

## ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症から 高アンモニア血症と意識障害を呈した2例

永田 倫之\* 小俵 響子 細山 幸子\*\*  
志田 憲彦\*\*\* 大堀 展平\*

### 要 旨

閉塞性尿路感染症に引き続いて、高アンモニア血症と意識障害を来した2例（1例目：88歳女性，2例目：83歳女性）を経験した。尿培養検査でウレアーゼ産生菌（1例目：*Actinobaculum urinale*，2例目：*Staphylococcus aureus*）を検出した。ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症を起こし，その結果，高アンモニア血症と意識障害を来したと考えられた。膀胱カテーテル留置のみで軽快，抗菌薬投与を必要としなかった。意識障害の原因として，ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染症で生じた高アンモニア血症を念頭に置く必要がある。特に閉塞性尿路障害/尿閉を来しやすい基礎疾患（神経因性膀胱，前立腺疾患，婦人科疾患，尿閉を来す薬剤服用歴など）を持つことが多い高齢者や認知症患者では注意する必要がある。今回報告した2例で検出された細菌はウレアーゼ産生菌として検出されることは少ない。特に第1例の *Actinobaculum urinale* は検出されること自体が少ないが，ヒトの菌血症や尿路感染の報告がある。*Actinobaculum urinale* 感染が疑われる場合，培養検査では適切な培養条件が重要であり，遺伝子解析も有用である。

### 症 例

症例1：88歳，女性

主訴：意識障害（無動無言，痛み刺激に無反応，自然開眼はみられる）

現病歴：2018年1月中旬某日（第1病日）から歩行不安定，食事摂取困難が生じた。第2病日朝嘔吐し，呼名に反応せず，体動がなくなったため，午後当院へ救急搬送された。

既往歴：2012年 脳梗塞（左中大脳動脈領域，失語症）。2017年12月末 下腹部腫瘍の精査目的で当院泌尿器科を受診，神経因性膀胱による尿閉の診断であったが導尿を断念していた。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：2012年脳梗塞後，特別養護老人ホームに入所した。重度の認知症，両膝変形性関節症のために介助量が増大していた。

入院時現症：体温 36.7℃，脈拍 67/分・整，血圧 129/79 mmHg，呼吸 < 20 回/分 整，吹き出し様でやや浅めの呼吸，SpO<sub>2</sub> 96%。その他，腹部に手術痕（胆嚢摘出後）がある。下腹部がやや緊満している。

神経学的所見：GCS 9（E4 V1 M4），自然開眼あり，呼名反応なし，発声なし，自発的な四肢運動なし，逃避反応はみられることがある。脳神経系に特記事項なし。筋トーンは低下している。明らかな麻痺や不随意運動はない。腱反射は正常だが，両側 Babinski 反射陽性である。

血液検査所見：WBC 9,900/μl，RBC 495 万/μl，Hb 13.1g/dl，Ht 39.2%，PLT 26.2 万/μl，PT 11.6 秒，PT% 102%，PT-INR 0.99，APTT 28.2 秒，Dダイマー 2.2 μg/ml，TP 6.2 g/dl，Alb 3.1 g/dl，T-Bil 0.7 mg/dl，AST 18 U/l，ALT 13 U/l，LDH

\*総合病院 山口赤十字病院 脳神経内科

\*\*名古屋掖済会病院 脳神経内科

\*\*\*大分県済生会日田病院 脳神経内科

174 U/l, ALP 308 U/l,  $\gamma$ -GTP 11 U/l, ChE 202 U/l, T-CHO 123 mg/dl, BUN 22.3 mg/dl, Cr 0.78 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.18 mEq/l, CK 42 U/l, CRP 0.21 mg/dl, 血糖 137 mg/dl, HbA1c(NGSP)6.2%, Free T4 1.21 ng/dl, TSH 1.42  $\mu$ IU/ml, NH3 138.7  $\mu$ g/dl

血液ガス：pH 7.552, PCO2 20.8 mmHg, PO2 87.4 mmHg, HCO3 17.9 mmol/l, BE 2.3 mmol/l, SatO2 97.8%

尿検査：尿 pH 8.5, 尿潜血 2+, 尿 WBC 1+, 細菌 3+

細菌培養(尿)：*Actinobaculum urinale* 3+ (ウレアーゼ陽性)

心電図：洞調律, V1~V3でST軽度上昇.

