

## 신이식 후 면역반응의 이해 2부 이식면역검사와 면역억제제

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

강 희 경

= Abstract =

### Allograft Immune Reaction of Kidney Transplantation Part 2. Immunosuppression and Methods to Assess Alloimmunity

Hee Gyung Kang M.D.

*Department of Pediatrics, Seoul National University Childrens Hospital*

For solid organ transplant, ABO blood type of donor and recipient should be compatible in principle. Recent improvement of immunosuppressant made HLA typing not so important while no-mismatch transplant still shows the longest graft survival. PRA(panel reactive antibody) test is to screen and identify recipients with HLA sensitization. When solid organ transplant is scheduled, cross-match test of donor cell and recipient serum should be performed and positive result of cross-match prohibits transplantation. Donor specific antibody (DSA) test can predict the severity of recipient immune reaction against donor organ. Today's mainstay of allograft immunosuppressant regimen is triple therapy of steroid, calcineurin inhibitor(cyclosporine, tacrolimus), azathioprine or mycophenolate mofetil(MMF). Antibody induction using Thymoglobulin or anti-IL-2 receptor antibody(basiliximab or daclizumab) is frequently practiced as well. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008;12:133-142)

**Key Words :** Allograft immunity, Anti-HLA antibody, PRA(panel reactive antibody), Cross-match, Immunosuppressant

### 서 론

말기 신부전 환자에게 이식된 이식신이 수여자의 면역반응에 의하여 거부되지 않게 하기 위해서는 이식신 수여자에게 면역억제제를 투여하여야 한다. 어떤 수여자에게 어떤 면역억제제를 투여할 것인가? 이식장기에 대한 면역반응의 정도를 예측하기 위한 이식 관련 면역검사에는 어떤 것들이

있는가? 현재 사용되고 있는 면역억제제는 어떤 효과를 위해 사용되는가?

이 글은 '신이식 후 면역반응의 이해'를 위한 중설 시리즈(2부)의 두 번째로 이식면역과 관련하여 임상에서 사용되는 검사와 약제에 대해 고찰하고자 한다.

#### 1. 환자는 어떤 장기를 수여 받는 것이 좋은가? - ABO & HLA typing

장기이식에 있어 ABO typing은 이식 적합 여부 검사의 첫 번째이다. 이식이 가능한 공여자와 수여자의 ABO type은 수혈의 경우와 같아서, 공

접수 : 2008년 10월 15일, 승인 : 2008년 10월 16일  
책임저자 : 강희경, 서울시 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 어린이병원 소아청소년과  
Tel : (02)2072-0658 Fax : (02)2072-0274  
E-mail : kanghg@snu.ac.kr

여자와 수여자의 ABO type이 동일한 것이 원칙이며 A와 B형은 AB형의, O형은 모든 형의 수여자에게 공여할 수 있다. 이전에는 ABO 부적합 이식이 금기시되었으나, 최근에는 혈장교환과 B cell 제거요법(Rituximab 이용)으로 전처치하여 수여자 체내의 ABO 항체를 제거하고 monoclonal antibody induction을 포함한 면역억제 요법을 사용하여 사체공여신이식에 버금가는 좋은 성적을 보이고 있다[1-5].

Human leukocyte antigen(HLA)는 사람의 major histocompatibility complex(MHC)로써 ABO 적합 이식에서 장기이식의 거부반응을 일으키는 주요 항원이다. HLA는 핵이 있는 모든 세포 표면에 표현되며 특히 면역 세포에 많이 발현하는데, HLA class I에는 A, B, C 세 가지의 항원이 있고 HLA class II에는 DR, DQ 두 가지 항원이 있다. 각 개체는 한 쌍의 유전자를 가지고 이는 각각 부, 모로부터 유전되므로 각 개체는 HLA 항원을 각각 두 가지씩 가진다. 이중 이식면역에서 중요한 항원은 A, B, DR이므로 장기이식을 위한 HLA typing에서는 이 세 가지의 항원(6개)을 확인한다. 예를 들면 한 환자의 HLA type은 A24, A33, B44, B51, DR12, DR13이며 이 환자는 어머니로부터 A33, B44, DR13을 유전받았다. HLA typing은 각 항원에 대한 항체가 coating된 plate에 환자의 혈액 세포(림프구)를 넣어 이 세포가 발현하는 HLA 항원을 알아보는 serology법이나 HLA 항원을 coding하는 유전자를 PCR로 검사하는 방법을 이용한 이식 장기의 생존에 가장 중요한 HLA 항원은 DR항원으로서, DR 부적합이 있는 경우에 비하여 DR항원 부적합이 없는 경우에는 사체이식신 5년 생존률이 10% 증가하며 A, B, DR 중 부적합 항원이 없는 경우에는 다시 10%가 증가한다[6]. 그러나 최근에는 면역억제제의 발달로 장기 생존률이 전체적으로 호전되었으므로 HLA 항원의 부적합 여부를 크게 고려하지 않고 있다.

