

<症 例>

Major ABO不適合非血縁者間骨髄移植後の赤芽球癆に対し 血漿交換が奏効した慢性骨髄性白血病

大阪赤十字病院 血液内科¹⁾, 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科²⁾, 北野病院 血液内科³⁾
蝶名林和久¹⁾ 渡邊光正¹⁾ 諫田淳也²⁾ 有馬靖佳³⁾ 通堂 満¹⁾

Successful treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible unrelated bone marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia with plasma exchange

Kazuhisa CHONABAYASHI¹⁾, Mitsumasa WATANABE¹⁾, Junya KANDA²⁾,
Nobuyoshi ARIMA³⁾, Mitsuru TSUDO¹⁾
Department of Hematology, Osaka Red Cross Hospital¹⁾
Departement of Hematology and Oncology, Kyoto University Hospital²⁾
Department of Hematology, Kitano Hospital³⁾

Key words : pure red cell aplasia, major ABO incompatibility, bone marrow transplantation, plasma exchange

はじめに

major ABO不適合は、同種移植後赤芽球癆 (PRCA) の原因となる¹⁾²⁾。その機序は、患者血漿中に含まれる抗A抗B凝集素抗体あるいは細胞障害性Tリンパ球によって、ドナーの赤芽球系造血幹細胞が抑制されるためとされている³⁾⁴⁾。赤血球輸血で対処しているうちに改善する例が多いが、移植後1年以上経過しても回復しない例も報告されている。長期間改善の見られないPRCA症例では血漿交換や免疫吸着療法が有効であることが知られているが⁴⁾、本邦での報告は少ない。また非血縁者間移植後ではPRCAの発症は稀であるとされている⁵⁾。今回、我々は非血縁者間骨髄移植 (BMT) 後にPRCAをきたし、血漿交換が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳，男性。
主 訴：非血縁者間BMT目的。
既往歴：特記すべき事項なし。
家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2003年7月に四肢関節痛を自覚し、血液内科を初診。FISH法にて骨髄中フィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性細胞を81%認め、慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期と診断した。7月10日にimatinib mesylate (以後, imatinib) 400mgを開始後、血液学的完全寛解となり、Ph陽性細胞は10月23日にはFISH法にて44.5%と減少を認めた。しかし2004年2月26日にPh陽性細胞は50%と上昇し、1%にdouble Phの核型進展を認め、4月には末梢血中に芽細胞が1%程度出現し、CMLの移行期再発と診断した。imatinibを800mgまで増量後再度血液学的寛解が得られたが、7月7日FISH法にてdouble Ph陽性細胞は84%とかえって増加を認めた。8月頃より骨髄抑制をきたし、imatinibを400mgまで減量した。血縁にはHLA 1座不一致までのドナーはなく、骨髄バンク (JMDP) からのBMTのため、8月24日入院となった。入院時現症：身長：176cm，体重：75kg，血圧：122/60mmHg，脈拍：66/分 整，体温：36.6℃。眼瞼結膜貧血あり。表在リンパ節腫大なし。胸部聴診上異常なし。肝脾触知せず。神経学的異常所見なし。

