

신이식 12년 후 병발한 급성 세포성 및 항체 매개성 거부반응 환자의 치료 1예

김원목 기년 봉생병원 내과¹, 일반외과², 영남대학교병원 병리학과³

김성민¹ · 오준석¹ · 전지민¹ · 박용기¹ · 신용훈¹ · 김종경¹ · 허 길² · 김용진³

A Case of Late Mixed Acute Humoral and Cellular Rejection Successfully Treated with Rituximab, Plasmapheresis and IVIg

Seong Min Kim, M.D.¹, Joon Seok Oh, M.D.¹, Jee Min Jun, M.D.¹, Yong Kee Park, M.D.¹,
Yong Hun Sin, M.D.¹, Joong Kyung Kim, M.D.¹, Kill Huh, M.D.² and Yong Jin Kim, M.D.³

Departments of Internal Medicine¹, General Surgery², Bong Seng Memorial Hospital, Busan,
Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine³, Daegu, Korea

Acute antibody-mediated rejection (AMR) developing simultaneously with acute cellular rejection has been rarely reported as a long-term complication of renal transplantation, and it can present on top of another chronic pathology affecting the graft. A 51-year-old female patient with chronic kidney disease of unknown etiology received renal transplantation 12 years ago from a living unrelated donor with 3 HLA mismatches. She received induction therapy with methylprednisolone and was maintained on steroids, mycophenolate mofetil and cyclosporine A (CsA). For a period of twelve years post-transplantation, she was clinically and biochemically stable. She presented with a rise in serum creatinine (SCr.) from 1.3 mg/dL to 2.4 mg/dL but did not have proteinuria. Graft biopsy revealed findings suggestive of acute cellular rejection on top of antibody-mediated rejection (type II) and chronic calcineurin inhibitor toxicity. Panel reactive antibody (PRA) test levels were 3.6%, 91.7% for class I and II respectively. The patient was treated with high-dose methylprednisolone for 3 days but serum creatinine was not fully normalised. After 2 weeks from initial methyl-PDS pulse therapy, she received intravenous immunoglobulin, plasma exchange and anti-CD20 (rituximab). Cyclosporine was changed to tacrolimus. She achieved a complete response, and SCr. was maintained at 1.3 mg/dL without proteinuria. Follow-up PRA test levels were 0%, 75% for class I and II. Current therapies have had considerable success in reversing mixed, acute humoral and cellular rejection since it is being identified quickly and treated aggressively. The best use of rituximab to treat AMR should be evaluated in controlled trials using dosing strategies that include longer courses or retreatment schedules.

Key Words: Transplantation, Graft rejection, Rituximab, Plasmapheresis

중심 단어: 신장이식, 거부반응, 리툭시맙, 혈장교환술

서 론

이식 환자에 있어 장기간의 합병증 중 급성 세포성 거부반응 및 항체 매개성 거부반응이 동시에 발생하는 것은 매우 드문 것으로 알려져 있다(1-4). 일반적으로 이식 신장(graft)의 수명은 10년 내외인 것으로 알려져 있기 때문에 10년 이상 경과된 이식신장이 기능 이상을 보였을

경우 예후가 좋지 못할 것으로 추측하여 환자나 치료자가 적극적인 진단과정을 거치지 않는 경우가 있을 수 있고 과거 면역학적인 진단 기술이 부족하였을 경우 만성 이식신장병(chronic allograft nephropathy, CAN)으로 추정하여 보존적인 치료를 하는 경우도 있었다(5). 만성 이식신장 기능이상(chronic allograft dysfunction)은 만성 이식신장병과 혼용되기도 하는데 만성 거부반응이나 약물 독성, 사구체신염의 재발과 같은 병리학적 진단 없이 임상적인 판단에만 의존할 경우 만성 이식신장 기능 이상이라 명명해야 할 것이다(6). 제공자 특이 HLA 항체(donor specific anti-HLA antibody)는 이식신장 기능에 심각한 영향을 미칠 수 있다(1-4). HLA 항체의 증명은 고전적인 보체 의존성 세포독성법(complement-depend-

책임저자 : 신용훈, 부산시 동구 중앙대로 401(좌천동)
김원목기년 봉생병원 신장내과, 601-723
Tel: 051-664-4220, Fax: 051-631-8054
E-mail: syhpmj@hanmail.net

