

本邦における腎移植領域の臨床研究

Clinical and epidemiological studies of kidney transplantation in Japan: a review of literature

小尾佳嗣^{*1,2} 市丸直嗣^{*3}

Yoshitsugu OBI and Naotsugu ICHIMARU

はじめに

腎移植患者では、高血圧や貧血、骨ミネラル代謝異常、心血管疾患など一般的な慢性腎臓病(CKD)と共通の問題に加えて、拒絶反応や感染症、悪性腫瘍などといった予後に大きな影響を与えるうる合併症に対して、リスクに応じた免疫抑制薬の調整と慎重なモニタリングが必要である。この20年で免疫抑制療法や組織適合性試験における革新的な発達とともに予後は大きく改善しているが、依然として、再発性腎炎に対する治療や移植後腎不全の腎代替療法の時期など、これから検証が必要なストラテジーも多い。また、特に生体腎移植の多い本邦においては、ドナーの長期予後を良好に保つために術前評価とフォローアップなどの配慮も十分に払われるべきである。これらの課題に対する適切な回答を模索するにあたっては、一般的に高いエビデンスが得られるとされるランダム化比較試験を実施することが困難な状況も多く、よくデザインされた臨床研究が“best available evidence”を与えてくれる。

一方で、そのような臨床研究を行うにあたっては、十分な症例数を確保することが必要である。主に生体腎移植の増加によって、本邦では腎移植の実施件数が徐々に増加し、2013年には献腎も含めると年間で1,586件となった(図1)¹⁾。しかし、人口比からみた本邦の末期腎不全患者数は台湾と並んで世界トップクラスであるにもかかわらず、腎移植の実施件数はほかの先進国と比べて際立って低いのが現状である(表)²⁾。本邦の生体腎移植の実施件数が低いように見えるのは、桁違いの献腎移植の実施率の低さに

よって、患者と家族が生体腎移植を選択せざるをえない状況を単に反映しているにすぎず、本邦の腎移植領域で質の高い臨床研究を行うことは非常に難しい。本稿では、そのようななかでも各施設の努力によって近年報告された臨床研究から、頻度の高いトピックを中心に紹介する。

免疫抑制療法

臓器移植における免疫抑制は多剤併用療法が主流である。そのため個々の免疫抑制薬単剤について拒絶反応や合併症を比較するのは難しく、多剤併用免疫抑制プロトコル同士の比較が行われる。また、免疫抑制薬の組み合わせとそれぞれの免疫抑制薬の投与量や血中濃度により、治療成績は大きく変わる。Symphony studyに代表される前向き研究が免疫抑制プロトコルの比較に最適であるが³⁾、厳格なRCTの結果は、それ以外の母集団や投与法が異なる場合には必ずしもあてはまらないという問題点もある。近年の移植腎10年生着率は良好で90%を超えているため、長期の観察期間が必要なことも多い。このような制約の範囲で免疫抑制療法の臨床研究は行われている。

末期腎不全患者に対する腎代替療法としての腎移植の主たる目的は、患者生存率あるいは質調整患者生存年の向上であると考えられる⁴⁾。腎移植患者の主たる死因は心血管障害と悪性腫瘍であり、免疫抑制療法を評価する際の評価項目として、拒絶反応や移植腎機能および移植腎生着率だけでは適切でない。メタボリック症候群や悪性腫瘍および感染症などの合併症と、患者生存率や質調整患者生存年も重視すべきである。

1. ミゾリピン

ミゾリピン(MZR)は、現在世界中で標準的に用いられる代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチル(MMF)と同種

^{*1} 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科 ^{*2}Harold Simmons Center for Kidney Disease Research & Epidemiology, Division of Nephrology & Hypertension, University of California ^{*3} 大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学

