

EHEC の分離培養、便志賀毒素、便 O157 抗原、血清 O157 LPS 抗体の迅速診断を確定診断の補助とするが、これらの検査が陽性にならない患者や消化管症状が乏しい患者も一部に存在することに注意する。逆に、消化器症状を伴う患者の診療時には、常に HUS の可能性を考慮に入れるべきである。臨床検査で最初に変化を認めるものは、血小板減少、溶血と消化管由来の LDH の上昇である。HUS 以外の疾患では著明な LDH の上昇 (HUS の多くは 1000 IU/L を超える) は稀で、鑑別診断の参考となる。血小板減少と LDH の上昇に続いて、溶血性貧血や腎機能障害が出現する。また、腹部超音波や CT による消化管壁の強い浮腫や超音波上の腎臓の輝度亢進 (図 2、消化管合併症の項を参照) も本症に多くみられ診断の補助となる。

EHEC による HUS 患者は HUS 全体の約 90% を占める。EHEC が関与しない HUS は HUS 患者の約 10% を占め、非典型 HUS (atypical HUS: aHUS) と呼ばれる。EHEC による HUS の診断の確定には、aHUS や ADAMTS13 関連の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 等を除外することも必要である。これらの疾患では血漿交換療法や血漿輸注が第一の治療となるためである。また、aHUS であっても消化管症状を呈する事が少なくない点にも注意すべきである。

2. HUS の重症化因子について

(1) EHEC 感染症が HUS に進展する危険因子

腸管出血性大腸菌感染症が HUS に進展する危険因子は、末梢血 WBC 数増多と血清 CRP 上昇である。1996 年の堺市での流行時の解析では、HUS 発症群 (n=14) と非発症群 (n=112) で比較したところ、末梢血 WBC 数 (HUS 発症群 13,900 / μ L、非発症群 8,300 / μ L ; p 値 < 0.001) と血清 CRP (HUS 発症群 1.3 mg/dL、非発症群 0.5mg/dL ; p 値 < 0.001) に有意差を認めた (1)。

(2) HUS 発症後の重症化因子

HUS 発症後に透析療法が必要となる危険因子は、発症時の血清 Na 130 mEq/L 以下と ALT 70 IU/L 以上である。また HUS 発症後に中枢神経障害を合併する危険因子は、発症時の CRP 5.0 mg/dL 以上と透析を要した患者である。

2001年1月から2002年12月にHUSに罹患した127名を対象とした全国疫学調査で、多変量解析により透析導入となる確率は、発症時血清Na 130 mEq/L以下で64% (オッズ比 8.1)、ALT 70 IU/L以上で73% (オッズ比 8.9)、また、中枢神経障害を合併する確率は、透析を必要とした患者で51% (オッズ比 6.6)、発症時CRP 5.0 mg/dL以上で75% (オッズ比 6.3) であった (2)。

さらに、1970年から2003年に米国のHUS患者registryの352人を対象とした疫学調査では、死亡者数は12人で、死亡の危険因子は、末梢血WBC数の上昇 (>20,000 / μ L、P=0.025)、ヘマトクリット (Ht) 23%以上 (P=0.00045) であった。Htに関して著者らは、これら

の患者はHtが低下する間もないうちに急速かつ激しい経過をとったためと推測している (3)。死亡原因は中枢神経合併症が最多 (8人) であった。
また、本ガイドライン委員会の推奨として、HUS 発症時から、血清 Cr 値が年齢性別毎の中央値の 2 倍以上となった患者は早期に透析療法が必要になる可能性が高いため、小児の血液浄化療法が実施可能な施設で診療すべきである (g)。

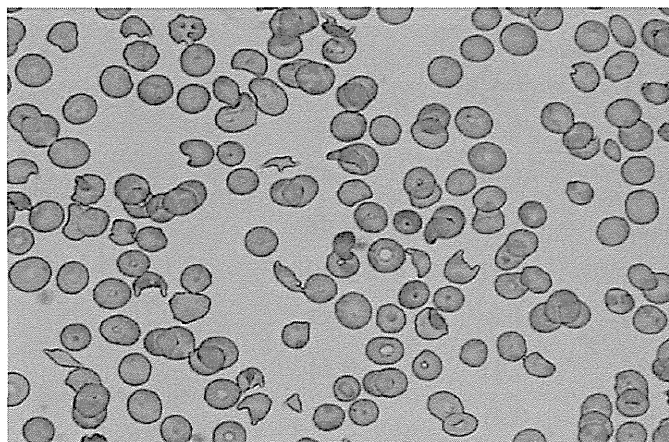


図1 HUS 患者の末梢血に認められる破碎赤血球 (x 400)

