

平成31年度 厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
分担研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群発症の  
発症・予後規定因子を検討する症例対照研究

研究分担者 氏名

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
石倉 健司	北里大学病院 小児科

研究協力者:

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
清家 美和子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
岡田 真実	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
朴 慶純	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
高橋 琢理	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に罹患した患者の多くは腸炎を呈し、一部は溶血性尿毒症症候群(HUS)を発症し重篤な転帰をたどる。腸炎を発症した患者に対して抗菌薬投与を行う事の是非は明らかになっていない。我々は先行研究の限界を克服した研究デザインを設計し、EHEC 感染症に対する抗菌薬をはじめとした治療介入と HUS 発症の関連を検討した。感染症発生動向調査に2017年1月1日から2018年12月31日までに全国の保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム(NESID)に入力された者からケースとコントロールを選定した。選定した患者の届出医師に対して調査票を送付し、診療情報に関する情報を得た。ケース(HUS発症者)90人、コントロール(HUS非発症者)371人の解析を行った。患者背景を比較した他、主要な解析には条件付きロジスティック回帰分析を用いた。全年齢での主解析では抗菌薬投与と HUS 発症の関連は認められなかったが、既報と同様に止痢剤の投与が年齢に関わらず HUS のリスクとなりうる事が判明した他、小児に限定したサブグループ解析では抗菌薬投与、特にホスホマイシンの投与が HUS のオッズ比が有意に低かった(調整オッズ比 0.590; 95%信頼区間 0.3-1.0)。小児の EHEC 感染症患者に対してはホスホマイシンの投与が HUS 発症のリスクを下げる可能性がある。

## A. 研究目的

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC) は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome; HUS) の原因となる。HUS は溶血性貧血・血小板減少・急性腎機能障害の 3 主徴をもって診断され、先進諸国における小児の急性腎障害の原因として最も頻度が高い。

HUS 発症に関わるリスク因子として、年齢、性別などの背景因子、症状の重症度、病原菌株などが知られている。診療介入として止痢剤の投与が発症リスクをあげることが知られているが、抗菌薬投与については一定の結論が出ていない。

1992 年にカナダで行われたランダム化比較試験 (n=47; ST 合剤投与 22, 非投与 25) で、EHEC による感染性胃腸炎に対する抗菌薬投与は急性期の症状改善、および HUS 発症と関連がないことが示された<sup>1)</sup>。2016 年のメタアナリシスでは EHEC 感染症に対する抗菌薬投与 (ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、キノロン系、メロニダゾール、ST 合剤) は HUS 発症リスクを上昇させる (OR 2.24; 95%CI 1.45-3.46) と結論づけられた<sup>2)</sup>。欧米ではこれらの研究結果を踏まえて EHEC 感染症に対して抗菌薬は投与しないことが推奨されている。

我が国からの報告では、レボフロキサシン投与が HUS 発症と関連がないとする報告 (孤発例; 16 歳以上の患者 15 人が対象、うち HUS1 例) があるほか<sup>3)</sup>、1999 年に池田ら (アウトブレイク事例; 小児 292 人が対象、うち HUS36 人)、2015 年に田尻ら (孤発例; 高次医療機関へ入院した小児 118 人が対象、うち HUS64 人) が胃腸炎発症後早期のホスホマイシン投与が HUS 発症予防に有用である (OR 0.15; 95%CI 0.03-0.78、OR 0.15; 95%CI 0.05-0.45) と報告した<sup>4,5)</sup>。我が国のガイドラインでは、EHEC 感染症に対する抗

菌薬の使用と HUS 発症に関しては一定の結論はないとしている<sup>6)</sup>。

我が国の EHEC 感染症のアウトブレイク事例と孤発例を含めた全届出患者を対象とした、抗菌薬投与と HUS 発症の関連を検討した先行研究は存在しない。また、先行研究はサンプリングバイアスが大きく、患者の重症度という交絡に対して十分に対処できていないため因果関係を適切に推定することができない。具体的には 2016 年の欧米のメタアナリシスに投入された先行研究では血便の有無・回数等で重症度の調整は行われていない。また 2015 年の症例対照研究<sup>5)</sup>では患者の重症度を考慮した解析が一部行われていたものの、登録された患者は特定の高次医療機関を受診した患者群であり母集団を反映していなかった。

