

# 신장이식에서의 면역억제제

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

윤 영 석

## 역사적 배경(HISTORICAL PERSPECTIVES)

신장이식이 말기 신부전 환자의 대체요법(replacement therapy)으로써 혈액투석, 복막투석(CAPD)과 함께 널리 이용되기는 그 역사가 그리 멀지 않다. 영화나 연극이 종합 예술이듯이 장기 이식 역시 “종합의학”으로써 내과, 외과, 비뇨기과, 면역학, 마취과, 병리학등 각 분야별 의학 발전이 결국 “신장이식”이라는 꽃을 피우게 한 것이다.

지난 30년간 장기이식은 혁명적인 발전을 하여왔는데, 이와같은 발전을 뒷받침하는 힘의 근원은 크게 두 가지라 할 수 있다. 첫째로 이식 면역기전의 이해증진으로써 인체내에서 동종항원(alloantigen)에 대한 T세포와 HLA의 인식기전을 알게 되었고, 둘째는 이와같은 면역반응을 특이하고 선택적으로 억제할수있는 면역억제제의 개발덕분이라 할 수 있다.

신장이식에서 가장 획기적인 일은 1954년 미국 Boston의 Peter Bent Brigham 병원에서 Murray등<sup>1)</sup>

이 일란성 쌍생아에서 신장이식을 성공한 것이 효시라 생각되며, Murray는 그 공로로 1990년 노벨 의학상을 수상받은 바 있다. 이후 Kuss<sup>2)</sup>는 수여자에게 X선 조사후 6-mercaptopurine과 steroid 병합 요법을 사용하여 장기간 생존한 1예를 경험하였는데, 이것이 화학 면역 요법으로 성공한 첫 예라고 할 수 있다.

1961년 Calne<sup>3)</sup>은 azathioprine(AZA)을 신동종 이식에 성공적으로 사용하였고, Goodwin<sup>3)</sup>(1963)은 여기에 corticosteroid를 병합하여 AZA+steroid 병합 요법이라는 “전통적 면역억제요법”(conventional immunosuppression)이 시작되었다. 1965년 Monaco<sup>2)</sup> 등은 AZA+steroid 병합 요법에 항림프구 항체 글로부린(antilymphocyte globulin ; ALG)을 추가하여 보조 요법 내지 급성 거부반응 치료제로써 사용하여 기존의 “전통적 면역억제요법”의 한계를 극복하려고 하였다.

Opelz와 Terasaki<sup>4)</sup>(1972)는 이식전 수혈이 이식신 생존율을 높인다고 발표했는데, 이는 이식전 수혈이 동종항원에 감작될 위험이 있다하여 회피했던 개념을

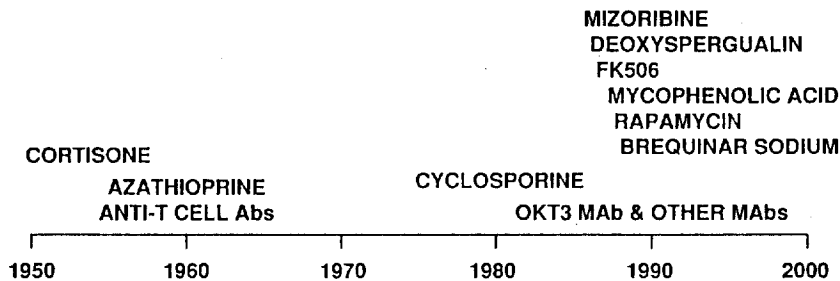


Fig. 1. History of the use of drugs used to control graft rejection. All of the following xenobiotics recently discovered to suppress graft rejection in pieclinical models have advanced to clinical trials: the antimetabolites such as mizoribine(MZR), MPA in its prodrug form of RS-61443, and BQR; the cyclosporine-like drug FK 506, and drugs that define two new classes of immunosuppressants, DSG and RPM.

바꾸어 놓았다. 그 후 Terasaki<sup>5)</sup>(1971)에 의해 HLA 적합성(compatibility)과 이식신 생존을 사이에 밀접한 관계가 있음이 밝혀졌다. 그러나 최근 보다 선택적인 면역억제제의 개발로 이식전 수혈이나 HLA 적합성의 의미를 잃어가고 있다.

장기이식에서 가장 혁명적인 일은 Borel(1976)이 개발한 cyclosporine(CsA)을 Calne<sup>6)</sup>(1978)등이 임상적으로 이용한 것이다. 그러나 CsA이 AZA 보다 이식신 생존을 등 여러면에서 월등한 성적을 높인 것만은 사실이나, CsA 자체의 신독성 등의 여러 합병증과 급성 및 만성거부반응의 전환에는 한계성을 드러냈다.

Goldstein<sup>7)</sup>(1985)들은 ALG보다 한 세대 진전된 OKT3라는 단클론항체(monoclonal antibody : mAb)를 사용하여 급성 거부반응의 치료는 물론, 재이식(regraft), 당뇨병성 신증, 고령환자 또는 혈청내 항체(pannel reactive antibody)치가 높은 비교적 위험 요인이 큰 사체 신이식시 초기 사용으로 좋은 성적을 발표하였다.

최근 Starzl<sup>8)</sup>(1989)등은 FK 506라는 CsA과 별개의 면역 억제제를 간장이식등 장기 이식에 도입하여 그 예비 성적을 발표한 바 놀랄만한데, 가히 1980년대의 CsA 시대와 더불어, 1990년대는 FK 506 시대가 동시에 열리지 않을까 조심스럽게 예측해 볼수있다 (Fig. 1).

## 면역반응(IMMUNE RESPONSE)과 MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX(MHC)

MHC가 항원(이식신 등)을 “self”나, “non-self”나로 구별하는 것은 면역 반응에서 가장 중요하며 일차적인 일이다. 신장 이식 수술시 공여자의 HLA항원이 다른 개체(수여자)에게 들어가게 되면, virus등의 외적항원이 없어도 양측의 HLA항원이 유전학적으로 일치하지 않는한 공여자의 HLA항원에 대해 면역 반응을 일으킨다. T-cell receptor(TCR)는 항원 단독만을 인지하지는 못하고, 반드시 자신의 MHC(self-MHC)와 공동으로 항원을 인지하게 되며, 이때 T세포는 MHC항원을 antigen-presenting cell(APC)과 함께 공유하게 되는데, 이런 것을 “MHC 제한(restriction)”이라 한다. 즉, 동종항원에 대해 T세포가 면역 반응을 일으키는 것은, 공여자의 HLA구조가 수여자에게는 “self-MHC+antigen”으로 인식되기 때문이다<sup>9-12)</sup>.

Fig. 2는 APC와 T세포간의 상호 관계를 보인 것으로, TCR은 공여자의 동종항원과 동시에 Class II (혹은 Class I) HLA항원과도 밀접하게 결합되어 있다. 특히 CD4+T세포는 Class II HLA와, CD8+T세포는 Class I HLA와 각각 상호 작용하여 활성화된 T세포가 각각 “inducer” 혹은 “effector”로써

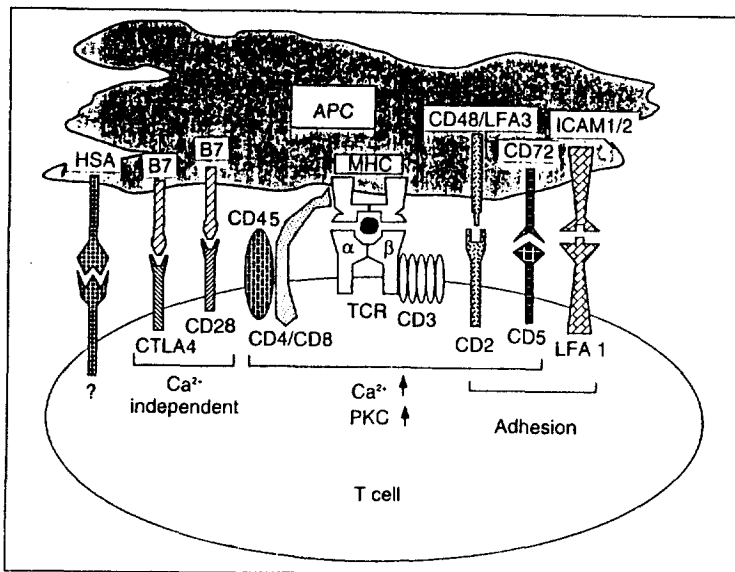


Fig. 2. Antigen presenting cell, T cell surface protein interactions.

ALLOGRAFT RESPONSE

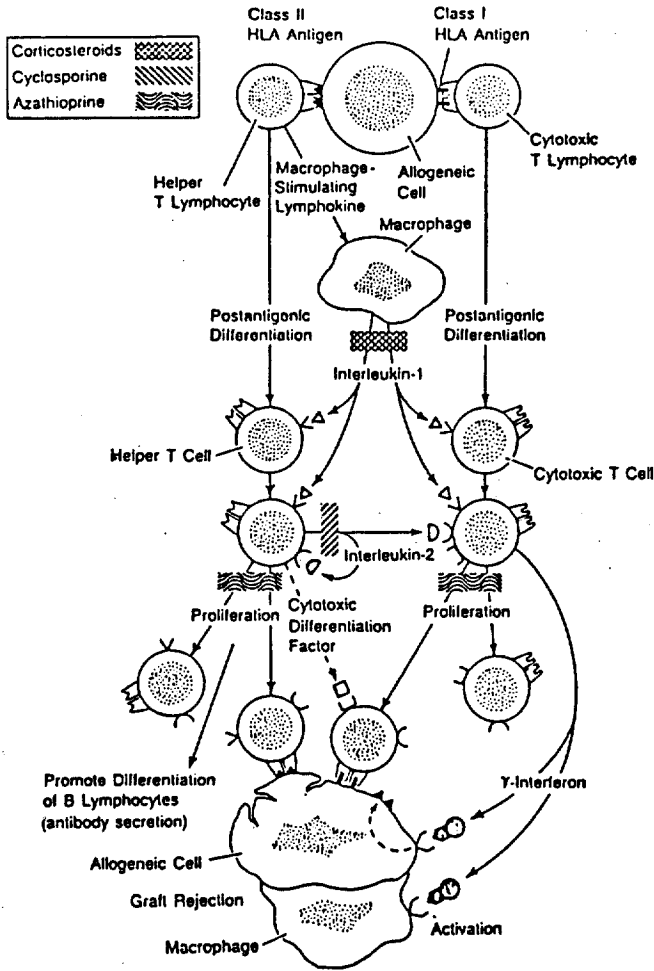


Fig. 3. The T-cell activation cascade

작용하게 된다. 이때 TCR과 인접되어 있는 CD3 complex(또는 CD3 protein)는 TCR로부터 항원이 인지된 경우 세포내로 그 신호를 전달해 주는 통신 역할을 하여 T세포 활성화를 일으키게 해준다<sup>9-11)</sup>(Fig. 2, Table 1).

