

# 溶血性尿毒症症候群全国調査研究報告書

日本小児腎臓病学会：学術委員会（委員長：和歌山県立医科大学小児科 吉川徳茂）  
溶血性尿毒症症候群全国調査研究

代表 里村憲一\*      副代表 吉矢邦彦\*\*      研究委員 神岡一郎\*\*\*

大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科\*、原泌尿器科病院 腎臓内科\*\*、  
神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座 小児科学\*\*\*

事務局 神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学 神岡一郎  
〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1  
TEL. 078-382-6090 FAX. 078-382-6099  
e-mail [ichirok@med.kobe-u.ac.jp](mailto:ichirok@med.kobe-u.ac.jp)

## 要旨

我が国における小児溶血性尿毒症症候群 HUS 患者の実態を明らかにし、重症化（透析施行、中枢神経障害）の予測因子、治療方法を検討する目的で、2001年1月から2002年12月に発症した HUS の全国調査を施行した。

HUS の症例数は、2001年：134例、2002年：132例、合計266症例であり、二次調査にて132名（47%）について回答が得られた。132名のうち、前駆症状として下痢を伴う典型的 HUS 127名について検討を行った。平均年齢は4.7歳であり、集団発生はなく、すべて散发例であった。発症季節は、7月から9月の夏期に多発していた。起因菌は腸管出血性大腸菌 O-157 が92%を占めた。

HUS の臨床症状として下痢は100%、血便は80%、乏尿・無尿は47%、発熱は38%、肉眼的血尿は24%に認めた。透析施行例は35例（27%）であり、中枢神経障害発症例は30例（24%）、両者を合併したものは18例（14%）であった。平均観察期間16.7ヶ月での予後は、異常なしが101例80%、後遺症ありが17例13%、不明が9例7%であった。後遺症の内訳は、尿異常（蛋白尿、血尿）が11例、腎機能障害を残した例が1例、神経学的障害（てんかん、脳性麻痺、脳梗塞）が3例、死亡例は2例であった。

重症化を予測する因子は、HUS 発症時の検査所見で血清ナトリウム 130mEq/l 以下、ALT が70 IU/l 以上は透析加療が必要となる独立したリスクファクターであった。また透析加療が必要であること、発症時の CRP が5.0 mg/dl 以上は中枢神経障害を発症する独立したリスクファクターであった。これらの因子を満たす場合は HUS が重症化することを念頭に置き、早期にかつ注意深く治療にあたる必要がある。

日本小児腎臓病学会の腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療のガイドラインにおおむね準じた治療がされていると思われた。しかし、過去の調査と比較すると死亡率の改善はなく、今後もさらなる検討が必要と思われる。

## はじめに

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome; 以下HUS) は、溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全の3主徴を呈する疾患であり、小児の急性腎不全の原因として、最も頻度が高い疾患である<sup>1)</sup>。HUS発症患児の約40%に透析療法が必要となる重篤な急性腎不全を合併し、また20-50%に中枢神経障害を合併すると報告されている<sup>2)</sup>。腎機能障害や中枢神経障害を呈する重症例では、末期腎不全に至ることや中には死亡する例もある<sup>3)</sup>。

HUSの主な原因は腸管出血性大腸菌感染症であり、その診断、治療に関してガイドラインが日本小児腎臓病学会より提出されている(付録:腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療のガイドライン)。しかし、HUSの診断、治療はいまだ確立されたものはない。

また、HUSの大規模調査は1996年に大阪府堺市での集団発生を契機に、文部省、大阪府、日本小児腎臓病学会により施行されたが<sup>4,5)</sup>、1998年以降詳しい調査は施行されていない。そこで最近のHUSの国内での調査が重要であると考え、日本小児腎臓病学会:森田基金(小児の慢性腎疾患対策の研究会)より援助を受け本調査を企画した次第である。

本研究の目的は、我が国における小児HUS患者の実態を明らかにし、重症化を予測する因子および治療方法を検討することである。

## 方法

対象は2001年1月から2002年12月の2年間に発症した小児HUS患者とした。調査方法は、全国で小児科を標榜する200床以上を有する1547施設に対して調査を施行した。表1のように一次調査として症例の有無を確認し、表2-1と2-2の二次調査をアンケート形式にて患者の実態を検討した。表2-1に示した二次調査の主な内容は、年齢、性別、HUS前駆期の臨床症状、治療、起因菌、HUS

発症後の透析施行の有無、中枢神経障害の有無、治療経過、腎生検の有無などとした。また最終観察時における転帰を調査した。表2-2に示した検査所見は、HUS前駆期・発症時・最悪時・退院時・最終観察時に各項目について調査した。

