

Purple urine bag syndrome の臨床像に関する検討

津村 秀康, 佐藤 威文, 黒坂 眞二
 藤田 哲夫, 松本 和将, 馬場 志郎
 北里大学医学部泌尿器科学教室

CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS
WITH PURPLE URINE BAG SYNDROME

Hideyasu TSUMURA, Takefumi SATOH, Shinji KUROSAKA,
 Tetsuo FUJITA, Kazumasa MATSUMOTO and Shiro BABA
The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

Purple urine bag syndrome (PUBS) occurs predominantly in chronically catheterized and constipated patients. This syndrome is associated with bacterial urinary tract infections that produce sulfatase or phosphatase. Tryptophan is converted to indole and indigo-producing bacteria have indoxyl phosphatase or sulfatase that can produce indigo(blue) and/or indirubin(red) in patients with urinary tract infection. To further explore the metabolism of these amino acids, we evaluated the serum levels of amino acids in patients with PUBS. A total of 15 patients were enrolled in this case-control study (PUBS-positive case group: 5 patients, PUBS-negative control group: 10 patients). Data from urine tests (pH, sugar, protein, leukocyte counts), renal functions (BUN, creatinine), serum levels of amino acids, and performance status were compared between the two groups. No significant differences were seen between the two groups in urine sugar, protein, leukocyte counts, renal functions, and performance status. The mean urine pH was significantly higher in PUBS patients than in control patients (8.5 ± 0.0 vs. 7.3 ± 1.16 , respectively, $p=0.0321$), and serum levels of α -aminobutyric acid were significantly higher in PUBS patients than in control patients (16.2 ± 3.08 vs. 12.4 ± 3.20 , respectively, $p=0.0275$). These data suggest that strong alkaline urine acts as an important factor in PUBS, in combination with other facilitating factors.

(Hinyokika Kiyo 54 : 185-188, 2008)

Key words : Purple urine bag syndrome, Urinary tract infection

緒 言

蓄尿バックに紫色の着色を呈する purple urine bag syndrome (以下 PUBS と略す) は、臨床の場において、しばしば認められる病態である (Fig. 1)。この現象は、慢性便秘を有し長期間尿道カテーテル留置され



Fig. 1. Purple urine bag syndrome (PUBS).

ている離床の難しい高齢者にみられることが多く、尿路感染を合併する場合に出現するとされている^{1,2)}。

PUBS は1978年に Barlow らによって初めて報告され³⁾、以後様々な臨床検討が行われてきた。今回、われわれは、PUBS における尿所見や腎機能を含めた臨床検査値との相関、便秘や PS (performance status) などの理学所見との相関などにつき比較検討を行った。また、PUBS の病態生理には、アミノ酸代謝産物が関与しているが、現在まで血中アミノ酸分画につき検討している報告は少なく、同解析を踏まえて検討を行った。

対象と方法

さがみ緑風園 (身体障害者療護施設) に入園中であり、かつ尿道カテーテルを3カ月以上継続留置している15症例を対象とした。年齢は30~74歳 (中央値: 59歳)、性別は男性14名、女性1名であった。対象症例のうち5症例が PUBS と診断され、PUBS を呈さない10症例をコントロール群とした。PUBS の診断基準

Table 1. Five cases with purple urine bag syndrome

Case	1	2	3	4	5
Age/Sex	66/Male	55/Male	64/Male	74/Male	74/Male
Urinalysis					
pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
Protein	2	2	1	5	2
Sediment (white blood cell)	Many	50-99/hpf	1-4/hpf	20-49/hpf	Many
Constipation	+	+	+	+	+
Indicanuria	+	-	-	+	-
Urinary isolates	<i>Providenciae spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>γ-Streptococcus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providenciae spp.</i>	<i>Serratia spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>PS. aeruginosa</i> , <i>Morganella-morganii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Morganella-morganii</i>	<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Providenciae spp.</i>

として、2003年8月の単一の時点において、蓄尿バックが肉眼的に紫色を呈しているものを用いた。装着した蓄尿バックの素材はプラスチックポリマー製を用い、カテーテルおよび蓄尿バックの交換は4週間隔の同一条件とし、以下につき比較検討した。

