

臨床報告

皮膚症状が顕著でなかった輸血後 graft versus host disease
(GVHD) の1例

東京女子医科大学 第1外科学教室

* 同 皮膚科学教室

アダチ	タカシ	オオスキ	タカマサ	イトウ	ヒデユキ	オハラ	テツヤ
足立	孝	大貫	恭正	伊藤	秀幸	小原	徹也
ササノ	ススム	ヨコヤマ	マサヨシ	ニツタ	スミオ	トチキ	マリコ
笹野	進	横山	正義	新田	澄郎	杼木	真理子*

(受付 平成元年8月31日)

A Case of Posttransfusion Graft-versus-host Disease (GVHD) in which
Cutaneous Manifestation was not ProminentTakashi ADACHI, Takamasa OHNUKI, Hideyuki ITO, Tetsuya OBARA,
Susumu SASANO, Masayoshi YOKOYAMA and Sumio NITTA

Department of Surgery 1

Mariko TOCHIKI

Department of Dermatology,
Tokyo Women's Medical College

Graft-versus-host disease (GVHD) is a disease with an extremely ominous prognosis which begins with the principal symptoms of erythema, fever, leukopenia and gastrointestinal tract abnormalities.

We experienced a patient who developed high fever, leukopenia and slight degree of facial flush and erythematous rash on the trunk on day 14 post operation for aneurysm of the thoracic aorta. The condition was identified later as GVHD by histopathological examination. The skin manifestations and gastrointestinal symptoms (e.g., diarrhea) being apparently mild for posttransfusion GVHD, the case was considered to represent a relatively rare form and worthy of particular note.

はじめに

Graft-versus-host disease (以下GVHD)は紅斑、発熱、白血球減少、腹部症状などを主徴として発症するきわめて予後の不良な疾患である。

最近われわれは、胸部大動脈瘤手術後14日目より発熱、白血球減少と軽度の顔面紅潮および躯幹紅斑を認め、後に病理組織学的検索によりGVHDであった症例を経験した。本症例は輸血を契機としたGVHDとしては紅斑や下痢等は著明ではなく、比較的稀な症例であると思われるので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：79歳，男性。

主訴：嘔声。

家族歴：兄弟6人中4人に高血圧症。

既往歴：64歳時より高血圧症あり，降圧剤を服用。梅毒反応陰性。

嗜好：飲酒ほとんどなし，喫煙なし。

現病歴：64歳時より高血圧症を指摘されていた。79歳時（1988年7月頃）より比較的急速に嘔声が出現した。某医にて肺癌を疑われたが胸部CT scanで肺疾患はなく，弓部大動脈瘤を認めて1988年11月当科入院となった。

入院時所見：身長156cm，体重57kg，血圧：右手123/60mmHg，左手125/70mmHg，下肢の血圧にも左右差は認めなかった。脈拍70/分，整。肝臓は触知しない，腹部で腫瘍は触れず，雑音も聴取しなかった。

血液生化学検査(表1)：赤血球，白血球，血小

表1 入院時血液生化学検査

血液検査			
WBC	8500/mm ³	白血球分画	
RBC	458×10 ⁴ /mm ³	Seg.	63%
Hb	14.0g/dl	St.	0%
Ht	41.3%	Eos.	3%
Plat.	23.5×10 ⁴ /mm ³	Baso.	2%
Bleeding time	2'00"	Mono.	3%
Coagulation time	8'30"	Lym.	29%
肝機能検査			
T.P.	7.5g/dl	LDH	219mU/ml
Alb.	4.1g/dl	γ-GTP	11mU/ml
T.B.	0.8mg/dl	Cho. E.	0.69 ΔpH
GOT	25KU	TTT	0.4KU
GPT	25KU	ZTT	5.6KU
腎機能検査			
BUN	14.3mg/dl	Na	140mEq/l
Cr.	1.3mg/dl	K	2.7mEq/l
Cr(24h)	66.1mg/dl	Cl	98mEq/l
その他の検査			
CRP	(-)	HBs-Ag	(-)
ASO	(-)	HBs-Ab	(-)
RA	(±)	WaR	(-)
Blood type	A (+)		