以上のように国内外において EHEC による感染性胃腸炎に対する抗菌薬投与の是非に関しては議論が分かれており、特に我が国で頻用されているホスホマイシンをはじめとした抗菌薬投与が HUS を予防する効果があるのかどうかは患者の予後改善、および抗菌薬適正使用を進めるにあたっても喫緊に解明すべき課題である。本研究の目的は、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与をはじめとした治療介入とその後の HUS 発症の関連を検討することである。

## B. 研究方法

本研究のデザインは、EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与と HUS 発症の関連を検討するケース・コントロール研究である。感染症発生動向調査に 2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに全国の保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム (NESID) に入力された、ステータス確認済みの EHEC 感染症患者全てに関する個人情報に該当しない一部情報について、国立感染症研究所感染症疫学センターから国

立成育医療研究センターの研究者に提供された。国立成育医療研究センターの研究者は、届け出た「届出医療機関(医師)」に情報提供(統一された調査票への回答)を要請した。得られた情報は国立成育医療研究センターで集約し分析を行った。

本研究は厚生労働省の用命をうけ、国立感染症研究所感染症疫学センターの協力のもと、国立成育医療研究センターが主体となって実施し、全国の医療機関の協力のもとに行われた。本研究の実施に際しては国立成育医療研究センター・国立感染症研究所における倫理審査委員会での審査を完了し承認を得た。

#### B.1. 研究対象者:

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を研究対象者とした。

##### B.1.1. 選択基準

1. 感染症法に基づき EHEC 感染症として全国の保健所に届け出られた者。
2. 2017年1月1日から2018年12月31日の期間に感染症発生動向調査(NESID)に情報登録された者。
3. NESIDに登録された情報のうち、性別・年齢・血便有無の項目に欠損値がない者。

#### ケース群の選択基準

・NESIDへの届出情報としてHUS発症の記録がある。

#### コントロール群の選択基準

・NESIDへの届出情報としてHUS発症の記録がない。  
・ケースの症例と性別・年齢・血便有無でマッチングさせた症例。

##### B.1.2. 除外基準

1. NESIDに無症状病原体保有者として登録されている場合。
2. 各医師、医療機関・保健所から研究協力依頼書に添付の回答書で研究協力拒否の意思表示があった場合。
3. 各医師、医療機関・保健所に督促の連絡を行なった際に研究協力拒否の意思表示があった場合。
4. 各医師、医療機関・保健所に督促の連絡を2回行った後も調査票の返送がない場合。
5. 患者本人や家族から研究対象となることを拒否する意思表示があった場合。

#### ケース群の除外基準

調査票の回収後に表1に示すHUSの診断基準を満たしていないことが判明した場合。

#### コントロール群の除外基準

調査票の回収後に経過中にHUSを発症していたことが判明した場合。

表 1. HUS の診断基準<sup>6)</sup>

以下の3主徴を全て満たす場合にHUSと診断する。

1. 溶血性貧血: 破碎状赤血球を伴う貧血でHb 10g/dL未滿
2. 血小板減少: 血小板数 < 15万/ $\mu$ L
3. 急性腎障害: 血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の1.5倍以上(小児の血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準値を用いる)

## B.2. 調査項目

本研究で収集した項目は(1)NESID から収集した情報、(2)全国の届出医師(医療機関)から調査票として収集した情報に分けられる。調査票はケース群用、コントロール群用とで一部調査内容が異なるものを用意した。

B.2.1. NESID から収集した情報は以下の通りである。

2017年1月1日以降2018年12月31日までに全国の保健所に EHEC 感染症と

して届け出られた患者に関する、「保健所届出年月日」「医療機関名・保健所名」「医療機関所在地(住所・都道府県名)」「届出医師名」「年齢」「性別」「血便有無」の情報。

B.2.2. 全国の届出医師(医療機関)からCRFとして収集した情報は表2, 3の通りである。表2, 3の下線付きの項目は必須項目とし、回収ができなかった場合は除外対象とした。

表2. ケース群用(HUS発症者用)

