

## 만성 거부반응

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

김현철

강력한 면역억제제인 cyclosporine이 1980년대부터 임상에서 사용된 후 신이식의 단기 생존율은 괄목할만큼 향상되었으나 신이식 1년 후 이식신 기능 소실율은 조금도 호전되지 않고 있다. 만성 거부반응은 신이식 1년 이후의 이식신 기능 상실의 가장 중요한 원인으로 아직도 해결되어야 할 큰 과제로 남아 있다 (Table 1).

Table 1. Causes of renal allograft loss after 1 year

Cause	Percentage
Chronic rejection	24-67
Patient death	22-48
Noncompliance	4-28
Recurrent disease	2- 9
Other	2-13

from Bia *et al.* Kidney Int 46:1470, 1995

만성 거부반응의 빈도는 보고자에 따라 큰 차이가 있다. 만성 거부반응의 빈도는 이식 후 5년이 지난 환자의 4~40%에서 발생된다는 보고가 있고 (Almond P.S *et al.*, 1993), Helsinki group에서는 이식 후 4년이 지날 경우 30% 환자에서, 그 후 매년마다 6%씩 그 빈도가 증가한다. 또는 사체신 이식의 경우 5~30%, 생체신 이식의 경우는 그 빈도가 낮아 2~10%로 보고되고 있다 (Paul LC, 1993).

### 1. 진단

임상적으로 이식 3~6개월 이후부터 점진적인 이식신 기능부전, 단백뇨, 고혈압의 3주징 (triad) 과 함께 병리학적으로 혈관내피 증식으로 인한 폐색성 혈관질환 (obliterative vasculopathy) 이 있으면 만성 거부반응으로 진단할 수 있다. 만성 거부반응의 병리학적 소견으로는 그 외 간질의 섬유화, 신세뇨관의 위축, 사구체 경화 등의 소견이 있다. Cyclosporine으로 장기간 면역억제를 받고 있는 환자에서도 만성 거부반응과 유사한 임상경과를 보이므로 만성 cyclosporine 신독성을 반드시 감별해야 된다.

### 2. 위험인자

만성 거부반응을 일으키는 면역학적 위험인자로는 조직접합항원의 일치정도, T세포의 활성화, 단핵구/대식세포의 활성화 등이며 임상적으로는 급성 거부반응이 가장 중요한 독립적인 위험인자이다. 특히 급성 거부반응의 횟수, 심한 정도, 발생시기가 중요한 것으로 알려져 있다 (Basadonna GP *et al.*, 1993; Massy ZA *et al.*, 1996; 김현철 외, 1997). 그러나 모든 급성 거부반응이 만성 거부반응으로 진행되는 것은 아니며 급성 거부반응을 예방하는데 효과적인 대부분의 면역억제제는 만성 거부반응을 예방하지 못하고 있음은 급성 거부반응과 만성 거부반응사이가 단순한 인과관계가 아님을 알 수 있다 (Figure 1).

따라서 공여장기의 보존 및 재관류 시의 허혈성 신손상, 공여자의 연령, 장기의 공급원, 혹은 중, 고혈압, 고지혈증과 감염질환같은 비면역학적 요소도 만성 거부반응의 위험인자로 거론되고

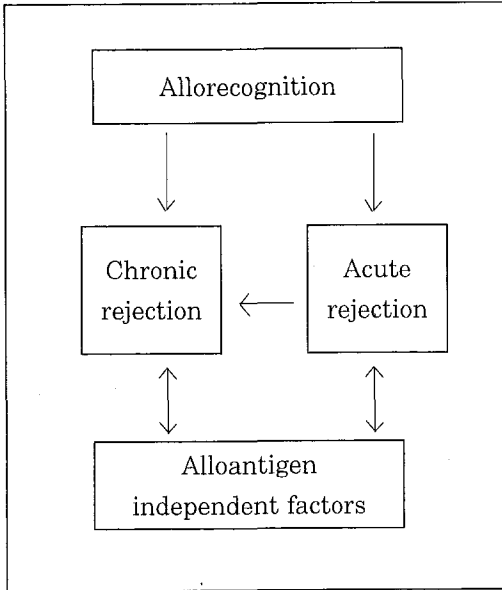


Figure 1. Hypothetical relationship between acute rejection and chronic rejection

