

山梨輸血研究会会報

目 次

第1回山梨輸血研究会

話 題

「輸血合併症をめぐって」

司会 千葉直彦……1
松川哲之助

1. 献血者におけるAIDSおよびATLウイルス抗体検査の現況

話題提供者 山梨県赤十字血液センター 鈴木典子……1
追加発言 山梨県立中央病院内科 千葉直彦……3

2. 輸血後肝炎

話題提供者 山梨医科大学第1内科 赤羽賢浩……3
追加発言 山梨医科大学第2内科 小林勲……5

3. 新鲜血輸血による新しい合併症 (GVHD)

話題提供者 山梨県立中央病院心臓血管外科 土屋幸治……7
追加発言 山梨医科大学第2外科 松川哲之助……10

山 梨 輸 血 研 究 会

年会費納入のお願い

新しい会計年度に入りましたので、年会費2,000円
の納入をお願いいたします。

なお、事務処理の関係上、払込は同封の銀行振
込依頼書にて併せてお願いいたします。

話題

輸血合併症をめぐって

司会 千葉 直彦、松川哲之助

はじめに

千葉 直彦

今回の山梨輸血研究会では「輸血合併症」をめぐっての、最近問題となっているいくつかの話題をとりあげることといたしました。輸血に使用する製剤がヒト血液に由来するものである以上、血液中に存在する種々の病原体による感染は不可避のものであり、また他人の血球あるいは血漿中に存在する多くの抗原物質による免疫反応も必発のものであります。

それらの中でもとくにわが国に関連の深いA T L（成人T細胞性白血病）ウイルス、および20世紀における人類最大の危機をもたらすのではないかと恐れられているエイズウイルスの献血者における抗体検査の現状、ついでH Bウイルスマーカーの発見によりその頻度は減少してきたものの非A非B肝炎のマーカーが確定されないため、依然としてあとをたたない輸血後肝炎、さらにとくに心臓外科など新鮮血大量輸血を行う症例にみられ、

ときに致死的経過をたどるG V H D（移植片宿主反応）の三つの話題をとりあげて、これらの問題に造詣の深い演者に話題を提供していただき、さらに3人の方にそれぞれの話題についての追加発言をお願いすることといたしました。

輸血は一種の臓器移植でありますので、ある程度の合併症がおこるのはやむをえませんが、輸血の効果は他のいかなる治療によってもおきかえられない場合も多く、その有用性と合併症の可能性とを秤りにかけて適応を十分に検討のうえ活用すべきであります。従来はともすればその有用性の面が強調され、デメリットについては多少おろそかにされていた感もないとはいえません。

最近は血液センターにおいてもより安全性の高い血液製剤を供給するための種々の努力がなされています。本日の話題はそのような観点から輸血療法を見直す機会を与えてくれるものとしての意義もあるものと思います。

1. 献血者におけるA I D SおよびA T L ウィルス抗体検査の現状

鈴木典子

山梨県赤十字血液センター

献血者のA I D SおよびA T Lウィルス抗体検査は、昭和61年11月から全国の血液センターで始まり、一年が経過した。その間、山梨センターでは、約6万検体の抗体検査を実施したので、その現状を報告する。

抗A T L A抗体の検査は、P A法で行ない、3管目1+のものから陽性とした。図1は山梨県内における陽性者の年令別、性別の陽性率である。男性は40代にピークが見られ、女性は30代にピークが見られる。

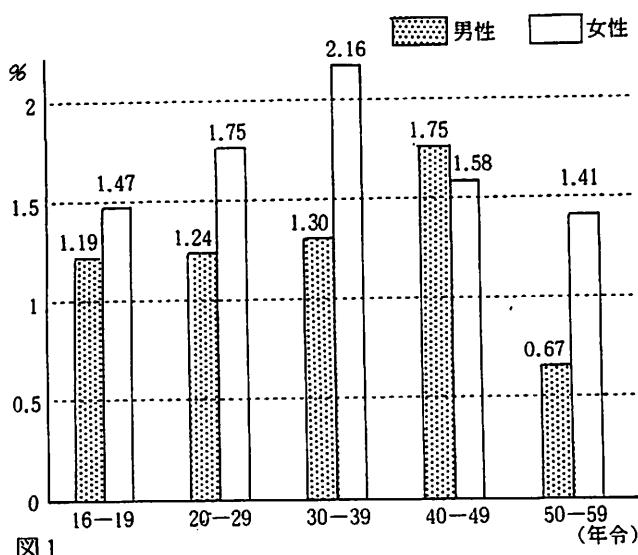


図1 山梨県内の献血者の抗ATLA抗体陽性率年令別分布状況
(昭和61年11月～昭和62年9月までの献血者検体53,305検体)

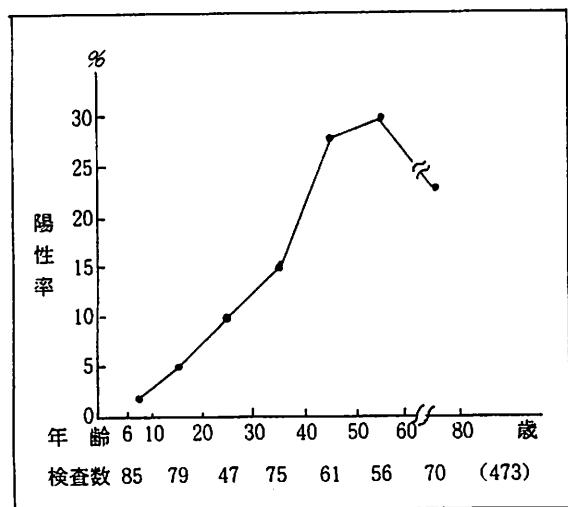


図2 ATL多発地における抗ATLA陽性者の年齢分布
(日沼、他より引用)

