

Patient no.			
5	6	7	8
5/F	14/M	3/M	0.9/F
<i>S. species*</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>
NA	O1	O9	NA
V, D	F, D	F, V, D	F, D
30 h	28 h	13 d	10 d
3	5	5	NA
LOC	LOC	Seizure	Seizure
NA	NA	Conjugate deviation of the eyes, dystonia, grasp reflex	Intractable partial seizure, coma, hyperventilation
NA	NA	280	NA
Suspicious	Suspicious	No	Mild
No	No	No	Yes
NA	NA	ARF, decreased PLT	Respiratory failure
3 h	8 h	3-10 d	5 d
Death (autopsied)	Death (autopsied)	Mental retardation	Death‡

consciousness and generalized seizures followed by progression to coma with or without signs of increasing intracranial pressure, whereas focal signs such as partial seizures or pyramidal tract signs were recognized in only two patients. Hyperventilation was observed in two patients at the advanced stage of encephalopathy but with no evidence of hepatic dysfunction. Encephalopathic features continued for 3 to 20 days, but two patients died unexpectedly within several hours after onset. Despite the absence of severe dehydration (severe dehydration was an exclusion criterion), six patients were complicated by circulatory failure of varying degrees. None of the survivors required mechanical ventilation or renal dialysis.

Patients 5 and 6, who died after a brief illness lasting several hours, represented the most severe form in the clinical spectrum of these patients. The clinical courses of Patients 1 and 2 represented the benign form with full recovery. Patients 7 and 8 were late-onset cases but showed rapid progression with focal neurologic deficits. The outcome was death in three patients, severe motor or intellectual sequelae in three patients, and full recovery in two patients.

Laboratory findings. Hematologic and biochemical tests at the onset of encephalopathic symptoms showed normal or minimally abnormal findings in liver enzymes (aspartate aminotransferase 26 to 161 IU/L, alanine aminotransferase 10 to 40 IU/L), glucose (6.5 to 19.6 mmol/L), ammonia (5 to 56 μ mol/L), platelet count (218 to 440 $\times 10^3/\mu$ l), hemoglobin (11.2 to 17.2 g/dL), urea nitrogen (8.7 to 27 mg/dL), and creatinine (0.3 to 0.9 mg/dL). Blood gases showed mild metabolic acidosis. CSF opening pres-

ures were normal or moderately elevated (100 to 280 mm H₂O), and cell counts, protein, and glucose levels in the CSF specimens were normal. From the third or fourth hospital day, other complications including renal failure (4), thrombocytopenia (3), liver dysfunction (2), and rhabdomyolysis (2) appeared gradually. Serum ammonia level was never elevated and peak aspartate aminotransferase levels were 381 IU/L (Patient 3) and 347 IU/L (Patient 4) on the eighth hospital day. The initial EEG showed diffuse slow waves in six patients. No paroxysmal activities were observed, although one patient had localized slow waves in the occipital area. Brain CT performed on the first hospital day demonstrated diffuse brain edema in all six patients examined (figure).

Pathologic findings. At autopsies of Patients 5 and 6, the brains were heavy and edematous, weighing 1,340 grams (Patient 5) and 1,730 grams (Patient 6). No apparent inflammations, microangiopathy, ischemic, or localized suppurative lesions were detected in the brain. Severe microvesicular fatty changes of the liver were recognized in both patients. Lipid droplets were observed in the periportal hepatocytes in both patients. No ultrastructural mitochondrial alterations were found in the liver of Patient 5. Renal histopathology showed no tubular necrosis or glomerular changes, except mild microvesicular fatty change in the epithelial cells of the renal tubule in Patient 6.

Discussion. According to the infectious agents surveillance report by the Ministry of Health and Welfare, the estimated number of NTS infections is



Figure. Patient 4. Brain CT on the first hospital day showing diffuse low-density area in the cerebral white matter and cortex. The patient was assessed with the Glasgow Coma Scale and scored 10 of 15 (eye opening: 3 of 4; best verbal response: 3 of 5; best motor response: 4 of 6).

approximately 10,000 per year in Japan. The percentage resulting in serious condition or death was 19 per 50,000 patients (0.04%) with NTS over 5 years (1995 to 1999).⁷ A population-based study shows 1,500 patients with NTS in a district of Japan over five years (1996 to 2000), and two patients with NTS encephalopathy during the period in the same district (0.13%). Thus, it appears that encephalopathy is an uncommon, but clinically important, manifestation of NTS infection.

Diffuse and rapidly progressive brain dysfunction and circulatory failure of varying degrees that developed following enteritis constitute the characteristics of NTS encephalopathy. Extra-CNS involvement may develop in some cases, but not always and usually relatively late. There was no evidence of severe dehydration and sepsis at the onset of neurologic symptoms. NTS encephalopathy was rarely accompanied by abnormalities in laboratory data, except elevated CSF opening pressure, brain edema on CT, and slow wave on EEG. This is the first series of children with NTS encephalopathy reported in the literature, although isolated cases of noninfectious encephalopathy associated with *S. enteritidis*⁸ and *S. choleraesuis* infection⁹ have been described previously. A similar remote effect of gastrointestinal infections on brain function has been also demonstrated in encephalopathies associated with shigellosis¹⁰ and other Shiga toxin-producing bacteria such as *Escherichia coli* O157.¹¹ However, the mechanism remains undetermined.

Pathologic findings in this study are summarized as follows: 1) minimal ischemic damage and mild edema in the brain with no evidence of herniation; 2) microvesicular fatty change of the liver, which re-

sembles Reye's syndrome; 3) severe enterocolitis with no evidence of dehydration in any organ; and 4) no fatal organ damage, including microvasculature or endothelial cells. These findings are different from a previous report of an adult case of NTS nephropathy and septicemia, which showed hemorrhagic necrotic enteritis and tubular epithelial damage in the kidney with no abnormal pathologic findings in the brain and liver.²

Pathologically, noninflammatory encephalopathy and microvesicular fatty change of the liver are common features both in Reye's syndrome and Ekiri. NTS encephalopathy resembles a variant form of Reye's syndrome that manifests prodromal diarrhea found in 5% of the patients.¹² However, NTS encephalopathy is clearly different from Reye's syndrome in metabolic profile, including hypoglycemia, hyperammonemia, and increased concentration of hepatic enzymes,^{5,12} and ultrastructural mitochondrial abnormalities in the liver that is an essential diagnostic feature of Reye's syndrome.¹³ It has been claimed that microvesicular fatty change in the liver pathology alone does not justify the diagnosis of Reye's syndrome because fatty metamorphosis of the liver is found in other conditions.¹⁴ Vomiting, frequently found in our series, is also a common enteric feature. Hyperventilation was observed in Patients 4 and 8 at the advanced stage of encephalopathy but without laboratory evidence of hepatic dysfunction. Metabolic alkalosis and respiratory acidosis were absent. These findings may support the presence of increasing intracranial pressure, but there is no laboratory data suggesting mitochondrial dysfunction seen in Reye's syndrome. Ekiri is an acute encephalopathy mainly associated with shigellosis prevalent in Japan until the 1950s,¹⁵ although many physicians believe that it no longer exists because of drastic improvements in nutritional, hygienic, and medical conditions.¹⁶ Ekiri is similar to NTS encephalopathy in clinical, laboratory, and pathologic pictures, including unexplained fatty changes of the liver without clinical signs of liver dysfunction,¹⁶ but brain ischemia and edema in ekiri was more remarkable and fatal. It is possible that the fatal disease progressed too rapidly to induce definite pathologic responses in the brain of our two patients. Therefore, we conclude that the clinical and pathologic characteristics of NTS encephalopathy may establish this form of primary encephalopathy as a new disease entity.

The pathogenesis of salmonella gastroenteritis remains unclear, but both inflammatory and toxigenic mechanisms have been speculated.¹⁷ For the inflammatory mechanism, bacterial invasion of the colonic mucosa results in neutrophil infiltration that causes tissue damage through inflammatory mediators. For the toxigenic mechanism, bacterial enterotoxin stimulates the adenyl cyclase system to inhibit water absorption in the epithelium. *S. enteritidis* endotoxin also has been shown to independently damage the microvasculature of the kidney, liver, and lung in young rats.¹⁸ Therefore, endotoxemia may be respon-

sible for the progression to extra-CNS involvement in NTS through toxigenic mechanism. However, endotoxemia is unlikely to be directly responsible for the CNS involvement in NTS encephalopathy because bacteriologic analyses in this study indicated that the bacteria were localized in the intestine without inducing the bacteremia or endotoxemia that might have caused CNS dysfunction at the early stage of the enteric illness. Moreover, clinical progression to extra-CNS complications was neither rapid nor severe. In conclusion, we believe that CNS and extra-CNS involvement may occur independently by different pathogenetic mechanisms, despite parallel progression of clinical features. Altered consciousness and signs of circulatory failure require prompt systemic monitoring and intensive treatment for circulatory failure.

Recently, our colleagues purified a factor from the lysate of the *S. enteritidis* strain isolated from Patient 4 which inhibited cell-free protein synthesis, showed cytopathic activity against Chinese hamster ovary cells, and was identical to *E. coli* L-asparaginase.¹⁹ This study also suggests that the sum total of salmonella cytotoxicity may be the combined actions of multiple toxic substances, one of which is L-asparaginase. *E. coli* L-asparaginase, recognized as having an antitumor activity,²⁰ also has cytotoxic activity and protein synthesis inhibition activity.¹⁹ When used for therapeutic purposes in cancer patients, the enzyme induces apoptosis of lymphoma cells or stimulates a thrombophilic state by altering coagulation proteins.²¹ The pathologic role of L-asparaginase produced by *Salmonella* strains remains unknown, but it might play a role in the development of encephalopathy. Whether L-asparaginase is a determinant of salmonella virulence should be established using animal models.

