

総説 腎移植シリーズ

腎移植における液性拒絶反応

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科

寺 岡 慧 甲斐耕太郎

はじめに

腎移植が臨床に導入されおよそ半世紀が経過した。この半世紀で腎移植は飛躍的に進歩し、安定した良好な成績が得られるようになり、今日では腎移植は末期腎不全に対する根治的治療法として確立したものとなっている。しかし原疾患の再発、慢性拒絶反応、薬剤性腎傷害、その他の原因による慢性移植腎障害など克服すべき多くの問題が残されており、これらの克服による長期成績の一層の向上が今後の課題である。慢性拒絶反応の機序については主として液性抗体が関与するとされているが、細胞性拒絶反応の機序が分子レベルで解明され、分子標的治療薬とも呼ぶべき免疫抑制薬が開発されつつあるのに対し、液性抗体による拒絶反応の病理発生機序についてはいまだ不明な点が多く、その治療法も確立されていないのが現状である。本稿では腎移植における液性拒絶反応について超急性拒絶反応と慢性拒絶反応を中心に概説する。

腎移植における拒絶反応の分類と機序

腎移植後における拒絶反応は従来その好発時期と機序により、既存抗体の関与で移植後直ちに発生し 24 時間以内に拒絶される超急性拒絶反応(hyperacute rejection : HAR)、細胞性免疫とおそらくは既存抗体の双方の関与で移植後 1 週間以内に発生する促進急性拒絶反応(accelerated acute rejection : AAR)、細胞性免疫により移植後 1 週間から 3 カ月の間に好発する急性細胞性拒絶反応(acute cellular rejection : ACR)、さらに移植後産生される液性抗体の関与で移植後 3 カ月以降に徐々に発生する慢性拒絶反応(chronic vascular rejection : CVR)に分類されてきた¹⁾。

この分類は好発時期と機序とを組み合わせた最も一般的な分類とされるが²⁾、これは機序、発生時期、反応の態様(急性/慢性)、主病変の場などの要素が混在した分類と言える。特に ACR について誤解を生じやすい分類との指摘もある³⁾。すなわち ACR は、例えば免疫抑制薬の不適切な減量あるいは中止によって晩期にもしばしば起こりうる。「急性」とは急性期に発症するという意味ではなく、「急性の経過を辿る拒絶反応」を意味しており、したがって、晩期に発症する ACR は late-acute cellular rejection (LAR) と呼ばれることもある。また、ACR は主として間質および尿管を主病変の場とするため、しばしば tubulo-interstitial rejection とも呼ばれる。他方、液性抗体が関与する humoral rejection は血管を場とするため vascular rejection と呼ばれることが多い。しかし、Tc 細胞の血管壁への浸潤を主体とした cellular vascular rejection が認められることも事実である。この点については Banff 分類では、反応の場を尿管(t 0~3)、間質(i 0~3)、糸球体(g 0~3)、血管(v 0~3)に分け、それぞれ

れの部位への病変の程度により記載するよう規定されており^{3,4)}、ACRの病理診断基準については一定程度評価できる。

しかし、humoral rejectionについてはまだ改善の余地があると考えられる。C4dの沈着を一つの基準としているが、C4dはC4bの単なる分解産物にすぎない。すなわちC4b2aはC4結合蛋白、CR1, decay accelerating factor(DAF)などの作用によりC4bとC2aに解離して失活し、C4bはCR1とmembrane cofactor-protein(MCP)の補助のもとにI因子によりC4cとC4dに分解される。したがってC4dの沈着は抗原抗体複合体の形成と補体古典経路の活性化を示唆するものではあるが、それ自体が病的意義を持つものではない。C4bが活性化されたとしても、生体内ではDAF(C4bへのC2の結合阻害、C4bからのC2aの解離)、MCP(C4bを分解)、C4結合蛋白(C4bからのC2aの解離)、CR1(C4b2a阻害、C4b分解)、I因子(C4b、C3bを分解)などの補体制御蛋白、さらにCD59などのMAC形成阻害因子によって制御され、C5b6789(MAC)の形成に至らなければ、必ずしも傷害作用を示すわけではない。また、C4dの沈着は血液型不適合移植の際にしばしば認められ、少なくとも血液型不適合腎移植においては病的意義があるとは考えにくい。血液型適合移植におけるC4dの沈着がどのような病的意義を持ちうるのかについて、今後さらに検討されるべきであろう。

CVRについても、動脈の内膜肥厚と内腔狭小化、糸球体硬化、尿細管萎縮・脱落と広範な間質線維化など荒廃した組織像を示し、従来よりその糸球体病変はtransplant glomerulopathy(TxG)と呼称され、その動脈病変はthromboangitis obliteransと呼ばれてきた。その機序については、移植後産生された液性抗体による内皮傷害とその増殖性修復機転によるものとする説が一般的であり^{5,6)}、PDGF、TGF- β_1 などの増殖因子、さらには中膜平滑筋細胞の形質転換・遊走・増殖などが関与していると考えられている。しかしCVRを繰り返されたACRにより破壊され、荒廃した終末像と考え、独立したentityと認めない考え方も存在する⁷⁾。