HUSの診断は日本小児腎臓病学会のガイドラインに従い以下の3項目でおこなった。ヘモグロビンが10 g/dl以下となる溶血性貧血、血小板数が $10 \times 10^4/\mu$ 以下となる血小板減少、血清クレアチニン値が小児の年齢別血清クレアチニン基準値の97.5%以上の値(付録参照)となる急性腎機能障害である。完全型HUSはこれらの3項目を満たすものとし、不完全型HUSは1-2項目を満たすものとした。HUS前駆期とは消化器症状などの臨床症状が出現した時点からHUS発症時までの期間とし、HUS発症時とはHUSの3主徴のうち少なくとも1項目を満たした時点と定義した。また透析が必要であった患児と中枢神経障害を発症した患児を重症群と定義した。

検討内容は、まず全国調査における1.疫学2.臨床所見3.検査所見4.治療方法また5.最終観察時の転帰を示した。さらに6.前駆期および発症早期の検査所見より重症群(透析施行、中枢神経障害)が予測できるか、前駆期の治療により重症群に進行するかを検討した。方法は、重症群と非重症群との間で臨床症状と検査所見と前駆期の治療の各項目について単変量解析、多変量解析にて比較した。また7.HUS発症後に行った治療が後遺症に影響するかを検討した。方法は、HUS発症後に行った治療と後遺症である最終観察日の尿異常(蛋白尿、血尿)、腎機能障害との関連、あるいは神経学的障害との関連について検討した。

またすべての調査項目について8.日本小児腎臓病学会のガイドラインとの統合性について検討した。さらに9.過去の大規模調査と治療や予後について比較検討した。

統計学的解析は、単変量解析はFisherの直接確率法およびMann-Whitney検定を行い、多変量解析はロジスティック回帰分析を行った。

## 表 1. 一次調査用紙

### 溶血性尿毒症症候群に関する一次調査

日本小児腎臓病学会学術委員会

2001年1月1日から2002年12月31日までに貴施設にて溶血性尿毒症症候群を経験されましたか(症例無しの場合は0例で解答して下さい)

溶血性尿毒症症候群

2001年 完全型	例	不完全型	例	不詳	例
2002年 完全型	例	不完全型	例	不詳	例

## 表 2-1. 二次調査用紙様式

### 『溶血性尿毒症症候群』に関する全国調査(二次調査)

該当するものの番号に○をつけてください。また( )には適当な薬品名、数字等を記入してください。

#### I 臨床症状について

HUS 発症前、発症時、経過中の臨床症状 (複数選択可)

- 1, 発熱 (発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日) 2, 上気道炎症状 (発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日)  
3, 乏尿・無尿 (発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日) 4 肉眼的血尿 (発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日)  
5, その他 (症状\_\_\_\_\_西暦\_\_\_\_\_年 月 日) (症状\_\_\_\_\_西暦\_\_\_\_\_年 月 日)

HUS 発症時あるいは経過中の下痢・血便等の有無 (複数選択可)

- 1, 下痢 (発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日) 2, 血便 (発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日) 3, 両者とも認めず  
4, その他 ( )

下痢または血便あり (D+HUS) ⇨IIへ 下痢、血便ともなし (D-HUS) ⇨IIIへ

#### II D+HUS について

HUS の起因菌

- 1, 0-157 2, 0-26 3, 0-111 4, 不明 5, その他 ( )

起因菌の同定方法 (複数選択可)

- 1, 便培養 2, 血液培養 3, 抗 LPS 抗体 4, その他 ( )

検出されたベロ毒素 (志賀毒素)

- 1, ベロ毒素 1 型 2, ベロ毒素 2 型 3, 検出されず

HUS 発症前、発症時に行われていた治療

- 1, 抗生剤 (経口 薬品名 使用開始日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日)  
(静注 薬品名 使用開始日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日)  
2, 消化管運動抑制剤 3, 止痢剤 4, その他 (薬剤名 )

脳症・脳梗塞発症の有無

- 1, あり⇨(脳症: 発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日、脳梗塞: 発症日 西暦\_\_\_\_\_年 月 日) 2, なし

「脳症あり」と答えられた方のみお答えください

脳症と診断に至った症状についてお答えください (症状 ) ⇨ IV

#### III D-HUS について

原因と考えられる因子 ( )

家族歴について ( )

現在までに同疾患に罹患した既往

- 1, あり (今回で \_\_\_\_\_ 回目の発症) 2, なし

脳症・脳梗塞発症の有無

- 1, あり (脳症: 発症日 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日、脳梗塞: 発症日 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日) 2, なし

「脳症あり」と答えられた方のみお答えください

脳症と診断に至った症状についてお答えください (症状 \_\_\_\_\_ ) ⇨ IV

IV 施行した治療について

- 1, 輸血⇨施行したものに○をつけてください (MAP, FFP, 血小板)  
 2, 抗生剤 (経口 薬品名 \_\_\_\_\_ ) (静注 薬品名 \_\_\_\_\_ )  
 3, γグロブリン 4, 透析療法 ⇨施行したものに○をつけてください (HD, PD, CHDF) 5, 血漿交換療法  
 6, 人工呼吸管理 7, その他に施行した治療 ( \_\_\_\_\_ )

