総 説

溶血性尿毒症症候群に併発した急性壊死性脳症

柳澤 敦広^{*1*2}・乾 健彦^{*2*3}・生井 良幸^{*2}・高梨 潤一^{*4}
 藤井 克則^{*4*5}・水口 雅^{*6}・関根 孝司^{*7}・五十嵐 隆^{*8}

(受付日 : 平成21年 8 月20日 採用日 : 平成21年 9 月2 日)

要 旨

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli* : EHEC) 感染症を契機に発症した溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) の重篤な合併症として、脳症がある。脳症の臨床像・病態生理は複雑である。今回われわれが経験した HUS に合併した脳症は、

急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood : ANE) に特徴的な画像所見を示していた。

こういった例は HUS に合併した脳症のなかでも、特に重篤な経過をたどりやすいようだ。また、サイトカインの関与も示唆された。HUS に対する既存の治療法では不十分であり、発症機序、管理・治療法に関するさらなる検討が必要と思われる。

序 言

1996年、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli* : EHEC) の集団発生があり、多数の溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) 患者を認めた。同年には、HUS の診断・治療のガイドラインが日本小児腎臓病学会より示された (2000年改訂)。それ以降も国内において、下痢を伴う典型的 HUS (D + HUS) の散発が続いており、2001年からの2年間に行われた小児を対象とした全国調査では、266例の HUS の報告がなされている²⁾。

また、EHEC 感染症に伴う HUS は、脳症を含め何らかの中枢神経障害を約30%に合併するといわれ、その一部は重篤な経過をたどり予後不良である。過去に、脳症を合併した HUS についての症例報告は少なからず認められるが、特に脳症に対する治療法は確立されておらず、それらの画像所見上の特徴、臨床経過をまとめたものも少ない。

今回われわれは、EHEC 感染症を契機に、急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood : ANE) に特徴的な両側対称性視床病変をともなう脳症を合併した HUS の2例を経験し、うち1例は重篤かつ

^{*1}焼津市立総合病院小児科

(〒425 8505 焼津市道原1000)

^{*2}太田西ノ内病院小児科

^{*3}国立精神神経センター病院小児神経科

^{*4}亀田メディカルセンター小児科

^{*5}千葉大学大学院医学研究院小児病態学

^{*6}東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻国際生物医科学講座発達医科学分野

^{*7}東邦大学医療センター大橋病院小児科

^{*8}東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座

Hemolytic uremic syndrome complicated by acute necrotizing encephalopathy of childhood

Atsuhiko Yanagisawa^{*1*2}, Takehiko Inui^{*2*3},
 Yoshiyuki Namai^{*2}, Junichi Takanashi^{*4},
 Katsunori Fujii^{*4*5}, Masashi Mizuguchi^{*6},
 Takashi Sekine^{*7}, Takashi Igarashi^{*8}

^{*1}Department of Pediatrics, Yaizu City Hospital

^{*2}Department of Pediatrics, Ohta Nishinouchi Hospital

^{*3}Department of Pediatrics, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

^{*4}Department of Pediatrics, Kameda Medical Center

^{*5}Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

^{*6}Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^{*7}Department of Pediatrics, Toho University Ohashi Medical Center

^{*8}Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Key words : 腸管出血性大腸菌

溶血性尿毒症症候群

視床病変

急性壊死性脳症

サイトカイン

表 両側視床病変を呈した脳症を併発した HUS 症例

症例	年齢 /性別	発症病日		起因菌	血清 LDH(IU/ℓ) /Cre (mg/dℓ) (HUS 発症時)	頭部 CT 所見	主な治療	転帰
		HUS	脳症					
1	8 / 女	5	5	<i>E. coli</i> O 157 (Stx 1 , 2 陽性)	1830/1.62	両側視床の著明な低吸収域 脳幹に及びびまん性脳浮腫 被殻の低吸収域	CHDF PE PMX	死亡
2	16/男	5	7	<i>E. coli</i> O 157 (Stx 1 , 2 陽性)	1198/1.86	両側視床の軽度低吸収域 脳浮腫は目立たず	CHDF PE FFP 補充	軽快
文献 15	3 / 女	5	7	<i>E. coli</i> O 157 (Stx 2 陽性)	5148/2.8	急性壊死性脳症の記載	CHDF PE PMX ステロイドパルス 低体温療法	死亡

CHDF：持続血液濾過透析，PE：血漿交換，PMX：エンドトキシン吸着，FFP：新鮮凍結血漿

非常に急速な経過をたどった。ここでは、この経験と過去の症例報告をもとに HUS に合併した脳症について概説をまとめ、その特殊な 1 形態としての急性壊死性脳症合併の位置づけを検討したい。

