

## 血液型不適合同種造血幹細胞移植患者における輸血管理について

水村 真也

同種造血幹細胞移植では、患者とドナーの白血球型(ヒト白血球抗原；HLA)の適合性が優先され、ABO 及び RhD 血液型については異なる組み合わせの移植が可能である。ABO 不適合移植には、患者がドナー赤血球抗原に対する抗体を持つ ABO メジャーミスマッチ、ドナーが患者赤血球抗原に対する抗体を持つ ABO マイナーミスマッチ、双方向に存在する ABO メジャーマイナーミスマッチの3つの組み合わせがある。また RhD 不適合移植に関してもメジャーとマイナーミスマッチ移植が存在する。

血液型不適合造血幹細胞移植では、ドナー造血が確立するまで、患者とドナーの血液型の組み合わせにより異型適合血輸血が行われる。同一患者において、赤血球輸血と血漿・血小板輸血で異なる血液型の製剤を用いるため、管理システムで製剤種ごとに血液型を変更・設定する必要があり、かつ、複数の製剤が同時あるいは短期間に、頻回に用いられるため、製剤供給にあたっては患者と輸血製剤との適合性の確認が非常に重要である。さらに移植後の過程においては、ドナー血液型抗原やレシピエント由来の抗 A や抗 B の推移を把握し、検査結果を正しく解釈して適切な時期にドナー血液型へ変更することが望まれる。

キーワード：血液型不適合造血幹細胞移植，異型適合血輸血，移植後血液型

### 緒 言

同種造血幹細胞移植は、患者とドナーの ABO 血液型や、RhD 血液型が異なっても実施可能であり、血液型適合移植と血液型不適合移植が存在する。後者は ABO (RhD) ミスマッチ移植とも呼ばれ、ABO 不適合移植は、ドナー血液型抗原に対する抗体を持つ主不適合移植(メジャーミスマッチ)、ドナーが患者血液型抗原に対する抗体を持つ副不適合移植(マイナーミスマッチ)、および患者がドナー血液型抗原に対する抗体を持ち、かつドナーが患者血液型抗原に対する抗体を持つ主副不適合移植(メジャーマイナーミスマッチ)に分類される。一方、RhD 不適合移植も同様にメジャーミスマッチおよびマイナーミスマッチ移植に分けられる。

ABO (RhD) ミスマッチ移植の輸血療法は、血液型不適合同種造血幹細胞移植の輸血療法<sup>1)</sup>に準じて、同一患者で赤血球輸血と血漿・血小板輸血で異なる血液型の血液製剤を用いる、いわゆる異型適合血輸血が実施される(表1)。

### 血液型不適合移植後の血液型の特徴

同種造血幹細胞移植は、移植源により、骨髓移植、

末梢血幹細胞移植、および臍帯血移植に分けられるが、いずれの移植においても骨髓でドナー由来細胞が生着し、造血が開始され、ドナー由来の赤血球が産生される。ABO 不適合移植後の赤血球抗原は、末梢血では、造血開始と共に徐々にドナー型が検出されるようになるが、血管内皮などの体組織は患者型のまま経過するという特徴(赤血球に抗原が局限している RhD 不適合移植はこの限りではない)がある<sup>2)~5)</sup>。従って、体組織中の血液型物質や糖転移酵素活性も患者型が継続するため、一般的な血液型精査法である吸着熱解離試験やトランスフェラーゼ活性測定は移植後血液型精査に不向きである。

吸着熱解離試験は主にマイナーミスマッチにおいてドナー由来赤血球に患者由来血液型物質が非特異的に吸着し、偽陽性を呈することが報告されており、トランスフェラーゼ活性についても移植後1~2年程度は患者型が検出されるとの報告がある<sup>6)~8)</sup>。よって、これらの検査法を移植後血液型精査では用いないことが望ましい。

一方、ABO 不適合移植後の抗体(抗 A, 抗 B)については、メジャーミスマッチにおいて、元々保有して

表1 同種造血幹細胞移植における血液製剤の選択

血液型	不適合	血液型		輸血	
		ドナー	患者	赤血球	血小板・血漿
ABO 血液型	主不適合	A	O	O	A (もしなければ AB も可)
		B	O	O	B (もしなければ AB も可)
		AB	O	O	AB
		AB	A	A (もしなければ O も可)	AB
		AB	B	B (もしなければ O も可)	AB
	副不適合	O	A	O	A (もしなければ AB も可)
		O	B	O	B (もしなければ AB も可)
		O	AB	O	AB
		A	AB	A (もしなければ O も可)	AB
		B	AB	B (もしなければ O も可)	AB
主副不適合	A	B	O	AB	
	B	A	O	AB	
Rh(D) 抗原	主不適合	D+	D-	D-	D+
	副不適合	D-	D+	D-	D+

\* 「血液製剤の使用指針」平成 17 年 9 月 (平成 28 年 6 月一部改正) 厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課, 2016.

