

ABO 혈액형 부적합 신장이식의 단일 기관 경험

메리놀병원 외과¹, 신장내과², 진단검사의학과³

장적란¹ · 정준현¹ · 김종포¹ · 이동렬² · 공진민² · 김병창³

A Single Center Experience of ABO Incompatible Kidney Transplantation

Chi Lan Chang, M.D.¹, Joon Heon Jeong, M.D.¹, Jong Po Kim, M.D.¹,
Dong Ryeol Lee, M.D.², Jin Min Kong, M.D.² and Byung Chang Kim, M.D.³

Department of Surgery¹, Division of Nephrology, Department of Medicine², Department of Laboratory Medicine³,
Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Background: Kidney transplantation (KT) is the optimal treatment for end stage renal disease. However, the relative shortage of organs for transplantation (from human leukocyte antigen- or ABO incompatible [ABOi] living donors) has led to ABOi KT as an accepted method to expand the pool of living kidney donors. To date, reports of the outcomes of ABOi KT are limited; therefore this study aims to evaluate the outcomes of ABOi KT in recipients.

Methods: We identified 45 patients who underwent live-donor ABOi KT between February 2007 and November 2011 at Maryknoll Medical Center. All of them were treated according to the scheduled protocol of plasmapheresis with low dose intravenous immunoglobulin, and low dose rituximab- or tacrolimus-based triple immunosuppressant regimens. Clinical parameters and the incidence of rejections in these patients were analyzed.

Results: We had three cases (6.6%) of biopsy-proven acute antibody-mediated rejections and one case (2.2%) of acute cellular rejection, all of which were successfully treated. The median follow-up duration was 20 months (range, 2~59). Antibody depletion was scheduled according to baseline anti-ABO antibody titer (tube method: median immunoglobulin G titer/immunoglobulin M titer 64 [range, 8~4,096]/16 [range, 2~256], respectively). Although there was no patient death, one patient lost his graft due to nonadherence to immunosuppressants.

Conclusions: Our analysis of ABOi KT has shown excellent and promising outcomes. These practices may therefore represent an acceptable option for expanding the pool of living kidney donors.

Key Words: ABO incompatible kidney transplantation, Immunosuppression, Antibody mediated rejection

중심 단어: ABO 혈액형 부적합 신장이식, 면역억제, 항체 매개 거부반응

서 론

신장이식은 말기 신부전 환자에서 최선의 치료이다. 이러한 이유로 많은 말기 신부전 환자들이 신장이식을 기다리고 있고, 신장이식 대기자 수는 해마다 급증하는 추세로 국내에는 2011년 9월 30일 기준으로 10,589명에 달한다. 그럼에도 지난 십 수년간 공여자의 수는 여전히 늘어나는 수여자 수에 비해 부족한 실정이며, 2010년에

는 총 1,291명의 환자만이 신장이식을 받았다. 최근 국내에서의 적극적인 사체 공여자의 기증을 다방면으로 추진하여 2000년에 100건이었던 뇌사자 신장이식이 2010년 495건으로 증가했으나(1) 이 또한 이식 대기자 수를 채우기에는 부족하다. ABO 혈액형 부적합(ABO incompatible, ABOi) 신장이식은 Hume 등(2)에 의해 처음으로 보고되었으며, Alexandre 등(3)에 의해 1985년 혈장 교환 및 비장적출 등의 술 전 처치 후의 성공적인 ABOi 신장이식을 처음 보고하였다. 1990년대 중반까지의 ABOi 신장이식의 성적은 ABO 혈액형 적합 신장이식에 비해 좋지 못하였으나 1990년대 후반 tacrolimus와 mycophenolate mofetil이 도입되면서 혈액형 적합 신장이식과 차이 없는 좋은 성적이 보고되었다(4). 2003년 스웨덴에서 림프종 치료에 쓰여 오던 항 CD20⁺ 단일 클론항체인 ritux-

책임저자 : 정준현, 부산시 중구 중구로 121
메리놀병원 외과, 600-730
Tel: 051-461-2609, Fax: 051-465-7470
E-mail: mkhjeong@hotmail.com

접수일 : 2012년 6월 4일, 심사일 : 2012년 11월 14일
게재승인일 : 2012년 11월 27일

imab을 도입하였는데, 일본에서도 비장적출 대신 rituximab을 이용한 ABOi 신장이식을 시행하여 환자 생존율과 이식신 생존율에서 ABO 적합 신장이식에 준하는 성적의 향상을 보고하였으며(5), 이에 성공적인 ABO 혈액형 부적합 신장이식은 공여 장기의 제한을 극복할 수 있는 훌륭한 대안으로 여겨지고 있다.

