

Rituximab投与脾臓温存ABO式血液型不適合者間腎移植とABO式血液型適合者間腎移植の比較検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2013-11-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 三宮, 彰仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/30283

Rituximab 投与脾臓温存 ABO 式血液型不適合者間腎移植と ABO 式血液型適合者間腎移植の比較検討

三宮彰仁¹, 小山一郎¹, 中島一朗¹, 測之上昌平¹, 寺岡 慧²

¹東京女子医科大学腎臓外科, ²国際医療福祉大学熱海病院移植外科
(2012・7・4 受領; 2012・8・14 受理)

2012・12 発行
移 植 (Vol.47 No.6)
《日本移植学会雑誌》
別 刷

■ 原 著

Rituximab 投与脾臓温存 ABO 式血液型不適合者間腎移植と ABO 式血液型適合者間腎移植の比較検討

三宮彰仁¹, 小山一郎¹, 中島一朗¹, 瀧之上昌平¹, 寺岡 慧²

Comparative study of ABO-incompatible kidney transplants using rituximab without splenectomy and ABO-compatible kidney transplants

¹Department of Surgery, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University,

²Department of Transplant Surgery, International University of Health and Welfare Atami Hospital

Akihito SANNOMIYA¹, Ichiro KOYAMA¹, Ichiro NAKAJIMA¹, Shohei FUCHINOUE¹, Satoshi TERAOKA²

【Summary】

【Objective】 In 2002, we introduced the chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for use in ABO blood type-incompatible kidney transplantation (ABO-IKT). Here, we report an evaluation of ABO-IKT using rituximab without splenectomy.

【Design】 Matched case-control study.

【Methods】 Between March 2007 and September 2011, one hundred patients underwent ABO-IKT using rituximab without splenectomy at our department. This ABO-IKT group was compared with the case-matched ABO blood type-compatible living donor kidney transplantation (ABO-CKT) group (n=100). Basic immunosuppression was the same in both groups except for the use of rituximab, preoperative plasma exchange and one-month preoperative desensitization with CNI and MMF.

【Results】 The graft survival rates in the ABO-IKT and ABO-CKT groups were 95.7% and 99.0% at 1 year, 94.2% and 99.0% at 3 years, and 94.2% and 99.0% at 5 years after transplantation ($p=0.105$). No differences in serum creatinine levels were observed in these groups at 1, 2, and 3 years after transplantation. The numbers of episodes of acute antibody-mediated rejection in the ABO-IKT and ABO-CKT groups were 6 (6%) and 6 (6%), respectively, and acute cellular rejection was observed in 2 (2%) and 14 (14%) patients, respectively ($p=0.0018$).

【Conclusion】 Inclusion of rituximab in the preoperative regimen in ABO-IKT yielded a better outcome, especially for acute cellular rejection, than that of ABO-CKT.

Keywords: ABO-incompatible, kidney transplantation, rituximab, rejection

I. 緒 言

ウィーン大学の病理学者 Karl Landsteiner が、1901 年にヒトの ABO 式血液型を発見してから¹⁾約 50 年を経た 1952 年に Hume らが、世界第 1 例目の ABO 式血液型不適合者間腎移植 (血液型不適合腎移植) を施

行している²⁾。その後 1985 年にベルギーの Alexandre らは、血液型不適合腎移植に対して、計画的な血漿交換と脾臓摘出術が有効であったと報告した³⁾。日本では、1989 年に高橋らが初めて計画的に血液型不適合腎移植を行い⁴⁾、術前に二重濾過血漿交換 (double filtration plasmapheresis : DFPP) を行い、移植時に脾臓摘出術を行うことで血液型不適合腎移植が良好な成績を得たことを報告した⁵⁾。2004 年には高橋らが、移植後レシピエントの血中に抗血液型抗体があるにもかかわらず

¹東京女子医科大学腎臓外科, ²国際医療福祉大学熱海病院移植外科

(2012・7・4 受領; 2012・8・14 受理)

らず、抗原抗体反応すなわち液性拒絶反応が発生しない現象を accommodation と提唱し、その機序を報告した⁶⁾。

近年、B 細胞表面に発現する CD20 を標的分子とするキメラ型モノクローナル抗体 rituximab を用いることにより、抗体産生を効果的に抑制することが可能であると考えられ、2002 年に当科において国内外で初めて血液型不適合腎移植に rituximab を投与し、良好な成績が得られた^{7,8)}。そしてわれわれは、2007 年 3 月より血液型不適合腎移植に対し、rituximab を投与し脾臓を温存するプロトコールを開始した。

