

장기이식의 발전 (The development of organ transplantation)

영남대학교 의과대학 일반의과학교실

서 보 양

서 론

장기이식의 성공은 의학역사상 하나의 획기적인 사건으로 받아들여졌다.

1950년대에 일관성 쌍생아 및 형제간 신장동종이식이 면역억제없이 시행하여 성공하였으나 그이후 실패를 거듭한 끝에 Burnet(1961)¹⁾는 New England Journal에서 “환자와 유전적으로나 항원적으로 서로 맞지 않는 조직이나 장기가 서로 다른 환경에서 생존하고 기능을 유지하는 방법에 대해서 많은 시도와 노력이 있었으나 현재의 전망은 성공이 매우 불확실하다”고 부정적으로 서술했으나 곧바로 이 개념이 면역억제방법의 개발로 바뀌어 신장이식이 보편화되었으며, 현재 세계적으로 약 12만여예에 이르고 있으며, 1963년 3월 1일 콜로라도대학의 Starzl²⁾에 의해서 인체의 동종간이식이 처음 시도된 이래 현재 9,000여예에 이르고 있으며 우리나라에서도 1988년 1예에서 성공적으로 시행된바 있다. 1967년 12월 3일 케이프타운 대학의 Bernard³⁾ 박사에 의한 첫 심장동종이식후 현재 12,000예에 이르고 있으나 우리나라에서는 시행예가 아직 없는 실정이다.

이외에도 페이지식(1963. 6. 11, Hardy), 췌장이식(1979. Lillehei), 소장이식, 골수이식 및 다장기이식 등이 현재 활발하게 진행되고 있다.

새로운 면역억제제의 개발로 이식은 더욱 보

편화되고 있으나 생존 공여자 특히 제3자 장기 공여문제, 사체장기 활용문제, 종교 및 문화적 인식차이 및 공여장기의 상품화 등 문제가 제기되고 있으며 특히 우리나라에서는 뇌사문제가 해결되지 못해 장기이식분야 발전에 지대한 장애를 초래하고 있어 이의 해결이 시급한 문제로 대두되고 있다.

본 저자는 우리나라에서 현재 많이 시행하고 있는 신장이식을 중심으로 장기이식발전의 과거, 현재 그리고 미래에 대해서 조명해 보고자 한다.

과거-역사

현대의학에서 장기이식의 역사는 과학지식의 급격한 성장이야기이기도 하며 임상의학에서 이 지식의 적용은 지난 반세기의 더 기적적인 이야기의 하나이다.

1902년 헝가리 외과의사인 Ullman⁴⁾은 동물 및 사람에서 신장자가이식 및 동종이식을 처음 시행했으며 불란서 외과의사인 Carrel(1908)⁵⁾은 1904년에서 1910년 사이에 나중 신장이식에 광범위하게 사용하는 혈관문합방법을 발전시켜 1912년 노벨상을 수상하게 되었다.

독일외과의 Schobe는 1912년 조직 및 장기이식 실패의 면역학적본질을 밝혔으나 이후 이식 면역학은 30년이라는 세월이 더 흘러, 1943년 Medawar⁶⁾ 교수의 피부이식보존으로 확립되었

으며 1953년 그는 활성화 후천면역 내성현상을 발표함으로써 미래장기이식의 면역학적 기초를 확립하여 노벨상을 수상하였다.

2차 세계대전중 네덜란드의 신장학자인 Kolff (1965)⁷⁾는 신부전 환자의 고통을 덜기 위해서 잘 알려진 투석 원칙에 기반을 둔 “인공신장기”를 고안해서 전쟁후 보스톤으로 이 기계를 가져가서 그 유용성을 인정 받게 되었다.

1952년 Hume 등⁸⁾에 의해서 인체 신장이식이 면역억제제 투여없이 다수 시행되어 현대이식의 장을 열게 되었다.

1954년 Boston과 Paris에서 첫 일관성 쌍생아 이식이 시행되었으며 1959년 유전학적으로 다른 일관성 쌍생아 신장이식이 역시 Boston에서 시행되었다. 이때 전신방사선 조사가 면역억제방법으로 시작되었는데 1959년 Hamburger⁹⁾ 교수는 이 방법으로 22개월의 장기생존예를 보고하였으나 전신방사선조사의 어려움은 대단해서, 새롭고 실제적인 면역억제방법을 추구하게 되었다.

1958-59년 Schwartz 등¹⁰⁾은 항암제의 하나인 6-mercaptopurine(6-MP)을 사용해서 항체 생산억제 및 약제에 의한 면역학적 내성에 대해 발표했다.

