

비장 절제술과 국소주입요법을 배제한 새롭고 간소한 요법으로 성공적으로 시행된 ABO 혈액형 부적합 성인 생체간이식

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과, 간이식 및 간담도 외과

송기원 · 이승규 · 문덕복 · 안철수 · 황 신 · 김기훈 · 하태용 · 정동환 · 박길춘 · 남궁정만 · 윤삼열 · 정성원

Successful ABO Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation with New Simplified Protocol without Local Infusion Therapy and Splenectomy

Gi Won Song, M.D., Sung Gyu Lee, M.D., Deok Bog Moon, M.D., Chul Soo Ahn, M.D., Shin Hwang, M.D.,
Ki Hun Kim, M.D., Tae Yong Ha, M.D., Dong Hwan Jung, M.D., Gil Chun Park, M.D.,
Jung Man Namgung, M.D., Sam Yeol Yoon, M.D. and Sung Won Jung, M.D.

Division of Liver Transplantation and Hepatobiliary Surgery, Department of Surgery,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Since the time various strategies have been introduced to overcome the ABO-blood barrier including local infusion therapy (LIT), plasmapheresis and rituximab, the graft and patient survival outcome of ABO-incompatible (ABOi) adult living donor liver transplantation (ALDLT) has remarkably improved. But, the need for LIT under rituximab prophylaxis should be reevaluated because of high incidence of the LIT-related complications. The aim of this study was to verify the safety and efficacy of the protocol without local infusion therapy in ABOi ALDLT.

Methods: From November 2008 to December 2010, 43 cases of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation were performed. In all cases, the spleen was preserved. From the 1st to 20th case, LIT was employed (group I, n=20). From the 21th case onwards, LIT was eliminated from the protocol (group II, n=23). The 3-month and 1-year patient and graft survival rates were compared between the two groups. The clinical parameters including recipient, donor and graft-related factors were also compared. The graft function was assessed in each group based on the serial changes in serum AST/ALT, total bilirubin and prothrombin time.

Results: There was 1 case of in-hospital mortality (2.3%) among the 43 cases. Overall 3-month and 1-year patient and graft survival rate was 97.7% and 92.1% during a mean period of 11.4 ± 0.4 (0.9~28.9) months. There was no significant difference in the 3-month and 1-year patient and graft survival rates (95.0 vs. 100% and 90.0 vs. 92.9%, $P=0.60$) between groups. LIT-related complications occurred in 4 patients (20.0%). One case of antibody-mediated rejection occurred in group II. Both groups showed no difference in graft function at postoperative 3rd month.

Conclusions: ABOi ALDLT without splenectomy and LIT resulted in promising outcomes. Therefore, LIT can be safely eliminated from the protocol.

Key Words: ABO incompatibility, Anti-CD20 monoclonal antibody, Living donor liver transplantation, Local infusion therapy
중심단어: ABO 혈액형 부적합, 항 CD20 단일클론 항체, 생체 간이식, 국소주입요법

서 론

간이식 대기자 수는 지속적으로 증가하고 있으나 사후

책임저자 : 이승규, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
서울아산병원 외과, 138-736
Tel: 02-3010-3485, Fax: 02-474-9027
E-mail: sglee2@amc.seoul.kr

접수일 : 2011년 4월 4일, 심사일 : 2011년 5월 25일
게재승인일 : 2011년 5월 25일

기증자 수가 여전히 절대적으로 부족한 현실에서 간이식 대기자 사망률을 줄이기 위해서는 사후기증의 활성화를 위한 방안뿐만 아니라 생체 기증자 군의 확대 또한 절실히 필요하다. 그러나 성인 생체 간이식에서는 기증자 안전이 우선적으로 확보되어야 한다는 전제 조건으로 인해 생체 기증자 군의 확대에는 제한이 따를 수 밖에 없다. 따라서 이런 측면에서 ABO 혈액형 부적합(ABO-incompatibility, ABOi) 생체간이식은 기증자의 안전을 저해하지 않고 잠재적 기증자 군을 확대할 수 있는 매력적인

방안으로 평가될 수 있으나 초기 경험에서의 낮은 이식편 및 환자 생존율로 인해 활발히 시행되어 오지 못했다(1-3).

그러나, 이식편 손상의 기전과 병태생리가 밝혀지면서 이를 극복하기 위한 대안들이 제시되었고 그 결과 ABOi 생체 간이식의 성적이 점진적으로 향상되었다(4,5). 특히 간문맥 혹은 간동맥을 통해 항염증 제제를 직접 이식편에 주입하는 국소주입요법(local infusion therapy, LIT)이 소개된 이후 ABOi 생체 간이식의 성적이 현저히 향상되었고 국소주입요법은 ABOi 생체간이식에서 ABO 혈액형 장벽(ABO blood type barrier)을 극복하기 위한 전략의 필수 요소로 인식됐다(6,7). 그러나 국소주입요법은 간문맥혈전, 간동맥손상 및 혈전, 출혈 등 합병증의 발생률이 비교적 높고 치명적인 결과를 초래할 수도 있다는 우려가 있었다(8). 더욱이 ABOi 신장이식과 마찬가지로 ABOi 간이식에서도 항 CD20 단일클론 항체(anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab)의 매우 효과적인 B 림프구 억제능력 및 항체매개성 거부반응의 예방효과가 입증되어 국소주입요법의 역할은 점차 축소될 수밖에 없었다. 실제로 일본을 제외한 다른 지역에서는 국소주입요법을 배제한 방법으로 ABOi 뇌사자 간이식의 성공적인 결과들을 보고하였고 ABOi 생체간이식에서 국소주입요법을 배제한 새로운 방법이 제시된 바 있다(9-11).

본원에서도 2008년부터 성인 대 성인 ABOi 생체 간이식 프로그램을 시작한 이후 초기 경험에서는 국소주입요법을 사용했으나 이로 인한 합병증을 경험한 이후 현재는 국소주입요법을 배제한 방법으로 ABOi 생체 간이식을 시행하고 있다. 따라서 본 연구에서 저자들은 본원에서의 전체 성인 대 성인 ABOi 생체 간이식의 결과를 소개하고 초기 경험과 최근 경험에서의 결과를 비교 분석하여 ABOi 간이식에서 국내 최초로 국소주입요법을 배제한 요법의 안정성과 유용성을 평가하고자 했다.

대상 및 방법

1) 연구대상

2008년 11월부터 2010년 12월까지 본원에서 ABOi 성인 생체 간이식을 시행 받은 환자들을 연구대상으로 선정했다. 이들을 간동맥 혹은 간문맥을 통한 국소주입요법을 시행한 군(group I)과 시행하지 않은 군(group II)으로 나누고 이들의 임상소견과 생존자료를 의무기록을 통해 후향적으로 수집하여 각 군의 이식편 및 환자 생존율을 비교하고 수술 후 합병증 발생률을 비교 분석하였다. 또한 각 군별로 수술 후 이식편 기능을 비교하기 위

하여 수술 후 3개월까지의 혈청 AST/ALT, 혈청 빌리루빈, 프로트롬빈 시간의 변화 추이를 비교했다. 또한 각 군에서 수술 전 후 혈청응집소 역가의 변화 및 CD19 양성 림프구의 수적 변화를 시기 별로 추적 관찰하여 비교했다.