本論文は、血液型不適合腎移植における rituximab の効果を検討する目的で、rituximab を投与し脾臓を温存する血液型不適合腎移植と、rituximab を投与しない血液型適合腎移植の臨床経過ならびに拒絶反応や生着率などについて比較した。

II. 対象と方法

1. 対象

2007 年 3 月から 2011 年 9 月までに脾臓摘出術を施行せず rituximab を投与した ABO 式血液型不適合者間腎移植症例 100 例を血液型不適合群とし、血液型不適合群と同時期に施行した ABO 式血液型適合者間腎移植の中からドナーの年齢・性別、レシピエントの年齢・性別、移植前透析期間、移植後退院時の血清クレアチニン値をマッチさせて選択した 100 例を血液型適合群とする、対症例対照研究 (matched case-control

study) とした。

2. 免疫抑制療法

血液不適合群の免疫抑制プロトコールを図 1 に示す。移植前の減感作療法として、移植 1 カ月前よりカルシニューリン阻害剤 (CNI) として tacrolimus (Tac) 1 mg または cyclosporine A (CsA) 50 mg と代謝拮抗剤として mycophenolate mofeti (MMF) 250 mg を分 1 で内服した。移植 4 日から 6 日前に rituximab を静脈内投与する。最初の 11 例は 500 mg の 1 回投与だったが、その後 44 例に 200 mg の 1 回投与、45 例に 100 mg の 1 回投与とした。移植 5 日前より Tac 0.1 mg/kg または CsA 6 mg/kg 分 2, MMF 2,000 mg 分 2 で内服を開始する。Methylprednisolone (MP) は移植当日 500 mg で開始して、徐々に減量して最終的に 4 mg で維持したが、症例によってはステロイドを術後 2 週間で中止した。Basiliximab は 20 mg を移植時と移植後 4 日目に静脈内投与した。CNI は血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) にて投与調節を行った。移植後 1 カ月までは、Tac は目標レベルを C_0 で 10-15 ng/ml とし、CsA は目標レベルを C_0 で 150-200 ng/ml, AUC_{0-4} で 2,000-2,500 ng·hr/ml としてそれぞれ投与量を調節した。血液型適合群では、術前 1 カ月前からの減感作療法や rituximab の投与は行わず、移植 2 日前より CNI, MMF を開始した。術中術後の CNI, MMF, MP, basiliximab の投与量, TDM による投与調節は、血液型不適合群と同様である。

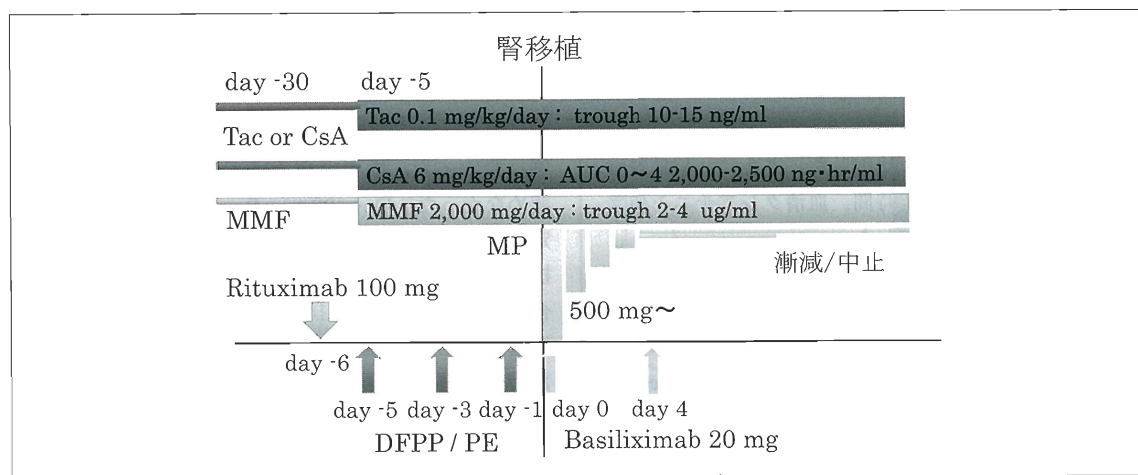


図 1 rituximab 投与脾臓温存 ABO 式血液型不適合腎移植の免疫抑制療法

Tac : tacrolimus, CsA : cyclosporine, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone, DFPP : double filtration plasmapheresis, PE : plasma exchange

