

〔症例〕

A-C Bypass 術後に発症した

輸血後 GVHD の 1 例

青江知彦* 高木 実* 志賀英敏*
斉藤丈夫* 岡住慎一* 石井隆之*
稲葉英夫* 大竹喜雄* 菅井桂雄*
平澤博之* 浅井隆善** 田辺恵美子***
渡辺 寛****

(昭和63年3月25日受付, 昭和63年4月20日受理)

Key words: 輸血後 GVHD, 術後紅皮症, A-C bypass 術

略語一覧: GVH: graft versus host, A-C bypass: aorto-coronary bypass

はじめに

手術後順調な経過を辿りながら, 術後1~2週間後に突然, 高熱, 全身性発疹, 白血球減少を起こして急速に死に至る予後不良の術後合併症は, 術後紅皮症¹⁾として報告されてきた。薬剤アレルギー, 感染症などが原因とされていたが, 近年, その大部分は輸血による GVH 反応に因るものであると考えられるようになった²⁾。

GVHD (GVH disease) とは, 骨髓移植や輸血に際して graft 中の Tリンパ球が host の組織適合性抗原を認識し, 諸臓器を攻撃するため全身に障害が起こるものである。手術時の輸血による GVHD は心臓外科領域で多く報告されているが, 有効な治療法はなく, ほとんど致命的である。

最近われわれは, A-C bypass 術後, 輸血による GVHD に因り死亡したと考えられる症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患者: 52歳, 男性。

主訴: 発熱, 倦怠感, 全身紅斑

既往歴: 糖尿病

家族歴: 兄, 姉が糖尿病

現病歴: 昭和62年4月6日胸痛を自覚。近医にて急性心筋梗塞と診断され1週間入院。同年5月14日, 松戸市立病院にて心臓カテーテル検査施行。冠動脈左前下行枝に閉塞, 右枝に狭窄を認めた。同年10月5日手術目的で同病院に入院。10月12日, A-C bypass 術施行。手術時間7時間30分, 体外循環時間2時間30分, 出血量1084ml, 輸血は新鮮血1200ml (肉親2名より各400ml, 自己血400ml), 新鮮凍結血漿400ml であった。麻酔は fentanyl, droperidol が用いられ, 術中 methylprednisolone 3900mg が投与された。

手術後の経過は順調と思われたが, 術後第3病日より頸部に発赤がみられ, 術後第4病日, 発熱, 発汗, 倦怠感が出現。術後第7病日, 四肢に紅斑が見られ, 全身に広がっていった。術後第9病日, transaminase, BUN creatinine が上昇し, 白血球増多も見られた。術後第10病日 (10月22日) 薬剤性肝障害, 感染症, 輸血後 GVHD などを疑われ, 当院 ICU に転送された。

* 千葉大救急部・集中治療部, **同 輸血部, *** 同 皮膚科, ****松戸市立病院心臓血管外科

Tomohiko AOE*, Minoru TAKAGI*, Hidetoshi SHIGA*, Takeo SAITO*, Shinichi OKAZUMI*, Takayuki ISHII*, Hideo INABA*, Yoshio OHATAKE*, Takao SUGAI*, Hiroyuki HIRASAWA*, Takayoshi ASAI**, Emiko TANABE and Hiroshi WATANABE: A Case of Post-Transfusion GVHD Following A-C Bypass Operation * Department of Emergency and Critical Care Medicine, **Division of Transfusion, ***Department of Dermatology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280 ****Department of Cardiovascular Surgery, Matsudo City Hospital Matsudo 271.

Received March 25, 1988. Accepted April 20, 1988.

