

생물학적 제제를 이용한 면역억제요법

울산대학교 의과대학 내과학교실

이종수 · 박종하 · 정현철

Utility of Biological Immunosuppressants in Kidney Transplantation

Jong Soo Lee, Jongha Park, Hyun Chul Chung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, University of Ulsan, Ulsan, Korea

요 약

근래에 새롭게 개발된 화학적 면역억제제들의 사용으로 탁월한 단기간의 이식 후 성적향상을 이루었다. 그러나 이러한 성과를 거둔 면역억제제들은 과도한 면역억제로 인한 감염, 암의 발병과 같은 부작용 뿐 아니라, 지질대사 장애, 고혈압, 신독성과 같은 비면역성 부작용을 가지고 있어 장기간의 이식성적은 여전히 답보 상태에 있다. 이러한 배경에서 이식 후 장기간 성적 향상을 위해 기존의 화학적 면역억제제 투여를 대체하거나 최소화 하고 궁극적으로 이식편 면역관용을 유도할 수 있는 제제로서 생물학적 면역억제제가 대두되었다.

생물학적 면역억제제는 인간의 면역조직으로 면역된 이종동물의 항혈청이나 잡종세포 (hybridoma)로부터 얻어진 항체들이나 분자, 유전자 공학 기술을 이용해서 만든 융합단백질들이다. 동종면역반응의 주된 역할을 하는 T세포의 활성화 기전들이 지속적으로 밝혀짐에 따라 세포표면 단백질을 표적으로 하는 다양한 단클론 항체, 융합 단백질들이 개발되었다. Belatacept와 같은 일부 제제는 초기 임상연구들에서 좋은 결과를 보여주고 있으나 대부분은 임상 전 실험단계 중에 있다. 한편 기존에 개발된 생물학적 면역억제제들 중 일부 제제들도 최근의 임상연구들에서 독성 면역억제제의 사용을 줄일 수 있는 가능성을 보여주었다. 이러한 소견들은 생물학적 면역억제제들을 이용한 적절한 면역억제 프로토콜의 구성으로 신이식 환자의 면역억제 치료의 새로운 장을 열 수 있는 가능성을 확인한 것이다.

서 론

신이식 분야에서 급성거부반응의 예방과 단기간의 이식편 생존율의 향상은 뚜렷한 성장을 보였으나, 이러한 성공은 장기간의 이식편 생존율 향상으로 연결되지 못했다. 역설적이게도 이러한 단기간의 성공적인 성적에 큰 역할을 했던 칼시뉴린 억제제는 후기 이식신 기능 소실과 일반인구에 비해 신이식 환자의 높은 사망률과 관계가 있다¹⁾. 칼시뉴린 억제제는 혈압, 지질대사, 당대사에 미치는 부정적인 영향으로 인해 신이식 환자의 가장 흔한 사망원인인 심혈관 질환의 발병의 빈도를 높이고²⁾, 신독성이 있어 생존하는 환자들의 가장 흔한 후기 이식편 소실의 원인이 되는 만성 이식편 신병증 (chronic allograft nephropathy: CAN)을 야기한다³⁾. 칼시뉴린 억제제와 함께 신이식 면역억제요법으로 사용되는 스테로이드 제제는 역시 그 부작용으로 신이식환자의 높은 질병이환율과 사망률을 야기한다. 신이식 환자에서 면역억제 요법의 새로운 개념은 신독성 약제 (칼시뉴린 억제제)와 심혈관 부작용을 유발하는 약제 (칼시뉴린 억제제, 스테로이드 제제)를 포함시키지 않는 면역억제 요법으로 후기 결과를 향상시킬 방법들을 모색하는 것이다. 또한 장기간의 면역억제제 투여로 감염과 악성종양의 발병을 피할 수 있는 보다 선택적인 면역억제제를 이용한 이식편 면역관용의 유도는 이식 면역억제 요법의 궁극적인 목표이다. 근래에 이러한 목적을 위해 다양한 약제들이 개발되어 왔는데, 특히 생물학적제제들 즉 단클론 항체, 다클론 항체, 면역글로불린 융합 단백질들은 현재 실험적 단계에서 일부 임상적으로 적용되

어 이러한 목표를 달성 할 수 있을 것으로 기대를 갖게 했다.