いたドナー血液型抗原に対する抗体は多くの症例で消失する。Baptiste らの報告<sup>9)</sup>では、メジャーミスマッチ (メジャーマイナーミスマッチ含む) 移植後 1 年での抗 A の消失率は 82%, 抗 B は 96.4% であり, 抗 A と抗 B の差はあれども, ドナー血液型抗原に対するほとんどの抗体が消失している。また, 移植後に患者由来のドナー血液型抗原に対する抗体が再検出された場合は, 原疾患の再発に注意が必要との報告もある<sup>10)11)</sup>。

マイナーミスマッチではドナー由来の細胞が患者血液型抗原に対する抗体を産生することは稀で, その機序として, 生体内での吸着や免疫寛容が関与している可能性が報告<sup>12)</sup>されている。ただし, 複数回移植患者では最終ドナーとの血液型の組み合わせによっては検出されうる場合がある<sup>13)</sup>。また, 移植早期に抗体産生を認めた場合はドナー由来細胞が患者血液型抗原に対する抗体を産生し溶血を起こす, Passenger Lymphocyte Syndrome<sup>14)</sup> (以下: PLS) の可能性があるため注意が必要である。

このような ABO 不適合移植後の抗体の特徴から移植後血液型検査におけるオモテ検査とウラ検査はメジャーミスマッチの多くの症例で一致し, マイナーミスマッチおよびメジャーマイナーミスマッチではほとんどの症例で一致しない。また, メジャーマイナーミスマッチのウラ検査は AB 型になりやすい。

## 血液型不適合造血幹細胞移植後の輸血管理

### 1) 移植前処置開始～移植日

ドナーと患者の血液型を確認し, 同種造血幹細胞移植における血液製剤の選択表 (表 1) に従って, 輸血用血液製剤の使用血液型を変更する。メジャーミスマッチでは, 赤血球製剤は患者が持つ抗 A や抗 B と反応し

ないもの, 血漿・血小板製剤は患者赤血球に対する抗 A や抗 B のないものを選択する。マイナーミスマッチでは, 赤血球製剤は, ドナーが持つ抗 A や抗 B と反応しないもの, 血漿・血小板製剤は患者赤血球に対する抗 A や抗 B のないものを選択する。メジャーマイナーミスマッチでは, 赤血球製剤 O 型, 血漿・血小板製剤は AB 型を選択する。RhD 不適合移植では, メジャーミスマッチおよびマイナーミスマッチ共に, 赤血球製剤は RhD 陰性, 血漿・血小板製剤は RhD 陽性を選択する。

輸血管理システムに, 血液型変更や異型適合血の割付に関する運用・要件を組み込む際は, 保険医療福祉情報システム工業会 (以下 JAHIS) の患者安全ガイド (輸血編)<sup>15)</sup>を参考にして, 自施設のシステムベンダーに依頼し, システムロジックを作成する。

輸血管理システム上の血液型変更にあたって, ドナー血液型情報の取得をオンライン化していない場合は, 移植後血液型指示書などの, 診療科からの書面による情報提出が必要となる。実際の変更では, 輸血管理システム及び病院基幹システムの血液型を「移植型」などと変更し, ミスマッチ別に対応する赤血球型と血漿型をそれぞれ入力する。いずれの変更も慎重に行い, 必ず人の手を介したダブルチェックで確認を行う。また, 輸血管理システムには, 患者・ドナーの血液型情報, 移植種類, 回数, 移植日などを登録し管理する。

### 2) 移植早期・輸血依存期 (移植～約半年)

この間の輸血療法は, 1) で変更した血液型の設定に従って, 異型適合血で対応することから, JAHIS の患者安全ガイド (輸血編)<sup>15)</sup>を参考にシステムロジックを作成する。具体的には, ①患者血液型 (血球型・血漿型) と割付けた血液製剤の血液型チェックを行い, 不

		前処置開始	移植	DAT陰性化	患者赤血球の消失
主不適合	RBC	患者型	ドナー型	O型	AB型
	FFP/PC	患者型	ドナー型	O型	AB型
副不適合	RBC	患者型	ドナー型	O型	AB型
	FFP/PC	患者型	ドナー型	O型	AB型
主副不適合	RBC	患者型	ドナー型	O型	AB型
	FFP/PC	患者型	ドナー型	O型	AB型

