

重症再生不良性貧血に対する輸血療法中に発症した血小板輸血由来

Citrobacter koseri 感染症

中嶋 太郎¹⁾ 植木 俊充²⁾³⁾ 住 昌彦²⁾ 廣島 由紀²⁾ 中田 昭平³⁾
 徳竹 孝好³⁾ 白鳥 文夫³⁾ 小林 光²⁾³⁾

53歳，男性．免疫抑制療法を施行中の重症再生不良性貧血に対して輸血療法の指針に基づき出血予防のため血小板輸血を行ったところ，輸血開始47分後に腹痛と嘔気を訴え，下痢，嘔吐を認め，続いて悪寒・戦慄が出現し38℃の発熱を認めた．腸管感染症を疑い，腹部単純CTを施行したところ腸管浮腫を認めたため腸管感染症と診断し，輸血を継続し，2時間50分後終了した．血液培養，エンドトキシン検査用検体を採血し輸血開始3時間50分後に抗生剤投与が行われた．エンドトキシンが188,900pg/mlと著明高値で，血液培養から*Citrobacter koseri* (*C. koseri*)が検出されたため，輸血バッグの残余検体の培養も行ったところ，同様に*C. koseri*が検出され，後日遺伝子学的解析で同一菌株と判明した．入院後に敗血症性ショックに至り，第4病日には無尿，低酸素血症に至ったため，ICUにて人工呼吸管理，持続的濾過透析，エンドトキシン吸着療法が併用され，徐々に病態は改善した．輸血由来細菌感染症では，発症早期の非典型的な症状が診断を困難にさせるため，特に免疫抑制患者においてはより注意を払うべきと考えられた．

キーワード：輸血感染症，血小板輸血，再生不良性貧血，敗血症，*Citrobacter koseri*

緒言

Citrobacter koseri (*C. koseri*) は，ヒト腸管常在菌叢に分布する好気性グラム陰性桿菌である¹⁾²⁾．*C. koseri*による輸血由来感染症は，国内ではまだ報告はなく，世界的にも過去に3例の報告があるのみである^{1)~3)}．今回われわれは，*C. koseri*による輸血由来感染症を経験したので報告する．

症例

53歳，男性．統合失調症で投薬治療がされていた．輸血依存の重症再生不良性貧血に対し，免疫抑制療法と定期的な赤血球・血小板輸血が行われていた．2016年5月X日，血小板輸血目的に外来を定期受診した．血液センター，輸血部からの払い出し時にはいずれも色調，凝集塊の有無，スワーリングの有無などによる外観確認で問題がないことが確認され，輸血直前にも医師による同様の確認が行われた後に，血小板輸血が開始された．輸血開始から47分後に患者より腹痛と嘔気の訴えがあり，続いて下痢，嘔吐が出現した．バイタルサインは体温36.9℃，血圧101/71mmHg，脈拍106

bpm(輸血前101bpm)であり，嘔気に対してメトクロプラミド1Aが静注された．輸血開始1時間40分後に右下腹部の圧痛を認め，急性腸炎等の消化器疾患による症状が疑われ輸血は継続された．輸血開始2時間23分後に腹部単純CTが施行されたが，CT検査中に悪寒・戦慄が出現し38℃の発熱を認めた．輸血は開始2時間50分後に全量投与後終了した．CT帰室後より，表情が苦悶様となり，CT所見にて腸管浮腫を認め腸管感染由来の敗血症が疑われ，輸血開始から3時間50分後に血液培養検体とエンドトキシン検査用検体を採血した上で抗生剤(セフェピム，トブラシン)を開始し入院となった．入院時の血液検査を表1に示す．血液検査では，血算では汎血球減少が認められたが，前回受診時と著変なく，生化学でBUN19.4mg/dl，Cre1.11mg/dlと前回と比して軽度上昇が認められ，CRPは陰性だった．輸血開始6時間後に，エンドトキシン>2,000pg/ml(最終結果188,900pg/ml)と著明な高値であることが判明し，グラム陰性桿菌の感染症として，レボフロキサシンが追加された．当初，細菌性腸炎による敗血症と診断したが，エンドトキシン著明高値の報告を受

