

山梨 輸血研究会会報

最近の話題

開心術後のG V H Dについて 橋 本 良 一 1

冠動脈バイパス手術後に発生した
G V H R 様症候群の2症例 三 浦 克 弥他... 3

輸血検査室

山梨療養所 6

血液センター統計資料 7



山 梨 輸 血 研 究 会

YAMANASHI ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE BLOOD TRANSFUSION

最近の話題

開心術後 G V H D について

橋 本 良 一

山梨医科大学第2外科

Graft Versus Host Reaction (G V H R) とは Graft 中に含まれる免疫担当細胞、特に胸腺由来リンパ球が Host の組織適合性抗原を認識増殖し、特異的な細胞障害性 T cell として宿主全身の臓器を攻撃破壊する反応である。骨髄移植では高率に発症する反応であるが、Graft 中に免疫担当細胞が含まれていない腎移植などの臓器移植では問題となることは少ない。輸血では一般的には稀な反応であるが、最近開心術後の発症例が輸血が原因であるとして注目されているので、その概要を述べる。

開心術後 Graft Versus Host Disease (GVH D) の臨床経過は開心術後10日から14日に発熱と紅斑が出現し、下痢、肝機能障害、骨髄の造血不全などの症状を呈し、その後白血球数減少に伴う細菌感染症または血小板数減少に伴う出血によって殆どの患者が死亡する。病理所見では皮膚、腸粘膜、肝、骨髄に著明なリンパ球浸潤を認める。さて、これらのリンパ球は細胞障害性 T cell であるが、輸血供血者由来であることは次の2つの事実からも明かにされている。1つは本症発症後の患者のリンパ球の H L A 型が患者の親子兄弟等から推定される患者本来の型とは異なっている、つまり他人のリンパ球に置き変わっているということ、もう1つは本症女性患者の皮膚の基底膜を攻撃している細胞障害性 T cell の染色体を調べたら Y 染色体陽性であった、すなわち男性供血者のリンパ球が女性患者の皮膚細胞を攻撃していたということである。

日本輸血学会術後 G V H D 調査研究会（代表十
字猛夫教授）の最近の調査結果によれば全国197
施設の総開心術数 63,257 症例中 G V H D 発症は 96

例であり 659 分の 1 という高率であったとのことである。G V H R を左右する因子は (1) 受血者 (Host) の免疫不全状態、(2) 輸血血液 (Graft) 中の免疫担当細胞（主にリンパ球）の量、(3) Host と Graft の組織適合性抗原の差である。(1)については Swiss type agammaglobulinemia, Hypoplastic thymus などの先天性免疫不全症や骨髄移植患者のように免疫機構が荒廃した場合、また急性白血病や悪性リンパ腫などの悪性疾患に対する化学療法や放射線照射後の発症報告が多く見られることからも大切な因子である。(2)については Thymic aplasia で 12 日間保存血 1 単位で発症したという稀な報告もあるが新鮮血液の報告がほとんどである。採血後 4 日目まではリンパ球機能が維持されているが 5 日目から大きく低下するとの報告があり 5 日目以後の保存血ではまず大丈夫といえそうである。(3)については輸血による G V H 反応の報告のほとんどが非血縁者からのものであり、組織適合性抗原は一致していないと考えられる。ヒトの組織適合性抗原のうち主要なものは H L A であるが、H L A semiidentical な同胞あるいは子供からの輸血により発症した報告例もある。また骨髄移植においては H L A を厳密に一致させて行われるのが通例であるが、それでも高率に G V H 反応が発症するようであり、H L A のみならず他の組織適合性抗原の関与も想定されている。本質的には最も重要な因子であるが、一卵性双生児を供血者にでもしないかぎり G V H の抑制は難しいようである。さて開心術では免疫不全状態が起り易いこと、また本邦では開心術後に新鮮血を使用することが多いことから高率の発症となっていると思われる。欧米では心臓外科手術後に G V

H Dの報告は殆ど見られず、これは手術時に新鮮血を使用しないためであろう。

G V H Dが発症した場合の生存率は、骨髓移植時の Thomas の重症度分類（表1～3）で Grade Iは55%、Grade II以上では15%といわれているが、開心術後の発症では殆どが死亡するのが現状である。術後G V H Dに対する対策として輸血学会は次のように提案している。①新鮮血、臍血小板製剤を可及的に使用しない。②患者自身からの予め貯えた血液、即ち自己血輸血をも利用す

