日腎会誌 2004；**46**(7)：667-675.

総　説　腎移植シリーズ

慢性拒絶反応と慢性移植腎機能障害

藤田保健衛生大学腎臓内科
杉山　敏

はじめに

免疫抑制薬を用いた腎移植が行われ始めたのは1960年代であり，1970年代の腎移植の1年生着率は40～60％と低く[1]，移植腎廃絶の最大の原因は急性拒絶反応であった。1980～1990年代には新しい免疫抑制薬としてシクロスポリンが導入され，移植腎廃絶に至る急性拒絶反応が減少し，1年生着率は80％台に向上した。その後，抗ヒトリンパ球抗体，OKT3，タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，インターロイキン2レセプター抗体，わが国ではミゾリビン，デオキシスパーガリンなどの免疫抑制薬が開発され，急性拒絶反応の発現頻度が軽減するとともに，治療抵抗性の拒絶反応が減少し[2,3]，最近では生体腎・献腎移植ともに1年生着率は90％前後に達している[1,4]。新たな免疫抑制薬の開発は，1年生着率を著明に改善したものの，1年を経過した後の生着率の改善は芳しくない[1]。いわゆる慢性拒絶反応に対しては著しい効果をもたらさなかった。従来，慢性拒絶反応は，組織学的には動脈の内膜肥厚による閉塞性病変とそれに伴う尿細管萎縮・間質線維化といった非特異的変化を示すものと考えられていた。それらの多くは重症の急性拒絶反応や繰り返す急性拒絶反応との関連がみられ，慢性拒絶反応は急性拒絶反応の延長線上にあるとする考えがあった。しかし，新しい強力な免疫抑制薬の出現にもかかわらず長期生着率に改善がみられないことは，免疫学的機序の関与する慢性拒絶反応が必ずしも多くないと考えざるを得ない結果であった。そこで慢性拒絶反応の用語自体が見直され，慢性移植腎機能障害には，免疫学的機序による障害（これを狭義の“慢性拒絶反応”と呼ぶ）と非免疫学的機序による障害とが混在していると考えられるようになり，慢性移植腎症（chronic/sclerosing allograft nephropathy：CAN）の用語が現在は使用されている。最近では抗体関連型の拒絶反応と“慢性拒絶反応”との関連が指摘され，免疫学的機序による慢性移植腎機能障害が再び注目を集めている。

本稿では，免疫学的機序による“慢性拒絶反応”を含めて慢性移植腎機能障害について概説する。

移植腎長期生着率と廃絶原因

新しい免疫抑制薬の開発は急性拒絶反応の抑制やその重症度の軽減にはすこぶる有効であったが，慢性拒絶反応の抑制には期待した効果が得られなかった。免疫抑制薬の作用機序や腎毒性の解明，薬動態力学的理解に則った投与方法の選択，移植合併症に対する予防法・治療法に進展があり，最近の報告では年間の廃絶率は3～5％，1年以上生着した患者の50％が生着する期間を表すhalf-lifeは生体腎移植で17.0～21.6年，献腎移植で10.2～13.8年と向上している[1,4]。わが国においても日本移植学会の報告では，1年生着率は生体腎移植で93％，献腎

表 1 移植腎病理診断基準：Banff 分類 1997 年

1）Normal
2）Antibody-mediated rejection
3）Borderline changes
4）Acute/active cellular rejection
5）Chronic/sclerosing allograft nephropathy
6）Other

移植で 82 %と良好であるが，10 年生着率はそれぞれ 56 %，46 %であり，長期生着率の向上が大きな課題である[5]。

移植腎廃絶原因は，免疫学的機序による狭義の“慢性拒絶反応”やカルシニューリン阻害薬腎毒性を含めた非免疫学的機序による慢性移植腎症が最も多く 50〜80 %を占め，自己腎疾患の再発がこれに続く[6,7]。移植腎は機能していても，心血管合併症や悪性腫瘍などにより患者が死亡した際にも移植腎は廃絶したとみなされ，心血管合併症による患者死亡の増加が長期生着率低下の一因となっている[6]。

