

1) Minds のガイドライン作成基準に則った、溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン（案）を作成した。班会議を平成25年6月26日に開催した。さらに、幹事会を平成25年9月5日、10月10日、11月26日、平成26年1月9日、2月18日に開催した。日本小児科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会の各ホームページ(HP)に溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン（案）を掲載し、会員からのパブリックコメント(PC)を募集した。戴いた意見について検討し、一部意見を反映し、査読者に再度検討を戴き、溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインを完成させた。完成版とPCへの対応を記述した表を上記3学会のHPに掲載した。

2) 班員および研究協力者の共同作業により、Minds のガイドライン作成基準を遵守した溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインの英語版を作成した。英文チェックを行うために、native speakerとして一名を研究協力者に加えた。

3) 班員および研究協力者の共同作業により、平成26年度に実施するHUSによる死亡患者調査表を作成した。国立成育医療研究センター倫理委員会にて審査を受け、了承された。

倫理面への配慮：個人情報 の匿名化、データ分析の方法など、倫理面での格段の配慮をしている。

C. 研究結果

1) Minds のガイドライン作成基準を遵守した溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインを作成した。完成版とPCへの対応を記述した表を日本小児科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会3学会のHPに掲載した（資料1）。

2) Minds のガイドライン作成基準を遵守した溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインの英語版を作成した（資料2）。

3) 平成26年度に実施するHUSによる死亡患者調査表を作成した（資料3）。

D. 考察

本ガイドラインは Minds のガイドライン作成基準に則った溶血性尿毒症症候群の診断・治療に関するわが国発のガイドラインであり、わが国のHUS患者の診断・治療の標準化に大いに貢献することが期待される。さらに、今年度中にHUSによる死亡患者調査表を作成し、倫理委員会の承認を得、次年度の調査に向けた基盤を構築することができた。

E. 結論

本ガイドラインは Minds のガイドライン作成基準に則った溶血性尿毒症症候群の診断・治療に関するわが国発のガイドラインを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 五十嵐隆：小中高生への感染症予防教育を充実して戴きたい。学校保健研究 55: 91, 2013
- 2) 五十嵐隆：小児患者の成人への移行を支援しよう。日本医事新報 4649: 3, 2013
- 3) 大西健児：人畜共通感染症、小野寺昭一編、感染症内科学、pp89-93、丸善出版、東京、2014
- 4) 大西健児：腸管出血性大腸菌、後藤元編、最新・感染症治療指針、pp295-298、医薬ジャーナル、東京、2013
- 5) 大西健児：感染性腸炎。感染症道場 2: 4-8, 2013
- 6) 細田智弘、大西健児：腸管感染症・食中毒。日本臨床新領域別症候群シリーズ 25: 311-316, 2013
- 7) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S.: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the joint committee of the Japanese society of nephrology and the Japan pediatric society. Clin Exp

