

혈장교환술과 항-CD20 단클론항체 투여 후 시행한 ABO 부적합 신장 이식 1예 경험

문희원¹ · 윤여민¹ · 허미나¹ · 박정환² · 이해원³ · 장성환³ · 윤익진³

건국대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹ · 내과학교실² · 외과학교실³

An Experience of ABO-incompatible Kidney Transplantation Using Plasmapheresis and Anti-CD20 Monoclonal Antibody

Hee-Won Moon, M.D.¹, Yeo-Min Yun, M.D.¹, Mina Hur, M.D.¹, Jung Hwan Park, M.D.², Hae Won Lee, M.D.³,
Seong-Hwan Chang, M.D.³, and Ik Jin Yun, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², and Surgery³, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Due to an extreme shortage of cadaveric kidneys, many centers in Japan successfully performed ABO-incompatible kidney transplantations using plasmapheresis, splenectomy and immunosuppression. Recently, a protocol including anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) and antigen-selective immunoadsorption has been used for ABO-incompatible transplantation in Europe. In Korea, ABO-incompatible kidney transplantation has been rarely performed. We report an experience of successful ABO-incompatible kidney transplantation using plasmapheresis and rituximab. The patient was a 32-yr-old female suffering from chronic renal failure, and her blood type was O, Rh+. The donor was her husband, and his blood type was B, Rh+. A combination therapy including 5 times of plasmapheresis starting from 10 days before transplantation with 2-day interval, intravenous gammaglobulin, rituximab at 2 weeks before transplantation and potent immunosuppression successfully decreased the titers of anti-A and anti-B antibodies to 1:2 and 1:1, respectively. The kidney transplantation was successful without any sign of hyperacute or acute rejection. (*Korean J Lab Med* 2009;29:585-8)

Key Words : ABO-incompatible kidney transplantation, Plasmapheresis, Anti-CD20 antibody, Intravenous gammaglobulin, Immunosuppression

서 론

ABO 부적합 신장 이식(ABO-incompatible kidney transplantation)은 ABO 항체에 의한 초급성 거부반응을 초래할 수 있으므로 일반적으로 금기시되어 왔다. 그러나 1989년부터 일본에서 혈장교환술을 통한 항체의 제거와 정맥 내 감마글로불린

및 강력한 면역억제제 투여를 병용하여 성공적으로 시행되기 시작하여 현재는 많은 환자에서 뇌사자 이식을 대체하여 시행되고 있다[1-5]. 현재까지의 이식 성적을 분석한 연구에서도 ABO 부적합 신장 이식 성적이 ABO 적합 신장 이식 성과와 큰 차이가 없는 것으로 보고되었다[3]. 또한, 최근 유럽에서는 혈장교환술과 비장적출술 대신 항원특이적 면역흡착법(antigen-specific immunoadsorption)과 항-CD20 단클론항체(anti-CD20 humanized monoclonal antibody, rituximab)를 이용하여 ABO 부적합 신장 이식을 성공적으로 시행하였다고 보고하였다[6-8]. 우수한 면역억제제의 등장과 많은 환자에서의 성공적인 경험을 통해, ABO 부적합 신장 이식은 적절한 이식 전후 과정이 이루어진다면 절대적 금기는 아니라고 판단되고 있다. 그러나

Received : June 18, 2009
Revision received : August 3, 2009
Accepted : September 2, 2009
Corresponding author : Mina Hur, M.D.

Manuscript No : KJLM09-078

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University School of Medicine, Konkuk University Hospital, 4-12 Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea
Tel : +82-2-2030-5581, Fax : +82-2-2636-6764
E-mail : dearmina@hanmail.net

아직 한국에서는 활발히 시행되고 있지 않는 상황이며, 이에 대해 한 기관에서의 경험이 최근 보고되었다[9]. 저자들은 수술 전 rituximab을 투여하고 혈장교환술 및 정맥 내 감마글로불린 투여와 면역억제제 병용요법을 사용하여 ABO 항체 역가를 감소시키고 ABO 부적합 신장 이식을 성공적으로 시행하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 32세 여자로 몽골인이며, 2003년 면역글로불린에이 신장병증(IgA nephropathy)으로 진단받았으며, 2006년 2월부터 만성 신부전으로 혈액투석을 받아왔다. 환자의 혈액형은 O, Rh+형이고 남편의 혈액형은 B, Rh+형이었으나 남편 외에 다른 공여자가 없어 남편으로부터 신장이식을 시행하기로 하였다. 남편과의 HLA 교차시험에서 T 림프구 NIH phase와 anti-human globulin phase, B 림프구 교차시험에서 모두 음성이었고, 유세포분석으로 시행한 교차시험도 음성이었다. 혈장교환술과 항 CD20-단클론 항체인 rituximab 및 정맥 내 감마글로불린 투여를 통해 항-A 및 항-B 항체 역가를 낮추고 신장 이식을 시행하기로 하였다.