## 2. 환자가 HLA에 감작되어 있지는 않은가? - 교차반응(cross-match), PRA(panel reactive antibody)와 DSA(donor specific antibody)

### 1) 교차반응(cross-match)

체내의 면역 체계가 다른 개체의 HLA를 만나는 경우, 즉 임신, 수혈, 이전의 장기이식 등의 경우에 타인의 HLA에 대한 감작이 발생하여 항 HLA 항체가 생성된다. 또한 바이러스 감염이나 자가면역질환에 의해 만들어진 항체가 타인의 HLA에 반응하기도 한다. 항 HLA 항체가 이식장기 수여자의 체내에 존재하고, 그 항체가 인지할 수 있는 HLA를 가진 이식장기가 이식되면 이 장기는 초급성거부반응 또는 급성거부반응을 통해 파괴된다. 이러한 초급성/급성거부반응의 발생을 미리 방지하기 위하여 이식 전에 교차반응 검사를 하게 되는데, 이는 공여자의 혈액 세포(공여자의 HLA와 기타 항원들을 발현함)와 수여자의 혈장(항체 보유)을 반응시켜 수여자의 면역체계 내에 공여자의 세포를 공격하는 인자(항체)가 있는지를 확인하는 것이다.

교차반응의 방법에는 complement dependent cytotoxicity(CDC)를 이용하는 방법과 flow cytometry를 사용하는 방법이 있다. CDC법에는 다시 공여자의 세포(주로 T림프구를 이용)와 수여자의 혈장을 반응시키고 여기에 complement를 첨가하여 cytotoxicity를 보는 NIH법과, 동일한 과정 중 complement를 첨가하기 전에 anti-human globulin(AHG)을 첨가하여 반응을 증폭시키는 AHG법이 있어 수여자의 면역체계에 공여자의 세포와 반응하여 CDC를 일으킬 수 있는 항체가 있는지 확인한다. Flow cross-match에서는 공여자의 림프구(T[주로 HLA class I Ag 표현] 또는 B[주로 HLA class II Ag 표현] 림프구)에 수여자의 혈장을 반응시키고 형광이 tag된 anti-human-Ig을 반응시켜 공여자의 림프구와 결합할 수

여자의 항체를 flow cytometry로 검출하는 것으로써 여기에서는 CDC 유발 여부와 관계 없이 공여자의 세포에 affinity를 보이는 모든 항체가 검출된다(Fig. 1). 이식 수술 전에 반드시 교차반응 검사를 하며, 여기에 양성 반응을 보이면 이식을 진행하지 않는데, 이때 사용되는 검사들의 sensitivity는 NIH-CDC<AHG-CDC<flow cytometry, specificity는 flow cytometry<AHG-CDC=NIH-CDC의 순서로, flow cytometry에서만 약양성을 보이는 경우에는 이 결과가 무시되기도 한다(Table 1).