있다. 그리고 그전의 급성 거부반응, 반복된 심손상으로 인한 잔유신원의 과여과는 결국 사구체 경화증을 초래하며 이는 다시 악순환을 초래한다 (Bellstrom B, 1995; Leendert CP, 1995). (Table. 2)

Table 2. 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	

### 3. 병인

만성 거부반응의 정확한 병인은 아직 명확하지 않으나 현재로는 여러 가지 인자가 복합적으로 관여하는 것으로 생각되고 있다. 만성 거부반응의 병인에서 가장 중요한 것은 면역학적 또는 비면역학적 염증이 혈관내피세포에 반복되는 저급 (low grade)의 손상을 입히는 것이다. 혈관 손상을 회복하기 위해 내피세포는 각종 사이토카인 및 성장 호르몬을 분비시킨다. 이러한 매개물질들이 이식 혈관벽에서 주위 활관 평활근 세포의 복제를 초래한다. 혈관 내피 손상이 시작되면 이어 T 림프구, 혈소판, 특히 단핵구/대식세포의 침윤이 일어난다. 이때 혈관내피에서는 ICAM-I, VCAM-I, ELAM-I 등의 세포접착물질의 발현의 상향조절이 일어나고 interferon- $\gamma$ , interleukin-1(IL-1), TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인을 분비한다. 한편 대식세포에서 각종 염증성 사이토카인과 각종 성장 인자들이 분비되어 평활근 세포의 증식과 혈관내막으로의 이동이 일어난다 (Figure 2).

평활근 세포의 증식에는 PDGF (platelet derived growth factor)가 가장 중요한 역할을 하며 그 외 TGF (transforming growth factor), FGF (fibroblast growth factor), IL-1, TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ , MCP-I(monocyte chemotactic protein)와 세포접착 물질들이 직접 관여한다. 그 외 thromboxane, endothelin-I, angiotensin-II 등 혈관 수축작용 물질에 의해 평활근 세포의 증식이 간접적으로 자극된다. Class II 항원이 이식신 장기생존에 관여 한다는 보고도 있으나 만성 거부반응에서 조직적합항원 Class I, II의 중요성에 대해서는 명확치않다. 비-조직적합항원도 일부 관여하며 항 HLA 항체, B 세포항체들과 같은 체액성 면역반응도 직접 또는 간접으로 관여하는 것 같다.

