

Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E coli* O111 outbreak in Japan



Jun-ichi Takanashi, MD,
PhD
Hiromichi Taneichi, MD,
PhD
Takako Misaki, MD
Yuichiro Yahata, PhD,
MPH
Akihisa Okumura, MD,
PhD
Yoh-ichi Ishida, MD,
PhD
Toshio Miyawaki, MD,
PhD
Nobuhiko Okabe, MD,
PhD
Tetsutaro Sata, MD, PhD
Masashi Mizuguchi, MD,
PhD

ABSTRACT

Objective: To elucidate the clinical and radiologic features and analyze factors associated with neurologic outcomes of encephalopathy secondary to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O111.

Methods: We reviewed medical records and neuroimaging in 22 patients with neurologic symptoms among 86 with STEC O111 infection.

Results: Twenty-one (6 males and 15 females, 10 children and 11 adults) of the 22 patients were diagnosed with encephalopathy. All patients with encephalopathy also presented with hemolytic-uremic syndrome. Five patients died, from day 1 to 6 months (days 1-5 in 4 patients), due to progressive encephalopathy with severe cerebral edema observed in neuroimaging (4 patients). Fifteen of the 16 surviving patients clinically recovered completely. Statistical analysis revealed differences between patients with poor ($n = 6$) and good ($n = 15$) outcomes in the interval from hemolytic-uremic syndrome presentation to encephalopathy, creatinine levels, and the methylprednisolone administration ratio.

Conclusion: We note a high incidence of encephalopathy in the Toyama STEC O111 outbreak. All fatal cases resulted from progressive encephalopathy. Methylprednisolone pulse therapy represents a possible therapeutic choice.

Classification of evidence: This study provides Class III evidence that methylprednisolone pulse therapy increases the probability of a good outcome for patients with encephalopathy associated with STEC O111. *Neurology*® 2014;82:564-572

Correspondence to
Dr. Takanashi:
jtaka44@hotmail.co.jp

GLOSSARY

ADC = apparent diffusion coefficient; **Gb3** = globotriaosylceramide; **HUS** = hemolytic-uremic syndrome; **IL-1 β** = interleukin-1 β ; **IVIg** = IV immunoglobulin; **mPSL** = methylprednisolone; **STEC** = Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; **Stx** = Shiga toxin; **TNF- α** = tumor necrosis factor- α .

Diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome (HUS) is a complication in 6% to 9% of patients infected with Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC), and approximately 15% of those are younger than 10 years.¹ CNS involvement occurs in some patients with STEC-HUS and may be predictive of poor outcomes.^{2,3} Renal lesions in HUS are characterized by thrombotic microangiopathy; however, the pathogenesis of the CNS involvement is not well understood.⁴

Although the STEC O157 serotype is the most prevalent, other strains also cause outbreaks, as in the case of the STEC O104 in northern Germany and O111 in Oklahoma.⁵⁻⁷ From April to May 2011, a STEC O111 outbreak occurred predominantly in Toyama Prefecture, Japan, among persons who had eaten raw meat at several branches of a barbecue restaurant chain; the outbreak included a high frequency of severe complications. Thirty-four of the 86 patients with STEC O111 infection (40%) in this particular outbreak had STEC-HUS; in those 34 patients, we encountered patients with severe encephalopathy, which sometimes resulted in brain

Supplemental data at
www.neurology.org

From the Department of Pediatrics (J.-i.T.), Kameda Medical Center, Kamogawa; Department of Pediatrics (H.T., T. Miyawaki), University of Toyama; Infectious Disease Surveillance Center (T. Misaki, Y.Y., N.O.), National Institute of Infectious Diseases, Tokyo; Department of Pediatrics (A.O.), Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo; Department of Nephrology (Y.-i.I.), Toyama City Hospital, Toyama; Toyama Institute of Health (T.S.), Toyama; Department of Developmental Medical Sciences (M.M.), Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Japan. Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

herniation and death. Herein, we report the clinical and radiologic features of STEC O111-encephalopathy and suggest the efficacy of methylprednisolone (mPSL) pulse therapy.

METHODS Primary research question and classification of evidence. We conducted a retrospective review of 21 patients with STEC O111-encephalopathy, and analyzed factors associated with their neurologic outcomes. We sought Class III evidence for increasing the probability of a good outcome.

Definitions. For our purposes, we defined STEC O111 infection as illness in a person who visited one of the branches of the implicated barbecue restaurant chain, had at least one gastrointestinal symptom, and positive bacterial cultures of stool samples or sera for anti-*E coli* O111 antibody by microagglutination assay. Gastrointestinal symptoms included diarrhea, bloody stools, abdominal pain, and vomiting. Diagnosis of HUS required findings of thrombocytopenia, hemolytic anemia, and acute renal dysfunction (hematuria, proteinuria, or an elevated creatinine level).⁸ Diagnosis of encephalopathy was defined as acute onset of impaired consciousness lasting more than 12 hours, often associated with seizures or delirious behavior, according to the guidelines for influenza encephalopathy.⁹ We defined the day of encephalopathy onset as day 0.

Patients. In Toyama and other prefectures in Japan between late April and early May 2011, 86 patients (21 children [15 years or younger], 65 adults [older than 15 years]) with STEC O111 infection were identified, of whom 34 (40%, 11 children and 23 adults) had HUS. We retrospectively collected clinical and radiologic information on 22 patients with neurologic manifestations associated with the STEC O111 infection, and reviewed neuroimaging results (CT and MRI) and reports for these patients, including information on symptoms, clinical diagnosis, treatments, laboratory data, and outcome (monitored until at least 1 year after the encephalopathy). We classified patients with encephalopathy (n = 21) into the poor outcome group (patients who died or had neurologic sequelae) (n = 6) and those with complete recovery (n = 15) into the good outcome group.

Clinical features of 4 patients (including 3 patients who died) with STEC O111-encephalopathy (none of whom had mPSL therapy), and the serum cytokine profiles of 14 patients with STEC O111-HUS (8 patients with encephalopathy) were previously reported.^{8,10}

Statistics. We compared the good and poor outcome groups using the Welch test with the following variables: age of patient; the interval from ingestion of contaminated food to enteritis, from enteritis to HUS, and from HUS to encephalopathy; as well as laboratory data (the highest or lowest values during acute HUS and encephalopathy), including white blood cell, hemoglobin, platelet, aspartate aminotransferase, creatinine, and C-reactive protein data. We performed Fisher exact test for the following variables: sex; brain lesions in the basal ganglia and thalamus; and therapies, including hemodialysis, plasma exchange, polymyxin-B immobilized column direct hemoperfusion, thrombomodulin, mPSL, and IV immunoglobulin (IVIg). We used SPSS software (version 20; IBM Corp., Armonk, NY) for statistical analyses and set $p < 0.05$ as statistically significant. In addition, we calculated 95% confidence intervals of the data for patients with poor and good outcomes. Because of the small sample size, we did not use adjustments by multivariate analysis.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. Institutional Review Boards of the Kameda Medical Center and the National Institute of Infectious Diseases approved this study.

