

## ◇教育セミナー 4◇

溶血性尿毒症症候群および周辺疾患の管理  
～症例から学んだこと～

福岡赤十字病院小児科

波多江 健

## はじめに

溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic uremic syndrome: HUS) は、小児期における急性腎不全で最も多い疾患である。溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全をきたし、同時にさまざまな合併症を引き起こす。近年、HUS の解明が進むとともに、以前から異同が問題とされてきた血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) も解明が進み、全く機序の異なる疾患であるが、臨床的には thrombotic microangiopathy (TMA) という大きな概念に含まれる疾患として取り扱われることが増えてきた<sup>1)</sup>。表 1 に European Pediatric Research Group の分類を示す。TMA はさまざまな機序による血管内皮の障害により起こり、この原因としては細菌毒素、薬物、全身性疾患、補体調節遺伝子の異常、von Willebrand 因子切断酵素 (von Willebrand factor-cleaving protease: vWF-CP=A dysintegrin and metalloprotease with thrombospondin type motifs 13: ADAMTS13) の活性減少などが含まれる。腎機能障害、血小板減少、溶血性貧血を認める TMA に遭遇した場合、診断を的確に迅速に行うことが治療方針を決定する上で重要である。

HUS のうち、最も多いものは、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) による腸炎に引き続いて起こるタイプである<sup>2)</sup>。回復することが多いものの、死亡する例もあり、これは腎不全以外の合併症によるものが多い<sup>3)</sup>。感染症に関係するものとしては、この他に肺炎球菌感染症に引き続いて起こるものが知られている<sup>4)</sup>。

感染症以外のサブグループとして、周辺疾患に ADAMTS 13 の異常による Upshaw-Schulman 症候群がある<sup>5)</sup>。補体カスケード異常による家族性・遺伝性 HUS として、factor H (FH)、factor I (FI) および membrane cofactor protein

(MCP) の遺伝子異常によるものが多いが、他の遺伝子異常の報告も続いている<sup>1)</sup>。家族性・遺伝性の HUS は再発を繰り返し、移植後の再発もみられる<sup>6)</sup>。

今回、これらの疾患のうち、ADAMTS13 欠乏、補体調節因子異常、感染誘発性の主要な 3 病態について症例を通して解説する。

## 1. Upshaw-Schulman 症候群 (先天性 ADAMTS13 異常症)

## &lt;症例 1&gt;

妊娠経過異常なく 40 週 2,950g、骨盤位分娩にて仮死なく出生。生後 28 時間、総ビリルビン 24.4mg/dl へ上昇したため紹介された。

**入院時検査成績：**白血球 19,200/ $\mu$ l、赤血球 523万/ $\mu$ l、Hb 18.7g/dl、Ht55.5%、血小板 2.3万/ $\mu$ l、網状赤血球 59%、直接クームス (-)、総蛋白 5.8g/dl、BUN 23mg/dl、Cr 0.3mg/dl、GOT 89 IU/L、GPT 12 IU/L、 $\gamma$ -GTP 67 IU/L、T.bil 29.1mg/dl、Dbil 1.4mg/dl、Na 140 mEq/L、K 5.4 mEq/L、Cl 105 mEq/L、CRP (-)、尿比重 1.008、蛋白 2+、潜血 3+ (溶血)、沈渣 WBC 1-3/F 顆粒円柱 2+。早発黄疸、原因不明の溶血性疾患の診断にて新鮮血による交換輸血を受けた。交換輸血後溶血、血小板減少は改善した。2 歳 10 月、血便、溶血性貧血、血小板減少をきたし、輸血を受け改善した。3 歳 2 月、発熱、けいれん重積を伴い、血小板減少、貧血が再燃。血尿も認めたが自然回復した。再燃を繰り返すため精査加療目的で紹介された。凍結血漿が有効であったことなどから、Upshaw-Schulman 症候群と診断。当時、有用であると報告されていた加熱第 VIII 因子製剤を使用し、良好な反応であった<sup>7)</sup>。蛋白尿が血小板減少とほぼ同時に出現することから、自宅検尿にて尿蛋白出現時に補充するという治療計画にて対

表 1 HUS, TTP および関連疾患の分類

Part 1 : 病因が究明されたもの	4) コバラミン代謝異常
1) 感染からの誘発	5) 薬剤性 (キニーネ誘発性)
志賀およびベロ毒素 (志賀様毒素) 産生細菌 ; 腸管出血性大腸菌, 赤痢菌 ( <i>S dysenteriae</i> type 1), <i>Citrobacter</i> , 肺炎球菌, neuraminidase, T-抗原暴露, その他の感染性病原体	Part 2 : 臨床的関連 : 病因不詳
2) 補体調節性疾患	1) HIV 感染
補体調節の遺伝的障害	2) 悪性腫瘍 ; 癌化学療法と電離放射線
補体調節の後天性障害 ; 抗 FH 抗体	3) カルシニューリン阻害剤と移植
3) ADAMTS13 欠乏	4) 妊娠, HELLP 症候群と経口避妊薬
遺伝的障害	5) SLE と抗リン脂質抗体症候群
後天的な欠乏 ; 自己免疫, 薬剤性	6) 腎症
	7) Part 1 に含まれない家族性
	8) 分類不能

FH factor H; HELLP Hemolytic anemia, elevated liver enzymes, and low platelets; HIV human immunodeficiency virus; HUS hemolytic uremic syndrome

