

11. 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. *JAMA* 2012 ; 165 : 884-889.
12. 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.
13. 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.
14. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009 ; 49 : 873-887.
15. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF. Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1693-1698.
16. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury : Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. *Kidney Int (Suppl)* 2012 : 107-110.
17. Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E.coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014 ; 82 : 564-572.
18. 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 : 1327-1330.
19. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH ; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010 ; 25 : 83-177.
20. Greinacher A, Friessecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BM, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104 : H4-associated haemolytic uraemic syndrome : a prospective trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1166-1173.
21. Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, Ishii M. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome : successful treatment with thrombomodulin α . *Pediatrics* 2013 ; 131 : e928-933.
22. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Mastsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Hyanes RB, Clark WF. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome : A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003 ; 290 : 1360-1370.

2 2014

日本小児科学会雑誌

The Journal of the Japan Pediatric Society

Vol. 118, No. 2, February 2014

第117回日本小児科学会学術集会

平成26年4月11日(金) 12日(土) 13日(日)

会場 駒田 美弘 (三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座小児科学分野)

会頭講演

小児が元細胞における細胞死誘導機構 駒田 美弘 119

招待講演

- 1. Anti-complement factor H autoantibody associated hemolytic uremic syndrome in Korean children Hae Il Cheong 120
- 2. アレルギーにおける自然免疫の役割 紀 太 博 仁 121
- 3. Progression on maintain polio free status in China Kunling Shen 122
- 4. Brain Injury in the Premature Newborn: the importance of the everyday Steven Paul Miller 124
- 5. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Beijing Children's Hospital Zheng Huyong 125
- 6. ザンビアでの医療活動 山 元 香 代 子 126
- 7. ADVANCES IN FOOD ALLERGY IN 2014 Philippe Eigenmann 127
- 8. CELL THERAPY OF CHILDHOOD CANCER Dario Campana 128
- 9. Noonan syndrome and other RASopathies; clinical, molecular spectrum and their management Han-Wook Yoo 129
- 10. Rotavirus Infection in Africa George E. Armah 130

日本小児科学会賞受賞記念講演

B型およびC型肝炎ウイルスの母子感染に関する研究 白 木 和 夫 131

日本小児科学会学術研究賞

大塚 宜一・徳原 大介・難波 範行・深見 真紀・村松 秀城・横山 詩子 132

教育講演

- 1. HUS Revisited 伊藤秀一 (139) / 2. West症候群と結節性硬化症: 研究の歴史と進歩 泉達郎 (139) / 3. Emerging virus infections ~ H7N9, MERS, SFTS ~: 現状と対策 西條政幸 (140) / 4. 小児リウマチ性疾患と生物学的製剤の展開 横田俊平 (140) / 5-1. 小児期発症炎症性腸疾患の治療戦略—クローン病— 新井勝大 (141) / 5-2. 小児期発症炎症性腸疾患の治療戦略—潰瘍性大腸炎— 余田篤 (141) / 6. 成人にも発症する「小児がん」の対応について 細井創 (142) / 7-1. 次世代シーケンスが解き明かした小児疾患の責任遺伝子—小児血液腫瘍疾患 村松秀城 (142) / 7-2. 次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後 加藤光広 (143) / 8. 小児における鎮静の現状と課題 阪井裕一 (143) / 9-1. 原発性免疫不全症に合併する自己免疫疾患 小林一郎 (144) / 9-2. 原発性免疫不全症に合併する自己炎症 金兼弘和 (144) / 10-1. 小児肺高血圧の基礎と臨床(基礎編) 三谷義英 (145) / 10-2. 小児肺高血圧の基礎と臨床(臨床編) 中山智孝 (145) / 11-1. 重症心身障害児(者)における栄養素欠乏症 小沢浩 (146) / 11-2. 重症心身障害者(児)とカルニチン欠乏 富和清隆 (146) / 12-1. エビデンスに基づく診断・治療ガイドラインの作り方 佐古まゆみ (147) / 12-2. 根拠に基づく診断・治療ガイドラインの現在 森臨太郎 (147) / 13. 小児期に見られる心の問題に関するDSM-5における分類と診断基準の動向 宮本信也 (148) / 14. 小児医薬品臨床研究の国際ネットワーク: GRIP 中村秀文 (148) / 15-1. 肺理学療法的重要性とその実際—神経筋疾患について— 石川悠加 (149) / 15-2. 小児呼吸理学療法 上田康久 (149) / 16-1. 思春期って不思議!?—思春期診療の苦手意識を払拭しよう— 長谷川奉延 (150) / 16-2. 思春期早発症臨床の実際 堀川玲子 (150) / 17. 小児骨代謝疾患の診断と新たな治療 大園恵一 (151) / 18. 小児科総合診療に必要な泌尿器科の知識 中井秀郎 (151) / 19. 小児科医が知っておくべき耳鼻咽喉科診療—耳科領域の診療最前線— 飯野ゆき子 (152) / 20. 尋常性白斑—生命予後に関わらない難病— 渡部晶子 (152) / 21-1. 斜視・弱視・屈折異常で小児科医が知っておくべきこと 木村亜紀子 (153) / 21-2. 小児の眼疾患で小児科医が知っておくべきこと 野村耕治 (153) / 22. 乳幼児健診をめぐる 平岩幹男 (154) / 23. 学校検尿及び3歳検尿の新たな考え方 本田雅敬 (154) / 24. 非鎮静性抗ヒスタミン薬の薬理学的特徴 谷内一彦 (155) / 25-1. チャイルド・デス・レビューの確立をめざして 溝口史剛 (155) / 25-2. チャイルド・デス・レビューの確立を目指して: 東京都試行調査の報告を中心に 森臨太郎 (156)

