

症例報告

腸管出血性大腸菌 O157 による溶血性尿毒症症候群に
出血性梗塞を合併した 5 歳男児例

南川洋平^{1,3)} 奥村保子¹⁾ 木田晃弘¹⁾
短田浩一¹⁾ 甲山望¹⁾ 沼宗一郎²⁾
山田丈弘²⁾ 今井啓輔²⁾ 西田眞佐志^{1,4)}

要旨 腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli* : EHEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) の約 20% に中枢神経合併症がみられる。そのうち脳梗塞を合併する小児例は非常に稀であるが、脳梗塞への確立された治療法はなく予後は不良である。今回、HUS 発症後に脳梗塞を合併し治療に苦慮した男児の 1 例を経験した。

症例は、生来健康な 5 歳男児。EHEC O157 感染による HUS を発症し、利尿薬、トロンボモジュリン投与、濃厚赤血球輸血などによる治療を行った後に、発症第 10 病日に右口角下垂、右上下肢の脱力、運動性失語を認めた。MRI/MRA 検査で、左内頸動脈の閉塞、左基底核・左前頭葉に梗塞巣を認め脳梗塞と診断、脳平温療法、シチコリンや抗発作薬投与による保存的治療を行った。経過中、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の罹患に伴い D-dimer が上昇したため、ヘパリンの持続点滴を施行した。第 33 病日からリハビリテーションと並行して、thyrotropin-releasing hormone (TRH) 療法、血小板数の上昇に対しアスピリンの内服を開始し、経時的に神経症状の改善を認め、退院時にはつたい歩き、日常会話が可能なまでに回復した。

脳梗塞の発症時期は HUS の急性期から回復期までさまざまであり、新規の神経所見の出現時には、脳梗塞の発症も考慮し治療にあたる必要がある。

緒言

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli* : EHEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) にお

ける脳梗塞の合併は、本邦における小児での報告は少ないが、重症例では神経学的な後遺症を残す症例や死亡例も報告されており、予後不良であることから注意を要する^{1~6)}。現在、病態解明のための研究が進んでいるが、発症機序については未

Key words : 溶血性尿毒症症候群, O157, 脳梗塞

1) 京都第一赤十字病院小児科 2) 同 脳神経・脳卒中科 3) 松下記念病院小児科

4) 花ノ木医療福祉センター

連絡先: 奥村保子 〒605-0981 京都市東山区本町 15-749 京都第一赤十字病院小児科

表1 入院時検査所見

●血算		●生化学		●尿検査・沈渣	
WBC	12,710/ μ L	TP	4.6 g/dL	比重	1.012
RBC	331万/ μ L	ALB	2.5 g/dL	潜血	3+
Hb	8.9 g/dL	AST	83 U/L	蛋白	3+
Ht	25%	ALT	42 U/L	アセトン	—
PLT	3.6万/ μ L	LDH (IFCC)	2,120 U/L	U-TP/Cr	10.6 g/g・Cr
破碎	±	T-Bil	2.5 mg/dL	赤血球	10~19/HPF
●凝固		BUN	30 mg/dL	白血球	<1/HPF
PT	12.4 秒	Cre	1.62 mg/dL	扁平上皮	<1/HPF
INR	1.1	Na	138 mEq/L	尿細管上皮	1~4/HPF
APTT	29.8 秒	K	2.7 mEq/L	円柱	10~19/LPF
AT	100%	Cl	103 mEq/L	沈渣成分1	硝子円柱
D-dimer	2.14 μ g/mL	CRP	2.29 mg/dL	沈渣成分2	顆粒円柱
				沈渣成分3	蠟様円柱

U-TP/Cr：尿中タンパク・クレアチニン比

解明な部分が多く、標準的治療法が確立されていない。

今回われわれは、HUSの経過中に発症した脳梗塞に対し thyrotropin-releasing hormone (TRH) 療法を含む保存的加療を行い、脳梗塞の再発なく神経症状の改善を認めた症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：5歳，男児

