

富山県で起こった食中毒事件での輸血療法の検討

彼谷 裕康 又野 禎也 村上 純 安村 敏 黒川 敏郎
山内 博正 塩原 康司 吉田 喬

平成 23 年 4 月富山県内にある同一系列の焼肉店 3 店で腸管出血性大腸菌 O111 および O157 による食中毒が発生し、HUS を合併した例では、輸血用血液製剤が大量に使用された経緯がある。これらの使用量およびその効果、また他県の血液センターの協力体制について検討したので報告する。富山県内の合同輸血療法委員の所属する 7 施設における入院患者 36 名、外来患者 15 名を対象とし、各施設に調査票を送付し、その結果に基づいて検討を行った。血液型が確定された入院患者 31 名の内訳は、O 型 12 名、B 型 9 名、A 型 7 名 AB 型 3 名であった。輸血用血液製剤を使用したのは 5 施設で、FFP が 1,548 単位、PC は 320 単位、RCC は 115 単位と FFP の使用が最も多かった。FFP は主に早期の段階での血漿交換に使用されていた。血小板輸血は観血的手技前あるいは重篤な出血症状に対して施行されていた。血液製剤の供給に関しては、富山県内医師間のメーリングリストによる情報共有により、不足時には石川県血液センターの需給調整により、さらには基幹センターである愛知県血液センターからの迅速な供給体制により輸血治療は遅滞なく施行できた。

キーワード：腸管出血性大腸菌 O111, O 型, 血漿交換, 血小板輸血, 供給体制

はじめに

2011 年 4 月富山県内にある同一系列の焼肉店 3 店で腸管出血性大腸菌 O111 および O157 による食中毒が発生した。O111 感染が確認された 85 名中 HUS 発症例は 34 名 (40%) であり、死亡も 5 名で共に高率であったのが特徴である。これまでの腸管出血性大腸菌感染症の集団発生は O157 がほとんどであり、O111 による報告はわずかである¹⁾²⁾。一般的に腸管出血性大腸菌感染では溶血性尿毒症症候群を合併し、致死的になるが、今回ほど重症かつ経過が遷延する例や死亡例は多くなかった。また、ドイツを中心に同じころ起こった O104 による腸管出血性大腸菌感染の集団発生でも 22% が HUS を合併し、36 名、4.2% が亡くなっている³⁾⁴⁾。今回の我々の検討では HUS を合併した例は多くの例で血漿交換を行っており、また、DIC を合併した例もあったので、赤血球濃厚液、濃厚血小板、新鮮凍結血漿が大量に使用されていた。今回の集団発生での使用量およびその効果、血液型との関連、さらに血液センターの供給体制について検討したので報告する。

対象と方法

富山県内の医療機関で今回の食中毒事件に関連し、富山県合同輸血療法委員会の委員の所属する 7 病院に

アンケート調査を行った。その中で、食中毒関連の感染性胃腸炎としての入院患者 36 名、外来患者 15 名を対象とし、各施設に臨床検査データ、臨床症状、使用した輸血の種類、量に関する調査票を送付し、その結果に基づいて検討を行った。また、適応にならないとされている血小板輸血の実際についても検討した。さらに、他県の血液センターから搬入された血液製剤量についても血液センターのデータをもとに調査を行った。

結 果

1. 感染者の血液型と重症度の関連

入院患者 36 名中、血液型確定済みの患者が 31 名、外来患者 15 名中、血液型確定済みの患者が 5 名であった。内訳をみると、患者の血液型に偏りがあり、入院患者では O 型 12 名、B 型 9 名、A 型 7 名 AB 型 3 名であった。外来患者では O 型 3 名、B 型 1 名、A 型 1 名、AB 型 0 名であった。死亡した患者は入院症例のうちの O 型 2 名、B 型 1 名であった (Fig. 1)。