- シンポジウム 157
- 国際シンポジウム 186
- 子ども支援シンポジウム 192
- モーニング実践講座 197
- 一般演題 (口演・ポスター) 199

公益社団法人 日本小児科学会
SOCIETAS PAEDIATRICA JAPONICA

http://www.jpeds.or.jp



S2-4

難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

Rituximab for the treatment of childhood-onset refractory FRNS/SDNS

国立成育医療研究センター臨床試験推進室

佐古まゆみ

Division for Clinical Trial, National Center for Child Health and Development

Mayumi Sako

難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群(本疾患)は、ステロイド感受性を示すが、免疫抑制薬治療では再発を繰り返しステロイド薬から離脱ができないものである。小児特発性ネフローゼ症候群患者の20~30%は、本疾患に移行する。リツキシマブは、B細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体である。近年国内外で本疾患に対するリツキシマブ療法の有効性が示唆されてきた。2008年より、RCRNS Study Groupは「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(RCRNS-01試験)」を医師主導治験として実施した。主要評価項目は無再発期間で、1年間観察した。リツキシマブ375mg/m²/回(最大量500mg/回)の4回投与の有効性が検証され、リツキシマブの重大な副作用は認められなかった。しかしながら、リツキシマブ療法を受けた患者の多くは、末梢血B細胞の回復に伴い再発をきたすことが明らかとなってきている。リツキシマブ療法後の再発防止が新たな課題である。我々は、リツキシマブ療法後にミコフェノール酸モフェテルを投与することで再発を防止できる患者を経験した。そこでJSKDCは、本疾患患者を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェテルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(JSKDC07試験)を開始予定である。

S2-5

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する多施設臨床試験

Multicenter clinical trials for childhood steroid resistant nephrotic syndrome

国立成育医療研究センター

伊藤秀一

National Center for Child Health and Development

Shuichi Ito

小児特発性ネフローゼ症候群患者の80~90%は、ステロイド薬により速やかに寛解するが、残りの10~20%は寛解せず、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(以下、ステロイド抵抗性)に分類される。ステロイド抵抗性の患児は、何らかの治療により寛解しない場合は、5年以内に50%が、最終的には全例が末期腎不全に進行する。現在でも、ステロイド抵抗性の主因である巣状性分節性糸球体硬化症は、小児末期腎不全の原因の第2位である。ステロイド抵抗性は、予後不良な稀少疾患であり、それゆえ治療法のエビデンスを確立すべきである。コクランレビューや複数のコホート研究では、ステロイド抵抗性には、シクロスポリン(CsA)やメチルプレドニゾンパルス療法(MPT)が有効としている。現在、JSKDCでは、MPT5クール+CsA+プレドニゾンの併用療法とCsA+プレドニゾンの併用療法を比較する多施設共同ランダム化比較試験を実施している(JSKDC02試験)。一方、これまではCsAやMPTが無効であった患児の殆どは、末期腎不全への進行を余儀なくされていた。しかし、近年、私達はリツキシマブをCsAやMPTに追加する事で、寛解を達成できる患者を多数経験した。そこで、これらの極めて予後不良で難治性のステロイド抵抗性に対して、リツキシマブ+MPT+免疫抑制薬の多施設共同単群臨床試験を開始予定である(JSKDC08試験)。本演題では、ステロイド抵抗性に対するJSKDCの挑戦を紹介する。

S3

女性小児科医師の地位向上から始まる勤務医の就労環境改善

Improved working environment for hospital doctors by promoting the status of female pediatricians

