●原 著●

溶血性尿毒症症候群51例の臨床的検討 (Vero 毒素産生性大腸菌との関連について)

吉矢 邦彦^{*1*2}・野口 荃子^{*2}・井上 祐司^{*2}
飯島 一誠^{*2}・中村 肇^{*2}・吉川 徳茂^{*3}
竹田 多恵^{*4}・小林 一寛^{*5}

要 旨

過去16年間に経験した溶血性尿毒症症候群51例を臨床的に検討した。前駆症状として消化器症状を認める症例は Vero 毒素産生性大腸菌との関連性が強く示唆され、腎は組織学的に糸球体型を呈することが多く、急性期に透析を必要としても予後は比較的良好であった。一方、消化器症状を欠く症例は Vero 毒素産生性大腸菌との関連性はなく、組織学的に血管型を呈することが多く、透析から離脱できず予後は不良であった。

発症様式はすべて散発例であったが、季節は夏期が多

く一定の地域に多い傾向を認めた。また Vero 毒素産生性大腸菌の家族内の感染を思わせる症例も存在するため注意が必要である。

序 言

溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome 以下 HUS) は溶血性貧血、血小板減少および急性腎不全の三主徴を呈する疾患である¹⁾²⁾。1996年に日本各地でおきた Vero 毒素産生性大腸菌感染症の集団発生は、合併症として HUS を引き起こすため大きな社会問題となった。しかし、HUS の原因、病態、治療などは未解決の問題点が少ない。私どもはすでに HUS の前駆症状と腎病理組織所見と予後の関係を報告してきた²⁾³⁾。今回は過去16年間に経験した HUS51例について臨床的に検討し、さらに Vero 毒素産生性大腸菌との関連について報告する。

対象および方法

症例は1980年から1996年の間に神戸大学小児科および関連病院に入院した HUS51例である。年齢構成および性比は、平均年齢は 4.2 ± 2.6 歳 (平均 $\pm$ SD) の男児28例、女児23例であった。それぞれの症例につき、発症様式、前駆症状、臨床症状、急性期検査所見、治療経過、予後を検討した。

成 績

経年的な発症数は (図1)、1990年以降増加する傾向

^{*1}原泌尿器科病院 腎内科

(〒650 神戸市中央区北長狭通5-7-17)

^{*2}神戸大学医学部 小児科

^{*3}神戸大学医学部 保健学科

^{*4}国立小児医療研究センター

^{*5}大阪府立公衆衛生研究所

Clinical aspects of 51 children with hemolytic uremic syndrome (HUS): Association of HUS with Verotoxin producing *E. coli*

Kunihiko Yoshiya^{*1*2}, Kukiko Noguchi^{*2}, Yuji Inoue^{*2}, Kazumoto Iijima^{*2}, Hajime Nakamura^{*2}, Norishige Yoshikawa^{*3}, Tae Takeda^{*4}, Kazuhiro Kobayashi^{*5}

^{*2}Department of Pediatrics, Kobe University School of Medicine

^{*3}Department of Health Science, Kobe University School of Medicine

^{*4}Department of Infectious Diseases Research, National Children's Medical Research Center

^{*5}Osaka Prefectural Institute of Public Health, Laboratory of Microbiology

Key Words: 溶血性尿毒症症候群

Vero 毒素産生性大腸菌

図1 HUSの経年的な発症数の推移
経年的な発症数は1990年以降増加する傾向にあり季節は夏場に多く認める。

図2 HUSの発症地域
都市の人口や関連施設の規模等を考慮すると特定の地域での発症数が多いと考えられる。

があった。発症の季節は7月～9月の夏期に多く、全体の41%が集中していた。

発症地域は(図2)関連施設の関係で、兵庫県下を中心に県全体に広がっていた。人口や関連施設の規模等を考慮すると特定の地域での発症数が多い傾向がうかがえた。

発症様式はすべて散发例であり集団発症例は認めなかった。ただし兄弟の同時期発症例を2組認めた。また発

表1 HUS 急性期の検査所見

白血球	13,000±4,500	/ μ l
ヘモグロビン	7.0±1.4	g/dl
血小板	5.4±4.4	10 ⁴ / μ l
GOT	125±166	IU/L
GPT	68±71	IU/L
LDH	4060±2600	IU/L
BUN	60.5±33	mg/dl
クレアチニン	3.0±2.5	mg/dl
ハプトグロビン	測定感度以下	
尿中 β 2MG	11,300±14,600	μ g/L
尿中NAG	64.1±157.5	U/L

