

総 説

溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome: HUS)

芦 田 明・玉 井 浩

大阪医科大学医学部小児科

Typical Hemolytic Uremic Syndrome

Akira Ashida and Hiroshi Tamai

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Summary Hemolytic uremic syndrome (HUS) is diagnosed when patients present with the simultaneous features of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. HUS comprises two major clinical categories: diarrhea-associated, typical HUS (D+HUS) and the diarrhea-negative atypical form. In developed countries, over 90% of cases are subsequent to gastrointestinal infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). The disease process is initiated and perpetuated by interactions between the pathogen or its virulence factors (e.g. Shiga toxin-1 (Stx1) or Shiga toxin-2 (Stx2)) and host cells. Recently, it has been clarified that Stx activates a complement in human serum through an alternative pathway by binding to the cell-binding domains of complement factor H and inhibiting its regulatory function. Typical HUS is treated using supportive measures including dialysis, transfusion of PRBC, and so on. In addition, newer treatments for typical HUS are currently being examined, including Shiga toxin-neutralizing antibodies, multibranched Stx receptor analogs, and therapies targetting the terminal complement cascade. This review summarizes current knowledge regarding the pathophysiology of typical HUS, including the interactions of the pathogen and its virulence factors with cells in the intestine and kidney, and the available treatment options.

Key words: Shiga toxin, enterohemorrhagic *Escherichia coli*, factor H, plasma exchange

1. 緒 言

溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic uremic syndrome: HUS) は破碎赤血球を伴う微小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia), 血小板減少症, 急性腎不全を 3 主徴とし, 1955 年に Gasser らにより最初に報告された。HUS は現在, その病因により表 1¹⁾ のように分類される一方で, 症例の約 90% が腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) の感染による下痢に続発することから, 下痢に関連して発症する HUS (Diarrhea associated HUS, D(+)-HUS) を典型的 HUS (Typical HUS), 下痢を伴わずに発症する HUS を非典型的 HUS (atypical HUS), D(-)-HUS と呼称し, この 2 つの疾患群に分類する。非典型的 HUS については次稿を参照していただくこととし, 本稿では典型的 HUS について述べることにする。

2. 基本病因・発症機序

2.1 頻度・疫学

典型的 HUS の発症頻度は 5 歳未満にそのピークがあり, 老年者において再度その発症頻度が上昇する。EHEC 感染により血性下痢を呈した患児のほぼ 15% が HUS を発症するとされる²⁾。本邦における発症動向調査の報告³⁾では, 2010 年の EHEC 感染報告例 4,134 例 (うち有症状者 2,719 例) 中, HUS と報告されたものが 92 例あり有症状者に対する割合は 3.4% で 2006 年以降 3.2~4.2% と同様で減少傾向にはない。HUS 発症の年齢分布では, 0~4 歳までが約半数を占め最多であり, 以後漸減する傾向にある。HUS 発症率 (有症状者に占める HUS 発症者の割合) は 0~4 歳で最も高く 7.2%, 次いで 65 歳以上の老年者で 4.9% が続いており年齢別発症率は, 欧米の報告と同様に年少児および老年者に多い傾向を認めるが, その発症率はやや小さい。発症性別は男性 36 例, 女性 56 例とやや女性に多い傾向にあったと報告されている。

表1 HUSの病因とその分類

1. 感染に続発して発症する HUS
 - a. ペロ毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症に続発する HUS
 - b. 肺炎球菌感染症に続発する HUS
2. 補体制御因子異常症
 - a. 補体制御因子の遺伝的異常症 (例: Factor H 異常症など)
 - b. 補体制御因子の後天的異常症 (例: Factor H に対する自己抗体症など)
3. ADAMTS13 異常症
 - a. ADAMTS13 の遺伝的欠損症 (Upshaw-Schulman 症候群)
 - b. 抗 ADAMTS13 抗体による後天的 ADAMTS13 機能異常症
4. トロンボモジュリン異常症
5. コバラミン代謝異常症
6. その他
 - a. キニン誘発性 HUS (血小板糖蛋白に対する抗体形成)
 - b. HIV
 - c. 妊娠
 - d. カルシニューリンインヒビター誘発性 HUS
 - e. 悪性疾患
 - f. 全身性エリテマトーデス, 抗リン脂質抗体症候群