またTxGという概念は、新しいBanff分類ではchronic/sclerosing allograft nephropathy(CSAN)という、非免疫学的因子の関与も包含する概念に変更されている⁴⁾。これらは、完成された移植腎障害の終末像からはその原因としての因子を特定することが困難であること、さらにongoingなCVRの特異的な病理学的所見を提示することが困難であることなどを背景としていと考えられる。今後は急性期、慢性期を問わず、より早期かつより特異的なhumoral rejectionの病理組織学的な基準の策定が急務と言えよう。

液性拒絶反応の発生機序

1. 超急性拒絶反応(図1)

HARは異種移植においてレシピエント血中に自然抗体が存在する場合に発生しうるが、同種移植においても、ABO式血液型不適合移植においてドナーの血液型抗原に対する凝集素価が高値である場合、さらに妊娠、頻回の輸血あるいは過去の移植などにより、移植前から抗ドナーHLA抗体が存在する場合(既存抗体)に起こりうる。血液型不適合移植については別稿で解説されるのでここでは割愛する。

移植前から存在する抗ドナーHLA抗体は、移植後直ちに移植腎血管内皮上のHLA抗原と結合し、補体古典経路の活性化を介して内皮傷害が惹起される。内皮が傷害されると基底膜コラーゲンとの接触により血小板の粘着・凝集、凝固因子の活性化が開始され、最終的には移植腎血管内凝固に至り、急速に拒絶される。上記の内皮傷害から血管内凝固に至る過程には、補体活性化、血小板活性化、凝固因子活性化に加えて種々のサイトカイン、好中球エラスターゼ、ヒスタミン、platelet activating factor(PAF)、thromboxane(TX)、leukotriene(LT)、活性酸素種(ROS)など種々のメディエーターが関与する⁸⁾。

補体活性化の過程は、抗体抗原反応により抗体のCH2ドメインにC1qが結合し、C1r、C1sが次々に結合し

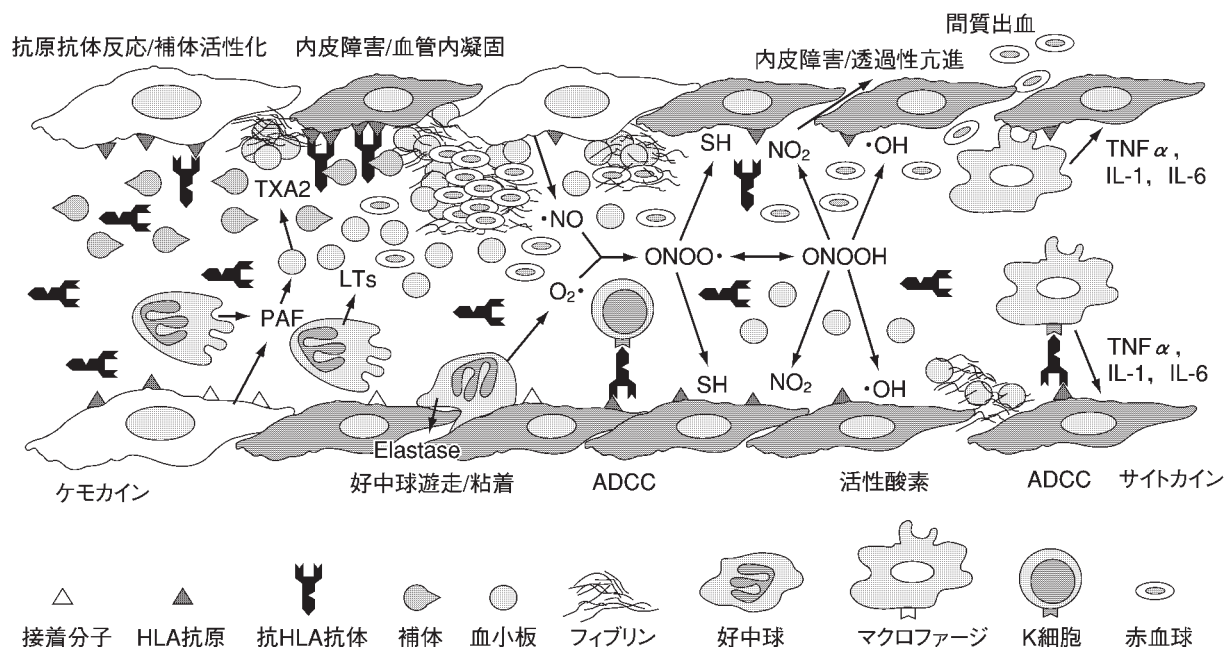


図 1 腎移植における超急性拒絶反応の発生機序

て活性化されることから開始される。C1s により C4 は C4a, C4b に、C2 は C2a, C2b に分解される。C4a は内皮表面膜上の受容体と結合し、C2a を結合して C4b2a (C3 convertase) が形成される。C4b2a により C3 は C3a, C3b に分解され、C4b2a3b が形成される。C4b2a3b は C5 を C5a, C5b に分割し、C5b は C4b2a3b に結合して C6, C7 を次々と結合して C5b67 複合体を形成する。C5b67 複合体に C8, 次いで管状の立体構造を有する C9 が結合して最終的に membrane attack complex (MAC) が形成され、血管内皮細胞の傷害に至る。

異種移植における HAR では、補体交替経路も同時に活性化されるが、同種細胞膜上では交替経路は活性化されないと考えられ、同種移植における補体交替経路の関与については不明である。