症時に6家系にて兄弟や両親等の家族内の消化器症状を認めた。

前駆症状としては下痢、下血、嘔吐、腹痛等の消化器症状が51例中48例(94%)にみられ、残る3例(6%)では上気道炎症状のみであった。前駆症状発症からHUS診断までの期間は平均5.7±3.1日であった。

HUS診断時、全症例に血尿および蛋白尿を認めた。乏尿は23例で平均8.2±6.8日観察された。高血圧は12例に観察され、けいれんは14例に認め、3例はけいれん重積状態であった。うち1例は集中管理を必要とした。

急性期の検査所見は(表1)、HUSと診断された時点の血液検査にて、白血球数は平均13,000/ μ lであった。ヘモグロビンは平均7.0g/dlで、末梢血塗抹標本では全例に赤血球破砕像が見られた。血小板数は平均5.4万/ μ lであった。血液生化学検査はGOTは平均125 IU/L、GPTは平均68 IU/L、LDHは平均4060 IU/Lといずれも高値であった。また、BUNは平均60.5mg/dl、クレアチニンは平均3.0mg/dlであった。ハプトグロビンは32例で測定されいずれも低値であった。尿中 β 2MGは24例で測定し平均11,300 μ g/l、尿中NAGは26例で測定し平均64.1 U/lと高値を呈していた。

便培養は、Vero毒素産生性大腸菌を4例に認めたが多くの症例では陰性であった。血清を7種類の大腸菌LPS(O165,O157,O145,O143,O128,O111,O26)に対するIgM抗体をELISA法にて測定したところ⁴⁾⁵⁾測定し得た37例では35例(95%)が陽性であった(表2)。O157に対する抗体が28例、O111に対する抗体が6例、O165

表2 HUS と Vero 毒素産生性大腸菌の関係
ペロトキシン産生性大腸菌に対する抗体

	37例中35例(95%)陽性
O157	28例
O111	6例
O165	2例
抗ペロトキシン抗体	34例中21例(62%)陽性
VT1	10例
VT2	1例
VT1&2	10例

に対する抗体が2例で陽性⁹⁾であった(1例はO157とO111の重複例)。消化器症状を欠く2症例では陰性であった。また血清をELISA法にて、抗Vero毒素(以下VT) IgG抗体を測定すると⁷⁾測定し得た34例では21例(62%)が陽性であった(表2)。VT1抗体のみ検出された症例が10例、VT2抗体のみ検出された症例が1例、VT1及びVT2の抗体が同時に検出された症例が10例であった。消化器症状を欠く2症例では抗VT抗体は認めなかった。

発症時の家族の血清を9家系にて調査したところ、1家系において患者の母、姉、弟が患者と同じ大腸菌LPS(O157)に対する抗体が陽性であった。同症例では家族の便の検査でPCR法にて母と弟がVTが陽性であった。姉は同時期に急性虫垂炎にて手術を受けた。母と弟は、症状は認めなかった。

治療経過は、消化器症状を認めた症例はすべて前駆期に抗生剤が使用されていた。HUS発症後は、51例中21例(39%)が透析を必要とし、6例に血液透析、15例に腹膜透析を施行した。透析例21例中18例は透析離脱可能で、透析期間は平均 14.6 ± 7.0 日であった。3例は透析からの離脱が不可能であった。貧血に対する輸血は27例に施行した。15例に新鮮凍結血漿を輸注した。血漿交換療法は1例に施行した。薬剤として、ジピリダモールを20例に、ビタミンEを14例に、ヘパリンを4例に、アスピリンを3例に、メチル酸ガベキサート[®]を3例に、ウロキナーゼを2例に、プロスタグランジン製剤を1例に使用した。

平均 5.5 ± 4.2 年(1カ月~16年)の観察期間での予後を検討すると、51例中48例が腎機能正常であり、3例が末期腎不全の状態でCAPD施行中でありうち1例は心不全にて死亡した。末期腎不全の1例は、発症後7年目に腎移植を受けた。

