

移植免疫學今日觀

作者·姜安波

指導老師·王正怡 蔡啓仁 韓詔華

前言

器官移植自古就是病患們的希望與醫師們夢寐以求的目標，千百年來，曾有許許多多醫生埋頭於移植的領域中，但真正的突破，還是近十多年來的事情。

大約十年前，由於組織配合試驗的成功，器官保存方法的革新，以及免疫抑制劑的改進，使器官移植邁入一個嶄新的紀元。

當時，許多專家們曾預期器官移植將有劃時代的進步，然而歷經十年來苦心的經營，只解決了部分的阻礙，反而在研究的過程中出現了更多的新問題與爭執。本文目的乃在向大家介紹一些有關移植免疫學的基本概念及新近發展的趨勢，文中討論的範圍包括：

- (1) HLA 與器官移植。
- (2) 給者 (Donor) 之選擇。
- (3) 受者 (Recipient) 之選擇。

- (4) 事前致敏 (Presensitization)
- (5) 輸血與器官移植的關係
- (6) 移植後的排斥作用 (rejection)
- (7) 免疫抑制治療 (Immunosuppression)
- (8) 免疫戒備檢查 (Immunological Monitoring)

I. HLA 與器官移植

什麼是HLA? ^(1 2 3 4)

HLA 是英文 " Human Leukocyte Antigen " 的簡寫，其意指人類白血球上的組織抗原。控制 HLA 的基因是我們目前已知的遺傳系統中最為複雜的構造之一，位於人體細胞第六對染色體中，不僅控制了組織配合抗原 (Histocompatibility Antigen)，也與補體系統中的 Properdin Factor B 及 C₂, C₄ 等有關。HLA 存在於所有的有核細胞之中，而無核細胞則無此抗原，如成熟的

紅血球細胞就測不出HLA。(目前已知血小板雖無核,却有HLA,此為唯一之例外。)

HLA的檢查及分類

HLA可以由血清學方法及混合淋巴細胞培養(Mixed Lymphocyte Culture, 簡稱MLC)的檢查加以分類。原則上,可以分為二大類別:

(A)血清測得抗原(Serologically detectable antigens, SDAs)

(B)細胞測得抗原(Lymphocyte detectable antigens, LDAs)

SDAs包括有:HLA-A, B, C及DR(D-related)四組抗原,分別由四個基因區控制;LDAs則同屬HLA-D,由一個基因區控制。(見圖一)。今分述之。

A. SDAs

(1)HLA-A, B, C這一類的Ag。目前我們可以使用毒殺細胞試驗(Complement dependent Lymphocytotoxic Test)加以檢查。

(2)HLA-DR

DR乃與D有關(D-related)之意,這類抗原的發現較晚,其配合試驗也不過是最近兩年的事。有人以為它們相當於老鼠(mice)的Ia Ag。

如同HLA-A, B, C一樣,它們可以用血清學的檢查得知,但不

B. LDAs

係指HLA-D這一組抗原。它們無法用血液學檢查測知,而只能用MLC加以間接偵得。

MLC一般可分為二種方法:

(1)雙向MLC

(2)單向MLC

雙向MLC就是將給、受二人的淋巴球混合培養,這兩種來源不同的細胞會彼此刺激,而出現「芽細胞變形」(Blast Transformation):二人的淋巴球都會變大,分裂加速,染色質也發生變化,由Heterochromatine變為Euchromatine,蛋白質, DNA及RNA的合成也會加快。這種反應可由³H-Thymidine迅速合成DNA的現象予以證實。

單向MLC與雙向MLC的不同之處,就是:要先以Mitomycin-C或放射綫照射處理給者的淋巴球使其對受者的刺激不會產生反應,(此之謂“Nonresponder”),而只能作為刺激者,刺激受者的淋巴球產生變化。在此種情況下,所有反應都是受者的淋巴球對給者淋巴球的反應。

