

## 原著

## ロタウイルス胃腸炎の急性期に溶血性尿毒症症候群を発症した1例

名 和 智 裕<sup>1)</sup> 横 澤 正 人<sup>1)</sup> 辰 巳 正 純<sup>2)</sup>  
中 田 修 二<sup>3)</sup> 堤 裕 幸<sup>2)</sup>

**要旨** ロタウイルス胃腸炎の急性期に溶血性尿毒症症候群 (HUS) を発症した1例を経験した。ロタウイルス感染症は、急性胃腸炎以外の腸管外合併症を呈することが明らかになっている。また、HUSの原因の90%以上は腸管出血性大腸菌 (EHEC) であるが、EHECが原因とならない非典型HUSが10%存在する。本症例では、詳細な原因菌検査においてもEHECの感染を証明できず、ロタウイルス感染による腸管外合併症の1病型として、HUSを発症した可能性が示唆された。

## はじめに

ロタウイルス感染症は、胃腸炎関連けいれん、急性脳炎・脳症、血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群などの腸管外合併症を呈することが明らかになっている<sup>1~3)</sup>。一方、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は、下痢を伴うものが90%以上を占め、その原因は腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) がほとんどで<sup>4)</sup>、ロタウイルス感染症と関連した報告はない。今回われわれは、ロタウイルス胃腸炎の急性期にHUSを発症した1例を経験したので報告する。

## 1. 症 例

**症例**: 2歳, 男児。

**主訴**: 血便 (黒色便), 貧血, 浮腫。

**既往歴**: 特記事項なし。

**環境**: EHECの流行なし。

**家族歴**: 同一症状なし。

**現病歴**: 某年5月8日に発熱, 下痢, 嘔吐があり, 近医を受診し, 便の抗原迅速診断でロタウイルス胃腸炎と診断された。5月11日に血便 (黒色便) が出現し, 腹部超音波検査でtarget signを認め, 腸重積症の疑いで前医に入院した。注腸造影を施行したが, 腸重積症の所見に乏しかった。その後も黒色便が持続し, 徐々に浮腫が出現した。5月13日 (第6病日), 浮腫が増強し, 採血で貧血, 腎機能障害を認め, 当院に搬送された。また, 前医での抗菌薬の使用歴はなかった。

**入院時現症**: 入院時の体重は13 kgで普段より2 kg増加していた。意識はやや不穏で, 顔色不良であった。バイタルサインは, 呼吸数36回/分, SpO<sub>2</sub> 100% (room air), 心拍数160回/分, 収縮期血圧130 mmHg, 体温36.8°C, 眼瞼結膜は蒼白で浮腫が著明であった。呼吸音と心音に異常はな

**Key words**: ロタウイルス, 溶血性尿毒症症候群, 腸管出血性大腸菌, 腸管外合併症

1) 北海道立子ども総合医療・療育センター循環器科

[連絡先: 〒266-0007 千葉県緑区辺田町579-1 千葉県こども病院循環器内科]

2) 札幌医科大学小児科学講座

3) なかた小児科

表 入院時検査所見 (6 病日)