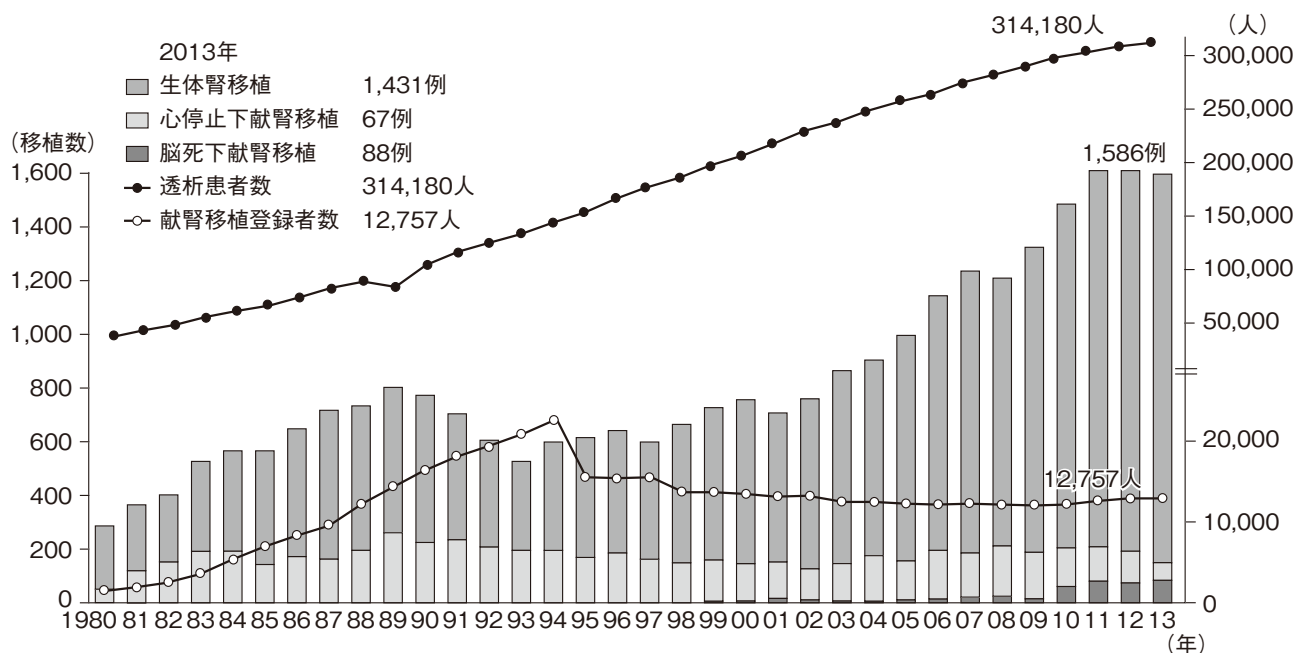


図1 腎移植件数の推移(文献1より引用)

表 2013年の主要各国における腎移植施行件数

	生体腎移植		献腎移植		合計	
	実施件数	(/100万人)	実施件数	(/100万人)	実施件数	(/100万人)
アメリカ	5,735	18	12,270	38.6	18,005	56.6
フランス	401	6.1	3,074	46.7	3,475	52.8
イギリス	1,096	17.1	2,103	32.8	3,199	49.9
ドイツ	619	7.6	1,508	18.6	2,127	26.2
イタリア	252	4.2	1,586	26.6	1,838	30.8
韓国	1,009	20.5	750	15.2	1,759	35.7
日本	1,431	11.3	155	1.2	1,586	12.5

(文献2より引用)

の薬剤であり、inosine monophosphate dehydrogenase 活性を阻害して、プリンの *de novo* 合成系を抑制することにより免疫抑制作用を持つ。主として本邦および中国などで市販されている。MZRは腎排泄性薬剤であるため、投与量が同じでも移植腎機能により血中濃度が大きく異なる。添付文書で認められた投与量1~3mg/kg/日では、移植腎機能が良好な場合には十分な血中濃度にならず、免疫抑制作用は不十分であった。投与量を12mg/kg/日として本邦で行われたMMFとのRCTでは、腎移植後1年以内の急性拒絶反応の頻度は両薬で差がなく、感染症と消化器系合併症はMMFに多く、高尿酸血症はMZRに多かった⁵⁾。

