

移植腎拒絶反応病理診断の進歩と今後の課題

名古屋市立大学医学部人工透析部 (部長: 郡健二郎教授)

両 角 國 男

名古屋市立大学医学部第3内科

福 田 道 雄

名古屋第二赤十字病院腎臓内科

武 田 朝 美

CURRENT TOPICS OF THE REJECTION PATHOLOGY IN HUMAN RENAL ALLOGRAFTS

Kunio MOROZUMI

From Division of Hemodialysis, Nagoya City University, School of Medicine

Michio FUKUDA

From the Department of Third Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

Asami TAKEDA

From the Department of Nephrology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

The topics of renal allograft pathology; validation of the Banff classification and a new criterion for chronic rejection are reviewed.

Although the clinico-pathologic utility of the Banff classification is remarkably high in acute rejection, the Banff scheme is still incomplete. The severity of rejection based on the Banff schema well correlated with the deterioration of graft function and also with reversibility of the graft function. Grade III acute rejection in the Banff schema suggested poor graft function, while grade IIb acute rejection could be cured by rejection therapy in the CyA era.

The morphological characteristics of chronic rejections in renal allografts become milder and less specific in the CyA era. The differentiation of chronic rejection of immunologic origin from other conditions leading to renal scarring remains one of the major problems in renal allograft biopsy interpretation. Chronic CyA nephrotoxicity and/or glomerulonephritis frequently accompany chronic rejection. Electron microscopic peritubular capillary basement membrane lesion (MSPTC) was a sensitive indicator for chronic rejection of immunologic origin as well as glomerular capillary lesions. The negative MSPTC in the patients with chronic rejection suggest that the deterioration of the graft function is probably non-immunologic in origin.

(Acta Urol. Jpn. 44: 353-357, 1998)

Key words: Renal allograft biopsy, Banff classification, Rejection, Peritubular capillary lesions

緒 言

シクロスポリンやタクロリムスにより移植腎生着成績は向上したが、100%の移植腎生着は得られていない。移植腎機能喪失原因の最大の危険因子は今でも急性¹⁾・慢性拒絶反応である。移植後早期の拒絶反応を克服しても移植術後2年目以降に年3~4%の移植腎機能喪失がある。慢性拒絶反応は移植腎長期予後を決する最も重要な因子と考えられている²⁻⁵⁾ 移植腎機能喪失阻止には、移植腎拒絶反応をできるだけ早く正確に診断し十分に治療することが重要である。しかし、シクロスポリン (CsA) やタクロリムス (FK506)

使用移植腎は、急性・慢性拒絶反応の軽症化の結果、臨床的な拒絶反応の特徴的所見は減少し、さらに拒絶反応時の移植腎機能低下も軽度なことが多くなった。また、CsA や FK506 使用例には種々の程度の腎毒性が存在し腎機能低下をきたすことがある。そのため、移植腎機能障害の正確な診断には腎生検による病理診断を要する。また、拒絶反応と免疫抑制薬剤性腎障害の混在、さらに糸球体腎炎も混在するなど複雑な所見を示し病理診断困難例も多い。慢性期の移植腎病理診断は複雑な病理所見を呈することがきわめて多くなった。また、近年の慢性拒絶反応は古典的で特徴的病理所見を示す例が減少したため、診断困難となってい

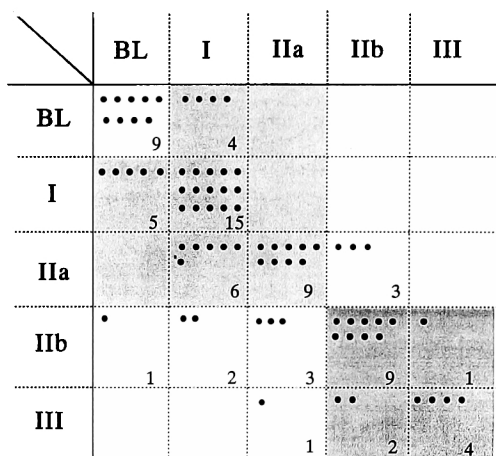


Fig. 1. Distribution of the diagnosis of acute rejection based on the Banff schema. One observer studied 8 slides and another observer studied 32 slides.

