

## 성인 생체 간이식 후 급성 거부반응의 위험 요인: 양성 림프구세포독성 교차 시험의 의의

성균관대학교 의과대학 외과학교실, 삼성서울병원

정경욱 · 박재범 · 김종만 · 문주익 · 정금오 · 천재민 · 최규성 · 권준혁 · 김성주 · 조재원 · 이석구

### The Risk Factors of Acute Cellular Rejection in Adult Living Donor Liver Transplantation: Doubting the Value of Positive Lymphocytotoxic Cross-match Results

Kyung Uk Jung, M.D., Jae Berm Park, M.D., Jong Man Kim, M.D., Ju Ik Moon, M.D., Gum O Jung, M.D.,  
Jae Min Chun, M.D., Gyu-Seong Choi, M.D., Choon Hyuck David Kwon, M.D.,  
Sung-Joo Kim, M.D., Jae-Won Joh, M.D. and Suk-Koo Lee, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** The influence of lymphocytotoxic cross-match results on acute cellular rejection in adult living donor liver transplantation (LDLT) has not been well examined. Therefore, in this study, we investigated the risk factors of acute rejection, including positive lymphocytotoxic cross-match results.

**Methods:** Patients inquired in this study are adults who underwent their first LDLT between June 1997 and June 2007 (n=382). We reviewed retrospectively the medical records of donors and recipients, including medical history, surgical procedures, and progress, then analyzed the risk factors of acute rejection using Cox's proportion hazard model.

**Results:** Among the total subjects of 382, 32 recipients had positive lymphocytotoxic cross-match results. Median follow-up duration was 28.0 months (range, 1~93). Fifty six recipients had suffered at least one or more acute rejection episodes. In univariate analysis, positive lymphocytotoxic cross-match results didn't turn out to be a significant risk factor of acute rejection ( $p=0.735$ ), while recipient age ( $P=0.012$ ), HCV-related ( $P=0.001$ ), MELD score ( $P=0.042$ ), gender mismatch ( $P=0.001$ ) and no induction of anti-IL-2 receptor antibody ( $P=0.034$ ) were revealed as risk factors for acute rejection. Recipient age ( $P=0.001$ , Hazard Ratio 0.937, 95% Confidence Interval 0.902~0.973), gender mismatch ( $P=0.001$ , Hazard Ratio 2.970, 95% Confidence Interval 1.524~5.788), HCV-related ( $P=0.001$ , Hazard Ratio 4.313, 95% Confidence Interval 1.786~10.417) were considered as significant risk factors in multivariate analysis.

**Conclusions:** Positive lymphocytotoxic cross-match results may not be the risk factor for acute rejection. Therefore, it should not be considered as a determinant when matching donors with recipients in adult LDLT.

**Key Words:** Human leukocyte antigen, Lymphocytotoxic cross-match, Acute rejection, Liver transplantation, Living donors  
**중심 단어:** 사람백혈구항원, 림프구세포독성 교차 시험, 급성 거부반응, 간이식, 생체 공여자

## 서 론

생체 간이식은 사체 공여 장기의 부족으로 인해 최근 전 세계적으로 널리 시행되고 있다.(1) 생체 장기를 이식하는 경우에는 사체 공여 장기를 이식하는 경우보다 면

역학적으로 적합한 공여자-수혜자 조합을 선택할 수 있는 시간적 여유가 있으므로, 사체 이식의 경우에 비해 면역학적 이득을 기대할 수 있다. 실제로, 신이식의 경우에는 생체 근친 신이식에서 거부반응의 발생률이 사체 공여 신이식에서보다 유의하게 낮은 것으로 보고되고 있다.(2,3)

수혜자의 혈청 내에 존재하고 있는 항 공여자 항체에 대한 검사인 림프구세포독성 교차 시험(lymphocytotoxic cross-match test, LCCM) 결과가 생체 공여 간이식의 성적에 영향을 미친다면, 림프구세포독성 교차 시험 결과를 고려하여 공여자-수혜자 조합을 선택함으로써 생체 간이

책임저자 : 조재원, 서울시 강남구 일원동 50  
성균관대학교 의과대학 외과학교실, 삼성서울병원, 135-701  
Tel: 02-3410-3466, Fax: 02-3410-0040  
E-mail: jw.joh@samsung.com

접수일 : 2009년 7월 30일, 심사일 : 2009년 10월 5일  
게재승인일 : 2009년 10월 14일

식 성적을 향상시킬 수 있을 것이다.

