

非血縁者間同種骨髄移植後にドナー由来の抗 Jr^aが検出された

慢性骨髄性白血病の 1 例

池田 亮¹⁾ 小郷 博昭¹⁾ 浅野 尚美¹⁾ 浅田 騰¹⁾²⁾ 藤井 敬子¹⁾²⁾
藤井 伸治¹⁾²⁾

Jr^a抗原は、国際輸血学会 (ISBT) No.901.005 に属する高頻度抗原であり、Jr^a陰性の頻度は日本人で約 0.065% と推定されている。今回我々は、非血縁者間同種骨髄移植実施後 15 日目に、ドナー由来と考えられる抗 Jr^aを検出した慢性骨髄性白血病・急性転化の症例を経験したので報告する。

患者は 50 歳代男性、A 型、RhD (+)、Jr (a+)、不規則抗体陰性であった。ドナーは 40 歳代女性、A 型、RhD (+)、Jr (a-) で抗 Jr^aを保有していた。骨髄移植後 12 日目に直接抗グロブリン試験が、15 日目に不規則抗体検査が陽転化し、抗 Jr^aが検出された。不規則抗体陰性であった移植後 9・11・14 日目は、クロスマッチ適合のランダム赤血球濃厚液をそれぞれ 2 単位輸血し、抗 Jr^aが検出された移植後 15 日目から 36 日目まで、Jr (a-) の RCC を計 16 単位輸血したが、その間、臨床的に溶血性輸血副作用を疑う所見は認めなかった。21 日目に好中球の生着が確認され、39 日目の輸血検査にて直接抗グロブリン試験が陰性化、さらに 53 日目には不規則抗体陰性となった。

抗 Jr^aの臨床的意義には議論があるが、症例を蓄積し、ドナーが不規則抗体を保有する場合において、選択すべき移植後の血液製剤に関するガイドラインが作成されることが望ましいと考えられた。

キーワード：抗 Jr^a、Jr^a抗原陰性血、不規則抗体、非血縁者間同種骨髄移植

はじめに

Jr^a抗原は、国際輸血学会 (ISBT) No.901.005 に属する高頻度抗原である。発現量に個人差を有し、また、臍帯血球の Jr^a発現量は成人と同程度であることが知られている。他民族と比較して、Jr (a-) は日本人に検出される割合が多く、その頻度は約 0.065% と推定されている^{1)~3)}。Jr (a-) と同様に、II 群の高頻度抗原を欠く稀な血液型に分類される S+s-, Fy (a-b+) や Di (a+b-) と比較しても、日常検査で抗 Jr^a保有者に遭遇することは稀ではない。しかしその臨床的意義はそれほど高くなく、抗 Jr^a保有者への不適合輸血により、重篤な溶血性副作用を引き起こした症例は報告されておらず、中程度の溶血性副作用を認めた症例が報告されている程度である^{4)~6)}。また、Jr^a不適合輸血で、何ら臨床上問題が起こらなかった症例も報告されている^{7)~10)}。

今回我々は、非血縁者間同種骨髄移植実施後 15 日目に、ドナー由来と考えられる抗 Jr^aを検出した慢性骨髄性白血病 (CML) の症例を経験したので報告する。

症 例

患者は 50 歳代男性。201X 年 9 月、急性リンパ性白血病疑いにて前医入院。末梢血の好中球 FISH にて Major bcr-abl 100% 陽性、骨髄検査での染色体検査 (G-band) にて、13/20 細胞に 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2) を認め、慢性骨髄性白血病のリンパ性急性転化と診断された。寛解導入療法および地固め療法中に赤血球濃厚液 (RCC) および血小板濃厚液 (PC) の輸血歴あり。血液型は A 型、RhD (+)、Jr (a+)、不規則抗体陰性であった。初回寛解導入療法および地固め 1 コースが終了した段階で、201X+1 年 2 月、第 2 慢性期となり、非血縁者間同種骨髄移植目的で当院転院となった。既往歴に 37 歳で虫垂炎、家族歴として父に胃癌の既往がある。

