

ABO 血液型マイナーミスマッチでの造血幹細胞移植後に発症した Passenger lymphocyte syndrome の 1 例とその対応

板村 英和¹⁾²⁾ 中尾 真実¹⁾ 山田麻里江¹⁾ 長家 聡明²⁾ 山田 尚友¹⁾
中村 秀明¹⁾ 安藤 寿彦²⁾ 木村 晋也¹⁾²⁾ 末岡榮三朗³⁾

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固形臓器移植の際に発症するドナー由来細胞に起因する溶血性貧血である。今回、A 型 RhD 陽性の 60 歳代の女性レシピエントに O 型 RhD 陽性の男性ドナーより行った同種造血幹細胞移植後に PLS を発症した症例を経験した。Ph 陽性急性リンパ球性白血病に対し HLA 一致同種骨髄移植を行った後、経時的な LDH の上昇と第 29 病日に Hb 5.8g/dl と急激な溶血性貧血を認め、ウラ検査・DT 解離試験で抗 A を検出したため PLS と診断された。抗 A は生理食塩液法では第 35 病日まで、PEG-IAT では第 69 病日まで検出された。保存検体を用いた検査では第 10 病日より抗 A が検出され、より早期からの病態発症の可能性が考えられた。移植後早期の溶血性貧血の原因として PLS を考慮することが重要であり、全自動輸血検査装置などを用いて IAT まで含めたウラ検査の評価を行うことや、輸血部門でも臨床情報・経過の把握を行い、得られた検査結果を臨床医と共有することが重要であると考ええる。

キーワード：passenger lymphocyte syndrome, ドナー由来抗体, ABO 血液型不適合移植, 溶血性貧血

はじめに

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後に発生する溶血性貧血の一種で、ドナー由来の抗体産生細胞がレシピエントの体内に移入後に、反応・増殖して抗体を産生することで溶血が引き起こされると考えられている¹⁾²⁾。造血幹細胞移植の際、ドナー・レシピエント間における ABO 血液型不適合の症例では、造血幹細胞を輸注する前に赤血球・血漿除去を行い、レシピエント体内への抗体の移注を防ぐ。同様に ABO 血液型不適合間の腎移植などの固形臓器移植では、移植前にリツキシマブを投与することでドナー抗体価を低下させ、安全に移植を行うことが可能となっている。

移植後早期に発症する溶血性貧血には、血栓性微小血栓症 (TMA) や播種性血管内凝固 (DIC) などの病態を考慮する必要があるが、PLS の診断のためには抗 A、抗 B といったドナー由来抗体の検出が重要であり、交差適合試験などで異常所見を認めることが多い。治療としては対症療法として赤血球輸血が行われるが、重篤な副作用が認められる場合には血漿交換や透析、

リツキシマブによる抗体の除去が必要となる^{3)~5)}。

今回、我々は ABO 血液型マイナーミスマッチ間の造血幹細胞移植後に溶血発作を発症した PLS の 1 例を経験し、当院における造血幹細胞移植における輸血療法の運用について見直しと改善を行ったため報告する。

症 例

患者は 60 歳代女性、血液型は A 型 RhD 陽性。X-1 年 12 月に倦怠感を主訴に近医を受診し、血液検査で末梢血にリンパ芽球を認め当院に紹介された。精査の結果、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ球性白血病と診断された。寛解導入療法としてプレドニゾロン (PSL) とダサチニブを投与し、寛解導入療法後に微小残存病変 (MRD) の残存を認めたため、ボナチニブ併用 Hyper CVAD/MA 療法を行いながら同種移植を行う方針とした。併存疾患として肺分画症を有しており、同種移植の際のリスクとなると考え X 年 2 月に左下肺区域切除を行った。術後、創部に一致して胸水貯留を認め、徐々に軽減するも胸水は少量残存していた。その後、5 月に中枢神経浸潤予防としてメソトレキサート