그러나 림프구세포독성 교차 시험이 생체 간이식의 성적에 미치는 영향은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으며, 따라서 림프구세포독성 교차 시험을 생체 간이식 전 정규 검사로 시행해야 하는지, 또는 림프구세포독성 교차 시험 결과에 따라 면역 억제제의 정도를 달리해야 하는지의 여부도 확실치 않다.

본 연구에서는 이식 수술 전 림프구세포독성 교차 시험을 시행한 생체 간이식 환자들에 대한 후향적 분석을 시행하였고, 이를 통해 급성 세포성 거부반응의 위험요인, 특히 림프구세포독성 교차 시험의 영향에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

1997년 6월부터 2007년 6월까지 삼성서울병원에서 첫 번째로 성인 간 생체 간이식 수술을 받은 382명의 환자들을 대상으로 하였다. 소아, 사체 공여, 재이식의 경우는 대상에서 제외하였다.

### 2) 가능한 위험 요인

수혜자의 연령, 간이식의 적응증, Model for end-stage liver disease score (MELD), 이식편대 수혜자 중량비 (graft-to-recipient body weight ratio, GRWR), 공여자의 연령, 공여자와 수혜자의 친족 관계, 공여자와 수혜자의 성별 관계, HLA-DR 의 적합성 관계, 림프구세포독성 교차 시험 결과, 총 수술 시간 및 수술 시 냉허혈과 온허혈 시간, 항 IL-2 수용체 항체 유도 요법 여부를 급성 거부반응에 영향을 미칠 수 있는 임상 변수로 설정하였으며 의료 기록을 검토하여 후향적으로 분석하였다.

### 3) 사람 조직적합성 항원 분석 및 림프구세포독성 교차 시험

모든 예에서 수술 전 HLA-DR 분석 및 림프구세포독성 교차 시험을 시행하였다. HLA-DR 분석은 이색 형광 분석법(two-color fluorescence assay)으로 시행되었다. 림프구세포독성 교차 시험은 보체 의존 세포독성 측정법에 의한 National Institute of Health technique (NIH) 표준 T 림프구 교차적합 시험(T-NIH), 항글로불린(anti-human-globulin) T 림프구 교차적합 시험(T-AHG), B 림프구 교차적합 시험으로 시행되었으며, 환자의 혈청에 의해 공여자의 임파구가 20% 이상 죽었을 때를 양성으로 해석하였다.

### 4) 면역 억제 방법 및 급성 거부반응의 진단

모든 환자에서 methylprednisolone과 mycophenolate mofetil (CellCept, Roche Laboratories, Nutley, NJ) 및 calcineurin inhibitors를 함께 병용하는 삼중 유지요법을 사용하였다. Calcineurin inhibitors는 cyclosporine (Cipol-N soft capsule, Chong Kun Dang, Seoul, Korea) 또는 tacrolimus (Prograf, Astellas, Ireland or Tacrobell, Chon Kun Dang, Seoul, Korea)를 사용하였다. 2002년 7월부터 Basiliximab (Simulect, Novartis, Basel, Switzerland)을 이용한 유도요법을 시작하였으며, 수술 당일 재관류 직후와 술 후 4일째에 각각 20 mg 을 bolus 로 정맥 주사하였다.

Cyclosporine (Chong Kun Dang)으로 면역억제를 시작한 경우는 8예였으며, 이외의 경우에는 모든 예에서 tacrolimus (Chong Kun Dang)로 면역억제를 시작하였고, tacrolimus (Chong Kun Dang)의 사용으로 인해 독성이 발생하였을 경우에만 cyclosporine (Chong Kun Dang)으로 대체하여 사용하였다.