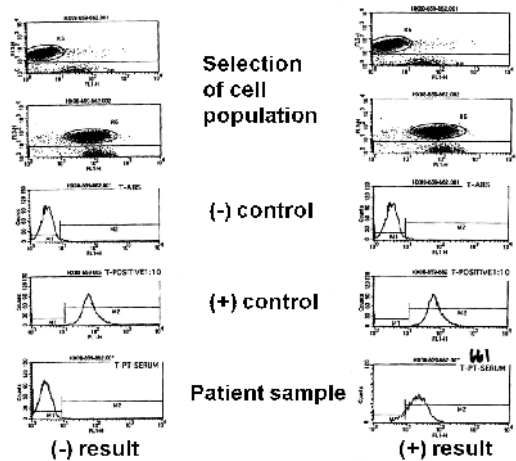
**2) PRA (panel reactive antibody)**

장기이식수여자가 타인의 HLA에 대한 항체를 가지고 있는지를 확인하는 검사이다. 여러 사람의 세포(혈소판이나 불멸화 B cell을 주로 이용)를 모아 HLA의 panel을 만들어 놓고 이 panel에 환자의 혈청을 반응시켜 반응하는 항체의 유무를 확인하므로 panel reactive antibody(PRA)라고 한다. PRA 선별검사의 경우 수백 명의 세포로부터 얻은 HLA를 coating한 panel에 대한 반응을 보아 환자가 타인의 HLA에 감작되었는지의 여부를 확인하고, 발견된 항체가 어떤 HLA에 대한 항체인지를 알기 위해서는 PRA 동정검사를 한다. PRA 동정검사는 한 well에 한 개체로부터의 HLA만이 coating되어 있는 panel을 이용하여 반응시킨 well 중 반응이 일어난 well의 %로 HLA에 대한 감작의 정도를 보고하며, 반응한 well에 coating된 HLA로부터 환자의 항체가 반응하는 HLA 항원을

알아낸다. PRA의 검사방법에는 CDC, ELISA, flow cytometry, Luminex® (HLA가 coating된 bead를 이용) 등이 있으며, PRA의 양성 정도는 환자의 HLA 감작 정도를 나타내므로 PRA가 20% 이상의 양성 반응을 보일 때 장기이식의 면역학적 위험도가 높다고 여긴다.

**3) DSA (donor specific antibody)**

장기이식 수여자가 HLA에 감작되었다라도 특정 공여자에 대한 항체가 없다면 해당 공여자로부터 이식받은 장기를 거부하지 않을 것이다. 한편, HLA 뿐 아니라 다른 단백질도 장기이식 반응의 항원(minor allo-antigen)으로 작용할 수 있으며



**Fig. 1.** Example of flow cross-match(T-flow) Fluorescence intensity of donor T cells that were incubated with recipient serum and then with + fluorescent anti-human Ig were manifested as right shift of the peak on flow cytometry histogram.

**Table 1.** Example of Cross-match Test Result

	Cytotoxicity cross-match			Flow cross-match	
	T-NIH	T-AHG	Auto(Total)	T cell	B cell
Result	(-)	(-)	(-)	(+) ratio 4.5	(-)

Conclusion:

1. Anti-T cell antibody against donor : Cytotoxicity - Negative  
Flow - Positive(MFI ratio 4.5)
2. Anti-B cell antibody against donor : Flow - Negative

AHG anti-human globulin. MFI mean fluorescence intensity. Auto control test detecting autoAb

로 PRA가 음성인 수여자라 하더라도 특정 공여자의 세포에 대하여 반응을 보이는 항체를 가질 수 있다. 이러한 특정 공여자에 대한 항체를 donor specific antibody(DSA)라고 하며, 교차반응과 함께 DSA의 측정은 특정 공여자의 장기가 수여자의 면역체계에 일으킬 면역반응의 정도를 예측할 수 있는 지표가 된다. 공여자의 세포를 사용해야 하는 교차반응 검사와는 달리 DSA의 측정은 공여자의 세포로부터 추출한 단백을 그 항원으로 사용하므로 항원의 보관이 가능하여 추적관찰이 용이하다. 교차반응이 음성인 경우에도 DSA는 양성일 수 있으며, 이 경우 이식을 진행하는 것이 대부분이지만 보다 강력한 면역억제요법(Thymoglobulin induction 등)을 하게 된다. 이식 후 추적 관찰에서 DSA가 양성이고 조직검사에서 C4d(complement 4가 활성화될 때 만들어지는 부산물로, 조직에 침착되므로 항체 매개 면역반응의 활성화의 증거가 됨)가 양성이며 신기능에 변화가 있는 경우 humoral rejection(항체 매개 거부반응)를 진단하며, 이때 DSA의 titer 감소가 치료 효과의

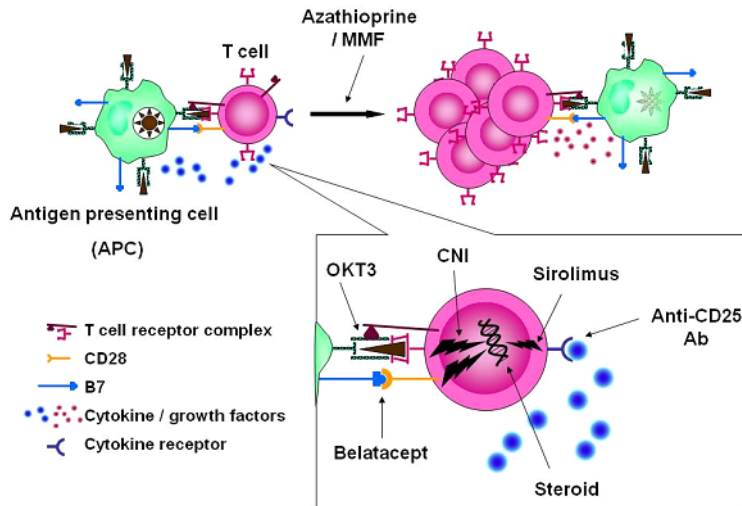
지표가 된다.

