

リツキシマブ投与下の生体腎移植後に Passenger Lymphocyte Syndrome を発症した 1 例

祖父江晃基¹⁾ 奥田 誠¹⁾ 栗林 智子¹⁾ 日高 陽子¹⁾ 遊佐 貴司¹⁾
 藤原 ゆり¹⁾ 石橋 瑞樹¹⁾ 齋藤 光平¹⁾ 鈴木 大夢¹⁾ 岸 まい子¹⁾
 佐瀬 千佳¹⁾ 大野真由子¹⁾ 樋口絵莉香¹⁾ 村松 真樹²⁾ 高橋 浩之¹⁾
 酒井 謙²⁾ 塩野 則次¹⁾

Passenger lymphocyte syndrome (PLS) は造血幹細胞移植や臓器移植のあとに溶血性貧血の症状を呈する状態のことである。その発症機序は、移植によってドナー由来抗体産生細胞が移入され、増殖し抗体を産生することで溶血が起こる。

レシピエントは 60 代女性で A 型 RhD 陽性、ドナーは夫で 60 代男性、B 型 RhD 陽性であった。血液型不適合腎移植となるため、移植前にリツキシマブ投与を含む脱感作療法を実施した。移植 4 日後に溶血性貧血の所見を認めたため赤血球液を輸血した。一時的に輸血効果を認めたが徐々に貧血が進行し、移植 16 日後に再度赤血球液の投与を計画したところ交差適合試験で不適合となった。精査の結果、ドナー由来と考えられる抗 A が検出されたため PLS による溶血性貧血が考えられ O 型洗浄赤血球を輸血した。一過性に輸血効果を得たが、貧血の進行と輸血を繰り返した。

移植後の溶血性貧血の原因として PLS を考慮することが必要であり、レシピエントの血液型ウラ検査を間接抗グロブリン試験で実施することや、直接抗グロブリン試験、抗体解離試験でドナー由来血液型抗体を証明することが重要である。

キーワード：passenger lymphocyte syndrome, ドナー由来抗体, ABO 不適合腎移植, 溶血性貧血, リツキシマブ

緒 言

Passenger lymphocyte syndrome (PLS) は血液型マイナーミスマッチの造血幹細胞移植や臓器移植のあとに発症することがある溶血性貧血の症状を呈する状態のことであり¹⁾、重症例も報告されている²⁾。その発症機序は、移植片対宿主病 (graft versus host disease ; GVHD) のように移植によってレシピエント体内へドナー由来細胞が移入することが発端となり、移入したドナー由来抗体産生細胞が増殖、抗体産生することにより溶血をもたらすものである。PLS の原因となる抗体は ABO 血液型抗体によるものが多く報告されており^{3,4)}、他に Rh や Kidd など ABO 以外の血液型抗体による症例の報告もある^{5)~7)}。腎移植領域においては移植前にリツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体 : RIT) を投与することで、移植腎とともにドナー由来 B リンパ球が移入されても PLS の発症を抑制できると報告さ

れているが⁸⁾、RIT 投与下での PLS 症例の報告も散見される⁹⁾¹⁰⁾。

今回我々は、移植前に RIT を投与した ABO 血液型不適合生体腎移植後に PLS を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

レシピエントは 60 代女性で輸血歴および移植歴はなし、妊娠歴 3 回、原疾患不明の慢性腎不全のため腹膜透析を導入されていたが、夫をドナーとした生体腎移植を希望されて当院を受診した。ドナーは 60 代男性、生体腎移植のドナーとして特記すべき健康上の問題はなかった。ABO 血液型はレシピエント : A 型, ドナー : B 型で ABO 血液型不適合腎移植であり、さらに組織適合性検査でドナー特異的抗 HLA 抗体 (Donor Specific Antibody ; DSA) が検出された (Table 1)。血液型抗

