急性虫垂炎を併発し、急性尿細管壊死の組織像を呈した病原性大腸菌（O157）による非典型的溶血性尿毒症症候群の1例

小松 博史・大沢美奈子・清水 芳隆・高田 洋

要 旨

急性蜂巣織炎性虫垂炎を併発し、急性尿細管壊死の組織像を呈した非典型的溶血性尿毒症症候群（HUS）の1小児例を報告した。本症例では、先行する下痢・血便がなく、また破碎赤血球の出現・間接ビリルビンやGOTの上昇もなく、臨床的にはHUSの確定診断は困難であった。しかし、腎生検組織では糸球体係蹄壁の肥厚・メサングウム細胞増殖などのHUSに合致する所見に加え、急性尿細管壊死像を認めた。血液ろ過、メシル酸ナファモスタット、ヘパリン、ステロイドの治療を行った。その後腎不全は急速に軽快した。病原性大腸菌O157に対する抗体価の上昇を認め、病原性大腸菌O157によるHUSと診断した。本症例では術中・病理所見ともに明らかに虫垂炎の所見を呈し、急性虫垂炎を合併した非常にまれな症例であるが、病原性大腸菌O-157は、臨床症状が虫垂炎に酷似した細菌性回盲部炎の起炎菌の1つであることが知られ、本症例においても急性虫垂炎は一次的病変ではなく、病原性大腸菌O157感染による回盲部炎が波及した可能性がある。また病原性大腸菌O157感染による腎障害は病初期では尿細管障害が強く、急性尿細管壊死は本症における急性期の重篤な腎機能障

害の組織病変を形成する病変であると考えられる。

はじめに

溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）は、溶血性貧血、急性腎不全、血小板減少を3主徴とする疾患であり、臨床的には下痢・血便を伴う典型例（typical epidemic HUS）と、それらを伴わない非典型例（atypical HUS：sporadic, familial HUS）とに大別され、一般的に典型例の予後は非典型例に比し良好とされている¹⁾²⁾。その原因には、遺伝的要因、薬剤、感染症、病原性大腸菌感染、免疫複合体、移植腎拒絶反応、分娩など多くのものがある³⁾⁴⁾。これらのなかで最近 verocytotoxin（VT）を産生する腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic Escherichia coli：EHEC）、すなわち verocytotoxin（VT）産生大腸菌（verocytotoxin producing Escherichia coli：VTEC）感染によるものが注目され、典型的HUSの多くはVTEC感染によることが判明してきている¹⁾²⁾⁵⁾。しかし、非典型的HUSでのVTEC感染の関与を認めた報告は少ない。今回、我々は、急性虫垂炎を併発し、急性尿細管壊死の組織像を呈した病原性大腸菌（O157）感染による非典型的HUSの1例を経験したので、文献的考察を加え、報告する。

症 例

症例：11歳、男児。

家族歴：既往歴には特記すべきことなし

大津市民病院 小児科

（〒520 大津市本宮2丁目9-9）

A case of atypical hemolytic uremic syndrome accompanied by acute appendicitis and histologically showing acute tubular necrosis after Escherichia coli O-157 infection

