

ウレアーゼ産生菌による尿路感染に伴う 高アンモニア血症から意識障害を発症した1例

江村 正博^{1*}, 土橋 一成¹, 清水 洋祐¹

金丸 聡淳¹, 的場 俊², 伊藤 哲之¹

¹西神戸医療センター泌尿器科, ²西神戸医療センター神経内科

A CASE OF HYPERAMMONEMIA CAUSED BY URINARY TRACT INFECTION DUE TO UREASE-PRODUCING BACTERIA

Masahiro EMURA¹, Kazunari TSUCHIHASHI¹, Yosuke SHIMIZU¹,
Sojun KANAMARU¹, Shun MATOBA² and Noriyuki ITO¹

¹The Department of Urology, Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Neurology, Nishi-Kobe Medical Center

We present here a rare case of hyperammonemia without liver dysfunction or portal-systemic shunting. The patient was an 80-year-old woman with a history of neurogenic bladder. She was admitted to a nearby hospital for vomiting, diarrhea and consciousness disturbance. Two days after admission, she was transferred to our hospital because of persistent consciousness disturbance. Laboratory data revealed hyperammonemia, but there was no indication of liver dysfunction. Moreover abdominal computed tomography did not reveal any clear finding of liver disease or portal-systemic shunting, but we noted multiple large bladder diverticula. Antibiotic therapy, tracheal intubation, ventilator management and bladder catheterization were performed. The patient's level of consciousness improved rapidly. Urinary culture revealed *Bacteroides ureolyticus* (urease-producing bacteria). The patient was diagnosed with hyperammonemia and a urinary tract infection due to urease-producing bacteria. Thus, physicians should be aware that obstructive urinary tract infections due to urease-producing bacteria can also be the cause of hyperammonemia.

(Hinyokika Kyo 62: 421-425, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_8_421)

Key words: Hyperammonemia, Urease-producing bacteria, Urinary tract infection

緒 言

高アンモニア血症は、一般に重症肝疾患を原因とする場合がほとんどである。今回われわれは、排尿障害を有する患者が、ウレアーゼ産生菌による尿路感染により高アンモニア血症から意識障害を発症した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：80歳，女性

主 訴：嘔吐，下痢

既往歴：40歳時に子宮頸癌に対して手術 神経因性膀胱に対して内服治療中

現病歴：数日前から嘔吐，下痢が出現。近医を経てA医療センターへ紹介。A医療センター受診時嘔吐に加えJCS 3の意識障害が出現したためA医療センター内科に臨時入院。

頭部MRI，採血にて明らかな異常認めないものの，

意識レベルがJCS 200まで低下。

意識障害の精査治療目的に前医入院2日後，当院神経内科へ転院転科。

内服薬：ジスチグミン臭化物（5mg）1錠

家族歴：特記事項なし

生活歴：特記事項なし

来院時身体所見：体温 37.0℃，血圧 133/70 mmHg，脈拍 103/min，心拍数 103，SpO₂ 96%（室内気）

来院時神経学的所見：意識レベルはJCS 200。追視，離握手など従命不可。四肢の粗大な麻痺は認めず。

血液検査：〈血算〉WBC 9,500/ μ l，Hb 12.4 g/dl，Plt 22.2×10^4 / μ l

〈生化学〉Na 136 mEq/l，K 3.6 mEq/l，Cl 105 mEq/l，Ca 8.9 mg/dl，BS 165 mg/dl，Cre 0.46 mg/dl，CRP 0.6 mg/dl，TP 6.9 g/dl，Alb 3.9 g/dl，AST 22 IU/l，ALT 102 IU/l，ALP 165 IU/l，LDH 232 IU/l，NH₃ 272 μ g/dl

〈凝固〉PT-INR 0.9，APTT 27 s，Fib 281 mg/dl，D-dimer 5.9 μ g/ml

* 現：茨城県立中央病院泌尿器科

Table 1. Antimicrobial susceptibility of bacteria in urine culture

Bacterial strains	ABPC	PIPC	ABPC/STB	CMZ	FMOX	IPM/CS	EM	MINO	LVFX	CLDM
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
<i>Aerococcus sanguinicola</i>	S	NA	NA	NA	NA	NA	NA	S	R	NA

S: susceptible, R: resistant, NA: not available, ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, ABPC/STB: ampicillin/sulbactam, CMZ: cefmetazole, FMOX: fosfomycin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, EM: erythromycin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, CLDM: clindamycin. The susceptibility of *Actinomyces odontolyticus* and *Bacteroides ureolyticus* to antibiotics was determined by disk diffusion test. The susceptibility of *Aerococcus sanguinicola* to antibiotics was determined by minimum inhibitory concentration test.

