
腎移植の視点からの CKD

柴垣有吾

聖マリアンナ医科大学病院 腎臓高血圧内科

<はじめに>

2002 年にアメリカ腎臓財団より示された新たな疾患概念、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease; CKD）の医学的本質は、①末期腎不全（End stage renal disease; ESRD）予備軍としての進行性腎機能障害、②心血管疾患（Cardiovascular disease; CVD）発症の 2 つの独立したリスク因子として早期の段階から認識する必要性に集約される。これらのリスクは、日本人コホートによる報告を含め、複数の大規模研究で確認されている。

CKD の概念は原因となる病態にかかわらず適応されるため、腎移植患者も例外ではない。レシピエント、ドナー共に CKD 罹患率の高さが近年報告され、ESRD、CVD を始めとした CKD 関連リスクとの密接な関連が示唆される。腎移植レシピエント・ドナー共に CKD 患者であるという認識を持ち、非移植患者と同様な CKD ケアを行うことが求められる。

I . 腎移植後レシピエントと CKD

腎移植患者の CKD は CKD 分類上、各 Stage の数字の後に T を添付して表記する。これは、術後レシピエントが術前に長期 CKD 患者であったことに加え、腎毒性や生活習慣病に繋がる副作用を持つ多くの免疫抑制剤の使用、免疫学的・非免疫学的障害が関与する移植腎症の存在などにより一般 CKD と進展様式が異なると考えられることや、術後合併症に対する長期的ケアの必要性があるなど、一般 CKD にない特殊な病態を併せ持つことによる。

1. レシピエントにおける CKD の疫学と CKD としての特性

腎移植が成功しても、1 個のドナー腎に頼る移植腎機能はほとんどの場合、不完全である。英国の腎移植レシピエント 9542 人の術後 CKD 発症率についての横断調査¹⁾では、術後の推算 GFR(eGFR) 中央値は 47.1 ml/min/1.73m²、CKD stage3T 以上が 76% に上り、stage4T 以上の高度腎機能障害も全体の 19% を占めた。他にも、米国^{2), 3)}、カナダ⁴⁾の調査などを合わせると、CKD stage 3T 以上の進行 CKD の割合は全レシピエントの 71% (stage 3T: 65%, stage 4: 5%, stage 5: 1%) を占めることが報告されている。この内、腎障害マーカー評価を加味したカナダの横断調査⁴⁾では、全体の 90% 以上が CKD と診断されている。欧米人の GFR は日本人よりも高いこと、日本における移植はドナーが親であることが多く、必然的に高齢であることから、日本人レシピエントの多くが CKD stage 3T 以上となることは明らかであると思われる。大阪市立大学での検討では、外来通院レシピエントでは stage 3T が 58.8%、4T が 7.8%と報告し

ている（図 1：大阪市立大学泌尿器科 長沼俊秀先生 私信）。国際的な CKD 啓蒙活動を行っている KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) は、「すべての術後レシピエントは GFR レベルや腎障害マーカーの有無にかかわらず CKD とするべき」との提言⁵⁾を行っている。

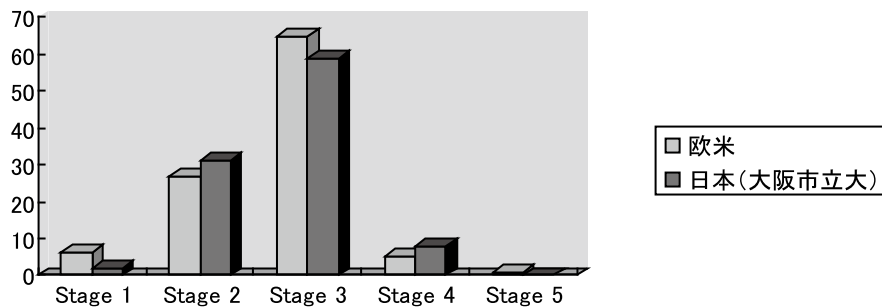


図 1：欧米と日本における腎移植後レシピエントの CKD 有病率

移植後の CKD の原因疾患は、非移植患者における CKD の原因とはスペクトラムが違う可能性がある。非移植患者では、糖尿病、慢性腎炎、高血圧・動脈硬化関連腎症が CKD の多くを占め、多発性嚢胞腎、ループス腎炎などが続く。一方、移植後 CKD 患者の特徴として、(1) 単腎であること (2) 移植腎に対する免疫学的障害（拒絶反応）の存在 (3) 免疫抑制剤による直接的あるいは間接的腎障害（前者はカルシニューリン阻害薬による腎毒性、後者はステロイド、カルシニューリン阻害薬によるメタボリック関連因子の増加による）、が挙げられる。カルシニューリン阻害薬による慢性腎毒性は移植後 10 年にほぼ 100% において認めることが分かっている⁶⁾。よって、非移植患者の CKD と移植後 CKD では、その性格が異なる可能性がある。