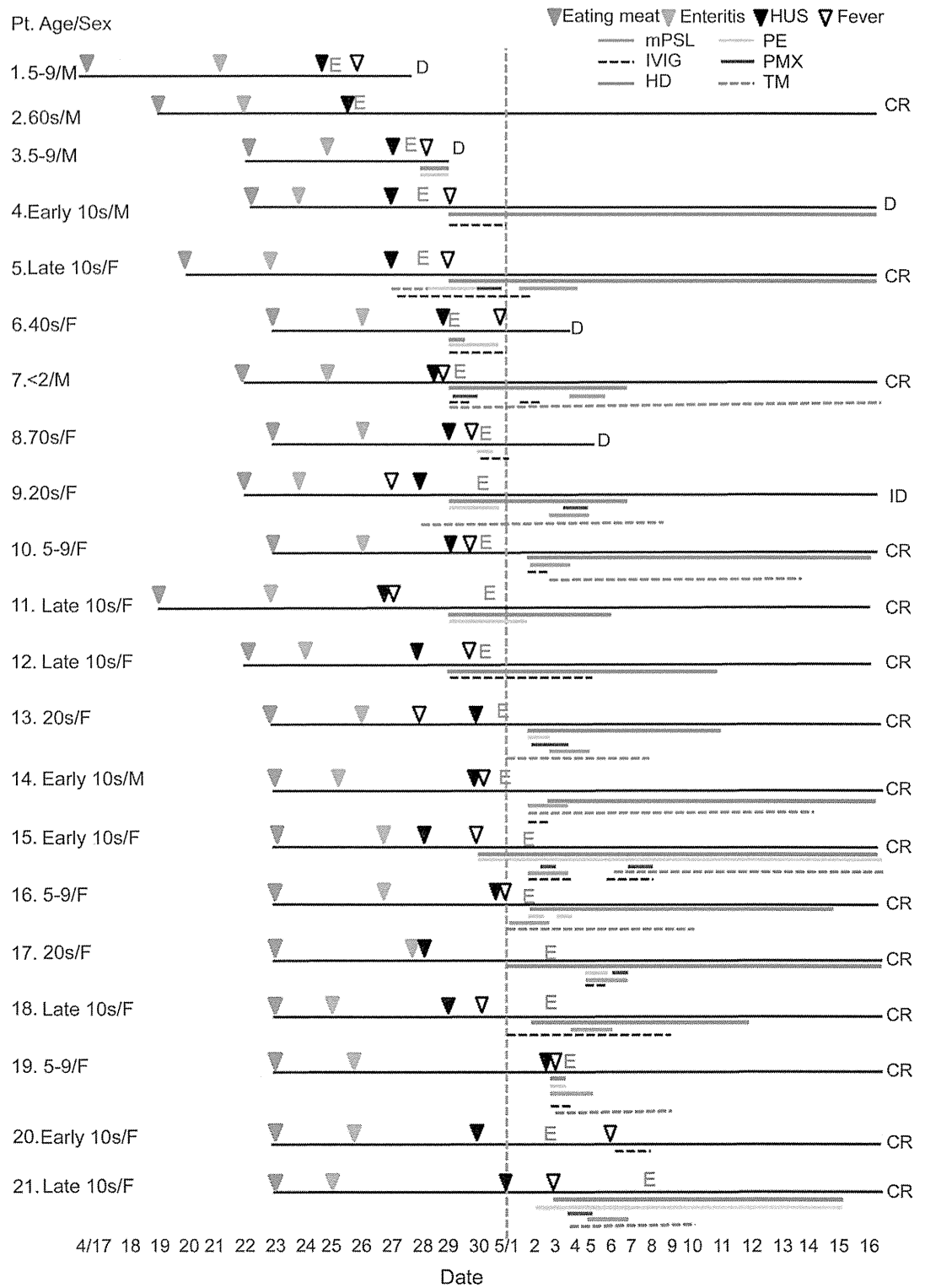
RESULTS Twenty-one of the 22 patients with neurologic symptoms showed encephalopathy, and the remaining patient had idiopathic intracranial hypertension. Figure 1 and table 1 show clinical symptoms and courses. All of the 21 patients with STEC O111-encephalopathy also presented with HUS. Ten of 11 children and 11 of 23 adults with STEC O111-HUS had encephalopathy. All 21 patients had eaten raw meat on days -7 to -15 (April 17-23, 2011) and developed gastrointestinal symptoms on days -3 to -13. The diagnosis of HUS was made on days 0 to -7.

Therapy included blood purification, such as hemodialysis (n = 17), plasma exchange (n = 12), polymyxin-B immobilized column direct hemoperfusion (n = 7), and thrombomodulin treatment (n = 10), in addition to fluid and electrolyte management, red blood cell or platelet transfusion, and antihypertensive agents in most patients. Treatments for encephalopathy, which were introduced to improve possible hypercytokinemia after May 1, 2011, included mPSL (n = 12, 11 receiving pulse therapy [30 mg/kg \times 3 days]), IVIg (n = 13), and brain hypothermia in one. We did not observe any obvious side effects from mPSL therapy. Six patients had a poor outcome, 5 died on day 1 to 6 months (days 1-5 in 4 patients) due to progressive encephalopathy, and another previously healthy patient had persistent intellectual disability. Fifteen patients recovered completely. None exhibited hypoglycemia during the course of encephalopathy. Renal function recovered to almost normal in the 16 surviving patients.

Both MRI and CT were performed in 11 patients, only MRI in 5, and only CT in 5 (figure 2; table e-1 on the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org). In 4 of the 5 patients who died, CNS lesions rapidly progressed within 2 days, leading to severe cerebral edema (figure 2, A-C) and finally death. Neuroimaging studies revealed no parenchymal lesions in 6 patients, and those in the other 15 patients revealed the following: 1) symmetrical lesions in the thalamus (most often in the lateral thalamus, figure 2, A-E and H) on days 0 to 7 in 12, including 4 patients who died; 2) the basal ganglia (putamen or globus pallidus) (figure 2, C-E and G) on days 0 to 7 in 10 (including 5 patients who died); 3) external capsule (figure 2, D, E, G, and H) on days 0 to 7 in 9 (including 5 patients who died); and 4) dorsal brainstem or cerebellum (figure 2F) on days 0 to 10 in 6 (including 3 patients who died).

Follow-up MRI in 7 patients performed later than day 28 showed mild cerebral atrophy (figure 2, I and J) in 4. We found no residual lesions in the thalamus on follow-up. We noted decreased apparent diffusion coefficient (ADC) values in the lateral thalamus (figure 2, E and H) in 4 patients scanned before or on day 7,

Figure 1 Clinical courses of 21 patients with STEC O111-encephalopathy from April 17 to May 16, 2011



< 2 = younger than 2 years; 5-9 = 5-9 years; early 10s = 10-15 years; late 10s = 16-19 years; 20s = 20-29 years; 40s = 40-49 years; 60s = 60-69 years; 70s = 70-79 years. The blue line indicates May 1, 2011, when we started to use mPSL and IVig therapy for the treatment of encephalopathy. CR = complete recovery; D = dead; E = encephalopathy; HD = hemodialysis; HUS = hemolytic-uremic syndrome; ID = intellectual disability; IVig = IV immunoglobulin; mPSL = methylprednisolone; PE = plasma exchange; PMX = polymyxin-B immobilized column direct hemoperfusion; Pt. = patient; STEC = Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; TM = thrombomodulin.

Table 1 Clinical symptoms and outcomes in 21 patients with STEC O111-encephalopathy

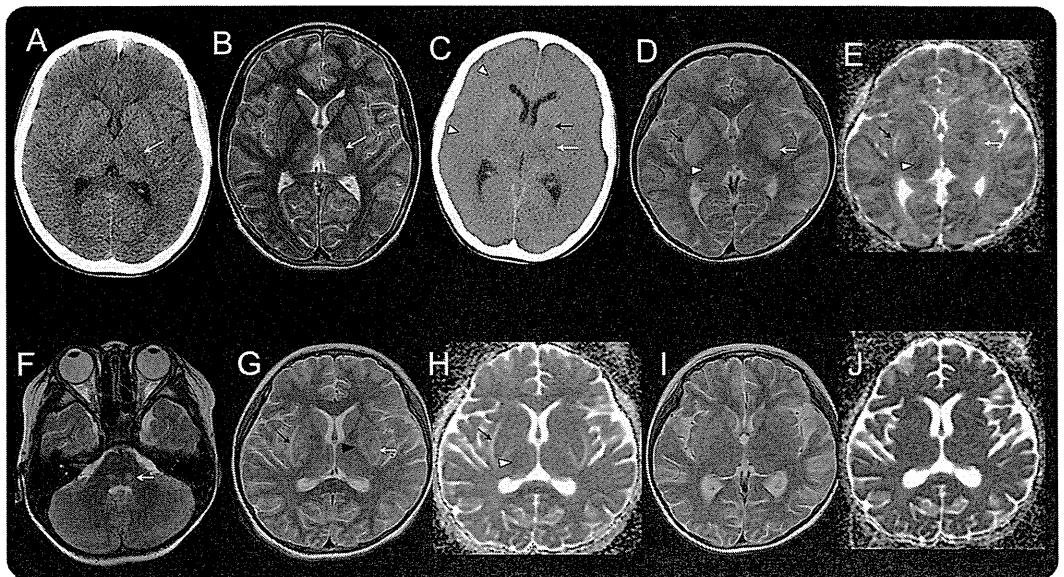
		Seizure	Consciousness disturbance	Delirium	Intubation	Others	Outcome		
							CR	ID	Died
Children, ≤15 y	n = 10	5	8	6	6		7	0	3
	Male (n = 5)	4	4	2	4	Myoclonus (n = 1)	2	0	3
	Female (n = 5)	1	4	4	2	Tremor (n = 1), aphasia (n = 1)	5	0	0
Adults, >15 y	n = 11	4	7	8	6		8	1	2
	Male (n = 1)	0	1	1	0		1	0	0
	Female (n = 10)	4	6	7	6	Tremor (n = 2), aphasia (n = 1)	7	1	2
All ages	n = 21	9	15	14	12		15	1	5
	Male (n = 6)	4	5	3	4		3	0	3
	Female (n = 15)	5	10	11	8		12	1	2

Abbreviations: CR = complete recovery; ID = intellectual disability; STEC = Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

and normal or increased values in 3 patients after day 7. However, ADCs in the putamen and external capsule (figure 2, E and H) were normal or increased in 3 patients examined on days 2, 6, 7, and 10. Lastly, we noted spotty lesions in the white matter or basal ganglia (figure 2G) suggesting lacunar infarctions in 5 patients on days 6 to 27.

Statistical analysis revealed differences between patients with poor and good outcomes in the interval from HUS to encephalopathy, the creatinine level, and the mPSL administration ratio (table 2). The characteristics of study patients showed no significant difference between patients with and without mPSL (table 3).

