

# Calcineurin Inhibitor 이후의 면역억제 치료와 향후 과제

서울대학교 의과대학 내과학교실

성 은 영 · 김 연 수

우리나라에서 말기 만성신부전으로 신기능 대체요법을 시행 받고 있는 환자는 인구 백만명당 700명에 달하고 있으며 매년 매우 빠르게 증가하고 있다<sup>1)</sup>. 투석요법과 이식치료 중 어떠한 치료법을 환자에게 적용할 것인가를 결정하는 데는 여러 가지 문제에 대한 고려가 필요하며 그 결정 또한 환자 개개인의 임상적 특성뿐 아니라 의료진의 각 치료방법에 대한 친밀도 등도 깊게 관여한다. 신대체요법 중 어떠한 치료방법이 가장 우월한가를 판단하는 것은 어려운 문제이지만 같은 조건을 가진 환자들을 비교하였을 때 신장이식은 환자들의 생존율, 삶의 질 향상 등에서 투석치료에 비하여 우수한 성적을 거두고 있다<sup>2)</sup>. 1954년 미국 보스톤에서 일란성 쌍둥이 형제 사이에 신장이식이 성공적으로 이루어진 이후 신장이식은 신대체요법의 보편적 치료 방법으로 자리 잡았으며 우리나라에서도 1969년 성공 이후 해마다 시술 환자가 증가하여 매년 1,000여 명의 환자에서 시행되고 있다<sup>3)</sup>. 이식 후 환자와 이식 장기의 장기 생존에 영향을 미치는 인자는 다양하지만 급성 거부반응을 억제하고 치료하는 것이 이식 후 내과적 약물요법의 핵심이라 할 수 있다. 1950년대 이후 다양한 면역억제제가 개발되어 임상적으로 사용되어 왔으며, 이 중 cyclosporine과 같은 calcineurin inhibitor는 이식 장기의 거부반응의 억제와 이식 장기의 단기 생존을 획기적으로 증가시킨 약제로 현재까지 면역억제치료의 중심 약제로 사용되고 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 면역억제제들이 단기간의 이식 장기 생존에는 효과적이지만 이식 장기의 장기생존은 큰 향상을 가져오지 못하고 있으며<sup>4)</sup> 약제가 가지는 신독성<sup>5)</sup>, 면역관용 유도에 미치는 부정적인 역할<sup>6)</sup> 등으로 인하여 새로운 면역억제제의 개발과 면역억제방법의 전환 등이 이식면역 분야에서 시급히 해결하여야 할 문제이다. 본 논제에서는 최근 임상에서 사용되기 시작한 약제들의 실제 사용 방법과 장, 단점을 알아보고 신임상실험을 거쳐 임상시험이

시작되거나 계획되어 있는 약제들을 기술하고자 한다.

