●原 著●

河内長野市，堺市で発生した大腸菌O-157感染による
溶血性尿毒症症候群の治療経験

八木 和郎^{*1}・村上佳津美^{*1}・日野 聡^{*1}・宮里 裕典^{*1}
 高丘 将^{*1}・月山 啓^{*1}・福島 強次^{*1}・柳田 英彦^{*1}
 村田 由佳^{*1}・桑島 宏彰^{*1}・林 義之^{*1}・吉岡加寿夫^{*1}
 高橋 均^{*2}・坂田 育弘^{*2}・長谷川廣文^{*3}
 今田 聰雄^{*3}・丸山 耕一^{*4}・中尾 雄三^{*4}

要 旨

平成8年6月に河内長野市で，翌7月に堺市で腸管出血性大腸菌O-157による多数の出血性腸炎患者が発生し，それに合併した溶血性尿毒症症候群（HUS）計16例を我々は今回経験した。その内訳は，男児8例，女児8例で，年齢は1歳から10歳で，HUSの完全型（溶血性貧血，血小板減少，急性腎機能障害の3主徴がそろっているもの）9症例と不完全型（3主徴の1つ，ないし2つを欠くもの）7症例であった。治療として，10例にγ-グロブリン製剤を投与した。5例（男児2例，女児3例でいずれも完全型）に血液透析を行い，そのうちの3例には血漿交換を併用した。いずれも15病日までには

透析から離脱した。HUSのその他の随伴症状として，肺炎，中枢神経症状，眼底出血，トランスアミナーゼの上昇を認めた例があったがいずれも軽快している。透析を施行した症例の中で2例に持続する蛋白尿を認め，腎生検を施行し，糸球体，間質に変化を認めた。今後も長期間の経過観察が必要と思われた。

緒 言

平成8年には腸管出血性大腸菌O-157による集団食中毒が全国各地で発生した。大阪府南部においても6月には河内長野市の保育所で49人の大腸菌O-157による出血性腸炎患者が発生し，1名が溶血性尿毒症症候群（HUS）を発症した。また，翌7月には周知のように堺市の小学校児童を中心に計9,492人にもものぼる多数のO-157患者が発生した¹⁾。そのうち入院患者は758人で，HUSの発症者は堺市は121名であった。

この流行に際して我々は，河内長野市の1男児と堺市の15名の計16例のHUS患者を経験した。ここでは，これらの患者の臨床所見，HUS以外の合併症，治療の内容，また一部の患者で実施した腎生検の所見などについて報告する。

HUSの診断基準と治療方針

HUSの診断は日本小児腎臓病学会の『腸管出血性大腸炎に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断，治療ガイドライン』²⁾に従った。患者数は計16人で，年齢は

^{*1}近畿大学医学部 小児科
 (〒589 大阪府大阪狭山市大野東377-2)

^{*2}同 救命救急センター

^{*3}同 人工透析部

^{*4}同 眼科

Clinical experience of E. coli O-157-related hemolytic uremic syndrome

Kazuro Yagi^{*1}, Katsumi Murakami^{*1}, Satoshi Hino^{*1}, Hirofumi Miyazato^{*1}, Susumu Takaoka^{*1}, Kei Tsukiyama^{*1}, Kyoji Fukushima^{*1}, Hidehiko Yanagida^{*1}, Yuka Murata^{*1}, Hiroaki Kuwajima^{*1}, Yoshiyuki Hayashi^{*1}, Kazuo Yoshioka^{*1}, Hitoshi Takahashi^{*2}, Ikuhiro Sakata^{*2}, Hirofumi Hasegawa^{*3}, Akio Imada^{*3}, Kouichi Maruyama^{*4}, Yuzo Nakao^{*4}

^{*1}Department of Pediatric, ^{*2}CCM center, ^{*3}Dialysis center, ^{*4}Department of Ophthalmology, Kinki University School of Medicine

Key words : 病原性大腸菌O-157
 出血性大腸炎
 溶血性尿毒症症候群

表1 症例

	男児	女児	計
完全型	4	5	9
不完全型	4	3	7
計	8	8	16

河内長野市で発生した男児が1歳で、その他の堺市の症例は6～10歳であった。3主徴のそろった完全型 HUS が9例（男児4例，女児5例），不完全型 HUS が7例（男児4例，女児3例）であった（表1）。