### 4. 예방 및 치료

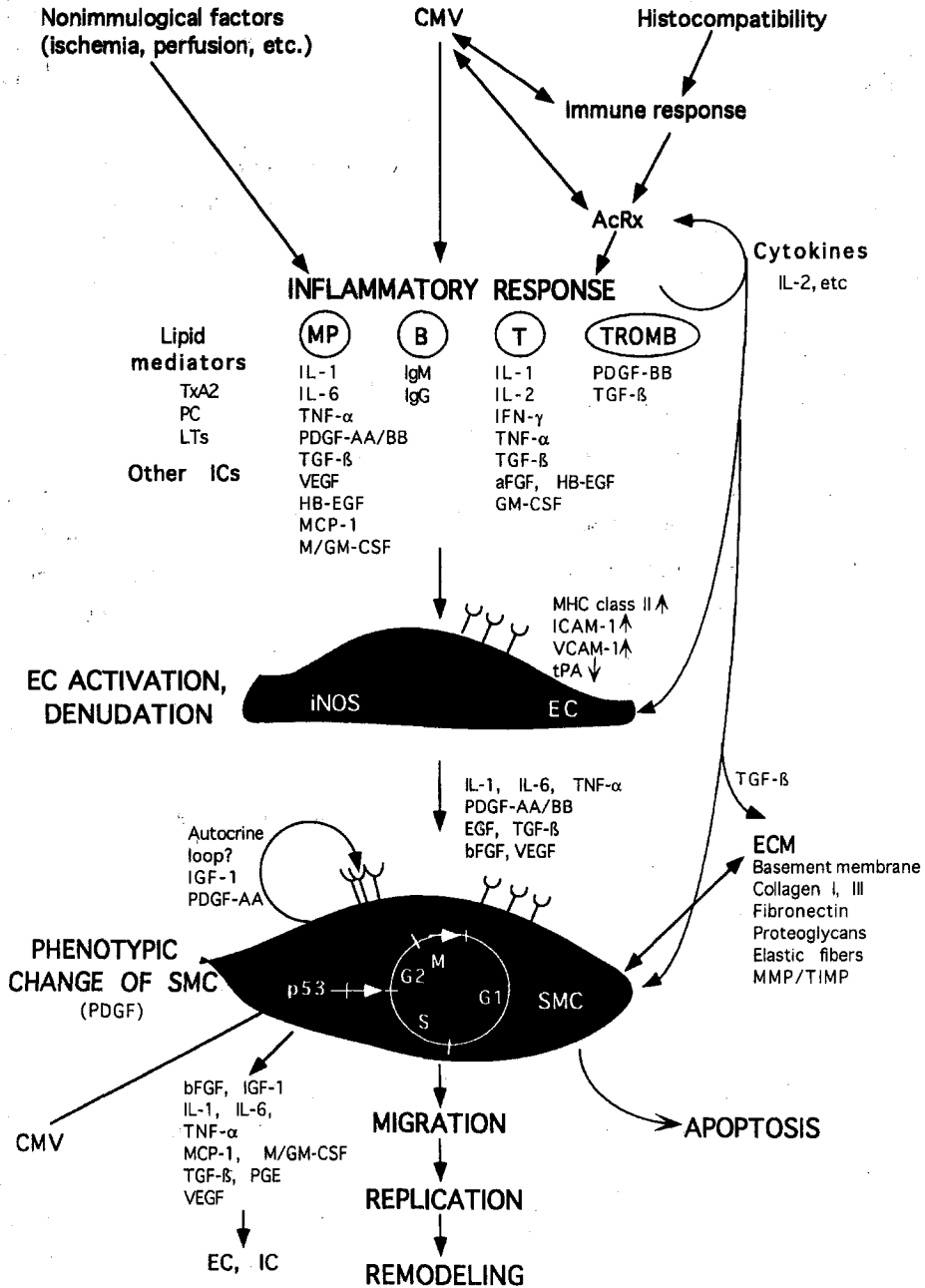


Figure 2. Summary of the major pathway of smooth muscle cell regulation in chronic rejection(allograft arteriosclerosis)

AcRx : acute rejection, EC : endothelial cell, SMC : smooth muscle cell,

i NOS : inducible nitrogen oxide synthetase, ECM : extracellular matrix

최근 실험쥐의 심장이식에서 이미 형성된 만성 거부반응의 혈관변화가 leflunomide 투여로 뚜렷이 회복됨이 보고되었으나 (Xiao F *et al*, 1995) 현재까지 일단 확립된 만성 거부반응을 치료할 수 있는 방법은 없다. 따라서 현재로는 지금까지 알려진 만성 거부반응의 위험인자를 예방하는 것이 상책이다.

1) 효과적인 면역억제제의 사용

Cyclosporine을 비롯한 새로운 면역억제제의 등장으로 신장이식에서 급성 거부반응의 빈도는 뚜렷이 감소되었으나 만성 거부반응을 뚜렷이 감소 시켰다는 자료는 아직 없다. 실험 동물과 임상에서 mycophenolate mofetil (MMF) 및 rapamycin이 만성 거부반응의 예방에 효과적이었다는 보고가 있다 (Raisanen-Sokolowski A, 1994). 지금까지 나와 있는 면역억제제는 장점과 부작용이 있으므로 이들을 적절히 병합 투여함으로써 약제의 부작용을 최소화하면서 면역억제효과를 극대화하는 것이 급성 및 만성 거부반응의 예방에 무엇보다 중요하다.