### 3. 이식면역억제에 사용되는 면역억제제에는 어떤 것이 있는가(Fig. 2)?

#### 1) 스테로이드(prednisolone, prednisone, deflazacort, methylprednisone)

1960년대부터 사용되기 시작하여 장기이식을 가능하게 한 면역억제제이다. 그러나 면역억제제 중 가장 부작용이 많아, 최근에는 스테로이드의 사용을 줄이려는 노력이 활발하다.

스테로이드의 작용기전은 여전히 완전히 파악되지 않았으나, 알려진 바에 의하면 스테로이드는 세포막을 통과하여 세포 내부의 glucocorticoid 수용체와 결합, 세포핵 내로 이동하여 다양한 유전자의 promoter 부위에 있는 'glucocorticoid response element(GRE)'에 결합하여 유전자 발현을 조절한다. 특히 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, insulin-like growth factor- $\alpha$ , TNF, IFN- $\gamma$ , IL-8, RANTES, macrophage chemotactic and ac-



**Fig. 2.** Activation of immune cells against antigen and immunosuppressant agents  
Each immunosuppressant agent is pointing the step of immune activation that it blocks.

tivating factor(MCAF), platelet activating factor(PAF), IL-2 수용체 등 다양한 cytokine과 성장인자, MHC(HLA) class II의 발현을 감소시켜, antigen presenting cell에 의한 항원의 presentation과 여기에 대응하는 T림프구의 증식 및 effector 반응을 모두 억제한다.

장기이식 후 스테로이드 사용을 줄이려는 노력은 이미 치료의 표준으로 간주되고 있어, 근래 미국에서 시행되는 신장이식의 경우 약 1/4에서 이식 수술 후 퇴원시 스테로이드를 사용하지 않는다. 스테로이드를 전혀 사용하지 않는 steroid avoidance와 잠시 사용하였다가 감량하여 중단 withdrawal의 두 가지 방법이 사용되는데, 스테로이드를 중단하면 고혈압, 고지혈증, 고혈당, 성장부진 등의 스테로이드 부작용이 해결되지만 한편으로는 급성거부반응의 위험이 높아지므로 주의하여야 한다. 스테로이드가 림프구를 감작시켜 약물 중단 후 거부반응이 강력하게 발생할 수 있으므로 스테로이드를 중단하는 경우 조기 중단(술후 21일 이내)이 후기 중단에 비하여 성적이 좋다. 소아에서도 daclizumab으로 induction한 후 tacrolimus, MMF를 사용하고 스테로이드를 사용하지 않은 steroid avoidance 방법으로 우수한 성적이 보고된 바 있다[7,8]. 스테로이드를 계속 사용하는 경우에도 비교적 빠른 속도로 감량하여 prednisolone의 일일 용량을 2.5-5 mg까지 감량하는 것이 보통이다.

**2) Antiproliferative agents  
(azathioprine, mycophenolate mofetil)**

Azathioprine은 장기이식에서 최초로 사용된 면역억제제이다. 세포가 증식하고 활동하기 위해서는 DNA와 RNA를 합성할 수 있어야 하며, 여기에 purine, pyrimidine 등의 nucleotide가 필요한데 이들은 de novo pathway 또는 salvage pathway를 통하여 조달된다. 면역반응시에 폭발적으로 증식하는 림프구는 특히 de novo pathway에 대한 의존도가 높는데, azathioprine은 세

포 내에서 purine으로 오인되는 물질(6-mercaptopurine)로 대사되어 정상적인 DNA/RNA/ATP의 합성을 방해하며 mycophenolate mofetil(MMF, Cellcept<sup>®</sup>)은 guanine(purine의 일종)의 de novo pathway의 중요 효소인 inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH)를 억제함으로써 de novo pathway를 방해한다. Sirolimus(rapamycin, Rapamune<sup>®</sup>) 또한 세포의 증식을 막는 약제이지만 이는 위의 두 약제와는 달리 세포주기의 진전(G1→S)을 담당하는 효소의 억제 작용을 가지는 약제이므로 이후의 단락에서 따로 다루기로 한다.