Figure 2 Neuroimaging of patients 4 and 10



CT images of patient 4 who died in 6 months show low density lesions in the lateral thalamus on day 1 (A, arrow). T2-weighted image on day 1 shows T2 prolongation in the thalamus (B, arrow). CT on day 2 (C) reveals cerebral edema with low density lesions in the cerebral white matter (arrowheads), thalamus (white arrow), and globus pallidus (black arrow). T2-weighted image of patient 10 (who subsequently recovered completely) on day 2 (D) shows bilateral T2 prolongation in the putamen (white arrow), external capsule (black arrow), and lateral thalamus (arrowhead). The apparent diffusion coefficient (ADC) map on day 2 (E) shows increased diffusion in the putamen (white arrow) and external capsule (black arrow) and reduced diffusion in the thalamus (arrowhead). At the level of the middle cerebellar peduncles, the T2-weighted image on day 2 (F) shows T2 prolongation in the dorsal midpons (arrow). The T2-weighted image on day 6 (G) shows high signal lesions in the bilateral external (black arrow) and internal capsules with lesions in the putamen (white arrow) and thalamus decreased in size and intensity and a new lesion in the left globus pallidus (black arrowhead). The ADC map on day 6 (H) shows increased diffusion in the external capsule (black arrow) and reduced diffusion in the thalamus (arrowhead). The T2-weighted image (I) and ADC map at 2 months (J) show mild atrophy with no abnormal signal lesion.

Table 2 Comparison of patients with poor and good outcomes

	All patients (n = 21)	Poor outcome (n = 6)	95% CI	Good outcome (n = 15)	95% CI	p Value
Age, y	20.3 ± 17.9	27.5 ± 25.1	1.1-53.9	17.5 ± 14.2	9.6-25.3	NS
Sex, M	6 (28.6)	3 (50.0)	11.8-88.2	3 (20.0)	4.3-48.1	NS
Ingestion to enteritis, d	3.0 ± 0.8	2.8 ± 0.8	2.0-3.6	3.1 ± 0.9	2.6-3.6	NS
Enteritis to HUS, d	3.7 ± 1.5	3.2 ± 0.8	2.4-4.0	3.9 ± 1.7	2.9-4.8	NS
HUS to encephalopathy, d	1.8 ± 1.9	0.8 ± 0.8	0-1.6	2.2 ± 2.1	1.0-3.4	<0.05
Therapies						
HD	17 (81.0)	4 (66.7)	22.3-95.7	13 (86.7)	59.5-98.3	NS
PE	12 (57.1)	4 (66.7)	22.3-95.7	8 (53.3)	26.6-78.7	NS
PMX	7 (33.3)	1 (16.7)	0.4-64.1	6 (40.0)	16.3-67.7	NS
TM	10 (46.7)	1 (16.7)	0.4-64.1	9 (60.0)	32.3-83.7	NS
mPSL	12 (57.1)	1 (16.7)	0.4-64.1	11 (73.3)	44.9-92.2	<0.05
IVIg	13 (61.9)	3 (50.0)	11.8-88.2	10 (66.7)	44.9-92.2	NS
Laboratory values						
WBC, ×1,000/μL	39.8 ± 18.7	41.0 ± 11.5	29.0-53.2	39.2 ± 21.2	27.5-51.0	NS
Hb, g/dL	6.6 ± 1.7	7.5 ± 2.7	4.6-10.3	6.2 ± 1.0	5.7-6.7	NS
PLT, ×10,000/μL	1.9 ± 1.4	2.0 ± 0.8	1.2-2.8	1.9 ± 1.7	1.0-2.8	NS
AST, IU/L	144 ± 86	215 ± 117	93.2-338.4	116 ± 53	86.8-145.1	NS
Creatinine, mg/dL	4.4 ± 2.9	7.9 ± 2.8	4.9-10.9	3.0 ± 1.5	2.1-3.8	<0.01
CRP, mg/dL	14.8 ± 9.6	16.1 ± 9.1	6.6-25.7	14.2 ± 9.9	8.7-19.7	NS
Basal ganglia lesion	10 (47.6)	5 (83.3)	35.9-99.6	5 (33.3)	11.8-61.6	NS
Thalamus lesion	12 (57.1)	5 (83.3)	35.9-99.6	7 (46.7)	21.3-73.4	NS

Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; Hb = hemoglobin; HD = hemodialysis; HUS = hemolytic-uremic syndrome; IVIg = IV immunoglobulin; mPSL = methylprednisolone; NS = not significant; PE = plasma exchange; PLT = platelets; PMX = polymyxin-B immobilized column direct hemoperfusion; TM = thrombomodulin; WBC = white blood cells.

Data are presented as mean ± SD or n (%).

DISCUSSION The most important findings in this case series are as follows: 1) we observed a high incidence of encephalopathy in STEC O111-HUS patients (21/34), especially in children (10/11), progressively leading to death in 5 patients, but to complete recovery in almost all surviving patients; 2) mPSL pulse therapy was potentially effective for encephalopathy; 3) neuroimaging showed marked cerebral edema in patients who died; and 4) more severe renal dysfunction led to a more severe neurologic outcome.

The most prevalent STEC serotype, STEC O157 infection, caused HUS in 6.3% and death in 0.6% (4.6% of STEC O157-HUS cases) of reported cases.¹¹ According to a recent large study in France, the frequency of neurologic involvement in patients with STEC-HUS is approximately 3%, and neurologic complications lead to death in 17% of those affected.³ The STEC O104 outbreak in northern Germany in 2011 was characterized by a large number of patients with HUS (22%) and neurologic symptoms (26% of children, and 48% of adult patients with HUS)^{6,7,12,13}; however, the mortality rates were 4.2% for patients

with STEC O104-HUS, and 1.4% for all patients,⁷ similar to those reported for STEC O157. The STEC O111 outbreak in Oklahoma in 2008 was also characterized by high frequencies of HUS (16.7%) and neurologic symptoms (46% of patients with HUS) but relatively low fatality rates, specifically 3.8% for patients with STEC O104-HUS, and 0.6% for all patients.⁵ Compared with these data, the STEC O111 outbreak in Toyama was characterized by a high frequency of HUS (40%), encephalopathy in 62% for STEC O111-HUS, and death in 24%, 15%, and 5.8% for encephalopathy, HUS, and all patients, respectively.

We postulate 3 possible pathologic mechanisms for neurologic complications in STEC infection: direct Stx injury, inflammatory CNS responses, and neurotoxicity due to uremia. Stxs bind to globotriaosylceramide (Gb3), the receptor expressed on the surface of endothelial cells and neurons,¹⁴ are internalized through receptor-mediated endocytosis, and inhibit protein synthesis through interaction with the 60S ribosomal subunit thereby inducing apoptotic cell death.^{15,16} Indicative of endothelial cell injury, the

Table 3 Characteristics of patients with and without mPSL

Variable	mPSL (n = 12)	No mPSL (n = 9)	p Value
Age, y	14.3 ± 8.0	28.3 ± 24.3	NS
Sex, M	2 (16.7)	4 (44.4)	NS
Ingestion to enteritis, d	3.0 ± 1.0	3.0 ± 0.7	NS
Enteritis to HUS, d	3.8 ± 1.9	3.4 ± 0.7	NS
HUS to encephalopathy, d	2.3 ± 2.2	1.2 ± 1.2	NS
WBC, ×1,000/μL	40.0 ± 23.7	39.4 ± 9.9	NS
Hb, g/dL	6.2 ± 1.0	7.0 ± 2.3	NS
PLT, ×10,000/μL	1.7 ± 0.7	2.2 ± 2.1	NS
AST, IU/L	118.2 ± 53.0	179.6 ± 111.6	NS
Creatinine, mg/dL	3.4 ± 2.3	5.8 ± 3.3	NS
CRP, mg/dL	15.4 ± 11.2	14.0 ± 7.3	NS
Basal ganglia lesion	5 (41.7)	5 (55.6)	NS
Thalamus lesion	8 (66.7)	4 (44.4)	NS

Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; CRP = C-reactive protein; Hb = hemoglobin; HUS = hemolytic-uremic syndrome; mPSL = methylprednisolone; NS = not significant; PLT = platelets; WBC = white blood cells.

Data are presented as mean ± SD or n (%).

neuropathology in animal models injected with Stx2 shows lesions suggestive of ischemic damage and arteriolar necrosis due to thrombotic microangiopathy.^{17,18} Stxs that injure endothelial cells may negatively affect the blood-brain barrier, and thereby infiltrating brain parenchyma,^{14,19} where they can directly injure neurons and result in neuronal dysfunction.²⁰

Proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) markedly increase the Gb3 content and Stx-binding to brain endothelial cells, resulting in increased cytotoxicity and upregulation of apoptotic cell death.^{21–23} A rabbit model study in which animals were given IV Stx2 injections showed that in addition to neuronal apoptotic death, microglial activation and significant upregulation of TNF- α and IL-1 β transcription occurs in the brain parenchyma.¹⁸ Activated microglia are known to produce proinflammatory cytokines,²⁴ and TNF- α directly induces neurodegeneration through multiple pathways.^{25–27} Proinflammatory cytokines are, therefore, closely related to the pathogenesis of STEC-encephalopathy. Gb3 is upregulated by proinflammatory cytokines, and these cytokines are, in turn, released through the interaction of Stxs with activated microglia.

