

**血便検体中のELISAによるベロ毒素の検出
(DRG E.coli Verotoxin 1+2 Ag ELISA)**

検体番号	症例	分離株	採食日	発熱日	採集日	シグナル	ベロ毒素 OD			
							0	1	2	3
TH036	下痢、腰痛、血便、嘔吐	O157(VT1), O157(VT1.2), O111(VT-)	4/23	4/26	4/27	○				
TH034 (重症)	腰痛、血便、HUS	O111(VT-)	4/23	4/27	4/27	○				
TH037 (重症)	下痢、腰痛、血便、嘔吐	No detect	4/22	4/29	5/2					
TH033	下痢、腰痛、血便、嘔吐	O157(VT1.2), O111(VT2), O111(VT-)	4/23	4/27	4/28	○				
TH030 (重症)	下痢、血便	O111(VT-)	4/22	4/29	4/30	○				
TH032 (重症)	下痢、腰痛、嘔吐、HUS、血便	No detect	4/23	4/27	4/30	○				
TH030	下痢、腰痛、HUS	O157(VT1.2), O111(VT2), O111(VT-)	4/22	4/25	4/27					
TH034	下痢、腰痛、血便	O111(VT2)	4/23	4/25	4/28					

検出感度(カタログから)
~350pg/mL or g stool

■ diluted stool
■ enrich culture
■ enrich culture +MitomycinC

■ Not tested

重症患者の便検体から毒素が検出できなかった理由については、今後議論が必要。

2011年 EHEC O111研究班 綿引正則

血清中の抗大腸菌LPS抗体価の測定

血清中の抗大腸菌抗体価の測定

血清抗体価の測定の意義
 EHECが分離されないHUS患者について、血清抗体価上昇を確認することでEHEC感染症と診断できる(感染症法)

血清抗体価の測定
 大腸菌のLPSに対する抗体(IgM)を測定する。抗体価の上昇について暴露菌量等により、また、免疫に対する個人の差があることが報告されている。

分離された菌株のパターン別頻度(患者数) ()はHUS患者

No.	O111 VT型				O157VT型		富山県	富山県外	計	
	VT2	VT-	VT1,2	VT1	VT2	VT1				
1	VT2	VT-	VT1,2	VT1				2 (2)	2	
2	VT2	VT-	VT1,2					5 (3)	5	
3	VT2	VT-		VT1				1 (1)	1	
4	VT2	VT-					1	13 (6)	14	
5	VT2		VT1,2		VT2			1	1	
6	VT2		VT1,2					4 (1)	4	
7	VT2						2	6 (3)	9	
8		VT-	VT1,2	VT1				2	2	
9		VT-	VT1,2					3	3	
10		VT-					5	16 (1)	22	
11			VT1,2	VT1				1	1	
12			VT1,2		VT2			3	3	
13			VT1,2				1	4	5	
14				VT1				4	4	
計	45	49	25	11	4		9	65	76	
									35 (5)	42 (6)

- ### 大腸菌LPS血清抗体価測定の目的
- HUS 29名(患者175名)のうち、菌が分離できなかった12名について、血清中の抗体価で診断する。
 - HUS以外でもEHEC感染症の診断基準とできないか
 - 複数の原因菌(血清型)に感染した場合の抗体価はどのように変動するか
 - O111感染時の抗大腸菌LPS抗体価はどのように変動するか

富山県の患者と重症者の菌分離結果

	患者数 175 (富山県)	重症者 29 (血便,HUS,脳症)
菌分離-	99 (56.6%)	12 (41.4%)
菌分離+	76 (43.4%)	17 (58.6%)
O111VT2 (+/-VT-)	36 (47.4%)	16 (94.1%)
O111VT-	27 (35.5%)	1 (5.9%)
O157のみ	13 (17.1%)	0

血清中の抗大腸菌LPS抗体価

	抗O111抗体価	抗O157抗体価
陽性 (×160倍以上)	18名	0名
偽陽性 (×40~80倍)	8名	1名
陰性 (×20以下)	14名	39名

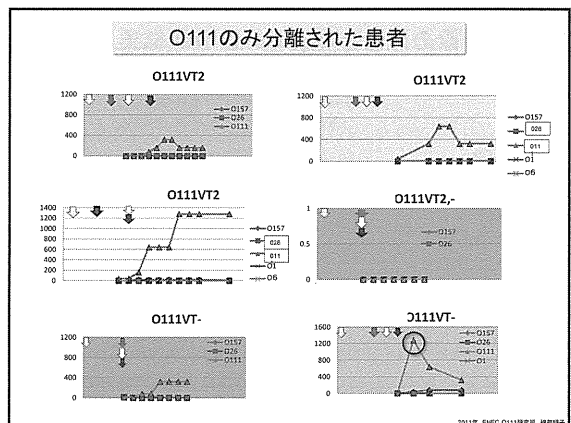
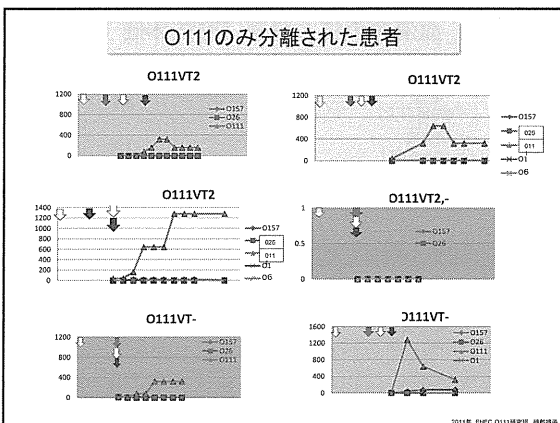
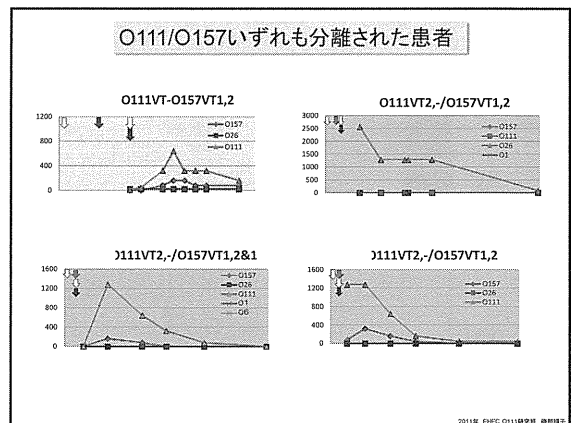
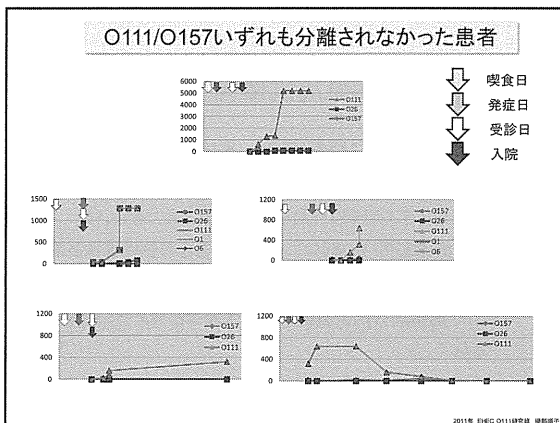
	抗O111抗体価	抗O157抗体価
陽性 (×160倍以上)	37名	5名
偽陽性 (×40~80)	0名	11名
陰性 (×20以下)	13名	34名