<血算>		BUN	61.1 mg/dl	<動脈血液ガス分析 (FiO <sub>2</sub> =1.0)>	
WBC	21,500/ $\mu$ l	Cre	2.47 mg/dl	pH	7.072
nuet	65.1%	Na	129 mEq/l	pO <sub>2</sub>	101 mmHg
lymp	30.9%	K	3.6 mEq/l	pCO <sub>2</sub>	54.4 mmHg
RBC	250 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cl	103 mEq/l	BE	-13.7 mEq/l
Hb	6.6 g/dl	Ca	8.3 mg/dl	Lac	19 mg/dl
Ht	19.5%	IP	1.7 mg/dl	<尿検査>	
破碎赤血球	(+)	尿酸	11.0 mg/dl	施行できず	
Plt	9.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	NH <sub>3</sub>	119 $\mu$ g/dl	<腹部超音波検査>	
<生化学>		CRP	3.52 mg/dl	腎盂・尿管拡大・結石なし	
TP	4.1 g/dl	Ferritin	137 ng/ml	<その他>	
Alb	2.6 g/dl	$\beta$ <sub>2</sub> -MG	3.2 mg/l	抗核抗体	<40 倍
T. Bil	0.8 mg/dl	IgG	280 mg/dl	C3	64 mg/dl
AST	49 U/l	IgA	34 mg/dl	C4	16 mg/dl
ALT	23 U/l	IgM	107 mg/dl	C50	<12.0 U/ml
LDH	431 U/l	<凝固>		エンドトキシン	<0.8 pg/ml
CPK	87 U/l	PT-INR	1.13	プロカルシトニン	0.65 ng/ml
$\gamma$ -GTP	15 U/l	APTT	31.1 秒	<血液培養>	
ALP	300 U/l	Fibrinogen	268 mg/dl	陰性	
Amy	40 U/l	ATIII	66%	<便：ロタウイルス抗原>	
T-Chol	99 mg/dl	FDP	21.8 $\mu$ g/ml	陽性	
血糖値	143 mg/dl	D-Dimer	11.3 $\mu$ g/ml		

かったが、起坐呼吸を認めた。腹部は平坦で軟らかく、圧痛や腫瘍の触知はなかった。腸蠕動音は低下していた。肝臓は1横指触知し、末梢の冷感を認めた。

**入院時検査所見 (表)：**赤血球数  $250 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb 6.6 g/dl、血小板  $9.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$  と低下し、破碎赤血球を認めた。また、BUN 61.1 mg/dl、Cre 2.47 mg/dl と上昇し、総蛋白 4.1 g/dl、アルブミン 2.6 g/dl、Na 129 mEq/l と低下しており、急性腎不全による溢水状態が示唆された。

**入院後経過 (図 1)：**破碎赤血球を伴う溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全より、HUS と診断した。胸部 X 線写真 (図 2) に示すように、入院後 4 時間で肺水腫が急速に増悪した。血液ガス分析でも酸素化不良のため、入院直後に人工呼吸器管理とした。除水目的に持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF)、免疫グロブリン療法 (200 mg/kg/日、1 日間) を開始した。治療開始後、速やかに状態は改善し、第 8 病日に人工呼吸器管理を中止し、CHDF は終了した。第 11 病日に ICU を退室し、第 20 病日に退院となっ

た。経過中、けいれんなどの神経学的エピソードはなく、第 18 病日に施行した脳波検査、頭部 MRI 検査でも特に異常は認めなかった。

入院中の検査所見では、血清補体価は CH50 < 12.0 U/ml と低下していたが、第 16 病日には 46.1 U/ml と改善を認めた。また、抗核抗体は 40 倍未満であり、TNF- $\alpha$  1.7 pg/ml、IL-1 $\beta$  < 10 pg/ml、IL-8 62.7 pg/ml と、各種サイトカインの上昇は認めなかった。

便の抗原迅速診断でロタウイルスが 3 回 (第 1, 6, 9 病日) 検出された。入院後の便培養 (第 6, 8 病日) は、どちらも常在菌しか検出されなかった。家族全員の便培養を施行したが、常在菌のみであり、周囲での EHEC の流行も認められなかった。北海道立衛生研究所に依頼して、便の増菌培養後に便中の志賀毒素遺伝子の検査を施行したが、陰性であった。血清の O-157LPS 抗体は陰性であった。さらに、国立感染症研究所に依頼して、6 病日、20 病日の O157, O26, O11, O103, O145, O121, O165 の 7 種類の抗大腸菌 O 抗原凝集抗体を施行したが、いずれも陰性であった。一方、10