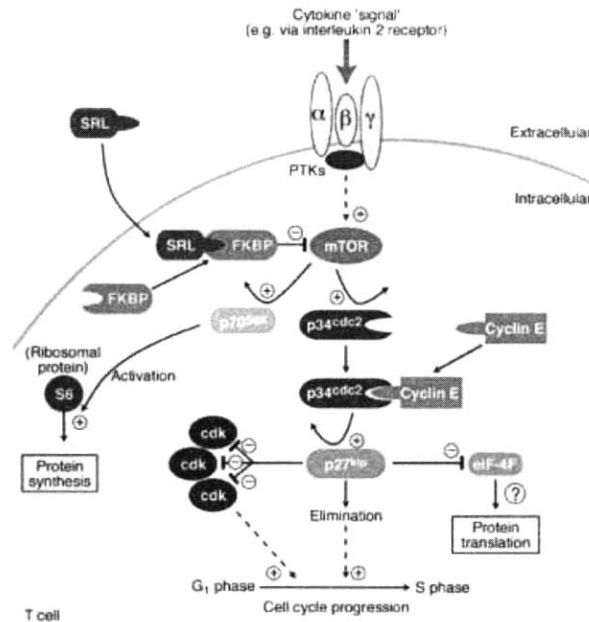
## 1. Sirolimus

### 1) 작용기전

Sirolimus (rapamycin)는 streptomyces hygroscopicus에서 추출한 macrolide계 항생 물질이다. FK506과 분자구조가 유사하여 세포 내에서 FK506과 동일한 단백질(FKBP-12)에 결합하여 작용부위로 이동하지만 FK506이나 cyclosporine이 IL-2의 전사를 억제하는 것과는 달리, sirolimus는 mammalian Target of Rapamycin (mTOR)에 결합하여 IL-2의 수용체 결합 후 신호전달을 차단함으로써 cytokine에 의한 T세포와 B세포의 증식을 억제한다 (Fig. 1). 또한 smooth muscle cell의 증식 억제 효과도 있어 만성 거부 반응을 예방할 수 있는 가능성도 제시되고 있다.

### 2) 약물의 특성

Sirolimus는 음식과 함께 복용하는 경우 흡수가 저하되므로 식사 후 한두 시간 경과한 후에 복용하는 것이 좋다. 반감기가 57-63시간으로 비교적 길어서 하루 한번 복용 가능하며, 대부분 간으로 대사되므로 간기능 장애가 있는 경우 1/3의 용량으로 투여하고, 13세 이하의 소아, 임산부 (임신을 계획하고 있는 경우 12주 전에 투여 중단)에는 투여를 금한다. Trough whole-blood sirolimus 농도는 투약 한 시간 전에 채취한 상태로 EDTA tube에 채혈하여 검사한다. Cyclosporine과 동시에 투여하는 경우 sirolimus의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 두 약제간의 투여 시간 간격을 일정하게 지켜주는 것이 필요한 반면 FK506은 이와 같은 약물 상호작용이 알려져 있지 않다. 그러나 FK506와의 병용요법으로 일부 환자에서 cast nephropathy의 보고가 있어 이에 대한 주의가 필요하다<sup>7)</sup>. Sirolimus를 투여한 환자에서 mycophenolate mofetil (MMF)의 혈중 농도가 증가하므로 두 약제를 병합 투여하는 경우 MMF의 용량을 줄이는 것이 필



Mechanism of action of sirolimus (rapamycin)

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

Fig. 1. Mechanism of action of sirolimus.

요하다. 빈혈 (27-37%), 혈소판 감소증 (13-30%), 백혈구 감소증, 고지혈증 (38-57%), 변비 (28-36%), 설사 (25-42%) 등의 부작용이 있으며, sirolimus 단독으로 사용할 경우 신독성이 거의 없지만 cyclosporine 과 병용 투여하는 경우 신독성을 증가시킬 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 또한 anti-angiogenic 효과로 인하여 수술부위 상처의 봉합을 더디게 할 수 있다<sup>8)</sup>.

### 3) 신이식에서의 적용

몇 가지 중요한 임상 실험 결과를 토대로 신이식에서의 sirolimus의 치료 성적과 적용 범위에 대해 알아보려고 한다.

#### (1) 유지요법

① 저위험군 환자에서 sirolimus를 azathioprine 혹은 MMF와 병용 투여 하였을 때 면역억제 효과는 cyclosporine과 비슷하였으나 sirolimus를 사용한 군에서 신기능이 더 좋았다<sup>9, 10)</sup>.

② Steoid + cyclosporine + sirolimus와 steoid + cyclosporine + placebo의 효과를 비교하였을 때 6개월째 급성거부반응 (AR)의 빈도를 현저히 감소시킬 수 있었다 (2 mg/day; 15% reduction, 5 mg/day; 20%

reduction)<sup>11)</sup>.