이러한 내용에 근거하여, 저자들은 2007년 2월부터 비장적출을 하지 않고 ABOi 신장이식을 시행한 이후 2011년 11월까지 본원에서 시행한 45예의 ABOi 신장이식에 대한 성과를 보고하고자 하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대상

2007년 2월부터 2011년 11월까지 총 45명의 말기 신부전 환자에서 ABOi 신장이식이 본원에서 시행되었으며, 말기 신부전의 원인으로는 만성 사구체신염이 14명으로 가장 많았으며, 당뇨병 신증이 10명, 고혈압이 4명, IgA 신증이 4명, 다낭신증이 2명, 요산염 신증이 1명, 원인 미상이 10명이었다.

수여자의 평균 투석 기간은 29 ± 25 개월(범위, 0~112)이며, 전 처치 이전의 초기 혈액형 항체역가의 중앙값은 immunoglobulin G (IgG)와 immunoglobulin M (IgM)에 대해 1:64/1:16으로 측정되었고, 추적 관찰 기간 중간값은 20개월(범위, 2~59)이다. 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) 불일치 수는 평균 4.1 ± 1.6 (범위, 0~6)이며, 공여자와 수여자 간의 혈액형 조합은 Table 1에 서와 같다.

수여자의 평균 연령은 45 ± 12 세(범위, 19~64)이며, 남자가 29명이고 여자가 16명이었다. 공여자의 평균 연령은 42 ± 12 세(범위, 19~66)로 남자가 17명이고 여자가 28명이었다. 수여자와의 관계는 부인이 18명, 남편이 4명, 부모가 5명, 자식이 7명, 형제 자매 간이 7명, 사촌, 조카, 며느리 그리고 교환 공여자가 각각 1명씩이었다 (Table 1).

2) 방법

(1) Rituximab의 투여: 체액성 거부반응을 예방하기 위해 신장이식 1개월 전에 항 CD20⁺ 단일 클론항체인 rituximab (Mabthera, Roche, Basel, Switzerland)를 투여하였는데 2008년 9월 이전에는 림프종 치료에서와 같은 용량인 375 mg/m²를 사용하였고, 이후에는 187 mg/m²로 감량하여 2011년 3월부터는 모든 환자에서 100 mg의 고정 용량을 사용하였다.

(2) 혈장 교환: 이식을 앞둔 모든 환자들은 신장이식 1주일 전부터 혈장 교환을 시행하였는데, 본원에서는 원심분리법을 이용한 연속적 성분채집기인 미국 Baxter사 (Deerfield, IL, USA)의 CS-3000 plus를 이용하여 환자의 내경정맥에 삽입된 이중도관을 통해 치료적 혈장 교환술을 시행하였다.

혈장 교환은 1 혈장량을 5% albumin으로 대체하거나 수술 직전 혹은 신생검 전후에는 혈액 응고인자 보충을 위해 혈장량의 반은 5% albumin으로 대체하고 반은 신선 냉동혈장으로 대체하였다. 또 매 혈장 교환을 시행할 때

Table 1. Baseline characteristics and follow-up date (n=45)

Characteristic	Value
Age (yr), mean±SD (range)	45±12 (19~64)
Sex	
Male	29 (64.4)
Female	16 (35.5)
Dialysis (mo)	
Mean duration±SD (range)	29±25 (0~112)
No. of preemptive	16 (35.6)
Cause of ESRD	
CGN	14 (31.1)
DM	10 (22.2)
IgA nephropathy	4 (8.9)
HTN	4 (8.9)
PCKD	2 (4.4)
Urate nephropathy	1 (2.2)
Unknown	10 (22.2)
Initial isoagglutinin, IgG/IgM titer	1:64/1:16
Donor source	
Wife	18 (40.0)
Husband	4 (8.9)
Parents	5 (11.1)
Offspring	7 (15.1)
Sibling	7 (15.1)
Nephew	1 (2.2)
Daughter-in-law	1 (2.2)
Exchange	1 (2.2)
Cousin	1 (2.2)
Incompatibility	
A→O	16 (35.6)
B→O	10 (22.2)
A→B	6 (13.3)
AB→B	4 (8.9)
AB→A	5 (11.1)
B→A	3 (6.7)
AB→O	1 (2.2)
HLA-MM number, mean±SD (range)	4.1±1.6 (0~6)

Data are presented as number (%).

Abbreviations: ESRD, end stage renal disease; CGN, chronic glomerulonephritis; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; PCKD, polycystic kidney disease; HLA-MM, human leukocyte antigen mismatch.

마다 100 mg/kg의 intravenous immunoglobulin (IVIG, iv globulin S, Green Cross Co., Yongin, Korea)을 주사하였다.

