

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Igarashi T, Ito S, Sako M, et al.	Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome: Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome	Clin Exp Nephrol	18	525-557	2014
(総括責任者:五十嵐 隆) 伊藤 秀一	溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン	東京医学社			2014
Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ito S, et al.	End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2005-2011.	Clin Exp Nephrol	(in press)		2014
伊藤 秀一	HUS up to date 欧州における大規模集団感染を中心に	日本小児腎不全学会雑誌	33	16-19	2013
伊藤 秀一	志賀毒産生性大腸菌によるHUSの治療	日本腎臓病学会雑誌	56 (7)	1075-81	2014
Masaki Fuyama, Masaki Takahaahi, Shuichi Ito et al	Efficacy of cyclophosphamide and mizoribine combination therapy against steroid dependent nephrotic syndrome;	ACPN New Delhi(India)			2014
Masaki Takahashi, Koichi Kamei, Shuichi Ito, et al	Analysis of risk factors for cyclosporine nephrotoxicity in children with idiopathic nephrotic syndrome	ACPN New Delhi(India)			2014
Koichi Kamei, Isao Miyai, Shuichi Ito, et al	Prospective trial of attenuated live vaccines in children receiving immunosuppressants	ACPN New Delhi(India)			2014
伊藤 秀一	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する他施設臨床試験	日本小児科学会総会・学術集会 名古屋 (愛知)	118(2)	160-42	2014
伊藤 秀一	HUS Revisited	日本小児科学会総会・学術集会 名古屋 (愛知)	118(2)	139-21	2014
伊藤 秀一、五十嵐 隆	小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 典型的溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン：作成の背景と概略	日本小児科学会総会・学術集会 広島	117(2)	261 (55)	2013

## 重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原因子及び診療の標準化に関する研究 分担課題 「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインの作成」に 関する研究

研究分担者 幡谷 浩史 (東京都立小児総合医療センター総合診療科医長)  
研究協力者 篠塚 俊介 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科)  
研究協力者 原田 涼子 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科)

### 研究要旨

本研究では、溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断・治療ガイドラインを作成するとともに、1)HUS の下痢の程度や炎症の強さの指標となるアルブミン値の測定法による検査値の乖離と、2)HUS が原因で末期腎不全になった症例の頻度について検討した。

## I. 測定法によるアルブミン値の乖離

### A. 研究目的

血清アルブミン値は、HUS の下痢の程度や炎症の強さ、血管内容量などさまざまな要因を反映する、基本的な検査項目である。血清アルブミン値の測定は免疫法による検査が基準とされているが、ランニングコストが高く特殊な測定機器が必要であるため、一般的には色素法による検査を用いる。色素法にはいくつかの方法が知られているが、8割以上の施設で利用されていた BCG（ブロムクレゾールグリーン）法は免疫法に比べ測定値が高値になりやすい欠点がある。近年は免疫法との相関に優れている改良 BCP（ブロムクレゾールパープル）法を利用する施設が増え、2012 年には過半数を越えた。栄養状態のスクリーニングに血清アルブミン値を用いる NST では、その基準である 3.0g/dL 前後で若干の解離が生じることが報告されているが、より低値については報告されていない。

本研究では、幅広いアルブミンの範囲を対象に、同一血清で BCG 法と改良 BCP 法によ

る血清アルブミン値を測定し、両検査による測定値の解離の特徴を明確にすることを目的とする。

### B. 研究方法

2008 年 9 月から 2010 年 2 月までに、特発性ネフローゼ症候群のために低アルブミン血症を呈した 56 症例（初発 12 症例、再発 44 症例）を対象に、基準とされる免疫法と相関の高い改良 BCP 法による測定値が①最小値、②最大値、および③2.5g/dL 前後の段階において、改良 BCP 法と BCG 法の値の関係を検討した。

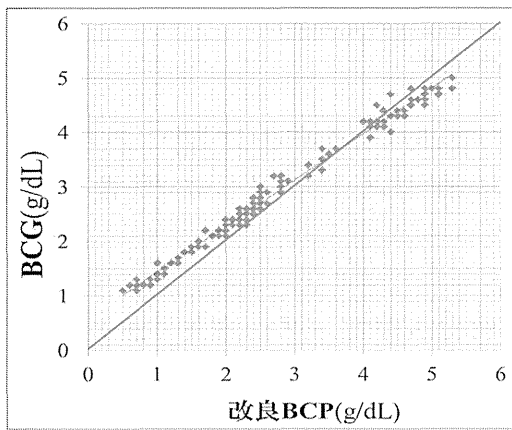
### 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、患者個人を特定可能な情報は含まれていない。

