

Early stage of HUS

Neurological complication	Sex	Age (years)	Plt (x1000/ μ L)	Hb (g/dL)	BUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)	WBC (x1000/ μ L)	CRP (mg/dL)	Na (mEq/L)	TP (g/dL)	SCWP score
Present	F	8	87	13.6	13.7	0.6	23.4	2.80	126	5.2	11
	M	2	43	8.8	55	2.1	14.9	3.69	129	5.3	9
	M	6	70	13.1	46	1.6	28.2	2.95	128	5.2	10
	F	3	29	11.2	13	0.6	19.1	2.00	129	4.9	10
	M	1	15	6.7	45.9	1.7	16.3	3.00	130	4.2	11
Median			43	11.2	45.9	1.6	19.1	2.95	129	5.2	10
Absent	M	4	343	10.7	24	0.8	10.2	1.25	135	6.9	4
	M	8	30	9.3	29.3	0.7	9.8	0.9	129	5.4	6
	F	5	26	11.5	15	0.6	10.4	1.55	133	5.2	6
	F	4	49	10	17.8	1.2	13.8	2.99	134	4.7	8
	F	1	25	5	32	0.6	15.8	0.05	141	6.0	4
	M	7	63	10.4	14.7	0.5	10.9	0.53	131	5.7	5
	F	3	50	9.6	50.3	1.8	12.7	0.22	138	6.6	2
	M	3	91	8.3	17	0.51	8.5	0.24	136	5.4	3
	M	2	125	5.7	91.1	5.34	14.5	0.9	131	6	6
	Median			50	9.6	24	0.7	10.9	0.9	134	5.7

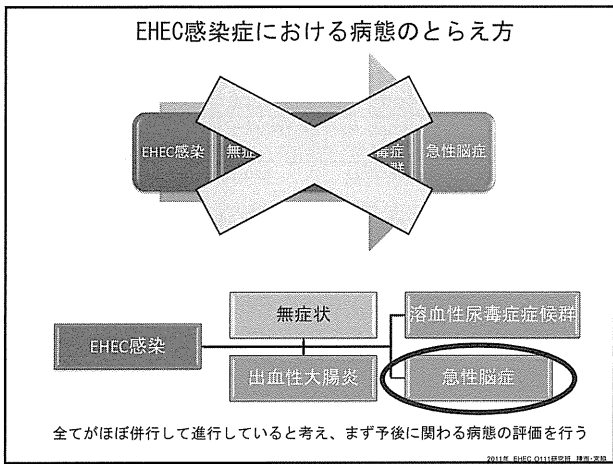
Teramoto T et al, Pediatr Int. 2009

Case	SCWP score
HUS	1
HUS	2
HUS+encephalopathy	8
HUS+encephalopathy	5
HUS+encephalopathy	4
HUS+encephalopathy	5
HUS+encephalopathy	12
HUS+encephalopathy	7
HUS+encephalopathy	10
HUS+encephalopathy	11

SCWP score

HUS 1.5(1-2)

HUS+encephalopathy 7.8(4-12)



小児例からのまとめと提言

- ・ EHEC感染症では、病初期より中枢神経症状の発現に十分注意す
- ・ 予測因子としては、HUS早期におけるSCWP scoreが指標になる可能性がある (score 9以上は中枢神経症状発現に要注意)
- ・ 中枢神経症状を認めれば、早期に画像評価 (出来る限りMRIが推奨)及び脳波評価を行う
- ・ 諸検査にて脳症併発が疑われるようならば、早期の抗炎症治療が望まれる (予後不良症例は進行が劇症型である)
- ・ 抗炎症治療としては、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、などが挙げられる
また、集中治療の基本に従った中枢神経保護戦略も重要である

最後に・・・

例)	従来EHEC感染	富山 (全体)	富山 (小児)
HUS発症率	1~10数%	17.7%	50%
脳症発症率 (HUS症例中)	11.1%*1-45%		80%
死亡率	1~5%	2.8%	15%

*1 日本小児科学会雑誌2006:110 (単独施設の解析結果)

今回の0111は小児にとって非常に危険な存在であることを認識すべき。生肉の安全性について議論する余地はなく、このような危険な菌がすでに存在していることを一般市民に広く理解していただく必要がある。予防を超える対策はないことを再確認していかなくてはならない。

＜謝辞＞

お忙しい中、詳細な臨床アンケートに答えていただいた各施設の先生方にこの場を借りて深謝いたします。

淀川キリスト教病院 居軒和也先生 社会保険高岡病院 宮崎あゆみ先生
 富山県立中央病院 佐藤啓先生 福井赤十字病院 小倉一将先生
 市立砺波総合病院 小西道雄先生 厚生連高岡病院 佐久間友子先生
 高岡市民病院 辻隆男先生 金沢大学 黒田文人先生
 富山市民病院 中川裕泰先生 済生会高岡病院 淵澤竜也先生
 くぼたクリニック 久保田誠一先生

臨床報告書テンプレート作成にご尽力いただいた富山県立中央病院 五十嵐登先生に深謝いたします

腸管出血性大腸菌感染症における サイトカイン動態解析

金沢大学医薬保健研究域 医学系 小児科

清水正樹、黒田文人、谷内江昭宏

はじめに

我々は種々の炎症性疾患において、サイトカイン動態を解析し、そのサイトカインプロファイルが病態の理解や病勢の把握、治療方針の決定に有用であることを報告してきた。

腸管出血性大腸菌感染症に伴う溶血性尿毒症症候群(D+HUS)の病態には、炎症性サイトカインが関与している報告が散見されるが、経時的な動態や臨床症状との関連など不明な点も多い。

目的

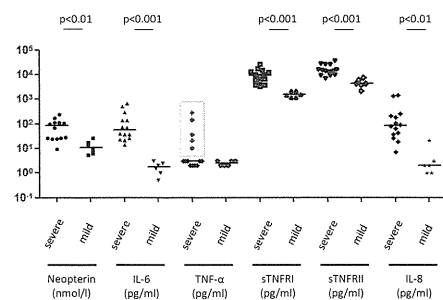
1. EHEC感染症におけるサイトカイン動態を明らかにする。
2. サイトカインプロファイルが重症度の評価や病勢のモニタリングに有用であるかを検討する。
3. HUSや脳症などの重症化の予測指標を確立する。