脳波検査 (Fig. 1)：高振幅徐波を認める. 一部は三相波を呈する. 右半球>左半球の広い範囲で高振幅鋭波を認める.  $\alpha$ 波は確認できない.

胸部 X 線：心陰影拡大あり.

頭部 CT：明らかな出血なし. 陳旧性脳梗塞, 慢性虚血性変化, 脳萎縮を認める.

頭部 MRI：拡散強調画像で急性期病変を認めな

### 脳波(単極誘導)

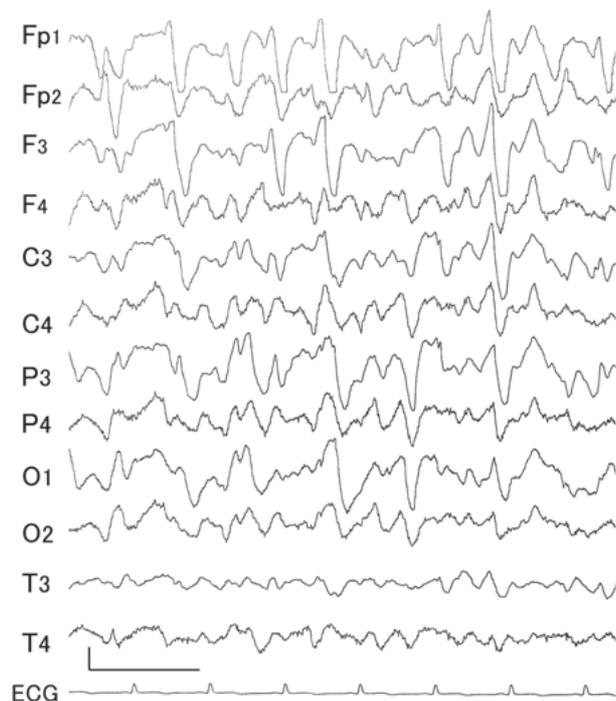


Fig. 1 脳波検査(症例1)：脳波の徐波化を認める. 一部三相波も認める

い. 陳旧性脳梗塞, 慢性虚血性変化, 微小出血, 脳萎縮を認める. 主幹脳動脈の壁不整と狭窄を認める.

腹部 CT：脾実質萎縮, 肝・両腎に嚢胞, 胆摘後, 脾腫なし. 膀胱は拡張し軽度の壁肥厚を認める.

入院後経過：意識障害の原因は高アンモニア血症と考え, モリヘパミン® (肝不全用アミノ酸製剤, 肝性脳症用アミン酸輸液) 投与で治療を開始した. 尿閉に対し膀胱カテーテルを留置した. 抗菌薬投与は行わなかった. 第5病日には意識障害は改善, 血清アンモニア値も正常化した.

症例2：83歳, 男性.

主訴：意識障害

現病歴：2018年3月下旬頃から倦怠感があった. 4月初旬某日(第1病日)からぼんやりとして会話がスムーズに進まなくなった. 第2病日夕食に手をつけず, 傾眠傾向が見られ, 当院に救急搬送された.

既往歴：高血圧症, 神経因性膀胱で近医に通院していた.

家族歴：特記事項なし.

生活歴：認知症の妻と二人暮らしである. 以前は飲酒, 喫煙していたが, 現在はしていない.

入院時現症：意識レベル JCS 3~10. 高度の見当識障害あり. 麻痺や不随意運動なし.

血液検査所見：WBC 4,400/ $\mu$ l, RBC 359万/ $\mu$ l, Hb 12.0 g/dl, Ht 34.1%, PLT 11.8万/ $\mu$ l, PT 16.3秒, PT% 56%, PT-INR 1.41, APTT 39.1秒, Dダイマー 1.6  $\mu$ g/ml, TP 6.2 mg/dl, Alb 2.5 mg/dl, T-BIL 2.2 mg/dl, AST 30 U/l, ALT 17 U/l, LDH 313 U/l, BUN 11.4 mg/dl, Cr 0.81 mg/dl, Na 143 mEq/l, K 3.04 mEq/l, Cl 110 mEq/l, CK 321 U/l, CRP 0.17 mg/dl, 血糖 104 mg/dl, HbA1c(NGSP) 5.0%, FT4 0.86 ng/dl, TSH 3.03  $\mu$ IU/ml, FT3 1.76 pg/ml, NH3 170.1  $\mu$ g/dl

尿検査：尿 pH 7.5, 尿潜血 2+, 尿中 WBC 3+, 細菌 2+

細菌培養(尿)：*Staphylococcus aureus* 2+ (ウレアーゼ陽性)

心電図：洞調律, 完全右脚ブロック, 左室肥大あり.