③ Steoid + cyclosporine + sirolimus와 steoid + cyclosporine + azathioprine의 AR의 빈도는 sirolimus 2 mg 16.9%, p=0.002; 5 mg 12.0%, p<0.001; azathioprine 29.8%로 sirolimus가 azathioprine보다 효과가 뛰어났다<sup>12)</sup>.

#### (2) Calcineurin inhibitor 대체요법

① Delayed graft function의 위험이 있는 사체 신이식 환자를 세 군으로 나누어 치료를 한 후 결과를 비교하였을 때<sup>13)</sup>

Group 1 : sirolimus/basiliximab/PD+delayed cyclosporine (Scr <2.5 mg/dL)

Group 2 : cyclosporine/basiliximab/PD

Group 3 : anti-lymphocyte preparations/PD+delayed cyclosporine for 7 to 14 days

12개월째 환자 와 이식신의 생존율 및 혈청 크레아티닌의 수치는 세 군간에 차이가 없었으나 AR의 빈도는 group 1에서 16%, group 2에서 52%, group 3에서 39%로 sirolimus/basiliximab/PD의 효과가 뛰어났다.

② Cyclosporine + sirolimus(trough level >5 ng/

mL)+steroid 병용요법과 cyclosporine을 3개월째에 중지하고 sirolimus (trough level 20-30 ng/mL)+steroid를 사용한 군과 비교하였을 때 AR은 각각 4.2%와 9.8% (p=0.035)이었지만 cyclosporine 사용을 중지한 군에서 상대적으로 GFR이 높게 유지되었으며 고요산혈증과 고혈압 등의 빈도가 낮았다<sup>14)</sup>.

③ 고 위험군의 사체 이식 환자를 대상으로 sirolimus-based calcineurin inhibitor-sparing regimen과 calcineurin inhibitor-free regimens의 결과를 비교한 연구 결과이다 (Table 1)<sup>15)</sup>.

Table 1에서 나타낸 것과 같이 sirolimus를 사용한 군에서 신기능이 더 좋은 상태에서 유지되고 만성 이식 신병증의 발현이 적게 나타났다.

**4) 투여방법**

처음 투여 용량은 유지 용량 (2-5 mg/day)의 3배로 시작하고, cyclosporine과 병용 투여하는 경우 아침에 투여 후 4시간 후에 sirolimus를 투약하는 것이 좋다. Trough level은 5-15 ng/mL 정도가 적당하다.

**2. IL-2 수용체 차단제 (receptor blockers)**

동종항원에 반응하는 T세포는 활성화되었을 경우 세포표면에 IL-2 수용체를 발현한다. IL-2 수용체는  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 세 가지가 존재하며 이 중  $\alpha$  subunit이 IL-2에 특이적으로 반응한다. 또한 이 세 가지 subunit 모두가 결합되어야 IL-2에 대한 친화도가 가장 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 IL-2 수용체  $\alpha$  subunit (CD25)를 차단하는 것은 IL-2의 생물학적 효과를 가장 잘 차단하는 것일 뿐 아니라 동종항