1) 佐賀大学医学部附属病院輸血部

2) 佐賀大学医学部内科学講座血液・呼吸器・腫瘍内科

3) ゆうあい社会福祉事業団未来型医療研究所

連絡責任者：板村 英和, E-mail : f8244@cc.saga-u.ac.jp

〔受付日：2025 年 7 月 29 日, 受理日：2025 年 9 月 5 日〕

表1 第29病日の血液検査

WBC	3,500 / μ l	BUN	10.1 mg/dl	Tacrolimus	8.9 ng/ml
Neutro	66.3 %	Cr	0.29 mg/dl	Ferritin	2,031 ng/ml
Lymph	10.2 %	T-Bil	1.3 mg/dl	C3	131 mg/dl
Mono	21.8 %	I-Bil	1.0 mg/dl	C4	44 mg/dl
Eosino	1.4 %	AST	40 U/l	CH50	61.8 U/ml
Hb	5.8 g/dl	ALT	32 U/l	PT%	108.1 %
Ht	16.8 %	LDH	698 U/l	APTT-sec	25.6 Sec
Reticro	5.6 %	ALP	87 U/l	Fib	361.3 mg/dl
Plt	3.3×10^4 / μ l	γ GTP	244 U/l	FDP	5.4 μ g/ml
IPF	6.4 %	Na	136 mEq/l	D-dimer	1.81 μ g/ml
		K	3.4 mEq/l		
破碎血球	なし	Cl	99 mEq/l	Haptoglobin	未検出
		CRP	0.19 mg/dl	U-Uro	2+

(MTX) + シタラビン + PSL の3剤髄腔内投与を行ったところ、血小板減少をはじめとする汎血球減少を認めた。原疾患の増悪や骨髄不全、薬剤性や免疫性血小板減少を念頭に精査を行ったが、誘因は不明であり少量ではあるが胸水残存を有したことから腔水症に伴うMTXの作用増強の可能性も考えられた。

X年6月に骨髄バンクを介した非血縁者間同種骨髄移植を行うため入院した(図1)。移植ドナーはO型RhD陽性の男性で、患者体重(52kg)あたりの有核細胞数は 0.89×10^6 /kg 個とやや少なめで、CD34細胞陽性率は0.74%であった。前処置は骨髄非破壊的前処置(RIC)でフルダラビン 125mg/m²、メルファラン 80mg/m²、全身放射線照射 4Gy であり、GVHD 予防はタクロリムスと上述の血小板減少を考慮してMTXの代わりにミコフェノール酸モフェチル(MMF)を2,250mg/day (43 mg/kg/day) で用いた。感染予防にはレボフロキサシン、アシクロビル、ボサコナゾール、レテルモビル、ST合剤を使用した。移植後第6病日に *Streptococcus oralis* による敗血症を発症し、セフェピムを開始した。抗生剤開始後も発熱やCRP上昇が持続したため、生着前症候群も考慮しメチルプレドニゾロン 1mg/kg を投与開始したところ、炎症は改善した。好中球の生着は第15病日に認め、第28病日に行った骨髄穿刺での染色体分析ではXY 97.5%とドナー型のキメリズムに置き換わっていた。赤血球輸血に関しては第9、14、15、20病日と4回O型RhD陽性RBC製剤(計8単位)の投与を要したが、以後赤血球輸血は行われずHb 7~8g/dlで輸血依存状態から脱していた。生着後よりPSLを漸減、第26病日よりMMFを減量開始し、第28病日にMMF 1,000mg/dayに減量した。同日のHbは7.0g/dlであったが、翌第29病日の採血では5.8g/dlと急激な貧血の進行を認めた。同日の血液検査を表1に示す。間接ビリルビンは1.0mg/dlと上昇を認め、LDHは698U/lと高値であった。その他補体や凝固線溶系は異常を認めなかった。尿中ウロビリノーゲン(2+)、

ハプトグロビン値は検出感度以下であり溶血を示唆する所見であった。直接クームス試験が陽性であり、DT解離処理を行ったところ解離液とA₁赤血球の反応が(1+)であり、患者血漿を用いたウラ検査では生理食塩液法で(1+)、ポリエチレングリコール添加間接抗グロブリン試験(PEG-IAT)で(3+)と反応を認め抗A陽性の所見であった。抗Aの抗体価は、それぞれ最大で生理食塩液法で1倍、DTT処理後の反応増強剤無添加間接抗グロブリン試験(Sal-IAT)で4倍、PEG-IATで8倍と陽性であった。抗体価の推移については、生理食塩液法では第35病日まで、PEG-IATでは第69病日まで抗Aが検出された(表2)。さらに保存検体での後追い解析となるが、PEG-IATでは第17病日の時点で抗Aを検出した。また交差適合試験の際のウラ検査では第10病日よりA₁赤血球に生理食塩液法(w+)、PEG-IAT(1+)と弱いながらも反応を認めており、移植後早期より抗Aが存在し、溶血が生じていた可能性があることが明らかとなった。溶血発作に対しては第29病日にO型赤血球輸血2単位を行い、翌日にはHb 8.0g/dlまで増加しており輸血効果は良好で溶血の再燃並びに貧血の進行は認めなかった。

