典型的 HUS

芦田 明*, 玉井 浩

Typical HUS

Akira ASHIDA, Hiroshi TAMAI

要約：溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少症、急性腎傷害の三主徴により診断される。志賀毒素産生性の腸管出血性大腸菌感染症に続発して発症する HUS は、HUS 症例の 90% 以上を占め典型的 HUS と呼ばれる。典型的 HUS は比較的予後良好な疾患と考えられてきたが、2011 年北陸地方を中心に発生した集団食中毒事例やドイツを中心とした集団発生例では、重症例の占める割合が高く、再度その管理・治療法が注目されている。わが国でもこれらの動向を受け、2013 年に溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドラインが策定され、公表された。本稿では典型的 HUS の病因、病態、臨床症状、治療につきこの 2013 年のガイドラインも踏まえたうえで概説する。

Key words: typical HUS, enterohemorrhagic *Escherichia coli*, Shiga toxin, thrombotic microangiopathy

はじめに

溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)は 1955 年 Gasser らにより最初に報告された疾患であり、破碎赤血球を伴う微小血管症性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia: MAHA)、血小板減少症、急性腎傷害(acute kidney injury: AKI)の 3 主徴を呈する。HUS は従来、その疾患類似性より血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)とともに、血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)として一つの疾患概念として捉えられてきたが、近年の研究の進歩に伴い病因が次々と明らかとなり、現在では表 1¹⁾のように分類される。一方、症例の 90% が志賀毒素(Shiga-toxin: Stx)産生性の腸管出血性大腸菌 enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)に続発することから、下痢に関連して発症する HUS(diarrhea associated HUS, D(+)-HUS)を典型的 HUS(typical HUS)、

下痢を伴わずに発症する HUS を非典型 HUS(atypical HUS)、D(-)-HUS と呼称し、病因による分類とは別にこの二つの症候群に分類してきた。しかし、下痢をはじめとする腹部症状が典型的、非典型 HUS 双方に認められる場合が多く、両者の鑑別にはならないことが指摘され現在は、D(+)-HUS、D(-)-HUS とは言わずに、Stx 産生性の EHEC 感染に続発するものを典型的 HUS と称するようになっている。非典型 HUS に関しては別稿を参照していただくこととし、本稿では Stx 産生性の EHEC 感染に続発する典型的 HUS について述べることにする。

1. EHEC 感染症および典型的 HUS の発症頻度・疫学

典型的 HUS の発症頻度は 5 歳未満にそのピークがあり、老年者において再度その発症頻度が上昇し、EHEC 感染により血性下痢を呈した患児のほぼ 15% が HUS を発症するとされる²⁾。本邦における発症動向調査の報告³⁾では、2013 年 EHEC 感染報告例、有症状者数はそれぞれ 4,045 例、2,623 例(65%)であった。2009 年以降 2012 年まで、EHEC 感染報告例(有症状者数)はそれぞれ 3,879 例(2,602 例)、4,135 例(2,719 例)、3,939 例(2,659 例)、3,770 例(2,363

*責任者連絡先：
大阪医科大学 医学部 泌尿生殖・発達医学講座 小児科
〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7
Tel: 072-683-1221, Fax: 072-684-6554
E-mail: ped006@poh.osaka-med.ac.jp