1) 信州大学第二内科

2) 長野赤十字病院血液内科

3) 長野赤十字病院輸血部

[受付日：2020年8月13日，受理日：2020年12月1日]

表1 入院時の血液検査結果

	検査項目	結果
〔血算〕	白血球	1,450 / μ l
	好中球	32 %
	好酸球	0 %
	好塩基球	0 %
	単球	3 %
	リンパ球	64 %
	異型リンパ球	1 %
	赤血球	2.46×10^6 / μ l
	ヘモグロビン	7.9 g/dl
	ヘマトクリット	22.0 %
	MCV	89 fl
	MCH	32.1 Pg
	MCHC	35.9 g/dl
	血小板	6,000 / μ l
〔生化学〕	AST	14 U/l
	ALT	22 U/l
	LDH	177 U/l
	ALP	230 U/l
	総蛋白	6.1 g/dl
	アルブミン	3.7 g/dl
	CK	75 U/l
	アミラーゼ	49 U/l
	総ビリルビン	0.9 mg/dl
	尿素窒素	19.4 mg/dl
	クレアチニン	1.11 mg/dl
	尿酸	5.4 mg/dl
	ナトリウム	142 mmol/l
	カリウム	3.9 mmol/l
	クロール	105 mmol/l
	カルシウム	8.8 mg/dl
	CRP	0.05 mg/dl

けて、輸血由来の感染症の可能性も考慮した。

同日の体温は最高 39.7°C まで上昇した。入院後の経過を図に示す。第2病日に輸血中に施行した血液培養が陽性と判明し *C. koseri* が検出された。エンドトキシン著明高値の報告と合わせて、輸血由来敗血症を疑い、輸血バッグの残余検体のグラム染色および培養検査を施行したところグラム染色でグラム陰性桿菌が検出された。

第2病日、血液検査で Cre 3.91mg/dl と腎機能障害の悪化が認められたために、抗生剤はドリペネム、シプロフロキサシンへ変更した。第3病日、不穏状態が出現したため向精神病薬を開始したところ、翌第4病日、意識障害と血圧低下が認められた。動脈血血液ガス検査で PaCO₂ 128mmHg と著明な CO₂ナルコーシスを呈しており、腎機能障害下で向精神病薬を開始したことによる呼吸抑制と考えられ、ICU 入室とし、人工呼吸管理を施行し、無尿に対して持続的血液濾過透析を開始した。血液検査では、肝障害、腎障害がみられ、またエンドトキシンは 112pg/ml といまだ陽性であったためエンドトキシン吸着療法も併用された。その後、徐々に全身状態は安定し、翌第5病日に透析は離脱し

た。第8病日には抜管が可能となり、第14病日で抗生剤は終了し、第32病日退院となった。

日本赤十字社血液センター施行の、輸血バッグ及び患者からの血液培養検体の検査からは、いずれの検体からも *C. koseri* が検出され、抗生剤への感受性もほぼ同様の結果が得られた。両菌株の遺伝子も一致したため、血小板製剤による輸血由来の *C. koseri* 由来による敗血症と診断した。

考 察

2000年以降、本邦で判明している輸血由来の細菌感染症は本症例も含め22例あり、そのうち血小板製剤は19例、赤血球製剤は3例で⁴⁾⁵⁾、それぞれの原疾患、年齢、性別、原因菌、発現までの時間、転帰を表2にまとめた^{4)~7)}。原因菌は黄色ブドウ球菌や連鎖球菌などの皮膚常在菌が多く占めており、2000年以前を含めても国内での *C. koseri* による輸血感染症の報告はなく、世界でも3例の報告があるのみである(表3)。

C. koseri はヒト腸管常在菌叢に分布する好気性グラム陰性桿菌である⁸⁾⁹⁾。炭素源としてクエン酸(citrate)を利用することから *Citrobacter* 属と命名され、通常は弱毒性の腸内細菌とされている。臨床的に培養検査で検出される部位は、尿(56%)が最多であり、そのほかには、創部(19%)、耳、咽頭、膣、目、血液、髄液、便からの検出の報告がされている¹⁰⁾。また、そのほかには小児の髄膜炎の報告がある。

