

主 題 ○腸管出血性大腸菌感染症の治療

溶血性尿毒症症候群の疫学，治療成績に関する統計 (全国調査研究より)

吉 矢 邦 彦* 里 村 憲 一** 神 岡 一 郎***

要旨 わが国における小児溶血性尿毒症症候群 (HUS) 患者の実態を明らかにし，重症化 (透析施行，中枢神経障害) の予測因子，治療方法を検討する目的で，2001年1月～2002年12月に発症した HUS の全国調査を施行した。

HUS の症例数は，2001年134例，2002年132例，合計266症例であり，二次調査にて132名(47%)について回答が得られた。132名のうち，前駆症状として下痢を伴う典型的 HUS 127名について検討を行った。平均年齢は4.7歳であり，集団発生はなく，すべて散発例であった。発症時期は，7～9月の夏期に多発していた。起因菌は腸管出血性大腸菌 O-157 が92%を占めた。

HUS の臨床症状として，下痢100%，血便80%，乏尿・無尿47%，発熱38%，肉眼的血尿24%を認めた。透析施行例は35例(27%)であり，中枢神経障害発症例は30例(24%)，両者を合併したものは18例(14%)であった。平均観察期間16.7カ月での予後は，異常なしが101例(80%)，後遺症ありが17例(13%)，不明が9例(7%)であった。後遺症の内訳は，尿異常(蛋白尿，血尿)が11例，腎機能障害を残した例が1例，神経学的障害(てんかん，脳性麻痺，脳梗塞)が3例，死亡例は2例であった。

重症化を予測する因子は，HUS 発症時の検査所見で血清ナトリウム130 mEq/l 以下，ALT が70 IU/l 以上は透析加療が必要となる独立したリスクファクターであった。また透析加療が必要であること，発症時のCRPが5.0 mg/dl 以上は中枢神経障害を発症する独立したリスクファクターであった。これらの因子を満たす場合は HUS が重症化することを念頭に置き，早期にかつ注意深く治療にあたる必要がある。

日本小児腎臓病学会の腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療のガイドラインにおおむね準じた治療がされていると思われた。しかし，過去の調査と比較すると死亡率の改善はなく，今後もさらなる検討が必要と思われる。

はじめに

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は，溶血性貧血，血小板減少，急性腎不全の三主徴を呈する疾患であり，小児の急

性腎不全の原因として最も頻度が高い疾患である¹⁾。HUS 発症患児の約40%に透析療法が必要となる重篤な急性腎不全を合併し，また20～50%に中枢神経障害を合併すると報告されている²⁾。腎機能障害や中枢神経障害を呈する重症例では，末

* 原泌尿器科病院腎臓内科

〔〒650-0012 神戸市中央区北長狭通5-7-17〕

** 大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科

*** 神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学

期腎不全に至ることや、なかには死亡する例もある³⁾。

HUSの主な原因は腸管出血性大腸菌感染症であり、その診断、治療に関してガイドラインが日本小児腎臓病学会より提出されている(付録:腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療のガイドライン)。しかし、HUSの診断、治療はいまだ確立されたものはない。

また、HUSの大規模調査は1996年に大阪府堺市での集団発生を契機に、文部省、大阪府、日本小児腎臓病学会により施行されたが^{4,5)}、1998年以降詳しい調査は施行されていない。そこで最近のHUSの国内での調査が重要であると考え、日本小児腎臓病学会 森田基金(小児の慢性腎疾患対策の研究会)より援助を受け、本調査を企画した次第である。

本研究の目的は、わが国における小児HUS患者の実態を明らかにし、重症化を予測する因子および治療方法を検討することである。

I. 方 法

対象は2001年1月～2002年12月の2年間に発症した小児HUS患者とした。方法は、全国で小児科を標榜する200床以上を有する1,547施設に対して調査を施行した。一次調査として症例の有無を確認し、二次調査は、患者背景、臨床症状、治療、起因菌、予後などとした。

HUSの診断は、日本小児腎臓病学会のガイドラインに従い以下の3項目で行った。ヘモグロビンが10 g/dl以下となる溶血性貧血、血小板数が $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下となる血小板減少、血清クレアチニン値が小児の年齢別血清クレアチニン基準値の97.5%以上の値となる急性腎機能障害である。HUS前駆期とは消化器症状などの臨床症状が出現した時点からHUS発症時までの期間とし、HUS発症時とはHUSの三主徴のうち少なくとも1項目を満たした時点と定義した。また透析が必要であった患児と中枢神経障害を発症した患児を重症群と定義した。