- Nephrol [Epub ahead of print], 2013
- 8) 香美祥二, 岡田浩一, 要 伸也, 佐藤和一, 南学 正臣, 安田 隆, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 藤丸季可, 藤村吉博, 吉田瑤子: 非典型型溶血性尿毒症症候群 診断基準、日本腎臓学会誌 55: 91-93, 2013
 - 9) 要 伸也: 血液関連非典型的HUS、腎と透析 74: 1131-1135, 2013
 - 10) 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 2013, 54: 238-246.
 - 11) 芦田 明、玉井 浩: 溶血性尿毒症症候群. 日本小児科学会雑誌 117: 1-10, 2013
 - 12) 芦田 明、玉井 浩: 非定型的溶血性尿毒症症候群. 小児内科 45: 1075-1076, 2013
 - 13) 芦田 明、玉井 浩: 補体制御異常症とHUS. 腎と透析 74: 1098-1102, 2013
 - 14) 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 O157 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. 日本小児腎不全学会雑誌 33:193-195, 2013
 - 15) 芦田 明、吉田瑤子、範 新萍、松本雅則、服部元史、宮田敏行、藤村吉博: Atypical HUSにおける補体制御異常症診断システムの構築と腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌 1: 39-44, 2013
 - 16) 芦田 明、玉井 浩: エクリズマブ: aHUS. 腎と透析 76: 77-81, 2013
 - 17) 種市尋宙: 血栓性微小血管症(TMA:TTP/HUS)の最新知見:TMAと脳症の問題. 腎と透析 74: 1063-8, 2013
 - 18) 種市尋宙: 血栓性微小血管症(TMA:TTP/HUS)の最新知見:国内事例. 腎と透析 74: 1087-90, 2013
 - 19) 種市尋宙, 小西道雄, 五十嵐登, 金田尚, 松倉裕喜, 小倉一将, 黒田文人, 谷内江昭宏, 宮脇利男: 富山を中心とした腸管出血性大腸菌O111 集団感染. 日本小児科学会雑誌 117: 1409-15, 2013
 - 20) 川村尚久: 3 歳女児、腹痛、血便、顔色不良、日経メディカル 9: 1-2, 2013
 - 21) 川村尚久: 小児領域における患者転院時の感染症対策のポイント、INFECTION CONTROL 23: 150-153, 2013
2. 学会発表
- 1) 北山浩嗣: 低Na血症を合併したAKIに対する急性血液浄化療法施行に関わる留意、第 35 回日本小児腎不全学会学術集会、福島、2013 年 10 月 25 日
 - 2) Ashida A, Yamamoto D, Yoshida Y, Xiping F, Matsumoto M, Miyata T, Hattori M, Fujimura Y, Tamai H. Molecular effects of three mutations identified in complement C3 in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. American Society of Nephrology 2013、Atlanta、米国、2013 年 11 月 9 日
 - 3) 種市尋宙: 小児の急性脳炎・脳症 EHEC 脳症の病態と治療. 第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013 年 4 月 19 日
 - 4) 種市尋宙: 富山県におけるEHEC O111 集団感染事例～臨床からの視点～. 国立大学病院感染対策協議会教育作業部会ブロック別研修会、富山、2013 年 6 月 20 日
 - 5) 種市尋宙: EHEC O111 集団感染事例における経験から～EHEC脳症と小児科医による危機対応～. 第 45 回日本小児感染症学会、札幌、2013 年 10 月 26 日
 - 6) 宮澤さやか、清水英樹、軽部美穂、中島瑛理子、高橋孝幸、窪田紗也花、早川 哲、下山田博明、駒形嘉紀、要 伸也、有村義宏、山田 明: ステロイド治療のみで改善したSLEに伴うTTPの一

例. 第43回日本腎臓学会東部学術大会、
東京、2013年10月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

資料 1

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

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：齋藤昭彦 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 東京都立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

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン 査読委員

- 服部元史 東京女子医科大学腎臓総合医療センター腎臓小児科教授
本田雅敬 東京都立小児総合医療センター副院長
石倉健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長
小林信秋 認定NPO法人難病のこども支援全国ネットワーク

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、作成班班員の齋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。

本ガイドラインの作成について

本ガイドラインは、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の溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班により「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」⁵⁾を参考にして作成された。本ガイドライン作成資金はすべて本研究によるものである。

1. 本ガイドラインの目的

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) 感染に伴う溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) の診断・治療のガイドラインは、平成12年6月に日本小児腎臓病学会が改訂し公表された。その後10年以上経過し、本症の重篤な合併症である急性脳症の治療法について進歩が見られ、さらに非典型HUSの病因・病態・治療法もが解明されてきている。そこで、国内外で新たに公表されたエビデンスを収集・評価し、日常診療を行ううえでの支援ツールを提供し、医療の標準化、均てん化、安全性の向上に寄与することを目的に、本ガイドラインは作成された。

2. 本ガイドラインの作成手順

本ガイドライン作成班班員は、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、日本感染症学会等の学会に所属する臨床家・研究者から選定した。