入室時現症：身長162cm。体重63kg，意識軽度混濁。体温37.0°C。血圧110/70mmHg。脈拍76/min，不整。頸部を中心に全身に紅斑を認めた。

入室時検査成績：transaminase，bilirubin，BUN，

creatinine などが高値を示し，肝障害，腎障害が見られた。また血小板減少，白血球増多があった（表1）。胸部単純X線像では縦隔陰影の拡大があり，超音波断層検査で右側胸水及び右横隔膜下腹水貯留が認められた。心電図では心房細動が見られた。

臨床経過：ICU入室後，術後感染によるDICと，それに因る臓器障害を疑い，抗凝固療法を開始した。術後第12病日，白血球数は3700に低下し汎血球減少症を呈し，輸血後GVHDの疑いが強くなった。同日，消化管出血が始まり，循環系はhyperdynamicな状態になり血圧は低下傾向であった。術後第13病日，意識レベルはさらに低下し，嘔吐，誤嚥を契機にapnea，cardiac arrestとなった。蘇生後ventilatorを装着，多量のcatecholamineに因って血圧を維持した。臓器障害はさらに進行し，脳，心，消化器，肝，腎などの機能不全を呈する多臓器不全となった。術後第14病日，肝細胞機能の指標である動脈血中ケトン体比（AKBR）は0.35⁹⁾，肝を初めとする重要臓器の細胞機能の指標となるosmolality gap（OG）は19.3mOsm/kg・H₂O⁴⁾と異常値を示し，total bilirubin値も10.6mg/dlと上昇したため，plasma exchange（PE）を施行した。また無尿に対してcontinuous hemofiltration（CHF）を開始したが，同日夜半ショック状態となり，術後第15病日未明死亡した（図1，2）。