慢性移植腎症の定義と組織所見

慢性移植腎症は緩徐な進行性移植腎機能障害と定義され，自己腎疾患の再発や *de novo* 腎炎，血管合併症や泌尿器科的合併症による腎機能障害，BK ポリオーマウイルス感染症など，明確な原因による腎障害を除外したものを指す。臨床的には蛋白尿，高血圧を有することが多く，ときにネフローゼ領域の蛋白尿を示すものもある[8]。一般的には移植後安定した腎機能が得られ，1 年以上経過した後，明確な原因なく緩徐に腎機能が低下する経過をとることが多い。以下に述べる慢性移植腎症の病理組織所見は，軽度のものを含めれば，腎機能の安定した患者に行われた移植後 2 年のプロトコール腎生検において 60〜70 %の患者に認められており[9]，特に献腎移植においてはよく遭遇する病理・病態と言える。

移植腎において慢性的な腎機能障害に対応する組織学的変化は糸球体，間質・尿細管，血管系のいずれにおいても認められるが，糸球体，血管系の病変よりも間質線維化や尿細管萎縮が重要視され，障害程度の判断も間質・尿細管病変で判定されることが多い。移植腎病理診断基準である Banff 分類（**表 1**）では，免疫学的・非免疫学的機序にかかわらず間質の線維化，尿細管の萎縮を示すものを慢性移植腎症（chronic/sclerosing allograft nephropathy）とした[10〜13]。間質線維化・尿細管萎縮の程度により，軽度・中等度・高度に細分され，おおむね 6〜25 %以下を軽度，26〜50 %を中等度，50 %以上を高度と分類した。糸球体・血管病変についても，同様にスコアリングの基準が作成されている。また，間質・尿細管の障害程度にかかわらず，免疫学的機序が明確でないものを（a），免疫学的機序を示唆する所見がみられるものを（b）と表現するとしている。免疫学的機序を示唆する組織学的所見としては，糸球体毛細血管壁の二重化を示すもの（chronic transplant glomerulopathy）（**図 1**）と動脈の細胞増殖を伴った内膜の線維性肥厚や内弾性板の断裂（chronic vascular rejection）（**図 2**）を示すものとがあげられている。Chronic transplant glomerulopathy の組織所見は膜性増殖性糸球体腎炎に類似するが，蛍光抗体法では免疫グロブリン・補体の沈着，電顕での内膜下への沈着物を認めない。このような症例では糸球体毛細血管壁に補体活性化古典経路の C4 フラグメントである C4d の沈着を認めることが多く，液性因子の関与した拒絶反応との考えがある[14]。Chronic vascular rejection は弓状動脈，葉間動脈など比較的太い動脈にみられることが多く，生検で発見されることは少ない。