班員は担当するテーマにおいて、クリニカルクエスチョンに関連するキーワードを設定し、日本医学図書館協会の方と連携して文献を網羅的・系統的に検索した（データベース：PubMed, 医中誌, 検索対象期間：1992年1月 - 2012年8月）。溶血性尿毒症症候群に関するエビデンスレベルの高い文献は少ないため、検索対象期間以外の文献やエビデンスレベルの低い文献でも、临床上重要と考える文献は選択することとした。エビデンスレベル（表1）をもとに、ステートメントとその推奨グレード（表2）を作成した。推奨グレードは、エビデンスレベルだけでなく、国内における診療状況も鑑みて決定した。本ガイドラインでは、各章の冒頭にステートメントとその推奨グレードを記載し、その後解説のなかで背景にあるエビデンスを記載するスタイルとした。なお、疫学や診断の分野で治療分野の推奨グレードになじまないもの、治療分野でも現時点で評価が定まっていないものについては、推奨グレードを該当せずとした。

本ガイドラインは、外部評価委員4名（日本小児腎臓病学会3名、1名）の評価を受けた。また、本ガイドライン最終案は小児科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会のホームページ上での閲覧を許可し、パブリックコメントをいただいた。これらのコメ

ントをガイドライン作成班で協議して盛り込み、ガイドラインを確定した。

表 1. エビデンスのレベル分類（質の高いもの順）

レベル 1	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル 2	ランダム化比較試験
レベル 3	非ランダム化比較試験，非比較試験（単群の前向き介入試験）
レベル 4	コホート研究，症例対照研究，横断研究，比較観察研究，非比較観察研究
レベル 5	記述研究（症例報告，ケースシリーズ）
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

表 2. 推奨グレード

推奨グレード	内容
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

3. 本ガイドラインの使い方

ガイドラインを使用する際には，ガイドライン＝エビデンスに基づいた医療とは限らないことに注意すべきである。臨床現場で行われる診断法・治療法は，未だ経験的なものが多くエビデンスが十分集積されていない。ガイドラインは医療者の経験を否定するものではない。ガイドラインは作成時点のエビデンスに基づいたものであり，エビデンスの量とレベルは将来変化しうるものであることを忘れてはいけない。ガイドラインは医療者や患者の意思決定に寄与する判断材料のひとつひとつにすぎず，使用者自身が批判的に吟味したうえで，患者の病状と医療環境，患者の希望を考慮し，医療者の経験をふまえて，その推奨を患者に適用するかどうか決定するものである。また，本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

目次

I. 腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の診断・治療	5
I.1 腸管出血性大腸菌感染症の診断	5
I.2 EHEC 感染症の治療	11
II. 溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断	16
II.1 HUS の診断	16
II.2 急性腎傷害の評価	21
II.3 脳症の診断	25
II.4 急性期の腎外合併症（脳症を除く）	30
III. HUS の治療	35
III.1 輸液・輸血療法	35
III.2 降圧療法	39
III.3 透析療法	42
III.4 血漿交換療法	46
III.5 抗凝固療法	47
III.6 EHEC 感染症による脳症の治療	51
IV. HUS の後遺症	58
IV.1 HUS の腎後遺症	58
IV.2 HUS の腎外後遺症	62
V. 成人の HUS の診断・治療	65
V.1 成人の HUS の診断・治療	65
V.2 EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療	69
VI. 非典型 HUS（a HUS）の診断・治療	74
VI.1 非典型 HUS（a HUS）の診断	74
VI.2 非典型 HUS（a HUS）の治療	76

I. 腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の診断・治療

I.1 腸管出血性大腸菌感染症の診断

厚生労働省の届出基準で規定された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）【推奨グレード該当せず】

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）

感染症法に基づいた届出基準（厚生労働省）では、腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC）感染症は志賀毒素（Shiga toxin: STX、ベロ毒素 Vero toxin: VTとも呼ばれる）を産生するEHECの感染に伴う全身性疾患と定義している（a）。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Vero toxin: 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（Vero toxin-producing *Escherichia coli*: VTEC）とも呼ばれている。

大腸菌は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53種類が報告されており、血清型は、O:Hの組み合わせで表記される。

