

特集：腎移植

## Banff 分類の変遷と最新の話

Banff classification in kidney allograft pathology : history and update

武田朝美 両角國男

Asami TAKEDA and Kunio MOROZUMI

### Banff 分類の背景：移植腎病理の国際基準

従来、移植腎病理診断には国際的に統一された基準がなく、それぞれの診断担当者が異なった基準で診断し多くの不都合が生じていた。移植腎病理診断の共通言語となる国際統一診断基準の必要性が強調され、国際腎臓学会の急性腎不全委員会にて、Kim Solez を中心に世界の移植腎病理への造詣の深い病理学者が 1991 年にカナダ・アルバータ州の Banff に参集した。その成果が移植腎病理診断国際基準 (=Banff 分類) として 1993 年に発表され、世界中で広く使用され始めた<sup>1)</sup>。しかし Banff 診断基準は完成された基準ではないため、その後 2 年ごとに会議が継続され、1997 年には、急性拒絶反応分類の枠組みの見直しと、慢性移植腎機能障害と形態学的に慢性拒絶反応を診断する基準が提唱された。現在広く使用されている移植腎病理診断基準は、1997 年の Banff 会議の内容を反映させ Banff 分類(1997) と呼ばれる<sup>2)</sup>。これまで、2001 年、2005 年、2007 年の Banff 会議での改訂案が、2003 年、2007 年、2009 年に論文発表されている。この Banff 分類の変遷が移植腎病理の変遷そのものといっても過言ではなく、本稿では 2009 年までに改訂された Banff 分類の基本を概説し、最近の話題を提供する。

### Banff 分類(1993~1997)の基本：急性拒絶反応の病態と重症度、慢性同種移植(片)腎症(CAN)

Banff 分類は、まず急性拒絶反応の病態を、“i：間質細胞浸潤，t：尿細管炎，v：動脈内膜炎，g：移植糸球体炎”に分類し、それぞれの重症度を“0~3”に半定量化した。そこ

から全体の重症度分類を尿細管炎と動脈内膜炎から示し、重症度と予後、治療方針を関連させた。1993 分類から 1997 分類で急性拒絶反応の枠組みが変更され、現在われわれが広く使用している急性 T 細胞関連型拒絶反応の重症度分類となった。Banff 分類(1997)は、最初に発表された内容からの進歩として、拒絶反応の項目に病態を反映させた抗体関連型拒絶反応を加えたことと、慢性拒絶反応の用語を使用せず chronic allograft nephropathy (CAN：慢性同種移植(片)腎症)を用いて、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。Banff 分類(1997)に慢性拒絶反応の表現はなく、chronic/sclerosing allograft nephropathy の表現が用いられた。慢性拒絶反応 (=免疫学的慢性移植腎障害)を示唆する病理所見はタイプ(b)として記載されたが、移植腎に出現する間質線維化、尿細管萎縮をきたすすべての病態を包括して CAN としていた。現在も、急性 T 細胞関連型拒絶反応の重症度分類と各病態を示すスコアリングは、Banff 分類(1997)が継承されている。

### 2001 年 Banff 分類改訂：急性抗体関連型拒絶反応

その後、拒絶反応の病態に関する病理診断の進歩、特に抗ドナー抗体関連型拒絶反応の診断に関する進歩があった。この内容を中心として討議された第 6 回の 2001 年 Banff 会議より提案された Banff 分類が 2003 年に論文発表された<sup>3)</sup>。2001 年の改訂では、1997 年 Banff 分類の骨組みは残したままで、抗ドナー抗体関連型拒絶反応の詳細な基準が追加された。

Banff 分類にて合意された急性抗体関連型拒絶反応の診断基準<sup>4)</sup>は、移植腎機能障害例において、1) 抗ドナー抗体

が陽性で、2) 傍尿細管毛細血管壁(PTC)への C4d の沈着がびまん性に存在し、3) 移植腎機能障害を説明する特徴的の病理所見を示すことであった。3)の典型的病理所見として、(a)急性尿細管壊死、(b)PTC 内への多数の好中球・単核球の集積や、糸球体毛細血管内に好中球を多く含む強い移植糸球体炎を認めるタイプ、(c)動脈壁の貫通性血管炎やフィブリノイド変性を認める 3 群を示した。

