

신장이식의 전망

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

김현철

1. 서 론

말기 신부전증 치료의 가장 확실한 치료법으로 확립되어 있는 신장이식이 1955년 보스턴의 머레이 박사 팀에 의해 처음 시작된 이래 현재 신장이식을 받은 환자의 수는 전 세계적으로 300,000명이 넘고 있다. 1959년 사체신을 이용한 신장이식이 시도된 후 현재까지 35년의 경험을 갖게 되었다 과거 십 수년간 환자 및 이식신 생존율이 팔목할 정도로 향상되고 있으며 이러한 성공률의 증가는 수술술기 발달, 면역억제요법의 개선, 감염의 관리의 향상, 분자생물학 및 면역학의 발달로 인해 보다 정교한 조직적합검사 등에 힘입은 바가 크다.

1980년대부터 임상에서 사용되기 시작한 면역억제제 Cyclosporine(CsA)은 혈연간 신이식의 성공률을 향상시켰음은 물론 사체신 이식의 1년 및 5년 생존율을 85% 및 75%로 뚜렷하게 향상시켰다 신장이식의 큰 걸림돌이 되고 있는 거부반응의 치료에 있어서 스테로이드 치료에 저항하는 급성거부반응의 치료에 효과적인 몇 가지 종류의 림프·구의 단일률로 항체요법은 이식신 성공률을 더욱 향상시키고 있다. 또한 1980년 중반부터 개발되기 시작한 몇 가지의 새로운 강력한 면역억제제의 등장은 장기이식의 성공률을 또 한번 도약시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다. 새로이 개발된 면역억제제는 단독으로 사용시에도 면역억제 효과가 탁월하지만 CsA와 병용시 상승효과가 있는 것으로 알려지고 있다. 앞으로 과거의 단순한 면역억제요법에 비해 다양한 면역억제제의 병합요법의 개발은 보다 특이적이고도 정교한 면역억제요법이 가능케 되었다. 각각의 약제가 갖고 있는 장점과 부작용을 살 인식하고, 이를 약제를 적절히 병합할 경우 부작용이 적고 보다 효과적인 면역억제요법이 이루어질 수 있을 것으로 기대되고 있다. 이와 같이 신장이식의 성공률이 급격히 상승함에 따라 신장이식을 필요로 하는 환자는 폭발적

으로 증가하고 있으나 공여신장의 절대부족은 앞으로 해결되어야 할 심각한 현실적 문제로 남아 있다. 뇌사의 법적 인정이 되고 있지 않은 우리나라에서는 물론, 뇌사가 법적으로 인정된 구미에서도 공여장기의 절대적 부족은 이미 심각한 지경에 이르고 있다. 이를 해결하기 위한 사회적, 법적 조치가 보완이 되고 있으나 아직 미흡한 상태에 있다. 이 문제를 해결하기 위해 이종이식의 연구가 현재 활발히 행해지고 있으나 아직도 넘어야 할 어려운 면역학적 문제가 산적해 있다.

2. 이식신 생존율

과거 10년동안 단기 이식신 생존율은 팔목할만한 향상이 있었다. 면역억제제로 스테로이드와 이뮤란 (azathioprine)을 사용하던 1976~80년 사이의 1년 이식신 생존율이 55% 정도에 불과하던 것이 면역억제제로 CsA가 사용되었던 1986~90년 사이에는 87%로 향상되었다(Frei et al, 1992). UNOS(United Network for Organ Sharing)는 1년 생존율이 사체신이식의 경우 81%, 혈연간 이식이 91%로 보고하고 있다(Frist, 1990). 면역억제제 CsA의 도입이 이러한 성공의 가장 중요한 요인지만 그 외 HLA 적합정도도 어느 정도 관여하고 있다. 그 외 제공자의 연령, 초기 이식신의 신장기능상태가 이신신 단기 생존율에 중요한 인자로 알려지고 있다. 사체신의 경우 첫이뇨가 있었던 환자는 첫이뇨가 없었던 환자에 비해 이식신 1년 생존율이 약 10~15% 낮다는 보고가 있다(Margeiter et al, 1990). 이식환자 생존율은 이미 95%에 달하고 있으므로 과거처럼 1년 이식신 생존율이 환자 생존율에 별다른 영향을 미치지 못하고 있다.

