DBpia

신장이식후 급성 거부반응의 조기 진단검사로서 IL-2, IL-2R, IL-6 및 TNF-α의 의의

Significance of IL-2, IL-2R, IL-6 and TNF-alpha as a Diagnostic Test of Acute Rejection after Renal Transplantation

저자 (Authors)	조원현, 김형태, 손창용, 박원균, 박성배, 김현철 Won Hyun Cho, Hyoung Tae Kim, Chang Yong Sohn, Won Kyun Park, Sung Bae Park, Hyun Chul Kim

출처 (Source)	Annals of Surgical Treatment and Research 53(1), 1997.7, 11-19 (9 pages)
발행처 (Publisher)	대한외과학회 The Korean Surgical Society
URL	http://www.dbpia.co.kr/Article/NODE01934409
APA Style	조원현, 김형태, 손창용, 박원균, 박성배, 김현철 (1997). 신장이식후 급성 거부반응의 조기 진단검사로서 IL-2, IL-2R, IL-6 및 TNF-α의 의의. Annals of Surgical Treatment and Research, 53(1), 11-19.

이용정보 (Accessed)	계명대학교 114.71.5.*** 2017/01/17 10:12 (KST)

저작권 안내

DBpia에서 제공되는 모든 저작물의 저작권은 원저작자에게 있으며, 누리미디어는 각 저작물의 내용을 보증하거나 책임을 지지 않습니다. 그리고 DBpia에서 제공되는 저작물은 DBpia와 구독계약을 체결한 기관소속 이용자 혹은 해당 저작물의 개별 구매자가 비영리적으로만 이용할 수 있습니다. 그러므로 이에 위반하여 DBpia에서 제공되는 저작물을 복제, 전송 등의 방법으로 무단 이용하는 경우 관련 법령에 따라 민, 형사상의 책임을 질 수 있습니다.

Copyright Information

Copyright of all literary works provided by DBpia belongs to the copyright holder(s)and Nurimedia does not guarantee contents of the literary work or assume responsibility for the same. In addition, the literary works provided by DBpia may only be used by the users affiliated to the institutions which executed a subscription agreement with DBpia or the individual purchasers of the literary work(s)for non-commercial purposes. Therefore, any person who illegally uses the literary works provided by DBpia by means of reproduction or transmission shall assume civil and criminal responsibility according to applicable laws and regulations.

대한외과학회지: 제 53 권 제 1 호
Vol. 53, No. 1, July, 1997

신장이식후 급성 거부반응의 조기 진단검사로서 IL-2, IL-2R, IL-6 및 TNF-α의 의의

계명대학교 의과대학 외과학교실, 생리학교실[1], 내과학교실[2] 및 의과학 연구소

조 원 현 · 김 형 태 · 손 창 용
박 원 균[1] · 박 성 배[2] · 김 현 철[2]

=Abstract=

Significance of IL-2, IL-2R, IL-6 and TNF-alpha as a Diagnostic Test of Acute Rejection after Renal Transplantation

Won Hyun Cho, M.D., Hyoung Tae Kim, M.D., Chang Yong Sohn, M.D.
Won Kyun Park, M.D.[1], Sung Bae Park, M.D.[2] and Hyun Chul Kim, M.D.[2]

Departments of Surgery, Physiology[1], and Internal Medicine[2], Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea

In order to avoid unnecessarily heavy immunosuppression and the complications due to misdiagnosing acute rejection, we checked the serial serum cytokine levels in 34 living renal transplant recipients(excluding pediatric recipients, cadaver donor grafts and one acute vascular rejection which was removed on the 7th post-transplant day) operated on between January 1994 and June 1995, and we analyzed the relation between the cytokine levels in these cases and acute rejection. Among the 34 recipients, 11 developed acute rejection within one month after transplantation, 8 of them being confirmed by renal biopsy; however, all of these recipients showed excellent initial graft function. The elevation of the cytokine levels, except IL-6, started from 1~3 days before either clinical suspicion of rejection or increase of serum creatinine levels. Postoperative levels of IL-2, IL-2R, and TNF-α were significantly higher in the rejection group than in the non-rejection group, and these findings continued at least until the 15th post-transplant day. The group whose rejection episodes developed within 2 weeks after transplantation showed higher cytokine levels, except IL-6, than those of the group whose rejection episodes occurred after 2 weeks($P<0.05$). These elevated cytokine levels returned to pre-rejection levels in the group who responded to anti-rejection therapy, but maintained higher levels in the no-response group($P<0.05$). In summary, these results suggest that during the early post-transplant period the serial checking of serum cytokine levels can predict the onset of acute rejection earlier than the conventional method and tell us the status of the response to anti-rejection therapy. However, the absolute significance of the cytokine levels and the cost of daily laboratory test for cytokine should also be considered.

Key Words: IL-2, IL-2R, IL-6, TNF-α, Acute rejection, Renal transplantation

*본 연구는 1995년도 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음.