급성거부반응(ACUTE GRAFT REJECTION)

급성거부반응이란 T세포가 APC에 있는 self-MHC와 함께 동종 항원을 non-self로 인지할때, CD4+ helper T세포, CD8+ cytotoxic T세포, B세포 및 대식세포가 연속적으로 활성화되어 non-self인 동종항원

Table 1. Interaction of T-Cell Subsets and the MHC : CD4 and CD8 Promote Interaction with Class II and Class I HLA

	CD4+T Cells	CD8+T Cells
Interact with	Class II	Class I
Functions	Inducers of B cells Delayed type hypersensitivity IL-2 production	Cytotoxicity $\gamma$ -IFN production IL-2 production
Action on	Inducers	Effectors
suppression		

을 공격하여 세포파괴를 일으키는 면역학적 과정을 의미한다<sup>9,10)</sup>(Fig. 3).

조직부적합성 장기이식에서 거부반응의 가장중요한 역할은 물론 활성화된 T세포이다. 따라서 T세포 활성화의 1차적인 신호는 T세포의 TCR/CD3복합체와 APC표면에 있는 MHC의 공조하에 동종항원이 공동으로 인지됨으로써 비롯된다.

그러나, 동종항원이 인지되는데는 TCR/CD3복합체에 의한 신호전달만으로는 T세포가 활성화되는데 불충분하다. 즉, T세포가 활성화 되는데는 T세포와 APC의 표면에 있는 여러종류의 보조 자극(co-stimuli)에 의한 신호전달이 필요하게 된것이다. 이와같은 보조자극은 T세포와 APC의 표면에 붙어있는 cell adhesion molecule(CAM)을 통해 상호 전달된다. 즉 T세포표면의 CD2항원과 APC 표면의 LFA3(CD58)항원, T세포의 LFA-1(CD11a/CD18)항원과 APC의 ICAM-1(CD54)항원, T세포의 CD28/CTLA4항원과 APC의 B-7항원, 및 T세포의 CD5항원과 APC의 CD72항원들이 상호작용하여 보조신호를 APC에서 T세포로 보내게된다. 결국 동종항원을 T세포 표면의 TCR/CD3 복합체를 통한 주신호와 APC 표면의 CAM을 통한 보조신호들이 공동으로 인

지하여 그신호들을 T세포내로 전달하게 됨으로써 T세포의 활성화가 시작되게 된다<sup>9-11,13,14)</sup>(Fig. 2).

T세포의 활성화를 촉진시키는 또다른 길은 IL-6에 의해서이다. 즉 활성화된 T세포나 cytokine에 의하여 대식세포가 활성화되면 IL-1생산이 증가되고, 다시 IL-1은 대식세포에서 IL-6의 분비를 촉진시킨다. IL-6는 다시 T세포의 활성화를 시키는 또다른 자극이 되게 된다.

따라서 T세포가 활성화되는길은 (1) TCR/CD3복

Table 2. Immunosuppressive Agents

**Steroids**

**Anti-nucleic acids**

- Azathioprine
- Mycophenolic acid
- Brequinar
- Deoxyspergualin

**Anti-transcription factors**

- Cyclosporine
- FK-506
- Rapamycin

**Anti-lymphocyte agents**

- Polyclonal antibodies
- Monoclonal antibodies

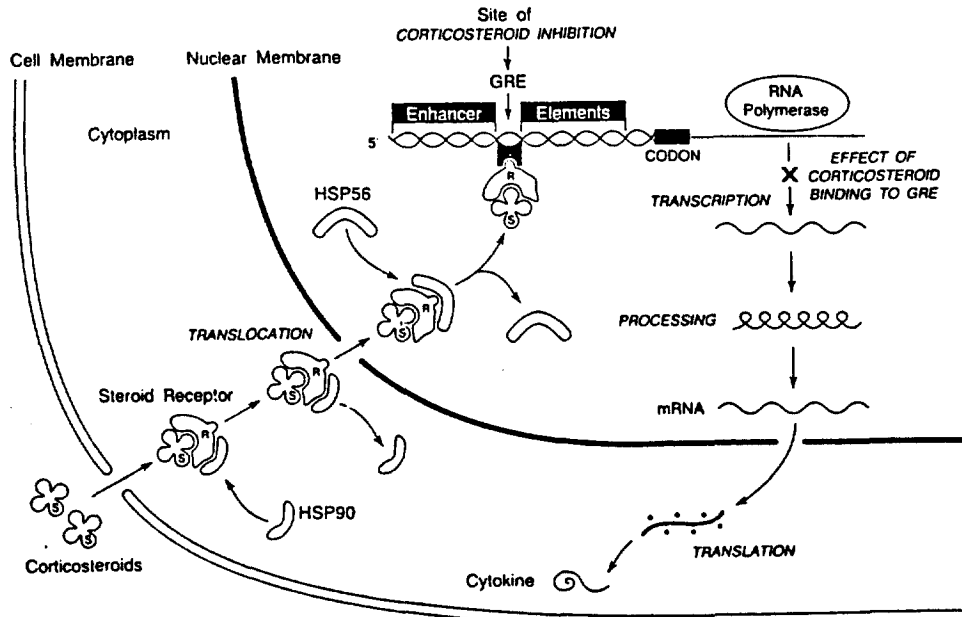


Fig. 4. Glucocorticoids exert their immunosuppressive activity by blocking the expression of several cytokine genes. S, glucocorticoid; R, glucocorticoid receptor; GRE, glucocorticoid response elements; HSP, heat shock protein; X, inhibition by corticosteroids

**Table 3. Immunosuppressants: Principal Mechanisms of Action**

Non-specific agents	Mechanism(s)
Corticosteroids	Block cytokine gene expression
Azathioprine and RS-61443	Block purine synthesis
Brequinar	Blocks pyrimidine synthesis
CsA and FK 506	Bind CN, block Ca <sup>++</sup> -dependent T-cell activation
Rapamycin	Blocks IL-2 triggered proliferation
T-cell-specific agents	
ATG and ALG	Depletes T cells; cause some B-cell and platelet depletion
OKT3	Depletes T cells and modulates T-cell receptors

항체를 통한 주신호와, (2) CD2-LFA3등과같은 제2의 보조 신호,(3) 활성화된 T-세포에서 분비된 IL-2가 자신의 수용기를 자극하는 신호(autocrine), 및 (4) 활성화된 대식세포에서 분비된 IL-6의 자극에 의해서 이루어 질수있다<sup>9-11, 13</sup>.

따라서 활성화된 T림파구에 의해 유발된 질환이나 거부반응을 억제 시킬수 있는 작용부위는 (1) HLA-항원 상호작용, (2) HLA 존재하에 항원을 인지하는 TCR, (3) TCR을 통한 생화학적 신호전달, (4) CAM을 통한 보조신호전달, (5) second messengers (6) 전사인자, (7) granzyme, perforin 등과같은 effector molecule등이 될수있다<sup>14</sup>.

### 면역억제제의 종류(IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS)

면역억제제는 세포성장의 생물학적 기능과 면역학적 기능에 따라 크게 4종류로 분류 할수있는데, (1) steroid, (2) anti-nucleic acid, (3) 항전사인자(anti-transcription factor), (4) 항림파구 항체들이다. 본문에서는 주로 위의 4종류 면역억제제를 중심으로 작용기전, 임상적 효능 및 부작용등을 기술하고자 한다<sup>15</sup>(Table 2).

### 면역억제제의 작용기전(MECHANISM OF ACTION)

이들중 steroid, anti-nucleic acid, 및 항전사인자들

은 T세포에 비특이성 약제들이나, 항림파구 항체들은 T림파구에 특이성 약제들이다. Steroid는 주로 cytokine 유전자의 발현을 억제시키며, AZA등은 핵산합성을 차단시킨다. CsA과 FK 506는 calcineurin (CN)과 결합하여 T세포 활성화를 억제하고, rapamycin(RPM)은 IL-2에 의한 T세포 활성화를 차단시킨다. 항림파구 항체들은 T세포 단독 또는 B세포, 혈소판 등과 함께 직접 파괴시킨다(Table 3).

## CORTICOSTEROID

Billingham등(1951)이 거부반응의 예방과 토기의 피부이식 생존율에서 corticosteroid의 면역조절 효과를 보고한이래, 40년간 corticosteroid는 장기이식의 발전에 중추적 역할을 해왔다. 그후 Goodwin등에 의하여 신이식에 corticosteroid 사용은 대단한 발전의 계기가 됐으며, 차츰 AZA과 함께 병합하여 AZA + steroid 병합요법이라는 “전통적 면역 억제요법”이 시작되어 20년간 유지되었다. Corticosteroid는 수많은 부작용에도 불구하고, CsA이 소개된 이후에도 급성 거부반응치료와 면역억제 유지요법에 계속 사용되어 왔으나 CsA의 사용전보다는 감량되어 사용되고있다. 이와같은 소량요법(“low dose” regimens)의 성공적 사용은 corticosteroid의 세포내 작용기전이 알려지고, CsA 사용이 보편화되면서 가능케 되었다<sup>3, 16</sup>.

### 1. 작용기전(Mechanism of Action)

#### 1) Corticosteroid의 결합 및 전사억제 기전(Corticosteroid Binding and Mechanism of Transcription Inhibition)

Corticosteroid는 (1) T세포수용기와 CD3복합체(TCR/CD3 complex)를 통한 T세포 활성화를 일으키는 초기 신호전달을 차단시키지는 못하며, (2) IL-2 수용기(R)를 통한 신호전달도 차단시키지 못하며, (3) 면역억제세포(suppressor cell)를 유도시키지도 못한다. 그러나 corticosteroid는 몇가지 cytokine 유전자 발현을 차단시킴으로써 면역억제 효과를 나타내게 된다. 즉 corticosteroid는 소수성(hydropobic)이기때문에 쉽게 세포내로 들어가 세포내 steroid 수용기와 결합하고, 다시 90 kD의 heat shock protein과 결합후 핵쪽으로 이동하게 된다. 핵내로 들어간 corticosteroid-수용기 복합체는 glucocorticoid response

elements(GRE)라 불리는 DNA에 붙게되어 cytokine 유전자의 전사(transcription)를 억제하게 한다<sup>16)</sup> (Fig. 4).

