

血液型検査で偶発的に拒絶が判明も、同種移植後寛解維持している 急性骨髄性白血病

大中 貴史 岩井 文絵 松原 (中本) 理絵 小倉 (加藤) 愛子 米澤 昭仁

66歳、男性。200X年9月真性多血症(PV)と診断。定期的に瀉血を施行も、200X+3年11月に正常核型の急性骨髄性白血病へ移行。完全寛解で200X+4年2月にHLA完全一致同胞から骨髄非破壊的移植を施行。ABO式血液型はmajor-minor mismatchであった。day20に生着し、急性GVHDは最高grade2であったが全身治療を要さず、慢性GVHDもlimited stageであった。ABO血液型はday577にドナー血液型への移行を確認。免疫抑制療法はday628に中止した。day687に完全ドナーキメラを確認し、以後は血液検査のみで経過観察していた。偶然行ったday1,697の血液型検査で混合血液型が判明。同日骨髄穿刺を施行し、腫瘍再発は認められなかったがレシピエント79.6%、ドナー19.6%の混合キメラであった。day1,931にはレシピエント92.8%、ドナー6.8%とほぼ拒絶状態となったが、現在に至るまで再発を認めず、かつJAK2遺伝子変異陰性で経過している。移植後長期寛解症例において、再発なき拒絶は発見が難しいものの、血液型の検索を含めた経過観察が必要と考えられた。

キーワード：同種移植，生着不全，血液型判定

はじめに

同種移植後の経過において、拒絶は骨髄不全につながり極めて重篤となる場合が多い。今回、同種移植後偶然実施した血液型検査にてレシピエント型血液型で拒絶が判明したが、原病の再発はなく、寛解は維持し、JAK2遺伝子変異も消失した症例を経験したので報告する。

症 例

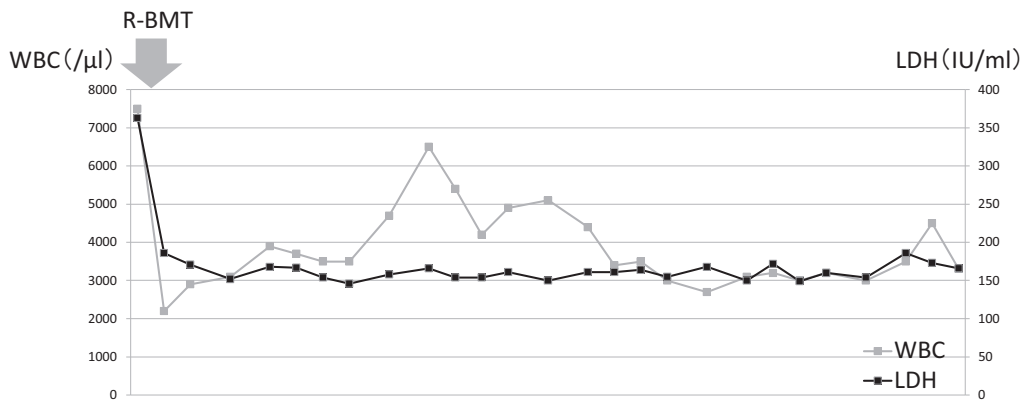
患者は66歳、男性。

現病歴：200X年9月に真性多血症(PV)；JAK2 V617F変異陽性と診断した。定期的な瀉血で経過観察していたが、200X+3年11月に末梢血に芽球が出現し、正常核型の急性骨髄性白血病(AML)へ移行した。化学療法の後完全寛解に至り、200X+4年2月にHLA完全一致の同胞から骨髄移植を施行した。移植前処置はフルダラビン125mg/m²+メルファラン80mg/m²+全身放射線照射4Gyで行い、移植片対宿主病(GVHD)予防はタクロリムス+短期メソトレキセートを選択した。ドナーとのABO式血液型はmajor-minor mismatch(recipient A(+), donor B(+))であった。移植後、重篤な合併症は認めず、day20に生着。急性GVHDについてはgrade2(skin 3, gut 0, liver 0)であったが治療を要さず軽快した。慢性GVHDもlimited type

