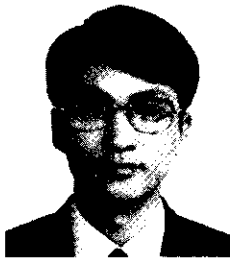


특 집/장기이식의 현황과 발전방향

장기이식과 면역억제제

금세기 중반부터 임상에 적용되기 시작한 장기이식은 그간 눈부신 발전을 거듭하여 만성 장기부전증환자에게 유용한 치료방법 중의 하나로 인정되기에 이르렀고, 1995년 현재 각 장기별로 비교적 만족할만한 결과를 얻고 있다. 그러나 장기이식후 이식환자로부터 이식장기에 대한 면역학적인 반응은 필연적인 것이며 이로 인한 급성 또는 만성 거부반응이 이식후 환자 및 이식장기의 생존에 가장 큰 영향을 미치고 있다.

거부반응은 이식환자의 면역계가 이식된 장기의 동종이식항원(allogenic antigen)을 인지한 후 생기는 일련의 복잡한 면역반응에 의해 일어나며 사람에서는 주조직적합항원(major histocompatibility antigen; MHC Ag)이 가장 항원성이 높은 동종항원으로서 작용하여 급성 거부반응을 유발한다. 이식환자에서 거부반응은 크게 3단계를 거치는데 첫째, 이식환자가 이식장기에서 기원한 이식항원을 인지하는 과정으로 동종이식항원이 직접 장기수여자의 보조 T림프구(helper T cell)와 반응하거나, 동종이식항원의 일부 peptide가 수여자의 항원제공세포(antigen presenting cell; APC)내에서 처리된(antigen processing) 후 자가 MHC분자와 함께 APC의 세포표면에 제공(antigen presentation)되어 보조 T림프구가 이를 인지함으로써 면역반응이 시작되게 된다. 둘째로 이식항원을 인지한 보조 T림프구의 분화 증식이 시작되면서 일련의 세포독성 T림프구 및 B림프구 클론의 분화, 증식이 일어나는데 이때 인터루킨(interleukin; IL)과 같은 여러가지 림프구 활성물질(lymphokine 또는 cytokine)이 동종이식항원에 의해 분화된 림프구로부터 분비되고 이들 물질의 활발한 상호작용에 의해 지속적인 림프구의 분화, 증식이 일어나게 된다. 거부반응의 마지막 단계로 분화, 증식된 림프구와 대식세포 및 항체에 의한 복합적인 이식장기의 손상이 초래되는데, 세포독성 T림프구가 직접적으로 작용하는



金 舜 一

延世醫大
세브란스病院 外科

□ 핵심용어 : 장기이식, 면역억제제, 급성 거부반응, 만성 거부반응

세포매개반응(cell-mediated reaction) 또는 B림프구에서 생성된 항체에 의한 항체매개반응(antibody-mediated reaction)의 두가지 특이성 면역반응과 대식세포 등에 의한 비특이성 면역반응의 결과로 이식장기의 파괴가 일어나게 된다(그림 1).

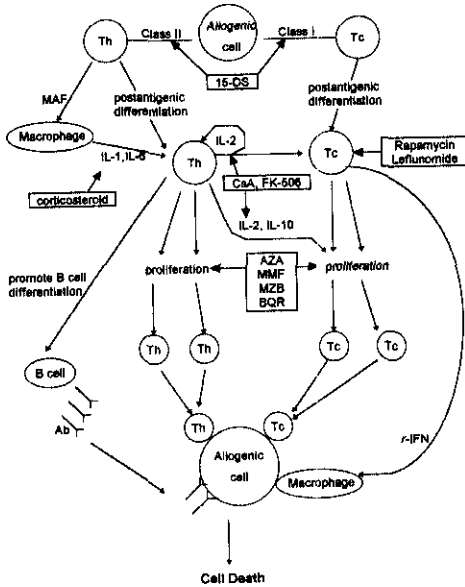


그림 1. 동종이식후 일어나는 림프구의 활성화, 분열 및 증식과정과 이에 작용하는 면역억제제

면역억제제의 종류

현재 사용중이거나 개발중인 면역억제제를 다음과 같이 나눌 수 있다.

