

血小板製剤の大腸菌感染による敗血症性ショックを来した

小児骨髄性白血病の1例

岡崎 亮太¹⁾ 竹谷 健²⁾³⁾ 兒玉 るみ¹⁾ 足立絵里加¹⁾ 石原 智子¹⁾
定方 智美¹⁾ 金井 理恵³⁾ 三島 清司¹⁾ 長井 篤¹⁾

血液製剤による細菌感染症はまれであるが、致死的な経過をたどることもある重篤な副作用の1つである。患者は8歳男児。急性骨髄性白血病再発に対して非血縁臍帯血移植を行い、移植後5日目に血小板輸血を行った。輸血前にスワーリングを確認したが輸血開始40分後から、発熱、悪寒・戦慄、嘔吐、頭痛が出現し、血圧低下、頻脈、動脈血酸素飽和度低下を認めたため直ちに輸血を中止し、抗菌薬、免疫グロブリン、血管作動薬、ステロイドを投与し、発症3日目に解熱した。輸血後4時間以内に発熱、悪寒、頻脈、血圧低下をきたしており、患者の血液と血小板製剤から血清・遺伝子型ともに一致した大腸菌が同定されたことから、血小板製剤に大腸菌が感染したことによる敗血症性ショックと診断した。我が国で過去10年間に血小板製剤による細菌感染症は8例報告されているが、大腸菌感染の報告はない。しかし、大腸菌感染は海外で死亡例も報告されており、重篤な症状を呈する可能性が高い。したがって、細菌感染を疑う症状が出現した場合、迅速に原因菌を同定し、適切な治療を行う必要があると思われた。

キーワード：大腸菌感染症，敗血症，輸血後細菌感染症

緒言

血液製剤の副作用は大きく溶血反応と非溶血反応に大別される。非溶血反応のうち、血液製剤による感染症は、重篤な副作用の1つである。病原体としてウイルス、細菌、寄生虫、異常プリオンタンパク質などがある¹⁾。血液製剤の感染リスクを低減するために、十分な問診と精度の高い検査が行われているためその頻度は低い。特に、HBV、HCV、HIVのウイルスに対しては核酸増幅検査が実施されており、ウイルス感染の予防は飛躍的に向上している²⁾。細菌による血液製剤汚染の予防策として、問診の強化、皮膚消毒法の改良、赤血球製剤の有効期限短縮、初流血液除去などの対策が講じられている。初流血液除去を行うことで血小板製剤への細菌汚染率を0.17%から0.05%へ低減化できるとの報告がある³⁾。しかし、ウイルス感染のwindow期や微量の細菌の混入などのリスクを完全に回避することはできない。

今回、我々は、血小板製剤由来の *Escherichia coli* (*E. coli*) が原因で敗血症性ショックをきたした小児骨髄性白血病患者の1例を報告する。

症例

症例は8歳男児。7歳の時に急性骨髄性白血病(AML)を発症した。化学療法で寛解に入ったが、治療終了2カ月後に再発した。再度化学療法を行うも寛解導入できず、再発から6カ月後に非寛解で非血縁臍帯血移植を行った。前処置としてシクロホスファミドと全身放射線照射を行い、移植片対宿主病(GVHD)予防としてタクロリムスとミコフェノール酸モフェチルを使用した。移植前後は大きな合併症なく経過し、移植後5日目に中心静脈カテーテルから血小板輸血を行った。このとき、白血球数10/ μ l、ヘモグロビン値6.8g/dl、血小板数3.2万/ μ lで骨髄抑制状態にあり、CRPは0.31mg/dlであった。輸血部からの払い出し時および輸血直前にスワーリングが確認された。血小板輸血の開始前、開始5分後、15分後ともに、発熱なく、他のバイタルは安定していた。しかし、輸血開始約40分後から悪寒・戦慄、嘔吐、頭痛が出現し、発熱(39.0°C)、血圧低下(68/34mmHg)、頻脈(170/分)、動脈血酸素飽和度低下(SpO₂88%)を認めた。直ちに血小板輸血を中止し、敗血症性ショックと判断して血液培養を提出

