

基づく診療ガイドラインとしての体裁を踏まえて専門家が作成したわが国で初めての HUS の診断・治療ガイドライン（案）である。

今後、本ガイドライン（案）を日本小児科学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会などの会員に公表し、会員からの意見を収集する。その後、各学会の承認を得た後、それぞれの学会 home page 等に公表することを検討する。また、簡易判 HUS の診断・治療ガイドラインや本ガイドラインの英訳化についても検討し、実行する。

E. 結論

EHEC 菌や HUS に造詣の深い日本小児腎臓病学会、日本腎臓病学会、日本小児神経学会、日本小児感染症学会、日本感染症学会などの学会に所属する臨床家・研究者と臨床治験の専門家など 14 名から構成される研究班を組織し、エビデンスに基づく診療ガイドラインとして必要な体裁を踏まえた、HUS 診断・治療ガイドライン（案）をわが国で初めて作成した。

F. 研究発表

<研究分担者>

五十嵐 隆

1. 論文発表

- 1) Takahashi K, Makita N, Manaka K, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Takubo N, Iida A, Ueda N, Hashimoto M, Fujita T, Igarashi T, Sekine T, Iiri T: V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlights protean agonism of V2R

antagonists. *J Biol Chem* 287: 2099-2106, 2012

- 2) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol* 16: 180-182, 2012
- 3) Kajiho Y, Harita Y, Kurihara H, Horita S, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sugawara N, Miura K, Sekine T, Hattori S, Hattori M, Igarashi T. SIRP α interacts with nephrin at the podocyte slit diaphragm. *FEBS J* 279: 3010-3021, 2012
- 4) Ashida A, Fujieda M, Ohta K, Nakakura H, Matsumura H, Morita T, Igarashi T, Tamai H: Clinical characteristics of obstructive uropathy associated with rotavirus gastroenteritis in Japan. *Clin Nephrol* 77: 49-54, 2012
- 5) Devuyst O, Igarashi T: Renal Fanconi syndrome, Dent's disease and Bartter's syndrome. pp 553-568, Edited by Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, Elsevier, Amsterdam, 2012
- 6) 五十嵐 隆 : 小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル改訂第 6 版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
- 7) 五十嵐 隆 : 特発性尿細管性たんぱく尿症 (Dent 病)、腎臓症候群 (第二版) 上、日本臨床 (部冊) 新領域別症候群シリーズ 17:856-859, 2012
- 8) 五十嵐 隆 : 遺伝性腎尿路疾患の原因遺伝子リスト 最新版、小児内科 44:

- 324-327, 2012
- 9) 木村健次郎、柴垣有吾、五十嵐 隆：酸塩基平衡の臨床上の諸問題：代謝性アシドーシスに焦点を当てて、*Nephrology Frontier* 11:14-20, 2012
- 10) 芦田 明、山本大助、白数明彦、中倉兵庫、松村英樹、関根孝司、五十嵐 隆、玉井浩：コンピュータを用いた分子構造解析による Dent 病における CIC-5 蛋白の機能予測、*発達腎研究会誌* 20:10-12, 2012
- 11) 野津寛大、貝藤裕史、飯島一誠、五十嵐 隆：遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 (Salt-losing tubulopathy) の分子病態：Bartter 症候群、Gitelman 症候群における統一疾患名の提唱、*Annual Review 腎臓* 2012、pp178-186, 中外医学社、東京、2012
- 12) 五十嵐 隆：デント病、今日の小児治療指針 第 15 版、pp587-588、医学書院、東京、2012
- 13) 五十嵐 隆：小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル改訂第 6 版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
- 14) 五十嵐 隆：Fanconi 症候群、Dent 病および他の近位尿細管疾患、カラー版内科学、pp1526-1528、西村書店、東京、2012
- 15) 五十嵐 隆：小児の輸液：安全で確実な輸液のしかた、いざというとき必ず役立つ小児診療のこつ改訂版、pp35-44、羊土社、東京、2012
- 16) 五十嵐 隆：腎尿細管性アシドーシス、日本臨床 新領域別症候群シリーズ No20 先天代謝異常症候群(第二版) 下：793-797, 2012
- 17) 五十嵐 隆：ファンコーニ症候群、日本臨床 新領域別症候群シリーズ No20 先天代謝異常症候群(第二版) 下：798-802, 2012
2. 学会発表
- 1) 三浦健一郎、張田 豊、高橋和浩、滝田順子、五十嵐 隆：常染色体劣性遠位尿細管性アシドーシスの臨床像と遺伝子変異の解析. 第 55 回日本腎臓学会, 横浜, 2012 年 6 月 2 日
- 2) 三浦健一郎、張田 豊、高橋和浩、金森豊、宇於崎宏、五十嵐 隆：軽度の免疫異常とリンパ濾胞増殖症に膜性腎症を合併した 1 女児例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会, 新潟, 2012 年 10 月 14 日
- 3) Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ishihara M, Hisano M, Igarashi T: Detection of novel interstitial large deletions in the *ATP6V0A4* gene and mutations in the *ATP6V1B1* gene in patients with distal renal tubular acidosis. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, San Diego, CA, November 2, 2012
- <研究協力者>
大西健児
1. 論文発表
- 1) Ohnishi K, Nakamura-Uchiyama F: Does levofloxacin induce hemolytic uremic syndrome in patients infected with verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 infection? *Jap J Infect Dis* 65: 442-443, 2012

- 2) 大西健児：腸管出血性大腸菌. pp 295-298. 最新・感染症治療指針 後藤元（監修），医薬ジャーナル社 2012
- 3) 大西健児：感染性胃腸炎，食中毒. pp 1767-1769. 内科学（門脇 孝，永井良三），西村書店 2012
- 4) 大西健児：腸管出血性大腸菌起因性溶血性尿毒症症候群. 内科 109（増大号）：1435-1436, 2012

