

献腎移植後の ATN 期間中に発生した 拒絶反応の診断と治療成績

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 名出頼男教授)

星長 清隆, 白木 良一, 窪田 裕輔

丸山 高広, 樋口 徹, 月脚 靖彦

泉谷 正伸, 堀場 優樹, 名出 頼男

THE IMPACT OF REJECTION EPISODES DURING ACUTE TUBULAR NECROSIS —DIAGNOSIS AND ALLOGRAFT OUTCOME AFTER CADAVERIC RENAL TRANSPLANTS—

Kiyotaka HOSHINAGA, Ryoichi SHIROKI, Yusuke KUBOTA,
Takahiro MARUYAMA, Touru HIGUCHI, Yasuhiko TSUKIASHI,
Masanobu IZUMITANI, Masaki HORIBA and Yorio NAIDE
From the Department of Urology, Fujita Health University

Diagnosis of acute rejection (AR) is difficult during acute tubular necrosis (ATN), and a delay of rejection treatment could result in negative impacts on the renal transplant outcome. At our center, 68 cadaveric kidneys were transplanted during the past 7 years. The 1-, 3- and 5-year graft survival rates were 95.4%, 93.8% and 81.4%, respectively. After the transplants, 16 patients had immediate graft function (G-I), 51 patients experienced ATN for 12.0 ± 9.3 days, and one patient had a non-functioning graft due to diffuse arteriolar thrombosis caused by DIC in the donor. During ATN, 41 patients had no rejection episodes (G-II) and 10 patients had ARs (G-III). Nine patients were treated with bolus steroid and one with steroid and OKT-3. Although scintigraphic and sonographic examinations were routinely employed, only the histopathological findings of needle biopsies were helpful for the diagnosis of AR during ATN. When the transplant outcome was compared, the serum creatinine level was highest in G-III and lowest in G-I (1.48 vs 1.06 mg/dl, $p < 0.05$). The posttransplant ATN period was also longer in G-III compared to G-II (23.9 vs 9.1 days, $p < 0.005$). The 5-year graft survival rate was 85.2% in G-I, 88.0% in G-II and 59.3% in G-III. We conclude that routine serial renal biopsies should be scheduled when ATN develops after the cadaveric renal transplant, since only the histopathological diagnosis is reliable during ATN.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 341-346, 1998)

Key words: Cadaveric renal transplantation, Acute tubular necrosis, Rejection

緒 言

近年の免疫抑制法の進歩に伴い、腎移植後の患者生存率、腎生着率の向上はめざましく、腎移植は確立された末期腎不全の治療法となっている。しかし、欧米とは異なり、未だに脳死下ドナーからの腎摘出がきわめて困難な状況にあるわが国では、心停止後ドナーからの献腎に頼らざるを得ない状態が続いており、腎移植後に有効な尿の排泄を認めず、術後の一定期間の透析療法を必要とすることが多い。このような移植後の ATN の発症頻度は、本邦では 80% 程度と言われているが¹⁾、脳死下ドナーからの腎摘出が通常行われている欧米では、献腎移植後の ATN の出現頻度は 20% 程度に過ぎず²⁾、多くは腎移植後ただちに有効な利尿

を認め、移植腎機能の改善も速やかで、拒絶反応や合併症がなければ腎移植後の入院期間も 2 週間未満に短期化している³⁾

腎移植後の ATN が腎生着率に影響を与えないとする報告^{4,5)}もあるが、一般的には ATN 発症例の腎生着率は低下すると言われている⁶⁻⁸⁾。その最大の原因は ATN 期間中の急性拒絶反応の早期診断がきわめて困難で、拒絶反応に対する適切な治療が遅れるためと考えられるが、中でも献腎移植後にまったく腎機能の発現がない primary non-function 症例の多くは、ATN 期間中に発症した急性拒絶反応に対する適切な治療が行われなかったためと推察される⁹⁾。したがって、腎移植後の ATN 期間中に発症した急性拒絶反応をいかに早期に診断し、的確な治療を施せるか