ドナーは 40 歳代女性。輸血歴は無し。血液型が A 型、RhD (+) で Jr (a-) であった。移植前の段階で、骨髄採取施設より抗 Jr^a保有であるとの情報提供があった。

1) 岡山大学病院輸血部

2) 岡山大学病院血液腫瘍内科

〔受付日：2013 年 9 月 12 日、受理日：2014 年 1 月 27 日〕

検査方法

(1) 不規則抗体スクリーニング

全自動輸血検査システム AutoVue[®](Ortho 社)(以下 AutoVue) によるカラム凝集法で行った。間接抗グロブリン試験はオーソ[®]バイオビュー[®]抗 IgG カセットを、酵素法はオーソ[®]バイオビュー[®]ニュートラルカセットを用いた。

(2) 不規則抗体同定

不規則抗体スクリーニングで陽性となった方法のカセットとリゾルブ[®]パネル C を用いて、用手法によるカラム凝集法にて同定検査を行った。

(3) 直接抗グロブリン試験

AutoVue によるカラム凝集法で、オーソ[®]バイオビュー DAT/IDAT カセットを用いて行った。

(4) 交差適合試験

交差適合試験は、試験管法で行い、術式は、生食法、プロメリン 1 段法、間接抗グロブリン試験で行った。プロメリン法の酵素は自家製試薬を用い、間接抗グロブリン試験の反応増強剤はオーソ[®]重合ウシアルブミン液(Ortho 社)を用いた。また、検査手順は、新輸血検査の実際¹¹⁾に従った。

(5) 抗体価測定

新輸血検査の実際¹¹⁾に従い、反応増強剤無添加の 60 分間のインキュベーションによる間接抗グロブリン試験で行った。-20℃ で凍結保存していた患者血漿を融解し、同一の血球試薬を用いて一括して抗体価測定を行った。力価は 1+ を最終判定とし、スコアは W+ を最終判定とした。

(6) J_r^a 抗原検査

自家製の抗 J_r^a 抗体(A+, 抗体価 32 倍)を用い、オーソ[®]重合牛アルブミン(Ortho 社)を用いた間接抗グロブリン試験で実施した。

臨床経過と検査結果

骨髄移植前処置として標準的な Cyclophosphamide + 全身放射線照射(TBI)を実施した。移植ソースは骨髄バンクを介した HLA 完全一致の非血縁者同種骨髄を用いた。前処置開始前に、ドナーが抗 J_r^a 保有との情報提供を受けたことにより、移植当日に当院で行ったドナー末梢血を用いての確認検査においても、不規則抗体スクリーニングおよび抗体同定検査で、全ての血球と陽性反応を示し抗 J_r^a を保有していると推定されたため、採取された骨髄は血漿除去処理を行った後に輸注した。輸注液中の総有核細胞数は、 4.2×10^9 個で、患者体重当たり 0.71×10^9 個/kg であった。

骨髄移植実施直後の不規則抗体スクリーニング・直接抗グロブリン試験は共に陰性であった。骨髄移植後 9 日目に Hb 値が 7g/dl 以下となり、クロスマッチ適合

のランダム RCC を 2 単位輸血した。また、骨髄移植後 11・14 日目にも、クロスマッチ適合のランダム RCC をそれぞれ 2 単位ずつ輸血した。12 日目に、それまで陰性であった直接抗グロブリン試験が陽転化し、患者赤血球上に IgG が結合していることが確認された。14 日目に実施された直接抗グロブリン試験では、IgG の反応態度の増強に次いで C3 も陽転化し、患者赤血球上に補体も結合していることが確認された。15 日目には不規則抗体スクリーニングが陽転化し、抗 J_r^a が検出された。抗 J_r^a の抗体価は、1 から 16 倍で推移し、移植後 20 日目から 23 日目の期間に最も高い値を示した。また、スコアは 7 から 47 で推移し 21 日目に最も高い値を示した。抗 J_r^a が検出された移植後 15 日目から 36 日目まで、クロスマッチ適合の J_r^a 抗原陰性 RCC を計 16 単位輸血した。25 日目の赤血球輸血のみ同型血が入手困難であったため、O 型、RhD (+) の J_r^a 抗原陰性 RCC を輸血したが、抗体が検出された時点で、血液センターへ J_r (a-) 血の確保を依頼していたこともあり、25 日目以外はいずれも J_r^a 抗原陰性同型血を、当日の発注であっても準備することが可能であった。