1960년 런던의 Calne¹¹⁾ 및 리치먼드의 Zukowski 그룹은 개에서 이식신장의 생존을 연장시키는데 6-MP의 유용성을 확증했으며 Hitchinger 등¹²⁾에 의해서 개발된 6-MP 유도체인 Azathioprine(Imuran)이 더 성공적이고 독성이 덜하다는 것을 증명했다.

1962년 보스톤그룹은 6-MP를 인체동종신장이식에 사용해서 첫 장기(long-term)생존을 얻었다.

Hitchinger와 Elion은 이약의 개발로 노벨상을 수상했으며 장기이식을 위한 면역억제약의 새 시대가 시작되었다.

1963년 Goodwin 등¹³⁾에 의해서 Steroid가 면역억제제로 부가되었다.

1964년 Duke대학의 Amos에 의해서 조직된 첫 국제 조직 적합성 연수회에서, Daussett에 의해서 백혈구항원, Walford에 의해서 백혈구항체, 그리고 Hirschhorn과 Bain에 의해서 혼합 임파구 배양자극이 증명되었다.

1965년 Starzl 등¹⁴⁾은 백혈구항원 짝짓기(matching)효과에 대한 경험을 발표하였으며 이후 생물 및 면역외과의들은 이 방법을 이용하기 시작했다.

임상 신장이식이 서서히 실험적 단계에서 말기 신장병의 대안으로 수용되었으며 사체공여 및 뇌사문제가 제기되었고 장기교환의 지역 및 국가적망이 발달하게 되었다.

1973년 Opelz¹⁵⁾와 Terasaki¹⁶⁾는 수혈효과의 유용성에 대해서 보고한 이래 수혈은 많은 센터에서 면역치료 계획안의 일부가 되었으며, 1980년 Salvatierra¹⁷⁾는 공여자 특수수혈(DST : Donor Specific Transfusion)의 탁월한 이식생존을 보고한 이래 보편화 되었다.

그 이후 이식신장의 생존을 연장하기 위해서 면역학적 거부반응을 변형시키는 Antilymphocytic globulin(ALG), Total lymphoid irradiation (TLI) 및 DR 항원 matching의 중요성 등의 방법들을 사용하게 되었다.

1976년 Borel 등¹⁸⁾이 Cyclosporine(CyA)의 보고로 이식면역학의 큰 변화가 도래했다.

1978년 Calne 등¹⁹⁾은 동물실험을 거친후, 사체공여자로 부터 신장동종이식환자에서의 CyA의 효과에 대해서 발표했는데 이 약제는 현재까지 임상에 사용하는것 중에서 가장 강력한 면역억제제인것으로 증명되었으며 이 약을 단독 또는 복합적 사용으로 환자나 이식신의 생존율이 괄목하게 증가됨으로서 장기이식의 새 시대가 시작되었다.

심장이식도 치료양식으로 정착되었으며 간이식도 현재 보편화되고 있다.

그러나 이식에 대한 사회적기대감의 증가, 환자선택, 생체공여자 및 제공장기의 배당에

다른 윤리적 문제가 의학적 사회적으로 대두되었다.

현 황

1970년대 증반은 이식분야의 발전은 적었으며 임상적으로나 실험적으로 정체상태였다.

이식의 임상결과는 개선되지 않았고 오히려 악화되었으며 임상결과에 있어 개선을 약속하는 새로운 정보가 거의 제시되지 못했다.

그러나 현재 장기이식분야에서 임상 및 실험 발전에 대해 재검토해 볼 때 최근 2-3년 동안은 이식발전의 가속화 및 장래를 약속하는 새로운 정보로 넘쳐있다.

본 저자는 최근 큰 발전을 이루고 있는 몇가지 주제에 대해서 조명해 보기로 하겠다.

I. 조직 적합성

Cyclosporine A(CyA)의 도입으로 지난 수년간 이식생존이 괄목하게 증가되었다.

사체신장이식인 경우 1년 70-90%, 2년 75-80%, 3년 66-78% 및 5년 55-70%의 이식생존율을 각각 나타내고 있다. 복합약제 투여시 이식생존율은 1년에 91%이고 환자생존율은 1년에 85-95%, 2년 90-96% 및 3-5년에 80-96%였다.

그러나 CyA의 사용증가로 조직적합성 짝짓기의 이점이 논란의 대상이 되고 있다.

