

Summary
Report

重篤な輸血副作用

GVHD

Graft-Versus-Host Disease

移植片対宿主病



輸血後GVHDに
ご注意ください。

●GVHDの臨床症状●

典型的なGVHDでは輸血(多くの場合手術時)1~2週間後に発熱・紅斑が出現します。肝障害・下痢・下血等の症状が続き、最終的には骨髄無形成・汎血球減少症を呈し、致死的な経過をたどります。^{文献1),2)}

(写真1)



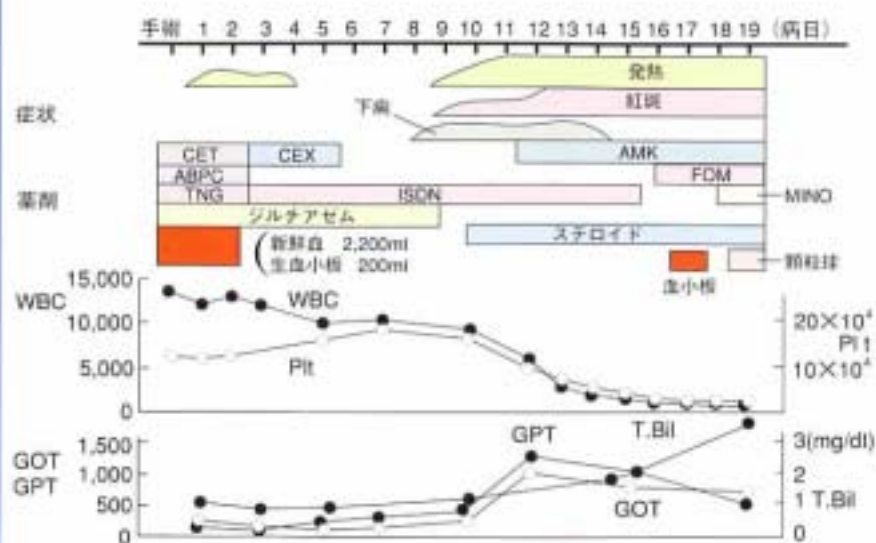
(写真2)



写真1は、群馬大学医学部 宮地具樹先生、京都大学医学部 伊藤和彦先生のご好意によるものです。

紅斑の特徴:通常播種状紅斑が前胸部から出現(写真1)し、その後、融合傾向を示しながら全身に広がり、紅皮症となります。^(写真2)

輸血後GVHDの典型的な臨床経過



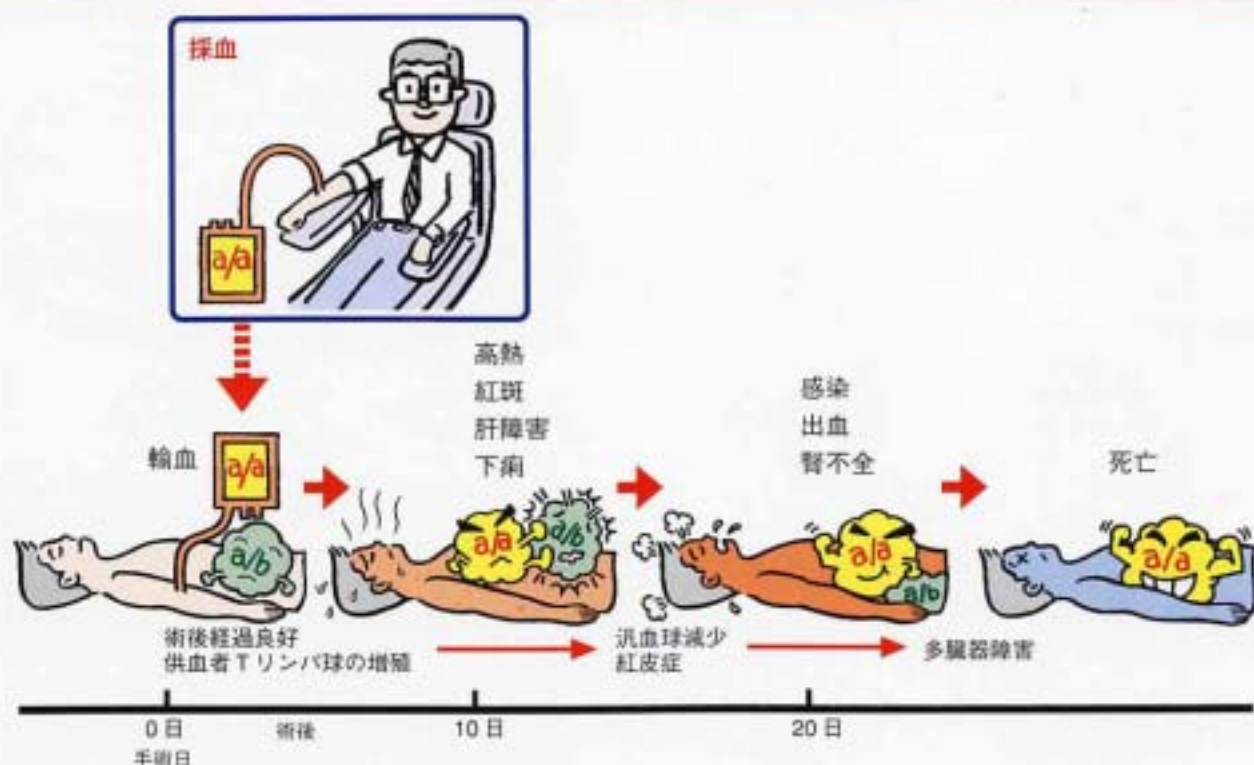
49歳、男性で冠動脈バイパス手術時、新鮮血2,200mlと生血小板輸血200mlを受けた。第9病日より発熱、紅斑が出現し、第12病日より、WBC、Pltが減少し始め、以後急激に減少した。GOT、GPT、T.Bilの上昇を認めた。第19病日に敗血症ショックで死亡した。^{文献3)}