るよう努める。③止むを得ず使用する他者からの輸血用新鮮血液は使用前に1,500radの放射線照射をしてから輸血する。

④については日赤血液センターで照射を行う体制作りも必要となるが、厚生省の認可も要し当面は不可能であるため、それまでは全て各病院で行わなければならないのが現状である。とにかくこの致命的な合併症を起こさないために可能な限りの努力をすべきと考える。

表 1. 臓器別 GVH 反応の臨床的病期分類

Stage	Skin	Liver (Bilirubin)	Intestinal Tract
+	Maculopular rash 25% of body surface	2~3 mg/dl	>500 ml diarrhea/day
#	25~50% of body surface	3~6 mg/dl	>1,000 ml diarrhea/day
##	Generalized erythrodermia	6~15 mg/dl	>1,500 ml diarrhea/day
###	Generalized erythrodermia with bullous formation & desquamation	>15 mg/dl	Severe abdominal pain with or without ileus

表 2. 臓器別 GVH 反応の病理学的病期分類

Stage	Skin	Liver*	Intestinal Tract
+	Basal vacuolar necrosis or degeneration (or both)	<25%	Dilation of gland. singlecell necrosis of epithelial cells.
#	+ & spongiosis, dyskeratosis & eosinophilic necrosis of epidermal cells.	25~50%	+ necrosis & dropout of entire glands
##	# & focal microscopic epidermal-dermal separation	50~75%	# & focal microscopic mucosal denudation
###	Frank epidermal loss	>75%	Diffuse microscopic mucosal denudation

* Abnormal (atypical degenerated or necrotic) small interlobular bile duct.

表 3. GVH 反応の臨床的重症度分類

Grade	Degree of Organ Involvement
I	#+ skin rash; no gut involvement; no liver involvement; no decrease in clinical performance.
II	#+ skin rash; + gut involvement; or + liver involvement; mild decrease in clinical performance.
III	#+ skin rash; # to ## gut involvement or # to ## liver involvement; marked decrease in clinical performance.
IV	Similar to grade III with # to ## organ involvement & extreme decrease in clinical performance.

冠動脈バイパス手術後に発生した G V H R 様症候群の 2 症例

三浦克弥、大畑和義、小中沢正江、武藤 岩

甲府共立病院

1. はじめに

同種移植において、宿主に適合しない組織が移植されると、宿主の免疫細胞群が移植片を排除しようとする反応がおこるが、これが拒絶反応である。G V H R (Graft Versus Host Reaction)、移植片対宿主反応は「主客転倒の拒絶反応」でGraft 中のリンパ球が宿主内に生着し、宿主を攻撃する反応である。通常の場合輸血などの際に入ってきたリンパ球は宿主の拒絶反応によって排除されてしまうのであるが、免疫不全症の患者や免疫抑制剤投与下の患者においてはこの逆さまの拒絶反応が起こる危険がある。ところが免疫不全状態ではない患者の心臓手術の際にG V H R が発生する事が1979年頃より報告され、致死的経過をとる重大な輸血合併症として注目されるようになってきた。本稿ではG V H R と臨床的に判断された自験例を呈示し、諸家により考察された病因論を要約し、今後の予防法を述べ諸兄姉の注意を喚起したい。

2. 症例呈示

症例 1 63才 ♂

主訴：胸痛

現病歴： 昭和61年より労作時胸痛あり、内服治療、同年8月29日より胸痛持続あり、9月2日から20日まで、当院入院、急性心筋梗塞回復期であった。
C A G にて、RCA #1,100%. intra coronary collateral.
LCA #6, 99%.LCX #13, 100%. 三枝病変であった。

