

# 腎と透析

KIDNEY AND DIALYSIS

Nov. 2013

11  
Vol.75 No.  
増大号

巻頭言 腎クリアランスを考えてみる / 高橋昌里

## 特集1

### 移植腎病理：実践的な移植腎病理診断のために

#### 【総論】

移植腎病理診断の基礎と Banff 分類の変遷

移植腎病理の最近の話題

移植腎病理診断で臨床側から病理へ望むこと

#### 【各論】

診断に役立つ光顕所見と鑑別診断

蛍光抗体法と診断に役立つ免疫染色

診断に役立つ電顕所見

細胞性拒絶の診断：実践的診断法

抗体関連型拒絶反応（急性，慢性）

ABO 血液型不適合移植の病理診断

薬剤性腎障害

EB ウイルスと移植後リンパ増殖疾患

BK ウイルスや CMV による間質性腎炎

移植後 *de novo* 腎炎

腎移植標本を観察する際に気になる所見—糸球体

尿細管間質性病変

移植腎にみられる血管病変

## 特集2 腎と妊娠 (第23回腎と妊娠研究会より)

### 問わず語りⅣ

6. 蛙の眩き…小石庵士

#### —図解/フットケア①—

患者の下肢切断後の注意すべきフットケア—膝下切断，膝上切断に関して…新城孝道

#### —病所見から何を学ぶか—東京腎生検カンファレンス No. 51

—セザン症候群を呈し糸球体上皮下に IgA 沈着を認め紫斑病性腎炎が疑われた症例

医学社

32

## 移植腎病理診断で臨床側から病理へ望むこと\*

田崎正行\*\* 今井直史\*\*\* 高橋公太\*\*

### ■ はじめに

移植腎生検は、移植前のグラフトの状態を調べたり、移植腎機能悪化の原因を検索したりするだけでなく、腎移植後のグラフトの予後を推定することに欠かせない検査である。生検の適応やそこから予測される結果は、生検をする時期により変わる。新規免疫抑制薬の導入や新たなウイルス感染症の発生に伴い、移植腎病理に期待されることも変化してきている。本稿では、移植腎生検の総論として、生検をする時期別に考えられる病態を説明し、臨床側から移植腎病理に期待することを示す。

### ■ I 移植前

移植前生検は、移植前のグラフトの評価や潜在的病変の有無を検索するために行われる。また、移植前生検の結果は、移植後に行われる腎生検のベースラインにもなる。移植前生検の残存ネフロンの程度が移植腎の予後と関連するため重要である<sup>1)</sup>。米国では献腎移植の30%の腎グラフトは、移植前の生検にて使用不可とされているが<sup>2)</sup>、グラフトの廃棄基準の見直しが必要だとの意見もある<sup>3,4)</sup>。移植腎グラフトのパフォーマンスの指標の

1 つに、Maryland aggregate pathology index (MAPI) があげられる<sup>4)</sup>。糸球体硬化・糸球体周囲線維化・尿細管萎縮/間質線維化・動脈硝子化・動脈壁肥厚の5つをスコア化し、それにより移植腎グラフトの予後を予測するものである(図1)。彼らによると、5年生着率はMAPIスコアに相関しており、生着率は0~7点が90%、8~11点が63%、12~15点が53%であった(図2)。このように、移植前生検によりさまざまな評価が可能であることがわかる。

### ■ II 移植直後

移植直後(3日以内)に移植腎が機能しない場合、移植術の手技的な問題、虚血再灌流障害、超急性拒絶反応などを考える必要がある。出血や血栓などのトラブルであれば、移植腎生検のよい適応にはならない。生検により出血、皮質の壊死や梗塞、集合管の拡張などから移植腎動静脈の吻合トラブルや血栓形成、尿漏出や血腫による尿管外からの圧迫(水腎症)などは推測できるかもしれないが、これらは超音波やCTなどの非侵襲的な検査により診断可能である。そのため、これらの存在を否定した後、移植腎生検が適応となり得る。近年、免疫抑制薬の発達や移植前の既存抗体検査

\* Clinical role of the renal transplant biopsy

key words : biopsy, renal transplantation, histological diagnosis

\*\* 新潟大学医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野 TASAKI Masayuki, et al

\*\*\* 同 内部環境医学講座腎膠原病内科学分野  
(〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757)