이식신의 단기생존율이 팔목할만한 향상임에도 불구하고 장기 이식신 생존율은 아직도 만족스럽지 못한 상태에 있다. 현재 모든 이식환자에서 동일하게 사용되는 면역억제요법 대신에 앞으로 개개환자에

따라 개별적인 면역억제요법으로 대체되어야 한다 이를 위해서는 개개환자의 면역억제의 강도와 선택성을 정확히 측정할 수 있어 이를 바탕으로 개별 면역억제요법을 통해 급성거부반응을 예방하는 것이 무엇보다 중요하다. 만성거부반응은 장기 이식신 기능소실의 가장 중요한 원인으로 알려져 있으며 아직도 만성거부반응을 효과적으로 예방 또는 치료할 방법이 없는 실정이다. 만성거부반응의 가장 흔한 원인은 기존의 급성거부반응으로 알려져 있다 향후 기존의 CsA와 새로이 개발된 FK-506을 기본 면역억제제로 하여 Rapamycin, mycophenolic acid, deoxyspergualin, brequinar 등을 적절히 병합 투여함으로 급성거부반응의 예방과 나아가 만성거부반응을 예방하는 방법이 된다 만성거부반응의 치료로 앞으로 transforming growth factor beta가 사용될 수 있을 것으로 기대된다 그 외 재발성 사구체신염, 만성 CsA 신독성, 고혈압 등이 만성 이식신 기능소실의 원인이 되고 있다

3. 환자 생존율

조기 사망률은 과거 5~10% 정도로 높았으나 지금은 이식후 3개월 이내 사망률은 1% 미만으로 감소되었다(Berthoux et al, 1995) 이와같이 조기 사망률의 감소로 인해 과거에는 고령환자의 이식을 꺼렸으나 지금은 60~65세의 고령환자에서의 이식도 그 수가 증가하고 있다 앞으로 65~71세 사이의 환자도 이식의 대상에서 제외되지 않을 전망이다 후기 사망의 주된 원인은 심맥관계질환, 감염증, 악성종양, 만성간질환등이나 이중에서 심맥관계질환이 가장 중요한 사인으로 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 스테로이드 장기사용 등이 거론되고 있다 따라서 심맥관계 사인을 줄이기 위해서는 고혈압 및 다른 위험인자의 치료가 무엇보다 중요하다 그 외 항혈소판 제제, 저용량 아스피린 등이 심맥관 사망을 예방하는데 도움이 되고 있다

거부반응을 방지하기 위한 면역억제요법은 필연적으로 환자의 면역체계를 약화시켜 중독한 기회감염과 암을 유발한다 최근 면역억제요법의 발달로 과거에 비해 중독한 감염의 발생이 감소되었으나 감염은 여전히 이식환자의 사망과 이병에 중요한 원인이 되고 있다

감염질환에 의한 사망을 줄이기 위해서는 바이러스, 진균, 원충질환의 조기진단과 치료가 필수적이다 최근 PCR의 발달로 감염질환의 조기진단이

가능하게 되었고, 작용기전이 보다 특이적이고도 강력한 약제의 개발은 감염질환의 치료에 매우 효과적일 것으로 기대된다. 이식후 문제가 되는 거대세포 감염은 곧 예방과 치료가 가능할 것으로 예상되며, 현재 문제로 대두되어 있는 C형 간염 바이러스 감염도 머지않아 백신이 개발될 것으로 기대된다 앞으로 적절한 면역억제요법과 감염에 대한 환자의 방어력을 세포 내지 분자 수준에서 감시할 수 있는 방법이 개발되고, cytokine 특이한 세포성분을 채용함으로써 감염질환에 대한 환자 개체의 방어력을 증가시킬 수 있을 것으로 전망된다

4 새로운 면역억제제

최근 강력한 면역억제효과를 가진 것으로 알려진 수종의 새로운 면역억제제들이 현재 동물실험의 단계를 마치고 임상에 사용되고 있어 이식 성공률은 더욱 향상될 것으로 기대되고 있다 이들 약제들은 단독사용으로도 면역억제 효과가 우수할 뿐만 아니라 현재 사용되고 있는 CsA와 병용할 때 상승효과가 있으므로 기존 사용되고 있는 면역억제요법에 일대 변화가 일어날 것으로 예상된다 새로이 개발된 면역억제제중 대표적인 약제를 소개해 본다

1) FK-506 (Tacrolimus)

