

「溶血性尿毒症症候群の治療」

大和市立病院副院長

飯 高 喜 久 雄

はじめに

溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)は赤血球の破壊を伴った溶血性貧血、血小板減少および急性腎不全を主な症状とする死亡率の高い小児の重篤な疾患で、1955年Gasserらにより命名された¹⁾。一般に下痢、嘔吐、血便あるいは浮腫、血尿などの症状にて発症し、経過中に蒼白になったり、乏尿や無尿に気付かれる。また下痢や嘔吐による脱水に対する治療として輸液が施行され、急性腎不全に気付かれずに輸液が継続されたために、心不全や肺水腫などを起こしてくる症例もある。原因は不明の場合もあるが、最近では病原性大腸菌O157の感染により引き起こされる出血性大腸炎の合併症として注目されている^{2,3)}。HUSは病態像を認識し、早期に診断することができれば、大多数の患者は内科的治療と透析療法により治療することができ、合併症を予防し、死亡率を低下させることが可能である。今回は北里大学病院における我々の経験、世界各国および我が国において報告されているHUS患者の発生状況および最近の我が国における出血性大腸炎の流行による溶血性尿毒症症候群の発生状況についてHUSの治療を中心にまとめてみた。HUSの病態は多くの文献や教科書に述べられているので省略した^{4,5,6)}。

I. 世界各国とわが国のHUS患者の報告状況

HUS患者の報告状況を見てみると、各施設からの報告と地域をまとめた報告とがあり、また年代もまちまちであり、比較が困難である。ブエノスアイレスの報告では、5年間に436例、1年間に平均87例と比較的多くみられるが、モントリオール

表1 HUS患者の報告例

ブエノスアイレス*	1967-71年(5年間)	436例	87例/年
オランダ**	1965-70年(6年間)	212例	35例/年
ヨハネスブルグ*	1962-75年(14年間)	109例	8例/年
パリ*	1967-74年(8年間)	70例	9例/年
スタンフォード*	1960-69年(10年間)	28例	3例/年
モントリオール*	1968-75年(8年間)	14例	2例/年
日本**	1954-84年(31年間)	111例	4例/年
(清瀬*	期間不明	18例)
(北海道**	1970-78年(9年間)	18例	2例/年)
(北里*	1976-97年(22年間)	25例	1例/年)

*各施設 **地域よりの報告

や日本では年間1～4例と比較的少なく、地域により発生頻度に差があるように思われた(表1)。また筆者は1954年から1984年の31年間にわが国において報告されたHUSの小児患者例をまとめてみた⁵⁾。報告例は111例であった。年齢は0歳から15歳までで、男子43例、女子54例、性別不明14例であった。年齢不明の18例を除いた93例の平均年齢は3歳6か月で、3歳未満が53%(49/93)、5歳未満が73%(68/93)を占め、乳幼児に多くみられる疾患であるといえる(図1)。発生状況を月別にみると、5月から9月の春から秋に多発している傾向がみられたが、冬季にも発生していた(図2)。透析は109例中49例(45%)に施行されており、未施行例が60例(55%)で、2例は記載がなく不明であった。

わが国とアルゼンチンのブエノスアイレスの症例の予後を見てみると、わが国の症例では111例中88例(79%)が軽快し、5例(5%)は慢性腎不全に陥り、18例(16%)が死亡していた。一方ブエノスアイレスよりの報告では、678例中75例(11%)

図1 わが国におけるHUSの患者の年齢分布と性別

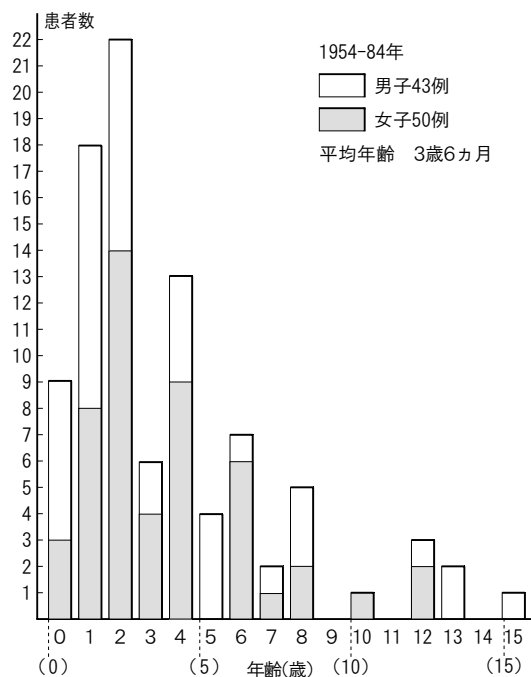
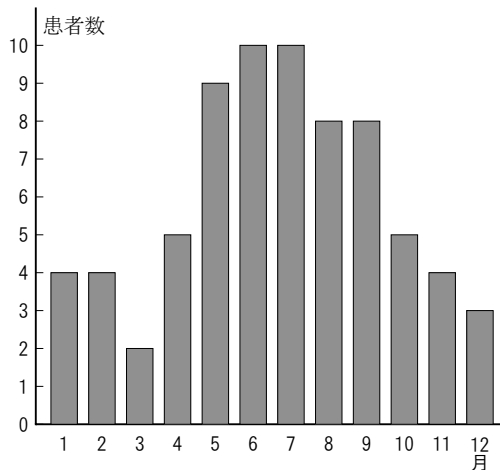