HUSの再発は消化器症状を認めた2例にみられた。

1例は血尿が持続し、8年間に3回再発したが、現在腎機能正常である。他の1例は軽度の低補体血症に微少血尿が持続した症例で10年後に再発した。

消化器症状を呈した48症例は急性期に透析が必要であってもすべての症例が腎機能回復し予後は良好であった。一方、消化器症状を欠く3症例は高血圧を呈することが多く、慢性透析に移行した。従って消化器症状を欠く症例は予後不良であった²⁾³⁾。

腎生検は10例に施行し、検索時期は発症後平均 45 ± 25 日であった。前駆症状として消化器症状が先行してHUSを発症した症例は光顕像で糸球体にびまん性にメサンギウムの増殖が見られ、係蹄壁の肥厚や一部二層構造が見られた。しかし細動脈には変化はなく病変は糸球体のみ限局していた。一方、前駆症状として消化器症状なくHUSを発症した症例は、糸球体の変化のみならず細動脈にも血管壁の肥厚、血栓を認めた²⁾。

考 察

溶血性尿毒症症候群は溶血性貧血、血小板減少および急性腎不全の三主徴を呈する疾患である¹⁾²⁾。その原因としてVero毒素産生性大腸菌を主因とする感染症が関与する症例と遺伝的あるいは免疫学的機序が関与する症例に大別される¹⁾。

今回の報告は2組の兄弟発生を除いていずれも散发例であり集団発生はなかった。前駆症状としては消化器症状が96%と多く、HUS診断までの期間は平均5.7日と他の報告と同様であった⁸⁾。HUS診断時の検査所見は白血球の増多、溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を呈していた。尿異常は全例に認め、透析は39%の症例に必要であった。

HUSの原因の1つと考えられているVero毒素産生性大腸菌に関して⁹⁾¹⁰⁾、HUSの急性期の便を検索したが、多くの症例で陰性であった。これは抗生物質が使用されていることや培養の時期が問題と考えられた¹¹⁾。消化器症状を呈した症例について血清学的に検討すると、Vero毒素産生性大腸菌が関与している可能性が示唆され、家族内感染の可能性も考えられた。私どもがすでに報告しているように¹²⁾、感染経路として食物や水や肉類の可能性があるので、肉類や生水は十分に加熱することが対策である。一方、消化器症状を欠く症例ではVero毒素産生性大腸菌の関与は否定的であった。また尿中 β_2 MGおよび尿中NAGはいずれも高値であり尿細管の障害を反映すると考えられた¹³⁾。

組織学的検索では、前駆症状として消化器症状が先行した症例はすべて糸球体には病変を認めるが、血管には

変化を認めない糸球体型 HUS の所見を呈した。一方前駆症状として消化器症状なく HUS を発症した症例は予後不良な血管にも病変のある血管型 HUS であった¹⁴⁾。

以上より消化器症状を認める HUS と消化器症状を欠く HUS を発症した症例では、その病態に違いが存在すると考えられる。消化器症状を認める HUS は、Vero 毒素が体に侵入し血小板減少、溶血性貧血を引き起こし、腎血管内皮細胞障害により急性腎不全を併発するメカニズムが考えられる¹²⁾。一方、消化器症状を欠く HUS では、なんらかの免疫的異常がより広範な内皮細胞障害を引き起こすことにより重症化すると考えられる。

治療に関しては、比較的古い症例ではヘパリンを使用したことが多かった。文献的には現在ヘパリンの使用は否定的であり¹⁵⁾、最近の報告では新鮮凍結血漿を使用した症例が増加している¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし新鮮凍結血漿の使用や血漿交換療法の有効性に関しては未だ確立されていない¹⁸⁾。また軽症例では輸血やジピリダモール投与の対症療法のみで回復した症例もあり、今後いかなる症例に血漿交換療法やプロスタグランジン製剤等の治療法を適応とするかが問題と思われる¹⁹⁾。

結 論

1. 前駆症状として消化器症状を認める HUS 症例では Vero 毒素産生性大腸菌との関連が示唆され病理組織学的には糸球体型を呈し、急性期に透析を必要としても長期予後は比較的良好と考えられた。

2. 前駆症状として消化器症状を欠く HUS 症例は Vero 毒素産生性大腸菌との関連はなく病理組織学的には血管型を呈し、長期予後は不良と考えられた。

3. 発症様式はすべて散発例であったが、季節は夏場が多く一定の地域に多い傾向を認めた。また Vero 毒素産生性大腸菌の家族内の感染を思わせる症例も存在するため注意が必要である。

