

症 例

ABO 型 minor mismatch 生体肝移植後に 抗 B 抗体が長期間遷延した 1 症例

藤井 忍¹⁾ 榊屋 正浩¹⁾ 田中 由美¹⁾
古川美津子¹⁾ 葛西千枝子¹⁾ 信田 憲行¹⁾
南 信行¹⁾ 上本 伸二²⁾ 登 勉¹⁾

¹⁾三重大学医学部附属病院輸血部

²⁾三重大学医学部附属病院第一外科

(平成 16 年 1 月 19 日受付)

(平成 16 年 4 月 12 日受理)

A CASE, IN WHICH ANTI-B ANTIBODY HAD BEEN CONTINUOUSLY
DETECTED FOR A LONG TIME, AFTER MINOR ABO MISMATCHED
PARTIAL LIVER TRANSPLANTATION FROM LIVING DONOR.

Shinobu Fujii¹⁾, Masahiro Masuya¹⁾, Yumi Tanaka¹⁾, Mitsuko Furukawa¹⁾, Chieko Kassai¹⁾
Noriyuki Shinoda¹⁾, Nobuyuki Minami¹⁾, Shinji Uemoto²⁾ and Tsutomu Nobori¹⁾

¹⁾Blood Transfusion Service, Mie University Hospital,

²⁾First Department of Surgery, Mie University School of Medicine

We report a case of hemolytic anemia due to anti-B antibody after minor ABO-mismatched partial liver transplantation from a living donor. The patient was a 5-year-old girl with congenital biliary atresia, and group AB, Rh-positive blood. A partial liver transplant from her group A, D(Rh₀)mother was performed. The recipient HLA was A2, 26 ; B54, 62 ; DR4, 15, and that of the donor was A2, - ; B54, - ; DR4, 14. This type of transplantation is the so-called one-way donor-recipient HLA matching. Her hemoglobin fell rapidly from 11.0 g/dl to 6.0 g/dl between days 10 and 15 after liver transplantation without evidence of bleeding. On day 14, anti-B IgM antibody was found in her serum. On day 16, two units of group O washed red blood cells were transfused, after which no further transfusions were required. This anti-B IgM antibody was thought to be produced from passenger B lymphocytes in the donor's liver. Although this type of antibody usually disappears within 4 weeks, it was continuously detected for about 4 months in this case. The long-term presence of anti-B antibody may be caused by one-way donor-recipient HLA matching.

Key words : minor ABO-mismatched partial liver transplantation, passenger B lymphocytes, hemolytic anemia, one-way donor-recipient HLA matching

はじめに

ABO 型不適合移植において、ドナーの血清中にレシピエントの赤血球に対する抗体が存在する組み合わせを minor mismatch と呼び、ドナーが O

型でレシピエントが A 型、B 型および AB 型の場合、また、ドナーが A 型または B 型でレシピエントが AB 型の場合がこれに相当する。ABO 型 minor mismatch 移植後、移植臓器および組織中の

Table 1 ABO and HLA typing in four cases with minor ABO-mismatched partial liver transplantation

Case		Blood group	Relation	Age (years)	HLA type		
					A Locus	B Locus	DRB1 Locus
1	R	AB +	Daughter	5	2, 26	54, 62	4, 15
	D	A +	Mother	29	2	54	4, 14
2	R	AB +	Son	2	33, 24	44, 7	13, 1
	D	A +	Mother	35	33, 31	44, 51	13, 14
3	R	AB +	Husband	52	24, 33	51, 44	13, 14
	D	B +	Wife	44	2	71, 46	4, 8
4	R	AB +	Husband	61	26, 31	35, 60	1, 4
	D	B +	Wife	53	24, 26	7, 61	1, 9

R : Recipient , D : Donor

Blood group : ABO and Rh₀ type

B細胞が増殖して、抗Aおよび抗B抗体を産生することが知られており、溶血発作の原因となることがある。この現象はB-cell mediated graft-versus-host-disease (B-GVHD) またはpassenger B-lymphocyte syndromeと呼ばれている¹⁾。B-GVHDは肝臓以外にも心臓、肺臓、腎臓などの実質臓器移植で報告されており、比較的高頻度に発生する^{2,3)}。産生された抗体は移植後7日目頃からレシピエント血中で検出されるようになり2~4週間で消失することが多いとされている^{2,3)}。今回、A型ドナーからAB型レシピエントへの生体肝移植後、レシピエント血中に長期間にわたり抗B抗体をみとめ、溶血発作をきたした症例を経験したので報告する。