## 2) Corticosteroid의 Cytokine 생산에 미치는 영향 (Effects of Corticosteroids on Cytokine Production)

Corticosteroid는 T세포와 APC의 활성화에 의하여 생성될수있는 여러종류의 cytokine을 차단시킴으로써 T세포의 활성화와 증폭을 막을 수 있다. 즉 corticosteroid는 세포의 전사 및 전사후(transcription and post-transcription) 단계에서 IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 의 생성을 억제한다. 이와같은 corticosteroid에 의한 면역억제 작용은 APC에 의해 발현된 IL-1과 IL-6의 유전자와 APC에서 유래되어 CAM을 통한 보조자극(co-stimuli)에 의해 T세포가 활성화되면 T세포에 발현된 IL-2의 유전자를 억제함으로써 이루어진다<sup>9, 16)</sup>.

Corticosteroid는 IL-2유전자 전사를 자극하는 DNA결합 단백질, 즉 활성화 T세포의 핵인자(nuclear factor of activated T cells ; NFAT)와 activating protein-1(AP-1)의 생성을 막지는 못하지만, NFAT와 AP-1이 IL-2유전자에 결합하는 과정은 차단시킨다<sup>9, 16)</sup>.

Corticosteroid의 T세포 및 APC에 의한 cytokine 생산억제는 가역적인데, T세포가 corticosteroid에 일단 노출이 되면 IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  등과 같은 cytokine 수용기가 상향조절(up-regulation)되어 만약 corticosteroid를 갑자기 끊게되면 이와같은 cytokine 수용기의 상향조절로 인하여 강한 T세포 증식이 일어나게 된다<sup>9, 16)</sup>.

### 2. 임상적 효능

#### 1) 신이식에서 Corticosteroid의 면역유도 및 유지요법(Corticosteroid Induction and Maintenance Immunosuppression for Renal Transplantation)

##### a. Cyclosporine A 전기시대(The Pre-CsA Era)

1970년 중기부터 대부분의 센터에서 corticosteroid는 AZA와 함께 신이식후 면역억제제로써 대량으로 사용되어 왔다. 면역억제의 유도 요법으로는 prednisone 200mg을 경구 또는 methylprednisolone 1g을 정주하여 사용한후, 이식후 3개월 후에 prednisone

0.25-0.5mg/kg/day까지 감량한 다음 유지한 것이 보통이다<sup>16)</sup>.

Corticosteroid의 유지용량을 소량으로 할 것인지 대량으로 할 것인지에 대하여서는 각 센터의 보고에 따라 차이가 있지만, 대량을 사용한 경우 성적이 좋은 반면 부작용이 많고, 소량을 사용한 경우 성공율이 약간 떨어지지만 부작용과 사망율을 줄일 수 있다<sup>16)</sup>.

Corticosteroid의 사용방법으로는 매일요법과 격일요법이 있는데 일반적으로 이식신에 대한 성적은 두 방법에서 비슷하나, 격일요법에서 steroid의 부작용 빈도가 적은 것으로 알려지고 있다<sup>16)</sup>.

##### b. Cyclosporine A 시대(The CsA Era)

1980년대초 CsA이 임상적으로 사용된이래 steroid의 용량이 CsA 이전시대보다 감소된 경향이나, CsA과 steroid의 병합 요법으로 고혈압, 고지질 및 당뇨병의 유병율은 더욱 증가된 추세이다. 따라서 CsA사용시 steroid를 제외한(corticosteroid avoidance) CsA 단독요법이나, CsA + AZA 병합요법이 일부 소개되고 있으나, steroid를 끊게 된 경우 CsA을 결국 중량시키게 되므로 CsA에 의한 신독성이 유발될수있다. 더우기 약 50% 환자에서 급성 거부반응을 경험하여 steroid를 다시 추가하게되므로 결국은 50% 미만의 환자만이 steroid를 제외한 CsA 단독요법에 성공한 결과다. 그러므로 최근 CsA을 사용한 환자에서 steroid를 초기부터 제외하기 보다는 이식후 어느시점에서 차츰 감량해가는 전략(corticosteroid withdrawal)이 급성거부 반응의 빈도를 줄일 수 있기에 보다 각광을 받고 있는듯하다. Corticosteroid를 갑자기 끊으면 T세포의 증식이 반등하게되어 확실히 급성 거부반응의 빈도가 증가하는데(약 50%), 이때 steroid를 끊는 시점보다는 감량의 속도가 더욱 중요하다고 한다<sup>16)</sup>.

Steroid를 감량 또는 중지할때 급성거부반응을 예측할수있는 지표는 아직 뚜렷한 것이 없으나, 임상적으로 HLA-부적합성, 공여자 수여자간의 인종차이 및 이식후 신기능부전등과 면역학적으로 CD4/CD8비율, 세포독성 T세포반응도, PHA에 대한 임파구의 반응 및 MLR등이 거론되고있다<sup>16)</sup>.

Steroid를 중지할 경우 이식신의 만성신기능 저하에 관한 연구는 충분치 않으나, steroid가 fibroblast의 기능을 억제하기 때문에 만약 steroid를 끊는 경우 이식신 간질의 섬유화가 증가되리라는 것을 예측할수 있다<sup>16)</sup>.

## 2) 급성거부반응 치료에 있어서 Corticosteroid의 사용(Corticosteroid Use in the Treatment of Renal Allograft Rejection)

Corticosteroid가 면역유지요법 뿐만아니라 급성거부반응의 회복에도 효과가 있는것만은 사실이나, 거부반응시 투여방법, 투여량 및 일차약으로써의 가치가 계속 있는지에 대하여서는 토론의 여지가 많다. 1960-1970년대에는 대량의 corticosteroid(1일 150-600mg)를 AZA등과 함께 경구투여 하였으나 감염이나 위장장애등의 부작용이 너무 심하여 현재에는 사용되지 않고있는 실정이다<sup>16)</sup>. Corticosteroid의 투여 방법으로 정주 또는 경구 투여에 대한 임상적은 비슷하나, 경구투여시 steroid의 부작용 빈도가 더 높은것으로 알려지고있다<sup>16)</sup>.

Corticosteroid의 투여량은 소량(3mg/kg 또는 250mg)과 대량(30mg/kg 또는 1g)을 정주했을때 이식신 거부반응의 회복율에는 큰차이가 없었으나, 다른 보고에서는 대량 요법이 보다 효과적임을 주장하고 있다<sup>16)</sup>.

ALG(1970년후반)와 OKT3(1980년중반)는 steroid의 충격요법에 비해 급성거부반응의 회복을 및 이식신 생존율이 월등한 것으로 판명되어 많은 센터에서 이용되고있다. 그러나 아직도 일부센터에서 steroid의 충격요법을 1차적으로 선택하는 이유는 (1) steroid 저항성 거부반응시 OKT3를 사용하고저 하는 여유와, (2) 투여방법이 쉽고, (3) 유병율이 낮고, (4) 값이 싸다는 이유때문이다<sup>16)</sup>.

결론적으로 신장이식에서의 steroid 사용의 최근 경향은 첫째, 급성거부반응의 예방및 치료로써 소량요법을 권하고, 둘째, 면역유지요법에서 CsA과의 병합요법시 steroid를 제외한 CsA 단독 또는 CsA + AZA의 병합요법의 잇점과 위험이 정립되지 않은 상태이고, 셋째, steroid 용량을 감량시 거부반응을 예측할수 있는 임상적 또는 면역학적 감지지표가 없는 상태이며, 넷째 거부반응 치료시의 steroid의 충격요법과 ALG 혹은 OKT3의 성적에 대한 비교평가가 더욱 필요할것으로 사료된다<sup>16)</sup>.

### 3. Corticosteroid의 부작용

Corticosteroid를 장기 투여시 감염, 당뇨병, 지질대사장애, 골괴사, 백내장, 고혈압, 궤양 및 창상치유지연등 여러종류의 부작용등이 알려지고 있으며, 특히

CsA과 병합투여시 고지질, 고혈압및 당뇨병의 빈도가 더욱 높아져 주의를 요한다<sup>16,17)</sup>(Table 4).

Table 4. Corticosteroids : Side Effects

Infections	Dematologic
Metabolic	Acne
Impaired glucose metabolism	Easy bruisability
Hyperlipidemia	Cardiovascular
Obesity	Hypertension
Musculoskeletal	Gastrointestinal
Aseptic necrosis of bone	Peptic ulcer disease
Myopathy	Pancreatitis
Ophthalmologic	Psychiatric
Cataracts	Psychosis
Glaucoma	Mood lability

## AZATHIOPRINE

### 1. 작용기전

AZA는 6-mercaptapurine의 imidazole 유도체로써 일차적인 면역반응은 억제하나, 2차적인 면역반응이나 급성거부반응을 회복시키는데는 효과가 거의없다. AZA는 T세포 활성화의 초기 유전자의 활성화를 차단시키지는 못하고, 마지막 단계인 DNA 및 RNA 합성을 억제하여 T세포 활성화를 막는다. 또한 AZA는 이동하는 단핵세포와 백혈구의 수를 감소시키고, 골수내에서 백혈구 증식을 억제하기도 한다. 결과적으로 대식세포로 분화되는 단핵세포의 수를 줄이게 되므로써 T세포 활성화를 억제하게 되는것이다<sup>9)</sup>(Table 3).

### 2. 임상적 효능

1961년 Murray는 AZA을 신동종 이식에 성공적으로 사용하였고, 이후 AZA+steroid 병합요법이 “전통적 면역억제요법”으로 소개되어 약 20년간 지속되었다. 그러나 CsA의 등장으로 Aza에 의한 면역요법은 의미가 감소되었으나, 아직도 몇가지 상황에서 AZA의 사용이 계속되고 있다. AZA이 아직도 임상적으로 이용되고 있는 경우는 (1) 사체신이식에서 초기에 신기능부전이 있을때, (2) 면역억제 유지 방법으로 triple(CsA+AZA+steroid) 요법시, (3) 면역억제 유도방법으로 quadruple요법(CsA+AZA+OKT3 or ALG+steroid)이용시, (4) CsA 신독성에 의해 AZA+steroid으로 전환한 경우등이다<sup>9,17)</sup>.

