

ヒト移植腎生検診断461例の経験：

その運用と臨床的意義

鳥取大学医学部病理学第一講座（主任 井藤 久雄教授）

井藤久雄，林 篤，松浦隆彦，安達博信，板木紀久

Experience of Histopathological Diagnosis of the 461 Biopsy Specimens from Human Transplanted Kidney: Its Application and Clinical Significance

Hisao ITO, Atsushi HAYASHI, Takahiko MATSUURA,
Hironobu ADACHI, and Norihisa ITAKI

*First Department of Pathology, Tottori University,
Faculty of Medicine*

ABSTRACT

We experienced the histopathological diagnosis on the 461 biopsy specimens from human transplanted kidney from October 1992 to July 1997. Our results are summarized as follows; first, 34 specimens(7.4%) were judged to be improper because of the absence of glomerulus. Of the 427 sufficient specimens, we found acute rejection in the 182 specimens(42.6%), chronic allograft nephropathy in the 122 specimens(28.6%), and drug-induced nephropathy in the 126 specimens(29.5%). Second, two or three histopathological diagnoses were given in the 102 specimens(23.9%). Finally, we evaluated the 51 cases showing normal kidney function, and found that 13 (25.5%) and 6 (11.8%) specimens revealed borderline change(very mild acute rejection) and drug-induced nephropathy, respectively. These results overall suggest that histopathological diagnosis of the biopsy specimens from transplanted kidneys plays a crucial role and provide a useful information on the postoperative management of the kidney transplanted patients.

(Accepted on July 15, 1997)

Key words : Transplanted kidney 移植腎

Biopsy 生検

Histopathological diagnosis 病理組織診断

Banff classification バンフ分類

Clinical significance 臨床的意義

はじめに

移植臓器の生着率を左右するのは免疫抑制剤の適切な投与を含む術後管理にあるといっても過言ではない。移植腎には様々な病態が発生し、臨床的には移植腎機能異常として捉えられる。それは拒絶反応のほか、還流障害、血栓症等の外科的合併症、原病再発、各種の感染症あるいは免疫抑制剤による腎毒性等である。しかも、複数の病態が同時に生じることもあり、その臨床的病態把握を複雑なものとしている¹⁻⁵⁾。病態診断に移植腎生検の果たす役割は大きい。移植腎病理診断の特異性と意義を表1にまとめた。

他方、移植腎の病理診断に精通した病理医あるいは臨床医は数少ない。移植腎生検組織診断に限れば、その有効性が十分に活かされていない施設も多い。しかも診断に際しては精度のみならず迅速性が要求される。

筆者の一人は鳥取大学医学部に赴任して以来、中四国の腎移植施設から移植腎生検診断を依頼され、共同研究として病理組織診断を行ってきた。本稿ではその具体的手順と結果を提示し、移植腎生検の臨床的意義について考察する。

症例と方法

1) 腎移植施設と検体数

鳥取大学医学部病理学第一講座に移植腎生検診断を依頼した15施設を表2に示した。中四国で腎移植の実施している施設をほぼ網羅している。1992年10月から開始された共同研究としての移植

腎生検診断は1997年6月末までに、461検体に達した。その内訳は生検生標本を送付し、鳥取大学医学部病理学第一講座で顕微鏡標本を作製した416検体、作製した顕微鏡標本を送付したコンサルテーション症例45検体である。

2) 生検診断の手順

生検標本は10%ホルマリン溶液に固定され、各施設から速達郵便もしくは宅配便で送られる。この間に生検組織は固定が完了している。検体は型のごとく直ち脱水、パラフィン包埋した。4 μ の薄切標本はhematoxylin-eosin (HE) およびPAS染色された。症例によっては基底膜の変化を観察する目的で鍍銀 (PAM) 染色がなされた。なお、すべてのパラフィン包埋ブロックはサンプリングエラーを避けるため深切り切片 (deeper section) が作製されている。

病理診断は国際標準分類であるバンフ分類⁶⁾に従った。病理診断はFaxにて直ちに臨床医に伝えられ、その後、HE標本とともに郵送される。移植腎生検の翌日、遅くとも2日後には病理診断が届くシステムとなっている。