Acknowledgment

The authors thank Dr. H. Horie, Chiba Children's Hospital, and Dr. M. Hayashi, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, for providing helpful comments.

References

1. Retornaz F, Fournier PE, Seux V, et al. A case of *Salmonella enteritidis* septicemia complicated by disseminated intravascular coagulation, severe hepatitis, rhabdomyolysis and acute

- renal failure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:830-831.
2. Shibusawa N, Arai T, Hashimoto K, et al. Fatality due to severe *Salmonella enteritidis* associated with acute renal failure and septicemia. *Intern Med* 1997;36:750-753.
3. Arai J, Tanabe Y, Miyake M, et al. Acute encephalopathy associated with non-typhoidal salmonellosis. *J Child Neurol* 2001;16:539-540.
4. Mishu B, Koehler J, Lee LA, et al. Outbreaks of *Salmonella enteritidis* infections in the United States 1985-1991. *J Infect Dis* 1994;169:547-552.
5. Fenichel GM, ed. *Clinical pediatric neurology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997;47.
6. Behrman RE, ed. *Textbook of pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:213.
7. Salmonellosis in Japan as of June 2000, the topic of this month. *Infectious Agents Surveillance Report* [serially online] 2000;21:246. Available at: <http://idsc.nih.gov/jasr/246>. Accessed November 27, 2000.
8. Martin K, Sharland M, Davies E. Encephalopathy associated with *Salmonella enteritidis* infection. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:486-488.
9. Daras M, Blankfein R, Singh BM. *Salmonella choleraesuis* encephalopathy. *NY State J Med* 1930;80:1606-1607.
10. Perles Z, Bar-Ziv J, Granot E. Brain edema: an underdiagnosed complication of *Shigella* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1114-1115.
11. Kleanthous H, Smith HR, Scotland R, et al. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles, 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 2: microbiological aspects. *Arch Dis Child* 1990;65:722-727.
12. Corey L, Rubin R, Bregman D, Gregg M. Diagnostic criteria for influenza B-associated Reye's syndrome: clinical vs. pathologic criteria. *Pediatrics* 1977;60:702-708.
13. Partin JC, Schubert WK, Partin JS. Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). *N Engl J Med* 1971;285:1339-1343.
14. Bonnell HJ, Beckwith JB. Fatty liver in sudden childhood death. *Am J Dis Child* 1986;140:30-33.
15. Dodd K, Buddingih GJ, Rappaport S. The etiology of Ekiri, a highly fatal disease of Japanese children. *Pediatrics* 1949; 3:9-19.
16. Kobayashi N. Ekiri, an acute encephalopathy associated with dysentery in Japanese children: a review in retrospect. *Acta Paediatr Jpn* 1986;28:651-655.
17. Nishioka S. Risk of extra-intestinal manifestations in outbreaks of salmonellosis. *Intern Med* 1997;36:674-675.
18. Hurley RM, Nayyar RP, Goto M, Zeller P. Renal lesions in young rats induced by *Salmonella enteritidis* endotoxin. *Pediatr Nephrol* 1989;3:156-161.
19. Iwamaru Y, Miyake M, Arai J, Tanabe Y, Noda M. An inhibitory factor for cell-free protein synthesis from *Salmonella enteritidis* exhibits cytopathic activity against Chinese hamster ovary cells. *Microb Pathog* 2001;31:283-293.
20. Broome JD. Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. *Nature* 1961;191:1114-1115.
21. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;28:97-113.

Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency

Yasuyuki Suzuki, MD, Mizue Iai, MD, Atsushi Kamei, MD, Yuzo Tanabe, MD, Shoichi Chida, MD, Seiji Yamaguchi, MD, Zhongyi Zhang, PhD, Yasuhiko Takemoto, MD, Nobuyuki Shimozawa, MD, and Naomi Kondo, MD

Three Japanese patients with peroxisomal acyl coenzyme A oxidase deficiency who manifested psychomotor retardation and regression during the late infantile period showed characteristic patterns of demyelination in the pontomedullary corticospinal tracts and in the cerebellar and cerebral white matter. Molecular investigations revealed 2 novel missense mutations, M278V and G178C. (*J Pediatr* 2002;140:128-30)

Acyl coenzyme A oxidase (AOX) deficiency is autosomal recessive and the mildest form of peroxisomal β -oxidation enzyme deficiency. Patients can usually walk with support or speak a few words, but neurologic regression occurs and they die during the late infantile period.¹⁻⁴ AOX deficiency has been diagnosed either from a lack of enzyme protein^{1,3} or by complementation analyses^{2,4}; however, little is known about the molecular bases of AOX deficiency and there has been no report regarding magnetic resonance imaging (MRI) findings. We describe characteristic patterns of demyelination and novel mutations in 3 Japanese patients with AOX deficiency.

CASE REPORT

The clinical courses and biochemical studies of the Japanese sibling patients 1 and 2 have been described.⁴ Patient 1,

the elder boy, walked without support at 32 months of age, but regression began at 34 months. He is deaf and needs tube feeding at 11 years. Patient 2, the younger sister, walked with support and spoke a few words at 22 months. At 26 months, regression occurred and at 4 years of age, she died from respiratory problems.

Patient 3 was a female child of other consanguineous Japanese parents. Mild hypotonia and horizontal nystagmus were observed from the neonatal period. At 2 months of age, convulsions occurred and phenobarbital treatment was started. She controlled her head at 7 months, rolled over at 10 months, spoke a few words at 18 months, crawled at 24 months, but she could not sit alone. Regression occurred at 28 months, and she showed severe hypotonia, dysphagia, increased tendon reflexes of the lower extremities, positive Babinski

reflex, and retinal degeneration (at 37 months). No dysmorphic features or hepatosplenomegaly were observed. She died of respiratory failure at 42 months of age.

MRI Findings

Patient 1 showed T2-high signals in the cerebellar white matter, peduncles of the cerebellum, and the transverse tracts of the pons at 3.5 years of age (Fig 1, A). The cerebellar vermis was atrophic, and there was T1-shortening in the upper ventral pons and T1-

ALD: Adrenoleukodystrophy
AOX: Acyl-CoA (coenzyme A) oxidase
MRI: Magnetic resonance imaging
T1: Longitudinal relaxation time
T2: Transverse relaxation time

prolongation in the central ventral pons (Fig 1, B). T2-high intensity areas expanded as follows: cerebral peduncles in the mesencephalon at 4 years of age, posterior limbs of the internal capsule at 5 years, periventricular white matter of the posterior horn and optic radiation at 6 years, posterior periventricular and subcortical white matter and splenium of the corpus callosum at 9 years (Fig 1, C), and frontal white matter at 10 years of age. Patient 2 showed T2-prolongation of the pontomedullary corticospinal tracts at 2 years (Fig 1, D). Expansion was similar but faster than in patient 1. Patient 3 showed a similar distribution of T2-high intensity areas.

Biochemical and Molecular Analyses

Patient 3 showed increased serum very long chain fatty acid ratio:

From the Department of Pediatrics and Medical Education Development Center, Gifu University School of Medicine; Division of Neurology, Chiba Children's Hospital; Division of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center; Department of Pediatrics, Iwate Medical University; and Department of Pediatrics, Shimane Medical University, Japan. This study was supported, in part, by Grants-in Aid for Scientific Research (12670739) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, and by a Health Science Research Grant from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Submitted for publication Mar 2, 2001; revision received July 19, 2001; accepted Sept 26, 2001.

Reprint requests: Yasuyuki Suzuki MD, Medical Education Development Center, Gifu University School of Medicine, Tsukasa-machi 40, Gifu 500-8705, Japan.

Copyright © 2002 by Mosby, Inc.

0022-3476/2002/\$35.00 + 0 9/22/120511

doi:10.1067/mpd.2002.120511

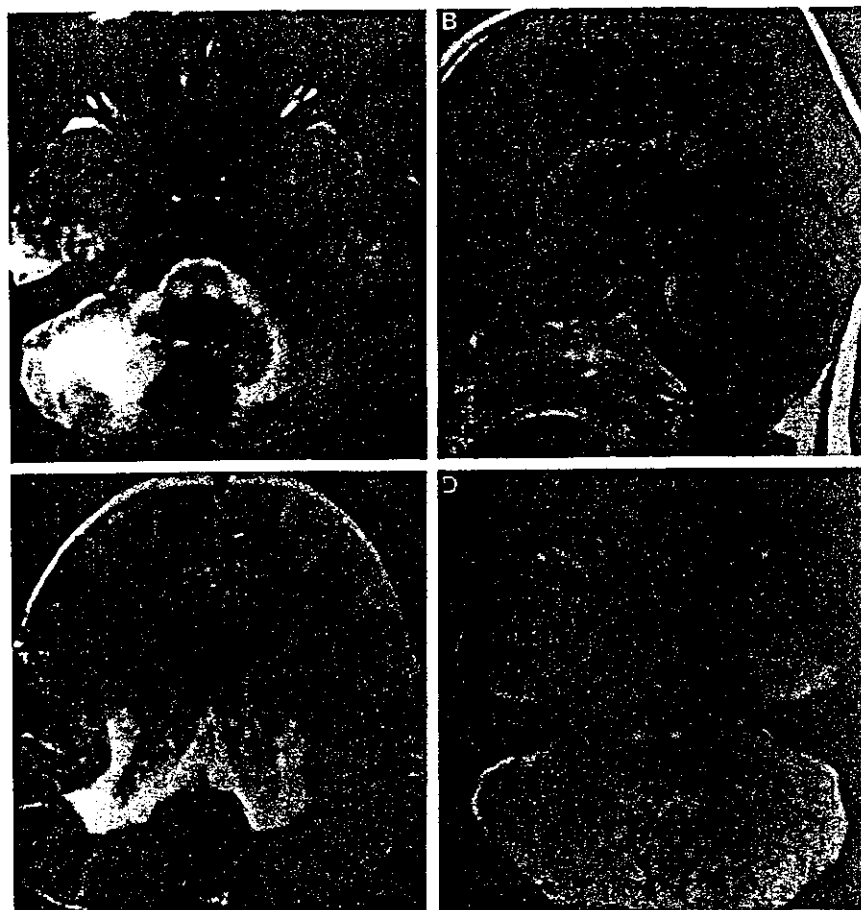


Fig 1. MR images of acyl-CoA oxidase deficiency. **A**, T2-high signals in the cerebellar white matter, peduncles of the cerebellum and the transverse tracts of the pons (patient 1, 3.5 years old). **B**, atrophic cerebellar vermis, T1-shortening in the upper ventral pons and T1-prolongation in the central ventral pons (patient 1, 3.5 years old). **C**, T2-high signals in the posterior periventricular and subcortical white matter and splenium of the corpus callosum (patient 1, 9 years old). **D**, T2-high signals in the pontomedullary corticospinal tracts (patient 2, 2 years old).

