HUS guideline

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

総括責任者
五十嵐　隆
国立成育医療研究センター総長

編集
溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班

東京医学社

HUS guideline

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

総括責任者
五十嵐　隆
国立成育医療研究センター総長

編集
溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班

東京医学社

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班班員

総括責任者：五十嵐　隆　（国立成育医療研究センター総長）
分担研究者：齋藤　昭彦　（新潟大学医学部小児科教授）
伊藤　秀一　（国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科医長）
幡谷　浩史　（東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長）
水口　　雅　（東京大学大学院医学系研究科国際保健学教授）
森島　恒雄　（岡山大学医学部小児科教授）
研究協力者：大西　健児　（東京都立墨東病院感染症科部長）
川村　尚久　（大阪労災病院小児科部長）
北山　浩嗣　（静岡県立こども病院腎臓科医長）
芦田　　明　（大阪医科大学小児科講師）
要　　伸也　（杏林大学医学部第一内科准教授）
種市　尋宙　（富山大学医学部小児科助教）
佐古まゆみ　（国立成育医療研究センター臨床試験推進室）

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン　査読委員

服部　元史　（東京女子医科大学腎臓総合医療センター腎臓小児科教授）
本田　雅敬　（東京都立小児総合医療センター副院長）
石倉　健司　（東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長）
小林　信秋　（認定ＮＰＯ法人難病のこども支援全国ネットワーク）

本ガイドライン作成班班員の利益相反事項の開示について

本ガイドラインを作成した平成 24 年度に，作成班班員の五十嵐隆，伊藤秀一，幡谷浩史，水口雅，森島恒雄，大西健児，北山浩嗣，芦田明，要伸也，種市尋宙，佐古まゆみは，日本小児科学会，日本小児腎臓病学会，日本腎臓学会が定める論文公表時の利益相反開示事項に該当する項目がなかった．また，作成班班員の齋藤昭彦はファイザー株式会社，MSD，田辺三菱製薬からの講演料が，川村尚久はグラクソ・スミスクライン株式会社からの研究費と，ジャパン・ワクチン株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社からの講演料が，日本小児科学会，日本小児腎臓病学会，日本腎臓学会が定める論文公表時の利益相反開示事項に該当していた．

はじめに

溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）は，先進諸国における小児の急性腎障害 (acute kidney injury) の原因として最も頻度が高い．一般に HUS の原因の多くは腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*：EHEC）による消化管感染症である．EHEC による消化管感染症のうち，わが国ではこれまで血清型 O157 による頻度が多かったが、欧州では O157 以外の血清型の EHEC の頻度がわが国よりも高かった．2011 年に富山県を中心とした O111 による集団感染が発生した．さらに，同年欧州ではドイツを中心に O104：H4 による大規模集団感染が発生し，HUS による多数の死者が発生した．欧州における集団感染の起因菌は従来の EHEC とは異なり，志賀毒素産生性と ESBL 産生性の両方の特徴を有する腸管凝集接着性大腸菌（enteroaggregative *E.coli*）O104：H4 であった．本菌はこれまでヒトの大規模感染を起こしたことがなかった大腸菌であり，今後新たな大腸菌が同様の大規模感染と HUS 発症の原因となる可能性がある．一方，EHEC 感染が原因とはならない非典型 HUS の原因として複数の補体制御因子等の異常が明らかにされ，新たな治療薬としてエクリズマブが臨床に用いられるようになっている．

1996 年に発生した堺市での大規模集団感染を機に，日本小児腎臓病学会は EHEC 感染に伴う HUS の診断・治療のガイドラインを作成し，2000 年に改訂版を発行した．以来 10 年以上経過し，EHEC による HUS の病態生理や治療法に関する新たな成果が得られている．さらに非典型 HUS の病因・病態についての解明が進み，治療法の進歩も著しい．そこで，国内外で新たに公表された HUS に関するエビデンスを収集・評価し，日常診療の支援ツールを提供し，医療の標準化・均てん化，安全性の向上に寄与するために，本ガイドラインを作成した．本ガイドラインの作成にあたっては，日本小児腎臓病学会，日本腎臓病学会，日本小児神経学会，日本小児感染症学会，日本感染症学会などの関連学会に所属する臨床家・研究者が担当した．さらに，作成された原案を日本小児腎臓病学会の役員と患者さんの会の代表者に査読いただき，修正した後，日本小児科学会，日本小児腎臓学会，日本腎臓学会の各ホームページに掲載し、会員からのご意見をいただき，それらのご意見を本ガイドラインに反映した．なお，本ガイドラインをまとめるにあたり，伊藤秀一委員と佐古まゆみ委員のご尽力が大きかったことを，ここに感謝の意を込めて記載させていただく．

EHEC 感染による HUS，あるいは非典型 HUS に現時点での最大限の知見をもって適切に対応するために，新たに「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」をここに上梓する．本ガイドラインは，Minds 診療ガイドライン作成の手引きに則った初めての HUS 診療ガイドラインである．さらに，臨床現場の実情にできるだけ配慮し，実用的なガイドラインとなっている．今後の改訂のためにもご意見，ご感想をいただければ幸いである．本ガイドラインは厚生労働省科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原性因子及び診療の標準化に関する研究班（代表 大西真班長）からの研究資金により作成した．資金をご提供いただき，このような形で出版することをご許可された厚生労働省に感謝申しあげる．

平成 26 年 4 月吉日

国立成育医療研究センター総長　五十嵐　隆

本ガイドラインの作成について

本ガイドラインは，厚生労働省科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原性因子及び診療の標準化に関する研究の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「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」を参考にして作成された．本ガイドライン作成資金はすべて本研究によるものである．

1．本ガイドラインの目的

腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*：EHEC）感染に伴う溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）の診断・治療のガイドラインは，平成 12 年 6 月に日本小児腎臓病学会が改訂し公表された．その後 10 年以上経過し，本症の重篤な合併症である急性脳症の治療法について進歩がみられ，さらに非典型 HUS の病因・病態・治療法もが解明されてきている．そこで，国内外で新たに公表されたエビデンスを収集・評価し，日常診療を行ううえでの支援ツールを提供し，医療の標準化，均てん化，安全性の向上に寄与することを目的に，本ガイドラインは作成された．

2．本ガイドラインの作成手順

本ガイドライン作成班班員は，腸管出血性大腸菌（EHEC）感染や溶血性尿毒症症候群（HUS）の診療・研究に造詣の深い日本小児腎臓病学会，日本腎臓病学会，日本小児神経学会，日本小児感染症学会，日本感染症学会等の学会に所属する臨床家・研究者から選定した．

班員は担当するテーマにおいて，クリニカルクエスチョンに関連するキーワードを設定し，日本医学図書館協会の方と連携して文献を網羅的・系統的に検索した（データベース：PubMed，医中誌，検索対象期間：1992 年 1 月～2012 年 8 月）．溶血性尿毒症症候群に関するエビデンスレベルの高い文献は少ないため，検索対象期間以外の文献やエビデンスレベルの低い文献でも，臨床上重要と考える文献は選択することとした．エビデンスレベル（表 1）を基に，ステートメントとその推奨グレード（表 2）を作成した．推奨グレードは，エビデンスレベルだけでなく，国内における診療状況も鑑みて決定した．本ガイドラインでは，各章の冒頭にステートメントとその推奨グレードを記載し，その後に解説のなかで背景にあるエビデンスを記載するスタイルとした．なお，疫学や診断の分野で治療分野の推奨グレードになじまないもの，治療分野でも現時点で評価が定まっていないものについては，推奨グレードを該当せずとした．

本ガイドラインは，外部評価委員 4 名（日本小児腎臓病学会 3 名，1 名）の評価を受けた．また，本ガイドライン最終案は小児科学会，日本腎臓学会，日本小児腎臓病学会のホームページ上で公開し，各学会員からパブリックコメントをいただいた．これらのコメ

ントをガイドライン作成班員で協議して盛り込み，ガイドラインを確定した．

表 1．エビデンスのレベル分類（質の高いもの順）

レベル 1	システマティック・レビュー / ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル 2	ランダム化比較試験
レベル 3	非ランダム化比較試験，非比較試験（単群の前向き介入試験）
レベル 4	コホート研究，症例対照研究，横断研究，比較観察研究，非比較観察研究
レベル 5	記述研究（症例報告，ケースシリーズ）
レベル 6	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

表 2．推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる
C2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる

3．本ガイドラインの使い方

ガイドラインを使用する際には，ガイドライン＝エビデンスに基づいた医療とは限らないことに注意すべきである．臨床現場で行われる診断法・治療法は，いまだ経験的なものが多くエビデンスが十分集積されていない．ガイドラインは医療者の経験を否定するものではない．ガイドラインは作成時点のエビデンスに基づいたものであり，エビデンスの量とレベルは将来変化し得るものであることを忘れてはいけない．ガイドラインは医療者や患者の意思決定に寄与する判断材料の一つ一つにすぎず，使用者自身が批判的に吟味したうえで，患者の病状と医療環境，患者の希望を考慮し，医療者の経験をふまえて，その推奨を患者に適用するかどうか決定するものである．また，本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない．

C O N T E N T S

目 次

Ⅰ. 腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の診断・治療 …… 1

Ⅰ-1 腸管出血性大腸菌感染症の診断 …… 1

1. 腸管出血性大腸菌感染症とは（定義）…… 1
2. 感染源となる食材 …… 2
3. 症状 …… 3
4. HUS の起因菌としての EHEC …… 4
5. 診断 …… 4

Ⅰ-2 EHEC 感染症の治療 …… 7

❶抗菌薬 …… 7
❷止痢薬 …… 8
❸EHEC 感染症患者に対する病院内での感染対策 …… 8

Ⅱ. 溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断 …… 11

Ⅱ-1 HUS の診断 …… 11

1. 溶血性尿毒症症候群（HUS）の症状と診断 …… 11
2. HUS の重症化因子について …… 13

Ⅱ-2 急性腎傷害の評価 …… 16

1. HUS における急性腎傷害：疫学と病態生理 …… 16
2. AKI の危険因子 …… 17
3. AKI のステージ分類と透析療法の導入 …… 18

Ⅱ-3 脳症の診断 …… 20

1. EHEC 感染症における中枢神経症状と HUS …… 20
2. EHEC 感染症による脳症 …… 21
3. EHEC 感染症による脳梗塞 …… 23

Ⅱ-4 急性期の腎外合併症（脳症を除く） …… 25

❶高血圧 …… 25
❷消化管合併症 …… 26
❸糖尿病 …… 28
❹循環器系合併症 …… 29

Ⅲ．HUS の治療 …… 31
Ⅲ-1　輸液・輸血療法 …… 31
❶輸液管理 …… 31
❷輸血 …… 33
Ⅲ-2　降圧療法 …… 36
Ⅲ-3　透析療法 …… 40
❶透析開始基準 …… 40
❷透析方法の選択 …… 41
Ⅲ-4　血漿交換療法 …… 44
Ⅲ-5　抗凝固療法 …… 46
Ⅲ-6　EHEC 感染症による脳症の治療 …… 50
❶EHEC 感染症による脳症の支持療法 …… 50
1．EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項 …… 50
2．EHEC 感染症による脳症の支持療法 …… 51
3．回復期以降のフォローアップ …… 51
❷EHEC 感染症による脳症の特異的治療 …… 52

Ⅳ．HUS の後遺症 …… 57
Ⅳ-1　HUS の腎後遺症 …… 57
1．HUS の腎後遺症 …… 57
2．腎機能予後の予測因子と経過観察 …… 58
Ⅳ-2　HUS の腎外後遺症 …… 62
1．消化管後遺症 …… 62
2．糖尿病 …… 62
3．神経学的後遺症 …… 62
4．認知行動障害 …… 63
5．循環器系後遺症 …… 63

Ⅴ．成人の HUS の診断・治療 …… 65
Ⅴ-1　成人の HUS の診断・治療 …… 65
❶成人の HUS の診断 …… 65
❷成人の HUS の治療 …… 66
Ⅴ-2　EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療 …… 70
❶EHEC 感染症による成人の HUS の臨床的特徴 …… 70
❷EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療 …… 71

Ⅵ．非典型 HUS（aHUS）の診断・治療 …… 75
Ⅵ-1　非典型 HUS（aHUS）の診断 ……75
Ⅵ-2　非典型 HUS（aHUS）の治療 ……78

索引 …… 87

ステートメントのまとめ

Ⅰ　腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の診断・治療

Ⅰ-1　腸管出血性大腸菌感染症の診断

厚生労働省の届出基準で規定された腸管出血性大腸菌感染症の診断法（厚生労働省が規定した届出基準の用語を一部改変）推奨グレード 該当せず

症状や所見から腸管出血性大腸菌感染症が疑われる患者であって，かつ以下の検査項目（1，2，3 のいずれか）を満たすものを腸管出血性大腸菌感染症と診断する．

1. 便から大腸菌を分離・同定し，かつ分離した菌の志賀毒素産生能を次の a，b いずれかで確認した場合
   a. 毒素産生の確認
   b. PCR 法等による志賀毒素産生遺伝子の検出
2. HUS を発症した例に限り便から志賀毒素を検出した場合
3. HUS を発症した例に限り血清からO抗原凝集抗体または抗志賀毒素抗体を検出した場合

Ⅰ-2　EHEC 感染症の治療

❶ 抗菌薬

腸管出血性大腸菌（EHEC）感染に対する抗菌薬の使用と溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）の発症に関しては一定の結論はない．

推奨グレード 該当せず

患者の家族等の保菌者に対しては，感染拡大予防を目的として抗菌薬投与を考慮する．　推奨グレード 該当せず

❷ 止痢薬

止痢薬は HUS 発症の危険因子であるため，小児の EHEC 感染患者に投与しない．　推奨グレード D

❸ EHEC 感染症患者に対する病院内での感染対策

EHEC による急性下痢症の入院患者には，感染に対する通常の標準予防策に加え，便培養陰性が連続して 2 回確認されるまで，接触感染予防策が推奨される．

推奨グレード B

Ⅱ 溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断

Ⅱ-1 HUS の診断

腸管出血性大腸菌（EHEC）による溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）は志賀毒素によって惹起される血栓性微小血管障害で，臨床的には以下の 3 主徴をもって診断する． 推奨グレード 該当せず

A. 3 主徴

1. 溶血性貧血（破砕状赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 未満）
2. 血小板減少（血小板数 15 万/μL 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．血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準を用いる）

B. 随伴症状

1. 中枢神経：意識障害，痙攣，頭痛，出血性梗塞等
2. 消化管：下痢，血便，腹痛，重症では腸管穿孔，腸狭窄，直腸脱，腸重積等
3. 心臓：心筋傷害による心不全
4. 膵臓：膵炎
5. DIC

参考 1：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である．

参考 2：血清 O157 LPS 抗体，便 O157 抗原や便志賀毒素の迅速診断検査，便からの腸管出血性大腸菌の分離等を確定診断の補助とする．

Ⅱ-2 急性腎傷害の評価

HUS の急性腎傷害は重篤な合併症である．乏尿・無尿は HUS 患者の約半数に発生し，さらにその約半数は急性血液浄化療法を必要とする．

推奨グレード 該当せず

無尿・乏尿や透析の危険因子は，受診時に脱水を認める患者，HUS 発症前の等張性輸液製剤（水分，Na）の投与量が少ない患者，受診時に低 Na 血症（130 mEq/L 以下）や ALT 上昇（70 IU/L 以上）を呈する患者，さらに EHEC O157：H7 の感染患者である． 推奨グレード 該当せず

血清クレアチニン値が年齢・性別基準値上限の 2 倍以上に上昇した際には，急性血液浄化療法が施行できる施設での診療を考慮することを推奨する．

推奨グレード B

Ⅱ-3　脳症の診断

EHEC 感染症は，HUS 発症と相前後して急性脳症を合併することがある．高頻度にみられる症状は，痙攣と意識障害である．脳症を疑った（下記の Probable に該当した）段階で頭部画像検査（CT または MRI）と脳波検査を行う．

推奨グレード　該当せず

＜診断基準＞

Definite：

EHEC 感染症の経過中，下記のいずれかに該当する場合．

1）痙攣または意識障害を生じ，頭部 CT または MRI で異常所見（両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫）あり．

2）意識障害〔Japan Coma Scale（表 1，2）で II–10 以上，Glasgow Coma Scale（表 3）で 13 点以下〕が 24 時間以上持続．

Probable：

EHEC 感染症の経過中，痙攣または意識障害を生じた場合．

Ⅱ-4　急性期の腎外合併症（脳症を除く）

❶ 高血圧

HUS では急性期に高血圧を発症することがある．　推奨グレード　該当せず

❷ 消化管合併症

EHEC 感染症による HUS 患者では，消化管の著しい浮腫，腸重積，直腸脱，虫垂炎，腸管壊死・穿孔，腹膜炎，急性膵炎，胆汁うっ滞・胆石症等の消化管合併症が生じる．　推奨グレード　該当せず

❸ 糖尿病

HUS 急性期にインスリン分泌低下による糖尿病を合併することがある．

推奨グレード　該当せず

❹ 循環器系合併症

HUS 急性期に心筋炎，心臓微細血栓症，拡張型心筋症，心タンポナーデ，心筋虚血等が発症することがある．　推奨グレード　該当せず

Ⅲ HUS の治療

Ⅲ-1　輸液・輸血療法

❶ 輸液管理

HUS 発症前の EHEC 感染症患者に対して，等張性輸液製剤を積極的に投与することは，急性腎傷害（乏・無尿）発症の予防効果と透析療法の回避につながるため，勧められる．　推奨グレード C1

HUS 発症後の乏・無尿期の過剰な輸液は高血圧，肺水腫，電解質異常をきたす危険があるため，尿量＋不感蒸泄量＋便等による水分喪失量を 1 日の輸液量の基本とする．　推奨グレード B

❷ 輸血

HUS 患者に対して，Hb 6.0 g/dL 以下の貧血時に濃厚赤血球投与を推奨する．
推奨グレード C1

HUS 発症早期からのエリスロポエチンの投与は赤血球輸血を減らし得る．
推奨グレード C1

赤血球輸血を減らす目的で HUS 発症早期からのエリスロポエチンの投与を検討する．　推奨グレード C1

HUS 患者に対する血小板の投与は微小血栓の形成を促進させる可能性があるため，原則として勧められない．ただし，出血傾向（血便を除く）や大量出血時にはその限りではない．　推奨グレード C2

Ⅲ-2　降圧療法

HUS では急性期に高血圧を高頻度に合併する．循環血液量（血管内容量）を正しく評価し，適正な輸液，利尿薬，降圧薬等により，速やかに血圧の適正化を図る．　推奨グレード C1

急性期高血圧に対する第一選択薬として，カルシウム拮抗薬を用いる．
推奨グレード C1

Ⅲ-3　透析療法

❶ 透析開始基準

内科的治療に反応しない乏尿（尿量 0.5 mL/kg/時未満が 12 時間以上持続する状態），尿毒症症状，高 K 血症（6.5 mEq/L 以上）や低 Na 血症（120 mEq/L 未満）等の電解質異常，代謝性アシドーシス（pH 7.20 未満），溢水，肺水腫，心不全，高血圧，腎機能低下のためにこれ以上安全に水分（輸液，輸血，治療薬）

を投与できない場合のいずれかがある場合は透析の適応となる．
推奨グレード C1

❷ 透析方法の選択

透析療法は，腹膜透析（Peritoneal Dialysis：PD），間欠的血液透析（Intermittent Hemodialysis：IHD），持続腎代替療法（Continuous Renal Replacement Therapy：CRRT）のなかから選択する． 推奨グレード B

脳症を合併する急性腎傷害には CRRT（CHDF）または 24 時間 PD を選択する．
推奨グレード C1

Ⅲ-4　血漿交換療法

HUS の急性腎傷害の増悪を阻止するうえで，血漿交換療法の有効性は認められない． 推奨グレード C2

血漿交換療法を行う場合は，溢水状態の悪化予防のために血液透析療法を併用することが望ましい． 推奨グレード 該当せず

Ⅲ-5　抗凝固療法

明らかな DIC を合併していない HUS において，血栓形成阻止を目的としたヘパリン，ジピリダモール，ウロキナーゼ等の抗血栓療法の有効性は明らかでないため，基本的には勧められない． 推奨グレード D

DIC を合併する場合は，メシル酸ナファモスタット（フサン®），メシル酸ガベキセート（FOY®），ヒトリコンビナントトロンボモジュリン（リコモジュリン®），アンチトロンビンⅢ製剤（アンスロンビン P®）等を使用する．
推奨グレード C1

Ⅲ-6　EHEC 感染症による脳症の治療

❶ EHEC 感染症による脳症の支持療法

EHEC による脳症の治療の基本は，支持療法である．脳浮腫と発作（痙攣）の治療を目的とした，全身管理と中枢神経症状の治療を行う．全身管理により呼吸・循環を安定させ，必要に応じ透析療法等で体液異常を補正する．EHEC 感染症に伴う脳症の支持療法として，発作（痙攣）に対する治療と頭蓋内圧降下療法を行う． 推奨グレード C1

❷ EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症は予後不良のことが少なくなく，現時点では確立した

治療法がない．　推奨グレード 該当せず

メチルプレドニゾロンパルス療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者に対しては，安全性を確認のうえ，同療法の施行を検討してもよい．　推奨グレード 該当せず

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，脳症患者に対しては，安全性を確認のうえ，同療法の実施について検討してもよい．なお，同療法は十分な治療経験のある施設において実施すべきである．

推奨グレード 該当せず

Ⅳ　HUS の後遺症

Ⅳ-1　HUS の腎後遺症

HUS 患者の腎後遺症は，アルブミン尿，蛋白尿，腎機能低下，高血圧である．

推奨グレード 該当せず

HUS 患者の約 20～40%が慢性腎臓病（CKD）に移行する．CKD は末期腎不全や心血管合併症の危険因子である．　推奨グレード 該当せず

急性期の重症度に応じ以下に示すように，アルブミン尿，蛋白尿，腎機能，血圧等を定期的に評価することを推奨する．　推奨グレード B

1）急性期に透析をした患者と無尿期間が 7 日以上の HUS 患者では少なくとも 15 年間．

2）2 歳未満で急性期血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL 以上の HUS 患者では少なくとも 15 年間．

経過観察中にアルブミン尿，蛋白尿，腎機能低下，高血圧等の腎後遺症を合併した HUS 患者は生涯．

3）上記以外の HUS 患者は腎後遺症がなければ発症後 5 年間

HUS 患者に対する急性期の腎生検は，急性期の病理所見が予後と相関せず，出血の危険性も高いため推奨しない．　推奨グレード C2

Ⅳ-2　HUS の腎外後遺症

HUS 患者では，消化管後遺症（胆石，慢性膵炎，大腸狭窄等），糖尿病，神経学的後遺症，認知行動障害，循環器系後遺症等の腎機能障害以外の障害が残ることがある．そのため，治癒後も最低限 5 年間は定期的に経過観察すべきである．

また，特定の障害が残存した場合には成人への移行を含めた長期にわたる適切な対応が必要である．　推奨グレード B

V 成人の HUS の診断・治療

V-1 成人の HUS の診断・治療

❶ 成人の HUS の診断

成人 HUS の原因はさまざまであり，特に血便がない場合は志賀毒素以外の要因を検索すべきである． 推奨グレード 該当せず

❷ 成人の HUS の治療

成人 HUS の治療の基本は，小児と同様，基礎疾患の治療と HUS の各症状に対する支持療法および全身管理である． 推奨グレード B

重症の成人 HUS では，原因が特定できなくても，初期からの血漿交換を推奨する． 推奨グレード C1

血漿交換がすぐに施行できない場合は，血漿輸注を考慮する．
推奨グレード C1

V-2 EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療

❶ EHEC 感染症による成人の HUS の臨床的特徴

小児に比べ頻度は低いが，成人においても流行性または散発性に EHEC 感染症による HUS が発症する． 推奨グレード 該当せず

高齢者は EHEC に感染すると HUS を発症しやすく，生命予後も不良である．
推奨グレード 該当せず

❷ EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療

EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療は，小児と同様に支持療法を中心とする全身管理が基本である． 推奨グレード B

EHEC 感染症による中枢神経症状を伴う成人の重症 HUS に対しほかに治療法がない場合は，血漿交換療法，あるいは免疫吸着と IgG 静注の併用療法が生命予後を改善する可能性があり考慮してよい． 推奨グレード C1

