当教室で経験した輸血後 GVHD の 6 症例

和田 英夫 大石 晃嗣 田中 泉 森 美貴
西川 政勝 小林 透 出口 克巳 白川 茂

三重大学第二内科

南 信 行

三重大学輸血部

中 瀬 一 則

山田赤十字病院

大 田 千 鶴 子

松阪中央病院

草 川 実

三重大学胸部外科

(平成元年 6 月 8 日受付)

BLOOD TRANSFUSION INDUCED GRAFT-VERSUS-HOST DISEASES IN OUR HOSPITAL

Hideo Wada, Kouzi Ohishi, Izumi Tanaka, Yoshitaka Mori, Masakatsu Nishikawa,

Thoru Kobayashi, Katsumi Deguchi and Shigeru Shirakawa

2nd Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine

Nobuyuki Minami

Department of Blood Transfusion, Mie University School of Medicine

Kazunori Nakase

Department of Internal Medicine, Yamada Red Cross Hospital

Tizuko Ohta

Department of Internal Medicine, Tyuohu Hospital

Minoru Kusakawa

Department of Respiratory and Cardiovascular Surgery, Mie University School of Medicine

We experienced 6 patients with graft versus host disease (GVHD) after blood transfusion. Their age were 65, 70, 68, 65, 57 and 67 years old. There were 4 males and 2 females. GVHD was occurred in 5 cases of cardio-vascular surgery and 1 case of orthopedic surgery. Although fresh blood was transfused to 5 patients, one patient was associated with GVHD after only stored red blood cells transfusion.

In most cases, high fever and skin rash began within about 10 days after operation, and liver function abnormalities and bone marrow suppression began within about 15~20 days after operation. In some cases, renal failure, gastrointestinal bleeding or disseminated intravascular coagulation was observed. They died of acute complications of the disease within 30~40 days, although they were complications of the disease within 30~40 days, although they were treated with steroid, methotrexate or antilymphocyte globulin.

Blood transfusion should be carefully, and blood produce irradiation and auto-blood transfusion was recommended for prevention of posttransfusion GVHD.

序 言

開心術等の外科的手術後10日目頃より、発熱・

肝障害が出現し、全身性紅皮症・骨髓無形成となり、敗血症等により術後1ヵ月ぐらいで死亡する

表1 輸血後GVHD症例

	年齢・性	術式	発症時期	死亡時期	新鮮血 (当日血)	保存血	血小板血漿
症例1	65歳 男性	大動脈・冠動脈バイパス術	術後 11日目	術後 20日目	1,000ml	3,000ml	20単位
症例2	70歳 男性	腹部大動脈瘤切除術 人工血管置換術	術後 11日目	術後 39日目	—	1,000ml	—
症例3	68歳 女性	大動脈・冠動脈バイパス術	術後 15日目	術後 25日目	1,000ml	1,000ml	—
症例4	65歳 男性	僧帽弁置換術	術後 10日目	術後 22日目	800ml	1,000ml	—
症例5	57歳 女性	右股関節外反骨切り術 臼蓋形成術	術後 6日目	術後 20日目	400ml	—	—
症例6	67歳 男性	僧帽弁置換術	術後 13日目	術後 36日目	800ml	2,000ml	20単位

症例が注目され^{1)~3)}、近年では輸血によるGVHDと考えられている⁴⁾。今回、我々はGVHD様症状を呈した6症例を経験したので、その臨床像について報告する。

1. 症例

発症年齢は、症例5の57歳を除いて65歳以上で、比較的高齢者に輸血後GVHDが発症した。手術術式は、5例が開心術であったが、1例は体外循環を用いない術式であった。発症時期は術後6日目から15日目で、約10日後に輸血後GVHDの症状が出現した。死亡時期は術後20日から39日目で、平均約30日目であった(表1)。GVHD発症前の輸血量は、症例1, 3, 4, 6では800~1,000ccの新鮮血(当日血)と1,000cc以上の保存血輸血が行なわれ、症例2では保存血輸血のみであり、症例5では400ccの新鮮血(当日血)輸血が行われた(表1)。