1. 생물학적 면역억제제의 발전

장기 이식에서 항체를 이용한 면역억제 요법은 1967년 Monaco 등이 토끼의 항혈청을 이용해 신이식 수혜자의 급성 거부반응을 예방하는데 임상에서 처음으로 시도함으로써 다클론 항입과구 혈청이 급성 거부반응의 치료적 수단으로 대두되었다⁴⁾. 그러나 다클론 항체는 다양한 세포들의 표면 항원을 표적으로 하는 교차반응으로 인하여 백혈구 감소증과 혈소판 감소증과 같은 원하지 않는 부작용을 유발하였다. 1975년 Kohler과 Milstein에 의해 개발된 잡종세포 (hybridoma)를 이용해 단클론 항체가 생산될 수 있었고, 단클론 항체는 표적 특이성과 예측할 수 있는 생물학적 특성으로 이식환자의 면역치료로 보다 용이하게 적용될 수 있었다. 이식편 거부반응의 치료와 예방에 처음으로 도입된 단클론 항체는 T세포 수용체 (T cell receptor: TCR)의 신호전달과 관련된 CD3를 표적으로 하는 생쥐 항체인 OKT3였다⁵⁾. 그러나 이종 항원결정기 (xenoiditype)로 인한 여러 부작용들로 인해 임상적으로 널리 적용되는데 한계를 보였다.

근래에 분자, 유전공학의 발달에 힘입어서 인간화 (humanized) 혹은 혼합형 (chimeric) 단클론 항체가 개발되어 이종 항원결정기로 인한 제한들을 극복할 수 있었고, 또한 표적 항원에 대한 특이성을 높임으로써 보다 선택적인 면역억제 효과를 얻을 수 있었다. 생물학적 면역억제제로서 항체 제제들은 작용기전에 따라 면역세포를 고갈시키는 고갈성 항체 (depleting antibody)와 세포고갈은 일으키지 않고 T세포의 활성화에 관계된 신호를 차단하는 비고갈성 항체 (nodepleting antibody)로 분류할 수 있다. 항체 제제들은 일반적으로 도입 면역요법 (induction therapy), 급성 거부반응의 치료로 적용되어 왔다. 또한 항체 제제들 외에 인간의 면역글로블린을 T세포의 활성화와 관계된 특정 세포표면 단백질과 융합시킨 융합 단백질 (fusion protein)들이 생물학적 면역억제제로 근래에 개발되었다. 이러한 다양한 새로운 생물학적 면역억제제들 중 현재 일부만이 임상연구에서 효과와 안정성이 증명되었고, 많은 제제들은 아직 임상 전 단계의 연구 중에 있다. 이러한 새로운 제제들은 도입요법 혹은 거부반응 치료제로써 뿐 아니라 유지 면역요법 제제, 허혈-재관류 손상 (ischemia-reperfusion injury)의 예방과 공여자 특이 반응을 유도할 수 있는 제제로서 기대를 모으고 있다.

2. 기존의 생물학적 면역억제제

1) OKT3

생쥐에서 추출된 OKT3는 세포 고갈성 단클론 항체로 급성거부반응의 치료제로서⁶⁾ 각광을 받았다. 그러나 초기의 성공적인 성적에도 불구하고 수반되는 부작용 (cytokine release syndrome, 감염의 빈도 증가)과 반복적인 투여에 의한 항이종 항원기 (antixenoiditype)에 대한 항체의 출현으로 효과가 감소되는 현상으로 사용빈도가 감소하게 되었다. 최근에 인간화와 함께 비특이적 활성화를 감소시킨 항 CD3항체들이 개발되어 싸이토키인 유리증후군과 같은 문제 없이 T세포의 고갈을 일으키는 결과를 나타낸 제1상 임상 연구들이 있었다^{7, 8)}. 이 새로운 항체들의 도입 요법 제제로서의 효용성 여부를 판단하기 위한 임상연구들이 현재 진행 중에 있다.

2) 다클론 항체 조합제

항입과구 다클론 항체 조합제들은 인간의 입과 조직으로 면역된 말이나 토끼의 혈청에서 추출할 수 있다. 다클론 항체 조합제들은 T세포의 고갈을 유도하여 면역도입 요법과 급성 거부반응의 치료에 적용되었다. 1970년대 이후 ALG (antilymphoblast serum)와 ATG (antithymocyte globulin)가 장기이식치료를 시도되었는데, 근래에 사용되고 있는 다클론 항체는 ATG 이다. 말의 혈청에서 추출한 ATGAM은 최근에는 인간의 입과조직으로 면역된 토끼에서 추출한 좀더 강력한 제제인 thymoglobulin (ATG-R, ATG-F)으로 대체되고 있는 실정이다⁹⁾. 다클론 항체 제제들의 치료제로서 면역학적 기전은 확실치 않지만, 다양한 T세포 표면단백을 표적으로 하는 세포독성 항체에 의해 T세포가 용해되거나 혹은 세망내피계에 의해 제거될 것으로 생각되고 있다. 또한 다양한 표적항원에 대한 반응으로 T세포고갈 외에 동시자극 차단과 부착분자의 조절에 의한 기전으로 동종면역반응을 억제 할 것으로 제안되고 있다¹⁰⁻¹²⁾. Thymoglobulin의 투여로 지속적인 저립프구증이 일어나고, CD4세포들의 감소는 수년간 지속될 수 있다¹³⁾. 현재까지 대부분의 임상적 적용은 다른 표준 유지면역요법에 다클론 항체제제를 도입 요법으로 하는 순차적 4제 도입요법 (quadruple sequential induction therapy)으로 하였는데, 급성 거부반응률을 감소시켰지만 높은 감염 이환율로 안정

