

急性拒絶反応の病理組織学的分類と治療効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：奥山明彦教授）

高原 史郎，土岐 清秀，市丸 直嗣

小角 幸人，王 晶釘，奥山 明彦

大阪大学医学部附属病院病理部（部長：宮本 誠）

宮 本 誠

井上病院（院長：井上 隆）

亀岡 博，井上 隆

大阪船員保険病院（部長：中村隆幸）

難波 行臣，客野 宮治，中村 隆幸

桜橋循環器クリニック（院長：沖辺 宏）

京 昌 弘

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND CLINICAL EFFECTS FOR ACUTE REJECTIONS

Shiro TAKAHARA, Kiyohide TOKI, Naotsugu ICHIMARU,

Yukito KOKADO, Jing Ding WANG and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Makoto MIYAMOTO

From the Department of Pathology, Osaka University Hospital

Hiroshi KAMEOKA and Takashi INOUE

From the Inoue Hospital

Yukiomi NANBA, Miyaji KYAKUNO and Takayuki NAKAMURA

From the Osaka Seamen's Insurance Hospital

Masahiro Kyo

From the Sakurabashi Circulatory Organ Clinic

We reviewed 115 cases of acute rejection following renal transplantation. All cases were diagnosed after graft biopsy, and showed histopathological evidence of acute rejection. They were treated with administration of OKT3, 15-deoxyspergualin (DSG), anti-lymphocyte globulin (ALG) or methylprednisolone (MP). All rejections were histopathologically classified according to the Banff working classification. The clinical effects of each drug were evaluated both at 1 month and 1 year following the therapy for rejection, by measurement of serum creatinine level. The effective rate both at 1 month and 1 year was related with the Banff working classification ($p < 0.0001$). At 1 month after treatment, there were no significant differences between the OKT3, DSG or ALG group and MP group in cases of borderline change and AR grade I. In cases of grade II and grade III, a significant difference was observed between the OKT3 or ALG group and MP group ($p < 0.05$). The DSG group showed a slightly better outcome than the MP group, although the difference was not significant.

In conclusion, the Banff schema is shown to be valid for classification of acute renal allograft rejection, and it is necessary to determine the treatment for acute rejection according to histopathological classification.

(Acta Urol. Jpn. 44: 365-368, 1998)

Key words: Renal transplantation, Acute rejection, Banff schema

緒 言

腎移植後，移植腎の長期生着成績を左右するものと

して拒絶反応，薬剤性腎障害，再発性腎炎などがある。このうち急性拒絶反応は，移植腎機能を高度に障害するものであり，早急に適切な治療を施行しない

Table 1. Treatments for acute rejection according to histopathological classification

Banff's schema	BC	1	2A	2B	3	Total
Treatment						
OKT3	2	15	14	17	3	51
DSG	1	3	4			8
ALG	2	5	2	4		13
MP	6	23	7	4	3	43
Total	11	46	27	25	6	115

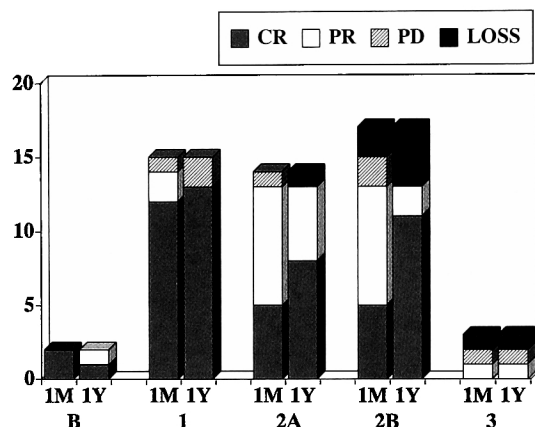


Fig. 1. Clinical effect of OKT3.