접수일 : 2011년 4월 16일, 심사일 : 2011년 5월 26일
게재승인일 : 2011년 5월 31일

ent cytotoxicity)으로부터 유세포분석법(flow cytometry)나 luminex법 등으로의 진보가 이루어졌고 항체 매개성 거부반응 진단의 보조적인 병리소견으로 이식신장의 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary) 및 사구체(glomeruli)의 C4d의 침착소견을 들 수 있다(2-4,7). 저자들은 비혈연간 생체 이식신장 제공자로부터 신장이식 수술 12년 후 갑작스런 혈청 크레아티닌 상승으로 신장 조직 검사를 시행하고 급성 거부 반응 및 C4d의 양성 소견과 아울러 만성 신독성 소견을 동시에 보인 환자 1예에 대해 스테로이드 충격 요법과 추가적인 rituximab 투여 후 혈장 교환술 및 면역 글로불린 치료로 호전된 치료경험을 보고하고자 한다.

증 례

현병력: 고혈압 및 원인 미상의 말기신부전증으로 1998년 7월 9일 비혈연간 생체 신장이식수술을 받은 51세 여자환자가 외래 정기검사를 위해 내원하였다. 이식 당시 고용량 스테로이드 유도 요법을 받았고 유지 면역억제제로는 cyclosporine (CsA), mycophenolate mofetil (MMF), steroid로 3자 요법을 선택하였다. 이식 후 6년째에 요로 감염증(소변의 세균배양검사서 E. coli 검출)으로 입원 치료를 받았고 11년째(입원 6개월 전, 2010년 4월)에 빈혈이 있었지만, 혈청 철 결합은 없었고 신장기능은 양호하였으며($eGFR = 51 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 정기적인 내시경 및 산부인과 검사상 출혈 소견이 없어 골수 억제에 의한 빈혈을 의심하여 CsA를 150 mg/day에서 100 mg/day로 감량하였고, MMF를 1,000 mg/day에서 750 mg/day로 감량하였다. 2010년 6월의 24시간 소변 채집 검사에서 크레아티닌 청소율은 $65.94 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 로 측정되었고 요단백은 110 mg/day였으며 혈청 크레아티닌은 1.3 mg/dL였다. 환자는 월1회 규칙적으로 외래 추적 치료를 받고 있었고 2010년 10월 22일 검사상 혈색소(Hb) 11.3 mg/dL, MCV 96.3 fl, MCH 32.7 pg, MCHC 33.9 g/dL로 normocytic normochromic anemia의 소견이고, 혈소판 $296,000/\text{mm}^3$ 및 sodium, potassium, calcium, phosphorus, AST, ALT, urine analysis는 정상 소견이었지만, BUN 및 Scr은 41.2 mg/dL, 2.4 mg/dL로 한달 전 BUN 17.6 mg/dL, Scr 1.3 mg/dL에 비해 증가된 소견이 관찰되었다. 흉부 검사상 폐음은 정상이었으며 심음도 규칙적이었고 심잡음도 청진되지 않았다. 복부검사상 정상 장음을 확인하였으며 촉진되는 복부 종괴도 없었다. 양측 하지에 함요부종은 발견되지 않았다. 환자의 활력 정황은 혈압 140/90 mmHg였고, 체온은 36.7°C , 심박동수는

62회/분이었고 평소보다 체중이 4 kg 가량 감소하였으나 주관적인 증상은 없는 상태였다. 체중의 감소는 환자가 체중 감소를 위해 식이조절 중이라 하였으나 저혈량증(hypovolemia)가능성을 생각하여 입원치료를 결정하였다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 이식신장 초음파 소견상 수신증이나 결석의 증거는 없었고, 신장저항계수(resistive index, RI)는 0.8로 증가한 소견이며, technetium-99m-DTPA scan 검사상 혈액 관류기(perfusion phase) 및 분비기(secretory phase)는 정상이나 배설기(excretory phase)에는 지연된 소견을 확인하였다. FeNa 1.19%, 혈중 CsA의 trough level은 54.6 ng/mL, 요검사상 요단백 음성, 요당 음성, 24시간 요단백 0.14 g/day, 크레아티닌 청소율 $23.77 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 이었다. 혈액검사상 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크릿 33.6%, 백혈구 $8,300/\text{mm}^3$, 혈소판 $314,000/\text{mm}^3$ 이었고 생화학검사상 calcium 9.2 mg/dL, phosphorus 3.8 mg/dL, AST/ALT 24/27 IU/L, sodium 139 mEq/L, potassium 3.6 mEq/L로 측정되었다. 면역혈청학적 검사에서는 HBs Ag 음성, Anti-HBs Ab 음성, Anti-HCV Ab 음성, Anti HIV Ab 음성, VDRL 음성이었고, polioma virus PCR의 혈청 및 소변 검사는 음성, cytomegalovirus 및 Epstein-Barr virus의 현증 감염도 없는 상태이며 환자의 하루 소변량은 1,200 cc정도로 측정되었다.