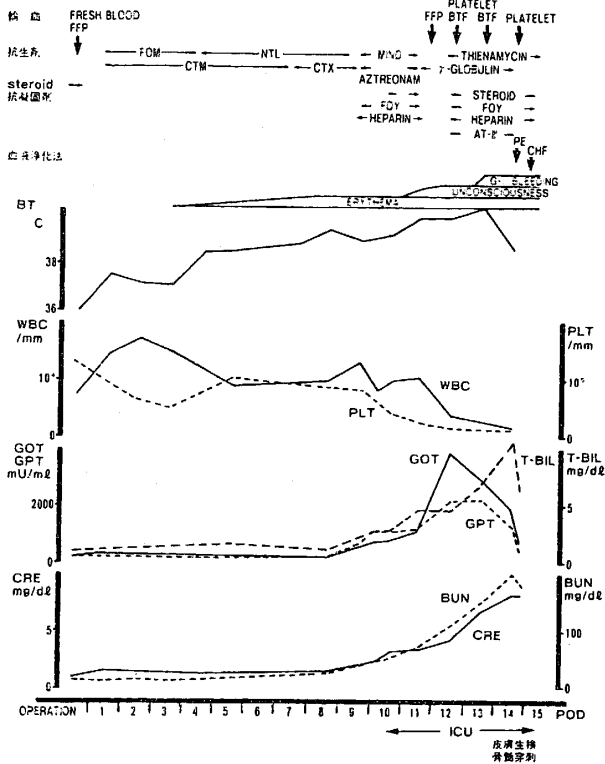


図1. 術後臨床経過

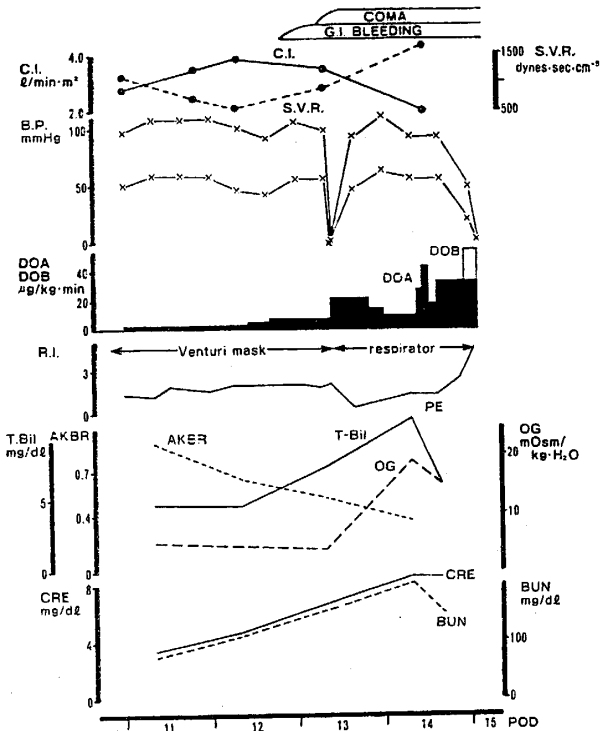


図2. IUC入室後臨床経過

表1. 検査成績

一般検査 (ICU 入室)			
WBC	10.5 × 10 ³ /mm ³	RBC	3.63 × 10 ⁶ /mm ³
PLT	23 × 10 ³ /mm ³	PT	11.5 sec.
CRP	6+	FDP	40 μg/ml
AT-III	7.5 < <15 mg/dl		
GOT	1068 mu/ml	GPT	1446 mu/ml
T-BIL	4.7 mg/dl	D-BIL	2.1 mg/dl
ALP	238 mu/ml	NH ₃	75 μg/dl
CRE	3.4 mg/dl	BUN	74 mg/dl
TP	5.2 g/dl		
末梢血液像術			
後病日	9	10	12
WBC × 10 ³ /mm ³	13.3	8.1	3.7
Lymph %	4	0	100
RBC × 10 ⁶ /mm ³	3.46	3.86	2.29
PLT × 10 ³ /mm ³	81	56	11
8			
骨髓所見 (術後第14病日)			
NCC	5600 /mm ³	Megakaryo	0 /mm ³
Myeloid	4.0%	Mono	1.0%
Lymph	95.0%	Erythroid	0%

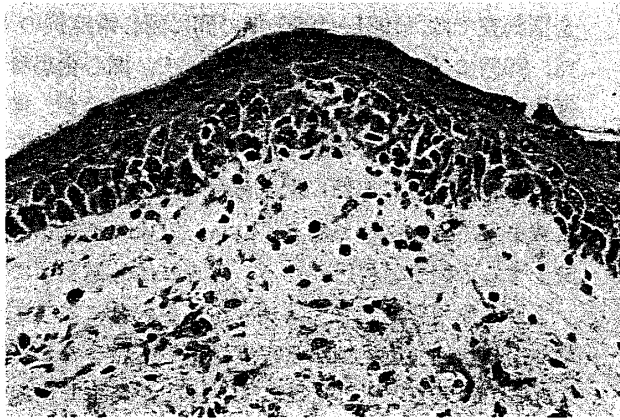


図 3. 皮膚組織所見 H.E. 染色

図 4. 皮膚免疫組織学的所見
表皮, 真皮の浸潤細胞は, CD8⁺(suppressor/cytotoxic) T 細胞を主体としている。

血液学的所見:白血球は当初増多したが,やがて,減少し始めた。特に顆粒球が減少し,リンパ球は相対的な増多を示した。貧血,血小板減少も見られ,汎血球減少症を呈し,術後第14病日に施行された骨髓生検では骨髓は高度の低形成を示した(表1)。また,同日採取した末梢リンパ球の HLA typing は, A locus (31, -), B locus (51, -) であった。

皮膚所見:全身に紅潮が見られ,特に顔面,頸部,前胸部では暗紅色のびまん性紅斑があった。また,点状から斑状の紫斑が多発し,胸部は浮腫性で一部 Nikolsky 現象に近い所見が得られた。組織所見では,表皮は萎縮性で, spongiosis, 基底層の空胞変性, リンパ球浸潤が見られた。また,表皮細胞の好酸性壊死とそれを囲むリンパ球の,いわゆる, satellite cell necrosis が認められた(図3)。免疫組織学的所見によると,浸潤細胞は, CD8⁺ (suppressor/cytotoxic) T細胞を主体としていた(図4)。また, OKT6⁺ の Langerhans 細胞の消失や,表皮角化細胞膜上への HLA-DR 抗原の出現が認められた。

考 察

手術後,発熱,全身紅斑,肝障害,腎障害,汎血球減少,骨髓低形成,下痢などの多彩な症状を起し急速に死に至る術後合併症は,1955年の霜田¹⁾以来,術後紅皮症として報告されてきた。初期の報告例は消化器外科領域に多かったが,近年その大部分は,心臓外科領域に発生している(表2)⁵⁻⁷⁾。病因として,感染症,薬剤アレルギーなどが考えられて来たが,個々の症状は起こし得てもすべての症状,臨床経過を説明するのは難しい。1986年井野ら⁸⁾は,術後紅皮症の臨床経過,皮膚の病理所見,免疫組織所見は免疫抑制患者の輸血後 GVHD と