と、移植腎機能廃絶という不幸な結果にもなりかねない。今回われわれは、移植腎針生検により、腎移植後急性拒絶反応と診断した症例に対し、国際 Banff 基準に準じた病理組織学的分類を行い、各拒絶反応群別に、急性拒絶反応に対する薬剤ごとの治療効果を判定した。それらを解析することにより、各病理組織学的分類ごとの適切な治療法の選択について検討を施行し、国際 Banff 分類の有用性についても考察したので報告する。

対象と方法

1986年以降に大阪大学医学部附属病院泌尿器科において生体および死体腎移植術を施行した257例のうち、臨床的に拒絶反応が疑われたため、移植腎針生検術を施行した症例で、病理組織学的に明らかに急性拒絶反応と診断され、その治療として OKT3, 15-deoxyspergualin (以下 DSG), anti-lymphocyte globulin (以下 ALG), methylprednisolone pulse (以下 MP) のいずれかを用了88症例、115回の拒絶反応例を対象とした。このうち、MP については初期治療として用了症例のみとし、すでに前治療の施されている症例は対象外とした。ほかの3剤については、MP を使用したが治療抵抗性であったため、追加治療としてその薬剤が用いられた症例は対象に含めた。

これらの症例に対し、病理組織学的に retrospec-

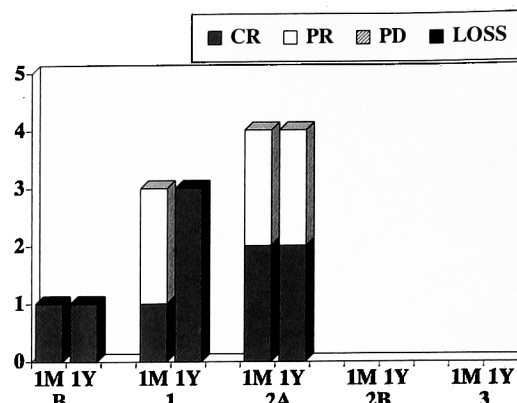


Fig. 2. Clinical effect of DSG.

tive に診断を行い、国際 Banff 基準に準じて Borderline change (以下 BC), AR grade I (以下 G1), AR grade IIA (以下 G2A), AR grade IIB (以下 G2B), AR grade III (以下 G3) にそれぞれ分類した。

急性拒絶反応に対する使用薬剤別の病理組織学的分類は Table 1 に示すとおりであり、OKT3 が51例、DSG 8例、ALG 13例、MP 43例であり、DSG は G2A 以下にのみ使用されており、ALG も G3 には用いられていない。また、MP は G1 以下が多く、G2A 以下が比較的少なかった。

治療効果の判定は、血性クレアチニン値の変動を用いて行った。急性拒絶反応時に上昇した血性クレアチニン値が、拒絶反応前のレベルまで回復したものを complete remission (以下 CR), 拒絶反応前までは回復しないものの、治療により改善の認められたものを partial remission (以下 PR), 治療後もさらに上昇したものを progressive disease (以下 PD), 移植腎機能廃絶に至ったものを loss として効果判定を施行した。また、MP 症例のうち steroid 抵抗性であったため OKT3, ALG あるいは DSG などの薬剤による追加治療を必要とした症例は、治療無効例として PD と判定した。治療効果判定は治療開始1カ月後および1年後にそれぞれ施行した。

結 果

OKT3 の1カ月後および1年後の治療効果を Fig. 1 に示す。反応の見られた CR と PR を合わせたものを有効症例として判定すると、Banff 分類と治療効果はほぼ相関が見られ、Banff 分類の grade が高くなるにつれ、有効率が低下する傾向が認められた。また loss に至った症例は、1カ月後では G2B 以上のみであるが、1年後には G2A にも認められる。

DSG 使用例の治療効果を Fig. 2 に示す。1カ月後、1年後ともに、CR と PR を加えた有効率は、全 grade において100%であった。症例数が少ないので十分な結果とは言えないが、少なくとも G2A 以下の

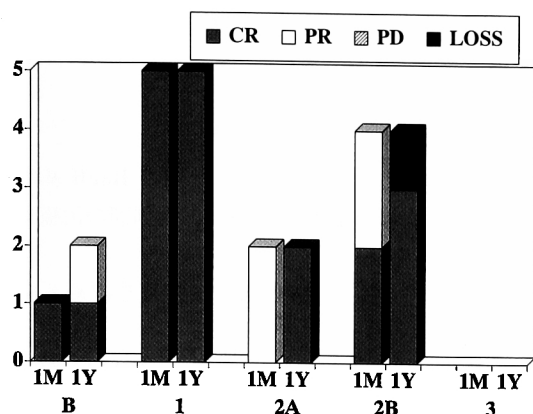


Fig. 3. Clinical effect of ALG.