### C. 研究結果

1) 全抽出ポイント（56 症例、152 ポイント）  
BCG 法は改良 BCP 法と比べ、低アルブミン値の領域で改良 BCP 法より高い測定値（BCG 法測定値 = 0.84x 改良 BCP 法測定値 + 0.60,  $r^2=0.99$ ）を示した。（図 1）

図1 改良BCP法とBCG法の測定値の比較



2) 血清アルブミン値の範囲における比較

改良BCP法による測定値が2.5g/dL前後における両検査法(40症例)の解離は0.26g/dLと10%程度であるが、1g/dL未満(12症例)では0.45g/dL(45%以上)の解離(図2)を認め、症例によっては倍以上の測定値を示した。(図3)

図2 アルブミン値の範囲による測定値の差

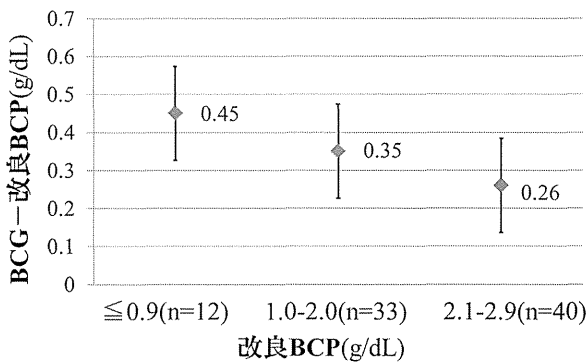
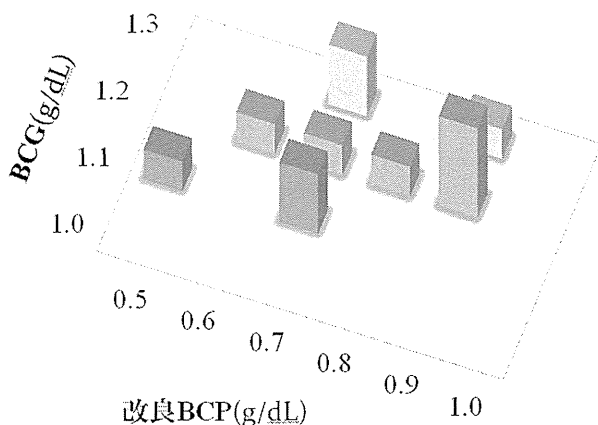


図3 アルブミン値毎の測定値の差



D. 考察

BCG法と改良BCP法では、血清アルブミン値が正常とされる4.0g/dL前後における測定値の解離は認めないが、NST介入の基準となる3.0g/dL前後では、両測定法による結果に差が見られるとの報告がある。改良BCP法は基準的な測定法である免疫法とほぼ近似するのに対し、BCG法はグロブリン分画や炎症性蛋白CRPとの交差反応性があるためと考えられる。

今回の結果では、BCG法による測定値(Y)は改良BCP法(X)に対し、 $Y = 0.84 \times X + 0.60$  ( $r^2=0.99$ )と正常域から低くなるほど基準値より高値になることが示された。具体的には、ネフローゼ症候群の診断基準である2.5g/dL前後で10%の解離だが、1.0g/dL未満では45%以上の解離を認め、より低領域での血清アルブミンでは解離する割合が大きく、臨床に大きな影響を与えることが予想される。

E. 結論

血清アルブミン値を評価・症例間で比較する時には、測定法による差を念頭に置き、測定法を確認する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 幡谷浩史. D+ and D- HUS, a comprehensive review. Japan-Korea The 10th pediatric nephrology seminar 2012, Tokyo, 2012

2) 幡谷浩史. HUS 診断と治療に関する最新の知見 typical HUS の診断と治療. 第47回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012

3) 篠塚俊介, 寺野千香子, 奥田雄介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. アルブミン測定法の違いが与える臨床的インパクト. 第5回中日本小児慢性腎臓病研究会, 愛知,

