

原 著

## 生体腎移植における抗ドナー抗体と長期移植腎機能に関する研究

東京女子医科大学 第三外科学教室 (主任：太田和夫教授)

ア ベ マサ ヒロ  
阿 部 正 浩

(受付 平成8年7月8日)

**The Influence of Anti-donor Antibody to Renal Allograft Function****Masahiro ABE**Department of Surgery III (Director: Prof. Kazuo OTA),  
Tokyo Women's Medical College

To study the relevance of anti-donor antibody to chronic rejection in kidney transplant recipients, we retrospectively examined the long-term kinetics of anti-donor antibody by flow-cytometric analysis. Among 537 recipients who underwent kidney transplantation between 1986 and 1994, 21 recipients with poor graft function (group A) and 31 recipients with stable graft function (group B) were randomly selected for the investigation. The sera from recipients were analyzed for the presence of anti-donor antibody against donor T and B lymphocytes at several time points after transplantation. In group A, IgG antibody against donor B lymphocyte was significantly higher than that in group B at day 28 and at the time of latest examination (latest) (day 28,  $p < 0.03$ ; latest,  $p < 0.0001$ ). This antibody was positive in 20 recipients out of 21 in group A, whereas only one was positive in group B, at latest ( $p < 0.0001$ ). However, the level of IgG antibody against donor T lymphocyte did not change significantly after transplantation. In group A, antibody against donor T lymphocyte became positive in only 5 recipients, and no patients were positive in group B. From these findings, IgG antibody against donor B lymphocyte appeared to be associated with long-term graft function.

## 緒 言

免疫抑制法の進歩により、臓器移植における急性拒絶反応の多くは制御可能となった。それに伴って短期的な移植成績も改善してきている。しかしながら1994年末の時点における日本移植学会の腎移植統計でシクロスポリンを使用した生体腎移植症例に限ってみても、10年生着率は50%以下と決して満足のいくものではない。

これら移植腎機能廃絶の原因としては、死亡例を除くと原疾患の再発によるものもあるが、多くは慢性拒絶反応によると考えられている<sup>1)</sup>。この慢性拒絶反応は、間質の線維化、血管内膜の肥厚などの組織学的変化を特徴とし、進行性に移植腎機能を悪化させていくが、その機序としては、抗

ドナー抗体など液性免疫の関与が大きいとされてきた<sup>2)~4)</sup>。

これまでに移植前における抗ドナー抗体と移植成績については詳細に検討されており、ドナーに対する既存抗体の有無は、クロスマッチとして移植前の必須な検査となっている。そして補体依存性細胞傷害 (complement dependent cytotoxicity ; CDC) 試験においてドナーの T cell に対する既存抗体が認められた場合は移植手術は禁忌とされている<sup>5)</sup>。しかし、移植後長期にわたるさまざまな抗ドナー抗体の推移、ならびにこれらの抗体と移植腎機能、さらには慢性拒絶反応との関連についての報告はない。

本研究では、主としてフローサイトメトリーを

用いて腎移植後長期にわたる抗ドナー抗体の推移および移植腎機能について retrospective に解析し、慢性拒絶反応と抗ドナー抗体の関連性について検討した。

## 対象および方法

### 1. 対象

1986年10月から1994年11月までに東京女子医科大学腎臓病総合医療センターにおいて実施した生体腎移植537例中、当センターで直接管理している208例のうち無作為に抽出した52例を対象とした。

これらの症例のうち、6カ月の経過観察期間中における血清クレアチニン値の上昇率が20%未満で、移植腎機能が安定している31例を良好群とし、クレアチニン値の上昇率が20%以上で、移植腎機能が進行性に悪化している21例を不良群とした(表1)。良好群は移植後1.4年から9.5年まで経過した症例で平均観察期間は4.8年、抗体を検査した時点の平均クレアチニン値は1.4mg/dlである。一方不良群は移植後1.4年から9年まで経過した症例で平均観察期間は6.2年、平均クレアチニン値は4.8mg/dlである。

### 2. 免疫抑制療法

免疫抑制は cyclosporin (CyA), methylprednisolone (MP), azathioprine (AZ) あるいは mizoribine (MZ) の3剤併用療法を基本として、急性拒絶反応に対しては、methylprednisolone 大量療法, muromonab CD3 (OKT3), gusperimus hydrochloride (DSG) などを併用した。