検討内容は、①疫学、②臨床所見、③検査所見、④治療方法、⑤最終観察時の転帰、であった。さらに⑥前駆期および発症早期の検査所見より重

症群(透析施行、中枢神経障害)が予測できるか、前駆期の治療により重症群に進行するか、を検討した。また⑦HUS発症後に行った治療が後遺症に影響するか、を検討した。⑧日本小児腎臓病学会のガイドラインとの統合性について検討、⑨過去の大規模調査と治療や予後について比較検討した。

II. 結 果

1. 疫 学

一次調査では、1,547病院に対して913施設(58%)より回答を得た。HUSの症例を有したのは133施設(14%)であり、HUSの症例数は、2001年134例、2002年132例、合計266症例であった。

二次調査を行ったところ132名(47%)について回答が得られた。2001年65例、2002年67例であった。132名のうち、前駆症状として下痢を伴うHUS患児(典型的HUS)は127名(96.3%)、下痢を伴わないHUS患児非典型例は5例(3.7%)であった。今回は下痢を伴う典型的HUS患児の127名につき、以下の検討を行った。

1) 患者背景

典型的HUS患児の127例の内訳は、男性46例、女性81例、男女比は1:1.7であった。平均年齢は 4.7 ± 2.0 歳(最少8カ月～最大16歳)であった。集団発生はなく、すべて散発例であった。発症時期は、7～9月の夏期に62%と多発していた。

2) 起 因 菌

HUSの起因菌が検出できたのは95例(75%)であった。その内訳は、大腸菌O-157が92%、O-111が3%、O-26が2%、その他(O-1、O-103、O-165)が3%であった。志賀毒素の型は、1型のみが1例(1%)、2型のみが21例(23%)、1型2型の両方が36例(39%)、検出されず18例(19%)、不明が17例(18%)であった。

2. 臨床所見

HUS前駆期の臨床症状として、下痢100%、血便80%、乏尿・無尿47%、発熱38%、肉眼的血尿24%、腹痛14%、嘔吐4%、頭痛2%であった。平均前駆期間は 5.8 ± 1.9 日であった。

HUS発症後の臨床症状は、透析施行例は35例

表 各時期における検査所見 (単位省略)

	発症前 or 入院時	HUS 発症時	最悪時	退院時	最終観察時
n	56	110	115	110	77
病日	-3.2±1.4	0 病日とする	1.8±0.5	21.8±13.3	460±262
WBC	12,400±4,100	13,800±5,400	18,100±7,300	6,800±2,300	7,900±2,000
Hb	12.3±1.7	10.1±2.4	6.5±1.3	9.5±1.2	12.3±0.9
Plt	22.3±10.4	5.4±3.4	3.0±1.6	31.9±9.1	30.1±6.1
CRP	2.2±1.8	1.9±1.7	3.8±3.4	0.3±0.5	0.3±0.3
TP	6.3±0.6	5.4±0.5	5.0±0.6	6.4±0.6	7.1±0.3
Alb	4.0±0.3	3.2±0.4	2.9±0.4	3.9±0.4	4.5±0.3
AST	48±34	92±51	123±66	36±14	28±5
ALT	26±21	36±28	75±56	25±16	13±4
LDH	917±890	2,600±1,400	3,600±1,900	683±422	360±151
T.Bil	1.0±0.7	1.9±0.7	2.1±0.8	0.4±0.1	0.5±0.2
BUN	21.9±16.0	41.8±22.2	65.3±30.1	14.2±4.1	14.1±2.9
Cr	0.6±0.5	1.6±1.3	2.4±1.7	0.4±0.1	0.4±0.1
Na	133.3±5.4	132.3±6.1	132.6±4.4	140.3±1.7	139±3.9
K	4.3±0.3	4.9±1.3	5.0±0.9	4.9±1.1	4.2±0.3
Cl	100.9±3.6	98.7±4.8	98.3±5.8	104.9±5.3	105.5±2.3

(27%) であり、中枢神経障害発症例は 30 例 (24%)、両者を合併したものは 18 例 (14%) であった。平均入院期間は 23.3±13.0 日であった。

