

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伴う脳症発症例の
臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研究

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
久保田 雅也 国立成育医療研究センター 神経内科
壺井 伯彦 国立成育医療研究センター 集中治療科

研究協力者 氏名

明神 翔太 国立成育医療研究センター 感染症科
阿部 裕一 国立成育医療研究センター 神経内科
高梨 潤一 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科
森 壱 東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に罹患した患者の一部は、溶血性尿毒症症候群(HUS)脳症を発症し重篤な転帰をとる事も少なくない。疾患頻度の低さから、過去最大の症例集積研究は我が国からの21例の報告であるほか、脳症の予後改善にステロイドパルス療法が有効である可能性を示した報告などが存在するが、国内の疫学と診療実態を明らかにするためにはより大規模な検証が必要である。我々は日本国内で発生したHUS脳症の診療実態を明らかにするために調査票を用いた症例集積研究を開始した。研究デザインを作成するにあたり、我が国におけるHUS脳症の発生頻度は実際よりも過小評価されている可能性が明らかになった。平成31年度は目標サンプルサイズには到達しなかったが、集学的な治療に関わらず不幸な転帰をたどる症例が一定数存在することが明らかになりつつある。国内のHUS脳症に関する診療実態と疫学を把握するための新たな知見が得られるように今後も研究を進めていく。

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。EHEC感染症ではHUS発症と相前後して3~25%に急性脳症を合併することがあり一般的に予後は不良である^{1,2)}。HUS発

症者における神経学的合併症のリスク因子としては、WBC高値、CRP高値、Na低値、LDH上昇、Cr上昇³⁾、女性、RBC上昇⁴⁾などの報告があり、脳症発症のリスク因子としてはフェリチン上昇⁵⁾、LDH上昇、Cr上昇³⁾が報告されている。

EHEC感染症による脳症に対する特異的治療として確立したものは存在しない。ス

テロイドパルス療法や血漿交換療法の効果について検討した研究は症例報告やアウトブレイク事例などの小規模なもののみであり、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。高梨らは2011年の富山県を中心として発生したEHEC O111 集団感染事例(86名:HUS34名, 脳症21名, 5名脳症により死亡)の報告で、予後不良例(6例, うち死亡5例)と予後良好例(15例)との比較から、ステロイドパルス療法の有効性を示した²⁾。Dundasら、Colicらは成人における少数例での後方視的検討でEHEC感染症による脳症に対する血漿交換療法の有効性を報告した^{6,7)}。集学的治療を行なった場合でも脳症は依然予後不良であり、今後予後改善に向けて脳症発症患者の詳細調査が必要である。

以上より本研究の目的は以下の通りとした。

1. EHEC感染症による脳症の臨床経過を記述し、我が国の医療機関における診療実態を明らかにする。
2. EHEC感染症による脳症に対するステロイドパルス療法、血漿交換療法の有効性を検討する。
3. HUSガイドラインの改訂に寄与する。

B. 研究方法

対象:

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。

適格基準:

2011年6月1日から2018年12月31日までにEHEC感染症と診断された患者であること。HUS感染症に併発する脳症患者であること。EHEC感染症、および併発する脳症の診断定義は我が国のガイドラインにならった。EHEC感染症を発症した時点で15歳未満の小児患者であること。

除外基準:

画像データ(頭部CTまたはMRI)が得られなかった場合。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。

目標登録者数:

HUSに続発する脳症患者数は我が国では年間約10名程度であり発症頻度は高くない。上記対象期間に75名程度の発症があるとし、目標症例数は50例(回収率65%)とする。これはHUSに続発する脳症に関して報告した先行研究のいずれにおける症例数よりも多い。このため各症例の詳細な経過・画像の検討を行うことで、我が国のHUSに続発する脳症に対する診療実態が明らかになることが期待できると考えた。

調査方法:

厚生労働省から都道府県(保健所設置市及び特別区含む)及び日本医師会あてに本研究に関する通知が2019年10月に発出された。全国の小児神経専門医のネットワークで構成される小児神経症例検討会のメーリングリストで研究協力依頼を発出した。研究対象者に該当する症例経験があった医師・医療機関は研究協力の意思がある場合、研究班に対して情報提供が可能である旨の連絡を行っていただいた(メール・電話等)。研究協力の意思表示のあった医師(医療機関)に対して調査票一式を送付し、診療録を参照しながら回答いただいた。回答済みの調査票は経過中に撮影された頭部画像データとともに研究事務局に返送を依頼した。研究事務局では調査票を解析するとともに、頭部画像は研究協力者(高梨・森)による画像読影チームにより解析した。