ここで疑問となるのが、このようなバックグラウンドの違う移植後 CKD においても、非移植患者と同様に、CKD であることがその後の CKD 進行や CVD 発症のリスクに繋がるかという点である。腎機能障害の進展速度を検討した報告では、レシピエント CKD は一般 CKD よりも進行が緩徐であった^{2), 3)}（図 2）。しかし、患者の生命予後は、非移植 CKD 患者よりも移植後 CKD 患者で悪く、又、移植後 CKD においては、CKD stage によらず、移植腎喪失率と死亡率に差が無いことも報告され^{3), 7)}、移植後 CKD と非移植 CKD に差異があることも示されてきている。一方、CVD は術後レシピエントの主要な死因であり、米国では CVD が死因の第 1 位 (45.7%)⁸⁾、我が国でも 2004 年までの集計結果では、献腎、生体腎ともに CVD が死因の第 1 位 (18%) であった⁹⁾。腎移植患者では、CVD 発症率が移植後 1 年以内は献腎移植待機リスト患者よりも多いが、その後は発症率が逆転するので、非移植患者よりも CVD の全体としての発症率は低い。しかし、移植レシピエントでは移植後 1 年は CVD 発症率が低下するが、1 年を超えると、徐々に CVD 発症率が増加に転じることもわかっている¹⁰⁾。さらに、CKD の合併症も非移植 CKD と移植後 CKD は共通点が多い。移植後 CKD 患者においても、高血圧・高脂血症・耐糖能異常・貧血などの合併は非常に多く、後述するように、それらが、移植レシピエントの腎・

心血管・生命予後に影響を与える因子であることもわかってきている。実際、移植患者におけるスタチンの効果をみた ALERT 研究の解析からは、移植後の腎機能障害が生命予後と CVD 発症の独立した危険因子であることが報告されている¹¹⁾。

以上から、腎移植レシピエントは非移植 CKD 患者と同様に、CVD リスクを持った CKD 患者と認識し、腎保護および CVD 予防に努めることは理にかなっていると言える。

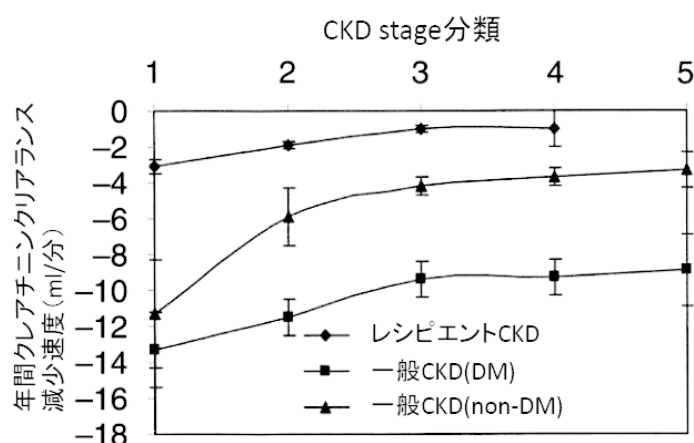


図2. 一般CKDとレシピエントCKDにおける腎機能障害進行の速度
(Djamali A et al, Kidney Int 2003;64:1800-7 より引用一部改変)