3. 血漿交換

血液型不適合群では移植前抗体除去療法として、移植前に血漿交換を行った。実際には、抗ドナー血液型抗体価に応じ、入院して移植までの間に、二重濾過血漿交換 (double filtration plasmapheresis : DFPP) または血漿交換 (plasma exchange : PE) を1回から3回行った。移植当日の抗ドナー血液型抗体価が64倍以上の場合は移植直前に血漿交換を行い、32倍以下に低下したことを確認して移植を行った。

4. 抗凝固療法

血液型不適合群での術後経口抗凝固薬の投与は、血液型適合群と同様に原則として行わなかった。血液型不適合群、血液型適合群ともに、心疾患などに対して術前から抗凝固療法を行っていた症例、移植時に血管形成を行った症例、閉塞性動脈硬化症の症例などに対しては、腎移植後に経口抗凝固薬の投与を行った。

5. 免疫学的検査

Complement dependent cytotoxicity (CDC) 法と、flow cytometric crossmatch (FCXM) 法のクロスマッチテストを、血液型不適合群、血液型適合群とも全例術前に行った。さらに全例ではないが、両群において flow-panel reactive antibody (flow PRA) screening test (One Lambda, Canogo Park, CA) を用いた抗ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) 抗体を検出し、ドナー特異的抗 HLA 抗体 (Donor specific antibody : DSA) の検索を行った。

6. 比較項目

血液型不適合群と血液型適合群の、ドナーの続柄、HLA-A、-B、および-DR 抗原のミスマッチ数、原疾患、免疫学的検査所見を比較した。さらに、移植腎重量、阻血時間、初尿発現時間、血清クレアチニン値、拒絶反応、生着率を比較した。

7. 統計学的処理

統計学的処理において、連続変数は平均±標準偏差で表し、2群間の比較検定は Mann-Whitney U test で行った。離散変数の2群間比較は Chi Square test で検定した。生着率は Kaplan-Meier estimation で算出し、log-rank test で2群の比較を行った。 $p < 0.05$ で統計学的有意差とした。統計処理は、JMP® version 8.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) と Mathematica® version

8.0 (Wolfram Research Inc., Champaign, IL, USA) で行った。

III. 結 果

1. 患者背景

血液型不適合群と血液型適合群の患者背景を表1に示す。ドナーの続柄、HLA-A、-B、および-DR 抗原のミスマッチ数については、いずれも有意差を認めなかった。血液型不適合群ではA型からB型が16例、B型からA型が20例、AB型からA型、B型またはO型が22例、A型またはB型からO型が42例であった。

2. 抗ドナー血液型抗体価

血液型不適合群の術前の抗血液型抗体価は、生食法が4倍から128倍、クームス法が4倍から512倍であった。

血液型不適合群における抗血液型抗体価の推移を図2に示す。IgM、IgG いずれも、術後に上昇したのは1例のみで、この症例は急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody mediated rejection : AAMR) を呈したため脾臓摘出術を行いその後軽快した。それ以外の症例はいずれも、抗血液型抗体価の移植後再上昇は認めなかった。

3. 免疫学的検査

術前の免疫学的検査結果を表2に示す。血液型不適合群、血液型適合群ともに、術前の NIH-CDC の T-cell は全例陰性であった。術前の B cold 陽性例において血液型不適合群のほうが有意に多かった。術前の FCXM は、抗 T-cell IgG 抗体陽性が血液型不適合群4例に対し、血液型適合群には抗 T-cell IgG 抗体の陽性例はなかった。術前の FCXM では2群間に有意差を認めなかった。Flow PRA screening test では、全例測定しておらず、測定した範囲内では、抗 HLA class I 抗体陽性が、血液型不適合群10例に対し、血液型適合群は7例であった。抗 HLA class II 抗体陽性が、血液型不適合群10例に対し、血液型適合群は5例であった。DSA 陽性例は、測定した範囲内では、血液型不適合群8例に対し、血液型適合群は5例であった。