北山浩嗣

1. 論文発表

- 1) 北山浩嗣、和田尚弘、山田昌由、鵜野裕一、深山雄大、上原正嗣：新生児、小児で行った PMX-DHP と CRRT 施行症例の%FO に関わる臨床的検討、エンドトキシン血症救命治療研究会誌 16：111-114、2012
- 2) 北山浩嗣、和田尚弘、山田昌由、鵜野裕一、深山雄大、坂本喜三郎、小野安生、大崎真樹：ECMO 症例に対する急性血液浄化療法、日本小児腎不全学会雑誌 32：236、2012
- 3) 鵜野裕一、和田尚弘、北山浩嗣、山田昌由、深山雄大：多彩な経過をたどった atypical HUS の 1 例、日本小児腎不全学会雑誌 32 巻：286-288、2012
- 2) 北山浩嗣、和田尚弘、山田昌由、鵜野裕一、長野智那、植田育也、川崎達也、高木義弘、金子理奈子：高 Na 透析液による急性血液浄化を必要とした急性脳症に対する高浸透圧療法 of 留意点、第 34 回日本小児腎不全学会、淡路島、2012 年 9 月 13 日
- 3) 北山浩嗣、和田尚弘、山田昌由、鵜野裕一、長野智那、木村光明、浜田真由美、小倉妙美：腎移植や免疫抑制療法で入院中の症例に対するアスペルギルス感染予防対策、第 34 回日本小児腎不全学会、淡路島、2012 年 9 月 14 日
- 4) 長野智那、和田尚弘、北山浩嗣、山田昌由、鵜野裕一、工藤寿子、堀越泰夫、小倉妙美、鈴木喬悟：ALL 骨髄移植後早期の AKI に対し急性血液浄化を行った 1 例、第 34 回日本小児腎不全学会、淡路島、2012 年 9 月 13 日
- 5) 北山浩嗣、和田尚弘、山田昌由、鵜野裕一、深山雄大、上原正嗣：AKI に対する急性血液浄化の適応に関わる%FO の小児と新生児の違い、第 47 回日本小児腎臓病学会、東京、2012 年 6 月 29 日
- 6) 北山浩嗣：AKI の急性期から慢性期までの輸液、研修医のための輸液セミナー2012、東京、2012 年 8 月 26 日
- 7) Kitayama H, Wada N, Yamada M, Uno Y, Nagano C：Clinical study of 77 pediatric and neonatal patients who were performed extracorporeal membrane oxygenation with CRRT, USA, Cincinnati, September 28, 2012
- 8) 北山浩嗣、和田尚弘、中澤祐介、田中

靖彦：新生児敗血症に対する新しい
PMX-01R による PMX-DHP、第 33
回日本アフエレーシス学会、長崎、
2012 年 11 月 8 日

芦田 明

1. 論文発表

- 1) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukura E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y: Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 54: 238-246, 2013
 - 2) 芦田 明、玉井 浩：溶血性尿毒症症候群（ベロ毒素関連）腎と透析 72 増刊号 腎疾患治療マニュアル 2012-2013, pp315-318, 東京医学社、東京、2012
 - 3) 芦田 明、玉井 浩：非典型的溶血性尿毒症症候群 (Atypical HUS). *腎臓* 35: 39-44, 2012
 - 4) 芦田 明、玉井 浩：HUS, TTP 非典型 HUS, TTP の治療 腎疾患治療のエビデンス第 2 版, pp168-171, 小林正貴、南学正臣、吉村吾志夫編、文光堂、東京、2012
 - 5) 芦田 明、玉井 浩：溶血性尿毒症症候群. *日児誌* 117: 1-10, 2013
- ### 2. 学会発表
- 1) 吉田瑤子、藤村吉博、松本雅則、早川正樹、芦田 明、澤田勇吾、服部元史、

服部益治、範 新萍、宮田敏行：本邦における atypical HUS (aHUS) の患者登録と解析状況. 第 115 回日本小児科学会、福岡、2012 年 4 月 21 日

- 2) 芦田 明：HUS 診断と治療に関する最新の知見 atypical HUS 治療. 第 47 回日本小児腎臓病学会シンポジウム、東京、2012 年 6 月 29 日
- 3) 範 新萍、本田繁則、宮田敏行、吉田瑤子、澤田勇吾、服部元史、日和良介、中村文彦、藤丸季可、岩田直之、上村治、松隈英治、会沢佳昭、原田 浩、石川英二、和田英夫、松本雅則、芦田明、南学正臣、藤村吉博：日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者 10 名の遺伝子解析、第 49 回補体シンポジウム、大阪、2012 年 8 月 25 日
- 4) 芦田 明、余田 篤、白数明彦、井上敬介、中倉兵庫、松村英樹、玉井 浩：腹部超音波検査にて EHEC 感染症を疑い経過観察中に溶血性尿毒症症候群を発症した 1 男児例. 第 34 回日本小児腎不全学会、淡路島、2012 年 9 月 14 日
- 5) 芦田 明、余田 篤、白数明彦、井上敬介、中倉兵庫、松村英樹、玉井 浩：腹部超音波検査にて溶血性尿毒症症候群発症の予測は可能か?-便培養にて EHEC 陰性であった HUS の 1 例を通じて-. 第 44 回日本小児感染症学会、北九州、2012 年 11 月 25 日