Tacrolimus (Chong Kun Dang)는 수술 후 3일째 저녁부터 1~2 mg 용량으로 시작하였으며 오전 7시 아침 투약 직전의 혈중 저점 농도(trough level)를 측정하여 이식 직후에서 2주까지는 12~15 ng/mL, 2주에서 1개월은 10~12 ng/mL, 1개월에서 3개월까지는 8~10 ng/mL, 3개월 이후에는 5~8 ng/mL의 혈중 농도를 유지하도록 용량을 조절하였다.

림프구세포독성 교차 시험 결과에 따라 면역억제 제제 및 용량에 차등을 두지 않았으며 calcineurin inhibitors 면역억제제의 시작 시기 및 농도 조절, 삼중 요법 유지, 스테로이드 용량 조절에서 동일한 방법을 적용하였다.

혈청 총 빌리루빈, 혈청 AST/ALT의 수치가 급속히 증가하는 경우에 이식편의 조직검사를 시행하였다. 조직검사로 증명된 경우에만 급성 세포성 거부반응을 진단하였으며 Banff 규약에 따라 정도, 중등도, 고도로 분류하였고 거부반응 활성도(rejection activity index, RAI)에 따라 점수화시켜 객관화하였다.(4) 급성 거부반응이 진단된 경우 일차적으로는 스테로이드 충격요법을 시행하였고 반응이 없는 경우에는 rabbit anti-thymoglobulin이나 OKT3를 고려하였다.

### 5) 통계 분석

연속 변수 자료의 값은 평균±표준편차 또는 중앙값(범위)의 형식으로 표현하였다. 급성 거부반응의 위험요인을 평가하기 위해, 간이식 후 거부반응의 발생률과 첫

번째 거부반응이 발생하기까지의 추적관찰 기간을 Kaplan-Meier Method를 이용하여 분석하였다.

범주형 변수들의 단일 변수 분석은 Log-Rank test를 이용하였고, 연속 변수들의 단일 변수 분석은 Independent T-test, 다중 변수 분석은 Cox's proportion hazard model을 이용하였다.

통계 분석은 Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하여 시행하였으며  $P < 0.05$ 인 경우를 의미 있는 차이로 간주하였다.

## 결 과

대상의 평균 연령은  $49.0 \pm 8.9$ 세(18~69세)이며 남성이 301명, 여성은 81명이었다. 생체 간이식의 적응증 중 B형 간염에 의한 말기 간질환은 314예, C형 간염으로 인한 말기 간질환은 24예였으며 175명의 환자가 간세포암을 가지고 있었다. 환자들의 평균 MELD score는  $22.0 \pm 10.3$ 점이었다. 공여자의 평균 연령은  $32.1 \pm 10.4$ 세(16~65세)였고 수혜자와 혈연관계인 경우가 273예(71.5%), 혈연관계가 아닌 경우가 109예(28.5%)였다. 남성에서 남성으로 이식한 경우가 201예, 남성에서 여성으로 이식한 경우가 51예, 여성에서 남성으로 이식한 경우가 102예, 여성에서 여성으로 이식한 경우가 28예로, 공여자와 수혜자의 성별이 일치하지 않았던 경우가 153예(40.1%)였다. 공여자와 수혜자의 HLA-DR이 모두 일치한 경우는 40예, 반만 일치한 경우는 236예, 전혀 일치하지 않은 경우는 106예였다. 림프구세포독성 교차 시험에서 T-NIH, T-AHG, B형 세포에 대한 검사 중 하나라도 양성 결과를 보인 경우는 모두 32예(8.4%)였다. 이 중 T-NIH, T-AHG, B형 세포가 모두 양성인 경우는 21예, T-NIH와 B형 세포가 양성인 경우는 2예, T-AHG와 B형 세포가 양성인 경우는 1예, B형 세포만 양성인 경우는 8예였다. 평균 이식편대 수혜자 중량비는  $1.163 \pm 0.272$ 였으며 수술 시 냉허혈 시간은  $79.8 \pm 47.5$ 분이었다. 모든 환자의 평균 추적관찰 기간은  $30.3 \pm 22.7$ 개월, 중앙 추적관찰 기간은 28.0개월(1~93개월)이었다(Table 1).