1) 島根大学医学部附属病院検査部

2) 島根大学医学部附属病院輸血部

3) 島根大学医学部小児科

〔受付日：2015年7月7日，受理日：2015年8月18日〕

表1 我が国における血小板製剤との関連性が高いと考えられた細菌感染症 (2004年～2014年)

| 報告年 | 原疾患 | 輸血用血液製剤 | 年齢 | 性別 | 細菌 | 症状 | | 発現時間 | 転帰 | 文献 |
|------|-----|----------|-----|----|--|------------------|-------------------|-------|----|----|
| | | | | | | Bacon Study 報告基準 | その他 | | | |
| 2006 | AA | PC | 70代 | 男 | <i>Staphylococcus aureus</i> | 発熱, 悪寒 | 白血球減少 | 145分 | 死亡 | 4 |
| 2008 | BC | Ir-PC | 60代 | 女 | <i>Staphylococcus aureus</i> | 発熱, 悪寒, 血圧低下 | 戦慄 | 約60分 | 軽快 | 4 |
| 2008 | BL | Ir-PC | 50代 | 男 | <i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> | 血圧低下 | 血管痛, 胸苦 | 約40分 | 軽快 | 4 |
| 2009 | AML | Ir-PC | 60代 | 男 | <i>Serratia marcescens</i> | 発熱, 悪寒, 血圧低下 | 戦慄, 呼吸苦, 嘔気 | 約10分 | 回復 | 5 |
| 2009 | MDS | Ir-PC | 70代 | 男 | <i>Streptococcus agalactiae</i> | 悪寒, 血圧低下 | 戦慄, 喘鳴, 末梢冷感 | 約80分 | 回復 | 5 |
| 2011 | AA | Ir-PC-LR | 80代 | 男 | <i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> | 発熱, 悪寒, 血圧低下 | 低酸素血症 | 約60分 | 回復 | 7 |
| 2012 | MDS | Ir-PC-LR | 80代 | 女 | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 悪寒 | 戦慄, 呼吸苦 | 約165分 | 回復 | 8 |
| 2013 | MDS | Ir-PC-LR | 70代 | 男 | <i>Streptococcus equisimilis</i> | 発熱, 悪寒 | 前胸部圧迫 | 約150分 | 軽快 | 9 |
| 症例 | AML | Ir-PC-LR | 8歳 | 男 | <i>Escherichia coli</i> | 発熱, 悪寒, 頻脈, 血圧低下 | 戦慄, 嘔吐, 頭痛, 低酸素血症 | 約40分 | 回復 | |

AA: 再生不良性貧血, BC: 乳がん, BL: パーキットリンパ種, AML: 急性骨髄性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群

した後, 抗菌薬(メロペネム), 血管作動薬(ドパミン), ステロイド静注を開始した。しかし, 症状が改善しないため, 血管作動薬(アドレナリン)および免疫グロブリン点滴を追加した。発症翌日, CRP 29.2mg/dl, プロカルシトニン 200ng/ml 以上, エンドトキシン 1,826 pg/ml まで上昇し, 血液培養で *E. coli* が検出されたため, *E. coli* による敗血症性ショックと確定診断した。抗菌薬(セフェピム)の追加で, 循環動態は徐々に改善し, 発症3日目に解熱した。骨髄抑制が続いていたため, 抗菌薬を32日間継続し, 症状の再燃なく CRP は発症44日目に陰性化した。移植後36日目に骨髄が生着して, 急性GVHD grade I (皮膚 stage 2) を合併したが免疫抑制剤により軽快した。移植後90日目に退院して, 再発や後遺症なく寛解を維持している。

血小板製剤および細菌検査

血小板輸血開始約40分後から敗血症性ショックになったため, 血小板製剤が細菌汚染している可能性が考えられた。したがって, 血液製剤を4℃で冷蔵保存し, 約24時間後に無菌試験を行った。無菌試験は血小板製剤の残余検体を血液培養ボトルと寒天培地に接種した。翌日, 両方にグラム陰性桿菌の発育を認めたため, サブカルチャーを行った。その結果, 直接培養・サブカルチャーともに *E. coli* が同定された。

薬剤感受性試験(ディスク法)において患者検体由来菌株と製剤由来菌株は, アンピシリン, セフトキシム, イミペネム, メロペネム, ゲンタマイシン, カナマイシン, ストレプトマイシン, テトラサイクリン, シプロフロキサシン, オフロキサシン, ノルフロキサシン, ホスホマイシンの薬剤に対してすべて sensitive であった。免疫血清による凝集法を用いた血清型別試験では, 患者検体由来菌株と製剤由来菌株ともに, O抗原は型別不能, H抗原はH1であった。また, 菌株の遺伝子型検査では, パルスフィールド・ゲル電気泳動

法(制限酵素 *Xba*I 及び *Bln*I)によりいずれの酵素で処理した泳動パターンも患者由来菌株と製剤由来菌株で差異はなかった。したがって, 薬剤感受性・血清型・遺伝子型において患者由来および製剤由来 *E. coli* が同一菌株と考えられるため, 血小板製剤に汚染した *E. coli* が患者の敗血症性ショックを引き起こしたと結論づけた。

