、下痢。

現病歴：糖尿病、慢性膵炎等にて当院に通院治療中であった。2008年5月、尿路感染による発熱で入院した際、糖尿病性神経障害による神経因性膀胱と診断され、臭化ジスチグミンの服用を開始していた。同年7月初めより腹痛が反復するようになり、近医ならびに当院消化器科を受診したが、消化管内視鏡検査や腹部CTなどで原因となる異常なく、対症療法で一旦は改善した。

2008年8月24日より腹痛・下痢が出現した。8月26日に当院救急外来を受診し、亜イレウス・急性胃腸炎の疑いで入院した。

入院時現症：意識は清明で、身長146cm、体重32kg、BMI 15.0kg/m²。血圧170/70mmHg、脈拍80/分・整、体温36.2℃。眼結膜に貧血・黄疸なく、咽頭発赤・扁桃腫脹なし。胸部では、心音純、呼吸音清。腹部は平坦・軟で、臍上部に圧痛あり。腸蠕動は亢進。下腿

浮腫なく、アキレス腱反射は減弱。流涎や異常な発汗には気づかれていない。

検査成績：尿沈渣で白血球増加が認められたが、末梢血では、WBC 6,450/ μ l, CRP 0.44mg/dl と炎症所見はごく軽度であった。血液化学では、LDH の軽度高値以外に有意な肝機能やアミラーゼの異常高値は認められなかった。腎障害や電解質異常はなく、インスリン注射後の食事摂取困難からか、血糖は30mg/dl と低値であった（表1）。

腹部単純XPでは少量の小腸ガスがみられ、亜イレウスを疑われた。腹部CTでは、膵実質の萎縮、石灰化、主膵管の拡張など慢性膵炎としての所見が見られたが、急性増悪を思わせる所見はなかった。小腸、大腸に軽度のガス、液体貯留の増加があり、肝表面にごく少量の腹水貯留が認められた。

入院後経過：異常の検査所見や臨床経過から、急性胃腸炎に伴う亜イレウス状態と考え、欠食・輸液・抗生剤による治療を開始した。入院後、下痢・腹痛は速やかに軽減し、便培養にて病原性大腸菌が検出されたため、今回のエピソードは発熱などの炎症所見に乏しいものの、細菌性腸炎と考えた。食事再開後も症状の再燃・増悪なく経過した。入院時より内服薬は全て中止



図1 第1回目入院時の腹部XP・CT所見

しており、胃腸薬などから優先して再開し、9日目に退院した。退院時には全ての内服薬の再開を許可した。

第2回目入院

病歴：退院2日後から再び下痢・腹痛が出現した。下剤を服用していたこともあって自宅で経過を見ていたが、水様下痢・腹痛のため、9月8日（退院から5日目）に当院ERを受診した。この時、低血糖はないが著明な発汗を伴っており、同日中の受診を勧められた。外来受診時には発汗はすでに消失していたが、嘔気・腹痛が強く、急性腹症の診断で再入院した。

入院時現症：意識は清明、血圧167/80mmHg、脈拍70/分・整、体温36.0℃、眼結膜に貧血・黄疸なし。胸部では呼吸音清、心音純。腹部は平坦・軟だが、臍周囲から下腹部にかけて圧痛があり、腸蠕動音は著明に亢進していた。流涎や発汗は見られなかった。

検査成績：尿検査では沈渣の白血球増加のほか著変なく、血液検査では白血球増加・CRP上昇など炎症所見は全く認められなかった。肝・腎機能、電解質にも異常なく、CEAの軽度高値が認められた（表2）。

腹部CTでは、慢性膵炎の変化に加えて、小腸、大腸に液体貯留が見られたが、腸管壁の浮腫や内腔の拡張はなかった。肝表面に腹水が前回よりやや増加して認められた。膀胱は変形・緊満しており、CT撮影後に尿道カテーテルを留置したところ、腹痛・嘔気はやや軽減した。