板および肝・腎機能に異常を認めなかった。血清電解質ではK=2.7mEq/lと低値であった。

胸部X線・心電図所見：胸部X線写真では，心胸郭比50%で肺野のうっ血像などは認めなかった。左第1弓の瘤状突出を認めた。

心電図は洞調律で，平均前額面電気軸-30°，心肥大や虚血性変化は認めなかった。

心臓血管造影検査：左鎖骨下動脈直下のボタロ管部分に径8×6cmの囊状動脈瘤を認めた。冠狀動脈造影ではSeg. 8に75%のsqueezingを認めた。大動脈瘤に対して手術適応と判断した。

手術所見：右側臥位第4肋間で開胸し，femoro-femoral bypass下，大動脈弓部に到達した。左側肺S¹⁺²および肺門部は瘤に癒着していた。動脈瘤は血管造影所見通り，ボタロ管部に存在した。左鎖骨下動脈と瘤の遠位部および近位部で大動脈を遮断し，心拍動下に瘤切除を施行した。瘤は3×3cmの入口部をもった囊状となっており，瘤内にはわずかに血栓を認めた。Woven dacron pathを用い瘤入口部の欠損部を閉鎖し，その外側を瘤壁で被覆し手術を終了した。

術中管理：麻酔はジアゼパム・フェンタネストで導入，維持はGOE・フェンタネストであった。輸血は体外循環中に約900mlの新鮮血が，麻酔科サイドより2,600mlの新鮮血と360mlの血小板が投与された。体外循環離脱後ドーパミン10γ/kg/

表2 血液の経時的変化

病日	前	Op	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
RBC(×10 ⁴)	460	454	380	368	348				334			382				464
Hb	14.3	13.9	11.9	11.2	10.6				10.5			11.7				14.2
Ht	41.7	42.3	35.0	33.8	32.0				30.8			35.4				42.9
Plat. (×10 ⁴)	20.4	14.8	7.6	8.1	9.9				18.8			29.9				26.4
WBC(×10 ³)	74	145	215	214	154				110			129				79
Seg.	68.5	91.5	84.0	90.5	90.5				85.0			82.5				72.0
St.	0	0.5	5.5	1.0	0				0			0				0
Eos.	3.5	0	0	0	2.5				4.0			4.0				4.5
Baso.	0.5	0	0	0	0.5				0.5			1.5				2.0
Mono.	5.0	2.0	5.0	1.0	2.5				4.5			2.5				4.0
Lym.	22.5	6.0	3.5	7.0	4.0				5.5			9.0				17.5

