

## 移植腎病理診断の推移と最新の話題

東京慈恵会医科大学附属柏病院病理部

山口 裕

### はじめに

移植腎病理診断はバンフ分類が昨年改定され、今まで手をつけていなかった慢性拒絶反応に関して新たな再分類が行われる予定である。長期生着例が多くなり、様々の病変が混在し、再発あるいは *de novo* 腎炎の頻度も増えている。本稿では最近話題の病変を主に取り上げる。

### 抗体関連拒絶反応 **antibody-mediated rejection**

昨年バンフ分類の改定で抗体関連拒絶反応の診断基準が急性期において明確化され、それに対する治療法も確立されてきた。最近、抗体関連慢性拒絶反応例の報告が出始めている。

抗体関連拒絶反応の診断には、抗 donor 抗体が陽性で、MHC class I あるいは II と ABO 血液型に対する抗体が報告され、flow cytometry で検出する必要がある。組織診断には、抗原抗体反応の最終産物である C4d あるいは免疫グロブリンを傍尿細管毛細血管壁(peritubular capillary : PTC)に証明しなければならない(図 1)。バンフ分類のタイプ I, II では PTC 内に単核球や多核球のうっ滞あるいは血栓を認め、間質の浮腫や出血を伴い、急

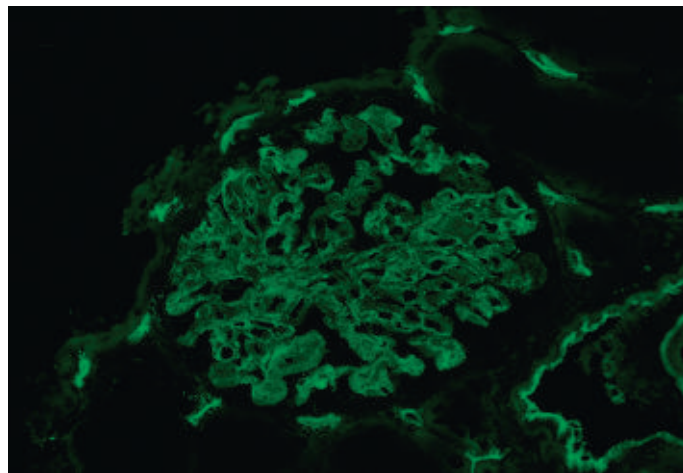


図 1 血液型抗体関連急性拒絶反応例

C4d の peritubular capillary (PTC) と glomerular capillary および細動脈内皮陽性像 (抗 C4d 抗体, 凍結切片, 蛍光抗体法)

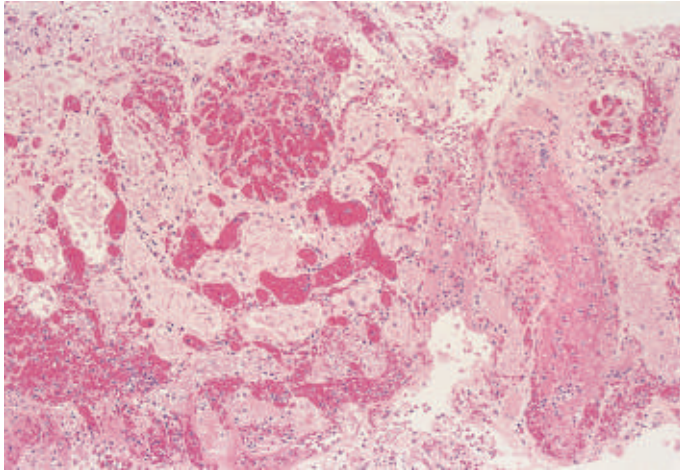


図 2 血液型と HLA 抗体関連遅発型超急性拒絶反応例

小葉間動脈内腔を占拠する血栓形成と、糸球体から PTC へのびまん性に広がる多核球が混じる血球充満像および尿細管壊死(HE, ×100)