The high fatality rate in the STEC O111 outbreak in Toyama resulted from progressive encephalopathy. MRI or CT of 4 patients who later died revealed acutely progressive cerebral edema and possible herniation on days 1 to 3 within 48 hours after previous imaging with no or little cerebral edema. These findings were confirmed by postmortem neuropathologic examination, which revealed severe noninflammatory

cerebral edema and herniation in 3 patients so examined (patients 3, 6, and 8).²⁸ Previous reports of MRI findings in patients with neurologic complications associated with other STEC outbreaks, including the STEC O104 outbreak in Germany, did not describe acute and diffuse cerebral edema.^{3,4,6,7} In addition, neither cerebral edema nor herniation was documented on postmortem examination in 5 fatal cases of STEC O104 in Germany.⁷ Therefore, it is reasonable to consider that progressive encephalopathy leading to severe cerebral edema is characteristic of the STEC O111 infection in Toyama.

Clinical and neuroradiologic features and neuropathologic findings of diffuse noninflammatory cerebral edema are similar to those observed in Japanese children with infectious encephalopathy, especially cases associated with influenza.^{29,30} Children with STEC O111-HUS developed encephalopathy (10/11) more frequently than adults (11/25), which has also been the case with influenza encephalopathy in Japan. During the acute stage of influenza encephalopathy, serum and CSF concentrations of inflammatory cytokines (i.e., TNF- α and IL-6) are abnormally high in many patients,^{31,32} suggesting that cytokine storm has a major role in the pathogenesis. Vascular injury leading to brain edema has actually been ascribed to endothelial damage caused by cytokines.²⁹

Corticosteroids suppress proinflammatory cytokine gene expression, and activate genes encoding inhibitors of inflammation.³³ mPSL, IVIg, and other therapies that suppress inflammatory cytokines have, therefore, been recommended for influenza encephalopathy.⁹ mPSL therapy is effective for influenza encephalopathy caused by hypercytokinemia such as acute necrotizing encephalopathy, and improves neurologic outcomes.^{9,34} Physicians in Toyama decided to treat patients with STEC O111-encephalopathy with mPSL and IVIg after May 1, 2011, based on clinical, radiologic, and pathologic similarity to influenza encephalopathy. We successfully showed that mPSL pulse therapy increased the probability of a good outcome. Indeed, no patient with STEC O111-encephalopathy died after mPSL therapy. Cytokine studies on affected patients in the STEC O111 outbreak in Toyama showed more severe hypercytokinemia in 11 patients with severe STEC O111-HUS (including 8 patients with encephalopathy) than in 3 with mild HUS without encephalopathy,⁸ supporting the hypothesis that cytokine storm is important in the pathogenesis of STEC O111-encephalopathy. Although no specific therapy has been established for STEC-encephalopathy, plasma exchange, eculizumab, and immunoabsorption treatments have been proposed.⁶ Corticosteroid therapy, especially mPSL pulse therapy, should be considered for the treatment of STEC-encephalopathy.

Progressive encephalopathy leading to severe cerebral edema and death is not observed in countries other than Japan. This may be because Japanese people are genetically more susceptible to infectious encephalopathy than people of other countries. Viral encephalopathy, most often secondary to influenza and human herpes virus 6, is the most prevalent type of encephalopathy in Japanese children.²⁹ Several syndromes, such as acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, and acute necrotizing encephalopathy,^{29,30,35} are by far more common in East Asia than in the rest of the world. The mechanisms underlying racial or regional differences are not fully understood; however, single nucleotide polymorphisms of several genes, such as those for the carnitine palmitoyltransferase II and adenosine A2a receptors, are reported to be risk factors for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.^{36,37} Differences in such single nucleotide polymorphism frequencies between Japanese and other individuals may account for racial differences in neurologic symptoms associated with viral or STEC infections. It is also possible that the STEC O111 prevalent in Toyama was more toxic than the previous STEC, but bacteriologic studies to date have not elucidated the mechanism by which this specific strain caused many cases with severe complications.³⁸

Renal function during the course of infection in patients with a poor outcome was worse than in individuals with a good outcome. Because uremia per se can cause brain dysfunction, and neurologic symptoms occur at the peak of renal dysfunction,⁷ it is possible that more severe uremia caused severe neurologic symptoms resulting in accompanying poor outcomes. Neither hemodialysis nor plasma exchange affected the neurologic symptoms or outcome, which were compatible with a previous study.⁶ In addition, some patients with STEC infection showed neurologic symptoms in the absence of renal dysfunction,^{7,39} and 9% to 15% of patients with STEC-encephalopathy showed cerebral dysfunction before the onset of HUS.⁴⁰ These findings suggest that mechanisms other than uremia, such as the direct effects of Stxs and inflammatory responses in the CNS, may have major roles in the pathogenesis of STEC-encephalopathy.

Symmetrical lesions that we observed in our patients with STEC O111-encephalopathy in the lateral thalamus, basal ganglia, external capsule, and dorsal brainstem or cerebellum are similar to those reported previously in patients with STEC-encephalopathy.^{3,4,6,7} This characteristic distribution may provide a radiologic clue for early diagnosis because, although it takes time for microbiologic identification of STEC, STEC-encephalopathy can be observed on the same

day as HUS. Early diagnosis by radiologic identification of STEC-encephalopathy could be a useful tool promoting prevention of encephalopathy progression through use of the suggested treatments described herein.

Of interest, the ADC value revealed different patterns in the thalamus with reduced diffusion compared with the putamen and external capsule with increased diffusion in the acute stage of STEC O111-encephalopathy, suggesting that the former reflects cytotoxic edema, and the latter vasogenic edema, probably due to breakdown of the blood-brain barrier. Neuropathologic examination of 3 patients (patients 3, 6, and 8) revealed severe edema without inflammatory cells in both the thalamus and basal ganglia,²⁸ which could not explain the ADC difference. A neuropathologic study involving patients with STEC O104-encephalopathy revealed that astrogliosis and microgliosis were prominent in the thalamus and pons,⁷ which were compatible with prominent cytotoxic edema in these regions. We know that Gb3 is highly expressed in neurons of all brain regions in patients with STEC O104 infection,⁷ suggesting no correlation between Gb3 distribution and MRI lesions. We remain uncertain as to what determined the topographical pathology distribution seen on MRI.

Because we had to treat severely ill patients immediately without any evidence-based protocol at the beginning of this outbreak, the timing or combination of therapies for encephalopathy was not uniform. We did not perform multivariate statistics to confirm the effectiveness of mPSL because of the small number of patients. Definite treatment recommendations cannot, therefore, be drawn directly from the study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J. Takanashi contributed to the design and conceptualization of the study, data collection, data analysis, data interpretation, statistical analysis, writing, literature search, and figures. H. Taneichi, T. Misaki, and Y. Yahata contributed to the data collection, data analysis, data interpretation, and manuscript revision. A. Okumura contributed to the design of the study, data analysis, data interpretation, and manuscript revision. Y. Ishida and T. Miyawaki contributed to the data collection and manuscript revision. N. Okabe and T. Sata contributed to the data collection, data analysis, data interpretation, and manuscript revision. M. Mizuguchi contributed to the design and conceptualization of the study, data collection, data analysis, data interpretation, and writing.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Dr. Kazumasa Ogura, Department of Pediatrics, Fukui Red Cross Hospital, Fukui; Drs. Keiko Takada, Katsuhisa Inamura, and Toshiyuki Okamura, Department of Gastroenterology, Tonami General Hospital, Tonami; Dr. Michio Konishi, Department of Pediatrics, Tonami General Hospital, Tonami; Dr. Masaru Nakagawa, Department of Nephrology, Kanazawa Medical University, Kahoku-gun; Dr. Hisashi Kaneda, Department of Pediatrics, Toyama City Hospital, Toyama; Dr. Hideki Mizuno, Department of Medicine, Toyama City Hospital, Toyama; Dr. Satoshi Hiraide, Department of Nephrology and Hypertension, Seirei Yokohama Hospital, Yokohama; Dr. Teiichi Terasaki, Department of Medicine, Saiseikai Takaoka Hospital, Takaoka; Dr. Kazuya Inoki, Department of Gastroenterology, Yodogawa Christian Hospital,

Osaka; Dr. Shigeru Azuma, Department of Medicine, Koseiren Takaoka Hospital, Takaoka; Dr. Mondo Kuroda, Department of Pediatrics, Kanazawa University, Kanazawa; Dr. Kiyoki Kitagawa, Department of Nephrology, Kanazawa University, Kanazawa; Dr. Takata Hiroyuki, Toyama Red Cross Hospital, Toyama; Dr. Hiroki Misawa, Department of Medicine, Takaoka City Hospital, Takaoka; Dr. Mika Ito, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama; and Dr. Tomomi Tanaka, Department of Pediatrics, University of Toyama, Japan, for the clinical support and for collecting the data for this study.

STUDY FUNDING

No targeted funding reported.