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、アフリカミドリザルの尿細管細胞に由来する細胞（ベロ細胞）に障害性を示す分子量4万の蛋白質である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STX1とは一部異なる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 はリボゾームに結合出来できなくなり、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り、通常の培養法では菌検出までに4-5日を要する。

EHECは、75℃で1分以上の加熱により死滅する。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の中で検出頻度の高い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。わが国ではEHEC感染症は一年中発生するが、特に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(1-4)。

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されている(b)。

2. 感染源となる食材

EHECは通常食品等を通じて感染する。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(5)、食中毒の原因食品として、わが国では、生または加熱不十分な牛肉、牛レバー、ハンバーグ等が知られている(risk from farm to fork)。その他、二次的に汚染された野菜(サラダ、漬物、スプラウト等)、井戸水、幼児用のプールの水等が感染源となる。

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、重症では便成分が少なく、血液がそのまま便として出る様な状態となる(出血性大腸炎、図1)。大腸は著しい浮腫を起こし(図2、図3)、粘膜のびらん・出血をきたす。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。重症例では下痢の回数が1日に10回以上となり、腹痛の程度も強い。血便は7-14日間続く。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℃台の発熱を伴うことがあるとしている(b)。

下痢の出現後に溶血性貧血、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みられるとの報告があるが(6)、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 (7)。

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(1-4)。起因菌が分離されたHUS患者では血清型O157が主たる起因菌である。わが国ではその他にO121、O111、O26、O145等が検出されている(1-4)。

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ァージや多剤耐性遺伝子(Extended Spectrum β -Lactamase: ESBL)等が付加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(8)。

5. 診断

臨床症状、食事歴、画像検査所見等を総合的に評価し、EHEC感染症を推測することができる。腹部CT検査では回盲部を中心とし、症例によっては下行結腸にまで粘膜下層の出血や浮腫による不均一な壁肥厚が認められる(9)。腹部超音波検査では、上行結腸を主体とした結腸の壁肥厚や拡張、虫垂の描出、回結腸リンパ節の腫脹、腹水が観察される(10)。しかし、確定診断には原則としてSTXを産生するEHECを患者の便等から分離する必要がある。なお、当然ながら、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。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STXを検査することを薦めている(d)。但し、A群赤痢菌のようにEHEC以外にもSTXを産生する細菌があるので、便からSTXを検出しただけではEHEC感染とは確定診断できない。また、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、これらの場合であってもHUSを発症した患者に限ってはEHEC感染症と診断してよいとされている。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(1-4, 11)、抗菌薬を投与されたことで、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。

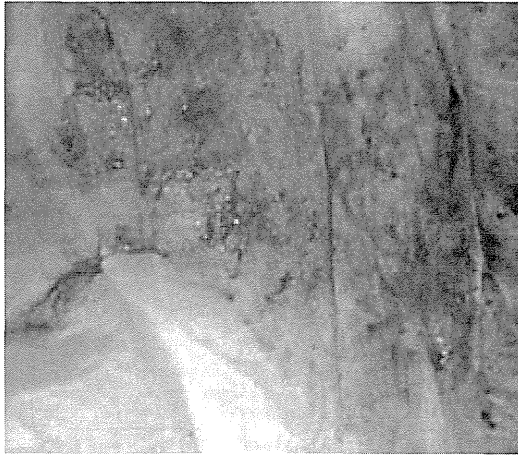


図1 EHEC 感染症患者に見られる血便

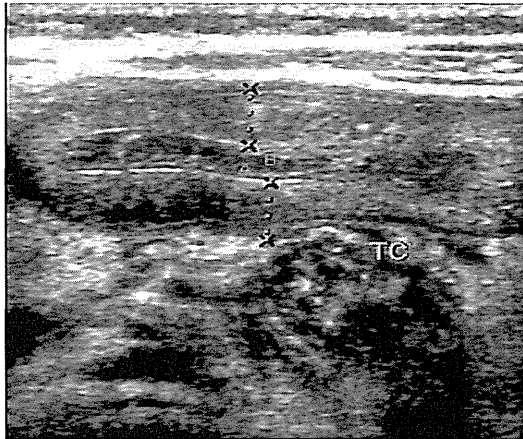


図2 EHEC感染症患者の横行結腸壁の著しい浮腫（腹部超音波検査）



図3 EHEC 感染症患者の回盲部から上行結腸にかけての粘膜浮腫（腹部 CT 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 数	371
EHEC が分離された HUS 患者数	242
O157 が分離された HUS 患者数	203
O157（VT1 & VT2 産生菌）が分離された HUS 患者数	117
O157（VT2 産生菌）が分離された HUS 患者数	76
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 - 4）を基に作成