2. レシピエントのCKD マネージメントの現状

このように移植後患者をCKD患者として認識し、腎保護、CVD 予防を目標としたマネジメントを行っていくことが重要であるが、実際には、非移植患者に比較して、マネジメントが不十分であるのが実情である。K/DOQI 基準を指標とした術後レシピエントのCKD治療達成度を調査した英国からの報告¹⁾(表1)では、血圧(中央値137/80 mmHg)、貧血(中央値12.9 mg/dL)、アシドーシスは、いずれもStage上昇に伴い未達成率が増加した。特に貧血に関しては、血中ヘモグロビン濃度(Hb)11 mg/dl未満の患者でもEPO製剤使用率が27%に過ぎず、Stage5Tでは約50%が未使用だった。脂質代謝異常(総コレステロール(Tchol); 中央値189 mg/dL)およびインタクトPTH(iPTH)は、加療の有無を問わずStage別の未達成率に大差がなく、治療対象としての認識不足が唆された。いずれも治療の“不十分さ”を浮き彫りとした結果であり、特にStage5Tでの血圧、貧血、脂質代謝異常、重炭酸イオンの各未達成率81%、34%、52%、49%は、Stage5Dすなわち維持透析患者と比較しても、いずれも有意に劣る低さであった。血清アルブミン値もHD導入前から既に透析患者と同レベルであった。米国からの報告では、このようなマネジメントの達成率は、非移植患者に比較して、有意に移植後CKD患者で低いことが示されている¹²⁾。

CKDの進展が一般CKDより緩徐でありながら未治療因子が多い事実は、より長期的予後への悪影響を懸念させる。実際に移植後の透析再導入患者による検討では、再導入後一年での再入院率(57%)が非移植患者(29%)より有意に高く、CVD発症率も上昇する¹³⁾。腎機能推移の

みでなく、CKD 合併症の長期予後へ影響を常に考慮し、適切なタイミングで透析再導入の決断をする努力が求められる。

表 1. CKD マネージメントの Stage 別 “未達成” 率 (%)
(Ansell ら²⁾2007 より引用一部改変)

	K/DOQI基準	Stage1-2T	Stage3T	Stage4T	Stage5T	Stage5D
収縮期血圧	< 130 mmHg	65.2	68.4	72.3	73.9	52.9
拡張期血圧	< 85 mmHg	51.8	54.1	56.8	68.4	30.2
血清ヘモグロビン	11-12 g/dl	4.4	11.1	30.5	51.5	29.9
総コレステロール	< 200 mg/dl	34.0	36.4	38.8	34.0	16.8
iPTH	≤ 70 pg/ml	55.4	64.9	-	-	-
	≤ 300 pg/ml	4.7	6.5	20.7	42.1	38.3
重炭酸イオン	≥ 22 mEq/l	9.7	14.5	32.1	49.1	28.4
血清アルブミン	≥ 4 g/dl	22.7	28.3	43.7	57.6	58.7

3. レシピエントにおける CKD マネージメントの実際

CKD マネージメントとはすなわち、腎保護治療と CVD 危険因子の管理である。これらは多くの共通点を持ち、腎保護治療が CVD 予防を兼ねることも多い。常に高リスクと見なすべき術後レシピエントでは、定期的に CVD スクリーニング検査を施行し、個別のリスク把握と予後を見据えた治療介入を積極的に行う必要がある。CKD マネージメントの実際は、日本腎臓学会が編集している「CKD 診療ガイド」に沿って行うのが現時点では望ましい（日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 東京医学社、東京、2007）。ここでは、移植後 CKD に特異的な項目について述べたい。

1) 高血圧と尿蛋白の管理

血圧は CKD 患者の最も強力な腎予後規定因子の一つであり、血圧が高い程 GFR 低下速度が早いことが示されている。同時に CVD 発症および生命予後規定因子としても多く報告され、厳重な管理が求められることは今や疑う余地はない。術後レシピエントでも、死体腎移植患者約 3 万人の調査から、高血圧が移植腎喪失の独立危険因子となり¹⁴⁾、平均血圧が 10 mmHg 上昇する毎に腎喪失率が 30% 上昇、適切な血圧コントロールで長期的な移植腎生存期間が向上することが示された（図 3）。非移植 CKD と同様、何よりも血圧値の降下到達度が治療指標として最も重要である。

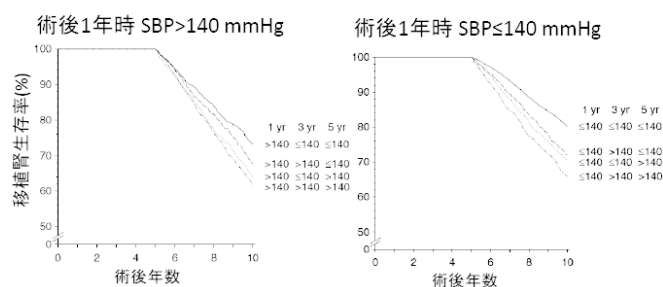


図 3：血圧コントロールと術後 5-10 年の移植腎予後
(Opelz G et al. Am J Transplant 2005;5:2725-31 より引用一部改変)