치료 및 경과: 신장 제공자는 26세 남자로 HLA 부적합 개수는 3개였으며 이식 당시 PRA 검사는 하지 않았다. 입원시 신장 수혜자의 PRA 검사에서 class I, class II 각각 3.6%, 91.7%로 class II에서 높은 역가가 관찰되었다. 입원 당시의 유지면역억제제로 CsA(Sandimmune neo-ral[®]) 50 mg을 하루 2회, MMF(Cellcept[®])는 하루 750 mg/day, prednisone 2.5 mg/day를 경구 투여하고 있었다. 환자는 감염의 증거가 없고 초음파 검사상 해부학적 이상 소견이 없었으며 FeNa상 탈수를 시사하는 소견도 없고 CsA의 trough level도 높지 않아(54.6 ng/mL) 이식 신장 조직 검사를 시행하고 동시에 methyl prednisolone 250 mg을 1일 2회 3일간 충격 요법을 시행하였다(Fig. 1). 이식신장 조직검사상 광학 현미경 검사에서는 총 6개의 사구체가 관찰되었고, 그 중 1개의 사구체에서 global sclerosis 소견을 확인하였다. 사구체내에 세포의 증식은 관찰되지 않았고 간질에는 임파구의 침윤이 약 20%에서 관찰되었으며 간질에는 부종이 있어서 세뇨관들이 서로 분리되어 있었다(Fig. 2). 또한 세뇨관 상피세포의 유사 분열(mitoses) 소견을 보이는 regenerating activity와 더불어 임파구의 세뇨관 침윤도 관찰되었다(Fig. 2). 중등

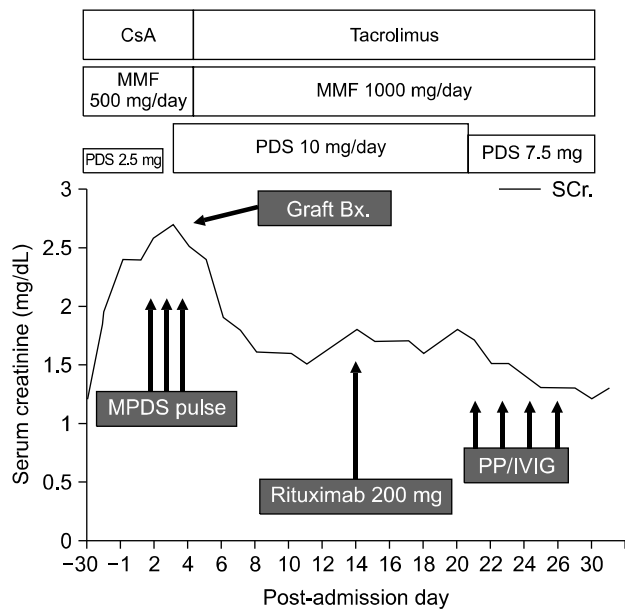


Fig. 1. Clinical course; MPDS pulse, 250 mg iv bid for 3days; plasmapheresis, 1 plasma volume, 5% albumin replacement solution, COBE[®] Spectra Apheresis System; Rituximab 200 mg/body single infusion. Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil; PDS, prednisone; Bx., biopsy; MPDS, methyl prednisolone; PP/IVIG, plasmapheresis with intravenous immune globulin.