European Pediatric Research Group, Kidney Int. 70, 2006より改変



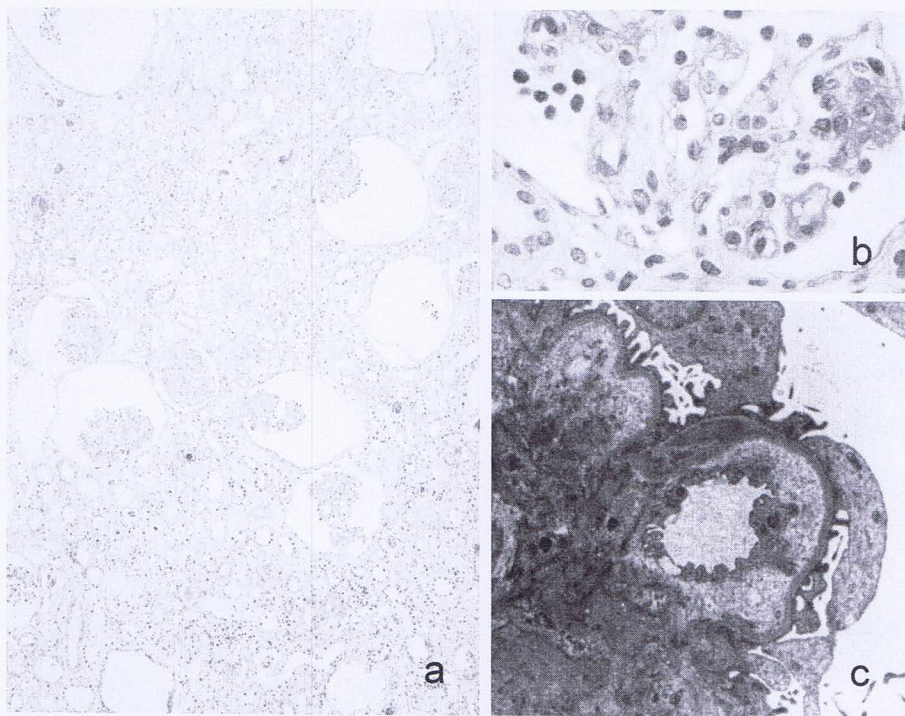


図1 反復性 aHUS 症例の組織所見

- a: ボーマン腔の拡張が認められ, glomerulocystic kidney disease の診断を受けた。(PAS) 反復する HUS による 2 次性変化が考えられた。  
 b: HUS に特徴的な糸球体の基底膜の網状変化が認められた (PAS)。  
 c: 電顕では糸球体係蹄血管内皮下に無構造沈着物の多量の貯留が認められた (EM)。

応し、数週間に 1 回の補充で順調に経過していた。6 歳 1 月、純化された第 VIII 因子製剤を使用したところ無効で、元の製剤の「不純物」に有効成分があることが考えられた。6 歳 3 月、家族由来の凍結血漿による治療に変更し現在に至る。

## 考 察

Upshaw-Schulman 症候群 (USS) は、先天的な vWF-CP (ADAMTS13) の異常により、血管内皮で産生される unusually large vWF multimer (UL-vWFM) の切断ができず、この異常分子に対する血小板の血栓形成が起こり、さらに溶血性貧血が引き起こされる<sup>8) - 10)</sup>。成人型の TSS では、ADAMTS13 に対する抗体産生が同様の問題を起こす。

USS の 75% は新生児期に発症し、その他の症例のほとんども 4 歳までに発症する<sup>5)</sup>。新生児期の症状としては Coombs 陰性の重症黄疸、溶血性貧血をきたし、交換輸血により回復する。新生児期を過ぎると、感染やワクチン接種などに伴って症状が出現。血小板減少が起こると、12~24 時間後に溶血性貧血が見られる<sup>5)</sup>。乳児期以後は再燃を繰り返すようになる。新生児期には CNS 合併症は少ないが、その後はしばしば血栓による麻痺、けいれん、昏睡など虚血症状が見られる<sup>5)</sup>。

検査としては、ADAMTS13 活性 < 3 % (N ≥ 50%) およびインヒター活性 < 0.5 Bethesda U/ml により診断される<sup>9)</sup>。

治療として、新生児期には交換輸血が行われる。その後の発作に対しては、血小板数が  $15 \times 10^9 / \mu\text{l}$  以下で凍結血漿輸注による vWF-CP 補充で、血栓症を抑える ( $10 \text{ ml/kg} / 2 - 3 \text{ wk}$  など)<sup>5)</sup> が、この症例のように検尿も血漿輸注の指標の一つ

となる。血小板輸注は血栓症を増悪させるため行わない<sup>5)</sup>。

鑑別診断としては、ITP, Evans 症候群や後天性 TTP (自己免疫など: 抗 ADAMTS13 抗体陽性例) がある。

## 2. 補体調節因子の異常による atypical HUS (aHUS)

### 〈症例 2〉

**家族歴:** 兄が aHUS を発症する 1 ヶ月前に父親がネフローゼ症候群を発症し、巣状糸球体硬化症と診断され、のちに慢性腎不全となった。

**病歴:** 生後 4 ヶ月、消化器症状、顔色不良および下肢の浮腫を認め前医受診。溶血性貧血、血小板減少および腎機能低下を認めた。HUS の診断をうけ、腎不全に対し間歇的腹膜灌流を開始。HUS 再発時に母親より新鮮血輸血を行い溶血発作および血小板減少から回復した。しかし、腎機能の回復は十分でなく、徐々に腎不全が進行した。生後 8 ヶ月、腎機能が徐々に低下し、CAPD 導入のため紹介された。無尿となつてからは再発が認められなくなったが低補体血症は持続した。組織所見では (図 1) HUS に特徴的な糸球体の基底膜の網状変化と、ボーマン腔の拡張があり glomerulocystic kidney disease と診断され、反復する HUS による 2 次性変化と考えられた<sup>11)</sup>。電顕では糸球体係蹄血管内皮下に無構造沈着物の多量の貯留が認められた。5 歳、難治性腹膜炎のため、PD を中止、血液透析へ移行した。体重が 10kg と小さく、透析中の低血圧を繰り返した。6 歳、透析困難症のため、家族の十分な了解の上で生体腎移植を行った。移植後 3 ヶ月時、HUS の再発が起こり、移植腎喪失、血液透析にもどったが、体重が 15kg へ増加し、以後、血液透析は順調に行えるようになり現在に至る。