1. 동종이식항원을 세포표면에서 인지하는 과정에 작용하는 약물
2. T림프구의 활성화 초기에 림프구 활성화물질인 lymphokine의 합성을 억제하는 약물
3. T림프구의 활성화 말기에 lymphokine에 의한 림프구의 활성화를 억제하는 약물

4. 활성화된 림프구의 분열, 증식을 억제하는 약물
5. 단클론 또는 다클론 항체(monoclonal or polyclonal antibody)

1. 동종이식항원의 인지과정에 작용하는 면역억제제

1) 코르티코스테로이드(corticosteroid)

프레드니손, 프레드니솔론 및 메틸프레드니솔론의 세가지 약제가 임상에서 쓰이고 있으며, 선택적 및 비선택적 면역억제효과를 갖는다. 선택적 면역억제 효과로 대식세포(macrophage)와 단핵구내 mRNA의 전사를 차단함으로써 이 세포들에서 IL-1과 IL-6의 생성 및 분비를 억제하여 동종이식항원을 인지하는 초기과정을 억제하며 IL-2, 종양괴사인자(TNF) 및 인터페론-감마의 유전자표현을 억제하는 효과도 가지고 있다. 비선택적으로는 혈관계 내부에 순환하고 있는 림프구를 림프조직으로 돌려보냄으로써 림프구 감소증을 유발하거나, 염증부위로 단핵구가 이동하는 것을 차단하여 효과를 나타내며 화학주성물질(chemotactants), 혈관확장물질 및 혈관의 투과도를 증가시키는 물질들의 합성, 분비 및 작용을 차단하여 광범위한 면역억제 및 항염증작용을 나타낸다. 부작용은 이미 잘 알려져 있어 생략하나 개인차가 심한데 이는 각 사람마다 조직내 스테로이드 수용체의 농도 및 스테로이드 대사능력이 다른 데서 기인한다.

2) 15 데옥시스페르구알린 (15-deoxyspergualin ; 15-DS)

현재 임상시험중인 약제로서 자세한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 항원제공세포에서 자가 MHC분자와 동종이식 peptide의 결합과정을 방해하여 동종이식항원의 처리 및 제공을 억제함으로써 면역억제 효과를 나타낸다. 장점으로 신장, 간장 및 신경독성이 없으며 당뇨병을 유발하지 않으나, 부작용으로 골수억제효과 및 입주변부(perioral) 마비 등이 있다.

3) 항원제공세포(APC) 또는 T림프구의 표면 에피토프(epitope)와 결합하는 단클론 항체

APC 또는 T림프구의 표면에 존재하는 다양한 에피토프에 단클론항체를 결합시켜 동종이식항원의 인지 및 결합을 방해할 목적으로 연구중이며, 활성화된 T림프구의 표면에 발현되는 IL-2 수용체, CD4, CD2, T림프구의 세포수용체(T cell receptor)와 APC의 표면에 존재하는 CD45, 세포간 결합물질(intercellular adhesion molecule ; ICAM-1)에 대한 단클론항체의 개발에 대한 연구들이 진행중이다.

2. T림프구 활성화 초기에 작용하는 면역억제제

1) 싸이클로스포린 A(cyclosporine A ; CSA)

1978년 영국 캠브리지대학의 칸 교수가 신장이식환자에게 처음 사용한 이후 현재까지 주면역억제제로 사용되고 있으며, CSA의 사용 이후 이식환자 및 이식장기의 생존율이 현저히 향상된 결과로 현재의 다장기이식이 가능하게 되었다고 하여도 과언이 아니다. CSA는 보조 T림프구에 선택적으로 작용하여 IL-2의 생성을 억제함으로써 동종이식세포에 의해 감작된(sensitization) 보조 T림프구의 활성화를 방지하여 이후 계속될 세포독성 T림프구 및 B림프구의 활성화로 이어지는 폭포상반응(cascade reaction)이 일어나지 않게 되므로 강력한 면역억제효과를 나타낸다. 골수억제효과가 없어 감염에 의한 합병증이 적다는 장점이 있으나 신독성, 간독성, 고혈압, 잇몸비후 및 다모증 등의 부작용을 나타낼 수 있다.

2) 싸이클로스포린 G(OG 37-325)

싸이클로스포린 A 유도체로서 현재 임상실험중에 있으며 CSA에 비하여 신독성이 적은 반면에 간기능의 이상을 초래할 수 있어 계속 광범위한 임상연구가 진행중이다.