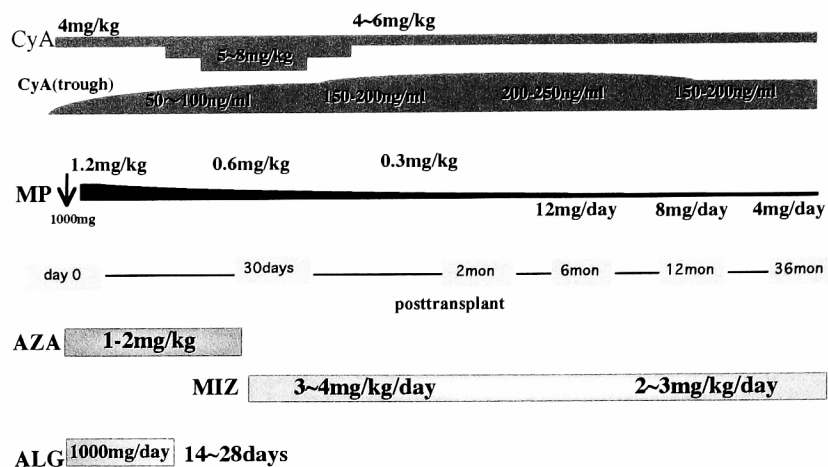


Fig. 1. Our basic immunosuppressive protocol for cadaveric renal transplants is shown. Four drugs are used at the very beginning. Abbreviations; CyA: ciclosporin, MP: methylprednisolone, AZA: azathioprine, MIZ: mizoribine, ALG: anti-lymphocyte globulin

が本邦における献腎移植の予後を大きく左右すると言っても過言ではない。ここでは、当施設にて最近7年間に経験した献腎移植68例の治療成績を報告し、われわれが行っている ATN 期間中の拒絶反応の診断法と治療結果を中心に述べるとともに、最近、先進施設で行われている ATN 期間中の拒絶反応の診断法の有用性につき検討を加えた。

対象と方法

対象は1990年10月以降に藤田保健衛生大学病院泌尿器科にて献腎移植を受けた68例で、術後の平均観察期間は44カ月である。レシピエントの腎移植時年齢は15歳から59歳（平均39.4歳）であった。再移植例は2例のみで、移植前の透析期間は12月から24年6カ月（平均7年6カ月）であった。ドナーの年齢は3歳から67歳（平均45.6歳）で、死因は39例がクモ膜下出血や脳梗塞などの脳血管障害で、他に脳挫傷（16例）、自殺（5例）、窒息（2例）、脳腫瘍（2例）などがみられた。腎摘出は全症例とも心停止後に体内灌流冷却法を用いて行われた¹⁰⁾ ドナー、レシピエント間の組織適合性検査の結果は、HLA-AB ミスマッチの平均が1.46、また DR ミスマッチの平均が0.42であった。

移植後の免疫抑制は、基本的にはシクロスポリン (CyA)、メチルプレドニソロン (MP)、抗ヒトリンパ球ガンマグロブリン (ALG)、アザチオプリン (AZA) の4剤を移植直後より使用し、通常腎機能が回復する1カ月後には AZA をミゾリビン (MIZ) に変更した (Fig. 1)。ただし、6例では CyA、MP および RS61443 (MMF) の3剤を術後6カ月間使用した後、MMF を MIZ に変更しており、また最近の2例では移植後早期に CyA、MP、MMF の3剤からタクロリムス (FK)、MP、MIZ の3剤の組み合わせに変更した。

せに変更した。

腎移植術中の腎血流再開後1時間には腎生検を行い、術後は通常の血液検査、尿検査に加えて、血中の CyA や FK 濃度（トラフレベル）を週1～2回測定した。また ATN 期間中には腎シンチグラフィーや超音波ドップラーなどを定期的に繰り返し施行し、ATN が7日以上におよび、尿量の増加がみられない場合には、急性拒絶反応の併発を疑い、超音波ガイド下に移植腎生検を行った。