この一連の過程で生じる C2b はキニン作用を有し、C3a, C5a は肥満細胞からヒスタミンを遊離させて血管透過性亢進、平滑筋収縮を惹起し、さらに多型核白血球 (PMN) を局所に遊走させる。C3b は単球/マクロファージ (Mo/M ϕ)、B cell、赤血球、血小板などの膜表面に存在するレセプターと結合して immune adherence (IA) を起こし、Mo/M ϕ を活性化して喰作用を促進する。血管内皮の膜表面に結合した C5b6789 (MAC) により内皮膜表面に pore size 100 Å の小孔が形成され、内皮細胞の傷害に至る。

局所に遊走した好中球は L-selectin を発現し、血管内皮上に発現した P-selectin, E-selectin を介して内皮表面上で rolling 現象を起こし、次いで好中球は膜表面に Mac-1, LFA-1 を発現し、内皮上に発現した ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 を介して内皮に接着し、さらに血管外に遊走する (組織浸潤)。好中球により産生された好中球エラスターゼは直接内皮を傷害し、スーパーオキシド ($O_2^{\bullet}$) は血管内皮で産生された nitric oxide (NO) と反応して、peroxynitrite (ONOO•), ヒドロキシラジカル ($\bullet$ OH) を産生し、これらの ROS は内皮傷害をさらに促進する。好中球はさらに PAF, LTs を産生し、前者は血小板、好中球を活性化し、血管透過性、平滑筋収縮を促進させ、後者のうち LTB₄ は好中球遊走、粘着、ROS 産生を、LTC₄, D₄ は血管透過性、平滑筋収縮を促進させる。さらに近年、好中球は TNF, IL-1, IL-8 などのサイトカインも産生することが明らかにされている⁹⁾。活性化マクロファージから産生されるサイトカイン (TNF α , IL-1) は内皮傷害を促進し、同じく活性化した血小板から遊離される PAF も内皮傷害に関与する。活性化した血小板から遊離される TXA₂ は血小板凝集を

さらに促進し、血管攣縮を引き起こす。さらに antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC) も直接あるいはサイトカインの産生を介して内皮傷害に関与すると推定されている。

内皮傷害により thrombomodulin (TM), プロテイン C, PGI₂, eNOS による NO 産生は低下し、凝固系活性化、血管収縮、血小板活性化はさらに促進される。

上記のように、循環血液中の抗 HLA 抗体と血管内皮上の HLA 抗原との反応を起点として開始される内皮傷害の結果、血管透過性が亢進し、さらには赤血球が間質へ逸脱する (間質出血)。内皮傷害の結果露出した基底膜コラーゲンとの接触により血小板の粘着・凝集が開始され、同時に血液凝固因子が活性化されてフィブリン形成へと至る。このような過程を経て最終的には血管内凝固が完成し、移植腎は急速に壊死に陥り移植後 24 時間以内に拒絶される。

2. 慢性拒絶反応

慢性拒絶反応における組織学的終末像は、移植腎動脈における内膜肥厚と内腔狭小化、尿細管の萎縮・脱落、間質線維化と拡大、糸球体硬化で特徴づけられ、筆者らは TxG と動脈病変の機序について、ドナー同種抗原に対する免疫学的な内皮傷害に引き続く、増殖性の修復機転による内膜肥厚と内腔狭小化によるものであり、それには platelet-derived growth factor (PDGF) が重要な役割を演じているという仮説を提出した (図 2)^{5,10)}。

動脈病変の特徴は、内膜の線維性肥厚、内弾性板の断裂、中膜平滑筋細胞の内膜への遊走と増殖、泡沫細胞などが認められ^{1,5,6,11)}、ムコ多糖類、コラーゲン、フィブロネクチン、プロテオグリカンなどの細胞外基質が増加する¹¹⁾。また、内皮下に浸潤した平滑筋細胞は α -smooth muscle actin 陽性で、そのほかに CD4⁺, CD8⁺, CD45RO⁺, 単核球、さらにはマクロファージ、樹状細胞の浸潤が認められることもある¹²⁾。また、内皮細胞上には ICAM-1, VCAM-1 などの接着分子の発現が増加する^{1,11,13)}。PDGF-A, B, TGF- β ₁, endothelin, fibroblast growth factor-1 およびその受容体の発現も認められる^{1,11,13,14)}。

糸球体病変は、基底膜の二重化、メサンギウム基質の増加が特徴的であり、糸球体の癒着と硬化、さらにメサンギウム融解, webbing, glomerular tip lesion などの所見が顕著となる¹¹⁾。これらの病変は segmental から global な変化まで、症例によって広範な分布を有する。免疫蛍光染色では IgM, IgG, C3, フィブリンなどの毛細血管係蹄壁への沈着が認められる。基底膜の二重化は電顕によっても認められ、内皮下の沈着物の有無、およびその性状により分類されている。

尿細管の萎縮と間質の線維化は特徴的な所見であり、萎縮尿細管の基底膜は肥厚して二重化所見を呈し、しばしば C3 の沈着、稀に IgG の沈着が認められる。間質には小リンパ球、形質細胞および肥満細胞の浸潤が認められる。