表1 TMA の分類

-
- 1) 血小板減少性紫斑病
 - a) 先天性：Upshaw-Schulman syndrome
 - b) 後天性：抗 ADAMTS13 抗体による ADAMTS13 活性著減
 - 2) Shiga toxin-induced HUS (典型的 HUS)
 - 3) Complement associated HUS (狭義の atypical HUS)
 - a) 先天性：H 因子異常症, I 因子異常症, MCP 異常症, B 因子異常症 C3 異常症, トロンボモジュリン異常症
 - b) 後天性：抗 CFH 抗体 (CFHR1/3 欠失を伴うもの：DEAP-HUS)
 - 4) DGKE 異常症
 - 5) 二次性 TMA
 - a) 妊娠関連 TMA
 - i) HELLP 症候群
 - ii) 子癇
 - iii) 先天性 or 後天性 TTP・aHUS の妊娠契機とした発症
 - b) 薬剤関連 TMA
 - i) Thienopyridines (チクロピジン など)
 - ii) カルシニューリンインヒビター (シクロスポリン, タクロリムス)
 - iii) mTOR 阻害剤 (シロリムス, エベロリムス)
 - iv) 抗悪性腫瘍剤 (マイトマイシン, ゲムシタピン)
 - v) キニン
 - c) 移植後 TMA
 - i) 腎移植
 - ii) 肺移植
 - iii) 同種骨髄幹細胞移植
 - d) TMA の原因となる他の状況
 - i) 感染症 (肺炎球菌, 百日咳, インフルエンザ, 水痘 など)
 - ii) 重症肺高血圧・全身性高血圧, 悪性高血圧
 - iii) 悪性腫瘍
 - iv) 播種性血管内凝固症候群
 - v) 自己免疫疾患・膠原病 (SLE, 抗リン脂質抗体症候群 など)
-

引用文献 1) を参照, 一部改変

例) であり, 各年と比較してもほとんど大きな差は認めない. 2013 年の地方衛生研究所よりの EHEC 検出結果の報告では, 全報告数 2,086 中, 検出菌の血清型分類では O157 が 52%, O26 が 25%, O111 が 7.2% と報告されている⁴⁾.

HUS に関しては, 有症状者の中で 87 例 (3.3%) に HUS を発症し, 男女比は男子/女子: 32 例/55 例と女性に多い傾向にあると報告されている³⁾. また, 年齢別の発症数は 0-5 歳が 39 例 (45%) と最も多く, 次いで 5-9 歳の 21 例 (24%), 15-64 歳までの 13 例 (15%) とされ, 全体の 8 割が 15 歳未満の小児例であった.

HUS を発症した症例の 55 例から菌が分離され, 患者血清による O 抗原凝集抗体の検出により 31 例,

便からの Stx 検出により 1 例が診断に至っている. 菌分離が可能であった 55 例と O 抗原凝集抗体の検出により診断された 31 例の計 86 例中, 血清型では O157 が 77 例 (菌分離例 48 例, O 抗原凝集抗体検出 29 例), O26 が 3 例 (菌分離例 3 例), O121 が 2 例 (菌分離例 1 例, O 抗原凝集抗体検出 1 例), O76, O111, O165 が菌分離例で各 1 例ずつ, O103 が 1 例 O 抗原凝集抗体検出により診断されている. これらの調査報告から, 現在わが国における HUS 発症例では 89% が O157 であるものの, EHEC 感染症の段階では O157 以外の血清型をもつ EHEC 感染の割合が半数近くを占めており, HUS 発症例についても O157 以外の血清型も考慮した診断を心掛ける必要がある.

2. EHEC 感染の病態と毒素

EHEC 感染に伴う種々の臓器障害の主因は Stx である。Stx には主に Stx1 と Stx2 の 2 種類が存在し、Stx2 のほうが強い毒性を示す。Stx1, Stx2 は、それぞれバクテリオファージにコードされており、キノロンなどの抗菌薬により誘導される⁵⁾。EHEC は菌株により Stx1 または Stx2 のどちらかあるいは両者を産生するが、2013 年のわが国における検出株では O157 が Stx1 & Stx2 産生株が 67%, O26 では Stx1 単独産生株が 96%, O111 では Stx1 & Stx2 産生株が 78% を占め、HUS 発症例においては菌分離例 55 例中、54 例が Stx2 産生株 (Stx1 & Stx2 産生株もしくは Stx2 単独産生株) であったと報告されている⁴⁾。

Stx は分子量約 7 万の蛋白で毒素活性を示す A サブユニット 1 つと標的細胞上のレセプターに結合する 5 つの B サブユニットからなる。Stx のレセプターは globotrianosylceramide (Gb3) であり、B サブユニットが Gb3 レセプターに結合し、エンドサイトーシスにより細胞内へ Stx 全体が取り込まれる。宿主細胞内に取り込まれた Stx のうち A サブユニットが蛋白分解により活性化され、宿主細胞の 60S リボソームに作用し、結果として宿主細胞の蛋白合成が阻害され、宿主細胞が細胞死に至ると考えられる。EHEC 感染症の血管内皮障害の発症機序については、Stx の直接的な細胞障害に加えて各種サイトカインやケモカイン、大腸菌のリポポリサッカライド、細胞接着因子など様々な因子の関与も想定されている⁶⁻⁹⁾。