21 日目に好中球の生着が確認され、32 日目の輸血検査にて直接抗グロブリン試験の IgG が陰性化、39 日目には補体も陰性化し、直接抗グロブリン試験陰性となった。さらに 53 日目には不規則抗体スクリーニングも陰性となり、その後、順調に回復し、移植後 61 日目で退院となった (Fig. 1)。

また、移植後 67 日目と 81 日目に行った定量 PCR で Major bcr-abl 陰性であり、分子遺伝学的寛解が維持されていることが確認された。

考 察

今回我々は、非血縁者間同種骨髄移植実施後 15 日目、初回のクロスマッチ適合ランダム RCC 輸血実施から 6 日目に、その特異性からドナー由来と考えられる抗 J_r^a が検出された症例を経験した。

Lapierre らが提唱している、同種造血幹細胞移植実施時における、赤血球の免疫血液学的な評価と輸血療法に関するガイドラインでは、ドナー中のレシピエントに対する抗 A 抗体または抗 B 抗体の力価が 32 倍を超える場合、もしくは、レシピエント赤血球上に存在する Rh, Kell, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, Ss 抗原に対する同種抗体をドナーが保有する場合を、ドナー候補の除外基準として設定している¹²⁾。今回の症例では、ドナー・レシピエントともに A 型、RhD (+) であり、また、他にドナー候補がいなかったこと、抗 J_r^a 保有の情報を得たのが比較的直前であったことから、他のドナーへの変更の選択は考えなかった。