抗菌薬とエクリズマブは，EHEC 感染症による成人の HUS に対する有効性に関し，一定の見解がない． 推奨グレード 該当せず

VI 非典型 HUS（aHUS）の診断・治療

VI-1 非典型 HUS（aHUS）の診断

非典型 HUS（atypical HUS：aHUS）は，志賀毒素 STX による HUS と ADAMTS13

の活性著減による TTP 以外の血栓性微小血管障害で，微小血管症性溶血性貧血，血小板減少，急性腎傷害（AKI）を 3 主徴とする疾患である．

推奨グレード 該当せず

＜診断基準＞

Definite：3 主徴が揃い，志賀毒素に関連するものでないこと，血栓性血小板減少性紫斑病でないこと．

1. 微小血管症性溶血性貧血：Hb 10 g/dL 未満
   血中 Hb 値のみで判断するのではなく，血清 LDH の上昇，血清ハプトグロビンの著減，末梢血スメアでの破砕赤血球の存在を基に微小血管症性溶血の有無を確認する．
2. 血小板減少：血小板数 15 万/μL 未満
3. 急性腎傷害（AKI）：小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上への上昇

Probable：微小血管症性溶血性貧血，血小板減少，急性腎傷害の 3 項目のうち 2 項目を呈し，かつ志賀毒素に関連するものでも，血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと．

Ⅵ-2　非典型 HUS（a HUS）の治療

aHUS の治療は，支持療法を中心とする全身管理と基礎疾患に対する治療である．　推奨グレード B

1）侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS

侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS 患者には，新鮮凍結血漿中に抗 Thomsen–Friedenreich IgM 抗体が存在し輸注により病状が悪化する可能性があるため，新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない．　推奨グレード D

2）補体制御因子等の異常に関連する aHUS

コバラミン代謝異常症以外の因子および補体制御因子異常症に関連する aHUS 患者には，血漿交換療法，血漿輸注等の血漿治療を速やかに導入する．

推奨グレード C1

日本小児科学会および日本腎臓学会の診断基準等に基づき aHUS と診断された患者に対してはエクリズマブでの治療を行う．　推奨グレード C1

aHUS が原因の末期腎不全患者の場合は，血縁者からの生体腎移植を行うべきではない．　推奨グレード C2

aHUS が原因の末期腎不全患者に献腎移植を行う場合は，周術期に予防的血漿治療を行う． 推奨グレード C1

aHUS が原因の末期腎不全患者に献腎移植を行う場合は，周術期の予防的なエクリズマブ治療を考慮する． 推奨グレード C1

Ⅰ-1　腸管出血性大腸菌感染症の診断

厚生労働省の届出基準で規定された腸管出血性大腸菌感染症の診断法（厚生労働省が規定した届出基準の用語を一部改変）推奨グレード 該当せず

症状や所見から腸管出血性大腸菌感染症が疑われる患者であって，かつ以下の検査項目（1，2，3 のいずれか）を満たすものを腸管出血性大腸菌感染症と診断する．

1. 便から大腸菌を分離・同定し，かつ分離した菌の志賀毒素産生能を次の a，b いずれかで確認した場合
   a. 毒素産生の確認
   b. PCR 法等による志賀毒素産生遺伝子の検出
2. HUS を発症した例に限り便から志賀毒素を検出した場合
3. HUS を発症した例に限り血清から O 抗原凝集抗体または抗志賀毒素抗体を検出した場合

解説

1．腸管出血性大腸菌感染症とは（定義）

感染症法に基づいた届出基準（厚生労働省）では，腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*：EHEC）感染症は志賀毒素（Shiga toxin：STX，ベロ毒素 Vero toxin：VT とも呼ばれる）を産生する EHEC の感染に伴う全身性疾患と定義している[a)]．EHEC は下痢原性大腸菌の 1 つで，ヒトの腸管に感染し下痢症を引き起こす．EHEC は志賀毒素（Shiga toxin：STX，ベロ毒素 Vero toxin：VT とも呼ばれる）を産生するため志賀毒素産生性大腸菌（Shiga toxin–producing *Escherichia coli*：STEC）あるいはベロ毒素産生性大腸菌（Vero toxin–producing *Escherichia coli*：VTEC）とも呼ばれている．

大腸菌の O 抗原（大腸菌の細胞壁を構成する糖脂質抗原）として約 180 種類，H 抗原（大腸菌の鞭毛を構成する蛋白質抗原）として 53 種類が報告されており，血清型は，O：H の組合せで表記される．わが国では EHEC 感染症患者から検出される EHEC のうち O157：H7 が全体の約 7 割を占め，次に O26，そのほかに

O103 や O111 が多い．

EHEC の産生する STX には，アフリカミドリザルの尿細管細胞に由来する細胞（ベロ細胞）に障害性を示す分子量 4 万の蛋白毒素である STX1（志賀赤痢菌が産生する志賀毒素と同一，VT1 とも呼ばれる）とアミノ酸配列が STX1 とは一部異なる STX2（VT2 とも呼ばれる）があり，STX1 よりも STX2 の細胞毒性が強い．EHEC は STX1 または STX2 のどちらか，あるいは両方を産生する．STX は A サブユニット 1 個と B サブユニット 5 個からなる A1B5 型毒素で，細胞表面の Gb3 セラミドレセプター（globotriosylceramide 3 receptor，CD77）を介して A サブユニットだけが細胞内に取り込まれる．A サブユニットは 60S リボゾーム RNA の 4324 番目のアデニンに作用して糖鎖を切断し，アデニンを切り出す．その結果として生じるアミノアシル tRNA はリボゾームに結合できなくなり，アミノ酸の伸張ができず蛋白合成が阻害され，細胞毒性や細胞死を起こす．

EHEC は形態，生理，生化学的性状が非病原性の大腸菌と類似するため鑑別が困難であり，通常の培養法では菌検出までに 4～5 日を要する．

EHEC は，75℃で 1 分以上の加熱により死滅する．ヒトに対する感染性はほかの細菌に比べて強く，約 1,000 個の菌数で下痢症を発症させる．EHEC のなかで検出頻度の高い O157：H7 の感染性はさらに強く，約 50～100 個の菌数で下痢症を発症させる．わが国では EHEC 感染症は 1 年中発生するが，特に夏期に多く発生する．最近数年間は年間 4,000 名前後の患者の届け出がある[1～4]．

感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律（通称：感染症法）第六条第 4 項第三号で腸管出血性大腸菌感染症は三類感染症に指定されている．また，第十二条第 1 項で三類感染症は，症状の有無にかかわらず感染者の名前，年齢，性別その他を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に直ちに届け出なければならない疾患と規定されている[b]．

2．感染源となる食材

EHEC は通常食品等を通じて感染する．しかしながら，患者への感染源となる食品と感染経路は不明なことが少なくない．ウシの腸管内の EHEC 保菌率が高く[5]，食中毒の原因食品として，わが国では，生または加熱不十分な牛肉，牛レバー，ハンバーグ等が知られている（risk from farm to fork）．そのほか，二次的に汚染された野菜（サラダ，漬物，スプラウト等），井戸水，幼児用のプールの水等が感染源となる．

図 1　EHEC 感染症患者にみられる血便

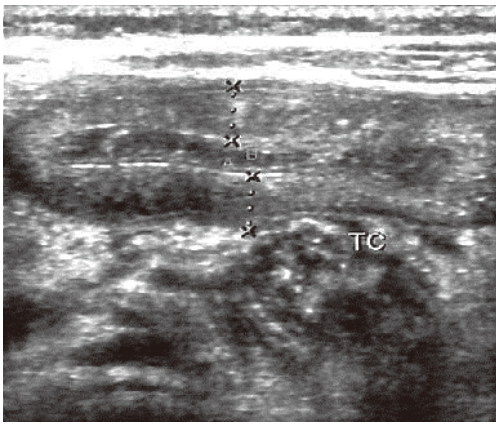

図 2　EHEC 感染症患者の横行結腸壁の著しい浮腫（腹部超音波検査）

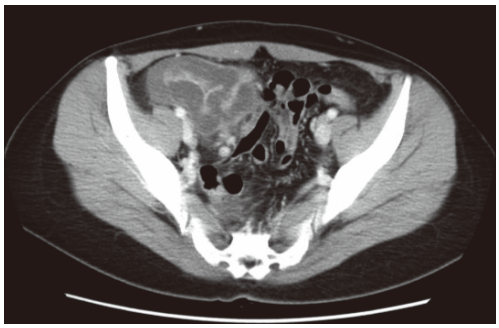

図 3　EHEC 感染症患者の回盲部から上行結腸にかけての粘膜浮腫（腹部 CT 検査）

3. 症状

EHEC を経口摂取すると一般に 3〜7 日の潜伏期を経て，腹痛，水様性下痢を発症し，次第に水様鮮紅色の血便となり，重症では便成分が少なく，血液がそのまま便として出るような状態となる（出血性大腸炎）（図 1）．大腸は著しい浮腫を起こし（図 2，3），粘膜のびらん・出血をきたす．腹痛は右下腹部が中心で激しい痛みとなることが多く，高熱を伴うことはまれである．重症例では下痢の回数が 1 日に 10 回以上となり，腹痛の程度も強い．血便は 7〜14 日間続く．厚生労働省の通達では，EHEC 感染症は腹痛，水様性下痢，血便を臨床的特徴とし，嘔吐や 38℃台の発熱を伴うことがあるとしている[b)]．

下痢の出現後に溶血性貧血，血小板減少，急性腎傷害（急性腎不全）を 3 主徴とする溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）を引き起こすことがある．小児の EHEC 感染症のうち，O157 はほかの血清型に比べて血便や腹痛の出現頻度が高く，便中白血球数も増加し，HUS を発症しやすい傾向がみられ

表 1　わが国の腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症における溶血性尿毒症症候群（HUS）の発生状況（2008～2011 年）

	患者数
HUS 数	371
EHEC が分離された HUS 患者数	242
O157 が分離された HUS 患者数	203
O157（VT1 & VT2 産生菌）が分離された HUS 患者数	117
O157（VT2 産生菌）が分離された HUS 患者数	76
O157（VT 型別不明菌）が分離された HUS 患者数	10
O157 以外の血清型 EHEC が分離された HUS 患者数	39

国立感染症研究所感染症情報センターが発表した内容[1～4] を基に作成

るとの報告があるが[6]，両者間で諸症状の頻度と臨床検査値の程度に差がないとする報告もある[7]．

4．HUS の起因菌としての EHEC

国立感染症研究所感染症情報センターによる感染症発生動向調査で示された，2008～2011 年の国内の HUS 発生数を表 1 に示す[1～4]．起因菌が分離された HUS 患者では血清型 O157 が主たる起因菌である．わが国ではそのほかに O121，O111，O26，O145 等が検出されている[1～4]．

2011 年に欧州で大規模集団感染の原因となった STX 産生大腸菌 O104：H4 は，もともと STX を産生しない腸管凝集性大腸菌（enteroaggregative *Escherichia coli*：EAEC）に STX2 をコードするプロファージや多剤耐性遺伝子（Extended Spectrum β-Lactamase：ESBL）等が付加された特殊な大腸菌であり，EHEC と同様の感染性・病原性を獲得し，多数の HUS 患者を発症させた[8]．

5．診断

臨床症状，食事歴，画像検査所見等を総合的に評価し，EHEC 感染症を推測することができる．腹部 CT 検査では回盲部を中心とし，症例によっては下行結腸にまで粘膜下層の出血や浮腫による不均一な壁肥厚が認められる[9]．腹部超音波検査では，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[10]．しかし，確定診断には原則として STX を産生する EHEC を患者の便等から分離する必要がある．なお，当然ながら，菌の分離・同定検査は抗菌薬投与前の便を用いることが望ましい．日本臨床微生物学会が 2010 年に発表した腸管感染症検査ガイドラインでも，EHEC の同定には STX の検出が最も重要で，血清型や菌種の同定は補助的手段としている[c]．米国の Cen-

表 2　市販されている迅速診断検査の検体，対象，測定原理および反応（所要）時間

検体	対象	測定原理	反応（所要）時間
便	大腸菌 O157 抗原	免疫クロマト	10～15 分
		ラテックス凝集反応	2 分
便	ベロ毒素	ELISA	約 3 時間
血清	大腸菌 O157 糖脂質（LPS）抗体	ラテックス凝集反応	3 分

ters for Diseases Control and Prevention は，ソルビトールを含む培地を用いた EHEC O157 の分離とともに，血清型 O157 以外の EHEC を見逃さないために，便中の STX を検査することを勧めている[d]．ただし，A 群赤痢菌のように EHEC 以外にも STX を産生する細菌があるので，便から STX を検出しただけでは EHEC 感染とは確定診断できない．また，血清中の O 抗原凝集抗体あるいは抗 STX 抗体陽性を証明しただけでは，EHEC 感染症と確定診断できない．

しかしながら，これらの場合であっても HUS を発症した患者に限っては EHEC 感染症と診断してよいとされている．これは，わが国では HUS の起因菌として EHEC が主であることと[1～4,11]，抗菌薬を投与されたことで，便から EHEC を分離できない場合を考慮した対応である．

臨床に用いられる便や血清を対象とする迅速診断検査を表 2 に示す．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Escherichia coli”[Majr] OR “Escherichia coli infections”[Majr] OR “Enterohemorrhagic Escherichia coli”[Majr]）AND（diagnosis[MH] OR diagnosis[SH] OR epidemiology[SH] OR classification[SH] OR microbiology[SH]）AND（“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝2,074 件

医中誌

（“大腸菌感染症”/TH or “Enterohemorrhagic Escherichia coli”/TH）and（腸炎/TH or 腸炎/AL）and（診断/TH or 診断/AL）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（PT＝原著論文，総説）＝140 件

参考にした二次資料

a）厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について．3 腸管出血性大腸菌感染

症．（http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-03-03.html）
b）感染症の予防及び感染症の治療に対する医療に関する法律（平成 10 年 10 月 2 日法律第 114 号．改正：平成 23 年 12 月 14 日法律第 122 号）
c）日本臨床微生物学会検査法マニュアル作成委員会・腸管感染症検査ガイドライン委員会：腸管感染症検査ガイドライン．日本臨床微生物学雑誌 2010；20：1-138.
d）Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B, Carey R, Crandall C, Hurd S, Kaplan R, Neill M, Shea S, Somsel P, Tobin-D'Angelo M, Griffin PM, Gerner-Smidt P；Centers for Disease Control and Prevention（CDC）：Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratory. MMWR Recomm Rep 2009；58：1-14.

参考文献

1）齊藤剛仁，杉下由行，冨岡鉄平，島田智恵，砂川富正，多田有希：腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群　2008 年．病原微生物検出情報 2009；30：122-123.（レベル 5）
2）古宮伸洋，冨岡鉄平，齊藤剛仁，島田智恵，砂川富正，多田有希：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群，2009 年．病原微生物検出情報 2010；31：170-172.（レベル 5）
3）齊藤剛仁，島田智恵，砂川富正，石川貴敏，多田有希：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群，2010 年．病原微生物検出情報 2011；32：141-143.（レベル 5）
4）齊藤剛仁，島田智恵，砂川富正，柳楽真佐実，多田有希：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群，2011 年．病原微生物検出情報 2012；33：128-130.（レベル 5）
5）Ezawa A, Gocho F, Kawata K, Takahashi T, Kikuchi N：High prevalence of Enterohemorrhagic *Escherichia coli*（EHEC）O157 from cattle in selected regions of Japan. J Vet Med Sci 2004；66：585-587.（レベル 5）
6）Klein EJ, Stapp JR, Clausen CR, Boster DR, Wells JG, Qin X, Swerdlow DL, Tarr PI：Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children with diarrhea：a prospective point-of-care study. J Pediatr 2002；141：172-177.（レベル 4）
7）Hermos CR, Janineh M, Han LL, McAdam AJ：Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children：diagnosis and clinical manifestations of O157：H7 and non-O157：H7 infection. J Clin Microbiol 2011；49：955-959.（レベル 4）
8）Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F, Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R：*E. coli* O104：H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium：Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104：H4. N Engl J Med 2011；365：718-724.（レベル 5）
9）鈴木康徳，山本博道，日野圭子，加藤勝也，本田　理，平木祥夫：病原性大腸菌　重症度と単純 CT 所見との比較．日本医放会誌 1999；59：183-188.（レベル 5）
10）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 1997；24：1633-1640.（レベル 4）
11）Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M；Japanese Society for Pediatric Nephrology：Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients：a national survey in Japan. Pediatr Int 2008；50：441-446.（レベル 4）

Ⅰ-2　EHEC 感染症の治療

❶ 抗菌薬

腸管出血性大腸菌（EHEC）感染に対する抗菌薬の使用と溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）の発症に関しては一定の結論はない．
推奨グレード　該当せず

患者の家族等の保菌者に対しては，感染拡大予防を目的として抗菌薬投与を考慮する．　推奨グレード　該当せず

解説

小児の EHEC 感染患者に対する治療は保存的治療が中心である．

抗菌薬の投与によって細菌の菌体から毒素が放出されることから，抗菌薬投与は HUS 発症の危険因子であるとして，米国のガイドラインでは抗菌薬の投与は推奨されない[a, b]．

1981 年 1 月～2001 年 2 月までに報告された海外で実施された臨床研究を対象としたメタ解析では，抗菌薬投与は HUS 発症率に影響を与えないとされ，適切にデザインされたランダム化比較試験により検証すべきと結論している[1]．EHEC 感染症患者に対する抗菌薬使用群と非使用群の 2 群での HUS 発生頻度を比較したランダム化比較試験では，HUS 発症頻度は両群間で有意差がなかった[2]．また，2011 年に欧州で大流行した STX 産生大腸菌 O104：H4 感染患者を対象とした症例対照研究では，抗菌薬投与群（n＝52）は，非投与群（n＝246）と比較して，痙攣の発生率，外科的介入率，死亡率が低く，便中の細菌の残存日数が短かったことが報告されている[3]．

一方，腸管出血性大腸菌 O157 感染患者を対象とした複数のコホート研究では，抗菌薬投与群は非投与群と比較して，HUS 発症率が高かったことが報告され，抗菌薬投与は HUS 発症の危険因子であるとされている[4~7]．これらの研究では，抗菌薬として *β*–ラクタム薬（ペニシリン系，セファロスポリン系），キノロン系薬剤，ST 合剤等が使用されている．また，最近の *in vitro* のデータでは，キ

ノロン系抗菌薬が志賀毒素産生を促進するという報告やアジスロマイシンは志賀毒素の産生を誘導しなかったという報告があり[c, d]，抗菌薬の使用とその選択には注意が必要である．

しかしながら国内では，EHEC 集団感染の際に，抗菌薬，特にホスホマイシンが使用され[8]，後方視的検討によるとホスホマイシンを下痢発症早期（特に 2 日以内）に使用した群における HUS 発症率が抗菌薬を全く使用しなかった群に比べ低いことが示されている[9]．

海外と国内では抗菌薬投与の適応が異なるため，2 者の単純な比較は難しく，抗菌薬投与が HUS 発症予防に有効か否かについては結論が出ていない．今後のさらなる検証が必要であるため，推奨グレードを該当せずとした．

患者の家族等の保菌者に対しては，その人の社会生活等を考慮して，感染拡大を防止するために抗菌薬投与を考慮する．

❷ 止痢薬

止痢薬は HUS 発症の危険因子であるため，小児の EHEC 感染患者に投与しない．
推奨グレード D

解説

EHEC 感染症患者での止痢薬の使用が HUS 発症の危険因子であることが報告されている[10〜12]．そのため，EHEC 感染症患者に対する止痢薬は，海外のガイドラインでも使用しないことが推奨されており[a, b]，その使用を控えるべきである．

EHEC 感染患者に対する乳酸菌製剤等の使用に関する有効性や危険性を証明した報告はない．

❸ EHEC 感染症患者に対する病院内での感染対策

EHEC による急性下痢症の入院患者には，感染に対する通常の標準予防策に加え，便培養陰性が連続して 2 回確認されるまで，接触感染予防策が推奨される．
推奨グレード B

解説

EHEC 感染による急性下痢症患者に接触する際には，通常の標準予防策に加え，エプロン，手袋を装着する適切な接触感染予防策が推奨される[e]．便培養が続け

て 2 回陰性になった時点で予防策を解除する[e)].

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

(“Escherichia coli”[Majr] OR “Escherichia coli infections”[Majr] OR “Enterohemorrhagic Escherichia coli”[Majr]) AND (therapy[SH] OR Therapeutics[MH] OR “Anti-Bacterial Agents”[MH] OR “Anti-Bacterial Agents”[PA]) AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝749 件

医中誌

“Enterohemorrhagic Escherichia coli”/TH and 大腸菌感染症/TH and ((SH＝治療的利用，治療，薬物療法，外科的療法，移植，食事療法，精神療法，放射線療法) or 治療/TH or 治療/AL) and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and (CK＝新生児，乳児 (1～23 カ月)，幼児 (2～5)，小児 (6～12)，青年期 (13～18)) and (PT＝原著論文 or PT＝総説) and (PDAT＝1992/01/01：2012/08/31)＝52 件

参考にした二次資料

a) Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK；Infectious Diseases Society of America：Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001；32：331-351.

b) Thielman NM, Guerrant RL：Clinical practice：Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004；350：38-47.

c) 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 2000；181：664-670.

d) Zhang Q, Donohue-Rolfe A, Krautz-Peterson G, Sevo M, Parry N, Abeijon C, Tzipori S：Gnotobiotic piglet infection model for evaluating the safe use of antibiotics against Escherichia coli O157：H7 infection. J Infect Dis 2009；199：486-493.

e) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases：Report of the Committee on Infectious Diseases. In. Evanston, Ill.：American Academy of Pediatrics；2011

参考文献

1) 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 2002；288：996-1001.(レベル 2)

2) Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lafleur L, Chicoine L：Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157：H7 enteritis. J Pediatr 1992；121：299-303.(レ

ベル 2）
3）Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt 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, Kuehbacher 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, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T；EHEC-HUS consortium：Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104：H4 induced haemolytic uraemic syndrome：case-control study. BMJ 2012；345：e4565.（レベル 4）
4）Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW：Antibiotic treatment of Escherichia coli O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. Pediatr Infect Dis J 2012；31：37-41.（レベル 4）
5）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 2000；342：1930-1936.（レベル 4）
6）Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, Watkins SL, Tarr PI：Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157：H7：a multivariable analysis. Clin Infect Dis 2012；55：33-41.（レベル 4）
7）Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ：The central Scotland *Escherichia coli* O157：H7 outbreak：risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2001；33：923-931.（レベル 4）
8）Shiomi M, Togawa M, Fujita K, Murata R：Effect of early oral fluoroquinolones in hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157：H7. Pediatr Int 1999；41：228-232.（レベル 4）
9）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 1999；52：357-362.（レベル 4）
10）Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI：Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157：H7 infections. Pediatrics 1997；100：E12.（レベル 4）
11）Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, Morrison BJ, Carter JE：A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157：H7-associated hemolytic uremic syndrome. Clin Nephrol 1994；42：85-89.（レベル 4）
12）Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE：Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. Pediatrics 1992；90：616-621.（レベル 4）

Ⅱ-1　HUS の診断

腸管出血性大腸菌（EHEC）による溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）は志賀毒素によって惹起される血栓性微小血管障害で，臨床的には以下の 3 主徴をもって診断する．　推奨グレード　該当せず

A.　3 主徴

1. 溶血性貧血（破砕状赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 未満）（図 1）
2. 血小板減少（血小板数 15 万/μL 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学会の基準を用いる）（表）

B.　随伴症状

1. 中枢神経：意識障害，痙攣，頭痛，出血性梗塞等
2. 消化管：下痢，血便，腹痛，重症では腸管穿孔，腸狭窄，直腸脱，腸重積等
3. 心臓：心筋傷害による心不全
4. 膵臓：膵炎
5. DIC

参考 1：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である．

参考 2：血清 O157 LPS 抗体，便 O157 抗原や便志賀毒素の迅速診断検査，便からの腸管出血性大腸菌の分離等を確定診断の補助とする．

解説

1．溶血性尿毒症症候群（HUS）の症状と診断

溶血性尿毒症症候群（HUS）の症状は腸管出血性大腸菌（EHEC）感染者の約 1～10％に発症し，下痢の出現後 4～10 日に発症する．下痢の 2～3 日後に発症する例もあるが，そのような例では急激かつ重症の経過をとることがあり注意すべきである．20～60％の患者が透析療法を必要とする急性腎傷害を合併し，

