

ABCB1 유전자 다형성이 신장이식 후 급성 세포성 거부반응의 스테로이드 충격요법에 대한 반응에 미치는 영향

가천대 길병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 장기이식연구소², 외과학교실³, 서울대학교병원 장기이식센터⁴, 서울대학교 의과대학 내과학교실⁵

노 한^{1,2} · 민상일³ · 정종철⁴ · 구태연⁴ · 양재석^{2,4} · 하종원^{2,3} · 안규리^{2,5}

The Impact of *ABCB1* Gene Polymorphism on Steroid Responsiveness in Acute Rejection in Kidney Transplantation

Han Ro, M.D.^{1,2}, Sang-Il Min, M.D.³, Jong Cheol Jeong, M.D.⁴, Tai Yeon Koo, M.D.⁴, Jaeseok Yang, M.D.^{2,4}, Jongwon Ha, M.D.^{2,3} and Curie Ahn, M.D.^{2,5}

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science¹, Incheon, Transplantation Research Institute², Department of Surgery³, Seoul National University College of Medicine, Transplantation Center, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine⁴, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine⁵, Seoul, Korea

Background: Steroid pulse therapy has been used for patients with acute rejection after kidney transplantation. The *ABCB1* gene codes for P-glycoprotein, a transporter that is involved in the metabolism of steroids. However, the role of *ABCB1* polymorphisms has not been investigated in patients with acute rejection after kidney transplantation.

Methods: Among 763 patients that received kidney or simultaneous pancreas-kidney transplantation at Seoul National University Hospital between May 1996 and July 2009, 684 patients agreed to genetic sampling for polymorphisms. Acute rejection was defined as biopsy-proven, acute cellular rejection with increased serum creatinine, or in the context of delayed or slow graft function. Steroid-resistance was defined as no improvement in serum creatinine, need for additional OKT3 or ATG treatment, or repeated acute rejection within 30 days. Three polymorphisms of *ABCB1* gene (C1236T, C3435T, G2677T/A) were assessed.

Results: C allele frequency of C3435T was 59.3% and of C1236T 40.1%. Patients who were steroid-resistant (n=37) had higher serum creatinine at kidney biopsy compared to those who were steroid-sensitive (n=49, $P<0.001$). The frequency of *ABCB1* gene polymorphisms (C1236T and C3435T) did not differ significantly between patients who were steroid-sensitive and those who were resistant. An association with G2677T/A could not be analyzed due to a high failure rate of genotyping.

Conclusions: *ABCB1* gene polymorphisms (C1236T and C3435T) were not associated with steroid resistance in patients with acute cellular rejection after kidney transplantation.

Key Words: ABCB1, Polymorphism, Rejection (psychology), Kidney transplantation

중심 단어: ABCB1, 유전자 다형성, 거부반응, 신장이식

서론

면역억제제의 발달에 따라 신장이식 후 거부반응의 발

책임저자 : 양재석, 서울시 종로구 연건동 대학로 101
서울대학교병원 장기이식센터, 110-744
Tel: 02-2072-4128, Fax: 02-2072-4129
E-mail: jcyjs@dreamwiz.com

접수일 : 2013년 4월 15일, 심사일 : 2013년 9월 4일
게재승인일 : 2013년 9월 5일

본 연구는 2012년도 대한이식학회 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

생률은 점차 감소되고 있다(1,2). 그러나, 여전히 급성 세포성 거부반응은 신장이식 후 가장 중요한 합병증이며 이식신의 장기 생존에 중요한 요인으로 작용한다. 급성 세포성 거부반응 치료를 위한 스테로이드 충격요법(steroid pulse therapy)의 용량이나 기간에 대한 합의된 결론은 존재하지 않지만, 일반적으로 스테로이드 충격요법을 일차 치료로 사용하고 있다. 이전 연구에 따르면 대부분의 환자는 스테로이드 충격요법에 반응하여 거부반응의 호전을 보이지만, 30% 정도의 환자는 스테로이드 충격요법에 반응하지 않거나 호전되었다가 조기에 재발성 거부반

응을 겪는다(3-5). 이러한 환자들은 항가슴샘세포글로불린(antithymocyte globulin, ATG)과 같은 보다 강력한 치료가 필요하다.