2. 使用した輸血血液製剤

輸血用血液製剤は 5 施設で使用された。FFP が 1,548 単位、PC は 320 単位、RCC は 115 単位と FFP の使用が最も多かった。施設ごとの輸血を受けた患者人数を

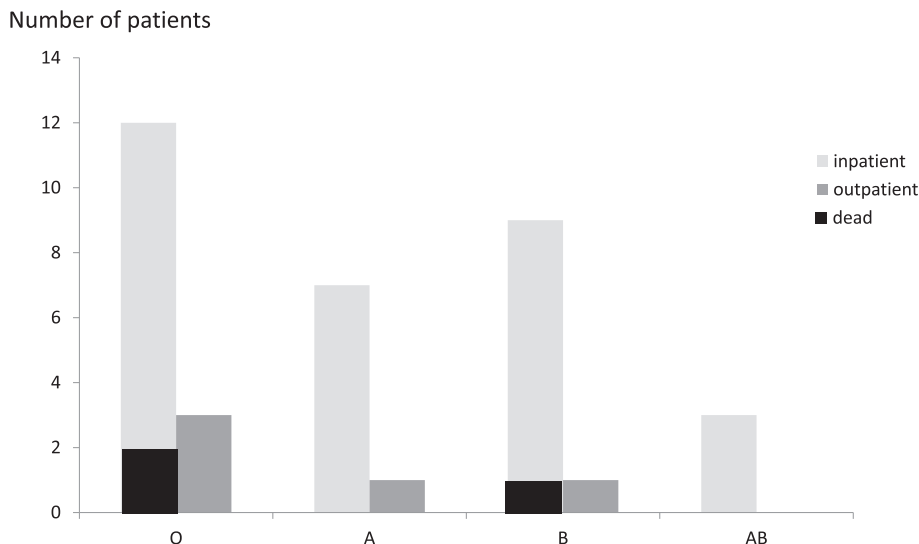


Fig. 1 Patients' blood types and severity

The blood group O was predominant among the patients included in the study. Among inpatients, 12 were type O, 9 type B, 7 type A, and 3 type AB. Two of 3 patients who died were also type O.

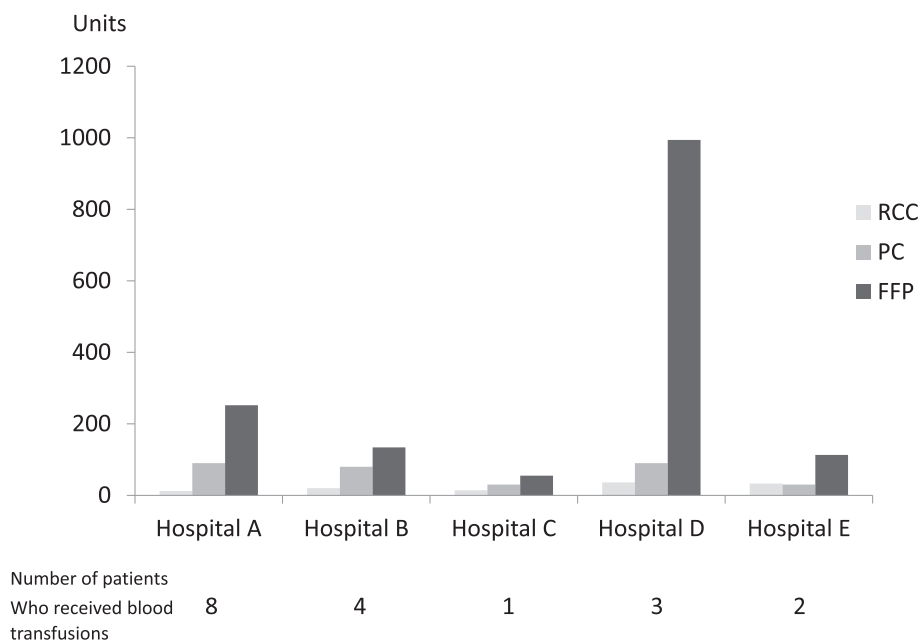


Fig. 2 Consumption of blood products at each participating hospital

A large quantity of FFP was used for plasma exchange especially in Hospital D.