表　日本人小児の年齢・性別血清クレアチニン基準値

	2.50%	50%	97.5%
3〜5 カ月	0.14	0.2	0.26
6〜8 カ月	0.14	0.22	0.31
9〜11 カ月	0.14	0.22	0.34
1 歳	0.16	0.23	0.32
2 歳	0.21	0.24	0.37
3 歳	0.21	0.27	0.37
4 歳	0.2	0.3	0.4
5 歳	0.25	0.34	0.45
6 歳	0.25	0.34	0.48
7 歳	0.28	0.37	0.49
8 歳	0.29	0.4	0.53
9 歳	0.34	0.41	0.51
10 歳	0.3	0.41	0.57
11 歳	0.35	0.45	0.58
12 歳　男	0.4	0.53	0.61
13 歳　男	0.42	0.59	0.8
14 歳　男	0.54	0.65	0.96
15 歳　男	0.48	0.68	0.93
16 歳　男	0.62	0.73	0.96
12 歳　女	0.4	0.52	0.66
13 歳　女	0.41	0.53	0.69
14 歳　女	0.46	0.58	0.71
15 歳　女	0.47	0.59	0.72
16 歳　女	0.51	0.59	0.74

（二次資料 f）より引用）

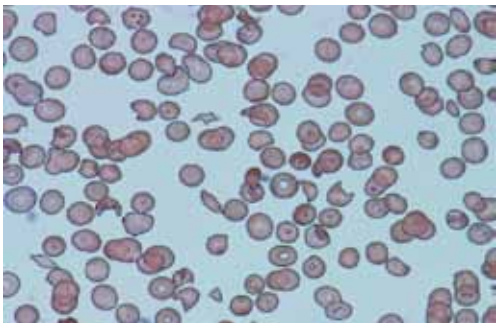

図 1　HUS 患者の末梢血に認められる破砕赤血球（×400）

1/4〜1/3の患者が何らかの中枢神経症状を呈する．急性期の死亡率は約 2〜5%である．死因は中枢神経合併症や消化管穿孔等が多い[a]．

HUS の診断は上記の A の 3 主徴により診断する．診断に際しての基準値は，欧米の診断基準[b〜d] を参考とし，非典型溶血性尿毒症症候群診断基準[e] と反故のないように基準値を設定した．また小児の血清クレアチニン（Cr）基準値は年齢と性別により異なる点に注意すべきである（表）[f]．

EHEC の分離培養，便志賀毒素，便 O157 抗原，血清 O157 LPS 抗体の迅速診断を確定診断の補助とするが，これらの検査が陽性にならない患者や消化管症状が乏しい患者も一部に存在することに注意する．逆に，消化器症状を伴う患者の診療時には，常に HUS の可能性を考慮に入れるべきである．臨床検査で最初に変化を認めるものは，血小板減少，溶血と消化管由来の LDH の上昇である．HUS 以外の疾患では著明な LDH の上昇（HUS の多くは 1,000 IU/L を超える）はまれで，鑑別診断の参考となる．血小板減少と LDH の上昇に続いて，溶血性貧血や腎機能障害が出現する．また，腹部超音波や CT による消化管壁の強い浮腫や超音波上の腎臓の輝度亢進（図 2，消化管合併症の項を参照）も本症に多くみられ診断の補助となる．

EHEC による HUS 患者は HUS 全体の約 90%を占める．EHEC が関与しない HUS は HUS 患者の約 10%を占め，非典型 HUS（atypical HUS：aHUS）と呼ばれる．EHEC による HUS の診断の確定には，aHUS や ADAMTS13 関連の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等を除外することも必要である．これらの疾患では血漿交換療法，血漿輸注，エクリズマブなどが第一の治療となるためである（Ⅵ-2 章参

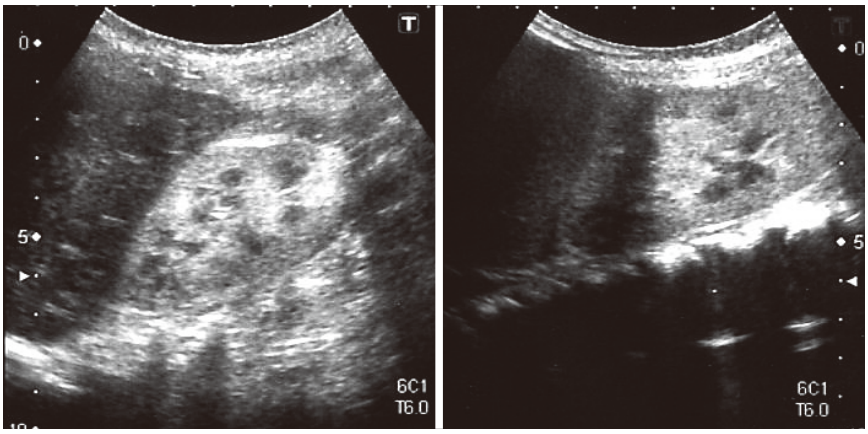

図 2　HUS 患者に認められる腎実質の輝度亢進（超音波検査）
肝腎コントラストの逆転を認める．

照）．また，aHUS であっても消化管症状を呈することが少なくない点にも注意すべきである．

2．HUS の重症化因子について

（1）EHEC 感染症が HUS に進展する危険因子

腸管出血性大腸菌感染症が HUS に進展する危険因子は，末梢血 WBC 数増多と血清 CRP 上昇である．1996 年の堺市での流行時の解析では，HUS 発症群（n＝14）と非発症群（n＝112）で比較したところ，末梢血 WBC 数（HUS 発症群 13,900/μL，非発症群 8,300/μL；p 値＜0.001）と血清 CRP（HUS 発症群 1.3 mg/dL，非発症群 0.5 mg/dL；p 値＜0.001）に有意差を認めた[1)]．

（2）HUS 発症後の重症化因子

HUS 発症後に透析療法が必要となる危険因子は，発症時の血清 Na 130 mEq/L 以下と ALT 70 IU/L 以上である．また HUS 発症後に中枢神経障害を合併する危険因子は，発症時の CRP 5.0 mg/dL 以上と透析を要した患者である．

2001 年 1 月～2002 年 12 月に HUS に罹患した 127 名を対象とした全国疫学調査で，多変量解析により透析導入となる確率は，発症時血清 Na 130 mEq/L 以下で 64％（オッズ比 8.1），ALT 70 IU/L 以上で 73％（オッズ比 8.9），また，中枢神経障害を合併する確率は，透析を必要とした患者で 51％（オッズ比 6.6），発症時 CRP 5.0 mg/dL 以上で 75％（オッズ比 6.3）であった[2)]．

さらに，1970～2003 年に米国の HUS 患者 registry の 352 人を対象とした疫学調査では，死亡者数は 12 人で，死亡の危険因子は，末梢血 WBC 数の上昇（＞

20,000/μL，p＝0.025），ヘマトクリット（Ht）23％以上（p＝0.00045）であった．Ht に関して著者らは，これらの患者は Ht が低下する間もないうちに急速かつ激しい経過をとったためと推測している[3]．死亡原因は中枢神経合併症が最多（8 人）であった．

また，本ガイドライン委員会の推奨として，HUS 発症時から，血清 Cr 値が年齢性別ごとの中央値の 2 倍以上となった患者は早期に透析療法が必要になる可能性が高いため，小児の血液浄化療法が実施可能な施設で診療すべきである[g]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic-Uremic Syndrome”[MAJR] AND (“risk factors”[TW] OR “diagnosis”[SH] OR “guideline”[TW]) AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English [LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝414 件

医中誌

溶血性尿毒症症候群/TH and 診断/TH and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝80 件

参考にした二次資料

a）UpToDate：Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. (http://www.uptodate.com/contents/search)

b）Frank C, Wrerber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, 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, Buchholtz U, Stark K, Krause G, for the HUS investigation team：Epidemic profile of Shiga-Toxin-Producing Escherichia coli O104：H4 outbreak in Germany. N Engl J Med 2011；365：1771-1780.

c）Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Müller D, Pohl M, Lemke J, Hillebrand G, Kreuzer M, König J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ：An outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O104：H4 hemolytic uremic syndrome in Germany：Presentation and shortterm outcome in children. Clin Infect Dis 2012；55：753-759.

d）Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA：Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. Nat Rev Nephrol 2012；8：658-669.

e）香美祥二，岡田浩一，要　伸也，佐藤和一，南学正臣，安田　隆，服部元史，芦田　明，幡谷浩史，日高義彦，澤井俊宏，藤丸季可，藤村吉博，吉田瑤子．日本腎臓学会・日本小

児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会：非典型溶血性尿毒症症候群診断基準．社団法人日本腎臓学会（http://www.jsn.or.jp/guidline/ahus/php）
f）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 2011；15：694–699.
g）Kidney Disease：Improving Global Outcomes（KDIGO）Acute Kidney Injury Work Group：KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012；2：1–138.

参考文献

1）Kawamura N, Yamazaki T, Tamai H：Risk factors for the development of *Escherichia coli* O157：H7 associated with hemolytic uremic syndrome. Pediatr Int 1999；41：218–222.（レベル 4）
2）Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M；Japanese Society for Pediatric Nephrology：Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients：a national survey in Japan. Pediatr Int 2008；50：441–446.（レベル 4）
3）Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT：Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatrics 2006；117：1656–1662.（レベル 4）

Ⅱ-2　急性腎傷害の評価

HUS の急性腎傷害は重篤な合併症である．乏尿・無尿は HUS 患者の約半数に発生し，さらにその約半数は急性血液浄化療法を必要とする．　推奨グレード　該当せず

無尿・乏尿や透析の危険因子は，受診時に脱水を認める患者，HUS 発症前の等張性輸液製剤（水分，Na）の投与量が少ない患者，受診時に低 Na 血症（130 mEq/L 以下）や ALT 上昇（70 IU/L 以上）を呈する患者，さらに EHEC O157：H7 の感染患者である．　推奨グレード　該当せず

血清クレアチニン値が年齢・性別基準値上限の 2 倍以上に上昇した際には，急性血液浄化療法が施行できる施設での診療を考慮することを推奨する．
推奨グレード　B

解説

1．HUS における急性腎傷害：疫学と病態生理

HUS では消化管と腎臓が最も障害されやすい臓器である．急性腎傷害（acute kidney injury：AKI）は半数以上の HUS 患者に合併する．わが国の全国調査では，EHEC による HUS を発症した患児 132 名中，乏尿・無尿が 47％，透析導入は 27％に認められた[1]．HUS 患児 394 人のうち約 60％が透析療法を必要とした欧州での報告では，透析を実施した日数の中央値は 10 日であった[2]．一方，急性血液浄化療法を施行された 37 名のわが国の HUS 患児では，透析日数の中央値は 12 日（未発表データ）であった．

HUS 患者では，乏尿・無尿のほか，浮腫，蛋白尿，血尿（肉眼的血尿を含む），円柱尿等を認める．検査所見では，腎機能障害に加え，高 K 血症，低 Na 血症等を呈する．HUS の AKI は脱水による腎前性と志賀毒素（STX）による腎臓の血管内皮障害による腎性の 2 つの要因によって発症する．STX は毒素活性をもつ 1 つの A subunit と細胞結合活性をもつ 5 つの B subunit から構成される．B subunit は標的細胞の Gb3 受容体（globotriosylceramide 3 receptor）に結合し，その後 A

subunit のみが細胞質内に輸送され，RNA N グリコシダーゼ活性により 60S リボソームを障害し，不可逆的に蛋白質合成を阻害し細胞死をもたらす．Gb3 受容体は赤血球膜，白血球，血管内皮（特に腎臓，脳，消化管），尿細管に多く発現しているため腎臓が障害されやすい．

HUS 患者の乏尿・無尿期の腎臓の超音波所見は，腎臓の大きさは正常かやや増大し，腎皮質の輝度は肝臓より上昇し（肝腎エコー輝度の逆転），錐体部の輝度は低下する[b)]．ドプラ検査では，拡張期血流の欠如や著明な低下を呈するが，回復期には拡張期血流は正常化し始める[b)]．

HUS における AKI は，組織学的には糸球体毛細血管の内皮細胞の腫大による係蹄内腔の狭小化と血栓形成を特徴とし，さらにメサンギウム細胞も膨化・変性しメサンギウム融解をきたす．また，葉間動脈や細動脈の血栓形成，フィブリノイド壊死によりその支配域の糸球体は虚脱と機能喪失をきたす．葉間動脈の血栓が広汎に及ぶ場合皮質壊死となる[c)]．さらに，これらの内皮障害の病態には，TNF-α，IL-1β，IL-6，IL-8 等の炎症性サイトカインやケモカイン，補体系，von Willebrand 因子を含む凝固系も深く関与する[c)]．また，血管内脱水も本症の AKI の増悪因子になる．

2．AKI の危険因子

HUS の AKI 発症には腎前性の因子による影響が少なくない．入院時の脱水，HUS 発症前の水分・Na 投与量が少ない患者では乏尿・無尿，透析療法の必要性が高かったとする報告がある（詳細は輸液　輸血の項を参照）[2,3)]．そのため，EHEC 感染症あるいは HUS を疑う患者の受診時には，AKI の発症を予測するためにも，脱水の程度の評価と輸液療法の有無とその内容の確認が重要である．また，わが国の全国疫学調査では，透析療法が必要となる確率は，発症時の血清 Na 130 mEq/L 以下の場合に 64％（オッズ比 8.1），ALT 70 IU/L 以上の場合に 73％（オッズ比 8.9）であった[1)]．EHEC 感染症の患者で AKI の進行に気がつかず低張性輸液製剤が漫然と投与され，その結果医原性の低 Na 血症をきたす患者も少なくない．医原性の低 Na 血症は脳浮腫の原因となり脳症を悪化させる可能性がある．したがって，EHEC 感染症を疑う患者では，水・電解質の in-out balance をこまめに確認することが重要である．また EHEC の血清型により重症度に差がでることが指摘されている．O157：H7 と非 O157：H7 を比較すると，前者で有意に高い透析導入割合，血便，LDH の高値を認めたとする報告がある[4)]．

表　急性腎傷害（AKI）のステージ分類[d)]

ステージ	血清クレアチニン（Cr）値による分類	尿量による分類
ステージ 1	以下のいずれかに該当するもの 血清 Cr 値が 1.5～1.9 倍に上昇*, 48 時間以内に 0.3 mg/dL 以上増加	尿量 0.5 mL/kg/時未満が 6 時間以上継続
ステージ 2	血清 Cr が 2.0～2.9 倍に上昇*	尿量 0.5 mL/kg/時未満が 12 時間以上継続
ステージ 3	以下のいずれかに該当するもの 血清 Cr 値が 3.0 倍以上に上昇*, 血清 Cr 値が 4.0 mg/dL を超えるもの 透析導入されたもの 18 歳未満で推定 GFR が 35 mL/1.73 m^2以下	尿量 0.3 mL/kg/時未満が 24 時間以上継続または無 尿が 12 時間以上継続

*：7 日以内に判断する.

3. AKI のステージ分類と透析療法の導入

HUS 発症後は急性血液浄化療法の必要性の予測のためにも，AKI の程度の継続的な評価が欠かせない．近年，AKI の診断基準が世界的に統一され，血清 Cr 値の上昇の程度と尿量で AKI のステージ分類が決定されている（表）[d)]．血清 Cr 値は年齢と性別により基準値が異なる点に注意すべきである（HUS の診断の項参照）．透析療法の絶対的適応は，内科的治療で管理不可能な，溢水〔肺水腫，心不全，高血圧，腎機能が低下しているためにこれ以上安全に水分（輸液，輸血，治療薬）を投与できない場合〕，電解質異常（高 K 血症，低 Na 血症），アシドーシス，尿毒症症状（悪心，嘔吐，意識障害，痙攣等）の出現，である．しかし，これらは絶対的適応であり，その前に時間的な余裕をもって急性血液浄化療法の準備をすべきである．そのため KDIGO の AKI 診療ガイドラインにも提唱されているように，ステージ 2 以上の AKI，すなわち血清 Cr 基準値の 2 倍以上の上昇あるいは尿量 0.5 mL/kg/時未満が 12 時間以上継続するときには，集中治療と急性血液浄化療法が実施可能な施設での診療を考慮することを推奨する[e)]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで加えた．

PubMed

“Hemolytic-Uremic Syndrome”[MAJR] AND (“risk factors”[TW] OR “Acute Kidney Injury”[MH] OR “Renal Dialysis”[MH] OR dialysis[TW] OR “Renal Replacement Therapy”[MH]) AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：

“2012/08/31”[EDAT]＝308 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and（腎不全-急性/TH or 急性腎傷害/AL or 血液透析/TH）and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝86 件

参考にした二次資料

a）UpToDate：Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. (http://www.uptodate.com/contents/search)
b）Siegel MJ：Urinary tract. In：Siegel MJ.(ed), Pediatric Sonography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.385-473, 2002.
c）Johnson S, Taylor CM：Hemolytic uremic syndrome. In：Avner E, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N.(eds), Pediatric Nephrology 6th ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp.1155-1181, 2009.
d）Kidney Disease：Improving Global Outcomes（KDIGO）Acute Kidney Injury Work Group：KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012；2：1-138.
e）Laszik ZG, Silva FG：Hemolytic uremic syndrome, Thrombotic thrombocytopenic purpura and other Thrombotic microangiopathies. In：Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG.(eds), Heptinstall's Pathology of the Kidney 6th ed, Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp.701-764, 2007.

参考文献

1）Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M：Japanese Society for Pediatric Nephrology. Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients：a national survey in Japan. Pediatr Int 2008；50：441-446.（レベル 4）
2）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 2011；165：884-889.（レベル 4）
3）Balestracci A, Martin SM, ToledoI I, Alvarado C, Wainsztein RE：Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr Nephrol 2012；27：1407-1410.（レベル 4）
4）Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB：Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria：a prospective study. J Infect Dis 2002；15：493-500.（レベル 4）

Ⅱ-3　脳症の診断

EHEC 感染症は，HUS 発症と相前後して急性脳症を合併することがある．高頻度にみられる症状は，痙攣と意識障害である．脳症を疑った（下記の Probable に該当した）段階で頭部画像検査（CT または MRI）と脳波検査を行う．

推奨グレード　該当せず

＜診断基準＞

Definite：

EHEC 感染症の経過中，下記のいずれかに該当する場合．

1）痙攣または意識障害を生じ，頭部 CT または MRI で異常所見（両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫）あり．

2）意識障害〔Japan Coma Scale（表 1，2）で II−10 以上，Glasgow Coma Scale（表 3）で 13 点以下〕が 24 時間以上持続．

Probable：

EHEC 感染症の経過中，痙攣または意識障害を生じた場合．

解説

1．EHEC 感染症における中枢神経症状と HUS

EHEC 感染症は HUS とともに中枢神経系症状をしばしば合併する．中枢神経症状は，HUS を初めて記載した 1955 年の論文においては HUS の一部分とみなされていたが，1970 年代以降は「腎以外の合併症」として HUS と別に取り扱われることが多くなった．しかし，実際に中枢神経症状を有する患者のほとんどが HUS を発症し，かつ重症である．HUS の診断基準を満たす以前に中枢神経症状が発症して死亡する症例も少数みられるが[1)]，例外的である．中枢神経症状は HUS 発症よりわずかに遅れて（24〜48 時間以内に）発症することが多い．HUS に中枢神経症状を合併する割合はおおよそ 10％前後だが，報告により 5〜30％以上と幅がある[2〜4)]．

表 1　Japan Coma Scale

Ⅲ　刺激をしても覚醒しない状態	
300	痛み刺激に全く反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり，顔をしかめる
100	痛み刺激に対し，払いのけるような動作をする
Ⅱ　刺激すると覚醒する状態	
30	痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと，辛うじて開眼する
20	大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
10	普通の呼びかけで容易に開眼する
Ⅰ　刺激しないでも覚醒している状態	
3	自分の名前，生年月日がいえない
2	見当識障害がある
1	意識清明とはいえない

表 2　乳幼児の意識レベル判定法

Ⅲ　刺激をしても覚醒しない状態	
300	痛み刺激に全く反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり，顔をしかめる
100	痛み刺激に対し，払いのけるような動作をする
Ⅱ　刺激すると覚醒する状態（刺激をやめると眠り込む）	
30	呼びかけを繰り返すと，辛うじて開眼する
20	呼びかけると開眼して目を向ける
10	飲み物をみせると飲もうとする，あるいは乳首をみせれば欲しがって吸う
Ⅰ　刺激しないでも覚醒している状態	
3	母親と視線が合わない
2	あやしても笑わないが，視線は合う
1	あやすと笑う．ただし不十分で，声を出して笑わない

（坂本吉正：小児神経診断学，p.36，金原出版，東京，1978）

2．EHEC 感染症による脳症

HUS の急性期の中枢神経症状は多彩である．痙攣（全身または部分痙攣），意識障害（昏睡または傾眠，幻覚等），片麻痺，除脳姿勢がみられ，とりわけ前 2 者は半数以上の患者に認められる[2,4,5]．意識障害の程度が強く（例えば Japan Coma Scale で II-10 以上，Glasgow Coma Scale で 13 点以下），持続が長い（例えば 24 時間以上）場合に，急性脳症と確定診断できる．しかし腸管出血性大腸菌感染症の存在が明らかであれば，神経学的所見（痙攣ないし意識障害）に基づき早期に「脳症の疑い」と診断をして，治療を開始する．

頭部画像検査（CT または MRI）と脳波検査が診断に有用である．頭部 CT・MRI は軽症例では異常を認めないが，重症例ではびまん性脳浮腫，両側深部灰白質病変（大脳基底核または視床）を呈することが多い（図）[3,6~8]．脳波検査では軽症例でも基礎波の異常（徐波化）を認め，重症例では徐波化の程度が強まるととも

表 3　Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale		Glasgow Coma Scale 乳児用改訂版	
活動	最良反応	活動	最良反応
E　開眼（Eye Opening）		E　開眼（Eye Opening）	
自発開眼	4	自発開眼	4
声かけで開眼	3	声かけで開眼	3
痛み刺激で開眼	2	痛み刺激で開眼	2
開眼せず	1	開眼せず	1
V　発語（Verbal Response）		V　発語（Verbal Response）	
見当識良好	5	機嫌よく喃語を喋る	5
混乱した会話	4	不機嫌	4
不適切な言葉	3	痛み刺激で泣く	3
言葉にならない音声	2	痛み刺激でうめき声	2
発声せず	1	声を出さない	1
M　運動（Motor Response）		M　運動（Motor Response）	
命令に従う	6	正常な自発運動	6
疼痛部位の認識可能	5	触れると逃避反応	5
痛み刺激で逃避反応	4	痛み刺激で逃避反応	4
異常な四肢の屈曲反応	3	異常な四肢の屈曲反応	3
異常な四肢の伸展反応	2	異常な四肢の伸展反応	2
動かさない	1	動かさない	1

記載例：E3＋V2＋M4＝9

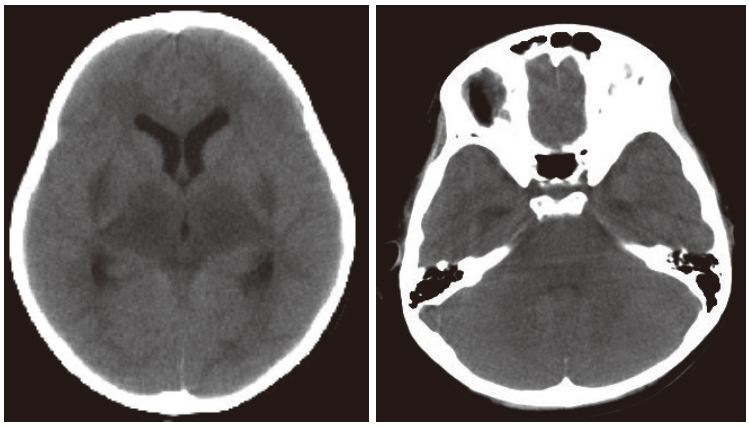

図　EHEC O157 感染症患児に併発した脳症（頭部 CT 検査）
びまん性脳浮腫（クモ膜下腔の消失）と両側視床，被殻から外包，橋被蓋の低吸収と腫脹を認める．

に，発作性異常波も出現する[9]．

病態生理は全身の志賀毒素および炎症性サイトカインによる脳血管の機能障害，とりわけ透過性亢進（血液脳関門の破綻）が主で，これに脳内に入った志賀毒素の直接作用，急性腎傷害による体液異常，電解質異常，循環動態異常（高血圧等）等がさまざまな比重で加味されるものと推測される[2,10,11]．

