

- Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 530-532. (レベル 5)
4. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipel PF, Goodship TH, Remuzzi G: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familiar aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1844-1859. (レベル 4)
 5. Remuzzi G, Ruggenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, Gridelli B: Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uremic syndrome. Lancet 2002; 359: 1671-1672. (レベル 5)
 6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipel PF, Goodship TH, Remuzzi G: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familiar aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1844-1859. (レベル 4)
 7. Remuzzi G, Ruggenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, Bucchioni S, Sonzogni A, Bonanomi E, Sanzogni V, Platt JL, Perico N, Noris M: Hemolytic uremic syndrome: a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor H gene mutation. Am J Transplant 2005; 5: 1146-1150. (レベル 5)
 8. Remuzzi G, Ruggenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, Bucchioni S, Sonzogni A, Bonanomi E, Sanzogni V, Platt JL, Perico N, Noris M: Hemolytic uremic syndrome: a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor H gene mutation. Am J Transplant 2005; 5: 1146-1150. (レベル 5)
 9. Cheong HI, Lee BS, Kang HG, Hahn H, Suh KS, Ha IS, Choi Y: Attempted treatment of factor H deficiency by liver transplantation. Pediatr Nephrol 2004; 19: 454-458. (レベル 5)
 10. Saland JM, Emre SH, Shneider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, Remuzzi G, Strain L, Goodship TH: Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. Am J Transplant 2006; 6: 1948-1952. (レベル 5)
 11. Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, Puntila J, Isoniemi H, Holmberg C, Pinomäki A, Armstrong E, Koivusalo A, Tukialnen E, Mäkisako H, Saland J, Remuzzi G, Cordoba S, Lassila R, Meri S, Jckiranta TS: Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. Am J Transplant 2008; 8: 8216-221. (レベル 5)
 12. Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS, Shi PA, Ward SC, Magid MS, Benchimol C, Seikaly MG, Emre SH, Bresin E, Remuzzi G: Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 201-206. (レベル 5)
 13. Gruppo RA, Rother RP: Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. N Eng J Med 2009; 360: 544-546. (レベル 5)
 14. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Saez AO, Vester U, Baba AK, Kribben A: Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. N Eng J Med 2009; 360: 542-544 (レベル 5)
 15. Ohanian M, Cable C, Halka K: Eculizumab safety reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. Clin Pharmacol 2011; 3: 5-12. (レベル 5)
 16. Dorresteyn EM, van de Kar NCAJ, Cransberg K: Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. Pediatr Nephrol 2012; 27: 1193-1195. (レベル 5)
 17. Zimmerhackl LBHofer J, Cortina G, Mark W, Würzner R, Jungraithmayr TC: Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. N Eng J Med 2010; 362: 1746-1748. (レベル 5)

18. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S: Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325-1329. (レベル 5)
19. Al-Akash SI, Almond PS, Savell Jr VH, Gharaybeh SL, Hogue C: Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 613-619. (レベル 5)
20. Zuber J, Quintec ML, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noel LH, Hourmant M, Niaudet P, Frémeaux-Bacchi, Rondeau E, Lgendre C, Loirat C, for the French Study Group for atypical HUS: Eculizumab for atypical haemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 3337-3354. (レベル 5)
21. LapeyraqueAL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011; 364: 2561-2563. (レベル 5)

別紙 3

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） 分担研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症の診断と治療

研究分担者 齋藤昭彦（新潟大学医歯学総合研究科小児科学分野）
研究協力者 大西健児（東京都立墨東病院感染症科部長）

研究要旨

本研究では、「HUS 診断治療ガイドライン案」作成がその目的であるが、この目的達成のため、腸管出血性大腸菌感染症の診断と治療に関する文献を抽出、検討した。そして、研究班会議を 3 回実施し、ガイドライン案を作成した。

A. 研究目的

「HUS 診断治療ガイドライン案」を作成する。

B. 研究方法

腸管出血性大腸菌感染症の診断と治療に関連する文献を PubMed、医中誌などを用い抽出し、文献の検討を行う。それに基づいて、エビデンスレベルの決定、そしてガイドラインを作成する。

C. 研究結果

「HUS 診断治療ガイドライン案」腸管出血性大腸菌感染症の診断と治療の項を参照

D. 考察

腸管出血性大腸菌感染症の診断と治療に関する文献は、多数存在するが、実際の治療に関する研究は、そのほとんどが経験的なものであった。したがって、このガイドライン案でも推奨レベルを出すまでには至らなかった。今後、この領域のエビデンスレベルを導ける研究が必要である。

E. 結論

3 回の研究班会議を経て、ガイドライン案を作成に至った。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kenji Ohnishi, Fukumi Nakamura-Uchiyama. Does levofloxacin induce hemolytic uremic syndrome in patients infected with verotoxin-producing Escherichia coli O157 infection. Japanese Journal of Infectious Diseases 65:442-443, 2012

2) 大西健児. 腸管出血性大腸菌. P 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. P 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