2) 이식 전 처치

ABO 혈액형 부적합 장벽을 극복하기 위한 전 처치로 수술 전 rituximab의 정주 및 혈장교환술을 시행했다. Rituximab 용량은 300~375 mg/body surface area (m²)를 사용했으며 이식 2주전 1회 정주했다. 혈장교환술의 시기 및 횟수는 혈청응집소 역가에 따라 조정했으며 이식 직전 혈청응집소 역가를 1:8 이하로 유지하는 것을 목표로 하였다.

3) 생체 간이식 수술 술기, 국소주입요법 및 수혈요법

통상적인 수술 술기를 이용하여 기증자 및 수용자 수술을 시행했으며 전례에서 비장적출술은 시행하지 않았다.

국소주입요법은 투시조영술 유도 하에 주입관을 우측 대퇴동맥을 통해 삽입하여 주간동맥 입구에 유치하는 동맥 주입요법이나 하장간막정맥의 분지를 통해 주입관을 하장간막정맥과 비정맥의 연결부위에 거치하는 문맥주입요법을 사용했다. 주입용액의 조성은 동맥주입요법의 경우 prostaglandin E (0.01 mcg/min/kg), methylprednisolone 50~125 mg, heparin 500 IU로 구성되었고 문맥주입요법의 경우 동맥주입요법과 동일한 조성에 gabaxate mesylate (1.0 g/day)를 추가했다. 국소주입요법은 3주간 유지 후 중단했다.

수혈은 함유한 혈장량이 적은 제제 즉 농축적혈구는 수용자와 동일 혈액형의 제제를 사용했으며 신선 동결혈장 및 혈장 함유량이 높은 혈액 제제는 항 A 및 항 B 응집소가 없는 AB형의 제제를 사용했다.

4) 이식 후 면역억제요법

이식 후 면역억제요법은 tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), methylprednisolone으로 구성되었다. 본원에서의 ABOi 생체 간이식의 초기 경험에서는 B 림프구 활성을 억제하기 위하여 이식 후 7일간 cyclophosphamide (2 mg/kg/day)를 MMF 대신 사용하였으나 신독성, 간독성 등의 부작용을 경험한 이후에는 사용하지 않았다. MMF는 1.0 gm/day를 사용했으며 전혈구 수치 및 환자의 체중, 전신 상태 및 부작용 여부에 따라 용량을 조정했다. 스테로이드 제제는 전례에서 무간기에 methylprednisolone 10 mg/kg을 정주하였고 국소주입요법을

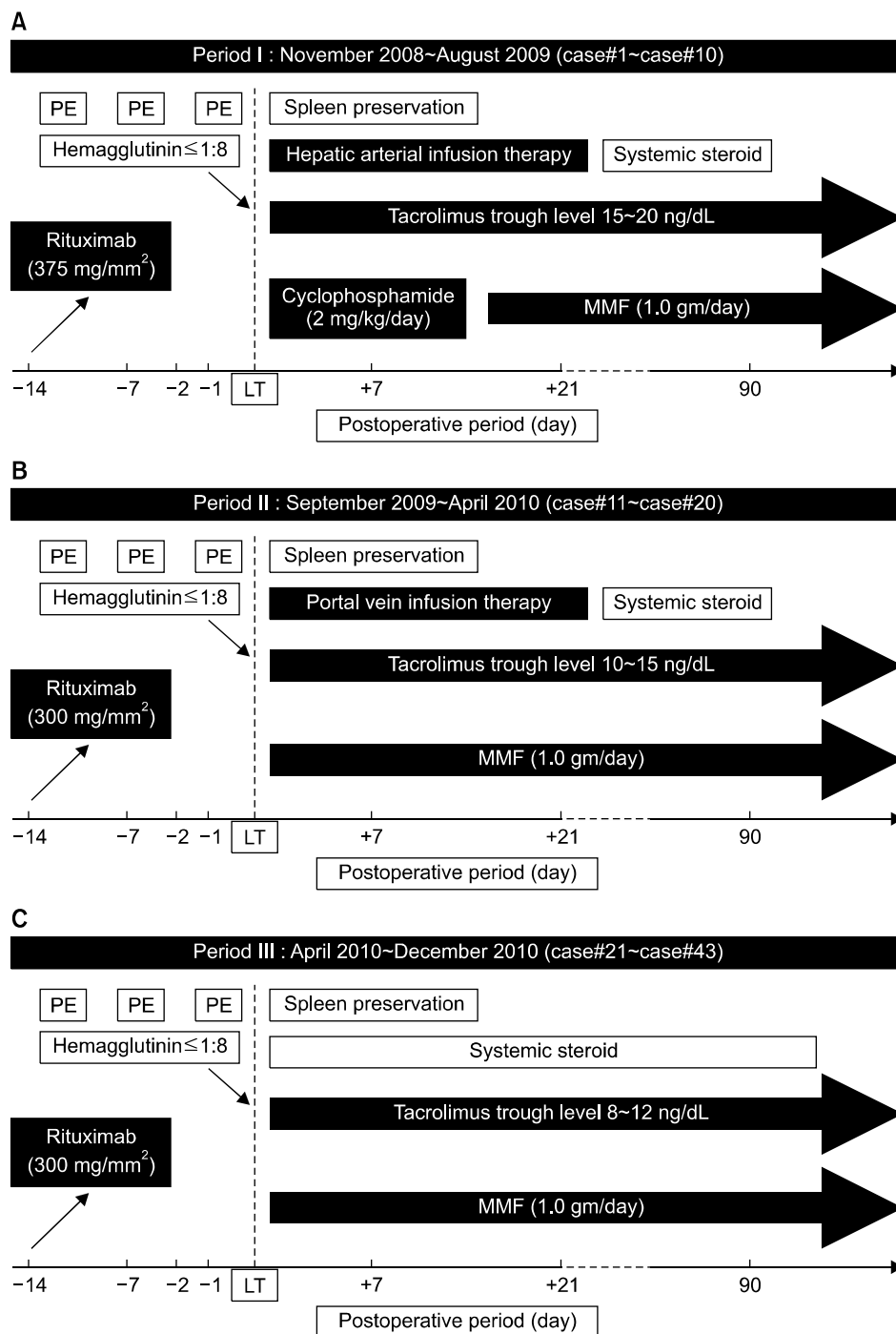


Fig. 1. The change of immunosuppression protocol for ABOi LDLT. (A) From Nov 2008 to Aug 2009, hepatic arterial infusion, cyclophosphamide (2 mg/kg/day), high level of tacrolimus trough level (15~20 ng/dl) and 375 mg/BSA mm² rituximab have been employed for first 10 patients (case #1~case #10). (B) From Sep 2009 to Apr 2010, portal vein infusion, lower level of tacrolimus trough level (10~15 ng/dl) and reduced dosage of rituximab (300 mg/BSA mm²) have been used for 10 patients (case #11~case #20). Cyclophosphamide was eliminated from protocol due to frequent side effect. (C) Since Apr 2010, tacrolimus trough level has been reduced further more (8~12 ng/dl). And local infusion has been abandoned for remaining 23 patients (case #21~case #43).