3. EHEC 感染症による脳梗塞

一部の HUS 患者は脳梗塞を合併する．発症時期は HUS の急性期から回復期までさまざまで，片麻痺，失調，不随意運動等の神経学的局所症状を呈する．診断は頭部 CT・MRI による．CT・MRI では梗塞病変が描出され，小さなラクナ梗塞から大きな出血性梗塞まで多彩である[12〜14]．病態生理は血栓性微小血管障害が主で，これに血小板減少による出血傾向や前述した諸要因が関与していると推測される．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月〜2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

(“Hemolytic-Uremic Syndrome”[TW] OR“Hemolytic-Uraemic Syndrome”[TW]) AND (“Neurologic Manifestations”[MH] OR “Nervous System Diseases”[MH]) AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English [LA] AND “1992”[EDAT]:“2012/08/31”[EDAT]＝88 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or “Enterohemorrhagic *Escherichia coli*”/TH) and (大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL) and (脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL) and (PT＝会議録除く and CK＝ヒト) and (PT＝原著論文，総説) and (PDAT＝1992/01/01：2012/08/31)＝49 件

参考にした二次資料

なし

参考文献

1) 赤司俊二，城　宏輔，辻　敦敏，伊藤　拓，星　博己，早川　隆，井原二郎，阿部恒保，羽鳥雅之，森　彪，中村泰三：浦和市における病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像．日児誌 1991；95：2607-2615．(レベル 5)
2) Siegler RL：Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1994；125：511-518.(レベル 5)
3) 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枢神経症状合併例の解析．日児誌 2006；110：919-925．(レベル 5)
4) Sheth KJ, Swick HM, Haworth N：Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. Ann Neurol 1986；19：90-93.(レベル 5)

5）Bale CP, Brasher C, Siegler RL：CNS manifestiations of the hemolytic–uremic syndrome. Am J Dis Child 1980；134：869–872.（レベル 5）
6）Theobald I, Kuwertz–Bröking E, Schiborr M, Heindel W：Central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome（HUS）—a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. Clin Nephrol 2001；56：S3–8.（レベル 5）
7）Steinborn M, Leiz S, Rüdisser 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 2004；34：805–810.（レベル 5）
8）Donnerstag F, Ding X, Pape L, Bültmann E, Lücke T, Zajaczek J, Hoy L, Das AM, Lanfermann H, Ehrich J, Hartmann H：Patterns in early diffusion–weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. Eur Radiol 2012；22：506–513.（レベル 5）.
9）Dhuna A, Pascual–Leone A, Talwar D, Torres F：EEG and seizures in children with hemolytic–uremic syndrome. Epilepsia 1992；33：482–486.（レベル 5）
10）Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S：Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase–1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. J Neuroimmunol 2008；196：147–152.（レベル 4）
11）Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A：Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111–induced hemolytic–uremic syndrome. Cytokine 2012；60：694–700.（レベル 4）
12）Crisp DE, Siegler RL, Bale JF, Thompson JA：Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic–uremic syndrome. J Pediatr 1981；99：273–276.（レベル 5）
13）DiMario FJ, Bronte–Stewart H, Sherbotie J, Turner ME：Lacunar infarction of the basal ganglia as a complication of hemolytic–uremic syndrome. Clin Pediatr 1987；26：586–590.（レベル 5）

Ⅱ-4 急性期の腎外合併症（脳症を除く）

❶ 高血圧

HUS では急性期に高血圧を発症することがある．　推奨グレード　該当せず

解説

HUS では溢水，腎糸球体・血管障害等が原因となり，急性期に最大で 25％の患者が高血圧を発症する[1〜3]．高血圧の診断時には別項（HUS の治療，高血圧）を参照して治療を行う．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月〜2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Hemolytic–Uremic Syndrome”［TW］OR“Hemolytic–Uraemic Syndrome”［TW］）AND（“hypertension”［TIAB］OR “hypertension”［MH］）AND（therapy［SH］OR Therapeutics［MH］）AND（“infant”［MH］OR “child”［MH］OR “adolescent”［MH］）AND “Journal Article”［PT］AND English［LA］AND “1992”［EDAT］：“2012/08/31”［EDAT］＝52 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and（高血圧/TH or 高血圧/AL）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（CK＝新生児，乳児（1〜23 カ月），幼児（2〜5），小児（6〜12），青年期（13〜18））and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝12 件

参考文献

1）Spinale JM, Rubebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS：Long–term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2013 Jan 4.［Epub ahead of print］.（レベル 4）

2）Habib R, Gagnadoux MF, Broyer M：Hemolytic–uremic syndrome in children and arterial hypertension. Arch Mal Coeur Vaiss 1981；74：37–43.（レベル 5）
3）Siegler RL, Pavia AT, Cook JB：Hemolytic–uremic syndrome in adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1997；151：165–169.（レベル 4）

❷ 消化管合併症

EHEC 感染症による HUS 患者では，消化管の著しい浮腫，腸重積，直腸脱，虫垂炎，腸管壊死・穿孔，腹膜炎，急性膵炎，胆汁うっ滞・胆石症等の消化管合併症が生じる．

推奨グレード　該当せず

解説

EHEC 感染症による HUS 患者では，著しい腸管浮腫が認められる．腹部超音波（US）検査では，上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で，回盲部から肛門側まで肥厚し，重症例では大腸全体に及ぶ[a]．HUS 患者の大腸壁の血流は病初期に低下し，回復期には増加する[a]．病初期にみられる大腸壁の血流低下は，微小血管のフィブリン血栓による虚血によって生じる[1]．

1996 年の堺市における学童集団感染では，EHEC 感染に伴う腸管合併症として虫垂炎手術を受けた患者や腸重積患者が複数報告された[b]．HUS 患者の 3％が腸重積を合併したとする報告もある[2]．しかしながら，EHEC による消化管感染症では著しい腸管（大腸）の浮腫を生じ，腹部超音波検査で target sign 様の像がみられることがあり，腸重積症との鑑別が必要である．ただし，EHEC 感染症による大腸壁の肥厚のみでは pseudokidney sign は観察されない点が参考となる．また，直腸脱も HUS にみられる合併症で，8％の HUS 患者にみられるとされる[2]．

さらに，EHEC による消化管感染症では激しい腹痛を呈するため，急性虫垂炎と診断されることがある．腹部超音波検査で虫垂以外の上行結腸壁にも肥厚が認められる場合には，虫垂炎の診断に慎重となるべきである[3]．

重症患者では消化管壊死・穿孔・腹膜炎，急性膵炎を発症することがある[4]．急性膵炎の診断には，血清アミラーゼ値だけでなく，その分画や血清リパーゼ値を参考にする．直腎機能低下時にはアミラーゼへの尿中排泄が低下することにより，血清アミラーゼ値が高値を示すことに注意する．

HUS では短期間に大量の溶血が起きるため，胆嚢内に一過性に胆泥の貯留を生じ，その結果，胆嚢内結石を合併することがある[5~8]．さらに，胆道感染や急性膵炎，肝機能障害の原因となり得る[2,4]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic–Uremic Syndrome”［MH］ AND “Digestive System Diseases” ［MH］ AND（“infant”［MH］ OR “child”［MH］ OR “adolescent”［MH］）AND “Journal Article”［PT］ AND English［LA］ AND “1992”［EDAT］：“2012/08/31” ［EDAT］＝160 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性/AL）and（消化器疾患/TH）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝128 件

参考にした二次資料

a）Sivit CJ, Siegel MJ：Gastrointestinal tract. In：Siegel MJ.(ed), Pediatric Sonography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.337–385, 2002

b）堺市学童集団下痢症対策本部（腸管出血性大腸菌 O157 による集団食中毒の概要）：堺市学童集団下痢症報告書．1997

参考文献

1）Friedland JA, Herman TE, Siegel MJ：*Escherichia coli* O157：H7–associated hemolytic–uremic syndrome：Value of colonic color Doppler sonography. Pediatr Radiol 1995；25：S65–S67.（レベル 5）

2）Bernard A, Tounian P, Leroy B, Bensman A, Girardet JP, Fontaine JL：Digestive manifestations in hemolytic uremic syndrome in children. Arch Pediatr 1996；3：533–540.（レベル 4）

3）余田　篤：消化管疾患における超音波検査の意義．小児内科 1999；31：1700–1707.（レベル 5）

4）Crabbe DCG, Broklebank JT, Spicer RD：Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome. J Roy Soc Med 1990；83：773–775.（レベル 5）

5）de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y：Gastrointestinal complications of post–diarrheal hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr Surg 2007；17：328–334.（レベル 4）

6）Brandt JR, Joseph MW, Fouser LS：Cholelithiasis following *Escherichia coli* O157：H7–assosiated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1998；12：222–225.（レベル 4）

7）名木田章，金　漢錫，飴本寛二：小児胆嚢結石症 9 例について．日児誌 1993；97：2140–2144．（レベル 5）

8）山崎　剛，川村尚久，森本高広，余田　篤，玉井　浩，宇田津有子，川原央好：溶血性尿毒症症候群に胆管結石を合併した 1 例．日児誌 1996；103：865–868．（レベル 5）

❸ 糖尿病

HUS 急性期にインスリン分泌低下による糖尿病を合併することがある．

推奨グレード　該当せず

解説

HUS 急性期に膵臓の栄養血管の血栓症により，膵臓内の動脈やランゲルハンス島の壊死，炎症，線維化が生じ，インスリン分泌が低下して糖尿病を発症することがある．その頻度は 1.7％[1)]ないし 3.2％[a)] である．透析を必要とする場合や中枢神経症状を呈する重症患者が糖尿病を発症しやすい．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic-Uremic Syndrome”[MH] AND（“Diabetes Mellitus”[MH] OR diabet*[TIAB]）AND（“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝13 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性/AL）and（糖尿病/TH or 糖尿/AL）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝4 件

参考にした二次資料

a）Sivit CJ, Siegel MJ：Gastrointestinal tract. In：Siegel MJ（ed）, Pediatric Sonography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.337-385, 2002

参考文献

1）Spizirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR：Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina：Long-term follow-up and prognostic features. Pediatr Nephrol 1997；11：156-160.（レベル 4）

❹ 循環器系合併症

HUS 急性期に心筋炎，心臓微細血栓症，拡張型心筋症，心タンポナーデ，心筋虚血等が発症することがある．　推奨グレード　該当せず

解説

HUS の急性期に心筋炎，心臓微細血栓症，拡張型心筋症，心タンポナーデ，心筋虚血等を発症することが知られている[a, 1〜3]．HUS 急性期に突然死した報告もみられ，剖検にて心筋と伝導路周辺部への炎症性細胞浸潤が観察されている[4]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月〜2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic-Uremic Syndrome”[MH] AND “Cardiovascular Diseases”[MH] AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝96 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (心臓疾患/TH or 心疾患/AL) and (PT＝会議録除く and CK＝ヒト) and (PDAT＝1992/01/01：2012/08/31)＝18 件

参考にした二次資料

a) Siegler R：Cardiovascular involvement in the hemolytic uremic syndrome. In：Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL.(eds), Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Dekker, New York, pp.143-149, 1992

参考文献

1) Poulton J, Taylor CM, de Giovanni JV：Dilated cardiomyopathy associated with haemolytic uraemic syndrome. Br Heart J 1987；57：181-183.(レベル 5)
2) Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP：Cardiac tamponade in diarrhea-positive haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2009；24：679-681.(レベル 5)
3) Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR：Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. Pediatr Nephrol 2004；19：345-348.(レベル 5)
4) Abu-Arafeh I, Gray E, Youngson G, Auchterlonie I, Russell G：Myocarditis and haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child 1995；72：46-47.(レベル 5)

Ⅲ-1　輸液・輸血療法

❶ 輸液管理

HUS 発症前の EHEC 感染症患者に対して，等張性輸液製剤を積極的に投与することは，急性腎傷害（乏・無尿）発症の予防効果と透析療法の回避につながるため，勧められる．　推奨グレード C1

HUS 発症後の乏・無尿期の過剰な輸液は高血圧，肺水腫，電解質異常をきたす危険があるため，尿量＋不感蒸泄量＋便等による水分喪失量を 1 日の輸液量の基本とする．　推奨グレード B

解説

多くの HUS 患者は急性腎傷害（AKI：acute kidney injury）をきたすが，EHEC 感染症に伴う嘔吐下痢による脱水は AKI を増悪させる．そのため脱水に対する輸液療法は不可欠である．一方，乏無尿期の過剰な輸液は高血圧，肺水腫，電解質異常をきたす危険があるため，尿量＋不感蒸泄量＋便等による水分喪失量を 1 日の輸液量の基本とし，HUS の発症前と発症後で状況に応じて輸液内容・投与量を調整する．また，本症の急性期には，水分の in–out balance に注意しながら頻回に電解質や血糖値のモニタリングを行う．

近年，乏・無尿前期の HUS や下痢発症早期からの輸液療法が経過中の乏・無尿を予防するという報告が増加してきた[1,2]．18 歳未満の HUS 患者 50 人を対象とした前向きのコホート研究では，下痢の開始から 4 日以内に輸液療法を行った場合（25 名）と行わなかった場合（25 名），それぞれの乏・無尿への進展は 13 名（52%），21 名（84%）であり，輸液を行わない場合の乏・無尿の相対危険度は 1.6 であった（p＝0.02）．一方，50 人中で乏・無尿になった 34 人と乏・無尿にならなかった 16 人の比較では，下痢発症からの 4 日間の総輸液量と総 Na 投与量の中央値は，乏・無尿群が 0（0～4.9）L/m^2，0（0～755）mEq/m^2，非乏・無尿群では 1.7（0～7.5）L/m^2，189（0～483）mEq/m^{2}であり，有意差（それぞれ p＝0.02，p＝0.05）を認めた．また，この 50 人の多変量解析でも，初めの 4

日間の輸液量のみが最も乏・無尿の発症に有意差をもって影響していた．また輸液量は Na 投与量と共変動しており，下痢の発症から 4 日以内の輸液は等張性輸液がよいことが示された[2]．また，137 人の HUS 患者の後方視的検討では，入院時に 5％以上の脱水を伴っていた患者は脱水のなかった患者に比較し透析に至る率が高かった（70.6％ vs. 40.7％，p＝0.0007）[3]．したがって，EHEC 感染の初期に等張性輸液製剤を積極的に投与することは AKI の発症予防につながる．さらに，急性期の無尿や透析療法は，アルブミン尿，蛋白尿，高血圧，腎機能低下等の慢性期の腎後遺症の危険因子であるため，長期的腎予後の見地からも乏尿，無尿の予防はきわめて重要である（腎後遺症の項参照）．しかしながら，中枢神経症状の発症の予防効果については不明である．

そのため，HUS の発症前あるいは発症早期に輸液療法を開始するためには，いかに早く患者が EHEC に感染しているかを確認することが重要である．急性胃腸炎の原因は多岐にわたるが，EHEC 感染の可能性を常に考慮し，便培養や各種の迅速診断検査を早期に行うべきである．

一方，乏・無尿期における等張性輸液製剤の積極的投与は肺水腫，高血圧，心不全，浮腫の増悪をきたす可能性があり，血圧，呼吸状態，尿量減少等を頻回にモニタリングする．血管内容量の評価はバイタルサイン以外に心胸郭比や腹部超音波検査での下大静脈と大動脈の直径比，中心静脈圧等を参考にして，総合的に評価する．また，本症では血管内皮障害による血管透過性の亢進が生じるため，血管内容量が通常よりやや多い程度でも肺水腫をきたす可能性がある．乏・無尿期では，不感蒸泄量，尿量，下痢嘔吐による喪失分の水・電解質（Na，K）の補充を基本とする．実際には，EHEC 感染症患者では HUS による AKI の進行に気づかず，低張性輸液製剤が漫然と投与されたために医原性の低 Na 血症をきたす患者が少なくない．

また，本症では，AKI による高カリウム血症の場合と下痢による低カリウム血症の場合がある．著しい低カリウム血症に対してはカリウムの補充を行う．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Hemolytic–Uremic Syndrome/therapy”［Majr］ OR “Hemolytic–Uremic Syndrome/complications”［Majr］）AND（“Fluid Therapy”［MH］ OR “Infusions, Parenteral”［MH］ OR Dehydration ［MH］）AND（“infant”［MH］ OR “child”［MH］ OR “adolescent”［MH］）AND “Journal Article”［PT］ AND English ［LA］ AND “1992”［EDAT］：“2012/08/31”［EDAT］＝7 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（輸液療法/TH or 輸液/AL）and（PT＝原著論文，総説）and（PT＝症例報告除く）＝0 件

参考文献

1）Ake JA, Jalacic 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 2005；115：e673–680.（レベル 4）

2）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. JAMA 2012；165：884–889.（レベル 4）

3）Balestracci A, Martin SM, ToledoI I, Alvarado C, Wainsztein RE：Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr Nephrol 2012；27：1407–1410.（レベル 4）

❷ 輸血

HUS 患者に対して，Hb 6.0 g/dL 以下の貧血時に濃厚赤血球投与を推奨する．
推奨グレード C1

HUS 発症早期からのエリスロポエチンの投与は赤血球輸血を減らし得る．
推奨グレード C1

赤血球輸血を減らす目的で HUS 発症早期からのエリスロポエチンの投与を検討する．　推奨グレード C1

HUS 患者に対する血小板の投与は微小血栓の形成を促進させる可能性があるため，原則として勧められない．ただし，出血傾向（血便を除く）や大量出血時にはその限りではない．　推奨グレード C2

解説

HUS では溶血性貧血と血小板減少を合併するが，原則的に輸血は濃厚赤血球のみとする．また，赤血球輸血は溶血によるビリルビン形成を促進し，胆石の形成を促す可能性があるため，必要最小限を投与する．血小板輸血は出血傾向が問題

となる場合や侵襲的処置や手術等の必要性が高い場合にとどめるべきである．血小板輸血は血栓を促進させ病態を悪化させる可能性が高いためである．

(1) 赤血球輸血

溶血性貧血に対しては，本ガイドラインでは Hb 6.0 g/dL 以下の貧血時に濃厚赤血球投与を推奨する．急性期には輸血した赤血球の多くが溶血をきたし，過剰な輸血は心不全，肺水腫，胆石の原因にもなるため，末梢血 Hb 値を正常化させる必要はない[a]．輸血は血管内容量の急激な増加やカリウム負荷となるため，緩徐に行う．血清カリウム値が高い場合は，洗浄赤血球あるいはカリウム除去フィルターを用いて輸血を行う．補正値の目標は Hb 8～10 g/dL とする．また，HUS 発症早期からのエリスロポエチンの投与が非投与群と比較し赤血球輸血を有意に減らしたという小さなランダム化比較試験があり，今後試みる価値がある[1]．

(2) 血小板輸血

カテーテル挿入等の処置も血小板輸血なしで安全に実施できる可能性を示した研究がある．腹膜透析カテーテルを挿入した HUS 患児 73 人のうち，カテーテル挿入前に血小板輸血をしなかった群 51 名（術前血小板数 $6.48 \pm 3.88 \times 10^4/\mu L$）と施行した群 22 名（同 $3.76 \pm 2.19 \times 10^4/\mu L$，$p=0.005$）において，出血に起因する合併症は両群において認められなかった．また腹膜透析カテーテル挿入時に大網切除がそれぞれ 43.1％と 45.5％に行われており，鎖骨下静脈への中心静脈カテーテル挿入もそれぞれ 91.5％，90.0％に行われた．この結果は，血小板減少のある HUS においても，腹膜透析カテーテル，中心静脈カテーテル挿入，大網切除等の外科的処置は，血小板輸血をしなくても比較的安全に行える場合が多いことを示している[2]．

検索式

PubMed，医中誌で 1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

(“Hemolytic–Uremic Syndrome/therapy”[Majr] OR “Hemolytic–Uremic Syndrome/complications”[Majr]) AND (“Blood Transfusion”[MH] OR “Anemia”[MH] OR “Thrombocytopenia”[MH]) AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English [LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝272 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（輸血/TH or 貧血/TH or 貧血/AL）and（PT＝原著論文，総説）and（PT＝症例報告除く）＝51 件

参考にした二次資料

a）UptoDate：Treatment and prognosis of Shiga toxin associated（typical）hemolytic uremic syndrome in children.