分類	項目
回答記入者	氏名、電話番号、メールアドレス
1. 患者背景	<u>生年月</u> 届出時点の体重(kg単位で自由記載、または不明) 他施設からの紹介(有無、医療機関名、紹介医師名) 他施設への紹介(有無、医療機関名、診療科名) 紹介理由(経過観察目的・点滴管理目的・HUS管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 入院の有無(入院理由:経過観察目的・点滴管理目的・HUS管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 慢性腎疾患の有無(有無・不明) 免疫不全症の有無(有無・不明) NSAIDsの常用(有無・不明) 抗菌薬の常用(有無・不明)
2. 症状	<u>嘔吐</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>下痢</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>腹痛</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>発熱</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>血便</u> (有無・不明、症状出現日・不明) 血便ありの場合 全経過における症状最悪値(程度、記録日)
3. 検査	実施有無 医療機関初回検査値と経過中の最悪値・検査日 検査内容は以下の項目を回答 白血球数 ヘモグロビン 血小板数 C反応性蛋白/CRP 血清尿素窒素/BUN

	血清クレアチニン/Cr 血清 Na 濃度 AST(GOT) ALT(GPT)
4. 溶血性尿毒症症候群 (HUS)の診断に関する情報	<u>HUSの診断日</u> HUSの診断に用いた検査結果と検査実施日(ヘモグロビン・血小板数・血清クレアチニン/Cr)・破碎状赤血球の所見(有無・不明)
5. 腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	便培養からの腸管出血性大腸菌検出(有無・不明) ベロ毒素(VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性 型不明, その他, 未実施) 血清型(O157, O26, O103, O111, その他, 未実施) 血清抗ベロ毒素抗体(陰性, 陽性, 未実施)
6. 薬剤投与歴	<u>抗菌薬</u> (投与有無・薬剤名・投与開始日) <u>止痢剤</u> (投与有無・薬剤名・投与開始日) <u>整腸剤</u> (投与有無・薬剤名・投与開始日)
7. 転帰	最終受診時点での転機 治癒(症状は完全に消失し感染前の健康状態まで回復) 後遺症あり(何らかの後遺症があり継続しての通院が必要) 死亡(今回の腸管出血性大腸菌感染症の経過中に死亡) 不明 最終受診日(転帰死亡の場合は死亡日)(日付・不明) 腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症(有無・不明・脳症診断日) HUS 脳症の診断基準該当項目 透析の実施(有無・不明)

表 3. コントロール群用(胃腸炎患者用)

分類	項目
回答記入者	氏名、電話番号、メールアドレス
1. 患者背景	<u>生年月</u> 届出時点の体重(kg 単位で自由記載、または不明) 他施設からの紹介(有無、医療機関名、紹介医師名) 他施設への紹介(有無、医療機関名、診療科名) 紹介理由(経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 入院の有無(入院理由:経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 慢性腎疾患の有無(有無・不明) 免疫不全症の有無(有無・不明) NSAIDs の常用(有無・不明) 抗菌薬の常用(有無・不明)

2. 症状	嘔吐（有無・不明、症状出現日・不明） 下痢（有無・不明、症状出現日・不明） 腹痛（有無・不明、症状出現日・不明） 発熱 <sup>5</sup> （有無・不明、症状出現日・不明） 血便（有無・不明、症状出現日・不明） 血便ありの場合 全経過における症状最悪値（程度、記録日・不明）
3. 検査	実施有無 医療機関初回検査値と経過中の最悪値・検査日 検査内容は以下の項目を回答 白血球数 ヘモグロビン 血小板数 C 反応性蛋白/CRP 血清尿素窒素/BUN 血清クレアチニン/Cr 血清 Na 濃度 AST(GOT) ALT(GPT)
4. 腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	便培養からの腸管出血性大腸菌検出（有無・不明） ベロ毒素(VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性 型不明, その他, 未実施) 血清型(O157, O26, O103, O111, その他, 未実施) 血清抗ベロ毒素抗体（陰性, 陽性, 未実施）
5. 薬剤投与歴	抗菌薬（投与有無・薬品名・投与開始日） 止痢剤（投与有無・薬品名・投与開始日） 整腸剤（投与有無・薬品名・投与開始日）
6. 転帰	溶血性尿毒症症候群の発症（有無・不明） 最終受診時点の転帰 治癒（症状は完全に消失し感染前の健康状態まで回復） 後遺症あり（何らかの後遺症があり継続しての通院が必要） 死亡（今回の感染症の経過中に死亡） 不明 最終受診日（転帰死亡の場合は死亡日）

等は現在執筆中の論文に明記することとする。

### B.3. 曝露因子とアウトカム

本研究で評価した曝露因子は、抗菌薬投与（有無）、抗菌薬の種類別投与（ホスホマイシン・ニューキノロン系薬・ラクタム系薬・他・なし）、止痢剤投与（有無）、EHEC の血清型（O157 とそれ以外）、抗菌薬投与開始日から HUS 発症日までの日数とした。本研究におけるアウトカムは HUS の発症とした。