- 尿所見や腎機能を含めた臨床検査値。
- 便秘やPSなどの理学所見。
- 血中アミノ酸分析。

また、PUBS群のみ尿中インジカン測定と尿培養検査を施行した。血中アミノ酸分画はHPLC法にて分析し、統計学的検定は、Mann-Whitney U検定法を使用し $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

PUBSを認めた5症例をTable 1に示す。年齢は55～74歳で、すべて男性であった。

尿検査においては、すべての症例において高度アルカリ尿を呈しており、PUBS群 8.5 ± 0 に対し、コントロール群では 7.3 ± 1.16 と有意差を認め($p = 0.0321$)、高度アルカリ尿が同症候群の発生に関与していることが示唆された(Table 2)。血液・生化学検査所見における両群間比較では、有意差を認めるものはなかった。

理学所見においては、PUBS群とコントロール群すべての患者が下剤を必要とする便秘異常を認め、PSはPUBS群 3.4 ± 1.35 とコントロール群 3.2 ± 0.78 で有意差を認めなかった。

血中アミノ酸分画の比較では、 α -aminobutyric acidにおいてPUBS群で 16.2 ± 3.08 (nmol/ml)、コントロール群で 12.4 ± 3.20 (nmol/ml)と有意差($p = 0.0275$)を認め、PUBS群で高値を示した。

PUBS群において、尿中インジカンは、5症例中2症例に検出された。尿培養検査は、PUBS群で、*Providenciae spp.*, *Citrobacter spp.*, *γ-Streptococcus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.*, *Enterococcus faecalis*, *PS.aeruginosa* や *Morganella-morganii* が同定された。

また、Table 1のPUBS症例であるcase 1が尿路感

Table 2. Comparison between PUBS (purple urine bag syndrome) and control

	PUBS (mean \pm SD n=5)	Control (mean \pm SD n=10)
Performance status	3.4 \pm 1.34	3.2 \pm 0.78
Urinary PH	8.5 \pm 0	7.3 \pm 1.16*
Serum amino acids (nmol/ml)		
Cystine	49.8 \pm 3.94	45.5 \pm 12.2
Methionine	23 \pm 3.00	23 \pm 9.75
Isoleucine	60.8 \pm 6.37	59.7 \pm 17.0
Leucine	96.3 \pm 13.7	98.9 \pm 31.7
Thyrocine	75 \pm 7.27	69.4 \pm 24.0
Phenylalan	56.4 \pm 8.52	60.0 \pm 10.8
Histidine	66.9 \pm 6.79	70.1 \pm 11.1
Ornithine	94.9 \pm 17.2	84.7 \pm 34.8
Lysine	230 \pm 60.3	201 \pm 41.3
Arginine	114.6 \pm 33.6	104 \pm 20.1
Valine	197 \pm 37.2	189 \pm 41.3
Asparatic acid	3.07 \pm 0.81	3.35 \pm 0.97
Threonine	112.4 \pm 15.4	111.1 \pm 34.2
Serine	108.4 \pm 13.7	110.9 \pm 23.5
Asparagine	49.9 \pm 7.86	43.5 \pm 10.2
Glutamate	45.5 \pm 11.0	54.1 \pm 21.2
Glutamin	609 \pm 75.7	579 \pm 82.4
Proline	170 \pm 37.5	180 \pm 56.8
Glycine	197 \pm 37.1	217 \pm 46.0
Alanine	263 \pm 38.2	304 \pm 45.1
α -aminobutyric acid	16.0 \pm 3.08	12.0 \pm 3.20**
Tryptophan	50.5 \pm 8.12	43.3 \pm 11.7

SD: standard deviation; * $p = 0.0321$. ** $p = 0.0275$.

