右腎尿管摘出術後に発症した輸血後 GVH 反応が原因 になったと考えられる術後紅皮症の1剖検例

広島市立安佐市民病院泌尿器科 (部長: 田戸 治)

藤 原 英 祐 田 戸 治

同 麻酔科

佐 々 木 宏

同 病理部

林 雄 三

AN AUTOPSY CASE OF POSTOPERATIVE ERYTHRODERMA AFTER NEPHROURETERECTOMY POSSIBLY INDUCED BY GRAFT-VERSUS-HOST REACTION FOLLOWING BLOOD TRANSFUSION

Eisuke Fujiwara¹⁾, Osamu Tado¹⁾, Hiroshi Sasaki²⁾ and Yuzo Hayashi³⁾

¹⁾Department of Urology²⁾Department of Anesthesiology, and ³⁾Department of Pathology,
Hiroshima City Asa Hospital

The case is a 45-year-old female who underwent right total nephroureterectomy and partial cystectomy for renal pelvic cancer. During the operation, she received blood transfusion. On the 10th postoperative day, she developed high fever and skin rash on the face, which were followed by liver dysfunction and pancytopenia. On the 18th post-operative day, she died of sepsis. Autopsy revealed hypoplasia and aplasia of the bone marrow and severe atrophy of the systemic lymph nodes and spleen. The characteristic clinical course and autopsy findings of this case closely resembled graft-versus-host disease which is observed after bone marrow transplantation or blood transfusion given to patients with severe immunodeficiency. It is therefore strongly suggested that postoperative erythroderma of this case was induced by graft-versus-host reaction due to blood transfusion given during the operation.

Key words: nephroureterectomy, blood transfusion, graftversus-host disease.

要旨: 腎盂癌のために右腎尿管摘出術を受けた45歳の女性が、術後10日目に発熱、紅斑を生じ、その後、肝障害、汎血球減少症を示し、術後18日目に敗血症にて死亡した。剖検より、全身骨髄の低一無形成像、全身リンパ組織の萎縮が見られた。この症例の特徴的な臨床経過と、各臓器の病理組織所見は、骨髄移植後あるいは免疫不全の患者に対する輸血後に見られる GVHD の病態に酷似しており、本症例も、手術時に受けた輸血に起因する GVHD による術後紅皮症であることが強く示唆された。

キーワード: 腎尿管摘出術, 輸血, GVHD

緒 言

1955年、霜田は、術後順調な経過をたどっていた患者が突然、高熱、紅斑、白血球減少症などを示して発症する予後の不良な疾患を術後紅皮症として報告した¹⁾。この疾患の病因は不明であったが、近年、これらが、輸血後の移植片対宿主 graft-versus-host (以下、

GVH) 反応に因る GVHdisease (以下 GVHD) である事が示唆され注目されるようになった²⁾。最近我々は腎盂癌のため右腎尿管摘出術を受けた後に発症した GVHD と考えられる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：45歳，女性，主婦。

既往歴：39歳の時，右腎盂切石術。

現病歴：1989年8月頃から全身倦怠感と微熱が出現。同年9月22日，当院泌尿器科を受診し，1ヵ月後に入院，精査の結果，右腎盂癌と診断された。全身化学療法(M-VAC:MTX, VBL, ADM, CDDP)を2コース実施後，1990年1月17日に右腎尿管全摘及び所属リンパ節郭清術を施行した。手術時に，保存血200mlと濃厚赤血球1,000mlの輸血が行われた。

術後経過(図1)：術後6日間FMOX 2g/日を投与。7日目より37度以上の発熱があり，抗生剤をAZT 2g/日に変更し，翌日解熱。しかし，10日目に再び40.2度の高熱と顔面に麻疹様の紅斑が出現した。白血球増多症がなく，また，皮疹の性状から抗生剤によるアレルギー反応あるいはウイルス感染症を考えた。抗生剤に加えてステロイド剤の投与を開始したが，紅斑は全身に拡大し発熱も持続した。11日目には腹痛が出現したが下痢，下血は経過中に認めなかった。12日目には，トランスアミナーゼの上昇，および末梢血白血球 $1,900/\text{mm}^3$ ，血小板 $9.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と汎血球減少の傾向が認められたので，GVHDの可能性を考えて，13日目に骨髓の吸引生検と皮膚生検を行ったが，いずれもそれと断定する明確な所見は得られなかった(後述)。ウイルス感染症も強く疑われたので，その後ガンマグロブリンの投与を始めたが，16日目には昏睡及び無尿