主訴：腹痛，血便，血小板減少

既往歴：特記事項なし

家族歴：父・母・同胞1名（1歳）と同居。腸炎症状なし。

現病歴：生来健康な児。X-11日に自宅のバーベキューで焼肉を食べた。X-7日夜から38°C台の発熱，嘔吐を認めたため，X-6日に近医を受診し，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型(SARS-CoV2)抗原陰性，感冒薬と解熱鎮痛薬を処方された。同日夜から腹痛とともに頻回の嘔吐，水様下痢便が出現し，発熱も持続するため，X-5日に前医を受診した。血液検査でWBC 11,030/ μ L，Hb 12.7 g/dL，Plt 23.8万/ μ L，CRP 2.53 mg/dLと炎症反応の上昇を認め，尿検査でケトン陽性であった。それ以外の異常は指摘されず，細菌性腸炎が疑われ，便培養提出のうエクラリスロマイシンが処方された。

X-4日には腹痛がさらに増悪し，X-3日に前医へ入院となり，セフトリアキソンの投与を開始された。入院後血便が出現し，X-5日に提出した便培養検査でEHEC O157 (VT2 (+))が同定され，またX日の尿検査で血尿・蛋白尿，血液検査で急性腎障害，血小板減少，溶血性貧血を認め，HUSの診断で当院へ転院となった。

転院時現症：体温38.2°C，脈拍118回/分，血圧111/68 mmHg，SpO₂ 96% (room air)。意識は清明だが，顔色不良で末梢冷感を認めた。項部硬直や上下肢の粗大な運動失調などは認めなかった。心音・呼吸音に異常はなく，腹部は平坦・軟で，臍周囲に圧痛を認め，腸蠕動音の低下がみられた。

入院時検査所見 (表1)：炎症反応の上昇，溶血性貧血，血小板減少，腎障害を認め，HUSに合致する所見であった。腹部超音波検査では，腎腫大，腹水貯留を認めたが，腎血流の途絶はなかった。

入院後経過：入院後，輸液調整や利尿薬投与などを含めた慎重な体液管理を行った (図1)。尿量はX+1日までは1 mL/kg/時程度であったが，X+2日以降は2 mL/kg/時程度の尿量が得られた。血圧上昇に対して，ニカルジピンの投与，貧血に対して濃厚赤血球製剤およびエリスロポエチン製剤を投与した。播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) の診断基準を満たしたため，X+3日から