## 考 察

小児のTMAのうち、大半はHUSであり、その90%はSTEC感染症によるものである<sup>2)</sup>。腸管出血性大腸菌によるHUS以外の非下痢生STEC陰性のHUSは再発を起こすものが多く、予後不良である率が高く、特殊な治療を要することが少なくない<sup>12)</sup>。Besbasら<sup>1)</sup>は、この群について検討し、約1/3が小児TMAのPart1のサブグループに含まれるものと診断した。肺炎球菌によるものが7%、補体調節因子の異常によるものが20%、ADAMTS13異常によるものが7%であるほか、抗FH抗体によるものなども報告されている。補体調節因子の異常の中ではFHの異常によるものが最も多く約2/3を占めた。FI、MCPの異常によるものがそれぞれ約1/6を占める。一方でPart2に含まれるものが依然として2/3を占めており、未知の原因や遺伝子異常が存在する可能性を示している。

aHUSの原因で最も解析が進んでいるのが、補体調節因子の異常である<sup>13)</sup>。生体防御に重要な因子である補体は、活性化によって細胞や菌の融解、白血球遊走、菌のオプソニン化を引き起こすカスケードを形成している。補体副経路はC3を中心とした連続的な活性化のサイクルを形成し、C5の活性化からつながるカスケードの起点となる。C3の活性化サイクルを抑制するのがFH、MCP、FIなどの調節因子である。これらのうち、FH、FI異常によるaHUSは乳児早期に発症し、しばしば再発を起こす<sup>12)</sup>。また、発症一年以内に死亡/末期腎不全となる症例が多い。一方、MCP異常によるaHUSは発症年齢が比較的高く、1歳以後に発症し、自然回復と再発を繰り返しながら徐々に末期腎不全に進行する。C3値はFH異常が最も低く、FI異常も低値である症例が多いが正常のものもある。MCP異常では補体は正常である<sup>12)</sup>。

Loiratら<sup>14)</sup>は、aHUSの場合、必要な検査として、まずC3、FH、FIおよびFactor B (FB)の血清レベル測定、MCPの膜上への発現を確認、抗CFH抗体のスクリーニングを行うとともに、FH、FIとMCP、(FB、C3)の遺伝子解析を行うことを推奨している。ただし、遺伝子検索で異常が検出された場合も、複数の原因の関与や未知の遺伝子の存在の可能性が残り、原因とは断定できない。http://www.fh-hus.org/にはこれまで報告されたaHUSの各種遺伝子異常およびその臨床的特徴が詳細に記載されている。

補体調節因子異常の治療として、FH異常、抗FH抗体陽性例などには血漿療法(凍結血漿)が有効で、血漿20~40ml/kg/2週毎(血漿交換療法併用を推奨)などが行われる<sup>15)~17)</sup>が、無効であることもある。MCPは膜発現蛋白のため、血漿療法は無効である<sup>14)</sup>。逆にMCP異常は移植後再発がないため、積極的な腎移植対象となる。FH、FI異常は移植後再発が多く、移植腎喪失の率が極めて高い<sup>6)</sup>。近年、血漿療法を併用した腎移植や、さらに肝移植を先行する方法などにより再発を抑えた移植成功例の報告が増えている<sup>18)</sup>。図2に2007年における移植療法の選択肢を示す<sup>6)</sup>。

aHUSは今後も原因解明と新たな治療法が期待される疾患である。European Pediatric Research Group<sup>19)</sup>のような、広域の研究体制整備が望まれる。(http://espn.cardiff.ac.uk/

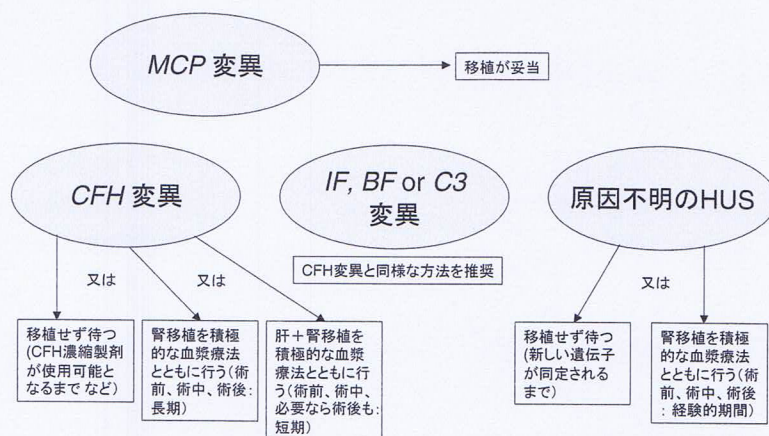


図2 aHUS患者の腎移植：2007年における治療の選択肢  
Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. *Pediatr Transplant*. 12: 619–629. 2008<sup>6)</sup>より

guidelines.htm)

## 3. 感染性 HUS

HUSの中心となるのが感染症に続発するHUSである。の中には、志賀毒素(ペロ毒素)産生性の菌(STEC, 赤痢菌, シトロバクターによるもの), 肺炎球菌によるものなどが含まれる<sup>1)</sup>。

### 3-1. 肺炎球菌による HUS

## 考 察

経験症例はないが、発生数が比較的多い疾患であるため、概説する。

小児のHUSの5%を占め、侵襲的肺炎球菌感染症(肺炎や髄膜炎など)に続いて0.4~0.6%の頻度でHUSが発生する。肺炎球菌関連の症状の開始から3~13日(7~9日が最も多い)で出現し、STEC HUSの患者より若く、より重症な経過をたどる<sup>4)</sup>。

