

PI: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. JAMA 2012; 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)

2. 輸血

HUS患者に対して、Hb 6.0 g/dL以下の貧血時に濃厚赤血球投与を推奨する。

【推奨グレードC1】

HUS発症早期からのエリスロポエチンの投与は赤血球輸血を減らしうる。

【推奨グレードC1】

赤血球輸血を減らす目的でHUS発症早期からのエリスロポエチンの投与を検討する。

【推奨グレードC1】

HUS患者に対する血小板の投与は微小血栓の形成を促進させる可能性があるため、原則として勧められない。ただし、出血傾向（血便を除く）や大量出血時にはその限りではない。【推奨グレードC2】

【解説】

HUSでは溶血性貧血と血小板減少を合併するが、原則的に輸血は濃厚赤血球のみとする。また、赤血球輸血は溶血によるビリルビン形成を促進し、胆石の形成を促す可能性があるため、必要最小限を投与する。血小板輸血は出血傾向が問題となる場合や侵襲的処置や手術等必要性が高い場合にとどめるべきである。血小板輸血は血栓を促進させるため病態を悪化させる可能性が高いためである。

(1) 赤血球輸血

溶血性貧血に対しては、本ガイドラインではHb 6.0 g/dL以下の貧血時に濃厚赤血球投与を推奨する。急性期には輸血した赤血球の多くが溶血をきたし、過剰な輸血は心不全、肺水腫、胆石の原因にもなるため、末梢血Hb値を正常化させる必要はない^{a)}。輸血は血管内容量の急激な増加やカリウム負荷となるため、緩徐に行う。血清カリウム値が高い場合は、洗浄赤血球あるいはカリウム除去フィルターを用いて輸血を行う。補正值の目標はHb 8 - 10 g/dLとする。また、HUS発症早期からのエリスロポエチンの投与が非投与群と比較し赤血球輸血を有意に減らしたという小さなランダム化比較試験があり、今後試みる価値がある (1)。

(2) 血小板輸血

カテーテル挿入等の処置も血小板輸血なしで安全に実施できる可能性を示した研究がある。腹膜透析カテーテルを挿入した HUS 患児 73 人のうち、カテーテル挿入前に血小板輸血をしなかった群 51 名 (術前血小板数 $6.48 \pm 3.88 \times 10^4 / \mu\text{L}$) と施行した群 22 名 (同 $3.76 \pm 2.19 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $p=0.005$) において、出血に起因する合併症は両群において認められなかった。また腹膜透析カテーテル挿入時に大網切除がそれぞれ 43.1% と 45.5% に行われており、鎖骨下静脈への中心静脈カテーテル挿入もそれぞれ 91.5%、90.0% に行われた。この結果は、血小板減少のある HUS においても、腹膜透析カテーテル、中心静脈カテーテル挿入、大網切除等の外科的処置は、血小板輸血をしなくても比較的安全に行える場合が多いことを示している(2)。

【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 ("Blood Transfusion"[MH] OR "Anemia"[MH] OR "Thrombocytopenia"[MH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=272 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 (輸血/TH or 貧血/TH or 貧血/AL) and (PT=原著論文,総説) and (PT=症例報告除く)=51 件

【参考にした二次資料】

- a. UptoDate: Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children.

【参考文献】

1. Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrich JH, Haubitz M : Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1061-1064. (レベル 2)
2. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF: Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1693-1698. (レベル 4)

III.2 降圧療法

HUSでは急性期に高血圧を高頻度に合併する。循環血液量（血管内容量）を正しく評価し、適正な輸液，利尿薬，降圧薬等により、速やかに血圧の適正化を図る。

【推奨グレードC1】

急性期高血圧に対する第一選択薬として、カルシウム拮抗薬を用いる。

【推奨グレードC1】

【解説】

高血圧はHUSに高頻度に合併し、急性心不全や可逆性後頭葉白質脳症等の原因となるため、速やかな降圧が必要である。小児では性別・年齢別の血圧の正常値が設定されており、これを参考にして高血圧を診断する（表1, 2）(a)。

HUS に合併する高血圧の原因は、1)血管内容量の過剰、2)腎虚血に伴う RAS (renin angiotensin system)の活性化であり (b)、両者はしばしば合併する。

血管内容量を正しく評価することが適切な支持療法に不可欠である。血管内容量はバイタルサイン、胸部レントゲン撮影による心胸郭比、腹部超音波検査による大動脈・下大静脈比、中心静脈圧等により評価する。HUS 発症前の消化管症状が主体の時期には、血管内容量が減少している（血管内脱水）ことが多く、等張性輸液製剤による初期輸液が急性腎傷害の発症を防ぐ可能性がある。しかし、HUS 発症後には消化管症状が持続していても尿量の減少等により血管内容量が増加していることが多く、輸液量の調整が必要である。

