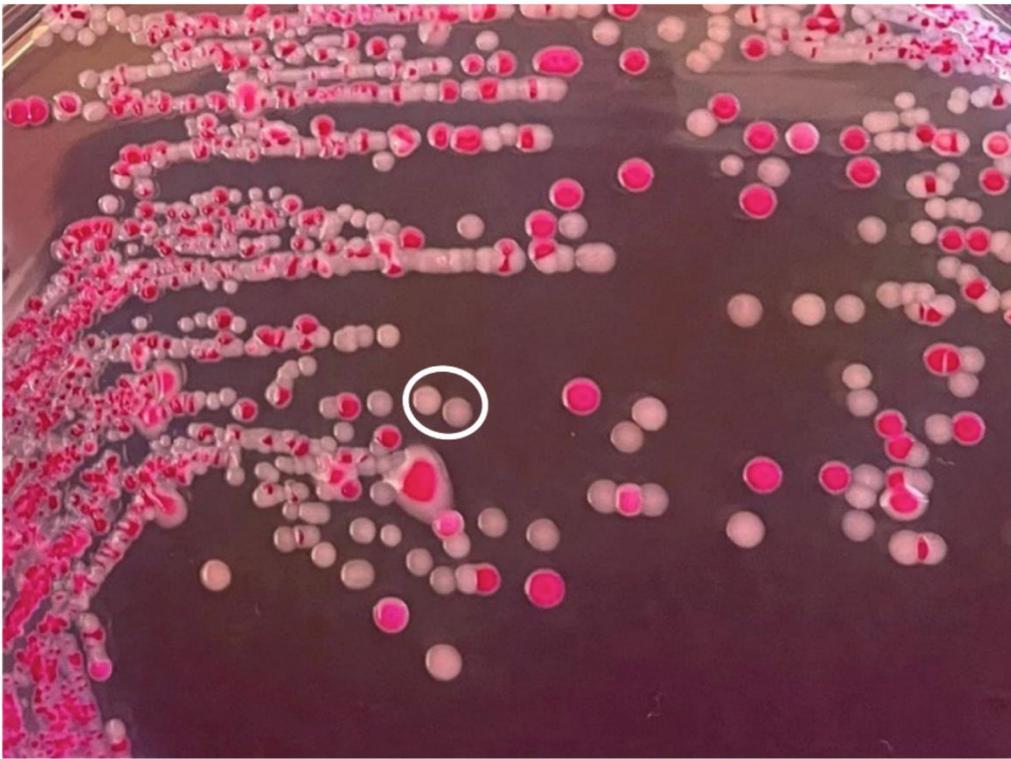


Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* and the Hemolytic–Uremic Syndrome

Stephen B. Freedman, M.D.C.M., Nicole C.A.J. van de Kar, M.D.,
and Phillip I. Tarr, M.D.

N Engl J Med 2023;389:1402-14.



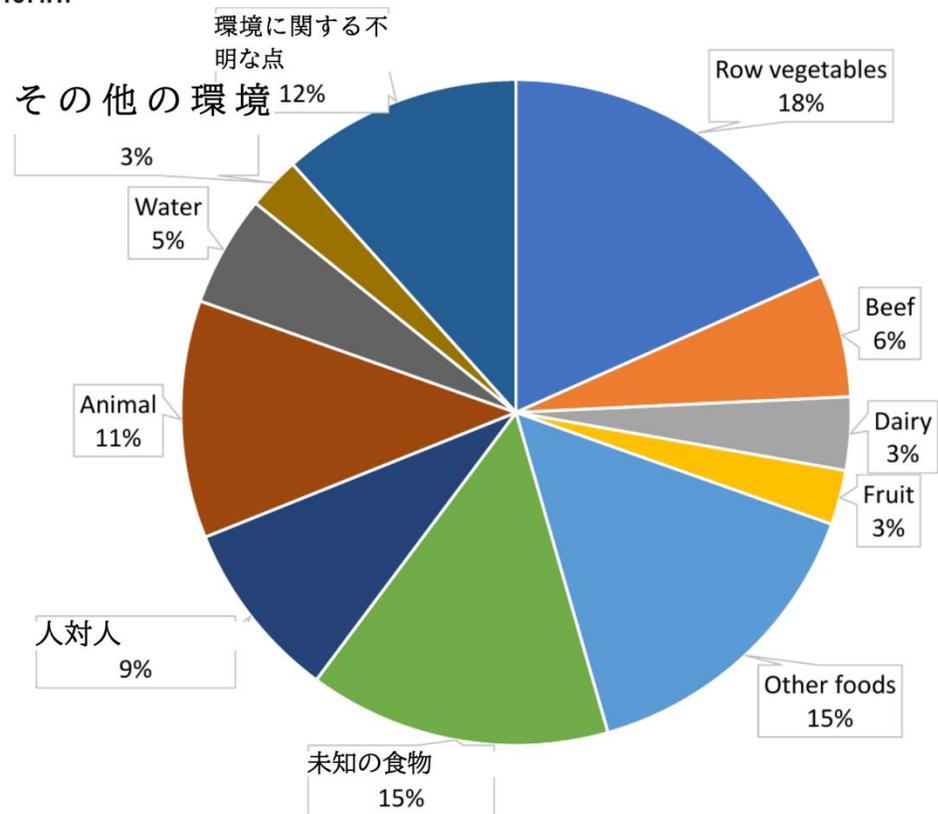
ソルビトール-MacConkey寒天培地上の無色大腸菌O157コロニー(丸印)。ラテックス粒子凝集試験により、O157リポ多糖抗原の存在を迅速に確認することができる。

