

特集：腎移植

## 移植腎病理診断 Update

武田朝美 両角國男

### はじめに

移植腎病理診断は正しい診断に基づき最適の治療を行い、短期・長期の腎移植成績を向上させるために不可欠なものである。そして移植腎病理は移植医療の進歩とともにダイナミックに変動してきている。これまでカルシニューリン阻害薬をはじめ、新しい代謝拮抗薬や抗 CD25 抗体の登場などで拒絶反応は臨床像とともに病理像も劇的に変化し、新しいウイルス感染症も経験することとなった。また、免疫学の進歩に伴って抗体関連型拒絶反応の概念も診断基準も大きく変化してきた。

### Banff 分類の変遷と Banff 2007 改定の概要

Banff 分類は移植腎病理診断国際基準として 1993 年に発表され<sup>1)</sup>、2 年ごとに開催される Banff 会議にて修正を加えられ、より臨床に適合する臨床病理基準となるように改良されてきた。1997 年の Banff 会議の内容を反映させた Banff 分類 (1997) と呼ばれる診断基準<sup>2)</sup>がさらにその後の会議の議論を反映し 2003 年に改定され<sup>3)</sup>、最近まで使用されてきた。抗体関連型拒絶反応の病態診断に関する進歩を加えたことと、慢性拒絶反応という用語を使用せず chronic allograft nephropathy (CAN) を用い、狭義の慢性拒絶反応を示唆する所見の有無を明記したことが最も重要な変更であった。しかし、2005 年会議で討議された結果を論文発表した 2007 年の改訂では、大きな変化が加えられた<sup>4)</sup>。表にその抜粋を示す。

慢性拒絶反応を T リンパ球関連型と抗体関連型に区分したことから、chronic allograft nephropathy (CAN) という用語は削除され、原因の特定できない間質線維化、尿細管萎縮

(IF/TA) の項目を設けている。慢性移植腎機能障害の原因を可能な限り特定して表記し、それでも特定できない障害を IF/TA と表わしている。また、傍尿細管毛細血管 (PTC) 内への炎症細胞集積 (ptc スコア) が追加され 4 段階に区分された。T リンパ球関連型拒絶反応の可能性のあるボーダーライン変化については従来と同様であるが、ボーダーライン変化をより明確に定義するため、i1 以下の軽度の間質細胞浸潤しかなければ、限局的に存在する尿細管炎が t2, t3 であっても、ボーダーライン変化とするとの念が押された。

### 移植腎への C4d 沈着の意味するもの

C4d は古典的経路またはレクチン経路の構成成分の一つであり、抗原抗体複合体などが作用すると補体蛋白が活性化されていく。補体 C4 が C4a と C4b に分かれ、C4b はさらに C4c と C4d へと変換される。C4d は内皮と基底膜に沈着し、結合力が強く不活化されにくく、そのため補体活性を残しやすいという特徴を持ち、補体活性や免疫複合体の免疫学的証拠 (足跡) として有用である。正常腎において、C4d はメサンギウムおよび血管極に認められることが多い。膜性腎症やループス腎炎など免疫複合体が多量に存在するときには、C4d はメサンギウム、糸球体基底膜、尿細管基底膜、細動脈、小動脈内皮などに顆粒状に沈着する。しかし通常 PTC には陽性とならず、糸球体と PTC への C4d 沈着に強い解離があることは興味深い。ループス腎炎などの膠原病で C4d は PTC へ顆粒状沈着するが、強い線状沈着は移植腎のみに認められる。移植腎において PTC への C4d 沈着は PTC を場とする抗原抗体反応を反映している。

C4d が抗体関連型拒絶反応の診断に必要な不可欠なことは間違いがない<sup>5-6)</sup>。しかし、抗体関連型拒絶反応のない移植腎、拒絶反応もなく、全く移植腎機能障害のないときに

表 移植腎病理診断基準：2005年 Banff 会議からの改訂 (Banff 2007 分類)

