

症例報告

腸管出血性大腸菌 (O-157) 感染による急性脳症を発症した 24 歳女性例

鈴木 優也^{1)*} 福島 隆男¹⁾ 岩澤 貴宏²⁾
 中村 元³⁾ 七澤 繁樹¹⁾ 牧野邦比古¹⁾

要旨：O-157 による溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS), 急性脳症は小児に好発し成人での発症は稀である。今回成人女性で急性脳症を発症し後遺症なく回復した 1 例を経験した。症例は 24 歳女性。腹痛, 下痢で発症し, 便から O-157 と志賀毒素が検出された。第 6 病日に HUS, 第 11 病日に急性脳症を発症した。一時人工呼吸管理となったが, ステロイドパルス療法, 血漿交換療法 (plasma exchange; PE) を行い第 53 病日に後遺症なく退院した。成人女性は男性よりも志賀毒素の受容体となる Gb3 の発現率が高く高リスクと考えられる。治療としては炎症性サイトカインを抑制するステロイドパルス療法と PE の有効性が示唆され, 積極的に施行を考慮すべきと考える。

(臨床神経 2019;59:274-278)

Key words: 腸管出血性大腸菌, 急性脳症, 成人発症, ステロイドパルス, 血漿交換

はじめに

腸管出血性大腸菌は本邦において年間約 4,000 例の感染症例が発生しており, 小児感染者の約 10% は溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS) を発症する¹⁾。HUS は O-157 が産生する志賀毒素が微小血管障害を起こすことで溶血性貧血, 血小板減少, 急性腎障害の 3 主徴を呈する疾患である。さらに HUS 患者の 20~30% は急性脳症を発症し¹⁾, 痙攣, 意識障害等の神経症状を呈する。急性脳症は HUS の死亡例の約半数を占める重篤な合併症である²⁾。成人においては O-157 による HUS 発症率は 2% 以下と少なく³⁾, 急性脳症は十数例の症例報告を認めるのみで非常に稀である。そのため診断に有用な検査や治療法については確立されていない点も多い。今回成人女性で急性脳症を発症し, ステロイドパルス療法, 血漿交換療法を行って後遺症なく回復した 1 例を経験したため報告する。

症 例

患者：24 歳, 女性

主訴：痙攣, 意識障害

既往歴：小児期に髄膜炎の既往があったが詳細不明。

家族歴：特記事項なし。

服薬歴：常用薬なし。

現病歴：2017 年 11 月上旬に O-157 の集団感染が発生した某店の焼鳥を摂取した。約 1 週間後から腹痛, 下痢が出現し, 感染性腸炎の疑いで当院消化器内科に入院した。第 6 病日から溶血性貧血, 血小板減少, 腎機能障害が出現し, 便から O-157 と志賀毒素が検出されたことから HUS と診断された。第 11 病日に全身の強直性痙攣と意識障害が出現し当科コンサルトとなった。

一般身体所見：身長 163.8 cm, 体重 56.9 kg, 血圧 118/74 mmHg, 脈拍 120 回/分, 体温 37.3°C, SpO₂ 97% (酸素 2 l/分), 腹部全体に圧痛を認めた。

神経学的所見：意識は JCS I-1, 脳神経・運動系・感覚系に特記事項はなかった。明らかな髄膜刺激徴候を認めなかった。腱反射は両側で上下肢とも亢進していた。病的反射は認めなかった。

検査所見：白血球数 $5.01 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 1.3 mg/dl, Hb 10.0 g/dl (目視で破碎赤血球を認めた), 血小板 $12 \times 10^4/\mu\text{l}$, BUN 23.3 mg/dl, Cre 1.04 mg/dl, 髄液検査では細胞数は 0/mm³であったが蛋白 73 mg/dl と上昇を認めた。頭部 CT, MRI (Fig. 1), 脳波検査では明らかな異常所見を認めなかった。胸部レントゲンでは両側で胸水の貯留を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：第 11 病日の痙攣後より速やかにステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 g/日 × 3 日間)

*Corresponding author: 新潟県立新発田病院神経内科 [〒 957-8588 新潟県新発田市本町 1 丁目 2 番 8 号]

¹⁾ 新潟県立新発田病院神経内科

²⁾ 新潟県立新発田病院消化器内科

³⁾ 新潟県立新発田病院腎臓内科

(Received March 7, 2019; Accepted March 21, 2019; Published online in J-STAGE on April 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001291