Scandinavian 및 Houston의 양그룹은 HLA 짝짓기와 이식생존과는 무관하다고 주장하며, 반대로 Van Rood 등²⁰⁾은 유럽이식경험을, Opelz²¹⁾는 세계의 공동이식연구에서, UCLA의 Ciccirelli 등²²⁾은 세계 이식등록에서 CyA 사용시 HLA-B와 DR 짝짓기가 이식생존과 확실하고 강한 상관관계가 있다고 주장했다.

Van Rood는 단일센터 경험에서도 서로 다른 조직적소견, 거부반응빈도 및 신장기능을 나타내지만 결과는 강한 상관관계가 있으며 CyA사용시 개선된 이식생존의 이점은 1년에 10-23%였다고 주장했다.

결론적으로 CyA시대에서 위험인자로서 조직적합성도와 임상성적은 단기적 관점에서는 불확실하며, 장기적 결과도 아직 안 알려져 있지만 고도로 감각된 환자나 재이식을 기다리는 환자에서는 조직적합성 정도는 유용한 것으로 사료된다.

II. 수 혈

스칸디나비아그룹 및 Opelz¹⁵⁾의 공동연구에 의한 최근보고는 CyA치료 신장이식환자에서 이식전 수혈효과는 없으며 면역억제안에 부수적인 수혈의 시행에 대해서는 심각한 의문을 던졌다. 더 나아가서 수혈은 질병전파 가능성과 HLA항원에 대한 감각의 위험성 때문에 다산부와 재신장이식 후보자들에서 면역억제안의 하나로 시행했던 한때의 열기가 식어가고 있다.

그러나 ULCA등록에서 CyA치료군에서 수혈의 유익한 효과를 보여주고 있으며 1년 이식생존율이 10%나 증가했다고 보고했다.

이 수치는 전반적인 이식생존율의 증가 때문인지는 확실치 않지만 흑인 수여자(17%)에서 백인 수여자(8%)보다 더 증대한 효과를 발견했다.

또 수혈의 효과는 조기와 단기에 매우 유효하며 수혈회수에 따른 이득효과는 적고 일회 수혈은 남자와 다산여자에서 효과가 충분하다고 하나 이론이 분분한 실정이다.

Salvatierra 등¹⁷⁾의 최근 보고에서 O-1 match시 공여자 특수수혈(Donor specific transfusion; DST)로 이식생존율이 탁월하여 이의 유용성을 지지하며 또한 첫 신장이식이며 Panel reactive antibody(PRA)가 낮으며, 감각을 줄이기 위해서 Azathioprine을 같이 사용시 DST는 효과가 있다고 주장했다.

최근에는 DST시 CyA를 부가 사용하여 억제세포(Suppressor cell)혹은 antiidiotypic항체를 유도해서 면역내성이 생기게 하는 DST의 장점에다 고율의 감각이 CyA에 의해서 억제될 수가 있다는 보고가 많다.²³⁾

아무튼 급성거부반응을 줄이고 CyA를 포함한 면역억제제를 줄이면서 장기이식생존을 증대시키는 가능성은 아직 미해결된 과제이다.

III. 면역억제치료

CyA을 많이 사용함으로써 이 약제에 제한 및 부작용이 알려지고 문제점으로 나타나기 시작했다. 특히 신독성, 신장내 혈관변화, 고혈압, 간독성, 고칼륨혈증 및 남성화 등의 부작용으로 CyA의 강한 면역억제효과와 Steroid 감소효과에도 불구하고 현재 많은 센터에서는 CyA의 독성을 줄이면서 강력한 효과를 유지하는 안을 개발하기 시작했다.

1) 3가지 병용요법 : 사체공여 신장동종이식에서 소량의 CyA, Azathioprine 및 Steroid 사용요법으로 프랑스 그룹에서 시작되었으며, 1-3년에 심각한 감염의 빈도를 감소시키면서 환자생존율(96%)을 상당히 개선시켰다.²⁴⁾

이식생존율도 3가지 병용군이 통상치료군보다 나아 1,2,3년 생존율이 각각 81, 78, 72.7%와 75, 68.8, 65.3%이었다. 이 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하지는 않지만 이 요법의 장점은 각 약제의 용량을 줄임으로서 독성과 부작용을 감소시키는데 있다고 사료된다.