文献 1) より一部改変引用。

2.2 組織所見

HUS の組織像は腎糸球体や消化管, 脳組織, 脾臓などに認められる広範囲にわたる血栓性微小血管障害症 (Thrombotic microangiopathy: TMA) にて特徴づけられる。TMA は血管壁の肥厚病変と定義され, 血管内皮細胞の腫大, 基底膜よりの剥離, 内皮下への沈着物, 血管内腔の血栓にて部分的もしくは完全な内腔閉塞を生じた状態を指す。

2.3 EHEC 感染症

EHEC 感染症は O157 をはじめとする EHEC の経口摂取により生じ, 1,000 個の菌量で感染が成立し下痢を発症する。我が国における EHEC 感染症の流行状況は 1996 年に世界最大規模の流行が発生した後, 1996 年ほどの大規模な集団感染事例はなくなったものの例年 3,000~4,000 例の届出数があり, 通年制で報告があるが特に 5~9 月の夏季に多い³⁾。主な感染源としては, EHEC がウシやヒツジなどの腸管内に存在することからそれらの食肉がまず挙げられる。我が国の肥育牛の調査でも 20% 前後 EHEC を保菌しており⁴⁾, 牛肉の生食には注意を要する。その他, ウシの糞に二次的に汚染された食材 (未殺菌乳, 野菜, りんごジュース, イクラなど) の摂取や感染患児の糞便処理によるヒトからヒトへの伝播もある。

2.4 EHEC 感染病態と産生毒素

EHEC は attaching and effacing (A/E: 付着と退縮) lesion と呼ばれる特徴的な感染様式を呈し, これに関与する遺伝子群が存在する LEE 領域 (locus of enterocyte effacement) を持つ。EHEC は定着部位である小腸下部より大腸に到達すると初期定着後, タイプ III 分泌装置 (Type III secretion system: TTSS) を通して各種エフェクター蛋白を宿主細胞である腸管上皮細胞に送り込み, 最終的に杯状台座構造 (cup-like pedestal) が形成され, EHEC は強固に腸管上皮細胞に付着し, コロニーを形成する。

EHEC による種々の臓器障害の主因は志賀毒素 (Shiga toxin: Stx) である。Stx には主に Stx1 と Stx2 の 2 種類が存在し, 両者には毒性に違いがあり Stx2 のほうが強い。Stx1, Stx2 はそれぞれバクテリオファージにコードされており, ある種のキノロンなど抗菌剤により誘導される⁵⁾。EHEC は菌株により Stx1 または Stx2 のどちらか, あるいは両者を産生するが, EHEC O157 は 60~70% の報告株が Stx1, Stx2 両者を産生する。Stx は分子量 7 万の蛋白で毒素活性を示す 1 つの A サブユニットと標的細胞上のレセプターに結合する 5 つの B サブユニットからなる。

Stx に対するレセプターは globotriaosylceramide (Gb3) であり, B サブユニットが標的細胞表面上の Gb3 レセプターに結合し, エンドサイトーシスにより Stx が細胞内に取り込まれる。宿主細胞内に取り込まれた Stx の A サブユニットは蛋白分解により活性化され, 宿主細胞の 60S リボソームに作用する。この結果, 宿主細胞の蛋白合成が阻害され, 宿主細胞は細胞死に至る。EHEC 感染症における血管内皮障害の発症機序については, この Stx の直接的な細胞障害性以外に各種サイトカインやケモカイン, 大腸菌のリポポリサッカライド (LPS) 細胞接着因子などの関与も想定される。Stx や LPS が作用すると血管内皮細胞や単核球からインターロイキン 8 (IL-8) や monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)⁶⁾, 血管収縮作用を持つ endothelin-1 (ET-1)⁷⁾ などの各種サイトカインやケモカインが産生される。この局所で産生されたサイトカインが血管内皮細胞の Gb3 受容体の発現を誘導し, 血管内皮細胞に対する Stx の細胞毒性を増強させ, 白血球を活性化して細胞障害を引き起こす^{8,9)}。