血管内容量を適正化するために、適切な輸液療法と利尿薬の投与を行う。利尿薬はフロセミド 1-5 mg/kg/回の静脈内投与を行う。効果不十分な場合には透析療法を行う。

降圧薬の第一選択薬はカルシウム拮抗薬（ニフェジピン、アムロジピン）の経口投与である。緊急性の高い場合あるいは経口薬で降圧困難な場合には、ニカルジピン静注が適切である（表3）。RAS 阻害薬は腎血流の低下を招く可能性があるため第一選択薬にならない。しかし、カルシウム拮抗薬で降圧が不十分な場合には RAS 阻害薬を併用することがある。

HUS が治癒した後に高血圧あるいは尿蛋白を合併した場合、腎保護目的に長期間にわたって RAS 阻害薬を用いることがある (1, b)。

表 1 高血圧の定義 (a)

正常血圧	収縮期，拡張期血圧ともに 90 パーセントイル未満
前高血圧	収縮期，拡張期血圧の一方または両方が 90 パーセントイル以上から 95 パーセントイル未満，または 90 パーセントイル未満であっても 120/80 mmHg を超えるもの
高血圧	収縮期，拡張期血圧の一方または両方が 95 パーセントイル以上を日または週を変えて 3 回以上認められた場合 stage1：95 パーセントイル以上～99 パーセントイル+5 mmHg 未満 stage2：99 パーセントイル+5 mmHg 以上

表 2 米國小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセントイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値 (a)

	男児			女児		
	90 th	95 th	99 th	90 th	95 th	99 th
1 歳	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2 歳	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3 歳	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4 歳	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5 歳	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6 歳	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7 歳	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8 歳	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9 歳	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10 歳	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11 歳	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12 歳	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13 歳	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14 歳	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15 歳	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16 歳	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17 歳	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧 (mmHg)

表3 小児に用いる降圧薬

一般名	販売名	用法・用量
ニフェジピン	セパミット®(細粒:1%)	必要に応じて1回0.25 - 0.5 mg/kgを経口投与する。4 - 6時間ごと。最大投与量1回10 mgまたは1日3 mg/kg。
アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク®(錠:2.5・5 mg, OD錠:2.5・5 mg) アムロジン(錠:2.5・5 mg, OD錠:2.5・5 mg)	通常, 6歳以上の小児には, アムロジピンとして, 2.5 mgを1日1回経口投与する。なお, 年齢, 体重, 症状により適宜増減する。小児への投与に際しては, 成人用量を超えない。
ニカルジピン 塩酸塩	ニカルジピン® (注射液:2・10・25mg)	0.1 - 1.0 µg/kg/min から開始し、必要により15 - 30分毎に増量し、最大4 - 5 µg/kg/min まで増量可能
エナラプリル マレイン酸	レニベース® (錠:2.5・5・10mg)	通常, 生後1カ月以上の小児には, エナラプリルマレイン酸として0.08 mg/kgを1日1回投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
リシノプリル	ロンゲス® ゼストリル (錠:5・10・20mg)	通常, 6歳以上の小児には, リシノプリル(無水物)として, 0.07 mg/kgを1日1回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
バルサルタン	ディオバン® (錠:20・40・80・160 mg)	通常, 6歳以上の小児には, バルサルタンとして, 体重35 kg未満の場合20 mgを, 体重35 kg以上の場合40 mgを1日1回経口投与する。なお, 年齢, 体重, 症状により適宜増減する。ただし, 1日最高用量は, 体重35 kg未満の場合, 40 mgとする。

【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

【参考にした二次資料】

- a. 佐地 勉, 石川 司朗, 越前 宏俊, 岡田 知雄, 小川 俊一, 鈴木 康之, 他. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012. 東京 : 2012.167-187.
- b. UpToDate: Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

【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)

III.3 透析療法

1. 透析開始基準

内科的治療に反応しない乏尿(尿量 0.5 mL/kg/hr 未満が 12 時間以上持続する状態)、尿毒症症状、高 K 血症 (6.5 mEq/L 以上) や低 Na 血症 (120 mEq/L 未満) 等の電解質異常、代謝性アシドーシス (pH 7.20 未満)、溢水、肺水腫、心不全、高血圧、腎機能低下の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のいずれかがある場合は透析の適応となる。【推奨グレード C1】
--

