

特集 : TTP/HUS/aHUS

志賀毒素産生性大腸菌による HUS の治療

Evidence based treatment for Shiga-toxin-producing *E. coli* related hemolytic uremic syndrome

伊藤 秀一

Shuichi ITO

はじめに

わが国では毎年 4,000 人以上の志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga-toxin-producing *E. coli* : STEC) の感染者が発生し、うち 2,000 人以上が消化器症状を主とする有症状患者であり、さらに例年 100 人弱が溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) を発症している (図)。さらに 1996 年の堺市の大規模集団感染を筆頭に、現在でも小中規模の集団感染が継続的に発生している。STEC による HUS は急性腎傷害 (acute kidney injury : AKI) や脳症により予後不良な経過をとることも多く、治療法の確立が強く望まれる疾患であるが、基本的には保存的治療により急性期を乗り切ることが重要である。しかし、HUS は患者数が少ない急性疾患であり、大規模なランダム化比較試験などに基づくエビデンスレベルの高い治療法は確立されていない。しかし、近年、予後を改善しうる可能性がある治療法が報告され始めた。2013 年に世界初のエビデンスに基づいた「HUS の診断・治療ガイドライン」(以下、本ガイドライン) がわが国で発行され、今後は英訳版も刊行される予定である。本ガイドラインは、STEC 感染症の診断と治療、STEC による HUS の診断と治療、STEC による HUS の後遺症、さらに成人 HUS および非典型 HUS の診断と治療など、HUS に関連するほぼすべての項目が網羅され、さらに臨床現場での使いやすさにも配慮されている。

本稿では、STEC による HUS の治療のエビデンスについて本ガイドラインを基に概説する。本稿を読むにあたり、実際のガイドラインもご参照いただければ幸いである。

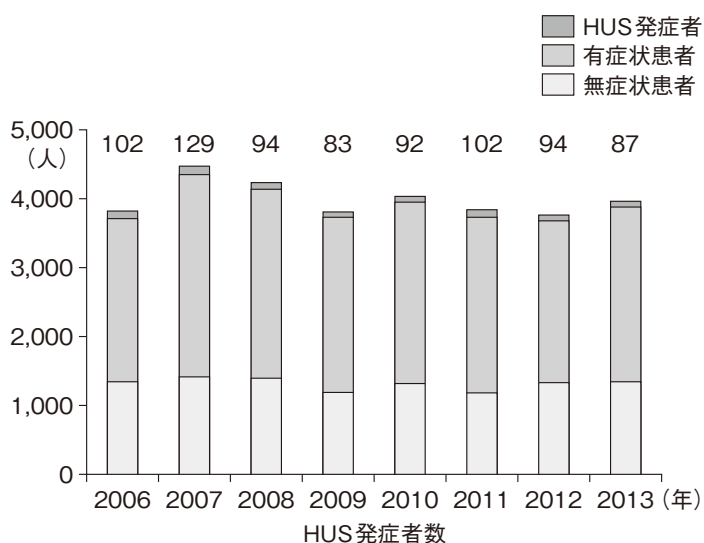


図 STEC 感染患者数の推移

HUS の診断・治療ガイドラインの作成の背景と目的

日本小児腎臓病学会は「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」を、1996 年の大阪府堺市における世界最大の STEC の大規模集団感染の直後に作成し、2000 年その一部を改訂した。しかし、2011 年に発生した国内外の 2 つの集団感染を契機に、ガイドラインの改訂の重要性が再認識された。それらは、富山県を中心としたユッケ肉による O111:H8 と O157:H7 の混合集団感染と、ドイツを中心に欧州で発生したスプラウトによる O104:H4 の大規模集団感染である。富山の集団感染では 34 例が HUS に罹患し 5 例が死亡した¹⁾。欧州の大規模集団感染は、ドイツ国内の感染者は 3,842 例、HUS 855 例 (22%)、死亡 53 例 (消化管穿孔など 18 例、HUS 35 例 ; HUS の 4%) であ

