

濃厚血小板に混入したと思われる *Serratia marcescens* により敗血症性ショックを発症した 1 例

川尻 千華 横田 朗 山崎 敦子 川口 岳晴 鐘野 勝洋
小野田昌弘 山本 恭平

急性骨髄性白血病に対する化学療法中の骨髄抑制期に濃厚血小板 (PC) を輸血し、その直後に敗血症性ショックを来した症例を経験した。

症例：69 歳，男性．急性骨髄性白血病に対する地固め療法施行目的に入院中であった．化学療法開始 12 日目に PC 10 単位を輸血したところ，開始 15 分後に悪心，呼吸苦が出現したため PC 投与中止．40 分後に収縮期血圧 70 mmHg，SpO₂ 74% まで低下し，ショック状態に陥った．昇圧薬，抗生剤投与などの治療により，後遺症を残さずに回復した．

結論：ショック時に採血した血液培養全てから *Serratia marcescens* が検出された．中止した PC の残余液培養からも同菌が検出され，両者の遺伝子解析パターンが一致したことから，PC に混入した *Serratia marcescens* により敗血症を発症した可能性が高いと考えられた．

結語：PC は常温保存であるため，細菌感染の危険が血液製剤の中でも高い．そのリスクを回避するため，細菌スクリーニング検査や病原体不活化技術の導入など，更なる対策が望まれる．

キーワード：濃厚血小板，細菌汚染，*Serratia marcescens*，敗血症性ショック

はじめに

輸血用血液製剤の重篤な副作用の一つに，輸血により伝播する感染症が挙げられる．このような感染症を防ぐため，様々な対策がなされている．感染症等多くの項目に対する問診に全て適合した供血者から，適切な消毒を行った上で採血が行われる．献血血液に対しては，ウイルス感染症に対する血清学的スクリーニング検査や核酸増幅検査 (NAT) が行われ，ウイルス感染血液の大部分がこの過程で除外される．保存前白血球除去も輸血後感染の予防に有用とされ，更に細菌汚染の低減を目的に，血小板製剤の初流血除去が開始された．しかし，感染症検査の多くはウイルス感染症に関するものであり，本邦では細菌感染に対するスクリーニング検査や病原体不活化技術の導入はなされていない．

ウイルス感染対策が十分なされたことにより，現在では細菌汚染のリスクの方が高くなってきている．特に血小板製剤の細菌汚染は，HCV，HTLV，HIV 汚染より 10～1,000 倍高いとする報告もある¹⁾．実際本邦でも，2006 年 12 月から 2008 年 3 月における血小板製剤の細菌陽性率は 0.02% と，ウイルス感染率より高いと

報告された²⁾．

今回，濃厚血小板 (PC) 投与中に敗血症性ショックを発症し，患者血液と PC から同一の *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) が検出された事例を経験したので報告する．

症 例

症例は 69 歳，男性．急性骨髄性白血病，第 1 寛解期．

現病歴：地固め療法第 3 コース施行目的で入院．入院翌日よりアクラシノン，キロサイドによる治療を開始．治療開始 12 日後，白血球数 1,300/μl (好中球 39%)，ヘモグロビン 7.9g/dl，血小板 8,000/μl と減少を認め，同日 PC 10 単位を輸血した．輸血前の状態は血圧 128/64mmHg，脈拍 68/min，体温 36.3℃ であり，自他覚症状ともに異常を認めなかった．

臨床経過を Fig. 1 に示す．輸血開始 15 分後，悪心・呼吸苦が出現．その時点では発熱や酸素飽和度の低下はなく，収縮期血圧も 110mmHg と保たれていたため，輸血を中止して経過観察した．輸血開始 40 分後，再度呼吸苦と悪心の訴えがあり，その後水様便，嘔吐が出現した．同時に，収縮期血圧 70mmHg，SpO₂ 74% (room

