

成人男性にみられた下痢を伴わない 溶血性尿毒症症候群の1例

川崎 洋 本多 正典 上田 壮一郎
加藤 淳 久保田 英司 宮下 豊
長濱 貴彦

静岡赤十字病院 内科

要旨：症例は39歳男性で主訴は呼吸困難。平成16年4月末より歯痛のため、歯科受診し抗生物質、鎮痛剤を処方された。5月上旬より尿量減少・労作時息切れを自覚し、症状が増強するため5月17日に当院を受診した。来院時、全身浮腫・低酸素血症・腎不全を認め入院した。血液検査で血小板減少・貧血・破碎赤血球も認め、溶血性尿毒症症候群と診断した。同日より血液透析を開始し、18日より血漿交換(計5回)を併用した。その後、週3回の血液透析を継続したが腎不全は改善せず、6月9日に内シャントを作製し6月20日に退院した。

溶血性尿毒症症候群は殆どの場合、下痢と関連して発症し予後良好であるが、本例のように下痢を伴わない場合の予後は必ずしも良くない。本例では入院早期より施行した血漿交換が有効と考えられた。また腎不全は持続したため、今後腎機能の回復の有無に注意して経過観察する必要がある。

Key words：非典型的 HUS, 成人 HUS, 血漿交換, 腎不全, 血液透析

I. はじめに

溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)は、1955年Gasserらによって報告され、①血小板減少症、②溶血性貧血、③急性腎不全を3徴候とする疾患である¹⁾。1983年にRileyらがHUSの原因としてペロ毒素の関与を報告して以来、下痢と関連するHUSに関する報告が多くみられている²⁾。小児では、HUSの約90%が下痢関連HUSとされているが、成人では下痢関連HUS以外の非典型的HUSがより多く報告されており³⁾、家族性HUS、薬剤性HUSなどが代表的である⁴⁾。今回、我々は成人男性において先行する下痢を伴わないHUSの一例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：39歳、男性

主訴：呼吸困難

既往歴：高血圧(15歳)

家族歴：特記事項なし

現病歴：15歳頃より高血圧を指摘されていたが放置していた。その後、定期的に健康診断を受けていなかった。平成16年4月より歯痛があり、市販の鎮痛薬(バファリン)を大量に服用した。5月上旬より呼吸困難、尿量の減少がみられた。5月12日に近医歯科を受診、歯痛に対しロミロン、ポンタールを処方された。その後、呼吸困難が増強したため5月17日に当院を受診、低酸素血症及び全身浮腫が認められ同日入院した。

入院時現症：身長159.6cm、体重58.9kg、血圧145/98mmHg、脈拍98/分整、体温36.8°C、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心音I・II音正常、III・IV音聴取、Levine II/VIの収縮期雑音聴取。両側下肺野に水泡性ラ音あり。腹部平坦かつ軟、圧痛なし、グル音正常、肝腎脾触知せず。下腿浮腫あり。高血圧性眼底(S₂H₃; Scheie分類)。

入院時検査成績(表1・2)：高度の貧血と血小板減

少を認めるとともに、多量の破碎赤血球を検出した。フィブリノーゲン (fibrinogen; FNG), トロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex; TAT), Dダイマー (D-dimer), プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin・

α_2 -plasmin inhibitor; PIC), トロンボモジュリン (thrombomodulin; TM), プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor type1; PAI-1) と一部凝固系の亢進を認めた。lactate dehydrogenase (LDH) は高値を認め、

表1 入院時検査所見(1)

<末梢血>	<凝固>	<生化学>	
WBC 7880/μl	PT-INR 1.14	TP 6.0 g/dl	Na 133.6 mEq/L
Stab 1.5%	APTT 27 sec	Alb 3.3 g/dl	K 3.7 mEq/L
Seg 91.5%	FNG 506 mg/dl	T-bil 0.2 mg/dl	Cl 92.3 mEq/L
Lymph 2.5%	FDP-E 7.8 μg/ml	GOT 48 IU/L	Ca 8.5 mg/dl
Mono 4.5%	TAT 9.4 ng/ml	GPT 19 IU/L	CK 417 IU/L
RBC 205 $\times 10^4$ /μl	D-dimer 3.5 μg/ml	LDH 1508 IU/L	Haptoglobin <10mg/ml
Hb 6.8 g/dl	PIC 1.2 μg/ml	ALP 234 IU/L	
Plt 8.8 $\times 10^4$ /μl	AT-III 108 %	BUN 132.9 mg/dl	
Ret 21.5 $\times 10^4$ /μl	Protein C 103 %	Cr 16.3 mg/dl	
破碎赤血球 92% (92/1000)	TM 78.3 ng/ml	UA 19.6 mg/dl	
	PAI-1 53.4 ng/ml		