り、さらに他の EU14 カ国と米国、カナダにおいても渡航による感染者 137 例、HUS 54 例、死亡 1 例という過去最悪の被害をもたらした。ドイツの集団感染の特徴は、HUS の発症率が 22 % と異常に高かったこと(わが国の平均は 3~4 %)、脳症患者が多く発生したこと、重症の患者が多く死亡率が高かったこと、子供達あまり口にしないうすプラウトが原因であり、小児患者が全体の 2 % と少なかったことなどが従来と異なる点であった²⁾。

欧州の集団感染の原因となった O104:H4 は、典型的 STEC である腸管出血性大腸菌とは異なった種類に分類される、腸管凝集接着性大腸菌(enteroaggregative *E. coli*) という大腸菌であった。本菌は腸管凝集接着性大腸菌が志賀毒素産生性を獲得したもので、さらに多剤耐性の ESBL (extended spectrum beta(β)lactamase) の特徴をも併せ持っていた。腸管凝集接着性大腸菌は、1987 年にチリの小児下痢症患者から発見された新しい病原大腸菌であり、南米、アフリカ、東南アジアなどの持続性下痢症の小児から検出されることが多く、旅行者の感染症としても増加している。しかし、驚くべきことには、O104:H4 で志賀毒素を産生する大腸菌は、2010 年まで世界でわずか 8 株の報告しかなく、さらに腸管凝集接着性大腸菌は 4 株のみであった。このようなきわめて稀な菌株が、人類史上最悪の大規模集団感染を引き起こすとは予想外の事態であった。本菌に感染した患者における HUS の発症率は 22 % と異常に高かった。その理由として、腸管凝集接着性大腸菌は、培養細胞への付着性試験で細胞表面および培養容器上に積みレングのように集積して付着する性質を持つため、腸管の一定表面積当たりの毒素量が多くなった可能性が指摘されているが、今後の解明が待たれている²⁾。これらの 2 事例を契機に、国内外で新たに公表された HUS に関するエビデンスを収集・評価し、日常診療の支援ツールを提供し、医療の標準化・均てん化、安全性の向上に寄与することを目的に、2013 年に新たなガイドラインが刊行された。

STEC 感染症への抗菌薬の使用と HUS の発症予防効果

STEC 感染患者への抗菌薬投与が HUS の発症を予防するかについては、現在まで一定の結論は出ていない。抗菌薬により HUS の発症が増加するという結果と減少するという結果の両方が存在する。抗菌薬投与によって、菌体から毒素や志賀毒素プラスミドを保有する病原性ファージが放出される可能性があり、米国の感染性胃腸炎のガイドラ

インでは推奨されていない^{3,4)}。O157:H7 感染患者を対象とした複数のコホート研究では、抗菌薬投与群(ペニシリン系、セファロスポリン系、キノロン系薬剤、ST 合剤など)は非投与群と比較して HUS 発症率が高かったことが報告されている⁵⁾。一方、わが国における後方視的検討では、STEC による集団感染の際に下痢発症早期に抗菌薬、特にホスホマイシンが使用された患者群では、抗菌薬の非使用患者群に比べ HUS の発症率が低かった⁶⁾。さらに、2011 年の欧州の O104:H4 感染患者における症例対照研究では、多剤の抗菌薬投与群は非投与群と比較して、痙攣の発生率、外科的介入率、死亡率が低く、便中の細菌の残存日数も短く、抗菌薬投与群の予後が優れていた⁷⁾。しかし O104:H4 は、前述のように腸管凝集接着性大腸菌かつ ESBL 産生菌という特殊な特性を持つため、単純に O157:H7 感染症との比較は困難な可能性がある。しかし、過去の臨床研究を対象としたメタ解析では、抗菌薬投与は HUS 発症率に良い影響も悪い影響も与えないとされ、適切にデザインされたランダム化比較試験により検証すべきとされている⁸⁾。さらに、STEC 感染症患者に対する抗菌薬使用群と非使用群の HUS 発生頻度を比較した別のランダム化比較試験でも、2 群間に有意差は見出せなかった⁹⁾。しかしながら、海外と国内では抗菌薬投与の種類や適応などが異なるため、単純な比較は困難である。抗菌薬の HUS 発症の予防効果については今後の更なる検証が必要な事項であり、今回のガイドラインでは「推奨グレード該当せず」とした。