L V G にて、2.3 hypokinesis, 6. akinesis 回旋枝閉塞のための心筋梗塞で

あった。

昭和61年10月18日 C A B G 目的にて入院。10月23日 L A D #7 R C A #3 バイパス手術。

既往歴： 1才 脳炎？ 言語障害残る。

冠危険因子：タバコ（20才—60才）

症例 1 術後経過

10月23日 バイパス手術、術中 新鮮保存血 2000ml。

術後 生血 200ml、
新鮮保存血 1000ml。

11月4日 全抜糸、38.5°C の発熱あり、解熱する。

6日 38.8°C の発熱始まる。

8日 体幹に皮疹発生。

10日 全身に皮疹広がる。

11日 紅皮症となる。

12日 肺炎、敗血症合併。

16日 septic shock にて死亡。

（血液培養にて St. faecalis）

症例 1 検査所見

末梢血血算

	11/8	11/10	11/11	11/14
WBC	8000	2500	600	600
RBC	414	433	470	406
Hb	13.2	13.7	14.1	12.8
Ht	38.2	39.8	42.4	35.7
Plt	30.0	22.0	18.0	4.3

肝機能

	11/4	11/10	11/10	11/14
GOT	80	376	105	59
GPT	63	480	220	88
LDH	927	1050	669	575

皮疹が出現した11月8日には白血球数は8000/ μl であったが全身に紅疹が広がった。10日には2500と減少し肝障害が悪化し11日には紅皮症となり白血球数は600、血小板減少が認められた。この症例以後、開心術には生血や新鮮保存血は使用しない事にした。

症例2 68才 ♂

主訴：胸痛

現病歴：昭和62年9月24日労作時胸痛あり、初回発作、翌日より夜間安静時にも胸痛発作あり、巨摩共立病院入院。

同年10月7日CAGにてLMT75%、LAD#675%狭窄あり、LVG正常。

昭和62年11月9日バイパス手術のために当院入院。

11月19日 手術（LAD #7 Cx #13）

既往歴：43才 高血压

60才 尿糖指摘、未精査放置。

冠危険因子：タバコ（20才～60才）

症例2 術後経過

11月19日 LAD #7 Cx #13 バイパス手術

術中 保存血 2000ml }
術後 保存血 800ml } 何れも採血
後一週間以上を経た保存血。

28日 拔糸

30日 38.2°Cの発熱始まる。

12月3日 前胸部皮疹発生、肝障害もみられた。

4日 皮疹が体幹から四肢に広がり、紅斑を呈する。GVHR確診

8日 呼吸器感染症合併

9日 死亡

症例2 検査所見

末梢血血算

	11/24	12/3	12/5	12/8
WBC	6590	5,740	1,600	860
RBC	401	484	488	498
Hb	12.6	14.6	14.5	15.2
Ht	37.2	44.3	45.0	49.1
plt	6.8	13.3	11.0	6.3

肝機能

	11/30	12/3	12/5	12/8
GOT	34	180	230	175
GPT	58	202	268	451
LDH	512	965		

皮疹が出現した12月3日に肝障害が発生し5日には白血球数1600/ μl 、更に800と急激に減少し、血小板減少もみられた。

2症例とも人工心肺充填のため多量の血液が使用され術後11日～14日目に38°C以上の発熱が初期徵候としてあらわれ、更に2～4日で麻疹様の皮疹が発生し、引き続いて紅皮症となる。同じ頃肝障害と白血球減少、血小板減少を示し、感染症のため死亡している。

榎原氏らの術後紅皮症（輸血後GVHR）の診断基準（表3）¹⁾にてらしあわせた場合、この二症例とも汎血球減少症にまで至っていないのは、赤血球寿命が長いため経過が急激であった本例ではその前に死亡したためである。また骨髄無形成は本例において検査が施行されていなかったため確定診断としては不十分であるが、他の薬剤アレルギー等の経過とは全く異なる臨床経過である。殊に第一例は新鮮血が用いられており親族関係の血液も使用されていた事はGVHRを惹起しやすい要因であった。二例目は保存血ならばGVHRは発生しないであろうという予測で殊更1週間以上を経た血液を用いたにも拘らずGVHRを防止できなかった点が特徴である。

表 3.¹⁾術後紅皮症診断基準

1. 発熱
2. 紅斑
3. 肝障害
4. 汎血球減少症
5. 骨髓無形成
- (6. 消化器症状)