性尿細管壊死(ATN)を時に認める。タイプIIIでは動脈壁に fibrinoid necrosis 相当の病変を示す。治療では血漿交換や多量の抗ヒト免疫グロブリン療法を行い、回復する例があり、時に血管型拒絶反応に移行する。血管型急性拒絶反応例についてのわれわれの検索では、その約半数にドナー抗体と PTC の C4d 陽性例がみられた。MHC class I, II に対する抗体と血液型抗体とで血管内皮に対する傷害やその後の反応が異なり、さらに、ABO 不適合例では血液型抗体のみ陽性、HLA 抗体のみと両者陽性例に分けられることをわれわれはすでに明らかにした<sup>1)</sup>。Takahashi は血液型抗体が関与する時は内皮細胞障害による local DIC といい、HLA とは明らかに異なることを強調している<sup>2)</sup>。パンフ分類の抗体関連拒絶反応のタイプ分けははなはだ大まかであり、今後新たな分類が必要である。最近、抗体関連拒絶反応にも治療で以前と異なる病態がみられ、以下に紹介する。

### 1. 遅発型超急性拒絶反応 delayed hyperacute rejection

超急性拒絶反応は、移植直後または 24 時間以内に起こり現在ではほとんどみられないが、遅発型は治療法により発現時期がずれて 24 時間以降から 1 週間前後で起こり、その組織像に類似する遅発型超急性拒絶反応が出現する。ABO 不適合例でやや多く、組織像は腎動脈系から糸球体に至る広範な血栓形成、腎全体に及ぶ凝固壊死で、貧血性梗塞像を示す(図 2)。ABO 適合例では滲出性壊死性血管型拒絶反応(タイプIIIの動脈壁 fibrinoid necrosis)が主であり、血栓を伴う急性移植糸球体炎(transplant glomerulitis)がみられ、尿細管壊死を伴う間質出血が際立つ。

### 2. 促進急性拒絶反応 accelerated acute rejection

促進急性拒絶反応例では cross match 陰性でもドナーの T-や B-リンパ球に対する抗体が flow cytometry で検出される。出現頻度は少ないが移植後 1 週間以内に起こるのがほとんどで、時に透析を要する graft failure を呈する。初期像では傍尿細管毛細血管内に多核球の集積が見られ、腫大する血管内皮との癒着を認め、間質の浮腫や出血を伴う(タイプ I)。さらにフィブリン血栓を髄質や傍尿細管毛細血管あるいは糸球体内に散在性に認める(タイプ II)。ABO 適合例では末梢毛細血管変化のみでなく早期に transplant glomerulitis 移植糸球体炎や endarteritis 動脈内膜炎の合併例がみられる(図 3)。血漿交換などでうまく抑制できる症例では C4d の PTC 陽性度が低下するが<sup>3)</sup>、血栓を伴う滲出性壊死性血管型拒絶反応から廃絶に至った例もある。

### 3. ABO 不適合例 ABO-incompatible transplantation

ABO 不適合例で血液型抗体が関与する抗体関連拒絶反応は、移植後早期(1 週間以内から 1 カ月前後)に高頻度に以前は認められたが、現在、治療法の改善でその頻度が少なくなった。血管内皮にある血液型抗原は糖転移酵素により発現され、移植数日から 1 週間前後で高くなるといわれ<sup>2)</sup>、1 週間以内で graft failure を呈する促進型

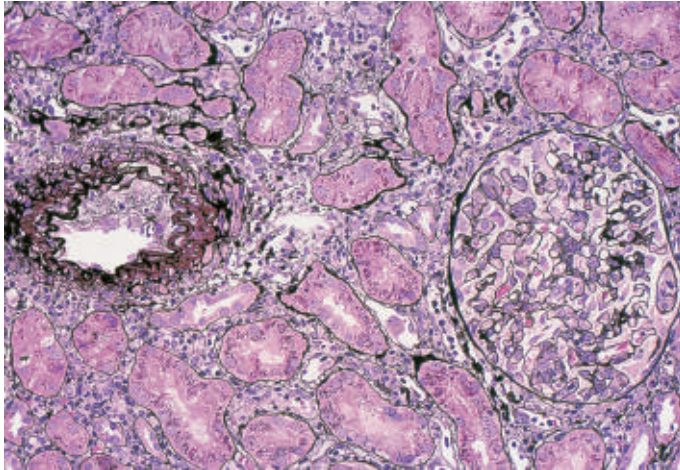


図 3 HLA 抗体関連促進急性拒絶反応例

小葉間動脈内膜肥厚部にみる炎症細胞浸潤を示す endarteritis と、糸球体係蹄内への単核球浸潤および内皮腫大、増生を示す transplant glomerulitis、および PTC 内に内皮腫大を伴う単核球や多核球の集積をみる peritubular capillaritis (PAM, ×100)