表 2. 術後紅皮症 (1979-1987)

	開心術	非開心術
例数	51	7
男/女	38/13	7/0
平均年齢 (歳)	58.6	63.4
輸血歴 有/不明	31/20	6/1
発熱時期 (術後病日)	7-17	9-24
紅斑出現時期 (術後病日)	7-28	7-28
肝障害	39例	7例
下痢下血	16例	3例
汎血球減少	32例	6例
骨髓無形成	15例	3例
死亡率	94.1%	100%
死亡時期 (術後病日)	9-34	16-35

酷似していることから,これを手術時の輸血による GVHD 様症候群とした。

本症例は,術後第3病日の頸部発赤,術後第4病日の発熱で発症し,術後第10病日の ICU 入室時点で,全身紅斑,肝障害,腎障害,意識障害などが見られた。手術時に新鮮血を用いたことから輸血後 GVHD の疑いもあったが,初めは白血球増多,血小板減少, FDP 上昇, AT-III低下などの所見から,術後感染に続発した DIC とそれによる臓器障害と考えられた。しかし術後第12病日には白血球も減少し始め,汎血球減少となり,全身状態も急速に悪化し,やはり輸血による GVHD であろうと考えた。皮膚生検,骨髓穿刺からも輸血後 GVHD に特徴的な所見⁹⁾が得られた。

手術時の輸血後 GVHD は,薬剤アレルギー,ウイルスや細菌感染などとの鑑別が困難であるが,井野らは臨床症状から診断基準⁹⁾(表3)を定めている。本症例は

表 3. 輸血後 GVHD 様症候群の診断

診断基準 (井野)⁹⁾

1. 輸血後 1~2 週間に発熱・紅斑で発症する。
2. 肝障害を伴い、下痢・下血などの消化器症状を併発することもある。
3. 急激に汎血球減少症となり、骨髄無形成ないしは高度の低形成を示す。
4. 病悩末期に多くは敗血症、意識障害、急性腎不全をきたし死亡する。
5. 皮膚組織所見は骨髄移植後、輸血後 GVHD の所見と一致する。

輸血後 GVHD の確定診断

1. リンパ球の chimerism の証明
HLA typing
karyotype study
2. 患者本来のものとは異なるリンパ球の存在
karyotype study
Y chromatin
リンパ球と皮膚線維芽細胞との HLA の不一致
リンパ球 HLA typing による親子関係の否定

ほぼこの診断基準を満たしている。

GVHD は、graft に含まれる免疫担当細胞 (Tリンパ球) が生着し、host との組織適合性抗原の差を認識して免疫反応を起こし、host の全身臓器を攻撃破壊するものである。従って、HLA typing や karyotype study などから graft 由来のリンパ球の存在を証明できれば、GVHD と確定診断できる (表 3)。本症例では患者の家族や供血者の HLA typing は行われておらず確定診断は得られなかった。

GVHD は骨髄移植、あるいは、輸血後に見られるがその発生を左右する因子として、(1) host の免疫不全状態 (2) graft 中の免疫担当細胞 (主にリンパ球) (3) host と graft の組織適合性抗原の差が挙げられてきた⁹⁾。

欧米では、輸血後 GVHD は免疫不全状態にある患者に活性のあるリンパ球を含む血液製剤を投与した場合に起こりうるとされているが、手術時の輸血によって発生したとの報告はない。Holland¹⁰⁾ によれば、新生児溶血性疾患、先天性免疫不全症、leukemia, lymphoma, 化学療法中の neuroblastoma や glioblastoma などの患者に、全血、白血球、血小板、新鮮血漿などを投与して GVHD が発症している。日本でも肺癌、喉頭癌¹¹⁾, malignant lymphoma¹²⁾ の患者に免疫療法としてリンパ球輸血を行い、GVHD が発生したとの報告がある。