肺炎球菌はNeuraminidaseを産生し、赤血球、血小板および糸球体内皮細胞の表面構造成分であるThomsen-Freidreich (TF) 抗原を免疫系から隔離しているNeuramin酸を解離させ、暴露されたTF抗原は種々の抗原・抗体相互作用を起こし、HUSを発症する。直接クームテストが約90%で陽性となる。活動性の出血がない限り新鮮凍結血漿の投与は避け、輸血時は洗浄赤血球や洗浄した血小板を使用する。血液濾過透析が行われる場合、回路を非洗浄血液製剤で充填しないことなどが注意点となる<sup>4)</sup>。

### 3-2. 腸管出血性大腸菌による HUS

#### <症例3>

9歳男児。

第1病日、臍周囲に著明な痙攣性腹痛が出現し、血性下痢も認められた。第2病日、腸炎を疑われ精査加療のため紹介された。来院時現症としては、意識清明、皮膚乾燥、胸部所見異常なし。下腹部を中心に圧痛を認めたが、筋性防御や腫瘤も触知されなかった。注腸造影により大腸のthumb printingおよび攣縮を認めた。レントゲン所見よりHUSの発症が予想され、2日後にHUSをきたした。血液透析を計5回行い回復した<sup>20)</sup>。

#### <症例4>

3歳女児。



表2 D+HUS 症例の臨床データと重篤化（透析・非透析）の関連（平均値）

	透析	非透析		透析	非透析
例数	6	10	Hb 最低値 (g/dl)	5.6	5.8
年齢 (歳)	3.4	4.3	血小板最低値 (万/ $\mu$ l)	3.3	3.8
性別 (M/F)	1/5	3/7	総蛋白最低値 (g/dl)	4.9	5.0
下痢期間 (日)	8.5	8.7	アルブミン最低値 (g/dl)	2.7	2.9
最高発熱 (°C)	38.1	38.5	BUN 最高値 (mg/dl)*	91.0	66.9
HUS 発症時期 (日)*	4.5	6.5	Cr 最高値 (mg/dl)*	5.8	2.0
意識障害/痙攣*	4	0	LDH 最高値 (IU/L)*	10240.7	4661.6
乏尿*	5	2	ALT 最高値 (IU/L)*	133.8	50.8
輸血回数 (回)*	3.2	1.4	AST 最高値 (IU/L)*	174.3	87.3
肉眼的血尿 (日)*	9.3	1.7	Na 最低値 (mEq/L)*	125.3	132.3
高血圧 (人)	1	0	K 最高値 (mEq/L)*	4.99	4.94
			K 最低値 (mEq/L)*	2.67	3.43

\*:  $p < 0.05$  波多江 健, 他: 小児腎不全学会雑誌. 21: 57-61, 2001より

第1病日, 下痢が出現。翌日嘔吐1回, 下痢5回あり。急患センターにて補液を受ける。第3病日血便を認め紹介された。第4病日発熱あり。血液検査にてHUSと診断された。第5病日CAPD開始。第6病日, 腹痛, 嘔吐, 血便悪化。腹部レントゲンにて下行結腸から直腸のgas less像をみとめた。注腸造影を行い, 下行結腸に腸重積をみとめた。同日夜, 呼吸状態が悪化, 胸部レントゲンにて胸水を認め, 胸腔ドレナージを行った。

#### <症例5>

3歳女児。

前日夜より38°Cの発熱をみとめ, 翌日腹痛, 嘔吐および下痢(1日5~6回)を認めたため近医を受診(第1病日)した。第2病日, 血便が出現したため再度近医を受診し, 便培養を施行され, 抗生剤(FOM)を処方された。第3病日, 症状に改善みられず, 便培養より腸管出血性大腸菌O157が検出されたことから精査治療目的で紹介された。入院時現症としては, 体重16kg, 体温36.6°C, 心拍数120/分, 呼吸数40/分, 血圧106/64mmHg, 意識清明(JCS0), 活気低下, 顔色不良, 眼球結膜黄染(-), 眼瞼結膜貧血様, 胸部: 呼吸音; 清明, 心音; 整, 心雑音; 聴取せず, 腹部: 平坦, 軟, 腸音正常, 全体的に圧痛あり, 四肢: 下腿浮腫(-), 出血斑(-)であった。

**入院時検査成績:** 白血球32,600/ $\mu$ l, 赤血球437万/ $\mu$ l, Hb 11.8g/dl, 血小板 2.6万/ $\mu$ l, PT 12.3sec, APTT 27.7sec, Fib 208mg/dl, FDP 26  $\mu$ g/ml, pH 7.313, pCO<sub>2</sub> 35.8mmHg, HCO<sub>3</sub> 17.7mEq/l, BE -7.7, 総蛋白 5.0g/dl, Alb 2.9g/dl, BUN 79mg/dl, Cr 1.9mg/dl, AST 256 IU/l, ALT 86 IU/l, LDH 8,500 IU/l, Amylase 815 IU/l, T-bil 1.7mg/dl, 尿酸12.8mg/dl, Na 124mEq/l, K 5.0mEq/l, Cl 92mEq/l, Ca 8.3mg/dl, CRP 13.66mg/dl, C3 66mg/dl, C4 12mg/dl, ハプトグロビン10 mg/dl以下, 直接クームス(-), 便: O157迅速検査陽性, VT 1(-), VT 2(+), 尿検査アセトン(2+), 蛋白(4+), 潜血(3+)。

**経過:** 入院翌日(第4病日), 「あかちゃんがみえる」などの幻覚に続き, 全身痙攣をきたした。PDチューブ挿入のための全身麻酔中, 急激に肺水腫が出現し, 人工呼吸管理を要した。さらに, 術後には昏睡状態が持続した。透析液は血性で

あったが培養は陰性であった。約1カ月のPDののち, 腎機能は回復した。意識は徐々に回復したが, 左顔面神経麻痺が約半年間認められた。腹痛が遷延し, イレウスを反覆したため, 注腸造影を行い, 横行結腸の狭窄を認めた。胆嚢炎も合併したため, 横行結腸切除, 胆嚢摘出を行った<sup>21)</sup>。横行結腸の潰瘍を伴う狭窄と, 胆嚢内への多量の胆泥貯留を認めた。