〈免疫血清〉HBs 抗原：陰性 HCV 抗体：陰性

尿検査：pH 7.5, 糖 -, 蛋白 1+, 細菌 3+, 赤血球 5~9/HPF, 白血球 30~49/HPF

尿培養： *Actinomyces odontolyticus* (2+), *Bacteroides ureolyticus* (3+) (ウレアーゼ陽性), *Aerococcus sanguinicola* (4+) 10^6 cfu/m³ (Table 1)

腹部単純 CT：膀胱に著明な肉柱形成，多発憩室を

認めた。明らかな水腎症は認めず。明らかな門脈体循環シャントは認めず (Fig. 1)。

入院後経過：血液検査でアンモニアが高値であり，その他明らかな原因を認めないことから，意識障害の原因は高アンモニア血症と診断した。意識障害に伴い自発呼吸が減弱したため気管挿管を行い人工呼吸器による呼吸管理を行い，尿路感染に対しては ampicillin/sulbactam (ABPC/STB) の投与を開始し，CT の所見から慢性排尿障害が示唆されたため尿道カテーテル留置を行った。血清アンモニアは翌日には基準範囲内まで低下，呼吸状態も改善したため抜管可能となった。尿道カテーテルは一旦抜去したが，自尿を認めず間欠的自己導尿も困難であったため再度尿道カテーテルを留置した。入院28日後，自宅退院が困難であったためリハビリ目的で転院となった。

考 察

ウレアーゼ産生菌による尿路感染により高アンモニア血症を呈し，意識障害を発症した症例を経験した。自験例では，前医で意識障害の原因精査に苦慮するも，当院転院後に測定した血清アンモニアが高値であり，その他明らかな意識障害の原因を認めないことから，高アンモニア血症が意識障害の原因であると診断した。高アンモニア血症の原因として肝障害や門脈体循環シャントが否定的であったこと，CT 上著明な肉柱形成を認めており神経因性膀胱による排尿障害が示唆されていること，尿道カテーテル留置に伴い速やかに血清アンモニアが低下したことから閉塞性尿路感染が高アンモニア血症に関与していると考えられた。膀胱内にウレアーゼ産生菌が感染すると，ウレアーゼが尿素を分解し，アンモニアが産生され，尿閉などの閉塞機転で膀胱内圧が上昇することで，尿中のアンモニアが膀胱静脈叢から下大静脈に流入し，肝臓を介することなく体内に移行し高アンモニア血症を生じると報告されている¹⁾。自験例の尿培養で検出された *A. sanguinicola* は好気性グラム陽性球菌であり高齢者の尿路感染の原因菌の1つとして知られているが，菌血症のような重篤な感染に発展することは多くないとされている^{2,3)}。 *A. odontolyticus* とウレアーゼ活性が確認