1) 東邦大学医療センター大森病院輸血部

2) 東邦大学医学部腎臓学講座

〔受付日 : 2022 年 10 月 6 日, 受理日 : 2022 年 12 月 5 日〕

Table 1 組織適合性検査

	ABO, RhD		HLA					Crossmatch test			HLA Antibody : Positive	
	A, RhD+	A24, A31 B54, B61 Cw1, Cw10 DR4, DR8 DQ4, DQ8	Cw9, Cw12 DR13, DR15 DQ6, -	FCXM	Tcell	Bcell	DSA	nMFI				
Recipient	A, RhD+	A24, A31 B54, B61 Cw1, Cw10 DR4, DR8 DQ4, DQ8	Cw9, Cw12 DR13, DR15 DQ6, -	FCXM	(+)	(+)	B52	1,215				
Donor	B, RhD+	A24, A26 B35, B52 Cw9, Cw12 DR13, DR15 DQ6, -		CDCXM	(-)	(-)	DR15	2,612				
							DQ6	3,404				

HLA : human leukocyte antigen, FCXM : flow cytometry crossmatch, CDCXM : complement dependent cytotoxicity crossmatch, DSA : donor specific antibody, nMFI : normalized mean fluorescence intensity.

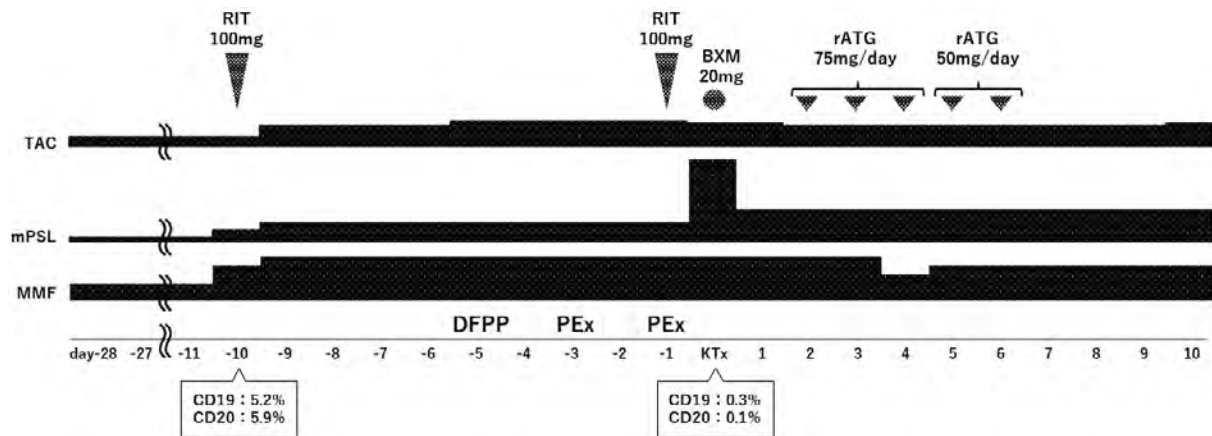


Fig. 1 脱感作療法プロトコルおよび移植後の薬剤投与

TAC : tacrolimus, mPSL : methylprednisolone, MMF : mycophenolate mofetil, RIT : rituximab, BXM : basiliximab, rATG : rabbit antithymocyte globulin, DFPP : double filtration plasmapheresis, PEx : plasma exchange, KTx : kidney transplantation.

体除去および DSA 除去のため移植前に脱感作療法が実施された。脱感作および免疫抑制のプロトコルは移植 28 日前よりタクロリムス (TAC), ミコフェノール酸モフェチル (MMF), メチルプレドニゾロン (mPSL) の 3 剤の投与を開始し, 移植 10 日前に RIT を 100mg, 移植 5 日前に二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP), 移植 3 日前に単純血漿交換 (PEx), 移植前日には PEx を実施した後に RIT を 100mg, 移植時には急性拒絶反応の抑制のためバシリキシマブ (抗 CD25 モノクローナル抗体 : BXM) を投与した。CD19 陽性細胞および CD20 陽性細胞は移植 10 日前 (RIT 投与前) で 5.2%, 5.9% であったのに対し, 移植当日は 0.3%, 0.1% であった。移植は問題なく終了し術直後の経過は良好であったが, 移植 2 日後に尿量の減少による移植腎機能低下を認めため, 急性拒絶反応を疑い抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (rATG) を移植 2~4 日後に 75mg/day, 移植 5~6 日後に 50mg/day 投与し移植腎機能は改善した (Fig. 1)。

