

第38回京阪血液研究会

# 移植後（PBSCT）の 免疫関連病態の検討

輸血検査業務を通じて...

医療法人 明和病院 臨床検査部  
高橋桂子 澁谷江里香 戸谷恵美  
楠原瑞貴 西川あゆみ  
同 血液内科  
林邦雄

2016年9月17日

## 概要

- 42歳男性
- 2013年12月急性骨髄性白血病と診断
  - 職場の健診で異常を指摘され、精査受診
- 直ちに、化学療法開始
- 2014年3月、完全寛解に到達、退院
- 外来通院にて経過フォロー
- 2015年2月、再発
  - 遺伝子学的再発 WT1上昇
  - 約一年後
- 2015年6月、同種末梢血幹細胞移植施行(異型)
  - Donorは実弟
  - Recipient: B型 Donor: A型 Bi-directional不適合
  - HLA1座不適合 GVH: HVG = 1:3

## 種々の事例

### I 異型造血幹細胞移植による血液型の変化

### II 移植後の感染対策 ～サイトメガロウイルス～

### III 移植後の感染対策 ～水痘帯状疱疹ウイルス～

### IV 不規則抗体保有の動向



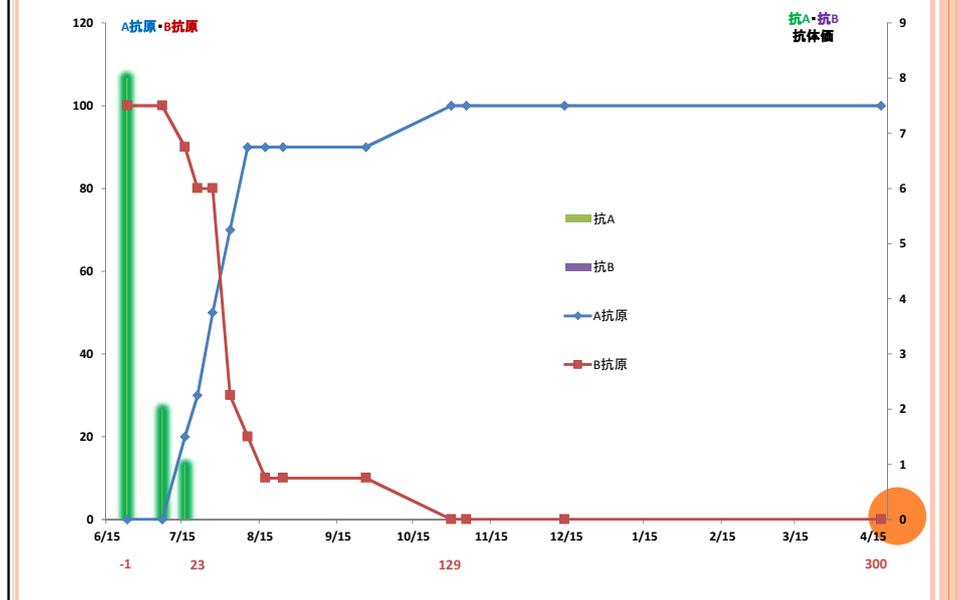
## 不適合(異型)PBSCTの輸血対応

不適合移植 種類	RBC					PLT、FFP					
	前処置前	前処置開始	移植後	Coombs(-) Pt抗体(-)	Pt血球(-)	前処置前	前処置開始	移植後	Coombs(-) Pt抗体(-)	Pt血球(-)	
Major	O→A	O	O	O	A	A	O	A	A	A	A
	O→B	O	O	O	B	B	O	B	B	B	B
	O→AB	O	O	O	AB	AB	O	AB	AB	AB	AB
	A→AB	A	A	A	AB	AB	A	AB	AB	AB	AB
	B→AB	B	B	B	AB	AB	B	AB	AB	AB	AB
	A→O	A	O	O	O	O	A	A	A	A	O
Minor	B→O	B	O	O	O	O	B	B	B	B	O
	AB→B	AB	B	B	B	B	AB	AB	AB	AB	B
	AB→A	AB	A	A	A	A	AB	AB	AB	AB	A
	AB→O	AB	O	O	O	O	AB	AB	AB	AB	O
	<b>B→A</b>	<b>B</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>AB</b>	<b>AB</b>	<b>AB</b>	<b>A</b>
<b>Bi-directional</b>	A→B	A	O	O	B	B	A	AB	AB	AB	B