- 
- 1) Normal
- 2) Antibody-mediated rejection  
 抗ドナー抗体関連, あるいは少なくとも一部は関与した拒絶反応  
 抗ドナー抗体が存在すること(もし抗ドナー抗体が不明な際は疑いにとどめる)  
 この分類の 3)4)5)6) のカテゴリーと同時に出現することもある。  
 Acute antibody-mediated rejection  
 タイプ(重症度)  
 I 急性尿細管壊死様, 傍尿細管毛細血管の C4d(+), 炎症所見は軽微  
 II 毛細血管内への好中球・単核球の浸潤 &/or 血栓, C4d(+)  
 III v3 相当の動脈病変, C4d(+)  
 Chronic active antibody-mediated rejection  
 Glomerular double contours and/or PTC basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries, C4d(+)
- 3) Borderline changes  
 動脈内膜炎が存在せず, 限局した尿細管炎(t1, t2 or t3 with i0 or i1)を認める。  
 Tリンパ球関連型急性拒絶反応が”疑わしい”状態  
 カテゴリー 2)5)6)と同時に出現することもある。
- 4) T-cell-mediated rejection ; カテゴリー 2)5)6)と同時に出現することもある。  
 Acute T-cell-mediated rejection  
 タイプ(重症度)  
 IA : 切片の 25 %以上を占める間質への細胞浸潤と, 中等度の尿細管炎(t2)を伴う。  
 IB : 切片の 25 %以上を占める間質への細胞浸潤と, 高度な尿細管炎(t3)を伴う。  
 IIA : 間質細胞浸潤と, 軽度から中等度の動脈内膜炎(v1)を伴う。  
 IIB : 血管腔の 25 %以上に及ぶ中等度から高度な動脈内膜炎(v2)を伴う。  
 III : 全層性の動脈炎か, 中膜平滑筋細胞の壊死やフィブリノイド変性を伴う(v3)。  
 Chronic active T-cell-mediated rejection  
 ‘Chronic allograft arteriopathy’ (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)
- 5) Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA), no evidence of any special etiology  
 重症度  
 I : Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25 % of cortical area)  
 II : Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26~50 % of cortical area)  
 III : Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy (>50 % of cortical area)  
 (may include non-specific vascular and glomerular sclerosis, but severity graded by tubulointerstitial features)
- 6) その他 ; 急性・慢性拒絶反応によらない病変, カテゴリー 2)3)4)5)と同時に出現することもある。  
 Chronic hypertension  
 CNI toxicity  
 Chronic obstruction  
 Bacterial pyelonephritis  
 Viral infection

スコアリングされた急性拒絶反応の各病変(t, i, g, v)に, ptc スコア(傍尿細管毛細血管への炎症細胞集積)が追加された。

Peritubular capillaritis (“ptc”) score

- ptc0 : 皮質 PTC に炎症細胞集積を認めない。  
 ptc1 : 皮質 PTC 内に 3~4 個までの炎症細胞集積を認める。  
 ptc2 : 皮質 PTC 内に 5~10 個の炎症細胞集積を認める。  
 ptc3 : 皮質 PTC 内に 10 個を超える炎症細胞集積を認める。

炎症細胞が単核球のみで好中球を含まない場合は\*をつけて示す。

---

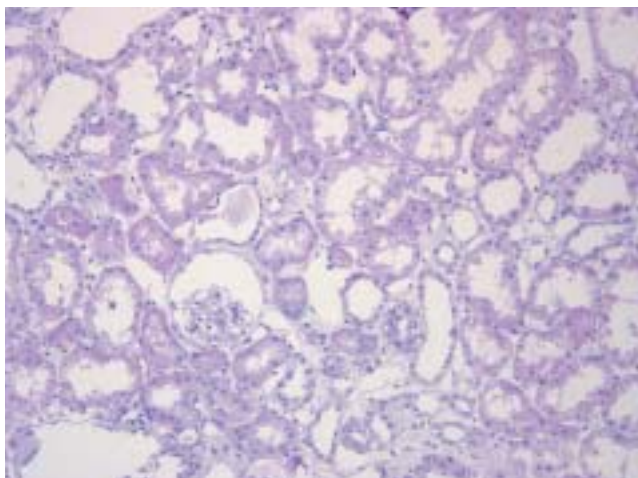


図 1 急性尿細管壊死型(AMR type-I)

病理所見としては ATN 様変化と PTC の拡張のみであり、特異的な変化は少ない。(HE 染色, ×100)

