◆原 著◆

ベロ毒素産生性大腸菌O157感染により溶血性尿毒症症候群を
発症した骨髓移植後急性リンパ性白血病男児例

川村 尚久^{*1}・竹中 義人^{*1}・山口 仁^{*1}
 山崎 剛^{*1}・井上 雅美^{*2}・河 敬世^{*2}
 島川 修一^{*3}・芦田 明^{*3}・玉井 浩^{*3}

要 旨

骨髓移植後急性白血病を既往歴に持つ患児のベロ毒素産生性大腸菌 (VTEC) O157感染後溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症例を報告した。症例は急性リンパ性白血病の12歳男児で、骨髓再々発後に HLA 適合非血縁者間移植を2年2ヵ月前に施行。移植前処置は全身放射線照射+melphalan+thiotepa で、免疫抑制剤は FK506 を投与した。複数の移植後合併症あるも無事生着、FK506投与中止1年5ヵ月後に集団食中毒による VTEC O157感染症に罹患し、腹痛、血便等の消化器症状出現第3病日より入院加療した。早期より抗生剤・γグロブリンを投与したが、第7病日に血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害を認め HUS を発症した。本例は VTEC 感染後の D(+)HUS であるが、既往歴に様々な D(-)HUS の発症危険因子があり、それらが臨床経過

に何らかの影響を及ぼした可能性を否定できないため、診断や治療方針に苦慮した。抗癌剤、免疫抑制剤等の投与や放射線療法の治療歴のある疾患群が VTEC に感染した場合は HUS 発症が予想される既往歴として健常児とは別に考えるべきであると思われ、D(+)・D(-) HUS の鑑別診断の重要性が再確認された。

序 言

溶血性尿毒症症候群 (HUS) の病因として1983年にベロ毒素産生性大腸菌 Verotoxin(VT)-producing *Escherichia coli* (VTEC) 感染症が報告¹⁾されて以来、多数の症例報告と様々な基礎的研究が進められているが、HUS の発症機序には今なお不明の点が多く、本邦において1996年8月に厚生省研究班²⁾、同年9月に日本小児腎臓病学会³⁾より腸管出血性大腸菌感染症および HUS の診断、治療等についての指標が発表されたが、HUS の発症予防法や確立された特異的治療法は記載されていない。近年、VTEC 感染に起因する出血性大腸炎 (HC) 患者や HUS 患者は急速に増加傾向を示し⁴⁾、1990年以降増加している VTEC 集団感染や HUS による死亡例が社会問題となっている。また HUS の病因としては VTEC 以外に、*Shigella*, *Pneumococcus* 等の細菌感染のほか、放射線や抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤が関与するもの⁵⁾が知られており、前者と後者では発症機序や治療法、予後も異なるものであるとされている⁵⁾¹³⁾。

*1大阪労災病院 小児科

(〒591-8025 大阪府堺市長曾根町1179-3)

*2大阪府立母子保健総合医療センター 小児内科

*3大阪医科大学 小児科

A Case of Hemolytic Uremic Syndrome with Acute Lymphoblastic Leukemia following Bone Marrow Transplantation caused by Verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 : H7 infection

Naohisa Kawamura^{*1}, Yoshito Takenaka^{*1}, Jin Yamaguchi^{*1}, Takeshi Yamazaki^{*1}, Masami Inoue^{*2}, Keisei Kawaha^{*2}, Syuichi Shimakawa^{*1}, Akira Ashida^{*3}, Hiroshi Tamai^{*3}

*1Department of Pediatrics, Osaka Rosai Hospital

*2Department of Pediatrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

*3Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Key Words : hemolytic uremic syndrome
Escherichia coli O157 : H7 infection
 bone marrow transplantation
 verotoxin neutralizing activity
 FK506

一方、臓器移植医療とその成績の向上に伴い、移植後中期以降の合併症が注目されるようになってきた。その1つとして移植後腎障害があり、移植症例の増加とともに放射線性腎症⁶⁾や移植後 HUS の報告^{7)~9)15)16)}も増加してきている。

こうした状況のもと1996年7月にわれわれの施設が位置する大阪府堺市で、学校給食に起因すると思われる感染者が約1万人という大規模な VTEC O157 による集団食中毒が発生した¹⁰⁾。当科で経過観察している様々な基礎疾患を持つ患児の多くも VTEC O157 感染症に罹患し、そのなかに報告例である非血縁者間骨髓移植後の急性白血病男児も含まれた。本例は移植後 HUS の発症危険因子である種々の抗癌剤の投与や放射線療法の既往歴を持つだけでなく、骨髓移植後にドナーの免疫がどの程度患児に移行しているかが正確に評価されておらず、免疫抑制剤投与を中止して1年5カ月経過していたが、HC の重症化や HUS の合併が予想された。そのため一般健常児が VTEC O157 に感染した場合と同様に扱えなかった。混乱する状況のもとで加療された同症例の臨床経過および HUS 発症の危険因子などについて文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：12歳、男児。