2) 위험인자의 회피

만성거부반응의 위험인자를 회피하거나 줄이기 위해 가능한 HLA 적합성이 좋은 공여자, 환자의 체중에 적합한 (fit) 크기의 공여신장의 선택, 3세 이하나 61세 이상의 고령 공여자를 피하는 것이 좋다. 공여신장의 적출 또는 보존술시에 가급적 신손상이 가지 않도록 세심한 배려를 해야한다. 적절한 면역억제요법을 통해 급성 거부반응을 예방해야 하며, 급성 거부반응이 발생되면 철저하게 치료하는 것이 만성 거부반응의 예방에 중요하다.

3) 고혈압의 치료

효과적인 혈압조절이 만성 신부전으로의 진행을 완화하는 것은 잘 알려져 있다. 이식신에서도 혈압 비 조절군에서 이식신 생존율이 낮은 반면 혈압 조절군에서는 정상 혈압군과 이식신 생존율

이 같다는 임상결과가 나와 있다. 면역억제제 cyclosporine 은 수임성 세동맥의 수축을 일으키므로 이 경우 칼슘 통로 차단제가 전환효소 억제제보다 이론적으로 유리할 것으로 생각되나 2가지 약제는 효과가 동일한 것으로 보고되고 있다 (Mourad G *et al*, 1993). 앞으로 이식신 기능부전이 있거나 당뇨병이 심한 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 나오면 그 결과를 알 수 있을 것 같다.

4) 고지혈증

고지혈증은 심장 및 신이식 환자에서 이식 후 심맥관계 합병증을 초래할 뿐만 아니라 만성 거부반응의 위험인자로 알려져 있다. 특히 심장이식환자에서 HMG-CoA reductase인 pravastatin의 투여로 1년 이식생존율을 유의하게 증가시켰다는 보고가 있으며 (Kobashigawa JA *et al*, 1995) 중증 급성 거부반응의 빈도도 유의하게 감소했다는 보고가 있다. Pravastatin의 면역조절기능은 콜레스테롤 합성과정 중 비스테로이드 부산물인 farnesyl 분자의 합성 억제로 인해 natural killer cell 활동이 억제되기 때문으로 생각된다. 신장이식에서도 pravastatin이 대조군에서 비해 급성 거부반응의 빈도 (64% vs 25%)와 OKT3 사용빈도를 유의하게 감소시켰다는 보고가 있다 (Katznelson S & Kobashigawa JA, 1995).

5) 저단백 식이

저단백 식이가 만성신부전으로 진행을 완화시키는 것으로 알려져 있는데 과연 만성 거부반응에서도 신부전의로의 진행을 완화할 수 있는지는 확실치 않다.

6) 실험적 이식에서의 치료

실험쥐의 신장이식에서 시험관내에서 단핵구-대식세포의 생성과 효과기능을 억제하는 gamma lactone을 투여로 대조군에 비해 당뇨병, 사구체경화 등 동맥의 폐색성 병변이 적게 관찰된다는

보고가 나와 있다 (Azuma H, 1995). Mycophenolate mofetil도 실험동물의 이식에서 확립된 만성 거부반응의 혈관 병변을 안정 내지 회복됨을 보고하고 있다.

최근 만성 거부반응의 분자생물학적 병인에 기초하여 사이토카인과 각종 성장호르몬의 생성억제, 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 약제들이 만성 거부반응의 치료로서 시도되고 있다 (Foegh ML & Ramwell PW, 1995)(Table 3).

Table 3. 실험적 만성거부반응의 치료로 시도된 약제

· Rapamycin, mycophenolate mofetil, leflunomide
· r-HuSOD(Superoxide dismutase)
· Somatostatin analogue(Angiopeptin)
· Prostacyclin analogue(Iloprost)
· Thromboxane antagonist
· Polyunsaturated fatty acids
· Fish oil
· Heparin derivative
· Carvedilol(antihypertensive drug) : antioxidant and inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation.
· Anti-endothelin antibody, endothelin receptor antagonist(Bosentan®)
· ANF, endopeptidase inhibitor (Candoxatril®)

① Angiopeptin

somatostatin 유사물질로 성장 호르몬, 인슐린, glucagon 농도를 떨어뜨리는 내분비 효과 외에도 지속적 정맥주사 또는 간헐적 피하주사는 평활근 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다. 동물실험에서 관상동맥 풍선 성형술 후 또는 심장이식후 혈관 폐색을 억제한다. 현재 심장

이식 및 신장이식에서 만성 혈관성 거부반응의 예방 목적으로 angiopeptin을 이용한 2개의 임상연구가 진행중에 있다.