なお、移植後 ATN の定義は、ドナー腎摘出時や腎移植時における腎の強い虚血性病変の結果、腎血管や尿路の閉塞が存在しないにもかかわらず、腎移植後に有効な利尿が得られずに透析治療を必要とする状態で、この間に拒絶反応や薬剤の腎毒性などを併発しなければ移植腎機能の発現が可能であるものとした。

移植後の生存率、生着率は Kaplan-Meier 法により算出し、generalized Wilcoxon 法を用いて差の検定を行った。また平均値の差の検定は Student's *t*-test を用いて行った。

結 果

移植腎の温阻血時間 (WIT) は1分から52分（平均10.3分）、死体内灌流冷却時間 (IS-CIT) は26分から144分（平均71.6分）で、総阻血時間 (TIT) は325分から2,603分（平均1,054分）であった。移植直後より利尿を認め、術後の透析が不要であった症例 (immediate function 群、以下 I 群) は16例のみで、他の52例は移植後に利尿が得られず透析を必要とした。このうち1例は、ドナーの DIC が原因で移植後に腎が壊死に陥り primary non-function となったが、他の51例は平均12.0日間、最長39日間の ATN の後に透析を離脱した。腎移植後の死亡例は5例で、死因は1例は移植後4日目に発症した消化管出血と引き続

き出現した DIC で, 2 例は術前から存在した肝機能障害 (HBV, HCV による肝硬変), 他の 2 例は悪性

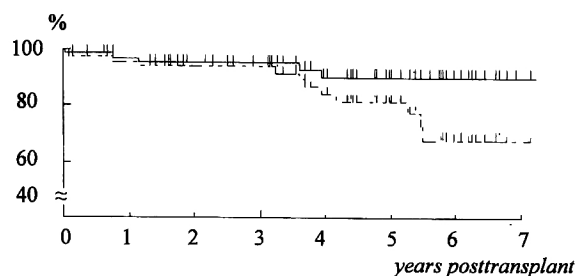


Fig. 2. The patient survival rate (solid line —) and graft survival rate (broken line ----) in the 68 cadaveric renal transplants are shown. Survival rates were calculated using Kaplan-Meier's method (see the text).

Table 1. Pretransplant conditions and post-transplant outcomes in each patient groups

	Group I	Group II	Group III
number of patients	16	41	10
age of donors	44.7	45.1	50.8
age of recipients	38.0	40.3	37.6
HLA-AB mismatch	1.37	1.48	1.70
HLA-DR mismatch	0.31	0.39	0.40
WIT (minutes)	5.1 ^a	11.0 ^{a'}	13.0
TIT (minutes)	824	1,099	1,195
ATN period (days)	0 ^b	9.1 ^{b'}	23.9 ^{b''}
lowest s-Creat. (mg/dl)	1.06 ^c	1.37 ^{c'}	1.48 ^{c''}
s-Creat. at 1 year (mg/dl)	1.38 ^d	1.66 ^{d'}	1.97
s-Creat. at 3 years (mg/dl)	1.48 ^e	2.04 ^{e'}	2.03 ^{e''}
s-Creat. at 5 years (mg/dl)	1.61	2.63	2.85

Statistical significances by Student's *t*-test; a-a', c-c', c-c'', d-d', e-e', e-e''; p<0.05 b-b', b-b'', b'-b''; p<0.005.

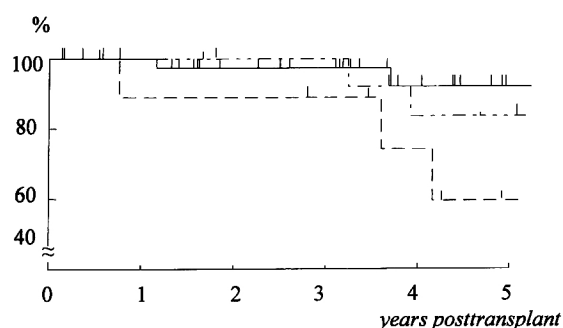


Fig. 3. The graft survival rates in the group I (solid line —, n=16), group II (broken line ----, n=41) and group III (dotted line ···, n=10) are shown. Survival rates were calculated using Kaplan-Meier's method (see the text).