3. 臨床症状・診断

典型的 HUS の症状は、従来その疾患概念として diarrhea associated HUS (D(+)HUS) と表記されていたように HUS の発症前の腹部症状が重要である。通常、EHEC 摂食後、3~5 日の潜伏期を経て腹痛、下痢で発症する。重症例では下痢回数が 1 日 10 回以上にもおよび強い間欠的腹痛を呈する。便性は水様性から血性となり、典型例では便成分を混じない血液のみといったような顕血便となる。下痢を発症後 1 週間程度経過した時点より破碎赤血球を伴う溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害を呈し HUS を

発症する。

典型的 HUS の診断に際しては、従来小児に関して日本小児腎臓病学会より発表されていた「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)」¹⁰⁾ が参考とされてきた。これは、1996 年の大阪府堺市における学校給食に起因した集団食中毒発生に対応するべく作成されたもので、改定後すでに 10 年以上が経過しており、2013 年、新たに溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班により溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン¹¹⁾ が作成された。臨床的には、本ガイドラインを参考に以下の三主徴をもって診断する。

- 1) 溶血性貧血：破碎赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 未満
溶血性貧血による LDH の著明な上昇、ハプトグロビン低下、ビリルビン上昇を伴うが、クームス試験は陰性。
- 2) 血小板減少：血小板数 15 万/ μ L 未満
- 3) 急性腎傷害：血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の 1.5 倍以上。
小児の血清クレアチニン値は小児腎臓病学会の基準¹²⁾を用いる。

下痢、顕血便、腹痛といった腹部症状に上記の診断基準を満たす臨床徴候があれば典型的 HUS との診断には比較的容易に到達できるが、典型的 HUS との確定診断には EHEC 感染の証明が非常に重要な項目となる。EHEC 感染症の診断は、厚生労働省による感染症法に基づく届け出基準を参考とすると、

- 1) 便より大腸菌を分離・同定し、かつ分離した菌において毒素産生の確認もしくは志賀毒素遺伝子の検出にて志賀毒素産生能を確認した場合
- 2) HUS 発症例に限り患者糞便より Stx を検出した場合
- 3) HUS 発症例に限り患者血清で O 抗原凝集抗体もしくは抗 Stx 抗体を検出した場合。

が必要となる¹¹⁾。一般的に EHEC 感染の証明としては 1) の患者糞便よりの直接分離培養や増菌培養による EHEC の検出と Stx 産生試験によりなされるが、EHEC 感染症が感染成立に要する菌体数が極端に少ないことから、通常の検出率は 70% 前後であるともいわれており、受診前の抗菌薬投与などにより検

出率は一層低下する。このことを踏まえて、HUSの患者を診察、診断する際には培養検査と同時進行で2)3)にあるような患者糞便中のEHEC菌体抗原やStx, Stx遺伝子の検索を行う。また、患者血清でO抗原凝集抗体や抗Stx抗体の検出を行い、後方視的にも診断を確定するように努める。

また、臨床的には、腹部超音波検査の所見も非常に有用であり、腹部症状を呈している際には、上行結腸を主体とした結腸の壁肥厚や拡張、虫垂の描出、回結腸リンパ節の腫脹、腹水が観察されるとされ¹³⁾、とくに、結腸壁肥厚が5 mmを超え極度な腫脹を認める際には、STEC感染を強く疑うことになる¹⁴⁾。

4. 治療

EHEC感染症に伴う典型的HUSの治療を考える場合、広くは公衆衛生学的な観点をも含めた感染防御の段階、出血性腸炎の段階、HUSを発症した段階、各段階における対策、治療が必要である。本稿では出血性腸炎を発症した段階およびHUSを発症した段階の治療に焦点をあてて概説する。