日沼らの調査した年令別の分布と比較すると(図2)、加齢による陽性率の増加は、日沼らの調査では50代にピークが見られるが、山梨県の場合30代、40代がピークで50代は一番低率であった。50代にATL多発地帯と相反する結果がでているのは、ATLが戦後山梨県に入って来たのではないかと予想される。

次にPA法による抗ATLA抗体価の分布を見ると、図3のようになり、血清稀釀16倍のところに、約50%の検体が含まれていることがわかる。さらにIF法との相関を見てみると、2⁷以上から、IF法との相関が見られた。このことか

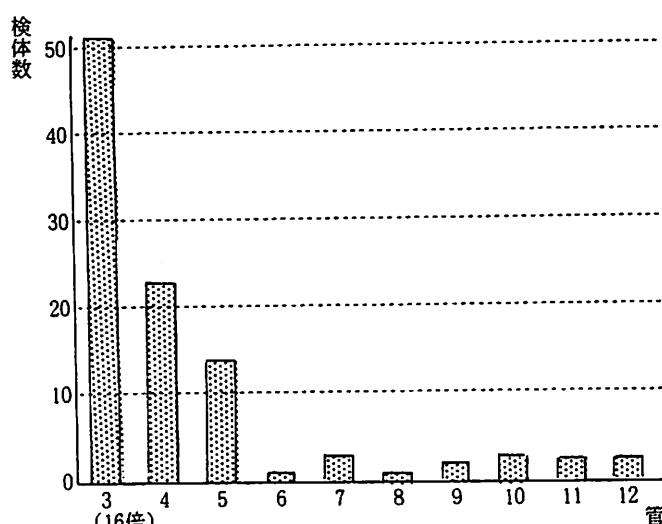


図3 PA法による抗ATLA抗体価の分布(100検体)

ら、PA法で、2⁴～2⁶で陽性を示す検体は、他の方法で確認試験をする必要があると思われる。

次にHIV抗体検査については、昭和61年11月から62年3月まではEIA法で、4月からはPA法でスクリーニングを行なっている。スクリーニングで陽性のものは、日赤中央血液センターで、WB法、ENV&Core EIA法、IF法等で確認し、陽性の場合は、本人に通知するという体制をとっているが、山梨センターでは確認試験で陽性のものはまだない。

以上が血液センターにおけるAIDSおよびATL抗体検査であるが、次のような問題点がある。AIDS抗体検査に関しては、今の抗体を検査する方法では、感染してから6～8週間あると言われている抗体陰性期の検体をつかまえられないということである。これに対して、血液センターでは、AIDSウィルスに感染している可能性のある人が献血した場合、後から電話でそのことを血液センターに届け出てもう「献血者自己申告制度」を検討し、血液製剤の安全性を確保する方向に向っている。

又、ATLに関しては、現在のPA法による検査で、輸血からの感染は防止できるが、陽性献血者に対する指導と対策については、厚生省で指針を作成中であり、現在は通知していない。しかし、感染経路の一つと推定される母乳による母児感染を防止するためにも、早期に通知できる体制作り

が必要だと思われる。

以上、山梨県赤十字血液センターにおけるA T

LおよびAIDSウィルス抗体検査の現状や今後の問題点について述べた。

追 加 発 言

千葉直彦

県立中央病院内科

A T Lは日本で最初に発見された疾患であり、日本南西部に最も濃厚な感染がみられる。供血者におけるA T L抗体検出率は前田らによれば九州8.0%に対し関東0.7%、中部0.3%と低値である。私たちは山梨県におけるA T Lの1症例を経験しているのでその概要を報告する。

患者は61歳の女性。甲府市の生まれで15年前から平塚市に住んでいる。昭和57年1月頃より発熱、全身倦怠感、食欲不振などが出現。同年7月某大学病院に入院。血液学的所見、皮膚の病変部の病理学的所見さらに血清のA T L抗体陽性などよりA T Lと診断された。同年12月地元での診療を希望して本院に転院となった。

入院時体重31kgと痩せがめだち38°Cの発熱、全身の表在リンパ腺の腫大と肝脾腫がみられた。末

梢血では軽度の貧血と白血球増加があり、血液像では30%が特有な深い切れ込みを有する異常リンパ球系細胞で占められていた。プレドニソロン投与により一時的な改善がみられたが、最後はカンジダによる敗血症を合併して58年2月死亡した。

A T Lに対する治療は困難で、強力な化学療法でも緩解率は急性型で10%台である。細胞性免疫不全に起因する感染症、とくに本例にみられたような真菌症により死亡することが多い。

なおA T Lの主な自然感染経路は母児間、夫婦間の二つが示唆される。これ以外では輸血による感染がありうるが、現在はA T L A抗体のスクリーニングによってその危険は極めて小さなものとなっている。