3. 検査所見

表のように、検査所見は、HUS 前駆期・発症時・最悪時・退院時・最終観察時に各項目について調査した。

4. 治療方法

1) HUS 前駆期の治療

前駆期治療の内訳は、経口抗生剤 58%、静注抗生剤 30%、止痢剤消化管抑制剤 23% で使用されていた。抗生剤は FOM が経口で 75%、静注で 88% と、最も多く使用されていた。前駆期治療の抗生剤の使用の有無、止痢剤消化管抑制剤の使用の有無は、重症化した透析施行あるいは中枢神経障害との関連は認めなかった。前駆期の長さや重症化は無関係であった。

2) HUS 発症後治療

HUS 発症後治療の内訳を示す。赤血球輸血は 64 例 (50%) に検査最悪値 Hb 5.7±0.9 g/dl で、血小板輸血は 42 例 (33%) に検査最悪値 Plt 2.3±1.1×10⁴/μl で施行されていた。抗生剤は 75 例 (61%) に使用され、うち透析例は 28 例であった。血漿輸注は 19 例 (15%) (透析施行 14 例と中枢神

経障害 11 例、重複例あり、非重症例 3 例) に対して、γグロブリンは 26 例 (20%) (透析施行 11 例と中枢神経障害 11 例、重複例あり、非重症例 13 例) に対して投与された。透析施行は 35 例 (27%) であり、検査最悪値 BUN 91.6±24.2 mg/dl、Cr 4.6±1.3 mg/dl で施行された。透析方法は、血液透析 6 例、腹膜透析 21 例、持続的血液透析濾過は 10 例であった (重複例あり)。人工呼吸管理は 17 例 (13%) で施行され、15 例は中枢神経障害であった。血漿交換は 2 例 (1.5%) であり、透析施行と中枢神経障害の合併例に対して施行された。

5. 最終診察日の転帰

HUS 回復後の平均観察期間は 16.7±9.6 カ月であった。後遺症のない症例が 101 例 (80%)、後遺症ありが 17 例 (13%)、不明が 9 例 (7%) であった。後遺症のあった 17 例の内訳は、尿異常 (蛋白尿、血尿) を伴った例が 11 例、腎機能障害が 1 例、神経学的障害 (てんかん、脳性麻痺、脳梗塞) が 3 例であった。死亡例は 2 例であり、死因は 1 例が中枢神経障害であり、他の 1 例は不詳であった。

6. 前駆期、発症早期に重症例 (透析施行、中枢神経障害) が予測できるか?

1) 透析施行群と透析非施行群の比較

透析施行群 35 例は平均年齢 4.0±1.6 歳であ

り、透析非施行群 83 例は平均年齢 4.9 ± 2.2 歳であった。残りの 9 例の透析施行は不明であった。

① 単変量解析

4 歳未満の群、中枢神経障害を発症した群が有意に透析療法を必要とした症例が多かった。HUS 前駆期の検査所見で有意差があった項目を以下に示す。総蛋白、AST、LDH、T-Bil、血清クレアチニンが有意であった。HUS 発症時の検査所見で有意差があった項目を以下に示す。WBC、CRP、総蛋白、Alb、AST、ALT、LDH、BUN、血清クレアチニン、血清ナトリウムが有意であった。

② 多変量解析

単変量解析で有意であった各項目にて多変量解析を行ったところ、HUS 発症時の検査所見で血清ナトリウム 130 mEq/l 以下、ALT 70 IU/l 以上が透析加療が必要となる独立したリスクファクターであった。HUS 発症時の血清ナトリウム 130 mEq/l 以下では 64% が、ALT 70 IU/l 以上では 73% が、透析加療が必要になると予想できた。

2) 中枢神経障害群と中枢神経障害未発症群の比較

中枢神経障害発症群 30 例、平均年齢 4.5 ± 1.6 歳であり、中枢神経障害未発症群 91 例、平均年齢 4.7 ± 2.2 歳であった。残りの 6 例は中枢神経障害の有無は不明であった。中枢神経障害の症状は、けいれん 20 例、意識障害 20 例、視野異常 4 例、無呼吸 1 例、片麻痺 1 例、不随意運動 1 例（重複あり）であった。脳梗塞は 3 例に認めた。

① 単変量解析

HUS 前駆期の臨床症状として肉眼的血尿を認めた群、HUS 発症時に乏尿無尿を認めた群、HUS 発症後に透析加療を必要とした群において有意に中枢神経障害を合併した症例が多かった。