3) 프로그라프(prograf ; tacrolimus ; FK-506)

CSA와 유사한 작용을 갖는 약제로 보조 T림프구에서 IL-2, IL-3 및 인터페론 감마의 생성을 억제하며 CSA의 10~100배의 약효를 갖는다. 현재 임상에서는 장기이식(특히 간장이식) 후 주면역억제제로 사용하거나, CSA를 주면역억제제로 사용했던 환자

에서 반복적인 거부반응으로 일반적인 항거부반응치료에 반응하지 않을 때 구조요법(rescue therapy)으로 사용하여 비교적 좋은 효과를 얻고 있다. CSA와는 상호 경쟁적인 억제작용(antagonism)을 보여 병합요법은 불가능하다. 부작용은 CSA와 비슷하나 신독성 및 고혈압은 경하게 나타나는 반면에 신경독성은 더욱 심각한 것으로 알려져 있다.

3. T림프구 활성화 말기에 작용하는 면역억제제

1) 라파마이신(rapamycin)

프로그라프와 유사한 구조를 갖는 약제로 현재 임상실험중이며 자세한 작용기전은 밝혀져 있지 않으나, 동종이식항원에 감작된 림프구에서 세포막으로부터 세포핵으로 면역정보를 전달하는 일련의 폭포상반응을 억제한다는 예비 보고가 있다.

2) 레프루노마이드(leflunomide ; HWA 486)

타이로신 키나제(tyrosine kinase)의 작용을 억제하는 약제로 임상실험중이며 T 및 B림프구의 면역반응을 억제하여 이들 림프구의 증식을 방지하는 효과가 있는 것이 관찰, 보고되었으나 자세한 기전은 알려져 있지 않다. CSA와 상승작용을 갖고 있어 병용치료제로서의 가능성도 연구중이다.

4. 핵산염 합성을 방해하여 림프구의 증식을 억제하는 항대사약물(Antimetabolites)

1) 임뮤란(azathioprine)

항암제인 6-mercaptopurine 계통의 약물로 30년 전부터 이식환자에게 사용되어 왔으며 핵산의 합성을 방해하여 유전자의 증식을 억제함으로써 결과적으로 T 및 B림프구의 증식이 일어나지 않게 된다. 가장 큰 단점으로 골수억제작용이 있으나 신독성은 없어 현재까지 병용 면역억제요법시 치료제 중의 하나로 사용되고 있다.

2) mycophenolate mofetil(MMF ; RS-61443)

임뮤란과 비슷한 항대사물질이나 T 및 B림프구의 퓨린 핵산 합성을 선택적으로 차단하여 장기이식 후 동종이식항원에 대하여 활발하게 대항하는 림프구만

을 선택적으로 억제하는 효과를 가지며, 임상실험에 의하여 골수억제효과나 간독성 또는 신독성이 없는 것으로 밝혀졌고 현재 FDA의 승인을 거쳐 임상에서 사용되고 있다. 특히 현재까지의 동물실험 및 임상실험에서 만성 거부반응을 예방하는 효과가 있다는 여러 보고들이 있어 면역억제제 연구분야에서 CSA 개발 이후 또 다른 큰 성과라는 평가를 받고 있는 약물이다.

3) 미조리빈(Mizoribine ; MZB)

임상실험중인 약제로 골수억제효과가 없으나 단독으로 사용시 면역억제효과는 강하지 못하며 CSA와 병용요법시 이식장기의 생존율을 연장시키는 효과가 있다는 보고들이 있다.

4) brequinar sodium(BQR)

역시 임상실험중인 약제로 T 및 B림프구에 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있고 현재 주면역억제제로 사용중인 CSA 또는 FK-506와의 병용요법으로 동종장기이식은 물론 이종장기이식(xeno-transplantation)에서 거부반응의 예방효과가 있다는 보고가 있어 장차 기대가 큰 약물 중의 하나이다.

5. 단클론 또는 다클론 항체

1) 다클론 항체(polyclonal antibody)

사람의 림프구를 말이나 토끼같은 동물에 주입하여 이에 대한 항체를 유발시켜 분리해낸 것으로 anti-lymphocyte globulin(ALG) 또는 anti-thymocyte globulin(ATG ; ATGAM)이 임상에서 쓰이고 있다. 주로 림프구의 세포표면에 있는 인식물질에 결합하여 림프구의 손상을 유발하나 적혈구나 혈소판 등 다른 혈액세포성분에도 작용하여 사용후 빈혈이나 혈소판 감소증을 유발하기도 한다.