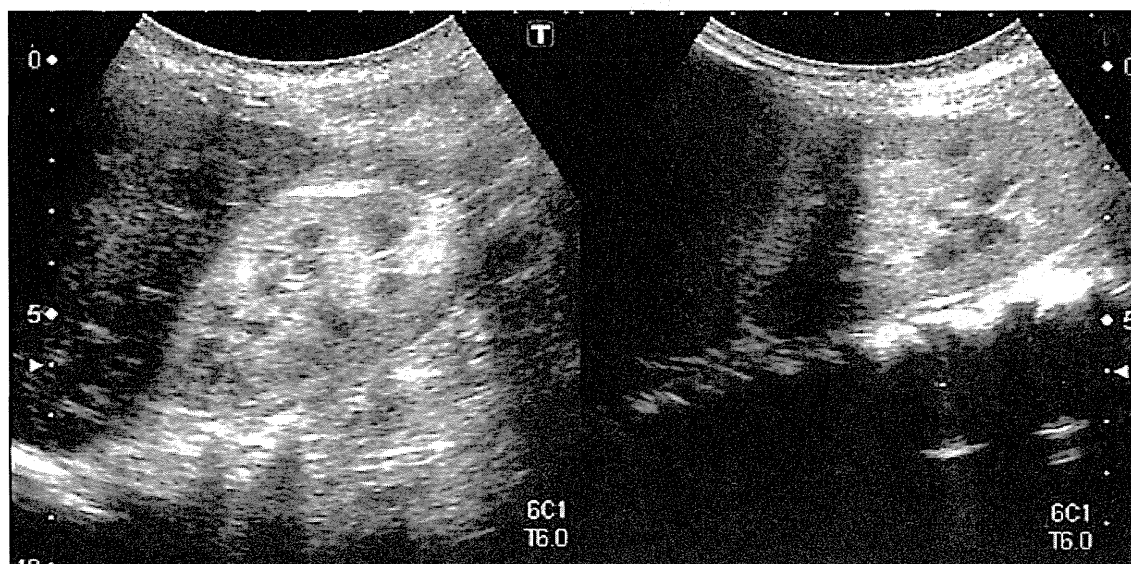


図2 HUS 患者に認められる腎実質の輝度亢進 (超音波検査)
肝腎コントラストの逆転を認める

表 1. 日本人小児の年齢・性別血清クレアチニン基準値 (f)

	2.50%	50%	97.5%
3-5 か月	0.14	0.2	0.26
6-8 か月	0.14	0.22	0.31
9-11 か月	0.14	0.22	0.34
1 歳	0.16	0.23	0.32
2 歳	0.21	0.24	0.37
3 歳	0.21	0.27	0.37
4 歳	0.2	0.3	0.4
5 歳	0.25	0.34	0.45
6 歳	0.25	0.34	0.48
7 歳	0.28	0.37	0.49
8 歳	0.29	0.4	0.53
9 歳	0.34	0.41	0.51
10 歳	0.3	0.41	0.57
11 歳	0.35	0.45	0.58
12 歳 男	0.4	0.53	0.61
13 歳 男	0.42	0.59	0.8
14 歳 男	0.54	0.65	0.96
15 歳 男	0.48	0.68	0.93
16 歳 男	0.62	0.73	0.96
12 歳 女	0.4	0.52	0.66
13 歳 女	0.41	0.53	0.69
14 歳 女	0.46	0.58	0.71
15 歳 女	0.47	0.59	0.72
16 歳 女	0.51	0.59	0.74

【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

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[MAJR] AND ("risk factors"[TW] OR "diagnosis"[SH] OR "guideline"[TW]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT] =414件

医中誌

溶血性尿毒症症候群/TH and 診断/TH 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,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=80 件

【参考にした二次資料】

- a. UpToDate: Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. <http://www.uptodate.com/contents/search>
- b. Frank C, Wrerber D, Cramer JP, Askar M, Mirko Faber, Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholtz U, Stark K, Krause G, for the HUS investigation team: Epidemic profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 365: 1771-1780.
- c. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Müller D, Pohl M, Lemke J, Hillebrand G, Kreuzer M, König J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ: An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: Presentation and shortterm outcome in children. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 753-759.
- d. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA: Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev. Nephrol*; 8: 658-669.
- e. 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. 日本腎臓学会・日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会: 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準. 社団法人日本腎臓学会 <http://www.jsn.or.jp/guideline/ahus/php>
- f. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 694-699.
- g. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 1-138.

【参考文献】

1. Kawamura N, Yamazaki T, Tamai H: Risk factors for the development of *Escherichia coli* O157: H7 associated with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int* 1999; 41: 218-222. (レベル 4)

2. 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)
3. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pyscher T, Pavia AT: Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1656-1662. (レベル 4)

II.2 急性腎傷害の評価

HUSの急性腎傷害は重篤な合併症である。乏尿・無尿はHUS患者の約半数に発生し、さらにその約半数は急性血液浄化療法を必要とする。【推奨グレード該当せず】

無尿・乏尿や透析の危険因子は、受診時に脱水を認める患者、HUS発症前の等張性輸液製剤（水分、Na）の投与量が少ない患者、受診時に低Na血症（130 mEq/L以下）やALT上昇（70 IU/L以上）を呈する患者、さらにEHEC O157:H7の感染患者である。