参考文献

1）Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrich JH, Haubitz M：Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome：a randomized prospective pilot trial. Pediatr Nephrol 2009；24：1061–1064.（レベル 2）
2）Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF：Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2010；25：1693–1698.（レベル 4）

Ⅲ-2　降圧療法

HUS では急性期に高血圧を高頻度に合併する．循環血液量（血管内容量）を正しく評価し，適正な輸液，利尿薬，降圧薬等により，速やかに血圧の適正化を図る．

推奨グレード C1

急性期高血圧に対する第一選択薬として，カルシウム拮抗薬を用いる．

推奨グレード C1

解説

高血圧は HUS に高頻度に合併し，急性心不全や可逆性後頭葉白質脳症等の原因となるため，速やかな降圧が必要である．小児では性別・年齢別の血圧の正常値が設定されており，これを参考にして高血圧を診断する（表 1，2）[a]．

HUS に合併する高血圧の原因は，①血管内容量の過剰，②腎虚血に伴う RAS（renin angiotensin system）の活性化であり[b]，両者はしばしば合併する．

血管内容量を正しく評価することが適切な支持療法に不可欠である．血管内容量はバイタルサイン，胸部 X 線撮影による心胸郭比，腹部超音波検査による大動脈・下大静脈比，中心静脈圧等により評価する．HUS 発症前の消化管症状が主体の時期には，血管内容量が減少している（血管内脱水）ことが多く，等張性輸液製剤による初期輸液が急性腎傷害の発症を防ぐ可能性がある．しかし，HUS 発症後には消化管症状が持続していても尿量の減少等により血管内容量が増加していることが多く，輸液量の調整が必要である．

血管内容量を適正化するために，適切な輸液療法と利尿薬の投与を行う．利尿薬はフロセミド 1～5 mg/kg/回の静脈内投与を行う．効果不十分な場合には透析療法を行う．

降圧薬の第一選択薬はカルシウム拮抗薬（ニフェジピン，アムロジピン）の経口投与である．緊急性の高い場合あるいは経口薬で降圧困難な場合には，ニカルジピン静注が適切である（表 3）．RAS 阻害薬は腎血流の低下を招く可能性があるため第一選択薬にならない．しかし，カルシウム拮抗薬で降圧が不十分な場合には RAS 阻害薬を併用することがある．

表 1　高血圧の定義

正常血圧	収縮期，拡張期血圧ともに 90 パーセンタイル未満
前高血圧	収縮期，拡張期血圧の一方または両方が 90 パーセンタイル以上から 95 パーセンタイル未満，または 90 パーセンタイル未満であっても 120/80 mmHg を超えるもの
高血圧	収縮期，拡張期血圧の一方または両方が 95 パーセンタイル以上を日または週を変えて 3 回以上認められた場合 stage 1：95 パーセンタイル以上～99 パーセンタイル＋5 mmHg 未満 stage 2：99 パーセンタイル＋5 mmHg 以上

（二次資料 a）より引用）

表 2　米国小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値

	男児			女児		
	90th	95th	99th	90th	95th	99th
1 歳	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2 歳	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3 歳	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4 歳	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5 歳	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6 歳	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7 歳	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8 歳	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9 歳	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10 歳	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11 歳	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12 歳	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13 歳	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14 歳	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15 歳	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16 歳	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17 歳	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧（mmHg）　（二次資料 a）より引用）

HUS が治癒した後に高血圧あるいは尿蛋白を合併した場合，腎保護目的に長期間にわたって RAS 阻害薬を用いることがある[b,1)]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Hemolytic–Uremic Syndrome”[TW] OR“Hemolytic–Uraemic Syndrome”[TW]）AND（“hypertension”[TIAB] OR “hypertension”[MH]）AND（therapy[SH] OR

表 3　小児に用いる降圧薬

一般名	販売名	用法・用量
ニフェジピン	セパミット®（細粒：1%）	必要に応じて 1 回 0.25〜0.5 mg/kg を経口投与する．4〜6 時間ごと．最大投与量 1 回 10 mg または 1 日 3 mg/kg.
アムロジピンベシル酸塩	ノルバスク®（錠：2.5・5 mg，OD 錠：2.5・5 mg） アムロジン®（錠：2.5・5 mg，OD 錠：2.5・5 mg）	通常，6 歳以上の小児には，アムロジピンとして，2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，体重，症状により適宜増減する．小児への投与に際しては，成人用量を超えない．
ニカルジピン塩酸塩	ニカルジピン® （注射液：2・10・25 mg）	0.1〜1.0 μg/kg/分から開始し，必要により 15〜30 分ごとに増量し，最大 4〜5 μg/kg/分まで増量可能．
エナラプリルマレイン酸	レニベース® （錠：2.5・5・10 mg）	通常，生後 1 カ月以上の小児には，エナラプリルマレイン酸として 0.08 mg/kg を 1 日 1 回投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．
リシノプリル	ロンゲス® ゼストリル® （錠：5・10・20 mg）	通常，6 歳以上の小児には，リシノプリル（無水物）として，0.07 mg/kg を 1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．
バルサルタン	ディオバン® （錠：20・40・80・160 mg）	通常，6 歳以上の小児には，バルサルタンとして，体重 35 kg 未満の場合 20 mg を，体重 35 kg 以上の場合 40 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，体重，症状により適宜増減する．ただし，1 日最高用量は，体重 35 kg 未満の場合，40 mg とする．

Therapeutics[MH]）AND（“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝52 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and（高血圧/TH or 高血圧/AL）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（CK＝新生児，乳児（1〜23 カ月），幼児（2〜5），小児（6〜12），青年期（13〜18））and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝12 件

参考にした二次資料

a）佐地　勉，石川司朗，越前宏俊，岡田知雄，小川俊一，鈴木康之，他．日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告）小児期心疾患における薬物療法ガイドライン．循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012．東京：2012．167-187.

b）UpToDate：Treatment and prognosis of Shiga toxin associated（typical）hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

参考文献

1）Spinale JM, Rubebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS：Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2013；28（11）：2097-2105.（レベル 4）

Ⅲ-3　透析療法

❶ 透析開始基準

内科的治療に反応しない乏尿（尿量 0.5 mL/kg/時未満が 12 時間以上持続する状態），尿毒症症状，高 K 血症（6.5 mEq/L 以上）や低 Na 血症（120 mEq/L 未満）等の電解質異常，代謝性アシドーシス（pH 7.20 未満），溢水，肺水腫，心不全，高血圧，腎機能低下のためにこれ以上安全に水分（輸液，輸血，治療薬）を投与できない場合のいずれかがある場合は透析の適応となる．　推奨グレード C1

解説

血液浄化療法の実施を考慮する乏尿の基準は KDIGO の AKI 診療ガイドライン[a)]を参考にした．また，そのほかの透析導入基準は一般的な AKI に対する透析導入基準[b~d)]を参考にした．これまでの多くの報告では，透析が絶対的に必要な低 Na 血症の基準は 115 mEq/L とされている．しかしながら，患者の安全性を考慮し，内科的治療に反応しない場合の透析適応は Na 120 mEq/L 未満とするのが妥当と考え，透析開始基準とした．

Na 濃度の補正方法としては，短時間低効率透析や透析液の Na 濃度調整等を検討する．

参考とした二次資料

a）KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury：Timing of renal replacement therapy in AKI. Kidney Int Suppl 2012；2：89–92.

b）Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, Mehta RL, Ronco C：Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI：unanswered key questions. Clin J Am Soc Nephrol 2008；3：876–880.

c）Bellomo R, Ronco C：Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Int Suppl. 1998；66：S106–109.

d）Palevsky PM：Clinical review：timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care 2007；11：232–237.

❷ 透析方法の選択

透析療法は，腹膜透析（Peritoneal Dialysis：PD），間欠的血液透析（Intermittent Hemodialysis：IHD），持続腎代替療法（Continuous Renal Replacement Therapy：CRRT）のなかから選択する．　推奨グレード B

脳症を合併する急性腎傷害には CRRT（CHDF）または 24 時間 PD を選択する．
推奨グレード C1

解説

施設や患者の状況から総合的に判断し，腹膜透析（Peritoneal Dialysis：PD），間欠的血液透析（Intermittent Hemodialysis：IHD），持続腎代替療法（Continuous Renal Replacement Therapy：CRRT）から選択する．PD，IHD，CRRT の透析療法の特徴を表 1 に示す．しかしこれらの 3 つのうちどの方法が最も有効であるかを比較した報告はない．

CRRT には，持続血液透析（CHD），持続血液濾過透析（CHDF），持続濾過透析（CHF）があるが，HUS では主に CHD と CHDF が用いられる．CHF は前 2 者に比べ効率が落ちるためである．AKI が主な適応の場合は CHD を選択し，脳症合併時は炎症性サイトカインの除去効果を期待し，CHDF が選択されることが多い．また循環動態が不安定な状態では，CHD より CHDF のほうが循環動態を安定させることが多いため，好まれる．

KDIGO の AKI 診療ガイドラインでは急性脳障害，頭蓋内圧を上昇させる疾患，

表 1　PD，IHD，CRRT の特徴

	PD	IHD	CRRT
治療時間	24 時間持続的	間欠的	24 時間持続的
簡便さ	簡便	やや頻雑	頻雑
循環動態への影響	小さい	大きい	小さい
除水量の調節	やや不正確	正確	正確，容易
抗凝固薬	不要	必要	必要
不均衡症候群	なし	あり	なし
カテーテル関連トラブル	閉塞，液漏れ，腹膜炎	大量出血，血栓，敗血症	大量出血，血栓，敗血症
乳幼児への施行	低体重でも安定して可能	困難なことが多い	可能だが経験のある施設で行う
患児の抑制・安静	比較的不要	必要	必要

PD：Peritoneal Dialysis，IHD：Intermittent Hemodialysis，CRRT：Continuous Renal Replacement Therapy

表 2　病態に応じた透析方法と選択理由

適応となる病態	透析方法	選択理由
循環動態が不安定なとき	CRRT・PD	IHD に比較して除水が緩徐で，血圧低下が回避される
高 K 血症	IHD	最も速やかに血清 K 濃度を下げることが可能
	CRRT	IHD には劣るが，IHD ができない低体重患者に可能
急性脳症/頭蓋内圧亢進	CRRT・PD	IHD に比較して脳圧が大きく変動しない
出血傾向	PD	抗凝固薬が不要で出血傾向を悪化させない
	IHD	CRRT より抗凝固薬の使用時間が短い
高度の溢水	CRRT	正確で持続的な除水が可能
人工呼吸管理中	CRRT	除水により，人工呼吸器からの抜管時の状態を改善する
腸管穿孔	CRRT	PD 実施不可能かつ循環動態不安定となることが多いため

PD：Peritoneal Dialysis，IHD：Intermittent Hemodialysis，CRRT：Continuous Renal Replacement Therapy

全般的に脳浮腫を伴った AKI 症例に対しては間欠的腎代替療法（IRRT）よりも持続的透析療法（CHDF あるいは 24 時間 PD）が提案されている（KDIGO の AKI 診療ガイドラインの推奨レベル 2B）[a]．IHD よりも CHDF あるいは 24 時間 PD を選択する理由を以下に記す．IHD は血液脳実質間の急激な溶質不均衡や頭蓋内圧亢進を起こし得る[b]．一方，CHDF あるいは 24 時間 PD は血液脳実質間の溶質不均衡，脳浮腫，低血圧をきたしにくい[1]．病態に応じた透析方法と選択理由について表 2 に示す．

CHDF に用いる透析液の電解質組成は AKI に対する治療を想定して，K 低値（2 mEq/L），Mg 低値（1 または 1.5 mEq/L）で P を含まない．CRRT は通常 24 時間以上かけて行うため，透析中の患者の血清 K，Mg，P 値に留意し，透析液中への K，Mg，P の補充を検討する[c]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Hemolytic–Uremic Syndrome”[MH] OR “Escherichia coli Infections”[MH]）AND（“Plasma Exchange”[MH] OR “Plasmapheresis”[MH]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝237 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and（血漿交換/TH or 血漿交換/AL or 輸血/AL）and（PT＝原著論文，

総説）＝170 件

参考とした二次資料

a）KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury：Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. Kidney Int suppl 2012：107–110.
b）Davenport A：Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. Semin Dial 2009；22：169–172.
c）澤田真理子，深山雄大，山内豊浩，山田昌由，北山浩嗣，和田尚弘：小児持続血液濾過透析（CHDF）における透析液への P，Mg 製剤添加の意義と問題点．日小児腎不全会誌 2007；27：95–97.

参考文献

1）Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M, Boiteau PJ, Laupland KB, Doig CJ：Dialysis Disequilibrium Syndrome：brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure—a case report. BMC Nephrol 2004；9：5–9.（レベル 5）

Ⅲ-4　血漿交換療法

HUS の急性腎傷害の増悪を阻止するうえで，血漿交換療法の有効性は認められない．　推奨グレード C2

血漿交換療法を行う場合は，溢水状態の悪化予防のために血液透析療法を併用することが望ましい．　推奨グレード 該当せず

解説

Atypical HUS（aHUS）に対しては血漿交換療法の有効性が確立している．一方，EHEC 感染症による HUS では有効性が確立していない[a.1,2)]．そのため，EHEC 感染症による HUS には原則として血漿交換療法は推奨されない（EHEC による脳症に対する血液浄化療法については，EHEC による脳症の治療の項を参照）．

血漿交換療法は，血管内膠質浸透圧を上げる可能性があり，間質から血管内への急激な水分の移行を引き起こすため，実施の際には厳密で正確な体液管理が必要である．血管内容量の急激な増加は，高血圧，心不全，肺水腫，脳浮腫等の重篤な合併症を起こす．したがって，血漿交換療法を行う場合には透析療法を併用して[3)]，血管内から適宜除水することが必要である．乳幼児に血漿交換療法を行う場合は，経験豊富な施設で行うことが望ましい．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Hemolytic–Uremic Syndrome”[MH] OR “Escherichia coli Infections”[MH]）AND（“Plasma Exchange”[MH] OR “Plasmapheresis”[MH]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝237 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and（血漿交換/TH or 血漿交換/AL or 輸血/AL）and（PT＝原著論文，総説）＝170 件

参考にした二次資料

a）Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC, Editorial Group：Cochrane Renal Group：Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. 21 JAN 2009

文献

1）Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT：Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157：H7 outbreak. Lancet 1999；354：1327–1330.（レベル 5）

2）Menne J, Nitschke M, Stingele 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, Kuehbacher 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, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T：EHEC–HUS consortium：Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104：H4 induced haemolytic uraemic syndrome：case–control study. BMJ 2012；345：e4565.（レベル 5）

3）八木和郎，村上佳津美，日野　聡，八木和郎，村上佳津美，日野　聡，宮里裕典，高丘将，月山　啓，福島強次，柳田英彦，村田由佳，桑島宏彰，林　義之，吉岡加寿夫，高橋均，坂田育弘，長谷川廣文，今田聰雄，丸山耕一，中尾雄三：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．日小児腎臓病会誌 1997；10：209–213．（レベル 5）

Ⅲ-5　抗凝固療法

明らかな DIC を合併していない HUS において，血栓形成阻止を目的としたヘパリン，ジピリダモール，ウロキナーゼ等の抗血栓療法の有効性は明らかでないため，基本的には勧められない．　推奨グレード D

DIC を合併する場合は，メシル酸ナファモスタット（フサン®），メシル酸ガベキセート（FOY®），ヒトリコンビナントトロンボモジュリン（リコモジュリン®），アンチトロンビンⅢ製剤（アンスロンビン P®）等を使用する．　推奨グレード C1

解説

HUS と播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）の鑑別は非常に困難であり，臨床経過と検査所見により鑑別する．DIC は，血管内での凝固カスケードの活性亢進であり，血管内腔へのフィブリン血栓の付着，凝固因子の消費，微小血管症性溶血を生じる．この結果，典型的な DIC では，血小板減少，血漿中フィブリノーゲンの低下，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間の延長を認める（表）．一方，HUS では血管内皮障害による純粋な血小板の消費が生じる．すなわち，HUS ではフィブリンではなく血小板の代謝回転が増加し，血漿中の凝固因子は正常であるので，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は延長しない[a)]．

抗血栓療法の臨床研究としては，支持療法のみをコントロール群においた，ウロキナーゼ＋ヘパリン，ジピリダモール＋ヘパリンの効果を確認する目的で 4 つの前向き試験が報告されている[1〜4)]．しかし，血小板減少，微小血管症性溶血性貧血，腎不全の持続時間に関しては両群間に差は認めず，これらの治療の優位性も認められなかった．また，支持療法のみをコントロール群とし，ストレプトキナーゼもしくはヘパリン治療の有効性を検討した研究でも，両薬剤ともに有効性を認めなかった．さらに，ストレプトキナーゼ投与群では，顕著な出血の副作用を認めており，現在では HUS に対する抗血栓療法は行われない．

一方，HUS に DIC を合併する患者が少数ながら報告されている[5,6)]．HUS に DIC を合併した際の治療については，エビデンスは十分確立されていない．そこで，

表　旧厚生省の DIC 診断基準

スコア		0 点	1 点	2 点	3 点
Ⅰ．基礎疾患		なし	あり		
Ⅱ．臨床症状	出血症状	なし	あり		
	臓器症状	なし	あり		
Ⅲ．検査成績	血清 FDP 値（μg/mL）	10＞	10≦＜20	20≦＜40	40≦
	血小板数（$\times 10^3/\mu L$）	120＞	120≧＞80	80≧＞50	50≧
	Fibrinogen 値（mg/dL）	150＞	150≧＞100	100≧	
	プロトロンビン時間比	1.25＞	1.25≦＜1.67	1.67≦	

Ⅳ．判定[2)]

判定	DIC	DIC の疑い[3)]	DIC の可能性少ない
1．白血病そのほか[1)]に該当する疾患	4 点以上	3 点	2 点以下
2．白血病そのほか[1)]に該当しない疾患	7 点以上	6 点	5 点以下

Ⅴ．診断のための補助的検査成績
1．可溶性フィブリンモノマー陽性
2．D-dimer の高値
3．トロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）の高値
4．プラスミン-プラスミンインヒビター複合体（PIC）の高値
5．病態の進展に伴う得点の増加傾向．特に数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現
6．抗凝固療法による改善

Ⅵ．注意
1）白血病および類縁疾患，再生不良貧血，抗腫瘍薬投与後等骨髄巨核球現象が顕著で，高度の血小板減少をみる場合は，血小板数および出血症状の項は 0 点とし，判定はⅣ-1 に従う．
2）基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする．
a．肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎（組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎）の場合には，総得点から 3 点減点したうえで，Ⅳ-2 の判定基準に従う．
b．劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は，本診断基準をそのまま適用する．
3）「DIC の疑い」患者で，「Ⅴ．診断のための補助的検査成績，所見」のうち 2 項目以上を満たせば DIC と判定する．

Ⅶ．除外規定
1．本診断基準は新生児，産科領域の診断には適用しない．
2．本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない．

（二次資料 d）より引用）

本ガイドラインでは，日本小児腎臓病学会が作成した「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・治療ガイドライン（改訂版）」[b)]，日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会が作成した「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」[c)] を参考に，DIC を合併した際の治療として，メシル酸ナファモスタット（フサン®），メシル酸ガベキセート（FOY®），ヒトリコンビナントトロンボモジュリン（リコモジュリン®），アンチトロンビンⅢ製剤（アンスロンビン P®）の使用は妥当とした．治療に際して，メシル酸ナファモスタット（フサン®）では高 K 血症に，アンチトロンビンⅢ製剤（ア

ンスロンビン P®）では出血傾向の助長に，また，ヒトリコンビナントトロンボモジュリン（リコモジュリン®）は DIC には有効性があるが，脳症を含む HUS による症状への有効性は確立されていないことに留意する．

検索式

PubMed で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

(“Hemolytic–Uremic Syndrome”[TW] OR“Hemolytic–Uraemic Syndrome”[TW]) AND (“Streptokinase”[TW] OR “Heparin”[TW] OR “Urokinase”[TW] OR “Dipyridamole”[TW]) AND (“infant”[MH] OR “child”[MH] OR “adolescent”[MH]) AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝11 件

(“Hemolytic–Uremic Syndrome”[Mesh] OR “Hemolytic–Uremic”[TIAB] OR “Hemolytic–Uraemic”[TIAB]) AND (“Disseminated Intravascular Coagulation”[MH] OR “disseminated intravascular coagulation”[TIAB]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms] OR child*[TW]) AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝22 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (DIC/TH or 播種性血管内凝固症候群/AL or 抗凝固剤/TH or 抗凝固療法/AL) and (PT＝会議録除く and CK＝ヒト) and (CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18)) and (PT＝原著論文，総説) and (PDAT＝1992/01/01：2012/08/31)＝27 件

参考にした二次資料

a) UpToDate：Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children.

b) 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（改訂版）2000 年 6 月改訂（http://www.jspn.jp/gakujyutsu.html）

c) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会：科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス．血栓止血誌 2009；20：77–113.

d) 青木延雄，長谷川淳：DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績，所見」の項の改定について，厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班．昭和 62 年度業績報告集 pp37–41，1998

参考文献

1）Diekmann L：Treatment of the hemolytic–uremic syndrome with streptokinase and heparin（author's transl). Klin padiatr 1980；192：430–435.（レベル 4）

2）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 1984；41：15–19.（レベル 4）

3）Van Damme–Lombaarts R, Proesmans W, Van Damme B, Eeckels R, Binda ki Muaka P, Mercieca V, Vlietinck R, Vermylen J：Heparin plus dipyridamole in childhood hemolytic–uremic syndrome：a prospective, randomized study. J Pediatr 1988；113：913–918.（レベル 2）

4）O'Regan S, Chesney RW, Mongeau JG, Robitaille P：Aspirin and dipyridamole therapy in the hemolytic–uremic syndrome. J Pediatr 1980；97：473–476.（レベル 4）

5）浅賀健彦，別宮小由理，田家　諭，岩永康之，植木正明，前川信博：手術を契機に播種性血管内凝固症候群に血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群を合併した一例．日集中医誌 2008；15：339–340．（レベル 5）

6）兼田瑞穂，鈴木　勉，宇山裕也，片山恵理，友塚直人，小野潤二，戸田成志，北浦道夫：遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤で軽快した溶血性尿毒症症候群の一例．Thrombosis Medicine 2012；2：198–202.（レベル 5）

Ⅲ-6　EHEC 感染症による脳症の治療

❶ EHEC 感染症による脳症の支持療法

EHEC による脳症の治療の基本は，支持療法である．脳浮腫と発作（痙攣）の治療を目的とした，全身管理と中枢神経症状の治療を行う．全身管理により呼吸・循環を安定させ，必要に応じ透析療法等で体液異常を補正する．EHEC 感染症に伴う脳症の支持療法として，発作（痙攣）に対する治療と頭蓋内圧降下療法を行う．

推奨グレード C1

解説

1．EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項

EHEC 感染症による脳症の症状は，発作（痙攣）と意識障害が主であり，重症例では，頭部画像検査（CT または MRI）でびまん性脳浮腫，両側深部灰白質病変（大脳基底核または視床）を呈することが多い（脳症の診断の項を参照）．そのため，これらの病理・病態を補正する目的で支持療法が行われている．EHEC 感染症による脳症の治療法については，ランダム化比較試験や症例対照研究が過去に行われていないため，エビデンスレベルの高い治療法はない．しかしながら，基本的にはインフルエンザウイルス等のウイルス感染症に伴う急性脳症と類似した治療戦略でよいと考えられる[a)]．ただし EHEC 感染症による脳症の場合，ほとんどの患者で HUS による急性腎傷害を合併しているため，溢水や電解質異常，透析療法による薬物の血中濃度変動への配慮が必要となる．また，肝臓・心臓等他臓器の二次的な障害も生じ得るが，インフルエンザ脳症の最重症例に比べればその程度は軽い．EHEC 感染症による脳症は，これらの点でそのほかの脳症と異なっている．また，EHEC 感染症による脳症は，HUS の主要な死因である[1)]．その一方で数週間にわたる長期の昏睡後に回復した患者の報告もあり[2,3)]，積極的かつ持続的な治療を考慮に入れるべきである．

2. EHEC 感染症による脳症の支持療法

脳症の急性期治療の原則は，第一に全身状態の管理を強化することである．常に呼吸・循環の状態を評価し，輸液，薬物療法，透析療法，呼吸器管理等で呼吸・循環を安定化させる．動脈血二酸化炭素分圧を正常域に保ち，体液量を適正に管理し，溢水・脱水を避ける（透析については，該当の項を参照されたい）．体液組成（電解質・血糖）の異常があれば補正する．第二に中枢神経症状の治療であり，意識状態と発作（痙攣）をモニターする．発作（痙攣）に対する治療は，抗痙攣薬の静注を基本とする．ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム，ミダゾラム）で抑制可能な患者が多いが，発作（痙攣）が群発または重積し，バルビツール系薬剤（チオペンタール）の大量静注療法を要する難治例も一部にある．発作（痙攣）の再発予防のための抗痙攣薬（ミダゾラム，フェノバルビタール，ホスフェニトイン等）は，血中濃度をモニターしながら投与する．また，低 Na 血症を含む電解質異常や低血糖による発作（痙攣）にも注意する．頭蓋内圧亢進に対しては，鎮静と高浸透圧療法（濃グリセリン・果糖）を行う．なおマンニトールは腎排泄性の薬物であること，腎不全を増悪する危険性があることから，HUS を伴う脳症に対して推奨しない．重症例では頭蓋内圧モニタリングを考慮する．高体温がある場合，冷却して解熱を図る [a,4]．

3. 回復期以降のフォローアップ

急性期を脱した患者では，退院の前後に頭部画像検査や脳波検査，必要に応じて発達検査を行い，異常の有無をチェックする．また，知能障害，高次機能障害，運動障害，てんかん等の神経学的後遺症が残存した患者では，その治療やリハビリテーションを行う．しかし，退院時に後遺症がないと診断された患者でも，後になって学習障害や行動異常が顕在化することもあるため，精神発達面でも長期間のフォローアップが必要である．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic-Uremic Syndrome”[Majr] AND（“Neurologic Manifestations”[Majr] OR “Nervous System Diseases”[Majr] OR “Supportive Treatment”[Majr]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝57 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or “Enterohemorrhagic Escherichia coli”/TH）and（大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL）and（脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝49 件

参考にした二次資料

a）森島恒雄，岡部信彦，中村祐輔，河岡義裕，山口清次，水口　雅，市山高志，長谷川秀樹，奥村彰久，伊藤嘉規，河島尚志，新矢恭子，塚原功一，中野貴司，塩見正司，鍵本聖一，布井博幸，和田智顕，植田育也，山内秀雄，栗原まな，宮崎千明，山田至康，坂下裕子，岩田　力，大平雅之，阪井裕一，中村通子，宮澤会美香，吉川秀人，渡部誠一，厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班：インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】．小児科臨床 2009；62：2483-2528.