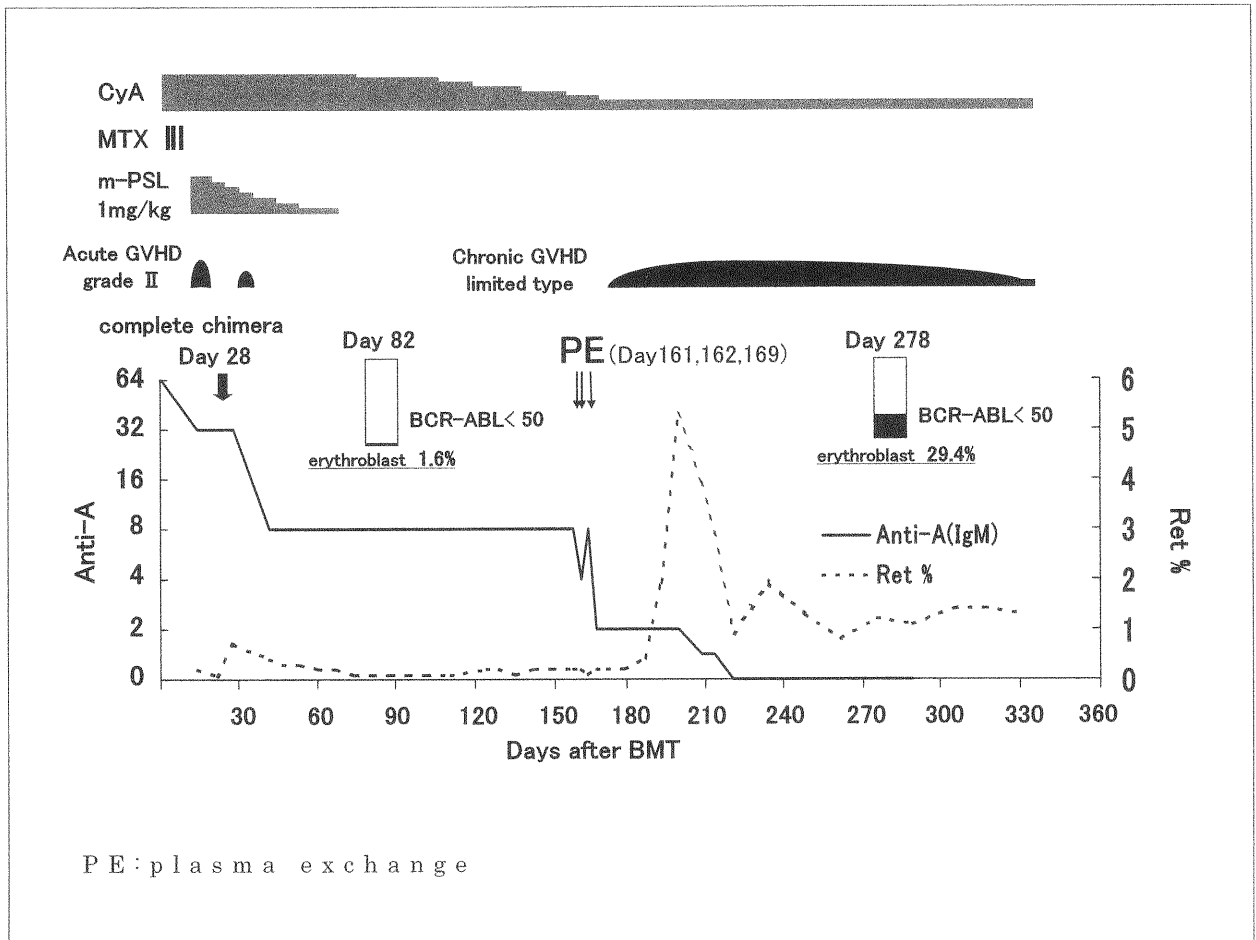


Fig. 1 Clinical course

入院時検査所見：末梢血はWBC 1260/ μ l (Stab 1.0%, Seg 24.0%, Lymph 70.0%, Mono 5.0%), Hb 8.0g/dl, Plt 5.4万/ μ lと汎血球減少を認めた。骨髓はNCC 25600/ μ l, 芽細胞0.6%, M/E比0.63と全体に低形成で, FISH法でPh陽性細胞を46%, double Ph陽性細胞を40%認め, 定量PCRでMajor BCR-ABL 78万コピー/ μ gRNAと高値であった。

入院後経過 (Fig.1) : 9月1日でimatinibを中止した。脾照射 8 Gy後, busulfan 8 mg/kg, cyclophosphamide 120mg/kg, TBI 10 Gyにて前処置を行い, 9月15日にHLA一致のJMDPドナーより同種骨髓移植を施行した。患者O型, ドナーA型のmajor ABO不適合で, 移植前の患者IgM抗A抗体価は64倍であった。GVHD 予防はcyclosporin (CyA), 短期methotrexate療法を用いた。移植後Day 11に発熱を伴う急性GVHD (皮膚stage 3, grade

II) が出現するも, methylprednisolone (m-PSL) 1 mg/kgにて速やかに消退した。以後m-PSLは徐々に減量し, Day 68で中止した。Day 12に好中球生着 (好中球 $>500/\mu$ l), Day 18には血小板生着 (血小板 >2 万/ μ l)を確認した。Day 28には完全キメラを達成し, BCR-ABL遺伝子は速やかに感度以下となった。IgM抗A抗体価はDay 40には8倍まで低下したが, Day 60を過ぎても網赤血球0.1-0.2%と増加を認めず, 週1回程度の洗浄赤血球輸血依存の状態が持続した。Day 82の骨髓穿刺像では赤芽球が1.6%と著明な赤芽球系低形成像を呈しており, PRCAと診断した。CyAの漸減にもかかわらず, 長期にわたる輸血依存状態のため血漿交換 (PE) の施行を決定し, Day 161, 162, 169に計3回行った。置換液には5%アルブミン製剤を用い, 1回処理量は3300ml (約50ml/kg)とした。2回目のPE終了後もIgM抗A抗

