

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 (HUS) 治療に関する留意点

濱 崎 祐 子* 本 田 雅 敬**

はじめに

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は、細血管性溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を三主徴とする症候群で、さまざまな成因・病型がある。

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC) 感染による HUS は、小児のなかでも特に乳幼児に発症することが多く、起因菌の 80% 以上は O-157:H7 であり、次いで O-111, O-26 が多い。EHEC が産生する志賀毒素 (Shiga toxin: Stx) により下痢・血便などの消化器症状を前駆症状として発症するため D (diarrhea) + HUS と呼ばれ、これが HUS の 90% 以上を占めている。一方、下痢・血便の症状を伴わず EHEC 感染と関連なく発症する D-HUS がある。D+HUS と D-HUS では発症様式、治療、予後が大きく異なっているため、区別して考える必要がある。

HUS の臨床学的特徴を表 1 に、また HUS の原

表 1 HUS の臨床学的特徴

	D+	D-
前駆症状	下痢+	下痢-
年齢	2 歳	<1 歳と >5 歳
家族歴	なし	あり
高血圧	中等度	重症
中枢神経症状	多くはない	多い
再発	まれ	多い
予後	良好	不良

因を表 2 に示す。臨床学的特徴において D+HUS は家族歴がなく、再発はまれで予後は良好であるのに対し、D-HUS は家族歴があり、重症高血圧を伴い中枢神経症状の合併が多く、再発頻度が高く予後不良とされている。

本稿では D+HUS が中心となるが、その前に D-HUS について簡単に説明を加える。

I. D-HUS

表 3 のように分類することができる。

遺伝性があるものの一つに補体調節障害がある。補体は血漿中に存在し免疫反応に関与するもので、異物が入ってきたと認識すると活性化され、その結果細胞殺傷や溶解に至る。補体活性を調節するものには factor H, factor I, membrane cofactor protein (MCP) などがあり、これらの

表 2 小児における HUS の原因

- 感染症
EHEC, 赤痢菌, 肺炎球菌, HIV
- 遺伝性
factor H 欠損症, von Willebrand factor-cleaving protease 欠損症, ビタミン B₁₂代謝異常症
- 薬剤性
カルシニューリン阻害薬, マイトマイシン C, チクロピジン, キニン
- 二次性
SLE, III型コラーゲン糸球体腎症, 腎移植後, 骨髄移植後
- 原因不明
常染色体劣性遺伝, 常染色体優性遺伝

* 東京都立清瀬小児病院腎内科
〔〒204-8567 清瀬市梅園1-3-1〕

** 東京都立八王子小児病院

表 3 D-HUS の分類

- 遺伝性
- 補体調節の病気 (disorders of complement regulation)
 1. Factor H gene mutation
 2. Factor I gene mutation
 3. Membrane cofactor protein (MCP ; CD 46) gene mutation
- von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) deficiency
- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 様
- 感染症 (肺炎球菌, HIV など)
- 悪性腫瘍
- 薬剤 (カルシニューリン阻害薬など)
- 移植 など

異常が D-HUS の発症に関与することがいわれてきた。そして近年これらの遺伝子変異が報告されている。

また、頻回に再発するものの予後は比較的良く、常に血小板減少を伴う von Willebrand factor-cleaving protease deficiency や成人の thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 様の発症をする症例もある。これらには血漿輸注や血漿交換が有効であると報告されている。その他に肺炎球菌感染症や悪性腫瘍、薬剤が原因でも発症する。

以上のように D-HUS の発症メカニズムはいまだ不明であるが、治療に血漿輸注および血漿交換が有効な症例があることが知られている。毒性物質の除去や血小板増加に関して、また腎機能障害または心不全状態においては血漿輸注より血漿交換が有効であると考えられ、治療は発症後 24 時間以内に開始するのが望ましいことなどが報告されている¹⁾。

II. D+HUS

EHEC が腸管粘膜に粘着することにより Stx が産生され、これとサイトカインが複雑に関与することにより HUS が発症する。急性腎不全はおもに糸球体の毛細血管内皮細胞やメサンギウムの膨化、フィブリン血栓による血管内腔の閉塞または狭小化による血栓性微細血管障害によって生じるとされている。腎病理所見において通常は糸球

表 4 EHEC に伴う HUS の診断 (日本小児腎臓病学会, 2000 年 6 月改定)

A. 三主徴

1. 溶血性貧血 (破碎赤血球を伴い Hb 10 g/dl 以下)
2. 血小板減少 (血小板 10 万/ μ l 以下)
3. 急性腎機能障害 (血清 Cr が年齢別基準値の 97.5%以上で、健常時の値の 1.5 倍以上)

