

生涯教育 シリーズ XVII

感染症—今、何が問題
となっているのか？

4. 腸管出血性大腸菌O157感染症

札幌医科大学微生物学 藤井 暢 弘
横田 伸 一

1. はじめに

腸管出血性大腸菌による感染症は、1982年のアメリカにおける集団下痢症事例が本邦にも衝撃を与えた。様々な学会等で本邦における発生の危険性が指摘されていた中、1990年の埼玉県浦和市の幼稚園における集団発生事例において現実のものとなった。さらに1996年、堺市において溶血性尿毒症症候群（HUS）患者200例以上を出す大規模な集団発生をみた。その後、このような大規模な集団発生は見られないが、散发例、小規模な集団発生は今日まで続いており、毎年HUS患者50例前後が報告されている。散发例においてもHUSにより、姉弟が相次いで死亡するという事例もある。

本菌は感染症法で3類感染症（直ちに保健所への届け出、就業制限）として位置づけられているように、少量の菌で感染が成立し、ヒト—ヒトの2次感染が起こること、またHUSを含め多様な合併症により重篤化し、乳幼児においては生命予後が危惧される疾患である。これまでの疫学調査により本菌は広範囲に環境を汚染し、市民生活の中に入り込んでいることが推定される。従って、感染防御は極めて困難な状況にあり、適切な治療が強く望まれる。

2. 疫学

1996年7月に約8,000名の患者を出した大阪府堺市の腸管出血性大腸菌O157:H7による集団下痢症は溶血性尿毒症症候群（HUS）の合併、死亡例が認められたことからわれわれに大きなインパクトを与えた。1996年はO157による患者は17,877名にのぼったが、それ以降の感染者数は数千名で推移している。2000年から2003年の感染者

数はほぼ3,000から4,000名である。保育所、幼稚園、小学校、老人保健施設における集団感染例が毎年認められ、2次感染例、HUS合併例（毎年数十名）や死亡例も報告されていることから対応には注意を要する。感染者は0から4歳児の年齢が最も多い。2003年度における患者分離株の割合はO157が70%（この内、VT1+VT2産生株が70%）、O26が20%、O111が1.7%、その他の血清型（47種類）が8.3%である。O26とO111はVT1単独産生株が80%を占める。同一の遺伝子パターン（PFGE）を示す株が日本各地域から分離されることから、汚染源が広範囲に存在していることを示唆する。

3. 感染源、感染経路、保菌者

腸管出血性大腸菌O157の感染は経口感染であり、感染者における排泄経路は糞便中である。従って、感染源としては食材、飲料水が主なものと考えられるが、少ない菌数（10個）でも感染が成立するとされていることから菌の付着した手指、幼児であれば汚染された衣類や家具類なども可能性がある。患者や保菌者から糞便中に排泄された菌が手指や環境汚染、食材汚染を通して2次感染に至ることもある。集団感染が発生した場合などには不顕性感染者（無症候保菌者；約1%）による排菌、また病後保菌者や散发例としての無症候保菌者（0.01から0.02%）による排菌にも注意しなければならない。有症者分離株のほうが無症候感染者分離株よりVT産生能が強いことも報告されている。

腸管出血性大腸菌は家畜（ウシ、ヒツジ、シカ、ブタ等）や鳥（ハト、カラス等）からも分離されているので自然界全般の汚染拡大、またこれらの動物からの感染にも注意が必要であろう。た

表1 O157が産生する志賀毒素タイプ^{1, 2)}

種	毒素						eaeA
	stx1	stx2	stx2c	stx2d	stx2e	stx2f	
ヒト	+	+	+	- ^{a)}	-	- ^{b)}	+
ウシ	+	+	+	-	-	-	+
ヒツジ ^{c)}	-	-	+	-	-	-	+
シカ ^{d)}]— O157は分離されない						
ブタ ^{e)}							

a) O19: H21が産生

b) O128: HNMが産生

c) O157以外の株においてstx1、stx2の産生が認められる。

d) stx2dを産生する株が多い(7/8)、eaeA(-)

e) stx2eを産生する株が多い(22/25)、eaeA(-)