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

## II. 溶血性尿毒症症候群による末期腎不全の発症数・発生頻度の検討

## A. 研究目的

腎機能の回復が見込めない末期腎不全のために腎代替療法を必要とした溶血性尿毒症症候群(HUS)の症例数と頻度について、腎代替療法として腹膜透析療法を開始した症例のPDレジストリーから把握する。

## B. 研究方法

小児期腹膜透析療法は高度な特殊療法であることから、限られた施設で管理されていることが多い。そのため、以下の施設を対象とした。

1) 2012年におこなわれた日本小児腎臓学会統計調査委員会・末期腎不全調査小委員会による「本邦小児末期腎不全新規発症患者の実態把握のための調査研究」により、過去6年間に末期腎不全と診断され、かつ腎代替療法の開始時点で20歳未満の患者を有する施設。施設名簿は、日本小児腎臓病学会倫理委員会に名簿申請をおこなう。

2) 今までに日本小児PD・HD研究会に腹膜透析患者の登録がある施設。

上記施設の中で、慢性腹膜透析療法を新たに導入した16歳未満の患者について本研究の対象とした。

連結可能匿名化を用いて、retrospective cohortの手法による腹膜透析療法に関するレジストリー調査を行った。

### 倫理面への配慮

連結可能匿名化により、個人情報保護される。また、本研究は当院倫理委員会により審議され承認(24-84)された。

## C. 研究結果

研究対象期間：2008年1月～2012年末

## 1) 腹膜透析導入症例：

187症例(男性95, 女性92)

## 2) 原因疾患：

低形成・異形成腎(68症例, 36.4%), ネフロン癆(20症例, 10.7%)など、先天性腎尿路奇形(CAKUT)が過半数を占めた。後天性では巣状分節性糸球体硬化症(28症例, 15.0%)が最多で、HUSは(6症例, 3.2%)だった。

## 3) HUS症例の腹膜透析導入年齢：

1歳1症例, 2歳1症例, 5歳2症例  
10歳1症例, 15歳1症例

であり、乳幼児期に腹膜透析を導入した症例が2/3を占めた。

## 4) HUSの末期腎不全発症率の経年的変化：

日本小児PD・HD研究会のレジストリーによる、腹膜透析導入症例数とHUSの発症数の変遷を以下に示す。

～1987年 250症例中8症例(3.2%)

～1997年 595症例中16症例(2.7%)

～2007年 510症例中10症例(2.0%)

～2012年 187症例中6症例(3.2%)

## D. 考察

新たに透析を導入した症例におけるHUSの頻度は、過去30年以上に及ぶ全国のレジストリーと比較して、年代ごとに変化が見られなかった。

原因疾患の分類は、日本透析医学会の分類に合わせて作成されているため、HUSの中にtypicalとatypicalが含まれるという本調査の限界を有し、正確な頻度を求めることはできない。しかし、atypical HUSの新たな治療法(eculizumab)は治験が開始されたところであり、同疾患の著明な予後改善は本調査中には見られていない。したがって、typicalとatypicalの比率が大きく変化することは考えにくく、typical HUSが新規発症末期腎不全における頻度はほぼ一定と考えられる。

## E. 結論

新規に腹膜透析を開始する症例に占める

HUS の頻度は 2-3%であり、頻度に大きな変化は認めない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Hataya H, Honda M, Wada N, Uemura O, Satomura K, Kaku Y, on behalf of the Japanese Society of Pediatric Dialysis (JSPeD). Registry on chronic pediatric

peritoneal dialysis patients in Japan. 15th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Madrid, 2014/09/09

H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原因子及び診療の標準化に関する研究

分担課題 腸管出血性大腸菌感染症に併発する脳症の研究

研究分担者 水口 雅 (東京大学大学院医学系研究科・  
発達医科学・教授)

研究協力者 種市 尋宙 (富山大学医学部附属病院・小児科学・助教)