2.5 HUSにおける腎障害

腎臓は、HUSにおいて主に侵される標的臓器の1つであり、重症なHUSでは糸球体および尿細管ともに障害される。Stxは糸球体内皮細胞、糸球体上皮細胞に対する細胞毒性^{10,11)}、アポトーシスの誘導作用^{12,13)}を示すが、この細胞障害性はtumor necrosis factor (TNF)- α やIL-1, LPSなどにより増強される。Stxは糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞におけるこれらのサイトカインの産生を促進することから結果的にいっそう細胞障害が増幅することとなる。さらに、Stxは糸球体内皮細胞においてfractalkineというケモカインの発現を誘導し内皮細胞への白血球の接着を促進する。

腎尿細管細胞は、発症早期のHUS患者の検尿所見で多数の尿細管細胞、円柱類の出現を認める¹⁴⁾ことからHUSの病態において障害部位となっていることが推察される。尿細管組織においてはStxがヒト尿細管初代培養を用いた実験で水の吸収を阻害したというSilbersteinらの報告¹⁵⁾や、ラットやマウスを用いた実験で尿量の増加から集合管細胞の障害を明らかにした報告^{16~18)}などから、腎尿細管組織においては近位尿細管および集合管においてSTxの作用を受けやすいと考えられる。

ポドサイトに関して、StxはET-1の発現を誘導し、細胞骨格のリモデリングに影響する。Stx1, Stx2は血管内皮細胞のEt-1発現に影響するのと同様に、ポドサイトにおいても作用し、血管のトーンや糸球体透過性を変化させる。

メサングウム細胞については、Stxによるサイトカイン、ケモカインの産生増加はないが、HUS患者の腎組織所見においてメサングウム領域の拡大、メサングウム細胞の壊死、メサングウム融解などの所見が認められる。メサングウム細胞にもStxのレセプターであるGb3は存在し、TNF- α の作用下で増加することからメサングウム細胞にもStxは結合し、蛋白合成阻害をきたすことにより細胞毒性を発揮する。

2.6 補体に対するStxの作用

近年、EHEC感染を伴わないHUS、すなわち非典型的HUS (atypical HUS: aHUS) の病因として先天的な補体制御因子異常症が最も多い原因として同定され、これらの症例で発症するTMAは補体系を介した血管内皮障害および血小板活性化が病因の本体とされる。EHEC感染に関連する典型的HUSの病態における補体活性化の果たす役割についてのデータはまだ

まだ不十分ではあるが、EHEC感染に関連した典型的HUS患者において補体Bb因子やSC5b-9が増加しており、典型的HUSにおいても第2経路(alternative pathway)を介した補体の活性化が生じていることが明らかとなってきた¹⁹⁾。さらにStxが補体調節因子であるfactor Hの細胞接着ドメインに結合し、内皮細胞上でのfactor Hの補体活性調節能を阻害していることが明らかとなった。EHEC感染に続発する典型的HUSでは、第2経路を介した補体の活性化はあくまでも二次的な現象ではあるが、腎障害の増悪をきたす因子として重要と考えられる。

3. 臨床症状・診断

3.1 症 状

典型的HUSの症状はその疾患概念がdiarrhea associated HUS (D (+) HUS) とも呼ばれるように、HUS発症前の腹部症状が重要である。通常、EHECを経口摂取した後、3~5日の潜伏期を経て腹痛、下痢で発症する。下痢の回数は重症例では1日に10回以上で強い間歇的腹痛を伴う。便性も水様から血性となり典型例では便成分を認めない血液そのものといった鮮血便を呈する。下痢発症の1週間前後より破碎赤血球を伴う溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を呈しHUSを発症する。

