대한내과학회지: 제 95 권 제 1 호 2020 https://doi.org/10.3904/kjm.2020.95.1.18

In-depth review

신장이식의 면역학적 특성과 관리

고려대학교 안암병원 신장내과

김명규

Immunological Characteristics and Management of Kidney Transplantation

Myung-Gyu Kim

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Kidney transplantation (KT) is the best way to improve the quality of life and survival of patients with end-stage renal disease. However, after KT the adaptive immune system plays important roles in the development of rejection via multiple pathways. Accordingly, the suppression or modulation of these pathways is key to allograft survival. Advances in our understanding of the immunology related to KT with the development of immunosuppressants have reduced the rate of acute rejection and improved short-term transplant outcomes. Nonetheless, *de novo* donor-specific antibodies and subsequent chronic rejection continue to be responsible for the poor long-term survival of transplanted patients. In addition, the morbidity and mortality rates in patients returning to dialysis after graft failure are high. Better long-term outcomes following KT require innovative treatment strategies that include a focus on *de novo* antibodies. Here, we review basic transplant immunology as well as the diagnostic tools and medications that contribute to successful KT. We also provide an update on newly developed immunosuppressants. (Korean J Med 2020;95:18-26)

Keywords: Kidney transplantation; Graft rejection; Immunosuppression

서 론

1954년 일란성 쌍둥이 형제로부터의 세계 최초의 신장이식이 시행된 이후 불과 15년 만인 1969년 우리나라에서 처음으로 신장이식이 성공적으로 수행되었다. 이후 현재까지 50년 동안 우리나라는 신장이식뿐 아니라 간이식, 췌장이식, 폐, 심장이식 등 장기이식 분야에서 괄목할 성과들을 이루었으며 아시아의 이식을 선도하는 국가로 자리매김하였다.

말기 신부전 환자의 여러 신 대체요법 중 신장이식은 혈액투석, 복막투석과 비교하여 생존기간뿐 아니라 월등한 삶의 질 개선을 기대할 수 있는 가장 이상적인 치료방법이다. 특히 지난 20년간 이식 거부반응을 줄이는 면역억제제의 발

Received: 2019. 12. 20
Accepted: 2019. 12. 26

Correspondence to Myung-Gyu Kim, M.D., Ph.D.
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-920-5475, Fax: 82-2-927-5344, E-mail: gyu219@hanmail.net

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

전은 장기이식의 생존율을 높이는 데 크게 기여하였다. 하지만 이식을 희망하는 말기 신부전 환자 증가에 비해 신장 공여자는 매우 부족하기 때문에 여전히 많은 환자들이 장기이식의 혜택을 누리지 못하고 투석치료에 의존하고 있다. 우리나라도 새로 혈액투석을 시작하는 환자들이 2018년 한 해에 16,886명 정도로 매년 급격하게 증가하고 있지만, 신장이식은 여러 노력에도 불구하고 2018년 기준 2,108명의 환자에게만 시행되었다[1]. 전 세계적으로 만성 신장병 환자의 증가는 환자들의 삶의 질과 의료비 증가에 막대한 영향을 미치고 있어, 이를 해결하기 위해서 신장이식의 활성화는 국가적으로도 중요한 과제이며 세계보건기구에서도 각 국가가 이를 개선하기 위한 국가적인 노력을 기울일 것을 권고하였다[2].

장기이식의 활성화를 위해서는 이식기술의 발전만이 아니라 이식을 촉진하는 법적, 제도적 장치와 장기기증에 대한 국민의식 개선이 뒷받침되어야 한다. 특히 의료인을 통해 뇌사자의 발굴과 장기기증이 시작되는 만큼 이들의 역할이 매우 중요하며, 이식에 관여하지 않은 의료인들도 장기기증의 필요성을 공감하고 올바른 정보를 이해하는 것이 필요하다. 본고에서는 장기이식의 활성화를 위한 제도적 장치에 대한 내용은 논외로 하고 신장이식의 성공적인 수행을 위한 면역학적 특성에 대한 이해와 거부반응을 진단하고 치료하는 약제들에 대해서 살펴보고자 한다.

본 론

장기이식의 면역학적 특징

Human leukocyte antigen (HLA) 항원은 사람의 주조직적합성복합체(major histocompatibility complex, MHC)라고 알려진 유전자로부터 생성되는 당단백 분자로서 자기(self)와 비자기(non-self)의 면역학적 차이를 인지하고 면역반응을 조절하는 가장 중요한 항원이다. HLA 항원이 서로 다른 개체로부터 장기이식을 받게 되면 그 차이를 면역학적으로 인지하게 되어 거부반응(rejection)이 발생하는데, 이를 예방 및 진단하고 치료하기 위한 노력이 매우 중요하다.