見てみると、A 病院では 8 名、B 病院では 4 名、C 病院では 1 名、D 病院では 3 名、E 病院では 2 名であった (Fig. 2)。D 病院では FFP の使用数が多く、これは血漿交換の回数が多いためであった。実際に血漿交換の回数、施行患者数を Table 1 に示す。血漿交換を施行した患者数は A 病院で 3 名 (入院は 18 名)、D 病院で 3 名 (入院 3 名) であった。D 病院での血漿交換はのべ 26 回施行されており、他施設に比して極端に多かった。Table 2 に血小板輸血と血漿交換を行なった患者 13

名の一覧を示す。FFP は主に血漿交換で使用していたが、血漿交換前後で血小板が上昇した例は半分以上あった。血小板輸血をしないで血漿交換を行った例は 2 名しかなく、また、血小板を輸血してから血漿交換を行った例とその逆の例も混在しており、採血のタイミングもそれぞれ異なっており、血漿交換と血小板輸血効果の間には一定の傾向は認めなかった。

3. 血小板輸血の臨床

血小板輸血に関しては適応がないとされているが、

Table 1 Frequency of plasma exchange (PE) at each participating hospital

Hospital	A	B	C	D	E
Number of inpatients	18	5	8	3	2
Number of patients who received PE	3	2	1	3	1
Total number of PE	8	4	2	26	2
Mean frequency	2.6	2	2	8.7	2

PE: plasma exchange

Table 2 List of patients who received platelet transfusion or plasma exchange (PE)

Blood group	PC transfusion (unit)	Plasma Exchange (frequency)	Platelet Count before PE ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Platelet Count after PE ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Platelet Count before Transfusion ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Platelet Count after Transfusion ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Thrombosis after PC Transfusion	Reason for PC transfusion	Outcome
AB	0	+ (5)	3.9	4.7					alive
B	0	+ (14)	6.5	5.4					alive
O	10	+ (1)	3	8.7	3	8.7	-	Hemorrhagic stool	dead
O	10	+ (7)	2	1.7	1.5	2	-	Hemorrhagic stool	alive
O	10	+ (2)	3.2	3.6	1.5	3.2	-	catheter	alive
O	20	+ (3)	5	6.5	2.4	5	-	catheter	alive
AB	30	+ (3)	4.7	3	1.6	4.7	-	catheter	alive
B	30	+ (2)	2	8.8	0.9	5.6	-	catheter	alive
B	10	+ (2)	3.2	2.2	2.2	8.7	-	catheter	dead
O	20	+ (3)	2	4.2	2	2.2	-	catheter	dead
A	20	-			1.6	5.5	-	catheter	alive
B	30	-			0.8	3.5	-	Hemorrhagic stool	alive
O	40	-			1.9	2.9	-	Hemorrhagic stool	alive

PC: platelet concentrates, PE: plasma exchange

実際投与された11名のうち3名で血漿交換を行わずに血小板投与がなされていた。投与された血小板は20単位から40単位で投与理由は血小板数が1万前後で重篤な出血傾向を有したためや透析や中心静脈のカテーテル挿入など観血的処置前の出血予防策であった。血漿交換をしなかった例では血小板数平均値が1.4万から投与後4万まで上昇していた。血小板輸血を受けた11名において投与後の血栓症状を認めた例はなかった (Table 2)。