ABCB1 (adenosine triphosphate-binding cassette, subfamily B, member 1) 유전자는 *MDR1* (multidrug resistance 1) 유전자로도 불리며, 산물인 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp)은 세포막 단백질이며 에너지 의존성 배출 펌프로써 약제 내성의 핵심적인 역할을 한다(6). 지금까지 수십 가지의 *ABCB1* 단일 염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 알려졌으나 이 중에서 C1236T, G2677T/A, C3435T가 가장 흔한 변이이며(7), 이 중 C1236T와 C3435T는 아미노산 서열 변이가 없는 synonymous SNP이고 G2677T/A는 아미노산 서열 변이(Ala899Ser/Thr)를 일으킨다. 하지만, C1236T와 C3435T는 synonymous SNP임에도 불구하고 단백 발현 변화에 연관성을 보인다는 연구들이 보고되었다(8-10). 신증후군 등 다른 고용량 스테로이드 요법을 사용하는 질환 등에서 이러한 유전자 다형성이 스테로이드 요법의 반응성에 영향을 준다고 보고되었다(11).

신장이식에서는 수여자의 *ABCB1* 유전자 다형성이 칼시뉴린 억제제의 농도에 영향을 미친다는 일부 연구가 있으나(12,13), 이전의 신장이식 환자 대상 연구에서 수여자 *ABCB1* 유전자 다형성이 이식신 생존과는 연관성을 보이지 못하였는데(14,15), 최근의 연구에서는 공여자의 *ABCB1* 유전자 다형성이 이식신의 장기 생존에 영향을 미친다는 보고가 있었다(16,17). 그러나, 유전자 다형성과 신장이식 후 급성 거부반응의 스테로이드 저항성에 대해 연구한 논문은 드물며, *CTLA4* 유전자의 SNP (A49G)에 대한 한 연구가 스테로이드 저항성 거부반응을 겪은 환자에서 스테로이드 반응성 거부반응 환자에서 보다 G 대립 유전자의 빈도가 낮다고 보고하였다(18).

이에 기초하여 저자들은 *ABCB1*의 유전자 다형성이 신장이식 후 급성 세포성 거부반응에 대한 스테로이드 충격요법 후의 반응에 영향을 미치는지 여부에 대하여 연구하였다.

대상 및 방법

1996년 5월 20일부터 2009년 7월 15일까지 서울대병원에서 신장이식을 받은 763명의 환자 중에서 수여자의 유전자 분석용 검체 제공에 동의한 684명(89.6%)의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 신장 조직검사 여부 및 급성 세포성 거부반응 여부, 스테로이드 충격요법 여부, 추가적인 급성 거부반응

치료 여부, 급성 거부반응 전후의 혈청 크레아티닌(creatinine)의 변화 등을 확인하였다. 프로토콜 조직검사(protocol biopsy) 때 나타난 급성 세포성 거부반응은 제외하였으나 다른 시점에서 이루어진 조직검사에서 나타난 급성 세포성 거부반응 결과는 연구에 포함시켰다. 항체매개성 거부반응(17명) 또는 BK 바이러스 감염(1명)이 동반된 급성 세포성 거부반응의 경우는 치료에 대한 반응에 영향을 줄 수 있어 제외하였다. 그러나, 2명의 환자는 BK 바이러스 감염이 동반된 급성 세포성 거부반응 발생 이전 시점에서, 조직검사로 확진된 급성 세포성 거부반응을 경험했기 때문에 이 선행 결과는 연구에 포함시켰다.