図2 HUSの月別発症状況(再発例は初発時のみ記載)



が死亡していた。さらに5年毎に年代別に死亡率をみると、1957年から61年の死亡率47%より1972年度の6%へと著明な改善が認められており、これは一般小児科医のHUSに対する認識が高まり、早期診断および治療が行われるようになった結果としている⁷⁾(表2)。わが国においても死亡率は1954年から1976年の29%から1977年から1984年の14%へと改善傾向を示しているが、一方生存率の

表2 日本とアルゼンチン(ブエノスアイレス)におけるHUSの患者の予後

日 本				
年	軽快	慢性腎不全	死亡	計
1954-76	12	0	5(29%)	17
1977-84	76	5(5%)	13(14%)	94
	88	5(5%)	18(16%)	111
ブエノスアイレス				
年	生存	死亡	計	
1957-61	17	15(47%)	32	
1962-66	110	20(15%)	130	
1967-71	401	35(8%)	436	
1972	75	5(6%)	80	
	603	75(11%)	678	

Gianantonio et al., Nephron, 1973.

改善と共に慢性腎不全の出現がみられるようになってきている⁵⁾。

次にわが国の111例のHUS症例の症状と予後の関係をみてみると、下痢・血便といった一般的な消化器症状を認めた症例とこれらの症状を認めない症例とでは、慢性腎不全に陥ったり死亡した症例は各々17%と41%となっていた。収縮期圧150mmHg以上または拡張期圧90mmHg以上の高血圧を認めた症例では16例中8例(50%)が慢性腎不全に陥ったり死亡しているが、高血圧を認めない症例ではわずか1例(3%)となっていた。透析施行例では、3分の1が慢性腎不全に陥っているか死亡しているが、非透析施行例では3例(8%)で、この3例はいずれも透析を施行する間もなく死亡していた(表3)。以上わが国の症例をみると、下痢・

表3 わが国のHUS患者の症状と予後の関係(1977-84年)

1. 下痢・血便	(+)	(-)
	軽快	35
CRF・死亡	7(17%)	7(41%)
	42	17
2. 高血圧	(+)	(-)
	軽快	8
CRF・死亡	8(50%)	1(3%)
	16	37
3. 透析	(+)	(-)
	軽快	18
CRF・死亡	9(33%)	3(8%)
	27	36

血便といった症状がみられず、高血圧、乏尿、無尿の持続する症例の予後は不良の場合が多く、注意しなければならない⁵⁾。また一般に、乏尿や無尿などの症状のみられない症例の予後は良好であるが、高度の急性腎不全を認めた者でも完全に回復し、腎機能も正常化する症例もあり、個々の症例において、発症時の症状の程度より予後を予測することは困難な場合が多い。

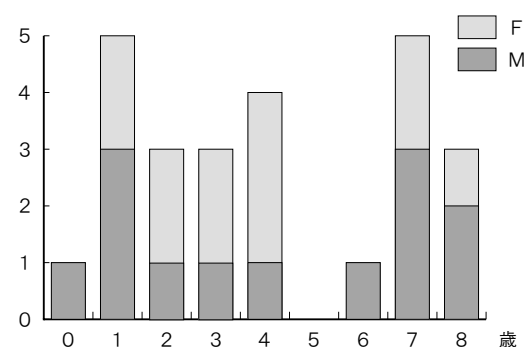
II. 北里大学病院におけるHUS症例

1976年より1997年の22年間に男子13例、女子12例の計25例のHUS患者が北里大学病院に入院した。このうちほぼ同時に発症した1姉妹例が含まれている(症例11、22)。年齢は0～8歳で、平均4.0歳であった(図3)。各患者の年齢、性別、前駆症状、入院時および入院後最高のBUN、血清クレアチニン値、あるいは入院後最低の血小板数、無尿および乏尿の期間、腹膜および血液透析期間、最高血圧、痙攣や意識障害、合併症の有無、経過、便培養結果をまとめてみた(表4)。これらの症例のうち症例4、13、14、15、16、25の6症例はすでに報告されている症例である⁸⁾。初発症状として下痢、嘔吐、血便を認めた典型的なHUS患者は22例、下痢、血便を認めず、浮腫や血尿で発症した非典型的なHUS患者は3例であった。