C24:0/C22:0=1.20 (control, 0.7 ± 0.1).⁵ Absolute values of C24:0 and C26:0 were also increased. Nonketotic dicarboxylic aciduria and 3,6-epoxy dicarboxylic aciduria,⁶ reduced C24:0 oxidation activity in fibroblasts (23 pmol/h/mg protein; control, 432 ± 112 pmol/h/mg),⁷ and large peroxisomes were observed in fibroblasts as described.⁴ Metabolism of phytanic acid, bile acid, and ether phospholipid was normal. AOX protein was detected normally on immunoblot analysis. C24:0 oxidation activity did not change (33 pmol/h/mg) when the patient's fibroblasts were fused with the authentic AOX deficient cells,³ whereas the activity increased (82 pmol/h/mg) when the patient's cells

were fused with the authentic D-bifunctional protein deficient cells.⁴ These results indicated that patient 3 had AOX deficiency.

Sequence analysis of the AOX complementary DNA⁸ from patients 1 and 2 revealed a 832A >G substitution which led to a missense mutation M278V. Siblings were homozygous for this mutation, and the consanguineous parents were heterozygous (data not shown). Patient 3 had a 532G >T substitution which led to a G178C missense mutation (Fig 2). The latter mutation is also considered to be homozygous; however, the possibility of preferential amplification of 1 allele cannot be ruled out. Thirty healthy control patients did not show this mutation.

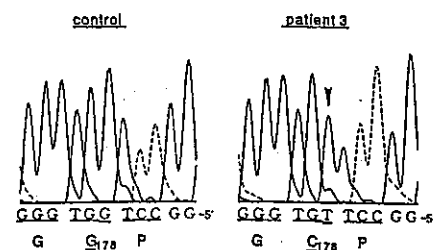


Fig 2. Partial nucleotide sequence of patient 3. 532G >T substitution which led to a missense mutation, G178C, was identified. This mutation is considered to be homozygous.

DISCUSSION

Demyelination is the main neuropathologic finding of AOX deficiency, although subtle migration disorders or other abnormalities may be present because neurologic manifestations occur soon after birth.² We clarified that demyelination of the ponto-medullary corticospinal tracts and cerebellar white matter is the characteristic feature of AOX deficiency during the early stage of regression. The distributions are similar to those observed in adult patients with cerebellar and brainstem phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy (ALD).⁹ MRI findings during the late stage resemble those observed in childhood or adult cerebral ALD. Accumulation of very long chain fatty acids would be a main factor of demyelination in AOX deficiency. However, it remains to be determined why demyelination in this disorder begins earlier than in X-linked ALD. Zellweger syndrome, a severe generalized peroxisome biogenesis disorder, shows neuronal migration disorders and delayed myelination rather than demyelination.¹⁰

The molecular basis of AOX deficiency is poorly understood. The only one reported case described a patient who had a large deletion in the AOX gene.¹¹ We identified novel two exonic missense mutations, M278V and G178C, which presumed to be responsible for the AOX deficiency. High similarity at residues 172 to 181 and at residues 276 to 285 among species suggests that these regions have important functions, and G178 is perfectly conserved.¹² AOX de-

iciency might be a candidate for gene therapy. Because the clinical manifestations are less severe than those in other peroxisomal disorders, attention should be paid for the characteristic clinical course, biochemical abnormalities, and MRI findings of AOX deficiency to diagnose this disorder earlier.

We thank Professor Wanders (Amsterdam University) for kindly providing us the authentic cell lines with AOX deficiency.

REFERENCES

1. Poll-The BT, Roels F, Ogier H, Scotto J, Vamecq J, Schutgens RBH, et al. A new peroxisomal disorder with enlarged peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase (pseudoneonatal adrenoleukodystrophy). *Am J Hum Genet* 1988;42:422-34.
2. Watkins PA, McGuinness MC, Raymond GV, Beth A, Hicks BS, Sisk JM, et al. Distinction between peroxisomal bifunctional enzyme and acyl-CoA oxidase deficiencies. *Ann Neurol* 1995; 38:472-7.
3. Wanders RJA, Schelen A, Feller N, Schutgens RBH, Stallaard F, Jakobs C, et al. First prenatal diagnosis of acyl-CoA oxidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1990;13:371-4.
4. Suzuki Y, Shimozawa N, Yajima S, Tomatsu S, Kondo N, Nakada Y, et al. Novel subtype of peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency and bifunctional enzyme deficiency with detectable enzyme protein: identification by means of complementation analysis. *Am J Hum Genet* 1994;54:36-43.
5. Suzuki Y, Shimozawa N, Yajima S, Inoue K, Orii T, Kondo N. Incidence of peroxisomal disorders in Japan. *Jpn J Hum Genet* 1996;41:167-75.
6. Pitt JJ, Poulos A. Excretion of 3,6-epoxydicarboxylic acids in peroxisomal disorders. *Clin Chim Acta* 1993;223: 23-9.
7. Suzuki Y, Shimozawa N, Yajima S, Yamaguchi S, Orii T, Hashimoto T. Effect of sodium 2-[5-(4-chlorophenyl)pentyl]oxirane-2-carboxylate (POCA) on fatty acid oxidation in fibroblasts from patients with peroxisomal diseases. *Biochem Pharmacol* 1991; 44:453-6.
8. Aoyama T, Tsushima K, Souri M, Kamijo T, Suzuki Y, Shimozawa N, et al. Molecular cloning and functional expression of a human peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:1113-8.
9. Barkovich AJ, Ferriero DM, Bass N, Boyer R. Involvement of the pontomedullary corticospinal tracts: a useful finding in the diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 1997;18:98-100.
10. Volpe JJ, Adams RD. Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: an inherited disorder of neuronal migration. *Acta Neuropathol* 1972;20:175-98.
11. Fournier B, Saudubray JM, Benichou B, Lyonnet S, Munnich A, Clevers H, et al. Large deletion of the peroxisomal acyl-CoA oxidase gene in pseudoneonatal adrenoleukodystrophy. *J Clin Invest* 1994;94:526-31.
12. Do Y-Y, Huang P-L. Characterization of a pollination-related cDNA from *Phalaenopsis* encoding a protein which is homologous to human peroxisomal acyl-CoA oxidase. *Arch Biochem Biophys* 1997;344:295-300.

Receive tables of contents by e-mail

To receive the tables of contents by e-mail, sign up through our Web site at <http://www.mosby.com/jpeds>.

Choose E-mail Notification.

Simply type your e-mail address in the box and click the Subscribe button.

Alternatively, you may send an e-mail message to majordomo@mosby.com. Leave the subject line blank and type the following as the body of your message:
subscribe jpeds_toc

You will receive an e-mail to confirm that you have been added to the mailing list.

Note that table of contents e-mails will be sent out when a new issue is posted to the Web site.

下痢が先行する溶血性尿毒症症候群における 初期救急管理の要点

たかはし 高橋 田辺
かずひろ 和浩 雄三 *1
あきおか 秋岡 中村
ゆうこ 祐子 明 *1
おさ 長 はとり
ゆういち 雄一 *2
ふみまろ 文麿 *5

要 旨

下痢を伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS) 重症例では、急性腎不全や神経合併症が予後を左右する主因子である。HUS 発症時にはこれらの症状の早期発見と治療が重要になる。今回私たちは HUS と診断され、千葉県こども病院腎臓科で入院加療を行った小児21例 (0~10歳, median 4歳) を対象に、病初期における HUS 重篤化の要因について検討した。各症例で転帰・透析治療の有無・後遺症等について retrospective に調査した。

21例中14例から腸管出血性大腸菌 O-157 が検出された。下痢発症から HUS 発症までの期間は平均 4.7日、発症から当院入院までの期間は平均 1.5日であった。透析を要した急性腎不全の 8例は平均第 2病日に腹膜透析を導入し、中枢神経合併症例はその 83% が 4病日以内に発症していた。多くの合併症例は HUS 発症後数日で発生し、その場合は ICU で各科が協力した集学的治療体制による管理が望ましい。

(小児科臨床 55:833, 2002)

KEY WORDS ▶ 溶血性尿毒症症候群, 中枢神経合併症, 急性腎不全

はじめに

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, 以下 HUS と略す) は、1955年にスイスの小児科医 Gasser によって、はじめて報告された症候群で、臨床的には、微小血管溶血性貧血、血小板減少症、急性腎不全を三徴とし、病理学的には、主に腎臓の糸球体毛細血管内皮細胞の腫大、血栓、内腔狭小化、いわゆる血栓性微小血管症と呼ばれる変化を認めるものである¹⁾。HUS は小児急性腎不全の原因として代表的なものとし