要 伸也

1. 論文発表

- 1) 高橋孝幸、小路 仁、磯村杏耶、駒形嘉紀、要 伸也、有村義宏、山田 明：内

- 側縦束症候群で発症し、経過中に肥厚性硬膜炎を合併した高齢発症 SLE の 1 例。日本内科学会雑誌 101 (7): 2055-2058, 2012
- 2) 要 伸也:腎乳頭壊死. P1521-1523. 内科学 (門脇 孝, 永井良三), 西村書店 2012
 - 3) 要 伸也: コレステロール塞栓症. P1523-1525. 内科学 (門脇 孝, 永井良三), 西村書店 2012
 - 4) 要 伸也: 代謝性アルカローシス. P574. 今日の治療指針 2013 年版 (門山口 徹, 北原光夫, 福井次矢), 医学書院 2013
2. 学会発表
- 1) Kawashima S, Arimura Y, Komagata Y, Kaname S, Yamada A: Glomerular infiltration of MPO-positive cells and diffuse type MPO deposition on glomerular capillary walls cause glomerular capillary injury. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, San Diego, CA, November 3, 2012
 - 2) 福岡利仁、要 伸也、小路 仁、軽部美穂、吉原 堅、有村義宏、駒形嘉紀、山田 明: アリスキレンの非糖尿病性腎症症例に対する効果。第 55 回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012 年 6 月
 - 3) 軽部美穂、要 伸也、齋藤督芸、川嶋聡子、池谷紀子、駒形嘉紀、有村義宏、山田 明: 妊娠関連クリオグロブリン血症に合併したネフローゼ症候群の経時的な組織変化と関連因子。第 55 回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012 年 6 月

種市尋宙

1. 論文発表
- 1) 種市尋宙: 富山 EHEC/O111 アウトブレイクからみたりコンビナントトロンボモジュリン製剤における可能性 Tromb Med 2: 412-416, 2012

佐古まゆみ

1. 論文発表
- 1) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N: Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013 Jan 15. [Epub ahead of print]
 - 2) Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K: Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 28:257-264, 2012
 - 3) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 28:71-76, 2013
 - 4) 亀井宏一、石川智朗、宮園明典、佐藤 舞、藤丸拓也、小椋雅夫、宇田川智宏、田中秀明、宇野光昭、清谷知賀子、森 鉄也、佐古まゆみ、中村 秀文、伊藤 秀一: 日本小児腎不全学会雑誌 32: 157-159, 2012
 - 5) 伊藤秀一、佐古まゆみ、斉藤真梨、佐藤 舞、藤丸拓也、小椋雅夫、亀井宏一: わが国の小児急性血液浄化療法

の実態調査 日本小児腎不全学会雑誌 32: 231-232, 2012

2. 学会発表

- 1) Iijima K, Sako M, Tsuchida N, Ohashi Y. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset refractory. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Oct. 30-Nov. 4, 2012 in San Diego, USA
- 2) 佐古まゆみ、飯島一誠、斉藤真梨、大橋 靖雄、吉川徳茂: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する C2 投与量調節法の多施設ランダム化比較試験 (JSKDC03) 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012 年 6 月
- 3) 飯島一誠、佐古まゆみ: ネフローゼ症候群 新たな治療ターゲットとトランスレーショナルリサーチ リツキシマブのネフローゼ症候群への応用<ワークショップ 2> 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012 年 6 月
- 4) 伊藤秀一、小椋雅夫、亀井宏一、斉藤真梨、佐古まゆみ: わが国の小児急性腎傷害への急性血液浄化療法の実態調査 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012 年 6 月
- 5) 服部元史、松永 明、佐古まゆみ、五十嵐徹、伊丹儀友: 小児末期腎不全学会学術総会, 神奈川, 2012 年 6 月
- 6) 佐古まゆみ: 倫理性が確保された臨床研究を行うために<教育講演 リサーチガイド 1>第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012 年 6 月
- 7) 伊藤秀一、荒木義則、稲垣徹史、池住洋平、藤永周一郎、和田尚弘、山田拓司、田中亮二郎、大田敏之、馬場晴久、佐古まゆみ: わが国における小児急性血液浄化療法の実態と予後因子の解析 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012 年 6 月
- 8) 伊藤秀一、荒木義則、稲垣徹史、池住洋平、藤永周一郎、和田尚弘、山田 拓司、田中亮二郎、大田敏之、馬場晴久、佐古まゆみ: わが国における小児急性血液浄化療法の実態と予後因子の解析 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012 年 6 月
- 9) 佐古まゆみ、中村秀文、吉川 徳茂: 小児・希少疾病における臨床試験・治験の実情、問題点、取り組み 小児腎領域における臨床試験・医師主導治験とその支援・実施体制 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 沖縄, 2012 年 12 月

G. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず。

資料1

エビデンスに基づく 診療ガイドラインの作成

平成24年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新
興・再興感染症研究事業「重症の腸管出血性大腸菌感染症の病
原性因子及び診療の標準化に関する研究」
HUS診療ガイドライン作成班 平成24年度第1回班会議

国立成育医療研究センター 佐古まゆみ

平成24年8月11日配付資料

はじめに

1. 診療ガイドライン：定義と目的
2. 診療ガイドラインの作成方法：
EBM

本ご紹介させていただく資料は、福井次矢先生
(Tsuguya Fukui MD, MPH, PhD, St. Luke's
International Hospital) に頂いたスライドを元に作成
しています。

平成24年8月11日配付資料

定義：診療ガイドラインとは


「医療者と患者が特定の臨床状況で適
切な決断を下せるよう支援する目的で、
体系的な方法に則って作成された文書」

(Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines:
Directions for a New Program. Field MJ and Lohr KN, eds.
Washington, DC.: National Academy of Science Press, 1990)

平成24年8月11日配付資料

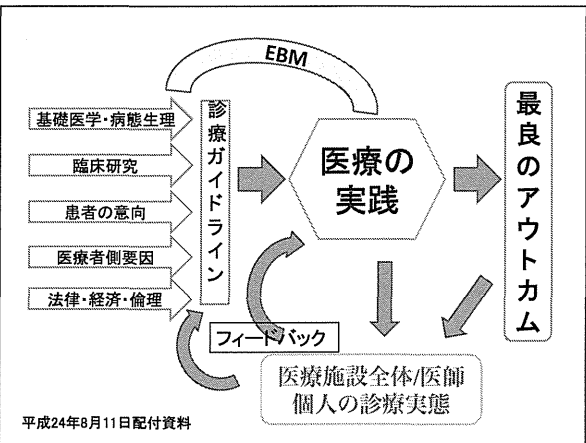
診療ガイドラインの目的

各分野・テーマごとに、最も優れた医師(専門家)が
「診療上の指針、てびき」を作り、他の医師がそれを
参考にして診療をすれば、より多くの患者が最も優れ
た医師の行う診療と同様の質の高い医療を受けられる。



