

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Clinicopathological analysis of acute/active antibodymediated rejection in renal allografts according to the Banff 2013 classification
別タイトル	Banff2013年分類に基づく移植腎における急性/活動性抗体関連拒絶反応の臨床病理学的解析
作成者（著者）	荒井, 太一
公開者	東邦大学
発行日	2021.10.14
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：常喜信彦 / タイトル：Clinicopathological analysis of acute/active antibodymediated rejection in renal allografts according to the Banff 2013 classification / 著者：Taichi Arai, Hideyo Oguchi, Kazunobu Shinoda, Kei Sakurabayashi, Tetuo Mikami, Yoshihiro Itabashi, Ken Sakai / 掲載誌：Nephron / 巻号・発行年等：144(suppl 1): 18 27, 2020 / 本文ファイル：出版者版
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2948号
学位記番号	乙第2787号
学位授与年月日	2021.10.14
学位授与機関	東邦大学
DOI	info:doi/10.1159/000512143
その他資源識別子	https://www.karger.com/Article/FullText/512143
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD69606551

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

荒井太一より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2787 号

学位申請者 : 荒 井 太 一
あら い た いち

学位論文 : Clinicopathological analysis of acute/active antibody-mediated rejection in renal allografts according to the Banff 2013 classification

(Banff 2013 年分類に基づく移植腎における急性/活動性抗体関連拒絶反応の臨床病理学的解析)

著 者 : Taichi Arai, Hideyo Oguchi, Kazunobu Shinoda, Kei Sakurabayashi, Tetuo Mikami, Yoshihiro Itabashi, Ken Sakai

公表誌 : Nephron 144(suppl 1): 18-27, 2020

論文内容の要旨 :

移植腎病理分類である Banff2013 分類で、急性/活動性抗体関連拒絶反応(acute/active antibody mediated rejection:AABMR)の病理診断基準が改訂され、AABMR の診断には急性組織傷害、内皮細胞の活性化、ドナー特異的抗体(DSA)の証明が必要とされる。診断において微小血管の炎症の重要性が強調されており、また初期の慢性病変を除外するために電子顕微鏡の評価が必須とされているが、AABMR の評価に電子顕微鏡を用いた報告は十分ではなく、プロトコル生検で AABMR と診断された subclinical AABMR (SAABMR) については電子顕微鏡を含めた組織学的評価の結果とその経時的変化を報告した研究は少ない。本研究では Banff2013 分類の改訂基準に基づき、AABMR の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。2016 年 1 月から 2017 年 12 月までに東邦大学医療センター大森病院で行われた 269 名の腎移植患者の 345 検体の生検標本を分析した。病理学的 AABMR (PAABMR) は DSA の有無にかかわらず、光学顕微鏡で急性組織傷害および内皮障害を病理学的に認めるものと定義した。DSA の平均蛍光強度(mean fluorescence intensity:MFI)のカットオフ値は Banff2013 分類では定義されておらず、施設基準に基づいて MFI 1,000 以上を DSA 陽性と定義した。345 検体の生検標本のうち、29 検体 (8.4%) が PAABMR と診断され、PAABMR の 24 検体(83%)はプロトコル生検によって診断された。平均 g スコアは 1.17 ± 0.60 、平均 ptc スコアは 1.97 ± 1.32 であり、PAABMR は主に傍尿管毛細血管(peritubular capillary:PTC)の炎症を呈していた。PAABMR 診断時の移植後平均期間は 22.9 ± 26.7

カ月であった。PAABMRをMFI値で分けた3群(MFI \geq 5,000のDSA高値群、5,000 $>$ MFI \geq 1,000のDSA低値群、MFI $<$ 1,000のカットオフ未満群)のうち、DSA高値群ではABO不適合が有意に少なく、DSA高値群では2次移植が有意に多かった。ABO不適合腎移植における術前のリツキシマブ使用がDSAのMFI値に関連している可能性ならびに、2次移植におけるDSA高値は1次移植時の感作によるものである可能性が考えられた。2018年6月まで電子顕微鏡で評価可能なフォローアップ生検が実施されていた8名のSAABMR患者について臨床的および組織学的変化を評価した。電子顕微鏡では既報に準じて糸球体内皮細胞の腫大、内皮下の浮腫、糸球体基底膜の初期の重複/多層化、傍尿細管毛細血管基底膜(peritubular capillary basement membrane:PTCBM)の多層化を評価項目とした。8名のSAABMRの短期的な臨床的および光顕所見は、追跡期間(9-24カ月)中に悪化を示さなかった。しかし、診断時の生検では糸球体内皮細胞の腫大、内皮下の浮腫、糸球体基底膜の初期の重複/多層化、PTCBMの部分的多層化などの超微細な所見が電子顕微鏡で認められ、SAABMR症例の半数はフォローアップ生検でPTCBMの全周性多層化に進行していた。結論としてPAABMRは主にプロトコール生検で診断され、傍尿細管毛細血管炎がPAABMRの主要な病理学的病変であった。SAABMR患者の短期間のフォローでは臨床的にも光顕的にも悪化は認められなかったが、電子顕微鏡による超微細構造評価は内皮障害の初期病変や糸球体およびPTCBMの変化の進行を検出するのに有用であった。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2787 号	氏 名	荒 井 太 一
学位審査担当者	主 査	常 喜 信 彦
	副 査	高 橋 啓
	副 査	中 島 耕 一
	副 査	関 戸 哲 利
	副 査	鈴 木 啓 悦