結 果

1) 生検標本の評価

バンフ分類では移植腎生検の病理診断に際して、7個以上の糸球体が含まれていることが要求されている。拒絶反応は腎皮質を主座とするからである。461検体中34検体 (7.4%) は糸球体を含まない不適切試料であり、診断が保留された (表3)。124検体 (26.9%) では糸球体が6個以下

表1. 移植臓器病理診断の特異性と意義
(gold standard としての生検)

【拒絶反応の診断】		
* 迅速性と精度	→	2日は待てない
* 鑑別診断	→	治療が異なる
【移植臓器の特異性】		
* 病態が変化する	→	治療による修飾
* 複数の病態	→	薬物性腎症と拒絶反応の合併
【疾病解明のモデル】		
* 原病の機序解明	→	糸球体腎炎、アポトーシス
* 免疫反応の解析	→	新しい治療法の開発

表 2. 病院別移植腎検体数
(1992年10月～1997年 6 月)

病 院 名	検体数
市立宇和島病院泌尿器科	243 (0)
広島大学医学部附属病院第二外科	50 (1)
済生会下関総合病院泌尿器科	45 (1)
県立広島病院外科	41 (6)
キナシ大林病院泌尿器科	25 (2)
倉敷成人病センター外科	13 (11)
岡山協立病院泌尿器科	10 (2)
松江赤十字病院	10 (9)
愛媛大学医学部附属病院泌尿器科	9 (2)
呉共済病院泌尿器科	5 (3)
倉敷中央病院	3 (3)
香川労災病院	2 (2)
島根県立中央病院	2 (2)
国立療養所広島病院外科	2 (1)
伊予三島病院泌尿器科	1 (0)
総計	461 (45)

() 内はコンサルテーション数

表 3. 移植腎生検試料の評価

適切試料 (7個以上の糸球体に血管を含む)	303 (65.7%)
不十分試料 (糸球体数が1～6個で血管を含む)	124 (26.9%)
不適切試料 (糸球体、血管を含まない)	34 (7.4%)
総試料数	461 (100%)

の不十分試料であったが、腎皮質が採取されており、診断は可能であった。

2) 生検診断の内訳

461検体の病理診断を表4に示した。間質や尿細管へのリンパ球浸潤と移植動脈炎により特徴付けられる急性拒絶反応は診断可能であった427検体中182検体(42.6%)で診断されていた(図1a and b)。間質や動脈内膜の線維化を示す慢性拒絶反応は122検体(28.6%)で見いだされた(図2)。細胞浸潤は乏しいが、間質の出血や動脈病変を示し、急性促進性拒絶反応に相当する液性拒

絶反応は18検体(4.2%)に見いだされた。他方、免疫抑制剤であるシクロスポリンあるいはFK506による薬物性腎症は126検体(29.5%)で診断されていた。急性期には近位尿細管上皮における小空胞状変性が、慢性期では細動脈壁における硝子蛋白質の沈着が見いだされた(図3a and b)。

病理組織診断が2つ以上記載されていたのは、102検体(23.9%)であり、その内訳はⅠ)急性+慢性移植腎症(38検体)、Ⅱ)急性+薬物性腎症(25検体)、Ⅲ)慢性+薬物性腎症(25検体)および、Ⅳ)急性+慢性+薬物性腎症(14検体)