日本での輸血後 GVHD は、手術時の輸血によるものがほとんどで、なかでも開心術が多い。日本輸血学会の全国調査では、1981~1986 年の間に開心術症例の 0.15%, 96例に GVHD が発生している⁹⁾。開心術患者の免疫能が術前に低下しているとは考えられないが、体外循環後、末梢血リンパ球数は減少し、T細胞、B細胞とも数の減少とともに機能の低下を示す¹³⁾、また、リンパ球数減少はT細胞優位であり、helper/inducer T細胞比が減少するという報告¹⁴⁾がある。さらに体外循環中には抗ショック作用を期待してステロイドが大量に投与されており、細胞性免疫能はある程度低下していることが推測される。欧米では開心術後に GVHD が発生したという報告はない。日本では出血傾向の治療の目的で新鮮血、血小板輸血が常用されるが、欧米では保存血、濃厚赤血球が用いられることがその原因と考えられる。

骨髄移植では免疫抑制剤、放射線照射によって人為的に host を免疫抑制状態にして、リンパ球あるいはその前駆細胞を含む骨髄細胞を移植している。その際、大部分はヒトの主要組織適合性抗原である HLA の一致する同胞を donor とするにもかかわらず GVHD が高率に生じている。すなわち、non-HLA の差に因っても GVHD は発症すると考えられる。一方 HLA 不適合 donor からの骨髄移植では 1 抗原不適合の場合は、HLA 適合の場合にほぼ匹敵する成績が得られるが、2, 3 抗原不適合の場合は、成績は不良であり、重篤な急性 GVHD も高頻度に発症している¹⁵⁾。しかしながら、HLA 不適合にもかかわらず急性 GVHD が起こらない例があることや、identical twin 間の骨髄移植でも GVHD 様の症状を示す例がある¹⁶⁾ことから、骨髄移植後の GVHD 発症には、HLA, non-HLA といった遺伝的な組織適合性抗原の差の他に、免疫学的再構築過程における Tリンパ球の分化成熟障害、機能異常、subset の不均衡、免疫調節作用の障害など、複雑な要因が関与すると考えられる¹⁷⁾。

純系マウスの F₁ は親の組織適合性抗原に対して完全に寛容である。親のリンパ球が F₁ マウスに輸注されると、拒絶されることなく F₁ の自己と異なる組織適合性抗原を認識して増殖し GVHD を引き起こす。輸血後 GVHD においても、HLA に関してこれと同様の状況、即ち graft の HLA がすべて host に含まれる例が報告されている¹¹⁾。ただ純系でないヒトの場合、non-HLA は異なっていると考えられ、免疫能が正常であるならば graft リンパ球を拒絶することもできると考えられる。さらに輸血後 GVHD 発症例において donor と graft の HLA が同一であった例¹²⁾や、異なっていた例¹⁸⁾も報

告されている。輸血後 GVHD の発生には、HLA, non-HLA, graft リンパ球の活性, host の免疫能などの因子が複雑に影響するのであろう。本症例では, donor と発症前の患者の HLA typing ははっきりしないが, methylprednisolone 3900mg の投与や体外循環のために免疫能が低下していたため, 新鮮血中のリンパ球が拒絶されずに生着し, GVHD が発症したという推測もできる。

骨髄移植後の急性 GVHD の治療には, 抗T細胞グロブリン, methylprednisolone, cyclosporine Aなどが投与されるが, 輸血後 GVHD の有効な治療法は報告されていない。従ってこれを予防することが重要である。

保存血中のリンパ球は, 3週間後でも90%以上生存しているが, 1週間後には PHA 刺激試験や混合リンパ球培養試験での反応性は低下しており, 免疫担当細胞としての機能は1週間程度で失われると考えられている¹⁹⁾。従って手術時には, 新鮮血, 血小板, 顆粒球などの採血後直ちに用いる血液製剤の使用は控えるべきであろう。またステロイド投与も検討すべきである。出血傾向の是正のために, 新鮮血, 血小板の使用が必要な場合には, 放射線照射後に使用すべきである。臨床的には1500rad の X線照射で, 赤血球, 血小板, 顆粒球を障害することなく²⁰⁾, リンパ球機能を抑制し, GVHD 発症を予防できる²¹⁾とされている。

