

[症 例 報 告]

Corynebacterium riegelii による閉塞性尿路感染症により高アンモニア血症、意識障害をきたした1例

香月万葉¹⁾・山口健太¹⁾・田口 舜¹⁾・佐野由佳理¹⁾

平野敬之¹⁾・安波道郎¹⁾・福岡麻美²⁾

¹⁾ 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館検査部

²⁾ 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館感染制御部

(令和4年2月9日受付, 令和4年5月24日受理)

症例は80歳代女性。心窩部違和感の精査目的で実施された超音波検査にて両側水腎症を指摘され、当院泌尿器科を紹介受診された。精査希望されず帰宅されたが、数日後、意識障害にて当院へ緊急搬送された。血液検査で高アンモニア血症を認めたが肝機能障害は認めなかった。尿閉があり尿道カテーテルを留置したところ膿尿を認めた。尿路感染症に対して抗菌薬治療を開始。入院時の尿細菌培養検査にてウレアーゼ産生の *Corynebacterium riegelii* を検出。抗菌薬を Vancomycin に変更したが意識障害の改善は乏しく、CTで両側水腎症増悪を認め、両側尿管ステントが留置された。尿閉の解除後、意識障害は改善され、血中アンモニア濃度も減少した。肝機能障害を認めない高アンモニア血症を認める場合、ウレアーゼ産生菌による尿路感染症を鑑別にあげる必要がある。症状改善には、抗菌薬治療に加え、尿路閉塞を解除することが重要である。

Key words: *Corynebacterium riegelii*, 閉塞性尿路感染症, 高アンモニア血症, ウレアーゼ産生菌

序 文

ウレアーゼは尿素を加水分解し、二酸化炭素とアンモニアを生成する酵素である。高アンモニア血症は意識障害の重要な原因の1つであり、肝障害に起因することが多い。今回、ウレアーゼを産生する *Corynebacterium riegelii* の尿路感染により、高アンモニア血症、意識障害をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳代、女性

主訴：意識障害、倦怠感、食不振

既往歴：甲状腺機能低下症、子宮癌全摘術（30年前）、高脂血症

内服歴：レボチロキシナトリウム水和物、ロスバスタチンカルシウム、ファモチジン、スボレキサント、ゾルピデム酒石酸塩

現病歴：20XX年7月2日他院で心窩部違和感の精査目的で実施された胸腹部超音波検査にて両側水腎症を指摘され、7月4日に当院泌尿器科を紹介受診された。当院で実施した超音波検査・CT検査にて、両腎結石、両側水腎症を認めた。この時点では尿路閉塞は認めず、尿の細菌培養検査は実施し

なかった。精査を希望されず帰宅されたが、7月10日頃より食欲低下を認めており、7月20日に意識障害を認めたため当院へ緊急搬送された。

入院時身体所見：GCS14点（E4V4M6）、体温：36.1℃、血圧128/73 mmHg、脈拍90/分、呼吸数20/分、SpO₂ 97%（室内気）、アンモニア臭なし、左右CVA叩打痛なし、眼球結膜にて黄疸・貧血なし、腹部圧痛なし、直腸診でタール便なし、明らかな神経学的異常なし。

入院時検査結果：血中アンモニアが335 µg/dLと上昇していた。AST 25 U/L、ALT 36 U/Lと肝酵素の軽度上昇はあるが、ALB 4.1 g/dL、血小板161,000 /µLであり、肝硬変は否定的であった。尿検査にてpH 8.0と尿のアルカリ化が認められた（Table 1）。

入院時画像検査：頭部造影CT、頭部MRIに出血・梗塞・脳血管障害は認めず、単純CT検査では高アンモニア血症の原因となるような大循環シャントは認めなかった。

入院後排尿がなく尿道カテーテルを留置した。尿路感染症を疑ったためCefmetazole（CMZ）（静注）を投与した。

入院後経過：入院後、意識障害は蔓延し、3日目にはGCS 3点（E1V1M1）になり、けいれんが出現、血中アンモニアが>400 µg/dLと上昇していた。入院時の尿塗抹検査にて、グラム陽性桿菌を4+（>30/視野×1000（×100油浸））認め、尿路感染症の原因菌と推察され、また菌の形態から *Corynebacterium* 属菌が疑われたため、抗菌薬を Vancomycin（VCM）（静注）に変更した。入院時に採取された血液培養検査は陰性であった。その後も意識障害の改善はなく、4日目にはGCS3点（E1V1M1）で、CTで両側水腎症増悪を認めた。両側尿管ステントを留置したところ、意識障害は改善