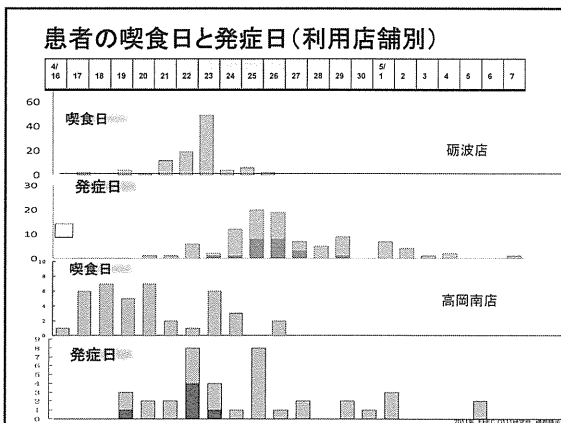
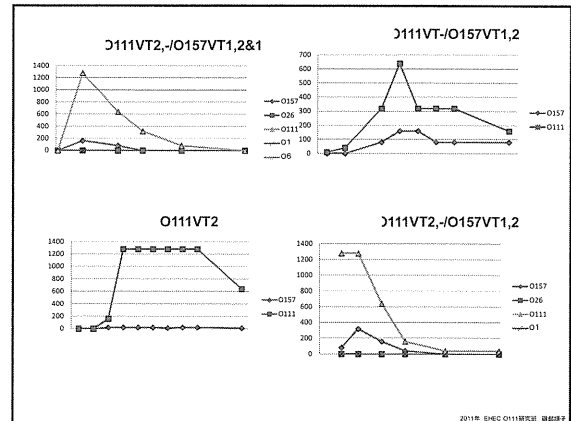
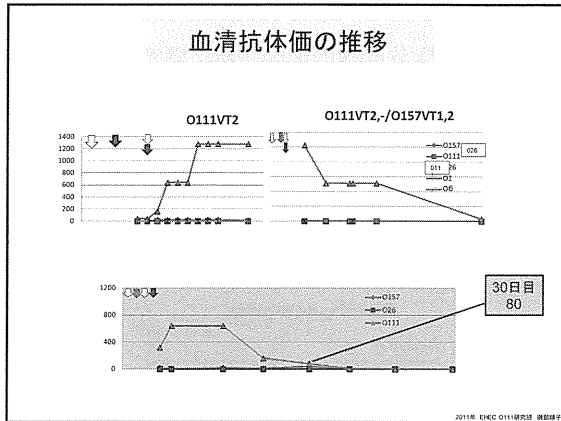
分離菌の毒素型	大腸菌O111LPSに対する血清中の抗体価(希釈倍率)										
O111	O157	5120	2560	1280	640	320	160	80	40	20	<10
2/-	1					1					
2/-	1,2			1	2	1					
2/-	1,2/1		1				1	1			
2	1,2		1				1	1			
2				1	3	1					
2	1,2/2										1
-	1,2					1					
-				1	2	2					
	1				1						
	1,2/1										1
分離菌無		1		2	2	6	1			2	4

富山県の患者と重症者の菌分離結果

	患者数 175 (富山県)	重症者 29 (血便,HUS,脳症)	血清抗体価の上昇が確認できた患者
菌分離-	99 (56.6%)	12 (41.4%)	19(11)
菌分離+	76 (43.4%)	17 (58.6%)	45(14)
O111VT2 (+/-VT-)	36 (47.4%)	16 (94.1%)	19(13)
O111VT-	27 (35.5%)	1 (5.9%)	4(1)
O157のみ	13 (17.1%)	0	2(0)

()はHUS患者数





血清中の抗大腸菌抗体価の測定

血清抗体価の測定の意義
EHECが分離されないHUS患者について、血清抗体価上昇を確認することでEHEC感染症と診断できる(感染症法)

血清抗体価の測定
大腸菌のLPSに対する抗体(IgM)を測定する。抗体価の上昇について暴露菌量等により、また、免疫に対する個人の差があることが報告されている。

血清抗体価はO111に対して優位に上昇していた

↓
最終的に

血清抗体価の測定の意義の改定
EHECが分離されない患者について、血清抗体価上昇を確認することでEHEC感染症と診断できるのではない

2011年 EHEC O111研究班 磯部順子

まとめ

- ▶ 菌が分離されなかったHUS患者12名中11名は血清抗体価の上昇が認められ、診断可能であった
- ▶ 大腸菌LPSに対する血清抗体価はO111に対する上昇が優位であった。しかしながら、O157に対する抗体価の上昇をわずかに認めた例もあった。
- ▶ HUS以外の菌が分離されなかった患者においても血清抗体価の上昇が認められ、診断が可能であることが示された。

2011年 EHEC O111研究班 磯部順子

分離株の遺伝系統解析と高病原性に関する研究

- O111臨床分離株の遺伝系統に関する研究
- 血清抗体価測定による診断法の再評価
プロトコルの作成完了
- in vitroでの病原性評価
- 溶源化Stx2ファージの安定性を示す評価法の作成
- Stx2ファージの塩基配列比較解析

国立感染症研究所 細菌第一部 大西 真

平成23年度厚生労働科学研究事業・特別研究「EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床研究」班
2011 EHEC O111研究班 25

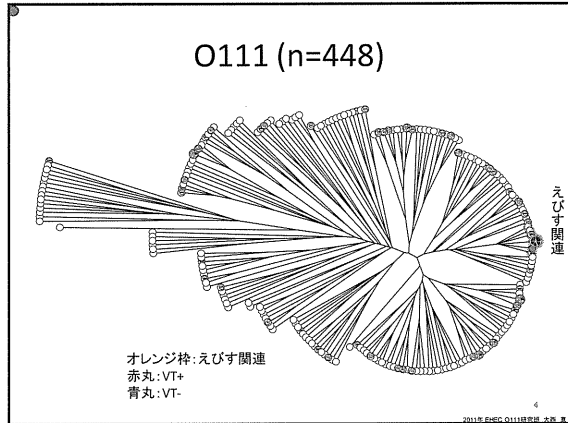
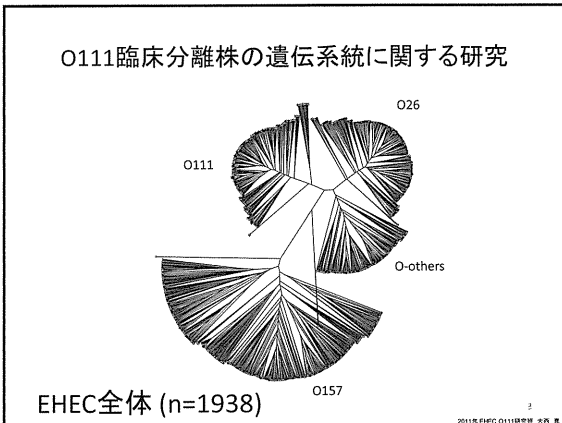
O111臨床分離株の遺伝系統に関する研究

MLVA (Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis)法

Microbiology and Immunology

ORIGINAL ARTICLE
New system for multilocus variable-number tandem-repeat analysis of the enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains belonging to three major serogroups: O157, O26, and O111
Hidemasa Tamai*, Tetsuya Hayashi*, Jun Terajima*, Makoto Ohnishi*, Takuya Hayashi*, Sunao Iyoda* and Haruo Watarai*

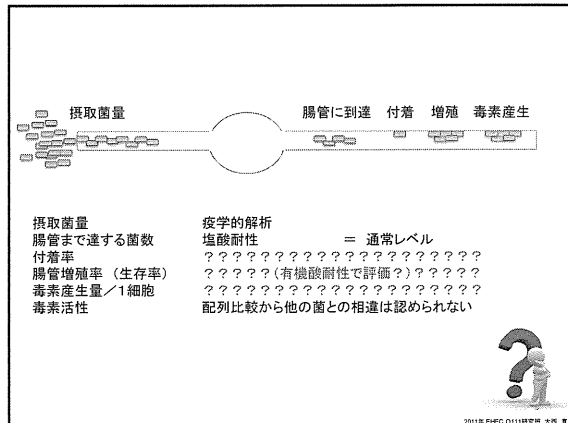
2011 EHEC O111研究班 26

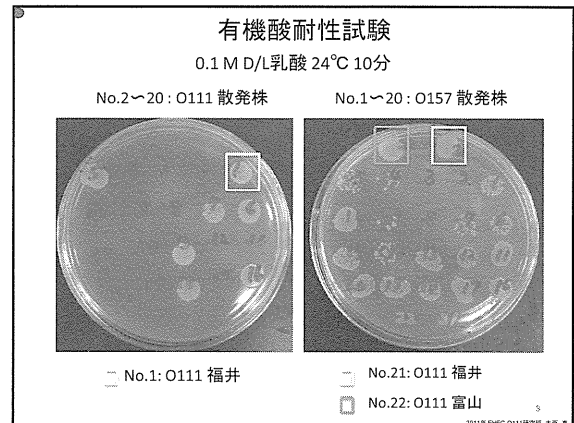
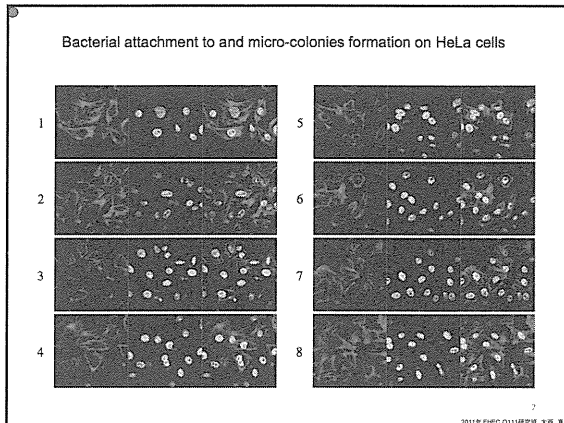


