

## 症例報告

# 血清学的検査で腸管出血性大腸菌 O121 感染を 診断し得た溶血性尿毒症症候群の 1 例

小笠原 聡<sup>1)</sup> 小林 靖子<sup>1)</sup> 池内 由果<sup>1)</sup> 吉澤 千景<sup>1)</sup>  
武井 麻里子<sup>1)</sup> 滝沢 琢己<sup>1)</sup> 大西 真<sup>2)</sup> 荒川 浩一<sup>1)</sup>

**要旨** 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (HUS) は日本人小児に発症した血栓性微小血管症 (TMA) の 64% を占める。EHEC 感染による HUS は EHEC の分離・同定、ベロ毒素の検出または血清中抗 O 抗原抗体の検出によって診断する。EHEC 感染の診断ができない場合、小児 TMA の 16% を占める非典型 HUS との鑑別がつかず治療選択に苦慮する。

症例は 2 歳男児。2 週間下痢が持続した後に HUS を発症し入院した。保存的治療を開始したが十分な利尿を得られず、代謝性アシドーシスと高カリウム血症が増悪したため血液透析を導入した。入院 4 日目には乏尿を脱し、12 日目に退院した。家族歴から EHEC による HUS を疑ったが便培養で起因菌を検出せず、O157LPS 抗体も陰性であり、非典型 HUS や他の EHEC 感染の鑑別のため大腸菌 O 抗原凝集抗体検査を行った。入院時と退院時の血清で O121 抗体が陽性であり O121 感染による HUS と診断し得た。

HUS を発症する O157 以外の EHEC 感染を診断することは重要であり、便培養で EHEC を検出できない場合、患者血清を用いた大腸菌 O 抗原凝集抗体検査は有用な検査である。

## 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) は菌が産生するベロ毒素によって惹起される血栓性微小血管障害で、溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を三主徴とする。我が国の小児に発症した血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の 64.3% を占めるとされる<sup>1)</sup>。EHEC 感染症の診断は、便から EHEC の分離・同定と分離した菌のベ

ロ毒素産生能の確認、HUS 発症例では便中のベロ毒素を直接検出すること、ないしは、血清中の大腸菌 O 抗原凝集抗体を検出することによって行う。今回我々は入院時の便培養で有意な菌を検出せず、大腸菌 O 抗原凝集抗体検査にて病原性大腸菌 O121 感染による HUS と診断し得た症例を経験したため報告する。

## I. 症例

**症例**：2 歳 9 か月男児

**主訴**：活気不良、尿量低下

**Key words**：溶血性尿毒症症候群、腸管出血性大腸菌感染、O121、大腸菌 O 抗原凝集抗体検査

1) 群馬大学医学部附属病院小児科 2) 国立感染症研究所細菌第一部

連絡先：小林靖子 〒371-8511 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部附属病院小児科

**出生発達歴：**在胎 38 週 4 日，出生体重 2,966g，先天代謝異常スクリーニング正常

**予防接種歴：**Hib・肺炎球菌・4 種混合・BCG・水痘・HBV・ロタ・MR・ムンプス

**集団保育：**未

**家族歴：**腎疾患，透析なし。母に 2～3 週間前に数日間の下痢があり，4 歳の兄に 2 週間前に 1 日下痢があった。

**既往歴：**特記事項なし

**現病歴：**約 2 週間前から軟便が続いていたが体調は良好だったため自宅で経過を見ていた。入院 4 日前に 1 日 15 回程度の水様便を認めたため，翌日近医を受診した。活気良好であり，内服薬を処方され経過観察の方針となった。同日の夕食後に 2 回嘔吐し，以後活気が低下した。入院 2 日前からは食事の摂取は不可能となり，水分摂取量も減少した。入院前日の朝，排尿を認めなかったため近医を再診した。下痢の回数は改善傾向であり経口補液を勧められ帰宅した。しかし，その後も排尿を認めず，活気不良が持続したため，入院当日に夜間診療所を受診した。受診時，開眼はしているが発語なく，点滴処置時にも体動など抵抗する様子を認めなかった。血液検査で貧血 (Hb 7.9g/dL) と血小板減少 (PLT 3.9 万/mm<sup>3</sup>)，腎機能障害 (尿素窒素 119.1mg/dL，血清クレアチニン 6.83mg/dL) を認め，HUS が疑われたため当院を紹介受診し，入院した。