면역학적 거부반응의 핵심이 되는 세포는 T 림프구인데, 일반적으로 공여자 신장의 항원은 펩타이드 형태로 항원제시 세포(antigen presenting cell, APC)의 MHC에 결합하여 제시되며, T세포 수용체(T-cell receptor)를 통해 신호를 전달하고, 이렇게 활성화된 T 림프구는 공여자 항원에 대한 특이적인 공격능력을 획득한 다양한 세포들로 하여금 이식장기에 염증반응을 유도하게 된다.

이식 후 발생하는 거부반응은 세균이나 바이러스의 항원에 의한 면역반응보다 빈번하고 심한 염증반응을 일으키는데, 이것은 공여자 장기 내에 APC의 역할을 수행하는 세포들이 이미 존재하고 이러한 세포들이 수혜자의 APC를 통하지 않고서도 항원을 직접제시(direct presentation)하고 수혜자의 T 림프구를 자극하기 때문이다. 공여자 APC의 직접적 항원제시는 수혜자 APC를 통한 간접적 항원제시(indirect presentation)에 비해 빈번하게 면역반응을 일으키기 때문에 급성 거부반응의 주된 기전으로 작용하며 이를 예방하는 것이 매우 중요하다. 하지만 수혜자의 APC의 간접적 항원제시도 세포매개 거부반응에 관여할 뿐 아니라 B 림프구의 활성화, 형질세포로의 전환과 항체형성을 유도하기 때문에 장기적인 이식신장의 손상을 예방하기 위한 중요한 타깃이 된다[3]. 장기이식의 거부반응은 이와 같이 여러 면역학적 기전에 의해 다양한 형태로 나타날 수 있으며, 이를 진단하고 예방하기 위한 여러 검사법과 약제들이 다음과 같이 개발되어 사용되고 있다.

면역학적 검사

이식 거부반응을 예측하고 진단하기 위해서는 이식 전후 여러 면역 검사가 필요하다. 이식 전 가장 중요한 검사는 HLA 형별 검사(HLA typing)와 HLA 교차반응(HLA crossmatch) 검사이다.

HLA 형별은 구조 및 기능에 따라 class I과 class II로 구분되는데 HLA class I은 HLA-A, B, C 항원이 포함되고 대부분의 유핵세포에 표현되어 있지만, class II는 B 림프구, 단핵구 등 APC에 주로 표현되고 HLA-DR, DQ, DP 항원이 포함된다. HLA 형별 검사는 공여자와 수혜자에게 모두 시행하여 둘 사이의 HLA 불일치(mismatch) 정도를 확인하는 데 HLA-A, B, DR 항원의 불일치 정도가 예후와 연관이 있어 이들 검사를 주로 시행한다[4]. 하지만 최근 HLA-DQ에 대한 항체가 이식 후 발생하는 항체의 주요 원인으로 알려지고 장기적인 신장 예후와 관련이 있다는 보고가 있으므로, 임상적 예후 판정을 위해서 HLA-DQ 형별 검사를 추가로 시행하는 추세이다[5]. HLA 교차반응은 HLA 항원이 표현되어 있는 공여자의 T 또는 B 림프구와 수혜자의 혈청을 반응시켜 수혜자 혈액내의 공여자 특이항체(donor specific antibody, DSA)의 존재를 확

인하는 검사이다. 과거에는 공여자의 세포를 사용한 보체 의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC) 교차반응 검사를 주로 시행하였지만, 현재는 유세포분석기(flow cytometry)를 이용한 보다 예민한 교차반응 검사법을 병행하여 시행하기도 한다. 교차반응 검사가 양성인 경우에는 이식 직후 항HLA항체에 의해서 초급성 거부반응이 발생할 위험이 매우 높기 때문에 신장이식의 금기증으로 되어 있지만, 항체 역가가 높지 않은 경우에는 이식 전 다양한 탈감작(desensitization) 치료를 한 후 성공적으로 수술을 시행할 수 있다. 여러 연구에서 HLA 교차반응 양성 환자의 신장이식은 이식을 대기하며 투석을 유지하는 것보다는 생존율의 개선을 기대할 수 있는 것으로 보고하였지만, 교차반응 음성인 경우보다 거부반응의 발생과 장기적인 신기능 악화의 위험이 높기 때문에 선별적으로 시행하는 것이 좋다[6,7].

이식 전후 공여자 특이항체를 검출하기 위한 검사로는 교차반응 검사 외에도 공여자의 세포를 사용하지 않는 항체 검출법들도 개발되어 사용되고 있다. 대표적으로 여러 명의 림프구로 만들어진 패널을 수혜자의 혈청과 반응시켜서 보편적인 HLA항체의 유무와 항체 특이성을 확인하는 cell based panel reactive antibody (PRA) 검사가 있고, 최근에는 림프구 대신 추출된 HLA 항원을 패널 또는 비드(bead)에 부착하여 수혜자 항체와 반응시킨 뒤 ELISA, 유세포분석기 또는 Luminex 장비로 검출하는 solid phase based PRA 방법이 도입되었다. Solid phase based PRA는 cell based PRA에 비해 민감도가 높고 상품화된 시약을 사용하는 장점이 있는데, 특히 Luminex-PRA는 형광강도가 각기 다르고 표면에 HLA 항원이 부착되어 있는 다중형광비드를 사용하여 항체와 반응시킨 뒤 비드와 검체반응을 두개의 레이저를 이용한 Luminex 전용장비로 측정하는 검사로서, 민감도와 특이도가 우수하고 분석이 비교적 객관적이고 용이한 장점이 있어 많은 기관에서 병행하여 시행되고 있다.