表2 ハトおよびカラスからのVTECの分離^{a), 3)}

	VTEC ^{b)}	VT1	VT2	VT1+VT2	eaeA
ハト	26/262	0/26	25/26	1/26	26/26
カラス	7/259	4/7	2/7	1/7	5/7

a) O157は分離されないが、O128がハトから分離された。O128以外のVTECはヒトから分離されないタイプである。

b) ベロ毒素産生大腸菌

だし、シカ、ブタ、ハト、カラスからはO157は分離されていない。シカ、ブタ分離株はeaeA遺伝子を保有しないのでヒトへの感染性はかなり低いと思われる。しかし、O157以外の血清型は分離されており、毒素産生、eaeA遺伝子保有株が多いことからヒトへの感染性を示す可能性は高い(表1、2)。さらにイエバエを含むハエ類のO157保菌率は約0.5%であり、O157汚染領域では平均7.2%程度に上昇する。O157はハエの消化管系で4日間は維持され、菌の排泄も確認されている。

4. O157感染症

腸管出血性大腸菌O157感染では初期に発症する腸炎症状と、下痢症状が表れてから4~7日目ころより続発してくる乳幼児に多い溶血性尿毒症症候群(HUS)、成人にみられる血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、中枢神経障害、消化管壊死などの合併症が知られている。合併症の発生にはベロ毒素/志賀毒素(VT/Stx)やLPSが関与しており、O157感染初期(腸炎期)における抗菌剤の種類と使用方法が重要とされている。

4-1: 腸炎

O157に感染して平均3~7日(最短1日、最

長14日)の潜伏期を経て、右下腹部を中心とする激しい疼痛性の腹痛と下痢が発症する。下痢は水様性から、重症例では血性下痢(殆ど血液のみの場合もある)へと移行し、約10日間ほど続く。重症例では発熱(38度程度)が認められる場合が多いが一過性である。高熱が持続する場合は合併症に注意することも必要である。時として、直腸脱、腸重積、腸狭窄や腸穿孔などを起こす(HUSにも合併)こともある。

腸炎(出血性大腸炎)に対する治療は、腸炎症状の改善、続発する合併症の予防も考慮して行なわれなければならない。一般的に抗菌薬の投与による腸炎症状の改善や有病期間短縮は認められないことが報告されており、抗菌薬使用の有無にかかわらず通常7~10日以内に治癒してゆく。腹痛に対しては鎮痛剤としてペンタゾシンなどを使用(ただし副作用には注意)、下痢には止痢剤の使用は避けて水分補給(経口、輸液)を行う。循環血液量、水分喪失を評価して適切な補液に心がける。

4-2: 合併症

腸炎において血性下痢症状が出現してから1~4日でHUSが発症してくることがある。血性下痢症状が無くてもHUSは発症するが軽症の場合が多い。従って、下痢に限らず経過観察として、乏尿、浮腫、痙攣、血尿、蛋白尿、傾眠などの徴候に注意を払う必要がある。HUS発症頻度は5~20%、死亡率は約5%と推定されている。HUSは5歳以下に多く、特に3歳以下の乳幼児において重症化することが知られている。さらに、HUS発症者の30~40%に中枢神経障害(昏睡、四肢麻痺、痙攣、意識障害、行動異常、失語、幻覚等)が出現し、重症(HUS発症前に中枢神経障害が出現した場合に多い)の場合は約半数が死亡する。その他、HUSに随伴する症状としては先に述べた消化器障害、痙攣重積症(痙攣が10日間以上持続する場合、意識障害が2から3カ月持続する場合もある)、DIC、肝機能障害、膵炎、横紋筋融解、心筋障害などが報告されている。これらの合併症に伴い腎臓、腸管、脳に後遺症を残すこともある。