入院後経過：1回目入院時と同様に欠食・補液・抗生剤治療にて対処した。入院後、下痢はなかったが、前

表1 第1回目入院時検査成績

1. 検尿		3. 凝固線溶	
比重	1.007	PT	104 %
蛋白	(-)	Fib	228 mg/dl
糖	(-)	FDP	4.0 μ g/ml
ケトン体	(-)		
潜血	(\pm)	4. 血液化学	
WBC 反応	(3+)	T-bil	0.5 mg/dl
沈渣：		AST	30 U/L
RBC	6.1 /hpf	ALT	10 U/L
WBC	33.4 /hpf	γ GTP	12 U/L
Amy	124 U/ml	LDH	305 U/L
		Amy	108 U/L
		CK	125 U/L
2. 末梢血		T-cho	217 mg/dl
Hb	10.5 g/dl	TG	56 mg/dl
RBC	396×10^4 / μ l	BUN	13 mg/dl
WBC	6,450 / μ l	Cr	0.81 mg/dl
neu	57.4 %	Na	139 mEq/l
eos	2.5 %	K	4.5 mEq/l
bas	0.3 %	Cl	104 mEq/l
mon	5.4 %	PG	30 mg/dl
lym	34.4 %	CRP	0.44 mg/dl
Plt	22.2×10^4 / μ l		

表2 第2回目入院時検査成績

1. 検尿		3. 凝固線溶	
比重	1.005	PT	87 %
蛋白	(-)	Fib	234 mg/dl
糖	(-)	FDP	5.0 μg/ml
ケトン体	(-)		
潜血	(±)	4. 血液化学	
WBC 反応	(2+)	T-bil	0.4 mg/dl
沈渣:		AST	23 U/L
RBC	0.8 /hpf	ALT	10 U/L
WBC	13.9 /hpf	γ GTP	11 U/L
		LDH	234 U/L
		Amy	95 U/L
		CK	124 U/L
2. 末梢血		BUN	9 mg/dl
Hb	9.7 g/dl	Cr	0.64 mg/dl
RBC	364×10 ⁴ /μl	Na	140 mEq/l
WBC	4,340 /μl	K	4.1 mEq/l
neu	65.2 %	Cl	105 mEq/l
eos	4.1 %	PG	58 mg/dl
bas	0.7 %	CRP	0.13 mg/dl
mon	3.5 %	CEA	8.8 ng/ml
lym	26.5 %		
Plt	19.3×10 ⁴ /μl		

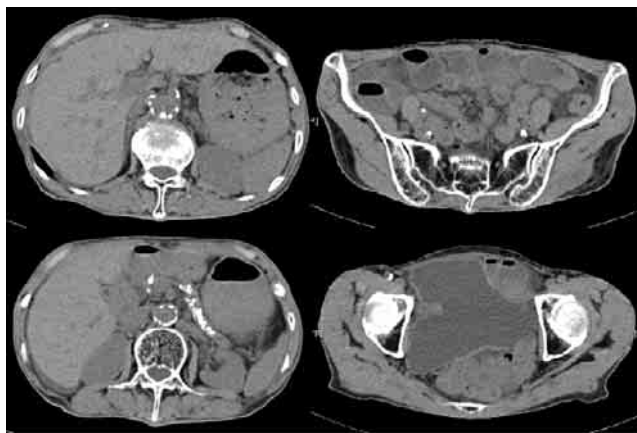


図2 第2回目入院時の腹部CT所見

回よりも腹痛・腹部の圧痛は強く、腸蠕動音の亢進が強かった。CT所見や導尿後の症状改善などから、尿閉に伴う腹部症状や尿漏出に伴う腹膜炎の可能性を疑い、2日目に泌尿器科受診となった。①残尿量がまだ多いことから7月の時点で臭化ジスチグミンが増量(5mg→10mg/日)され、この頃より腹部症状が出現していること、②1回目退院後に同薬剤の服用が10mg/日で再開され、2日後より下痢・腹痛が再発していること、③2回目の入院時直前に著明な発汗が出現