2) 4가지 병용요법 : 3가지 병용요법에다 Antilymphocytic Globulin(ALG)를 부가한 방법으로 Ohio그룹에서 2년 환자 및 이식생존율이 95% 및 85%로 보고되었으며 다른 사람들에 의해 확인되었다. 특히 Minnesota Najarian그룹²⁵⁾에서는 Azathioprine과 Steroid에다 수술직후 ALG추가, 술후 신장기능이 적절할 경우 CyA를 부가했다. 또 토끼 Antithymocytic Globulin(ATG)²⁶⁾를 이용한 안에서도 4가지 병용시 1년 이식생존율이 91%였으며 OKT3를 포함시킨 4가지 병용보다 성적이 좋았으나 환자 생존율(95-88%)은 차이가 없었다. Opelz²¹⁾는 최근 CyA사용전 기간동안에 ATG사용의 장점에 대해서 언급했는데 이 분석은 CyA는 이식 1-2

일후 사용시 이식생존율이 나아진다. 또 프랑스는 CyA를 이식신장이 기능을 개시할때 주는 것이 좋다는 설을 뒷받침했다.

3) CyA 단독요법 : Salaman^{27,28)}은 병용요법과 단독요법을 비교하여 그 결과를 발표했는데 1년 및 2년의 환자 및 이식생존율의 차이는 없었으나 사용용이 및 부작용빈도의 감소등 단독요법의 장점은 더 추적조사 및 평가를 요한다. (Fig. 1)

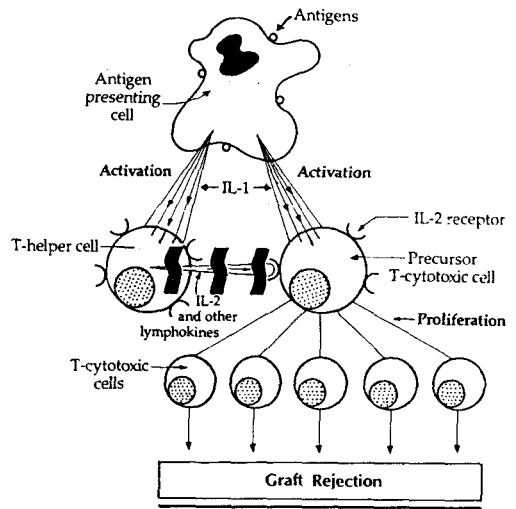


Fig. 1. Cyclosporine mechanism of action.

4) 단클론 항체 - OKT3 : Ortho제약회사에서 개발된 쥐과의 단클론항 T세포항체 (monoclonal anti-T cell antibody)로서 초기에는 어려운 조기거부반응위기기 구조치료(Rescue Treatment)제로서 사용되었다.²⁹⁾

Norman은 미국임상시험에서 첫 거부반응과 Steroid 저항성 거부반응을 전환시키는데 탁월한 효과를 나타냈다고 보고했다.

첫 거부반응에서 생존결연 공여신이식의 100%가, 사체 공여신이식의 95%가 호전되었으며 조기거부반응(90일 이내)은 지연거부반응보다 호전율이 90%와 55%로 높다고 보고했다. (Fig. 2)

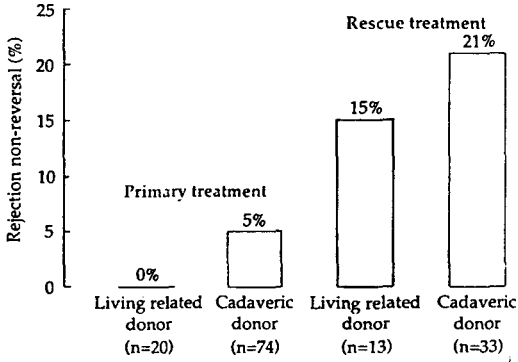


Fig. 2. Failure of OKT3 to reverse rejection.

초기말초혈액에서 T3세포가 감소하며 24시간 이내에 일부회복되는 현상을 나타내는데 이것은 OKT3가 세포용해 혹은 망상내피세포로 은둔하는 것이 아니고 T세포수용체/T3복합체의 변조일 것으로 믿고 있다.(Fig. 3)

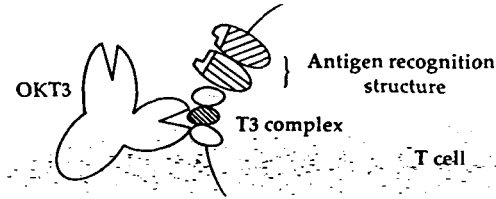


Fig. 3. Orthoclone OKT3

Specifically reacts with the T3 antigen recognition structure of human T cells and blocks the T cell effector functions involved in allograft rejections.

감기유사현상인 발열등 부작용은 첫회내지 2회 투여시 나타나며 조절이 가능하다.

심각한 감염 즉 Cytomegalovirus(CMV)감염이나 곰팡이류감염은 OKT3치료군에서 주요문제중의 하나이다.

