

ABO 不適合造血幹細胞移植後の血液型検査

水村 真也

造血幹細胞移植は、化学療法抵抗性の造血器悪性腫瘍(白血病、骨髄腫、悪性リンパ腫など)や、幹細胞自体のダメージによる造血障害(再生不良性貧血など)の完治を目指して行う治療である。

同種移植の際は、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選択が可能である。ABO 不適合移植では、ドナー由来細胞が生着し、造血が開始されると、次第に患者由来の赤血球や抗 A、抗 B が消失し、ドナー由来の赤血球が検出されるようになる。

完全にドナー型に至るまでの過程では、血液型検査における A 抗原、B 抗原および抗 A、抗 B の反応パターンは、双方の血液型の組み合わせにより異なり、かつ用いる検査法によっても差が生じる。移植後の患者が示す多様な反応パターンを正しく解釈し、正確な血液型判定を行う上で、予め、原則と典型パターンを理解しておくことは非常に大切である。また、移植患者においては、経時的に血液型検査を行い、ドナー血液型変更の至適時期の把握に努めることも忘れてはならない。

キーワード: ABO 不適合造血幹細胞移植, 移植後血液型, 移植後血液型検査

緒 言

同種造血幹細胞移植は、患者・ドナー間の 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し、後者は ABO (RhD) ミスマッチ移植とも呼ばれる。

ABO 不適合移植は、患者がドナー血液型抗原に対する抗体を持つ主不適合(メジャーミスマッチ)移植、ドナーが患者血液型抗原に対する抗体を持つ副不適合(マイナーミスマッチ)移植、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(メジャーマイナーミスマッチ)移植に分類される。

同種移植は、移植源により、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、および臍帯血移植に分けられるが、いずれにおいても、骨髄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。移植後の患者、及びドナーの赤血球の消失・検出、及び抗 A、抗 B の消失・検出は、患者とドナーの血液型の組み合わせ、移植後の検査時期、および検査法により異なる反応態度を示す。よって、移植後の抗原と抗体の推移、および各検査法別の特徴について理解しておくことは、移植後の血液型検査における反応態度の経時的変化を

正しく解釈し、ドナー血液型への変更を導く上で重要である。

従って、本稿では、ABO 不適合移植患者における血液型検査の特徴と解釈の注意点について総括する。

1. ABO 不適合移植後の輸血検査上の特徴

(1) 型物質と糖転移酵素活性、および血液型検査の反応パターン

ドナー造血の開始と共に ABO 不適合移植後の A 抗原、B 抗原は、(末梢血の)赤血球は、徐々にドナー型が検出されるようになる。一方、血管内皮などの体組織では、患者型のまま経過するため(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)^{1)~4)} 血液型物質や糖転移酵素活性も患者型が継続する⁵⁾。例えば、患者 A 型・ドナー B 型の組み合わせでは、末梢血ではドナー由来の B 型赤血球が検出されるが、体組織では患者由来の A 型物質や A-トランスフェラーゼ活性が認められる。

一方、抗 A、抗 B の検出および消失の機序は複雑で、患者とドナーの血液型の組み合わせに依存し、血液型検査のオモテ検査とウラ検査の結果が一致しないケースも多い。表 1 に ABO 不適合移植後のオモテ・ウラ検

表1 ABO 不適合造血幹細胞移植後の血液型検査における典型例

ミスマッチ	患者血液型	ドナー血液型	オモテ検査	ウラ検査	オモテ・ウラ一致
メジャー	O	A	A	A	一致
	O	B	B	B	一致
	O	AB	AB	AB	一致
	A	AB	AB	AB	一致
	B	AB	AB	AB	一致
マイナー	A	O	O	A	不一致
	B	O	O	B	不一致
	AB	O	O	AB	不一致
	AB	A	A	AB	不一致
	AB	B	B	AB	不一致
メジャーマイナー	A	B	B	AB	不一致
	B	A	A	AB	不一致

査の典型パターンを示す。一見複雑に見えるが、オモテ検査は全てドナー型であり、ウラ検査については、マイナーミスマッチでは患者型、メジャーマイナーミスマッチでは AB 型といった一定の法則がある⁶⁾。ただし、移植後の免疫抑制や免疫寛容、再発等により典型例から外れることもしばしば起こるため注意する。