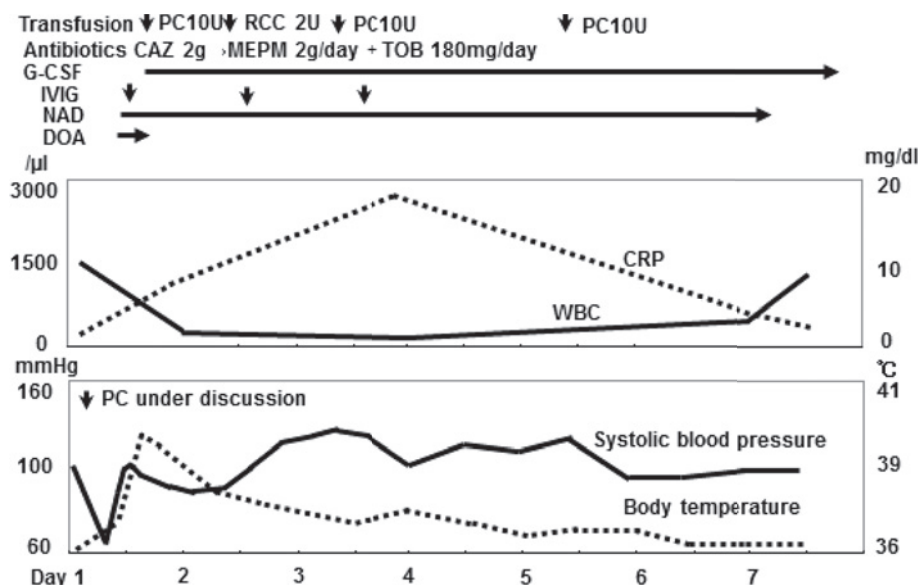


Fig. 1 Clinical course.

40 minutes after PC transfusion, he developed septic shock and antimicrobial treatment was started. Noradrenaline and dopamine was used to maintain blood pressure, and C-reactive protein elevated up to 17.1 mg/dl after four days. Fortunately he recovered without sequela after recuperation of his white blood cell count.

Abbreviation; PC platelet concentrate, RCC red cell concentrate, CAZ ceftazidime, MEPM meropenem, TOB tobramycin, G-CSF granulocyte-colony stimulating factor, IVIG intravenous immunoglobulin, NAD noradrenaline, DOA dopamine, WBC white blood cell, CRP C-reactive protein

air)と著明な低下を認めた。皮疹の出現はなく、胸部聴診上心雑音や水泡音は聴取されなかった。胸部レントゲンにても異常陰影は認められなかった。悪寒・戦慄とともに体温は 39.9°C まで上昇し、四肢末端に温感を認めたことから、敗血症による warm shock と診断した。血液培養を2セット採血した後、輸液負荷、酸素投与(6l, 31%), 昇圧薬(ノルアドリナリン 0.15 γ , ドーパミン 20 γ), 抗生剤(メロペネム 2g/day, トブラマイシン 180mg/day), G-CSF 製剤, γ -グロブリン製剤による治療を開始した。

その後も 38°C から 39°C 台の発熱が持続したが、昇圧薬投与下で収縮期血圧は110mmHg程度に維持されるようになった。第4病日にはCRP 17.1mg/dlまで上昇したが、抗生剤治療により症状は改善傾向となり、昇圧薬は漸減、中止可能となった。後遺症は残さずに回復し、第21病日に退院となった。

原因検索

急変時に採血した血液培養4本全てのボトルから *S. marcescens* が検出された。血中エンドトキシンは787.2 pg/ml と著明高値であり、敗血症性ショックが裏付けられた。菌の侵入門戸として、腸管あるいは胆道感染の可能性を疑った。しかし、翌々日に下痢は消失し、便培養からも *S. marcescens* をはじめ有意菌は検出され

なかった。また、画像所見や血液検査結果から胆道感染も否定された。日本赤十字社においてPCバッグ内の残余液で細菌培養検査を施行した結果、*S. marcescens* が検出され、冷所保存9日後に測定したバッグ内のエンドトキシンは433,500.0 pg/ml であった。パルスフィールド電気泳動法では、血液培養と輸血バッグ由来 *S. marcescens* の遺伝子解析パターンは一致しており、同一菌の可能性が極めて高いと考えられた(Fig. 2)。尚、日本赤十字社に保管されていた供血者の凍結保存検体から菌は検出されず、エンドトキシンも感度以下であった。また輸血前後の患者血液について抗タンパク抗体の有無、血漿タンパク欠損検査を施行したが、いずれも異常所見は認めず、アレルギーの関与も否定的であった。

考 察

血液製剤への細菌混入による敗血症は、輸血副作用の中で最も深刻なものの一つである。様々な対策が実施されているが、依然として細菌感染は根絶されていない。中でも血小板製剤は室温保存のため、他の製剤と比して細菌増殖率は高い。BaCon Studyでは、100万製剤あたりの輸血による敗血症の頻度は赤血球輸血の0.21に対して血小板輸血では10.64と報告され³⁾、BAC-THEM Studyでも血小板輸血に関連した敗血症のリス

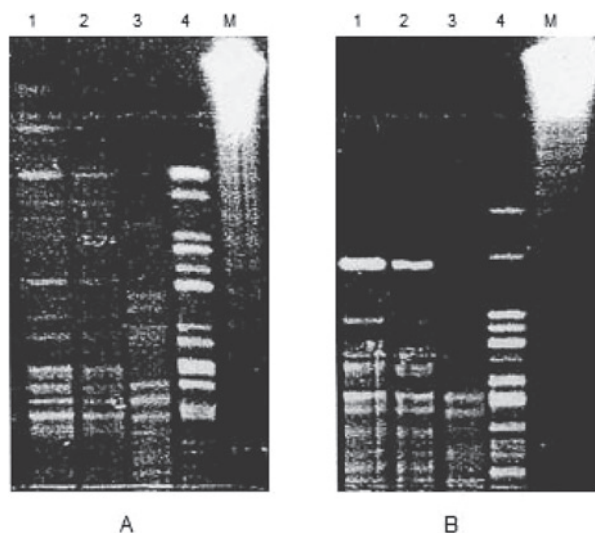


Fig. 2 Pulse field gene electrophoresis patterns of DNA from *Serratia marcescens*.