腫瘍 (乳房外 Paget 病, 悪性中皮腫) であった. また 5 例は慢性拒絶反応で, 1 例は免疫抑制剤の内服自己中止により移植腎機能を喪失した. その結果, 移植後 1 年, 3 年, 5 年, 7 年の患者生存率はそれぞれ 96.9%, 95.3%, 90.2%, 90.2% で, 移植後 1 年, 3 年, 5 年, 7 年の腎生着率はそれぞれ 95.4%, 93.8%, 81.4%, 67.9% であった (Fig. 2).

次に, 腎移植術後に ATN に陥った 51 例のうち, ATN 期間中に急性拒絶反応を併発せず移植腎機能が発現し透析を離脱した症例は 41 例であった (ATN-noAR 群, 以下 II 群). 一方, ATN 期間中に急性拒絶反応を併発した症例は 10 例で (ATN+AR 群, 以下 III 群), 術後 8 日目から 31 日目 (平均 18 日) にステロイドパルス療法を開始した. 臨床症状として 38°C 以上の発熱を伴ったものは 5 例で, 移植腎の腫脹, 圧痛を認めたものは 1 例のみであった. ATN 期間中は, 腎血流シンチグラフィー, 超音波ドップラー検査などを繰り返し施行しているが, いずれによっても拒絶診断の確定診断は下しえず, 10 症例とも確定診断は移植後 6 日目から 30 日目の ATN 期間中に施行した移植腎生検の組織診断によった. なお, ATN 期間中 3 例で複数回 (2 回 2 例, 3 回 1 例) の腎生検が施行された. また, ATN 期間中の拒絶反応は, 8 例では 1 回のステロイドパルス療法で治癒したが, 1 例では 2 回のステロイドパルスが, 他の 1 例ではステロイドパルスと OKT3 による治療が必要であった.

Table 1 には I, II, III 群の背景因子と腎移植後の透析期間, 最低血清クレアチニン値ならびに移植後の血清クレアチニン値の推移を示す. レシピエントおよびドナーの年齢, IS-CIT, TIT などには 3 群間に差を認めなかったが, WIT は I 群 (平均 5.1 分) と II 群 (平均 11.0 分) の間に有意差を認めた. また移植後の ATN 期間は III 群 (平均 23.9 日) が II 群 (平均 9.1 日) に比べて有意に延長していた. 次に移植後の最低クレアチニン値では I 群 (平均 1.06 mg/dl) が II 群 (平均 1.37 mg/dl), III 群 (平均 1.48 mg/dl) と比較して有意に低く, この傾向は移植後 3 年まで認められた. これら 3 群における移植後 5 年間の生着率は, 各群間に有意差は認められないものの, I 群と II 群の 5 年生着率はそれぞれ 85.2%, 88.0% と良好であったのに対し, III 群では 5 年生着率は 59.3% と不良であった (Fig. 3).

考 察

腎移植後の ATN は, 移植腎における阻血性病変が原因で発生し, 腎摘出前のドナー死戦期の循環動態, 腎摘出時のドナーの状態 (心停止後か脳死下か), WIT, TIT, 保存液の種類, 腎移植手術時の血管吻合時間, 術中ならびに術後のレシピエントの循環動態

などの諸条件が深く関与すると考えられる。欧米とは異なり脳死下での臓器摘出が一般化していないわが国での献腎移植では、心停止までの死戦期が長期化することも多く、心停止後の WIT は可能ながざり短縮する必要がある。自験68例での WIT は平均10.3分と心停止ドナーのみからの腎移植としては比較的短時間であったが、その理由は心臓死ドナーからの腎摘出がダブルバルーンカテーテルによる局所灌流冷却法を用いて行なわれているためと考えられる¹⁰⁾ 同様に TIT も可能ながざり短縮することが望ましく、TIT が12時間を越えるか否かで1年生着率が15%も異なるとする報告もみられる¹¹⁾ しかし、本邦では臓器提供の承諾が心停止直前に得られることも少なくなく、そのため HLA の判定がドナーの腎摘出後になることもしばしば経験され、自験例での TIT の平均時間も1,054分(17時間34分)とやや長期化し、中には TIT が40時間を越える症例もみられた。