#### 考 察

以前はオランダやアルゼンチンなど酪農国の風土病としてHUSの多発が報告されていた<sup>22)23)</sup>。1982年, 米国・カナダでハンバーガーを原因とする出血性大腸炎が集団発生し, 大腸菌O157が分離された<sup>24)</sup>。日本では, 1984年, 大阪府の兄弟が腹痛と水様性下痢で発病, のちにO157が分離された<sup>25)</sup>。1990年, 埼玉県浦和市の幼稚園における, 井戸水を原因としたO157集団発生で園児2名が死亡した。九州でも1992年には唐津市の保育園で11名のO157集団感染が起きた<sup>26)</sup>。1996年, 大阪府堺市での患者5,591名という集団発生は世界最大の集団発生である。1997年からは年間数千人の患者が発生している。小児では, そのうち約1割がHUSを発症するとされている。

日本小児腎臓病学会では, STEC感染症に伴うHUSの診断・治療ガイドラインを作成し, 治療の指針として公表。広く診療の基本として使用されている<sup>27)28)</sup>。Iijimaら<sup>29)</sup>は, 日本小児腎臓病学会の調査として, 2001年と2002年の2年間のHUSの症例を検討した。132例のうちD+127例, D-5例が報告された。D+HUSはそのうち87例がO157によるものであった。35例が透析を必要とし, 30例に中枢神経症状を認めている。急性期死亡例は2例(1.6%), 長期予後としての腎機能障害は1例, 神経後遺症(けいれん・脳性麻痺)は3例に見られた。抗菌剤の使用は経口薬58%, 注射薬30%であったが, 透析に至る率や死亡率は幸いに他の報告に比べ高いとは考えられない。死亡率は一般に3~5%とされており, わが国では, 透析を含めた適切な管理が行われていると考えられた。

重篤なD+HUS症例の場合, HUSの発症とともに, CNS合併症や腸管合併症, 貧血, 呼吸障害などが急速に出現する。主治医は病状の進行を予測し, 他科との連携や機材の手



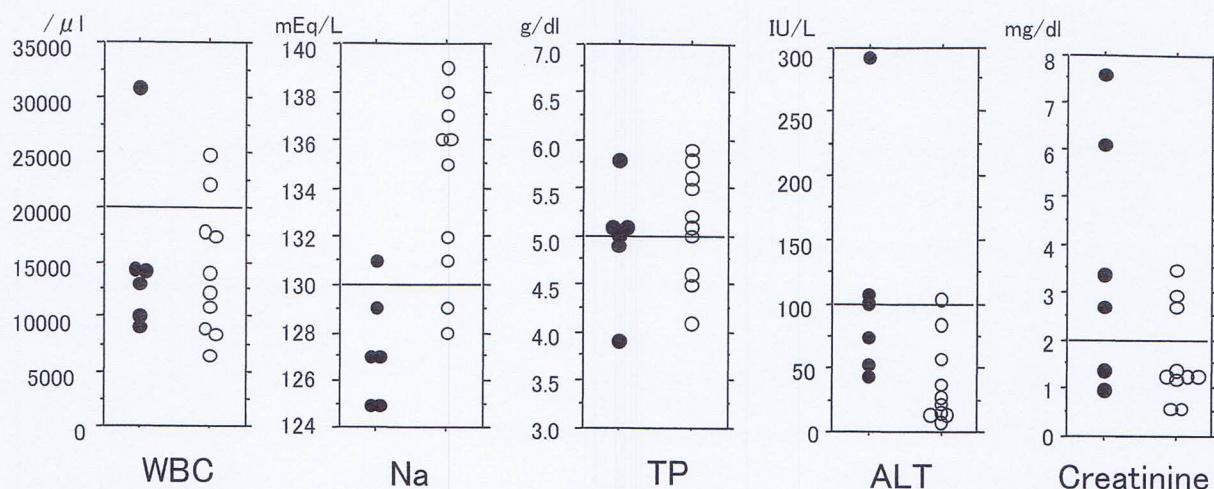


図3 D+HUS 発症早期の検査成績と重篤化

HUS の診断項目のうちクレアチニン+1項目を満たした時点での重篤化因子としてあげられた検査項目について検討した。

●：透析例。○：非透析例。—：ガイドラインにあげられた HUS 重篤化の指標値

波多江 健，他：小児腎不全学会雑誌，21：57-61，2001より

配，処置の手配を速やかに行う必要に迫られる。HUS の予後不良因子の検討は早くから行われてきた<sup>30)</sup>。日本小児腎臓病学会も HUS 重篤化因子の検討を行い，1) STEC 感染症時の白血球数増加，2) HUS 発症時の白血球数増加 (20,000/μl 以上)，低 Na 血症 (130 mEq/L 未満)，低蛋白血症 (5.0g/dl 未満)，ALT 上昇 (100 IU/l 以上)，3) HUS 発症時からクレアチニン (Cr) 濃度が 2.0mg/dl 以上の症例は早期に血液浄化療法が必要になる可能性が高い。としている。

福岡市立こども病院を受診した HUS の D+19 例 D-1 例で不全例を除く 16 例について検討した<sup>31)</sup>。D+例のうち 6 例で透析を要し，中枢神経合併も 4 例に認めた。透析理由としては，乏尿が 4 例，中枢神経症状が 2 例である。表 2 に非透析群と透析群の臨床経過，検査データの比較を示す。重症群は下痢発症から HUS 発症までの期間が短く，乏尿例が多く，また，肉眼的尿尿持続期間が長い。血液検査では，ヘモグロビン最低値には有意差がないが，輸血回数が多かった。有意差があった項目は，BUN，Cr，LDH，ALT，AST の最高値，Na，K の最低値である。また，高血圧は 1 例に認められたのみであり，容量負荷過剰の症例は少なかったと考えられた。