傍尿細管毛細血管 (PTC) は拡張し、肥厚した基底膜が認められたり、逆に基底膜がほぼ消失することもある。PTC の基底膜は、電顕で二重化ないし多層化所見を呈し¹⁵⁾、C4d の沈着が関連すると考えられている。C4d の沈着は抗ドナー class I および II 抗体の患者血中の存在と強く相関し、C4d 沈着が認められない症例では血中抗ドナー抗体も認められないとする報告もある¹¹⁾。以上より、PTC 基底膜の多層化は PTC 内皮の免疫学的傷害によるものと推定されている。

慢性拒絶反応の病理発生機序については以下のように説明されている。移植後、移植腎血管内皮上の HLA 抗原に対する抗体が産生され、抗原抗体反応に引き続き補体古典経路が活性化される。その結果内皮が傷害され、露出した基底膜との接触により、血液凝固因子および血小板が活性化され、活性化血小板から放出された PDGF は中膜平滑筋細胞を内皮下に遊走させ、その増殖を促進する。この一連のサイクルが繰り返された結果、内膜肥厚と内腔狭小化に至るものと考えられる (図 2)^{5,10)}。

近年、慢性拒絶反応の MHC 同種抗原認識における indirect recognition の重要性が指摘され、移植後一定期

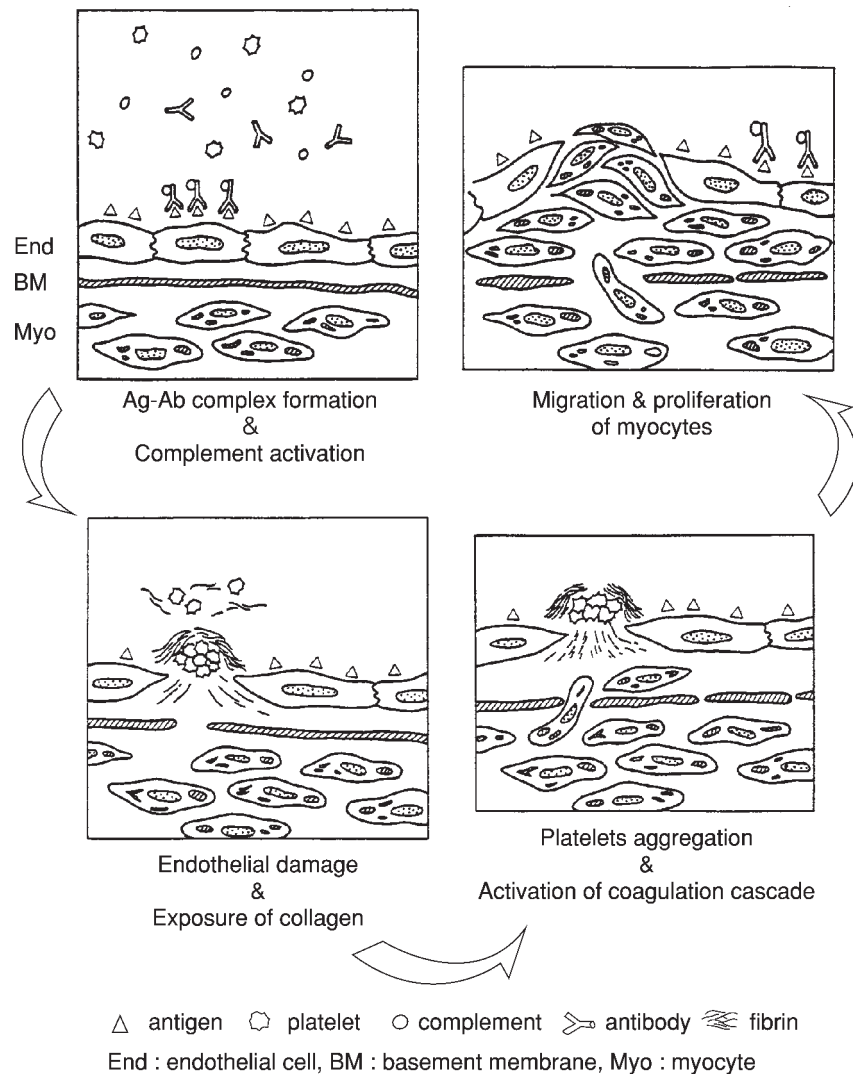


図2 腎移植における慢性拒絶反応の発生機序

間，免疫学的には silent であり，その後徐々に進行する慢性拒絶反応の臨床病理像については，MHC β 鎖の超可変域における epitope switching/spreading という概念の導入により説明されている¹⁶⁾。そのような MHC 同種抗原反応性 CD4⁺細胞の活性化とサイトカインの産生(IL-1, 2, 4, 6, 15, IFN- γ)，B cell 活性化と抗体産生，M ϕ 活性化と種々の増殖因子(PDGF, TGF- β , FGF, ICF-1, ET-1)およびサイトカイン(TNF- α , MCP-1, AIF-1, IL-10)の産生などが慢性拒絶反応の発生機序に関与していると推定されている。興味深いことに，Th2 サイトカイン(IL-4, IL-10, TGF- β など)の knock-out あるいは発現抑制では血管病変は抑制できず(IL-10 knock-out マウスでは血管の閉塞性病変はむしろ増大する)，慢性拒絶反応において Th1/Th2 shift は関係していないと考えられる¹³⁾。

