

## はじめに

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) は、先進諸国における小児の急性腎障害 (acute kidney injury) の原因として最も頻度が高い。一般に HUS の原因の多くは腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli* : EHEC) による消化管感染症である。EHEC による消化管感染症のうち、わが国ではこれまで血清型 O157 による頻度が多かったが、欧州では O157 以外の血清型の EHEC の頻度がわが国よりも高かった。2011 年に富山県を中心とした O111 による集団感染が発生した。さらに、同年欧州ではドイツを中心に 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。欧州における集団感染の起原菌は従来の 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。本菌はこれまでヒトの大規模感染を起こしたことがなかった大腸菌であり、今後新たな大腸菌が同様の大規模感染と HUS 発症の原因となる可能性がある。一方、EHEC 感染が原因とはならない非典型 HUS の原因として複数の補体制御因子等の異常が明らかにされ、新たな治療薬としてエクリズマブが臨床に用いられるようになっていく。

1996 年に発生した堺市での大規模集団感染を機に、日本小児腎臓病学会は EHEC 感染に伴う HUS の診断・治療のガイドラインを作成し、2000 年に改訂版を発行した。以来 10 年以上経過し、EHEC による HUS の病態生理や治療法に関する新たな成果が得られている。さらに非典型 HUS の病因・病態についての解明が進み、治療法の進歩も著しい。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、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインの作成にあたっては、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・研究者が担当した。さらに、作成された原案を日本小児腎臓病学会の役員と患者さんの会の代表者に査読いただき、修正した後、日本小児科学会、日本小児腎臓学会、日本腎臓学会の各ホームページに掲載し、会員からのご意見をいただき、それらのご意見を本ガイドラインに反映した。なお、本ガイドラインをまとめるにあたり、伊藤秀一委員と佐古まゆみ委員のご尽力が大きかったことを、ここに感謝の意を込めて記載させていただく。

EHEC 感染による HUS、あるいは非典型 HUS に現時点での最大限の知見をもって適切に対応するために、新たに「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」をここに上梓する。本ガイドラインは、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに則った初めての HUS 診療ガイドラインである。さらに、臨床現場の実情にできるだけ配慮し、実用的なガイドラインとなっている。今後の改訂のためにもご意見、ご感想をいただければ幸いである。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班 (代表 大西真班長) からの研究資金により作成した。資金をご提供いただき、このような形で出版することをご許可された厚生労働省に感謝申しあげる。

平成 26 年 4 月吉日

国立成育医療研究センター総長 五十嵐 隆

# 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」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みられ、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）を基に、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、その後に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公開し、各学会員から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員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，いま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得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一つ一つにすぎず，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	1
I-1 腸管出血性大腸菌感染症の診断	1
1. 腸管出血性大腸菌感染症とは (定義)	1
2. 感染源となる食材	2
3. 症状	3
4. HUS の起因菌としての EHEC	4
5. 診断	4
I-2 EHEC 感染症の治療	7
① 抗菌薬	7
② 止痢薬	8
③ EHEC 感染症患者に対する病院内での感染対策	8
II. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断	11
II-1 HUS の診断	11
1. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の症状と診断	11
2. HUS の重症化因子について	13
II-2 急性腎傷害の評価	16
1. HUS における急性腎傷害：疫学と病態生理	16
2. AKI の危険因子	17
3. AKI のステージ分類と透析療法の導入	18
II-3 脳症の診断	20
1. EHEC 感染症における中枢神経症状と HUS	20
2. EHEC 感染症による脳症	21
3. EHEC 感染症による脳梗塞	23
II-4 急性期の腎外合併症 (脳症を除く)	25
① 高血圧	25
② 消化管合併症	26
③ 糖尿病	28
④ 循環器系合併症	29