何から感染するか？

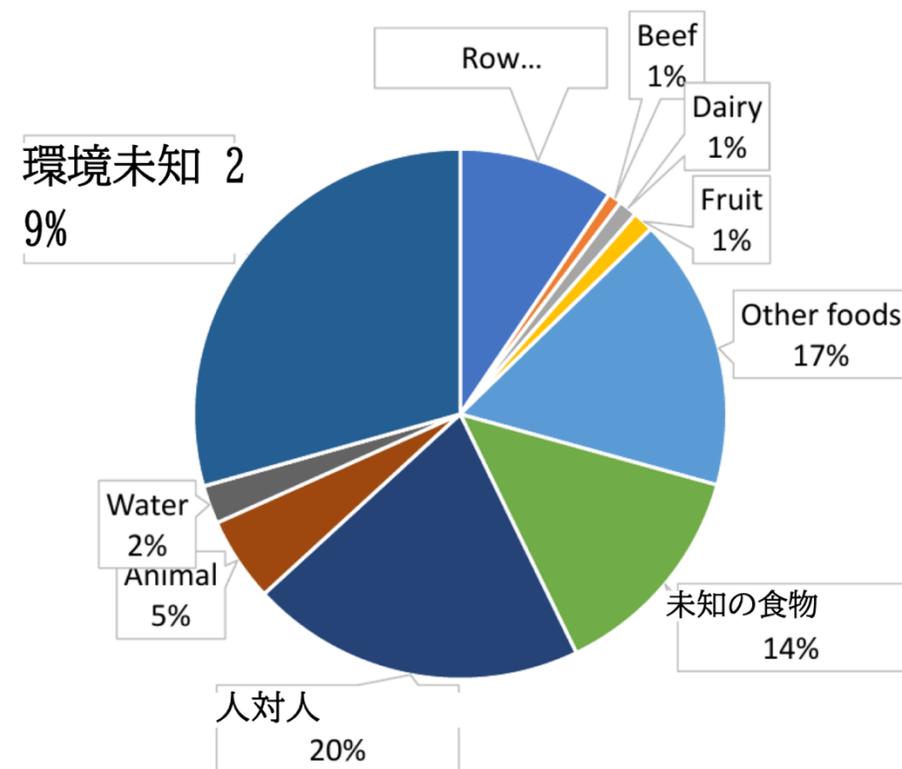
共通しているのは
fecal-oral infection
・汚染された食品、水、環境から

補足図S2. 志賀毒素産生大腸菌感染症のアウトブレイクに対する曝露量¹.