(2) ABO 不適合移植後の A 抗原及び B 抗原

ドナー由来の造血が開始されると、徐々に末梢血にドナー由来赤血球が出現する。移植種類や移植前処置の強度によって差はあるものの、血清学的な検査法で、移植後 30 日前後より検出可能である⁷⁾⁸⁾。移植後早期は患者とドナーの赤血球が混在するため、オモテ検査では部分凝集を示すが、輸血依存の状態を脱却し、最終的に部分凝集のない状態でドナー赤血球への変換が完了する⁹⁾。

ドナー赤血球の変換時期は、骨髓移植、及び末梢血幹細胞移植後のメジャーミスマッチでは、移植後の赤芽球ろう¹⁰⁾¹¹⁾の発症リスクがあり、その他のミスマッチに比べて遅れやすいとされる。しかし、末梢血幹細胞移植症例を解析した既報⁹⁾では、ドナー型への変換は、メジャーミスマッチで 107 日、マイナーミスマッチで 91 日、メジャーマイナーミスマッチで 108 日であり、3 つのミスマッチ間で統計学的に差がなかったと報告しており、いずれのミスマッチにおいても移植後 100 日程度でドナー型への変換が完了している。また、臍帯血移植を解析した既報¹²⁾では、3 カ月以内に輸血歴がなく移植後 150 日程度経過後に部分凝集を認める例が散見されたとの報告もあり、ミスマッチ別の変換時期に差はなくても、移植源によって変換時期が異なることが推察される。

ドナー由来赤血球の検出とともに患者由来赤血球は徐々に消失していく。輸血依存期間においては、赤血球輸血により患者赤血球の消失確認が困難な場合があるが、ドナー由来赤血球との混在期間を経て、移植後

150 日程経過すると大部分の症例で患者由来赤血球の消失を確認することができる¹²⁾。

(3) ABO 不適合移植後の抗 A 及び抗 B

1) 患者由来抗 A、抗 B の消失

メジャーミスマッチ、及びメジャーマイナーミスマッチにおいて、患者由来抗 A、抗 B の消失は、①ドナー血液型抗原に対する抗 A、抗 B は消失していく、②ドナー血液型抗原と関連のない抗 A、抗 B は検出され続ける、という二つの特徴がある。具体的には患者 O 型、ドナー A 型のメジャーミスマッチの場合、移植後はドナー血液型抗原に対する抗 A は消失していき、関連のない抗 B については持続的に検出される。検出される抗体が患者由来の免疫細胞が産生した抗体の持続的検出なのか、ドナー由来の免疫細胞が新たに産生しているのか判断は難しいが、既報ではドナー血液型抗原に関連のない持続的に検出される抗体については、移植後早期に減少し、その後、抗体価が上昇する例が見られ、ドナー由来 B リンパ球による抗体産生を反映している可能性について報告している¹³⁾。

Lemaire らの報告¹⁴⁾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。

一方、移植後血液型検査結果での典型例を示さない症例もしばしば見受けられる。例えば、メジャーミスマッチ移植において、ドナー血液型抗原に対する抗 A、抗 B が持続的に検出される¹⁵⁾、または一旦消失したドナー血液型抗原に対する抗 A、抗 B が再び検出される¹⁶⁾などである。特に後者は原疾患の再発の可能性があるため注意を要する。

2) ドナー由来抗 A、抗 B の検出

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

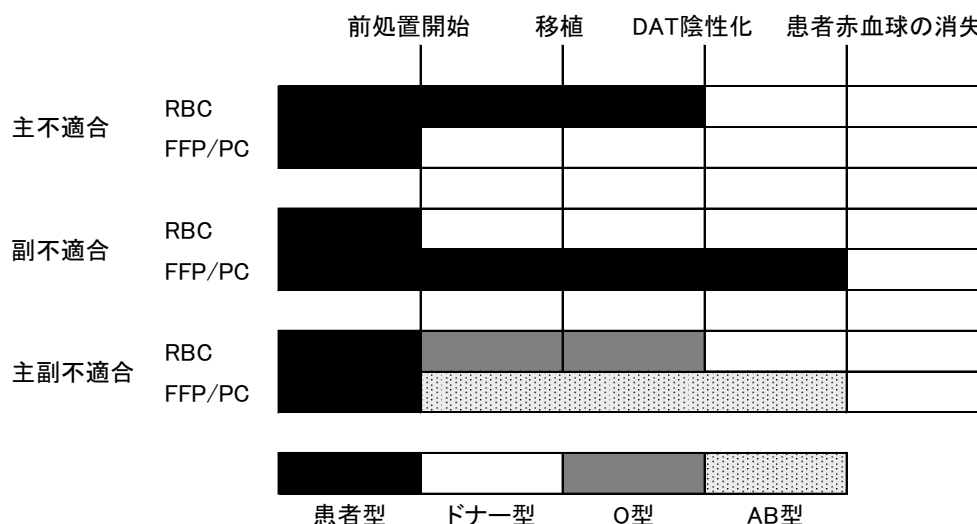


図1 血液型不適合同種造血幹細胞移植の輸血療法

* 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

* 著者が改編して作成

序として、体組織中の血液型物質への吸着や免疫寛容が関与している可能性が報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。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ことがある¹⁹⁾。

