

症例報告

下痢・血便を伴わない志賀毒素産生 大腸菌 O157 関連溶血性尿毒症症候群の一例

高瀬 雄介¹⁾ 畑地 耕次¹⁾ 橋本 邦生¹⁾ 白川 利彦¹⁾
中嶋 有美子¹⁾ 船越 康智¹⁾ 森内 浩幸¹⁾

要旨 志賀毒素産生大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS) は、小児の血栓性微小血管症 (TMA) の原因として最も頻度が高い。STEC による腸炎症状が先行し、特に大腸菌 O157 による STEC-HUS では血便を合併する例が多い。今回われわれは、下痢や血便がみられず早期診断が困難であった O157 による STEC-HUS の一例を経験した。症例は 8 歳女児。発熱と腰痛で発症した 5 日後に、急激に溶血性貧血・血小板減少・腎機能障害が出現した。遺伝的背景による TMA を疑う家族歴があったことから、STEC-HUS の診断が得られないまま血漿交換を含む治療対応に迫られた。排便がなく便検体の確保に難渋し、入院 5 日目の浣腸便で志賀 (ベロ) 毒素が検出され STEC-HUS と診断できたが、便培養や STEC 抗原検査は陰性で、血清 O 抗原凝集抗体検査により O157 感染と確定した。下痢や血便を認めない STEC-HUS 症例は TMA に包含される他の稀少疾患と類似し、臨床的特徴や一般的な血液検査では鑑別困難である。鑑別過程においては便検体を用いた迅速検査などが優先されるが、検出感度には留意すべきであり、血清学的検査による補完が有効である。

はじめに

志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; STEC) は、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS) を引き起こす可能性のある临床上重要な病原体である。志賀毒素産生大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS) は血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の一つであり、溶血性貧血・血小板減少・腎機能障害を認めることが診断契機となる。下痢や血便がみられ、かつ便検体を用いた迅速検査などが陽性であれば、STEC-HUS の診断は比較的容易である。

しかしながら、今回われわれは、下痢や血便がみられず十分な便検体の確保にも難渋したために STEC-HUS の早期診断が困難であった O157 感染症の一例を経験した。STEC-HUS に至った O157 感染症でありながら下痢や血便を欠いたことはまれであり、TMA に包含される STEC-HUS 以外の稀少疾患との鑑別に苦慮することを再認識したため、文献的考察を交えて報告する。

I. 症 例

症例：8 歳，女児

主訴：発熱，活気低下

既往歴：特記事項なし

Key words：志賀毒素産生大腸菌，O157，溶血性尿毒症症候群，血栓性微小血管症，血清学的検査

1) 長崎大学病院小児科

連絡先：高瀬雄介 〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 長崎大学病院小児科

表1 入院時検査所見

血算		生化学		静脈血ガス	
WBC	9,800/ μ L	TP	6.0 g/dL	pH	7.368
Seg	65.0%	Alb	3.6 g/dL	pCO ₂	39.2 mmHg
Lymph	26.0%	T-Bil	4.2 mg/dL	HCO ₃	22.0 mmol/L
Mono	6.0%	I-Bil	3.6 mg/dL	BE	-2.5 mmol/L
Hb	8.5 g/dL	AST	85 U/L		
MCV	81.4 fL	ALT	20 U/L	尿検査	
PLT	10,000/ μ L	LDH	1,853 U/L	比重	1.020
		P-AMY	102 U/L	pH	6.5
凝固系・免疫系		BUN	61 mg/dL	蛋白	(3+)
PT-INR	1.02	Cr	1.26 mg/dL	潜血	(3+)
APTT	27.0 sec	CK	149 U/L	尿 Cr	120.1 mg/dL
Fib	207 mg/dL	Na	136 mEq/L	尿蛋白	1,183 mg/dL
FDP	14.1 μ g/mL	K	4.1 mEq/L	尿蛋白/Cr	9.85 g/gCr
D-dimer	4.9 μ g/mL	Cl	101 mEq/L	尿 Na	17 mEq/L
CH50	37.6 U/mL	Ca	8.8 mg/dL	FENa	0.13%
C3	115.4 mg/dL	IP	4.6 mg/dL	尿 β 2MG	14,057.7 μ g/L
C4	22.6 mg/dL	Glu	103 mg/dL	尿 NAG	90.3 U/L
直接 Coombs	陰性	CRP	0.21 mg/dL		
間接 Coombs	陰性	Hp	3.7 mg/dL		
		Ferritin	738 ng/mL		