Single Locus Variants (minor variation)

n=	Analyzed Loci																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
54	4	1	5	2	5	-2	9	10	29	-2	3	-2	-2	1	2	3	-2	12	-2	11
1	4	1	5	2	5	-2	9	11	29	-2	3	-2	-2	1	2	3	-2	12	-2	11
2	4	1	5	2	5	-2	8	10	29	-2	3	-2	-2	1	2	3	-2	12	-2	11
1	4	1	5	2	5	-2	9	10	29	-2	3	-2	-2	1	2	3	-2	13	-2	11
2	4	1	5	2	5	-2	9	10	29	-2	3	-2	-2	1	2	3	-2	16	-2	11
1	4	1	-2	2	5	-2	9	10	29	-2	3	-2	-2	1	2	3	-2	12	-2	11

2011 EHEC O111研究班 29





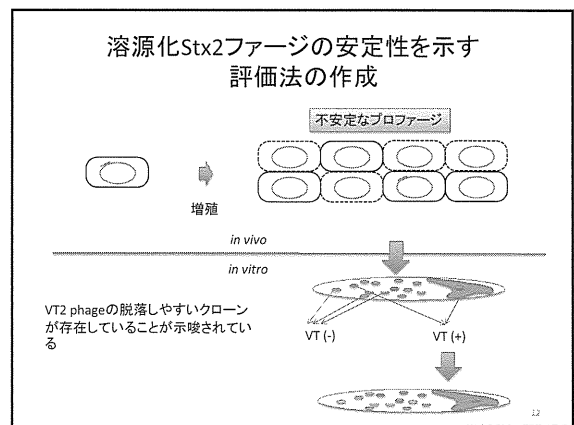
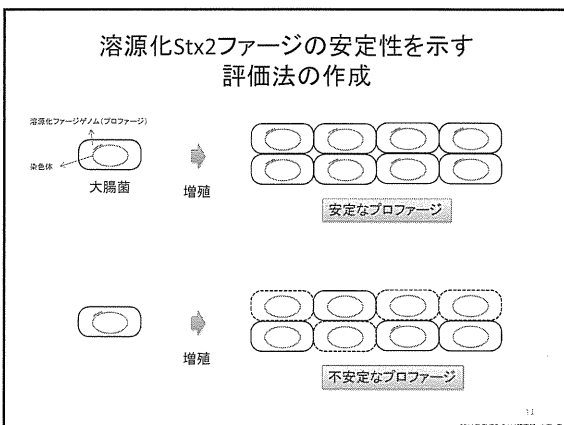
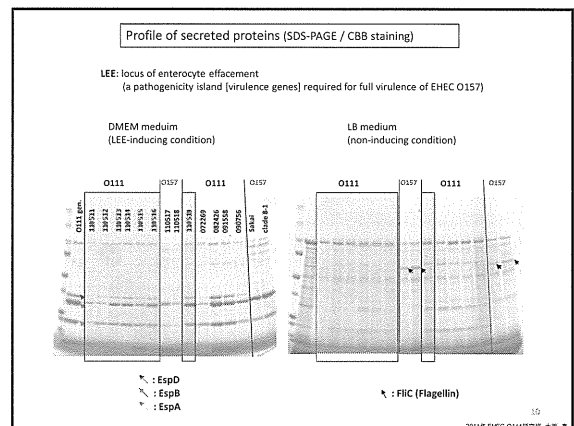
NIID #110511(Fukui), #110512-110516 (Toyama), #110519 (Toyama)
O111:H- (non-motile)
stx2-positive (not variant) or stx-negative (110514, 110519), eae-positive

NIID #110516-110517(Toyama)
O157:H7
stx2- and stx2-positive (not variant), eae-positive

RPLA analysis

Strains	VT genotype	RPLA for VT2 (dilution)
O111 genome [BD]	VT1, VT2	32
110511 (Fukui) [HUS]	VT2	64
110512 (Toyama) [HUS]	VT2	64
110514 (Toyama) [HUS]	negative	-
110519 (Toyama) [HUS]	negative	-
07289 [D]	VT1, VT2	16
082426 [HUS]	VT1, VT2	16
090756 [HUS]	VT1, VT2	128
091558 [D]	VT1	-
O157 genome (Sakai)	VT1, VT2	128
O157 clade 8-1 [HUS]	VT2	64
O157 clade 8-2 [HUS]	VT2	128

D: diarrhea
BD: bloody diarrhea



溶源化Stx2ファージの安定性を示す評価法の作成

VT2の脱落しやすいクローンと安定化したクローンの混在が示唆されている
通常ラボ内では安定なクローンが選択される可能性がある
in vivoでの様子を反映していない危険性がある — 指標化が必要

2011年 EHEC O111研究班 大西 真

溶源化Stx2ファージの安定性を示す評価法の作成

Dual quantitative PCR法

2つの標的に対して定量的PCRを行い、その比率で溶源化Stx2ファージの安定性を評価

2011年 EHEC O111研究班 大西 真

リアルタイムPCR法によるVT2遺伝子コピー数の定量

2011年 EHEC O111研究班 大西 真

リアルタイムPCR法によるVT2遺伝子コピー数の定量

No.1~7: O111初期分離株 (不安定) No.8 NC: O111 VT2(-) No.9 PC: O111 富山株 (安定)

2011年 EHEC O111研究班 大西 真

Stx2ファージの塩基配列比較解析

何が安定化に寄与しているのか?

ファージの溶菌サイクルへの移行 (志賀毒素の大量発現) シグナル:
- 宿主細胞のDNAの損傷 (例えばUV (紫外線))
- 菌に対する様々なストレス
- 一部の抗生物質

2011年 EHEC O111研究班 大西 真

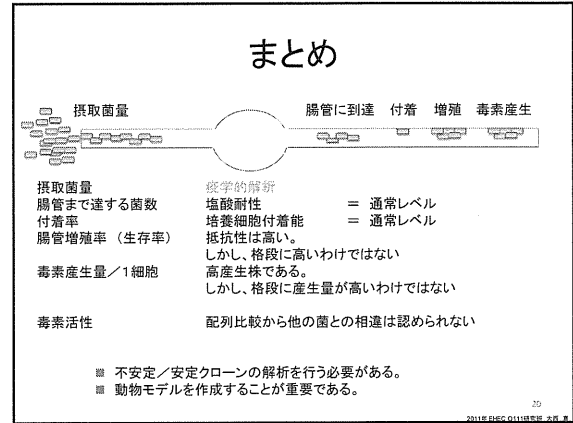
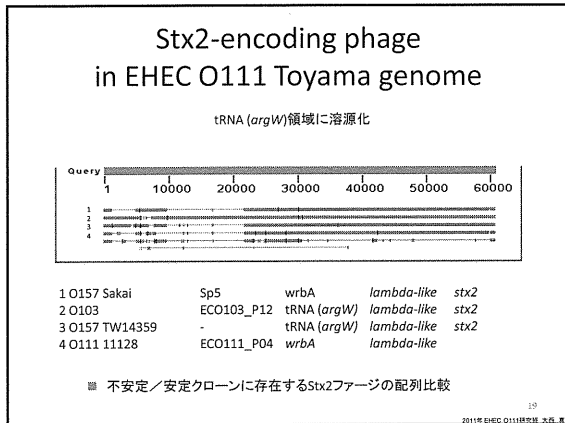
Stx2ファージの塩基配列比較解析

何が安定化に寄与しているのか?