5) OKT3의 예방적 사용 : 많은 센터연구에서 OKT3의 예방적 사용은 비록 OKT3가 거부반응회수를 줄인다 하더라도 대조군보다 환자 및 이식생존율이 큰 차이가 없었으나 감염(특히 바이러스)은 OKT3군에서 더 많았다고 보고했

다. 당뇨병이나 50세이상 고령환자에서도 유효하다.³⁰⁾

6) CyA의 Azathioprine으로 전환 : 많은 센터에서 CyA의 장기사용시 독성감소와 경비절감을 위해서 시도해온 방법으로 장기이식후 전환시작시기는 빠르게는 3개월에서 늦게는 1-2년 사이로 다양하다. 결과는 확실치 않으나 한 그룹에서는 전환후 장기이식 1-2년내에 거부반응이 나타나며 이중 일부는 가역성이며 다른 그룹에서는 심각한 이식소실없이 더 나은 신장 기능을 유지하는 유익한 결과를 얻었다.

현재 환자선택 및 전환시기 등을 포함한 전환안(Protocol)의 재평가가 요구되고 있다.

(Fig. 4)

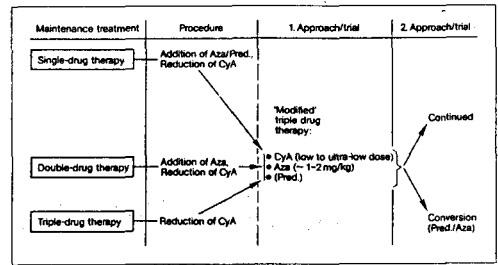


Fig. 4. Example of chronic renal dysfunction treatment using Sandimmun(CyA), prednisolone(Pred.)and azathioprine(Aza) alone or in combination.

IV. 조직 및 기관 보존

조직 및 기관을 냉각시키는 것은 대사속도를 정상외 20-50배로 감소시킴으로서 허혈에 대한 기관 내성을 증가시킴과 동시에 정상적인 세포내환경과 세포부피를 유지하기 위해서 필요한 에너지 소요과정을 불활성화시키는 것이다.

냉각보존의 최대 가능성을 세포부종과 세포내 양이온의 소실을 억제하도록 고안된 특수한 세포내 관류액의 사용에 의해서 달성될 수 있다.

이러한 관류의 기본요건은

- 1) 정상 이온 구성 및 PH 유지위해 칼륨과 마그네슘사용
- 2) 세포부종을 방지하기 위해서 비투과 용질 사용
- 3) 허혈성 산성화 방지위해서 좋은 중화제 사용
- 4) 유리산소기 손상방지위한 약제투여 등이 다.

관류액의 종류는 최근까지 Collins, Sacks 및 Eurocolins등을 이용했으나 현재 새로운 관류액인 U-W(University of wisconsin) 혹은 Belzer

용액³⁰⁾을 사용해서 단순저온보존으로 심장은 8시간, 간은 18시간, 췌장 및 신장은 72시간까지 안전하게 보존할 수 있다.

Belzer용액의 타용액과의 다른점은 이식후 재관류시 발생하는 유리산소기 손상을 방지하기 위해서 allopurinol, glutachione 등이 함유되어 있으며 Energy를 유지하기 위해서 Adenosine이 첨가되어 있다.(Table 1)(Fig. 5)

지금까지 알려진 보존용액의 효과는 다음과 같다.

1. Warm ischemic time		Hypothermic		Total
		factor	=	Tolerance
1시간	×	13시간		13시간
2. Cold ischemic		Solution		Total
Tolerance		effect		Tolerance
13시간	×	3-4시간	=	39-52시간

Table 1. Composition of University of Wisconsin(UW) solution

Constituent	Concentration
K lactobionate	100 mM/L
Na KH ₂ PO ₄	25 mM/L
Adenosine	5 mM/L
MgSo ₄	5 mM/L
Glutachione	3 mM/L
Raffinose	30 mM/L
Allopurinol	1 mM/L
Insulin	100 Unit
Trimethoprim	8 mg.
Sulphamethozaxole	40 mg.
Modified hydroxyethyl starch	50 g/L
Na	30 mM/L
K	120 mM/L
PH	7.4
	320-330 mOsm/L