主訴：下痢、血便、腹痛。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：1991年10月初発の急性リンパ性白血病。大阪労災病院にて小児癌白血病研究グループ (CCLSG) 911 ALL intermediate risk プロトコールにて初回寛解導入に成功。1991年12月 L-asparaginase によると思われる脳梗塞合併のため治療を中断し、維持療法中の1993年9月に骨髓再発。再寛解導入するも1994年4月骨髓再々発し、同年6月大阪府立母子保健総合医療センターにて再々寛解導入不能のまま妊娠歴のない20歳女性骨髓バンクドナーより HLA 適合非血縁者間移植実施。前処置は全身放射線照射 (TBI) 12 Gy.+melphalan 140mg/m²+thiotepa 600mg/m², graft versus host disease (GVHD) 予防の免疫抑制剤は tacrolimus hydrate (FK506) を投与した。移植後急性 GVHD (grade III), けいれん重積、高血圧、間質性肺炎、慢性 GVHD 等合併するも無事生着し、1995年2月より FK506 内服中止し、その後の経過も良好であった。けいれんについては carbamazepine を移植前より継続内服しコントロールされている。

現病歴：1996年7月12日より水様下痢、腹痛。7月13

日腹痛症状増強し、鮮血便出現にて当院救急外来受診。初期輸液、fosfomycin (FOM) 点滴静脈内投与等をうけるも HC 症状の改善なく、7月14日抗癌剤、免疫抑制剤投与や放射線療法の既往歴および血液検査にて CRP が陽性であることなどより、一般健常児が感染した場合と異なる HC の経過をとることが予想されたため、集団食中毒で同様の腹部症状を呈し救急外来を受診していた多数の学童のなかで High risk 群であると判断したため入院させた。

入院時現症：体温36.8℃。体重38kg。血圧正常。意識清明であったが間欠的腹痛のため苦悶様。眼球結膜に黄疸および眼瞼結膜貧血なく、眼瞼浮腫も見られなかった。腹部は平坦で軟かく、右下腹部から臍周囲に圧痛および間欠的自発痛を認めたが、腹水および腫瘤は触知しなかった。四肢において出血斑、浮腫を認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：消化器症状第3病日 (7月14日) の主要検査成績を表1に示した。血小板減少および末梢血塗抹標本に破碎赤血球を認めなかった。血液生化学検査では CRP 2.7mg/dl 以外に異常所見を認めず、免疫グロブリン値は正常域ながらやや低値であった。尿所見に異常を認めず、便培養からは VTEC O157 : H7 (VT1+VT2産生) が分離された。

入院後経過 (図1)：維持輸液静脈路を確保し、FOM を100mg/kg/日分4点滴静脈内投与のほか乳酸菌製剤の内服と VT 中和効果を目的としてヒト免疫グロブリン製剤 (sulfonated human immunoglobulin) を200mg/kg/日5日間点滴静脈内投与を行った。腹痛に対しては scopolamine butylbromide や hydroxyzine hydrochloride などを投与したが無効であった。第7病日に血小板減少、溶血性貧血 (破碎赤血球の出現)、BUN、Creatinine の上昇、蛋白尿、多量の硝子円柱、上皮円柱、尿管管上皮細胞を認めたため HUS を発症したものと診断した。神経症状もなく、尿量および全身状態も比較的良好に保たれていたが、移植後 HUS の発症危険因子である抗癌剤、免疫抑制剤投与や放射線療法の既往歴を持っていることより以下の特異的治療法を併用することとした。抗血小板療法として dipyridamole 5 mg/kg/日、beraprost sodium 60μg/日、抗酸化剤として tocopherol nicotinate 300 mg/日の内服投与、抗凝固療法として nafamostat mesilate を0.1mg/kg/時持続静脈内投与、遊離ヘモグロビン除去を目的として haptoglobin 2,000U/日点滴静注投与を開始し、抗生物質も変更 (minocycline 2 mg/kg/日分2内服) した。経過中尿量は確保され、消化器症状も経時的に軽減したが第9病日には BUN23mg/dl, Creatinine 1.5mg/dl, LDH 1,345

表1 入院時検査所見 (1996. 7. 4)