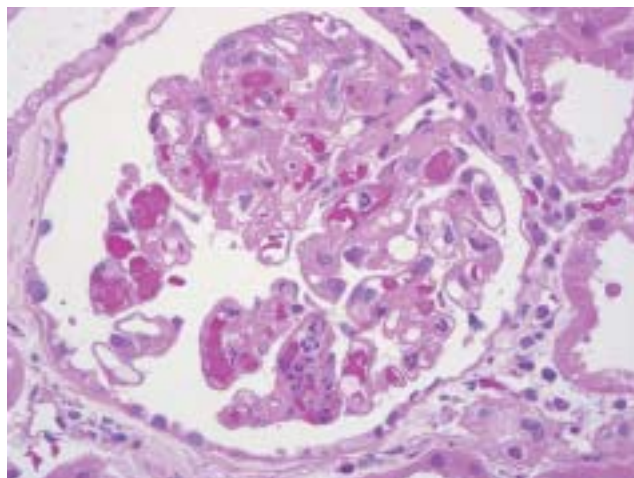


図 2 毛細血管型(AMR type-II)

糸球体血栓と係蹄内への好中球・単核球の集積を示す。(Masson-Trichrome 染色, ×200)

すら C4d 陽性となることがある。特に ABO 血液型不適合腎移植後の移植腎生検では、抗体関連型拒絶反応と関連性のない C4d 沈着が多く観察される<sup>7)</sup>。「C4d 陽性になること＝抗体関連型拒絶反応」ではない<sup>8)</sup>。C4d の診断的意義の再検討が今後必要であろう。PTC に C4d 沈着陽性であっても、抗ドナー抗体の有無や移植腎機能障害の有無、光顕での形態変化の有無を含めその意義づけを行うことが重要である。

PTC への C4d 沈着について、沈着の拡がりをも none, minimal(1~<10%), focal(10~<50%), diffuse(50%<)に区分して C4d 沈着程度と抗体関連型拒絶反応との相関度を検証することなどが Banff 2007 会議で提唱され、2008 年には論文として発表されている<sup>9)</sup>。

### 抗体関連型拒絶反応

抗体関連型拒絶反応の診断基準は大きく整備が進んだ<sup>10)</sup>。移植腎に出現する病変として拒絶反応は唯一の特異的病変である。拒絶反応は、抗体関連(液性)型と T リンパ球関連(細胞性)型および混在型に区分される。抗体関連型拒絶反応として臨床的に診断可能であった超急性拒絶反応に加え、この診断基準の登場により、抗ドナー HLA 抗体による急性抗体関連型拒絶反応、flow cytometry cross-match や flow-PRA などの高感度検出法のみで検出される弱い抗ドナー抗体による拒絶反応、ABO 血液型不適合移植後の抗体関連型拒絶反応を的確に診断できることになった。C4d の抗体関連型拒絶反応診断における信頼性と有用

性は揺るぎないものとなっている。しかし上述したように、C4d 沈着陽性が抗体関連型拒絶反応の必要条件の一つではあるが十分条件ではない。臨床所見と病理診断の十分な吟味がさらに重要であろう。

#### 1. 急性抗体関連型拒絶反応 acute antibody-mediated rejection

抗ドナー抗体の存在下において抗体関連型拒絶反応は引き起こされる。典型的には、急激な移植腎機能障害を伴って病理組織所見で確認されるいわゆる超急性拒絶反応や促進型拒絶反応と呼ばれるものであるが、Banff 分類では、抗ドナー抗体の存在下でその抗体に関連する拒絶反応、少なくとも一部は関与した拒絶反応を急性抗体関連型拒絶反応としている。組織病変はその重症度で 3 タイプに分類される。

**AMR type-I (急性尿細管壊死型(図 1))**：急性尿細管壊死様所見，傍尿細管毛細血管(PTC)の C4d(+), 炎症所見は軽微

**AMR type-II (毛細血管型(図 2))**：毛細血管内への好中球・単核球の浸潤 &/or 血栓，PTC の C4d(+)

**AMR type-III (動脈型)**：v3 相当の動脈病変，PTC の C4d(+)

移植手術前に抗ドナー抗体を検査し明らかな抗ドナー抗体陽性例の移植は行われなため、現在では超急性拒絶反応を経験することはまずない。しかし、ABO 血液型不適合やごく弱い抗ドナー抗体陽性例で術前処理を行って移植を行う場合には、移植後数日以降に抗体関連型拒絶反応が出現する可能性はある。この場合、抗体の吸着により抗ドナー