【推奨グレード該当せず】

血清クレアチニン値が年齢・性別基準値上限の2倍以上に上昇した際には、急性血液浄化療法が施行できる施設での診療を考慮することを推奨する。【推奨グレード B】

【解説】

1. HUS における急性腎傷害：疫学と病態生理

HUS では消化管と腎臓が最も障害されやすい臓器である。急性腎傷害（acute kidney injury: AKI）は半数以上の HUS 患者に合併する。わが国の全国調査では、EHEC による HUS を発症した患児 132 名中、乏尿・無尿が 47%、透析導入は 27%に認められた (1)。HUS 患児 394 人のうち約 60%が透析療法を必要とした欧州での報告では、透析を実施した日数の中央値は 10 日であった (2)。一方、急性血液浄化療法を施行された 37 名のわが国の HUS 患児では、透析日数の中央値は 12 日（未発表データ）であった。

HUS 患者では、乏尿・無尿の他、浮腫、タンパク尿、血尿（肉眼的血尿を含む）、円柱尿等を認める。検査所見では、腎機能障害に加え、高 K 血症、低 Na 血症等を呈する。HUS の AKI は脱水による腎前性と志賀毒素 STX による腎臓の血管内皮障害による腎性の 2 つの要因によって発症する。STX は毒素活性を持つ 1 つの A subunit と細胞結合活性を持つ 5 つの B subunit から構成される。B subunit は標的細胞の Gb3 受容体

(globotriosylceramide 3 receptor) に結合し、その後 A subunit のみが細胞質内に輸送され、RNA N グリコシダーゼ活性により 60S リボソームを障害し、不可逆的にタンパク質合成を阻害し細胞死をもたらす。Gb3 受容体は赤血球膜、白血球、血管内皮（特に腎臓、脳、消化管）、尿細管に多く発現しているため腎臓が障害されやすい。

HUS 患者の乏尿・無尿期の腎臓の超音波所見は、腎臓の大きさは正常かやや増大し、腎皮質の輝度は肝臓より上昇し（肝腎エコー輝度の逆転）、錐体部の輝度は低下する (b)。ドップラー検査では、拡張期血流の欠如や著明な低下を呈するが、回復期には拡張期血流は正常化し始める (b)。

HUS における AKI は、組織学的には糸球体毛細血管の内皮細胞の腫大による係蹄内腔の狭小化と血栓形成を特徴とし、さらにメサンギウム細胞も膨化・変性しメサンギウム融解をきたす。また、葉間動脈や細動脈の血栓形成、フィブリノイド壊死によりその支配域の糸球体は虚脱と機能喪失をきたす。葉間動脈の血栓が広汎に及ぶ場合皮質壊死となる(c)。さらに、これらの内皮障害の病態には、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等の炎症性サイトカインやケモカイン、補体系、von Willebrand 因子を含む凝固系も深く関与する (c)。また、血管内脱水も本症の AKI の増悪因子になる。

2. AKI の危険因子

HUS の AKI 発症には腎前性の因子による影響が少なくない。入院時の脱水、HUS 発症前の水分・Na 投与量が少ない患者では乏尿・無尿、透析療法の必要性が高かったとする報告がある（詳細は輸液 輸血の項を参照）(2, 3)。そのため、EHEC 感染症あるいは HUS を疑う患者の受診時には、AKI の発症を予測するためにも、脱水の程度の評価と輸液療法の有無とその内容の確認が重要である。また、わが国の全国疫学調査では、透析療法が必要となる確率は、発症時の血清 Na 130 mEq/L 以下の場合に 64%（オッズ比 8.1）、ALT 70 IU/L 以上の場合に 73%（オッズ比 8.9）であった (1)。EHEC 感染症の患者で AKI の進行に気がつかず低張性輸液製剤が漫然と投与され、その結果医原性の低 Na 血症をきたす患者も少なくない。医原性の低 Na 血症は脳浮腫の原因となり脳症の悪化させる可能性がある。したがって、EHEC 感染症を疑う患者では、水・電解質の in-out balance をこまめに確認することが重要である。また EHEC の血清型により重症度に差がでることが指摘されている。O157:H7 と非 O157:H7 を比較すると、前者で有意に高い透析導入割合、血便、LDH の高値を認めたとする報告がある (4)。

3. AKI のステージ分類と透析療法の導入

HUS 発症後は急性血液浄化療法の必要性の予測のためにも、AKI の程度の継続的な評価が欠かせない。近年、AKI の診断基準が世界的に統一され、血清 Cr 値の上昇の程度と尿量で AKI のステージ分類が決定されている（表 1）(d)。血清 Cr 値は年齢と性別により基準値が異なる点に注意すべきである（HUS の診断の項参照）。透析療法の絶対的適応は、内科的治療で管理不可能な、溢水 [肺水腫、心不全、高血圧、腎機能が低下しているためにこれ以上安全に水分（輸液、輸血、治療薬）を投与できない場合]、電解質異常（高 K 血症、低 Na 血症）、アシドーシス、尿毒症症状（悪心、嘔吐、意識障害、痙攣等）の出現、である。しかし、これらは絶対的適応であり、その前に時間的