환자의 DNA는 QIAamp DNA Mini kit (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)를 이용하여 전혈에서 추출하였고 이후 영하 20도에 보관되었다. *ABCB1* SNP 중, 세 개의 SNP에 대해(C1236T in exon 12, C3435T in exon 26, G2677T/A in exon 21), 이전 연구(19)에서 언급한 방법과 동일하게 TaqMan allelic discrimination assay를 이용하여 확인하였다. 본 연구는 서울대학교병원 Institutional Review Board (IRB)의 승인을 받은 후 이루어졌으며 (IRB no., H-1304-007-477), 헬싱키선언에 합당하게 연구를 수행하였다.

환자들의 면역억제요법은 스테로이드와 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor) 및 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)의 삼제요법이 주로 사용되었으며 환자의 면역학적 위험도에 따라 유도요법으로 인터류킨-2 수용체-알파 억제제(interleukin-2 receptor alpha inhibitor) 혹은 ATG가 사용되었다.

급성 세포성 거부반응의 정의는 스테로이드 충격요법 당시 혈청 크레아티닌이 이전 기저치에 비해 20% 이상 증가한 경우 혹은 지연성 이식신 기능(delayed graft function, DGF) 및 느린 이식신 기능(slow graft function, SGF) 상황에서의 조직검사 결과 급성 세포성 거부반응이 확인된 경우로 정의하였다. 그 결과 684명의 환자에서 총 86명(12.6%)의 환자가 비교 대상에 포함되었다. DGF는 이식 수술 후 1주 이내에 투석을 시행한 경우로 정의하였고, SGF는 이식 수술 후 2주 이내에 creatinine 감소가 낮아 스테로이드 충격요법을 시행한 경우로 정의하였다. 스테로이드 반응성 환자군(1군)은 스테로이드 충격요법 후 30일 이내에서 혈청 크레아티닌이 20% 이상 감소한 경우로 정의하였고 스테로이드 저항성 환자군(2군)은 스테로이드 충격요법 후 30일 이내에 혈청 크레아티닌이 20% 이상 감소하지 않거나, 2주 이내에 OKT3 (muromonab) 혹은 ATG 등 추가 요법이 시행되거나, 30일 이내에 급성 세포성 거부반응이 재발하는 경우로 정의하였다.

위와 같은 기준의 비교 분석(비교 1)과 달리 급성 세포성 거부반응의 정의를 좁게 하여 두 번째 비교 분석(비교 2)을 시행하였다. 즉, 두 번째 비교 분석(비교 2)에서는 이식 후 신기능 회복이 늦어지는 상태에서 시행된 조직 검사 후 시행된 스테로이드 충격요법의 효과가 연구 결과에 미치는 영향을 배제하기 위하여 이식 직후 발생한 DGF 혹은 SGF 상황에서 시행한 조직검사에서 발견된 급성 세포성 거부반응은 제외하고 분석하였고, 스테로이드 반응군을 3군, 스테로이드 저항군을 4군으로 각각 정의하였다. 이 결과 비교 2에서는 비교 1의 스테로이드 반응성군에서 DGF 0명과 SGF 13명, 스테로이드 저항성군에서 DGF 1명과 SGF 12명이 제외되어 총 60명(8.8%)의 환자가 비교 대상에 포함되었다.

통계 분석은 SPSS version 19.0 for Window (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 각 군 간의 비교에서 범주형 변수의 경우 카이제곱검정 혹은 Fisher exact test를 이용하여 분석하였고, 연속형 변수의 경우 independent t-test 혹은 Mann-Whitney *U* test를 이용하여 분석하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) *ABCB1* 유전자 다형성의 분포

유전자 다형성 분석 결과 C1236T ($P=0.58$)과 C3435T ($P=0.41$)는 모두 Hardy-Weinberg 평형에 적합하였다. C3435T에서 minor allele인 T의 분율은 40.7%로서 이전 연구나 Hapmap data와 유사한 양상을 보였다(Table 1).