【解説】

血液浄化療法の実施を考慮する乏尿の基準は KDIGO の AKI 診療ガイドライン (a) を参考にした。また、その他の透析導入基準は一般的な AKI に対する透析導入基準 (b - d) を参考にした。これまでの多くの報告では、透析が絶対的に必要な低 Na 血症の基準は 115 mEq/L とされている。しかしながら、患者の安全性を考慮し、内科的治療に反応しない場合の透析適応は Na 120 mEq/L 未満とするのが妥当と考え、透析開始基準とした。

Na 濃度の補正方法としては、短時間低効率透析や透析液の Na 濃度調整等を検討する。

【参考とした二次資料】

- a. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury: Timing of renal replacement therapy in AKI. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 89-92.
- b. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, Mehta RL, Ronco C: Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 876-880.
- c. Bellomo R, Ronco C: Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl.* 1998; 66: S106-109.
- d. Palevsky PM: Clinical review: timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 232-237.

2. 透析方法の選択

透析療法は、腹膜透析（Peritoneal Dialysis: PD）、間欠的血液透析（Intermittent Hemodialysis: IHD）、持続腎代替療法（Continuous Renal Replacement Therapy: CRRT）の中から選択する。【推奨グレードB】

脳症を合併する急性腎傷害には CRRT（CHDF）または 24 時間 PD を選択する。

【推奨グレードC1】

【解説】

施設や患者の状況から総合的に判断し、腹膜透析（Peritoneal Dialysis: PD）、間欠的血液透析（Intermittent Hemodialysis: IHD）、持続腎代替療法（Continuous Renal Replacement Therapy: CRRT）から選択する。PD、IHD、CRRT の透析療法の特徴を表 1 に示す。しかしこれらの 3 つのうちどの方法が最も有効であるかを比較した報告はない。

CRRT には、持続血液透析（CHD）、持続血液濾過透析（CHDF）、持続濾過透析（CHF）があるが、HUS では主に CHD と CHDF が用いられる。CHF は前二者に比べ効率が落ちるためである。AKI が主な適応の場合は CHD を選択し、脳症合併時は炎症性サイトカインの除去効果を期待し、CHDF が選択されることが多い。また循環動態が不安定な状態では、CHD より CHDF のほうが循環動態を安定することが多く好まれる。

KDIGO の AKI 診療ガイドラインでは急性脳障害、頭蓋内圧を上昇させる疾患、全般的に脳浮腫を伴った AKI 症例に対しては間欠的腎代替療法（IRRT）よりも持続的透析療法（CHDF あるいは 24 時間 PD）が提案されている（KDIGO の AKI 診療ガイドラインの推奨レベル 2B） (a)。IHD よりも CHDF あるいは 24 時間 PD を選択する理由を以下に記す。IHD は血液脳実質間の急激な溶質不均衡や頭蓋内圧亢進を起こしうる (b)。一方、CHDF あるいは 24 時間 PD は血液脳実質間の溶質不均衡、脳浮腫、低血圧をきたしにくい (1)。病態に応じた透析方法と選択理由について表 2 に示す。

CHDF に用いる透析液の電解質組成は AKI に対する治療を想定して、K 低値（2 mEq/L）、Mg 低値（1 または 1.5 mEq/L）で P を含まない。CRRT は通常 24 時間以上かけて行うため、透析中の患者の血清 K、Mg、P 値に留意し、透析液中への K、Mg、P の補充を検討する (c)。

表 1 PD、IHD、CRRT の特徴

	PD	IHD	CRRT
治療時間	24 時間持続的	間欠的	24 時間持続的
簡便さ	簡便	やや頻雑	頻雑
循環動態への影響	小さい	大きい	小さい
除水量の調節	やや不正確	正確	正確、容易
抗凝固剤	不要	必要	必要
不均衡症候群	なし	あり	なし
カテーテル関連 トラブル	閉塞、液漏れ、腹膜炎	大量出血、血栓、 敗血症	大量出血、血栓、 敗血症
乳幼児への施行	低体重でも安定して 可能	困難なことが多い	可能だが経験のある 施設で行う
患児の抑制・安静	比較的不要	必要	必要

PD: Peritoneal Dialysis、IHD: Intermittent Hemodialysis、CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy

表2 病態に応じた透析方法と選択理由

適応となる病態	透析方法	選択理由
循環動態が不安定な時	CRRT・PD	IHD に比較して除水が緩徐で、血圧低下が回避される
高K血症	IHD	最も速やかに血清K濃度を下げることが可能
	CRRT	IHD には劣るが、IHD ができない低体重患者に可能
急性脳症/頭蓋内圧亢進	CRRT・PD	IHD に比較して脳圧が大きく変動しない
出血傾向	PD	抗凝固剤が不要で出血傾向を悪化させない
	IHD	CRRT より抗凝固剤の使用時間が短い
高度の滲水	CRRT	正確で持続的な除水が可能
人工呼吸管理中	CRRT	除水により、人工呼吸器からの抜管時の状態を改善する
腸管穿孔	CRRT	PD 実施不可能かつ循環動態不安定となることが多いため

PD: Peritoneal Dialysis、IHD: Intermittent Hemodialysis、CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy

【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] OR "Escherichia coli Infections"[MH]) AND ("Plasma Exchange"[MH] OR "Plasmapheresis"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=237 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 (血漿交換/TH or 血漿交換/AL or 輸血/AL) and (PT=原著論文,総説)=170 件

【参考とした二次資料】

- a. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury: Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. *Kidney Int suppl* 2012; 107-110.
- b. Davenport A: Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 2009; 22:169-172.
- c. 澤田 真理子, 深山 雄大, 山内 豊浩, 山田 昌由, 北山 浩嗣, 和田 尚弘: 小児持続血液濾過透析(CHDF)における透析液へのP, Mg製剤添加の意義と問題点. *日本小児腎不全学会雑誌* 2007; 27:95-97.

【参考文献】

1. Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M, Boiteau PJ, Laupland KB, Doig CJ: Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure--a case report. BMC Nephrol 2004; 9: 5-9. (レベル 5)

III.4 血漿交換療法

HUSの急性腎傷害の増悪を阻止する上で、血漿交換療法の有効性は認められない。

【推奨グレードC2】

血漿交換療法を行う場合は、溢水状態の悪化予防のために血液透析療法を併用することが望ましい。【推奨グレード該当せず】

【解説】

atypical HUS (aHUS) に対しては血漿交換療法の有効性が確立している。一方、EHEC感染症によるHUSでは有効性が確立していない(1, 2, a)。そのため、EHEC感染症によるHUSには原則として血漿交換療法は推奨されない(EHECによる脳症に対する血液浄化療法についてはEHECによる脳症の治療の項を参照)。

血漿交換療法は、血管内膠質浸透圧を上げる可能性があり、間質から血管内への急激な水分の移行を引き起こすため、実施の際には厳密で正確な体液管理が必要である。血管内容量の急激な増加は、高血圧、心不全、肺水腫、脳浮腫等の重篤な合併症を起こす。従って、血漿交換療法を行う場合には透析療法を併用して(3)、血管内から適宜除水することが必要である。乳幼児に血漿交換療法を行う場合は、経験豊富な施設で行うことが望ましい。

【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] OR "Escherichia coli Infections"[MH]) AND ("Plasma Exchange"[MH] OR "Plasmapheresis"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=237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 (血漿交換/TH or 血漿交換/AL or 輸血/AL) and (PT=原著論文,総説)=170件

【参考にした二次資料】

- a. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC, Editorial Group: Cochrane Renal Group: Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. 21 JAN 2009

【文献】

1. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT: Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. Lancet 1999; 354:1327-30. (レベル 5)
2. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke 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 5)
3. 八木 和郎, 村上 佳津美, 日野 聡, 八木 和郎, 村上 佳津美, 日野 聡, 宮里 裕典, 高丘 将, 月山 啓, 福島 強次, 柳田 英彦, 村田 由佳, 桑島 宏彰, 林 義之, 吉岡 加寿夫, 高橋 均, 坂田 育弘, 長谷川 廣文, 今田 聡雄, 丸山 耕一, 中尾 雄三: 河内長野市, 堺市で発生した大腸菌 O-157 感染による溶血性尿毒症症候群の治療経験. 日本小児腎臓病学会雑誌 1997; 10: 209-213. (レベル 5)

III.5 抗凝固療法

明らかな DIC を合併していない HUS において、血栓形成阻止を目的としたヘパリン、ジピリダモール、ウロキナーゼ等の抗血栓療法の有効性は明らかでないため、基本的には勧められない。【推奨グレード D】

DIC を合併する場合は、メシル酸ナファモスタット (フサン®)、メシル酸ガベキセート (FOY®)、ヒトリコンビナントトロンボモジュリン (リコモジュリン®)、アンチトロンビン III 製剤 (アンスロンビン P®) 等を使用する。【推奨グレード C1】

