

만성이식병증 (Chronic Allograft Nephropathy)의 면역 억제 요법

봉생병원 신장내과

김 중 경

환자의 사망으로 이식신이 소실되는 경우를 제외하
면 후기 이식신 소실의 가장 많은 원인은 만성이식신
병증이다. 1980년대 cyclosporine이 장기이식에 도입
된 이 후 이식신의 단기생존율은 괄목할 만큼 향상되
었으나 그 만큼의 이식신 장기 생존율의 향상은 이루
지 못 했다. 이식신 소실의 가장 많은 빈도를 차지하
는 만성거부반응의 해결은 많은 노력에도 불구하고
아직 그 해결책을 찾지 못하고 있다.

만성이식신병증의 정의

만성이식신병증이란 면역학적 또는 비 면역학적 원
인으로 인해 이식신의 점차적 기능 소실을 보이는 임
상적 증후군을 이르며 병리학 적으로는 간질의 섬유
화, 사구체 경화, 세뇨관의 위축, 동맥 혈관 내벽의 섬
유성 비후를 보인다.

만성이식신병증의 병인

그 병태생리가 아직 선명히 밝혀진 것은 없지만 초
기 감작된 면역반응 (alloimmune response)은 HLA
항원 일치에 정도에 따라서, 급성거부반응의 정도 및
횟수에 따라 만성거부반응을 유발한다는 것은 여러
동물 실험을 통하여 증명되었다. 이러한 면역반응이
inflammatory cascade를 자극하여 각종 사이토카인,
성장 호르몬 분비, 평활근 세포의 증식을 통하여 혈관
벽 비후와 실질의 섬유화를 초래한다. 그러나 면역학
적 거부반응 외에도 장기 허혈 손상, 사구체의 괴어
과, CMV 감염을 포함한 감염, 고혈압, 고지혈증,
calcineurin inhibitor (CNI) 독성, 재발성 사구체 신
염 등의 위험인자가 단독 또는 연합으로 이식신 기능
부전을 보이며 비가역적인 병리학적 변화를 보이게
된다 (Table 1)^{1, 2).}

만성이식병증의 예방 및 치료

만성이식병증의 발생을 차단하고 만성병증을 회복
시키는 약제는 현재까지 개발되지 못하였다. Rapa-
mycin과 mycophenolate mofetil (MMF)은 실험적
연구에서 이식신 생존율을 증가시키고 만성이식신병
증으로의 진행을 억제한다는 연구가 있다^{3).} 현재까지
의 만성이식병증의 치료의 방향은 회복을 목적으로
한다고 하기보다는 만성이식신병증을 유발할 수 있는
위험 요인을 제거하면서 신독성이 적은 면역 억제제
를 병합 투여해야 할 것으로 생각된다. 이식 초기 강
력한 면역억제제의 유도도 CNI의 용량을 줄여서 신
장이식의 성적을 높였다는 보고가 있는가 하면 이식
안정기에 CNI의 감량과 중단으로 신기능 개선을 이
루었다는 연구들이 있다^{4-6).}

1. calcineurin inhibitor (CNI)

Cyclosporine, tacrolimus 같은 CNI는 현재 장기
이식 면역억제제의 근간을 이루고 있는 면역억제제이
나 신독성이 있고 점진적인 신기능 소실의 원인이 된

Table 1. Risk Factors for Chronic Rejection

I. Immunological
MHC-incompatibility
T lymphocyte activation
Monocyte/macrophage activation
II. Non-immunological Risk Factors
Ischemia/reperfusion damage
Hyperlipidemia
Hypertension
Reduced renal mass & hyperfiltration
CMV infection
Obesity/metabolic syndrome
Mechanical/surgical manipulation

다는 많은 보고들이 있다. CNI는 혈관 수축과 신장 혈류 감소를 일으켜 고혈압을 유발하고 신독성을 나타내며 이는 용량 의존적이며 가역적이다. 결국 장기간 CNI에 노출될 때 이식 후 수개월 또는 수년에 걸쳐 만성이식신병증을 유발할 수 있다. CNI의 신독성은 성장인자의 분비를 촉진시키고 TGF- β 같은 싸이토카인을 증가시켜 세포외 기질을 침착시키고 혈관 내막의 증식을 촉진하여 비가역적인 병리 변화에까지 이르게 된다. 우수한 면역억제제이나 만성이식병증의 관점에서 보면 가능한 한 적은 용량의 투여가 권장되며 신독성이 적은 다른 면역억제제로의 대체 투여가 시도되고 있다.