### 2005 年 Banff 分類改訂：病態からの拒絶反応分類(TMR と ABMR)

2005 年 Banff 分類改訂<sup>5)</sup>では、拒絶反応がその病態から T 細胞関連型と抗体関連型に分類され、さらに曖昧であった chronic allograft nephropathy (CAN：慢性同種移植(片)腎症)から脱却して、免疫学的慢性拒絶反応が T 細胞関連型と抗体関連型に分類され、その病理所見が明確にされた。間質線維化および萎縮尿細管を呈する CAN は、その原因をできるだけ特定して記載することとし、それでも原因の明確でないものを interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA)として分類した。また、PTC 内への炎症細胞集積(pte スコア)が追加され、ボーダーライン変化について、間質細胞浸潤を伴わない巣状の尿細管炎は t2, t3 の高度なものでもボーダーライン変化とされた。

### 2007 年 Banff 分類改訂

2005 年の Banff 分類では、抗体関連型拒絶反応とされていた分類を抗体関連型病変(antibody-mediated changes)として、形態学的に active rejection を呈さない C4d 沈着の項が加えられた。ABO 不適合腎移植の protocols 生検だけでなく、ABO 適合移植の正常組織においても非特異的な C4d 沈着は存在し、急性抗体関連型拒絶反応を予見させるものではないことが明記された。C4d のスコアリングが示されたが、IF と IHC の染色法の違いによって陽性の意味づけが異なることに注意が必要である。これ以降には大きな Banff 分類の改訂はなく基本分類として使用されてきている。2009 年に体裁を整えて発表された Banff 分類<sup>6)</sup>と追加・改変され使用されている各病変のスコアリングは、腎生検病理アトラスにまとめられており参照されたい<sup>7)</sup>。拒絶反応の基本病態を表わす各組織病変と急性および慢性拒絶反応の診断基準の概念を図 1, 2 に示す。

### Banff working group と最新の話題

Banff 会議は、専門医集団(病理医、腎臓内科医、移植外科医、免疫学者など)が十分な討議を行い、臨床へ反映させる移植腎病理診断のコンセンサスを作ることを目的としてきた。従来の概念について討議を通して修正することを繰り返してきたが、作られた Banff 分類の正しさを評価することが可能な外部の独立した基準がないことが問題であった。観察者間の、また同一観察者間でも診断の細項目に関する再現性には課題が残されていた。その一方で Banff 会議は、omics-technology を導入することで従来なかった別の診断基準を作成し、graft biopsy と molecular parameter を結合させて従来の臨床病理基準を再構築することで、より優れた新しい分類を作り出す可能性がある。新しい手法を取り入れながら、2007 年の Banff 会議以降は working group を組織することによって新しい研究成果が生み出されてきた<sup>8)</sup>。現在、Isolated v-lesion, Fibrosis scoring, Glomerular lesion, Quality assurance, Polyoma virus nephropathy, Molecular pathology, C4d-negative AMR, Implantation biopsy などの working group が作られ、多施設での Banff 分類の検証が行われている。

### C4d-negative AMR

2011 年の Banff 会議で話題となったのが、すべての移植臓器における抗体関連型拒絶反応(ABMR)であり、そのなかでも腎移植での C4d-negative ABMR が最も注目された。抗ドナー抗体(DSA)測定法や脱感作療法など腎移植臨床の進歩に伴って、拒絶反応診断においては ABMR の診断が重要な意味を持つようになり、Banff 会議では DSA 測定法の確立と、C4d の登場で ABMR の病理組織診断基準が徐々に明確化されてきた。すなわち、これまでは C4d が凍結切片でびまん性に PTC で陽性となるか、パラフィン切片で少なくとも巣状に陽性となることが ABMR の診断根拠であり、DSA が存在して微小循環炎症が認められても、C4d 陰性であれば ABMR の疑いとされていた。しかし C4d 染色法の問題だけでなく、実際に補体活性化の関与しない抗体反応の存在や、時相による C4d 沈着の変化の検証により、C4d の限界が明らかとなり、ABO 不適合移植やエクリツマブ使用腎移植における C4d の非特異的な陽性所見も併せて、C4d-negative ABMR の存在は 2011 年 Banff 会議の参加者に広く認識された。抗拒絶反応治療の副作用や多額の費用を考えれば、ABMR を過剰診断して治療するこ

