

# 만성 동종이식 신장병증의 면역학적 기전

울산대학교 의과대학 내과학교실

박 수 길

## 1. 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)

1991년 Banff안 (schema)에서 사용하기 시작한 용어로서, 이식신에 영향을 나타내는 어떠한 형태의 병리학적 소견을 모두 포함하는 의미로 사용한다. 만성 동종이식 신장병증이 발생하는 기전은 크게 면역학적 원인과 비면역학적 원인으로 나눌 수 있으며, 만성 동종이식 신장병증을 발생할 수 있는 명확한 원인을 규명하여 이를 해결하는 것이 이식신의 생존을 증가하기 위한 앞으로의 중요한 과제로 생각된다.

## 2. 만성거부반응 (chronic rejection)

동종 면역반응 (alloreactivity)에 의한 손상이 동종 이식신에 초래되는 현상을 말한다.

## 3. 만성 동종이식 신장병증의 병인 (pathogenesis)이 면역학적 요인 (immunological factor)에 의거한다는 근거

- 1) 조직 적합성 정도 (HLA mismatching)에 따라서 이식신의 수명이 결정된다 (Fig. 1).
- 2) 급성거부반응과 만성 동종이식 신장병증간에

연관성이 강하다 (Fig. 2).

3) 계획된 신조직 검사에서 무증상 급성거부반응 (subclinical acute rejection)이 있는 경우 만성 동종 이식 신장병증의 발생이 많다.

2003년에 Shishido 등이 발표한 연구 (J Am Soc Nephrol 14:1046-1052, 2003)에 따르면 이식 후 1년이 지나서 시행한 조직 검사에서 만성 동종이식 신장병증이 확인된 환자들의 50%에서 무증상 급성거부반응이 관찰되었으며, 이들을 이식 후 2년, 3년, 5년 지나서 다시 신 조직 검사를 시행하였을 때 32%, 19%, 16%에서 무증상 급성거부반응이 관찰되었다. 또한 조직 검사에서 확인된 급성 병변의 정도와 만성 동종이식 신 손상 지표 (chronic allograft damage index, CAD)간에 의미 있는 상관관계가 관찰되었다. 이들의 보고에 의하면 초기 3개월 안에 발생하였던 급성거부반응과 신이식 1년 후 발생하였던 만성 동종이식 신장병증과는 상관관계가 없었으며, 만성 동종이식 신장병증이 조직 소견에서 관찰되었으나, 급성 염증 반응이 거의 없는 군에서 관찰기간 동안 이식신의 기능 소실이 별로 없었다.

4) 실험 동물을 이용한 연구를 보면 공여 동물에

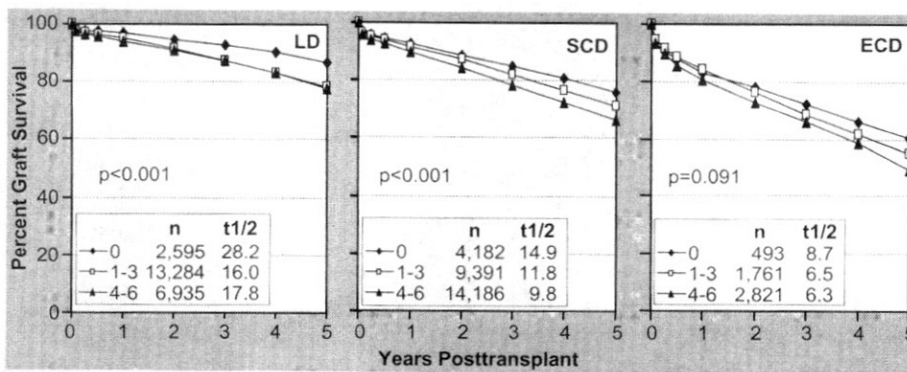


Fig. 1. Graft survival rates according to donor source for recipients stratified by HLA mismatches (Clinical Transplant 2003).