이 기간 동안 전체 382명의 환자 중 56예(14.7%)에서 적어도 한 번 이상의 급성 거부반응을 경험하였으며 이 중 4예에서 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과를 보였다. 첫 거부반응이 발생할 때까지의 중앙 추적관찰 기간은 3.0개월(1~40개월)이었다.

림프구세포독성 교차 시험 양성인 경우와 음성인 경우의 인구학적 요인을 분석한 결과 B형 간염, C형 간염, 간

세포암의 유병률과 MELD score, 공여자의 나이 및 성별, HLA-DR 적합성, 이식편대 수혜자 중량비, 수술 시 냉허혈 시간, 항 IL-2 수용체 항체 유도 요법 여부, 그리고 평균 추적관찰 기간에서 통계학적 차이를 발견할 수 없었다. 림프구 세포독성 교차 시험 양성인 경우에 수혜자의 연령이 음성인 경우보다 높았으며( $P=0.024$ ), 여성 비율이 음성인 경우보다 비해 높게 나타났고( $P < 0.001$ ), 공여자와 수혜자의 성별 일치 여부에서 유의한 차이를 보였다( $P=0.001$ ). 림프구세포독성 교차 시험 양성인 경우와 음성인 경우의 급성 거부반응 발생률은 각각 12.5%와 14.9%로, 통계학적으로 유의한 차이가 없었다( $P=1.000$ ) (Table 2).

림프구세포독성 교차 시험 결과가 양성인 경우와 음성인 경우에 동일한 수준의 면역 억제가 이루어졌음을 확인하기 위해 양 군에서 이식 후 1주, 2주, 1달째의 혈중 FK506 저점 농도를 비교한 결과, 1주, 2주, 1달째 모두에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 3).

**Table 1.** The characteristics of the living donor liver transplantation recipients (n=382)

Recipient factors	
Age (years)	$49.9 \pm 8.9$
Sex (M : F)	301 : 81
Primary causes (cases)	
HBV-related	314 (82.2%)
HCV-related	24 (6.3%)
Underlying HCC (cases)	175 (45.8%)
MELD score	$22.0 \pm 10.3$
Donor factors	
Age (years)	$32.1 \pm 10.4$
Sex (M : F)	253 : 129
Related donor : unrelated donor	273 : 109
ABO (identical : compatible)	269 : 113
HLA-DR mismatch (identical : half : different)	40 : 236 : 106
LCCM (positive : negative)	32 : 250
T-NIH	23 : 359
T-AHG	22 : 360
B cell	32 : 350
Graft factors	
Graft to recipient body weight ratio	$1.167 \pm 0.275$
Operative factors	
Cold ischemic time (min)	$79.8 \pm 47.5$
Warm ischemic time (min)	$42.3 \pm 23.5$
Operation time (min)	$603.7 \pm 110.6$
Immunosuppression	
Anti IL-2 receptor Ab induction (No : Yes)	81 : 311
Mean follow-up duration (months)	$30.3 \pm 22.7$

Abbreviations: LDLT, living donor liver transplantation; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; HLA, human leukocyte antigen; LCCM, lymphocytotoxic cross-match.