考 察

今回、ABO血液型マイナーミスマッチの造血幹細胞移植症例においてPLSの発症を認めた。ABO血液型不適合同種移植後の溶血性貧血の発症頻度は約10~15%と報告されているが、詳細は明らかではない⁵⁾。またPLSの好発時期は移植直後から2週間とされている⁶⁾。本症例では臨床所見としての発症は第29病日とやや遅いが、保存検体を用いた解析では移植後早期から抗Aが検出されており、実際のPLSの発症はより早期から存在していた可能性が示唆された。

PLSの発症リスク因子としては、末梢血幹細胞移植、RICレジメン、免疫抑制剤がMTX未使用でシクロスボリン単独、女性ドナーの場合などが挙げられる^{1)7)~10)}。

表2 抗A抗体価の推移

Day		7	10	12	15	17	19	22	24	29	34	41	45	51	65	100	135
オモテ検査 (抗A)				mf	mf		mf	mf	1+			0					
ウラ検査 (A ₁ 赤血球)	Sal	0	w+	2+			3+			1+	1+	w+	w+	w+	0	0	0
	PEG-IAT	0	1+	2+						2+	3+	2+	2+	2+	1+s	1+	±
抗A抗体価	Sal		<1			<1			<1	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
	Sal-IAT (DTT処理後)		<1			4			4	4	4	4	2	2	1	<1	<1
	PEG-IAT																
	PEG-IAT (DTT処理後)		<1			8			4	4	8	4	4	2	2	1	<1
DAT		0	w+		1+			1+		w+	0	0	0				
DT 解離試験 (A ₁ 赤血球との反応)		0	1+		3+			2+		1	1	±	0				

Sal: 生理食塩液法, PEG-IAT: ポリエチレングリコール添加間接抗グロブリン試験, DAT: 直接抗グロブリン試験, DTT: ジチオトレイトール

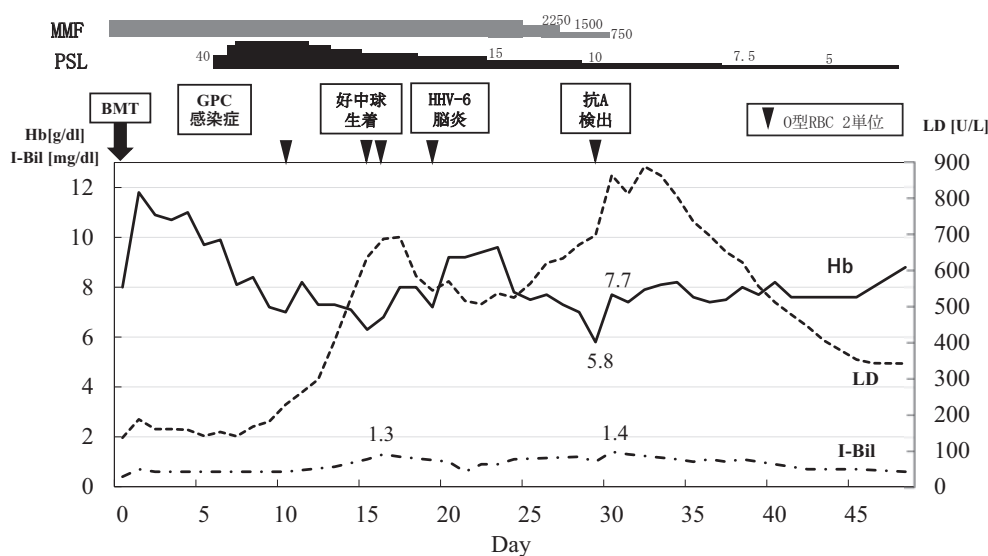


図1 臨床経過

BMT: 骨髄移植, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, PSL: プレドニゾロン, I-Bil: 間接ビリルビン