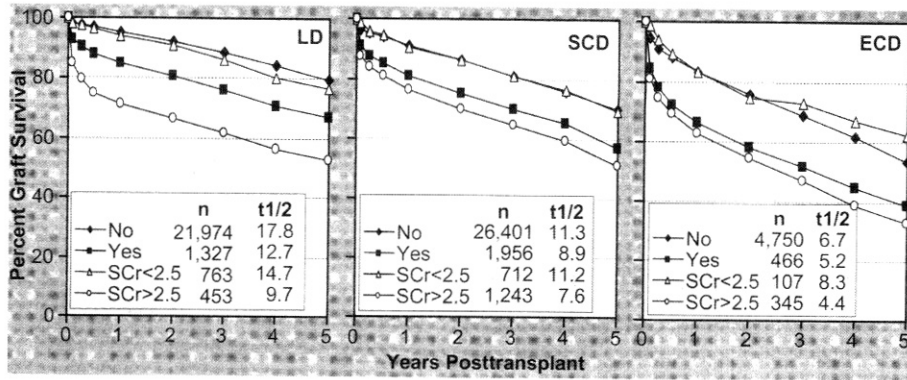


Fig. 2. Effect of rejection and serum creatinine levels on graft survival rates according to donor source (Clinical Transplant 2003).

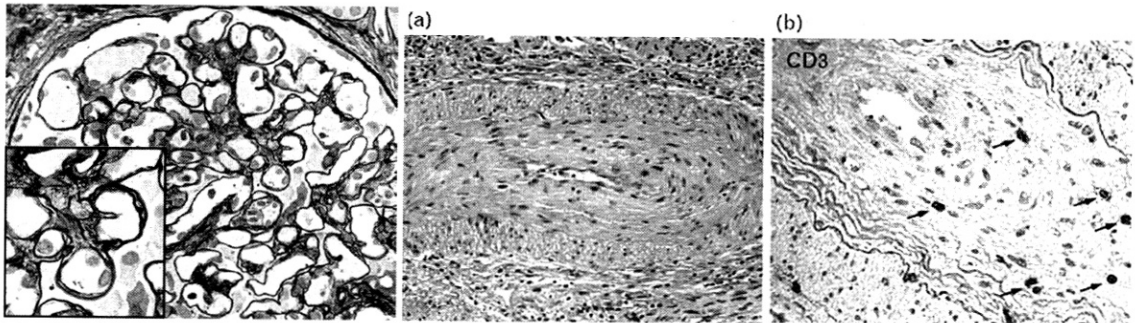


Fig. 3. Duplicated glomerular basement membrane (GBM) and fibrous intimal thickening in patient with chronic rejection. Arrows mean CD3+ T cells.

특이적인 면역 관용 (donor specific tolerance)을 유도한 결과 만성 동종이식 신장병증이 관찰되지 않았다.

Sayegh 등이 발표한 보고에 따르면 (Proc Natl Acad Sci USA 1996, J Clin Invest 1996) Lew 실험쥐와 F344 실험쥐간에 신이식 수술을 시행하고 수술 후 2일, 또는 8주 지나서 CD28-B7 반응을 차단하기 위해 CTLA4Ig를 투여한 결과 관찰기간 동안 만성 거부반응이 발생하지 않았다. 즉 T 세포의 협동 자극 (costimulation)의 차단이 면역 관용을 유도하였음을 보여 주는 실험 결과로서, 특히 이식 후 10일 동안 cyclosporine을 투여한 후 8주 지나서 CTLA4Ig를 투여한 실험에서도 만성 거부반응이 관찰되지 않은 점으로 보아 만성 거부반응 진행에 항원 자극에 의한 T 세포의 활성화가 매우 중요한 역할을 담당하고 있다고 말할 수 있다.

#### 4. 만성 거부반응의 조직학적 소견 (histologic features of chronic rejection)

만성 거부반응에 특이적인 신 조직 검사 소견은 크게 다음의 4가지로 말할 수 있다.