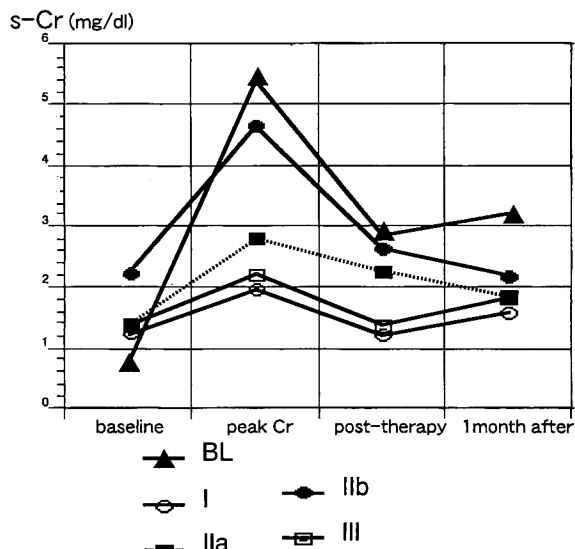


Fig. 2. The changes in serum creatinine of each acute rejection group classified by Banff scheme.

る。移植腎長期生着成績向上には、慢性拒絶反応診断の新基準が必要である。本論文では移植腎拒絶反応病理診断の最近の進歩と、世界共通基準にて移植腎病理診断を行うための国際分類 (Banff 分類)⁶⁾ の評価と新しい慢性拒絶反応診断基準を紹介し、移植腎病理診断の課題と対策を考察する。

対象と方法

CsA あるいは FK506 を主要免疫抑制薬として名古屋第二赤十字病院にて行った腎移植後に行われた移植腎生検を対象に以下の検討を行った。1) Banff 分類を正確に評価するための標本条件を検討するため、41 例 72 件の腎生検標本を用い、3 ミクロンに薄切した光顕標本 (HE, PAS, Masson, PAM 染色) を用い、

移植腎病理診断に精通した 2 名の病理診断医がそれぞれ 8 切片 (診断医 A) ときわめて広い範囲の情報を含むよう異なった 3 カ所の部位より採取した 32 切片 (診断医 B) を検鏡した結果を比較した⁷⁾。診断医 A は、血管型拒絶反応を示唆する血管病変については明らかな動脈内膜炎がなくとも小円形細胞と内皮細胞の接着などの疑わしい所見を血管病変として採用した。診断医 B は、明らかな血管病変のみを採用した。また、診断医 B による、移植後 100 日以内に病理診断した 26 例 44 件の急性拒絶反応の Banff 分類による診断と各拒絶反応時の腎機能障害度を比較し、Banff 分類の臨床病理学的有用性評価を行った。つぎに、長期生着中の移植腎機能喪失に関する因子を病理学的に検討するため、2) 移植後 6 カ月以降に施行した腎生検にて光顕診断した 83 件の慢性拒絶反応のうち、電子顕微鏡の観察も可能であった 57 件について、光顕所見より血管型 (糸球体病変の有無によりさらに 2 群に細分) と間質型の計 3 群に分類し、おのおの頻度と混在病変を診断し組み合わせ分布を検討した。さらに移植腎病理診断として最も重要と考えられた診断も検討した。また、電子顕微鏡での尿細管周囲毛細血管基底膜に着目した新しい慢性拒絶反応診断基準⁸⁻¹⁰⁾ の診断特異性も検討した。

結 果

1) Fig. 1 に、8 切片の観察と 32 切片観察した比較を示す Banff 分類にて診断した急性拒絶反応は、Banff 基準で十分とされた 8 切片 (診断医 A) に比較し切片数 32 (診断医 B) は、拒絶反応診断基準を厳しくしたにもかかわらず、診断医 A が血管型拒絶なしと判断したうち 7 件に血管型拒絶反応を診断した。一方、診断基準を拡大した A は、診断医 B の血管病変なしとしたうち 4 件に血管病変を認めた。