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

서 론

신장이식을 포함한 장기이식에서 이식장기의 거부반응을 최대한 줄이는 방법과, 거부반응에 대한 조기진단 및 조기 처치가 이식성적에 큰 영향을 미친다는 것은 잘 알려진 사실이다. 이식장기의 거부반응은 염증성 반응으로 인한 조직의 부종과 염증세포의 침착, 면역세포들의 반응 등으로 인해 미세혈관에 혈전이 생기고 혈관수축인자들이 분비됨으로서 조직의 괴사를 야기하게 된다. 이런 거부반응에 대한 조기증상은 이미 잘 알려져 있으며 그중에는 이식부위의 압통, 부종과 같은 이학적 소견에다가 소변량 감소, 백혈구 증가 및 혈청 크레아치닌 치의 증가 등 검사실 소견을 동반하게 된다. 그러나 사이클로스포린 등과 같은 면역억제제의 사용이후에는 이와같은 특징적인 소견이 나타나지 않는 경우가 많아서 진단에 어려움이 있다. 이식신에 대해 조직생검을 실시하면 가장 확실한 진단을 얻을수 있으나 환자에게 침습적인 술식이 되고 이식초기에는 특히 이식신 파열이나 신내혈관손상 등의 합병증을 일으킬 수도 있다. 최근 여러가지 이식에 관여하는 면역세포들을 측정함으로서 거부반응을 조기에 진단해 보려는 노력이 있고[2,3,4,7,11] 그 중에서 Th-1 세포에서 분비되는 cytokine과 Th-2에서 분비되는 cytokine 들의 혈중 또는 장기분비액 내에서의 측정[2,3], 면역관용유도 및 유지에 Th-2세포의 관련[12], CD4/CD8비율, 혈중 및 뇨중 neopterin치[18], 그리고 더욱 최근에는 IL-15등을 측정함으로서 급성 거부반응의 조기진단이나 발생가능성을 예측하기도 하고 있다. 이와같은 cytokine은 면역계의 세포에 의해 생산되는 폴리펩티드로서 다른 세포의 수용체를 통해 작용한다고 알려져 있다. 그러나 IL-2R를 비롯한 cytokine의 측정이 이식장기의 거부반응 진단에 도움을 주지 못한다는 보고도 있다[24]. 하지만 현재의 면역억제방향이 T세포의 활성화를 억제하고 cytokine의 생산을 차단하는데 주안점을 두고있을 정도로 cytokine이 이식된 장기의 생착여부나 기능유지에 중요한 것은 사실이고, 또 이 cytokine을 지속적으로 측정함으로서 거부반응 치료나 항 바이러스 치료에 대한 효과판정에 도움이 되고 있다[17].

저자들은 신이식을 실시한 환자들의 혈중 IL-2, IL-2R, IL-6 및 TNF-α를 이식후 한달간 측정하여 거부반응군과 비거부반응군에서의 변화양상을 보고, 거부반응 시기에 따른 변화의 차이 및 거부반응 치료에 대한 반응여부에 따른 변화양상을 분석하여 이식초기 거부반응 진단검사로서의 의의를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1994년 1월부터 1995년 6월까지 본원 장기이식팀에서 시행한 생체사이의 신장이식환자중 소아 및 사체이식환자를 제외한 34명을 대상으로 이식전날부터 이식후 한달까지의 혈액을 채취하여 2 cc 정도의 혈청을 분리한후 −70℃에서 냉동보관하였다. 이들 혈청을 각각 ELISA법으로 IL-2, IL-2R, IL-6, TNF-α를 측정하여 거부반응으로 확진된 11예와 나머지 환자들을 비교하였다. 모든 환자들의 면역억제는 cyclosporin 및 steroid 이중요법으로 하였고 cyclosporin의 용량은 이식후 1개월까지 최저혈중치가 250 ng/dl 전후가 되도록 유지하였다. 거부반응의 진단은 혈중 크레아치닌치가 3일 이상 지속적인 증가를 보이면서 소변량 감소, 거부반응 소견에 합당한 신초음파 및 신 주사소견이 있을 때로 하였고, 8예에서는 조직생검으로 확진하였다. 조직생검이 없었던 예는 cyclosporin의 최저혈중치로 cyclosporin 독성을 감별하였다. 거부반응시는 250 mg의 methylprednison을 1일 2회, 3일간 투여후 감량하였고 반응이 없었던 예는 재차 투여 또는 OKT3를 10일간 사용하였다.

검사된 각 cytokine치의 통계처리는 Student's t-test로 하였고 정량적인 수치에 대해서는 Chi-square test로 시행하였으며 P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의의있게 잡았다.

1) IL-2, IL-6, TNF-α의 분석

Amersham Life Science사(Buckinghamshire, England)의 IL-2, IL-6, TNF-α ELISA system을 이용하여 혈청내에서 정량 분석하였다. 각 검사kit는 표준시약 및 검사체의 미세 중화판을 통해 검사혈청내의 cytokine의 농도 정도가 표준시약의 농도에 비례해서 나타나게 되어 있고, 이를 450 nm로 조정된 분광측정기(spectrophotometer)를 통해 측정해서

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

표준 cytokine곡선에서 교정하여 환자의 cytokine 치를 결정하였다.

