

- United Kingdom. *Br J Haematol* 2009; 148: 37-47.
- i. Loirat C, *et al.* Plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thrombo Hemost* 2010; 36: 673-681.
 - j. Noris M, *et al.* Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2009; 361: 1676-1687.
 - k. Loirat C, *et al.* Complement and the atypical hemolytic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.
 - l. Bresin E, *et al.* Outcome of renal transplantation in patients with Non-Shiga-Toxin associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of background. *Clin J Am Nephrol* 2006; 1: 88-89.
 - m. Loirat C, *et al.* Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008; 12: 619-629.
 - n. Noris M, *et al.* Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2010; 10: 1517-1523.
 - o. Sánchez-Coral P, *et al.* Advances in understanding the aetiology of atypical haemolytic syndrome. *Br J Haematol* 2010; 150: 529-542.
 - p. Saland JM, *et al.* Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 940-949.
 - q. UpToDate: Atypical hemolytic uremic syndrome in children.
 - r. Schmidtko J, *et al.* Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: A focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 289-299.
 - s. Soliris® (eculizumab) Concentrated solution for intravenous infusion. Japanese Package Insert.
 - t. Ozaltin F, *et al.* DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 377-384.

[References]

1. Krysan DJ, *et al.* Renal transplantation after streptococcus pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: e15. (level 5)
2. McGraw ME, *et al.* Haemolytic uremic syndrome and the Thomsen-Friedenreich antigen. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 135-139. (level 5)
3. Gilbert RD, *et al.* Streptococcus pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 530-532. (level 5)
4. Noris M, *et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859. (level 4)
5. Remuzzi G, *et al.* Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uremic

- syndrome. *Lancet* 2002; 359: 1671-1672. (level 5)
6. Noris M, *et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859. (level 4)
 7. Remuzzi G, *et al.* 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. (level 5)
 8. Remuzzi G, *et al.* 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. (level 5)
 9. Cheong HI, *et al.* Attempted treatment of factor H deficiency by liver transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 454-458. (level 5)
 10. Saland JM, *et al.* 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. (level 5)
 11. Jalanko H, *et al.* Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2008; 8: 8216-221. (level 5)
 12. Saland JM, *et al.* Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 201-206. (level 5)
 13. Gruppo RA, *et al.* Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2009; 360: 544-546. (level 5)
 14. Nürnberger J, *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2009; 360: 542-544 (level 5)
 15. Ohanian M, *et al.* Eculizumab safety reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol* 2011; 3: 5-12. (level 5)
 16. Dorresteijn EM, *et al.* Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1193-1195. (level 5)
 17. Zimmerhackl LBHofer J, *et al.* Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. *N Eng J Med* 2010; 362: 1746-1748. (level 5)
 18. Weitz M, *et al.* Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325-1329. (level 5)
 19. Al-Akash SI, *et al.* Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 613-619. (level 5)
 20. Zuber J, *et al.* 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. (level 5)

21. LapeyraqueAL, *et al.* Eculizumab in severe Shiga-toxin–associated HUS. *N Engl J Med* 2011; 364: 2561-2563. (level 5)

資料 3

腸管出血性病原性大腸菌感染症に伴う溶血性尿毒症症候群による

小児の死亡症例の実態調査

症例調査票

医療機関・診療科名		科
調査票作成者名		印
電話番号		
メールアドレス		
調査票作成日	20_____年_____月_____日	

*** 調査票記入上の注意事項 ***

1. 記入後は、必ずコピーをとり、施設で保管してください。
2. 以下の対象者についてご記入ください。
 - 1) 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群により発症 3 か月以内に死亡した患者
 - 2) 死亡時年齢が 0 歳以上 15 歳以下の患者
 - 3) 死亡日の期間は 2000 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日とします
3. 全般的な注意点
 - 1) 記入：黒または青のペンまたはボールペンで記入してください(赤色は使用不可)。
 - 2) 該当する項目の口に✓を付けてください。
 - 3) 複数選択と記載していない場合は 1 つだけ選択してください。
 - 4) 訂正する場合：訂正前の記述内容が判読できるように二重線または×印で消して日付と署名(又は捺印、印鑑登録したもの)を付記してください。
 - 5) 記入する必要のない欄には斜線を引いてください。