2) 단클론 항체(monoclonal antibody)

(1) OKT3

T림프구의 표면에 발현되는 인식물질 중의 하나인 CD3에 대한 단클론 항체로 처음에는 스테로이드에 반응하지 않는 급성 거부반응의 치료제로서 쓰이다가 현재는 급성 거부반응의 일차적인 치료제로서

또는 장기이식 초기에 유도면역억제요법의 일부로 다양하게 쓰이고 있다. 부작용으로는 OKT3와 결합 후 파괴되는 T림프구에서 분비되는 림프구 활성화물질에 의한 증후군(cytokine syndrome)이 있는데 대부분이 스테로이드를 사용한 전 치료로 예방이 가능하다.

(2) 기타 단클론 항체

T림프구 및 APC의 표면에 존재하는 인식물질이나 수용체에 대한 항체는 이미 설명하였으나 이외에도 IL-6, Interferon, IL-1 수용체 및 IL-10과 같은 cytokine에 대한 단클론 항체들이 연구 개발중에 있다.

임상에서의 병용면역억제요법

장기이식후 면역억제요법으로는 두가지 이상의 약제를 동시에 투여하는 병용요법이 사용되고 있는데 이는 장기이식후 이식환자의 체내에서 일어나는 면역반응의 복잡한 과정 전체를 현재까지 개발된 어떤 약제도 단일요법으로는 억제할 수 없기 때문이다. 그러나 이식장기에 따른 항원성의 강도, 장기수여자와 공여자간의 면역반응의 강도 및 각 개인간의 면역반응의 강도가 각각 다른 데에도 불구하고 임상에서는 일률적인 면역억제요법을 환자에게 사용하고 있는 실정이다. 실제 임상에서 병용요법의 적용시 각 약제간의 상호보완 상승작용(synergy)을 고려하여 선택하여야 하며 약제간의 중첩되는 독성이나 바람직하지 않은 상호작용은 없어야 한다.

1. 유도면역억제요법(Induction immunosuppression)

장기이식후 초기에 사용하는 면역억제요법으로 장기이식에 따른 엄청난 양의 동종이식항원에 대한 수여자의 강한 면역반응을 즉시 억제하려는 목적으로 수술 직전 또는 직후부터 과량의 면역억제제가 사용된다. CSA나 FK-506를 주면역억제제로 사용하여 스테로이드제제를 2중 병용하는 요법이나 임퓨란을

첨가하는 3중 병용요법이 주로 쓰이고 있으며 초기에는 비교적 높은 혈중농도를 유지하도록 약물의 용량을 조절한다. 기관(institution)에 따라서는 이식 직후에 흔히 볼 수 있는 CSA나 FK-506의 신독성을 피하기 위한 목적으로 이식 당일부터 수술초기에는 CSA나 FK-506를 배제하고 단클론 또는 다클론 항림프구항체(OKT3 ; ATG ; ALG)를 사용하여 면역억제를 유도하고 신장기능이 회복된 다음(혈청 크레아티닌 < 3mg/dl)에 CSA나 FK-506를 시작하는 단계적인(sequential) 유도요법을 사용하기도 한다.

2. 유지면역억제요법(Maintenance immunosuppression)

성공적인 유도면역억제요법후 이식장기에 대한 거부반응을 지속적으로 예방하고 이식장기의 정상적인 기능을 유지하기 위하여 평생동안 면역억제치료가 필요한데 CSA나 FK-506를 주면역억제제로 사용하는 2중 또는 3중 면역억제요법을 사용한다. 이식초기에 비하여 시간이 경과함에 따라 대부분의 환자에서 각 개인간의 차이는 있으나 CSA나 FK-506의 용량을 감량하게 되는데 정기적으로 CSA나 FK-506의 혈중농도를 측정하여 적절한 농도를 유지한다.

