

폐이식 환자에서의 면역 억제 요법과 합병증

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김 중 곤

1950년 처음으로 불란서의 Henri Metras에 의해 개에서의 폐 이식술이 보고되었고, 사람에서의 폐 이식은 1963년에 처음 시도되어 18일 정도 생존하였다. 그 후 20년간 사람에서의 폐이식이 시도되었으나 성공적이지는 못하였는데, 이는 초기 거부 반응과 기관지 문합의 실패와 감염에 기인하였다. 1983년 처음으로 토론토 폐 이식팀에 의해 사람에서의 폐 이식이 성공하였고, 이후로 면역 억제 요법, 수술기법, 폐 이식 조직의 보관술등이 개선되어 매년 폐 이식 수와 성공률이 증가하고 있다.

폐 이식은 다른 장기의 이식과 특징적으로 다른점이 있다. 첫째는 장기 이식시 전신 동맥혈류(systemic arterial supply)가 형성되지 않는다는 점이다. 이로 인해 이식 폐의 허혈이 초래될 수 있다. 둘째는 여러 이식된 장기중 폐만이 신체 외부와 직접 접촉하게 되는 장기로 항상 병원체에 노출되어 있어 감염의 위험이 높다.

1. 이식의 종류

- 1) 자가이식 (autograft, autogeneic graft) : 자기 자신에서 유래된 이식 조직
- 2) 동종동형이식 (syngeneic homograft, isograft) : 동일 종내에서 유전적으로 동일한 이식 조직 (예: 일란성 쌍생아간의 이식)
- 3) 동종이식 (allograft, homograft) : 동일종 내에서 유전적으로는 다른 이식 조직으로 임상적으로 가장 중요한 이식면역학의 대상이다. 대부분의 폐이식이 동종이식이다.

4) 이종이식 (xenograft, heterograft) : 타종에서 유래한 이식 조직

2. 동종이식 거부반응의 기전 (Mechanisms of Allograft Rejection)

동종이식 거부반응은 발생 시기와 조직병리학적 소견상 크게 세가지 양상으로 분류할 수 있다.

1) Hyperacute rejection

이식된 장기내로 혈류의 재순환이 시작한 직후 발생한다. 이는 장기 수용자에게 이미 형성되어 있는 장기 제공자에 대한 항중항체, 즉 항 ABO 항체, 항 class I HLA 항체 등에 의한 것으로, 항체가 혈관 내피 세포에 반응, 보체계를 활성화시키고, 혈전을 형성시켜 이식 조직을 파괴시킨다. 이에 대한 치료책은 없으나, 이식 전에 장기제공자와 수용자사이의 ABO혈액형 적합도 등을 검사함으로써 방지할 수 있다. 폐이식 후에 이와 같은 거부반응이 나타날 수는 있으나, 아직 보고된 것은 없다.

2) Acute rejection

이식장기내 항원의 자극에 대해 수용자의 면역기관이 반응을 하여 나타나는 거부반응으로, 이식후 3일에서 수년후에 발생한다. 세포성 면역과 체액성 면역이 급성 거부반응에 관여하나 주로 세포성 면역에 의한 다. 항원, 주로 HLA 항원의 자극을 받은 T 림프구는 IL-2의 분비, IL-2 수용체의 발현등을 증가시켜 CD4+,

CD8+ T 림프구를 증식, 활성화시키고, 또 B 림프구를 활성화시켜 항체를 생성케 함으로써 cytotoxic T cell 이나 항체에 의해 이식 장기가 거부된다. 장기 이식시 사용되는 면역 억제 요법은 주로 급성 거부 반응의 발생을 방지하거나 회복시키기 위한것이다.

3) Chronic rejection

이식장기내에 지속성 혈관염에 의한 허혈, 섬유조직 증식, 장기기능 상실을 특징으로 하는 거부반응으로 장기 이식후 수개월 또는 수년후에 나타난다. 정확한 발생 기전은 확실치 않으나 반복되는 급성 거부반응에 의한 반흔, 만성 허혈에 의한 섬유화, 준임상적 면역반응에 의한 섬유화에 의한다고 생각. 서서히 진행되며, 면역 치료에 잘 반응하지 않아 후기 이식 실패의 주된 원인이 된다. 폐이식에서의 만성 거부반응은 bronchiolitis obliterans 로 나타난다.