### 3. 부작용

AZA은 골수기능억제, 백혈구 및 혈소판감소증, 위장장애, 간독성, 압발생, 감염등의 부작용이 있으므로 AZA 사용시 항시 백혈구수를 잘 감시 한 것이 중요하다<sup>9)</sup>(Table 5).

**Table 5. Azathioprine : Side Effects**

Hematologic	Malignancy
Leukopenia	Alopecia
Megaloblastic erythropoiesis	Hypersensitivity reaction
Anemia	Arthritis
Thrombocytopenia	Interstitial nephritis
Gastrointestinal	Hepatobiliary injury
Hepatocellular injury	Pneumonitis
Cholestatic jaundice	
Pancreatitis	

## CYCLOSPORINE A

비교적 최근에 소개된 CsA는 Tolypocladium inflatum 이라는 진균에서 추출된 cyclic peptide로 helper T세포만 선택적으로 작용하여 거부반응 예방에 중요한 역할을 하며, 이식환자의 이식신 생존율을 현저히 향상시켰다. 이처럼 CsA은 훌륭한 면역억제제로써 이식수술의 성공율을 올린 공헌이 있는 반면, 신독성 등을 유발하여 신기능을 잃게하는 이면성을 갖고있다.

CsA도 AZA와 같이 작용기전 때문에 급성거부반응의 치료에는 효과가 거의없다<sup>7,9,17)</sup>.

CsA은 지용성(fat soluble)이기에 담즙산에 의한 위장관 흡수율의 차이가 많아 혈중농도가 일정하지 못하였으나, 최근 microemulsion 기술에 의한 수용성의 Sandimmun Neoral이 개발되어 CsA의 흡수율과 혈중농도를 일정하게 유지할 수 있게 되었다.

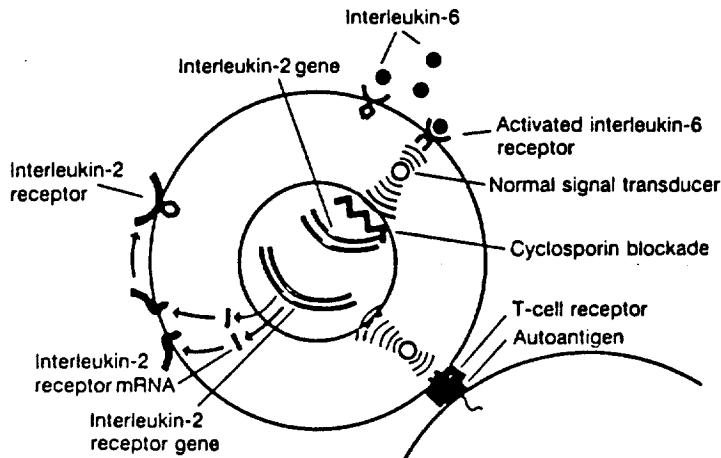
### 1. 작용기전

#### 1) CsA에 의한 CD4 T세포의 억제기능

CsA은 corticosteroid보다 다음단계에서 T세포의 활성화를 차단하게 된다. CsA은 IL-2수용기 유전자의 활성화와 활성화된 T세포의 표면에 있는 IL-2 수용기의 노출을 완전히 차단시키지는 못하지만, CsA의 일차적인 작용은 CD4 T세포 성장인자인 IL-2 유전자와 c-myc 유전자를 차단시켜 IL-2 생성을 억제하는 것이다. IL-2가 없으면 T세포는 G1b 단계에서 정지하여 분화가 일어나지 않으며, 활성화된 대식세포에서 IFN- $\gamma$  분비도 차단되며, B세포 자극인자의 분비도 안되어 결국 B세포도 분화가 억제되게 된다. 그 밖에 NK세포나, granulocyte에 대한 억제작용도 있으나 미약한 편이다<sup>9,18)</sup>(Fig. 5).

#### 2) CsA의 세포내 작용기전

CsA의 세포내 작용기전이 최근 알려져 흥미를 끌고 있는데, 이와같은 정보는 향후 새로운 약제의 개발을 가능케 해주고 있다. CsA과 FK 506는 세포내로 이동하게되면, 세포내 단백질인 immunophilin에 붙게



**Fig. 5. Cyclosporin blocks activation of the interleukin-2 and other lymphokine genes.**

INHIBITION OF T-CELL SIGNALING PATHWAYS

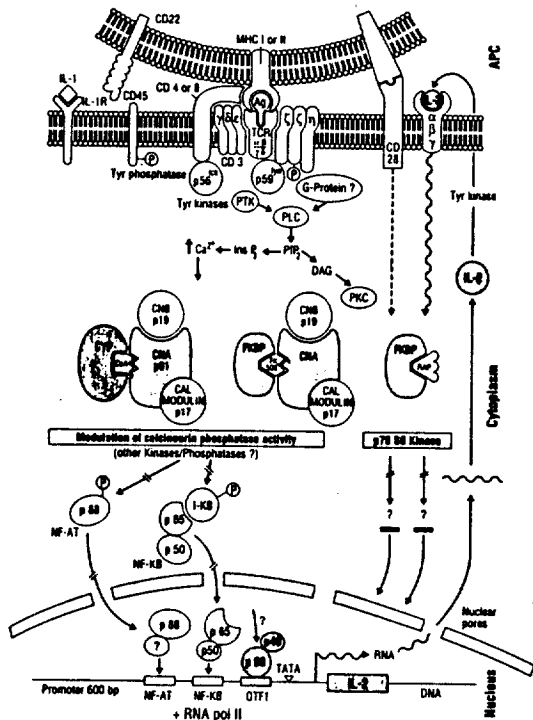


Fig. 6. Model of the molecular mechanism by which immunosuppressive compounds, such as CyA, FK 506, or rapamycin (Rap), interfere with the process of T-cell activation.

된다. Immunophilin은 CsA과 FK 506에 따라 각기 다른데, CsA과 결합하는 단백을 cyclophilin(CyP), FK 506과 결합하는 단백을 FK 506 binding protein (FKBP)이라 한다. CyP와 FKBP는 peptidyl-prolyl

cis-trans isomerase(PPIase ; rotamase)라는 효소의 작용을 가지고 있어, 새로 생성된 전사인자(transcription factor)의 구조를 변형(folding) 시킴으로써 IL-2를 생성하게된다. CsA이나 FK 506의 세포내 작용 기전은 두가지로 나눠 생각할수있는데, 첫째는 CsA과 FK 506가 CyP이나 FKBP과 결합하게 되면 PPIase의 활성을 억제하게 되어 결국 전사인자의 작용을 차단하게된다. 둘째는 항원이 TCR을 통해 인지 되면 그신호가 세포내로 전달되고 그 신호에의해 효소계가 활성화되며 Ca<sup>2+</sup> 농도를 증가시키고, Ca<sup>2+</sup>은 Ca<sup>2+</sup>-calmodulin(CaM)결합체를 만든후 Ca<sup>2+</sup> 의존형 phosphatase라는 효소단백, 즉 calcineurin(CN)을 활성화시킨다. CN은 세포질내의 NFAT를 핵내로 이동시켜 IL-2 유전자를 자극시킴으로써 IL-2를 전사시킨다. 그러나 CsA이나 FK 506은 CyP와 FKBP과 결합한 경우 다시 CN과 결합하여 결국, drug + immunophilin + CN-A + CN-B + Ca<sup>2+</sup> -CaM이라는 pentameric complex를 만들게된다. 이와같은 pentameric complex가 형성되면 CN에 의한 NFAT, NF-κB(nuclear factor of Igκ light chain in B cell)와 같은 전사인자의 활성이 차단되게 된다<sup>9,14,19-22</sup> (Fig. 6).

화학적 구조면에서 CsA는 cyclic peptide이고, FK 506와 rapamycin(RPM)은 macrolide로 비슷하나, 작용기전은 CsA와 FK 506가 동일하고, RPM은 이들과 다르다. 즉, RPM은 IL-2 수용기에서 유래된 신호전달(signal transduction)에 의해 T세포가 분화되는 과정을 차단시킨다(G<sub>1</sub> to S phase). 이와같은 화학구조와 기능의 이중성은 약제들의 구조면에서

MOLECULAR MECHANISM

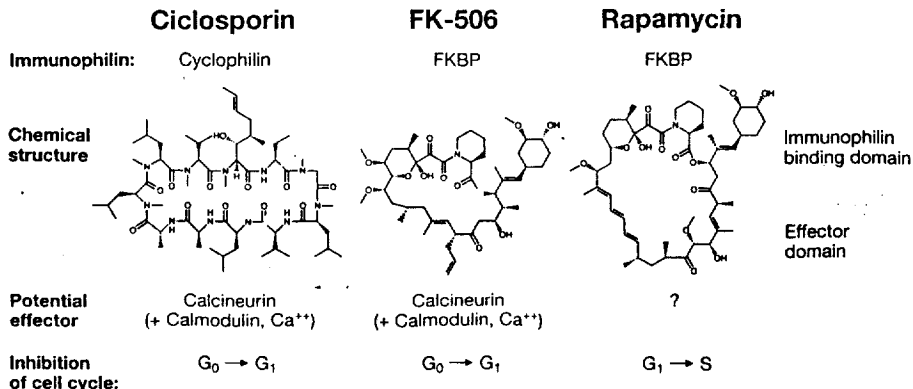


Fig. 7. Dual-domain concept for immunosuppressive compounds of microbial origin (CsA, FK 506, rapamycin).

immunophilin이 붙는 부위와 CN이 붙는 작용부위가 각기 다르기 때문이다. 즉 immunophilin이 붙는부위 (immunophilin binding domain)는 FK 506와 RPM이 비슷하고, CN과 작용하는 부위(effector domain)는 CsA와 FK506가 비슷하기 때문이다. 이와같은 면역억제제들의 구조와 작용기전의 이중성개념을 “dual domain concept”라 한다<sup>19, 22)</sup>(Fig. 7).

## 2. 임상적 효능

CsA이 임상적으로 이용된 이래 장기이식에 혁명이 일어난 것은 사실이며, AZA를 사용했던 성적보다 다음의 몇가지 면에서 커다란 진전을 볼 수 있었다.