Hiroshi Komatsu, Minako Osawa, Yoshitaka Shimizu, Hiroshi Takada

Department of Pediatrics, Otsu Municipal Hospital

Key Words：病原性大腸菌（O-157）

溶血性尿毒症症候群

急性虫垂炎

回盲部炎

急性尿細管壊死

表 1 外科入院時および当科転科時の検査所見

	外科入院時		当科転科時		外科入院時		当科転科時	当科転科時のその他の検査		
WBC	11.500	10.100	/mm ³		GOT	27	K-U	<LDH isozyme>		
Band	20	13	%		GPT	7	K-U	LDH-L1	35.1	%
Seg	65	50	%		LDH	1120	Wro-U	LDH-L2	32.0	%
Baso	0	0	%		CK	46	IU/l	LDH-L3	16.6	%
Eosin	0	3	%		ALP	22.4	KA-U	LDH-L4	9.3	%
Mono	4.5	7	%		LAP	148	GR-U	LDH-L5	7.0	%
Lym	10.5	27	%		γ-GTP	5	U/l			
RBC	4.47	3.28	×10 ⁶ /mm ³		Ch-E	1.37	△PH	c-ANCA	10	未満
Hb	13.1	9.7	g/dl		T-Bil	0.6	mg/dl	p-ANCA	10	未満
Ht	38.9	27.9	%		D-Bil	0.4	mg/dl			
PLT	101	53	×10 ³ /mm ³		BUN	24	mg/dl	抗GBM抗体	(-)	
					Cr	1.4	mg/dl			
CRP	0.6	0.6	mg/dl		Na	135	mEq/l	エルシニア抗体価		
					K	4.5	mEq/l	Y.pseudotuberculosis	8未満	
<尿所見>					Cl	100	mEq/l	Y.enterocolitica	8未満	
比重	1.030	1.005			<凝固系>					
pH	5.0	5.0			P.T	93	%	Endotoxin(ES)	5.4	pg/ml
蛋白	2+	2+			A.P.T.T	27.0	sec			
潜血	2+	3+			Fibrinogen	375	mg/dl	尿中β ₂ MG	3600	μg/l
硝子円柱		(+)			F.M.テスト		(-)	尿中NAG	14.3	U/l
顆粒円柱		(+)			D.ダイマー		6.0			

現病歴：平成7年5月18日より、腹痛、嘔気、食思不振が出現し、市販の感冒薬を服用し、自宅で療養していたが、症状軽快せず、22日本院外科外来を受診し、急性虫垂炎の診断のもと、同日虫垂切除術を受けた。外科外来受診時の血液検査所見では、白血球数 $11,500/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン値 13.1g/dl 、血小板数 $101 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、CRP 0.6mg/dl 、LDH 1120 Wro-U、GOT 27 K-U、GPT 7 K-U、総ビリルビン 0.6mg/dl 、BUN 24mg/dl 、Cr 1.4mg/dl であり、また尿所見では尿蛋白2+、潜血反応2+と、この時点ですでにLDHの上昇と腎機能障害を認めているが、LDH以外の溶血の指標であるGOTや総ビリルビン値の上昇は認めていない。術中所見では、虫垂は軽度癒着した大網に覆われ、虫垂そのものは肉眼的に蜂巣織炎の所見を呈していた。また切除された虫垂の病理組織では、粘膜面には広範に壊死があり、膿瘍状の炎症反応を認め、また粘膜より漿膜にかけては蜂巣織炎性の炎症が存在し虫垂壁の著明な肥厚を認め、組織診断はacute phlegmonous appendicitisであった。術後腹痛は消失したが、尿量は乏しく、ほとんど無尿状態が続くため、25日当科転科となった。転科までの経過中、下痢・血便は全く認めなかった。

入院時現症：転科時の現症では、全身倦怠が強く眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。胸部・腹部には特に異常所見を認めなかったが、脛骨全面に軽度の浮腫を認めた。血圧は $150/70\text{mmHg}$ と軽度の高血圧を呈していた。

入院時検査所見（表1）：ヘモグロビン値はわずか3日間で 9.7g/dl にまで低下し、血小板数も $53 \times 10^3/\text{mm}^3$ と低下していた。LDHは4010 Wro-Uと著明な上昇を認めたが、GOTや総ビリルビン値の上昇は認めなかった。BUN 51mg/dl 、Cr 8.8mg/dl とすでに腎不全状態であった。胸部X線では、左胸水の貯留を認め、腎エコーでは、腎実質のエコーレベルは非常に高く、腎は軽度に腫大していた。

入院後経過（図1）：入院後直ちに持続血液ろ過（Continuous veno-venous haemofiltration：CVHF）に導入したが、その後も無尿状態が続き、5月29日にはヘモグロビン値は 5.9g/dl にまで低下した。LDHは26日に4250 Wro-Uと最高値に達したあと、次第に低下傾向となった。LDHは高値であったが、間接ビリルビン・GOTは上昇しておらず、また血液塗抹標本でも破碎赤血球を認めなかったため、临床上はHUSとは確定診断できなかった。便培養・血液培養でも有意の菌は検出できなかった。

腎の組織障害の程度を把握し、病因を検索する目的で、6月1日腎生検を行った。糸球体では、軽度のメサ

ンギウム細胞増殖、基底膜の肥厚、係蹄相互の癒着を認め、また尿細管間質では、主として下部尿細管において広範な上皮細胞の変性、壊死性変化を認めた。蛍光抗体法では、Ig-G(±)、Ig-A(-)、Ig-M(+), C3(+), C1q(±), C4(±), Fibrinogen(+)という結果であった。以上の組織像は、溶血性尿毒症症候群および急性尿細管壊死に合致する組織所見であった（図2）。