透析療法は15例に施行された。他の10例においては透析は施行されなかったが、2例において血漿交換が各1回施行されていた。血漿交換は4例に計5回施行されていた。特記すべきことは1996年堺市において爆発的な出血性大腸炎の流行をみた年に入院した病原性大腸菌O157陽性者のHUS患者において、透析が施行されずに血漿交換が各1回施行されていたことである。この2例の患者(症例6、10)の最高血清クレアチニン値は各々0.4mg/dlと1.5mg/dlで、1例に痙攣を認めたが、2例共意識障害はみられなかった。

経過中に高度の高血圧が約半数に認められた。経過中血圧が正常であった患者は7例(28%)であった。透析は15例において施行されたが、腹膜透析のみが10例、血液透析のみが3例、併用が2例と腹膜透析を施行された症例が多かった。血液透析は4歳児1例、6歳児2例、7歳児2例とHUS

図3 北里大学病院におけるHUS症例の年齢と性別



症例の中では比較的年長児に施行されていた。

一般的な腎不全管理、血圧管理以外に新鮮血、新鮮冷凍血漿、濃厚赤血球、濃縮血小板浮遊液、プラズマネートなどの輸液、メシル酸ガベキサート(FOY)、メシル酸ナファモスタット(FUT)、ジピリダモール、アスピリンなどにより治療されていた。入院後の抗生剤による治療は、尿路感染症や敗血症などの合併症以外に腸炎に対して5例に抗生剤が投与されていたが、その他の患者では投与されていなかった。

経過中心不全、出血、尿路感染症、肝機能障害、腹膜炎、播種性血管内凝固亢進症、偽膜性腸炎、C型肝炎、脳梗塞、慢性高血圧などの合併症がみられた。慢性高血圧のみられた症例は非典型的HUSの1例(症例12)で、約7か月間の透析管理後透析より離脱できたが、以後高血圧が持続している。この症例の腎生検による組織学的検査では、細動脈内皮細胞の増殖による血管内腔の狭窄が著明にみられる血管型HUSであった。

典型的HUS22症例のうち1例(症例1)、および非典型的HUS3症例のうち2例(症例4、16)の3例が死亡した(死亡率12%)。死亡原因はHUSの再燃または敗血症1例、腎不全、高血圧による頭蓋内出血1例、播種性血管内凝固亢進症1例であった。死亡例はいずれも0歳から1歳の乳幼児であった。他の22例は全例回復し、腎機能も尿所見も正常化した。しかし非典型的HUSで高血圧を持続した1例(症例12)は現在18年経過し、蛋白尿が持続し、血清クレアチニン値は1.4mg/dlとなっている。

北里大学病院におけるHUS症例の発生状況を月別にみると、年間を通じて発生している。特

表4. 北里大学病院におけるHUS症例の患者プロフィール、入院時および入院後の最高（最低）BUN、クレアチニン値、血小板値、無尿、
 乏尿の期間、透析期間、最高血圧、神経症状、病原性大腸菌の関与、治療、合併症および経過