現在施行している治療について

- 1, あり ( \_\_\_\_\_ ) 2, なし

V 腎生検について

- 1, 腎生検施行した (施行日 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日組織所見 \_\_\_\_\_ )  
 2, 施行しなかった

VI 転帰について (複数選択可) 最終診察日における転帰についてご記入をお願いします

(最終診察日 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

- 1, 生存 2, 死亡 (死亡年月日 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)  
 3, 高血圧 4, 蛋白尿 5, 血尿 6, 腎機能障害 7, その他 ( \_\_\_\_\_ )

表 2-2. 検査所見

	単位	発症前ある いは入院時 月 日	HUS 発症時 月 日	Peak (最悪値) 月 日	退院時 月 日	最近の値 月 日
体重	kg			( 月 日)		
血圧	mmHg	/	/	/ ( 月 日)	/	/
WBC	/μl			( 月 日)		
Hb	g/dl			( 月 日)		
Ht	%			( 月 日)		
Plt	×10 <sup>4</sup> /μl			( 月 日)		
CRP	mg/dl			( 月 日)		
TP	g/dl			( 月 日)		
Alb	g/dl			( 月 日)		
AST(GOT)	IU/l			( 月 日)		
ALT(GPT)	IU/l			( 月 日)		
LDH	IU/l			( 月 日)		
T. Bil	mg/dl			( 月 日)		
BUN	mg/dl			( 月 日)		

Cr	mg/dl			( 月 日)		
Na	mEq/l			( 月 日)		
K	mEq/l			( 月 日)		
Cl	mEq/l			( 月 日)		
Amylase	IU/l			( 月 日)		
PT	sec			( 月 日)		
APTT	sec			( 月 日)		
Fibrinogen	mg/dl			( 月 日)		
FDP	$\mu$ g/dl			( 月 日)		
Haptoglobin	mg/dl			( 月 日)		
Ccr	ml/min/1.73m <sup>2</sup>			( 月 日)		
尿中 NAG	U/l			( 月 日)		
尿中 BMG	$\mu$ g/l			( 月 日)		
尿蛋白 (定性)				( 月 日)		
尿蛋白 (定量)	mg/dl			( 月 日)		
尿潜血				( 月 日)		
尿中 Cr	mg/dl			( 月 日)		

## 結果

### 1. 疫学

一次調査では、1547 病院に対して 913 施設 (58%) より回答を得た。HUS の症例を有したのは 133 施設 (14%) であり、HUS の症例数は、2001 年 : 134 例、2002 年 : 132 例、合計 266 症例であった。

HUS 症例に関する二次調査を行ったところ 132 名 (47%) について回答が得られた。2001 年 : 65 例、2002 年 : 67 例であった。132 名のうち、前駆症状として下痢を伴う HUS 患児 (典型的 HUS) は 127 名 (96.3%)、下痢を伴わない HUS 患児非典型例は 5 例 (3.7%) であった。下痢を伴わない HUS 患児非典型 5 例は、平均年齢 5.7 $\pm$ 2.7 歳 (以下数値は

平均 $\pm$ 標準偏差)、男 2 例、女 3 例であり、再発例および家族歴陽性例が 1 例であった。予後は、尿異常 3 例、末期腎不全 1 例、異常無し 1 例であった。今回は下痢を伴う典型的 HUS 患児の 127 名につき以下の検討を行った。

### 患者背景

### 症例

典型的 HUS 患児の 127 例の内訳は、男 46 例、女 81 例、男女比は 1:1.7 であった。図 1 のように、平均年齢は 4.7 $\pm$ 2.0 歳 (最少 8 カ月~最大 16 歳) であった。

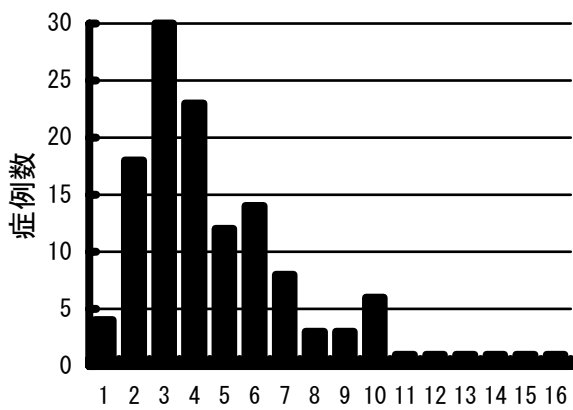


図 1. 年齢分布  
平均年齢は 4.7 歳であった。

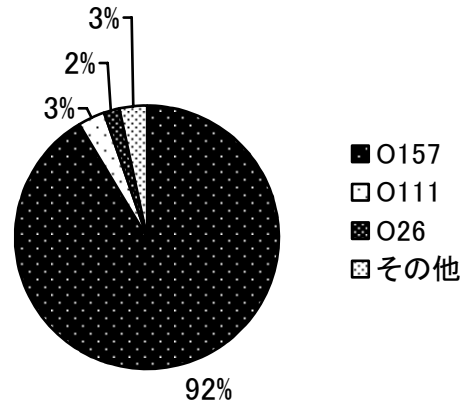


図 3. 起因菌の種類は、O157 が 92% と多かった。

### 発症様式

完全型 HUS は 91 例 (72%) であり、不完全型 HUS は 36 例 (36%) であった。集団発生はなく、すべて散発例であった。

図 4 のように志賀毒素の型は、1 型のみが 1 例 (1%)、2 型のみが 21 例 (23%)、1 型 2 型の両方が 36 例 (39%)、検出されず 18 例 (19%)、不明が 17 例 (18%) であった。