사용한 군에서는 수술 후 국소주입관을 통하여 1주간 125 mg/day를 지속 주입한 후 3주째까지는 50 mg/day로 감량하여 주입했으며 3주 이후부터는 경구용 제제로 전환 후 이식 후 3개월째까지 투여 후 중단했다. 국소주입요법을 사용하지 않은 군에서는 통상적인 생체 간이식에서 사용하는 용법에 따라 수술 직후 점진적 감량 후 3개월째까지 사용 후 중단했다.

이식 후 1개월까지 tacrolimus 혈중농도는 초기 20에에서는 10~20 ng/dl로 유지했으며 이후 23에에서는 8~12 ng/dl로 유지했고 1개월 이후부터는 단계적으로 유지 농도를 낮추었다(Fig. 1).

5) 면역학적 감시

항체매개성 거부반응의 발생 여부를 감시하기 위해 혈청 AST/ALT, 총 빌리루빈 수치 외에 혈청응집소 및 CD19 양성 림프구 수를 측정했다. 혈청응집소의 측정을 위해 IgM 혈청응집소는 실온식염수법(immediate spin method)을 이용하여 측정했으며 IgG 혈청응집소는 0.01 M dithiothreitol (DTT) 처리 후 항글로불린법을 이용하여 측정했으며 측정 횟수 및 간격은 이식 후 7일간은 매일, 이후 1개월까지는 1주일에 2회 측정했으며 이 후 1개월에 1회씩 측정했다. CD19 양성 림프구는 이식 후 7일까지는 주 2회, 1개월까지는 주 1회, 이후에는 1개월 간격으로 측정했다. 간 조직 생검은 1) 혈청 AST/ALT 혹은 혈청 총 빌리루빈이 기준치의 2배~3배 이상으로 상승하고, 2) CT 및 도플러 초음파 검사를 포함한 영상 검사에서 이상소견이 없으며, 3) 임상적으로 혈청 AST/ALT 혹은 혈청 총 빌리루빈의 상승을 초래할 만한 명확한 원인을 알 수 없는 경우에 한해 시행했으며 프로토콜 생검은 시행하지 않았다. 항체매개성 거부반응의 진단은 1) 혈청 AST/ALT 혹은 총 빌리루빈치의 급격한 상승과 함께 2) 혈청 응집소가 1:128 이상으로 상승하는 경우 임상적으로 항체매개성 거부 반응을 의심하여 우선 혈장교환술을 시행했고, 간 조직 생검 상 1) 간 동양혈관(hepatic sinusoid)내 호중구, 섬유소 및 적혈구의 침착과 출혈소견, 2) 미만성의 문맥 주위 부종 및 응혈성 혹은 출혈성 괴사 소견이 있는 경우 항체매개성 거부반응으로 확진하고 고용량 IVIG (1.0 gm/kg/day) 정주 및 스테로이드 충격요법을 시행했다.

6) 통계적 분석

이식편 및 환자 생존률은 Kaplan-Meier법으로 구했으며 각 군간의 생존율의 비교에는 log-rank test를 이용했다. 각 군간의 임상 자료 및 이식편 기능의 비교에 있어

서 범주형 자료에 대해서는 chi-square test를 이용했고 비범주형 정량 자료에 대해서는 Student t test를 이용했다. P-value는 0.05 미만을 의미 있는 것으로 간주했다.

결 과

1) 임상정보 및 수술정보

2008년 11월부터 2010년 12월까지 본원에서 성인 대성인 생체 간이식을 시행받은 환자 575명 가운데 총 43명(7.5%)이 ABOi 생체 간이식을 시행받았다. 환자들 중 남성이 31명(72.1%), 여성이 12명이었으며 평균연령은 49.9 ± 8.1 (25~68)세였다. 원인질환으로는 B형 간염에 의한 간경변이 37명(86.0%)으로 가장 많았고 윌슨병과 알코올성 간경변이 각각 2명(4.7%), C형간염에 의한 간경변과 원인불명의 간경변이 각각 1명(2.3%)이었다. 43명의 환자들 중 17명(39.5%)이 원발성 간세포암을 동반하고 있었으며 이들 중 2명은 Milan 기준을 벗어나는 진행된 병기를 보였다. ABO 혈액형은 O형이 25명(58.1%)으로 가장 흔했으며 A형이 10명(23.3%), B형이 8명(18.6%)이었다. ABO 혈액형 부적합 조합은 중 O형 수혜자-A형 기증자 조합이 15예(34.9%)로 가장 많았다(Table 1).

수술 전 평균 MELD score는 14.4 ± 5.7 (6~29)이었으며 4명의 환자가 동반된 만성신부전으로 혈액투석을 시행 받고 있었으나 수술 전 중환자실에 재원했거나 인공호흡기 및 승압제의 사용을 필요로 하는 환자는 없었다. 이식편의 형태는 변형우엽이 34예(79.1%), 2:1 이식편(dual graft)이 7예(16.3%), 확대우엽 및 미상엽을 포함한 좌엽이 각각 1예(2.3%)였다. 평균 이식편 대 숙주 중량비(graft-to-recipient weight ratio, GRWR)는 1.2 ± 0.3 (0.7~2.1)%였다.

2) 생존분석 및 합병증 발생률

43명 중 원내 사망은 1예(2.3%)가 있었으며 수술 후 21일째 발생한 폐렴으로 사망했다. 추가로 2명의 환자가 각각 수술 후 4개월째와 6개월째 담도협착에 속발한 패혈성 담도염으로 사망했다. 2예의 사망예에서 발생한 담도협착의 경우 다발성의 간내 담관협착의 양상을 띠고 있었으며 경피적 경간 담도배액술 후 속발한 담도성 패혈증이 직접적인 사망 원인이었다. 전체 환자들의 평균 추적기간은 11.4 ± 0.4 (0.9~28.9)개월이었으며 3개월 및 1년 환자 생존율은 각각 97.7%와 92.1%였다. 추적기간 중 재이식을 시행한 환자는 없었다.

43명 중 23명(53.5%)의 환자에서 총 43건의 합병증이 발생했다. 합병증 발생률에 있어서는 담도협착이 8명

Table 1. ABO blood type relation between recipient and donor

Recipient and donor relation R ← D	Number of case
Recipient blood type O (n=25)	
O ← A	15 (34.9%)
O ← B	9 (20.9%)
O ← AB	1 (2.3%)
Recipient blood type A (n=10)	
A ← B	6 (14.0%)
A ← AB	4 (9.3%)
Recipient blood type B (n=8)	
B ← A	2 (4.7%)
B ← AB	6 (14.0%)
Total	43 (100.0%)

(18.6%)에서 발생하여 가장 높은 발생률을 보였고 43건의 합병증들 중에서 가장 많은 빈도를 차지하는 합병증은 감염성 합병증이었다(Table 2).