なお, 血小板製剤のドナーに関して, 献血前の問診では感染の兆候は認めていなかった。後日, ドナーに再度問診したところ, 献血前後に発熱を認めず, 消化器症状や尿路感染症などの症状は見られなかった。

考 察

今回, 我々は血小板製剤に汚染した *E. coli* により敗血症性ショックを発症した小児例を経験した。我が国で過去10年間に血小板製剤による細菌感染症を認めた8例についてまとめた(表1)^{4)~9)}。血小板製剤から検出された細菌は, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 2例, *Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis* 2例, *Serratia marcescens* 1例, *Streptococcus agalactiae* 1例, *Streptococcus pyogenes* 1例, *Streptococcus equisimilis* 1例の6菌種8例であった。原因菌は全て皮膚通過菌であり, その中でも *Streptococcus* 属が8例中5例と最多であった。患者は造血器腫瘍を有する高齢者(60~80歳代)で, 症状は悪寒が7例, 発熱が5例, 血圧低下が5例, 戦慄が4例, 呼吸苦が2例であり, その他に血管痛, 胸苦, 嘔気, 喘鳴, 末梢冷感, 低酸素血症, 前胸部圧迫はそれぞれ1例ずつ認めた。発現時間は投与開始後最短で10分, 最長で165分(中央値60分)であった。治療の詳細は不明であるが, 8例中1例は死亡した。今回の症例は, AMLの小児例で, 起因菌は *E. coli* であった。輸血開始40分後に, 発熱, 悪寒, 頻脈, 血圧低下, 戦慄, 嘔吐, 頭痛, 低酸素血症で発症し, 抗菌薬, 血管作動薬, ステロイド, グロブリン

表2 *E. coli* が関連した血小板製剤による細菌感染

| 報告年 | 国 | 原疾患 | 輸血用血液製剤 (採血年月) | 年齢 | 性別 | 症状 | 発現時間 | 転帰 | 文献 |
|------|------|-----|-------------------|-----|----|---------------------|------|----|----|
| 1986 | アメリカ | AML | プール血小板 | 51歳 | 女 | 発熱, 悪寒・戦慄, 頻脈, 血圧低下 | 25分 | 軽快 | 13 |
| 2013 | フランス | AML | 成分由来 血小板製剤 | 40代 | 女 | 発熱, 悪寒, 血圧低下 | 15分 | 軽快 | 14 |

AML: 急性骨髄性白血病

で改善した。本症例は造血器腫瘍である点は既報と一致しているが、原因菌が *E. coli* である点において特徴的であり、我が国では初めての報告である。*E. coli* の血液製剤への混入経路は無症候性の菌血症ドナーからの感染や医療従事者の手指からの感染などが考えられる。前者は、腸管や尿路から *E. coli* が血液感染を起こすことでドナーが一過性の菌血症となっていた可能性が示唆される。しかし、調べる限りドナーに消化器症状や尿路感染症を示唆する症状はなく、同一ドナーから同時製造された血漿製剤からは *E. coli* が検出されなかったため、感染経路を同定することはできなかった。

輸血製剤による細菌感染を鑑別する基準として、Bacon Study の報告基準がある¹⁰⁾。Bacon Study の報告基準は、輸血後4時間以内に他の原因が認められず、発熱、悪寒、頻脈、収縮期血圧変化のいずれか1つ以上の症状が生じた場合と規定されている¹⁰⁾。本症例を含めて報告されているすべての症例で、症状とその発現時間はBacon Study の報告基準を満たしていた。以上のことから、患者の年齢や原因菌の種類に関係なく、造血器腫瘍の患者が輸血を受けた後、Bacon Study の報告基準を満たした場合、輸血製剤による細菌感染症を疑い、迅速かつ適切な対応を行う必要があると思われた。

E. coli が関連した血小板製剤による細菌感染の報告は日本ではない。アメリカでは、アメリカ食品医薬品局 (FDA) に報告された輸血による細菌感染での死亡例報告のうち、*E. coli* は2006年に2例、2010年に1例、計3例報告されている¹¹⁾¹²⁾。また、海外では過去に2例の症例報告がある(表2)¹³⁾¹⁴⁾。2例とも原疾患はAMLで、発熱、悪寒、血圧低下で25分以内に発症したが、抗菌薬、ドパミン、抗ヒスタミン薬、ステロイド、副腎皮質ホルモン剤の投与によりどちらも軽快した。

