

保存血による輸血後 GVHD の 1 例

西 森 秀 明 広 瀬 邦 彦 福 富 敬 小 田 勝 志
 篠 厚 浅 野 宗 一 山 城 敏 行 小 越 章 平

閉塞性動脈硬化症による右浅大腿動脈閉塞に対して、右大腿-膝窩動脈バイパスを施行後 7 年めに総大腿動脈急性閉塞をきたし下肢切断術を施行した。術後 1 週目より発熱、紅斑、下痢が出現し、その後著明な白血球減少、血小板減少を呈し死亡した。患者には術後貧血のため輸血を行ったが、保存血を使用したにもかかわらず皮膚生検にて GVHD が疑われた。通常 GVHD は新鮮血輸血後に認められ本例のように保存血が原因となることはまれである。文献的考察とともに本例における発症の要因について検討した。日心外会誌 24 巻 6 号：380-383 (1995)

Keywords：輸血後 GVHD, 保存血

A Case of Post-Transfusion Graft-versus-host Disease

Hideaki Nishimori, Kunihiko Hirose, Takashi Fukutomi, Katsushi Oda, Atsushi Hata, Souichi Asano, Toshiyuki Yamashiro and Shouhei Ogoshi (Second Department of Surgery, Kochi Medical School, Kochi, Japan)

A 78-year-old man with obstruction of the right common femoral artery due to arteriosclerosis obliterans underwent successful amputation of his leg. On the first postoperative day he received transfusion of three units of preserved blood. He continued to recover until postoperative day 7, when he developed a high fever, erythroderma and diarrhea. His condition gradually deteriorated and on postoperative day 15 he demonstrated severe and progressive leukopenia and thrombocytopenia. Although he underwent intensive treatment he died on postoperative day 20. A skin biopsy specimen revealed evidence of post-transfusion graft-versus-host disease. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 24: 380-383 (1995)

輸血後 GVHD は、術後紅皮症と同義と考えられ、従来開心術後合併症としてその重篤性から注目されてきた。原因として新鮮血輸血が重視されてきたが、近年保存血や濃厚赤血球による発症も報告され、また内科など他の領域でも発症がみられている。今回われわれは下肢切断術後に保存血輸血による GVHD を経験したので報告する。

症 例

症例：78 歳，男性。

主訴：右下肢疼痛。

既往歴：66 歳，心筋梗塞。70 歳，乾癬。71 歳，閉塞性動脈硬化症による右浅大腿動脈閉塞にて右総大腿動脈-膝窩動脈バイパス術。

現病歴：1994 年 1 月中旬ごろより右下肢疼痛が出現した。次第に増悪するため近医に入院し血

栓溶解療法を受けたが改善しないため当科に紹介され 2 月 3 日入院となった。

入院時現症：血圧 120/80 mmHg, 脈拍 72/分, 整, 体温 36.6°C, 心雑音および肺ラ音を聴取せず, 腹部にも特記すべき所見を認めなかった。右下肢動脈拍動は大腿高位でのみ触知可能であり, 膝窩, 足背, 後脛骨動脈ではいずれも不能で, またドップラーでも血流音を聴取できなかった。右下腿には冷感, チアノーゼを認めた。

入院時検査成績：TP 6.3 g/dl, Glu 88 mg/dl, ALB 3.7 g/dl, GPT 104 IU/l, GOT 111 IU/l, LDH 835 IU/l, CPK 1971 IU/l, Cre 1.5 mg/dl, BUN 30 mg/dl, CRP 18.0 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 5.3 mEq/l, Cl 103 mEq/l, RBC $365 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ht 34.5%, Hb 10.6 g/dl, plt $43.1 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC 19,500/ μl 。

以上のごとく筋壊死とともに炎症所見を認めた。

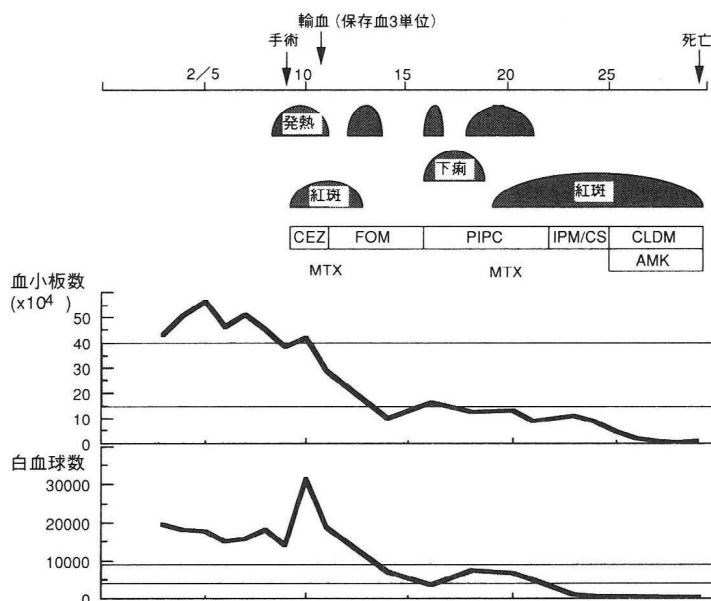


図1 臨床経過

CEZ : Cefazolin, FOM : Fosfomycin, PIPC : Piperacillin, IPM/CS : Imipenem/Cilastatin, CLDM : Clindamycin, AMK : Amikacin, MTX : Methotrexate.