Pulse field gene electrophoresis patterns of DNA restricted Xba I and Spe I from *Serratia marcescens* isolated from the patient's blood (lane 1), the PC remnant (lane 2), and other strains of *Serratia marcescens* (lanes 3 and 4). M shows λ marker. Lanes 1 and 2 show the same DNA patterns.

クは赤血球輸血より約 10 倍高いと報告されている⁴⁾。その後、各国で同様のヘモビジュランスが継続されているが、その詳細は明らかにはされていない。

本邦においては、2000 年に *Streptococcus pneumoniae*, 2006 年には MSSA に汚染された PC による死亡例が報告された⁵⁾⁶⁾。更に、*S. marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii* による PC 汚染の疑い例も報告されている⁷⁾⁸⁾。しかし、今回の原因菌である *S. marcescens* は海外での報告は散見されるものの⁹⁾、本邦での確定例は報告されていない。

血液製剤への細菌混入の経路としては、皮膚穿刺部位からの混入、無症候性菌血症状態にある供血者からの献血、また消毒液や血液バッグの汚染などが挙げられる。本例と同様、*S. marcescens* による敗血症 6 例の報告では、血液バッグの外側に重大な *S. marcescens* の汚染があったことが原因と立証されている¹⁰⁾。

本例では、輸血前に感染兆候はなく、その後の検索においても *S. marcescens* を含め有意菌は検出されなかったことより、元々感染巣を有していた可能性は低いと思われた。輸血開始 15 分後に症状の発現を認め、患者血液、残余製剤の培養からともに *S. marcescens* が検出され、両者の遺伝子解析パターンが一致していたことより、輸血製剤からの感染が濃厚と考えられた。しかし、その汚染経路を同定することはできなかった。

輸血による細菌感染を低減するため、日本では皮膚消毒法の改良、初流血除去、血液製剤の保存温度、保

存期間の制限、保存前白血球除去などの対策を取っている。最終的なチェックポイントは、製剤に混濁、凝集、凝固、スワリングの消失、色調の変化などがないかを肉眼的にチェックすることであり、特にスワリングの消失が最も重要な項目とされている。しかし本例では、日本赤十字社、当院検査科、病棟スタッフによる度重なるチェックを経た後に投与されており、外観チェックで細菌感染を防ぐ事の困難さを示している。

2006 年より、血小板製剤の初流血除去が開始された。皮膚消毒では殺菌効果の届きにくい毛嚢等を含む皮膚片の混入を防げることから、細菌汚染低減が期待された。実際、初流血除去導入後に期限切れ製剤を培養して調べた結果、細菌陽性率は 0.17% から 0.05% へと低下し、臨床的に影響のないとされている *Propionibacterium acnes* 感染を除くと 0.018% まで低下したと報告されている¹¹⁾。しかし、この方法で低減できるのは皮膚常在菌感染のみであり、本例のような他の細菌感染は防ぎ得ないため、その有効性には限界もあると考えられる。

その他の対策として、先進国の一部では血小板製剤供給前に供血者の菌血症の有無を血液培養でスクリーニングしている。この有効性を 388,903 製剤について検証した PASSPORT study では、採血後 0 日目の製剤における細菌培養陽性率は 0.0195%，それらを除いた 8 日目の製剤では陽性率が 0.0662% という結果であった¹²⁾。しかし、培養陰性製剤による敗血症発症例の報告もあり、培養スクリーニングの有効性は不確実と言わざるを得ない。更に、細菌感染の頻度の高さが改めて示されたとも言える結果であった。今後、短期間に結果が判明する有効性の高い細菌スクリーニング検査の開発が望まれる。

また、病原体不活化技術の導入が本邦でも検討されている。Amotosalen と紫外線により DNA, RNA 合成を阻害して病原体を不活化させる方法は、既に EU16 カ国・アジア諸国で導入されている。この方法により、in vitro では各種ウイルス・細菌を $1/10^{6.7}$ 以下のレベルまで減少させることができるので¹³⁾、細菌感染のリスク低減が期待されている。安全性・有効性に関しては、不活化製剤の投与により急性輸血反応の頻度は減少し、有効性には差がなかったと報告されている¹⁴⁾。長期の観察においても、輸血後 3 年間のコホート研究において、不活化製剤の副作用は従来の製剤と差がなかった¹⁵⁾。未知の病原体の存在や病原体の変異、検査感度の限界などといった問題を考慮すると、不活化技術は現在の血液製剤の問題点を埋める安全対策として有用であり、早期の導入が望まれる。