(1) HUSの発症機序

O157のHUS関連病原因子としては、付着に関与する *eae* 遺伝子、細胞障害性毒素であるVT (Stx)、炎症性サイトカイン産生誘導に関わるLPSが重要視されている。O157から産生されるVTにはVT1とVT2があり、VT2はさらに数種類のバリエーションを含む(表1を参照)。VTのレセプターはGb3 (glycolipid globotriaosyl ceramide)であり、レセプターを介して細胞内へ取り込まれたVTは60Sリボソームを不活性化し蛋白合成を阻害することによって細胞毒性を示す。腸管におけるVT産生は、腸管上皮細胞、腸管粘膜を障害し出血性腸炎を起こすとともに、腸管上皮細胞からIL-8を誘導し好中球を呼び寄せる。腸管損傷によりVT、LPSは血中に入り込み循環系により全身へと拡散する。この時、VTは好中球、単球、血小板に結合することから、全身の標的臓器へは好中球に結合した状態で運ばれると考えられている。単球や血小板はVTやLPSによって活性化され炎症性サイトカインの産生や微小血栓形成に関わる。VTもLPSも血管内皮細胞やマクロファージなどから炎症性サイトカインである、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等を誘導し炎症細胞の浸潤、活性化、Gb3の発現増強等を介して炎症病態の形成を促す。LPSによるサイトカイン誘導は一過性であるが、VTによる誘導は持続すると報告されている。

腎臓におけるVT、LPSの作用効果は次のように考えられている。Gb3を発現している腎血管内皮細胞(糸球体、細動脈)の炎症、障害、さらには糸球体毛細血管内での微小血栓形成や内腔狭小化による糸球体血流の低下、また尿細管上皮細胞の機能障害と2次的血流障害が急性腎不全の原因と見なされている。活性化された血小板と血管内皮細胞障害は微小血栓形成に関与し、血小板減少や溶血性貧血(微小血栓形成による赤血球の機械的破壊と酸化ストレス)の原因と考えられている。

中枢神経系では脳血管内皮細胞が障害を受け、脳血流の低下による微小脳梗塞、脳溢血、脳血管関門(BBB)の破壊による血管透過性の亢進を背景とする脳浮腫、炎症性サイトカインによる神経細胞の障害などが中枢神経系障害をもたらすと

報告されている。

(2) HUSの診断と臨床症状

腸管出血性大腸菌O157感染による腸炎症状は基本的には10日程度で治癒してゆくが、下痢開始後にHUSを発症してくることがある。HUSは溶血性貧血(破碎赤血球を伴う貧血でHb10g/dl以下)、血小板減少(血小板数10万/ μ l以下)、急性腎機能障害(年齢相当の血清クレアチニン基準値の97.5%値以上で、各個人の健常時の値の1.5倍以上の上昇)を三主徴とする。その他、血尿、蛋白尿、尿中 β 2-ミクログロブリン高値、網状赤血球数上昇、ハプトグロビン低下、血清LDHの上昇、低蛋白血症、低アルブミン血症、GPTの上昇、腓型アミラーゼの上昇などの異常検査所見も報告されている。先に述べたようにHUSには様々な合併症状がみられるが、臨床的に特に問題となるのは急性腎不全と脳症(中枢神経系障害)であり、無尿例において重症化する傾向がある。血小板減少や貧血は無尿の有無とは相関せず、一過性に経過し2、3週間で自然治癒する。

HUS重症化の予測因子として、白血球数上昇(2万/ μ l以上)、低アルブミン血症(3.0g/dl未満)、低ナトリウム血症(130mEq/L未満)、GPT上昇(100IU/l以上)、クレアチニン値上昇(2.0mg/dl以上)が指摘され、さらにCRP値上昇(1.0mg/dl以上)やLDH上昇(4,000IU/l以上)にも配慮したほうが良いであろう。特に低アルブミン血症は無尿例と関連している場合の多いことが報告されている。低ナトリウム血症は、下痢によるナトリウムの喪失に加えて、不適切な輸液によることがあるので注意をすべきである。

(3) HUSの治療^{4, 5)}

O157感染初期における抗菌剤の投与に関しては、腸炎症状の改善には関与しないとする報告が多数を占める。また、HUSの発症に関しては増加させるという報告と発症とは無関係、あるいは減少させるという報告があり結論は出ていない。しかし、抗菌剤には病原因子であるVT (Stx) やLPSを菌体から大量に遊離させる作用もあることから薬の種類、使用方法に配慮する必要がある。本邦においては、ホスホマイシン(FOM)あるいはノルフロキサシン(NFLX)を発病3日以内