3. 手術時輸血によるGVHR

心臓外科領域でGVHR様症候を示した症例が相次ぎ、1987年9月、井野氏の集計によれば47例に及んでいた。²⁾ 死亡率は94%で第20症日前後に死亡し、死因は感染症と急性腎不全であった。また心臓以外の手術でも輸血を行った症例においてはGVHRが発生している。井野氏の論点を以下要約して紹介する。

GVHRの起る条件として輸血中のリンパ球が $1 \times 10^7/\text{kg}$ 以上ある事と推定されてきたが濃厚赤血球400mlに含まれるリンパ球の平均値は 1×10^9 であり、1パックの輸血でもGVHRを起こしうる。さらに新鮮血漿1単位で、GVHRが発生した小児3症例の報告もある。

手術後のGVHRが欧米では全ど報告がなく日本だけで報告されている特殊性については、欧米と異り出血傾向の補正のため新鮮血が頻用されてきたために、リンパ球の機能が温存され体内生着を起こしやすい事が考えられる。また保存血では一週間ではリンパ球はあまり減少しないが機能低下がおこるため、GVHRの頻度は下る。さらにもう一つの要因として日本人ではHLAが似ているため同一のハプロタイプをもっているチャンスが多く、似ているためにかえって拒絶できないという事が考えられる。供血者のHLAのホモタイプのリンパ球をHostは非自己と認識できないた

め拒絶せず生着を許す一方、生着したリンパ球はHostのリンパ球に対し非自己と認識し、攻撃しGVHRが発生するというメカニズムが実証されている。親類縁者の血液がGVHRを起こしやすい事に一致する。

4. 予防法

現在のところGVHRに対する根本的治療法はないので予防を確実にする事に尽きる。

他人の血液を用いる場合は1500Rad~2000Radの照射処理をする事でリンパ球は選択的に破壊され、赤血球寿命や血小板数、好中球の機能は保存される。³⁾ これはすでに免疫不全患者に輸血する時に通常行われてきた処置である。手術時輸血に限らず血小板輸血や白血球輸血、生血漿などの使用にあたっても留意すべき処置と考えられる。

更にGVHR以外の煩わしい輸血後合併症を避けるためには自己血のもどし輸血等の工夫が必要である。著者らの施設においても開心術では原則として人工心肺は無血充填とし、術後は自己血の戻し輸血に改めている。

5. 終りに

輸血、血液製剤の使用は「臓器移植」であると考え免疫的諸反応に対する慎重な対策が必要であることを改めて強調したい。

文献

1) 柳原高之. いわゆる術後紅皮症.

外科. 1987;49:864

2) 井野隆史. 輸血によるGVH反応の実態.

外科. 1987;49:875

3) L.N.Button, et al. The Effects of Irradiation on Blood Components. Transfusion 1981;July-August:419

輸血検査室

山梨療養所検査室

当院の輸血検査

山梨療養所は、甲府の東方約10km、青梅街道沿いのベット数700床の病院です。

春はモモ、スモモの花が咲き、秋にはぶどう、柿などが楽しめる果実地帯です。

現在7階建ての本館新築工事を行っており、12月頃完成する予定です。

検査室は、血液、生化、血清、一般と、細菌、病理、細胞診と、生理の3つの検査室に分かれております。

輸血検査は、血液検査と一緒にになっており、男性1人、女性2人の3人で交代で行っています。輸血パイロット数は月平均150～200件で、交差試験は、生食法、プロメリン法、間接クームス法の3法で行っています。

夜間は当番制になっておらず、その都度病院からの連絡で呼び出されています。月平均4～5回程度です。

抗体スクリーニングは、昭和61年頃から実施し

ており、主に外科の入院時に行ってきましたが、最近依頼が少くなり、PRの方法を検討中です。交差試験で不適合となり、あわてて抗体スクリーニングにかけて、抗体を同定して、日赤血液センターに連絡し、適合血を探してもらうようになりますので、入院時の抗体スクリーニングの必要性を感じています。

現在の悩みは輸血後の患者の状態がチェックできない事です。先日の技師会の輸血講習会の時にも問題点として話し合われましたが、何か良い方法がないかと思案中です。

輸血検査は、他の検査も同様ですが、特に人命にかかる検査なので、マンネリ化しない様、慎重に検査するよう努めています。

各種、講習会、勉強会などに積極的に参加して患者に対して、最も適切な輸血が実施されるよう心掛けていきたいと思っています。(文責:越水和子)