経 過

移植当日のヘモグロビン (Hb) は 10.5g/dl であったが, 移植 4 日後には 6.0g/dl まで低下し LDH の軽度上

昇を認め溶血性貧血の所見を呈したため, 赤血球液 (RBC) の輸血が依頼された。同日採血された検体を用いたレシピエント同型の RBC との交差適合試験は適合であり, 翌日の Hb は 9.9g/dl まで上昇し輸血効果を認めた。しかし, 輸血効果は一時的でありその後徐々に Hb の低下が進行し, 移植 16 日後に Hb が 5.8g/dl となったため再度 RBC 輸血が依頼された。同日採血された交差適合試験用検体の ABO および RhD 血液型には問題なく, 不規則抗体スクリーニングは陰性であったが, レシピエント同型の RBC との交差適合試験で 1+ の凝集を認め不適合となった。原因精査のために実施した血液製剤の直接抗グロブリン試験 (DAT) は陰性, 別の血液製剤との交差適合試験も同様に 1+ の凝集を認め不適合となった。患者情報より PLS を疑い, レシピエントの ABO 血液型ウラ検査を間接抗グロブリン試験 (IAT) で実施したところ, ドナー由来と考えられる抗 A が検出され, 抗体価は IgG, IgM ともに 2 倍であった。レシピエントの DAT は陽性で抗体解離試験で抗 A が検出された。以上の精査結果より, 担当医へ PLS の可能性を報告し, O 型洗浄赤血球 (WRC) の使用を提案, 交差適合試験で適合となったため投与した。移植 10 日前 (入院時), 移植 4 日後 (初回輸血時), 移植 16 日後 (ド

Table 2 移植10日前(入院時), 移植4日後(初回輸血時), 移植16日後(ドナー由来抗体検出時)の検査値

[生化学]	Day -10	Day 4	Day 16	[血算]	Day -10	Day 4	Day 16	[尿]	Day -10	Day 4	Day 16		
Na	135	141	138	mmol/l	白血球	4,700	3,500	5,500	pH	8.0	6.0	6.0	
K	4.2	4.1	4.6	mmol/l	好中球	91.7	93.0	97.8	%	±	-	-	
Cl	98	111	110	mmol/l	リンパ球	6.4	0.0	0.2	%	3+	+	±	
総蛋白	6.1	5.0	5.4	g/dl	単球	1.1	7.0	1.1	%	±	2+	-	
アルブミン	2.6	3.3	2.8	g/dl	好酸球	0.6	0.0	0.9	%	-	-	-	
総ビリルビン	0.2	0.4	1.2	mg/dl	好塩基球	0.2	0.0	0.0	%	-	-	-	
直接ビリルビン	n.t.	0.1	0.4	mg/dl	赤血球	3.84×10^6	2.32×10^6	2.02×10^6	/ μ l	±	±	±	
尿素窒素	60	32	26	mg/dl	Hb	10.0	6.0	5.8	g/dl	比重	1.005	1.010	1.010
クレアチニン	9.99	1.40	0.97	mg/dl	Ht	31.7	19.0	17.4	%	色調	正常	正常	正常
AST	13	12	10	U/l	MCV	82.6	81.9	86.1	fl	混濁	なし	なし	なし
ALT	7	2	5	U/l	MCH	26.0	25.9	28.7	pg				
LDH	255	224	290	U/l	MCHC	31.5	31.6	33.3	%				
ハプトグロビン	n.t.	n.t.	13	mg/dl	血小板	170×10^3	102×10^3	233×10^3	/ μ l				
CRP	0.2	1.8	1.9	mg/dl	網状赤血球	n.t.	0.9	1.8	%				

n.t.: not tested.