FNG (fibrinogen), FDP (fibrin/fibrinogen degradation products), TAT (thrombin-antithrombin complex), PIC (plasmin・ α_2 -plasmin inhibitor), AT-III (antithrombin III), TM (thrombomodulin), PAI-1 (Anti plasminogen activator inhibitor type1)

表2 入院時検査所見(2)

<免疫>	<検尿>	<検便>
CRP 5.23 mg/dl MPO-ANCA <10	比重 1.014	Vero toxin (-)
IgG 686 mg/dl PR3-ANCA <10	蛋白 300 mg/dl	病原性大腸菌 (-)
IgA 142 mg/dl C.trachomatis (-)	潜血 3+	潜血 (-)
IgM 40 mg/dl C.Pneumoniae IgG (+)	<尿沈渣>	<血液ガス(room air)>
ASLO 94 IU/ml C.Pneumoniae IgA (-)	赤血球 10~19 /HPF	pH 7.359
ASK 160 倍 HIV (-)	白血球 1~4 /HPF	PCO₂ 25.1 mmHg
RF 27.3 IU/ml HBS-Ag (-)	円柱 (-)	PO₂ 46.0 mmHg
CH50 42.8 /ml HCV-Ab (-)	<蓄尿>	HCO₃⁻ 13.8 mmol/l
C3 100 mg/dl TP (-)	CCr 2 ml/min	BE -10.4 mmol/l
C4 26 mg/dl RPR (-)	Protein 0.5 g/day	
ANA (-)		

CRP (C-reactive protein), ASLO (antistreptolysin-O), ASK (antistreptokinase), RF (Rheumatoid factor), ANA (antinuclear antibody), MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody), PR-3 ANCA (proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody), HIV (human immunodeficiency virus), CCr (creatinine clearance)

haptoglobin は低値を示した。高度の腎不全所見を呈した。血液ガス所見では、低酸素血症及び高度の代謝性アシドーシスを認めた。

胸部 X 線所見 (図 1)：心胸郭比 65.4% と心拡大、両側に大量の胸水貯留を認めた。

腹部 X 線所見：特記すべき所見なし。

心エコー検査：駆出率 50% と軽度低下、下大静脈は径 15 mm と拡張を認めた。

腹部 computed tomography (CT)：両側の腎萎縮なし。水腎症なし。

ガリウムシンチ：異常集積なし。

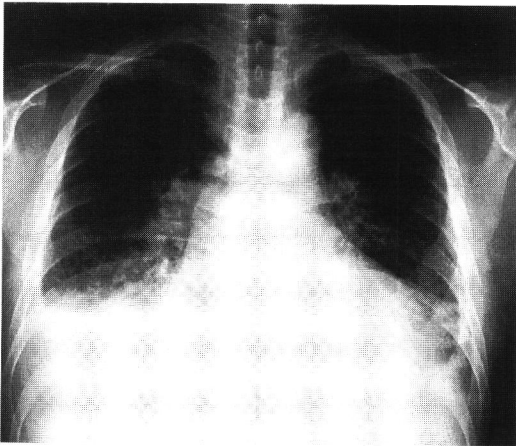


図 1 来院時の胸部レントゲン写真
心拡大と両側に大量の胸水貯留を認めた。

入院後経過 (図 2)：入院時、乏尿、血液検査で腎不全・溶血性貧血・破碎赤血球・血小板減少、胸部レントゲンで胸水貯留を認め HUS による急性腎不全・肺水腫と診断した。入院日より酸素吸入、利尿剤静注を行うと同時に血液透析・血漿交換 (計 5 回) を開始した。また、入院後貧血が進行し 5 月 18 日に hemoglobin (Hb) 5.8 g/dl まで低下したため、5 月 18 日および 21 日にそれぞれ濃厚赤血球 2 単位を輸血した。溶血性貧血・血小板減少は徐々に改善したため 5 月 24 日で血漿交換を中止した。しかしながら、その後も腎不全が持続するため血液透析を継続し 6 月 9 日に内シャントを造設、外来にて透析を継続することとし 6 月 20 日に退院した。

III. 考 察

成人における HUS は、典型的下痢関連 HUS が 90% を占める小児^{5,6)} と異なり、さまざまな原因で発症することが多い^{3,7)} (表 3)。本症例では、先行する下痢症状がみられず、検便でペロ毒素も陰性であったため、下痢関連 HUS ではない非典型的 HUS と考えられた。