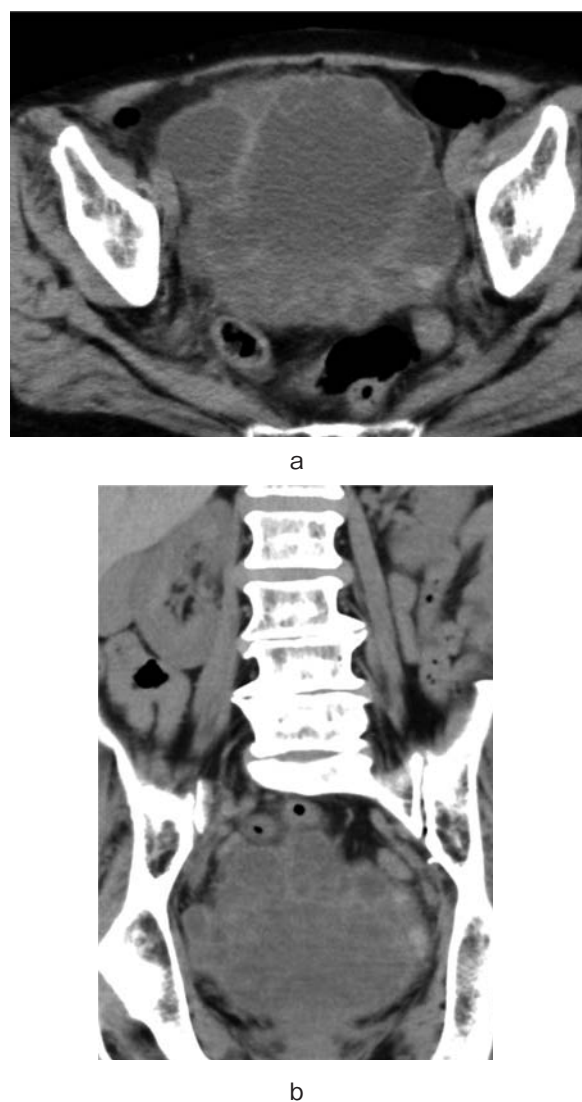


Fig. 1. Abdominal plain CT. a: Axial section. b: Coronal section. Abdominal plain CT showed multiple bladder diverticula.

された *B. ureolyticus* は口腔内, 大腸などに常在する嫌気性菌であり, 尿路感染の原因となりうる⁴⁾, *A. odontolyticus* は単独では感染が成立しにくく, 他の腸内細菌や嫌気性菌と混合感染を起こすとされている⁵⁾. 自験例ではこれらの菌の混合感染により膀胱炎を起こしたが, もっとも菌量が多かった病原性の高い *A. sanguinicola* が主体の感染であったために炎症反応の上昇が比較的乏しかったと思われる. 入院前の排尿状態は不明だが, ジスチグミン臭化物が処方されており神経因性膀胱を以前から指摘されていたものと思われる. 入院時の随時血糖は 165 mg/dl と軽度高値であったが, 入院後の随時血糖は 100 mg/dl 前後と基準範囲内であり糖尿病の既往も指摘されておらず, 神経因性膀胱の原因としては, 既往の子宮頸癌術後合併症の可能性が高いと思われた. 自験例では排尿障害が何らかの原因で増悪し, ウレアーゼ産生菌による尿路感染に伴う高アンモニア血症 (以下本症と略す) を発症したと診断した. 自験例では高アンモニア血症にも

関わらず肝障害や門脈シャントを伴っていなかったことから, 転院当初から本症の可能性も念頭において, empirical な抗菌薬投与および尿道カテーテル留置を行った.

本症は検索しうる限り18例報告されており, 自験例が19例目となる (Table 2).

小児例では尿路奇形, 高齢者は神経因性膀胱など尿路の閉塞を伴う基礎疾患を有していた. いずれの報告も閉塞を解除することで速やかに高アンモニア血症の改善を認めている. 自験例はCT 上膀胱の肉柱形成が著明であったが, 尿路の形態変化に乏しい例では意識障害の鑑別に苦慮した報告もある⁶⁾. 本邦の報告では高齢女性が多く, 尿路感染が原因であるにも関わらず, 主訴が意識障害であることから神経内科医や救急医からの報告は多いが, 泌尿器科医からの報告は少なく, 泌尿器科医に広く認識されていないものと思われる. また, 閉塞性尿路感染のほか, ウレアーゼ産生菌による膿胸でも同様の機序で高アンモニア血症を生じ