도의 동맥에서는 벽의 비후와 초자질변성(hyalinosis) 소견이 관찰되었고 비교적 큰 혈관의 내피세포 밑으로 임파구가 침윤된 소견을 확인하였다(Fig. 3). 면역형광 현미경 소견에서는 C4d가 세뇨관 주위 모세혈관벽(peritubular capillary)에 미만성으로 침착된 것을 제외하고는 SV40, Ig G, Ig A, Ig M, C3 등의 항체 발현은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 이상의 소견으로서 Banff 분류 IIa에 속하는 급성 세포성 거부반응 및 급성 세뇨관 괴사를 동반한 C4d 양성 소견의 grade I의 항체 매개성 거부반응과 만성 calcineurin 차단제에 의한 독성 소견을 진단하였다. 입원 4일째 유지면역 억제제를 CsA에서 tacrolimus로 교체하였고 MMF를 1,000 mg/day로 증량하였다. 입원 10일째 요소질소치 및 혈청 크레아티닌은 39.1 mg/dL, 1.6 mg/dL로 입원시에 비해 감소하였으나 입원 전(Scr 1.3 mg/dL)과 비교하여 완전히 회복되지 않았고 ELISA panel (LAT class I and class II, One-Lambda Inc) 검사상 환자의 혈청에서 Class I에서는 3.6%, Class II에서는 91.7%로 Class II의 높은 역가에 착안하여 해당 well-tray 중 제공자의 HLA DR9 및 DR15에 대한 강양성을 확인하여 제공자 특이 항체의 형성을 의심하게 되며, 상기의 이식신장 조직 소견을 종합하여 병합된 항체 매

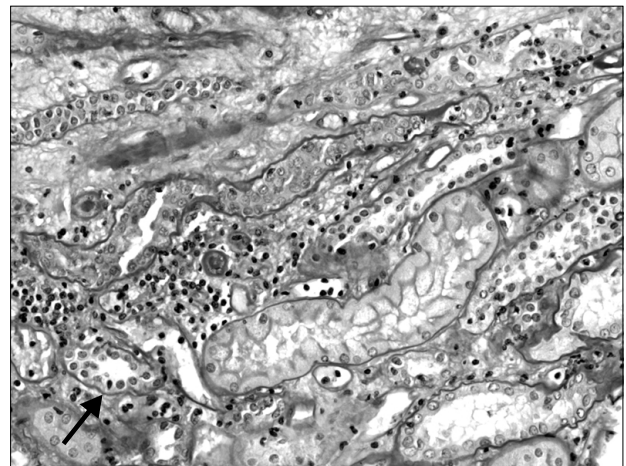


Fig. 2. Light microscopically, there was mild to moderate intimal arteritis (PAS stain, original magnification x400).

개성 거부반응의 추가 치료가 필요하다고 판단하였다. 입원 14일째 rituximab 200 mg/body를 1회 투여하게 되었고 입원 21일째부터 총 4회의 혈장교환술(COBE[®] Spectra Apheresis System)을 시행한 후 혈청 요소질소치 및 크레아티닌이 27.0 mg/dL, 1.3 mg/dL로 입원 전 수치를 회복하게 되어 혈장교환 치료를 중단하였다. 환자는 항 거부반응 치료 5개월째 안정적인 신기능을 유지하고 있다.

고 찰

급성 거부 반응은 이식 신장 기능이상 소견을 보일 때 언제라도 고려해야 할 사안 중 하나이다(8). 이식신장의 평균적인 수명은 10~12년 내외임을 감안할 때 12년 후에 발생한 이식신장의 기능 감소를 어떻게 접근하느냐 하는 점에는 많은 고민이 따를 것이라 생각한다(5). C4d의 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary) 침착은 급성 항체매개성 거부반응의 주된 병리학적 근거로 간주된다(9). 일반적으로 인정되는 급성 항체매개성 거부반응의 진단 기준은 세뇨관 주위 모세혈관의 C4d 침착, 이식신장의 조직학적인 급성 손상의 증거, 순환하는 제공자 특이 항체의 증명 등을 동시에 만족하는 것으로 한다. 만약 세가지 기준 중 두 가지 정도를 증명하였다면 급성 항체매개성 거부반응을 '진단'한 것이 아닌 '의심'한다는 표현이 적합하다(3). 그러나 이러한 진단 기준을 적용하는 것 중 제공자 특이 항체의 증명은 조직에서의 직접적인 발견이 매우 어렵고 체액내에 순환하는 제공자 특이 항체는 제공자에 대한 수혜자의 anti-human globulin

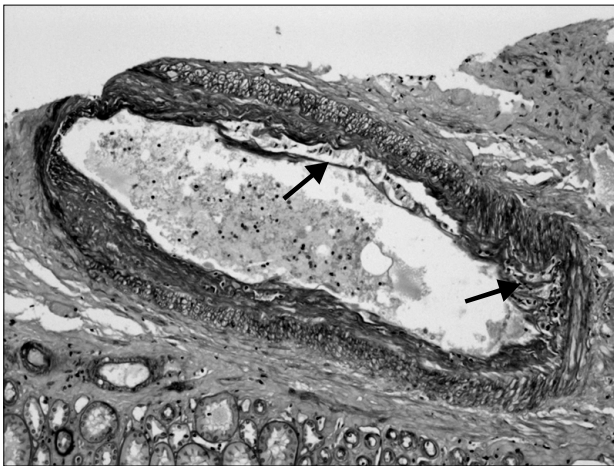


Fig. 3. Light microscopically, lymphocytes infiltration under the endothelium of large vessels is noted (PAS stain, original magnification $\times 400$).