胸部 X 線：心陰影拡大あり.

頭部CT：明らかな出血なし。軽度の両側前頭葉萎縮を認める。

頭部MRI：拡散強調画像で急性期病変は認めない。軽度の両側前頭葉萎縮を認める。

腹部CT：腸内に残渣を多量に認める。膀胱は拡張しており不整な壁肥厚を認める。

入院後経過：モリヘパミン<sup>®</sup>（肝不全用アミノ酸製剤、肝性脳症用アミノ酸輸液）点滴、尿閉に対して間欠導尿を行った。第5病日には意識レベル、血清アンモニア値は改善したが、意識レベルの改善に伴い認知症による症状が顕在化した。

## 考 察

今回報告した2例は明らかな肝障害はなく基礎疾患として認知症と神経因性膀胱があった。閉塞性尿路感染症/尿閉を生じたのち高アンモニア血症と意識障害を呈し、膀胱留置カテーテル留置のみで高アンモニア血症と意識障害は速やかに改善した。その後、尿培養にてウレアーゼ産生菌を検出した。

高アンモニア血症は意識障害の鑑別にあげられる疾患である。高アンモニア血症の原因として、肝障害（肝硬変、劇症肝炎など）、消化管出血、感染症、便秘、タンパク質の過剰摂取、門脈-体循環シャント、尿素サイクル異常、膀胱直腸瘻、薬剤性（バルプロ酸、バルビツレート、サリチル酸など）などが

ある<sup>1)2)</sup>。

その他、閉塞性尿路感染症/尿閉に伴う高アンモニア血症の報告があり（Table 1）<sup>3)~20)</sup>、閉塞性尿路障害を来す基礎疾患（神経因性膀胱、前立腺疾患、婦人科疾患、直腸疾患など）がある高齢者（女性>男性）に生じることが多い。尿閉を来す薬剤がきっかけになることもある。

通常は、アミノ酸代謝で生じたアンモニアは、肝細胞で尿素に変換され（尿素サイクル）、体循環に移行して、腎臓から尿に排泄される。しかし、閉塞性尿路障害/尿閉のため膀胱内に尿が多量に貯留すると、伸展された膀胱粘膜の静脈叢（膀胱周囲静脈叢）から多量のアンモニアが再吸収される。再吸収されたアンモニアが内腸骨静脈から肝臓を経由せずに下大静脈から体循環に移行する結果として高アンモニア血症を来し、意識障害を呈すると考えられている<sup>3)</sup>（Fig. 2）。

アンモニア産生を増加させる尿路感染症の起原菌としてウレアーゼ産生菌が知られている<sup>21)~23)</sup>。今回報告した2例でも検出された。ウレアーゼ産生菌として *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* 属, *Morganella morganii*, *Corynebacterium* などが<sup>23)</sup>。既報告では *Corynebacterium urealyticum* が最多である。ウレアーゼ産生菌により尿素が分解されアンモニアを生成することで、尿中のアン