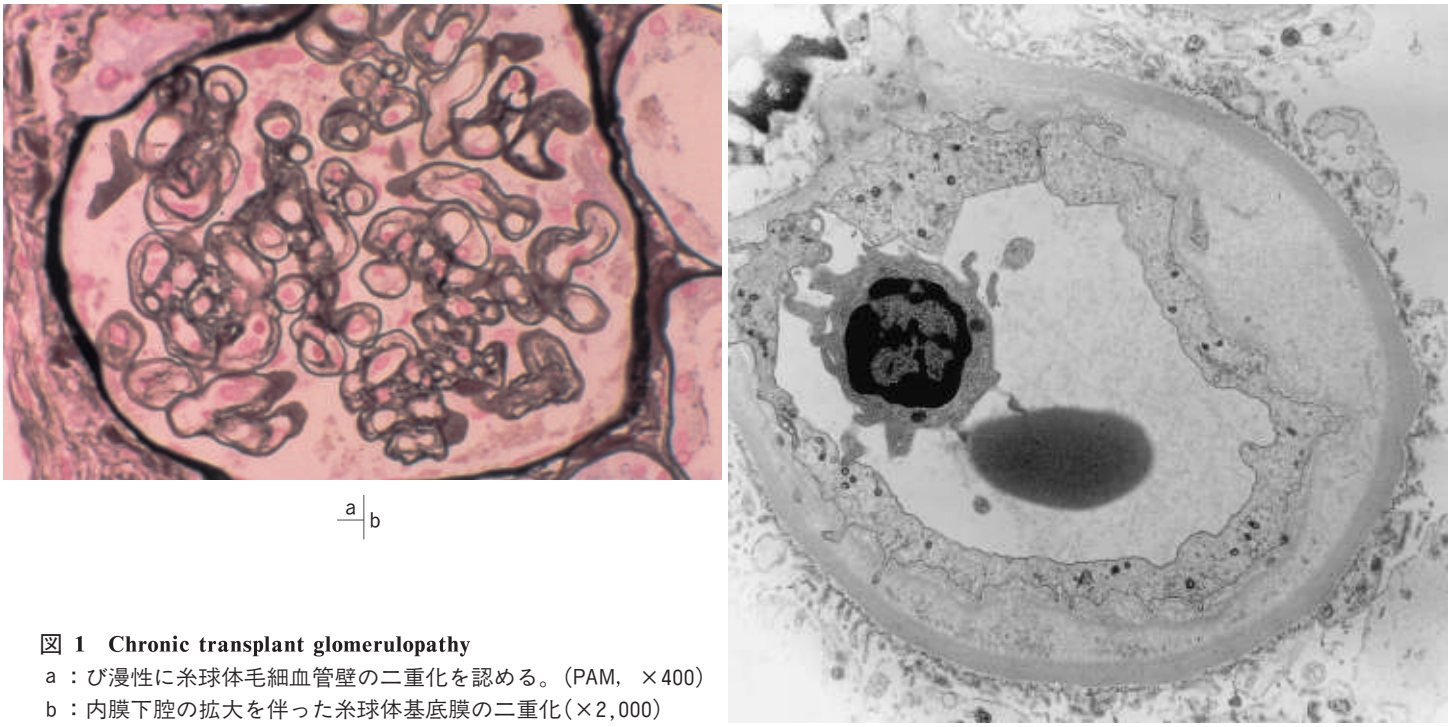

図 1　Chronic transplant glomerulopathy
a：び漫性に糸球体毛細血管壁の二重化を認める。(PAM, ×400)
b：内膜下腔の拡大を伴った糸球体基底膜の二重化(×2,000)

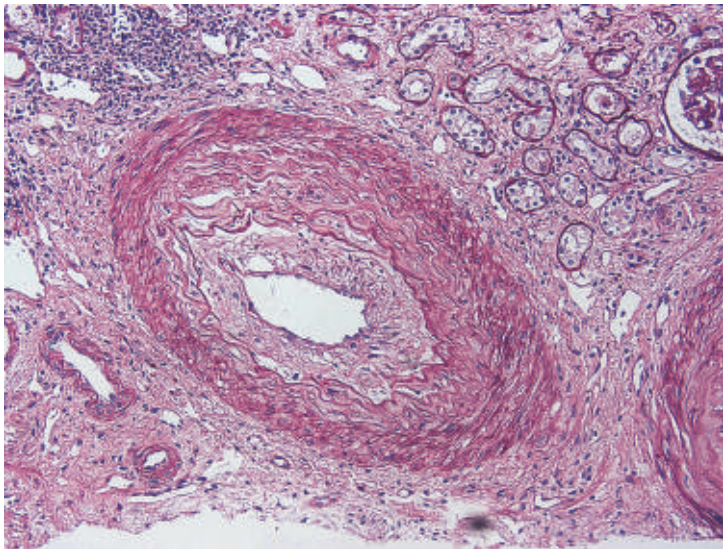

図 2　Chronic vascular rejection
細胞増殖を伴う内膜の線維性肥厚のため，血管内腔の著しい狭窄を認める。(PAS, ×100)