今回の輸血バッグ内への侵入経路は、採血時の皮膚からのコンタミネーションか、あるいはドナーが無症候性の菌血症であったことが考えうる。Brecherらによると、グラム陽性が検出される場合は皮膚からのコンタミネーションである場合が多く、グラム陰性菌が検出される場合はドナーが無症候性の菌血症である場合が多いとされる¹¹⁾。前者の可能性については *C. koseri* が、皮膚・軟部組織感染をきたしうる事が2009年に宮本らによって報告されており¹²⁾、採血時の皮膚由来のコンタミネーションの可能性は否定できない。後者の可能性については、*C. koseri* が腸管内の常在菌であること、尿路感染症の起因菌であることからドナーが軽い腸炎あるいは尿路感染症をきたしており、一過性の菌血症になっていた可能性も考えられる。

輸血による細菌汚染を防ぐために、日本赤十字社ではドナーに対する問診表の記入、採血時の皮膚消毒の徹底、初流血除去、出庫時の外観確認などを実施している。問診表では、本症例の輸血ドナーの当日の体調には問題がなかったことが確認されている。しかし、問診では、軽度の腸管あるいは尿路感染などの症状を除外しきることは難しい可能性がある。

今回外観確認を行ったにも関わらず輸血由来感染症

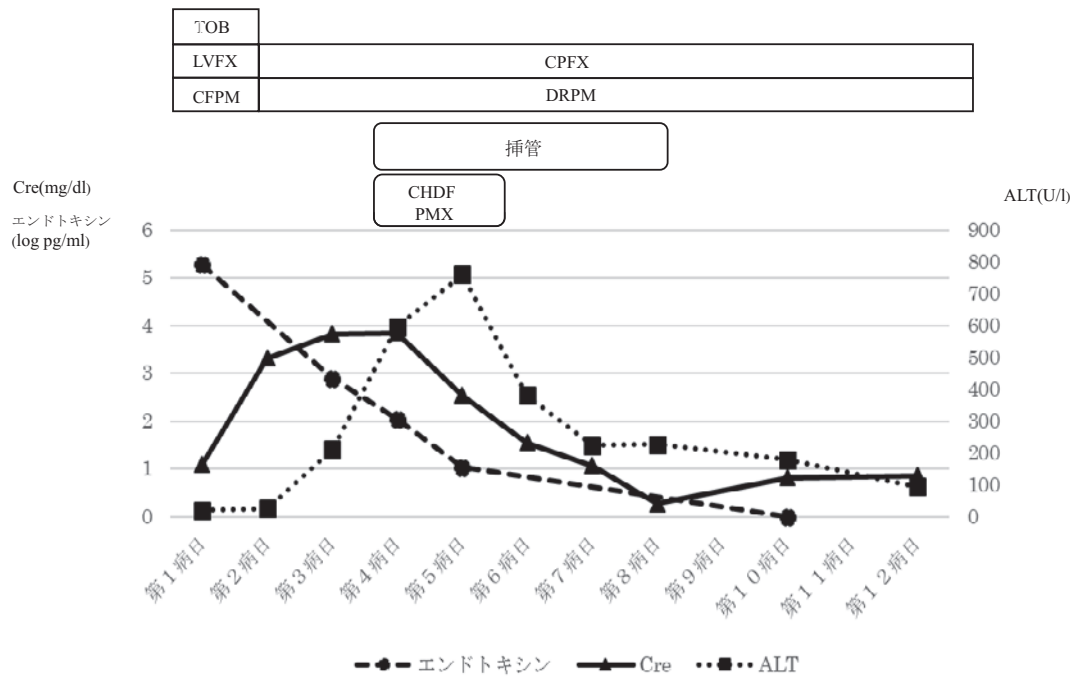


図 入院後経過

CFPM：セフェピム，TOB：トブラマイシン，LVFX：レボフロキサシン，DRPM：ドリペネム，CPFX：シ
プロフロキサシン，CHDF：持続的濾過透析，PMX：エンドトキシン吸着療法