- Stx2ファージはλ様ファージである。
- EHECゲノム上には多数の(似て非なる)λ様ファージが存在する。
- ゲノム解析データを参照に、特異的プライマー設計を行なう。
- Long PCR (25-30 kb)によりDNA断片を増幅し、配列決定を行なう。

■ 既知のStx2ファージとの比較。

2011年 EHEC O111研究班 大西 真



平成23年度厚生労働科学研究
「EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床学研究」

ゲノム解読による系統解析と病原性因子の探索

国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター第三室

○関塚 剛史
(研究協力者: 黒田 誠、竹内 史比古)

2011年 EHEC O111研究班 関塚剛史

ゲノム解析で見える事

1. 全ゲノム配列の塩基配列の一致・不一致
2. 菌株間の系統的距離を把握することが可能
3. 薬剤耐性の状況、新たな病原因子の探索が可能

今回の発表内容

1. 全ゲノム情報を用いたO111分離株の系統解析
2. Stx2ファージに関する比較解析
3. えびす株の完全長プラスミドの解析
4. 患者糞便検体の網羅解読およびメタゲノム解析

2011年 EHEC O111研究班 関塚剛史

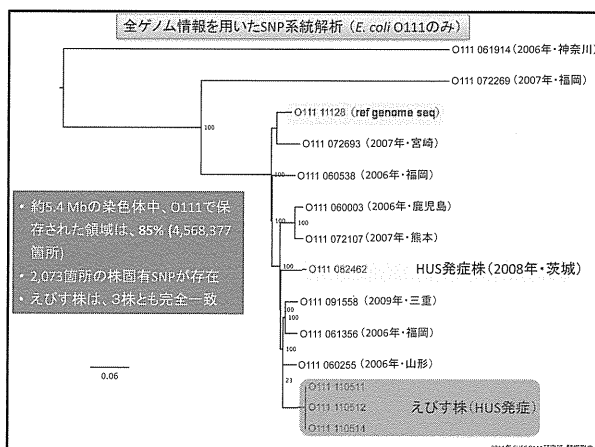
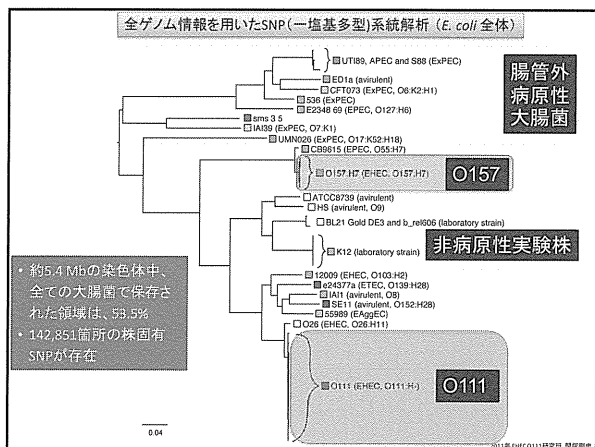
1. 全ゲノム情報を用いたO111分離株の系統解析
2. Stx2ファージに関する比較解析
3. えびす株の完全長プラスミドの解析
4. 患者糞便検体の網羅解読およびメタゲノム解析

2011年 EHEC O111研究班 関塚剛史

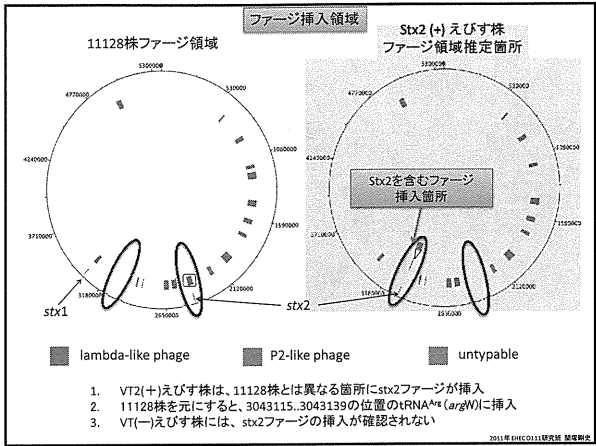
ゲノム解析のための供試菌株

サンプル名	備考	症状	VT1	VT2	入手先
110511	えびす	腹痛、発熱、下痢、血便、HUS	-	+	
110512	えびす	腹痛、嘔吐、発熱、下痢、血便、HUS	-	+	
110514	えびす	腹痛、嘔吐、下痢、血便、HUS	-	-	
091558	散発、グアム旅行帰国後発症	下痢、発熱	+	+	三重
082426	散発	嘔吐、発熱、下痢、血便、痙攣、HUS	+	+	茨城
072693	集発(B保育園)	腹痛、嘔吐、発熱、下痢	+	-	宮崎
072269	散発	腹痛、下痢	+	+	福岡
071207	集発(保育園)	下痢	+	+	熊本
061914	散発	下痢	+	-	神奈川県
061356	散発	腹痛、下痢	-	+	福岡
060538	散発	下痢、発熱	+	+	福岡
060255	集発(保育園・家庭内)	下痢	+	+	山形
060003	散発	下痢、血便	-	+	鹿児島
11128 (ref genome seq)	?	下痢、血便	+	+	?

2011年 EHEC O111研究班 関塚剛史



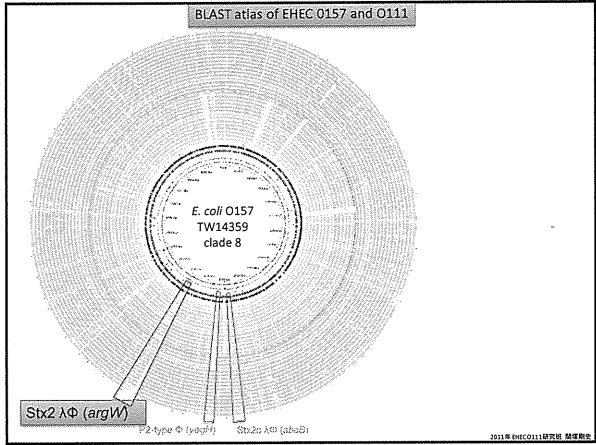
1. 全ゲノム情報を用いたO111分離株の系統解析
2. Stx2ファージに関する比較解析
3. えびす株の完全長プラスミドの解析
4. 患者糞便検体の網羅解読およびメタゲノム解析



ファージの挿入位置

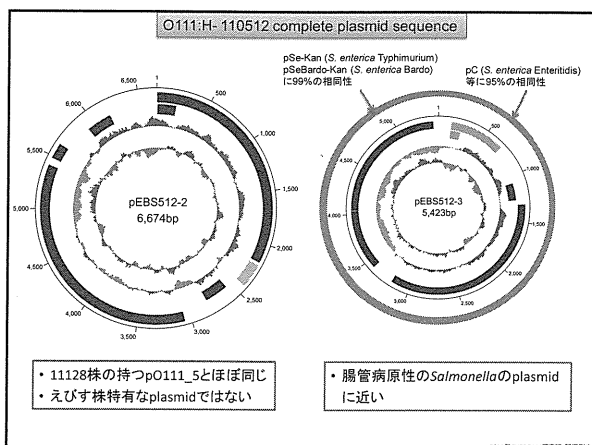
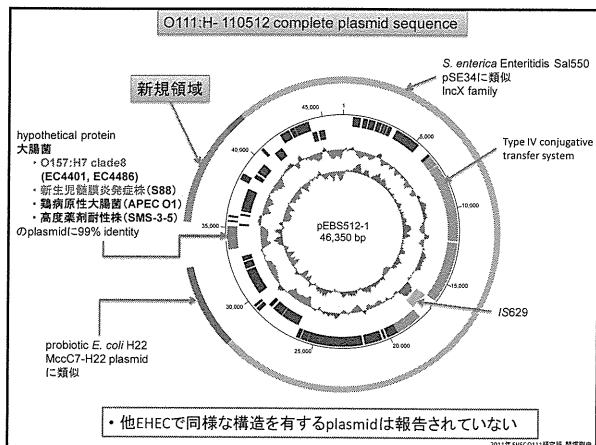
Strain name	Integration of prophage at <i>argW</i>
えびす (HUS)	
110511	+
110512	+
110514	-
091558	-
HUS発症株 (2008年・茨城)	
082426	+
072693	-
072269	+
071207	+
061914	-
061356	+
060538	-
060255	+
060003	+
11128 (ref genome seq)	-

- *argW*の箇所へのファージ挿入は、えびす株以外でも認められる。
- えびす株以外は、stx2(+)ファージかは不明



- BLAST atlas of EHEC O157 and O111
- O111は非常に類似したゲノム構造を有すると予測された。
 - O111のStx2 ファージは、HUS発症頻度の高いO157 clade8と部分的に似ているが、多様性があり、同一ではなかった。
 - Stx2(+)えびす株およびHUS発症株(2008年・茨城)はStx2ファージの構造が類似していると示唆された。
 - ☞ 現在、詳細に解析中

1. 全ゲノム情報を用いたO111分離株の系統解析
2. Stx2ファージに関する比較解析
3. えびす株の完全長プラスミドの解析
4. 患者糞便検体の網羅解読およびメタゲノム解析