参考文献

1）Robson WL, Leung AK, Montgomery MD：Causes of death in hemolytic uremic syndrome. Child Nephrol Urol 1991；11：228-233.（レベル 5）
2）Kahn SI, Tolkan SR, Kothari O, Garella S：Spontaneous recovery of the hemolytic uremic syndrome with prolonged renal and neurological manifestations. Nephron 1982；32：188-191.（レベル 5）
3）Steel BT, Murphy N, Chuang SH, McGreal D, Arbus GS：Recovery from prolonged coma in hemolytic uremic syndrome. J Pediatr 1983；102：402-404.（レベル 5）
4）Siegler RL：Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1994；125：511-518.（レベル 5）

❷ EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症は予後不良のことが少なくなく，現時点では確立した治療法がない．　推奨グレード　該当せず

メチルプレドニゾロンパルス療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者に対しては，安全性を確認のうえ，同療法の施行を検討してもよい．　推奨グレード　該当せず

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，脳症患者に対しては，安全性を確認のうえ，同療法の実施について検討してもよい．なお，同療法は十分な治療経験のある施設において実施すべきである．　推奨グレード　該当せず

解説

EHEC 感染症において中枢神経合併症が予後不良因子であることは，国内外で共通に認識されている．それらに対する治療介入として，まず優先されるべきは，恒常性の維持を考えた支持療法である．血圧，水分量，電解質管理等の不備により，二次的に脳症を増悪させないようにすることが最も重要である（輸液管理・輸血の項を参照）．そのうえでEHEC感染症による脳症に対する特異的治療としてメチルプレドニゾロンパルス療法や血漿交換等があげられるが，その効果について検討されたものはほとんどが小規模であり，有効性は明らかではない．

(1) メチルプレドニゾロンパルス療法

EHEC 感染症による脳症に対するメチルプレドニゾロンパルス療法の効果を検討した報告はなく，国内にわずかに症例報告が散見される．EHEC 感染症に対する副腎皮質ステロイドの投与について Perez らは，HUS に対してメチルプレドニゾロン 5 mg/kg/日を 7 日間経口投与したが痙攣の予防や輸血の回避等の効果がなかったと報告している[1)]．

一方，2011 年春に起きた富山県における EHEC O111 集団感染の際に，メチルプレドニゾロンパルス療法が行われた．小児患者 20 人のうち 8 人が EHEC 脳症を発症した．このうち，メチルプレドニゾロンパルス療法が施行された 5 人は全員神経学的後遺症なく退院した．一方，同療法を施行されなかった 3 人は死亡した[a)]．しかしながら，これらの患者には血漿交換療法等そのほかの治療的介入も行われており，同療法の治療効果が証明されたわけではない．また，死亡した 3 名はいずれも急激に進行した重症患者であり，同療法が早期に導入されたとしても救命効果がなかった可能性がある．

EHEC 感染症による HUS は，全身に血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy：TMA）を引き起こす疾患であるが，EHEC 感染症による脳症患者の剖検では，脳組織における TMA の所見は目立たず，血管透過性亢進を示す血管周囲の血漿成分の漏出とそれに基づく脳浮腫が主体であった[a)]．さらに EHEC 感染症による脳症の病態には TNF-α や IL-6 等の炎症性サイトカインが強く関与しており[2,3)]，脳症の病型分類としては「高サイトカイン型」に分類される．また，早期のメチルプレドニゾロンパルス療法が有効であった急性壊死性脳症の経過をとった EHEC 感染症患者が報告されている[4)]．これまで EHEC 感染症に対して行われた同療法による重大な副作用の報告はないが，EHEC 感染の重症化，血栓形成の助長，血圧上昇等 HUS の病態下で同療法を実施することには多くの懸念がある．

EHEC 感染症による脳症は予後不良であることが少なくなく，現時点では確立した治療法がない．メチルプレドニゾロンパルス療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者に対し

ては，安全性を確認のうえ，同療法の施行を検討してもよいと考えられる．なお，同療法については治療経験の蓄積と詳細な解析が求められる重要な課題であり，本ガイドラインにおいては EHEC 感染症による脳症に対するメチルプレドニゾロンパルス療法は推奨グレード該当せずとした．

(2) 血漿交換療法

血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換療法の有効性は確立しており，それに基づいて HUS の重症例（特に中枢神経合併症例）に対して血漿交換療法が施行されてきた．Dundas らは血漿交換療法が行われた成人 EHEC 感染症患者 16 名のうち 5 名が死亡（31%）し，実施しなかった 6 名のうち 5 名が死亡（83%）したことを報告した[5]．また，Nathanson らは，急性期に重度の神経合併症を呈した HUS 患者 52 名のうち，特に神経症状が発現してから 24 時間以内の早期に血漿交換療法を施行した群と施行しなかった群の転帰を比較し，生命予後と後遺症に有意差はなかったと報告した[6]．Colic らは，O104：H4 による HUS 5 名に血漿交換療法を施行し，血漿交換療法の開始時期が早いほど LDH，血小板数等がより早期に改善し，全員に神経学的後遺症を認めなかったと報告した[7]．しかしながら，いずれも少数例での後方視的検討であり，同療法の効果や作用機序は明らかではない．さらに，血漿交換療法には溢水による肺水腫，血液製剤使用に伴う感染や高額な医療費等の問題がある．

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，重症患者に対しては，安全性を確認のうえ，同療法の施行を検討してもよいと考えられる．なお，同療法については十分な治療経験のある施設において実施すべきである（血漿交換療法の項を参照）．さらに，本療法の有効性について前方視的かつ客観的な検討が求められており，本ガイドラインにおいては EHEC 感染症による脳症に対する血漿交換療法は推奨グレード該当せずとした．

(3) そのほか

2011 年ドイツ O104 集団感染において，EHEC 感染症の予後改善に抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブの有効性を支持する報告[8]が散見されたが，同集団感染におけるコホート研究（平均年齢 47.7 歳）では有効性は認められなかった[9]．中枢神経症状への効果は明らかになっていない．また，リコンビナントトロンボモジュリン製剤に関して，その補体制御や抗炎症作用から HUS に対する有効性を示唆する報告[10]があるが，少数例の検討であり，十分な評価がされていない．中枢神経症状への効果も明らかではない．

これらの治療方法に関しては脳症に対する新たな治療戦略として今後のさらなる検討が必要と考えられる．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic–Uremic Syndrome”[Majr] AND（“Neurologic Manifestations”[Majr] OR “Nervous System Diseases”[Majr] OR “Plasma Exchange”[Majr] OR “Adrenal Cortex Hormones”[Majr]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝118 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL or “Enterohemorrhagic Escherichia coli”/TH）and（大腸菌感染症/TH or 大腸菌/AL）and（脳疾患/TH or 脳疾患/AL or 脳症/AL）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝49 件

参考にした二次資料

a）平成 23 年度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（主任研究者　佐多徹太郎），2012

b）UpToDate：Treatment and prognosis of Shiga toxin associated（typical）hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

参考文献

1）Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P：Steroids in the hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1998；12：101–104.（レベル 4）

2）Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A：Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Eschelichia coli* O111–induced hemolytic–uremic syndrome. Cytokine 2012；60：694–700.（レベル 4）

3）Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S：Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase–1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. J Neuroimmunol 2008；196：147–152.（レベル 4）

4）柳澤敦広，乾　健彦，生井良幸，高梨潤一，藤井克則，水口　雅，関根孝司，五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群に併発した急性壊死性脳症．日小児腎臓病会誌 2009；22：161–165.（レベル 5）

5）Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT：Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157：H7 outbreak. Lancet 1999；354：1327–1330.（レベル 5）

6）Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat–Michel G, Pietrement C, Champion G, Ulinski T, Deschenes

G：Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：1218-1228.（レベル 4）

7）Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M：Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark：an observational study. Lancet 2011；378：1089-1093.（レベル 4）

8）Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F：Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med 2011；364：2561-2563.（レベル 5）

9）Menne J, Nitschke M, Stingele 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, Kuehbacher 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, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T：EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104：H4 induced haemolytic uraemic syndrome：case-control study. Br Med J 2012；345：e4598.（レベル 4）

10）Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, Ishii M：A novel strategy for hemolytic uremic syndrome：successful treatment with thrombomodulin α. Pediatrics. 2013；131：e928-33.（レベル 5）

Ⅳ-1　HUS の腎後遺症

HUS 患者の腎後遺症は，アルブミン尿，蛋白尿，腎機能低下，高血圧である．
推奨グレード　該当せず

HUS 患者の約 20～40%が慢性腎臓病（CKD）に移行する．CKD は末期腎不全や心血管合併症の危険因子である．　推奨グレード　該当せず

急性期の重症度に応じ以下に示すように，アルブミン尿，蛋白尿，腎機能，血圧等を定期的に評価することを推奨する．　推奨グレード　B

1）急性期に透析をした患者と無尿期間が 7 日以上の HUS 患者では少なくとも 15 年間．
2）2 歳未満で急性期血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL 以上の HUS 患者では少なくとも 15 年間．
経過観察中にアルブミン尿，蛋白尿，腎機能低下，高血圧等の腎後遺症を合併した HUS 患者は生涯．
3）上記以外の HUS 患者は腎後遺症がなければ発症後 5 年間．

HUS 患者に対する急性期の腎生検は，急性期の病理所見が予後と相関せず，出血の危険性も高いため推奨しない．　推奨グレード　C2

解説

1．HUS の腎後遺症

HUS の急性期死亡率は欧米では 2～6％[1]，わが国では 1.5％[2]である．死亡の 88％は急性期に生じる[3]．急性透析療法や小児集中治療技術の進歩により，1980 年代に比較し，その生存率は著明に改善した[a]．HUS 患者の約 40％は急性期に無尿を呈し[1]，その約 40[b]～60％[c,1]が急性透析療法を必要とする．わが国の全国調査でも乏尿・無尿が 47％，透析導入は 27％であった[2]．急性期に透析療法を必要とした患者のほとんどが透析療法から離脱する．しかし，長期的には，HUS 患

者の約 20～40％が CKD に移行するという大きな問題がある[4]．CKD は心血管疾患や末期腎不全の危険因子であるため，継続的な管理が必要とされる．

1950～2001 年までに発表された 49 論文 3,476 名のメタ解析では，死亡が 9％，末期腎不全は 3％であった．そのうち 1 年以上経過観察し得た生存者 2,372 名の 25％が腎後遺症を合併した．その症状と頻度は，腎機能障害 15.8％（GFR；60～80 mL/ 分/1.73 m^2：8％，30～59 mL/ 分/1.73 m^2：6％，5～29 mL/ 分/1.73 m^2：1.8％），蛋白尿 15％，高血圧 10％であった（重複回答）[5]．

HUS 患者では，蛋白尿より鋭敏な腎障害の指標とされるアルブミン尿がCKDの早期発見に有用である．発症 3 年および約 6 年後の HUS 患者と健常者の比較では，HUS 患者では軽度腎機能低下やアルブミン尿の頻度（各 30，40％）が高かった[6,7]．

また，高血圧は HUS の重要な腎後遺症である[8]．急性期には約 25％の患者が高血圧を合併するが，慢性期にも約 10％の患者に合併する[5]．高血圧は，蛋白尿が残存する患者や腎機能障害を呈する患者に発症しやすいが[9]，単独に発症することもある．患者に 24 時間持続血圧モニターを行うと，通常の診察では検出できない高血圧を明らかにすることができる[10]．

以上のことから，HUS 患者では腎後遺症の合併が多く，長期的腎予後は必ずしも良好ではない．そのため，患者に応じた経過観察が必要となることが多い．

2．腎機能予後の予測因子と経過観察

腎後遺症の危険因子は，急性期の乏尿・無尿期間や透析期間である[11]．無尿期間が 7～10 日を超えると，蛋白尿，腎機能低下，高血圧等の腎後遺症が増加することが知られている[12～15]．また，透析期間との相関も報告されている[5,10]．また，5 週間以上の透析を必要とした患者では完全な腎機能の回復は望めない[5]．

急性期回復後に腎機能が正常であっても，経過観察中に 11～16％の患者に腎機能低下（80 mL/ 分/1.73 m^2未満）を示した[5]．さらに，急性期の血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL を超える場合には，発症 5 年以降に蛋白尿や腎機能障害を発症したとの報告がある．ただし，この報告では発症年齢の平均が 13.8 カ月（3～58 カ月）と低年齢であり，腎機能が発達段階であったことが腎後遺症の出現に影響した可能性も否定できない[16]．

また，EHEC O157 による消化管感染症に罹患した 951 名の小児患者では，血圧，eGFR が正常で，微量アルブミン尿も認めなかったため，長期経過観察は不要としている[17]．

よって以下のように，アルブミン尿，蛋白尿，腎機能，血圧等を定期的に評価することを推奨する．

1）急性期に透析をした患者と無尿期間が 7 日以上の患者では少なくとも 15 年間.
2）2 歳未満で急性期血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL 以上の患者では少なくとも 15 年間.
3）経過観察中にアルブミン尿，蛋白尿，腎機能低下，高血圧等の腎後遺症を合併した患者は生涯.
4）上記以外の患者は腎後遺症がなければ発症後 5 年間.

急性期に実施した腎生検の組織所見から長期的な腎予後は予測できないとされている．しかし，急性期ではなく退院までの亜急性期に行った腎生検で，皮質壊死や 50％以上の糸球体に血栓性微小血管症を認める場合には長期の腎予後（平均 18 年）が悪い[13]．急性期の腎生検の適応は，HUS の診断に苦慮する患者のみが対象であるが[d]，出血の危険が高い場合は開放腎生検も考慮する．しかし，亜急性期や慢性期にも高度の腎機能障害や蛋白尿が持続する症例では，腎生検は適切な治療選択や長期予後の推定の一助となる．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic-Uremic Syndrome”[Majr] AND（“kidney”[TW] OR “renal”[TW] OR “Urination Disorders”[MH] OR proteinuria[TW] OR “beta 2-Microglobulin/urine”[MH] OR “Creatinine”[MH] OR “Biopsy”[MH]）AND（prognosis[TW] OR “Epidemiologic Studies”[MH] OR mortality[TW] OR systematic[SB]）AND Humans[MH] AND“Journal Article”[PT] AND English[LA] AND“1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝339 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL）and（腎予後/AL or 腎生検/AL or 尿蛋白/AL or 蛋白尿/TH or 蛋白尿/AL or 尿 β2MG/AL or“Beta 2-Microglobulin”/TH or “Creatinine Clearance”/TH or クレアチニン・クリアランス/AL）and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and（CK＝新生児，乳児（1～23 カ月），幼児（2～5），小児（6～12），青年期（13～18））and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝40 件

参考にした二次資料

a）Johnson S, Taylor CM：Hemolytic uremic syndrome. In：Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N（eds）, Pediatric Nephrology 6th ed. pp.1155–1180, Springer–Verlag, Berlin, 2009

b）Remuzzi G, Ruggenenti P：The hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 1995；48：2–19.

c）Bakkaloglu SA, Schaefer F：Diseases of the Kidney and Urinary Tract in Children. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM（eds）, Brenner and Rector's The Kidney 9th ed. pp.2622–2679, Elsevier, Philadelphia, 2012

d）UpToDate：Treatment and prognosis of Shiga toxin associated（typical）hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

参考文献

1）Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB：Clinical course and the role of shiga toxin–producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic–uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria：a prospective study. J Infect Dis 2002；186：493–500.（レベル 4）

2）吉矢邦彦，里村憲一，神岡一郎：腸管出血性大腸菌感染症の治療　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 2007；19：59–64.（レベル 4）

3）Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT：Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatrics 2006；117：1656–1662.（レベル 4）

4）Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS：Long–term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2013；28（11）：2097–2105.

5）Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Mastsell D, Rosas–Arellano MP, Salvadori M, Hyanes RB, Clark WF：Long–term renal prognosis of diarrhea–associated hemolytic uremic syndrome：A systematic review, meta–analysis, and meta–regression. JAMA 2003；290：1360–1370.（レベル 4）

6）Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Macnab J, Suri RS, Haynes RB, Matsell D；Walkerton Health Study Investigators：Microalbuminuria three years after recovery from *Escherichia coli* O157 hemolytic uremic syndrome due to municipal water contamination. Kidney Int 2005；67：1476–1482.（レベル 4）

7）Sharma AP, Filler G, Dwight P, Clark WF：Chronic renal disease is more prevalent in patients with hemolytic uremic syndrome who had a positive history of diarrhea. Kidney Int 2010；78：598–604.（レベル 4）

8）Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang SY, Jorde LB：Long–term outcome and prognostic indicatiors in the hemolytic–uremic syndrome. J Pediatr 1991；118：195–200.（レベル 4）

9）Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM：Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. BMJ 1991；303：489–492.（レベル 4）

10）Small G, Watson AR, Evans JH, Gallagher J：Hemolytic uremic syndrome：defining the need for long–term follow–up. Clin Nephrol 1999；52：352–356.（レベル 4）

11）Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W：Childhood haemolytic uraemic syndrome：long–term outcome and prognostic features. Eur J Pediatr 1994；153：38–42.（レベル 4）

12）Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR：Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina：long–term follow–up and prognostic features. Pediatr Nephrol 1997；11：156–160.（レベル 4）

13）Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M：Long–term（15–25 years）outcome of childhood hemolytic–uremic syndrome. Clin Nephrol 1996；46：39–41.（レベル

4）
14）Hüseman D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrich JH, Filler G：Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. Pediatr Nephrol 1999；13：672-677.（レベル 4）
15）Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL：Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2008；23：1303-1308.（レベル 4）
16）Cobeñas CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC：Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. Pediatr Nephrol 2007；22：1343-1347.（レベル 4）
17）Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Thiessen-Philbrook HR, Matsell D：Absence of renal sequelae after childhood Escherichia coli O157：H7 gastroenteritis. Kidney Int 2006；70：807-812.（レベル 4）

Ⅳ-2　HUS の腎外後遺症

HUS 患者では，消化管後遺症（胆石，慢性膵炎，大腸狭窄等），糖尿病，神経学的後遺症，認知行動障害，循環器系後遺症等の腎機能障害以外の障害が残ることがある．そのため，治癒後も最低限 5 年間は定期的に経過観察すべきである．

また，特定の障害が残存した場合には成人への移行をも考慮した長期にわたる適切な対応が必要である．　推奨グレード B

解説

1．消化管後遺症

胆石，慢性膵炎，大腸狭窄等の後遺症が生じることが知られている[1)]．大腸の狭窄により慢性便秘，腹痛等を呈し，内科的治療に反応しない場合，外科的に狭窄部の大腸を切除することが必要になる[2)]．

2．糖尿病

HUS の急性期に膵臓の血管の微少血栓により膵外分泌腺が障害されてインスリン分泌能が低下し，糖尿病が発症する．その頻度は欧米では 1.7～3.2％とされる[3,4)]．透析を必要とした患者や中枢神経症状を呈した患者に糖尿病が出現しやすい．急性期に発症した糖尿病の 1/3 程度が永続性の糖尿病となる．まれに急性期に発症した糖尿病が改善後，何年も後に再発することがある．HUS の合併をみない EHEC 感染症では糖尿病を発症することはないとされる．

3．神経学的後遺症

急性期に出現する痙攣，意識障害等の中枢神経障害は腎機能障害の強い患者に出現する傾向がある[5)]．一方，急性期に痙攣，意識障害等の急性脳症の症状があっても，その後神経学的後遺症がなく回復した報告もみられる．一部の患者の後遺症として，慢性の痙攣（てんかん），片麻痺，皮質性失明，精神運動発達障害等が

報告されている[6,7]．

4．認知行動障害

急性期の HUS から回復した患者に軽度の認知行動上の障害が出現する[8]．一方，急性期に明らかな神経学的異常のなかった HUS 患者では，その後学習障害，行動異常，注意欠陥等の認知行動上の異常はみられないとする報告もある[9]．

5．循環器系後遺症

急性期の HUS に心筋炎，心臓微細血栓症，拡張型心筋症，心タンポナーデ，心筋虚血等が発症することが知られている[a.10〜12]．しかしながら，それらの長期的予後については不明である．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月〜2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic–Uremic Syndrome”[Majr] AND（“Digestive System Diseases”[Majr] OR “Diabetes Mellitus”[MH] OR “Cardiovascular Diseases”[MH] OR “Neurologic Manifestations”[Majr] OR “Nervous System Diseases”[Majr]）AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝324 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH）and（SH＝合併症）and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（CK＝新生児，乳児（1〜23 カ月），幼児（2〜5），小児（6〜12），青年期（13〜18））and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝97 件

参考にした二次資料

a）Siegler R：Cardiovascular involvement in the hemolytic uremic syndrome. In：Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL（eds）, Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Dekker, New York, pp.143–149, 1992

参考文献

1）Crabbe DCG, Broklebank JT, Spicer RD：Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome. J Roy Soc Med 1990；83：773–775.（レベル 5）

2）Brandt JR, Joseph NW, Fouser LS, Tarr PI, Zelikovic I, McDonald RA, Avner ED, McAfee NG, Watkins：Cholelithiasis following *Escherichia coli* O157：H7–associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1988；12：222–225.（レベル 5）

3）Suri RS, Mahon JL, Clark WF, Moist LM, Salvadori M, Garg AX：Relationship between *Escherichia coli* O157：H7 and diabetes mellitus. Kidney Int Suppl 2009；112：S44–S46.（レベル 4）

4）Suri RS, Clark WF, Barrowman N, Mahon JL, Thiessen–Philbrook HR, Rosas–Arellano MP, Zarnker K, Garland JS, Garg AX：Diabetes during diarrhea–associated hemolytic uremic syndrome：a systematic review and meta–analysis. Diabetes Care 2005；28：2556–2562.（レベル 4）

5）Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat–Michel G, Pietrement C, Champion G, Ulinski T, Deschenes G：Acute neurological involvement in diarrhea–associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：1218–1228.（レベル 5）

6）Brasher C, Siegler R：The hemolytic–uremic syndrome. West J Med 1981；134：193–197.（レベル 5）

7）Sheth KJ, Swick HM, Naworth N：Neurological involvement in hemolytic–uremic syndrome. Ann Neurol 1986；19：90–93.（レベル 4）

8）Schlieper A, Rowe PC, Orrbine E, Zoubek M, Clark W, Wolfish N, McLaine PN：Sequelae of hemolytic uremic syndrome. Arch Dis Child 1992；67：930–934.（レベル 4）

9）Schlieper A, Orrbine E, Wells GA, Clulow M, McLaine P, Rowe P：Neuropsychological sequelae of haemolytic uraemic syndrome. Investigators of the HUS Cognitive Study. Arch Dis Child 1999；80：214–220.（レベル 4）

10）Poulton J, Taylor CM, De Giovanni JV：Dilated cardiomyopathy associated with haemolytic uraemic syndrome. Br Heart J 1987；57：181–183.（レベル 5）

11）Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP：Cardiac tamponade in diarrhea–positive haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2009；24：679–681.（レベル 5）

12）Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR：Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. Pediatr Nephrol 2004；19：345–348.（レベル 5）

V-1　成人の HUS の診断・治療

❶ 成人の HUS の診断

成人 HUS の原因はさまざまであり，特に下痢に血便がない場合は志賀毒素以外の要因を検索すべきである．　推奨グレード　該当せず

解説

成人の HUS は小児と比較して原因疾患が大きく異なる．成人においては，ADAMTS13（a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombopondin type 1 motifs 13）の低下による血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP）やさまざまな原因による非典型 HUS（atypical HUS：aHUS）が多数を占めている[a~f, 1~4]（表）．成人では，当初 HUS と TTP の区別がはっきりしないことも多く，確定診断がつく前に治療（特に血漿交換）を施行する決断を迫られることより，まず TTP/HUS（あるいは HUS/TTP）または血栓性微小血管症（Thrombotic microangiopathy：TMA）としてまとめて扱われることが多い．一方，小児では大部分を占める志賀毒素による典型的 HUS（EHEC 感染症による HUS）は，成人では TTP/HUS 患者全体の 5～10％程度である[a, b]．表に奈良県立医科大学から報告されている後天性 TMA の原疾患とその頻度を示す[f]．

したがって，成人において HUS が疑われた場合，下痢，血便を伴うときはまず EHEC 感染症による HUS を第一に考えるが，これらを認めなければ TTP/HUS の原因疾患や類似疾患の可能性を考慮する．血便を伴わない下痢は EHEC による HUS 以外の TTP/HUS でも約 30％にみられる．一方，TTP や aHUS（EHEC による HUS 以外の HUS）では通常血便を伴わないが，虚血性腸炎や消化性潰瘍などによる消化管出血を合併したときに血便を認めることがある．

表のように，TTP や aHUS の原因は多岐に及び，病歴や検査を基に基礎疾患の検索を行う（VI．aHUS の項参照）[g]．DIC，悪性高血圧，強皮症腎も TMA の病態を示すことがあるが[a, b]，通常は TTP/HUS と区別される[a]．

