

高アンモニア血症を伴った敗血症剖検症例

柴山 惟¹⁾²⁾, 柳内 充¹⁾, 原田太以佑³⁾, 柳田雄一郎²⁾, 伊丹 弘恵¹⁾,
辻 隆裕¹⁾, 白瀧 浩明³⁾, 牧瀬 博²⁾, 深澤雄一郎¹⁾

要 旨

高アンモニア血症を伴った重症敗血症の剖検例を報告する。症例は72才女性。当院搬入4日前から悪寒と微熱、2日前から膝の痛みが出現した。搬入当日は呼吸窮迫、意識消失で当院に救急搬送された。搬入時JCS 100RI、血圧110/68mmHg、左共同偏視を認めた。DICの状態、アンモニア、エンドトキシンも著明高値であった。血液培養から*H.influenzae*が検出された。搬入後、脳腫脹が進行し搬入3日目に死亡確認され、死亡6時間後に剖検が行われた。両側膝関節から*H.influenzae*が検出され、組織学的には肺膿瘍、壊死性筋膜炎が認められた。気道感染から菌血症となり両膝関節炎、壊死性筋膜炎を来し、敗血症性ショックから循環不全、肝壊死を来したと考えられた。著しい高アンモニア血症の原因は、肝機能障害による尿素回路を介したアンモニア分解能障害、ショックによる肝グルタミンシンテターゼ活性低下、腎前性腎不全によるアンモニア排出能低下の3点からなるアンモニア除去能の低下に加え、壊死性筋膜炎による筋壊死と*H.influenzae*が産生するウレアーゼによりアンモニア合成が亢進したためと考えられた。通常敗血症の病態ではアンモニアは採血されないことが多いが、本症例のように異常高値を示すこともあり病態把握ならびに予後予測に有用である可能性がある。

キーワード：高アンモニア血症、敗血症性ショック、*H.influenzae*

はじめに

敗血症患者の診療においてアンモニア値が測定されることは一般的ではなく、測定されても肝機能障害で病態の説明が可能である症例が多い。今回我々はアンモニア値が3987 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と肝機能障害のみで説明しがたい高アンモニア血症を呈した敗血症症例に病理解剖を行った症例を経験した。得られた所見に若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

72才女性

主訴：両膝痛・意識消失

既往歴：胃癌（他院で1991年幽門側胃切除術、Billroth I 再建術を施行後再発なし）、橋本病、高血圧、高脂血症、高尿酸血症（他院通院中）

家族歴：特記事項なし

現病歴：当院搬入4日前から悪寒と微熱があった。搬入3日前、近医を受診したところ感冒として感冒薬を処方された。搬入2日前には膝の痛みが強く朝から立てなくなった。搬入1日前は食事摂取も困難になり、他院に救急搬送された。膝の痛みに対して解熱鎮痛薬を処方され経過観察となったが、その後も両膝の痛みは続いていた。搬入当日、

市立札幌病院

- 1) 病理診断科
- 2) 救命救急センター
- 3) 放射線診断科

表1 血液生化学検査所見

WBC	1100/μl	T-Bil	1.1mg/dl	PT	47%	pH	7.31
RBC	427万/μl	AST	59 IU/L	PT-INR	1.4	PaCO2	22mmHg
Hb	11.7g/dl	ALT	26IU/L	APTT	34sec	PaO2	166mmHg
Ht	35.90%	LDH	383IU/L	Fib	760mg/dl	Glu	121mg/dl
MCV	84.1fl	TP	5.8g/dl	FDP	20.2μg/ml	Lac	7.2mEq/L
MCH	27.4Pg	Na	147mEq/L	D-Dimer	6.7μg/ml	BE	-13mEq/L
MCHC	32.6g/dl	K	3.6mEq/L	AT-III	42%	HCO ₃ ⁻	11.0mmol/L
RDW	15.30%	Cl	109mEq/L			AG	22.4mmol/L
Plt	41000/μl	Ca	8.4mg/dl				(リザーバーO ₂ 10L)
		BUN	84mg/dl				
		Cre	4.9mg/dl				
		AMY	9IU/L				
		CK	807IU/L				
		アンモニア	3987μg/dl				
		エンドトキシン	415μg/dl				
		CRP	43.8mg/dl				