家族歴：母が2か月前に血小板減少による頭蓋内出血で死亡（溶血性貧血や腎機能障害は認めず，免疫性血小板減少性紫斑病の診断）

現病歴：入院5日前に発熱と腰痛が出現した。入院3日前にごく軽度の腹痛も出現し、近医において尿路感染症の疑いでセフトレンピボキシルを処方された。その後も発熱が持続するため、入院前日に別の医療機関を受診したが、血液検査で異常を認めず経過観察となった。しかしながら、経口摂取不良と活気低下のため翌日に同医療機関を再診し、再度血液検査を実施したところ、貧血・血小板減少・腎機能障害・ビリルビン高値を認め、当院へ紹介された。

入院時身体所見：身長124cm，体重21.3kg。意識障害や錯乱などはないが、活気は低下している。体温37.9°C，SpO₂98%（室内気），呼吸数28/分，血圧127/61mmHg，脈拍91/分。眼瞼結膜は蒼白ではないが、眼球結膜に軽度黄染を認める。咽頭発赤はなく、頸部リンパ節腫脹は認めない。心音は整で心雑音は聴取せず，呼吸音は清で

ある。腸蠕動音は正常で腹部は平坦・軟であり，圧痛や肝脾腫は認めない。腰背部に叩打痛はみられない。下腿浮腫があり，皮膚黄染と四肢に紫斑を認める。

入院時検査所見（表1）：血液検査では，間接ビリルビン高値とハプトグロビン（Hp）低値から溶血性貧血が推測され，血小板減少とBUN・クレアチニン（Cr）の上昇が明らかであった。CH50・C3・C4には異常を認めなかった。抗核抗体や抗リン脂質抗体などの検査項目を提出し，血清・EDTA血漿・クエン酸血漿を凍結保存した。尿検査では，肉眼的血尿と蛋白尿を認めた。頭部～骨盤部CTでは，頭蓋内出血や腸管壁肥厚はみられなかった。なお，便検体を確保して細菌培養やペロ毒素（Vero toxin；VT）・O157抗原検出のための迅速検査などに提出予定だったが，入院直後に誘引なく鼻出血をきたしたことから粘膜出血のリスクがある浣腸の実施が躊躇され，自力排便を待つ方針とした。