2. 輸 血 後 肝 炎

赤羽賢浩

山梨医科大学第1内科

輸血は現時点では他では代用できない有効な治療法であるが、副反応、合併症も無視し得ない課題である。

輸血を介する感染症と言うと、AIDSやATLが社会問題化しているが、わが国では幸いなことにAIDSは血友病患者を除いては患者数は少数であり、ATLもHTLV-1抗体のスクリーニングにより輸血による感染は予防されつつある。また輸血によるCMV、EBVの感染は古くよりPost transfusional mononucleosisやPost perfusional Syndro-

meとして認識されていたが、これらも症例報告の域を出ないものと考えられる。

1. 輸血後肝炎（P T H）

現在わが国では、輸血例の10~20%に輸血後肝炎の発症がみられる。1972年途中より、HBs抗原のチェックが輸血検査にとり入れられ、1976年よりR-PHA法が導入されて以降、わが国の輸血後肝炎の大部分は非A非B型肝炎である。

唯、輸血後B型肝炎には劇症肝炎の頻度が高いとする認識は共通しており、その発生は少ないも

の、献血血液中の低力価のHBs抗原を検出する努力が求められている。

輸血後非A非B型肝炎の臨床的特徴は、その発症がmildで、しばしば無症状であり、肝機能検査の上でも、散発性のA型、B型、非A非B型、輸血後のB型肝炎に比し明らかに軽微であるにもかかわらず、遷延化、慢性化がきわめて高率な点にある。慢性化率は報告者により差があるものの、約半数が1年以上トランスアミナーゼの異常が持続する。

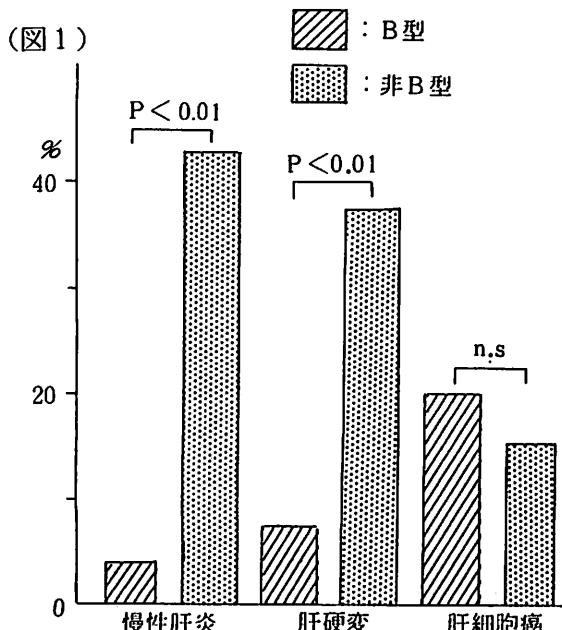
しかし1年以上トランスアミナーゼの異常が遷延する症例でも、1年以降3年位までの間に正常化がみられる症例もあり、組織学的にも1年から数年までの肝組織像は半数がchronic active hepatitisを示すもののbridging necrosis等は少なく、残りの半数は発症後1年以上を過ぎても急性肝炎所見が持続するタイプである。

非A非B型肝炎の長期予後に関しては比較的楽観的な報告と悲観的な報告が混在するが、輸血後非A非B型肝炎のどの位が、何年位で肝硬変、肝細胞癌に進展するかについては必ずしも明らかではない。

2. 非B型慢性肝疾患における輸血歴の意義

retrospectiveに非B型慢性肝疾患症例における輸血の既往歴を調べてみると(図1)、非B型慢性肝炎、肝硬変では、B型に比し、輸血歴の既往

慢性肝疾患症例における輸血歴の頻度



が有意に高率である。この傾向はわが国の大学、病院ではほぼ共通しており、特に女性の非B型慢性肝疾患では高率に輸血歴を有することが報告されている。

輸血時期が明白な症例につき、輸血から診断確定までの期間を算定すると、慢性肝炎では 13.6 ± 8.1 年、肝硬変では 17.8 ± 10.3 年、肝細胞癌では 23.4 ± 7.0 年であった。

3. 非A非B型肝炎感染因子

非A非B型肝炎は疫学的に主として水系伝搬すると考えられている因子と、輸血など血液を介して感染する因子の2群の感染因子の存在が推定されているが、blood-borneの因子にも少くとも2種類の因子が存在する可能性がチンパンジーを用いた感染実験から主張されている。

B型肝炎の研究で明白になった如く、非A非B型肝炎の感染因子の同定と、それに関連した血清マーカーの確立が非A非B型肝炎の撲滅の鍵である。

4. 非A非B型輸血後肝炎を減らすために

非A非B型肝炎感染因子の同定およびそれに関連した血清マーカーの確立がない現在でも、非A非B型輸血後肝炎は毎日発生しており、特異的なマーカーのない状態でも、非A非B型輸血後肝炎を減らす方策がなされなくてはならない。現在表1の如く、種々な方策が提案されているが、献血液中輸血に用いることができる血液のトランスマニナーゼの上限を現行より下げる方策が検討されている。

(表1)

- 非A非B型輸血後肝炎を減らすには
 - 1) 輸血単位数を減らす
 - 2) 献血、200ml → 400ml
 - 3) 非特異マーカー
 - ① GPT値
 - ② guanase 値
 - ③ anti-HBc
 - ④ 輸血歴、黄疸歴
 - 4) 登録制—score化
 - 5) 特異的マーカー

(1987. 11)

追 加 発 言

血液疾患における輸血後非A非B型肝炎の発症について

小林 熊、栗原 淳、浜岡 里美

山梨医科大学第二内科

1. 緒言

血液疾患（腫瘍性疾患、再生不良性貧血等）では治療上大量の血液製剤を必要とすることから、しばしば肝炎を中心とする副作用を伴なうことがある。今回我々は血液疾患における血液製剤投与後の非A非B型肝炎の発生状況について検討したので報告する。