**入院時現症：**身長 92cm (+0.15SD)，体重 13.1 kg (-0.07SD，病前体重 12kg 台)，体温 36.7℃，血圧 109/73mmHg，心拍数 101 回/分，呼吸数 30 回/分，経皮的酸素飽和度 96% (室内気)。開眼しており視線は合うが声掛けに対する返答なし。眼球結膜黄染なし。心音整，呼吸音清。腹部は平坦，軟，腸蠕動音を聴取した。四肢，末梢は温暖，皮膚ツルゴール低下なし，紫斑なし。毛細血管再充満時間 2 秒以下。

**入院時検査所見 (表 1)：**血小板減少，溶血性貧血，LDH 高値，血清クレアチニン値，尿素窒素の上昇，高カリウム血症，代謝性アシドーシス，アニオンギャップ (AG) 21.6mmol/L と上昇を認めた。補体の低下を認めなかった。尿検査では肉眼的血尿と高度蛋白尿を認めた。胸部 X 線写真では

心胸郭比 49%，肺野の透過性低下はなかった。腹部超音波検査で両側の腎臓に腫大と皮髄境界不明瞭を認めた。下大静脈径は 10mm で虚脱なく，膀胱内には尿を少量認めた。便培養を提出したが 3 日間の培養の結果，常在菌のみで病原菌を検出しなかったため，入院時の血清で大腸菌 O157 LPS 抗体検査を追加したが陰性であった。

**入院後経過：**血小板減少，溶血性貧血，腎機能障害を認め HUS を疑い保存的に治療を開始した。身体所見，検査所見からは明らかな循環血漿量の低下はなく，膀胱留置カテーテル挿入時に 70～80mL の排尿を認めた。初期輸液を開始しフロセミドの静注を行ったが利尿を得られなかったため，持続投与に変更した。入院後 6 時間で尿量は 0.68 mL/kg/時間であったが，血清カリウム値は 5.8 mEq/L に上昇し，血液ガスでは pH 7.299，BE -13.0mmol/L，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>12.2mmol/L，AG 25.0 mmol/L と代謝性アシドーシスの改善もなく，入院 2 日目に間欠的血液透析を導入した。入院 4 日目より尿量が増加し，血清カリウム値，アシドーシスともに改善したため血液透析を終了した。5 日目には尿量は 1.8mL/kg/時間まで改善した。入院 12 日目に貧血，血小板減少および腎機能は改善傾向であることを確認し，全身状態も改善したため退院した。

入院時の便培養で病原菌を検出せず，血清学的検索でも大腸菌 O157 LPS 抗体は陰性であり，非典型 HUS (atypical HUS；aHUS) や他の血清型の EHEC 感染の鑑別のため，行政検査として国立感染症研究所に依頼して入院時と退院時のペア血清で O157，O26，O111，O103，O145，O121，O165 の 7 種類の大腸菌 O 抗原凝集抗体検査を行った。いずれの血清でも O121 抗体陽性 (表 2) で病原性大腸菌 O121 感染による HUS と診断した。また，家族からの EHEC の検出はなく，本症例診断と同時期に群馬県内で EHEC 集団感染や O121 感染の報告もなかった。