当科での治療方針を表2に示す。その内容は日本小児腎臓病学会の『腸管出血性大腸炎に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断，治療ガイドライン』²⁾にそったもので，支持療法を中心に行った。特異的治療法として中枢神経障害の見られた症例にのみ血漿交換療法を血液透析と併用して施行した。具体的には，大腿静脈に中心静脈カテーテル（11.5Fr）を留置し，血漿処理量を体重の5%とし，血漿交換終了後に血液透析を施行した。また， γ -グロブリン（400mg/kg/日，5日間静注）をHUS発症初期の症例に使用した。

症例の臨床所見

1) 不完全型 HUS

不完全型 HUS 7症例の臨床所見と治療内容を表3に示す。3主徴のうち，溶血性貧血のみ見られた症例が1

例，血小板減少のみが1例，その両方が見られた症例が5例であった。急性腎機能障害がみられた症例はなかった。治療は体液管理を中心に行い，全例に γ -グロブリンを400mg/kg/day，5日間投与した。赤血球輸血を4例に行った。随伴症状として，肝機能障害（トランスアミナーゼの上昇）1例，眼底出血を1例に認めた。

2) 完全型 HUS

完全型 HUS 9症例の臨床所見と治療内容を表4に示す。肝機能障害が4例，眼底出血が2例にみられた。4例に不穏状態，意識障害，けいれんなどの中枢神経障害を認めたが，いずれも一過性であった。治療としては，血液透析を5例に行った。透析期間は，3日間から13日間で，開始後15日以内に全例離脱しえた。赤血球輸血を8例に，血小板輸血を5例に行った。高血圧を認めた5例に降圧剤（カルシウム拮抗剤）を使用した。DICの基準を満たした3例に抗DIC療法（メシル酸ナファモスタット）を行い，また，中心静脈栄養を2例に行った。

特異的治療としては，中枢神経障害の見られた4例中の3例に血漿交換を血液透析と併用して行い，2例に γ -グロブリンを使用した。また，症例1および症例2では第20病日から上腹部痛，嘔吐，アミラーゼ値，リパーゼ値の上昇，超音波検査で脾頭部の腫大を認め，急性脾炎と診断した。絶食，抗酵素剤などの投与により約1カ月で脾炎は軽快した。症例3では上部尿路感染症（起炎菌 *Citrobacter freundii*）の合併を認めたが，この症例では左側の水腎症，巨大尿管があり，その後泌尿器科にて左腎・尿管摘出術を施行した。

表2 当科における治療方針

A: 支持療法	
1) 輸液	水，電解質の管理を行う
2) 透析	乏尿，無尿，あるいは，血清カリウムが5.5mEq/L以上の場合に血液透析（HD）
3) 高血圧	収縮期圧140mmHg/拡張期圧90mmHg以上の時フロセミド，Ca拮抗剤を使用
4) 輸血	赤血球輸血:Hb6.0g/dl以上を維持するように輸血する 血小板輸血:出血傾向，外科的処置の前に行う。
5) けいれん	ジアゼパムの静注
6) DIC	DICの診断基準を満たす場合メシル酸ナファモスタットを使用
7) 中心静脈栄養	1週間以上絶食が続く症例に行う
B: 特異的治療法	
1) 血漿交換療法	中枢神経障害が見られた症例
2) γ -グロブリン製剤	発病初期に400mg/kg/日，5日間静注

表3 不完全型HUS 7 症例の症例の症状および治療

症 例	3 主 徴			治 療		
	Hb(g/dℓ) ピーク値	Plt($\times 10^4/\mu\ell$) ピーク値	急性腎機能障害	透析	赤血球輸血	γ -glb
1. 6y M	7.3	6.1	—	—	—	+
2. 7y F	11.7	3.8	—	—	—	+
3. 7y F	10.0	16.2	—	—	—	+
4. 9y F	6.0	1.5	—	—	+	+
5. 10y M	6.1	1.6	—	—	+	+
6. 10y M	6.2	2.0	—	—	+	+
7. 10y M	6.1	1.8	—	—	+	+