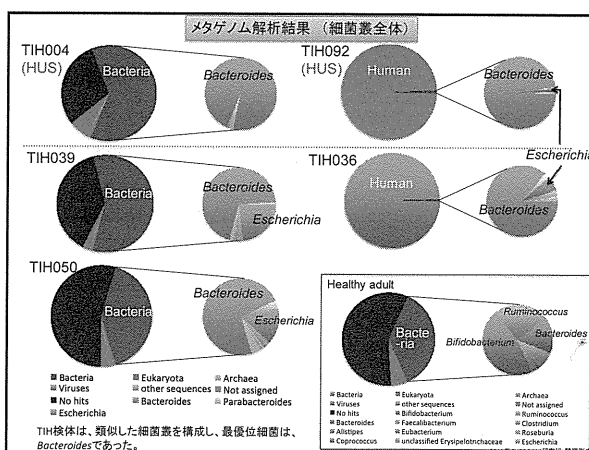
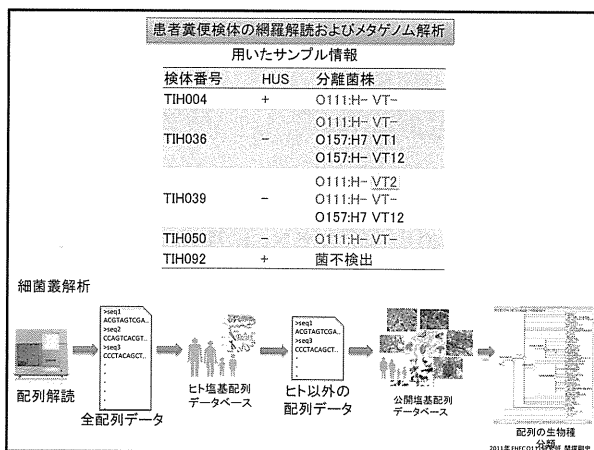
O111 plasmid profile

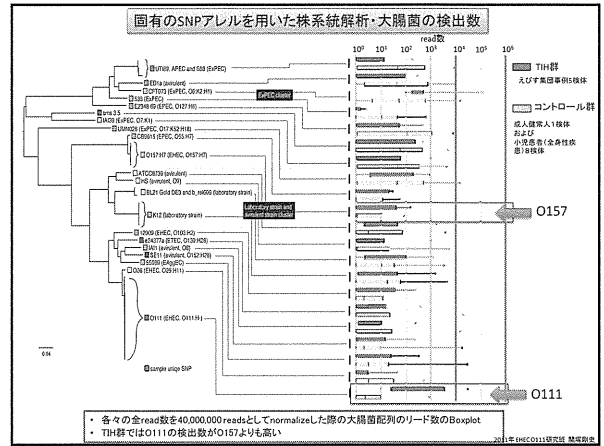
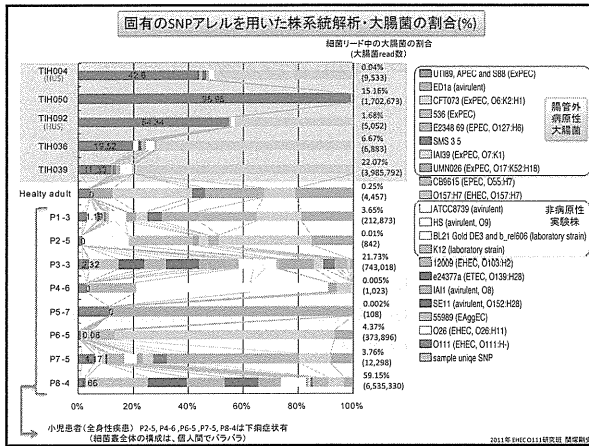
<i>E. coli</i> O111 str.	pEBS512-1	pEBS512-2	pEBS512-3
えびす (HUS)			
110511	+	+	+
110512	+	+	+
110514	+	+	+
091558	-	-	-
HUS発症株 (2008年・茨城)			
082426	-	-	-
072693	-	-	-
072269	partial	-	-
071207	-	-	-
061914	-	partial	-
061356	-	+	-
060538	-	-	-
060255	partial	-	-
060003	-	-	-
11128 (ref genome seq)	-	+	-

1. 3つの同一な plasmid を共有する O111 株は、えびす株以外検出されず
2. 染色体のみならず、plasmid に於いても、3つのえびす株は同一

2011年 EHEC O111 研究班 関塚剛史

1. 全ゲノム情報を用いた O111 分離株の系統解析
 2. Stx2 ファージに関する比較解析
 3. えびす株の完全長プラスミドの解析
 4. 患者糞便検体の網羅解読およびメタゲノム解析
- 2011年 EHEC O111 研究班 関塚剛史





メタゲノム解析結果 (細菌叢まとめ)

- O111の特有の配列が存在
 - ☞ 菌不検出の検体でも、O111が存在していた事が明らかに
- 少なくとも1箇所はえびず株特有のSNPが検出
 - ☞ 全検体で、えびず株が存在していた可能性有り
- O157の検体中の存在比率は少ない
 - ☞ 本事例の主要因は、O111である可能性が高い
 - ☞ 血清学的検査と同様の結果
- 検出された細菌配列うち、70%以上がBacteroides属菌
 - ☞ 健康者の便とは異なる

2011年 EHEC O111研究班 関塚剛史

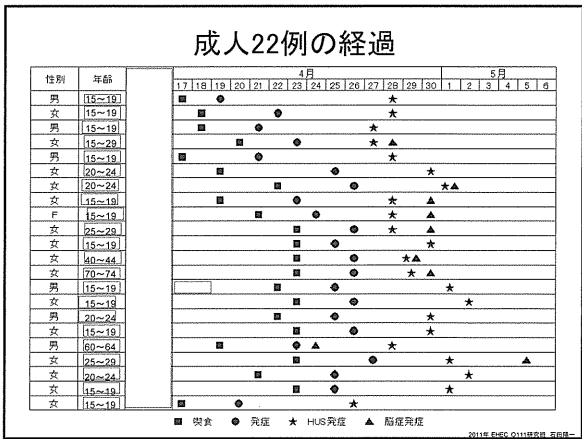
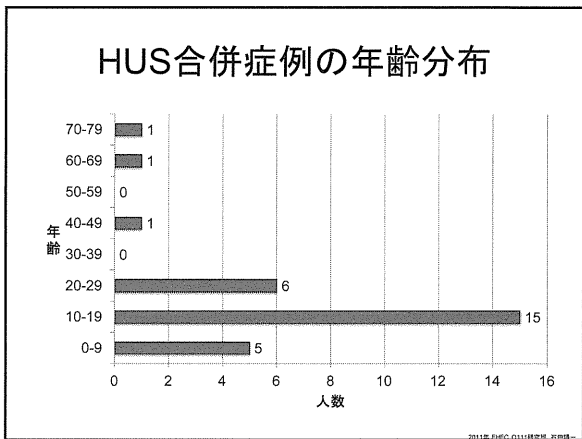
ゲノム解析総括

1. O111えびず株(3株)のゲノム情報から、染色体および3つのplasmidは同一配列であった。
 - ☞ 異なる分離地域およびファージが脱落していても、同一クローンと推定される。
2. O111 えびず株は、今回供試した他のO111分離株とは同一ではなかった。
3. O111えびず株のStx2 ファージは、HUS発症頻度の高いO157clade8と部分的に似ているが、同一ではない。
 - ☞ 新規のファージ構造である可能性がある。
4. 患者便の網羅解析の結果、主な病原体はO111であると想定される。
 - ☞ 腸管ウイルス等は陰性、検出されず。
5. 患者便で検出された細菌種の構成は患者間で非常に類似していた。
 - ☞ 健康人や他の腸管感染症の細菌叢とは大きく異なっていた。