성에 관한 문제가 제기되었다^{14, 15)}. 다클론 항체의 강력한 CD4세포 고갈효과와 세포표면 물질의 조절 작용을 고려해서 최근에 ATG-R의 도입 요법 후 가능한 최소 용량의 단일 면역억제제 유지요법으로 표준 면역억제 요법과 비교할만한 이식편과 환자 생존율을 보였던 예비 연구가 있었다^{16, 17)}. 이러한 결과를 토대로 다클론 항체에 의한 도입 요법은 단지 면역 억제 요법의 보조 수단이 아니라, 면역유지 요법을 최소화함으로써 장기간 표준용량의 유지 면역억제제를 투여함으로써 나타나는 부작용을 줄일 수 있는 방법으로 고려 될 수 있다.

3) 항CD25 단클론 항체

IL-2 수용체의 α 아단위 (CD25)에 특이적인 단클론 항체는 고형장기 이식에서 처음으로 성공적으로 적용된 인간화 항체이다¹⁸⁾. Daclizumab와 basiliximab는 도입 요법제제로 근래에 널리 사용되고 있는 제제이다. 인간화 (daclizumab) 혹은 혼합화 (basiliximab)를 통하여 이종항체 출현에 의한 약물제거율을 줄이고, 생쥐, 토끼 혹은 말과 같은 이종동물의 단백질에 의해 야기되는 혈청병 (serum sickness)을 예방하며 다클론 항체에서 나타나는 교차반응에 의한 다양한 표적세포들에 대한 작용이 아닌 표적특이 반응을 나타낸다. 본 제제들은 활성화된 T세포의 IL-2수용체에 특이적으로 반응하여 선택적 면역억제 효과를 기대하도록 하였다. 비교대상 항체로 작용기전은 IL-2와 CD25의 공간적 결합을 억제하는 것이다¹⁸⁾. 또한 활성화된 T세포들을 소멸시키는 고유한 작용은 없지만, 이들 세포들의 손상을 촉진할 것으로도 추정되고 있다¹⁹⁾. Daclizumab와 basiliximab는 양 제제 모두 스테로이드 도입 요법치료를 한 군과 비교해 낮은 급성 거부반응률을 보여주었다^{20, 21)}. 그러나 Cyclosporin A (CsA) Mycophenolate mofetil (MMF), 스테로이드 유지요법과 ATGAM²²⁾ 혹은 ATG-R^{23, 24)}로 도입요법 치료를 한군들과 basiliximab 투여를 비교한 최근의 연구들에서는 그 효과에서 차이가 없었다. 한편 Daclizumab 도입 요법으로 스테로이드를 포함하지 않는 면역억제 유지요법을 성공적으로 적용시킬 수 있었다²⁵⁾. 칼시뉴린 억제제를 포함시키지 않고 Basiliximab와 함께 MMF를 투여한 면역억제 요법 치료의 결과는 만족스럽지 못하였다²⁶⁾. 조직생검으로 확인된 급성거부 반응이 환자의 53%에서 나타났고, 62%환자에서 칼시뉴린 억제제를 추가하였다²⁶⁾. 그러나 Basiliximab, MMF, 스테로이드에 sirolimus를 추가한 다른 연구에서는 훨씬 낮은 급성 거부반응률 (6.4%)을 관찰할 수 있었다²⁷⁾. 항CD25 항체와 병용하여 칼시뉴린 억제제의 용량을 50%감소시켰을 때 거부반응의 위험을 증가시키지 않았고, 칼시뉴린 억제제의 투여량이 적을수록 더 좋은 신기능을 유지할 수 있었다²⁸⁾. Daclizumab 유도 후 MMF, 스테로이드 유지요법은 칼시뉴린을 완전히 중단하기는 어려웠지만 저용량으로 유지하여 좋은 신기능을 유지시킬 수 있었다²⁹⁾. 이러한 결과들은 항CD25항체를 포함하는 면역 억제요법은 칼시뉴린 억제제를 전혀 포함하지 않는 프로토콜을 구성하기는 어려웠지만, 그 용량을 줄일 수 있었고, 스테로이드를 포함시키지 않는 프로토콜의 구성 가능성을 확인하는 것이었다.