入院後経過（図）：溶血性貧血・血小板減少・

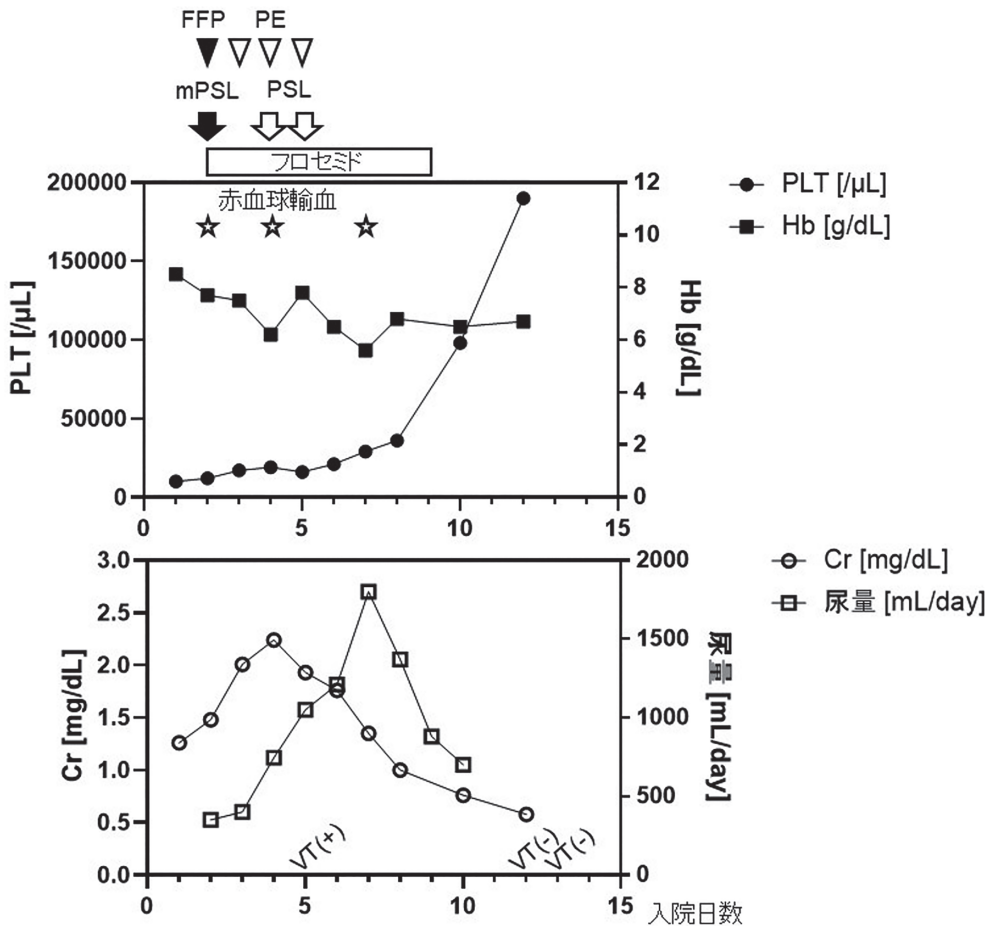


図 入院後経過

入院1日目は深夜の入院であった。入院2日目となり、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma; FFP) 輸注とともに、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone; mPSL) 30mg/kg 投与を行った。入院3日目より、血漿交換 (plasma exchange; PE) を計3回実施した。入院4~5日目にプレドニゾロン (prednisolone; PSL) 2mg/kg/日を使用した。ペロ毒素 (VT) が検出された時点で中止した。フロセミド投与下で入院5日目に1日尿量が1,000mLを超えるようになり、血清Crも低下に転じた。

腎機能障害から TMA と判断したが、便検体を確保して STEC-HUS を早期に確定あるいは除外診断することができず、さらに母に関する重大な家族歴があり、遺伝的背景による TMA である先天性血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) ・非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS; aHUS) ・自己免疫疾患などに関連する二次性 TMA の可能性が懸念された。以上のことから、入院当日より STEC-HUS 以外の稀少疾患も想定した治療対応に迫られた。先天性 TTP の場合、血小板輸血が禁忌である一

方、超高分子量 von Willebrand 因子多重体の切断酵素である ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 補充が期待できることから新鮮凍結血漿輸注を行った。また、自己免疫機序の抑制目的にステロイドパルス療法に準じたメチルプレドニゾロンを投与した。

しかし、血小板数上昇などの速やかな治療効果は認めず、入院3日目から血漿交換を導入した。血漿交換導入までの間も自力排便がなかったため、同日に肛門スワブを採取したが、免疫クロ

表2 TMA 鑑別に関する検査所見

STEC-HUS		自己抗体	
抗 O157 凝集抗体 (入院時)	640 倍	抗核抗体	80 倍
抗 O157 凝集抗体 (入院 12 日目)	160 倍	抗 ds-DNA 抗体 (ELISA)	<10IU/mL
		抗 Sm 抗体 (CLEIA)	<1.0U/mL
TTP		抗 RNP 抗体 (ELISA)	<5.0
ADAMTS13 活性	86.0%	ループスアンチコアグラント	1.18
ADAMTS13 インヒビター	<5.0BU/mL	抗カルジオリピン抗体	<8.0U/mL
		抗 CL β 2GPI 複合体抗体	\leq 1.2U/mL
aHUS		TP (梅毒) 抗体	陰性
ヒツジ赤血球溶血試験	陰性		
抗 CFH 抗体	陰性		