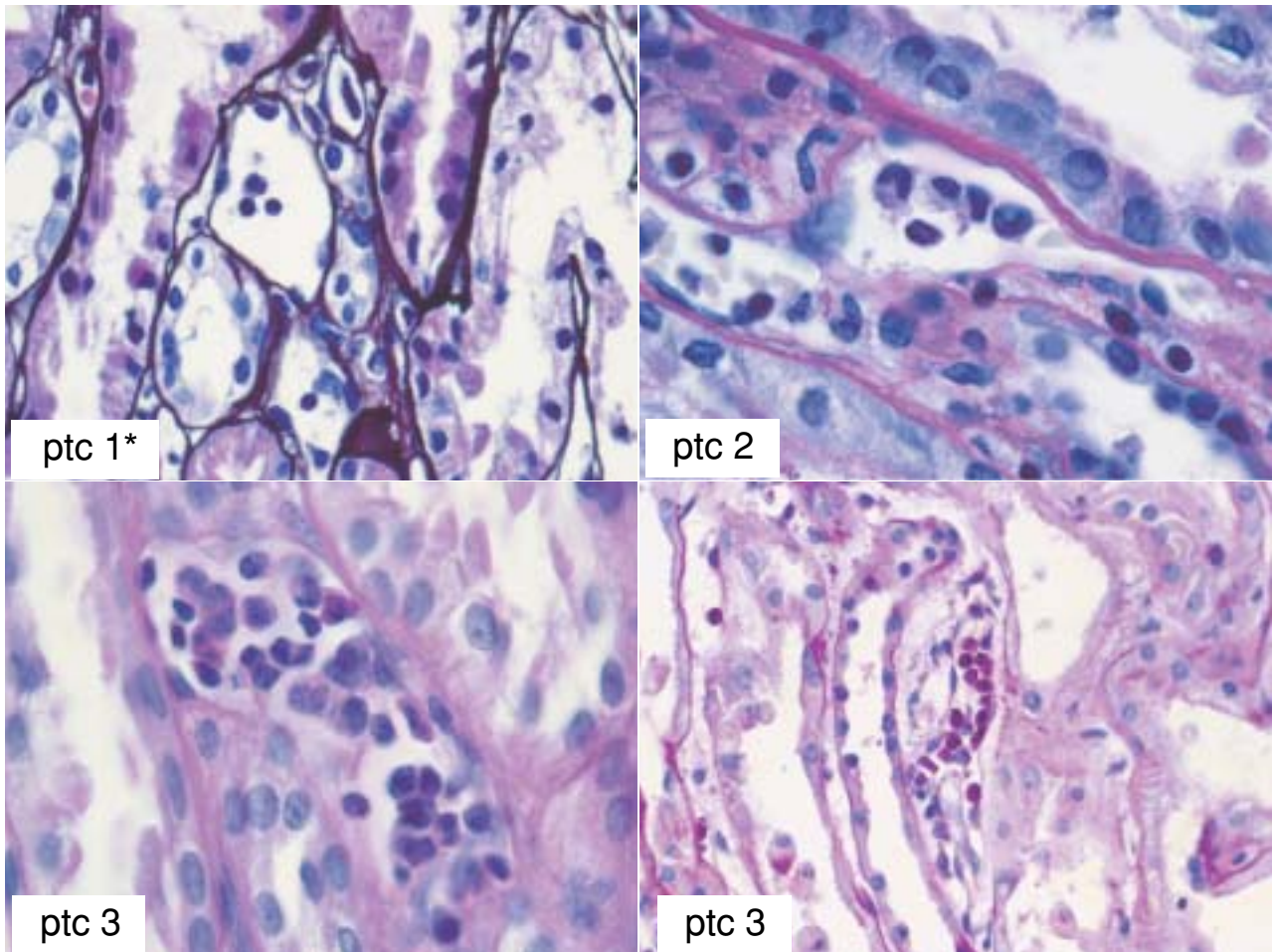


図 3 ptc score のグレード 1~3  
浸潤細胞が単球なら\*を記す。

抗体の上昇がみられなかったり、ABO 血液型不適合例では C4d が非特異的陽性になることから、臨床所見と組織病変のみで抗体関連型拒絶反応の診断を行わねばならないことも多い。