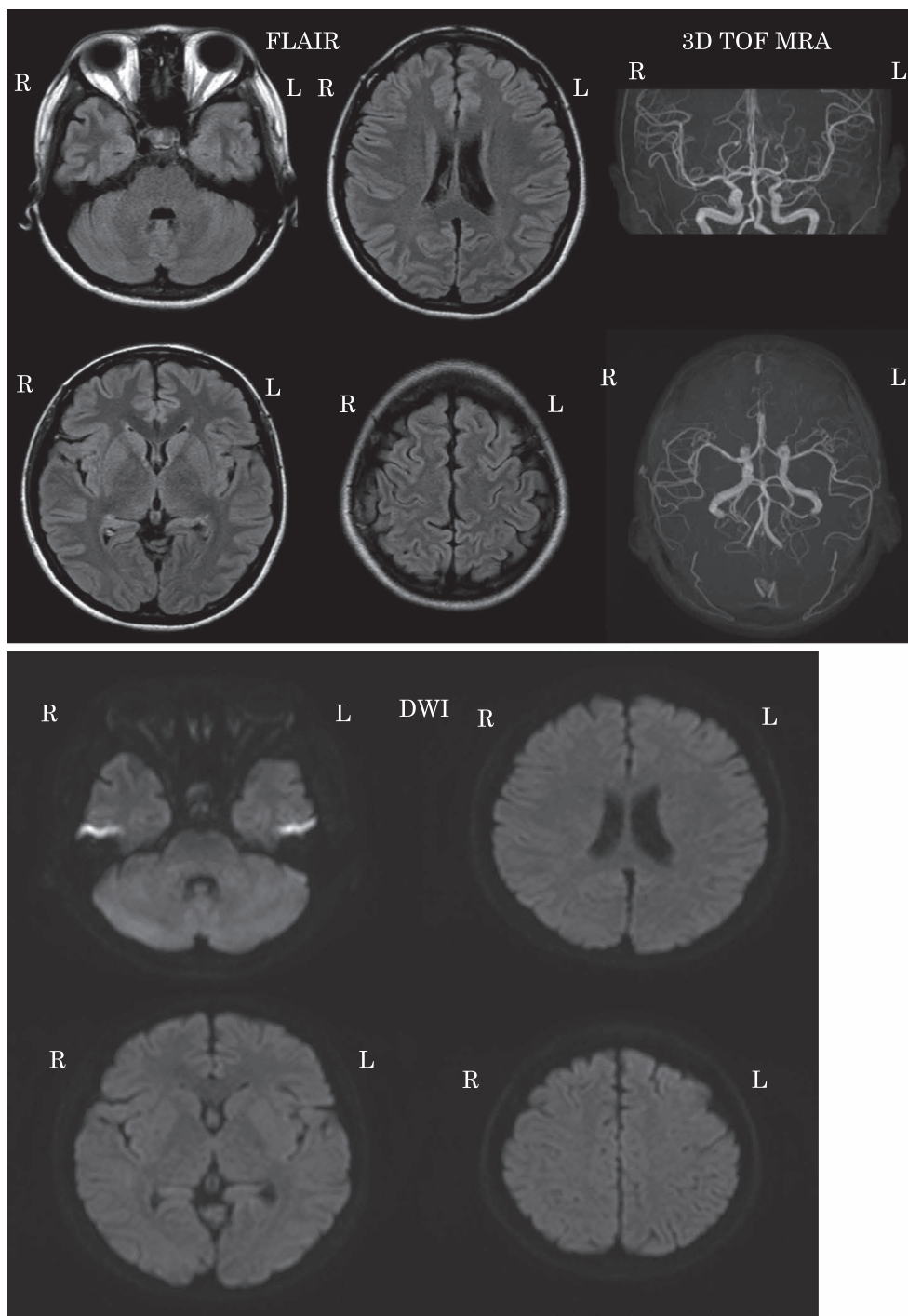


Fig. 1 MRI image (3 T) on day 11.