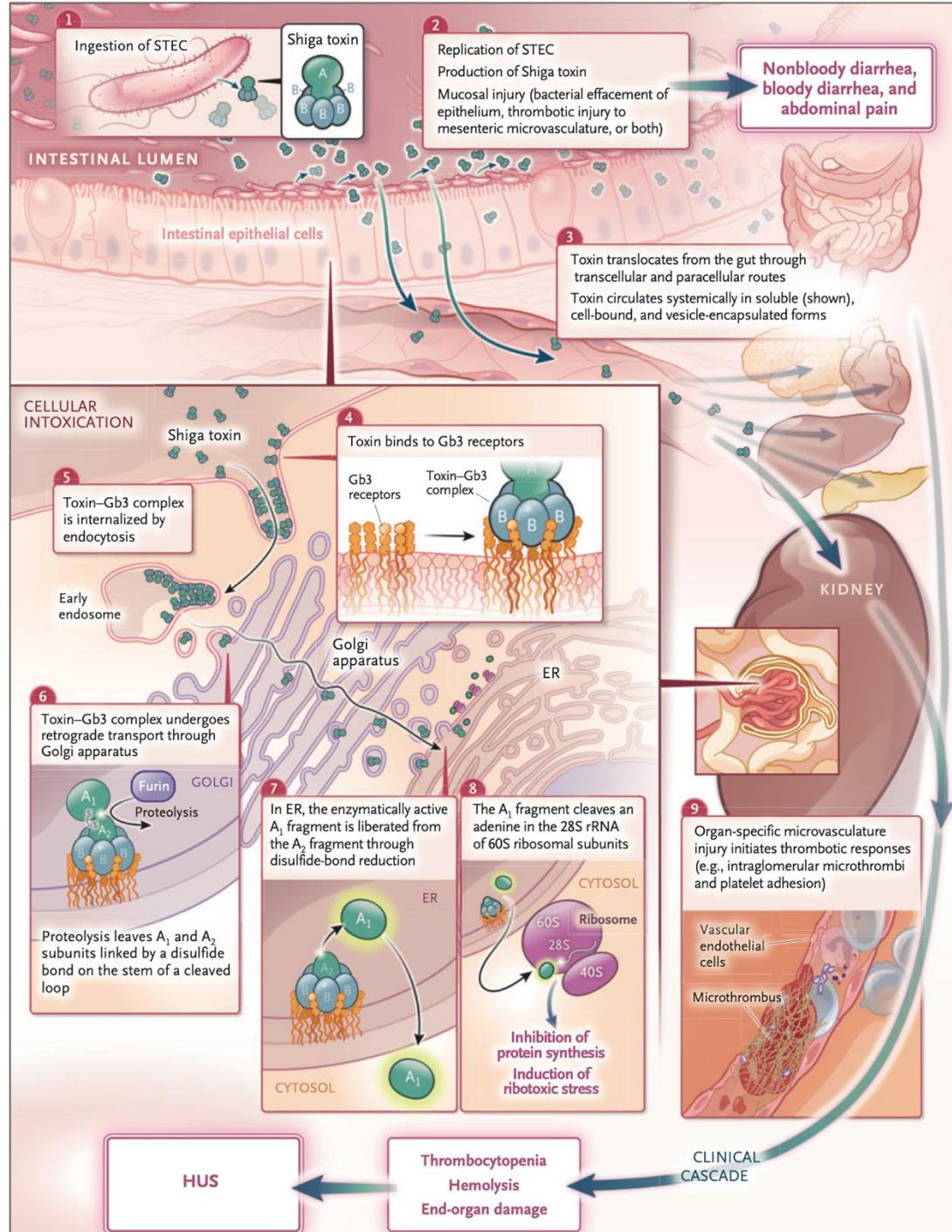
A. *E. coli* O157:H7



B 非O157:H7志賀毒素産生大腸菌



0157は低菌量で発症するのが特徴



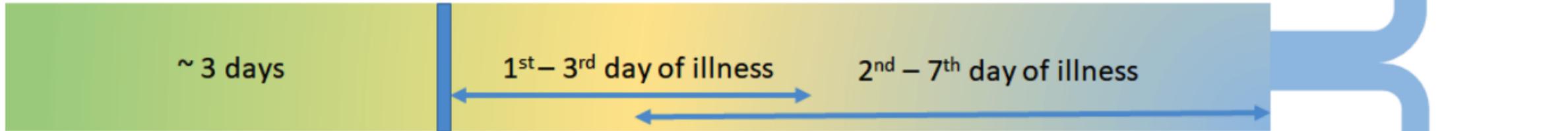
高リスクのSTECは、さまざまな経路から摂取される(1)。感染菌は腸内で増殖し、Shiga毒素1型、2型、あるいはその両方を産生する。中でもShiga毒素2型はヒトに対してより強い毒性を示す(2)。分泌された毒素は血中に移行する(3)。循環中の毒素は血管障害を引き起こし、溶血性尿毒症症候群(HUS)を発症させると考えられており、最も顕著な臓器障害は腎臓に現れる。関与する因子としては、サイトカインやケモカイン(例:インターロイキン6、インターロイキン8、腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン 1β)などが挙げられ、これらは外因性凝固経路を活性化させる。

Shiga毒素は、1つのAサブユニットと5つのBサブユニットからなるAB₅型構造をとっており、Bサブユニットを介して細胞表面のグロボトリアオシルセラミド(Gb₃)に結合する(4)。Gb₃に結合したShiga毒素(結合後のGb₃は図示されず)は、初期エンドソームに取り込まれ(5)、その後ゴルジ体へと輸送される(6)。細胞内のGb₃は毒性発現に不可欠である。Gb₃と結合したShiga毒素はゴルジ体を逆行輸送され、その過程でフリリンによって切断され、AサブユニットはA₁およびA₂フラグメントに分かれ、それらはジスルフィド結合でつながれている。切断された毒素は小胞体(ER)に送られ、そこでA₁とA₂間のジスルフィド結合が開裂される(7)。遊離されたA₁サブユニットは酵素活性をもち、60Sリボソームの28SリボソームRNAからアデニン塩基を1つ除去し、タンパク合成を停止させる(8)。

Shiga毒素の循環により開始される、タンパク合成の阻害、炎症性メディエーターの活性化、あるいはその両者によって引き起こされる血管障害が、微小血管血栓を形成する(9)。これにより血小板の捕捉や赤血球の断片化が起こり、血小板減少症と貧血をきたす。また、これらの血栓が臓器障害の主因と考えられている。

高リスク志賀毒素産生大腸菌(STEC)感染のフェーズ

Day 1 of illness,
first day of diarrhea



Estimated from outbreaks as the interval between ingestion and first loose stool cannot be determined in sporadic cases.

食べてから最初に下痢になるまでの時間は、単発の患者では特定できないため、集団発生（アウトブレイク）のデータから推定される

The initial diarrhea is usually painful, but rarely bloody. Vomiting and short-lived fevers are common.

初期の下痢はたいてい痛みを伴うが、**血便になることはまれ**。嘔吐や短期間の発熱はよくみられる。

Visible blood in the stool generally appears on the 2nd or 3rd day of illness. ~25% of cases do not experience bloody diarrhea.