3. その他

なし

「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインの作成」

分担研究者：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

研究要旨

腸管出血性大腸菌（EHEC）感染や溶血性尿毒症症候群（HUS）の診療・研究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の一員として、エビデンスに基づく診療ガイドラインとして必要な条件を満たしたわが国で初めての HUS 診断・治療ガイドライン（案）の作成をした。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC）は下痢原性大腸菌の一つである。EHEC感染症の一部は、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）の原因となる。HUS患者の一部は重篤な急性脳症を呈し、死亡することも少なくない。

EHEC感染に伴うHUSの診断・治療のガイドラインは日本小児腎臓病学会が平成12年6月に改訂し公表しているが、2011年の富山県を中心とする集団感染やドイツを中心とした大規模集団感染などを契機に、診断・治療のガイドラインの改定が必要となった。これまでに公表されたHUSに関する内外のエビデンスをしっかりと踏まえた、HUSの診断・治療のガイドラインを作成する事を研究目的とした。

B. 研究方法

主任研究者 五十嵐 隆報告書を参照

倫理面への配慮

倫理面に配慮すべき研究内容は特になし。

C. 研究結果

「HUS 診断治療ガイドライン案」作成のための研究班会議を3回行った。またガイドラインの分担執筆、校正の小会議を6回実施し、エビデンスに基づく診療ガイドラインとしての体裁

を踏まえた、HUS 診断・治療ガイドライン（案）の作成に協力した（添付資料主任研究者 五十嵐隆報告書を参照）。

D. 考察

本ガイドライン（案）はエビデンスに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）となった。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

エビデンスに基づく EHEC 感染に伴う HUS の診断・治療のガイドライン(案)を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito S, Kemei 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.* 28:257-64,

- 2013
- 2) Ito S. Disease Course in Childhood Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome Is it Changeable. *Ind J Pediatr*. 49: 868-9, 2012
 - 3) Noda S, Ogura M, Tsutsumi A, Udagawa T, Kamei K, Matsuoka K, Kitamura H, Atsumi T, Ito S. Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome. *Pediatr Nephrol* 27:681-5, 2012
 - 4) Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K. Atypical *Pneumocystis jiroveci* pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 28:145-9, 2013
 - 5) Sakamoto S, Kasahara M, Fukuda A, Tanaka H, Kakiuchi T, Karaki C, Kanazawa H, Kamei K, Ito S, Nakazawa A : Pediatric liver-kidney transplantation for hepatorenal fibrocystic disease from a living donor. *Pediatr Transplant*. 16 : 99-102, 2012
 - 6) Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics*. 129 :e1621-5, 2012
 - 7) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K; The Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr*. 171:1401-1404, 2012
 - 8) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum $\beta 2$ microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 17:1576-1583, 2013
 - 9) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; for the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7:1576-1583, 2012
 - 10) Harada T, Ito S, Mori M, Yokota S. Anatomical condition mimicking superior mesenteric artery syndrome might cause duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 54:579, 2012
2. 学会発表
- 1) Ito S, Sato M, Ogura M, Kamei K, Sako M: Nationwide Japanese Survey of Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in Children. San Diego, USA, 2012. 11. 1
 - 2) 伊藤秀一, 小椋雅夫, 亀井宏一, 斉藤真梨, 佐古まゆみ: 我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集会総会, 横浜, 2012. 6. 3
 - 3) 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, 亀井宏一, 斉藤真梨, 佐古まゆみ: 急性血液浄化療法を行った小児急性腎傷害わが国の実態と予後. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012. 6. 29
 - 4) 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, 亀井宏一, 斉藤真梨, 佐古まゆみ: わが国における小児急性血液浄化療法 その実態と予後因子の解析. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012. 6. 29
 - 5) 伊藤秀一: 分子標的療法がもたらす腎臓疾患治療の未来. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012. 6. 30
 - 6) 伊藤秀一: HUS up to date. 第34回日本小児腎不全学会学術集会, 洲本, 2012. 9. 13

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

・ HUS の診断・治療に関する研究

研究分担者 幡谷 浩史 （東京都立小児総合医療センター・腎臓内科・医長）
研究協力者 篠塚 俊介 （東京都立小児総合医療センター・腎臓内科・医員）

研究要旨.

血清アルブミン値は、HUS の下痢の程度や炎症の強さ、血管内容量などさまざまな要因を反映する基本的な検査項目である。2005 年時点では 8 割以上の施設が BCG 法（ブロムクレゾールグリーン）を用いて測定していたが、現在は基準的な測定法である免疫法とほぼ等しい測定値を示す改良 BCP 法（ブロムクレゾールパープル）が検査施設の過半数に達し、両検査法による検査値に解離を認める症例が報告されている。

ネフローゼ症候群症例の初発・再発時および寛解時の血清を用いて、両測定法の血清アルブミン値の解離を検討した。その結果、正常域血清アルブミン値では両検査法にほとんど差を認めないが、改良 BCP 法で 2.5g/dL 前後の時点で両検査法の解離は 0.26g/dL, 1.0g/dL 未満の場合には同 0.45g/dL と、血清アルブミン値が低値であるほど測定値間の差が大きかった。