Ⅲ. HUS の治療	31
Ⅲ-1 輸液・輸血療法	31
①輸液管理	31
②輸血	33
Ⅲ-2 降圧療法	36
Ⅲ-3 透析療法	40
①透析開始基準	40
②透析方法の選択	41
Ⅲ-4 血漿交換療法	44
Ⅲ-5 抗凝固療法	46
Ⅲ-6 EHEC 感染症による脳症の治療	50
①EHEC 感染症による脳症の支持療法	50
1. EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項	50
2. EHEC 感染症による脳症の支持療法	51
3. 回復期以降のフォローアップ	51
②EHEC 感染症による脳症の特異的治療	52
Ⅳ. HUS の後遺症	57
Ⅳ-1 HUS の腎後遺症	57
1. HUS の腎後遺症	57
2. 腎機能予後の予測因子と経過観察	58
Ⅳ-2 HUS の腎外後遺症	62
1. 消化管後遺症	62
2. 糖尿病	62
3. 神経学的後遺症	62
4. 認知行動障害	63
5. 循環器系後遺症	63
Ⅴ. 成人の HUS の診断・治療	65
Ⅴ-1 成人の HUS の診断・治療	65
①成人の HUS の診断	65
②成人の HUS の治療	66
Ⅴ-2 EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療	70
①EHEC 感染症による成人の HUS の臨床的特徴	70
②EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療	71

VI. 非典型 HUS (aHUS) の診断・治療 .....	75
VI-1 非典型 HUS (aHUS) の診断 .....	75
VI-2 非典型 HUS (aHUS) の治療 .....	78
索引 .....	87

# ステートメントのまとめ

## 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

### 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**

#### 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**

#### 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**

## 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 10g/dL 未満)
2. 血小板減少 (血小板数 15 万/ $\mu$ 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)

#### 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。

### 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**



## 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。高頻度にみられる症状は、痙攣と意識障害である。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) 痙攣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、痙攣または意識障害を生じた場合。

## 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ことがある。推奨グレード **該当せず**

### 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、胆汁うっ滞・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**

### 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**

### 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**

## 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ことは，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 1 日の輸液量の基本とする。 推奨グレード **B**

#### 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得る。

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**

### 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**

### 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/時未満が 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**

### 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）のなかから選択する。 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**

## Ⅲ-4 血漿交換療法

HUS の急性腎傷害の増悪を阻止するうえで、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**

## 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**

## 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（痙攣）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（痙攣）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**

### 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ことが少なくなく、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、安全性を確認のうえ、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、安全性を確認のうえ、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**

## IV HUS の後遺症

### IV-1 HUS の腎後遺症

HUS 患者の腎後遺症は、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧である。

推奨グレード **該当せず**

HUS 患者の約 20~40%が慢性腎臓病（CKD）に移行する。CKD は末期腎不全や心血管合併症の危険因子である。推奨グレード **該当せず**

急性期の重症度に応じ以下に示すように、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能、血圧等を定期的に評価することを推奨する。推奨グレード **B**

- 1) 急性期に透析をした患者と無尿期間が 7 日以上 of HUS 患者では少なくとも 15 年間。
- 2) 2 歳未満で急性期血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL 以上の HUS 患者では少なくとも 15 年間。

経過観察中にアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧等の腎後遺症を合併した HUS 患者は生涯。

- 3) 上記以外の HUS 患者は腎後遺症がなければ発症後 5 年間

HUS 患者に対する急性期の腎生検は、急性期の病理所見が予後と相関せず、出血の危険性も高いため推奨しない。推奨グレード **C2**

### IV-2 HUS の腎外後遺症

HUS 患者では、消化管後遺症（胆石、慢性膵炎、大腸狭窄等）、糖尿病、神経学的後遺症、認知行動障害、循環器系後遺症等の腎機能障害以外の障害が残ることがある。そのため、治癒後も最低限 5 年間は定期的に経過観察すべきである。