て知られていて、腸管出血性大腸菌による HUS が最も頻度が多い。我が国でも堺市の腸管出血性大腸菌「O-157」による集団食中毒の発生²⁾等によって急速に関心が高まり、その後も散発的に集団発生を認めている。

さらに腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (HUS) 重症例では、急性腎不全や神経合併症を合併しやすく、こうした合併症が予後を左右する主な要因となっている。したがって HUS 発症時には合併症を早期に発見・治療することが予後を改善するうえで重要である。今回私たちは

*1: 千葉県こども病院 腎臓科 (〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1), *2: 泌尿器科, *3: 神経科, *4: 感染科, *5: 麻酔科集中治療科

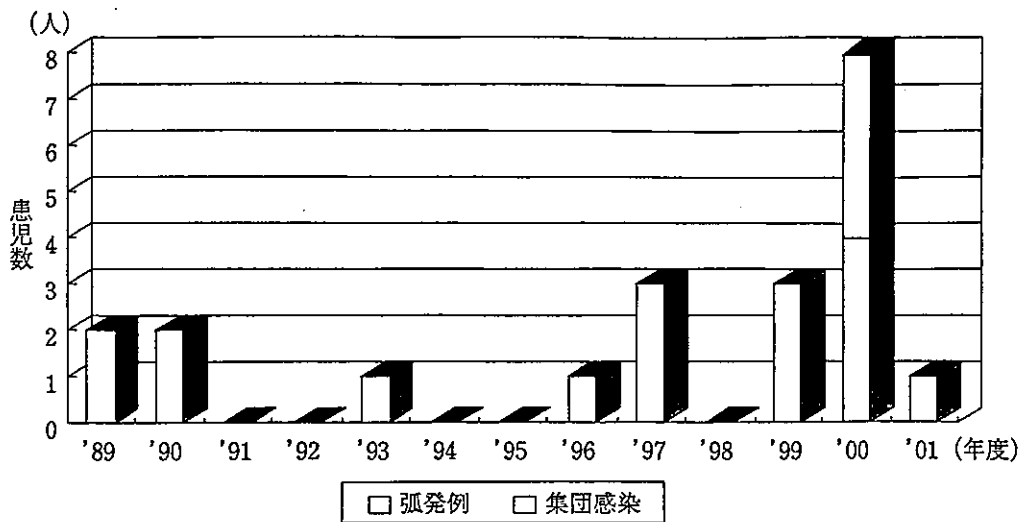


図1 当院で加療した年次別 HUS 患児数

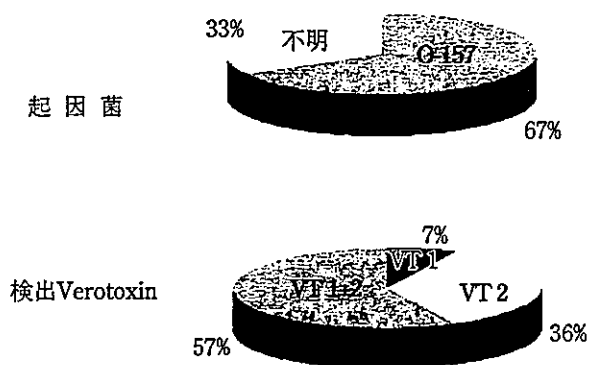


図2 起 因 菌 と 検 出 さ れ た Verotoxin

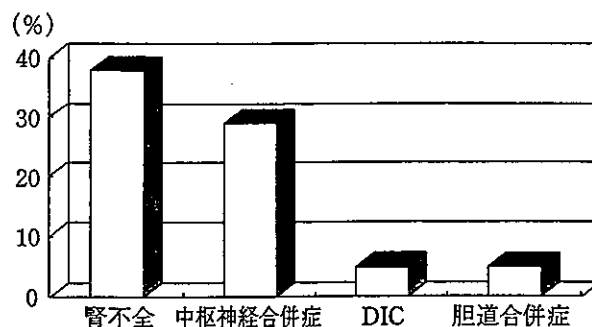


図3 合 併 症

当科で経験した症例を対象に、病初期における HUS 重篤化の要因について検討を行い、HUS 初期治療の要点について考察した。

対象と方法

1989年12月から2001年2月までの期間に下痢が先行する HUS と診断され、千葉県こども病院腎臓科で入院加療を行った小児21例を対象とした。対象児の初診時の年齢は0～10歳、中央値は4歳であった。各症例について retrospective に調査を行い、転帰・後遺症・合併症の有無と頻度、治療内容、そして合併症をきたす危険因子について病初期の臨床検査の結果（末梢血中の白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、血清の総蛋白、アルブミン、尿酸、ナトリウム、カリウム、LDH、AST、ALT、クレアチニン、IgG、クレアチニンクリアランス）を用いて検討した。

結 果

1. 患児の臨床像

当院で加療した HUS 患者は21例中14例が大腸菌 O-157 による感染であり、うち4例は同一汚染源による集団感染であった（図1）。また検出された Verotoxin (VT) 型は VT 1 + 2 が最も多く、次いで VT 2 単独の順であった（図2）。下痢発症から HUS 発症までの期間は平均4.7日、HUS 発症から当院入院までの期間は1.5日であった。抗生剤は21例中19例で下痢をきたした段階から前医で使用されており、その83%が Fosfomicin (FOM) であった。

2. 合併症

発生した合併症は透析を要する急性腎不全8例（38%）、中枢神経合併症6例（29%）、胆道合併症1例（5%）だった（図3）。

透析例では平均第2病日で腹膜透析（PD）を

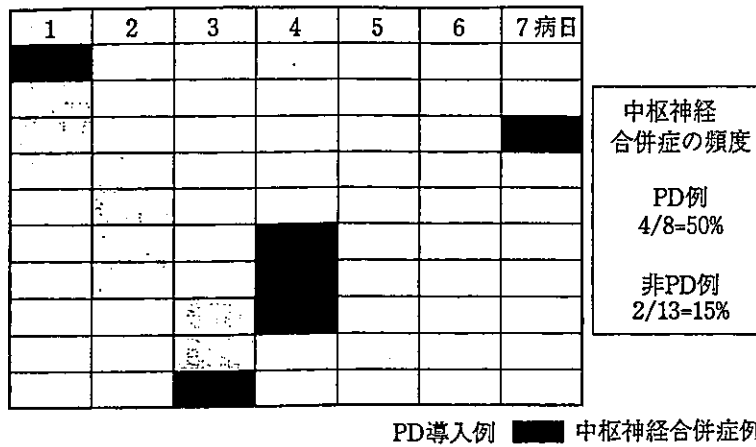


図4 PD導入病日と中枢神経合併症の出現病日



図5 PD施行例の臨床所見

導入したが、胆道合併症の1例は後に血液透析に移行した。平均透析期間は32日であった。

中枢神経合併症は6例中5例が4病日以内に発症した。全身性けいれんが最も多かったが、母親が目の前にいるのに「お母さんがいない」、ベッド上にいるのに「ベッドからおちた」といった意識障害や、「虫が壁をほう」といった幻視は早期診断に有用であった。中枢神経合併症の発症頻度はPD例が非PD例よりも高かった(図4)。

3. HUSにおける合併症発症の危険因子

透析を要する急性腎不全の危険因子は、透析群では日本小児腎臓病学会のガイドライン(資料)の項目以外にAST値の高値、血清IgGの低値がみられた。発症時の血清クレアチニン値は両群間

に有意差がなかったが、透析例は発症後1日以内に乏尿あるいは無尿におちいていた。また統計学的には有意差を認めなかったものの、透析例の方が発症時の年齢が低い傾向がみられた(図5)。中枢神経合併症例では発症直後における危険因子は明らかにならなかったが、男女比では1:2と他の報告と同様、女兒に多く発症する傾向がみられた⁴⁾⁵⁾。