3. 거부반응의 진단 및 치료

현재 폐이식후에 여러 면역 억제 요법이 시행되고 있지만 거부반응은 매우 자주 발생하고 있어 대부분의 수용자가 최소한 1회 이상의 급성 거부반응을 경험한다. 급성 거부반응은 처음 3주내에 평균 2회 발생하고, 첫번째는 이식후 5-8일째에, 두번째는 2주말경에 발생하였다. 또 장기간 생존한 환자의 25%에서 만성 거부반응이 나타났다. 급성 거부반응은 치료에 잘 반응하여 쉽게 회복이 되며 치사율도 낮으나, 만성 거부반응은 치료에 잘 반응하지 않으며 사망율도 높다.

거부반응의 치료에서 가장 중요한 점은 조기 진단이다. 이론적으로는 임상적, 조직학적 또는 면역학적으로 진단이 가능하나, 불행히도 면역 억제 요법의 적당성과 거부반응의 진단을 위한 면역학적 검사법이 마련되어 있지 않아 현재로서는 임상적 및 조직학적 기준이 진단에 이용되고 있다(table 1).

- 1) 임상증상 : 발열, 마른 기침, 호흡곤란, 폐기능의 저하가 나타나면 항시 급성 거부반응을 의심해야 한다.
- 2) 흉부방사선검사 : 폐문주위의 음영, 폐하부의 침윤, 중격선(septal line)이 나타나며, 정상 소견을 보이는 경우도 있다.
- 3) 조직검사 : 기관지경검사를 통한 조직검사로 거부반응을 진단하나 진단 성공률에는 차이가 크다. 한번 기관지경 검사시 4-10곳에서의 생검이 필요하다

Table 1. Clinical Criteria for the Diagnosis of Rejection

Temperature	: rise>0.5 C above stable baseline
Oxygenation	: Fall>10 mmHg below stable baseline
Radiograph	: New or changing infiltrate
Spirometry	: Fall in FEV1>10% below stable baseline
Infection	: excluded
Response to treatment with methylprednisolone	

나 95%의 신뢰성을 갖기 위해 20군데에서의 조직 생검을 추천한다. 조직검사상 기관지 주위와 혈관 주위에 림프구의 침윤이 나타난다.

4) 폐기능 검사 : 급성, 만성 거부반응과 bronchiolitis obliterans 의 진단에 이용된다. 소기관지 기류(FEF 25-75)에 변화가 나타난다.

5) Technetium 99 macro aggregated perfusion scan : perfusion이 감소되어 나타난다.

6) 기관지폐포 세척액의 분석

7) 면역학적 표식인자 : 혈청내 IL-2 수용체

4. 면역 억제 요법

폐 이식술후에 사용되는 면역 억제 요법은 폐 이식 팀에 따라 조금씩 다르나, 공통적으로 면역 억제 요법을 3단계-유도(induction)요법, 유지(maintenance)요법, 거부반응의 치료-로 나눌 수 있다(table 2).

면역억제의 유도에는 cyclosporine, corticosteroid와 azathioprine 이 사용되나 이식 초기(7-10일)에는 수술부위, 특히 기관지문합 부위의 회복을 위하여 corticosteroid의 사용을 지양하고 대신에 anti-lymphocyte 제제인 antilymphocyte globulin(ALG), antithymocyte globulin(ATG)나 OKT3를 사용한다.

유지요법으로는 북미와 유럽팀에서는 cyclosporine, corticosteroid, azathioprine 을, 일부 영국팀에서는 cyclosporine 과 azathioprine 만을 사용하고 있으나, 일반적으로 cyclosporine, corticosteroid, azathioprine 을 사용하는 triple regimen 이 사용되고 있다.

거부반응의 치료시에는 high-dose corticosteroid (methylprednisolone 0.5-1.0 g)를 3일간 투여하고, prednisone으로 점차 감량한다. 이에 대해 반응하지 않을 때에는 anti-lymphocyte 제제인 ALG, ATG 나 OKT3를

Table 2. Immunosuppressive Drug

Phase	Drugs
Induction	Cyclosporine Azathioprine Corticosteroid ALG or ATG or OKT3
Maintenance	Cyclosporine Azathioprine Prednisone
Rejection treatment	Corticosteroid or ALG or OKT3

사용한다. 만성 거부반응시에는 high-dose corticosteroid, azathioprine 과 anti-lymphocyte 제제인 ALG, ATG 나 OKT3 를 포함하는 강력한 면역 억제 요법을 사용한다.