급성, 만성 거부반응의 중요한 원인이 되는 항HLA항체는 이식 전 임신, 수혈, 과거 이식수술 등의 병력이 있는 경우 주로 나타나지만, 이식 이후에도 발생할 수 있으며, 한 연구에서는 이식 후 5년, 10년째 각각 10%, 19%의 환자에서 공여자 특이항체(*de novo* DSA)가 새롭게 발생하는 것으로 보고하였다[8]. 공여자 특이항체의 발생은 장기적으로 이식신장의 예후를 악화시킬 뿐 아니라[9], 신기능 악화 시 급성 또는 만성 항체거부반응의 진단에 중요한 표지자가 된다. 하지만 혈액 내 공여자 특이항체가 존재하는 것이 반드시 신기능 악화와 연관되지 않기 때문에 해석에 주의를 요하며 치료 여부를 결정하기 위해서는 항체거부반응을 일으키는 병원성(pathogenic) 공여자 특이항체를 감별하는 것이 필요하다. 최근 여러 연구에는 C1q, C3d와 같은 보체(complement)와 반응하는 항체 또는 역가(mean fluorescent intensity, MFI)가 높은 항체들이 항체거부반응과 연관되는 것으로 보고되고 있어 이들 검사를 활용하여 거부반응의 진단 또는 치료를 결정하는 지표로서 활용할 수 있는지를 검증하는 연구들이 필요하다[10-13].

현재 가이드라인에서는 이식 이후 새로이 발생하는 공여자 특이항체를 검출하기 위하여 면역학적 위험도에 따라 이식 후 1개월 또는 3-12개월 사이에 검사를 시행하고 공여자 특이항체 양성인 경우 조직 검사를 시행하여 거부반응 여부에 따라 치료 여부를 결정할 것을 권고하고 있다[14]. 하지만 항체를 측정하는 검사법들이 반정량 검사로서 표준화가 쉽지 않고 결과를 해석하고 어떻게 치료해야 하는지에 대해서는 여전히 논란이 있어 향후 연구들을 통해서 항체거부반응을 일으키는 공여자 특이항체를 감별하고 이를 바탕으로 치료 프로토콜을 개발하는 노력이 필요하다.

HLA 항원, 항체 검사 외에도 중요한 면역학적 검사로 이식 전 공여자와 수혜자의 ABO 혈액형 일치 여부를 확인하여야 한다. 혈액형이 일치하지 않는 경우에는 수혜자 혈액 내에 존재하는 항 ABO 항체의 역가를 측정하기 위해 혈구응집법(isoagglutinin) 검사 또는 gel card를 이용한 정량적 검사를 시행하며 항 ABO 항체의 역가에 따라 이식 가능 여부를 평가한다. 항체 역가가 높은 경우 이식 신장의 ABO 항원과 반응하여 거부반응을 일으킬 수 있지만 HLA 항원/항체에 의한 거부반응과 달리 이식 전 탈감작 치료를 통해 항체를 제거하는 경우, 성공적으로 이식을 시행할 수 있을 뿐 아니라 장기적인 추적 결과도 양호하여 최근에는 ABO 혈액형 불일치 이식의 비율이 지속적으로 증가 추세에 있다[15-17].

거부반응의 진단 및 예방과 치료

이식 후 발생하는 거부반응은 시기적으로는 초급성, 급성, 만성 거부반응으로 나눌 수 있다. 초급성 거부반응은 수혜자의 혈액 내에 존재하는 공여자 특이항체에 의해서 이식 후 수분 내지 수시간 내에 발생하지만 공여자 특이항체를 검출하고 초급성 거부반응의 발생을 예측할 수 있는 PRA 검사, 교차반응 검사 방법이 발전하면서 현재는 거의 보고되지 않

는다. 급성 거부반응은 이식 후 1년 이내에 주로 발생하지만 수년 후에도 발생할 수 있으며 면역억제제의 발달로 단기 생존율이 많이 개선되어, 우리나라의 경우 급성 거부반응 발생률이 1년 동안 10-18% 정도로 보고되고 있다[18,19]. 급성 거부반응은 임상적으로 크레아티닌 증가, 소변량 감소, 이식신 압통, 발열 등이 동반될 수 있으나 증상이 특이적이지 않기

Table 1. Revised Banff 2017 classification for antibody- and T cell-mediated rejection