となり，2月4日(術後18日目)に死亡した。

病理組織学的所見

摘出右腎の組織像：腎盂を置き替える腫瘍組織は，大部分が角化を伴う分化型扁平上皮癌の像で一部で，移行上皮癌の像も認められた。リンパ節転移の所見はなかった。

躯幹部皮膚の組織像(術後13日目)：表皮には，軽い角化，表皮細胞の好酸性壊死の像が散見され，真皮上層小血管周囲に，少数のリンパ球の浸潤が見られた。しかし，satellite cell necrosisや，基底細胞の液状変性の所見はなかった(図2)。

胸骨骨髓吸引生検による骨髓像(術後13日目)：細胞密度は，大略正常であるが，部分的には軽度増生を示す部分もある。顆粒球系細胞がやや増加し，赤芽球系細胞はやや減少していた。

剖検所見：1)腎臓：左腎は代償性に腫大(重量250g)。右腎盂癌の再発，転移の所見なし。2)骨髓：肋骨，胸骨，腰椎骨，右大腿骨において有核細胞は殆ど見られず，骨髓無形成像を呈する(図3)。3)肝臓：小葉中心性に，肝細胞の萎縮，壊死の像が見られる。4)脾臓，リンパ節：いずれもリンパ組織の高度の萎縮が見られる。5)その他：食道，胃，回腸及び，膀胱粘膜にびらんあるいは，潰瘍形成がみられ，真菌感染を伴っていた。脳炎，髄膜炎の所見は見られなかった。

考 察

術後紅皮症は，心臓外科領域からの報告が多くなさ

図1 臨床経過

図2 表皮細胞の好酸性壊死の像(↓)が散見され、真皮の小血管周囲に少数のリンパ球の浸潤が見られる。(軀幹皮膚, H-E 染色, ×66)

図3 剖検時の骨髄は、有核細胞は殆んど認められず、骨髄無形成像を示す。(右第3肋骨, H-E 染色, ×50)

れていたが、最近泌尿器科領域を含むその他の領域からの報告も見られるようになった³⁾。その臨床像は特異であるにもかかわらず、原因は長い間不明であった。最近、井野²⁾は、術後紅皮症と診断、報告された症例の殆どが、1) いずれも輸血を受けている、2) 術後10日余りして発熱で発症、3) 同時か数日遅れて紅斑が出現、4) 肝障害、5) 汎血球減少が見られ骨髄は低形成—無形成を示す、6) 術後3～5週頃に敗血症にて死亡—という極めて類似した経過をたどっていることに注目し、この経過、病態が骨髄移植後或は免疫不全の患者に対する輸血後に見られるGVHDと同様であることから、術後紅皮症の原因も輸血後のGVH反応によると考えた。GVH反応はgraft中のリンパ球が、hostに拒絶されることなく生着し、hostの移植抗原に

対して拒絶反応様の免疫反応を起こした病態であるが、何故、免疫低下を示していない症例の輸血後に同様の反応が起こるのかについては不明であった。輸血によるGVH反応が起こる条件として、1) hostの免疫不全状態、2) graft中の免疫担当細胞(主としてリンパ球)の量、3) hostとgraftの組織適合抗原の差が挙げられている。1)に関しては、例え担癌生体であっても一般には、異種リンパ球を拒絶できない程の免疫低下は起こり難く、本例も術前に制癌剤の投与を受けてはいくが著明な免疫低下状態があったとは考えがたい。従って、3)の可能性が重要視されるが、この点に関して、最近、患者と供血者のHLAが類似する、即ち、HLAのハプロタイプがホモ接合体の供血者のリンパ球が、そのハプロタイプとはかのハプロタイプのヘテロ接合体の患者に輸血された場合の輸血後にGVHDが起こり得ることが判明した。そして、日本人が単一民族でありHLAが似ていること、又、日本では大量の新鮮血を近親者から得る習慣があるために同一のハプロタイプを共有する可能性が高くなることがその理由として指摘された⁴⁾。2)のリンパ球の量に関しては、 1×10^7 個/kg以上のリンパ球の投与で発症し得るといわれている。実際には、多量の新鮮血の輸血で起こることが多いが、その他、血小板輸血、濃厚赤血球などによる発症例や新鮮血200mlのみで発症したとの報告もある。なお自験例に使用した血液の保存期間は、保存血が7日、濃厚赤血球は8日であった。