図1 血液型不適合同種造血幹細胞移植の輸血療法

\* DAT：直接抗グロブリン試験

\* American association of blood banks：Technical manual 13th edition（日本語版），文祥堂，東京，2002. 588

一致の場合は警告メッセージを表示，②依頼血液型と割付けた血液製剤の血液型チェックを行い，不一致の場合は警告メッセージを表示，③同種造血幹細胞移植患者における血液製剤の選択表内の組み合わせ以外が割付けられたとき，警告メッセージとともに割付不可になる，などである。

移植早期の輸血管理の注意点として，再発やメジャーミスマッチでの移植後赤芽球ろう（Pure red cell aplasia：以下 PRCA），およびマイナーミスマッチでの PLS の溶血所見に注意が必要であり，適宜血液型検査，直接抗グロブリン試験（direct antiglobulin test：以下 DAT）を実施することが望ましい。また，移植早期のマイナーミスマッチおよびメジャーマイナーミスマッチではクロスマッチの副試験が陽性（患者由来の残存赤血球と赤血球製剤中の抗 A や抗 B との反応）となるため，主試験適合の赤血球製剤を供給する。赤血球製剤の血液型再確認を実施して副試験を省略することで副試験陽性への対処が可能である。

### 3) 移植後期（半年～1年）

この時期になると輸血依存から脱却し，ドナー血液型への変更が可能なケースもあるため，適宜血液型検査を実施してドナー型への変更を考慮する。ただし，ドナー型への変更にあたっては輸血用血液製剤の血液型選択も変更となるため慎重に行う。血液型不適合同種造血幹細胞移植の輸血療法<sup>1)</sup>に準じて行うが，ミスマッチ別に変更条件<sup>16)17)</sup>が異なるので注意する（図1）。変更時は移植時同様に必ず人の手を介したダブルチェック

を行い，血液型を「移植型」から「ドナーの血液型」に変更する。また，異型適合血に対応するため赤血球型と血漿型に分けて入力していた血液型も，輸血管理システムでのシステムロジックに因与するため空欄またはドナー血液型に変更する。さらに移植時同様，血液型検査結果，変更日を輸血管理システム上で記録することが望ましい。

### 血液型不適合造血幹細胞移植後の定期的な輸血検査

移植後特有の病態として移植後 PRCA や PLS などがあり，定期的な血液型検査や DAT，抗 A 抗 B 抗体価測定などが望ましいとされるが，これらの病態に検査部門が気付くのは困難であり，効果的な予防策や介入手段も確立されていない<sup>18)~20)</sup>。国際輸血学会（International Society of Blood Transfusion：以下 ISBT）の造血幹細胞移植に関する国際フォーラム<sup>21)</sup>では，造血幹細胞移植後患者の輸血管理についていくつかのガイドライン<sup>18)22)23)</sup>があるが，裏付けとなる科学的証拠が不十分であるとの指摘があり，かつフォーラムに参加したほとんどの国で定期的な移植後検査を実施していないか，限定的であった。個々の症例に対してきめ細かいフォローを行うことが理想だが，施設の状況に応じて可能な範囲で行うことが望ましい。

### 血液型不適合造血幹細胞移植後の血液型検査

ドナー血液型への変更の際し，輸血依存の状態で検査を行うことは検査結果の信頼性に欠けるため推奨し

ない。また輸血依存から脱却できない症例の中には移植後早期再発をきたす症例もあり、ドナー型へ変更直後に再発し、再移植により再び血液型が変更になるなど、輸血の実施にあたって混乱を来たしやすく、医療安全の観点からも推奨できない。輸血歴ありの血液型検査結果でドナー型への変更を行うのであれば、輸血ごとに DAT や血液型検査を行うなどフォローが必要と考える。

移植後血液型精査は輸血依存を脱却し、過去 3 カ月以内に輸血歴がない状態でを行うのが望ましく、検査時期としては移植後約 150 日を目安とする<sup>24)</sup>。また、ISBT の ABO 不適合同種造血幹細胞移植に関する国際フォーラム<sup>25)</sup>では、移植後の血液型検査時期を少なくとも 2 回に分けて実施し、ドナー型への変更を考慮する施設が多かった。