**Table 2.** Demographic findings and acute rejection rate in positive and negative cross-matches

Variables	Positive (n=32)	Negative (n=350)	P
Recipient factors			
Age (years)	52.3±7.8	48.7±9.0	0.024
Sex (M : F)	13 : 19	288 : 62	< 0.001
HBV-related	25 (78.1%)	289 (82.6%)	0.529
HCV-related	4 (12.5%)	20 (5.7%)	0.130
Underlying HCC	12 (37.5%)	163 (46.6%)	0.324
MELD score	24.5±11.0	21.7±10.3	0.146
Donor & Graft factors			
Age (years)	30.0±10.9	32.3±10.4	0.223
Sex (M : F)	19 : 13	234 : 116	0.392
Gender Mismatch	22 (68.8%)	131 (37.4%)	0.001
Unrelated donor	8 (25.0%)	101 (28.9%)	0.644
ABO (compatible)	11 (34.4%)	102 (29.1%)	0.320
HLA-DR mismatch	28 (87.5%)	314 (89.7%)	0.761
GRWR	1.17±0.32	1.16±0.27	0.842
Operative factors			
Cold ischemic time	85.8±48.4	79.3±47.5	0.473
Warm ischemic time	38.2±23.6	42.7±23.5	0.316
Operation time	612.6±138.2	602.2±107.8	0.610
Immunosuppression			
Anti IL-2 receptor Ab induction (No : Yes)	5 : 27	76 : 274	0.420
Mean follow up duration	30.1±21.0	30.3±22.9	0.971
Acute rejection	4 (12.5%)	52 (14.9%)	1.000

Abbreviations: LDLT, living donor liver transplantation; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; HLA, human leukocyte antigen; GRWR, graft to recipient body weight ratio.

**Table 3.** FK506 level in positive and negative cross-matches

FK506 level	Positive (n=32)	Negative (n=350)	P
1 week after transplantation	10.6±5.1	9.9±4.7	0.445
2 weeks after transplantation	10.0±4.0	10.8±3.4	0.201
1 month after transplantation	9.3±3.0	8.8±3.6	0.527

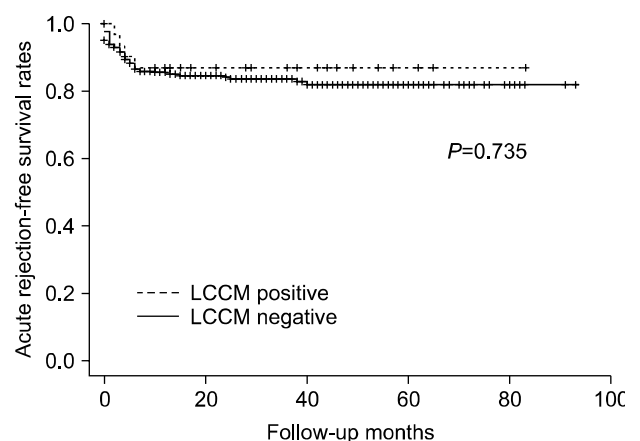
림프구세포독성 교차 시험 결과와 그 외 다른 변수들에 대하여 급성 거부반응과의 상관관계에 대한 단일변수 분석을 시행하였을 때, 수혜자의 나이( $P=0.012$ ), C형 간염( $P=0.001$ ), MELD score ( $P=0.042$ ), 공여자-수혜자의 성별 일치 여부( $P=0.001$ ), 항 IL-2 수용체 항체 유도 요법의 시행 여부( $P=0.034$ )가 유의한 위험요인으로 나타났다(Table 4).

양성 림프구세포독성 교차 시험 결과는 급성 거부반응의 발생에 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다( $P=0.735$ ). Fig. 1은 Kaplan-Meier method

**Table 4.** Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation recipients in the univariate analysis

Variables	P
Recipient factors	
Recipient age	0.012
Recipient sex	0.635
HBV-related	0.137
HCV-related	0.001
Underlying HCC	0.165
MELD score	0.042
Donor & Graft factors	
Donor age	0.596
Donor sex	0.153
Gender mismatch (Y/N)	0.001
Related donor vs. unrelated donor	0.293
ABO (Compatible/Identical)	0.631
HLA-DR mismatch (Positive/Negative)	0.444
LCCM (Positive/Negative)	0.735
T-NIH	0.712
T-AHG	0.785
B cell	0.735
Graft factor	
GRWR	0.737
Operative & Post operative factors	
Graft type	0.917
Cold ischemic time	0.098
Warm ischemic time	0.905
Operation time	0.995
Immunosuppression	
Anti IL-2 receptor Ab induction (N/Y)	0.034

Abbreviations: AR, acute rejection; LDLT, living donor liver transplantation; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; HLA, human leukocyte antigen; LCCM, lymphocytotoxic cross-match; GRWR, graft to recipient body weight ratio.