그러나, C1236T에서는 서구인들에서 빈도가 높았던 C allele이 오히려 낮았고(40.1%), 이는 이전 국내 연구(14)나 Hapmap data에서 아시아인들의 분포와 유사하였다(Table 1). 이 외에 *ABCB1* G2677T/A에 대해서도 연구를 진행하였으나 G2677T/A는 SNP가 삼배체형인 이유로 대상 환자군의 30% 정도에서 판독에 성공하지 못하였다.

2) 비교 1: 스테로이드 반응성군과 스테로이드 저항성군의 비교

전체 86명의 환자 중에서 49명(57.0%)의 환자가 급성 세포성 거부반응 후 스테로이드 충격요법에 반응성을 보였다. 각 군의 나이 분포와 성별, 공여자의 형태, 당뇨 유무, 이식 전 투석 여부, 이식 횟수, 스테로이드 충격요법 당시의 혈청 크레아티닌, 이식 후 급성 거부반응까지의 기간은 Table 2에 제시되었다. 스테로이드 충격요법 당시의 혈청 크레아티닌 수치가 스테로이드 저항성군에서 3.72 ± 3.75 mg/dL로 반응성 그룹의 2.02 ± 1.05 mg/dL보다 유의하게 높았다($P < 0.001$). 그 외에 신장이식 후 급성 거부반응까지의 기간이 스테로이드 저항성군에서 557 ± 912 일로 스테로이드 반응성군의 323 ± 785 일보다 긴 경향을 보였으나 유의하지는 않았다($P=0.206$). 기타의 특성은 두 군 간의 차이를 보이지 않았다.

양 군 간의 *ABCB1* 유전자 다형성과 급성 세포성 거부반응 후 스테로이드 충격요법에 대한 반응성의 연관성에 대한 분석 결과를 Table 3에 제시하였다. 스테로이드 반응성군과 스테로이드 저항성군 간에 *ABCB1* C1236T와 *ABCB1* C3435CT의 빈도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

Table 1. Distribution of *ABCB1* single nucleotide polymorphisms

Present study				Healthy control				
				Previous study		Hapmap data		
Genotype		Patients (n=86)	HWE (P value)	Korean ^a (n=100)	Indian ^b (n=216)	European (n=226)	Chinese (n=84)	Japanese (n=172)
C3435T	C	59.3	0.58	58.5	50.5	42.9	58.3	54.1
	T	40.7		41.5	49.5	57.1	45.9	45.9
C1236T	C	40.1	0.41	35.5	67.4	54.8	29.1	41.3
	T	59.9		64.5	32.6	45.1	70.9	58.7
G2677T/A	G	52.7	Genotyping failure (n=30)	37.0	72.7	38.4	53.1	44.8
	T	33.9		43.0	27.3	61.6	46.9	55.2
	A	13.4		20.0	-	-	-	-

Data are presented as percentage.

Abbreviation: HWE, Hardy-Weinberg equilibrium.

^aKorean healthy control (reference 14); ^bIndian healthy control (reference 30).

Table 2. Comparison of baseline characteristics according to steroid resistance

Characteristic	Steroid-sensitive (group 1, n=49)	Steroid-resistant (group 2, n=37)	<i>P</i> value
Recipient age ≥ 18 yr	36	31	0.254
Recipient gender, male	32	23	0.764
Donor type (living:deceased)	43:6	32:5	1.000
Diabetes mellitus of recipient	9	3	0.174
Preemptive transplantation	6	5	1.000
HLA mismatch	3.34 \pm 1.52	2.84 \pm 1.71	0.158
Retransplantation	0	1	0.430
Induction therapy	30	19	0.360
Simultaneous pancreas kidney transplantation	6	2	0.457
Serum creatinine at steroid pulse therapy (mg/dL)	2.02 \pm 1.05	3.72 \pm 3.75	<0.001
Duration to acute rejection (day)	323 \pm 785	557 \pm 912	0.206

Data are presented as mean \pm SD.

