

喉頭全摘出術後に発症した輸血後移植片対宿主病 (GVHD) 症例について

浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 野末道彦教授)

峯田 周幸, 酒井 丈夫, 鈴木 郁子, 国本 幹乃, 佐藤 守彦
安原 秋夫, 石崎 久義, 森田 浩史, 野末 道彦

A CASE OF TRANSFUSION-ASSOCIATED GVHD AFTER THE TOTAL LARYNGECTOMY

HIROYUKI MINETA, M.D., TAKEO SAKAI, M.D., IKUKO SUZUKI, M.D.
MIKINO KUNIMOTO, M.D., MORIHIKO SATOU, M.D., AKIO YASUHARA, M.D.
HISAYOSHI ISHIZAKI, M.D., HIROSHI MORITA, M.D. and MICHIIKO NOZUE, M.D.

Department of Otolaryngology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

We report a case of fatal transfusion-associated graft versus host disease (GVHD) that developed in a patient with laryngeal cancer. After a 39.6Gy irradiation dose, total laryngectomy with right radical neck dissection was performed. The postoperative course was uneventful. However, seven days after blood transfusion, high fever (38.5°C) suddenly appeared. On the ninth day, watery diarrhea and facial erythema were observed. On the 12th day, liver disturbance and pancytopenia developed. The patient died on the 16th day because of overwhelming sepsis.

Transfusion-associated GVHD has a mortality rate of more than 90%. Therefore, the most important procedure for preventing GVHD is the use of irradiated blood products. Furthermore unnecessary blood transfusion should be avoided.

Key words: 喉頭癌, GVHD, 輸血

A95-0891-94801

1. はじめに

術後1-2週間に発熱・紅斑・白血球減少などをきたし予後不良な病態は“術後紅皮症”とよばれ¹⁾, 極めて重篤な術後合併症の1つにあげられている。最近, その本態は輸血 (おもにTリンパ球) により引き起こされる移植片対宿主 (Graft Versus Host: GVH) 反応である²⁾⁻⁶⁾, と言われている。すなわち, Graft (供血者) 血中リンパ球がHost (患者) 内に生着し, Hostの組織を非自己と認識し攻撃・破壊する反応である。

今回, 私たちは喉頭全摘出術後に生じた輸血後移植片対宿主病 (Graft Versus Host Disease) を経験したので, 反省も含め若干の考察を加えて報告する。以下, 輸血後GVHDと略す。

2. 症 例

T・M 60歳 男性

主訴: 嗄声

既往歴: 糖尿病, 肝硬変

家族歴: 特記すべきことなし

経過: 1988年夏頃より嗄声に気付くが放置していた。1990年12月頃より嗄声が増強したため1991年1月7日当院耳鼻科を受診した。咽頭痛, 嚥下痛はなく, 呼吸障害も認められなかった。1月11日入院した。

局所所見: 右声帯を中心に右喉頭室・仮声帯及び声門下, さらに前連合を越えて左声帯にわたり白苔を伴う易出血性の腫瘍が存在していた。また, 右声帯は固定されていた (図1)。右中深頸リンパ節が小指頭大に腫脹していた。喉頭腫瘍の生検で, 高分化型扁平上皮癌と診断された。胸部X線写真は異常なかった。

診断: 喉頭癌 (glottic type. T3 N1 M0. stage 4)

入院時 (1月11日) 検査所見 (表1): 赤血球数386万, 網状赤血球数20%で, 大球性高色素性貧血を認め

た。白血球数3100, 血小板数6.8万であり, 汎血球減少を認めた。

出血時間 3 分, PT11.9秒 (91%) APTT 29.7秒 (93%) であった。

GOT 67, GPT 52, LDH 416, γ -GTP 665, 総ビリルビン値1.1で肝酵素の上昇がみられた。アルブミン値は 4.6g/dl であった。

空腹時血糖値は 249mg/dl と上昇し, 日内変動(朝食前249, 後393, 昼食前323, 後349, 夕食前248, 後259, 23時238) からも糖尿病が認められた。

入院後の経過:

1) 糖尿病; 未治療の状態であったが, 入院後より食事療法及び経口糖尿病薬による治療を開始した。2 月下旬より糖尿病食23単位と Glibenclamide 1 錠 (2.5mg) でコントロールされるようになった。