HUS に伴う脳症の病態生理

水口による記載が詳しい^{3,4)}。EHEC が産生する菌体外毒素である志賀毒素 (Shiga toxin: Stx) は、脳内血管に沈着し血管壁を障害し、さらに以下の機序で脳障害を引き起こす。

血管透過性亢進：Stx が沈着した血管で脳血管閉門が破綻することで血管透過性が亢進し、びまん性の脳浮腫を生じる。脳障害を起こす中心的な病態と考えられる。また、急性期の死因となりうる。

Stx による神経組織の直接障害：脳血管閉門の破綻により微量の Stx が脳脊髄液に移行し、神経組織に沈着、直接障害を引き起こす。⁵⁾による障害は HUS 発症早期に生じるが、基本的には機能的な障害で可逆性である。

Thrombotic microangiopathy：脳血管壁の肥厚、血栓形成による脳梗塞あるいは脳出血を引き起こす（脳血管発作）。これは HUS 発症数日から数週にかけて進行し、器質的な病変で非可逆性である。

水口は、上記病態による脳症は本質的には HUS の合併症というより、HUS とは独立に発症する病態であるとしている。さらに、これら直接脳を障害する病態に加え、HUS による腎障害に伴う高血圧、低 Na 血症、尿毒症などが影響し、脳症の病態がさらに複雑になっているものと思われる。

HUS に伴う脳症の臨床症状と画像所見

水口は、画像所見上の特徴から分類しているのでそれを参考に述べる。

・全汎型：脳症の大多数を占める。上記発症機序にの要素が加わり、HUS 発症早期に頭痛、傾眠などで発症する。さらにけいれん、意識障害へと進行していく。頭部 CT 上、びまん性脳浮腫の所見を呈する。

・局所型：脳症の数%程度にみられる、上記の機序により、HUS 急性期から回復期までの時期に発症しうる。片麻痺、皮質盲、失語、不随意運動、焦点性のけいれん発作などの神経学的局所症状を示す。頭部 CT 上、大脳基底核領域に病変を認めることが多く^{5)~13)}、梗塞像は出血を伴い両側性のことが多い。

全汎型と局所型とは、同一症例で混在する可能性もある。

急性壊死性脳症

急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood) は、水口らが提唱した小児急性脳症の一群である¹⁴⁾。高熱を伴うウイルス感染を契機に、高サイトカイン血症をきたし脳の特定期領域の血管透過性を亢進させ、その部位の浮腫性壊死を起こすと推測されている。頭部 CT 上の両側視床病変が最も特徴的な所見だが、その他、側脳室周囲白質、内包、上部脳幹、小脳髄質にも病変をきたしうる。それらの部位に両側対称性に脳浮腫を示す低吸収域を認める。頭部 MRI では、T1、T2 強調画像で内部に高信号を示す部分が生じ同心円状の所見を呈する。点状出血を示す所見とされている。治療とし

図 症例 1 頭部 CT 所見

両側視床の著明な低吸収域，一部被殻の低吸収域，およびびまん性の脳浮腫の進行を認める。

では，高サイトカイン血症が病因と考えステロイド， γ グロブリン投与，低体温療法などが試みられているが，多くの症例で無効である。予後不良で，死亡率は30%といわれており，救命できても神経学的後遺症を残すことが多い。

ANE の先行感染の大部分はウイルス感染症であり，ANE はインフルエンザ関連脳症の 1 亜型としてわれわれに広く知られている。また，その一部は，HHV 6，ロタウイルス感染症などにも続発する。マイコプラズマ感染症は少ない。細菌感染症（肺炎球菌，EHEC）に続発する ANE はさらに稀である。

症 例

EHEC 感染症による HUS 症例において，今回われわれが経験した典型的な ANE といえる経過をたどった 1 例（症例 1）と，局所性の脳症といえる両側視床に病変を認めた 1 例（症例 2）について以下に示す（表）。

症例 1

8 歳，女子。2 日前から腹痛，嘔吐，下痢があった。さらに血便を伴ったため，当科を受診した。祖母，姉が同時期に血性下痢，腹痛を呈していた。入院時検査所見としては，白血球上昇以外，血算・生化学検査に異常はなく，便 O 157 迅速検査陽性。患児の便培養からは病原菌が検出されなかったが，同時に採取した姉の便培養からは大腸菌 O 157 が検出され Stx 1，2 陽性だった。また，患児の血清抗 O 157 抗体も陽性だった。