Table 1 閉塞性尿路感染症/尿閉から高アンモニア血症と意識障害を来した既報告例

報告例/報告年	年齢/性別	基礎疾患	起原菌	意識レベル (JCS/GCS)	NH3 (μg/dL)	尿pH	CRP (mg/dL)	治療 (抗菌薬/尿カテーテル)
De Jongh B et al/2002	80歳/女性	子宮脱	<i>C. urealyticum</i>	200	272	9	N.A.	+/+
Sato et al/2008	80歳/女性	膀胱結石、膀胱炎	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	GCS 8	151	8	1.78	+/+
廣瀬ら/2009	83歳/女性	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	3	167	N.A.	0.34	+/+
安達ら/2010	69歳/男性	神経因性膀胱	<i>P. mirabilis</i>	200	241	N.A.	14.8	+/+
赤沢ら/2011	69歳/男性	尿道損傷	<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	20	511	N.A.	11.1	+ /膀胱瘻
小林ら/2011	87歳/男性	直腸癌術後慢性膀胱炎	<i>K. pneumoniae</i>	200	294	8.5	6.26	+/+
Inoueら/2012	84歳/女性	膀胱憩室	<i>Arthrobacter cummingsii</i>	20	197	8.5	N.A.	+/+
斉藤ら/2012	80歳/女性	骨盤骨折	<i>Staphylococcus intermedius</i>	200	>500	8	5.34	+/+
西田ら/2012	83歳/女性	神経因性膀胱	<i>C. spp</i>	20	423	>9	0.05	+/+
添野ら/2013	88歳/女性	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	200	259	8.5	0.34	+/+
菊田ら/2014	87歳/女性	慢性膀胱炎	<i>C. urealyticum</i>	200	395	9	4.19	+/+
田村ら/2015	71歳/女性	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	200	299	8.5	2.47	+/+
田村ら/2015	67歳/女性	神経因性膀胱	<i>K. oxytoca</i>	200	343	8.5	0.87	+/+
今川ら/2016	82歳/男性	前立腺肥大症	<i>C. urealyticum</i>	200	416	8.5	2.15	+/+
今川ら/2016	84歳/女性	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	200	265	8	0.68	+/+
江村ら/2016	80歳/女性	神経因性膀胱	<i>Bacteroides ureolyticus</i> , <i>Aerococcus sanguinicola</i> , <i>Actinomyces odontolyticus</i>	200	272	7.5	0.6	+/+
合田ら/2017	79歳/女性	尿閉、膀胱炎	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	20	291	8.5	0.13	-/+
清水ら/2017	88歳/男性	前立腺肥大症	<i>Clostridium species</i> , <i>Bacteroides ureolyticus</i>	10	299	8.5	N.A.	+/+
安西ら/2017	71歳/女性	神経因性膀胱	<i>C. urealyticum</i>	200	209	≥9.0	4.78	-/+
三浦ら/2019	86歳/女性	神経因性膀胱	GNR,GPC	昏睡	263	N.A.	3.14	+/+
自験例/2019	88歳/女性	神経因性膀胱	<i>Actinobaculum urinale</i>	GCS9	138.7	8.5	0.21	-/+
自験例/2019	83歳/男性	神経因性膀胱	<i>Staphylococcus aureus</i>	3~10	170.1	7.5	0.16	-/+

JCS, Japan Coma Scale; GCS Glasgow Coma Scale; C, *Corynebacterium*; K, *Klebsiella*; P, *Proteus*; GNR, Gram Negative Rods; GPC, Gram Positive Cocci.