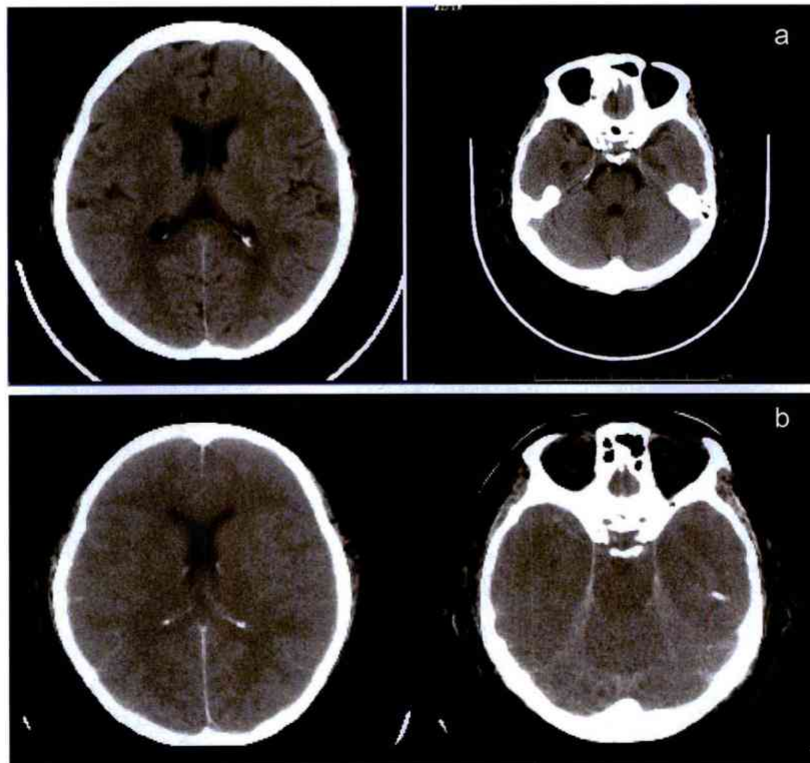


図1 頭部CT
a: 搬入当日。b: 搬入2日目。2日目に脳浮腫をみる。

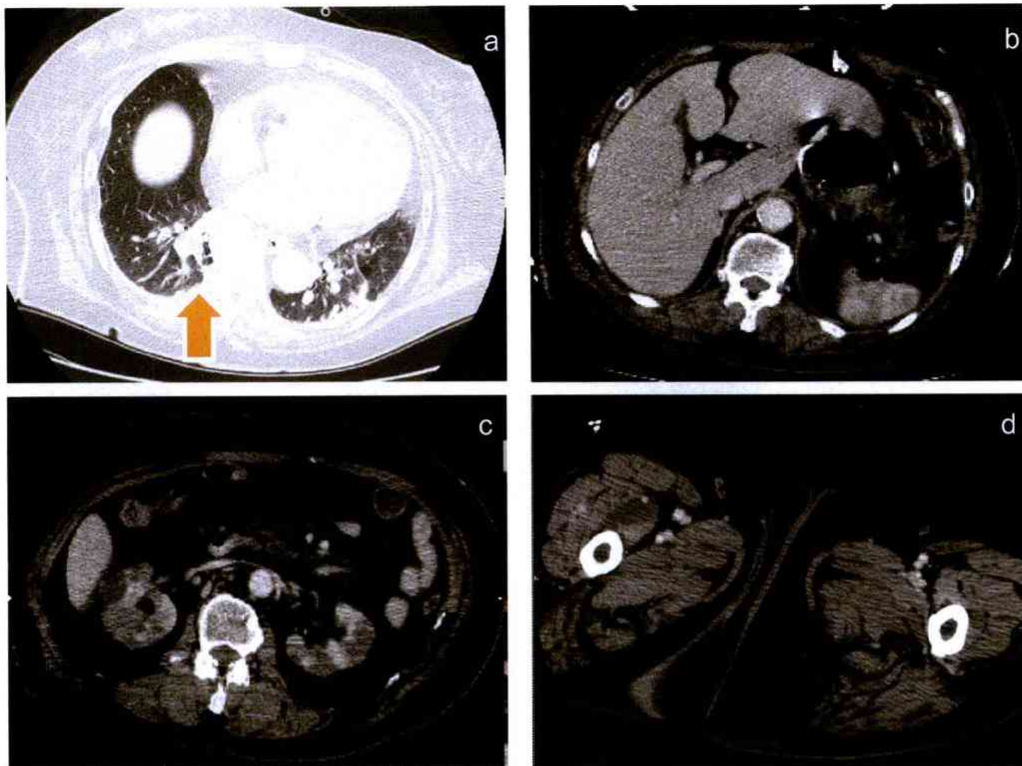


図2 胸腹骨盤造影CT (搬入当日)

- a : 右S⁶の壁肥厚を伴う空洞性病変 (矢印)。
 b : 肝造影効果は保たれる。
 c : 腎は萎縮し造影効果不良である。
 d : 右大腿中間広筋から内側直筋にかけて腫大と内部の低吸収域。

家人が様子を見に行くと咳き込んでおり便失禁している状態だった。次第に呼吸が荒くなり、反応も悪くなったため当院に救急搬送された。

搬入時現症：JCS100RI GCS E1V1M4、体温35.7°C、呼吸数34/分、SpO₂ 99% (リザーバーマスク 酸素10L/分)、呼吸音は清明だった。心拍数122bpm、血圧110/68mmHg。高度の肥満を認めた。瞳孔は左/右 5 mm/ 4 mm (+/)、左共同偏視を認めた。両膝関節に発赤や腫脹は認められなかった。四肢末端で末梢血管補充時間は5秒と延長していた。

血液生化学的検査所見 (表1) : 白血球数減少、血小板数減少、CRP上昇が認められた。BUN 84mg/dl、Cr 4.9mg/dlと上昇し腎機能障害が示唆された。T-Bil 1.1mg/dl、AST 59IU/L、ALT 26IU/L、PT 47%と肝機能障害と凝固能低下が認められた。CK 807IU/Lと上昇していた。アンモニア 3987 μg/dl、エンドトキシン 415 μg/dlと異