2. mTOR 阻害薬

mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬として、本邦の臓器移植ではエベロリムスが用いられている。腎毒性による長期移植腎障害が問題となるカルシニューリン阻害

薬を中止あるいは減量してmTOR阻害薬に変更する戦略は、移植腎長期予後を改善させる試みとして注目を浴びている。ただし、mTOR阻害薬投与でさまざまなメタボリック症候群関連の合併症が増加することが知られている。腎移植患者のメタ解析では、移植後新規発症糖尿病(NODAT)のリスクは増やさないものの、高コレステロール血症、急性拒絶反応、蛋白尿、貧血のリスクは増えるとされた⁶⁾。

mTOR阻害薬の1種であるシロリムスに関しては、腎移植患者のメタ解析において、悪性腫瘍のリスクを40%および非メラノーマ性皮膚癌のリスクを56%減らすとされたものの、患者死亡のリスクは上げるとされた。シロリムス群では心血管関連死および感染症による死亡が増えており、シロリムスの副作用で貧血、蛋白尿、高血糖、高脂血症といった心血管関連死のリスク因子が増えることや、シロリムス群で拒絶反応が多いため、ステロイドや抗リンパ

球製剤を追加投与することにより過免疫抑制となることが死亡増加の原因として推察されている⁷⁾。

3. リツキシマブ

本邦は献腎がきわめて少ないため、ABO 不適合腎移植など免疫学的に比較的困難とされた生体腎移植が諸外国と比較して数多く行われてきた。以前は脾摘と血漿交換を組み合わせることで ABO 不適合腎移植が行われていたが、B リンパ球に対する抗 CD20 抗体であるリツキシマブを用いた ABO 不適合腎移植が最近では主流となりつつある。腎移植前にはレシピエントに存在しなかったドナー(移植腎)に対する抗 HLA 抗体が、腎移植後に新規に出現すると(*de novo* 抗ドナー HLA 抗体: dnDSA)、抗体関連型拒絶反応のため移植腎予後は不良である。ABO 不適合腎移植などの理由でリツキシマブを使用した腎移植症例と使用しなかった症例 562 例を後方視的に解析し、dnDSA の出現がリツキシマブ使用症例で少なかったこと、慢性拒絶反応が dnDSA 出現例では 41% であったのに対し、非出現例では 6% と少なかったこと ($p < 0.001$) が報告されている⁸⁾。ただし、近年はリツキシマブ使用により感染症などの合併症が増える可能性も危惧されており、リツキシマブの適切な適応は今後の検討課題である。

拒絶反応の診断と治療

抗体関連型拒絶反応は、予後不良の拒絶反応と考えられている。移植腎に対する抗体産生および補体活性化による移植腎障害がその主たる機序である。移植腎生検による病理診断に加えて、dnDSA の検査法が普及したことにより、抗体関連型拒絶反応の正確な診断が進んだ。

種々の抗体関連型拒絶反応に対する新規治療の試みがなされている。従来は保険収載された治療として、抗体除去を目的として血漿交換が行われてきた。保険未収載ではあるが、近年は抗 HLA 抗体などを標的とした免疫グロブリン大量療法、B リンパ球を標的とした薬剤としてリツキシマブやアレムツズマブ、形質細胞を標的としてボルテゾミブ、補体を標的としてエクリズマブが用いられてきている。残念ながらこのような薬剤は、その有効性および安全性について強固なエビデンスがない⁹⁾。また本邦では保険適用がなく、自費診療や臨床研究として行われている。

悪性腫瘍

悪性腫瘍は腎移植患者の主要な死因の一つである。免疫

抑制療法により、特にウイルスなどの感染症と関連する悪性腫瘍のリスクが増加することはよく知られている。イタリアで 7,217 例の腎移植患者の悪性腫瘍のリスクを観察した研究では、標準化罹患比(standardized incidence ratios: SIR)は一般人口の 1.7 倍であり、特にカポジ肉腫、口唇癌、腎癌、非ホジキンリンパ腫などのリスクが増加していた¹⁰⁾。また、mTOR 阻害薬の使用により 46% リスクが減少していた。