な余裕を持って急性血液浄化療法の準備をすべきである。そのため KDIGO の AKI 診療ガイドラインにも提唱されているように、ステージ 2 以上の AKI、すなわち血清 Cr 基準値の 2 倍以上の上昇あるいは尿量 0.5 mL/kg/hr 未満が 12 時間以上継続するときには、集中治療と急性血液浄化療法が実施可能な施設での診療を考慮することを推奨する (e)。

表 1. 急性腎傷害 (AKI) のステージ分類 (d)

ステージ	血清クレアチニン (Cr) 値による分類	尿量による分類
ステージ 1	以下のいずれかに該当するもの 血清 Cr 値が 1.5~1.9 倍に上昇*、 48 時間以内に 0.3 mg/dL 以上増加	尿量 0.5 mL/kg/hr 未満が 6 時間以上継続
ステージ 2	血清 Cr が 2.0~2.9 倍に上昇*	尿量 0.5 mL/kg/hr 未満が 12 時間以上継続
ステージ 3	以下のいずれかに該当するもの 血清 Cr 値が 3.0 倍以上に上昇*、 血清 Cr 値が 4.0 mg/dL を超えるもの 透析導入されたもの 18 歳未満で推定 GFR が 35 mL/1.73m ² 以下	尿量 0.3 mL/kg/hr 未満が 24 時間以上継続または無尿が 12 時間以上継続

* : 7 日以内に判断する。

【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加えた。

PubMed

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[MAJR] AND ("risk factors"[TW] OR "Acute Kidney Injury"[MH] OR "Renal Dialysis"[MH] OR dialysis[TW] OR "Renal Replacement Therapy"[MH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=308件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (腎不全-急性/TH or 急性腎傷害/AL or 血液透析/TH) 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,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=86件

【参考にした二次資料】

- a. UpToDate: Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. <http://www.uptodate.com/contents/search>
- b. Siegel MJ: Urinary tract. In: Siegel MJ. (ed), Pediatric Sonography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.385-473, 2002.
- c. Johnson S, Taylor CM: Hemolytic uremic syndrome. In: Avner E, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. (eds), Pediatric Nephrology 6th ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp.1155-1181, 2009.
- d. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. Suppl 2012; 2: 1-138.
- e. Laszik ZG, Silva FG: Hemolytic uremic syndrome, Thrombotic thrombocytopenic purpura and other Thrombotic microangiopathies. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. (eds), Heptinstall's Pathology of the Kidney 6th ed, Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp.701-764, 2007.

【参考文献】

1. 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)
2. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, Peterson JM, Butani L, Jones DP, Havens PL, Patel HP, Wong CS, Andreoli SP, Rothbaum RJ, Beck AM, Tarr PI: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 884-889. (レベル 4)
3. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE: Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1407-1410. (レベル 4)
4. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB: Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 15: 493-500. (レベル 4)

II.3 脳症の診断

EHEC感染症は、HUS発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度に見られる症状は、けいれんと意識障害である。脳症を疑った（下記のProbableに該当した）段階で頭部画像検査（CTまたはMRI）と脳波検査を行う。【推奨グレード該当せず】

<診断基準>

Definite :

EHEC感染症の経過中、下記のいずれかに該当する場合。

- 1) けいれんまたは意識障害を生じ、頭部CTまたはMRIで異常所見（両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫）あり。
- 2) 意識障害 [Japan Coma Scale（表1、2）でII-10以上、Glasgow Coma Scale（表3）で13点以下] が24時間以上持続。

Probable :

EHEC 感染症の経過中、けいれんまたは意識障害を生じた場合。

【解説】

1. EHEC 感染症における中枢神経症状と HUS

EHEC 感染症はHUSとともに中枢神経系症状をしばしば合併する。中枢神経症状は、HUSを初めて記載した1955年の論文においてはHUSの一部と見なされていたが、1970年代以降は「腎以外の合併症」としてHUSと別に取り扱われることが多くなった。しかし、実際に中枢神経症状を有する患者のほとんどがHUSを発症し、かつ重症である。HUSの診断基準を満たす以前に中枢神経症状が発症して死亡する症例も少数みられるが(1)、例外的である。中枢神経症状はHUS発症よりわずかに遅れて(24~48時間以内に)発症することが多い。HUSに中枢神経症状を合併する割合はおおよそ10%前後だが、報告により5-30%以上と幅がある(2-4)。

2. EHEC 感染症による脳症

HUSの急性期中枢神経症状は多彩である。けいれん（全身または部分けいれん）、意識障害（昏睡または傾眠、幻覚等）、片麻痺、除脳姿勢が見られ、とりわけ前二者は半数以上の患者に認められる(2, 4, 5)。意識障害の程度が強く（例えばJapan Coma ScaleでII-10以上、Glasgow Coma Scaleで13点以下）、持続が長い（例えば24時間以上）場合に、急性脳症と確定診断できる。しかし腸管出血性大腸菌感染症の存在が明らかであれば、神経学的所見（けいれんないし意識障害）にもとづき早期に「脳症の疑い」と診断をして、治療を開始する。