本研究の調査票で収集した項目は(1)全国の小児神経専門医からCRFとして収集する

情報、(2)画像読影チームによる読影所見
に分けられる。

(1)全国の小児神経専門医から調査票として収集する項目は以下の通りである

患者背景	<p>生年月 初診時の体重(整数で記載、または不明) 紹介元医療機関名(有無、ありの場合医療機関名・紹介元医師名) 在胎週数(正期産・早産・過期産・不明) 出生体重(>4,000g・2,500～3,999g・1,500～2,499g・1,000～1,499g・～999g・不明) 基礎疾患の有無(有無・不明) 基礎疾患名(悪性新生物・慢性腎疾患・慢性呼吸器疾患・慢性心疾患・内分泌疾患・膠原病・糖尿病・先天性代謝異常・血液疾患・免疫疾患・神経筋疾患・慢性消化器疾患・染色体異常・その他自由記載) 基礎疾患に対する薬物治療(なし・抗菌薬・NSAIDs・降圧薬・糖尿病薬・免疫抑制薬・抗てんかん薬・テオフィリン系薬・その他自由記載)</p>
感染原因・経路	<p>経口感染 被疑食品の摂取日(日付・または不明) 被疑食品の詳細(不明・推定または確定・詳細自由記載) 接触感染 接触日(日付・不明) 感染源(不明・胃腸炎患者・動物・その他自由記載)</p>
腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	<p>便培養からの腸管出血性大腸菌検出(有無) 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・その他自由記載・未実施・不明) 血清抗ベロ毒素抗体(陽性・陰性・未実施・不明)</p>
胃腸炎症状	<p>嘔吐(症状有無・不明、症状出現日・不明) 下痢(症状有無・不明、症状出現日・不明) 腹痛(症状有無・不明、症状出現日・不明) 血便(症状有無・不明、症状出現日・不明) 発熱(症状有無・不明、症状出現日・不明、最高体温、最高体温記録日)</p>
HUS の診断	<p>HUS の診断日(日付・または不明) ヘモグロビン(HUS の診断に用いた検査結果、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日) 血小板数(HUS の診断に用いた検査結果、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日) 血清クレアチニン/Cr(HUS の診断に用いた検査結果、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日) 破碎状赤血球の所見(有無・不明、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日)</p>
脳症の診断	<p>腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症の発症(診断基準の該当項目・脳症診断日) 挿管前の意識障害最悪値(合計点数・不明) 開眼機能(4点:自発的に開眼、3点:呼びかけにより開眼、2点:痛み刺激により開眼、1点:なし)</p>

	<p>言語機能(5点:見当識あり、4点:混乱した会話、3点:不適当な発語、2点:理解不明の音声、1点:なし)</p> <p>運動機能(6点:命令に応じて可、5点:疼痛部へ、4点:逃避反応として、3点:異常な屈曲運動、2点:伸展反応(除脳姿勢)、1点:なし)</p> <p>意識障害の記録日(日付・または不明)</p> <p>異常言動(有無、内容自由記載)</p>
検査	<p>下記の項目の医療機関初診時、HUS 診断日、脳症診断日(日付と検査日)</p> <p>白血球数</p> <p>ヘモグロビン</p> <p>血小板数</p> <p>C 反応性蛋白/CRP</p> <p>血清尿素窒素/BUN</p> <p>血清クレアチニン/Cr</p> <p>血清 Na 濃度</p> <p>AST(GOT)</p> <p>ALT(GPT)</p> <p>LDH</p> <p>Ferritin</p> <p>D-Dimer</p> <p>FDP</p> <p>PT-INR</p> <p>APTT</p>
薬剤投与・治療介入歴	<p>抗菌薬(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>制吐剤(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>止痢剤(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>整腸剤(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>NSAIDs(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p>
転帰および神経学的予後	<p>転帰(生存退院・死亡)</p> <p>以下のスコアリング(入院前・最終フォローアップ時)</p> <p>粗大運動能力分類システム GMFCS(レベル、不明)</p> <p>PCPC スケール(正常・軽度の障害・中等度の障害・高度の障害・昏睡/植物状態・脳死/死亡・不明)</p>
けいれんと脳波所見	<p>下記の項目の感染後脳症発症前・脳症急性期・脳症慢性期の所見</p> <p>けいれんの有無(有無・不明)</p> <p>けいれん有りの場合</p> <p>発作のタイプ(運動性全身性・運動性焦点性・非運動性・脳波上の発作のみ・不明)</p> <p>発作の頻度</p> <p>発作の最長持続時間</p> <p>脳波実施の有無(有無・不明)</p> <p>脳波実施有りの場合</p> <p>評価日</p> <p>基礎活動(正常・異常・不明)</p> <p>基礎活動異常のタイプ(局在性・左右差・活動性・低活動・病的活動・その他・詳細不明)</p> <p>突発異常波(有無・不明)</p> <p>突発異常波のタイプ(棘波・鋭波・棘徐波・鋭徐波・多棘波・多棘徐波、その他、不明)</p> <p>突発異常波の分布(局在性、部位、その他、詳細不明)</p>

	発作時脳波検出(有無、不明) 発作時脳波の分布(局在性、部位、その他、詳細不明) 発作時脳波パターン
経過表(図)	下記のそれぞれの項目の出現・発生・実行した日付にチェックを入れる形式 イベント(食品摂取・胃腸炎症状・HUS 発症・退院・死亡) 頭部画像(CT・MRI) 入院 ICU 入室 人工呼吸器管理 血液透析 腹膜透析 血漿交換(内容も記載) ステロイドパルス療法(投与量も記載) 免疫グロブリン療法(投与量も記載) 輸血(内容・投与量も記載) その他の特殊治療 脳症発生前後 5 日間の Na 値、水分バランス(数値を該当箇所に記入)