2. m-TOR (mammalian Target of Rapamycin)

Tacrolimus와 구조적으로 유사한 rapamycin은 흙에서 발견된 actinomyces에서 분리된 macrocyclic triantibiotic이다. Rapamycin이 tacrolimus와 결합하는 FKBP25와 결합하는 것이 밝혀졌지만 T 림프구 cytokine gene expression을 차단하지 않고 IL-2 receptor에 전사되는 신호전달을 차단하여 면역억제 효과를 나타낸다. 따라서 calcineurin을 차단하여 면역억제 효과를 나타내는 CNI와 달리 mTOR에 결합하여 작용을 나타내어 mTOR이라고 불린다. Rapamycin은 cyclosporine과 같이 심장이식과 신장이식의 동물 실험에서 사용한 결과 두 약제가 서로 상승작용이 있는 것이 밝혀졌다. 현재 cyclosporine과 rapamycin의 병합투여가 연구되고 있으며 서구에서는 임상에서 적용되기 시작하고 있다. Rapamycin은 CNI와 병용 투여 시에 적어도 CNI의 용량을 줄일 수 있을 뿐 아니라 CNI를 대체 할 수 있는 약제 가능성이 있는 것으로 기대되고 있다. Rapamycin이 CNI의 면역억제 효과와 차별되는 것은 anti-proliferative 효과가 있어⁷⁾ 만성거부반응의 병리소견인 평활근 세포와 혈관내피세포의 증식으로 인한 혈관 손상이 rapamycin으로 차단 될 수 있다는 동물실험 결과를 보고하고 있다. 임상에서는 CNI가 가지고 있는 신독성을 줄이기 위해 rapamycin 투여와 함께 저용량의 CNI를 투여하면 만성이식병증의 빈도를 줄일 수 있을 것으로 기대되고 있다⁸⁾. 부작용으로는 혈소판 감소나 고지혈증을 유발하며 wound healing을 지연시키는 효과가 있어 당뇨병환자나 비만 환자에서 투여할 때 예의 주시하도록

권하고 있다. 최근에는 라파마이신의 분자기를 변경한 Everolimus (Certican)가 임상에 도입되어 임상시험 중에 있다.

3. MMF

MMF는 강력한 nucleoside synthesis inhibitor로써 cyclosporine과 steroid와 병합 투여했을 때 이식 후 6 개월에 좋은 이식신 성적을 보고하였다. 이 연구 결과는 신독성을 보이는 cyclosporine을 감량 투여할 수 있는 기회를 제공하여 cyclosporine의 신독성과 고혈압, 고지혈증, 당뇨 등의 합병증을 줄일 수 있었다. 임상적으로도 MMF를 동시 투여하며 CNI의 감량 또는 withdrawal을 시도하게 하였다. 그러나 아직 이식 초기 단계부터 CNI의 중단이나 감량은 안전하다고 할 수 없으며 이식신 수명에도 직접적인 영향을 미칠 수도 있다는 우려가 있다. MMF를 중심으로 CNI를 중단하거나 저용량을 투여하기 위해서는 수술 후 경과된 시점이 중요 할 것이다. 급성거부반응을 경험하지 않은 생체이식나 HLA 일치도가 좋은 경우를 선택하여 수술 후 6개월 이 후 완만한 면역반응이 나타나는 적응 후 시기 (post-adaptation period)에 시도되고 있다. 몇몇 연구에서는 CNI를 제외한 MMF와 rapamycin, steroid의 병합 요법으로 CNI를 포함한 병합 요법과 비교하여 동등한 결과를 얻었다고 보고하고 있다. 결과적으로 동물 실험에서 MMF가 평활근 세포의 성장을 억제하여 만성이식병증에서 보이는 혈관벽 비후를 줄인다는 보고도 있지만 임상적 연구에서 보인 결과는 MMF 단독의 만성이식병증의 억제 효과라고 보기보다는 CNI의 감량 투여로 인한 이차적인 효과로 생각된다⁹⁻¹¹⁾.

4. 개발 중인 약제

동물실험에서 angiopeptin (somatostatin lanreotide analogue peptides)를 투여하여 평활근 세포 성장을 억제하고 혈관 내피 세포의 성장을 둔화시킨다는 보고가 있다¹²⁾.