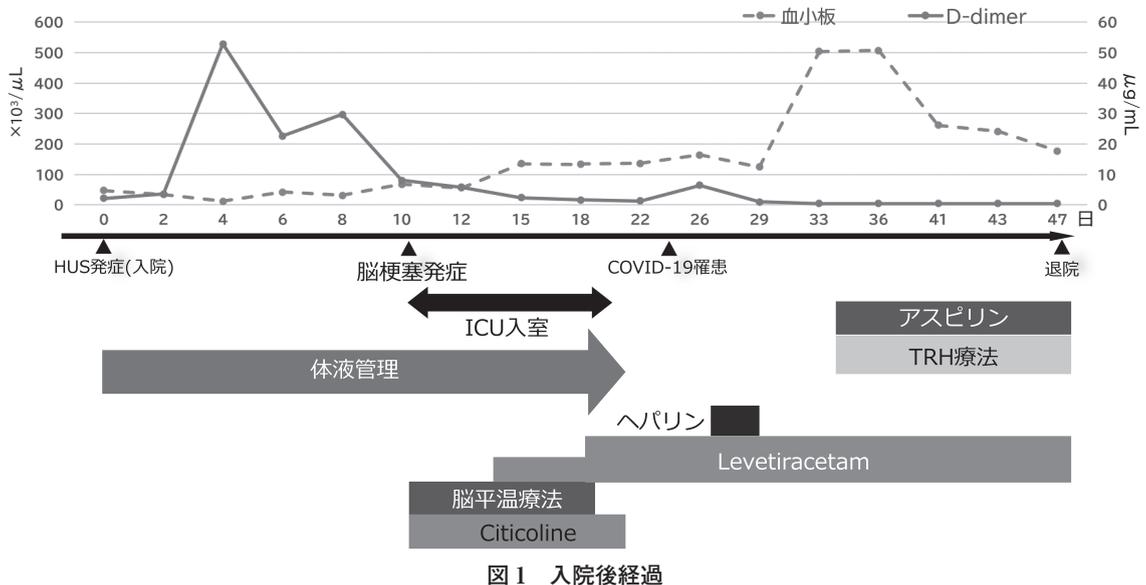


図1 入院後経過

TRH : thyrotropin-releasing hormone

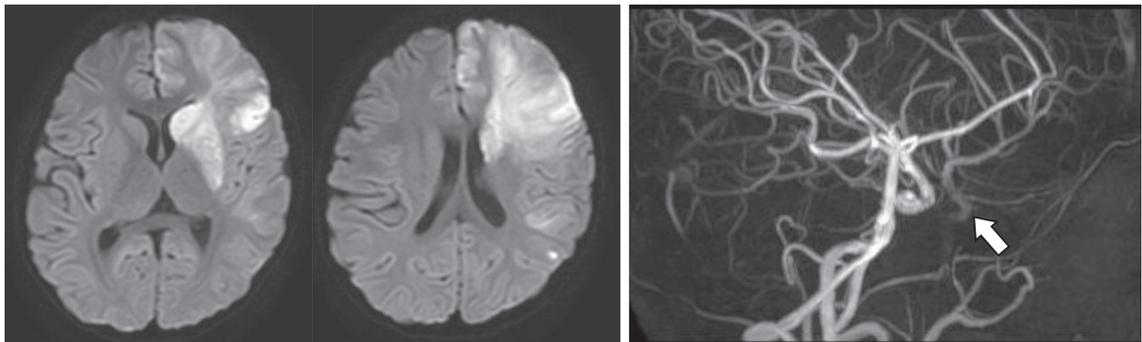


図2 頭部MRI検査 (HUS発症後第10病日に実施)

左：拡散強調画像、左基底核、左前頭葉、左頭頂葉に高信号病変を認めた。
右：MRA画像、左内頸動脈の描出不良あり(矢印)。

トロンボモジュリン (recombinant human soluble thrombomodulin : rTM) 119 IU/kg/日も併用した。

入院後、活気は乏しいが、発語もあり意思疎通は可能であった。X+9日に発語が乏しくなり、X+10日に glasgow coma scale (GCS) 12 (E4V2M6)、自然開眼、簡単な従命は可能であるが、右上下肢麻痺、右口角下垂、運動性失語を認めたためMRIとMRA検査を施行したところ、左内頸動脈の閉塞と左基底核、左前頭葉に梗塞巣

を認めた(図2)。また、頸部血管エコーでは、左内頸動脈内に血栓を認めた。発症24時間以内の可能性があり、カテーテルを用いた左内頸動脈の脳血栓回収療法について検討したが、全身状態から、内科的治療を選択した。その後、集中治療管理下に8日間の36度設定での脳平温療法を施行し、シチコリン28 mg/kg/日、レベチラセタム10 mg/kg/日の点滴投与を行った。X+11日には、口頭指示への応答がみられ、その後覚醒度は徐々に回復した。X+18日のMRIでは新規の

梗塞巣はなく一般病棟へ転棟した。X+20日にCOVID-19に罹患し、X+26日の血液検査でD-dimer値6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇したため、血栓性脳梗塞の発症予防目的で、同日から未分画ヘパリン167 IU/kg/日の持続投与を開始した。血液検査ではAPTT値は37.2秒と基準値内であったが、X+29日に脳平温療法終了後の評価目的で撮影したMRIで左前頭葉の梗塞巣内に小出血を認めためへパリンは中止した。脳血流不全を防ぐため過度な降圧は避け、血圧は収縮期血圧120 mmHg以下で管理した。MR灌流画像(arterial spin labeling: ASL)では、眼動脈などからの側副血行路により、左前頭皮質の一部への高灌流を認め、MRAでは、左内頸動脈の描出の改善を認めた。X+33日の血液検査で血小板数50.4万/ μL と上昇を認め、脳梗塞の再発を懸念してアスピリン5 mg/kg/日の内服を開始した。また、機能回復を期待して同日より14日間TRH療法を施行した。以降脳梗塞の再発は認めず、X+48日に退院、レベチラセタムとアスピリンの内服を継続した。