4. 血液センターの協力体制

今回の食中毒事件に際し、最も多く使用されたFFPの供給の推移をみると5/2から5/4にかけてピークとなっていた (Fig. 3)。アンケート調査対象外の施設も含めて、富山県血液センターで2011年4月29日から2011年5月9日まで使用されたFFPは1,225単位であった。患者数が最も多かったO型については、この期間618単位が使用され、富山県における適正在庫が3週間分の219単位であることから、約9週間分が使用された。平成21年4月に北陸3県の製造部門が石川県血液センターに集約され、北陸3県の需給管理は石川県血液センターにて実施していたため、今回の618単位のうち418単位は北陸3県内での需給調整が可能であったが、150単位は愛知県から供給された。FFP全体としては、

1,225単位使用され、内360単位を北陸3県以外の愛知県から需給調整された (Table 3)。愛知県から供給される場合は北陸東海自動車道の中継地点である高鷲ICまで両方から行き、受け渡しをして戻ってくるので、通常5~6時間かかる。今回の緊急に大量の輸血用血液製剤が必要な状況においては、集約前ではあったが、富山県血液センター供給部門から石川県血液センター供給部門へ速やかに連絡し、当時基幹センターであった、愛知県血液センターとの対応を委ねた。また、富山県厚生部健康課の立ち上げた各医療機関の医師間のメーリングリストを利用することによって、一施設では対応できない場合はすぐに他施設に搬送可能となるよう情報共有し、それに伴い、各病院から血液センターに血漿交換の予定がいち早く連絡されていたため、トラブルなく供給可能であった。

考 察

2011年4月富山県内にある同一系列の焼肉店3店で腸管出血性大腸菌O111およびO157による食中毒が発生した。これまでの腸管出血性大腸菌感染症の集団発生はO157がほとんどであり、ドイツでのO104^(3,4)の大規模な集団発生はあるものの、O111による報告はほとんどなかった。Matanoら⁵⁾は今回のO111の感染でVT

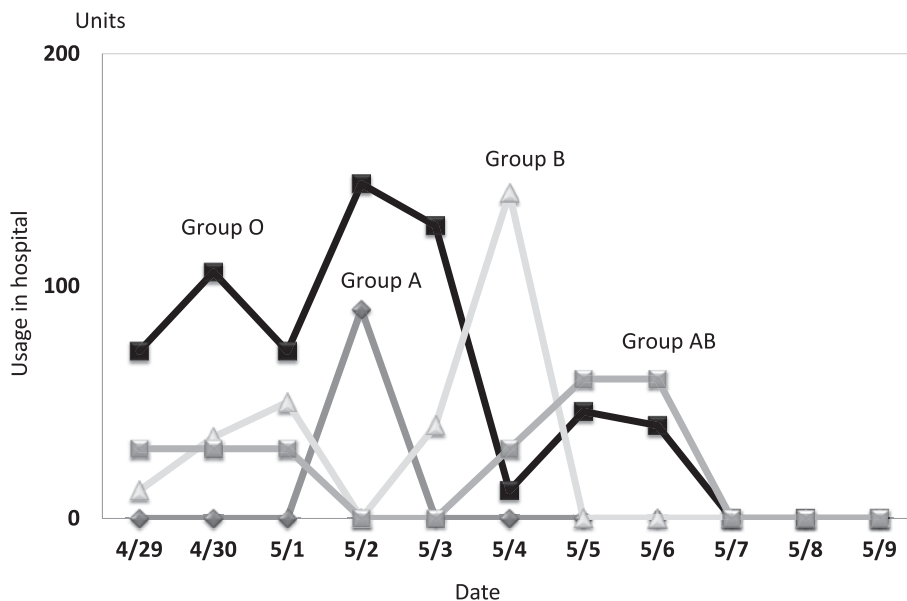


Fig. 3 Amount of FFP used by blood group
Most of FFP were used on 2, 3 and 4 May 2011.