2) IL-2R의 분석

Predicta Interleukin-2 receptor kit(Genzyme Corporation, Cambridge, USA)를 이용해 kit well에 항 IL-2R 항체를 주입하여 검사 혈청내의 IL-2R가 결합되게 한 후 peroxidase labeled streptavidin reagent를 첨가하여 kit well내의 biotin에 부착시킨다. TMB substrate를 첨가하여 peroxidase enzyme이 있는 부위를 청색으로 염색한 후 산을 첨가하여 노란색으로 변화시켜서 450 nm의 파장에서 각 well의 흡광도를 측정하여 표준곡선에서 산출하였다.

결 과

1) 신장이식후 cytokine의 변화

거부반응 유무에 관계없이 이식후 첫날의 cytokine은 전날에 비해 150~200%의 증가를 보였고 이들은 거부반응이 없었던 군에서는 3~4일에 걸쳐 술전치로 돌아왔다. 그러나 거부반응군에서는 지속적인 증가를 보였다. 거부반응 진단시 IL-2, IL-2R 및 TNF-α치는 각각 81.5 IU/ml, 2253.0 IU/ml, 62.3 pg/ml로서 이식전에 비해 현격한 증가를 보였고 이들중 거부반응 치료에 반응이 있었던 군은 1주일후의 cytokine치가 거의 정상으로 돌아왔으나 반응이 없었던 군은 변화가 없거나 감소폭이 작았다($P<0.05$). IL-6는 양군간에 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1).

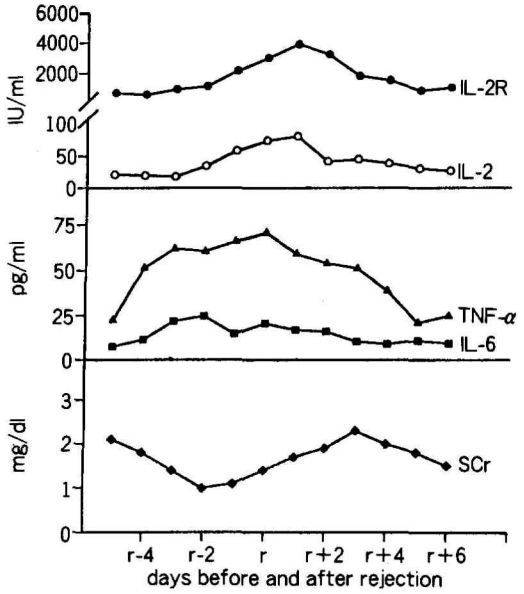

Fig. 1. Changes of cytokines and serum creatinine before and after rejection.
(r: day of clinically diagnosed acute rejection)

Table 1. Changes of cytokines before and after transplant and rejection

	Rejection group				No-rejection group			
Recipients	11				24			
Mean age[a]	32.9±13.1				30.3±18.5			
Cytokines[a]	IL-2	IL-2R	IL-6	TNF-α	IL-2	IL-2R	IL-6	TNF-α
Pre-transplant	20.8± 7.8	289.5± 48.3	13.8±4.1	22.3± 6.4	21.7±11.2	270.8± 68.4	12.1±3.8	20.6±4.8
Post-transplant					40.9±21.1	637.5±189.4	22.6±9.5	27.2±6.4
day 1[b]	33.1± 9.7	599.8±101.6	21.9±8.7	61.2±18.7				
At rejection[b]	81.5±24.1	2253.0±811.3	9.9±4.3	62.3±23.5				
After rejection Tx[c]								
RG*	61.1±25.3	436.7±112.8	2.1±0.8	19.8± 5.3				
NRG**	74.3±28.4	1240.5±463.2	8.7±3.4	76.8±20.6				

[a]: results are expressed as mean±SD
[b]: $P<0.05$ between post-transplant day 1 and rejection day.
[c]: $P<0.05$ between response group and no respone group.
*RG: response group to antirejection therapy. **NRG: no response group.

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

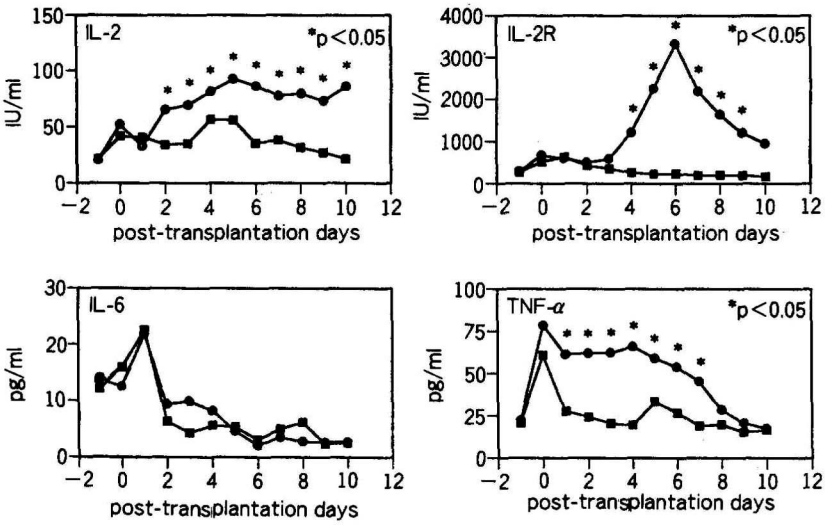

Fig. 2. Changes of cytokines between rejection group and non-rejection group.
—●— means cytokine levels of recipients with one or more rejections during first month after tranplantation.
—■— means cytokine of recipients without rejection during first month after transplantation.