体価は8倍のままで低下認めなかったため、処
理量を4500ml(約70ml/kg)に増やして3回
目を施行したところ、IgM抗A抗体価は2倍ま
で低下した。1回目のPE施行後33日目(Day
194)を最後に赤血球輸血は不要となった。Day

201には網赤血球は5.3%と急速に増加、引き続
きヘモグロビンも正常域に回復しPRCAは軽快
した。Day 210にはIgM抗A抗体価は消失し
た(Table 1)。

Table 1 Laboratory findings before and after plasma exchange

before plasma exchange (Day 160)			after plasma exchange (Day 278)		
Peripheral blood					
WBC	1790	/ μ l	2830	/ μ l	
Stab	2.0	%	2.0	%	
Seg	51.0	%	48.3	%	
Eosino	3.0	%	2.5	%	
Baso	2.0	%	0.4	%	
Mono	6.0	%	5.7	%	
Lymph	36.0	%	43.1	%	
RBC	149x10 ⁴	/ μ l	341x10 ⁴	/ μ l	
Hb	4.2	g/dl	12.1	g/dl	
Ht	13.0	%	36.1	%	
Plt	9.4x10 ⁴	/ μ l	12.2x10 ⁴	/ μ l	
Ret	0.2	%	1.2	%	
T-Bil	1.0	mg/dl	0.9	mg/dl	
GOT	20	IU/l	57	IU/l	
GPT	36	IU/l	92	IU/l	
LDH	162	IU/l	207	IU/l	
ALP	173	IU/l	547	IU/l	
Hp	95	mg/dl	<12	mg/dl	
Anti-A(IgM)	8		0		
Anti-A(IgG)	32		1		
Bone marrow					
NCC	2.0x10 ⁴	/ μ l	14.9x10 ⁴	/ μ l	
M/E	28.7		1.6		
Ebl	1.8	%	29.4	%	
BCR-ABL	<50	copies/ μ gRNA	<50	copies/ μ gRNA	

考 察

major ABO不適合同種移植後のPRCAは一般的には、移植後60日目を経過しても網赤血球低値 (Ret < 1%) で赤血球輸血依存の状態と定義されている⁶⁾。診断確定には感染症、薬剤による副作用及び再発などを除外し、骨髓穿刺により赤芽球系前駆細胞の著しい低形成を証明する必要がある。

PRCAのリスクとしてはCyAの使用¹⁾²⁾、A型ドナー⁷⁾、血縁者ドナー⁵⁾⁸⁾及び骨髓非破壊の前処置⁶⁾⁹⁾などが報告されている。本症例では前2者は合致するが後2者はあてはまらない。移植前の抗A抗B凝集素抗体価とPRCAの発症とは相関がないとされている⁴⁾¹⁰⁾。事実、本例でも移植前抗A抗体価は64倍であり、高値ではなかった。しかしながら、本例で見られるようにPRCA症例では長期にわたり凝集素抗体が残存することから、レシピエントの凝集素抗体産生細胞が移植後も残存し、これがPRCA発症に

重要な役割を果たしていると考えられる。非血縁者間移植後の方が血縁者間移植後より凝集素抗体価の低下が速やかでPRCAの発症のリスクが少ないというのは、非血縁者間移植でよりgraft-versus-plasma cell効果が得やすいためと考えられる⁵⁾。ただ、本例では非血縁者間移植にもかかわらずPRCAが発症した。凝集素抗体のみでドナーの赤芽球系前駆細胞に対して十分な細胞障害性を持つのかは解明されておらず、細胞性免疫機構の関与も示唆されている³⁾。

PRCAに対する治療法としては凝集素抗体価の低減を目的とする血漿交換が有効であるとされているが、その症例数は少なく、特に本邦では2例のみである¹¹⁾。有効例では数回の血漿交換を行い、おおむね30日前後で効果を認めているのが特徴である (Table 2)。本例でも5ヵ月以上続く輸血依存状態に対して3回の血漿交換を行い、約1ヶ月で劇的な網赤血球の増加を認めた。同様の目的で免疫吸着療法も有効であるが、血漿交換に比し多数回の実施が必要であ

Table 2 Clinical evaluation of PE and IA for PRCA after stem cell transplantation

	Reference	Response rate	Number of procedures	Days to reticulocytes >1%
PE	Volin L, et al ¹²⁾	0/1	1	-
	Or R, et al ³⁾	2/2	1	<30
	Labar B, et al ¹³⁾	0/1	3	-
	Ohta S, et al ¹¹⁾	2/2	1-6	20-51
	Li C, et al ¹⁴⁾	1/1	5	28
	Bavaro P et al ¹⁵⁾	0/1	5	-
	Worel N, et al ⁴⁾	4/4	2-3	16-68
	Bolan CD, et al ¹⁶⁾	1/2	2-4	<30
	Zhu KE, et al ¹⁷⁾	2/2	n.r.	n.r.
	Worel N, et al ⁶⁾	1/2	4	n.r.
	Rabitsch W, et al ¹⁸⁾	0/3	n.r.	-
	Verholen F, et al ¹⁹⁾	0/1	10	-
	this case	1/1	3	33
IA	Worel N, et al ⁴⁾	3/3	18-36	119-204
	Worel N, et al ⁶⁾	2/2	12-25	n.r.
	Rabitsch W, et al ¹⁸⁾	5/5	9-25	n.r.