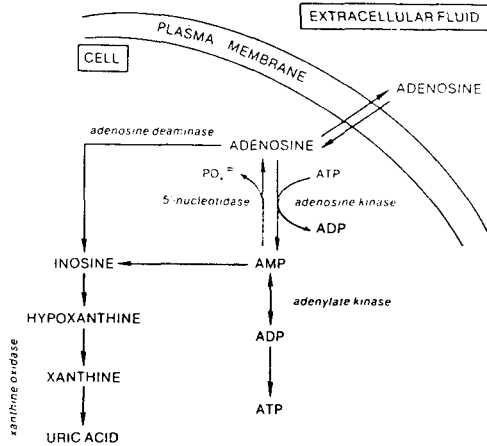
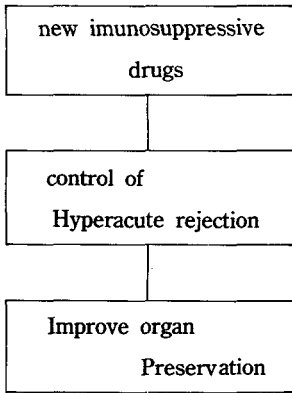


Fig. 5. Catabolic pathway for adenine nucleotides.



Scheme 1. Current thrust of Research in Transplantation

미 래

장기이식에 있어서 단시간에 기본적인 면역학이 이해되고 실제임상에 이용해 왔으나 아직 달성하지 못한 것은 특수한 면역적내성(Specific immunological Tolerance)이다.

거부기전에 대한 이해와 설명이 아직 부족하지만 Garrett와 Mak가 기초수준의 조직적합성 항원 및 T-세포항원수용체의 분자 생물학의 발달이 이식거부의 이해와 취급에 진일보한 단계라고 지적했다.

Lymphokines와 세포생산물 혹은 조정자의 역할은 중요하다. 즉 Interleukin-1(IL-1)과 IL-2가 조기거부기전에 관여할 뿐만아니라 원래 B-세포와 항체합성에 관여했던 IL-4와 IL-7가 만성거부에 관계있는 것으로 추측 되어진다.³²⁻³⁴⁾

거부기전에서 thromboxane/prostacycline 균형의 역할이 알려졌으며 만성거부반응시 치료에 대한 연구가 진행중이다. (Scheme 1)

특수면역내성 : 활성화된 T-세포에서 IL-2수용체에 대해서 목표로 정해졌던 단클론항체 즉 anti-tac, anti-IL2R등은 임상실험중에 있으며 보스톤과 낭크그룹들의 예비보고는 별다른 부작용이 없이 희망적인 것으로 알려지고 있다.

고친화 IL-2수용체를 표현하는 활성화된 T-세포를 특수하게 목표로 하는 재결합된 IL-2-독소접합체(recombinant IL-2-Toxin hybrid)가 Storm에 의해서 보고되었고 각광을 받고있다.

디프테리아 독소와 인간의 IL-2 DNA의 접합유전자로 변형된 E.Coli에서 생산되는 이 분자는 통상의 단클론항체와는 달리 목표하고 있는 활성화된 임파구를 파괴하며 이것은 쥐과(murine model)에서 연구되고 있다.

r-INF(interferon) 및 α-TNF(Tumor necro-

sis Factor)에 특수한 단클론 항체 사용시 상승작용으로 면역억제능력이 탁월한 것으로 보고되고 있다.³⁵⁾

FK 506 : Streptomyces Tsukubaensis에서 추출했으며 CyA보다 수백배 강력한 면역억제제로서 현재 피츠버그의 Starzl군에서 사용하고 있으며 실험모델에서 타종이식 및 초급성 거부에도 유효한 것으로 알려지고 있다.

약리역학은 T-세포에 직접적인 독작용이 없이 T-세포에서 유리된 IL-2의 봉쇄로 T-세포 증식을 억제한다. Ochiai는 FK506와 소량의 CyA와 병용투여시 상승작용이 강하며 독성작용은 적은 것으로 보고했다.³⁶⁾

15-Deoxyspergualin(DSG) : 항종양 항생제인 Spargualin의 15-deoxy유도체로서 림파구에는 영향을 안 미치고 Macrophage와 phagocyte 계통을 억제하며 거부반응시 강력한 구조(Rescue)약제로 사용하며 실험모델에서 타종이식 및 초급성 거부반응에 유효한 것으로 알려졌다. 일부에서는 이 약제로 ABO-가 안 맞거나 항체가 이미형성된 경우에도 이식이 가능할 것으로 보고한다.³⁷⁾

Rapamycin : FK506와 구조적으로 연관을 가진 곰팡이 산물이며 동종이식 거부반응시 사용되는 강력하고 안전하며 부작용이 적은 것으로 알려졌다.³⁸⁾

WEB 2086 : Platelet activating factor(PAF) 길항제로서 초급성타종이식에 유효한 것으로 실험동물모델에서 보고하고 있다.³⁹⁾

기타 : 항염증성 제제, thromboxane/prostacycline 균형조절 및 혈소판 유래 성장요소등은 거부손상을 치유하는데 유용한 보조수단으로 발달될 것이다.