また、特定の障害が残存した場合には成人への移行を含めた長期にわたる適切な対応が必要である。推奨グレード **B**

## V 成人の HUS の診断・治療

### V-1 成人の HUS の診断・治療

#### ① 成人の HUS の診断

成人 HUS の原因はさまざまであり、特に血便がない場合は志賀毒素以外の要因を検索すべきである。 推奨グレード **該当せず**

#### ② 成人の HUS の治療

成人 HUS の治療の基本は、小児と同様、基礎疾患の治療と HUS の各症状に対する支持療法および全身管理である。 推奨グレード **B**

重症の成人 HUS では、原因が特定できなくても、初期からの血漿交換を推奨する。 推奨グレード **C1**

血漿交換がすぐに施行できない場合は、血漿輸注を考慮する。

推奨グレード **C1**

### V-2 EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療

#### ① EHEC 感染症による成人の HUS の臨床的特徴

小児に比べ頻度は低いですが、成人においても流行性または散発性に EHEC 感染症による HUS が発症する。 推奨グレード **該当せず**

高齢者は EHEC に感染すると HUS を発症しやすく、生命予後も不良である。

推奨グレード **該当せず**

#### ② EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療

EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療は、小児と同様に支持療法を中心とする全身管理が基本である。 推奨グレード **B**

EHEC 感染症による中枢神経症状を伴う成人の重症 HUS に対しほかに治療法がない場合は、血漿交換療法、あるいは免疫吸着と IgG 静注の併用療法が生命予後を改善する可能性があり考慮してよい。 推奨グレード **C1**

抗菌薬とエクリズマブは、EHEC 感染症による成人の HUS に対する有効性に関し、一定の見解がない。 推奨グレード **該当せず**

## VI 非典型 HUS (aHUS) の診断・治療

### VI-1 非典型 HUS (aHUS) の診断

非典型 HUS (atypical HUS : aHUS) は、志賀毒素 STX による HUS と ADAMTS13

の活性著減による TTP 以外の血栓性微小血管障害で、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害 (AKI) を 3 主徴とする疾患である。

推奨グレード **該当せず**

#### <診断基準>

Definite: 3 主徴が揃い、志賀毒素に関連するものでないこと、血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

1. 微小血管症性溶血性貧血: Hb 10 g/dL 未満  
血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スミアでの破碎赤血球の存在を基に微小血管症性溶血の有無を確認する。
2. 血小板減少: 血小板数 15 万/ $\mu$ L 未満
3. 急性腎傷害 (AKI): 小児例: 年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上への上昇

Probable: 微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害の 3 項目のうち 2 項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

## VI-2 非典型 HUS (a HUS) の治療

aHUS の治療は、支持療法を中心とする全身管理と基礎疾患に対する治療である。推奨グレード **B**

- 1) 侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS

侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS 患者には、新鮮凍結血漿中に抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体が存在し輸注により病状が悪化する可能性があるため、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。推奨グレード **D**

- 2) 補体制御因子等の異常に関連する aHUS

コバラミン代謝異常症以外の因子および補体制御因子異常症に関連する aHUS 患者には、血漿交換療法、血漿輸注等の血漿治療を速やかに導入する。

推奨グレード **C1**

日本小児科学会および日本腎臓学会の診断基準等に基づき aHUS と診断された患者に対してはエクリズマブでの治療を行う。推奨グレード **C1**

aHUS が原因の末期腎不全患者の場合は、血縁者からの生体腎移植を行うべきではない。推奨グレード **C2**

aHUS が原因の末期腎不全患者に献腎移植を行う場合は、周術期に予防的血漿治療を行う。 推奨グレード **C1**

aHUS が原因の末期腎不全患者に献腎移植を行う場合は、周術期の予防的なエクリズマブ治療を考慮する。 推奨グレード **C1**

# Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome

Takashi Igarashi · Shuichi Ito · Mayumi Sako · Akihiko Saitoh · Hiroshi Hataya ·  
Masashi Mizuguchi · Tsuneo Morishima · Kenji Ohnishi · Naohisa Kawamura · Hirotsugu Kitayama ·  
Akira Ashida · Shinya Kaname · Hiromichi Taneichi · Julian Tang · Makoto Ohnishi ·  
Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome

Published online: 7 August 2014  
© Japanese Society of Nephrology 2014

## Outline of the Guidelines

### 1. Necessity to provide comprehensive guidelines for hemolytic uremic syndrome (HUS)

The first guidelines for the diagnosis and treatment of HUS following the Shiga toxin producing *Escherichia coli* (STEC) infection was published by The Japanese Society of Pediatric Nephrology (JSPN) in 2000. Since then, there has been considerable advancement in the understanding and treatment of acute encephalopathy - one of the most

serious complications in HUS. Furthermore, the etiology, conditions and treatments of atypical HUS have been elucidated. Therefore, a set of comprehensive guidelines for HUS that reflects recent clinical evidence is necessary.