Rituximab (375 mg/m², mabthera; Roche Pharma Ltd., Renach, Switzerland)과 Methylprednisolone (125 mg, Solu-Medrol; Pfizer Inc., Brooklyn, NY, USA)을 수술 예정 16일 전과 수술 전날에 투여하였다. 면역억제제로는 Cyclosporin (5 mg/kg, bid, Cipol-N; 종근당, Seoul, Korea), Mycophenolate mofetil (MMF, 750 mg bid, CellCept; Roche Pharma Ltd., Renach, Switzerland)의 병용 요법을 이식 2주 전부터 시행하였다. Basiliximab (20 mg, Simulect; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Basel, Switzerland)을 이식 당일과 이식 후 4일째 투여하였고 이식 후 Cyclosporin (50-125 mg, bid), Mycophenolate mofetil (1,000 mg, bid), 스테로이드 제제의 병용 요법을 치료적약물농도 감시 하에 용량조절하며 이식 10개월인 현재까지 시행 중이며, 계속 유지할 계획이다.

혈장교환술은 수술예정일 10일 전부터 ABO 항체 역가가 1:4 이하로 떨어질 때까지 이를 간격으로 5회 시행하였고, Cobe Spectra (Gambro BCT, Lakewood, CO, USA) 혈액성분 채집기를 이용하였다. 환자의 혈장 용량은 nadler 공식을 이용하여 환자의 몸무게와 키를 이용해 계산하였고 혈장교환술 1회마다 1 혈장량씩 제거하고, 제거된 혈장은 5% 알부민으로 대체하였다. 혈장교환술 후 항체의 반동 합성을 막기 위해 정맥 내 감마글로불린(100 mg/kg)을 혈장교환술 후에 정주하였다[10].

동종응집소 검사는 시험관법으로 실온단계까지 실시하여 IgG와 IgM을 함께 측정하였다. 혈장교환술 시행 전후 추적 관찰 하였으며, 피검 혈청을 생리식염수로 희석하여 A 혈구와 B 혈구와 반응시켜 응집이 일어나는 최고 희석배수를 응집소 역가로 하였다. 이식 전 ABO 항체 역가는 항-A 1:16, 항-B 1:16이었으며, 5회의 혈장교환술을 시행한 감소하여 수술 직전에는 항-A 1:2, 항-B 1:1이었다(Fig. 1). 이식 후 동종응집소의 유의한 증가는 없었으며, 이식 후 3개월경 역가는 항-A 1:4, 항-B 1:2였다.

수술 직전에 검사한 혈액요소질소, 크레아티닌이 47.6 mg/dL, 9.1 mg/dL이었으나, 수술 직후에는 각각 19.8 mg/dL, 3.6 mg/dL로 감소되었고, 수술 2주 후에 측정한 혈액요소질소, 크레아티닌은 각각 27.6 mg/dL, 1.4 mg/dL이었다. 이식 후 10개월인 현재 혈액요소질소, 크레아티닌은 19.3 mg/dL, 1.0 mg/dL 정도로 유지되고 있다. 이식 후 유의한 크레아티닌 상승은 없었으며, 이식 후 9일째와 83일째 실시한 신장 조직 소견에서도 특이사항은 없었다.

고 찰

ABO 부적합 고형장기 이식에서의 혈장교환술의 효과는 American Society for Apheresis (ASFA) 2007년 기준과 American Association of Blood Bank (AABB)에서 category II로 보조적인 치료로서 인정되고 있다[10, 11]. 일본에서는 이식 장기

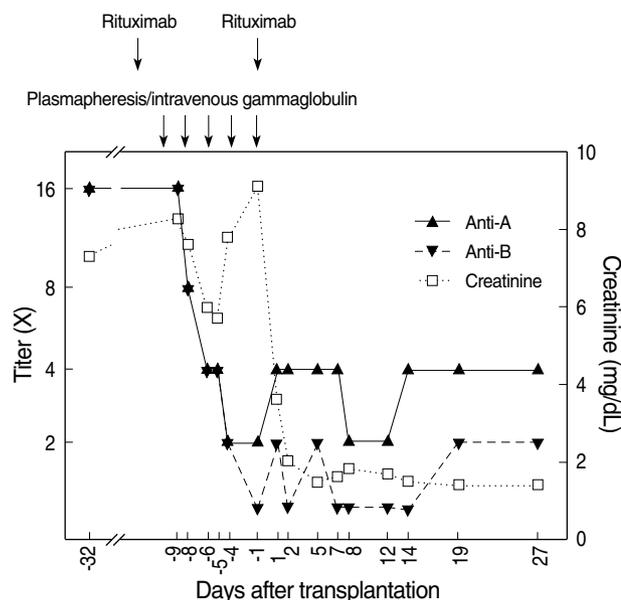


Fig. 1. Titers of anti-A and anti-B antibodies and creatinine levels before and after ABO-incompatible kidney transplantation using plasmapheresis and rituximab.