表 2. 市販されている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（LPS）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。また重要と判断した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

("大腸菌感染症"/TH or "Enterohemorrhagic Escherichia coli"/TH) and (腸炎/TH or 腸炎/AL) and (診断/TH or 診断/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説)=140 件

【参考にした二次資料】

- a. 厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について. 3 腸管出血性大腸菌感染症. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-03-03.html>
- b. 感染症の予防及び感染症の治療に対する医療に関する法律（平成10年10月2日法律第114号. 改正：平成23年12月14日法律第122号）
- c. 日本臨床微生物学会検査法マニュアル作成委員会・腸管感染症検査ガイドライン委員会：腸管感染症検査ガイドライン. 日本臨床微生物学雑誌 2010; 20: 1-138.
- d. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B, Carey R, Crandall C, Hurd S, Kaplan R, Neill M, Shea S, Somsel P, Tobin-D'Angelo M, Griffin PM, Gerner-Smidt P; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratory. MMWR Recomm Rep 2009; 58: 1-14.

【参考文献】

1. 齊藤剛仁, 杉下由行, 富岡鉄平, 島田智恵, 砂川富正, 多田有希：腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群 2008 年. 病原微生物検出情報 2009; 30: 122-123. (レベル 5)
2. 古宮伸洋, 富岡鉄平, 齊藤剛仁, 島田智恵, 砂川富正, 多田有希：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2009 年. 病原微生物検出情報 2010; 31: 170-172. (レベル 5)
3. 齊藤剛仁, 島田智恵, 砂川富正, 石川貴敏, 多田有希：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2010 年. 病原微生物検出情報 2011; 32: 141-143. (レベル 5)
4. 齊藤剛仁, 島田智恵, 砂川富正, 柳楽真佐実, 多田有希：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2011 年. 病原微生物検出情報 2012; 33: 128-130. (レベル 5)
5. Ezawa A, Gocho F, Kawata K, Takahashi T, Kikuchi N: High prevalence of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157 from cattle in selected regions of Japan. J Vet Med Sci 2004; 66: 585-587. (レベル 5)
6. Klein EJ, Stapp JR, Clausen CR, Boster DR, Wells JG, Qin X, Swerdlow DL, Tarr PI: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children with diarrhea: a prospective point-of-care study. J Pediatr 2002; 141: 172-177. (レベル 4)
7. Hermos CR, Janineh M, Han LL, McAdam AJ: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: diagnosis and clinical manifestations of O157:H7 and non-O157:H7 infection. J Clin Microbiol 2011; 49: 955-959. (レベル 4)
8. Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F,

- Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R: *E. coli* O104:H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium: Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. *N Engl J Med* 2011; 365: 718-724. (レベル 5)
9. 鈴木康徳, 山本博道, 日野圭子, 加藤勝也, 本田理, 平木祥夫: 病原性大腸菌 重症度と単純 CT 所見との比較. *日本医放会誌* 1999; 59: 183-188. (レベル 5)
10. 片岡伸一, 井出満, 柴則久, 林光久, 黒原進司, 櫛引千恵子, 浅野恵子, 西戸温美, 橋本卓, 武富浩也, 大地宏昭, 豊永高史, 土細工利夫, 湯浅肇, 廣岡大司: 病原性大腸菌 O157 による小児の出血性腸炎の超音波像の検討 ほかの細菌性腸炎との鑑別. *超音波医学* 1997; 24: 1633-1640. (レベル 4)
11. Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M; Japanese Society for Pediatric Nephrology: Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. *Pediatr Int* 2008; 50: 441-446. (レベル 4)