DISCLOSURE

J. Takanashi was funded by a Grant-in-Aid for Research on Measures for Intractable Diseases (H25-Nanji-Ippan-009) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; and a Grant-in-Aid for Scientific Research (B24390258) from Japan Society for the Promotion of Science; and is an editorial board member of *Brain and Development*. H. Taneichi was funded by a Grant for Research on Emerging and Re-emerging Diseases (H24-Shinko-Ippan-012) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. T. Misaki and Y. Yahata report no disclosures. A. Okumura was funded by a Grant-in-Aid for Research on Measures for Intractable Diseases (H25-Nanji-Ippan-009) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. Y. Ishida reports no disclosures. T. Miyawaki was funded by a Health Labour Sciences Research Grant (H23-TOKUBETU-SHITEI-004) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. N. Okabe was funded by a Health Labour Sciences Research Grant (H23-TOKUBETU-SHITEI-004) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. T. Sata was funded by a Health Labour Sciences Research Grant (H23-TOKUBETU-SHITEI-004) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. M. Mizuguchi was funded by a Grant-in-Aid for Research on Measures for Intractable Diseases (H25-Nanji-Ippan-009) and a Grant for Research on Emerging and Re-emerging Diseases (H24-Shinko-Ippan-012), both from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; a Grant-in-Aid for Scientific Research (B24390258) from Japan Society for the Promotion of Science; and is an editor-in-chief of *Brain and Development*. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received April 11, 2013. Accepted in final form November 12, 2013.

REFERENCES

- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073–1086.
- Pennington H. *Escherichia coli* O157. *Lancet* 2010;376:1428–1435.
- Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1218–1228.
- Donnerstag F, Ding X, Pape L, et al. Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uremic syndrome and CNS involvement. *Eur Radiol* 2012;22:506–513.
- Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic uremic syndrome after an *Escherichia coli* O111 outbreak. *Arch Intern Med* 2010;170:1656–1663.
- Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, et al. Neurologic manifestations of *E coli* infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology* 2012;79:1466–1473.
- Magnus T, Röther J, Simova O, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German *E. coli* serotype O104:H4 outbreak. *Brain* 2012;135:1850–1859.
- Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, et al. Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012;60:694–700.
- The Research Committee on the Clarification of the Etiology and on the Establishment of Therapeutic and Preventive Measures for Influenza Encephalopathy. Guidelines for Influenza Encephalopathy. Japan: Ministry of Health, Labor and Welfare; 2009:23–32.
- Matano S, Inamura K, Konishi M, et al. Encephalopathy, disseminated intravascular coagulation, and hemolytic-uremic syndrome after infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111. *J Infect Chemother* 2012;18:558–564.
- Gould LH, Demma L, Jones TF, et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with *Escherichia coli* O157:H7 infection, Foodborne Diseases Active Surveillance Network sites, 2000–2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1480–1485.
- Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis* 2012;55:753–759.
- Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Eng J Med* 2011;365:1171–1180.
- Obata F, Tohyama K, Bonev AD, et al. Shiga toxin 2 affects the central nervous system through receptor globotriaosylceramide localized to neurons. *J Infect Dis* 2008;198:1398–1406.
- Jones NL, Islur A, Haq R, et al. *Escherichia coli* Shiga toxins induce apoptosis in epithelial cells that is regulated by the bcl-2 family. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G811–G819.
- Erwert RD, Eiting KT, Tupper JC, Winn RK, Harlan JM, Bannerman DD. Shiga toxin induces decreased expression of the antiapoptotic protein Mcl-1 concomitant with the onset of endothelial apoptosis. *Microb Pathog* 2003;35:87–93.
- Fujii J, Kinoshita Y, Kita T, et al. Magnetic resonance imaging and histopathological study of brain lesions in rabbits given intravenous verotoxin 2. *Infect Immun* 1996;64:5053–5060.
- Takahashi K, Funata N, Ikuta F, Sato S. Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin-2. *J Neuroinflammation* 2008;5:11.
- Goldstein J, Loidl CF, Creydt VP, Boccoli J, Ibarra C. Intracerebroventricular administration of Shiga toxin type 2 induces striatal neuronal death and glial alterations: an ultrastructural study. *Brain Res* 2007;1161:106–115.
- Tironi-Farinati C, Loidl CF, Boccoli J, Parma Y, Fernandez-Miyakawa ME, Goldstein J. Intracerebroventricular Shiga toxin 2 increases the expression of its receptor globotriaosylceramide and causes dendritic abnormalities. *J Neuroimmun* 2010;222:48–61.
- Ramegowda B, Samuel JE, Tesh VL. Interaction of Shiga toxins with human brain microvascular endothelial cells: cytokines as sensitizing agents. *J Infect Dis* 1999;180:1205–1213.
- Eisenhauer PB, Chaturvedi P, Fine RE, et al. Tumor necrosis factor alpha increases human cerebral endothelial cell Gb3 and sensitivity to Shiga toxin. *Infect Immun* 2001;69:1889–1894.
- Stricklett PK, Hughes AK, Ergonul Z, Kohan DE. Molecular basis for up-regulation by inflammatory cytokines of Shiga toxin 1 cytotoxicity and globotriaosylceramide expression. *J Infect Dis* 2002;186:976–982.

24. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia* 2001;36:165–179.
25. Yang L, Lindholm K, Konishi Y, Li R, Shen Y. Target depletion of distinct tumor necrosis factor receptor subtypes reveals hippocampal neuron death and survival through different signal transduction pathways. *J Neurosci* 2002;22:3025–3032.
26. Akassoglou K, Bauer J, Kassiotis G, et al. Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: models for multiple sclerosis with primary oligodendroglialopathy. *Am J Pathol* 1998;153:801–813.
27. Zhao X, Bausano B, Pike BR, et al. TNF- α stimulates caspase-3 activation and apoptotic cell death in primary septo-hippocampal cultures. *J Neurosci Res* 2001;64:121–131.
28. Nishida N, Hata Y, Sasahara M, Ishii Y, Hamashima T, Shin J. Postmortem examination in patients with O111 infection [in Japanese]. Sata T, editor. Annual Report on Epidemiology, Microbiologic Features and Clinical Manifestations in EHEC/O111 Outbreak. Special Research (H23-TOKUBETU-SHITEI-004). Japan: Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; 2012:179–182.
29. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007;115:45–56.
30. Takanashi J. Two newly proposed encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009;31:521–528.
31. Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Moroshima T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003;35:59–61.
32. Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Ishumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003;45:734–736.
33. Flammer JR, Rogatsky I. Glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms. *Mol Endocrinol* 2011;25:1075–1086.
34. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009;31:221–227.
35. Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006;66:1304–1309.
36. Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, et al. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 2011;33:512–517.
37. Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, et al. ADOR2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 2013;80:1–6.
38. Watahiki M, Ohnishi M, Sekizuka T. Summary of microbiologic research (in Japanese). Sata T, editor. Annual Report on Epidemiology, Microbiologic Features and Clinical Manifestations in EHEC/O111 Outbreak. Special Research (H23-TOKUBETU-SHITEI-004). Japan: Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; 2012:99–103.
39. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994;125:511–518.
40. Ahrens F, Ludwig K, Terstegge K, Querfeld U. Encephalopathy and exposure to Shiga toxin without evidence of haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr* 2002;16:462–463.


Visit the *Neurology*[®] Resident & Fellow Web Site

Click on Residents & Fellows tab at www.neurology.org.

Now offering:

- *Neurology*[®] Resident & Fellow Editorial team information
- “Search by subcategory” option
- E-pearl of the Week
- RSS Feeds
- Direct links to Continuum[®], Career Planning, and AAN Resident & Fellow pages
- Recently published Resident & Fellow articles
- Podcast descriptions

 Find *Neurology*[®] Residents & Fellows Section on Facebook: <http://tinyurl.com/o8ahsys>

 Follow *Neurology*[®] on Twitter: <http://twitter.com/GreenJournal>

Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E coli* O111 outbreak in Japan

Jun-ichi Takanashi, Hiromichi Taneichi, Takako Misaki, et al.
Neurology 2014;82;564-572 Published Online before print January 17, 2014
DOI 10.1212/WNL.0000000000000120

This information is current as of January 17, 2014

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://www.neurology.org/content/82/7/564.full.html
Supplementary Material	Supplementary material can be found at: http://www.neurology.org/content/suppl/2014/01/17/WNL.0000000000000120.DC1.html
References	This article cites 37 articles, 14 of which you can access for free at: http://www.neurology.org/content/82/7/564.full.html##ref-list-1
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Bacterial infections http://www.neurology.org/cgi/collection/bacterial_infections CT http://www.neurology.org/cgi/collection/ct MRI http://www.neurology.org/cgi/collection/mri
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.neurology.org/misc/about.xhtml#permissions
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.neurology.org/misc/addir.xhtml#reprintsus



腸管出血性大腸菌 O111 集団感染における危機対応

富山大学小児科¹⁾, 成育医療研究センター集中治療科²⁾, 金沢大学小児科³⁾, 市立砺波総合病院小児科⁴⁾,
順天堂大学小児科⁵⁾, 亀田メディカルセンター小児科⁶⁾, 東京大学発達医科学⁷⁾

