

血小板輸血後に *Escherichia coli* による敗血症性ショックを来した 1 例

渡辺 和亮¹⁾ 大石 沙織¹⁾ 高野 勝弘²⁾ 中嶋ゆう子¹⁾ 原 順一¹⁾
多田 正人¹⁾ 熊谷 拓磨³⁾ 桐戸 敬太³⁾ 井上 克枝¹⁾

患者は43歳女性、急性リンパ性白血病に対して臍帯血移植が施行され、連日赤血球・血小板輸血が行われていた。移植後 Day29 の血小板輸血では製剤の外観に問題はなくスワーリングも保たれていたが、輸血開始15分後に血圧低下、動脈血酸素飽和度低下、発熱、悪寒・戦慄が出現し、輸血を中止した。アナフィラキシーショックを疑いヒドロコルチゾン、エピネフリン、グルカゴンを投与したが、発熱も認められたため、敗血症性ショックの可能性を考え血液培養を実施した。患者血液と輸血バッグの残余血小板製剤の培養同定検査で、血清型・菌種・泳動パターンが一致した大腸菌が同定された。また、輸血バッグの残余検体のエンドトキシン濃度は2,000pg/ml以上であった。以上より、血小板製剤を汚染した大腸菌から産生されたエンドトキシンによりショックを引き起こしたと結論付けた。血液製剤の細菌汚染は稀であるが、致死的な副反応の報告も存在する。現行のシステムでは完全に防ぐことは困難であるが、よりリスクを低減させるために、全自動微生物培養検出装置による細菌スクリーニングなど、微量な細菌同定を行えるシステムの導入を検討する必要がある。

キーワード：敗血症、大腸菌汚染、血小板輸血

緒言

血液製剤の輸血後に重篤な副反応を引き起こす原因として、ウイルス、細菌、異常プリオン等による血液製剤の病原体汚染がある。血液製剤の感染リスクを低減させるため、献血者への問診、皮膚消毒、初流血・白血球除去、製剤有効期間の制限、外観確認が実施され、2000年以降には、HBV、HCV、HIVなどのウイルスに対してID-Nucleic acid Amplification Test (ID-NAT)や抗体検査が施行されている¹⁾。これらの対策に対して、稀ではあるが発生すると重篤な結果を生じる細菌汚染の対策は十分でないのが現状である。今回、急性リンパ性白血病患者に血小板製剤を輸血したことにより敗血症性ショックを来した症例を経験したので報告する（当院の倫理委員会承認済み）。

症例

症例は43歳女性。白血球の著増と芽球の出現を指摘され、当院血液・腫瘍内科でPh染色体陽性急性リンパ性白血病と診断、寛解導入療法が開始された。輸血では搔痒感など軽度の輸血副反応を認めるのみであった。

寛解導入療法、強化地固め療法2コース施行した後には分子的完全寛解が得られたが、Ph染色体陽性であり初発時の白血球数が極めて多かったことから、第一寛解期に造血幹細胞移植を行う方針となった。

シクロホスファミド+全身放射線照射を前処置とし、臍帯血移植が施行された (Day0)。移植後は発熱や下痢が認められ、Day21に好中球生着、Day29血小板数 (Plt) $23 \times 10^3/\mu\text{l}$ であったため、血小板輸血となった。製剤の外観に異常がなく、有効期限内 (製造4日目)、スワーリングが保たれていることを確認の上、輸血が開始された。開始15分後、血圧低下 (76/63mmHg)、呼吸数の上昇 (30回/分)、動脈血酸素飽和度の低下 (SpO₂ 88%)、発熱、腹痛、嘔吐、下痢、悪寒・戦慄が出現したため、血小板輸血が中止された。直後の血液検査では、CRP 0.69mg/dl、Plt $12 \times 10^3/\mu\text{l}$ であった。quickSOFA陽性であり敗血症性ショックや、アナフィラキシーショックの可能性が考えられた。ヒドロコルチゾンでは血圧上昇が認められず、アドレナリン0.5mgを合計3回、グルカゴン1mgの投与を行ったが血圧上昇効果は一時的で、平均血圧 >65mmHg の維持の