症 例	年 齢 (歳)	性	前駆症状	BUN (mg/dl) クレアチニン値 (mg/dl)		血 小 板 (万/mm ³)		無尿期 乏尿期 (日)	透析期間 腹膜(日) 血液(日)	最 高 血 圧	神 經 症 状		合 併 症	経 過 最終クレアチニン値 (mg/dl)	便培養 又は抗体	輸 血 お よ び 薬 物 療 法
				入院時	最高値	入院時	最高値				痙攣	意識障害				
1	0	男	下痢、発熱	114 4.0	114 4.0	18.5	1.3	0 65	106 0	170/120	-	-	播種性血管内凝固 亢進症	死亡、1.2mg/dl	陰性	濃厚赤血球
2	1	男	下痢、血便	14 0.3	16 0.4	9.0	7.8	0 0	0 0	110/	-	-	なし	正常化、0.3mg/dl	陰性	なし
3	1	男	下痢、血便	57 3.7	94 7.1	9.0	5.8	9 17	61 0	144/ 68	+	+***	なし	正常化、0.4mg/dl	不明	濃厚赤血球、新鮮冷凍血漿、 FOY、アスピリン、 塩酸チクロピジン
4	1	女	感冒、嘔吐、 脱水、貧血	138 5.4	138 6.0	11.0	2.4	0 13(+11)*	23 0	174/146	+	-	一過性肝機能障害 心不全、尿路感染症	2か月半で死亡 再燃または敗血症	不明	新鮮血
5	1	女	下痢、血便、 嘔吐	25 0.9	56 1.3	1.5	1.5	0 0	0 0	88/ 44	+	+	なし	正常化、0.2mg/dl	陰性	新鮮冷凍血漿、新鮮血、 ジピリダモール
6	2	男	下痢、血便	28 0.4	28 0.4	2.2	2.0	0 0	0 0*	122/	+	-	なし	正常化、0.4mg/dl	O157	血漿交換、FOY、 ジピリダモール
7	2	女	下痢、血便	13 0.6	75 4.2	8.5	2.6	0 7	12 0	124/ 62	-	-	なし	正常化、0.3mg/dl	O157 VT1、2	濃厚赤血球
8	2	女	下痢、血便 嘔吐、腹痛	10 0.3	10 0.3	19.0	7.6	0 0	0 0	116/ 48	-	-	なし	正常化、0.3mg/dl	O157	なし
9	3	男	下痢、血便 嘔吐、痙攣	87 3.6	128 5.6	8.1	7.3	0 10	14 0	130/ 70	+**	+**	なし	正常化、0.4mg/dl	陰性	ジピリダモール、 アスピリン
10	3	男	下痢、血便、 腹痛、血尿	75 1.5	75 1.5	2.6	2.5	0 0	0 0*	141/ 58	-	-	なし (先天性心疾患)	正常化、0.5mg/dl	O157	血漿交換、濃厚赤血球、 FOY
11	3	女	下痢、嘔吐、 血便	12 0.3	112 3.4	34.5	2.8	0 0	0 0	108/ 70	-	-	なし	正常化、0.4mg/dl	陰性	濃厚赤血球、新鮮冷凍血漿、 ジピリダモール、アスピリン
12	4	男	浮腫、血尿、 嘔吐、腹痛	116 2.1	149 6.6	6.0	1.9	0 111	79 132	190/130	-	-	慢性高血圧	蛋白尿、1.4mg/dl	不明	濃厚赤血球、新鮮冷凍血漿
13	4	女	腹痛、嘔吐、 貧血	274 13.8	274 13.8	5.8	3.9	4 0	15 0	132/102	-	-	なし	正常化、0.3mg/dl	不明	なし

表4-2

症例	年齢(歳)	性	前駆症状	BUN (mg/dℓ) クレアチニン値 (mg/dℓ)		血小板 (万/mm ³)		無尿期 乏尿期 (日)	透析期間 腹膜(日) 血液(日)	最高 血圧	神経症状		合併症	経過 最終クレアチニン値 (mg/dℓ)	便培養 又は抗体	輸血および 薬物療法
				入院時	最高値	入院時	最高値				痙攣	意識障害				
14	4	女	嘔吐、下痢 血便、脱水	9 0.5	108 8.2	ND	2.4	0 3(+9)	14 0	148/108	-	+	心不全、 尿路感染症	正常化、0.5mg/dℓ	不明	濃厚赤血球
15	4	女	腹痛、下痢 血便、貧血	179 11.7	179 11.7	8.6	3.2	23 6	34 0	134/96	+	+	出血性ショック、 心不全、腹膜炎	正常化、0.5mg/dℓ	不明	濃厚赤血球
16	6	男	食欲不振、 嘔吐、貧血	236 12.4	236 12.4	3.7	3.1	0(+17) 8(+39)	45 46	210/150	+	+	出血性ショック、 腹膜炎、頭蓋内出血	3か月で死亡 頭蓋内出血	不明	プラズマネート、 濃厚赤血球
17	6	男	腹痛、下痢、 血便	49 2.9	102 7.3	4.8	1.6	10 2	0 16*	130/68	+	+	C型肝炎、脳梗塞	正常化、0.4mg/dℓ	O157	濃厚赤血球、血小板輸血、 新鮮冷凍血漿
18	7	男	下痢、血便、 嘔吐	52 2.8	97 7.0	5.6	2.3	9 19	17 0	158/120	-	-	一時的視力低下	正常化、0.5mg/dℓ	陰性	新鮮冷凍血漿、新鮮血、 ジピリダモール、アスピリン
19	7	男	腹痛、下痢	76 1.7	114 2.1	2.6	1.8	0 0	11 0	140/80	-	-	偽膜性腸炎	正常化、0.4mg/dℓ	陰性	濃厚赤血球、血小板輸血、 FOY
20	7	男	下痢、血便 腹痛	82 1.5	97 2.1	6.8	2.6	0 0	0 3	146/100	-	-	なし	正常化、0.4mg/dℓ	O157	濃厚赤血球、血小板輸血、 ジピリダモール
21	7	女	腹痛、血便 下痢、嘔吐	56 4.0	112 9.4	2.0	2.0	11 9	0 17*	168/110	+	-	なし	正常化、0.7mg/dℓ	陰性	濃厚赤血球、血小板輸血、 FUT
22	7	女	下痢、腹痛 血便	10 0.5	63 1.3	35.9	3.2	0 0	0 0	132/78	-	-	なし	正常化、0.7mg/dℓ	陰性	濃厚赤血球、新鮮冷凍血漿、 ジピリダモール、アスピリン
23	8	男	下痢、血便	22 0.4	23 0.5	31.4	5.5	0 0	0 0	108/84	-	-	なし	正常化、0.5mg/dℓ	O157 VT1, 2	FOY
24	8	男	下痢、嘔吐、 血尿	52 1.2	52 1.3	5.4	5.4	0 0	0 0	120/64	-	-	なし	正常化、0.6mg/dℓ	O157	FUT
25	8	女	下痢、血便、 嘔吐	124 9.2	129 9.7	15.1	2.9	0 2	0 0	124/70	-	+	一過性肝機能障害 尿路感染症	正常化、1.0mg/dℓ	不明	濃厚赤血球