略字) Hb:ヘモグロビン値, Plt:血小板数

随伴症状 肝機能障害: 1 例
眼底出血: 1 例

表4 完全型HUS 9 症例の症状および治療

症 例	検査成績(ピーク値)および随伴症候								治 療							
	Hb (g/dℓ)	Plt ($\times 10^4/\mu\ell$)	CRE (mg/dℓ)	LDH (IU/ℓ)	GPT (IU/ℓ)	眼底 出血	中枢神 経障害	乏尿 無尿	HD	赤血球 輸 血	血小板 輸 血	降圧剤	抗DIC 療 法	中心静 脈栄養	PE + HD	γ -glb
1. 6y F	7.5	2.2	5.7	4,194	117	+	+	+	●	●	●	●	●	●	●	
2. 7y F	5.9	3.6	5.9	6,160	190	—	—	+	●	●	●	●	●	●		
3. 8y M	7.5	2.2	6.6	1,161	27	+	+	+	●	●	●	●	●		●	
4. 9y M	6.4	1.6	3.2	2,960	7	—	+	+	●	●	●	●				
5. 10y F	5.6	2.4	4.0	2,400	49	—	+	—	●	●		●			●	
6. 6y F	5.7	1.3	1.6	3,430	28	—	—	—								●
7. 6y F	6.7	3.5	1.6	1,683	28	—	—	—		●						●
8. 9y M	6.7	1.9	3.2	2,913	58	—	—	—		●						
9. 1y M	6.4	2.0	1.0	2,334	35	—	—	—		●	●					

略字) CRE:血清クレアチニン

HD:血液透析

PE:血漿交換

腎 生 検

透析期間が10日間と13日間であった完全型 HUS の 2 例 (症例 1 と 2) に第61病日に経皮的腎生検を施行した (この時点においては、ともに軽度の蛋白尿とクレアチニンクリアランスの低下を認める)。症例 2 の光顕標本では15個の糸球体が観察でき、約半数の糸球体では係蹄構造はほぼ正常であったが、残りの約半数の糸球体は虚脱性で、一部では mesangiolysis 像を分節性に認めた (図 1)。また、糸球体係蹄の double track 像やメサン

ギウム基質および細胞の増加などの変化があった (図 2)。尿細管・間質では、巣状に間質の浮腫、軽度の線維化、尿細管の萎縮、散在性の尿細管炎を認めた (図 3)。皮質壊死、尿細管壊死の所見はなかった。小血管では内皮の腫張と中膜細胞の増殖が認められた。症例 1 もほぼ同様の組織所見であった。

退院後の経過

平成 9 年 2 月現在、16例のいずれも末梢血算定、血液生化学検査は正常化し、尿所見では、血尿は消失し、蛋

図1 腎生検所見(症例 2)(PAS×200)
一部の糸球体では mesangiolysis 像(矢印)を観察した。

図3 腎生検所見(症例 1)(PAS×200)
間質の巣状の浮腫, 軽度の線維化, 尿細管の萎縮を認めた。

白尿は(一)~(±)で, 尿中 β_2 ミクログロブリンも正常である。表4の症例2以外はクレアチニン・クリアランスも正常化している。

考 察

平成8年における全国的な大腸菌O-157感染症とそれに引き続くHUSの発生は, エマージェンシー感染症としての本症の重要性を我々に再認識させる結果となった。堺市でのケースでは歴史的なO-157感染者数となり, HUSの続発を予想してはいたものの, 正確な発症時期, 発症数, 重症度の予測は困難であった。また, 患者数が多いため, 小児科病棟だけでは患児の受け入れ, および管理が出来ず, 一部の患者は当院の救命救急センターへ入院した。入院患者の迅速な受け入れのための地域ネットワーク作りの必要性を感じた次第である。

HUSの治療については, 支持療法を中心としたきまこまい全身管理が重要と言われている³⁾⁴⁾。当院でも

図2 腎生検所見(症例 1)(PAS×400)
メサンギウム基質および細胞の増加を認め, 係蹄の double track 像(矢印)も観察された。

頻回の電解質チェックを行い, 水, 電解質の管理に細心の注意をはらった。特異的治療法としては, 一部の患者に血漿交換療法と γ -グロブリン療法を行なった。HUSに対する血漿交換療法の効果についてはさまざまな意見があるが³⁾⁵⁾, 原因物質の除去, 凝固線溶系の改善を目的として, 血液透析と併用して, 中枢神経症状のある患児にのみ我々は使用した。計3例の全例において中枢神経症状は速やかに改善したが, それが血漿交換療法の効果であったかどうかは不明である。また, γ -グロブリン療法もHUSに対する効果は確定していないが³⁾⁶⁾⁷⁾, verotoxinの中和を目的として, 発病初期の患児計9例に400mg/kg/day⁶⁾を5日間投与した。投与した患児の中にはその後に透析を必要としたものはなかった。どちらの治療法ともに現在のところ副作用の発生はなく, 今後のコントロールスタディなどによる効果の判定が望まれる。