2. 対象および測定内容

昭和59年2月より昭和62年9月迄に山梨医科大学第二内科に入院した血液疾患症例のうち、血液製剤の投与をうけた18例について検討した。表1に示す如く、男性7例、女性11例であり、疾患には白血病、骨髓腫、再生不良性貧血、悪性リンパ腫等が含まれていた。年令は平均46才で、男女と

表1

期間：	昭和59年2月～昭和62年9月
症例数：	18例（男性7、女性11）
疾患名：	急性白血病 12例 慢性白血病 1例 骨髓腫 1例 再生不良性貧血 3例 悪性リンパ腫 1例
年 令：	17～77才（平均46才） 男性：22～76才（45） 女性：20～77才（46）
血液製剤：	濃厚赤血球、全血 洗浄赤血球 多血小板血漿 新鮮凍結血漿

も同様の年代分布であった。血液製剤の種類は赤血球製剤（濃厚赤血球、洗浄赤血球、全血）、多血小板血漿、新鮮凍結血漿等であり、特に濃厚赤血球、多血小板血漿、新鮮凍結血漿が多くみられた。肝炎の診断は血清肝炎の診断研究班（吉利班）の判定基準を参考にして、酵素値（GOT、GPT、アルカリホスファターゼAL-P）とビリルビンの変動より検討した。さらに、薬剤（抗癌

剤、抗生物質等）による副作用、腫瘍細胞による浸潤等による肝障害例は除外した。また、観察期間3週間以上の例を対象とした。

3. 成績

肝炎の発症状況を表2に示した。肝炎発症は8例（44%）にみられ、男女間に差はみられなかった。HBs抗原は血液製剤投与後に陽性化した例はみられず、HBs抗体は血液製剤投与後2例に陽性化が見られた。

表2 肝炎発症状況

	例数 (%)	男性 (%)	女性 (%)	年令
肝炎発症例	8 (44)	4 (57)	4 (36)	17～63才
肝炎非発症例	10 (56)	3 (43)	7 (64)	20～77才
HBs抗原陽性例			1例	（輸血前）
HBs抗体陽性例			3例	（輸血前 1例 輸血後 2例）

肝炎発症例と非発症例において、血液製剤の種類、投与量と投与期間について比較検討した。

（表3、4）肝炎発症例と非発症例との間では、血液製剤のうち濃厚赤血球、多血小板血漿、新鮮凍結血漿等の投与量、投与期間については、あまり大きな差はみられなかった。洗浄赤血球は肝炎発症例にのみ投与されていた。肝炎発症例では、発症迄の期間が濃厚赤血球で平均60.1日と長い傾向がみられたが、大部分の症例で各種血液製剤を同一期間内で併用投与していることから、大きな差はないと思われた。全製剤の発症迄の期間の平均日数を計算すると、54.7日、最大93日、最少17日であった。

肝炎の程度を酵素値（GOT、GPT、AL-P）、Bilirubin の変動より検討した。（表5）最大値は、GOT 1800以上、GPT 3000以上と高

表3 肝炎発症例

製剤名	投与量(単位)			投与期間(日)			発症迄の期間(日)		
	平均	最大	最少	平均	最大	最少	平均	最大	最少
濃厚赤血球	10.4	15	2	28.2	88	1	60.1	93	28
洗浄赤血球	10.5	12	9	35	67	3	27.5	37	18
多血小板血漿	105	169	48	43	93	6	45.6	91	17
新鮮凍結血漿	12	12	12	18	18	18	42	42	42
全製剤							54.7	93	17

表5

表4 肝炎非発症例

製剤名	投与量(単位)			投与期間(日)		
	平均	最大	最少	平均	最大	最少
濃厚赤血球	17.8	49	4	53	101	3
多血小板血漿	151.6	242	40	61	100	8
新鮮凍結血漿	12.5	24	4	11.5	12	11

い例もあり平均値はGOT 709、GPT 1042であった。GOT、GPT両者が1000を超えた例は1名のみであり、いづれか一方が1000を超えた例は2名であった。ALPは最大493、平均値384であった。Bilirubinは最大8.8 mg/dlであり、平均値は5.1 mg/dlであった。上昇例は6名であった。GOT、GPT、ALPの最大値到達日数は17.3日であり、Bilirubinは23.2日と遅れて上昇する傾向がみられた。また、GOT、GPTが100以下になる迄の期間は平均58.1日であったが、6例は正常に回復せず100以下の値が2ヶ月以上つづいた。

4. 考按

非A非B型肝炎は1974年Princeらにより、平均18単位の輸血後6ヶ月以内に204例中36例(17.6%)に発症したと報告されている。⁽¹⁾

また、ArchらはALT値60IU/l以上の供血者より得られた血液を輸血した場合には45%に、ALT値29IU/l以下の供血者より得られた輸血では6%に非A非B型肝炎が発症したと報告している。⁽²⁾ Alterらは心臓血管系手術例283例において、ALT値52IU/l以上の血液が1単位以上混入した例では29%に、52IU/l以下の血液投与群

	平均値	最大	最少	最高値 到達日数
GOT(mIU)	709	1822	51	17.3
GPT(mIU)	1042	3055	95	17.3
ALP(mIU)	384	493	136	17.3
Bilirubin(mg/dl)	5.1	8.8	0.5	23.2
GOT、GPT (100以下到達日数)	58.1	84	34	