### 発症季節

発症季節は、図 2 のように 7 月から 9 月の夏期に 62% と多発していた。

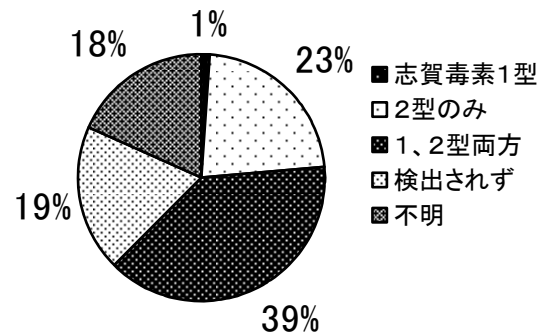


図 4. 志賀毒素は 1, 2 型の両方陽性が多かった。

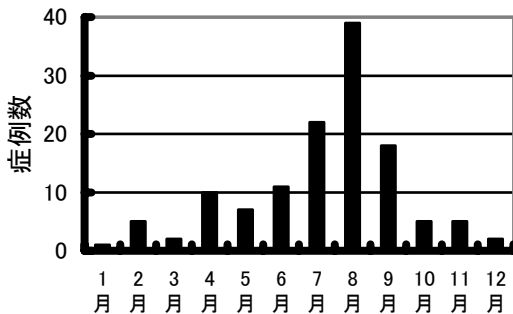


図 2. 発症季節 夏期に多発していた。

### 起因菌

図 3 のように HUS の起因菌が検出できたのは全体の 95 例 (75%) であった。その内訳は大腸菌 O-157 が 92%, O-111 が 3%, O-26 が 2%, その他 (O-1, O-103, O-165) が 3% であった。

## 2. 臨床所見

### HUS 前駆期～発症期の臨床症状

図 5 のように臨床症状は、HUS 前駆期の臨床症状として下痢は 100%、血便は 80%、乏尿・無尿は 47%、発熱は 38%、肉眼的血尿は 24%、腹痛は 14%、嘔吐は 4%、頭痛は 2% であった。平均前駆期間は 5.8 ± 1.9 日であった。

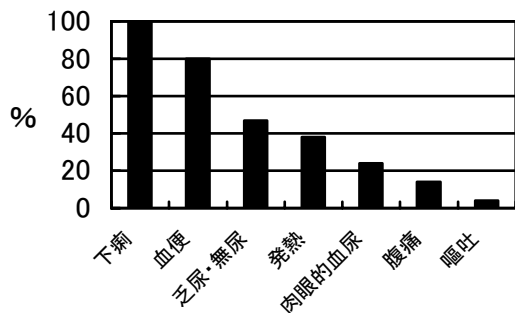


図5. 臨床症状

### HUS 発症後の臨床症状

今回 HUS 重症例と定義した透析施行例は 35 例 (27%) であり、中枢神経障害発症例は 30 例 (24%)、両者を合併したものは 18 例 (14%) であった。平均入院期間は  $23.3 \pm 13.0$  日であった。

### 検査所見

表3のように、検査所見は、HUS 前駆期・発症時・最悪時・退院時・最終観察時に各項目について調査した。

表3. 各時期における検査所見 (単位省略)