血清アルブミン値を評価・症例間で比較する時には、測定法による差を念頭に置き、測定法を確認する必要がある。

A. 研究目的

血清アルブミン値は、HUS の下痢の程度や炎症の強さ、血管内容量などさまざまな要因を反映する、基本的な検査項目である。

血清アルブミン値の測定は免疫法による検査が基準とされているが、ランニングコストが高く特殊な測定機器が必要であるため、一般的には色素法による検査を用いる。色素法にはいくつかの方法が知られているが、8 割以上の施設で利用されていた BCG（ブロムクレゾールグリーン）法は免疫法に比べ測定値が高値になりやすい欠点がある。近年は免疫法との相関に優れている改良 BCP（ブロムクレゾールパープル）法を利用する施設が増え、2012 年には過半数を越えた。

栄養状態のスクリーニングに血清アルブ

ミン値を用いる NST では、その基準である 3.0g/dL 前後で若干の解離が生じることが報告されているが、より低値については報告されていない。

本研究では、幅広いアルブミンの範囲を対象に、同一血清で BCG 法と改良 BCP 法による血清アルブミン値を測定し、両検査による測定値の解離の特徴を明確にすることを目的とする。

B. 研究方法

2008 年 9 月から 2010 年 2 月までに、特発性ネフローゼ症候群のために低アルブミン血症を呈した 56 症例（初発 12 症例、再発 44 症例）を対象に、基準とされる免疫法と相関の高い改良 BCP 法による測定値が①最小値、②最大値、および③2.5g/dL 前後

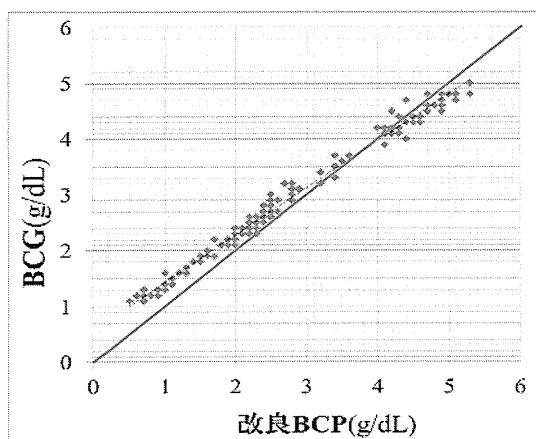
の段階において、改良 BCP 法と BCG 法の値の関係を検討した。

倫理面への配慮 本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、患者個人を特定可能な情報は含まれていない。

C. 研究結果

1) 全抽出ポイント (56 症例, 152 ポイント)
BCG 法は改良 BCP 法と比べ、低アルブミン値の領域で改良 BCP 法より高い測定値 (BCG 法測定値 = $0.84 \times$ 改良 BCP 法測定値 + 0.60 , $r^2=0.99$) を示した。(図 1)

図 1 改良 BCP 法と BCG 法の測定値の比較



2) 血清アルブミン値の範囲における比較

改良 BCP 法による測定値が 2.5g/dL 前後における両検査法 (40 症例) の解離は 0.26g/dL と 10%程度であるが、 1g/dL 未満 (12 症例) では 0.45g/dL (45%以上) の解離 (図 2) を認め、症例によっては倍以上の測定値を示した。(図 3)

図 2 アルブミン値の範囲による測定値の差

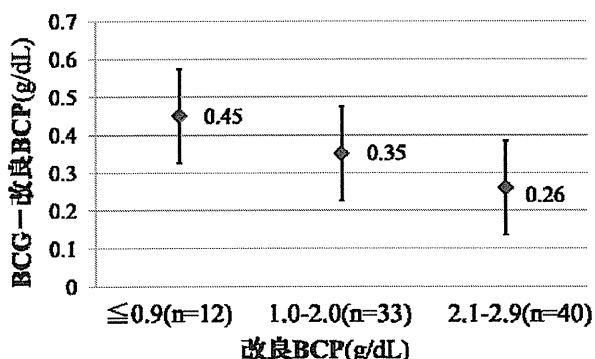
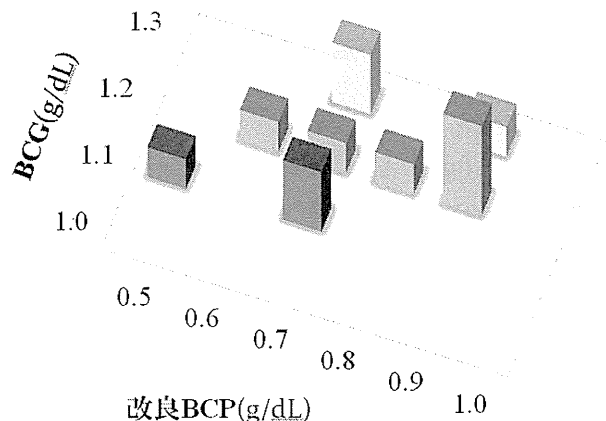