← →
新血15単位
血小板18単位

← → ← → ← →
保血2単位

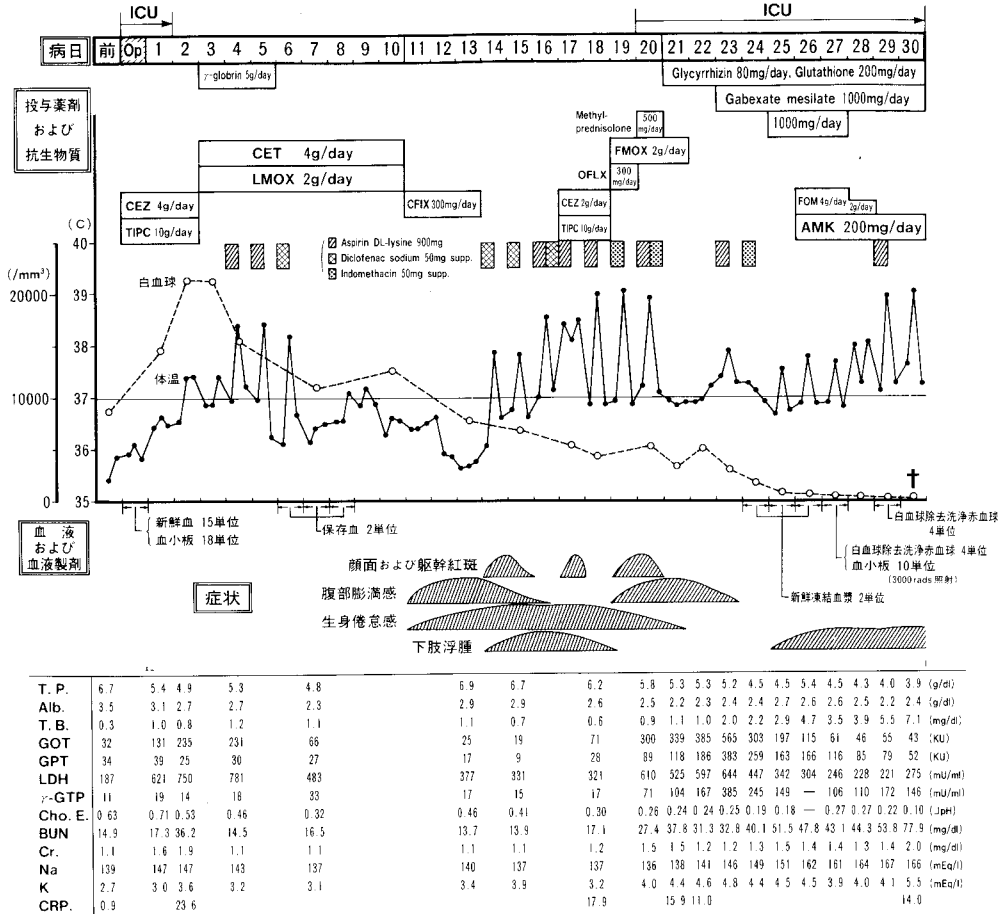


図1 術後経過

(表2つづき)

	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
471		447	410		375	321	294	323	281	221	287	252	289	303	258	(/mm ³)
14.7		13.9	12.8		11.8	10.0	9.1	9.9	8.7	6.8	8.6	7.7	8.9	9.3	8.2	(g/dl)
43.7		41.8	38.0		34.7	29.4	27.2	29.9	26.1	20.5	26.8	23.3	26.8	28.3	23.9	(%)
23.2		21.2	17.2		10.4	8.3	7.7	6.4	4.1	3.3	3.8	3.6	6.9	3.7	1.5	(/mm ³)
69		52	44		52	33	51	30	19	8	7	4	3	1	1	(/mm ³)
82.5		92.0	87.0		88.5	89.5	92.0	85.0	74.0	66.0		19.0	+			(%)
0		1.5	0		0	0	0.5	0.5	0	0		0				(%)
5.0		0.5	0.5		2.0	0	0	0	0	1		0				(%)
1.5		0	0.5		0	0	0	0	0	0		0				(%)
3.5		2.0	3.0		1.0	4.5	2.5	1.5	0	0		1				(%)
7.5		4.0	9.0		8.5	6.0	5.0	13.0	26.0	32		80				(%)

凍結血漿 2 単位
 洗赤 4 単位
 血小板 1 単位
 洗赤 4 単位

min で投与され ICU 入室となった。

術後経過 (図 1) : ICU 入室 2 時間後には循環動態も安定したのでドーパミンを中止した。ICU で 460ml の新鮮血を投与した。術後第 1 病日には一般病棟に帰室した。術後第 4 病日より 38°C の発熱が 3 日間続いたが解熱剤の投与にて軽快した。赤血球 361 万/mm³, Ht=32%, Hb=10.9mg/dl と貧血を認め、さらに進行したため第 6 病日より 3 日間で 1,380ml の輸血を行った。その後症状は安定し、食欲も出て病棟内歩行するまでになった。しかし、第 11 病日より腹部膨満感および全身倦怠感を生じベット上にいることが多くなった。第 14 病日には 37.8°C の発熱を再び認め、同時に顔面および躯幹部に淡い紅斑を伴った皮疹を認めたが 2 日後には消失した(写真 1)。しかし、発熱は対症療法、抗生物質の再開によっても改善のきざしはなく 39°C 台となり、同時に白血球数は減少傾向を示した。第 18 病日にはトランスアミナーゼの上昇を示し肝機能の低下を認めた。第 20 病日にメチルプレドニゾロンを用い、一時的に解熱するも肝機能低下は進行し汎血球減少も進行したため ICU 入室とした(表 2)。この時点で血液培養は陰性であった。ICU 入室後、症状はさらに進行し意識レベルの低下もみられた。第 24 病日には皮膚生検および骨髄生検を行い、そのどちらからも輸血後 GVHD であると確診された。白血球数は 100/mm³ となり、動脈血培養より *Pseudomonas*

maltophilia を認め、肝および腎不全の進行により術後 30 病日に死亡した。剖検は許可されなかったが、肝組織検査は許された。

骨髄像 : 著明な低形成骨髄で、リンパ球とマクロファージが残るのみであった。造血機能は 3 系統とも低下し、特に顆粒球系、赤芽球系はほとんど認めなかった。巨核球産生能はやや保たれていた。