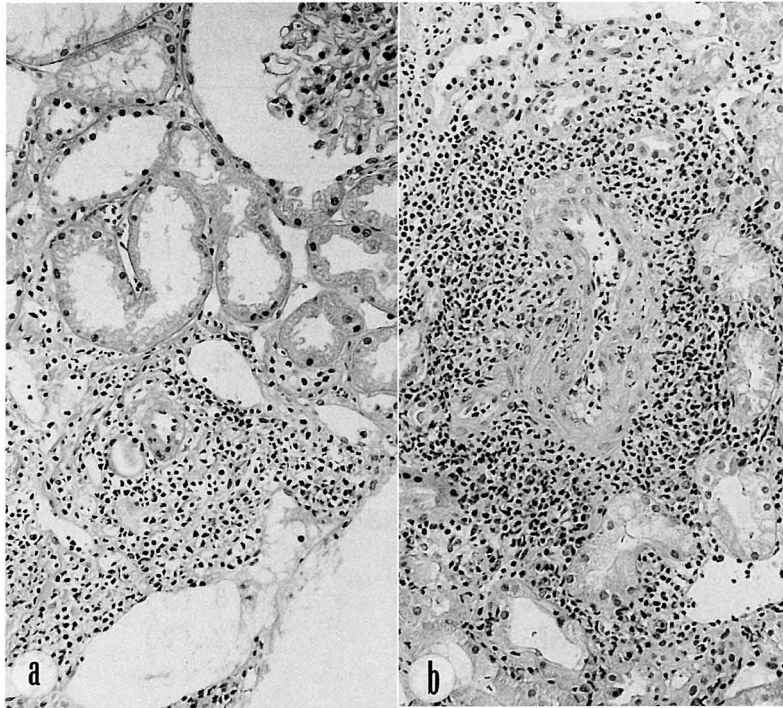


図1. 急性拒絶反応の組織像.

a) 巣状かつ軽度なリンパ球浸潤を示す境界領域型の拒絶反応

(very mild acute rejection). 症例によっては治療を必要としない場合もある. To-97-35, HE染色, x180

b) 内膜へのリンパ球浸潤を伴った移植動脈炎であり, 動脈周囲への細胞浸潤も強い. 移植動脈炎の存在する症例は, 予後が不良であり, 細胞浸潤の程度に関係なく中等度ないし高度な拒絶反応と診断される. To-Con-97-7, HE染色, x180

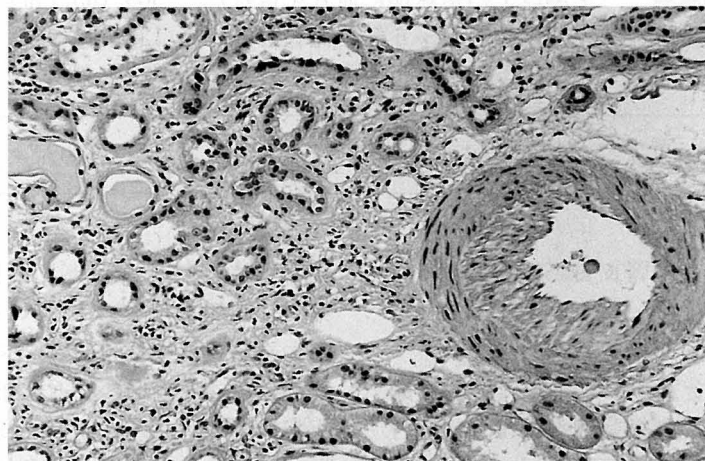


図2. 中等度, 慢性移植腎症.

動脈内膜および間質線維化を示すが, 細胞浸潤は乏しい.
尿細管は萎縮性となっている.