に十分量投与するとHUS発症が減少するとする報告が支持されている。これは感染動物実験でも実証されている。厚労省のガイドラインにおいても、腸炎症状出現後できるだけ速やかに、FOM、NFLX（成人では他のニューキノロン系も可）、カナマイシン（KM）を経口で常用量、3～5日間投与することが推薦されている。

腸炎症状からHUS発症へ向かう初期過程においては下痢による脱水症状に対処するための補液に3号輸液（低ナトリウム輸液）が用いられることが多い。この輸液によって、過剰輸液（溢水）、低ナトリウム血症となり、悪化すれば肺水腫を発症し透析療法が必要となる場合もある。従って、この時期には尿量測定を行い、尿量減少時には血中電解質、血清クレアチニンの測定（一日数回）によりHUS発症に注意し、また循環血液量と水喪失（尿量、不感蒸泄量、下痢による水喪失）を考慮し適正な輸液量によって水分を補正する。HUS発症時にはナトリウム濃度が40から60 mEq/lの輸液製剤を使用したほうが良い。強い下痢症状があっても脱水に至っていないことが多いので、無尿となった場合には循環血液量の的確な管理、適切な輸液が必要であり、溢水、低ナトリウム血症が改善しない場合は透析療法が必要となる。この時期には、貧血や血小板減少が進行する場合もある、赤血球輸血や血小板輸血を行うには容量負荷を考慮して投与量、投与時間を決める。通常血小板は1万/ μ l以下でも出血することはまれであるが、カテーテル挿入や外科的手術を行うときには血小板輸血が必要となる。

乳幼児における透析療法としては腹膜透析（1日から数十日）が第一選択である。腹膜透析での除水は緩徐であることから、急激な血流量や浸透圧の変化をもたらさないことから全身管理に有利である。尿がスタートすれば数日で離脱可能となる。消化管合併症、透析導入後の腹膜炎などが発生した場合は血液透析に変更する（小児用血液透析器材の確保が必要）。

先に述べたように、不適切な輸液は溢水、高血圧（循環血液量の増加）を生じさせる。当初は利尿剤（furosemide）の静注、症状の激しい時（頭痛等）はカルシウム拮抗剤を投与する。利尿剤や

降圧剤の使用によっても症状の改善が見られない場合は透析を行う。

HUS症例の20から30%が脳症（中枢神経障害）を合併する。HUS死亡例の大半は脳症合併によることから、O157感染症の治療における最も重要な領域となる。脳症は急性腎不全の重症度と相関しないこと、また腎不全に先立って発症する場合もある。従って、脳症発症には、急性腎不全と不適切な輸液等（溢水、高血圧、脳浮腫等）の関与、VT（Stx）とLPSによる細胞障害（炎症）の関与が考えられている。一般的には、頭痛、傾眠、多弁、幻視、意識障害などが前兆として出現し、やがて痙攣、昏睡に至る。この時期には適切な輸液管理が必要となり、脳浮腫を呈している時は透析も考慮する。また、痙攣には抗痙攣剤（diazepamやphenytoin）の使用や呼吸管理が必要である。痙攣重積状態となった場合は呼吸管理下にthiopentalの点滴、脳圧降下のためにグリセロールやマンニトールの点滴（溢水の悪化、急性腎不全の悪化などに注意）などで対応する。脳梗塞の早期診断はMRIの拡散画像（Diffusion法）で可能となっている。

HUSに血漿交換療法は有効でないとされているが、高齢者（TTP合併のある場合も）やDICが生じている場合は血漿交換も選択肢の一つである。 γ -グロブリンも有効性が認められない（VTに対する抗体ができ難いため）。VTの特異的吸着剤（Synsorb-PK）も有効性が証明されず開発は断念された。現在、より強力な吸着剤、VT受容体発現細菌、VT中和剤、抗VT抗体等と開発が精力的に進行している。