2) 肝硬変; 食道ファイバーにて静脈瘤が指摘された。また, ICG 試験は停滞率0.1%であった。食道静脈瘤を併発した代償性肝硬変と診断された。腹部エコー

ー・腹部 CT で肝癌は否定された。食道静脈瘤は Red Color Sign 陽性であり, 1991年 1 月31日と 2 月 7 日に硬化療法が施行された。保存的に治療し, 2 月25日は GOT 22, GPT 20, 総ビリルビン値0.8, γ -GTP 171 と

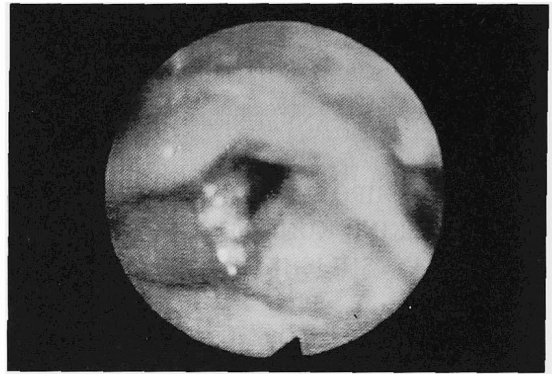


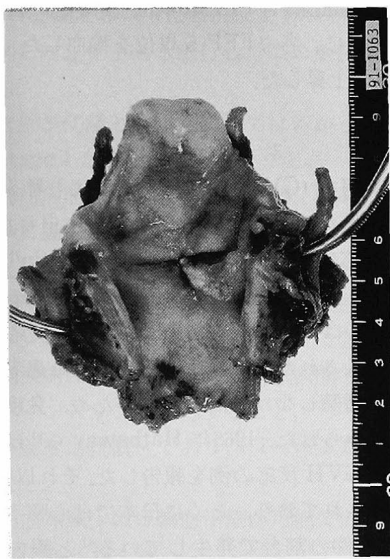
図1 右声帯を中心に右喉頭室・仮声帯及び前連合を越えて左声帯にわたり白苔を伴う腫瘍が存在する。右声帯は固定されていた。

表1 入院時(1月11日)検査所見

血液生化学		血 算	
Na(mEq/L)	139	RBC(/ μ l)	386×10^4
K(mEq/L)	4.1	MCV(fl)	112
Cl(mEq/L)	104	MCH(pg)	38.1
BUN(mg/dl)	14.0	MCHC(%)	33.4
Cre(mg/dl)	0.6	HGB(g/dl)	14.8
T.Bil(mg/dl)	1.1	HCT(%)	42.2
GOT(IU/L)	67	網状赤血球数(%)	20
GPT(IU/L)	52	WBC(/ μ l)	3100
LDH(IU/L)	416	好中球(%)	53
ALP(KAU)	11.7	好酸球(%)	1
γ -GTP(IU/L)	665	好塩基球(%)	1
CHE(Δ pH)	0.80	リンパ球(%)	39
総タンパク(g/dl)	7.3	単 球(%)	6
アルブミン(g/dl)	4.6	PLT(/ μ l)	6.8×10^4
空腹時血糖(mg/dl)	249		
尿定性		出血・凝固	
タンパク	—	出血時間(分)	3
糖	3+	PT (秒)	11.9
ケトン	—	(%)	91
潜血	—	APTT (秒)	29.7
比重	1.024	(%)	93
胸部X線写真	異常なし		
心電図	異常なし		

なった。

3) 汎血球減少症；骨髓生検の結果では骨髓の形成不全は見られず，肝硬変に伴う脾機能亢進のため生じていると診断した．特に積極的な治療はせず，手術前



持続し、第9病日より顔面及び前胸部に紅斑が出現し、水様性下痢が見られるようになった。白血球数の減少もみられた。抗生物質による薬剤アレルギーが原因と考え、抗生物質の変更（PIPC・CLDM・CMZ → IPM/CS・バクター）を行い、G-CSFを投与した。しかし、発熱・紅斑・下痢は依然持続し、紅斑は四肢・背部にもひろがり、それぞれ融合し紅皮症を示すようになった（図3）。水泡形成はみられなかった。第12病日には白血球数・血小板数の減少のほかに、GOT・GPT・総ビリルビン値の上昇がみられた。輸血後GVHDと診断し、プレドニゾロン・ミゾリビンの投与を行ったが、DICを併発し、敗血症のため4月12日（第16病日）に死亡した。

術前・術中・術後の輸血（表2）：3月20日の血液検査所見では、赤血球数335万、白血球数2000、血小板数3.8万、出血時間1.5分、PT 12.1秒（88%）、APTT