4. 治療・予後

合併症発症に伴って9例(43%)の症例をICUに収容して管理し、その大部分(8例)で人工呼吸管理を要した(図6)。

抗生剤は約90%の症例で入院時の便培養陰性を確認するまで使用していた。今回の調査では、

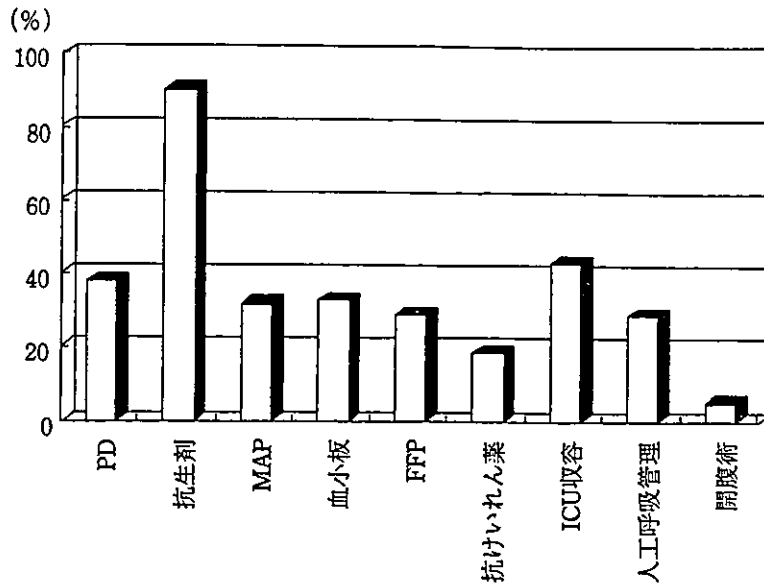


図6 治療内容

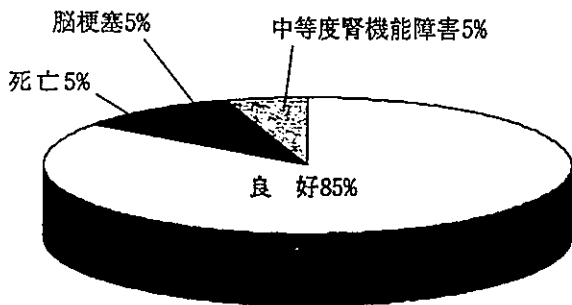


図7 予後

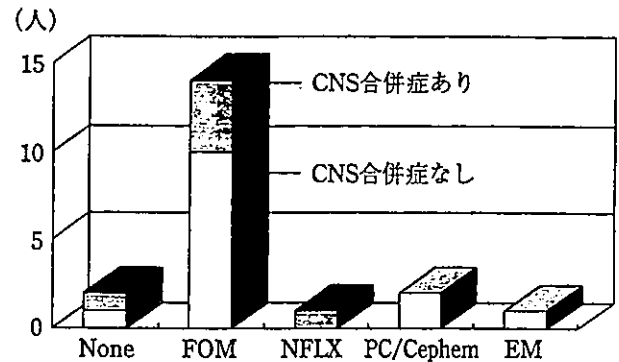


図8 使用抗生剤と CNS 合併症

HUS 発症まで使用された抗生剤は大部分で FOM だったが、特定の抗生剤の使用・不使用によって腎あるいは中枢神経合併症の発生頻度が増加したかどうかについては統計上有意差がみられなかった (図7, 8)。

輸血は血小板・濃厚赤血球 (MAP)・新鮮凍結血漿 (FFP) とそれぞれ約30%の症例で行った。Hb 値が5.0g/dlを下回らないようにし、濃厚赤血球輸血は乏尿・無尿時には溢水や高カリウム血症を惹起しうることを十分認識し、採血日からできるだけ新しい製剤を使用した。血小板値は20,000/ μ lを下回らないようにし、外科的処置を要する場合 (PD 用カテーテル挿入や血液透析用中心静脈カテーテル留置) は、50,000/ μ l以上になるように管理した。

予後は90%の児で良好だったが、潜在する総胆管拡張症から腸穿孔をきたした1例が死亡、退院

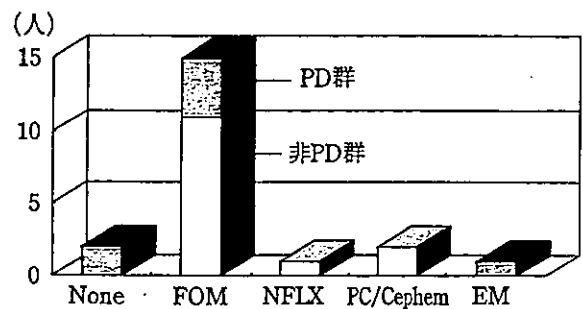


図9 使用抗生剤と PD 導入

時1例に脳梗塞、1例に中等度腎機能障害がみられた (図9)。

考 察

HUS そのものに対する有効な治療法がない現在、HUS 患児の治療は合併症管理がそのすべてといっても過言ではなく、合併症の早期発見・診

断と、速やかな治療が予後を良好にする上で欠かせない。こうした点で日本小児腎臓病学会による HUS 治療ガイドラインは実際に診療にあたるうえで有用であった。そして合併症発症後は意識状態・バイタルサイン・時間尿量に変化がないか頻回に観察する必要があること、緊急処置が必要な頻度が高くなることから集中治療室に移して管理するのが妥当と思われた。その際は麻酔・集中治療、小児神経、感染症、小児腎臓の各専門医による共同管理が望ましい。これは合併症が多岐にわたるためであり、複数の専門分野の医師が管理することによって治療を互いに audit して適切な医療を行うためでもある。

腎合併症は最も発症頻度が高く、その対策は最も重要である。透析を要した例では高カリウム血症やアシドーシスといった metabolic factor よりも、急速な尿量の減少による溢水を是正する目的で透析を導入していた。したがって乏尿傾向が顕在化した場合はループ利尿剤の投与や輸液量が過剰にならないように厳格な水・電解質バランス管理を行う。こうした意味からも、急性期には1日あたり複数回血清クレアチニン値や電解質を確認することが必要である。溢水傾向を改善できない場合は、時期を逸せず透析を導入する。この時期は著明な血小板減少症や貧血をきたす時期であり、PD 挿入術等に際しては血小板や MAP 輸血を行わなければならない可能性が高く、これらによる容量負荷を行っても十分耐えられる段階で導入する。今回は全例 PD を選択したが、腸穿孔をはじめとする消化管合併症、導入後の透析液の注・排液不良、腹膜炎といったトラブルが発生した場合、血液透析に移行せざるをえない事態も十分に考えられる。PD 導入であっても、トラブル発生時は速やかに血液透析に移行できる対策を講じておく必要があり、小児用血液透析カテーテルや小児用血液回路・透析膜（回路容積が小さい）の準備が必要である。

HUS では症例の20~30%で中枢神経合併症を合併するとされている⁶⁾⁷⁾。中枢神経合併症、とりわけ脳症は急性腎不全よりも発生頻度は少ない

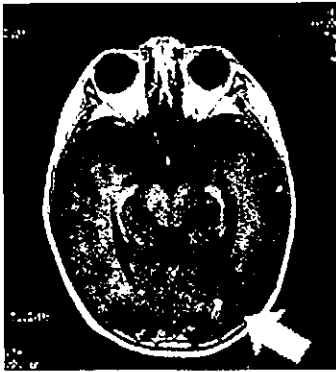
ものの生命予後に大きな影響を与える⁸⁾ため、腎合併症と同様 HUS 治療における最も重要な問題である。これまで HUS における中枢神経障害は急性腎不全や高血圧による二次的な病像と認識されることが多かった⁹⁾¹⁰⁾。しかし現在では中枢神経合併症は必ずしも腎不全の重症度と相関しないとされ、むしろ重度の脳症状は腎不全に先駆けておこることが多いという報告もされている¹¹⁾、当科の例でも HUS 発症後4日以内に発症していた例が大部分であり、そうしたタイムコースの理解は早期発見にとって重要と思われる。HUS における脳症は全汎型と局所型に分類され、前者ではけいれんだけでなく幻視が全身性のけいれんに進展する前兆として重要で、児の言動をよく観察することが早期診断に欠かせない。一方、後者の典型である脳梗塞は早期診断が困難であったが、MRI の拡散画像 (Diffusion 法) によって脳の虚血に伴う浮腫を従来の T₁・T₂強調画像では検出できないようなごく早期から診断可能となった。当科でも譫妄で発症し、右側の視野欠損と右の片麻痺に伸展した脳梗塞の症例を経験したが、MRI (Diffusion 法) によって早期の診断・治療が可能であった (図10)。また、MRI で focal に見える梗塞でも SPECT では病変が広範に及んでいて、脳浮腫の予防をはじめとする治療の重要性が示唆された (図11)。

抗生剤は症例の90%以上で HUS 発症前から投与されていた。HUS に対する抗生剤使用については、5つの報告で抗生剤使用が HUS 発症頻度を増加させる^{12)~16)}、1つの報告で HUS の臨床症状の改善や発症頻度の低下に対して有用¹⁷⁾、3つの報告で抗生剤の使用と HUS 発症の間に関係なし^{18)~20)}、と初期治療における抗生剤の使用の是非について現在のところ見解が一定していない。前医の便培養で腸管出血性大腸菌陽性でも抗生剤使用によって HUS 発症後の便培養は、1例を除いて陰性だった。したがって発症前から抗生剤が投与された症例では PD カテーテル挿入術等での予防的使用は別として、発症後の便培養の結果が判明するまで抗生剤を使用しないこともひと

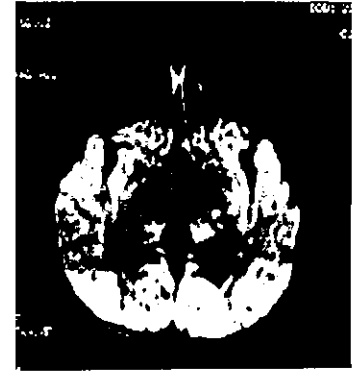
第3病日



第21病日



第90病日



T₁強調 (造影)

FLAIR 法

Diffusion 法

図10 MRI 像

つの選択肢と思われる。

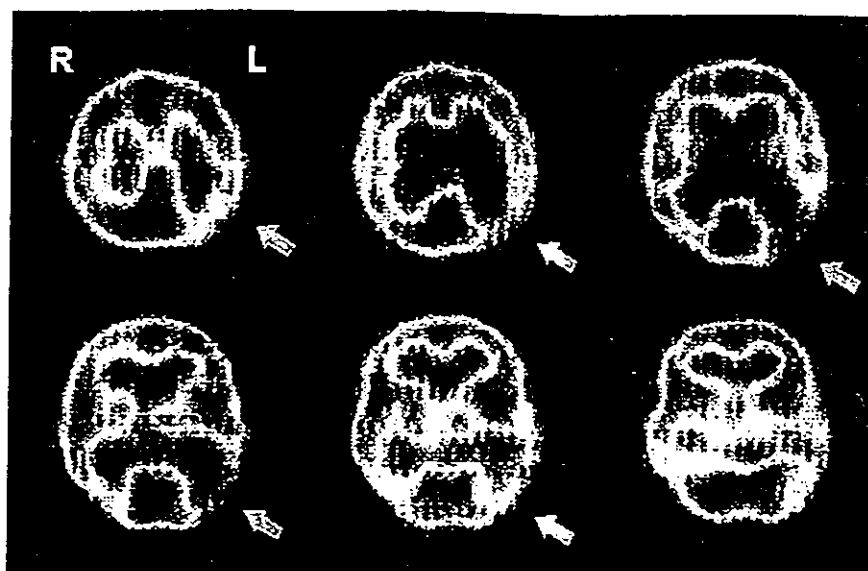
当科では全例で免疫グロブリン製剤を使用しなかった²¹⁾。これは VT2 に対して無効であるため、当科の症例でも VT 型が判明した症例のほとんどが VT2 産生型であった。フランスにおける randomized study によってもその有効性は認められていない²²⁾。したがって HUS 初期治療では、一般にγ-グロブリン製剤の投与は不要であると考えられる。