血便が現れるのは、通常、発症の2日目または3日目ごろから。**全体の約25%の症例では血便を伴わない**。

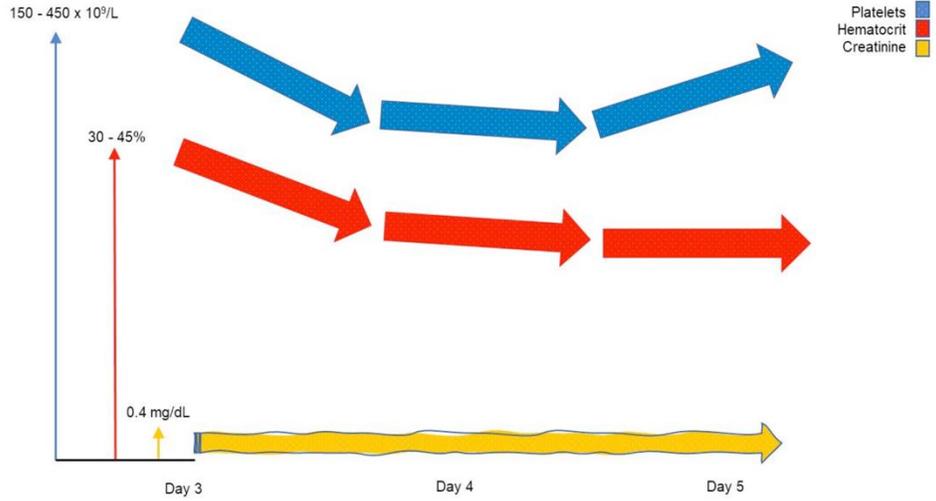
Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)
15 – 20% of children with high-risk STEC infections will meet the case definition of the HUS.

Resolution

経過の5パターン

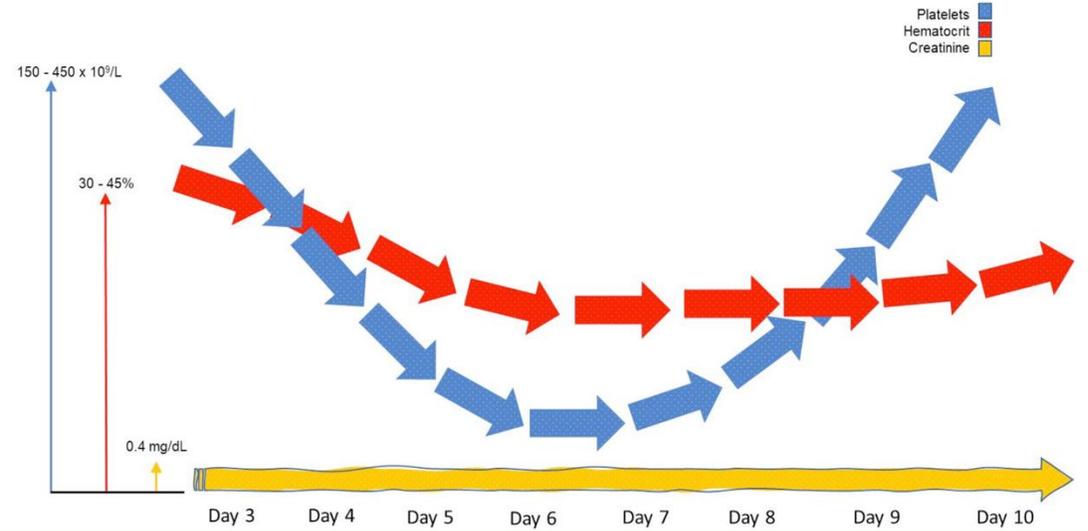
パターンA

合併症を伴わない感染の場合：血小板数は約10~20%低下した後、基準値に向かって回復する。ヘマトクリットは軽度低下した後に安定し、血清クレアチニン濃度は正常範囲にとどまる。



パターンB

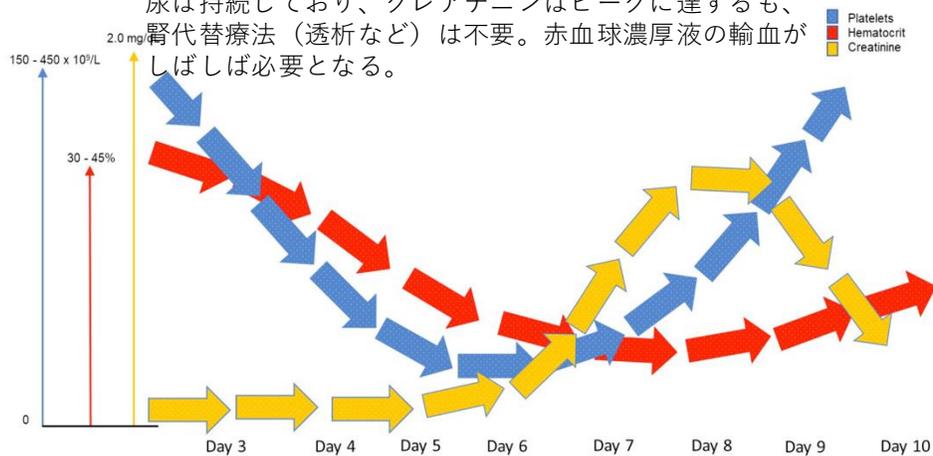
軽度の微小血管障害：自然に改善する血小板減少と、程度にばらつきのある貧血を認めるが、クレアチニン値は年齢に応じた正常範囲にとどまる。