表2 国内で生じた輸血由来細菌感染症（文献（4）（5））

年	原疾患	輸血製剤	年齢	性別	細菌	発現までの時間	
血小板製剤	※2000	不明	Ir-PC	不明	不明	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	不明
	※2006	再生不良性貧血	PC	70代	男	<i>Staphylococcus aureus</i>	145分
	2008	乳癌	Ir-PC	60代	女	<i>Staphylococcus aureus</i>	60分
	2008	悪性リンパ腫	Ir-PC	50代	男	<i>Streptococcus dysgalactiae sub</i>	40分
	2009	急性骨髄性白血病	Ir-PC	60代	男	<i>Serratia marcescens</i>	10分
	2009	骨髄異形成症候群	Ir-PC	70代	男	<i>Streptococcus agalactiae</i>	20分
	2011	再生不良性貧血	Ir-PC-LR	80代	男	<i>Streptococcus dysgalactiae sub</i>	60分
	2012	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR	80代	女	<i>Streptococcus pyogenes</i>	165分
	2013	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR	70代	男	<i>Streptococcus equisimilis</i>	150分
	2015	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR	8歳	男	<i>Escherichia coli</i>	45分
	2015	神経芽腫	Ir-PC-LR	10歳未満	女	<i>Staphylococcus aureus</i>	不明
	2016	再生不良性貧血	Ir-PC-LR	53歳	男	<i>Citrobacter koseri</i>	47分
	2017	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR	80代	男	<i>Lactococcus garvieae</i>	5時間
	※2017	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR	10歳未満	女	<i>Escherichia coli</i>	20分
	2017	急性骨髄性白血病	Ir-PC-HLA-LR	30代	女	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30分
	2018	再生不良性貧血	Ir-WPC-LR	50代	女	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i>	8時間30分
	2018	悪性リンパ腫	Ir-PC-LR	80代	女	<i>Staphylococcus aureus</i>	40分
	2018	悪性リンパ腫	Ir-PC-LR	60代	男	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i>	75分
2018	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR	10歳未満	女	<i>Escherichia coli</i>	75分	
赤血球製剤	2000	不明	RC-MAP	不明	不明	<i>Bacillus cereus</i>	不明
	2006	骨髄異形成症候群	RC-MAP	80代	男	<i>Yersinia enterocolitica</i>	75分
	2006	骨髄異形成症候群	Ir-RC-MAP	70代	男	<i>Yersinia enterocolitica</i>	30分

※…死亡症例

Ir：放射線照射済製剤，PC：濃厚血小板液，LR：白血球除去製剤，WPC：洗浄血小板製剤，HLA：HLA適合製剤，RC-MAP：保存液添加赤血球濃厚液（Red cell mannitol adenine phosphate）

表3 海外の *Citrobacter* による輸血由来感染症の報告

	報告年	原疾患	年齢	性別	細菌	転帰	国	文献
血小板製剤	2016	再生不良性貧血	8歳	男	<i>Citrobacter koseri</i>	死亡	フランス	6)
	不明	白血病	46歳	男	<i>Citrobacter koseri</i>	不明	イラン	8)
赤血球製剤	2008	咽頭扁平上皮癌	46歳	女	<i>Citrobacter koseri</i>	軽快	ブラジル	9)

が防げなかった原因として、細菌の増殖が急激であったためにスワーリングが陰転化しなかった可能性が考えうる。三谷らは *B. cereus* の接種試験ではきわめて少ない菌量でも製剤中で急激に増殖がみられたが、その際のスワーリングは接種2日後まで陰転化せず、細菌の増殖とスワーリング消失には時相差が存在する可能性がある¹³⁾。今回の症例では、血液製剤中に混入した細菌が製剤中で急速に増殖することで、細菌量の増加とスワーリングの消失に時相差が存在したため、スワーリングが陰性とならなかった可能性がある。また *Citrobacter* 属はクエン酸 (Citrate) を炭素源として利用することから、血小板輸血バッグで使用されている ACD-A 液中のクエン酸を利用して急速に増殖し、スワーリングが消失しなかった原因となった可能性もある。