(1) 신장, 간장, 심장등 장기이식에서 이식신 및 환자 생존율을 크게 향상시켰다. (2) 거부반응의 빈도와 정도를 감소시켰다. (3) 감염의 빈도를 줄였다. (4) 환자의 재활과 인생의 질이 향상되었다. (5) 입원기간과 경비가 줄었다. (6) 당뇨병, HLA부적합성, 50세이상 및 재이식등과 같이 비교적 위험요소가 큰 환자의 이식성공율이 증가되었다.

최근 CsA을 근간으로 하는 면역억제 유도 및 유지요법의 방법은 신장이식 센터마다 각기 다를수 있으나 다음 몇가지 방법으로 요약할 수 있다. 즉 CsA 단독요법, CsA + steroid 요법, CsA + AZA + steroid 3중요법, ALG/OKT3 + AZA + steroid 투여후 신기능 회복과 동시에 CsA + AZA + steroid로 전환하는 연속요법, CsA + steroid 투여중 부작용등으로 AZA + steroid로 전환하는 전환요법, 및 CsA + ALG/OKT3 + AZA + steroid 4중요법등이 이용되고 있다(Table 6).

## 3. 부작용(Side Effects)

CsA의 부작용은 신독성, 간독성, 당뇨병, 고칼륨혈, 수전증, 고혈압등 다양하게 알려지고 있으며, 이들중 신독성은 임상적으로 가장 심각한 문제라 할수있기에 보다 상세히 기술하고자 한다<sup>9, 17, 23)</sup>(Table 7).

CsA에 의한 신독성의 형태학적 분류는 Basel (1985) 회의에서 처음 이루어졌고, 그 후 시간경과에 따른 개념을 도입되어 급성 및 만성으로 분류하였다. 최근에는 실험적 결과를 추가하여 제시한 새로운 분류가 널리 이용되고 있다<sup>23)</sup>(Table 8).

CsA에 의한 대표적인 임상적 신독성들은 신세뇨관 자체의 일차적 결함에 의한 것으로 (1) GFR의 감소,

**Table 6. Cyclosporine Based Protocols Currently Used in Renal Transplantation**

CsA (monotherapy)
CsA + steroid
CsA + AZA (dual therapy)
CsA + AZA + steroid (triple therapy)
ALG/OKT3 + AZA + steroid ⇒ CsA + AZA + steroid (sequential therapy)
CsA + steroid ⇒ AZA + steroid (conversion therapy)
CsA + ALG/OKT3 + AZA + steroid (quadruple therapy)

(2) 고칼륨혈증, (3) 저마그네슘혈증을 들 수 있으며, GFR 감소에 따른 이차적 신세뇨관 결함으로 (4) 신세뇨관 산증과 (5) 고요산혈증등을 들 수 있다<sup>24-26)</sup>.

동물실험에서 CsA을 대량 투여하면 원심성 신세동맥(efferent arteriole)과 구심성 신세동맥(afferent arteriole)의 수축이 동시에 일어나나, 주로 구심성 신세동맥의 수축이 현저하여 혈관저항이 증가되며, 따라서 사구체 여과율이 감소하게 된다. English등은 CsA 투여후 구심성 신세동맥의 직경이 현저히 감소됨을 전자현미경으로 직접 촬영에 성공한바 있는데, 이는 CsA의 중요 작용부위가 구심성 신세동맥임을 보여주고 있다<sup>27)</sup>.

CsA에 의한 신독성의병인은 주로 세뇨관과 혈관에 변화를 초래하는데, 세뇨관에는 giant mitochondria, vacuole 및 microcalcification 같은 형태학적 특징을

**Table 7. Cyclosporine : Side Effects**

Renal	Dermatologic
Nephrotoxicity	Hirsutism
Hyperkalemia, hyperchloremic acidosis	Flushing
Hemolytic uremic syndrome	Dental
Gastrointestinal	Gum hypertrophy
Hepatotoxicity	Neurologic
Pancreatitis	Tremor
Cholelithiasis	Dysesthesia
Abdominal pain	Seizure
Metabolic	Cardiovascular
Hyperglycemia	Hypertension
Hyperuricemia, gout	Hematologic
Hypomagnesemia	Hemolytic anemia
Malignancy	Thrombocytopenia
Lymphoma	

일어나 신기능에는 큰 영향을 미치지 않는다. 그러나 신세동맥에는 CsA의 용량에 따라 세포손상 양상이 다른바, 저용량의 CsA 투여시는 (1) renin-angiotensin-aldosterone 축의 자극<sup>28,29</sup>, (2) PG 대사의 장애<sup>30</sup>, (3) tubuloglomerular feedback(TGF)의 활성화<sup>31</sup>, (4) endothelin 분비의 증가<sup>32</sup>, (5) 자율신경계의 자극에<sup>33</sup> 의하여 혈관수축을 일으키며 그 결과 GFR과 신혈류량을 감소시키게 된다. 그러나 대량의 CsA을 투여하였을 경우에는 혈관내피 및 근육세포에 손상을 줌으로써 혈소판 응집이 일어나고 결과적으로 CsA에 의한 혈관병변(CsA-arteriopathy)이 초래되어 GFR과 신혈류량이 감소하게 된다(Table 9).

#### 4. CsA과 상호작용하는 약제들

CsA의 치료중 여러가지 부작용과 함께 문제가 되는 것은 여러약제와의 상호작용으로 인하여 CsA에 의한 신독성을 증가시키거나 면역억제효과를 떨어뜨리기도 한다. CsA과의 상호작용 약제들은 대부분 cytochrome P-450 효소계를 통한 간대사와 관련되어 혈중농도를 증가 혹은 감소시킨다.

CsA의 혈중농도를 증가시킨 약물로는 ketokonazole, diltiazem, erythromycin, oral contraceptives 및 methylprednisolone등이 있으나, 반대로 혈중농도를 감소시키는 약제들로는 phenitoin, barbuturate,

**Table 8. Classification of Cyclosporin A Nephrotoxicity**

New Classification	Time-Related	Workshop in Basel
Functional toxicity	Acute toxicity No morphologic lesion Peritubular capillary congestion (Acute renal failure)	Peritubular capillary congestion
Special form : ARF with oligo-anuria	Diffuse interstitial fibrosis with oligo-anuria	Diffuse interstitial fibrosis with oligo-anuria
Tubular toxicity	Acute toxicity Toxic tubulopathy	Toxic tubulopathy
Vascular-interstitial toxicity	Chronic toxicity CsA arteriopathy Interstitial fibrosis, striped form, with tubular atrophy	CsA arteriopathy Interstitial fibrosis, striped form, with tubular atrophy

**Table 9. Suggested Pathogenesis of Cyclosporine Nephrotoxicity  
-Dose Dependent Cell Damage-**

High dose	Low dose	High dose
<b>Tubule</b>		<b>Small vessel</b>
Giant mitochondria, vacuoles, microcalcification ↓ Minor functional disturbance ↓	Vasoconstriction due to : • RAAs • PG metabolism • TGF • Endothelin release • Autonomic NS ↓	Endothelial and smooth muscle cell damage ↓ Platelet aggregation ↓ Local i.v. coagulation ↓ CsA-arteriopathy ↓ Interstitial fibrosis ↓
?		GFR ↓, RPF ↓, Hypertension

alcohol, rifampicin 등이 있다. 그러나, aminoglycoside와 NSAID는 cytochrome P-450 효소계와 관계 없이 CsA과 병합투여시 신기능을 저하시킬수 있다<sup>17)</sup> (Table 10).

### FK 506

1983년 일본의 Tsukuba 지방의 토양에서 분리된 streptomyces tsukubaensis라는 세균으로부터 강력한 면역억제 효과가 있는 FK 506를 발견한것이다. FK 506는 macrolide계열의 새로운 T세포억제제로써 in vivo 와 in vitro 에서 CsA보다 월등히 면역억제 효과가 크다<sup>8, 34, 35)</sup>.

#### 1. 작용기전

FK 506 화학적구조면에서 CsA와 화학적구조가 완전히 다르지만, IL-2유전자의 전사인자를 방해함으로써 T세포 활성화를 억제하는것은 CsA과 그기전이 동일하다. 즉 FK 506는, 첫째 FKBP과 결합함으로써 PPIase(rotamase)의 효소기능도 상실하게되고, 둘째 CN과 결합하여 전사인자의 핵내이동을 방해함으로써 IL-2 유전자의 생성을 억제하게 된다<sup>9, 19-21)</sup> (Fig. 6)

#### 2. 임상적 효능

FK 506의 임상적 이용은 간, 신장, 심장이식후 거

**Table 10. Drug Interaction with Cyclosporine**

#### Drugs which increase CsA

Diltiazem  
Ketoconazole  
Erythromycin  
Oral contraceptives, androgens  
Methylprednisolone

#### Drugs which reduce CsA concentration

Phenyton  
Barbiturate  
Alcohol  
Rifampicin  
Carbamazepine  
Sodium valproate

#### Drugs which enhance nephrotoxicity

Aminoglycosides  
NSAID

부반응의 예방과 steroid치료에 회복되지 않은 환자에서 구조요법(rescue therapy)시 효과적이다. 특히 FK 506는 간장이식에서 CsA의 성적을 추월하고 있는데, 일본공동연구와 Starzl등(1993)의 보고에서 4년 이식간 생존율이 64%로써 현저히 향상됨을 보였다. 그러나, 신장이식에서의 FK 506의 성적은 CsA의 성적과 비슷하게 보고되고 있다<sup>36-37)</sup>.

또한 전선, 포도막염, 제1형 당뇨병 및 신증후군등과 같은 면역성 질환등에서 FK 506의 임상적 실험이 계속되고있다<sup>34)</sup>.

#### 3. 부작용

FK 506도 CsA과 비슷한 부작용을 보이고 있는데, 특히 신경독성, 신독성, 당뇨병 유발등이 문제시 되고 있다. 그러나 CsA과 비교하여 신경독성은 더욱 심각한 반면, 신독성은 경하며 고혈압은 드문것으로 알려져 있다<sup>36-39)</sup> (Table 11).