※本図は、自治医科大学、井野隆史先生のご好意により転載させていただきました。

●GVHDの発症機序と組み合わせせ●

輸血後GVHDは、輸血血液中に含まれる供血者のリンパ球が、患者の体組織を攻撃、傷害することによって起きる病態です。以前は、免疫不全の患者にのみ発症すると考えられていましたが、明らかな免疫不全状態にない患者でも発症することが明らかになりました。

発症しやすい輸血例



供血者がHLAホモ接合体(a/a)であり、しかも患者がその一つを共有するHLAヘテロ接合体(a/b)の場合、輸血によるGVHDが発症し易いと考えられています。つまり、供血者のリンパ球(a/a)は、患者リンパ球(a/b)にとっては、自分が持っているのと同じHLA(a)しか持っていないので、非自己と認識されず、その結果、供血者リンパ球は拒絶されることなく患者体内に生着します。一方、供血者リンパ球(a/a)にとって、自己にないHLA(b)を持つ患者組織(a/b)は非自己と認識され、攻撃の対象となります。そのような(供血者と患者間の)輸血の組み合わせ頻度は約 1/300 から 1/874 と計算されています。また、親子間の輸血では約 1/50 とさらに高い確率になります。(文献 4)。(5)

●GVHDの発症数●

- 日本輸血学会・日本胸部外科学会のアンケート調査^{文献 6)}
開心手術659件に1件 日本輸血学会・日本胸部外科学会(1985年)
- 5年間のGVHDアンケート調査^{文献 7)}
171件/5年 日本赤十字社(1992年)
- 日本赤十字社中央血液センター医薬情報部への報告^{文献 8)}
15件(確診 9件)/年 日本赤十字社(1993年)

● 原疾患 ●

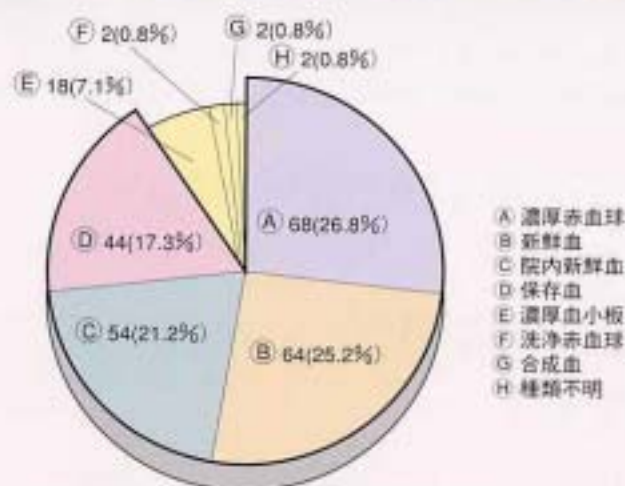
胸心臓外科	57 (開心術 55, その他 2)
消化器科	51 (消化器癌 26, その他 25)
小児科	14 (新生児 13, 小児 1)
泌尿科	7 (消化器癌 5, その他 2)
外科	4 (骨軟 2, 外傷性血気胸 1, 交通痔瘻 1)
血液科	3
呼吸器科	3
整形外科	3
泌尿科	2
その他	2 (皮膚筋炎 1, 副腎腺癌 1)
不明	5

●外科系137
その他 34

(日本赤十字社の5年間のアンケート調査より) 文献7)

- 原疾患は、外科系手術患者が全体の約4/5を占めています。胸部外科開心術症例と担癌手術症例に多くみられます。

●原因と考えられる輸血用血液の種類●



(日本赤十字社の5年間のアンケート調査より) 文献7)