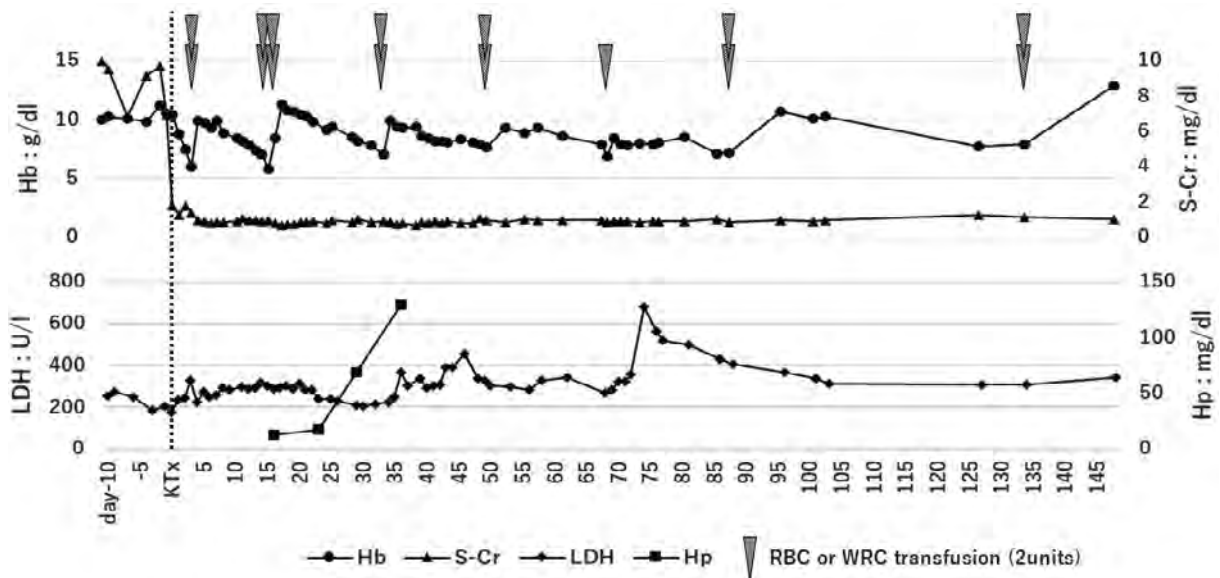


Fig. 2 脱感作～ドナー由来抗体消失までの経過

Hb: hemoglobin, S-Cr: serum creatinine, LDH: lactate dehydrogenase, Hp: haptoglobin, RBC: red blood cells, WRC: washed red cells, KTx: kidney transplantation.

ドナー由来抗体検出時の検査値を Table 2 に示す。血清ハプトグロビンは 13mg/dl と低下しており、溶血性貧血として矛盾のない結果であった。移植4日後の輸血時に提出された交差適合試験用検体の凍結保存血漿で ABO 血液型ウラ検査を IAT で実施したがドナー由来抗 A は検出できず、同一検体の赤血球は保管期間が経過したため廃棄されており抗体解離試験によるドナー由来抗 A の証明はできなかった。

WRC 輸血後には Hb は 8.4g/dl まで上昇し輸血効果を得たが、移植後初回の輸血時と同様に再度の貧血進行を認め、移植 34 日後に Hb が 7.0g/dl となりさらに WRC 輸血を実施した。その後も同様に貧血進行と輸血

を繰り返し、最終輸血は移植 134 日後、総輸血量は 30 単位、総輸血回数は 8 回であった (Fig. 2)。ドナー由来抗 A 抗体価は IgG, IgM ともに 1 倍～4 倍で推移し、移植 148 日後に検出感度未満になるまで検出され続けた (Table 3)。PLS の重症例の治療として血漿交換療法や RIT 投与が実施されることもあるが²⁾、本症例では赤血球輸血による対症療法のみで治療可能であった。

考 察

PLS の発症抑制について Tsujimura らは、血液型マイナーミスマッチ腎移植の前日に RIT を 200mg/body、単回投与することが有効であると報告している⁸⁾。本症

Table 3 ドナー由来抗 A 抗体価の推移

anti-A	day 4	day 16	day 22	day 29	day 36	day 44	day 50	day 56	day 88	day 134	day 148
IgG titer	>×1	×2	×1	×4	×2	×1	×1	×1	×1	×1	>×1
IgM titer	>×1	×2	×2	×4	×2	×1	×2	×1	×1	×1	>×1