### 3. 抗ドナー抗体の検出法

#### 1) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 試験

T cell に対する CDC 試験は、Patel & Terasaki の microlymphocyte toxicity method<sup>5)</sup> に準じて行った。すなわち、ファイコール比重遠沈法によりドナーの末梢血からリンパ球を分離し、ナイロンウールカラムにより T および B cell に分離、その後それぞれ  $2 \times 10^6$  cells/ml および  $1 \times 10^6$  cells/ml を調整した。T cell では患者血清  $1 \mu\text{l}$  と T cell 浮遊液  $1 \mu\text{l}$  を  $22^\circ\text{C}$  で、また、B cell では  $37^\circ\text{C}$  および  $4^\circ\text{C}$  でそれぞれ、患者血清  $1 \mu\text{l}$  と B cell 浮遊液  $1 \mu\text{l}$  を60分間反応させたのち、家兎補体  $5 \mu\text{l}$  を添加し、室温にてさらに120分間静置した。その後、

5%エオジン染色を加え、ホルマリン固定を施行し、抗体の陽性および陰性を位相差顕微鏡下に判定した。陽性としての判定基準は10%以上のリンパ球が死滅した場合とした。

#### 2) フローサイトメトリーによる T および B リンパ球抗体の解析法

ファイルコール比重遠沈法によりドナーの末梢血からリンパ球を分離し、これを  $0.5 \times 10^6$  cells/ml に調整したのち、FACS tube (Becton Dickinson 社, CA) に  $100 \mu\text{l}$  ずつ分注した。ついで、これに  $56^\circ\text{C}$  で60分間前処置した移植前日ならびに、移植後14日目、28日目および最終検査日(移植後14カ月より114カ月)のレシピエント血清  $50 \mu\text{l}$  を加え、30分間室温で静置した。その後、リン酸緩衝液 (PBS) により2回洗浄した後、200倍に希釈した fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識 goat anti-human IgG (Cappel 社, NC) または100倍に希釈した anti-human IgM (Zymed 社, CA) を  $50 \mu\text{l}$  加え、さらに phycoerythrin (PE) 標識 anti-CD3 または anti-CD19 monoclonal antibody (Becton Dickinson 社, CA) をそれぞれ  $10 \mu\text{l}$  加えて30分間  $4^\circ\text{C}$  で静置した。これを PBS により2回洗浄した後、2%PBS-ホルマリンを加え固定し、FACScan (Becton Dickinson 社, CA) を使用して解析を行った。フローサイトメトリーによる mean fluorescence channel の intensity の強度を各群間で比較し、さらにそのずれが negative control より10以上の高値をとった場合<sup>6)~10)</sup>、陽性と判断した。

#### 3) フローサイトメトリーによる健常第三者のリンパ球に対する抗体の解析法

輸血歴のない健康成人の末梢血を採取し、ファイコール比重遠沈法によりリンパ球を分離し、これを、 $0.5 \times 10^6$  cells/ml に調整したのち、FACS tube に  $100 \mu\text{l}$  ずつ分注した。ついで最終検査日のレシピエント血清を  $50 \mu\text{l}$  加え、30分間室温で静置した。その後の処置は2)と同様に実施した。

### 4. 統計学的解析

統計学的処理にはそれぞれ、t 検定(年齢、透析期間、HLA mismatch 数, stimulation index, ドナー年齢および急性拒絶反応回数における2群間

表1 生体腎移植患者の背景

	良好群	不良群	p value
症例数	31	21	
移植後最終検査日までの期間(年)	4.6±2.4	6.2±2.7	
平均年齢(歳)	32.8±9.6	32.9±6.4	N.S
性(男:女)	18:13	12:9	N.S
現疾患(慢性腎炎:その他)	10:21	10:11	N.S
透析期間(年)	2.5±2.4	2.7±2.7	N.S
輸血歴(有:無)	15:16	10:11	N.S
血型(一致:不一致)	9:22	8:13	N.S
平均 HLA AB mismatch 数	1.2±0.8	1.6±0.7	S: p<0.05
平均 DR mismatch 数	0.8±0.5	0.9±0.4	N.S
stimulation index	35.9±34.8	32.4±30.6	N.S
CDC T(陽:陰)	0:31	0:21	N.S
CDC B 37°C(陽:陰)	0:31	0:21	N.S
CDC B 4°C(陽:陰)	1:30	0:21	N.S
T IgG(陽:陰)	2:29	0:21	N.S
T IgM(陽:陰)	0:31	0:21	N.S
B IgG(陽:陰)	4:27	5:16	N.S
B IgM(陽:陰)	3:28	4:17	N.S
平均ドナー年齢	51.7±10.3	60.0±6.4	S: p<0.05
移植回数	1	1.07	N.S
平均急性拒絶反応回数	1.2±1.2	2.0±1.5	N.S