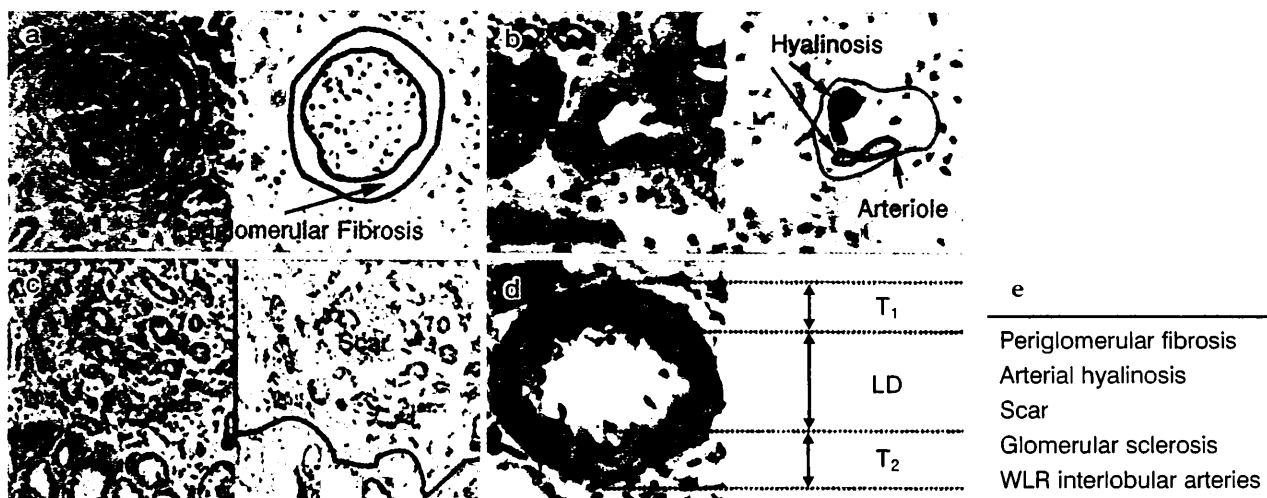


図1 Maryland aggregate pathology index

a: 傍糸球体線維化, b: 動脈硝子化, c: 尿細管萎縮/間質線維化, 糸球体硬化を含めた癒痕化, d: arterial wall-to-lumen ratio (WLR) 測定法, 動脈壁 (T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub>), 内腔径 (LD),  $WLR = (T_1 + T_2) / LD$ , e: Maryland aggregate pathology index (MAPI) の5項目 (文献4) より引用, 一部改変)

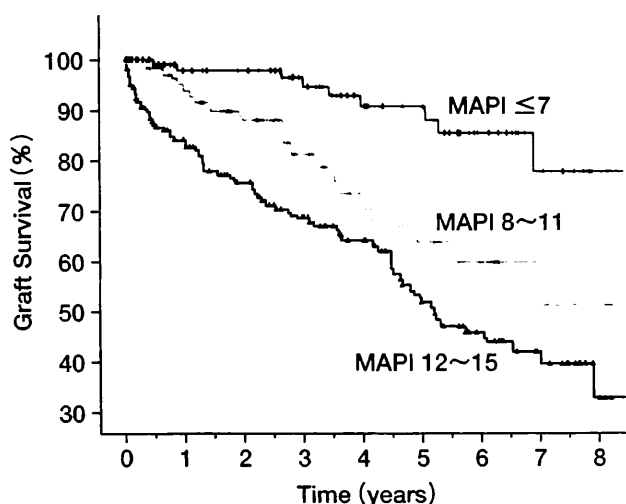


図2 Maryland aggregate pathology index (MAPI) による移植腎の生着率の違い

MAPI スコアが高いほど, 長期生着率が低下する。  
(文献4) より引用)

の普及により, 超急性拒絶反応はまれである。移植腎が周囲組織と癒着していないこの時期の生検は, 生検後出血などのリスクもあるため, 発熱や血小板減少など臨床上超急性拒絶反応を強く疑う所見がない場合は, 厳重に経過観察を行い血圧やカルシニューリン阻害薬の濃度を管理する。

