

病原性大腸菌 O-157 (VT-2) により HUS, 急性脳症をきたした 1 例

北村 太郎, 高柳 勝, 石飛 真美子
 武山 淳二, 高田 美和子*, 山本 克哉
 村田 祐二, 加藤 晴一, 大竹 正俊
 中川 洋

はじめに

1996 年日本全国で病原性大腸菌 O-157 による出血性腸炎が大流行した。当科でも溶血性尿毒症症候群(HUS: hemolytic uremic syndrome), 脳症を来すなど重度の症状を呈したが, 後遺症を残すことなく救命し得た病原性大腸菌 O-157 (VT (: verotoxin) 2 産生) による出血性腸炎の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例: 11 歳・男児

主訴: 下血, 貧血。

既往歴: 熱性痙攣 (2 歳), 発達歴正常。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 8 月 28 日, 朝より 39°C 台の発熱と腹痛を訴え, 翌 29 日近医にて CFDN の投与を開始されたが, 午後より血性下痢が始まった。翌 30 日腹痛が悪化したため前医に紹介入院となり, 便培養用検体採取後, FOM の投与を開始された。しかしテネスマスが増悪し血便が頻回となり, 9 月 2 日急激に貧血症状, 血小板減少が進行したため当科に紹介された。

入院時現症: 意識清明, 顔色蒼白, 眼瞼浮腫あり。腹部全体に圧痛あるが腸音聴取可, 筋性防御なし。体重 35 kg, 体温 37.8°C, 血圧 103/55 mmHg, 呼吸整, 心拍 92/分整, 心雑音なし。

入院時検査所見: (表 1) WBC 29,700, RBC

399×10⁴, Hb 10.8 g/dl, Plt. 2.2×10⁴, PT 73%, APTT 46.2 秒, Fibg. 300 mg/dl, FDP 47.4 μg/dl で軽度の貧血と DIC を示唆する検査値を認めた。CRP は 2.22 mg/dl と軽度上昇, GOT 100 IU/l, GPT 28 IU/l と軽度の肝障害を認めたほか, BUN 41 mg/dl, NH₃ 57 μg/dl, Cr 2.7 mg/dl, 尿 β₂ microglobulin 4,200 μg/l, 尿中 NAG 41.0

表 1. 入院時検査所見

末梢血液像		生化学検査	
WBC	29,700	GOT	100 IU/l
RBC	399×10 ⁴	GPT	28 IU/l
Hb	10.8 g/dl	LDH	4,350 IU/l
Ht	32.3%	BUN	41 mg/dl
Plt.	2.2×10 ⁴	NH ₃	57 μg/dl
Neutro	75.0%	Cr	2.7 mg/dl
Lym	12.0%	TP	5.0 mg/dl
Eo	0.0%	Alb.	2.8 g/dl
Mono	6.0%	CK	584 IU/l
線溶凝固系		s-Amy	195 IU/l
PT	73%	電解質	
APTT	46.2 秒	Na	125 mEq/l
Fibg.	300 mg/dl	K	4.3 mEq/l
FDP	47.4 μg/dl	Cl	91 mEq/l
ATIII	100%	Ca	8.6 mg/dl
血清検査		IP	1.7 mg/dl
CRP	2.22 mg/dl	脂質	
		Tchol	189 mg/dl
尿一般所見		TG	388 mg/dl
蛋白	4+	PL	209 mg/dl
潜血	3+		
尿沈渣		β ₂ microglobulin	42,000 μg/l (尿)
顆粒門柱	3+	NAG	41.0 IU
RBC	10-14HPF		
WBC	5-9HPF	便潜血	+