「医療の質を高める」

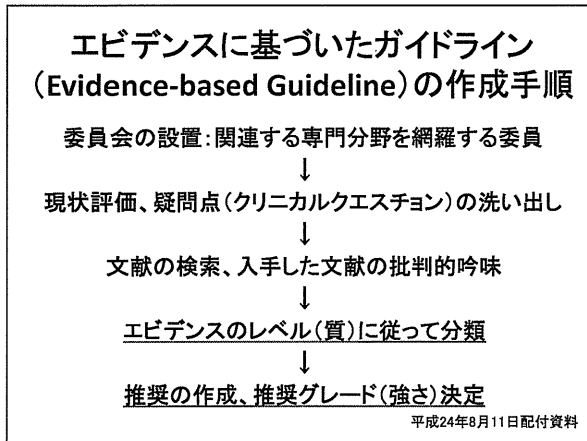
平成24年8月11日配付資料



診療ガイドラインの作成方法：種類

1. 特定の手順によらない合意形成
Black Box法、GOBSAT
2. 一定の手順に基づく合意形成
NIH Consensus Development Program, Delphi法
3. 「エビデンス」に基づいた推奨
エビデンスの検索、評価、推奨プロセスの透明性
4. データを提示して、判断は患者任せ
利得(benefit)、害(harm)、コスト(cost)の明示

平成24年8月11日配付資料



研究デザイン

1. 観察(記述)研究	Observational (Descriptive) Studies
1) 症例報告	Case Report
2) 群間比較	Group Comparison
3) 症例対照研究	Case-control Study
4) コホート研究	Cohort Study
5) 時系列研究	Time-sequence Study
6) 質的研究	Quality Study
2. 実験(介入)研究	Experimental (Interventional) Studies
1) ランダム化比較試験	Randomized Controlled Study
2) 非ランダム化比較試験	Non-randomized Controlled Study
3) 1患者でのランダム化比較試験	N-of-1 Randomized Controlled Study
3. 統合型研究	Synthetic Study
1) メタ分析	Meta Analysis
2) 決断分析	Decision Analysis
3) 費用効果分析	Cost-effectiveness Analysis

平成24年8月11日 配付資料

エビデンスの質(レベル): 治療

I a	複数のランダム化比較試験のメタ分析による
I b	少なくとも1つのランダム化比較試験による
II a	少なくとも1つの非ランダム化比較試験による
II b	少なくとも1つの他の準実験的研究による
III	コホート研究や症例対照研究、横断研究などの分析疫学的研究による
IV	症例報告やケース・シリーズなどの記述研究による
V	患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見による

平成24年8月11日 配付資料

エビデンスレベルの分類: 治療 — Oxford Center for EBM —

1. RCT	1a	Systematic review (SR)
	1b	One study
	1c	All or nothing
2. Cohort Study	2a	SR
	2b	One study
	2c	Outcomes study
3. Case-control Study	3a	SR
	3b	One study
4. Case Series		
5. Expert Opinion		

平成24年8月11日 配付資料

エビデンスレベルの分類: 診断 — Oxford Center for EBM —

1a	1bの研究の感度100%
2a	2bの研究のシステマティックレビュー
2b	適切な参照基準を用いた探索的コホート研究
3a	3bあるいは3b以上の研究のシステマティックレビュー
3b	対象患者を連続的に組み入れていない研究; 基準となる診断法を対象者すべてには行っていない研究
4	症例対照研究で、参照基準が不適切/非独立的
5	明確な批判的吟味が行われていない; 生理学、基礎医学実験、原理に基づく専門家の意見のシステマティックレビュー; 複数の施設での決断則
1b	適切な参照基準を用いた妥当性確認目的のコホート研究; 一施設での決断則
1c	特異度100%あり

平成24年8月11日 配付資料

- ### エビデンスレベル決定の原則
- 文献(研究)のエビデンスレベルは研究デザインにより自動的に決定する。
 - メタ解析/システマティックレビューはもともとなった研究デザインによりレベルを決定する。もともとなる研究デザインが混合している場合には、もっとも低いものに合わせる(例: コホート研究のメタ解析はレベル4, RCTとコホート研究の混合したメタ解析でもレベル4とする)
 - 単群の介入試験(対照がない)は、レベル4とする。
- 平成24年8月11日 配付資料

エビデンスレベル

CKDやネフローゼ症候群の診療ガイドラインで採用

- レベル1 システマティックレビュー／メタ解析
- レベル2 1つ以上のランダム化比較試験
- レベル3 非ランダム化比較試験による
- レベル4 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)・単群の介入試験(対照がない)による
- レベル5 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
- レベル6 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

平成24年8月11日配付資料

Grades of Recommendation

— Oxford Center for EBM —

- A Consistent level 1 studies
- B Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
- C Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
- D Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

平成24年8月11日配付資料

推奨の強さ(グレード)の分類

CKDやネフローゼ症候群の診療ガイドラインで採用

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

平成24年8月11日配付資料

推奨の強さ: 以下の要素の総合判断

1. エビデンスの数と質

- ①論文が一つのみ
→その論文のエビデンス・レベル
- ②論文が複数あるとき
異なる研究デザインの論文
→より質の高い研究デザインの論文を重視
RCTの結論が異なる
→可能であればメタ分析を行う か論文の検索

2. 研究論文ごとの結論のバラツキ

3. 有効性の大きさ

4. 臨床適用性

5. 害やコストに関するエビデンス

平成24年8月11日配付資料

コンセンサス(合意)形成の方法

- 一人で考える→集団で討議→一人で考える
(バンドワゴン効果、ハロー効果を回避)
- 正式な手順
 - Delphi法
2回の質問票郵送：一人で考える
 - Nominal Group Technique
個人の意見を書く→意見を共有 (round-robin) →説明→投票
 - Consensus Conference
3日間のプログラム：説明、質問・討議、専門家による報告書原案
 - 多数決