著者連絡先：（〒840-8571）佐賀県佐賀市嘉瀬町中原 400 番地
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館検査部
香月万葉
TEL: (0952) 24-2171
FAX: (0952) 29-4328
E-mail: katsuki-mayo@koseikan.jp

Table 1. 入院時検査結果

尿定性		血算		生化学	
外観	混濁尿	WBC	7.2 10 ³ /μL	AST	25 U/L
尿糖	(-)	Ne	87.7 %	ALT	36 U/L
ビリルビン	(-)	Ly	8.5 %	LD	221 U/L
ケトン体	(1+)	Mo	3.8 %	ALP (JSCC)	231 U/L
比重	1.010	Eo	0.0 %	γGT	10 U/L
潜血	(3+)	Ba	0.0 %	ChE	406 U/L
pH	8.0	RBC	4.23 10 ⁶ /μL	TP	7.0 g/L
尿蛋白	(2+)	Hb	14.4 g/dL	ALB	4.1 g/L
ウロビリノゲン	Normal	Ht	42.5 %	AMY	68 U/L
亜硝酸塩	(-)	MCV	100.5 fL	T-Bil	1.9 mg/dL
白血球	(3+)	MCH	34.0 pg	D-Bil	0.5 mg/dL
尿沈渣		MCHC	33.9 g/dL	CK	58 U/L
赤血球	10-19/HPF	PLT	161 10 ³ /μL	UN	44.4 mg/dL
白血球	10-19/HPF			Cre	1.25 mg/dL
硝子円柱	5-9/WF			eGFR	32
細菌	3+			Na	145 mmol/L
粘液糸	1+			K	4.6 mmol/L
				Cl	109 mmol/L
				GLU	155 mg/dL
				CRP	1.30 mg/dL
				NH ₃	335 μg/dL

し、5日目にはGCS6点(E4V1M1)となり、血中アンモニアは52 μg/dLと正常化した。6日目にはGCS15点(E4V5M6)となり、その後退院まで意識障害はみられなかった。尿より検出された菌の薬剤感受性結果を受け8月1日に抗菌薬をVCM(静注)からAmoxicillin(AMPC)(内服)に変更し、16日目に退院となった(Figure 1)。

細菌学的検査所見

入院時に採取された尿について、グラム染色液・neoB&Mワコー(和光純薬)でのグラム染色所見で、グラム陽性球菌2+(1~5/視野×1000(×100油浸))、グラム陽性桿菌4+(>30/視野×1000(×100油浸))を認め、一部柵上配列を認めるCoryneformを呈していた(Figure 2)。トリプチケースソイ5%ヒツジ血液寒天培地(日本BD)を用いて35℃5%炭酸ガス条件下で2日間培養したところ、小型の白色でスムーズなコロニー(*C. rigelii*)と、α溶血した微小なコロニー(*Actinotignum schaalii*)の発育を認めた。グラム陽性球菌は、トリプチケースソイ5%ヒツジ血液寒天培地(日本BD)を用いて35℃5%炭酸ガス条件下で2日間培養したが検出できなかった。後日撮影した*C. rigelii*の培養2日目のコロニーを図に示す(Figure 3)。

質量分析装置VITEK MSver.4(バイオメリュージャパン)を用いて、それぞれ*C. rigelii*(信頼値:99.9)、*Actinotignum schaalii*(信頼値:99.9)と同定された。

菌量は、*C. rigelii* 10⁶ CFU/mL、*A. schaalii* 10⁴ CFU/mLであった。また、*C. rigelii*と*A. schaalii*のウレアーゼの産生を確認するためVITEK2 ANC同定カード(バイオメリュージャパン)を使用し、*C. rigelii*はウレアーゼ活性を認めた。*A. schaalii*はウレアーゼ活性は認めなかった。薬剤感受性検査はドライプレート‘栄研’GP27(栄研化学)を使用し、