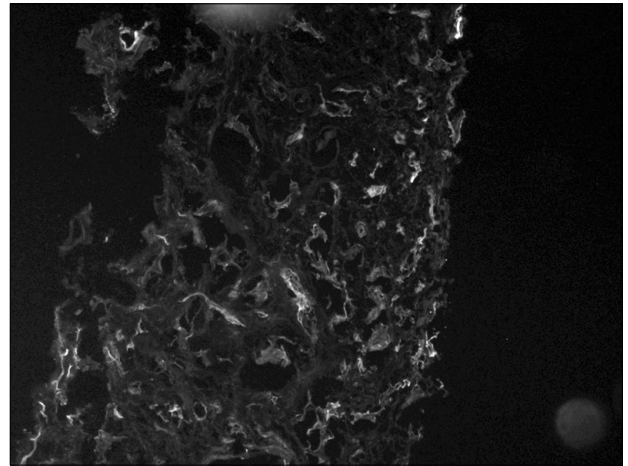


Fig. 4. Immunofluorescent microscopically, there was diffuse staining for C4d in the peritubular capillaries(original magnification $\times 200$).

(AHG) 교차반응의 직접적인 양성 소견을 보게 의존성 세포독성법(complement dependent cytotoxicity)이나 유세포분석법(flow cytometric cross matching)을 통하여 증명해도 되겠지만 비혈연간 신장이식 및 장기간의 경과 후 제공자의 소재가 불분명해질 경우 해당 혈액을 구하기 어렵다는 점이 있어 수혜자와 제공자의 직접적인 교차반응을 확인하기는 어려웠고 민감도와 특이도를 고려했을 때 luminex single bead-based assays가 적합할 것으로 생각하였다(3,8,10). 다만 현재의 국내 실정은 luminex single bead-based assays 법은 한정된 센터에서만 가능하고 본 증례와 같이 치료 시기가 중요한 경우 타 기관 검사 의뢰도 용이하지 않아 본원에서는 제공자 특이 항체의 선별검사에서 사용하는 ELISA panel 검사상 환자의 혈청에서 Class I에서는 3.6%, Class II에서는 91.7%로 Class II의 높은 역가에 착안하여 해당 well-tray 중 제공자의 HLA DR9 및 DR15에 대한 강양성을 확인하여 제공자 특이 항체의 형성을 확인하였다(11). 보다 높은 Class II 역가는 사람의 신장에서 주위세뇨관 및 사구체의 비교적 높은 Class II 주요 적합 항원을 발현한다는 데에서 의미를 가진다고 생각한다(12). C4d는 항체매개성 거부반응에서뿐 아니라 급성 세포매개성 거부반응 및 calcineurin 억제제에 의한 신독성, 급성 세뇨관 괴사 등 이식신장의 여러 조직학적 변화에서 그 침착을 관찰할 수 있고, 의미 있는 이식신장 기능부전에 동반되어 관찰되는 경우엔 급성 거부반응의 활성화를 의미하는 것으로 보고하고 있다(9,13). 따라서 급성 거부 반응과 동반된 C4d의 침착은 C4d 음성인 급성 거부 반응과 비교하여 치료에 대한 반응 및 이식 신장의 생존 기간에 있어서

불량한 예후를 반영하는 독립적인 인자로 알려져 있다(14). Produval 등(15)에 따르면 6개월 이상 경과된 이식신장에서 발생한 급성 세포 매개성 거부반응에서 미만성의 C4d의 침착은 약 42%에 달한다 하였고, 이는 선행하는 급성 거부반응, 전격적인 이식신장 소실, 불량한 1년 이식신장 생존률과 연관성이 있다고 보고하고 있다. 또한 세포 매개성 거부 반응과 항체 매개성 거부 반응이 동반되어 나타날 경우 항체 매개성 거부반응의 전형적인 조직학적 소견이 관찰되지 않았다고 하며 이는 장기간 경과 후 발생한 거부반응이나 세포 매개성 거부 반응이 항체 매개성 거부 반응의 조직학적 표현을 잠정적으로 바꿀 수 있다고 설명하였다(3,8,5). 아울러 미만성(diffuse)이 아닌 부분적인(focal) C4d의 침착도 제공자 특이 항체와 동반된다면 이식신장의 생존율을 감소시킨다는 보고도 있다(16).