抗ドナーHLA 抗体

1. HLA 抗原

細胞膜上に存在する組織適合性抗原はヒトでは HLA 抗原系と呼ばれ，これを規定する遺伝子群は第6染色体

短腕に存在し、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex:MHC)と呼ばれている。HLA 抗原系には A, B, C, E, F, G(class I 抗原), DR, DQ, D, DP(class II 抗原)の各 locus の抗原型が存在する。

class I 抗原は 45kd の α 鎖(糖蛋白)と 12kd の β 鎖(β_2 -ミクログロブリン)が非共有結合した heterodimer である。 α 鎖は細胞外の $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ の各ドメインと transmembrane region と intracytoplasmic region の膜貫通部から成り、 $\alpha 3$ ドメインは β 鎖と結合し、CD8⁺T 細胞との結合部位を含んでいる。class II 抗原は 34kd の α 鎖($\alpha 1$, $\alpha 2$)と 29kd の β 鎖($\beta 1$, $\beta 2$)から成る糖蛋白の heterodimer で、 α 鎖、 β 鎖とも膜貫通部を有する。遺伝的多型性は $\beta 1$ ドメインに集中している。

class I 抗原はすべての細胞膜上に発現しているが、class II 抗原は単球、マクロファージ、樹状細胞、内皮細胞、B 細胞、活性化 T 細胞の膜上にのみ発現するとされている。

2. 抗 HLA 抗体

妊娠、頻回輸血、移植臓器廃絶などにより、自己に存在しない HLA 抗原(ミスマッチ抗原)に対する抗体が産生される可能性がある。抗体産生能は、過去の移植臓器廃絶、妊娠、頻回輸血の順に強いとされている。また歴史的に、妊娠、輸血、移植などによりあらかじめ産生された抗体(既存抗体)が、移植後 HAR を起こす可能性があることが指摘されてきた^{1,8,10)}。また、移植後産生されたミスマッチ抗原に対する抗体が慢性拒絶反応の原因となる可能性も指摘されており、Terasaki は、レシピエント血清中に存在する抗 HLA 抗体の抗原特異性を決定し、そのドナーが当該抗原を保有する場合は拒絶反応により機能廃絶となる確率が高いと報告している。しかし、移植前に抗 HLA 抗体の抗原特異性を検索することは非常な労力と費用がかかるため、従来より次項で述べるリンパ球交差試験と panel reactive antibody(PRA)検査が実施されてきた。

3. リンパ球直接交差試験

ドナーの T および B リンパ球に対する抗体が、患者血清中に存在するかどうかを確認する検査法で、従来 complement-dependent cytotoxicity assay(CDC)法がもっぱら頻用されてきたが、最近では flow cytometry assay(FCA)法も用いられている。

1) Complement-dependent cytotoxicity assay(CDC)法

CDC 法は、ドナーリンパ球を T cell, B cell に分離し、これに種々の温度条件下でレシピエント血清と反応させ、ウサギ補体を加えて incubate し、一定時間後反応を止めてエオジンで染色して、死細胞率をカウントする方法である。5°C の反応条件で検出される抗体は cold 抗体、37°C で検出される抗体は warm 抗体と呼ばれている。CDC における補体の殺細胞効果を増強し、感度を高めるために抗ヒトグロブリン(AHG)を加えるなど、種々の変法も用いられている。

2) Flow cytometry assay(FCA)法

FCA 法は、ドナーリンパ球と患者血清を incubate、さらに洗浄後、ヤギ(あるいはヒツジ)血清でリンパ球のレセプターをマスキングし、FITC 標識抗ヒト IgG(2 次抗体)を加えた後に、PE 標識 CD19 あるいは CD20、および PE-Cy5 標識 CD3 を添加して flow cytometry を行い、患者血清中の抗ドナー T および B リンパ球に対する IgG クラスの抗体をより高感度に検出する方法である(flow crossmatch)。抗 HLA 抗体以外にもドナー単球、内皮細胞に対する抗体の検出も可能である。非常に高感度であるため、false-positive を問題とする指摘もある。

4. Panel-reactive antibody(PRA)検査

パネルリンパ球に対する抗体が患者血清中にどの程度存在するかを検査する方法で、CDC 法と FCA 法がある。

CDC 法では、種々のパネルリンパ球と患者血清を反応させ、補体を加え、一定時間後反応を止めてエオジンで染色して死細胞率をカウントする方法である。高度の前感作の判定は 50~90%と施設により異なるが、85%

以上とするのが一般的である。

FCA 法(flow PRA)では種々の組み合わせの HLA 抗原を結合した合成ビーズ(Flow PRA Screening Kit)と患者血清を反応させ、FITC 標識抗ヒト IgG を加えて flow cytometry を行う。class I 抗原, class II 抗原それぞれに対する IgG 抗体の有無を高感度で検出する。

最近では固相化された HLA 抗原を結合させた合成ビーズ(Flow PRA Specificity Kit)を用いて、存在する抗体の抗原特異性を検査することが可能である。