常高値だった。急性期DIC診断基準でDIC scoreは6点と診断基準を満たしていた (SIRSの診断基準 ≥ 3 項目: 1点、血小板 < 8 万: 3点、FDP $10 \leq < 25$: 1点、PT比 $1.2 \leq$: 1点)。血液ガス検査では、pH 7.314、pCO₂ 22.3mmHg、pO₂ 164mmHg、BE -13.4mmol/l、AG 22.4mmol/lと代謝性アシドーシスを呼吸性に代償している状態であった。

画像所見: 全身CTを施行した。頭部で脳腫脹は明らかではなかった (図1 a)。肺に両側下葉優位にすりガラス像とconsolidationが認められ、右S⁶では壁肥厚を伴った空洞性病変が認められた (図2 a)。左肺S¹⁺²、S¹⁰に石灰化結節が認められ、左肺門部リンパ節に石灰化があり陳旧性結核が疑われた。肝臓の造影効果は保たれていた (図2 b)。門脈本幹が10mmと狭小化しており上腸間膜静脈も著明に狭小化していたが、腸管の造影効果は保たれ腸管浮腫も認められなかった。ま

た肝内門脈にガス像はなく腸管壊死を疑う所見は認められなかった。脾臓の造影効果は不良で虚血が疑われた。両側腎も造影効果が不良で、萎縮を示した（図2c）。右大腿中間広筋から内側直筋にかけて腫大しており内部に低吸収域が認められ、炎症性変化が疑われた（図2d）。