では9%に非A非B型肝炎が発生したと報告している。⁽³⁾日本の片山の報告では平均17単位投与した受血者66例中13例(19.7%)に非A非B型肝炎が発症している。⁽⁴⁾今回の血液疾患症例の非A非B型肝炎発症率は44%と高値であった。血液製剤の種類や投与量は非発症例と殆んど差が認められず、投与量と肝炎発症率は必ずしも関係があるとは限らないようである。現在血液センターではGPT値35mIU以下に供血者の基準を制限していることより、上記のこれまでの報告による如く、供血者側の選択基準により非A非B型肝炎の発生率が高値を示しているとは考えられない。血液疾患では多種類の血液製剤を多量に使用することより非A非B型肝炎ウイルスに感染する率が高くなることや受血者の状態が原疾患や使用薬剤(抗癌剤、抗生物質等)により正常状態とはかなり異なった条件下にあるために肝炎発症率が高くなるのではないかと考えられる。

非A非B型肝炎は輸血後3週間以後の比較的遅い時期に発症し、慢性化し易く1年以上はGPTの異常がつづくとPakelaにより報告されている。⁽⁵⁾今回の症例でも肝炎発症は輸血後54.7日と遅い時期にみられ、GOT、GPTは3ヶ月以上の長期

間に渡って異常値がつづき同じ傾向を示した。また、GOT、GPTの上昇値は一般的にはA型肝炎に較べて軽度であるといわれているが、今回の症例では3例にGOT、GPTが1000以上に上昇し、必ずしもおだやかな経過をとらないこともあると考えられた。血液疾患では多種類の血液製剤を多量に使用する機会が多く、非A非B型肝炎の発症を引起す割合が高く、しかも遷延化する傾向にあることより十分に注意をする必要があると考えられる。また、早期に非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニング検査法が確立されることが望まれる。

5. 文献

- (1) Prince, A.M., Brotman, B., Grady, G.F., et al. : Long incubation post-transfusion hepatitis without sero-logical evidence of exposure to hepatitis-B virus. Lancet ii : 241-246, 1974.
- (2) Arch, R.D., Szmuness, W., Mosley, J.W., et al. : Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of Non-A, Non-B hepatitis in recipients. New Engl. J. Med. 304 : 989-994, 1981.
- (3) Alter, H.J., Purcell, R.H., Holland, P.V., et al. : Donor transaminase and recipient hepatitis : impact on blood transfusion services. JAMA 246 : 630-634, 1981.
- (4) 片山透、上沼優子：輸血後のウイルス肝炎、特に非A非B型肝炎の研究。厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和54年度研究報告書。
- (5) Pakela, J., Redecker, A.G. : Chronic liver disease after acute non-A, non-B hepatitis. Gastroenterology 77 : 1200-1202, 1979.

3. 新鮮血輸血による新しい合併症 (GVHD)

土屋 幸治、 飯田 良直

山梨県立中央病院心臓血管外科

はじめに

開心術後に順調な経過をたどりながら、約10日程して紅斑、発熱、下痢、汎血球減少症、肝障害等の症状・所見を発現し、急激に死に至る症例がここ数年報告されるようになってきた。これらの症例は薬剤の副作用ないし原因不明の紅皮症として報告されていたが、1986年井野らは輸血による移植片対宿主反応 (Graft Versus Host Disease : GVHD) がその原因ではないかという考えを報告した。¹⁾

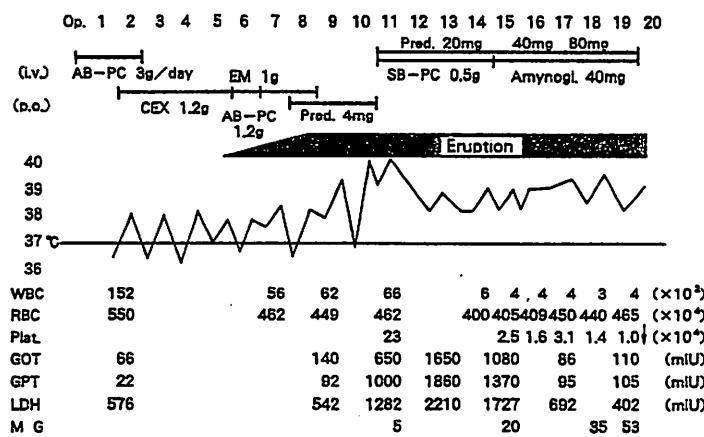
われわれの施設でも10年前に同様な症例をたてつづけに2例経験し、当時は抗生素による中毒ないしアレルギーと考え第41回日本臨床外科医学会総会で報告した。²⁾ しかしながら、10年後の現在

GVHDに関する知識をもとにこの2症例を振り返ってみると、薬物中毒ないし薬物アレルギーでは説明できないいくつかの症状・所見を有し、同時にそれらはGVHDに極めて類似していることが判明した。ここでは以下に2症例を呈示し、GVHDとの関連について考察を加えたい。

症 例

症例1(図-1)。4才の女児。心室中隔欠損症の診断で、昭和52年9月20日根治術を施行した。術中に前日採血した新鮮血8単位、保存血1単位を使用し、体外循環直前にハイドロコーチゾン500mgを投与した。家族歴、既往歴に薬物アレルギーはなく、術前のペニシリンおよびセファロスルピリン皮内感受性テストは陰性であった。