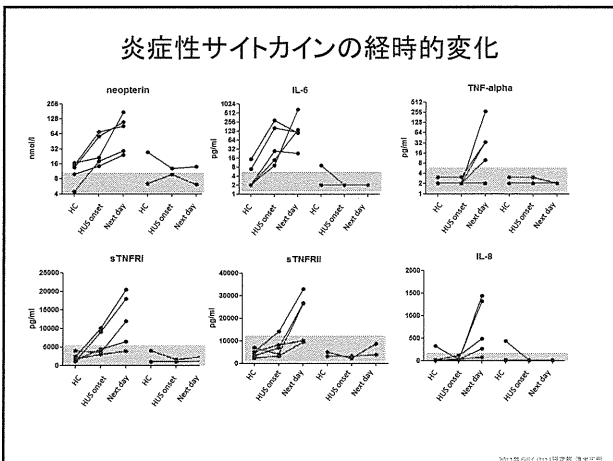
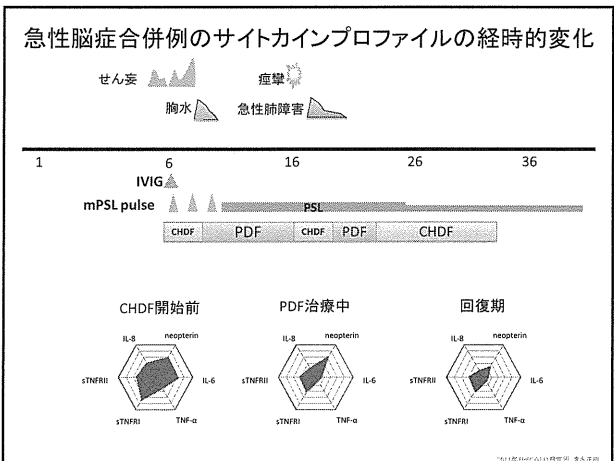
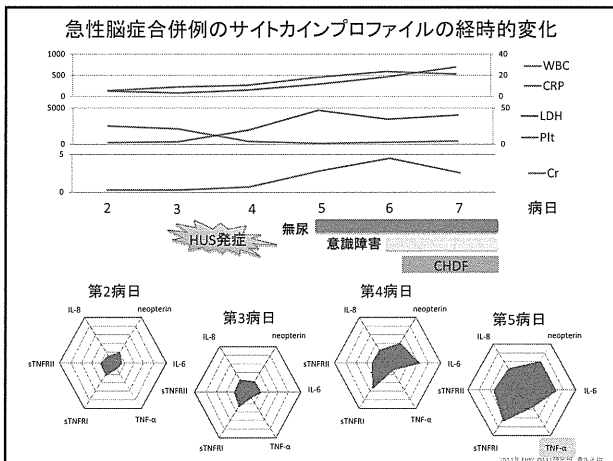
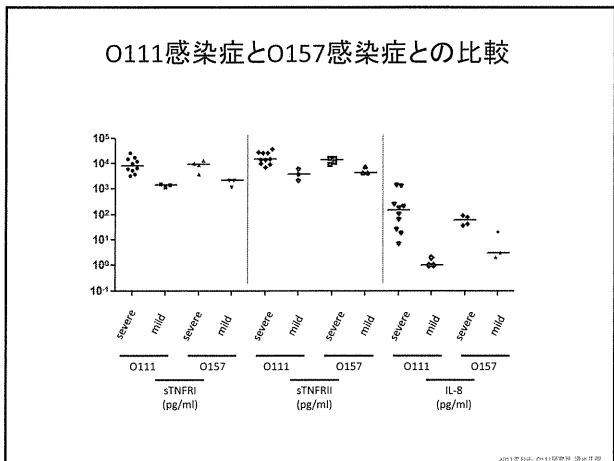
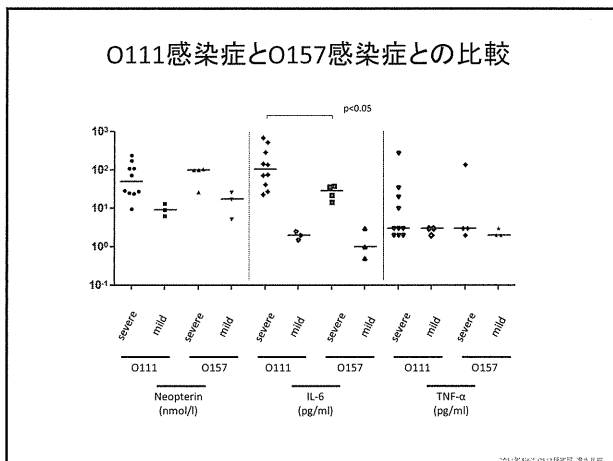
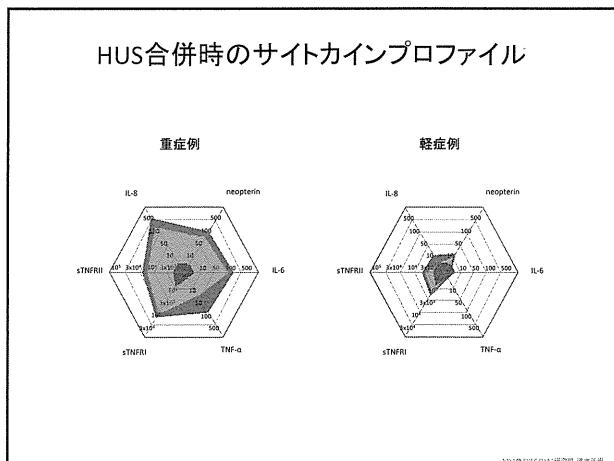
対象と方法

1. D+HUS症例のうち、急性脳症の合併や透析治療を必要とした重症例15例、透析を必要としない軽症例6例について、血清中のneopterin, IL-6, IL-8, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2濃度をELISA法で測定した。
2. これらの結果を臨床症状や重症化予測因子として知られる検査所見(白血球数、CRP、総蛋白、Na、ALT)と比較検討した。

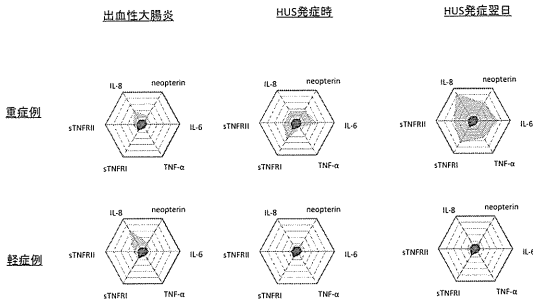
	age	sex	E. coli		VT1	VT2	ARF	Encephalopathy
1	5~9	F	O111	O157	+	+	+	+
2	10~14	M		O157	+	+	-	+
3	15~19	F		O157	-	+	+	+
4	5~9	M	O111		-	+	+	+
5	0~4	M	O111		-	+	+	+
6	10~14	M	O111		-	-	-	+
7	25~29	F	O111	O157	+	+	+	+
8	5~9	F	O111		-	+	+	+
9	15~19	F	O111		-	+	+	+
10	20~24	M	O111		-	-	+	-
11	15~19	F	O111		-	+	+	-
12	10~14	F		O157	nd	nd	+	-
13	0~4	F		O157	-	+	+	-
14	0~4	F		O157	-	-	+	-
15	0~4	M		O157	+	+	+	-
16	5~9	F	O111		-	+	-	-
17	5~9	F	O111		-	+	-	-
18	15~19	M		O157	+	+	-	-
19	5~9	M		O157	-	-	-	-
20	5~9	M		O157	+	+	-	-
21	0~4	M		O157	nd	nd	-	-