3. 급성 거부반응의 치료

급성 거부반응은 각 장기에 따라 차이는 있으나 30~50%의 환자가 한번 이상 경험하며 70~90%의 환자에서 치료가 가능하다. 급성 거부반응에 대한 치료방법은 크게 두가지로 나눌 수 있는데 스테로이드 충격요법과 항림프구 항체요법이 있다.

1) 스테로이드 충격요법

1일 1회 0.5~1.0gm의 스테로이드를 며칠간 총 2~3gm 정맥주사하는 방법과 체중 kg당 2mg의 스테로이드를 경구 부여하여 일정한 지침(protocol)에 따라 유지용량으로 줄여나가는 방법이 있는데 거부반응의 강도에 따라 각각 단독 또는 병용하여 치료한다. 스테로이드 정맥주사는 단시간 내에 높은 혈

중농도를 얻을 수 있어 치료 직후 거부반응이 보이는 고열, 이식장기의 부종 및 동통을 경감시키는 효과가 있다. 부작용으로 당뇨병의 유발 또는 악화, 위장관 출혈이나 천공 그리고 스테로이드에 의한 정신병 등이 일시적으로 생길 확률이 높다.

2) 항림프구항체 요법

단클론(OKT3) 또는 다클론(ATG ; ALG) 항체를 7~14일간 부여하는 방법이며 초기에는 스테로이드 충격요법에 반응하지 않는 거부반응의 구조요법(rescue)으로 사용하였으나 현재 많은 기관에서 급성 거부반응에 대한 일차적인 치료방법으로 사용하여 스테로이드 충격요법보다 좋은 결과를 얻고 있다.

각 약제별 부작용은 이미 설명한 바와 같으나 이외에도 cytomegalovirus와 같은 virus의 감염이나 림프선 암의 빈도가 증가한다는 보고들이 있다.

요 약

그간 면역억제제에 대한 많은 연구들의 결과로 CSA과 FK-506가 개발되었고 지난 10여년간 이들을 주면역억제제로 사용한 결과 급성 거부반응의 빈도를 현저하게 감소시킬 수 있었으며 급성 거부반응이 생긴 환자에게 항림프구항체를 사용하여 많게는 약 90%의 치료 성공률을 거두게 되었다. 결과적으로 많은 예에서 급성 거부반응으로 인한 이식 환자 및 장기의 소실을 예방할 수 있어 장기이식후 단기간의 성적은 괄목할만한 향상을 보였으나 반면에 이식환자와 이식장기의 장기적인 생존에 가장 큰 영향을 미치는 만성 거부반응의 빈도는 약 10%인데 CSA과 FK-506의 사용에도 불구하고 현재까지 전혀 개선되지 않고 있다. 그러나 Mycophenolate과 같은 새로운 약제를 CSA나 FK-506와 병용하여 사용한 환자군에서 급성 거부반응의 예방은 물론 만성 거부반응에서 볼 수 있는 이식장기의 조직학적 변화들의 발현빈도가 현저히 줄어들었다는 많은 보고들이 있어 이에 기대를 걸고 있다.

참 고 문 헌

1. Kahan BD, Ghobrial R : Immunosuppressive Agents. The Surgical Clinics of North America 1994 ; 74 : 5 : 1029-1054
2. 박기일 : 신이식과 새삶. 대한이식학회, 1995 ; 45-59
3. Morris PJ : Kidney Transplantation. 4th ed. W.B. Saunders Co. 1994 ; 8-25 ; 179-243
4. Overview of the literature related to Orthoclone OKT3. Excerpta Medica Amsterdam, 1995
5. Przepiorka D, Sollinger H: Recent developments in transplantation medicine. Physicians & Scientists, 1994
6. Klintmalm GBG, Husberg BS, Starzl TE : The organ transplanted patient immunological concepts and immunosuppression. R.G. Landes Co., 1991 ; 72-108
7. Danovitch GM : Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. Little, Brown and Company, 1992 ; 67-104
8. 김세종 : 면역학. 고려의학, 1994 ; 275-288
9. Thomson AW, Starzl TE : Immunosuppressive drugs. 1st ed. Edward Arnold, 1993

자율학습 12월호(소아골절의 일반적 양상 및 치료) 정답

- | | |
|-------|--------|
| 1. 가) | 6. 가) |
| 2. 라) | 7. 라) |
| 3. 나) | 8. 다) |
| 4. 라) | 9. 라) |
| 5. 라) | 10. 라) |