Active antibody-mediated rejection; all three criteria must be met for the diagnosis	
1. Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following:	
• Microvascular inflammation (g > 0 and/or ptc > 0) in the absence of recurrent or *de novo* glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 1 alone is not sufficient and g must be ≥ 1	
• Intimal or transmural arteritis (v > 0)	
• Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause	
• Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause	
2. Evidence of current/recent antibody interaction with the vascular endothelium, including one or more of the following:	
• Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)	
• At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥ 2) in the absence of recurrent or *de novo* glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 2 alone is not sufficient and g must be ≥ 1	
• Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated	
3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens):	
• C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA; however thorough DSA testing, including testing for non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met	
Chronic active antibody-mediated rejection; all three criteria must be met for the diagnosis	
1. Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following:	
• Transplant glomerulopathy (cg>0) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/*de novo* glomerulonephritis	
• Severe peritubular capillary basement membrane multilayering	
• Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes; leukocytes within the sclerotic intima favor chronic ABMR if there is no prior history of TCMR	
2. Same as criteria 2 for active antibody-mediated rejection	
3. Same as criteria 3 for active antibody-mediated rejection	
Acute T cell-mediated rejection	
Grade IA	Interstitial inflammation involving > 25% of nonsclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with moderate tubulitis (t2) involving one or more tubules, not including tubules that are severely atrophic
Grade IB	Interstitial inflammation involving > 25% of nonsclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with severe tubulitis (t3) involving one or more tubules, not including tubules that are severely atrophic
Grade IIA	Mild to moderate intimal arteritis (v1), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade IIB	Severe intimal arteritis (v2), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade III	Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid necrosis of medial smooth muscle with accompanying mononuclear cell intimal arteritis (v3), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Chronic active T cell-mediated rejection	
Grade IA	Interstitial inflammation involving > 25% of the total cortex (total inflammation(ti) score 2 or 3) and > 25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with moderate tubulitis (t2) involving one or more tubules, not including severely atrophic tubules
Grade IB	Interstitial inflammation involving > 25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and > 25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with severe tubulitis (t3) involving one or more tubules, not including severely atrophic tubules
Grade II	Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima)

TCMR, T cell-mediated rejection; IF, immunofluorescence; IHC, immunohistochemistry; ABMR, antibody-mediated rejection; DSA, donor-specific antibody; ti score, total inflammation score; i-IFTA, inflammation in interstitial fibrosis and tubular atrophy.

때문에 신기능이 감소되고 원인이 불분명한 경우, 반드시 신생검을 통해 조직학적으로 진단해야 한다.

급성 거부반응의 조직학적 진단은 발생기전에 의해 T세포 매개 거부반응(T-cell mediated rejection)과 항체 매개 거부반응(antibody mediated rejection, AMR)으로 구분되며, 이를 분류하기 위한 기준은 신장조직병리 의사들을 중심으로 1991년부터 여러 차례의 Banff 회의를 통해 논의되고 몇 번의 개정된 분류법이 발표되었는데, 가장 최근에는 2017년에 개정되었다(Table 1) [20]. 최근에는 급성 항체 매개 거부반응의 중요성이 강조되고 새로운 개념들이 제시되면서, 이를 진단하기 위한 병리학적 기준들이 계속 변화되었는데, 기본적으로 1) 급성 조직손상의 형태학적 증거, 2) 혈관 내피세포에서 항체와의 상호작용의 증거, 3) 공여자 특이항체의 존재, 이 세 가지를 중요한 기준으로 하고 있다. 만성 거부반응도 급성 거부반응과 마찬가지로 발생기전에 의해 T세포 매개 또는 항체 매개 거부반응으로 구분되며 급격한 크레아티닌의 증가보다는 서서히 악화되는 소견을 보이는 경우가 많다. 특히, 만성 항체 매개 거부반응(chronic AMR)은 이식신 소실의 중요한 원인이지만 아직까지 치료가 어렵기 때문에 이를 예방하는 것이 매우 중요하다. 여러 보고에 따르면 만성 거부반응으로 진단된 환자들이 과거에 규칙적인 면역억제제 복용을 등한시하거나, 적절한 용량을 사용하지 못한 경우 또는 이식 초반에 세포 매개 거부반응이 동반되었던 경우가 많아 이식 초기부터 항체와 더불어 T 림프구를 타깃으로 하는 면역억제의 중요성이 다시금 강조되고 있다[21-23].