3.2 臨床診断

典型的HUSの診断は、小児に関して日本小児腎臓病学会より「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)」²⁰⁾が発表されており、臨床的には以下の3主徴をもって診断する。

(ア) 溶血性貧血: 破碎赤血球を伴う貧血でHb 10 g/dL以下

(イ) 血小板減少: 末梢血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下

(ウ) 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1.5倍以上

下痢、腹痛といった腹部症状に上記の診断基準を満たす臨床徴候があれば典型的HUSとの診断に至るが、EHEC感染の証明、確定診断は本疾患の診断に非常に重要である。通常、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産生試験によりなされるが、検査に数日を要することや感染成立に要する菌体数が極端に少ないことから、これら培養検査と同時進行で表2²¹⁾に示すような各種検査法を組み合わせ

表 2 各種検査法のまとめ

検出対象	検査材料	測定方法	測定時間
培養（生菌）	糞便	分離培養→同定検査→血清型の同定→ ベロ毒素の検出	4～5 日以上
菌体抗原	糞便 食品 菌集落	イムノクロマトグラフ法 ラテックス凝集法 磁気ビーズ法	5～60 分
ベロ毒素	糞便 食品 菌株	ELISA 法 酵素免疫測定法 イムノクロマトグラフ法 ラテックス凝集法	15 分～3 日
ベロ毒素遺伝子	糞便 菌株	PCR 法	4 時間程度
EHEC O157 LPS 抗体	血清	ラテックス凝集法	10 分

文献 21) より一部改変引用。

表 3 典型的 HUS に対する治療選択

	現行治療	Experimental approach
感染制御	公衆衛生学的配慮 (動物との接触制限, 予防接種, 隔離など)	ワクチン接種 選択した抗生剤による予防投与 (アジスロマイシンなど) (集団発生事例や施設内集団発生などに対して)
出血性腸炎時	生理食塩水による容量負荷鎮痛剤 (NSAIDs は不可) 予防的感染防御	選択した抗生剤投与 (アジスロマイシンなど) Stx に対する中和抗体 Stx 受容体アナログ エリスロポエチン
HUS 発症後	容量負荷 (脱水時のみ) 赤血球輸血 腎代替療法 高血圧治療薬	血漿輸注・血漿交換 Eculizumab (補体制御・活性化異常)
後遺症	臓器特異的な治療 (インシュリン補充など)	

文献 22) より一部改変引用。

て確定診断する。特に受診前に抗生剤の投与がなされていた場合には、EHEC 感染の同定はいっそう困難となり EHEC の LPS に対する抗体価上昇の有無を確認する。

また、腹部超音波検査による大腸壁の肥厚を観察することも大きな情報となる。EHEC 感染症では大腸壁の著しい壁肥厚が認められることが多く、臨床上有用である。

4. 治 療

EHEC 感染に伴う典型的 HUS の治療を考えた場合、表 3²²⁾ に示すように感染防御、出血性腸炎の段階、HUS を発症した段階、各段階における治療が必要である。本稿では特に出血性腸炎の段階および HUS を発症した段階における治療について概説する。

4.1 EHEC 感染による出血性腸炎に対する治療

EHEC 感染による出血性腸炎に対する治療は、輸液と食事療法がその基本となる。輸液に関しては EHEC 感染初期には強い脱水所見は認めない場合が多いものの、出血性腸炎が進行すると、頻回の下痢に加えて、激しい腹痛、嘔気・嘔吐による水分摂取量の低下から脱水傾向に陥る可能性が高くなる。Tarr ら^{23, 24)} は、血管内容積欠乏 (intravascular volume depletion) が微小血管内での血液凝塊の形成を助長するという観点から、出血性腸炎発症初期より晶質液を用いて血管内容積の膨張を図ることで腎をはじめとした臓器の阻血症状を軽減するとの仮説を立て検討した結果、非乏尿性に経過した患者群に比し、乏尿・無尿を呈した患者群では輸液量、NaCl 投与量がそれぞれ 1.7 倍、2.5 倍少なかったと報告した。この結果より、