病理組織所見 : ①皮膚(写真 2a, b) : 皮膚表皮細胞では異常角化および eosinophilic body を認め、基底層にはリンパ球浸潤を伴った変性壊死



写真 2a 皮膚病理組織像 (HE, ×100)
Satellite necrosis を認める。



写真 1 躯幹部皮膚所見

淡い紅斑を認めるも、水疱形成、ビランなどは認めない。



写真 2b 皮膚病理組織像 (HE, ×400)
Eosinophilic body を認める (矢印)

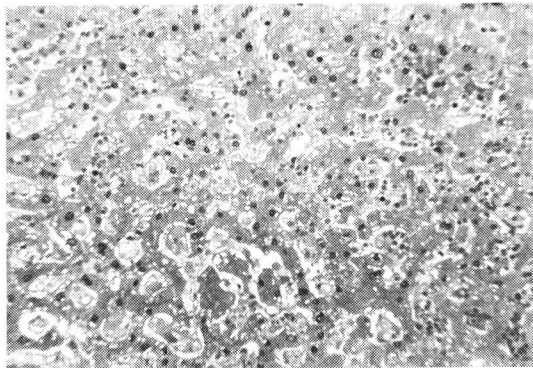


写真3 肝臓病理組織像 (HE, ×200)

(satellite necrosis) を認め、液状変性を示す部分もあった。

② 肝臓 (写真3) : グリソン鞘を中心として軽度のリンパ球や形質細胞浸潤と線維化が進み P-P bridging を認めた。中心静脈を中心として空胞変性を認めたが、リンパ球の浸潤は少なかった。これらの所見からは、薬剤性肝障害か graft-versus-host reaction (以下 GVHR) かは鑑別できなかった。

考 察

今回われわれの経験した症例は、術中および術後急性期に約5,400mlの輸血を行った。術後14日目頃より突然の高熱とともに白血球減少を認め、一過性の淡い紅斑を生じた。紅斑は強くなったが、さらに肝機能低下も認めたため GVHD を疑診し皮膚および骨髄生検を施行したところ GVHD と確診され、積極的な治療にも反応せず術後30病日に死亡した。本症例も諸家の報告と同一の臨床経過をとったが、輸血後 GVHD に特有と言われる下痢症状は認めず、また紅斑が一過性で程度も軽かったことが特徴的であった。紅斑出現がはっきりしなかったため診断、治療が遅れたことが亡くなった反省点と考える。紅斑が軽く GVHD と診断された症例はわれわれの調べた限り報告は見あたらず稀な症例であると考えられた。

GVHD は術後10日前後でそれまで順調な経過をたどっていた症例が、突然の高熱、白血球減少、紅斑を trias として発症しさらに下痢、肝障害などを併発するというきわめて予後の不良な病態で

ある。1955年、“いわゆる術後紅皮症”として本邦で初めて報告¹⁾されて以来、各所で同様の病態が報告されてきた。特に本邦では本症の報告例が多く、また圧倒的に男性に起こると言われる²⁾。近年 GVHD という概念が確立されつつあり、特に輸血後に生じるものは“いわゆる術後紅皮症”と同一と考えられるようになった。青木ら⁴⁾は腹部大動脈瘤後に生じた GVHD を報告しているが、この時の臨床経過はまさに“術後紅皮症”そのものである。

発症のメカニズムに関しては依然不明な点が多く、様々な説が述べられているが最近では GVHR が注目されている。この反応は、通常の拒絶反応とは逆に移植片が宿主に対し拒絶反応を示すものである。

確定診断は皮膚、骨髄生検および血液、免疫学的検索などによって行われる。本症例は皮膚生検より、Lerner⁵⁾の GVHD 分類 grade II であった。また、Thoman ら⁶⁾の臓器別 GVHD 臨床病期分類での皮膚症状は病期 (+) であった。