## 2. 傍尿細管毛細血管病変 peritubular capillaritis (ptc score)

2005 年、Banff 分類から急性拒絶反応の病態を示すとして取り入れられた所見である。傍尿細管毛細血管(PTC)の拡張と管腔内への炎症細胞の集積、内皮細胞の腫大がみられる。急性抗体関連型拒絶反応のタイプ II に分類される組織病変では PTC 内への好中球を主とした集積が特徴であるが、T 細胞性拒絶反応や拒絶反応以外の病変でも PTC 病変が出現することはあり、PTC 病変だけで抗体関連型拒絶反応の指標とすることはできない。2005 年 Banff 分類では、皮質 PTC の管腔内に集積する炎症細胞数でスコアリングされた (ptc 0~3) (図 3) が、2007 年の Banff 会議では

PTC 病変の質とともに拡がりも重視する提言がなされた。

## 3. 慢性活動性抗体関連型拒絶反応 chronic active antibody-mediated rejection

C4d 染色や抗ドナー抗体検出法の進歩によって、抗体関連型の慢性拒絶反応については輪郭が明瞭になっており、抗ドナー抗体の存在下に特徴的な病理所見を認めることが必要である。間質線維化・萎縮尿細管や動脈内膜の線維性肥厚の所見に加えて、特徴的な糸球体基底膜の二重化病変とともに移植糸球体炎を認め、PTC の多層化病変とともに PTC-itis を認めることが活動性の慢性抗体関連型拒絶反応の特徴である。chronic transplant glomerulopathy を呈する例では、C4d が PTC だけでなく糸球体係蹄に線状に陽性所見をとることが多い(図 4)。PTC 基底膜の多層化病変はこれまで電顕観察で診断されてきたが、光顕レベルでも適切な切片での詳細な検討では診断が可能となるのが最近示されてきており(図 5)<sup>11)</sup>、迅速な診断に有用である。

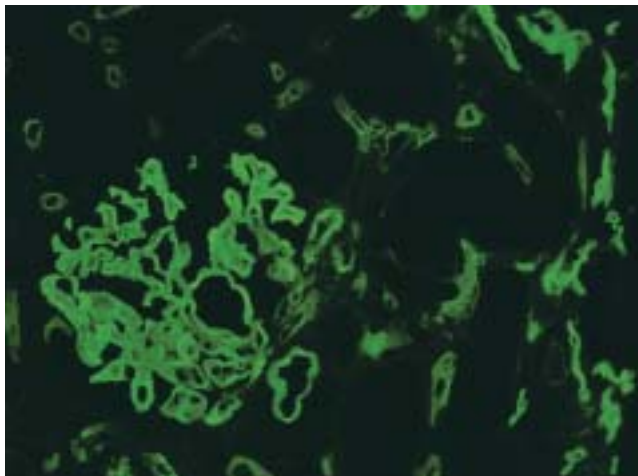


図 4 C4d

抗体関連型慢性拒絶反応の chronic transplant glomerulopathy では糸球体糸球体に線状の C4d 沈着が観察される。  
(×200)

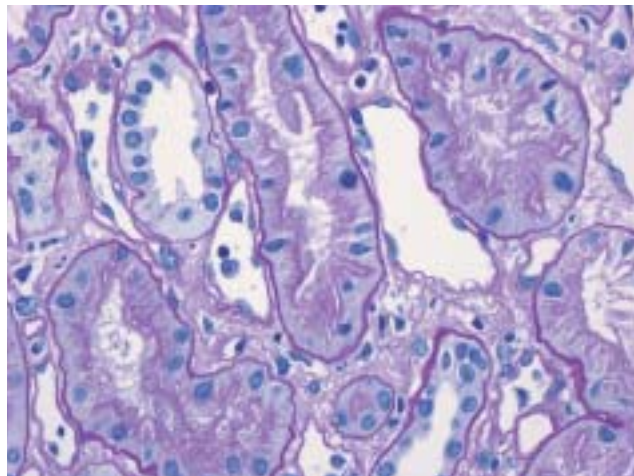


図 5

光顕レベルでも確認できる PTC 基底膜の肥厚や多層化病変がびまん性に存在する。PTC 基底膜が TBM と同等な厚さに染色されている。(PAS 染色, ×400)