血液型不適合移植後の血液型検査法はどの施設でも実施可能な試験管法を推奨する<sup>8)24)</sup>。カラム法は、自動機で行う場合、サンプルプローブが試験管最下層でサンプリングするため比重の軽いドナー由来赤血球を的確に採取しない可能性<sup>26)</sup>や、試験管法に比べてウラ検査の検出感度が低い点<sup>27)</sup>がデメリットとなる。一方、フローサイトメトリー法や遺伝子タイピングは、検査にコストと時間がかかり、かつ抗 A や抗 B が検出できず、輸血を使用する際の抗原抗体反応の確認ができないというデメリットがある。従って、これらの検査法は単独で用いずに試験管法と組み合わせて行うことが望ましい<sup>24)</sup>。

### ABO 不適合造血幹細胞移植後患者のコンピュータクロスマッチ (Computer Crossmatch : 以下 CC)

ISBT の CC に関する国際フォーラム<sup>28)</sup>では、ほとんどの国で CC が全面的あるいは限定的に導入されているものの、移植後の CC についての言及はなされていない。国際的に血液型不適合移植後の CC については慎重に判断されるなか<sup>29)</sup>、国内においては赤血球型検査ガイドライン<sup>30)</sup>においては、『血液型異型の造血幹細胞移植歴があり、輸血歴や現在の血液型を輸血管理システムなどで適切に管理できている場合は、確認作業を徹底し慎重に行う』とされ、必ずしも適応から除外されているわけではない<sup>31)</sup>。

血液型不適合移植後の輸血依存期に用いられる異型適合血輸血 (赤血球液) では、患者やドナーの抗 A、抗 B と反応しない組み合わせの血液型が合理的に選択され、赤血球輸血の安全性と有効性は担保される。従って、JAHIS の血液型不適合移植後患者のシステム要件を満たした運用<sup>15)</sup>、かつ CC に必要なシステム条件<sup>30)</sup>を満たせば、CC の導入が可能と考えられる。一方、ドナー血液型へ変更後の CC については、適宜血液型検査を実

施し、ドナー血液型抗原に対する抗体の産生がないかフォローしながら実施することが必須と考える。

### まとめ

血液型不適合同種造血幹細胞移植患者の輸血管理は、移植前から移植早期 (中期) では管理システムの血液型変更を行い、異型適合血を供給する。特に移植早期では PRCA や PLS などの病態に注意し、血液型検査や DAT、及び抗 A 抗 B 抗体価測定を可能な範囲で行う。移植後期 (半年から 1 年程度) になるとドナー血液型への変更が可能となるため、過去 3 カ月以内に輸血歴がない時点で移植後血液型精査を実施する。移植後血液型精査は試験管法で行い、オモテ検査、ウラ検査、RhD 検査、及び DAT の結果によりドナー血液型への変更を考慮する。また、ドナー型変更時は移植時同様に管理システムの血液型変更を行う。

### 結 語

血液型不適合同種造血幹細胞移植患者における輸血管理は、特殊かつ複雑であり、適合性の確認には輸血管理システムによるシステムロジックが必須である。ドナー造血への移行過程において、移植後の血液型推移を把握し、正しい検査結果を導くことは、適切な時期にドナー血液型への変更を可能とし、移植後患者の適正な輸血管理に不可欠と考える。

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) 「血液製剤の使用指針」平成 17 年 9 月 (平成 28 年 6 月一部改正)厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課, 2016.
- 2) 稲葉頌一, 遠山 博, 松下 正, 他: 編者 前田平生, 大戸 斉, 岡崎 仁, 輸血学, 改定第 4 版, 中外医学社, 東京, 2018, 142—152.
- 3) Tilley CA, Crookston MC, Brown BL, et al: A and B and A1Leb substances in glycosphingolipid fractions of human serum. *Vox Sang*, 28: 25—33, 1975.
- 4) Holbro A, Stern M, Infanti L, et al: Impact of recipient ABH secretor status on outcome in minor ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*, 55: 64—69, 2015.
- 5) Mueller RJ, Stussi G, Puga Yung G, et al: Persistence of recipient-type endothelium after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 96: 119—127, 2011.