HLA的命名及已知數目

HLA的確實數目,到目前為止,仍然是一個謎。自1967發現至今,HLA的數目從只有6個增到68個(1978年資料),而且仍有繼續增加的可能。至於其命名,目前採行的方式是:已確定的,以一數字作為代表,(如HLA-B27),而較不肯定的,則於數字之前,加上一字母“W”,以資識別。如:HLA-AW36。

HLA配合試驗

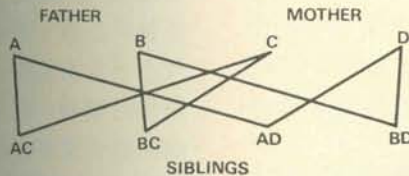
在介紹HLA配合試驗之前,我們必須對單一遺傳型(Haplotype)這個字先有徹底的認識。Haplo之本意原是“單一的”,haplotype就是:一條染色體上的某些基因排列的情形。因為染色體乃是一對,所以針對某些密切連接的基因而言,每個人都具有二個haplotypes。又由於目前常用的組織分型法,通常只測A, B二組抗原,所以每個人可測得四種組織抗原,再參考家庭中其他成員的分型資料,往往便可確定這四種抗原及在二條染色體中排列的情形,而獲悉這

圖一:HLA區位於第六染色體之短臂上。到目前為止,此基因決定區所決定的抗原有五組,分別是可用血清試驗測出的A, B, C和DR四組及可用混合淋巴球培養測出的D組。

同的組合方式，而子代之間彼此比較，有四分之一的機會可能HLA-A, B的二haplotypes完全相同；四分之一的可能性是完全不同，而另二分之一的機會可能有一個haplotype相同。但父母與子女相比較，則

成功機會的關係：

(1)給，受二人之HLA-A, B haplotypes二個皆相同的兄弟姐妹，則發生排斥作用的機會相當微小，一般認為三年存活率最少可以達到80%以上。



圖二：單一遺傳型 (haplotypes) 的遺傳。A和B代表來自父系的單一遺傳型，C和D則來自母系，則他們的子代所有可能的組合是AC, BC, AD和BD。

Father	A	A1, B8
	B	A2, B12
Mother	C	A3, B5
	D	A9, B7
Children	AC	A1, A3, B5, B8
	AD	A1, A9, B7, B8
	BC	A2, A3, B5, B12
	BD	A2, A9, B7, B12

表一：單一遺傳型

第一個小孩的A1和B8必定來自父親，因其母親並無此抗原，由此可推斷有一父系單一遺傳型是A1, B8；而另一父系單一遺傳型則必為A2, B12。由同一個小孩我們也可看出其母親之單一遺傳型是A3, B5和A9, B7。其他三個小孩的結果也一樣，而這四個小孩便代表了所有可能的組合。通常我們以A, B來標示父系的單一遺傳型，而以C, D來標示母系的。如果第五個小孩有A1, A9, B7, B12之組合，則其A9, B7是來自母親，而其父親則必有此對染色體之A, B二區的基因互換，而提供了A haplotype的A1和B12，當然，基因非來自其父的情況是必須先剔除的。

(3)二人雖同父母，但如無任何一個haplotypes相同，則其存活率與無血緣關係的屍體腎臟移植的結果並沒有什麼太大差別。

其他器官的移植（如皮膚，骨髓等）也有相似的情況出現。是以目前的觀念仍以爲：在HLA haplotype完全相同的兄弟姐妹間進行移植成功的希望很高，其他情況就可能失敗。

HLA-A, B與HLA-D的關係

一般而言，當HLA-A, B的haplotypes完全相同時，其HLA-D幾乎都是相同的，極少有例外出現，所以MLC的反應也多爲陰性的結果。但在無血緣關係的人間，却偶有HLA-A, B haplotypes相同，但MLC爲陽性的情況發生。這是因爲親代遺傳的時候，D區的基因與A, B二區緊密相連，所以兄弟姐妹如有相同的HLA-A, B，就會出現相同的HLA-D。但沒有血親關係的人，雖然HLA-A, B很巧合的相同，但HLA-D也可能不同。由以上的解釋，我們可以知道對血親間活體移植而言，間接的HLA-D配合試驗（即MLC）並不見得比直接HLA-A & B分型得到更多的資料，而作更爲精確的預測。但在無血緣關係的屍體移植可能又當另作別論了。