抗ドナーHLA 抗体の臨床的意義と移植成績

1. 抗ドナーHLA 抗体の臨床的意義

一般に HLA class I 抗体は T および B リンパ球と反応するが、低力価である場合は B リンパ球のみと反応するとされている¹⁷⁾。IgG クラスの HLA class I 抗体が患者血清に存在する場合は、移植後、HAR を起こす可能性があり移植は禁忌とされているが、IgM クラスの HLA class I 抗体の場合はその重要性は低いと考えられている。他方、HLA class II 抗体は主として B リンパ球と反応するとされ、移植後の拒絶反応への関与については相反する報告がなされている。IgM クラスの HLA class II 抗体は拒絶反応には関与しないと考えられている^{18,19)}。

患者血清中に抗ドナーclass I 抗体が存在すると、リンパ球直接交差試験において抗 T cell 抗体、抗 B cell 抗体は陽性となり、抗ドナーclass I 抗体が低力価の場合、あるいは抗ドナーclass II 抗体のみが存在する場合は抗 B cell 抗体のみが陽性となる。したがって、抗 T cell 抗体(および抗 B cell 抗体)が陽性の場合は、患者血清中に抗ドナーclass I 抗体が存在することを意味し移植は行われぬ。今日では移植前に必ずリンパ球直接交差試験を行い、抗ドナーT cell 抗体が陰性であることを確認したうえで移植が実施されるため、臨床の場で HAR に遭遇することはほとんどない。

抗 B cell 抗体の臨床的意義については、抗 B cell 抗体のうち、5°C で incubation を行う CDC 法で検出される抗体(B cell-cold 抗体)は、IgM クラスの non-HLA 抗体であり、拒絶反応には関与しないとされている。これを enhancement 抗体とする報告もある²⁰⁾。37°C の条件で検出される抗体(B cell-warm 抗体)は通常は IgG クラスの抗 HLA(class II)抗体で、移植成績に影響するとの報告もあるが、拒絶反応への関与については否定的な報告もなされており、その重要性については定説はない^{18,19)}。

リンパ球直接交差試験で検出される抗体には、抗 HLA 抗体以外の抗体も含まれており、non-HLA 抗体のほとんどは IgM クラスであり、拒絶反応には関与しないとされている。

現状では CDC 法、さらには適宜 FCA 法でリンパ球直接交差試験を行い、抗 T リンパ球抗体が陽性の場合、特に IgG クラスの抗体である場合は移植を禁忌とし、抗 B リンパ球抗体についてはその有無に関わらず移植を行うとするのが一般的である。欧米の多くの施設では、B リンパ球に対する交差試験を行わず、T リンパ球に対する交差試験のみの結果に基づいて移植が実施されている¹⁹⁾。しかし B cell-warm 抗体陽性の場合、IgG クラスの抗 HLA 抗体で移植成績に影響するとの指摘もあり、移植を禁忌とする施設、あるいはより強力な免疫抑制法を用いて移植を実施する施設など、施設により異なる。最近では、既存抗体陽性の場合、免疫グロブリン大量療法、あるいは血漿交換、rituximab(抗 CD20 単抗体)投与などを組み合わせて、antithymocyte globulin(ATG)、muromonab CD3 などの強力な免疫抑制下での腎移植が試みられている。

抗リンパ球抗体が陽性の場合、可能な限りその抗原特異性を確認し、それがミスマッチ抗原と一致する場合は慎重な適応の検討と免疫抑制上の配慮が必要であろう。

表 1 リンパ球直接交差試験と慢性拒絶反応・機能廃絶の発生率

リンパ球直接交差試験 (CDC 法)			症例数	慢性拒絶反応 (%)	機能廃絶 (%)
抗 T cell 抗体	抗 B cell-warm 抗体	抗 B cell-cold 抗体			
—	—	—	138	12 (8.7)	7 (5.1)
+	+	+	9	2 (22.2)	1 (11.1)
—	+	+	6	0 (0)	0 (0)
—	+	—	2	0 (0)	0 (0)
—	—	+	13	2 (15.4)	1 (7.7)
+			9	2 (22.2)	1 (11.1)
—			159	14 (8.8)	8 (5.0)
	+		17	2 (11.8)	1 (5.9)
	—		151	14 (9.3)	8 (5.3)
		+	28	4 (14.3)	2 (7.1)
		—	140	12 (8.6)	7 (5.0)
	+		21	2 (9.5)	1 (4.8)
	—		138	12 (8.7)	7 (5.1)
	+		30	4 (13.3)	2 (6.7)
	—		138	12 (8.7)	7 (5.1)

2. 抗ドナー抗体と腎移植の成績

一般に抗 class I 抗体陽性、抗ドナー T cell 抗体陽性例では拒絶反応の発生率が高く、移植腎生着率も低いとされている。以下に自験例における、CDC 法によるリンパ球直接交差試験、flow crossmatch、および flow crossmatch・flow PRA と拒絶反応発生率を紹介する。

1) CDC 法による抗体の有無と腎移植の成績²¹⁾

表 1 は CDC 法で検討した移植前の抗 T および B cell 抗体の有無と、腎移植後の慢性拒絶反応の発生率、ならびに機能廃絶の比率を示したものである。免疫抑制法は cyclosporine (CsA)、methylprednisolone (MP) および azathioprine (Az) あるいは mizoribine (Mz) 併用の triple regimen で、165 例が生体腎移植、3 例が献腎移植である。生体腎移植例のうち 164 例が移植前に donor-specific blood transfusion (DST) を受けており、1 例は non-specific random blood transfusion を受けている。