研究要旨

腸管出血性大腸菌感染症においては、脳症が主要な死因である。このため脳症の診断・治療の標準化は喫緊の課題である。本研究班では、最新のエビデンスに基づいたガイドラインを作成、刊行した。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌感染症における死亡の大部分は併発する脳症に起因する。本研究班では最新のエビデンスにもとづく脳症の治療を標準化するために、ガイドラインの作成、刊行に取り組んだ。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原因子及び診療の標準化に関する研究班（大西班）の中に設けられた HUS 診断治療ガイドライン作成研究班が、平成 24～25 年度に文献検索、推奨文作成などを進めた。脳症の診断・治療の章は森島恒雄、水口雅、種市尋宙が担当した。

C. 研究結果、考察

脳症について別紙のガイドラインを作成し、平成 26 年度に刊行した。研究班の当初の目的が達成された。

D. 結論

本研究班の成果のひとつとして、腸管出血

性大腸菌感染症に併発する脳症のガイドラインが作成された。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Tanaka T, Miyawaki T, Okabe N, Mizuguchi M. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014; 82(7): 564-572.

2) 種市尋宙, 六車崇, 太田邦雄, 小西道雄, 住田亮, 奥村彰久, 高梨潤一, 水口雅, 宮脇利男. 腸管出血性大腸菌 O111 集団感染における危機対応. *日本小児科学会雑誌* 2014; 118(7): 1103-1108.

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

- 4) Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014; 18(4): 525-557.
- 5) 水口雅. 脳症の診断. 五十嵐隆 (総括) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン, 東京医学社, 東京, 2014, pp. 20-24.
- 6) 水口雅, 種市尋宙. EHEC 感染症による脳症の治療. 五十嵐隆 (総括) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン, 東京医学社, 東京, 2014, pp. 50-56.

## 2. 学会発表

- 1) 大内啓嗣, 三浦健一郎, 内野俊平, 岩崎

博之, 竹内正人, 磯島豪, 張田豊, 水口雅, 五十嵐隆, 武藤浩司: 急性腎不全と後頭葉可逆性白質脳症 (PRES) を合併したサルモネラ脳症の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡 2012 年 4 月 22 日

- 2) 中川裕康, 八木信一, 水口雅. 深部灰白質の両側対称性病変を伴う腸管出血性大腸菌 (EHEC) 脳症. 第 54 回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012 年 5 月 17 日

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

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
なし。

## 別紙（腸管出血性大腸菌感染症に併発する脳症の診断・治療ガイドライン）

### 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、けいれんと意識障害である。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。

#### <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) けいれん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、けいれん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 の一部分と見なされていたが、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)。

#### 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。けいれん（全身または部分けいれん）、意識障害（昏睡または傾眠、幻覚等）、片麻痺、除脳姿勢が見られ、とりわけ前二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（けいれんないし意識障害）にもとづき早期に「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）を呈する事が多い (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に、発作性異常波も出現する (9)。

病態生理は全身の志賀毒素および炎症性サイトカインによる脳血管の機能障害とりわけ透過性亢進（血液脳関門の破綻）が主で、これに脳内に入った志賀毒素の直接作用、急性腎傷害による体液異常、電解質異常、循環動態異常（高血圧等）等がさまざまな比重で加味されるものと推測される (2, 10, 11)。



### 3. EHEC 感染症による脳梗塞

一部の HUS 患者は脳梗塞を合併する。発症時期は HUS の急性期から回復期までさまざま、片麻痺、失調、不随意運動等の神経学的局所症状を呈する。診断は頭部 CT・MRI による。CT・MRI では梗塞病変が描出され、小さなラクナ梗塞から大きな出血性梗塞まで多彩である (12 - 14)。病態生理は血栓性微小血管障害が主で、これに血小板減少による出血傾向や前述した諸要因が関与していると推測される。

表 1. Japan Coma Scale

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
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	痛み刺激にまったく反応しない
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	飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見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. 金原出版, 東京, 1978)

表 3. Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale		Glasgow Coma Scale 乳児用改訂版	
活動	最良反応	活動	最良反応
E 開眼 (Eye Opening)		E 開眼 (Eye Opening)	
自発開眼	4	自発開眼	4
声かけで開眼	3	声かけで開眼	3
痛み刺激で開眼	2	痛み刺激で開眼	2
開眼せず	1	開眼せず	1
V 発語 (Verbal Response)		V 発語 (Verbal Response)	
見当識良好	5	機嫌よく喃語を喋る	5
混乱した会話	4	不機嫌	4
不適切な言葉	3	痛み刺激で泣く	3
言葉にならない音声	2	痛み刺激でうめき声	2
発声せず	1	声を出さない	1
M 運動 (Motor Response)		M 運動 (Motor Response)	
命令に従う	6	正常な自発運動	6
疼痛部位の認識可能	5	触れると逃避反応	5
痛み刺激で逃避反応	4	痛み刺激で逃避反応	4
異常な四肢の屈曲反応	3	異常な四肢の屈曲反応	3
異常な四肢の伸展反応	2	異常な四肢の伸展反応	2
動かさない	1	動かさない	1