比較),  $\chi^2$ 検定(性, 現疾患, 輸血歴および血液型における2群間比較), F検定(移植回数), Mann-WhitneyのU検定(術前, 術後におけるIgG, IgM抗体の2群間比較), 分散分析(術前, 術後におけるIgG, IgM抗体の経時的変化)を用いた。

### 結 果

対象とした両群間には, HLA AB mismatch 数で良好群が平均1.2, 不良群が平均1.6と良好群が, またドナー年齢でも良好群が平均51.7歳, 不良群が平均60.0歳と, 良好群がともに低く, 有意差(p<0.05)を認めた。その他, DR mismatch 数, 輸血歴, MLR stimulation index などについては両群間に有意差を認めなかった。なお術前に実施したCDC試験では, 良好群中1例に4°Cにおける抗B cell抗体が陽性であったが, その他はすべて陰性であった(表1)。

両群の術前と術後最終検査日におけるフローサイトメトリーによるT cellおよびB cellに対する抗ドナー抗体(IgG)をみると, 術前のT cellに対する既存抗体は両群とも2例に, B cellに対する既存抗体は良好群の4例, 不良群の5例が陽性であった。しかしこれら術前の既存抗体と移植腎

機能の予後に相関を認めなかった。最終検査日のT cellに対するIgG抗体は, 不良群21例中5例が陽性であったが, 良好群では全例が陰性であった。この抗体陽性率の2群間比較では不良群が有意(p<0.01)に高かった。一方, B cellに対するIgG抗体は, 不良群21例中20例が陽性であったが, 良好群では31例中1例を除いてすべて陰性であった。この抗体陽性率の2群間比較では不良群が有意(p<0.0001)に高かった(表2)。

#### 1. IgG抗体の経時的変化

両群のT cellに対するIgG抗体は, 移植前, 移植後14日, 28日および最終検査日における抗体を示すと考えられる蛍光強度の変化をみると, 良好群では, 11.4±2.4, 10.1±1.4, 9.9±1.6, 9.0±1.1と, 不良群では12.1±4.9, 38.1±24.9, 14.0±5.5, 15.9±3.7と推移した。このT cellに対するIgG抗体の蛍光強度について, 両群間に有意差を認めなかった(図1)。

両群のB cellに対するIgG抗体は, 移植前, 移植後14日, 28日および最終検査日における蛍光強度の変化をみると, 良好群では, 43.1±4.6, 57.4±5.9, 43.6±5.7, 47.1±6.2と, 不良群では68.9±

表2 良好群と不良群のTおよびB cellに対する抗体の有無と移植腎機能

良好群 患者	術 前		術後(最終検査日)		最低Cr値 (mg/dl)	最終検査日Cr値 (mg/dl)
	抗Tリンパ球抗体	抗Bリンパ球抗体	抗Tリンパ球抗体	抗Bリンパ球抗体		
1	-	-	-	+	0.9	1.1
2	-	-	-	-	1.1	1.3
3	-	+	-	-	1.2	1.3
4	+	+	-	-	1	1.1
5	-	-	-	-	1.1	1.8
6	-	-	-	-	1	1.1
7	-	-	-	-	0.8	1.1
8	-	-	-	-	1.2	1.1
9	-	+	-	-	1.4	1.5
10	-	-	-	-	1.1	1.1
11	-	-	-	-	1	1.2
12	-	-	-	-	1	1.3
13	-	-	-	-	2.8	2.7
14	-	-	-	-	2.2	2.1
15	-	-	-	-	1.4	1.6
16	-	+	-	-	1.5	1.5
17	-	-	-	-	1.3	1.4
18	-	-	-	-	1.4	1.3
19	-	-	-	-	1.2	0.9
20	-	-	-	-	1.4	1.2
21	+	-	-	-	1.2	1.3
22	-	-	-	-	2.1	1.6
23	-	-	-	-	1.6	1.7
24	-	-	-	-	1.1	1
25	-	-	-	-	1.6	1.1
26	-	-	-	-	1.7	1.5
27	-	-	-	-	1.3	1.4
28	-	-	-	-	1.3	1.5
29	-	-	-	-	1.2	0.9
30	-	-	-	-	1.4	1.1
31	-	-	-	-	1.3	1.3