EHEC 感染による HUS を発症していない出血性腸炎の発症早期の段階で生理食塩水などの晶質液の経静脈投与による血管内容量の増加は、乏尿期間の短縮や透析導入率の減少につながる可能性はある。しかし、HUS 合併による乏尿傾向を見逃すと過剰輸液による溢水状態を招くことがあるので厳重なる注意を要する。

抗菌薬の使用について我が国では、下痢症状出現早期のホスホマイシン (fosfomycin:FOM) 投与により HUS 発症可能性が低くなるという報告がある²⁵⁾。しかし、欧米では一般的に ciprofloxacin などのキノロンや trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) が EHEC の Stx のプロファージを誘導するという実験結果や、抗菌薬の投与が HUS 発症を増加させているとの²⁶⁾報告もあり、抗菌薬の使用は推奨されていない。このように現時点において抗菌薬の使用には賛否両論が存在するが、EHEC 感染症が腸管感染症であり、腸管感染症の基本治療が除菌であること、また Safdar ら²⁷⁾によるメタアナリシスの結果、抗菌薬使用が HUS の発症リスクを増加はさせないという結論が得られたことから、発症早期の抗菌薬治療については使用薬剤、投薬量、投与期間などを慎重に検討し、議論をするべきである。

他に EHEC 感染による出血性腸炎の治療に際して留意する点としては、HUS 発症の高リスク因子であるため、止痢薬や腸管蠕動を抑制する薬剤は使用しない。また、非ステロイド系消炎剤 (nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: NSAIDs) は消化管出血のリスクを高め、シクロオキシゲナーゼ依存性プロスタグランディンの血管拡張作用をブロックすることによる腎還流不全、GFR の低下が危惧されることから使用しない。

4.2 HUS 発症後の治療

一度 HUS を発症してしまうと、小児腎臓病学会の診断・治療ガイドラインにもあるように支持療法が治療の主体となる。支持療法としては、

- ① 貧血に対する赤血球輸血
- ② 血小板減少に対する血小板輸血
- ③ 急性腎機能障害に対する腎代替療法

がある。

貧血の急激な進行に対しては赤血球輸血を行い是正する。血中ヘモグロビン (Hb) が 6 g/dL 未満となった場合に輸血適応となる。しかし、微小血管障害性溶血性貧血が病態の本体であることから過剰な輸血は溶血を生じるだけであるということを考慮し、7 g/dL 程度を目標として過剰な輸血は行わない。また、急性腎不全の状態にあることを認識し、輸血による溢水、高血圧が生じないように輸血速度に注意する。

HUS における血小板減少の機序がフィブリン・血小板血栓形成による消費であることから、血小板輸血はフィブリン・血小板血栓の形成を助長する可能性がある。このため、血小板の投与に関しては赤血球輸血以上に慎重を期する必要がある。その投与は緊急的な出血を伴う外科的治療を要する場合や、著明な出血傾向を呈する場合、大量の出血を呈する場合などに限定すべきである。血小板輸血の場合も溢水に対する注意は赤血球輸血の場合と同様である。

急性腎不全に対する腎代替療法の適応基準としては乏尿 (10 mL/m²/時間以下)・無尿のある場合や、他でコントロールできない溢水、高血圧、電解質異常、アシドーシスとされ、中止時期は利尿のみられる場合や、利尿剤に反応する場合とされる。透析方法 (血液透析、腹膜透析の選択) については、各施設における

表 4 HUS 治療に際しての血液透析、腹膜透析の比較

	利点	欠点
腹膜透析	持続的透析が可能 —不均衡や volume imbalance の回避— 血液凝固剤の使用が不要 —血小板減少症の患者における出血リスクの軽減— 血液喪失がない —溶血患者における血液の保持—	外科的な腹膜透析カテーテルの留置 腹膜透析カテーテル抜去時の外科的侵襲 除水不良の可能性
血液透析	急速導入が可能 導入および離脱時に外科的処置が不要 血漿交換時に中心静脈ラインを流用	不均衡 体外循環時の血液・血小板ロス 不慮の出血 (中心静脈ラインの挿入時全身抗凝固療法による出血)

文献 22) より一部改変引用。

習熟度, 患者の年齢, 中心静脈カテーテル留置のリスク, 臨床徴候の重症度, 腹部領域の手術既往, 壊疽性腸炎や消化管穿孔などの腹部合併症の有無などに基き決定する. HUSにおける血液透析, 腹膜透析の利点, 欠点を表4²²⁾に示すが, 一般的に年齢が小さいほど腹膜透析が選択される場合が多い.