CLSI M45-2A¹⁾の測定法に準じた微量液体希釈法にて判定を行った。*C. rigelii*は、MICでは、キノロン系の薬剤に耐性を示し、ペニシリン系、グリコペプチド系などの抗菌薬に良好な薬剤感受性を示した(Table 2)。

考 察

高アンモニア血症の原因として、一般的には、肝不全、門脈体循環シャント、バルプロ酸などの薬剤、消化管出血、痙攣発作や熱傷などによる異化亢進などがあげられる²⁾。本症例では、意識障害にて患者が搬送され、血液検査で高アンモニア血症がみられたが、前述のような一般的な高アンモニア血症の原因にあてはまらなかった。高アンモニア血症の鑑別として閉塞性尿路感染症が考えられたが、すぐに尿の細菌塗抹検査を実施することができなかったため、尿路感染症を広くカバーする抗菌薬としてCefmetazoleが投与された。その後、尿のグラム染色所見より抗菌薬をVancomycinに変更した。尿に存在するウレアーゼ産生菌を減らす目的で抗菌薬治療を行っていたが、尿路閉塞が続いているうちは膀胱内圧が上昇し、産生したアンモニアが血中に入りやすくなるため意識障害は蔓延した。尿路閉塞を改善することで血中アンモニア濃度も下がり意識障害は改善した。

本症例は、侵入経路は定かではないが尿路感染症の原因となる*Corynebacterium riegelii*が尿路閉塞により体内にとどまり増殖し、尿中の尿素に細菌のウレアーゼが反応してアンモニアを産生したと考えられる。尿路閉塞による高アンモニア血症の発現機序は、まず膀胱にてウレアーゼ産生菌の尿素分解によるアンモニアの産生が増大される。どの程度の菌量があれば、どの程度のアンモニア量になるかは定かではない。尿路閉塞により膀胱や腎盂が過伸張する。尿中のアンモニアが膀胱の静脈叢に吸収され、内腸骨静脈に入り、下大静脈に