의 심각한 부족으로 1989년경부터 60개 기관에서 500건 이상의 ABO 부적합 신장 이식을 시행하였고, 이식 성적은 ABO 적합 신장 이식을 받은 환자군과 유의한 차이가 없다고 보고하였다[3, 4]. 일본에서는 2-3회의 혈장교환술과 비장적출을 실시하고, 이식 전 항체 역가를 8-16배 이상 감소시키고 cyclosporin A나 tacrolimus를 포함하는 면역억제요법을 시행하였다. 이 보고에 따르면 환자의 나이가 젊고, 항응고요법을 받은 경우 이식 성적이 좋았으며, 부적합한 혈액형 환원이 A형인 경우와 B형인 경우 이식 성적이 차이가 없었다[3, 4]. 비장적출은 B 림프구 조직을 제거함으로써 항체 생산을 줄이기 위해 시행하지만, 이에 따른 부작용이 많고 그 효과에 대해서도 논란이 많다[1-3]. 최근 유럽에서도 ABO 부적합 신장 이식이 시행되고 있는데, 비장적출 대신에 항-CD20 단클론성 항체인 rituximab을 투여하여 B 림프구에 의한 항체 생산을 억제하고, 혈장교환술보다 더 선택적으로 항체를 제거하는 항원 선택적 면역흡착법과 정맥 내 감마글로불린을 투여하는 프로토콜을 사용하여 우수한 이식 성적을 보고하였다[6, 8, 12, 13]. MMF와 같은 우수한 면역억제제의 사용 또한 성공적인 이식에 도움을 주고 있다[6, 7]. 본 증례에서는 이식 전 혈장교환술을 5회 실시하였고, rituximab을 투여하여 항-A 항체와 항-B 항체를 혈장교환술 시행 전 역가 1:16, 1:16에서 각각 1:2, 1:1로 낮출 수 있었다(Fig. 1). 면역흡착법은 재래는 매우 비싸지만 국내에서 별도의 급여로 인정되지 않으므로 현실적인 문제로 시행이 어려운 실정이다. Rituximab은 CD20에 대한 단클론성 항체로서 CD20 양성인 세포를 효과적으로 파괴하여 항체 생산을 억제하는데, 면역억제제보다 조기에 투여하는 것이 효과적이다[6, 7, 14]. 본 증례에서도 이식 2주 전과 이식 직전에 rituximab을 투여하였다. 정맥 내 감마글로불린은 면역조절 기능이 있어 항체 생산을 억제한다고 알려져 있으며, 혈장교환술 후 항체의 반동 합성을 막기 위하여 투여하는데, 본 증례에서도 혈장교환술 후에 투여하였고 유의한 항체의 반동 합성은 관찰되지 않았다[7, 15]. 이식 전 항체 역가의 목표는 보고에 따라 다르지만 주로 이식 전에는 1:8 미만으로 낮추고, 그 이상인 경우에는 이식을 하지 않는 것을 권장하며, 이식 후 첫째 주에는 1:8 이상, 이식 후 둘째 주 1:16 이상이면 추가적인 혈장교환술이나 면역흡착법의 시행을 권장한다[6, 12]. 보고에 따라서는 이식 전 항체 역가를 1:4 미만으로 유지하는 것을 권장하기도 한다[8]. 본 증례는 이식 전에 항-A 항체와 항-B 항체가 모두 1:2 이하로 감소하였고 이식 후 약간의 상승은 있었으나 이식 3개월 후에도 1:4 이하로 유지되어 더 이상의 혈장교환술은 실시하지 않았다.