	発症前or入院時	HUS発症時	最悪時	退院時	最終観察時
n	56	110	115	110	77
病日	$-3.2 \pm 1.4$	0病日とする	$1.8 \pm 0.5$	$21.8 \pm 13.3$	$460 \pm 262$
WBC	$12400 \pm 4100$	$13800 \pm 5400$	$18100 \pm 7300$	$6800 \pm 2300$	$7900 \pm 2000$
Hb	$12.3 \pm 1.7$	$10.1 \pm 2.4$	$6.5 \pm 1.3$	$9.5 \pm 1.2$	$12.3 \pm 0.9$
Plt	$22.3 \pm 10.4$	$5.4 \pm 3.4$	$3.0 \pm 1.6$	$31.9 \pm 9.1$	$30.1 \pm 6.1$
CRP	$2.2 \pm 1.8$	$1.9 \pm 1.7$	$3.8 \pm 3.4$	$0.3 \pm 0.5$	$0.3 \pm 0.3$
TP	$6.3 \pm 0.6$	$5.4 \pm 0.5$	$5.0 \pm 0.6$	$6.4 \pm 0.6$	$7.1 \pm 0.3$
Alb	$4.0 \pm 0.3$	$3.2 \pm 0.4$	$2.9 \pm 0.4$	$3.9 \pm 0.4$	$4.5 \pm 0.3$
AST	$48 \pm 34$	$92 \pm 51$	$123 \pm 66$	$36 \pm 14$	$28 \pm 5$
ALT	$26 \pm 21$	$36 \pm 28$	$75 \pm 56$	$25 \pm 16$	$13 \pm 4$
LDH	$917 \pm 890$	$2600 \pm 1400$	$3600 \pm 1900$	$683 \pm 422$	$360 \pm 151$
T. Bil	$1.0 \pm 0.7$	$1.9 \pm 0.7$	$2.1 \pm 0.8$	$0.4 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.2$
BUN	$21.9 \pm 16.0$	$41.8 \pm 22.2$	$65.3 \pm 30.1$	$14.2 \pm 4.1$	$14.1 \pm 2.9$
Cr	$0.6 \pm 0.5$	$1.6 \pm 1.3$	$2.4 \pm 1.7$	$0.4 \pm 0.1$	$0.4 \pm 0.1$
Na	$133.3 \pm 5.4$	$132.3 \pm 6.1$	$132.6 \pm 4.4$	$140.3 \pm 1.7$	$139 \pm 3.9$
K	$4.3 \pm 0.3$	$4.9 \pm 1.3$	$5.0 \pm 0.9$	$4.9 \pm 1.1$	$4.2 \pm 0.3$
Cl	$100.9 \pm 3.6$	$98.7 \pm 4.8$	$98.3 \pm 5.8$	$104.9 \pm 5.3$	$105.5 \pm 2.3$

## 腎生検例

今回 4 例において腎生検が施行された。対象はすべて透析施行例であり、うち 2 例は後遺症として蛋白尿を呈していた。腎生検の時期は、HUS 発症後  $67.3 \pm 16.9$  日であった。

## 4. 治療方法

### HUS 前駆期の治療

図 6 に示すように、前駆期治療の内訳は、経口抗生剤は58%、静注抗生剤は30%、止痢剤消化管抑制剤は23%で使用されていた。抗生剤はFOMが経口で75%、静注で88%と最も多く使用されていた。

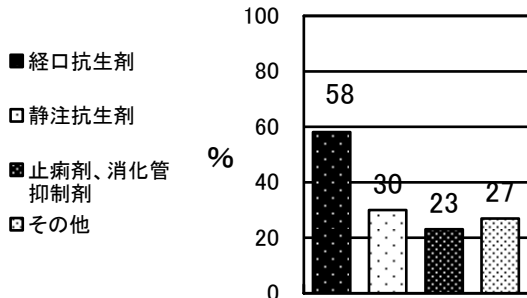


図 6. 前駆期の治療

前駆期治療の抗生剤の使用の有無、止痢剤消化管抑制剤の使用の有無は、重症化とした透析施行あるいは中枢神経障害との関連は認めなかった。前駆期の長さとは無関係であった。

### HUS 発症後治療

HUS発症後治療の内訳を示す。赤血球輸血は 64 例 50%に検査最悪値Hb  $5.7 \pm 0.9$  g/dlで、血小板輸血は 42 例 33%に検査最悪値Plt  $2.3 \pm 1.1 \times 10^4 / \mu l$ で施行されていた。抗生剤は 75 例 61%に使用され、内透析例は 28 例であった。血漿輸注は 19 例 15% (透析施行 14 例と中枢神経障害 11 例、重複例あり、非重症例 3 例) に対して、 $\gamma$ グロブリンは 26 例 20% (透析施行 11 例と中枢神経障害 11 例、重複例あり、非重症例 13 例) に対して投与さ

れた。透析施行は 35 例 27%であり、検査最悪値BUN  $91.6 \pm 24.2$  mg/dl、Cr  $4.6 \pm 1.3$  mg/dl で施行された。透析方法は、血液透析 6 例、腹膜透析 21 例、持続的血液透析濾過は 10 例であった (重複例あり)。人工呼吸管理は 17 例 13%で施行され、15 例は中枢神経障害であった。血漿交換は 2 例 1.5%であり透析施行と中枢神経障害の合併例に対して施行された。

### 5. 最終診察日の転帰

HUS 回復後の平均観察期間は  $16.7 \pm 9.6$  ヶ月であった。後遺症のない症例が 101 例 80%、後遺症ありが 17 例 13%、不明が 9 例 7%であった。後遺症のあった 17 例の内訳は、尿異常 (蛋白尿、血尿) をともなった例が 11 例、腎機能障害が 1 例、神経学的障害 (てんかん、脳性麻痺、脳梗塞) が 3 例であった。死亡例は 2 例であり、死因は 1 例が中枢神経障害であり他の 1 例は不詳であった。

### 6. 前駆期、発症早期に重症例 (透析施行、中枢神経障害) が予測できるか?

#### 6-1. 透析施行群と透析非施行群の比較

透析施行群 35 例は平均年齢  $4.0 \pm 1.6$  歳であり、透析非施行群 83 例は平均年齢  $4.9 \pm 2.2$  歳であった。残りの 9 例の透析施行は不明であった。

