

## 主 題 ○腸管出血性大腸菌感染症の治療

# 脳症の治療における留意点

水 口 雅\*

### はじめに

志賀毒素産生大腸菌ないし腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) 感染症に続発する脳症の治療に関して、レベルの高いエビデンスは乏しい。本稿では脳症の臨床例に関する過去の報告と、モデル動物から得た知見に基づいて、脳症の治療における留意点を論ずる。

### I. 脳症の臨床症状

EHEC 感染症に続発する脳症の神経症状、画像所見は変異に富む(第1の留意点)。便宜的には全般型と局所型とに二大別できる<sup>1)</sup>。ただし同一症例に両者の要素が混在することもある。

#### 1. 全般型

脳症症例の大多数(90%以上)を占める。脳血管の機能的異常(可逆性)、すなわち血管透過性の亢進(vascular leak)に起因する脳症である。びまん性脳浮腫が病態の中心であるが、脳実質に流出・沈着した志賀毒素の神経毒性も加味されると推測される。溶血性尿毒症症候群(HUS)と相前後して発症する。初期症状は頭痛、傾眠、不隠などであり、進行するとけいれん(主に全身性けいれん)、意識障害(幻覚、見当識障害、せん妄、昏迷、昏睡)、頭蓋内圧亢進症状が主となる<sup>2)</sup>。神経学的所見として筋緊張の亢進ないし低下、深部腱反射亢進(両側性)、Babinski反射陽性(両側性)、除皮質・除脳硬直などがみられる。脳波で全般性徐波化を示す<sup>3)</sup>。

急性期の頭部CTではびまん性脳浮腫がみられ

る。大脳皮質の広範囲の浮腫をきたす症例が多い。慢性期にはびまん性の脳萎縮に陥りやすい<sup>4)</sup>。

#### 2. 局所型

純粹な局所型は、脳症症例の数%程度にみられる<sup>2)</sup>。病態は、志賀毒素による脳血管の器質的(非可逆性)病変 thrombotic microangiopathy に基づく脳血管発作(vascular accident)と理解される<sup>2)</sup>。脳梗塞ないし脳出血を生じる。発症時期は症例によりさまざまである。HUS急性期に発症する例もある反面、ときにはHUS発症の数週間後、腎障害の回復期に発症する例がある<sup>5,6)</sup>(第2の留意点)。神経症状として、神経学的局所症状がみられる。錐体路病変による片麻痺、大脳皮質病変による皮質盲や失語、大脳基底核病変による不随意運動、脳神経障害など多彩な症状が記載されている。けいれんは部分けいれんであることが多い。脳波では局所性の徐波や棘波がしばしば認められる。非定型的burst-suppression patternがみられる例もある<sup>3)</sup>。

頭部CT・MRIでは脳梗塞が認められる。しばしば出血性ないし両側性で<sup>7)</sup>、大脳基底核領域に好発する<sup>5)</sup>。視床・被殻に両側対称性病変を生じ、急性壊死性脳症に酷似した症例も、まれにみられる。大脳皮質病変を呈する場合、複数の動脈の支配領域に病変が多発することがある<sup>6)</sup>。

### II. HUSと脳症

EHEC感染症に続発するHUSでは、20~30%の症例が脳症を併発するといわれる<sup>2)</sup>。なお近年この率は低下し、10%に近づいている可能性があ

\* 東京大学大学院医学系研究科小児医学  
〔〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1〕

るが、明確な統計はない。脳症は HUS 死亡例の約半数における直接死因である<sup>9)</sup>。一方、EHEC 感染症に併発する脳症では、症例のほとんどが経過中に HUS の診断基準、すなわち溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全の三主徴を満たす。

HUS の原著では上記三主徴と並んで脳症が記載されている<sup>8)</sup>。伝統的に脳症は HUS の腎外合併症とみなされることが多い。しかし脳症は HUS の部分症状ではない (第 3 の留意点)。

確かに HUS の腎障害による腎不全や電解質異常は、脳症の増悪要因となりうる。しかし脳症の時間経過をみると、HUS より脳症が先行して発症する例がまれでない。治療で HUS が改善しても、脳症の改善に直結しない。さらに志賀毒素投与による実験動物モデルの多くは、HUS を起こさず脳症だけを発症する<sup>9,10)</sup>。

脳症も HUS も志賀毒素により惹起される病態であるが、両者は本質的には独立に生じているとみなすべきである。

### III. 脳症の予後

#### 1. 神経の予後

脳症の後遺症として精神運動機能退行、てんかん発作、片麻痺が高頻度にみられる。病型別にみた場合、全般型の重症例は高度の脳浮腫から死亡に至りやすい。しかし昏睡から回復した全般型の症例は、意外に予後良好であることが多い。昏睡が長期間にわたっても回復する可能性がある<sup>11,12)</sup>。これに対し、局所性の症例では神経学的後遺症が残りやすい。特に CT で病変の検出された例の予後が不良な傾向がある。