成人発症かつ非典型的 HUS では、典型的下痢関連 HUS に比べ生命予後が不良であり血漿交換が行われる以前の死亡率は 50% 以上と報告されていた⁸⁻¹¹⁾。その後、血漿交換が行われるようになり死亡

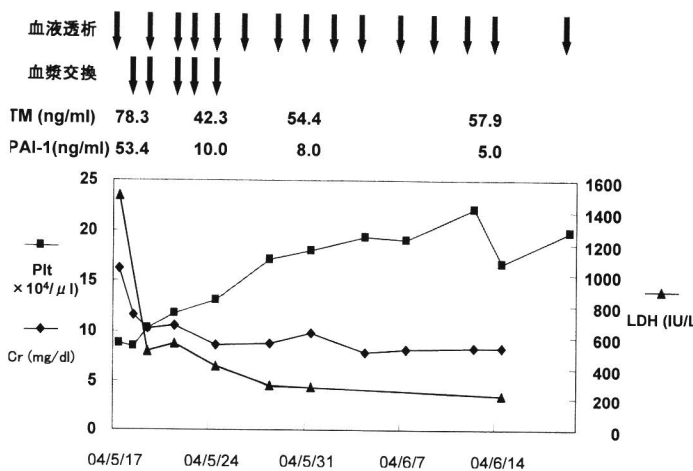


図 2 臨床経過

血漿交換施行後、徐々に Plt, LDH の改善を認めた。血管内皮細胞障害を反映する PAI-1 や TM は低下した。週 3 回血液透析を継続したが、腎不全は持続した。

率は約10%と著しく改善したため^{9,11)}、非典型的HUSでは積極的に血漿交換を行うべきであるとされている¹²⁾。本症例では、入院直後より血漿交換を開始し、溶血性貧血・血小板減少は徐々に改善したため、血漿交換療法が有効であったと考えられる。しかしながら、腎機能の改善はみられず血液透析の継続が必要であった。成人HUS症例では、発症一年後に腎障害が約25%に残存するといわれており^{12,13)}、本症例では腎機能の回復に注意しながら経過観察を行う必要がある。また、本症例は未治療の高血圧歴を有し入院時に高血圧性の眼底変化を認めたことから、腹部CTで腎臓の萎縮を認めないものの、入院前より慢性的な腎機能障害が存在していた可能性は否定できない。

非典型的HUSの原因としては、薬剤性・感染性

(肺炎球菌・ヒト免疫不全ウイルスなど)・遺伝性・二次性(悪性腫瘍・自己免疫疾患・悪性高血圧・移植後など)が挙げられる^{3,7,14,15)}。

本症例は長期にわたる未治療の高血圧歴を有し、入院時に高血圧性の眼底変化を認めたこと、発症直前に非ステロイド系抗炎症薬および抗生剤を内服していたことから、高血圧及び薬剤がHUSの発症に関与した可能性はある。しかしながら、本症例ではHUS発症以前の血圧及び高血圧による動脈硬化などの病態が不明であるため、高血圧とHUS発症の関係論じることは困難である。また、薬剤性HUSの報告は表4に示すように多岐にわたるが、実際には因果関係がはっきりしない場合が多い^{5,16)}。本症例では非ステロイド系抗炎症薬・抗生剤が原因として疑われるが、薬剤性HUSでは一般に原因薬剤の中

表3 HUS発症の原因

感染:	腸管出血性大腸菌, 赤痢菌, 肺炎球菌, ヒト免疫不全ウイルスなど
遺伝性:	H因子欠損症, von Willebrand factor-cleaving protease 欠損症, ビタミンB ₁₂ 代謝異常症
薬剤性:	抗腫瘍薬, 免疫抑制剤, 抗血小板薬, インターフェロン, 非ステロイド系抗炎症薬, 抗生剤など
二次性:	腎移植後, 骨髄移植後, 全身性エリテマトーデス, 血管炎, 悪性腫瘍, 悪性高血圧, 妊娠・出産, 経口避妊薬の使用
原因不明	

表4 HUS発症に関与したと報告されている薬剤
(Medina PJ et al, Curr Opin Hematol. 2001¹⁶⁾より一部抜粋)