The aim of this set of guidelines is to provide a support, tool for daily medical practice and to contribute to the standardization and accessibility of HUS-related medical care, as well as to improve level of safety for HUS patients.

### 2. Preparation of guidelines

The present guidelines are produced according to the procedures proposed by the Medical Information Network Distribution Service (Minds) of the Japan Council for Quality Health Care.

The guideline writing committee (GWC) consists of members from these societies: JSPN, The Japanese Society of Nephrology (JSN), The Japanese Society of Child Neurology (JSCN), Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases (JSPID) and The Japanese Association for Infectious Diseases (JAID).

The GWC members set the keywords in conjunction with the clinical question and critically reviewed relevant

---

All authors are committee members for Guidelines for the Management and Investigation of Hemolytic Uremic Syndrome, English edition.

Representative: Takashi Igarashi.

Members: Akihiko Saitoh, Shuichi Ito, Hiroshi Hataya, Masashi Mizuguchi, Tsuneo Morishima, Makoto Ohnishi.

Assistant members: Kenji Ohnishi, Naohisa Kawamura, Hirotsugu Kitayama, Akira Ashida, Shinya Kaname, Hiromichi Taneichi, Mayumi Sako, Julian Tang.

This is the English version of Guidelines for the Management and Investigation of Hemolytic Uremic Syndrome, which was published in 2013 (in Japanese). (<http://www.jspn.jp/kaiin/guideline.shtml>)

---

T. Igarashi (✉)

National Center for Child Health and Development (NCCHD),  
2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan  
e-mail: igarashi-t@ncchd.go.jp

S. Ito

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development (NCCHD), Tokyo, Japan

M. Sako

Division for Clinical Trials, Department of Development Strategy, Center for Social and Clinical Research, National Center for Child Health and Development (NCCHD), Tokyo, Japan

A. Saitoh

Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

H. Hataya

Department of General Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

M. Mizuguchi

Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan



literatures published between January 1, 1992 and August 31, 2012, through the use of major databases (e.g., PubMed and the Japana Centra Revuo Medicina [Ichushi]) in cooperation with The Japan Medical Library Association. As there is a lack of high quality publications on HUS currently, publications with low quality evidences or without retrieval target period were still carefully reviewed.

All documents used are supported by evidence. A grade of recommendation was assigned to the statements. The grades were determined based on the level of evidence, as well as on the quality and clinical significance of the evidence. The levels of evidence and grades of recommendation are shown in Tables 1 and 2.

### 3. Independent assessment

The present guidelines were reviewed by the assessment committee members derived from three JSPN and one Child Support Whole Country Network of Intractable Disease representatives. The final draft of the guidelines, together with a request for public comments, was published on the websites of JPS, JSN and JSPN. The GWC then took on board the comments and suggestions by the public to revise and finalize the present set of guidelines accordingly.

### 4. Cautionary notes on the use of the present guidelines

Users should be aware that the guidelines do not always equate to evidence-based medicine (EBM). The guidelines are not meant to overrule a physician's experience. Users should bear in mind that the guidelines are developed in accordance with evidence at the time of preparation and that the quantity and level of evidence may subsequently change. The guidelines serve to assist physicians and patients in making decisions about treatment. This set of guidelines does not provide any legal basis in the event of medical lawsuits.