入院 36 時間後（第 5 病日）に，乏尿，傾眠傾向となった。血清 BUN，Cre 上昇，LDH 上昇，著明な血小板減

少と血液像にて破碎赤血球を認め，HUS と診断した。血清サイトカインは，IL 6 が 992pg/ml と著明な上昇を認めた。また，頭部 CT 所見でびまん性の脳浮腫ならびに両側視床に軽度の低吸収域を認め，脳症の合併と考えた。数時間のうちに意識状態が悪化。人工呼吸管理，持続血液濾過透析（CHDF），midazolam，glycerol，nafamostat の投与を開始した。翌日より血圧低下が著しく，瞳孔が散大し始め，自発呼吸も消失した。また，多量の胸水，腹水貯留を認めた。新鮮凍結血漿（FFP）などの血漿製剤の頻回投与と，多種のカテコラミンの持続点滴を要した。同日の頭部 CT ではびまん性脳浮腫が進行し，両側視床の低吸収域も著明となり，同心円状の所見を呈していた（図）。第 7 病日からエンドトキシン吸着，血漿交換，胸腔・腹腔ドレナージを施行したが，血圧の低下は持続した。第 9 病日に施行した脳波は平坦であった。その後，血圧を維持できなくなり，第 10 病日に永眠。

症例 2

16 歳，男子。1 型糖尿病にて通院中。前日からの発熱，嘔吐，下痢，血便を主訴に来院。糖尿病性ケトアシドーシスをきたし入院。入院時検査では WBC，CRP の上昇の他，原疾患によると思われる代謝性アシドーシス，血糖，ケトンの上昇を認めた。便培養で大腸菌 O 157 が検出された。

入院後，絶食，輸液およびインスリン持続静注にて経過観察していた。しかし，血便および腹痛は持続した。第 5 病日，血清 BUN，Cre，LDH 上昇，血小板減少を認めたため HUS と診断。抗凝固療法および抗生剤投与，CHDF 開始。第 7 病日，幻覚症状が出現，不穏せん妄状態となったため，FFP 補充療法を開始。第 11 病日，ミオクローヌ様の動きと全身性強直間代痙攣が出現，抗けいれん剤にて止痙，鎮静を行い，併せて人工呼吸管理とした。このときの頭部 CT にて両側視床外側に軽度の低吸収域を認めた。その後，利尿を認めるようになり，第 16 病日，CHDF および人工呼吸から離脱できた。以降，リハビリテーションを開始し，徐々に経口摂取，歩行が可能となり第 45 病日，無事退院。なお，第 33 病日の頭部 MRI では有意な病変を認めなかった。

HUS に伴う脳症について検討された過去の報告

過去に，ANE を合併した HUS について 1 例のみ報告されている（表）⁵⁾。この症例は CHDF，ステロイドパルス療法，低体温療法，血漿交換，エンドトキシン吸着を施行したが腹腔内出血の合併のため血圧を維持できず，救命できなかった。今回われわれが経験した症例 1

と類似した、ANE としても典型的な経過をたどっていると思われる。

HUS に伴う脳症の頭部 CT・MRI 所見について検討した論文では、大脳基底核病変についての報告が多い^{5)~13)}。この中で重症例についてまとめた報告⁷⁾では、脳症合併 HUS 19 例中特に重篤な経過をたどった 4 例（うち 3 例死亡）の D + HUS 症例の画像所見について、全例大脳基底核に虚血性病変を認めたとある。その他、大脳基底核病変に加え脳幹あるいは広範な白質病変を伴った症例で重度神経学的後遺症を遺した報告がある¹²⁾¹³⁾。

以上より過去の報告では、予後不良例の画像所見として、局所の梗塞性病変が大脳基底核およびその他の脳梁域に多発している症例があげられる。しかし、びまん性脳浮腫と両側視床病変を主体とした報告は皆無である。

サイトカインについて検討した報告

HUS、あるいは脳症合併 HUS で IL 6、8、10 の上昇を認めたという報告は散見される^{16)~18)}。HUS 17 例のサイトカイン (IL 1 β , IL 6, TNF- α) を測定した報告¹⁷⁾では、急性期の IL 6 が平均 $22.07 \pm 29.65 \text{ pg/ml}$ であり、回復期の平均 $2.20 \pm 3.69 \text{ pg/ml}$ と比べ軽度上昇しており、HUS 自体がサイトカインの誘導をきたしうること示唆している。その報告と比較すると、今回の症例 1 における IL 6 値は、著明に上昇していたことになる。白石らが HUS と脳症を伴った例のサイトカインについて検討した報告¹⁸⁾では、脳症を伴った HUS (6 例) は HUS 単独 (10 例) と比較し IL 6, soluble TNF receptor 1 (sTNFR 1) が有意に高値だったとしている。この報告における IL 6 値は脳症群で $14.0 \sim 1352$ (平均 28.2) pg/ml , HUS 単独群は $< 2.5 \sim 44.9$ (平均 8.7) pg/ml であった。以上より、脳症合併例ではその重症化にサイトカインの影響がより強くなっていると考えられる。ただし、それらサイトカインの上昇の程度と頭部画像所見との関連は明らかではない。