거부반응을 예방하기 위해서는 공여자 수혜자 간의 면역반응, 특히 T 림프구의 활성화를 차단하는 다양한 면역억제제들을 이식 신장이 기능하는 동안 평생 투여하게 된다. 면역억제제의 투여방법은 이식 직후 강한 면역억제를 목표로 하는 관해요법과 이후 평생 동안 사용하는 유지요법으로 나누어 볼 수 있다. 이식 초기 일주일 이내에 사용되는 대표적인 관해요법 약제는 thymoglobulin® (rabbit antithymocyte globulin, ATG) 또는 IL (Interleukin)-2 수용체 단일클론항체인 basiliximab (simulect®)이며 현재 우리나라의 대부분 센터에서는 basiliximab을 기본으로 사용하고 있고, 면역학적 고위험군 환자에게 또는 이식신기능 지연(delayed graft function)이 예측되는 환자에서 신독성이 있는 면역억제제를 늦추어 사용할 목적으로 ATG를 사용하기도 한다. 유지요법으로는 스테로이드를 기반으로 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, tacrolimus 또는 cyclosporine)와 항 대사약제(mycophenolate mofetil, MMF 또는 mycophenolic acid)를 병합한 3제요법이 가장 많이 사용되고 있으며, 2007년 유지면역억제제를 비교한 대표적인 임상 연구인 Symphony 연구에서 저용량의 tacrolimus를 포함한 병합투여가 다른 군에 비하여 이식신 생존율이 개선됨을 보고한 바 있어[24], 저용량의 tacrolimus와 스테로이드, 항 대사약제를 병합한 투여가 가장 보편적인 유지 면역억제요법으로 추천된다. 하지만 장기적인 스테로이드 사용이 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 골질환 등의 부작용을 야기할 수 있어 스테로이드를 조기에 중단하기도 하며, 칼시뉴린 억제제의 장기적인 투여는 신독성을 유발하는 문제가 있어 이를 다른 약제로 대체하고자 하는 다양한 시도들이 있어 왔다. 대표적인 약제가 mTOR 억제제(inhibitor of mammalian target of rapamycin, everolimus 또는 sirolimus)이며 대규모 연구들에서 칼시뉴린 억제제를 조기에 mTOR 억제제로 대체하였을 때 이식신 기능을 호전시키는 것으로 보고한 바 있다. 하지만 mTOR 억제제 사용군이 급성 거부반응의 위험이 일부 증가되고 신기능이 저하되거나 단백뇨가 있는 환자에서는 이득이 관찰되지 않으므로 적절한 환자 선택과 조기 전환이 중요하다[25,26]. 또한, MMF를 대신하여 저용량의 mTOR 억제제와 칼시뉴린 억제제를 병합하는 치료도 여러 센터에서 사용되고 있으며, 기존 면역억제요법과 비교하였을 때 비교적 양호한 신기능 예후를 보고하였으나 아직은 장기간 추적 연구가 부족하다[27,28]. 최근 연구되고 있는 새로운 유지면역억제제로는 CTLA4 Ig 융합 단백질인 belatacept이 있으며 이는 APC와 T 림프구 간 동시자극(costimulatory stimulation)을 억제하여 T 림프구의 활성화를 차단할 수 있어 칼시뉴린 억제제를 대체하는 약제로 주목받고 있으며 3상 연구까지 진행되었다[29,30]. 이들 연구에서는 belatacept를 투여받은 군에서 초기에 세포 매개 거부반응이 증가되었지만 공여자 특이항체의 발생이 줄고 장기적인 이식신장의 예후가 개선되는 효과를 보고하여 향후 belatacept의 안정성에 대한 이슈가 해결되고 투여 프로토콜이 개선된다면 칼시뉴린 억제제를 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

유지면역억제제 투여 중 급성 거부반응이 발생하면 T세포 매개 거부반응과 항체 매개 거부반응을 구분하여 치료한다. 급성 T세포 매개 거부반응은 먼저 고용량의 스테로이드 충격요법을 시행하고 3-4일간 반응을 지켜보면 80% 이상에서 치료에 반응하지만, 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 ATG를 사용해 볼 수 있다. 급성 항체 매개 거부반응의 치료는 아직 표준적인 치료기준이 확립되어 있지 않지만,

스테로이드, 혈장교환술(plasmapheresis), 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG), anti-CD20 항체(rituximab), proteasome 억제제(bortezomib), 항 림프구 항체 등을 조합하여 투여한다. 가장 보편적으로는 rituximab과 함께 혈장교환술/저농도 IVIG를 병합하여 치료하는 프로토콜을 사용하지만 기관별로 사용 약제와 투여량, 기간, 횟수 등이 상이하며 특히 항체생산에 관여하는 B 림프구나 형질세포를 타깃으로 하는 rituximab 또는 bortezomib은 항체 매개 거부반응의 치료에 빈번하게 사용되고 있음에도, 최근 다기관 임상 연구(RITUX-ERAH, BORTEJECT)에서 치료적 유용성을 증명하지 못하였다[31,32]. 하지만 대규모 환자를 대상으로 하는 연구가 여전히 부족하고 여러 관찰 연구에서는 유의미한 치료효과를 보여준 바 있어, 치료의 근거와 기준을 확립하기 위해서는 추가적인 연구들이 요구된다. 항체 매개 거부반응을 극복하기 위한 다양한 시도들은 현재도 진행 중인데, 단일세포를 타깃으로 하는 기존 약제들 외에 공여자 특이항체의 생성에 관여하는 여러 단계의 신호전달을 차단하는 면역억제제들이 일부 긍정적인 효과를 보고하고 있다. 대표적으로 tocilizumab은 IL-6 수용체를 타깃으로 하는 약제로 follicular T 림프구로부터의 신호전달과 B 림프구의 활성화, memory B세포, 형질세포로의 전환 등 여러 단계의 과정을 억제할 수 있으며, 탈감작 또는 항체 매개 거부반응의 치료에 긍정적인 효과가 최근 보고되었다[33]. 또한 CTLA4 Ig 융합 단백질인 belatacept도 APC와 T 림프구, T 림프구와 B 림프구 간에 동시자극(costimulatory stimulation)을 억제하여 공여자 특이항체를 줄이는 효과가 보고되었다[34]. 이외에도 보체 활성화를 억제하는 약제들(eculizumab, C1 esterase 억제제), immunoglobulin G 분해효소 등이 일부 선행 연구에서 항체 매개 거부반응 치료제로서의 가능성을 보여주어[35-37], 향후에 이러한 약제들을 기반으로 하는 새로운 치료 프로토콜이 검증된다면 항체를 타깃으로 하는 면역억제 치료를 통해 보다 장기적인 신장기능의 향상을 기대해 볼 수 있겠다.