### III 移植後早期

移植後 3~60 日の間で起こる移植腎機能悪化は, 急性細胞性拒絶反応, 急性抗体関連型拒絶反応, カルシニューリン阻害薬の腎毒性の3つが主である。これらは移植腎生検をすることにより治療介入できるため, 移植腎生検が非常に重要である。急性細胞性拒絶反応は尿細管に T 細胞や単球が浸潤し尿細管炎, 間質浮腫を起こし, 重症な症例では動脈内膜下に単球の浸潤を起こす (動脈内膜炎)。レシピエントのリンパ球が移植腎に発現するヒト組織適合抗原 (MHC) やそれ以外の抗原に反応して起こるとされるが, 近年の免疫抑制療法の進歩により頻度は減少し, 10%未満とされる。急性抗体関連型拒絶反応は, 移植腎の血管内皮細胞上に発現する抗原に, 抗体 (donor specific antibody: DSA) が反応し, 補体を活性化して組織傷害を起こす。この時期における DSA のターゲットは, ヒトリンパ球抗原 (HLA) クラス I もしくはクラス II, ABO 組織血液型抗原が主であるが, 最近の脱感作療法の発達により ABO 血液型不適合腎移植における急性抗体関連型拒絶反応は, 非常に少ない。急性抗体関連型拒絶反応の診断には, レシピエント血清中の DSA の存在と移植腎の傍

尿細管毛細血管 (peritubular capillary : PTC) への C4d 沈着の証明が必要であるが、すべての症例において C4d 沈着がみられるわけではない<sup>5)</sup>。DSA 陽性の患者においては、C4d が陰性でも PTC 炎の存在などから急性抗体関連型拒絶反応を疑う必要がある。また、カルシニューリン阻害薬による腎毒性は、用量依存性であり可逆性であるため、カルシニューリン阻害薬の減量を行う必要がある。

#### IV 移植後 1 年

この時期に移植腎機能障害がある場合は、慢性拒絶反応やカルシニューリン阻害薬の腎毒性に加え、原疾患である糸球体病変の再発やウイルス感染症を第一に鑑別する必要がある。ウイルス感染症として最近注目されているのはポリオーマウイルスである BK ウイルス腎症があげられる。同じ腎臓でも、腎臓以外の移植患者における固有腎と比較し、腎移植患者の移植腎は BK ウイルスに感染しやすいとされる<sup>6)</sup>。マウスのデータでは、同種異系移植腎のほうが同種同系移植腎より、移植腎内でのウイルス増殖が多かった<sup>7)</sup>。また、ウイルス感染が同種異系移植腎細胞への T リンパ球反応を増加させた<sup>7)</sup>。このことから、自己の MHC が発現していない移植腎内で BK ウイルスが増殖しやすく、それにより T 細胞による拒絶反応を惹起するのではないかと推測される。また、アデノウイルス感染症も移植後 1 年で 6% 起こるとされるが<sup>8)</sup>、移植腎への感染は少ない。BK ウイルスと異なり、顆粒球の反応が中心となる。臨床的には、血尿などの症状が BK ウイルスとの鑑別に有用である。また、この時期の移植腎機能悪化は、尿管狭窄や移植腎動脈の狭窄などの晩期合併症に関する検査も必要である。

#### V 移植後晩期

免疫抑制薬の開発により、現在では生体腎移植の 10 年生着率は 90% を超えるようになり、20 年

生着症例も増えてきている。この時期は、急激に悪化する移植腎機能障害はまれであり、徐々に発現・増悪する蛋白尿・血清クレアチニン値上昇にて診断される慢性移植腎機能障害が主である。慢性移植腎機能障害をどう克服するかが、最近の大きな問題の 1 つといえる。原因として、再発性もしくは *de novo* 腎炎、慢性抗体関連型拒絶反応、慢性細胞性拒絶反応、カルシニューリン阻害薬による腎毒性、BK ウイルス腎症などがあげられる。病態については、各論を参照していただきたい。

#### VI プロトコール (サーベイランス) 生検

プロトコール生検は、臨床上移植腎機能やデータに異常がない状況で行う生検であり、特に感作されているような患者のサブクリニカルな拒絶反応を検出するのに有用である。さらに、これらのプロトコール生検により、感作されていない患者でも 2~4% で PTC に C4d が陽性になることや、多くの ABO 血液型不適合腎移植で C4d が陽性になること<sup>9)</sup>、2% の患者にポリオーマウイルス感染の所見があること<sup>10)</sup>などが報告された。また、移植後 1 年目のプロトコール生検では、間質の線維化・細胞浸潤が移植腎の長期予後を予測するとされる<sup>11,12)</sup>。