結 語

A-C bypass 術後, 紅斑, 発熱で発症し, 重篤な臓器障害を呈し急速に死に至った症例を経験した。臨床経過, 皮膚所見, 血液学的所見より, 手術時の新鮮血輸血による GVHD であったと考えられた。

輸血後 GVHD には有効な治療法はなく, その予防が重要である。対策として, 手術時に新鮮血, 血小板, 顆粒球を使用しないことやステロイドを投与しないことが考えられる。もし新鮮血, 血小板, 顆粒球の使用が必要な際には, X線照射を行えば安全であるとされている。

本論文の要旨は, 第3回千葉集中治療研究会にて発表された。

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, 松浦昭雄, 高梨利一郎, 榑原高之, 井出博文, 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.
- 3) 平澤博之, 菅井桂雄, 稲葉英夫, 志賀英敏, 青江知彦: 肝不全と肝機能評価法. 消化器科 6, 476-483, 1987.
- 4) Inaba, H., Hirasawa, H. and Mizuguchi, T.:

- Serum osmolality gap in postoperative patients in intensive care. Lancet I, 1331-1335, 1987.
- 5) 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.
 - 6) 井野隆史: 輸血による GVH 反応の実態. 外科 49, 875-883, 1987.
 - 7) 一色 学, 青木秀俊, 久保田 宏, 村上忠司, 前川 勲, 真弓享久: 人工弁置換術後に発生した GVHD 様症候群の1例. ICU と CCU 11, 1063-1067, 1987.
 - 8) 池澤善郎: 輸血による GVH 反応の皮膚病変. 外科 49, 884-893, 1987.
 - 9) 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.
 - 10) Holland, P. V.: Transfusion-associated graft-versus-host disease. In: Current Concepts in Transfusion Therapy. Garratty, G., ed. pp. 291-315, Arlington, American Association of Blood Bank, 1985.
 - 11) 下山正徳, 大倉久直: 大量白血球輸血の効果を左右する因子. 臨床血液 18, 607-614, 1977.
 - 12) 倉田義之, 押田真知子: 輸血と HLA. 総合臨床 35, 2813-2818, 1986.
 - 13) 早瀬修平, 清水一之, 阿部稔雄, 弥政洋太郎, 井上昭一, 杉田洋一, 酒井政生: 体外循環下開心術の感染防御機構に及ぼす影響. 日胸外会誌 30, 52-65, 1982.
 - 14) 井出博文, 垣内史堂, 吉田直樹, 松本博志, 須藤憲一, 古瀬 彰, 浅野猷一: 体外循環のT細胞に及ぼす影響について. 日胸外会誌 35, 1089-1095, 1987.
 - 15) Beatty, P. G., Clift, R. A., Mickelson, E. M., Nisperos, B. B., Flournoy, N., Martin, P. J., Sanders, J. E., Stewart, P., Buckner, C. D., Storb, R., Thomas, E. D. and Hansen, J. A.: Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. N. Engl. J. Med. 313, 765-771, 1985.
 - 16) Rapoport, J., Mihm, M., Reinherz, E., Lopansri, S. and Parkman, R.: Acute graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants from identical twin donors. Lancet II, 717-720, 1979.
 - 17) 原田実根: 骨髄移植療法の実況, 高久史磨, 青木延雄, 仁保喜之, 長尾 大編集: Annual Review 血液 1987. pp. 59-71. 中外医学社, 東京, 1987.
 - 18) Sakakibara, T. and Juji, T.: Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. Lancet II, 1099, 1986.
 - 19) Harada, M., Matsue, K., Mori, T., Ishino, C., Kodo, H., Hattori, K.: Viability of lymphocytes in stored blood: their surface markers, mitogenic response and MCL reactivity. Acta Haematol. Jpn. 42, 30-34, 1979.
 - 20) Button, L. N., Dewolf, W. C., Newburger, P. E., Jacobson, M. S. and Kevy, S. V.: The effects of irradiation on blood components. Transfusion 21, 419-426, 1981.
 - 21) Leitman, S. F. and Holland, P. V.: Irradiation of blood products. Indications and guidelines. Transfusion. 25, 293-303, 1985.