급성 거부반응의 치료와는 달리 만성 거부반응은 효과적인 치료방법이 없다. 특히 만성 항체 매개 거부반응은 이식신 소실의 가장 중요한 원인으로 알려져 있지만 진단 이전에 공여자 특이항체의 발생을 줄이기 위한 예방적인 모니터링과 치료전략이 중요하고 이미 진단된 후에는 많은 경우 보존적인 치료를 유지한다. 일부 환자에서 급성 항체 매개 거부반응의 치료 약제들을 시도해 볼 수 있지만 비가역적인 만성적인 조직변화가 심하다면 항체 역가를 줄여도 신기능 회복을 기대하기 어렵고 과도한 면역억제 치료가 오히려 감염의 위험을 높이고 예후에 악영향을 미칠 수 있음을 감안하여, 잔여 신장기능, 조직의 만성화 정도, 환자 연령 등을 종합적으로 판단하여 치료 여부를 결정하여야 한다.

이식 신 소실(graft failure) 후 치료

면역억제제의 발달로 이식신장의 단기생존율은 많이 개선되었지만, 장기간의 이식신 소실률은 여전히 높으며 미국의 이식데이터 보고에 따르면 10년간 이식신 소실은 뇌사이식과 생체이식이 각각 57.2%, 34.2%로 보고되고 있다[38]. 또한 이식신 소실 후 투석치료를 다시 시작한 환자들은 여러 합병증을 경험하고 사망률이 증가하여, 한 연구에서는 10년 이상 생존할 확률이 40% 이하이고, USRDS 데이터에서도 3년 동안 33% 정도가 사망하는 것으로 보고하였다[39,40]. 환자의 나이, 당뇨, 고혈압, 영양상태 등 여러 요인이 환자의 예후와 연관되지만 심혈관 질환과 감염 질환이 이식신 소실 후 환자들의 가장 흔한 사망원인으로 이에 대한 관리가 매우 중요하다. 특히 일반적인 투석 환자와는 달리 오랜 기간 면역억제제 투여로 인한 면역기능의 변화와 남아있는 이식신장으로 인한 만성적인 염증반응 등이 동반될 수 있으므로 이식신 소실 후에도 면역억제제 및 이식신장에 대한 별도의 관리와 치료전략이 필요하지만 이에 대한 구체적인 가이드라인은 확립되어 있지 않다. 그러므로 이식신 소실 원인, 재이식 가능 여부, 잔존신기능, 합병증 동반 여부, 감작(allosensitization) 정도 등 여러 상황들을 복합적으로 고려하여 치료방향을 결정해야 하는데, 이식신 소실 후 면역억제제를 언제까지 유지할 것인가는 가장 중요한 이슈이다. 면역억제제를 조기에 중단하게 되면 이식신장에 대한 항HLA항체 생성이 증가될 수 있고, 감작된 정도에 따라 재이식을 어렵게 할 수 있다는 점에서 재이식을 고려하는 환자에서는 가급적 저용량의 스테로이드를 오랜 기간 유지하고 칼시뉴린 억제제를 장시간에 걸쳐 서서히 중단하는 것이 좋다. 하지만 면역억제제 투여가 감염과 심혈관 질환, 악성 종양의 위험인자인 만큼 기저 질환과 합병증 동반 여부를 고려하여 감량해야 하며, 재이식을 고려하지 않는 환자라면 가급적 수개월 내 조기에 중단하는 것이 추천된다. 다만 중단 후 발열, 이식신 부위 압통, 피로 등 거부반응과 유사한 graft intolerance syndrome이 발생할 수 있기 때문에 이를 면밀히 살피고 감량을 늦추거나 이식신장을 제거(graft nephrectomy)한 뒤 면역억제제를 중단하기도