パターンC

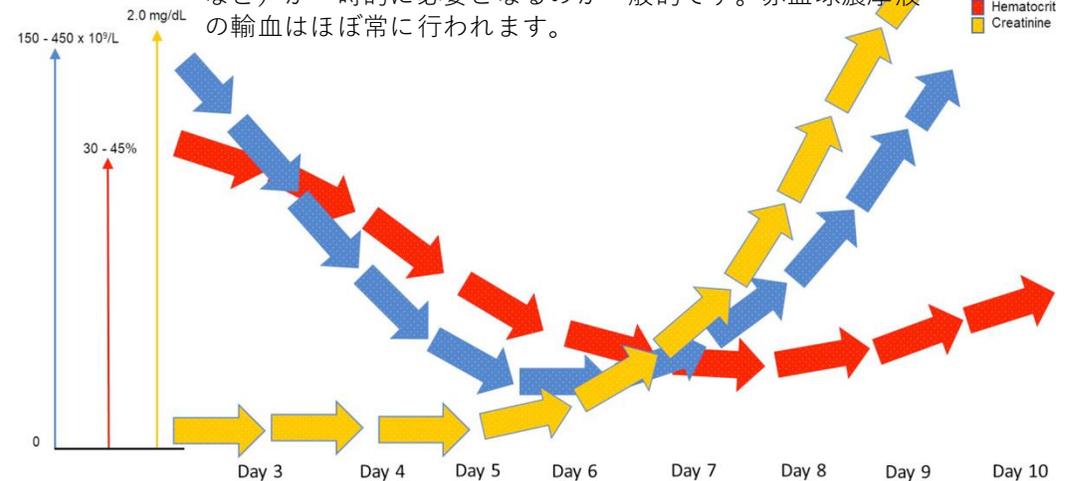
HUSの比較的軽症のパターン

無尿を伴わない溶血性尿毒症症候群（HUS）：HUSを発症する患者では、**急速に進行する血小板減少**が最初に現れる代表的な血液異常。**続いてクレアチン値が上昇**。尿は持続しており、クレアチンはピークに達するも、腎代替療法（透析など）は不要。赤血球濃厚液の輸血がしばしば必要となる。



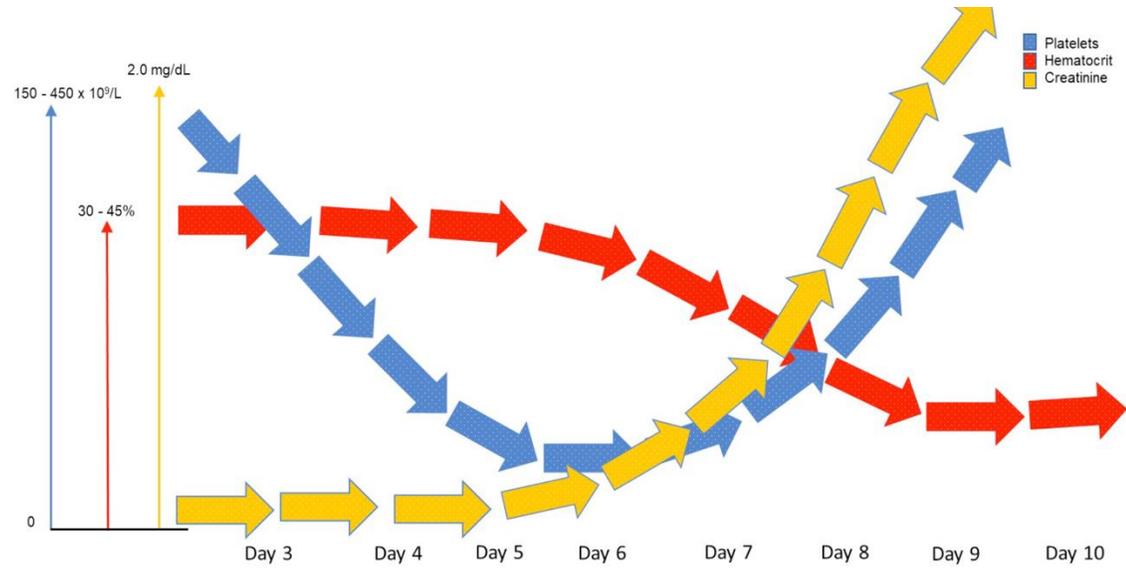
パターンD

乏尿性の溶血性尿毒症症候群（HUS）：急速に進行する血小板減少がみられます。尿の排出が止まり、腎代替療法（透析など）が一時的に必要となるのが一般的です。赤血球濃厚液の輸血はほぼ常に行われます。



パターンE

HUS発症時に相対的ヘモコンを伴う乏尿性溶血性尿毒症症候群（HUS）：急速に進行する血小板減少がみられ、尿が出なくなり、クレアチニン値が上昇します。一方でヘマトクリットの低下はDパターンに比べて遅れて現れます。この遅れは相対的な血液濃縮（脱水）を反映しており、より重症な経過と関連します。