Abbreviation: HLA, human leukocyte antigen.

Table 3. Association of *ABCB1* genotypes with steroid resistant rejection episodes

SNPs		SS (n=49)	SR (n=37)	OR (95% CI)	<i>P</i> value
ABCB1 C1236T	TT	20 (40.8)	9 (24.9)	1 (reference)	
	TC	21 (42.9)	24 (64.9)	2.540 (0.952~6.772)	0.063
	CC	8 (16.3)	4 (10.8)	1.111 (0.265~4.667)	0.886
	T allele	62.2	56.8	1 (reference)	
	C allele	37.8	43.2	1.256 (0.679~2.324)	0.467
ABCB1 C3435T	CC	15 (30.6)	14 (37.8)	1 (reference)	
	CT	24 (49.0)	20 (54.1)	0.893 (0.349~2.285)	0.813
	TT	10 (20.4)	3 (8.1)	0.321 (0.073~1.414)	0.133
	C allele	55.1	64.9	1 (reference)	
	T allele	44.9	35.1	0.665 (0.357~1.238)	0.197

Data are presented as number (%) or percentage.

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; SS, steroid-sensitive; SR, steroid-resistant; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

다변량 분석에서도 단변량 분석에서 의미있었던 스테로이드 충격요법 당시의 혈청 크레아티닌 수치(odds ratio [OR], 1.627; 95% confidence interval [CI], 1.112~2.381; $P=0.012$)가 유의하게 스테로이드 저항성과 연관성을 보였지만, 신장이식 후 급성 거부반응까지의 기간(OR, 1.000; 95% CI, 1.000~1.001; $P=0.262$)이나 *ABCB1* 유전자 다형성은 연관성을 보이지 않았다(data not shown).

3) 비교 2: 스테로이드 반응성군과 스테로이드 저항성군의 비교(DGF와 SGF 제외)

비교 1에서 급성 세포성 거부반응의 정의는 이식 초기에 DGF와 SGF이 의심되는 시기에 조직검사를 시행하여 급성 거부반응이 확인된 경우를 포함하고 있어 이식 직후 발생한 DGF와 SGF 상황에서 시행된 조직검사를 제외하고 양 군을 비교하였다.

스테로이드 반응성군에서 13명이 제외되고 스테로이드 저항성군에서 13명이 제외되어 각각 36명(60.0%)과 24명(40.0%)에 대한 비교를 시행하였다. 양 군의 특성에 대한 비교는 Table 4에 제시되었다. 비교 1의 결과와 유사하게 스테로이드 충격요법 당시 혈청 크레아티닌 수치가 스테로이드 저항성군에서 4.45 \pm 4.32 mg/dL로 스테로이드 반응성군의 1.80 \pm 0.55 mg/dL 보다 높았다($P<0.001$). 역시 이식 후 급성 거부반응까지의 기간이 스테로이드 저항성군에서 높은 경향을 보였다($P=0.099$). 다른 변수들은 양 군 간에 차이를 보이지 않았다.

양 군 간의 *ABCB1* 유전자 다형성과 급성 세포성 거부반응 후 스테로이드 저항성과의 연관성에 대한 분석결과를 Table 5에 제시하였다. 비교 1의 결과와 유사하게 스테로이드 반응성군과 스테로이드 저항성군 간에 *ABCB1* C1236T와 *ABCB1* C3435CT의 빈도의 유의한 차이는 관

Table 4. Comparison of baseline characteristics according to steroid resistance (excluding delayed graft function/slow graft function status)

Characteristic	Steroid-sensitive (group 3, n=36)	Steroid-resistant (group 4, n=24)	<i>P</i> value
Recipient age ≥ 18 yr	23	19	0.206
Recipient gender, male	25	14	0.377
Donor type (living:deceased)	33:3	24:0	0.268
Diabetes mellitus of recipient	8	3	0.500
Preemptive transplantation	5	4	1.000
HLA mismatch	3,24 \pm 1,50	2,33 \pm 1,40	0.024
Retransplantation	0	1	0.400
Induction therapy	20	8	0.091
Simultaneous pancreas kidney transplantation	5	2	0.691
Serum creatinine at steroid pulse therapy (mg/dL)	1,80 \pm 0,55	4,45 \pm 4,32	<0,001
Duration to acute rejection (day)	436 \pm 892	854 \pm 1,019	0,099

Data are presented as mean \pm SD.