##### 1) 사구체 기저막의 복제 (duplicated glomerular basement membrane)

이 병변은 만성 거부반응을 의미하는 사구체내 특이 변화로 이해되며 면역 형광염색에서는 약간의 IgM과 IgG가 관찰될 수 있으며, 전자현미경 시야에서는 주로 밝은 침착 (electro-lucent deposit)이 내피세포 아래층에서 관찰된다 (Fig. 3).

##### 2) 만성 동종이식신 동맥병증 (chronic allograft arteriopathy)

혈관 내막 (intima)이 동심원적으로 증식 (concentric proliferation)하여 혈관 내경이 좁아지는 현상을 관찰할 수 있으며 (Fig. 3), 이로 인한 허혈성 손상 (ischemic injury)으로 인하여 간질의 섬유화, 세뇨관

의 위축 같은 현상을 관찰할 수 있다. 일반적으로 고혈압에 의한 동맥벽의 변화는 염증 세포의 침윤이 없으며, 주로 중벽 (media)을 중심으로 비후가 발생한다. 한편, cyclosporine 사용에 따른 신 독성은 세동맥 바깥쪽으로 결절성 침착 (nodular hyaline deposit)이 관찰되는 것이 특징적이며, 고혈압에 의한 동맥벽의 손상은 hyaline deposit이 내막쪽으로 침착한다.

### 3) 세관주위 모세혈관 응결층의 분열 혹은 중복 (splitting or duplication of peritubular capillary lamina densa)

세관주위 모세 혈관 응결층의 분열 혹은 중복 현상이 전자 현미경을 이용하여 만성거부반응 환자에서 관찰된다.

### 4) 세관 주위 모세혈관벽에 C4d 침착

체액 거부반응 (humoral rejection)의 한 표지인 C4d가 세관 주위 모세 혈관벽에 침착되는 현상이 최근 들어 관찰되었다.

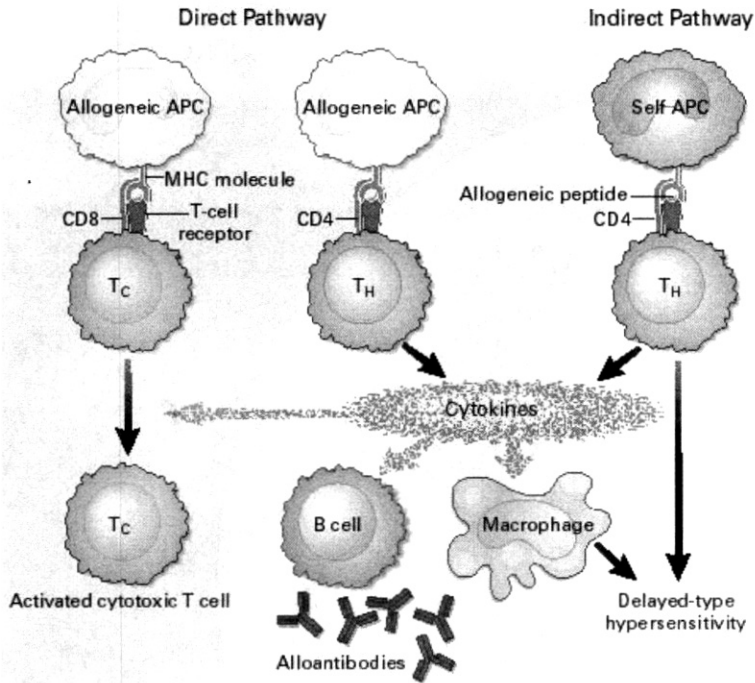
### 5. 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)의 경과