一方、止痢薬について、下痢を止めることにより毒素の排出が減少し、HUS 発症の危険因子となるため、STEC 感染患者には投与すべきでない。ただし、乳酸菌などの整腸剤はこれに含まれない。

輸液・輸血療法

1. 輸液療法

STEC 感染者の約 1~10 % は下痢の出現後 4~10 日に HUS を発症する。HUS 発症者の 20~60 % が透析療法を必要とする AKI を合併する。また、中枢神経症状を合併する割合はおおよそ 10 % 前後だが、報告により 5~30 % 以上と幅がある。わが国の全国調査では、EHEC による HUS を発症した患児 132 例中、乏尿・無尿が 47 %、透析導入は 27 % に認められた¹⁰⁾。前述のように、STEC 感染症への抗菌薬の使用は HUS の発症を予防しえない可能性が高い。一方、HUS で最も問題となるのは AKI と中枢神経症状であるが、近年、STEC 感染症の初期の輸液療法を行うことで、

表 1 STEC 感染初期における輸液療法と腎予後

	中央値(範囲) [IQR]			p 値
	総患者数 (n=50)	無尿群 (n=34)	非乏・無尿群 (n=16)	
総輸液量(L/m ²)				
HUS 発症前全期間	1.5(0.0~10.0) [4.3]	1.3(0.0~9.5) [3.9]	3.8(0.0~10.7) [6.7]	0.06
初期 4 日間	0.05(0~7.5) [2.8]	0(0~4.9) [1.7]	1.7(0~7.5) [3.4]	0.02
総 Na 投与量(mEq/m ²)				
HUS 発症前全期間	193(0~1,457) [483]	170(0~1,457) [430]	370(0~1,225) [551]	0.13
初期 4 日間	7.8(0~755) [295]	0(0~755) [220]	189(0~483) [362]	0.05

(文献 11 を引用, 一部改変)

乏尿・無尿ひいては透析療法などを回避できる可能性が明らかになってきた^{11,12)}。すなわち、HUS を軽症化できる可能性が示されたのである。Hickey らは、小児 HUS 患者 50 例において、下痢の発症から 4 日以内に輸液療法を行った群(25 例)と行わなかった群(25 例)では、それぞれ乏・無尿への進展は 13 例(52%)と 21 例(84%)であった(p=0.02)。一方、50 例中で乏・無尿になった 34 例と乏・無尿にならなかった 16 例の比較では、下痢の発症から 4 日間の総輸液量と総 Na 投与量の中央値は、乏・無尿群が 0 L/m², 0 mEq/m², 非乏・無尿群では 1.7 L/m², 189 mEq/m²であった(各 p=0.02, p=0.05)¹¹⁾(表 1)。すなわち、STEC 感染の初期に等張性輸液製剤を積極的に投与することは、AKI の発症予防と HUS の軽症化に寄与する。さらに、STEC 感染症による胃腸炎で初診時に脱水を伴っていた患者は、その後乏尿・無尿に進展する危険性が高いことが判明しており¹³⁾、腎虚血を避ける観点からも STEC 感染初期からの積極的な等張性輸液製剤による脱水の回避は重要である。さらに、HUS の最大の死因であり予後に影響する中枢神経症状は、透析を必要とした患者に多く発生するため(オッズ比 6.6)¹⁰⁾、STEC 感染初期からの等張性輸液製剤による積極的介入は脳症を減らし、患者の予後を改善させる可能性がある。

一方、AKI 発症後の乏・無尿期の過剰な輸液は高血圧、肺水腫、電解質異常をきたす危険があるため、尿量+不感蒸泄量+便などによる水分喪失量を 1 日の輸液量の基本とする。HUS の急性期には、脱水状態から溢水状態への移行について、尿量の推移、体重の変化、血圧・脈拍を含むバイタルサイン、心胸郭比、超音波、血清 BNP 値、動脈大静脈比などを用いて、総合的かつ継続的に判断する必要がある。