근래에 개발된 MMF가 이전에 오랫동안 사용되어오던 azathioprine에 비하여 급성거부반응을 예방하는 효과가 크고 일부 만성거부반응을 감소시키는 효과도 관찰되어[9] 최근에는 대부분의 센터에서 azathioprine 대신 MMF를 사용한다. MMF의 부작용은 소화기계 intolerance(심한 경우 erosive enterocolitis가 발생)와 골수 억제가 대표적이며 호흡부진도 보고된 바 있다. 소화기계 intolerance를 줄이기 위하여 높은 pH에서만 분해되는 enteric-coated 제제로 개발된 것이 Myfortic<sup>®</sup>이며 국내에서는 MMF 사용 후 소화기계 부작용이 발생한 경우에 보험적용을 받을 수 있다. Azathioprine에 비하여 면역억제효과가 크므로 MMF를 사용할 경우 CMV에 대한 예방이 권장되며, tacrolimus와 함께 사용하는 경우에는 tacrolimus와의 상호작용에 의해 MMF의 체내 활성형이 증가하므로 MMF의 용량을 60-75%로 감량하여야 한다. 통상 사용되는 MMF의 용량은 600 mg/m<sup>2</sup>(최대 1 g) 하루 2회이다.

**3) Calcineurin inhibitors  
(CNI, cyclosporine, tacrolimus(FK506))**

1970년대에 cyclosporine을 이식면역억제제로 사용하기 시작한 이후 이식장기의 생존률이 획기적으로 증가하였다. 이 약제들은 세포 내에서 immunophilin(cyclosporine의 경우 cyclophilin, ta-

rolimus의 경우 FK506 binding protein [FKBP]'과 결합하여 phosphatase인 calcineurin의 활성을 억제하므로 calcineurin inhibitor(CNI)라 불린다. Calcineurin은 nuclear factor of activated T lymphocytes(NFAT) 등의 transcription factor들을 세포질로부터 핵 내로 이동시켜 IL-2 등 T림프구의 활성화에 필요한 유전자들의 발현을 유도하는 물질이다. 따라서 CNI는 림프구의 항원인지에 따른 신호전달(세포의 활성화)과 IL-2 수용체의 downstream 신호전달(세포의 증식 등)을 억제함으로써 면역억제작용을 한다. Cyclosporine은 또한 면역억제작용이 있는 TGF- $\beta$ 의 발현을 증가시킨다.

신독성, 고혈압, 고지혈증, 당뇨유발, tremor, 저마그네슘혈증, 다모증(cyclosporine의 경우) 등이 대표적인 CNI의 부작용이다. 약물상호작용이 많아 diltiazem을 사용하면 CNI의 용량을 줄여야 하며, 자몽이나 허브차를 비롯한 식품 또는 약제들에 의해 CNI의 혈중 농도가 변화할 수 있고, cytochrome P4503A5 genetic polymorphisms 등의 영향으로 대사 속도가 개개인이 모두 다를 수 있으므로 CNI의 혈중 농도에 따라 약 용량을 조절하여야 한다. 두 가지의 CNI 중 나중에 개발된 tacrolimus가 cyclosporine에 비해 급성거부반응을 억제하는 효과가 더 우수한 것으로 알려져 있으며 고혈압, 고지혈증, 신독성의 부작용이 적고 당뇨 유발, 신경독성의 부작용은 더 흔히 나타난다(insulin의 분비 억제). Cyclosporine 중 특히 Neoral<sup>®</sup>(국내의 generic 제제는 Cipol-N<sup>®</sup>)은 tacrolimus와 비교하여 면역억제작용이나 신독성의 정도가 동등하므로 두 약제간의 선택은 피하고자 하는 부작용에 따르므로 고위험군이거나 delayed graft function (DGF)이 있을 때, 여성인 경우에는 tacrolimus를, 당뇨가 있거나 비만의 경우 cyclosporine을 선호한다. 최근 미국에서 쓰이는 CNI의 80%는 tacrolimus이다.

CNI에 의한 신독성은 가역성 arteriolar hyalinosis, 진행성 사구체경화와 collagen type I의 침

착 등으로 나타나며[10], 신실질의 hypoperfusion(급성변화), endothelin, angiotensin, TGF- $\beta$  등을 주요 매개체로 하므로 calcium channel blocker와 angiotensin receptor blocker가 상당한 예방효과를 보인다는 연구결과들이 있다. CNI 신독성에는 유전적 인자도 거론되는데, multidrug resistance 유전자인 ABCB1의 polymorphism이 그 중 하나로(이식)신조직에 ABCB1의 산물인 transmembrane efflux pump P-glycoprotein의 발현이 적으면 같은 농도의 CNI에도 신독성이 심하게 나타난다.