RAS 系阻害薬の降圧効果を超えた抗蛋白尿効果、腎保護、心予後の改善は複数の大規模臨床試験にてほぼコンセンサスの得られたものである。腎移植レシピエントにおいては、メタアナリシス¹⁵⁾で、RAS 系阻害薬による尿蛋白の有意な減少を認めている一方で、GFR の低下と貧血の進行も有意に認めている。移植レシピエントでは移植腎喪失や生命予後等のハードエンドポイントを指標とした RAS 阻害薬のランダム化比較試験は現在まで無く、現時点では RAS 阻害薬の有用性は確立していない。しかし、尿蛋白が腎移植レシピエントの腎障害進行及び移植腎喪失の強力な予測因子となる¹¹⁾こと、後ろ向き研究¹⁶⁾による検討では腎・生命予後改善が示されていること、さらに、前述したように、移植レシピエントでも CVD のリスクが高いことを考慮すると、非移植患者における RAS 阻害薬の有用性を移植患者に当てはめることは否定されないと考えられる。

一方、RAS 系阻害剤による腎機能低下、貧血の進行は複数報告があり、その影響から横断調査での RAS 系阻害剤使用率は 25% と低率³⁾であった。これらの長期的予後への関与はまだメタアナリシスで未解析であるものの、有用性はより堅固となっており、術後レシピエントでも同様の効果が十分期待される。昨年より臨床応用可能となった抗アルドステロン受容体拮抗剤（エプレレノン）は、心保護、尿蛋白減少作用が報告される新規薬剤であり、レシピエントにおいても新たな治療選択肢として注目される。

2) 移植後貧血の管理

一般 CKD 患者では、腎性貧血は Stage3 程度の早期より発症し、その進行が ESRD および CVD 発症の予測因子となる。術後レシピエントにおいては、EPO 産生は術後初日を初回 peak としたあと、腎機能改善と共に増加、6 ヶ月後にはプラトーに達する。移植後貧血は全患者の 50% 以上もの頻度があることが分かっている¹⁷⁾。移植後の貧血は、心肥大や心不全、さらには死亡のリスク因子となることも報告されている^{18) 19)}。

腎移植後特有の貧血促進因子に注意が必要である。RAS 阻害薬、代謝拮抗薬、CMV 感染症や術後カリニ肺炎予防に頻用されるガンシクロビル、ST 合剤は、骨髄抑制から貧血を惹起する。術後に拒絶反応の経験回数が多いレシピエントでは Hb が有意に低く、移植早期（特に 1 ヶ月以内）の拒絶発症により EPO 反応性が一度完全に無効化される。慢性拒絶患者では EPO 必要量が増加するが、その背景に拒絶反応に関連した炎症反応による EPO 抵抗性が想定されている。

移植後貧血では、EPO の使用率が低く管理不十分な傾向にあり¹⁾、術後レシピエントの高リスクを考慮すれば、その使用をためらうべきではない。一般 CKD 患者で貧血を正常域までの改善することの危険性（透析導入の早期化、死亡および CVD 複合エンドポイントへの早期到達）を示した CREATE 試験、CHOIR 試験の結果を受け、現在は Hb 11-12mg/dL での調節が推奨される。術後レシピエントでの至適レベルはまだ未検討だが、現時点ではこの指標に準じた管理が望ましいと考えられる。

3) 脂質代謝異常の管理

脂質代謝異常もまた、一般 CKD 患者における CVD 発症、腎不全進行と ESRD の独立危険因子である。腎移植レシピエントでは腎機能低下症例ほど頻度が高く、術後1年時の総コレステロールが腎予後の独立危険因子になる²⁰⁾と報告されている。