本邦の腎移植患者でも近年報告が増加している腎移植後リンパ増殖症(post-transplant lymphoproliferative disorder: PTLD)は、その一部が Epstein-Barr virus (EBV) 感染と関連があることが知られている。PTLD は、EBV 関連 PTLD と EBV 非関連 PTLD に大別される。EBV 関連 PTLD は、EBV 未感染レシピエントに移植後早期に生じることが多いのに対し、EBV 非関連 PTLD は移植後晩期に生じることが多い¹¹⁾。

感染症

臓器移植患者の重要な合併症の一つが感染症である。感染症の罹患率や死亡率に注目するだけでなく、感染症発症後に免疫抑制薬減量を余儀なくされることによる拒絶反応や、移植腎機能低下と喪失、感染に関連する悪性腫瘍など長期予後も重要である。

臓器移植後の感染症には、大きく分けて移植臓器とともにドナーからレシピエントに伝搬するリスクと、免疫抑制療法によるリスクがある。英国臓器移植登録データ中の臓器移植患者 22,461 例でサイトメガロウイルス(CMV)感染の長期合併症を検討したところ、腎移植患者において CMV 既感染ドナーから未感染レシピエントへの移植の場合、ドナーおよびレシピエント双方が未感染の場合と比較して 10 年生存率が低かった(73.6% vs 66.1%, $p < 0.0001$)¹²⁾。バルガンシクロビル予防投与で患者長期予後を改善できるかはまだデータがなく、今後の課題である。

臓器移植患者の human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 感染症については、欧米からの報告がほとんどない。2014 年秋に発表された厚生労働科学研究(研究代表者: 山野嘉久)により、腎移植患者における HTLV-1 associated myelopathy (HAM) は、腎移植後早期に発症し重症化する可能性が初めて指摘された。また同年、米国 1 例目のドナー由来 HAM 発症腎移植患者の症例報告が発表された¹³⁾。このため腎移植において HTLV-1 抗体陽性のドナーあるいはレシピエントの HAM や成人 T 細胞白血病(adult

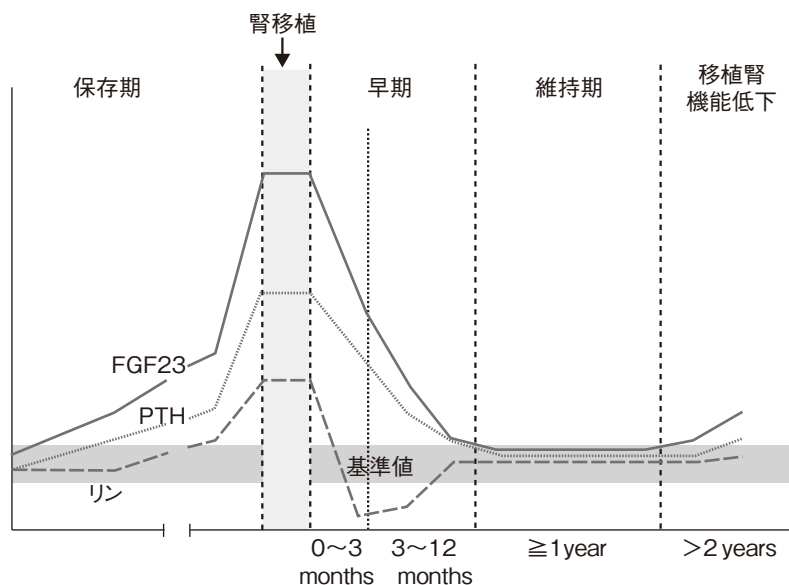


図2 腎移植前後のリン、PTH、FGF23の推移(文献27より引用、改変)