## II. 考 察

大腸菌 O 抗原凝集抗体検査によって病原性大腸菌 O121 感染を血清学的に診断し得た HUS の 1 例を報告した。県内の感染症情報によると，本症

表 1 入院時検査所見

【血算】		【生化学】		TG	376 mg/dL	【尿】	
Hct	25.1 %	TP	6.2 g/dL	CRP	3.24 mg/dL	混濁	+
Hb	8.7 g/dL	ALB	3.7 g/dL	トロポニン T	<0.02 ng/mL	色調	微紅色
RBC	3.5×10 <sup>6</sup> /μL	T-bil	1.7 mg/dL	ミオグロビン	308 ng/mL	pH	7.0
MCV	71.7 fl	AST	92 U/L	IgG	561 mg/dL	蛋白	3+
MCH	24.9 pg	ALT	56 U/L	IgA	82 mg/dL	潜血	3+
MCHC	34.7 g/dL	LDH	2548 U/L	IgM	113 mg/dL	沈渣	
WBC	8900 /μL	ALP	457 U/L	C3	107 mg/dL	RBC	360 /HPF
PLT	34000 /μL	γ-GTP	9 U/L	C4	30 mg/dL	WBC	1 /HPF
破碎赤血球	19 %	CK	225 U/L	CH-50	51.6 U/mL	顆粒円柱	4 /HPF
【凝固】		CK-MB	41.6 U/L	ハプトグロビン	<7.4 mg/dL	硝子円柱	<1 /HPF
PT 活性%	115 %	AMY	49 U/L	抗核抗体	<20 倍	鱗様円柱	1 /HPF
PT 比	0.93	NH3	36 μg/dL			尿蛋白定量	620 mg/dL
PT-INR	0.92	UA	16.1 mg/dL	大腸菌 O157LPS 抗体	陰性	TP/Cre	34.72
APTT	39 秒	BUN	116 mg/dL			NAG	48 IU/L
FDP	25.1 μg/mL	Cre	6.8 mg/dL	【便培養】		β <sub>2</sub> MG	0.52 mg/L
D-dimer	7.2 μg/mL	Na	130 mEq/L	常在菌のみ		FeNa	4.58 %
【血ガス】 静脈		K	5.8 mEq/L	腸管出血性大腸菌検出せず			
pH	7.276	Cl	93 mEq/L				
pO <sub>2</sub>	39.3 mmHg	Ca	8.8 mg/dL				
pCO <sub>2</sub>	27.6 mmHg	Mg	2.7 mg/dL				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	12.4 mmol/L	BS	86 mg/dL				
BE	-13 mmol/dL	T-chol	197 mg/dL				
Lac	1 mg/dL	HDL-chol	35 mg/dL				
		LDL-chol	103 mg/dL				

表 2 大腸菌 O 抗原凝集抗体検査結果

	O157	O26	O111	O103	O145	O121	O165
入院時	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1280 倍	(-)
退院時 (入院 12 日目)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	320 倍	(-)

例の下痢発症または入院と同時期に EHEC の集団感染の報告はなく、入院の約 1 カ月前に県北部で 1 名の O121 感染が報告されていた。

2017 年の感染症発生動向調査で報告された EHEC 感染の有症状者 2,606 例を対象とした調査では<sup>2)</sup>、HUS の発症は 111 例、4.3% であり、EHEC 感染による死亡例は 10 例、うち HUS 発症例は 4 例、HUS 発症者の 3.6% の致命率であった。EHEC 感染は全数報告対象（感染症法 3 類感染症）であり、EHEC 感染症と診断した際は症状の有無にかかわらず、直ちに最寄りの保健所に届け出なければならない<sup>3)</sup>。EHEC 感染症の届出基準は便からの EHEC の分離・同定に加え、EHEC が分離され

ない HUS 発症例では便からのベロ毒素や血清中の抗大腸菌抗体等の検出が必要である。前述の調査でも HUS を発症した 111 例中、菌の分離は 73 例 (66%)、患者血清による O 抗原凝集抗体の検出による診断が 37 例 (33%)、便中ベロ毒素の検出が 1 例であった<sup>2)</sup>。菌が分離された 73 例の O 抗原血清型別では O157 が 58 例 (79%)、O121 と O145 がそれぞれ 3 例、O26、O76、O165 がそれぞれ 1 例ずつであった。また、血清診断された 37 例のうち O 抗原凝集抗体が明らかになった 11 例の内訳は O157 が 10 例、O145 が 1 例であった<sup>2)</sup>。

国立感染症研究所の報告では HUS 発症例で EHEC が分離されない事例は 2006～2017 年の平

均でおよそ 34% に上る<sup>4)</sup>。また、2002～2018 年に当院に入院した HUS 症例 38 例でも便培養で菌を分離した症例は 26 例、68% であり、菌を分離できなかった症例 12 例中血清診断ができた症例は、本症例を含めて 8 例であった。本症例を除く 7 例は O157 LPS 抗体を検出した。O121 や O165 などの O157 以外の EHEC の中には、頻用されている EHEC 選択培地で培養されないか発育が遅いものがあることが報告されており<sup>3,5,6)</sup>、HUS 症例などの重篤な EHEC 感染疑い症例では便の細菌培養検査において陰性の場合には慎重を要する。