【解説】

HUS と播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) の鑑別は非常に困難であり、臨床経過と検査所見により鑑別する。DIC は、血管内での凝固カスケードの活性亢進であり、血管内腔へのフィブリン血栓の付着、凝固因子の消費、微小血管症性溶血を生じる。この結果、典型的な DIC では、血小板減少、血漿中フィブリノーゲンの低下、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長を認める (表 1)。一方、HUS では血管内皮障害による純粋な血小板の消費が生じる。すなわち、HUS ではフィブリンではなく血小板の代謝回転が増加し、血漿中の凝固因子は正常であるので、プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間は延長しない (a)。

抗血栓療法の臨床研究としては、支持療法のみをコントロール群においた、ウロキナーゼ+ヘパリン、ジピリダモール+ヘパリンの効果を確認する目的で 4 つの前向き試験が報告されている (1-4)。しかし、血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、腎不全の持続時間に関しては両群間に差は認めず、これらの治療の優越性も認められなかった。また、支持療法のみをコントロール群とし、ストレプトキナーゼもしくはヘパリン治療の有効性を検討した研究でも、両薬剤ともに有効性を認めなかった。さらに、ストレプトキナーゼ投与群では、顕著な出血の副作用を認めており、現在では HUS に対する抗血栓療法は行われない。

一方、HUS に DIC を合併する患者が少数ながら報告されている (5, 6)。HUS に DIC を合併した際の治療については、エビデンスは十分確立されていない。そこで、本ガイドラインでは、日本小児腎臓病学会が作成した「腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療ガイドライン (改訂版)」 (b)、日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会が作成した「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」 (c)を参考に、DIC を合併した際の治療として、メシル酸ナファモスタット (フサン[®])、メシル酸ガベキセート (FOY[®])、ヒトリコンビナントトロンボモジュリン (リコモジュリン[®])、アンチトロンビン III 製剤 (アンスロンビン P[®]) の使用は妥当とした。治療に際して、メシル酸ナファモスタット (フサン[®]) では高 K 血症に、アンチトロンビン III 製剤 (アンスロンビン P[®]) では出血傾向の助長に、また、ヒトリコンビナントトロンボモジュリン (リコモジュリン[®]) は DIC には有効性があるが、脳症を含む HUS による症状への有効性は確立されていないことに留意する。

表 1 旧厚生省の DIC 診断基準 (d)

スコア		0 点	1 点	2 点	3 点
I. 基礎疾患		なし	あり		
II. 臨床症状	出血症状	なし	あり		
	臓器症状	なし	あり		
III. 検査成績	血清 FDP 値($\mu\text{g/mL}$)	10>	$10 \leq < 20$	$20 \leq < 40$	$40 \leq$
	血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	120>	$120 \geq > 80$	$80 \geq > 50$	$50 \geq$
	Fibrinogen 値(mg/dL)	150>	$150 \geq > 100$	$100 \geq$	
	プロトロンビン時間比	1.25>	$1.25 \leq < 1.67$	$1.67 \leq$	

IV. 判定²⁾

判定	DIC	DIC の疑い ³⁾	DIC の可能性少ない
1. 白血病その他 ¹⁾ に該当する疾患	4 点以上	3 点	2 点以下
2. 白血病その他 ¹⁾ に該当しない疾患	7 点以上	6 点	5 点以下

V. 診断のための補助的検査成績

1. 可溶性フィブリンモノマー陽性
2. D-dimer の高値
3. トロンビン- アンチトロンビン複合体 (TAT) の高値
4. プラスミン-プラスミンインヒビター複合体 (PIC) の高値
5. 病態の進展に伴う得点の増加傾向。特に数日以内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現
6. 抗凝固療法による改善

VI. 注意

- 1) 白血病および類縁疾患、再生不良貧血、抗腫瘍剤投与後等骨髓巨核球現象が顕著で、高度の血小板減少を見る場合は、血小板数および出血症状の項は 0 点とし、判定は IV-1 に従う。
- 2) 基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。
 - a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎（組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎）の場合には、総得点から 3 点減点したうえで、IV-2 の判定基準に従う。
 - b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。
- 3) 「DIC の疑い」患者で、「V. 診断のための補助的検査成績、所見」のうち 2 項目以

上を満たせば DIC と判定する。

VII. 除外規定

1. 本診断基準は新生児、産科領域の診断には適用しない。
2. 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない。

【検索式】

PubMed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 ("Streptokinase "[TW] OR "Heparin"[TW] OR "Urokinase"[TW] OR "Dipyridamole"[TW]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=11件