2. 새로운 생물학적 면역억제제

1) 항 CD52 항체

CD52 수용체는 B세포, T세포, 단핵구, 거대식세포, 자연살해세포에 존재하는 막성 당단백질이다. 항CD52 백서 IgM 단클론 항체인 Campath-1은 보체 의존성 세포용해과정을 통해 장기간의 심한 임파구의 고갈을 야기한다. Alemtuzumab (Campath-1H)은 항CD52 인간화 단클론 항체로서 처음에는 B세포 만성 임파구성 백혈병의 치료로 사용되었다³⁰⁾. Campath-1H는 1998년 Calne 등에 의해 13명의 신이식 수혜자의 면역억제 도입 요법으로 처음 사용되었다³¹⁾. Campath-1H는 동종 반응성 T세포를 고갈시켜 면역계를 재편함으로써 이식환자에서 이식편 면역관용의 유도를 기대하게 하였다. Campath-1H 도입 요법치료 후 저용량의 tacrolimus 유지 요법으로 치료한 군에서 CD4CD25 면역 조절 T세포 (regulatory T cell: Treg)가 다른 군에 비해서 많이 나타나거나³²⁾, sirolimus를 Campath-1H의 도입 요법과 병용했을 때, 공여자 특이 면역반응 저하 소견이 초래되는 것을 보고하였다³³⁾. 그러나 다른 연구에서는 Campath-1H에 의해 심한 림프구 저하가 유도된 환자들에서 주로 나타나는 T세포들은 세포 독성 기억세포들의 표현형을 나타내었고 Treg 세포들의 확장을 객관적으로 관찰 할 수 없었던 상반된 결과를 보고하였다³⁴⁾. 이러한 소견들을 종합하면 장기이식에서 Campath-1H의 사용은 면역관용을 유도하기 위하기 보다는 유지 면역 억제제를 줄일 수 있는 것에 그 목적을 두는 것이 현실적으로 타당하다 할 수 있겠다. Calne 등의 연구에 의하면 31명의 뇌사자 공여 신장이식 수혜자에서 Campath-1H는 저용량 CsA 면역억제제 유지요법으로 거부반응의 빈도가 증가하지 않았고, 또한 초기의 현저한 순환 임파구 감소가 있었음에도 다른 연구들에 비해 기회감염의 발병이 높지 않았다³⁵⁾.

이러한 소견은 Campath-1H의 사용으로 CsA의 용량감소 혹은 스테로이드 투여 중단의 가능성을 확인할 수 있는 것이다. 현재까지의 연구는 대부분 단일기관에 의한 것이었고, Campath-1H의 의한 유도 요법이 항CD25항체나 thymoglobulin에 의한 치

료보다 더 우월하다는 객관적인 결과는 없는 상태이다. 향후 전향적인 연구들이 장기간의 T세포 고갈을 일으키는 이 제제의 안정성과 효과에 대한 결론을 제공할 것이다.

소수의 환자들이기는 하지만 Campath-1H는 스테로이드와 thymoglobulin 혹은 OKT3에 저항성을 보이는 급성거부반응의 치료에 효과적인 것으로 관찰되었는데, 높은 감염률^{36, 37)} 항급성거부반응의 치료제로서는 그 효용성이 의문시 되고 있다.

2) 항 CD20 단클론 항체

스테로이드 저항성 급성 거부반응이 있는 신이식 환자에서 CD20양성 lymphocytes가 고 농도로 존재하는 소견이 관찰되었다³⁸⁾. Rituximab는 고친화성 항CD20 단클론 항체로 보체결합을 통한 B 임파구의 고갈을 유도하여 체액성 거부반응의 치료제로 시도되었다. Becker 등은 단일 용량의 rituximab투여를 혈장교환술과 thymoglobulin투여와 병용해서 27명의 조직 생검으로 증명된 스테로이드 저항성 거부반응에서 24명이 치료 전 신기능을 회복하는 효과를 보여주었다³⁸⁾. B세포 증식을 억제하는 rituximab의 작용은 ABO 부적합 신이식이나 높게 감각된 환자에서의 신이식에서 다른 방법들과 병용하여 효과를 보였지만 모두 소규모의 연구였다^{39, 40)}. 한편 신이식 후 발생하는 임파구 증식성 질환에서 (lymphoproliferative disorder)에서 치료효과를 기대 하도록 했다⁴¹⁾.

3) 동시자극자 차단제

T 세포의 활성화가 완전히 이루어지기 위해서는 TCR을 통한 항원특이적 신호 (제1신호) 외에도 동시자극신호 (제2신호)가 필요하다. 동시자극신호 없이 TCR이 활성화 되면 T세포의 무반응 혹은 세포고사가 일어나 특이 항원 면역관용을 유도할 수 있는 이론적 토대를 발견하였다⁴²⁾.