PE: plasma exchange
IA: immunoadsorption
n.r.: not reported

る。ごく少数ではあるが、その他の治療法として、CyAの中止¹⁶⁾、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)療法¹³⁾、ドナーリンパ球輸注(DLI)¹⁵⁾¹⁹⁾、Rituximab²⁰⁾などが報告されている。これらはいずれもレシピエント側のリンパ球活性を低下させ、移植されたドナー造血機能を促進させているものと考えられ、血漿交換不応例においても奏効したとする報告がある¹³⁾¹⁵⁾。エリスロポエチン、副腎皮質ステロイドは奏効例の報告はあるが、一般的には無効とされている。

PRCAの治療開始時期の判断は難しく、大部分の症例は移植後Day100-200の間に施行されている。一方、PRCAはこの時期に自然軽快することも多く、自然軽快したのか治療が奏効したのかの判定は困難なことが多い。本例では血漿交換による速やかな抗A抗体価の低下と網赤血球の著増が非常によく相関し、血漿交換の有効性は明らかである。

同種移植後のPRCAに対し血漿交換は効率的に凝集素抗体価の低下が得られ、しかも効果発現までが比較的短期間であり、有力な治療手段であると考えられた。

(本症例は平成17年9月17日、第47回日本臨床血液学会総会にて発表した。)

参考文献

- 1) Snieciński IJ, Oien L, Petz LD, et al: Immunohematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 45: 530-534, 1988.
- 2) Gmur JP, Burger J, et al: Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Blood* 75: 290-295, 1990.
- 3) Or R, Naparstek E, et al: Treatment of pure red-cell aplasia following major ABO-mismatched T-cell-depleted bone marrow transplantation. Two case reports with successful response to plasmapheresis. *Transpl Int* 4: 99-102, 1991.
- 4) Worel N, Greinix HT, et al: Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 40: 543-550, 2000.
- 5) Mielcarek M, Leisenring W, et al: Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 96: 1150-1156, 2000.
- 6) Worel N, Kalhs P, et al. ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. *Transfusion* 43: 1153-1161, 2003.
- 7) Lee JH, Lee KH, et al: Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25: 179-184, 2000.
- 8) Lee JH, Choi SJ, et al: Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 120: 702-710, 2003.
- 9) Badros A, Tricot G, et al. ABO mismatch may affect engraftment in multiple myeloma patients receiving nonmyeloablative conditioning. *Transfusion* 42: 205-209, 2002.
- 10) Damodar S, George B, et al: Pre-transplant reduction of isoagglutinin titres by donor group plasma infusion does not reduce the incidence of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched transplants. *Bone Marrow Transplant* 36: 233-235, 2005.

- 11) Ohta S, Yokoyama H, et al. Apheresis therapy for prolonged red cell aplasia after major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Intern Med* 36:487-491, 1997.
- 12) Volin L, Ruutu T. Pure red-cell aplasia of long duration after major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Acta Haematol* 84:195-197, 1990.
- 13) Labar B, Bogdanic V, et al. Antilymphocyte globulin for treatment of pure red cell aplasia after major ABO incompatible marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 10:471-472, 1992.
- 14) Li C, Han M, et al. [Pure red cell aplasia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report and literature review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 20:359-361, 1999.
- 15) Bavaro P, Di Girolamo G, et al. Donor lymphocyte infusion as therapy for pure red cell aplasia following bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 104:930-931, 1999.
- 16) Bolan CD, Leitman SF, 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.
- 17) Zhu KE, Xu Y, et al. Pure red cell aplasia following major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 10:61-65, 2002.
- 18) Rabitsch W, Knobl P, et al. Prolonged red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: removal of persisting isohemagglutinins with Ig-Therasorb immunoadsorption. *Bone Marrow Transplant* 32:1015-1019, 2003.
- 19) Verhopen F, Stalder M, et al. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. *Eur J Haematol* 73:441-446, 2004.
- 20) Maschan AA, Skorobogatova EV, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 30:405-407, 2002.