Petz によると、造血幹細胞移植実施後の ABO 型以

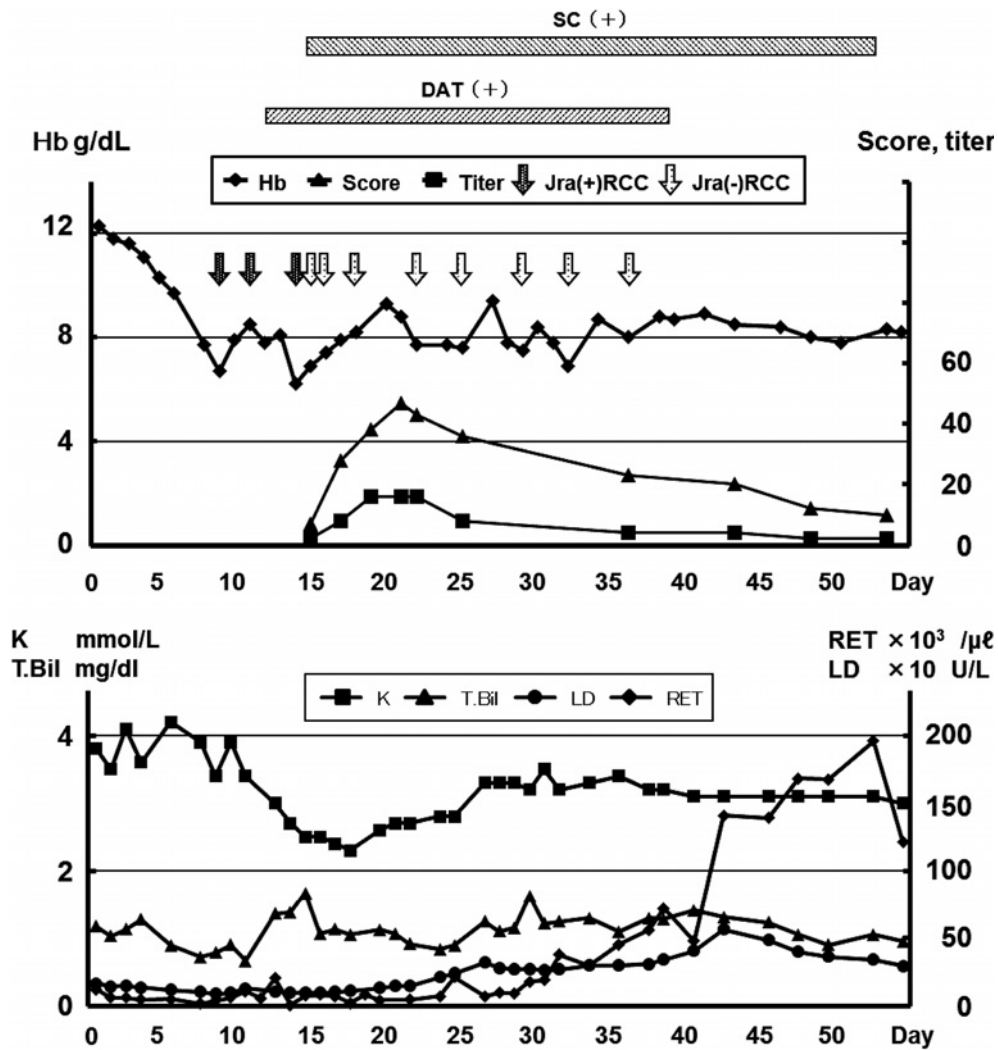


Fig. 1 Clinical course of the patient

Each arrow represents the transfusion of two units of RCC.

Black arrow: Jra (+) RCC

Gray arrow: Jra (-) RCC

SC: Irregular antibody screening test

DAT: Direct antiglobulin test

The bars represent the positive period of SC and DAT, respectively.

外の赤血球同種抗体の産生には、ドナーの免疫システムによる移植細胞由来の抗体の産生と、レシピエントの免疫システムによる残存細胞由来の抗体の産生が考えられる¹³⁾。本症例では、レシピエントがJr(a+)であることから、レシピエントの免疫システムによる残存細胞由来の抗体産生の可能性は否定でき、移植実施後に検出された抗Jr^aは、輸注細胞中に混入したドナーのB細胞が、輸血赤血球あるいは患者赤血球に発現しているJr^a抗原に暴露され、抗体産生が惹起されたと考えられた。輸血したランダムRCC上のJr^a抗原や、レシピエントの残存赤血球上のJr^a抗原との反応により、先に直接抗グロブリン試験が陽性となり、次いで不規則抗体スクリーニングが陽性となり抗Jr^aが検出された。

21日目の生着以降、レシピエント由来の残存赤血球の減少や、抗原陰性RCCの輸血による抗原刺激の減少により、39日目に直接抗グロブリン試験が陰性化し、次いで不規則抗体スクリーニングが陰性化したと考えられた。

高杉や他の報告によると、Jr^a不適合輸血が行なわれても重篤な溶血性輸血副作用は確認されなかったとある。一方、中程度の溶血所見が認められた症例も存在する^{4)~10)}。本症例では、直接抗グロブリン試験においてIgGに次いで捕体も陽転化したが、レシピエントの残存赤血球やランダムRCC輸血による、溶血性輸血副作用の所見は確認されなかった。Day43のLDH高値はステロイド投与によるものと推測される (Fig.1)。