Table 3 Amount of consumed and stocked FFP by blood group (29 April 2011-9 May 2011)

Blood group	Number of patients	FFP-LR-2 (units)	FFP-LR-Ap (units)	Stock (units)	Consumption (units)	Supply outside of Hokuriku (units)
A	1	90	0	219	90	
O	8	78	540	219	618	150
B	4	57	220	149	277	
AB	2	0	240	149	240	210
total	15	225	1,000	736	1,225	360

2を産生するものは重篤な合併症が多く、LDHの急激な上昇、血小板の急激な低下が脳症のマーカになること、血漿交換、抗凝固療法、血液透析、ステロイド投与などエビデンスはまだないものの、症状の発前に積極的に治療を始めた方が予後はよいと報告している。

堺市のO157集団発生ではA型の血液型が多く、B型抗原はHUSへの進展を防御する可能性があることも報告されている⁶⁾。Blackwellら⁷⁾は1996年のスコットランドのO157集団発生でO型の血液型の患者が多かったため、詳細な検討を行ったが、O157ではO型とは関連がなく、むしろP1抗原との関連が考えられたと報告している。Jelacicら⁸⁾は、ABO抗原はO157の感染の経過において重要事項ではなく、P1抗原もHUSへの進展を防御しないと報告している。O111と血液型に関する文献は検索した限りでは、見つからなかったが、我々の報告ではO型、B型が多い傾向があった。しかし、基礎的な検討は行っておらず、感染した生肉を食べた人全員の血液型を調べてはいないので、O111病原性大腸菌感染がO型に多いかどうかについては不明である。

次に今回の集団感染で使用された血液製剤に関してであるが、入院した患者でHUSを合併した例は、ほとんど血漿交換を行ったため、血液製剤のなかでは圧倒的にFFPの使用量が多かった。今回は富山県内のO111感染患者を抱える施設間でメーリングリストを立ち上げ、医師間の情報交換を行っていたため、早期の段階から血漿交換を導入した例が多かった。また、今回はほとんどが自費診療となり、社会的な問題にもなったため、救命を優先して、保険上施行できる施行回数を大幅に超えて行った例もあったことから、より大量のFFPが使用されたと考えられる。

血小板投与に関しては、Byrnes⁹⁾やHarknessら¹⁰⁾が述べている様にTTPにおいては血栓を起こす可能性があり慎重であるべきと考えられる。今回の症例の中には中心静脈カテーテルや透析用カテーテル挿入のため、あるいは下血がひどいためやむを得ず、血小板を投与した例がほとんどであったが、血漿交換施行の有無にかかわらず、実際に血栓症を起こした例はみられなかった。また、症例数は少ないが血漿交換はしないで血小板の投与のみ行ない、投与後は血小板数が上昇してい

る例もあり、適応外とはされているが血小板輸血も症例によっては効果があったことが考えられる。George¹¹⁾やSwisher¹²⁾も血小板投与は慎重であるべきではあるが、実際投与した例で重篤な副作用はなかったと述べている。

血液製剤の供給に関しては早期の段階で富山県の厚生部健康課を中心にメーリングリストが作成され、それにより各施設の主治医間の連絡が密となり、それぞれの施設で集団食中毒であるという共通理解を持つことができた。更に、O111の感染性腸炎では高率にHUSを合併し、血漿交換が有効であるという情報を得ていた。血漿交換用のFFPが大量に使用され、血液センターにも輸血製剤の必要数の連絡が速やかに入ったため、不足時には他県から遅滞なく搬入され、しかも北陸以外の当時基幹センターであった愛知県血液センターから搬入された例もあったが、緊急で必要になった例はなく供給できなくて問題になったこともなかった。また、患者の発生時期がゴールデンウィークに集中したため、なおさら県外からの需給調整が必要になったことも考えられる。