例では移植 10 日前と前日にそれぞれ RIT を 100mg/body 投与しており、既報と投与時期は異なるが RIT を使用した脱感作療法を実施していたにも関わらず PLS を発症した。抗体産生にドナー由来 B リンパ球が関与していた場合、RIT の標的となることが推測されるためドナー由来血液型抗体が検出されたもののドナー由来 B リンパ球は早期に抑制され、PLS による溶血性貧血は一時的なものであると推測した。しかし、本症例では移植後約 5 カ月の長期にわたりドナー由来血液型抗体の検出が遷延した。その要因として以下の考察をした。

①RIT の投与量や血中濃度の影響により、ドナー由来 B リンパ球が生存し続けた。しかし、本症例の CD20 陽性細胞は RIT 投与前の 5.9% に比べて移植当日では 0.1% と十分低下していることが確認されており、RIT 血中濃度や投与量の影響については否定的であった。

②RIT の標的とならない形質細胞が移植腎から移入し抗体産生に関与した。RIT が標的とする CD20 は形質細胞には発現していないため、移植前の RIT 投与では形質細胞による抗体産生は抑制されない。

③移植後に rATG を投与されたことにより、レシピエントの細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が駆逐されドナー由来抗体産生細胞に作用できなかった。rATG は T 細胞表面抗原である CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, TCR $\alpha\beta$ および白血球表面抗原である CD11a に高い親和性を示すポリクローナル抗体で、主に T リンパ球を傷害する¹¹⁾。一般的にドナー由来細胞はレシピエントの CTL によって駆逐されるが、本症例ではその働きが rATG により抑制されたためドナー由来抗体産生細胞が生存し続けた可能性が考えられた。また、腎移植後の rATG 投与後に全リンパ球は低下するが、形質細胞は rATG 非投与群と比較して投与後～6 カ月後においても有意な減少はなかったと報告されている¹²⁾。

PLS 発症のリスク因子として、one-way donor-recipient HLA matching⁴⁾や、O 型ドナーから A 型レシピエントへの移植、感作歴(輸血、妊娠)、シクロスボリン投与、感染症が報告されているが³⁾、本症例では妊娠歴以外に該当はなかった。抗体産生がドナー由来形質細胞によるものであり、rATG による CTL の抑制があったと仮定すると、経時的に rATG の血中濃度が低下することに伴って CTL が回復しドナー由来形質細胞が駆逐されたことで抗体産生が抑制されたと推測でき、

移植後の rATG 投与が PLS 発症のリスクとなり得ることが示唆された。

Nadarajah らは PLS の発症時期を移植 12 日後(中央値)と報告している³⁾。本症例はドナー由来抗体検出は移植 16 日後であったが、初回輸血の移植 4 日後を発症日とすると RIT 投与にも関わらず発症が早い。その原因としても移植 2 日後から投与された rATG が発症リスクとして影響した可能性が考えられた。

結 語

本症例では RIT 投与下で PLS を発症した。本症例の発症要因は明確ではないが、RIT 投与下であっても血液型マイナーミスマッチまたはメジャーマイナーミスマッチの移植後における溶血性貧血の原因のひとつとして PLS を考慮することの必要性が示された。PLS が疑われる場合には ABO 血液型ウラ検査を直後判定のみでなく IAT でも実施することや、DAT および抗体解離試験でドナー由来血液型抗体を証明することが重要である。

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) Petz LD: Immune hemolysis associated with transplantation. *Semin Hematol*, 42 (3): 145—155, 2005.
- 2) Davis SL, Vaidya A, Timbs A, et al: Severe haemolysis due to passenger lymphocyte syndrome after an ABO mismatched bowel transplant—a case report. *Transfus Med*, 21 (1): 65—69, 2011.
- 3) Nadarajah L, Ashman N, Thuraisingham R, et al: Literature review of passenger lymphocyte syndrome following renal transplantation and two case reports. *Am J Transplant*, 13 (6): 1594—1600, 2013.
- 4) 藤井 忍, 榎谷正浩, 田中由美, 他: 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. *日本輸血学会雑誌*, 50 (4): 626—630, 2004.
- 5) Karanth P, Birchall J, Day S, et al: Immune hemolysis resulting from passenger lymphocyte syndrome derived anti-rh (D) reactivity after kidney transplantation: a case report and literature review. *Transplantation*, 97 (9): e54—e55, 2014.