To-95-53, HE染色, x180

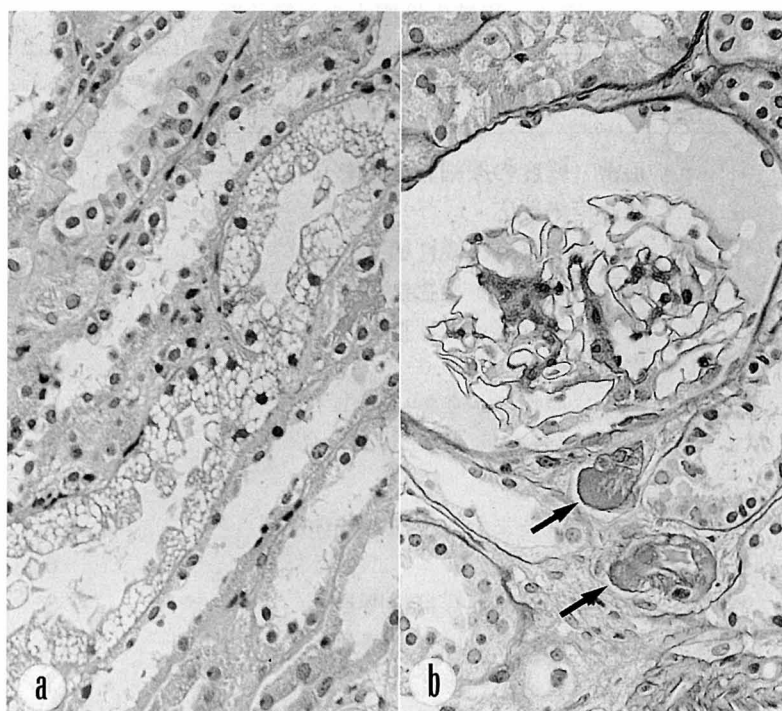


図3. 免疫抑制剤による薬物性腎症.

a) FK506投与例における尿細管上皮の小空胞状変性.

間質への細胞浸潤は見られない. 急性期の可逆性変化であり, 免疫抑制剤を減量すれば, 機能改善が得られる.

To-96-27, HE染色, x360

b) シクロスポリン投与例における細動脈壁への硝子蛋白質の沈着 (矢印).

非可逆性変化であることが多い.

To-95-64, PAS染色, x360

であった.

なお, 糸球体腎炎と糸球体腎症はしばしば鑑別が困難であり, 両者の鑑別には蛍光抗体法による免疫グロブリンや補体の沈着を観察する必要がある. 筆者らはパラフィン包埋切片でのみ診断を下しており, 18検体では両者を同一カテゴリーにまとめて表4に示した.

3) 退院前のnon-episode 生検診断

51症例では退院前に移植腎生検が実施されていた. すべての症例が血清クレアチニン値 1.3mg/dl 以下であり, 正常腎機能を示していた. 32検体(62.7%)で著変がなかった(表5). 他方, 13検体(25.5%)では境界型急性拒絶反応(Borderline change; very mild acute rejection), 6検体(11.8%)では免疫抑制剤であるシクロスポリンもしくはFK506による腎症が見いだされた. 後二者では担当医に電話連絡し, 直接, 治療方針を

伝えた.

考 察

移植臓器の病理組織診断は他の領域のそれと比較して際だった特徴がある(表1). まず, 精度とともに迅速性が要求される. それは診断により治療が異なるからである. 欧米における移植施設では移植病理を専門とする病理医が診断にあたり, しかも, 午前中に生検を実施すれば, 夕方には診断が下される体制が整備されている. 筆者はかつて, 家庭用電子レンジのマイクロウェーブを応用し, 組織固定時間を短縮することにより約6時間でパラフィン標本作製して診断を下すシステムを構築した⁷⁾. 現在, 中四国の移植施設から依頼を受けた場合, 最短で生検の翌日, 遅くとも2日後には診断が届くシステムとなっている.

表4. 移植生検標本の組織診断

組織診断	検体数
1. 正常（軽度の尿細管変性を含む）	60
2.-1 急性拒絶反応	105
-2 急性拒絶反応+慢性植物腎症	38
-3 急性拒絶反応+薬物性腎症	25
-4 急性拒絶反応+慢性移植腎症+薬物性腎症	14
3.-1 慢性移植腎症	45
-2 慢性移植腎症+薬物性腎症	25
4. 液性拒絶反応	18
5. 薬物性腎症	62
6. 糸球体腎炎または移植糸球体症	18
7. 急性尿細管壊死	6
8. 溶血性尿毒症症候群様所見	3
9. 出血性壊死または皮質壊死	5
10. 腎盂腎炎	3
11. 診断不能	34
総計	461

表5 退院前生検の組織診断

診 断	検体数 (%)
ほぼ正常	32 (62.7%)
急性拒絶反応（境界領域変化）	13 (25.5%)
薬物性腎症	6 (11.8%)
総計	51 (100%)

