

出血性大腸炎を伴った溶血性尿毒症性症候群の1例

群馬大学第1外科

中村 純一 竹之下誠一 小坂橋 宏 登田 尚敬
片山 和久 加藤 良二 加藤 広行 長町 幸雄

溶血性尿毒症性症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS) は、乳幼児に好発する糸球体腎炎であり、消化器症状の重症化を来すこともある。今回われわれは下血、腹痛にて急性発症した HUS による壊死性大腸炎の1例を経験し、2期的手術にて救命しえたので、報告する。

患者は4歳の女兒。腹痛、トマトジュース様の血便を主訴に、平成2年6月15日近医入院。出血性大腸炎として加療されたが、入院翌日に腎機能の悪化が認められ、当院へ転院した。6月22日、continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) カテーテル挿入の目的で開腹したところ、血性腹水と横行結腸の部分壊死を認め、結腸部分切除、上行結腸人工肛門造設術を施行した。腎不全の回復に努め、血液透析から、CAPDへ移行し、腎機能の安定を認めたため、平成3年10月2日、人工肛門閉鎖術施行した。本例の血中にO157、および Verocytotoxin(VT)-2に対する抗体の上昇を認め、VT産生大腸菌による出血性大腸炎と考えられた。

Key words: hemolytic uremic syndrome, necrotizing colitis, enterohemorrhagic *E. coli*

はじめに

溶血性尿毒症性症候群 (hemolytic uremic syndrome; 以下 HUS と略記) は乳幼児に好発する急性腎不全、溶血性虚血、血小板減少を3主徴とする糸球体腎炎であり¹⁾、*E. Coli* の関与が注目されている²⁾。典型的 HUS の消化管症状は一過性のことが多いが、まれに重症化を来し穿孔、壊死に至ることがある。

今回われわれは下痢と下血、腹痛にて急性発症した HUS による壊死性大腸炎の1例を経験し、2期的手術にて救命しえたので、報告する。

症 例

患者：4歳、女兒

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成2年6月13日より下痢、腹痛、トマトジュース様の下血を認め、平成2年6月15日近医入院、注腸造影 X 線検査により、上行結腸から横行結腸右半部に thumb printing sign を認めた (Fig. 1)。

6月16日血小板の急激な低下、BUN、クレアチニンの上昇、および蛋白尿、血尿が認められたため、6月17日群馬大学附属病院へ転院。

入院時現症：意識戦妄状態、体温37.3℃、血圧120/

Fig. 1 Barium enema of this case shows thumb printing sign at ascending and transverse colon.



40、呼吸数42/min、顔色蒼白、腹部は膨満し全体に圧痛を認め、反動痛を訴えたが、筋性防御は認めなかった。

入院時検査所見：白血球数48,900/mm³、赤血球数264×10⁴/mm³、Hb 7.4g/dl、破碎赤血球を認める

<1993年4月14日受理>別刷請求先：中村 純一

〒371 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部第1外科

(Fig. 2). また, LDH の高値とハプトグロビンの低下により, 微小血管病性溶血性貧血の所見であった. 血小板数は $3.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, FDP $80 \mu\text{g}/\text{ml}$, BUN $81 \text{mg}/\text{dl}$, クレアチニン $4.1 \text{mg}/\text{dl}$. 便培養および血液培養結果はいずれも菌陰性であった.

入院後経過: 溶血性尿毒症性症候群の診断のもとに, 血液透析, FFP 輸注, メシル酸ナフアモスタット, ジピリダモール, および抗生物質の投与を行った. 間欠的な腹痛と腹部膨満は徐々に増強し, 平成2年6月22日, continuous ambulatory peritoneal dialysis (以下CAPDと略記)カテーテル挿入目的に, 開腹したところ, 血性腹水と横行結腸の部分壊死を認めた.

結腸部分切除45cm, 上行結腸人工肛門造設術を施行し, 肛門側断端は閉鎖した.

切除標本: 切除結腸粘膜は, 褐色の偽膜に被われ, 浮腫, 壊死性変化が強かった (Fig. 3).

病理組織学的所見: 粘膜組織の壊死, 脱落, 偽膜形

Fig. 2 Peripheral hematology at admission: Fragmented red blood cells are seen in this figure.