重症度に応じた評価・治療法の検討

2000 年、日本小児腎臓病学会にて改定された「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・治療のガイドライン」(改訂版)では、脳症合併時の治療として、けいれんに対する抗けいれん剤投与、脳浮腫に対する除水、グリセロール投与、透析を行うと記載されているのみである。基本的には、血圧、水分、電解質の厳重な管理といった透析療法を含めた支持療法を柱として治療を行うことになる。たとえ中枢神経症状を

合併したとしても、そういった既存の治療で管理できる例も少なくない。しかし、今回の症例 1 や過去の一部報告のようなより重症の脳症を伴う HUS の一群では、さらなる治療法の検討が必要と思われる。

今までの治療法は、溢水、血圧上昇、さらに血栓形成を促進させない管理が脳症に対しても重要と考えられていた。そういった意味では、ステロイド投与は逆効果である可能性がある。一方、香坂らは、HUS の病態において、血管透過性亢進が脳症発症に関与していると指摘している¹⁹⁾。今回の症例 1 における著明な脳浮腫や胸腹水貯留も血管透過性亢進が強く関連していると推測される。こういった例では高血圧も顕著ではない。頭部 CT 上、著明な脳浮腫を認めるなど血管透過性亢進が示唆される例では、サイトカインの関与も疑われる。それらに対しては早期のステロイドパルス療法、大量 γ グロブリン療法も考慮してもよいと思われる。実際、脳症を伴う HUS に対し、CHDF、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン投与等を行い救命できた症例報告 (会議録) は、数編存在する^{20)~22)}。ただ、それらの症例における頭部画像所見やサイトカインの関与は不明である。また、今回のような ANE を伴う例はその最重症型と思われ、上記治療でも予後の改善は期待しにくい。

一方、今回の症例 2 は、病態生理と画像所見の項で述べた血栓形成が強く関与する局所型に属すると思われる。このタイプはやや遅れて脳症を発症することもある²³⁾。このような例に対しては、高サイトカイン血症を想定した治療が必要かどうかは疑問であり、抗凝固療法を含めた支持療法が重要と思われる。

ま と め

これまでの文献を参考に、EHEC 感染症を契機に発症した HUS に伴う脳症の病態と画像所見上からの分類、サイトカインの関連について述べた。また、その最重症型と考えられる ANE 合併例を報告した。脳症の種類、重症度に応じた管理・特異的な治療が必要で、その検討のために、よりいっそうの症例の蓄積が重要と思われる。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Takehisa Y, Kenichi S, Shintaro O, Keiichi O: Risk factors for neurological complications in complete hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O157. *Pediatric Int* 51: 216-219, 2009.