B. 随伴する症状

1. 中枢神経症状: 意識障害, けいれん, 頭痛など. HUS 発症直後に急性脳症の合併あり.
2. 肝機能障害, 肝内胆管・胆嚢結石, 膵炎, DIC

体毛細血管内皮障害が中心であるが、糸球体より中小動脈の障害が強い症例もある。

1. 診 断

数日～数週前より下痢、血便などの前駆症状があり、突然顔色不良となり、乏尿や傾眠のような強い脱水症状と鑑別困難な形で発症することが多い。けいれんは比較的よくみられる症状で、当院の症例では約 1/3 に合併し、これを主訴として入院する症例もある。その他に血尿、蛋白尿などを伴う。

「EHEC に伴う HUS の診断」について、日本小児腎臓病学会から 2000 年 6 月にガイドラインの改定版がでている (表 4)。ここでクレアチニンの正常値が取り入れられたのは、小児の血清クレアチニンの正常値は年齢や筋肉量によって異なるためであり、急性腎機能障害の診断の際には注意が必要である (表 5)。表は Jaffe 法による値であるが、EIA 法では Jaffe 法よりも低い値が正常値となる。

また HUS の検査異常は、溶血に伴うものとしてヘモグロビン低下、血清 GOT・LDH 上昇、ハプトグロビン低下、ヘモグロビン尿など、腎症に伴うものとして血清尿素窒素・クレアチニン上昇、蛋白尿・血尿など、凝固・線溶系の異常に伴うものとして血中・尿中フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP) 上昇、血漿トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)・プラスミノゲン・アンチプラスミン複合体 (PIC) 上昇など、内皮細胞障害に伴うものとして血中トロンボモジュリン、組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA)、プラスミノ

表 5 血清クレアチニンの正常値

年齢 (歳)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
男	0.6		0.7						0.8				0.9		1.0		1.1
女	0.6		0.7		0.8						0.9				1.0		1.1

(mg/dl, Jaffe 法)

表 6 HUS の重篤化因子 (日本小児腎臓病学会)

- EHEC 感染時
白血球数の増加
- HUS 発症時
白血球数の増加 (2 万/ μ l 以上)
低ナトリウム血症 (130 mEq/l 未満)
低蛋白血症 (5.0 g/dl 未満)
ALT (GPT) の上昇 (100 IU/l 以上)
- HUS 発症時から、血清クレアチニン濃度 2.0 mg/dl 以上の症例は、早期に透析が必要になる可能性が高い。

ゲン活性化抑制因子-1 (PAI-1) の上昇などがみられる。

次に HUS の重篤化因子について、日本小児腎臓病学会がだしているものを提示する (表 6)。D+HUS の予後において、脳症および腎不全が大きな問題となるが、特に急性期死亡はほとんどが脳症合併例である。

2. 治療

D+HUS の治療には支持療法と特異的療法があるが、基本は支持療法である。

1) 支持療法

① 体液管理、透析療法

体液管理が最も重要であり治療の軸となるため詳しく述べる。

はじめに循環血液量の評価を正確にする必要がある。これは体重の変化、血圧、心胸郭比などから行うが、小児の理想血圧は年齢によって異なっているため注意が必要である (表 7)。また心胸郭比は幅があるため体液量の絶対評価には適さないものの、経過を比較するためには有用と考えられる (表 8)。

水分投与量は、尿量、不感蒸泄および下痢による水分喪失を考慮して決める。このとき適正体液量と判断されれば、(前日尿量+下痢)+不感蒸泄

表 7 小児の年齢別理想血圧

年齢 (歳)	収縮期血圧 (mmHg)
1~2	70~100
2~6	80~110
6~13	90~120
13~18	90~130

(透析療法実践マニュアル)

表 8 小児の正常心胸郭比

~1 歳	0.64~0.49
1~2 歳	0.60~0.39
3~6 歳	0.52~0.40
7~12 歳	0.50~0.41

(ml/day) ということになる。無尿例では強い下痢・嘔吐があっても脱水ではないことが多く、過剰輸液による溢水に注意する必要がある。また、「腎不全なのでナトリウムを制限する」という発想は危険である。無尿例にナトリウム濃度の薄い輸液を使用すると、低ナトリウムが悪化するからである。図に当院に紹介入院時の「無尿例における血清ナトリウム値と体重増加率」を示したが、これらの症例にはナトリウム濃度の薄い輸液が使用されていた。以上のように、輸液の投与量や組成の不適切が原因である医原性の溢水による肺水腫、または低ナトリウム血症の悪化に対する緊急透析は避けなければならない。

次に透析の適応を表 9 に示した。透析が必要となるのは通常無尿例だけであるが、たとえ無尿であっても 1 日で改善する場合もあり、輸液管理が適切であれば透析を行わずにすむこともある。また D+HUS では、下痢のため高カリウム血症が少ないことが特徴である。