일본 후지사와 제약회사에서 개발된 FK-506은 토양의 곰팡이에서 추출된 macrolide계 항생물질로 거의 대부분이 간에서 대사 되고 1% 미만이 담즙이나 신장으로 배설된다 FK-506의 작용기전은 T세포 결합단백에 결합하여 림프구 기능에 중요한 역할을 하는 interleukin 2나 다른 lymphokine 생성을 억제한다 FK-506의 면역억제효과는 CsA와 비슷하지만 실험관 실험에서의 혼합 림프구배양반응 억제, 세포독성 T세포생성, T세포의 IL-2 수용체 표현 등에서는 CsA보다 10~100배 강력한 것으로 알려지고 있다(Thomson, 1990) FK-506은 B세포 활성화를 억제하는 작용에 있어서도 CsA보다 강력하다 FK-506은 CsA와는 달리 심장 및 신장이식의 거부반응의 구조요법으로도 효과적이다 특히 FK-506은 산이식의 경우 CsA보다 효과적인 것으로 알려지고 있다. 그러나 신장이식의 경우 FK-506을 사용할 때 이식신 생존율은 CsA 사용 때와 성적이 동일한 것으로 보고되고 있다 FK-506의 부작용은 위장관계장애, 신경독성, 신독성, 당 불내인성 등 CsA의 것과 매우 유사하다 그러나 FK-506은 CsA

에서 볼 수 있는 고콜레스테롤혈증, 고뇨산혈증은 관찰되지 않으며 고혈압 및 중독한 갑염증의 빈도는 CsA보다 낮은 것으로 알려져 있다 앞으로 FK-506과 CsA의 신장 및 간장이식에의 잘 대조된 임상연구 결과가 곧 나오게 되면 이 면역억제제의 전망이 명확하게 될 것으로 기대되고 있다

2) Mycophenolate Mofetil(Mycophenolic acid, RS-61443)

현재 면역억제제로 사용되고 있는 mycophenolic acid(MPA)는 곰팡이에서 추출된 항생제로 개발 초기에 RS-61443으로 명명되었다 mycophenolate mofetil은 MPA의 ethyl ester 형으로 경구투여로 흡수되어 곧 바로 탈ester화되어 MPA로 전환되고 이것은 결국 간에서 MPA-glucuronide로 전환된다 MPA-glucuronide는 guanosine monophosphate 합성을 억제하여 결국 T, B세포의 항체합성과 세포독성 T세포 생성을 억제한다 동물실험에서 이 약제는 CsA와 상승작용이 있고 피부, 심장, 신장의 생존율을 증가시키는 것으로 알려졌다

최근 출판된 미국과 유럽에서 시행된 다센터 공동연구(European mycophenolate mofetil cooperative study group, 1995 ; US renal transplant mycophenolate mofetil study group, 1995)에서 이식후 6개월 이내의 거부반응의 빈도가 대조군에 비해 유의하게 낮았다는 성적이 나와있다 1일 용량은 2~3g으로 2g보다 안정성이 있는 것으로 알려지고 있다 시행된 임상연구 결과에 의하면 신장과 간장이식의 생존율을 뚜렷이 향상시키고 알려졌다 이 약제는 또한 급성거부반응의 구조요법(rescue therapy)으로 쓰이며 스테로이드나 OKT3 치료에 저항하는 난치성 거부반응의 치료에서 69%에서 효과적이었다는 보고가 나와있다(Sollinger, 1992 ; Sollinger et al, 1993) 또한 이 약제는 동물실험에서 만성거부반응을 억제하는 것으로 알려져 주목을 받고 있다 부작용은 놀랍게도 거의 없는데 대량사용시 오심, 구토, 성출혈, 백혈구감소증이 보고되어 있다

3) Rapamycin

토양 곰팡이에서 추출된 macrolide계 항생제로서 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 등의 cytokine에서 signaling을 억제하고, T세포 증식의 강한 억제작용이 있다. Rapamycin은 CsA와 사용시 상승효과가 있으나 FK-506과 rapamycin은 세포내의 같은 immunophilin에 결합하여 작용이 나타나므로 이들 2약제 사

이에는 서로 길항작용이 있다(Sigal et al, 1991). 이 약제는 B세포 활성을 억제하고 T, B세포계의 성장을 강하게 억제하며 급속히 분열하는 흥선 세포(thymocyte)를 억제하는 특별한 작용이 있다. 동물실험에서 피부, 심장, 신장, 희장 이식에서 이식편의 생존율을 연장시키고 여러 자가면역질환을 억제하는 것으로 알려져 있다 쥐를 이용한 심장이식 모델에서 rapamycin은 CsA보다 50배, 그리고 FK-506보다 3배 강력하다(Sigal & Chang, 1990)