2011年 EHEC O111研究班 関塚剛史

「EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床研究」
 第2回研究会議
 ～成人例の検討～

平成23年12月22日
 富山市民病院
 石田 陽一



介入の件数

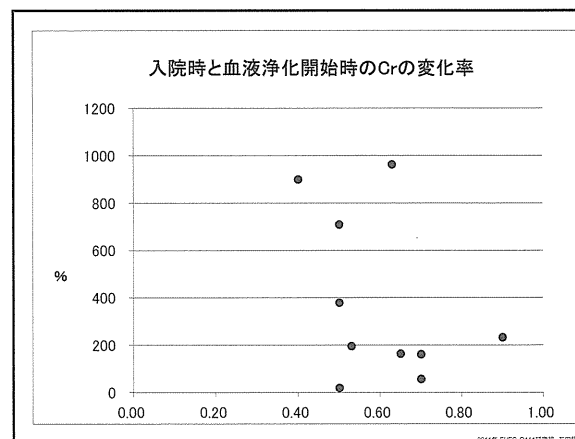
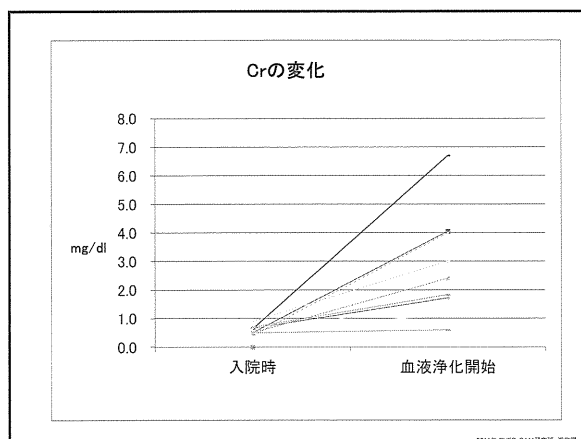
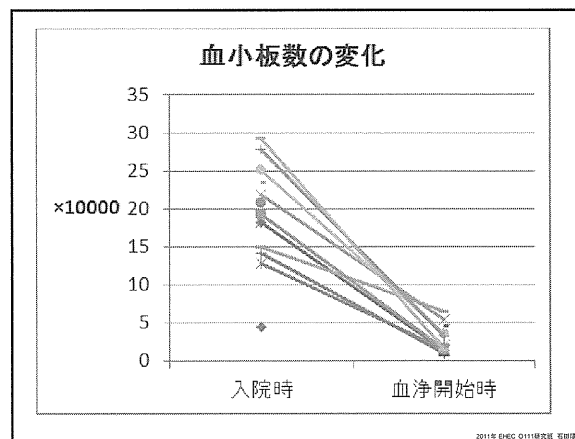
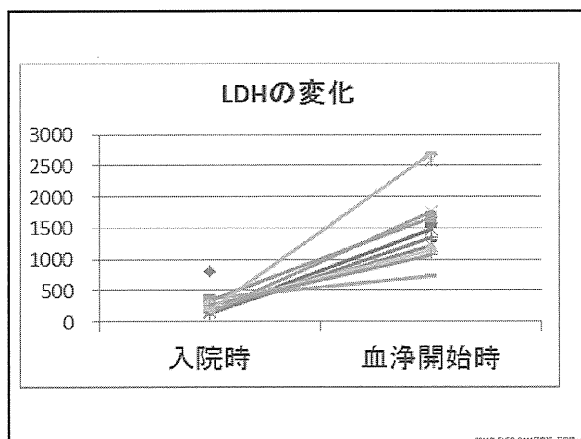
抗菌薬(初回)	14(FOM 7)
リコモジュリン	5
CHDF	6
PDF	2
HD	5
PMX	4
PE	6
人工換気開	4
ステロイド	5

血小板	入院時	血液浄化開始時	最増悪時
最大値	29.5	6.5	45.2
最小値	4.1	0.9	1.1
平均値	18.9	2.7	9.5
中央値	19.3	1.4	3.9
SD	7.90	2.32	16.00

Cr	入院時	血液浄化開始時	最増悪時
最大値	1.10	6.70	10.00
最小値	0.40	0.60	1.10
平均値	0.64	2.43	3.77
中央値	0.60	1.57	2.78
SD	0.197	2.182	2.941

WBC	入院時	血液浄化開始時	最増悪時
最大値	31000	30000	36100
最小値	7420	12900	1300
平均値	18109	22142	18022
中央値	15855	23475	15700
SD	7759	8155.8	11307

LDH	入院時	血液浄化開始時	最増悪時
最大値	1776	1767	2371
最小値	132	731	341
平均値	445.9	1383.9	1329.3
中央値	272	1414	1481
SD	507.65	324.51	773.16



RIFLE分類

分類	GFRの基準		尿量の基準
	血清クレアチニン値上昇	GFR低下	
Risk	1.5倍	25%	0.5ml/kg/時未満が6時間
Injury	2倍	50%	0.5ml/kg/時未満が12時間
Failure	3倍または 4mg/dl以上で0.5mg/dl 以上上昇	75%	0.3ml/kg/時未満が6時間 または無尿が12時間
Loss	急性腎不全持続、腎機能回復が4週間以上		
ESKD	末期腎不全が3ヶ月		

AKINIによるAKIのステージ分類

ステージ	血清クレアチニン値上昇	尿量
1	0.3mg/dl以上または 1.5~2倍	0.5ml/kg/時未満が6時間
2	2~3倍	0.5ml/kg/時未満が12時間
3	3倍以上 4mg/dl以上で0.5mg/dl以上の急激な上昇	0.3ml/kg/時未満が6時間 または無尿が12時間

サイトカインプロファイルの例
金沢大学小児科より提供

	neopterin	IL-6	TNF-a	sTNFRI	sTNFRII	IL-8	Tau
day 1	110	70	<5	15100	28000	180	6080
day 2	208	234	<5	12200	17500	105	14800
day 4	180	164	<5	12700	26000	198	4600
day 5	190	84	9	15200	31300	127	2550
day 7	195	60	11	16700	45000	248	1500
day 12	>200	6	<5	17500	32800	202	850

	WBC	CRP	Na	QOT	LDH	FDP	TP
ピーク時	22800	20.81	130	80	1161	16.2	4.9

症 例

患者: 20代 男性
 主 訴: 腹痛, 血便
 既往歴: 小児喘息, アトピー性皮膚炎
 嗜好歴: アルコール; なし, 喫煙; なし
 現病歴:

焼肉酒家えびすで友人と一緒にユッケを食べた。4日後の夜中より腹部全体の痛みと数十行の下痢を認めた。5日後血便を認めるため近医を受診し、胃腸炎と診断され鎮痛剤と整腸剤の処方を受けた。夜になって腹痛が強くなり、救急医療センターを受診し、補液と鎮痛剤の注射をされた。6日後になっても腹痛の改善に乏しく、血便も続くため掛かりつけ医を受診し、そのまま紹介入院となった。

初診時現症

BMI 18.6
 体温: 38.0 °C 血圧: 137/78 mmHg 脈拍: 89/分, 整
 意識: 清明 皮膚: 乾燥, アトピー様
 結膜: 貧血なし, 黄疸なし
 頸部: リンパ節触知せず
 心音: I, II 音亢進減弱なし, 心雑音聴取せず
 呼吸音: 正常肺胞呼吸音
 腹部: 平坦, 軟, 臍左下に圧痛あり, 筋性防御なし, 反跳痛なし
 四肢: 浮腫なし

入院時血液検査所見

WBC	19500 /mm ³	AST	25 IU/l
RBC	529 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	25 IU/l
Hb	16.0 g/dl	LDH	334 IU/l
Ht	46.3 %	ALP	217 IU/l
MCV	87.5 μ/m ³	γ-GTP	11 IU/l
Plts	19.3 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.8 mg/dl
CRP	6.54 mg/dl	TP	6.9 g/dl
BUN	11 mg/dl	CK	55 IU/l
Cr	0.53 mg/dl	Amy	28 IU/l
Na	141 mEq/l		
K	3.5 mEq/l		
Cl	103 mEq/l		
Ca	9.3 mg/dl		

HUS発症時現症

体温:36.8 °C 血圧:119/73 mmHg 脈拍:122/分, 整
 意識:辻褃の合わない言葉あり
 結膜:貧血あり, 黄疸なし
 頸部:リンパ節触知せず
 心音: I, II音亢進減弱なし, 心雑音聴取せず
 呼吸音: 正常肺胞呼吸音
 腹部:膨隆, 緊満あり, 圧痛なし
 四肢: 両側下腿に浮腫あり

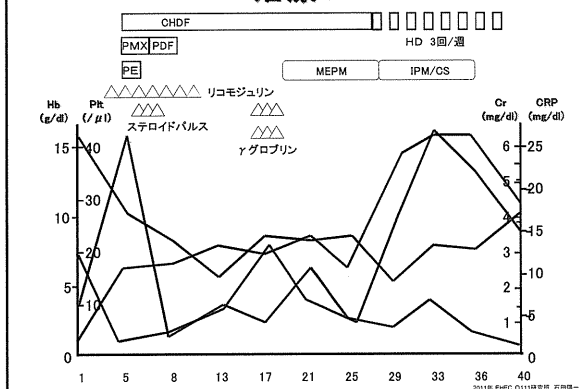
2011年 EHEC O111研究班 石田陽一

HUS発症時血液検査所見

WBC	30200 /mm ³	AST	175 IU/l	BUN	42 mg/dl
RBC	343 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	61 IU/l	Cr	2.65 mg/dl
Hb	10.2 g/dl	LDH	2203 IU/l	Na	132 mEq/l
Ht	27.9 %	ALP	226 IU/l	K	4.2 mEq/l
Plts	3.2 × 10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	9 IU/l	Cl	96 mEq/l
CRP	26.93 mg/dl	T-Bil	1.7 mg/dl	Ca	8.0 mg/dl
		D-Bil	0.7 mg/dl		
		Amy	70 IU/l	TP	4.3 g/dl
PT(%)	60 %	ChE	154 IU/l	Alb	2.0 g/dl
PTINR	1.17	CK	759 IU/l		
APTT	41.1 sec				
Fbg	519 mg/dl				
FDP	30.7 μg/dl				
ATIII	61 %				