透析方法は、乳幼児に対しては腹膜透析を第一

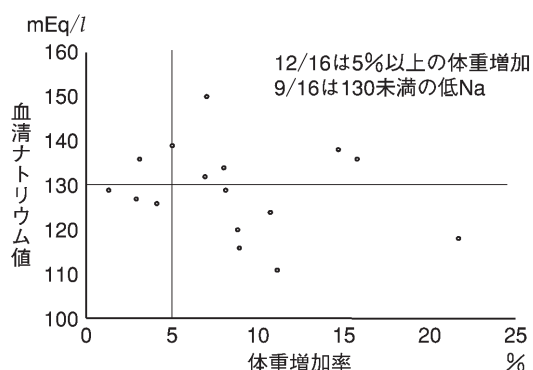


図 無尿例の血清ナトリウム値および体重増加率

選択としている。消化管出血が高度でも、消化管穿孔がなければ可能である。腹膜透析は緩徐に除水できるため循環動態が安定し、血圧の管理・脳浮腫・脳虚血に有利であると考えられる。腸管穿孔やショックのため腹腔が使用できない場合は、持続血液濾過を行う。これには透析可能な血管の確保が必須であり、乳幼児透析は特殊であることから慣れた施設で行うことが望ましい。年長児に対しては血液透析を行うことも可能である。

② 高血圧の管理

HUSに伴う高血圧は溢水によることが多い。そのため、利尿薬、降圧薬でコントロールできないときは透析の適応となる。利尿薬はフロセミド、降圧薬はカルシウム拮抗薬が使用される。

③ 脳症・けいれんの管理

さまざまな中枢神経症状の報告がある。HUSの死亡例の多くはこれによる。今回は、他稿で扱われるため省略する。

④ 輸血

赤血球輸血はヘモグロビン値 6.0 g/dl を保つように輸血する。急性期は1日でヘモグロビン値が半分以下になることもあるため注意する。必要に応じ、1日に数回採血を行う。

血小板輸血は基本的に行わないが、出血傾向のあるときや外科的処置の前には使用する。

⑤ 栄養管理

絶食が続くと異化が亢進するため、1週間以上となったら中心静脈栄養を開始する。

表 9 透析適応

1. 無尿
2. 溢水 (肺水腫, 心不全, 高血圧)
3. 低ナトリウム血症
4. 代謝性アシドーシス
5. 治療あるいは栄養補給で溢水を作る可能性があるとき
6. 高カリウム血症 (比較的まれ)

表 10 HUS の予後

	D+ (38例)	D- (12例)
短期予後		
死亡	1 (2.6%)	1 (8.3%)
腎機能障害	2 (5.3%)	2 (16.7%)
末期腎不全	0	5 (41.7%)*
完全寛解	35 (92.1%)	4 (33.3%)*
長期予後		
死亡	0	3 (27.3%)
末期腎不全	2 (5.4%)	4 (36.4%)
完全寛解	35 (94.6%)	4 (36.4%)*
脳障害	3 (8.1%)	2 (18.2%)

*p<0.01

2) 特異的療法

① 血漿交換

D+HUSでは、発症時点で毒素(Stx)はすべて受容体と結合していると考えられているため、HUSの進展阻止に対する血漿交換の有効性は認められていない。1995年にRemuzziらも、D+HUSに対する血漿交換は否定的だと報告している²⁾。

② ガンマグロブリン製剤

HUSの進展阻止効果は認められない。

③ 抗生物質

基本的にHUSを発症している時期には使用しないが、二次感染の防止目的で投与することはある。

④ 抗血小板薬, プロスタグランジン I₂, 血漿輸注, ビタミン E₂, ハプトグロビンなども D+HUS に対する有効性は証明されていない。

III. HUS の予後

表 10 は当院の HUS の予後である。D+HUS

では完全寛解率が高い。無尿が長く続きけいれん重積した症例でも、管理が良好であれば後遺症を残さず改善する。しかし、無尿の症例のなかには長期予後として末期腎不全に至るものもある。一方、D-HUSでは末期腎不全例が多く、寛解例が有意に少ないことなどから予後不良であることが示される。

ま と め

D-HUSは治療抵抗性で再発が多く、腎および生命予後が不良であるが、治療として血漿輸注や血漿交換が有効な症例がある。

一方D+HUSの予後は良好で、治療は支持療法が中心であり、有効な特異的療法はない³⁾。

文 献

- 1) Caprioli J, Peng L, Remuzzi G: The hemolytic uremic syndromes. *Current Opinion in Critical Care* 11: 487-492, 2005
- 2) Remuzzi G, Ruggnenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Inter* 48 (1): 2-19, 1995
- 3) Siegler R, Oakes R: Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr* 17: 200-204, 2005

* * *