これらHUSの診断・治療についてのガイドライン（日本小児腎臓病学会一平成12年6月改定）を文末に添付しているので参照していただきたい。

5. 迅速検査法

ベロ毒素産生性腸管出血性大腸菌には多くの血清型が知られている。細菌学的検査法としては選択・分離培地による菌増殖が重要であり、臨床的に分離頻度の高いO157やO26に対しては選択培地にラムノース（O26は非発酵、O157は発酵）、pH

指示薬と発色酵素基質 (X-gal) を添加して集落を色調で鑑別できる選択分離培地が幾つか市販されている。しかし、分離頻度の多さ、症状の重症化 (HUS発症) などの点からO157に関する検査の迅速化を目的とし免疫学的検査法、遺伝子学的検査法を主体とした数多くの検出・同定キットも市販されている。検体は生便を用い、綿棒の挿肛による採取は避ける。

免疫学的方法は菌体抗原としてO157抗原 (LPS)、H7抗原 (鞭毛)、または産生されるペロ毒素 (VT) を標的分子としている。排出菌数が多い場合は糞便懸濁液 (上澄み) から直接検出が可能であり、短時間で結果が出せること、また抗菌剤投与後の検体 (培養不向き) に有用である。菌数が少ない場合は増菌操作後に検査を行う必要がある。O157抗原の検出法としては、ラテックス凝集反応 (感度は 10^6 から 10^7 CFU/ml、所用時間は数分)、イムノクロマト法 (感度は2から 5×10^5 CFU/ml、所用時間は5から10分)、免疫磁気ビーズ法 (感度は 10^3 CFU/ml、所用時間は数十分)、自動免疫蛍光測定法 (感度は 10^8 CFU/ml、所要時間約1時間)、などが知られている。近年、ナノ粒子と蛍光色素を用いたより感度の高い迅速な方法が開発されつつある。H7抗原を検出する方法としてはラテックス凝集法 (感度は 2.4×10^8 CFU/ml、所用時間は数分) があるが、H7抗原保持はO157には限らないこと、また鞭毛の産生が低い場合には陰性となることに注意が必要である。O157抗原に関しても共通抗原を有する菌、*Salmonella* 030、*Citrobacter freundii*、*Yersinia*属の一部、*Enterobacter*属の一部などでは陽性の結果となることにも注意が必要である。

ペロ毒素を免疫学的に検出する場合も、ラテックス凝集法は純培養後の菌を使用 (感度は0.5から1.5ng/ml、所用時間は3から16時間)、ELISA法は糞便を直接使用 (感度はVT1で0.07ng/ml、VT2で0.15ng/ml、所用時間は3時間)、することができる、またイムノクロマト法は研究用に販売されている。ペロ毒素産生菌として、*Shigella dysenteriae*、*Shigella sonnei*、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*なども報告されているので、大腸菌であることの確認も必要である。

O157関連遺伝子の増幅・検出法としてはPCR法とLAMP法が汎用されており、多くのキットが市販されている。標的遺伝子としてはO抗原合成遺伝子 (*rfbE*)、H7抗原のフラジェリン遺伝子 (*fliC*)、インチミン遺伝子 (*eae*)、エンテロヘモリジン遺伝子 (*hlyA*)、変異グルクロニダーゼ遺伝子 (*uidA*)、ペロ毒素遺伝子 (VT1、VT2およびバリエーション) などが利用されている。純培養した菌の場合はDNA抽出や反応に問題は無いが、糞便中の菌を対象とする場合は、反応阻害物質の共存を避けるため市販の核酸調製キットを利用したほうが良い結果が得られる。LAMP法もペロ毒素遺伝子の検出に関してはPCR法と同様の特異性を示し、電気泳動が不要であり、手技が簡便で短時間で結果が得られる利点を持つことが報告されている。

6. おわりに

腸管出血性大腸菌O157による環境汚染防止、感染防御対策は難しい状況となっている。また出血性腸炎からHUS発症を防止する明確な方法は確立されていない。さらに一旦発症したHUSや脳症に対する治療法も支持療法が主体である。現状では菌の迅速検査による早期診断を行い、症状や重症化因子をできるだけ的確にモニターし急激な症状進展に対応すべきであろう。O157の薬剤耐性化も進行し、ヒト由来株で多剤耐性株 (二剤～五剤耐性) が86.7%にのぼっていることも注意すべきことであろう。ただし、本菌による感染症では、抗菌剤による治療よりは毒素 (VT, LPS) に対する早期対応が重要であると考えられる。今後、有効な予防法や治療法が開発されてくることに期待したい。