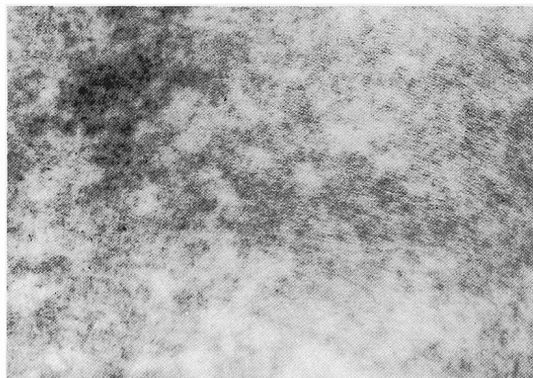


図3 前胸部の皮疹－皮疹は融合して紅皮症を呈している。水泡形成はみられない。

30.2秒（92%）であった。血小板上昇を目的として3月25日に濃厚血小板を20単位輸血した。手術中（3月27日）に新鮮血200ml・生血400mlを輸血した。生血は親族（患者の息子）からのものであった。第1病日に、新鮮凍結血漿（FFP）10単位・濃厚血小板8単位、第2・3病日に、各々FFP 5単位を輸血した。血小板数は8.4万と上昇した。

3. 考 察

移植片対宿主（GVH）反応は、外部より移入された免疫担当組織（おもにTリンパ球）が宿主自身を攻撃・破壊する反応で、その概念は1956年 Trentin⁷⁾により確立された。人におけるGVH反応は、1959年 Mathéら⁸⁾によつてはじめて報告された。GVH反応が起こるには、移入されたリンパ球が宿主である患者の生体内で生着し増殖しなければならないため、免疫不全状態の患者にみられた。1965年 Hathawayら⁹⁾は輸血により生じたGVH反応の例を報告した。それ以後、種々の報告がなされており、とくに日本では心臓手術例中約660件に1件の割合で発生している⁴⁾と報告されている。

GVHD (GVH Disease) には急性型と慢性型とがあるが、輸血後GVHDは大部分が急性型の病像をしめす¹⁰⁾¹¹⁾。輸血後1-2週間して発熱・皮疹が出現し、肝機能障害・汎血球減少が引き続いて生じる。下痢を伴う場合もある。そして、治療に反応せず90%以上が死亡する²⁾³⁾⁴⁾¹¹⁾（表4）。

本症例も輸血後7日目に突然発熱し、紅斑と下痢を伴っていた。また、肝酵素の上昇や血小板数・白血球

表3 輸血後GVH反応と骨髄移植後GVH反応の比較（文献¹¹⁾より引用）

	輸血後GVH反応	骨髄移植後GVH反応
急性GVH反応	稀(0.1~1%) 約2~30日後に発症	しばしば(70~80%) 約5~60日後に発症
慢性GVH反応	ほとんどみられない	しばしば(25~40%) 早くて約30日以降、通常約100日以降に発症
汎血球減少	ほとんど必発	稀
骨髄の低形成・無形成	ほとんど必発	稀
発熱	必発	必発
皮膚病変	必発	必発
肝障害	必発	必発
下痢	ほとんど必発	必発
治療に対する反応	ほとんど反応しない	よく反応する(80~90%)
死亡率	90~100%	10~15%

数の減少を示し、赤血球数の軽度減少も認められ、輸血後 GVHD の所見に合致していた。

以下、本症例について反省を加え検討してみると、

A. 喉頭全摘出術は適切な治療法であったか？

糖尿病・肝硬変といった合併症をもつ喉頭癌(T3 N1 M0)症例に対して手術を施行した際の根拠は以下の通りである。

- 1) 年齢が60歳と喉頭癌にしては若かったこと、
 - 2) Stage 4 と進行癌であったこと、
 - 3) 術前照射 39.6Gy. を行ったが、腫瘍の消失が無く明らかに腫瘍が残存し、声帯は固定されたままであったこと、
 - 4) 肝硬変に伴う脾機能亢進のため汎血球減少を呈しており、化学療法が不可能であったこと、
 - 5) 糖尿病は食事療法と経口糖尿病薬でコントロールされ、インスリンに反応すること、
 - 6) 肝硬変は代償性であり、PT・APTT も正常値であったこと、
 - 7) 汎血球減少には輸血治療が可能であり、出血時間も正常であったこと、
 - 8) 本人及び家族が積極的な治療を希望したこと、
- これらから、現時点で考えられる治療の中で最も根治性の高いものとして、喉頭全摘出術＋根治的頸部郭清術を選択した。この件については間違いではなかったと考えている。また、術前・術後の管理、術中の操作とくに手術時間を短くし、出血を極力減らすことが大切である。