スタチン製剤は、GFR 減少の抑制、CKD 患者における CVD 予防効果が示されているが、尿中微量アルブミンや尿蛋白の減少効果については報告が相反し、腎機能低下例限定での腎保護効果である可能性が示唆されている。腎移植レシピエント 2101 人をフルバスタチン群とプラセボ群にランダム割り付けした ALERT 試験では、介入群で LDL コレステロール値が 32% 減少、有意な CVD 発症リスクの減少を認めた²¹⁾。(図4) 腎予後への関与は認めないものの、積極的な投与を支持する結果である。

発症原因としてステロイドとカルシニューリン阻害剤 (Calcineurin inhibitor; CNI) がよく知られ、特に後者は直接的な副作用として容量依存性に脂質異常を惹起する。CNI とスタチン製剤の併用は両者の血中濃度を上昇させ、スタチン毒性による myopathy 発症率を高めるため、スタチン製剤は低容量から開始し、CK 上昇や筋肉痛、脱力などの症状に注意する必要がある。肝チトクローム酵素 P450 3A4(CYP3A4) を共通代謝経路とすることが一因であるが、CYP3A4 で代謝されないスタチンでの CNI 血中濃度上昇も報告され、注意を要する。フルバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチンが、副作用が少ないとして推奨する報告もある。

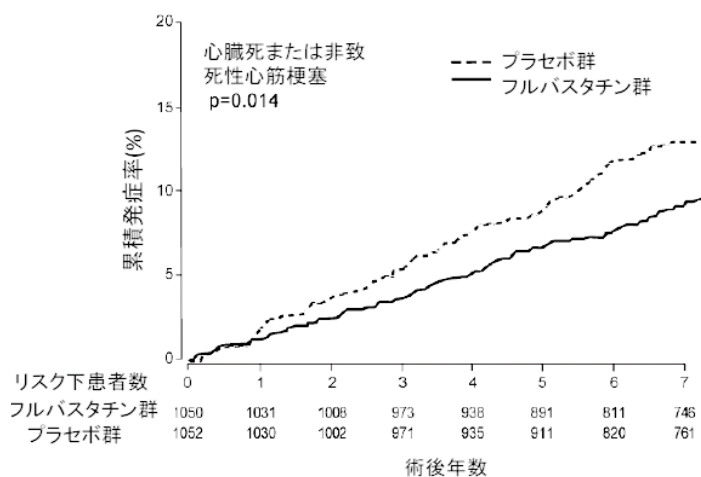


図4：腎移植レシピエントにおけるスタチン製剤の心血管疾患予防効果（ALERT study）
(Holdaas H et al. Am J Transplant 2005;5:2929-36 より引用一部改変)

Ⅱ．生体腎移植ドナーとCKD

生体腎移植は、健常人であるドナーに 100% の安全性を保証すべき特殊な医療である。欧米を中心とした複数のドナー長期予後調査^{22), 23)}では、術後ドナーのCKDは12%、ESRD発症は0.04~0.5%程度とされ、概ねその安全性は保たれていると認識される。

1. 腎提供後ドナーのほとんどがCKDとなる

ところが我々の調査²⁴⁾では、日本人ドナーの術後1年時eGFRは平均47 ml/min/1.73m²、全体の94%もがCKD stage3に相当した(図1)。術後3年時もその割合はほぼ不変で、殆どの日本人ドナーが術後はCKD stage3レベルの腎機能下で長期経過することがわかった。eGFRは正常腎機能域で真のGFR値を過小評価するため、境界域でのCKDの割合が増加したことが一因である可能性もあるが、eGFR 50未満の症例でさえ全体の6割以上を占め、これまでの報告と大きく異なる高いCKD累積罹患であることに変わりはない。その後、欧米からも一施設調査で術後ドナーCKDが72%と高率であることが報告され、本邦でも、大阪市立大学の検討では、ドナーの腎機能はCKD stage 3が94%、stage 1と2がそれぞれ3%と、我々と同様の結果が他施設から報告されている(大阪市立大学 長沼俊秀先生 私信)。