図 3 アルブミン値毎の測定値の差



D. 考察

BCG 法と改良 BCP 法では、血清アルブミン値が正常とされる 4.0g/dL 前後における測定値の解離は認めないが、NST 介入の基準となる 3.0g/dL 前後では、両測定法による結果に差が見られるとの報告がある。改良 BCP 法は基準的な測定法である免疫法とほぼ近似するのに対し、BCG 法はグロブリン分画や炎症性蛋白 CRP との交差反応性があるためと考えられる。

今回の結果では、BCG 法による測定値 (Y) は改良 BCP 法 (X) に対し、 $Y = 0.84 \times X + 0.60$ ($r^2=0.99$) と正常域から低くなるほど基準値より高値になることが示された。具体的には、ネフローゼ症候群の診断基準である 2.5g/dL 前後で 10%の解離だが、 1.0g/dL 未満では 45%以上の解離を認め、より低領域での血清アルブミンでは解離する割合が大きく、臨床に大きな影響を与えることが予想される。

E. 結論

血清アルブミン値を評価・症例間で比較する時には、測定法による差を念頭に置き、測定法を確認する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, **Hataya H**, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K. The Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? **Eur. J. Pediatr.** 171: 1401-1404, 2012
- 2) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, **Hataya H**, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H; Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive Renal Disease Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). **Clin. Exp. Nephrol.** 16: 903-920, 2012
- 3) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, **Hataya H**, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome rescued with craniectomy. **Pediatr. Int.** 2013 in press
- 4) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, **Hataya H**, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. **Clin. Exp. Nephrol.** 2012 Jul 14. [Epub ahead of print]
- 5) Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, **Hataya H**, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. **Clin. Transplant.** 2013 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 6) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, **Hataya H**, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N; for the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** 2013 Jan 31. [Epub ahead of print]
- 7) Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, **Hataya H**, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Kaneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. **Clin. Exp. Nephrol.** 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]
- 8) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, **Hataya H**, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for

Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Committee for Kidney Disease Registry, Japanese Society of Nephrology, Japan. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013 Feb 6. [Epub ahead of print]

- 9) 後藤美和, 二宮誠, 上村治, 松山健, 伊藤雄平, 幡谷浩史, 伊藤秀一, 山川聡, 石川智朗, 本田雅敬. 小児腎疾患患者に対する運動制限についてのアンケート調査. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2012; 25: 6-17

2. 学会発表

1) 幡谷浩史. D+ and D- HUS, a comprehensive review. Japan-Korea The 10th pediatric nephrology seminar 2012, Tokyo, 2012

2) 幡谷浩史. HUS 診断と治療に関する最新の知見 typical HUS の診断と治療. 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012

3) 幡谷浩史. ネフローゼ症候群患児への輸液一当院での経験に基づいた輸液管理. 研修医のための電解質輸液セミナー2012, 東京, 2012

4) 篠塚俊介, 寺野千香子, 奥田雄介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. アルブミン測定法の違いが与える臨床的インパクト. 第 5 回中日本小児慢性腎臓病研究会, 愛知, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
分担研究報告書

・ 腸管出血性大腸菌感染症に併発する脳症に関する研究

研究分担者 水口 雅 （東京大学大学院医学系研究科・発達医科学・教授）
研究協力者 種市 尋宙 （富山大学医学部・小児科学・助教）

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に併発する脳症の臨床経過、頭部画像所見について研究した。2012年春の富山県下0-111集団感染事例での脳症症例21例を対象に検討を行った。脳症の発症がHUS発症から2日以内であること、神経症状が意識障害とけいれんであること、頭部画像所見として両側対称性深部灰白質病変を有することなど、症例の多くに共通した特徴が見られた。また本事例では予後とステロイド治療に相関があり、同治療法の有効性が示唆された。

A. 研究目的

重症腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症では、溶血性尿毒症症候群(HUS)について脳症の合併が多い。近年HUSに対しては治療がほぼ確立しており、HUS症例の多くはこの治療により軽快する。これに反し脳症に対しては決まった治療方針がなく、脳症症例はしばしば難治性である。EHEC感染症における直接死因として、脳症は最も高頻度に見られる。

本研究ではEHEC感染症に併発する脳症の臨床的特徴を明らかにし、治療ガイドラインに直結する知見を得ることを目的とした。

B. 研究方法

2012年4～5月に生じた富山県の焼肉チェーン店におけるEHEC0-111感染症の集団発生事例において、急性脳症の合併が確認され、頭部CT/MRI検査の施行された21症例を対象として、臨床経過、頭部画像所見および治療効果に関する検討を加えた。

本研究は研究分担者である水口雅（東京大学医学部発達医科学）がイニシアティブをとり、研究協力者である種市尋宙（富山大学医学部小児科）と高梨潤一（亀田メディカルセンター小児科）、奥村彰久（順天堂大学医学部小児科）が富山県下の各医療施設と平成23年度厚生労働科学研究特別研究（佐多班）、平成24年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究（水口班）の協力を得て遂行