抗 O157 凝集抗体価は 160 倍以上で陽性と判定される。入院 12 日目は血漿交換終了から 7 日後に相当する。

マト法による O157 抗原は陰性であり、ELISA 法による VT は検体量不足のため判定不可であった。その後、入院 5 日目に浣腸を実施して得られた肉眼的な血液混入のない有形便検体から ELISA 法で VT が検出され、STEC-HUS と診断した。その後は支持療法のみとしたが、血小板数や血清 Cr は経時的に改善していった。入院 12、13 日目の便検体で VT が検出されず、全身状態も良好のため自宅退院となった。

本症例では、経過を通じて便検体における O157 抗原は陰性であり、STEC も培養陽性とならなかったが、保存血清から抗 O157 凝集抗体が検出され、最終的に O157 による STEC-HUS と確定診断した。原因食材は特定されず、同居家族を含む調査対象中に O157 感染者はみつからなかった。一方、ADAMTS13 活性の低下や ADAMTS13 インヒビターは認めなかったため、TTP は除外された。また、補体系 H 因子 (complement factor H; CFH) に関連する aHUS を検討するため、保存血漿を用いてヒツジ赤血球溶血試験および抗 CFH 抗体価測定を実施したが、結果は陰性であった。さらに、種々の自己抗体も陰性であり、自己免疫疾患などに関連する二次性 TMA は否定的だった (表 2)。

II. 考 察

国内において STEC-HUS を引き起こし得る主要な O 血清群としては、O157・O26・O111・O145・

O103・O121・O165 が知られている。STEC-HUS では約 80% で血便を伴うが¹⁾、このうち非 O157 による STEC-HUS については、水様性下痢のみで血便がなかった症例が近年報告されている^{2,3)}。一方、O157 による STEC-HUS については、血便 (血性下痢) が O157 感染から STEC-HUS へ進展する危険因子として指摘されている⁴⁾。また、Wong らによれば、10 歳未満の O157 による STEC-HUS 患者 36 例中血便がないのは 1 例のみであった⁵⁾。このように、O157 による STEC-HUS において血便は重要かつ高頻度の所見と推測され、STEC-HUS に至った O157 感染症でありながら水様性下痢や血便を認めなかった本症例はまれなケースであったと思われる。なお、本症例における抗菌薬使用が菌増殖を阻害して便培養と便 O157 抗原を陰性化させた可能性はあるが、VT が関与するとされる血便の出現を妨げたかは明らかではない。

STEC-HUS は、血管内皮細胞傷害と微小血栓形成が基盤の病態である TMA に包含される。STEC-HUS でも下痢や血便が顕著でない場合、同じく TMA に包含される TTP・aHUS・二次性 TMA との鑑別が問題になる。TTP では ADAMTS13 により断片化される超高分子量 von Willebrand 因子多重体が蓄積し、微小血栓形成を惹起する。遺伝子異常による先天性の ADAMTS13 活性低下と、後天性の ADAMTS13 インヒビター出現の二つの要因があり、これらを同時に測定して診断される⁶⁾。aHUS では補体第二経路の異常