仙台市立病院小児科

* 横浜市南部療育センター

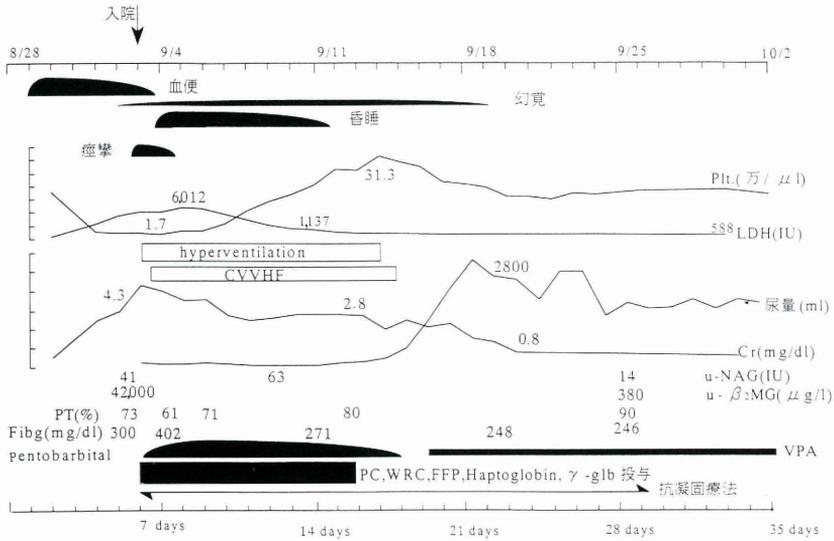


図1. 入院経過

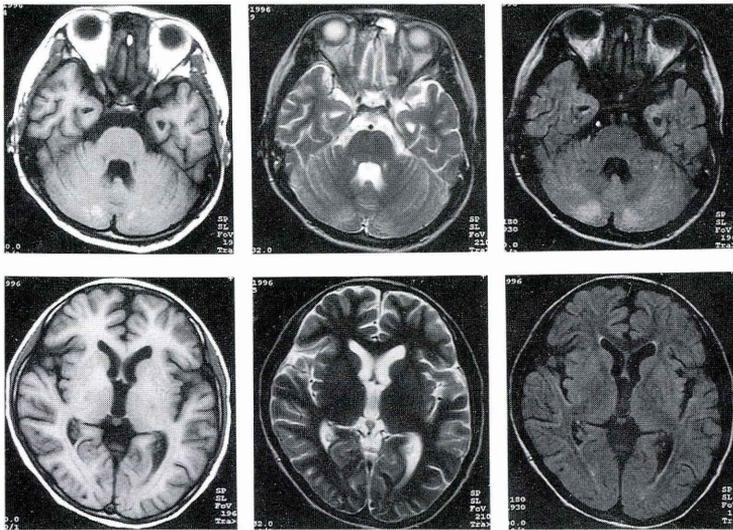


図2. 10月1日MRI

IU/l と軽～中等度の腎機能障害を認めた。

入院経過：(図1) 9月2日14時入院後、補液及びFOM 静脈内投与にて治療開始した。血便の頻度と腹痛は軽快してきたが腹部単純X線写真にて小腸ガスの中心部への集積像を認め、同日深夜、理学所見上、腹部に波動が見られるようになり腹水貯留が考えられた。尿量は少なく次第に無尿に

なったため導尿留置カテーテルを挿入し、albumin, furosemide を静注して利尿を促したが3時迄に30ml程度の利尿しか得られなかった。9月3日2時頃より情緒不安定、3時頃からは時折めまいを訴え、また極度の不安、幻覚を訴えるようになってきた。5時、全身性間代性痙攣あり、その後も不穏状態、意識レベルの低下が起きてきたため、

HUSの脳症としての症状と考えICUに収容，脳保護療法として過換気療法を開始した。無尿が続くBUN 53 mg/dl, Cr 4.3 mg/dlと，更に腎機能も悪化してきたため11時より持続血液濾過法(CVVHF: continuous veno-venous hemofiltration)を開始し，痙攣に対してはpentobarbital(以下PTB)を持続投与，DICに対してはgabexate mesilate, 溶血に対する腎保護のためhaptoglobinを9日間連日投与した。抗生剤はCPZ/SBTを静脈内投与した。溶血性貧血，血小板減少に対しては新鮮凍結血漿，人血小板濃厚液，洗浄赤血球の投与を一週間にわたり行った。前医での便培養検体から病原性大腸菌O-157: H7(VT2産生)が検出されたことがICU収容後に報告された。頭部CTを施行し特異所見は得られなかったが9月4日17時ころ再び全身性の痙攣が出現したためPTBを増量し最大2.9 mg/kg/hrを投与した。VTに対する直接効果を期待して γ -globulin 5 gを7日間にわたり投与した。9月6日には線溶凝固系が亢進して何回かCVVHFの回路内に血栓を作り除水作業が中断された。9月10日，痙攣の再発なく，PTBを減量し始めたところ翌11日朝より自然開眼して声掛けに反応するなど意識状態の改善が見られた。抗痙攣薬をphenytoin, sodium valproateに変え投与を開始した。9月13日過換気療法を終了した。9月15日一過性の幻覚，短期記憶障害が見られた。同日尿量が500 ml/dayを超え腎機能の回復がみられたのでCVVHFは中止した。9月18日ICUから一般小児病棟に移り，9月19日経口栄養摂取を再開した。尿量もその後順調に増加した。9月20日には発語が見られ，意識レベルもほぼ清明となった。10月1日に脳血流シンチグラムを施行したが，異常所見は認めなかった。同日MRI, MR angiographyも施行，両側小脳半球後上部に淡いT1, T2高信号域が見られ出血あるいは層状壊死を伴う脳障害の存在が考えられた。また脳室系，クモ膜下腔のびまん性の拡張が見られびまん性の脳皮質の萎縮が疑われた(図2)。退院前の腎機能検査はほぼ正常域，知能検査(WISC-R)はやや低下が見られたが，退院後5ヶ月の時点でほぼ平均水準に

まで回復を見ている。退院後5ヶ月の脳MRI所見は，脳溝のびまん性拡張がまだ目立つものの，両側小脳半球の後上部のT1高信号域の範囲は淡く縮小傾向にある。なお血中O-157抗体価は9月13日160倍，9月27日80倍と有意な上昇を見た。入院後の便培養からは病原性大腸菌は検出されなかった。入院後，家族に対して行った便培養検査からは病原性大腸菌は検出されなかった。