予後は原疾患によるが，成人 HUS では，一般に高齢者ほど短期的な生命予後が悪く，腎機能が長期予後を規定すると報告されている[4]．

表　成人 HUS の原因疾患と頻度

・TTP（ADAMTS13 欠乏ないし抗 ADAMTS13 抗体による）30～40%
・STEC-HUS　5～10%
・そのほかの非典型 HUS　50～60%
　-先天性（補体制御因子等の遺伝子異常）
　-特発性
　-薬剤
　　抗血小板薬：チクロピジン，クロピドグレル
　　抗悪性腫瘍薬：マイトマイシン C，ゲムシタビン
　　カルシニューリン阻害薬：シクロスポリン，タクロリムス
　　キニーネ
　-妊娠に伴うもの（HELLP 症候群，妊娠高血圧等）
　-感染（HIV，肺炎球菌，インフルエンザウイルス等）
　-自己血液幹細胞移植に伴うもの
　-自己免疫疾患（SLE，抗リン脂質抗体症候群，強皮症等）
　-悪性腫瘍（悪性リンパ腫，胃癌等）
　-そのほか

❷ 成人の HUS の治療

成人 HUS の治療の基本は，小児と同様，基礎疾患の治療と HUS の各症状に対する支持療法および全身管理である．　推奨グレード B

重症の成人 HUS では，原因が特定できなくても，初期からの血漿交換を推奨する．推奨グレード C1

血漿交換がすぐに施行できない場合は，血漿輸注を考慮する．　推奨グレード C1

解説

成人の HUS の治療も小児と同様に支持療法が基本である．さらに，成人では TTP/HUS の原因疾患に対する治療が必要である．支持療法は適切な輸液療法，輸血，栄養管理，透析を含めた AKI の治療等の全身管理が重要である[g)]．以前は TTP/HUS の生存率は 10%以下ときわめて予後不良であったが，早期からの血漿交換や血漿輸注により近年改善している[h, 5~9)]．血漿交換療法の絶対適応は，ADAMTS13 活性の低下による TTP，補体制御因子の異常による aHUS の大部分（membrane cofactor protein/CD46 の異常を除く）である[g~i, 9)]．そのほか，一部の薬剤（特にチクロピジン，クロピドグレル，キニーネ等），HIV 感染等に伴う HUS も適応となる．一方，悪性腫瘍・血液幹細胞移植に伴う HUS，EHEC-HUS の

多くは血漿交換の適応にならない．侵襲的肺炎球菌による HUS においては（多くは小児に発症），血漿中の抗 Thomsen–Friedenreich IgM 抗体が赤血球凝集，溶血を促進する可能性があり，避けるべきである（VI．aHUS の項参照）．全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群等の自己免疫疾患では，ステロイド薬・免疫抑制薬に反応しない重症例に考慮される．ただし，実際には HUS の原因の確定に時間を要し，重症患者では 1～2 日の治療開始の遅れが致死的な結果になり得るため，TTP や非典型 HUS を疑った場合は早期からの血漿交換療法が推奨される．治療開始前に患者の血漿等の臨床検体を保存し，原因疾患の診断を進める．原因疾患に血漿交換療法の適応がない場合は同療法を中止する．

通常は血漿交換療法開始後，数日間は全血漿交換を連日行い，血小板数が正常化するまで継続する．血小板数や LDH 等が改善すれば，徐々に治療間隔を延ばす．直ちに血漿交換療法を開始できない場合，とりあえず血漿輸注を行う[7]．血小板輸血は，血栓形成を助長するとの報告もあるが，Oklahoma TTP–HUS registry の解析では血栓形成に有意差はなかった[10]．したがって，血小板減少による出血やその危険性が高い場合には血小板輸血を考慮してもよい．

自己免疫的機序が関与する疾患には，ステロイド薬や免疫抑制薬の投与を考慮する．リツキシマブの有効性は確立していないが，ADAMTS13 活性低下を伴う TTP のうち，治療抵抗例や再発例には考慮してよい[h]．TTP や aHUS に対する抗血小板薬の有効性は証明されていない[h]．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

（“Hemolytic–Uremic Syndrome”［Majr］ OR（“Purpura，Thrombotic Thrombocytopenic”［MH］ AND “Hemolytic–Uremic Syndrome”［MH］））AND “adult”［TW］ AND “Journal Article”［PT］ AND English［LA］ AND “1992”［EDAT］：“2012/08/31”［EDAT］＝549 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH）and（CK＝成人（19～44），中年（45～64），高齢者（65～），高齢者（80～））and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝160 件

参考にした二次資料

a）UpToDate：Causes, Diagnosis, and Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura–

hemolytic uremic syndrome in adults.
b）Noris M, Remuzzi G：Hemolytic–uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005；16：1035–1050.
c）Clark WF, Hildebrand A：Attending rounds：microaniopathic hemolytic anemia with renal insufficiency. Clin J Am Soc Nephrol 2012；7：343–347.
d）香美祥二，岡田浩一，要　伸也，佐藤和一，南学正臣，安田　隆，服部元史，芦田　明，幡谷浩史，日高義彦，澤井俊宏，藤丸季可，藤村吉博，吉田瑤子，日本腎臓学会・日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会：非典型溶血性尿毒症症候群診断基準．日腎会誌 2013：55；91–98.
e）Fujimura Y, Matsumoto M：Registry of 919 Patients with Thrombotic Microangiopathies across Japan：Database of Nara Medical University during 1998–2008. Intern Med 2010；49：7–15.
f）George JN：How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura：2010. Blood 2010；116：4060–4069.
g）Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ on behalf of a working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society：Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol 2012；148：37–47.
h）Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F Cheung B, Machin SJ on behalf of British Committee for Standards in Haematology：Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2012；158：323–335.

参考文献

1）Melnyk AMS, Solez K, Kjellstrand CM：Adult hemolytic–uremic syndrome：a review of 37 cases. Arch Intern Med 1995；155：2077–2084.（レベル 4）
2）Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, Vigneau C, Costa M–A, Haymann J–P, Sraer J–D, Rondearu E：Adult haemolytic and uraemic syndrome：causes and prognostic factors in the last decade. Nephrol Dial Transplant 2002；17：1228–1234.（レベル 4）
3）George JN：The thrombotic thromobytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes：overview of pathogenesis（Experience of the Oklahoma TTP–HUS Registry, 1989–2007）. Kidney Int 2009；75：S8–S10.（レベル 4）
4）Schieppati A, Ruggenenti P, Cornejo RP, Ferrario F, Gregorini G, Zucchelli P, Rossi E, Remuzzi G：Renal function at hospital admission as a prognosis factor in adult hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 1992；2：1640–1644.（レベル 4）
5）Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS：Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 1991；325：398–403.（レベル 4）
6）von Baeyer H：Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy–associated syndromes：review of outcome data derived from clinical trials and open studies. Ther Apher 2002；6：320–328.（レベル 4）
7）Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth ST, Murphy MF：A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus Med 2007；17：17–35.（レベル 1）
8）Forzley BR, Sontrop JM, Macnab JJ, Chen S, Clark WF：Treating TTP/HUS with plasma exchange：a single centre's 25–year experience. Br J Haematol 2008；143：100–106.（レベル 5）
9）Clark WF：Thrombotic microangiopathy：current knowledge and outcomes with plasma

exchange. Semin Dial 2012；25：214–219.（レベル 4）
10）Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN：Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2009；49：873–887.（レベル 4）

V-2 EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療

❶ EHEC 感染症による成人の HUS の臨床的特徴

小児に比べ頻度は低いが，成人においても流行性または散発性に EHEC 感染症による HUS が発症する．　推奨グレード　該当せず

高齢者は EHEC に感染すると HUS を発症しやすく，生命予後も不良である．
推奨グレード　該当せず

解説

EHEC 感染症による成人の HUS 患者は TTP/HUS 患者全体の 5～10％程度である[a]．散発性感染，集団感染のいずれもみられるが，高齢者の介護施設等で集団感染が発生しやすい．成人では散発性感染は女性に多く，集団感染でもやや女性に多い[1,2]．EHEC 感染症による HUS の起因菌としては，小児と同様 O157 が多く，そのほかに O104，O111，O145，O26，O121 等が報告されている[a]．2011 年のドイツ，日本における O104[2]，O111[b] の集団感染では患者の主体は成人であった．

Oklahoma registry に登録された成人の EHEC O157 による HUS 患者 21 名（21～89 歳：中央値 59 歳）と小児の 5,999 名との比較では，成人例は小児例と比べ急性腎傷害の程度に差はないが中枢神経症状が重症で，貧血や血小板減少の程度が強く，生命予後も不良であった[1]．

2011 年のドイツにおける O104 の集団感染では成人例が大部分を占めた．HUS 発症例と非発症例の間で臨床像に差はなかったが，成人例（平均年齢 37 歳）は小児例（平均年齢 10 歳）に比べ，血便の出現率が高いにもかかわらず HUS 発症率は低かった[2]．成人の EHEC 感染症による HUS 発症頻度が小児よりも少ない理由は，いまだ不明である．成長に伴う消化管の志賀毒素受容体（Gb3）の発現状態の変化については，ヒトでは不明である[c]．

高齢者では，施設等で EHEC 感染の集団発生がみられることがあり，EHEC 感染後は HUS を発症しやすい．よって，高齢者では EHEC 感染時の十分な経過観察

と HUS 発症早期からの全身管理が求められる．高齢者が重症化しやすい理由として，志賀毒素に対する抗体価の低下[3]や胃の感染防御能の低下（胃酸分泌の低下，胃切除，制酸薬の使用）[4]等が推測されている．

❷ EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療

EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療は，小児と同様に支持療法を中心とする全身管理が基本である．　推奨グレード B

EHEC 感染症による中枢神経症状を伴う成人の重症 HUS に対しほかに治療法がない場合は，血漿交換療法，あるいは免疫吸着と IgG 静注の併用療法が生命予後を改善する可能性があり，考慮してよい．　推奨グレード C1

抗菌薬とエクリズマブは，EHEC 感染症による成人の HUS に対する有効性に関し，一定の見解がない．　推奨グレード 該当せず

解説

治療の基本方針は小児と同様で，輸液療法・輸血・血圧管理・AKI に対する支持療法を含めた全身管理が重要である．重症患者では，透析療法や呼吸循環管理等の集中治療を行う．EHEC 感染症による成人の重症 HUS に対する血漿交換療法は生命予後を改善するとの報告もある[5,6]．2011 年のデンマークでの O104 による集団感染において[6]，意識障害，痙攣等の中枢神経症状を伴う成人の重症 HUS に対して，早期からの血漿交換療法を行い，その有効性を報告した．一方，同年のドイツでの O104 による集団感染での報告では[7]，血漿交換療法の有効性は認めなかったとしている．このように，血漿交換療法の有効性は報告によって異なっており，その適応と有効性を前向き比較試験によって検証する必要がある．しかしながら，中枢神経症状を伴う EHEC 感染症による重症 HUS の予後はきわめて不良なため，現時点では EHEC 感染症による重症 HUS に対して試みてもよい．

免疫吸着と IgG 補充を組合せた治療法は，EHEC 感染症による成人の中枢神経症状を伴う重症 HUS（O104 による）患者 12 名において著明な改善効果を示したと報告された[8]．本報告によると，同療法は血漿交換療法の無効例にも有効であった．少数例での検討にとどまるが同療法は重篤な副作用が少ないと考えられ，中枢神経症状を伴う重症 HUS 例には実施を考慮してもよい．免疫吸着と IgG 補充のいずれが重要かは不明であるが，小児では IgG 静注が無効であったと報告されている[d]．

小児例を中心に，抗菌薬の使用は HUS の予後を悪化させるとの報告が多い．一方，O104 による成人 HUS 症例に対するアジスロマイシン投与は菌の検出期間を短縮し，さらに，腎予後や生命予後に影響を与えなかったとしている[9]．さらに 2011 年のドイツにおける O104 による集団感染では，多剤の抗菌薬を併用した患者のほうが，使用しなかった患者に比べ，中枢神経合併症が少なく，生命予後も良好であったと報告されている[7]．しかしながら，この O104 感染以外に報告はなく，現時点では抗菌薬の HUS に対する有効性は明らかでない．

また，EHEC 感染症による HUS の病態に補体系活性化が関与している可能性を考慮して，小児を中心にエクリズマブが使用され，その有効性を示唆した症例報告が散見される[10]．しかしながら，前述の集団感染におけるドイツのコホート研究（平均年齢 47.7 歳）では有効性は認められなかった[7]．抗菌薬とエクリズマブについては，有効性に関するさらなる検証が必要であるため，推奨グレードは該当せずとした．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

“Hemolytic–Uremic Syndrome”[Majr] AND（“Shiga Toxins”[MH] OR “Diarrhea”[MH] OR “Escherichia coli”[MH] OR infection[TW]）AND “adult”[TW] AND “Journal Article”[PT] AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝545 件

医中誌

（溶血性尿毒症症候群/TH）and（CK＝成人（19～44），中年（45～64），高齢者（65～），高齢者（80～））and（PT＝会議録除く and CK＝ヒト）and（PT＝原著論文，総説）and（PDAT＝1992/01/01：2012/08/31）＝160 件

参考にした二次資料

a）Noris M, Remuzzi G：Hemolytic–uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005；16：1035–1050.

b）佐多徹太郎：EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究．厚生労働科学研究費補助金 平成 23 年度総括・分担研究報告書，2011.

c）Mobassaleh M, Koul O, Mishra K, McCluer RH, Keusch GT：Developmentlly regulated Gb3 galactosyltransferase and a–galactosidase determine Shiga toxin receptors in intestine. Am J Physiol 1994；194：G618–G624.

d）Remuzzi G, Ruggenenti P：The hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 1995；48：2–19.

参考文献

1）Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Vesely SK, George JN：Sporadic bloody diarrhoea–associated thrombotic thrombocytopenic purpura–haemolytic uraemic syndrome：an adult and paediatric comparison. Br J Haematol 2008；141：696–707.（レベル 4）

2）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 Eng J Med 2011；365：1771–1780.（レベル 4）

3）Karmali MA, Mascarenhas M, Petric M, Dutil L, Rahn K, Ludwig K, Arbus GS, Michel P, Sherman PM, Wilson J, Johnson R, Kaper JB：Age–specific frequencies of antibodies to *Escherichia coli* verocytotoxins（Shiga toxins）1 and 2 among urban and rural populations in southern Ontario. J Infect Dis 2003；188：1724–1729.（レベル 4）

4）Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ：The Central Scotland *Escherichia coli* O157：H7 outbreak：risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2001；33：923–931.（レベル 4）

5）Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT：Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157：H7 outbreak. Lancet 1999；354：1327–1330.（レベル 4）

6）Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M：Management of an acute outbreak of diarrhoea–associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark：an observational study. Lancet 2011；378：1089–1093.（レベル 5）

7）Menne J, Nitschke M, Stingele 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, Kuehbacher 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, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T：EHEC–HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104：H4 induced haemolytic uraemic syndrome：case–control study. Br Med J 2012；345：e4598.（レベル 4）

8）Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BM, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J：Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104：H4–associated haemolytic uraemic syndrome：a prospective trial. Lancet 2011；378：1166–1173.（レベル 4）

9）Nitschke M, Sayk F, Hartel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, Fellermann K, Derad I, Wellhöner P, Büning J, Tiemer B, Katalinic A, Rupp J, Lehnert H, Solbach W, Knobloch JK：Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin–producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104：H4. JAMA 2012；307：1046–1052.（レベル 4）

10）LapeyraqueAL, Malina M, Fremeaux–Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F：Eculizumab in severe Shiga–toxin—associated HUS. N Engl J Med 2011；364：2561–2563.（レベル 5）

Ⅵ-1　非典型 HUS（aHUS）の診断

非典型 HUS（atypical HUS：aHUS）は，志賀毒素 STX による HUS と ADAMTS13 の活性著減による TTP 以外の血栓性微小血管障害で，微小血管症性溶血性貧血，血小板減少，急性腎傷害（AKI）を 3 主徴とする疾患である．　推奨グレード　該当せず

＜診断基準＞

Definite：3 主徴が揃い，志賀毒素に関連するものでないこと，血栓性血小板減少性紫斑病でないこと．

1. 微小血管症性溶血性貧血：Hb 10 g/dL 未満
   血中 Hb 値のみで判断するのではなく，血清 LDH の上昇，血清ハプトグロビンの著減，末梢血スメアでの破砕赤血球の存在を基に微小血管症性溶血の有無を確認する．
2. 血小板減少：血小板数 15 万/μL 未満
3. 急性腎傷害（AKI）：小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上への上昇

Probable：微小血管症性溶血性貧血，血小板減少，急性腎傷害の 3 項目のうち 2 項目を呈し，かつ志賀毒素に関連するものでも，血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと．

解説

aHUS は，従来，小児期に発症する HUS のなかで大半を占める志賀毒素産生性 EHEC 感染に続発する HUS に対峙する疾患概念として捉えられてきた．現在では全 HUS 患者の約 10％を aHUS が占める．その病態解明が進むにつれ，多岐にわたる疾患が HUS 発症の原因となり得ることが判明してきた．本ガイドラインでは，aHUS の診断基準は，日本腎臓学会・日本小児科学会合同の診断基準作成委員会による診断ガイドラインを踏襲した[a)]．aHUS であっても発症時に腹痛，下痢等の腹部症状を呈する症例があることから，①6 カ月以下の発症例，②再発例，③発症時期が明確でない症例，④食中毒事例以外の家族内発症例がある場合に

表 1　aHUS の分類

1．病因が明らかなもの
　ⅰ）感染症
　　・肺炎球菌感染症
　ⅱ）補体制御因子異常症
　　・補体蛋白の遺伝子変異：H 因子（CFH），I 因子（CFI），membrane cofactor protein（MCP，CD46），C3，B 因子（CFB），トロンボモジュリン
　　・後天性：自己抗体産生
　ⅲ）コバラミン代謝異常症
　ⅳ）DGKE（diacylglycerol kinase ε）異常症
　ⅴ）キニン誘発性
2．疾患との関連性を認めるもの
　ⅰ）HIV
　ⅱ）悪性腫瘍，抗腫瘍薬，放射線治療
　ⅲ）移植，免疫抑制薬
　ⅳ）妊娠関連：HELLP 症候群
　ⅴ）自己免疫疾患・膠原病
　ⅵ）そのほか

（文献 1）より引用，一部改変）

は，下痢の有無にかかわらず aHUS を考慮する．aHUS は表 1[b] のように分類される．

aHUS の鑑別のためには，下記の疾患の特徴を考慮して，検査計画を立てる．

（1）侵襲的肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal infection）

侵襲的肺炎球菌感染症とは，重症肺炎，髄膜炎，菌血症，敗血症，膿胸等を生じる重症肺炎球菌感染症と定義される．本症に関連して生じる HUS は肺炎球菌が産生する neuraminidase により赤血球，血小板，腎糸球体内皮細胞表面から N-acetyl neuraminic acid が解離し，細胞表面の構成成分である Thomsen-Friedenreich 抗原がこれらの細胞表面に露出し，宿主血漿中の IgM 抗体が反応して赤血球凝集，溶血を生じる結果 HUS を発症すると考えられている[c]．肺炎，髄膜炎，菌血症，敗血症，膿胸等の臨床症状に加え，肺炎球菌を培養同定する．また，診断には赤血球膜上に露出した Thomsen-Friedenreich 抗原を同定することが有用である[d]．

（2）補体制御因子異常症

血清補体価（CH50），C3，C4 を含めた補体蛋白・制御因子の蛋白量定量，抗 H 因子抗体の検出，単核白血球上の MCP（CD46）発現の検索等の検査により原因を推定する[e]．その後，遺伝子解析を行い，診断を確定する．しかし，ある 1 つの補体関連蛋白の遺伝子に異常がある場合でも，その補体関連蛋白の血中濃度

が正常のことがあるので[f]，最終的には報告されている候補遺伝子の解析を可能な限り行うことが望ましい．

(3) ADAMTS13 欠損症

ADAMTS13（a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13）欠損症には先天性欠損症（Upshaw-Schulman 症候群）と抗 ADAMTS13 抗体による定型的 TTP が存在する．したがって，ADAMTS13 活性および抗 ADAMTS13 抗体を測定し，ADAMTS13 活性の著減する先天性欠損症と定型的 TTP を除外する．ADAMTS13 活性が 5％未満の症例は定型的 TTP で，TTP 症例の 60～90％を占める．

(4) コバラミン代謝異常症

特に生後 6 カ月以内の乳児例については本症を考え，血漿アミノ酸分析にて高ホモシステイン血症，低メチオニン血症の有無を確認する．

(5) DGKE 異常症

DGKE（diacylglycerol kinase ε）異常症は，既知の補体制御因子異常がなく，抗 H 因子抗体を認めない 4 人の aHUS 患児の exome sequence により劣性遺伝形式をとる aHUS の原因として同定され Lemaire らにより報告された[g]．ほとんどの患者が生後 1 年以内に aHUS 発症し 5 歳までに再発している．生後 1 年以内に発症した患者では，27％に本遺伝子の変異が認められ，家族例では変異の保有率は 50％に至ると報告されている．さらに症状の特徴として，aHUS 発作後の回復期にも高血圧，顕微鏡的血尿，蛋白尿（ときにネフローゼ症候群レベルの蛋白尿）を呈し，20 代で CKD ステージ 4～5 へ至る．これらの臨床的特徴を呈し，既知の aHUS の原因が同定されない場合には本異常症を考慮する必要がある．

(6) HIV 感染

血清中の抗体検査で HIV 感染を診断する．

(7) そのほか

抗核抗体，抗リン脂質抗体，血清学的検査等により原因疾患を確定診断する．

Ⅵ-2　非典型 HUS（aHUS）の治療

aHUS の治療は，支持療法を中心とする全身管理と基礎疾患に対する治療である．
推奨グレード B

1）侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS

侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS 患者には，新鮮凍結血漿中に抗 Thomsen–Friedenreich IgM 抗体が存在し輸注により病状が悪化する可能性があるため，新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない．　推奨グレード D

2）補体制御因子等の異常に関連する aHUS

コバラミン代謝異常症以外の因子および補体制御因子異常症に関連する aHUS 患者には，血漿交換療法，血漿輸注等の血漿治療を速やかに導入する．
推奨グレード C1

日本小児科学会および日本腎臓学会の診断基準等に基づき aHUS と診断された患者に対してはエクリズマブでの治療を行う．　推奨グレード C1

aHUS が原因の末期腎不全患者の場合は，血縁者からの生体腎移植を行うべきではない．　推奨グレード C2

aHUS が原因の末期腎不全患者に献腎移植を行う場合は，周術期に予防的血漿治療を行う．　推奨グレード C1

aHUS が原因の末期腎不全患者に献腎移植を行う場合は，周術期の予防的なエクリズマブ治療を考慮する．　推奨グレード C1

解説

aHUS は診断の項でも述べたように aHUS の発症に関連する基礎疾患が多数存

在することが明らかとなり，基礎疾患に対する治療はさまざまとなっている．しかし，aHUS に対する治療も EHEC 関連の HUS と同様に支持療法を中心とした全身管理なくしては基礎疾患に対する特殊治療は成立しないと考え，本ガイドドイドラインでは支持療法を中心とした全身管理の重要性をステートメントの最初に記載した．

（1）侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS

aHUS のなかで，侵襲的肺炎球菌感染症に関連して発症する aHUS は，EHEC 感染に続発する HUS に比し年少児に多く，症状は重篤であり[c)]，死亡率は 12.5％[c)]，26％[1)]，末期腎不全率も 10.1％[c)]，8％[1)]と，EHEC 感染症に続発する HUS に比し 2～3 倍の発症率と報告されている．病態生理は，肺炎球菌が産生する neuraminidase による赤血球，血小板，腎糸球体内皮細胞表面からの N-acetyl neuraminic acid の解離，細胞表面への Thomsen-Friedenreich 抗原の露出によるとされる．この細胞表面上に露出した Thomsen-Friedenreich 抗原は，血漿中の抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体と反応し，赤血球凝集と溶血を生じ HUS の発症に至る[c)]．したがって抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体が含まれる血漿成分の投与は病状を一層悪化させると考えられ，血漿輸注や血液製剤の輸注により急速に症状の悪化をきたした例が報告されている[2,3)]．また，侵襲的肺炎球菌感染症に関連した aHUS 患者 38 名の文献的考察では，非洗浄血液製剤の使用患者の慢性的腎後遺症や末期腎不全の発症率が，洗浄血液製剤のみを使用した患者に比し有意に高かったと報告されている[1)]．これらのことから新鮮凍結血漿を用いた血漿輸注，血漿交換療法等の血漿療法は行わない．加えて輸血に関しても洗浄血液製剤を使用すべきであり，乳幼児への透析における透析回路への充塡剤として洗浄血液製剤を用いる．