不良群 患者	術 前		術後(最終検査日)		最低Cr値 (mg/dl)	最終検査日Cr値 (mg/dl)
	抗Tリンパ球抗体	抗Bリンパ球抗体	抗Tリンパ球抗体	抗Bリンパ球抗体		
1	-	-	+	+	1.7	4.2
2	+	+	+	+	2.2	*HD
3	-	-	+	+	1.8	4.1
4	-	-	-	+	1.4	3.5
5	-	-	-	+	1.2	3.9
6	-	-	-	+	1.8	2.9
7	-	-	-	+	1.3	3
8	-	+	-	+	1.6	2.9
9	-	-	-	+	1.5	2.2
10	-	+	+	+	2.2	HD
11	-	-	+	+	1.1	HD
12	-	-	-	+	1.1	HD
13	-	-	-	+	1.8	HD
14	-	-	-	+	1.4	3.5
15	-	-	-	+	1.8	HD
16	-	-	-	+	1.5	3.9
17	-	-	-	+	1.5	12.6
18	-	-	-	+	1.4	3
19	+	+	-	+	1	4.9
20	-	+	-	+	1.2	HD
21	-	-	-	-	1.1	2.3

+：陽性(&gt;ネガティブコントロール+10)，-：陰性(&gt;ネガティブコントロール+10)