高齢化社会に伴い、種々の合併症をもつ患者が多くなると思われる。そして、喉頭癌は癌の中でも予後の良いものであり、根治を目的に対処する場合も当然増えるであろう。肝硬変症例では、創傷治癒の遷延・止血の困難などが考えられるが、本症例においては出血量 290ml と少なく、術中の出血に悩まされることはなかった。また、術後経過も順調で瘻孔形成もなく、少なくとも代償性肝硬変症例においては、喉頭全摘出術＋片側根治的頸部郭清術は十分可能であると思われる。

B. 輸血療法は適切であったか？

1) 血小板輸血について；本症例の場合肝硬変に伴う脾機能亢進のため汎血球減少を示していた。術前の血小板数は3.8万と著しく低下しており、血小板数上昇の目的で術前に濃厚血小板を20単位輸血し、術後出血の危険性の高い第1病日にも8単位輸血した。手術を施行する場合5万以上は必要¹²⁾¹³⁾と考えられること、

また出血してから血小板輸血をしても効果が乏しいこと、さらに脾機能亢進のため血小板の turn over は短いと想定されること、などからこれらの血小板輸血は妥当であったと考えられる。

2) 新鮮血・生血の輸血について；新鮮血や生血の輸血の目的は、血球成分の補給以外に凝固因子やアルブミンの補給である。まず、赤血球について考えると、術前の3月26日の所見(赤血球数310万、Hb 11.4、Ht 31.5)では貧血状態であった。術中出血 290ml、術中輸血は新鮮血 200ml、生血 400ml であった。術後の3月28日の所見は、赤血球数339万、Hb 12.1、Ht 35.9 であり、輸血の効果はみられている。しかし、術前の貧血は慢性のものであり、かつ臨床症状もなく、この程度の出血量では輸血する必要はないと思われる。また、Hb 11.4 と Hb 12.1 とで酸素運搬能に臨床上的問題となる差が生じるとは思われない¹²⁾。体液に変動があった場合、術後の赤血球数は術前の80%前後に維持する方が末梢循環不全をきたしにくい¹⁴⁾と言われており、この点からも今回の輸血は不必要であったと考えられる。赤血球は血管外プールが少ないために、出血に際しすぐに異常値を示すが、急いで輸血をする必要はなく、また、輸血をする場合も正常値に戻すのではなく、術前の状態に戻せばよい。

白血球については全く補給する意味はない。

血小板については血小板輸血で補給し、全血で補給するべきではない。

凝固因子について考えると、凝固因子は約30%の活性があれば出血傾向は示さない¹⁴⁾。本症例では 290ml の出血により 4-5% の活性低下が生じたと推定されるが、凝固因子は半減期の短い rapid turn-over protein や急性炎症タンパクから構成され、組織の損傷に伴い急速に補充される傾向があり、この程度の低下で術前の PT・APTT が正常である患者に補充する必要はないと思われる。アルブミン補給の面から考えると、290ml の出血で約 7.6g のアルブミンが失われたことになる [出血量 × (1 - Ht 値) × 血漿アルブミン値: $290 \times (1 - 0.34) \times 4.0 \times 10^{-2}$]。体内でのアルブミン合成(正常人1日12g)を考慮しない場合、循環血液量を 4000ml とすると、血漿アルブミン値は 0.3g/dl 低下し、血中膠質浸透圧は 1.5mmHg 低下したことになる。血中アルブミンの大きな働きである血中膠質浸透圧(正常値: 28mmHg)の維持からすると、1.5mmHg の低下は意味のある変化とは思われない。一般的に血中アルブミン値が 3.0g/dl 以上に保たれていれば、血

中膠質浸透圧は維持でき乏尿・浮腫・肺水腫といった合併症は避けられる。アルブミン値が術前の70%以下にならないようにすることが大切である¹⁴⁾と言われている。

新鮮血・生血は K^+ が生理的濃度であること、凝固因子がほぼ正常と同量あること、などが利点であり大量輸血の際によく使用されるものである。しかし、その中のリンパ球により GVHD を引き起こす危険があり、その使用に際しては十分注意しなければならない。まして、親族からの生血は厳に慎まなければならない。