（2）補体制御因子等の異常に関連する aHUS

補体制御因子等の異常に関連する aHUS に対する治療は，ビタミン B_{12}補充という治療法が確立しているコバラミン代謝異常症等を除き，速やかに循環血漿量の 1～2 倍量の連日の血漿交換療法または血漿輸注を行うことが推奨される[d, h)]．特に補体制御因子異常症に関連する血漿交換療法は大量の新鮮凍結血漿の輸注による正常な補体制御因子の補充を可能とし，さらに原因となる物質（異常 CFH，C3，抗 CFH 抗体等），炎症性サイトカイン，血小板過凝集物を除去できることから，血漿輸注よりも効果的と考えられる[f,i)]．しかし，Case series の解析[j,k4,5)]では遺伝子異常を有する補体制御因子の種類によっては血漿治療の効果（短期予後）は同一ではなく，CFH 異常の予後が最も不良である．一方，MCP 異常症の短期予後は非常に良好で血漿治療の有無にかかわらず 90％以上が寛解し，血漿治療の

有無で分けた両群間に有意な差がなかった[4]．この結果から，膜結合型因子である MCP 異常症に対する血漿治療の利点はないと考えられる．

補体制御因子異常症に関連する aHUS 患者の腎移植後の再発は総じて 50％程度で，再発症例の 80～90％は移植腎機能の廃絶をきたす[l~n,6]．この移植後再発率も異常因子の種類によりさまざまで，CFH，CFI，C3 異常症は特に移植後再発が発生しやすい．一方，MCP 異常症は移植後の再発率も低く，移植腎上に発現する MCP が非変異体であることによると考えられている[6]．移植後の原病再発を抑止することを目的に周術期からの積極的な血漿療法を併用することで移植腎機能を保持しているとの報告も散見される[l~n]．補体制御因子異常症に関連する aHUS 患者に腎移植を行う際には，これらを併用することも考慮する必要がある．このように高率な移植後再発を考えると，特に再発率の高い CFH，CFI，CFB，C3 等の遺伝子変異を有する患者に対して生体腎移植は施行されるべきではない．特に血縁者からの生体腎移植では，ドナーが補体制御因子異常を保有している可能性があり，移植後に aHUS を発症した報告[l] もあり現段階では禁忌と考えるべきである．

補体制御因子異常症に関連する aHUS の根本的治療として，補体関連因子の CFH，CFI，CFB と C3 は主に肝臓で合成されることから肝移植が理論的には考えられる．現在まで 10 名以上で肝腎複合移植が施行され[o,p,7~12]，周術期の予防的な大量血漿療法を併用した成功例も散見される[10~12]．しかし現段階においては施行患者数も非常に少なく，術後成績を正確に評価できる段階にはない．

aHUS の多くの患者に CFH，CFI，MCP をはじめとする補体制御因子の遺伝子異常が発見され，補体活性化第二経路を介した過度の補体活性化が本疾患の中心的な病因と考えられている．C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブは，C5 に結合し C5a と C5b への開裂を阻止し補体の最終産物である膜侵襲複合体（membrane attack complex：MAC）の形成をも阻止することから，補体活性を制御する薬剤として開発された．成人を対象とした 2 つの前向き単群試験と小児を対象とした後ろ向き研究が施行され，アメリカおよびヨーロッパで 2011 年秋に aHUS に対する治療薬として承認された[q]．血漿治療に抵抗性を示した患者への有効性[13~15]を示した報告や，aHUS 患者の腎移植に際しての長期にわたる再発予防に有効であったとする報告[16~20]等が多数存在する．これらのことからエクリズマブは aHUS の治療手段として，また，aHUS 患者への移植後再発の予防治療手段として，aHUS 患者に大きな福音をもたらす可能性がある．しかし，本薬剤が補体活性化カスケードの最終段階を阻害する薬剤であることから，被包化細菌の感染リスクが上昇すると考えられ，特に髄膜炎菌感染は死亡リスクもあり，本薬剤使用 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種する．本薬剤投与までに 2 週間の期間がとれない場合にはシプロフロキサシン等適切な抗菌薬を併用

表 2　エクリズマブの用量・用法

年齢または体重	導入期	維持量
18 歳以上	1 回 900 mg/を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回以降 2 週ごとに 600 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回

（二次資料 s）より引用）

表 3　血漿交換/血漿輸注後のエクリズマブの補充投与

	直近のエクリズマブ投与量	エクリズマブ補充用量	補充投与の時期
血漿交換	300 mg	1 回につき 300 mg	施行後 60 分以内
	600 mg 以上	1 回につき 600 mg	
新鮮凍結血漿輸注	300 mg 以上	1 回につき 300 mg	施行 60 分前

註：血漿交換により本剤の一部が除去されること，新鮮凍結血漿内には補体 C5 が含まれることから，本剤投与中に血漿交換または新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合には，血漿交換の施行後または新鮮凍結血漿輸注の施行前に，表 3 を参考に本剤の補充投与を考慮すること．なお，表 3 はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから，補充投与後は患者の状態を慎重に観察する（s）．

（二次資料 s）より引用）

し感染を予防する[r]．さらに小児においては同じ被包化細菌に分類される肺炎球菌，インフルエンザ菌 b 型に関してもワクチンの接種状況を確認し，未接種の場合にはワクチン接種を検討することが必要である[s]．わが国でも 2013 年 9 月に aHUS における血栓性微小血管障害の抑制への適応拡大が承認されたところである．エクリズマブ（ソリリス®）の添付文書には使用上の注意として「本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤投与の是非を慎重に検討し，適切な対象患者に対し投与を開始すること．」,「本剤の適用にあたっては，日本小児科学会及び日本腎臓学会の診断基準等に基づいて非典型溶血性尿毒症症候群と診断された患者を対象とすること．」と記載されており[s]，aHUS と適切に診断することが重要である．また本添付文書に記載されている aHUS に対する用法・用量を表 2, 3 に記載した[s]．

エクリズマブ治療は，特に血漿治療に抵抗性や依存性を示す患者，血漿に対するアレルギーや血漿交換のためのブラッドアクセスの確保困難等血漿治療の危険

性が非常に大きく血漿治療施行が困難と判断される患者に対する有用性は大きく，これらの患者および補体性制御因子異常症に関連する aHUS と確定診断された患者に対しては，海外での報告と同様に[t] 本剤による治療優先度は高くなると考える．しかし，日本人に対するエクリズマブの使用は，現在 3 例の治験例と個人輸入による使用経験例が数例存在するのみであり，日本人における効果や副作用に関しては今後の検討課題であることから，推奨グレードを C1 とした．今後，エクリズマブの aHUS への治療経験が蓄積されることにより，aHUS の治療プロトコールや，腎移植後の aHUS 再発予防治療のプロトコールが大きく変化する可能性がある．

2013 年，新たに劣性遺伝形式をとる aHUS の原因として DKGE 異常症が報告された[f]．本症に関連して発症する aHUS に関しては補体の異常活性化の関与は明らかでなく，血漿輸注，エクリズマブ投与にて補体活性をコントロール中の症例においても aHUS の再発を認めた症例が確認され，血漿治療やエクリズマブの有効性に関しては不明である．一方，移植に関しては，献腎移植を受けた 3 例において，2 例が生着（2 年，4 年），1 例が慢性拒絶により移植腎機能が廃絶したと報告され，aHUS 再発による移植腎機能廃絶例がないことが注目すべき点にあげられている．また，DGKE 異常症は微小血管障害症を伴う膜性増殖性糸球体腎炎の原因遺伝子との報告[t]もあり，今後の症例蓄積・解析が待たれるところである．

検索式

PubMed，医中誌で，1992 年 1 月～2012 年 8 月までの期間で検索した．また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した．

PubMed

((“Hemolytic-Uremic Syndrome”[MH] AND atypical[TIAB]) OR “Atypical hemolytic uremic syndrome”[Supplementary Concept] OR (atypical*[TIAB] AND hemolytic*[TIAB])) AND English[LA] AND “1992”[EDAT]：“2012/08/31”[EDAT]＝510 件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (非典型/AL or atypical/AL) and (PT＝会議録除く and CK＝ヒト) and (PDAT＝1992/01/01：2012/08/31)＝21 件

参考にした二次資料

a）香美祥二，岡田浩一，要　伸也，佐藤和一，南学正臣，安田　隆，服部元史，芦田　明，幡谷浩史，日高義彦，澤井俊宏，藤丸季可，藤村吉博，吉田瑤子，日本腎臓学会・日本小

児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会：非典型溶血性尿毒症症候群診断基準，日腎会誌 2013；55：91–93.（http://www.jsn.or.jp/guidline/ahus/php）
b）Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB, European Paediatric Research Group for HUS：A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int 2006；70；423–431.
c）Copelovitch L, Kaplan BS：Streptococcus pneumonia–associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2008；23：1951–1956.
d）Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C Taylor CM, Van de Kar N, VandeWalle J：Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea–negative hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2009；24：687–696.
e）Sánchez–CorralP, González–Rubio C, Córdoba SR, López–Trascasa M：Functional analysis in serum from atypical hemolytic uremic syndrome patients reveals impaired protection of host cells associated with mutations with factor H. Mol Immunol 2004；41：81–84.
f）Loirat C, Frémeaus–Bacchi V：Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011；6：60–89.
g）Lemaire M, Frémeaux–Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Quintrec ML, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nürnberg G, Altmüller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Mohammed AM, Simkova E, Nürnberg P, Rioux–Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP：Recessive mutations in *DKGE* cause atypical hemolytic uremic syndrome. Nat Genet 2013；45：531–536.
h）Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ on behalf of a working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society：Clinical Practice Guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol 2009；148：37–47.
i）Loirat C, Garnier A, Sellier–Leclerc Kwon T：Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Thrombo Hemost 2010；36：673–681.
j）Noris M, Remuzzi G：Atypical hemolytic–uremic syndrome. N Eng J Med 2009；361：1676–1687.
k）Loirat C, Noris M, Frémeaux–Bacchi V：Complement and the atypical hemolytic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2008；23：1957–1972.
l）Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship HT, Remuzzi G：Outcome of renal transplantation in patients with Non–Shiga–Toxin associated hemolytic uremic syndrome：prognostic significance of background. Clin J Am Nephrol 2006；1：88–89.
m）Loirat C, Frémeaux–Bacchi V：Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. Pediatr Transpl 2008；12：619–629.
n）Noris M, Remuzzi G：Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Am J Transpl 2010；10：1517–1523.
o）Sánchez–Coral P, Melgosa M：Advances in understanding the aetiology of atypical haemolytic syndrome. Br J Haematol 2010；150：529–542.
p）Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, Consensus Study Group：Liver–kidney transplantation to cure atypical atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2009；20：940–949.
q）UpToDate：Atypical hemolytic uremic syndrome in children.
r）Schmidtko J, Peine S, El–Housseini Y, Pascual M, Meier P：Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies：A focus on eculizumab. Am J Kidney Dis 2013；61：289–299.
s）「ソリリス® 点滴静注 300 mg　エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤」添付文書

t）Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An AW, Soylemezoglu O, Gonul II, Taskiran EZ, Ibsirlioglu T, Korkmaz E, Bilginer Y, Duzova A, Ozen S, Topaloglu R, Besbas N, Ashraf S, Du Y, Liang C, Chen P, Lu D, Vadnagara K, Arbuckle S, Lewis D, Wakeland B, Quigg RJ, Ransom RF, Wakeland EK, Topham MK, Bazan NG, Mohan C, Hildebrandt F, Bakkaloglu A, Huang CL, Attanasio M：DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol 2013；24：377–384.

参考文献

1）Krysan DJ, Flynn JT：Renal transplantation after streptococcus pneumonia–associated hemolytic uremic syndrome. Am J Kidney Dis 2001；37：e15.（レベル 5）
2）McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, Postlethwaite RJ, Taylor CM：Haemolytic uremic syndrome and the Thomsen–Friedenreich antigen. Pediatr Nephrol 1989；3：135–139.（レベル 5）
3）Gilbert RD, Argent AC：Streptococcus pneumonia–associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Infect Dis J 1998；17：530–532.（レベル 5）
4）Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipel PF, Goodship TH, Remuzzi G：Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familiar aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：1844–1859.（レベル 4）
5）Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatteli G, Gridelli B：Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uremic syndrome. Lancet 2002；359：1671–1672.（レベル 5）
6）Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipel PF, Goodship TH, Remuzzi G：Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familiar aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：1844–1859.（レベル 4）
7）Remuzzi G, Ruggenenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, Bucchioni S, Sonzogni A, Bonanomi E, Sanzogni V, Platt JL, Perico N, Noris M：Hemolytic uremic syndrome：a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor H gene mutation. Am J Transplant 2005；5：1146–1150.（レベル 5）
8）Remuzzi G, Ruggenenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, Bucchioni S, Sonzogni A, Bonanomi E, Sanzogni V, Platt JL, Perico N, Noris M：Hemolytic uremic syndrome：a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor H gene mutation. Am J Transplant 2005；5：1146–1150.（レベル 5）
9）Cheong HI, Lee BS, Kang HG, Hahn H, Suh KS, Ha IS, Choi Y：Attempted treatment of factor H deficiency by liver transplantation. Pediatr Nephrol 2004；19：454–458.（レベル 5）
10）Saland JM, Emre SH, Shnider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, Remuzi G, Strain L, Goodship TH：Favorable long–term outcome after liver–kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. Am J Transplant 2006；6：1948–1952.（レベル 5）
11）Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, Puntila J, Isoniemi H, Holmberg C, Pinomäki A, Armstrong E, Koivuslo A, Tukialnen E, Mäkisako H, Saland J, Remuzzi G, Cordoba S, Lassila R, Meri S, Jckiranta TS：Successful liver–kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutationin complement factor H. Am J Transplant 2008；8：8216–8221.（レベル 5）
12）Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS, Shi PA, Ward SC, Magid MS, Benchimal C, Seikaly MG, Emre SH, Bresin E, Remuzzi G：Successful split liver–kidney transplant for factor H

associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2009；4：201–206.（レベル 5）
13）Gruppo RA, Rother RP：Eculizumab for congenital atypical hemolytic–uremic syndrome. N Eng J Med 2009；360：544–546.（レベル 5）
14）Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Saez AO, Vester U, Baba AK, Kribben A：Eculizumab for atypical hemolytic–uremic syndrome. N Engl J Med 2009；360：542–544.（レベル 5）
15）Ohanian M, Cable C, Halka K：Eculizumab safety reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. Clin Pharmacol 2011；3：5–12.（レベル 5）
16）Dorresteijn EM, van de Kar NCAJ, Cransberg K：Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. Pediatr Nephrol 2012；27：1193–1195.（レベル 5）
17）Zimmerhackl LBHofer J, Cortina G, Mark W, Würzner R, Jungraithmayr TC：Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med 2010；362：1746–1748.（レベル 5）
18）Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S：Prophyractic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2011；26：1325–1329.（レベル 5）
19）Al–Akash SI, Almond PS, Savell Jr VH, Gharaybeh SL, Hogue C：Eculizumab induces long–term remission in recurrent post–transplant HUS associated with C3 gene mutation. Pediatr Nephrol 2011；26：613–619.（レベル 5）
20）Zuber J, Quintec ML, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noel LH, Hourmant M, Niaudet P, Frémeaux–Bacchi, Rondeau E, Lgendre C, Loirat C, for the French Study Group for atypical HUS：Eculizumab for atypical haemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. Am J Transplant 2012；12：3337–3354.（レベル 5）
21）LapeyraqueAL, Malina M, Fremeaux–Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F：Eculizumab in severe Shiga–toxin–associated HUS. N Engl J Med 2011；364：2561–2563.（レベル 5）

索　引

欧　文

A

ADAMTS13 …… 12, 65
ADAMTS13 欠損症 …… 77
AKI 診療ガイドライン …… 40
AKI のステージ分類 …… 18
ALT 上昇 …… 16

B

B 因子 …… 76

C

C3 …… 76
C5 …… 80
CKD …… xiv

D

DGKE 異常症 …… 77, 82
DIC …… 11, 46, 65
DIC 診断基準 …… 47

G

Glasgow Coma Scale …… 21

H

hemolytic uremic syndrome …… x
HIV …… 67, 77
H 因子 …… 76
H 抗原 …… 1

I

IgG 補充 …… 71
I 因子 …… 76

J

Japan Coma Scale …… 21

K

KDIGO …… 40

L

LDH の上昇 …… 12

M

membrane cofactor protein …… 76
Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 …… iv

O

O104 …… 72
O104：H4 …… 4, 7
O111 …… 53
O157 …… 3
Oklahoma TTP–HUS registry …… 67
O 抗原 …… 1

R

RAS 阻害薬 …… 36

S

ST 合剤 …… 7

T

Thomsen–Friedenreich …… 76
Thomsen–Friedenreich IgM …… xvi
Thomsen–Friedenreich 抗原 …… 79

U

Upshaw–Schulman 症候群 …… 77

V

von Willebrand …… 17

ギリシア文字

β–ラクタム薬 …… 7

和　文

ア

悪性高血圧 …… 65
悪性腫瘍 …… 67
アジスロマイシン …… 8, 72
アムロジピン …… 36
アルブミン尿 …… 57
アンチトロンビンⅢ製剤 …… 46

イ

意識障害 …… xi, 20
溢水 …… 40
インフルエンザ菌 …… 81

ウ

ウロキナーゼ …… 46
運動障害 …… 51

エ

エクリズマブ …… 54, 72, 78, 80
エリスロポエチン …… xii, 33

カ

拡張型心筋症 …… 29, 63
片麻痺 …… 62
カルシウム拮抗薬 …… xii, 36
間欠的血液透析 …… 41
感染対策 …… ix

キ

キニーネ …… 67
キノロン系 …… 7
急性腎傷害 …… x, 3, 11, 16
急性腎傷害のステージ分類 …… 18
急性膵炎 …… 26
急性透析療法 …… 57
急性脳症 …… 20
強皮症腎 …… 65

ク

クームス試験……11
グリセリン……51
クロピドグレル……67

ケ

経過観察……62
痙攣……xi, 20
血液幹細胞移植……67
血液浄化療法……14, 16, 40
血管内容量……32
血漿交換……66
血漿交換療法……xiii, 44, 54, 67
血小板減少……3, 11
血小板輸血……33, 34
血漿輸注……66, 67
血清クレアチニン……16
血栓性血小板減少性紫斑病……65
血栓性微小血管症……65
血栓性微小血管障害……11
ケモカイン……17
献腎移植……78

コ

高 K 血症……40
抗 Thomsen–Friedenreich IgM（抗体）……67, 78
降圧薬……36
降圧療法……xii
抗凝固療法……xiii, 46
抗菌薬……ix, 7
高血圧……xi, 25, 31, 36, 40, 57
抗血栓療法……46
高サイトカイン……53
高次機能障害……51
抗リン脂質抗体……67
コバラミン代謝異常症……xvi, 77, 79

サ

サイトカイン……17

シ

ジアゼパム……51
志賀毒素……1
志賀毒素産生性大腸菌……1
支持療法……51
持続腎代替療法……41
ジピリダモール……46
死亡率……12
重症化因子……13
循環器系合併症……xi, 29
循環器系後遺症……62
消化管……11
消化管合併症……xi, 26
消化管後遺症……62
止痢薬……ix, 8
腎外合併症……xi
腎機能低下……40, 57
心筋炎……29
心筋虚血……29, 63
神経学的後遺症……62
腎後遺症……xiv
侵襲的肺炎球菌……67
侵襲的肺炎球菌感染症……xvi, 76, 78
腎生検……57
心臓……11
心臓微細血栓症……29, 63
迅速診断検査……5
心タンポナーデ……29, 63
心不全……32, 40

ス

推奨グレード……vi
膵臓……11
髄膜炎菌ワクチン……80
ステートメント……vi
ストレプトキナーゼ……46

セ

成人……65
精神運動発達障害……62
成人の HUS……70
生体腎移植……78
赤血球輸血……34
接触感染予防策……8
全身性エリテマトーデス……67

ソ

ソルビトール……5

タ

代謝性アシドーシス……40
大腸狭窄……62
大網切除……34
脱水……16
胆汁うっ滞……26
胆石……62
胆石症……26
蛋白尿……57

チ

チオペンタール……51
チクロピジン……67
知能障害……51
虫垂炎……26
中枢神経……11
中枢神経症状……20
中心静脈カテーテル挿入……34
腸管壊死・穿孔……26
腸管出血性大腸菌……1
腸管出血性大腸菌感染症の診断……ix
腸管出血性大腸菌感染症の治療……ix
腸管浮腫……26
腸重積……26
直腸脱……26

テ

低 Na 血症……16, 40
低張性輸液製剤……32
電解質異常……31, 40
てんかん……51

ト

頭蓋内圧亢進……51
頭蓋内圧モニタリング……51
透析開始基準……xii
透析方法……xiii
透析療法……xii, 40
透析療法の絶対的適応……18
等張性輸液製剤……xii, 31
糖尿病……xi, 28, 62
頭部画像検査……20
富山県……53
トロンボモジュリン……76

ニ

ニフェジピン……36

尿毒症症状 …… 40
認知行動障害 …… 62, 63

ノ

脳梗塞 …… 23
脳症 …… 50
脳症の支持療法 …… xiii, 50
脳症の診断 …… xi
脳症の治療 …… xiii
脳症の特異的治療 …… xiii, 52
脳波検査 …… 20

ハ

肺炎球菌 …… 81
肺水腫 …… 31, 32, 40
播種性血管内凝固 …… 46
ハプトグロビン …… 11
バルビツール …… 51

ヒ

皮質性失明 …… 62
非典型 HUS …… 75
ヒトリコンビナントトロンボモジュリン …… 46
びまん性脳浮腫 …… 50
ビリルビン …… 11
貧血 …… 33

フ

フェノバルビタール …… 51
腹部 CT 検査 …… 4
腹部超音波 …… 4, 12
腹膜炎 …… 26
腹膜透析 …… 41
腹膜透析カテーテル挿入 …… 34
フロセミド …… 36

ヘ

ヘパリン …… 46
ベロ毒素 …… 1
ベロ毒素産生性大腸菌 …… 1
ベンゾジアゼピン …… 51

ホ

乏尿 …… 16, 40
保菌者 …… 7
ホスフェニトイン …… 51
ホスホマイシン …… 8
補体制御因子 …… 66, 78, 79
補体制御因子異常症 …… 76
膜性増殖性糸球体腎炎 …… 82

マ

慢性腎臓病 …… xiv, 57
慢性膵炎 …… 62
マンニトール …… 51

ミ

ミダゾラム …… 51

ム

無尿 …… 16

メ

メシル酸ガベキセート …… 46

メシル酸ナファモスタット……46
メチルプレドニゾロンパルス療法……xiv, 52
免疫吸着……71

ユ

輸液……xii
輸液療法……31
輸血……xii

ヨ

溶血性尿毒症症候群……3
溶血性尿毒症症候群の診断……x
溶血性貧血……3, 11

リ

利益相反事項……ii
リツキシマブ……67
利尿薬……36
両側深部灰白質病変……50

ようけつせいにょうどくしょうしょうこうぐん　しんだん　ちりょう
溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

定価（本体 1,500 円＋税）
消費税変更の場合，上記定価は税率の差額分変更になります．

2014 年 4 月 20 日 第 1 版発行

編　著……五 十 嵐 隆
発行者……蒲 原 一 夫
発行所……株式会社　東京医学社
〒113-0033　東京都文京区本郷3-35-4
編集部……TEL 03-3811-4119 FAX 03-3811-6135
販売部……TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp　E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp　振替口座　00150-7-105704
正誤表を作成した場合はホームページに掲載します．

Ⓒ Takashi IGARASHI 2014 Printed in Japan

印刷・製本/三報社印刷
乱丁，落丁などがございましたら，お取り替えいたします．
・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は㈱東京医学社が保有します．
・JCOPY ＜㈱出版者著作権管理機構 委託出版物＞
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています．複写される場合は，そのつど事前に㈳出版者著作権管理機構（TEL 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail：info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください．

ISBN978-4-88563-231-0 C3047 ￥1500E