尿閉による高アンモニア血症と意識障害をきたした1例

三橋 友理子¹⁾²⁾ 近藤 純由²⁾ 兼子 順²⁾ 前島 静顕²⁾ 安藤 史顕²⁾³⁾

要旨

肝機能に異常のない高アンモニア血症と意識障害の1例を経験した。通常、アンモニアは尿中に排泄されるが、尿閉により膀胱内圧が上昇すると、膀胱静脈叢から血中に再吸収される。本症例では、複合的な要因から尿中アンモニア濃度の上昇と膀胱静脈叢からのアンモニア再吸収の増加を同時に認め、高アンモニア血症を来たした。高アンモニア血症は重篤な昏睡を来たすことがあり、原因として、肝疾患のみならず、尿閉も鑑別に挙げることが重要である。

〔日内会誌 108：100～107, 2019〕

ポイント

- ・通常、アンモニアは尿中に排泄されるが、尿閉により膀胱内圧が上昇すると、膀胱静脈叢から血中に再吸収される。
- ・尿閉による高アンモニア血症は、時に重篤な意識障害を来たすことがあるが、導尿により速やかに改善する。
- ・高齢者は閉塞性尿路障害を来たしやすい複数の要因を有することが多いため、意識障害の原因として、肝疾患がなくとも高アンモニア血症と尿閉の関与を疑うことは重要である。

Key words 高アンモニア血症, 意識障害, 尿閉, 尿路感染症, 神経因性膀胱, 膀胱静脈叢

はじめに

高齢者の意識障害の原因として、心血管性が46%、代謝性が28%、外傷性が17%を占める¹⁾。代謝性意識障害の原因の1つに高アンモニア血症があり、意識障害の鑑別に必ず挙げるべき疾患の1つとして広く認知されている。高アンモニア血症は時に重篤な意識障害を来たし、その原因は肝疾患によるものが約90%を占める²⁾。肝疾患以外の原因は、アンモニア除去能の低下（肝不全、門脈体循環シャント、尿素回

路代謝異常、薬剤性等）及びアンモニア産生能の亢進（異化亢進、消化管出血、蛋白負荷、低カリウム血症等）に大別される。一方、稀ではあるが、尿閉と尿路感染症に伴う高アンモニア血症が知られており^{3～12)}、今回、我々は直腸脱、尿路感染症、ミラベグロン・フロセミド内服が複合的に作用し、尿閉による高アンモニア血症と意識障害を来たした1例を経験したので、ここに提示する。

〔第636回関東地方会（2017/10/14）推薦〕〔受稿2018/04/27, 採用2018/08/28〕

¹⁾東京医科歯科大学附属病院臨床研修センター, ²⁾顕正会蓮田病院, ³⁾東京医科歯科大学附属病院腎臓内科

Case Report : A case of hyperammonemic coma due to urinary retention.

Yuriko Mitsuhashi¹⁾²⁾, Mayu Kondo²⁾, Jun Kaneko²⁾, Shizuaki Maejima²⁾ and Fumiaki Ando²⁾³⁾; ¹⁾Medical Hospital Professional Development Center, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan, ²⁾Kenseikai Hasuda Hospital, Japan and ³⁾Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan.

症例

患者：86歳，女性．入院目的：直腸脱手術．
現病歴：2年前より頻尿と直腸脱を自覚し，神経因性膀胱と診断された．頻尿が増悪したため，来院5日前に近医（診療所）を受診し，膀胱平滑筋弛緩作用のある $\beta 3$ 刺激薬ミラベグロンの内服を開始した．来院3日前に便失禁と直腸脱があり，近医を受診した．直腸脱の手術適応と判断され，当院へ入院した．既往歴：高血圧症，左膝蓋骨骨折，出産時子宮全摘術施行，大動脈弁狭窄症，慢性心不全．

【ポイント】 子宮全摘術の既往を背景に，骨盤筋は脆弱化しており，骨盤臓器脱と神経因性膀胱を来した．

生活歴：サービス付き高齢者向け住宅入所中．家族歴：特記すべき事項なし．内服歴：ウラピジル60 mg/日，ミラベグロン50 mg/日（入院5日前より内服開始），フロセミド20 mg/日，スピロノラクトン25 mg/日，ランソプラゾール15 mg/日，酸化マグネシウム1,000 mg/日，クエン酸第一鉄50 mg/日，カルベジロール2.5 mg/日．

