



CAR-T 세포 치료제

요약

CAR-T 세포 치료제는 환자의 T 세포에 암세포 특이적인 키메라 항원 수용체를 발현시키는 유전정보를 조합하여 만든 면역세포치료 항암제이다. 백혈병 세포인 B 세포에서 발현되는 CD19 단백질을 표적으로 하는 티사젠렉류셀, 아씨캡타젠 쉘로류셀이 해외에서 허가되어 있다.

외국어 표기

chimeric antigen receptor-T cell therapeutics(영어)

동의어: CART 치료제

유의어·관련어: 면역항암제, 티사젠렉류셀, tisagenlecleucel, 아씨캡타젠 쉘로류셀, anticabtagene ciloleucel, 킴리아, Kymria, 예스카다, Yescarda

면역항암제

인체의 면역 체계는 여러 장기와 면역 효과를 내는 특별한 세포와 물질로 구성되어 있다. 면역 세포들과 면역 물질들은 인체에서 유래하지 않은 외부 물질이나 세균 등의 면역반응을 자극하는 항원으로 인해 일어나는 염증을 억제하며, 암세포를 억제하는 기능을 담당한다. T 세포와 B 세포는 이러한 면역을 담당하는 세포들이다. T 세포는 그 종류에 따라서 항원을 직접 공격하거나, 다른 면역 세포인 B 세포가 작용할 수 있도록 돕기도 한다. B 세포는 항원을 공격할 수 있는 항체를 분비하여 항원을 제거한다.

암세포는 우리 몸의 면역체계의 감시를 회피할 수 있는 기전을 갖고 있다. 초반에는 면역체계가 암세포를 인지하고 공격할 수 있으나, 일정 시점이 되면 암세포는 우리 인체의 면역감시를 회피하는 기전을 통해 면역체계의 공격을 피해 성장하고 인체의 다른 부분으로 퍼져가게 된다. 면역 항암제는 이렇게 암세포가 우리 몸의 면역체계로부터 회피하는 것을 억제하거나 면역세포의 작용을 강화하여 면역세포가 암세포를 더욱 효과적으로 공격할 수 있도록 한다.

면역항암제는 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor), 면역세포치료제, 치료용 항체, 항암백신 등으로 나눌 수 있다. 면역관문억제제는 우리 몸이 비정상적인 과도한 면역반응을 조절하기 위해 T 세포 표면에 발현하는 ‘면역관문 단백질’을 억제한다. 암 세포는 T 세포의 공격을 피하기 위해 면역관문을 이용하여 T 세포가 암 세포를 공격하지 못하도록 회피하는 방법을 이용하는데, 면역관문억제제는 T 세포의 면역관문 단백질을 억제함으로써 T 세포를 활성화시켜서 암 세포를 공격하도록 하는 약제이다. 치료용 항체는 암세포(항원)에 결합하는 항체를 투여하는 것으로, 항체와 암세포에 작용하는 독성물질을 결합한 ‘항체 약물결합체(antibody drug conjugate, ADC)’ 등이 대표적이다. 항체 약물결합체가 암세포와 결합하면, 약물이 유리되어 암세포를 사멸시키는 기전이다. 항암백신은 암세포가 가지고 있는 특이적인 항원 또는 체내 면역반응을 향상시킬 수 있는 항원(단백 펩타이드 분자)를 투여하여 암 환자의 면역체계를 활성화시켜 체내 면역체계가 암세포를 공격하도록 하는 면역치료법이다.

약리작용

CAR-T(키메라 항원 수용체 발현 T 세포, chimeric antigen receptor-T) 면역치료제는 환자의 면역세포를 이용한 면역세포치료제이다. CAR-T 세포는 정상적인 T 세포가 암 세포의 특이적인 부분을 능동적으로 찾아내어 파괴할 수 있도록 새로운 유전자를 삽입하여 ‘키메라’처럼 재설계한 것이어서 ‘키메라(키메릭) 항원 수용체 T 세포(chimeric antigen receptor-T, CAR-T)’라고 명명하게 되었다.

CAR-T 세포를 유전공학적으로 조작하기 위해 먼저 암환자에서 T 세포를 채집한다. 이 T 세포에 바이러스를 이용한 형질도입 기법을 통해 암세포에만 반응하는 특이적인 수용체를 환자의 T 세포에 발현시키는 새로운 유전정보를 주입한다. 이 T 세포들을 배양하여 대량으로 증식시키고, 다시 원래 환자에게 재주입하게 된다. 이로써 정상 세포 손상은 최소화하면서 CAR(chimeric antigen receptor)를 가진 T 세포가 효과적으로 암세포를 사멸시키도록 한다. T 세포에 만들어진 단백질인 CAR은 세포 외부에서 암세포를 인식하는 역할을 하고 세포 내부에서는 T 세포를 활성화하는 신호를 전달하여 암세포를 공격하는 역할을 한다.