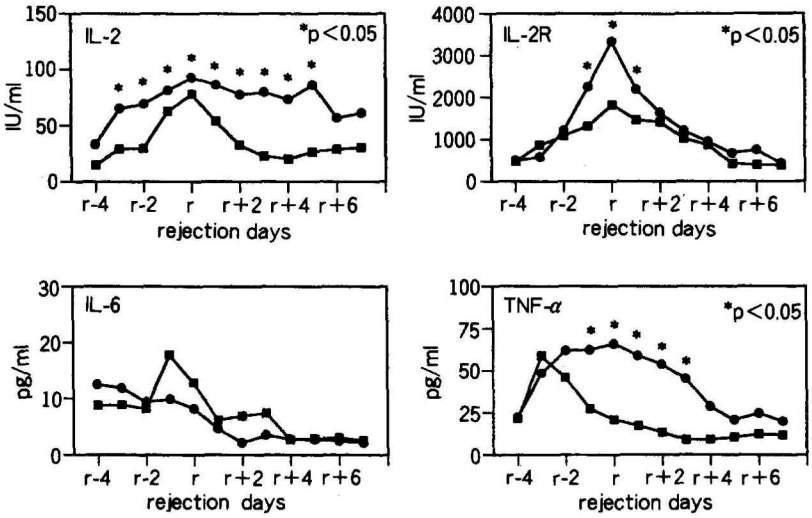

Fig. 3. Changes of cytokines according to the onset of rejection.
—●— means cytokine levels of recipients whose rejection episode developed within 2 weeks of transplantation.
—■— means cytokine levels of recipients whose rejection episode developed after 2 weeks of transplantation.

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

2) 거부반응군의 cytokine의 변화와 혈청 크레아치닌과의 관계

거부반응으로 진단되었던 11예의 혈청 크레아치닌치의 변화를 같은 날의 cytokine과 비교하였더니 IL-2, IL-2R, TNF-α는 크레아치닌의 상승 곡선보다 1~3일 전(r-1, r-3)부터 증가소견을 보였으나 IL-6는 특별한 관계를 나타내지 않았다(Fig. 1).

3) 거부반응 유무에 따른 cytokine의 변화

이식후 초기의 cytokine 변화가 향후 거부반응을 예견할 수 있을 것인가를 알아보기 위해 이식후 1개월까지 거부반응이 한번이라도 있었던 군과 없었던 군으로 나누어서 비교한 결과 이식후 10일째까지 IL-6를 제외한 초기 cytokine이 거부반응군에서 의의있게 높게 나왔다($P<0.05$)(Fig. 2).

4) 거부반응 발생시기에 따른 cytokine의 변화

거부반응이 이식후 2주 이내에 발생한 군과 2주 이후에 발생한 군으로 나누어 각 군의 cytokine의 변화를 보았더니 이식후 초기에 거부반응이 발생한 군이 2주 이후에 발생한 군보다 cytokine의 증가폭이나 증가기간이 길었다(Fig. 3).

고 찰

이식장기의 거부반응은 이식장기의 생존에 큰 영향을 미친다. 이미 비가역적인 조직변화를 일으킨 만성거부반응과는 달리 급성거부반응은 현재 여러 가지 거부반응 억제제나 치료제에 의해 치료되고 있다. 이와 같은 거부반응을 조기에 감별하고 치료한다는 것은 치료의 효과를 높이고, 불필요한 대량의 면역억제제 투여를 방지할 수 있을 뿐아니라, 이 약제들에 의한 합병증도 줄일수 있어서 이식장기의 생존율을 높일 수 있다. 따라서 거부반응에 관여하는 것으로 알려진 T 세포의 활성화를 촉진시키는 여러가지 cytokine의 측정은 거부반응의 조기진단, 이식장기에 대한 생검시기 결정[15], 거부반응 억제를 위한 대량의 항 거부반응 치료제 투여 등을 임상증상이 나타나기 전에 결정할 수 있게 되었고, 또한 거부반응이나 감염의 치료경과[16,17]를 알수 있게 해 주었다. 여기에 이용된 cytokine들은 최근 측정방법의 개발로 임상에서의 이용이 가능하게 되었는데 혈액을 이용한 T-cell Science사의 ELISA법과 Abbott Diagnostics사의 새로운 미세입자를 이용한 효소 면역분석법[5], 그리고 생검한 이식장기의 조직 PCR을 통해 정량적 또는 반정량적으로 측정하는 방법 등[10]이 이용되고 있다.