一方で、移植早期に患者血液型抗原に対する抗体を認めた場合は、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 Syndrome²⁰⁾²¹⁾ (以下: PLS) の可能性があるため注意が必要である。

2. ABO 不適合移植後の血液型検査

1) 概要

移植後の血液型検査としては、どの施設でも実施可能な試験管法が推奨され、併せて直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test: 以下 DAT) も実施する。その他の検査法については、検査法別の特徴を十分に理解しつつ、試験管法と併用することが望ましい¹²⁾。

ドナー血液型への変更に関しては、血液製剤の使用指針 (改訂版) の (参照) 項²²⁾ の記載を参考に行うが、ミスマッチ別に変更条件²³⁾²⁴⁾ が異なる点に注意を要する (図1)²⁵⁾。また、ドナー型変更時には、時期を空けて2回の血液型検査の実施が望ましいとする報告もある²⁶⁾。

一方、前述の血液製剤の使用指針 (改訂版) では、ドナー血液型変更の際しての血液型検査法の指定はなく、検査前3カ月以内に輸血歴がある場合やオモテ検査で部分凝集を認めた場合の結果解釈に関する記載もない。よって各施設により対応に差があり標準化されていないのが現状である。

移植後の輸血依存状態における血液型検査は、患者、ドナーおよび赤血球製剤由来の赤血球が混在し、かつ血漿製剤の使用による抗体の希釈も相まって、結果判定が困難となり信頼度が低下する。また、輸血依存が持続する症例では、血液疾患の再発により再移植を要するケースもある。これにより輸血療法に混乱を来す可能性があるため、移植後の血液型精査は、輸血依存状態を完全に脱却し、かつ過去3カ月以内に輸血歴がない状態で行うのが望ましく、検査時期としては移植後約150日が目安となる¹²⁾。なお、患者背景を十分考慮の上、過去3カ月以内に輸血歴がある状態での血液型検査結果をもってドナー型に変更する場合、変更後の輸血毎の DAT や血液型検査など厳格なフォローが必要と考える。

一方、過去3カ月以内に輸血歴がない状態でもオモテ検査で部分凝集が起こる場合がある¹²⁾²⁷⁾。部分凝集は、血液型検査での異常反応という位置づけであるため、時期を空けての再検査が推奨される。または“部分凝集あり”での検査結果を承認する場合は、輸血検査に影響を及ぼす可能性についての臨床学的所見の有無を十分に確認し、総合的な判断の下に結果を承認することが望ましい。

2) 血液型精査法での注意点

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は向きである。

吸着熱解離試験は、マイナーミスマッチにおいて、患者赤血球の消失確認に用いると、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いる^{28)~30)}。この型物質吸着現象については、反応強度は型物質質量に依存すること(量が多いとオモテ検査でも弱反応(偽陽性)を示す)や、オモテ検査で用いる抗血清によっても反応に差が生じることが報告されている³⁰⁾。Cripps ら³¹⁾は、A 型患者に O 型ドナーを移植(小児移植)した場合、31% (6/19 例)で、O 型赤血球に A 型物質が吸着する現象が起きたとしている。よって、患者由来赤血球の消失確認に吸着熱解離試験は適さず、オモテ検査では非特異反応が少ない抗血清の選択が重要となる。この現象は、臨床的意義のない非特異反応として報告されているが、移植後血液型検査のオモテ検査で、患者血液型抗原との何らかの反応(弱反応含む)を認めた場合は、時期を空けての再検査を推奨する³⁰⁾。

また、トランスフェラーゼ活性についても、移植後は患者型が持続的に検出されるとの報告⁵⁾¹²⁾があるため、ドナー血液型への変更の可否を判定する際の血液型精査には適さない。