HLA-D及DR之重要性

經過多年不休的爭執，HLA-A, B分型在器官移植上所扮演的角色，已經相當的明朗了。一般的學者專家們都同意，HLA-A, B Ags如果有三個以上相同，其生存率要比配合得不好的（二個或者二個以下抗原相同）的腎臟移植高約10%左右

(5)。但HLA-D的特殊重要性則猶待進一步確認。1975, Cochrum (6) 爲文主張：對屍腎移植而言，雙向MLC的反應結果能提供相當可信的資料。隨後1977, Opelz & Te-rasaki也發現二者間有若干關連(7)，但另有一些學者則持相反的觀點。(8, 9)

截至1978年中爲止，直接HLA-D分型因資料不多還沒有人提出報告，而HLA-DR Ag方面，却已有人着手研究。初步顯示，移植物存活與HLA-DR分型，確有關連，但結果尚不十分明顯(表二)。這方面的發展，我們應密切注意，或許有朝一日，它能完全代替目前的常規HLA-A和B分型。

至於HLA-C的分型，一般以爲並不具有什麼特殊意義。

II. 給者的選擇

給者的選擇要注意以下二大因素，的配合與否：

(1) ABO血型

ABO血型在器官移植的給者選擇方面，佔有相當重要的地位。如同輸血時的情況一樣，給受二人的紅血球的ABO血型一定要能適當的配合。也就是說：O型人的器官可以給A, B, O型的人，而A型與B型的人

同血型或是AB型的人。如果ABO沒有事先作好適當的配合，就直接給予移植，則其後果是不堪想像的。通常於早期就會出現排斥作用，此即超急排斥(Hyperacute rejection)發生的原因之一。此種結果乃是因爲血中的Anti-A or Anti-B抗體和植入器官血管的內皮細胞上之A or B抗原相作用而造成。

Rh血型或是其他較不重要的紅血球抗原的配合與否，並沒有什麼太大的影響。

(2) HLA組織分型

前已述及，不再贅述。

III. 受者的選擇

腎臟移植⁽¹⁰⁾

目前的觀念認爲：只要是末期的腎臟病患都可以作爲腎臟移植的受者。年齡太大或是合併有其他全身性的疾病並不足以作爲換腎的禁忌。嚴重的糖尿病，膠原組織血管疾病、結核、癌症、代謝失調，長期B型肝炎抗原陽性等病人，固然不適於作腎臟的移植，但却更不適合作長久洗腎的對象。尤其在外科手術及病人照顧突飛猛進的今天，這種觀念自然更形恰當與正確。

肝臟移植⁽¹¹⁾

年間共做了370次肝臟移植，他認爲在兩種情形下可以考慮進行手術：

(1)肝臟發生的惡性腫瘤。

(2)肝臟的實質性病變。

癌症方面，轉移的肝臟惡性腫瘤並不適合做肝臟移植。因爲幾乎100%手術之後都會再發。至於原發性肝癌(HCC)，應該儘可能的做無分切，除非兩葉都有癌的侵犯，或是癌以外的部分已有嚴重的肝硬化現象，否則仍應以局部切除爲原則。膽囊癌(Cholangiocarcinoma)即使換肝之後，預後也不頂好，復發死亡是常有的事。原發性肝癌也常有復發的情形，但Dr. Calne曾有一例換肝後又活了五年之久，後來死於膽管發炎。死後之病理檢查，並沒有到任何復發的痕跡。而目前仍然活着的肝臟移植紀錄，則是三年半之久。