(1) EHEC感染による出血性腸炎に対する治療

i) 輸液管理

EHEC感染症による出血性腸炎に対する治療の基本は輸液と食餌療法である。EHEC感染の初期には強い脱水所見は認めないものの、出血性腸炎が進行すると頻回の下痢に加えて、激しい腹痛、嘔気・嘔吐による水分摂取量の低下から脱水傾向に陥り、脱水自体がAKIを増悪させる結果となる。Tarrらは¹⁵⁻¹⁷⁾血管内容積欠乏が微小血管内での血液凝塊の形成を助長するという観点から、出血性腸炎発症初期より晶質液を用いて血管内容積の膨張を図ることで各種臓器の阻血症状を軽減するという仮説をもとに検討した結果、非乏尿性に経過した患者に比較し、乏尿・無尿を呈した患者群で輸液量、NaCl投与量が1.7倍、2.5倍少なかったと報告した。彼らはこの結果から、HUSを発症していない出血性腸炎の早期に生理食塩水など晶質液の静脈内投与を行い、血管内容量を確保することにより、乏尿期間の短縮や透析導入率の減少できる可能性がある¹⁸⁾と論じた。また、Hickeyらは¹⁸⁾、18歳未満のHUS患者50人

を対象とした前向き研究で下痢発症4日以内の輸液施行例と輸液未施行例の乏無尿移行率を検討し、輸液を行わない場合の乏無尿移行への相対危険度が1.6と報告した。また、Balestracciら¹⁹⁾の137名のHUS患者の後方視的検討では、身体所見より5%脱水の有無でわけた2群の患者で比較し、入院時に脱水を認めた群で透析導入率が有意に高かった(70.6%対40.7%, $p=0.0007$)と報告している。これらのことから2013年のガイドラインでは¹¹⁾HUS発症前のEHEC感染症患者に対する等張輸液製剤を積極的に投与することを勧めている。しかし、HUSを合併し腎機能障害となり乏尿・無尿の状態に移行した場合には、過剰輸液による溢水状態を招く可能性があり嚴重なる水分出納のモニタリングが必要で、HUS発症後の乏無尿期には尿量+不感蒸泄+便などによる水分喪失量を1日の輸液量の基本とする。

ii) 抗菌薬使用

抗菌薬の使用に関して、わが国では下痢症状出現早期にホスホマイシン(fosfomycin: FOM)を投与することによりHUS発症の可能性が低くなる²⁰⁾との報告がある。一方、欧米ではEHEC O157感染患者を対象としたコホート研究で、抗菌薬投与群においてHUS発症率が高く抗菌薬投与がHUS発症の危険因子であるとの報告もある²¹⁾。しかし、Safdarらによる26論文を用いたメタアナリシスでは、抗菌薬治療がHUS発症のリスクを増加させるという結果が得られていない²²⁾。さらに、2011年ドイツを中心に流行したEHEC O104によるHUS発症例の解析では、ciprofloxacin+meclofenemの2剤併用例において重症例が少なかったという解析結果が報告され²³⁾、使用する抗菌薬の種類や濃度によってはEHEC O104が産生するStx量が減少させ得るとの報告もある^{24, 25)}。このように現時点での抗菌薬使用に関しては賛否両論が存在し一定の見解に至っておらず、2013年のガイドラインでも抗菌薬投与がHUS発症予防に有効か否かについての結論が出ていないと論じられている¹¹⁾。今後、抗菌薬治療に関しては使用薬剤、投与時期、投与期間、投薬量、投薬経路について再度、慎重に検討し議論すべき問題である。

(2) HUS発症後の治療

一度HUSを発症してしまうと治療の主体は支持

療法となる。

i) 輸血療法

HUS で生じる溶血性貧血の急激な進行に対して濃厚赤血球輸血を行う。血中ヘモグロビン値 6 g/dL 以下を輸血の適応と考える。HUS で生じる貧血の病態が微小血管症性溶血であることから、過剰な輸血による貧血の補正は溶血を助長するのみであり、ビリルビン増加に伴う胆石形成のリスクを伴うため末梢血ヘモグロビンを正常化させる必要はない。輸血は急激な血管内容量の増加、カリウム負荷をきたすため、輸血による溢水、高血圧を生じないように輸血速度に留意し、高カリウム血症が存在する場合には洗浄赤血球やカリウム除去フィルターの使用を考慮する。ガイドラインでは補正值の目標は 8–10 g/dL に設定されている¹¹⁾。