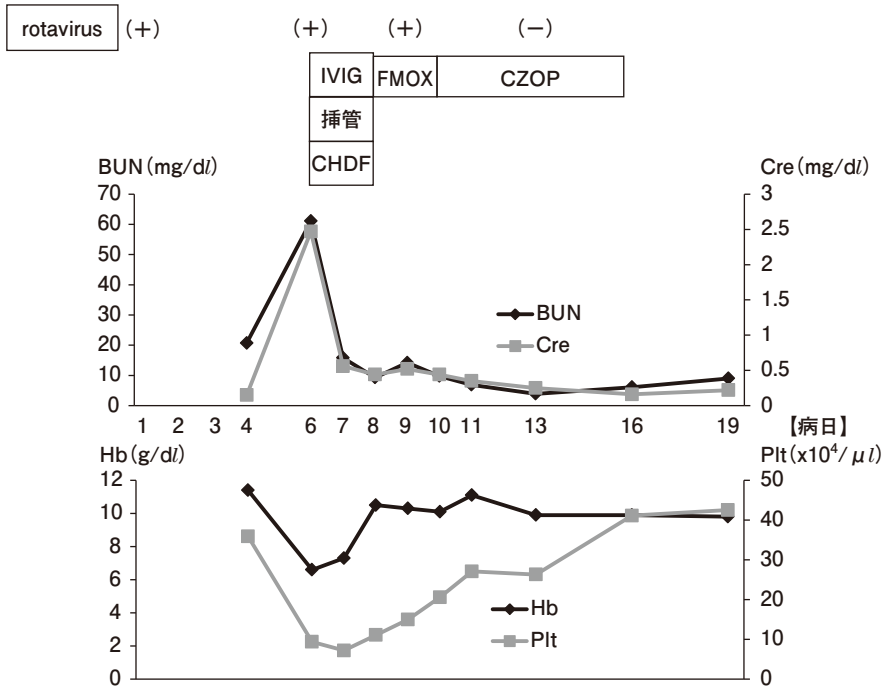


図 1 入院後経過

IVIG : 免疫グロブリン 200 mg/kg/日, FMOX : flomoxef, CZOP : ceftiozan

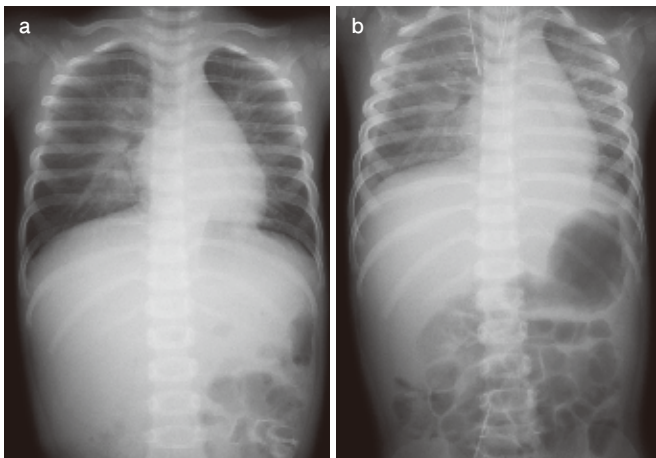


図 2 入院時胸部 X 線写真

a : 当院に搬送直後 b : 搬送 4 時間後  
b では両側肺水腫, 右胸水の貯留を認めている.

病日の便検体を用いてロタウイルスの遺伝子検査を施行したところ, 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で遺伝子型 G3P[8] のロタウイルスが検出された. ロタウイルスには多数の G/P 遺伝子型の組合せがあるが, 主にヒトから検出されるものは, G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] で

ある. 本例から検出された G3P[8] は, 当時流行していた一般的な遺伝子型であった. 血清が残っておらず, 血清中のロタウイルス抗原および遺伝子型検査は行っていない.