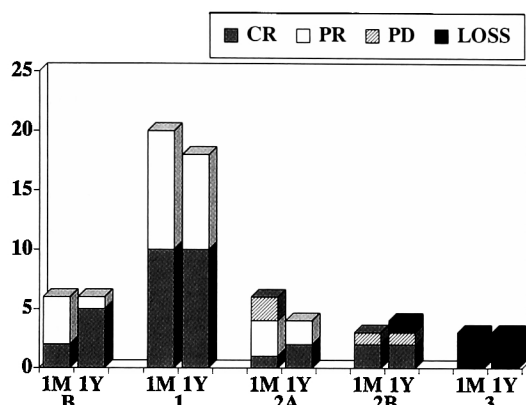
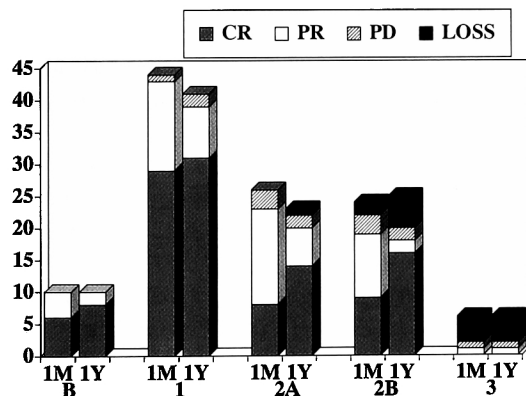


Fig. 4. Clinical effect of MP.

Fig. 5. Clinical effects of all treatments for rejection ($p < 0.0001$).

症例に対しては, DSG は有効であると考えられる。

ALG 使用例が治療効果を Fig. 3 に示す。G2B の 1 年後に 1 例のみ loss を認めたが, この症例以外は, すべて有効症例であり, 良好な治療効果を示した。

MP 施行例の治療効果について Fig. 4 に示す。治療効果の認められた症例の割合は, ここでもおおむね Banff 分類と相関が認められた。また, G3 は全症例が loss にいたっている。

全体での拒絶反応治療 1 カ月後および 1 年後の治療効果を, それぞれ Fig. 5 に示す。

1 カ月後の治療効果の割合は, Banff 分類の grade の上昇に従って低下しており, ここでも Banff 分類と治療効果には相関が認められた ($p < 0.0001$)。また, loss にいたった症例は G2B 以上のみである。

1 年後の全体での治療効果の割合も Banff 分類と相関を認めた ($p < 0.0001$)。loss にいたった症例は G2A にも認められるが, すべて G2 以上となっている。

薬剤別の 1 カ月後の治療有効例について, G1 以下と G2 以上に分類した結果を Table 2 に示す。G1 以下の症例では, 全症例とも非常に良好な結果を示し, 有意差は認めなかった。G2 以上の症例に対する治療効果について見ると, OKT3 と MP 間および ALG と MP 間に統計学的に有意差を認めた (おのおの $p < 0.05$)。また DSG と MP 間では, DSG の症例が少ないこともあり, 統計学的に有意差を認めなかったが, DSG が有効率の上で若干良好な結果を示した。

考 察

腎移植後, 移植腎の長期生着成績を左右するものとして拒絶反応, 薬剤性腎障害, 再発性腎炎などがある。このように移植腎に出現する病変は多岐にわたっており, 移植後どの時点においてもそれらの病変のいずれかが出現する可能性がある¹⁾。また, それらの病変が複雑に関連している場合が多く, 単純に診断をくだすことはできない。またおのおのの病変が, それぞれ異なった治療法を必要とするため, 治療法の決定に難渋する場合も多い。このため, 主病変の見極めが非

Table 2. Clinical effect and effective rate of each drug

		effective (CR+PR)	no effect (PD+LOSS)	effective rate (%)
OKT3	(<G1)	16	1	94.1
	(>G2)	27	7	79.4
DSG	(<G1)	4	0	100.0
	(>G2)	4	0	100.0
ALG	(<G1)	6	0	100.0
	(>G2)	6	0	100.0
MP	(<G1)	27	1	96.4
	(>G2)	6	7	46.2