移植前に一過性に抗 T cell 抗体が陽性であった 9 例中 (移植直前は陰性) 2 例 (22.2%) に慢性拒絶反応が発症し、1 例 (11.1%) が機能廃絶に至っている。抗 T cell 抗体陰性例においては慢性拒絶反応が 8.8%、機能廃絶が 5.0% であった。移植直前の抗 B cell-warm 抗体の陽性群と陰性群の比較では、慢性拒絶反応、機能廃絶とも差が認められなかった。抗 B cell-cold 抗体については、陽性群でそれぞれ 14.3%、7.1%、陰性群でそれぞれ 8.6%、5.0% と、陽性群で高率であった。しかし抗 T cell 抗体が陰性で抗 B cell 抗体のみが陽性であった群ではそれぞれ 9.5%、4.8% で、抗 B cell 抗体陰性群との差は認められなかった。何らかの抗ドナーリンパ球抗体が陽性であった群と、陰性群との比較では、前者でそれぞれ 13.3%、6.7%、後者でそれぞれ 8.7%、5.1% で、陽性群で慢性拒絶反応の発生率が高い傾向が認められた。

2) Flow crossmatch による抗体の有無と腎移植の成績²²⁾

表 2 は慢性拒絶反応発症群 (n=29) と非発症群 (n=33) との間で、移植前、移植後 1 カ月以内、最新の、FCA 法による抗 T および B cell-IgG 抗体の有無を比較したものである。免疫抑制療法は CsA あるいは tacrolimus (Tac)、MP、Az あるいは Mz を併用した triple regimen である。

表 2A 慢性拒絶反応発症群と非発症群における抗ドナー抗体陽性数

慢性拒絶	症例数	抗 B cell-IgG 抗体			抗 T cell-IgG 抗体		
		移植前	移植後 1 カ月	最新	移植前	移植後 1 カ月	最新
+	29	11	16	25 ^a	1	4	5 ^b
-	33	9	12	5 ^a	3	1	0 ^b

^a: p<0.001, ^b: p<0.02

表 2B 慢性拒絶反応発症群と非発症群における抗ドナー抗体の平均蛍光強度

慢性拒絶	症例数	抗 B cell-IgG 抗体			抗 T cell-IgG 抗体		
		移植後 14 日	移植後 28 日	最新	移植後 14 日	移植後 28 日	最新
+	29	13.4±89.9	1.1±47.0	61.1±169.7 ^c	20.9±91.1	1.0±28.5	2.8±23.1
-	33	9.8±20.9	4.6±12.2	0.7±15.4 ^c	-0.6±10.9	0.9±2.5	-2.7±9.5

^c: p<0.05

表 3 Flow crossmatch および flow PRA と拒絶反応の発生率

抗 class I -IgG	抗 class II -IgG	抗 T cell-IgG	抗 B cell-IgG	症例数	拒絶反応	発生率 (%)
+	-			8	2	25.0
-	+			3	1	33.3
+	+			2	1	50.0
-	-			48	10	20.8
		+	-	1	0	0
		-	+	11	4	36.4
		+	+	1	1	100
		-	-	48	8	16.7
+	+	+	+	10	3	30.0
				5	2	40.0
				2	1	50.0
				12	5	41.7
-				32	8	25.0
+				13	4	30.8
-				48	10	20.8
		+		13	5	38.5
		-		48	8	16.7
	+			20	6	30.0
	-			41	8	19.5

最新の抗 B cell-IgG 抗体陽性例は、生検で確認された慢性拒絶反応発症群において 29 例中 25 例(86.2%)、非発症群において 33 例中 5 例(15.2%)、抗 T cell-IgG 抗体陽性例は発症群において 29 例中 5 例(17.2%)、非発症群においては全例(33 例)とも陰性であり、いずれも発症群において有意に多かった(p<0.001, p<0.02)。また flow crossmatch で測定した抗 B cell-IgG 抗体の平均蛍光強度と移植前のそれとの差は、慢性拒絶反応発症群において有意に高値を示した(p<0.05)。

3) Flow crossmatch および flow PRA と腎移植の成績(未発表データ)

移植前に flow crossmatch および flow PRA を行い、腎移植を行った 61 例において急性拒絶反応の発生率を検

討した。61 例のうち生体腎移植 54 例、献腎移植 7 例であり、生体腎移植のうち 48 例が血液型適合、13 例が血液型不適合症例であった。なお、全例とも移植直前の CDC 法によるリンパ球直接交差試験において抗ドナー T cell 抗体は陰性であった。免疫抑制療法は移植当日および移植後 4 日目に basiliximab を静脈内投与し、CsA, mycophenolate mofetil (MMF), MP の三剤併用で、移植後 14 日目に MP 投与を中止した。

平均観察期間は 10.1 ± 4.7 (3~20) カ月で急性拒絶反応発生率は 14 例 (23.0 %) であった。そのうち組織学的に液性抗体が関与したと考えられる拒絶反応は 2 例のみであり、1 例は抗 class I -IgG 抗体、抗ドナー T および B cell-IgG 抗体陽性例、他の 1 例は抗ドナー B cell-IgG 抗体のみ陽性であった。