3) 수술 전 처치, 혈청응집소, CD19양성림프구 및 이식편 기능

혈장교환술을 시행 하기 전 혈청응집소의 역가는 IgM 형과 IgG 형이 각각 133.0 ± 197.6 (1~1024), 37.2 ± 66.0 (0~256)이었으며 이식 후 최고치는 각각 101.0 ± 321.8 (1~2048), 11.6 ± 39.3 (0~256)이었다. 수술 전 평균 3.7 ± 2.2 (1~13)회 혈장교환술을 시행했으며 수술 후에는 평균 2.1 ± 3.9 (0~14)회 시행했다. Rituximab을 정주하기 전 CD19 양성 B 림프구는 평균 13.2 ± 7.1 (3.3~32.2)%였으며, 정주 1주 후와 2주 후는 각각 0.7 ± 1.0 (0~5.7)%와 0.4 ± 0.3 (0~2.3)%였다. Rituximab 정주 후 수술까지의 평균 기간은 15.5 ± 4.3 (8~30)일이었으며 수술 후 CD19 양성 B 림프구의 최고치는 평균 4.2 ± 4.7 (0.5~24.0)%였다.

수술 후 혈청응집소 역가의 최고치가 1:128 이상으로 증가된 환자는 총 5명이었으며 이들 중 간기능 검사상 이상소견을 동반한 환자는 1명이었다. 이 환자에서 이식 후 8일째 시행한 간 조직 생검상 항체매개성 거부반응의 소견이 관찰되어 스테로이드 충격요법 및 7일 간의 혈장교환술과 고용량 IVIG 정주를 시행했고 환자는 특별한 문제없이 회복되었다.

1명의 원내 사망을 제외한 42명의 수술 후 3개월째 이식편 기능을 평가했는데 평균 혈청 AST/ALT가 각각 26.0 ± 10.0 (11~57) IU/L, 32.0 ± 26.3 (6~125) IU/L였고 평균 혈청 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간은 각각 1.0 ± 0.4 (0.6~2.1) mg/dl, 97.8 ± 16.3 (89.2~130.8)%였다.

Table 2. Forty three complications occurred in 23 patients after ABOi living donor liver transplantation

Type of Complication	Number of case
Infectious complication	9 (20.9%)
Fungal pneumonia	3
Bacterial pneumonia	2
Pulmonary tuberculosis	1
Cryptococcal meningitis	1
Surgical site infection	1
Sepsis*	1
Rejection	9 (20.9%)
Acute cellular rejection	8
Antibody-mediated rejection	1
Biliary Stricture	8 (18.6%)
Anastomosis stricture	6
Multiple intrahepatic stricture	2
Postoperative bleeding	7 (16.3%)
LIT-related complication	5 (11.6%)
Bleeding	2
Hepatic artery injury	2
Infection	1
Hepatic vein stenosis	3 (7.0%)
RHV stenosis	1
MHV tributary stenosis	2
Portal vein stenosis	1 (2.3%)
Hepatic artery stenosis	1 (2.3%)
Total	43 (100%)

Abbreviations: LIT, local infusion therapy; RHV, right hepatic vein; MHV, middle hepatic vein.

*excluding 2 episodes of biliary sepsis due to biliary stricture in mortalities.

4) 기증자

총 50명의 기증자들 중 49명이 생체 기증자였고 1명의 뇌사 기증자에서 2:1 생체 간이식을 위해 좌외분절을 구득했다. 기증자들 중 남성이 35명(70.0%), 여성이 15명이었으며, 평균연령은 29.7 ± 9.9 (15~55)세였다. 기증자 사망에는 없었으며 수술 후 합병증으로는 간 절제연에서의 담즙유출이 2명에서 발생했으며 모두 보존적 치료로 회복되었다.

5) 국소주입요법을 사용한 군과 사용하지 않은 군 간의 비교

43명의 환자들 중 2008년 11월에서 2010년 4월까지 ABOi 생체 간이식을 시행한 20명(group I)의 환자에서는 국소주입요법을 시행하였으며 이들 중 초기 10명에서는 간동맥 주입요법을 시행했고 나머지 10명에서는 문맥주입요법을 시행했다. 2010년 4월 이후 시행한 23명(group II)의 환자에서는 국소 주입요법을 시행하지 않았다.

두 군 간의 수용자 연령, 수용자 성비, 원인질환, 간세

Table 3. Comparison of demographic and clinical data of recipient and donor between group I and II

Variable	Group I (n=20)	Group II (n=23)	P value
Recipient age	49.8±6.5(38~62)	46.9±9.5 (25~68)	0.95
Recipient sex (M/F)	16 (80.0%)/4	15 (65.2%)/8	0.28
Original disease	HBV 17(85.0%) HCV 1 (5.0%) Alcoholic LC 1 (5.0%) Wilson's disease 1 (5.0%) Cryptogenic LC 0	HBV 20 (87.0%) HCV 0 Alcoholic LC 1 (4.3%) Wilson's disease 1 (4.3%) Cryptogenic LC 1 (4.3%)	0.73
Combined HCC (Y/N)	5 (25.0%)/15	12 (52.2%)/11	0.07
Recipient ABO type	A 4 (20.0%) B 6 (30.0%) O 10 (50.0%)	A 6 (26.1%) B 2 (8.7%) O 15 (65.2%)	0.20
Recipient-donor ABO match	A ← B 2 (10.0%) ← AB 2 (10.0%) B ← A 2 (10.0%) ← AB 4 (20.0%) O ← A 7 (35.0%) ← B 2 (10.0%) ← AB 1 (5.0%)	A ← B 4 (17.4%) ← AB 2 (8.7%) B ← A 0 ← AB 2 (8.7%) O ← A 8 (34.8%) ← B 7 (30.4%) ← AB 0	0.32
MELD score	15.4±5.3 (8~25)	13.5±6.0 (6~29)	0.28
CTP score	8.3±6.5 (6~11)	7.3 ± 1.8 (6~10)	0.08
Graft type	MRL 14 (70.0%) ERL 0 Dual 5 (25.0%) LL+S1 1 (5.0%)	MRL 20 (87.0%) ERL 1 (4.3%) Dual 2 (8.7%) LL+S1 0	0.25
GRWR (%)	1.1±0.3 (0.8~1.8)	1.2±0.3 (0.7~2.1)	0.39
Graft fatty change (%)	5.9±8.9 (0~10)	2.9±4.5 (0~20)	0.14
Donor age (years)	29.1±9.7 (15 [†] ~53)	30.3±10.2 (16~55)	0.67
Donor sex (M/F)	19 (76.0%)/6	16 (64.0%)/9	0.36
Donor BMI	23.5±5.4 (20.3~32.4)	23.4±2.2 (19.1~28.3)	0.95
Operation time (minute)	917.9±182.3 (685~1101)	806.2±100.3 (605~1014)	0.02
Transfusion of PRBC* (unit)	13.0±17.7 (3~107)	6.3±7.5 (2~50)	0.02
Total ischemic time (minute)	143.5±54.9 (92~189)	125.0±25.8 (83~201)	0.18
Length of hospital stay [†] (day)	46.3±21.3 (26~99)	31.9±12.5 (17~76)	0.01
Follow-up period (month)	17.7±7.5 (0.9~28.9)	6.7±2.5 (3.0~11.7)	0.00

Abbreviations: CTP, Child-Turcotte-Pugh; MRL, modified right lobe; ERL, extended right lobe; GRWR, graft-to-recipient weight ratio; BMI, body mass index

*during operation, [†] after operation, [‡] deceased donor.