早期にやや低下するものの^{25,26)}、術後第4週まで徐々に上昇したのち安定し、リンは術後早期に高度に低下したのち正常化することが多い²⁶⁾。また、FGF23およびPTHも徐々に低下して1年後には腎機能相応のレベルとなるが(図2)²⁷⁾、一部の症例ではPTHの高値は遷延することが示されている。腎移植後の高カルシウム血症は、この遷延性副甲状腺機能亢進症がリスク因子として同定されており²⁶⁾、副甲状腺摘出術やシナカルセトの投与で改善する。低リン血症については、術後早期は高いFGF23が主に尿中リン排泄を促進しているが、遠隔期においてはPTHの影響が強くなる²⁸⁾。遷延性の高カルシウム血症や低リン血症のリスク因子としては、それぞれ術前の副甲状腺ホルモン高値とFGF23高値が同定されている²⁹⁾。これらカルシウム・リン代謝の異常は、特に結節性過形成を伴う副甲状腺機能亢進症を有する長期透析患者においてリスクが高く^{28,30)}、逆にpreemptiveな腎移植では頻度が低いことが示されている³¹⁾。

上記以外のCKD-MBDの重要なプレーヤーとして、ビタミンDがあげられる。ビタミンDはセコステロイドの一種であり、古典的な骨・ミネラル代謝に関する作用以外にも、さまざまな細胞に対して多面的な作用を有している²⁴⁾。免疫担当細胞に関しては、自然免疫を司るマクロファージでカテリシジンの発現を亢進する一方で、獲得免疫に関しては活性化したT細胞やB細胞の分化・増殖機能を抑制し、また制御性T細胞を誘導する。最近では、特に移植後早期にビタミンD欠乏が多く、移植腎機能の低下や移植腎線維化の進行、拒絶反応と関連していることや^{32,33)}、活性型ビ

タミンD製剤の投与を受けている症例では移植悪性腫瘍の発生率が低いことが報告されている³⁴⁾。

腎移植前後における骨に注目した研究では、末期腎不全の状態にある術前では、骨形成マーカーである骨型アルカリホスファターゼ(BAP)は正常範囲である一方で、骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)は高値を呈していた³⁵⁾。これに対し、腎移植後はPTHが低下するとともにBAPの上昇とNTXの低下が認められている。つまり、末期腎不全では骨吸収に比して骨形成が抑制される状態にあるが、これが腎移植によって解除されることが示唆され、詳細な機序は不明ではあるものの尿毒素の関与が考えられる結果となっている。このほか、移植後2週間におけるステロイドの投与量が大腿骨頭壊死の発症と容量依存性の関連を示すこと³⁶⁾、移植後骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤(アレンドロネート)の投与は骨回転を抑制するものの、骨密度は増えないことなどが報告されている³⁷⁾。

ドナーの評価

腎臓の提供によって生体腎移植ドナーの予後を悪化させないためには、高血圧や糖尿病など各種合併症の検索とともに、十分な腎機能があることを確認する必要がある。腎機能の正確な評価には、本邦ではイヌリンクリアランスが用いられることが多いが、手順が煩雑なために日常臨床で実施することは容易ではない。このため、蓄尿によるクレ

アチニクリアランスや血清クレアチニン値に基づく推算式による糸球体濾過量(GFR)の評価が代替指標として用いられているが、これらが腎移植ドナー候補においてどの程度正確かが検討された。その結果、イヌリンによる実測GFR、クレアチニン推算GFR、およびクレアチニクリアランスは、それぞれ 96 ± 15 、 73 ± 13 、および 117 ± 22 mL/分/1.73m²となり、クレアチニン推算GFRは実際の腎機能を過小評価し、クレアチニクリアランスは過大評価することが示された³⁸⁾。実際のGFRとクレアチニン推算GFRの誤差は腎機能が低いほど大きく、その原因としてドナー候補者ではCKD患者よりクレアチニン産生率が高いことが示唆されている³⁹⁾。また、シスタチンCに基づいた推算GFRを使うことで、平均としては実測GFRに近づくものの誤差が非常に大きく、推算値が実測の30%誤差の範囲に収まる割合は、クレアチニン推算GFRで87%、シスタチンC推算GFRで82%と有意な差はなかった。以上から、ドナー腎機能の正確な術前評価にはGFRを実測することが必要であろう。

