

ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症から 高アンモニア血症を呈した 1 例

合田 敏章^{1)*} 渡邊光太郎¹⁾ 小林 潤也¹⁾
永井 康晴²⁾ 尾原 信行¹⁾ 高橋 大介¹⁾

要旨：症例は 79 歳、女性。意識障害を主訴に当院に搬送された。来院時には JCS 20 であり、四肢の筋緊張亢進を認めた。頭部 MRI および脳脊髄液検査では異常所見を認めなかった。血液検査でアンモニア値 291 $\mu\text{g/dl}$ と高値であったが、肝機能は正常であった。尿閉があり尿道カテーテルを留置したところ、入院後 8 時間で血中アンモニア値は 57 $\mu\text{g/dl}$ まで低下し、意識レベルも改善した。尿培養よりウレアーゼ産生菌である *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* を同定した。ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症が高アンモニア血症の原因となりうることに留意すべきである。

(臨床神経 2017;57:130-133)

Key words：高アンモニア血症、ウレアーゼ産生菌、尿路感染症

緒 言

意識障害をきたす疾患・病態の一つに高アンモニア血症がある。その原因は主に肝機能障害によるものであるが、稀にウレアーゼ産生菌の感染が原因となることがある。今回我々は、ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染に起因する高アンモニア血症から意識障害を呈したと考えられる症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：79 歳、女性

主訴：意識障害

既往歴：内頸動脈狭窄症、高血圧症、脂質異常症。

現病歴：数日前より全身倦怠感および尿尿を自覚していたが、意識は清明であった。起床時より発語が少なく、夕方には意思疎通困難になったとのことで家族が救急要請し、当院に搬送された。

来院時現症：意識レベル JCS II-20。体温 36.9°C、血圧 176/111 mmHg、脈拍 107 回/分、SpO₂ 98% (room air)。単語レベルの発語は認めるが、意思疎通は困難であった。腹部は平坦、軟で圧痛なく、肝・脾を触知しなかった。瞳孔径は両側とも 3 mm で対光反射は迅速であった。眼球は正中付近で浮動しており、注視は困難であった。四肢は屈曲位で筋緊

張は亢進しており、asterixis は評価困難であった。痛み刺激に対する四肢の逃避反応は迅速で明らかな左右差を認めなかった。項部硬直はなかった。

血液検査所見 (Table 1)：白血球増加、腎機能障害を認めた。血中アンモニア値は 291 $\mu\text{g/dl}$ と著明高値であった。

尿検査所見 (Table 1)：尿 pH 8.5 とアルカリ尿であり、血膿尿を認めた。尿のグラム染色ではグラム陽性桿菌を多数認めた。

脳脊髄液検査所見：異常所見を認めなかった。

頭部 MRI：頭蓋内に異常所見を認めなかった。

入院後経過：意識障害の原因精査のため頭部 MRI 検査及び脳脊髄液検査を施行したが、明らかな異常所見は認めなかった。血液検査でアンモニアが 291 $\mu\text{g/dl}$ と高値であり、高アンモニア血症による意識障害が疑われた。しかし、肝機能障害は認めず、高アンモニア血症の原因となる薬剤の使用歴や、消化管出血、痙攣など高アンモニア血症の原因となりうる病態を疑う所見もなかった。外尿道口から凝血塊および血膿尿が溢流しており、尿道カテーテルを留置するも凝血塊により閉塞した。大量生食にて膀胱洗浄し、閉塞を解除した。意識障害の原因として尿路感染症による敗血症も否定できないと考えられたが、発熱や CRP 上昇は認めず、尿閉の解除とともに意識レベルが徐々に改善したため、抗生剤投与は行わず経過観察の方針となった。8 時間後の血液検査では血中アンモニアが 57 $\mu\text{g/dl}$ と著明に低下しており、第 2 病日には意

*Corresponding author: 国立病院機構大阪南医療センター脳血管内科 [〒 586-8521 大阪府河内長野市木戸東町 2-1]

¹⁾ 国立病院機構大阪南医療センター脳血管内科

²⁾ 国立病院機構大阪南医療センター泌尿器科

(Received December 31, 2016; Accepted January 13, 2017; Published online in J-STAGE on February 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001002

Table 1 Laboratory data on admission.