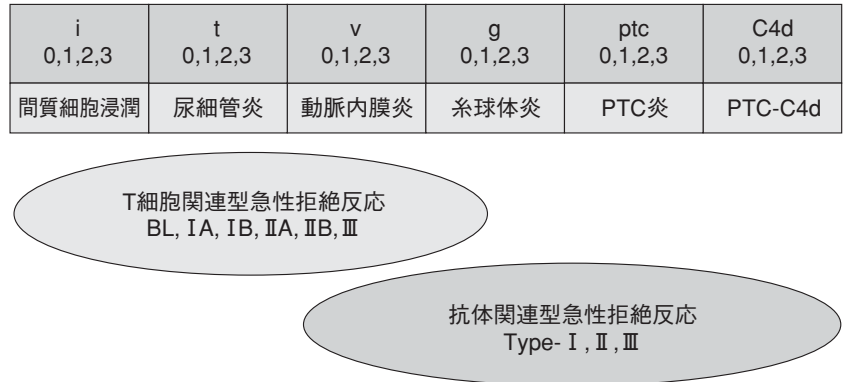


図 1 Banff 分類における急性拒絶反応の病態と各組織病変

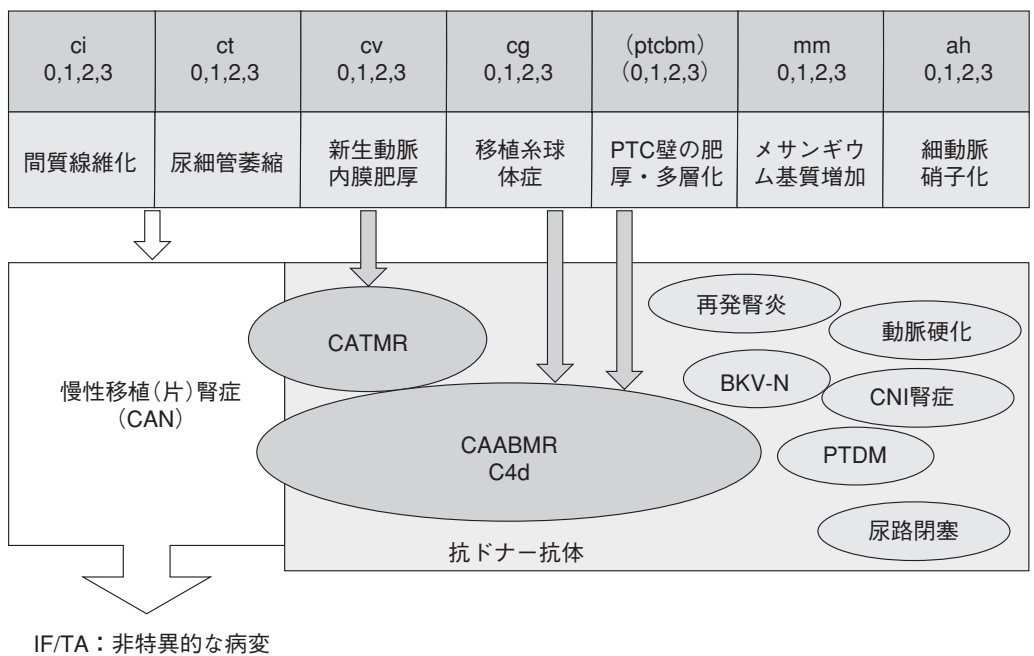


図 2 Banff 分類における慢性拒絶反応および慢性移植(片)腎症の位置づけ

とは避けねばならず、C4d-negative ABMR のカテゴリーが Banff 分類に入るまでには、まだ解決すべき問題が多い。C4d-negative ABMR の定義と再現性ある臨床に即した診断基準を確立させる目的で、新しい working group が組織された<sup>9)</sup>。そのなかでも、NK 細胞と内皮細胞活性化を検出することが C4d-negative ABMR を特定する助けになると期待されており、omics-technology を取り入れながら ABMR の病態の解明と併せて、C4d-negative ABMR の検証が進んでいくものと思われる。

ABMR の病態からは、補体、NK 細胞や好中球の活性化、直接的な抗 HLA 抗体によって内皮細胞障害が引き起こされ、組織病変として微小循環の内皮細胞障害と炎症細胞集積がみられると考えられ、C4d-negative ABMR は補体活性