("Hemolytic-Uremic Syndrome"[Mesh] OR "Hemolytic-Uremic"[TIAB] OR "Hemolytic-Uraemic"[TIAB]) AND ("Disseminated Intravascular Coagulation"[MH] OR "disseminated intravascular coagulation"[TIAB]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR child*[TW]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=22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 (DIC/TH or 播種性血管内凝固症候群/AL or 抗凝固剤/TH or 抗凝固療法/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)=27件

【参考にした二次資料】

- a. UpToDate: Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children.
- b. 日本小児腎臓病学会：腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断・治療ガイドライン（改訂版） <http://www.jspn.jp/gakujyutsu.html>
- c. 日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会：科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス．血栓止血誌 2009; 20 : 77-113.
- d. 青木延雄、長谷川 淳：DIC診断基準の「診断のための補助的検査成績、所見」の項の改定について、厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班．昭和62年度業績報告集pp37-41, 1998

【参考文献】

1. Diekmann L: Treatment of the hemolytic-uremic syndrome with streptokinase and heparin (author's transl). *Klin padiatr* 1980; 192: 430-435. (レベル 4)
2. Loirat C, Beaufils F, Sonsino E, Schlegel N, Guesnu M, Pillion G, André JL, Broyer M, Guyot C, Habib R: Treatment of childhood hemolytic-uremic syndrome with urokinase. Cooperative controlled trial. *Arch Fr Pediatr* 1984; 41: 15-19. (レベル 4)
3. Van Damme-Lombaarts R, Proesmans W, Van Damme B, Eeckels R, Binda ki Muaka P, Mercieca V, Vlietinck R, Vermynen J: Heparin plus dipyridamole in childhood hemolytic-uremic syndrome: a prospective, randomized study. *J Pediatr* 1988; 113: 913-918.(レベル 2)
4. O'Regan S, Chesney RW, Mongeau JG, Robitaille P: Aspirin and dipyridamole therapy in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1980; 97: 473-476. (レベル 4)
5. 浅賀健彦、別宮小由理、田家諭、岩永康之、植木正明、前川信博：手術を契機に播種性血管内凝固症候群に血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群を合併した一例。日集中医誌 2008；15：339-340。(レベル 5)
6. 兼田瑞穂、鈴木勉、宇山裕也、片山恵理、友塚直人、小野潤二、戸田成志、北浦道夫：遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤で軽快した溶血性尿毒症症候群の一例。Thrombosis Medicine 2012; 2 : 198-202. (レベル 5)

III.6 EHEC 感染症による脳症の治療

1. EHEC 感染症による脳症の支持療法

EHEC による脳症の治療の基本は、支持療法である。脳浮腫と発作（けいれん）の治療を目的とした、全身管理と中枢神経症状の治療を行う。全身管理により呼吸・循環を安定させ、必要に応じ透析療法等で体液異常を補正する。EHEC 感染症に伴う脳症の支持療法として、発作（けいれん）に対する治療と頭蓋内圧降下療法を行う。

【推奨グレードC1】

【解説】

(1) EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項

EHEC 感染症による脳症の症状は、発作（けいれん）と意識障害が主であり、重症例では、頭部画像検査（CT または MRI）でびまん性脳浮腫、両側深部灰白質病変（大脳基底核または視床）を呈することが多い（脳症の診断の項を参照）。そのため、これらの病理・病態を補正する目的で支持療法が行われている。EHEC 感染症による脳症の治療法については、ランダム化比較試験や症例対照研究が過去に行われていないため、エビデンスレベルの高い治療法はない。しかしながら、基本的にはインフルエンザウイルス

ス等のウイルス感染症に伴う急性脳症と類似した治療戦略で良いと考えられる (a)。ただし EHEC 感染症による脳症の場合、殆どの患者で HUS による急性腎傷害を合併しているため、溢水や電解質異常、透析療法による薬物の血中濃度変動への配慮が必要となる。また、肝臓・心臓等他臓器の二次的な障害も生じうるが、インフルエンザ脳症の最重症例に比べればその程度は軽い。EHEC 感染症による脳症は、これらの点でその他の脳症と異なっている。また、EHEC 感染症による脳症は、HUS の主要な死因である (1)。その一方で数週間にわたる長期の昏睡後に回復した患者の報告もあり (2, 3)、積極的かつ持続的な治療を考慮に入れるべきである。