このように、プロトコール生検は移植後の治療戦略の見直しの点で有用であるが、拒絶反応のリスクが低い症例や治療の変更の必要性が低い症例にも、全例行うべきか疑問である。DSA の有無など非侵襲的な検査を加えるなど、どのような症例にプロトコール生検が必要か、今後ガイドラインなどの作成が必要である。

#### VII 臨床側から移植腎病理に望むこと

移植医療が発達するにつれ、さまざまな病態がわかるようになり、Banff 分類も変化してきた。移植腎機能の悪化に関する病態は、移植時期や年齢、薬の種類や基礎疾患、原疾患や移植後の経過により複雑化している。当院では、週に 1 回の移植カ

ンファレンスを行っているが泌尿器科、腎臓内科、小児科に加え、病理医も参加して臨床経過と移植腎病理結果を照らし合わせるようにしている。病理医は、臨床医との連携を密にとり移植後の臨床経過やデータなどを確認し、ともに移植腎の状況を議論することが、診断や治療介入に大きな役割を果たすのではないかと考える。

今後は、複雑化する移植腎病理診断をより正確なものにするための新たな手法を確立する必要がある。マイクロアレイやPCRを用いた移植腎生検標本のgene expressionを検索し、移植腎病理像と照らし合わせ患者の病状を説明できれば有用となる。同じような背景をもつ患者を集め、移植腎病理像と臨床データを照らし合わせるクラスター分析も、どのような病理像が病因に関連しているか予測する手法として有用である<sup>13-15)</sup>。また、多くの実験室で使用されているが、病理スライドをスキャンして染色部位の測定を行う形態学的検査も有用であり、腎移植の分野ではinterstitial fibrosis/tubular atrophyを評価するのによい。Banffワーキンググループも推奨している。

移植腎生検は侵襲的検査であるが、今後も移植腎を評価し治療を決定するためのゴールドスタンダードとなる。臨床医と病理医が密に連携をとっていく必要がある。

## 文 献

- 1) Mueller TF, Solez K, Mas V : Assessment of kidney organ quality and prediction of outcome at time of transplantation. *Semin Immunopathol* 33 (2) : 185-199, 2011
- 2) Massie AB, Desai NM, Montgomery RA, et al : Improving distribution efficiency of hard-to-place deceased donor kidneys : Predicting probability of discard or delay. *Am J Transplant* 10 (7) : 1613-1620, 2010
- 3) Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al : Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 354 (4) : 343-352, 2006
- 4) Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, et al : The Maryland aggregate pathology index : a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 8 (11) : 2316-2324, 2008
- 5) Haas M : C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts : evidence for its existence and effect on graft survival. *Clin Nephrol* 75 (4) : 271-278, 2011
- 6) Colvin RB : *Diagnostic Pathology : Kidney Disease*, Amirsys, Salt Lake City, 2011
- 7) Han Lee ED, Kemball CC, Wang J, et al : A mouse model for polyomavirus-associated nephropathy of kidney transplants. *Am J Transplant* 6 (5 Pt 1) : 913-922, 2006
- 8) Varma MC, Kushner YB, Ko DS, et al : Early onset adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplant. *Am J Transplant* 11 (3) : 623-627, 2011
- 9) Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, et al : Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts : results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 5 (5) : 1050-1056, 2005
- 10) Khamash HA, Wadei HM, Mahale AS, et al : Polyomavirus-associated nephropathy risk in kidney transplants : the influence of recipient age and donor gender. *Kidney Int* 71 (12) : 1302-1309, 2007
- 11) Serón D, Moreso F : Protocol biopsies in renal transplantation : prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 72 (6) : 690-697, 2007
- 12) Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, et al : Protocol biopsies in renal transplantation : insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant* 7 (3) : 512-517, 2007
- 13) Baid-Agrawal S, Farris AB 3rd, Pascual M, et al : Overlapping pathways to transplant glomerulopathy : chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 80 (8) : 879-885, 2011
- 14) Sis B, Einecke G, Chang J, et al : Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies : microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring. *Am J Transplant* 10 (2) : 421-430, 2010
- 15) Matas AJ, Leduc R, Rush D, et al : Histopathologic clusters differentiate subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR : preliminary data from the DeKAF study. *Am J Transplant* 10 (2) : 315-323, 2010

\* \* \*