- 新鮮血(採血後3日以内)によるものが約半数を占めています。一方、濃厚赤血球、保存血による発症も確認されています。
- 院内新鮮血は、とくに小児科における血縁者間の輸血による発症が多くみられます。

【注意】

- 白血球除去フィルター使用例にも報告があります。文献9) .10) .11)
- RC-M・A・Pによる発症も確認されています。

●GVHDの確定診断方法●

典型的な症例の末期には臨床症状からも診断可能ですが、非典型例や発症初期の場合は薬剤アレルギー等と鑑別出来ない例があります。患者末梢血液中や皮膚等に患者以外のリンパ球が増えていることを証明することによって確定診断が可能です。

日赤血液センターでは、マイクロサテライトDNA多型を指標とした確定診断を行っています。

●マイクロサテライトDNA法

マイクロサテライトは種々の染色体にある2ないし3個のヌクレオチドの繰り返し構造で、その繰り返し数は個人によって異なります。爪または輸血前血液と輸血後の血液からDNAを抽出し、5種類のマイクロサテライトに特異的なプライマーを用いたPCR法で増幅後、マイクロサテライトの繰り返し数の違いを電気泳動で比較します。

爪または輸血前血液と輸血後の血液とで電気泳動度が異なればGVHDと診断されます。文献12)

● 治療 ●

- 早期診断に基づいてサイクロスポリンA、抗CD3抗体の投与によって回復した症例の報告があります。^{又¹³⁾}しかし、現在のところ確実な治療法がなく、死亡率は95%以上といわれています。
- 白血病の化学療法時に準じた無菌操作等の支持療法が重要です。

確実な治療法がないので予防が重要です。

● GVHDの予防 ●

- 輸血の適応を厳密にし、不必要な輸血を行わない。
- 近親者間の輸血は避ける。
- 予定された手術では自己血輸血を行う。^{*}
- 放射線照射血液を使用する。^{*}

^{*} 輸血用血液製剤への放射線照射および自己血輸血用血液の調製・保管が可能な医療機関に対し、血液センターでは契約に基づく技術協力を行っています。

輸血後GVHDの疑われる患者さんが
発生した場合はすぐに最寄りの
血液センター医薬情報担当者(MR)まで
ご連絡下さい。



日本赤十字社

文 献

- 1) Hidano A, Yamashita N, Mizuguchi M, Toyoda H : Clinical, histological and immunohistological studies of postoperative erythroderma. J Dermatol, 16 : 20-30, 1989.
- 2) 霜田俊夫 : 術後紅皮症について. 外科, 17 : 487-492, 1955.
- 3) 井野隆史, 松浦昭雄, 高梨利一郎, 藤原高之, 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, 1986-7.
- 4) Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, Abe R : Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of direct donations from relatives. Transfusion, 32 : 691-693, 1992.
- 5) Takahashi K, Juji T, Miyazaki H : Post-transfusion graft-versus host disease occurring in non-immunosuppressed patients in Japan. Transfusion Science, 12 : 281-289, 1991.
- 6) Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, Sakakibara T, Ino T, Mori S : Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. N Engl J Med, 321 : 56, 1989.
- 7) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M, Uchida S, Akaza T, Tadokoro K, Shibata Y, Ino T, Hidano A : Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Japanese Red Cross PT-GVHD Study Group. Lancet, 343 : 700-702, 1994.
- 8) 高梨美乃子, 高橋雅彦, 宮作麻子, 内田茂治, 鈴木雅治, 田山達也, 田所憲治, 十字猛夫 : 中央血液センター医薬情報部に報告された重篤な輸血副作用. 日本輸血学会雑誌, 40 : 327, 1994.
- 9) Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, Kasajima T, Shimizu M, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H : A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. Transfusion, 32 : 169-172, 1992.
- 10) Heim M. U, et al : Graft-versus-host krankheit mit fatalem Ausgang nach der Gabe von gefilterten Erythrozytenkonzentraten. Beitrage zur Infusionstherapie, 30 : 178-181, 1992.
- 11) 山城満, 上江州富夫, 宮城清, 喜名盛夫, 大瀬経勝, 鳥袋淳吉, 松茂良力 : 白血球除去赤血球1単位の輸血で発症した輸血後 GVHD. 血液事業, 16 : 143, 1993.
- 12) Wang Li, Juji T, Tokunaga K, Takahashi K, Kuwata S, Uchida S, Tadokoro K, Takai K : Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. N Engl J Med, 330 : 398-401, 1994.
- 13) 安川正貴, 羽藤高明 : サイクロスポリンAとOKT3によって救命しえた輸血後GVHD症例. 日本輸血学会雑誌, 40 : 149-152, 1994.

■お問い合わせ

日本赤十字社 中央血液センター 医薬情報部

〒150 東京都渋谷区広尾4-1-31

TEL 03-5485-6607 ・ FAX 03-5485-7620

1996年4月改訂
1994年10月作成