4) 15-Deoxyspergualin

이 약제는 토양세균에서 추출된 항암 항생제로 대식세포의 기능을 억제할 뿐 아니라 B세포 항체생성을 억제한다 초기 동물실험 결과에 의하면 여러 종류의 장기이식의 생존율을 증가시킴이 알려져 있다 임상시험결과는 대부분 일본에서 시행되었으며 현재 미국에서 임상시험이 진행 중에 있다. 이 약제는 혈연간 및 사체신 이식에서 거부반응을 예방하는데 효과적일 뿐만 아니라 ABO 혈액형 부적합한 혼여자와 환자사이의 신장이식에 시도되었으며 거부반응의 치료로도 사용되고 있다(Takahashi et al, 1991) 이 경우 특히 methylprednisolone과 병합이 더욱 효과적인 것으로 알려져 있다. 이 약제는 비경구용으로 두여되며 현재 미국에서 신장이식 후 초기 유도 면역억제제로 정맥주사로 사용되고 있다

5) Mizoribine

이전에 bredinin으로 명명되었던 항생제로 purine 대사에서 RNA와 DNA 합성을 억제함으로써 세포성 및 채액성 매개 면역반응에 영향을 미친다 면역억제 기전은 azathioprine과 거의 유사하나, 골수 억제 작용과 간독성이 경한 것으로 알려져 있다. 이 약은 현재까지 일본에서 10년 이상 사용되어 왔다. 이 약제는 동물실험에서 저용량의 CsA와 병용시 상승효과가 있음이 보고되어 있다 이 약제는 신장에서 배설되므로 신장기능장애가 있을 시 투여용량을 조절해야 한다

6) Brequinar sodium

이 약제는 수용성으로 위장관에서 급속히 흡수되며 생체 및 실험실 연구에서 T, B림프구에 대한 면역반응을 억제한다 DNA 및 RNA 합성에 필요 한 전구물질을 고갈시켜 pyrimidine 합성을 억제한다 실험동물과 이종이식에서 이식장기의 급성거부

반응을 예방하는데 효과적임이 알려져 있다 이 약제의 중요 부작용으로는 골수 및 위장관에 관련된 부작용이다

7) 단일클론항체

단일클론 항체의 대표적인 OKT3가 급성거부반응의 치료와 예방에 성공적으로 사용된 후 여러 종류의 새로운 항립프구 단일클론항체가 연구 개발되어 임상실험중에 있다

BMA 031은 쥐의 IgG2b 단일클론항체로 인간 림프구의 T세포 수용체에 작용한다 이 약제는 처음 투여시 소위 첫투여 반응(first dose reaction)은 없는 것으로 보고되어 있다 동물실험 및 임상시험에서 면역억제효과가 지속적으로 나타나는 것으로 보아 이 약제의 작용기전은 면역억제효과 보다는 면역조절효과로 이해되고 있다 OKT3와 마찬가지로 항쥐 인간항체를 만든다 OKT4(CD4) 단일클론항체는 쥐의 IgG2a 항인간 단일클론항체로 OKT3에 비해 첫투여 반응이 없는 장점이 있다 CD4세포는 초기 면역반응에 필수 불가결한 세포로서 OKT4항체는 현저한 면역억제효과가 있다 작용기전은 OKT4A가 CD4세포 수용체에 결합하여 CD4세포와 class II MHC항원과의 상호반응을 차단한다 면역반응에 필수적인 세포접착물질(adhesion molecule)에 대한 단일클론항체가 개발되어 효과를 판정하기 위한 임상실험중에 있다 항ICAM-1(CD54) 항체와 항LFA-1(leukocyte function associated molecule-1) 항체를 이용한 거부반응의 예방적 투여로 장기이식의 생존율이 유의하게 향상되었음이 보고되어 있다 이러한 단일클론항체의 도입은 거부반응의 치료와 예방에 있어 백혈구 표면의 접착을 억제함이 효과적임을 시사해주고 있다 또하나의 새로운 IL-2수용체(IL-2R)에 대한 단일클론항체는 IL-2R을 표현하는 최근 활성화된 림프구만을 선택적으로 견합한다