2. 輸血療法

HUS の急性期においては、Hb 6.0 g/dL 以下の貧血時に

濃厚赤血球投与を行う。急性期に輸血した赤血球の多くは溶血をきたすため、過剰な輸血は心不全、肺水腫、胆石の原因にもなるため、末梢血 Hb 値を正常化させる必要はない。補正值の目標は Hb 8~10 g/dL でよい。輸血は血管内容量の急激な増加やカリウム負荷となるため、緩徐に行うべきである。血清カリウム値が高い場合は、洗浄赤血球あるいはカリウム除去フィルターを用いる。

血小板輸血は、血栓形成を促進させ病態を悪化させる可能性が高いため、出血傾向が問題となる場合や侵襲的処置や手術など必要性が高い場合にとどめるべきである。しかし、Oklahoma TTP-HUS registry の解析では、血小板輸血患者において血栓形成に有意差はなかったという¹⁴⁾。したがって、血小板減少による出血やその危険性が高い場合にのみ血小板輸血を考慮する。一方、血小板減少のある HUS の小児においても、腹膜透析カテーテル、中心静脈カテーテル挿入、大網切除などの処置は、血小板輸血なしでも比較的に行える場合が多いという報告もある¹⁵⁾。したがって、大きな侵襲を伴う手術などの際には血小板投与を考慮してもよい。

透析療法

透析療法の適応は、一般的な AKI への透析療法の適応基準とほぼ同じである。内科的治療に反応しない乏尿(尿量 0.5 mL/kg/hr 未満が 12 時間以上持続する状態)、尿毒症症状、高カリウム血症(6.5 mEq/L 以上)や低ナトリウム血症(120 mEq/L 未満)などの電解質異常、代謝性アシドーシス(pH 7.20 未満)、溢水、肺水腫、心不全、高血圧、腎機能低下のために、安全に水分(輸液、輸血、治療薬)を投与できない場合のいずれかがある場合は透析の適応となる。本ガイドラインでは、血清 Cr 値が年齢・性別ごとの中央値の 2 倍以上となった小児 HUS 患者については、早期に透析療法

が必要になる可能性が高いため、小児の血液浄化療法が実施可能な施設で診療すべきとした。また透析療法は、腹膜透析(peritoneal dialysis : PD)、間欠的血液透析(intermittent hemodialysis : IHD)、持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy : CRRT)のなかから選択する。ただし、PD、IHD、CRRTの3つのうちどの方法が最も有効であるかを比較した報告はない。さらに、脳症を合併するAKI患者には持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration : CHDF)、または24時間PDを選択する。KDIGOのAKI診療ガイドラインでは、急性脳障害、頭蓋内圧を上昇させる疾患、全般的に脳浮腫を伴ったAKI患者には、間欠的腎代替療法(intermittent renal replacement therapy : IRRT)よりも血液脳実質間の溶質不均衡、脳浮腫、低血圧をきたしにくい持続的透析療法(CHDFあるいは24時間PD)が推奨されている¹⁶⁾。一方、AKIが主な適応の場合は持続的血液透析(continuous hemodialysis : CHD)やIHDを選択する。また、循環動態が不安定な状態では、CHDよりCHDFのほうが循環動態を安定することが多く好まれる。ちなみに、わが国の小児HUS患者への血液浄化療法は、PDよりもCRRTのほうがはるかに多く行われている。

STEC 感染症による脳症の治療

現在までSTECに伴うHUS脳症への特異的な治療法は確立されていない。HUS脳症への治療法は、過去にランダム化比較試験が行われていないため、エビデンスレベルの高い治療法はない。しかしながら、基本的にはインフルエンザウイルスなどのウイルス感染症に伴う急性脳症と類似の治療戦略でよいと考えられている。脳症の急性期治療の基本は、全身管理の強化である。輸液、薬物療法、透析療法、呼吸器管理などで呼吸・循環を安定化させる。また、動脈血二酸化炭素分圧は正常域に維持する。溢水・脱水を避け、必要に応じCRRTやPDなどの循環動態への影響の少ない透析療法で体液異常を補正する。