2011年 EHEC O111研究班 石田陽一

治療1



2011年 EHEC O111研究班 石田陽一

胆道出血発症時現症

体温:37.8 °C 血圧:134/79 mmHg 脈拍:92/分, 整
 意識:清明 皮膚:乾燥, 黄染あり
 結膜:貧血あり, 黄疸あり
 頸部:リンパ節触知せず
 心音: I, II音亢進減弱なし, 心雑音聴取せず
 呼吸音: 正常肺胞呼吸音
 腹部:平坦, 軟, 心窩部から右季肋部に圧痛あり, 筋性防御なし, 反跳痛なし
 四肢: 浮腫なし

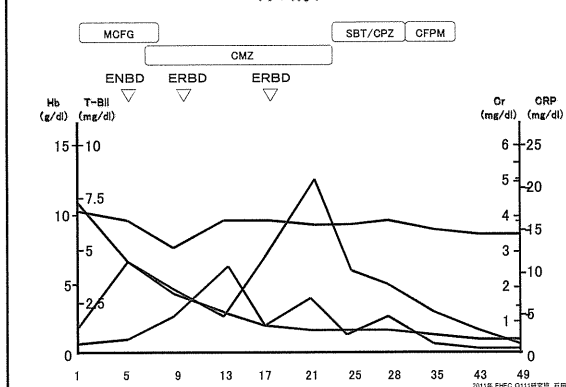
2011年 EHEC O111研究班 石田陽一

胆道出血時血液検査所見

WBC	15700 /mm ³	AST	73 IU/l
RBC	324 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	31 IU/l
Hb	9.8 g/dl	LDH	381 IU/l
Ht	29.9 %	ALP	1866 IU/l
MCV	92.3 μ/m ³	γ-GTP	357 IU/l
Plts	24.9 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	2.7 mg/dl
CRP	2.44 mg/dl	D-Bil	1.2 mg/dl
BUN	26 mg/dl	TP	5.5 g/dl
Cr	2.95 mg/dl	Alb	3.2 g/dl
Na	145 mEq/l	CK	32 IU/l
K	2.7 mEq/l	Amy	66 IU/l
Cl	110 mEq/l		
Ca	8.6 mg/dl		

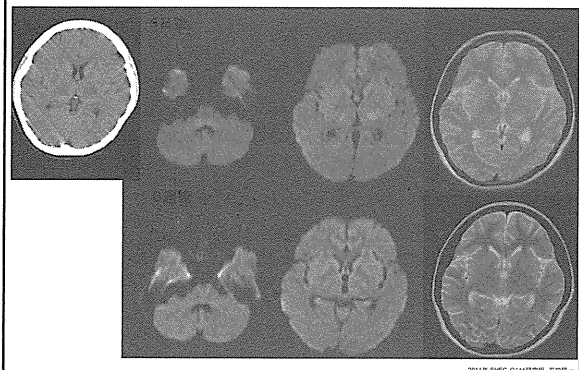
2011年 EHEC O111研究班 石田陽一

治療2

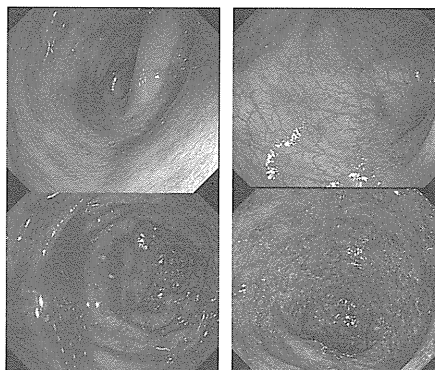


2011年 EHEC O111研究班 石田陽一

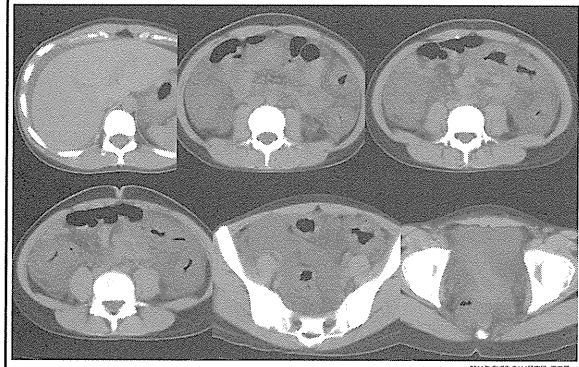
画像所見経過(頭部)



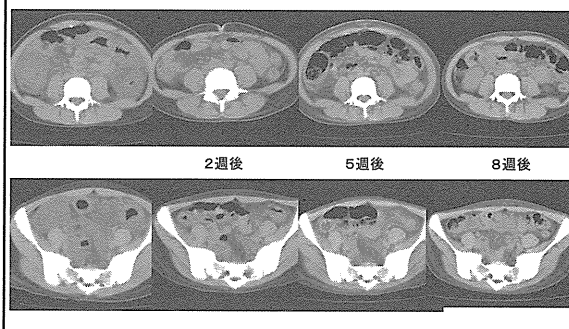
受診時内視鏡所見所見



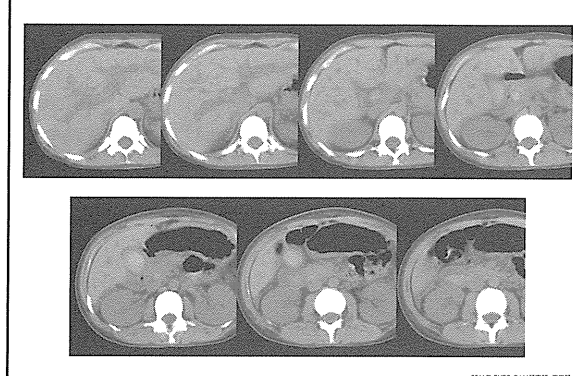
腹部CT所見



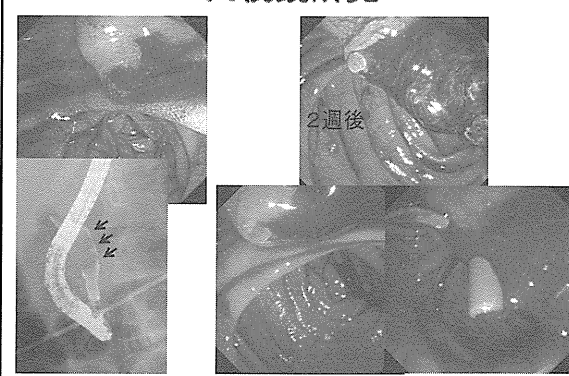
画像所見経過(胸腹部)



腹部CT所見



内視鏡所見

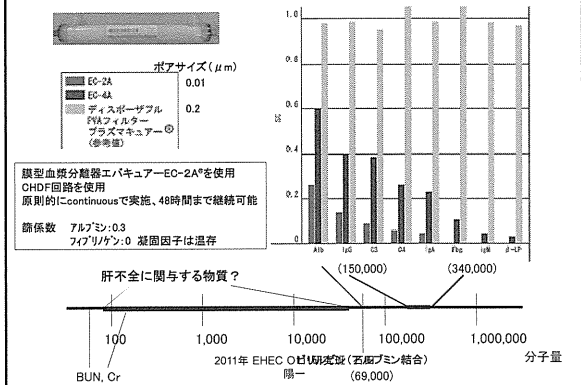


劇症肝炎に対するアフェレシス療法の種類と施行目的

アフェレシス療法	施行目的
単純血漿交換法	<ul style="list-style-type: none"> ・ビリルビンをはじめとする中分子量物質の除去 ・肝の合成能低下により不足する凝固因子などの補充 ・タンパクスペースの確保 ・肝性昏睡起因物質をはじめとする小分子量物質の除去 ・厳密な水分電解質管理および酸塩基平衡の補正 ・臓器不全の原因となるhumoral mediatorの除去
Plasma Dia-Filtration	
血液濾過透析, 持続血液濾過透析, 高流量持続血液濾過透析	
血漿吸着療法	・ビリルビンの除去