活性化によって C5b-9 からなる膜侵襲複合体が形成され、血管内皮細胞傷害などに繋がる。本症例でも実施したヒツジ赤血球溶血試験や抗 CFH 抗体価測定、あるいは他の補体関連因子の測定や遺伝子解析により補体第二経路に関連する異常が網羅的に検索されるが、原因となる分子異常は多岐にわたる¹⁾。二次性 TMA は代謝異常症・感染症・薬剤・自己免疫疾患・悪性腫瘍・妊娠・移植などに関連して起こるものであり、患者状況から推測できる原因を除けば、自己抗体測定などが必要になる¹⁾。これらはいずれも稀少疾患であるが、Ashida らが報告した国内小児 TMA 症例の約 30% (82/258 例) を占めており⁷⁾、実臨床において遭遇し得る。また、治療についても、STEC-HUS が腎不全時の透析療法であるのに対して、先天性 TTP には新鮮凍結血漿輸注が、aHUS には血漿交換や抗 C5 モノクローナル抗体製剤がそれぞれ特異性の高い治療法であるなど方針が分かれており¹⁶⁾、最適な治療選択には正確な鑑別が不可欠である。ただし、TTP・aHUS・二次性 TMA に関連する検査はいずれも結果判明に時間を要するため、危急的な状況では血漿療法などを実施する対応にも迫られる。一方、HUS の腎障害に対して血漿交換は有効ではないとされる⁸⁾。本症例も計 3 回の血漿交換を終えた後の支持療法の段階で血清 Cr が経時的に低下しており、時間経過による腎機能の改善が示唆された。

TMA の早期鑑別を志向する場合、好発年齢などの臨床的特徴や一般的な血液検査結果から可能性の高い疾患を推定する方法が考えられるが、小児期の推定には注意点が存在する。まず、TMA の発症年齢については、TTP・aHUS・二次性 TMA のいずれも乳児期から思春期まで分布しており⁷⁾、遺伝子異常や誘因となる感染症の多様性などが背景にあると推測される。そのため、比較的年長でも、遺伝的背景による TMA が臨床的に初めて顕在化している可能性がある。一方、一般的な血液検査結果については、血小板数は TTP でより低値の傾向があり（中央値は STEC-HUS で 37,000/ μ L、aHUS で 71,000/ μ L、TTP で 10,000/ μ L）、血清 Cr は STEC-HUS や aHUS でより高値の傾向がある（中央値は STEC-HUS で 4.8mg/

dL、aHUS で 4.6mg/dL、TTP で 1.3mg/dL）との報告がみられる⁹⁾。さらに、血小板数や血清 Cr を含む複数の評価項目から ADAMTS13 活性の著減（10%以下）を予測するスコアリング・システムも提案されている¹⁰⁾。しかしながら、これらの一般的な血液検査結果の評価は主に成人例の解析に基づいており、小児例にそのまま適用することは困難である。

以上のように、TTP・aHUS・二次性 TMA がいずれも診断に特殊検査を要し、早期鑑別が困難であることから、便検体を用いた VT や O157 抗原の検出が最も迅速な検査として優先される。ただし、時間経過や抗菌薬の影響でこれらの検査や便培養が陽性にならない場合には⁸⁾、STEC-HUS についても診断が困難になるおそれがある。当院では、ELISA 法に基づく VT 検出キットおよびイムノクロマト法に基づく O157 抗原検出キットを用いているが、特に直接糞便法においては毒素量や抗原量が検出感度未満であれば陰性判定となることに注意が必要である¹¹⁾。また、便培養による O157 の検出についても、第 3 病日以内の検出率は約 60% と高いものではなく、その後、経時的に低下し、抗菌薬投与によってさらに低下する問題点があるとされている¹²⁾。これに対して、血清 O 抗原凝集抗体検査の有用性は非 O157 による STEC-HUS で報告されており²³⁾、本症例でも最終的な血清群の確定をもたらした。そのため、STEC-HUS を診断するためには当初から血清学的検査の必要性を想起すべきと考えられる¹³⁾。

結 語

STEC-HUS においてもまれに下痢や血便を認めないことがあり、TMA に包含される他の稀少疾患との鑑別に苦慮する可能性がある。STEC-HUS の診断には、便検体を用いた迅速検査などが優先されるが、検出感度には留意すべきであり、血清学的検査による補完が有効と考えられる。

論文投稿について保護者から同意を得た。

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。

謝辞

血清 O 抗原凝集抗体検査を実施していただきました国立感染症研究所細菌第一部 伊藤田淳先生、ヒッジ赤血球溶血試験および抗 CFH 抗体価測定を実施していただきました名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 加藤規利先生・堀之内明日花先生・立奈良崇先生・丸山彰一先生に深謝致します。治療にご協力いただきました当院血液浄化療法部に深謝致します。

