日赤研究班による輸血後 GVHD の全国アンケート結果

¹⁾虎の門病院輸血部

²⁾赤十字社中央血液センター

³⁾東京大学医学部附属病院輸血部

高橋 孝喜¹⁾ 内田 茂治²⁾ 宮本 正樹²⁾

赤座 達也²⁾ 柴田 洋一³⁾ 十字 猛夫²⁾

日本赤十字神「血液製剤による
副作用の防止に関する研究班」

はじめに

輸血後移植片対宿主病 (graft versus host disease ; GVHD) は、輸血後 1 ~ 2 週経過した頃、発熱と紅斑で発症し、肝機能障害、下痢・下血等が続き、最終的には骨髄無形成による汎血球減少症の結果、敗血症等の重症感染等により死に至る合併症である¹⁾。従来より免疫不全例に対してその危険性が指摘されたが、近年さらに非免疫不全例に於ける多数の発症が証明され、大きな問題になっている^{2)~7)}。有効な治療法が確立していない現状では、有用な予防法である、自己血輸血による同種血輸血の回避、あるいは、輸血血液の事前放射線照射を広く行うことが必要である。以上を踏まえて、本症に対する臨床医師の関心を喚起し、予防策の実施範囲を検討する目的で、平成 3 年から、日本赤十字社の「血液製剤による副作用の防止に関する研究班；十字猛夫班長」による、輸血後 GVHD の全国アンケート調査が行われた。同調査結果から、臨床的鑑別診断と危険因子等について解析したので報告する。

方 法

本症の診断基準（発熱，紅斑，下痢，肝障害，汎血球減少症）及び発症機序の解説等を記したパンフレット（図 1 ~ 3）を作成し、年間 1,000 単位以上の血液製剤を輸血する施設の医師を対象に、アンケートを行った。同パンフレットでは、「術後紅皮症」といわれたものの多くは輸血後 GVHD と考えられること、有効な治療法が確立していないこと、しかも現在も年間 100 例以上が死亡していると推定されること等を強調し、調査への協力を求めた。調査内容は、(1) 輸血後 GVHD に関する（同パンフレットを読む前の段階での）意識調査、(2) 輸血後 GVHD と考えられる症例の実態調査であった。調査の依頼は、日本赤十字社血液センターの職員が各医療機関の医師に面接して行った。さらに、二次調査として、(2) で回答された症例に関して、年齢、

図 1

性別、原疾患、合併症、併用薬剤、輸血時期、製剤の種類、臨床経過、検査値の推移等、詳細な臨床経過の調載を依頼し、複数の班員で輸血後 GVHD の可能性を検討した。

輸血後 GVHD の確実例判定の基準として、上述の 5 つの臨床症状の中、少なくとも発熱、紅斑、汎血球減少症（特に明らかな顆粒球減少症）があることを絶対条件とした。貧血や血小板減少は輸血による影響もあって明瞭でないケースも多いが、顆粒球減少は顕著で重篤な感染症を併発する例が多い。また、症状経過を説明し得る他の原因が考え難いことを、もう一つの条件として各症例を判定した。

輸血後GVHD症候群の典型的な臨床経過

49歳、男性で冠動脈バイパス手術時、新鮮血2,200mlと生血小板輸血200mlを受けた。第9病日より発熱、紅斑が出現し、第12病日より、WBC、Pltが減少し始め、急激に減少した。GOT、GPT、T.Bilの上昇を認めた。第19病日に敗血症ショックで死亡した(文献4より引用)。

平均的な経過: 輸血後(多くの場合手術後)1~2週間に発熱・紅斑で発病し、肝障害・下痢・下血といった症状が続く。最終的には骨髓無形成・汎血球減少症を呈します。有効な治療法がなく、結局、重篤な出血、あるいは全身的な感染症により死に至る病です。