患者背景

生年月	西暦	年	月	性別	<input type="checkbox"/> ⁰ 男児	<input type="checkbox"/> ¹ 女児
周産期歴	出生時	在胎	_____	週	出生時	体重 _____ g
既往歴・その他特記すべき事項	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり ()					
推定される HUS の原因食物	<input type="checkbox"/> ⁰ 不明 <input type="checkbox"/> ¹ あり ()					
志賀毒素産生病原性大腸菌の検出の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり (以下をご記入ください)					
志賀毒素産生病原性大腸菌の検出方法	<input type="checkbox"/> ^a 便培養 <input type="checkbox"/> ^b その他の迅速検査 <input type="checkbox"/> ^c その他 ()					
志賀毒素産生病原性大腸菌の血清型	<input type="checkbox"/> ¹ 0157		<input type="checkbox"/> ² 0103		<input type="checkbox"/> ³ 0126	
	<input type="checkbox"/> ⁴ 026		<input type="checkbox"/> ⁵ その他 (0)	

HUS 診断時の臨床所見

胃腸炎発症年月日	20	年	月	日				
HUS 診断年月日	20	年	月	日				
身長	_____	cm	体重	_____	kg	血圧	_____ / _____	mmHg
脈拍	_____	回/分	呼吸数	_____	回/分			
HUS 診断時に認めた症状の種類を選択し(複数選択可)、症状についてご記入ください。	<input type="checkbox"/> ¹ 腎症状	<input type="checkbox"/> ^a 無尿・乏尿 <input type="checkbox"/> ^b 血尿 <input type="checkbox"/> ^c 蛋白尿 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()						
	<input type="checkbox"/> ² 消化器症状	<input type="checkbox"/> ^a 下痢 <input type="checkbox"/> ^b 嘔吐 <input type="checkbox"/> ^c 腹痛 <input type="checkbox"/> ^d 血便 <input type="checkbox"/> ^e 穿孔 <input type="checkbox"/> ^f その他 ()						
	<input type="checkbox"/> ³ 循環器症状	<input type="checkbox"/> ^a 心不全 <input type="checkbox"/> ^b 不整脈 <input type="checkbox"/> ^c 低血圧 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()						
	<input type="checkbox"/> ⁴ 神経症状	<input type="checkbox"/> ^a けいれん <input type="checkbox"/> ^c 頭痛 <input type="checkbox"/> ^b 意識障害 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()						
	<input type="checkbox"/> ⁵ 呼吸器症状	<input type="checkbox"/> ^a 呼吸不全 <input type="checkbox"/> ^b 肺出血 <input type="checkbox"/> ^c その他 ()						
	<input type="checkbox"/> ⁶ 血液症状	<input type="checkbox"/> ^a 溶血性貧血 <input type="checkbox"/> ^b 血小板減少 <input type="checkbox"/> ^c 白血球増加 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()						
	<input type="checkbox"/> ⁷ 発熱							
	<input type="checkbox"/> ⁸ その他 ()							
否定された疾患 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> ¹ 血栓性血小板減少性紫斑病 <input type="checkbox"/> ² 非典型溶血性尿毒症症候群 <input type="checkbox"/> ³ 肺炎球菌性溶血性尿毒症症候群 <input type="checkbox"/> ⁴ 薬剤性(含む化学療法)溶血性尿毒症症候群							

HUS 診断時の検査所見

未測定の場合は斜線をご記入下さい。

<血液検査所見>

白血球	ヘモグロビン	血小板	網状赤血球
/ μ L	g/dl	/ μ L	%
総蛋白	アルブミン	t-bil/d-bil	AST
g/dL	g/dL	/ mg/dL	IU/L
LDH	CPK	BUN	Cr
IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL
尿酸	Amy	Na/K	CRP
mg/dL	IU/L	/ mEq/L	mg/dL
C3	C4	CH50	IgG
mg/dL	mg/dL	/mL	mg/dL
ハプトグロビン	破碎赤血球	<input type="checkbox"/> ¹ FDP-E, <input type="checkbox"/> ² FDP	<input type="checkbox"/> ¹ PT%, <input type="checkbox"/> ² PT INR
mg/dL	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり	μ g/mL	% /
ADMATS13			
%			