2) 各拒絶反応時の血性クレアチニン値の上昇を Fig. 2 に示した。ボーダーライン群、I 群、の最大血性クレアチニン上昇が、それぞれ 0.7 mg/dl、0.71 mg/dl であったのに対し、IIa 群、IIb 群、III 群は 1.42 mg/dl、2.45 mg/dl、4.76 mg/dl と拒絶反応病理診断の重症化に従って移植腎機能障害は高度であった。また、拒絶反応治療後の腎機能回復も組織診断が軽症の BL、I 群では基礎値に完全に復帰していたが、IIa、IIb、III 群と組織診断重症化に従い基礎値までの回復は不良となっていた。急性拒絶反応における急性期の移植腎機能障害度と Banff 分類の重症度分類はきわめて良好に相関した。

3) 慢性拒絶反応診断の詳細を Table 1 に示す。糸球体病変を伴う血管型 16 件、糸球体病変のない血管型 18 件に対し、間質型慢性拒絶反応は 23 件であった。従来の診断基準ではこの間質型慢性拒絶反応は診断根

Table 1. The relevancy of chronic rejection and the corresponding electron microscopic findings

Light Microscopic Diagnosis	EM Findings		Concomitant Diagnosis	Most important Diagnosis	
	Typical GBM lesion	MSPTC			
CVR with TPG (n=16)	(+)	12	(+) 9 (-) 2 n.a.1	CAA (6), AR (2), GN (3) AR (1), FGS (1) GN (1)	CR (6), GN (3) AR (1), CR (1) CR (1)
		(-)	3	(+) 3	CAA (2), AR (2)
	n.a.1		(+) 1	AR (1), CAA (1)	CR (1)
	CVR without TPG (n=18)	(+)	8	(+) 4 (-) 4	AR (3), CAA (3), FGS (2) AR (1), CAA (2), FGS (1)
(-)			9	(+) 4 (-) 5	AR (1), CAA (3), FGS (1) AR (3), CAA (2), (FGS (1))
n.a.1			(+) 1	CAA (1), AR (1)	CAA+AVR (1)
CIR (n=23)		(+)	2	(-) 1 n.a.1	
	(-)		19	(+) 7 (-) 10 n.a.2	CAA (3), AR (2), GN (2), FGS (1) CAA (4), AR (3), FGS (2) AR (1), MGN (1)
	n.a.2		(+) 2	CAA (1)	CR (1), ? (1)

n.a.: not available.

Table 2. The prevalence of peritubular and glomerular capillary wall lesions in each chronic rejection group

			(+)	(-)
			CVR with TPG	GBM lesion (n=15)
	MSPTC lesion (n=15)	13 (87%)	2	
CVR without TPG	GBM lesion (n=17)	8 (47%)	9	
	MSPTC lesion (n=18)	9 (50%)	9	
CIR	GBM lesion (n=21)	2 (9.5%)	19	
	MSPTC lesion (n=20)	9 (45%)	11	

GBM lesion vs. MSPTC

		MSPTC	
		(+)	(-)
CVR with TPG (n=14)	GBM	(+)	9
		(-)	3
CVR without TPG (n=17)	GBM	(+)	4
		(-)	4
CIR (n=18)	GBM	(+)	0
		(-)	7

拠に乏しく慢性拒絶反応疑いとして分類される群に相当する。光顕診断分類に加え、慢性拒絶反応を示唆する電顕での糸球体基底膜病変の有無と尿細管周囲毛細血管基底膜病変の有無により細分化してある。混在診断として、急性拒絶反応、シクロスポリン慢性腎毒性、糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症のすべてをいずれの群にも高頻度に観察した。糸球体病変を伴う血管型慢性拒絶反応は予後を決定する最重要診断であること

が多かった。しかし、間質型慢性拒絶反応は最重要診断でないことが多かった。糸球体病変のない血管型は両者の中間であった。慢性拒絶反応の複雑さと混在する病変の組み合わせにより長期生着腎に出現する病変がきわめて複雑で、さらに、間質病変を主とする慢性拒絶反応は光顕診断では疑診に留まり確定できないことも明らかになった。