した。

倫理面への配慮

本研究は亀田メディカルセンターにおいて倫理委員会の承認を受け、これを遵守しつつ遂行された。

C. 研究結果

EHEC0-111感染症に併発した脳症の21症例中18症例において、脳症はHUS発症から2日以内に発症した。神経症状は意識障害、異常言動・行動、けいれんであった。予後は死亡5症例、生存16症例（うち後遺症あり2症例、なし14症例）であった。

頭部CT/MRIでは脳症症例の多くにおいて、両側対称性の深部灰白質病変が急性期に出現した。視床病変は14症例に認められた。ADCは低値で、細胞性浮腫と推測された。生存例では経過とともに縮小ないし消失した。被殻・外包病変もしばしば見られたが、ADC高値で、血管性浮腫と推測された。橋被蓋病変も4症例に見られ、生存3例では経過中に消失した。

小梗塞病変は5症例に見られた。亜急性期に出現する例が多かった。

死亡5症例では、1日で画像所見が劇的に変化した。前日にはなかった脳浮腫・脳ヘルニアが翌日には著明となった。

死亡5症例ではメチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法は施行されていない。いっぽう生存16

症例のうち 13 例で同療法が施行されていた。早期 mPSL パルス療法が予後を改善する可能性が示唆された。

D. 考察

EHEC 感染症の outbreak では、事例ごとに疫学的な差が見られる。これは菌株の性質や感染経路、患者の年齢・性などの違いを反映した結果と推測される。富山県の流行においては、感染経路は焼肉屋のユッケ、患者は成人と小児の両方であった。疫学的には出血性大腸炎が HUS や脳症を併発する率が非常に高い特徴が見られていた。さらに今回の検討により、脳症の神経画像上の特徴が明確となった。すなわち急性期に両側対称性の深部灰白質病変が高率に出現する事、死亡例ではそれに加えびまん性脳浮腫が翌日に出現する事、亜急性期には小梗塞病変が出現しやすい事である。これらの特徴が菌株 (O-111) のどのような生物学的特徴に起因するかはいまだ明確になっておらず、今後に残された課題である。また今回の流行では早期 mPSL パルス療法と予後に相関が見られたが、これが因果関係であるかどうかは、さらに検討を要する。

E. 結論

EHEC O-111 感染症に併発した脳症は、臨床経過と頭部画像所見の両方に関して、症例間の共通性が高かった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JL, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the *SCV1A* gene in acute encephalopathy. *Epilepsia*. 2012; 53(3): 558-564.
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JL, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain and Development* 2012; 34(5): 337-343.
- 3) Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A,

Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANEI: Is it useful? *Brain and Development* 2012; 34(5): 384-391.

- 4) 水口雅. [小児・思春期診療最新マニュアル] 急性脳炎・急性脳症. 日本医師会雑誌 2012; 141(Suppl. 1): S227-228.
- 5) 水口雅. [神経疾患診療の進歩と話題] 急性脳症の診断と治療. 小児内科 2012; 44(9):1486-1489.
- 6) 水口雅. [けいれん重積型 (二相性) 急性脳症] 序: けいれん重積型 (二相性) 急性脳症のオーバービュー. 小児科臨床 2012; 65(9):1941-1945.
- 7) 水口雅. [知っておきたい小児科の知識—専門医の診方・治し方] 熱性けいれんと髄膜炎・脳炎・脳症. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2012; 84(12):927-930.
- 8) 水口雅. [クローズアップ脳炎・脳症・髄膜炎] 序—急性脳炎・脳症研究の最近の進歩. 小児内科 2013; 45(2):172-175.

2. 学会発表

- 1) 山本啓之, 奥村彰久, 夏目淳, 水口雅: 急性壊死性脳症の重症度予測スコア. 第 115 回日本小児科学会学術集会福岡 2012 年 4 月 21 日
- 2) 齋藤真木子, 水野葉子, 内野俊平, 高橋長久, 岩崎博之, 水口雅: Costello/CFC 重複症候群における新規 SOS1 変異の機能解析. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡 2012 年 4 月 21 日
- 3) 水野葉子, 内野俊平, 高橋長久, 石井礼花, 岩崎博之, 五石圭司, 五十嵐隆, 齋藤真木子, 水口雅, 岡明: 新生児スクリーニングで発見された先天性 CMV 感染症における中枢神経病変の描出. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡 2012 年 4 月 21 日
- 4) 大内啓嗣, 三浦健一郎, 内野俊平, 岩崎博之, 竹内正人, 磯島豪, 張田豊, 水口雅, 五十嵐隆, 武藤浩司: 急性腎不全と後頭葉可逆性白質脳症 (PRES) を合併したサルモネラ脳症の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡 2012 年 4 月 22 日
- 5) 多田弘子, 高梨潤一, 山形崇倫, 奥野英夫, 久保田雅也, 河野剛, 椎原隆, 浜野晋一郎, 廣瀬伸一, 水口雅. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD] における早期診断に関する後方視的検討. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 17 日
- 6) 中川裕康, 八木信一, 水口雅. 深部灰白質の両側対称性病変を伴う腸管出血性大腸菌