포암의 동반 유무, 수여자 ABO 혈액형 및 수여자-기증자 간의 ABO 혈액형 조합, MELD score, Child-Turcotte-Pugh score, 이식편의 형태, 이식편의 지방간 정도, GRWR, 기증자 연령, 기증자 성비, 기증자 체질량 지수, 수술시간, 총 허혈시간에는 유의한 차이를 보이지 않았으나 수술 중 농축 적혈구의 수혈량은 group I에서 유의하게 많았다. 다만 평균 추적기간은 group I에서 17.7 ± 7.5 (0.9~28.9)개월, group II에서 6.7 ± 2.5 (3.0~11.7)개월로 group I에서 유의하게 길었으며($P=0.00$) 수술 후 재원기간 또한 group I이 46.3±21.3 (26~99)일로 group II에서의 31.9±12.5 (17~76)일 보다 유의하게 길었다($P=0.01$). 그리고 수술 시간 또한 group I에서 917.9±182.3분으로

group II에서 806.2±100.3분에 비해 유의하게 길었다($P=0.02$) (Table 3).

(1) 생존율 및 합병증 발생률의 비교

Group I에서 1건(5.0%)의 원내 사망이 발생했으나 group II에서는 원내 사망이 없었다. 두 군의 생존율을 비교 분석했을 때 3개월과 1년 환자 생존율은 group I에서 각각 95.0%, 90.0%였고, group II에서는 100%, 92.9%로 두 군과의 환자 생존율에서는 유의한 차이가 없었다($P=0.60$, Fig. 2). 추적기간 동안 재이식을 시행한 예는 없었으며 따라서 이식편 생존율은 환자 생존율과 동일한 결과를 보였다.

수술 후 합병증 발생은 각각 group I에서 13명(65%),

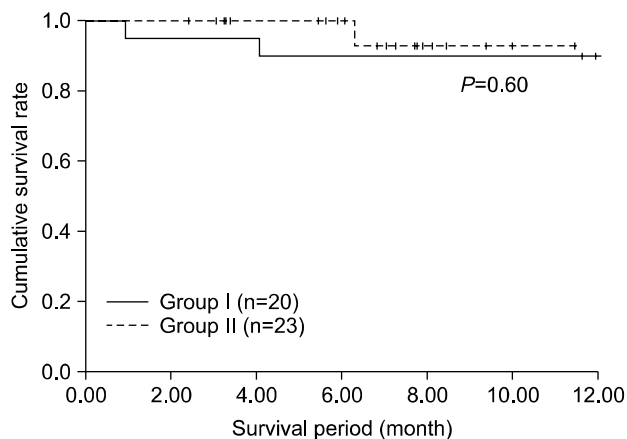


Fig. 2. Three-month and 1-year patient and graft survival rates in each group.

Table 4. Incidence (number of patient) of postoperative complication in each group

	Group I (n=20)	Group II (n=23)	P value
Complication rate	13 (65.0%)	10 (43.5%)	0.16
Infectious complication	5 (25.0%)	1 (4.3%)	0.04
Biliary complication	4 (20.0%)	4 (17.4%)	0.83
Acute cellular rejection	4 (20.0%)	4 (17.4%)	0.92
Antibody-mediated rejection	0 (0%)	1 (4.3%)	0.56

*spontaneous bacterial peritonitis in patient with underlying CRF on postoperative 3-month.

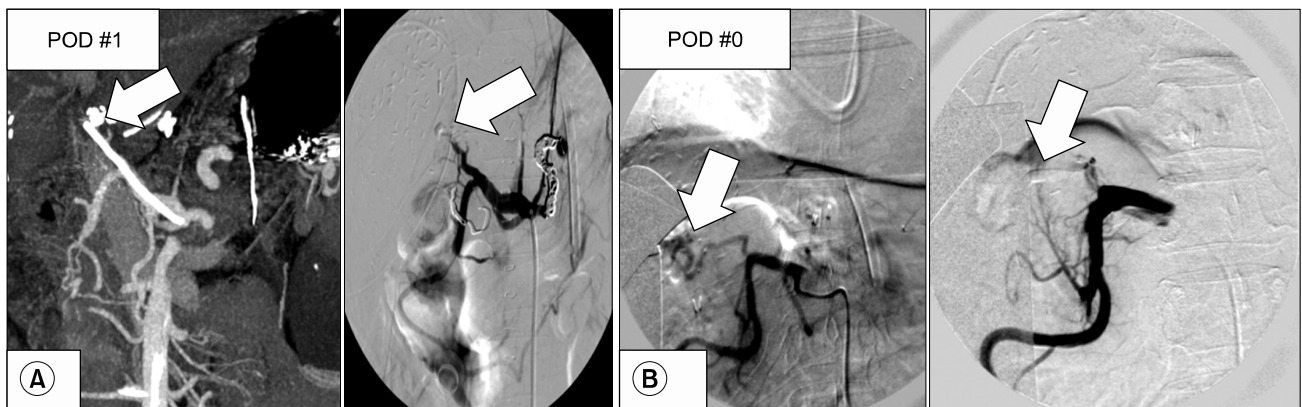


Fig. 3. Hepatic artery injuries by the insertion of catheter for local infusion therapy. (A) Hepatic artery injury (white arrow) was detected by doppler ultrasonography and hepatic arteriography on postoperative 1st day. (B) Hepatic artery injury (white arrow) was detected during the procedure of hepatic arterial catheter insertion under fluoroscopy. Hepatic artery injury in both cases was successfully corrected by surgical revision with right gastroepiploic artery.

group II에서 10명(43.5%)이 발생하여 group I에서 높은 합병증 발생률을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.16$). 합병증 발생률을 세분하여 감염성 합병증 및 담도 합병증 발생률, 급성 세포성 및 항체매개성 거부반응의 발생률을 각각 비교 분석했을 때 group I에서 감염성 합병증의 발생 빈도가 통계적으로 유의하게 높았으나 담도 합병증 및 거부반응의 발생률에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

한편 group I에서 국소주입요법과 관련하여 4명(20.0%)의 환자에서 간동맥 손상 2예, 출혈 2예 및 주입관 삽입 부위의 창상감염 1예로 총 5예의 합병증이 발생했다. 간동맥 손상 2예 모두 투시조영 유도하 간동맥 주입관 삽입으로 발생한 동맥 내피 손상에 의해 발생한 간동맥 폐색이었으며 1예는 수술 후 1일째 도플러 초음파 검사상 발견되었고 다른 1예는 수술 중 삽입 당시 간동맥 조영

술상 발견되었다(Fig. 3). 2예 모두 재개복하여 우대망동맥을 이용하여 성공적으로 재건되었다.