なお、研究に関する詳細な統計解析方法

### C. 研究結果

2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに NESID に登録された EHEC 感染症は 7760 人であった。そのうち 182 人(2.3%)が HUS を発症したと報告されており、これをケース群とした。各ケースを性別・年齢(0～6 歳、7～15 歳、16～64 歳、<64 歳の 4 つのカテゴリー)、血便有無で 1:5 のコントロール

群にマッチングさせた。その結果、研究対象として 1092 人(ケース 182 人、コントロール 910 人)を選定し、各患者の届出医師・医療機関に対して調査票を送付した。

調査票を回収し、適格性を確認した後、ケース群のうち HUS の診断基準を満たさない症例は除外した(10 例[5.5%])。コントロール群は、経過の中で HUS を発症していたことが判明した場合(12 例[1.3%])、または無症状保菌者であった場合(33 例[3.6%])は除外した。最終的にケース 90 人(49%)、コントロール 371 人(41%)を解析対象とした。

### C.1. ケースとコントロールのベースライン特性

表 4 に NESID における HUS 発症者と非発症者、および HUS 発症者とマッチングさせたコントロール群、最終的に解析を行ったケース群・コントロール群の患者特性を示す。解析用データセットのケース群の分布は NESID の HUS 発症者の分布と概ね一致しており、解析用データセットのコントロール群はマッチング後コントロール群の分布と概ね一致していた。最終的に解析に用いたケース群とコントロール群は、地域分布の違いを除いてベースラインの特性に有意な差はなかった(表 4)。

一方でケースは女性である割合が高かった( $p=0.341$ )。ケースでは嘔吐( $p<0.001$ )、発熱( $p<0.001$ )、重度の血便( $p<0.001$ )を認めた割合がコントロール群に比べて有意に高かった。ベロ毒素 1 型は、ケースで群はコントロール群に比べて有意に検出率が低かった( $p<0.001$ )。ケース群では血清型 O157 の検出頻度が有意に高く( $p<0.001$ )、血清型 O26 を検出した患者で HUS を発症した患者はいなかった( $p<0.001$ )。合併症や死亡した者の割合はケース群の方が有意に高かった(それぞれ  $p<0.001$ 、 $0.007$ )(表 5)。症例と対照群の検査データを表 6 に示す。

### C.2. 治療介入と HUS 発症の関連

単変量条件付きロジスティック回帰分析では、-ラクタム系薬剤および止痢剤の調整オッズ比はそれぞれ 2.47(95%信頼区間 1.54 ~ 3.98)、2.54(95%信頼区間 1.37 ~ 4.72)であった。ホスホマイシンの調整オッズ比は 0.52(95%信頼区間 0.33 ~ 0.81)であった。成人に限定したサブグループ解析では、-ラクタム系薬の調整オッズ比 3.06(95%信頼区間 1.26 ~ 7.46)であった。小児のみでのサブグループ解析では、-ラクタム(調整オッズ比 2.27、95%信頼区間 1.29 ~ 4.02)および止痢剤(調整オッズ比 2.96、95%信頼区間 1.43 ~ 6.12)という結果が得られた。抗菌薬に関しては、全抗菌薬をまとめた場合は調整オッズ比 0.46(95%信頼区間 0.28 ~ 0.75)であり、ホスホマイシンに限定すれば調整オッズ比 0.38(95%CI 0.23 ~ 0.62)であった。

多変量条件付きロジスティック回帰分析では、小児患者において全抗菌薬投与およびホスホマイシンの調整オッズ比はそれぞれ 0.56(95%信頼区間 0.32 ~ 0.98)、0.58(95%CI 0.34 ~ 1.01)であった(表 7)。

### C.3. 血清型 O157 と HUS 発症との関連

全年齢における主解析、成人と小児に分けたサブグループ解析ともに、単変量条件付きロジスティック解析分析・多変量条件付きロジスティック回帰分析において、血清型 O157 と HUS 発症との間に有意な関連は認められなかった。

### C.4. ホスホマイシンの投与タイミングと HUS 発症の関連

EHEC 感染症発症後 2 日以内、5 日以内のホスホマイシン投与とその後の HUS 発症との関連性を解析した。全年齢、成人、小児において、ホスホマイシン投与時期と HUS