현재 B 세포 림프종 및 백혈병 세포의 표면에 발현되는 CD19 단백질을 표적으로 하여 이에 결합할 수 있는 수용체인 키메릭 항원 수용체(CAR)를 T 세포 표면에 발현하도록 환자의 T 세포를 유전적으로 변형한 제품이 사용되고 있다. CAR-T 세포 치료제는 암세포를 사멸하는데 외부 물질이 아닌 체내의 면역세포를 이용했다는 점에서 기존 항암제와 차이가 있다.

종류

백혈병 세포인 B 세포에서 발현되는 단백질인 CD19를 표적으로 하는 두 가지 CAR-T 치료제(티사젠렉류셀, 아씨캡타젠 쉘로류셀)가 2017년 미국 식품의약국(FDA)에서 허가받았다. 현재까지 국내에서 승인된 면역항암제는 대부분 암세포가 면역반응을 회피하는데 이용하는 면역관문을 억제하는 약물들이며, 암세포와 T 세포의 결합을 촉진하여 면역세포 작용을 강화하는 약물도 일부 소개되어 있다.

티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)은 최초의 CAR-T 세포 면역치료제로 미국 FDA에서 ‘난치성 B 세포 전구체 급성림프구성 백혈병(refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia) 및 거대 B 세포 림프종 치료’에 승인되었다. 아씨캡타젠 쉘로류셀(axicabtagene ciloleucel)은 두 번째 CAR-T 세포 면역치료제로서 미국 FDA에서 ‘거대 B 세포 림프종(large B-cell lymphoma)’에 승인되었다. 이들 치료제는 B 세포 림프종 및 백혈병 세포의 표면에 발현되는 CD19 단백질을 표적하도록 환자의 T 세포를 유전적으로 변형하여 CAR 단백질을 발현시킨 약제이다. CD19를 표면에 가지고 있는 암세포와 이를 인식하는 키메릭수용체(CAR)을 표면에 가지고 있는 T 세포가 결합하면, CAR은 T 세포 확산, 활성화, 표적세포 소실, 그리고 지속성을 촉진하기 위한 신호를 전달한다.

Table 1. 미국 FDA에서 허가된 CAR-T 세포 치료제의 종류

성분명	제품명
티사젠렉류셀	Kymliа(김리아) [®]
아씨캡타젠 쉘로류셀	Yescarta(예스카타) [®]

효능·효과

현재 CAR-T 세포 치료제는 B 세포 림프종 백혈병 치료에 사용한다.

용법

암 환자에서 백혈구 성분 분리채집을 통해 T 세포를 추출한다. 추출한 T 세포에 암 세포 특이적인 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 설계된 DNA를 바이러스 벡터를 이용한 형질도입 기법을 통해 주입한다. 이 세포를 대량으로 증식시킨 후, 재조합 된 CAR-T 세포를 원래 환자에게 재주입한다.

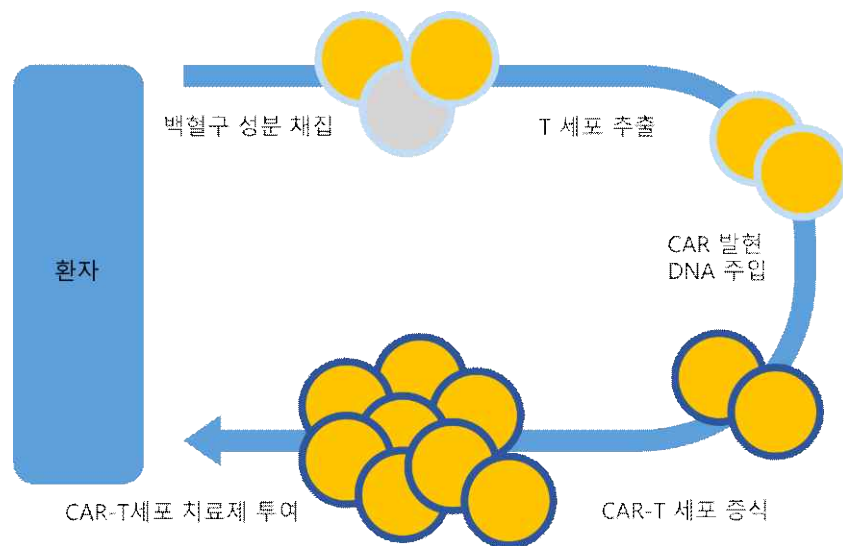


그림 1. CAR-T 세포 제조 및 투여 방법

부작용

흔한 부작용(사용자의 10% 이상에서 보고)