平成24年8月11日配付資料

エビデンスレベルと 推奨グレードの決定の原則

CKDやネフローゼ症候群の診療ガイドラインで採用

1. 文献(研究)のエビデンスレベルは研究デザインにより自動的に決定する。
2. メタ解析/システマティックレビューはもとになった研究デザインによりレベルを決定する。もとになる研究デザインが混合している場合には、もっとも低いものに合わせる(例:コホート研究のメタ解析はレベル4, RCTとコホート研究の混合したメタ解析でもレベル4とする)
3. 単群の介入試験(対照がない)は、レベル4とする。
4. 推奨グレードは上記を参考に決定する。
5. エビデンスレベルと推奨レベルが乖離している場合には、解説にそのことを述べ、説明する。

平成24年8月11日配付資料

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン
 ①治療編 2011年版、日本乳癌学会編

CQ
 13 HER2陽性術後乳癌に対して化学療法+トラスツ
 マブは勧められるか

推奨
 グレード A HER2陽性術後乳癌に対する化学療法+トラスツ
 マブ投与は強く勧められる。

【背景・目的】 HER2陽性術後乳癌に対して、アンスラサイ
 クリン系薬剤とタキサン系薬剤による化学療法にトラスツ
 マブを追加することで・・・

【解説】術後トラスツマブの臨床試験を下に示す。NSABP
 B-31 (n=2,043) はHER2養成、リンパ節転移陽性癌に対
 する・・・

【検索式・参考にした二次資料】Pub Medで、Breast
 neoplasm、HER2・・・

【参考文献】 1) Romond EH, Perez EA, Bryant J・・・
 平成24年8月11日配付資料

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン
 ①治療編 2011年版、日本乳癌学会編

CQ
 23 乳癌肝転移に対して動注化学療法は勧められるか

推奨
 グレード D 乳癌肝転移に対して、動注化学療法は行うべきでな

【背景・目的】 大腸癌肝転移の治療においては、メタアナ
 リシスにより動注化学療法が静注化学療法と比較して、生
 存期間の延長は見られないものの、奏効率が有意に良好
 であったことが報告されている。

【解説】乳癌肝転に対する動注化学療法（肝動注）の報
 告は、1970年頃より散見され、多くは日本からの報告で
 ある。肝動注の第I/II相試験・・・

【検索式・参考にした二次資料】Pub Medで、Breast
 Neoplasms/drug・・・

【参考文献】 1) Reappraisal of hepatic arterial infusion・・・
 平成24年8月11日配付資料

HUS診療ガイドライン案

○○に対して、△△療法は行うべきでない
 (推奨グレード D)

【解説】
 ○○に対する△△療法の報告は、1990年頃より散見され、多
 くは海外からの報告である。△△療法のコホート
 研究・・・

【検索式・参考にした二次資料】
 Pub Medで、○/○・・・

【参考文献】
 1) 著者名、題名、雑誌名、掲載年;号:ページ数.(エビデンスレ
 ベル)
 平成24年8月11日配付資料

構造化抄録の作成

- 参考文献について作成する
- 作成のメリット
 - 作成者、作成委員会の検討材料となる
 - 次回改訂時に利用可能
 - 参考文献については検索不要
 - 公開する場合は読み手への情報提供となる

平成24年8月11日配付資料

構造化抄録の構造

レビュー以外の論文	レビュー論文
タイトル	タイトル
著者名	著者名
雑誌名、年、巻、 ページ	雑誌名、年、巻、ペー ジ
目的	目的
研究デザイン	データ ソース
対象患者	研究の選択
介入	データ抽出
主要評価項目	データ統合の結果
結果	結論
結論	

平成24年8月11日配付資料

資料2

HUS診療ガイドライン作成要領案

平成24年度第2回班会議 平成24年12月22日

➤ 下線部は検討事項

1. 全体を「である」調で統一する。日本語MS明朝、英数字半角Century、11pt
 2. CQは記載しない。CQの回答であるステートメントのみ記載する。
 3. ステートメントは、□内に簡潔に記載する。ステートメントが複数になる場合は、改行する。
 4. 【エビデンスレベルと推奨グレードの決定の原則】
 - ✓ 文献（研究）のエビデンスレベルは研究デザインにより自動的に決定する。
 - ✓ メタ解析/システマティックレビューは、元になった研究デザインによりエビデンスレベルを決定する。元になった研究デザインが混合している場合は、最も低いものに合わせる。
(例：コホート研究のメタ解析はエビデンスレベル4
RCTとコホート研究の混合したメタ解析は、エビデンスレベル4)
 - ✓ 単群の介入試験（対照なし）は、エビデンスレベル4とする
 - ✓ 推奨グレードはエビデンスレベルを参考に決定する。
 - ✓ エビデンスレベルと推奨レベルが乖離している場合には、解説にそのことを述べ、説明する。
- エビデンスレベル
 - レベル1：システマティックレビュー/メタ解析
 - レベル2：1つ以上のランダム化比較試験
 - レベル3：非ランダム化比較試験による
 - レベル4：分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）・単群の介入試験（対照なし）による
 - レベル5：記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
 - レベル6：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
 - 推奨グレード
 - グレードA：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
 - グレードB：科学的根拠があり、行うよう勧められる
 - グレードC1：科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
 - グレードC2：科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。