HUS における血小板減少の機序がフィブリン・血小板血栓形成による血小板の消費によることから、血小板輸血はフィブリン・血小板血栓の形成を助長する可能性がある。このため、脳梗塞をはじめとする血栓・塞栓による虚血性疾患を発症するリスクを増加させ、病態を悪化させる危険性があることから、血小板輸血は原則行わず、出血傾向が問題となる場合や侵襲的処置、手術等の必要性が高い場合のみにとどめるべきである。

ii) 降圧療法

HUS では、血管内容量の過剰(溢水)や腎虚血に伴うレニンアンギオテンシン系の活性化などにより高血圧を合併することがある。高血圧は心不全などの原因ともなるため速やかに降圧し、血圧をコントロールすることは重要と考えられる。血管内容量の過剰と診断した際には、利尿薬の投与や透析療法の併用により血管内容量の是正、適正化を行うとされ、降圧薬治療としては、レニンアンギオテンシン阻害薬が腎血流の低下を招く可能性があることから、カルシウム拮抗薬が第一選択薬として推奨されている¹¹⁾。

iii) 透析療法

急性腎傷害に対する透析療法の適応および透析方法の選択はつぎのように推奨される¹¹⁾。透析療法の適応は、

①内科的治療に反応しない乏尿(尿量 0.5 mL/kg/時未満)が 12 時間以上持続する場合

②尿毒症症状が出現する場合

③高カリウム血症($K \geq 6.5$ mEq/L)や低ナトリウム血症(< 120 mEq/L)などの電解質異常を認める場合

④代謝性アシドーシス($pH < 7.20$)を認める場合

⑤溢水、肺水腫、心不全、高血圧、腎機能低下のため、輸液スペース確保の必要性がある場合

とされる。また、透析方法の選択は各施設における習熟度、患者年齢や循環動態や電解質異常の程度、出血傾向の有無、脳症をはじめとする合併症の有無など患児各々の臨床的特徴を把握したうえで病態に応じた透析方法を腹膜透析(Peritoneal dialysis: PD)、間欠的血液透析(Intermittent Hemodialysis: IHD)、持続的腎代替療法(Continuous Renal Replacement Therapy: CRRT)より選択する。

iv) 抗凝固療法

HUS が血管内皮障害による血小板消費の亢進であり、血漿中凝固因子が正常なのに対し、播種性血管内凝固(Disseminated intravascular coagulation: DIC)は血管内での凝固カスケードの活性亢進があるので、プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間が延長するかどうかで両疾患を鑑別するが、時にその鑑別は非常に困難な場合が存在する。HUS に DIC を合併していない場合には、ヘパリン、ジピリダモール、ウロキナーゼなどの抗血栓療法は複数の前向き試験で^{26–28)}治療の優位性が証明されず推奨されない。一方、DIC を合併する場合にはエビデンスの集積は乏しいものの各薬剤の特徴を踏まえたうえでメシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキセート、ヒトリコンビナントトロンボモジュリン、アンチトロンビン III 製剤などを使用する¹¹⁾。

5. まとめ

EHEC 感染に続発して発症する典型的 HUS について、疫学、病態、臨床症状、診断、治療について概説した。典型的 HUS は比較的予後良好な疾患と考えられてきたが、2011 年の北陸地方で発生した集団食中毒事例や²⁹⁾ドイツを中心に発生した食中毒事例では³⁰⁾多数の重症例が報告されており、今後も慎重なる経過観察、症例蓄積、解析が必要である。