### ABO 不適合腎移植の病理

古典的免疫学では禁忌であった ABO 血液型不適合腎移植は臨床に定着し、わが国では現在生体腎移植の 15~20% を占めるまで増加している。最近の ABO 血液型不適合腎移植は 1 年生着率 90% 以上で、移植後 3 カ月以降の移植腎喪失率は ABO 適合例に比較し遜色ない生着成績が得られている<sup>12)</sup>。

ABO 血液型不適合腎移植の病理で問題となるのは、急性期の抗体関連型拒絶反応の診断である。移植直後の超急性や促進型拒絶反応は臨床情報と組織所見から確定診断することは困難ではないが、いわゆる accommodation の成立前に出現する急性拒絶反応の診断には苦慮することが多い。C4d の有用性を示す期待通りに、純粋型でも混合型でも、抗体関連型拒絶反応のあるときには例外なく C4d は PTC に陽性となる。しかし、通常の T リンパ球関連型拒絶反応や拒絶反応のない例でも、ABO 不適合腎移植例ではほとんどが PTC に C4d はびまん性に強く陽性を示す。抗体関連型拒絶反応の診断基準の C4d 陽性が ABO 血液型不適合例では使用できず、詳細な光顕所見の検討と臨床情報から診断を下すことになる。

抗ドナー抗体が存在し、C4d が陽性で、移植腎機能障害も光学顕微鏡的に腎病変がないときは accommodation の状態を反映していると考えられている。しかし、ABO 血液型不適合腎移植例の移植後 1 年での慢性活動性抗体関連型拒絶反応を示唆する chronic allograft glomerulopathy (CAG)

陽性率は ABO 適合例に比べて有意に高いことが報告され、accommodation の状態ではないとの反論もある。長期経過後についてみると、抗体関連型拒絶反応と全く関連しない状態での C4d 陽性が多く出現していることも明らかであり、今後十分な解析が必要である。

### BK ポリオーマ腎症

腎移植において、カルシニューリン阻害薬と新しい代謝拮抗薬の併用により免疫抑制が強力になったことを反映し、1990 年以降 BK ポリオーマ感染症が移植腎機能低下を引き起こすことが注目されるようになった<sup>13,14)</sup>。特に急性拒絶反応に対する強力な治療後や、タクロリムスと MMF (ミコフェノール酸モフェチル) の組み合わせで治療している例や、2001 年以降抗 CD25 抗体使用例で報告が増えている。

BK ポリオーマ腎症の診断時期は移植後 2 カ月から 60 カ月で、平均は 12 カ月といわれ、腎移植後には 2~3% の頻度で BK ポリオーマ感染が問題となる症例が存在している。BK ポリオーマウイルス未感染のレシピエントに既感染ドナーの腎臓が移植されると、ウイルス再活性化による腎病変の出現する可能性が高くなる。BK ウイルス感染症の診断の最初は、移植腎機能障害時に BK ポリオーマ腎症の可能性をまず疑うことにある。尿沈渣にて封入体細胞を確認したら尿細胞診を行い、特徴的な封入体細胞(decoy cell)を確認する。移植腎機能障害があつて、BK ウイルス