常に重要であり、その鑑別に慎重さを要求される。とりわけ急性拒絶反応は、その重症度の早急な鑑別と適切な治療が要求され、その治療法の選択が移植腎の長期生着成績に多大な影響を与えるものである。

この急性拒絶反応を中心とした移植腎病変に対する国際的な病理組織学的診断の統一基準として Banff 原案（国際移植腎病理用語・拒絶反応診断基準案）が 1993 年 8 月に発表された²⁾。しかし、この Banff 原案も過渡的なものであり³⁾、その有用性については有効であるという報告も見られる^{4,5)}が、議論の残るところである^{6,7)}。

この Banff 基準に基づいて、急性拒絶反応に対し分類を行い治療効果を検討したが、Banff 分類と 1 カ月後および 1 年後の治療効果には、どの薬剤においても相関が認められ、急性拒絶反応の病理組織学的分類基準として Banff 分類が有用であると考えられる。

また、grade と薬剤の関係で見ると、BC と G1 については各薬剤ともに良好な治療効果を示しており、特に有意差も認めていない。G2 以上の症例では、OKT3 あるいは ALG と MP には有意差を認める結果となった。また、DSG と MP には有意差は認めないものの DSG が良好な結果を示した。DSG に関しては、G2A 以下には良好な治療効果を示し、G2B にも若干の効果を認めたが G3 には効果を認めなかったという報告がある⁸⁾。今回も G2A 以下には十分な効果が認められたが、症例数が極端に少なく、G2B 以上には使用されたいないため、今後の検討が必要であると考えられる。

これらの結果より判断すると、病理組織学的診断にて BC あるいは G1 と診断された場合は、MP を第 1 選択として投与し、抵抗性の場合は、追加薬剤を投与する。BC の治療に対しては Banff 原案では経過観察のみと提唱されている。今回は治療施行群のみを対象としているが、その中に含まれる BC 症例にも PR の症例も認められているように、経過観察のみとする対応¹⁾には疑問の残るところであり、MP の投与が望ましいと考えられる。また G2 以上が認められた症例には、DSG、ALG あるいは OKT3 の積極的な投与を、早急に施行するという方針が望ましいと思われる。

全般的に見ると、有効率の上で 1 カ月後よりも 1 年後がやや良好となっているが、loss にいたった症例は若干増加しており、1 カ月後には loss の無かった G2A にも認められる。これについては急性拒絶反応の影響のみならず、慢性拒絶反応や高血圧などの他の

要因による腎障害の影響なども考えられ、単純に結論は出せないと考えられる。

結 語

腎移植後急性拒絶反応に対し、国際 Banff 基準に準じて病理組織学的診断を施行し、薬剤別の治療効果について検討した。

国際 Banff 基準と治療効果には相関を認める結果となった。

G2 以上の症例には、OKT3 および ALG が MP に比べ、有効率に有意差を認めた。

DSG は症例数が少なく、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) 両角國夫, ほか: 臓器移植と臨床検査, 臓器移植の病理—移植腎の病理—。臨病理 **82**: 101, 1991
- 2) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* **44**: 411-422, 1993
- 3) 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** (1): 441-444, 1996
- 4) Marcussen N, Olsen TS, Benediktsson H, et al.: Reproducibility of the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation* **60** (10): 1083-1089, 1995
- 5) Coley HE, Greenstein SM, Tellis V, et al.: Renal allograft rejection in children and young adults: the Banff classification. *Pediatr Nephrol* **9**: 309-312, 1995
- 6) Solez K, Racusen L, Rayner D, et al.: The Banff schema four years later. *Transplant Proc* **28**: 450-452, 1996
- 7) Racusen L, Rayner D, Trpkov K, et al.: The Banff classification of renal allograft pathology: Where do we go from here? *Transplant Proc* **28**: 486-488, 1996
- 8) Kyo M, Ichikawa Y, Fukunishi Y, et al.: Histopathological classification and clinical effects of kidney transplant rejection treated with 15-deoxyspergualin. *Transplant Proc* **27**: 1012-1013, 1995

(Received on March 13, 1998)
(Accepted on March 19, 1998)