현재 수많은 동시 자극경로들이 밝혀져 왔는데, 이들 중 몇몇 수용체와 배위자들을 표적으로 하는 단클론 항체와 수용체 융합 단백질들이 장기이식 면역치료제로 연구되어 왔으며, 특히 CD28-CD80/CD87 경로, CD154-CD40경로를 차단하는 시도들이 활발히 연구되어 왔다.

CD28 동시자극경로 차단제로는 CTLA4의 세포외 영역 (extracellular domain)과 사람의 IgG1의 Fc를 결합시킨 CTLA4-Ig 융합단백질이 개발되었다⁴³⁾. CTLA4-Ig 는 CD28과 상경적으로 항원제시 세포에서 발현되는 CD80과 CD86에 결합하여 T 세포의 동시자극신호를 차단한다. 1세대 CTLA4-Ig인 abetacept는 건선과 류마티스양 관절염과 같이 T세포에 의해 매개되는 자가면역질환을 치료하는데 효과적이었지만^{43, 44)} 장기 이식에서는 그 효과가 미미하였다⁴⁵⁾. 이는 CTLA4-Ig가 상대적으로 CD86에 대한 낮은 결합력으로 기인할 것으로 생각되어 이를 극복할 수 있는 2세대 CTLA4-Ig의 개발을 고려하게 되었다. LEA29Y (belatacept)는 CTLA4-Ig의 104번째 아미노산인 leucine이 glutamate로 치환되고 (L104E), 29번째 아미노산인 alanine이 tylosine으로 치환된 (A29Y) 돌연변이체로, 1세대 CTLA4-Ig인 abetacept와 비교해 CD86에 대한 결합력은 4배, CD80에 대한 결합력은 2배 증가되었으며 시험관에서 T 세포 활성화 억제력은 10배 증가되었다⁴⁶⁾. Belatacept는 신이식 환자의 도입 치료가 아닌 유지 요법제로 적용되었다. 218명의 첫 신이식 환자를 대상으로 하는 2상 임상연구는 기본적으로 baxilimab 도입 요법 후 표준 MMF와 스테로이드치료를 하면서 고용량 혹은 저용량 belatacept, 투여군과 표준 용량의 CsA 투여군을 비교하였다⁴⁷⁾. Belatacept 투여군들은 신장 이식 후 6개월 시점에서 CsA투여 군과 유사한 정도의 급성거부반응을 보여주었다⁴⁷⁾.

또한 12 개월 시점에서 belatacept 투여군에서 CsA 투여군 보다 사구체 여과율이 유의하고 높았고 조직생검에서 CAN의 빈도가 낮게 나타났으며, 고지혈증, 고혈압, 당뇨와 같은 대사장애와 심혈관 질환의 위험이 더 낮게 나타나는 경향을 보였다. 현재 belatacept에 대해서는 표준 공여자 혹은 expanded-criteria donor (ECD)에 의한 신이식 환자들을 대상으로 하는 3상의 임상연구가 진행 중이며, Immune Tolerance Network의 지원하에 sirolimus와 병용하여 생체 신이식 환자들을 대상으로 면역관용 유도를 위한 임상연구가 계획 중이다.

항CD154 단클론 항체에 의한 CD154-CD40 동시자극 경로차단은 영장류 실험에서 인상적인 결과를 얻었다. 1상 신이식 임상연구에서 인간화 항CD 154 단클론 항체인 Hu5C8은 단기간의 스테로이드 투여 (2주)와 MMF를 병용하여 투여되었는데, 치명적인 혈전 색전증이 발생하는 합병증으로 조기에 중단되었다. 혈전 유발은 CD154 항원기의 차이에 따른 것이 아닌 CD154항체의 공통적인 현상으로 간주되어 CD154를 표적으로 하는 치료적 시도는 당분간 중단 될 것으로 생각되고 있다. CD40/CD154경로 차단의 안전한 다른 대안으로 CD40을 표적으로 하는 항체의 개발이 시도되고 있다⁴⁸⁾.

현재까지 수많은 동시자극 경로가 계속 발견되고 있으며 동시자극 경로의 각각의 고유기능이나 상호작용은 완전히 밝혀져 있지 만, 동시자극 경로는 장기이식 면역억제 개발에 있어서 매력적인 표적이다. 동시자극 차단 제제를 면역관용을 유도하는 도구로서 보다는 칼시뉴린 억제제를 대체할 수 있는 유지 면역억제제로서 도입될 가능성을 belatacept의 2상 신이식 임상연구에서 확인하

였다. 효과적이고 안전한 동시자극 차단제들을 개발 함으로써 복수의 동시자극 경로들을 동시에 차단할 수 있게 되면 이식편 면역 관용을 유도할 수 있는 수준으로 까지 희망을 높일 수 있을 것이다.