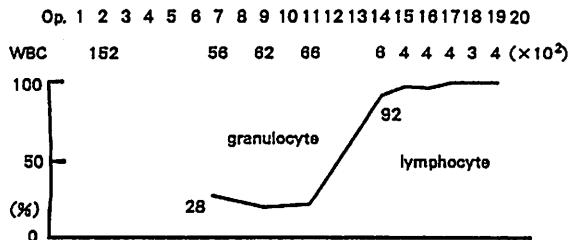
图-1



術後の血行動態は安定しており、当日気管内チューブを抜去した。第5病日頃より紅斑が見られてきたため抗生素をC E XからA B—P Cに変更した。紅斑が続くため第8病日からプレドニンの内服を開始した。しかしながら紅斑は更に増強し、第13病日頃からは正常の皮膚が全く見られない様になった。第9病日から39°Cを超す高熱が出現し、坐薬でやや下降するものの38°Cから39°Cの稽留熱であった。第10病日より抗生素を変更し、ステロイドを增量したが、臨床症状改善は全くみられなかった。

一方血液検査では、第9病日から肝障害を示す異常がみられるようになり、第13病日にはGOT 1650、GPT 1860、LDH 2210となり、第15病日の黄疸指数は20まで上昇した。その後黄疸指数は上昇したがGOT、GPT、LDHは徐々に低下していった。血液像は第14病日に白血球数600、第15病日には白血球数400、血小板数25000にまで低下し、血小板数は最終的に10000以下となつた。赤血球系の減少はなかった。白血球分画をみると（図-2）、第14病日に600まで低下したときリンパ球は92%で、第17病日からはリンパ球が100%となつた。

図-2

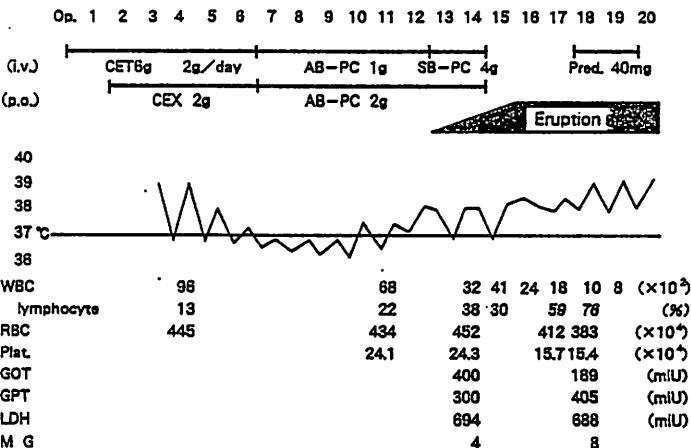


全身状態は悪化し、第17病日頃より頻回に灰白色の下痢便を認め、表皮剥離が著明となり、次第に混迷状態に陥り、第20病日呼吸停止をきたし死亡した。剖検は得られなかった。

症例2(図-3)。54才の男性。僧帽弁狭窄症兼大動脈弁閉鎖不全症の診断で、昭和52年10月8日直視下交連切開術を施行した。術中および術直後に前日採血した新鮮血10単位、当日の朝採血した生血7単位、保存血1単位を使用した。体外循環直前にハイドロコーチゾン2500mgを投与した。家族歴、既往歴に薬物アレルギーはなく、ペニシリンおよびセファロスポリンの皮内感受性テストは陰性であった。

術後の血行動態、呼吸状態は良好で、第3病日には歩行可能となった。抗生素は術後1週間、C E Tの静注およびC E Xの内服を続け、第7病日よりA B—P Cの静注と内服に変更した。第13病日頃より38℃の発熱とともに紅斑が出現し、体温は39℃前後の稽留熱を呈するに至った。紅斑は増加の一途をたどり第16病日には全身におよんだ。第13病日より抗生素を変更したが症状の改善は得られなかった。第14病日の血液検査では白血球数3200と低下し、G O T 400、G P T 300、L D H 694と肝障害も認められた。第15病日より全ての抗生素を中止し、第18病日よりステロイドを開始したが、症状は悪化し次第に混迷状態となり、第20病日に呼吸停止をきたし死亡した。最終的には白血球数は800にまで低下し、相対的リンパ球の増加を認めた。第18病日に行った骨髓穿刺所見では、高度の低形成骨髓で各系統の造血細胞がすべて無形成に近し、リンパ球は相対的に増加して

图 - 3



いた。剖検は得られなかった。

考 察

さてこの2症例の共通点として、①新鮮血輸血をしていること、②体外循環直前にステロイドを投与していること、③術直後の経過は安定していたにもかかわらず約10日後より全身に紅斑を認めるようになり、それは抗生素の変更ないし中止、ステロイドの投与にもかかわらず増強し、遂には正常の皮膚が全く見られなくなるまで悪化したこと、④紅斑の出現する頃より39°C前後の稽留熱を認めたこと、⑤肝障害を認めたこと、⑥顆粒球減少と同時に相対的リンパ球増加を認めたこと（症例1では血小板数も低下した）等があげられる。症例1では更に頻回の下痢も認めている。症例2では最も病状の悪化した時点での骨髄像は無形成に近かった。