ドナーの術後腎機能やその安全性は、CKDの概念の登場とともに、術後リスクをより詳細に検証し、再確認する必要に迫られている。

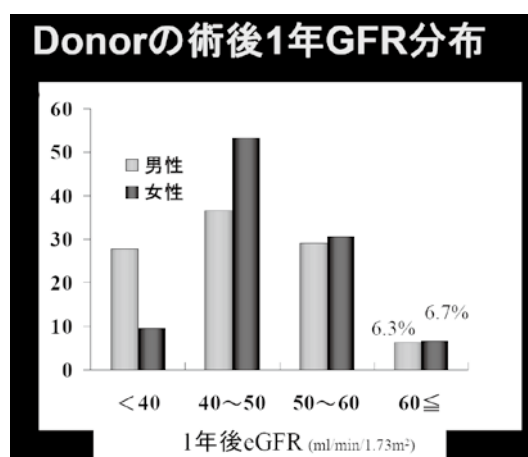


図1：腎移植ドナーの術後1年後の推定GFR

2. ドナーCKDにリスクはあるのか

日本人ドナー90%以上が術後にCKD Stage3相当のGFRへ進展する事実は、進行性腎機能障害やCVD発症リスクを懸念させる。我々は、術後1年以降のドナー腎機能推移を最大3年まで経時的に検討したが、低腎機能であっても安定した推移を示し、年間GFR変動量は平均0.81ml/min/1.73m²の増加であった²⁴⁾。一般人口および一般CKD患者では、腎機能は加齢に

よって減少し、その速度は腎機能低下に伴い加速すると報告されるが、ドナー CKD ではそれらと異なる結果であった。

ドナーとは報告される CKD 進展因子²⁵⁾の殆どが術前に否定された、いわば進展低リスクを保証された CKD 集団である。最近是一般 CKD でも低リスクであれば腎機能障害は進展しない可能性が示され²⁶⁻²⁸⁾、我々の結果はその事実を新たな視点から裏付けるものである。最近では最大 30 年超のフォローアップでも腎機能は低下しないことが示された。

術後ドナーの CVD リスクについて詳細を検討した報告はほとんどなく、今後の調査が求められる。大阪市立大学泌尿器科の検討では、腎摘出後の患者において、CVD の有病率は Stage 2-5 でそれぞれ、10% 台後半、10% 台後半、50%、70% 台と CKD が進行するにつれ、増加したと報告していることは注目に値する(図 2:大阪市立大学泌尿器科 長沼俊秀先生 私信)。もし、この進展リスクの少ない術後ドナーの腎予後がやはり良好であるならば、むしろ CKD 診断基準や日本人ドナーへの適応の妥当性そのものを再検討する必要があると言える²⁴⁾。

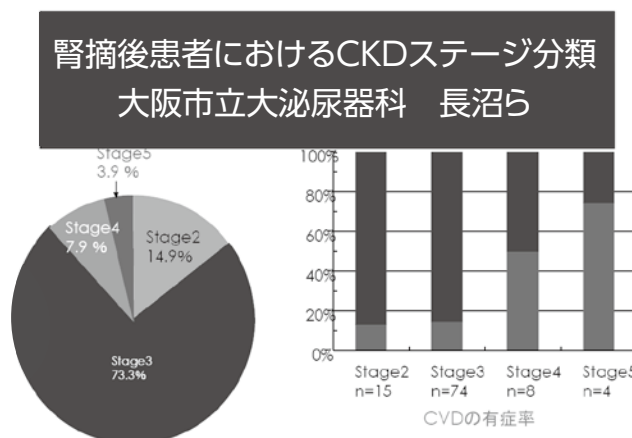


図 2：腎摘後患者の CKD 及び CVD の有病率
(大阪市立大学泌尿器科 長沼ら)

3. 術後ドナーのリスクと管理

腎提供により健常人であるドナーは、いずれも一般 CKD における強力な ESRD 進展および CVD 発症に繋がる可能性のあるリスク因子群である。収縮期血圧は 5 mmHg 程度上昇することが示され²⁹⁾、尿中微量アルブミンの出現リスクが約 4 倍上昇²³⁾、さらに近年、術後ドナーは一般人口より肥満率が高いことも報告された³⁰⁾。実地臨床の場では、留意しなければいずれも取るに足らないわずかな変化と捉えられかねないが、レシピエントの項で述べた通り、血圧や尿蛋白のわずかな上昇でさえ ESRD、CVD リスクにつながるため、決して無視はできない。実際、前述の大阪市立大学泌尿器科の検討では、腎摘後の CVD 発症のリスク因子は蛋白尿の存在であることが分かっており、ドナーにおいては蛋白尿のチェックが重要と思われる。現時点でこれらのリスク因子によるドナーの腎及び CVD 予後、さらには生命予後への寄与は不明であり、治療によりリスクが軽減されるかも分かっていない。実際には欧米^{31, 33)}でも日本³²⁾でも、腎提供