4) 세포간 부착분자 표적 항체

LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1)은 부착분자 물질로서 ICAM (intercellular adhesion molecule)과의 상호작용으로 백혈구의 trafficking, MHC-TCR복합체의 안정화, 그리고 동시자극을 제공하여 초기 T세포 활성화에 중요한 역할을 한다. LFA-1은 α 사슬 (CD11a)과 β 사슬 (CD18)로 구성된다. 생쥐 항LFA-1 항체인 odulimomab는 사체 신이식에서 항임파구 치료에 필적할만한 치료효과와 안정성을 보였으며⁴⁹⁾, CD11a를 표적으로 하는 인간화 IgG1 비고갈성 단클론 항체인 efalizumab이 개발되었다. 최근의 용량결정을 위한 2상 임상연구에서 저용량 (0.5 mg/kg)의 efalizumab 혹은 고용량 (2mg/kg)을 1주 간격으로 총 12주간 투여하면서, 표준용량의 CsA, MMF, 스테로이드 유지요법 혹은 저용량의 CsA, sirolimus, 스테로이드유지요법을 했을 때 이식 후 6개월 시점에서 환자 생존율 97%, 이식신 생존률 95%의 결과를 보였고, 11%의 환자에서 조직생검으로 확인된 급성 거부반응이 있었다⁵⁰⁾. 한편 고용량의 efalizumab와 표준용량의 CsA를 투여 받았던 환자의 30% (10명 중 3명)에서 이식 후 입과 구 증식질환이 발병하였다⁵⁰⁾. 이러한 부작용의 결과로 향후 적절한 용량을 결정하는데 있어서 좀더 많은 연구들이 필요할 것으로 생각되고 있다. 항 LFA-1 항체는 순환 감염세포들이 허혈 손상을 받은 내피세포에 부착되는 것을 차단하여 지연성 이식편 기능과 관련된 허혈-재관류 손상 (ischemia-reperfusion injury)을 감소시킬 것으로 기대되고 있다. 동물모델에서 관찰된 지연성 이식편 기능에 대한 보호효과⁵¹⁾는 장차 임상연구에 적용될 수 있을 것이다.

5) IL-15표적 치료

IL-15는 IL-2와 유사한 생물학적 활성을 가진 사이토카인이다⁵²⁾. IL-2는 활성화 유도 세포고사 (activation-induced cell death)를 일으키지만, IL-15는 항고사 신호를 증진시킨다. IL-15는 단핵구, 거식세포, 상피세포와 신세뇨관 세포에서 분비되지만 T세포에서는 형성되지 않는다. 거부반응이 있는 이식편에서 IL-15의 발현이 증가된 소견이 관찰되어 거부반응에서의 역할이 알려지게 되었다⁵³⁾. IL-15는 IL-2 β , γ 수용체에 있어서 공통적이지만 다른 α 수용체를 가지고 있다. 이식면역 반응에서 IL-15의 작용 억제제는 직접적인 IL-15의 봉쇄 혹은 IL-15 α 수용체를 표적으로 한다. 항 IL-2와 항 IL-15치료를 병용하여 칼시뉴린 억제제를 포함하지 않는 면역억제 요법은 매력적인 유지 면역요법으로 생각되고 있으며, 현재 임상 전 연구단계에 있다.

결 론

생물학적 면역억제제들은 신독성 혹은 대사장애를 일으키는 면역제의 사용을 회피하거나 최소화하도록 활용될 수 있다. 이러한 지향점은 단지 새로운 생물학적 제제를 통해서만이 아니라 이미 개발된 기존 제제들의 보다 더 적절한 시점과 투여 기간을 확인 해서 구성된 새로운 면역억제 프로토콜을 확립함으로써 이를 수 있을 것이다. 또한 모든 면역억제제 프로토콜에서 고려되어야 하듯이 환자의 면역학적 위험도에 따라 구성되는 면역억제제의 용량이나 구성이 선택되어야 할 것이다. 한편 새로운 생물학적 제제들은 이식 면역억제 요법의 궁극적인 목표인 이식편 관용유도에 대한 기대를 갖게 하지만, 실험동물과 다른 인간에서 나타나는 여러 면역학적 장벽들로 인해 단기간 내에 이를 수 없는 점을 감안하면, 역시 독성 면역억제제를 대체하는 치료제로서 우선 고려되어야 할 것이다. 현재 담보상태에 있는 이식 환자의 장기간 성적 향상에 생물학적 면역억제제는 분명 중요한 역할을 할 것이며 나아가 새롭게 개발된 생물학적 제제들을 이용한 현재 진행 중인 혹은 계획 중인 임상 연구의 결과들은 이식 면역억제 요법의 궁극적인 목표인 이식편 면역관용을 이룰 수 있을 지를 확인해 줄 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57:307-313, 2000
- 2) Miller LW: Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2:807-818, 2002
- 3) Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM: Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 23:465-476, 2003
- 4) Monaco AP, Wood ML, Russell PS: Some effects of purified heterologous antihuman lymphocyte serum in man. *Transplantation* 5:Suppl:1106-1114, 1967
- 5) A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho

- Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med* 313:337-342, 1985
- 6) Norman DJ, Shield CF, 3rd, Barry J, Bennett WM, Henell K, Kimball J, Funnell B, Hubert B: Early use of OKT3 monoclonal antibody in renal transplantation to prevent rejection. *Am J Kidney Dis* 11:107-110, 1988
 - 7) Friend PJ, Hale G, Chatenoud L, Rebello P, Bradley J, Thiru S, Phillips JM, Waldmann H: Phase I study of an engineered aglycosylated humanized CD3 antibody in renal transplant rejection. *Transplantation* 68:1632-1637, 1999
 - 8) Norman DJ, Vincenti F, de Mattos AM, Barry JM, Levitt DJ, Wedel NI, Maia M, Light SE: Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation* 70:1707-1712, 2000
 - 9) Shapiro R, Young JB, Milford EL, Trotter JF, Bustami RT, Leichtman AB: Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993-2003. *Am J Transplant* 5:874-886, 2005
 - 10) Bourdage JS, Hamlin DM: Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 59:1194-1200, 1995
 - 11) Preville X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, Revillard JP: Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation* 71:460-468, 2001
 - 12) Rebellato LM, Gross U, Verbanac KM, Thomas JM: A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 57:685-694, 1994
 - 13) Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiberghien P, Chalopin JM: CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 14:767-772, 2003
 - 14) Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, Squifflet JP, Vialtel P, Abramowicz D, Mourad G, Wolf P, Cassuto E, Moulin B, Rifle G, Pruna A, Merville P, Mignon F, Legendre C, Le Pogamp P, Lebranchu Y, Toupance O, Hurault De Ligny B, Touchard G, Olmer M, Purgus R, Pouteil-Noble C, Glotz D, Bourbigot B, Leski M, Wauters JP, Kessler M: A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 75:844-851, 2003
 - 15) Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, Durand D, Rostaing L, Lang P, Baron C, Glotz D, Antoine C, Vialtel P, Romanet T, Lebranchu Y, Al Najjar A, Hiesse C, Potaux L, Merville P, Touraine JL, Lefrancois N, Kessler M, Renoult E, Pouteil-Noble C, Cahen R, Legendre C, Bedrossian J, Le Pogamp P, Rivalan J, Olmer M, Purgus R, Mignon F, Viron B, Charpentier B: Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 72:1050-1055, 2001
 - 16) Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, Gray EA, Shapiro R, Eghtesad B, Corry RJ, Jordan ML, Fontes P, Gayowski T, Bond G, Scantlebury VP, Potdar S, Randhawa P, Wu T, Zeevi A, Nalesnik MA, Woodward J, Marcos A, Trucco M, Demetris AJ, Fung JJ: Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 361:1502-1510, 2003
 - 17) Swanson SJ, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Cendales LC, Chamberlain CE, Polly SM, Harlan DM, Kirk AD: Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet* 360:1662-1664, 2002
 - 18) Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CB, McKay DB, Milford EL, Ramos EL, Tilney NL, Waldmann TA, Zimmerman CE, Strom TB: A randomized prospective trial of anti-Tac monoclonal antibody in human renal transplantation. *Transplantation* 51:107-113, 1991
 - 19) Zhang M, Zhang Z, Garmestani K, Goldman CK, Ravetch JV, Brechbiel MW, Carrasquillo JA, Waldmann TA: Activating Fc receptors are required for antitumor efficacy of the antibodies directed toward CD25 in a murine model of adult t-cell leukemia. *Cancer Res* 64:5825-5829, 2004
 - 20) Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 338:161-165, 1998
 - 21) Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP: Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 350:1193-1198, 1997
 - 22) Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, Somberg K: Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 72:1915-1919, 2001
 - 23) Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, Hurault de Ligny B, Touchard G, Moulin B, Le Pogamp P, Reigneau O, Guignard M, Rifle G: Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2:48-56, 2002
 - 24) Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D: Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 78:584-590, 2004