【ポイント】 頻尿と残尿が同時にみられる神経因性膀胱に対し， $\alpha 1$ 受容体遮断薬ウラピジルに加え， $\beta 3$ 刺激薬ミラベグロンが処方された．

身体所見（入院時）：GCS E4V5M6，身長132.5 cm，体重45.0 kg，体温36.6℃，脈拍数58/分 整，血圧129/59 mmHg，SpO₂ 98%（room air），立位怒責で5 cm直腸脱出あり．身体所見（意識障害時）：GCS E1V2M4，体温36.6℃，脈拍数78/分 整，血圧170/94 mmHg，呼吸数22/分，SpO₂ 98%（room air），瞳孔3 mm/3 mm（+/+），下腹部膨満あり．血液検査所見（入院時）：赤血球 $3.65 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，Hb 10.3 g/dl，Ht 32.9%，MCV 90 fL，MCHC 28.0%，白血球 $5,510/\mu\text{l}$ ，血小板 $16.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，TP 6.6 g/dl，Alb 3.3 g/dl，BUN 16 mg/dl，Cr 0.71 mg/dl，総

ビリルビン0.4 mg/dl，AST 16 U/l，ALT 9 U/l，LD 174 U/l，ALP 276 U/l，CK 108 U/l，Na 144 mEq/l，K 2.9 mEq/l，Cl 106 mEq/l，CRP 0.16 mg/dl．血液検査所見（意識障害時）：赤血球 $4.41 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，Hb 12.3 g/dl，Ht 38.9%，MCV 88 fl，MCHC 31.6%，白血球 $11,090/\mu\text{l}$ ，血小板 $23.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，BUN 45 mg/dl，Cr 1.21 mg/dl，総ビリルビン0.8 mg/dl，AST 14 U/l，ALT 10 U/l，LDH 220 U/l，ALP 258 U/l，CK 32 U/l，Na 144 mEq/l，K 3.4 mEq/l，Cl 105 mEq/l，CRP 3.14 mg/dl，随時血糖値157 mg/dl，血中アンモニア262 $\mu\text{g/dl}$ ．術前検査：胸部X線撮影：心胸郭比58%，心電図：59 bpm NSR，心エコー：EF=68%，左室壁運動異常なし．胸腹部CT（computed tomography）：膀胱の緊満，直腸脱を認める以外は特記すべき事項なし（図1）．頭部CT（意識障害時）：脳萎縮を認めるのみで，明らかな異常所見なし．

臨床経過

入院時は意識清明であり，全身麻酔下で手術予定となった．頻尿に対してミラベグロンの内服は継続していたが，尿意の訴えは増加した．徐々に食欲不振となり，入院5日目より傾眠傾向を認め，入院7日目に昏睡へ至った．意識障害の精査を行った結果，頭部CTで異常所見は認めず，血液生化学検査で高アンモニア血症を認めた．意識障害の原因は高アンモニア血症と考えられたが，明らかな肝疾患やバルプロ酸等の内服歴はなく，高アンモニア血症を来した原因は不明であった．

【ポイント】 高アンモニア血症において，肝疾患が否定的である場合，原因は多岐に亘る．

身体所見で下腹部膨満，腹部CTで膀胱拡張を認めたことから，尿閉と診断し，導尿を実施したところ，1,000 mlほどの尿が貯留していた．混濁血尿であり，カテーテル尿中の白血球（+），グラム陰性桿菌（+），グラム陽性球菌（+）を認

図1 腹部単純CT

図2 臨床経過

め、尿路感染症と診断した。導尿後、意識障害は速やかに改善し、血中アンモニア値も低下した(図2)。

【ケースメモ】 尿閉の解除により、アンモニア値とともに速やかに意識障害の改善を認めた。

翌日から食事を再開し、食思は良好であった。排尿障害は持続し、自己導尿が困難であったため、尿道カテーテルは留置したまま、直腸脱は経過観察とし、退院となった。

考察

尿閉による高アンモニア血症と意識障害を来した1例を経験した。通常では、尿中に排泄されるべきアンモニアが、尿閉により膀胱内圧が上昇すると、膀胱周囲の静脈叢を介して血中に再吸収されるようになる。門脈系を介さず、体循環へ直接アンモニアが運ばれるため、肝臓での代謝・分解機構が機能しない^{13, 14)}。