謝辞：本症例の検査にご協力頂いた千葉県千葉港血液赤十字セ

ンター, 東京都健康安全研究センター, 日本赤十字社血液事業本部の関連諸氏に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Blajchman MA: Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol*, 108: 59—67, 2002.
- 2) 日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報科 輸血情報: 輸血による細菌感染疑い症例の解析結果について.
- 3) Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*, 41: 1493—1499, 2001.
- 4) Perez P, Salmi LR, Follea G, et al: Determinants of transfusion-associated bacterial contamination: results of the French BACTHEM Case-Control Study. *Transfusion*, 41: 862—872, 2001.
- 5) 片山俊夫, 神谷昌弓, 保科定頼, 他: 肺炎球菌に汚染された血小板濃厚液の輸血直後に発症した敗血症性ショックと横紋筋融解症の致死合併例. *臨床血液*, 44(6): 381—385, 2003.
- 6) 宇留間元昭, 加藤栄史, 安藤高宣, 他: 濃厚血小板に混入した MSSA により発症した敗血症の1例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 54 (1): 38—42, 2008.
- 7) 高橋雅彦, 南雲英人: 輸血用血液の細菌汚染と敗血症. *日本輸血細胞治療学会誌*, 54 (3): 359—371, 2008.
- 8) 石田 明, 上村知恵, 橋詰賢一, 他: 血小板輸血後に敗血症性ショックを呈し, *Morganella morganii* 菌による輸血後感染症が強く示唆された1例. *日本輸血学会雑誌*, 50 (5): 726—729, 2004.
- 9) Reading FC, Brecher ME: Transfusion related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol*, 8: 380—386, 2001.
- 10) Hogman CF, Fritz H, Sandberg L, et al: Posttransfusion *Serratia marcescens* septicemia. *Transfusion*, 33: 189—191, 1993.
- 11) Satake M, Mitani T, Oikawa S, et al: Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan. *Transfusion*, 49: 2152—2157, 2009.
- 12) Dumont LJ, Kleinman S, Murphy JR, et al: Screening of single-donor apheresis platelets for bacterial contamination: the PASSPORT study results. *Transfusion*, 50: 589—599, 2010.
- 13) McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, et al: Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *BLOOD*, 104: 1534—1541, 2004.
- 14) Snyder E, McCullough J, Slichter SJ, et al for the SPRINT Study Group: Clinical safety of platelets photochemically treated with amotosalen HCL and ultraviolet A light for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Transfusion*, 45: 1864—1875, 2005.
- 15) Osselaer JC, Messe N, Hervig T, et al: A prospective observational cohort study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion*, 48: 1061—1071, 2008.

SEPTIC SHOCK CAUSED BY PLATELET CONCENTRATE CONTAMINATED WITH *SERRATIA MARCESCENS*: A CASE REPORT

Chika Kawajiri, Akira Yokota, Atsuko Yamazaki, Takeharu Kawaguchi, Katsuhiro Shouno, Masahiro Onoda and Kyouhei Yamamoto

Chiba Aoba Municipal Hospital

Abstract:

We report a case of septic shock after transfusion of platelet concentrate (PC). The patient was a 69-year-old man receiving chemotherapy against acute myeloid leukemia. On day 12, his platelet count was 8,000 / μ l, so he was transfused 10 units of PC. At 15 minutes after starting PC transfusion, he complained of a nausea and dyspnea. Although there was no remarkable change in his vital signs, PC transfusion was stopped and he was observed carefully. At 40 minutes after PC transfusion, he had diarrhea, vomiting, and chills developed with high fever at 39.9°C. His systolic blood pressure and oxygen saturation suddenly decreased to 70 mmHg and 74%, respectively. He was diagnosed with septic shock and antimicrobial treatment was started. After recuperation of his white blood cell count, he recovered without sequela.

Serratia marcescens was detected from all of the examined blood culture bottles, and on culture of a PC remnant. Both bacteria had the same DNA patterns in pulse field gene electrophoresis, suggesting that the septic shock was caused by PC contaminated with *Serratia marcescens*.

Because PC are stored under aerobic conditions at room temperature, the risk of bacterial contamination is high compared to other kinds of blood products. The introduction of ways to reduce this risk requires consideration, for example, routine bacterial screening, or the inactivation of pathogens in blood products.

Keywords:

Serratia marcescens, Septic shock, Platelet concentration, Bacterial contamination