(2) EHEC 感染症による脳症の支持療法

脳症の急性期治療の原則は、第一に全身状態の管理を強化することである。常に呼吸・循環の状態を評価し、輸液、薬物療法、透析療法、呼吸器管理等で呼吸・循環を安定化させる。動脈血二酸化炭素分圧を正常域に保ち、体液量を適正に管理し、溢水・脱水を避ける（透析については、該当の項を参照されたい）。体液組成（電解質・血糖）の異常があれば補正する。第二に中枢神経症状の治療であり、意識状態と発作（けいれん）をモニターする。発作（けいれん）に対する治療は、抗けいれん薬の静注を基本とする。ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ミダゾラム）で抑制可能な患者が多いが、発作（けいれん）が群発または重積し、バルビツール系薬剤（チオペンタール）の大量静注療法を要する難治例も一部にある。発作（けいれん）の再発予防のための抗けいれん薬（ミダゾラム、フェノバルビタール、ホスフェニトイン等）は、血中濃度をモニターしながら投与する。また、低 Na 血症を含む電解質異常や低血糖による発作（けいれん）にも注意する。頭蓋内圧亢進に対しては、鎮静と高浸透圧療法（濃グリセリン・果糖）を行う。なおマンニトールは腎排泄性の薬物であること、腎不全を増悪する危険性があることから、HUS をともなう脳症に対して推奨しない。重症例では頭蓋内圧モニタリングを考慮する。高体温がある場合、冷却して解熱を図る (a, 4)。

(3) 回復期以降のフォローアップ

急性期を脱した患者では、退院の前後に頭部画像検査や脳波検査、必要に応じて発達検査を行い、異常の有無をチェックする。また、知能障害、高次機能障害、運動障害、てんかん等の神経学的後遺症が残存した患者では、その治療やリハビリテーションを行う。しかし、退院時に後遺症が無いと診断された患者でも、後になって学習障害や行動異常が顕在化することもあるため、精神発達面でも長期間のフォローアップが必要である。

【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"[Majr] AND ("Neurologic Manifestations"[Majr] OR "Nervous System Diseases"[Majr] OR "Supportive Treatment"[Majr]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT] =57 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】

- a. 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, 河岡義裕, 山口清次, 水口雅, 市山高志, 長谷川秀樹, 奥村彰久, 伊藤嘉規, 河島尚志, 新矢恭子, 塚原功一, 中野貴司, 塩見正司, 鍵本聖一, 布井博幸, 和田智顕, 植田育也, 山内秀雄, 栗原まな, 宮崎千明, 山田至康, 坂下裕子, 岩田力, 大平雅之, 阪井裕一, 中村通子, 宮澤会美香, 吉川秀人, 渡部誠一, 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班: インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 小児科臨床 2009; 62: 2483-2528.

【参考文献】

1. Robson WL, Leung AK, Montgomery MD: Causes of death in hemolytic uremic syndrome. Child Nephrol Urol 1991; 11: 228-233.(レベル 5)
2. Kahn SI, Tolkan SR, Kothari O, Garella S: Spontaneous recovery of the hemolytic uremic syndrome with prolonged renal and neurological manifestations. Nephron 1982; 32: 188-191. (レベル 5)
3. Steel BT, Murphy N, Chuang SH, McGreal D, Arbus GS: Recovery from prolonged coma in hemolytic uremic syndrome. J Pediatr 1983; 102: 402-404. (レベル 5)
4. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1994; 125: 511-518. (レベル 5)

2. EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症は予後不良の事が少なくなく、現時点では確立した治療法がない。【推奨グレード該当せず】

メチルプレドニゾンパルス療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者に対しては、安全性を確認の上、同療法の施行を検討してもよい。【推奨グレード該当せず】

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、脳症患者に対しては、安全性を確認の上、同療法の実施について検討してもよい。なお、同療法は十分な治療経験のある施設において実施すべきである。【推奨グレード該当せず】

【解説】

EHEC 感染症において中枢神経合併症が予後不良因子であることは、国内外で共通に認識されている。それらに対する治療介入として、まず優先されるべきは、恒常性の維持を考えた支持療法である。血圧、水分量、電解質管理等の不備により、二次的に脳症を増悪させないようにすることが最も重要である（輸液管理・輸血の項を参照）。その上で EHEC 感染症による脳症に対する特異的治療としてメチルプレドニゾンパルス療法や血漿交換等が挙げられるが、その効果について検討されたものはほとんどが小規模であり、有効性は明らかではない。

(1) メチルプレドニゾンパルス療法

EHEC 感染症による脳症に対しするメチルプレドニゾンパルス療法の効果を検討した報告はなく、国内にわずかに症例報告が散見される。EHEC 感染症に対する副腎皮質ステロイドの投与について Perez らは、HUS に対してメチルプレドニゾン 5 mg/kg/day を 7 日間経口投与が痙攣の予防や輸血の回避等の効果がないと報告している (1)。