Abbreviation: HLA, human leukocyte antigen.

Table 5. Association of *ABCB1* genotypes with steroid resistant rejection episodes (excluding delayed graft function/slow graft function status)

SNPs		SS (n=36)	SR (n=24)	OR (95% CI)	<i>P</i> value
ABCB1 C1236T	TT	16 (44,4)	6 (25,0)	1 (reference)	
	TC	16 (44,4)	15 (62,5)	2,500 (0,773~8,081)	0,126
	CC	4 (11,1)	3 (12,5)	2,000 (0,342~11,703)	0,442
	T allele	66,7	56,3	1 (reference)	
	C allele	33,3	43,8	1,556 (0,733~3,299)	0,248
ABCB1 C3435T	CC	10 (27,8)	7 (29,2)	1 (reference)	
	CT	17 (47,2)	14 (58,3)	1,176 (0,355~3,895)	0,790
	TT	9 (25,0)	3 (12,5)	0,476 (0,094~2,418)	0,371
	C allele	51,4	58,3	1 (reference)	
	T allele	48,6	41,7	0,755 (0,361~1,578)	0,454

Data are presented as number (%) or percentage.

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; SS, steroid-sensitive; SR, steroid-resistant; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

참되지 않았다.

다변량 분석에서도 비교 1과 유사하게 스테로이드 충격요법 당시의 혈청 크레아티닌 수치(OR, 3,881; 95% CI, 1,287~11,696; $P=0,016$)가 유의하게 스테로이드 저항성과 연관성을 보였지만, 신장이식 후 급성 거부반응까지의 기간(OR, 1,000; 95% CI, 0,999~1,000; $P=0,710$)이나 *ABCB1* 유전자 다형성은 연관성을 보이지 않았다(data not shown).

고 찰

본 연구에서 저자들은 *ABCB1* 다형성 중에서 P-gp의 기능에 영향을 미친다고 알려진 두 가지 SNP (C1236T,

C3435T)를 급성 세포성 거부반응 환자에서 스테로이드 충격요법 후의 반응과의 연관성을 조사하였다. 그 결과 *ABCB1* C1236T와 C3435T 모두 스테로이드 저항성과의 연관성을 확인하지 못하였다. *ABCB1* G2677T/A SNP는 genotyping 실패율이 높아 의미있는 분석이 어려웠지만, 확인된 환자만을 대상으로 한 비교에서 역시 스테로이드 충격요법에 대한 반응성에는 연관성을 보이지 않았다(data not shown). 양 군 간에 거부 반응의 형태의 분포가 달라 SNP에 따른 차이가 나타나지 않았는지 여부를 확인하기 위하여 Banff 97 기준에 따른 중증도를 비교하였을 때 스테로이드 저항성군에서 스테로이드 반응성군에 비해 높은 중증도를 보이는 경향성이 있었으나 통계적으로 유의함을 보이지는 않았다(data not shown).