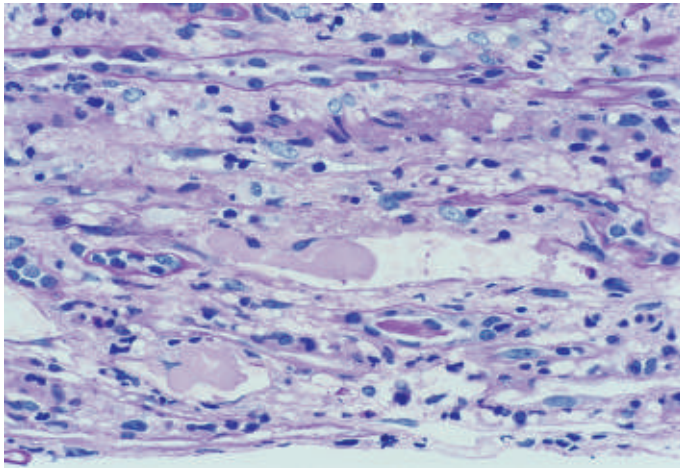


図 4 血液型抗体関連急性拒絶反応例

髓質直血管内腔に散在する血栓形成と、血球漏出や多核球混在 (PAS, ×200)

拒絶反応例の多くは血液型抗体のみ陽性であり、HLA 抗体陽性例は 1~2 週目に認めている。なお、C4d や免疫グロブリン(筆者らの観察では約半数に C4d と IgM および IgG)の PTC 陽性所見が 1 時間生検から見られ、その後も組織学的変化が乏しくても陽性を示し、抗体関連拒絶反応の診断基準に対応しないが、その陽性度が高度でびまん性であればその可能性を示唆する<sup>4,5)</sup>。では、なぜ C4d や免疫グロブリンが PTC 陽性で拒絶反応が起こらないのかが問題になるが、この点に関しては、血管内皮による accommodation という考え方があり、糖転移酵素活性がなくなると抗原性が失われ、その活性の減少が報告され、残存抗体は移植腎血管床などに沈着し、抗体価も低く抑えられている状態をいい、移植後 6 カ月以降の長期には血液型抗体が関与する拒絶反応はほぼないと考えてよいという<sup>2,6)</sup>。

組織学的に新バンプ分類のタイプ I, II の典型像を示し、傍尿細管毛細血管、髓質直血管および糸球体係蹄内に多核白血球の浸潤、集積が目立ち、血管壁にへばり付くようなうっ滞像が見られ、内皮の腫大、剥脱やフィブリン血栓形成を伴う(図 4)。周囲間質には浮腫、フィブリン析出や赤血球漏出があるが、間質内への細胞浸潤は少なく、多くはマクロファージ、単球系である。糸球体や細動脈内にも血栓が形成され、糸球体に係蹄の二重化やメサンギウム融解 mesangiolysis を認め、程度が強いと尿細管の巢状壊死を伴う。血液型抗体と抗 HLA 抗体ともに陽性例ではどちらが優位に関与するのかの判断は困難であるが(図 2)、血栓性病変が優位な例と移植糸球体炎や動脈内膜炎が主な例を認め、血液型抗体は凝固亢進を促し、抗 HLA 抗体は細胞性免疫反応を進展する