T세포중 일부 세포만이 외부항원을 인지하고 결합할 수 있는 세포표면 수용체를 갖고 있으며, 항원에 의해 자극된 T세포는 활성화되어 IL-2 lymphokine 분자를 생성한다 IL-2가 생물학적 효과를 나타내기 위해서는 세포표면 특이수용체 IL-2R와 결합해야만 된다 IL-2R은 55kd의 α chain과 75kd의 β chain으로 구성되어 있는데 항 IL-2R 항체는 IL-2R의 55-kd α chain(Tac)에 대한 단일클론항체로 IL-2에 유도되는 T세포증식을 억제한다 항 IL-2R 단일클론항체를 사용한 초기 임상보고는 급

성거부반응의 빈도에는 ATG(antithymocyte globulin) 사용 대조군과 차이가 없으나 보다 선택적인 면역억제요법이기 때문에 부작용과 감염의 발생빈도는 유의하게 낮은 것으로 보고되어 있다(Souillou et al, 1990)

8) 면역관용 유도

공여자 특히 면역관용의 유도는 인간의 장기이식의 이루기 어려운 최종 목표이다 쥐 실험에서 동종의 흉선 이식과 동시에 전신림프계조사를 하면 주요 조직적합성 장벽을 넘어 이식면역관용을 이룰 수 있다(Waer et al, 1990). 즉 이 경우 공여자의 자극세포에 대해 혼합림프구 배양반응이나 세포매개성 림프구용해 등의 반응이 거의 없어진다 주요 조직적합성 복합체(MHC)에 대한 이식면역관용은 혼합골수 chimera에 의해 이룰 수 있다(Sachs, 1990). 실험동물에게 방사선 치사량을 조사한 후 동종골수를 심으면 공여자의 이식항원에 대해 관용이 일어난다 이러한 방법들을 임상이식에 응용하기에는 준비요법이 지나치게 위험하기 때문에 제한점이 많다.

Barber등(Barber, 1990)은 사체신 이식에서 면역억제요법의 유도기에 CsA 및 스테로이드와 함께 골수를 정맥 주사한 대조된 임상연구에서 초기 거부반응의 빈도는 양군 차이가 없었으나 장기이식신생존율이 골수를 주사한 군에서 우수하였음을 보고하였고, 아라바마 대학에서는 사체 장기이식 환자에서 부분적 면역관용을 얻기 위해 공여자 항원으로서 골수를 주사하여 이식장기 생존율이 향상됨을 보고하고 있다 앞으로 골수 주입시기의 조절과 병용하는 면역억제제의 개선으로 이식신 생존율을 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다 장기간의 지속적인 이식면역관용을 이루기 위해서 앞으로 보다 많은 연구와 시일이 걸릴 것으로 예상된다

5 공여장기의 부족현상

새로운 면역억제제의 개발, 장기보존 및 조직적합검사의 발달로 인해 이식된 장기의 성공률이 괄목할만하게 향상됨에 따라 공여장기 부족현상은 더욱 심각한 국면을 맞이하고 있다 뇌사의 법적인정이 곧 공포될 것으로 기대되고 있는 우리나라라는 말할 것도 없지만 뇌사의 입법이 이미 되어 있는 구미 선진국에서도 공여장기의 부족현상은 마찬가지

로 심각하다. 이 문제의 가장 근본적인 해결책으로 보이는 이종이식은 금세기 내로 이루어질 전망은 희박하다 장기공여를 활성화하기 위한 선진국의 노력은 종합하면 Table과 같다. 장기공여를 활성화하기 위해 무엇보다 먼저 시행되어야 할 것은 장기이식에 관여하는 장기공여에 대한 중요성에 대해 의료인들은 물론 일반 대중의 교육이 무엇보다 중요하다.

공여자의 자격기준을 지금보다 다소 완화하여 고령, 당뇨병, 신기능이 정상인 고혈압부터 장기공여를 허용하는 것도 심각히 고려해야 한다. 이들로부터 공여받은 장기의 성공률이 좋다는 보고가 이미 나와 있다 비혈연관계 특히 부부간, 양자, 양부모-사이등 정서적으로 깊은 유대관계를 가진 경우 공여자로 받아들이는 것이다. 최근 Terasaki 등(Terasaki et al, 1995)의 성적에 의하면 부부간의 신장이식의 생존율이 부모-자신간의 생존율과 동일하게 높음을 보고한 바 있다