한다. 특히 이식 초기(1년 이내)에 거부반응으로 인한 이식신 소실을 경험한 환자에서는 graft intolerance syndrome의 예방과 치료를 위해 조기에 이식신 제거를 고려할 수 있다. 하지만 이식 후반기에 만성적인 신기능 악화로 이식신 소실을 경험한 환자에서 이식신을 수술적으로 제거할지는 몇 가지 상황을 고려해서 결정해야 한다. 남아있는 이식신장이 만성 염증반응과 감작을 유발하는 원인일 수 있지만 여러 연구들에서는 이식신장을 제거한 뒤에 항체 발생이 오히려 증가되는 결과들을 보고하여[41], 남아있는 이식신장이 면역학적으로는 항체를 흡수하는 스폰지 효과(sponge effect)와 T세포의 탈진 또는 피로화(exhaustion)를 유도하여 항체 생성을 억제할 가능성도 제시되고 있다[42,43]. 이런 경우에는 오히려 침습적 수술을 시행하는 것이 감작을 유도하는 요인이 될 수 있기 때문에 재이식이 가능한 환자에서는 가능한 이식 신장을 남겨두는 것이 면역학적으로 유리할 수 있다[44]. 재이식을 고려하지 않는 환자라면 남아있는 신장이 만성적인 전신 염증반응을 유발하고 심혈관 질환의 발생과 연관될 수 있기 때문에 신장을 제거하는 것이 만성 염증 관련 합병증을 호전시키고 궁극적인 생존율 개선에 도움을 줄 수 있다[45,46]. 하지만 만성 염증반응의 증거가 없는 환자들에서 이식신을 제거하는 것의 이득은 분명하지 않고, 재수술로 인한 출혈, 감염, 사망 등의 위험까지 고려한다면 이를 일반화하기는 어렵다. 그러므로 재이식을 고려하지 않는 환자에서도 가급적 이식신장을 제거하지 않고 보전적 치료를 유지하되 graft intolerance syndrome 등과 같은 적응증이 있는 경우에 계획된 수술을 시행하는 것이 합리적일 것이다. 이식 환자들이 이식신 소실 후 투석을 유지하며 경험하는 여러 합병증은 말기 신부전 뿐 아니라 신장이식으로 인한 여러 환경적 요인이 관여되는 만큼 향후에는 이식신 소실 후 환자들의 면역학적 특성에 따른 적절한 치료전략에 대한 체계화된 논의와 연구가 필요하겠다.

결 론

이식치료는 투석치료와 비교하여 삶의 질 향상이라는 분명한 이득이 있으며 이식면역의 발전과 이를 기반으로 하는 면역억제제의 개발은 거부반응을 줄이고 환자들의 예후를 많이 향상시켰다. 하지만 공여자 특이항체의 발생과 이로 인한 만성적인 신기능 악화는 여전히 장기적인 생존율을 악화시키는 중요한 요인이며, 이를 예방하고 대처하기 위해서는 수술 전 적절한 면역학적 검사를 통해 거부반응의 발생을 최소화할 수 있는 공여자를 선택하고, 이식 이후에 발생하는 다양한 면역반응을 잘 이해하고 이를 적절하게 관리해야 할 뿐 아니라 장기간 면역억제제 투여에 따른 합병증의 발생도 고려해야 한다. 이식수술 전후의 적절한 환자 관리는 내과 및 외과 의료진 외에도 장기이식 전문 간호사, 진단검사의학과, 병리과 등 다양한 분야의 전문 의료진들의 협업이 중요하며 합리적인 치료전략을 세우기 위한 지속적인 노력이 필요하다. 개별적인 환자 관리 시스템뿐 아니라 급속하게 증가하고 있는 말기 신부전 환자의 관리를 위하여 신장이식의 활성화는 정부와 전문학회가 함께 관심을 가지고 해결해야 하는 중요한 과제이며, 기초 및 임상 의학분야 간에 활발한 교류와 중개 연구를 통해서 향후에는 고위험군 신장이식을 확대하고 유전체 및 생체표지자를 통한 개인맞춤형 치료와 면역억제제 개발 등 이식 예후 개선을 목표로 하는 이식분야의 장기적인 로드맵을 마련하여 이를 해결해 가는 노력이 필요하다.

중심 단어: 신장이식; 거부반응; 면역억제

REFERENCES

1. ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea 2019 [Internet]. Seoul (KR): Korean Society of Nephrology, c2019 [cited 2019 Dec 10]. Available from: http://www.ksn.or.kr/rang_board/list.html?code=sinchart.
2. Delmonico FL, Domínguez-Gil B, Matesanz R, Noel L. A call for government accountability to achieve national self-sufficiency in organ donation and transplantation. Lancet 2011;378:1414-1418.
3. Lin CM, Gill RG. Direct and indirect allograft recognition: pathways dictating graft rejection mechanisms. Curr Opin Organ Transplant 2016;21:40-44.
4. Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. Transplantation 1997;64:1473-1475.
5. Tagliamacco A, Cioni M, Comoli P, et al. DQ molecules are the principal stimulators of de novo donor-specific antibodies in nonsensitized pediatric recipients receiving a first kidney transplant. Transpl Int 2014;27:667-673.
6. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med 2011;365:318-326.

7. Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. Am J Transplant 2013;13:76-85.
8. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. Am J Transplant 2015;15:2921-2930.
9. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. Transplantation 2013;95:410-417.
10. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. N Engl J Med 2013;369:1215-1226.
11. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, et al. Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. J Am Soc Nephrol 2015;26:457-467.
12. Kannabhiran D, Lee J, Schwartz JE, et al. Characteristics of circulating donor human leukocyte antigen-specific immunoglobulin g antibodies predictive of acute antibody-mediated rejection and kidney allograft failure. Transplantation 2015; 99:1156-1164.
13. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Transpl Immunol 2015;32:66-71.
14. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation 2013;95:19-47.
15. Koo TY, Yang J. Current progress in ABO-incompatible kidney transplantation. Kidney Res Clin Pract 2015;34:170-179.
16. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2019;393:2059-2072.
17. Yu JH, Chung BH, Yang CW; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Impact of ABO incompatible kidney transplantation on living donor transplantation. PLoS One 2017;12:e0173878.
18. Ahn C, Koo TY, Jeong JC, et al. Initial report of the Korean Organ Transplant Registry: the first report of national kidney transplantation data. Transplant Proc 2014;46:425-430.
19. Korean Organ Transplantation Registry. KOTRY annual data report 2018 (Kidney) [Internet]. Seoul (KR): Korean Organ Transplantation Registry, c2019 [cited 2019 Dec 10]. Available from: http://www.kotry.org/.
20. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant 2018;18:293-307.
21. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant 2012;12:388-399.
22. Gorbacheva V, Fan R, Fairchild RL, Baldwin WM 3rd, Valujskikh A. Memory CD4 T cells induce antibody-mediated rejection of renal allografts. J Am Soc Nephrol 2016;27: 3299-3307.
23. Alsughayyir J, Chhabra M, Qureshi MS, et al. Relative frequencies of alloantigen-specific helper CD4 T cells and B cells determine mode of antibody-mediated allograft rejection. Front Immunol 2018;9:3039.
24. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007;357:2562-2575.
25. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation 2009;87:233-242.
26. Budde K, Lehner F, Sommerer C, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. Am J Transplant 2012;12:1528-1540.
27. He L, Deng J, Yang B, Jiang W. Efficacy and safety of everolimus plus low-dose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Clin Nephrol 2018;89:336-344.
28. Huh KH, Lee JG, Ha J, et al. De novo low-dose sirolimus versus mycophenolate mofetil in combination with extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a multicentre, open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1415-1424.
29. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. N Engl J Med 2016;374:333-343.
30. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, et al. Long-term outcomes in belatacept- versus cyclosporine-treated recipients of extended criteria donor kidneys: final results from BENEFIT-EXT, a phase III randomized study. Am J Transplant 2016;16:3192-3201.
31. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. Transplantation 2016;100:391-399.
32. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney trans-

plant rejection. J Am Soc Nephrol 2018;29:591-605.
33. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy in HLA-sensitized renal allograft recipients. Am J Transplant 2017;17:2381-2389.
34. Leibler C, Thiolat A, Hénique C, et al. Control of humoral response in renal transplantation by belatacept depends on a direct effect on B cells and impaired T follicular helper-B cell crosstalk. J Am Soc Nephrol 2018;29:1049-1062.
35. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. Am J Transplant 2015;15:1293-1302.
36. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. Am J Transplant 2016;16:1596-1603.
37. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. N Engl J Med 2017;377:442-453.
38. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: kidney. Am J Transplant 2018;18(Suppl 1):18-113.
39. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. Am J Transplant 2002;2:970-974.
40. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. Kidney Int 2002;62:1875-1883.
41. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Sallusto F, et al. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1310-1319.
42. Schachtner T, Otto NM, Stein M, Reinke P. Transplantectomy is associated with presensitization with donor-reactive T cells and graft failure after kidney retransplantation: a cohort study. Nephrol Dial Transplant 2018;33:889-896.
43. Bocrie O, Hussein Aly AA, Guignier F, et al. Distribution of donor-specific antibodies in the cortex and the medulla of renal transplants with chronic allograft nephropathy. Transpl Immunol 2007;17:227-229.
44. Lin J, Wang R, Xu Y, Chen J. Impact of renal allograft nephrectomy on graft and patient survival following retransplantation: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2018;33:700-708.
45. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. J Am Soc Nephrol 2004;15:2494-2501.
46. Ayus JC, Achinger SG, Lee S, Sayegh MH, Go AS. Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft. J Am Soc Nephrol 2010;21:374-380.