HUS合併時の炎症性サイトカインの濃度





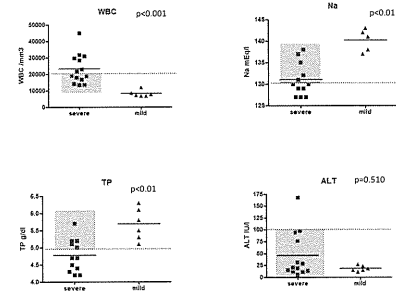
サイトカインプロファイルの経時的変化



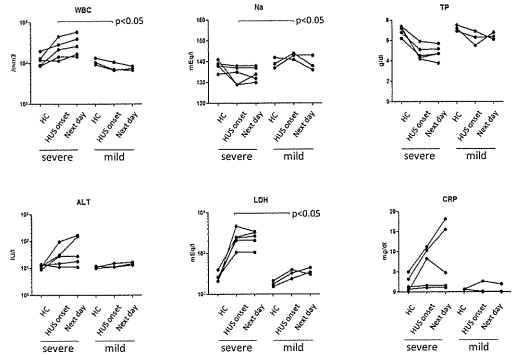
HUSの重篤化因子 <HUS発症時>

- 白血球増加 ($\geq 20000/\text{mm}^3$)
- 低Na血症 ($< 130\text{mEq/l}$)
- 低蛋白血症 ($< 5.0\text{g/dl}$)
- ALTの増加 ($\geq 100\text{IU/l}$)

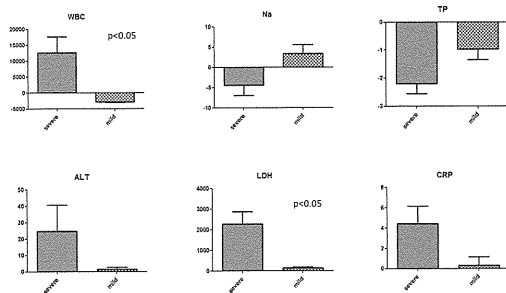
HUS発症時の重篤化因子と重症度



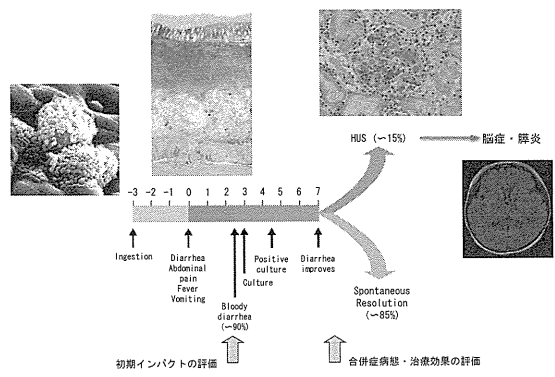
HUS重篤化因子の経時的変化



出血性腸炎発症からHUS発症までの重症化予測因子の変化



小児における EHEC 感染症の進展



結語

1. D+HUSにおいて、重症例ではHUS発症後急速に著しい高サイトカイン血症が生じ、HUSの重症化病態に深く関与している。
2. サイトカインプロファイルはHUSの重症度の評価や病勢のモニタリングに有用である。
3. 重症化の予測には、腸炎の初期インパクトの評価指標である白血球数やLDHなどの、腸炎からHUS発症前の変化を注意深く観察していくことが重要であると思われた。

2011年 EHEC O111研究班 清水 正樹

EHEC脳症 放射線画像カンファレンス報告

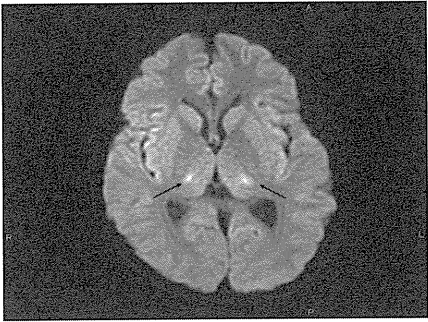
2011.12.22
富山大学小児科 田中朋美

提示症例; 10例

富山大学 小児 2例、成人(妊婦) 1例
富山市民病院 小児 1例、成人 1例
砺波総合病院 小児 1例、成人 2例
金沢大学 小児 2例

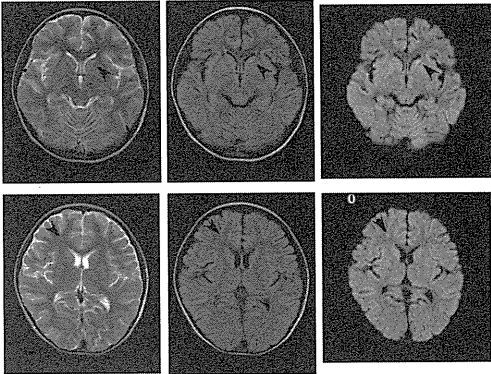
- 年齢; 小児(1~14歳) 6例
 成人(21~70歳) 4例
- 性別; 男性 4例、女性 6例
- 転帰; 生存 6例(うち1例のみ後遺症あり)
 死亡 4例(小児2例、成人2例)

10~14歳 (HUS発症3日目)