국내의 보고에 따르면 C4d 침착과 동반된 급성 거부 반응에서 혈장 교환술이나 OKT3의 사용 없이 기존의 스테로이드 충격요법만을 사용하였던 경우 15예 중 8예에서 이식신장 소실을 경험하였다 하였고 보다 적극적인 항 거부 반응 치료를 권고하였다(17). 본 증례의 경우 세포 매개성 거부 반응의 병리소견은 명확하였으나 C4d의 침착을 제외하고 항체 매개성 거부 반응의 조직소견이 선명하지 않아 스테로이드 충격 요법만을 시행하였고 이식신장 기능이 완전 회복되지 않음을 확인하여 추가적인 항 거부반응 치료를 시도하였다. 항체 매개성 거부 반응은 이식신장 기능이상을 야기시키는 원인으로 3~10% 정도의 비율을 차지하며 급성 거부 반응의 원인으로 20~30%로 보고되고 있다(18). 항체 매개성 거부 반응 치료

는 1990년대 중반에 이르러 항체 매개성 거부 반응 진단이 용이해지고 세포성 및 항체 매개성 거부 반응 기전이 구분 가능해져 일반적인 항 거부 반응 치료의 하나인 스테로이드 및 항 임파구 치료에 저항하는 중증의 항체 매개성 거부 반응 치료로 혈장 반출술/교환술(혹은 면역흡착술), tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF) 및 경정맥 면역글로불린(IVIgs, iv immune globulin) 등이 주목받기 시작했다. 이러한 항 거부반응의 목적은 체액성 매개물질 즉, 동종항체 및 보체에 의한 조직 손상을 막고, 이식신장에 대한 동종항체의 생산을 억제하며 단기 및 장기간의 거부 반응 억제를 위한 것이다. 항체 매개성 거부반응은 재발 및 지속적인 항체 생산을 억제하기 위해서는 B 세포를 직접 겨냥하는 것이 좋고 과거에는 cyclophosphamide가 사용되기도 하였지만 1990년대 중반 이후로는 tacrolimus와 MMF의 병합치료가 항체 생산 억제에 대해 효과적임이 증명되었다. 본원에서는 MMF를 이미 투여하고 있어 용량을 증량하였고 cyclosporine은 tacrolimus로 교체하였다. 또한 순환하는 동종 항체의 제거를 위하여 환자의 신장기능 회복 여부를 관찰하며 총4회의 혈장교환술을 격일제(alternative day), 동일혈장량(1 plasma volume)으로 시행하였고 보충액은 5% 알부민 용액을 사용하였다(19-21). 매 혈장 교환술 후에는 경정맥 면역글로불린(IVIgs) 0.2 g/kg을 혈장 교환술에 맞추어 격일제로 투여하였는데 이는 과거에는 치료와 관련된 감염의 예방목적도 있었지만, 면역글로불린 그 자체가 면역조정(immunomodulation)효과도 있기 때문이며 그 기전으로는 포함된 항 유전형 항체(anti-idiotypic antibodies)로 인하여 HLA 특이 동종항체의 작용을 방해하는 것으로 설명하고 있다(19,20,22-23). 면역글로불린의 투여 용량은 고용량 단독 용법과 저용량 투여 및 혈장 교환술이 주로 보고되고 있지만, 본원에서는 혈장 교환술 및 저용량 투여를 하였고 그 용량도 통상 권고되는 용량은 0.4 g/kg이지만 0.2 g/kg을 투여한 군과의 통계학적 차이가 없다는 보고를 참조하여 0.2 g/kg을 투여하였다(19-21,24,25). 본 증례에서는 동종항체의 재 상승을 방지하기 위하여 기본면역 억제제로 tacrolimus 및 MMF 이외에 혈장 교환술 일주일 전 rituximab을 투여하였다. Rituximab은 B 임파구 표면에 존재하는 CD20 항원에 대한 단클론항체로서 1997년 non-Hodgkin lymphoma의 치료에 사용된 이후 2004년부터는 항체 매개성 거부반응의 치료, 혈액형 부적합 이식 및 고역가의 동종항체를 가진 수혜자의 탈감작 요법 등에 사용되고 있다(26). CD20은 혈수성 세포막 통과 단백질로서 35 kDa의 무게를 가지며 미성숙 B 임파구와 성숙한 B 임파구의 표면에 존재