症例および方法

『症例』

三重大学医学部附属病院で平成14年3月から平成15年2月までに施行された生体肝移植15症例中4症例がABO型 minor mismatchであったが(Table 1)、本症例(Case 1)のみで抗B抗体が検出された。患者は5歳女児。生下時より皮膚黄疸あり、生後2カ月時に先天性胆道閉鎖症と診断され、生後10カ月で肝門部空腸吻合術(葛西手術)を受けた。術後、反復する胆管炎のために、入院を繰り返した。その後、門脈圧亢進症による食道静脈瘤に対し硬化療法を受けた。これらの治療にも拘わらず、黄疸の増悪、肝機能の悪化、脾腫

増大をきたしたため、29歳の母をドナーとする生体肝移植が施行された。患者の血液型はAB型Rh₀(+)であり、ドナーの血液型はA型Rh₀(+)である。

『臨床経過』

生体肝移植術中の輸血はAB型赤血球M・A・P4単位のみであった。術後経過は良好で、ヘモグロビン濃度は11.0 g/dl前後で安定していたが、移植後10日目頃より急速に貧血が進行し、15日目には6.0 g/dlまで減少した。生化学検査では、移植後13日目に総ビリルビンは7.0 mg/dl、LDHは586 IU/lとピークを示した(Fig. 1)。移植後14日目に貧血精査の依頼があり血液型を検査したところ、患者血清中に抗B抗体を検出した。16日目にO型洗浄赤血球2単位を輸血したところ、翌日のヘモグロビン濃度は10.3 g/dlに回復し、以後は輸血を必要としなかった。

『方法』

1. 血液型検査

おもて試験は抗A血清、抗B血清、抗A・B血清、抗D血清、Rhコントロール(シスメックス)、抗H血清、抗レクチンA1血清(オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス;以下オーソ)を用い、うら試験のA1血球及びB血球はアフーマジェン(オーソ)とリバースサイト・プラス(シスメックス)を用いて実施した。不規則抗体スクリーニング(以下抗体スクリーニング)は

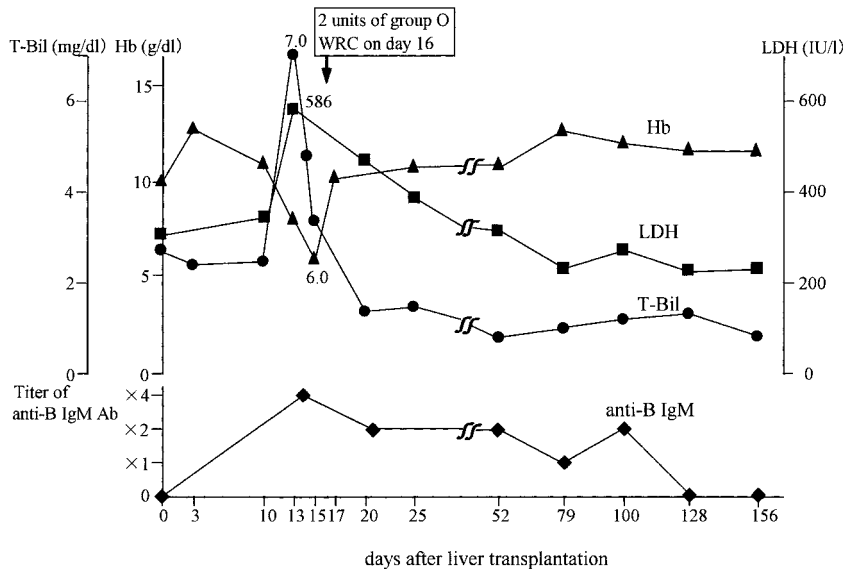


Fig. 1 Changes in hemoglobin (Hb : \blacktriangle) total bilirubin (T-Bil : \blacksquare) LDH (\bullet) and titer of anti-B IgM antibody (Ab : \blacklozenge) after liver transplantation.
WRC : Washed red blood cells

生理食塩液法(生食法), 間接抗グロブリン試験(IAT) 酵素法の3法の組み合わせで行った. カラム凝集法によるIATおよび酵素法はMicro Typing System(オリンパス)の3種類の血球(R1⁺R1, R2R2, rr)とそのPapain処理血球を使用した. 試験管法では生食法およびIATを行った. 使用した血球は, 3種類のスクリーニング血球(Dia+(R1 R1), R2R2, rr; カイノス)で, 増強剤としてpolyethyleneglycol(カイノス)を用いた.