両側視床に高信号領域を認める

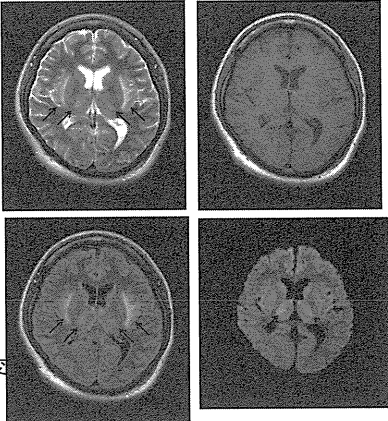
5~9歳



左尾状核や前頭葉白質領域に小さな高信号病変を認める

25~29歳

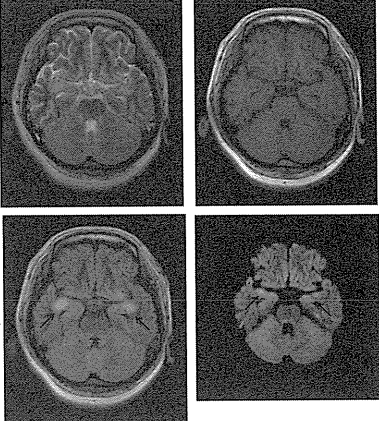
緊急カイザー
術後にCPR
1週後脳症と診断
2週後頭部MRI



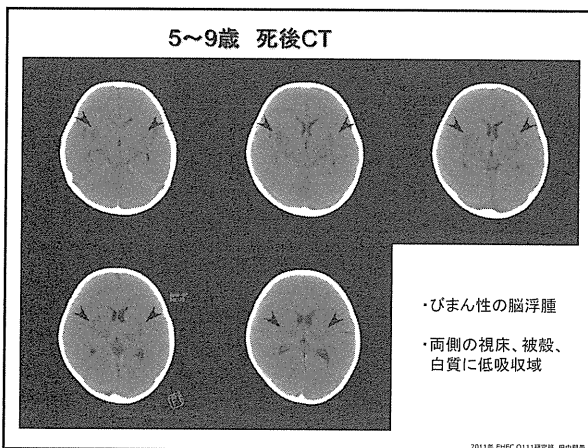
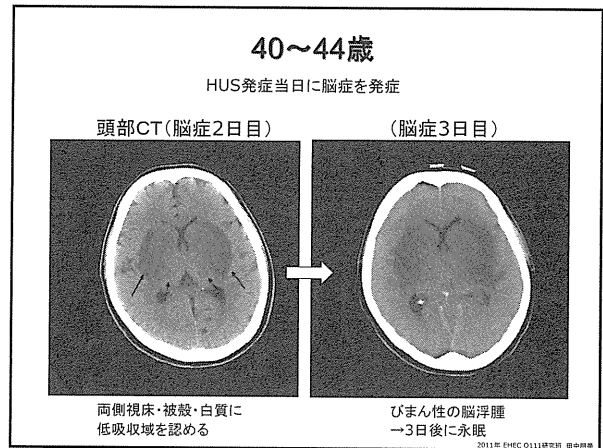
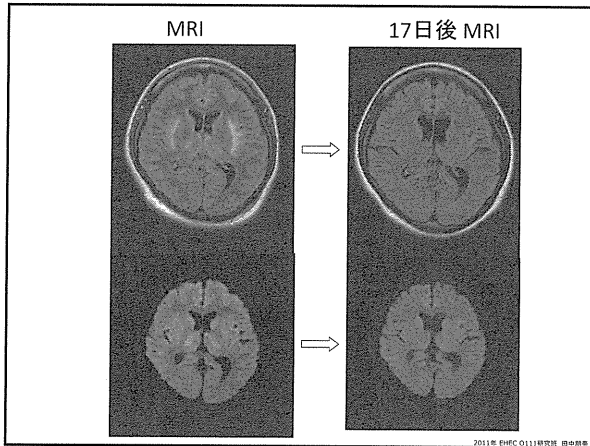
両側対称性に
・被殻およびその外側の白質
・視床(外側・前方)に
T2・FLAIRで高信号病変

25~29歳

頭部MRI



T2 FLAIR・DWIにて
両側側頭葉内側に
高信号病変



10症例のまとめ

症例	年齢	HUSから脳症発症までの日数	脳症発症時の中枢神経症状	画像所見
1	5~6	1日	痙攣重積、意識障害	CT; 視床、被殻、白質の低吸収域 びまん性の脳浮腫
2	10~14	0日	ミオクローヌス、せん妄 痙攣、意識障害	CT; 視床に低吸収域 びまん性脳浮腫、脳ヘルニア
3	40~44	0日	意識障害	CT; 視床、被殻、白質に低吸収域 びまん性脳浮腫
4	70~74	1日	意識障害	CT; びまん性脳浮腫
5	25~29	2日	痙攣	MRI; 視床、被殻、白質、側頭葉内側に高信号病変 びまん性の脳浮腫
6	0~4	0日	痙攣	MRI; 視床、被殻、白質で高信号
7	5~9	2日	痙攣	MRI; 尾状核で高信号 (微小血管障害)
8	5~9	3日	まだら状のせん妄	MRI; 視床、被殻、側頭葉内側で高信号病変、微小血管障害
9	10~14	1日	まだら状のせん妄	MRI; 視床に高信号病変
10	20~24	0日	つじつまの合わない言葉	MRI; 視床、被殻外側、横背側に高信号病変

2011年 EHEC O111研究班 田中朋美

今回の画像所見の特徴①

- 両側対称性の視床病変をきたした例が多く、視床の中でも外側・前方といった共通点が見られた。
 - 一部の症例では、両側対称性に側頭葉内側にも病変が認められた。
 - 局所病変のみの症例では、経過中に病変の消退傾向・消失を認めた。
 - T1強調画像で異常所見を認めた報告はなく、出血性変化をきたした症例はなかった。
- 2011年 EHEC O111研究班 田中朋美