意識障害から死に至る可能性もある疾患であり、病態の理解及び発症の予防が重要である。

図3 尿閉と高アンモニア血症

【ポイント】 通常、アンモニアは尿中に排泄されるが、尿閉により膀胱内圧が上昇すると、膀胱静脈叢から血中に再吸収される。

本症例では、尿閉の原因として、①直腸脱、②神経因性膀胱に対するミラベクロンの内服があった（図3）。直腸脱により、尿道口を直接圧迫し、尿路を閉塞させ、骨盤内臓神経も圧迫することで、神経因性膀胱を来たした。来院2カ月前より、残尿感及び頻尿の訴えは増悪しており、直腸脱による慢性的な尿閉を認めていた。頻尿の訴えが強くミラベクロンが開始されたことが、結果的に膀胱拡張を悪化させた。一般的に、ミラベクロンは、過活動膀胱に対して膀胱平滑筋を弛緩させることで、頻尿を改善する効果を発揮する¹⁵⁾。しかし、本症例は直腸脱や加齢による排尿筋低活動により残尿が多く、頻尿や尿失禁を来たしていた。ミラベクロンは本症例のような残尿が多い低活動性の神経因性膀胱に対しては、逆に膀胱拡張を助長し、慢性的な膀胱内の尿貯留と排尿障害の悪化を招く¹⁶⁾。実際、ミラベクロン投与開始後から導尿するまでの間、Crが0.71 mg/dlから1.21 mg/dlへ上昇しており、腎後性腎不全を認めたが、尿閉の解除

により、0.63 mg/dlへと軽快した。

【ポイント】 残尿が多い神経因性膀胱に対するミラベクロン内服は、排尿障害を悪化させる可能性がある。

膀胱内圧が上昇した状況下において、尿中のアンモニア濃度が上昇すると、膀胱周囲静脈叢から多量のアンモニアが再吸収され、高アンモニア血症が完成する。本症例の尿中アンモニア濃度が上昇した原因として、①尿路感染症及び②低カリウム血症がある（図3）。アンモニア産生を増加させる尿路感染症の起因菌として、尿素分解を亢進させるウレアーゼ産生菌（*Corynebacterium urealyticum*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* 属, *Morganella morganii*等）が知られている¹⁷⁾。一方、稀ではあるが、非ウレアーゼ産生菌による高アンモニア血症の報告もある³⁾。尿閉による高アンモニア血症を来たし、導尿より高アンモニア血症と意識障害の改善を認めた報告例を表に示す。残念ながら、本症例では、尿培養による起因菌の同定には至らなかったが、導尿後に膿尿を認め、グラム染色でグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌を確認したことから、尿路感染症と診断した。

表 尿閉により高アンモニア血症と意識障害を来たし導尿で改善した既報告例

報告例	報告年	年齢	性別	基礎疾患	起因菌	NH ₃ [μg/dl]	排尿障害転帰
Oliver et al ³⁾	1989	58	女	膀胱外反症術後	<i>S. faecalis</i>	236	NA
Bernard et al ¹³⁾	2002	80	女	排尿障害	<i>C. urealyticum</i>	160	NA
廣瀬ら ⁴⁾	2009	83	女	腰椎圧迫骨折、 神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	167	NA
西田ら ⁵⁾	2012	83	女	子宮筋腫術後、 神経因性膀胱	<i>Corynebacterium</i>	423	間欠的自己導尿
添野ら ⁶⁾	2013	88	女	子宮体癌術後 神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	259	尿道カテーテル留置
菊田ら ⁷⁾	2014	87	女	慢性膀胱炎、膀胱憩室	<i>C. urealyticum</i>	395	尿道カテーテル抜去
田村ら ⁸⁾	2015	71	女	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	299	NA
田村ら ⁸⁾	2015	67	女	腰椎圧迫骨折、 神経因性膀胱	<i>K. oxytoca</i>	343	NA
今川ら ⁹⁾	2016	82	男	前立腺肥大症	<i>C. urealyticum</i>	416	尿道カテーテル留置
今川ら ⁹⁾	2016	84	女	特になし	<i>C. urealyticum</i>	265	尿道カテーテル抜去
合田ら ¹⁰⁾	2017	79	女	尿閉、出血性膀胱炎	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	291	尿道カテーテル抜去
清水ら ¹¹⁾	2017	88	男	前立腺肥大症	<i>Bacteroides urelyticus</i>	299	尿道カテーテル留置
安西ら ¹²⁾	2017	71	女	Parkinson病	<i>C. urealyticum</i>	209	間欠的自己導尿
自経例	2017	86	女	直腸脱、神経因性膀胱	(GNR, GPC)	263	尿道カテーテル留置