윤리사회적문제

임상장기이식에 있어 진보와 성공, 사회의 고조된 기대감과 함께 윤리적이고 사회경제적인 문제가 이식뿐만 아니라 사회에 도전하기 시작

했다.

; 문제들은

- 1) 생존공여자, 관계없는 제3자와 마찬가지로 배우자나 친구(정서적으로는 유관, 유전적으로는 무관)같이 관계없는 자의 문제
- 2) 사체장기에 대한 접근
- 3) 자원할당 : 세계적 권리의 개념, 수여자 선택 및 결과의 활용
- 4) 종교 및 문화적 인식
- 5) 공여의 상품화

이런점들은 단순한 해답없이 어려운 문제들이다.

특히 우리나라 같이 뇌사가 인정되지 않은 상태에서 수요가 공급을 앞서니까 생체공여에 따른 문제점이 수반된다. 의료인들은 정의와 인도주의에 입각해서 이런 문제들을 풀기 위해서 노력해야 할 것이다.

결 론

현대의학에서 장기이식의 성공은 하나의 획기적인 사건이며 장기이식의 역사는 과학지식의 급격한 성장 이야기이기도 하다.

과거 이식초창기의 어려움을 조직 적합성검사, 수혈 및 면역억제제의 개발로 극복했으며 현재 조직 및 기관보존을 위한 관류액인 Belzer용액의 사용, 새로운 면역억제제인 Cyclosporin A 및 OKT3 등의 임상사용으로 장기이식의 보편화 시대가 열리게 되었다.

미래는 초급성거부반응 억제제, 새로운 강력한 면역억제제 및 기관보존용액의 개발과 특수한 면역적내성을 위한 면역기전 이해 및 단통항체의 임상사용으로 거부반응억제의 획기적인 시대가 열릴 것으로 전망된다.

그러나 우리나라에서는 아직 뇌사문제가 해결되지 않아 장기이식의 발전이 지체되고 있으

며 장기공여에 따른 윤리, 사회 및 경제적인 문제가 대두되고 있어 의료인들의 정의와 인도주의에 입각한 해결노력이 요구된다.

참고 문헌

1. Burnet, F. M. : The new approach to immunology. N. Engl. J. Med., 264 : 24-34, 1961.
2. Starzl, T. E. : Experience in hepatic transplantation. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1969, pp. 1-553.
3. Bernard, C. N. : Human Cardiac transplantation : An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital. Cape Town, Am. J. Cardiol., 22 : 584-596, 1968.
4. Ullman, E. : Experimentelle Nierentransplantation. Wien. Klin. Wschr., 15 : 281, 1902.
5. Carrel, A. : Results of the transplantation of blood vessels, organs, and limbs. J. A. M. A., 51 : 1662-1667, 1908.
6. Medawar, P. B. : A second study of the behavior and fate of skin homografts in rabbits. J. Anat., 79 : 157-176, 1945.
7. Kolff, W. J. : First clinical experience with the artificial kidney. Ann. Intern. Med., 62 : 608, 1965.
8. Hume, D., Merrill, J. P., Miller, B. F., and Thorn : Homologous transplantation of human kidney. J. Clin. Invest., 31 : 640, 1952.
9. Hamburger, J., and Dermont, T. : Functional and morphological alterations in long-term kidney transplants. Human Transplantation, Grune and Stratton, 1968, pp. 201-214.
10. Schwartz, R., Stack, J., and Damesheck, W. : Effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune response. J. Clin. Invest., 38 : 1394-1403, 1959.
11. Calne, R. Y. : The rejection of renal homograft : Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. Lancet, 1 : 417-418, 1960.
12. Hitchinger, G. H., and Elion, G. B. : The role of antimetabolites in immunosuppression and transplantation. Accounts Chem. Res., 2 : 202, 1969.
13. Goodwin, W. E., Kouffman, J. J., and Mims, M. M. : Human renal transplantation. : I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. J. Urol., 89 : 12, 1963.
14. Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Terasaki, P. I., Ogden, D. A., and Waddell, W. R. : The effect of leukocyte antigen matching in renal allografts. Ann. Surg., 162 : 749, 1965.
15. Opelz, G. : Comparison of random transfusions with donor-specific transfusions for pretreatment of HLA one-haplotype-matched related donor kidney transplant recipients. Transplant Proc. 17 : 2179, 1985.
16. Terasaki, P. I. : Antibody response to homografts. : II. Preliminary studies of the time of appearance of lymphoagglutinins upon homografting. Am. Surg., 25 : 896-899, 1959.
17. Salvatierra, O. Jr., Vincenti, F., and Amend, W. : Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living-related renal transplantation : A new approach. Ann. Surg., 192 : 543, 1980.