さらに、中枢神経症状への治療として、頭蓋内圧降下療法による脳浮腫の治療、抗痙攣薬による発作(痙攣)の治療を行う。痙攣は、抗痙攣薬の静注を基本とする。ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ミダゾラム)で抑制可能な患者が多いが、痙攣が群発または重積し、バルビツール系薬剤(チオペンタール)の大量静注療法を要する難治例も一部にある。抗痙攣薬は、血中濃度をモニタリングしながら投与する。また、低ナトリウム血症を含む電解質異常や低血糖による痙攣にも注意する。頭蓋内圧亢進に対しては、鎮

静と高浸透圧療法(濃グリセリン・果糖)を行う。マンニトールは腎排泄性の薬物であること、AKIを増悪する危険性があることから、HUSを伴う脳症に対して推奨しない。重症例では頭蓋内圧モニタリングを考慮する。高体温がある場合は冷却して解熱を図る。

一方、STECによる脳症は予後不良のことが少なくないため、いくつかの特異的治療が試みられてきた。本ガイドラインでは、メチルプレドニゾロンパルス療法(MPT)、さらには血漿交換療法について言及した。HUS脳症に対するステロイド薬の効果を検討した報告は少なく、無効であるという報告も多い。しかし、2011年の富山県でのO111集団感染の際に、MPTが多数の患者に行われた¹⁷⁾。21例のHUS脳症患者においてMPTが施行された12例のうち、1例が神経学的後遺症を残したが全員生存した(表2)。一方、MPTを施行されなかった9例中5例が死亡した。後遺症がなかった15例の予後良好群と死亡5例と後遺症例1例を含む予後不良群6例との比較では、HUS発症から脳症発症までの期間(予後良好群 vs 予後不良群: 1.8 ± 1.9 日 vs 0.8 ± 0.8 日, $p < 0.05$)、血清Cr値(予後良好群 vs 予後不良群: 4.4 ± 2.9 mg/dL vs 7.9 ± 2.8 mg/dL, $p < 0.01$)、MPTの有無(予後良好群 vs 予後不良群: 12例 vs 1例, $p < 0.05$)の3項目について両群間で有意差がみられた。しかし、多くの患者において、血漿交換療法(12例)、ポリミキシンB固定化血液灌流カラム(PMX-DHP)(7例)、トロンボモジュリン(10例)、免疫グロブリン(13例)などの多種類の治療が併用されていたため、治療の相乗効果の可能性もあり、MPT単独の治療効果が証明されたわけではない¹⁷⁾。さらに、死亡例のうち4例は急激に進行した重症患者であり、早期にMPTが導入されても救命しえなかった可能性もある。しかし、HUS脳症は予後不良であることが少なくなく、現時点では確立した治療法がないため、エビデンスは不十分ではあるが、神経学的・生命学的予後が不良と推定される脳症患者に対しては、安全性を確認のうえでMPTの施行を検討してもよいと考えられる。なお、本ガイドライン作成時はMPTの効果についてのTakanashiら¹⁷⁾の論文の出版前であり、MPTへの「推奨グレード該当せず」としたが、現在では「科学的根拠はないが、行うよう勧められる(C1)」程度のエビデンスレベルを与えてもよいと考えられる。しかしながら、同療法については治療経験の蓄積と詳細な予後の解析が求められる重要な課題であり、今後のレジストリーなどによる患者集積、ランダム化比較試験による評価などが必要である。