Table 2. Reports of hyperammonemia with urease-producing bacteria

報告者/科 (年)	年齢/性別	基礎疾患	起因菌	NH ³ 値 (μg/dl)
Sinha B (1984) ¹¹⁾ 泌尿器科	10カ月/M	異所性尿管瘤	<i>Proteus mirabilis</i>	315
Diamond DA (1989) ¹²⁾ 泌尿器科	4/M	Prune belly syndrome	<i>Proteus mirabilis</i>	537
	2/M			110
Oliver RM (1989) ¹³⁾ 腎臓内科	58/F	膀胱外反症術後	<i>Streptococcus faecalis</i>	401
Cheang HK (1998) ¹⁴⁾ 小児科	3/M	神経因性膀胱	<i>Klebsiella</i>	595
De jonghe B (2002) ¹⁵⁾ 救急科	80/F	性器脱術後	<i>Corynebacterium</i>	182
Gabra HO (2003) ¹⁶⁾ 小児外科	7/M	巨大水腎尿管	<i>Corynebacterium</i>	457
Albersen M (2007) ¹⁷⁾ 泌尿器科	44/F	神経因性膀胱	<i>Corynebacterium</i>	493
Sato S (2008) ¹⁸⁾ 神経内科	80/F	膀胱結石, 尿閉	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	322
廣瀬 (2009) ¹⁾ 総合診療科	83/F	神経因性膀胱 腰椎圧迫骨折	<i>Corynebacterium</i>	167
赤沢 (2011) ¹⁹⁾ 泌尿器科	69/M	尿道狭窄	<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	511
Inoue (2012) ⁶⁾ 救急科	84/F	膀胱憩室	<i>Arthrobacter cummingsii</i>	197
西田 (2012) ²⁰⁾ 神経内科	83/F	子宮筋腫術後 神経因性膀胱	<i>Corynebacterium</i>	423
齋藤 (2012) ²¹⁾ 救急科	80/F	尿閉	<i>Staphylococcus intermedius</i>	500<
添野 (2013) ²²⁾ 神経内科	88/F	子宮体癌術後	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	259
菊田 (2014) ²³⁾ 救急科	87/F	尿閉	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	395
田村 (2015) ²⁴⁾ 救急科	71/F	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	299
	67/F	神経因性膀胱	<i>K. oxytoca</i>	343
自験例 泌尿器科	80/F	神経因性膀胱	<i>Bacteroides ureolyticus</i>	272

た報告もある⁷⁾。

ウレアーゼ活性をもつ菌種は好気性菌、嫌気性菌合わせて200種類以上報告されており、尿路感染の起因菌となることが多い大腸菌、緑膿菌はウレアーゼ活性をもつことが少ないとされている^{7,8)}。

本症の起因菌に関してだが、同定されている報告では *Corynebacterium urealyticum* が多かった。しかし Kenzaka らは意識障害を伴う尿路感染の患者67例中5例で高アンモニア血症を認めたが、いずれもウレアーゼ産生菌は検出されなかったと報告している⁹⁾。自験例と同様にウレアーゼ活性をもつ嫌気性菌が関与しているにもかかわらず、通常の培養では検出されなかった可能性が考えられる。また、著明な尿貯留に伴う意識障害としながら、高アンモニア血症に関する言及はなく病態は不明と結論され cystocerebral syndrome と名づけられた報告もあるが¹⁰⁾、本症と同様の機序で発症している可能性が考えられる。これらのことを考慮すると、本症は報告されている以上に頻繁に発症している可能性があり、本症の存在を念頭に置いておく必要があるものと思われた。

結 語

尿路感染を契機に意識障害を発症したウレアーゼ産生菌による尿路感染に伴う高アンモニア血症の1例を経験した。排尿障害や尿路奇形を基礎疾患に持つ患者が尿路感染から意識障害を来した際には本症の可能性も念頭におく必要があるものと考えられた。