(末梢血一般)		(血液生化学)		(検尿一般)	
WBC	9600(μ l)	T.P.	6.3(g/dl)	occult blood	(-)
neut	70(%)	Alb	4.3	protein	(-)
lymph	23	GOT	17(IU/l)	aceton body	(+)
mono	6	GPT	10	bilirubine	(-)
eos	1	LDH	330	sugar	(-)
baso	0	ALP	503	RBC	<1/HF
RBC	3.96 ($\times 10^6$ /mm ³)	γ GTP	31	WBC	5-9/HF
Hb	13.0 (g/dl)	CPK	67	gr- cast	1-4/WF
Ht	37.9(%)	T- Bil	0.3(mg/dl)	hy- cast	1-4/WF
Reti	8(‰)	BUN	7	U- NAG	6.8(u/l)
PLT	21.5($\times 10^4$ /mm ³)	CREA	0.5	U- β 2MG	130(μ g/l)
		CRP	2.7		
(便培養・薬剤感受性)				(ワクチン抗体価)	
VTEC O157:H7		α 1glb	3.8(%)	Measles(HI)	x8
(VT1(+),VT2(+))		α 2glb	12.6	Rubella(HI)	x8
		β glb	6.6	Pertussis(Y)	x160
ABPC (+3) CCL (+2)		γ glb	14.1	Pertussis(T)	x20
TC (+2) MINO (+2)		IgG	902(mg/dl)	VZV IgG	x10
OFLX (+3) KM (+2)		IgM	165	(止血機能)	
NA (+2) EM (-)		IgA	21	異常所見なし	
ST (+3) FOM (+3)

図1

IU/l とピーク値をとり、RBC $198 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 6.5 g/dl, PLT $3.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ と溶血性貧血と血小板減少の進行を認めた。第12病日 MAP 加濃厚赤血球 1 単位を

投与したが、以降経時的に臨床検査値の正常化を認め、尿所見異常や高血圧等の合併症もなく、第39病日軽快退院した。1998年2月現在、原疾患および HUS の再発は

表2 症例において HUS 発症の危険因子あるいは抑制因子として考えられる事項

- 1) D(+)HUS のHUS発症危険因子
 - a) VTEC O157感染症(HC)の重症度
 - b) 発病初期の抗生物質投与
 - c) 腹痛に対する scopolamine butylbromide、hydroxyzine hydrochloride
- 2) D(+)HUS のHUS発症抑制 因子
 - d) 発病初期の抗生物質投与
 - e) HUS発症予防を目的とした発病初期の免疫グロブリン投与
 - f) その他HUS発症早期の治療方針
- 3) D(-)HUS のHUS発症危険因子
 - a) 寛解導入のために過去に投与された抗癌剤等の薬剤
vincristine, cyclophosphamide, daunorubicin, cytosine arabinoside, doxorubicin, 6-mercaptopurine, methotrexate, l-asparaginase 等
 - b) 骨髄移植前処置
melphalan, thiopeta
全身放射線照射
 - c) GVHDおよび免疫抑制剤
FK506
 - d) 抗痙攣薬
carbamazepine
- 4) その他のHUS発症に関与する可能性のある因子
 - e) 移植後ドナーから移行した免疫状態
(特にVT中和抗体等HUS発症抑制 に関与と思われる免疫系)
 - f) 非血縁者バンクドナーの持つ背景
20歳の妊娠歴のない女性
HLA typing: A24(9), B52(5), C-, DR2
 - g) その他

なく、尿所見および血圧の異常も認めていない。

血清ペロ毒素中和活性の測定方法および結果

本例の VT に対する中和活性を評価する目的にて、HUS 発症前である第3病日の保存血清を用いてペロ毒素中和活性値を測定した。方法は国立小児病院小児医療研究センター感染症研究部の竹田多恵先生より供与された精製 VT1, VT2 およびヒト腎癌培養細胞株 (ACHN) を用いて、帝人創薬第2研究所においてニュートラルレッド法¹¹⁾¹²⁾により行った。患児血清の VT1中和活性は15.3 (%中和 at x8dil), VT2中和活性は97.7 (%中和 at x8dil) であった。(本法における cut off index は25%以上)

考 案

幼少児を中心とした VTEC 感染に伴う HUS は典型的 HUS または下痢の先行する HUS(D(+)HUS) と呼ばれ、D(-)HUS と区別されている。D(+)HUS は