- 前処置開始からDonor血に移行まで5段階で選択血変化
- 各段階を把握するための検査が必要
  - 血液型抗原の推移
  - 規則抗体(抗A 抗B)の推移
  - 直接抗グロブリン試験



## 血液型の移行経緯



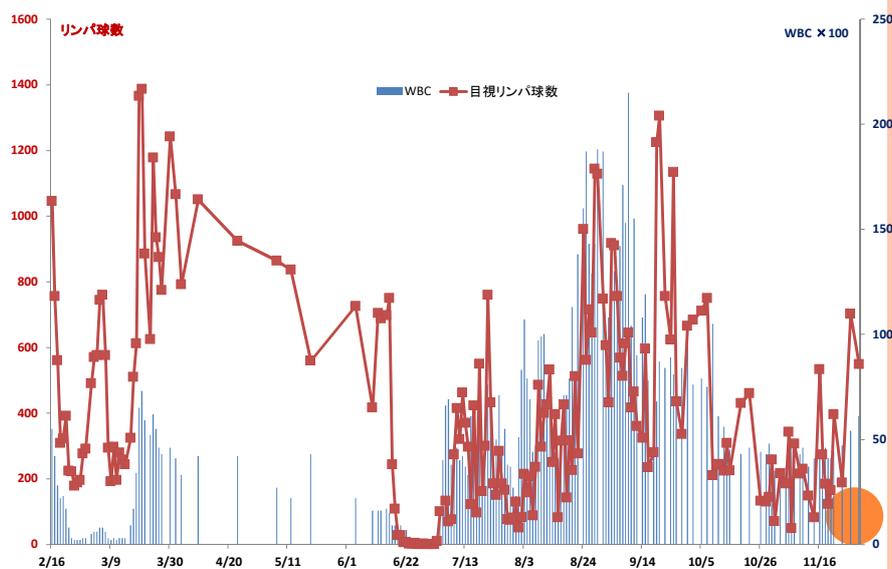
## 異型幹細胞移植による 血液型変化と規則抗体の推移

- 移植23日後、Donor由来のA抗原検出
  - A抗原 B抗原、両抗原を検出
  - 抗A、抗B試薬との反応は、部分凝集
- 移植28日後、Recipient由来の抗A消失
  - RBC輸血はDonor由来A型で対応
- 移植129日後、Recipient由来のB抗原消失
  - Donor血移行を確認
  - PC輸血Donor由来A型で対応
  - 赤血球の平均寿命、120日(通説)と合致
- Donor由来の抗Bは認めていない

何故Donor由来の  
抗Bは検出出来ないのか？



### 液性免疫を担うリンパ球の産生



## ABO式血液型抗原の分布

### ○臓器、組織

- 多い: 胃、十二指腸、腎臓、唾液腺、食道
- 少ない: 脳、脂肪組織、硝子体、水晶体

### ○分泌液、体液

- 多い: 唾液、精液、胃液、卵巣囊腫液

**造血幹細胞はDonor由来に移行したが  
その他の細胞はRecipient由来のまま**



## 何故Donor由来の 抗Bは検出出来ないのか

- Donor由来の抗体も産生されていると推測
  - 免疫系の細胞も立ち上がっている
- 造血系細胞以外の組織・臓器等に発現している  
Recipient由来のABO抗原で  
消費中和されているのでは



## 種々の事例

I 異型造血幹細胞移植による血液型の変化

II 移植後の感染対策 ～サイトメガロウイルス～

III 移植後の感染対策 ～水痘帯状疱疹ウイルス～

IV 不規則抗体保有の動向



## 移植後の感染症対策 ①

- 高度の易感染状態
  - 造血幹細胞が分化増殖し好中球が出現するまで
- GVHD予防の為、免疫抑制剤の長期投与
  - Tリンパ球機能を抑制
- 細胞性免疫不全、液性免疫不全の長期持続
  - さまざまなウイルス感染症発症の危険性
- 移植後合併症としてCMV感染症に注意
  - CMVは種々の臓器を標的とする
  - 多彩な臨床像を呈する
  - 日本人90%以上が既感染、移植後の再活性化
  - 移植細胞や輸血製剤を介した感染