発症との間に有意な関連は認められなかった(表 8)。

#### D. 考察

今回の研究結果から、小児の EHEC 感染症患者において、抗菌薬、特にホスホマイシンによる治療を受けた患者では、HUS 発症リスクが低下する可能性が示唆された。これまで国際的には EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与が HUS 発症に与える影響に関して長きに渡り議論され、未だに賛否両論が分かれていることもあり、我々の研究結果は新たな知見をもたらすことになるものである。全年齢を対象とした解析および成人を対象とした解析では有意な結果は得られなかったが、成人はそもそも HUS の発症者が小児と比較すると圧倒的に少なく、多彩な基礎疾患や薬剤使用などが結果を修飾している可能性がある。

本研究の強みは以下の通りである。研究対象者は日本の EHEC 感染症および EHEC に関連した HUS を発症する母集団を代表するものである。国際的に認められた HUS の診断基準を用いている。患者の重症度を反映する指標として血便の有無を用いて調整した解析をおこなった。これらは日本からの先行研究ではこれまで達成されていなかったため、海外からのメタアナリシスでは我が国からの貴重な研究結果はバイアスの可能性が高いとして解析上考慮されていなかった。また、今回の研究において最終的な解析を行ったサンプルサイズは国際的にも過去最大であることも強調しておきたい。

一方で本研究にはいくつかの研究上の限界がある。観察研究であるため調整されていない未測定の変数因子が存在する可能性を排除することはできない。ホスホマイシンに HUS の予防効果があるとしても、そもそものメカニズムは明らかではない。成人は HUS 発症者が少なく、成人に関するなんらかの

結論を出すためにはサンプルサイズを増やす必要がある。

今回の結果から小児の胃腸炎患者に対してホスホマイシンの投与を行うかどうかには慎重な判断が必要である。少なくともウイルス性胃腸炎に抗菌薬投与が無効であることは自明なため、発症早期のタイミングでは EHEC 以外の他微生物による感染性胃腸炎を含めた他疾患の鑑別に加えて重症度の判定と適切な支持療法が優先される。

本研究の結果、15 歳未満の小児における EHEC 感染症に対するホスホマイシンの投与は、HUS 発症リスクの低下と関連していることが示された。ホスホマイシンは日本やイタリアなど限られた国でしか使用されていない抗菌薬であり、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与の有効性に関する研究は非常に限られているのが現状である。今後は日本以外での他の人種や国においても同様の結果が得られるかどうかや、サンプル数を増やして成人でも同様の結論が得られるかどうか、などを検証する必要がある。

#### E. 結論

15 歳未満の小児における STEC 関連感染症に対するホスホマイシンの投与は、HUS 発症リスクの低下と関連している。

#### 参考文献:

1. Proulx F, et al. Randomized controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992;121:299-303.
2. Freedman S, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1251- 8.
3. Ohnishi K, et al. Does Levofloxacin

- Induce Hemolytic Uremic Syndrome in Patients Infected with Verotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 Infections? Jpn J Infect Dis 2012;65:442-3.
4. Ikeda K, et al. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. Clin Nephrol 1999;52:357-62.
  5. Tajiri H, et al. A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. Int J Antimicrob Agents 2015;46:586– 9.
  6. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班, 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.
- F. 健康危険情報**  
特になし
- G. 研究発表**
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

表4. NESID、マッチング後コントロール、解析用データセットそれぞれの患者特性

		NESID		マッチング後		解析用データセット	
		HUS発症者 (n=182)	HUS非発症者 (n=7578)	コントロール群 (n=910)	ケース群 (n=90)	コントロール群 (n=371)	
性別	女性	114 (62.6%)	4231 (55.8%)	570 (62.6%)	57 (63.3%)	213 (57.4%)	
年齢	0-6	90 (49.5%)	1540 (20.3%)	460 (50.5%)	50 (55.6%)	196 (52.8%)	
	7-15	28 (15.4%)	871 (11.5%)	140 (15.4%)	18 (20.0%)	70 (18.9%)	
	16-64	41 (22.5%)	4173 (55.1%)	205 (22.5%)	18 (20.0%)	72 (19.4%)	
	65歳以上	21 (11.5%)	994 (13.1%)	105 (11.5%)	4 (4.4%)	33 (8.9%)	
地域	北海道/東北	18 (9.9%)	1179 (15.6%)	35 (3.8%)	8 (8.9%)	10 (2.7%)	
	関東	86 (47.3%)	2807 (37.0%)	98 (10.8%)	41 (45.6%)	43 (11.6%)	
	中部	31 (17.0%)	1340 (17.7%)	92 (10.1%)	19 (21.1%)	35 (9.4%)	
	近畿	27 (14.8%)	893 (11.8%)	217 (23.8%)	11 (12.2%)	96 (25.9%)	
	中国/四国 九州/沖縄	4 (2.2%) 1 (8.8%)	501 (6.6%) 858 (11.3%)	113 (12.4%) 355 (39.0%)	3 (3.3%) 8 (8.9%)	64 (17.3%) 123 (33.2%)	