- 6) Squires JE: Passenger Lymphocyte Syndrome: A Case Report Involving Non-ABO Antibodies. *Transfus Med Hemother*, 41 (2): 153—155, 2014.
- 7) Hareuveni M, Merchav H, Austerlitz N, et al: Donor anti-Jk (a) causing hemolysis in a liver transplant recipient. *Transfusion*, 42 (3): 363—367, 2002.
- 8) Tsujimura K, Ishida H, Tanabe K: Is Efficacy of the Anti-Cd20 Antibody Rituximab Preventing Hemolysis Due to Passenger Lymphocyte Syndrome? *Ther Apher Dial*, 21 (1): 22—25, 2017.
- 9) Nishide S, Uchida J, Kabei K, et al: Passenger Lymphocyte Syndrome in the ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipient Receiving Rituximab. *Exp Clin Transplant*, 17 (4): 558—560, 2019.
- 10) Prethika PA, Shastry S, Mohan G, et al: Passenger lymphocyte syndrome in a bidirectional ABO-mismatched renal transplant. *Asian J Transfus Sci*, 14 (1): 63—66, 2020.
- 11) 中川由紀, 池田正博, 田崎正行, 他: 新しい免疫抑制薬—mTOR 阻害薬とサイモグロブリン[®]—. *日本腎臓学会誌*, 55 (2) : 112—118, 2013.
- 12) Irure J, Sango C, Segundo DS, et al: Late Plasma Cell Depletion After Thymoglobulin Induction in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*, 17 (6): 732—738, 2019.

PASSENGER LYMPHOCYTE SYNDROME IN LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION AFTER RITUXIMAB TREATMENT

Koki Sobue¹, Makoto Okuda¹, Tomoko Kuribayashi¹, Yoko Hidaka¹, Takashi Yusa¹, Yuri Fujiwara¹, Mizuki Ishibashi¹, Kohei Saito¹, Hiromu Suzuki¹, Maiko Kishi¹, Chika Saze¹, Mayuko Ono¹, Erika Higuchi¹, Masaki Muramatsu², Hiroyuki Takahashi¹, Ken Sakai² and Noritsugu Shiono¹

¹Division of Blood Transfusion, Toho University Omori Medical Center

²Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Toho University

Abstract:

Passenger lymphocyte syndrome (PLS) is an alloimmune hemolytic anemia occurring in patients undergoing hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. The etiology of PLS is thought to involve passive transfer of donor-derived antibody-producing cells. Here, we report a case of PLS which developed following kidney transplantation from an ABO-incompatible living donor despite pretreatment of the recipient with rituximab for desensitization.

The recipient was a female in her 60's whose blood group was A and RhD positive. The donor was her husband, also in his 60's. As his blood group was B and RhD positive, she was treated with desensitization therapy using rituximab and other immunosuppressants before transplantation. She developed hemolytic anemia on post-operative day (POD) 4 and received red blood cell transfusion. However, the effect of transfusion was transient and the anemia gradually progressed. Crossmatch testing performed on POD 16 was incompatible and donor-derived anti-A antibody was detected. She was therefore transfused with group O-washed red cells (WRC). Although WRC transfusion was initially effective, her hemoglobin level continued to gradually decrease and she required repeated transfusion of WRC.

PLS should be considered as a cause of hemolytic anemia after transplantation. Detection of donor-derived alloantibodies by the direct antiglobulin test, antibody elution test, and ABO reverse typing at the indirect antiglobulin test is important.

Keywords:

passenger lymphocyte syndrome, donor-derived antibody, ABO-incompatible kidney transplantation, hemolytic anemia, rituximab