此外，肝硬化如已達末期，又有其他器官的嚴重毛病時，可以考慮進行肝臟移植。但如果病人已在兩邊緣掙扎，而恐怕無法支持度過手術時，仍以不要進行移植爲妙。

Budd-Chiari Syndrome, extrahepatic biliary atresia等病，也可以考慮肝臟的移植手術。

骨髓移植⁽¹²⁾

骨髓的移植主要還是在治療Aplastic Anemia及白血病。通常是HLA haplotypes 完全相同的

除了以上三種器官移植外，尚包括有心，肺，皮膚，骨骼，副甲狀腺，胰臟，以及所謂“胰島細胞移植”及骨軟骨移植（Osteochondral Transplantation），不擬詳述。（如有興趣可詳見參考資料 13、14。）

IV. 事前致敏

器官移植之前還有一項重要的檢查，那就是要測驗受者是否已被給者的HLA 致敏，這種特異性的致敏可能起因於：

- (1) 過去的輸血
- (2) 懷孕
- (3) 過去的腎臟或其他的器官移植

其檢查的方法就是用毒殺淋巴細胞試驗（受者血清加上給者的淋巴球，再加上補體混合作用）。這種方法必須每月做一次查驗。因為抗體之出現可能相當短暫，隔一段時期就會消失，而無法測出，所以一定要按月檢查，才有意義。如果不按月查，就可能會出現假陰性的反應。

若受者事前已被致敏，血清中含有對抗給者的抗體，而仍然進行移植，則會發生超急排斥反應（於 48 小時內發生的排斥作用謂之。）所以一旦發現，絕對禁止實行移植手術。

(13, 14)

近年來，測定業已存在的抗體已經出現了較以往更為靈敏的方法，這對於預後的預測有更大的幫助。(15) 1973 Ting, Hasegawa 及 Ferrone 等為文表示，並不是所有的毒殺淋巴細胞抗體都是對抗 HLA - A, B

自體抗體。(16) 自此而後，測定抗 B 細胞抗體成為衆所矚目的焦點，許多研究紛紛顯示：如果只有抗 B 細胞抗體陽性的情況下，絕大多數的腎臟移植都是相當成功的。(17, 18, 19)，其後至 1977 年，Parkes 更進一步發表文章建議，由自體抗體所造成之抗 B 細胞抗體陽性，其移植成功之機會更大。(16) Ting 及 Morris 也接着提出了贊同 Parkes 的有力證據。（見表三）(20)。去年（1978），Morris 又再度提出統計顯示：抗 B

抗 B 細胞抗體之發現，使得許多一直被視為對 HLA - A, B, C 抗原極度敏感的病人獲得平反，而能幸運的接受手術的治療。

除了上述與體液免疫有關的發展外，近來在檢查特異性細胞免疫方面也有長足的進步，此即所謂“受者淋巴細胞對給者淋巴細胞的直接毒殺試驗”。（表五），如果是陽性反應，最好不要進行移植。

1972, Opelz & Terasaki 曾提出一項觀察報告。(21) 血液透析

表三：根據受者體內自體抗體或是異體抗體，對抗給者 B 淋巴球之陽性反應，而得之屍腎移植病人三個月後結果。

抗 B 細胞抗體陽性	人數	三個月後	
		有功能	無功能
自體抗體	7	6	1
異體抗體	11	8	3 ⁺

⁺ 有一例是由腎動脈栓塞所致。

表四：根據受者血清與由六個單位細胞庫所得之給者淋巴球之血清學反應，B 細胞陽性而 T 細胞陰性或 B 細胞陰性且 T 細胞陰性的，作屍腎移植後兩個月時之情形。

有	B ⁺ T ⁻	B ⁻ T ⁻
有功能	53	86
無功能	11	32

表五：根據受者之淋巴球直接細胞免疫（CMI）毒殺給者淋巴球反應之有無，所得之屍腎移植三個月後結果。

	有 CMI	無 CMI
有功能	17	138
無功能	29	50

一年以後沒有產生抗HLA 抗體的病人(Nonresponder)，如果進行換腎，其預後不錯。1973 Morris & Dumble 用類淋巴母細胞株(Lymphoblastoid cell lines)將受者分為二組：“反應者”(responder)與“不反應者”(nonresponder)，而不反應者都有較佳的結果。(22) 1977, Rolley 更利用 DNCB 將受者致敏後，而作類似之分類，結果也相雷同。這種現象有人解釋為：尿毒(Uremia)會引起一些非特異性的免疫抑制作用，使得植入器官能有較佳的生存機會。