<血液ガス> ¹: 動脈血 ²: 静脈血

PH	PaO ₂	PaCO ₂	HCO ₃ ⁻
B. E.	乳酸		

<尿所見>

血尿	蛋白尿	尿 TP
<input type="checkbox"/> ⁰ : - <input type="checkbox"/> ¹ : +/- <input type="checkbox"/> ² : 1+ <input type="checkbox"/> ³ : 2+ <input type="checkbox"/> ⁴ : 3+ <input type="checkbox"/> ⁵ : 4+	<input type="checkbox"/> ⁰ : - <input type="checkbox"/> ¹ : +/- <input type="checkbox"/> ² : 1+ <input type="checkbox"/> ³ : 2+ <input type="checkbox"/> ⁴ : 3+ <input type="checkbox"/> ⁵ : 4+	mg/dL
尿 β 2mG	尿 Cr	
μ g/L	mg/dL	

全経過中に出現した臨床所見

HUS 経過中に認めた 症状(複数選択可)	<input type="checkbox"/> ¹ 腎症状	<input type="checkbox"/> ^a 無尿・乏尿 <input type="checkbox"/> ^b 血尿 <input type="checkbox"/> ^c 蛋白尿 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()
	<input type="checkbox"/> ² 消化器症状	<input type="checkbox"/> ^a 下痢 <input type="checkbox"/> ^b 嘔吐 <input type="checkbox"/> ^c 腹痛 <input type="checkbox"/> ^d 血便 <input type="checkbox"/> ^e 穿孔 <input type="checkbox"/> ^f その他 ()
	<input type="checkbox"/> ³ 循環器症状	<input type="checkbox"/> ^a 心不全 <input type="checkbox"/> ^b 不整脈 <input type="checkbox"/> ^c 低血圧 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()
	<input type="checkbox"/> ⁴ 神経症状	<input type="checkbox"/> ^a けいれん <input type="checkbox"/> ^c 頭痛 <input type="checkbox"/> ^b 意識障害 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()
	<input type="checkbox"/> ⁵ 呼吸器症状	<input type="checkbox"/> ^a 呼吸不全 <input type="checkbox"/> ^b 肺出血 <input type="checkbox"/> ^c その他 ()
	<input type="checkbox"/> ⁶ 血液症状	<input type="checkbox"/> ^a 溶血性貧血 <input type="checkbox"/> ^b 血小板減少 <input type="checkbox"/> ^c 白血球増加 <input type="checkbox"/> ^d その他 ()
	<input type="checkbox"/> ⁷ 発熱	
	<input type="checkbox"/> ⁸ その他 ()	

HUS 脳症の臨床所見

HUS 脳症の有無 ⁰ なし ¹ あり ありの場合以下にご記入ください。

脳症発症年月日	20 年 月 日
脳症の症状 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> ^a けいれん <input type="checkbox"/> ^b 意識障害 (JSC II-10 以上、GCS 13 点以下), <input type="checkbox"/> ^c 頭痛 <input type="checkbox"/> ^d 片麻痺 (側) <input type="checkbox"/> ^e その他 ()
HUS 脳症の画像診断 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> ^a びまん性脳浮腫 <input type="checkbox"/> ^b 限局性脳浮腫 <input type="checkbox"/> ^c 大脳基底核または視床病変 <input type="checkbox"/> ^d 脳梗塞 (部位:) <input type="checkbox"/> ^e 脳出血 (部位:) <input type="checkbox"/> ^f その他 (具体的に)

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に対する治療ガイドライン作成

研究分担者 齋藤昭彦（新潟大学大学院 小児科学分野 教授）

研究要旨

本研究は、溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインの中で、腸管出血性大腸菌感染に対する治療ガイドラインを作成することにある。腸管出血性大腸菌感染に対する治療に関するクリニカルクエスチョンを設定し、文献学的検索を行い、腸管出血性大腸菌の治療、止痢薬の使用、腸管出血性大腸菌感染症患者に対する病院内での感染対策について、エビデンスレベルを付けた Statement を作成した。今後、このガイドラインの臨床の現場での実践が期待される。

A. 研究目的

- 1) エビデンスレベルを入れた、腸管出血性大腸菌（EHEC）感染に対する治療ガイドラインを作成する。
- 2) 作成されたガイドラインに対する外部評価に対する対応を行う。
- 3) 完成したガイドラインに対する英語訳を作成する。