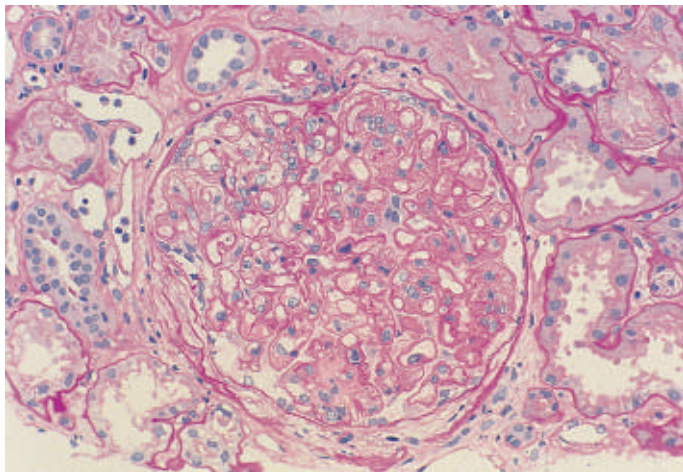


図 5 HLA 抗体関連慢性拒絶反応例  
糸球体壁の広範な二重化，メサンギウム融解を示す transplant glomerulopathy と，基底膜肥厚を伴う PTC 内に散見する単核球 (PAS, ×200)

傾向がある。

#### 4. 抗体関連慢性拒絶反応 antibody-mediated chronic rejection

長期生着例中で，抗ドナー抗体陽性で C4d 陽性を示す抗体関連慢性拒絶反応例が少数ずつ報告され，われわれも ABO 適合や不適合例に関わらず経験している<sup>6)</sup>。移植後 1 年以上の生検で抗ドナー抗体陽性で C4d 陽性を示す 14 例の検索で，その半数に慢性拒絶反応を組織学的に認め，その 7 割以上に抗体関連急性拒絶反応の既往があり，その持続あるいは進展で慢性移植糸球体症 transplant glomerulopathy がみられ，予後は悪かった(図 5)<sup>7)</sup>。慢性移植糸球体症や慢性血管型拒絶反応を示す慢性拒絶反応診断基準を満足しない少数例がみられ，そのなかで傍尿細管毛細血管基底膜の多層化を伴う peritubular capillaritis 例を認め，PAS や PAM 染色で PTC 基底膜肥厚は明らかで，慢性拒絶反応を示唆すると思われる。慢性拒絶反応の heterogeneity が今後さらに明確になると思われる。

## 腎炎の再発

腎炎の再発で最も多く，長期生着例にみる腎炎でも頻度が高く移植腎機能に影響のある IgA 腎症に関して，移植に伴う知見をあげる。

移植腎を経由してドナーからレシピエントに膜性腎症や糖尿病性腎症などの種々の腎症が持ち込まれる。頻度の最も高いのはメサンギウム IgA 沈着症であり，IgA 腎症と組織学的に沈着パターンは区別できないが，その陽性度は軽い例が多い。ドナーに尿検査異常は少なく，腎機能にも問題がないが，少数例に軽度の血尿や不連続な蛋白尿を認める<sup>8)</sup>。多くは移植後数カ月でその沈着物は消失してしまう。これは IgA 沈着が移植後吸収処理され，IgA 腎症の再発時には新たな沈着がみられる。東京女子医科大学腎センターでの約 500 例の検討によると出現頻度は生体，死体腎ともに約 15% に認め，年齢とともに出現率が高くなる傾向があり<sup>8)</sup>，地域によって若干異なる。この IgA 沈着症と IgA 腎症との関係はまだ不明な点が多いが，腎症の発症を考えるうえで重要である。われわれの最近の研究では，原腎疾患が IgA 腎症で再発した例に持ち込み沈着症の頻度が高く，その予後も悪いという結果が出た。IgA 腎症は上気道感染などを契機に直ちに発症，IgA が沈着する時間的な期間はかなり短いと思われ，IgA のすでに沈着している所に新たな病因性因子が加わるとも考えられる。IgA の性状，病因性と個体側背景や遺伝的要因などが発症と関係すると思われる。