小児腎臓病学会による D+HUS の発症時の重篤化因子項目について検討した。(図 3)。できるだけ早期段階での判断の指標を検討するため，血清 Cr が上昇し，さらに血小板減少または溶血性貧血が認められた時点で検討した。Na を除けば，透析に至った症例でも，必ずしも重篤化因子を満たしていない。Na は，130mEq/L 以下を病初期に示した 7 例中 5 例は透析となり，一方，そうでないもので透析に至ったものは 9 例中 1 例のみであった。この 1 例も発症日の内に 130 mEq/L 以下となり，透析例はいずれも早期に低 Na 血症を来していた。吉矢らも，全国調査で早期の低 Na 血症が重症度と関連すると報告している<sup>32)</sup>。

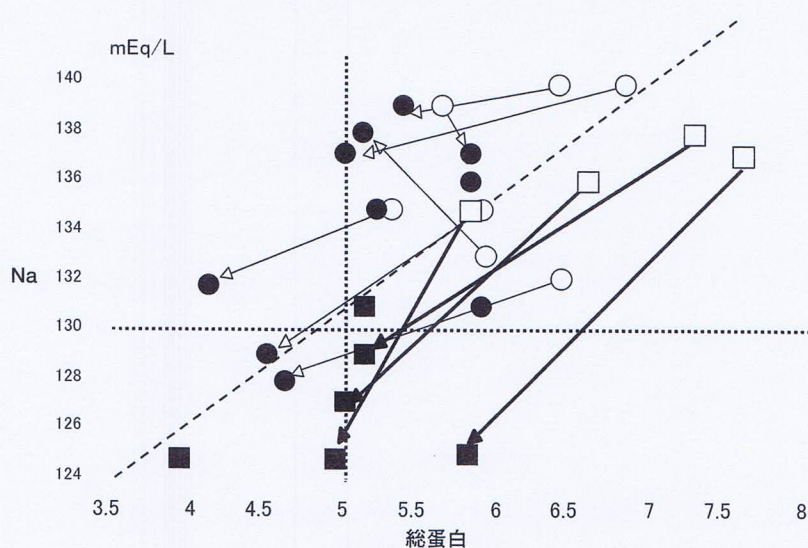


図4 D+HUS 発症前後の総蛋白と Na 値

透析例：□ 発症前，■ 発症時，非透析例；○ 発症前，● 発症時  
矢印は同一症例の発症前後の変化を示す

波多江 健，他：小児腎不全学会雑誌，21：57-61，2001より

小児腎臓病学会指針の中で，「輸液過剰による溢水，高血圧，低ナトリウム血症に注意する」という記載がある。われわれの症例では，体重変動が透析例と非透析例に差がなく，高血圧を示したのも少なかったことから，低 Na が輸液過剰によるとは考えにくい。また，STEC による HUS の腎不全では他の急性腎不全に比べ胸水貯留が起こりやすいとの報告もある<sup>33)</sup>。低 Na 血症，低蛋白血症，胸水貯留は溢水の所見としてではなく，高サイトカイン血症など疾患活動性の高さを反映している可能性がある。

図 4 に発症前と発症時の血清蛋白，Na の変動を示した。発症前の血清 Na 値はいずれも正常で，重症度とは関連が認められないが，発症前の血清蛋白が高いものほど透析となっている。血清蛋白が高いということは，下痢による脱水がより強かったこと推察させる。