B. 研究方法

- 1) EHEC の治療に関するクリニカルクエスチョンを設定し、それに関連するキーワードを設定する。キーワードに関連する文献を網羅的・系統的に検索する（データベース：PubMed, 医中誌, 検索対象期間：1992 年 1 月 - 2012 年 8 月）。その後、エビデンスレベルごとに文献を分け、ガイドラインの作成を行う。
- 2) 完成したガイドラインに対する外部評価（作成に関与していない小児の腎臓専門医による査読, 日本小児腎臓病学会会員を対象としたパブリックコメント）を受け、これらに対する意見に対し、回答を作成する。
- 3) 最終版を英語訳する。

C. 研究結果

- 1) 使用したキーワードは、PubMed におい

て 749 件、医中誌 52 件検出された。その中から、14 の文献を引用し、以下の 3 つの Statement を作成した。

①EHEC の治療

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（HUS）の発症に関しては一定の結論はない。

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。（推奨グレードなし）

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）

③EHEC 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）

D. 考察

今回のガイドライン作成において、最も重要な論点が、EHEC 感染症に対して、抗菌薬による治療を推奨するか、あるいは、推

奨めないかという点である。原則として、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が、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、海外、米国のガイドラインでは抗菌薬の投与は推奨されていない。一方で、国内では、過去の EHEC 集団感染の際の経験で、抗菌薬が使用され 下痢発症早期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。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。したがって、今回のガイドラインでは、推奨グレードを記載しなかった。

E. 結論

EHEC に対する治療ガイドラインを作成した。治療の推奨に関しては、今後の更なる検証が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

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・治療ガイドラインを作成をし、平成 25 年 11 月に発表した。また、英語版ガイドラインの作成を行い平成 26 年度に発表の予定である。

A. 研究目的

1996 年の大阪府堺市での世界最大の腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli* : EHEC）いわゆる志賀毒素産生性大腸菌（Shiga-toxin-producing *E. coli* : STEC）の集団感染を期に、日本小児腎臓病学会は「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・治療のガイドライン」を作成し、2000 年に一部を改訂した。

しかし、2011 年に富山県を中心とした O111 による集団感染、さらに欧州でのドイツを中心にした O104 : H4 による大規模集団感染が発生し、HUS による多数の死者が発生した。欧州の集団感染の菌は従来の EHEC とは異なり、志賀毒素産生性と ESBL 産生性の両方の特徴を有する腸管凝集接着性大腸菌（enteroaggregative *E. coli*）O104:H4 であった。本菌による集団感染は過去にはなく、今後このような新たな大腸菌による集団感染が危惧されている。これらの集団感染を機に、新たな HUS の診断・治療ガイドラインの作成が喫緊の課題となった。

前ガイドラインの改訂以来、STEC による HUS の病態のさらなる解明や治療法に関するいくつかの成果が得られ、さらに非典型 HUS の病因・病態の解明と治療法に関する劇的な進歩がみられた。そこで、国内外で新たに公表された HUS に関するエビデンスを収集・評価し、日常診療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ために。本ガイドラインが作成された。本ガイドラインは、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関連学会に所属する臨床家・研究者が作成した。

これまでに公表された HUS に関する内外のエビデンスを踏まえ、aHUS を含めた HUS の診断・治療のガイドラインを Minds に準拠し作成する事を研究目的とした。また、本邦からのガイドラインを海外に発信するべく、英語版のガイドラインの作成を目標とした。

B. 研究方法

分担研究者 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

- ① HUS 診断・治療ガイドラインを完成させ、平成 25 年 11 月に、日本小児腎臓病学会、日本腎臓病学会、日本小児科学会のホームページに公表した。公表までに合計 5 回の会議を開催した。
- ② 本ガイドラインを書籍として出版するための準備を進めた。平成 26 年度中に出版予定。
- ③ 本ガイドラインの英語版の作成を進めた。平成 26 年度中に公表予定。
- ④ 来年度の計画として、わが国における 2000 年以降の STEC による HUS の死亡例の後方視的調査を企画した。調査表の作成、倫理委員会の承

認獲得、一次調査票の発送を実施した。

(別紙 HUS 死亡例調査票参照)

D. 考察

本年、HUS の診断・治療ガイドラインを発表した。今後、本ガイドラインの有効性についての評価が必要である。しかし、作成にあたり、実際には HUS に関するエビデンスは不足しているのが実情であり、さらなるエビデンスの蓄積も不可欠である。

E. 結論

HUS の診断・治療ガイドラインを発表した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤秀一: 分子標的療法がもたらす腎臓疾患治療の未来. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013 : 26 : 43-51
- 2) 伊藤秀一: 【血栓性微小血管症 (TMA: TTP/HUS) 最新知見】 海外事例 欧州における O104:H4 感染について. 腎と透析 2013. 74. 1091-1097.