4.3 治療上施行する血漿交換療法

血漿輸注, 血漿交換といった血漿治療は, EHEC感染による典型的HUSでは支持療法単独で施行することに比べて, 利点はなく使用する血漿による感染の危険性が指摘されており一般的には行わない. しかし, 中枢神経症状を呈した重症で進行性のHUSの場合に救命的処置として血漿交換療法が施行される場合があるが, その効果については証明されておらず, その適応に対する比較試験も存在せず, 比較試験の実施も困難である.

一方, 補体調節因子異常症に伴う atypical HUS や von Willebrand factor cleaving protease である ADAMTS13 欠損症に対しては, 非常に効果的であるとされ積極的に導入される. 血漿療法の目的には新鮮凍結血漿 (Fresh frozen plasma: FFP) 輸注による ADAMTS13 や補体因子など欠損した因子の補充が挙げられる. 血漿交換ではこれに加えて, 異常因子や自己抗体の除去, 内皮細胞障害物質やサイトカインの除去, 容量負荷 (volume overload) の回避が目的となる. 現時点では EHEC 感染が証明されず, 病因が不明で典型的 HUS との診断がつかない重症型の HUS の場合には血漿交換療法を導入することは理に適っている. Stx が補体制御因子である factor H の細胞接着ドメインに結合し, 補体第2経路を活性化することが明らかとなってきたことから, 今後 EHEC 感染による典型的 HUS 症例であっても C3 など補体異常を合併している際には血漿交換療法を導入すべきであるかもしれない.

4.4 補体調節系の直接的治療

非典型的 HUS の病因として補体の過剰な活性化による細胞障害が挙げられる. この非典型的 HUS の治療として補体経路の最終段階にある membrane attack complex: MAC (C5b-9) の形成を阻止する目的で C5 に対するヒトモノクローナル抗体である Eculizumab の有効性が報告され, 検討されている. 詳細な記載は他稿に譲るが, EHEC 感染が確認された典型的 HUS であっても, Stx が factor H の細胞接着部位に結合し第2経路を介して補体を活性化するので血

漿交換療法と同様に難治性の重症例で, 特に補体異常を伴う場合には効果が期待される. 実際に補体異常を伴う典型的 HUS 症例で脳症を合併した症例で血漿交換にも抵抗性であった症例に対して Eculizumab が有効であったと報告されており²⁸⁾ 今後, 効果, 適応についての検討が待たれる.

5. ま と め

EHEC 感染に続発して発症する典型的 HUS について, 病因, 発症機序, 臨床症状, 診断, 治療について概説した. 典型的 HUS は比較的予後良好な疾患と考えられており, 治療方針として支持療法が中心となる. 一方で急性期死亡例も数% 報告され, 脳症合併例など重症例も存在する. 今後はこれらの重症例に対しては, その発症機序より血漿交換療法や Eculizumab 治療など新たな治療選択が可能となるかもしれない. 各種治療の適応, 治療方法についての詳細な検討が待たれるところである.