移植後 IgA 腎症で，透析前に生検で IgA 腎症と診断され，移植後の再発群と再発のない群とを比較検討する

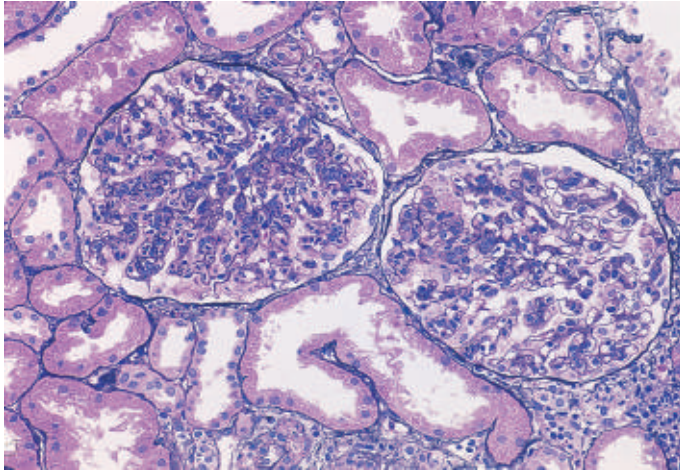


図 6 膜性増殖性糸球体腎炎の初期再発例  
糸球体内に多核球を主にびまん性浸潤，増生を示す  
管内増殖性腎炎像(PAM, ×200)

と、年齢、性、HLA などの背景因子に差はなく、透析から移植までの期間で有意な差がみられた。腎炎誘発因子は透析中も持続し、透析期間が短く早期に移植されると再発しやすく、その因子の高い反応性を意味すると思われる。

シクロスポリン(CYA)投与群とタクロリムス(TAC)投与群で IgA 腎症の出現頻度と再発後の経過を比較すると、CYA 投与群は 75 例中 15 例(20%)、TAC 投与群は 19 例中 2 例(10.5%)で、その組織学的活動性は CYA 投与群にかなり高く TAC 投与群は軽度であり、再発による移植腎喪失は CYA 投与群 10 例、TAC 投与群 1 例と異なっていた。TAC の再発抑制効果が考えられ、再発後の活動性も低く、有意な免疫抑制効果が期待できるが、今後多くの例の検討が必要である。

移植後 IgA 腎症で、蛋白尿陰性化例が少数みられ、腎炎活動性の低い例が多いが、予後不良例は免疫抑制下でも高い活動性を示し、DPGN や CRGN の組織像を呈した。native 腎での予後と同様の傾向を示し、免疫反応抑制下で滲出性変化が現れるのは免疫異常の亢進や液性因子の関与が予想され、組織障害に移植腎の易損性や修復能が関係すると思われる。

最近、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の再発で dense deposit disease を疑う 2 例を経験した。いずれも小児期発症で、成人後移植し、3~4 カ月で蛋白尿が出現している。その組織像は管内増殖性糸球体腎炎像を呈し(図 6)、高度の C3 沈着を主とし、電顕で hump とりボン状の dense deposits を認める。移植前から低補体血症を示し、移植後軽度の上昇をみるも低補体血症が持続していた。以前、native 腎で管内増殖性腎炎が 1 年以上も持続し、低補体血症の持続もあり、MPGN と診断したいがそうとはいえず困った例があったが、再発像からこの例は MPGN の初期像と思われる。

以上、IgA 腎症や MPGN の再発では Ig や補体などが移植腎へ沈着するのにかかる程度の日数がかかり、その後免疫担当細胞の関与により糸球体構成細胞との相互作用とともに組織像が完成されてくると考えられる。これは病理性 Ig や補体異常の可能性を示唆し、それとともに免疫担当細胞との相互作用で糸球体構成細胞や細胞外基質が変化し、様々なサイトカインや成長因子が放出され、腎炎が持続されていくと考えられる。

## 長期生着移植腎

ドナー不足で長期生着が課題になり、特に高齢ドナーで長期予後は良くない。また、CYA 法の導入以降で 1 年生着率が 90%を超え、10 年目も 70%と生着率がかなり増加したが、15 年以上経つとその生着率がアザチオプ