本症例では RIC レジメンと MTX 未使用が該当する。通常、非血縁の骨髄移植ではタクロリムスと MTX を用いることが多い。MMF に関しては造血幹細胞移植では HLA 半合致移植など、固形臓器移植では通常用いられる免疫抑制剤の一つであり、同種造血幹細胞移植の GVHD 発症予防として通常 1,500~2,000mg 程度を 4 週間投与されることが多い。今回 MTX の代用として十分な免疫反応抑制のため MMF 2,250mg/day を投与した事でドナー由来リンパ球が抑制され、MMF の漸減に伴ってリンパ球が活性化し、溶血が顕在化したと考える。また、採取施設で幹細胞採取に難渋しておりリンパ球の混入が多くなった可能性があり PLS の発症に寄与したとも考えられる¹⁾⁷⁾¹¹⁾。

本症例では、保存検体を用いた解析では移植後早期に抗 A の出現が認められているが、輸血部門で把握が

できていなかった。しかしながら、当時の運用ではこの抗体の出現をリアルタイムで把握することは困難であった。問題点として当院では、血液型不適合での造血幹細胞移植の際に移植後輸血製剤を赤血球は O 型、血小板や FFP については AB 型と固定しているため、頻回輸血となる際に交差適合試験時の ABO 血液型検査はオモテ検査のみ行い、ウラ検査を一部省略する運用であったこと、ABO 血液型マイナーミスマッチの造血幹細胞移植患者で DAT 陽性時に、抗体解離試験で不規則抗体スクリーニングのみ実施し、血液型ウラ検査用の赤血球試薬との反応を確認しておらず、抗体の早期把握には至らなかったことなどが要因と考えられる(図 2)。問題点の改善のため、今後は ABO 不適合移植後患者において、交差適合試験時の血液型検査は全自動輸血検査装置を用いることで確実な評価を行うこととし

問題点：Day10より抗Aが検出されていたが把握できていなかった

<原因>

- 移植など頻回に検査する患者の血液型検査は、オモテ検査のみ実施していた
⇒ ウラ検査を一部省略のため把握できなかった
- 造血幹細胞移植後の交差適合試験はO型RhD陽性赤血球との反応のため、交差適合試験は陰性を示していた。DATは陽性であったが抗Aによるものとの認識ができていなかった
⇒ ルーティンにA₁赤血球に反応させていなかった
- 患者の状況・病態の情報共有が十分ではなかった
⇒ 移植後の経過を臨床側と共有できていなかった

運用の変更

<変更前>

- 頻回輸血患者の血液型検査はオモテ検査のみ実施しウラ検査を一部省略
- 移植患者の情報（移植時期など）の情報共有・理解が十分ではなかった

<変更後>

- 移植の頻回輸血患者の血液型検査はオモテ検査・ウラ検査を実施
⇒ 全自動輸血検査装置での検査
- 輸血検査システムで移植患者情報（ミスマッチ・移植時期など）をコメントとして入力し、製剤割り当て時にポップアップ表示されるようにした

図2 当院での問題点及び運用の変更点

た。また、輸血部門システムでの製剤割り当ての際に移植前の血液型とドナーの血液型や移植日などをポップアップで表示するよう運用の見直しを行うこととした。交差適合試験を行う際、自動輸血検査装置を用いることでの安全性や時間・業務効率化といった有用性については広く知られている¹²⁾。本症例に関しても、残検体を用いて試験管法ならびに自動輸血検査装置（ORTHO Vision Analyzer）による解析を行った。自動輸血検査装置ではウラ検査において試験管法と比べると反応が弱いことが報告されているが、今回の保存検体を用いた解析では抗Aを検出できており、スクリーニングとしては有用と考える¹³⁾。また、臨床経過や移植の背景についても幹細胞処理・保管業務と合わせて輸血部門でも十分な把握を行い、臨床医との情報共有を行うことが最も重要と考える。

まとめ

今回、ABO血液型マイナーミスマッチの造血幹細胞移植後にPLSを発症した症例を経験した。移植後早期の急激な貧血については、感染やGVHDなどの免疫反応以外にも溶血性貧血としてPLSを考慮する必要がある。ドナー由来抗体の検出がPLSの診断に有用であり、輸血部門として抗体の早期発見や診断を確実にするため、運用の見直しを行った。本症例を通じて、PLSの早期診断には自動輸血検査装置を含めた包括的な血清学的評価と臨床情報の集約が鍵となることが示唆された。今後は診療科と輸血部門の連携をさらに深め、臨床経過の把握やドナー由来抗体検出の有無に関するフィードバックをより確実に行う必要性を認識した。