3) 検査法別の評価¹²⁾

3-1) 試験管法

全ての施設で実施可能と考えられ、検査感度も優れているため、移植後の血液型検査法として推奨される。

3-2) カラム法

自動機使用で、検査標準化、結果の保存、ヒューマンエラーの回避が期待できるが、試験管法に比べ、ウラ検査の感度が低い³²⁾。また自動機では、サンプリングプローブが採血管最下層をサンプリングするため、比重の軽い新しいドナー由来赤血球を的確に採取しない可能性があるため注意が必要である⁸⁾。

3-3) フローサイトメトリー

凝集/非凝集赤血球(ドナー/患者)の割合を数値で確認可能であるが、専用の装置が必要で試薬コストおよび時間がかかる。試験管法との組み合わせが望ましい。

3-4) 遺伝子タイピング

フローサイトメトリー同様、専用の装置が必要で試薬のコストおよび時間がかかる。検査には白血球由来の抽出 DNA を用いるため赤血球のモニタリングには適さない。また、血清学的な抗原抗体反応を確認できないため、輸血を使用する際の血液型確定に向いていない。

ま と め

ABO 不適合移植後の血液型検査では、ミスマッチの種類、検査時期、検査法により、様々な反応パターンが考えられるため、判定に際して、各々の特徴や注意点を十分に理解しておくことが大切である。

移植後血液型検査は、試験管法と DAT を基本とし、検査前 3 カ月以内に輸血歴がない状態での検査が望ましい。また、マイナー/メジャーマイナーミスマッチにおける患者血液型抗原の消失確認に吸着熱解離試験は適さず、同様にトランスフェラーゼ活性測定も、患者型が継続するため実施意義が乏しい。

検査結果の解釈に際しては、ミスマッチ別のオモテ・ウラ検査の典型パターンやドナー型への変更条件は勿論、移植早期における患者血液型抗原に対するドナー由来抗体の産生や、ドナー血液型抗原に対する患者由来抗 A、抗 B の再検出(持続的検出含む)の可能性なども念頭に置き最終判定を行うことが重要である。また、血液型検査は、あくまでピンポイントの測定であるため、必要に応じて、期間をあけての再検査や診療医への確認を行うことも忘れてはならない。

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：血液型とその検査，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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Yoshida A, Schmidt GM, Blume KG, et al: Plasma blood group glycosyltransferase activities after bone marrow transplantation. *Blood*, 55: 699—701, 1980.
- 6) Li G, Chen F, Wang N, et al: A study of blood group conversion in patients with ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation-A decade survey. *Transfus Apher Sci*, 62: 103576, 2023.
- 7) David B, Bernard D, Navenot JM, et al: Flow cytometric monitoring of red blood cell chimerism after bone marrow transplantation. *Transfus Med*, 9: 209—217, 1999.
- 8) 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.

- 9) Matteocci A, Pierelli L: Immuno-Hematologic Complexity of ABO-Incompatible Allogeneic HSC Transplantation. *Cells*, 13: 814, 2024.
- 10) Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wojnar J, et al: Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol*, 86: 677—683, 2007.
- 11) Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, et al: Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 160: 798—805, 2013.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD, et al: Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isohaemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 128: 668—675, 2005.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) O'Donghaile D, Kelley W, Klein HG, et al: Recommendations for transfusion in ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*, 52: 456—458, 2012.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Teshigawara-Tanabe H, Hagihara M, Matsumura A, et al: Passenger lymphocyte syndrome after ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; dynamics of ABO allo-antibody and blood type conversion. *Hematology*, 26: 835—839, 2021.
- 22) 「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.
- 23) 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.
- 24) Chapman JF, Elliott C, Knowles SM, et al: Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med*, 14: 59—73, 2004.
- 25) American association of blood banks: Technical manual 13th edition (日本語版), 文祥堂, 東京, 2002, 588.
- 26) Worel N, Panzer S, Reesink HW, et al: Transfusion policy in ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Vox Sang*, 98: 455—467, 2010.
- 27) Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, et al: Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 98: 1687—1694, 2001.
- 28) 岸野光司, 室井一男, 中木陽子, 他: ABO 不適合骨髓移植後の赤血球における ABH 抗原型物質の解析. 日本輸血学会雑誌, 48: 335—341, 2002.
- 29) 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*, 28: 181—191, 2017.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.

BLOOD TYPE TESTING AFTER ABO-INCOMPATIBLE HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Shinya Mizumura

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy Toranomon Hospital

Keywords:

ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation, Post-transplant blood type, Post-transplant blood type testing

©2025 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <https://yuketsu.jstmct.or.jp/>