P-gp는 스테로이드를 비롯한 다양한 약제들을 세포 외에서 세포 내로 이동시킨다(20). 한편, *ABCB1* 유전자 다형성이 간이식 후 간 조직에서의 타크로리무스 농도에 영향을 미친다는 보고가 있었고(21), 신장이식 환자에서도 *ABCB1* 유전자의 3435CC 유전형과 *CYP3A5* 유전자의 *3/*3 유전형을 동시에 가진 환자의 프레드니솔론의 C_{max} 가 *ABCB1* 유전자의 3435TT 유전형과 *CYP3A5* 유전자의 *3/*3 유전형을 동시에 가진 환자보다 유의하게 높다는 보고가 있었다(22). 신장이식 외 다른 질환을 대상으로 한 연구에서 P-gp의 발현이 신증후군에서 스테로이드 반응성과 연관이 있음을 증명하였고(23) 이전의 신증후군 환자들을 대상으로 한 연구에서 C1236T의 CC 혹은 TC 유전형질이 스테로이드에 반응하는 환자군에서 보다 많다는 보고들이 있다(11). 또한, 림프구에서 *ABCB1*의 mRNA 발현이 스테로이드 저항성 신증후군 환자에서 보다 높게 보고되었다(24). 신증후군 외에 소아 크론병 환자에서의 스테로이드 저항성이 *ABCB1* 유전자 다형성과 연관이 있다는 보고가 있었다(25,26).

이전의 신증후군을 대상으로 한 연구와 달리 신장이식 환자를 대상으로 한 본 연구에서 *ABCB1* 유전자 다형성이 스테로이드 저항성과 연관이 없었던 이유는 스테로이드 단독요법을 시행받는 신증후군 환자와 달리 신장이식 환자의 대다수는 저용량의 경구용 스테로이드를 포함한 다제 면역요법을 이미 복용하고 있다는 차이가 있으며, 신증후군에서 60 mg/m²/day 정도의 경구용 스테로이드를 4주 정도 투여받는 것과 달리 신장이식 거부반응에서 스테로이드 충격요법은 500 mg을 3일 정도 경정맥으로 투여받는 것이 일반적으로 스테로이드 요법의 용량과 기간이 차이가 있다. 본 연구에서 이러한 스테로이드 용법의 차이가 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있고, 이 외에도 스테로이드 저항성군과 스테로이드 반응성군 간의 치료 당시 차이를 보인 혈청 크레아티닌의 차이, 즉 신기능 감소 정도를 유전자 다형성군 사이에 충분히 보정하기 어렵다는 점도 신장이식 환자에서 스테로이드 반응성에 대한 연구의 제한점이 될 수 있다. 향후 급성 거부반응에서 스테로이드 반응성에 대한 연구를 진행할 경우, 보다 많은 환자를 대상으로 혈청 크레아티닌 수치와 급성 거부반응의 형태에 따른 propensity score matching을 이용한 기법이 이러한 제한점을 해소하는 방법이 될 수 있을 것이다.

본 연구에서 저자들은 *ABCB1* 유전자의 엑손에서 SNP를 대상으로 연구를 진행하였다. 본 연구에 이용된 SNP가 가장 흔하며 잘 알려있고 P-gp 활성 변화가 잘 증명된 다형성이지만(27), 그 외에도 *ABCB1* G1199A 다형성

부위가 P-gp 활성도에 영향을 미친다는 *in vitro* 연구가 보고되었고(28), 코딩 부위의 다형성 외에도 *ABCB1* 유전자 프로모터(promoter) 부위의 다형성도 P-gp 발현에 영향을 미친다고 보고되었다(29). 따라서, *ABCB1* 유전자의 다른 위치에 존재하는 SNP 및 *NR1I2* 유전자 혹은 *NR3C1* 유전자의 다형성에 대한 추가 연구가 필요할 수 있다.

결론

신장이식 수여자의 *ABCB1* 유전자 다형성은 신장이식 후 급성 세포성 거부반응에 대한 스테로이드 충격요법의 반응과 연관성을 보이지 않았다.