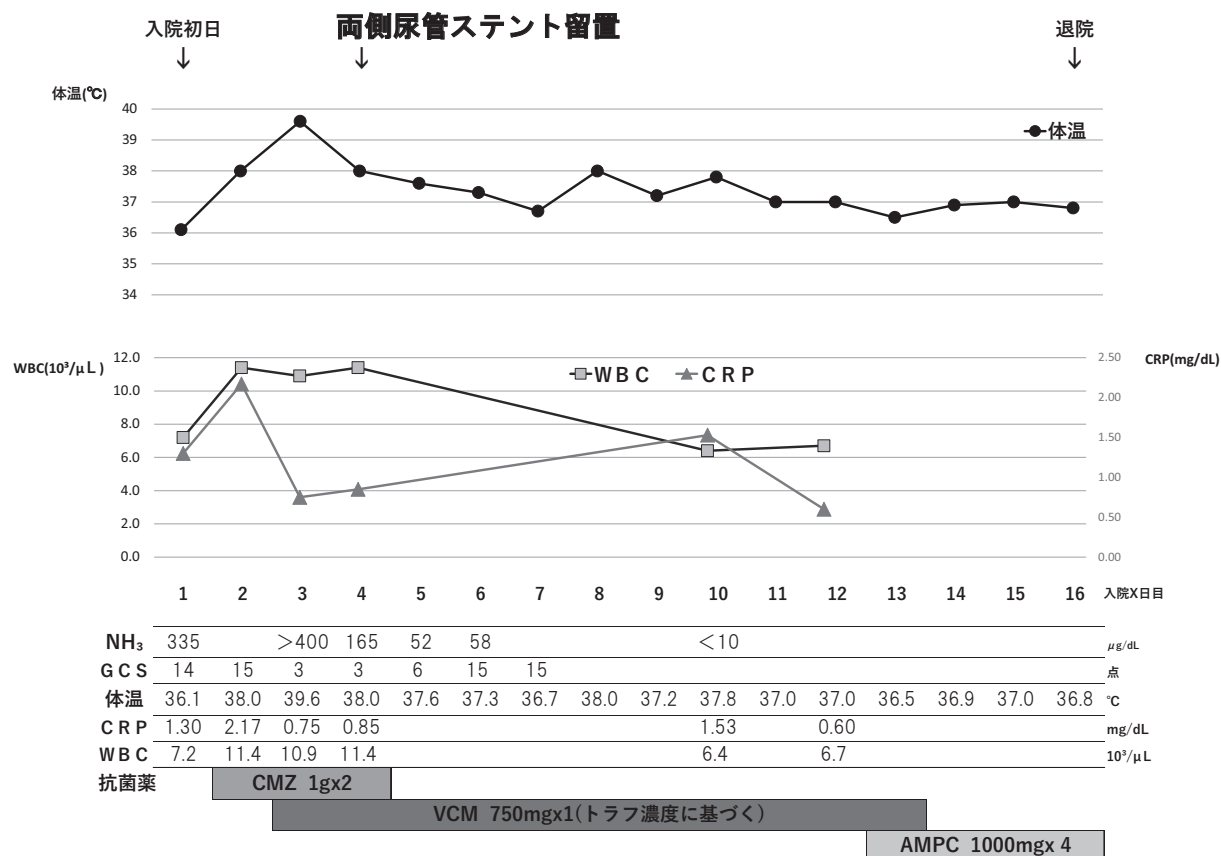


Figure 1. 臨床経過図

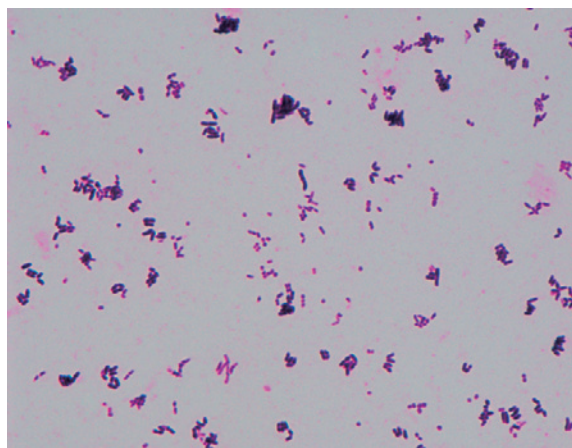
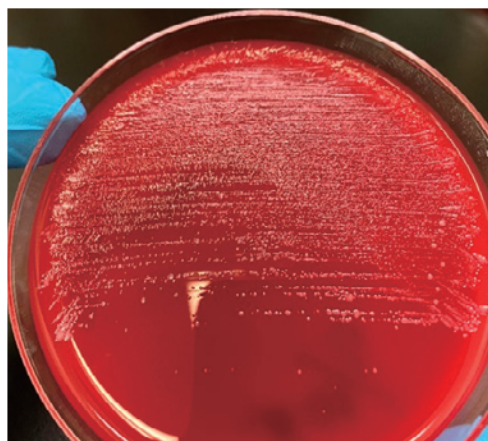


Figure 2. 尿グラム染色画像 ×1000 (油浸 100×)

Figure 3. *Corynebacterium riegliei* を 35℃ 5% 炭酸ガス条件下で2日間培養したトリプチケースソイ 5% ヒツジ血液寒天培地上の集落

入り、大循環に入る。このように肝臓を介さずに高アンモニア血症が発現することが知られる³⁾⁴⁾。尿にアンモニアが産生するため、本症例では尿の pH は 8.0 とアルカリ化を認めていた。また本症例では認めなかったが、尿にアンモニアがたまると尿沈渣にてリン酸アンモニウムマグネシウム結晶が見られることもある³⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾。

本邦の閉塞性尿路障害と *Corynebacterium* 属のウレアーゼ産生菌による高アンモニア血症の報告例のうち、検索サイト「Google scholar」にて、検索ワード「ウレアーゼ産生

