

症 例

強力化学療法と同種骨髄移植療法が施行し得た
IgA 欠損症を伴う急性骨髄性白血病の 1 症例

長井 一浩¹⁾ 松尾 江美²⁾ 井上 純子³⁾ 藤井 実³⁾
嶋田 英子⁴⁾ 光永 滋樹⁴⁾ 渡辺 嘉久⁴⁾ 福島 卓也²⁾
宮崎 泰司²⁾ 深堀由紀子¹⁾ 中島 茂宏¹⁾ 千代田 農³⁾
朝長万左男²⁾ 上平 憲¹⁾

¹⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院輸血部

²⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院原研内科

³⁾長崎県赤十字血液センター

⁴⁾日本赤十字社中央血液センター

(平成 16 年 2 月 26 日受付)

(平成 16 年 5 月 17 日受理)

SUCCESSFUL CHEMOTHERAPY AND ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC
STEM CELL TRANSPLANTATION
IN A CASE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH IgA DEFICIENCY

Kazuhiro Nagai¹⁾, Emi Matsuo²⁾, Junko Inoue³⁾, Minoru Fujii³⁾, Eiko Shimada⁴⁾,
Shigeki Mitsunaga⁴⁾, Yoshihisa Watanabe⁴⁾, Takuya Fukushima²⁾,
Yasushi Miyazaki²⁾, Yukiko Fukahori¹⁾, Shigehiro Nakashima¹⁾,
Shin Chiyoda³⁾, Masao Tomonaga²⁾ and Shimeru Kamihira¹⁾

¹⁾Blood Transfusion Service, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

²⁾Department of Hematology, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

³⁾Nagasaki Red Cross Blood Center

⁴⁾The Japanese Red Cross Central Blood Center

Deficiency of IgA with circulating class-specific anti-IgA antibodies is one of the major causes of anaphylactic reaction in transfusion medicine. This problem is more serious in the management of patients with hematological malignancies or other types of bone marrow failure. Here we report a case of acute myeloid leukemia with IgA deficiency who underwent intensive chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation. To avoid the production of anti-IgA antibody, platelet concentrates were collected from donors who were IgA-deficient. Additional support with platelets and RBC components from donors who had circulating IgA was provided using products washed and replaced with 0.9% normal saline. Complete remission was achieved after a single course of remission induction therapy. After one course of consolidation chemotherapy, allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-matched sibling was performed. No anaphylactic reaction was observed after any transfusion. No circulating anti-IgA antibodies were detectable after the full recovery of hematopoiesis in this patient. These findings indicate that allogeneic blood component products collected from donors with IgA deficiency are useful in myeloablative therapy in patients with hemato-

logical disorders. By washing with normal saline, products from donors with normal IgA levels are also acceptable. Further studies to elucidate the clinical usefulness of precise genomic and expression analysis of IgA gene are required to ensure the safety of transfusion medicine in patients with IgA deficiency. Furthermore, the establishment of blood bank registry systems for IgA-deficient blood donors is important to the maintenance of a stable supply of blood components for IgA-deficient patients who require transfusion therapy.

Key words : Deficiency of IgA, acute leukemia, intensive chemotherapy, allogeneic BMT

緒 言

同種輸血によるアナフィラキシー反応は、患者に重大な病態を引き起こし、時に致命的な副作用となりうる¹⁾。この原因として特に、IgA 欠損患者において、IgA に対するクラス特異的抗体を保有している場合が問題となる²⁾。

従って IgA 欠損症例に対して輸血療法を実施する際には、自己血輸血を行うか、その適応とならない場合は IgA 欠損ドナーの確保や製剤に対する洗浄操作を選択して、IgA 抗体産生予防や輸血によるアナフィラキシーの防止対策が必要である^{2,3)}。

造血不全の病態を呈する白血病や再生不良性貧血などの造血器疾患の場合は、自己血輸血の適応とならないばかりでなく、反復する輸血療法を必要とするため、IgA 欠損ドナーの確保が困難な場合が多い。

今回われわれは、IgA 欠損をみとめた急性骨髄性白血病 (AML) 症例に、強力化学療法によって寛解状態に到達した後、同種骨髄移植療法を施行し得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例は 29 歳男性。血液型は B 型、Rh(D)陽性であった。2001 年 12 月に AML の診断を得て、当院血液内科に入院となった。病型診断は French-