種市 尋宙¹⁾ 六車 崇²⁾ 太田 邦雄³⁾ 小西 道雄⁴⁾
奥村 彰久⁵⁾ 高梨 潤一⁶⁾ 水口 雅⁷⁾ 宮脇 利男¹⁾

論 策

腸管出血性大腸菌 O111 集団感染における危機対応

富山大学小児科¹⁾, 成育医療研究センター集中治療科²⁾, 金沢大学小児科³⁾, 市立砺波総合病院小児科⁴⁾,
順天堂大学小児科⁵⁾, 亀田メディカルセンター小児科⁶⁾, 東京大学発達医科学⁷⁾

種市 尋宙¹⁾ 六車 崇²⁾ 太田 邦雄³⁾ 小西 道雄⁴⁾
奥村 彰久⁵⁾ 高梨 潤一⁶⁾ 水口 雅⁷⁾ 宮脇 利男¹⁾

要 旨

2011年4月に牛生肉(ユッケ)による腸管出血性大腸菌 O111 の集団感染が富山で発生した。181名が感染し、小児3名を含む5名の死亡が確認された。非常に重症度が高く、医療現場は大きく混乱した。その中で、情報共有と搬送体制の確立を主眼として危機対応を開始した。メーリングリストを通じて、情報の共有を行った。また、患者数の増加が見込まれたため、広域搬送の準備を行った。集団感染はその規模により医療の需要と供給のバランスを崩壊させることがあり、それはまさに災害である。英国における災害医療の教育プログラムである Major Incident Medical Management and Support (MIMMS) の考え方に CSCATTT があり、今回の対応はその概念に基づいて行った。災害はいつどこで発生するか分からないものであり、小児科医も集団災害に対する見識を深めておくことが重要と思われる。

キーワード：腸管出血性大腸菌，災害，広域搬送，メーリングリスト，危機対応

はじめに

2011年4月末、富山県を中心に腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*, 以下 EHEC) O111 の集団感染が発生した。本事例はこれまで国内で経験された食中毒とは一線を画する特異な臨床上の事態を生じ、医療現場に多くの混乱を引き起こした。

過去、国内では1996年に大阪府堺市で大規模な EHEC の集団感染が発生し、大混乱を起こした¹⁾。集団感染発生によって医療の需要と供給のバランスが崩れ、混乱をきたす事態はまさに災害であり²⁾、それに準じた危機対応が求められる。

今回、男児が焼肉チェーン店で牛生肉(ユッケ)を食し、その1週間後に死亡するという事例が第一報となり、一連の O111/ユッケ事件が始まった。日々過熱する報道の影響も重なって多くの混乱が生まれ、医療現場はそれに巻き込まれる形となった。

一方で、危機的状況を感じた地域の小児医療関係者らは連携を強化し、密な情報交換を行っていた。その中で成人の重症者も多く、感染者が日々増加していることが判明し、診療科という枠組みを越えて消化器内科、腎臓内科、血液内科、産婦人科、救急科など多くの成人診療科と情報を共有するとともに、岐阜、東京、

大阪、神奈川など他地域との広域な連携を行った。また、行政関係者を巻き込んだ情報共有システムを構築し、幅広い情報交換を円滑に行った。本事例を概説するとともに、小児医療現場における危機対応の問題について考察していく。

症 例

<発端となった症例の経過>

第一報の男児は焼肉チェーン店でユッケを喫食し、その2日後より下痢、嘔吐が出現。近医受診時には発熱、その後に血便を呈した。喫食後4日で溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome ; HUS) を発症し、便培養から O111 (VT2 陽性) が検出され、全身管理目的に当院へ転院した。入院時は意識清明であり、わずかではあるが排尿も認めていた。体液管理を主体とする支持療法を開始したが、入院2日目に全身強直間代性痙攣が群発した。群発当初の頭部 CT (図1左) では明らかな異常は認めなかったが、経過から急性脳症の合併と考え、人工呼吸器管理、浸透圧利尿剤、バルビツレート療法、血液透析など全身状態の安定化を目的とする支持療法と急性脳症に対する特異的治療として血漿交換⁹⁾¹⁰⁾を開始した。

しかし、入院3日目の朝に突然200台の頸脈の後、数分で心停止となった。すぐに蘇生を試みたが全く反応することなく死亡確認にいたった。両親の同意を得て、頭部、体幹 CT を施行したところ、著明な脳浮腫と両側視床に低吸収域 (図1右) を認め、死因として急

(平成25年7月19日受付)(平成26年4月28日受理)

別刷請求先：(〒930-0194) 富山市杉谷2630

富山大学小児科

種市 尋宙

E-mail: htane@med.u-toyama.ac.jp

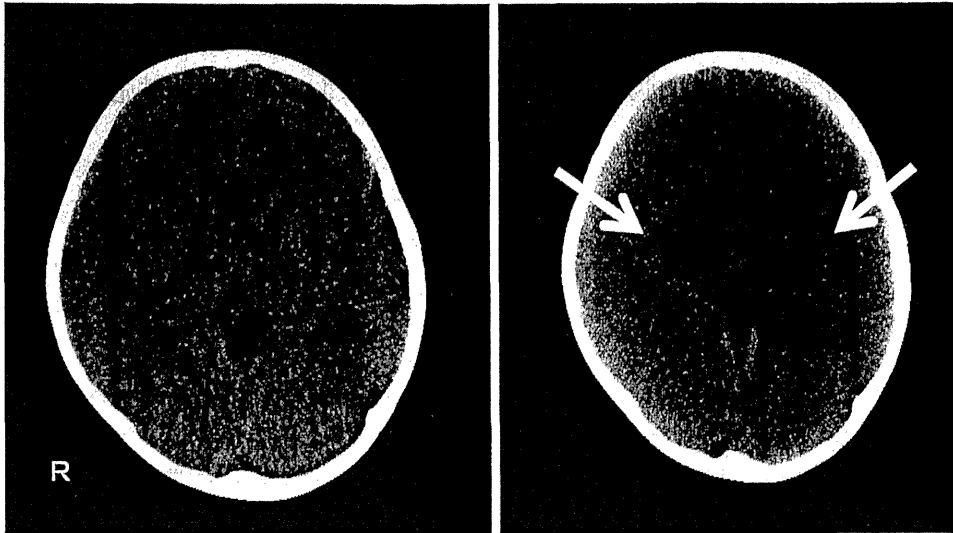


図1 死亡症例の頭部 CT 画像 (左:死亡前日 右:死後)
死亡前日の痙攣群発時は明らかな異常所見を認めなかった。死後 CT にてびまん性脳浮腫と視床の左右対称性の低吸収域 (矢印) を認めた。

性脳症による脳ヘルニアが疑われた。また、著明な腸管壁の肥厚も認めたが腸管穿孔などはなく、その他の部位にも死因となりうる異常所見は認められなかった。

<医療現場における原因追及への努力>

男児の死亡に関して、臨床経過や各種検査結果などより病死と判断する経過ではあった。しかし、通常の EHEC 感染症と比較して予想を超えた急激な経過であったことや焼肉チェーン店を起因とした多数感染者の発生を危惧する事案でもあったことから、医療機関のみならず行政、保健所、警察など各種組織との連携が必要と考えた。

男児の死亡後、管轄保健所にその事実を伝えたところ、事態の公表について相談を受け、公衆衛生的見地から賛成である意向を伝えた。また、警察への連絡も死亡確認の段階で行っていたが、病死であることから因果関係をもって司法解剖の適応ではないという判断に至った。その点については最終的に主治医より両親に対して、予想を超えた臨床経過であったことを合わせ、児に起きた事実は明確にしておく必要があることを説明し、病理解剖を実施する方針となった。

その後、本事例では重症者が日々増加し、少しずつ事件の全容が明らかになってきた。こうした中で警察側と検討を継続したところ、新たな死亡例については司法解剖の方針をとるという情報を得て、重症症例を管理している各施設にその旨を伝達した。結果として、その後亡くなられた3例に対しては司法解剖が行われた。

<情報共有のはじまり>

男児の剖検が終了したその日に県内の A 病院において「複数の患者が相次いで急性脳腫脹を生じ、次から次へとなくなすべく無く脳死状態に陥っている。全例焼肉チェーン店に関連した EHEC 感染症であり、一般外来にも感染者は日々増加している」との情報が個人的な繋がりであった。

この個人と個人の情報共有を契機に事態の深刻さと医療現場全体での情報共有の重要性を共に認識した。そして、普段から様々な情報共有が行われている富山県内小児科医のメーリングリスト (以下 ML) “kinders-toyama” に死亡した1例目の経過および他にも同様の重症患者が県内で複数発生していることを伝えた。

通常の EHEC 感染に伴う HUS、脳症の発症は圧倒的に小児が多いとされてきたが、本事例では当初より成人例も重症者が多いことを感じていた。小児科医のみによる情報共有では対応として不十分であり、成人診療科との連携が必要と考えられた。しかし、当地域ではそれぞれ国、県、市町村といった母体の異なる病院が多数存在し、さらに診療科を越えての連携は既存のシステムでは対応が不可能であり、行政側との連携による大局的な対応が必要と判断した。

<腸管出血性大腸菌感染症 ML の開始>

地域厚生センターなどいくつかの行政部門と電話による情報交換を行い、最終的に富山県厚生部との話し合いで腸管出血性大腸菌感染症 ML を緊急で立ち上げることとなった。行政側より県内各病院に緊急で FAX を送信し、希望者にメールアドレスの登録を募り、即日情報交換の場として ML が立ち上げられた。