1) 山梨大学医学部附属病院検査部

2) 山梨大学医学部附属病院輸血細胞治療部

3) 山梨大学医学部血液・腫瘍内科

連絡責任者：高野 勝弘, E-mail : takanok@yamanashi.ac.jp

〔受付日：2023年9月15日、受理日：2024年1月5日〕

表1 本症例で行った輸血副反応に関連した検査のまとめ

	輸血前患者血液	輸血後患者血液	輸血製剤
重症アレルギーに関連した検査	<ul style="list-style-type: none"> ・トリプターゼ <1.0μg/l ・抗ハプトグロビン抗体 陰性 ・抗IgA抗体 陰性 ・ハプトグロビン \geq6mg/dl ・IgA 欠損ではない 	<ul style="list-style-type: none"> ・トリプターゼ 1.7μg/l 	
細菌感染・汚染に関連した検査		<ul style="list-style-type: none"> ・細菌培養・同定試験 <i>E. coli</i> 血清型 O15 VT1 陰性, VT2 陰性 	<ul style="list-style-type: none"> ・細菌培養・同定試験 <i>E. coli</i> 血清型 O15 VT1 陰性, VT2 陰性 ・エンドトキシン濃度 >2,000pg/ml ・同時製造品の無菌試験 陰性

ためにノルアドレナリンを最大0.11 μ g/kg/分で持続する必要があった。またこの時の血液ガス分析検査で乳酸35mg/dlと上昇しており、Sepsis-3の敗血症性ショックの基準を満たした。血液検査ではプロカルシトニン1.11ng/ml、翌朝の血液検査ではCRP9.02mg/dlと上昇し、血液培養が陽性となった。血液培養の同定・感受性試験では、ペロ毒素陰性 *Escherichia coli* (*E. coli*) が検出され、*E. coli* による敗血症性ショックであったと診断された。その後、腸炎、肝障害、ウイルス性脳症を疑う痙攣発作などを併発したが、全身状態は徐々に回復し、Day143にリハビリ目的に転院した。現在も寛解を維持し、経過観察中である。

敗血症性ショックと血小板製剤との因果関係

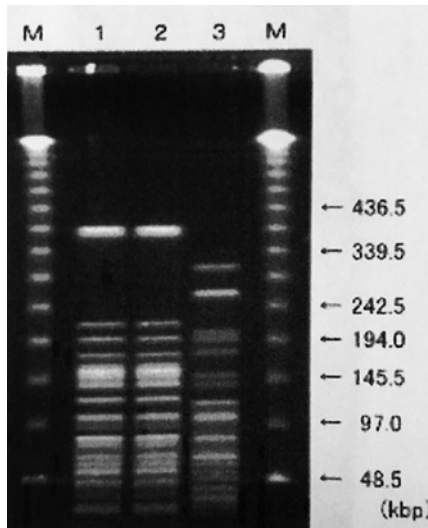
本症例では、輸血開始後15分でショック症状がみられたため輸血を中止し、製剤バッグを回収して冷蔵保存した。その後、血液培養から *E. coli* が検出され、血小板製剤の細菌汚染による敗血症性ショックの可能性が考えられたため、製剤の遡及調査、原因検索を行う方針とした。アナフィラキシーに関連した検査は日本赤十字社で施行し、抗ハプトグロビン抗体、抗IgA抗体ともに陰性であった。トリプターゼは輸血前<1.0 μ g/l、輸血後1.7 μ g/l (参考基準値2.1~9.0 μ g/l) で軽度上昇していたものの、アナフィラキシーショックであったと確定できるほどの上昇ではないと判断した(表1)。製剤汚染に関連した検査としては、残余血小板からエンドトキシン(2,000pg/ml以上)が検出された。また、残余血小板からも患者血液培養と同じく *E. coli* が検出された。患者血液および血小板製剤から分離された菌株の同定・感受性試験、ペロ毒素試験を日本赤十字社に依頼し、いずれも血清型O15、ペロ毒素VT1、VT2陰性の *E. coli* であることが確認された(表1)。また、パルスフィールドゲル電気泳動解析を行い、患者血液由来の菌株及び血小板製剤由来の菌株が同一菌株であると判定した(図1)。以上から、血小板製剤を

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、同じ献血血液から作製された新鮮凍結血漿を2週間培養する無菌試験を行ったが、菌は検出されなかった。また、献血者の問診、血液培養採取、血液検査などを再度行ったが、異常は認められなかった。