頭部画像検査（CTまたはMRI）と脳波検査が診断に有用である。頭部CT・MRIは軽症例では異常を認めないが、重症例ではびまん性脳浮腫、両側深部灰白質病変（大脳基底核または視床）を呈する事が多い（3, 6 - 8）。脳波検査では軽症例でも基礎波の異常（徐波化）を認め、重症例では徐波化の程度が強まるとともに、発作性異常波も出現する（9）。

病態生理は全身の志賀毒素および炎症性サイトカインによる脳血管の機能障害とりわけ透過性亢進（血液脳関門の破綻）が主で、これに脳内に入った志賀毒素の直接作用、急性腎傷害による体液異常、電解質異常、循環動態異常（高血圧等）等がさまざまな比重で加味されるものと推測される（2, 10, 11）。

3. EHEC 感染症による脳梗塞

一部の HUS 患者は脳梗塞を合併する。発症時期は HUS の急性期から回復期までさまざま、片麻痺、失調、不随意運動等の神経学的局所症状を呈する。診断は頭部 CT・MRI による。CT・MRI では梗塞病変が描出され、小さなラクナ梗塞から大きな出血性梗塞まで多彩である（12 - 14）。病態生理は血栓性微小血管障害が主で、これに血小板減少による出血傾向や前述した諸要因が関与していると推測される。

表 1. Japan Coma Scale

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II	刺激すると覚醒する状態
30	痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
20	大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
10	普通の呼びかけで容易に開眼する
I	刺激しないでも覚醒している状態
3	自分の名前、生年月日がいえない
2	見当識障害がある
1	意識清明とはいえない

表 2. 乳幼児の意識レベル判定法

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II	刺激すると覚醒する状態（刺激をやめると眠り込む）
30	呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
20	呼びかけると開眼して目を向ける
10	飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
I	刺激しないでも覚醒している状態
3	母親と視線が合わない
2	あやしても笑わないが、視線は合う
1	あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない

(坂本吉正：小児神経診断学. 金原出版, 東京, 1978)

表 3. Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale		Glasgow Coma Scale 乳児用改訂版	
活動	最良反応	活動	最良反応
E 開眼 (Eye Opening)		E 開眼 (Eye Opening)	
自発開眼	4	自発開眼	4
声かけで開眼	3	声かけで開眼	3
痛み刺激で開眼	2	痛み刺激で開眼	2
開眼せず	1	開眼せず	1
V 発語 (Verbal Response)		V 発語 (Verbal Response)	
見当識良好	5	機嫌よく喃語を喋る	5
混乱した会話	4	不機嫌	4
不適切な言葉	3	痛み刺激で泣く	3
言葉にならない音声	2	痛み刺激でうめき声	2
発声せず	1	声を出さない	1
M 運動 (Motor Response)		M 運動 (Motor Response)	
命令に従う	6	正常な自発運動	6
疼痛部位の認識可能	5	触れると逃避反応	5
痛み刺激で逃避反応	4	痛み刺激で逃避反応	4
異常な四肢の屈曲反応	3	異常な四肢の屈曲反応	3
異常な四肢の伸展反応	2	異常な四肢の伸展反応	2
動かさない	1	動かさない	1

記載例：E3+V2+M4=9

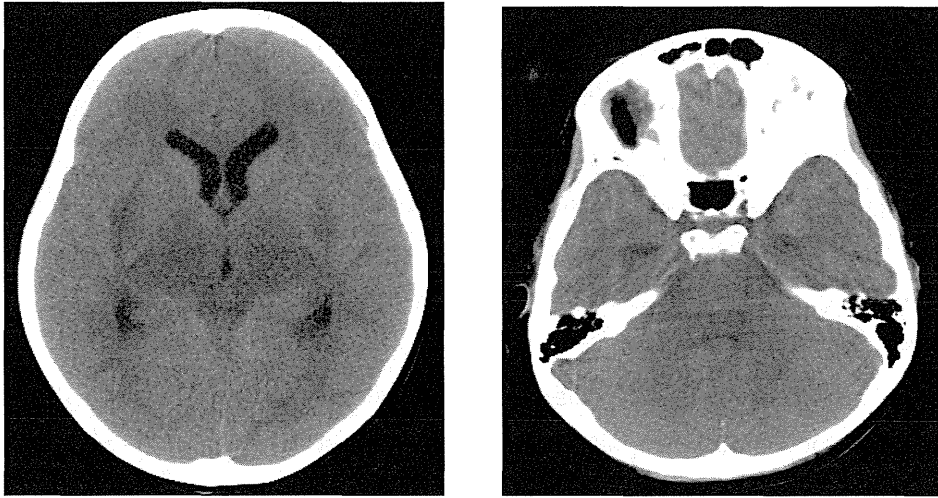


図1 EHEC O157 感染症患児に併発した脳症（頭部 CT 検査）
びまん性脳浮腫（クモ膜下腔の消失）と両側視床、被殻から外包、橋被蓋の低吸収と腫脹を認める。