5. 면역억제제의 작용기전과 독성

1960년대 초에 azathioprine 과 corticosteroid 를 면역억제제로 사용하여 신장 이식의 성공률이 좋아졌고, 1980년대에 cyclosporine 이 면역억제제로 도입됨으로써 심장, 폐, 췌장, 간등 여러 장기의 이식 성공률이 극적으로 향상되었다.

1) Cyclosporine

Cyclosporine 은 Tolypocladium inflatum 라는 진균에서 추출된 11개의 아미노산으로 구성된 cyclic peptide 로, 주로 T 림프구에 작용한다. 특히 helper T 림프구의 IL-2 생성을 억제시킴으로써 이식조직에 대해 거부반응을 일으키는 세포들의 생성 및 분화를 억제시킨다. IL-2 수용체의 발현이나 식세포의 기능에 대해서는 영향을 미치지 않으며, 골수 억제 효과도 없다.

Cyclosporine 은 경구용과 정맥용이 있는데, 위장관에서의 흡수는 불안정하고 일정치 않다. 복용후 3.5 시간후에 최고치에 도달한다. 경구투여시 정맥주사시보다 약

Table 3. Cyclosporine Drug Interactions

Drugs increasing Cyclosporine Levels	Drugs decreasing Cyclosporine
Erythromycin	Corticosteroid
Ketoconazole	Phenytoin
Calcium channel blockers	Phenobarbital
Androgens	Carbamazepine
Oral contraceptives	Rifampin
Metoclopramide	

1/3의 약작용력이 나타나므로 경구투여시에는 정맥주사량의 3배를 사용한다. 혈중 cyclosporine 의 33-47%는 혈장내, 4-9%는 림프구에, 5-12%는 과립구에, 41-58%는 적혈구에 존재하고, 특히 고농도에서는 백혈구나 적혈구내 농도가 포화상태가 된다. 혈장내에서는 90%가 lipoprotein에 결합된 상태로 존재한다. Cyclosporine 의 반감기는 약 19시간이며, 6%정도만이 소변을 통해 배설되고 대부분이 담즙을 통해 배설된다. Cyclosporine 은 간의 cytochrome P-450 system에 의해 대사된다. 이 system에 영향을 미치는 약물을 투여하면 cyclosporine 의 농도가 달라질 수 있으므로 이런 약물을 사용시 cyclosporine 의 혈중 농도를 잘 관찰하여야 한다(table 3). Cyclosporine 의 혈중 농도를 측정시에는 전혈(whole blood)이나 혈장(plasma)내의 농도를 측정하며, 측정 방법으로는 HPLC나 RIA가 이용되고 있다.

Cyclosporine 은 면역억제상태를 유도(induction) 및 유지(maintenance)시키는데 주로 사용된다. 폐이식 직후 면역억제상태를 유도하기 위해 2.5mg/Kg/D의 cyclosporine 을 정맥주사하여 고농도(whole blood 농도 1000ng/ml)를 유지시키고, 점차 경구 투여(정맥주사량의 3-4배)로 전환시킨다. 약 4주후에는 whole blood 농도가 500-700ng/ml이 되도록 cyclosporine 의 투여량을 감소시켜 면역억제 상태를 유지한다. Cyclosporine 의 적정 농도를 얻기 어려운 경우에는 erythromycin 125 mg을 하루 3회 투여하여 cyclosporine 의 대사를 억제시킨다.

Cyclosporine 에 의한 독성으로는 1) 신독성: 제일 중요한 독성으로, cyclosporine 을 투여받은 환자의 25-75%에서 나타나며, 투여 용량에 비례하여 나타난다. 정확한 기전은 확실치 않으나 사구체 세동맥의 수축에

의한 신장 혈류 저하와 뇨세관에 대한 독작용에 의한 것으로 알려져 있다. Amphotericin B, trimethoprim/sulfamethoxazole, aminoglycoside, furosemide 등을 같이 투여하면 cyclosporine 에 의한 신독작용은 증가된다.