著者全員の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Rosove MH: Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis Rheum* **43**: 797–805, 2014.
- 2) Karpman D, Sartz L, Johnson S: Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* **36**: 577–585, 2010.
- 3) 国立感染症研究センター感染症情報センター：腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群，2013年。IASR **35**: 130–132, 2014.
- 4) 国立感染症研究センター感染症情報センター：腸管出血性大腸菌感染症 2014年4月現在。IASR **35**: 117–118, 2014.
- 5) Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DW: Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* **181**: 664–670, 2000.
- 6) Zoja C, Angioletti S, Donadelli R, Zanchi C, Tomasoni S, Binda E, Imberti B, de Loo M, Monnens L, Remuzzi G, Morigi M: Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappaB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* **62**: 846–856, 2002.
- 7) Petruzzello TN, Mawji IA, Khan M, Marsden PA: Verotoxin biology: molecular events in vascular endothelial injury. *Kidney Int Suppl*: S17–19, 2009.
- 8) 五十嵐隆：感染症性腎疾患，腸管出血性大腸菌感染症。日本臨床 **64**: 581–585, 2006.
- 9) Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DW, Siegler RL, Obrig TG: Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Pediatr Nephrol* **17**: 293–298, 2002.
- 10) 日本小児腎臓病学会：腸管出血性大腸菌感染症に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断・治療ガイドライン(改訂版)。http://www.jspn.jp/cho-kan-gakujitu.html
- 11) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班：溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン，五十嵐隆総括責任者，東京，東京医学社，2013。
- 12) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* **15**: 694–699, 2011.
- 13) 片岡伸一，井出満，栄則久，林光久，黒原進司，櫛引千恵子，浅野恵子，西戸温美，橋本卓，武富浩也，大地宏昭，豊永高史，土細工利夫，湯浅肇，廣岡大司：病原性大腸菌 O157 による小児の出血性腸炎の超音波像の検討 ほかの細菌性腸炎との鑑別。超音波医学 **24**: 1633–1640, 1997.
- 14) 余田篤，森本高広，鉛本完二，山崎剛，玉井浩：感染性腸炎 1015 例の超粘膜の超音波所見の検討，第 24 回日本小児栄養消化器病学会抄録集，1997，152。
- 15) Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL, Klein EJ, Tarr PI: Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* **115**: e673–680, 2005.
- 16) Ahn CK, Holt NJ, Tarr PI: Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and the hemolytic uremic syndrome: what have we learned in the past 25 years? *Adv Exp Med Biol* **634**: 1–17, 2009.
- 17) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* **365**: 1073–1086, 2005.
- 18) Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, Peterson JM, Butani L, Jones DP, Havens PL, Patel HP, Wong CS, Andreoli SP, Rothbaum RJ, Beck AM, Tarr PI: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* **165**: 884–889, 2011.
- 19) Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE: Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol* **27**: 1407–1410, 2012.
- 20) Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tatara K: Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* **52**: 357–362, 1999.
- 21) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* **342**: 1930–1936, 2000.
- 22) Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG: Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* **288**: 996–1001, 2002.
- 23) Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbach M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Visedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbach T: EHEC-HUS consortium: Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* **345**: e4565, 2012.
- 24) Corogeanu D, Willmes R, Wolke M, Plum G, Utermöhlen O, Krönke M: Therapeutic concentrations of antibiotics inhibit Shiga toxin release from enterohemorrhagic *E. coli* O104:H4 from the 2011 German outbreak. *BMC Microbiol* **12**: 160, 2012.
- 25) Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, Peters G, Karch H: Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage in-

- duction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother* **56**: 3277–3282, 2012.
- 26) Loirat C, Beaufils F, Sonsino E, Schlegel N, Guesnu M, Pillion G, André JL, Broyer M, Guyot C, Habib R: [Treatment of childhood hemolytic-uremic syndrome with urokinase. Cooperative controlled trial]. *Arch Fr Pediatr* **41**: 15–19, 1984.
 - 27) Van Damme-Lombaerts R, Proesmans W, Van Damme B, Eeckels R, Binda ki Muaka P, Mercieca V, Vlietinck R, Vermeylen J: Heparin plus dipyridamole in childhood hemolytic-uremic syndrome: a prospective, randomized study. *J Pediatr* **113**: 913–918, 1988.
 - 28) O'Regan S, Chesney RW, Mongeau JG, Robitaille P: Aspirin and dipyridamole therapy in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* **97**: 473–476, 1980.
 - 29) 佐多徹太郎：厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究。平成 23 年度 総括・分担研究報告書(平成 24 年 3 月)。
 - 30) Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G; HUS Investigation Team: Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* **365**: 1771–1780, 2011.