血管造影所見：右総大腿動脈は完全閉塞し側副血行で膝窩動脈がわずかに造影された。

入院後経過(図1)：発症後2週を経た総大腿動脈閉塞ですでに筋壊死所見も認められたことから大腿切断術を選択した。手術後発熱とともに体幹に紅斑を認め、抗生剤アレルギーとして抗生物質をCefazolinからFosfomycinに変更した。しかし翌日にはさらに顔面、四肢にも紅斑が拡大し、また一部膿疱を認めたため、皮膚生検を施行した(図2)。乾癬の急性増悪が疑われメトトレキサート2.5mgを12時間ごとに2回経口投与した。同日低血圧および貧血のため保存血を3単位輸血した。使用血液はいずれも採血後13日目のものであった。その後次第に皮疹は改善、全身状態も安定していたが、術後7日目より頻回の下痢を認めた。さらに術後10日目に再び発熱、紅斑の増悪が認められた。再び乾癬の急性増悪としてメトトレキサートを投与したが改善なく、薬剤アレルギーの関与も疑い抗生物質を変更した。しかし紅皮症は持続し、一方術後14日目に白血球数が1,200/μlと急激に減少したためG-CSFを投与した。術後16日目には血小板数が $4.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少した。以

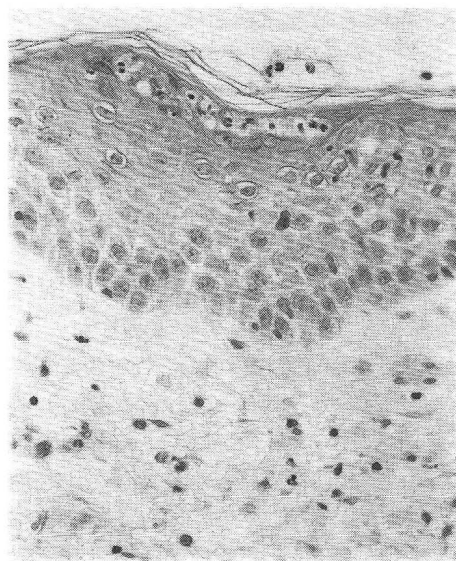


図2 第一回皮膚生検の病理組織像
角層下部に多核白血球からなる無菌性小膿瘍(Munro's microabscess)を認め、乾癬に特徴的である。

後抗生物質の変更やG-CSF、ステロイド、血小板輸血等の治療を行ったが、白血球および血小板減少は進行し、術後20日目に死亡した。死亡12時

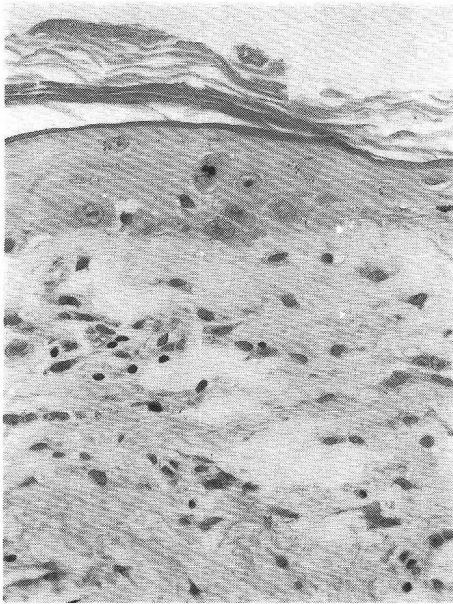


図3 第二回皮膚生検の病理組織像

表皮角化細胞の好酸性壊死，基底層の液状変性がみられ，真皮上層は浮腫性変化が強い。

間前に採取した皮膚生検組織から GVHD が疑われた (図 3)。また死亡 15 時間前に採取した骨髓生検組織では無形成像を認めた。

考 察

輸血後 GVHD は、いわゆる術後紅皮症と同義と考えられ、手術後順調な経過をたどっていた患者が、突然、高熱、紅皮症、肝障害、下痢および汎血球減少を呈して死亡する重篤な症候群である¹⁾。従来、その発症には、1) 免疫不全状態にある宿主に、2) リンパ球が一定以上 (1×10^7 個/kg 程度) 輸血され、かつ、3) 宿主と輸血されたリンパ球の間に組織適合抗原の差があることが条件とされてきた²⁾。これまで、とくに心臓血管外科領域において新鮮血や血小板輸血が多く使用された背景から、開心術後の GVHD 症例が多数報告されてきた^{3,4)}。その要因として一方では、体外循環後の細胞性免疫能の低下が明らかにされ⁴⁾、さらに最近では HLA の組合わせの特異性が指摘されている⁵⁾。すなわち供血者が HLA のホモ接合体 (a/a) で、受血者が供血者のハプロタイプを共有するヘテロ接合体 (a/b) である場合に発症する。この