慢性移植腎症の原因

慢性移植腎症は免疫学的機序による狭義の“慢性拒絶反応”によるものと非免疫学的機序によるものに分類されるが，両者が混在することは少なくない。

表 2 慢性移植腎症の原因

免疫学的機序
1）HLA ミスマッチ
2）パネル反応性抗体の存在
3）急性拒絶反応
4）不適切な免疫抑制
非免疫学的機序
1）提供腎のネフロン数
2）腎提供時の腎虚血
3）レシピエントの年齢・性・透析期間
4）急性尿細管壊死・急性拒絶反応による二次的腎障害
5）移植後高血圧・高脂血症
6）カルシニューリン阻害薬腎毒性

1．狭義の“慢性拒絶反応”（表 2）

いくつかの免疫学的因子が移植腎の長期生着に影響を及ぼし，免疫学的機序による“慢性拒絶反応”が慢性移植腎症の原因となっていることは確かであるが，組織学的に特徴的な血管病変や糸球体病変を光顕レベルで認めることは多くない。免疫学的因子としては，HLA 組織適合性，パネル反応性抗体（panel reactive antibody：PRA），急性拒絶反応，不適切な免疫抑制薬の投与などがあげられる。

A．HLA 組織適合性

HLA のミスマッチは急性拒絶反応の危険因子であるとともに，長期生着に対しても危険因子の一つである[1,15,16]。HLA の一致する兄弟からの生体腎移植では half-life が 26.5 年に達し[15]，プロトコール生検で得られた腎組織には慢性移植腎症に合致する組織所見が認められない[17]。献腎移植においてもミスマッチの全くない患者においてはミスマッチが存在する例に比べて長期生着が有意に延長する[1,15,18]。しかし，強力な免疫抑制薬の開発のため，ミスマッチが数個存在する患者間において，ミスマッチ数の多寡が長期生着に及ぼす影響は大きくない[1,6,16,18]。HLA の一致しない非血縁（夫婦間）生体腎移植，ABO 血液型不適合腎移植も盛んに行われており，組織適合性の慢性移植腎症に与える影響は以前より少なくなっている。

B．パネル反応性抗体（panel reactive antibody）

HLA 抗原に対する既存抗体の存在や再移植は急性拒絶反応に対して危険因子となるが，長期生着に対する影響は少なく，慢性移植腎症の因子としての役割は大きいものではないとされている[1,15]。しかし，傍尿細管毛細血管への C4d 沈着を特徴とする antibody-mediated rejection（表 1）は HLA class Ⅰ，class Ⅱ抗原や何らかの提供者に対する抗体が関与し，狭義の“慢性拒絶反応”[19] や chronic transplant glomerulopathy[14] との関連が指摘されており，今後の検討課題である。

C．急性拒絶反応

急性拒絶反応を経験しない患者には慢性移植腎症が少なく[4,20,21]，慢性移植腎症に免疫学的機序が関与することへの根拠となっている。急性拒絶反応の程度の強さ，回数，6 カ月以降の晩期急性拒絶反応などは長期生着に対する危険因子であり，腎機能を拒絶反応発症前のレベルにまで回復させることへの阻害因子となる[22~26]。臨床的に安定した患者に行われた 1 年以内のプロトコール生検では約 30 %に急性拒絶反応の所見が認められ，これらの患者に拒絶反応治療を行うことにより慢性尿細管間質病変の抑制が観察される[27~29]。また，移植後 2 年でのプロトコール生検においても 10 %弱に急性拒絶反応の所見が認められる[9]。このことは，潜在的な拒絶反応が少なからず存在し，未治療で放置されている可能性を意味する。また，カルシニューリン阻害薬にミコフェノール

酸を追加し異なった経路からの免疫抑制は，移植早期の急性拒絶反応とは独立して慢性移植腎症による移植腎廃絶を抑制し[30]，慢性移植腎症に免疫機序が関与する根拠の一つとされる。組織学的には電顕で観察される傍尿細管毛細血管基底膜の多層化病変は繰り返す拒絶反応に対応する所見と考えられる[31,32]。一方，治療により完全に回復する移植後早期の急性拒絶反応は長期生着に影響を与えず[7]，急性拒絶反応からの回復が不完全なことによる二次的な機能ネフロン数の減少が慢性移植腎症と関連している。