V. 輸血與器官移植的關係

到目前為止，輸血對器官移植的預後所造成的影響仍然是衆說紛紛，莫衷一是。

自1966 以降，毒殺細胞抗體始終被認為與超急排斥反應有關。(13) 一般人觀念中總以為：想要接受器官移植的病人，應儘可能的避免手術前的輸血，以減少事前致敏的發生。但

從臨床上的觀察却始終無法證明移植前的輸血和移植後的失敗確實有其平行的關係。有些學者因而以為：移植前的輸血，可能會抑制某些病人對植入器官所產生的專一性免疫反應。

1972, Fabre 用純種大鼠(inbred rats)做實驗，發現輸血對各個不同的老鼠會出現種種不同程度的免疫反應，而且差異極大。有的會出現加速排斥，而又有的根本不產生排斥反應。

1974, Opelz and Terasaki 發表了一篇臨床上統計的資料，結果發現：移植前沒有接受輸血的人，其預後比輸過血的人差很多，其移植的一年存活率之比為 31% : 48%。(21) 這篇報告引起了極大的震撼。自此以後，許多類似結果的報告如同雨後春筍，紛紛出現，但實際問題仍未有解決。而且仍有部分研究單位認為：輸血對移植的預後並沒有實際的幫助。Oxford 的資料就主張：除去懷孕過的女人及第二度移植的情況以外，輸血與否對移植器官存活率之影響並沒有有意義的差別。(見圖三)

1977, 大英帝協移植登記(U.

K. Transplant Registry)的資料也表示：輸血本身並沒有延長移植器官生存的效果，懷孕倒或許是一個對器官移植的預後相當有利的因素。

VI. 移植後的排斥作用

排斥作用可以依照時間發生的早晚分為下列四種：今以腎臟移植為例：

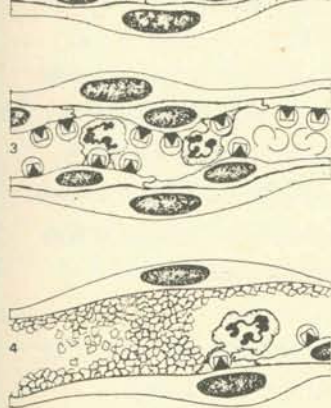
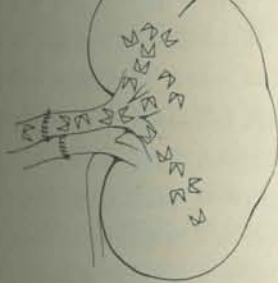
- (1) 超急 Hyperacute : 於 48 小時內發生。
- (2) 加速 Accelerated : 2 ~ 5 天發生。
- (3) 急性 Acute : 數天~數月發生。
- (4) 慢性 Chronic : 數月或數年後發生。

概略言之，排斥作用有二大免疫機轉：細胞免疫(Cellular immunity)及體液免疫(Humoral immunity)後者與超急及加速排斥有關；而前者則與慢性排斥有關。至於急性排斥則與二者可能都有關係。

(1) 超急排斥反應

因為事前致敏而造成。反應之發生主要是在血管的內皮細胞上：內皮細胞上的抗原與血液中的抗體相互作用，使補體活化，而吸引中性多核白血球，釋放酵素，進而破壞內皮細胞





圖四：超急排斥之機轉。1：已成形的抗體進入移植腎。2：這些抗體與移植腎微血管內皮細胞之抗原決定部位作用。3：補體活化之後，多形核白血球被吸引過來而破壞內皮細胞。4：血小板附在剝壞的內皮上，形成塞子而活化凝血作用，造成血管的阻塞。

有尿路阻塞的現象。其導因也是由於血液中的抗體，這種抗體多半是事前被免疫的記憶細胞 (Memory cell) 經由再次免疫反應 (Secondary immune response) 所產生的。