#### 2. 腎臓の予後

HUS に脳症を合併した症例は死亡率が高く、急性腎不全に対し透析を要する率が高い。急性期を乗り切っても長期的な腎後遺症を残す率が高い。特に入院時、すでに昏睡だった症例や髄液蛋白高値を示した症例の予後が不良といわれる<sup>13)</sup>。脳症を併発した症例は体内に吸収した志賀毒素の量が多く、そのため腎障害も重症化しやすいものと推測される。

表 1 腸管出血性大腸菌感染に併発したけいれん重積状態に対して用いる抗けいれん薬のリスト

• 第一選択薬
ジアゼパム (静注)
ドルミカム (静注)
• 第二選択薬
フェニトイン (緩徐静注)
バルビツール薬 (ペントバルビツール, チアミラール) (静注)
• 再発予防薬
ドルミカム (持続静注)
フェニトイン (定時静注)
バルビツール (坐薬, 持続静注)

### IV. 脳症の治療

EHEC 感染症に併発した脳症の治療には、非特異的治療 (対症療法, 支持療法) と特異的治療とがある。ただし現在、特異的治療のなかで有効性の確立したものはなく、非特異的治療が主体である。

#### 1. 非特異的治療

脳症における主な問題点はけいれん、意識障害 (昏睡)、頭蓋内圧亢進、脳梗塞・出血の 4 つである。

##### 1) けいれん

脳症患者の一部は、治療抵抗性のけいれん重積状態に陥りやすい (第 4 の留意点) ことは周知の事実である。むろん、単発の発作のみであったり、通常の抗けいれん薬により発作の再発を予防できる患者も多いが<sup>13)</sup>、治療にあたって上の事実をあらかじめ念頭に置くべきである。

けいれん重積状態に対する抗けいれん薬 (第一選択薬, 第二選択薬, けいれん頓挫後の再発予防薬) のリストを示す (表 1)。このうち第二選択薬として使用されるフェニトインとバルビツール薬には、それぞれ長所と欠点がある (表 2)。症例の重症度、けいれんの持続時間、集中治療体制などを総合的に判断したうえで、薬剤を選択する。

脳症患者の大多数は経過中、HUS の腎障害の所見を呈する。抗けいれん薬のほとんどは腎排泄性であるため、腎不全患者における抗けいれん薬の薬物動態 (半減期など) は、腎機能正常者とは

表 2 フェニトインとバルビツール薬の長所・欠点

薬剤	長所	欠点
フェニトイン	意識を落とさない 呼吸抑制なし	効果発現が遅い 析出しやすい 血管炎を生じやすい
バルビツール薬	作用が強く確実 効果発現が早い	呼吸抑制が強く、しばしば気管内挿管を要す 循環抑制が強い（血圧低下） 意識を落とす

異なる。いっぽう、腎不全の治療として行われる透析は、一部の抗けいれん薬の血中濃度を低下させる。透析によりジアゼパム、フェニトインは除去されないが、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウムは一部除去されることが知られている。このように抗けいれん薬の血中濃度は、腎不全や透析の影響を受けて変動する（第5の留意点）。血中濃度（測定可能な薬物に関して）や効果・副作用の推移について、きめ細かい配慮を要する。

## 2) 意識障害

意識障害（昏睡）に対してはモニタリングが重要である。ICU またはそれに準ずる病室で、バイタルサイン、動脈圧・中心静脈圧、尿量、水分バランス、神経症状（意識レベル、瞳孔、脳幹反射）を定期的に観察・記録する。

検査としては血液検査、血液ガス分析、尿検査を行う。頭部CT（またはMRI）で脳浮腫や脳梗塞を描出する。脳波検査で大脳機能を評価する。基礎波は昏睡の重症度と治療（バルビツール薬など）の影響を表現する。発作波はけいれんの診断・治療につながる所見である。聴性脳幹反応は脳幹機能の評価に用いる。

## 3) 頭蓋内圧亢進

頭蓋内圧降下療法には鎮静（ミダゾラムなど）、筋弛緩、頭部挙上、体温管理（クーリング）、酸素投与、強制的過呼吸（ $\text{PaCO}_2$ を30 mmHgに下げる）、グリセロールまたはマンニトール点滴静注、フロセミド静注、除水透析、バルビツール薬大量静注療法などの方法がある。

しかし脳症では脳血流が低下しており、過度の過呼吸による動脈の収縮が脳虚血を増悪する可能性がある。また併発する急性腎不全のため、グリセロールが溢水状態を悪化させたり、マンニトール