正確に間質型慢性拒絶反応を診断するため電子顕微

鏡での尿細管周囲毛細血管基底膜多重化病変を検討した結果を Table 2 に示した。糸球体病変を伴う血管型慢性拒絶反応のほとんど全例において、糸球体基底膜病変とともに尿細管周囲毛細血管基底膜病変は存在していた。一方、糸球体病変のない血管型では、約半数例に糸球体・尿細管周囲毛細血管基底膜病変は存在した。しかし、光顕診断困難となりやすい間質型では、糸球体基底膜病変の出現が10%未満であったのに対し、45%にこの尿細管周囲毛細血管基底膜病変を認めた。慢性拒絶反応に急性拒絶反応を伴った例の電顕観察において尿細管周囲基底膜多重化病変の成立機序を確認できる例があり慢性拒絶反応に特異的所見であることを確認した。

考 察

移植腎生着成績向上の最大の壁は拒絶反応である。シクロスポリン以降の強力な免疫抑制療法が可能となった現在においても拒絶反応が最大の移植腎機能喪失原因であることは変わらない。しかし、最近の拒絶反応は出現頻度の減少に加え、その臨床像も大きく変化している。拒絶反応の軽症化の結果、臨床的に診断困難な拒絶反応やシクロスポリン腎毒性との鑑別困難例や混在例も多い。したがって、正確に拒絶反応を診断するには病理診断が必須となっている。従来より、拒絶反応診断については多くの分類が行われてきたが、各診断者間での診断基準の統一がないための不都合が指摘されてきた。こうした問題を解決するため国際移植腎病理診断基準整備を目的にバンフにて会議が行われ、国際基準 (Banff classification) が提唱された。1993年の論文⁶⁾発表後この分類について多くの研究¹¹⁻¹⁶⁾が行われ、臨床病理学的に高い評価を受けている。われわれの検討でも、腎機能障害の診断に行った移植腎生検においては Banff 分類は病理診断と機能障害度のよく一致した臨床病理分類で有用と考えられた。急性拒絶反応診断上最も重要なのは血管型拒絶反応を見逃さないことである。バンフ分類では、3種類の染色による7切片での診断を推奨しているが、最近の拒絶反応はきわめて限局した血管病変を示すことがある。今回のわれわれの検討にて診断基準を拡大し血管病変を拡大診断するより観察切片数を増やすことが診断精度向上に優れることが明らかとなった。現在の拒絶反応は、血管型においても巣状に分布することがあるため、正確な拒絶反応診断には、できるだけ多くの切片を良質な染色にて評価することが重要であることを強調したい。今回検討しなかったが、バンフ分類を評価するうえで、移植腎機能障害のない例に時期を定め予定して行う protocol biopsy での有用性を吟味する必要がある。実際、protocol biopsy を行う施設より Banff 分類の border line 診断基準は広すぎる

との問題提起している。protocol biopsy では、CCTT 分類など別の基準¹⁷⁾と比較検討する必要がある。さらに、protocol biopsy での silent rejection をどう治療すべきかは今後の重要な課題である。1997年春に開催された第4回 Banff 会議で、急性拒絶反応の新しい分類が提唱された。間質細胞型を Ia, b に、血管型を IIa, b と III に区分する変更が行われた。まだ論文発表されていないが (近日される予定) 変更された内容はインターネット¹⁸⁾にて確認できるため参照されたい。

近年の腎移植の臨床的トピックスに長期生着腎の機能喪失がある。移植後2年目以降に毎年3~4%の機能喪失があり、慢性拒絶反応が最大の危険因子とされている。ついで、シクロスポリンやタクロリムス薬剤性腎障害や糸球体腎炎に因るとされている。しかし、厳密に慢性拒絶反応を定義することはきわめて困難であり、さらに今回 Table 1 に示したように複数の病変混在も多い。したがって、あえて慢性拒絶反応と表現せず chronic allograft nephropathy と表現する傾向もある。しかし、免疫学的機序の関与する慢性拒絶反応とその他の原因による移植腎機能障害は可能なかぎり厳密に鑑別することが必要である。ことに、治療戦略策定上は必須である。典型的な糸球体・血管病変を確認すれば従来の慢性拒絶反応診断基準にて正確に診断可能である。しかし、シクロスポリン使用例では血管・糸球体病変を認めた慢性拒絶反応は約60%に留まった。鑑別に最も困る間質型慢性拒絶反応を光顕にて正確に診断するには限界があった。煩雑で時間を要する難点はあるが、電子顕微鏡による尿細管周囲毛細血管基底膜病変は、間質型慢性拒絶反応の約半数を正確に診断することのできる基準であった。古典的な糸球体・血管型では糸球体基底膜病変との相関もきわめて良好であった。しかし、間質型慢性拒絶での糸球体基底膜病変とは大きく解離していた。この解離は、慢性拒絶反応の進行に関する病態を説明する重要な契機となる可能性がある今後の研究課題である。さらに、尿細管周囲毛細血管病変を認めない間質型慢性拒絶反応と光顕診断した例の真の病態を再吟味する必要がある。