원 특이적으로 활성화된 T세포만을 억제할 수 있다는 이론적 배경을 가지고 있다. 이에 대한 단일 클론 항체 생산을 위한 여러 시도가 있었으나 기존의 murine monoclonal antibody는 반감기가 짧고 이중단백에 대한 항체가 생기는 단점들이 있어 왔다. 이러한 단점을 보완하기 위해 humanized 항체 (daclizumab)나 chimeric 항체 (basiliximab)가 개발되어 현재 사용되고 있다. Basiliximab과 daclizumab의 치료 성적은 meta-analysis 결과<sup>16)</sup>에 따르면 placebo와 비교하여 급성거부반응의 빈도를 줄일 수 있었지만 (6개월째 RR 0.66, CI 0.59-0.74, 12개월째 RR 0.67, CI 0.60-0.75) 이식 신의 생존은 별 차이가 없었다. 조직학적 급성거부반응, 사망률, delayed graft function, 이식신 기능소실 등이 다른 클론 항체 치료 결과보다 통계학적 유의성은 없었지만 빈도가 더 높았고, 발열과 같은 부작용은 적었다. Cyclosporine sparing 효과를 보기 위해 45명의 환자를 대상으로 PD+mycophenolate mofetil+daclizumab를 사용하였을 때, 12개월째 이식신의 생존율은 크게 차이가 없었으나 (95%) 조직학적으로 증명된 거부반응의 빈도는 31%로 비교적 높게 나타났다<sup>17)</sup>. 현재까지 이 약제의 효과나 안전성에 대한 충분한 자료가 없는 실정이므로 광범위한 사용에는 제한이 따르리라 생각된다. Basiliximab의 경우 성인에서의 투여 총 용량은 40 mg이며 수술 전 2시간 이내에 20 mg을 투여하고 수술 후 4일째 20 mg을 투여한다. 어린이에서의 안전성은 확보되어 있지 않다. Daclizumab 제제는 체중 1 kg 당 1 mg을 정맥 내로 점적하며 초회는 수술 전 24시간 이

**Table 1. Comparison of Sirolimus-based Calcineurin Inhibitor-sparing and Calcineurin Inhibitor-free Regimen**

	CI-sparing group	CI-free group
Regimen	PD+ATG+ Sirolimus (trough level 10-15 ng/mL) + tacrolimus (trough level 3-6 ng/mL)	PD+ATG+ Sirolimus (trough level 12-15 ng/mL) +MMF
One-year patient and graft survival	100%	98%
Biopsy-proven AR	89%	80%
Ccr*	7%	10%
Interstitial fibrosis and CAN on protocol biopsy*	52.9±22.8 mL/min	72.4±20.0 mL/min
	53%	15%

AR: acute rejection, ATG: anti-thymocyte globulin, CI: calcineurin inhibitor, PD: prednisolone, CAN: chronic allograft nephropathy

내에 투여하고 14일 간격으로 총 5회 투여한다.

최근 급성거부반응의 주요 치료제로 쓰이고 있는 OKT3를 humanize한 항체가 생산되어 이중단백이 가지는 단점을 보완할 수 있음이 보고되고 있다. 이 항체는 OKT3의 complementary determining region을 인체 IgG에 접목시킨 것으로 기존의 제제에서 나타나는 부작용을 많이 줄일 수 있었으며 1상 임상시험에서도 면역억제 효과가 좋음이 보고되었다<sup>18, 19)</sup>. 또한 T세포 수용체의  $\alpha\beta$  heterodimer에 대한 항체 (T10B9.1A)도 급성거부반응의 치료에 유용함이 보고되었으며 특히 이 항체는 OKT3에 반응하지 않는 급성거부반응의 치료에 쓰일 수 있다<sup>20)</sup>. 이외에도 ICAM-1이나 LFA-1에 대한 항체도 개발되어 임상시험 중에 있다<sup>21)</sup>.

### 3. FTY720

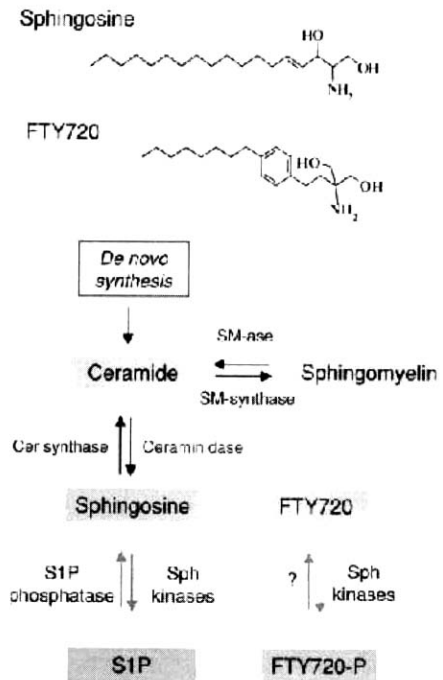
FTY720 (2-amino-2-(2-[4-octylphenyl]ethyl)-1,3-propanediol)은 ascomycete *Isaria sinclairii*의 대사산물인 myriocin (ISP-1)과 구조가 유사한 합성 물질로 1992년 처음 개발되었다 (Fig. 2). 이 약제는 임파구의 활성화, 증식 및 기능에는 영향을 주지 않고, 임파구를 secondary lymphoid organ에 정체하게 하여 말초 혈액과 표적 장기로의 이동을 방지함으로써 면역억제 효과를 나타낸다 (Fig. 3).