(2) 이식편 기능

이식편 기능을 비교 평가하기 위하여 각 군별로 이식 후 혈청 AST와 ALT, 총 혈청 빌리루빈의 최고 상승치의 평균값을 비교하였다. 또한 수술 전 및 수술 후 7일, 1개월, 3개월째 평균 혈청 AST와 ALT, 총 혈청 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간을 비교했으며 각 항목이 정상 수준으로 도달하는데 소요된 시간을 비교했으나 각 군간 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 5). 수술 후 간기능 이상으로 인해 간 조직 생검을 시행한 횟수는 group I에서 0.9 ± 1.2 (0~4)회, group II에서 0.6 ± 1.1 (0~4)회로 유의한 차이가 없었다($P=0.50$).

(3) 수술전 처치, 혈청응집소 및 CD19양성 림프구치의 비교

Rituximab 정주 후 수술까지의 소요시간은 group I은

Table 5. Comparison of graft function by serum AST/ALT, total bilirubin and prothrombin time between group I and II

Variable	Group I (n=19*)	Group II (n=23)	P value
Serum AST (IU/L)			
Preoperative	36.0±14.9 (17~75)	35.6±12.3 (17~64)	0.95
Postoperative 7 th day	51.3±31.8 (21~164)	50.4±27.1 (16~138)	0.93
Postoperative 1 st month	111.2±348.8 (15~1550 [†])	34.9±24.4 (13~119)	0.35
Postoperative 3 rd month	25.6±10.4 (11~47)	24.5±10.4 (14~57)	0.75
Peak	556.5±912.3 (103~4086 [†])	306.2±180.5 (66~708)	0.24
Required time for normalization (day)	11.7±14.2 (3~67)	12.3±13.6 (1~54)	0.88
Serum ALT (IU/L)			
Preoperative	22.9±10.5 (9~48)	23.0±8.6 (12~40)	0.99
Postoperative 7 th day	93.0±51.3 (23~210)	97.8±44.6 (30~167)	0.75
Postoperative 1 st month	99.5±159.8 (10~713 [†])	81.5±72.3 (5~309)	0.65
Postoperative 3 rd month	26.4±23.7 (6~105)	34.5±28.3 (8~125)	0.32
Peak	378.1±111.9 (101~1363 [†])	378.0±172.4 (64~676)	0.31
Required time for normalization (day)	29.1±26.8 (4~115)	38.6±34.8 (3~120)	0.32
Serum total bilirubin (mg/dl)			
Preoperative	2.6±1.8 (0.8~7.1)	2.6±2.3 (0.6~11.7)	0.98
Postoperative 7 th day	3.8±2.4 (1.8~10.3)	3.9±3.1 (1.0~21.3)	0.93
Postoperative 1 st month	1.6±1.4 (0.5~5.9 [†])	1.7±2.2 (0.4~11.1 [†])	0.85
Postoperative 3 rd month	1.2±1.4 (0.7~7.0 [†])	1.2±1.5 (0.6~8.0 [†])	0.94
Peak	8.8±5.6 (4.0~28.3)	9.0±4.6 (4.0~20.8)	0.87
Required time for normalization (day)	23.6±22.1 (1~95)	31.1±37.4 (6~160)	0.42
Prothrombin time (%)			
Preoperative	60.7±14.2 (35.0~106.1)	65.2±18.2 (33.2~108.0)	0.37
Postoperative 7 th day	70.2±9.7 (53.9~87.8)	78.8±11.8 (52.5~112.5)	0.12
Postoperative 1 st month	87.3±18.8 (57.6 [†] ~135.7)	96.8±16.4 (74.2~128.0)	0.09
Postoperative 3 rd month	89.6±15.9 (79.3~123.8)	98.6±12.3 (77.6~119.7)	0.05
Required time for normalization (day)	9.4±11.8 (3.0~53.0)	4.9±2.0 (2.0~9.0)	0.11

*excluding in-hospital mortality, [†] in patient who developed hepatic arterial stenosis and graft infarction, [‡] in patient with biliary stricture.

15.1±4.5 (8~28)일이었고 group II는 15.9±4.2 (13~30)일로 각 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.59$). 각군의 CD19 양성 B 림프구의 rituximab 정주 후 변화 양상을 비교하였을 때에도 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 6). 수술 전 혈장교환술은 group I에서 3.5±2.1 (1~10)회 시행하였고 group II에서는 4.0±2.3 (2~13)회 시행하여 유의한 차이가 없었다 ($P=0.50$). 수술 후 시행한 혈장 교환술의 횟수 또한 각각 2.8±4.9 (0~14)회와 1.5±2.8 (0~9)회로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P=0.31$). 또한 수술 전 혈청 응집소 IgM과 IgG형의 역가 및 수술 후 최고 상승치 또한 각군간 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 6).

고 찰

ABOi 장기를 이식할 경우 기증자의 ABO 항원과 수용자의 항 ABO항체간의 항원-항체 반응에 의해 보체계가 활성화되고 활성화된 보체에 의한 직접적인 세포 손상

및 연쇄적인 염증반응이 유발된다. 이런 현상을 항체매개성 거부반응(antibody-mediated rejection)이라고 하며 궁극적으로는 이식편에 분포하는 혈관 내부에 파종성 혈관내 응고증이 발생하고 이식 장기의 허혈성 손상 및 괴사를 야기하여 이식편 소실로 이어지게 된다. Demetris 등(12)이 ABOi 간이식에서 이와 같은 현상의 조직학적 소견 및 병태생리를 처음으로 기술하고 ABOi 간이식의 1개월 내 이식편 소실율을 46%로 보고하였다. 이후 보고들에서도 40~50%에 이르는 높은 빈도의 거부반응 발생률과 30~50%에 불과한 낮은 성공률을 보고하였다(1-3, 13,14). 다만 영유아에서의 ABOi 생체 간이식의 경우 성인과는 달리 낮은 혈청응집소 역가와 미성숙된 면역체계로 인해 거부반응의 발생률이 낮아 ABO 혈액형 적합 생체간이식에 근접하는 결과를 보이는 것으로 보고되었다(15,16).

