稀少な D--血液型の急性骨髄性白血病に対する血縁者間末梢血幹細胞移植

岡村郁恵, 小倉和外, 池田宇次

静岡県立静岡がんセンター 血液・幹細胞移植科

D--血液型は非常に希な Rh 系血液型で, 日本人での頻度は 20 万人に 1 人とされる。輸血や妊娠などの免疫刺激により, 高頻度抗原である Rh17 抗原に対する抗体を産生しやすく, 溶血性輸血副作用の原因となる。このたび本血液型の症例に血縁者間末梢血幹細胞移植を行った。症例は 26 歳男性で, AML with t (8; 21) (q22; q22) と診断したが, 中枢神経浸潤と髄外白血病を伴っており, 第一寛解期に HLA 一致同胞から末梢血幹細胞移植を行った。赤血球製剤の確保が困難であり, 移植に備えて自己血貯血を行った。生着は速やかで自己血以外の赤血球輸血を必要としなかった。移植後約 5 ヶ月で, 血液型はドナー型となり不規則抗体は陰性化した。造血幹細胞移植症例における不規則抗体の頻度や移植に及ぼす影響に関する報告は僅かで, とくに D--血液型の症例に同種移植を行い得た報告はない。貴重な症例を経験したため報告する。(日本造血細胞移植学会誌 3(3): 93-96, 2014.)

緒言

D--型は Rh 系に属する希少な血液型で, 日本人での頻度は 20 万人に 1 人とされる。輸血や妊娠などの免疫刺激により, 高頻度抗原 (陽性頻度が 99% 以上) である Rh17 抗原に対する抗体を産生しやすく, 溶血性輸血副作用の原因となる¹。このたび抗 Rh17 抗体を保有し赤血球製剤の確保が困難な, D--型の急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 症例に対する同種末梢血幹細胞移植 (allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, allo-PBSCT) を経験したので報告する。

症例

患者: 26 歳, 男性。

現病歴: 膀胱直腸障害と複視, 前胸部腫瘤を契機に, AML with t (8; 21) (q22; q22) と診断された。中枢神経浸潤と髄外腫瘤を伴っていた。シタラビン大量療法 (High dose Ara-C, HDAC) 1 コースで血液学的寛解を得て, 地固め療法 (HDAC) 1 コースを行ったが, 分子生物学的寛解 (molecular CR, mCR) には到達しなかった。中枢神経病変がコントロールでき, 同種移植目的で当院へ転院となった。

臨床経過: JALSG 予後リスク²低リスク群だが, 髄外白

血病を伴い, HLA 一致同胞ドナーを得たため, 第一寛解期の同種移植適応と判断した³。地固め療法 (HDAC) 2 コース目を開始後, 抗 Rh17 抗体を保有する D--血液型であると判明した。化学療法に伴う貧血に対して D--型の解凍赤血球製剤を輸血したが, 効果は限定的で十分量の製剤確保は困難だった。mCR を得たため, 化学療法を中断し, 移植に向けて自己血貯血 (スイッチバック法⁴で計 1200 ml) を行った。白血球除去フィルタ付き採血キットを用い, 自己血に対して放射線照射 (15Gy) を行った。約 3 ヶ月間の化学療法中断となったが, mCR を維持していた (Figure 1)。busulfex 12.8 mg/kg + cyclophosphamide 120 mg/kg を移植前治療に用い, HLA 一致同胞ドナーから allo-PBSCT を行った (CD34 陽性細胞数 4.2×10^6 /kg)。ドナーは Rh 系 CcDEe 型で不規則抗体陰性だった。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 予防として, tacrolimus と short-term methotrexate を用いた。生着は, 白血球 day11, 赤血球 day13, 血小板 (2 万/ μ l) day14, 血小板 (5 万/ μ l) day27 で, 自己血以外の赤血球輸血を必要としなかった。急性 GVHD は skin stage-1 のみの Grade-I で治療を必要とせず, day42 に退院した (Figure 2)。移植後 1, 3, 6 ヶ月の骨髓は完全ドナー型で mCR を維持していた。移植後約 5 ヶ月で, 血液型はドナー型となり, 不規則抗体は陰性化した。

Submitted April 23, 2014; Accepted May 27, 2014

Key words: Rh variant, D--phenotype, irregular antibody, stem cell transplantation, acute myeloid leukemia

Correspondence: Takashi Ikeda, Division of Hematology and Stem Cell Transplantation, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-chou, Suntou-gun, Shizuoka 411-8777, Japan. E-mail: t.ikeda@sechr.jp.

dx.doi.org/10.7889/hct.3.93 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. Clinical course before transplantation: HDAC (4000 mg/m² per day × five days); PBSCH, peripheral blood stem cell harvest; ABD, autologous blood donation; RBC, red blood cell.