* : 血漿交換
 ** : 熱性痙攣
 *** : 痙攣のため全身麻酔薬を用いた人工呼吸器管理施行

O157 : 病原性O-157, VT : ヴェロト
 キシン
 FOY : メシル酸ガベキサート
 FUT : メシル酸ナファモスタット

図4 北里大学病院におけるHUS患者の月別発生状況

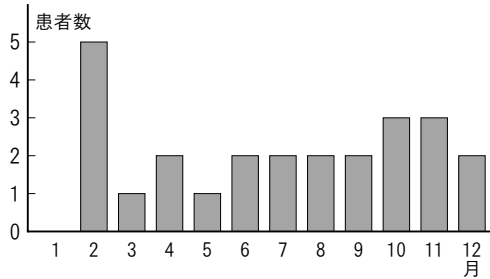
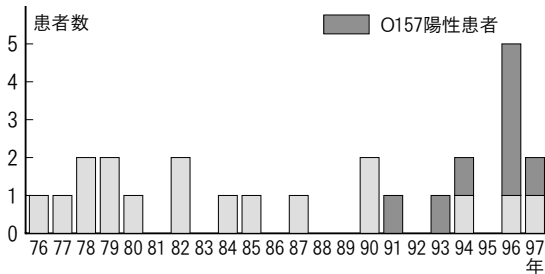


図5 北里大学病院におけるHUS患者の年代別発生状況と病原性大腸菌O157陽性患者



に夏期に集中している傾向はみられない(図4)。次に年代順に発生状況を見てみると、毎年1~2例散発的に発生している。1996年度、堺市で病原性大腸菌O157による出血性大腸炎の爆発的流行がみられた年には5例のHUS患者が入院し、内4例に病原性大腸菌O157の感染が証明されている(図5)。

ここで予後良好なHUS患者と予後不良なHUS患者についてまとめる(表5)。

1. 予後良好なHUS患者

1) 下痢、血便のみられる患者：典型的HUS患者(D+HUS症例)

病原性大腸菌O157による出血性大腸炎によるHUS患者はここに入る。

2) 糸球体性HUS：糸球体毛細血管の内皮下の沈着物による血管腔狭小化や基底膜の二重化、逆に一部では血管腔の拡大や鬱血、血栓形成などが認められる⁵⁾。

2. 予後不良なHUS患者

1) 下痢、血便のみられない患者：非典型的HUS

患者(D-HUS症例)、血尿や浮腫などにて発症する。

2) 高度の高血圧持続症例：血管型HUS、小動脈の内皮細胞の増殖による血管腔の狭小化が認められる⁹⁾。

3) 1週間以上の無尿持続症例、透析施行例：回復する症例もあり個々の症例についての予後予測は困難なことが多い^{5,9)}。

4) 神経症状を有する症例：意識障害(昏睡)のみられる症例は注意しなければならないが、全身痙攣はかならずしも、予後判定因子にはならない^{5,10)}。

以上世界各国および我が国において報告されているHUS患者の発生状況そして北里大学病院における我々の経験を基に、HUS患者について予後良好なHUS患者と予後不良なHUS患者についてまとめてみた。

表5 予後良好なHUS患者と予後不良なHUS患者

1. 予後良好なHUS患者

- ・下痢、血便のみられる患者：典型的HUS患者(D+HUS症例)