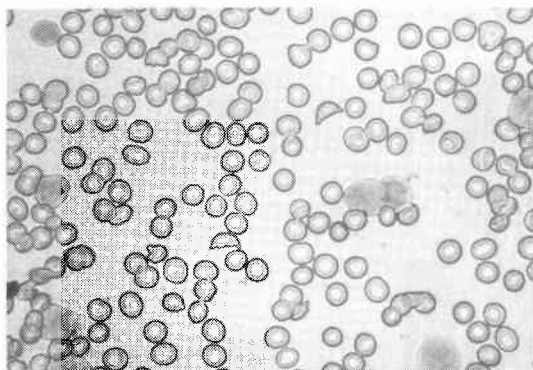


Fig. 3 Resected specimen: Note severe necrotic mucosal change in the transverse colon.

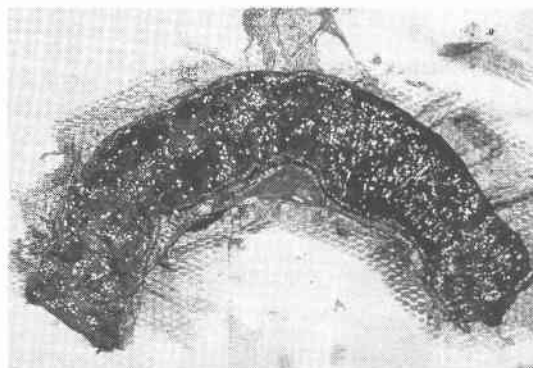


Fig. 4 Microscopic examination revealed hemorrhage and edema in all layer. Severe necrotic change was seen in mucosal layer. At submucosa, an embolisation is shown in small vessels.

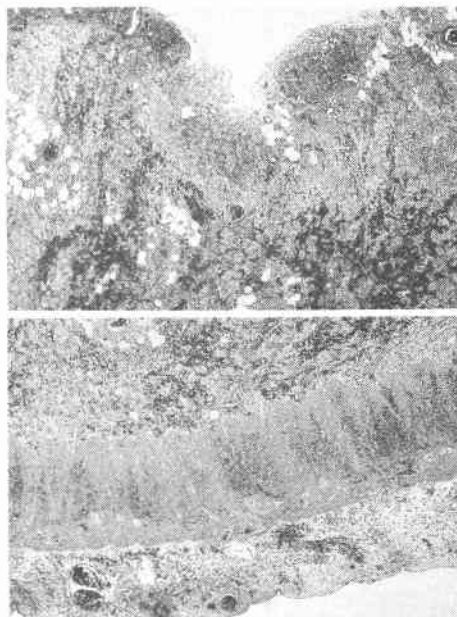
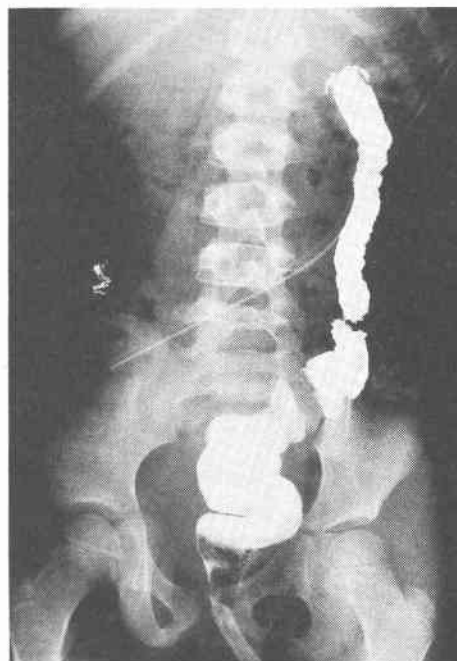


Fig. 5 Barium enema of the remnant large intestine before second operation. No stenosis and ischemic change are seen in the remnant large intestine.