その結果、自験の68例中、移植後ただちに利尿が認められ術後の透析が不要であった症例は16例(23.5%)に過ぎず、1例の primary non-function を除き51例(75.0%)が ATN を経験したが、これら68症例の1年、3年、5年生着率は、それぞれ95.4%、93.8%、81.4%で、脳死ドナー腎が大部分を占める米国(UNOS)の最近の腎移植成績¹²⁾を凌駕しており、われわれの採用している免疫抑制療法が心停止ドナー腎を用いた腎移植において有効に機能しているものと思われた。

次に、ATN 期間中に拒絶反応を認めた症例(Ⅲ群)と拒絶反応がなかった症例(Ⅱ群)、および術後の透析が不要であった症例(Ⅰ群)それぞれの移植成績の比較をしたところ、Ⅲ群の移植後 ATN 期間が有意に延長しており、また術後の血清クレアチニン値もⅢ群において有意に高く、Ⅰ群は常に最低値であった。一方、3群における5年腎生着率を比較したところ、Ⅰ群、Ⅱ群ではともに85%を越えており良好と思われたが、Ⅲ群では59.3%とやや不良であった。同様の傾向は米国でも認められ、腎移植後の ATN 期間中に拒絶反応を認めた症例の1年生着率が51%であったとする報告¹³⁾や2年生着率が57%とする報告¹⁴⁾などがあり、自験例と比較した場合、より早期に腎機能を喪失する傾向が見られた。

ATN 期間中の拒絶反応が、腎の予後を低下させる理由の1つとして、ATN 時の拒絶反応の診断がきわめて難しく、診断がついた時点では拒絶反応が進行し治療に抵抗性になっていることがあげられる⁹⁾ 自験例における ATN 期間中の拒絶反応の発症頻度は51例中10例(19.6%)で、特に高いとは言えないが、マウスにおける実験では尿細管の阻血性変化が、尿細管細胞表皮の MHC(組織適合抗原)の濃度を上昇さ

せ、アロ抗原性を増強させるという結果¹⁵⁾が報告されており、腎移植後の ATN が拒絶反応を惹起し易くするという可能性が示唆される。したがって腎移植後に ATN を認める場合には、常に拒絶反応の発症を念頭においた術後管理が必要となる。しかし、CyA や FK が主たる免疫抑制剤として用いられている現在では、発熱や腎腫大、圧痛などといったステロイドと AZA を用いていた時代にしばしば見られた拒絶反応に特有な症状の発症頻度が低下し、拒絶反応の診断は困難となっている。われわれは、ATN 症例に対しては移植後早期より、非侵襲的検査である腎血流シンチグラフィー、超音波ドップラー検査などを反復して施行したが、ATN 期間中の拒絶反応の診断はこれらの検査法のみでは不可能で、発熱や圧痛などの臨床症状にて拒絶反応を疑った1例を含めて、すべて腎生検による病理診断を根拠とした。