5. 보조 치료

만성이식신병증의 예방은 면역억제제의 투여 뿐만 아니라 만성이식병증의 위험 요인을 배제하고 치료하는 것이 중요하다. Converting enzyme inhibitor

Table 2. Current Approaches to Therapy for Chronic Allograft Nephropathy

Prophylactic intervention	Therapeutic strategies
Optimization of HLA match	ACE-I or ARB therapy Treatment of hyperfiltration Reduction of proteinuria
Blood transfusion effect	CCB therapy
Donor specific transfusion	Treatment of HTN
Avoidance of sensitization	Possible prevention of CsA toxicity
Reduction of acute rejection episodes	HMG-CoA reductase inhibitors
Impact of microemulsion vs standard CsA	Reduction of lipids
Impact of tacrolimus vs CsA	Inhibition of NK cell activity?
Impact of MMF vs azathioprine	Enhanced CsA absorption?
Role of sirolimus	
Nephron undersupply	Treatment of CMV infection
Donor/recipient age matching	
Donor/recipient weight matching	
Double kidney transplants	
Renal injury	
Optimization of brain dead donor	
Minimization of cold ischemia time	
Standard vs laparoscopic donor nephrectomy	

(CEI)나 angiotensin receptor blocker (ARB)는 당뇨병성 신증의 진행을 억제시킬 뿐 아니라 전신적 혹은 사구체 감압 효과와 단백뇨를 감소시켜 신장 보호 효과를 나타낸다. 이는 TGF- β , endothelin을 감소시키고 안지오텐신 II에 의한 혈관의 염증반응을 억제하여 calcineurin 매개 염증 반응을 조절한다고 알려져 있다. 그러나 신이식 환자에서 이 약제의 실제 임상보고는 많지 않다. 주의 할 점은 신이식 환자에서 신동맥 협착 환자에서 급성 신부전의 위험성을 기억해야 할 것이다¹³⁻¹⁵⁾.

결 론

만성이식병증의 치료는 연구 중이나 그 해법이 없다고 할 것은 아니다. 위험 요인들을 배제하고 CNI를 감량하며 MMF 또는 rapamycin을 병용 투여하는 것이 현재까지 제시된 유일한 방법으로 여겨진다 (Table 2). 미래에는 수혜자에서 이식 장기에 대한 면역관용(immunological tolerance)상태를 유도할 수 있는 약제를 개발하여 만성이식신병증의 해법을 제시하기를 기대해본다.

참 고 문 헌

- 1) Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ: Chronic renal allograft rejection; Immunological and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* **49**: 518-524, 1996
- 2) Joosten SA, Kooten CV, Paul LC: Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transplant Int* **16**: 137-145, 2003
- 3) Raisanen-Sokolowski A, Myllarniemi M, Hayry P: Effect of mycophenolate mofetil on allograft arteriosclerosis (chronic rejection). *Transplant Proc* **26**:3225, 1994
- 4) Flechner SM: Minimizing calcineurin inhibitor drugs in renal transplantation. *Transplant Proc* **35**(S3A):118s-121s, 2003
- 5) Sayegh MH: Who do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* **56**(6):1967-1979, 1999
- 6) Denton MD, Magee CC, Sayegh MH: Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* **353**(9158):1083-1091, 1999
- 7) Lutz J, Zou H, Liu S, Antus B, Heemann U: Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* **76**: 508-515, 2003
- 8) Oberbauer R, Kreis H, Johnson RWG, Mota A,

- Claesson K, Ruiz JC, Wilczek H, Jamieson N, et al.: Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the rapamune maintenance regimen study. *Transplantation* **76**:364-370, 2003
- 9) Merville P, Berge F, Deminiere C, et al.: Lower incidence of chronic Allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* **4**:1767-1775, 2004
- 10) Francois H, Durrbach A, Amor M, et al.: The long-term effect of switching from cyclosporin A to mycophenolate mofetil in chronic renal graft dysfunction compared with conventional management. *Nephrol Dial Transplant* **18**:1909-1916, 2003
- 11) Gonzalez MM, Seron D, Garcia DM, et al.: Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patient with chronic allograft nephropathy. A follow up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft Nephropathy. *Transplantation* **77**:215-220, 2004
- 12) Häyry P, Isoniemi E, Yilmaz S, et al.: Chronic allograft rejection, in principles and practice of renal transplantation, edited by Kahan BD, Ponticelli C, London, Martin Dunitz Ltd, 2000, p501
- 13) Indigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescos M, et al.: Effect of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF- β (1) plasma levels in a cross over trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* **12**:833-837, 2001
- 14) Lin J, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD, Cohen DJ, Radhakrishhan J: Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* **73**:783-788, 2002
- 15) Baczkowska T, Perkowska-Ptasinska A, Sadowska A, et al.: Serum TGF-B correlates with chronic histological lesions in protocol biopsies of kidney allograft recipients. *Transplant Proc* **37**:773-775, 2005