以上から、本症例では新鮮血・生血の輸血の必要性はなかったと思われる。

3) 新鮮凍結血漿 (FFP) 輸血について；FFP はその性状から、循環血漿量の改善や、凝固因子の補充を目的として使用されている。これらの点については、前述の通り本症例においては、その必要性はないものと考えられる。肝障害合併症例の手術という理由だけで単純に使用すべきではない。

C. 発熱についての対処は適切であったか？

術後順調に経過していたものが、第7病日の夕方より突然 38.5°C の発熱をきたした。この時点で考えられる原因は、次のものと思われる。

- 1) 創部の感染
- 2) 呼吸器感染
- 3) 泌尿器感染
- 4) 薬物 (抗生物質・麻酔薬など) アレルギー
- 5) IVH カテーテルによる感染
- 6) 輸血による障害

創部はきれいで瘻孔形成もなく、胸部X線写真・尿所見も異常なく、1), 2), 3), は否定的であった。それゆえ、頻度の高い IVH カテーテルによるものを考えたことは、妥当と思われる。しかし、抜去しても解熱せず、かつ皮疹や下痢の出現により薬物アレルギーを考え薬物を変更した。しかし、発熱は持続し、白血球数や血小板数の減少を示し、さらに肝酵素の上昇をみて、輸血後 GVHD を想定した。皮疹の生検や骨髓生検をすばやく施行していれば、もう少し早く診断されたと思われるが、病状の進行が著しく解熱対策の反応をみる時間すらなかったことを考えると、仕方のないものと思われた。

従来、術後紅皮症といわれていた病態の多くは GVHD である²⁾⁻⁶⁾と言われており、皮膚生検は GVHD の診断に有益^{5), 15)}である。GVHD の皮膚組織所見は、基底細胞の液状変性、表皮細胞の好酸性壊死、

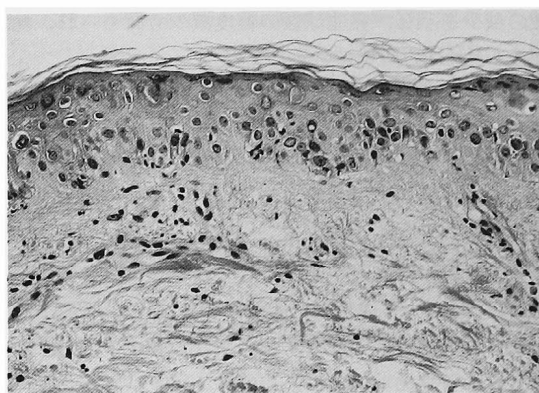


図4 皮膚組織 (×100, HE 染色) —基底細胞層へのリンパ球の浸潤、基底細胞の空胞変性がみられる。

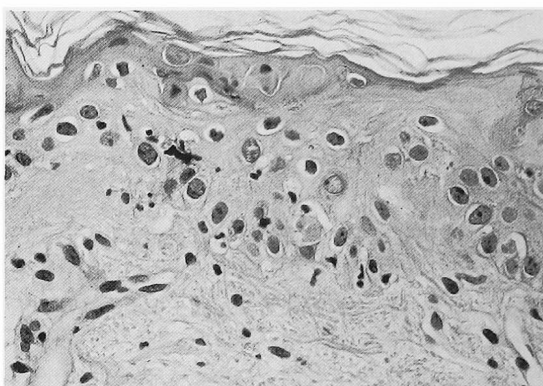


図5 皮膚組織 (×400, HE 染色) —空胞変性した細胞のまわりにリンパ球がみられ、サテライトーシスを示す。

表皮と真皮間の分離、表皮および真皮上層への OKT8 (+) 細胞 (=cytotoxic/suppressor T リンパ球) の浸潤、好酸性壊死した表皮細胞へのサテライトーシス、ランゲルハンス細胞の減少、など^{11), 16), 17)}があげられる。本症例においても、基底細胞の液状変性、基底層へのリンパ球の浸潤およびサテライトーシスが認められた (図4)。

GVHD を引き起こすのに必要な最低リンパ球数は 1×10^7 細胞/Kg¹⁸⁾といわれており、本症例の場合 $1 \times 10^7 \times 57$ 細胞 (5.7×10^8 細胞) となる。また、輸血したリンパ球数は、次の通りである。

血小板輸血: 4×10^7 個/単位 $\times 38$ 単位

新鮮血・生血: 5×10^3 個 $\times 10^3 \times 200$ /単位 $\times 3$ 単位
いずれの製剤でも GVHD は発症しうるが、後述の理由から生血の可能性が高いと思われる。