American-British (FAB) 分類では M1、WHO 分類では AML1/ETO 異常を伴う AML であった。また del(5)(q33)および del(9)(q13;q22)の付加的染色体異常、胸部 CT 検査上、傍脊椎腫瘍形成の骨髄外病変をみとめた。

病歴上、反復する感染症等の免疫不全の病歴は明らかでなかった。入院時の血清学的検査では IgA は検出限界以下であったが、IgG および IgM は正常範囲であった。抗 IgA 抗体は検出されなかった (Table 1)。

臨床経過 (Fig. 1)

idarubine と cytosine arabinoside (Ara-C) の併用による寛解導入療法を実施した。治療開始後 26 日目に完全寛解を確認した。第 1 寛解期に HLA 一致同胞より同種骨髄移植療法を実施する方針のもと、高容量 Ara-C 療法による寛解後療法を実施した後、busulfan と cyclophosphamide による移植前治療を実施した。2002 年 3 月 13 日、ドナーより 3.21×10^6 cell/kg の骨髄単核球を輸注した。ドナーの血液型は B 型、Rh(D)陽性であった。また血清 IgG、IgA、IgM 量はそれぞれ 1,270、277、77.2mg/dl と正常範囲であった。移植実施時には強い免疫抑制状態にあったことから、移植片に対する血漿除去等の操作は実施しなかった。移植片対宿主病 (Graft versus Host dis-

Table 1 Serological findings at initial diagnosis.

検査項目	方法	結果	基準値
血清 IgA 値	ELISA 法 ビークレートネフェロメトリー法	検出限界 (3 μ g/dL) 以下 < 7mg/dL	113 ~ 463mg/dL
血清 IgG 値	ELISA 法	1,500mg/dL	837 ~ 1,825mg/dL
血清 IgM 値	ELISA 法	128mg/dL	40 ~ 187mg/dL
抗 IgA 抗体	ELISA 法	陰性	陰性

Table 2 Summary of transfused components in this patient.

	赤血球輸血 (2 単位)	血小板輸血 (10 単位)
IgA 欠損ドナー (14 名) ドナー血液型別内訳	なし	16 回 A/Rh(D)+ 6 回 B/Rh(D)+ 2 回 AB/Rh(D)+ 5 回 O/Rh(D)+ 2 回 B/Rh(D)- 1 回
通常ドナー	洗浄赤血球 18 回 白血球除去赤血球 1 回	10 回

定には、オクタロニー法を使用した。

IgA 遺伝子解析；患者末梢血顆粒球およびリンパ球より、それぞれゲノム DNA および全 RNA を抽出した。IgA1 および IgA2 遺伝子定常領域の exon1 から exon2 までを増幅するプライマーを設定し、polymerase chain reaction(PCR)法を実施した⁴⁾。また、抽出した RNA より逆転写酵素を用いて cDNA を作成し、同様のプライマーを用いて PCR を行い、遺伝子発現の解析を行った³⁾。いずれの場合も PCR 産物は、アガロースゲルにて電気泳動後、エチジウムブロマイドで染色した。

結 果

輸血の実施状況 (Fig. 1, Table 2)；血小板輸血は 1 回 10 単位を、IgA 欠損ドナーより 16 回実施した。これらは、福岡・北九州・熊本・鹿児島・長崎の血液センターで登録されている、各々 9 名・1 名・2 名・1 名・1 名の計 14 名のドナーより供給を受けた。また、通常のドナーからは 10 回実施したが、洗浄操作については前半の 4 回分に各々 2 回ずつ、1 回分に 2 回実施したものをを用いた。これ以後の 5 回分は、いずれも移植直後に実施され、この時期が強度の免疫抑制状態であることから洗浄操作を加えなかった。

赤血球輸血は、通常ドナー由来の 3~4 回洗浄赤血球製剤および白血球除去製剤を 1 回あたり 2 単位、それぞれ 18 回および 1 回実施した。

血漿分画製剤は、移植後に合併したヘルペス感染症に対する γ グロブリン製剤以外使用しなかった。

輸血効果に関しては、血小板、赤血球製剤共に輸血後の血小板数およびヘモグロビン値上昇をみ

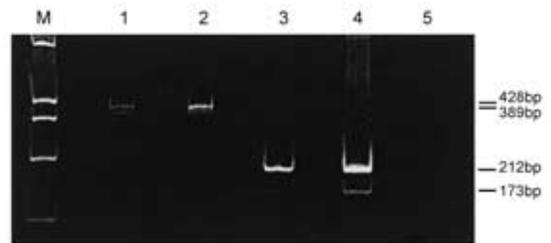


Fig. 2 IgA gene analysis by PCR.