HUS 前駆期において検査所見で有意差を認めた項目はなく、HUS 発症時の検査所見で有意差があった項目を以下に示す。WBC、CRP、総蛋白、Alb、AST、LDH、血清ナトリウムであった。

② 多変量解析

単変量解析で有意であった各項目にて多変量解析を行ったところ、透析加療が必要であることと発症時の CRP が 5.0 mg/dl 以上は中枢神経障害

を発症する独立したリスクファクターであった。HUS 発症時の透析加療例では 51% が、CRP が 5.0 mg/dl 以上では 75% が、中枢神経障害を起こすと予想できた。

7. 治療により後遺症が残るか？

HUS の発症後に行った治療が後遺症として、尿異常（蛋白尿、血尿）、腎機能障害と関連するか検討することを目的として、以下の検討を施行した。透析療法、赤血球輸血、血小板輸血、抗生剤投与、血漿輸注、 γ グロブリンについて検討した。HUS 発症後治療と最終診察日の尿異常との間には、どの治療も有意差は認めなかった。以上の結果より、HUS の治療により予後の差は認めなかった。後遺症として神経学的障害（てんかん、脳性麻痺、脳梗塞）がある 3 例はすべて中枢神経障害合併例であった。

8. 日本小児腎臓病学会のガイドラインとの統合性

日本小児腎臓病学会の腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療のガイドラインとの統合性を検討すると、赤血球輸血、血小板輸血、透析治療など適切な治療がされていた。

9. 過去の大規模調査の予後について比較検討

過去の大規模調査では、107 例中 2.8% の死亡と報告され⁴⁾、今回の調査の死亡率 127 例中 2 例 (1.6%) と改善がみられず、今後もさらなる検討が必要と思われた。

III. 考 察

典型的な HUS は下痢などの消化器症状を伴い溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を呈する疾患で、腸管出血性大腸菌から産生される志賀毒素が血管内皮細胞や尿細管細胞を障害することが原因となっている²⁾。腸管出血性大腸菌感染症の 9~30% において発症し、約 40% の患児に透析療法が必要となる。末期腎不全へと至るのは 1.5% であり、死亡率は 1~5% と報告されている³⁾。

日本での HUS の大規模調査は、1998 年以降詳しい調査は施行されていない^{4,5)}。そこで最近の HUS の国内での調査が重要であると考え、本調査を企画した。

一次調査結果は、HUS の症例数は 2 年間で 266

症例であり、二次調査にて回答が得られた前駆症状として下痢を伴う典型的 HUS 127 名について検討した。平均年齢は 4.7 歳であり、集団発生はなく、すべて散発例であった。発症時期は、7~9 月の夏期に多発していた。起因菌は腸管出血性大腸菌 O-157 が 92% を占めた。

HUS 前駆期の臨床症状は下痢、血便、乏尿・無尿、発熱、肉眼的血尿などを伴い、前駆期間は平均 5.8 日であった。透析施行例は 35 例 (27%) であり、中枢神経障害発症例は 30 例 (24%)、両者を合併したものは 18 例 (14%) であった。平均観察期間 16.7 カ月での予後は、後遺症ありが 17 例 (13%) であった。後遺症の内訳は、尿異常 (蛋白尿、血尿) を伴った例が 11 例、腎機能障害が 1 例、神経学的障害 (てんかん、脳性麻痺、脳梗塞) が 3 例、死亡例は 2 例であった。

今回われわれの検討では多変量解析において、HUS 発症時検査所見において血清ナトリウム 130 mEq/l 以下と、ALT 70 IU/l 以上が透析加療が必要となる独立したリスクファクターであり、透析加療が必要であることと発症時の CRP 5.0 mg/dl 以上が中枢神経障害発症の独立したリスクファクターとの結果を得た。

低ナトリウム血症の発症機序は明らかではないが、脱水の関与、不適切な輸液⁹⁾、サイトカインの関与⁷⁾などが考えられる。ALT の上昇に関しては、内皮細胞障害による微小血栓によって引き起こされる肝機能障害と考えられている^{8,9)}。CRP の上昇に関してもサイトカインとの関連が示唆される。透析加療を要する尿毒症毒素が中枢神経障害発症のリスクファクターになるとの報告がある¹⁰⁾。

多変量解析で有意差を認めた因子以外に、単変量解析の結果、4 歳未満、乏尿・無尿、肉眼的血尿を認める症例が重症群において有意に多かった。検査所見では、WBC の高値、低蛋白血症、高 AST、LDH、T-Bil など過去の報告と同様に重要な因子であると考えられる。