HUS脳症に対する血漿交換療法の有効性については、少

表 2 富山における O111 による HUS 患者 21 例の予後の比較

	全患者 21 例 (%)	予後不良群 6 例 (%)	95 % CI	予後良好群 15 例 (%)	95 % CI	p 値
患者背景・臨床経過						
年齢(歳)	20.3±17.9	27.5±25.1	1.1~53.9	17.5±14.2	9.6~25.3	NS
男性	6(28.6)	3(50.0)	11.8~88.2	3(20.0)	4.3~48.1	NS
胃腸炎発症までの期間(日)	3.0±0.8	2.8±0.8	2.0~3.6	3.1±0.9	2.6~3.6	NS
胃腸炎発症から HUS 発症までの期間(日)	3.7±1.5	3.2±0.8	2.4~4.0	3.9±1.7	2.9~4.8	NS
HUS 発症から 脳症発症までの期間(日)	1.8±1.9	0.8±0.8	0~1.6	2.2±2.1	1.0~3.4	<0.05
治療						
血液透析	17(81.0)	4(66.7)	22.3~95.7	13(86.7)	59.5~98.3	NS
血漿交換	12(57.1)	4(66.7)	22.3~95.7	8(53.3)	26.6~78.7	NS
PMX-DHP	7(33.3)	1(16.7)	0.4~64.1	6(40.0)	16.3~67.7	NS
トロンボモジュリン	10(46.7)	1(16.7)	0.4~64.1	9(60.0)	32.3~83.7	NS
ステロイドパルス療法	12(57.1)	1(16.7)	0.4~64.1	11(73.3)	44.9~92.2	<0.05
免疫グロブリン	13(61.9)	3(50.0)	11.8~88.2	10(66.7)	44.9~92.2	NS
臨床検査						
白血球数(×1,000/μL)	39.8±18.7	41.0±11.5	29.0~53.1	39.2±21.2	27.5~51.0	NS
Hb(g/dL)	6.6±1.7	7.5±2.7	4.6~10.3	6.2±1.0	5.7~6.7	NS
血小板(×10,000/μL)	1.9±1.4	2.0±0.8	1.2~2.8	1.9±1.7	1.0~2.8	NS
AST(IU/L)	144±86	215±117	93.2~338.4	116±53	86.8~145.1	NS
血清 Cr(mg/dL)	4.4±2.9	7.9±2.8	4.9~10.9	3.0±1.5	2.1~3.8	<0.01
CRP(mg/dL)	14.8±9.6	16.1±9.1	6.6~25.7	14.2±9.9	8.7~19.7	NS
頭部画像検査						
基底核病変	10(47.6)	5(83.3)	35.9~99.6	5(33.3)	11.8~61.6	NS
視床病変	12(57.1)	5(83.3)	35.9~99.6	7(46.7)	21.3~73.4	NS

*死亡 5 例, 後遺症 1 例

(文献 17 を引用, 改変)

PMX-DHP: ポリミキシン B 固定化血液灌流カラム

数例での後方視的検討にとどまり, 有効という報告も無効という報告もある。また, ドイツの O104:H4 大規模集団感染時には多くの HUS 患者に血漿交換が行われたが, 後にその効果がないことが報告された⁷⁾。しかし, 臨床現場では重症の脳症例には行われることも多く, 過去の報告のように有効性を実感する症例も存在する^{18,19)}。したがって本ガイドラインでは, 有効性を示すエビデンスは未確立だが, 重症患者には安全性を確認のうえ, 血漿交換療法を検討してもよいとの位置づけにした。ただし, 本ガイドラインでは, HUS 脳症に対する血漿交換療法は, 「推奨グレード該当せず」とした。なお, 同療法については, 十分な治療経験を持つ施設で, 溢水の予防のために血液透析療法を併用することが望ましい。

O104 による血漿交換が無効であった重症の中脳神経症候を呈した成人 HUS 患者において, 免疫吸着と IgG 補充を組み合わせた治療法が著明な改善効果を示したという報

告がある²⁰⁾。少数例での検討にとどまり更なる評価が必要であるが, 重篤な副作用が少ないと考えられ, 中枢神経症候を伴う重症 HUS 患者には実施を考慮してもよいかもしれない。

抗 C5 モノクローナル抗体のエクリズマブ(ソリリス[®])は, 非典型 HUS に対する特効薬であるが, ドイツの O104:H4 大規模集団感染において多数の患者に試験的に使用された。しかし, 後方視的コホート研究ではエクリズマブの有効性は証明されなかった⁷⁾。また, リコンビナントトロンボモジュリン(リコモジュリン[®])については, 有効性を示唆するわが国からの症例報告があるが, 少数例の検討であり, 今後の前方視的な検討が必要である²¹⁾。