染による発熱を呈したため、抗生剤 piperacillin を投与したところ尿路感染の改善とともに、PUBSも改善した。

考 察

蓄尿バックに紫色の着色を呈するPUBSは、臨床の場において、しばしば認められる病態であるが、その病態生理や機序などについては不明な点があり、様々な検討が行われてきている。これまでに報告され

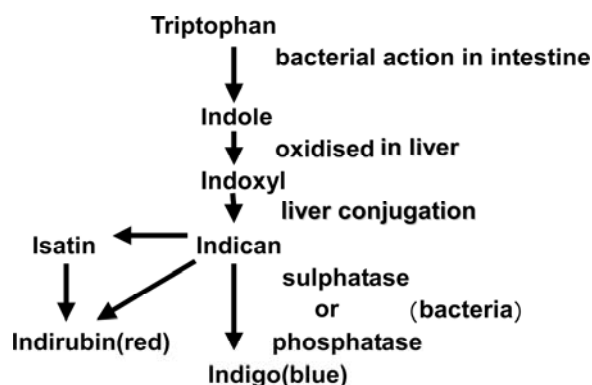


Fig. 2. Pathophysiology of purple urine bag syndrome.

ている PUBS の病態生理として、便秘により腸内細菌が異常増殖し、腸管内の必修アミノ酸であるトリプトファンが細菌により分解されインドールとなり、インドールが腸管から吸収され、肝臓でグルクロン酸抱合され、インジカンとなり尿中に排泄される。このインジカンが、尿路感染を起こしたある種の酵素 (sulphatase や phosphatase) を出す細菌によって、青色色素を出すインジゴと赤色色素を出すインジルピンになり、尿バックの色を染めると考えられている (Fig. 2)²⁾。

今回の検討では、全例が男性という結果であったが、尿道カテーテルを留置されている女性に多いとの報告もある^{2,4-8)}。この背景として、PUBS の発症機序の1つである慢性便秘の頻度に関する性差の関与があげられ、当該検討における PUBS 症例も全例慢性便秘を呈しており、このことから PUBS の発症に性別が関与するのではなく、同病態の発症機序として慢性便秘が関わっていることが確認された。

尿 pH につき検討した結果、PUBS 群の pH 8.5±0 に対し、コントロール群では pH 7.3±1.16 と有意差を認め (p=0.0321)、高度アルカリの存在と同疾患との関与が認められた。この尿の高度アルカリ化に関し、梅木は、*in vitro* において、sulfatase 活性を調べると、pH 7.3 のインジカン液体培地では indigo は生成されないが、pH 9 のインジカン液体培地では、着色を認めることを報告しており⁸⁾、PUBS の発症条件に高度アルカリ尿が関連していることを指摘している。また、pH 8.5 の高度アルカリ尿と尿路感染症を同時に有するが、PUBS を認めない症例も存在することから、高度アルカリ尿のみが PUBS の発症原因であることは否定的と考えられた。PUBS の発症条件として、慢性便秘における腸内細菌のトリプトファン代謝への影響や、indoxyl sulfatase 酵素活性をもつ特定の起原菌による尿路感染症の存在などの条件が一致した場合にのみ、同症候群が発症すると考えられた。

原因菌としては、様々なものが報告されている。単独菌として同症候群をおこすとされているものは、

*Providencia stuartii*²⁾, *Klebsiella pneumoniae*²⁾, *Enterobacter agglomerans*²⁾, *Enterobacter aerogenes*²⁾, *Proteus mirabilis*³⁾, *Pseudomonas aeruginosa*⁹⁾, *Klebsiella oxytoca*¹⁰⁾, *Enterococcus faecalis*¹⁰⁾ で、また複数菌としては、*Escherichia coli* と *Morganella morganii* の共存⁴⁾, *Proteus mirabilis* と *Proteus spp.* の共存¹¹⁾がある。今回の検討においても、これらの菌が培養で同定されている。血中アミノ酸分画において、Yap らは、腸内細菌の異常増殖がある症例では、必須アミノ酸であるトリプトファンの血中レベルが低くなり、その原因として、細菌によるアミノ酸の分解や腸の障害粘膜が考えられると報告している¹²⁾。しかし、今回の血中アミノ酸分画において、トリプトファンは両群間において明らかな有意差を認めず、PUBS の病態生理において必ず血中トリプトファンの低下を呈するとは限らないと考えられた。また、 α -aminobutyric acid (α -ABA) のみ有意差をもって PUBS 群で上昇を認めた。 α -ABA に関しては、これまで血色素異常症である β chain hemoglobinopathies において増加することが報告されているが¹³⁾、PUBS の代謝経路は、Fig. 2 に示した以外にはこれまでに報告されておらず、 α -ABA が fatty acid であることより、PUBS の発症機序として、何らかの脂質代謝も関与している可能性もあり、今後の検討が必要と考えられた。