【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

("Hemolytic-Uremic Syndrome"[TW] OR "Hemolytic-Uraemic Syndrome"[TW]) AND ("Neurologic Manifestations"[MH] OR "Nervous System Diseases"[MH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=88件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or "Enterohemorrhagic *Escherichia coli*"/TH) and (大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL) and (脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=49件

【参考にした二次資料】

なし

【参考文献】

1. 赤司俊二, 城宏輔, 辻敦敏, 伊藤拓, 星博己, 早川隆, 井原二郎, 阿部恒保, 羽鳥雅之, 森彪, 中村泰三: 浦和市における病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. 小児科学会誌 1991; 95: 2607-2615. (レベル 5)

2. Siegler RL: Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 511-518. (レベル 5)
3. 古瀬昭夫: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の中樞神経症状合併例の解析. *小児科学会誌* 2006; 110: 919-925. (レベル 5)
4. Sheth KJ, Swick HM, Haworth N: Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 1986; 19: 90-93. (レベル 5)
5. Bale CP, Brasher C, Siegler RL: CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Dis Child* 1980; 134: 869-872. (レベル 5)
6. Theobald I, Kuwertz-Bröking E, Schiborr M, Heindel W: Central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome (HUS)--a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. *Clin Nephrol* 2001; 56: S3-8. (レベル 5)
7. Steinborn M, Leiz S, Rüdissler K, Griebel M, Harder T, Hahn H: CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 805-810. (レベル 5)
8. Donnerstag F, Ding X, Pape L, Bültmann E, Lücke T, Zajaczek J, Hoy L, Das AM, Lanfermann H, Ehrich J, Hartmann H: Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. *Eur Radiol* 2012; 22: 506-513(レベル 5).
9. Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D, Torres F: EEG and seizures in children with hemolytic-uremic syndrome. *Epilepsia* 1992; 33: 482-486. (レベル 5)
10. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-152. (レベル 4)
11. Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012; 60: 694-700. (レベル 4)
12. Crisp DE, Siegler RL, Bale JF, Thompson JA: Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1981; 99: 273-276. (レベル 5)
13. DiMario FJ, Bronte-Stewart H, Sherbotie J, Turner ME: Lacunar infarction of the basal ganglia as a complication of hemolytic-uremic syndrome. *Clin Pediatr* 1987; 26: 586-590. (レベル 5)

II.4 急性期の腎外合併症（脳症を除く）

1. 高血圧

HUS では急性期に高血圧を発症する事がある。【推奨グレード該当せず】

【解説】

HUS では溢水、腎糸球体・血管障害等が原因となり、急性期に最大で 25%の患者が高血圧を発症する (1 - 3)。高血圧の診断時には別項（HUS の治療、高血圧）を参照して治療を行う。

【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

("Hemolytic-Uremic Syndrome"[TW] OR "Hemolytic-Uraemic Syndrome"[TW]) AND ("hypertension"[TIAB] OR "hypertension"[MH]) AND (therapy[SH] OR Therapeutics[MH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=52 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (高血圧/TH or 高血圧/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 (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=12 件

【参考文献】

1. Spinale JM, Rubebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS: Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]. (レベル 4)
2. Habib R, Gagnadoux MF, Broyer M: Hemolytic-uremic syndrome in children and arterial hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74: 37-43. (レベル 5)
3. Siegler RL, Pavia AT, Cook JB: Hemolytic-uremic syndrome in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 165-169. (レベル 4)

2. 消化管合併症

EHEC 感染症による HUS 患者では、消化管の著しい浮腫、腸重積、直腸脱、虫垂炎、腸管壊死・穿孔、腹膜炎、急性膵炎、胆汁鬱滞・胆石症等の消化管合併症が生じる。

【推奨グレード該当せず】

【解説】

EHEC 感染症による HUS 患者では、著しい腸管浮腫が認められる。腹部超音波(US)検査では、上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚し、重症例では大腸全体に及ぶ (a)。HUS 患者の大腸壁の血流は病初期に低下し、回復期には増加する (a)。病初期にみられる大腸壁の血流低下は、微小血管のフィブリン血栓による虚血によって生じる (1)。

1996 年の堺市における学童集団感染では、EHEC 感染に伴う腸管合併症として虫垂炎手術を受けた患者や腸重積患者が複数報告された (b)。HUS 患者の 3%が腸重積を合併したとする報告もある (2)。しかしながら、EHEC による消化管感染症では著しい腸管(大腸)の浮腫を生じ、腹部超音波検査で target sign 様の像が見られることがあり、腸重積症との鑑別が必要である。ただし、EHEC 感染症による大腸壁の肥厚のみでは pseudokidney sign は観察されない点が参考となる。また、直腸脱も HUS に見られる合併症で、8%の HUS 患者に見られるとされる (2)。

さらに、EHEC による消化管感染症では激しい腹痛を呈するため、急性虫垂炎と診断されることがある。腹部超音波検査で虫垂以外の上行結腸壁にも肥厚が認められる場合には、虫垂炎の診断に慎重となるべきである (3)。