**Fig. 1.** Kaplan-Meier rejection-free survival curve of liver transplantations done in the negative (n=350) or positive (n=32) lymphocytotoxic cross-match. There is no difference in the results ( $P=0.735$ ).

Abbreviation: LCCM, lymphocytotoxic cross-match.

**Table 5.** Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation recipients in the multivariate analysis

Variables	P	HR	95% CI
Recipient age (years)	0.001	0.937	0.902~0.973
Gender mismatch (Y/N)	0.001	2.970	1.524~5.788
HCV-related (Y/N)	0.001	4.313	1.786~10.417
MELD score	0.114	0.969	0.932~1.008
Positive LCCM (Y/N)	0.808	1.301	0.155~10.921

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AR, acute rejection; LDLT, living donor liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; LCCM, lymphocytotoxic cross-match.

를 이용하여 분석한 급성 거부반응 발생시까지의 기간 곡선으로, 림프구세포독성 교차 시험 양성군과 음성군 사이에 유의한 차이가 없음을 보여 주고 있다.

다변량 분석을 시행한 결과, 수혜자의 나이( $P=0.001$ , 비교위험도 0.937, 신뢰구간 0.902~0.973), 공여자-수혜자의 성별 일치 여부( $P=0.001$ , 비교위험도 2.970, 신뢰구간 1.524~5.788), C형 간염( $P=0.001$ , 비교위험도 4.313, 신뢰구간 1.786~10.417)이 유의한 위험요인으로 나타났으며, 양성 림프구세포독성 교차 시험 결과는 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않았다( $P=0.808$ , 비교위험도 1.301, 신뢰구간 0.155~10.921) (Table 5).

## 고 찰

림프구세포독성 교차 시험 결과가 생체 간이식의 성적에 미치는 영향에 대해서는 많은 이견이 존재한다. Sugawara 등(1)은 생체 간이식을 대상으로 한 연구에서 T 림프구 림프구세포독성 교차 시험이 이식편 및 환자 생존율에는 영향을 주지 못하였으나, 양성 결과를 보인 군에서 유의하게 급성 거부반응이 잘 발생한다고 보고한 바 있다. 그러나 Gordon 등(5)은 림프구세포독성 교차 시험 결과가 간이식 후 이식편의 생존율과 재이식률에 영향을 주지 못한다고 보고하였다. 국내에서도 서 등(6)은 작은 이식편을 이용한 성인 간 생체 간이식에서 림프구세포독성 교차 시험 양성을 초기 급성 거부반응과 환자 사망의 독립적인 위험요인으로 보고했지만, 김 등(7)은 림프구세포독성 교차 시험 양성군과 음성인 환자들에서 급성 거부반응의 발생을 비교했을 때 유의한 차이가 없다고 보고한 바 있다.

본 연구에서는 수혜자의 나이와 공여자-수혜자의 성별 일치 여부, C형 간염이 성인 간 생체 간이식에서의 급성 거부반응의 발생에 영향을 미치는 요인으로 나타났으며,

림프구세포독성 교차 시험 결과와 급성 거부반응의 발생은 통계학적으로 유의한 관련이 없는 것으로 나타났다.

