

Tolerance in Clinical Transplantation

Jong Soo Lee, M.D., Ph.D.

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

신이식 분야에서 급성거부반응의 예방과 단기간의 이식편 생존율의 향상은 뚜렷한 성장을 보였으나, 이러한 성공은 장기간의 이식편 생존율 향상으로 연결되지 못했다. 단기간의 성공적인 성적에 큰 역할을 했던 면역억제제의 독성과 만성거부반응에 효과적인 면역억제제가 아직 없는 것이 담보상태의 장기간 이식편 성적과 관계가 있다. 이식편 면역관용의 유도는 이러한 한계의 극복을 통하여 장기간 이식편의 성적을 향상시키기 위한 이식 면역억제 요법의 궁극적인 목표이다. 50여년 전 처음 면역관용에 대한 발견이 있었던 이래 이식편 면역관용유도를 위한 여러 시도들이 있었다.

동종이식의 실험동물모델에서 면역관용의 기전은 클론의 제거 (clonal deletion), 세포고사, 무반응 (anergy)과 면역조절 (immune regulation)이다. 설치류 모델에서 성공을 거둘 수 있었던 면역관용유도 방법들이 영장류와 임상연구에서는 다른 결과를 보여 주었다. 인간은 병원체와 분리되어 사육되는 실험동물과 달리 매우 다양한 병원체에 노출되어 다양한 기억T 세포를 가지고 있으며, 동종 항원과 교차반응성 (crossreactivity)을 가지기 때문에 동종항원반응 T 세포의 클론 수를 실험동물에 비교할 수 없다. 또한 기억세포들은 실험동물에 효과적 이었던 면역관용 유도요법에 저항성을 보인다. 이러한 배경에서 임상적으로 생물학적 제제에 의한 T 세포의 고갈 및 동시자극경로 차단에 의한 말초관용유도 시도로 기존의 면역억제제 사용을 최소화 하거나 대체하게 되는 부분적인 성공이 있었다. 그리고 면역억제제 없이 거부반응을 초래하지 않는 이식편 면역관용을 시사하는 몇몇 임상적 시도들이 있었다. 공여자 골수와 신장을 함께 이식하여 조혈모세포 키메라즘에 의한 흉선내에서의 동종항원 반응성 T 세포의 클론을 제거하는 방법이 한 예이다. 또한 악성종양이나 환자의 낮은 치료순응도에 의해 면역억제제 복용을 중지한 환자에서 관찰된 이식편 면역관용도 있다. 그러나 이러한 방법들은 임상에서 보편적으로 적용하기가 어렵다. 치료에 따른 심각한 부작용으로 시도의 타당성을 설명하기가 어렵고, 면역관용의 형성을 확인할 수 있는 생체지표가 아직까지 없는 것이 그 이유가 될 것이다. 이러한 문제들을 극복하기까지 현 시점에서는 실험 동물에서 성공을 거두었던 약제나 치료방법으로 면역관용을 유도하는 것을 시도하기 보다는 좀더 선택적인 면역억제 방법으로 이용되어 기존의 면역 억제제의 사용을 최소화하거나 혹은 대체 하면서 이식편에 대한 거부반응을 억제하는 방향으로 나가는 것이 보다 현실적이라 할 수 있겠다.