表 1 患者背景

	血液型不適合群 (n=100)	血液型適合群 (n=100)	P
年齢 (歳)	52.3±12.7	51.4±11.8	0.439
性別 (男/女)	35/65	42/58	0.309
ドナー続柄			
親 (%)	24 (24%)	27 (27%)	0.0590
子供 (%)	3 (3%)	5 (5%)	
同胞 (%)	8 (8%)	19 (19%)	
配偶者 (%)	62 (62%)	50 (50%)	
他 (%)	3 (3%)	0 (0%)	
レシピエント血液型 (A/B/O/AB)	28/24/48/-	46/18/20/16	<0.00001
ドナー血液型 (A/B/O/AB)	45/33/-/22	37/17/44/2	<0.00001
ドナー→レシピエント			
A→B (%)	16 (16%)	-	
B→A (%)	20 (20%)	-	
AB→A/B/O (%)	22 (22%)	-	
A/B→O (%)	42 (42%)	-	
Class I (A, B) mismatch			
0 (%)	5 (5%)	4 (4%)	0.222
1 (%)	19 (19%)	16 (16%)	
2 (%)	33 (33%)	42 (42%)	
3 (%)	31 (31%)	27 (27%)	
4 (%)	12 (12%)	11 (11%)	
Class II (DR) mismatch			
0 (%)	15 (15%)	9 (9%)	0.409
1 (%)	59 (59%)	65 (65%)	
2 (%)	26 (26%)	26 (26%)	
透析期間 (月)	51.1±65.5 (0-408)	51.1±64.4 (0-367)	0.870
術前抗ドナー血液型抗体価			
生食法/クームス法 (倍)	4-128/4-512	-	

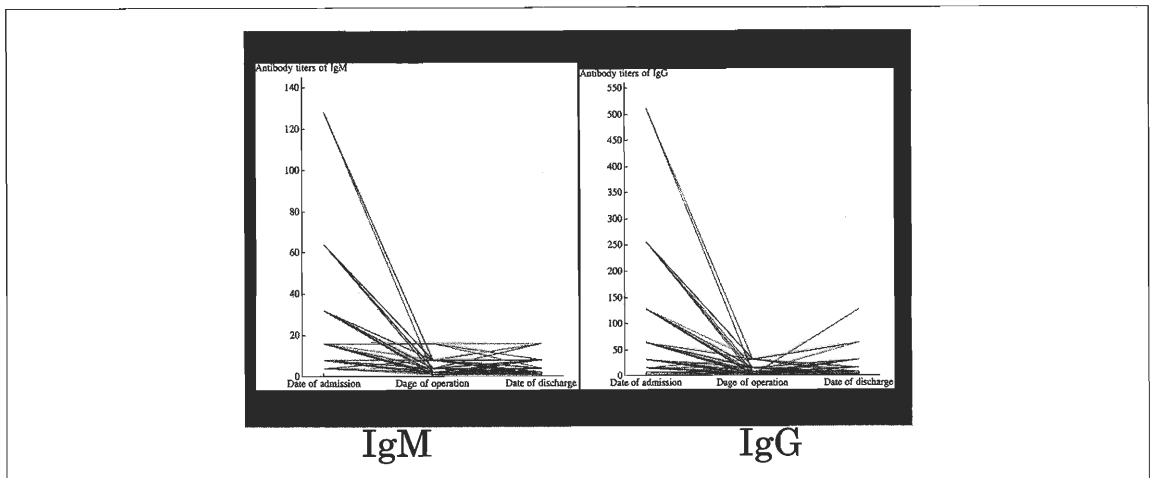


図 2 抗ドナー血液型抗体価 (IgM, IgG) の推移

表 2 免疫学的検査所見

	血液型不適合群 n=100	血液型適合群 n=100	p
CDC T+	0	0	1.000
B warm+	4	0	0.957
B cold+	18	7	0.0187
FCXM T-IgG+	4	0	0.957
B-IgG+	4	2	0.593

CDC : compliment dependent cytotoxicity, FCXM : flow cytometric crossmatch

表 3 原疾患

	血液型不適合群	血液型適合群
糖尿病性腎症	24	27
糸球体腎炎	14	17
IgA 腎症	10	14
腎硬化症	8	4
ADPKD	6	5
巣状糸球体硬化症	4	3
ループス腎炎	3	2
紫斑病性腎炎	3	0
妊娠高血圧症	2	3
ANCA 関連腎炎	2	2
その他, 不明	24	23
計	100	100