말초혈액내의 T세포는 지금까지 알려지지 않은 동종 단백과 함께 동종의 HLA 분자를 직접 인지할 수 있는 클론을 가진다. 그러나 동종세포가 전문적인 면역자극세포(immunostimmulatory cell)가 아닌 한, 인지 그 자체만으로 동종이식 면역의 활성화가 야기되지는 않는다. 이식장기내에 이와같은 세포가 없으면 특이한 동종면역의 활성화가 수혜자의 이종단백에 의해 간접적으로 발생할 수도 있고, 이런 펩티드는 동종의 HLA 분자 자체로부터 유리된다고 한다. 한편 국소염증과 내피세포의 활성화는 면역적격세포(immunocompetent cell)의 이식장기 실질조직 내로의 이주를 촉진할 수 있고, 이식조직내의 수지상세포(dendritic cell)에 의해 촉진된다. 이 국소염증은 이식조직내 세포의 허혈성 손상에 의해 야기되거나, 술후 창상치유와 연관된 무균성 감염 또는 계속되는 국소염증에 의해 유발된다고 알려져 있고 이런 이식장기에 대한 국소염증 등이 이식된 장기의 거부반응을 촉진하게 된다. 이와같은 거부반응의 진단에 대한 연구는 과거 임상증상이나 장기의 기능에 대한 검사소견에 의존하던데서 점차 생화학적인 반응과 세포단위에서의 변화를 감지함으로서 더욱 초기에 진단할 수 있게 되었다. 거부반응의 초기변화는 임파구의 이식조직내로의 집합이다. 그리고 활성화된 T 임파구가 고형 이식장기의 염증성 변화를 충동질하고 또 지속적으로 발생하게 하는 주 원인이다[22].

최근 활성화된 염증세포에서 분비되는 여러 가지의 분자들이 세포와 세포 사이의 활동에 중요한 역할을 한다고 알려졌고, 이렇게 이식장기내에서 생산된 cytokine이 동종이식장기에 대한 수혜자 면역반응을 일으키는 주된 역할을 한다고 생각되고 있다. 이 cytokine들은 조절작용이 있는가 하면, 같은 cytokine이 다른 세포에 대해서는 다른 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 지금까지 알려진 T 세포의 아형중에는 Th-1과 Th-2세포가 있는데 각각은 IL-1, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-6, Interferon gamma, Tumor

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

Necrosis Factor 등을 분비하여서 세포증식 및 세포독성의 확장에 중요한 역할을 한다고 한다. 즉 Th-1에서 분비되는 IL-2나 gamma Interferon 등이 거부반응을 촉진시키는 반면, Th-2세포에 의한 IL-4, 5, 10 등은 거부반응을 억제하는 것으로 보고되고 있다. 이들 cytokine은 심장, 폐, 간 및 신장 이식후 발생하는 거부반응의 이식조직내 중매자라는 사실이 분자기법을 이용해서 알려져 있으나, 이와같은 cytokine의 전사(transcript)를 확인하더라도 이 cytokine이 이식장기내에서 생산된다는 확증을 가질 수 없었다. 이를 증명하기 위해 Lang등[12]은 전신 순환혈액내에서와 이식조직 내에서의 cytokine을 비교하였고 이를 통해 Th-2 cytokine인 IL-4, 5, 10은 이식후 면역자극에 의해 이식장기내에서 생산된다는 사실을 밝혔다. 그러나 자세한 cytokine의 생산양상은 반응의 종류에 따라 다른 것으로 알려졌다. 이런 소견은 Th-2형 cytokine들이 이식장기내나 전신으로부터 거부반응 또는 감염시 서로 다르게 생산될수 있음을 의미한다. 이것은 부분적으로 Th세포외에도 IL-4, 5, 10을 생산할 수 있는 여러 종류의 세포에 의해 설명될 수 있다.

이런 연구를 배경으로 이들 cytokine이 장기이식후 거부반응과 어떤 관계를 가지는가를 알아보기 위한 분석은 우선 이들 물질의 전신 혈액내의 수치 및 이식장기내의 수치로 검사하고 있다[1~3]. 이론상으로는 전신 혈액 내에서의 이들 cytokine치의 측정은 환자나 이식장기에 비 침습적이고 간편한 방법이다. 그러나 이런 일련의 검사에서 문제가 된 것은 이들 cytokine의 증가가 반드시 거부반응에서만 증가되는 것이 아니라는 사실이다. 실제로 많은 보고들이 바이러스나 박테리아에 의한 감염시에도 증가되었다고 보고하고 있다[16].