組合わせでは、受血者は移植片を自己と認識して拒絶しないが、移植片は受血者を非自己と識別して攻撃するのである。

全国アンケート調査⁶⁾によれば、開心術以外にも小児科、脳神経外科、整形外科、消化器外科、内科などの各科でも輸血後 GVHD が発症している。本疾患の重篤性から予防に重点がおかれるようになり、術前自己血貯血やセルセーバーを用いた無輸血手術が急速に普及し、やむなく輸血を行う場合には血液製剤に放射線照射を加える⁷⁾ことが強調されることとなった。また原因となる血液製剤についても、井野⁸⁾によれば、新鮮血や血小板輸血による GVHD が圧倒的多数を占めている⁹⁾が、濃厚赤血球輸血のみでも GVHD が発症したとする報告⁹⁾も認められる。今回われわれは閉塞性動脈硬化症に対する下肢切断術後に保存血輸血により GVHD を発症した症例を経験した。

本症例は薬剤アレルギー、GVHD の鑑別が困難で、皮疹については乾癬の合併もあり複雑な病態を呈した。まず手術直後の全身性紅斑は膿疱を伴い組織学的にも乾癬の増悪と診断された。薬剤アレルギーについては薬物使用と臨床経過と関連がなく、中止による症状の軽減がみられないこと、また顆粒球減少のみならず造血細胞の三系統すべての骨髓抑制が認められたことから鑑別された。また骨髓生検における無形成像は薬物起因性顆粒球減少との鑑別の一助となった。このほか、感染症に続発する DIC やブドウ球菌毒素によるショック症候群 (toxic shock syndrome) も類似の症候を呈するが、他の検査値や治療への反応等の点から異なるものと考えられた。GVHD については、高熱、紅皮症、肝障害、下痢および汎血球減少と特徴的な臨床症候がそろって認められ、また皮膚生検にて確診された。

しかし、患者の免疫状態および使用血液は GVHD を発症するに足るものだったかどうか、疑問が残るところである。誘因としてメトトレキサート投与に伴う免疫能低下が考えられるが、投与量は通常量であった。高齢で低栄養状態にあり、また手術直後であったという種々の状況が重なり GVHD 発症の素因を形成した可能性は考えられる。使用血液は採血後 13 日目の保存血であり、通

常GVHDの原因になるとは考えにくい。野地ら⁹⁾によれば、1単位の全血中に含まれる平均リンパ球数は 1×10^9 個⁹⁾であり、GVHDを起こす最低量とされる 1×10^7 個/kgより多い。しかし保存の影響を検討すると、リンパ球の数は1週間でもほとんど減少しないが、その機能は4日目ごろから低下し、1週間では1/30になる¹⁰⁾とされる。本症例では、使用した保存血中にGVHDを起こしうる機能を持ったリンパ球がどれだけ存在したかもまた不明である。確定診断のためにはHLAタイピングを含めたリンパ球キメリズムの証明¹¹⁾が必要であった。

今後、輸血後GVHD予防のための放射線照射は、輸血学会ガイドラインに沿ってぜひ遵守されねばならない。輸血後GVHDに慢性型はないのか、またいったん発症した症例に治療法はないのか等今後検討すべき問題も多い⁶⁾。

稿を終えるにあたり皮膚病理組織につき貴重なご意見をいただきました高知医科大学皮膚科学教室山本康生助教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 霜田俊丸：術後紅皮症について。外科 17: 487-492, 1955.
- 2) 幸道秀樹, 浅野茂隆：輸血によるGVHRとその対策。Immunohaematology 7: 143-148, 1985.
- 3) 白石俊之, 町田莊一郎, 熱田友義ほか：いわゆる術後紅皮症の経験とその文献的考察。外科診療 12: 1124-1129, 1970.
- 4) 久富光一, 平野顕夫, 奥田康司ほか：輸血後GVHD様症候群の検討。日外会誌 94: 334-340, 1993.
- 5) 榊原高之, 維田隆夫, 万納寺栄一ほか：開心術後の輸血後GVHD—リンパ球HLAタイピングと皮膚生検から術後紅皮症の病因と確診しえた2経験例—。日胸外会誌 36: 1390-1397, 1988.
- 6) 十字猛夫, 伊藤和彦：輸血後GVHD, 金芳堂, 京都, 1994.
- 7) 会告II：輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン。日本輸血学会誌 38 (1), 1992.
- 8) 井野隆文：輸血後GVHDの診断, 成因と予防対策, 日本胸部外科学会第29回卒後教育セミナーテキスト, pp. 49-55, 1989.
- 9) 野地 智, 北村信夫, 山口明満ほか：濃厚赤血球輸血が誘因と考えられた術後紅皮症の一例。日胸外会誌 39: 1909-1913, 1991.
- 10) Harada, M., Matsue, K., Mori, T. et al.: Viability of lymphocytes in stored blood. Their surface markers, mitogenic response and MLC reactivity. Acta. Haematol. Jpn. 42: 30-34, 1979.
- 11) Sakakibara, T. and Juji, T.: Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. Lancet 2: 1099, 1986.