また HUS 前駆期の止痢剤消化管抑制剤および抗生剤投与は、透析施行あるいは中枢神経障害への有無では差はなかった。現在のところ止痢剤に関しては使用に対して否定的な見解が多く¹¹⁾、以

前に比べ使用量も減少しているためと思われる。抗生剤の使用に関しては賛否両論であり^{12,13)}、明確な回答は得られておらず、使用に際しては十分な注意が必要である。

日本小児腎臓病学会の腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療のガイドラインにおおむね準じた治療がされていた。しかし、過去の大規模調査と治療や予後について比較すると、死亡例の減少はなく、今後もガイドラインを含め継続的な検討が必要と思われた。

なおこの場を借りて、二次調査にご協力いただいた以下の施設 (五十音順、略式名) に深謝いたします。

明石市立市民病院、旭川医科大学、旭中央病院、泉大津市立病院、浦安市川市民病院、大阪大学、大阪労災病院、大田原赤十字病院、香川県立中央病院、香川小児病院、鹿児島生協病院、鹿児島大学、衣笠病院、九州厚生年金病院、九州大学、京都市立病院、京都第一赤十字病院、京都民医連中央病院、桐生厚生総合病院、近畿大学、近畿中央病院、群馬大学、黒石市国民健康保険黒石病院、県立広島病院、高知大学、高知中央病院、神戸大学、公立南丹病院、国立病院機構岡山医療センター、国立病院機構小倉病院、国立病院機構姫路医療センター、小牧市民病院、済生会滋賀県病院、済生会日田病院、佐久総合病院、佐世保市立総合病院、産業医科大学、静岡県立総合病院、市立池田病院、市立岸和田市民病院、市立豊中病院、市立奈良病院、総合病院岡山赤十字病院、千葉県こども病院、千葉大学、東海大学、獨協医科大学、長崎市立市民病院、中津川市民病院、名古屋第二赤十字病院、奈良県立三室病院、西尾市民病院、日本医科大学付属第二病院、阪南市立病院、兵庫県立西宮病院、弘前大学、PL 病院、福井県済生会病院、福岡市立こども病院・感染症センター、福岡徳州会病院、福山市民病院、耳原総合病院、米沢市立病院、和歌山県立医大

文 献

- 1) 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂: 小児期急性腎不全 90 症例の臨床病理学的検討. 日腎会誌 39: 483-489, 1997
- 2) Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic

- uremic syndrome. *Kidney Int* 48 : 2-19, 1995
- 3) 里村憲一：実地医家のための溶血性尿毒症症候群 臨床像. *小児科* 40 : 237-245, 1999
 - 4) 大阪府腸管出血性大腸菌感染症調査研究会：平成9年度大阪府腸管出血性大腸菌感染症調査研究会報告書（最終報告），文琳社，大阪，1998
 - 5) 里村憲一：腸管出血性大腸菌と溶血性尿毒症症候群の疫学. *日見誌* 106 : 1859-1864, 2002
 - 6) Milford D, Taylor CM : Hyponatraemia and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 1 : 439, 1989
 - 7) Yamamoto T, Nagayama K, Satomura K, et al : Increased serum II-10 and endothelin levels in hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O157. *Nephron* 84 : 326-332, 2000
 - 8) Mocan H, Mocan MZ : Postpartum hemolytic uremic syndrome with a more severe liver involvement. *Clin Nephrol* 49 : 319-320, 1998
 - 9) Pan CG, Leichter HE, Werlin SL : Hepatocellular injury in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 9 : 690-693, 1995
 - 10) Bale Jr JF, Brasher C, Siegler RL : CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Dis Child* 134 : 869-872, 1980
 - 11) Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE : Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 90 : 616-621, 1992
 - 12) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al : The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 : H7 infections. *N Engl J Med* 342 : 1930-1936, 2000
 - 13) Safdar N, Said A, Gangnon RE, et al : Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 : H7 enteritis : a meta-analysis. *JAMA* 288 : 996-1001, 2002

参 考

- 1) 里村憲一，吉矢邦彦，神岡一郎：日本小児腎臓病学会会員：学術委員会 溶血性尿毒症症候群全国調査研究報告書，2005
- 2) 日本小児腎臓病学会：腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断・治療のガイドライン（平成12年6月改定），jssp@m.med.u-tokai.ac.jp

* * *