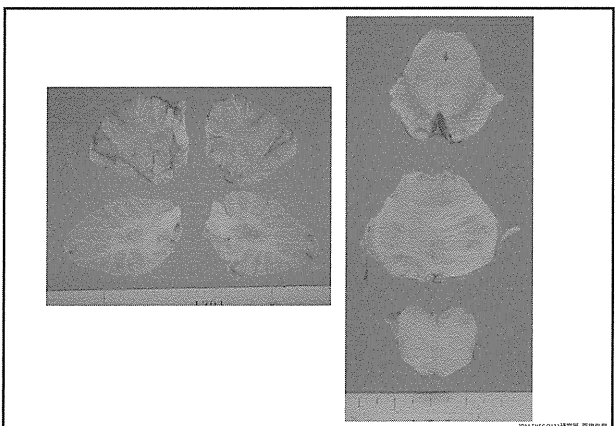
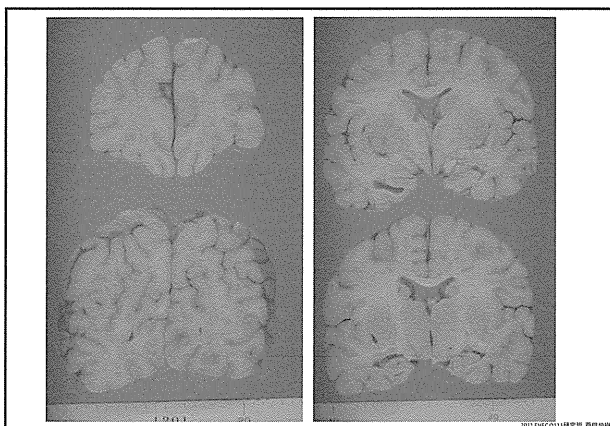
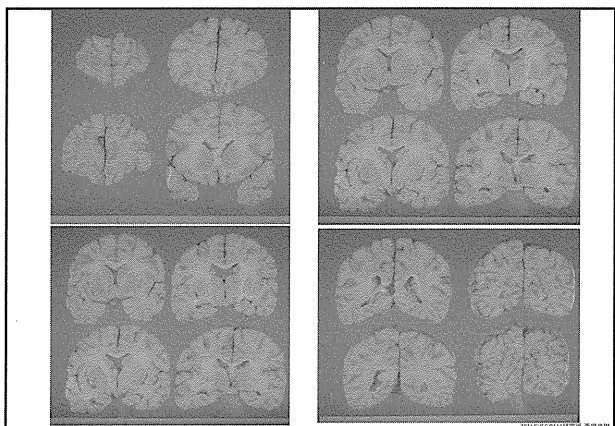
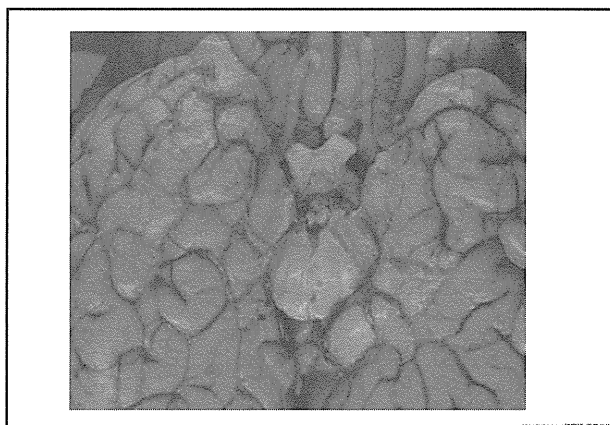
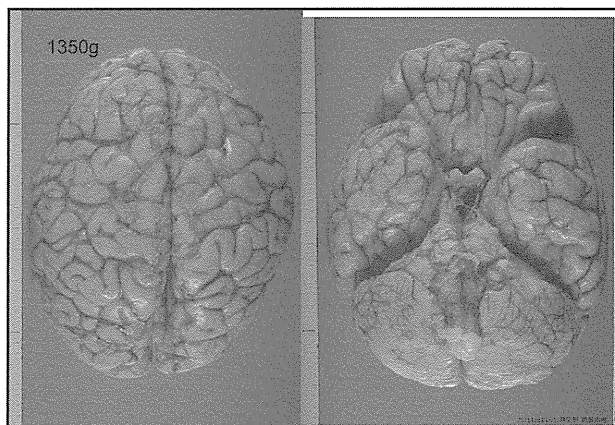
今回の画像所見の特徴②

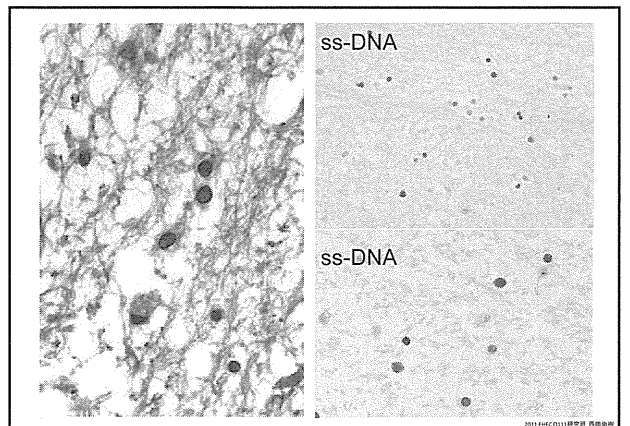
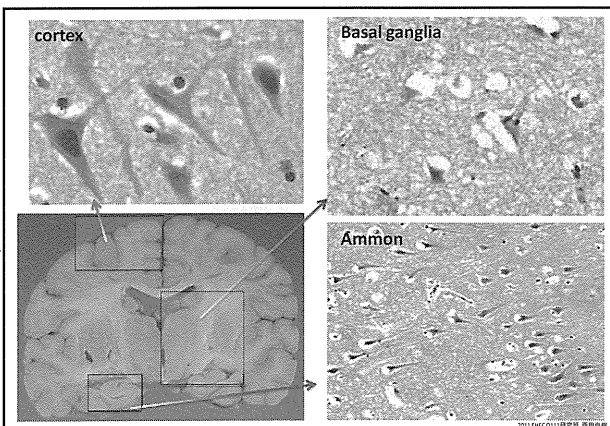
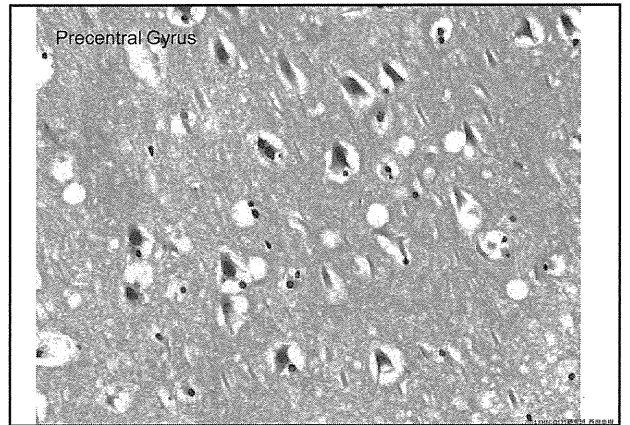
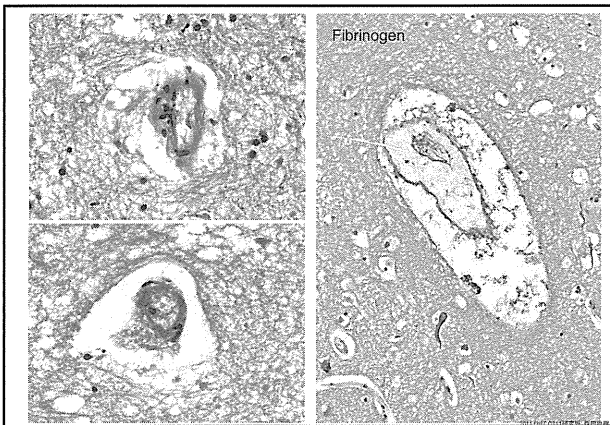
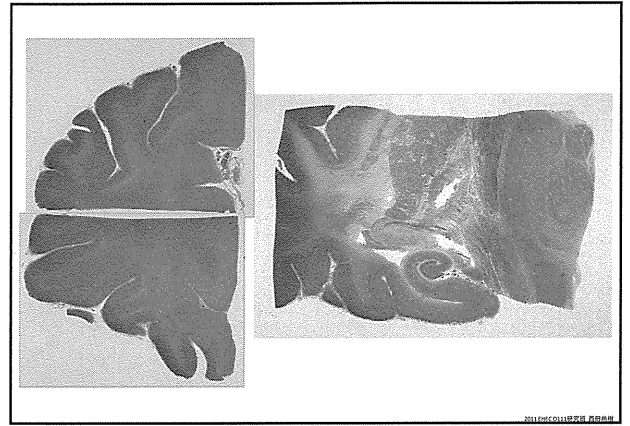
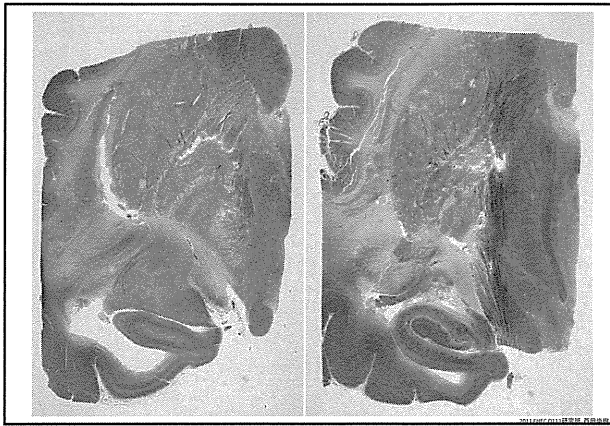
- 両側対称性の被殻およびその外側の白質病変をきたす症例が複数あった。
(白質病変を認めることが今回共通する特徴)
 - 白質病変=血管性浮腫
被殻・視床病変=細胞性浮腫
→異なった病態が存在するのではないか
 - 初期に視床の外側・前方の病変が生じ、その部位のみに病変が局限する場合は重症化に至らず、その後びまん性の脳浮腫まで進行する例では予後不良となる。
- 2011年 EHEC O111研究班 田中朋美