ルが著しい高浸透圧血症を起こしたり、バルビツール薬の血中濃度が異常に上昇する危険性もある。このように医原性の合併症を生じる可能性に注意を要する（第6の留意点）。

## 4) 脳梗塞・脳出血

EHEC感染症に併発する脳血管発作の予防に有効な薬物療法は未開発である。予防の目的には、血液のヘモグロビン、ヘマトクリットと血圧を、輸血や水分管理などにより適正範囲に保つことが推奨される。

脳梗塞・脳出血の急性期の治療として、本症に特異的なものはない。全身管理と脳循環の維持、脳浮腫の抑制を行う。

## 2. 特異的治療

EHEC感染症に併発する脳症の特異的治療として、最も多くの症例に試みられた方法は血漿交換である。理論上、血漿交換療法の目的の第一は、患者血漿中の志賀毒素の除去にある。しかしながら脳症発症の時点で、志賀毒素はすでに受容体に強固に結合しており、血液中にはほとんど残っていない。志賀毒素を体内から排除することは不可能である。目的の第二は、血中の他の有害因子、例えばプロスタグランジン $\text{I}_2$ 阻害因子やサイトカインの除去にある。しかしこれらの因子が病態生理で果たす役割は未解明であり、治療の理論的裏付けは薄弱である。

血漿交換療法を推奨する根拠として、本治療が類似病態である血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura）や下痢症を伴わないHUSに対し有効であることが、しばしば言及される。EHEC感染症に併発するHUSにおいても、脳症を伴うような重症例では、血漿交換を試みるべきとの意見は根強くある。実

際、わが国における近年の EHEC 感染症流行に際し、一部の施設で本治療が精力的に施行された。少数ではあるが、予後良好であった症例の報告もある。

しかし EBM の見地からすると、下痢症に伴う HUS (または EHEC 感染症に併発する HUS) における血漿交換の臨床的有用性は明らかでない。溢水状態の悪化など、副作用による症状増悪の危険性さえある。批判的な見解をもつ専門家が多い。

第二の治療法として開発が試みられてきたのは、ガンマグロブリン静注療法である。その目的は志賀毒素に対する中和抗体の投与にある。しかしながら、EHEC 感染症回復期患者血清には、2 型志賀毒素 (Stx 2) に対する中和抗体が含まれていない。理論的に考えても、HUS や脳症を発症した時点では、すでに遅きに失している可能性が大である。脳症を伴う HUS 症例に対して投与したが無効であったとの報告がある。実験的にも、家兎に対し Stx 2 静注の 1~3 時間後に抗 Stx 2 抗体を静注しても、脳症の発症を予防し得なかった<sup>9)</sup>。

このように、脳症の特異的治療法として、現時点で臨床的有効性の確立したものはない (第 7 の留意点)。

### おわりに

EHEC 感染症に併発する脳症の臨床症状、HUS との関係、予後、治療について概説しながら、治療における 7 つの留意点を述べた。これらを列挙すると、以下のとおりである。

① 脳症の臨床症状・画像所見は症例により変異に富む。

② 経過も多様で、HUS 発症の数週間後(腎障害の回復期)に発症する例もある。

③ 病態生理の見地からは、脳症は HUS の部分症状ではない。

④ 脳症患者の一部は、治療抵抗性のけいれん重積状態に陥りやすい。

⑤ 抗けいれん薬の血中濃度は、併発する腎不全や、その治療である透析の影響を受けて変動する。

⑥ 頭蓋内圧亢進の治療中、医原性の合併症が生じる可能性がある。

⑦ 脳症の特異的治療法として、現時点で臨床的有効性の確立したものはない。

なお、本稿では脳症の予防について触れなかったが、最近、志賀毒素吸着薬の静注により脳症発症を阻止しようとする研究が進み、動物実験では有望な結果が得られている<sup>14)</sup>。

### 文 献

- 1) 水口 雅：小児内科 30：777-780, 1998
- 2) Siegler RL：J Pediatr 125：511-518, 1994
- 3) Dhuna A, et al：Epilepsia 33：482-486, 1992
- 4) Mendelsohn DB, et al：J Neurol Neurosurg Psychiatry 47：876-878, 1984
- 5) DiMario FJ, et al：Clin Pediatr 26：586-590, 1987
- 6) Trevathan E, et al：J Pediatr 111：863-866, 1987
- 7) Crisp DE, et al：J Pediatr 99：273-276, 1981
- 8) Gasser VC, et al：Schweiz Med Wochenschr 85：905-909, 1955
- 9) Mizuguchi M, et al：Acta Neuropathol 91：254-262, 1996
- 10) Mizuguchi M, et al：Acta Neuropathol 102：306-312, 2001
- 11) Steele BT, et al：J Pediatr 102：402-404, 1983
- 12) Kahn SI, et al：Nephron 32：188-191, 1982
- 13) Bale JF, et al：Am J Dis Child 134：869-872, 1980
- 14) Nishikawa K, et al：Proc Natl Acad Sci USA 99：7669-7674, 2002