실제로 각 cytokine에 대한 연구결과를 보면, IL-2은 B 및 T세포의 면역반응을 시작시켜 주고 또 지속시켜 주는데 필요하기 때문에 이 IL-2의 측정으로 신장이식환자의 면역상태를 감지하려는 노력이 있었다. 그리고 이와같은 cytokine의 활성화가 세포막에 있는 IL-2 수용체(IL-2R)에 결합되어 진행되고 이어서 IL-2R가 혈장내로 분비되므로 이 IL-2R의 측정 또한 면역상태의 진단에 도움이 될 것으로 생각되었고, 이를 이용해서 IL-2R에 대한 단 클론항체가 T세포의 증식을 억제해서 이식신의 거부반응을 예방한다고 Soulillou등[21]이 보고했다. 그리고 이들의 측정을 전신혈액보다는 가능하면 이식장기로부터의 분비액에서 측정하는 것이 정확도가 높고, 또 일정간격으로 지속적으로 측정하는 것이 임상증상이나 생화학적 검사보다 먼저 거부반응을 진단할 수 있는 장점이라고 Simpson등[20]이 보고했다.

IL-2R의 측정을 통한 조기 거부반응의 진단은 이미 1980년대 후반에 신장[2,6,19], 간[1], 심장 및 폐[24], 췌장 등[15]의 이식에서 시도되었고 실제로 상당한 임상적 도움을 받았으나 세포거대 바이러스(cytomegalovirus)의 감염과 같은 심각한 염증반응시에도 증가하기 때문에 이를 어떻게 감별할 것인가가 문제점으로 남아 있다. 최근 간이식후 발생한 박테리아 및 바이러스 감염시 IL-2R의 변화를 조사한 Rossi등[16]의 보고를 보면 IL-2R가 박테리아 감염시에는 소아나 성인에 관계없이 큰 변화가 없었으나 바이러스 감염시에는 의의있게 증가했고, 이 증가가 특히 소아환자에서 두드러졌다. 이것은 소아가 성인에 비해 면역반응이 증가되는 것과 관련이 있다고 보고 있다. 이와같은 감염과의 감별문제에 대해 Cornaby등[3]은 신이식환자의 혈중 및 뇨중 IL-2, IL-2R를 측정해서 거부반응시 양측 모두가 증가하고 그 증가폭이 세포 거대바이러스 감염시보다 훨씬 많았음을 보고하면서, 이들사이의 감별하기 위해 소변의 세포검사를 실시하면 거부반응시는 탈락되는 신세포와 항인 글로부린(antihuman globulin)의 결합이 특징적이고, 세포 거대바이러스 감염시는 신세포내에 바이러스의 봉입(viral inclusion)이 나타나고, 사이클로스포린의 독성시는 항인 글로부린의 결합이 나타나지 않음을 알게 되었다. 또한 Perkins등[16]은 IL-2R이 증가양상이 거부반응시는 임상적으로 거부반응이 진단된 시기 직전부터 급속히 증가한 반면, 세포거대바이러스 감염의 경우는 감염이 진단되기 7~10일 전부터 의의있게 증가한 양상을 보였다는 차이를 보고하기도 했다. 이와같은 cytokine의 거부반응시 변화폭은 소아와 성인, 그리고 이식후 거부반응이 발생한 시기나 정도가 영향을 미친다고 Muth등[14]은 보고했고, 그 정도는 이식전 수치에 비해 거부반응시에는 25%~200%의 증가를 보였다고 했다. 본 연구에서도 거부반응군에서 cytokine치의 증가가 있은 것은 물론 이식후 2주 이내에 발생한 거부반응군이 그 이후에 발생한 거부반응군보다 높은 수치를 보이고 또 그

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

증가가 오래 지속되었다. 이것은 이식초기의 대량면역억제제의 효과와 이식장기의 기능 미회복 등이 상승적으로 작용했다고 볼수도 있으나 어쨌던 Kutukculer 등[11]의 보고에서와 마찬가지로 이식후 거부반응을 일으킬 위험성이 높은 환자를 미리 찾아낼 수 있는 가능성을 제시하고 있다.

IL-6는 B세포와 세포독성 T세포의 분화를 조장하여 IL-2R의 발현을 일으킨다고 알려져 있고[7,23], 실제로 신장이식후에 거부반응군의 혈청치가 비거부반응군에 비해 의의있게 증가한다고 한다[11]. 그러나 이와같은 cytokine의 변화가 이식직후에는 이식장기의 기능과 더욱 밀접한 관계가 있고 실제로 거부반응의 정도와는 상관관계가 크게 나타나지 않는다는 것이 최근 심장이식후의 전향적 조사에서 보고되었고[4], 이것은 이식후 초기에 투여하는 과다한 면역억제와 관계가 있지않나 하는 분석이었다. 저자들의 예에서 이식후 초기 2~3일동안 IL-6를 포함한 cytokine치가 증가한 것은 이와같은 분석과 일치한다고 생각되나, IL-6가 다른 cytokine과는 달리 거부반응 발생여부나 시기에 대해 특이한 변화를 보이지 않은 것에 대해서는 명확한 설명을 하기 곤란하였고 다만 사용한 kit나 검사상의 문제 등도 고려되어야 할 것으로 생각되었다. 실제로 거부반응 치료제로 사용하고 있는 스테로이드는 cytokine중에서도 특히 IL-1 beta, IL-2를 감소시키고 단 클론 항체인 OKT3는 IL-2, TNF-alpha, Interferon gamma, IL-10 등의 분비를 촉진한다는 보고도 있어서 이들을 사용중인 환자에 대한 검사시 고려해야 한다.