Nankivell 등이 type 1 당뇨병으로 신이식 수술을 시행받은 120명의 환자를 대상으로 시행된 961개의 신 조직 검사 조건을 관찰한 결과 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)의 경과로 두 시기가 있다는 사실을 보고하였다 (N Engl J Med 2003). 그 내용을 보면 이식 수술 후 처음 1년간에는 허혈성 손상 (ischemic injury), 그 전에 앓은 심한 거부 반응 (prior severe acute rejection), 무증상 거부 반응 (subclinical acute rejection) 등과 의미 있는 연관성을 갖는 세관간질성 (tubulointerstitial) 손상이 전체 환자의 94.2%에서 관찰되었으며, 1년이 지난 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)의 후기에는 약물의 독성에 의한 현상으로 생각되는 미세 혈관 및 사구체 손상 (microvascular and glomerular injury)이 주로 관찰되었다. 즉 2년이 지난 후 만성거부반응이라고 말할 수 있는 병변은 전체 환자의 5.8%에서 관찰되었으며, 따라서 이식 후 초기 1년 동안에 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)을 발생시키는 주요 요인은 면역학적 손상 (immunological injury)으로 생각되었으나, 그 이후에는 약물에 의한 독성, 즉 calcineurin 억제제 사용에 따른 독성이 더 중요한 만성 동종이식

신장병증 (chronic allograft nephropathy) 악화요인으로 관찰되었다. 10년이 지난 후 심한 만성 동종이식 신장병증은 58.4%의 환자에서 관찰되었으나, 사구체 여과율은 중증도가 I인 만성 동종이식 신장병증 군에서는  $59.5 \pm 17.9$  mL/min, 중증도가 II인 군에서는  $49.8 \pm 21.8$  mL/min로 사구체 여과율이 생각보다는 잘 유지가 되고 있음을 보여 주고 있다. 이 보고는 수술 후 시기에 따라 만성 동종이식 신장병증의 조직 소견 및 그 진행요인에 차이가 있다는 사실을 처음으로 보고한 연구 논문이 아닌가 생각된다.

### 6. 항원 제시 : 직접 경로, 간접 경로 (direct pathway, indirect pathway)

이식신의 거부 반응은 항원제시 세포가 MHC class II 분자에 결합된 항원을 CD4 helper T 세포에 제시함으로써 시작된다 (Fig. 4). 지금까지 항원을 제시하는 방법으로는 두 가지가 알려져 있는데, 먼저 직접 항원 제시 경로 (direct pathway)는 공여자 (donor)의 항원 제시세포가 직접 수여자 (recipient)의 T 세포를 자극하는 방법으로 MHC class II 분자의 대부분은 서로 일치하여 이 일치된 부분을 수여자의 T 세포는 자기 자신 (self)으로 인지하며, 다른 부분을 남 (non-self)으로 인지함으로써 T 세포가 활성화된다. 간접 항원 제시 경로 (indirect pathway)는 이식된 동종이식신에 존재하는 MHC 분자를 비롯한 동종이형 항원 (allogenic antigen)들이 이식 신으로부터 떨어져 나온 후 수여자의 항원 제시세포가 이를 섭취, 필요한 크기의 항원으로 처리한 후, 세포 표면에 존재하는 MHC 분자의 발현과 아울러 동종이형 항원이 같이 발현됨으로써 T 세포에 자극이 전달되는 통로를 말한다. 일반적으로는 급성거부반응에는 직접 항원 제시 경로가 우세한 T 세포 자극 방법으로 알려져 있으며, 시간이 지날수록 이식신에 존재하는 공여자의 항원제시세포가 없어지므로, 간접 항원 제시 경로가 중요한 T 세포 자극 방법으로 확인되고 있으며, 만성거부반응을 발생시키는 중요한 면역 기전으로 알려져 있다. 즉 공여자로 MHC class II 분자가 없는 실험 쥐를 이용하여 실험한 결과 (MHC class II가 없으므로 공여자의 항원제시세포는 항원을 제시할 수 없다), 수여자의 CD4+ T 세포가 공여자의 MHC class I 항원과 반응하는 사실로 보면 간접 항원 제시 경로가 존재한다는 사실을 확인할 수 있다.