FTY720은 sphingosine-1-phosphate (S1P)와 구조와 기능이 유사하다. S1P는 GPCRs (G protein coupled receptors, S1P<sub>1-5</sub>)와 결합하는데, 체내에서 바로 인산화된 FTY720-P는 S1P receptor에 agonistic activity를 가진다. Naïve T세포가 항원과 접촉하여 활성화되면 일시적으로 S1P<sub>1</sub>이 down-modulation 되어 림프구를 림프절 내에 정체시켜 증식을 돕는다. 증식이 일어난 후에 S1P<sub>1</sub>은 up-regulation 되어 활성화된 T세포들이 림프절에서 말초 혈액으로 유리될 수 있다. FTY720-P은 S1P에 “super-agonist”로 작용하여 수용체의 internalization 및 기능 마비를 가져오고 결국 림프절 내에 림프구를 가둬놓는 결과를 초래한다. T세포 뿐만 아니라 B세포, 흉선에서의 mature thymocyte의 유리 역시 억제한다<sup>22)</sup>. 하지만 T세포와 B세포의 기능과 감염에 대한 방어 효과 등에는 영향을 주지 않는 것으로 여러 동물 실험에서 밝혀졌다. 208명의 신이식 환자를 대상으로 한 phase 2a 연구 결과에 따르면 FTY720의 효과는 용량 의존

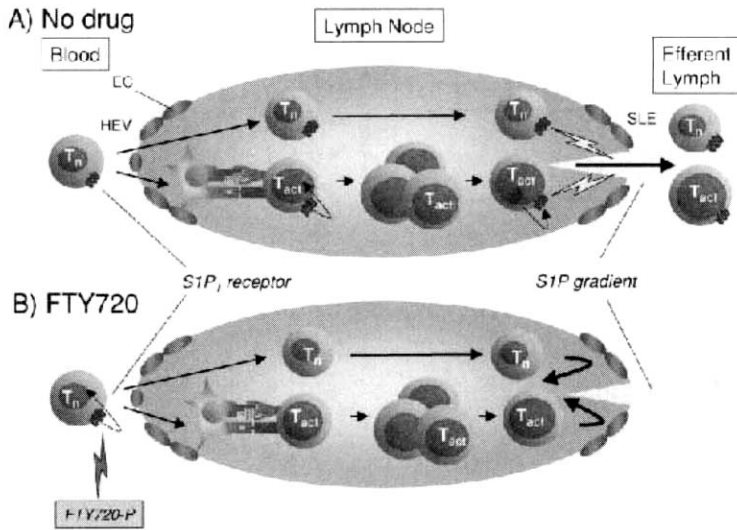
적이었으며 MMF와 비교하여 면역억제효과나 안전성은 큰 차이가 없었다 (AR:FTY720 2.5 mg 9.8%, MMF 17.1%). 약제 자체의 기전 때문에 림프구 감소증을 가져올 수 있지만 약제를 중단하면 바로 회복이 되었고, 서맥 (심근세포에 존재하는 S1P수용체의 활성화로 인한 것으로 추정)과 같은 부작용이 보고된 바 있다.