一般而言，這種排斥作用較不易用免疫抑制藥物加以控制，但大量投與抗淋巴球蛋白 (Anti Lymphocyte globulin, ALG) 可能有效，是以大量使用 ALG 的移植中心出現此種排斥作用較少。如果不用 ALG，大約有 5% 會出現這種排斥現象。

治療方面，可以先用 methylprednisolone 三天，如果無效，則必須開刀取出所移植的腎臟。

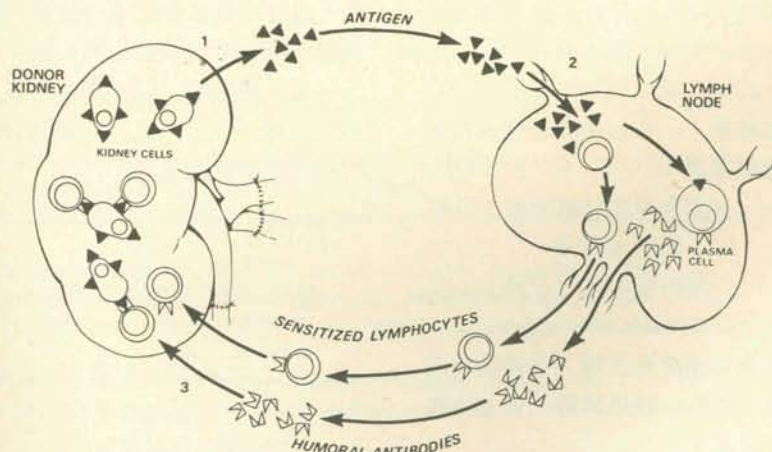
(3) 急性排斥反應 (圖五)

這是最常見的排斥反應。最實際的檢查方法就是每天測 BUN 的量及 Creatinine 的量。目前一般認為：使用 ALG 可以大幅度下降急性排斥發生的機會。(23) 而增加 prednisone 及 methylprednisolone 的藥量，可

控制約 90% 以上的急性排斥反應。通常絕大多數急性排斥的危機都是可以恢復的，經過治療後，大約 10

是局部放射治療多是徒勞無功，很少能抑制排斥作用的進行。有時，增加 Imuran 之藥量可以勉強維持腎臟的功能，但是要想恢復完全正常的情况却是不太可能。這種排斥作用出現以後，預後因人而異，有人一、二個月後腎臟就完全喪失其功能，但也有人一拖數年，仍能力維不輟。Johns Hopkins 方面主張：當 Creatinine 超過 4 mg % 以上，或許可以準備嘗試第二次的移植。此外，也有人表示，當 Imuran 及 Steroid 用到最大耐受量，而排斥作用仍然無法控制時，可以加上 Heparin 或局部放射治療有時會有意外的效果。但到目前為止，仍然沒有任何有力證據能支持這種用藥的方式。

至於說利用組織學上的檢查結果作為治療計劃的指南，目前仍是見仁



圖五：原發急性排斥作用之機轉。1：移植腎釋出可溶性抗原。2：此抗原進入淋巴結並刺激淋巴球，B 淋巴球增生而成漿細胞製造特異性抗體，其他淋巴球則被致敏而具細胞毒殺性。3：這些體液抗體及淋巴球再回來摧毀移植腎。附註：在更慢性些的排斥作用裡，損害則主要是來自被致敏的淋巴球。

見智，評價不一。有的研究單位把穿刺活檢 (Needle Biopsy) 作為例行的檢查項目，每次移植後的第 1, 6, 12 個月分別作切片送檢，以確定何時出現排斥的徵象。有人則持反對立場，認為：即使是有最高明的組織學診斷，也難以判定植入腎臟執行功能的情況如何。更何況在移植後的最初幾個月裡，幾乎每一個穿刺標本多少都會出現排斥的現象，所以利用組織學的結果引導治療的方向，並非明智的抉擇。⁽²⁴⁾

VII. 免疫抑制治療

免疫抑制治療可分為三大類：

(1) 減少反應細胞

此種治療包括下列三種方法：

① 抗淋巴球血清或球蛋白 (ALG)