**Fig. 4.** Pathways of recognition of allogenic MHC molecules and graft rejection.

급성거부반응에서도 간접 항원 제시 통로의 역할이 전혀 없는 것은 아닌 것으로 생각되고 있으며, 일반적으로 간접 항원 제시 통로에 의해 자극된 T 세포의 수는 직접 통로에 의해 자극된 T 세포의 숫자에 비해 1/100-1/1,000 정도 적게 혈중에 존재한다고 알려져 있으므로, 그 반응이 직접 통로에 비해 느리게 낮은 강도로 진행된다. 공여자의 항원 제시세포는 몇 주의 기간이 지나면 동종이식신에서 사라지는 것으로 확인되고 있으나, 최근 발표된 논문을 보면 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)에서도 기억 T 세포 (memory T cell)에 의한 직접 항원 제시 통로가 기여한다는 사실이 확인되었다 (J Am Soc Nephrol 15:1952-1960, 2004)

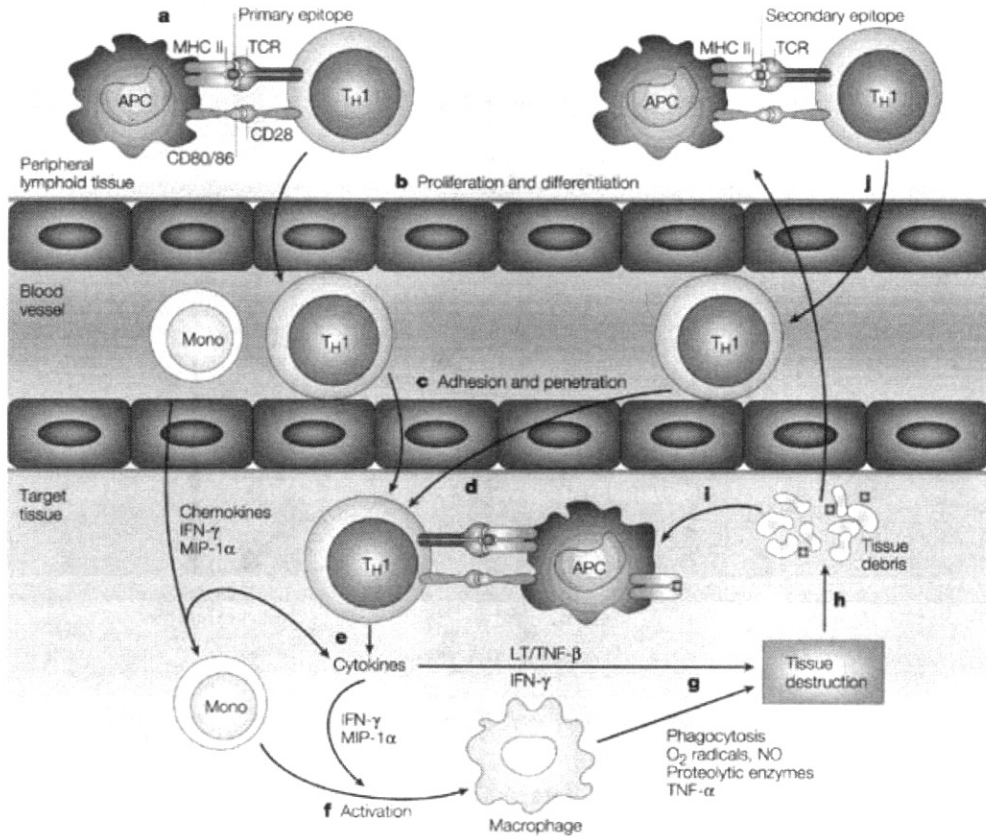
한편 간접 항원 제시과정에 초기에 면역 반응을 주도하던 이종 항원이 수여자의 항원 제시 세포에 섭취된 후 처리되는 과정 속에서 새로운 항원이 면역 반응을 주도하는 현상이 발생할 수 있다. 이를 항원 결정인자의 확산 (epitope spreading)이라고 부른다.