(2) 頭部読影所見として収集する項目は以下の通りである。

画像データ	CT MRI 撮影日
所見	脳浮腫(有無) 脳ヘルニア(有無) 脳萎縮(有無)
病変部位	視床(内側・外側・後方・中心部) ADC H/I/L 基底核(尾状核・被殻・淡蒼球) ADC H/I/L 内包 ADC H/I/L 外包 ADC H/I/L 脳幹(部位自由記載) ADC H/I/L 白質(部位自由記載) ADC H/I/L
その他	備考自由記載

C. 研究結果

当該期間において HUS による脳症患者は国立成育医療研究センターでの経験が 9 例あり、令和 2 年 3 月の時点で外部医療機関から 2 例の症例経験に関する協力が得られた。このため平成 31 年度は合計 11 例の症例に関する集計を行った。

国立成育医療研究センターにおいては年度ごとの発症者数は 0-4 例であった。11 例の月齢中央値は 50 ヶ月、9 例が女児であった。血清型は 1 例が O6 によるものであった

が、残りの 10 例では O157 が同定されていた。頭部 CT で異常所見を認めていたのは 7 例であった。神経学的後遺症はなしから死亡まで様々であった(表)。

なお、一例は尿路感染症に続発して発症した重篤な脳症例であり、菌株の解析も含めて分析中である。

現在症例を継続して回収しており、生存例と死亡例について、患者の検査所見や抗菌薬投与、ステロイド投与、血漿交換療法の有無に関する検討はサンプルサイズを増やしてから行う予定である。

D. 考察

我々は平成 30 年度の研究報告で、HUS 脳症に関する全国規模の症例集積研究を実施する上で以下のポイントを考察した。壊死性脳症・多発性梗塞などの様々な病型はそれぞれ異なる病態が想定され、治療介入に対する反応も異なる可能性があること。症例ごとに詳細な検討が必要で専門家による判断を交えた詳細調査が必要であることなどである。このため、我々は全国研究を計画するにあたり、画像データの解析と集中治療室における詳細な経時的な経過を評価できるような調査票・症例経過表(図)を作成した。

症例経験をリクルートするにあたり、HUS 脳症に特異的な届出方法・およびデータベースが存在しないことが明らかになった。EHEC 感染症を診断した医師は感染症法に基づいて直ちに最寄りの保健所に届出を行う必要があり、届出票には脳症発生有無を記載することができるが、発症初期の届出の段階では脳症を発症していない可能性が高い。保健所は EHEC 感染症に関しては排菌の陰性化を確認する必要があるため全例の臨床経過をフォローアップしているが、脳症の診断に至ったかどうか、診断基準を適切に満たしているかどうかの判断は医師の報告によるところが大きい。また、HUS 脳症と診断した場合であっても専用の届出方法は存在せず、急性脳炎に関するものとして届出られている場合がある。国内の EHEC 感染症に関する疫学情報は、保健所の積極的疫学調査の結果を元に国立感染症研究所の感染症発生動向調査データベースに集約されるが、上記理由から EHEC 感染症に続発する脳症の疫学は実際よりもはるかに過小評価されている可能性がある。

我々は研究開始にあたって、HUS 脳症と診断した症例の経験があるかどうかを、小児神経専門医のネットワークを通じて呼びかけ

た上で、全国の医師の自発的な研究協力意思に頼るという方法を取らざるを得なかった。平成 31 年度は国立成育医療研究センターでの経験症例の他に 2 例のみの集計となったが、同研究班の分担研究「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」では 2017 年から 2018 年の 2 年間を対象に回収した 90 例の HUS 発症例のうち 13 例が脳症を発症したと報告を受けているため、これらの回答医師・医療機関に対して追加の協力をいただくなど、今後も引き続き症例のリクルートを進めた上で、過去最大規模の症例集積研究としてアカデミアに報告したいと考えている。

E. 結論

EHEC 感染症に起因する HUS 脳症は集学的な治療に関わらず不幸な転帰をたどることがある。国内での発生頻度を含めた疫学は過小評価されている可能性がある。引き続き症例集積を進め、我が国における HUS 脳症に関する診療実態を報告する必要がある。

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. HUS脳症の症例集積

月齢	性別	血清型	下痢から 脳症まで(日)	頭部CT 異常所見	頭部MRI 異常所見	神経学的 後遺症
89	女	O157	6	+	撮影なし	なし
16	女	O157	5	-	-	なし
54	女	O145	6	-	撮影なし	なし
63	男	O157	4	-	撮影なし	なし
70	女	O157	10	撮影なし	+	軽度
36	女	O157	9	+	+	軽度
99	女	O6	-	+	+	死亡
44	女	O157	10	+	+	死亡
46	女	O157	4	+	撮影なし	死亡
不明	不明	O157	6	+	+	重度
33	女	O157	5	+	不明	なし