하지만 정상적인 형질세포(plasma cell)에는 존재하지 않는다. Rituximab의 작용 기전으로는 B 세포에 대한 항체의존성 세포독성, 세포자멸사(apoptosis) 유도, 보체의존성 세포독성에 의한 B 세포 파괴 등으로 생각되며 실제 이식 전 후 동종항체의 역가를 감소시키는 것으로 알려져 있다(27,28). Rituximab 투여에는 몇 가지 고려해야 할 점들이 있는데 투여 시점, 투여 용량, 부작용 관리 등을 들 수 있다. 과거 급성 항체 매개성 거부반응의 치료에 Rituximab을 도입하기 위한 예비조사(pilot study)를 살펴보면 총 8명의 환자에서 Rituximab (375 mg/m^2 , 주 1회 총 4회 투여, 비 호지킨 임파종 치료 프로토콜), 혈장 교환술, 스테로이드 충격, IVIg 등을 시도하여 10개월간 추적하였을 때 환자 생존율 100%, 이식신장 생존율 75%를 보였으나 7명의 환자에서 감염 합병증이 나타났다 하였다(29). 따라서 이식영역에서의 Rituximab 사용은 항암 치료에서보다는 적은 용량을 시도하였고 375 mg/m^2 를 1회 투여하는 것으로 그 용량은 감소되었다가, 환자당 200 mg/body 단일 요법만으로도 충분한 효과가 있다는 보고도 있다(26,30). 본 증례에서도 Rituximab이 200 mg/body 단독 요법이 적용되었고 투여 전 CD19 임파구는 6.3%에서 6개월이 경과된 시점에서도 0.1% 정도로 유지되고 있다. Rituximab 투여 시기는 말초 혈액의 CD19 임파구가 충분히 사멸이 되기까지는 최소 1 주일이 필요하므로 혈장 교환술 최소 7일전쯤 투여하는 것이 합당하다 생각한다(31). Rituximab 사용 후 발생하는 부작용으로는 발열, 오한, 경직, 기립성 저혈압, 기관지연축 등이 있다. 이중 발열(43%)이 가장 흔하고 기립성저혈압(10%), 기관지연축(8%)등이 적지 않게 발생한다. 그 밖에 호중구감소증, 혈소판감소증, 무력증 등이 생기며 드물게는 저산소증, 폐침윤, 급성호흡곤란증후군이 생기기도 한다(32).

본 증례의 제한점으로는 제공자 특이 항체의 활성화에 대한 변화 추이의 적정 곡선(titration curve)을 산출하지 못했던 점과 항 거부반응 치료 후 조직 소견에서 C4d 침착 정도의 변화를 확인하지 못했음을 들 수 있겠지만 조직 생검 당시의 ELISA panel 검사상 환자의 혈청에서 Class I 3.6%, Class II 91.7%는 4개월이 경과된 후 Class I 0%, Class II 75%로 감소하였고 well tray 중 제공자의 HLA DR9 및 DR15에 대한 강양성 소견도 약화되었음을 확인하였다.

본 증례와 같이 조직 소견상 세뇨관염(tubulitis)과 세동맥 내막염(intimal arteritis)이 C4d의 침착과 같이 확인되었을 경우 급성 체액성 및 세포매개성 거부반응이 동시 합병된 것으로 보아야 할 것이고 보다 적극적인 치료