### 7. 항원결정인자의 확산 (epitope spreading)

전형적인 자가 항원 또는 이형항원에 면역 반응은

그 항원 안에 존재하는 하나 또는 두 개의 항원 결정인자 (epitope)에 의해 이루어진다. 항원 결정인자의 확산이라는 개념으로 면역 반응을 이해해 보면, 시간이 지나면서 면역 반응의 특이성은 처음 면역 반응을 주도하였던 항원 결정인자에서 벗어나 숨겨져 있던 항원 결정인자에 의해 면역 반응이 지속적으로 진행할 수 있음을 시사한다 (Fig. 5). 심장이식을 통한 동물 실험의 결과를 보면, 급성거부반응이 시작할 때 T 세포의 반응은 이형 항원의 한가지 우세한 항원 결정인자 (single dominant epitope)에 집중되어 있으나, 시간이 지나 만성거부반응이 진행되는 시기에 T세포의 반응은 이형 항원 안의 다른 항원 결정인자를 향하고 있다. 또한 항원 결정인자의 확산에 따라서 TH2 반응이 시작될 수 있다면 이는 TH1 면역 반응을 제어할 수 있는 면역 관용 (immune tolerance)의 하나로서 중요할 것이다. 또한 일단 항원 결정인자가 확산되는 시기에는 하나의 항원결정인자를 대상으로 한 면역 관용 요법은 실패할 가능성이 높을 것으로 생각된다.

항원 제시 세포가 새로운 항원을 제시하고, 새롭게 제시된 항원 결정인자에 따라서 T 세포가 지속적으로



**Nature Reviews | Immunology**

**Fig. 5. Epitope spreading in autoimmune and virus-induced tissue immunopathology** Presentation of the primary epitope resulting in activation and differentiation of autoreactive TH1 cells. The activated TH1 cells migrate into the target tissue, where they encounter antigen presented by resident APCs. After antigen restimulation, the pathologic TH1 cells release a cascade of chemokines and cytokines, leading to recruitment and activation of additional mononuclear phagocytes, and activated mononuclear cells lead to bystander tissue destruction which produces many new tissue debris. The tissue debris is processed and presented on APCs, leading to activation of a second wave of TH1 cells.

활성화되는 과정이 자가 면역 질환 뿐만이 아니라 만성 동종이식 신장병증 (chronic allograft nephropathy)의 진행에 매우 중요한 면역학적 기전으로 이해되고 있다.

**8. 면역 관용의 유도 (induction of immunological tolerance)**

가장 이상적인 동종이식신의 이식을 성공적으로 이루기 위해서는, 즉 만성 동종이식 거부반응을 막기 위해서는 수여자와 공여자간의 특이적인 면역 관용 (immunological tolerance)을 유도하는 것이 필요하

다 (특이성이란 공여자의 두 번째 이식 장기는 그대로 받아들여지면서 제 3자의 이식 장기는 거부할 수 있음을 의미한다). 이 같은 면역 관용을 유도하는 방법으로는 ① 공여자를 인식할 수 있는 T 세포 클론의 결손 (deletion), ② 면역 조절 T 세포 (regulatory T cell)이나 사이토카인을 이용한 면역 억제, ③ T 세포 무반응 (anergy)의 유도 등등이 알려져 있다. 이들에 대해 간단히 현재까지 밝혀진 몇 가지 내용을 소개하면 다음과 같다. 조절 T 세포는 CD25+CD4+ T 세포로서, 그 표지자로 Foxp3를 가지고 있고, 이식 후 3개월이 지나면 혈중 내에서 검출되기 시작하며, IL-

10 또는 TGF- $\beta$ 를 분비하여 그 효과가 나타난다. 한편 T 세포의 생존인자 (survival factor)로 알려진 IL-15의 단클론 항체 (monoclonal antibody)와 IL-2 단클론 항체를 같이 사용하여 동종 면역 (alloimmune) T 세포를 결손할 수도 있으며, LFA1과 ICAM의 반응을 억제할 수 있는 Efalizumab (humanized IgG1 monoclonal antibody targeting the CD11a chain of LFA1)를 사용한 시도가 시행 중에 있다. 또한 T세포 무반응을 유도하기 위해 협동자극을 차단하는 시도가 있어온 바, Hu5C8 (humanized anti CD154)를 이용한 시도는 혈전색전증 (thromboembolism)의 발생으로 phase I에서 시도가 중단되었으며, CD28-CD80/CD86을 차단하기 위해서 CTLA4Ig (the extracellular portion of CTLA4 fused to the Fc fragment of IgG1) 또는 LEA29Y (second generation of CTLA4Ig)를 사용한 연구가 진행 중이다. 만약 만성 동종이식 신장병증으로 진단된 환자들을 대상으로 면역 관용을 이 시기에서 유도하기 위해 CTLA4나 IL-2 mAb 등을 투여해 본다면 좋은 결과가 나올 것으로 기대된다.