2. 直接抗グロブリン試験

広範囲クームス血清, モノクローナルIgGクームス血清, C3b・C3dクームス血清, C3dクームス血清(オーソ), IgAクームス血清, IgMクームス血清(シスメックス)の6種類を使用し, 反応直後と5分後に判定した.

3. 抗B抗体価の検査

IgM抗体価とIgG抗体価を測定した. IgM抗体価はPBS(ヤトロク), IgG抗体価はDithiothreitol(和光純薬)で血清を各2倍希釈し37°Cで反応させた後, 生食で2¹⁰の希釈列を作成して測定した.

結 果

1. 血液型検査 (Table 2)

移植前に施行した患者の血液型検査は, おもて・うら試験ともにAB型を示した. 移植後14日目の検査では, おもて試験はAB型を示した. しかし, うら試験では, A₁血球に対する反応は陰性であったものの, B血球に対する反応は2+であった. 37°C恒温槽で15分間加温後の反応は3+を示し, 寒冷凝集および連鎖形成も認められなかった. 抗体スクリーニング検査では生食法, IAT, 酵素法のいずれも全て陰性であった.

2. 直接抗グロブリン試験

移植後14日目の患者血球では反応直後も5分後も陰性であった. 移植後21日目も同様の結果であった. 患者赤血球の吸着抗体解離試験は, 患者が高度の貧血をきたした小児であったため十分な赤血球量を確保できず検査できなかった.

3. 抗B抗体の推移 (Fig. 1)

移植後14日目の検体を用いた検査では, IgM-抗B抗体のみ検出され, 抗体価は4倍であった. 抗体価の経時的推移は移植後21日目に2倍とな

Table 2 ABO testing before and after liver transplantation

pre-transplantation (14 days before)	Red blood cell test				Serum test [Ortho]		Judgement
	anti-A	anti-B	anti-D	control	A1 cell	B cell	
immediately after	4 +	4 +	4 +	0	0	0	group AB, Rh ₀ (+)
15 min later	4 +	4 +	4 +	0	0	0	
	group AB, Rh ₀ (+)				group AB		
post-transplantation (day 14)	anti-A	anti-B	anti-D	control	A1 cell	B cell	Judgement
immediately after	4 +	4 +	4 +	0	0	2 +	Judgement pending
15 min later	4 +	4 +	4 +	0	0	2 +	
37 15 min later	nt	nt	nt	nt	0	3 +	
immediately after 15 min later	anti-A · B	anti-H	anti-lectin A1	/	/		
	4 +	weak +	2 +				
	4 +	weak +	3 +				
	group AB, Rh ₀ (+)				group A		
nt : not tested					Serum test [Sysmex]		
					A1 cell	B cell	
immediately after					0	2 +	
15 min later					0	3 +	
37 15 min later					0	3 +	

り52日目にも2倍であったが、79日目には原血清で1+となった。移植後100日目には一時的に2倍となったが、移植後128日目以降には検出できなくなった。全経過を通じて、患者血清中にIgG-抗B抗体は検出されなかった。一方、ドナー血清中の抗B抗体はIgMのみで抗体価は64倍であった。

4. 交差適合試験

移植後14日目の検体とAB型およびB型MAP各3本ずつを用いて交差適合主試験を施行したところ、両血液型MAPとも2+を示した。移植後21日目の検体では、AB型MAPとは反応せず、B型MAPのみ1+であった。移植後128日目の検体では、両血液型MAPとも陰性であった。

考 察

ABO型 minor mismatch 移植後、抗Aおよび抗B抗体による溶血発作が発生することが知られており、この現象はB-GVHDと呼ばれている¹⁾。肝移植後のB-GVHDの発生頻度は5~56%と報告され、施設によるばらつきが大きい^{1)~6)}。本症例でも肝移植後10日目から貧血が進行し、14