Chi square test : $p=0.270$

ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease

4. 原疾患

血液型不適合群と血液型適合群の原疾患を表 3 に示す。2 群とも糖尿病性腎症, 糸球体腎炎, IgA 腎症の順に多かった。原疾患については 2 群間に有意差を認めなかった。

5. ドナー年齢, 移植腎重量, 阻血時間, 初尿発現時間, 術後脾摘

ドナー年齢, 移植腎重量, 温阻血時間 (warm ischemic time : WIT), 全阻血時間 (total ischemic time : TIT), 血流再開から初尿発現までの時間, いずれも 2 群間に有意差を認めなかった (表 4)。また, 血液型不適合群で術後に脾摘を行った症例は 100 例中 2 例であった。

6. 血清クレアチニン値

1 年後, 2 年後および 3 年後の平均血清クレアチニン値は, 2 群間に有意差を認めなかった。

7. 拒絶反応

急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody mediated rejection : AAMR) は, 血液型不適合群 6 例 (6%) に対し, 血液型適合群 6 例 (6%) で, 2 群間に有意差を認めなかった。急性細胞性拒絶反応 (acute cellular rejection : ACR) は血液型不適合群 2 例 (2%) に対し, 血液型適合群 14 例 (14%) で, 有意に血液型不適合群のほうが少なかった。

8. 生着率

移植腎生着率を図 3 に示す。血液型不適合群では 1 年, 3 年および 5 年生着率がそれぞれ, 95.7%, 94.2%, 94.2% であったのに対し, 血液型適合群では, それぞれ, 99.0%, 99.0%, 99.0% であった。2 群間に有意差を認めなかった。なお, 移植腎の喪失は, 血液型不適合群 3 例に対し, 血液型適合群 1 例であった。

IV. 考 察

当科では 1989 年に血液型不適合腎移植を開始したが, その成績は当時の血液型適合例に比較して明らかに差があり決して満足のいくものではなかった。その後, 免疫抑制療法の進歩とともに合併症が少なく良好な成績で血液型不適合腎移植が可能となってきた。

免疫抑制剤は, 1996 年より CNI として CsA に加え Tac が選択可能となり, 2001 年より代謝拮抗剤として MMF が使用可能となった。さらに, 2002 年より導入期の抗体療法として抗 CD25 モノクローナル抗体 basiliximab が使用可能となり, 腎移植症例の全例に投与を開始した。時期を同じくして, 抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab が悪性リンパ腫, 関節リウマチ,

表 4 成績

	血液型不適合群 (n=100)	血液型適合群 (n=100)	p
ドナー年齢 (歳)	57.0±12.0(24~81)	56.7±10.6(29~76)	0.791
移植腎重量 (g)	170.0±41.6(90~300)	179.2±48.5(110~315)	0.259
温阻血時間 (秒)	229±86(100~583)	239±108(58~743)	0.510
全阻血時間 (秒)	4,048±1,528(1,880~8,786)	4,422±1,906(1,985~11,615)	0.240
初尿 (秒)	599±960(55~7,200)	568±980(48~7,860)	0.433
1年後血清 Cr 値 (mg/dl)	1.35±0.48(0.63~3.16)	1.24±0.38(0.52~2.24)	0.232
2年後血清 Cr 値 (mg/dl)	1.37±0.43(0.63~2.39)	1.25±0.41(0.49~2.18)	0.422
3年後血清 Cr 値 (mg/dl)	1.37±0.43(0.81~2.55)	1.29±0.40(0.78~2.08)	0.572
AAMR (%)	6(6%)	6(6%)	1.000
ACR (%)	2(2%)	14(14%)	0.00176