経過の5パターンのまとめ

パターン	説明	特徴	治療・転帰
A. 合併症なし (Uncomplicated Infection)	一過性の血小板数低下 (10~20%)があるが、 正常範囲内で自然に回復	ヘマトクリットも軽度低下後に安定、クレアチニン正常	治療不要、自然軽快
B. 軽度の微小血管障害 (Mild Microangiopathy)	自然回復する血小板減少と可変性の貧血	クレアチニンは正常範囲内	経過観察が中心
C. 無尿を伴わないHUS (Non-Anuric HUS)	急速な血小板減少 (HUSの早期かつ共通所見) → その後クレアチニン上昇	尿は出ており、透析不要	輸血がよく行われる
D. 乏尿性HUS (Oligoanuric HUS)	急速な血小板減少、尿の停止	クレアチニン上昇、透析が一時的に必要	赤血球輸血がほぼ常に必要
E. ヘモコンを伴う乏尿性HUS (Severe form of D)	HUS発症時に血液濃縮あり (脱水などによる)	クレアチニン先行上昇、ヘマトクリット低下がDより遅れる	重症化しやすい、より注意が必要

高リスクSTEC感染からHUSへの進行および重症HUSの発症に関連する因子

✔ STEC感染からHUSへの進行リスク因子

【変更不可能なリスク因子】

- 幼児期（5歳未満）
- 高齢者（75歳以上）
- 女性
- 血性下痢、嘔吐、またはその両方
- Shiga毒素1の不在
- 白血球数 $\geq 13,000/\text{mm}^3$
- 初期血小板数 $< 250,000/\text{mm}^3$

【変更可能または変更の可能性があるリスク因子】

- 抗菌薬の使用
- 鎮痛薬・止瀉薬の使用
- 血液濃縮、脱水、またはその両方
- 低ナトリウム血症（Na低下）

✔ 重症HUSへの進行リスク因子

【HUS発症前段階でのリスク因子】

【変更不可能なリスク因子】

- 下痢の前駆期が短いこと

【変更可能または変更の可能性があるリスク因子】

- 低ナトリウム血症
- 静脈輸液による循環血漿量補正が行われなかったこと
- 病原体の同定遅延
- 抗菌薬の投与

【HUS診断時点でのリスク因子】

【変更不可能なリスク因子】

- 低カルシウム血症
- 中枢神経系の関与
- 好中球増加

【変更可能または変更の可能性があるリスク因子】

- 相対的な血液濃縮（脱水）
- 低ナトリウム血症

用語、略語、および同義語 (Terminology, Abbreviations, and Synonyms)

項目	解説	
毒素 (Toxins) Shiga毒素 (Stx) は、verotoxin (VT) やShiga-like toxin (SLT) と同義。	大腸菌のShiga毒素には「1型」と「2型」の2種類があり、両者はアミノ酸レベルで約57%の類似性をもつ。Shiga毒素1と2には、それぞれ異なるアレル型 (allelic variant) があり、文字で分類されている。	
Shiga毒素を産生する大腸菌 (E. coli that produce Shiga toxin) Shiga毒素産生性大腸菌 (STEC)、verotoxin産生性大腸菌 (VTEC)、腸管出血性大腸菌 (EHEC) など。	赤痢菌 <i>Shigella dysenteriae</i> 1型もShiga毒素 (番号なし) を産生し、その構造は <i>E. coli</i> が産生するShiga毒素1とほぼ同じである。Shiga毒素1や2が検出された場合でも、必ずしも赤痢菌感染とは限らず、抗菌薬治療の適応には注意が必要。まれに <i>S. flexneri</i> や <i>S. sonnei</i> もStx1またはStx2を産生する。	
Shiga毒素1および2をコードする遺伝子の略語 stx1, vtx1, slt1 は同義。stx2, vtx2, slt2 も同義。	Shiga毒素の各アレル型は文字で区別される。	
Shiga毒素のサブユニット A と B	単量体のAサブユニットは細胞内に取り込まれ、Shiga毒素の細胞毒性の主たる酵素活性部位である。五量体のBサブユニットは、毒素を真核細胞表面のGb3 (グロボトリアオシルセラミド) に結合させる。	
O抗原 (例: O26, O111, O157)	E. coliの外膜から突出する、抗原的に特異なりポ多糖 (LPS) の「O」側鎖で定義される。O抗原が不明 ("un") または欠如 ("rough") の場合もある。	
H抗原 (例: H7)	鞭毛に存在する特異的な抗原で、細菌の運動性に関与する。運動性をもつSTECでもH抗原が同定できないことがあり ("un")、または非運動性で鞭毛が存在しない場合 ("NM"または"H-") もある。	
血清型 (Serotype)	O抗原とH抗原の組み合わせによって定義される (例: E. coli O157:H7)。このレビューでは、主にソルビトール非発酵性のE. coli O157:H7を対象としており、稀な型としてE. coli O157:HNM (非運動性) やソルビトール発酵性O157 (主に欧州で見られる) も含まれる。	