成を認めた。また筋層から漿膜側までに及ぶ出血、浮腫を認めた。粘膜下層では、微小血管に血栓形成が認められた (Fig. 4)。

術後経過：術後約1週間で血小板数は正常に復した。が、乏尿は改善せず、血液透析が続行され、8月30日CAPDへ移行し、腎不全の回復に努め、平成3年3月3日退院した。

腎生検組織所見：CAPD導入時に行われた、腎生検の組織所見は糸球体の約半数に硬化像が認められ、係蹄壁の膨化肥厚、fibrinの沈着を認めた。

再入院経過：平成3年7月7日を最後にCAPDを中止し、腎機能の安定を認めたため、同年9月12日再入院、10月2日2期手術を行った。小腸全長にわたり癒着著明で、特に回腸末端は盲腸と一塊となり人工肛門部で皮下との線維性癒着が高度であったため回盲部を切除し、人工肛門閉鎖、回腸下行結腸端々吻合、CAPDカテーテル抜去術を施行した。術後の経過は良好で、10月26日退院となった。この間腎機能の異常は認めなかった。

考 察

HUSは乳幼児に好発し、急性腎不全、溶血性貧血、血小板減少を3主徴とする糸球体腎炎であり、Gasserら¹⁾により命名された。その病態は糸球体毛細血管および小動脈の障害により引き起こされる急性腎不全で、BUN、クレアチニンの上昇、尿量の減少がみられ、人工透析療法を要する病態である。また、腎臓における微細な血管の障害および血栓形成が起こり、この結果、赤血球の破壊や網内系への取り込みが亢進し、赤血球の寿命が短縮し、溶血性貧血が起こる。血小板減少の原因はその寿命の短縮と網内系への取り込みの亢進がみられるとの報告があるが詳細は明らかにされていない。

前記3主徴のほかに、HUSの前駆症状としては腹痛、下痢、粘血便などの消化管症状の合併が70~100%に認められる²⁾。典型的HUSの消化管症状は一過性のことが多いが、まれに重症化を来し穿孔、壊死に至ることもある³⁾。本症例は発症から9日目に腹部症状の悪化を認め、手術を施行するに至った。手術は腸切除、人工肛門造設を行い、1期的吻合を行わず、腎不全の治療を優先した。遺残大腸の回復、腎機能の安定化を待ち、2期手術を施行した。

最近、悪性腫瘍に対する化学療法中に本症候群がみられることはしばしば報告されているが⁴⁾、本来の小児にみられるHUSの病因については、Verocytotoxin

(以下VTと略記)産生*E. coli*の関与が注目されている。

ヒトに下痢症や胃腸炎を引き起こさせる大腸菌は、その発症機構の違いによって、4種類に分類されている⁵⁾。腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*: EPEC)、細胞侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*: EIEC)、毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli*: ETEC) および、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC)である。北米での報告²⁾⁷⁾⁸⁾以来、EHECに分類される*E. coli* O157:H7がHUS患者に高率に培養検出されており、同菌の産製するVerocytotoxinによる血管内皮細胞の障害が確認され⁹⁾、これが腎障害の原因と考えられている。本邦でも集団発生例の報告もみられるようになっており¹⁰⁾、平成2年の浦和の某幼稚園で起きた大腸炎集団発生¹¹⁾でも、同型の大腸菌が検出されている。

本症候群に伴う出血性大腸炎は薬剤性出血性大腸炎や虚血性大腸炎などと似た病態を呈するので確定診断には病因菌の同定が重要である。本症例では当院入院前に抗生物質の投与を受けており、便培養にて大腸菌は検出されなかったが、血中にO157、およびVT-2に対する抗体の上昇を認め、VT産生大腸菌による出血性大腸炎と考えられた。最近では、ラテックス凝集法によるイムノアッセイ¹²⁾やpolymerase chain reaction (PCR)法によるDNA診断などの利用により、さらに迅速な病因菌の同定が可能になっている¹³⁾。

感染経路としては、井戸水¹⁴⁾、牛肉、豚肉、牛乳などがあげられているが¹⁴⁾、今回の報告例では単発例でもあり、感染源は特定できなかった。

治療としては血液透析を中心とした、急性腎不全対策が主であるが、出血性大腸炎の重症化例で、Prostaglandin E₁、ジピリダモール併用療法が有効であったとの報告もある¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、本例のごとく血性腹水を伴った腸管壊死例には、積極的な開腹手術の必要がある。