**Table 1** Level of evidence

Level I	Data obtained from a systematic review or a meta-analysis of randomized clinical trials
Level II	Data obtained from at least one randomized comparative clinical trial
Level III	Data obtained from non-randomized comparative clinical trials
Level IV	Cohort studies, case-control studies, or cross-sectional studies
Level V	Case reports, or case series
Level VI	Opinions of special committees or specialists with no basis of patient data

**Table 2** Grade of recommendation

Grade A	A given treatment or procedure was recommended based on robust scientific evidence
Grade B	A given treatment or procedure was suggested based on scientific evidence
Grade C1	A given treatment or procedure may be considered although scientific evidence is not available
Grade C2	A given treatment or procedure may not be considered due to missing scientific evidence
Grade D	A given treatment or procedure is not recommended as scientific evidence indicated inefficacy or harm

T. Morishima  
Department of Pediatrics, Medical School, Okayama University,  
Okayama, Japan

K. Ohnishi  
Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh  
General Hospital, Tokyo, Japan

N. Kawamura  
Department of Pediatrics, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

H. Kitayama  
Department of Nephrology, Shizuoka Children's Hospital,  
Shizuoka, Japan

A. Ashida  
Department of Pediatrics, Osaka Medical College, Osaka, Japan

S. Kaname  
1st Department of Internal Medicine (Nephrology and  
Rheumatology), Kyorin University School of Medicine, Tokyo,  
Japan

H. Taneichi  
Department of Pediatrics, University of Toyama, Toyama, Japan

J. Tang  
Center for Social and Clinical Research, National Center for  
Child Health and Development (NCCHD), Tokyo, Japan

M. Ohnishi  
Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious  
Diseases, Tokyo, Japan

## 5. Conflict of interest

The expense for GWS meetings were provided by the Health Labor Sciences Research Grant (for the study on standardization of the pathogenic factor and the medical treatment for severe enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection) supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW). Dr. Makoto Ohnishi chairs this research project. All committee members confirmed their conflict of interest (COI) declaration based on the Acts of COI established by JPS, JSN and JSPN.

## Contents

1	Diagnosis and treatment of Shiga toxin producing <i>Escherichia coli</i> infection.....	527
1.1	Diagnosis of Shiga toxin producing <i>Escherichia coli</i> infection.....	527
1.2	Treatment of STEC infection.....	529
2	Diagnosis of HUS.....	530
2.1	Diagnosis procedure.....	530
2.2	Assessment of acute kidney injury (AKI).....	532
2.3	Diagnosis of encephalopathy.....	534
2.4	Acute-phase extrarenal complication (excluding encephalopathy).....	535
3	Treatment of HUS.....	536
3.1	Fluid therapy and blood transfusion.....	536
3.2	Antihypertensive therapy.....	538
3.3	Renal replacement therapy.....	538
3.4	Plasma exchange therapy.....	540
3.5	Antithrombotic therapy for HUS.....	540
3.6	Treatment of encephalopathy associated with STEC infection.....	541
3.7	Renal sequelae of HUS.....	544
3.8	Extra-renal sequelae in patients with HUS.....	545
4	Diagnosis and treatment of HUS in adults.....	546
4.1	Diagnosis of HUS in adults.....	546
4.2	Diagnosis and treatment of STEC-associated HUS in adults.....	547
5	Diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).....	549
5.1	The diagnosis of aHUS.....	549
5.2	Treatment of aHUS.....	550
6	References.....	553

## 1 Diagnosis and treatment of Shiga toxin producing *Escherichia coli* infection

### 1.1 Diagnosis of Shiga toxin producing *Escherichia coli* infection

Methods for Shiga toxin producing *Escherichia coli* (STEC) infection diagnosis defined by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. [Grade of Recommendation: Not Graded]

STEC infection is diagnosed when a patient manifests clinical symptoms and signs suggestive of STEC infection and meets criterion 1, 2 or 3 below.

1. *E. coli* isolated from stool is confirmed to have the ability to produce Shiga toxin (STX) by one of the following criteria:
  - a. Confirmation of STX being produced.
  - b. Isolation of STX-producing genes by PCR or other methods.
2. Isolation of STX from stool of a patient with HUS.
3. Isolation of serum anti-O antigen of *E. coli* antibody or anti-STX antibody from a patient with HUS.

### Comments

#### 1. What is enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection?

According to the definition established by the MHLW under the Law concerning the Prevention of Infections and Medical Care for Patients of Infections (Infectious Diseases Control Law), enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) is an infection caused by diarrheagenic *E. coli* that produces STX [a]. STX is also known as Verotoxin (VT). EHEC infects human intestine, where it produces STX and induces diarrhea. EHEC may also be referred to as Verotoxin producing *Escherichia coli* (VTEC).