- (EHEC)脳症. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 17 日 なし。
- 7) 星野愛, 齋藤真木子, 篠原麻由, 長嶋雅子, 吉田健司, 加藤竹雄, 豊島光雄, 李守永, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的素因. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 17 日
- 8) 齋藤真木子, 篠原麻由, 星野英紀, 久保田雅也, 雨宮馨, 高梨潤一, 黄壽卿, 廣瀬伸一, 水口雅: 急性脳症における SCN1A 遺伝子解析. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 17 日
- 9) 阿部裕一, 酒井哲郎, 水口雅, 山内秀雄: 先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症の臨床的検討. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 18 日
- 10) 篠原麻由, 齋藤真木子, 山中岳, 雨宮馨, 久保田雅也, 山形崇倫, 菊池健二郎, 川脇寿, 亀井淳, 赤坂真奈美, 安西有紀, 塩見正司, 水口雅, 山内秀雄: テオフィリン関連急性脳症における遺伝的素因. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 18 日
- 11) Mizuguchi, M: Acute encephalopathy: devastating complications of influenza and other viral infections. 12th International Child Neurology Congress and 11th Asia and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, 2012 年 5 月 28 日
- 12) Yonee C, Toyoshima M, Maruyama S, Maegaki Y, Saito M, Mizuguchi M: A recurrent case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion after acute necrotizing encephalopathy. 12th International Child Neurology Congress and 11th Asia and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, 2012 年 5 月 28 日
- 13) 水口雅: [小児の急性脳症]急性脳症: 発症の遺伝的背景. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 19 日
- 14) Mizuguchi, M: Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. 2nd ISIRV-Antiviral Group Conference, Hanoi, 2012 年 10 月 30 日
- 15) 水口雅: 急性脳症: 病理・病態から病因へ. 第 20 回多摩小児感染・免疫研究会、武蔵野、2013 年 2 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

HUS 脳症における Risk Factor の検討

研究分担者 森島恒雄

研究協力者: 津下充 綾 邦彦

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)

研究要旨

岡山大学小児科および関連施設における過去(2010以前)のHUSのみの7症例とHUS脳症3例および2005-6年実施した急性脳炎・脳症全国調査で報告のあったHUS脳症4例について脳症への進展、臨床像・予後および予後につながるrisk factorについて検討した。脳症7例中後遺症は3例に認められたが、死亡例はなかった残る4例は後遺症なく治癒した。後方視的検討でもあり、欠落因子が多く断定的な結論は出せないが、HUSのみの7例と比較して、急性期の白血球増多、血小板数の低下、HUS発症までの日時が早いこと、また期間中の最高値として、CK/AST/ALTなどの高値がHUS脳症群で認められた。これらは今後治療法ガイドラインの適応に向けて有用な情報と考えられた。一方、HUS脳症7例の中で死亡例はなく、この点で今回のO111のHUSの病原性は、従来のHUSと比較して高いと考えられた。

A. 研究目的

HUSに随伴する脳症はときに重篤化し、予後が悪い。とくに富山県などにおけるO111によるHUS脳症は極めて予後が悪かった。そのリスクファクターの検討は今後の重症例に対する有効な治療法の確立のため重要である。過去の病原性大腸菌によるHUSおよびHUS脳症について岡山大学小児科および関連施設に入院した自験例および2005-06年実施した急性脳炎・脳症全国調査のHUS脳症例について調べ、リスクファクターについて検討した。

B. 研究方法

過去の病原性大腸菌によるHUSは岡山大学小児科および関連施設に入院した自験例10例であり、このうち3例はHUS脳症を発症した。また2005-06年実施した急性脳炎・脳症全国調査のHUS脳症4例も検討に加えた。(HUS脳症計7例、HUSのみ計7例)。これらの症例について後方視的に1. HUS発症まで

の日数、急性期WBC数、同Hb値、総蛋白(Tp)、同血清Alb値、およびCK・AST・LDH。(経過中最高値)などを、HUSのみで経過した群7例とHUS脳症を発症した群6例について比較検討した。

しかし、後方視的研究であることに加え、対照群も岡山大学入院例と全国調査例とそれぞれ異なり、欠落因子も多く、有意差検定は困難で、傾向のみを結果として示したい。

C. 研究結果

1. HUS脳症の症例の概要を表にまとめた。全例痙攣を伴い、呼吸障害を7例中4例と高頻度に認めたことが興味深い。全例MRIで異常を認め、脳波とともに脳症の診断に有用であると思われた。

2. 検査結果では、急性期WBC数では脳症群で高値であった一方、Hb、Tp、Alb、では両群に差は認めなかつ

た。

また、経過中の最高値は、CK、AST、LDH では脳症群で明らかに高値を示した。しかし、脳症群で後遺症を残した重症例3例と、脳症で完治した症例3例との差は認めなかった。

D. 考察

今回症例数は HUS 症例 7 例と少なく、また疫学的評価の上でも十分な検討と言えないが、脳症群と、HUS のみの群とでは、急性期 WBC 数、経過中の CK、AST、LDH 最高値について脳症群で高値を認め、サイトカイン・ケモカインによる炎症などが脳症発症につながる可能性が示唆された。しかし、インフルエンザ脳症など他のウイルス性脳症に比較すると、LDH は高いが、AST の上昇は軽微であり、病原性大腸菌による脳症発症機序は、インフルエンザ脳症などの発症機序とやや異なることも示唆された。

E. 結論

さらに病態解析を進めるためには、症例を増やして解析することが重要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1)

Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1)

2009-associated encephalopathy in Japanese children. J Med Virol 2012; 84(8): 1151-1156.