参考文献

- 1) 塚本定三、山崎伸二、牧野壮一、朝倉 宏、竹田美文。2002. ヒトおよび動物由来の志賀毒素産生性大腸菌の血清型と毒素型。感染症誌 71: 167-173.
- 2) 福山正文、古畑勝則、大仲賢二、坂田慎治、原 元宣、角野洋二、伊藤 武、甲斐明美、尾畑浩魁、渡邊忠雄。2003. ハトおよびカラスからのVero毒素産生性大腸菌 (VTEC) の分離お

よび血清型。感染症誌 77：5-9.

- 3) 磯部順子、木全恵子、霧島正浩、細呂木志保、田中大祐、刑部陽宅。2004. 下痢患者からの stx 2f 遺伝子保有志賀毒素産生性大腸菌 O128：HNM の分離。感染症誌 78：1000-1005.
- 4) 五十嵐 隆。2002. 発症初期の治療：合併症

の予防対策。日本臨床 60：1121-1125.

- 5) 高橋和浩、秋岡祐子、長 雄一、田辺雄三、中村 明、羽鳥文麿。2002. 下痢が先行する溶血性尿毒症症候群における初期救急管理の要点。小児科臨床 55：833-841.

資料 「腸管出血性大腸菌感染に伴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)

日本小児腎臓病学会（平成12年 6 月改定）

[1] 診 断

HUSは、主に志賀毒素（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。

A. 3 主徴

- 1. 溶血性貧血（破碎状赤血球を伴う貧血でHb10g/dl以下）
- 2. 血小板減少（血小板数10万/μl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%値*以上で、各個人の健常時の値の1.5倍以上）

B. 随伴する症状

- 1. 中枢神経症状：意識障害、けいれん、頭痛など。HUS発症直後に急性脳症を合併することがある。
- 2. その他：肝機能障害（トランスアミラーゼの上昇）、肝内胆管・胆嚢結石、膵炎、DICを合併することがある。

*日本人小児の臨床検査基準値（小児基準値研究会編）による血清クレアチニン濃度の97.5%値（mg/dl, Jaffe法）

年齢(歳)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
男	0.6		0.7				0.8			0.9		1.0		1.1			
女	0.6		0.7		0.8				0.9		1.0		1.1				

なお、酵素法による測定はJaffe法での測定結果よりも0.1～0.2mg/dl程度低値を示す。

- HUSは、腸管出血性大腸菌感染者の約 1～10%に発症し、下痢あるいは発熱出現後 4～10日に発症することが多い。患者の約1/4～1/3に何らかの中枢神経症状がみられる。急性期の死亡率は 2～5%である。
- HUSを疑わせる症候としては乏尿、浮腫、出血斑、頭痛、傾眠、不穏、けいれん、血尿・蛋白尿などがある。
- HUSの重篤化因子（リスクファクター）として下記の検査項目が挙げられる。

- 1) 腸管出血性大腸菌感染症時；白血球数の増加
 - 2) HUS発症時；白血球数の増加（20,000/μl以上）、低Na血症（130mEq/L未満）、低蛋白血症（5.0g/dl未満）、ALT（GPT）の上昇（100IU/l以上）
 - 3) HUS発症時から、クレアチニン濃度が2.0mg/dl
- 以上の症例は、早期に血液浄化療法（血液透析あるいは腹膜透析）が必要になる可能性が高い。

〈注意事項〉

- (1) 血小板数の急激な変動と血小板数の算定方法による違いに注意（自動血球算定器では実際の値よりも多く算定される可能性がある）。
- (2) 大腸炎の重症化（腸穿孔、腸狭窄、直腸脱、腸重積）にも注意する。