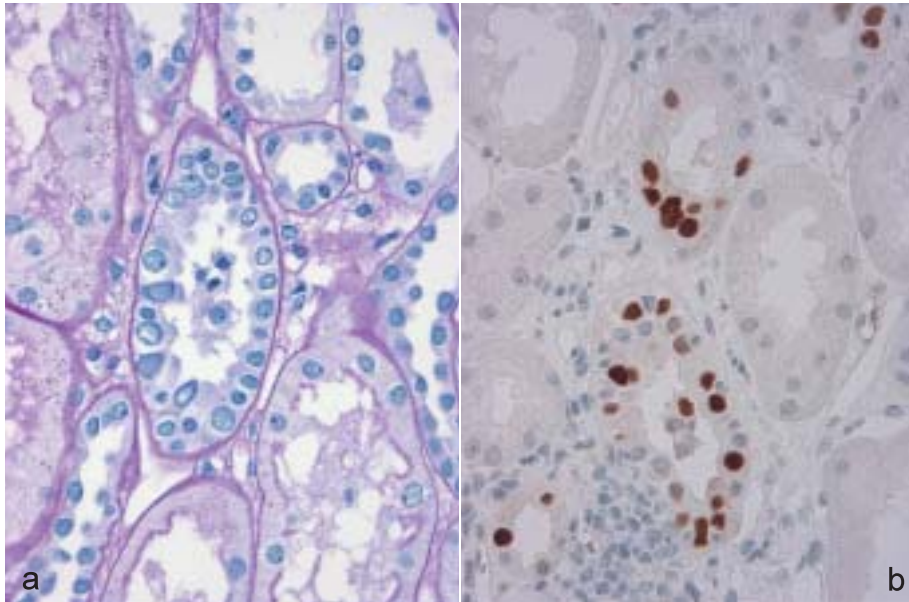


図 6

- a : すりガラス状の核内封入体を有する腫大した上皮細胞(PAS 染色, ×400)  
 b : BK ポリオーマウイルス感染細胞を示す SV40 陽性細胞(SV40 染色, ×400)

感染の存在を確定するための血中 PCR で陽性であれば、移植腎への BK ポリオーマウイルス感染(ポリオーマ腎症)の可能性は高いと考えられる。移植腎生検では、拒絶反応やカルシニューリン阻害薬腎毒性を否定し、尿細管上皮細胞の核内に特徴的な封入体(図 6a)が存在し強い間質尿細管障害を認めるとウイルス感染性腎症の可能性は高く、免疫染色で SV40 抗体陽性所見(図 6b)や電顕での特徴的なウイルス粒子を確認できれば診断は確定する。

### おわりに

2007 年 Banff 会議では、腎生検を古典的病理形態学的に診断した病態と OMICS 解析した結果とのギャップを示す例につき、病態を再検討することで正しい病態解析の可能性が示された<sup>15,16)</sup>。それらの結果から、病理形態診断をより病態を反映できるものに改良することが可能となろう。移植腎病理診断においては、病態診断と免疫病理診断に臨床情報を加えた概念を再構築して、より正確に病態を反映させる臨床病理診断基準ができてきたことに期待したい。

### 文 献

1. 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* 1993; 44: 411-422.
2. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
3. Racusen L, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria—An addition to the Banff '97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708-714.
4. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-522.
5. Collins AB, Schneeberger EE, Pascua I MA, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2208.
6. Haas M, Rahman MH, Racusen LC, et al. C4d and C3d staining in biopsies of ABO- and HLA-incompatible renal allografts: correlation with histologic findings. *Am J Transplant* 2006; 6: 1829-1840.
7. Fidler ME, Gloor JM, Lager DL, et al. Histologic findings of antibody-mediated rejection in ABO blood-group-incompatible living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 101-107.
8. Nickleleit V, Mihatsch MJ. Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2232-2239.
9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification

- of renal allograft pathology : updates and future directions. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 753-760.
10. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection : diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1046-1056.
  11. Aita K, Yamaguchi Y, Horita S, et al. Thickening of the peritubular basement membrane is a useful diagnostic marker of chronic rejection in human allograft. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 923-929.
  12. 齋藤和英, 高橋公太. わが国における ABO 血液型不適合腎移植の現況報告 2007. 高橋公太, 田中紘一(編) ABO 血液型不適合移植の新戦略—2008—. 東京 : 日本医学館, 2008 : 3-17.
  13. Nিকেleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1309-1315.
  14. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 15 2002 ; 347 : 488-496.
  15. Famulski KS, Broderick G, Einecke G, et al. Transcriptome analysis reveals heterogeneity in the injury response of kidney transplants. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2483-2495.
  16. Mengel M, Sis B, Halloran PF. SWOT analysis of Banff : strengths, weaknesses, opportunities and threats of the international Banff consensus process and classification system for renal allograft pathology. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2221-2226.