가 필요할 것으로 생각한다(33). 또한 이식 센터별 제공자 특이 항체의 측정도 표준화할 필요가 있다. 향후 항거부반응의 치료 중 형질세포(plasma cell)까지 겨냥하고자 했을 경우 bortezomib과 같은 proteasome inhibitor의 사용도 고려해 보아야 할 것이다(34). 또한 이식 후 장기간의 세월이 경과한 후 발생할 수 있는 만성 항체매개성 거부반응도 반드시 감별하여야 할 사안 중 하나로 생각한다. 본 증례의 경우는 빈혈의 발생으로 입원 전 6개월쯤 면역억제제를 감량한 것도 거부반응의 발생에 일정부분 기여한 것으로 볼 수 있는데 10년 이상 장기간의 안정적인 이식신장 기능을 유지하고 있는 환자라도 적정농도 이하의 억제제를 투여했을 경우 HLA 동종 항체 생성을 초래할 수 있으며 이로 인한 세포성 및 항체 매개성 거부반응도 야기할 수 있음을 염두해 두고 환자를 추적관찰하여야 할 것이며 보다 신속한 진단 및 적극적인 치료가 환자의 예후에 영향을 줄 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:665-73.
- 2) Feucht HE. Complement C4d in graft capillaries -- the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant* 2003;3:646-52.
- 3) Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria-an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708-14.
- 4) Halloran PF. The clinical importance of alloantibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2003;3:639-40.
- 5) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-95.
- 6) Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2288-90.
- 7) Gautreau C, Suberbielle C, Andrade J, Charron D. Donor-specific antibody detection for diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Clin Transpl* 2006:502.
- 8) Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1046-56.
- 9) Nickleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:242-51.
- 10) Nickleit V, Mihatsch MJ. Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2232-9.
- 11) Yang CW, Oh EJ, Lee SB, Moon IS, Kim DG, Choi BS, et al. Detection of donor-specific anti-HLA class I and II antibodies using antibody monitoring system. *Transplant Proc* 2006;38:2803-6.
- 12) Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:234-41.
- 13) Gibney EM, Cagle LR, Freed B, Warnell SE, Chan L, Wiseman AC. Detection of donor-specific antibodies using HLA-coated microspheres: another tool for kidney transplant risk stratification. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2625-9.
- 14) Weinstein D, Braun WE, Cook D, McMahon JT, Myles J, Protiva D. Ultra-late antibody-mediated rejection 30 years after a living-related renal allograft. *Am J transplant* 2005;5:2576-8.
- 15) Poduval RD, Kadambi PV, Josephson MA, Cohn RA, Harland RC, Javadi B, et al. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2005;79:228-35.
- 16) Kedainis RL, Koch MJ, Brennan DC, Liapis H. Focal C4d + in renal allografts is associated with the presence of donor-specific antibodies and decreased allograft survival. *Am J Transplant* 2009;9:812-9.
- 17) Chung BH, Jung HS, Jeon SH, Park YJ, Choi SO, Yoon JM, et al. Clinical significance of C4d -positivity in renal transplant recipients with acute rejection. *J Korean Soc Transplant* 2005;19:137-41. (정병하, 정희선, 전상훈, 박용재, 최선욱, 윤정민, 등. 급성 거부 반응을 보인 신 이식환자에서 C4d 양성 의 임상적 의의. 대한이식학회지 2005;19:137-41.)
- 18) Watschinger B, Pascual M. Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2420-3.
- 19) Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, Williams WW, Mauiyyedi S, Duan JM, et al. Plasma exchange and tacrolimus- mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1460-4.
- 20) Crespo M, Lozano M, Sole M, Mila J, Esforzado N, Martorell J, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral rejection after kidney transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc* 2003;35:1677-8.
- 21) Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3743-5.
- 22) Jordan SC, Vo AA, Toyoda M, Tyan D, Nast CC. Post-transplant therapy with high-dose intravenous gammaglobulin: Applications to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant* 2005;9:155-61.
- 23) Casadei DH, Rial MC, Raimondi E, Goldberg J, Argento J, Haas E. Complementary data about the inhibitory effects of intravenous immunoglobulins in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997;63:1191-2.
- 24) Kubori T, Mezaki T, Kaji R, Kimura J, Hamaguchi K,

- Hirayama K, et al. The clinical usefulness of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *No to Shinkei* 1999;51:127-35.
- 25) Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002;9:565-72.
- 26) Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19:621-8.
- 27) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6:859-66.
- 28) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51.
- 29) Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:1277-80.
- 30) Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant* 2010 Dec 22. [Epub ahead of print].
- 31) Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004;103:4424-8.
- 32) Lee SM, Joo SH, Kim JS, Goldstein MJ, Cohen DJ, Hardy MA. Rituximab rescue for refractory antibody mediated rejection after kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2004;18:140-3. (이삼열, 주선행, 김주섭, Goldstein MJ, Cohen DJ, Hardy MA. 신장이식 후의 항체 매개성 거부반응 치료를 위한 Rituximab의 효과. *대한이식학회지* 2004;18:140-3.)
- 33) Michaels PJ, Fishbein MC, Colvin RB. Humoral rejection of human organ transplants. *Springer Semin Immunopathol* 2003;25:119-40.
- 34) Wong W, Lee RA, Saidman SL, Smith RN, Zorn E. Bortezomib in kidney transplant recipients with antibody mediated rejection: three case reports. *Clin Transpl* 2009; 23:401-5.