文 献

- 1) Waters AM, Licht C: aHUS caused by complement dysregulation: New therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* **26**: 41-57, 2011
- 2) Karpman D, Sartz L, Johnson S: Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* **36**: 575-585, 2010
- 3) 国立感染症研究センター: 感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2010年. *IASR* **32**: 141-143, 2011
- 4) 早矢田裕子, 宗村佳子, 柴田和彦, 他: 肥育牛における Vero 毒素産生性大腸菌の保菌実態調査. *食品衛生研究* **43**: 73-79, 1993
- 5) Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, et al: Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* **18**: 664-670, 2000
- 6) Zoja C, Angioletti S, Donadelli et al: Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappa B dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* **62**: 846-856, 2002
- 7) Petruzzello TN, Mawji IA, Khan M, Marsden PA: Verotoxin biology: Molecular events in vascular endothelial injury. *Kidney Int Suppl* **75**: S17-S19, 2009
- 8) 五十嵐隆: 感染性腎疾患, 腸管出血性大腸菌感染症. *日本臨床* **64**: 581-585, 2006
- 9) Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DWK, et al: Hemolytic uremic syndrome: Epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Proceedings of the American Society of Pediatric Nephrology Educational Symposium*, May 2000, Boston, Massachusetts, USA. *Pediatr Nephrol* **17**: 293-298, 2002
- 10) van Setten PA, van Hinsberg VW, van der Velden TJ, et al: Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in

- purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int* **51**: 1245-1256, 1997
- 11) Pijpers AH, van Setten PA, van den Heuvel LP, et al: Verocytotoxin-induced apoptosis of human microvascular endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* **12**: 767-778, 2001
 - 12) William JM, Boyd B, Nutikka A, et al: A comparison of the effects of verocytotoxin-1 on primary human renal cell cultures. *Toxicol Lett* **105**: 47-57, 1999
 - 13) Hughes AK, Stricklett PK, Schmid D, Kohan DE: Cytotoxic effect of Shiga toxin-1 on human glomerular epithelial cells. *Kidney Int* **57**: 2350-2359, 2000
 - 14) 山田晴美: 溶血性尿毒症症候群における尿沈渣所見. *臨床病理レビュー* **125**: 158-164, 2003
 - 15) Silberstein C, Pistone Creydt V, Gerhardt E, et al: Inhibition of water absorption in human proximal tubular epithelial cells in response to Shiga toxin-2. *Pediatr Nephrol* **23**: 1981-1990, 2008
 - 16) Zotta E, Lago N, Ochoa F, et al: Development of an experimental hemolytic uremic syndrome in rats. *Pediatr Nephrol* **23**: 559-567, 2008
 - 17) Sugatani J, Komiya N, Mochizuki T, et al: Urinary concentrating defect in rats given Shiga toxin: Elevation in urinary AQP2 level associated with polyuria. *Life Sci* **71**: 171-189, 2002
 - 18) Psotka MA, Obata F, Kolling GL, et al: Shiga toxin 2 targets the murine renal collecting duct epithelium. *Infect Immun* **77**: 959-969, 2009
 - 19) Thurman JM, Marians R, Emlen W, et al: Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**: 1920-1924, 2009
 - 20) 日本小児腎臓病学会: 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・治療ガイドライン (改訂版). <http://www.jspn.jp/cho-kan-gakujitsu.html>
 - 21) 芦田 明: 腸管出血性大腸菌感染症. *小児臨床検査ガイド*, 五十嵐隆, 水口 雅編, 文光堂, 東京, 2006, 352-357
 - 22) Bitzan M, Schaefer F, Reymond D: Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* **36**: 594-610, 2010
 - 23) Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, et al: Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157: H7 infections: Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* **115**: e673-e680, 2005
 - 24) Ahn JA, Holt NJ, Tarr PI: Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and the hemolytic uremic syndrome: What have we learned in the past 25 years? *Adv Exp Med Biol* **634**: 1-17, 2009
 - 25) Takeda T, Yoshina K-I, Uchida H, et al: Early use of fosfomycin for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection reduces the risk of hemolytic uremic syndrome. In: Kaper JB, O'Brien AD, eds, *Escherichia coli* O157: H7 and Other Shiga Toxin-Producing *E. coli* Strains, ASM Press, Washington DC, 1998, 385-387
 - 26) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections. *N Engl J Med* **342**: 1930-1936, 2000
 - 27) 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* **288**: 996-1001, 2002
 - 28) Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi, et al: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* **364**: 2561-2563, 2011