各センター間での調整ではなく、ブロック化はされていなかったが、集約化の準備がなされていたことによる愛知県血液センターと、富山県血液センターが対応を委ねた石川県血液センター供給部門との需給調整が奏功したこともスムーズにいった一因と考えられる。集約化された現在では大災害など、患者が何カ所かの病院にまたがる場合などでは、病院間の連携を行い、速やかに血液センターに連絡することにより、必要な情報をブロック血液センターの需給管理部門で集約することで、必要な製剤の迅速な供給とともに、限りある製剤を有効に活用できるものと期待される。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：データ収集にご協力いただいた富山市民病院内科 寺崎靖先生、厚生連高岡病院胸部外科 齊藤裕先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Brooks JT, Bergmire-Sweat D, Kennedy M, et al: Outbreak of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O111: H8 Infections among Attendees of a High School Cheerleading Camp. *Clin Infect Dis*, 38: 190—198, 2004.
- 2) Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, et al: Hemolytic Uremic Syndrome After an *Escherichia coli* O111 Outbreak. *Arch Intern Med*, 170 (18): 1656—1663, 2010.
- 3) Frank C, Werber D, Jakob P, et al: Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104: H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med*, 365: 1771—1780, 2011.
- 4) Trachtman H: *Escherichia coli* O104: H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med*, 366: 8 nejm.org February 23, 2012.
- 5) Matano S, Inamura K, Konishi M, et al: Encephalopathy, disseminated intravascular coagulation, and hemolytic-uremic syndrome after infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111. *J Infect Chemother*, 18 (4): 558—564, 2012.
- 6) Shimazu T, Shimaoka M, Sugimoto H, et al: Does blood type B protect against haemolytic uraemic syndrome? An analysis of the 1996 Sakai outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 (VTEC O157) infection. The Osaka HUS Critical Care Study Group. *J Infect*, 41 (1): 45—49, 2000.
- 7) Blackwell C, Dundas S, Valerie S, et al: Blood Group and Susceptibility to Disease Caused by *Escherichia coli* O157. *J Infect Dis*, 185: 393—396, 2002.
- 8) Jelacic S, Wobbe CL, Daniel R, et al: ABO and P1 Blood Group Antigen Expression and stx Genotype and Outcome of Childhood *Escherichia coli* O157: H7 Infections. *J Infect Dis*, 185: 214—219, 2002.
- 9) Byrnes JJ, Moake JL: Thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic-uremic syndrome: evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Haematol*, 15: 413—442, 1986.
- 10) Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, et al: Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA*, 246: 1931—1933, 1981.
- 11) George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 96: 1223—1229, 2000.
- 12) Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al: Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 49: 873—887, 2009.

BLOOD TRANSFUSION FOLLOWING FOOD POISONING IN TOYAMA PREFECTURE, JAPAN

Hiroyasu Kaya, Sadaya Matano, Jun Murakami, Satoshi Yasumura, Toshiro Kurokawa,

Hiromasa Yamauchi, Yasushi Shiohara and Takashi Yoshida

Toyama Prefectural Joint Committee of Blood Transfusion Therapy

Abstract:

Food poisoning by enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 and O157 occurred in three 'yakiniku' restaurants in Toyama Prefecture, Japan, in April 2011. Large quantities of red blood cells, platelet concentrates, and fresh-frozen plasma (FFP) were used for transfusion in patients with hemolytic-uremic syndrome. We investigated the consumption of blood products by blood group, transfusion outcomes, and the cooperation system between hospitals and blood centers in other prefectures by sending a questionnaire to hospitals in Toyama. The responses to the survey provided information on 36 inpatients and 15 outpatients.

Among inpatients, there were 12 type O, 9 type B, 7 type A, and 3 type AB patients, indicating the predominance of blood group O. FFP was used in a large quantity for exchange transfusion, and 1,548 units were consumed in treating hemolytic uremic syndrome. The platelet count also increased after transfusion of platelet concentrates, and post-transfusion thrombosis was not reported. Many manufactured blood products were supplied immediately from other prefectures, suggesting that the cross-prefectural cooperation system of blood center was functioning at a sufficient level via the electronic mailing list system utilized by physicians.

Keywords:

enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111, blood group O, plasma exchange, platelet concentrate transfusion, cross-prefectural cooperation system