を行い、その後プレドニゾロン内服 (1 mg/kg) に移行した。また第 12 病日より新鮮凍結血漿 32 単位で置換する単純血漿交換療法 (plasma exchange; PE) を 3 日間施行した。第 13 病日に 2 度目の痙攣後意識障害が増悪したため、気管挿管し人工呼吸管理を行った。その後胸水貯留に対する利尿薬の使用によって代謝性アルカローシスが進行したため、第 13 病日から 2 日間持続血液濾過透析を行い、第 15 病日から 3 日間血液

透析を行った。徐々に意識・呼吸状態が安定したため第 20 病日に抜管し、その後は意識清明で神経学的異常所見を認めなかった。再増悪のリスクを考慮し第 21 病日からもう一度ステロイドパルス療法を行った。その間画像検査、脳波検査、髄液検査を再検し異常所見を認めなかった。その後ステロイド内服を徐々に減量し、症状の再燃を認めなかったため第 53 病日にステロイド内服を終了した。同日後遺症なく退院した。

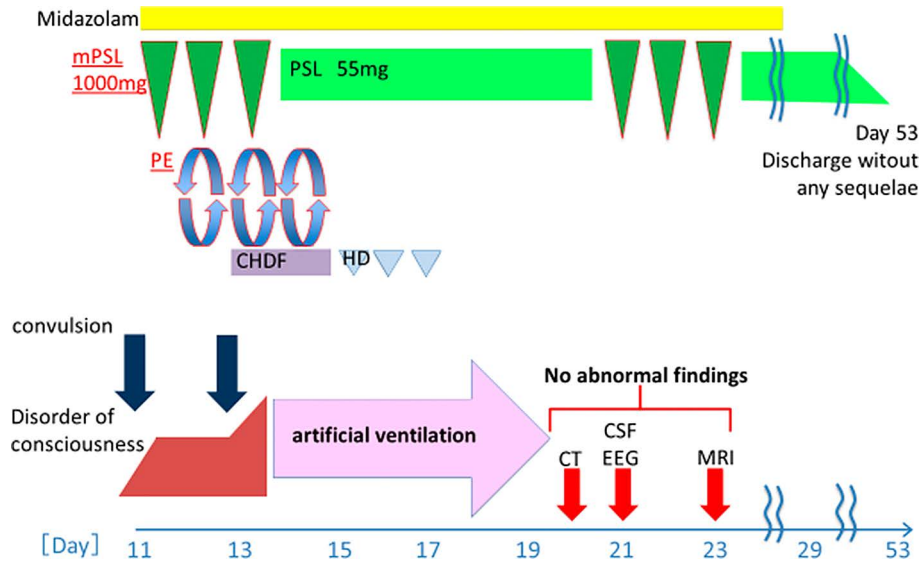


Fig. 2 Clinical course and treatments.

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, PE: plasma exchange, CHDF: continuous hemodiafiltration, HD: hemodialysis, CSF: cerebrospinal fluid examination, EEG: electroencephalogram. On day 11, acute encephalopathy developed and she required artificial ventilation. She was treated with steroid pulse therapy and plasma exchange (PE) and then discharged on day 53 without any sequelae.

考 察

O-157感染によるHUS及び急性脳症の発症には以下のような機序が考えられている。O-157が放出する志賀毒素は血中から志賀毒素の受容体となる細胞膜上のG_{b3}を介して細胞内に取り込まれる。取り込まれた志賀毒素は60Sリボソームの蛋白合成を阻害することで細胞死を引き起こす。HUSでは腎血管内皮細胞に志賀毒素が取り込まれることで内皮細胞障害による血栓形成や血管内腔の狭小化が起こり、支配領域の糸球体虚脱と機能喪失をきたす。また血栓形成によって消費性に血小板減少が起こり、狭小化した血管内腔通過する際に赤血球が機械的に破壊されることで溶血性貧血が起こる。急性脳症についてはまだ機序が解明されていない点もあるが、HUSと同様に脳血管内皮細胞に志賀毒素が取り込まれることで血液脳関門が破綻し、血漿成分が流出することで脳浮腫を呈することが原因の一つとされている⁴⁾。また脳血管内皮細胞障害による脳梗塞・脳出血をきたしたり⁵⁾、破綻した血液脳関門を通過した志賀毒素が神経細胞を直接障害したりする⁶⁾ことで不可逆的な中枢神経障害を呈する例も報告されている。志賀毒素の受容体である中性糖脂質G_{b3}は腎や脳、消化管の血管内皮細胞に多く発現しているが¹⁾、剖検例の病理検体の検討では腎臓や脳の血管内皮細胞のG_{b3}発現率が成人では小児よりも少ないことが報告されている⁷⁾。実際にO-157による18歳以上のHUS発症率は2%以下と少なく³⁾、急性脳症の報告は自験例を含めて13例のみであった^{8)~10)}(Table 1)。さらに同検討では小児のG_{b3}発現率に男女差はほとんどないが、成人では女性のほうが男性に比べてG_{b3}発現率が高いことも示されている⁷⁾。HUS患者の疫学調査においても5歳未