AAMR : acute antibody-mediated rejection, ACR : acute cellular rejection

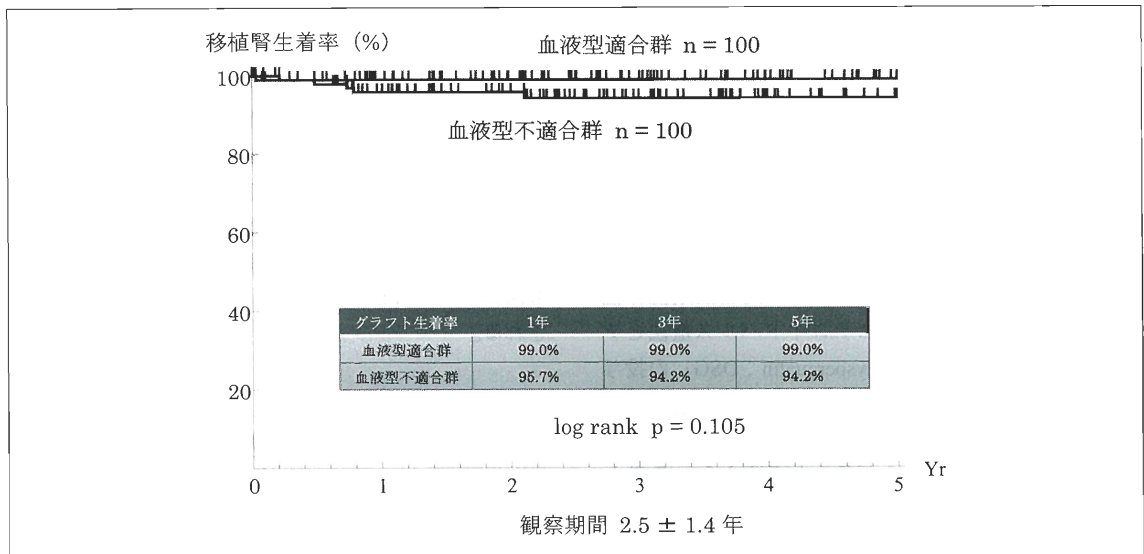


図 3 移植腎生着率

その他自己免疫疾患に対して効果があると報告され^{9,11)}、すでに B 細胞リンパ腫の治療薬として承認されていた。Aranda らは心移植後の急性液性拒絶反応に対して rituximab を使用して効果を認めたと報告した¹²⁾。そこでわれわれは、2002 年に B 細胞系の抑制を目的に血液型不適合腎移植に対して国内外で初めて投与し効果を認め報告した^{7,8)}。その後当科では、しばらくの間、血液型不適合腎移植において抗血液抗体価高値の症例にかぎり、脾摘と併用して rituximab を投与した。その後、rituximab を併用することにより脾臓摘出術を行わず血液型不適合腎移植を行い良好な成績を得られたとする報告がなされ¹³⁾、当科でも 2007

年 3 月より血液型不適合腎移植に対し、脾臓摘出術を施行せず rituximab を投与するプロトコールを開始した。

Rituximab の投与量に関しては、初期は B 細胞リンパ腫の治療量である 375 mg/m² を使用したが、この量では 1 年以上末梢血の CD19 陽性リンパ球が delete されているのが確認された。腎移植において移植前の減感作療法として使用する場合はさらに少量で十分と判断し、12 例目からの 44 例は、200 mg/body の 1 回投与とし、その後の 45 例は 100 mg/body の 1 回投与とした。Rituximab に起因すると思われる好中球減少症が⁸⁾、375 mg/m² 投与症例で 1 例にみられ、200 mg/body

投与症例で2例にみられたが、100 mg/body 投与症例では、好中球減少症は1例も経験していない。その他、rituximabに起因すると思われる合併症は特にみられなかった。

血液型不適合群 100 例のうち術後に脾臓摘出術を行ったのは2例で、1例は前述した抗ドナー血液型抗体価の上昇を伴う AAMR に対してであり、もう1例は、腎移植時に両側嚢胞腎摘を行った後に脾臓出血をきたし術後10日目に脾臓摘出術を行った症例であった。

血液型不適合群で移植腎喪失は3例であった。内訳は、ニューモシスチスカリニ肺炎発症後に移植腎喪失となった症例が1例、原疾患 (immunotactoid glomerulopathy) の再発による移植腎喪失が1例、C型肝硬変、難治性腹水を伴う肝腎症候群による移植腎喪失が1例であった。