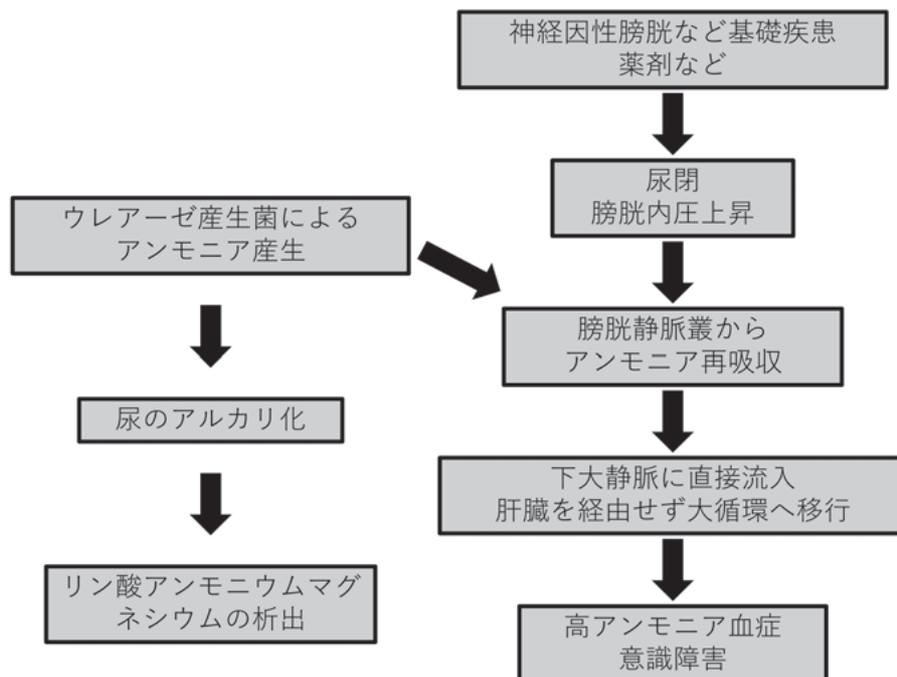


Fig. 2 閉塞性尿路感染症/尿閉と高アンモニア血症/意識障害

モニアが上昇，尿もアルカリ化する．それにより高アンモニア血症が助長される (Fig. 2)．また尿のアルカリ化に伴い，尿中リン酸アンモニウムマグネシウムが析出しやすいことも知られており，本症を疑う有用な所見である<sup>14)19)</sup>．しかしウレアーゼ産生菌による感染を合併しなくても，尿閉のみで高アンモニア血症を呈した報告もある<sup>24)</sup>．またその他の報告例<sup>3)~20)</sup>でも，大部分が尿閉の解除の24時間後には血中アンモニアが正常化している点，抗菌薬に抵抗性であった場合も尿閉の解除のみで急速に血清アンモニアが正常化している点などから，尿路感染より膀胱内圧の上昇が発症要因として重要であるとも考えられる<sup>17)</sup>．

今回，検出された *Actinobaculum urinale*, *Staphylococcus aureus* はウレアーゼ産生菌として検出されることは少なく，特に *Actinobaculum urinale* は嫌気性もしくは5%炭酸ガス培養で発育するグラム陽性桿菌<sup>25)</sup>で検出されることが比較的少ない<sup>25)~28)</sup>．しかしヒトの菌血症や尿路感染症で報告があり注意が必要である<sup>25)</sup>．*Actinobaculum urinale* は発育日数や培養条件により検出が困難な場合があるため，グラム染色，患者情報から本菌を疑った際は，適した条件で検査をすすめる必要がある<sup>25)</sup>．また，グラム

染色性と既存の方法からは同定が困難であるため，本菌の同定は遺伝子解析も有用である<sup>25)</sup>．

## 結 論

ウレアーゼ産生菌による閉塞性尿路感染で高アンモニア血症，意識障害を来すことがある．高齢者は閉塞性尿路障害/尿閉を来しやすい要因（神経因性膀胱，前立腺疾患，婦人科疾患，直腸疾患，薬剤など）を複数もつことが多いため，意識障害の原因として肝障害がなくとも高アンモニア血症と閉塞性尿路障害/尿閉の関与を疑う必要がある．

## 文 献

- 1) Clay AS, Hainline BE.: Hyperammonemia in the ICU. *Chest*, **132**: 1368-1378, 2007.
- 2) Cichoż-Lach H, Michalak A.: Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol*, **19**: 26-34, 2013.
- 3) De Jonghe B. *et al.*: Urinary tract infection and coma. *Lancet*, **360**: 996, 2002.
- 4) Sato S. *et al.*: Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention.

- Eur J Intern Med., **19**: e78-79, 2008.
- 5) 廣瀬 彬ほか：閉塞性尿路感染症に合併した高アンモニア血症の1例. 徳島赤十字病院医学雑誌 **14** : 70-74, 2009.
  - 6) 安達普至ほか：尿路感染症により意識障害を呈した1症例. 日本集中治療医学会雑誌 **17** : 315-320, 2010.
  - 7) 赤沢善弘ほか：ウレアーゼ産生菌により意識障害をきたした1例. 徳島市民病院医学雑誌 **25** : 23-25, 2011.
  - 8) 小林知樹ほか：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1例. 広島医学 **64** : 237-240, 2011.
  - 9) Inoue H. *et al.*: A case of hyperammonemia due to urinary tract infection complicated by hypothyroidism. JJAAM **23** : 398-402, 2012.
  - 10) 齋藤伸行ほか： *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. 日本救急医学会雑誌 **23** : 205-210, 2012.
  - 11) 西田 聖ほか：閉塞性尿路感染による高アンモニア血症性脳症の1例. 倉敷中央病院年報 **75** : 239-244, 2013.
  - 12) 添野祥子ほか：閉塞性尿路感染症にて高アンモニア血症を呈した1例. 日本内科学会雑誌 **102** : 976-978, 2013.
  - 13) 菊田正太ほか： *Corynebacterium urealyticum* による尿路感染症を契機に高アンモニア血症をきたした1例. 日本臨床救急医学会雑誌 **17** : 68-72, 2014.
  - 14) 田村暢一郎ほか：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した2症例. 日本集中治療医学会雑誌 **22** : 33-37, 2015.
  - 15) 今川大輔ほか：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. 西日本泌尿器科 **78** : 117-121, 2016.
  - 16) 合田敏章ほか：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. 臨床神経学 **57** : 130-133, 2017.
  - 17) 清水卓斗ほか：尿閉から高アンモニア血症を来した1例. 多根総合病院医学雑誌 **6** : 39-42, 2017.
  - 18) 江村正博ほか：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. 泌尿器科紀要 **62** : 421-425, 2016.
  - 19) 安西将大ほか：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. 日本老年医学会雑誌 **54** : 560-566, 2017.
  - 20) 三橋友理子ほか：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. 日本内科学会雑誌 **108** : 100-105, 2019.
  - 21) Kaveggia FF. *et al.*: Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection. Arch Intern Med., **150** : 2389-2392, 1990.
  - 22) Samtoy B, DeBeukelaer MM.: Ammonia encephalopathy secondary to urinary tract infection with *Proteus mirabilis*. Pediatrics., **65** : 294-297, 1980.
  - 23) Albersen M. *et al.*: Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. Nat Clin Pract Urol., **4** : 455-458, 2007.
  - 24) Oliver RM. *et al.*: Hyperammonaemic coma in ureterosigmoid urinary diversion. Postgrad Med J., **65** : 502-504, 1989.
  - 25) 和田直樹ほか：血液培養より分離された *Actinobaculum urinale* の1症例 (会議録). 医学検査 **64** : 319, 2015.
  - 26) 高木理江ほか：血液培養から *Actinobaculum urinale* が分離された1例. 日本嫌気性菌感染症研究 **42** : 29-31, 2013.
  - 27) Hall V. *et al.*: *Actinobaculum urinale* sp. nov., from human urine. Int J Syst Evol Microbiol., **53** : 679-682, 2003.
  - 28) Fendukly F., Osterman B.: Isolation of *Actinobaculum schaalii* and *Actinobaculum urinale* from a patient with chronic renal failure. J Clin Microbiol., **43** : 3567-3569, 2005.