M, size marker ; 1, amplified fragments from genomic DNA of the patient ; 2, amplified fragments from genomic DNA of healthy control ; 3, amplified fragments from cDNA of the patient ; 4, amplified fragments from cDNA of healthy control ; 5, negative control (no DNA)
Size markers : 428bp, IgA1 gene ; 389bp, IgA2 gene ; 212 bp, IgA1 cDNA ; 173bp, IgA2 cDNA.

とめるか、あるいは出血症状の軽減に有効であった。

輸血による有害事象としては、血小板輸血後の軽度の蕁麻疹を 1 回みとめたのみであり、アナフィラキシー反応はみとめなかった。

血清学的所見；経過中に、抗 IgA 抗体の産生はみとめられなかった。また、血清 IgA 量は治療開始後約 4 カ月で 7mg/dl となるまで、検出限界以下であった (Fig. 1)。

IgA 遺伝子解析；遺伝子 DNA の解析では、IgA 遺伝子の欠損はみとめなかった。また、発現解析では、IgA1, IgA2 共にその発現を認めた (Fig 2)。

考 察

日本人集団の IgA 欠損例における抗 IgA 抗体保有例は欧米人集団より低頻度である⁵⁾。本例で

Table 3 State of donor screening concerning IgA deficiency and other rare blood types in the Kyushyu area.

センター名	IgA 抗原スクリーニング状況			まれな血液型項目
	開始時期	終了時期	欠損者数	
福岡	昭和 63.1	一部実施中	23	約 1 割実施中 Fy3 ,En ^a ,Ge ,Jr ^a ,K2 ,DAFHro ,i ,JK3 ,p
北九州		H10.3 まで H 10.4 より福岡	4	
佐賀		H3.12 まで H11.4 より福岡	2	
大分		H8 まで H 14.4 より福岡	8	
長崎		約 8 割実施中	17	約 8 割実施中 Fy3 ,En ^a ,Ge ,Jr ^a ,K2 , DAFHro , H , JK3 , D (HIRO-1)
佐世保		H10.3 まで H10.4 より長崎	4	
熊本		H10.2 まで	26	検討中
宮崎		H10.2 まで	12	Fy3 , Jr ^a
鹿児島	H10.3 まで	12	Jr ^a	
沖縄	H10.1 まで	6	なし	

(平成 15 年 9 月現在)

も治療前より抗 IgA 抗体をみとめなかった。

PCR 解析の結果、調べた範囲では本例では IgA 遺伝子の欠失等は見つからなかった。一方、その発現に関する今回の検討方法では、検出された mRNA が最終的に多様性を持つ IgA 分子産生へ繋がるものと、クラススイッチ以前に産生され、タンパクに翻訳されないいわゆる germline transcripts を定量的に識別していない。すなわち、今回の結果は必ずしも IgA 産生を示唆するものではないため、微量の IgA 分子が B リンパ球表面に結合した形で存在している可能性とともに、完全に IgA 産生が欠損している状態であることも否定できない。以上のような解釈は、本例の輸血療法における、IgA 欠損ドナー由来製剤および通常ドナー由来の洗浄製剤の選択を支持するものである。

従来、IgA 欠損例で抗 IgA 抗体が認められない場合、通常の輸血製剤を注意深く使用するという考え方が採られているが、本例のように抗 IgA 抗体陰性 IgA 欠損症例における輸血用血液製剤のドナー選択に際し、IgA 遺伝子発現解析、特に IgA タンパクに翻訳される mRNA の定量的検討が有用な情報を与え得る可能性がある。今後、輸血療法を安全に行う観点から、その臨床的意義について検討を重ねる必要がある。