学位論文の審査結果の要旨 :

移植腎病理分類である Banff2013 分類で、急性/活動性抗体関連拒絶反応(acute/active antibody mediated rejection : AABMR)の病理診断基準が改訂され、AABMR の診断には以下の 2 点が強調された。1) 急性組織傷害、内皮細胞の活性化、ドナー特異的抗体(DSA)の証明が必要とされる点 2) 診断において微小血管の炎症の重要性が指摘されており、初期の慢性病変を除外するために電子顕微鏡の評価が必須とされている点、である。一方、1) については、自験例においてドナー特異的抗体(DSA)陰性においても、組織学的に拒絶反応を呈する事が高頻度に散見されることを確認している。また 2) については、AABMR の評価に電子顕微鏡を用いた報告は十分ではなく、特にプロトコール生検で AABMR と診断された subclinical AABMR (SAABMR) については電子顕微鏡を含めた組織学的評価の結果とその経時的変化を報告した研究は皆無である。この 2 点について科学的検証を行うことは腎移植診療に大きく貢献する可能性がある。本研究では Banff2013 分類の改訂基準に基づき、AABMR の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

2016 年 1 月から 2017 年 12 月までに東邦大学医療センター大森病院で行われた 269 名の腎移植患者の 345 検体の生検標本を分析した。病理学的 AABMR (PAABMR) は DSA の有無にかかわらず、光学顕微鏡で急性組織傷害および内皮障害を病理学的に認めるものと定義した。DSA の平均蛍光強度(mean fluorescence intensity : MFI)のカットオフ値は Banff2013 分類では定義されておらず、施設基準に基づいて MFI 1,000 以上を DSA 陽性と定義した。

345 検体の生検標本のうち、29 検体 (8.4%) が PAABMR と診断され、PAABMR の 24 検体(83%)はプロトコール生検によって診断された。平均 g スコアは 1.17±0.60、平均 ptc スコアは 1.97±1.32 であり、PAABMR は主に傍尿細管毛細血管(peritubular capillary : PTC)の炎症を呈していた (Table1)。PAABMR 診断時の移植後平均期間は 22.9±26.7 カ月であった。PAABMR を MFI 値で分けた 3 群 (MFI≥5,000 の DSA 高値群、5,000>MFI≥1,000 の DSA 低値群、MFI<1,000 のカットオフ未満群)のうち、DSA 高値群では ABO 不適合が有意に少なく、DSA 高値群では 2 次移植が有意に多かった。ABO 不適合腎移植における術前のリツキシマブ使用が DSA の MFI 値に関連している可能性ならびに、2 次移植における DSA 高値は 1 次移植時の感作によるものである可能性が考えられた。この 3 群間においては、平均 g スコア、平均 ptc スコアに有意な差は認められず、Banff 分類で定義された、抗体(DSA)の証明が必要とされる点について疑問を呈する結果となった (Table2)。

続いて、2018 年 6 月まで電子顕微鏡で評価可能なフォローアップ生検が実施されていた 8 名の SAABMR 患者について臨床的および組織学的変化を評価した (Table4)。電子顕微鏡では既報に準じて糸球体内皮細胞の腫大、内皮下の浮腫、糸球体基底膜の初期の重複/多層化、傍尿細管毛細血管基底膜(peritubular capillary basement membrane : PTCBM)の多層化を評価項目とした。8 名の SAABMR の短期的な臨床的および光顕所見は、追跡期間 (9-24 カ月)中に悪化を示さなかった。しかし、診断時の生検では糸球体内皮細胞の腫大、内皮下の浮腫、糸球体基底膜の初期の重複/多層化、PTCBM の部分的多層化などの超微細な所見が電子顕微鏡で認められ、SAABMR 症例の半数はフォローアップ生検で PTCBM の全周性多層化に進行しており、電顕所見の重要性が示唆された (Table5、Figure2.3)。結論として PAABMR は主にプロトコール生検で診断され、傍尿細管毛細血管炎が PAABMR の主要な病理学的病変であった。SAABMR 患者の短期間のフォローでは臨床的にも光顕的にも悪化は認められなかったが、電子顕微鏡による超微細構造評価は内皮障害の初期病変や糸球体および PTCBM の変化の進行を検出するのに有用であった。

学位審査会は 2021 年 7 月 28 日午後 6 時より、出席者、常喜、中島、関戸、高橋、書面審査鈴木の全員出席のもと開催された。申請者より、本研究の実施に至るまでの背景および研究実施に至るまでの経緯が述べられ、その後立案から遂行に必要な症例数の根拠が示され、解析結果、考察のプレゼンテーションが約 20 分間において行われた。質疑応答では、プロトコール腎生検の臨床現場での位置づけ、PAABMR 頻度の既知データとの整合性、電子顕微鏡所見の有用性と問題点、生検診断に代わるバイオマーカーの探索の可能性、PAABMR 進展予防に対する薬物療法の将来的展望、プロトコール生検時期の見直しへの展望について深く討議された。一方で、プロトコール生検とエピソード生検の混合症例であることから考えられる selection bias や症例数が少ないことの研究限界についても考察された。最後に、本研究が今後の腎移植診療にもたらす効果について述べられた。申請者は、これら一つ一つの質問に丁寧に、その限界も含めて説明された。腎移植病理診断の基準に疑問を呈しその改善に向けた一助になり得る研究成果と考えられ、さらに追究する研究の継続を望むこととして、本論文を学位に相当するものとして、審査委員全員一致で賛意がえられた。