血液センター統計資料

1. 献血の状況

昭和63年度の山梨センターの献血者数は59,599人となり、昭和58年の開所以来最高の献血者数となつた。

又献血率も、7.1%となり、全国平均の6.6%を上回つた。

59,599人の内訳は、200ml献血が51,219人、400mlが8,146人、成分献血が234人となり、献血の多様化が順々に浸透していることがうかがえる。

又、献血の場も、採血バスだけでなく、県民会館1階に献血ルームを設け、いつでも献血に応じ

られる体制を作つたことで、昭和63年度は、山梨センターにとって、新しい献血の展開の年ともいえる。

2. 供給の状況

昨年にひき続き、全血製剤の減少と、血小板製剤の増加傾向がさらにすすんでいる。

血小板製剤は200ml由来の製剤から400ml由來の製剤へ、さらには成分採血由來のものへと、臨床側のニーズに答えた製剤を供給して行くことで、今後さらに増加するものと思われる。

図1 年度別採血状況

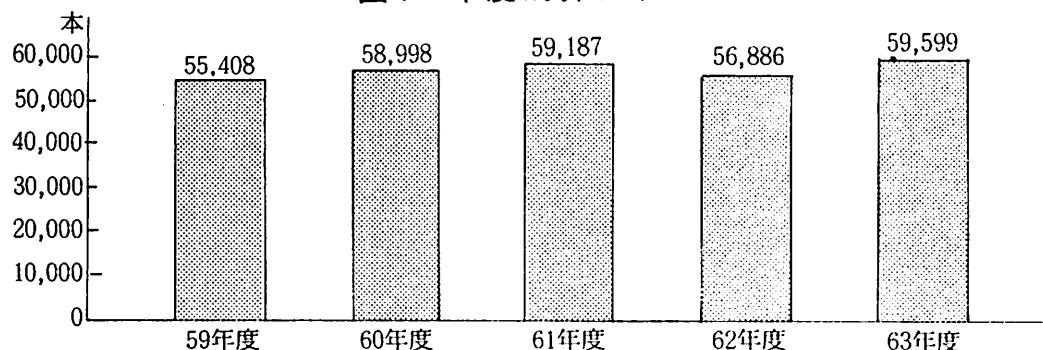


図2 年度別供給状況

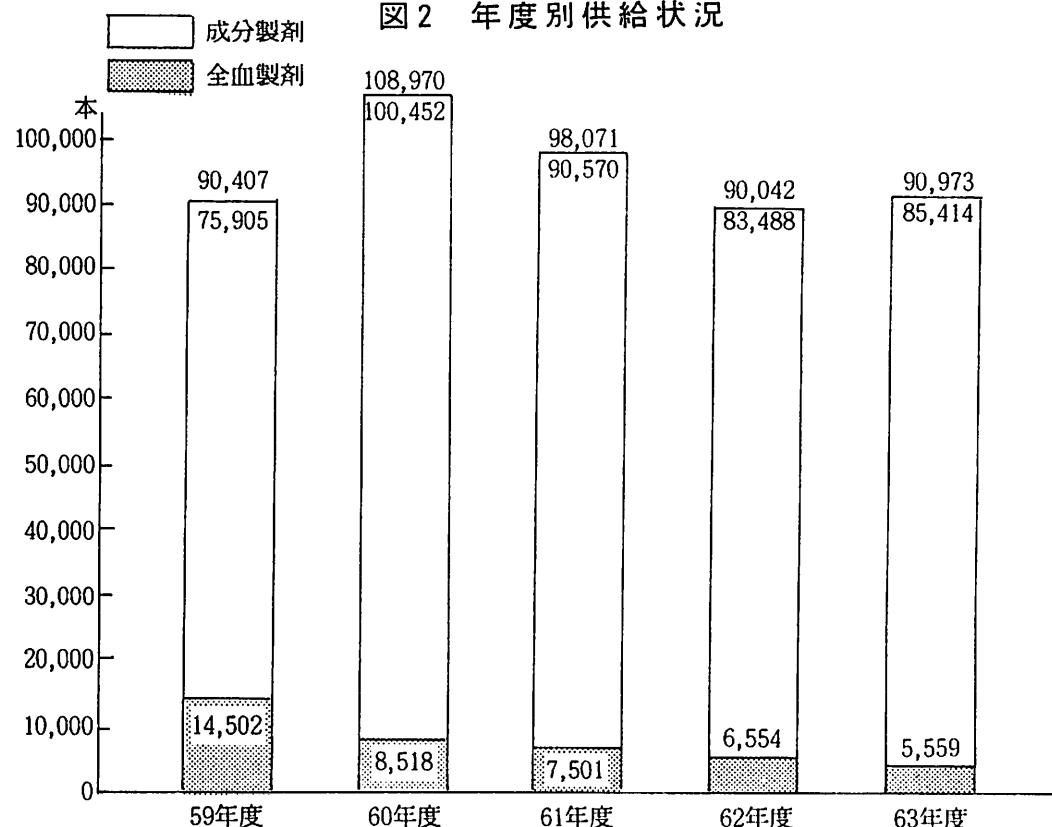
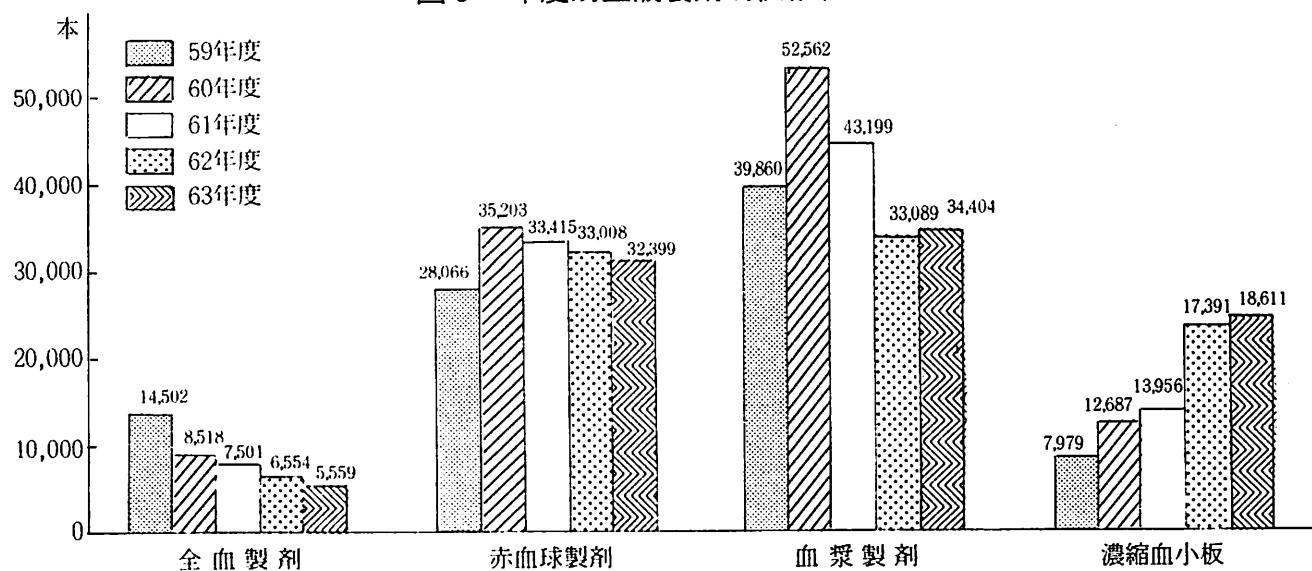


図3 年度別血液製剤別供給状況



年度	供 給 本 数 (本)				計
	全血製剤	赤血球製剤	血漿製剤	濃縮血小板	
59年度	14,502	28,066	39,860	7,979	90,407
60年度	8,518	35,203	52,562	12,687	108,970
61年度	7,501	33,415	43,199	13,956	98,071
62年度	6,554	33,008	33,089	17,391	90,042
63年度	5,559	32,399	34,404	18,611	90,973