- 2) 吉矢邦彦, 里村健一, 神岡一郎: 溶血性尿毒症症候群の疫学, 治療成績に関する統計 (全国調査研究より). 小児感染免疫 19: 59-64, 2007.
- 3) 水口 雅: 脳症の治療における留意点. 小児感染免疫 19: 71-74, 2007.
- 4) 水口 雅: HUSに見られる中枢神経合併症の診断・治療. 日本小児腎不全学会雑誌 24: 58-59, 2004.
- 5) 松浦博紀: 溶血性尿毒症症候群. 小児内科 39増: 764-766, 2007.
- 6) Steinborn M, Leiz S, Rudisser K, Griebel M, Harder T, Hahn H: CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol* 34: 805-810, 2004.
- 7) Theobald I, Kuwertz-Broking E, Schiborr M, Heindel W: Central nervous system involvement in hemolytic uraemic syndrome (HUS) - a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. *Clin Nephrol* 56: S3-8, 2001.
- 8) 古瀬昭夫: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の中中枢神経症状合併例の解析. 日小児会誌 110: 919-925, 2006.
- 9) Schmidt S, Gudinchet F, Meagher-Villemure K, Maeder P: Brain involvement in haemolytic-uraemic syndrome: MRI features of coagulative necrosis. *Neuroradiology* 43: 581-585, 2001.
- 10) Jeong YK, Kim IO, Kim WS, Hwang YS, Choi Y, Yeon KM: Hemolytic uraemic syndrome: MR findings of CNS complications. *Pediatr Radiol* 24: 585-586, 1994.
- 11) Sherwood JW, Wagle WA: Hemolytic uraemic syndrome: MR findings of CNS complications. *AJNR* 12: 703-704, 1991.
- 12) 永井琢人, 後藤芳充: 脳幹病変を呈した HUS. 日本小児腎不全学会雑誌 24: 55-57, 2004.
- 13) 赤坂紀幸, 早川広史, 奥川敬祥, 笹原多加幸, 石川憲夫, 東條 恵, 岡本浩一郎, 内山 聖: 腸管出血性大腸菌 O 157 感染により溶血性尿毒症症候群と中枢神経病変を呈した 1 例における頭部 CT, MRI の推移. 脳と発達 31: 565-570, 1999.
- 14) 水口 雅: 急性壊死性脳症. 小児内科 36: 1129-1132, 2004.
- 15) 大和田葉子, 黒澤秀光, 大津 敏, 小野三佳, 加納健一: 腹腔内出血と急性壊死性脳症を伴い救命し得なかった HUS の一例. 日児腎誌 16 (suppl): 186, 2005.
- 16) 福山哲広, 原 洋祐, 永春幸子, 三澤由佳, 日高義彦, 稲葉雄二, 樋口 司, 関口幸男, 市川元基, 小池健一: サイトカインの動態から見た溶血性尿毒症症候群脳症の病態について. 脳と発達 40: 495, 2008.
- 17) 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬: 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の重症度とサイトカインについての検討. 日本小児腎不全学会雑誌 25: 185-187, 2005.
- 18) Masahiro S, Takashi I, Takeshi M, Takuma I, Kuniaki I, Ken F, Haruyuki M, Tomoyo M, Susumu F: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uraemic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 196: 147-152, 2008.
- 19) 香坂隆夫, 岡野幸子, 小林 登: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の治療. 小児内科 30: 770, 1998.
- 20) 藤田直也, 伊藤雄介, 横田卓也, 長崎理香, 大呂陽一郎, 中島八隅, 松林里絵, 榎 日出夫, 松林 正: 急性血液浄化療法により救命しえた腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群・急性脳症の 2 歳男児例. 日小児会誌 112: 884, 2008.
- 21) 深山雄大, 澤田真理子, 山内豊浩, 山田昌由, 北山浩嗣, 和田尚弘, 愛波秀男: 脳症を合併し急性血液浄化にて劇的に回復した溶血性尿毒症症候群の重症例. 日小児会誌 111: 811, 2007.
- 22) 沖 栄馬, 津川浩二, 鈴木康一, 田中 完, 伊藤悦朗, 中畑徹: 急速に意識障害, 呼吸障害など重篤な全身合併症を来した溶血性尿毒症症候群 (HUS) の一例. 日児腎誌 21: 252, 2008.
- 23) 宮園明典, 八牧倫二, 豊島光雄, 四俣一幸, 西 順一郎, 野村裕一, 河野嘉文: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の回復期に痙攣と除皮質硬直を起こした 11 歳女児例. 日小児会誌 111: 816, 2007.

Hemolytic uraemic syndrome complicated by acute necrotizing encephalopathy of childhood

*¹Department of Pediatrics, Yaizu City Hospital

*²Department of Pediatrics, Ohta Nishinouchi Hospital

*³Department of Pediatrics, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

*⁴Department of Pediatrics, Kameda Medical Center

*⁵Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

*⁶Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

*⁷Department of Pediatrics, Toho University Ohashi Medical Center

*⁸Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Atsuhiko Yanagisawa*^{1,2}, Takehiko Inui*^{2,3}, Yoshiyuki Namai*², Junichi Takanashi*⁴,
Katsunori Fujii*^{4,5}, Masashi Mizuguchi*⁶, Takashi Sekine*⁷, Takashi Igarashi*⁸

Hemolytic uraemic syndrome (HUS) is characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure, and is usually induced by enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). Central nervous system (CNS) involvement, including encephalopathy, is one of severe complications in HUS and EHEC infection. But little has been reported on acute necrotizing encephalopathy of childhood (ANE) as a complication in HUS. We had two cases of EHEC infection, HUS and encephalopathy with symmetrical thalamic lesions typical of ANE. We summarized previous case reports of HUS with CNS involvement, and those of rare association of HUS and ANE. It is suggested that the pathogenesis of severe CNS involvement in HUS, including ANE, is under the influence of cytokine release, which may be the therapeutic target against severe CNS involvement in HUS.

Key words : enterohemorrhagic *E. coli*, hemolytic uraemic syndrome, lesions of thalami, acute necrotizing encephalopathy, cytokines