Tumor Necrosis Factor(TNF)-α는 종양세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성작용을 가지는 cytokine으로서, 과거에는 주로 활성화된 단핵세포 또는 대식세포에 의해 합성된다고 알려졌으나 최근 인간의 말초혈액내 T세포가 합성할 수 있다는 보고도 있다. 이 TNF의 이식장기 거부반응에 대한 역할은 Maury 및 Teppo[13], Imagawa등[8,9]에 의해 보고되었으며, 실제로 거부반응의 생화학적인 소견이 나타나기전 1~2일전에 이미 나타난다고 하였으나 이 역시 감염이 있을시는 감별이 어렵다. 저자들의 예에서도 이식직후부터 거부반응군의 TNF-α의 수치는 비거부반응군에 비해 유의적으로 높아서 이런 양상을 보이는 환자에서는 조만간 거부반응의 발현이 있을 것으로 생각하고 대비해야 할 것으로 생각되었다. 이런 cytokine의 특성을 이용해서 Maury등[13]은 항 TNF-α항체를 예방적으로 사용하여 이식장기의 생존율을 높였다고 보고했다.

저자들이 대상으로 한 34예의 신이식환자는 이식후 1개월 동안에 창상혈종이나 임파낭종, 요로감염 등의 가벼운 감염은 있었으나 세포거대 바이러스에 의한 감염은 없어서 거부반응과 비교검토할 기회가 없었다. 그러나 이상에서 보는 바와 같이 혈청내의 cytokine의 변화는 거부반응과 같은 이식장기의 면역반응의 조기 발견이나 발현가능성에 대한 예견, 또 거부반응을 치료중인 환자의 치료에 대한 효과판정 등에 쉽고 유용하게 사용될 수 있다고 생각되었고, 세포거대 바이러스 등의 감염과 감별을 위해 이식장기에서 분비되는 체액에 대한 cytokine치를 검사하고, 거부반응 이외의 합병증을 진단할 수 있는 방법을 동시에 실시함으로서 정확도를 더욱 높일 수 있다고 생각되었다. 그리고 검사시기와 빈도도 이식후 매일 지속적인 검사가 조기 발견에 도움을 줄 수 있으나 아직은 잦은 검사로 인한 경비문제도 고려해야 할 사항이다.

요 약

본 병원 신장이식팀에서 1994년 1월부터 1995년 6월까지 시행했던 34예의 생체간 성인 신이식환자를 대상으로 이식후 1개월간 매일 혈액을 채취하여, IL-2, IL-2R, IL-6, TNF-α를 측정하고 이를 이 기간 동안의 거부반응군 11예와 비거부반응군 23예로 나누어 변화를 분석하였더니 거부반응군의 cytokine치가 이식후 계속 높게 유지되었고 특히 이식후 2주 이내에 거부반응이 있었던 예에서 더욱 높게 나타났다. 또 이들 cytokine의 변화는 임상적으로 거부반응을 진단한 시기보다 1~3일 먼저 나타났고 거부반응에 대한 면역억제 치료에 반응한 군은 비반응군에 비해 빨리 정상치로 돌아오는 것을 볼 수 있어서 거부반응의 조기 진단과 치료효과를 알게 해주는 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각되었다.

REFERENCES

1) Adams DH, Wang L, Hubscher SG, Elias E,

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

and Neuberger JM: *Soluble interleukin 2 receptors in serum and bile of liver transplant recipients. Lancet March* ***4:*** *469, 1989*

2) Colvin RB, Preffer FI, Fuller TC, Brown MC, IP SH, Kung PC, and Cosimi AB: *A critical analysis of serum and urine interleukin 2 receptor assays in renal allograft recipients. Transplantation* ***48:*** *800, 1989*

3) Cornaby A, Simpson MA, Vann Rice R, Dempsey RA, Madras PN, and Monaco AP: *Interleukin-2 production in plasma and urine, plasma interleukin-2 receptor levels, and urine cytology as a means of monitoring renal allograft recipients. Transplant Proc* ***20:*** *108, 1988*

4) Deng MC, Erren M, Kammerling L, Gunther F, Kerber S, Fahrenkamp A, Assmann G, Breithardt G, and Scheld HH: *The relation of IL-6, tumor necrosis factor alpha, IL-2, and IL-2R levels to cellular rejection, allograft dysfunction, and clinical events early after cardiac transplantation. Transplantation* ***60:*** *1118, 1995*

5) DiStefano R, Carmellini M, Zucchelli G, Clerico A, Masini S, D'Elia F, Fossati N, Ambrogi F: *Interleukin 2 receptor levels in end stage renal disese and transplant patients. Transplant Proc* ***22:*** *1863, 1990*