このような病態の本態は一体何であろうか。当時は若干の疑問は持ちながら抗生素による中毒ないしアレルギーと考えていた。事実、血液内科、皮膚科、消化器内科、小児科等の専門医に診察を依頼し検討してもらったが、薬物による異常なしと症例1では黄色ブドー球菌による感染症も考えられるということであった。薬物でも確かに紅斑、顆粒球減少症、肝障害等の異常をきたすことは広く知られている。特に合成ペニシリン系やセファロスボリン系のような β -lactam系抗生素は、 β -lactam環の開環に伴い蛋白との結合がおこりハプテンになりやすく、アレルギー性と考えられる副作用が多いとされている。³⁾ しかしながらアレルギー性と考えるためにには症状の発現時期までにかなり時間がかかっていることが疑問点として残る。また皮膚症状に加え、血液障害、肝障害、消化管障害の全てが出現するとは考えにくい。一方長期大量投与による副作用が発現することも知られている。しかし2症例共比較的毒性の少ない合成ペニシリン、セファロスボリンを用いていることおよび用量も通常われわれが開心術後に使用している量と変わらないことなどを考えると、中毒による副作用とは考えにくい。次に感染症の可能性は如何であろうか。発熱時に頻回に血液培養、感染源の検索を行ったがいずれも陰性であった。

ウィルス感染も否定できないが脾腫はなく、積極的に証明することは困難であった。

最近井野らは開心術後の薬物アレルギー、薬物中毒、術後紅皮症などと報告された症例を検討した結果、これらの症例がいずれも発熱、紅斑、肝障害、汎血球減少症、下痢等の共通した症状・所見を有し、しかもこれらは輸血後に発症するGVHDに類似していることから、一括してGVHD様症候群と命名した。¹⁾ GVHDとはGraft中のリンパ球がhost内に生着し、hostの組織を非自己と認識し、攻撃、破壊する反応である。GVHDと診断するためには、①輸血前後でhostのリンパ球のHLAタイプが変換する、②hostの組織内に2種類以上のHLAタイプを持つ細胞が存在する（キメラ状態にある）、③女性のhostにY染色体を持つリンパ球を認める、等が根拠となる。⁴⁾ 第40回胸部外科学会総会で布施らは、同様の症状を有した女性の患者に術後Y染色体を持つリンパ球を証明し、本症がGVHDであることを発表した。⁵⁾

われわれの症例が2例共GVHDであったか否かはretrospectiveに証明することは不可能であるが、その症状・所見が井野らの報告したGVHD様症候群に類似していることおよび他の病因を考えにくいくことなどから判断するとGVHDであった可能性が極めて高い。

元来GVHDは骨髄移植後か、免疫不全ないし免疫抑制患者の輸血後に発症するとされてきた。しかし井野らおよび布施らの報告から特に本邦では開心術後にも発症することが判明した。心臓手術以外でも手術時の輸血によりGVHDがおこるという報告はあるが、報告例は開心術後の方が多い。この理由として、①体外循環を用いる心臓手術では、術後の出血傾向を是正する目的で新鮮血、新鮮血小板血漿の輸血が頻繁に行われる、②体外循環中の末梢循環改善および細胞膜安定を目的にステロイドを投与するが、これによりリンパ球の機能が抑制される、③体外循環により免疫能が低下する、⁶⁾ 等のことが考えられる。更に本邦よりはるかに多くの手術を行っている欧米で本症の報告が全くみられないことの原因として、欧米では

保存血や濃厚赤血球の使用が一般的であること、日本人はH L Aが似ており同一のハプロタイプを持っているチャンスが多いこと⁷⁾などが推測される。

輸血後のG V H Dは骨髄移植後に比べ極めて予後不良である。Holland らの報告では58例中53例⁸⁾、井野らの報告では50例中47例⁴⁾の死亡となっておりいずれも90%以上の死亡率である。本症はいったん発症すると病状の進展が急速であり、現在その治療手段は全くない。従ってその防止対策が火急の課題であるといえる。

対策として、①無輸血手術をめざす、②輸血を行う場合は採血後1週間前後の保存血ないし濃厚赤血球を用いる、③出血傾向のため生血、新鮮血、新鮮血小板血漿を用いる場合は、使用前に1500～2000 radの放射線を照射しておく、④ステロイドの使用は慎重に行う、等があげられる⁴⁾。

おわりに

輸血によるG V H Dと考えられた開心術後の2症例を報告した。本症はいったん発症すると予後は不良であり、治療法がない現在では予防対策を講じることが重要である。

文 献

- 1) 井野隆史ほか：手術時の輸血によるG V H D様症候群・外科48：706, 1986.
- 2) 土屋幸治ほか：開心術後の薬物中毒死2例の検討、日臨外会誌41：768, 1979.
- 3) 真下啓明：抗生物質療法の副作用、総合臨床28：1481, 1979.
- 4) 井野隆史ほか：心臓手術時輸血によるG V H D様症候群の診断基準とその防止策の提案、日胸外会誌35：1331, 1987.
- 5) 布施勝生ほか：Yクロマチン染色法による開心術紅皮症本態の解明、日胸外会誌35：1331, 1987.
- 6) 早瀬修平ほか：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, 1982.
- 7) 井野隆史：輸血によるG V H反応の実態、外科49：875, 1987.
- 8) Holland, P.V.: Transfusim-associated graft-versus-host disease. Current Concepts in Transfusion Therapy, Garraty, G. ed., Arlington, V.A., American Association of Blood Bank, P.295～315, 1985.