Blood cell count		K	4.4 mEq/l
WBC	12,230/ μ l	BS	141 mg/dl
Neu	70.8%	CRP	0.13 mg/dl
Lym	25.5%	NH ₃	291 μ g/dl
RBC	452 $\times 10^4$ / μ l	Procalcitonin	0.104 ng/ml
Hb	13.9 mg/dl	Coagulation system	
Ht	41.3%		
Plt	34.2 $\times 10^4$ / μ l		
Blood chemistry		PT-INR	0.98
		APTT	32.3 sec
		FDP	3.4 μ g/ml
		Urine analysis	
AST	18 IU/l	pH	8.5
ALT	18 IU/l	protein	(3+)
LDH	196 IU/l	glucose	(\pm)
ALP	271 IU/l	ketones	(-)
CK	85 IU/l	occult blood	(3+)
T-Bil	0.61 mg/dl	WBC	(3+)
TP	8.7 mg/dl	bacterium	(2+)
ALB	4.6 mg/dl	RBC	≥ 100 /HPF
BUN	58.3 mg/dl	WBC	30-49/HPF
Cr	2.63 mg/dl		
Na	142 mEq/l		

Neu indicates neutrophilic leukocyte; Lym, lymphocyte.

識清明となった。第2病日に撮影した腹部単純CTで膀胱壁の全周性肥厚を認めたため、出血性膀胱炎に伴い形成された凝血塊により尿道閉塞が起こったと考えられた。第6病日には腎機能が正常化し、血中アンモニア値は14 μ g/dlまで低下した。また、尿pHは5.5と正常化していた。第1病日に採取した尿培養よりウレアーゼ産生菌である *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* を同定し、意識障害の原因はウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症に伴う高アンモニア血症であると診断した。第9病日に尿道カテーテルを抜去し、抜去後は自尿を認めた。第13病日に退院となった。

考 察

本症例では血中アンモニア値の上昇以外には意識障害の原因となるような異常所見を認めず、尿閉解除により血中アンモニア値および意識レベルの速やかな改善を認めた。したがって、本症例の意識障害は高アンモニア血症が主たる原因であったと考えられる。高アンモニア血症の原因としては、一般的には肝不全、門脈体循環シャント、バルプロ酸等の薬剤、消化管出血、痙攣発作や熱傷等による異化亢進などが挙げられるが、本症例ではこれらを示唆する所見はなかった。

一方、稀ではあるが、ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症も高アンモニア血症の原因として報告されている^{1)~7)}。

ウレアーゼ産生菌が尿路に感染すると、尿中の尿素がアンモニアに分解される。これに何らかの理由で閉塞性尿路障害が合併した場合、膀胱や腎盂が過伸展し、周囲の静脈叢からアンモニアが吸収され、肝臓を介さずに直接体循環へ移行することで高アンモニア血症をきたすと考えられている⁸⁾。

ウレアーゼを産生する菌として *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* 属, *Morganella morganii*, *Corynebacterium* などが報告されている⁹⁾。ウレアーゼ産生菌による尿路感染症に伴う高アンモニア血症の本邦報告例を示す (Table 2)。いずれの症例も67歳以上の高齢者であり、13例中11例で神経因性膀胱や器質的尿路損傷などの基礎疾患を有していた。尿pHを測定していた9例全てでpH8以上のアルカリ尿を認めており、診断の一助になると考えられた。本症例を除く全例で抗生剤が使用されていた。起因菌は *Corynebacterium urealyticum* が最多 (6例) であり、本症例の起因菌と思われる *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* の報告はなかった。*Corynebacterium pseudodiphtheriticum* はウレアーゼ活性を持つ口腔内常在菌の一種であり、呼吸器感染症や感染性心内膜炎の原因となることが多いが、尿路感染症の報告例も認める¹⁰⁾。

Table 2 Summary of cases of hyperammonemia with obstructive urinary tract infection by urease-producing bacteria in Japan.