病原性大腸菌O157による出血性大腸炎によるHUS患者はここに入る。

- ・糸球体HUS：糸球体毛細血管の内皮下の沈着物による血管腔狭小化や基底膜の二重化、逆に一部で血管腔の拡大や鬱血、血栓形成などが認められる。

2. 予後不良なHUS患者

- ・下痢、血便のみられない患者：非典型的HUS患者(D-HUS症例)

- ・高血圧持続例：血管型HUS、小動脈の内皮細胞の増殖による血管腔の狭小化が認められる。

- ・1週間以上の無尿持続症例、透析施行例：回復する症例もあり個々の症例についての予後予測は困難なことが多い。

- ・神経症状を有する症例：意識障害(昏睡)のみられる症例は要注意。

全身痙攣はかならずしも予後判定因子にはならない。

Ⅲ. 我が国における出血性大腸炎の流行による 溶血性尿毒症症候群の発生状況について

1. 1990年埼玉県浦和市における出血性大腸炎の 集団報告について¹⁰⁾

1990年9月に埼玉県浦和市の幼稚園において病原性大腸菌O157による出血性大腸炎が集団発生した。園児174例のうち、便培養による病原性大腸菌O157陽性者は42例であった。消化器症状のみを示した者は100例、溶血性尿毒症症候群の合併などがみられた重症例は21例(21/121:17.4%)、無症状例53例であった。死亡例は2例(2/21:9.5%)で、死亡例はいずれも脳症がみられ、溶血性尿毒症症候群の症状が出現する前に死亡していた。そして臨床症状をみると、重症度と消化器症状、尿所見の程度、白血球数、血清LDHの高値などが相関を示していたと報告している。原因は幼稚園の井戸水よりの感染と判明したが、井戸水への感染経路は特定できなかった。

2. 1996年度出血性大腸炎の集団報告について¹¹⁾

1) 1996年7月には大阪府堺市において前代未聞の大量の学童集団下痢症の発症がみられた。感染報告者は9,492例におよび、このうち1,889例より病原性大腸菌O157が便より検出された。溶血性尿毒症症候群の合併を認めた者は完全型および不完全型を含めて121例(121/9492:1.3%)で、給食に出された「かいわれ大根」による感染が疑われた。

2) 1996年9月には、岩手県盛岡市の小学校で病原性大腸菌O157による出血性大腸炎が集団発生した。便培養により220例の菌陽性者がいたが、医療機関から届けられた発症患者は41例のみで、HUSを合併した患者は1例もみられなかった。原因は給食に出された「サラダおよびシーフードソース」による感染とされた。

3) 1996年10月に、北海道帯広市の幼稚園において出血性大腸炎の集団発生がみられ、173例の便培養より病原性大腸菌O157が検出された。症状のみみられた患者は136例で、このうち17例(17/136:12.5%)にHUSの合併がみられた。原因は幼稚園の給食に出された「ポテトサラダ」と判明したが、その原因食材と感染経路は不明であった。

3. これらの出血性大腸炎の集団発生、特に1996年の堺市における集団発生直後には、さまざまな治療に関する情報が乱れ飛んだ。特に抗生剤の使用、ガンマグロブリン製剤の投与、新鮮冷凍血漿の投与、血漿交換、プロスタサイクリン製剤の投与などの治療法について、各学会からは学会誌を通じ、また大学や病院などからはインターネットなどを通じてさまざまな治療指標なるものが配付された。この結果血漿交換療法などの治療法の適応について混乱がおこった。このため出血性大腸炎の集団発生やHUSの治療などにつき多くの学会でシンポジウムや市民講座などが開催され、いろいろな問題点が検討された。

ここでは1997年から1998年にかけて小児腎臓病学会、小児科学会、腎臓学会における討論をまとめてみた。

1) 1997年6月大阪市において開かれた第32回小児腎臓病学会のシンポジウム・市民講座「大腸菌O157とHUS」1996年年堺市の学童集団下痢症の報告について¹²⁾

集団発生患者数5,727例(1996年11月の時点において)、学童5,499例、乳幼児79例、成人149例、HUSの合併は各々92例(1.7%)、13例(16.5%)、2例(1.3%)、合計107例(1.9%)で、死亡患者は3例であった。

各学会や病院からさまざまな形で緊急情報が流れ、治療マニュアルが作成され、各施設へ配付されたが、抗生剤の使用、血漿交換、血液吸着療法、ガンマグロブリン大量療法などの治療法の是非や適応について現場で混乱がみられることが指摘された。

下痢を伴う典型的HUS症例の予後は一般的に良好で、死亡率は約5%、一方非典型的HUS症例では死亡率は約20%で予後不良な症例が多い。再発例や時期のずれた家族内発生例は予後不良の場合が多い。HUSにおける新鮮冷凍血漿輸液や血漿交換療法を報告したRemuzziは1995年に予後良好な典型的HUS症例においては、透析療法を含めた支持療法のみ行うべきであると述べていると報告された。