CVHFの抗凝固のためすでにメシル酸ナファモスラットあるいはヘパリンを使用していたため、同日よりステロイド（プレドニゾン 30mg/day ）の投与を開始した。その後6月3日頃より利尿が付き始め、6月5日には1日尿量が $1,500\text{ml}$ を越え、CVHFより離脱し得た。その後ヘモグロビン値、LDH、および腎機能は徐々に正常化した。利尿に伴い一時的に尿蛋白が増加したが、発症2ヵ月後の7月下旬には尿所見も正常化した。7月10日に第2回目の腎生検を行った。糸球体では、係蹄とボーマン囊の癒着やボーマン囊基底膜の軽度の肥厚は認めるものの、メサンギウム細胞の増殖は第1回腎生検時よりかなり改善し軽度の増加が認められるだけとなり、基底膜の肥厚も軽減していた。また尿細管・間質の変化も軽減し、尿細管内にごく少数の蛋白円柱を認めるのみであった。蛍光抗体法では、Ig-M, C3, Fibrinogenの沈着の程度も減少していた。8月12日、血液・尿所見に異常なく、退院となった。患児は現在発症後1年を経過したが、腎機能に異常なく、再発もなく良好に経過している。

5月25日（腹部症状発現後7日目）の血清を用いての病原大腸菌リポ多糖体に対する抗体の測定の結果、VTEC O-157のリポ多糖体に対する抗体の上昇を認め、VTEC O-157の感染は間違いないものと考えられた（図3）。

考 案

HUSは、主に乳幼児に見られ、下痢・血便などの前駆症状の後に発症する典型的HUSと主に年長児・成人に見られ、前駆症状を伴わない非典型的HUSとに大別される^{1)~3)}。三主徴である溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全がそろえば診断は容易であるが、非典型例では前駆症状がなく、突然、黄疸、出血斑、肉眼的血尿などの症状で発症することがあり、必ずしも診断は容易ではない⁴⁾。本症例では、LDHは高値であったが、間接ビリルビン・GOTは経過中一度も上昇せず、また血液塗抹標本でも破碎赤血球を認めなかったため、本症の基本的病態である溶血の証明が不十分であり、HUSとは確定診断できなかった。そのため、本症例では当初薬剤な

図1 臨床経過

どによる急性間質性腎炎を疑ったため、アスピリンなどの非ステロイド系抗炎症剤の使用は困難と考え、腎生検所見の結果を待たずステロイドを投与した。自然経過の可能性はあるものの、結果的にはステロイド投与後急速に腎機能は改善したが、HUS に対するステロイド剤の効果には否定的意見が多く、本症例での反省点であると思われる。HUS にはこのような非典型例や非典型的な検査所見をとる症例も存在し、臨床診療において注意を要するものと考えられる。

最近、HUS、特に典型的 HUS の原因として、VTEC 感染によるものが注目されている¹⁾²⁾⁵⁾。通常 VTEC 感染は、便培養よりの検出によって証明する。しかし Milford らによると、VTEC は感染後3日以内に培養を行っても60%程度しか検出できず、7~10日になると40%程度まで低下するとされている²⁾。また Spika らの集団事例での検討でも7日以上経過すると検

図2 腎生検所見

A. PAM×400, B. PAM ×200

A. 糸球体では、軽度のメサンギウム細胞増殖、基底膜の肥厚（一部、基底膜の二重化）、係蹄相互の癒着を認める。B. 尿管間質では、主として下部尿管において広範な上皮細胞の変性、上皮細胞の壊死性変化を認める。炎症細胞浸潤はほとんど認めない。

図3 抗 VTEC抗体 (Ig-M)

出率は11%にまで低下している⁷⁾。そして竹田らの検討⁵⁾では初発症状から HUS と診断されるまでの平均日数は7.1日（3~15日）であり、HUS と診断されてから便培養を行っても、VTEC の検出は困難であると考えられる。本症例では、全く下痢を認めず、初診時に急性虫垂炎と診断されており、抗生物質の投与が行われ、細菌学的には VTEC 感染は証明できなかった。しか