## CMV感染状況の確認

### ○ Recipient

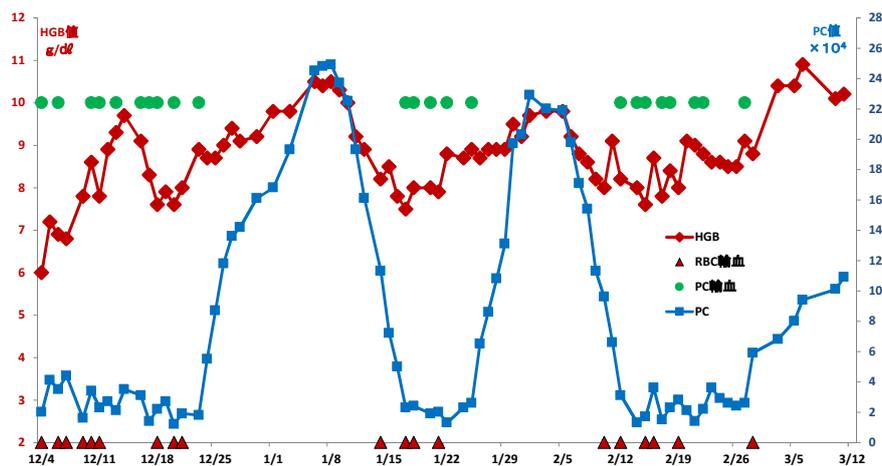
	CMV/C7HRP	CMV IgG	CMV IgM	
2013/12/4		<2.0	0.47	AMLと診断
2014/1/17		<2.0	0.33	
2015/2/27		<2.0	0.39	
2015/6/4		<2.0	0.28	
2015/6/22	(-)			PBSCT前
2015/7/21	(-)			
2015/8/10	(-)			
2016/6/23	(-)			PBSCT一年後

### ○ Donor

	CMV/C7HRP	CMV IgG	CMV IgM
2015/2/26		<2.0	0.35

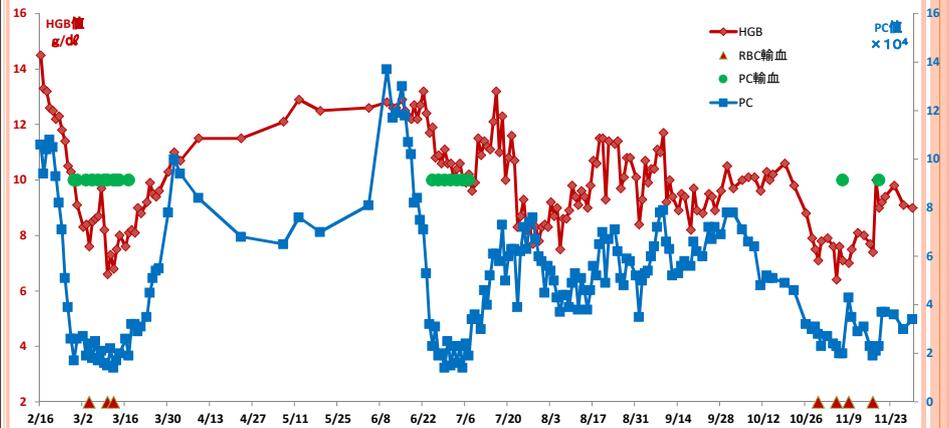
### ○ 移植前に非感染と判明 (Recipient・Donor共に)

## AML診断から寛解までの輸血状況



- ・2013年12月4日～2014年3月12日 約3カ月半
- ・赤血球製剤 38単位、血小板製剤 230単位、42製剤を輸血

## 再発から移植後150日までの輸血状況



- ・2015年2月16日～2015年11月23日 約9カ月間
- ・赤血球製剤 14単位、血小板製剤 200単位、27製剤を輸血
- ・CMV陰性対応は、11製剤のみ

## 度重なる輸血にもかかわらず CMV感染が起きなかった！

- 薬剤によるコントロールが上手くいったのか
  - 免疫抑制剤
  - 免疫グロブリン製剤の補充
  - 抗菌薬の予防投与
  - G-CSFの投与
- 偶然と幸運がもたらした奇跡なのか