2. 手術後の血球の動き

赤血球数は術後12日目より減少を始め、輸血・下血の影響もあり一様でないが、末期には全例 $300 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後に減少した。白血球数は手術後一時的に増加した後、最初好中球の減少が見られ、術後16日目には白血球数も $4,000/\mu\text{l}$ 以下に減少する症例がみられ、22日目には全例白血球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以下となり、分画も殆どリンパ球のみとなった。血小板数は、術後約 $15 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後と軽度低下し、その後一旦増加したが、術後16~19日目より再度減少し、末期には $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下に減

図1 手術後の血球の変動

少した。DICや感染症等の合併の有無により、血小板数の減少は症例間に差を認めた。特に症例1は、DICの合併により術後7日目より血小板数の減少を認めた(図1)。

3. 手術後の生化学検査の変動

GPTは術後13日目より上昇し、その後減少を示したが、症例4を除いてはGPTの増加は軽度であった。T-Bilは術後16日目より上昇し、著しい高値を示す症例も見られた。TPは徐々に減少し、末期には 5g/dl 以下に減少した。DICの合併に影響を受けて、BUN・クレアチン高値を示す症例も

図2 手術後の生化学検査値の変動

見られ、4例に高度の腎障害を認めた(図2)。

次に最近の症例を2例紹介する。

症例5: 57歳女性。400ccの新鮮血(当日血)輸血を受け、右股関節外反骨切り術ならびに白蓋形成術施行後、発熱をきたした。解熱剤・抗生剤の投与にても発熱は改善せず、術後6日目より全身

図3 症例5

性に紅斑が出現した。白血球数・血小板数の減少、GOT・GPT・アミラーゼの上昇が見られ、最後敗血症で死亡した。最初薬剤性の再生不良性貧血(DIAA)が疑われたが、皮膚生検・剖検所見などにより、最終的に輸血後GVHDと診断された(図3)。

症例6: 67歳男性、胸部外科で手術後、全身にそうよう感を伴う紅皮症を認めたため、メチルプレドニンによるパルス療法を開始したが、さらに肝障害・骨髄抑制が出現したため、当科入院となった。感染症の対策として、無菌室にて抗生剤・抗

図4 症例6

表2 輸血後GVHDの各種症状・合併症の出現時期

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
発熱	14日目	10日目	17日目	10日目	1日目	11日目
紅皮症	16日目	10日目	18日目	10日目	6日目	13日目
骨髄抑制	17日目	20日目	15日目	18日目	14日目	20日目
肝障害	1日目 (+)	19日目 (±)	15日目 (+)	14日目 (++)	11日目 (±)	15日目 (+)
腎障害	1日目 (++)	(-)	(-)	17日目 (+)	11日目 (±)	33日目 (++)
下血	(-)	39日目	(-)	20日目	(-)	34日目
DIC	1日目	(-)	(-)	15日目	18日目 (±)	(-)
脾障害	1日目 (±)	(±)	20日目 (±)	(-)	14日目 (++)	22日目 (±)

真菌剤・ γ -グロブリンの投与を行い、免疫抑制の目的でMTX、ステロイド・ALGを、造血目的でG-CSFを投与した。しかし、肝障害の増悪・腎障害の出現・消化管出血が出現し、敗血症性ショックにて死亡した(図4)。

5) 各症状の出現時間・程度

症例5を除いて、発熱は術後10日目より出現し、紅皮症は術後6日目から18日目までに出現した。骨髄抑制も14から20日目までに顕著となった。肝障害は、DICを合併した症例1を除き、術後11日目から19日目までに出現したが、症例により肝障害の程度は種々であった。腎障害は4例に認められ、DICの合併に影響を受けた。下血は20日目以降に見られて、比較的高頻度で認められた。DICは3例に認められ、比較的高頻度に出現した。高血糖・アミラーゼの上昇等の脾障害も比較的高頻度にみられた(表2)。

考 察

術後GVHDの臨床像⁹⁾は、1)手術時に輸血を受けている、2)術後10~13日で発熱、3)同時か2~3日遅れて出現する紅皮症、4)肝障害、5)下痢等の消化器症状、6)汎血球減少、7)骨髄無形成、8)術後約1カ月以内に敗血症等で死亡する。我々の症例では、症例5を除いては、すべてこの条件を満たしていた。症例5は手術後すぐに発熱し、2)には適合しなかった。最初は術後感染症ならびに薬物起因性再生不良性貧血(DIAA)⁶⁾が疑われた。しかし、皮膚生検で基底細