脳梗塞の発症以降、発語はほとんどなかったが、TRH療法開始後、X+35日から二語文、X+38日から三語文以上と言語機能は徐々に改善した。運動機能については、発症時には右下肢に高度の脱力を認めたが、徐々に足趾の自発運動と筋収縮がみられるようになり、X+39日に膝立ち、X+41日に屈曲動作が可能となり、退院時には立位保持が可能となった。右上肢は発症時に弛緩性脱力を認めたが、X+39日から右手指の動きがみられ、退院時には痙縮は残存するも、離握手は可能となり、GCS 14 (E4V4M6)まで回復した。発症後2年経過した時点で、右不全片麻痺はあり、歩行は右片麻痺歩行であるが、言語理解は良好、会話もゆっくりではあるが可能である。また、高次脳機能障害として短期記憶障害が残存している。

II. 考 察

EHEC感染によるHUSでは、症例の約20%に痙攣、意識障害、麻痺などの中枢神経病変を合併するといわれており、死亡例や神経学的後遺症を

残す例もある⁷⁾。中枢神経病変のなかで脳症はHUS発症後早期に出現することが多いが、脳梗塞の発症時期はさまざまで、病変もラクナ梗塞から大きな出血性梗塞まで多彩である。好発部位は基底核領域であり、両側性に生じることが多いとされている⁸⁾。発症機序については、いまだ解明されていないが、志賀毒素(Shiga toxins: Stxs)による脳血管の内皮細胞障害が一因と考えられている⁹⁾。動物実験において、EHECが体内に取り込まれると、Stxsを産生し、腸粘膜より全身循環に入る。その後、Stxsは腎臓と中枢神経系の内皮細胞に多く存在するグロボトリアシルセラミド(glycolipid globotriaosylceramide: Gb3Cer)に結合し細胞内に取り込まれ、腎や脳の血管内皮細胞を直接障害し、アポトーシスを引き起こす¹⁾。続いて血管障害が進行性に増悪し、血管壁の肥厚、血管内腔の狭小化、さらには、血小板血栓、フィブリン血栓の形成が促進され脳梗塞が生じるという機序が考えられている^{10, 11)}。現在、欧米では、Stxsに対する中和抗体によって合併症を予防する薬剤の開発と臨床試験が行われており¹²⁾、今後の症例の集積が望まれる。

小児の脳梗塞に確立された治療指針はない。2019年のAHA/ASA statementでは、血栓溶解療法と血栓回収療法について述べられているが、小児例の年間発生率は、先進国では10万人あたり3~25人と非常に稀であり¹⁰⁾、いずれも有益性や安全性は確立されていない。本症例では、腎機能低下により造影剤使用時には腎機能が改善しない可能性が高くなること、DICに至った際は、穿刺部動脈閉塞が危惧されること、左内頸動脈の閉塞機序が上述したStxsによる脳血管内皮障害による動脈解離などの場合には通常血栓回収術は無効あるいは有害であることなどから、総合的に判断し内科的治療を選択した。また、脳保護薬として、成人ではエダラボンが認可されているが、本例では、腎機能低下を考慮し、運動機能回復の促進を期待し、シチコリンを選択した¹³⁾。再発予防においても、小児例でエビデンスのある予防法はないが、HUSの支持療法のなかで体液管理は重要であり、水分過剰では脳浮腫、脱水状態では脳梗塞の再発を起こす危険性がある。本症例

表2 本邦で報告されている HUS 発症後に脳梗塞を発症した小児例

文献	年齢	性別	HUS 発症から 脳梗塞発症までの 期間	梗塞領域	治療	転帰	退院後 ADL
山元ら 2007 ¹⁾	3歳	女	15日	MRA なし	血腫除去, 低体温療法	死亡	—
中道ら 1998 ²⁾	7歳	女	5日	左中大脳動脈	—	死亡	—
太田ら 2009 ³⁾	2歳	男	16日	左中大脳動脈	—	生存	歩行可能
中倉ら 2007 ⁴⁾	9か月	女	—	MRA なし	—	生存	麻痺改善
高橋ら 2002 ⁵⁾	7歳	女	—	MRA なし	GE	生存	麻痺改善
岡田ら 2006 ⁶⁾	2歳	女	12日	右内頸動脈	AP	生存	左下肢麻痺消失
本例	6歳	男	18日	左内頸動脈	エダラボン, FURO/HEPA/AP, TRH 療法	生存	失語・麻痺改善, 歩行可能