## II. 考 察

HUSの診断・治療ガイドライン<sup>5)</sup>によれば、EHEC感染が原因とはならない非典型HUS(atypical HUS:aHUS)は、3主徴が揃い志賀毒素に関連するものでないこと、血栓性血小板減少性紫斑病でないことと定義され、本例はこれに該当すると考えられる。HUSが発症した場合、①6カ月以下の発症例、②再発例、③発症時期が明確でない症例、④食中毒例以外の家族内発症例がある場合には、下痢の有無にかかわらずaHUSを考慮するとされている。本症例ではいずれの項目も該当せず、血清補体価についても一過性の減少を示したのみであり、aHUSに関するさらなる原因検索は行わなかった。しかし、補体H因子のヘテロの変異では血清補体価は正常のこともあり、まれな場合ではあるがaHUSを発症する可能性は否定できない<sup>6)</sup>。

第6、8病日に行った2回の便培養でEHECが分離されなかった原因として、検査前に注腸造影を行った影響や、発症後5日が経過してから培養した影響を考慮する必要がある。しかし、増菌培養後の便の志賀毒素遺伝子は陰性で、血清中のO-157LPS抗体も陰性であった。

何らかの理由でEHECが分離されないEHEC関連HUSの検査法として、感度・特異度ともに高いと考えられている抗大腸菌O抗原凝集抗体の測定を行ったが、陰性であった。この検査は菌が分離されないHUSにおける有効性が報告されている<sup>7)</sup>。伊豫田ら<sup>7)</sup>のデータでは、国立感染症研究所で2010年～2012年1月までに検査したHUSの20例(1例のみ菌が分離)に対して、国内におけるHUSの起因菌として全体の90%以上を占めるとされるO157、O26、O111、O103、O145、O121、O165の7種類のO抗原との凝集反応を調べたところ、80%の16例で抗体価が陽性になった。また、2つ以上の抗体価が上昇したのは1例のみであった。可能性はゼロではないが、現時点でできる限りの方法を用いてもEHEC感染は否定的であった。

本例は、HUSの発症3日前に、発熱、嘔吐、下痢という典型的な臨床症状と便検体の抗原迅速診

断にてロタウイルス胃腸炎が確認されており、年齢、臨床経過、既往歴、家族歴などを考慮しても他にHUSの原因が見当たらなかった。ロタウイルス感染症は、急性期に高率にウイルス抗原血症およびウイルス血症を伴うことがわかっており<sup>8)</sup>、胃腸炎関連けいれん、急性脳炎・脳症などさまざまな腸管外合併症と関連することが明らかになっている。実際、ロタウイルス脳症で死亡した2歳5カ月児の剖検例では、全身臓器におけるロタウイルスの増殖が示されたが、この症例では腎臓への感染はみられなかった<sup>9)</sup>。腎臓へのロタウイルス感染に関する報告はこれまでほとんどなく、武田ら<sup>10)</sup>は、骨髄移植後にロタウイルス感染によりHUSを発症したと報告しているが、血中の志賀毒素の抗体価は上昇しているため、EHECとの混合感染の可能性が否定できない例である。一方、ラットモデルの感染実験では腎臓への感染が証明されている<sup>11)</sup>。

また、ウイルスの感染、腸管外合併症の発症とサイトカインとの間には密接な関連があることが明らかになっており<sup>12)</sup>、ロタウイルス感染症においても、複数のサイトカインが臨床的重症度に関連するという報告もみられる<sup>13)</sup>。筆者らは、高サイトカインによると考えられるロタウイルス感染症に出血性ショック脳症症候群を合併した症例も経験しており<sup>14)</sup>、各種合併症とサイトカインの関連に注目している。本例は、当院受診時のサイトカイン値は正常であったが、発症初期のサイトカインは測定していないこと、敗血症のときには高サイトカイン血症により一過性の低P血症が報告されており、サイトカインとHUSの関連性も否定できない。