本図は、自治医科大学 井野隆史先生のご好意により転載させていただきました。

図2 免疫不全でない患者にも発症。従来は極めて稀な合併症として、しかも免疫不全の症例にのみ発症すると考えられていましたが、現在のごくふつうの免疫状態の患者さんにも発症することが判明しており、かなりの方が本症で亡くなられているといわれています。

結 果

(1)の輸血後のGVHDの認識に関して、14,083名の

●304症例のうち、171症例(56.3%)が確定例、62例(20.4%)が疑い例と考えられました。

図4 二次調査(総回収症例数304例)におけるGVHD判定

図3 発症しやすい組合せ。明らかな免疫不全を証明し得ない患者で、輸血された血液中のリンパ球を排除できない場合として、組織適合性抗原(例えばHLA)が部分的に一致しているケースがあると思われます。モデルとして考えられる近交系マウスの例を下に示します(図2)。

医師が回答され、「輸血合併症として全く意識されていなかった」が28.5%、「免疫不全状態の症例に発症する稀な合併症と考えていた」が18.9%と約半数が「免疫不全状態にない患者にも本症が発症すること」を十分

意識されていなかった(図4)。(2)の症例の調査では、791例の報告をいただき、5つの症状の有無で判断すると、その中469例(59.3%)が本症に合致すると考えられた。さらに二次調査により詳細な資料をいただいた304例の中、171例(56.3%)が確実例と判定された。171例の性別では男性が69.6%と多く、年齢分布では新生児例(8.2%)の他、50歳以上が76.6%と大半を占めた(図5)。背景疾患では、胸部外科58例(33.9%)の他、担癌症例が61例(35.7%)と多く、外科手術症例が80.1%と圧倒的多数であった(図6)。また、消化性潰瘍や外傷に際しての輸血例等での発症も認められた。原因となる輸血に関しては、血縁者間輸血、新鮮血輸血に起因するものが多く、特に新生児例では血縁

者からの輸血が大半を占めた(図7)。しかし、保存血、濃厚赤血球による発症も同程度に認め、採血後10日以上保存した血液による発症例もあった。

考 察

輸血後GVHDの意識調査に対して、14,000名以上の医師から回答を得られたことは画期的なことであるが、その結果を解析すると、本症に対する関心は必ずしも高くはないと思われる。即ち、回答の中、約半数が「免疫不全でない症例にも発症し得ること」を理解されていなかったこと、そして、意識調査に対する回答率が約2割として、非回答の医師の関心が回答された医師より高くはないと考えると、未だ過半の医師が本症を深刻に捉えていないおそれがある。予防対策を講ずる

〔男性119例(年齢の記載なし3例)、女性45例〕

●171例のうち、男性が119例(69.6%)を占め、年齢分布では、未熟児新生児の他、比較的高齢の症例が多いことが確認されました。

図5 GVHDと判定された症例(171例)の男女別年齢

●原疾患につきましては、従来より指摘されていた胸部外科開心術症例が多い他、特に担癌症例に多く認められました。

図6 GVHD症例と判定された171例の原疾患

●輸血した血液製剤との関係では新鮮血の関与が多くみられる一方、濃厚赤血球、保存血による発症も確認されました。また院内新鮮血は、とくに小児科における血縁者間の輸血による発症が多くみられます。

図7 GVHDと判定された症例(171例)の原因と考えられる輸血の相類(重複あり)

上でも、本症の実態・危険性を周知させることが重要と考えられた。

さらに、輸血後 GVHD の確実例171例のプロフィールから、免疫不全以外に、男性、外科手術、胸部外科症例、担癌症例、血縁者間輸血等が危険因子と考えられた。

男女別の年間輸血総単位数はほぼ等しく、本調査で男性例が約70%を占めたことから、同等の輸血を受けた場合、男性の方が本症をより発症し易いと判断される。但し、輸血を受けた患者の年齢と輸血量（年齢毎の輸血総単位数）をみると、GVHD 確実例である171例の年齢分布とよく近似している。したがって、高齢者の発症が目立つのは輸血機会が多いことを反映しているに過ぎないと考えられ、高齢は危険因子とはいえない。