2) 고혈압: cyclosporine 을 투여받은 환자의 25-50% 에서 나타나는 심각한 독성으로, 신혈류의 감소와 sodium 의 배설 저하에 의한 것이다. 이러한 독성들을 방지하기 위해 수개월동안 이식장기를 잘 유지시킨 뒤에 cyclosporine 을 azathioprine 으로 대체시키기도 하나 거부반응이 일어날 가능성이 높아진다. 3) 신경독성: 두통, 진전, 지각이상, 경면, 착란, 경련, 혼수등의 증상이 나타나며, 이런 증상은 혈중 cholesterol 치가 낮을때 증가하여 나타난다. 4) 기타: 과K혈증, 다모증, 간독성, gingival hyperplasia, 광과민증 등이 나타난다.

2) Corticosteroid

Corticosteroid 에 의한 항염증 효과는 잘 알려져 있으나, 이런 기능의 molecular 기전에 대해서는 알려져 있지 않다. Corticosteroid 는 림프구 감소증과 림프구를 림프조직으로 재배치 시키고, T 림프구의 증식과 IL-2 생성을 억제시키는데 이런 작용은 corticosteroid 가 T 림프구에 직접 작용하거나, monocyte 에서 분비되는 IL-1과 같은 cytokine 의 분비를 억제해서 나타난다. 또 대식세포의 식작용을 억제하며, 중성구의 탈과립을 억제시킨다.

Corticosteroid 는 면역억제상태의 유도 및 유지와 거부반응의 치료에 사용되고 있다. 폐이식 초창기에는 기관지 봉합부위의 파열을 우려하여 폐이식 직후에 corticosteroid 를 투여하지 않았으나 최근에는 bronchial omentopexy 를 도입하여 기관지의 봉합이 잘 되어 면역억제의 유도시에도 corticosteroid 를 사용한다.

Corticosteroid 에 의한 부작용으로 1) 감염 : 다른 면역억제제들보다 감염에 대한 저항력을 더욱 약화시킨다. 감염시 증상들을 약화 또는 은폐시켜 감염의 진단이 지연될 수 있다. 특히 경한 복통이나 두통을 호소시 복막염이나 뇌막염을 의심하여야 한다. 2) insulin-resistant hyperglycemia 3) 위장관 출혈 4) wound healing 의 장애 : 수술부위 특히 기관지 봉합부위의 회복을 지연시킨다.

3) Azathioprine

Azathioprine 은 purine analogue 로, 간에서 6-mercaptopurine (6-MP)으로 대사되고, 이 6-MP 는 주로 골수세

포와 같이 빠르게 분열 증식하는 세포의 DNA 나 RNA 의 합성을 억제시킴으로써 세포의 증식을 억제시킨다. Azathioprine 은 이식 항원에 대해 반응하는 항원 특이 T 림프구나 B 림프구의 증식과 분화를 억제시킴으로써 면역억제 효과를 나타낸다.

Azathioprine 은 1960년대에 corticosteroid 와 같이 투여하여 신장 이식 환자의 면역억제에 좋은 효과를 나타냈으며, cyclosporine 이 면역억제제로 도입된 후로는 면역억제의 유도와 유지에 보조제로 사용되고 있다. 그러나 azathioprine 을 사용하면 cyclosporine 과 corticosteroid 의 사용량을 줄일수 있고, 이로 인해 이들 약제의 독성을 감소시키는 효과가 있다. 특히 cyclosporine 과 corticosteroid 만을 사용한 환자의 50% 이상에서 발생하는 obliterative bronchiolitis 가 azathioprine 을 첨가하면 발생률이 20% 정도로 감소된다.

주된 부작용은 골수 억제와 간독성이다. 골수 억제는 용량에 의존적이며, 백혈구 수를 검사함으로써 골수 억제 부작용을 감지할 수 있다. 백혈구감소증은 azathioprine 을 감량하거나, 일시적으로 중단하면 회복된다. 간독성 증상이 나타나면 비슷한 anti-metabolite 인 cyclophosphamide 를 대신 사용할 수 있다. 이외에도 nonmelanoma 피부암이 발생할 수 있다.

4) Polyclonal antilymphocyte 제제

1968년에 처음으로 장기 이식후 면역억제에 사용되었는데, antilymphocyte globulin (ALG)과 antithymocyte globulin (ATG)이 있으며 이들 각각은 림프구 또는 T 림프구만을 제거하여 면역반응을 억제시킨다. ALG와 ATG 는 주로 장기 이식직후의 면역억제의 유도와 급, 만성 거부 반응의 치료에 사용되고 있다.