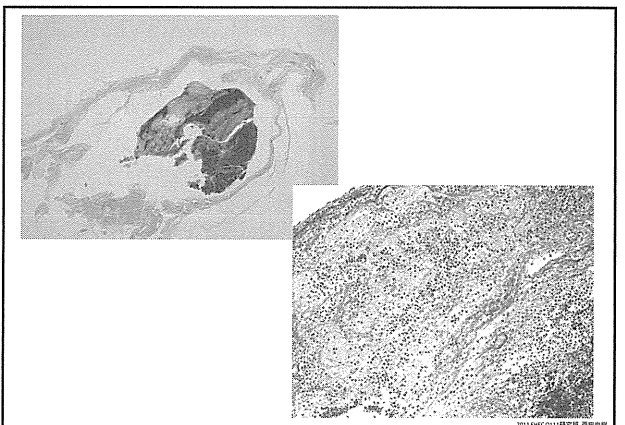
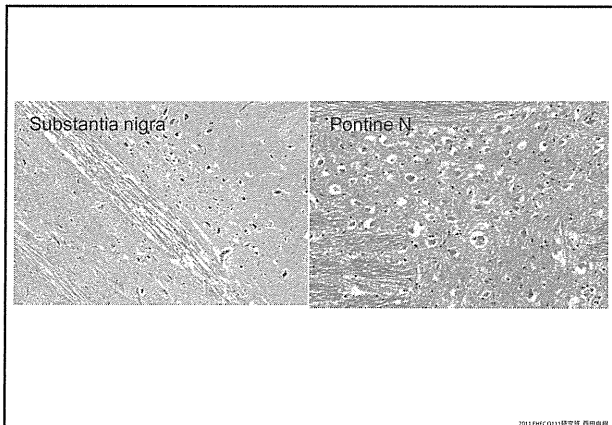
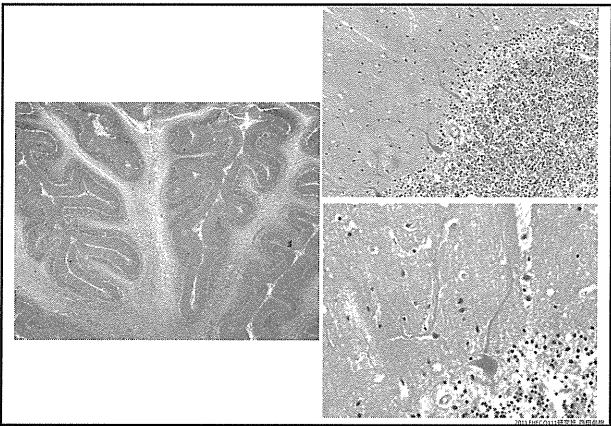
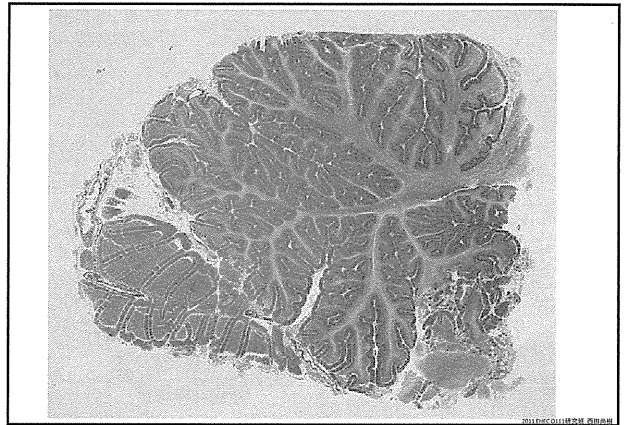
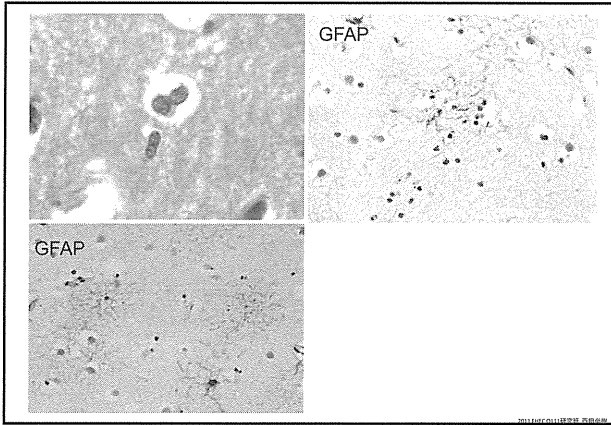
全体を通して