していたことなどから、臭化ジスチグミンによるACh作用であった可能性を指摘された。

すでに症状は改善傾向にあったことから、欠食・輸液・内服中止を継続し、数日で腹部症状は軽快した。退院前に施行したCTで腹水は消失しており、大腸内視鏡検査でも腹痛・下痢の原因となる異常は認められなかった。経口摂取開始後、臭化ジスチグミンは使用せず、間歇自己導尿を開始して退院した。退院後、腹部症状は全くない状態が続いている。

考 察

本例の全臨床経過を図3に示す。Retrospectiveに見れば、本例は神経因性膀胱に対して臭化ジスチグミンが開始され、2ヶ月後に増量されてから、腹痛を不定期に訴えるようになっていた。腹痛・下痢で1回目入院した後は、主に内服中止に伴って症状が改善したと思われるが、便培養で病原性大腸菌が検出されたこともあって、細菌性腸炎と判断した。しかし、帰宅後に臭化ジスチグミンの再開後から高度の下痢・腹痛が出現し、2回目の入院直前には高度の発汗を伴うなど、本例で見られた諸症状は臭化ジスチグミンによるACh作用の増強であったと思われる。

臭化ジスチグミンは、可逆的かつ持続的なコリンエステラーゼ(ChE)阻害作用を示し、排尿筋の緊張を高め、神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難を改善する目的で使用される。副作用は13.8%(1,034例中143例)に認められ、主な副作用は下痢5.2%、腹痛3.3%、発汗1.9%であり、コリン作動性

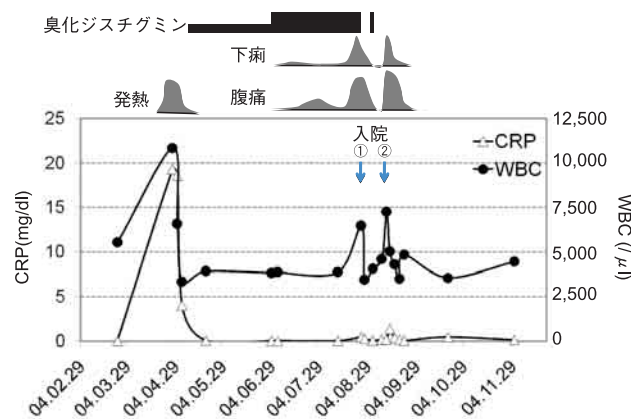


図3 臨床経過

クリーゼは0.2%と稀に報告されている¹⁾。また、コリン作動性クリーゼは、1日投与量が10mg以上、65歳以上の高齢者、投与開始2週間以内の早期に多く見られたと報告されている²⁾。また、過去の報告では、臭化ジスチグミン使用による副作用の発現は、高齢者への投与、脱水、低体重、腎機能障害、肝機能障害などの関与により急速に生じる可能性がある。本例は低緊張性膀胱に対して臭化ジスチグミン5mgが投与され、その後10mgに増量されてから腹痛、下痢が出現した。経過中2度の入院を経験し、2度共に内服中止により速やかに症状は改善し、内服再開と共に症状は再燃した。呈した症状は下痢、嘔吐、腹痛、冷や汗であり、ACh作用と一致した。本例は身長146cm、体重32kg、BMI 15.0kg/m²と小柄、痩せ型の高齢女性であり、肝・腎機能に異常はないものの、同薬剤の血中濃度が上昇しやすい状況にあったと思われた。第2回目入院後、内服中止2日目の血中ChEは149U/L(168-470)と低下していた。同薬剤は用量依存性にChEを阻害することが知られており²⁾、コリン作動性クリーゼ症例では、血中ChEの著名な低下が報告されている^{3),4)}。測定方法により正常値は異なるものの、本例の血中ChEの低下は比較的軽度であったと思われるが、著明な腹痛、冷汗を主訴に来院した経緯から、クリーゼ様の状態であったことが疑われる。