신독성으로 인하여 근래 CNI를 중단하려는 시도가 계속되고 있다. CNI를 중단하면 신기능과 고혈압이 호전되지만, 흑인, HLA이 부적합인 경우(HLA B와 DR), 수여자의 나이가 어리고 비만한 경우 특히 CNI 중단으로 급성거부반응을 일으키는 경우가 많아 임상시험이 중단된 경우가 많다. 최근 미주에서 성공적으로 시행된 다기관 임상연구(Spare the Nephron [STN])에서는 MMF + CNI를 기본으로 하는 면역요법을 이식 후 6개월에 MMF + sirolimus로 전환하여 신기능이 호전되는 것을 보고하였다[11].

#### 4) Sirolimus (Rapamycin, Rapamune<sup>®</sup>)

면역세포가 항원을 인지하여 활성화되면 여러 가지 성장인자(특히 IL-2)의 도움으로 세포 증식을 하게 된다. Sirolimus는 macrolide계의 약물로, tacrolimus가 결합하는 cyclophilin인 FKBP12에 결합하여, 세포 주기의 진전(G1→S)을 담당하는 효소인 mammalian target of rapamycin (mTOR)의 기능을 저해한다(mTOR inhibitor). 이로써 IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 등의 cytokine growth factor의 신호전달과 CD28-매개 co-stimulatory pathway를 방해하여 DNA와 단백질 합성을 방해, 세포주기의 G1-S 단계 진행을 막는다. 부작용으로는 wound healing이 잘 되지 않고 CNI와 함께 사용하였을 때 신독성이 더욱 심하게 나타난다는 것이 가장 중요하며 이외 angioede-

ma, 고지혈증, 고요산혈증, 간기능이상, 당대사 이상, 빈혈, 혈소판감소증, thrombotic microangiopathy(TMA), 관절통, 여드름 등 피부 질환, aphthous ulcer, 구내염, HSV 감염 증가 등이 있다. 세포증식을 억제하므로 상처의 회복이 더디고 이미 신손상이 발생한 delayed graft function(DGF)의 경우에 사용하면 신기능의 회복이 더욱 느려지지만, 중양의 증식을 억제하는 효과가 있으므로 피부암의 발생률은 감소한다. 면역억제기능은 MMF 또는 CNI와 비금가며 한 연구에서는 Thymoglobulin induction 후 sirolimus 단일 요법으로 1년 이식신 생존률 100%를 보고하기도 하였으나[12] 국내에서는 이 약제의 보험적용이 아직 되지 않는다. DGF가 있는 경우나 수술 직후에는 사용하지 않는 것이 권장되며, 단백뇨를 유발한다는 보고가 있으므로 의미 있는 단백뇨가 있는 경우에는 사용하지 않는다. 대개 약물 농도를 초기 6개월간 12 ng/mL, 이후에는 5-10 ng/mL로 유지한다.

또다른 mTOR inhibitor인 everolimus는 sirolimus에 비해 t1/2이 짧고 체장염을 유발한 것이 보고되었다.

## 5) Biologics

### (1) Polyclonal antibodies

중소동물에 사람의 lymphocyte(anti-lymphocyte globulin[ALG] 합성) 또는 thymocyte(anti-thymocyte globulin[ATG] 합성)를 주입하여 얻어진 항체로써 인체에 투여할 경우 CDC에 의해 림프구를 제거하므로 lymphocyte depleting antibody라고도 불린다. 최근에는 토끼에서 얻어진 ATG인 Thymoglobulin<sup>®</sup>만이 주로 사용되고 있으며 이식 면역억제 induction(특히 DSA가 양성이거나 ABO 부적합인 경우) 또는 급성거부반응의 치료에 사용한다. 이식 수술 중에 사용하기 시작하는 경우 DGF가 적게 발생한다는 보고가 있으며, 강력한 면역억제효과로 이 약제를 사용한 경우 CMV 감염에 대한 예방조치를 하여야 한다. 발열,

오한, 아나필락시스 반응, 관절염, 혈소판 감소증, 호중구 감소증 등의 부작용이 있으며, 아래에 소개하는 anti-IL-2 receptor 항체와는 달리 Thymoglobulin<sup>®</sup>으로 induction을 할 경우 regulatory T cell의 발생이 촉진된다는 보고가 있다.