18. Borel, J.F., Feurer, C., and Gubler, H.V. : Biological effects of cyclosporin A : A new antilymphocytic agent. *Agents Action*, 6 : 468, 1976.
19. Calne, R.Y., White, D.J.G., and Thorin, S. : Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 2 : 1323, 1978.
20. Van Rood, J.J., Van Leeuwen, A., and Pleom, J.S. : A method to detect simultaneously two cell populations by two color fluorescence. *Nature(Lond.)*, 262 : 795, 1976.
21. Opelz, G. : Ninth International Histocompatibility Workshop Renal Transplant Study : Histocompatibility Testing. Springer-Verlag, Berlin, 1984, p.342.
22. Ciciarelli, J.C., and Cho, I. : Re graft kidney transplant survival. *Clinical transplants, ULCA tissue typing laboratory, Los Angeles*, 1986, pp.223-230.
23. Johnes, M., Stewart, K., Propper, D., Gatto, G., and Power, D. : Cyclosporin enhances anti-idiotypic antibody production during a blood transfusion protocol. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 479, 1990.
24. Slapak, M., Geoghegan, T., Digard, N., Ahmed, K., Sharman, V.L., and Crockett, R. : The use of low-dose cyclosporin in combination with Azathioprine and steroids in renal transplantation. *Transplant Proc.*, 17 : 1222, 1985.
25. Najarian, J.S., Strand, M., and Fryd, D.S. : Comparison of cyclosporin versus azathioprine-antilymphocyte globulin in renal transplantation. *Transplant Proc.*, 15 : 2463, 1983.
26. Filo, R.S., Smith, E.J., and Leapman, S.B. : Reversal of acute renal allograft rejection with adjunctive ATG therapy. *Transplant Proc.* 13 : 482-490, 1981.
27. Salaman, J.R. : Steroids and modern immunosuppression. *Br. Med. J.*, 286 : 1373, 1983.
28. Salaman, J.R., and Griffin, P. : Long-term results of cyclosporin monotherapy in kidney transplantation. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 232, 1990.
29. Cosimi, A.B., Burton, R.C., and Colvin, R.B. : Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation*, 32 : 535-539, 1981.
30. Goldstein, G. : Overview of the development of orthoclone OKT3 : monoclonal antibody for therapeutic use in transplantation. *Transplant Proc.*, 14 : 1-6, 1987.
31. Belzer, F.O., Hoffman, R.M. and Southard, J.H. : a new perfusate of kidney preservation. *Transplantation*, 33 : 322-323, 1982.
32. Senitzer, D., Greenstein, S., Louis, P., and Glicklich, D. : Monitoring serum IL-2 R level in cadaver renal transplantation. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 80, 1990.
33. Muluk, S., Via, C., Weir, M., Clerici, M., and Shearer, G. : In vitro MHC self-restricted CD4+ T Helper cell responder to alloantigen correlates with clinical graft status in immunosuppressed kidney transplant recipients. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 78, 1990.
34. Sweny, P., Amlot, P., Fernando, O., Arden Tones, M., and Moorhead, T. : Pilot Study of a chimeric Human/Mouse CD 7

- monoclonal antibody in renal transplantation. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 90, 1990.
35. Stevens, H., Vander Kwast, T., Burman, W., and Jonker, M. : Monoclonal antibodies specific for interferon Gamma and tumor necrosis factor alpha act synergistically in the suppression of the immune response. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 297, 1990.
36. Shapiro, R., Jordan, M., Johnston, J., and Mccauley, J. : Kidney transplantation under FK 506 immunosuppression. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 1, 1990.
37. Takahashi, K., Tanabe, I., Agishi, T., and Ota, K. : Prophylactic use of a new immunosuppressive agent, Deoxygualin, in patients with kidney transplantation from ABO - Incompatible or preformed antibodies - positive Donors. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 291, 1990.
38. Morris, M., Meiser, B., Wang, J., and Shorthouse, R. : Rapamycin is a new, safe and highly potent and effective means of inducing antigen specific unresponsiveness to Allograft. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 223, 1990.
39. Saumweber, D., Bergmann, R., Brecht, H., and Hammer, C : The involvement of platelet - activating factor in hyperacute xenogeneic rejection and its modulation by the PAF - antagonist WEB2086. 13th. Int. Cong. of the Transp. Soc., 316, 1990.