また、尿中インジカンの検討においては、今回 5 症例中 3 症例が陰性で、全症例陽性とは限らず^{6,9)}、測定までの時間的な要因や、早期にインジゴへ変化し尿中インジカン量を計測できなかった可能性、または、着色現象を呈するものが尿中インジカンに起因していない可能性もあると推測された。

PUBS は、当該施設では 3.1% (5/160) 確認されており、高齢者の多い施設においては決して珍しくない疾患と思われる。今後、人口の高齢化や高度医療の普及に伴い、PUBS 症例を加療する機会が増えてくると思われ、同症候群は、抗生剤投与により尿路内細菌叢に変化を与えれば消失するが、着色現象を消失させるのを目的として抗生剤を投与する必要性はない。その着色現象のみに注目せず、発症素因である便秘の改善や、安易な尿道カテーテルの留置を行わないこと、さらには患者の離床を促す努力などが重要と考えられた。

結 論

PUBS の 5 症例とともに、その尿所見、生化学所見、血中アミノ酸分析を含めた対照群との比較検討を報告した。本症候群では、有意な高度アルカリ尿を呈する明らかな特徴があり、アルカリ尿の存在が着色機序に関与している可能性が示唆された。血中アミノ酸である α -aminobutyric acid の増加については、まだ

報告がなく，新たな代謝経路としての解析が必要である。

文 献

- 1) Sammons HG, Skinner C and Fields J : Purple urine bags. *Lancet* **1** : 502, 1978
- 2) Dealler SF, Hawkey PM and Millar M : Enzymatic-degradation of urinary indoxyl sulfate by *Providencia stuartii* and *Klebsiella pneumoniae* causes the purple urine bag syndrome. *J Clin Microbiol* **26** : 2152-2156, 1988
- 3) Barlow GB and Dickson JAS : Purple urine bags. *Lancet* **1** : 220-221, 1978
- 4) 松尾啓佐, 石橋経久, 荒木長太郎, ほか : *Escherichia coli*, *Morganella morganii* 両菌種共存による紫色採尿バック症候群の3症例. *感染症誌* **67** : 487-490, 1993
- 5) 石田 卓, 小倉滋明, 川上義和 : 慢性高齢者病棟でみられた紫色尿バック症候群5例の検討. *日老医誌* **36** : 826-829, 1999
- 6) 樋口和仁, 島原達夫 : Purple urine bag syndromeの4例に関する検討. *内科* **88** : 581-583, 2001
- 7) Mantani N, Ochiai H, Imanishi N, et al. : A case-control study of purple urine bag syndrome in geriatric wards. *J Infect Chemother* **9** : 53-57, 2003
- 8) 梅木茂宣 : 高度アルカリ尿における Purple Urine Bag Syndrome. *感染症誌* **67** : 1172-1177, 1993
- 9) Buist NRM : Purple urine bags. *Lancet* **22** : 883-884, 1978
- 10) 小林史岳, 石川 晃, 榎本 裕, ほか : 女性ホルモン製剤の投与が Purple Urine Bag Syndrome の一因であることを示唆した前立腺がんの2例. *泌尿器外科* **17** : 1197-1199, 2004
- 11) Payne B and Grant A : Purple urine bags. *Lancet* **1** : 502, 1978
- 12) Yap SH, Hafkenschied JMC, van Tongeren JHM, et al. : Rate of synthesis of albumin in relation to serum levels of essential amino acids in patients with bacterial overgrowth in the small bowel. *Eur J Clin Invest* **4** : 279-284, 1974
- 13) Pace B, Li Q, Peterson K, et al. : α -Amino butyric cannot reactivate the silenced γ gene of the β locus YAC transgenic mouse. *Blood* **84** : 4344-4353, 1994

(Received on June 4, 2007)
(Accepted on August 9, 2007)