で制御でき、免疫抑制剤はday628に中止することができた。ABO血液型はday577に完全ドナー血液型への移行を確認、キメリズム解析でday687に完全ドナーキメラを確認した。以後の臨床経過をFig.1に示す。day1,697に血液検査結果は明らかな異常なく、輸血の必要性はなかったものの、輸血管理システムの変更に伴い血液型検査を実施したところ、混合血液型であることが判明した。同日実施した骨髄穿刺では、寛解は維持していたが、レシピエント79.6%、ドナー19.6%の混合キメラであった。経過中施行した血液検査では、白血病再発を疑う、末梢血異常所見は認められなかった。骨髄混合キメラ判明後、骨髄穿刺および血液型検査を複数回実施したところ、次第にレシピエント優位になり、day1,931にはレシピエント92.8%、ドナー6.8%とほぼ拒絶状態となった。なお、骨髄検査含め、一貫して腫瘍再発は認めていない。また、day2,241での末梢血JAK2遺伝子変異は検出されなかった。ABO式血液型は最終的にオモテ血液型判定がA型に、ウラ血液型判定がAB型に変化した。

考 察

移植後の拒絶は、生命予後に大きく影響する事象である。SchriberらのCenter for International Blood and Marrow Transplant Research(CIBMTR) database



抗A血清	4+	0	4+	4+
抗B血清	0	4+	判定保留	0
A血球	0	0	0	0
B血球	2+	0	0	0
骨髓キメリズム (Donor/recipient)(%)	-/100	100/0	19.6/79.6	6.8/92.8
	day0	day+191	day+1697	day+1931

Fig. 1 経過を通して再発の兆候は認めなかったが、次第にレシピエント優位の血球に移行し、拒絶となった。また、血液型判定において、いったんドナー血液型へ完全に移行したにも関わらず、判定保留からレシピエント血液型に移行している。

を用いた解析¹⁾においては、14,564 例の非血縁同種移植中、一次生着不全は 981 例であり、全体の 6.7%であった。またその症例の大半が死亡の転帰をたどっており、移植後の大きな問題であるとされる。一方で、二次生着不全の大部分がレシピエント細胞の回復を伴うことが多い。今回の症例も、二次生着不全および自己造血回復であった。Olsen らの単施設 967 例の同種移植の後方視的解析²⁾では、移植後 1 カ月内の再発を生着不全から除外した場合、生着不全は全体の 5.6%に認められ、一次生着不全は全体の 0.6%、二次生着不全は 5.0%と報告されている。また、二次生着不全のうち、自己血球の回復を得た症例は 89.6%と大部分であり、二次生着不全を呈するも、自己血球の回復を得ることはまれではないことが示されている。移植後の生着不全に対するリスク因子に関しては、複数の検討がされている。Olsen らの報告²⁾では、単変量解析において①レシピエントが男性、②移植適応疾患が自己免疫疾患などの非血液悪性腫瘍、③骨髓非破壊の前処置、④臍帯血ドナー、⑤ABO 血液型が major mismatch、⑥HLA mismatch、⑦輸注細胞数が少ない、⑧GVHD 予防、が有意な因子として抽出された。しかし、多変量解析では①疾患が自己免疫疾患などの非血液悪性腫瘍、②骨髓非破壊の前処置、③HLA mismatch のみが抽出され、ABO 血液型 mismatch は有意な因子としては抽出できなくなっている。ABO 血液型 mismatch が多変量解析において有意とならなかった原因について、Olsen らは ABO 血液