부작용으로는 발열, 오한, 고혈압, 소양증등이 나타나며, 세포면역을 현저히 약화시켜 바이러스 감염 특히 cytomegalovirus (CMV) 감염의 위험성이 증가하게 된다. ALG 나 ATG 는 말이나 염소에서 만들어진 이종 단백질로 반복 투여하면 이에 대한 항체가 생겨 serum sickness 가 발생한다. 대부분의 ALG 에 혈소판과 교차반응하는 항체가 들어 있어 혈소판 감소증이 나타난다.

만들어진 제품마다의 면역 억제력이 일정치 않아 환자에게 투여하는 용량이 일정할 수가 없다는 문제점이 있다.

5) OKT3

OKT3는 사람 T 림프구의 CD3 E chain에 대한 마우스의 단클론항체로 1981년 처음으로 임상에도입되었다. OKT3는 정맥주사시 말초혈액내의 T 림프구를 빠른 속도로 제거시켜 면역반응을 억제시킨다. 그러나 림프절내의 T 림프구는 완전히 제거시키지는 못한다. OKT3는 폐이식시 면역억제의 유도과 급성 거부반응의 치료에 사용된다. 면역억제 유도시에는 ALG와 마찬가지로 7 또는 14일 동안 투여한다. OKT3의 거부반응 치료율은 90-95%, 다량의 corticosteroid의 치료율은 65-75%로, OKT3가 가장 강력한 급성 거부반응 치료제이다.

정맥주사시 일시적으로 T 림프구를 활성화시켜 IL-2, IL-6, IFN-g, TNF와 같은 lymphokine이 분비되어 OKT3에 의한 급성 독성이 나타난다. 이런 독성은 corticosteroid, acetaminophen, 항히스타민제를 미리 투여하여 줄일 수 있다. 세포면역을 현저히 약화시켜 바이러스 감염 특히 cytomegalovirus(CMV) 감염의 위험성이 증가하게 된다. 이외에 폐부종, 발열, 경련등이 동반될 수 있다. OKT3를 반복 투여하면 이에 대한 항체가 생겨 OKT3의 효능을 저하시킨다.

6. Bronchiolitis Obliterans

Bronchiolitis obliterans(OB)는 폐이식의 만성 거부반응과 거의 동의어로 사용되고 있는 모세기관지의 파괴를 유발하는 소기관지의 염증성 질환으로 폐이식후 2개월에서 수년후(평균 8-12개월후)에 발생한다. 상기도 감염이나 기관지염과 비슷한 증상을 나타내며 실제 바이러스감염후에 발병하기도 한다. 증상은 빠르게 진행되며, 저절로 좋아지는 경우는 없다. OB는 폐이식의 후기 합병증중 제일 문제가 되며, 주된 후기 사망 원인이다. 이 질환의 병인은 확실치 않으나, 반복되는 급성 거부반응과 CMV 감염이 OB의 발생과 밀접한 관계가 있다고 한다.

진단은 임상증상, 폐기능검사, 병리학적 소견에 의한다. Airflow가 저하되면 거부반응을 의심하게 되며, FEV1이 평소보다 10%이상 감소하면 의미있다. OB가 의심되면 조직학적 확인이 필요하나 OB의 과정이 폐 전체에 골고루 진행되지 않기 때문에 기관지경을 통한 생검의 sensitivity는 5-100%로 매우 다양하고, 생검소견의 specificity도 낮다. 조기 진단에 가장 민감한 검사는

폐기능 검사 특히 forced expiratory flow(FEF 25 to 75)를 측정하는 것이다. 따라서 임상증상과 폐기능 검사소견이 OB에 합당하고 다른 원인이 배제될 수 있다면 폐생검 소견없이도 진단이 가능하다. 초기 진단시 steroid, azathioprine과 항림프구제제(ALG, ATG나 OKT3)를 사용하는 강력한 면역억제 요법에 의해 OB의 진행을 역전시킬 수 있으나 진단이 늦으면 면역억제 요법에 의해서도 회복되지 않는다.

7. 감염

현재 사용되고 있는 면역억제 요법은 항원에 특이한 것이 아니어서 거부반응뿐 아니라 감염에 대한 저항력도 억제시키므로 항상 감염의 위험을 갖고 있다. 따라서 폐이식 환자에서는 거부반응의 억제와 감염에 대한 저항력 사이의 균형을 유지하도록 하여야 한다.