し、竹田らは、VTEC のリボ多糖体に対する抗体の測定が診断に有効であることを報告している⁵⁾⁸⁾。本症例でも症状発現後7日目の血清で病原性大腸菌O-157のリボ多糖体に対する抗体の上昇を認めており、病原性大腸菌O-157の感染は間違いないものと考えられた。

VTEC O-157の腸管感染は回腸末端や結腸に定着することによって成立し、その局所でVTを産生して腸管上皮細胞を破壊し、下痢・嘔吐・血便などの症状を起こす⁹⁾。したがってVTEC O-157の腸管感染は回腸末端以降の腸管に起こるため、虫垂炎を引き起こす可能性は十分考えられるが、実際には報告例は極めて少ない。de-la-Huntらの報告⁹⁾では、HUS 78例中4例がHUSの診断前に虫垂切除術を受けており、これらの症例のうち2例では明らかに虫垂に病理学的な炎症を認めているが、術中所見ではいずれの症例も典型的な急性虫垂炎の所見ではなかったとしている。TarrらはVTEC O-157感染が急性虫垂炎に類似した回盲部炎を起こすことを指摘している¹⁰⁾。また、Allanらも急性虫垂炎と誤診されたHUS症例を提示し、重篤な消化器症状を呈する患者でのHUSへの注意を喚起している¹¹⁾。本症例では、外科受診時にすでにLDHの上昇・尿異常が認められており、VTEC O-157の感染によりすでにHUSを発症していたと考えられ、しかも本症例では術中所見・病理所見ともに虫垂に明らかな炎症所見を認め、急性虫垂炎に合併したHUSのまれな症例であると思われる。しかし本症例の急性虫垂炎はVTEC O-157の感染による細菌性回盲部炎から波及したものである可能性も考えられ、de-la-Huntらの指摘するようにVTEC O-157の腸管感染の腹部症状は本症例のように急性虫垂炎として現れることもあり、注意する必要性があるものと考えられる。

VTEC O-157の感染による典型的HUSの報告は多いが、非典型例でのVTEC O-157の感染の報告は極めて少ない。しかし、曾我ら¹²⁾はVTEC O-157感染による下痢・血便を伴わない予後良好であった非典型的HUSの2例を報告しており、非典型例でもVTEC O-157感染の関与がある症例が存在するものと考えられる。これら2例や本症例に見られるように非典型例のうちでは、VTEC O-157感染によるものは予後は悪くないものと考えられる。

HUSの病理組織像はmicroangiopathyであり、腎病変は糸球体、小動脈が中心であり、糸球体では内皮細胞の腫大、係蹄壁の肥厚に始まり、病状の持続とともにフィブリン血栓形成による内腔の狭小化、メサングウム細胞増殖、ボウマン嚢の癒着、半月体形成などが見られ、

また小動脈病変としては内皮細胞増殖、肥厚、管腔の狭小化などが見られる⁶⁾¹³⁾。腎臓の組織障害は障害部位の局在により糸球体型と小動脈型とに区別され、VTEC感染によるHUSでは糸球体障害が主体であるとする報告が多い⁵⁾⁶⁾¹³⁾。本症例では、腎糸球体はメサングウム細胞の増殖や基底膜の肥厚など従来からの報告に一致する所見であった。しかし村松らの報告¹⁴⁾、Richardsonらの報告¹⁵⁾や1990年浦和市で発生したVTEC感染による集団食中毒での剖検例¹⁶⁾でも急性尿管管壊死などの尿管障害が強く認められている。VTはVT1とVT2に大別され、VT1はShiga toxinと完全に同一の構造であり、A, B subunitから構成されている。B subunitはレセプターであるグロボトリオシルセラミド(Gal α 1-4 gal β 1-4 glucose ceramide, Gb3)に結合し、A subunitが細胞内に取り込まれ、60S ribosomeに結合して蛋白合成を阻害し細胞障害を来す¹¹⁾¹⁷⁾。Lingwoodらは、糸球体に隣接した遠位尿管管や集合管が主なVT結合部位であり、尿管管間質にもGb3が存在することを示唆している¹⁸⁾。内田ら¹⁹⁾は動物実験により尿管管の限局した部位へのVTの強い結合が認められ、糸球体・血管への結合は認められなかったことを報告し、さらにはVT静注後の腎の変化は広範な尿管管の組織構築の崩壊・壊死であり、糸球体・血管の形態は正常であったと報告している。したがって、本症例に見られたようにVTEC感染による腎障害は、内田らの指摘するように、病初期には尿管管障害が強く、回復期では糸球体や細血管の障害を示すのではないかと考えられる。そしてこの尿管管障害こそがHUSの初期に見られる急速な腎機能悪化をもたらす重要な組織病変であると考えられる。