重症患者では消化管壊死・穿孔・腹膜炎、急性膵炎を発症することがある (4)。急性膵炎の診断には、血清アミラーゼ値だけでなく、その分画や血清リパーゼ値を参考にする。直腎機能低下時にはアミラーゼへの尿中排泄が低下することにより、血清アミラーゼ値が高値を示すことに注意する。

HUS では短期間に大量の溶血が起きるため、胆嚢内に一過性に胆泥の貯留を生じ、その結果、胆嚢内結石を合併することがある (5-8)。さらに、胆道感染や急性膵炎、肝機能障害の原因となりうる (2, 4)。

【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

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[MH] AND "Digestive System Diseases"[MH] AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=160 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性/AL) and (消化器疾患/TH) 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,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=128 件

【参考にした二次資料】

- a. Sivit CJ, Siegel MJ: Gastrointestinal tract. In: Siegel MJ. (ed), *Pediatric Sonography*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.337-385, 2002
- b. 堺市学童集団下痢症対策本部（腸管出血性大腸菌 O157 による集団食中毒の概要）：堺市学童集団下痢症報告書. 1997

【参考文献】

1. Friedland JA, Herman TE, Siegel MJ: *Escherichia coli* O157: H7-associated hemolytic-uremic syndrome: Value of colonic color Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 1995; 25: S65-S67. (レベル 5)
2. Bernard A, Tounian P, Leroy B, Bensman A, Girardet JP, Fontaine JL: Digestive manifestations in hemolytic uremic syndrome in children. *Arch Pediatr* 1996; 3: 533-540. (レベル 4)
3. 余田 篤：消化管疾患における超音波検査の意義. *小児内科* 1999; 31: 1700-1707. (レベル 5)
4. Crabbe DCG, Broklebank JT, Spicer RD: Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome. *J Roy Soc Med* 1990; 83: 773-775. (レベル 5)
5. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y: Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 328-334. (レベル 4)
6. Brandt JR, Joseph MW, Fouser LS: Cholelithiasis following *Escherichia coli* O157: H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:222-225. (レベル 4)
7. 名木田章、金 漢錫、飴本寛二：小児胆嚢結石症 9 例について. *日本小児科学会雑誌* 1993; 97: 2140-2144. (レベル 5)
8. 山崎 剛、川村尚久、森本高広、余田 篤、玉井 浩、宇田津有子、川原央好：溶血性尿毒症症候群に胆管結石を合併した 1 例. *日本小児科学会雑誌* 1996; 103: 865-868. (レベル 5)

3. 糖尿病

HUS 急性期にインスリン分泌低下による糖尿病を合併することがある。

【推奨グレード該当せず】

【解説】

HUS 急性期に脾臓の栄養血管の血栓症により、脾臓内の動脈やランゲルハンス島の壊死、炎症、線維化が生じ、インスリン分泌が低下して糖尿病を発症することがある。

その頻度は1.7% (1) ないし3.2% (a)である。透析を必要とする場合や中枢神経症状を呈する重症患者が糖尿病を発症しやすい。

【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

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[MH] AND ("Diabetes Mellitus"[MH] OR diabet*[TIAB]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=13件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性/AL) and (糖尿病/TH or 糖尿/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,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=4件

【参考にした二次資料】

- a. Sivit CJ, Siegel MJ: Gastrointestinal tract. In: Siegel MJ (ed), Pediatric Sonography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.337-385, 2002

【参考文献】

1. Spizirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR: Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 156-160. (レベル4)

4. 循環器系合併症

HUS 急性期に心筋炎、心臓微細血栓症、拡張型心筋症、心タンポナーデ、心筋虚血等が発症することがある。【推奨グレード該当せず】

【解説】

HUS の急性期に心筋炎、心臓微細血栓症、拡張型心筋症、心タンポナーデ、心筋虚血等を発症する事が知られている (a, 1 - 3)。HUS 急性期に突然死した報告も見られ、剖検にて心筋と伝導路周辺部への炎症性細胞浸潤が観察されている (4)。

【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

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[MH] AND "Cardiovascular Diseases"[MH] AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=96 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (心臓疾患/TH or 心疾患/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=18 件

【参考にした二次資料】

- a. Siegler R: Cardiovascular involvement in the hemolytic uremic syndrome. In: Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. (eds), Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Dekker, New York, pp.143-149, 1992

【参考文献】

1. Poulton J, Taylor CM, de Giovanni JV: Dilated cardiomyopathy associated with haemolytic uraemic syndrome. Br Heart J 1987; 57: 181-183. (レベル 5)
2. Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP: Cardiac tamponade in diarrhea-positive haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 679-681. (レベル 5)
3. Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR: Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. Pediatr Nephrol 2004; 19: 345-348. (レベル 5)
4. Abu-Arafeh I, Gray E, Youngson G, Auchterlonie I, Russell G: Myocarditis and haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child 1995; 72: 46-47. (レベル 5)