一方で、腎提供後のドナーの腎機能は、たとえ推算GFRとして40mL/分/1.73m²未満になったとしても、少なくとも7年間にわたって安定していることが報告されている⁴⁰⁾。同様に従来のデータとしては、腎提供による有意な疾患リスク上昇は認められないというものが多かったが、これらは少ない症例数および回答率の低いアンケート調査を用いた研究であることや⁴¹⁾、種々の術前評価でドナーとして適格と判断された比較的健康な集団を、不健康な集団も混在している一般人口と比較していることなど^{42,43)}、大きな限界が指摘されていた。これに対して、可能な限りドナーと同じ条件の対照を選択して長期予後と比較検討したノルウェーおよび米国の報告では、全死亡や末期腎不全の相対リスクが有意に上昇していることが明らかとなった^{44,45)}。とはいえ、一般人口全体に比して末期腎不全のリスクは低く⁴⁵⁾、絶対リスクの観点からは腎提供によるリスクの増加は小さいといえよう。腎移植レシピエントが受ける利益は非常に大きいことから、これらの報告は生体腎移植を否定するものではなく、レシピエントとドナーに対して個々に応じたリスク・ベネフィットに関する情報が十分に提供されたうえで意思決定される必要性があるということと、ドナーの適格性判断や長期フォローアップの重要性を改めて示したと考えられる。実際に、全死亡および心血管系死亡のリスク因子として高い収縮期血圧と喫煙歴が、末期腎不全のリスク因子として高い収縮期血圧が同定されている⁴⁴⁾。本邦からの報告においても、ドナーが末期腎不

全に至る過程で高血圧や尿蛋白、心血管イベントなどを経験していることや⁴⁶⁾、少なくないドナーがアルブミン尿、non-dipper型血圧日内変動、耐糖能異常、高脂血症、高尿酸血症を呈していることが明らかとなっている⁴⁷⁾。小規模なコホート研究からは、アルブミン尿を伴う高血圧や糖尿病合併症のない耐糖能異常を合併した症例で腎提供によるリスクは上昇しないことが示唆されているが^{48,49)}、いずれにせよ、ドナーにおいてはこれらのリスク因子が長期的に管理されることが望ましい。

今後の展望

本邦の腎移植実施数の現状からすると、各施設が個別に臨床研究を行うことはきわめて非効率的と言わざるをえない。介入研究で有意な結果を得ようとするなら、少なくとも数百例規模の登録が必要となるケースが多い。観察研究なら過去の症例をかき集めることも一手ではあるが、腎移植領域の検査や治療はめまぐるしく進歩しており、例えばMMFも使えなかった20年前の患者を含めた解析を行ったとしても、そこで得られた知見が現在の実地臨床においてどの程度有意義なのかということは大きな限界となる。これを克服するためには、介入研究であれば多施設共同研究を、観察研究であればレジストリーシステムを活用することが考えられる。実際、海外では紹介したANZDATAのほかにもUSRDS (the United States Renal Data System) やUNOS (United Network for Organ Sharing), CTS (Collaborative Transplant Study) といったレジストリーから次々と重要な論文が報告されている。本邦でも、紙登録での腎移植登録が長年全国的に行われてきたが、2008年度から厚生労働科学研究費補助金による研究班(高原班)によって腎移植は電子登録の検討が開始され、肝移植など腎以外の臓器移植登録も徐々に一元化されつつある。また、ABO血液型不適合移植研究会が行ってきた症例の登録・追跡も統合される予定である。移植医療に従事している関係者の努力によって、ここには詳細なデータが蓄積されており、これを活用することで、本邦の臨床に還元できる貴重な情報を世界に向けて発信できるであろう。ただし、登録システムに関しては課題が多く、ドナー由来感染症についてそれぞれのレシピエントを移植後数十年にわたり追跡するためには、造血幹細胞移植や組織移植も含めたcell & tissue & organ transplantationを統合した登録システムが必要である。日本外科学会が主導する手術症例の登録NCDや臓器提供者情報と移植待機患者情報も含む日本臓器移植ネットワークの