VTEC 感染により VT の標的細胞である血管内皮細胞および腎尿細管細胞の障害によって発症し、HUS 全体の約90%を占める比較的予後の良いものとされている¹³⁾¹⁴⁾。一方、悪性腫瘍や移植症例に合併する HUS は D(-)HUS であり、原疾患による直接的腎および血管内皮障害や、抗癌剤や免疫抑制剤などの薬剤や放射線、VTEC 以外の感染や免疫反応などが HUS の発症要因となる。D(-)HUS は予後不良の場合もあり、D(+)HUS と D(-)HUS とでは臨床経過や治療方針も大きく異なっている^{5)~8)13)}。自験例は現病歴、臨床症状、培養結果より明らかに集団食中毒による VTEC O157感染に起因して HUS を発症した D(+)HUS 症例であるが、既往歴より (表2) に挙げたような D(-)HUS 発症の危険因子を背景に持っている。悪性腫瘍患者に合併する HUS の発症機序は治療に用いられる抗癌剤による直接の血管内皮細胞障害、循環免疫複合体による血小板凝集亢進などが推測されており、最も HUS の合併頻度の多い Mitomycin C は投与量と関係し、また投与終了から

4ヵ月以内に HUS が発症するとされている⁵⁾¹⁵⁾。移植患者に合併する HUS は Cyclosporin A (CyA) などの免疫抑制剤の関与⁷⁾⁸⁾がよく知られており、免疫抑制剤による血管内皮細胞障害、prostacyclin 産生抑制などが発症機序として推測されている。本例に投与された FK506 は CyA に見られる血管内皮細胞の prostacyclin 合成を濃度依存的に抑制する作用がないため、CyA と同様の発症機序に基づく HUS の危険因子となり得ないとの報告¹⁶⁾もあるが、臨床経過より FK506 の投与と HUS 発症を関連づけた報告⁹⁾もある。通常これら免疫抑制剤投与に伴う移植後 HUS は移植後数週間の薬物血中濃度が高い時期に発生している⁵⁾。本例は、抗癌剤や移植前処置から2年以上、FK506投与中止後1年以上経過しており、また抗けいれん薬は HUS 発症に関係なく移植前より現在まで継続投与されている。よって移植前後に患児に投与された薬剤や移植時の前処置、免疫抑制剤などのいずれもが HUS 発症の直接の原因になったとは考えられない。しかし健常児には通常投与されることのない薬剤の治療歴(表2)を持つために、HUS 発症前に組織の脆弱性や細胞障害をきたしていた可能性や、骨髄移植後患児にドナーの免疫がどの程度移行しているかを正確に知り得なかったことなどの問題点が、本例における治療方針を決定する際の大きな障害となった。入院後はγグロブリンを早期から投与し、HUS 発症が確認された時には D(+)と D(-)の両方の因子の関与を考慮して、輸液量が過剰にならないように抗血小板療法、抗凝固療法、PGI₂誘導体、抗酸化剤などを可能な限り併用投与した。結果的に HUS は重症化せず後遺症なく治癒したが、本例の経過だけから各々の治療法の有効性の評価はできなかった。また予後良好な経過から腎生検の対象ではなく、両親より了解が得られなかったため、D(-)HUS の危険因子による病理学的変化や腎組織の脆弱性や細胞障害などが存在していたか、症状増悪因子であったかなどの検討を行えなかった。

本例の HUS 発症の病因を検索するうえで興味深いのは、ドナーの免疫遺伝学的背景が HUS 発症に関与したか、骨髄移植後にドナーの免疫が患児で十分に機能していたかである。症例およびドナーの HLA 抗原は Sheth ら¹⁷⁾が報告する米国で HUS 発症率の高いとされる B40, 60, 61, 41, 47 のいずれでもなく、今回当科で加療した11例の HUS 症例間においても有意な相関を示す HLA locus は認められなかった。一方、HUS の発症頻度からみても、VTEC に対して幼少児ほど感染リスクが高いことはわかっているが、その理由として成人は VT に対する中和活性を有する抗体を獲得しているためとさ

れている¹⁸⁾。骨髄移植後の患児の液性免疫系はドナーである妊娠歴のない健康成人女性のものである。現在はドナーの血液検査ができないため移植後のドナーから患児への免疫移行状態は HC 治療前の患児保存血清のワクチン抗体価とペロ毒素中和活性から推定するしかない(表1)。血清ペロ毒素中和活性に対する評価や HUS 発症に関与する VT1, VT2 各々の役割についての確立された報告はないが、HUS 発症前の患児は少なくとも VT2 に関するペロ毒素中和活性は十分に有していたと思われる。また HUS に対する免疫グロブリン療法の効果に対する評価も様々^{18)~20)}であるが、ペロ毒素中和効果を期待する目的で本例に VTEC 感染早期の HC 第3病日よりヒト免疫グロブリン製剤(sulfonated human immunoglobulin)を200mg/kg/日5日間点滴静脈内投与し血清 IgG 値を高めていたが、HUS の発症を防ぐことはできなかった。今後、γグロブリン療法の有効性の評価だけでなく、High Risk 群に対して HUS への移行を予防する方法やペロ毒素を中和する方法、重症例に対する特異的治療法などの確立が望まれる。