図4 血液製剤別供給構成比

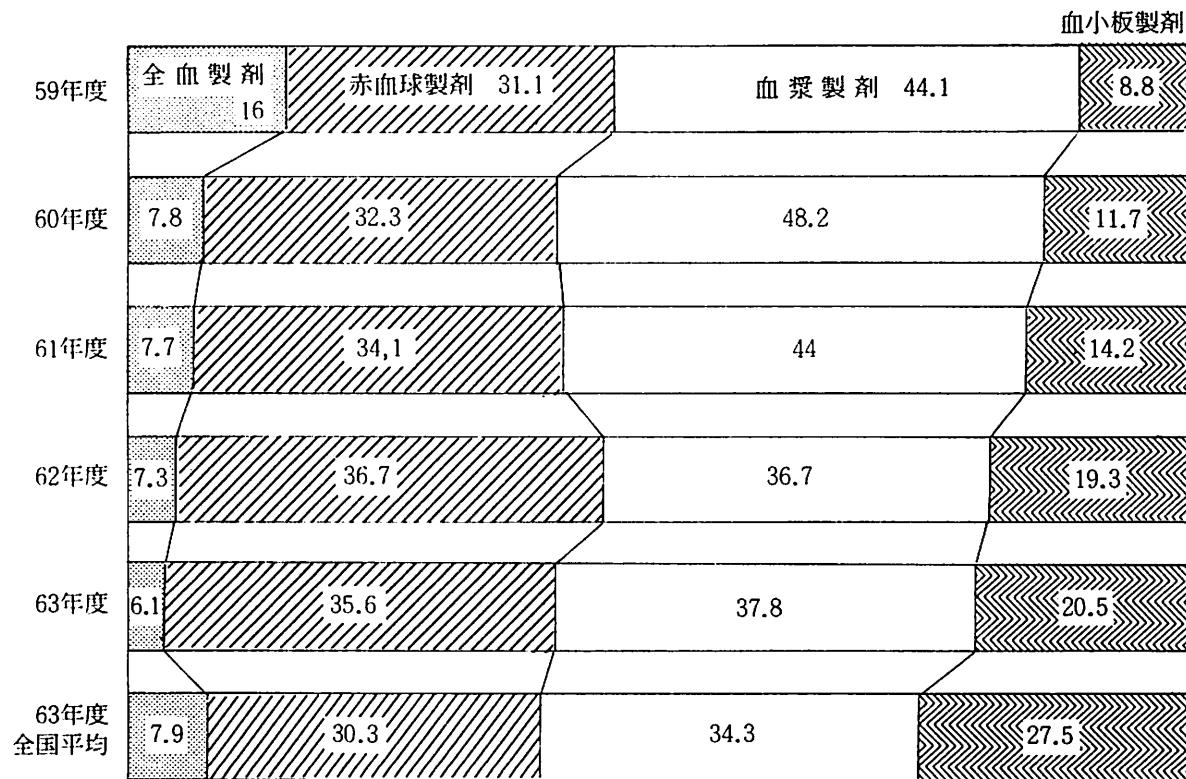
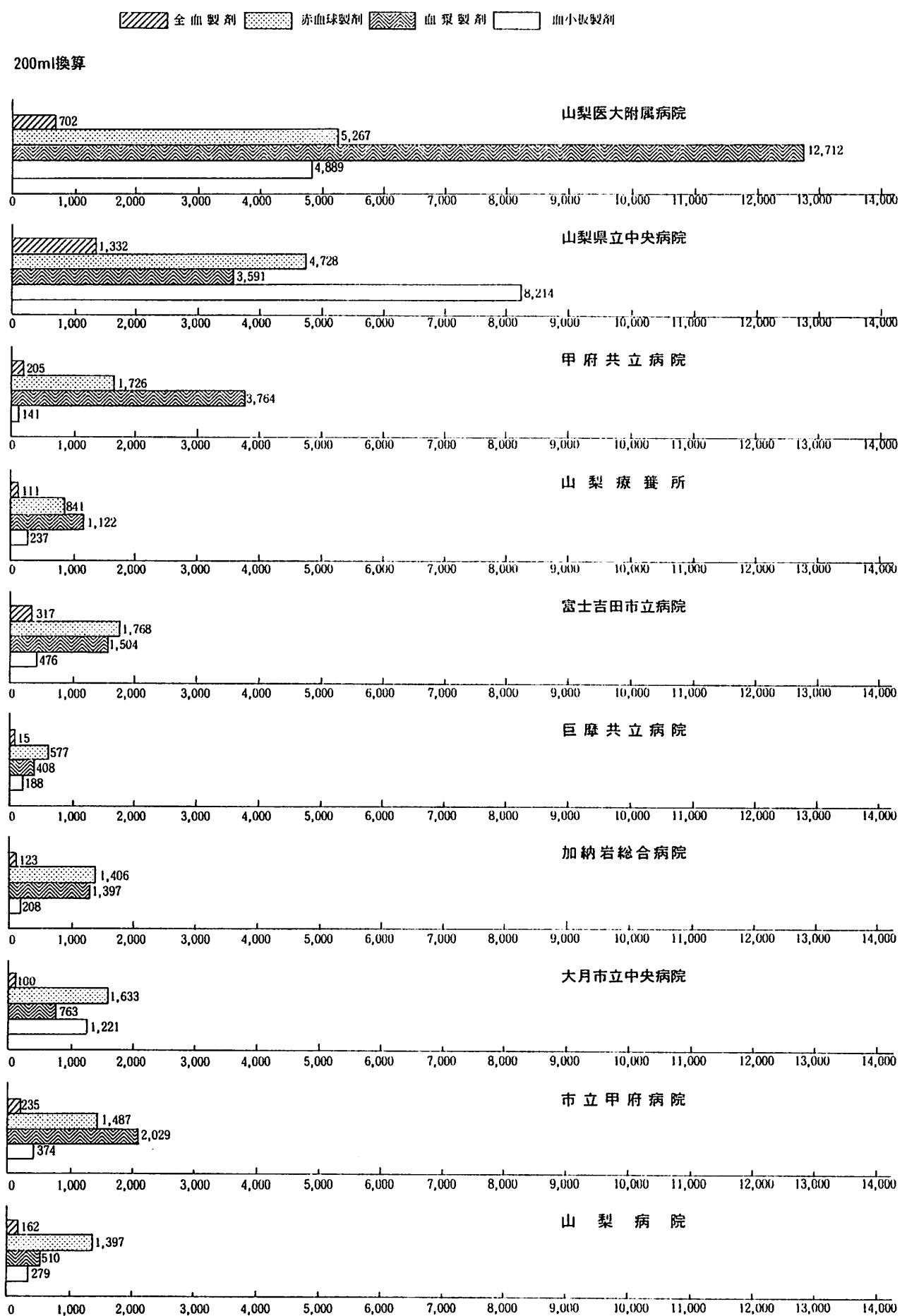