I.2 EHEC 感染症の治療

1. 抗菌薬

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染に対する抗菌薬の使用と溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) の発症に関しては一定の結論はない。

【推奨グレード該当せず】

患者の家族等の保菌者に対しては、感染拡大予防を目的として抗菌薬投与を考慮する。【推奨グレード該当せず】

【解説】

小児の EHEC 感染患者に対する治療は保存的治療が中心である。

抗菌薬投与によって細菌の菌体から毒素が放出されることから、抗菌薬投与は HUS 発症の危険因子であるとして、米国のガイドラインでは抗菌薬の投与は推奨されない (a, b)。

1981 年 1 月～2001 年 2 月までに報告された海外で実施された臨床研究を対象としたメタ解析では、抗菌薬投与は HUS 発症率に影響を与えないとされ、適切にデザインされたランダム化比較試験により検証すべきと結論している (1)。EHEC 感染症患者に対する抗菌薬使用群と非使用群の 2 群での HUS 発生頻度を比較した Randomized Controlled Trial では、HUS 発症頻度は両群間で有意差がなかった (2)。また、2011 年に

欧州で大流行した STX 産生大腸菌 O104:H4 感染患者を対象とした症例対照研究では、抗菌薬投与群 (n=52) は、非投与群 (n=246) と比較して、痙攣の発生率、外科的介入率、死亡率が低く、便中の細菌の残存日数が短かったことが報告されている (3)。

一方、腸管出血性大腸菌 O157 感染患者を対象とした複数のコホート研究では、抗菌薬投与群は非投与群と比較して、HUS 発症率が高かったことが報告され、抗菌薬投与は HUS 発症の危険因子であるとされている (4 - 7)。これらの研究では、抗菌薬として β-ラクタム薬 (ペニシリン系、セファロsporin系)、キノロン系薬剤、ST 合剤等が使用されている。また、最近の *in vitro* のデータでは、キノロン系抗菌薬が志賀毒素産生を促進するという報告やアジスロマイシンは志賀毒素の産生を誘導しなかったという報告があり (c, d)、抗菌薬の使用とその選択には注意が必要である。

しかしながら国内では、EHEC 集団感染の際に、抗菌薬、特にホスホマイシンが使用され (8)、後方視的検討によるとホスホマイシンを下痢発症早期 (特に 2 日以内) に使用した群における HUS 発症率が抗菌薬を全く使用しなかった群に比べ低いことが示されている (9)。

海外と国内では抗菌薬投与の適応が異なるため、2 者の単純な比較は難しく、抗菌薬投与が HUS 発症予防に有効か否かについては結論が出ていない。今後の更なる検証が必要であるため、推奨グレードを該当せずとした。

患者の家族等の保菌者に対しては、その人の社会生活等を考慮して、感染拡大を防止するために抗菌薬投与を考慮する。

2. 止痢薬

止痢薬は HUS 発症の危険因子であるため、小児の EHEC 感染患者に投与しない。

【推奨グレード D】

【解説】

EHEC 感染症患者での止痢剤の使用が HUS 発症の危険因子であることが報告されている (10 - 12)。そのため、EHEC 感染症患者に対する止痢剤は、海外のガイドラインでも使用しないことが推奨されており (a, b)、その使用を控えるべきである。

EHEC 感染患者に対する乳酸菌製剤等の使用に関する有効性や危険性を証明した報告はない。

3. EHEC 感染症患者に対する病院内での感染対策

EHEC による急性下痢症の入院患者には、感染に対する通常の標準予防策に加え、便培養陰性が連続して 2 回確認されるまで、接触感染予防策が推奨される。

【推奨グレード B】

【解説】

EHEC感染による急性下痢症患者に接触する際には、通常の標準予防策に加え、エプロン、手袋を装着する接触感染予防策が推奨される (e)。便培養が続けて2回陰性になった時点で解除する (e)。

【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。また重要と判断した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 (therapy[SH] OR Therapeutics[MH] OR "Anti-Bacterial Agents"[MH] OR "Anti-Bacterial Agents"[PA]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=749件