### 単変量解析

表 4 のように、4 歳未満の群、中枢神経障害を発症した群が有意に透析療法を必要とした症例が多かった。

表 4. 透析になりやすい臨床症状

4 歳未満の群	P=0.04
中枢神経障害を発症した群	P<0.01



表5のようにHUS前駆期の検査所見で有意差があった項目を以下に示す。総蛋白、AST、LDH、T-Bil、血清クレアチニンが有意であった。

表5. 透析になりやすいHUS前駆期の検査所見

総蛋白	5.9 vs 6.4 g/dl	P=0.021
AST	86.5 vs 33.6 IU/l	P=0.003
LDH	1778 vs 635 IU/l	P=0.011
T-Bil	1.4 vs 0.8 mg/dl	P=0.008
血清Cr	1.0 vs 0.4 mg/dl	P=0.039

表6のようにHUS発症時の検査所見で有意差があった項目を以下に示す。WBC、CRP、総蛋白、Alb、AST、ALT、LDH、BUN、血清クレアチニン、血清ナトリウムが有意であった。

表6. 透析になりやすいHUS発症時の検査所見

WBC	17865 vs 12161 /mm <sup>3</sup>	P<0.001
CRP	3.4 vs 1.3 mg/dl	P<0.001
総蛋白	5.0 vs 5.5 g/dl	P<0.001
Alb	2.9 vs 3.2 g/dl	P=0.011
AST	159.5 vs 70.0 IU/l	P<0.001
ALT	72.4 vs 23.4 IU/l	P<0.001
LDH	3970 vs 2150 IU/l	P<0.001
BUN	55.6 vs 35.6 mg/dl	P=0.005
血清Cr	3.2 vs 0.9 mg/dl	P<0.001
血清Na	126.2 vs 134.3 mEq/l	P<0.001

### 多変量解析

表7のように単変量解析で有意であった各項目にて多変量解析を行ったところHUS発症時の検査所見で血清ナトリウム130 mEq/l以下、ALT 70 IU/l以上が透析加療が必要となる独立したリスクファクターであった。HUS発症時の血清ナトリウム130 mEq/l以下では64%が、ALT 70 IU/l以上では73%が、透析加療が必要になると予想できた。

表7. 透析になるHUS発症時の検査所見

血清Na 130 mEq/l以下	OR 8.097	P<0.01
ALT 70 IU/l以上	OR 8.945	P<0.01

OR:オッズ比、CI:信頼区間

Na 95%CI:2.402-27.293

ALT 95%CI:2.264-35.343

### 6-2. 中枢神経障害群と中枢神経障害未発症群の比較

中枢神経障害発症群 30例、平均年齢 4.5±1.6歳であり、中枢神経障害未発症群 91例、平均年齢 4.7±2.2歳であった。残りの6例は中枢神経障害の有無は不明であった。中枢神経障害の症状は、けいれん 20例、意識障害 20例、視野異常 4例、無呼吸 1例、片麻痺 1例、不随意運動 1例（重複あり）であった。脳梗塞は3例に認めた。

### 単変量解析

表8のようにHUS前駆期の臨床症状として肉眼的血尿を認めた群、HUS発症時に乏尿無尿を認めた群、HUS発症後に透析加療を必要とした群において有意に中枢神経障害を合併した症例が多かった。

表8. 中枢神経障害をおこしやすい臨床症状

肉眼的血尿を認めた群	P=0.03
HUS発症時に乏尿無尿を認めた群	P<0.01
透析加療を必要とした群	P<0.01

HUS前駆期において検査所見で有意差を認めた項目はなく、表9のようにHUS発症時の検査所見で有意差があった項目を以下に示す。WBC、CRP、総蛋白、Alb、AST、LDH、血清ナトリウムであった。

表 9. 中枢神経障害をおこしやすい  
HUS 発症時の検査所見

WBC	16103 vs 12965 /mm <sup>3</sup>	P=0.014
CRP	3.4 vs 1.3 mg/dl	P=0.001
総蛋白	5.1 vs 5.4 g/dl	P=0.022
Alb	3.0 vs 3.2 g/dl	P=0.049
AST	117.0 vs 85.9 IU/l	P=0.025
LDH	3216 vs 2431 IU/l	P<0.001
血清 Na	130.6 vs 132.5 mEq/l	P=0.001

### 多変量解析

表 10 のように、単変量解析で有意であった各項目にて多変量解析をおこなったところ透析加療が必要であることと発症時の CRP が 5.0 mg/dl 以上は中枢神経障害を発症する独立したリスクファクターであった。HUS 発症時の透析加療例では 51% が、CRP が 5.0 mg/dl 以上では 75% が、中枢神経障害を起こすと予想できた。