ABO 부적합 장기이식에서 동종응집소 역가 측정은 이식 시

행 여부에 대한 판단에 영향을 주며, 이식 전 혈장교환술 및 면역억제제 투여 과정에서 목표 역가로 감소하는 것을 확인해야 하기 때문에 매우 중요하다. 또한 이식 후에도 2-3주경은 지연성 초급성 거부반응이 가능한 시기이므로 동종응집소 역가를 관찰하여 상승될 경우 추가적인 혈장교환술 등의 처치가 필요하다. 그러나 동종응집소 검사방법은 기관마다 차이가 있고 검사 방법마다 역가의 차이가 많은 것으로 되어 있다. IgG와 IgM을 함께 측정하거나, dithiothreitol이나 항글로불린 시약을 사용하여 IgG와 IgM을 따로 측정할 수도 있다. 또한 gel법이나 유세포분석을 이용한 방법이 더욱 객관적이고 정확하다[16, 17]. 한 보고에 따르면, 동종응집소 역가는 기관마다 큰 차이가 있었으며, 시험관 법에 비해 gel법을 이용하는 것이 기관 간 변이를 줄이는데 효과적이었다[17]. 향후 우리나라에서도 ABO 부적합 이식이 활발하게 시행된다면 이식 전 목표 항체 역가 및 효과적인 전 처치 프로토콜이 마련되어야 하겠고 동종응집소 검사방법의 표준화도 필요할 것으로 판단된다.

요 약

뇌사자 장기의 심각한 부족으로 인해 일본의 많은 기관에서는 혈장교환술, 비장적출술 및 면역억제제 요법을 병행하여 ABO 부적합 신장 이식을 성공적으로 시행하였다. 최근에는 항 CD20 단클론성 항체(rituximab)와 면역흡착법을 사용하는 방법이 유럽에서 사용되고 있으나 한국에서는 거의 시행되고 있지 않다. 저자들은 혈장교환술과 rituximab을 사용한 후 ABO 부적합 신장 이식을 성공적으로 시행하여 경험을 보고하는 바이다. 환자는 32세 여자로 만성신부전을 앓고 있었으며, 혈액형은 O형, Rh+였다. 공여자는 남편으로서 혈액형이 B, Rh+였다. 이식 2주 전 rituximab 투여, 이식 전 10일부터 2일 간격으로 5회의 혈장교환술 및 정맥 내 감마글로불린 투여와 면역억제 요법을 병행하여 환자의 항-A 및 항-B 항체를 각각 1:2, 1:1까지 성공적으로 감소시켰고 신장 이식은 초급성 및 급성 거부반응 중후 없이 성공적으로 시행되었다.

참고문헌

1. Ishida H, Koyama I, Sawada T, Utsumi K, Murakami T, Sannomiya A, et al. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation. *Transplantation* 2000;70:681-5.

2. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant Proc* 2004;36:193S-6S.
3. Takahashi K and Saito K. Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplantation* 2006;13:118-22.
4. Takahashi K, Takahara S, Uchida K, Oshima S, Toma H, Sonoda T. Successful results after 3 years' tacrolimus immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation recipients in Japan. *Transplant Proc* 2002;34:1604-5.
5. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998;65:224-8.
6. Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation—a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007;83:1153-5.
7. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005;5:145-8.
8. Wilpert J, Geyer M, Teschner S, Schaefer T, Pisarski P, Schulz-Huotari C, et al. ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. *J Clin Apher* 2007;22:314-22.
9. Kong JM, Lee DR, Jeong JH, Choi JH, Lee JO, Lee WR, et al. ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation without splenectomy. *J Korean Soc Transplant* 2009;23:71-6. (공진민, 이동렬, 정준현, 최재호, 이정오, 이화림 등. 비장적출을 하지 않은 ABO 혈액형 부적합 생체 신장이식 경험. *대한이식학회지* 2009;23:71-6.)
10. Roback JD, Combs MR, et al. eds. Technical manual. 16th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2008.
11. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007;22:106-75.
12. Donauer J, Wilpert J, Geyer M, Schwertfeger E, Kirste G, Drognitz O, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. *Xenotransplantation* 2006;13:108-10.
13. Sonnenday CJ, Ratner LE, Zachary AA, Burdick JF, Samaniego MD, Kraus E, et al. Preemptive therapy with plasmapheresis/intravenous immunoglobulin allows successful live donor renal transplantation in patients with a positive cross-match. *Transplant Proc* 2002;34:1614-6.
14. Kim HR, Lee JN, Kim YH. HLA cross-match negative conversion by therapeutic plasmapheresis in a patient with positive HLA cross-match. *Korean J Lab Med* 2003;23:439-42. (김혜란, 이정녀, 김영훈. 치료적 혈장교환술로 HLA 교차 시험 양성에서 음성으로 전환된 1예. *대한진단검사의학회지* 2003;23:439-42.)
15. Jordan SC. Management of the highly HLA-sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin. *Am J Transplant* 2002;2:691-2.
16. Stussi G, Huggel K, Lutz HU, Schanz U, Rieben R, Seebach JD. Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method. *Br J Haematol* 2005;130:954-63.
17. Kumlien G, Wilpert J, Safwenberg J, Tyden G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation* 2007;84:S17-9.