### POLYCLONAL ANTILYMPHOCYTE ANTIBODY

1960년 중반부터 장기이식에 이용되어 왔으며, 특히 급성거부반응 치료에 좋은효과를 보였다. 사람의 임파계 세포(B세포, T세포, 혹은 흉선세포)등을 토끼, 말 혹은 양에 주사후 얻은 항체다. MAb에 비하여 성분의 이질적 성향이 크고, 생산된 batch에 따라 역가의 차이가 있을수 있으며, 부작용이 심하고, 대량(1g/일)을 사용해야한다. 사용된 임파구에 따라 여러 종류가 있으며, 주로 미국에서는 Minnesota ALG (MAG)와 ATGam(Upjohn)이 많이 사용되고 있으며, 유럽에서는 Fresenius 사(독일)와 Pasteur

**Table 11. FK 506 : Side Effects**

Renal	Gastrointestinal
Nephrotoxicity	Nausea/vomiting
Hyperkalemia	Abdominal pain
Hemolytic uremic syndrome	Diarrhea
Neurologic	Metabolic
Tremor	Hyperglycemia
Headache	Hyperuricemia
Dysthesia	Dermatologic
Insomnia	Pruritus
Cardiovascular	Infections
Hypertension	Malignancy
	Lymphoma

**Table 12. Comparison of Antilymphocyte Antibodies**

Polyclonal	Monoclonal
Heterogeneous	Homogeneous
Batch to batch variability	Consistent, measurable reactivity to human T cells
Variable adverse reactions	Predictables 1st dose reactions
1g/day	5mg/day
Pan-T and B cells	T-cell subsets

Merieux사(프랑스)의 ALG가 지금까지 이용되고 있다<sup>9, 17, 40)</sup>(Table 12).

**1. 작용기전**

항체가 임파구에 붙게되면 opsonization/phagocytosis 기전을 통하여 세망내피세포(RES)에 의해 제거된다. 이외에도 보체를 통한 임파구파괴, 또는 임파구에 직접 작용하여 기능을 억제하게된다. 항임파구 항체의 작용은 mAb가 T세포만을 선택적으로 작용하는데 반하여, polyclonal Ab는 모든백혈구 즉 T세포, B세포, 단핵세포 및 과립세포등 여러세포에 범발성으로 작용한다. 또한 mAb는 T세포외에는 교차반응이 적으나, polyclonal Ab는 타세포와 교차반응이 심하여 혈소판감소등, 백혈구감소증, 혈관염등을 일으킬수있다<sup>9, 40)</sup>.

**2. 임상적 효능**

Polyclonal Ab의 사용여부는 가격, 사용의편리성, 항체를 만들수있는 면역성여부, 효과 및 안정도등에 의해 결정되지만, 대부분 다음 3가지 경우에 이용된다. 즉, (1) 면역억제의 유도요법 (2) 급성거부반응 (3) steroid 저항성 거부반응시 구조면역요법의 경우들이다. Polyclonal Ab의 성공율은 65-100%로 steroid충격 요법시의 58%에 비해 좋은 성적이며, 최근 OKT3와의 성적비교에서도 거의 비슷하다<sup>9, 40)</sup>.

**3. 부작용**

Polyclonal Ab작용이 모든 종류의 백혈구(pan-leukocytic)에 미치기 때문에 그부작용 또한 여러가지로 심각하다. 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 항원-항체의 복합체에의한 신장염, serum sickness, 고열등이 문제되고있다<sup>9, 40)</sup>(Table 13).

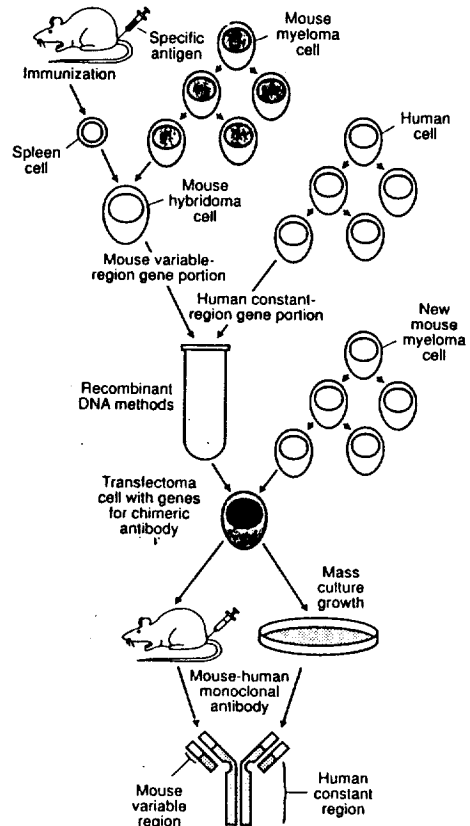
**Table 13. Polyclonal Antibody : Side Effects**

Thrombocytopenia
Granulocytopenia
Antigen-antibody-induced GN
Complex-mediated hypersensitivity(serum sickness)
Increased susceptibility to infection
Fever and chills

**MONOCLONAL ANTIBODIES**

**1. Monoclonal Antibody의 합성**

1980년도 유전공학이 발달되면서 쥐등의 동물을



*Fig. 8. Production of humanized monoclonal antibodies. The initial murine hybridoma(upper left) is prepared by usual techniques. Using recombinant DNA technology, the murine variable region genes are joined to human constant region genes. The resultant chimeric genes are transfected into a new cell line which produces the humanized monoclonal antibody in murine hosts or in cell cultures.*

이용한 mAb의 생산기술이 눈부시게 발전하였다. MAb를 만드는 과정은 4단계를 거치게 되는데, (1) 비장으로 부터 항체를 생산할수 있는 B세포를 얻는 면역과정(immunization), (2) plasma cell과 myeloma cell을 합성(fusion)하여 hybridoma를 만드는 과정, (3) 필요한 hybridoma를 얻는 선택과정(selection) (4) 정제(cloning)과정으로 이루어 진다. Hybridoma 세포는 하나의 작용부위(target molecule)에 대하여 한가지 isotype 항체만을 생산하며, 이와같은 isotype 항체에는 IgM, IgG, IgG1a, IgG2b 등이 있다<sup>9, 15, 40, 41, 44, 46).</sup>

최근 DNA 재합성법으로 생쥐 hybridoma 세포의 variable region 유전자와 인간세포의 constant region 유전자를 합하여 인간화된 단 클론 항체 (humanized chimeric mAb)를 합성함으로써, OKT3 사용후 xenosensitization에 의한 antimurine Ab 생성을 막을

**Table 14. Targets of Antilymphocyte Antibodies**

Polyclonal	Monoclonal
Multimolecular	Epitope specific
Pan-leukocytic	Cell-specific(T cell, subset, etc.)
Crossreactive with tissue, cells bearing similar molecules	Crossreactive with molecules bearing similar epitopes

수 있게 되었다<sup>42, 53)</sup>(Fig. 8).

## 2. Monoclonal Antibody의 특이성

Polyclonal Ab가 모든 백혈구에 범발성으로 작용하는데 반하여, mAb는 특이 T세포 아형과 특이한 epitope에만 작용하며, 따라서 비슷한 epitope을 가진 molecule에만 교차반응을 일으킬수 있으나 임상적의 의는 적다<sup>40)</sup>(Table 14).

**Table 15. Clinical Trials of Monoclonal Antibody Immunosuppression**

Monoclonal Antibody	Specificity	Isotype*	Targeted Cells	Consistent Efficacy
HuLy-1	CD2	mIgG2b	Pan-T	No
OK13	CD3	mIgG2a	Pan-T	Yes
WT32	CD3	mIgG2a	Pan-T	Yes
BMA031	TCR	mIgG2b	Pan-T	Yes(?)
T10B9. 1A-31	TCR	mIgM	Pan-T	Yes
BL4	CD4	mIgG2a	60-80% T	No
MT151	CD4	mIgG2a	60-80% T	No
MT412	CD4	h/mIgG1	60-80% T	Yes(?)
Leu2a	CD8	mIgG1	20-40% T	No
Xomazyme-65	CD5	mIgG1-Ricin	Pan-T	No
Anti-T12	CD6	mIgM	Pan-T	No
RFT2	CD7	mIgG2b	Pan-T(blasts)	No
SDZCHH380	CD7	h/mIgG1	Pan-T(blasts)	Yes(?)
25-3	CD11a	mIgG1	Leukocytes(all)	No
Anti-Tac	CD25	mIgG2a		Minimal
33B 3.1	CD25	rlgG2a	97% activated	Probable
Campath-6	CD25	rlgG2b	15% resting T	No
BT563	CD25	mIgG1		Yes(?)
Campath-1	CDW52	rlgM	95% mononuclear	No
CBL1	Transferrin R	mIgM	"Blast" cells	No
BIRR1	CD54	mIgG2a	ICAM-1	Yes(?)

\*m = murine ; r = rat ; h = human  
TCR = T cell receptor.

### 3. Monoclonal Antibody의 종류

임상적으로 실험중이거나 이용되고 있는 mAb는 pan-lymphocyte, pan-T세포 또는 activated-T세포 중 한종류에 특이하게 작용하게 되며, 그종류는 수십 종의 이르나 OKT3만큼 임상적으로 효과가 뚜렷한 것은 그리 많지 않다<sup>40)</sup>(Table 15).

MAB는 T세포의 작용부위에 따라 크게 3부류로 나눌수있다. 첫째는 TCR/CD3 복합체에 직접 작용하는 것으로 OKT3가 대표적이고, 둘째 CAM을 통한 co-stimuli를 차단시키는 mAb로써 anti-CD2 mAb, anti-CD4 mAb등이 있으며, 셋째 IL-2수용기를 차단시키는 mAb로 anti-TAC등이 있다<sup>15)</sup>.

그러나 오늘날 OKT3가 장기이식에서 거부반응의 예방과 치료에 가장 많이 이용되고 연구되어 있기에, 본문에서는 주로 OKT3에 대한 작용기전과 그 부작용을 기술하고자 한다<sup>9,15,40-50)</sup>(Table 16).