免疫抑制下にあるレシピエントが、移植実施後に同種抗体を産生する可能性に関しては、いくつかの論文に臨床データが示されている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、造血幹細胞移植ドナーが不規則抗体陽性、またはその既往がある場合、レシピエントもまた同様の抗体を保有するのか、症例報告は見られるが正確なデータは未だ示されていない⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。ドナーが現在不規則抗体陽性なのか、抗体保有の既往があるのか、レシピエントが対応抗原陽性か陰性かにより複数のケースが想定されるが、今後さらに症例を集め同種移植ドナー由来の不規則抗体の産生について解析することは有用であると思われる。

また、通常赤血球製剤の輸血は、臨床的意義のある不規則抗体が検出された場合に適合血の選択を考慮する。しかし、造血幹細胞移植により、レシピエントが抗体を保有する可能性が考えられる場合、造血幹細胞移植直後から適合血を選択することの可否についても議論を重ねる必要がある。特に、レシピエントが保有する可能性のある抗体が臨床的意義を持つ場合、溶血性輸血副作用を引き起こす可能性もあり慎重に判断する必要があると考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。Lapierre らが提唱しているガイドラインでは、ABO 型、RhD 型を含め、D 以外の Rh 型と Kell 式血液型もドナー・レシピエント共に適合する赤血球を選択することが推奨されているが、当院では特に注意が必要と思われる症例、例えば Rh 不適合移植などでは、ABO 型に RhD 型を含め適合血を選択している¹²⁾。適合血の選択にあたり、妊娠・出産歴や赤血球抗原などを含むドナー情報を事前に入手することが、これまで以上に重要になると考えられる。本症例においては、Jr^aが稀血であり入手が困難であること、Jr^a不適合輸血による重篤な溶血性副作用の報告が無く、軽度のものが散見される程度であることから^{4)~10)}、抗体産生が確認されるまではランダム RCC を選択した。

現段階においては、適合血の入手しやすさなどの諸条件により各施設での対応は異なると思われるが、直接抗グロブリン試験を含め、不規則抗体検査をより頻回に行い、不規則抗体産生の徴候を注意深く観察することが重要であると考えられる。

まとめ

非血縁者間同種骨髄移植後に、ドナー由来の抗 Jr^a が検出された CML の一例を経験した。臨床的意義の低い抗体であり、今回は抗体産生が確認されたあとの適合血輸血でも、溶血所見が確認されることはなかった。

しかし、本症例の経過は、不規則抗体の種類によっては臨床的に問題となる溶血が惹起される可能性を示している。症例を蓄積し、ドナーが不規則抗体を保有する場合において、選択すべき移植後の血液製剤に関

するガイドラインが作成されることが望ましいと考えられた。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 内川 誠：第 III 章 血液型とその検査，編者 遠山博，柴田洋一，前田平生，他，輸血学，改訂第 3 版，中外医学社，東京，2004，362—363。
- 2) 松田充俊，岡崎晃士，神戸考裕，他：Jr (a-) 型献血者の検出頻度と抗 Jr^a 保有率について。日本輸血細胞治療学会誌，56 (2)：220，2010。
- 3) 荻山佳子，伊藤正一，鈴木友子，他：赤血球上の Jr^a 抗原量に関する解析。日本輸血細胞治療学会誌，56 (2)：262，2010。
- 4) 秋山 淳，安藤 俊：抗 Jr^a 抗体保有者への不適合輸血により溶血性副作用を起こした一症例。日本輸血学会雑誌，52 (2)：305，2006。
- 5) 高橋智哉，渡部照代，西條秀樹：直接クームス陽性例不規則抗体による不適合輸血—抗 Jr^a 抗体による一症例—。Medical Technology，31 (13)：1682—1686，2003。
- 6) Kwon MY., Su L, Arndt PA., et al: Clinical significance of anti-Jr^a: report of two cases and review of the literature. Transfusion, 44 (2): 197—201, 2004.
- 7) 関戸啓子，嘉成孝志，増田和子，他：抗 Jr^a 抗体保有者への不適合輸血症例。日本輸血細胞治療学会誌，55 (2)：226，2009。
- 8) 高杉淑子，岡村奈央子，徳住美鈴，他：分娩時に Jr^a 不適合輸血がおこなわれた 1 症例。日本輸血細胞治療学会誌，58 (6)：765—769，2012。
- 9) 橋本はるみ，遠藤 綾，星 雅子，他：同種骨髄移植後にドナー由来の抗 Jr^a が確認された AML の 1 例。日本輸血細胞治療学会誌，58 (4)：592—593，2012。
- 10) 永野利恵，大江健二：抗 Jr^a を保有する 2 症例の検討。日本輸血学会雑誌，35：212，1989。
- 11) 安田広康，安藤高宣，押田眞知子，他：第 3 章 輸血前検査，編者 蒲池正次，高橋知哉，安田広康，他，新輸血検査の実際，日本臨床衛生検査技師会，東京，2009，22—60。
- 12) Lapierre V, Kuentz M, Tiberghien P, et al: Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. Bone Marrow Transplantation, 25: 507—512, 2000.
- 13) Petz LD: Immune hemolysis associated with transplantation. Semin Hematol, 42 (3): 145—155, 2005.