\*HD：血液透析再導入。

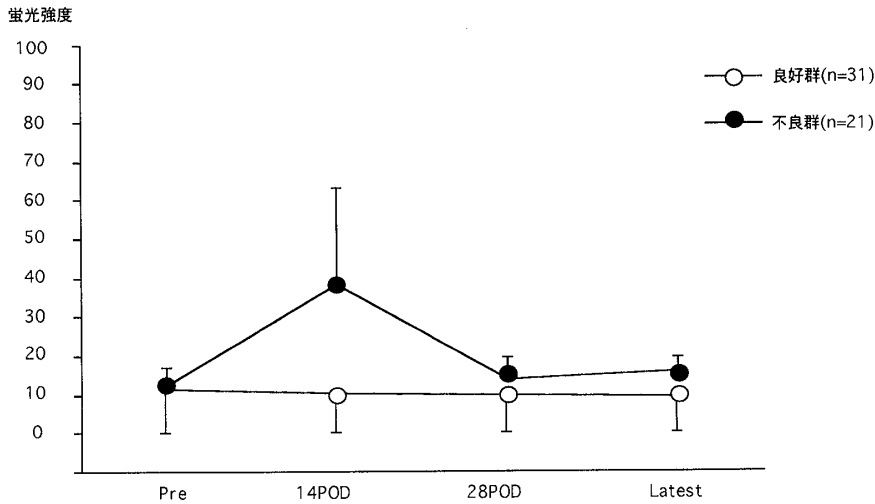


図1 T cell に対する IgG 抗体（蛍光強度）の推移  
Pre：移植前日，POD：移植後病日，Latest：最終検査日。

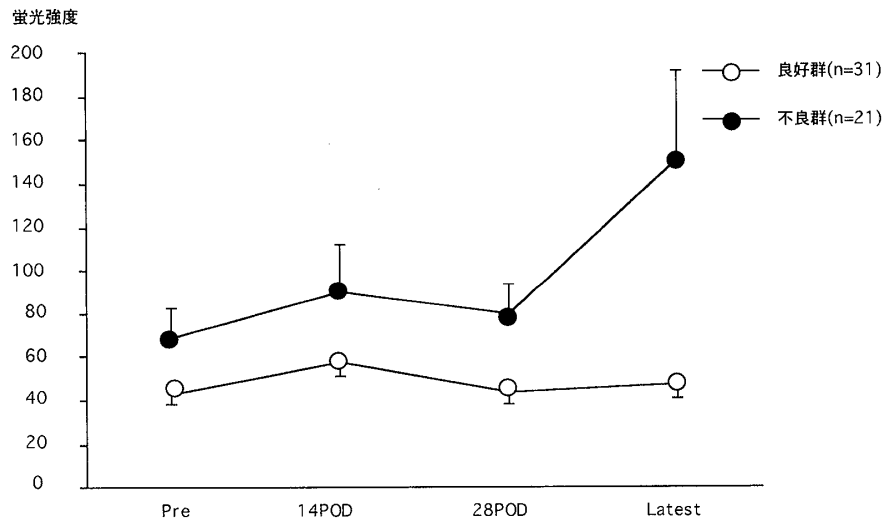


図2 B cell に対する IgG 抗体（蛍光強度）の推移  
Pre：移植前日，POD：移植後病日，Latest：最終検査日。

13.2,  $90.0 \pm 22.5$ ,  $79.4 \pm 14.1$ ,  $151.0 \pm 40.5$ と推移した。不良群では、最終検査日に再び高値をとるといふ変化を認めたが、良好群の再上昇は軽度に留まった。この B cell に対する IgG 抗体の平均抗体価については、移植前、14日目における2群間比較では有意差を認めなかったが、28日目および最終検査日においては不良群が有意（28日  $p < 0.05$ ，最終検査日  $p < 0.0001$ ）に高値を示した（図2）。

## 2. IgM 抗体について

両群の T cell に対する IgM 抗体は、移植前、移植後14日、28日および最終検査日における蛍光強

度の変化をみると、良好群では、 $5.7 \pm 2.0$ ,  $6.8 \pm 1.8$ ,  $6.2 \pm 1.6$ ,  $5.3 \pm 1.4$ と、不良群では $6.7 \pm 2.9$ ,  $7.1 \pm 2.1$ ,  $6.9 \pm 1.5$ ,  $8.1 \pm 2.4$ と推移した。この T cell に対する IgM 抗体の蛍光強度について、両群間に有意差を認めなかった。

両群の B cell に対する IgM 抗体は、移植前、移植後14日、28日および最終検査日における蛍光強度の変化をみると、良好群では、 $62.4 \pm 12.4$ ,  $67.8 \pm 8.3$ ,  $60.8 \pm 2.8$ ,  $65.4 \pm 3.1$ と、不良群では $68.1 \pm 7.4$ ,  $71.3 \pm 10.8$ ,  $61.7 \pm 3.4$ ,  $69.1 \pm 3.3$ と推移した。この B cell に対する IgM 抗体の蛍光強度については、両群間に有意差を認めなかった。

また、これらの抗体のドナー特異性をみるために、ドナー以外の健常者のリンパ球との反応も検査したが、最終検査日において抗 B cell 抗体の陽性患者21例中14例が陽性であった。またこの蛍光強度に関しては $101.3 \pm 52.4$ であった。

### 考 察

移植後数年を経過して発症する慢性拒絶反応の臨床的特徴は、蛋白尿、高血圧、進行性かつ不可逆的な腎機能低下である<sup>11)</sup>。その移植腎における形態学的特徴は、糸球体硬化、尿細管萎縮、間質の線維化や血管内皮の肥厚とそれに伴う内腔閉塞であり、免疫組織学的には、抗体、補体、抗原抗体複合体の沈着、血管壁のフィブリノイド壊死を認める。これを経時的にみると、はじめに IgM、C3およびフィブリンが、その後 IgG が血管壁に付着し、さまざまな組織変化を生じることが判明している<sup>11)12)</sup>。

この発生機序については、いまだに不明な点が多いが、Tullius ら<sup>13)14)</sup>は同種移植抗原によりひき起こされる特異的免疫反応と、同種移植抗原が直接には関与しない非特異的反応とに分類している。ここでいう、同種移植抗原による特異的免疫反応とは、抗 HLA 抗体が主に関与する反応であり、非特異的反応とは、抗原的に同一の同系移植の際にも認められるもので、虚血再灌流障害、脂質代謝異常、ハイパーフィルトレーション、免疫抑制剤の影響やサイトメガロウイルス感染などによりひき起こされる反応としている。