2. 学会発表

- 1) 伊藤秀一, 五十嵐隆: 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン典型的溶血性尿毒症症候群の診断・治療. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013. 4. 19
- 2) 才田謙, 布山正貴, 町田裕之, 岡田麻理, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 長谷川慶, 吉田瑤子, 藤村吉博. 血漿交換と Eculizumab 投与により改善しえた抗 Factor H 抗体による aHUS の 1 例. 第 35 回小児腎不全学会, 福島, 2013. 10. 24

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

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

- ・ 「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインの作成」

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）

研究要旨.

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・治療について、昨年度作成したエビデンスに基づくガイドライン（案）についてのパブリックコメントを募集し、検討を加え、ガイドラインを完成させた。また、英文化（案）を作成した。

A. 研究目的

昨年度作成した、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・治療ガイドライン案に対するパブリックコメントを検討し、ガイドラインとして完成すること、およびガイドライン全文の英文化を研究目的とした。

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

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て得られたパブリックコメントについて、研究班会議とともに、電子媒体での検討を繰り返しおこなって検討し、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ガイドラインの完成および英文化に協力した。

D. 考察

本ガイドラインは、最近のエビデンスに基づく診療ガイドラインとして作成された本邦初めての HUS の診断・治療ガイドラインである。英文化の完成により、諸外国への臨床的な貢献とともに、討論の基盤とな

るものとする。

E. 結論

エビデンスに基づく腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療ガイドラインを作成し、英文化（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

なし

2. 学会発表

- 1) Hataya H: EPS: risk factors and management. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association 2013. Shanghai, 2013. 9. 3

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

腸管出血性大腸菌感染症に併発する脳症の研究

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	高梨 潤一	（亀田メディカルセンター・小児科 ・部長）
	種市 尋宙	（富山大学医学部・小児科・助教）
	田中 朋美	（富山大学医学部・小児科・助教）
	岡部 信彦	（国立感染症研究所・感染症情報セ ンター・センター長）
	三崎 貴子	（国立感染症研究所・感染症情報セ ンター・研究員）
	八幡 裕一郎	（国立感染症研究所・感染症情報セ ンター・研究員）
	奥村 彰久	（順天堂大学・小児科・准教授）

研究要旨

2011年に富山県を中心に発生した腸管出血性大腸菌 O-111 集団食中毒事例における脳症の臨床所見、神経画像所見の特徴を解析した。本事例は従来の事例に比し、脳症の合併率が高かった。神経症状は意識障害、譫妄、けいれんが多かった。頭部画像では両側対称性の視床・基底核病変が認められた。死亡例は急性期に多く、頭部画像上は脳浮腫の急激な増悪を呈した。

A. 研究目的

2011年、日本国内で発生した腸管出血性大腸菌 O-111 集団食中毒事例では、急性脳症を併発した症例が多かった。この事例における急性脳症の臨床的特徴と画像所見を明らかにするために、本研究を行った。

B. 研究方法

2011年4月後半から5月前半にかけて、富山県を中心として生じた腸管出血性大腸菌 O-111 感染の 86 症例のうち 34 症例が溶血性尿毒症症候群(HUS)を、22 症例が神経症状を呈した。本研究ではこの 22 例の臨床記録と

神経画像を集積し、検討した。ここでは脳症の発症日を第 0 日と定義した。

C. 研究結果

22 例中 21 例が脳症と診断された。男女比は 6 : 15 と女性が多かった。16 歳未満の小児が 10 例、成人が 11 例とほぼ同数だった。

脳症症例は O-111 感染症例の 24%、HUS 症例の 62%を占め、従来の事例に比し高率であった。21 例全例が HUS を呈した。HUS 小児例 11 例のうち 10 例が脳症を発症した。