移植医療の向上により、今後増えてくるとされる本例のような移植施行症例は、D(+)でも D(-)であっても HUS 発症が予想される High risk 群として健常人とは別に考えるべきであると思われ、基礎疾患をもつ患児、特に免疫不全状態の VTEC 感染には慎重な経過観察と治療方針が必要であることおよび D(+)・D(-) HUS の鑑別診断の重要性が再認識された。

結 び

1996年堺での集団 VTEC 感染において、大阪労災病院小児科では本例も含めて2,109名の HC 患者と11名の HUS 患者を加療した。HC 患者のなかで既往歴より High Risk 群に含まれると判断し、早期より様々な治療を試みた HUS 例について報告した。本例だけに限らず個々の患者において混乱する状況下で行われた様々な治療や HUS 発症の患者背景等について詳細な検討が必要である。集団食中毒全体の疫学的、統計学的検討と併せ今後の学術報告が期待される。

文 献

- 1) Karmali M. A., Steele B. T., Petric M., Lim C.: Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin producing E. coli in stools. *Lancet* 1: 619-620, 1983.
- 2) 厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班: 一次、二次医療機関のための O157 感染症治療マニュアル, 1996, 1997.
- 3) 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. 1996.
- 4) 竹田多恵, 五十嵐隆, 倉辻忠俊: 全国医療機関における出血性大腸炎と溶血性尿毒症症候群の症例数調査. 小児感染症 4: 93—96, 1993.
- 5) 伊藤克己, 小松康宏: 薬剤による HUS. 日本臨床 51: 204—209, 1993.
- 6) Krochak R. I., Baker D. G.: Radiation nephritis. Urology 27: 387—393, 1986.
- 7) 逸見睦心, 八木啓子, 北岡照一郎, 朴永東, 坂田尚巳, 井上雅美, 河敬世: 骨髄移植後溶血性尿毒症症候群の2例. 日小血会誌 9: 123—127, 1995.
- 8) Juckett M., Perry E. H., Daniels B. S., Weisdorf D.J.: Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 7: 405—409, 1991.
- 9) Ichihashi T., Naoe T., Yoshida H., Kiyoi H., Fukutani H., Kubo K., Yamauchi T., Saito H., Ohno, R.: Haemolytic uremic syndrome during FK506 therapy. Lancet 340: 60—61, 1992.
- 10) 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. 第一部, 5—9, 1997.
- 11) Karmali M. A., Petric M., Winkler M.: Enzyme-linked immuno sorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to *Escherichia coli* vero cytotoxin 1. J Clin Microbiol 32: 1457—1463, 1994.
- 12) Louise C. B., Obrig T. G.: Shiga - toxin - associated hemolytic uremic syndrome: combined cytotoxic effects of Shiga toxin and lipopolysaccharide on human vascular endothelial cells in vitro. Infect Immun 60: 1536—1543, 1992.
- 13) 伊藤克己, 白髪宏司: 溶血性尿毒症症候群. 腎と透析 42: 434—438, 1997.
- 14) Remuzzi G., Ruggenenti P.: The hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 48: 2—19, 1996.
- 15) Narins R. G., Carley M., Bloom E. J., Harrison D. S.: The nephrotoxicity of chemotherapeutic agents. Semin. Nephrol 10: 556—564, 1990.
- 16) Brown Z., Neild G. H.: FK-506 and hemolytic uremic syndrome. Lancet 335(8686): 412, 1990.
- 17) Sheth, M. B., Gill, J. C., Leicher, H. E., Hunter, J. B.: Increased incidence of HLA-B40 group antigens in children with hemolytic uremic syndrome. Nephron 68: 433—436, 1994.
- 18) Robson W. L. M., Fick G. H., Jadavji T., Leung A. K. C.: The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 5: 269—292, 1991.
- 19) Milford D. V., Taylor C. M., Rose P. E., Roy T. C. F., Rowe B.: Immunologic therapy for hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 115: 502—503, 1989.
- 20) Ashkenazi S., Cleary T. G., Lopez E., Ackering L. K.: Antitoxin-neutralizing antibodies in immune globulin preparations; potential use in hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 113: 1008—1014, 1988.