- Shiga毒素には1と2があり、1単独ではHUSは発症しない。2は高リスク
- 多くの高リスク血清型の中でも、*E. coli* O157:H7は最も詳細に特徴づけられている。その理由の一つは、この菌が適切な培地上に植え付けられた際、ソルビトールを発酵できないために通常は無色のコロニーを形成し、容易に識別可能である点にある
- *E. coli* O157はほぼ例外なくShiga毒素2を産生するため、常に高リスクSTECと見なされる。
- O157のアウトブレイクでは肉類曝露との関連がより強い

STECの同定法

- 寒天培地による病原体の分離、
- 免疫測定法によるShiga毒素の検出、
- 核酸増幅法によるShiga毒素遺伝子の検出

治療

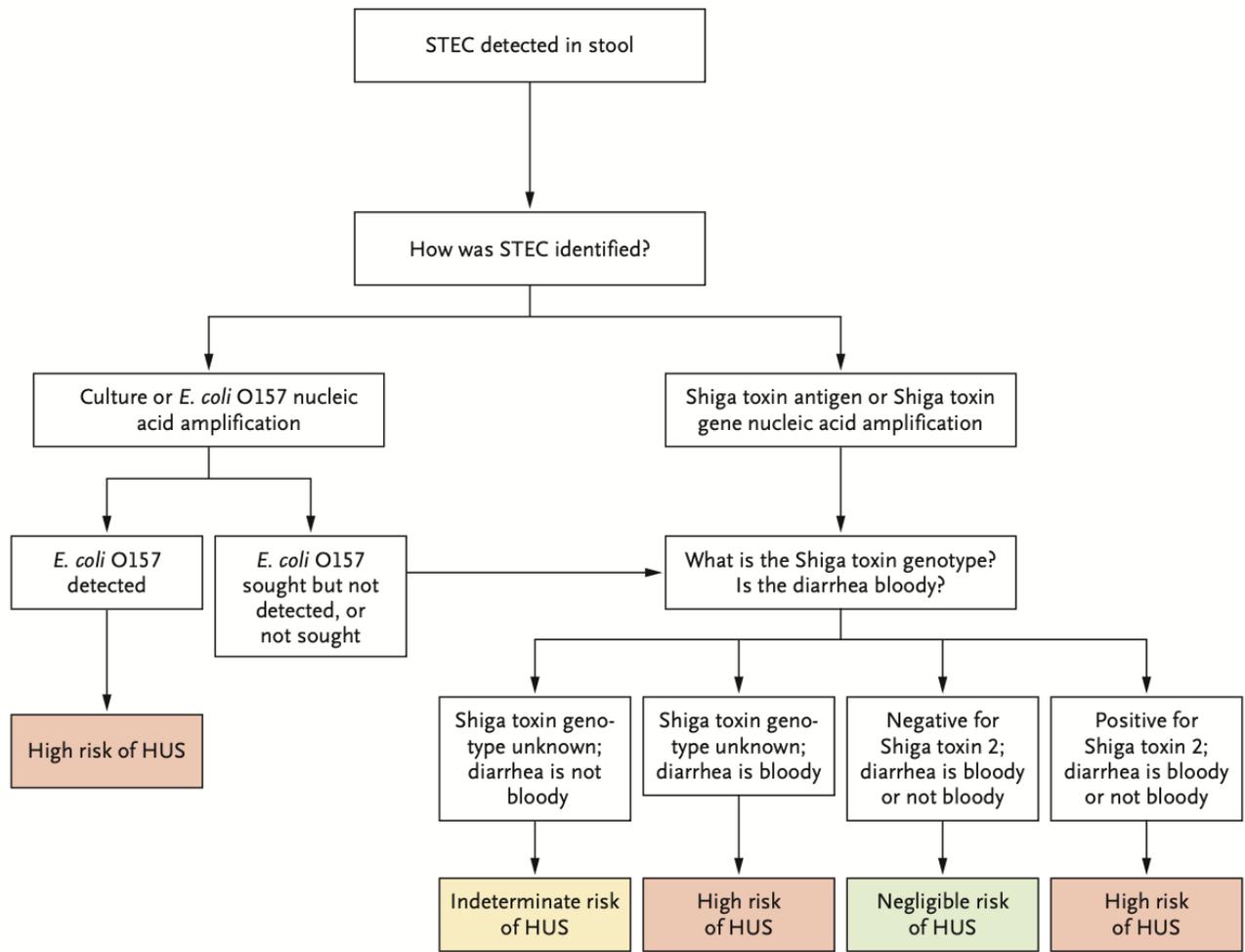
- 複数の研究により、高リスクSTEC感染患者において抗菌薬投与がHUSリスクの上昇と関連していることが示されている。
- 腹痛を和らげたいという誘惑はあるが、オピオイドや止瀉薬の使用は、*E. coli* O157感染における血便の持続やHUS、神経学的合併症のリスクを高めることが観察されている。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、**消化管感染時に急性腎障害を引き起こす可能性があり、使用は避けるべきである。**