## 2. Causative food

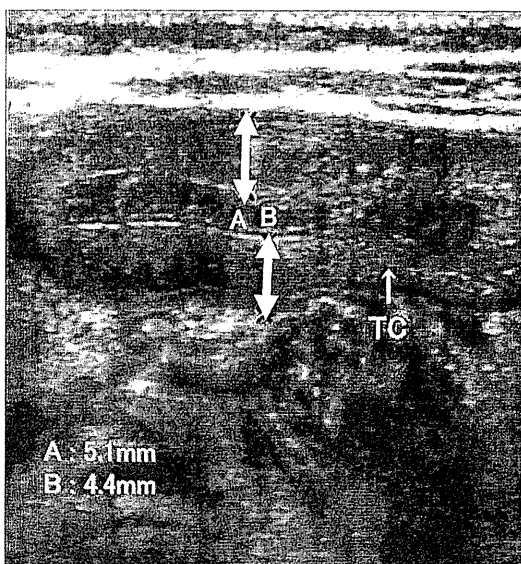
Humans usually contract STEC infection by ingesting food such as raw or inadequately cooked beef, sprout, vegetables, pickles or water contaminated with the organism. In many cases, however, specific causative food cannot be identified. Hence, the route of infection remains unconfirmed.

## 3. Symptoms and signs

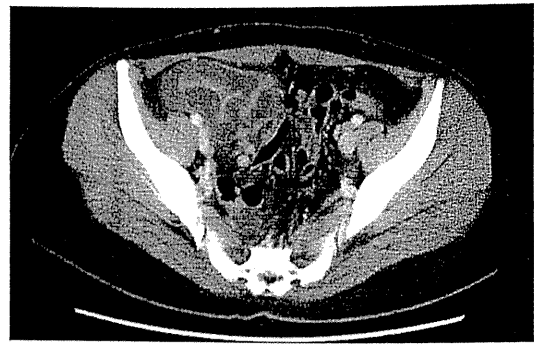
Abdominal pain and watery diarrhea develop 3–7 days after oral ingestion of STEC, and likely to be followed by bloody stool, which has similar consistency with blood in severe cases (hemorrhagic colitis, Fig. 1). The wall of the large intestine shows edematous change (Figs. 2, 3), accompanied by the erosion and bleeding. In more severe cases, the patient experiences diarrhea more than ten times



**Fig. 1** Bloody stool from a patient with STEC infection



**Fig. 2** Edematous change of the transverse colon of a patient with STEC infection (abdominal ultrasonography)



**Fig. 3** Edematous change of the cecum and ascending colon of a patient with STEC infection (abdominal CT scan)

**Table 3** Number of patients with HUS and STEC infection in Japan (2008–2011)

No. of patients with HUS	371
No. of HUS patients with detected STEC	242
No. of HUS patients with detected STEC O157	203
No. of HUS patients with detected STEC O157(producing both STX1 & STX2)	117
No. of HUS patients with detected STEC O157(producing STX2)	76
No. of HUS patients with detected STEC O157(producing unclassifiable STX)	10
No. of HUS patients with detected STEC excluding O157	39

Figures in this table are based on data from IASR 2009, 2010, 2011 and 2012

per day and suffers serious abdominal pain. According to the MHLW, abdominal pain, watery diarrhea and bloody stool are the main symptoms of STEC infection. A high body temperature of over 38 °C and nausea are observed in some STEC patients [b]. High fever over 39 °C is a rare complication.

Some patients with STEC infection develop HUS several days from the onset of diarrhea. A triad of symptoms typically appears in HUS, including hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury (AKI).

## 4. STEC as causative agent of HUS

Table 3 shows the reported cases of HUS in Japan from 2008 to 2011 (retrieved from the records of the Infectious Disease Surveillance Center under the National Institute of Infectious Diseases of Japan). The most common serotype of STEC isolated from HUS patients in Japan was O157. For patients who are O157 negative, O121, O111, O26, and O145 are identified [1–4].