本症例において、輸血後に抗体が生じなかった

要因としては、上記のような血液製剤ドナーの選択および洗浄操作の実施が重要な意義を果たしていたと考えられるが、さらに化学療法や造血幹細胞移植に伴う骨髄抑制そのものが、抗体産生に関わる免疫能を強度に抑制し、さらに移植時より GVHD の予防や治療のために長期に使用される免疫抑制剤も、その状態を増強したと考えられる。実際本例では、ドナーからの移植片は洗浄操作を行わず、またその後も通常ドナーからの洗浄操作を省いた血小板製剤および γ グロブリン製剤をも使用可能であった。

本報告は、AML に対する寛解導入療法および同種骨髄移植の施行上、IgA 欠損に対する輸血療法上の各種対策をとることで、安全に輸血療法を実施しえた初めての症例報告である。これまで、固形腫瘍や多発性骨髄腫に対する自家骨髄移植実施 IgA 欠損例の報告はみとめるが^(5,6)、いずれも本例より骨髄抑制は軽度で輸血の必要量も少ない。

日本人集団において IgA 欠損の頻度は約 10,000 人に 1 人であり、白人種における 700 ~ 800 人に 1 人に比して少ない^(3,7)。しかし、著しい骨髄抑制に対し頻回の輸血を必要とする血液疾患のような場合には、輸血によるアナフィラキシー発症予測のために、輸血前検査として血清 IgA 定量を実施する意義があると考えられる。また、IgA 欠損が

考えられる場合や、或いは近年認識されてきた IgA 欠損ではないにもかかわらず抗 IgA 抗体を保有する症例⁸⁾において、頻回輸血の需要に対応するためには、血液センターにおける IgA 欠損ドナーの登録・データベース化と、診療科との協力による供給の確保および通常ドナーからの洗浄製剤の円滑な供給体制が要求される。

Tabel 3 に、平成 15 年 9 月時点の、日赤血液センター九州ブロックの各施設における IgA 欠損ドナーや稀な血液型ドナー・スクリーニングへの取り組みを示した。本例では、各センター間の連携で IgA 欠損ドナー由来の製剤が円滑に供給された。しかし、多くのセンターでは継続的な実施ではなく、継続的に登録作業が行われているのは福岡と長崎センターのみであった。

今後、IgA 欠損ドナーや稀な血液型ドナー登録の広域かつ継続的な実施と供給体制の整備が重要である。

(本論文の要旨は第 51 回日本輸血学会総会(2003 年・北九州市)において発表した。)

文 献

- 1) Noninfectious complications of blood transfusion, Vengelen-Tyler V ed, Technical Manual 13th edition, American Association of Blood Banks, Bethesda, MD, USA, 1999, 577-600.
- 2) Sandler, S.G., Mallory, D., Malamut, D., Ecklich, R. : IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus. Med. Rev.*, 9 : 1-8, 1995.
- 3) Stack, G., and Pomper, G.J. : Febrile, allergic, and nonimmune transfusion reactions, Rossi & Principles of Transfusion Medicine 3rd edition, Siom, T.L. et al ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2002, 838-840.
- 4) Takahashi, N., Ueda, S., Obata, M., Nikaido, T., Nakai, S. and Honjo, T. : Structure of human immunoglobulin gamma genes : Implications for evolution of a gene family. *Cell*, 29 : 671-679, 1982.
- 5) Meena-Leist, C.E., Fleming, D.R., Heye, M., and Herzig, R.H. : The transfusion needs of an autologous bone marrow transplant patient with IgA deficiency. *Transfusion*, 39 : 457-459, 1999.
- 6) Rogers, R.L., Javed T.A., Ross, R.E., Virella, G., Stuart, R.K. and Frei-Lahr, D. : Transfusion management of an IgA deficiency patient with anti-IgA and incidental correction of IgA deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology*, 57 : 326-330, 1998.
- 7) 持田和代, 武田幸子, 野本喜代, 小林容子, 村田 愿, 岡崎正太郎 : 献血者における IgA 欠損について 各種欠損の頻度及び家系調査 日本輸血学会雑誌, 29 : 218-220, 1983.
- 8) 安村 徹, 樋口清博, 多葉田祥代, 道野淳子, 西野主真, 三崎拓郎, 北島 勲, 渡邊明治, 塩原康司, 平井 肇, 西野治身, 鍛冶友昭 : 抗 IgA 抗体保有者の抗体価測定の意義と輸血上の対応. 日本輸血学会雑誌, 49 : 646-652, 2003.