稿を終えるにあたり、抗VTEC抗体の測定を快く行って頂きました国立小児病院小児医療研究センター感染症研究部竹田多恵先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Milford DV, Taylor CM: New insights into the haemolytic uraemic syndromes. Arch Dis Child 65: 713-715, 1990.
- 2) Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, Hall SM, Rowe B, Kleanthous H: Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with Verocytotoxin producing Escherichia coli. Part 1: clinical and epidemiological aspects. Arch Dis Child 65: 716-721, 1990.
- 3) Drummond KN: Haemolytic uraemic syndrome-then and now. N Engl J Med. 312: 116-118, 1985.
- 4) 寺田秀夫: HUS (溶血性尿毒症症候群) 成因論をめぐる問題点. 日本臨床51 (1): 193-197, 1993.
- 5) 竹田多恵: HUS (溶血性尿毒症症候群) 腸管出血性大腸菌に

- よる HUS。日本臨床51(1) : 193-203, 19932
- 6) 中島充, 吉岡章 : HUS (溶血性尿毒症症候群) 診断と臨床像。日本臨床51(1) : 210-214, 1993.
- 7) John S. Spika, John E. Parsons, Dale Nordenberg, Joy G. Wells, Robert A. Gunn, Paul A. Blake : Hemolytic uremic syndrome and diarrhea associated with *Escherichia coli* O157 : H7 in a day care center. *J pediatr.* 109 : 287-291, 1986.
- 8) 竹田多恵 : 腸管出血性大腸菌の同定法 3. 血中抗体検査。臨床検査 36(11) : 1339-1343, 1992.
- 9) de-la-Hunt M.N., Morris K.P., Coulthard M.G., Rangescroft L. : Oesophageal and severe gut involvement in the haemolytic uraemic syndrome. *Br J Surg.* 78(12) : 1469-1472, 1991.
- 10) Tarr P.I., Weinberger E., Hatch E.Jr., Christie D.L. : Bacterial ileocectitis caused by *Escherichia coli* O157 : H7. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 14(3) : 261-263, 1992.
- 11) Allan A., Keighley M.R., Thompson H. : Beware of haemolytic uremic syndrome presenting as colorectal disease in adults. Report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 32(5) : 426-428, 1989.
- 12) 曾我友美子, 川村研, 中村満, 三浦琢磨, 森田都, 竹田多恵, 本田雅敬 : ペロトキシン産生性大腸菌による非典型的溶血性尿毒症症候群の2例。日本小児科学会雑誌 99(2) : 575-576, 1995.
- 13) 赤司俊二, 村松康男, 大石勉, 城宏輔, 浜野晋一郎, 小川恵弘 : <総説> 溶血性尿毒症症候群の腎障害。小児科診療。56(7) : 1307-1313, 1993.
- 14) 村松康男ほか : 病原性大腸菌による出血性腸炎に伴った溶血性尿毒症症候群6例の臨床的検討。第26回小児腎臓病学会抄録集 : 172, 1991.
- 15) Richardson SE, Mohamed A, Karmali MB, Laurence EB, Charles RS: The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections. *Human Pathol* 19 : 1102-1108, 1988.
- 16) 小川恵弘, 佐藤英章, 中西洋子 : HUS の集中発生一症例と剖検所見。臨床検査。36(13) : 1307-1310, 1992.
- 17) 竹田美文 : Vero 毒素研究の現状。臨床検査。36(13) : 1323-1328, 1992.
- 18) Lingwood C : Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron* 66 : 21-28, 1994.
- 19) 内田寛, 藤本純一郎, 宮沢広文, 竹田多恵 : ペロ毒素による溶血性尿毒症症候群の腎障害機構。小児感染免疫。7(2) : 93-97, 1996.