移植腎生検は最近ではエコーガイド下の針生検がおもで、一時的血尿を除いて重篤な合併症が見られる可能性はきわめて少ないことより、腎移植後の ATN の程度や拒絶反応、薬剤毒性などの診断を行う上での gold standard とされている^{16,17)} しかし、迅速に確実な組織像を得ることは困難で、通常は2日間を要するため、早期治療が必要な ATN 期間中の急性拒絶反応の診断には理想的とはいえない。そのため非侵襲的診断手段として開発された、超音波ドップラー、腎血管シンチグラフィー、MRI などが腎移植後に用いられ、それぞれより測定された resistive index^{18,19)}、renal blood flow²⁰⁾、cortical perfusion index²¹⁾、corticomedullary differentiation^{22,23)} などの変動が拒絶反応の診断に有用か否かの検討が行われてきたが、いずれの方法を用いても ATN 期間中においては、併発した拒絶反応の診断は困難であると各報告は結論づけている。その他、吸引細胞診²⁴⁾や intrarenal needle manometry²⁵⁾、血中の IL 2 receptor の濃度測定²⁶⁾などが ATN 期間中の拒絶反応の非侵襲的診断法として限られた施設より報告されているが、今後それらの有用性に関する他施設からの追加報告が待たれる。したがって、現在のところ、腎生検による組織診断のみが ATN 期間中の拒絶反応の診断法と考えられ、Gaber ら²⁷⁾は ATN 症例には腎移植後7~10日とその後1週ごとの定期腎生検による診断が有用であると考えている。また Cohen ら²⁸⁾は移植腎生検の凍結標本を用いた迅速病理診断でも88%は正確な診断が得られたと報告しており、今後に期待が持たれる。

本邦では、しばらくは従来通りの心停止ドナー腎を用いた献腎移植がおもに行われると予測されるが、このような場合、術後に80%前後の高頻度で起こりうる ATN 期間中には、急性拒絶反応の併発をより早期に診断するために、積極的な腎生検による診断が重要

で, ATN が持続する間は超音波ガイド下に針生検を反復的に施行する必要がある。また発熱や腎腫大などの臨床症状や, 腎血流シンチグラフィーや超音波ドプラーなどの非侵襲的補助診断手段で急性拒絶反応の発症が多少とも疑われた場合には, ただちに腎生検を行い, さらに可能であれば凍結標本による迅速病理診断も取り入れるべきであると考えられた。

ま と め

1) 心停止ドナーより体内局所灌流冷却後に摘出された68腎の腎移植後の生着率は1年, 3年, 5年でそれぞれ95.4%, 93.8%, 81.4%と良好であった。

2) 68例中, 術後の透析を必要としなかったもの(I群)は16例に過ぎず, 51例はATNのために術後の透析を要した。うち, 41例はATN期間中の拒絶反応を認めなかったが(II群), 他の10例はATN期間中に拒絶反応を併発し治療を要した(III群)。

3) III群のATN期間はII群のATN期間よりも有意に長期化し, 血清クレアチニン値もIII群で最も高く, II群, I群の順に低下した。また5年腎生着率は, I群, II群ではともに85%を越えていたが, III群では59.3%と不良であった。

4) III群では10症例とも拒絶反応の診断は移植腎生検の組織診断を根拠になされており, ATN期間中の拒絶反応の診断は, 現時点では病理診断に優るものではなく, 超音波ドプラーや腎血管シンチグラフィー, MRI などではATNと拒絶反応の鑑別が困難であると思われた。