結 語

移植免疫抑制療法の進歩により移植成績は大きく向上した。移植の臨床の変化は移植腎病理も大きく変容させた。時代に即したより優れた移植腎病理診断を研究することは、移植腎生着成績向上に大きく寄与する。今後の移植腎病理診断の包交として、通常の状態診断から「機能と形態」「免疫病理診断」を加える必要がある。移植療法の進歩に直結して移植腎病理診断法も断続的に進歩することが重要である。

文 献

- 1) Cecka JM and Terasaki PI: Early rejection episodes. In *Clinical Transplants 1989* edited by Tarasaki PI, pp. 425-434, Los Angeles; UCLA Tissue Typing Laboratory 1989
- 2) Vanrenterghem YF Ch: Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* **10**: 29-31, 1995
- 3) Sumrani N, Cacciarelli TV, Georgi B, et al.: Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection. *Transplant Proc* **25**: 2259-2260, 1993
- 4) Chertow GM, Brenner BM, Mackenzie HS, et al.: Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: data from the United Network of Organ Sharing. *Kidney Int* **48**: s48-s51, 1995
- 5) Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S, et al.: Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation* **61**: 1581-1586, 1996
- 6) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* **44**: 411-422, 1993
- 7) 福田道雄, 及川 理, 竹内 意, ほか: 移植腎病理診断国際基準 (Banff 分類) の有用性と問題点の検討. *今日の移植* **8**: 631-634, 1995
- 8) Monga G, Mazzucco G, Messina M, et al.: Intertubular capillary changes in kidney allografts: an ultrastructural study in patients with transplant glomerulopathy. *Ultrastruct Pathol* **14**: 201-209, 1990
- 9) Monga G, Mazzucco G, Messina M, et al.: Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. *Mod Pathol* **5**: 125-130, 1992
- 10) Morozumi K, Fukuda M, Sugito K, et al.: Diagnosis of chronic rejection using peritubular and glomerular capillary lesions. *Transplant Proc* **28**: 508-511, 1996
- 11) Marcussen N, Olsen TS and Benediktsson H: Reproducibility of the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation* **60**: 1083-1089, 1995
- 12) Gaber LW, Schroeder TJ and Moore LW: The correlation of Banff scoring with reversibility of first and recurrent rejection episodes. *Transplantation* **61**: 1711-1715, 1996
- 13) Solez K, Battaglia D, Farray H, et al.: Pathology of kidney transplant rejection. *Curr Opin Nephrol Hyper* **2**: 904-911, 1993
- 14) Solez K, Racusen L, Rayner D, et al.: The Banff schema four years later. *Transplant Proc* **28**: 450-452, 1996
- 15) Solez K, Benediktsson H, Cavallo T, et al.: Report of the Third Banff Conference on allograft pathology (July 20-24, 1995) on Classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Transplant Proc* **28**: 441-444, 1996
- 16) Racusen LC: Improvement of lesion quantitation for the Banff schema for renal allograft rejection. *Transplant Proc* **28**: 489-490, 1996
- 17) Colvin R: The renal allograft biopsy. *Kidney Int* **50**: 1069-1082, 1996
- 18) Solez K, Racusen LC, Bonsib S, et al.: Schema for grading tissue. 1997 <http://tpis.upmc.edu/tpis/schema/index.html>

(Received on March 13, 1998)

(Accepted on March 19, 1998)