登録・追跡との統合は、今後の課題となっている。そういったシステムが本邦でも構築され、有用なエビデンスがより多く発信できるようになることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本移植学会. 臓器移植ファクトブック. 2014. <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf>
2. Gomez MP, Perez B, Manyalich M. International Registry in Organ Donation and Transplantation--2013. *Transplant Proc* 2014 ; 46 : 1044-1048.
3. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2562-2575.
4. 福田 敬, 白岩 健, 池田 俊, 五十嵐 中, 赤沢 学, 石田 博, 他. 【保健医療における費用対効果の評価方法と活用】医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. *保健医療科学* 2013 ; 62 : 625-640.
5. Takahara S, Takahashi K, Akiyama T, Uchida K, Tanabe K, Amada N, et al. Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 899-904.
6. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor : a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2014 ; 14 : 2317-1217.
7. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation : systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014 ; 349 : g6679.
8. Hirai T, Furusawa M, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Analysis of predictive and preventive factors for *de novo* DSA in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014 ; 98 : 443-450.
9. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation : a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy* 2014 ; 34 : 733-744.
10. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of *de novo* cancers after transplantation : results from a cohort of 7,217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 336-344.
11. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Vallely PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2013 ; 95 : 470-478.
12. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson PJ, Moss P, Neuberger J. Impact of cytomegalovirus on long-term mortality and cancer risk after organ transplantation. *Transplantation* 2015 ; 99 : 1989-1994.
13. Ramanan P, Deziel PJ, Norby SM, Yao JD, Garza I, Razonable RR. Donor-transmitted HTLV-1-associated myelopathy in a kidney transplant recipient--case report and literature review. *Am J Transplant* 2014 ; 14 : 2417-2421.
14. Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Ushigome H, Okajima H, Urasaki K, et al. Analysis of preexisting baseline kidney lesions revealed by biopsy in living kidney donors : relationship with clinical parameters at the time of donation. *Clin Transplant* 2010 ; 24(Suppl 22) : 27-30.
15. Sofue T, Inui M, Kiyomoto H, Moritoki M, Nishioka S, Nishijima Y, et al. Pre-existing arteriosclerotic intimal thickening in living-donor kidneys reflects allograft function. *Am J Nephrol* 2012 ; 36 : 127-135.
16. Tsuchimoto A, Masutani K, Haruyama N, Nagata M, Noguchi H, Okabe Y, et al. Renal interstitial fibrosis in 0-hour biopsy as a predictor of post-transplant anemia. *Am J Nephrol* 2013 ; 38 : 267-274.
17. Sofue T, Inui M, Hara T, Moritoki M, Nishioka S, Nishijima Y, et al. Latent IgA deposition from donor kidneys does not affect transplant prognosis, irrespective of mesangial expansion. *Clin Transplant* 2013 ; 27(Suppl 26) : 14-21.
18. Sato K, Ishida H, Uchida K, Nitta K, Tanabe K. Risk factors for recurrence of immunoglobulin A nephropathy after renal transplantation : single center study. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 213-220.
19. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2011 ; 11 : 1645-1649.
20. Hotta K, Fukasawa Y, Akimoto M, Tanabe T, Sasaki H, Fukuzawa N, et al. Tonsillectomy ameliorates histological damage of recurrent immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; 18 : 808-812.
21. Koshino K, Ushigome H, Sakai K, Suzuki T, Nobori S, Okajima H, et al. Outcome of tonsillectomy for recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2013 ; 27(Suppl 26) : 22-28.
22. Iida S, Ishida H, Tokumoto T, Omoto K, Shirakawa H, Shimizu T, et al. New-onset diabetes after transplantation in tacrolimus-treated, living kidney transplantation : long-term impact and utility of the pre-transplant OGTT. *Int Urol Nephrol* 2010 ; 42 : 935-945.
23. Tokodai K, Amada N, Haga I, Takayama T, Nakamura A. The 5-time point oral glucose tolerance test as a predictor of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 103 : 298-303.
24. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers* 2015 ; 2015 : 868961.
25. Nobata H, Tominaga Y, Imai H, Uchida K. Hypocalcemia immediately after renal transplantation. *Clin Transplant* 2013 ; 27 : E644-648.
26. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Naka-