그러나 ABO 혈액형 장벽(ABO blood group barrier)을 극복하기 위한 여러 전략들이 소개된 이후 성인에서의 ABOi 간이식에서도 향상된 성적이 보고되기 시작했

Table 6. Comparison of hemagglutinin titer and anti-CD19 antibody population between group I and II

Variable	Group I (n = 19*)	Group II (n = 23)	P value
Hemagglutinin IgM			
Initial	117.9±224.1 (1~1024)	146.1±175.5 (16~1024)	0.65
Postoperative peak	47.4±11.3 (1~512)	147.5±426.8 (0~2048)	0.29
Hemagglutinin IgG			
Initial	39.1±77.1 (0~256)	35.6±56.4 (0~256)	0.87
Postoperative peak	3.4±7.2 (0~32)	18.7±52.8 (0~256)	0.18
Anti-CD19 antibody (%)			
Initial	11.7±7.6 (3.3~30.9)	14.5±6.5 (4.8~32.2)	0.21
1 week after rituximab	0.8±1.2 (0.6~5.7)	0.6±0.8 (0~2.5)	0.65
Postoperative peak	6.6±5.9 (0.6~24.0)	2.2±1.6 (0.5~6.9)	0.07

*excluding in-hospital mortality.

다. 특히 Tanabe 등(6)이 소개한 간문맥 주입요법은 ABOi 생체 간이식의 성적향상에 결정적인 기여를 하게 되는데 당시 연구자들은 간문맥을 통해 항염증제제를 이식편에 직접 주입함으로써 이식편 내부의 염증 반응을 감소시키고 파종성 혈관내 응고증의 발생을 억제하여 성공적인 ABOi 생체 간이식을 시행한 치험례를 소개했다. 이후 간동맥을 통한 주입요법 또한 성공적인 결과를 보여주면서 간문맥 혹은 간동맥을 통한 국소 주입요법은 ABOi 생체간이식에서 ABO 혈액형 부적합 장벽을 극복하는 전략의 핵심적인 요소로 인식되어 왔다(4,7,8).

그러나 ABOi 간이식에서 항체매개성 거부반응의 발생에 중추적 역할을 하는 B 림프구의 증식과 분화과정 및 혈청응집소의 생성기전에 대한 이해가 깊어지면서 ABO 혈액형 장벽 극복의 핵심은 이미 발생한 거부반응으로부터의 이식편 구제보다는 근원적으로 B 림프구의 증식을 억제하고 항체 생성을 차단하여 이식편의 손상을 예방하는 방향으로 초점을 옮기게 된다(17-19). 특히 B 림프구성 비 호지킨 림프종의 치료제로 사용되던 rituximab이 ABOi 신장이식에서 이식 후 B 림프구증식 및 혈청 응집소 생성을 효과적으로 억제하여 성공적인 결과를 가져왔다는 보고가 있는 후 ABOi 고형 장기이식에서 rituximab 전 처치는 항체매개성 거부반응을 예방하기 위한 필수적인 치료과정으로 받아들여지게 되었다(20-22). 실제 ABOi 간이식의 성적에 대한 최근 보고에서도 rituximab의 사용 후 항체매개성 거부 반응의 빈도가 현저히 감소

된 결과를 보여 주고 있어 최근 ABOi 간이식의 보다 향상된 결과는 국소 주입요법보다는 적극적인 rituximab의 사용에 기인한다고 추정된다(4,5,8). 더욱이 Egawa 등(8)의 보고에 따르면 국소주입요법에 이용되는 주입관과 관련한 합병증의 발생률이 16~37%에 이르고 합병증들 중 일부는 대량 출혈이나 간동맥 혹은 간문맥 폐색과 같은 치명적인 합병증을 일으키는 것으로 알려졌다. 따라서 국소주입요법은 1) 작용 기전 상 ABOi 간이식에서 항체매개성 거부반응을 근원적으로 예방할 수 없고, 2) rituximab 전 처치 하에서 항체매개성 거부반응에 의한 이식편 손상의 빈도가 현저히 감소되었고, 3) 국소주입요법과 관련한 합병증의 발생 빈도가 높고 치명적 합병증을 야기할 수도 있으며, 4) 실제 항체매개성 거부 반응 발생 시 항 염증제 및 항 거부반응 치료제 국소 주입이 전신 투여에 비해 더 효과적이라는 근거가 부족하다는 점에서 국소주입요법 필요성에 대한 비판적 시각에서의 검토가 필요하다고 판단된다. 본 연구에서도 저자들은 43예의 ABOi 생체 간이식에서 단 1예의 항체매개성 거부 반응을 경험했을 뿐이다. 반면 국소 주입요법을 사용한 초기 20예에서는 주입관과 관련한 합병증을 4명(20.0%)의 환자에서 5건을 경험했으며 이들 중 2건은 주입관에 의한 간동맥 폐색이었고 자칫 이식편 괴사와 소실로 이어질 수도 있었다. 국소주입요법을 사용한 군과 사용하지 않은 군의 이식편 및 환자 생존율과 이식편의 기능 평가에서도 유의한 차이를 관찰하지 못했다. 물론 본 연구에서 이식편 기능의 평가가 3개월이라는 단기간 동안의 혈액 검사를 통한 몇 가지 간 기능 지표들만을 가지고 시행한 결과라는 점은 연구의 제한점이라고 할 수 있겠다. 따라서 향후 추가적인 연구에서는 간 기능 지표를 통한 이식편 기능의 평가 이외에도 프로토콜 생검을 통한 이식편 손상의 정도에 대한 평가가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

국소 주입요법을 사용한 군에서 높은 감염성 합병증 발생률을 보였는데 이는 국소 주입요법의 사용과 관련된 문제는 아닌 것으로 추정되며 초기 20예에서 칼시뉴린 억제제의 혈중 농도를 통상적인 생체간이식 수용자에 비해 비교적 높게 유지한 것이 원인이었던 것으로 생각된다. ABOi 간이식에서 면역억제제의 유지 요법과 관련해서 각 센터 별로 고유한 조성 및 용법을 사용하고 있으나 대부분의 기관들이 통상적인 혈액형 적합 간이식에 비해 비교적 높은 칼시뉴린 억제제의 혈중농도를 유지한다(6,10,11,23-25). 그러나, 칼시뉴린 억제제의 경우 작용 기전상 T 림프구에 선택적으로 작용하며 ABOi 이식에서의 항체매개성 거부반응은 T 림프구의 활성화에 비의존적

인 경로를 통해 이루어진다(26,27). 본 연구에서 연구자들도 초기 경험에서 거부반응에 대한 우려로 인해 tacrolimus 혈중농도를 15~20 ng/ml를 유지했으며 더불어 cyclophosphamide 및 MMF를 병용했다. 이로 인해 비교적 높은 빈도의 감염성 합병증을 경험했고 이후 면역억제제의 유지 요법을 통상적인 혈액형 적합 생체 간이식과 동일하게 사용하면서 감염성 합병증의 발생 빈도가 초기 경험에 비해 현저히 감소한 결과를 경험했다. 반면 항체매개성 거부반응을 포함한 급성 거부반응의 발생 빈도에 차이가 없었다. 따라서 ABOi에서 가장 흔한 사망원인이 감염성 합병증인 점을 고려할 때 칼시뉴린 억제제를 고농도로 유지하여 불필요하게 환자를 기회감염의 위험에 노출하는 것은 바람직하지 못하다고 생각된다(8).