GE : glycerine, FURO : furosemide, HEPA : heparin, AP : aspirin

では適切な体液管理が脳血流維持に寄与し、病態悪化を回避できたと考えている。小児では動脈性脳梗塞後の再発予防として、アスピリンが投与されることが多いが、アスピリンの脳梗塞の再発予防への有効性や至適用量についてはいまだ明らかではない。Roach らは、動脈性脳梗塞の小児49例に1日2~5 mg/kgのアスピリンを投与し、追跡調査期間中央値36か月の間に合併症は認められなかったと報告している¹⁴⁾。本症例でも半年間アスピリンの内服を継続し再発なく経過した。

出血性梗塞は脳梗塞の急性期に主に発症する。本例は、脳梗塞発症約10日後の亜急性期にCOVID-19に罹患し、出血のリスクは低いと判断しD-dimer値の上昇に対しヘパリンを使用した。側副血行路の発達を認めた時期でもあり、梗塞巣への再灌流による自然経過と考えたが、ヘパリンが影響した可能性も否定できないため中止した。

本邦では、HUS発症後に脳梗塞を合併した小児例が6例報告されており、施行された治療はさまざまであるが、転帰が死亡例を除き4例は退院時には麻痺の改善を認めている(表2)^{1~6)}。本症例では、全身状態が安定した後、早期にリハビリテーションを開始した。また、同時にTRH療法

を併用したところ、退院時には失語、片麻痺は改善傾向であった。TRH療法は、遷延性の意識障害、脊髄小脳変性症における運動失調改善などに対し適応があり、その有効性が報告されている¹⁵⁾。TRHとTRH受容体は中枢神経系に広く存在し、下垂体-甲状腺系に作用する内分泌作用以外にも、神経伝達物質の遊離促進作用や脳神経機能の調節作用があるとされている。また、TRHは脳血管拡張作用をもつが、その他の組織では血管収縮作用をもち、投与後に選択的に脳血流が上昇することが報告されている¹⁶⁾。慢性期の脳梗塞患者に対するTRH療法では、病巣中心部を除き局所血流量の改善を認めたという報告もある¹⁷⁾。脳梗塞の標準的治療ではないものの、今回想定される副作用は少ないと判断し、保護者に同意を得たうえで行った。本例では、亜急性期に施行したTRH療法後に、言語機能と運動機能の明らかな改善を認めたが、有用性については今後更なる症例の集積に基づいた検討が望まれる。

結 論

EHEC O157感染によるHUS発症後に脳梗塞に至った1男児例を経験した。脳梗塞の発症時期

は HUS の急性期から回復期までさまざまであり、新規の神経所見の出現時には、脳梗塞の発症も考慮し治療にあたる必要がある。今後、早期に HUS の重症化や、神経症状の出現を把握する評価方法および血管障害を抑制する治療法、脳梗塞に対する治療法などについて更なる検討が望まれる。

本症例報告の作成および投稿について、保護者に説明し、同意を得た。

利益相反：日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本稿の要旨は、第 126 回日本小児科学会（2023 年 4 月 14 日）、第 123 回日本神経学会近畿地方会（2022 年 12 月 17 日）で発表した。