抗生剤使用のアンケート調査ではホスホマイシンが70%以上の患者に投与されていた。菌よりの

ヴェロトキシン (VT) の放出が増加する心配や症状の改善がみられないなどの意見もあるが、菌の増殖を抑制し、排菌期間を短縮し、二次感染の可能性を少なくする利点も挙げられた。また抗菌剤の投与により症状が悪化したとの証明も得られていない。

ガンマグロブリン製剤特に輸入血液製剤にはVT₁の中和抗体が有り、その効果が期待された。VTのレセプター(糖脂質Gb3)を化学合成し、二酸化珪素の担体に結合した薬剤(Synsorb: 治験薬品名TAK751S)は、実験ではVT₁、VT₂に特異的に結合する物質で、安全性にもすぐれているといわれている。またVTに対するモノクロナール抗体や病原性大腸菌O157に対するワクチンの開発も研究されている。

しかし典型的HUSの治療法として、新鮮冷凍血漿補充療法、血漿交換療法、プロスタサイクリン補充療法、ガンマグロブリン大量療法、ビタミンE療法、抗凝固療法、抗血小板療法などは、科学的に有効性は証明されていない。大部分は予後良好で、保存療法と透析療法のみで、重篤な後遺症を残すことなく回復するとしている。

2) 1998年5月鳥取で行われた第101回日本小児科学会のHUS全国アンケート調査結果¹³⁾(1990年と1996年に2回施行)

下痢症状を認める(D+)典型的HUS症例378例のうち、脳症型は7%、再燃再発型は2%以下で、脳症型以外は予後良好であった。下痢症状を認めない(D-)非典型的HUS症例47例のうち、再燃再発型は6.4%で、予後不良症例が多かった。

貧血や血小板減少の程度と予後は無関係であった。予後予知因子として、腎障害の程度、低アルブミン血症、GOT、GOT、LDHの高値、炎症反応の持続と程度(WBC、CRPの高値)などが挙げられていた。

3) 1998年6月横浜市で行われた第33回小児腎臓病学会教育講演「HUS全国アンケート調査」¹⁴⁾(1997年度に施行)

HUS症例232例(男子100例、女子132例)のうち、病原性大腸菌O157陽性者は216例であった。死亡例は10例で、その死亡原因をみると、急性脳症4例、呼吸不全2例、頭蓋内出血、敗血症、腸管

穿孔、不明各1例であった。短期予後は良好であり、186例は合併症なしに軽快した。血漿交換療法の有効性は証明できなかった。また腎不全のない症例に血漿交換療法が行われており、行き過ぎた治療に警鐘を鳴らしていた。ガンマグロブリン療法も、血小板数の減少、LDHの最高値、透析の施行率などの改善に影響を及ぼしていなかった。

4) HUS患者に対するガンマグロブリン療法について¹⁵⁾

ガンマグロブリン100~400mg/kgを透析を必要としないHUS患者9例に1から6日間投与した。投与しないHUS患者9例をコントロールとした後視的研究である。

症状発症から血小板が10万/mm³以上になるまでの期間および血小板の最低値から10万/mm³以上になるまでの期間をみたが、いずれも有為差はみられなかった。

5) 堺市学童集団下痢症報告書をインターネットの広報版でみると、対策本部によって把握された大腸菌O157の感染を受けたと推測される者は、医療機関を受診した患者12,680例、有症状者14,153例であった。そして検便陽性者2,764例〔患者かつ有症状者かつ検便菌陽性者1,886例、有症状者でかつ検便菌陽性者72例、検便菌陽性者のみ(無症状菌陽性者)の者392例、検便菌陽性者で症状不明の者414例〕、患者かつ有症状者9,228例、有症状者のみの者2,967例、症状不明の患者1,152例、総数: 16,111例となっていた。

学校給食による大腸菌O157の罹患が確実であると判断された患者総数とその内訳は、患者総数9,492例、このうち多発校学童・教職員7,936例(83.6%)、多発校学童・教職員の家族1,180例(12.4%)、一般市民376例(4.0%) (市外居住者31例を含むと、患者総数は9,523例となる)、菌陽性者1,889例となっていた。このうち入院患者数は791例で、多発校学童・教職員668例、多発校学童・教職員の家族60例、一般市民63例であった。HUS発症者は121例(1.3%)で、HUS完全型は42例、不完全型は79例で、HUS発症者の内訳は各々106例、8例、7例であった。HUS発症者のうち死亡した者は多発校学童・教職員の入院患者106例のうち3例であった。