各施設からの移植腎生検診断依頼とは別に、呉共済病院とはNTTが提供するISDN回線（ネット64）を利用した遠隔病理診断（テレパソロジー）により、移植腎病理組織診断を行っている^{8, 9)}。症例数は20検体を超え、移植病理診断が迅速かつ的確に下せることが示された。将来的には、各移植施設間に遠隔病理診断のネットワークが構築される可能性がある。

シクロスポリンやFK506は移植腎生着期間を確実に延長した。シクロスポリン使用以前では献腎（死体腎）移植の1年生着率は約30%、シクロス

ポリン導入後は70%までに向上している¹⁰⁾。他方、移植腎病理組織診断はより複雑なものとなった⁹⁾。これらの免疫抑制剤による腎毒性が加味されるようになったためである。現在、移植病理に精通した病理医ないし臨床医は少なく、鳥取大学医学部病理学第一講座に生検標本が集中する一因となっている。

移植腎では免疫抑制剤であるシクロスポリンやFK506の腎毒性診断が重要視される。事実、我々の症例でも約30%が薬物性腎症と診断されている。移植腎機能の低下が薬剤性か拒絶反応かによ

り治療は異なり、前者であれば免疫抑制剤の投与を減量し、後者であれば免疫抑制を強化する必要がある。我々の経験では62検体で薬物性腎症が単独で見いだされ、64検体では拒絶反応と薬物性腎症が混在していた。後者ではシクロスポリンやプログラフを減量し、ステロイド等の免疫抑制剤を増量することを臨床医に勧めている。

上記の免疫抑制剤による腎毒性は機能的障害と器質的障害に分類され、前者は血管攣縮による一過性の血流障害であり、形態像に反映されることはない。後者では急性期に近位尿細管上皮における小空胞状変性が、慢性期では細動脈壁への硝子蛋白質の沈着が特徴的な所見である。我々の経験では60検体において正常組織と診断されている。このうち、32検体は退院前の生検であるが、その他の28検体は移植腎機能の軽度低下を伴った症例である。その多くはシクロスポリンもしくはFK506による機能的障害と見なされ、その旨を臨床医に直接、伝えている。

移植腎機能は正常であるが、組織学的には境界領域型のごく軽度な拒絶反応が13検体に、免疫抑制剤による薬物性腎症が6検体に見いだされている。こうした臨床的には捉えることの出来ない(subclínica)拒絶反応や薬物性腎症が慢性拒絶反応の発症に何らかの役割を演じていることが予測される。

移植病理は病理医にとっては応用問題と云っていい。原病の組織像、拒絶反応、薬物による毒性など、あらゆる病理組織像に精通し、しかも免疫抑制剤の作用や免疫学の知識が必要がある。他方、移植臓器の組織所見を克明に解析することにより、疾患の病態解明に寄与することが可能である。例えば、腎移植患者における原病の約90%は糸球体腎炎であるが、移植腎にしばしば再発する。その頻度は腎炎型により異なる^{11,12)}。しかも、移植腎では頻回生検が可能であり、その初期像の解明が期待される。

日常業務としての移植腎病理組織診断を研究活動に結び付けることを、我々は試みている^{13,14)}。例えば、移植腎では尿細管上皮にアポトーシスが生じており、急性拒絶反応においてその数が増加していること、慢性移植腎症の発症に何らかの関与をしていることを示した¹³⁾。

前述のごとく、移植腎では高頻度に糸球体腎炎が再発することが示されている。我々の診断では

糸球体腎炎とした症例は極端に少ない。これは、パラフィン包埋標本のみで診断してことが大きい。蛍光抗体法が同時に実施されれば、軽度なIgA腎症や初期の膜性腎症が診断可能となる。また、腎炎再発の初期では血尿や軽度な蛋白尿を除けば、移植腎機能に影響を及ぼさないことも無視出来ない。かかる症例では敢えて、生検が実施されず、結果的に再発性腎炎の頻度が低く評価される可能性がある。

結 語

1992年10月から鳥取大学医学部病理学第一講座にて病理組織診断がなされた移植腎生検461検体の内訳を提示し、その臨床的意義について考察を加えた。結果は以下のごとく要約される。