表5. ケースとコントロールのベースライン特性

		ケース群 (n=90)	コントロール群 (n=371)	p値	
症状					
	嘔吐	50/87 (57.5%)	68/365 (18.6%)	<0.001	
	下痢	85/89 (95.5%)	355/370 (95.9%)	0.772	
	腹痛	75/84 (89.3%)	288/347 (83.0%)	0.183	
	発熱	69/88 (78.4%)	140/365 (38.4%)	<0.001	
	血便	74/89 (83.1%)	305/370 (82.4%)	1	
		軽度	12/61 (19.7%)	107/278 (38.5%)	0.005
		中等度	25/61 (41.0%)	134/278 (48.2%)	0.325
	重症	24/61 (39.3%)	37/278 (13.3%)	<0.001	
STEC					
	便培養陽性	54/90 (60.0%)	363/367 (98.9%)	<0.001	
	ベロ毒素	VT1	23/62 (37.1%)	246/367 (67.0%)	<0.001
		VT2	44/62 (71.0%)	210/367 (57.2%)	0.05
		陽性型不明	7/62 (11.3%)	36/367 (9.8%)	0.653
	血清型	O157	65/79 (82.3%)	216/365 (59.2%)	<0.001
		O26	0/79 (0.0%)	89/365 (24.4%)	<0.001
		O103	2/79 (2.5%)	13/352 (3.6%)	1
		O111	1/79 (1.3%)	15/365 (4.1%)	0.325
		Others	11/79 (13.9%)	32/365 (8.8%)	0.205
	抗ベロ毒素抗体	34/36 (94.4%)	23/30 (76.7%)	0.068	
透析実施		27/85 (31.8%)	-	-	
臨床的予後	治癒	72/85 (84.7%)	354/357 (99.2%)	<0.001	
	なんらかの後遺症	10/85 (11.8%)	2/357 (0.6%)	<0.001	
	脳症	13/89 (14.6%)	-	-	
	死亡	3/85 (3.5%)	0/357 (0.0%)	0.007	

表6. 血液検査結果の比較

血液検査実施			ケース群 (n=90)				コントロール群 (n=371)			
			90		(100%)		254		(68%)	
			Mean	SD	Missing data		Mean	SD	Missing data	
WBC	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	初回	14.5	(6.5)	0	(0%)	10.35	(3.5)	0	(0%)
		最悪値	20.87	(12.2)	0	(0%)	12.06	(5.9)	49	(19%)
Hemoglobin	g/dL	初回	12.93	(2.6)	0	(0%)	13.52	(1.4)	2	(1%)
		最悪値	6.46	(1.4)	0	(0%)	12.3	(1.9)	50	(20%)
Platelet	$\times 10^4 / \mu\text{L}$	初回	19.9	(13.3)	0	(0%)	26.72	(8.5)	3	(1%)
		最悪値	2.39	(2.1)	0	(0%)	23.59	(8.8)	51	(20%)
CRP	mg/dL	初回	2.89	(3.7)	0	(0%)	1.51	(2.7)	6	(2%)
		最悪値	6.27	(6.8)	0	(0%)	2.93	(5.4)	54	(21%)
BUN	mg/dL	初回	33.34	(40.1)	1	(1%)	12.41	(7.8)	30	(12%)
		最悪値	68.2	(39.6)	0	(0%)	15.2	(14.2)	64	(25%)
Creatinine	mg/dL	初回	1.2	(2.1)	0	(0%)	0.55	(0.7)	30	(12%)
		最悪値	2.80	(2.6)	0	(0%)	0.73	(1.4)	63	(25%)
Sodium	mEq/L	初回	135.2	(4.2)	2	(2%)	138.9	(3.4)	37	(15%)
		最悪値	132.2	(4.4)	0	(0%)	137.3	(3.5)	66	(26%)
AST	IU/L	初回	47.1	(42.9)	1	(1%)	26.52	(14.6)	29	(11%)
		最悪値	123.7	(135.9)	0	(0%)	34.36	(28.2)	64	(25%)
ALT	IU/L	初回	24.7	(27.4)	1	(1%)	15.99	(9.3)	29	(11%)
		最悪値	69.81	(63.8)	0	(0%)	25.66	(31.1)	64	(25%)