ロタウイルスが直接的、またはサイトカインなどを介して間接的に腸管外合併症を引き起こしている病態が考えられるが、本例では証明できなかった。しかし、ロタウイルス感染によりHUSを発症した可能性があり、今後同様なケースの有無について症例を蓄積し、検討する必要があると考えられた。

## 結 語

ロタウイルス胃腸炎の急性期にHUSを発症し

た1例を経験した。本人ならびに家族の便培養、便中の志賀毒素遺伝子検査、血清の各種O抗原凝集抗体を測定したが、EHECの感染を証明できなかった。ロタウイルス感染による腸管外合併症の1病型として、HUSを発症する可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

謝辞：便中の志賀毒素遺伝子の検査にご協力いただいた北海道立衛生研究所 山口敬治先生、O抗原凝集抗体の検査にご協力いただいた国立感染研究所細菌第一部 伊豫田淳先生に深謝いたします。

本症例の要旨は、第44回日本小児感染症学会学術集会（2012年11月、北九州市）で報告した。

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。

## 文 献

- 1) Blutt SE, et al : Rotavirus antigenaemia and viraemia : common event? *Lancet* 362 : 1445-1449, 2003
- 2) 菅田 健, 他 : ロタウイルス血清抗原量と臨床症状との関連性解析. *小児感染免疫* 19 : 259-263, 2007
- 3) 中田修二 : ロタウイルス感染症の最新の知見. *日小医会報* 37 : 88-92, 2009
- 4) Waters AM, et al : aHUS caused by complement dysregulation : new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 26 : 41-47, 2011
- 5) 五十嵐隆編 : 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン, 東京医学社, 東京, 2014, 75-77
- 6) 大井洋之, 他編 : 補体への招待, メジカルビュー社, 東京, 2011, 171-176
- 7) 伊豫田淳, 他 : HUS患者血清中の抗大腸菌抗体価の解析. *IASR* 33 : 120-131, 2012
- 8) Blutt SE, et al : Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Medicine* 4 : 660-668, 2007
- 9) Nakano I, et al : Sudden death from systemic rotavirus infection and detection of nonstructural rotavirus proteins. *JCM* 49 : 4382-4385, 2011
- 10) 武田千賀子, 他 : 同時骨髓移植後にロタウイルスと大腸菌の混合感染を契機に溶血性尿毒症症候群を合併したPh1陽性ALLの一例. *日小血会誌* 10 : 448-451, 1996
- 11) Crawford SE, et al : Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model. *J Virol* 80 : 4820-4832, 2006
- 12) Sugata K, et al : Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 122 : 392-397, 2008
- 13) Jiang B, et al : Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diag Lab Immunol* 10 : 995-1001, 2003
- 14) 名和智裕, 他 : ロタウイルス感染による出血性ショック脳症症候群を発症した1例. *小児臨* 65 : 2013-2018, 2012

---

**Hemolytic uremic syndrome developing as extraintestinal  
manifestation of rotavirus infection**

Tomohiro NAWA<sup>1)</sup>, Masato YOKOZAWA<sup>1)</sup>, Masatoshi TATSUMI<sup>2)</sup>,  
Shuji NAKATA<sup>3)</sup>, Hiroyuki TSUTSUMI<sup>2)</sup>

- 1) *Department of Pediatric Cardiology, Hokkaido Medical Center for Child Health and Rehabilitation*
- 2) *Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine*
- 3) *Nakata Pediatric Clinic*

This paper reports a case of hemolytic uremic syndrome (HUS) complicating rotavirus gastroenteritis. It has been strongly suggested that rotavirus infection could cause extraintestinal clinical manifestations. Over 90% of HUS cases in children are caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection ; while the remainder is referred to as atypical HUS. All examinations in the case of this study could not detect EHEC infection, the patient might be the first reported case of HUS developing as an extraintestinal manifestation of rotavirus infection.

(受付：2015年3月11日，受理：2015年8月5日)

\* \* \*