Case	Age/Sex	Underlying disease	Pathogen	JCS	NH ₃ (μg/dl)	Urine pH	Antibiotic therapy	Ref. No.
1	69/M	diabetes mellitus	<i>Proteus mirabilis</i>	200	241		(+)	1)
2	84/F	bladder diverticulum	<i>Arthrobacter cummingsii</i>	20	197	8.5	(+)	2)
3	80/F	pelvic fracture	<i>Staphylococcus intermedius</i>	200	500	8	(+)	3)
4	88/F	uterine cancer	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	200	259	8.5	(+)	4)
5	87/F	chronic cystitis	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	200	395	9	(+)	5)
6	71/F	neurogenic bladder	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	200	299	8.5	(+)	6)
7	67/F	neurogenic bladder	<i>Klebsiella oxytoca</i>	200	343	8.5	(+)	6)
8	82/M	prostatic hyperplasia	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	200	416	8.5	(+)	7)
9	84/F	(-)	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	200	265	8	(+)	7)
10	83/F	neurogenic bladder	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	3	167		(+)	7)
11	69/M	urethral injury	<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	20	511		(+)	7)
12	87/M	rectal cancer	<i>Klebsiella pneumonia</i>	200	294	8.5	(+)	7)
13	79/F	(-)	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	20	291	8.5	(-)	our case

JCS indicates Japan coma scale.

本症例では急性期での抗生剤投与を見送り、尿閉の解除のみで血中アンモニア値の劇的な改善を認めている。このことから、ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症に伴う高アンモニア血症に対する治療としては、閉塞性尿路障害の解除による膀胱内圧の低下および原因菌の除去が重要と考えられる。

結 語

高アンモニア血症の原因としては肝機能障害が一般的であるが、ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症も原因となりうることに留意すべきである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 安達普至, 岸川正信, 則尾弘文ら. 尿路感染症により意識障害を呈した一症例. 日集中医会誌 2010;17:315-320.
- 2) Inoue H, Nakada T, Namiki M, et al. A case of hyperammonemia due to urinary infection complicated by hypothyroidism. JJAAM

2012;23:398-402.

- 3) 齋藤伸行, 八木貴典, 林田和之ら. *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 2012;23:205-210.
- 4) 添野祥子, 見坂恒明, 武田孝一ら. 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 2013;102:976-978.
- 5) 菊田正太, 廣田哲也, 宇佐美哲郎ら. *Corynebacterium urealyticum* による尿路感染症を契機に高アンモニア血症をきたした 1 例. 日臨救医誌 2014;17:68-72.
- 6) 田村暢一郎, 椎野泰和, 鈴木幸一郎. 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した 2 症例. 日集中医誌 2015;22:33-37.
- 7) 今川大輔, 福井秀幸, 橋本雪司ら. 高アンモニア血症による意識障害を来した閉塞性尿路感染症の 2 例. 西日泌尿 2016;78:117-121.
- 8) De Jonghe B, Janier V, Abderrahim N, et al. Urinary tract infection and coma. Lancet 2002;360:996.
- 9) Albersen M, Joniau S, Van Poppel H, et al. Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. Nat Clin Pract Urol 2007;4:455-458.
- 10) Burkovski A. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: Putative probiotic, opportunistic infector, emerging pathogen. Virulence 2015;6:673-674.

Abstract

**A case of hyperammonemia with obstructive urinary tract infection
by urease-producing bacteria**

Toshiaki Goda, M.D.¹⁾, Kotaro Watanabe, M.D.¹⁾, Junya Kobayashi, M.D.¹⁾,
Yasuharu Nagai, M.D.²⁾, Nobuyuki Ohara, M.D.¹⁾ and Daisuke Takahashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Vascular Neurology, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

²⁾Department of Urology, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

A 79-year-old woman was admitted emergently for disturbance of consciousness. Her consciousness level was Japan coma scale 20, and she presented with hypermyotonia. Brain magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid examination showed normal findings. Her blood tests showed an increased ammonia level of 291 $\mu\text{g/dl}$ with normal liver function. We catheterized the bladder for urinary retention. Eight hours after admission, the blood level of ammonia decreased to 57 $\mu\text{g/dl}$ and the patient's consciousness level improved. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, which is a bacteria producing urease, was detected from a urine culture. It is important to recognize that obstructive urinary tract infection caused by urease-producing bacteria can cause hyperammonemia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:130-133)

Key words: hyperammonemia, urease-producing bacteria, urinary tract infection