2003年に Hillyer らは、それまで世界で行われた輸血由来感染症における15の前向き研究をまとめた結果、血液製剤の細菌汚染頻度は32.4/100,000単位であり、全血由来の血小板製剤の細菌汚染の平均汚染率は33.9/100,000単位であると報告している¹⁴⁾。

2015年度の血小板製剤の供給単位数は、7,468,638単位、690,547人に供給されている¹⁵⁾。前述の、Hillerらの報告である血小板製剤の細菌汚染の平均汚染率の33.9/100,000を考慮すると、2,300単位程度は細菌汚染された血小板製剤を投与されたことになるが、実際の感染症の報告は我が国では年間1例程度である。この理由の一つとして、通常献血時の細菌数は10コロニー/ml以下に抑えられており、この程度の菌量では輸血時にレシピエント免疫によって感染症は発症せず、輸血時に10⁶コロニー/ml以上になった場合に致死的な敗血症を来しうる¹⁴⁾、ということが考えられる。また近年の日本赤十字社によるドナーへの問診、皮膚消毒、初流血除去などの様々な輸血由来細菌感染症対策の効果も多分に寄与していることも考えられる。しかし一方で輸血由来細菌感染症を来しても、症状が非典型的なケースや、発熱性好中球減少症など他の感染症と診断されて、輸血由来細菌感染症と認識されないケースが存在する可能性も考えられる。

輸血由来細菌感染症を鑑別する方法として、Bacon Studyの報告基準がある¹⁶⁾。Bacon Studyの報告基準は、輸血後4時間以内に、他の原因によらない発熱(39℃

以上または2℃以上の上昇)、悪寒、頻脈(120bpmまたは40bpm以上の増加)、収縮期血圧の変化(30mmHg以上の増加または減少)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。実際に、2004~2014年にわが国で発生した血小板由来細菌感染症においては全例でBacon Studyの報告基準を満たしていたことが報告されている⁶⁾。

本症例においては輸血由来感染症の重症度や、輸血後のエンドトキシン著明高値を鑑みると、輸血バッグ中の菌量は少なくなかったものと考えられる。しかし輸血後に生じた初期症状ならびにバイタルサインが、下痢、腹痛、嘔吐、収縮期血圧や脈拍が正常域、など輸血由来感染症としては非典型的であり、さらにこの時点ではBacon Studyの報告基準を満たしていなかったことから直ちに輸血由来感染症を疑うには至らなかった。また、その後発熱が認められたが、一度腸管由来感染症と診断していたため発熱時点においても輸血由来感染症を疑うには至らなかった。

*C. koseri*による輸血由来感染症は、過去に3例の報告があり、いずれの症例も発症後間もない時点でBacon Studyの報告基準を満たしており、輸血が中止されていた。

免疫抑制患者においては、日和見感染症の発症頻度が高く感染症状が出現してもその鑑別が多岐にわたるため、本症例のように輸血開始後に生じた初期症状がBacon Studyの報告基準を満たさないような場合、輸血由来感染症としてただちに認識されにくい場合もありうると考えられた。

輸血由来細菌感染症は、頻度は低くとも致死的となる場合もあり今なお注意すべき輸血後合併症の一つであるが、血液疾患等免疫抑制患者の輸血後に生じた症状においては、それが輸血由来感染症として非典型的な症状であっても、注意深く経過観察し、輸血由来感染症の可能性により一層注意を払うべきと考えられた。また、本症例のように起因菌がグラム陰性桿菌の場合、輸血後エンドトキシン検査は輸血由来感染症を疑うに有用であると考えられた。