この緊急 ML には、病院関係者（関係医療機関の医師、感染対策看護師、臨床工学技士など）と行政関係者（富山県厚生部、国立感染症研究所、富山衛生研究所、各地域厚生センターなど）が迅速に登録され、文献情報、医療現場の状況や治療方針に関する情報交換などが随時行われた。登録は富山県厚生部にて行い、関係者のみの非公開 ML とした。登録メンバーには県外（石川、大阪、神奈川、宮城など）で治療を行っている医師らも含めることとし、富山県厚生部が新たな患者が発生した病院へ直接連絡を行い、日々登録数を増やし、情報量が増加した。最終的には行政、医療関係者合わせて登録者数は 100 名近くにまで達した。

< 広域搬送体制の確立 >

ML での情報交換により、種々の情報が集まるとともに、中枢神経症状の合併率が高いという事実と、それらの症例はほとんどが似たような頭部画像上の変化をきたしていることが判明していった。当時は脳症発症者の死亡例が相次いで発生していたことから、「急性脳症の合併は死に直結する」という危機感が患者を管理していた医師らの間に存在し、いかにそれを防ぎ治療介入していくかが議論の中心であった。

その結果、全身状態安定化のための支持療法の強化とエビデンスの有無に関わらず急性脳症の病態に対して考え得る特異的治療¹³⁾を徹底することが各施設で認識され、メチルプレドニゾロンパルス療法や持続血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration, 以下 CHDF)、脳低温療法などが続々と開始されていった。

そのような中で次に問題と考えられたことが地域内におけるリソース不足の懸念である。実際に患者増加の勢いは先が見えず、重症者に対しては早期介入、適応拡大の方向性で一致していたため、多くの患者に対して徹底的な集中治療が求められ、ICU 管理が可能な施設へ次々と収容されていた。その後の報告¹⁴⁾で、成人では 24 例の HUS に対して 14 例に、小児では 10 例の HUS に対して 9 例に血液浄化療法がほぼ同時期に行われていたことが明らかとなっている。当時はまだ全体像が見えていなかったものの懸念していた通りに第一報の死亡例発生から 4, 5 日程度で富山県内の透析用コンソールが底を尽きつつあるという情報が入っていた。

この状況で域内に限定した医療活動を継続することは予後改善に好ましいことではないと判断し、広域搬送の準備に入った。

本事例発生当初より情報共有を行っていた成育医療研究センター PICU 協力の下、同施設におけるベッド確保を行い、その後の患者収容対応も協議した。患者発生がさらに増加した場合は、同施設を患者収容のハブとし、その後は全国の PICU へさらなる広域搬送を行う方針とした。

また当時は大型連休中であったことから交通渋滞などを勘案すると東京までの搬送手段が大きな問題点として挙がった。しかし幸い、富山県防災ヘリの使用に関して、必要時は出動可能との内諾が得られ、解決された。さらに成人例に関しては当院救急部の交渉により岐阜大学高次救命治療センターにて ICU ベッドの確保と先方のドクターヘリによる迎え搬送が可能との連絡が入ったことで、初期の広域搬送体制が確立された。これらの情報は迅速に ML にて域内の各主治医に伝達された。

幸いなことにその後の重症者発生数は増加せず、広域搬送事例は発生しなかった。医療的な混乱も 1 か月程度で徐々に落ち着き、次第に事例解析の方向へ話が進み、EHEC O111 集団感染は収束していった。

考 察

わが国において過去に経験したことのない特異な病態で集団発生した食中毒事例の医療対応を振り返った (表 1, 図 2)。

最終的な研究報告書³⁾から、今回起きた牛生肉 (ユッケ) を原因とした EHEC O111 集団感染は、計 181 名の感染者を出し、5 名が死亡した。その中には小児が 3 名含まれていた。発症日別の患者数を図 3 に示す。

HUS は成人小児を合わせて 34 名に発症が認められており、全感染者の 18.8% に合併したことになる。HUS 発症者における致死率は 14.7% であった。先に示した 1 例目の男児の経過が示すように中枢神経症状および画像所見をもとに急性脳症と診断される症例が相次いで発生し、最終的に脳症確定例は 21 名となり、全感染者の 11.6% に発症したことになる。HUS 発症者における脳症の発症者割合は 61.8% と高率であった。

これほどまでに急性脳症が多発する EHEC 集団感染は国内に事例が無く、当時いかに地域の医療機関が混乱していたかが容易に想像されるであろう。

われわれが行った対応の軸は「情報共有と搬送体制の確立」である。大事故災害における体系的対応を行うための基本原則と優先順位を表した「CSCATTT」というものがある (図 4)⁴⁵⁾。C: Command and Control, S: safety, C: Communication, A: Assessment, T: Triage, T: Treatment, T: Transport という災害医療対応に必要な 7 項目の頭文字を並べたものであり、本事例ではそれに沿った対応を心懸けた。

Command は指揮命令系統を示し、縦の連携を意味する。本事例では、富山大学小児科が最初に死亡例を管理したことから、地域に対して災害モードのスイッチを入れ、本部機能としての役割を担った。この医療

表1 EHEC O111 集団感染における急性期対応 (男児入院日を Day 0 とした)

	医療的対応	行政等への対応
Day 0	1例目 HUS 男児が当科入院 同日に院内で成人含めて HUS 発症3例あり	所轄厚生センターに腸管出血性大腸菌感染症届け出
Day 1	男児が痙攣群発し, 人工呼吸器管理, 血液透析, 血漿交換施行	電話にて行政に集まっている情報収集
Day 2	1例目男児が死亡, 警察に連絡し, 検死施行 警察と討議の上, 両親に同意を得て病理解剖の方針となる	所轄厚生センターに児が死亡したことを連絡 記者発表の方針となる
Day 3	児の病理解剖施行, 同日夜に新たな HUS 症例の転院依頼あり その際, 他院で複数名の急性脳腫脹患者ありと情報を得る	新聞などにて児の死亡が報道される
Day 4	2例目女児が当科入院 県内他院の医師と情報交換 県内小児科メーリングリストにて異常事態宣言	所轄厚生センター, 県厚生部と電話協議 緊急メーリングリスト設立の方針となる
Day 5	広域搬送体制整備 (成育医療研究センター, 岐阜大学) 搬送手段として県防災ヘリ使用の内諾	緊急メーリングリストで情報共有開始

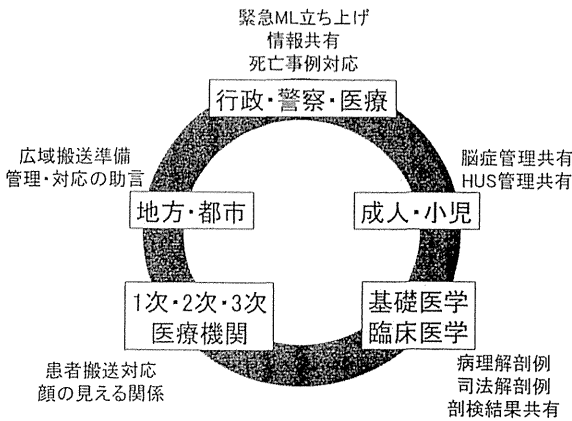


図2 本事例における連携体制
様々な分野で連携し, 危機対応を行っていた。

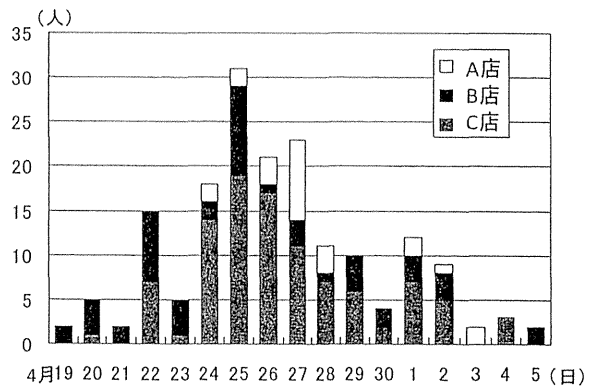


図4 本事例における食中毒患者の発症日 (文献3より引用, 一部改変)

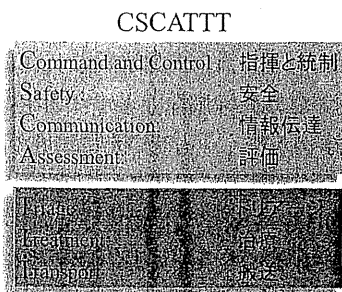


図3 大事故災害時の活動原則と優先順位
集団災害発生時にはC (指揮命令系統の確立) から T (搬送) までの優先順位と活動原則を守って対応を行う。

マネジメントに関しては無駄な混乱が起きることはなく, 自然と足並みが揃っていた。危機的状況が生み出す環境下かつ地方ならではの日常的な連携が重要な役割を果たした結果とも言えるかもしれない。Control は病院, 警察, 行政などの組織間の連携や調整を主と