背景因子を調べると、外科手術症例が大半であり、その中でも胸部外科症例、担癌症例が多くほぼ同数の症例の報告が認められた。そして、両疾患の輸血総単位数を比較すると、胸部血管外科症例は癌患者の約1/3に過ぎないから、同等の輸血を受けた場合、前者が約3倍、相対的な危険性は大きいと判断される。胸部血管外科より相対的には少ないが、癌患者にも一定数本症が発症していることは重大である。現在、血液製剤の事前放射線照射に対する保険適応は、免疫不全患者、1,500g以下の新生未熟児、成人の開心術患者等のみ認められているが、今後癌患者に対しても（特に手術の際）、適応拡大が必要である。

血縁者間輸血に起因する GVHD が、特に新生児例の交換輸血では大半を占め、血縁者間輸血の危険性があらためて示された。これに関連して、患者と供血者の組織適合性抗原の組合わせが一方方向性に適合性がある場合（one-way matching）、GVHD を発症し易いと考えられる。即ち、ある組織適合性抗原を重複して有する保血者（homozygote）から、その抗原の一つだけ持つ患者（heterozygote）への輸血が危険と指摘されてきた（図3）。我々は、一般の非血縁者間の輸血（日赤血の輸血）に比べ、血縁者間の輸血でそうした組合わせに数倍になり易いと報告してきた⁷⁾。今回の調査で新生児に於ける交換輸血による GVHD 症例の中で、血縁者（その多くは児の父親）からの輸血例が半数以上にのぼったことは、本症の発症に one-way matching が大きく関与していることをあらためて示すものである。絶対的な予防策ではないが、少なくとも血縁者間輸血を極力避けることが肝要と考えられた。

他方、保存血、濃厚赤血球による発症例も、新鮮血、院内新鮮血と同程度に認め、採血後10日以上保存した血液による発症例もあったことから、新鮮血を避けることだけでは充分たる対策に成り得ないことが確認された。

結 語

全国アンケート調査結果から、危険因子等について考察した。現在、〔血液製剤に対する事前放射線照射〕を、日赤血液センターが一部代行することが予定されている。しかし、現状では、本症に対する関心はなお一般的ではない。予防法を普及させる為には、輸血を使う全ての医師に本症の危険性を十分認識していただくことが前提と思われた。

今回の調査で確実な輸血後 GVHD 例と判定された171例のプロフィールから、免疫不全以外に、男性、外科手術、胸部外科症例、担癌症例、血縁者間輸血等が危険因子と考えられた。特に、担癌症例が多いことがはじめて明らかになり、予防範囲を検討する際に重要と考えられた。厚生省・日本赤十字社の適切な指導・援助により、予防策が広く行われ、本症が過去の輸血副作用になる日が近いことが望まれる。

文 献

- 1) 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, 00(48): 706-712, 1986-7.
- 2) 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。日内会誌, 73: 1209-1216, 1984.
- 3) Sakakibara, T. and Juji, T.: Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. *Lancet*, II: 1099, 1986.
- 4) Matsushita, H., Shibata, Y., Fuse, K. and Kimura, M.: Sex chromatin analysis of lymphocytes involving host organs in transfusion association graft-versus-host disease. *Virchows Arch B*, 55: 237-239, 1988.
- 5) Ito, K., Yoshida, H., Yanagibashi, K., et al.: Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. *Lancet*, I: 413-414, 1988.
- 6) Juji, T., Talahashi K., Shibata, Y., Ide, H., Sakakibara, T., Ino, T. and Mori, S.: Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. *N. Engl. J. Med.*, 321: 56, 1989.
- 7) Takahashi, K., Juji, T. and Miyazaki, H.: Post-transfusion graft-versus-host disease occurring in non-immunosuppressed patients in Japan. *Transfusion Science*, 12: 281-289, 1991.