(2)

Yashiro M, Tsukahara H, Matsukawa A, Yamada M, Fujii Y, Nagaoka Y, Tsuge M, Yamashita N, Ito T, Yamada M, Masutani H, Yodoi J, Morishima T. Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. Crit Care Med 41 (1):166-176, 2013.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

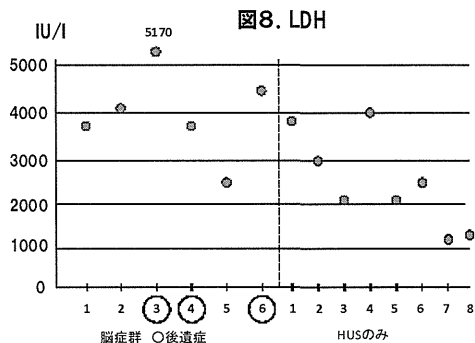
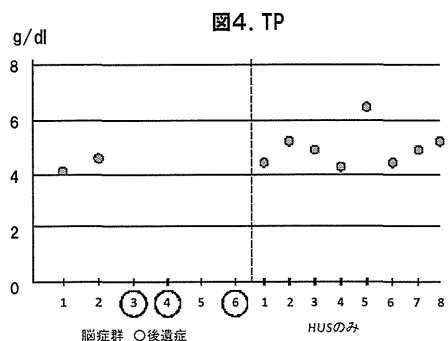
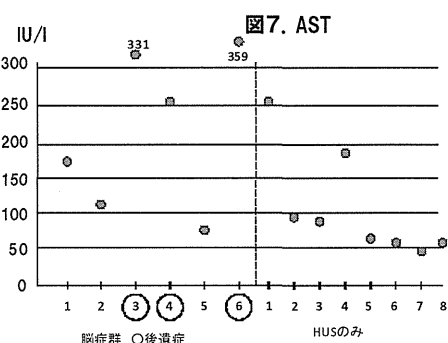
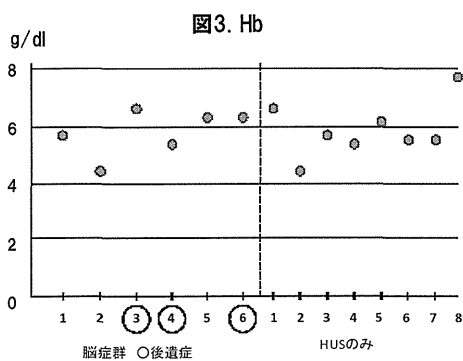
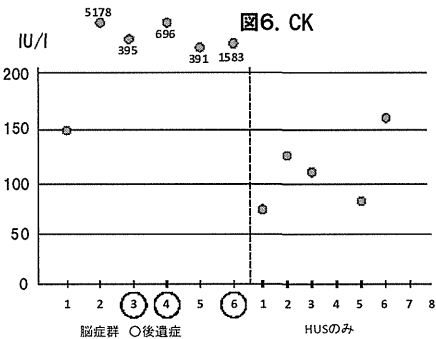
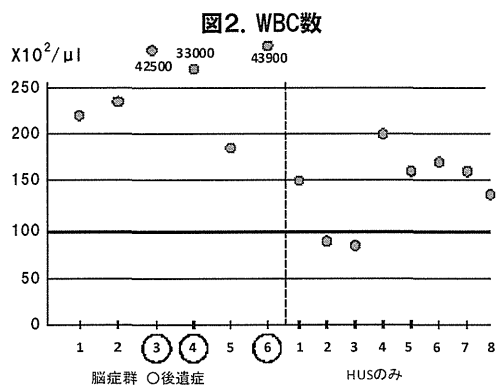
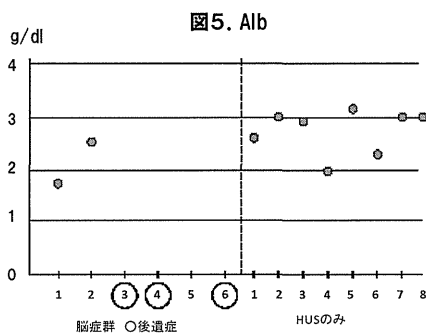
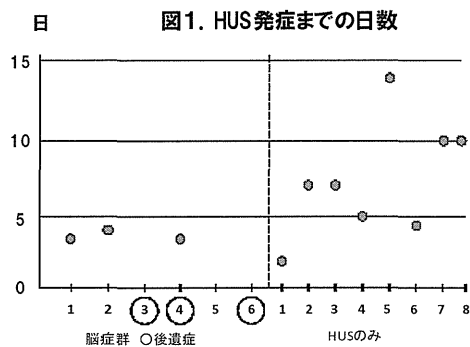
特になし