ABO 혈액형 장벽 극복을 위한 치료적 전략의 핵심인 rituximab의 용법, 용량 및 전 처치 시기와 관련해서는 아직 명확한 결론을 내리기 힘들며 추가적인 연구가 필요하다. 대부분의 기관이 림프종의 치료용량인 375 mg/mm²을 차용하여 사용하고 있으나 말기 간질환 환자에서의 rituximab의 약역동학에 대해 알려진 바가 없어 각 기관의 경험에 의존하여 용량을 조정하고 있다(10,21,28-30). 본 연구에서도 저자들은 초기 경험에서 동일하게 375 mg/mm²을 사용했으나 대부분의 환자에서 지속적인 백혈구 감소증을 경험한 이후 용량을 300 mg/mm²으로 낮추어 사용하고 있다. 사용시기와 관련해서도 다양한 용법이 소개되었으나 많은 기관들이 이식 전 1~2주 사이에 투여하고 있다. 투여시기와 관련하여 Egawa 등(30)의 연구에서는 조기에 rituximab을 투여하는 것이 보다 효과적으로 B 림프구의 활성을 억제할 수 있는 것으로 보고하였고 최소 2주 이전에 투여할 것을 권고하고 있다. 이는 혈중 B 림프구의 경우 rituximab 투여 후 신속히 제거되는 것으로 알려져 있으나 림프절 및 비장등에 존재하는 B 림프구의 억제를 위해서는 rituximab에 대한 상당 기간의 노출이 필요하기 때문에 생각된다. 항체매개성 거부반응의 예방에 있어 rituximab의 중추적인 역할을 고려할 때 보다 향상된 ABOi 간이식의 성적을 위해서는 효과적이고 안전한 용법 및 용량의 제시가 필요하며 이를 위해 말기 간 질환 환자에서 약역동학에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서 저자들은 비장절제술 및 국소주입요법을 배제하고 rituximab (300 mg/mm²) 전 처치, 혈장교환술 및 통상적인 면역억제제 유지 요법으로 23예의 성공적인

ABOi 생체 간이식을 시행했다. 따라서 짧은 추적기간과 단기간의 몇 가지 간 기능 지표를 이용한 이식편 기능 평가라는 연구의 제한에도 불구하고 rituximab 전 처치 하에서 국소 주입요법을 사용하지 않은 ABOi 생체간이식은 단기 환자 생존율 및 이식편 기능 측면에서 만성 간질환 환자 치료의 안전하고 효과적인 치료법으로 생각된다. 뇌사 기증자가 절대적으로 부족한 국내 현실을 고려할 때 ABOi 성인 생체 간이식의 국내 활성화는 기증자군을 효과적으로 확대하고 간이식 대기자 사망률을 감소시키는 데 큰 기여할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 제시한 보다 간소화된 요법 즉 이식 2주 전 rituximab (300 mg/mm²) 전 처치, 적극적인 혈장교환술 활용, 비장 절제술 및 국소주입요법의 배제 및 통상적인 유지 면역억제 요법은 ABOi 성인 생체 간이식이 활성화 되지 못한 국내에서 성공적인 ABOi 성인 생체 간이식의 정착과 활성화에 좋은 길잡이가 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519-23.
- 2) Reding R, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, de Hemptinne B, Carlier M, Van Obbergh L, et al. ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:59-64.
- 3) Lo CM, Shaked A, Busuttil RW. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. *Transplantation* 1994;58:543-7.
- 4) Egawa H, Ohdan H, Haga H, Tsuruyama T, Oike F, Uemoto S, et al. Current status of liver transplantation across ABO blood-type barrier. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:131-8.
- 5) Kawagishi N, Satomi S. ABO-incompatible living donor liver transplantation: new insights into clinical relevance. *Transplantation* 2008;85:1523-5.
- 6) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Kawachi S, Kadomura T, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1959-61.
- 7) Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K, Kasahara M, Uryuhara K, Oike F, et al. New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: the use of Rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. *Transplant Proc* 2005;37:1718-9.
- 8) Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008;47:143-52.
- 9) Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH, Valente JF,

- Whiting JF. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation. *Liver Transpl* 2003;9:22-30.
- 10) Troisi R, Noens L, Montalti R, Ricciardi S, Philippe J, Praet M, et al. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. *Liver Transpl* 2006;12:1412-7.
 - 11) Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;88:303-7.
 - 12) Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, Ramsey G, Todo S, Belle S, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am J Pathol* 1988;132:489-502.
 - 13) Farges O, Kalil AN, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, et al. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 1995;59:1124-33.
 - 14) Chui AK, Ling J, McCaughan GW, Painter D, Shun A, Dorney SF, et al. ABO blood group incompatibility in liver transplantation: a single-centre experience. *Aust N Z J Surg* 1997;67:275-8.
 - 15) Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77:403-11.
 - 16) Ohdan H, Zhou W, Tanaka Y, Irei T, Fuchimoto Y, Egawa H, et al. Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2190-4.
 - 17) Tanaka Y, Ohdan H, Zhou W, Onoe T, Hara H, Tokita D, et al. Enzyme-linked immunospot assay for detecting cells secreting antibodies against human blood group A epitopes. *Transplant Proc* 2003;35:555-6.
 - 18) Pescovitz MD. B cells: a rational target in alloantibody-mediated solid organ transplantation rejection. *Clin Transplant* 2006;20:48-54.
 - 19) Irei T, Ohdan H, Zhou W, Ishiyama K, Tanaka Y, Ide K, et al. The persistent elimination of B cells responding to blood group A carbohydrates by synthetic group A carbohydrates and B-1 cell differentiation blockade: novel concept in preventing antibody mediated rejection in ABO-incompatible transplantation. *Blood* 2007;110:4567-75.
 - 20) Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:128-41.
 - 21) Usuda M, Fujimori K, Koyamada N, Fukumori T, Sekiguchi S, Kawagishi N, et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living related liver transplantation. *Transplantation* 2005;79:12-6.
 - 22) Pierson RN 3rd, Loyd JE, Goodwin A, Majors D, Dummer JS, Mohacsi P, et al. Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoadsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. *Transplantation* 2002;74: 79-84.
 - 23) Shimazu M, Kitajima M. Living donor liver transplantation with special reference to ABO-incompatible grafts and small-for-size grafts. *World J Surg* 2004;28:2-7.
 - 24) Kim BW, Park YK, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea. *Transplant Proc* 2008;40:3772-7.
 - 25) Raut V, Uemoto S. Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: past and present trends. *Surg Today* 2011;41:317-22.
 - 26) Neron S, Lemieux R. CD5+ B cell-dependent regulation of the murine T-cell independent immune response against the human blood group A antigen. *Immunol Invest* 1997;26:631-47.
 - 27) Neron S, Lemieux R. Type 2 T-cell-independent murine immune response to the human ABO blood group antigens. *Vox Sang* 1994;67:68-74.
 - 28) Usui M, Isaji S, Mizuno S, Sakurai H, Uemoto S. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:24-31.
 - 29) Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, et al. Dual living donor liver transplantation with ABO-incompatible and ABO-compatible grafts to overcome small-for-size graft and ABO blood group barrier. *Liver Transpl* 2010;16:491-8.
 - 30) Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:579-88.