- 6) Cripps K, Mullanfiroze K, Hill A, et al: Prevalence of adsorbed A antigen onto donor-derived group O red cells in children following stem cell transplantation: A single-centre evaluation. *Vox Sang*, 118: 153—159, 2023.
- 7) Hult AK, Dykes JH, Storry JR, et al: A and B antigen levels acquired by group O donor-derived erythrocytes following ABO-non-identical transfusion or minor ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med*, 27: 181—191, 2017.
- 8) 水村真也, 吉井真司, 森 有紀, 他: ABO 副及び主副不適合臍帯血移植後の生着後におけるレシピエント血液型抗原陽性原因の解析. *日本輸血細胞治療学会誌*, 66: 718—726, 2020.
- 9) Lemaire B, Combescure C, Chalandon Y, et al: Kinetics of disappearance and appearance of isoagglutinins A and B after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 57: 1405—1410, 2022.
- 10) Lee JH, Lee JH, Choi SJ, et al: Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 120: 702—710, 2003.
- 11) Tajima K, Takizawa K, Yasuda T, et al: Characterization of reemergent anti-B red blood cell antibodies in a patient with recurrent acute myeloid leukemia with ABO-incompatible allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion*, 59: 3319—3323, 2019.
- 12) Stussi G, Huggel K, Schanz U, et al: Levels of Anti-A/ B antibodies after ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*, 37: 1385—1387, 2005.
- 13) 阿部真知子, 藤原実名美, 伊藤智啓, 他: ABO 血液型マイナーミスマッチ及びメジャーマイナーミスマッチ同種造血幹細胞移植後における患者赤血球型に対する抗 A, 抗 B 抗体の推移. *日本輸血細胞治療学会誌*, 62: 699—704, 2016.
- 14) Lee HJ, Gulbis A, De Padua Silva L, et al: Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 42: 67—69, 2008.
- 15) JAHIS 一般社団法人保険医療福祉情報システム工業会: 医療情報システムの患者安全ガイド (輸血編) Ver.2.2. <https://www.jahis.jp/standard/detail/id=913> (2024年7月現在).
- 16) Tormey CA, Hendrickson JE: Transfusion Support for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, et al, eds, *TECHNICAL MANUAL*, 18th ed, Bethesda, Maryland, 2014, 631—644.
- 17) Chapman JF, Elliott C, Knowles SM, et al: Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med*, 14: 59—73, 2004.
- 18) Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, et al: Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 1152—1158, 2013.
- 19) Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, et al: Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 1026—1032, 2013.
- 20) Wada S, Asano-Mori Y, Yamamoto H, et al: No post-transplant pure red cell aplasia development in 106 major ABO incompatible cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 54: 765—768, 2019.
- 21) Solves P, Lozano M, Zhiburt E, et al: International Forum on Transfusion Practices in Haematopoietic Stem-Cell Transplantation: Summary. *Vox Sang*, 116: 609—612, 2021.
- 22) Raimondi R, Soli M, Lamparelli T, et al: ABO-incompatible bone marrow transplantation: a GITMO survey of current practice in Italy and comparison with the literature. *Bone Marrow Transplant*, 34: 321—329, 2004.
- 23) Worel N: ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother*, 43: 3—12, 2016.
- 24) 水村真也, 吉井真司, 関 紀子, 他: ABO 不適合臍帯血移植後の血液型検査における検査法別の評価. *日本輸血細胞治療学会誌*, 66: 524—530, 2020.
- 25) Worel N, Panzer S, Reesink HW, et al: Transfusion policy in ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Vox Sang*, 98: 455—467, 2010.
- 26) 尾崎牧子, 二宮早苗, 土手内靖, 他: ABO 血液型不適合造血幹細胞移植後のドナー型赤血球検出の至適条件. *日本輸血細胞治療学会誌*, 56: 687—691, 2010.
- 27) 日高陽子, 川田典子, 奥田 誠, 他: カラム凝集法による ABO 血液型うら試験弱反応検体の解析. *日本輸血学会雑誌*, 51: 565—570, 2005.
- 28) Reesink HW, Davis K, Wong J, et al: The use of the electronic (computer) cross-match. *Vox sang*, 104: 350—364, 2013.

- 29) Food and Drug Administration: "Computer Cross-match" (Computerized Analysis of the Compatibility between the Donor's Cell Type and the Recipient's Serum or Plasma Type).  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/computer-crossmatch-computerized-analysis-compatibility-between-donors-cell-type-and-recipients> (2024/7 accessed).
- 30) 奥田 誠, 池本純子, 石丸 健, 他: 赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン(改訂4版). 日本輸血細胞治療学会誌, 68: 539-556, 2022.
- 31) 奥田 誠, 名倉 豊, 岸野光司, 他: コンピュータクロスマッチに適合する患者と輸血管理システムに必要な条件(改訂2版). 日本輸血細胞治療学会誌, 70: 7-11, 2024.

## TRANSFUSION MANAGEMENT IN BLOOD TYPE INCOMPATIBLE ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT PATIENTS

*Shinya Mizumura*

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy Toranomon Hospital

**Keywords:**

blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation, atypically compatible blood transfusion, post-transplant blood type

---

©2024 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy  
Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>