## 輸血製剤によるCMV感染を防げた理由

- 寛解導入療法などの易感染状態は免疫抑制剤によるそれに比べれば程度は低い
- 保存前白血球除去製剤の導入  
＝残存白血球数1バッグあたり $1 \times 10^6$ 個以下
- 抗体検査なしで白除のみ実施した製剤の感染リスク  
全体: 1/13,575,000  
RBC: 1/7,790,000  
PCではリスクゼロ
  - Vox Sanguinis (2015) 109, 11-17

## 輸血用血液製剤の安全性の向上

## 種々の事例

- I 異型造血幹細胞移植による血液型の変化
- II 移植後の感染対策 ～サイトメガロウイルス～
- III 移植後の感染対策 ～水痘帯状疱疹ウイルス～
- IV 不規則抗体保有の動向

## 移植後の感染対策 ②

- 高度の易感染状態
- CMVウイルス以外にも注意を要するウイルスがある
  - 単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)
- 両ウイルス共、アシクロビルの長期予防投与が必要
  - 潜伏感染し易感染状態で再活性化する
- VZVは初感染では水痘として発症する
  - 再活性化による回帰感染では帯状疱疹として発症



**移植後約300Dayで水痘を発症！！**  
**初感染**

## 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)検査

### ○ Recipient

	VZV IgG	VZV IgM	備考
2013/12/4	14.8	0.37	既感染
2015/2/27	16.5	0.31	既感染
2015/6/4	15.9	0.40	既感染
2016/4/14	<2.0	0.45	非感染
2016/4/28	11.4	2.04	感染
2016/5/12	13.7	2.40	感染
2016/6/9	9.6	1.54	感染
2016/6/23	14.4	1.82	感染

2015/6/25 PBST

### ○ Donor

	VZV IgG	VZV IgM	備考
2015/2/26	<2.0	0.22	非感染

## その他のウイルス検査

### ○ Recipient

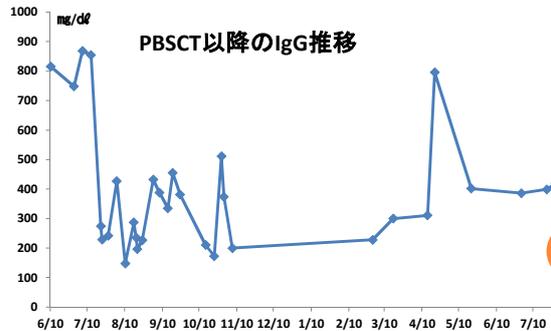
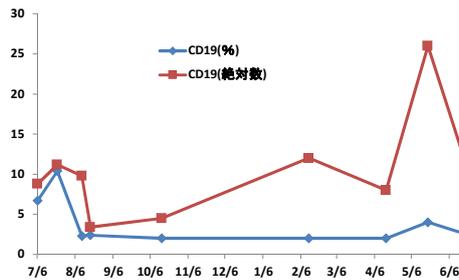
既感染 非感染

	EBV		風疹		麻疹		HSV		ムンプス	
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
2015/2/27	20	<10	18.7	0.85	15.3	0.06	<2.0	0.13	2.0	0.06
2015/6/4	20	<10	56.7	0.48	15.2	0.10	<2.0	0.22	2.1	0.10
2015/6/25 PBSCT										
2016/5/20	10	<10	>=128	1.11	7.0	0.06				
2016/6/30							6.9	0.20	<2.0	0.04
2016/9/8							6.1	0.17	<2.0	0.02

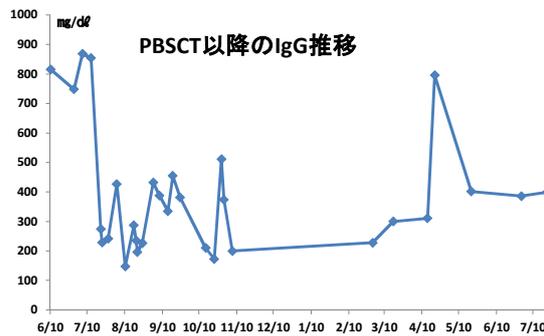
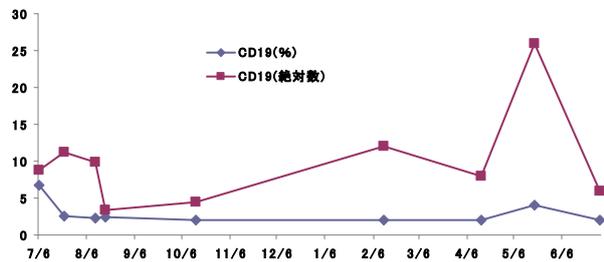
### ○ Donor