### 9. 서울아산병원의 조직 검사 성적

동종이식신에서 단백뇨가 발생하면 일반적으로 이식신의 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 서울아산병원에서 신이식 수술을 시행받고 경과를 관찰하던 중 단백뇨가 하루 500 mg 이상 검출된 환자 26명을 대상으로 신 조직 검사를 시행한 결과 18명에서 IgA 사구체신염, 6명에서 만성 동종이식 신장병증으로 진단을 받았다 (Clin Transplant 2000). 18명의 IgA 사구체신염 환자 중 1명에서는 만성 동종이식 신장병증이 합병한 것으로 관찰되었으나, 나머지 17명에서는 만성 동종이식 신장병증을 시사하는 소견을 발견하지는 못하였다. 비록 적은 수의 환자이지만 서울아산병원의 경험을 보면 이식신의 기능 소실의 중요한 원인은 우리나라에서 만성 동종이식 신장병증보다는 재발된 혹은 새로 발생한 사구체신염, 특히 IgA 사구체신염이 중요한 이식신 소실의 원인으로 생각된다. 물론 이식신 조직검사의 적응증에 따라서 다른 결론이 유추될 가능성은 있으나, 우리나라에서 이식신의 기능을 잘 유지하기 위해서는 이식신에서 발생한 IgA 사구체신염을 잘 조절할 수 있는 방법이 나름대로 개발되어야 할 것으로 생각된다.

### References

- 1) Azuma H, Chandraker A, Nadeau K, Hancock WW, Carpenter CB, Tilney NL, Sayegh MH: Blockade of T-cell costimulation prevents development of experimental chronic renal allograft rejection. *Proc Natl Acad Sci* **93**(22):12439-12444, 1996
- 2) Chandraker A, Azuma H, Nadeau K, Carpenter CB, Tilney NL, Hancock WW, Sayegh MH: Late blockade of T cell costimulation interrupts progression of experimental chronic allograft rejection. *J Clin Invest* **101**(11):2309-2318, 1998
- 3) Sayegh MH, Turka LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* **338**(25):1813-1821, 1998
- 4) Sayegh MH: Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* **56**(5):1967-1979, 1999
- 5) Lee RS, Yamada K, Houser SL, Womer KL, Maloney ME, Rose HS, Sayegh MH, Madsen JC: Indirect recognition of allopeptides promotes the development of cardiac allograft vasculopathy. *Proc Natl Acad Sci* **98**(6):3276-3281, 2001
- 6) Baker RJ, Hernandez-Fuentes MP, Brookes PA, Chaudhry AN, Cook HT, Lechler RI: Loss of direct and maintenance of indirect alloresponses in renal allograft recipients: implications for the pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *J Immunol* **167**(12):7199-7206, 2001
- 7) Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E: Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* **14**(5):499-504, 2000
- 8) Vanderlugt CL, Miller SD: Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **2**(2):85-95, 2002
- 9) Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Hasegawa A: The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **14**(4):1046-1052, 2003
- 10) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* **349**(24):2326-2333, 2003
- 11) Poggio ED, Clemente M, Riley J, Roddy M, Greenspan NS, Dejeo C, Najafian N, Sayegh

- MH, Hricik DE, Heeger PS : Alloreactivity in renal transplant recipients with and without chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 15 (7):1952-1960, 2004
- 12) Cornell LD, Colvin RB : Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14(3): 229-234, 2005
- 13) Kidney Transplantation : Strategies to prevent organ rejection, Contributions to nephrology Vol. 146, Karger 2005
- 14) Medical Management of Kidney Transplantation ed. by Matthew R. Weir, Lippincott Williams & Wilkins 2005