下痢が先行する HUS では下痢を伴わない HUS とは異なり、血漿交換の有効性は認められていない²³⁾²⁴⁾。しかしけいれん重積が続く症例や脳梗塞の症例に対しては現在のところ決定的な治

療手段がない。このためそのような症例や DIC と診断された症例に対し、凝固能改善を目的とした凍結新鮮血漿の補充や同剤を用いる血漿交換が治療手段の1つとなりうると思われる²⁵⁾²⁶⁾。

最後に初診で HUS を診断した場合は便の培養結果もあわせて保健所に通報する必要があるかどうか留意しなければならなかった。保菌の可能性のある患児の同胞、両親、同居者などへの処置は緊急を要する課題である。さらに、便の採取方法によっても菌の検出が異なることに注意する。検体としては必ず生便を用いるようにし、綿棒を挿肛して採取することはさける。当科における最近の症例でも初診時の病院で便検体を綿棒の挿肛に

第21病日



第90病日

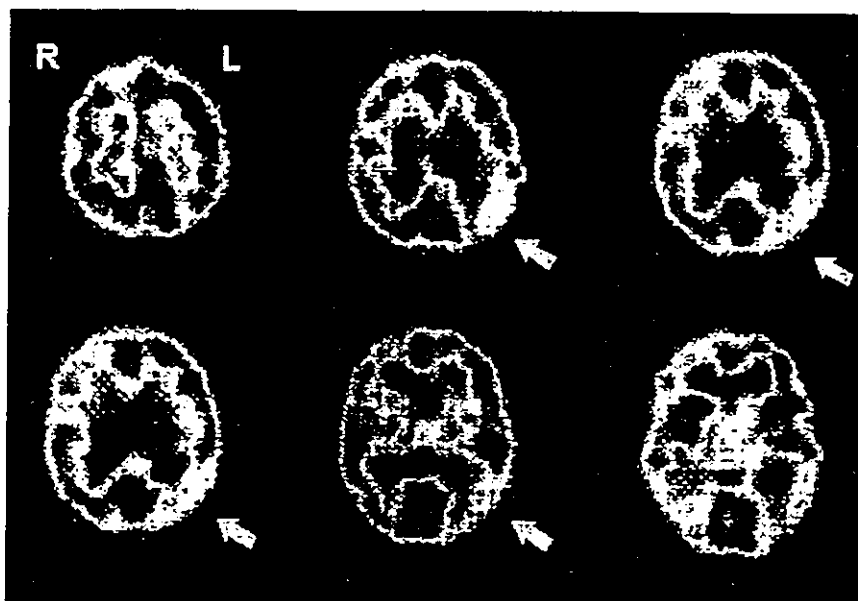


図11 SPECT 像

よって採取したため家族内の感染が見過ごされ、あらためて行った生便の採取で初めて家族内感染が明らかになっている。したがって初診時の医療機関で採取された患児の便培養が陰性であっても、初診時の医療機関に検体の採取方法を問い合わせることも必要である。

HUS 発症後は事態の急な進展に動揺している家族を落ち着かせるとともに、予測される発症後の time course と予後、合併症の発生頻度について治療開始時から十分説明しておくことが必要である。さらに家族の経済的負担を軽減するために公的な医療費の補助（小児慢性疾患の申請）を受

けられることも知らせておくべきである。

結 語

HUS は発症後短時間で重篤化しやすく、特に発症から数日以内は合併症の発症頻度が高いため、迅速な対応が必要である。腎・中枢神経合併症に対する十分対応ができるかどうかを検討し、対応が困難であれば速やかに専門施設に移送する。発症後は意識状態・溶血・尿量の推移を厳重に観察し、腎不全や神経症状の早期発見につとめ、合併症発症時にはただちに ICU に収容して集中治療を行うことが望ましい。当院では入院し

た21例中9例(43%)でICU管理が必要であった。そしてICUにおいては合併症管理に関係の深い麻酔・集中治療, 神経, 感染症, 腎臓病の各専門医が協力する集学的治療体制が不可欠であった。これにより合併症に対して速やかに対応が可能であり, HUSの生命予後を良好にすることが可能であったと思われる。

なお, 本論文の要旨は第15回小児救急医学会総会(於: 千葉)において発表した。

文 献

- 1) Gasser C et al: Haemolytisch-uraemische Syndrome; Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen Anaemien. *Schweiz Med Wochenschr* 38: 905, 1955
- 2) Yoshioka K, Yagi K, Moriguchi N: Clinical features and treatment of children with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 infection: experience of an outbreak in Sakai City, 1996. *Pediatr Int* 41(2): 223~227, 1999
- 3) 日本小児腎臓病学会: 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断, 治療ガイドライン(改訂版). *日本小児腎臓病学会誌* 13: 92~94, 2000
- 4) Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE: Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 90(4): 616~621, 1992
- 5) Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D, Torres F: EEG and seizures in children with hemolytic-uremic syndrome. *Epilepsia* 33(3): 482~486, 1992
- 6) Siegler RL: Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 125(4): 511~518, 1994
- 7) Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK: A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 94(1): 35~40, 1994
- 8) Robson WL, Leung AK, Kaplan BS: Hemolytic-uremic syndrome. *Curr Probl Pediatr* 23(1): 16~33, 1993
- 9) Siegler RL: The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 42(6): 1505~1529, 1995
- 10) Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Suppl* 66: S54~57, 1998
- 11) 本田雅敬: Vero毒素産生大腸菌による溶血性尿毒症症候群の臨床症状と治療. *ICUとCCU* 21(増刊): 285~292, 1997
- 12) Butler T, Islam MR, Azad MA, Jones PK: Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during shigellosis. *J Pediatr* 110(6): 894~897, 1987
- 13) Carter AO, Borczyk AA, Carlson JA, Harvey B, Hockin JC, Karmali MA, Krishnan C, Korn DA, Lior H: A severe outbreak of *Escherichia coli* O157: H7-associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 317(24): 1496~1500, 1987
- 14) Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH: Infections with *Escherichia coli* O157: H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA* 262(3): 355~359, 1989
- 15) Pavia AT, Nichols CR, Green DP, Tauxe RV, Mottice S, Greene KD, Wells JG, Siegler RL, Brewer ED, Hannon D: Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 116(4): 544~551, 1990
- 16) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections. *N Engl J Med* 342(26): 1930~1936, 2000
- 17) Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT: The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 323(17): 1161~1167, 1990
- 18) Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lafleur L, Chicoine L: Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157: H7 enteritis. *J Pediatr* 121: 299~303, 1992
- 19) Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, Morrison BJ, Carter JE: A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157: H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 42(2): 85~89, 1994
- 20) Robson WL, Scott RB, Fick GH: Influence of antidiarrheal and antimicrobial medications on the hemorrhagic colitis associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 117(4): 675~676, 1990
- 21) Ashkenazi S, Cleary TG, Lopez E, Pickering LK: Anticytotoxin neutralizing antibodies in immune globulin preparations: Potential use in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 113: 1008, 1988
- 22) Loirat C, Landais P, Jais JP et al: Treatment of childhood haemolytic uraemic syndrome with immunoglobulins (abstract). *Pediatr Nephrol* 5: C39, 1991
- 23) Sheth KJ, Gill JC, Hanna J, Leichter HE: Failure of fresh frozen plasma infusions to alter the course of hemolytic uremic syndrome. *Child Nephrol Urol* 9: 1~2, 38~41, 1988~1989
- 24) Ogborn MR, Crocker JF, Barnard DR: Plasma therapy for severe hemolytic-uremic syndrome in children in Atlantic Canada. *CMAJ* 143(12): 1323~1326, 1990
- 25) Muller-Wiefel DE, Bulla M T, Shoff B et al:

Therapeutic plasma exchange ameliorates the clinical course of children with dialysis dependent hemolytic and uremic syndrome (abstract). *Pediatr Nephrol* 5 : C39, 1991

26) Sheth KJ, Leichter HE, Gill JC, Baumgardt A : Reversal of central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome by use of plasma exchanges. *Clin Pediatr (Phila)* 26 : 651, 1987

資料 「腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療のガイドライン」 (改訂版) 文献 3)

日本小児腎臓病学会 (平成12年6月改定)

[1] 診断

HUSは、主に志賀毒素 (Stx) によって惹起される血栓性微小血管障害で、臨床的には以下の3主徴をもって診断する。

A. 3主徴

1. 溶血性貧血 (破碎状赤血球を伴う貧血で Hb10g/dl以下)
2. 血小板減少 (血小板数10万/ μ l以下)
3. 急性腎機能障害 (血清クレアチニン濃度が、年齢別基準値の97.5%値*以上で、各個人の健常時の値の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を合併することがある。
2. その他：肝機能障害 (トランスアミラーゼの上昇)、肝内胆管・胆嚢結石、膵炎、DICを合併することがある。

*日本人小児の臨床検査基準値 (小児基準値研究会編) による血清クレアチニン濃度の97.5%値 (mg/dl, Jaffe 法)