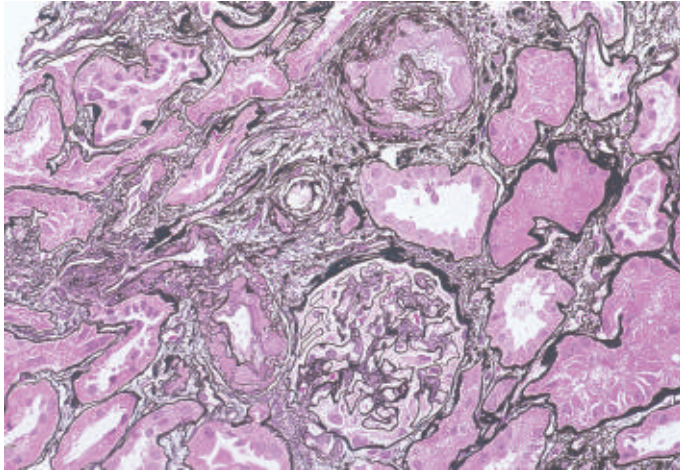


図 7 ドナーは40歳以下で移植後14年半目の conventional therapy 例

高度の硝子細動脈硬化症と軽度のIgA腎症を示す糸球体(PAS, ×100)

リンの従来法とほぼ同じになり、問題になってきた。移植腎の加齢を示す細胞分裂回数に関するセネセンス (senescence)が腎髄質と皮質部で異なるとされ、それが関連するといわれている<sup>9)</sup>。

われわれの長期生着移植腎の移植後10年以上生検例の組織学的解析では、最も頻度の高いのは硝子細動脈硬化症で、さらに、泡沫細胞や脂質沈着を示す粥状硬化を中小動脈壁に認めた<sup>10)</sup>。ドナー年齢と移植後年数を足した移植腎年齢の動脈硬化よりも程度が強いと思われ、従来法とCYA例との区別なくみられ、加齢の進展を示唆した。また60歳以上と40歳以下ドナーとの比較では、高齢ドナーに硝子細動脈硬化症が強調され、40歳以下でその出現が少なかった(図7)。次に巣状分節状糸球体硬化例が多く、その成因はCYA腎症や高血圧症、過剰負荷による overload glomerulitisなどが考えられ、硝子化糸球体も多く、動脈硬化の影響も加わる。さらにCYA腎症やIgA腎症などの再発腎炎が多いが、慢性拒絶反応例はほとんどなかった。高血圧症や高脂血症あるいは糖尿病の合併などの非免疫的機序の関与も問題になる。

## 文 献

1. Abe M, Sawada T, Yamaguchi Y, et al. C4d deposition in peritubular capillary and alloantibody in the allografted kidney suffering severe acute rejection. *Clin Transplant* 2003 ; 17(Suppl 10) : 14-19.
2. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Chapter 5, Rejection, Elsevier : Amsterdam, 2004 : 27-34.
3. Shimizu T, Tanabe K, Yamaguchi Y, et al. A case of acute antidonor antibody-mediated humoral rejection after renal transplantation with special consideration serial graft biopsy histology. *Clin Transplant* 2002 ; 16(Suppl 8) : 62-67.
4. Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Horita S, et al. C4d and/or immunoglobulin deposition in peritubular capillaries in perioperative graft biopsies in ABO-incompatible renal transplantation. *Clin Transplant* 2004 ; 18(Suppl 1) : 13-17.
5. Onitsuka S, Yamaguchi Y, Tanabe K, et al. Peritubular capillary deposition of C4d complement fragment in ABO-incompatible renal transplantation with humoral rejection. *Clin Transplant* 1999 ; 13(Suppl 1) : 33-37.
6. Park WD, Grande JP, Ninova D, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 952.
7. Aita K, Yamaguchi Y, Shimizu T, et al. Histological analysis of late renal allografts of antidonor antibody positive patients with C4d deposits in peritubular capillaries. *Clin Transplant* 2004 ; 18(Suppl 11) : 7-12.
8. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 2286-2294.
9. Ferlicot S, Durrbach A, Ba N, et al. The role of replicative senescence in chronic allograft nephropathy. *Hum Pathol* 2003 ; 34 : 924-928.
10. Yamaguchi Y, Tanabe K, Shimizu T, et al. The histopathological findings of renal allografts surviving more than 10 years after transplantation. *Transplant Proc* 2000 ; 32 : 308-310.