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) Dr. Jann-Tay Wang, Shan-Chwen Chang M.D., Ph.D.: *Citrobacter* species. www.antimicrobe.org/b93
- 2) Cai T., Giubilei G., Vichi F., et al: A rare case of lethal retroperitoneal abscess caused by *Citrobacter koseri*. *Urologia internationalis*, 79: 364—366, 2007.
- 3) Hauser L., Menasie S., Bonacorsi S., et al: Fatal transfusion-transmitted infection due to *Citrobacter koseri*. *Transfusion*, 56: 1311—1313, 2016.
- 4) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報科. 輸血による細菌感染症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科. 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, 2009~2018.
- 6) 岡崎亮太, 竹谷 健, 兒玉るみ, 他: 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. 日本輸血細胞治療学会誌, 61: 546—549, 2015.
- 7) 名雲英人: 血液センターの輸血臨床への寄与 保存前白血球除去と初流血除去等による細菌汚染の防止効果について. 日本輸血細胞治療学会誌, 62: 224, 2016.
- 8) Razjou F., Dabir Moghaddam A., Karimi G., et al: Platelet Septic Transfusion Reactions in Patients With Hemato-Oncological Diseases. *Iranian Journal of Pathology*, 12: 112—118, 2017.
- 9) Fernandes C., Oliveira M. C., Jorge M. T.: A case report of *Citrobacter koseri* bacteraemia after transfusion of contaminated red cells. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 22: 450—451, 2012.
- 10) Sechter I., Altmann G., Cahan D., et al: Antigenic Scheme of *Citrobacter koseri*. *J Clin Microbiol*, 14: 620—622, 1981.
- 11) Brecher M. E., Hay S. N.: Bacterial contamination of blood components. *Clinical microbiology reviews*, 18: 195—204, 2005.
- 12) 宮本恭兵, 平松真燈佳, 足川財啓, 他: *Citrobacter koseri* による壊死性軟部組織感染症の1例. 日本救急医学会雑誌, 20: 37—41, 2009.
- 13) 三谷孝子, 橋本浩司, 千葉眞彰, 他: 濃厚血小板製剤の細菌. 日本輸血学会雑誌, 42: 294—298, 1996.
- 14) Hillyer C. D., Josephson C. D., Blajchman M. A., et al: Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 575—589, 2003.
- 15) 一般社団法人日本輸血・細胞治療学会: 平成27年度血液製剤使用実態調査データ集, 2016.
- 16) Kuehnert M. J., Roth V. R., Haley N. R., et al: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*, 41: 1493—1499, 2001.

CITROBACTER KOSERI INFECTION DERIVED FROM PLATELET TRANSFUSION FOR SEVERE APLASTIC ANEMIA

Taro Nakajima¹⁾, Toshimitsu Ueki²⁾³⁾, Masahiko Sumi²⁾, Yuki Hiroshima²⁾, Shohei Nakata³⁾, Takayoshi Tokutake³⁾, Fumio Shiratori³⁾ and Hikaru Kobayashi²⁾³⁾

¹⁾Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine

²⁾Department of Hematology, Nagano Red Cross Hospital

³⁾Division of Transfusion Medicine, Nagano Red Cross Hospital

Abstract:

A 53-year-old man undergoing immunosuppressive therapy was treated by platelet transfusion for severe aplastic anemia. 47 minutes after the start of transfusion, abdominal pain and nausea, diarrhea, and vomiting were observed, followed by chills and fever of 38 °C. Gastrointestinal tract infection was suspected and abdominal CT was performed. Results showed gastrointestinal edema, and he was diagnosed with gastrointestinal tract infection. Blood transfusion was continued, and was completed after 2 h 50 min. Blood cultures were collected, and antibiotics were administered 3 h 50 min after transfusion. Endotoxin was markedly high at 188,900 pg/ml. From the blood culture, *Citrobacter koseri* (*C. koseri*) was detected. Culture of residual specimens in the transfusion bag also detected *C. koseri*, which was found to be of the same strain on later genetic analysis. On the fourth day, septic shock, anuria, hypoxemia occurred. He was transferred to the ICU and placed under artificial respiration management, with continuous filtration dialysis and endotoxin adsorption therapy performed in combination. His condition gradually improved.

In transfusion-derived bacterial infection, atypical early symptoms can make diagnosis difficult and may require more attention, particularly in immunosuppressed patients.

Keywords:

Bacterial contamination, Platelet transfusion, *Bacteremia*, *Aplastic anemia*, *Citrobacter koseri*