HUSの合併症にはさまざまなものが知られているが⁴⁾⁸⁾, 今回は急性膀胱炎と眼底出血を認めた例があった。HUSの場合, 腸炎による腹痛や腎機能低下に伴う膀胱アミラーゼの上昇などがみられ急性膀胱炎の診断は注意を要するが⁸⁾, 我々はアミラーゼ・クレアチニン・クリアランスの上昇や, 画像検査での膀胱の腫大所見などから2例において急性膀胱炎と診断した。治療は一般的な急性膀胱炎の治療に準じて行い, いずれも軽快した。当院ではHUSと診断した全例に眼底検査を施行したところ3例に出血を認めた。3例とも経過観察のみで第14病日頃までには軽快した。我々が検索した限りではHUSに眼底出血が合併したという報告はこれまでないが, これもHUSの基本的病態である全身のthrombotic microangiopathyに起因するものと考えられる。

HUS の腎病理組織所見は、内皮細胞障害に基づく糸球体病変が主となる⁹⁾。また、腎の小～細動脈に内皮細胞の腫大、内皮下の強い浮腫性変化のための血管内腔の狭小化が見られる。今回の症例では発症後約2カ月の時点で2例に腎生検を施行したが、糸球体、血管に HUS に特徴的な変化があり、尿管・間質性腎炎像も認めた。しかし、これらの変化は急性期の一過性のもので、糸球体の再灌流により今後回復していくものとのコメントを腎専門の病理医の先生からいただいている。再生検を含めて今後検討していく予定である。

HUS 症例のその後の外来でのフォローでは、平成9年2月現在1例(症例2)でクレアチニン・クリアランスの回復の遅れを認めている以外は全例尿所見、腎機能、血液検査は正常化している。最近、下痢に続発する HUS の長期予後は決して楽観できないことが北米や西欧の研究者より報告されている。¹⁰⁾¹¹⁾今後も長期間にわたってさらにこれらの症例の経過観察をしていく必要があると考えている。

結 び

河内長野市、堺市での大腸菌 O-157 感染による HUS 患児16例を経験した。治療は支持療法を中心に行い、一部の症例に血漿交換療法、 γ -グロブリン療法を併用した。回復期の2例に腎生検を施行し、糸球体、間質に変化を認めた。今後、さらに長期間の経過観察をしていく予定である。

稿を終るにあたり腎病理所見につき貴重な御助言をいただいた信州大学第1病理学教室重松秀一先生に深謝いたします。

なお、本研究の一部は平成9年度大阪難病研究財団の助成によるものである。

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(概要版)，平成9年8月
- 2) 日本小児腎臓病学会：腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断、治療ガイドライン。日本小児腎臓病学会雑誌。9(2)：116-117, 1996.
- 3) 植田恭典：HUS(溶血性尿毒症症候群)治療。日本臨牀。51(1)：215-221, 1993.
- 4) 本田雅敬：溶血性尿毒症症候群について。臨床と微生物。18(4)：35-42, 1991.
- 5) 城 宏輔：埼玉県某幼稚園で流行した E.coli O157 : H 7 による出血性大腸炎。臨床と微生物。18(4)：19-27, 1991.
- 6) Robson, WLM., Fick, GH., Jadavji, T., Leung., AKC. : The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 5 : 289-292, 1991.
- 7) Milford, D. V. : Immunologic therapy for hemolytic-uremic syndrome : *J. Pediatr.* 115 : 502-503, 1989.
- 8) 本田雅敬：溶血性尿毒症症候群(HUS)の病因と病態。新小児医学大系年刊版小児医学の進歩92A, 145-154, 1992.
- 9) 重松秀一：溶血性尿毒症症候群(HUS)の病理。病理と臨床。13(2)：164-168, 1995.
- 10) Gagnadoux, M. F., Habib, R., Gubler, M. C., Bacri, J. L., Broyer, M. : Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin. Nephrol.* 46 : 39-41, 1996.
- 11) Siegler, RL., Milligan, MK., Burningham, TH., Christofferson, RD., Chang, S-Y., Jorde, LB. : Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 118 : 195-200, 1991.