② Carvedilol

$\beta$ -수용체와  $\alpha$ -교감 신경차단 항고혈압제로 시험관내에서 혈관 평활근 세포의 증식을 억제함이 알려져 있다. 최근 이약제는 PDGF에 의한 평활근 세포의 이동을 억제한다. 실험적 관동맥 풍선 성형술에서 carvedilol은 혈관 내피 증식을 90% 까지 억제시킴이 보고되어 있다. 5/6 신절제 동물모형에서 carvedilol 치료로 사구체 경화증, 단백뇨량이 유의하게 감소됨이 보고되어 있다.

③ 헤파린 및 그 유도체

헤파린은 항응고효과와는 별도로 시험관내 및 생체에서 평활근 세포 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다. 뿐만 아니라 평활근 세포의 내피로의 이동도 약화시킨다. 시험적으로 저분자 헤파린이 이식 장기의 내피 증식을 억제함이 보고되어 있으나 아직 임상성적은 나와있지 않다.

결 론

만성 거부반응은 후기 이식신 기능상실의 가장 중요한 원인으로 병인이 매우 다양하다. 앞으로 만성거부반응의 병인이 보다 자세히 밝혀지면 이에 따른 특이한 치료가 이루어질 수 있을 전망이다. 현재로는 확립된 거부반응을 치료할 수 있는 방법이 없으므로 위험인자를 숙지하여 그것을 피함으로써 만성 거부반응을 사전에 예방하는 것이 현실적인 방법이다.

참고문헌

김현철, 석준, 박성배 외: 신이식 환자에서 만성 거부반응의 위험인자. *대한이식학회지* 1997; 11:49~53.  
Almond PS, Mtas A, Gillingham KJ, *et al*

- : Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752~757.
- Azuma H, Nadeau KC, Ishibashi M, Tilney NL: Prevention of functional, structural, and molecular changes of chronic rejection of rat renal allografts by a specific macrophage inhibitor. *Transplantation* 1995;60:1577.
- Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, *et al*: Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993~995.
- Bellstrom B: Immune injury is it all there is to chronic graft rejection? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(2):149-51.
- Fellstrom BC, Larsson E: Pathogenesis and treatment perspectives of chronic graft rejection(CVR). *Immunol Rev* 1993; 134:83~94.
- Foegh ML, Ramwell PW: Angiopeptin : Experimental and clinical studies of inhibition of myointimal proliferation. *Kidney Int* 1995;48(Suppl. 52):S18~S22.
- Katznelson S, Kobashigawa JA: Dual roles of HMG-CoA reductase inhibitors in solid organ transplantation: Lipid lowering and immunosuppression. *Kidney Int* 1995;48(Suppl. 52):S112~S115.
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Lakas H, *et al*: Impact of pravastatin on cholesterol lowering, rejection, survival and the development of transplant coronary vasculopathy. *N Engl J Med* 1995;333 :621~627.
- Leendert CP: Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995;47:1491~1499.
- Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ: Chronic renal allograft rejection: Immunological and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996;49:518~524.
- Mourad G, Ribstein J, Miram A: Converting enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine treated renal transplants. *Kidney Int* 1995;43:419~425.
- Paul LC: Chronic rejection of organ allografts: Magnitude of the problem. *Transplant Proc* 1993;25:2024.
- Raisanen-Sokolowski A, Myllarniemi M, Hayry P: Effect of mycophenolate mofetil on allograft arteriosclerosis (chronic rejection). *Transplant Proc* 1994; 26:3225.
- Xiao F, Chong A, Shen J, *et al*: Pharmacologically induced regression of chronic transplant rejection. *Transplantation* 1995 :60:1065~1072.