NA : not available, GNR : gram negative rods, GPC : gram positive cocci

【ポイント】 閉塞性尿路障害と尿路感染により、高アンモニア血症を来すことがある。

次に、腎臓でのアンモニア産生と尿中への分泌に重要な因子として、カリウムが知られている。低カリウム血症では腎臓のアンモニア産生が増加し、反対に、高カリウム血症ではアンモニア産生が低下する¹⁸⁾。本症例では、低カリウム血症の原因として、フロセミドの副作用があった。以前より、うっ血性心不全に対してフロセミドが処方されていたが、入院と同時期に食欲の低下があり、カリウムの摂取不足とフロセミドの過量投与から、低カリウム血症が進行した。尿路感染症と低カリウム血症が相加的に尿中アンモニア濃度の増加に寄与したと考えられた。

【ポイント】 尿路感染や低カリウム血症により、尿中アンモニア濃度は上昇する。

尿閉による高アンモニア血症は導尿により速やかに改善する。しかし、背景となる排尿障害は重度であり、本症例のように、尿道カテーテル留置のまま退院となることも多い(表)。未治療のままでは再発する可能性が高いため、適切な経過観察が重要であると考えられた。

【ポイント】 高齢者の尿閉は完治が難しいため、高アンモニア血症の再発に注意が必要である。

結論

尿閉による膀胱内圧上昇と尿中アンモニア濃度の上昇を同時に認め、高アンモニア血症となった症例である。個々の疾患だけでは高アンモニア血症の発症までには至らないが、疾患が

複合的に重なることで、高アンモニア血症が進行し、意識障害にまで発展するところが、本症例の特徴である。本疾患は、近年、存在が認知され始め、報告例が増えているが、直腸脱や低カリウム血症との関連を認めたのは、自験例のみである。

治療が非常に簡便であり、導尿により速やかに病態が改善することから、高アンモニア血症では、肝疾患のみならず、尿閉や尿路感染症も鑑別に挙げることが大切である。また、前立腺肥大症による尿路閉塞や利尿薬の副作用による低カリウム血症、尿路感染症は日常的に高頻度で遭遇する疾患であるが、高アンモニア血症との関連の認知度は低い。高齢者の意識障害においては、高アンモニア血症や尿閉の関与を疑うことが重要であると考えられた。

最終診断

→ 神経因性膀胱、直腸脱を背景とし、尿閉を契機に高アンモニア血症を来した1例

おわりに

神経因性膀胱、直腸脱を背景とし、尿閉を契機に高アンモニア血症を来した1例を経験した。高齢者は閉塞性尿路障害を来しやすい複数の要因をもつことが多いため、意識障害の原因として、肝疾患がなくとも、高アンモニア血症と尿閉の関与を疑うことは重要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Tokuda Y, et al : Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. Postgrad Med J 79 : 49-51, 2003.
- 2) Cichoż-Lach H, Michalak A : Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. World J Gastroenterol 19 : 26-34, 2013.
- 3) Oliver RM, et al : Hyperammonaemic coma in ureterosigmoid urinary diversion. Postgrad Med J 65 : 502-504, 1989.
- 4) 廣瀬 彬, 他 : 閉塞性尿路感染症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.
- 5) 西田 聖, 他 : 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 : 239-244, 2012.
- 6) 添野祥子, 他 : 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.
- 7) 菊田正太, 他 : 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 17 : 68-72, 2014.
- 8) 田村暢一郎, 他 : 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 22 : 33-37, 2015.
- 9) 今川大輔, 他 : 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 78 : 117-121, 2016.
- 10) 合田敏章, 他 : 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. 臨神経 57 : 130-133, 2017.
- 11) 清水卓斗, 他 : 尿閉から高アンモニア血症を来した一例. 多根医誌 6 : 139-142, 2017.
- 12) 安西将大, 他 : ウレアーゼ産生菌の尿路感染から高アンモニア血症を来した1例—薬剤性の尿閉が一因となり、意識障害を来したパーキンソン病症例. 日老医 54 : 560-566, 2017.
- 13) De Jonghe B, et al : Urinary tract infection and coma. Lancet 360 : 996, 2002.
- 14) Kenzaka T, et al : Hyperammonemia in urinary tract infections. PLoS One 10 : e0136220, 2015.
- 15) Yamamoto T, et al : Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. NeuroUrol Urodyn 25 : 356-360, 2006.
- 16) Yamanishi T, et al : The mechanism of and a novel treatment for neurogenic lower urinary tract dysfunction (neurogenic bladder). Spinal Surgery 27 : 4-12, 2013.
- 17) Albersen M, et al : Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. Nat Clin Pract Urol 4 : 455-458, 2007.
- 18) Han KH, et al : Effect of hypokalemia on renal expression of the ammonia transporter family members, Rh B glycoprotein and Rh C glycoprotein, in the rat kidney. Am J Physiol Renal Physiol 301 : F823-832, 2011.