1) 박테리아 감염

박테리아 감염에 대한 저항은 중성구(neutrophil), 대식세포(macrophage)나 항체(체액성면역)에 의한 것으로 T 림프구는 별로 관여하지 않는다. Cyclosporine이나 OKT3와 같이 T 림프구의 기능을 억제하거나 T 림프구를 제거하는 면역억제제의 사용시에는 박테리아에 대한 저항력이 약화되지 않으나 Azathioprine이나 corticosteroid는 박테리아에 대한 저항력을 약화시킨다.

2) 진균감염

폐이식 1-2개월내에 잘 발생한다. 다량의 corticosteroid 투여, 광범위 항생제 투여, 반복되는 수술에 의해 진균감염의 위험이 증가한다. Candida가 제일 흔히 감염을 일으키며, 주로 구강, 방광, 상기도에 감염을 일으키나 전신적으로 amphotericin 투여를 요하지는 않는다. 그러나 폐렴, 복강내 감염등과 같이 심한 경우에는 전신적 amphotericin의 투여를 필요로 한다. Aspergillus와 Cryptococcus에 의한 감염시 사망률이 높다. 특히 Aspergillus에 의한 감염은 공사장 먼지에 노출된 환자에서 잘 발생할 수 있으므로 이러한 환자가 있는 병원에서는 병원 개보수시에 주의하여야 한다. Amphotericin을 투여시 nephrotoxicity를 유의하여야 하며, 특히 cyclosporine과 같이 투여시에는 synergistic하므로 주의하여야 한다. Candida나 Cryptococcus의 치료시 amphotericin 대신에 fluconazole을 사용 하지만 이는

fungicidal하기 보다는 fungistatic하다.

3) 바이러스 감염

바이러스 감염에 대한 면역반응은 이식에 대한 급성 거부반응과 마찬가지로 cytotoxic T cell에 의한 것이다. 따라서 거부 반응에 대한 면역 억제 요법시 바이러스 감염이 중요한 문제가 되는 것은 당연하다.

면역 억제 요법을 받고 있는 이식환자에서 가장 흔하고 중요한 감염이 cytomegalovirus(CMV) 감염이다. 특히 OKT3, ALG, ATG 치료를 받고 있는 환자에서 감염의 위험이 크다. 감염 경로로는 1) 이미 감염이 되어 잠복기(latent) 감염상태에 있는 이식 환자가 면역 억제 요법후 1-4개월내에 다시 나타나는 감염. 이는 일차 감염 환자에서보다 증상이 덜 심하다. 2) 일차 감염: CMV에 감염된 사람의 폐를 이식 받아서 나타나는 감염 3) 드물지만 CMV에 감염된 혈액제제를 투여 받아 생기는 감염이 있다. 감염시 폐렴, 간염, 신장염, 위장관 출혈등의 증상이 나타나며, 발열, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 비정형 림프구등이 나타난다. 증상이 심하지 않은 경우는 별 치료 없이 자연 치유되나 심한 감염 시에는 ganciclovir를 치료제로 사용한다. 예방적으로는

ganciclovir, CMV 면역글로블린, 다량의 acyclovir를 사용한다.

이외에도 herpes simplex virus, varicell-zoaster virus의 감염증이 나타나기도 한다.

4) 기생충감염

Pneumocystis carinii에 의한 폐렴이 제일 흔한 기생충 감염이다. 장기 이식후 수개월 후에 나타나며, 발열과 함께 폐침윤이 나타난다. 치료에는 trimethoprim/sulfamethoxazole을 정맥 주사하며, 이에 과민 반응이 있으면 pentamidine을 사용한다. 예방적으로는 TMP/SMX를 소량 복용한다.

8. 장래 면역 억제 요법

사람의 면역반응에는 손상이 없이, 이식된 장기가 오랫동안 기능을 잘 유지하도록 하는 것이 장기 이식 면역억제 요법의 궁극적인 목표이다. 그러나 현재의 면역억제 요법으로는 이러한 목표를 달성할 수 없다. 향후 이식 항원 특이 면역 억제 요법이나 이식 항원 특이 관용을 유도하는 방법이 개발되어야겠다.