### 4. JAK-3 inhibitor

기존의 면역억제제가 가지는 여러 부작용들 (신독성, 신경독성, 당뇨병, 고지혈증)은 이들 약제에 반응하는 molecular target들이 다양한 조직에 발현하기 때문이다. 그러므로 동종이식 후 활성화되는 면역세포



**Fig. 2.** Metabolic conversion of parent FTY720 to FTY720-P by sphingosine-kinases. FTY720 is a structural analog of sphingosine (Sph) and sphingosine 1-phosphate (S1P). S1P is generated via the intracellular ceramide (Cer) pathway, where Cer is formed through de novo biosynthesis or degradation of the cell membrane constituent sphingomyelin (SM). Cer is N-deacetylated to yield Sph, and both Sph and FTY720 are phosphorylated by sphingosine-kinases to yield S1P and FTY720-P, respectively. FTY720-P represents the biologically active principle of the drug.



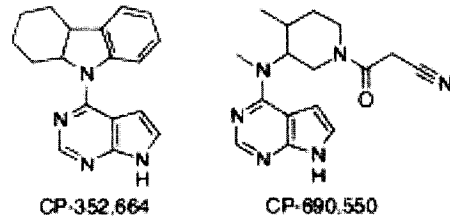
**Fig. 3.** S1P/S1P<sub>1</sub>-dependent egress of T-cells from lymph nodes: modulation by FTY720-P.

들에만 작용하여 면역억제기능을 나타낸다면 기존의 제제가 가지는 여러 단점들을 보완할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 공통적인 gamma 수용체를 이용하는 여러 cytokine들 (IL-2, 4, 7, 9, 15, 21)은 면역반응에 관여하는 림프구의 증식과 항상성 유지에 필수적인 케타이드이다. 이러한 cytokine이 수용체에 결합하면 세포질내의 tyrosine kinase인 JAK3가 활성화된다. 그러므로 JAK3만을 특이하게 억제하는 물질을 면역억제제로 이용하면 기존의 면역억제제가 가지는 여러 부작용들을 방지하면서 면역세포의 활성화만을 억제하여 이식 장기의 장기생존을 유도할 수 있으리라 기대하고 있다. 이러한 목적으로 여러 물질들이 개발되었으며 이 중 CP-352,664, CP-690,550은 (Fig. 4) 비교적 JAK3를 제한적으로 억제할 수 있음이 알려져 이를 면역억제제로 이용하려는 시도가 이루어지고 있다.

비록 전임상실험 수준에 머물러 있지만 JAK3 억제제의 사용은 원숭이와 같은 non-human primates의 동종 신장이식의 장기생존을 유도할 수 있음이 보고되었다 (Fig. 5)<sup>33)</sup>.