症例掲載施設紹介

医療法人 顕正会 蓮田病院

【病院理念】

当院は1988年に121床で開設、開院時より「思いやりのあるやさしい医療」「最新の高度医療」の理念実現を目指しております。日々の医療で最も必要性が高いものは地域完結型医療であると痛感し、増築策を重ね、2012年に現在の353床に至りました。外科・内科を中心に開業した当院も、現在は19科の診療を擁する総合病院となりました。急性期医療に威力を発揮する心臓血管撮影装置も配備し、心臓カテーテルによる検査や治療が可能となりました。

【病院概要】

各診療科の専門医、病棟担当看護師のみならず、臨床検査技師、放射線技師、理学療法士、管理栄養士、薬剤師、他科医師等の多職種の職員と情報交換しながら、治療を行っております。また、当院は、急性期病棟のほかにも地域包括ケア病棟、医療療養病棟が併設されてお

り、急性疾患は治癒されたものの、心身の衰弱等の理由により、すぐには退院できない場合、自宅や介護保険施設での生活に自信を持てるようになるまでの間、当院の地域包括ケア病棟、療養病棟を活用していただいています。介護保険の申請（新規・継続）の際は、当院の医療相談員（medical social worker）が協力し、申請のお手伝いをさせていただきます。なお、大学病院等の第三次医療機関からの退院患者様の受け入れも、継続治療を要する患者様の転院の受け入れも積極的に行っています。

【標榜する診療科】

内科、循環器内科、皮膚科、外科、呼吸器外科、消化器外科、胃腸外科、泌尿器科、肛門外科、脳神経外科、整形外科、形成外科、眼科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、放射線科、麻酔科、歯科、歯科口腔外科

【病院規模】

病床数：270床（急性期一般167床・地域包括ケア病棟31床・療養病棟72床）職員数：530名/常勤医師22名 非常勤医師74名 看護師210名 看護助手65名 その他159名（2018年3月31日現在）

【対象疾患】

誤嚥性肺炎・細菌性肺炎・慢性閉塞性肺疾患等の肺疾患，糖尿病・高血圧症・脂質異常症・高尿酸血症等の生活習慣の管理・治療，虚血性心疾患・徐脈性不整脈・弁膜症・心不全等の循環器疾患，貧血，白血病（急性骨髄性・慢性骨髄性・急性リンパ腫性・慢性リンパ腫性），骨髄異常（骨髄異形成症候群・慢性骨髄増殖性疾患），悪性リンパ腫，多発性骨髄腫，再生不良性貧血，特発性血小板減少性紫斑病，消化器（肝臓・胆嚢・膵臓・脾臓）・消化管（食道・胃・十二指腸・小腸・結腸・虫垂・直腸・肛門）の良性疾病と悪性疾病，乳腺の良性胃疾患と悪性疾病，ヘルニア（鼠径・大腿・閉鎖孔・内・腹壁等）

【手術・検査実績】（2017年度）

心臓カテーテル検査：147例

皮的冠動脈形成術：23例

経皮的冠動脈ステント留置術：54例

経皮的冠動脈血栓吸引術：7例

ペースメーカー移植術・交換術：22例

心臓CT検査：112例

心エコー検査：1,769例

上部消化管内視鏡検査：3,110例

下部消化管内視鏡検査：1,517例

腹部超音波検査：3,682例

乳腺超音波検査：1,730例

【研修内容】

当院は東京医科歯科大学医学部消化管外科関連病院及び臨床研修医協力病院であります。研修医は，入院患者様を主治医指導のもと協力して診療にあたり，患者・家族様への基本的な対応から専門的な技術・手術まで日々研修に勤まれています。

ホームページ

<http://www.hasuda-hp.or.jp/>

文責：医療法人 顕正会 蓮田病院

事務長（現 相談役）恒松 秀臣