本邦での調査では、小児に発症した TMA258 例のうち EHEC 感染による HUS 患者は 166 例 (64%)、EHEC が関与しない aHUS は 40 例 (16%) であった<sup>1)</sup>。小児の aHUS では急性期の高血圧や心血管合併症、神経学的合併症の頻度が高く、透析導入率も高い。また、EHEC 関連 HUS で再発はないのに対し、aHUS では 22.5% に再発を認めた。さらに、1998～2016 年に日本で集積された臨床的 aHUS 118 例中、転帰の判明した 104 例において、中央値 2.5 年の追跡では全死亡率は 5.4%、腎死率は 15% と EHEC 感染 HUS より予後不良である<sup>7)</sup>。EHEC 感染の診断ができない場合は腎予後や生命予後が異なる aHUS を念頭に血液学的精査を進め、血漿交換やヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブによる治療適応などを考える必要がある。従って、便培養で EHEC を検出しない HUS 症例では、便中ペロ毒素の直接的検出や血清中の抗大腸菌抗体の検出は非常に重要となるが、実臨床において検査可能な抗大腸菌抗体は O157 のみである。国立感染症研究所では HUS の起因菌の 90% を占める 7 つの主要 O 血清群 O157, O26, O111, O145, O103, O121, O165 を大腸菌抗原として O 抗原凝集抗体検査を行っている<sup>8)</sup>。EHEC 感染早期に採取した陰性コントロール血清があることが望ましいとされるが、本症例のように病初期は軽症で HUS 発症までに 2 週間を要する症例があることや、IgM 抗体である抗 LPS 抗体は下痢発症後数日で高力価を示すことがあるため、実際に陰性コントロールを採取することは困難である。なお、O157 菌体凝集 IgM 抗体は下痢発症後 5 日目から高値となり、30

日程度持続するとの報告があるが<sup>9)</sup>、一過的に上昇する場合もあるため、経過中複数の時点での採取検体で検査することが望ましく<sup>8)</sup>、発症日や血清採取日と治療経過の関連などの情報が重要となる。本症例の大腸菌 O 抗原凝集抗体検査は、下痢発症から 2 週間後の HUS 発症時と入院 12 日目の検体で行っているため、入院時より退院時の抗体価が低値であったと考えられる。

最後に保健所への届出であるが、HUS 発症患者の 90% が EHEC 感染によるものであることから、当院では HUS の診断で患者が入院した際は EHEC 感染の確証を得られていなくても保健所と連絡を取っている。便培養で EHEC を検出した症例は速やかに家族への調査が行われ、家族内感染状況について情報を得ることができる。しかし、本症例のように便培養でも大腸菌 O157 LPS 抗体検査でも EHEC 感染を確認できない場合は、届出基準を満たさないことから家族への調査介入が遅れる。本症例においても大腸菌 O 抗原凝集抗体検査を行政検査として行うにあたり家族への調査が行われ、家族からの EHEC の検出はなかった。一方で、大腸菌 O 抗原抗体検査は、便培養や便中ペロ毒素検査と比べて、下痢症状出現から 1 か月程度と抗体を検出できる期間が長く、抗菌薬の投与後や下痢症状の消失後でも検査が可能である点で有用と考えられた。

## 結 語

便培養で EHEC を分離できず、大腸菌 O 抗原凝集抗体検査によって病原性大腸菌 O121 感染を血清学的に診断し得た HUS の 1 例を報告した。O157 以外の EHEC 感染による HUS の確定診断のためには大腸菌 O 抗原凝集抗体検査は有用な検査である。