항 공여자 항체는 이식편 내의 내피세포 항원에 결합하여 보체를 활성화시키고, 혈관경련과 혈소판 응집을 유발하여 이식편의 소실을 유발시킬 수 있다. 그러나 신장이나 심장의 경우와 달리, 간은 비교적 항체를 매개로 한 거부반응에 저항성이 있으며, 표준 미세림프구세포독성 측정법에서 항 공여자 교차 시험 양성 결과를 보인 경우에도 종종 성공적으로 시행되어 왔다.(6) 장기를 허혈성 손상에서 보호하는 이중 혈류 공급과 굴 망상조직(sinusoidal network)을 피복하고 있는 Kupffer 세포에 의한 동종항원 흡수 작용, 가용성 구조적적합체 항원에 의한 클론 결손(clonal deletion) 등으로 거부반응에 대한 간의 저항성을 설명할 수 있다.(8)

본 연구에서 림프구세포독성 교차 시험 양성인 경우에도 수혜자의 연령이 높았으며, 림프구세포독성 교차 시험 음성인 경우에 비해 여성 비율이 높게 나타났다. 림프구세포독성 항체는 여러 가지 자극에 의해 발생할 수 있는데, 수혈이나 이전에 시행했던 이식 등이 그 원인이 될 수 있다.(9) 또한, 임신분만력에 따라 10~20%까지 임신에 의해 림프구세포독성 항체가 발생할 수 있다는 보고도 있어, 림프구세포독성 교차 시험 양성군에서 여성 비율이 높은 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.(10,11) 이러한 위험 요인 없이 림프구독성 항체를 나타내는 환자들의 경우에는 조직적합항원과 세균 또는 바이러스 항원결정기(epitope)의 교차반응성에 의한 것으로 설명할 수 있을 것이다.(9)

Brooks 등(12)은 남성 수혜자에 비해 여성 수혜자에서 조기 거부반응 발생률이 높게 나타난다 보고하였고, Charco 등(13)은 오직 여성 수혜자 군에서만 림프구세포독성 교차 시험 양성인 경우 음성인 경우보다 이식편과 환자 생존율이 유의하게 감소하였다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 성별을 고려하여 림프구세포독성 교차 시험 결과를 분석하지는 않았으나, 림프구세포독성 교차 시험 양성군에서의 높은 여성 비율과 급성 거부반응의 상관관계에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

다변량 분석 결과 림프구세포독성 교차 시험 결과는 급성 거부반응의 위험 요인이 아니었으나 공여자-수혜자 성별의 불일치는 유의한 위험요인으로 나타났다. 그러나 림프구세포독성 교차시험 양성군과 음성군에서 공여자-수혜자 성별 일치도가 유의한 차이를 보였는데, 이러한 상관 관계가 다변량 분석에서 혼란변수로 작용하였을 가능성도 존재한다. 그러나 이에 대한 층화 분석을 시행하

기에는 각 집단의 환자수가 부족하였다.

수혜자의 C형 간염 유무 또한 급성 거부반응의 위험 요인으로 나타났다. 이는 이식 후 C형 간염의 재발과 관련이 있을 것으로 생각되나, C형 간염 환자에서 재발의 지표로 사용되는 RNA 정량검사나 조직검사를 시행하지 않은 경우가 많아 인과관계를 밝힐 수 없었다.

한편, 본 연구에서는 B 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과를 보인 경우가 32예로, T 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과를 보인 모든 경우에 B 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과를 보였다. 현재까지는 B 림프구 림프구세포독성 교차 시험의 결과가 간이식의 성적에 있어 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. Wiesner 등(14)이 B형 림프구를 이용한 림프구세포독성 교차 시험이 급성거부반응의 발생 예측에 더 의미가 있다고 보고한 반면, Takakura 등(15)과 Sugawara 등(1)은 양성 B 림프구세포독성 교차 시험 결과가 급성 거부반응 및 환자 생존율에 아무런 영향을 주지 않는다고 보고하였다.

본 연구에서는 B 림프구세포독성 교차 시험과 T 림프구세포독성 교차 시험에서 하나라도 양성으로 나온 경우를 림프구세포독성 교차 시험 양성으로, 그리고 B 림프구세포독성 교차 시험 양성과 T 림프구세포독성 교차 시험 양성인 경우를 나누어 분석하였으나, 모든 경우에서 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과가 급성 거부반응의 유의한 위험요인이 아닌 것으로 나타났다.