グレードD：無効性又は害を示す科学的根拠があり行わないよう勧められる。

5. 治療のステートメント記載例

【推奨グレード:A、B】

「●●●は、■●■であるため、CKDに推奨する。」

- ✓ 推奨する理由(■●■であるため)を記載する。
- ✓ 推奨する=HUS診療ガイドライン作成委員会が推奨することを意味する

【推奨グレード:C1】

「●●●は、■●■であるため、CKDに推奨する。」

「●●●は、■●■であるため、(▲▲▲に対して)考慮してよい。」

「●●●は、■●■であるため、(▲▲▲に対して)検討してもよい。」

- ✓ 推奨グレード:C1では、推奨できる患者の割合が少ないなど、推奨するとの表現がふさわしくない場合は、「考慮しても良い」「検討しても良い」などと表現を弱める。
- ✓ 【解説】にC1とした理由やその意思決定過程(診療ガイドライン作成委員会で話し決定した)
- ✓ 可能なら、【解説】に「どのような患者に推奨し、どのような患者には推奨できない」、あるいは「約何割の患者には推奨出来る」ということも記載する。

【推奨グレード:C2】

「●●●は、■●■であるため、CKDに推奨しない。」

- ✓ 【解説】にC2とした理由やその意思決定過程(診療ガイドライン作成委員会で話し決定した)を記載する。
- ✓ 可能なら、【解説】に「どのような患者には推奨できないか」を記載する。

【推奨グレード:D】

「●●●は、■●■であるため、CKDに推奨しない。」

- ✓ 推奨しない理由(■●■であるため)を記載する。
- ✓ 推奨しない=HUS診療ガイドライン作成委員会が推奨しないことを意味する

6. 診断、疫学など知識レベルのものには「推奨グレード」をつけない。

- ✓ CKD診療ガイドライン、小児ネフローゼ症候群診療ガイドラインでは付けていない。

7. 解説

治療；治療目標を記載する。

8. 用語の統一が必要

- ✓ 病名は、小児科学会用語集、日腎用語集に従う
- ✓ 「エビデンスはない、結論は得られていない」⇒「明らかではない」に統一
- ✓ 略語の取り扱い
日本語表記（英語表記，英語の略語）と記載して、英語の略語を使用する？
例1) 非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS）
⇒日本腎臓学会が現在作成中の「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診断基準案」に統一する
- ✓ ステロイド⇒ステロイド療法とする？
- ✓ 「有効」と「有用」は区別して記載する。
「有効」：あくまでも効果があること。
「有用」：効果、リスク、コスト全てを勘案して使用を推奨する場合。
- ✓ 「予後」は、腎予後か生命予後か、その内容を明らかにする。
CKD診療ガイドラインでは、腎予後は使用せず、腎機能障害(CKD)の進行/透析導入と具体的に記載するよう求められた。

9. 【文献検索期間】は1992年1月～2012年8月まで。

- ✓ この期間以外の文献を引用する場合は、その理由を記載する。
記載例：加えて重要な文献をハンドリサーチで検索した。
- ✓ 参考文献がなければ、“なし”と記載する。

10. 参考文献の表記

- ✓ 小児腎雑誌の指定（小児NS診療ガイドライン）
著者名（全員書き）＋スペース＋コロン＋スペース＋雑誌名＋スペース＋発行年＋スペース＋セミコロン＋スペース＋巻数＋スペース＋コロン＋スペース＋開始ページ＋半角ハイフン＋最終ページ＋ピリオド＋（エビデンスレベル）スペースは全て半角

11. 二次資料の表記

- ✓ UpToDate: Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy
- ✓ 論文：参考論文と同じ。報告書は参考論文に準じる

文責：佐古まゆみ

資料 3

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン（案）

平成 25 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金
（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原性因子及び診療の標準化に関する研究班
（代表 大西真班長）
溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班
（総括責任者 五十嵐 隆）

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班班員

総括責任者：五十嵐隆	国立成育医療研究センター総長
分担研究者：斉藤昭彦	新潟大学医学部小児科教授
伊藤秀一	国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科医長
幡谷浩史	東京都小児総合医療センター腎臓内科医長
水口 雅	東京大学大学院医学系研究科国際保健学教授
森島恒雄	岡山大学医学部小児科教授
研究協力者：大西健児	東京都立墨東病院感染症科部長
川村尚久	大阪労災病院小児科部長
北山浩嗣	静岡県立こども病院腎臓科医長
芦田 明	大阪医科大学小児科講師
要 伸也	杏林大学医学部第一内科准教授
種市尋宙	富山大学医学部小児科助教
佐古まゆみ	国立成育医療研究センター治験推進室医員

本ガイドライン作成班班員の利益相反事項の開示について

本ガイドラインを作成した平成24年度に、作成班班員の五十嵐 隆、伊藤秀一、幡谷浩史、水口 雅、森島恒雄、大西健児、北山浩嗣、芦田 明、要 伸也、種市尋宙、佐古まゆみは、日本小児科学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会が定める論文公表時の利益相反開示事項に該当する項目がなかった。また、作成班班員の斉藤昭彦はファイザー株式会社、MSD、田辺三菱製薬からの講演料が、川村尚久はグラクソ・スミスクライン株式会社からの研究費と、ジャパン・ワクチン株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社からの講演料が、日本小児科学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会が定める論文公表時の利益相反開示事項に該当していた。

HUS 診断・治療ガイドライン（案） 目次

I. 腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の診断・治療	
1) EHEC 感染症の診断（大西）	p 4
2) EHEC 感染症の治療（斉藤）	p 10
II. 溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断	
1) HUS の診断（伊藤）	p 13
2) 急性腎傷害の評価（北山・伊藤）	p 17
3) 脳症（水口・森島）	p 20
4) 急性期の腎外合併症（脳症を除く）（川村・五十嵐）	p 25
III. HUS の治療	
1) 輸液・輸血療法（伊藤）	p29
2) 降圧療法（幡谷）	p 33
3) 透析療法（北山）	p37
4) 血漿交換療法（北山）	p 40
5) 抗凝固療法（芦田）	p 42
6) EHEC 感染症による脳症の治療（水口・森島・種市）	p 44
IV. HUS の後遺症	
1) HUS の腎後遺症（幡谷・伊藤）	p 49
2) HUS の腎外後遺症（五十嵐）	p 53
V. 成人の HUS の診断・治療	
1) 成人の HUS の診断・治療（要）	p 55
2) EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療（要）	p 59
VI. 非典型 HUS（atypical HUS）の診断・治療	
1) 非典型 HUS（atypical HUS）の診断・治療（芦田）	p 62