- 심혈관계: 저혈압, 빈맥, 부종, 고혈압 등
- 중추신경계: 두통, 피로, 오한, 현기증, 뇌질환, 섬망 등
- 내분비 및 대사계: 저인산혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 체중감소 등
- 위장관계: 식욕감소, 설사, 구토, 메스꺼움, 변비, 복통 등

- 혈액 관련: 빈혈, 림프구감소증, 백혈구감소증, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 열성호중구감소증, 저감마 글로블린혈증 등
- 간 관련: 혈청빌리루빈 증가 등
- 감염: 감염, 바이러스 감염, 박테리아 감염 등
- 신경계 근육 및 골격계: 근육통, 관절통 등
- 신장 관련 급성신부전
- 호흡기계: 저산소증, 기침, 호흡곤란 등
- 기타: 열

일반적 부작용(사용자의 1~10%에서 보고)

- 중추신경계: 수면장애, 운동기능장애, 인지기능장애, 실어증, 불안 등
- 피부계: 피부발진 등
- 내분비 및 대사계: 저칼륨 혈증 등
- 혈액학 및 종양학: 혈액응고 장애, 종양용해증후군* 등
- 간 관련: 간수치(ALT) 증가 등
- 신경 근육 및 골격계: 관절통 등
- 호흡기계: 호흡곤란, 폐부종, 폐감염 등
- 안과: 시력 장애

* 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS): 항암제 투여 직후 종양세포의 급격한 파괴로 인해, 세포내 요산, 칼륨, 인이 혈류로 유리되어, 암 환자에서 고요산혈증, 고칼륨혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증과 신부전을 나타내는 증후군이다. 종양세포의 성장속도가 빠르고 화학요법에 민감한 혈액암에서 자주 발생한다.

그 외에 부작용에 관한 상세한 정보는 제품설명서 또는 제품별 허가정보에서 확인할 수 있다. 부작용이 발생하면 의사, 약사 등 전문가에게 알려 적절한 조치를 취할 수 있도록 한다.

주의사항

- CAR-T 세포 치료제 사용 시, T 세포가 면역활성물질을 과다하게 분비함에 따라 일부 환자에게서 고열, 근육통, 낮은 혈압과 호흡 부전 등을 보이는 '사이토카인 분비 증후군(cytokine release syndrome, CRS)*이

나타날 수 있다. 이때 류마티스관절염에 사용되고 있는 토클리주맙을 사이토카인 방출 증후군에 대한 치료제로 사용할 수 있다.

- 혈구감소증이 발생할 수 있다. 장기간의 호중구 감소증은 감염 위험 증가로 이어질 수 있다.
- B형 간염 치료를 받은 환자에서 중증 간염, 간부전 등을 초래할 수 있는 B형 간염 바이러스의 재활성이 나타날 수 있다. 제조용 세포를 채취하기 전에 HBV, HCV 및 HIV 여부를 확인해야 한다.
- 치료 시작 후 치명적인 감염이 발생할 수 있으므로, 약제 주입 전에 감염 예방을 실시하고 감염 징후 및 증상을 주의깊게 관찰해야 한다.
- 심각하거나 생명을 위협할 수 있는 신경 독성이 발생할 수 있으며, 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 동시에 발생할 수도 있다.

그 외 상세한 정보는 제품설명서 또는 제품별 허가정보에서 확인할 수 있다.

* 사이토카인 분비 증후군(cytokine release syndrome, CRS): 사이토카인은 면역세포가 분비하는 단백질을 통틀어 일컫는 말이다. 사이토카인 분비 증후군은 면역반응의 결과로 백혈구가 활성화되어 염증성 사이토카인을 다량 방출할 때 발생하며, 감염이나 약물 등 여러 요인에 의해 발생하는 전신 염증반응 증후군의 일종이다. 심한 경우 ‘사이토카인 폭풍’이라고도 하며, 일부 단일클론항체나 면역항암요법 부작용으로 나타날 수 있고, 약물 투여로 인해 나타날 때는 ‘약물주입반응’이라고 한다.

상호작용

CAR-T 세포 치료제와 함께 투여 시 상호작용을 일으킬 수 있는 약물은 다음과 같다.

- 전신에 작용하는 코르티코스테로이드가 CAR-T 세포치료제의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 저항성 사이토카인 방출 증후군처럼 생명을 위협하는 응급상황을 제외하고는 치료 전 예비치료로서 또는 치료 중에 코르티코스테로이드 사용을 피해야 한다.

- CAR-T 세포 치료제는 생백신의 부작용/독성을 증가시킬 수 있고, 백신의 치료효과를 감소시킬 수 있다. 특히, 감염 위험이 증가할 수 있다.
- 호중구감소증 치료에 사용하는 과립구 콜로니자극인자(granulocyte colony stimulating factors, G-CSF)가 티사젠렉류셀의 부작용 및 독성을 강화시킬 수 있다.