- jima I, et al. Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation : a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 481-487.
27. Baia LC, Heilberg IP, Navis G, de Borst MH. Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 656-666.
28. Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, Fujii N, Matsui I, Nonomura N, et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone* 2012 ; 51 : 729-736.
29. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation : a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2691-2695.
30. Nakamura M, Tanaka K, Marui Y, Tomikawa S. Clinicopathological analysis of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism after kidney transplantation in long-term dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 551-556.
31. Tsujita M, Inaguma D, Goto N, Yamamoto T, Hiramitsu T, Katsuyama A, et al. Beneficial effects of preemptive kidney transplantation on calcium and phosphorus disorders in early post-transplant recipients. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 319-324.
32. Bienaime F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 831-841.
33. Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function : a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : 527-535.
34. Obi Y, Ichimaru N, Hamano T, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Orally active vitamin D for potential chemoprevention of post-transplant malignancy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 ; 5 : 1229-1235.
35. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, Ando K, et al. Kidney transplantation restored uncoupled bone turnover in end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2012 ; 78 : 10-16.
36. Saito M, Ueshima K, Fujioka M, Ishida M, Goto T, Arai Y, et al. Corticosteroid administration within 2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop* 2014 ; 85 : 266-270.
37. Yamamoto S, Suzuki A, Sasaki H, Sekiguchi-Ueda S, Asano S, Shibata M, et al. Oral alendronate can suppress bone turnover but not fracture in kidney transplantation recipients with hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2013 ; 31 : 116-122.
38. Kakuta Y, Okumi M, Ichimaru N, Abe T, Nonomura N, Okuyama A, et al. Utility of the Japanese GFR estimation equation for evaluating potential donor kidney function. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 63-67.
39. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Isaka Y, Takahara S, et al. Performance of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 415-420.
40. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Very low but stable glomerular filtration rate after living kidney donation : is the concept of "chronic kidney disease" applicable to kidney donors? *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 356-362.
41. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992 ; 340 : 807-810.
42. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 459-469.
43. Mjoen G, Reisaeter A, Hallan S, Line PD, Hartmann A, Midtvedt K, et al. Overall and cardiovascular mortality in Norwegian kidney donors compared to the background population. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 443-447.
44. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 162-167.
45. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014 ; 311 : 579-586.
46. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. How do living kidney donors develop end-stage renal disease? *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 2514-2519.
47. Yazawa M, Kido R, Shibagaki Y, Yasuda T, Nakazawa R, Sasaki H, et al. Kidney function, albuminuria and cardiovascular risk factors in post-operative living kidney donors : a single-center, cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 514-521.
48. Sofue T, Inui M, Hara T, Moriwaki K, Kushida Y, Takehi Y, et al. Short-term prognosis of living-donor kidney transplantation from hypertensive donors with high-normal albuminuria. *Transplantation* 2014 ; 97 : 104-110.
49. Okamoto M, Suzuki T, Fujiki M, Nobori S, Ushigome H, Sakamoto S, et al. The consequences for live kidney donors with pre-existing glucose intolerance without diabetic complication : analysis at a single Japanese center. *Transplantation* 2010 ; 89 : 1391-1395.