	EBV		風疹		麻疹		HSV		ムンプス	
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
2015/2/27	40	<10	19.5	0.29	14.3	0.16	>=128	0.14	4.2	0.13

## 水痘発症に対する免疫反応



## 水痘発症に対する免疫反応



## 水痘発症に対する免疫反応

- 移植後、Donor由来の免疫ネットワークにリセットされた
  - 免疫細胞は非感染状態
- 初感染として水痘を発症
- 無事治癒し得た
  - = Donor由来免疫細胞が正常に回復
    - 成熟B細胞に発現するCD19の増加
    - 免疫グロブリンIgGの増加

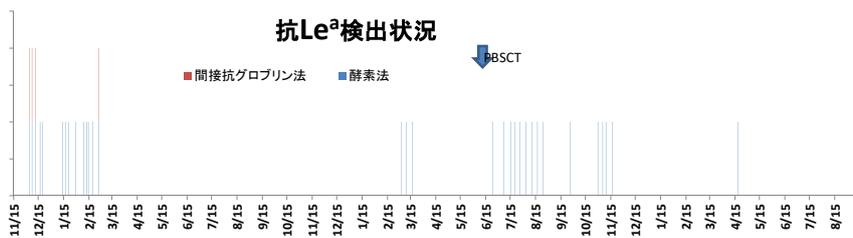
## 種々の事例

- I 異型造血幹細胞移植による血液型の変化
- II 移植後の感染対策 ～サイトメガロウイルス～
- III 移植後の感染対策 ～水痘帯状疱疹ウイルス～
- IV 不規則抗体保有の動向



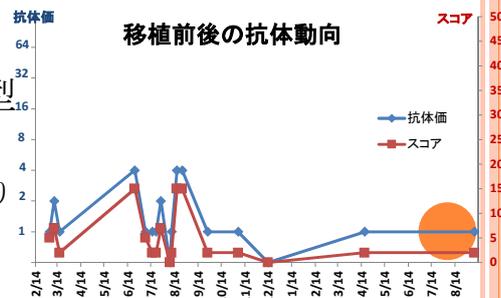
## 不規則抗体の動向

○ 抗Le<sup>a</sup>抗体検出(2013/12/4同定)



○ 移植後のLewis血液型

- Le(a-b-)
- 抗体産生の可能性あり



## 不規則抗体の動向

- 間接抗グロブリン法での検出は初期のみ  
酵素法(Br法)でしか検出できない
- 移植後も不規則抗体(抗Le<sup>a</sup>)は消失しない
- VZVの様にDonor由来ネットワークに  
リセットされないのか
- 今後の輸血対応はどうしたらよいか
  - 臨床的意義のない抗体として選択しない
  - 残存メモリー細胞を考慮し選択する
  - 抗体産生の可能性があるので選択する

## まとめ

- I 異型造血幹細胞移植による血液型の変化
  - 移植後28日で抗A消失、移植129日でDonor血移行
  - Donor由来の抗Bは未検出(体細胞中の型物質で中和)
- II 移植後の感染対策 ～サイトメガロウイルス～
  - CMVフリー血を幾度も輸血したが感染していない
  - 血液製剤の安全性が向上している(保存前白血球除去製剤)
- III 移植後の感染対策 ～水痘帯状疱疹ウイルス～
  - Donor由来の免疫ネットワークにリセットされた
  - VZVが初感染として水痘を発症した
  - Donor由来の免疫細胞により治療し得た
- IV 不規則抗体保有の動向
  - 移植後442日を経ても消えない不規則抗体
  - 今後の輸血対応に苦慮している

## 総括

- 一連のAML治療において輸血検査業務を通じて種々の事例を経験した
- 造血幹細胞移植後の感染対策の重要性を改めて認識した
- 血液製剤の安全性が向上している事は理解したが、患者様のために特殊血(CMV陰性血など)手配の労は継続したい
- 検出し続けている不規則抗体への対応のアドバイスいただきたい
- この経験を今後の輸血検査業務に役立てたい

ご清聴ありがとうございました