葛飾赤十字産院

(座長) 三石知左子

Japanese Red Cross Society Katsushika Maternity Hospital

(Chair) Chisako Mitsuishi

独立行政法人国立成育医療研究センター

(座長) 五十嵐隆

National Center for Child Health and Development

(Chair) Takashi Igarashi

医学部卒業生の3人に1人が女性である現在、女性医師の就労継続のための職域環境改善なくして病院勤務医全体の就労環境改善は困難である。特に20代の若手医師の2人に1人が女性である小児科は他科に先んじて就労継続支援のための職域環境改善に積極的に取り組んでいく必要があるが、その具現化には女性医師の意思が反映できるよう組織の管理運営等の意思決定機関への積極的な女性医師の参加が必要である。また女性医師のキャリア形成において仕事継続可能な環境整備とともに必要なのが医師としてのミッションの意識形成であり、医学生へのこの意識醸成を促すための大学教育が重要と考える。今回のシンポジウムでは小児科のみならず他科、他国での女性医師に対しての取り組み、女性が組織の意思決定に関することの重要性を知り、女性小児科医師の置かれている現状とあるべき将来像の議論を通して未来ある小児医療提供体制の構築へとつながることを期待する。

S3-1

女性をもっと活躍できる

Empowerment of Women at Work

公益財団法人21世紀職業財団/資生堂/日本航空/キリンホールディングス/東京大学経営協議会

岩田喜美枝

Japan Institute of Women Empowerment

Kimie Iwata

1. 女性の活躍はなぜ必要か

・日本の女性は、育児期に離職する、管理職や役員が少ないなど、諸外国と比較して、その活躍が著しく遅れている。
・男女平等という人権の観点や、労働力人口減少を女性労働で補うという観点だけではなく、女性の活躍により、企業(大学、医療機関)が活性化し、ひいては日本全体の産業界(学会、医療界)が活力を取り戻し成長をするために必要であるという観点が重要である。

・女性の活躍により企業(大学、医療機関)が活性化するのは、これまで十分に活躍できず人材の無駄遣いになっていたことが解消するだけでなく、多様な人材が活躍することにより、職場に多様な価値観・発想法・情報をもたらされ、このような土壌の中で新しい価値が創造されるからである。

2. 女性がさらに活躍するために企業(大学、医療機関)は何をすべきか

(1) 仕事と子育てが両立するための支援プログラムを導入すること。

(2) 長時間労働が当たり前という働き方の常識の変革すること。

(3) 女性の育成・登用のための目標・計画をつくること。

3. 女性の皆様のアドバイスキャリアづくり、仕事と子育てとの両立などについて、私の経験に基づき、アドバイスをします。

EL1

HUS Revisited

国立成育医療研究センター腎臓リウマチ科
伊藤秀一

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development
Shuichi Ito

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, AKI) の原因として最も頻度が高い疾患である。一般に HUS の原因の多くは、腸管出血性大腸菌、いわゆる志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin producing *Escherichia coli*: STEC) によるものが殆どを占めている。HUS は STEC 感染者の約 1-10% に発症し、下痢の出現後 4-10 日に発症する。20-60% の患者が透析療法を必要とする AKI を合併し、1/4-1/3 の患者が何らかの中樞神経症状を呈する。急性期の死亡率は約 2-5% である。死因は中枢神経合併症や消化管穿孔等が多い。また慢性腎臓病や神経学的後遺症などの晩期合併症にも注意すべきである。ここ数年、HUS が再度注目を集めている。それは、2011 年にわが国の富山県を中心とした O111 の集団感染とドイツを中心とした欧州全域での O104:H4 による大規模集団感染が発生し、ともに高い HUS の合併率と死亡率が特徴であったためである。さらに、欧州の O104:H4 は従来の EHEC と異なり、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*) であった。本菌は過去に HUS を合併する集団感染を起こしたことがない大腸菌であった。今後、このような新たな大腸菌が、大規模集団感染と HUS の原因となる可能性が危惧されている。STEC 感染に伴う HUS の診断、治療のガイドラインは、平成 8 年に堺市での大規模集団感染を期に作成され、平成 12 年に改訂された。しかし、その後改訂されることがなかった。今回の 2 つの集団感染を期に国内外で近年公表された HUS に関するエビデンスを収集、評価し、日常診療への支援ツールの提供、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、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、研究者により新たな「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」が 2013 年に公表された。本講演では新ガイドライン要点について概説する。一方、近年になり STEC 感染が原因ではない非典型 HUS の一部において、補体およびその制御因子の異常が病因となることが判明し、病態機序の解明と治療法の開発に大きな break through がもたらされた。2012 年には「非典型 HUS の診断基準」がわが国でも公表された。さらに 2013 年には、補体代替経路の下流を阻害する働きをもつ、抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが適応承認された。従来、補体制御因子の異常による非典型 HUS は、腎予後および生命予後が極めて不良な疾患であったが、エクリズマブの登場はその予後を劇的に変えてゆくことが期待されている。本講演では自験例の紹介とともに、非典型 HUS の病態・治療方針についてもあわせて概説する。