本疾患は近年報告数が多くなっており、今後も増加が予想される。出血性大腸炎で本症が疑われる症例については血清型も含め、まず大腸菌の検索を積極的に行うべきである。

本論文の要旨は第40回日本消化器外科学会総会(横浜)において発表した。

文 献

- 1) Gasser VC, Gautier E, Steck A et al: Hämolytisch-urämische Syndrome; Bilaterale

- Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 38 : 905—909, 1955
- 2) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 308 : 681—685, 1983
 - 3) 門脇純一: 溶血性尿毒症性症候群. 小林 登, 多田啓也, 藪内百治ほか編. 新小児医学大系, 第12巻 B. 中山書店, 東京, 1987, p305—320
 - 4) Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL et al: Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: Recognition of pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 11 : 518—524, 1990
 - 5) 藤井 潤, 加藤秀典, 久保村滋夫ほか: 血漿交換により救命し得たマイトマイシンCによる溶血性尿毒症性症候群の2例. 日臨治療会誌 26 : 1429—1434, 1991
 - 6) 塚本定三: 病原細菌の群別と型別法. 大腸菌. 臨と微生物 15 : 69—74, 1988
 - 7) Wells JG, Davis BR, Wachsmuth IK et al: Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare *Escherichia coli* serotype. J Clin Microbiol 18 : 512—520, 1983
 - 8) Karmali MA, Steele BT, Petric M et al: Sporadic cases of haemolytic uremic syndrome associated with fecalcytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. Lancet 1 : 619—620, 1983
 - 9) Neill MA, Tarr PI, Clausen CR et al: *Escherichia coli* O157:H7 as the predominant pathogen associated with the hemolytic uremic syndrome: a prospective study in the Pacific Northwest. Pediatrics 80 : 37—40, 1987
 - 10) 工藤泰雄, 甲斐明美: 腸管出血性大腸菌(Vero毒素産生大腸菌)とその疾病について. 感染症 21 : 81—90, 1991
 - 11) 辻 敦敏: 小児感染症の変容. 出血性大腸炎と溶血性尿毒症性症候群. 臨床面. 小児診療 54 : 1295—1298, 1991
 - 12) 甲斐明美, 工藤泰雄: 腸管出血性大腸菌(Vero細胞毒素産生性大腸菌)とその診断について. モダンメディア 35 : 240—243, 1989
 - 13) 伊藤文明, 荻野武雄, 伊藤健一郎ほか: 混合プライマーを用いたPCRによる下痢原性大腸菌の病原遺伝子の同時検出法. 日臨 50 : 343—347, 1992
 - 14) Doyle MP, Schoeni JL: Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from retail fresh meat and poultry. Appl Environ Microbiol 53 : 2394—2396, 1987
 - 15) 木村俊博, 宮田道夫, 島貫公義ほか: 溶血性尿毒症症候群を併発した腸管出血性大腸菌による出血性大腸炎の1例. 日消病会誌 88 : 2893—2897, 1991
 - 16) 白井信男: 溶血性尿毒症症候群. 小児診療 55(Suppl) : 494—497, 1992

Surviving Case of Hemolytic Uremic Syndrome with Severe Acute Hemorrhagic Enterocolitis

Jun-ichi Nakamura, Seiichi Takenoshita, Hiroshi Koitabashi, Kazuhisa Katayama, Ryouji Katoh,
Hiroyuki Katoh and Yukio Nagamachi

First Department of Surgery, Gunma University School of Medicine

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by a triad of features: acute renal failure, thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. A 4-year-old girl presented with hemolytic uremic syndrome following a prodrome of bloody diarrhea. No organism was cultured from the patient's stool at admission. However, because of the high titer of anti-Verocytotoxin 2 and anti-*E. coli* serotype O157 in the patient's serum, we diagnosed this case as HUS induced by infection of Verocytotoxin-producing *E. coli*. The patient developed severe renal failure. Bloody ascites and necrosis of colon were found a laparotomy performed to implant a continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) catheter. Partial resection of the transverse colon and colostomy were performed. Microscopic examination revealed embolisation of small vessels in the submucosal region. We successfully performed colostomy closure 16 months after she recovered from the first operation.

Reprint requests: Jun-ichi Nakamura First Department of Surgery, Gunma University School of Medicine
3-39-22 Shouwa-machi, Maebashi, 371 JAPAN