D．不適切な免疫抑制

カルシニューリン阻害薬の不十分な投与や不安定な血中濃度は慢性移植腎症の危険因子とされ[33,34]，移植腎の長期生着にとってカルシニューリン阻害薬の免疫抑制作用は中心的役割を果たす。カルシニューリン阻害薬には腎毒性があり，過剰投与は次に述べる非免疫学的障害をきたす。カルシニューリン阻害薬の至適投与量の決定や最適な免疫抑制薬の選択は，免疫抑制状態や拒絶反応のモニタリングとともに移植腎長期生着にとって重要である。

2．非免疫学的機序（表 2）

新たな免疫抑制薬の登場にもかかわらず，長期生着の改善が思わしくないことより，慢性移植腎症の主たる原因は非免疫学的機序であるとする考えもある。移植腎提供までの因子として提供腎ネフロン数，腎提供時の虚血性障害，レシピエントの年齢・性と透析期間，移植後の因子として移植後急性尿細管壊死や急性拒絶反応による二次的腎障害，移植後高血圧，高脂血症，カルシニューリン阻害薬腎毒性がある。

A．提供腎のネフロン数

腎疾患において，機能ネフロン数の減少が腎機能低下を進展させる原因であることは，糸球体過剰濾過，糸球体高血圧として知られているが，移植腎においても同様の機序が成立する。腎移植においては片腎が移植されるだけであり，提供腎の機能ネフロン数の減少は移植早期から問題になることが多い。絶対的な機能ネフロン数の減少は高齢者や高血圧，動脈硬化などを有した提供者（献腎移植においては脳血管障害患者）からの移植時にみられ，相対的なネフロン数の減少は女性や体格の小さい提供者からの移植，米国においてはアフリカ系またはアジア系アメリカ人から白人への移植の際にみられる。機能ネフロン数の相対的・絶対的減少が予想される提供腎からの移植においては長期生着率が明らかに低く，慢性移植腎症の大きな原因である[1,15,35~39]。

B．腎提供時の虚血性障害

献腎移植においては，死線期における腎虚血や腎摘出から移植までの腎保存時間，さらに血流再開による虚血再灌流障害は移植腎の機能発現に大きな影響を与え[15]，腎機能発現の遅れは長期生着の危険因子ともなる[40~43]。

C．レシピエントの年齢・性と透析期間

提供者年齢は長期生着に対し危険因子となるが，レシピエントの年齢も患者死亡や感染症などの合併症を除外しても，長期生着に対し独立した危険因子となる[44~46]。腎臓に対する生理学的負荷の少ない高齢患者に対し高齢者提供腎を移植することがよいように考えられるが，高齢者提供腎を高齢レシピエントに移植する利点はなく[46]，逆に危険因子となる[45]。女性は急性拒絶反応の危険は高いが，長期生着は男性よりもよい[47]。移植前の透析期間については，生体腎移植において，透析を行わずに予期的に行われた場合に比べ，透析期間が延長するに従い長期生着率は有意に低下する[48]。献腎移植を含めても同様であり，長期透析による蓄積性物質や低栄養などの影響が考えられる[49]。

D．移植後腎障害

移植後の急性尿細管壊死や高度な急性拒絶反応は，たとえ臨床的に回復しても移植腎に何らかの器質的な変化をきたし，本来，間質尿細管病変が主体であるが，最終的にはネフロン数を減少させ，二次的に慢性移植腎症の原因となる。急性尿細管壊死の防止や急性拒絶反応を早期に正しく診断し，的確な治療を行うことがネフロン数

を保持するうえで大切となる。急性尿細管壊死や急性拒絶反応の有無にかかわらず，移植後1年目の血清クレアチニン値は長期生着を予測する優れた指標である[50]。

E．移植後高血圧・高脂血症

高血圧は移植患者の合併症としては最も頻度が高く，特にシクロスポリンが登場してからは約80％の患者に認められる。副腎皮質ステロイド薬，カルシニューリン阻害薬ともに脂質代謝への影響が知られている。移植後高血圧，高脂血症は慢性移植腎症の原因の一つとされる[7,51~54]。