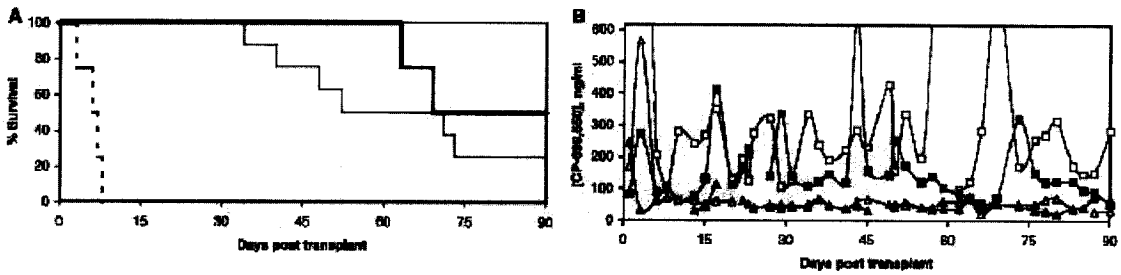
### 5. 앞으로의 과제

이상에서 cyclosporine으로 대표되는 기존의 면역억제제를 대체하거나 기능을 보완할 수 있는 새로운



**Fig. 4.** Structure of JAK-3 inhibitors.

약제에 대하여 고찰하였다. 단기적으로는 sirolimus를 이용하여 calcineurin inhibitor의 사용량을 감소하거나 사용하지 않는 치료 프로토콜을 이용하는 것이 현실적인 접근방법으로 생각한다. 그러나 이식 직후부터 sirolimus를 사용하는 것에 대한 안정성과 사용성적에 대한 의견일치를 이루지 못하고 있어 이에 대한 논의가 우선적으로 필요하다고 하겠다. 그러나 이러한 면역억제제를 사용하는 것은 임상적으로 지향하고 있는 최소한의 면역억제 (minimal immunosuppression)와 최대한의 이식 장기 생존이라는 명제를 실현하는 데는 걸림돌로 작용하고 있다. 이러한 문제를 해결하는 것, 즉 이식 장기에 대해서만 면역반응이 일어나지 않고 타 항원에 대한 면역반응은 정상적으로 유지되는 동종장기 특이 면역관용의 유도가 앞으로의 이식면역학의 지향점이라 할 수 있다. 실험적으로는 다양한 면역관용유도법이 개발되어 있으나 이를 인체에 적용하



**Fig. 5.** JAK-3 inhibitor (CP-690,550) prevents rejection of allogeneic kidneys in NHPs. (A) Survival of NHP (non human primates) recipients of life-supporting kidney allografts treated with vehicle (dotted line) or CP-690,550 (low dose, thin line, n=8; high dose, thick line, n=4). (B) Drug troughs of transplanted monkeys. Eachline represents one of four animals surviving to study termination. High-dose animals, squares. Low-dose animals, triangles.

는 것은 아직 정립되어 있지 않다. 그러나 이식 장기 공여자의 hematopoietic stem cell을 수혜자에게 동종장기와 같이 이식 (골수이식)함으로써 수혜자의 말초 혈액에서 공여자-수혜자간 microchimerism을 이루게 하여 공여자 특이 면역관용을 유도하는 시도들은<sup>24)</sup> graft versus host disease를 적절히 조절할 수 있다면 면역관용을 유도하기 위한 현실적인 접근법이라 할 수 있다. 또한 CTLA-4Ig나 anti-CD40L Ab를 이용하여 면역관용을 유도하고자 하는 임상시험의 성공 여부 또한 관심을 가지고 추시하여야 할 분야이다.

결론적으로 기존의 비특이적 면역억제제가 가져온 이식 장기의 단기생존 향상을 장기간의 환자-이식 장기 생존의 방향으로 유도해야 할 시점에 있으며 최종적으로는 공여자 특이 면역관용의 유도를 위한 연구-치료방침의 변화로 발전되어야 한다.

### 참 고 문 헌

- 1) 대한신장학회 등록위원회 : 우리나라 신대체 요법 현황. *대한신장학회지 (추계학술대회 초록집)* 21(2): 189, 2002
- 2) Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B : Survival improvement among patients with end-stage renal disease : trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 12(6): 1293-1296, 2001
- 3) Hariharan S : Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 38(6 Suppl 6):S44-50, 2001
- 4) Bang BK, Park JH, Park JH, Yang CW, Kim

- YS, Kim JC, Hwang TK, Park YH, Moon IS, Koh YB : 30-Year experience of renal transplantation at the Catholic University of Korea. *Transplant Proc* 32(7):1813, 2000
- 5) Serkova N, Christians U : Transplantation : toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Investig Drugs* 4(11):1287-1296, 2003
- 6) Wells AD, Li XC, Li Y, Walsh MC, Zheng XX, Wu Z, Nunez G, Tang A, Sayegh M, Hancock WW, Strom TB, Turka LA : Requirement for T-cell apoptosis in the induction of peripheral transplantation tolerance. *Nat Med* 5(11):1303-1307, 1999
- 7) Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, Polissar N, Davis CL : Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol* 14(4):1037-1045, 2003
- 8) Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK, Stegall MD : Wound-healing complications after kidney transplantation : a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 77(10):1555-1561, 2004
- 9) Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C, Charpentier B : Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation : similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 67(7): 1036-1042, 1999
- 10) Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA, Neylan JF, Rapamune