考 察

今回、我々は汚染された血小板製剤を輸血したことにより敗血症性ショックをきたした症例を経験した。血液製剤の細菌汚染は稀ではあるが、製剤の種類としては血小板製剤がほとんどであり、保存方法が20~24 $^{\circ}$ Cの室温で水平振盪させているため細菌が増殖しやすい環境下であることが考えられる²⁾。今回、献血者への再問診や再検査で異常はなく、細菌の混入経路は特定できなかった。しかし、献血者が無症候性菌血症を発症していた可能性は残る。同じ献血血液から作製された新鮮凍結血漿の無菌試験で菌が検出されなかったことから、凍結により菌が死滅したと考えられ、これまでの知見の通り、血小板製剤の常温保存が細菌感染症のリスクを高めたと推測された。

日本では、血液製剤の細菌汚染例が2007年~2020年に21件報告された³⁾⁴⁾。21件は全て血小板製剤であり、うち13件は本例と同じ4日目の製剤であった。21件の症状発現までの時間及び主な症状・症候を、グラム陰性菌/グラム陽性菌別に集計すると、グラム陰性菌では症状の出現が早い傾向が見られ(図2)、血圧低下、高度の頻脈、酸素飽和度低下、嘔吐・下痢が認められるケースが多かった(図3)。本症例も輸血開始後15分という短時間での症状発現に加え、血圧低下、頻脈、酸素飽和度の低下、消化器症状などが認められ、アナフィラキシーショック及び敗血症性ショックの両者に対する検査・治療を行った。当初はアナフィラキシーを疑ったものの結果的に細菌汚染が原因であった教訓的な症例であり、特にグラム陰性菌が原因の場合は、症状発



M. DNA size merker (Lambda Ladder)

- 1. 患者由来株
- 2. 血小板製剤由来株
- 3. 標準株 (NBRC15034)

図1 パルスフィールドゲル電気泳動解析

患者血液及び血小板製剤から分離された菌株を、制限酵素 SpeI を使用してパルスフィールドゲル電気泳動で解析した。M: マーカー, 1: 患者由来株, 2: 血小板製剤由来株, 3: 標準株 (NBRC15034)

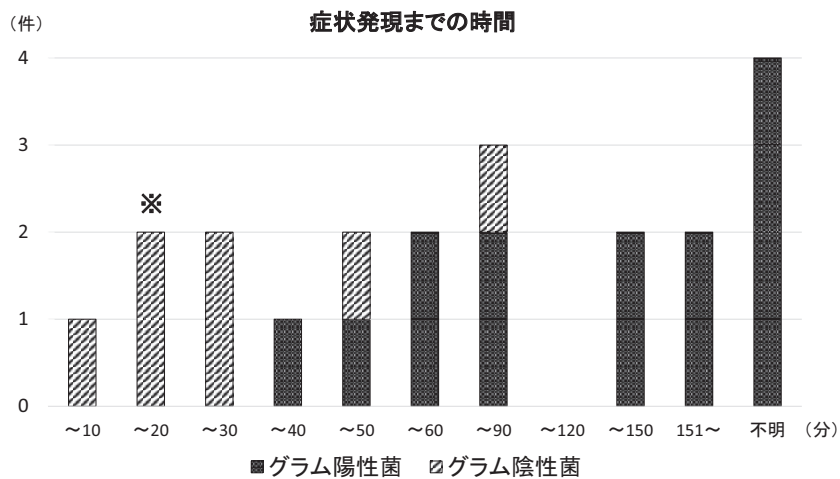


図2 グラム陽性菌/グラム陰性菌別の症状発現までの時間

文献3)及び4)をもとに作成(本症例を含む)。本症例が該当する部分に※を付記した。グラム陰性菌では、輸血開始後早期に症状が発現する傾向が見られる。

現までの時間が短く、ショックに起因する症状・症候が前面に出ることを知っておくことが重要と考えられた。

細菌汚染対策として、各医療機関では製剤の外観チェックが実施されている。血小板製剤では、細菌汚染の際に凝集、スワーリングの消失などが観察されることがある。菌種により異なるが細菌量が $10^6 \sim 10^8$ CFU/ml以上に達すると異常がみられると報告されており、感度は低い⁵⁾⁶⁾。今回の製剤は、払い出し時に外観の異常はなく、細菌混入があったとしても $10^6 \sim 10^8$ CFU/ml未満であった可能性がある。外観チェックは簡便かつ重要であるが、細菌汚染を検出するのに十分な方法と