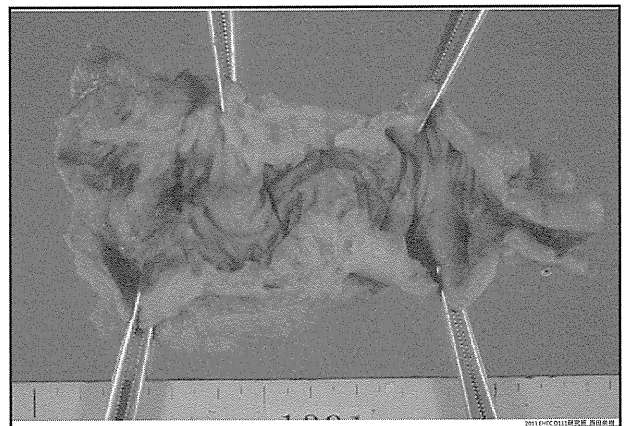
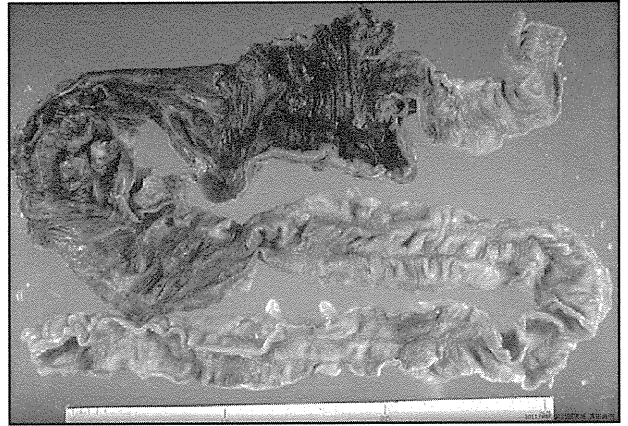
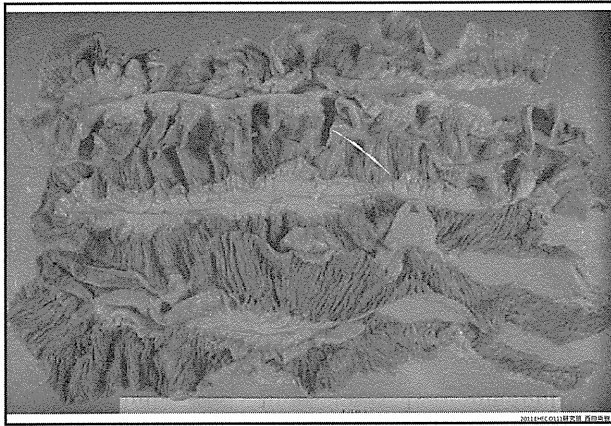
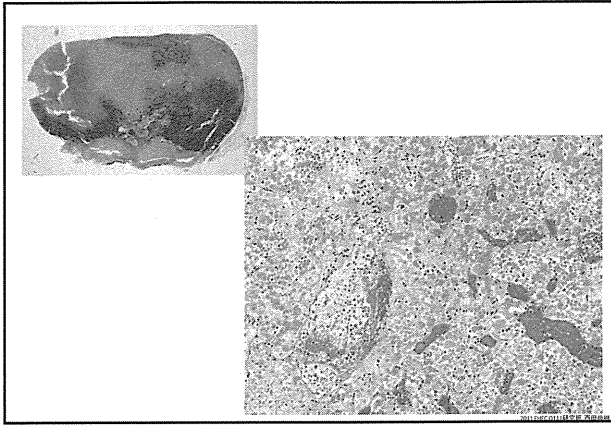
- 脳症はどの部位で生じているのか？
- 脳症の分類として、何に入るのか？
 - 全般型か局所型か
 - 局所型→全般型に移行するのか
- ステロイドパルス療法の有効性は？
 - ・ステロイドパルスを行えば脳症の重症化を抑えることは可能なのか。
 - ・どのタイミングで行えばよいのか。

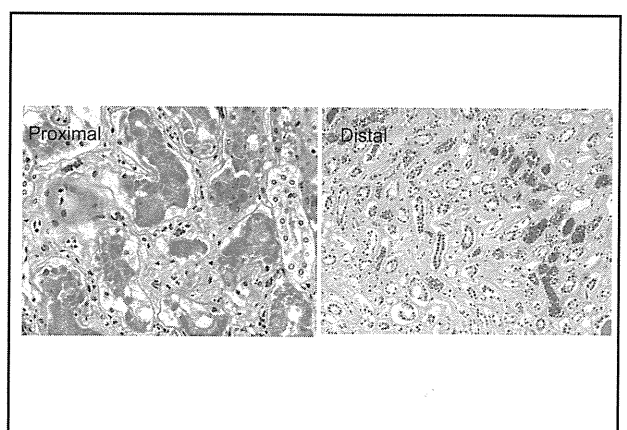
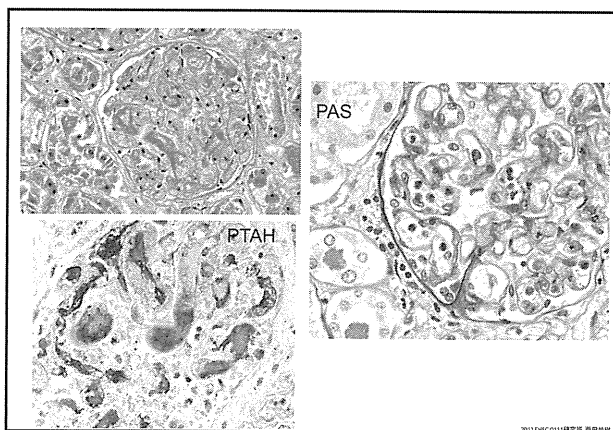
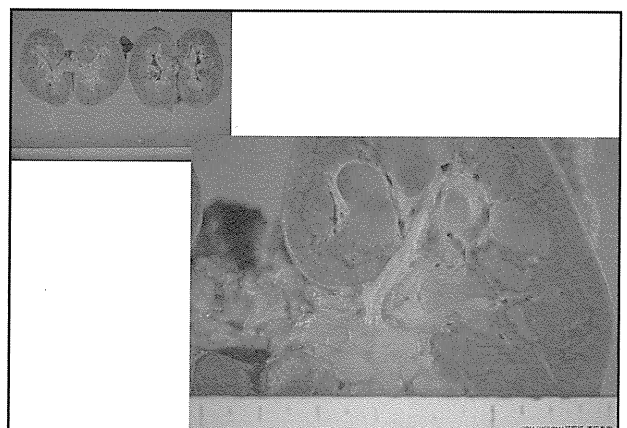
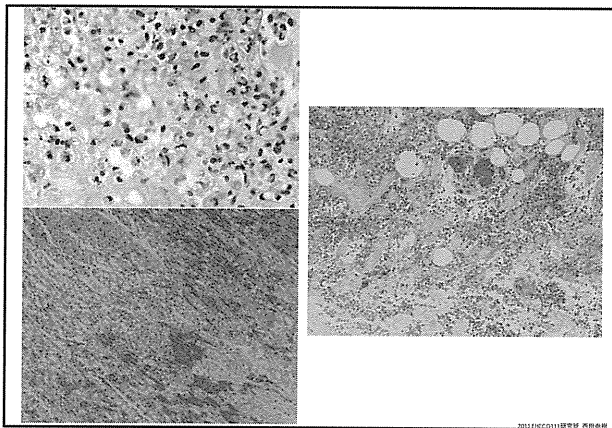
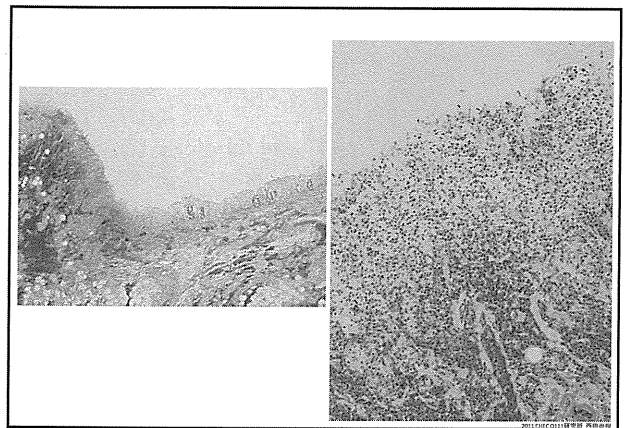
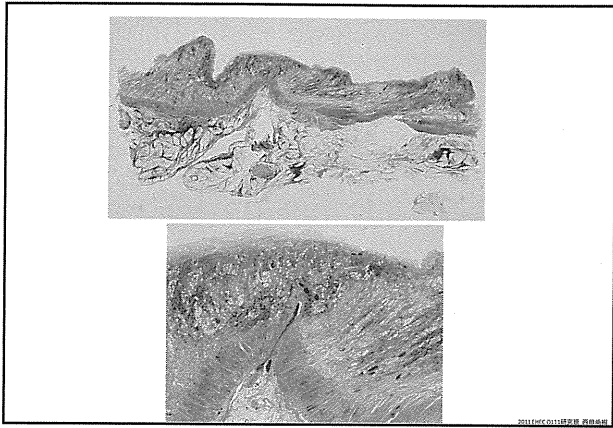
2011 EHEC O111 WORK BOOK