このうち特異的免疫反応において重要視されている抗 HLA 抗体に関しては、術前および術後早期の抗体価と移植成績の相関について多くの研究が報告されてきた<sup>6)15)~17)</sup>。この報告は CDC 試験による抗体の解析を基本としたものであるが、その中で術前のドナー T cell 球に対する抗体に関しては、移植腎に超急性拒絶反応をひき起こすことが以前より報告されている<sup>5)18)</sup>。一方、B cell に対する抗体の免疫学的意義については、いまだに一定の見解が得られていないが、CDC 試験において 37°C で反応する抗体をもつ場合は予後が悪く、4°C で反応する抗体をもつ場合は予後がよいとする報告<sup>18)19)</sup>や、また術後の抗体に関しては、B cell

に対し 37°C で反応する抗体の有無が、移植の予後の指標になるとの報告<sup>15)</sup>もあった。また最近ではフローサイトメトリーによる抗体の解析が可能となってきたが、とくに術前のドナー T および B cell に対する IgG 抗体と移植腎の予後についての報告<sup>7)8)14)15)</sup>が多く、これらの抗体が術前に陽性である場合に急性拒絶反応の頻度が高く、移植腎の生着率も低いとされてきた。

一方、術後における抗体と移植腎機能に関する報告は少ないが、これまでに、移植後 14 日目におけるドナー T および B cell に対する IgG 抗体陽性例に急性拒絶反応の回数が多いこと<sup>20)</sup>や、急性拒絶反応を合併したレシピエントにおいてドナー T cell に対する IgG 抗体の陽性率が高いこと<sup>21)</sup>などが報告されている。しかしながら、これまでの研究では、移植前および移植後 6 カ月までのごく早期の抗ドナー抗体と移植腎生着の相関しか検討されておらず、慢性拒絶反応という年単位で変化をひき起こす免疫反応の抗ドナー抗体の関与は明確にされていなかった。

今回、われわれはフローサイトメトリーを用いて retrospective に抗ドナー抗体の推移を移植後長期間にわたって追跡し、移植腎の予後との関係について検討した。その結果、移植腎機能不良群の 21 例中 20 例において、最終検査日でのドナー B cell に対する IgG 抗体が陽性であったのに対して、良好群 31 例で同抗体が陽性であったのは、わずかに 1 例のみという成績を得た。これに対して、一般的に術前には重要視されているドナー T cell に対する抗体は不良群において 5 例にのみしか陽性となっておらず、慢性拒絶反応との相関は B cell に対する抗ドナー抗体よりも低いという結果が得られた。

この抗ドナー抗体は、その多くが T cell に対して陰性であり、B cell に対してのみ陽性であることより、MHC class II に対するものである可能性が高いと思われる。もし MHC class II に対する抗体であれば、これらの抗体は MHC class II をとくに強く表現している血管内皮に結合し、抗原抗体反応による補体系の活性化をひき起こし、最終的には細動脈に閉塞をきたすという機序が考え

られる<sup>22)23)</sup>これは、現在の慢性拒絶反応の組織学的所見を裏付けるものである。

ドナー特異性については、最終検査日におけるドナーB cell に対して陽性であった21例中、14例が健常第三者のB cell に対しても反応しており、多くはドナー非特異的な抗体であると考えられる。

これら、抗ドナー抗体については、術後14日目でやや上昇し、術後28日目で低下、さらに不良群では最終検査日で再上昇するという経時的な変動を示した。このような抗体価の推移については、いまだ不明な点が多いが、抗 idiotypic 抗体の産生なども関与<sup>24)</sup>している可能性がある。いずれにしても、術後14日目における抗体の上昇は、良好群、不良群の両者において共通にみられるもので、その臨床的意義は少ないものと思われる。これに対して移植後、1～2年以上を経過して陽性となる抗ドナー抗体は今回の検討で移植腎機能と深い関連性があることが明らかにされた。従って本検査は移植腎の予後を推定するのに有用であると考えられた。

### 結 論

1) 抗Tリンパ球IgG抗体については、術後1年以上を経過した時点で移植腎機能の良好群では全例に認めなかったが、不良群では5例(24%)にこれを認めた。

2) 抗Bリンパ球IgG抗体については、術後4週間ならびに1年以上を経過した時点で移植腎機能の良好群は不良群のそれに比し有意に低値を示した。また陽性率は前者で31例中1例(3%)のみであったが、後者では21例中20例(95%)と良好群に比べ有意に高率を示した。