抗腫瘍薬:	mitomycin C, 5-fluorouracil, cytarabine, chlorozotocin(DCNU), cisplatin, daunorubicin, deoxycoformycin, gemcitabine, hydroxyurea
免疫抑制剤:	cyclosporin, OKT3, tacrolimus
抗血小板薬:	ticlopidine, clopidogrel, defibrotide, dipyridamole
抗生剤:	ampicillin, clarithromycin, D-penicillamine, metronidazole, oxytetracycline, penicillin, rifampicin, sulfoxazole
非ステロイド抗炎症薬:	diclofenac, ketorolac, nimesulide, piroxicam
インターフェロン:	alpha interferon, alpha 2b interferon, beta interferon
H ₂ ブロッカー:	cimetidine, famotidine
ホルモン:	17-B estradiol patch, conjugated estrogens, danazole, ethinyl estradiol, ethynodiol acetate, levonorgesterol, norethisterone
ワクチン:	hepatitis-B, influenza
その他:	quinine, simvastatin, albendazole, carbon tetrachloride, cocaine, heroin

止・血液透析によって腎障害が改善し比較的予後良好な経過をたどると報告されている点が^{5,16)}本症例とやや異なる。

IV. 結 語

今回、我々は成人男性において下痢を伴わない非典型的 HUS の一例を経験した。HUS の原因は不明であったが、若年時より放置された高血圧及び薬剤の関与は否定できない。また、本症例では入院早期より施行した血漿交換が有効であったと思われる。

文 献

- 1) Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. Hämolytisch uräische syndrome : bilateral Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen Anämien. erworbenen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 1955 ; 85 : 905-909.
- 2) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli O157 : H7 serotype. N Engl J Med 1983 ; 308 : 681-685.
- 3) Isabelle T, Beatrice M, Antoine F, et al. Adult haemolytic and uramic syndrome : causes and prognostic factors in the last decade. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 1228-1234.
- 4) 森美貴, 和田秀夫. HUS. 血液フロンティア 2003 ; 13 : 769-778.
- 5) 武田和子. 医療による思わぬ健康被害 3. 薬剤による溶血性尿毒症症候群. 小児科 2004 ; 45 : 16-23.
- 6) Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, et al. A 20 year population-based study of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. Pediatrics 1994 ; 94 : 35-40.
- 7) 五十嵐隆. 溶血性尿毒症症候群. 腎と透析 2004 ; 56 : 669-671.
- 8) Ponticelli C, Rivolta E, Imbasciati E, et al. Hemolytic uremic syndrome in adults. Arch Intern Med 1980 ; 140 : 353-357.
- 9) Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, et al. haemolytic-uremic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults:clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13 : 76-81.
- 10) Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli. O157: H7 outbreak. Lancet 1999 ; 354 : 1327-1330.
- 11) Lara PN, Coe TL, Zhou H, et al. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Am J Med 1999 ; 107 : 573-579.
- 12) George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000 ; 96 : 1223-1229.
- 13) Schieppati A, Ruggenti P, Cornejo RP, et al. Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 1992 ; 2 : 1640-1644.
- 14) 寺田秀夫. HUS (溶血性尿毒症症候群) 成因論をめぐる問題点. 日臨. 1993 ; 51 : 193-197.
- 15) 上田恭典. HUS (溶血性尿毒症症候群) 治療. 日臨 1993 ; 51 : 215-221.
- 16) Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol 2001 ; 8 : 286-93.

Hemolytic Uremic Syndrome without Diarrhea Seen in Adult

Hiroshi Kawasaki, Masanori Honda, Souichiro Ueda,
Jun Katou, Eiji Kubota, Yutaka Miyashita,
Takahiko Nagahama

Department of Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : A 39-year-old male was admitted to the hospital due to systemic edema and hypoxia. The patient had a history of hypertension for more than 20 years, which had not been under medical control. Prior to admission, he took antibiotics and large doses of aspirin for his odontalgia. The laboratory data on admission presented hemolytic anemia with red cell fragmentation, thrombocytopenia and renal failure which were compatible with hemolytic uremic syndrome. The absence of preceding diarrhea and the negative study of verocytotoxin of stool suggested atypical hemolytic uremic syndrome without diarrhea. Hemodialysis and plasma exchange were performed immediately and there was improvement in anemia and thrombocytopenia, however renal failure persisted. The patient required hemodialysis regularly even after his discharge. Although we were not able to confirm the causes of hemolytic uremic syndrome, there is a possibility that aspirin and antibiotics could have been the cause of hemolytic uremic syndrome.

Key words : atypical HUS, adult HUS, plasma exchange, renal failure, hemodialysis



連絡先：川崎 洋；静岡赤十字病院 内科

〒 420-0853 静岡市追手町 8-2 TEL (054)254-4311