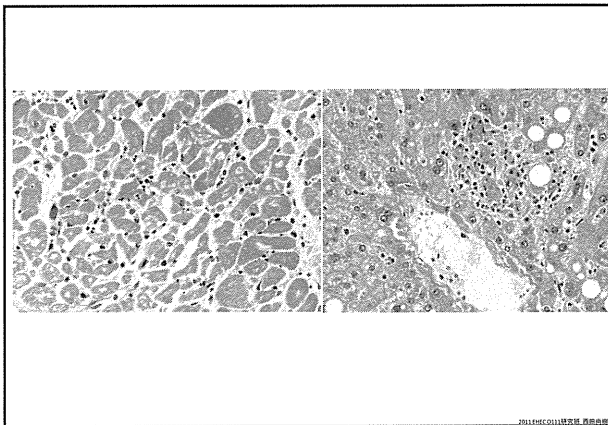
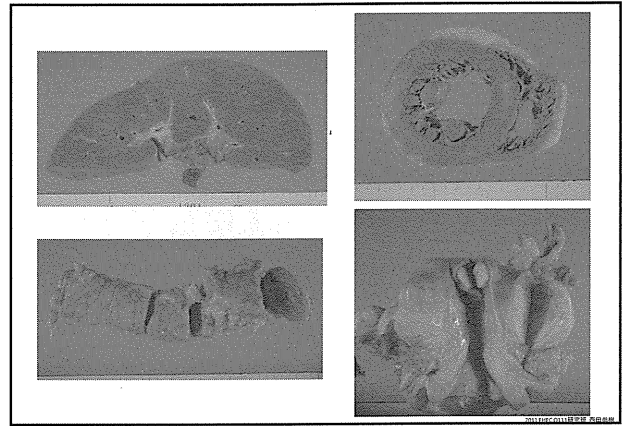












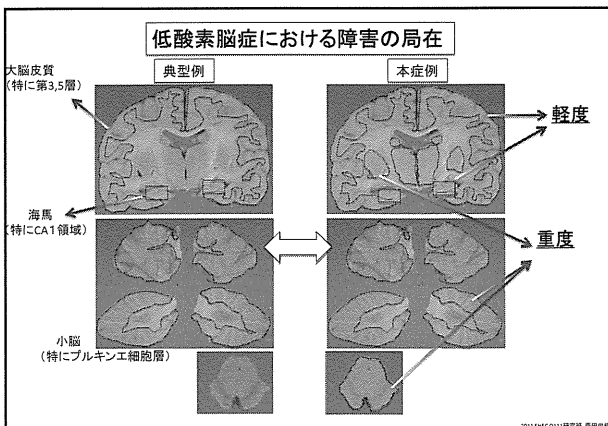
病理解剖例との比較

・腸管, 腎臓の所見はほぼ同じ

・中枢神経所見

	大脳皮質	白質	小脳	皮質下
病理 (小児)	強い	やや弱い	purkinje	視床
法医 (成人)	強い	強い(基底核周囲)	白質 + purkinje	基底核

その他, 成人例には, 静脈洞血栓症, 下垂体梗塞



Summary

1. 急性出血性腸炎(盲腸から上行結腸)
2. [DIC] (毛細血管内多発微小血栓)
3. 急性尿管管壊死(近位尿管, HUS<DIC?)
4. 急性脳症
 - (1) 左右鉤ヘルニア, 小脳扁桃ヘルニア
 - (2) 大脳, 小脳白質の高度浮腫, 左右基底核軟化
 - (3) 大脳皮質, 海馬などの神経細胞の急性虚血
 - (4) 毛細血管傷害, 血管原性浮腫, 微小血栓形成
 - (5) オリゴデンドロサイトのapoptosis
 - (6) clasmotodendrosis
 - (7) Type II astrocytes (腎障害による?)
5. 脳静脈血栓症
6. 下垂体梗塞
7. 肺水腫
8. 心筋, 肝細胞微小壊死
9. 子宮平滑筋腫

