

論文内容要旨

Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation

(ABO血液型不適合移植におけるB細胞のリツキシマブ
感受性は腎移植症例と肝移植症例では異なる)

Human Immunology, 77(6):456-63,2016.

主指導教員：大段 秀樹 教授
(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：安達 伸生 教授
(統合健康科学部門 整形外科学)

副指導教員：田中 友加 准教授
(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

森本 博司

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景】現在、ABO血液型不適合移植の術前には、通常リツキシマブを用いた脱感作療法が行われている。その脱感作療法は腎移植領域で確立され、肝移植領域ではそのプロトコールを追従しているが、リツキシマブによるB細胞除去効果が腎移植症例と肝移植症例間で同等であるか否かは証明されていない。また、抗原提示細胞であるB細胞が消失することによるT細胞免疫応答への影響も十分には解明されていない。そこで我々は、まずABO血液型不適合腎移植症例と肝移植症例の間でリツキシマブ投与後の末梢血におけるB細胞の存在比率の推移を比較検討し、さらに腎移植症例と肝移植症例それぞれにおいて、リツキシマブを使用するABO血液型不適合群と、使用しないABO血液型適合群における同種異系T細胞応答について比較検討した。

【方法】対象は2006年10月から2013年3月の間に当院で施行した腎移植症例46例（ABO血液型不適合群18例、ABO血液型適合群28例）と肝移植症例77例（ABO血液型不適合群14例、ABO血液型適合群63例）。ABO血液型不適合腎および肝移植では、共通の術前脱感作療法を施行した。すなわち、移植2週間前にリツキシマブ375mg/m²を単回投与した後、カルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチルの服用を継続し、抗血液型抗体価の高い症例では、抗体価が16倍以下になるまで血漿交換もしくは二重濾過血漿交換を施行した。そして術前・術後の末梢血におけるB細胞の割合をABO血液型不適合腎移植と肝移植症例の間で比較検討を行った。また同種異系T細胞応答の解析はリンパ球混合試験（MLR）を術前、術後2週、1、3、6、12カ月に施行し、ドナーおよびサードパーティーに対するStimulation Index（SI）を腎移植および肝移植症例それぞれにおいてABO血液型不適合群と適合群の間で比較した。さらに術後1年間の急性拒絶反応発症率、感染症発症率、好中球減少症発症率、術後3年間の新規抗ドナー抗体（*de novo* DSA）発症率についても、ABO血液型不適合群と適合群の間で比較した。ABO血液型不適合群と適合群の間で比較する際は、背景因子を揃えるため傾向スコアマッチング法を用い解析した。

【結果】ABO血液型不適合腎移植症例ではリツキシマブ投与1週後に末梢血中におけるB細胞は検出不能となった。肝移植症例ではリツキシマブ投与1週後では残存する症例が散見されたが、2週後には検出不能となった。移植後の末梢血中のB細胞は、腎移植症例では術後1年間にわたり検出不能であったが、肝移植症例では術後6ヵ月より検出可能となった。腎移植症例および肝移植症例における術前、術後の平均SIをABO血液型不適合群と適合群の間で比較したところ、術後1年間にわたり両群間で有意差を認めなかった。急性拒絶反応発症率と*de novo* DSA発症率も両群間で有意差を認めなかった。

【考察】リツキシマブを用いた脱感作療法においてB細胞の消失速度が腎移植症例と肝移植症例で異なるということは、リツキシマブ投与の時期として腎移植症例では移植の1週間前で十分であるが、肝移植症例では移植の1週間前では不十分である可能性を示唆する。B細胞の消失速度の違いの機序として、リツキシマブの作用機序の一つである補体依存性細胞傷害の関与が挙げられる。すなわち補体は肝臓で産生されるため、肝不全に陥っている肝移植症例の方が、肝機能が正常な腎移植症例よりも血清補体価が有意に低く、補体依存性細胞傷害によるB細胞除去が肝移植症例では不十分となることが推察された。術後の末梢血中におけるB細胞の回復時

期が異なる理由として、腎移植症例ではミコフェノール酸モフェチルやステロイドなどの免疫抑制薬の投与量が有意に多いことや、そもそもの背景疾患の違いによるものと推察された。ABO 血液型不適合群と適合群の間で MLR の平均 SI に有意差を認めなかったことは、リツキシマブの投与は移植後の同種異系 T 細胞応答に影響を与えないことを示唆し、T 細胞応答が密接に関与している急性拒絶反応発症率や *de novo* DSA 発生率において、両群間で有意差を認めなかったことも MLR の結果と矛盾していない。

【結語】 ABO 血液型不適合移植における B 細胞のリツキシマブ感受性は腎移植症例と肝移植症例では異なること、またリツキシマブは同種異系 T 細胞応答に影響を与えないことを証明した。