REFERENCES

- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
- Petrie JJ, Rigby RJ, Hawley CM, Suranyi MG, Whitby M, Wall D, et al. Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplant rejection. *Transplantation* 1995;59:347-52.
- Madden RL, Mulhern JG, Benedetto BJ, O'Shea MH, Germain MJ, Braden GL, et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. *Transpl Int* 2000;13:344-50.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7735-8.
- Siegsmond M, Brinkmann U, Schäffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1847-54.
- Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:285-307.
- Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:391-414.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno

- AM, Ambudkar SV, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315:525-8.
- 11) Choi HJ, Cho HY, Ro H, Lee SH, Han KH, Lee H, et al. Polymorphisms of the MDR1 and MIF genes in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1981-8.
- 12) Coto E, Tavora B. Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88(3 Suppl):S62-7.
- 13) Tavora B, Coto E, Díaz-Corte C, Ortega F, Arias M, Torres A, et al. Pharmacogenetics of tacrolimus after renal transplantation: analysis of polymorphisms in genes encoding 16 drug metabolizing enzymes. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:825-33.
- 14) Cattaneo D, Ruggerenti P, Baldelli S, Motterlini N, Gotti E, Sandrini S, et al. *ABCB1* genotypes predict cyclosporine-related adverse events and kidney allograft outcome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1404-15.
- 15) Bandur S, Petrascu J, Hribova P, Novotna E, Brabcova I, Viklicky O. Haplotypic structure of *ABCB1*/MDR1 gene modifies the risk of the acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:1206-13.
- 16) De Meyer M, Haufroid V, Elens L, Fusaro F, Patrono D, De Pauw L, et al. Donor age and *ABCB1* 1199G>A genetic polymorphism are independent factors affecting long-term renal function after kidney transplantation. *J Surg Res* 2012;178:988-95.
- 17) Moore J, McKnight AJ, Döhler B, Simmonds MJ, Courtney AE, Brand OJ, et al. Donor *ABCB1* variant associates with increased risk for kidney allograft failure. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1891-9.
- 18) Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, Montano RF. Risk of adverse post-transplant events after kidney allograft transplantation as predicted by CTLA-4 +49 and TNF- α -308 single nucleotide polymorphisms: a preliminary study. *Transpl Immunol* 2006;16:194-9.
- 19) Min SI, Kim SY, Ahn SH, Min SK, Kim SH, Kim YS, et al. CYP3A5 *1 allele: impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:1394-400.
- 20) Dilger K, Schwab M, Fromm MF. Identification of budesonide and prednisone as substrates of the intestinal drug efflux pump P-glycoprotein. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:578-83.
- 21) Elens L, Capron A, Kerckhove VV, Lerut J, Mourad M, Lison D, et al. 1199G>A and 2677G>T/A polymorphisms of *ABCB1* independently affect tacrolimus concentration in hepatic tissue after liver transplantation. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:873-83.
- 22) Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, et al. Influence of CYP3A5, *ABCB1* and NR1I2 polymorphisms on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Steroids* 2008;73:1052-9.
- 23) Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M, Zalewski G. Expression of P-glycoprotein in lymphocytes from children with nephrotic syndrome, depending on their steroid response. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1274-80.
- 24) Funaki S, Takahashi S, Wada N, Murakami H, Harada K. Multiple drug-resistant gene 1 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2008;50: 159-61.
- 25) Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, Gupta A, Sharma RK, et al. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3968-74.
- 26) Krupoves A, Mack D, Seidman E, Deslandres C, Amre D. Associations between variants in the *ABCB1* (MDR1) gene and corticosteroid dependence in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2308-17.
- 27) Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, Malaise J, De Pauw L, Eddour DC, et al. Biotransformation enzymes and drug transporters pharmacogenetics in relation to immunosuppressive drugs: impact on pharmacokinetics and clinical outcome. *Transplantation* 2008;85(7 Suppl):S19-24.
- 28) Woodahl EL, Yang Z, Bui T, Shen DD, Ho RJ. Multi-drug resistance gene G1199A polymorphism alters efflux transport activity of P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:1199-207.
- 29) Kuwano M, Uchiumi T, Hayakawa H, Ono M, Wada M, Izumi H, et al. The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 (YB-1) and angiogenesis-related factors in human malignancies. *Cancer Sci* 2003;94:9-14.