- Maintenance Regimen Trial: Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* **15**(3): 809-817, 2004
- 11) MacDonald A: Improving tolerability of immunosuppressive regimens. *Transplantation* **72**(12 Suppl):S105-112, 2001
  - 12) Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* **356**(9225): 194-202, 2000
  - 13) Hong JC, Kahan BD: A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplantation* **71**(9): 1320-1328, 2001
  - 14) Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* **72**(5):777-786, 2001
  - 15) Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N, Gaber AO: Comparison of sirolimus-based calcineurin inhibitor-sparing and calcineurin inhibitor-free regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* **77**(8):1228-1235, 2004
  - 16) Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC: Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* **77**(2):166-176, 2004
  - 17) Tran HT, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H JR, Kirkman RL, Milford EL: Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* **11**(10):1903-1909, 2000
  - 18) Alegre ML, Peterson LJ, Xu D, Sattar HA, Jayarajah DR, Kowalkowski K, Thistlethwaite JR, Zivin RA, Jolliffe L, Bluestone JA. Non-activating "humanized" anti-CD3 monoclonal antibody retains immunosuppressive properties in vivo. *Transplantation* **57**(11):1537-1543, 1994
  - 19) Woodle ES, Xu D, Zivin RA, Auger J, Charette J, O'Laughlin R, Peace D, Jolliffe LK, Haverty T, Bluestone JA, Thistlethwaite JR Jr: Phase I trial of a humanized, Fc receptor nonbinding OKT3 antibody, huOKT3gamma1 (Ala-Ala) in the treatment of acute renal allograft rejection. *Transplantation* **68**(5):608-616, 1998
  - 20) Waid TH, Lucas BA, Thompson JS, McKeown JW, Brown S, Kryscio R, Skeeters LJ: Treatment of renal allograft rejection with T10B9.1A31 or OKT3: final analysis of a phase II clinical trial. *Transplantation* **64**(2):274-281, 1997
  - 21) Rabb H, Bonventre JV: Leukocyte adhesion molecules in transplantation. *Am J Med* **107**(2): 157-165, 1999
  - 22) Brinkmann V, Cyster JG, Hla T: FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant* **4**(7):1019-1025, 2004
  - 23) Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, Kent CR, Magnuson KS, Martin WH, Rizzuti BJ, Sawyer PS, Perry BD, Brissette WH, McCurdy SP, Kudlacz EM, Conklyn MJ, Elliott EA, Koslov ER, Fisher MB, Strelevitz TJ, Yoon K, Whipple DA, Sun J, Munchhof MJ, Doty JL, Casavant JM, Blumenkopf TA, Hines M, Brown MF, Lillie BM, Subramanyam C, Shang-Poa C, Milici AJ, Beckius GE, Moyer JD, Su C, Woodworth TG, Gaweco AS, Beals CR, Littman BH, Fisher DA, Smith JF, Zagouras P, Magna HA, Saltarelli MJ, Johnson KS, Nelms LF, Des Etages SG, Hayes LS, Kawabata TT, Finco-Kent D, Baker DL, Larson M, Si MS, Paniagua R, Higgins J, Holm B, Reitz B, Zhou YJ, Morris RE, O'Shea JJ, Borie DC: Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science* **302**(5646):875-878, 2003
  - 24) Millan MT, Shizuru JA, Hoffmann P, Dejbakhsh-Jones S, Scandling JD, Grumet FC, Tan JC, Salvatierra O, Hoppe RT, Strober S: Mixed chimerism and immunosuppressive drug withdrawal after HLA-mismatched kidney and hematopoietic progenitor transplantation. *Transplantation* **73**(9): 1386-1391, 2002