記載例：E3+V2+M4=9

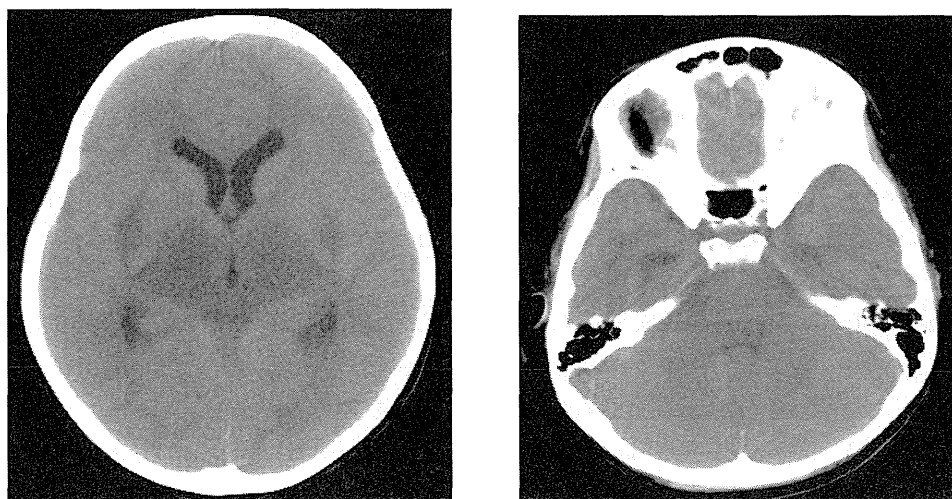


図 1 EHEC O157 感染症患児に併発した脳症 (頭部 CT 検査)

びまん性脳浮腫 (クモ膜下腔の消失) と両側視床、被殻から外包、橋被蓋の低吸収と腫脹を認める。

### 【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

("Hemolytic-Uremic Syndrome"[TW] OR "Hemolytic-Uraemic Syndrome"[TW]) AND ("Neurologic Manifestations"[MH] OR "Nervous System Diseases"[MH] ) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=88件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or "Enterohemorrhagic *Escherichia coli*"/TH) and (大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL) and (脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=49件

### 【参考にした二次資料】

なし

### 【参考文献】

1. 赤司俊二, 城宏輔, 辻敦敏, 伊藤拓, 星博己, 早川隆, 井原二郎, 阿部恒保, 羽鳥雅之, 森彪, 中村泰三: 浦和市における病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. 小児科学会誌 1991; 95: 2607-2615. (レベル 5)
2. Siegler RL: Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1994; 125: 511-518. (レベル 5)
3. 古瀬昭夫: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の中樞神経症状合併例の解析. 小児科学会誌 2006; 110: 919-925. (レベル 5)
4. Sheth KJ, Swick HM, Haworth N: Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. Ann Neurol 1986; 19: 90-93. (レベル 5)
5. Bale CP, Brasher C, Siegler RL: CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Am J Dis Child 1980; 134: 869-872. (レベル 5)
6. Theobald I, Kuwertz-Bröking E, Schiborr M, Heindel W: Central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome (HUS)--a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. Clin Nephrol 2001; 56: S3-8. (レベル 5)
7. Steinborn M, Leiz S, Rüdissler K, Griebel M, Harder T, Hahn H: CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. Pediatr Radiol 2004; 34: 805-810. (レベル 5)
8. Donnerstag F, Ding X, Pape L, Bültmann E, Lücke T, Zajacsek J, Hoy L, Das AM, Lanfermann H, Ehrich J, Hartmann H: Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. Eur Radiol 2012; 22: 506-513(レベル 5).
9. Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D, Torres F: EEG and seizures in children with hemolytic-uremic syndrome. Epilepsia 1992; 33: 482-486. (レベル 5)
10. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. J Neuroimmunol