### (2) Monoclonal antibodies

#### a. OKT3

T cell receptor complex의 구성인자인 CD3에 대한 monoclonal antibody로 T림프구의 항원인지, 신호전달, 증식 등의 기능을 차단하며 혈중의 T림프구를 말초림프조직으로 이동시키고, CDC 또는 activation induced cell death를 유발하므로 말초혈액의 T림프구 수를 감소시킨다. 급성거부반응의 치료제이며 공격받는 세포가 분비하는 cytokine의 영향으로 폐부종, 호흡곤란, 빈맥, 고혈압, 소화기계 증상 등의 심한 부작용을 일으킨다.

#### b. Anti-IL-2 receptors

(basiliximab[Simulect<sup>®</sup>], daclizumab[Zenapax<sup>®</sup>]) 활성화된 T림프구에 발현되는 CD25(IL-2 receptor의  $\alpha$  subunit)에 대한 monoclonal antibody로 IL-2에 의해 매개되는 T림프구의 분화를 저해한다. Basiliximab은 75% 인간화된 chimeric(인간-생쥐) 항체이며 daclizumab은 90% 인간화된 chimeric(인간-생쥐) 항체로 기존의 항체들에 비하여 약물 투여시의 부작용(serum sickness)이 적다. 이식 면역억제 induction에 사용되며 변비, 요로감염, 통증, 구역, 말초부종, 고혈압, 빈혈, 두통 및 고칼륨혈증 등의 부작용이 있다.

Alemtuzumab(Campath 1H<sup>®</sup>). 말초혈액의 단핵구(림프구, 단구, 대식세포, 자연살 세포 등)에 표현되는 단백질인 CD52에 대한 monoclonal antibody로 강력한 면역억제제이다. B 세포 림프종의 치료제로 개발되었으며 신이식수술 중 혹은 수술 직후에 1회 또는 2회 투여한다. 강력한 효과로 다른 면역억제제들의 용량을 감소시키는 효과가 있으며, 이 약제를 사용한 경우 거부반응이 이식 첫째 이후로 지연된다.

c. Rituximab

Plasma cell 외의 모든 B림프구 계통의 세포에 발현되는 CD20에 대한 monoclonal antibody로써 Plasma cell을 제외한 모든 B림프구를 제거한다. B 세포 림프종의 치료제로 개발되었으며 림프종에 사용하는 용량인 375 mg/m<sup>2</sup>가 이식면역억제에도 사용되어왔으나 최근 100 mg/m<sup>2</sup> 또는 1 g (성인)이 사용되기도 한다. ABO-incompatible 이식에서 비장적출 대신 사용되며[3, 13], HLA에 감각된 환자의 탈감작요법(고용량 IVIG 또는 plasmapheresis와 함께 사용됨)이나 불응성 거부반응 또는 항체 매개 거부반응의 치료제로 사용된다[2, 14-16].

d. Belatacept(LEA29Y)

Antigen presenting cell의 costimulator molecule인 B7에 대한 T림프구의 inhibitory ligand인 CTLA4와 Ig의 융합단백(CTLA4-Ig)으로 T림프구의 activating ligand인 CD28이 B7과 결합하지 못하도록 방해한다. 3상 임상시험 중으로 면역억제효과는 cyclosporine에 못지 않다.

e. FTY 720

세포의 이동, 혈관생성, 심장 발달 등의 다양한 작용을 하는 sphingosine-1-phosphate(S1P)의 유사체로 림프구를 림프절과 Peyer patches에 가두는 작용을 하므로 말초혈액 내의 림프구 수를 감소시킨다. CNI와 corticosteriod와 함께 사용되었을 때 급성거부반응을 억제하는 효과가 있으나, 서맥, macular edema, nephrotoxicity 등으로 이식 분야에서는 더 이상 연구되지 않고 있다.

4. 신이식의 면역억제에는 어떤 면역억제 방법이 사용되는가?

1) Triple therapy

스테로이드+CNI+MMF 또는 azathioprine의 3제 요법이 근래 신이식 후 면역억제요법의 standard이다.