臨床経過（図3）

以上より重症敗血症、DICと診断して治療を開始した。ICU入室の上、人工呼吸管理下にCHDF・エンドトキシン吸着療法を開始した。その後、循環動態を保てなくなりノルアドレナリンとドパミン投与も開始した。抗菌薬を投与し、DICに対し

ではリコンビナントトロンボモジュリン、アンチトロンビンⅢ、ダナパロイド投与を開始した。敗血症性ショックに対し副腎皮質ステロイドも投与した。その後も状態は悪化し散瞳と対光反射の消失が確認された。搬入2日目のCTで脳腫脹の増悪が確認された（図1b）。AST 1025U/l、ALT 342U/lと肝逸脱酵素は増加し、CTで肝臓は造影効果不良と肝壊死を示す所見だった。CTで両側下葉のconsolidationは顕著になり、肺炎または肺出血が疑われた。また、右肺S⁶の空洞内に液面形成が認められ、肺膿瘍が疑われた。CT上、腸管の造影効果は不良で肝内にガス像が認められ、腸管虚血または腸管壊死が疑われた。救命困難と判断し、家族と相談の上さらなる積極的治療は中止した。搬入3日目（症状発現から7日目）に永眠された。

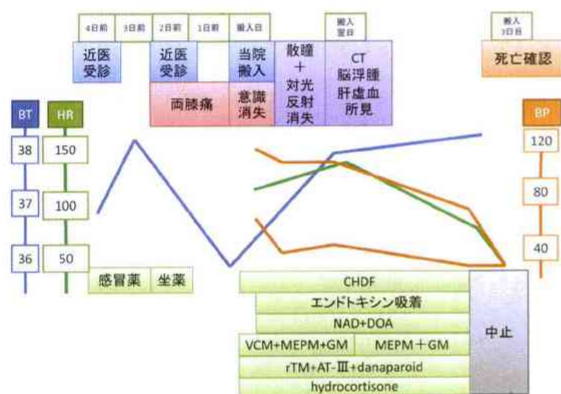


図3 臨床経過

臨床上的問題点

- ①著しい高アンモニア血症の原因
- ②腎機能低下の原因

病理解剖所見

死亡6時間後に病理解剖を施行した。眼球結膜には軽度黄疸を認め、口唇は黒色だった。右上下肢を中心として紫斑、皮膚剥脱、および水疱形成を認めた。胸水はなく、腹水は黄色清、少量を認

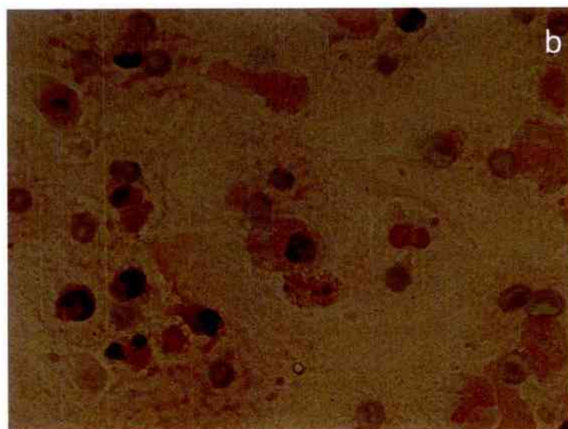


図4

- a: 両膝関節液 両側とも膿性だった。
- b: グラム染色像。グラム陰性桿菌の貪食される像。

めた。

両下腿は紫色で両膝関節は腫脹していた。両膝関節穿刺を施行すると、関節液はいずれも膿血性だった(図4a)。グラム染色するとグラム陰性桿菌が貪食される像を確認し(図4b)、培養の結果*H.influenzae*と同定された。肉眼的に右前脛骨筋の色調が悪く、組織学的には筋細胞間・結合組織間および脂肪細胞周囲に炎症細胞が高度に浸潤していた(図5)。

肺は肉眼的に右下葉に空洞があり、内部には膿瘍形成を認めた(図6a)。右中葉にも既存の構造を破壊した小膿瘍腔があった(図6b)。組織学的にも空洞内には膿瘍形成を認め、右中葉でも膿瘍を認めた。右下葉、中葉ともに膿瘍周囲では