將人的胸腺細胞或 T 淋巴細胞注入馬或其他動物，製得抗淋巴球血清或球蛋白用於器官移植，可減少受者的 T 細胞，降低排斥作用的發作次數以及強度。1977, Monaco, Campion 及 Kapnick 撰文表示：使用 ALG 的移植結果，一年以後功能仍良好者比對照組要高 15 ~ 30 % 左右⁽²⁵⁾。

② 全身性放射治療：目前

。它最主要的副作用就是白血球降低。

至於用法，各個醫院皆有差別。一般於換腎後口服或靜脈注射 2 ~ 3 mg / kg / day，一週以後，給 1.0 ~ 1.5 mg / kg / day 之維持劑量即可。⁽²⁶⁾但也有人建議，第三、四天以前可用兩倍劑量 (4 mg / kg / day)，而後恢復 2 mg / kg / day。⁽²⁴⁾白血球太低時，停藥或減低劑量 2 ~ 3 天就會恢復正常。

② Cytosan：

即 Cyclophosphamide，可以作為 Imuran 之交替藥物使用。

(3) 類固醇

Prednisone 及 methylprednisolone 是目前使用最為廣泛的藥品，其副作用包括：腸胃道出血、白內障、胰臟炎、股骨頭無菌壞死等。有人主張使用隔天給藥的方式 (alternate day steroid therapy) 效果不錯，副作用也較小。

除上述之治療方法以外，也有人採局部放射處理。於手術之後，例行做四個劑量 (每個劑量 150 r) 的照射。但此種作法到底有無意義，也是有待證明。目前一般認為：如果要進行局部放射治療，以不超過劑量 1500 r 為原則，以避免植入的腎臟發生纖維化而造成高血壓。

VIII. 免疫戒備檢查⁽²⁷⁾

Monitor 一字是拉丁文 "monitor" 變化而成，其本意是 "to watch and warn" 的意思。而免疫戒備也就是利用免疫學的一些方法預測床上病人將會發生的變化。目前臨床上的研究主要以細胞免疫方面為主，其目的則是幫助醫師們了解患者病勢的趨勢，以調整治療的方針。一般分為二大類別：

(1) 特異性檢查 (donor-specific assays)

(2) 非特異性檢查 (non-donor-specific assays)

前者如：MLC, CML (cell-mediated Lymphocytosis) ADCC (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)。後者則包括淋巴球變形試驗及 DNCB 皮膚過敏試驗等。(詳見參考資料第 2 項)。

此二大類別利弊互見，非特異性的方法操作方便，且易重複查驗，為這種方法不需要給者的細胞。活體器官移植時看不出有多大的差別。但是在屍體器官移植時，則較特異性檢查為優越。(詳見表六)

器官移植的領域中極具挑戰性的新方向。

結語

長久以來，器官移植研究的終極目標，就是在使器官移植能夠進步為

回顧十年來，科學家們針對這個問題，投下了無數的心血，才有今天的斐然成果，然而問題愈發掘，愈有層出不窮之勢。本文僅就移植免疫學近年來的發展向大家做一個簡單的介紹，有興趣的同學可以就參考資料中的文章做更深入的瞭解。

本文撰寫過程中，曾蒙及康復兩設醫院蔡啟仁醫師及微生物學科王正怡老師熱心惠予資料；初稿擬畢後，又承王老師正怡及長庚醫院免疫科王世澹醫師撥冗指正；付梓前，復蒙韓教授韶華詳為校閱，並提供諸多寶貴意見，特此敬致謝忱。