表 3 に抗 class I -IgG 抗体、抗 class II-IgG 抗体、抗ドナー T cell-IgG 抗体、抗ドナー B cell-IgG 抗体の有無と拒絶反応の発生率を示す。抗 T cell-IgG 抗体陽性は univariate analysis において relative risk (RR) 13.213 ($p < 0.007$), stepwise multivariate analysis で RR 222.286 ($p < 0.01$) であり、抗 class I / II-IgG 抗体および抗ドナー T / B cell-IgG 抗体陽性の Cox univariate analysis における RR は 3.644 ($p < 0.048$) であった。

おわりに

腎移植における液性拒絶反応について概説した。今後、より特異的な液性拒絶反応の病理組織学的診断基準の策定が必要である。また、近年における免疫抑制療法の進歩は従来禁忌とされてきた移植を可能としつつある。近年の強力かつより選択的な免疫抑制のもとでの抗 class I / II-IgG 抗体および抗ドナー T / B cell-IgG 抗体の臨床的意義について、さらに知見の蓄積が必要と考えられる。

文 献

1. Kahan BD, Ponticelli C, Stepkowski SM. Immunobiology of allograft rejection. In : Kahan BD, Ponticelli C (eds) Principles and Practice of Renal Transplantation, London : Martin Dunitz, 2000 : 41-87.
2. Meadows R. Transplantation. In : Meadows R (ed) Renal Histopathology, London : Oxford, 1973 : 328-356.
3. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection : The Banff 97 working classification of kidney transplant pathology. Kidney Int 1993 ; 44 : 411-422.
4. Racuson 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.
5. 寺岡 慧. 腎移植における慢性拒絶反応とその治療に関する研究. 日腎会誌 1988 ; 30 : 1237-1251.
6. Paul LC, Tilney NL. Alloantigen-dependent events in chronic rejection. In : Tilney NL, Strom TB, Paul LC (eds) Transplantation Biology. Cellular and Molecular Aspects, Philadelphia : Lippincott, 1996 : 567-576.
7. Sanfillippo F. Renal transplantation. In : Sale GE (ed) The pathology of Organ Transplantation, Boston : Butterworths, 1990 : 51-101.
8. Kupiec-Weglinski JW, Hancock WW. Hyperacute and accelerated allograft rejection. In : Tilney NL, Strom TB, Paul LC (eds) Transplantation Biology. Cellular and Molecular Aspects, Philadelphia : Lippincott, 1996 : 541-556.
9. Lloya AR, Oppenheim JJ. Polly's lament : The neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. Immunol Today 1992 ; 13 : 169-172.
10. Teraoka S, Takahashi K, Toma H, et al. New approach to management of chronic vascular rejection with prostacyclin analogue after kidney transplantation. Transplant Proc 1987 ; 19 : 2115-2119.
11. Mauiyyedi S, Colvin RB. Pathology of kidney transplantation. In : Morris PJ (ed) Kidney Transplantation. Principles and Practice, Philadelphia : Saunders, 2001 : 343-376.
12. Goulesbrough DR, Axelsen RA. Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection : a histopathological and immunocytochemical study. Nephrol Dial Transplant 1994 ; 9 : 35-40.
13. Russel ME, Räisänen-Sokolowski A, Glysing-Jensen T, et al. Immunobiology of chronic rejection : effector pathways that regulate vascular thickening. Graft 1998 ; 1 (Suppl II) : 7-10.
14. Alpers CE, Davis CL, Larsson E, et al. Identification of platelet-derived growth factor A and B chains in human renal

- vascular rejection. *Am J Pathol* 1996 ; 148 : 439-451.
15. Oikawa T, Morozumi K, Koyama K, et al. Electron microscopic peritubular capillary lesions : a new criterion for chronic rejection. *Clin Transplant* 1999 ; 13 (Suppl 1) : 24-32.
 16. Vella JP, Knoflach A, Sayegh MH, et al. T cell mediated immune responses in chronic allograft rejection : role of indirect allorecognition and costimulation. *Graft* 1998 ; 1 (Suppl II) : 11-17.
 17. Pellegrino MA, Belvedere M, Ferrone S, et al. B peripheral lymphocytes express more HLA antigens than T peripheral lymphocytes. *Transplantation* 1978 ; 25 : 93-95.
 18. Kahan BD, Ponticelli C, Kerman RH. Immunogenetics, histocompatibility, and crossmatching for kidney transplantation. In : Kahan BD, Ponticelli C (eds) *Principles and Practice of Renal Transplantation*, London : Martin Dunitz, 2000 : 1-39.
 19. Welsh KI, Bunce M. HLA typing, matching and crossmatching in renal transplantation. In : Morris PJ (ed) *Kidney Transplantation. Principles and Practice*, Philadelphia : Saunders, 2001 ; 135-157.
 20. Iwaki Y, Terasaki PI, Billing R, et al. Enhancement of human kidney allografts by cold B-lymphocyte cytotoxins. *Lancet* 1978 ; i : 1228-1229.
 21. 寺岡 慧, 高橋公太, 東間 紘, 他. シクロスポリン投与症例における腎移植後慢性拒絶反応—その発生に影響する因子と治療上の戦略. 第 9 回臨床移植免疫研究会誌 1985 ; 8 : 85-93.
 22. Abe M, Kawai T, Teraoka S, et al. Postoperative production of anti-donor antibody and chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1616-1619.