表 10. 中枢神経障害になる臨床症状と検査所見

透析加療が必要であること	OR 6.628	P<0.01
発症時の CRP が 5.0mg/dl 以上	OR 6.319	P<0.01

OR:オッズ比、CI:信頼区間

透析加療 95%CI:2.259-19.444

CRP 95%CI:1.349-29.588

### 7. 治療法により後遺症が残るか？

HUSの発症後に行った治療が後遺症として尿異常（蛋白尿、血尿）、腎機能障害との関連を検討することを目的として以下の検討を施行した。

透析療法、赤血球輸血、血小板輸血、抗生剤投与、血漿輸注、γグロブリンについて検討した。HUS 発症後治療と最終診察日の尿異常との間には、どの治療も有意差は認めなかった。以上の結果より、HUS の治療により予後の差は認めなかった。

後遺症として神経学的障害（てんかん、脳性麻痺、脳梗塞）がある 3 例はすべて中枢神経障害合併例であった。

### 8. 日本小児腎臓病学会のガイドラインとの統合性

日本小児腎臓病学会の腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療のガイドラインとの統合性を検討すると、赤血球輸血、血小板輸血、透析治療など適切な治療がされていた。

### 9. 過去の大規模調査の予後について比較検討

過去の大規模調査では、107例中2.8%の死亡と報告され<sup>4)</sup>、今回の調査の死亡率127例中2例と改善が見られず、今後もさらなる検討が必要と思われた。

### 考察

典型的な溶血性尿毒症症候群は下痢などの消化器症状を伴い溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を呈する疾患で、腸管出血性大腸菌から産生される志賀毒素が血管内皮細胞や尿細管細胞を障害することが原因となっている<sup>2)</sup>。腸管出血性大腸菌感染症の 9～30%において発症し、約 40%の患児に透析療法が必要となる。末期腎不全へと至るのは 1.5%であり、死亡率は1～5%と報告されている<sup>3)</sup>。

日本でのHUSの大規模調査は、1998 年以降詳しい調査は施行されていない<sup>4,5)</sup>。そこで最近のHUSの国内での調査が重要であると考え本調査を企画した。本研究の目的は、我が国における小児HUS 患者の実態を明らかにし、腎機能障害と中枢神経障害などの重症例を予測する因子および治療方法を検討すること、日本小児腎臓病学会のガイドラインに沿った治療と診断がなされているかを検証することである。

一次調査結果は、HUS の症例数は 2 年間で 266 症例であり、二次調査にて回答が得られた 132 名のうち、前駆症状として下痢を伴う典型的 HUS 127 名について検討した。平均年齢は 4.7 歳であり、集団発生はなく、すべて散発例であった。発症季節は、7月から9月の夏期に多発していた。起因菌は腸管出血性大腸菌 O-157 が 92%を占めた。

HUS 前駆期の臨床症状の下痢、血便、乏尿・無尿、発熱、肉眼的血尿などを伴い前駆期間は平均 5.8 日であった。透析施行例は 35 例 (27%) であり、中枢神経障害発症例は 30 例 (24%)、両者を合併したものは 18 例 (14%) であった。平均観察期間 16.7 ヶ月での予後は後遺症ありが 17 例 13% であった。後遺症の内訳は、尿異常 (蛋白尿、血尿) をともなった例が 11 例、腎機能障害が 1 例、神経学的障害 (てんかん、脳性麻痺、脳梗塞) が 3 例、死亡例は 2 例であった。

今回我々の検討では多変量解析において、HUS 発症時検査所見において血清ナトリウム 130 mEq/l 以下と、ALT 70 IU/l 以上が透析加療が必要となる独立したリスクファクターであり、透析加療が必要であることと発症時の CRP 5.0 mg/dl 以上が中枢神経障害発症の独立したリスクファクターとの結果を得た。

低ナトリウム血症の発症機序は明らかではないが、脱水の関与、不適切な輸液<sup>6)</sup>、サイトカインの関与<sup>7)</sup>などが考えられる。ALTの上昇に関しては、内皮細胞障害による微小血栓によって引き起こされる肝機能障害と考えられている<sup>8,9)</sup>。CRPの上昇に関してもサイトカインとの関連が示唆される。透析加療を要する尿毒症毒素が中枢神経障害発症のリスクファクターになるとの報告がある<sup>10)</sup>。

多変量解析で有意差を認めた因子以外に、単変量解析の結果、4 歳未満、乏尿無尿、肉眼的血尿を認める症例が重症群において有意に多かった。検査所見では、WBC の高値、低蛋白血症、高 AST、LDH、T-Bil など過去の報告と同様に重要な因子であると考えられる。

また HUS 前駆期の止痢剤消化管抑制剤および抗生剤投与は、透析施行あるいは中枢神経障害への有無では差はなかった。現在のところ止痢剤に関しては使用に対して否定的な見解が多く<sup>11)</sup>、以前に比べ使用量も減少しているためと思われる。抗生剤の使用に関しては賛否両論であり<sup>12,13)</sup>、明確な回答は得られておらず、使用に際しては十分な注意が必要である。特に HUS 発症後の抗生剤は、感染症に対して使用されているか、透析治療によるカテーテル操作に伴うための使用かについては、