満では発症に性差はほとんどないが20歳以上では8割以上を女性が占めている⁷⁾。今回渉猟した成人の急性脳症の報告例においても、13例中11例が女性であり、女性の割合が多かった(Table 1)。これらのことから成人は小児に比べてHUSや急性脳症のリスクは低いだが、成人女性は男性に比べて発症する可能性が高く腸管出血性大腸菌感染時には注意が必要と考えられる。

O-157による急性脳症にはまだ確立した治療法はないが、本症例ではステロイドパルス療法、PEを施行し後遺症なく回復した。今回渉猟した症例報告においても、13症例中10症例においてステロイドパルス療法またはPEが施行され治療予後は良好であった。これらの治療はともに血中の炎症性サイトカインの上昇を抑えることで有効に働いたと考えられる。腸管出血性大腸菌はエンドトキシンや志賀毒素を介してIL-1 β 、IL-8、TNF- α 等の炎症性サイトカインを増加させる。マウスモデルの実験では炎症性サイトカインが増加すると血管内皮細胞のG_{b3}発現が増えることが報告されており⁴⁾、これによって本来G_{b3}発現率が低い成人でもHUSや急性脳症を発症すると考えられる。そのため炎症性サイトカインの増加を抑えることは、細胞膜上のG_{b3}の発現を抑制して病勢を抑えることにつながると考えられる。成人発症のHUSや急性脳症は症例数が少ないためステロイドパルス療法やPEの統計学的な有効性は示されておらず、HUSのガイドライン上もこれらの治療の推奨グレードは該当せずとされている。しかし過去の症例報告や機序からは有効性が示唆されるため、安全性を確認の上可能な限り早期の施行を考慮すべきと考える。

Table 1 Case report of encephalopathy caused by O-157 in adult.

No (Year)	Author	Age/Sex	Image findings (Details)	Treatment	Prognosis
1 (2018)	Our case	24/Female	—	Steroid pulse PE	Recovery
2 (2017)	Tsuji K ⁸⁾	18/Female	Unknown	Steroid pulse PE	Recovery
3 (2017)	Braksick SA ⁹⁾	56/Female	—	PE	Neurological sequelae +
3 (2015)	Ito M ¹⁰⁾	26/Female	Diffuse brain edema	Steroid pulse PE	Recovery
4 (2014)	Tominaga T ¹¹⁾	81/Male	Unknown	—	Recovery
5 (2011)	Yoshimitu M ¹²⁾	28/Female	Diffuse brain edema	Steroid pulse PE	Recovery
6 (2008)	Miura S ¹³⁾	70/Male	—	—	Recovery
7 (2008)	Fuji H ¹⁴⁾	83/Female	Posterior reversible encephalopathy syndrome (Low density in bilateral occipital lobe on CT)	—	Recovery
9 (2004)	Kanno Y ¹⁵⁾	49/Female	—	PE	Recovery
8 (2001)	Tokuyama H ¹⁶⁾	20/Female	Unknown	PE	Recovery
9 (2000)	Yaginuma K ¹⁷⁾	56/Female	Cerebral infarction (High intensity in right parietal lobe and occipital lobe on T ₂)	PE	Recovery
10 (1998)	Nakagawa J ¹⁸⁾	33/Female	—	Steroid pulse PE	Recovery
11 (1997)	Shimazu T ¹⁹⁾	22/Female	Unknown	PE	Recovery

PE: plasma exchange.