## 5. Diagnosis

Final diagnosis requires the identification of STEC in stool. Therefore, stool sample should be obtained and cultured before antibiotics are administered to patients. According to the guidelines for the examination of intestinal infections by the Japanese Society of Clinical

**Table 4** Specimen, subject, measurement principle, and reaction time of commercially available rapid diagnostic methods

Specimen	Subject	Measurement principle	Reaction (required) time
Stool	Antigen of STEC O157 <sup>a</sup>	Immunochromatography	10–15 min
		Latex agglutination	2 min
Stool	Shiga toxin	ELISA	~3 h
Serum	Antibody against STEC O157 LPS	Latex agglutination	3 min

<sup>a</sup> Diagnosis of STEC infection should not be based on STEC antigen detected in the stool from the patient solely

Microbiology, the presence of STX is the most reliable marker of STEC [c]. The guidelines from the Center for Disease Control and Prevention in the USA recommends the use of a culture that could identify STEC O157 and other serotypes in stool samples in addition to the confirmation of STX in the stool [d]. It remains difficult to diagnose STEC infection as other bacteria besides STEC can produce STX. It is also challenging to diagnose STEC infection based solely on the presence of STX in stool. The MHLW reported that the presence of STX in stool, serum antibody against *E. coli* O antigen or anti STX antibody in serum would be enough for the diagnosis of STEC infection only in cases with HUS. The MHLW arrived at this decision due to the fact that STEC is the leading cause of HUS in Japan [5], and that it is difficult to detect STEC in stool when antibiotics were administered to patients before examination of stool sample. Specimen, subjects, measurement principles and reaction time of commercially available rapid diagnostic methods are shown in Table 4.

#### Supplementary articles

- Ministry of Health, Labour and Welfare: Report of three cases of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection by doctors and veterinarians (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-03-03.html>).
- Legal act on the medical care, prevention and treatment of infectious diseases (Law 114th, October 2, 1998. Revision: Law 122nd, December 14, 2011).
- Japanese Society of Clinical Microbiology. Guidelines for examination of infectious enteritis. *J Jpn Soc Clin Microbiol.* 2010;20:1–138.
- Gould LH, et al. Recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-12):1–14.

## 1.2 Treatment of STEC infection

### 1. Antibiotics

No conclusion has been made regarding the association between the use of antibiotics for STEC infection and the onset of HUS. [Grade of Recommendation: Not Graded]

The use of antibiotics is considered for carrier of STEC (such as patient's family members) to prevent further transmission of the disease.

#### Comments

Treatment for children with STEC infection is primarily by supportive care. In the set of guidelines in the USA, the use of antibiotics is not recommended for the treatment of STEC infection as it is a risk factor for HUS. Antibiotics kill bacteria and provoke the release of toxin resulting in HUS [a, b]. However, a global meta-analysis performed between January 1981 and February 2001 demonstrated that the use of antibiotics did not influence the incidence of HUS. This indicated the need of the appropriate randomized controlled study (RCT) [1]. One RCT comparing the incidence of HUS between antibiotics-use group and antibiotics non-use group in STEC infected patients demonstrated no differences [2]. Another case-control study evaluating patients with STEC infection outbreak in Europe showed that antibiotics-use group ( $n = 52$ ) had lower incidence of seizure, surgical intervention, mortality and shorter duration of bacterial colonization in stool than antibiotics non-use group ( $n = 246$ ) [3].

In contrast, several cohort studies evaluating STEC O157 patients demonstrated that antibiotics -use group had higher incidence of HUS than antibiotics non-use group, and concluded that the use of antibiotics is indeed a risk factor for HUS [4–7]. In the studies, antibiotics such as  $\beta$ -lactams (penicillins and cephalosporins), fluoroquinolones, and sulfamethoxazole/trimethoprim were used. Furthermore, recent in vivo data revealed that fluoroquinolones facilitated STX production while azithromycin did not induce STX production [c, d]. Hence, in cases where antibiotics are administered, it is crucial to consider the type being used.

During an outbreak of STEC in Japan, antibiotics—particularly fosfomycin—was used [8]. A retrospective analysis demonstrated that patients who used fosfomycin in