[2] 治療

HUSの治療には支持療法と特異的治療法とがあるが、HUSの治療法の基本は支持療法である。

A. 支持療法

1) 体液管理

(1) 輸液

- 水、電解質の管理を厳重に行う。
- 乏尿・無尿期には強い脱水は少なく、むしろ過剰輸液による溢水（容量負荷）、高血圧、低ナトリウム血症に注意する。
- 高カリウム血症の場合と低カリウム血症の場合がある。低カリウム血症に対してはカリウムの補充を行う。
- 低蛋白血症に対してアルブミン製剤の投与を行う場合には溢水に注意する。

(2) 透析

絶対的適応：

- 乏尿（10ml/m²/時間以下）、無尿のある時
 - 他の方法でコントロールできない溢水、高血圧、電解質異常、アシドーシス
- 透析の中止時期：利尿のみられた時（あるいは利尿剤に反応する時）
方法：施設によって慣れた方法を用いるが、一般的には次の方法が選択される。
- 年長児：血液透析（HD）または腹膜透析（PD）
 - 乳幼児：腹膜透析（PD）

透析施設への転院時期：HUSは急速に進行する可能性があることから、HUS発症後はすみやかに血液浄化療法が行える施設にコンサルトすること。特に、乳幼児は小児の透析が可能な施設にコンサルトすること。

2) 高血圧に対する治療

HUSに伴う高血圧は溢水によることが多い。

フロセミド（ラシックス1～2mg/kg/回を使用し、反応しない場合は透析を考慮する）または、カルシウム拮抗剤（透析中は血圧低下に注意する）を使用する。

注）年齢別の高血圧基準は以下の文献を参照の事

Pediatrics 98：649～658、1996

3) 輸血

貧血の急激な進行、血小板の急激な減少に注意し、急性期には1日2回の血球算定を行う。輸血による溢水や高血圧に注意する。

赤血球輸血：Hbを6g/dl以上に維持するように輸血する。

血小板輸血は：出血傾向のある時、外科的処置の前に行う。

4) 脳症に対する治療

- けいれんに対しては、ジアゼパム（セルシン）、ジフェニルヒダントイン（アレビアチン）を静注し、もし無効であれば呼吸管理下にチオペンタール（ラボナール）などの麻酔薬を使用する。

●脳浮腫に対しては、除水、グリセオール投与（ただし、溢水状態を悪化させる可能性があるので注意して使用する）や透析を行う。

（小児神経科医のコンサルトを求めることが望ましい）

5) DICに対する治療

DICの診断基準を満たす場合は、メシル酸ナファモスタット（フサン）、メシル酸ガベキセート（FOY）、ウリナスタチン（ミラクリッド）、アンチトロンビンⅢ製剤などを使用する。

6) 中心静脈栄養

1週間以上絶食の場合には考慮する。

B. 特異的治療法

以下の治療法は試験段階のもので、「腸管出血性大腸菌によるHUS」に対しての有効性は現時点では確立されていない。

1) 血漿交換療法

HUSの進展（腎機能障害など）の阻止に対する有効性は認められない。中枢神経症状・急性脳症に対する効果は、現在のところ不明である。血漿交換療法を行う場合は、溢水状態の悪化を防ぐために透析の併用を行うのが望ましい。

2) γ -グロブリン製剤

HUSの進展（腎機能障害、血小板減少など）の阻止効果は認められない。

3) 抗生剤

HUSを発症している時期では一般的には使用しない。

4) 抗血小板剤、プロスタグランدين₂ (PGI₂)、血漿輸注、ビタミンE、ハプトグロビン

腸管出血性大腸菌によるHUSでの有効性は証明されていない。

[3] 経過観察の指標

1) 尿検査および腎機能検査

尿蛋白、尿 β_2 MG、クレアチニン・クリアランス、血圧、(DMSAシンチ)

2) 腎生検

適応：

●長期に無尿の持続していた例

●回復期においても中等度以上の蛋白尿や腎機能低下、あるいは高血圧の持続する例

時期：回復期に施行。

予後判定の指標：硬化糸球体、血管病変、腎皮質壊死の有無と程度

3) 神経系検査

脳波、CT、MRI、(眼底所見)

(中枢神経症状のあった例には少なくとも1回は行うのが望ましい)