

感染症シリーズ

12. 腸管出血性大腸菌と溶血性尿毒症症候群

飯 島 一 誠

(キーワード：腸管出血性大腸菌，溶血性尿毒症症候群，溶血性尿毒症症候群，治療，病態生理)

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME INDUCED  
BY SHIGA TOXIN-PRODUCING *E. COLI* INFECTION

Kazumoto IIJIMA

(Key Words : Shiga toxin-producing *E. coli*, hemolytic uremic syndrome, pathophysiology, treatment)

腸管出血性大腸菌 (Shiga toxin-producing *E. coli*, STEC) 感染症による腎障害は大半が溶血性尿毒症症候群 (HUS) の病態を呈する。平成 8 年の堺市を中心とした STEC 感染症の集団発生は記憶に新しいが、このときには200例以上が HUS を発症した。その後、大規模な STEC 感染症の集団発生の報告はないが、散発例は決して減少しておらず、現在も、少なくとも年間60-80例が HUS を発症していると考えられる。本稿では、HUS の診断、発症機序および病態生理仮説、ガイドラインに基づいた治療について概説する。

STEC 感染症後の HUS の診断

1. STEC 感染症後の HUS の診断に関しては、平成 8 年 9 月に日本小児腎臓病学会からガイドラインが発表された (平成12年 6 月改訂: <http://www.jspn.jp/> で閲覧可能)<sup>1)</sup>。

その診断基準では、HUS は、主に Shiga toxin (Stx) 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。

- 1) 溶血性貧血：破碎赤血球をとまなう貧血で Hb 10 g/dl 以下，
- 2) 血小板減少：血小板数  $10 \times 10^4 / \mu\text{l}$  以下，
- 3) 急性腎機能障害：血清クレアチニン濃度が、年

齢別基準値の97.5%以上で、各個人の健常時の値の1.5倍以上の上昇。

意識障害、痙攣、頭痛などの中枢神経障害および肝機能障害や腓炎を随伴症状としてあげている。

一般に、HUS は下痢あるいは発熱出現後 4-10 日に発症することが多い。下痢が軽快した後も、乏尿、浮腫、出血斑、頭痛、傾眠、不穏、痙攣、血尿、蛋白尿などの HUS を疑わせる症候の出現に注意して経過観察する必要がある。STEC に引き続いて HUS を発症する頻度は数-10数%と報告されており、HUS を発症後、透析などの intensive care を必要とする重症例は約30%である (Fig. 1)。

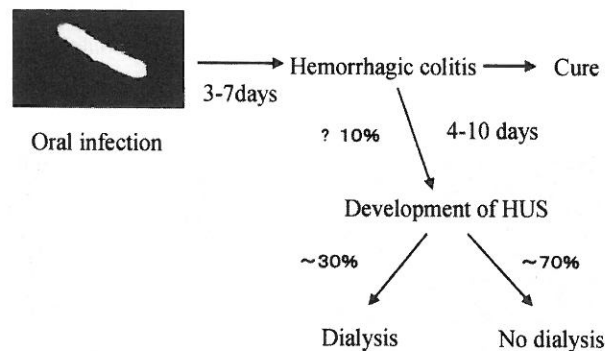


Fig. 1 STEC infection and HUS

国立成育医療センター National Center for Child Health and Development 腎臓科

Address for reprints: Kazumoto Iijima, Chief, Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development, 10-1 Okura 2chome, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535 JAPAN  
e-mail: iijima-k@ncchd.go.jp

Received September 23, 2004

STEC 感染の確定診断は、糞便からの直接分離培養や増菌培養による大腸菌の検出と Stx 産生試験によってなされるが、迅速診断としての菌体抗原や Stx の免疫学的な検出、あるいは遺伝子診断としての PCR 法によ