今回、AAMRを血液型不適合群で100例中6例に認めたが、その6例の中で抗血液型抗体価の再上昇を伴う AAMR を1例認めた。抗血液型抗体価の上昇を伴う AAMR に対して緊急の脾臓摘出術が有効であったとの報告もあり¹⁴⁾、本症例でも抗血液型抗体価の上昇を認め、脾臓摘出術を行ったところ拒絶反応はただちに軽快した。他の5例の AAMR は抗血液型抗体価の上昇はみられず、1例はステロイドパルス療法とデオキシスパーガリン (deoxyspergualin : DSG) の投与で軽快し、4例はステロイドパルス療法と血漿交換で軽快した。以上より、血液型不適合腎移植後の AAMR は抗 HLA 抗体によるものが多いと考えられ、急激な発症により一時的に血液透析を要することが多いが、ステロイドパルス療法と血漿交換が奏効し全症例寛解することができた。

ACR については、血液型不適合群では臨床的に疑われ移植腎生検で確認されたのはわずか2例のみであった。これは当科で行われた血液型適合群の ACR の発症率 14.0% と比較して統計学的に有意に少なかった ($p=0.0018$)。この2群の相違点は、血液型不適合群では少量の免疫抑制剤を減感作療法として移植前一定期間内服したこと、移植前に血漿交換を行ったこと、移植前に rituximab を投与したことが挙げられ、また血液型不適合群では多くの症例で Tac が、血液型適合群では多くの症例で CsA が用いられたことが挙げられる。血液型不適合群において ACR の発症率が有意に低かった要因として、上記の因子のいずれかが関与していたと考えられるが、CNI において血液型不

適合群で Tac 84 例、CsA 16 例と Tac 使用例が多かったことが大きな理由と考えられる可能性は否定できない。しかし、マウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎のモデルで rituximab が T 細胞の応答を抑制したとの報告¹⁵⁾ や、non-Hodgkin lymphoma の症例で投与した rituximab が T 細胞の活性化を直接的に抑制したとの非常に興味深い報告¹⁶⁾ もある。特に後者においては、*in vitro* で rituximab 投与により GITR, CTLA-4, CD40L, CD69 および CD25 の発現が強く抑制されており、この事実は rituximab が B 細胞系のみでなく、T 細胞系に対しても抑制効果を発揮しうることが示唆される。したがって、本検討で ACR が有意に少なかった要因として rituximab の投与が大きく関与した可能性が示唆されるが、今後さらなる検討が必要である。

V. 結 論

われわれは、rituximab を投与し脾臓を温存した血液型不適合腎移植と血液型適合腎移植とを比較し、rituximab の効果を検討した。AAMR の発症率には差はみられなかったが、ACR の発症率は rituximab を投与した血液型不適合群のほうが有意に少なかった。これらの結果から、血液型適合腎移植への rituximab の応用も開始され、腎移植全体のさらなる成績の向上が期待される。

文 献

- 1) Tagarelli A, Piro A, Lagonia P, *et al.* Karl Landsteiner: a hundred years later. *Transplantation* 2001; 72: 3-7.
- 2) Hume DH, Merrill JP, Miller BF, *et al.* Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1995; 34: 327-382.
- 3) Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, *et al.* Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 1985; 28: 231-234.
- 4) Takahashi K, Agishi T, Oba S, *et al.* In: Extracorporeal plasma treatment for extending indication of kidney transplantation ABO-incompatible and preformed antibody-positive kidney transplantation. *Therapeutic Plasmapheresis IX*. Cleveland: ESAO Press, 1990: 61-63.
- 5) Takahashi K, Yagisawa T, Sonda K, *et al.* ABO-incompatible kidney transplantation in a single-center

- trial. *Transplant Proc* 1993; 25: 271-273.
- 6) Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant Proc* 2004; 36 (suppl 2S): 193S-196S.
 - 7) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 2002; 74: 1207-1210.
 - 8) Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T, *et al.* Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 254-260.
 - 9) Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, *et al.* IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-2195.
 - 10) De Vita S, Zaja F, Sacco S, *et al.* Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2029-2033.
 - 11) Kneitz C, Wihelm M, Tony HP. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* 2002; 206: 519-527.
 - 12) Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation* 2002; 73: 907-910.
 - 13) Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76: 730-731.
 - 14) Kaplan B, Gangemi A, Thielhe J, *et al.* Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. *Transplantation* 2007; 83: 99-100.
 - 15) Monson NL, Cravens P, Hussain R, *et al.* Rituximab therapy reduces organ-specific T cell responses and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *PloS One* 2011; 6: e17103.
 - 16) Stroopinsky D, Katz T, Rowe JM, *et al.* Rituximab-induced direct inhibition of T-cell activation. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1233-1241.