6) Forsythe JLR, Shenton BK, Parrott NR, Taylor RMR, and Proud G: *Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft dysfunction. Transplantation* ***48:*** *155, 1989*

7) Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, and Iwamatsu A: *Complementary DNA for a novel human interleukin that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature* ***324:*** *73, 1986*

8) Imagawa DK, Michael Millis J, Olthoff KM, Derus LJ, Chia D, Sugich LR, Ozawa M, Dempsey RA, Iwaki Y, Levy PJ, Terasaki PI, and Busuttil RW: *The role of tumor necrosis factor in allograft rejection I. Transplantation* ***50:*** *219, 1990*

9) Imagawa DK, Millis JM, Olthoff KM, Seu P, Dempsey RA, Hart J, Terasaki PI, Wasef EM, and Busuttil RW: *The role of tumor necrosis factor in allograft rejection II. Transplantation* ***50:*** *189, 1990*

10) Kooijmans-Coutinho MF, Brujin JA, Hermans J, Schindler R, Frei U, Schrama E, van Es LA, Daha MR, and van der Woude FJ: *Evaluation by histology, immunohistology and PCR of protocollized renal biopsies 1 week post-transplant in relation to subsequent rejection episodes. Nephrol Dial Transplant* ***10:*** *847, 1995*

11) Kutukculer N, Clark K, Rigg KM, Forsythe JLR, Proud G, Taylor RMR, and Shenton BK: *The value of posttransplant monitoring of IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 and soluble CD23 in the plasma of renal allograft recipients. Transplantation* ***59:*** *333, 1995*

12) Lang T, Krams SM, Villanueva JC, Cox S, So S, Esquivel C, and Martinez OM: *Distinct patterns of Th2 cytokine production during immune activation in pediatric liver allograft recipients. Transplant Proc* ***27:*** *1146, 1995*

13) Maury CPJ, Teppo AM: *Raised serum levels of cachectin/tumor necrosis factor alpha in renal allograft rejection. J Exp Med* ***166:*** *1132, 1987*

14) Muth KL, Schroeder TJ, Ryckman FC, Martin LA, Traylor D, Pedersen SH, Dittrich VS, and Balistreri: *Soluble interleukin-2 receptor levels in pediatric liver transplant recipients. Transplant Proc* ***25:*** *1783, 1993*

15) Perkins JD, Munn SR, Barr D, Ferguson DC, and Carpenter HA: *Evidence that the soluble interleukin-2 receptor level may determine the optimal time for cystoscopically directed biopsy in pancreaticoduodenal allograft recipients. Transplantation* ***49:*** *363, 1990*

16) Rossi SJ, Schroeder TJ, Muth KL, Hanto DW, Balistreri WF, and Ryckman: *Soluble interleukin-2 receptor monitoring during bacterial and viral infections in liver transplant recipients: a comparative evaluation. Clin Transplantation* ***8:*** *479, 1994*

17) Rossi SJ, Schroeder TJ, Muth KL, Hanto D, Munda R, Hariharan S, First MR, Ryckman F, and Balistreri W: *Serial monitoring of soluble interleukin-2 receptor as a rapid marker of cytomegalovirus infection and response to antiviral therapy. Clin Transplantation* ***10:*** *45, 1996*

18) Schaefer AJ, Daniel V, Dreikorn K, Opelz G: *Assessment of plasma neopterin in clinical kidney transplantation. Transplantation* ***41:*** *454, 1986*

19) Schroeder TJ, Helling T, McKenna RM, Rush

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)

D, Jeffrey JR, Brewer B, Martin LA, Traylor D, Fisher RA, First MR, and Muth KL: *A multicenter study to evaluate a novel assay for quantitation of soluble interleukin-2 receptor in renal transplant recipients. Transplantation* ***53:*** *34, 1992*

20) Simpson MA, Young-Fadok TM, Madras PN, Freeman RB, Dempsey RA, Shaffer D, Lewis D, Jenkins RL, and Monaco AP: *Sequential interleukin 2 and interleukin 2 receptor levels distinguish rejection from cyclosporin toxicity in liver allograft recipients. Arch Surg* ***126:*** *717, 1991*

21) Soulillou JP, Peyronnet P, LeMauff B, Hourmant M, Olive D, Mawas C, Delaage M, Hirn M, and Jacques Y: *Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2. Lancet* ***1:*** *1339, 1987*

22) Steinmuller D: *Which T cells mediate allograft rejection? Transplantation* ***40:*** *229, 1985*

23) Wong GG and Clark SC: *Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network. Immunology Today* ***9:*** *137, 1988*

24) Young JB, Windsor NT, Smart FW, Kleiman NS, Weilbaecher DG, Noon GP, Nelson DL, and Lawrence EC: *Inability of isolated soluble interleukin 2 receptor levels to predict biopsy rejection scores after heart transplantation. Transplantation* ***51:*** *636, 1991*

계명대학교 | IP: 114.71.5.*** | Accessed 2017/01/17 10:12(KST)