Figure 2. Clinical course after transplantation: ivBU/CY, intravenous busulfex 12.8 mg/kg and cyclophosphamide 120 mg/kg injection; SMTX, short-term methotrexate (10 mg/m² on day 1, 7 mg/m² on days 3 and 6); allo-PBSCT, allogeneic peripheral blood stem cell transplantation; GVHD, graft-versus-host disease; ABT, autologous blood transfusion.

考察

本例は、稀少で重大な不規則抗体（抗Rh17抗体）を保有するD--血液型のAML症例にallo-PBSCTを行った初めての報告である。

D--型はRHCE遺伝子の欠損により、Rh系のD抗原以外のC, c, E, e抗原を欠損し、溶血性輸血副作用の原因となる抗Rh17抗体を産生しやすい⁵。通常行う血液型検査はD抗原の有無のみを確認するため、D抗原に異常のないD--型はRh陽性と判定され、見過ごされやすい。本邦では2011年3月末時点でD--型の献血登録者104人で、年間約50単位が供給されている⁶。希な血液型の赤血球濃厚液は-80℃で10年間保存され、輸血時に解凍赤血球製剤として用いるが、供給量や輸血効果に限りがある。

日本人患者群における不規則抗体検出率は約1~2%とされている⁷。Erkerらの報告では、血液疾患に対してallo-PBSCTを行った143例のうち16.1%で不規則抗体を検出し、輸血必要量や生着、生存割合、急性GVHDの発現に影響はなかった⁸。造血細胞移植症例は頻回の輸血歴を有することが多く、不規則抗体保有割合が高いと予想されるが、検出頻度や移植への影響についての報告は僅かである。

本例は、発症時の不規則抗体は陰性で、その後の輸血により抗Rh17抗体を産生したと考えられる。解凍赤血球製剤の供給量や輸血効果を考慮し、同種移植に備えて自己血貯血を選択した。不規則抗体の存在は生着に影響しなかった。適切な不規則抗体スクリーニングの重要性とともに、希な血液型患者でも、早期に骨髓回復を得られる移植ソースの選択と、可能な限り最大量の自己血を準備することで、安全に同種移植を行い得ることが示唆された。

筆者役割

論文執筆は岡村郁恵が行い、池田宇次がその内容に関して助言を行った。岡村郁恵、小倉和外、池田宇次が患者診療に携わった。

利益相反の開示

本論文に関連し、各著者とも開示すべき利益相反はありません。

文献

1. 内川誠. Rh血液型抗原とその変異型. 遠山博. 輸血学改訂第3版. 中外医学社. 2004; 234-236.
2. Kuriyama K, Yoshida S, Imanishi D et al. Scoring systems for predicting prognoses of the patients with AML treated according to the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) protocols. *Rinsho Ketsueki*. 1998; **39**: 98-102.
3. Pileri SA, Ascani S, Cox MC et al. Myeloid sarcoma: clinicopathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007; **21**: 340-350.
4. 高橋孝喜. 自己血輸血. 遠山博. 輸血学改訂第3版. 中外医学社. 2004; 830-851.
5. 日本赤十字社大阪府赤十字血液センター. 平成22年度年報. 大阪府血液センター. 2011; 108-119.
6. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system; a review. *Blood*. 2000; **95**: 375-387.
7. Takeshita A, Watanabe H, Fijihara H et al. Collaborative study of irregular erythrocyte antibodies in Japan: results from the Japanese study group of allo-immunity and antigen diversity in Asian populations. *Transfusion and Apheresis Science*. 2010; **42**: 3-8.
8. Erker CG, Steins MB, Fischer RJ et al. The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2005; **45**: 1382-1390.

Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for an acute myeloid leukemia patient with a rare Rh-variant D— phenotype

Ikue Okamura, Kazuto Ogura, and Takashi Ikeda

Division of Hematology and Stem Cell Transplantation, Shizuoka Cancer Center

Abstract

We here report a rare case of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (allo-PBSCT) for an acute myeloid leukemia (AML) patient with the Rh-variant D— phenotype.

People whose red blood cells (RBCs) have a rare deleted Rh phenotype (D—) readily produce anti-Rh17 alloantibodies (an antibody to the RhCc/Ee protein). This causes clinical complications resulting from RBC destruction due to the interaction of alloantibodies with RBCs carrying the corresponding antigen. Consequently, patients with such variants who have formed alloantibodies pose a challenge for transfusions given the scarcity of compatible donors. In fact, in Japan, only 1 in 200,000 individuals are eligible donors.

A 26-year-old male AML patient underwent allo-PBSCT from an HLA-matched sibling donor. He had the rare D— phenotype and developed anti-Rh17 alloantibodies before allo-PBSCT. Given the scarcity of compatible blood donors for transfusions, the patient required autologous blood donations in preparation for allo-PBSCT. RBC engraftment was prompt during allo-PBSCT; thus, no unscheduled RBC blood transfusion was required. Five months later, his blood type changed to that of his sibling donor, and no irregular antibodies to RBCs were detected. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 3(3): 93-96, 2014.)