型 major mismatch の移植では赤血球除去を行う必要があり、結果的に輸注細胞数が減少することが原因ではないか、と考察している。Tsai の報告³⁾においては、臍帯血移植後の生着不全における、単変量解析での検討においても、ABO 血液型 major mismatch において有意差はないと報告しており、ABO 血液型 mismatch の生着不全に与える意義は画一的なものといえない。同種移植における生着不全の要因の一つとして、Tazzari ら⁴⁾は抗ドナー血球抗体、特に抗ドナー好中球抗体の関与を指摘している。抗ドナー好中球抗体が、移植後の好中球およびその前駆細胞の抗原に結合し、細胞増殖の抑制を来すという機序が考えられている。そして T 細胞が誘因となったことで発生する生着不全に比して、抗ドナー好中球抗体の影響する生着不全は比較的緩徐に発症、進行することが示されている。Remberger らの 224 例の白血病患者に関する同種移植後の生着不全に関する報告⁵⁾では、ABO 血液型 major mismatch が有意な因子として報告されている。本報告において生着不全に関与する、抗ドナー好中球抗体と同様の機序が抗ドナー A/B 抗体においても存在する可能性が示唆されている。本症例は、生着不全に至るまでの経過中において、抗ドナー A/B 抗体や好中球抗体の経時的、かつ詳細な検索は行われていないが、移植後長時間経過後、緩徐な進行で生着不全が生じており、何らかな抗体の関与が関連している可能性がある。また、本症例は JAK2 遺伝子変異陽性の PV から発症した AML

であったが、拒絶後の経過で白血病の寛解のみならず、JAK2 遺伝子変異自体が消失していた。これは拒絶に至るまでの同種免疫がPV 自体を根絶している可能性を示唆する。PV の経過を含め、引き続きの慎重な経過観察が必要ながら、本症例の臨床経過は、移植後経過が安定した晩期症例においても、二次生着不全が生じうることを示している。その場合、自己造血の回復により、血液型がレシピエント型に戻る可能性が高いこと、さらにその経過に気がつかない場合が起こりうる。長期間経過した移植症例においては、血液型の検索を含めた生着確認の必要性、とりわけ経過で輸血が必要となった場合は血液型の判定に注意を有することが示唆された。

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) Schriber J, Agovi M-A, Ho V, et al: Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16: 1099—1106, 2010.
- 2) Olsen R, Remberger M, Schaffer M, et al: Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone-Marrow Transplantation*, 48: 537—543, 2013.
- 3) Tsai S.B., Liu H, Shore T, et al: Frequency and risk factors associated with cord graft failure after transplant with single-unit umbilical cord cells supplemented by haploidentical cells with reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22: 1065—1072, 2016.
- 4) Tazzari PL, Rondelli D, Re F, et al: Antibodies reactive with neutrophils following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*, 62: 57—62, 1999.
- 5) Remberger M, Watz E, Ringden O, et al: Major ABO bloodgroup mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13: 675—682, 2007.

A PATIENT WITH ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA WITH MAINTAINED REMISSION AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION DESPITE INCIDENTAL REJECTION FOUND ON BLOOD GROUP TYPING

Takashi Onaka, Fumie Iwai, Rie Nakamoto-Matsubara, Aiko Kato-Ogura and Akihito Yonezawa

Department of Hematology, Kokura Memorial Hospital

Abstract:

A 66-year-old male was diagnosed with polycythemia vera (PV) in September 200X. Although exsanguination was regularly performed, acute myelogenous leukemia was detected in November 200X + 3. Following complete remission, non-myeloablative bone marrow transplantation from an HLA-matched sibling donor was conducted in February 200X + 4. The ABO blood group was determined to be a major-minor mismatch. Engraftment was achieved on Day 20. Although acute GVHD was confirmed to be a maximum of grade 2, systemic treatment was not required. The stage of chronic GVHD was also confirmed to be limited. Blood-type transition to the donor's blood type was confirmed on Day 577. Immunosuppressive therapy was discontinued on Day 628. On Day 1,697, blood group typing was incidentally performed and demonstrated heterogeneous blood groups. Bone marrow puncture was performed on the same day. While there was no recurrent tumor, the sample was a mixed chimera consisting of 79.6% of cells from the recipient and 19.6% of cells from the donor. Rejection was noted on Day 1,931. However, there has been no relapse, and the patient has remained negative for the JAK2 gene mutation. While it is difficult to detect relapse-free rejection in patients with long-term remission after transplantation, follow-up involving blood-group investigation may be necessary.

Keywords:

Allogeneic transplantation, graft survival failure, blood group