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						

なお、酵素法による測定は Jaffe 法での測定結果よりも0.1~0.2mg/dl程度低値を示す。

- HUS は、腸管出血性大腸菌感染者の約1~10%に発症し、下痢あるいは発熱出現後4~10日に発症することが多い。患者の約1/4~1/3に何らかの中枢神経症状がみられる。急性期の死亡率は約2~5%である。
- HUSを疑わせる症候としては乏尿、浮腫、出血斑、頭痛、傾眠、不穏、けいれん、血尿・蛋白尿などがある。
- HUSの重篤化因子 (リスクファクター) として下記の検査項目が挙げられる。

- 1) 腸管出血性大腸菌感染症時：白血球数の増加
 - 2) HUS発症時：白血球数の増加 (20,000/ μ l以上)、低Na血症 (130mEq/L未満)、低蛋白血症 (5.0g/dl未満)、ALT(GPT)の上昇 (100IU/l以上)
 - 3) HUS発症時から、クレアチニン濃度が2.0mg/dl
- 以上の症例は、早期に血液浄化療法 (血液透析あるいは腹膜透析) が必要になる可能性が高い。

<注意事項>

- (1) 血小板数の急激な変動と血小板数の算定方法による違いに注意 (自動血球算定器では実際の値よりも多く算定される可能性がある)。
- (2) 大腸炎の重症化 (腸穿孔、腸狭窄、直腸脱、腸重積) にも注意する。

[2] 治療

HUS の治療には支持療法と特異的治療法とがあるが、HUS の治療法の基本は支持療法である。

A. 支持療法

1) 体液管理

(1) 輸液

●水、電解質の管理を厳重に行う。

●乏尿・無尿期には強い脱水は少なく、むしろ過剰輸液による溢水（容量負荷）、高血圧、低ナトリウム血症に注意する。

●高カリウム血症の場合と低カリウム血症の場合がある。低カリウム血症に対してはカリウムの補充を行う。

●低蛋白血症に対してアルブミン製剤の投与を行う場合には溢水に注意する。

(2) 透析

絶対的適応：

●乏尿（10ml/m²/時間以下）、無尿のある時

●他の方法でコントロールできない溢水、高血圧、電解質異常、アシドーシス

透析の中止時期：利尿のみられた時（あるいは利尿剤に反応する時）

方法：施設によって慣れた方法を用いるが、一般的には次の方法が選択される。

●年長児：血液透析（HD）または腹膜透析（PD）

●乳幼児：腹膜透析（PD）

透析施設への転院時期：HUSは急速に進行する可能性があることから、HUS発症後はすみやかに血液浄化療法が行える施設にコンサルトすること。特に、乳幼児は小児の透析が可能な施設にコンサルトすること。

2) 高血圧に対する治療

HUS に伴う高血圧は溢水によることが多い。

フロセミド（ラシックス 1～2 mg/kg/回を使用し、反応しない場合は透析を考慮する）または、カルシウム拮抗剤（透析中は血圧低下に注意する）を使用する。

注）年齢別の高血圧基準は以下の文献を参照の事

Pediatrics 98：649～658, 1996

3) 輸血

貧血の急激な進行、血小板の急激な減少に注意し、急性期には1日2回の血球算定を行う。輸血による溢水や高血圧に注意する。

赤血球輸血：Hb を 6 g/dl 以上に維持するように輸血する。

血小板輸血は：出血傾向のある時、外科的処置の前に行う。

4) 脳症に対する治療

●けいれんに対しては、ジアゼパム（セルシン）、ジフェニルヒダントイン（アレピアチン）を静注し、もし無効であれば呼吸管理下にチオペンタール（ラボナール）などの麻酔薬を使用する。

●脳浮腫に対しては、除水、グリセオール投与（ただし、溢水状態を悪化させる可能性があるので注意して使用する）や透析を行う。

（小児神経科医のコンサルトを求めることが望ましい）

5) DIC に対する治療

DIC の診断基準を満たす場合は、メシル酸ナファモスタット（フサン）、メシル酸ガベキセート（FOY）、ウリナスタチン（ミラクリッド）、アンチトロンピンIII製剤などを使用する。

6) 中心静脈栄養

1週間以上絶食の場合には考慮する。

B. 特異的治療法

以下の治療法は試験段階のもので、「腸管出血性大腸菌による HUS」に対しての有効性は現時点では確立されていない。

1) 血漿交換療法

HUS の進展（腎機能障害など）の阻止に対する有効性は認められない。中枢神経症状・急性脳症に対する効果は、現在のところ不明である。血漿交換療法を行う場合は、過剰水分状態の悪化を防ぐために透析の併用を行うのが望ましい。

2) γ -グロブリン製剤

HUS の進展（腎機能障害、血小板減少など）の阻止効果は認められない。

3) 抗生剤

HUS を発症している時期では一般的には使用しない。

4) 抗血小板剤、プロスタグランジン I_2 (PGI_2)、血漿輸注、ビタミンE、ハプトグロビン
腸管出血性大腸菌による HUS での有効性は証明されていない。

[3] 経過観察の指標

1) 尿検査および腎機能検査

尿蛋白、尿 β_2 MG、クレアチニン・クリアランス、血圧、(DMSAシンチ)

2) 腎生検

適応：

●長期に無尿の持続していた例

●回復期においても中等度以上の蛋白尿や腎機能低下、あるいは高血圧の持続する例

時期：回復期に施行。

予後判定の指標：硬化糸球体、血管病変、腎皮質壊死の有無と程度

3) 神経系検査

脳波、CT、MRI、(眼底所見)

(中枢神経症状のあった例には少なくとも1回は行うのが望ましい)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

第105回日本小児科学会学術集会

分野別シンポジウム 腸管出血性大腸菌と溶血性尿毒症症候群

下痢をともなう溶血性尿毒症症候群における合併症の検討

千葉県こども病院腎臓科¹⁾，神経科²⁾，感染症科³⁾，麻酔科集中治療科⁴⁾，
聖路加国際病院⁵⁾，東京女子医科大学腎臓小児科⁶⁾

高橋 和浩¹⁾ 秋岡 祐子¹⁾ 田辺 雄三²⁾
中村 明³⁾ 羽鳥 文麿⁴⁾ 小松 康宏⁵⁾
服部 元史⁶⁾ 白髪 宏司⁶⁾ 伊藤 克己⁶⁾

キーワード：溶血性尿毒症症候群，急性腎不全，中枢神経合併症

要 旨

腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (HUS) 重症例では急性腎不全や神経合併症が予後を左右する主因子で，HUS 発症時にはこれらの症状の早期発見と治療が重要である。今回私たちは当科で経験した症例を対象に，病初期における HUS 重篤化の要因を検討した。発生した合併症は，透析を要する急性腎不全 (11 例：41%)，中枢神経合併症 (6 例：22%)，胆道系合併症 (2 例：7%) だった。透析例は平均第 2 病日で導入していて，溢水症状が発症早期から出現していた。中枢神経合併症は 6 例中 5 例が 4 病日以内に発症していた。透析例では非透析例に比べ，末梢血白血球数の増加，血清ナトリウム濃度・血清 IgG の低下，血清 ALT・クレアチニン・LDH・AST 値の上昇，尿中蛋白量の増加を認めた。患児の 90% は退院時に後遺症を認めなかったが，胆嚢穿孔をきたした 1 例が死亡，脳梗塞 1 例，胆石 1 例，中等度腎機能障害 2 例を認めた。

HUS 発症から数日以内は合併症発生の頻度が高く，その際は LDH 値や尿中蛋白量等の検査値が重症度予測に有用であった。HUS 治療には専門医の協力による集学的治療体制が不可欠であり，合併症出現に速やかに対応すれば生命予後は良好であった。

はじめに

腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (HUS) 重症例において，HUS 合併症は予後を左右する重要な因子である。特に腎合併症と中枢神経合併症は発生頻度が高く，その治療は HUS 管理の中で主要な位置を占めている。このため HUS 発症時には合併症の早期発見・治療が予後を改善する上で重要であり，HUS 自体に対する有効な治療法がない現在，HUS 患児の治療は合併症管理がそのすべてといっても過言ではない。こうした背景から，今回私たちは当科で経験した症例を対象に，HUS 発症初期における重篤化の要因について合併症を中心に検討を行い，HUS における初期治療の要点と問題点について考察した。

対象と方法

対象は 1989 年 12 月から 2001 年 9 月までに下痢が先行する HUS と診断され，千葉県こども病院腎臓科で入院加療を行った小児 27 例。患児の初診時の年齢は 0～10 歳，中央値は 3 歳だった。各症例について転帰・後遺症・合併症の有無，治療内容，病初期の臨床検査の結果 (末梢血の白血球数・ヘモグロビン値・血小板数，血清の総蛋白・アルブミン・尿酸・ナトリウム・カリウム・lactate dehydrogenase (LDH)・aspartate aminotransferase (AST)・alanine aminotransferase (ALT)・クレアチニン・IgG 値) を retrospective に調査した。その結果に基づき，透析を導入した群 (PD 群) と導入しなかった群 (非 PD 群)，中枢神経障害をきたした群ときたさなかった群に分けて，各合併症の