본 연구에서 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과를 보인 32예 중에서 T-NIH, T-AHG, B형 세포에 대한 검사 중 적어도 하나 이상에서 1 : 32 이상의 희석 상태에서 반응을 보인 경우는 11예(34.4%)였다. 이처럼 강양성을 보인 11예 중 1예만이 이식 6개월 후 급성 거부반응을 일으켰으며, 스테로이드 충격요법 시행 후 회복하여 현재까지 생존하고 있다. 11명 중에서 관찰 기간 중 사망한 경우는 1예로, 이식 3개월 후 진단된 간정맥 문합부위의 협착에 의해 발생한 간부전으로 이식 10개월 후 사망하였다. 2예를 제외한 나머지 9예의 환자들은 건강하게 생존하여, 매우 감작된 림프구세포독성 교차 시험 양성 이식편을 사용했을 경우 음성인 이식편에 비해 불량한 예후를 보였다는 Takaya 등(16)의 보고와는 상이한 결과를 보였다. 그러나 강양성을 보인 환자의 수가 적어 통계적인 유의성을 판단하기에는 부족하였다.

## 결론

본 연구에서 T 림프구 혹은 B 림프구 세포독성 교차

시험 검사의 양성 결과는 급성 거부반응의 발생률에 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 성별을 고려한 연구 등의 여지가 남겨져 있기는 하나, 성인 간 생체 간이식에서 수혜자의 혈청 내에 존재하고 있는 항 공여자 항체는 급성 거부반응의 위험요인으로 나타나지 않으므로 림프구세포독성 교차 시험 양성 결과가 성인 간 생체 간이식에서 공여자-수혜자 조합을 선택하는 기준이 되어서는 안 된다. 그리고, 림프구세포독성 교차 시험 음성인 경우에 비해 더 강력한 면역억제 치료도 필요하지 않을 것으로 고려된다.

## REFERENCES

- 1) Sugawara Y, Makuuchi M. Technical advances in living-related liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:245-53.
- 2) Takiff H, Cook DJ, Himaya NS, Mickey MR, Terasaki PI. Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival. *Transplantation* 1988;45:410-5.
- 3) Zmijewski CM. Human leukocyte antigen matching in renal transplantation: review and current status. *J Surg Res* 1985;38:66-87.
- 4) Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25: 658-63.
- 5) Gordon RD, Fung JJ, Markus B, Fox I, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. The antibody crossmatch in liver transplantation. *Surgery* 1986;100:705-15.
- 6) Suh KS, Kim SB, Chang SH, Kim SH, Minn KW, Park MH, et al. Significance of positive cytotoxic cross-match in adult-to-adult living donor liver transplantation using small graft volume. *Liver Transpl* 2002;8:1109-13.
- 7) Kim YD, Lee SG, Hwang S, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Analysis of relationship between positive T lymphocytotoxic and/or B lymphocytotoxic cross-match and acute rejection in adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2004;18:183-7.
- 8) Demetris AJ, Markus BH. Immunopathology of liver transplantation. *Crit Rev Immunol* 1989;9:67-92.
- 9) Kerman RH. The role of crossmatching in organ transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:255-9.
- 10) Payne R, Rolfs MR. Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J Clin Invest* 1958;37:1756-63.
- 11) Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 1958;181: 1735-6.
- 12) Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1784-7.
- 13) Charco R, Vargas V, Balsells J, Lázaro JL, Murio E, Jaurrieta E, et al. Influence of anti-HLA antibodies and

- positive T-lymphocytotoxic crossmatch on survival and graft rejection in human liver transplantation. *J Hepatol* 1996;24:452-9.
- 14) Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-45.
- 15) Takakura K, Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Uemoto S, Inomata Y, et al. Clinical implications of flow cytometry crossmatch with T or B cells in living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:309-16.
- 16) Takaya S, Bronsther O, Iwaki Y, Nakamura K, Abu-Elmagd K, Yagihashi A, et al. The adverse impact on liver transplantation of using positive cytotoxic crossmatch donors. *Transplantation* 1992;53:400-6.
-