は言えない。

日本赤十字社での細菌汚染対策としては、献血時の問診の強化、皮膚消毒法の改良、初流血除去、諸外国より短い有効期限の設定などが行われているが、現状ではやはり完全に防ぐことはできない。現行法以外には、高感度検査である全自動培養装置(BACT/ALERT[®])などの培養系検査が有望である。英国では、血小板製剤に対してBACT/ALERT[®]システムを導入してから敗血症等の発生頻度、死亡件数は低下傾向である。また、培養検査を行ってから出荷しているため使用期限を延長している⁷⁾⁸⁾。日本では培養系検査は導入されていないが、日本赤十字社が、BACT/ALERT VIRTUO[®]を評

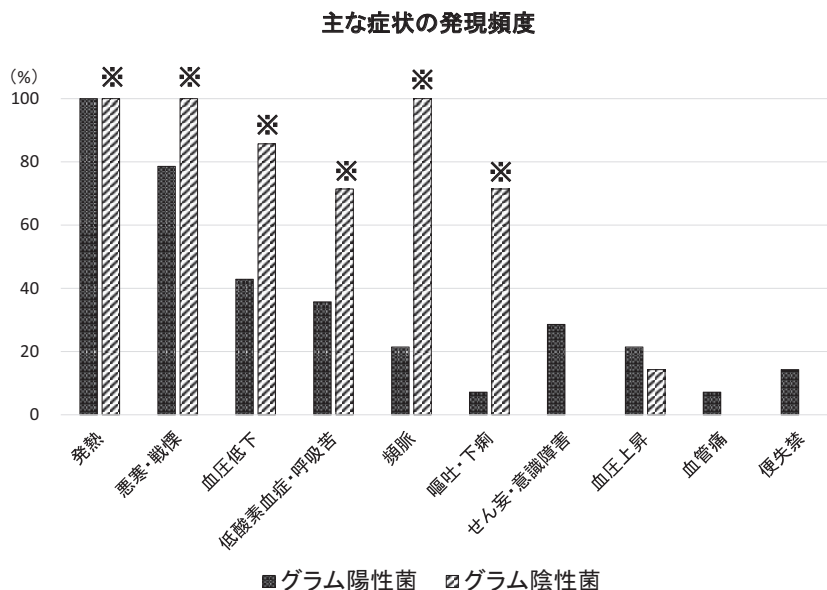


図3 グラム陽性菌/グラム陰性菌別の症状発現頻度

文献3)及び4)をもとに作成(本症例を含む)。本症例が該当する部分に※を付記した。グラム陰性菌では、血圧低下、低酸素血症、頻脈、消化器症状を呈する頻度が高い傾向がある。

価し、血小板製剤の細菌スクリーニング検査としての妥当性を報告している⁸⁾。それによれば、40時間振とう後の製剤中の菌数が10CFU/ml以上のときには、BACT/ALERT VIRTUO[®]により24時間以内に陽性判定できることが明らかとなった。しかし、菌株と製剤ロットの組み合わせによっては菌数が少なくなり、偽陰性のおそれがあることが示唆された⁸⁾。実際に、BACT/ALERT[®]を導入している国々でも、検査をすり抜ける事例が報告されており⁹⁾、完全な細菌汚染対策とは言えない。さらに、日本は諸外国と比較して、細菌汚染の報告件数は元々少なく⁴⁾、BACT/ALERT[®]の効果が同じように得られるかは不透明である。培養系検査以外には、ドイツで実施されている16S ribosomal RNAの核酸増幅検査も検討の余地がある¹⁰⁾。細菌に普遍的に存在する塩基配列を標的とすることで製剤に混入した細菌を網羅的に検出可能である。コンタミネーションへの対応が必要だが、培養法よりも結果判定までの時間が短いことが最大のメリットである¹¹⁾。

血液製剤の細菌汚染は、稀ではあるが、重篤な転帰をとりうるため、今後さらなる対策が必須である。日本赤十字社では、2025年1月の運用開始を目標に、血小板製剤の細菌スクリーニング検査を導入する準備を進めている¹²⁾。また当院のような血液製造施設のない県では、診療科から午前中に血小板製剤の投与指定がある場合等は前日に他県から配送してもらわざるを得ず、そこで1日経過してしまう。より安全と考えられる3日目までの血小板を使用できるよう、血液センターに