2) Induction therapy

미국의 경우 75%의 신이식에서 사용되며 항림프구 항체를 사용하여 이식 초기에 강력한 면역억제 상태를 유도하는 것이다. 사용되는 약제는 Thymoglobulin (미국 내 사용 빈도40%, 1.5 mg/kg 3-10일), anti- IL-2 receptor 항체(30%), alemtuzumab(<10%) 등이며 급성거부반응의 빈도를 낮춘다. 고위험군(공여자 연령>50세, 심장사 이후 공여, 공여자 혈청 creatinine>2.5 mg/dL, cold ischemia time 24시간 이상, PRA>20%, HLA antigen mismatches≥1 등)에서는 Thymoglobulin이 권장된다. 강력한 면역억제를 유도하는 만큼 감염과 이식 후 종양발생의 빈도가 높아진다.

5. 신이식 급성거부반응의 치료에는 어떤 면역억제 방법이 사용되는가?

스테로이드 pulse가 첫 번째로 시도되는 치료이다. 여기에 불응성인 경우 Thymoglobulin 또는 OKT3를 사용한다. DSA(+), 이식신조직 생검 C4d(+인 경우에는 humoral rejection으로 판단하고 혈장교환과 rituximab, IVIG 등을 사용한다.

맺 는 말

의학의 발전으로 이식신의 수명이 10년 이상으로 증가하였다. 근래 논의의 중심이 되는 것은 더 이상 급성거부반응의 예방과 치료가 아니라 만성 거부반응 및 만성이식신병증의 예방과 치료라 할 수 있겠다. 소아의 이식에 있어서는 이와 더불어 장기를 이식받은 환아가 약물의 부작용 없이 정상적으로 성장, 발달하도록 하고 사춘기에 이르러 non-compliance의 문제를 겪지 않도록 하는 의료진의 노력이 필요하다.

한 글요 약

이식을 위해서는 수여자와 공여자의 혈액형과



HLA type을 알아야 한다. 통상 ABO 혈액형이 적합한 경우 이식할 수 있으며 HLA 부적합은 근래 큰 문제가 되지 않으나 HLA 부적합이 없는 경우 이식장기의 장기생존률이 높다. PRA(panel reactive antibody)는 수여자가 HLA에 감작되었는지 검사하는 방법이며 이식 전에는 반드시 교차반응 검사를 하여 음성인 경우에만 이식을 진행한다. 이식 전후에 donor specific antibody(DSA)를 검사하여 이식장기에 대한 수여자의 면역반응을 예측할 수 있다. 근래에는 스테로이드, calcineurin inhibitor(cyclosporine, tacrolimus), azathioprine 또는 mycophenolate mofetil (MMF)의 삼제요법을 주로 사용하며 항립프구 항체 (Thymoglobulin 또는 항IL-2 receptor 항체 basiliximab/daclizumab)을 이용하여 이식 초기에 면역억제상태를 induction하는 경우도 많다.

### 참 고 문 헌

- 1) Gloor JM, Stegall MD. ABO incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:529-34.
- 2) Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:221-30.
- 3) Shishido S, Hasegawa A. Current status of ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005;9:148-54.
- 4) Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2005;19 Suppl 14:76-85.
- 5) Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, et al. Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive cross-match barriers. *Am J Transplant* 2004;4:561-8.
- 6) Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 1999;354(9185):1147-52.
- 7) Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O, Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003;76:1331-9.
- 8) Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005;20:418-26.
- 9) Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69(11):2405-9.
- 10) Bakker RC, Koop K, Sijpkens YW, Eikmans M, Bajema IM, De Heer E, et al. Early interstitial accumulation of collagen type I discriminates chronic rejection from chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2142-9.
- 11) Pearson TCM, S. Patel, A. Scandling, J. Shidban, H. Weir, M. Patel, D. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil(MMF)/Sirolimus(SRL) Maintenance Therapy after Calcineurin Inhibitor(CNI) Withdrawal in Renal Transplant Recipients: Final Results of the Spare-the-Nephron(STN) Trial. In: American Transplant Congress 2008. Toronto, Ontario, Canada: Wiley; 2008. p. 213.
- 12) Swanson SJ, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Cendales LC, Chamberlain CE, et al. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet* 2002;360(9346):1662-4.
- 13) Nydegger U, Mohacsi P, Koestner S, Kappler A, Schaffner T, Carrel T. ABO histoblood group system-incompatible allografting. *Int Immunopharmacol* 2005;5:147-53.
- 14) Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19:621-8.
- 15) Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization:

the problem and its management. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:421-32.  
16) Jordan SC, Vo AA, Tyan D, Nast CC, Toyo-

da M. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. Pediatr Transplant 2005;9:408-15.