不明であった。

日本小児腎臓病学会の腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療のガイドラインにおおむね準じた治療がされていた。しかし、過去の大規模調査と治療や予後について比較すると、死亡例の減少はなく今後もガイドラインを含め継続的な検討が必要と思われた。

## 結論

我が国における小児溶血性尿毒症症候群 HUS 患者は、2001 年 : 134 例、2002 年 : 132 例、合計 266 症例であった。前駆症状として下痢を伴う典型的 HUS 127 名の平均年齢は 4.7 歳であり、集団発生はなく、すべて散発例であった。発症季節は、夏期に多発していた。起因菌は腸管出血性大腸菌 O-157 が主であった。

透析施行例は 35 例であり、中枢神経障害発症例は 30 例、両者を合併したものは 18 例であった。予後は、後遺症ありが 17 例であった。後遺症の内訳は、尿異常をともなった例が 11 例、腎機能障害を残した例が 1 例、神経学的障害が 3 例、死亡例は 2 例であった。

HUS 発症時の検査所見で血清ナトリウム 130 mEq/l 以下、ALT が 70 IU/l 以上は透析加療が必要となる独立したリスクファクターであり、透析加療が必要であることと発症時の CRP が 5.0 mg/dl 以上は中枢神経障害の発症する独立したリスクファクターであった。

日本小児腎臓病学会のガイドラインにおおむね準じた治療がされておりガイドラインは妥当と思われるが、今後も継続的な検討が必要と思われた。

なお、今回の調査は全国集計のアンケート調査であり、すべてにおいて完全なデータではなく、アンケート調査の限界があることを考慮願いたい。また1996年8月以降、腸管出血性大腸菌感染症は伝染病予防法に基づく指定伝染病になった。診断した医師は、保健所への届出が求められることになった。忘れないよう

にしていきたい。

本研究の要旨は、2005年日本小児科学会、2005年日本小児腎臓病学会、2005年米国腎臓学会にて発表した。

なおこの場を借りて、二次調査に御協力いただいた以下の施設（アイウエオ順：略式名）に深謝いたします。

明石市立市民病院、旭川医科大学、旭中央病院、泉大津市立病院、浦安市川市民病院、大阪大学、大阪労災病院、大田原赤十字病院、香川県立中央病院、香川小児病院、鹿児島生協病院、鹿児島大学、衣笠病院、九州厚生年金病院、九州大学、京都市立病院、京都第一赤十字病院、京都民医連中央病院、桐生厚生総合病院、近畿大学、近畿中央病院、群馬大学、黒石市国民健康保険黒石病院、県立広島病院、高知大学、高知中央病院、神戸大学、公立南丹病院、国立病院機構岡山医療センター、国立病院機構小倉病院、国立病院機構姫路医療センター、小牧市民病院、済生会滋賀県病院、済生会日田病院、佐久総合病院、佐世保市立総合病院、産業医科大学、静岡県立総合病院、市立池田病院、市立岸和田市民病院、市立豊中病院、市立奈良病院、総合病院岡山赤十字病院、千葉県子ども病院、千葉大学、東海大学、獨協医科大学、長崎市立市民病院、中津川市民病院、名古屋第二赤十字病院、奈良県立三室病院、西尾市民病院、日本医科大学附属第二病院、阪南市立病院、兵庫県立西宮病院、弘前大学、PL病院、福井県済生会病院、福岡市立子ども病院・感染症センター、福岡徳州会病院、福山市市民病院、耳原総合病院、米沢市立病院、和歌山県立医大

## 文献

1. 吉矢邦彦、飯島一誠、吉川徳茂  
小児期急性腎不全 90 症例の臨床病理学的検討  
日腎会誌 39:483-489, 1997
2. Remuzzi G, Ruggenenti P  
The hemolytic uremic syndrome.  
Kidney Int 48: 2-19, 1995
3. 里村憲一  
実地医家のための溶血性尿毒症症候群 臨床像  
小児科 40:237-245, 1999
4. 平成9年度 大阪府腸管出血性大腸菌感染症調査研究会報告書（最終報告）  
大阪府腸管出血性大腸菌感染症調査研究会 大阪市：文琳社，1998
5. 里村憲一  
腸管出血性大腸菌と溶血性尿毒症症候群の疫学  
日児誌 106:1859-1864, 2002
6. Milford D, Taylor CM  
Hyponatraemia and haemolytic uraemic syndrome.  
Lancet 1: 439, 1989

溶血性尿毒症症候群全国調査研究報告書（2005年12月）

日本小児腎臓病学会：学術委員会  
溶血性尿毒症症候群全国調査研究  
里村憲一、吉矢邦彦、神岡一郎  
神戸市：有光社

Hemolytic uremic syndrome national survey study report in Japan  
HUS national survey study group  
Ken-ichi Satomura, Kunihiko Yoshiya, Ichiro Kamioka