*その他に、ガイドラインの質の担保のための作業、参考文献などのエビデンスレベルの判定などを佐古が担当した。

I. 腸管出血性大腸菌感染症の診断・治療

1) 腸管出血性大腸菌感染症の診断（担当：大西健児）

腸管出血性大腸菌感染症の診断法（厚生労働省が規定した届出基準の用語を一部改変）

症状や所見から腸管出血性大腸菌感染症が疑われる患者であって、かつ以下の検査項目（1、2、3のいずれか）を満たすものを腸管出血性大腸菌感染症と診断する。

1. 便から大腸菌を分離・同定し、かつ分離した菌の志賀毒素産生能を次のa、bいずれかで確認した場合
 - a. 毒素産生の確認
 - b. PCR法等による志賀毒素産生遺伝子の検出
2. HUSを発症した例に限り便から志賀毒素を検出した場合。
3. HUSを発症した例に限り血清からO抗原凝集抗体または抗志賀毒素抗体を検出した場合

【解説】

1. 腸管出血性大腸菌感染症とは（定義）

腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC）は下痢原性大腸菌の一つで、人の腸管に感染し下痢症を引き起こす。EHECは志賀毒素（Shiga toxin: STX。ベロ毒素Verotoxin: VTとも呼ばれる）を産生するため志賀毒素産生性大腸菌（Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC）あるいはベロ毒素産生性大腸菌（Verotoxin-producing *Escherichia coli*: VTEC）とも呼ばれる。EHECはO抗原（大腸菌の細胞壁を構成する糖脂質抗原）として約180種類、H抗原（大腸菌の鞭毛を構成する蛋白質抗原）として約70種類の血清型に分類される。わが国ではEHEC感染症は一年中発生するが、夏期に多く発生する。最近数年間は年間4,000名前後の患者の届け出がある（1）。

わが国ではEHEC感染症患者から検出されるEHECのうちO157:H7が全体の約7割を占め、次にO26、その他にO103やO111が多い。EHECの産生するSTXには尿細管細胞（ベロ細胞）に障害性を示す分子量4万の蛋白毒素であるSTX1（志賀赤痢菌が産生する志賀毒素と同一、VT1とも呼ばれる）とアミノ酸配列が一部異なるSTX2（VT2とも呼ばれる）があり、STX1よりもSTX2の細胞毒性が強い。EHECはSTX1またはSTX2のどちらか、あるいは両方を産生する。STXはAサブユニット1個とBサブユニット5個からなるA1B5型毒素で、細胞表面のGb3セラミドレセプター（globotriosylceramide 3 receptor, CD77）を介してAサブユニットだけが細胞内に取り込まれる。Aサブユニットは60SリボソームRNAの4324番目のアデニンに作用して糖鎖を切断し、アデニンを切り出す。その結果として生じるアミノアシルtRNAはリボソームに結合出来ず、アミノ酸の伸張ができず蛋白合成が阻害され、細胞毒性や細胞死を起こす。

EHECは形態、生理、生化学的性状が非病原性の大腸菌と類似するため鑑別が困難であるが、β-グルクロニダーゼを産生せず、ソルビトールを発酵しないかその速度が極めて遅い。通常の培養法では菌検出までに4-5日を要する。

EHECは熱に弱く、70℃で死滅する。一方、低温に強い。人に対する感染性は他の細菌に比べて強く、約1,000個の菌数で下痢症を発症させる。EHECの中で頻度の高いO157:H7の感染性はさらに強く、約50-100個の菌数で下痢症を発症させる。

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（通称：感染症法）第六条

第4項第三号で腸管出血性大腸菌感染症は三類感染症に指定される。また、第十二条第1項で三類感染症は、症状の有無にかかわらず感染者の名前、年齢、性別その他を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に直ちに届け出なければならない疾患と規定している (a)。さらに、感染症法に基づいた届出基準（厚生労働省）では、EHEC感染症はベロ毒素を産生するEHECの感染に伴う全身性疾患と定義している (b)。

2. 感染源となる食材

EHECは通常食品などを通じて感染する。しかしながら、患者への感染源となる食品と感染経路は不明な事が少なくない。牛の腸管内のEHEC保菌率が高く (2)、牛の糞便に汚染された牛肉、牛乳、野菜（種を含む）、リンゴジュースなどが感染源として知られている (risk from farm to fork)。その他、二次的に汚染された野菜（サラダ、漬物、スプラウトなど）、井戸水、幼児用のプールの水などが感染源となる。

3. 症状

EHECを経口摂取すると一般に3 - 7日の潜伏期を経て、腹痛、水様性下痢を発症し、次第に水様鮮紅色の血便となり、重症では便成分の少ない血液がそのまま便として出てくる様な状態となる（出血性大腸炎、図1）。大腸は著しい浮腫を起こし（図2）、粘膜のびらん・出血をきたす（図3）。腹痛は右下腹部が中心で激しい痛みとなることが多く、高熱を伴うことはまれである。下痢の回数は重症では1日に10回以上となり、腹痛の程度も著しい。血便は7 - 14日間続く。

下痢の出現後4 - 10日に溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害（急性腎不全）を3主徴とする溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome: HUS）を引き起こすことがある。小児のEHEC感染症のうち、O157は他の血清型に比べて血便や腹痛の出現頻度が高く、便中白血球数も増加し、HUSを発症しやすい傾向があるが (3)、両者間で諸症状の頻度と臨床検査値の程度に差がないとする報告もある (5)。なお、厚生労働省の通達では、EHEC感染症は腹痛、水様性下痢、血便を臨床的特徴とし、嘔吐や38℃台の高熱を伴うことがあるとしている (b)。