急性型 GVHD は有効な治療法がなく、大部分は死

亡するため、GVHD を予防することが大切である。

輸血後 GVHD の予防には、

- 1) unnecessary 輸血は決して行わない、
 - 2) 新鮮血やリンパ球の混入の多い血小板製剤を使用しない（特に近親者から供血者を選ばない）、
 - 3) 自己血輸血を行う、
 - 4) 輸血用血液に 15-50Gy. の放射線照射を行った後に使用する、
 - 5) 白血球除去フィルターを通して使用する、
- などが言われているが⁸⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾、現時点では 15-50Gy. 照射してから使用する方法が簡便で確実である。

特に日本人は HLA 抗原が似ており、同一の表現型をもっている機会が多く、似ているためにかえって拒絶できないことが、日本人に多い理由の一つ⁴⁾とされている。すなわち、供血者のリンパ球の HLA 表現型がホモ接合体 (a/a) で、患者も同一の表現型 (a) のヘテロ接合体 (a/b) である場合、患者組織の b 抗原を異物と認識して攻撃・破壊するためである。

なによりも、 unnecessary 輸血は行わないこと、そしてリンパ球混入の輸血をする場合はリンパ球の処理をしてから行うことが大切である。

4. おわりに

1) 喉頭全摘出術後に発症した輸血後 GVHD について報告した。

2) 輸血後 GVHD は急性型であり、治療に反応せず大部分は死亡するため、その予防が大切である。

3) unnecessary 輸血は決して行わない。そして、リンパ球混入の輸血を行う場合は、15-50Gy. 照射してから行うことが必要である。

参考文献

- 1) 霜田俊次：術後紅皮症について。外科 17：487-492, 1955.
- 2) 井野隆史：輸血による GVH 反応の実態 ―とくに手術時輸血による GVHD 様症候群―。外科 49：875-883, 1987.
- 3) 榑原高之：いわゆる術後紅皮症―この症例の病態、診断と治療―。外科 49：864-870, 1987.
- 4) 十字猛夫：輸血と GVHD。医学のあゆみ 143：613-614, 1987.
- 5) 村中正治、田所憲治：術後 GVHD 様症候群と薬物起因性の類似症状との相違点。医学のあゆみ 143：620-622, 1987.
- 6) 井野隆史：術後 GVHD 様症候群の臨床像。医学のあゆみ 143：623-624, 1987.
- 7) Trentin JJ：Mortality and skin trnsplant ability in X-irradiated mice receiving isologous, homologous, or heterologous bone marrow. Proc Soc Exp Biol Med 92：688-693, 1956.
- 8) Mathé G, Bernard J, Schwarzenberg L et al：Essai de traitement de sujets atteints de leucémie aiguë en rémission par irradiation totale suivie de transfusion de moelle osseuse homologue. Rev fr Clin Biol 4：675-704, 1959.
- 9) Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR et al：Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. N Engl J Med 273：953-958, 1965.
- 10) 田中信一郎、折田薫三：GVHD。臨床免疫（下巻）日本臨床 48：12-16, 1990.
- 11) 池澤善郎：輸血による GVH 反応の皮膚病変。外科 49：884-893, 1987.
- 12) 二之宮景光：外科における適切な輸血―輸血の適応、血液製剤の用意、適正量―。外科診療 71：350-357, 1991.
- 13) 和田達雄、西 満正 編：一般外科―術前・術中・術後管理。へるす出版、東京 1989.
- 14) 寮 隆吉：ベッドサイドの新輸血学。メジカルビュー社、東京、1990.
- 15) Decoste SD, Boudreaux C：Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Arch Dermatol 126：1324-1329, 1990.
- 16) 森 茂郎：術後紅皮症の病理。外科 49：894-897, 1987.
- 17) 原田実根：GVHD の臓器別病変。臨床免疫 20：947-955, 1988.
- 18) 幸道秀樹、浅野茂隆：輸血による GVHR とその対策。免疫と血液 7：143-148, 1985.
- 19) 田中成憲、杉本昭子、福森泰雄、大軒子郎、山口英夫：X線照射によるリンパ球の不活化について―輸血後 GVHD の発症を防止するために―。J J Trans Med 36：687-694, 1990.
- 20) 関口定美、高橋恒夫：新しい白血球除去用輸血フィルター。外科診療 71：387-395, 1991.

(1991年10月23日受稿 1992年1月13日受理)

別刷請求先 〒431-31 浜松市半田町3600

浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室 峯田周幸