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) Worel N: ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43 (1): 3—12, 2016. doi: 10.1159/000441507.
- 2) Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, et al: Donor-Derived Red Blood Cell Antibodies and Immune Hemolysis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Blood*, 67(1): 177—181, 1986. doi: 10.1182/blood.V67.1.177.177.
- 3) 原 正樹, 森戸 卓, 大橋一輝, 他: ABO血液型不適合・同種造血幹細胞移植後にpassenger lymphocyte syndromeを併発し、急性腎不全に至った症例. *日本透析学会誌*, 45 (3): 273—279, 2012.
- 4) Sobue K, Okuda M, Kuribayashi T, et al: Passenger lymphocyte syndrome in living donor kidney transplantation after rituximab treatment. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy*, 69 (1): 15—19, 2023. doi: 10.3925/jjtc.69.15.
- 5) Migdady Y, Pang Y, Kalsi SS, et al: Post-hematopoietic stem cell transplantation immune-mediated anemia: a literature review and novel therapeutics. *Blood Adv*, 6 (8): 2707—2721, 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.202106279.

- 6) Nadarajah L, Ashman N, Thuraisingham R, et al: Literature Review of Passenger Lymphocyte Syndrome Following Renal Transplantation and Two Case Reports. *American Journal of Transplantation*, 13: 1594—1600, 2013. doi: 10.1002/ajt.12219.
- 7) Watz E, Remberger M, Ringden O, et al: Analysis of Donor and Recipient ABO Incompatibility and Antibody-Associated Complications after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20 (2): 264—271, 2014. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.011.
- 8) Ramsey G: Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion (Paris)*, 31 (1): 76—86, 1991. doi: 10.1046/j.1537-2995.1991.31191096190.x.
- 9) Worel N, Greinix HT, Keil F, et al: Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion (Paris)*, 42 (10): 1293—1301, 2002. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00209.x.
- 10) Petz LD: Immune Hemolysis Associated With Transplantation. *Semin Hematol*, 42 (3): 145—155, 2005. doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.017.
- 11) Bolan CD, Childs RW, Procter JL, et al: Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol*, 112 (3): 787—795, 2001. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02587.x.
- 12) 加藤千秋, 渡邊友美, 遠藤比呂子, 松下 正: 全自動輸血検査システム ORTHOVISION™を使用した抗体価測定. *日本輸血細胞治療学会誌*, 63 (4): 585—591, 2017.
- 13) Hidaka Y, Kawata N, Okuda M, et al: Analysis of weak reaction samples in reversed typing with column agglutination technology. *Journal of the Japan Society of Blood Transfusion*, 51 (6): 565—570, 2005. doi: 10.3925/jjtc1958.51.565.

PASSENGER LYMPHOCYTE SYNDROME AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN AN ABO MINOR MISMATCH TRANSPLANT AND OUR INSTITUTIONAL APPROACH

Hidekazu Itamura¹⁾²⁾, Mami Nakao¹⁾, Marie Yamada¹⁾, Toshiaki Nagaie²⁾, Naotomo Yamada¹⁾, Hideaki Nakamura¹⁾, Toshihiko Ando²⁾, Shinya Kimura¹⁾²⁾ and Eisaburo Sueoka³⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Saga University Hospital

²⁾Division of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

³⁾Next-generation Medical Research Institute, General Incorporated Association Yuai Social Welfare Organization

Abstract:

Passenger lymphocyte syndrome (PLS) is a type of hemolytic anemia that arises after hematopoietic stem cell or solid organ transplantation when a minor ABO blood type mismatch is present. We describe the case of a Japanese woman with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia who developed PLS following stem cell transplantation from an O-type RhD-positive donor to an A-type RhD-positive recipient. On post-transplant day 29, the patient experienced a rapid decrease in hemoglobin to 5.8g/dl and elevated LDH levels. Anti-A antibodies were identified through crossmatch and direct Coombs tests, confirming PLS. Anti-A antibodies remained detectable until day 35 using the saline method and until day 69 using the PEG-IAT method. Archived sample testing revealed anti-A antibodies from day 10, indicating an earlier onset of the syndrome. Recognition of PLS as a potential cause of early post-transplant hemolytic anemia is essential. Accurate diagnosis and management are critically dependent on the use of automated blood typing and crossmatch systems, including indirect antiglobulin tests, and the communication of clinical and post-transplant data with clinicians.

Keywords:

passenger lymphocyte syndrome, donor-derived antibody, ABO mismatch transplantation, hemolytic anemia