文 献

- 1) 廣瀬 彬, 山本英司, 近藤絵里, ほか: 閉塞性尿路感染に合併した高アンモニア血症の1例. 徳島赤十字病医誌 **14**: 70-74, 2009
- 2) Cattoir V, Kobal A and Legrand P: *Aerococcus urinae* and *Aerococcus sanguinicola*, two frequently misidentified uropathogens. Scand J Infect Dis **42**: 775-780, 2010
- 3) Erik S, Birger E, Erik F, et al.: Bacteremia with *Aerococcus sanguinicola*: case series with characterization of virulence properties. Open Forum Infect Dis doi: 10.1093/ofid/ofu025
- 4) Lmirzalioglu C, Hain T, Chakraborty T, et al.: Hidden pathogens uncovered: metagenomic analysis of urinary tract infections. Andrologia **40**: 66-71, 2008
- 5) 洲崎健太郎, 坂東修二, 藤田次郎, ほか: 硫黄顆粒の咯出により診断し得た *Actinomyces odontolyticus* による肺放線菌症の1例. 日呼吸会誌 **43**: 231-235, 2005
- 6) Inoue H, Nakada T, Namiki M, et al.: A case of hyperammonemia due to urinary tract infection complicated by hypothyroidism. JJAAM **23**: 398-402, 2012
- 7) 久瀬 望, 西坂泰夫, 岡本記代士, ほか: 高アンモニア血症による意識障害を来した膿胸の1例. 日呼吸会誌 **38**: 117-121, 2000
- 8) 新井 豊, 竹内秀雄, 友吉唯夫: 尿中分離細菌のウレアーゼ活性. 泌尿紀要 **35**: 277-281, 1989
- 9) Kenzaka T, Kato K, Fukui M, et al.: Hyperammonemia in urinary tract infections. PLoS One **10**: E0136220 doi:10.1371/journal.pone.0136220
- 10) 浜崎信二, 後藤公文, 松尾秀徳, ほか: 著明な尿貯留により高アンモニア血症を来し意識障害を呈した1例. 神経内科 **67**: 98-100, 2007
- 11) Sinha B and Gonzalez R: Hyperammonemia in a boy with obstructive ureteroceles and proteus infection. J Urol **131**: 330-331, 1984
- 12) Diamond DA, Blight A and Ransley PG: Hyperammonemic encephalopathy: a complication associated with prune belly syndrome. J Urol **142**: 361-362, 1989
- 13) Oliver RM, Talbot S and Raman GV: Hyperammonaemic coma in ureterosigmoid urinary diversion. Postgrad Med J **65**: 502-504, 1989
- 14) Cheang HK, Rangelcroft L, Plant ND, et al.: Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention. Eur J Intern Med **19**: E78-79, 2008
- 15) De jonghe B, Janier V, Abderrahim N, et al.: Urinary tract infection and coma. Lancet **360**: 996, 2002
- 16) Gabra HO, Fenton PA, Bonham JR, et al.: Hyperammonemia with complex urinary tract anomaly: a case report. J Pediatr Surg **38**: E16-E17, 2003
- 17) Albersen M, Joniau S, Van Poppel H, et al.: Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. Nat Clin Pract Urol **4**: 455-458, 2007
- 18) Sato S, Yokota C, Toyoda K, et al.: Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention. Eur J Intern Med **19**: e78-79, 2008
- 19) 赤沢善弘, 瀬戸公介, 中島 英, ほか: ウレアーゼ産生菌により意識障害を来した1例. 徳島市民病医誌 **25**: 23-25, 2011
- 20) 西田 聖, 新藤克郎, 松谷恵美子, ほか: 閉塞性尿路感染による高アンモニア血症性脳症の1例. 倉敷中病年報 **75**: 239-243, 2012
- 21) 齋藤伸行, 八木貴典, 林田和之, ほか: *Staphylococcus intermedius* による尿路感染症により高アンモニア血症を来した1例. 日救急医会誌 **23**: 205-210, 2012
- 22) 添野祥子, 見坂恒明, 武田孝一, ほか: 閉塞性尿路感染症にて高アンモニア血症を呈した1例. 日内会誌 **102**: 976-978, 2013
- 23) 菊田正太, 廣田哲也, 宇佐美哲郎, ほか: *Corynebacterium urealyticum* による尿路感染症を契機に高アンモニア血症を来した1例. 日臨救急医会誌 **17**: 68-72, 2014
- 24) 田村暢一郎, 椎野泰和, 鈴木幸一郎, ほか: ウレアーゼ産生菌による尿路感染により高アンモニア

血症を来たした2例. 日集中医誌 **22** : 33-37,
2015

(Received on December 1, 2015)
(Accepted on April 6, 2016)