D+HUS では，アシドーシスがあまり認められない。これ



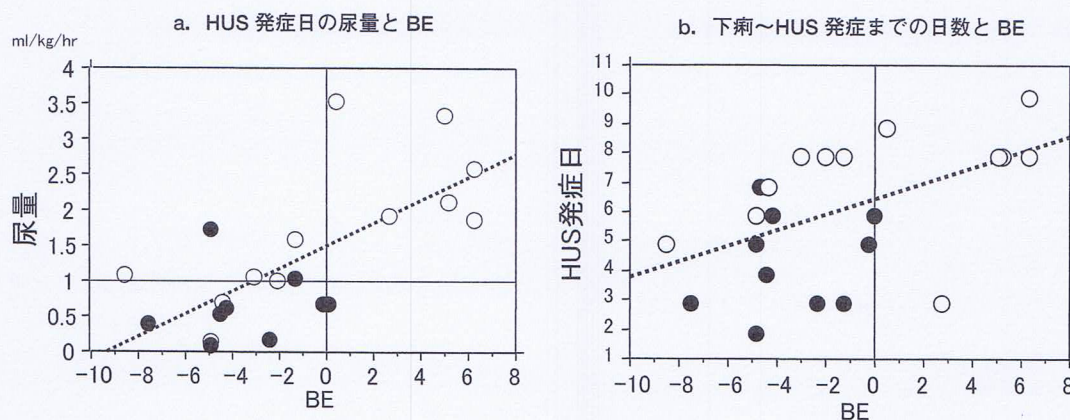


図5 D+HUS発症早期のBEの評価

●：透析例，○：非透析例

a：発症日の尿量とBE。透析例が低い傾向を示した。p=0.0004

b：下痢発症からHUS発症までの日数とBE。早期発症例はBEが低い傾向を示す。p=0.0169

波多江 健：D+溶血性尿毒症症候群の発症時酸-塩基平衡と重症度。第25回日本小児腎不全学会。2003より

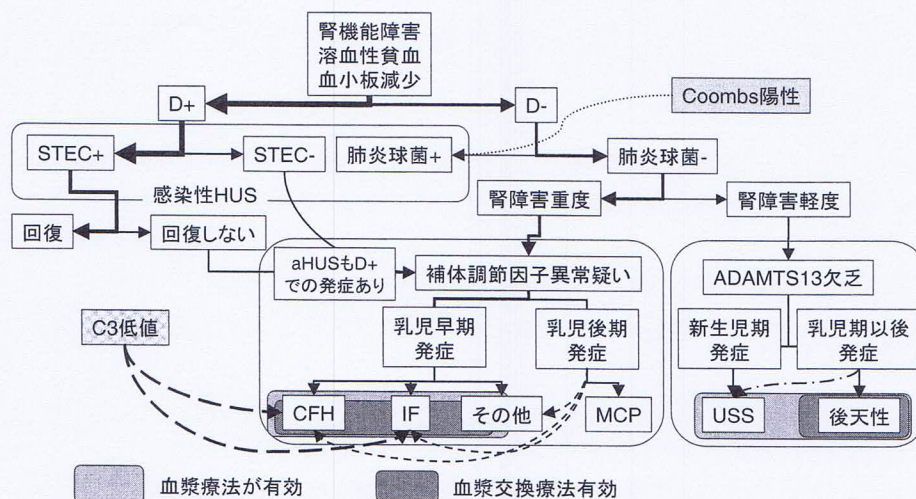


図6 TMAの診断フローチャート

は、腎不全による酸の蓄積、嘔吐による酸の喪失、下痢による重炭酸の喪失、過呼吸による $\text{CO}_2$ の喪失、呼吸抑制による $\text{CO}_2$ 蓄積などのさまざまなファクターが絡み合うためである。福岡市立こども病院で管理されたD+HUS31例のうち、HUSの発症早期（ $\text{Hb} < 10\text{g/dl}$ ，血小板 $< 10\text{万}/\mu\text{l}$ ，Cr上昇のうち2項目以上を満たした時点）に血液ガス検査が行われていた22例を対象としてpH， $\text{HCO}_3^-$ ，BEについて検討した<sup>34)</sup>。22例中10例に透析が行われた。血液ガス検査の結果は、最も低いものでもpH 7.313， $\text{HCO}_3^-$  16.7 mmol/L，BE -8.7と腎不全としては、いずれも軽度異常であった。pH（平均値）は透析群7.376，非透析群7.448で、わずかながら透析群が有意に低かった。 $\text{HCO}_3^-$ 値（平均値）は透析群21.0 mmol/L，非透析群23.7 mmol/L，BE（平均値）は透析群-3.5，非透析群0.0とわずかに透析群が低かったが有意差は認められなかった。一方、透析群は全例BE $< 0$ であった。発症日の尿量とBEの値に相関があり、また、下痢発症からHUS発症までの日数が短いものにBEが低い傾向を認め、発症時期の早いHUSはより重篤となる傾向を認めた。透析に至った症例はBE $< 0$ であり、血液ガスの結果も注意深く解析することで重篤化予測の指標の一つとなることが示された（図5）。ここでの検討では、透析例は全例7日以内の発症でBE

$< 0$ の場合であった。

診断においては、D-HUSの鑑別が重要である。TMA症例の診断の流れを図6に示す。D+であるかD-であるかによりまず大きく分ける。D-HUSは肺炎球菌によるHUSおよび、補体調節因子異常とADAMTS13欠乏が原因の中心となる。肺炎球菌によるHUSはクームステスト陽性、FH、FIによるHUSはC3低値のときに可能性が高いが、他も否定はできない。同様にD+で発症したものの中にも、回復が悪いものや再発を来す場合には補体調節因子異常などを伴っている場合がある。D-HUSの一部は血漿療法を早急に行う必要があり、的確な判断が求められる。

STECによる腸炎では、嘔吐・下痢、経口摂取低下とともに血管透過性の亢進などの因子が存在するため循環血液量が低下する傾向にある。Akeらは、下痢発症から4日間の輸液が、HUS発症後の乏尿の発現と関連すると報告した<sup>35)</sup>。腎循環の欠乏は急性尿管管壊死や血栓形成を起し、乏尿を来す。このため、細胞外液型の輸液を腸管からのロスに加え維持量としても投与することが望ましい<sup>35)</sup>。一方で、漫然とした輸液は溢水を起こすため、体重・尿量のモニター、IN/OUTバランスの評価、バイタルチェックを厳密に行い、高血圧や心血管系の負荷が見られたら輸液量を制限する<sup>36)</sup>。



D+HUS の管理の中で注意すべき点として、多彩な合併症 (STEC 感染症の症状: 腸管穿孔, 腸重積, 胸水, 肺水腫, 脳炎・脳症など。晚期合併症: 腸管狭窄, 胆石症, 胆嚢炎など), 通常の腎不全とは異なった所見 (HUS の腎不全は高 K やアンドーシスは少ない) がある。D+HUS の病態をよく理解した小児腎臓専門医に加え, 呼吸・循環管理, 脳炎管理, 外科的合併症治療, IVH 管理など全身的な対応ができるよう, 感染症・神経・循環器専門医, さらに麻酔科・放射線科・外科・泌尿器科の医師とのチーム医療が重要である。

もう一つの STEC 感染症の問題は, 集団発生である。集団発生が起こった場合には, その規模を早期に把握し, 必要な医療資源の予測を行うことが必要となる<sup>37)</sup>。入院施設の確保, 透析可能患者数の把握, 特に地方においては透析器材の十分な確保などを速やかに行う。医療機関相互の連携とともに, 保健福祉機関や検査センター, 医薬医療機器会社との綿密な連携が必要である。

D+HUS 治療および予防に関しては, 吸着剤などの試みが行われてきたが, これまでのところ, 有用な特異的治療はない。Zhu ら<sup>38)</sup>は, 経皮 STX subunitB ワクチンの, Wen ら<sup>39)</sup>は, 経口 STX 2 ワクチンを報告しており, 今後の発展が期待される。