細菌による輸血感染症を防止するためには、血液製剤の外観検査が重要である。外観の変化は、菌種や菌濃度によって様々であるが、*E. coli* に関しては菌量 10^8 CFU/ml でスワーリングの消失を認め、 $10^8 \sim 10^9$ CFU/ml 以上で凝固物が析出するといわれている¹⁵⁾。しかし、今回の症例では血小板製剤の投与直前にもスワーリングが認められたため、菌量は 10^8 CFU/ml 未満であった可能性が示唆される。血小板製剤は室温で水平振盪保

存されており、微量な細菌が汚染しても製剤中で細菌が増殖しやすい。また、製剤中の菌数が 10^5 CFU/ml 以上で重篤な症状が現れ、エンドトキシン産生菌を含む病原性の高い菌種ではより症状が出現しやすいと報告されている¹⁶⁾。加えて、本症例は骨髓抑制状態であったことが重篤な症状を呈した原因と考えられた。

血小板製剤による細菌感染症の発症頻度は稀ではあるが、重篤な副作用を呈する可能性が高く、迅速かつ適切な対応が必要とされる。したがって、細菌の混入を高感度に検出する方法が確立していない現段階において¹⁷⁾、混入した菌量が微量であっても血小板製剤では細菌が増殖する可能性が高いことを念頭に置く必要がある。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本輸血・細胞治療学会 輸血療法委員会 輸血副作用対応ガイド (ver.1.0 2011/01/31).
- 2) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：血液事業報告平成26年版。
- 3) 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.
- 4) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血による細菌感染疑い症例の解析結果について。輸血情報 0903-119.
- 5) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2009年一、輸血情報 1010-125.
- 6) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2010年一、輸血情報 1108-129.
- 7) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2011年一、輸血情報 1209-133.
- 8) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2012年一、輸血情報 1310-136.

- 9) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2013年—, 輸血情報 1410-139.
- 10) Roth VR, Kuehnert MJ, Haley NR, et al: Evaluation of a reporting system for bacterial contamination of blood components in the United States. *Transfusion*, 41: 1486—1492, 2001.
- 11) Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2013. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm391574.htm> (2015年6月現在).
- 12) Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm254802.htm> (2015年6月現在).
- 13) Arnow PM, Weiss LM, Weil D, et al: *Escherichia coli* sepsis from contaminated platelet transfusion. *Arch Intern Med*, 146: 321—324, 1986.
- 14) Haesebaert J, Bénet T, Michallet M, et al: Septic shock during platelet transfusion in a patient with acute myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep*, 2013.
- 15) 高橋雅彦, 名雲英人：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 : 359—371, 2008.
- 16) Jacobs MR, Good CE, Lazarus HM, et al: Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. *Clin Infect Dis*, 46: 1214—1220, 2008.
- 17) 名雲英人, 佐竹正博：輸血用血液製剤の細菌汚染の現状と対策. 日本輸血細胞治療学会誌, 60 : 3—11, 2014.

***Escherichia coli* SEPSIS AFTER PLATELET TRANSFUSION IN A PEDIATRIC PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA**

Ryota Okazaki¹⁾, Takeshi Taketani²⁾³⁾, Rumi Kodama¹⁾, Erika Adachi¹⁾, Tomoko Ishihara¹⁾, Tomomi Sadakata¹⁾, Rie Kanai³⁾, Seiji Mishima¹⁾ and Atsushi Nagai¹⁾

¹⁾Central Clinical Laboratory, Shimane University Hospital

²⁾Division of Blood Transfusion, Shimane University Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine

Abstract:

Bacterial infection through blood products is a rare and severe side effect. An eight-year-old boy with recurrent acute myeloid leukemia underwent umbilical cord blood transplantation. Forty minutes after initiation of platelet concentrate (PC) transfusion, fever, chill, shivering, vomiting, and headache occurred, although we confirmed swirling before blood transfusion. He further experienced decreased blood pressure, tachycardia, and oxygen desaturation. Blood transfusion was discontinued immediately, and then antibiotics, immunoglobulin, cardiovascular agents, and steroids were administered. His symptoms recovered three days after onset. He was diagnosed with septic shock due to PC contamination with *Escherichia coli* (*E. coli*) because his symptoms developed within 4 hours of initiation of transfusion and because the same *E. coli* strain was identified in the peripheral blood of the patient and in the PC specimen on serologic and genotypic testing. In the last decade in Japan, no *E. coli*-related infections have developed although 8 cases have suffered bacterial infection after PC transfusion. *E. coli* is likely to produce serious symptoms, since some patients have died from this pathogen in other countries. These findings suggested that we need to identify the pathogen promptly and provide appropriate treatment if symptoms suggestive of bacterial infection develop.

Keywords:

Escherichia coli infection, Sepsis, Transfusion transmitted bacterial infection