文 献

- 1) 山元公恵, 西 順一郎, 岩下真由美, 他: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の経過中に出血性梗塞をきたし死亡した 1 例. 小児科臨床 60 : 917-921, 2007
- 2) 中道園子, 高田幸治, 福光一夫, 他: 重篤な脳症を合併した病原性大腸菌 O-157 感染症の 1 症例. 日本集中治療医学会雑誌 5 : 141-148, 1998
- 3) 太田宇哉, 岩田晶子, 都間佑介, 他: 腹膜透析を施行した溶血性尿毒症一症候群 2 症例の検討. 日本小児腎不全学会雑誌 29 : 100-102, 2009
- 4) 中倉兵庫, 松村英樹, 芦田 明: 第 28 回日本小児腎不全学会 一般演題 血漿交換を行った D (-) HUS/TTP の 2 例. 日本小児腎不全学会雑誌 27 : 117-118, 2007
- 5) 高橋和浩, 秋岡祐子: 第 23 回日本小児腎不全学会 一般演題 脳梗塞を呈した溶血性尿毒症症候群の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 22 : 114-116, 2002
- 6) 岡田晋一, 花田卓也, 林 篤, 他: 脳梗塞を発症し左片麻痺をきたした溶血性尿毒症症候群の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌 19 : 31-36, 2006
- 7) Siegler RL : Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 125 : 511-518, 1994
- 8) Steele BT, Murphy N, Chuang SH, et al : Recovery from prolonged coma in hemolytic uremic syndrome. J Pediatr 102 : 402-404, 1983
- 9) 水口 雅: 腸管出血性大腸菌感染による中枢神経合併症の治療. 小児内科 30 : 777-780, 1998
- 10) Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al : Management of Stroke in Neonates and Children : A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 50 : e51-e96, 2019
- 11) 藤井 潤, 吉田真一: ペロ毒素による中枢神経合併症の発症機構—動物モデルからのアプローチ—. 小児内科 30 : 719-724, 1998
- 12) Liu Y, Thaker H, Wang C, et al : Diagnosis and Treatment for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Associated Hemolytic Uremic Syndrome. Toxins 15 : 1-28, 2023
- 13) Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, et al : Oral citicoline in acute ischemic stroke : an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 33 : 2850-2857, 2002
- 14) Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al : Management of Stroke in Infants and Children : a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke 39 : 2644-2691, 2008
- 15) 中山智博, 舟塚 真, 中野和俊: 経験 脳炎・脳症後遺症に対する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 療法. 小児科 48 : 103-109, 2007
- 16) Koskinen LO : Effect of low intravenous dose of TRH, acid TRH and cyclo (His-pro) on cerebral and peripheral blood flows. Br J Pharmacol 87 : 509-519, 1986
- 17) 坂本静樹, 片山泰朗, 神谷達司, 他: 慢性期脳梗塞症に対する TRH 療法による脳循環と髄液神経伝達物質の変化の検討. 神経治療学 15 : 15-21, 1998

**A 5-year-old boy with hemolytic uremic syndrome due to enterohemorrhagic
Escherichia coli O157 infection complicated by a hemorrhagic cerebral infarction:
A case report**

Yohei MINAMIKAWA^{1, 3)}, Yasuko OKUMURA¹⁾, Akihiro KIDA¹⁾
Koichi TANDA¹⁾, Nozomi KOZAN¹⁾, Soichiro NUMA²⁾
Takehiro YAMADA²⁾, Keisuke IMAI²⁾, Masashi NISHIDA^{1, 4)}

- 1) *Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital*
- 2) *Department of Neurology, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, Matsushita Memorial Hospital*
- 4) *Hananoki Medical and Welfare Center*

Approximately 20% of patients with hemolytic uremic syndrome (HUS) caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection develop central nervous system complications. Stroke is a rare complication in children with HUS, and its prognosis is often poor due to the lack of standardized treatments. We report a case of a boy who developed a stroke after HUS, which was difficult to treat.

A 5-year-old healthy boy developed HUS due to EHEC O157 infection. On Day 10 of admission, after treatment with diuretics, thrombomodulin, and transfusions of concentrated red blood cells, he developed right facial palsy, weakness of the right arm and leg, and motor aphasia. Magnetic resonance imaging/magnetic resonance angiography showed occlusion of the left internal carotid artery and cerebral infarction in the left frontal lobe and basal ganglia. He was treated with non-invasive procedures such as targeted temperature management, citicoline, and antiepileptic drug administration. During treatment, his D-dimer levels were elevated due to SARS-CoV-2 infection, and heparin was administered continuously. On Day 33 of admission, we initiated thyrotropin-releasing hormone (TRH) therapy was initiated for neurological recovery, along with oral aspirin for elevated platelet counts, and with these treatments in parallel with rehabilitation, the neurological symptoms improved.

In patients with HUS, cerebral infarction can occur at any stage from the acute to the convalescent phase. When new neurological findings appear, the possibility of cerebral infarction should be considered, and treatment adjusted accordingly.

(受付：2024年8月25日，受理：2025年3月23日，受付No. 1082)

* * *