### おわりに

溶血性尿毒症症候群を中心とした, 小児の TMA の主な疾患について述べた。これ以外の原因によるものも鑑別が必要である (表 1)。

これらの疾患は全身状態の急速な変化を伴うことがしばしばであり, ベッドサイドにおける患者観察と, 臨床データの的確な評価が重要な意味を持つ。病状の変化を予測しつつ, 時機を逸することなく, 出現してくる病状に迅速に対応することが求められる。

ここで述べた分野は, 病態の解明および治療法の進歩が急速に進んでいる疾患が多く, より新しい情報をとらえて治療に当たることが重要であるとともに, 診断を的確に行うためには, 研究ネットワーク作りが必要な分野であると考えられる。

### 参考文献

- 1) Besbas N, Karpman D, Landau D, et al: European Paediatric Research Group for HUS: A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 70: 423-31. 2006
- 2) Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 48: 2-19. 1995
- 3) Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, et al: Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 117: 1656-62. 2006
- 4) Copelovitch L, Kaplan BS: Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 23: 1951-6. 2008
- 5) Loirat C, Girma JP, Desconclois C, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS 13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jun 24. [Epub ahead of print]
- 6) Loirat C, Fremeaux-Bacchi V: Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 12: 619-29. 2008
- 7) Hara T, Kirano A, Kajiura T, et al: Factor VIII concentrate-responsive thrombocytopenia, hemolytic anemia and nephropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 8: 324-328. 1986
- 8) Rennard S, Abe S: Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med.* 15: 300: 368. 1979
- 9) 藤村吉博, 石西綾美: ADAMTS13 と血栓性血小板減少性紫斑病 *Angiology Frontier.* 6: 243-251. 2007.
- 10) Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004: pp. 407-23.
- 11) 波多江 健, 久野 敏, 北野明子, 他: 反復性溶血性尿毒症性症候群と glomerulocystic kidney disease の合併を認めた一例. *日本小児腎臓病学会雑誌.* 5: 265. 1992
- 12) Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; French Society of Pediatric Nephrology: Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 18: 2392-400. 2007
- 13) Johnson S, Taylor CM: What's new in haemolytic uraemic syndrome? *Eur J Pediatr.* 167: 965-71. 2008
- 14) Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 23: 1957-72. 2008
- 15) Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, et al: Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 19: 908-11. 2004
- 16) Lapeyraque AL, Wagner E, Phan V, et al: Efficacy of plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations. *Pediatr Nephrol.* 23: 1363-6. 2008
- 17) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al: Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis.* 45: 415-21. 2005
- 18) Saland JM, Enre SH, Shneider BL, et al: Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant.* 6: 1948-52. 2006
- 19) Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al; The European Paediatric Study Group for HUS: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 20) 窪田正幸, 長寄 彰, 大神 浩, 他: 溶血性尿毒症性症候群の 1 例とその前駆期における注腸造影診断について. *小児外科.* 20: 1385-89. 1988
- 21) 堤 康, 福永乃美, 中村あずさ, 他: 脳症, 呼吸障害を伴い, 胆石, 腸管狭窄をきたした溶血性尿毒症症候群の 1 例. *小児腎不全学会雑誌.* 24: 131-3. 2004
- 22) Repetto HA: Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int.* 52: 1708-19. 1997
- 23) van Wieringen PM, Monnens LA, Schretlen ED: Haemolytic-uraemic syndrome. Epidemiological and clinical study. *Arch Dis Child.* 49: 432-7. 1974
- 24) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. *N Engl J Med.* 308: 681-5. 1983
- 25) 小林一寛: Escherichia coli O157: H7 による出血性大腸炎の“さかのぼり”調査. *感染症誌.* 59: 1056-1060. 1985



- 26) 波多江 健, 久野 敏, 郭 義胤, 他: O157:H7 大腸菌による溶血性尿毒症性症候群の2例. 小児腎不全研究会誌 13: 206-8. 1993
- 27) 岡田 満: 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断・治療のガイドライン. 日本臨床65, 増刊号2: 269-72. 2007
- 28) 藤田直也: 溶血性尿毒症症候群. 臨床医薬 22: 637-649, 2006
- 29) Iijima K, Kamioka I, Nozu K.: Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. Clin Exp Nephrol. 12: 16-9. 2008
- 30) Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, et al: Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 18: 1229-35. 2003
- 31) 波多江 健, 亀崎健太郎, 兼光聡美, 他: 溶血性尿毒症症候群: 重症度とNa,K値. 小児腎不全学会雑誌. 21: 57-61, 2001
- 32) 吉矢邦彦, 里村憲一, 神岡一郎: 溶血性尿毒症症候群の疫学, 治療成績に関する統計(全国調査より). 小児感染免疫. 19: 59-64, 2007
- 33) Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, et al: Pleural effusion complicating acute peritoneal dialysis in hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 12: 772-4. 1998
- 34) 波多江 健, 宗 秀典: D+溶血性尿毒症症候群の発症時酸一塩基平衡と重症度. 小児腎不全学会雑誌. 24: 170-2, 2004
- 35) Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, et al: Relative nephroprotection during Escherichia coli O157: H7 infections: association with intravenous volume expansion. Pediatrics. 115: e673-80. 2005
- 36) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL.: Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 365 (9464): 1073-86. 2005
- 37) 福岡市感染症危機管理対策本部: 平成14年6月福岡市内保育園における腸管出血性大腸菌O157による集団食中毒. 福岡市保育園腸管出血性大腸菌O157集団感染報告書. 2003. 3
- 38) Zhu C, Yu J, Yang Z, et al: Protection against Shiga toxin-producing Escherichia coli infection by transcutaneous immunization with Shiga toxin subunit B. Clin Vaccine Immunol. 15: 359-66. 2008
- 39) Wen SX, Teel LD, Judge NA, et al: A plant-based oral vaccine to protect against systemic intoxication by Shiga toxin type 2. Proc Natl Acad Sci U S A. 103: 7082-7. 2006