図5 前脛骨筋内に多核球優位の炎症細胞浸潤が認められ、壊死性筋膜炎の所見だった。

肺泡破壊が顕著で好中球を主体とする炎症細胞浸潤を認めた。組織学的な病原体の同定には至らなかった。このほか全肺野にわたり肺泡破壊、胞隔肥厚および炎症細胞浸潤があり、上皮の脱落、ごくわずかな硝子膜形成がみられ、diffuse alveolar damageの早期像をみていると考えられた。この他、肺水腫を呈す部分も認めた。

脾臓は重量140gと増加しており、肉眼的にはうっ血を認め固定後の断面では膨隆を示していた。組織学的には、白脾髄の拡大および赤脾髄への単核球浸潤もあり感染脾の所見だった。

肝臓は肉眼的にはうっ血しており辺縁は鈍化し内部に壊死を認めた。組織学的には、中心静脈周囲を中心とした壊死を認め、類洞の拡張と胆汁うっ滞を認めた。部分的に肝小葉内に好中球を主体とする炎症細胞浸潤の集簇を認め、肝実質に炎症が波及していた。

腎臓は左190g、右185gと増加していた。組織学的にはうっ血のほか、近位尿細管は膨化やbrush borderの消失がみられ、急性尿細管障害の所見であった。糸球体は肥大を示すが形態はおおむね保たれ、全節性硬化も5%程度であった。糸球体腎炎の像はみられなかった。弓状動脈、小葉間動脈には内膜層状肥厚がみられ、間質にはfocalに線維化と萎縮を認めた。

このほか副所見として心の求心性肥大、散在する腸管の虚血壊死、胆嚢のコレステローシスを認めた。胃癌の再発所見は見られなかった。



図6

a: 右肺下葉に空洞があり内部に膿瘍貯留が認められた(矢印)。
b: 右肺中葉の膿瘍腔が認められた(矢印)。

剖検診断

主病変：

敗血症 肺膿瘍、びまん性肺胞障害、両膝から前脛骨筋にかけての関節炎および筋膜炎、肝、脾肝虚血壊死

副病変：

心 求心性肥大

胃癌 Billroth I 法再建術後状態、再発なし

胆嚢 コレステロシス

腎臓 近位尿細管障害

腸管 虚血壊死

腹水 少量

考 案

*H.influenzae*が血液培養ならびに膝関節液から同定されており、*H.influenzae*による重症敗血症と考えられた症例であった。*H.influenzae*は市中肺炎の起炎菌としてはありふれたものであるが、その一方*H.influenzae*による壊死性筋膜炎の報告はなされているものの症例は限られており^{1) 2)}、65歳以上、糖尿病の既往¹⁾、膝疾患や筋疾患の既往、膝関節注射の既往²⁾により罹患しやすいとされている。本症例では65歳以上であるが、糖尿病や壊死性筋膜炎の契機となるような膝関節や筋疾患の既往はなかったことを考慮すると、当院搬入4日前の悪寒、発熱は剖検所見にあった肺膿瘍、もしくは肺炎が存在しており、菌血症へと進行していったものと考えられる。当院搬入2日前には膝痛を訴えていたが、これは敗血症へと進行し膝関節炎を発症した時期と合致すると推察される。その後、脾臓や肝臓にも炎症が広がり肝細胞壊死を来した肝機能が低下したと考えられた。

本症例で特徴的なのは著しい高アンモニア血症である。血清アンモニア値の上昇は神経毒性ひいては脳ヘルニアを引き起こすため、速やかな診断と治療が必要となる。一般的にみられる高アンモニア血症は肝機能障害で病態の説明が可能である場合が多いが、本症例は初診時に3987 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と異常な高値であり、肝機能障害単独では説明の出来ない値であった。