3. その他

特になし

HUS脳症例(岡山大学小児科)

症例	性別	年齢	痙攣	呼吸障害	予後	MRI	EEG	steroid	g0	画同定
1	女	5	有	有	重症	T1/T2	異常	有	有	0157
2	男	5	有	無	回復	T2	異常	無	無	0157
3	男	3	有	有	重症	FLAIR	異常	無	無	0157
4	男	2	有	有	重症	T2	HVS	無	無	0157
5	女	3	有	無	回復	異常	異常	無	無	0157
6	男	2	有	無	回復	軽度	異常	無	無	0157抗体
7	女	5	有	有胸水	回復	T2	異常	有	有	0157



別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
八尋錦之助	腸管出血性大腸菌の病原性発現機構	化学療法研究会	化学療法の領域 6 月号	医薬ジャーナル	日本	2012	45-52
Yahiro, K., J. Moss, and M. Noda	Cytotoxin SubAB (Chapter 694)	Neil D. Rawlings and Guy Salvesen. Rawlings	Handbook of Proteolytic Enzymes, 3 rd Edition	Elsevier	イギリス	2013	3155-61

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iguchi A, Iyoda S, Ohnishi M, on behalf of the EHEC Study Group	Molecular characterization reveals three distinct clonal groups among clinical Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> of serogroup O103	J. Clin. Microbiol.	50	2894-2900	2012
大西 真	腸管出血性大腸菌 O104 による大規模集団食中毒事例.	J Vet Med.	65	364-368	2012
大西 真、伊豫田淳.	腸管出血性大腸菌の多様性	感染炎症免疫	42	2-11	2012
大西 真	腸管感染症の細菌の動向と疫学	臨床と微生物	40	99-104	2013

Iguchi A, Iyoda S, Ohnishi M, behalf of the EHEC Study Group	Molecular characterization reveals three distinct clonal groups among clinical Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> of serogroup 0103	J. Clin. Microbiol.	50	2894-2900	2012
勢戸和子	0157 以外の志賀毒 素産生性大腸菌の 重要性	FFI ジャーナル	217	67-75	2012
勢戸和子, 伊 豫田淳, 寺嶋 淳	腸管出血性大腸菌 の迅速診断法と確 定診断	小児科臨床	65	2583-2587	2012
T. Ooka, E. Tokuoka, M. Fukuhara, T. Nagamura, Y. Ogura, K. Aisawa, S. Harada, T. <u>Hayashi</u>	A human outbreak case associated with <i>Escherichia</i> <i>albertii</i> .	Emerg. Infect. Dis.	19(1)	144-146	2013
<u>林哲也</u>	同じ病原菌種内 の菌株の違いをゲ ノムからみる：病原 性大腸菌を例とし て.	Neuroinfect ion	17(1)	26-34	2012
小椋義俊, <u>林 哲也</u>	腸管出血性大腸菌 における病原性の ゲノム進化	感染・炎症・ 免疫	42	182-195	2012
小椋義俊, 大 岡唯祐, <u>林哲 也</u>	腸管出血性大腸菌 0111 の進化と病原 性	神経内科	76(2)	155-163	2012

Tsutsuki, H., K. Yahiro, K. Suzuki, A. Suto, K. Ogura, S. Nagasawa, H. Ihara, T. Shimizu, H. Nakajima, J. Moss, and M. Noda.	Subtilase cytotoxin enhances E. coli survival in macrophages by suppression of nitric oxide production through the inhibition of NF-kappaB activation.	Infect Immun	80	3939-3954	2012
Takami H, Taniguchi T, Moriya Y, Kuwahara T, Kanehisa M, Goto S.	Evaluation method for the potential functionome harbored in the genome and metagenome.	BMC Genomics	13	699	2012
Wakimoto S, Nakayama-Imao hji H, Ichimura M, Morita H, Hirakawa H, Hayashi T, Yasutomo K, Kuwahara T.	PhoB regulates the survival of <i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i> in peritoneal abscesses.	PLoS One	8	e53829	2013
Ito S, Kemei 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,	:257-64	2013
Ito S	Disease Course in Childhood Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome Is it Changeable.	Ind Pediatr.	J49	868-9	2012

Noda S, Ogura M, Tsutsumi A, Udagawa T, Kamei K, Matsuoka K, Kitamura H, Atsumi T, Ito S.	Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome	Pediatr Nephrol	27	681-5	2012
Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K	Atypical Pneumocystis jiroveci pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol.	28	145-9	2013
Sakamoto S, Kasahara M, Fukuda A, Tanaka H, Kakiuchi T, Karaki C, Kanazawa H, Kamei K, Ito S, Nakazawa A	Pediatric liver-kidney transplantation for hepatorenal fibrocystic disease from a living donor.	Pediatr Transplant.	16	99-102	2012
Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sakomura M, Iijima K	Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	28,	:257-64	2013
Iijima K, Someya T, S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S.	Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele	Pediatrics.	129	e1621-5,	2012