化を介さない微小循環内皮細胞障害を基礎としている。Sis らは、microarray による ENDAT (endothelial-associated transcript) 発現の有無で ABMR の診断を確認しており、TGP(transplant glomerulopathy)と DSA 陽性と ENDAT 陽性から診断した chronic ABMR の 60% は C4d 陰性であったと報告<sup>10)</sup>し、また、ENDAT を伴った TGP は C4d の有無によらず graft loss の要因であった。C4d 沈着は、急性および慢性 ABMR において補体活性化による障害が起こったことの単なる足跡であり、これまで DSA 陽性とびまん性 PTC-C4d 陽性に特徴的な急性または慢性の病理組織所見を認めることによって ABMR を診断<sup>11)</sup>してきたものが覆されることとなった。当施設での十分な臨床病理組織学的な検討による急性および慢性 ABMR の診断例(図 3, 4)に



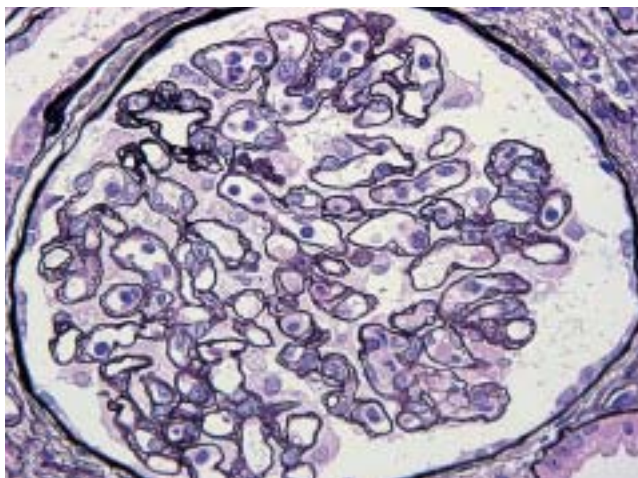


図3 Transplant glomerulopathy : cg

Global な移植糸球体炎を伴って、不規則な GBM の二重化を認める。

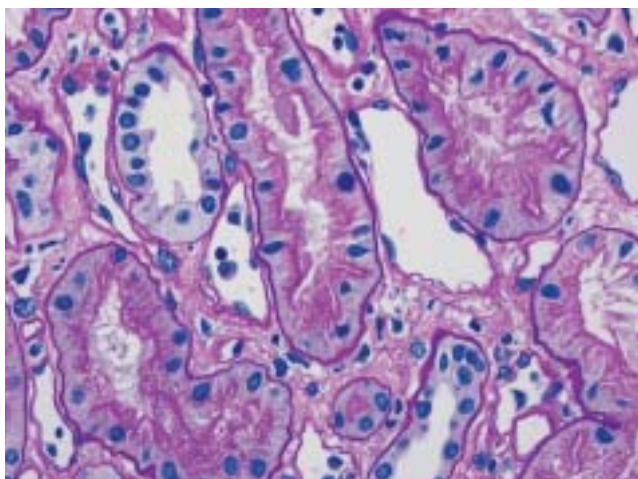


図4 PTC basement membrane multilayering (ptcbm)

拡張した PTC に、PTC-itis を伴って PTC 壁の肥厚・多層化をみる。

においても、半数は PTC-C4d 陰性であり、C4d-negative ABMR については広く認識されてきている。今後、Banff 会議では ENDAT を主体とする omics-technology を取り入れながら、C4d から独立した ABMR の診断基準を構築していくことを目指している。こういった議論と検証が ABMR の病態をさらに明らかにしていくものと思われる。

### おわりに

移植腎病理診断基準の重要性は、共通言語として広く誰でもが使用できるものが基本に存在することであり、それぞれの施設において臨床医と病理診断医がその共通言語に

基づいて密に情報交換をしながら移植腎機能障害の診断と治療を行っていくことを可能にしている。しかし、移植医療が日々進歩し、新しい免疫抑制療法の知見が出てくる状況で移植腎病理は常に大きく動いており、Banff 分類は決して完成したものとしてとどまることはありえない。したがって、Banff 会議は今後も継続され、これまでの分類を見直しながら新しい知見を取り入れ、より現況に即したものと変化していくものと思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. Solez K, Axelsen RA, Benediktson 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 LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, 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. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* 2004; 4: 1562-1566.
5. 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.
6. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10: 464-471.
7. 相田久美. 移植腎: 拒絶反応. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会(編)腎生検病理アトラス 2010.
8. Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int*; Advance online publication, 12 December 2012.
9. Mengel M, Sis B, Haas M, et al. Banff 2011 Meeting Report: New Concepts in Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2012; 12: 563-570.
10. Sis B, Jhangri G, Bunnag J, et al. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damages despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009; 9: 2312-2323.
11. Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-582.