EL2

West 症候群と結節性硬化症：研究の歴史と進歩

West syndrome and tuberous sclerosis complex : history and advances of its research and treatment

大分大学医学部小児科学

泉 達郎

Department of Pediatrics and Child Neurology, Oita University Faculty of Medicine

Tatsuro Izumi

West 症候群は 1841 年、婦人科小児科医である West WJ が自分の息子の特異な難治性てんかんに困惑し、Lancet 誌編者に懇願する形で記載したのに始まる。点頭てんかんの他、massive spasms, Blitz krampfe, Blitz-nick und salaamkranke など多くの名称で報告されてきた。最初の報告より 100 年後 1952 年、Gibbs and Gibbs がヒプスアリスミア、1958 年に Sorel L が ACTH が有効であるとの報告より、本疾患の臨床と基礎研究が始まっている。

治療に関して、多数の報告があるが、一定の国際基準が確立されてはならない。ACTH やコルチコステロイドによるホルモン療法が初期治療に用いられているが、いずれがより有効であるは議論がある。その投与量と期間に関して多様性があり、本邦においては持続型 ACTH (ATH-Zn) の筋注療法、0.005-0.025-0.050 mg/kg/日 (0.2-1.0-2.0U/kg/日)、2-4-8 週間漸減法と多様で、少量、短期でも有効との報告はあるが、ACTH-Zn 投与量間に血清コルチゾール値や有効性、予後に有意差は見られないとの報告もある。ただ、その初期有効率の高さより診断後の早期選択薬となっている。West 症候群に対するホルモン療法の導入と有効機序は臨床的に経験的、想像的な点があり、神経細胞の酵素誘導、グルコース濃度の上昇、ミエリン形成促進などによる脳神経成熟促進、神経細胞膜電位の過分極、神経伝導因子として活用していると考えられていたため、発作再発例に対して、ACTH-Zn 反復投与が多く施設でなされていた。我々は、ACTH-Zn の有効機序として、West 症候群患児に ACTH-Zn を投与すると、血清コルチゾール上昇に逆相関し、甲状腺ホルモン、TSH, Ts, T4 が抑制され、ACTH-Zn に著効し、発作が消失した群が連日 14 日間投与直後の T4 は他に比して統計的に有意に抑制されており、ACTH-Zn による抗痙攣作用は、血清コルチゾールの上昇ではなく、甲状腺ホルモン抑制が痙攣閾値を上昇させて点頭てんかんに停止させている事を最初に報告した。West 症候群患児への ACTH-Zn 療法は、成長ホルモンも同時に抑制し、大脳をはじめとする成長期のこれらのホルモン抑制は多動やミエリン形成抑制などを来す事をラットで証明した。ただ、患児で証明する事は困難であったが、ACTH-Zn 反復投与例が脳の発達促進を示す症例はなかった。

West 症候群発症の基礎病態については多くの議論がある。発症臨界期は胎生期 20 週以前から 20 週後、周生期、新生児期の感染症や脳出血までの広い期間の原因で発症している。その共通神経病理所見として脳脊髄液ガングリオシドの測定より GM1 や GD1a ガングリオシドやその他のガングリオシドの低下は大脳の発達早期から乳幼児期までの広い年齢域で脳神経細胞の成長、成熟障害が存在している事を示唆した。結節性硬化症 (TSC) は West 症候群の主要病因疾患の一つであり、皮質結節や血管線維腫など多臓器で多種類の過誤腫の併発を認める。点頭てんかんに発症し、多発性顔面血管線維腫や、腎血管平滑筋脂肪腫 (RAML)、上衣下巨細胞性星膠腫 (SEGA) を併発し、TSC2 遺伝子変異を併せ持つ症例の予後は不良で、mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達経路の抑制が解除され、上記の各種過誤腫を増殖促進を来す。この mTOR 経路を抑制するエベロリムスやラパマイシンが RAML や SEGA の増殖、抑制するだけでなく、点頭てんかんにも有効であるとの報告が散見されている。ただ、その効果は一過性、限定的であるとの報告もあり、今後、TSC の過誤腫増殖の基礎的機序の解明とより有効な治療法の開発が必要である。

Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome

Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome

Clinical and Experimental Nephrology

Official Publication of the Japanese Society of Nephrology

ISSN 1342-1751

Clin Exp Nephrol
DOI 10.1007/s10157-014-0995-9

ONLINE
FIRST

n clinical and
experimental
nephrology

Official Publication of the Japanese Society of Nephrology

Online First
Immediately Online
springerlink.com
fasttrack.springer.com



Japanese Society of Nephrology

 Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Japanese Society of Nephrology. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

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 · Hirotosugu 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

© 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, Hirotosugu 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 *Escherichia coli* infection..... 3

1.1 Diagnosis of Shiga toxin producing *Escherichia coli* infection..... 3

1.2 Treatment of STEC infection..... 5

2 Diagnosis of HUS..... 6

2.1 Diagnosis procedure 6

2.2 Assessment of acute kidney injury (AKI) 8

2.3 Diagnosis of encephalopathy..... 10

2.4 Acute-phase extrarenal complication (excluding encephalopathy) 11

3 Treatment of HUS..... 12

3.1 Fluid therapy and blood transfusion 12

3.2 Antihypertensive therapy..... 14

3.3 Renal replacement therapy 14

3.4 Plasma exchange therapy 16

3.5 Antithrombotic therapy for HUS 16

3.6 Treatment of encephalopathy associated with STEC infection..... 17

3.7 Renal sequelae of HUS 20

3.8 Extra-renal sequelae in patients with HUS 21

4 Diagnosis and treatment of HUS in adults 22

4.1 Diagnosis of HUS in adults 22

4.2 Diagnosis and treatment of STEC-associated HUS in adults..... 23

5 Diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) 25

5.1 The diagnosis of aHUS 25

5.2 Treatment of aHUS 26

6 References..... 29

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

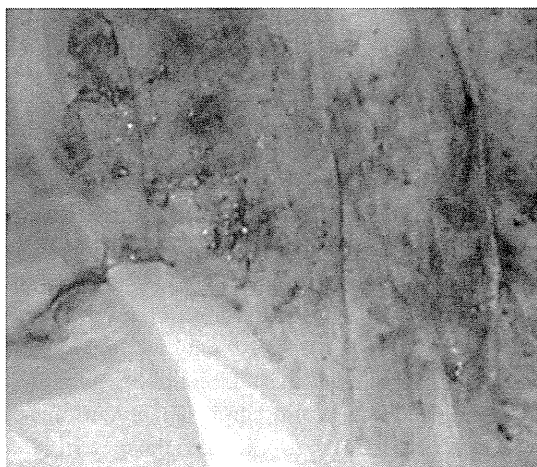


Fig. 1 Bloody stool from a patient with STEC infection

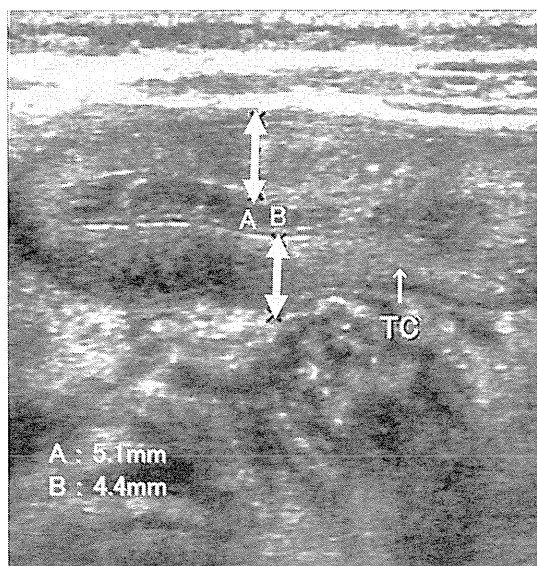


Fig. 2 Edematous change of the transverse colon of a patient with STEC infection (abdominal ultrasonography)

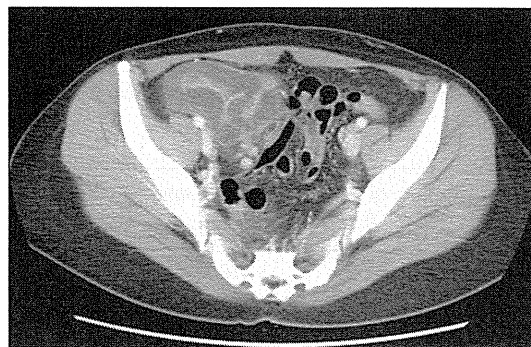


Fig. 3 Edematous change of the cecum and ascending colon of a patient with STEC infection (abdominal CT scan)

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