本論文の要旨は、第 17 回日本小児消化器感染症研究会（2021 年 2 月）で発表した。

文 献

- 1) 香美祥二, 他: “非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015”. 日本腎臓学会. https://jsn.or.jp/guideline/pdf/ahus_2016-2.pdf, (参照 2020/10/25).
- 2) 宮野洋希, 他: 消化器症状が軽度だったが早期診断しえた O121 による STEC-HUS の 1 歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌 40: 235-238, 2020
- 3) 小笠原聡, 他: 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. 小児感染免疫 31: 275-280, 2019
- 4) Launders N, et al: Disease severity of Shiga toxin-producing *E. coli* O157 and factors influencing the development of typical haemolytic uraemic syndrome: a retrospective cohort study, 2009-2012. *BMJ Open* 6: e009933, 2016
- 5) Wong CS, et al: Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157: H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis* 55: 33-41, 2012
- 6) 「血液凝固異常症等に関する研究」班 TTP グループ: “血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2020”. 奈良県立医科大学輸血部. <https://www.naramed-u.ac.jp/~trans/news/pdf/ttp.pdf>, (参照 2020/10/25).
- 7) Ashida A, et al: Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol* 22: 924-930, 2018
- 8) 五十嵐隆, 他: “溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン”. 日本腎臓学会. <https://jsn.or.jp/academicinfo/report/hsu2013book.pdf>, (参照 2020/10/25).
- 9) Bayer G, et al: Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: 557-566, 2019
- 10) Bendapudi PK, et al: Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 4: e157-e164, 2017
- 11) 小野恵美: 腸管出血性大腸菌 O157 およびベロ毒素. 臨床と微生物 34 (増刊号): 515-520, 2007
- 12) 杉田 亮, 他: LPS 抗体により診断した溶血性尿毒症症候群合併 O157 感染症の 1 例. 小児科臨床 69: 873-877, 2016
- 13) 磯部順子, 他: HUS 患者血清中の抗大腸菌抗体価の解析. *IASR* 33: 130-131, 2012

A case of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157-associated hemolytic uremic syndrome lacking diarrhea or bloody stool

Yusuke TAKASE¹⁾, Koji HATACHI¹⁾, Kunio HASHIMOTO¹⁾, Toshihiko SHIRAKAWA¹⁾
Yumiko NAKASHIMA¹⁾, Yasutomo FUNAKOSHI¹⁾, Hiroyuki MORIUCHI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Nagasaki University Hospital*

Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) is the most frequent cause of thrombotic microangiopathy (TMA) in children. It is preceded by STEC enteritis in which bloody stool is a common symptom, especially in cases of O157 infection. This study reports the case of an 8-year-old girl who developed O157 STEC-HUS in the absence of diarrhea or bloody stool. Five days after the onset of fever and lumbago, she developed hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal dysfunction. As she had no defecation, stool specimens were not available for diagnosing STEC-HUS. In addition, her family history prompted thought as to possible rare genetic causes of TMA, which require specific treatment options. Thus, an enema was performed to obtain stool specimens on the fifth day of admission. A stool culture did not yield STEC, and STEC antigen tests were negative; however, the stool specimen was positive for Shiga (Vero) toxin. Furthermore, serological tests confirmed preceding STEC O157 infection. STEC-HUS should be considered even in the absence of diarrhea and bloody stool, which are indicative of preceding STEC infection. In such cases, it is difficult to distinguish the underlying causes of TMA based on demographic characteristics and routine blood tests. Rapid STEC tests using stool specimens should be prioritized for differential diagnosis; however, false negative results are common, which make clinical decisions difficult. The serological examination for detecting antibodies to *E. coli* O antigens is useful and complementary to the rapid antigen tests for diagnosing STEC-HUS.

Key words : Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, O157, hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, serological test

(受付 : 2021 年 4 月 2 日, 受理 : 2021 年 9 月 6 日, 受付 No. 976)

* * *