一方、2011 年春に起きた富山県における EHEC O111 集団感染の際に、メチルプレドニゾンパルス療法が行われた。小児患者 20 人のうち 8 人が EHEC 脳症を発症した。このうち、メチルプレドニゾンパルス療法が施行された 5 人は全員神経学的後遺症なく退院した。一方、同療法を施行されなかった 3 人は死亡した (a)。しかしながら、これらの患者には血漿交換療法等その他の治療的介入も行われており、同療法の治療効果が証明されたわけではない。また、死亡した 3 名はいずれも急激に進行した重症患者であり、同療法が早期に導入されたとしても救命効果がなかった可能性がある。

EHEC 感染症による HUS は、全身に血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) を引き起こす疾患であるが、EHEC 感染症による脳症患者の剖検では、脳組織における TMA の所見は目立たず、血管透過性亢進を示す血管周囲の血漿成分の漏出とそれにもとづく脳浮腫が主体であった (a)。さらに EHEC 感染症による脳症の病態には TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカインが強く関与しており (2, 3)、脳症の病型分類としては「高サイトカイン型」に分類される。また、早期のメチルプレドニゾンパルス療

法が有効であった急性壊死性脳症の経過をとった EHEC 感染症患者が報告されている (4)。これまで EHEC 感染症に対して行なわれた同療法による重大な副作用の報告はないが、EHEC 感染の重症化、血栓形成の助長、血圧上昇等 HUS の病態下で同療法を実施することには多くの懸念がある。

EHEC 感染症による脳症は予後不良である事が少なくなく、現時点では確立した治療法がない。メチルプレドニゾロンパルス療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者に対しては、安全性を確認の上、同療法の施行を検討してもよいと考えられる。なお、同療法については治療経験の蓄積と詳細な解析が求められる重要な課題であり、本ガイドラインにおいては EHEC 感染症による脳症に対するメチルプレドニゾロンパルス療法は推奨グレード該当せずとした。

(2) 血漿交換療法

血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換療法の有効性は確立しており、それにもとづいて HUS の重症例（特に中枢神経合併症例）に対して血漿交換療法が施行されてきた。Dundas らは血漿交換療法が行われた成人 EHEC 感染症患者 16 名のうち 5 名が死亡 (31%) し、実施しなかった 6 名のうち 5 名が死亡 (83%) したことを報告した (5)。また、Nathanson らは、急性期に重度の神経合併症を呈した HUS 患者 52 名のうち、特に神経症状が発現してから 24 時間以内の早期に血漿交換療法を施行した群と施行しなかった群の転帰を比較し、生命予後と後遺症に有意差はなかったと報告した (6)。Colic らは、O104:H4 による HUS 5 名に血漿交換療法を施行し、血漿交換療法の開始時期が早いほど LDH、血小板数等がより早期に改善し、全員に神経学的後遺症を認めなかったと報告した (7)。しかしながら、いずれも少数例での後方視的検討であり、同療法の効果や作用機序は明らかではない。さらに、血漿交換療法には溢水による肺水腫、血液製剤使用に伴う感染や高額な医療費等の問題がある。

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、重症患者に対しては、安全性を確認の上、同療法の施行を検討してもよいと考えられる。なお、同療法については十分な治療経験のある施設において実施すべきである（血漿交換療法の項を参照）。さらに、本療法の有効性について前方視的かつ客観的な検討が求められており、本ガイドラインにおいては EHEC 感染症による脳症に対する血漿交換療法は推奨グレード該当せずとした。

(3) その他

2011 年ドイツ O104 集団感染において、EHEC 感染症の予後改善に抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブの有効性を支持する報告(8)が散見されたが、同集団感染におけるコホート研究（平均年齢 47.7 歳）では有効性は認められなかった (9)。中枢神

経症状への効果は明らかになっていない。また、リコンビナントトロンボモジュリン製剤に関して、その補体制御や抗炎症作用から HUS に対する有効性を示唆する報告(10)があるが、少数例の検討であり、十分な評価がされていない。中枢神経症状への効果も明らかではない。

これらの治療方法に関しては脳症に対する新たな治療戦略として今後のさらなる検討が必要と考えられる。

【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"[Majr] AND ("Neurologic Manifestations"[Majr] OR "Nervous System Diseases"[Majr] OR "Plasma Exchange"[Majr] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Majr]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT]=118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】

- a. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業。「EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」平成23年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 佐多徹太郎)
- b. UpToDate: Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

【参考文献】

1. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P: Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 101-104. (レベル 4)
2. 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)