2008; 196: 147-152. (レベル 4)

11. Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012; 60: 694-700. (レベル 4)
12. Crisp DE, Siegler RL, Bale JF, Thompson JA: Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1981; 99: 273-276. (レベル 5)
13. DiMario FJ, Bronte-Stewart H, Sherbotie J, Turner ME: Lacunar infarction of the basal ganglia as a complication of hemolytic-uremic syndrome. *Clin Pediatr* 1987; 26: 586-590. (レベル 5)

## EHEC 感染症による脳症の治療

### 1. EHEC 感染症による脳症の支持療法

EHEC による脳症の治療の基本は、支持療法である。脳浮腫と発作（けいれん）の治療を目的とした、全身管理と中枢神経症状の治療を行う。全身管理により呼吸・循環を安定させ、必要に応じ透析療法等で体液異常を補正する。EHEC 感染症に伴う脳症の支持療法として、発作（けいれん）に対する治療と頭蓋内圧降下療法を行う。（推奨グレード C1）

#### 【解説】

EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項

EHEC 感染症による脳症の症状は、発作（けいれん）と意識障害が主であり、重症例では、頭部画像検査（CT または MRI）でびまん性脳浮腫、両側深部灰白質病変（大脳基底核または視床）を呈することが多い（脳症の診断の項を参照）。そのため、これらの病理・病態を補正する目的で支持療法が行われている。EHEC 感染症による脳症の治療法については、ランダム化比較試験や症例対照研究が過去に行われていないため、エビデンスレベルの高い治療法はない。しかしながら、基本的にはインフルエンザウイルス等のウイルス感染症に伴う急性脳症と類似した治療戦略で良いと考えられる (a)。ただし EHEC 感染症による脳症の場合、殆どの患者で HUS による急性腎傷害を合併しているため、溢水や電解質異常、透析療法による薬物の血中濃度変動への配慮が必要となる。また、肝臓・心臓等他臓器の二次的な障害も生じうるが、インフルエンザ脳症の最重症例に比べればその程度は軽い。EHEC 感染症による脳症は、これらの点でその他の脳症と異なっている。また、EHEC 感染症による脳症は、HUS の主要な死因である (1)。その一方で数週間にわたる長期の昏睡後に回復した患者の報告もあり (2, 3)、積極的かつ持続的な治療を考慮に入れるべきである。

#### EHEC 感染症による脳症の支持療法

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

## 回復期以降のフォローアップ

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

### 【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

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

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or "Enterohemorrhagic Escherichia coli"/TH) and (大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL) and (脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=49件

### 【参考にした二次資料】

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

### 【参考文献】

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

## 2. EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症は予後不良の事が少なくなく、現時点では確立した治療法がない。

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

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

### 【解説】

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

### メチルプレドニゾロンパルス療法

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

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

EHEC 感染症による HUS は、全身に血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) を引き起こす疾患であるが、EHEC 感染症による脳症患者の剖検では、脳組織における TMA の所見は目立たず、血管透過性亢進を示す血管周囲の血漿成分の漏出とそれにもとづく脳浮腫が主体であった (a)。さらに EHEC 感染症による脳症の病態には TNF- $\alpha$  や IL-6 等の炎症性サイトカインが強く関与しており (2, 3)、脳症の病型分類としては「高サイトカイン型」に分類される。また、早期のメチルプレドニゾロンパルス療法が有効であった急性壊死性脳症の経過をとった EHEC 感染症患者在が報告されている (4)。これまで EHEC 感染症に対して行なわれた同療法による重大な副作用の報告はないが、EHEC 感染

の重症化、血栓形成の助長、血圧上昇等 HUS の病態下で同療法を実施することには多くの懸念がある。

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

### 血漿交換療法

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

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

### (3) その他

2011 年ドイツ O104 集団感染において、EHEC 感染症の予後改善に抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブの有効性を支持する報告(8)が散見されたが、同集団感染におけるコホート研究（平均年齢 47.7 歳）では有効性は認められなかった (9)。中枢神経症状への効果は明らかになっていない。また、リコンビナントトロンボモジュリン製剤に関して、その補体制御や抗炎症作用から HUS に対する有効性を示唆する報告(10)があるが、少数例の検討であり、十分な評価がされていない。中枢神経症状への効果も明らかではない。