本論文の要旨は、第224回日本神経学会関東甲信越地方会において発表した(2018年3月,東京)。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班編. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン 2014. 東京:東京医学社;2014. p. 1-24.
- 2) 伊藤克己, 服部元史, 松本尚子ら. 溶血性尿毒症症候群の発症指標とその治療. 日本臨床 2002;6:1126-1130.
- 3) Gould LH, Demma L, Jones TF, et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with Escherichia coli O157:H7 infection, foodborne diseases active surveillance network sites, 2000–2006. Clin Infect Dis 2009;49:1480-1485.
- 4) Amran MY, Fujii J, Suzuki SO, et al. Investigation of encephalopathy caused by Shiga toxin 2c-producing Escherichia coli infection in mice. PLoS One 2013;8:e58959.
- 5) 山元公恵, 西順一郎, 岩下真由美ら. 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の経過中に出血性梗塞をきたし死亡した1例. 小児科臨床 2007;60:917-922.
- 6) Fujii J, Kita T, Yoshida S, et al. Direct evidence of neuron impairment by oral infection with verotoxin-producing Escherichia coli O157:H- in mitomycin-treated mice. Infect Immun 1994;62:3447-3453.
- 7) Fujii J, Mizoue T, Kita T, et al. Risk of haemolytic uraemic syndrome caused by shiga-toxin-producing Escherichia coli infection in adult women in Japan. Epidemiol Infect 2016;144:952-961.
- 8) 辻一宗, 三木隆弘, 江口友英ら. 溶血性尿毒症症候群に対して持続的血液浄化療法および血漿交換療法を施行した1例. 日急性血浄化会誌 2017;8:76-79.
- 9) Braksick SA, Martinez-Thompson JM, Wijdicks EF. Steak and stupor: seizures and E. coli O157 infection. Pract Neurol 2017;17:39-41.
- 10) Ito M, Shiozaki A, Shimizu M, et al. Hemolytic-uremic syndrome with acute encephalopathy in a pregnant woman infected with epidemic enterohemorrhagic Escherichia coli: characteristic brain images and cytokine profiles. Int J Infect Dis 2015;34:119-121.
- 11) Tominaga T, Oikawa M, Takeshita H, et al. Successful Colectomy for hemorrhagic colitis with hemolytic uremic syndrome and acute encephalopathy due to Escherichia coli O157 infection. Case Rep Gastroenterol 2014;8:82-88.
- 12) 吉光雅志, 林 宣明, 金子佳史ら. 成人でO157感染により溶血性尿毒症症候群を発症し, 脳症を合併した1例. 日消誌 2011;108:74-79.
- 13) 三浦修平, 武田一人, 木村廣志ら. 高度の中脳神経障害をきたしたO-157感染症の慢性血液透析症例. 透析会誌 2008;4:743-748.
- 14) 藤井洋泉, 石川瑞恵, 川西 進ら. O-157感染による溶血性尿毒症症候群により posterior reversible encephalopathy syndrome を発症した1症例. 日集中医誌 2008;15:555-559.
- 15) Kanno Y, Kobayashi H, Rai T, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin producing Escherichia coli infection in a healthy adult woman. Internal Medicine 2004;43:620-623.

- 16) 徳山宏丈, 阿部公紀, 齊藤万寿吉ら. O-157 感染に HUS・脳症を合併したが救命し得た 1 症例. 日救急医学会関東誌 2001;22:198-199.
- 17) 柳沼将公, 佐崎なほ子. 遷延性脳血流障害を認めたペロ毒素産生病原大腸菌 (O157 : H7) による溶血性尿毒症症候群の 1 例. 臨床神経 2000;40:237-242.
- 18) 中川潤一, 豊岡重剛, 林正則ら. 腸管出血性大腸菌 O157 感染による成人溶血性尿毒症症候群の 1 例. 日消誌 1998;95:41-45.
- 19) 島津岳士, 河西克介, 水島靖明ら. 腸管出血性大腸菌 O157 : H7 感染症に伴って重篤な腹膜刺激症状と脳症を呈した成人女性の症例. 化療の領域 1997;13:1093-1096.

Abstract

Case report of acute encephalopathy caused by enterohemorrhagic Escherichia coli infection in a 24-year-old woman

Yuya Suzuki, M.D.¹⁾, Takao Fukushima, M.D., Ph.D.¹⁾, Takahiro Iwasawa, M.D.²⁾, Gen Nakamura, M.D., Ph.D.³⁾, Shigeki Nanasawa, M.D.¹⁾ and Kunihiko Makino, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

²⁾Department of Gastroenterology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

³⁾Department of Nephrology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

Hemolytic uremic syndrome (HUS) and acute encephalopathy caused by enterohemorrhagic Escherichia coli infection occur commonly in children, whereas adult-onset disease is rare. Here we report the case of a 24-year-old woman who developed acute encephalopathy and recovered without sequelae. She initially developed abdominal pain and diarrhea. On day 6, O-157 Shiga toxin was detected in her stool and she developed HUS. On day 11, acute encephalopathy developed and she required artificial ventilation. She was treated with steroid pulse therapy and plasma exchange (PE) and then discharged on day 53 without any sequelae. Globotriaosylceramide, a Shiga toxin receptor, is more frequently present on the cellular membranes of women than on those of men. Therefore, it is conceivable that adult women are at a higher risk of developing acute encephalopathy than men. Steroid pulse therapy and PE may effectively treat acute encephalopathy by reducing inflammatory cytokine levels in the blood; therefore, these treatments should be proactively considered.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:274-278)

Key words: enterohemorrhagic Escherichia coli, acute encephalopathy, adult-onset, steroid pulse therapy, plasma exchange