免疫学的検索はほとんど行えなかったが、術後18病日に行ったリンパ球サブセットでは OKT4 (ヘルパー/インデューサー T 細胞認識モノクローナル抗体) は44%と正常域で、OKT8 (細胞障害性/サプレッサー T 細胞認識モノクローナル抗体) は46%とやや高値を示した。GVHD では OKT8 の多くが表皮と真皮上層に浸潤すると言われる⁷⁾。今回、皮膚病理組織での免疫学的検索は行えなかったが、免疫学的機序が発症に大きく関与すると示唆される以上、リンパ球サブセットの変動や自己の免疫状態によって皮膚症状に差が出ることは十分に考えられる。池澤⁸⁾は、斑状丘疹状紅斑型 (MPE) の GVHR は大部分が Lerner の GVHD 分類 grade II で、中毒性表皮壊死症型 (TEN) の GVHD は全て grade IV であると言う。輸血後 GVHD では免疫抑制機構がカタストロフィーをきたすことにより OKT8 による攻撃はさらに増強し MPE から急速に TEN に進行するとも述べている。

治療としてはステロイドや洗滌赤血球を使用したが一時的な効果しか得られなかった。GVHD の

治験例を報告した開沼ら¹⁰⁾の勧めるグリチルリチン(強力ミノファーゲンC®)の持続投与も行ったが使用時期の問題もあってか効果は得られなかった。完全に成立してしまったGVHDを抑えることはきわめて困難であると考えられる。しかし、最近ではGVHD救命例も報告¹⁰⁾されており早期の対応によっては救命しえることが示唆される。以上より予防が最重要であると考え、予防法としては術中、できるだけ新鮮血や血小板の投与をさけ、必要であるならLeitman¹¹⁾の勧める照射血液を使用するか、1週間以上経過した保存血が濃厚赤血球を使用すべきであろう¹²⁾。

欧米においては心臓移植や心肺移植後にGVHD様状態の出現した例も報告¹³⁾され、今後、本邦においてもより重要な疾患となりえるものと思われる。

結 語

胸部大動脈瘤手術後に輸血を契機として発症したGVHDの1例を経験した。本症例は紅斑などの皮膚症状は強くなかったが、皮膚および骨髓生検でGVHDと確診された。GVHDの発症に免疫学的機序が大きく関与すると示唆される以上、リンパ球サブセットの変動や自己免疫状態により、皮膚症状に差が出ることは十分に考えられると思われた。

文 献

- 1) 霜田俊丸：術後紅皮症について。外科 17：487-492, 1955
- 2) 宮本 巍, 前田信証：いわゆる術後紅皮症の臨床、

外科 49：871-874, 1987

- 3) 西田 博, 河村剛史, 渡辺隆夫ほか：A-Cバイパス術後、いわゆる術後紅皮症を呈した1例。胸部外科 34：62-64, 1981
- 4) 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
- 5) Lerner KG, Kao GF, Storb R et al: Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplant Proc 6：367-371, 1974
- 6) Thomas ED, Storb R, Clift RA et al: Bone-marrow transplantation (Second of two parts). N Engl J Med 292：895-902, 1975
- 7) 榊原高之：開心術後の輸血後移植片対宿主病(GVHD)。ICUとCCU 13：499-507, 1989
- 8) Farmer ER: Humann cutaneous graft-versus-host disease. J Invest Dermatol 85(Suppl 1)：124s, 1985
- 9) 池澤善郎：輸血によるGVH反応の皮膚病変。外科 49：884-893, 1987
- 10) 開沼康博, 九里孝雄：僧帽弁置換術後Graft-Versus-Host Diseaseの1治験例。日胸外会誌 36：2290-2295, 1988
- 11) Leitman SF, Holland PV: Irradiation of blood products. Indications and guidelines. Transfusion 25：293-303, 1985
- 12) 井野隆史, 松浦昭雄, 高梨利一郎ほか：手術時の輸血によるGVHD様症候群。外科 48：706-712, 1986
- 13) Herman JG, Beschorner WE, Bangh KL et al: Pseudo-graft-versus-host disease in heart-lung recipients. Transplantation 46：93-98, 1988