表7. 治療介入とHUS発症の関連

変数	ケース群	コントロール群	matched OR (95% CI)		p value	matched OR (95% CI)		p value	
			Unadjusted			Adjusted			
全年齢	全ての抗菌薬	58/90	275/360	0.652 (0.418-1.018)		0.06	0.717 (0.446-1.153)	0.17	
	ホスホマイシン系	37/90	205/360	0.562 (0.361-0.876)		0.011	0.757 (0.471-1.217)	0.25	
	キノロン系	5/90	40/360	0.607 (0.232-1.589)		0.309	0.831 (0.301-2.296)	0.721	
	マクロライド系	3/90	17/360	0.832 (0.262-2.649)		0.756	0.599 (0.178-2.020)	0.409	
	ラクタム系	25/90	43/360	2.473 (1.537-3.979)		<0.001	1.326 (0.792-2.221)	0.283	
	止痢剤	13/85	16/341	2.542 (1.370-4.717)		0.003	2.073 (1.067-4.027)	0.031	
	整腸剤	70/84	304/347	0.691 (0.383-1.248)		0.22	0.861 (0.461-1.609)	0.639	
	成人	全ての抗菌薬	18/22	71/103	2.170 (0.730-6.453)		0.163	1.566 (0.455-5.393)	0.477
	ホスホマイシン系	9/22	24/103	1.701 (0.722-4.008)		0.224	1.405 (0.509-3.882)	0.512	
	キノロン系	5/22	33/103	0.785 (0.286-2.150)		0.637	1.070 (0.354-3.231)	0.905	
マクロライド系	0/22	7/103	-		-	-	-		
ラクタム系	9/22	20/103	3.064 (1.259-7.456)		0.014	1.881 (0.688-5.138)	0.219		
止痢剤	4/22	7/99	1.842 (0.589-5.761)		0.294	1.838 (0.321-10.534)	0.494		
整腸剤	18/22	81/101	0.934 (0.313-2.789)		0.902	0.755 (0.210-2.712)	0.666		
小児	全ての抗菌薬	40/68	204/257	0.457 (0.277-0.754)		0.002	0.561 (0.323-0.977)	0.041	
	ホスホマイシン系	28/68	181/257	0.413 (0.253-0.676)		<0.001	0.590 (0.338-1.029)	0.063	
	キノロン系	0/68	7/257	-		-	-	-	
	マクロライド系	3/68	10/247	1.179 (0.366-3.790)		0.783	0.968 (0.274-3.423)	0.96	
	ラクタム系	16/68	23/257	2.273 (1.286-4.017)		0.005	1.114 (0.590-2.104)	0.739	
	止痢剤	9/63	9/242	2.955 (1.426-6.121)		0.004	2.651 (1.207-5.823)	0.015	
	整腸剤	52/62	223/246	0.601 (0.299-1.209)		0.153	0.997 (0.476-2.087)	0.994	

表8. ホスホマイシン投与のタイミングとHUS発症との関連

ホスホマイシン投与の タイミング	ケース群 n=90	コントロール群 n=371	matched OR (95% CI)		matched OR (95% CI)	
			Unadjusted	p value	Adjusted	p value
全年齢						
2日以内	22/90	90/371	0.943 (0.574-1.550)	0.818	1.100 (0.647-1.871)	0.724
5日以内	32/90	147/371	0.809 (0.518-1.262)	0.35	0.846 (0.525-1.363)	0.492
成人のみ						
2日以内	4/22	12/105	1.349 (0.440-4.134)	0.601	1.090 (0.270-4.409)	0.904
5日以内	6/22	21/105	1.199 (0.462-3.112)	0.71	1.037 (0.317-3.395)	0.952
小児のみ						
2日以内	18/68	78/266	0.874 (0.505-1.514)	0.632	1.072 (0.598-1.921)	0.816
5日以内	26/68	126/266	0.735 (0.448-1.206)	0.223	0.812 (0.476-1.383)	0.443