日目の血液型精査において抗B抗体の関与が示唆された。本症例はAB型で移植前に抗B抗体は検出されておらず、また、術中もAB型のMAP血が輸血されており、受動的に抗B抗体がレシピエントに輸注されたとは考えられない。術後3日目までγグロブリン製剤・ATIII製剤が、7日目までアルブミン製剤が投与された。これらは血漿分画製剤であり、抗A抗体や抗B抗体を含む可能性があるが、含まれる抗体はIgGであり、本症例で検出されたものとは異なる。また、血漿分画製剤投与中には全く溶血は発生しておらず、これらの関与は考えにくい。レシピエントの末梢血液中にドナー特異的な genomic DNA が存在するか否かの検討は行っていないが、これまでの諸報告から、肝移植後にレシピエント血清中に検出されたIgM-抗B抗体は移植肝内に残存していたドナー由来のB細胞が産生したものと推測される^{1)~6)}。これらの抗体は肝移植後7日目頃から検出され、約2~4週間で消失することが多いとされている^{1)~6)}。ところが、本症例においては、IgM-抗B抗体は低力価ながら4カ月間にわたりレシピエン

ト血清中に検出された。一方、Table 1 の Case2 は本症例と同じ ABO minor mismatch (ドナーが A 型、レシピエントが AB 型) であり、小児である点も類似しているが、レシピエント血清中に抗 B 抗体は一度も検出されなかった。本症例と Case 2 とは HLA type に大きな違いが認められ、本症例は HLA-A 座および B 座がホモ接合性であるドナー由来の肝が、haploidentical なレシピエントに移植された one-way donor-recipient HLA matching の例であることが特徴的である⁷⁾。このような移植では、移植片またはその中に残存する血液細胞の排除は起こりにくく、その結果、移植された T 細胞が増殖して急性 GVHD を起こすことが報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。同様に B 細胞の排除も遅延することが推測され、本症例で長期間にわたって IgM-抗 B 抗体が産生され続けたのではないかと考えられる。しかしながら、抗体が低力価であったために、溶血も重症化せず、O 型洗浄赤血球 2 単位の輸血以外には特別な治療を必要としなかった。これまでの B-GVHD の報告例では IgM 抗体に加え IgG 抗体も検出されているが、本症例では検出されなかった。理由は不明であるが、当院での移植の場合、縫合前に移植肝を還流するので、肝内に残存した B 細胞が少なく、免疫反応が弱くなったのではないかと推測される。ABO minor mismatch で、かつ、one-way donor-recipient HLA matching の肝移植例は非常に稀であるが、このような場合には B-GVHD の発生が予想されるので、移植後の貧血と抗 A または抗 B 抗体の検討が大切であると考えられた。

謝辞：当院第一外科諸先生方に御協力頂き深く感謝いたします。

(本論文の要旨は第 41 回日本輸血学会東海支部会において発表した。)

文 献

- 1) Kunimasa, J., Yurugi, K., Ito, K., et al. : Hemolytic reaction due to graft-versus-host (GVH) antibody production after liver transplantation from living donors : report of two cases. *Jpn. J. Surg.*, 28 : 857-861, 1998.
- 2) Hunt, B.J., Yacoub, M., Amin, S., et al. : Induction of red blood cell destruction by graft-derived antibodies after minor ABO-mismatched heart and lung transplantation. *Transplantation*, 46 : 246-249, 1988.
- 3) Gregoire, P.J.R. : Immune hemolytic anemia after renal transplantation secondary to ABO-minor mismatch between the donor and recipient. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 4 : 1122-1126, 1993.
- 4) Ramsey, G., Nusbacher, J., Starzl, T.E., et al. : Isohemagglutinins of graft origin after ABO-unmatched liver transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 311 : 1167-1170, 1984.
- 5) Ramsey, G., Cornell, F.W., Hahn, L.F., et al. : Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. *Transfusion*, 29 : 396-400, 1989.
- 6) Triulzi, P.D.J., Shirey, R.S., Ness, P.M., et al. : Immunohematologic complications of ABO-unmatched liver transplants. *Transfusion*, 32 : 829-833, 1992.
- 7) Kiuchi, T., Harada, H., Matsukawa, H., et al. : One-way donor-recipient HLA-matching as a risk factor for graft-versus-host disease in living-related liver transplantation. *Transpl. Int.*, 11(Suppl. 1) : S383-S384, 1998.
- 8) Kasahara, M., Kiuchi, T., Uryuhara, K., et al. : Role of HLA compatibility in pediatric living-related liver transplantation. *Transplantation*, 74 : 1175-1180, 2002.
- 9) Whittington, P.F., Rubin, C.M., Alonso, E.M., et al. : Complete lymphoid chimerism and chronic graft-versus-host disease in an infant recipient of a hepatic allograft from an HLA-homozygous parental living donor. *Transplantation*, 62 : 1516-1519, 1996.