1. 34検体(7.4%)は糸球体を含まない不適切試料であり、診断が保留された。

2. 診断可能であった427検体中、急性拒絶反応は182検体(42.6%)、慢性移植腎症は122検体(28.6%)、免疫抑制剤による薬物性腎症は126検体(29.5%)で診断されていた。

3. 病理組織診断が2つ以上記載されていたのは、102検体(23.9%)であり、その内訳はI)急性+慢性移植腎症(38検体)、II)急性+薬物性腎症(25検体)、III)慢性+薬物性腎症(25検体)および、IV)急性+慢性+薬物性腎症(14検体)であった。

4. 正常な移植腎機能を示す退院前の生検51症例からの生検では、13検体(25.5%)で境界型急性拒絶反応、6検体(11.8%)では免疫抑制剤による薬物性腎症が見いだされた。

以上、移植腎生検は患者の術後管理に重要な役割を担っており、免疫抑制剤の適切な投与により、移植腎生着率の向上に寄与していることが示された。

文 献

- 1) 井藤久雄, 鈴木春見, Krause, P.H., Wonigeit, K.(1977). 腎移植患者における腎生検の意義—生検材料318例の光顕所見を中心として—移植 12, 271-283.
- 2) Sanfilippo, F. (1990) Renal transplantation. Sale, GE. (ed):The Pathology of organ transplantation. pp51-101. Butterworths, Boston.

- 3) 両角國男, 武田朝美 (1991). 腎移植における拒絶反応の病理. 今日移植 4, 223~229.
- 4) 若林とも (1993). 移植腎の病理. 病理と臨床 11, 428~433.
- 5) 井藤久雄 (1997). 腎移植における病理組織診断の意義. サンディミュン発売10周年記念学術講演会記録集「東北・中国会場」pp13-15
- 6) Solez, K., Axelsen, R. A., Benediktsson, H., Burdick, J. F., Cohen, A. H., Colvin, R. B., Croker, B. P., Droz, D., Dunnill, M. S., Halloran, P. F., Hayry, P., Jennette, J. C., Keown, P. A. (1993). International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kid Int 44, 411-412.
- 7) 井藤久雄, 伊藤公訓, 安井 弥, 田原栄一, 福田康彦, 土肥雪彦 (1991). 移植腎病理組織診断におけるmicrowave 固定法の応用. 移植 26, 246~252.
- 8) 井藤久雄, 星野賢二, 安達博信, 谷山清己, 光畑直樹, 福田康彦, 土肥雪彦 (1994). 静止画像伝送システムによる移植腎病理組織診断—テレパソロジーは移植病理に応用可能か—移植 29, 97-103.
- 9) Ito, H., Adachi, H., Taniyama, K., Fukuda, Y., and Dohi, K. (1994). Telepathology is available for transplantation-pathology: Experience in Japan using an integrated, low-cost, and high-quality system. Mod Pathol 7, 801-805.
- 10) 高橋公太 (1997) サンディミュン10年を振り返って. サンディミュン発売10周年記念学術講演会記録集「東北・中国会場」pp16-19.
- 11) 川口 洋, 服部元史, 伊藤克己, 高橋公太, 太田和夫 (1992). 巣状糸球体硬化症の腎移植適応と再発例の治療について. 腎と透析 32, 35-40.
- 12) 宍戸清一郎, 小川 修, 伊藤 拓 (1992) 移植後の再発性腎炎—小児例を中心として. 腎と透析 32, 45-49.
- 13) Ito, H., Kasagi, N., Shomori, K., Osaki, M., and Adachi, H. (1995). Apoptosis in the human allografted kidney. Analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling. Transplantation 60, 794-798.
- 14) Hoshino, K., Nishi, T., Adachi, H., Ito, H., Fukuda, Y., Dohi, K., and Kurata, T. (1995) Human herpesvirus-6 infection in renal allografts: retrospective immunohistochemical study in Japanese recipients. Transpl Int 8, 169-173.