HUS の腎後遺症

HUS は急性期の治療が重要な疾患であるが, 長期的な後

遺症についての配慮も必要である。HUS 患者の約 40% は急性期に無尿を呈し、その約 40~60% が急性期に透析療法を必要とする。急性期に透析療法を必要とした患者のほとんどは透析療法から離脱するが、長期的な腎後遺症として、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧などが問題となる。1950 年から 2001 年までに発表された 49 論文 3,476 例のメタ解析では、HUS 患者の長期予後は、死亡 9%、末期腎不全 3% であった。1 年以上経過観察しえた生存者 2,372 例の 25% が腎後遺症を合併し、その内訳は腎機能障害 15.8%、蛋白尿 15%、高血圧 10% であった(重複回答)²²⁾。以上より、HUS 患者の長期的腎予後は必ずしも良好ではなく、患者に応じた経過観察が必要である。

本ガイドラインにおいては、HUS による AKI を合併した患者の経過観察の目安は、1) 急性期に透析をした患者と無尿期間が 7 日以上 HUS 患者では少なくとも 15 年間。2) 2 歳未満で急性期血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL 以上の HUS 患者では少なくとも 15 年間。3) 経過観察中にアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧などの腎後遺症を合併した HUS 患者は生涯。4) 上記以外の HUS 患者は腎後遺症がなければ発症後 5 年間とした。さらに HUS 患者では、消化管後遺症(胆石、慢性膵炎、大腸狭窄など)、糖尿病、神経学的後遺症、認知行動障害、循環器系後遺症などの腎機能障害以外の障害が残ることがある。そのため、治癒後も最低限 5 年間は定期的に経過観察すべきである。また、特定の障害が残存した場合には成人への移行を含めた長期にわたる適切な対応が必要である。

おわりに

2013 年に発表された HUS の診療・治療ガイドラインを軸に STEC による HUS の治療の要点について概説した。STEC による HUS に関する治療のエビデンスはまだ不足しているのが実情であるが、STEC 感染初期からの積極的な輸液療法や HUS 脳症へのステロイドパルス療法などが本症の予後を改善させる可能性が示された。しかし、今後の更なるエビデンスの蓄積による HUS の治療法の確立と予後の改善が求められている。

最後に、本ガイドラインの作成メンバー全員に深謝いたします。

利益相反自己申告：講演料(アレクシオンファーマ)

文献

1. 種市尋宙. 血栓性微小血管症(TMA:TTP/HUS)の最新知見国内事例. 腎と透析 2013; 74: 1077-1082.
2. 大西 真, 伊豫田 淳, 三戸部治郎, 寺嶋 淳. ドイツを中心とした EAgg-EHEC O104:H4 による大規模集団事例. IASR 2012; 33: 131-132.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2118-related-articles/related-articles-387/2041-dj387e.html>
3. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennis ML, Pickering LK; Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331-351.
4. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice: Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004; 350: 38-47.
5. Shiomi M, Togawa M, Fujita K, Murata R. Effect of early oral fluoroquinolones in hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. Pediatr Int 1999; 41: 228-232.
6. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tataru K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. Clin Nephrol 1999; 52: 357-362.
7. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kundendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vishedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T. EHEC-HUS consortium: Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ 2012; 345: e4565.
8. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 2002; 288: 996-1001.
9. Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lafleur L, Chicoine L. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. J Pediatr 1992; 121: 299-303.
10. Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. Pediatr Int 2008; 50: 441-446.

11. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, Peterson JM, Butani L, Jones DP, Havens PL, Patel HP, Wong CS, Andreoli SP, Rothbaum RJ, Beck AM, Tarr PI. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *JAMA* 2012 ; 165 : 884-889.
12. Ake JA, Jalacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL, Klein EJ, Tarr PI. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157 : H7 infections : Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005 ; 115 : e673-80.
13. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 1407-1410.
14. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmler B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009 ; 49 : 873-887.
15. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF. Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1693-1698.
16. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury : Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. *Kidney Int (Suppl)* 2012 : 107-110.
17. Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E.coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014 ; 82 : 564-572.
18. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157 : H7 outbreak. *Lancet* 1999 ; 354 : 1327-1330.
19. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH ; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010 ; 25 : 83-177.
20. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BM, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104 : H4-associated haemolytic uremic syndrome : a prospective trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1166-1173.
21. Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, Ishii M. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome : successful treatment with thrombomodulin α . *Pediatrics* 2013 ; 131 : e928-933.
22. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Mastsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Hyanes RB, Clark WF. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome : A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003 ; 290 : 1360-1370.