4. HUSの起因菌としてのEHEC

国立感染症研究所感染症情報センターによる感染症発生動向調査による、2008年～2011年の国内のHUS発生数を表1に示す (4 - 7)。起因菌が分離されたHUS患者においても血清型O157が主たる起因菌である。わが国ではその他にO121、O111、O26、O145などが報告されている (1, 5 - 7)。なお、検出されるEHECはSTX1またはSTX2、あるいは両毒素を産生する。

2011年に欧州で大規模集団感染の原因となったSTX産生大腸菌O104:H4は、元々STXを産生しない腸管凝集性大腸菌（enteroaggregative *Escherichia coli*: EAEC）にSTX2をコードするプロフェージや多剤耐性遺伝子（Extended Spectrum β -Lactamase: ESBL）などが負荷された特殊な大腸菌であり、EHECと同様の感染性・病原性を獲得し、多数のHUS患者を発症させた (7)。

5. 診断

臨床症状、食事歴、画像検査所見などを総合的に評価し、EHEC感染症を推測することができる。腹部CT検査では、粘膜下層の出血や浮腫による不均一な壁肥厚が回盲部から下行結腸にまで認められる (8)。腹部超音波検査では、全結腸の著明な壁肥厚、結腸の麻痺性拡張、虫垂の描出、回結腸リンパ節の腫脹、腹水が観察される (9)。しかしながら、確定診断には原則としてSTXを産生するEHECを患者の便などから分離する

必要がある。日本臨床微生物学会が 2010 年に発表した腸管感染症検査ガイドラインでも、EHEC の同定には STX の検出が最も重要で、血清型や菌種の同定は補助的手段としている (c)。米国の Centers for Diseases Control and Prevention は、ソルビトールを含む培地を用いた EHEC O157 の分離とともに、血清型 O157 以外の EHEC を見逃さないために、便中の志賀毒素を検査することを薦めている (d)。但し、EHEC 以外の細菌も STX を産生するので、便から STX を検出しただけでは EHEC 感染とは確定できない。菌の分離・同定検査は抗菌薬投与前の便を用いることが望ましい。便中の STX 陽性、血清中の O 抗原凝集抗体あるいは抗 STX 抗体陽性を証明しただけでは、EHEC 感染症と確定診断できない。しかしながら、その場合であっても HUS を発症した患者に限っては EHEC 感染症と診断してよい。これは、わが国では HUS の起因菌として EHEC が主であることと (10)、抗菌薬を投与され便から EHEC を分離できない場合を考慮した対応である。

臨床に用いられる便や血清を対象とする迅速診断検査を表2に示す。



図1 EHEC感染症患者に見られる血便

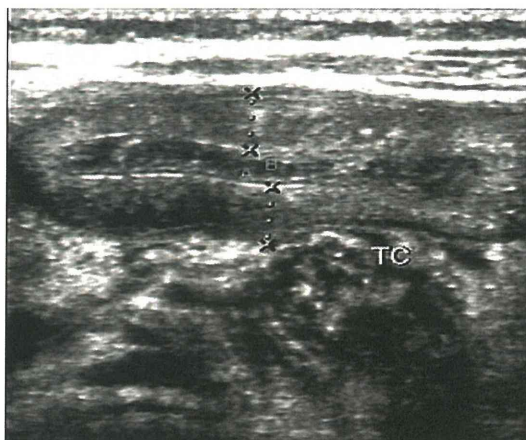


図2 EHEC感染症患者の横行結腸壁の著しい浮腫（腹部長音波検査）

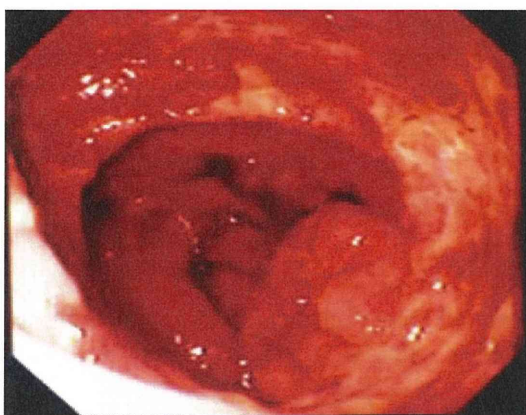


図3 EHEC感染症患者の空腸粘膜の浮腫とびらん、出血（大腸内視鏡検査）

表 1. 我が国の腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症における溶血性尿毒症症候群 (HUS) の発生状況 (2008 年 - 2011 年)

	患者数
HUS 発生総数	371
EHEC が分離された HUS 患者数	242
EHEC O157 が分離された HUS 患者数	203
EHEC O157 (VT1 & VT2 産生菌) が分離された HUS 患者数	117
EHEC O157 (VT2 産生菌) が分離された HUS 患者数	76
EHEC O157 (VT 型別不明菌) が分離された HUS 患者数	10
O157 以外の血清型 EHEC が分離された HUS 患者数	39

国立感染症研究所感染症情報センターが発表した内容 (1, 5 - 7) を基に作成

表 2. 迅速診断検査の検体、対象、測定原理および反応 (所要) 時間

検体	対象	測定原理	反応 (所要) 時間
便	大腸菌 O157 抗原	免疫クロマト	10 - 15 分
		ラテックス凝集反応	2 分
便	ベロ毒素	ELISA	約 3 時間
血清	大腸菌 O157 糖脂質抗体	ラテックス凝集反応	3 分

【検索式】

PubMed、医中誌で、1992 年 1 月 - 2012 年 8 月までの期間で検索した。また重要と思われる文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

("Escherichia coli"[Majr] OR "Escherichia coli infections"[Majr] OR "Enterohemorrhagic Escherichia coli"[Majr]) AND (diagnosis[MH] OR diagnosis[SH] OR epidemiology[SH] OR classification[SH] OR microbiology[SH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=2074件

医中誌