した横の連携を意味する。着目すべきは警察との連携である。原因不明の集団感染による危機的状況においては, 迅速な病態把握が有効な治療法探索への第一歩になる。その際, 犠牲になられた方から得られる情報を最大限活かすことは遺志に報いることと思われ, 中でも死亡例の解剖は必要不可欠と考える。しかし, 小児医療現場において解剖の承諾を得るのは難しい場面が少なくない。これ以上傷つけてほしくないという両親や親族の思いに対して, いかにも説明を行うかは現場においてかなりの時間と労力, そして信頼関係を要することである。病態を把握しきれず急激な進行により子どもを失った場合はさらに困難な状況に置かれる。この部分に関しては警察や行政との連携は欠かせないものとする。本事例においても警察と時間をかけて意見交換を行い, 最終的には一丸となって危機的状況へ対応可能な体制が確立された。現在のわが国における司法解剖の情報, つまり捜査情報に関する取り扱いは難しく, 共有しがたいという地域も多く存在する。医療現場と警察との間で多くの摩擦が生じていること

も報告されている¹⁰⁾。しかし、現実的には情報共有している地域も多く存在し、当地では日常からの警察や法医学教室との連携により、必要最低限の情報共有に関しては比較的円滑に行えている。この点に関しては、日常の連携強化のみならず危機的状況下における情報共有のあり方について、多機関を交えて議論し、必要な情報の提供を円滑に進める国家的なシステム作りや法整備が必要ではないかと考える。

Safety に関して、原因および原因菌の特定は早々に行われていたが、その特徴については全く未知であり、各施設で標準予防策がとられていた。

Communication, Assessment は情報伝達、共有そして評価のことだが、それらは緊急 ML を立ち上げた大きな目的の一つであった。日本の DMAT (Disaster Medical Assistance Team) では、情報共有ツールとして広域災害救急医療情報システム (EMIS; Emergency Medical Information System) が大規模な自然災害を中心に運用され、被災地の各施設からモバイル通信機能によりリアルタイムに病院機能 (ライフライン、倒壊、収容可能人数など) が報告される。全国の DMAT は各地において被災地における医療情報を共有でき、適宜状況把握が可能である。本事例では緊急 ML がその役割を担い、各施設の患者搬送、治療方針決定に多くの有用性をもたらした。また評価に関して、EHEC 感染症に伴う急性脳症の専門家との連携が挙げられる。過去の事例経験をもとにした重要な情報と助言を受け、診療に活用していた。今回のような危機的状況が発生した場合は、地域だけではなく国家としての対応が必要であり、域外連携の一つとして専門家との連携は進んで行くべきであろう。実際にその連携はさらなる拡がりを見せ、厚生労働科学難治性疾患克服研究事業である重症・難治性急性脳症研究班 (水口班) と共同で EHEC 脳症の事例解析を行うに至り、新たな知見が得られている¹¹⁾。

Triage, Treatment, Transport はトリアージ、治療、搬送を示し、「災害医療の 3T」とも言われる⁵⁾。Triage に関して、当初は各主治医の個人的な繋がりで転院交渉を行い、重症者の転院先を決定しなくてはならなかった。ML での情報共有が開始されてから、空きベッドに関する情報が一部共有されるようになり、各主治医の労力を幾分か軽減していたと思われる。今後、わが国のどの地域においても局地型集団災害ともいふべき同様の事例が発生する可能性がある。それらに対して早期探知を行う体制を整備し、災害モードのスイッチを入れ、介入、サポートができる国家としてのシステム確立が必要ではないかと考える。世界を見渡せば、SARS (severe acute respiratory syndrome) や新型インフルエンザ、EHEC O104 の集団感染¹²⁾などが

その典型例であろう。

Treatment に関しては、ML での情報共有をもとに各病院の主治医が治療方針を決定し、行っていた。その治療に対する反応を再び ML に報告し、リアルタイムに情報共有を行うという形がとられていた。その代表的なものがメチルプレドニゾンパルス (以下 mPSL) 療法である。HUS という病態に対する mPSL 療法は凝固、感染、循環などの問題で施行しづらく、通常ならば躊躇する。しかし、本事例ではその緊急性と重要性が情報共有され、最終的には多くの事例で行われていた。このような体制が確立してからは、重症者が増悪して死亡するという症例が 1 例も発生していない。最終的な小児例の解析結果においては、高い脳症発症率にもかかわらず初期の死亡例を除いて神経学的後遺症を合併した症例は認められていない。重症例が早期に進行することや EHEC 脳症が可逆的側面を持っていること⁶⁾も関与していた可能性は否定できなかったが、最近になって本事例の解析により、EHEC 脳症に対する mPSL 療法の有効性を示唆する結果が出た¹¹⁾。

Transport に関しては、広域搬送体制の確立が挙げられる。当初はなぜそこまで遠方に搬送する必要があるのか、という意見も地域にはあった。しかし、先の見えない集団災害において域内のリソースが尽きてから対応をするのでは治療時期を逸する危険性がある。また特異な病態と判断した場合には様々な評価と介入が必要であり、混乱の及んでいない施設における管理はより良い結果をもたらす可能性も考えられた。

今回の事例では、幸いなことに広域搬送事例は発生しなかったが、このような体制確立が求められるような状況であったことは間違いなかった。それらを円滑に行うことができたのは、日常から域外の施設と情報交換や連携を行っていたことにより現場の危機意識を共有できた結果と思われる。

CSCATTT は自然災害や NBC (Nuclear, Biological, Chemical) テロなどを想定した災害対応の基本原則であり、英国における MIMMS (Major Incident Medical Management and Support) の提唱する概念である⁴⁾。部分的に異なる点はあるかもしれないが、本事例のような特殊な集団感染事例においても応用は可能であり、基本的概念は同じものと考えられる。今回の事例がもし何らかの人為的な犯罪であった場合、それは NBC テロとなんら違わないからである。

結 論

これまで小児医療現場においては災害時の対応についてあまり議論されることはなかった。しかし、本事例の 2 か月前に起こった「東日本大震災」にて、その

必要性が強く認識されることとなり、小児医療関係者の災害に対する意識は高まっている⁹⁾。自然災害のみならず、医療的な集団災害においても危機対応の準備は同様である。EHEC 感染症をはじめ新型インフルエンザ感染症や SARS など子どもの生命を脅かす特異な集団感染がいつどこで発生するか分からないのである。現在、主に小児救急・集中治療を専門とする医師らが災害に対する危機感を持ち準備を行っている。さらに多くの小児科医が高い意識とともに災害医療に関する共通の認識を持つことで、来たる有事の際に救われる子どもの命があると考えられる。

謝辞 本事例において、富山県内の医療関係者をはじめ全国の多くの先生方に様々な面でご協力いただいた。また、富山県厚生部、富山県内各厚生センター、富山県警など多くの機関から危機対応にご協力いただいた。これらの皆様はこの場を借りて厚く御礼を申し上げる。

さいごに、様々な面でご指導いただいた共著者でもある宮脇利男前富山大学小児科教授が2014年2月26日に逝去された。本稿の作成においても闘病の中、多くの励ましとご助言をいただいた。ここに謹んで哀悼の意を表す。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 堺市学童集団下痢症対策本部. 堺市学童集団下痢症報告書. 1997.
- 2) 橘田要一. 行政 災害医療 災害医療の現状と展望 大事故災害時の医療支援(MIMMS). 医学のあゆみ 2008; 226: 646—650.
- 3) 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」(主任研究者

佐多徹太郎).

- 4) 島津岳士. MIMMS. 大友康裕編. 多数傷病者対応. 大阪: 永井書店, 2007: 199—206.
- 5) 井上潤一. 災害対応の基本とトリアージ. 小児科臨床 2007; 60: 1913—1925.
- 6) Signorini E, Lucchi S, Mastrangelo M, et al. Central nervous system involvement in a child with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 990—992.
- 7) Ogura H, Takaoka M, Kishi M, et al. Reversible MR findings of hemolytic uremic syndrome with mild encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1144—1145.
- 8) 市川光太郎. 小児災害救急医療の現状と課題 東日本大震災支援医療を経験して. *日児誌* 2011; 115: 1285—1293.
- 9) Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157: H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354: 1327—1330.
- 10) Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011; 378: 1089—1093.
- 11) Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* (in print).
- 12) Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 365: 1771—1780.
- 13) 平井克樹. 小児の急性脳症の管理. *ICU と CCU* 2011; 35: 1029—1034.
- 14) 種市尋宙. 【血栓性微小血管症 (TMA: TTP/HUS) の最新知見】国内事例. *腎と透析* 2013; 74: 1087—1090.

溶血性尿毒症症候群の 診断・治療ガイドライン

総括責任者

五十嵐 隆

国立成育医療研究センター総長

編集

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班

Ⅱ-3 脳症の診断

EHEC 感染症は、HUS 発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度に見られる症状は、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。

解説

1. EHEC 感染症における中枢神経症状と HUS

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

表 1 Japan Coma Scale

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

表 2 乳幼児の意識レベル判定法

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

(坂本吉正：小児神経診断学，p.36，金原出版，東京，1978)

2. EHEC 感染症による脳症

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

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