本例は20歳代で子宮、卵巣の癒着に対する腹部手術を受けており、亜イレウスをおこす背景があった。また、慢性膵炎、胃潰瘍、糖尿病性自律神経障害による神経因性膀胱・慢性便秘など、腹部症状の原因となりうる多彩な疾患に罹患していた。2回目の入院に至るまで、腹痛・嘔気・下痢以外に自律神経症状を疑わせる症状はなく、臭化ジスチグミンによるACh作用と

して早期に把握することは困難であった。また、本例で少量の腹水貯留が生じていた機序は不明だが、腸管蠕動音が著明に亢進し、腹痛・下痢症状が極期にある時期に一致しており、臭化ジスチグミンの副作用と関連した可能性も否定できない。

まとめ

臭化ジスチグミンが原因と思われる腹痛・下痢を反復し、原因診断に苦慮した神経障害合併糖尿病の1例を報告した。臭化ジスチグミンの重大な副作用としてコリン作動性クリーゼが報告されており、初期症状の発現に注意が必要である。しかし、不定の腹部症状から始まり発見が遅れる可能性があり、少量からの投与開始や慎重な経過観察が重要と思われる。

文 献

- 1) 重症筋無力症・排尿障害治療剤, 日本薬局方 ジスチグミン臭化物錠, ウブレチド[®]錠5mg. 2007年12月改訂 第4版 医薬品インタビューフォーム, 鳥居薬品, 東京, 2007
- 2) ウブレチド[®]錠. 鳥居薬品株式会社社内資料, 鳥居薬品, 東京, 2008
- 3) 角 徳文, 宮田久嗣, 中山和彦: 向精神薬による排尿障害. 脳と精神の医学 14: 149-153, 2003
- 4) 他田正義, 藤田信也, 梅田麻衣子, 他: 排尿障害の治療として常用量を長期間服用中に発症した distigmine bromide (ウブレチド) による急性中毒の1例. 脳神経 56: 415-419, 2004

A Case of Diabetes Mellitus with Recurrent Stomachache and Diarrhea of Unknown Origin during Treatment of Distigmine Bromide for Neurogenic Bladder

Eiji YAMAMOTO¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Eri KONDO¹⁾, Tomonori YOSHIDA²⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Kazunori KASAI³⁾, Takushi NARODA³⁾, Kenzo UEMA³⁾, Junichi NAGATA²⁾

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Urology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 72-year-old woman. She had diabetes mellitus, chronic pancreatitis, gastric ulcer, chronic hepatitis C and so on, so regularly attended to our hospital. In May 2008, she admitted to our hospital for fever with infection of the urinary tract and got a diagnosis as neurogenic bladder. Since then, she had been prescribed distigmine bromide. In September of the same year, she had an abdominal pain recurrently. She had no noted change in gastrointestinal endoscope or CT and responded well to supportive measures. But she entered our hospital in August because had a severe stomachache and diarrhea. She healed by fasting and replacement fluid and *Escherichia coli* bacterium was found in her stool culture. She left hospital, but she returned and was admitted into ours again after two days later for water diarrhea and abdominal pain. Then she showed much sweat and was found little ascites on the surface of her liver. The course of this episode was pointed that cholinergic symptom by distigmine bromide was possible to cause them. Certainly, abdominal symptom occurred with increasing the drug and didn't after discontinuation of it. She showed recurrent abdominal pain and diarrhea and identification of cause this course was very hard because of her diabetic neuropathy and chronic pancreatitis. Abdominal symptom with distigmine bromide had to be mind out.

Key words: distigmine bromide, cholinergic crisis, neurogenic bladder

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 14:117–121, 2009