胞の液状変性、表皮細胞の好酸性壊死、表皮-真皮間の分離、真皮への小リンパ球の浸潤が認められ、骨髄は無形成を呈し、肝・小腸粘膜等の組織像も輸血後GVHD様の像を呈したため、最終的に輸血後GVHDと診断した。しかし、骨髄無形成を呈する激症のDIAAとGVHDの鑑別は困難であり、今後は確定診断のためには、HLAあるいは染色体の変換あるいはキメラリズムの証明が重要であると考えられた。

輸血後GVHDは、輸血された血液中の分裂能を持つリンパ球が、患者の組織適合性抗原を異物と認識して攻撃すると解釈されている。症例2では保存血の輸血のみでGVHDが発症しているが、最低 1×10^7 以上のリンパ球が入ればGVHDが発症し得るとされている⁷⁾。輸血製剤中のリンパ球数は、400mlの全血あるいはそれから作製した濃厚赤血球には平均 1×10^9 、血小板血漿には 4×10^7 存在し⁷⁾、1パックのみの輸血でもGVHDは発症し得ると考えられる。欧米では、免疫能の低下した新生児・細胞性免疫不全症・悪性腫瘍に、輸血後GVHDが発症したと報告されている⁸⁾。日本では下山⁹⁾が末期癌患者の輸血後GVHDを報告している以外に、外科手術後の患者のGVHDが多数報告^{11~14)}されている。輸血後GVHDの発症頻度は、日本輸血学会、日本胸部外科学会のアンケートによれば、63,257手術例に96例のGVHDが発症し、660手術件数に1例の割合である¹⁰⁾。三重大大学の過去5年間の開心術数は約900例で、4例の輸血後GVHDを発症しているので、発症率は約225例に1例と比較的高頻度であった。輸血後GVHDの治療としては、感染症に対して抗生剤・ γ グロブリン製剤の投与、骨髄抑制に対して輸血等の対症療法に加え、メチルプレドニゾロン等のステロイド剤や免疫抑制剤の投与が行われている。特に症例6では、造血因子としてG-CSFやALG等の免疫抑制療法も試みたが、効果はみられなかった。現在のところ、輸血後GVHD(特に骨髄抑制)に対する有効な治療法はなく、輸血の適応を厳しくするとともに、自己血輸血¹¹⁾・血液製剤への放射線照射・白血球除去フィルターの使用が重要であると考えられた。

結 語

以上、輸血後 GVHD が疑われた 6 症例を報告したが、現在のところ有効な治療もなく、輸血の適応を厳しくする必要があると考えられた。

文 献

- 1) 青木泰子, 中村治雄, 榊原 謙: 腹部大動脈瘤手術後の輸血による移植片対宿主反応が疑われた高齢者の 1 例. 日本内科学会雑誌, 73: 99—106, 1984.
- 2) 霜田俊丸: 術後紅皮症について. 外科, 17: 487—492, 1955.
- 3) 井野隆史, 安達秀雄, 鰐渕康彦, 古田昭一, 高梨利一郎, 島峰徹郎, 村中正治: 開心術後の再生不良性貧血様激症病変. 日本胸部外科学会雑誌, 33: 1043—1050, 1985.
- 4) 井野隆史, 松浦昭雄, 高梨利一郎, 榊原高之, 井手博文, 田所憲治, 村中正治, 森 茂郎, 幸道秀樹: 手術時の輸血による GVHD 様症候群. 外科, 48: 706—712, 1986.
- 5) 井野隆史: 術後 GVHD 様症候群の臨床像. 医学のあゆみ, 143: 623—626, 1987.
- 6) 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.
- 7) 高橋孝喜, 十字猛夫: 輸血と GVHD. 臨床と研究, 66: 455—460, 1989.
- 8) Leitman, S.F. and Holland, P.V.: Irradiation of blood products: Indication and guide lines. Transfusion, 25: 293—300, 1985.
- 9) 下山正徳: 輸血による Graft-versus-Host Disease (GVHD) —その Overview. 日輸会誌, 33: 568—575, 1987.
- 10) 榊原高之, 井野隆史: いわゆる術後紅皮症について, 第35回日本輸血学会総会シンポジウム 1, 1987.
- 11) 南 信行, 片山直之, 白川 茂: 自己血輸血. 臨床と研究, 66: 451—454, 1989.