#### 4. 작용기전(Mechanism of Action)

T세포표면에는 CD3를 비롯하여 CD4, CD8 등 수십 종류의 표면항원 들이 있으며, 이들 표면항원의 항체에 대한 반응은 각기 다르다. T세포 항원들 중 CD3 항원은 모든 성숙된 T세포와 흉선세포(thymocyte)의 표면에 붙어있는 항원이다. Fig. 2에서 보는 바와같이 T세포 수용기 복합체(TCR complex)는 2

개의 polypeptides( $\alpha, \beta$ )로 구성된 TCR 즉, 항원 인식체(antigen recognition structure)와 5개의 polypeptides( $\gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta$ )로 구성된 CD3로 구성되어 있으며, 이들은 세포 표면에 서로 밀접하게 인접되어 있다. 만일 어떤 항원이 항원 인식체에 붙게되면, 그 신호(signal)가 CD3복합체를 통하여 세포내로 전달 되게 되며, 차차 세포내 kinase에 의해  $Ca^{2+}$ -CaM복합체의 증가와 protein kinase C효소의 활성화가 일어나 DNA 결합단백이 증가되고 유전자 전사가 일어나 세포 증식이 일어나게 된다. 그러나, OKT3 단클론항체가 CD3 복합체에 붙게되면, CD3 복합체의 구조변화가 생기며, 어떤 항원이 항원 인식체에 붙게 되더라도 신호가 세포내로 전달이 되지 않으므로 세포증식이 일어나지 않게 되는 것이다<sup>9,15,40,42)</sup>.

**Table 17. Specific vs. Nonspecific Effects of Monoclonal Antibodies**

Ligand/receptor inhibition
IL-1/IL-2R
ICAM/LFA-1
Membrane modulation
CD3/CD4/CD7
LFA-1
Target opsonization/phagocytosis
Complement mediated lysis
ADCC and promiscuous killing
CTL
Monocytes/macrophages
NK, CD16+ cells
Apoptosis

**Table 16. Monoclonal Antibodies**

<b>Anti-TCR/CD3 complex mAb</b>
Anti-CD3 mAb (OKT3)
BMA
<b>Anti-CAM/co-stimulatory molecule mAb</b>
Anti-CD2/LFA-3
Anti-LFA-1/ICAM-1
Anti-CD28/B7
Anti-CD4(OKT4)
<b>Anti-IL 2-R mAb</b>
Anti-TAC
Campath-6
33 B 3.1
<b>Others</b>
Campath-1
IgM mAbs(CBL 1, CHAL 1)
Anti-CD45 mAb
Anti-CD7 mAb

**Table 18. Monoclonal Antibody : Side Effects**

<b>Over-immunosuppression</b>
Opportunistic infection
EBV activation-lymphoma
CMV infection
<b>Acute cytokine release syndrome</b>
Febrile responses : flu-like symptoms, fever, chills, headache
Respiratory responses : dyspnea, asthma, pulmonary edema
GI responses : nausea, vomiting, diarrhea
Neurologic response : aseptic meningitis, seizure, impaired vision, tremor
<b>Antimurine antibody due to xenosensitization</b>

OKT3를 포함한 mAb의 작용기전은 그작용부위에 따라 다를수 있으나, (1) IL-2 R mAb와 같이 ligand/receptor 억제기전과 (2) OKT3와 같이 T세포 표면에 붙게되면 세포막의 변형되어 (3) 간이나 비장의 세망내피세포에서 수신편내에 제거되게된다. (4) 그외에도 보체활성화(C3a, C5a)에 의한 기전 (5) ADCC 및 (6) 일부 T세포는 면역학적으로 손상을 받은후 apoptosis 기전에 의한 기능을 잃게되기도 한다<sup>15, 42)</sup>(Table 17 ).

### 5. 임상적 효능

MAB의 임상적사용은 보통 다음 3가지 경우에 이용된다. (1) 장기이식후 유도요법(induction therapy)시 (2) 장기이식후 거부반응의 초기치료시, (3) steroid 저항성 급성거부반응시 등이다. 그러나 mAb의 사용시는 가격, 사용의 편리성(simplicity of use), 면역성(immunogenicity), 효과 및 안정도 등이 고려되어야 할것으로 사려된다<sup>44)</sup>.

OKT3의 임상적 치료성적은 급성거부반응 치료시 94%의 성공율을 보여, steroid 충격요법의 75%에 비해 19%의 차이를 보였다. 또한 steroid 충격요법에 저항성을 보인 환자에서 OKT3를 사용한 구조요법(rescue therapy)시 65%의 성공율을 보였다<sup>41)</sup>.

이와같이 OKT3의 면역억제 효과가 뚜렷하여 최근에는 당뇨병성 신증, 궤양환자및 전에 거부반응으로 steroid 충격요법을 받아 steroid의 부작용이 염려된 환자에서 OKT3의 사용이 고려되고 있다. 또한 재이식, 항 HLA Ab(pannel reactive antibody) 역가가 높은 환자, 및 중증거부반응의 과거력이 있었던 환자에서 유도요법으로 OKT3를 사용할수도 있다.

### 6. 부작용

OKT3의 사용에 따른 부작용은 크게 3가지 형태로 나타난다<sup>9, 42, 51)</sup>(Table 18).

- (1) 과면역 억제(over-immunosuppression)
- (2) 급성 cytokine 증후군(acute cytokine release syndrome)

(3) 감각에 의한 antimurine antibody 생성

#### 1) 과면역 억제(Over-Immunosuppression)

OKT3는 강력한 면역억제제이기 때문에 면역기능을 너무 감소시킬경우 기회감염의 빈도가 증가된다. 특히 Ebstein-Barr virus(EBV)와 CMV의 감염의 빈도가

증가 될수 있으며, EBV가 활성화되면 임파종이 발현 될수 있기에 조심해야 한다. 따라서 필요이상의 과용량, 타약제와의 병합투여및 장기간 투여는 고려되어야 한다. 따라서 OKT3 사용의 일반적인 원칙은 (1) 15일이상 사용하지 말것이며, (2) 1일 5mg 이상을 사용하지말고, (3) CsA와 병합투여시 CsA의 현 용량을 줄여야 한다<sup>42, 51)</sup>.

#### 2) 급성 Cytokine 증후군(Acute Cytokine Release Syndrome)

OKT3는 표적세포의 손상또는 활성화에 의하거나 표적세포이외의 세포에 존재한 epitope과 교체반응을 함으로써 급성 cytokine 증후군과같은 독성효과를 나타낼수있다. 예를들면 anti-CALLA 항체가 신세뇨관 항체와 교차반응하여 신장염을 일으킬수있다. 더욱중요한 것은 활성화된 T세포의 급작스런 파괴시 여러종류의 cytokines(TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6)들이 유리되어 나타나는 신체 반응으로 마치 심한 감기 증상 같은 것들이다.

OKT3에 의한 cytokine증후군은 크게 4가지로 나눌수 있는데, (1) 열증상(febrile responses) : 고열, 오한, 두통, (2) 호흡기 증상(respiratory responses) : 호흡곤란, 천식, 폐부종, (3) 위장관 증상(GI responses) : 오심, 구토, 설사, (4) 신경증상(neurologic responses) : 수막염, 시력장애, 수전, 경련등이다.

이와같은 부작용들은 첫 용량 주입후 1시간 이내에 일어나 수시간 지속되며, 첫용량 투여시 가장심하고 빈번하며, 둘째 용량 주입시 부터는 좀더 경한것을 볼수있다. 특히 고열은 거의 모든환자에서 관찰 될수있기에 미리 해열제등의 투여가 필요하다. 그러나 급성

**Table 19. Presumed Mechanisms of Action or New Xenobiotic Immunosuppressive Drugs**

<b>Inhibitors of cytokine synthesis</b>	
CsA	
FK 506	
<b>Inhibitor of cytokine &amp; growth factor action</b>	
RPM	
<b>Inhibitor of DNA synthesis</b>	
MZR	] ↓ purine synthesis
MPA	
BQR	↓ pyrimidine synthesis
<b>Inhibitor of cell maturation</b>	
DSG	

cytokine 증후군은 OKT3 투여 1시간전에 corticosteroid나 anti-TNF mAb의 투여로 증상을 예방내지는 경감시킬수있다.

특히 OKT3투여 후에 폐부종(pulmonary edema)이 소수에서 생길 수 있으며, 폐부종이 생긴 경우 치명적일 수 있기 때문에 조심해야 한다. OKT3 치료전보다 체중의 증가가 > 3%인 경우 폐부종이 빈번하므로 OKT3 치료전에 체중점검이 중요하다<sup>42, 51)</sup>.

### 3) 이종감작에 의한 항체생성(Anti-Murine Antibody Due to Xenosensitization)

OKT3가 쥐에서 얻어진 mAb이므로 쥐에대한 xenosensitization 이 일어날수있다. OKT3 단독투여시 65-80%에서, cyclophosphamide와 병합투여시 30-40%의 antimurine antibody가 생긴다. 따라서 OKT3사용시는 소량의 다른 면역억제제와 병합투여를 권하고 있다. 최근 이와같은 xenosensitization을 막기위하여 인간의 유전자가 들어있는 mAb(humanized chimeric mAb)를 개발하기 위해 연구중에 있다.<sup>50, 53)</sup>

## NEW IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

1980년대 중반이후 작은 분자량을 가진 자연산, 반합성, 또는 합성의 면역억제제들이 여러종류가 소개되었다. Mizoribine(MZR), deoxyspergualin(DSG),

FK 506, mycophenolic acid(MPA : RS-61443), rapamycin(RPM), brequinar(BQR) 등이 그대표적인 예들로서 현재 임상에서 연구진행중이다<sup>21)</sup>.

이와같은 새로운 면역억제제들은 4부류로 나눌수 있는데, (1) cytokine 합성억제제, (2) cytokine과 성장인자(growth factor)의 억제제, (3) DNA 합성 억제제 및 (4) 세포성숙 억제제 등이다<sup>21)</sup>(Table 19).

새로운 면역억제제들의 작용부위는 CsA이나 FK 506와 같은 cytokine 합성억제제는 세포의 성장단계 중 G<sub>0</sub> → G<sub>1</sub> 단계를 차단시키고, RPM은 cytokine과 성장인자를 동시에 억제하는 약제로 G<sub>1</sub> → S 단계를 차단시킨다. 또한 MZR, MPA, BQR 등은 S → G<sub>2</sub> 단계를, DSG는 M 단계를 차단시킨다(Fig. 9).

이들 약제들중 MZR, MPA, BQR 및 AZA 등은 다같이 nucleotide의 합성을 억제하기에 골수독성을 가지고 있어 함께 사용하는 것은 금물이다<sup>21)</sup>(Table 20).