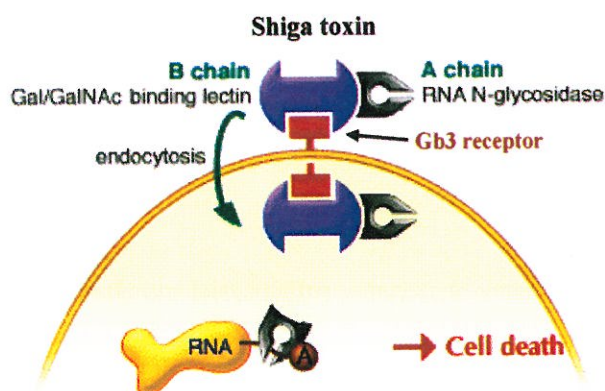


Fig. 2 Shiga toxin and cell death

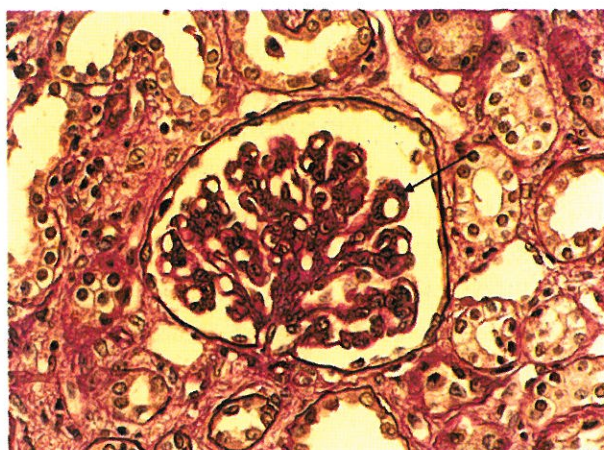


Fig. 3 Double contour of glomerular capillaries

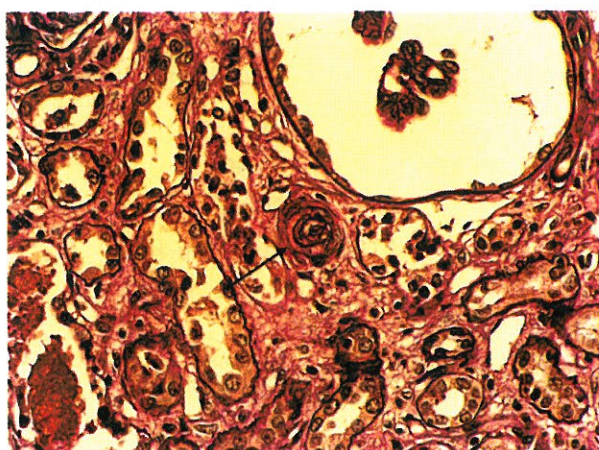


Fig. 4 Arteriolar thrombus

る Stx 遺伝子の検出も有用である。また、病原菌が分離される時期を過ぎてしまった場合には、菌体抗原である O 抗原 (LPS) や Stx に対する血清抗体価の測定が診断の一助となる。

#### HUS の発症機序, 病態生理

STEC 感染症に続発する HUS の発症機序は依然解明されていないため、以下に述べる HUS 発症機序はあくまで仮説にすぎないが、経口摂取された STEC が腸管内で増殖し産生する Stx が重要な役割を担っていることは明らかである (Fig. 2)。しかし、STEC 感染症後の HUS 患者の大半に Lipopolysaccharide (LPS) に対する血清抗体が認められること<sup>2)</sup>、HUS 合併例では血中の LPS 結合蛋白が高値を示すことなどから<sup>3)</sup>、LPS も HUS の発症に重要であると考えられている。

Stx は腸管上皮細胞から IL-8 などのサイトカイン産生を促し、末梢血白血球の活性化や増加に関与する一方、腸管内皮細胞を傷害し、出血性腸炎を引きおこす。腸管粘膜が損傷を受けた結果、Stx や LPS は容易に循環血中に入り込み、Stx は好中球、単球、血小板などに結合し、LPS とともにこれらの血球細胞を活性化する。好中球は標的臓器である腎、脳などの Gb3 (Stx 受容体) に富んだ血管内皮細胞に Stx を運ぶ役割を果たしていると考えられている<sup>4)</sup>。受容体に結合した Stx は血管内皮細胞などの標的細胞に取り込まれると局所に TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\cdot$  や IL-6 などの炎症性サイトカインを放出するが、これらのサイトカインにより炎症細胞浸潤が生じ、さらに大量のサイトカインが局所で産生され、Stx や LPS の直接作用と相まって細胞障害から細胞死を引きおこす<sup>5)</sup>。活性化した血小板は傷害された血管内皮細胞とともに微小血栓形成、血小板減少に関与するが、微小血栓形成には凝固能亢進や線溶系抑制も大きな役割を担っていることが最近明らかにされた<sup>6)</sup>。糸球体毛細血管での微小血栓形成や糸球体内皮細胞および尿細管上皮細胞の機能障害や細胞死<sup>7)</sup>が急性腎不全の原因と考えられる。一方、微小血栓が形成されることにより、機械的な赤血球破壊が生じ、さらに酸化ストレスが加わることによって、溶血性貧血が起ると考えられる。