輸血後GVHDの診断には、まずその特徴的な臨床経過の把握が重要である。表1に井野の示す本疾患の診断基準を列挙する。これらは、薬物アレルギーでも見られるが、その際このすべての症候が揃うことは極めて稀である。

GVHDの場合の皮膚には病理組織学的及び免疫組織化学的に、特徴的な所見があり診断に応用されている。特に、免疫組織化学的には、表皮細胞にHLA-DR抗原が出現、CD1陽性のLangerhans cellの消失、CD8陽性のcytotoxic/suppressor T cellの皮膚浸潤等が指摘されているが⁵⁾、本報告例の生検皮膚標本において

表1 輸血後GVHDの診断基準

1) 輸血後1—2週目に発熱、紅斑で発症。
2) 肝障害、消化器症状を伴うことが多い。
3) 汎血球減少となり骨髄は無形成を示す。
4) 末期に多くは敗血症にて死亡する。
5) 皮膚所見は骨髄移植後GVHDと一致。

も表皮基底層の細胞には、HLA-DR 抗原の出現が認められ、皮膚浸潤細胞はすべて UCHL-1(+), L26(-)であり、T リンパ球であった。しかし、これらの皮膚変化は GVHD のみに必ずしも特異的ではない。従って、最終的には HLA typing か、染色体分析により、2 種類の組織適合性の異なるリンパ球が共存すること、あるいは患者末梢血リンパ球が患者本来のものと異なっていることを証明する必要がある。さて、今回我々が経験した症例は、右腎摘出術時に、保存血200mlと濃厚赤血球1,000mlの輸血を受け、術後10日目に発熱と紅斑、12日目に汎血球減少と肝障害、術後18日目に日和見感染に起因する敗血症にて死亡したと考えられる症例である。剖検により骨髓の低一無形成、全身リンパ組織の高度の萎縮が確認された。我々は、HLA typing や染色体分析は行っていないが、本例の臨床経過と皮膚の免疫組織化学的所見及び剖検所見は従来の報告例と酷似し、かつ井野の診断基準を満たしているため、輸血による GVH 反応がその原因であることが強く示唆される。なお、本症例における皮膚生検で、病変が軽度でありさらに、骨髓生検所見は、低形成像を示していなかったが、これらに関しては採取部位、採取時期に若干の問題があった可能性が考えられる。

開心術での術後紅皮症の発生頻度は約600～700例に1例とされ、無視できない問題となりつつある。骨髓移植後の GVHD の死亡率は10～15%程度であるのに対し、輸血後 GVHD の予後は、現状では適切な治療法もなく極めて不良であり、従ってその予防が重要である。そのためには、術前の HLA の typing の検討が必

要であるが、やむを得ない場合は、放射線照射によるリンパ球機能の廃絶などの処置が必要とされる。そして、なによりも安易な新鮮血の投与に対して注意が払われる必要があろう。

結 語

腎尿管摘出術後に発生した術後紅皮症の1剖検例を報告した。特徴的な臨床経過と生検及び剖検所見より、輸血後の GVH 反応に起因する可能性が強く示唆された。

免疫組織化学的検索をして下さった国立呉病院臨床検査科病理の山根哲実先生に深謝致します。

文 献

- 1) 霜田俊丸：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) 小松洋輔，畑山 忠，岡 裕也，上山秀磨，中山昇，鷹巢晃昌，松浦真人：泌尿器科手術に関連して発生した輸血後 GVHD 様症候群について。泌尿器外科，2，413—418，1989。
- 4) 飯島正文，野崎重之，藤沢龍一：輸血後 GVHD とその病態—いわゆる“術後紅皮症”と輸血後 GVHD。臨皮，43，575—578，1989。
- 5) 宮地良樹，藤田真由美，今村貞夫，藤原康典，曾根田純一，柳橋 健，今村正之：いわゆる術後紅皮症を呈した GVHD の2例。皮膚臨床，30，449—452，1988。

(1991年11月27日受理)