이와같은 새로운 약제들의 발견과 발달에 의해서 거부반응의 치료가능성은 향상될수 있으나, 기존방법과 비교연구가 필요한것으로 생각된다. 만일 이와같은 면역억제제의 작용기전과 임상적 효과를 정확히 알게되면, 향후 면역억제 방법의 기본 원칙은 CsA이나 FK 506중 한가지 약제를 기본으로하고 여기에 작용기전이 다른 약제를 첨가하는 방법이 쓰이게 될것이다. 그렇게 함으로써 CsA이나 FK 506양을 줄이게 되어 신

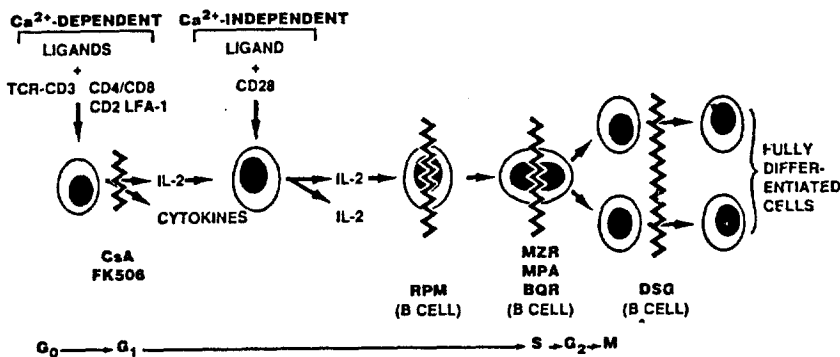


Fig. 9. Schematic representation of the possible sites of action of the following immunosuppressants on activated T cells: CsA and FK506 prevent the transcription of early phase cytokine genes; RPM inhibits the signal transduction of IL-2 bound to its receptor and may have other antiproliferative effects unrelated to lymphokine signals; MZR, MPA, and BQR all inhibit purine (MZR, MPA) or pyrimidine (BQR) nucleotide synthesis; DSG seems to inhibit late stages of T-cell maturation. RPM, MZR, MPA, BQR, and DSG also on activated B cells at the sites shown.

**Table 20. Approximate Comparisons of Characteristics of New Xenobiotic Antimetabolite Immun-ossuppressive Drugs**

	AZA	RS	MZR	BQR
Prophylaxis	+	++	++	++
Rescue	-	++	?	++
Steroid/CsA sparing	-	+	+	(+)
Myelotoxicity	++	±	±	+
Blood level assay	-	+	+	+

독성을 없애고, 동시에 steroid와 OKT3등의 사용도 줄게 될것이나, 문제는 과면역 억제제에 의한 감염이나 암의 발생위험이다<sup>21)</sup>.

### REFERENCES

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JR, et al: *Successful homotransplantation of human kidney between identical twins. JAMA 160 :277, 1956*
- Bach JF: *Immunosuppression. Renal Transplantation ed. by Hamburger J, Crosnier J, Bach JF, Kreis H, 2nd ed 89-145, 1981*
- Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, et al.: *Human renal transplantation. I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. J Urol 89 :13, 1963*
- Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI: *Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 5 :253, 1973*
- Mickey MR, Kreisler M, Albert ED, Tanaka N, Terasaki PI: *Analysis of HLA incompatibility in human renal transplants. Tissue Antigens 2 :57, 1971*
- Calne RY, White DJG, Thiru S, et al.: *Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 2 :1323, 1978*
- Goldstein G, Schindler J, Tsai H, et al.: *A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. N Engl J Med 313 :337, 1985*
- Starzl TE, Todo S, Fung JJ, et al.: *FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. Lancet 2 :1000, 1989*
- Strom TB, Carpenter CB: *Immunobiology of kidney transplantation. The Kidney. ed. by Brenner BM, Rector FC. 4th ed. 2336-2360, 1991*
- Janeway CA, Travers P: *Antigen recognition by T lymphocyte. Immunobiology. ed. by Janeway CA, Travers P. 4:1-4:46, 1994*
- Nickerson PW, Steurer W, Steiger J, Strom TB: *In pursuit of the "Holy Grail": Allograft tolerance. Kidney Int 45 :S-40, 1994*
- Sayegh MH, Watschinger B, Carpenter CB: *Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. Transplantation 57 :1295, 1994*
- Suthanthiran M: *Signaling features of T cells: Implications for the regulation of the anti-allograft response. Kidney Int 44 (Suppl 43) :S-3, 1993*
- Krensky AM: *T cells in autoimmunity and allograft rejection. Kidney Int 45 :(Suppl 44) S-50, 1994*
- Souillou JP: *Relevant targets for therapy with monoclonal antibodies in allograft transplantation. Kidney Int 46 :540, 1994*
- Hricik DE, Almawi WY, Strom TB: *Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. Transplantation 57 :979, 1994*
- Ramos EL, Tilney NL, Ravenscraft MD: *Clinical aspects of renal transplantation. The Kidney. ed. by Brenner BM, Rector FC. 4th ed. 2361-2407, 1991*
- High KP: *The antimicrobial activities of cyclosporine, FK 506, and rapamycin. Transplantation 57 :1689, 1994*
- Baumann G: *Molecular mechanism of immunosuppressive agents. Transplant Proc 24 :4, 1992*
- Schreiber SL, Liu J, Albers MW, et al.: *Immunophilin-ligand complexes as probes of intracellular signaling pathways. Transplant Proc 23 :2839, 1991.*
- Morris RE: *Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. Seminars in Nephrol 12 :304, 1992*
- Morris RE: *Rapamycins: Antifungal, antitumor, antiproliferative and immunosuppressive macrolides. Transplant Rev 6 :39, 1992*
- Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F, Thiel G: *Cyclosporine nephrotoxicity. Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations. ed. by Tisher CC, Brenner BM. 1555-1586, 1989*
- Helderman JH: *Fluid and electrolyte disorders in renal transplantation. Fluids and Electrolytes. (2nd ed) ed. by Korkko JP and Tannen RL, WB Saunders Co, P 813, 1990*
- McCune TR, Helderman JH: *Homeostasis of solute and water by the transplanted kidney. The Kid-*

- ney (2nd ed) ed. by Seldin DW and Giebisch G, Raven Press, P 3547, 1992
- 26) Yoon YS: Renal transplants-related electrolyte disorders. *Korean J Nephrol* 12 :S-115, 1993
  - 27) English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM: Cyclosporine induced acute renal dysfunction in the rat: Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation* 44 :135, 1987
  - 28) Barros EJG, Boim MA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N: Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 32 :19, 1987
  - 29) Perico N, Benigni A, Bosco E, Rosini M, Orisio S, Ghilardi F, Piccinelli A, Remuzzi G: Acute cyclosporine a nephrotoxicity in rats: Which role for renin angiotensin system and glomerular prostaglandins? *Clin Nephrol* 25 (Suppl 1) :583, 1986
  - 30) Coffman TM, Carr DR, Yarger WE, Klotman PE: Evidence that renal prostaglandin and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 43 :282, 1987
  - 31) Gnutzmann VH, Hering K, Gutsche HU: Effect of cyclosporine on the diluting capacity of the rat kidney. *Clin Nephrol* 25 (Suppl 1):556, 1986
  - 32) Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC: Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney: Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest* 83 :336, 1989
  - 33) Mose NG, Powell SL, Falk RJ: Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal nerves and causes sodium retention in innervated kidneys in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 18 :48, 1980
  - 34) Thomson AW: FK 506: Profile of an important new immunosuppressant. *Transplant Rev* 4 :1, 1990
  - 35) Goto T, Kino T, Hatanaka H, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H: FK 506: Historical perspectives. *Transplant Proc* 23 :2317, 1991
  - 36) Jain A, Fung J, Todo S, Starzl TE. et al: One thousand consecutive primary orthotopic liver transplantation under FK 506: survival and adverse effects. XVth World Cong Transpl Soc 312, 1994
  - 37) US Multicenter FK 506 Liver Study Group: Use of FK 506 for the prevention of recurrent allograft rejection after successful conversion from cyclosporine for refractory rejection. *Transplant Proc* 25 :635, 1993
  - 38) Japanese FK 506 Study Group: Japanese study of FK 506 on kidney transplantation: Results of late phase II study. *Transplant Proc* 25 :649, 1993
  - 39) Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Todo S, Shapiro R et al: Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* 23 :3105, 1991
  - 40) Norman DJ: Antilymphocyte antibodies in the treatment of allograft rejection: Targets, mechanisms of action, monitoring, and efficacy. *Seminars in Nephrol* 12 :315, 1993
  - 41) Ortho Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med.* 313 :337, 1985
  - 42) Bach JF, Chatenoud L: Immunology of monoclonal antibodies in solid organ transplantation: Yesterday, today and tomorrow. *Transplant Science* 2 :4, 1992
  - 43) Monaco AP: Clinical aspects of monoclonal antibody therapy in kidney transplantation. *Transplant Science* 2 :9, 1992
  - 44) Schroeder T, First MR: Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 23 :138, 1994
  - 45) Hanto DW, Jendrisak MD, So SKS, McCullough CS, Rush TM, Michalski SM, Phelan D, Mohanakumar T: Induction immunosuppression with antilymphocyte globulin or OKT3 in cadaver kidney transplantation. *Transplantation* 57 :377, 1994
  - 46) Roitt IM: OKT3: Immunology, production, purification, and pharmacokinetics. *Clin Transplantation* 7 :367, 1993
  - 47) DeMattos AM, Norman DJ: OKT3 for rejection in renal transplantation. *Clin Transplantation* 7 :374, 1993
  - 48) Abramowicz D, Goldman M: OKT3 for induction of immunosuppression in renal transplantation. *Clin Transplantation* 7 :382, 1993
  - 49) Wood KJ, Pearson TC, Darby C, Morris PJ.: CD4: A potential target molecule for immunosuppressive therapy and tolerance induction. *Trans*

*plant Rev 5 :150, 1991*

- 50) Alegre ML, Peterson LJ, Xu D, Sattar HA, et al.: A non-activating "humanized" ant-CD3 monoclonal antibody retains immunosuppressive properties in vivo. *Transplantation 57 :537, 1994*
- 51) Kreis H: Adverse events associated with OKT3 immunosuppression in the prevention or treatment of allograft rejection. *Clin Transplantation 7 :431, 1993*
- 52) Hall BM: Therapy with monoclonal antibodies to CD4: Potential not appreciated: *Am J Kidney Dis 14 (Suppl 2):71, 1989*
- 53) Cosimi AB: The future of monoclonal antibody immunosuppression in solid organ transplantation. *Transplant Science 2 :28, 1992*