- 14) Abou-Elella AA, Camarillo TA, Allen MB, et al: Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion*, 35: 931—935, 1995.
- 15) Ting A, Pun A, Dodds Aj, et al: Red cell alloantibodies produced after bone marrow transplantation. *Transfusion*, 27 (2): 145—147, 1987.
- 16) Żupańska B, Zaucha JM, Michalewska B, et al: Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, 45 (1): 16—20, 2005.
- 17) 松本 慎二, 大川 真莉子, 角田 麻衣, 他: 抗 E 抗体および抗 D_{ib} 抗体により遅発性溶血性輸血副反応 (DHTR) を来した 1 症例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 56 (4): 484—488, 2010.
- 18) 石丸 健, 天満 智佳, 藤原 義一, 他: 一次免疫応答により惹起されたと考えられる遅発性溶血性副作用の 1 症例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 50 (6): 768—773, 2004.

DETECTION AND KINETICS OF DONOR-DERIVED ANTI-JrA IN AN UNRELATED BONE MARROW TRANSPLANTATION RECIPIENT: A CASE REPORT

Toru Ikeda¹⁾, Hiroaki Ogo¹⁾, Naomi Asano¹⁾, Noboru Asada¹⁾²⁾, Keiko Fujii¹⁾²⁾ and Nobuharu Fujii¹⁾²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Okayama University Hospital

²⁾Department of Hematology and Oncology Medicine, Okayama University Hospital

Abstract:

Jra is a frequently detected red blood cell antigen known as antigen 901005 according to the ISBT nomenclature. The frequency of Jr (a -) is 0.065% among the Japanese population. We herein report a case of a bone marrow transplantation (BMT) recipient in whom donor-derived anti-Jra was detected on day 15 after BMT.

The recipient, a male patient in his fifties, had chronic myeloid leukemia in the second chronic phase after a lymphoid blast crisis. He was group A, D +, and Jr (a +) and had no other irregular antibodies. The donor, a female patient in her forties, was group A, D +, Jr (a -) and had anti-Jr (a) antibodies. A total of 6 units of randomly selected red cell concentrate (RCC) was transfused on days 9, 11, and 14 after BMT. The direct globulin test of the recipient was negative before transplantation; however, it changed to positive on day 12 after transplantation. The irregular antibody test result subsequently changed to positive, and anti-Jra was detected on day 15. Based on this result, we used Jr (a -) RCC for the next 16 units of RCC transfusion. Clinically, there were no hemolytic adverse effects. His direct globulin test and irregular antibody test became negative on days 39 and 53, respectively.

Although the clinical importance of irregular antibodies in BMT donors remains unclear, establishment of guidelines for blood product selection might be useful when BMT is planned from a donor with irregular antibodies.

Keywords:

anti-Jr (a), Jr (a -) red cell concentrate, irregular antibody, unrelated bone marrow transplantation