以上より、術後1～2年を経て上昇してくる抗リンパ球抗体、とくに抗Bリンパ球IgG抗体は慢性拒絶反応の発現ならびにその進展に強く関与していると結論した。

### 文 献

- 1) **Schweiter EJ, Matas AJ, Gillingham KJ et al:** Causes of renal allograft loss. *Ann Surg* 214 : 679-688, 1991
- 2) **O'Connell TX, Mobray JF:** Arterial intimal thickening produced by alloantibody and

- xenoantibody. *Transplantation* 51 : 262-263, 1973
- 3) **Reemtsma K:** Vascular immunobliterative disease is a common cause of graft failure. *Transplant Proc* 21 : 3706-3713, 1989
- 4) **Rose EA, Smith CR, Petrossian GA et al:** Humoral immune responses after cardiac transplantation: Correlation with fatal rejection and graft atherosclerosis. *Surgery* 106 : 203-208, 1989
- 5) **Patel R, Terasaki P:** Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 280 : 735-739, 1969
- 6) **Mahoney RJ, Ault KA, Given SR et al:** The flow cytometric crossmatch and early renal transplant loss. *Transplantation* 49 : 527-535, 1990
- 7) **Karuppan SS, Lindholm A, Möller E:** Fewer acute rejection episodes and improved outcome in kidney-transplanted patients with selection criteria based on crossmatching. *Transplantation* 53 : 666-673, 1992
- 8) **Karuppan SS, Ohlman S, Möller E:** The occurrence of cytotoxic and non-complement-fixing antibodies in the crossmatch serum of patients with early acute rejection episodes. *Transplantation* 54 : 839-843, 1992
- 9) **Krams S, Colombe BW, Lou C:** Flow cytometric crossmatching and long-term kidney allograft survival in donor-specific transfusion patients. *Transplantation* 51 : 543-545, 1991
- 10) **Bray RA, Lebeck LL, Gebel HM:** The flow cytometric crossmatch. *Transplantation* 48 : 834-840, 1989
- 11) **Azuma H, Binder J, Heemann U et al:** Effects of RS61443 on functional and morphological changes in chronically rejecting rat kidney allograft. *Transplantation* 59 : 460-466, 1995
- 12) **Hancock WH, Whitley WD, Tullius SG et al:** Cytokines, adhesion molecules, and the pathogenesis of chronic rejection of rat renal allografts. *Transplantation* 56 : 643-650, 1993
- 13) **Tullius SG, Hancock WW, Heemann U et al:** Reversibility of chronic allograft rejection. *Transplantation* 58 : 93-99, 1994
- 14) **Tullius SG, Tilney NL:** Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 59 : 313-318, 1995
- 15) **Lazda VA:** Identification of patients at risk

- for inferior renal allograft outcome by a strongly positive B cell flow cytometry crossmatch. *Transplantation* 57 : 964-969, 1994
- 16) **Lazda VA, Pollak R, Mozes MF et al :** The relationship between flow cytometer crossmatch results and subsequent rejection episodes in cadaver renal allograft recipients. *Transplantation* 45 : 562-565, 1988
  - 17) **Scornik JC, Brunson ME, Schaub B et al :** The crossmatch in renal transplantation. *Transplantation* 57 : 621-625, 1994
  - 18) **Kissmeyer-Neilson F, Olsen S, Peterson VP et al :** Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1 : 662-665, 1966
  - 19) **Ting A, Morris PT :** Development of donor specific B lymphocyte antibodies after renal transplantation. *Transplant Proc* 11 : 393-396, 1979
  - 20) **Al-Hhussein KA, Shenton BK, Bell A :** Characterization of donor-directed antibody class in the post-transplant period using flow cytometry in renal transplantation. *Transpl Int* 7 : 182-189, 1994
  - 21) **Scornik JC, Salomon DR, Lin PB et al :** Posttransplant antidonor antibodies and graft rejection. *Transplantation* 47 : 287-290, 1994
  - 22) **Hess ML, Hastillo A, Mohanakumar T et al :** Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation : Role of cytotoxic B-cell antibody and hyperlipidemia. *Circulation* 68(Suppl 2) : 94-101, 1983
  - 23) **Reemtsma K :** Vascular immunoobliterative disease is a common cause of graft failure. *Transplant Proc* 21 : 3706-3713, 1989
  - 24) **Suciu-Foca N, Reed E, D'Agati VD et al :** Soluble HLA antigens, anti-HLA antibodies, and anti-idiotypic antibodies in the circulation of renal transplant recipients. *Transplantation* 51 : 593-601, 1991
-