神経症状は意識障害（16 例）、譫妄様行動（14 例）、けいれん発作（8 例）であった。

死亡例は5症例で、うち4例は急性期（第1～5日）に脳症の進行のため死亡し、神経画像で重度の脳浮腫所見を呈した。生存16症例のうち15例は臨床的に治癒であった。死亡した5例の中にステロイド治療を受けた例はなかった。これに対し、治癒した15例中11例がメチルプレドニゾロン・パルス療法を受けていた。治癒例（15例）と死亡ないし後遺症例（6例）を比較した結果、脳症発症までの時間、血清クレアチニン値、メチルプレドニゾロン・パルス療法の施行に関して両群間に有意差が認められた。

神経画像では両側対称性の病変が視床外側部（12例）、被殻または淡蒼球（10例）、外包（9例）、脳幹背側ないし小脳（6例）に認められた。

D. 考察

本研究により、富山県の腸管出血性大腸菌 O-111 集団食中毒事例で脳症が高率に生じた事実が確認された。腸管出血性大腸菌 O-111 脳症における高い致死率は脳症の急激な進行に起因すると考えられる。また本研究では、脳症に対するメチルプレドニゾロン・パルス療法の有効性が示唆された。

E. 結論

2011年のO-111集団食中毒事例では、HUSや脳症を合併する率がとりわけ高かった。

脳症において、ステロイドは選択しうる治療法のひとつと見なしうる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

ア. 原著論文

Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Tanaka T, Miyawaki T, Okabe N, Mizuguchi M. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* in press.

イ. 総説

水口雅. 大腸菌. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ, No. 26, 神経症候群 I (第2版) —その他の神経疾患を含めて—. 日本臨牀社, 大阪, 2013, 774-778.

2. 学会発表

高梨潤一, 水口雅, 奥村彰久, 種市尋宙, 田中朋美: 腸管出血性大腸菌(EHEC)O111 関連急性脳症の頭部画像所見の検討. 第117回日本小児科学会学術集会 広島, 2013年4月20日

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

なし。

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	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水口 雅	大腸菌		別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ, No. 26, 神経症候群 I (第2版)-その他の神経疾患を含めて-	日本臨牀社	大阪	2013	774-778
大西健児	人畜共通感染症	小野寺昭一	感染症内科学	丸善出版	東京	2014	89-93
大西健児	腸管出血性大腸菌	後藤 元	最新・感染症治療指針	医薬ジャーナル	東京	2013	295-298

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
大西 真	Vero 毒素産生腸管出血性大腸菌の特徴と疫学	腎と透析	74	1077-1082	2013
M. Kusumoto, D. Fukamizu, Y. Ogura, E. Yoshida, F. Yamamoto, T. Iwata, T. Ooka, M. Akiba, T. Hayashi	The lineage-specific distribution of IS-excision enhancer in enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> isolated from swine.	Appl. Environ. Microbiol.	80(4)	1394-1402	2014
N. Sudo, A. Soma, A. Muto, S. Iyoda, M. Suh, N. Kurihara, H. Abe, T. Tobe, Y. Ogura, T. Hayashi, K. Kurokawa, M. Ohnishi, Y. Sekine	A novel small regulatory RNA accelerates cell motility in enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> .	J. Gen. Appl. Microbiol.	In press		
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	91-91	2013

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	3-3	2013
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	Epub ahead of print	Epub ahead of print
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	非典型溶血性尿毒症症候群	日本腎臓学会誌	55	91-93	2013
要伸也	血液関連非典型的HUS	腎と透析	74	1131-1135	2013
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
芦田明, 玉井浩	エクリズマブ: aHUS	腎と透析	76	77-81	2013
伊藤秀一	【血栓性微小血管症(TMA:TTP/HUS)最新知見】海外事例 欧州におけるO104:H4感染について	腎と透析	74	1091-1097	2013
伊藤秀一	分子標的療法がもたらす腎臓疾患治療の未来	日本小児腎臓病学会雑誌	26	43-51	2013
Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y,	Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 E. coli O111 outbreak in	Neurology		in press	2014

Tanaka T, Miyawaki T, Okabe N, <u>Mizuguchi M.</u>	Japan.				
---	--------	--	--	--	--

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.26 (2013年12月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

I

II 感染性疾患

細菌感染症

大腸菌

水口 雅