Corynebacterium 意識障害」, 2009 年～2021 年の期間, 邦文の文献を検索したところ, 自験例と合わせて 15 件あった (Table 3)。血中アンモニア濃度, 尿 pH の値, 尿中リン酸アンモマグネシウム結晶の有無は意識障害発生時の値である。*Corynebacterium urealyticum* による感染が多く^{3)～5)7)～11)14)}, 報告例の多くは尿の pH が 8.0 以上の高値となっている^{2)3)5)～14)}。尿の pH を調べることはアンモニアの発生を疑う

Table 2. 薬剤感受性結果

薬剤名	<i>Corynebacterium riegellii</i>		<i>Actinotignum schaalii</i>	
	MIC (μg/mL)	CLSI 判定※	MIC (μg/mL)	CLSI 判定
PenicillinG (PCG)	0.5	S	≤0.06	-
Ampicillin (ABPC)	0.5	-	≤0.25	-
Ampicillin/Sulbactam (ABPC/SBT)	≤0.5	-	≤0.25	-
Cefditoren pivoxil (CDTR-PI)	1	-	≤0.25	-
Ceftriaxone (CTRX)	2	I	≤0.25	-
Meropenem (MEPM)	≤0.25	S	≤0.25	-
Tebipenem (TBPM)	≤0.12	-	≤0.12	-
Mynocyclin (MINO)	≤1	-	≤1	-
Clarithromycin (CAM)	≤0.25	-	1	-
Azithromycin (AZM)	≤0.25	-	>8	-
Clindamycin (CLDM)	≤0.25	S	>4	-
Gentamicin (GM)	≤1	S	≤1	-
Vancomycin (VCM)	≤1	S	≤1	-
Daptomycin (DAP)	≤0.25	S	4	-
Levofloxacin (LVFX)	>4	-	2	-
Garenoxacin (GRNX)	4	-	0.5	-

※S：感受性 I：中間 R：耐性

Table 3. 本邦における *Corynebacterium* 属菌による尿路感染症をきたした高アンモニア血症症例の一覧

年齢/性	尿路感染の原因菌	血中 NH ₃ 濃度 (μg/dL)	尿 pH	尿中リン酸 アンモマグネシウム 結晶	報告年	参考文献
83/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	167	-	-	2009	4)
88/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	259	8.5	有	2013	5)
83/F	<i>Corynebacterium</i> spp.	423	>9.0	-	2013	6)
87/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	395	9.0	有	2014	7)
71/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	299	8.5	有	2015	3)
82/M	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	416	8.5	-	2016	8)
84/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	265	8.0	-	2016	8)
79/F	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	291	8.5	-	2017	2)
71/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	209	≥9.0	有	2017	9)
89/M	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	609	8.0	有	2017	10)
62/M	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	87	8.5	-	2017	11)
89/F	<i>Corinebacterium</i> spp.	299	8.5	有	2017	12)
83/F	<i>Corynebacterium striatum</i>	127	8.5	有	2018	13)
87/F	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	199	≥9.0	-	2021	14)
80/F	<i>Corynebacterium riegellii</i>	335	8.0	-	-	本症例

一助となる。今回、定着の菌（感染を起こしていない菌）による高アンモニア血症の症例は確認できなかった。必ずしも高アンモニア血症を起こすわけではないが、ウレアーゼ産生菌として代表的なものは、*Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* spp. などがあり、ウレアーゼを産生する *Corynebacterium* 属菌では、本菌の他に *C. ulcerans*, *C. urealyticum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. pseudotuberculosis* が知られている³⁾¹⁵⁾。ウレアーゼの産生の有無は、確認培地が市販されており、細菌の自動同定装置を使用しても簡単に判定できるため、細菌検査で、閉塞性尿路感染症かつ高アンモニア血症の原因と疑われる菌を検出した場合に、原因究明の手段の1つとして活用されることを提案する。

高齢者の発熱と意識障害で肝機能障害を伴わない高アンモニア血症を認めた場合には、閉塞性尿路感染症を鑑別の1つとして考えることが重要である。原因と考えられる菌が検出された場合でも、症状の改善には抗菌薬投与だけでなく、尿閉の解除が必須である。