医中誌

"Enterohemorrhagic Escherichia coli"/TH and 大腸菌感染症/TH and ((SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) or 治療/TH or 治療/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) and (PT=原著論文 or PT=総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=52件

【参考にした二次資料】

- a. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK; Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-351.
- b. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice: Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350: 38-47.
- c. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DW. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* 2000; 181: 664-670.
- d. Zhang Q, Donohue-Rolfe A, Krautz-Peterson G, Sevo M, Parry N, Abeijon C, Tzipori S. Gnotobiotic piglet infection model for evaluating the safe use of antibiotics against *Escherichia coli* O157:H7 infection. *J Infect Dis* 2009; 199: 486-493.
- e. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Report of the Committee on Infectious Diseases. In. Evanston, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2011

【参考文献】

1. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG: Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 2002; 288: 996-1001. (レベル 2)
2. Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lafleur L, Chicoine L: Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. J Pediatr 1992; 121:299-303. (レベル 2)
3. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vishedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T; EHEC-HUS consortium: Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ 2012; 345: e4565. (レベル 4)
4. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW: Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 37-41. (レベル 4)
5. 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 2000; 342: 1930-1936. (レベル 4)
6. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, Watkins SL, Tarr PI: Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. Clin Infect Dis 2012; 55: 33-41. (レベル 4)
7. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ: The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2001; 33: 923-931. (レベル 4)
8. Shiomi M, Togawa M, Fujita K, Murata R: Effect of early oral fluoroquinolones in hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. Pediatr Int 1999; 41: 228-232. (レベル 4)

9. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tatara K: Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. Clin Nephrol 1999; 52: 357-362. (レベル 4)
10. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI: Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. Pediatrics 1997; 100:E12. (レベル 4)
11. 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 1994; 42: 85-89. (レベル 4)
12. Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE: Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. Pediatrics 1992; 90: 616-621. (レベル 4)

II. 溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断

II.1 HUS の診断

腸管出血性大腸菌（EHEC）による溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome: HUS）は志賀毒素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。【推奨グレード該当せず】

A. 3 主徴

1. 溶血性貧血（破碎状赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 未満、図 1）
2. 血小板減少（血小板数 15 万/ μ L 未満）
3. 急性腎傷害（血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の 1.5 倍以上。血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準を用いる；（表 1）

B. 随伴症状

1. 中枢神経：意識障害、痙攣、頭痛、出血性梗塞等
2. 消化管：下痢、血便、腹痛、重症では腸管穿孔、腸狭窄、直腸脱、腸重積等
3. 心臓：心筋傷害による心不全
4. 脾臓：脾炎
5. DIC

参考 1：溶血性貧血による LDH の著明な上昇、ハプトグロビン低下、ビリルビン上昇を伴うが、クームス試験は陰性である。

参考 2：血清 O157 LPS 抗体、便 O157 抗原や便志賀毒素の迅速診断検査、便からの腸管出血性大腸菌の分離等を確定診断の補助とする。

【解説】

1. 溶血性尿毒症症候群（HUS）の症状と診断

溶血性尿毒症症候群（HUS）の症状 HUS は腸管出血性大腸菌（EHEC）感染者の約 1 - 10% に発症し、下痢の出現後 4 - 10 日に発症する。下痢の 2 - 3 日後に発症する例もあるが、その様な例では急激かつ重症の経過を取る事があり注意すべきである。20 - 60% の患者が透析療法を必要とする急性腎傷害を合併し、1/4 - 1/3 の患者が何らかの中枢神経症状を呈する。急性期の死亡率は約 2 - 5% である。死因は中枢神経合併症や消化管穿孔等が多い (a)。

HUS の診断は上記の A の 3 主徴により診断する。診断に際しての基準値は、欧米の診断基準(b)(c)(d) を参考とし、非典型溶血性尿毒症症候群診断基準(e)と反故のないように基準値を設定した。また小児の血清クレアチニン (Cr) 基準値は年齢と性別により異なる点に注意すべきである (表 1) (f)。