以上爆発的な集団発生においては、膨大な情報

とさまざまな因子の介入により、詳細な分析は困難となる。HUSの発症も完全型と不完全型の取り扱い方などにより、統計結果も異なってくる。

また典型的なHUSの治療の評価に当たっては、Thompsonらが軽症のHUS症例と24時間以上の無尿を伴う重症例の死亡率を比較した検討を参考にしなければならない(表6)。この発表では、1960年から1969年の期間の症例と1969年から1974年の期間にみられたHUS症例において、軽症例の死亡例はいずれの期間においてもなかったが、重症例の死亡率は77%から9%に減少していた。1969年以降の治療としては、濃厚赤血球や血小板輸血と透析が加えられたのみであった。新鮮冷凍血漿や血漿交換などの特別な治療をしなくても、HUS症例の死亡率は5%以下になると報告している¹⁶⁾。新しい治療法の効果はこのように保存療法と透析による死亡率の改善結果をふまえた上で判定しなければならない。

表6 輸血と透析によるHUS治療成績の改善

期間(年)	計	軽症	重症	死亡	死亡率%
1960—69	60	34		0	0
				26	20
1969—74	40	18		0	0
				22	2

軽症：無尿なし

重症：24時間以上の無尿

Thompson, Ped, Res., 1975.

まとめ

北里大学病院および我が国において報告されているHUS患者の発生状況と最近わが国において集団発生がみられている出血性大腸炎による溶血性尿毒症症候群(HUS)についての報告をまとめてみた。下痢や血便を伴う典型的HUS(D+HUS)は一般的に予後良好であり、新鮮冷凍血漿や血漿交換、ガンマグロブリンなどの特別な治療をしなくても、大多数の患者は治療可能であり、保存療法や透析療法のみで、重篤な後遺症を残すことなく回復している。

文 献

- Gasser C, Gautier E, Steck A, et al:Haemolisch-uraemische Syndrome:Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen Anaemien Schwei Med Wochensch 38:905-909, 1995
- Karmali M A, Petric M, Lim C et al:The association between idiopathic Hemolytic uremic Syndrome and Infection by Verotoxin-Producing Escherichia coli. J Inf Dis:775-782, 1985
- Martin DL, McDonald KL, White KE, et al:The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. N Engl J Med 323 :1161-1166, 1990
- Fong JSC, Chadarevian JP and Kaplan BS: Hemolytic-Uremic Syndrome Current Concept and Management Pediatr Clin North Am 29:835-856, 1982
- 飯高喜久雄：小児の溶血性尿毒症症候群 Curr Conc Criti Care 3:18-22, 1986
- Frishberg Y, Obtig TG, Kaplan B:Hemolytic Uremic Syndrome, eds. Holliday MA, Barratt TM and Avner ED, Pediatr Neph, 3rd ed, 871-889, 1994
- Gianantonio CA:Hemolytic Uremic Syndrome in Children, Ed. Edelmann CM, Pediatr Kid D, 724-756, 1978, Little Brown, Boston
- 飯高喜久雄, 齊藤幸一, 石館武夫ら：溶血性尿毒症症候群 小児科 22:405-414, 1981
- Habib R, Levy M, Gagnadoux MF et al:Prognosis of the Hemolytic Uremic Syndrome in Children, eds. Hamburger J, Crosnier J, Grufenfeld JP, Maxwell MH, Adv Nephrol 11:99-128, 1982
- 赤司俊二, 城宏輔, 辻敦敏ら：浦和市における病原性大腸菌による出血性大腸炎の臨床像 日誌 95:2607-2615
- 伊藤克己, 山岡完次, 鮑津泰史ら：O157とHUS, 流行時の状況からみた今後の対策—42回日本透析医学会カレントコンセプトより—透析会誌 31:1059-1065, 1998
- 本田雅敬, 山岡完次(座長)：「大腸菌O-157と溶血性尿毒症症候群(HUS)」第32回日本小児腎臓病学会シンポジウム・市民公開講座 1997.6.13 於 大阪
- 香坂隆夫, 田川学, 庵原俊昭ら：全国調査による溶血性尿毒症の臨床的検討 日誌 102:383, 1998
- 山岡完次：腸管出血性大腸菌感染症による溶血性尿毒症症候群 第33回日本小児腎臓病学会教育講演 1998.6.18 於 横浜
- 東野博彦, 梁川奈緒美, 蓮井正史ら：溶血性尿毒症症候群(HUS)におけるγ-グロブリン投与(IVIG)治療効果の検討 第33回日本小児腎臓病学会 1998.6.19 於 横浜
- Thompson PD, Kaplan BS:The treatment of the hemolytic uremic syndrome(HUS) Pediatr Res 9:380, 1975