文 献

- 坂本 薫, 柏原英彦, 大森耕一郎, ほか: 腎移植後における急性腎不全—死体腎移植—。腎と透析 **31**: 295-298, 1991
- Terasaki PI, Yuge J, Cecka JM, et al.: Thirty-year trends in clinical kidney transplantation. In: Clinical Transplants 1993. Edited by Terasaki PI, Cecka JM. pp. 553-562, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1994
- Cecka JM and Terasaki PI: The UNOS scientific renal transplant registry. In: Clinical Transplants 1993. Edited by Terasaki PI, Cecka JM. pp. 1-18, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1994
- Brophy D, Najarian JS and Kjellstrand CM: Acute tubular necrosis after renal transplantation. Transplantation **29**: 245-248, 1980
- Miwa H, van Loenen M and Vanderwerf BA: The long-term effect of delayed graft function on cadaveric renal transplants treated with low-dose Cyclosporine. In: Clinical Transplants 1989. Edited by Terasaki PI. pp. 275-280, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1990
- Cecka JM, Cho YW and Terasaki PI: Analyses of the UNOS scientific registry at three years—Early events affecting transplant success. Transplantation **53**: 59-64, 1992
- Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PTH, et al.: Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. Lancet **340**: 129-137, 1992
- Gjertson DW: Multifactorial analysis of renal transplants reported to the UNOS registry: A 1994 update. In: Clinical Transplants 1994. Edited by Terasaki PI, Cecka JM. pp. 519-539, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1995
- 武田朝美, 両角國男, 打田和治, 他: 死体腎移植後無尿期(透析継続中)の腎生検組織像の検討。移植 **28**: 734-741, 1993
- Hoshinaga K, Fujita T, Shiroki R, et al.: Early prognosis of 200 renal allografts harvested from non-heart beating cadavers. Int J Urol **3**: 120-123, 1996
- Diethelm AG, Blackstone EH, Naftel DC, et al.: Important risk factors of a allograft survival in cadaveric renal transplantation. Ann Surg **207**: 538-548, 1988
- Cecka JM: The UNOS scientific renal transplant registry. In: Clinical Transplants 1996. Edited by Terasaki PI, Cecka JM. pp. 1-14, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1997
- Lim EC and Terasaki PI: Early graft function. In: Clinical Transplants 1990. Edited by Terasaki PI. pp. 401-407, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1991
- Troppmann C, Almond PS, Payne WD, et al.: Does acute tubular necrosis affect renal transplant outcome? The impact of rejection episodes. Transplant Proc **25**: 905, 1993
- Shoskes DA and Parfrey NA: Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse. Transplantation **49**: 201-207, 1990
- Waltzer WC, Miller F, Arnord A, et al.: Value of percutaneous core needle biopsy in the differential diagnosis of renal transplant dysfunction. J Urol **137**: 1117-1121, 1987
- Kiss D, Landmann J, Mihatsch M, et al.: Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin-A. Clin Nephrol **38**: 132-134, 1992
- Saarinen O: Diagnostic value of resistive index of renal transplants in the early postoperative period. Acta Radiol **32**: 166-169, 1991
- Renowden SA, Griffiths DRS, Nair S, et al.: Renal transplant sonography: correlation of doppler and biopsy results in cellular rejection. Clin Radiol **46**: 265-269, 1992
- Lear JL, Raff U, Jain R, et al.: Quantative measurement of renal perfusion following transplant

- surgery. *J Nucl Med* **29**: 1656-1661, 1988
- 21) George EA, Salimi Z, Worverson MK, et al.: Assessment of renal allograft pathology by scintigraphic and ultrasound index-markers. *Clin Nucl Med* **16**: 394-398, 1991
- 22) Winsett MZ, Amparo EG, Fawcett HD, et al.: Renal transplant dysfunction: MR evaluation. *AJR Am J Roentgenol* **150**: 319-323, 1988
- 23) Liou JTS, Lee JKT, Heiken JP, et al.: Renal transplants: Can acute rejection and acute tubular necrosis be differentiated with MR imaging? *Radiology* **179**: 61-65, 1991
- 24) Delaney V, Ling BN, Campbell WG, et al.: Comparison of fine-needle aspiration biopsy, doppler ultrasound, and radionuclide scintigraphy in the diagnosis of acute allograft dysfunction in renal transplant recipients: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Nephron* **63**: 263-272, 1993
- 25) Rodriguez C, Pito A, Milanes CL, et al.: Use of intrarenal needle manometry in acute renal dysfunction following renal transplantation. *Renal Fail* **19**: 227-230, 1997
- 26) Zucchelli GC, Clerico A, De Maria R, et al.: Increased circulating concentrations of Interleukin 2 receptor during rejection episodes in heart or kidney transplant recipients. *Clin Chem* **36**: 2106-2109, 1990
- 27) Gaber LW, Gaber AO, Hathaway DK, et al.: Routine early biopsy of allografts with delayed function: correlation of histopathology and transplant outcome. *Clin Transpl* **10**: 629-634, 1996
- 28) Cohen AH, Gonzalez S, Nast CC, et al.: Frozen-section analysis of allograft renal biopsy specimens. reliable histopathologic data for rapid decision making. *Arch Pathol Lab Med* **115**: 386-389, 1991

(Received on March 13, 1998)

(Accepted on March 19, 1998)