## Two cases of hyperammonemia due to obstructive urinary tract infection caused by urease-producing bacteria

Tomoyuki NAGATA\*, Kyoko ODAWARA, Sachiko HOSOYAMA\* \*\*,  
Norihiko SHIDA\* ,\*\*\* and Nobuhira OHORI\*

\*Department of Neurology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

\*\*Department of Neurology, Nagoya Ekisaikai Hospital

\*\*\*Department of Neurology, Saiseikai Hita Hospital

**Case 1 :** An 88-year-old woman with dementia and neurogenic bladder was admitted emergently for disturbance of consciousness. Her consciousness level was Glasgow coma scale 9, and she exhibited urinary retention. Brain computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed no abnormalities that could cause disturbance of consciousness. Electroencephalogram showed slow waves and partially triphasic waves. Laboratory test results revealed hyperammonemia (138.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). We catheterized the bladder for urinary retention but did not administer antibiotics. Thereafter, her consciousness level improved and blood ammonia decreased to a normal level. *Actinobaculum urinale*, which is a urease-producing bacterium, was detected in urine culture.

**Case 2 :** An 83-year-old man with dementia and neurogenic bladder was admitted emergently for disturbance of consciousness. His consciousness level was Japan coma scale 3–10, and he exhibited urinary retention. Brain CT and MRI revealed no abnormalities that could cause disturbance of consciousness. Electroencephalogram showed slow waves and no obvious triphasic waves. Laboratory test results indicated hyperammonemia (170.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). We catheterized the bladder for urinary retention but did not administer antibiotics. Thereafter, his consciousness level improved and blood ammonia decreased to a normal level. *Staphylococcus aureus*, which is a urease-producing bacterium, was detected in urine culture.

We diagnosed both patients with hyperammonemia and disturbance of consciousness due to obstructive urinary tract infection caused by urease-producing bacteria. This report emphasizes that obstructive urinary tract infection caused by urease-producing bacteria can cause hyperammonemia and disturbance of consciousness. Notably, neurogenic bladder, prostate disease, gynecological disease, and drugs that induce urinary retention can cause obstructive urinary tract disorders, which increase the risks of hyperammonemia and consciousness disorder due to obstructive urinary tract infection. This condition should be considered in elderly patients and in those with dementia who often have underlying diseases that are likely to cause obstructive urinary tract disorder or urinary retention.

The bacteria detected in these two cases are relatively rarely encountered as urease-producing bacteria. *A. urinale* is rarely detected, but there have been reports of human bacteremia and urinary tract infection related to its presence. When *A. urinale* infection is suspected, appropriate culture conditions are important in culture tests, and genetic analysis may be appropriate.