F．カルシニューリン阻害薬腎毒性

カルシニューリン阻害薬は強力な免疫抑制薬であるが，慢性腎毒性を有し，腎臓以外の臓器移植や自己免疫疾患において不可逆性の腎機能障害をきたすことはよく知られている。安定した腎機能が得られた後，カルシニューリン阻害薬を中止し，腎機能障害の進展を防止できるかについて検討がなされているが，明確な結論は得られていない[55~57]。カルシニューリン阻害薬の腎毒性を回避するためには血中濃度の管理がきわめて大切である[58,59]。

おわりに

新たな免疫抑制薬の開発は移植腎1年生着率を90％前後に改善させたが，長期生着率については，改善はみられるものの満足できるものではない。免疫学的な“慢性拒絶反応”の関与は明らかに存在し，最近では傍尿細管毛細血管や糸球体へのC4d沈着との関連が議論されているが，長期生着を阻害する因子として非免疫学的機序が大きく原因している根拠もたくさん示されている。慢性移植腎症の原因を究明し，移植腎を長期生着させるためには，腎臓内科医がこれまで取り組んできた“保存期腎不全”対策に対する基礎的・臨床的成果の活用が求められる。

文　献

1．Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In：Cecka JM and Terasaki PI(eds)Clinical Transplants 1999, Los Angeles：UCLA Immunogenetics Center, 1999：1–21.
2．Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999；353：1083–1091.
3．Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. Lancet 1997；350：1193–1198.
4．Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000；342：605–612.
5．日本腎移植臨床研究会　日本移植学会．腎移植臨床登録集計報告(2000)–II　1999年追跡調査．移植 2001；36：91–105.
6．Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. Kidney Int 2002；62：1848–1854.
7．Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection：immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney Int 1996；49：518–524.
8．Cardarelli F, Saidman S, Theruvath T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Pascual M. The problem of late allograft loss in kidney transplantation. Minerva Urol Nefrol 2003；55：1–11.
9．Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tarolimus versus cyclosporine：a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1998；66：1736–1740.
10．Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry

PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999；55：713–723.
11. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsickern L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickeleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, Trpkov K. Antibody-mediated rejection criteria—an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant 2003；3：708–714.
12. 両角國男，武田朝美，幅　俊人，打田和治．腎臓移植．移植 2003；38：14–23.
13. 山口　裕．腎移植．移植 2004；39：121–126.
14. Sijpkens YW, Joosten SA, Wong MC, Dekker FW, Benediktsson H, Bajema IM, Bruijn JA, Paul LC. Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. Kidney Int 2004；65：2409–2418.
15. Cecka JM. The UNOS Renal Transplant Registry. In：Cecka JM and Terasaki PI(eds)Clinical Transplants 2002, Los Angels：UCLA Immunogenetics Center, 2002：1–20.
16. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants：adding insult to injury. Kidney Int 1995；50(Suppl)：S40–44.
17. Legendre C, Thervet E, Skhiri H, Mamzer-Bruneel MF, Cantarovich F, Noel LH, Kreis H. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. Transplantation 1998；65：1506–1509.
18. Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG, Liska D, Wolfe RA, Port FK, Gaylin DS, Garcia JR, Agodoa LY, Krakauer H. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. N Engl J Med 1994；331：765–770.
19. Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Cosimi AA, Schneeberger EE, Colvin RB. 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.
20. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Gores PF, Gruessner RW, Najarian JS. Early versus late acute renal allograft rejection：impact on chronic rejection. Transplantation 1993；55：993–995.
21. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival(t1/2). Transplantation 1994；57：857–859.
22. Burke JF Jr, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH, West JC. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. N Engl J Med 1994；331：358–363.
23. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. Transplantation 1999；68：1200–1203.
24. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, Kaplan B. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. Transplantation 2000；70：1098–1100.
25. Ishikawa A, Flechner SM, Goldfarb DA, Myles JL, Modlin CS, Boparai N, Papajcik D, Mastroianni B, Novick AC. Significance of serum creatinine pattern and area under the creatinine versus time curve during the first acute renal transplant rejection. Transplant Proc 2000；32：781–783.
26. Matas AJ. Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant 2000；4：92–99.
27. Rush DN, Jeffery JR, Gough J. Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clinico-pathological correlations using the Banff schema. Transplantation 1995；59：511–514.
28. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, Trpkov K, Solez K, Jeffery J. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection：a randomized study. J Am Soc Nephrol 1998；9：2129–2134.
29. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. Transplantation 2004；78：242–249.
30. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000；69：2405–2409.
31. Oikawa T, Morozumi K, Koyama K, Takeuchi O, Takeda A, Uchida K, Fujinami T. Electron microscopic peritubular capillary lesions：a new criterion for chronic rejection. Clin Transplant 1999；13(Suppl 1)：24–32.
32. Ivanyi B, Fahmy H, Brown H, Szenohradszky P, Halloran PF, Solez K. Peritubular capillaries in chronic renal allograft rejection：a quantitative ultrastructural study. Hum Pathol 2000；3：1129–1138.

33. Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection：a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Transplant 2000；4：107–111.
34. Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA, Matas AJ, Solez K. Current thinking on chronic renal allograft rejection：issues, concerns, and recommendations from a 1997 round table discussion. Am J Kidney Dis 1999；33：150–160.
35. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. J Am Soc Nephrol 1992；3：162–169.
36. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. Transplantation 1994；57：871–876.
37. Hariharan S, McBride MA, Bennett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. Transplantation 1997；64：1748–1754.
38. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM. New variables reported to the UNOS registry and their impact on cadaveric renal transplant outcomes—a preliminary study. In：Cecka JM and Terasaki PI(eds)Clinical Transplants 1995, Los Angeles：UCLA Tissne Typing Laboratory, 1995：405–415.
39. Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. JAMA 1996；276：1732–1736.
40. Wilhelm MJ, Kusaka M, Pratschke J, Tilney NL. Chronic rejection：increasing evidence for the importance of allogen-independent factors. Transplant Proc 1998；30：2402–2406.
41. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, Ancelet D, Soulillou JP. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. Kidney Int 1998；54：972–978.
42. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Najarian JS, Matas AJ. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. Transplantation 1995；59：962–968.
43. Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. Transplantation 1998；66：1697–1701.
44. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. Transplantation 2000；70：306–310.
45. Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, Leichtman AB, Kaplan B. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. J Am Geriatr Soc 2002；50：14–17.
46. Kasiske BL, Snyder J. Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival. J Am Soc Nephrol 2002；13：1067–1072.
47. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Cibrik DM, Kaplan B. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. Transplantation 2001；71：429–432.
48. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med 2001；344：726–731.
49. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney Int 2000；58：1311–1317.
50. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int 2002；62：311–318.
51. Remuzzi G, Perico N. Protecting single-kidney allografts from long-term functional deterioration. J Am Soc Nephrol 1998；9：1321–1332.
52. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. Kidney Int 1998；53：217–222.
53. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. Transplantation 2000；70：464–472.
54. Carvalho MF, Soares V. Hyperlipidemia as a risk factor of renal allograft function impairment. Clin Transplant 2001；15：48–52.
55. Lo A. Strategies to prevent chronic allograft nephropathy in kidney transplantation：focus on calcineurin inhibitors. Prog Transplant 2004；14：157–164.

56. Weir MR, Blahut S, Drachenburg C, Young C, Papademitriou J, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, Fink JC. Late calcineurin inhibitor withdrawal as a strategy to prevent graft loss in patients with suboptimal kidney transplant function. Am J Nephrol 2004；24：379–386.
57. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. Am J Transplant 2004；4：655–662.
58. He X, Johnston A. Variable cyclosporine exposure：a risk factor for chronic allograft nephropathy and graft loss？ Transplant Proc 2004；36：1321–1326.
59. Seron D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. Transplant Proc 2004；36(Suppl 2)：257S–260S.