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

### 【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。



PubMed

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[Majr] AND ("Neurologic Manifestations"[Majr] OR "Nervous System Diseases"[Majr] OR "Plasma Exchange"[Majr] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Majr]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT]=118件  
医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or "Enterohemorrhagic Escherichia coli"/TH) and (大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL) and (脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=49件

#### 【参考にした二次資料】

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

#### 【参考文献】

1. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P: Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 101-104. (レベル 4)
2. Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012; 60: 694-700. (レベル 4)
3. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-152. (レベル 4)
4. 柳澤 敦広, 乾 健彦, 生井 良幸, 高梨 潤一, 藤井 克則, 水口 雅, 関根 孝司, 五十嵐 隆. 溶血性尿毒症症候群に併発した急性壊死性脳症. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2009; 22: 161-165. (レベル 5)
5. 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. (レベル 5)
6. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat-Michel G, Pietrement C, Champion G, Ulinski T, Deschenes G: Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1218-1228. (レベル 4)
7. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M: 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. (レベル 4)
8. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N*

Engl J Med 2011; 364: 2561-2563. (レベル 5)

9. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Viscchedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T: EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. Br Med J 2012; 345: e4598. (レベル 4)
10. 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  $\alpha$ . Pediatrics. 2013; 131:e928-33. (レベル 5)

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Lee K, Frenc NP, Jones G, Hara-Kudo Y, Iyoda S, Kobayashi H, Sugita-Konishi Y, Tsubone H, Kumagai S	Variation in stress resistance patterns among <i>stx</i> genotypes and genetic lineages of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> O157.	Harold L. Drake	Applied and Environmental Microbiology	ASM press	USA	2012	78: 3361-3368
Iyoda S, Manning SD, Seto K, Kimata K, Isobe J, Etoh Y, Ichihara S, Migita Y, Ogata K, Honda M, Kubota T, Kawano K, Matsumoto K, Kudaka J, Asai N, Yabata J, Tominaga K, Terajima J, Morita-Ishihara T, Izumiya H, Ogura Y, Saitoh T, Iguchi A, Kobayashi H, Hara-Kudo Y, and Ohnishi M, EHEC Working Group in Japan	Phylogenetic clades 6 and 8 of enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> O157:H7 with particular <i>stx</i> subtypes are more frequently found in isolates from hemolytic uremic syndrome patients than from asymptomatic carriers.	Paul E. Sax	Open Forum Infectious Diseases	Oxford University Press	USA	2014	1 (2): first published online July 18, 2014.
八尋錦之助	腸管出血性大腸菌の病原性発現機構	化学療法研究会	化学療法の領域 6月号	医薬ジャーナル	日本	2012	45-52

Yahiro, K., J. Moss, and M. Noda	Cytotoxin SubAB (Chapter 694)	Neil D. Rawlings and Guy Salvesen. Rawlings	Handbook of Proteolytic Enzymes, 3 <sup>rd</sup> Edition	Elsevier	イギリス	2013	3155- 61
五十嵐 隆	小児腎疾患診療のポイント	今井圓裕	腎臓内科レジ デントマニユ アル第6版	診断と 治療社	東京	2012	449- 471
五十嵐 隆、 溶血性尿毒 症症候群の 診断・治療 ガイドライン 作成班班 員	溶血性尿毒症症候群 の診断・治療ガイド ライン	五十嵐 隆	溶血性尿毒症 症候群の診 断・治療ガイ ドライン	東京医 学社	東京	2014	1-92
大西健児	人畜共通感染症	小野寺昭一	感染症内科学	丸善出 版	東京	2014	89-93
大西健児	腸管出血性大腸菌	後藤 元	最新・感染症 治療指針	医薬ジ ャーナ ル	東京	2013	295- 298
芦田 明、 玉井 浩	HUS,TTP 非典 型HUS, TTP の治療	小林正貴、 南学正臣、吉 村吾志夫	腎疾患治療の エビデンス 第2版	文光堂	東京	2012	168- 171
大西健児	感染性胃腸炎, 食中毒	門脇 孝, 永 井良三	内科学	西村書 店		2012	1767- 1769