アンモニア合成は全ての臓器で行われるが主に5つの臓器、すなわち消化管、腎臓、骨格筋、肝

臓、脳で行われる^{3) 4) 5)}。大半は消化管により食事中から吸収したグルタミンをグルタミナーゼによる異化で合成されるが、消化管では細菌の代謝によっても合成される。腎臓では主にグルタミン異化で合成され、酸塩基平衡の調節に用いられている。骨格筋でもグルタミン異化で合成され、エネルギーを得ている。各臓器で合成されたアンモニアは速やかにグルタミンシンターゼにより無害なグルタミンに同化され小腸へ運ばれる。小腸ではグルタミン異化を担うグルタミナーゼ合成量がグルタミン同化を担うグルタミンシンターゼ合成量よりもはるかに多い為、グルタミン異化で合成されたアンモニアは門脈経由で肝臓へ運搬される。肝臓でアンモニアは尿素サイクルを経て尿素となる。

尿素サイクルはアンモニア排出の主な経路だが、アンモニアが異常高値になると腎臓、筋肉、脳で代謝し代償する。代償機構として最初に機能するのは腎で、尿中へのアンモニア排出を促進すると共にアンモニアの再吸収を抑制する。最大の代償器官は骨格筋で、グルタミン同化によりアンモニアを除去する。これらで代償しきれなかったアンモニアが脳に入ると、アストロサイトによるグルタミン同化でアンモニア代謝が行われるが、解毒能は限定的である。脳内のアンモニア濃度が上昇すると、アストロサイトからTNF- α 、IL-1、IL-6等の炎症性サイトカインが分泌されるとともにグルタミンにより細胞内浸透圧が上昇する。さらにはピルビン酸代謝も阻害され脳実質内で乳酸が増加し、脳浮腫、脳ヘルニアへと進行する。

高アンモニア血症の原因として、アンモニア分解能低下とアンモニア合成亢進が考えられる。本症例では、アンモニア分解能低下の原因として肝機能障害、腎機能障害、ショックが挙げられる。肝機能障害については組織学的に中心静脈周囲を中心とした広範な壊死が確認され、尿素回路を介したアンモニア分解能が著しく障害されていたと考えられる。ショックによる肝臓への血流低下は尿素サイクルを障害するのみならず、グルタミン同化を担うグルタミンシンターゼ作用を阻害する⁶⁾。グルタミンシンターゼは尿素サイクルで処理しきれなかったアンモニアを除去する働きを有しており、ショックによる活性低下で更なる高アンモニア血症を来したと考えられる。腎機能に

については組織学的に概ね糸球体および尿細管構造は維持されていたが、急性尿細管障害を示唆する所見であった。糸球体腎炎など組織学的に背景に腎疾患の既往を示唆する所見は得られず、肝機能障害による肝腎症候群、および急性尿細管障害による腎性腎不全の要素に加えて敗血症性ショックによる循環不良による腎前性腎不全の要素が加わったことがアンモニアの排出ができず高値となった一因であると考えられた。

一方、アンモニア合成亢進の原因として、壊死性筋膜炎による筋壊死と*H.influenzae*によるウレアーゼ産生が考えられる。搬入時血液検査でもCK 807IU/Lと高値でありCTでも右大腿中間広筋から内側直筋にかけて腫大しており内部に低吸収域を認め炎症性変化が疑われており(図2d)、搬入2日目にはCK 2117U/L、LDH 1696U/Lといずれも上昇し筋壊死の進行が疑われた。剖検所見でも膝関節を中心として関節炎および筋膜炎、筋壊死がみられ、検査所見および画像所見から想定された経過を反映していた。骨格筋は体内最大のアミノ酸の貯蔵器官であり、体内の遊離アミノ酸プールの50%以上を有する⁵⁾。筋壊死により、筋内のグルタミンがグルタミンナーゼにより分解され多量のアンモニアが産生されたと考えられる。また、*H.influenzae*がウレアーゼを産生する⁷⁾と報告されている。ウレアーゼにより尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解し、周辺環境のpHを上昇させ酸性環境でも生存できるようにするとともに、窒素源としてアンモニアを利用する。*H.influenzae*は栄養源が限られていて増殖しにくい気管において増殖するために、ウレアーゼ作用を有している⁷⁾と考えられている。本症例では肺化膿症、壊死性筋膜炎の原因菌として*H.influenzae*が同定されており、双方の感染においてウレアーゼによるアンモニア産生があった可能性が考えられた。