- 25) Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuno-Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sanchez-Plumed J, Oppenheimer F, Kessler M: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 79:807-814, 2005
- 26) Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, Johnson R, Kuypers D, Stuart F, Khanna A, Navarro M, Nashan B: Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 71:1282-1287, 2001
- 27) Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74:1070-1076, 2002
- 28) Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y: The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 17:234-241, 2003
- 29) Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, Truman M, Nasmyth-Miller C, Rashford M: Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant* 7:560-570, 2007
- 30) Hale G, Dyer MJ, Clark MR, Phillips JM, Marcus R, Riechmann L, Winter G, Waldmann H: Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet* 2:1394-1399, 1988
- 31) Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J, Bradley J, Smith K, Waldmann H: Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 351:1701-1702, 1998
- 32) Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Carreno MR, Cirocco RE, Mathew JM, Mattiazzi A, Cordovilla T, Roth D, Kupin W, Rosen A, Esquenazi V, Tzakis AG, Miller J: A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. *Transplantation* 80:457-465, 2005
- 33) Bloom DD, Hu H, Fechner JH, Knechtle SJ: T-lymphocyte alloresponses of Campath-1H-treated kidney transplant patients. *Transplantation* 81:81-87, 2006
- 34) Pearl JP, Parris J, Hale DA, Hoffmann SC, Bernstein WB, McCoy KL, Swanson SJ, Mannon RB, Roederer M, Kirk AD: Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am J Transplant* 5:465-474, 2005
- 35) Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, Jamieson NV, Bradley JA, Hale G, Firth J, Bradley J, Smith KG, Waldmann H: Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 68:1613-1616, 1999
- 36) Basu A, Ramkumar M, Tan HP, Khan A, McCauley J, Marcos A, Fung JJ, Starzl TE, Shapiro R: Reversal of acute cellular rejection after renal transplantation with Campath-1H. *Transplant Proc* 37:923-926, 2005
- 37) Csapo Z, Benavides-Viveros C, Podder H, Pollard V, Kahan BD: Campath-1H as rescue therapy for the treatment of acute rejection in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 37:2032-2036, 2005
- 38) Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 4:996-1001, 2004
- 39) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS, Simpkins CE, Montgomery RA: Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 4:1315-1322, 2004
- 40) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I: Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 76:730-731, 2003
- 41) Molnar I, Keung YK: Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder with rituximab and radiation in a patient with second renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 16:2114-2115, 2001
- 42) Lafferty KJ, Cunningham AJ: A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci* 53:27-42, 1975
- 43) Abrams JR, Leibold MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS, Menter A, Lowe NJ, Krueger G, Brown MJ, Weiner RS, Birkhofer MJ, Warner GL, Berry KK, Linsley PS, Krueger JG, Ochs HD, Kelley SL, Kang S: CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 103:1243-1252, 1999
- 44) Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT, Moreland LW: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 349:1907-1915, 2003
- 45) Levisetti MG, Padrid PA, Szot GL, Mittal N, Meehan SM, Wardrip CL, Gray GS, Bruce DS, Thistlethwaite JR, Jr., Bluestone JA: Immunosuppressive effects of human CTLA4Ig in a non-human primate model of allogeneic pancreatic

- islet transplantation. *J Immunol* 159:5187-5191, 1997
- 46) Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobertm E, Anderson D, Cowan S, Price K, Naemura J, Emswiler J, Greene J, Turk LA, Bajorath J, Townsend R, Hagerty D, Linsley PS, Peach RJ: Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 5:443-453, 2005
 - 47) Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blacho G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 353:770-781, 2005
 - 48) Haanstra KG, Sick EA, Ringers J, Wubben JA, Kuhn EM, Boon L, Jonker M: Costimulation blockade followed by a 12-week period of cyclosporine A facilitates prolonged drug-free survival of rhesus monkey kidney allografts. *Transplantation* 79:1623-1626, 2005
 - 49) Hourmant M, Bedrossian J, Durand D, Lebranchu Y, Renoult E, Caudrelier P, Buffet R, Souillou JP: A randomized multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantations. *Transplantation* 62:1565-1570, 1996
 - 50) Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, Rajagopalan PR, Wilkinson AH, Butt K, Laskow D, Slakey DP, Lorber MI, Garg JP, Garovoy M: A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 7:1770-1777, 2007
 - 51) Isobe M, Yagita H, Okumura K, Ihara A: Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1. *Science* 255:1125-1127, 1992
 - 52) Kim YS, Maslinski W, Zheng XX, Stevens AC, Li XC, Tesch GH, Kelley VR, Strom TB: Targeting the IL-15 receptor with an antagonist IL-15 mutant/Fc gamma2a protein blocks delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 160:5742-5748, 1998
 - 53) Pavlakis M, Strehlau J, Lipman M, Shapiro M, Maslinski W, Strom TB: Intra-graft IL-15 transcripts are increased in human renal allograft rejection. *Transplantation* 62:543-545, 1996