図5 63年度主要病院別血液製剤別供給状況



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

盛夏の候、会員の皆様におかれましては益々御健勝のことと御慶び申し上げます。

山梨輸血研究会会報2号を御届けします。

今回は最近話題になっています、開心術後の大量輸血に伴なうG V H Rについて総説を山梨医科大学第二外科橋本良一先生に、実際に経験された症例について甲府共立病院三浦克称先生に書いて頂きました。本疾患は輸血されたリンパ球が宿主を攻撃することにより生ずる障害であり、死亡率90%以上で大変予後不良な疾患です。新鮮血の大量投与について改めてその必要性を考える機会が来ていると思われます。また、予後不良であるだ

けに各医療機関や血液センターが協力して早急に対策をたてる必要があると思われます。

今回より各病院の輸血検査室の現況を紹介するページを設けました。今回は山梨療養所にお願いしましたが、輸血検査に関しては特に臨床との緊密な提携が必要であるように思われます。今後もこの欄をつづけてゆきますので、各医療機関の輸血検査室の方々に協力を御願い申し上げます。また、この欄の内容を輸血検査室のあり方について何らかの参考にして頂ければ幸であると思う次第です。

(小林 獢 記)

編 集 委 員

小林 獢 (山梨医科大学第二内科)
橋本 良一 (山梨医科大学第二外科)
千葉 直彦 (山梨県立中央病院内科)
飯田 良直 (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 Vol.5 No.2

平成元年7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