4. 治療法に関しては、確立された方法は現時点では存在せず、今後さらに多数例での検討が期待される。

尚、この場をかりて本研究にご協力いただいた諸先生に深謝します。

文 献

- Remuzzi, G., Ruggenenti, P.: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 47: 2-19, 1995
- 吉矢邦彦, 宮本元, 下村真由美, 北川康作, 飯島一誠, 吉川徳茂, 中村肇, 小林一寛, 竹田多恵: 溶血性尿毒症症候群の臨床病理学的検討. *日小児会誌*. 97: 1240-1245, 1993.
- 吉矢邦彦: 特集腸管出血性大腸菌, 溶血性尿毒症症候群. *臨床と微生物*. 23(増): 859-862, 1996.
- 竹田多恵: 腸管出血性大腸菌の同定法. 一血中抗体検査一. *臨床検査*. 36: 1339-1343, 1992.
- 小林一寛, 田口真澄, 勢戸和子, 吉矢邦彦, 村上城子: 下痢患者におけるベロ毒素産生性大腸菌の血清学的診断法について. *感染症学雑誌*. 70: 80-86, 1996.
- 内田弘, 金兼弘和, 吉矢邦彦, 北村賢司, 庵原俊昭, 神谷齊, 小林靖明, 宮沢広文, 竹田多恵: 抗体検査により O165 血清型腸管出血性大腸菌が原因と思われた 4 例の溶血性尿毒症症候群. *感染症学雑誌*. 69: 678-683, 1995.
- 竹田多恵, 本田雅敬, 五十嵐隆, 吉矢邦彦, 山中龍宏, 渡辺克也, 石原幸宏, 金英哲, 香坂隆夫, 小林繁一, 番場正博, 中野美和子, 中村節子, 森田佐加枝, 小林登: 溶血性尿毒症症候群 (HUS) と腸管出血性大腸菌 (EHEC) の関連性に関する血清学的検討. *小児感染免疫*. 4: 11-14, 1992.
- 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性大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. *日小児会誌*. 95: 2607-2615, 1991.
- Karmali, M., Steele, B.T., Petric, M., Lim, C.: Sporadic cases of haemolytic-uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet*. 1: 619-620, 1983.
- 小林一寛: 下痢原性大腸菌について一腸管出血性大腸菌とは一. *環境管理技術*. 9: 65-76, 1991.
- Tarr, P.I., Neill, M.A., Clausen, C.R., Watkins, S.L., Christie, D.L., Hickman, R.O.: *Escherichia coli* O157: H7 and hemolytic uremic syndrome: importance of early cultures in establishing the etiology. *J Infect Dis*. 162: 553-556, 1990.
- 吉矢邦彦, 中西浩一, 伊藤誠子, 飯島一誠, 吉川徳茂, 中村肇, 小林一寛, 竹田多恵: 溶血性尿毒症症候群の病因と予防. *日本小腎臓病学会雑誌*. 7: 161-163, 1994.
- Takeda, T., Igarashi, T., Yamanaka, T., Yoshiya, K., Kobayashi, N.: Impairment by verotoxin of tubular function contributes to the renal damage seen in haemolytic uremic syndrome. *J.Infect*. 27: 339-341, 1993.
- Habib, R., Levy, M., Gagnadoux, M.F., Broyer, M.: Prognosis of the hemolytic uremic syndrome in children. *Advances InNephrology, Year Book Medical Publishers, Chicago, London, VolIII*: 99-128, 1982.
- Vitacco, M., Avalos, J.S., Gianantonio, C.A.: Heparin therapy in the hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr*. 83: 271-275, 1973.
- Loirat, C., Sosino, E., Hinglais, N. Jais, J.P., Laandais, P., Fermanian, J.: Treatment of the childhood haemolytic uremic syndrome with plasma, A multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2: 279-285, 1988.
- Rizzoni, G., Claris-Appiani, A., Edefonti, A., Facchin, P., Franchini, F., Gusmano, R., Imbasciati, E., Pavanello, L., Perfumo, F., Remuzzi, G.: Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: Results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr*. 112: 284-290, 1988.
- Beattie, T.J., Murphy, A.V., Willoughby, M.L.N., Machin, S.J., Defreyn, G.: Plasmapheresis in the haemolytic uraemic syndrome in children. *Br Med J*. 282: 1667-1668, 1981.
- Siegler RL.: Management of hemolytic uremic syndrome. *J Pediatrics*. 112: 1014-1020, 1988.