これらの結果、腎組織は糸球体基底膜の二重化 (Fig. 3) や細動脈血栓形成 (Fig. 4) などの像を呈する。

#### HUS の治療 (Fig. 5)

HUS の治療には支持療法と特異的治療法があるが、典型的 HUS は大半が自然治癒すると考えられ、治療法の基本は支持療法である。

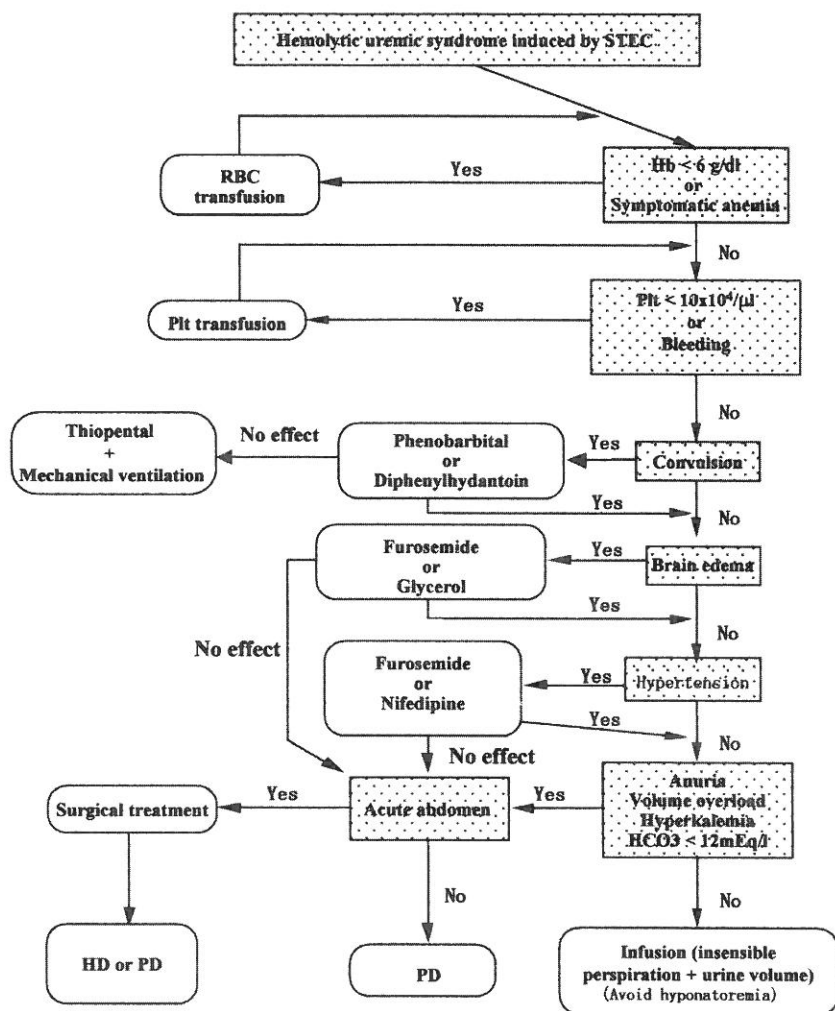


Fig. 5 Treatment for HUS induced by STEC infection

A. 支持療法

支持療法としては、

- 1) 輸液、透析療法などによる体液管理
- 2) 高血圧に対する治療
- 3) 輸血
- 4) 脳症に対する治療
- 5) DIC に対する治療

などが重要である。詳細は Fig. 5 および拙著を参照されたい<sup>8) 9)</sup>。

B. 特異的治療法

腸管出血性大腸菌感染症に続発する HUS に対して、様々な特異的治療法が試みられてきたが、そのいずれもが現時点では有効性は確立されていない。とくに、1996 年の HUS に関する調査で、HUS を腎機能障害の程度により群分けをして検討した結果、血漿交換療法やγグロブリン療法には、血小板減少や溶血性貧血に対する効果や透析期間の短縮効果も認められなかったことから、

ガイドライン改訂版では、“血漿交換療法やγグロブリン療法には HUS の進展の阻止に関する有効性はない”ことが明記されている。

また、ヘパリン、ウロキナーゼ、抗血小板剤、プロスタグランジン I2 などは無効であり、かえって病態を悪化させる可能性もあるので使用すべきではない。また、ビタミン E も有効性は確立していない。また、HUS の発症予防効果が期待された Stx 吸着製剤 (SYNSORB) は、最近の multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial で“有効ではない”ことが証明された<sup>10)</sup>。

文 献

- 1) 日本小児腎臓病学会「腸管出血性大腸菌感染にともなう溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療のガイドライン」(改訂版). 日小児腎臓病会誌 13: 176-178, 2000

- 2) Bitzan M, Moebius E, Ludwig K et al : High incidence of serum antibodies to Escherichia coli O157 lipopolysaccharide in children with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* **119** : 380-385, 1991
- 3) Proulx F, Seidman E, Mariscalco MM et al : Increased circulating levels of lipopolysaccharide binding protein in children with Escherichia coli O157 : H7 hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* **6** : 773, 1999
- 4) te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ et al : Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* **95** : 3396-3402, 2000
- 5) Louise CB, Obrig TG : Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome : combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* **60** : 1536-1543, 1992
- 6) Chandler WL, Jelacic S, Boster DR et al : Prothrombin coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. **346** : 23-32, 2002
- 7) Obrig TG, Del Vecchio PJ, Brown JE et al : Direct cytotoxic action of Shiga toxin on human vascular endothelial cells. *Infect Immun* **56** : 2373-2378, 1988
- 8) 飯島一誠 : HUS と小児救急医療. *日小児救急医学会誌* **1** : 9-12, 2003
- 9) 飯島一誠 : 腸管出血性大腸菌感染にともなう溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療ガイドライン (改定版). *からだの科学増刊 EBM 診療ガイドライン解説集*, 福井次矢編. 東京, 日本評論社, pp322-326, 2003
- 10) Trachtman H, Christen E, Cnaan A et al : Failure of an oral shiga toxin binding agent to ameliorate diarrheal-related hemolytic uremic syndrome : Results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* **13** : 6A, 2002  
(平成16年9月23日受付)