III. HUS の治療

III.1 輸液・輸血療法

1. 輸液管理

HUS発症前のEHEC感染症患者に対して、等張性輸液製剤を積極的に投与する事は、急性腎傷害（乏・無尿）発症の予防効果と透析療法の回避につながるため、勧められる。

【推奨グレード C1】

HUS 発症後の乏・無尿期の過剰な輸液は高血圧、肺水腫、電解質異常をきたす危険があるため、尿量+不感蒸泄量+便等による水分喪失量を一日の輸液量の基本とする。

【推奨グレード B】

【解説】

多くの HUS 患者は急性腎傷害（AKI：acute kidney injury）をきたすが、EHEC 感染症にともなう嘔吐下痢による脱水は AKI を増悪させる。そのため脱水に対する輸液療法は不可欠である。一方、乏無尿期の過剰な輸液は高血圧、肺水腫、電解質異常をきたす危険があるため、尿量+不感蒸泄量+便等による水分喪失量を一日の輸液量の基本とし、HUS の発症前と発症後で状況に応じて輸液内容・投与量を調整する。また、本症の急性期には、水分の in-out balance に注意しながら頻回に電解質や血糖値のモニタリングを行う。

近年、乏・無尿前期の HUS や下痢発症早期からの輸液療法が経過中の乏・無尿を予防するという報告が増加してきた (1, 2)。18 歳未満の HUS 患者 50 人を対象とした前向きのコホート研究では、下痢の開始から 4 日以内に輸液療法を行った場合 (25 名) と行わなかった場合 (25 名)、それぞれの乏・無尿への進展は 13 名 (52%)、21 名 (84%) であり、輸液を行わない場合の乏・無尿の相対危険度は 1.6 であった ($p=0.02$)。一方、50 人中で乏・無尿になった 34 人と乏・無尿にならなかった 16 人の比較では、下痢発症からの 4 日間の総輸液量と総 Na 投与量の中央値は、乏・無尿群が 0 (0 - 4.9) L/m²、0 (0 - 755) mEq/m²、非乏・無尿群では 1.7 (0 - 7.5) L/m²、189 (0 - 483) mEq/m² であり、有意差 (それぞれ $p=0.02$, $p=0.05$) を認めた。また、この 50 人の多変量解析でも、初めの 4 日間の輸液量のみが最も乏・無尿の発症に有意差をもって影響していた。また輸液量は Na 投与量と共変動しており、下痢の発症から 4 日以内の輸液は等張性輸液が良い事が示された (2)。また、137 人の HUS 患者の後方視的検討では、入院時に 5%以上の脱水を伴っていた患者は脱水のなかった患者に比較し透析に至る率が高かった (70.6% vs. 40.7%, $p=0.0007$) (3)。したがって、EHEC 感染の初期に等張性輸液製剤を積極的に投与する事は AKI の発症予防につながる。さらに、急性期の無尿や透析療法は、アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、腎機能低下等の慢性期の腎後遺症の危険因子であるため、長期的腎予後の見地からも乏尿、無尿の予防は極めて重要である (腎後

遺症の項参照)。しかしながら、中枢神経症状の発症の予防効果については不明である。

そのため、HUS の発症前あるいは発症早期に輸液療法を開始するためには、いかに早く患者が EHEC に感染しているかを確認することが重要である。急性胃腸炎の原因は多岐にわたるが、EHEC 感染の可能性を常に考慮し、便培養や各種の迅速診断検査を早期に行うべきである。

一方、乏・無尿期における等張性輸液製剤の積極的投与は肺水腫、高血圧、心不全、浮腫の増悪をきたす可能性があり、血圧、呼吸状態、尿量減少等を頻回にモニタリングする。血管内容量の評価はバイタルサイン以外に心胸郭比や腹部超音波検査での下大静脈と大動脈の直径比、中心静脈圧等を参考にして、総合的に評価する。また、本症では血管内皮障害による血管透過性の亢進が生じるため、血管内容量が通常よりやや多い程度でも肺水腫をきたす可能性がある。乏・無尿期では、不感蒸泄量、尿量、下痢嘔吐による喪失分の水・電解質 (Na、K) の補充を基本とする。実際には、EHEC 感染症患者では HUS による AKI の進行に気づかず、低張性輸液製剤が漫然と投与されたために医原性の低 Na 血症をきたす患者が少なくない。

また、本症では、AKI による高カリウム血症の場合と下痢による低カリウム血症の場合がある。著しい低カリウム血症に対してはカリウムの補充を行う。

【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

("Hemolytic-Uremic Syndrome/therapy"[Majr] OR "Hemolytic-Uremic Syndrome/complications"[Majr]) AND ("Fluid Therapy"[MH] OR "Infusions, Parenteral"[MH] OR Dehydration[MH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]= 7 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/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 (輸液療法/TH or 輸液/AL) and (PT=原著論文,総説) and (PT=症例報告除く)=0 件

【参考文献】

1. Ake JA, Jalacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL, Klein EJ, Tarr PI: Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005; 115: e673-80. (レベル 4)
2. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, Peterson JM, Butani L, Jones DP, Havens PL, Patel HP, Wong CS, Andreoli SP, Rothbaum RJ, Beck AM, Tarr