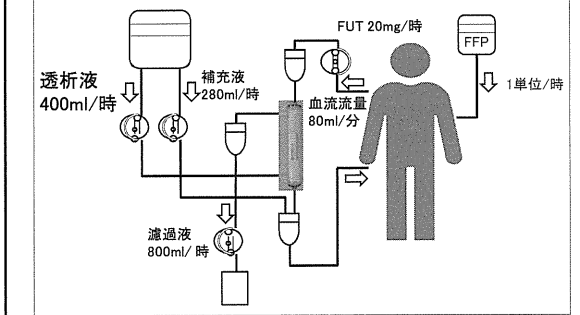
2011年 EHEC O111研究班 石田 陽一

PDF (Plasma Dia-Filtration)



2011年 EHEC O111研究班 石田 陽一

PDF(回路図 持続時)



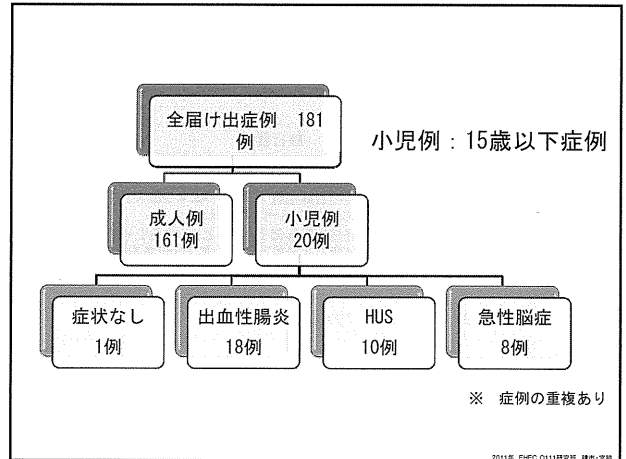
入院時血液検査所見

WBC	3800 /mm ³	AST	289 IU/l	TP	6.1 g/dl
Neu	63.4 %	ALT	192 IU/l	Alb	3.9 g/dl
Mo	8.8 %	LDH	282 IU/l	CK	90 IU/l
Eo	2.4 %	ALP	472 IU/l	Amy	92 IU/l
Ba	0.5 %	γ-GTP	130 IU/l		
Lym	24.9 %	T-Bil	1.0 mg/dl	T-Chol	156 mg/dl
RBC	441 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	12 mg/dl	TG	66 mg/dl
Hb	14.3 g/dl	Cr	0.73 mg/dl	FBS	104 mg/dl
Plts	17.8 × 10 ⁴ /mm ³	UA	5.5 mg/dl		
		Na	143 mEq/l		
HPT	75 %	K	4.3 mEq/l		
		Cl	107 mEq/l		
CRP	0.13 mg/dl	Ca	9.4 mg/dl		

「小児症例の検討」

富山大学小児科 種市尋宙
宮脇利男

2011年 EHEC O111研究班 種市・宮脇



2011年 EHEC O111研究班 種市・宮脇

症例定義

<出血性大腸炎>
当該店で焼肉を喫食し、腸炎症状（下痢、血便、腹痛、発熱など認めるもの（富山県の基準に準拠）

<溶血性尿毒症症候群>
溶血性貧血（破碎赤血球を伴う貧血でHb 10g/dl以下）
血小板減少（血小板数10万/ μ l以下）
急性腎機能障害（血清Crが年齢基準値の95%以上で各個人の健常時の値の1.5倍以上）
以上の3主徴をもって診断（日本小児腎臓病学会GLに準拠）

<急性脳症>
中枢神経症状（痙攣、意識障害、せん妄など）を伴い、画像（CT・MRI）で異常所見を認めるもの

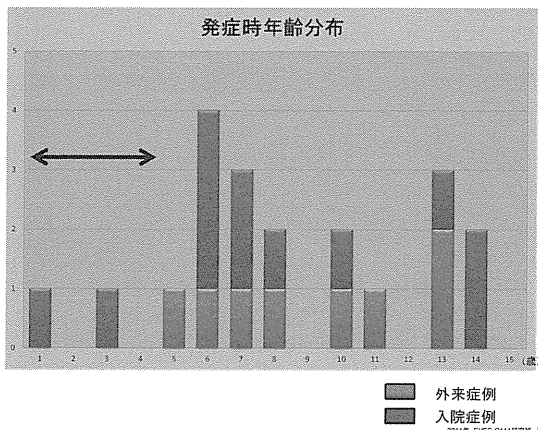
2011年 EHEC O111研究班 種市・宮脇

Clinical Characteristics

	non HUS (n=10)	HUS (n=10)
性別(男児数)	11	9
平均年齢(歳)	8.7	9.0
潜伏期(腸炎まで)	5.5	2.9
入院患者数	2	10
中枢神経障害合併	0	8
抗菌剤使用(例)	8	10

2011年 EHEC O111研究班 種市・宮脇

発症時年齢分布



2011年 EHEC O111研究班 種市・宮脇

初診時臨床症状

	non HUS	HUS
症例数	10	10
発熱 (%)	3 (30)	5 (50)
下痢 (%)	7 (70)	10 (100)
腹痛 (%)	4 (40)	10 (100)
血便 (%)	2 (20)	9 (90)
嘔気/嘔吐 (%)	3 (30)	7 (70)
倦怠感 (%)	2 (20)	7 (70)

2011年 EHEC O111研究班 種市・宮脇

HUS発症 : 10例/20例 (50.0%)
 胃腸炎からのHUS潜伏期間 : 3日~8日 (平均 4.5日)

脳症発症 : 8例/20例 (40.0%)
 胃腸炎からの脳症潜伏期間 : 4日~6日 (平均 4.6日)

中枢神経症状の初発症状

痙攣 2例/12例
 (経過中に痙攣が起きた症例は5例/12例)
 意識障害 3例/12例
 せん妄 2例/12例
 見当識障害 1例/12例
 幻覚 1例/12例

※画像所見は共通していたが、初発症状には大きな違いがあり、各症状と画像所見と一致せず

輸血製剤の使用

☆小児HUS症例における輸血製剤の使用実態について

	投与あり	投与なし
FFP	9/10例	1/10例
RCC	7/10例	3/10例
PC	4/10例	5/10例

・輸血とHUSに関しては、病態から禁忌に近い扱いである
 ・本事案において、輸血による臨床的な副作用の報告はない
 ・数例の腎生検、剖検例があるが、組織学的にも輸血による悪影響は証明されていない

治療介入のタイミングを今後どう考えるか？

<予測したいポイント>

- ・ HUS を発症するかしないか。
 →透析になるかならないか。
 例：各種パラメーターの評価 (HUS重篤化因子)
- ・ 脳症 (中枢神経障害) を発症するかしないか。
 →予後不良か否か。
 例：SCWP score

初診時データ (紹介前)

	Non HUS	HUS	P value
Leukocytes (/μl)	7550±1758	14217±5296	0.005
C-reactive protein (mg/dl)	0.25±0.23	2.2±1.65	0.002
Total Protein (g/dl)	7.1±0.5	6.7±1.0	0.480
LDH (IU/l)	221±35.8	288±127	0.159
BUN (mg/dl)	11.3±2.9	14.1±9.0	0.386
Cr (mg/dl)	0.38±0.1	0.42±0.2	0.62
Na (mEq/l)	141.5±2.5	136.8±3.9	0.018

初診時データ (紹介後との比較)

	P value (紹介前)	P value (紹介後-HUS早期)
Leukocytes (/μl)	0.005	0.003
C-reactive protein (mg/dl)	0.002	0.01
Total Protein (g/dl)	0.480	0.039
LDH (IU/l)	0.159	0.083
BUN (mg/dl)	0.386	0.039
Cr (mg/dl)	0.62	0.025
Na (mEq/l)	0.018	0.006

SCWP scoreとは・・・
 →Sodium (Na), CRP, WBC, TP

Escherichia coli O-157-induced hemolytic uremic syndrome:
 Usefulness of SCWP score for the prediction of neurological complication.
 (Teramoto T et al, Pediatr Int. 2009)

O-157によるHUS症例において、予後不良因子である神経合併症の予測スコアとして報告された。

CRP (mg/dL): score 0, <0.5; score 1, 0.5~<1.0; score 2, 1.0~<2.0; score 3, ≥2.0.
 Na (mEq/L): score 0, >136; score 1, 132~136; score 2, 127~131; score 3, ≤126.
 TP (g/dl): score 0, >6.5; score 1, 5.8~6.5; score 2, 4.9~5.7; score 3, ≤4.8.
 WBC (/μL): score 0, <9200; score 1, 9200~<12 100; score 2, 12 100~<15 000; score 3, >15 000.