本論文の要旨は第32回日本臨床微生物学会総会にて発表した。

利益相反：申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing

- of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria: Approved Guideline. In: CLSI document M45-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
- 2) 合田敏章, 渡邊光太郎, 小林潤也, 他. 2017. 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 (Clin Neurol) 57: 130-133.
 - 3) 田村暢一郎, 椎野泰和, 鈴木幸一郎. 2015. ウレアーゼ産生菌による尿路感染による高アンモニア血症を来した2症例. J Jpn Intensive Care Med 22: 33-37.
 - 4) 廣瀬 彬, 山本英司, 近藤絵里, 他. 2009. 閉塞性尿路感染症に合併した高アンモニア血症の1例. Tokushima Red Cross Hospital Medical 14: 70-74.
 - 5) 添野祥子, 見坂恒明, 武田孝一, 他. 2013. 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.
 - 6) 西田 聖, 進藤克郎, 松谷恵美子, 他. 2013. 閉塞性尿路感染症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.
 - 7) 菊田正太, 廣田哲也, 宇佐美哲郎, 他. 2014. *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 (JJSEM) 17: 68-72.
 - 8) 今川大輔, 福井秀幸, 橋本雪司, 他. 2016. 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.
 - 9) 安西将大, 香村彰宏, 林 祐一, 他. 2017. 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. 日老医誌 54: 560-566.
 - 10) 大串昭彦, 杉岡 隆, 山口りか, 他. 2017. 前立腺肥大に伴う閉塞性尿路感染症から高アンモニア血症を来した1例. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 40: 102-105.
 - 11) 赤羽貴行, 村山範行, 原 寛彰, 他. 2017. 排尿障害を有する患者から *Corynebacterium urealyticum* を分離した尿路感染症の一例. 日赤検査 50: 45-50.
 - 12) 安藤 嵩, 渡邊和博, 中山 亮, 他. 2019. 閉塞性尿路感染症による高アンモニア血症から意識障害をきたした1例. 新潟県立病院医学会誌 67: 1-4.
 - 13) 伊藤尚子, 三浦 幸, 雨森健太郎, 他. 2018. ウレアーゼ非産生菌による閉塞性尿路感染症で高アンモニア血症をきたした1例. 内科 122: 1233-1236.
 - 14) 橋本征治, 田村嘉章, 小寺玲美, 他. 2021. ウレアーゼ産生菌の尿路感染症に伴う高アンモニア血症によって意識障害をきたしたレビー小体型認知症 (DLB) の1例. 日本老年医学会雑誌 58: 297-302.
 - 15) 大塚喜人. 2012. 医学細菌学上重要な *Corynebacterium* 菌の検査法. 日臨微誌 22: 207-213.

A case of hyperammonemia and consciousness disturbance due to obstructive urinary tract infection caused by *Corynebacterium riegeli*

Mayo Katsuki¹⁾, Kenta Yamaguchi¹⁾, Shun Taguchi¹⁾, Yukari Sano¹⁾,
Takayuki Hirano¹⁾, Michio Yasunami¹⁾, Mami Fukuoka²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Saga-Ken Medical Centre Koseikan

²⁾Department of Infection Disease Prevention and Control, Saga-Ken Medical Centre Koseikan

A 80-year-old woman presented to another hospital complaining of epigastric discomfort. She was diagnosed with bilateral hydronephrosis by ultrasonography and referred to our hospital for further evaluation. One week later she decreased in appetite, and then she was transported to our hospital by ambulance with consciousness disturbance. Blood tests showed hyperammonemia but no evidence of hepatic dysfunction. He was diagnosed as urinary tract infection and antimicrobial therapy was started. Bacterial culture of a urine sample collected at hospital admission grew urease-producing *Corynebacterium riegeli*. The consciousness disturbance failed to improve despite the antibiotic treatment. Since a repeated computed tomography showed worsening of the bilateral hydronephrosis, bilateral ureteral stents were placed. Subsequently, the patient's consciousness disturbance began to improve, along with decreasing circulating ammonia levels. In patients with hyperammonemia caused by non-liver disease, urinary tract infection caused by urease-producing bacteria should be considered. In addition to antimicrobial therapy, unblocking of any urinary tract obstruction is important to improve the symptoms.