以上、本症例においてはアンモニア合成亢進、除去能低下、いずれもが考えられる複合的な要因を有していたことが著しい高値の原因と推察された。一般に敗血症診療においてアンモニアは測定されないことが多いが、軟部組織の炎症など合成亢進が疑われる場合や除去能低下が想定される場合は積極的に採血をすることで病態を把握し脳ヘルニアへの進行を予防できうる可能性があると思

われた。また、残念ながら本症例のような著しい高値の場合には、当初より救命困難である可能性があり、アンモニア値が予後予測因子や積極的加療の適応を決める因子となりうる。その点からも測定する意義があると考えられた。

まとめ

高アンモニア血症を伴った敗血症症例の剖検例を経験した。重症敗血症を背景にアンモニアの合成亢進ならびに除去能の低下という複合的要因で著しい高アンモニア血症を来したと考えられた。重症敗血症でも高値である可能性があり測定意義があると考えられた。

参考文献

- 1) Takashi Saito, Hiromi Matsunaga, Yumi Matsumura et al: Necrotizing Fasciitis Caused by *Haemophilus influenzae* Type b in an Elderly Patient. Journal Of Clinical Microbiology Mar 2009 : 852-854.
- 2) Ellen Y, Lee MD, Wing Yuk Ip MD et al: Necrotizing Fasciitis of the Extremity Caused by *Haemophilus influenzae* Serotype b in a Healthy Adult. Clin Orthop Relat Res 468 2010 : 1436-1439.
- 3) Alison S, Bryan E: Hyperammonemia in the ICU. Chest 2007 : 132 : 1368-1378.
- 4) D.Voet, J.G.Voet, C.W.PRATT : 田宮信雄, 村松正美, 八木達彦, ヴォート基礎生化学, 第1版, 第5刷, 東京化学同人, 2000 : 411-446.
- 5) Robert K.Murry : 上代淑人, ハーパー生化学, 原著22版, 丸善株式会社, 1991 : 291-301.
- 6) Valerie Walker: Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. Ann Clin Biochem 2012 : 1-15.
- 7) Timothy F Murphy, Aimee L Brauer: Expression of urease by *Haemophilus influenzae* during human respiratory tract infection and role in survival in an acid environment. BMC Microbiology 2011 : 11 : 183.

Hyperammonemia accompanied with severe sepsis : An autopsy case report

Yui Shibayama¹⁾²⁾, Mitsuru Yanai¹⁾, Taisuke Harada³⁾, Yuichiro Yanagida²⁾,
Hiroe Itami¹⁾, Takahiro Tsuji¹⁾, Hiroaki Usubuchi³⁾, Hiroshi Makise²⁾,
and Yuichiro Fukasawa¹⁾

1) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

2) *Emergency and Critical Care Center, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Medical Imaging, Sapporo City General Hospital*

Summary

Severe symptomatic hyperammonemia is primarily due to liver disease. We experienced a case of hyperammonemia accompanied with severe sepsis, its concentration of ammonia was excessive just for liver failure. We made an autopsy and considered about the cause of hyperammonemia.

A 72-year-old woman who had complained of chill and gonalgia a few days before admission was discovered to be unconscious. Laboratory data showed hyperammonemia (3987 μ g/dl), liver failure (AST 59IU/L, ALT 26IU/L, PT 47%) and DIC. *H.influenzae* was detected from blood culture. Significant inflammation focus or swelling on knees were not found. Despite treatment, cerebral swelling had progressed. The patient died three days after admission.

We considered that hyperammonemia for this patient had composite causes, such as increasing ammonia production and decreasing ammonia elimination.

Acute hyperammonemia has significant morbidity and mortality. Early diagnosis of it for severe sepsis patients is probably useful for estimation of prognosis.

Keywords : hyperammonemia, septic shock, *H.influenzae*