は運用改善していただくことも重要と考える。各医療機関での対策には限界があるが、本症例を経験後、当院でも製剤の外観チェックを強化し、事後検証できるよう製剤セグメントを保存しておく措置をとっている。

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：本論文を作成するにあたり、検査等に御協力くださった日本赤十字社関東甲信越ブロック山梨県血液センター元所長の杉田完爾先生、東保一様をはじめ日本赤十字社の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) 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.
- 2) 川尻千華, 横田 朗, 山崎敦子, 他: 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. 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 46-50, 2011.
- 3) 日本赤十字社血液事業本部医薬品情報課輸血情報: 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—2018年—, 1812-165.
- 4) 日本赤十字中四国ブロック血液センターホームページ: 赤十字血液シンポジウム.
<https://www.bs.jrc.or.jp/csk/bbc/2022/01/3-3.html>
(2023年8月現在).

- 5) 日本赤十字社血液事業本部医薬品情報課輸血情報：血小板製剤による細菌感染にご注意ください—2017年—, 1712-156.
- 6) 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.
- 7) Serious Hazards of Transfusion ホームページ：2022 Annual SHOT Report — Individual Chapters (20. Transfusion-Transmitted Infections (TTI) 2022). <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/20-Transfusion-Transmitted-Infections-TTI-2022.pdf> (2023年8月現在).
- 8) 松本真実, 池田洋平, 蕎麦田理英子, 他：血小板製剤の細菌検査における BacT/ALERT VIRTUO の評価. 日本輸血細胞治療学会誌, 67 : 432—439, 2021.
- 9) Ramirez-Arcos S, DiFranco C, McIntyre T, et al: Residual risk of bacterial contamination of platelets: six years of experience with sterility testing. *Transfusion*, 57: 2174—2181, 2017.
- 10) Schmidt M, Ramirez-Arcos S, Stiller L, et al: Current status of rapid bacterial detection methods for platelet components: A 20-year review by the ISBT Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party Subgroup on Bacteria. *Vox Sang*, 117: 983—988, 2022.
- 11) 吉政 隆, 松本真実, 池田洋平, 他：血小板製剤の細菌検査としての細菌 16S rDNA リアルタイム PCR 法の評価. 日本輸血細胞治療学会誌, 69 : 434—441, 2023.
- 12) 厚生労働省ホームページ：薬事・食品衛生審議会薬事分科会令和4年度第1回血液事業部会資料. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_29486.html (2023年8月現在).

ESCHERICHIA COLI-INDUCED SEPTIC SHOCK AFTER PLATELET TRANSFUSION: A CASE REPORT

Kazuaki Watanabe¹⁾, Saori Oishi¹⁾, Katsuhiko Takano²⁾, Yuko Nakajima¹⁾, Junichi Hara¹⁾, Masato Ohta¹⁾, Takuma Kumagai³⁾, Keita Kirito³⁾ and Katsue Suzuki-Inoue¹⁾

¹⁾Department of Laboratory, University of Yamanashi Hospital

²⁾Department of Transfusion Cell Therapy, University of Yamanashi Hospital

³⁾Department of Hematology and Oncology, University of Yamanashi

Abstract:

A 43-year-old female with acute lymphoblastic leukemia received an umbilical cord blood transplant and required frequent red blood cell and platelet transfusions. On day 29 after the transplant, platelet transfusion was started based on the appearance of the blood bag and swirling. After 15min, the patient's blood pressure and arterial oxygen saturation had decreased, and fever, chills, and shivering appeared. Based on the symptoms, anaphylactic shock was suspected, and hydrocortisone, epinephrine, and glucagon were administered. Blood culture was performed for possible septic shock. Bacterial identification tests of blood and residual samples of the platelet bag showed *E. coli* with matched serotypes, species, and pulsed-field gel electrophoresis patterns. Endotoxin level in the residual sample of the platelet bag was >2,000pg/ml, and endotoxin produced by *E. coli* contamination in the platelet bag was therefore considered to have caused her shock and related symptoms. Bacterial contamination of blood products is a rare but potentially lethal complication. Current transfusion systems cannot completely prevent bacterial contamination. Reducing the risk of contamination requires the introduction of systems such as the automated microbial detection system, which can identify trace amounts of bacteria.

Keywords:

Sepsis, *Escherichia coli* contamination, Platelet transfusion