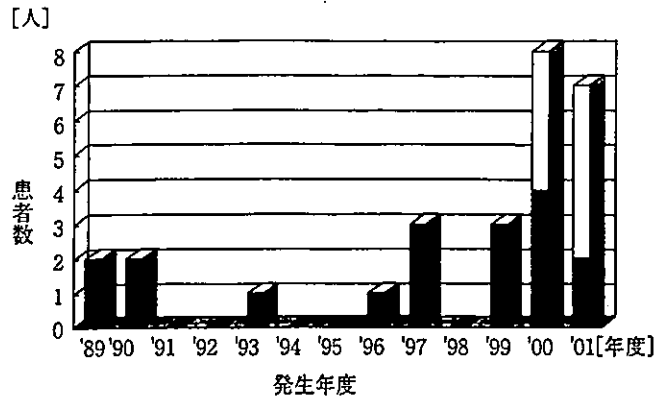


図1 当院で加療した年度別 HUS 患者数
 ■ 孤発例 □ 集団発生例

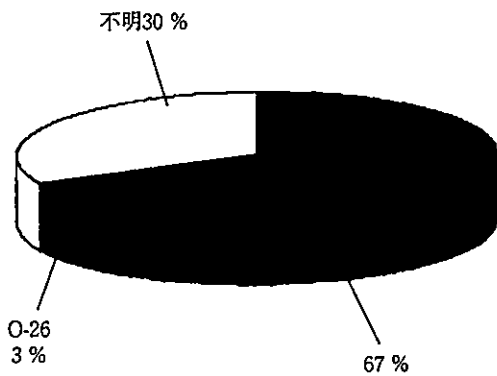


図2 起炎菌

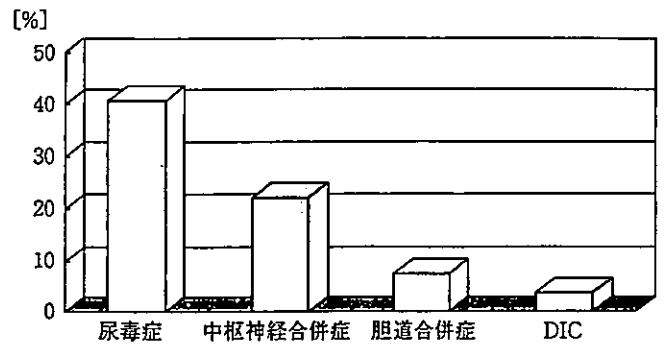


図3 発生した合併症と頻度

重篤化因子について検討した。調査は日本小児腎臓病学会による、腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断、治療ガイドライン (改訂版) の診断基準¹⁾を全て満たした症例、すなわち完全型 HUS の患児を対象とした。また、血液製剤の使用についても日本小児腎臓病学会による HUS の診断・治療のガイドラインの規準をもとに行った。

結 果

1. 患児の臨床像

当院で加療した HUS 患児数の年度別推移では 2000 年 11 月と 2001 年 3 月には同一汚染源による計 9 例の集団発生があり、この 2 年間でそれ以前の累積症例数を上回る症例を経験している (図 1)。起炎菌は 27 例中 18 例が大腸菌 O-157, 1 例が大腸菌 O-26 による感染だった (図 2)。検出された菌の verotoxin (VT) 型は 1+2 が最も多く、次いで 2 単独の順であった。下痢発症から HUS 発症までの期間は平均 4.7 日で、4 日めに発症のピークがみられた。HUS 発症から当院入院まで

病日	1	2	3	4	5	6	7
症例 1	■						
2							
3							
4							■
5							
6							
7							
8				■			
9							
10			■				
11							
12							
13				■			

図4 合併症を発症した症例ごとの PD 導入病日と中枢神経合併症の出現病日
 ■ PD 導入 ■ 中枢神経合併症発症

の期間は 1.5 日で、透析を導入したほとんどの症例は診断された日に搬送されていた。

2. 合併症

発生した合併症は、透析を要する急性腎不全 11 例

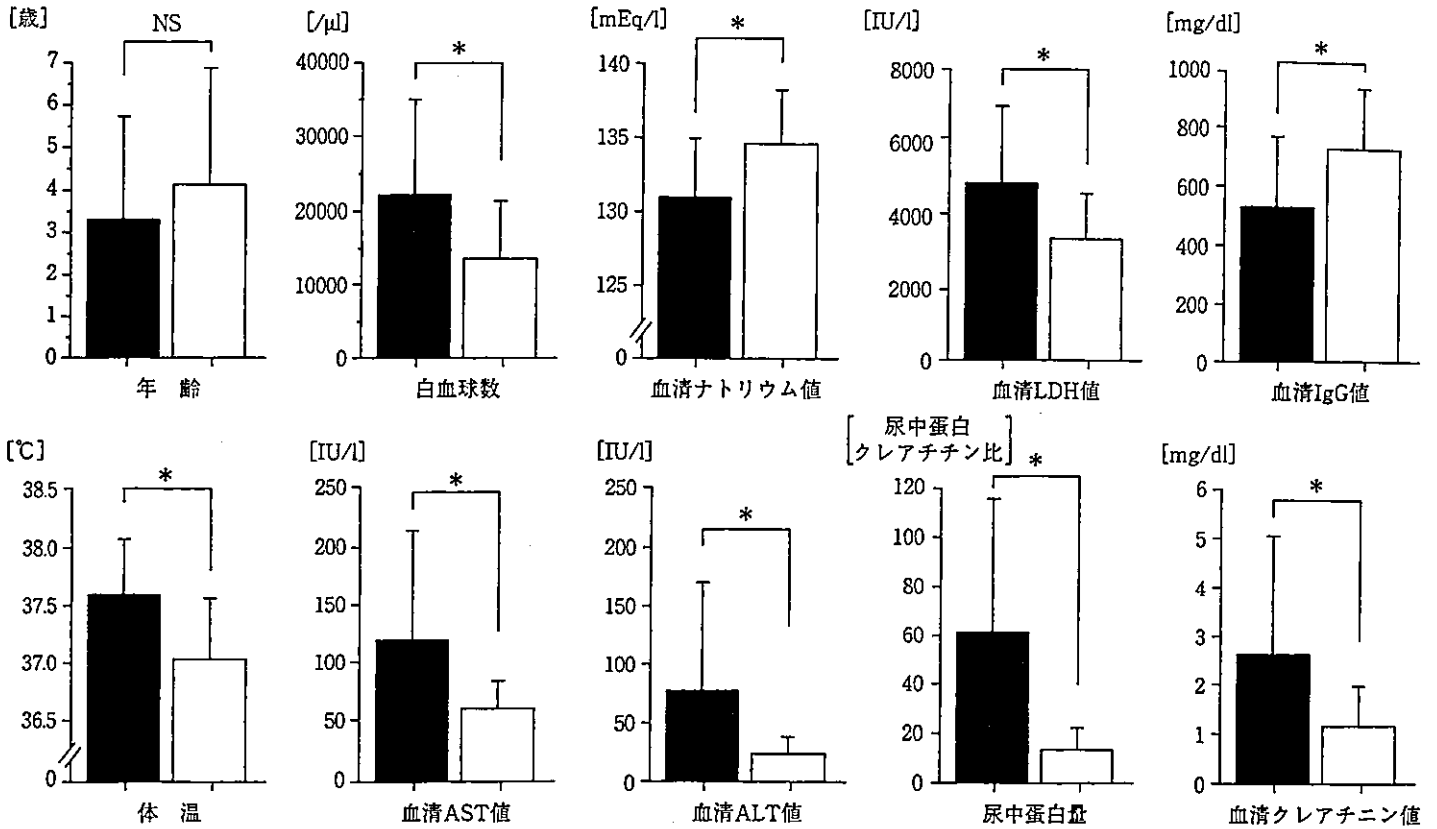


図5 腎合併症のリスクファクター

■ PD群 □ 非PD群

*p<0.05, NS:有意差なし

(41%), 中枢神経合併症 6例(22%), 胆道合併症 2例(7%), DIC 1例だった(図3)。透析療法を要した症例では平均2病日, 遅くとも3病日には全例腹膜透析(PD)で導入していて, 平均の透析期間は32日だった。このうち胆嚢穿孔をおこした症例1人とPDの注排液不良をきたした症例1人が途中から血液透析に変更した。中枢神経合併症の多くは第4病日以内に発症し, 全身性痙攣が最も多かった(図4)。中枢神経合併症の発症頻度はPD群で36%(4/11例)と, 非PD群の13%(2/16例)に対して高くなる傾向が認められた。また, ほとんどの症例で前駆症状として母親が目の前にいるのに「お母さんがいない」, ベッド上にいるのに「ベッドからおちた」といった妄想や, 「虫が壁をはう」といった幻視がみられた。

3. HUSにおける合併症発症の重篤化因子

PD群は非PD群に対して末梢白血球数の増加, 血清ナトリウム濃度の低下, 血清ALT・クレアチニン値の上昇が有意であった。さらにPD群では血清IgG値の低下, 血清LDH・AST値の上昇, 尿中蛋白の増加,

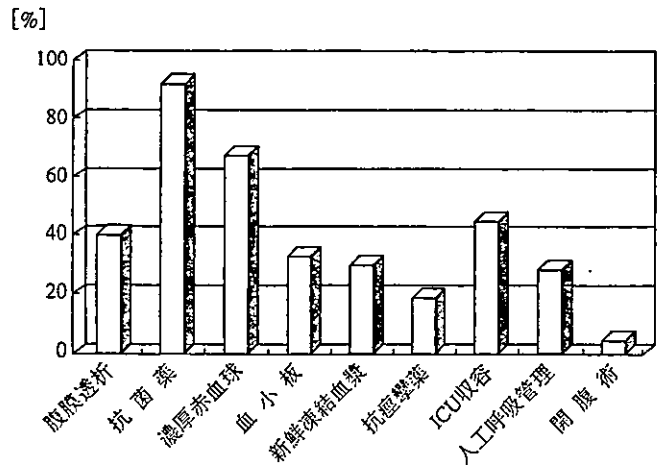


図6 治療内容

体温上昇についても非PD群に対して有意差を認めた。発症年齢については有意差を認めなかったものの, 透析例の方が発症時の年齢が低い傾向がみられた(図5)。中枢神経合併症例については, 発症直後における