発表に際し、御家族から論文掲載についての承諾を得ています。

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。

## 謝辞

大腸菌 O 抗原凝集抗体検査を行っていただき、論文執筆にご助言を頂いた国立感染症研究所細菌第一部 伊豫田 淳先生に深謝致します。

国立感染症研究所での大腸菌 O 抗原凝集検査に際しご協力を頂いた前橋市保健所の皆様に深謝致します。

## 文 献

- 1) Ashida A, et al : Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy. Clin Exp Nephrol 22 : 924-930, 2018
- 2) 齊藤剛仁, 他 : 腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2017 年. 病原微生物検出情報 39 : 82-83, 2018  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2430-iasr/related-articles/related-articles-459/8030-459r06.html>, (参照 2018/9/26).
- 3) 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について : 3. 腸管出血性大腸菌感染症. 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-ku-kansenshou11/01-03-03.html>, (参照 2018/9/26).
- 4) 伊豫田淳, 他 : 血清診断による腸管出血性大腸菌感染による HUS 症例の確定診断例. 病原微生物検出情報 39 : 83-84, 2018  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2430-iasr/related-articles/related-articles-459/8031-459r07.html>, (参照 2018/9/26).
- 5) 江淵有紀, 他 : 初期に起因菌が特定できず鑑別に苦慮した大腸菌 O165 による溶血性尿毒症症候群. 日本小児科学会雑誌 121 : 1369-1375, 2017
- 6) Sakai T, et al : *Escherichia coli* O121 : H19 infection identified on microagglutination assay and PCR. Pediatr Int 57 : 1001-1003, 2015
- 7) Fujisawa M, et al : Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol 22 : 1088-1099, 2018
- 8) 伊豫田淳, 他 : HUS 患者血清中の抗大腸菌抗体価の解析. 病原微生物検出情報 33 : 130-131, 2012  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol33/2118-surveillance/iasr/related-articles/related-articles-387/2040-dj387d.html>, (参照 2018/9/26).
- 9) 小林一寛, 他 : 下痢患者におけるペロ毒素産生性大腸菌の血清学的診断法について. 感染症学雑誌 70 : 80-86, 1995

---

## Hemolytic-uremic syndrome diagnosed as enterohemorrhagic *Escherichia coli* O121 infection using a serodiagnostic microagglutination assay: a case report

Satoshi OGASAWARA<sup>1)</sup>, Yasuko KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Yuka IKEUCHI<sup>1)</sup>, Chikage YOSHIZAWA<sup>1)</sup>, Mariko TAKEI<sup>1)</sup>, Takumi TAKIZAWA<sup>1)</sup>, Makoto ONISHI<sup>2)</sup>, Hirokazu ARAKAWA<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Gunma University Medical School Hospital*

2) *Research Bacteria Part 1, National Institute of Infectious Diseases*

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is thrombotic microangiopathy (TMA) characterized by a triad of symptoms: hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. HUS caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection accounts for 64% of TMA developed in Japanese children. EHEC infection is diagnosed by isolating the bacteria from fecal culture and detecting verotoxin from stool or by detecting anti-O antigen antibody from the patient's serum. It is impossible to distinguish EHEC-related HUS from atypical HUS without establishing evidence of EHEC infection.

A 2 year-old boy developed HUS and was hospitalized after having persistent diarrhea for 2 weeks. Hemodialysis was initiated because of sustained oliguria, metabolic acidosis, and hyperkalemia against conservative treatment. From the 4th day of hospitalization, the oliguria improved and the patient was discharged from hospital on the 12th day. HUS caused by EHEC infection was suspected from family history; however, the causative bacteria were not detected via fecal culture, and the O157 lipopolysaccharide antibody test results were negative. This study conducted *E. coli* O antigen microagglutination assay for differential diagnosis for atypical HUS, or non-O157 EHEC infection. O121 antibody was positive in the serum obtained at the time of admission and discharge from hospital. Therefore, the patient received a diagnosis of HUS caused by EHEC O121 infection.

It is important to diagnose non-O157 EHEC infection as well as O157 infection that causes HUS. The *E. coli* O antigen agglutination antibody test, using the patient's serum, is useful in HUS cases where EHEC was not detected by fecal culture.

**Key words:** hemolytic uremic syndrome, enterohemorrhagic *E. coli* infection, O 121, *E. coli* O antigen agglutination antibody test

(受付：2018年12月20日，受理：2019年4月23日)

\* \* \*