또 다른 하나의 방법으로는 일부 국가에서 시행되고 있듯이 병원에서 뇌사지경에 빠진 모든 환자의 가족에게 병원행정당국이 장기공여에 대한 설명과 동의를 의무적으로 시행하는 것을 입법화하는 방법이다 본인이 불의로 사망하게 될 때 장기기증을 꺼리는 사람은 미리 등록하여(presumed consent) 이러한 증명시가 없는 사람이 갑자기 사망할 경우 동의 없이 바로 장기를 적출하여 이식하는 방법으로 동양권에서는 싱가폴, 구라과에서는 오스트리아, 벨지움, 프랑스 등에서 실시하여 큰 효과를 거두고 있다 장기제공자에게 경제적 보상을 해주는 방법 등 여러가지 방안이 현재 시행되고 있다

6. 이종이식

핏츠버그대학의 Stazi 박사 팀에 의해 비비(원숭이의 일종)를 이용한 이종이식이 몇차례 시도되었다. 아직 만족할 만한 성공을 이루지는 못했지만 이종이식은 이제 과거 공상과학소설과 같은 단계를 훨씬 뛰어넘어 실현 가능성성이 엿보이고 있다. 현재 이종이식에 관한 연구가 활발하게 전개되고 있으며 국제학회가 결성되어 금년 들어 4회 국제 이종이식 학회가 열리고 있다 분자생물학, 면역학의 눈부신 발달은 머지않은 장래에 이종이식이 실현될 수 있을 것으로 기대되고 있다 아마도 21세기의 초반에 가능할 것으로 내다보는 견해가 적지 않다.

7. 결 론

지난 10년간 면역생물학과 면역약리학의 급속한 발전에 힘입어 앞으로 장기이식분야의 전망은 밝다. 새로운 면역억제제, 특이성이 다른 여러 종류의 단일클론항체의 개발과 유전공학의 발달로 이식 특이 면역관용의 유도와 이종이식이 2000년도 초에는 가능할 것으로 기대된다.

Reference

- Barber WH. · Induction of tolerance to human renal allografts with bone marrow and antilymphocyte globulin *Transplant Rev* 1990 ; 4 : 68.
- Berthoux F, Alamartine E, Diab N, et al . The future and the prospective development of renal transplantation *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10(S6) : 134 – 136
- European mycophenolate mofetil cooperative study group . Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995 ; 345 : 1321 – 1325
- First MR . Transplantation in the nineties. *Transplantation* 1992 ; 53 : 1 – 11
- Frei U, Brunkhorst R, Schindler R, et al . Present status of kidney transplantation *Clin Nephrol* 1992 ; 38 : S46 – S52.
- Margeiter R, Bosmuller C, Spielberger M, et al . Primary dysfunction of renal allografts as a risk factor *Transplant Proc* 1990 ; 22 : 1373 – 1374
- Sachs DH. . Antigen-specific transplantation tolerance *Clin Transplant* 1990 ; 4 : 78
- Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH, et al . RS – 61443 Rescue therapy in refractory kidney transplant rejection *Transpl Proc* 1993 ; 25 : 698 – 9
- Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH, et al . A multicenter study for refractory kidney transplant rejection . RS – 61443 (mycophenolate mofetil) *Ann Surg* 1992 ; 216 : 513 – 9
- Soullou JP, Cantarovich D, Mauff BL, et al . Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor(33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts

- fts. *N Engl J Med* 1990; 322: 1175-1182
- Sigal NH, Lin CS, Sickierka TJ: Inhibition of human T-cell activation by FK 506, rapamycin, and cyclosporine A. *Transplant Proc* 1991; 23(Suppl 2): 1
- Sigal NH, Chang JY: Rapamycin: a new immunosuppressive macrolide. *Transplant Immunol Lett* 1990; 7: 12.
- Takahashi K, Tanabe K, Ooba S, et al.: Prophylactic use of new immunosuppressive agent, deoxyspergualin for ABO incompatible or preformed antibody positive donors. *Transplant Proc* 1991; 23: 1078
- Terasaki PI, Cecka JM, Gzerston DW, et al.: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333.
- Thomson AW: FK-506. Profile of an important new immunosuppressant. *Transplant Rev* 1990; 4: 1-13
- US renal transplant mycophenolate mofetil study group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232.
- Waer M, Palathumpat V, Sobis H, et al.: Induction of transplantation tolerance in mice across major histocompatibility barrier by using allogeneic thymus transplantation and total lymphoid irradiation. *J Immunol* 1990; 145: 499