追 加 発 言

松川 哲之助

山梨医科大学第二外科

表1

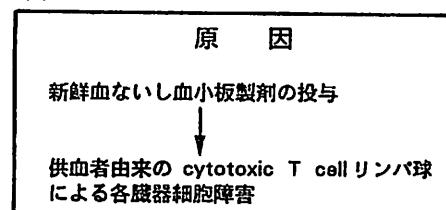


表2

臨 床 症 状
1. 輸血後10～14日頃発症
2. 発熱と全身紅斑（紅皮症）
3. 肝機能障害を伴う下痢・下血など消化器症状
4. 急激な汎血球減少症による細菌感染と出血傾向
5. ショック・腎不全
6. 予後不良（90%以上死亡）

最近、心臓手術後に突然発熱・皮膚紅斑が出現し激症型で死亡する病態が、本邦特有の現象として注目されている。

昨春、日本輸血学会が術後GVHD様症候群調査研究班（代表東大十字猛夫教授）により緊急命題として、本邦における心臓外科197施設における実態調査中間報告がなされたので追記した。

発生頻度は、197施設の総心臓手術件数63,257例において本症と考えられた例は96例（1.5%）で手術件数、輸血を必要とした症例の割合が多い程GVH発症の危険が大きいことが指摘された。ちなみに演者の2例もこの96例中に含まれ、その

4才例は最年少報告例のことであった。

本病態の詳細については、演者が述べられているので時にコメントとして蛇足となるが、調査班のまとめた本症の概要を表1～4に示した。

Graft Versus Host Disease (G V H D) は、血液疾患を取り扱う医師の間では骨髄移植後のG V H R、免疫不全患者の輸血後G V H Dとして早くから知られていた事実であるという。その事情を知らぬ外科医は、以前から本症を経験していたが、皮膚科医は術後紅皮症と命名した。それが今日、一外科医が本症を心臓外科における大量新鮮血輸血と関連させ、心臓手術時輸血後免疫低下例におけるG V H Dとして、その重大性を指摘したものといえる。心臓手術には大量新鮮血輸血とした神話は、重大な岐路に立つたといえよう。

表3

確 定 診 断
1. 患者のリンパ球のHLA型が患者本人の本来の型（親子・兄弟からの推定）と異なる場合
2. 女性患者の場合、皮膚基底膜における cytotoxic T cell 染色体にY染色体（男性）が陽性の場合

表4

予 防
1. 新鮮血、濃厚血小板製剤を可及的に併用しない
2. 患者自身から予め貯めた血液（自己血輸血）を利用する。
3. もし他者からの新鮮血液を使用する場合可及的にすべて使用前に1,500radの放射線照射をしてから輸血する
4. 体外循環時に免疫抑制につながるステロイド投与を避ける

おわりに

松 川 啓之助

第3回山梨輸血研究会総会も、第1回の県内における血液搬送体制、第2回の血液製剤の適正使用に関する主として山梨県内事情による話題から、今回は今日輸血に関連して全国的に注目されているA I D S およびA T L Aウイルス感染、血清肝炎G V H Dなる免疫学的異常とした最新の話題を取り上げてみました。幸い3人の演者共に各々自己の貴重な御経験を踏まえて発表された為、やゝもすれば解説的になり勝ちな話題を興味深く聴かせて頂きました。

輸血という医療行為が、血液型不適合といった急性期合併症に注意を払うとした時代から、今や

亡国にもつながるかも知れぬ晚期合併症を見えた治療であらねばならぬことを再認識させて頂きました。また“外科治療に輸血は付き物”とした神話もあらためて考えさせられました。血液は両刃の剣。終りにこれら話題を通じ現実を見ますと日赤血液センター・院内輸血部（室）は単なる血液の採血・搬送組織とした古い考え方が未だ存在しているようです。これら組織が輸血学に基づいた独立した形態を取ってこそはじめて医療が存在する事を再認識する時期に来ていることもあらためて痛感した次第でした。

投稿等のお願い

ご意見、ご要望、ならびに情報の提供、投稿等につきましては、事務局までお願いいたします。

入会のご案内

入会のご希望の方は事務局までご連絡下さい。
なお、年会費は2,000円です。
(但し賛助会員については1口10,000円です。)

編集後記

6月に入り、蒸暑い日が続いていますが、会員の皆様におかれましては御健勝のことと拝察申し上げます。今回の輸血研究会シンポジウムは輸血の合併症を取上げました。

前回のシンポジウムがやや総花的になりすぎて、まとまりに欠けた嫌がありましたので、特にトピックスになっている点を重点的に選んで講演して頂きました。いづれも力作ぞろいで解り易く、広く医療に関係する方々に十分に理解して頂き、興味を持って頂いたことと思われます。内容につきましては、鈴木女史による山梨県献血者のA T L A抗体陽性率は1.45%であり、AIDS抗体陽性

はゼロであったとの報告、赤羽講師による輸血後非A非B肝炎は慢性化し易く、特に女性で肝硬変や慢性肝炎を合併し易い傾向がある、また、肝炎発症予防のために輸血用血液の現行トランスアミナーゼ値を引下げる方針であるとの報告、土屋講師による新鮮血輸血後のGVHD合併自験例の紹介と、死亡率90%で予後が非常に不良であるとの報告がありました。

これらの発表内容は医療関係者には大いに参考になったと思われます。次回のシンポジウムの一層の発展を念じつつ、編集後記といたします。

(小林 獻 記)

編集委員

松川 哲之助(山梨医科大学第二外科)

小林 獻(山梨医科大学第二内科)

千葉 直彦(山梨県立中央病院内科)

千葉 成宏(山梨県立中央病院外科)

鈴木 典子(山梨県赤十字血液センター)

山梨輸血研究会会報 Vo 1.4 No.1

昭和63年3月1日発行

編集代表者 鈴木 宏

発行者 山梨輸血研究会

事務局 〒400 甲府市池田1-6-1

山梨県赤十字血液センター内

TEL 0552-51-5891