考 察

O157: H7(VT2産生)病原性大腸菌は，VTEC(VT producing *Escherichia coli*)と呼ばれる病原性大腸菌に一番多い血清型といわれている¹⁾。この起因菌による出血性腸炎を伴うHUSの予後は本症例のように神経症状を呈した場合，極めて不良で5割以上の死亡，また救命できても神経学的後遺症および腎機能障害を残すと考えられている^{2,3)}。本症例でも入院後，症状が急激に進行し意識状態が悪化したため集中治療が必要となった。幸い，早期にCVVHF等の治療を開始できたため良好な予後が得られたと考えられる。このように重症なHUSの症例に対しては早期から透析専門医，麻酔科医の協力が不可欠であり，このような治療を行える施設の整備も含めてあらかじめ治療体制を整えておくことが重要であろう。

O-157によるHUSの治療法は1996年大流行するまで検出された症例が少なかったこともあり確立された方法も少なく，菌体，VTの除去についても抗生剤投与の是非，血漿交換， γ -globulin投与の有効性に関してまだまだ議論が続いているのが現状である^{4,5)}。治療法を選択するにあたっては原因菌が不明の段階で神経症状，腎不全が急激に進行したため，脳保護の目的で持続PTB投与，循環動態，腎機能の改善のため持続血液濾過CVVHFを集中的に行った。

抗痙攣，脳保護には持続PTB投与を行った。バルビタールの作用機序としては脳代謝の抑制，脳血流分布の改善，頭蓋内圧の低下と浮腫の抑制，フリーラジカルの処理等が考えられている⁶⁾。しかしPTB療法は呼吸循環系の抑制をはじめとした副作用も多くそのモニタリングが問題となる。文

献的には髄液中、血中の PTB 濃度測定よりも脳波モニタリングが有用⁶⁾とあり、今回はベットのサイドの脳波モニタリングを指標として投与量の増減を行った。しかし脳波所見上の burst suppression pattern (BSP) を指標に投与すると過量になる危険があり循環動態への影響が大きい。また、しばしば使用されてきた thiopental では心毒性が強い⁷⁾ため使用しにくい⁷⁾。そのため循環動態の安定を保つのに BSP より麻酔深度が浅い、いわゆる less-suppressed pattern⁸⁾を指標に PTB を持続投与し、循環動態を安定に保ったまま十分な脳保護療法を行うことができた⁹⁾。

循環動態の改善と血液浄化を行うには血液透析、血漿交換、交換輸血といった間欠的な浄化方法がある¹⁰⁾。しかし短時間で処理するために血行動態が不安定である事、大量輸血による副作用という点からも施行上リスクを伴う¹¹⁾。一方、持続的な血液濾過療法は血行動態の点で安定しており除水能力の点から高カロリー輸液等による負荷の影響も抑えることが容易である¹²⁾。しかし本法も装置の構造上 dead space と水分の出納の精度により、体格の小さい乳幼児に施行するには技術的、施設的な制約を受けるという問題がある。幸い本症例での患児の体重は約 35 kg で当院の装置で施行することが出来る最小レベルの症例であった。

結 語

HUS、脳症を来すなど重度の症状を呈した病原性大腸菌 O-157 による出血性腸炎の 1 例を報告した。本症例は早期に持続血液濾過、PTB による脳保護療法など開始した結果、後遺症を残さず救命することができた。

文 献

- 1) 伊藤 武 他：腸管出血性大腸菌食中毒の発生状況。医学のあゆみ **178**: 909-913, 1996
- 2) Renaud C et al: Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* **9**(1): 24-9, 1995
- 3) しらさぎ幼稚園集団下痢症臨床専門部会。しらさぎ幼稚園集団下痢症臨床専門部会報告書—臨床経過からみた集団下痢症。埼玉県, 1991
- 4) 高橋 均 他：腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群に対する血液浄化療法の適応。集中治療 **9**(別冊): S5-S6, 1997
- 5) 伊藤克己 他：EHEC による HUS に対する血液浄化療法。集中治療 **9**(別冊): S11-S12, 1997
- 6) 山本豊城 他：バルビタール脳保護療法における脳波の寄与。臨床脳波 **23**: 175-179, 1981
- 7) Charles Roesch et al: Comparison of cardiovascular effect of thiopental and pentobarbital at equivalent levels of CNS depression. *Anesth Analog* **62**: 749-753, 1983
- 8) 小林恵子 他：Pentobarbital 療法を施行した痙攣重積症 14 例の臨床的検討。脳と発達 **28**: 490-494, 1996
- 9) Joel W Winer et al: Electroencephalographic activity and serum and cerebrospinal fluid pentobarbital levels in determining the therapeutic end point during barbiturate coma. *Neurosurgery* **29**: 739-742, 1991
- 10) 岸本武利: CAVHF と CVVHF. 日本臨牀 **49**(増刊: 血浄化療法—上巻): 419-427, 1991
- 11) 辻江道子 他：病原性大腸菌 O157 感染に続発した典型的 HUS 10 例の治療経験。集中治療 **9**(別冊): S1-S2, 1997
- 12) 平澤博之 他：持続的血液濾過透析。日本臨牀 **49**(増刊: 血液浄化療法—上巻): 462-467, 1991