後の予後は一般人口と変わりが無いことが示されている。しかし、健康なはずのドナーと病人を含んでいる一般人口を比較することは Fair ではない。さらに、腎提供後に末期腎不全となる症例は実際に存在する。我々の検討では腎提供後の末期腎不全症例は術後 10 年超、腎機能が安定していながら、その後に急激に腎機能が悪化していることが示された³⁴⁾。しかも、その悪化の要因は治療や予防によって防ぐことが可能なもの（蛋白尿、高血圧、心疾患、感染症など）であり、長期（10 年超）のフォローアップが重要であることを示唆している。このことは、全てのドナーにおいて、腎臓専門医のコンサルトも交えた綿密かつ適切なドナーの術前評価³⁵⁾と腎提供後の長期フォローによる術後腎機能低下状態の“CKD”としての適切な管理が求められる。

＜おわりに＞

腎移植医療と CKD は密接に関連している。レシピエント CKD は CKD 合併症とその管理のあり方を、ドナー CKD は腎障害と危険因子の関連や、純粋な GFR 低下が及ぼす影響について、我々に新たな知見を得る機会を与えてくれる。逆に一般 CKD より得られたエビデンスは、腎移植医療の質を高め、進むべき道を示唆している。腎移植は HD、PD と並ぶ腎不全医療の柱の一つであり、CKD と共有する知見と管理方法がきわめて多い。移植関連医のみならず、機会に恵まれた腎臓内科医はぜひとも参画し、その力を発揮すべき新たな活躍の場である。

参 考 文 献

- 1) Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CR. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007; 7: 1167-76.
- 2) Djamali A, Kendzierski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64: 1800-7.
- 3) Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker BN, Djamali A. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 693-700.
- 4) Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-9.
- 5) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
- 6) Nankivell B, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.

-
- 7) Smavatkul C, Pascual J, Desai AG, Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Disease progression and outcomes in type 1 diabetic kidney transplant recipients based on posttransplantation CKD staging. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 631-40.
 - 8) US Renal Data System: 1990 Annual Data Report
 - 9) 日本臨床腎移植学会．腎移植臨床登録集計報告(2007)-3 2006 年経過追跡調査結果．移植 2007;42:545-57.
 - 10) Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Transplant* 2004; 4: 1662-8.
 - 11) Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer H-H, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1986-91.
 - 12) Akbari A, Hussain N, Karpinski J, Knoll GA. Chronic kidney disease management: comparison between renal transplant recipients and nontransplant patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2007; 107: c7-13.
 - 13) Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007;71:442-7.
 - 14) Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53:217-22.
 - 15) Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7: 2350-60.
 - 16) Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-99.
 - 17) Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 519-36.
 - 18) Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 1084-90, 2002.
 - 19) Winkelmayer WC, Lorenz M, Kramar R, et al. Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients. *Am J*

-
- Transplant 2004; 4: 2075-81.
- 20) Roodnat JJ, Mulder PG, Zietse R, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1704-10.
- 21) Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Nurmayer H-H, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
- 22) Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002;2:959-64.
- 23) Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006;70:1801-10.
- 24) Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Teraoka S. 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 (in press).
- 25) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-66.
- 26) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-90.
- 27) Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
- 28) Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, Southern DA, McLaughlin K, Mortis G, Culleton BF. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69: 2155-61.
- 29) Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 185-96.
- 30) Rizvi SA, Naqvi SA, Jawad F, et al. Living kidney donor follow-up in a dedicated clinic. *Transplantation* 2005; 79: 1247-51.
- 31) Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, Gross CR, Matas AJ. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009; 360: 459-69.
- 32) Okamoto M, Akioka K, Nobori S, Ushigome H, Kozaki K, Kaihara S, Yoshimura N. Short- and long-term donor outcomes after kidney donation: analysis of 601 cases

-
- over a 35-year period at Japanese single center. *Transplantation* 2009; 87: 419-23.
- 33) Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, McBride MA, Montgomery RA. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010; 303: 959-66.
- 34) Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Teraoka S. How do living kidney donors develop end-stage renal disease? *Am J Transplant* 2009; 9: 2514-9.
- 35) Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Teraoka S. Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *Am J Transplant* 2010 (in press).