予後

- STEC関連HUSを発症した小児の50～60%に乏尿または無尿が認められている。乏尿を呈した小児の大多数は、尿の再開まで腎代替療法を受けており、通常、透析開始から2週間以内に排尿が再開される。STEC関連HUSの致死率は、小児では約3%にとどまるが、**中高年の成人では最大20%に達する。**

その他の合併症

- 急性合併症には、重症度や頻度に幅があるが、高血圧、症候性または無症候性のリパーゼ上昇を伴う膵炎、アミノトランスフェラーゼの上昇、胆汁うっ滞、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺出血、中心性循環過剰、胸水、インスリン依存性高血糖、播種性血管内凝固（DIC）などが含まれる。**HUSの回復後1年以内に、胆石や腸狭窄**が報告されることもある。



非典型HUSとの差異

溶血性尿毒症症候群 (HUS) の比較表

項目	典型的HUS (STEC-HUS)	非定型HUS (aHUS)
主な原因	<i>Escherichia coli</i> (特にO157) などのShiga毒素産生菌感染	補体系制御異常 (遺伝性/後天性)
誘因	下痢 (特に血便)、STEC感染後	特定の感染、薬剤、出産などが誘因となることも
年齢層	主に乳幼児	小児～成人 (全年齢)
発症前の症状	血便を伴う急性下痢	なし、または軽度の感染、非特異的な前駆症状
補体 (C3, C4) 値	通常は正常	C3低下がみられることが多い 補体活性のマーカー
再発	非常に稀	再発性 (特に治療しないと)
家族歴	なし	あることが多い
腎以外の症状	少ない (重症例を除く)	中枢神経、心筋、脾臓など多臓器障害を合併しやすい
治療	対症療法 (輸液、透析)、抗菌薬は原則禁忌	補体阻害薬 (エクリズマブ)、血漿交換
予後	多くは完全回復	腎後遺症・再発・死亡例あり
遺伝子検査	不要	CFH, CFI, CD46, C3, CFB などの検査が有用
予防接種	不要 (ただし感染予防は重要)	エクリズマブ使用時は髄膜炎菌ワクチンが必要

エクリズマブ (eculizumab)

補体C5を標的とするモノクローナル抗体
発症早期に使用することで腎予後を改善

エクリズマブ投与患者では、*Neisseria meningitidis*による感染リスクが増大するため、**予防接種 + 抗菌薬予防**が推奨



TMAの鑑別

項目	STEC-HUS (典型的HUS)	aHUS (非定型HUS)	TTP (血栓性血小板減少性紫斑病)	SLE関連TMA	その他のTMA (薬剤性、悪性腫瘍、移植後など)
主な機序	Shiga毒素による血管内皮障害	補体系 (主に代替経路) の制御異常	ADAMTS13活性低下によるvWF多量体の蓄積	免疫複合体・抗リン脂質抗体など	多因子性 (毒性、免疫、虚血)
誘因	STEC感染 (O157など)	感染、出産、薬剤など	HIV、妊娠、遺伝性など	SLE活動性 (腎炎合併)	薬剤 (シクロスポリン、Gemcitabineなど)、造血幹細胞移植後など
発症年齢	小児 (主に5歳未満)	小児～成人	若年成人 (特に女性)	若年～中年女性	年齢層広い
前駆症状	血便・下痢	特徴的なし	非特異的: 発熱、倦怠感など	発熱、関節痛、蝶形紅斑など	疾患依存
神経症状	まれ	ありうる	頻度高い (頭痛、痙攣、意識障害)	SLE脳症との鑑別必要	状況による
腎障害	中等度～重度	重度 (透析必要なことが多い)	軽度～中等度	多くは腎炎との鑑別	可変
補体検査 (C3, C4)	正常	C3↓ (典型)、C4正常または↓	正常	C3, C4↓ (SLE活動性)	状況による
ADAMTS13活性	正常	正常	<10% (診断的)	正常または軽度↓	多くは正常
抗Shiga毒素抗体	+または便中毒素検出	陰性	陰性	陰性	陰性
自己抗体 (ANA、dsDNA、抗PL)	陰性	陰性	陰性 (抗ADAMTS13抗体陽性のことあり)	陽性 (高頻度)	症例依存
再発性	まれ	しばしば	再発あり (遺伝型は高頻度)	SLE再燃に伴う	稀または反復性あり
治療	支持療法 (輸液、透析)、抗菌薬は禁忌	エクリスマブ、血漿交換	血漿交換+ステロイド+リツキシマブ	免疫抑制 (ステロイド+CNI)	原因除去、支持療法、特異的治療
予後	多くは回復	慢性腎障害・再発あり	治療介入で改善するが再発あり	SLE制御に依存	原疾患に依存

STEC感染によるHUS: 避けるべき治療

- **抗菌薬の使用**：STEC感染に対する抗菌薬の投与はHUSのリスクを高めるとするエビデンスがあり、特に免疫正常な小児への**経験的抗菌薬投与は推奨されない**。
- **止痢薬や麻薬性鎮痛薬**の使用は、便中毒素の排泄を遅らせ、血管障害やHUSを悪化させる可能性がある。
- **NSAIDs**も腎障害を悪化させるリスクがあるため、慎重な使用が求められる。