參考資料

1. Morris, P. J.: Histocompatibility antigens in human organ transplantation. *Surg. Clin. N. Am.*, 58:233, 1978.
2. Kemple, K., Bluestone, R.: The immunocompatibility complex and rheumatic diseases. *Med. Clin. N. Am.*, 61:331, 1977.
3. Perkins, A. P.: Transplantation immunology. In Fudenberg, H. H., et al.: *Basic and Clinical Immunology*. Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1976.
4. Herman N. E.: Alloantigens on cell surfaces: Blood group substances and histocompatibility antigens. In Davis, B. D. et al.: *Microbiology, Including Immunology and Molecular Genetics*, 2nd Ed., Harfer and Row Publishers, Hagerstown Maryland, 1973.
5. Dausset, J., Hors, J., Busson, M., et al.: Serologically defined HL-A antigens and long term survival of Cadaver Kidney Transplants. *New Engl. J. Med.*, 290:979, 1974.
6. Cochrum, C. B., Salvatierra, O., Perkins, H. A.: MLC testing in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 7:659, 1975.
7. Opelz, G., Terasaki, P. I.: Significance of MLC testing in cadaver kidney transplantation. *Transplantation*, 23:375, 1977.
8. Jones, A. R., Vaughan, R. W., Bewick, M., et al.: Transplantation of lymphocytes from patients awaiting cadaver renal transplants. *Lancet*, 2:529, 1976.
9. Cullen, P. A., Lester, S., Rouch, J., et al.: MLC and graft survival in forty cadaveric renal transplants. *Clin. Exp. Immunol*, 28:218, 1977.
10. Williams, G. M.: Status of renal transplantation today. *Surg. Clin. N. Am.*, 58:273, 1978.
11. Calne, R. Y.: Hepatic Transplantation. *Surg. Clin. N. Am.*, 58:321, 1978.
13. Kissmeyer - Nielsen, F., Oslén, S., Peterson, V. P., et al.: Hyperacute rejection of kidney allografts associated with preexisting humoral antibody. *Lancet*, 2:662, 1966.
14. Williams, G. M., Hume, D. M., Hudson, R. P. Jr., et al.: Hyperacute renal - homograft rejection in man. *New Engl. J. Med.*, 279:611, 1968.
15. Ting, A., Hasegawa, T., Ferrone, S., et al.: Presensitization detected by sensitive cross-match tests. *Transplant. Proc.*, 5:813, 1973.
16. Parkes, M. S., Terasaki, P. I., Bernoco, D.: Antibodies against B lymphocytes. *Lancet*, 2:465, 1977.
17. Ettenger, R. B., Terasaki, P. E., Opelz, G.: Successful renal allografts across a positive crossmatch for donor B lymphocyte alloantigens. *Lancet*, 2:56, 1976.
18. Lobo, P. I., Westervelt, F. B., Rudolf, L. E.: Kidney transplantability across a positive crossmatch. *Lancet*, 1:925, 1977.
19. Morris, P. J., Ting, A., Oliver, D. O., et al.: Renal transplantation and a positive serological crossmatch. *Lancet*, 1:1288, 1977.
20. Ting, A., Morris, P. J.: The influence on renal transplantation of a positive crossmatch due to autoantibodies and alloantibodies against B lymphocytes. *Lancet*, 2:1095, 1977.
21. Opelz, G., Mickey, M. R., Terasaki, P. I.: Identification of unresponsive kidney transplant recipient. *Lancet*, 1:868, 1972.
22. Morris, P. J., Dumble, L. J.: The use of lymphoblastoid cell lines to determine responsiveness in cadaveric transplantation. *Lancet*, 2:16, 1973.
23. Russell, P. S.: Steps toward immediate progress in clinical transplantation. *Transplant. Proc.*, 9:1327, 1977.
24. Williams, G. M.: Status of renal transplantation today. *Surg. Clin. N. Am.*, 58:273, 1978.
25. Monaco, A. P., Compion, J. P., Kapnick, S. J.: Clinical use of Antilymphocyte globulin. *Transplant. Proc.*, 9:123, 1977.
26. Stuart, F. P.: Selection, preparation and management of kidney transplant recipients. *Med. Clin. N. Am.*, 62:1381, 1978.
27. Thomas, F. T., Lee, H. M., Lower, R. R. et al.: Immunological monitoring as a guide to the management of transplant recipients. *Surg. Clin. N. Am.*, 59:253, 1979.