이식 전 혈장 교환은 항체역가가 목표치에 도달할 때까지 격일 또는 매일 시행하였고 이식 당일에도 혈액형 항체역가를 검사하여 목표치에 도달하지 못하였을 경우 추가적 혈장 교환을 시행하였다.

(3) 항체 목표 역가 및 측정방법: 혈액형 항체역가는 8 또는 그 이하로 유지하는 것을 목표로 하여 IgM 항 ABO 혈액형 항체는 식염수 방법으로 측정하였고, IgG에 대해서는 LISS/coomb's card (Diamed, Murten, Switzerland)를 이용한 젤 카드 방법으로 공여자 특이 항체에 대한 동종응집소를 수기로 측정하였다.

(4) 이식 후 혈장 교환: 이식 후 혈장 교환은 술 후 2주 내에 이루어졌으며, 술 후 혈장 교환을 시행한 경우는 다음과 같다. 1) 초기 혈액형 항체역가가 256 이상으로 높은 경우, 2) 술 후 2주간 혈액형 항체역가가 최저 측정치에 비해 3단계 이상으로 빠른 속도로 상승하는 경우, 3) 술 후 2주 동안 혈청 크레아티닌이 15~20% 이상으로 상승하여 신생검을 한 환자에서 결과가 나오기 전에 경험적으로 시행되었다.

(5) 면역억제요법 및 예방적 항생제: 첫 혈장 교환이 시행될 때부터 tacrolimus (FK, Prograf, Chong Kun Dang, Seoul, Korea), mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept, Roche)을 투여하였고, corticosteroid로서 methylprednisolone (MPD, Solu-Medrol, Pfizer, New York, NY, USA)과 deflazacort (Prandin, Kuhnle, Seoul, Korea)를 투여하였는데 FK는 술 후 1개월까지 혈중 농도가 8~12 ng/mL, 이후 4~8 ng/mL이 되도록 조절하였고, MMF는 술 후 첫 3개월 동안 750 mg 2회/일, 이후 500 mg 2회/일 투여하였으며, deflazacort는 술 전 0.3 mg/kg/day 경구 투여하고 수술 당일에는 MPD를 5 mg/kg 2회/일 정주, 수술 2일째는 4 mg/kg 1회/일 정주, 3일째는 2 mg/kg 1회/일 정주, 4일째는 다시 deflazacort를 0.3 mg/kg/day 경구 투여 후 점차 감량하여 술 후 3개월에 5 mg/day의 유지 용

량이 되도록 조절하였다. 그리고 술 후 거대세포 바이러스(cytomegalovirus) 및 주폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jiroveci* pneumonia) 등의 감염 합병증을 예방하기 위해 술 후부터 예방적 항생제를 투여하였는데, 2009년까지 valganciclovir (Valcyte, Roche)를, 이후에는 valaciclovir (Valtrex, Dong-A Pharmaceutical, Seoul, Korea)를 격주 투여하였고, sulfamethoxazole 400 mg+trimethoprim 80 mg (Septrin, Samil Co., Ltd., Seoul, Korea)을 술 후 6개월까지 1 정제 1회/일 경구 투여하였다(Fig. 1).

(6) 급성 거부반응의 진단: 급성 거부반응의 진단은 혈청 크레아티닌의 상승이 있어서 다른 신기능 저하의 원인이 배제되고, 임상적으로 거부반응이 의심되는 경우에 신생검을 시행하여 급성 세포성 거부반응 또는 급성 항체 매개성 거부반응 여부를 진단하였으며, 면역형광염색을 시행하여 세뇨관 주위 모세혈관의 C4d 침착 여부를 확인하였다. 또한, 필요에 따라 공여자 특이 ABO 항체에 대한 검사를 시행하여 항 ABO 혈액형 항체역가를 측정하였고 HLA 항체 유무를 확인하기 위해 1) 보체 의존 세포독성검사법(complement dependent cytotoxicity)과 유세포검사법(flow cytometry)을 이용한 교차반응검사를, 2) LAT 시약(One Lambda Inc., Canoga Park, CA, USA)을 이용한 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)에 의한 패널 반응성 항체검사법(panel reactive antibody, PRA)으로 동정검사를 시행해 체액성 거부반응의 소견에 합당한지를 판단하였다.

결 과

본원에서는 2007년 2월에 첫 시도를 한 이래로 2011년 11월까지 총 45명의 ABOi 신장이식이 시행되었고 추적 기간 중간값은 20개월(범위, 2~59)이었으며 초기 혈액형 항체역가의 중간값은 IgG와 IgM에 대해 각각 1:64/1:16이었으며, 이식 당일에는 1:2/1:1이었다. 술 전 혈장 교환은 평균 6.8 ± 2.2 회(범위, 2~12) 시행되었으며, 총 16명의 환자에 대해서 술 후 혈장 교환을 시행하

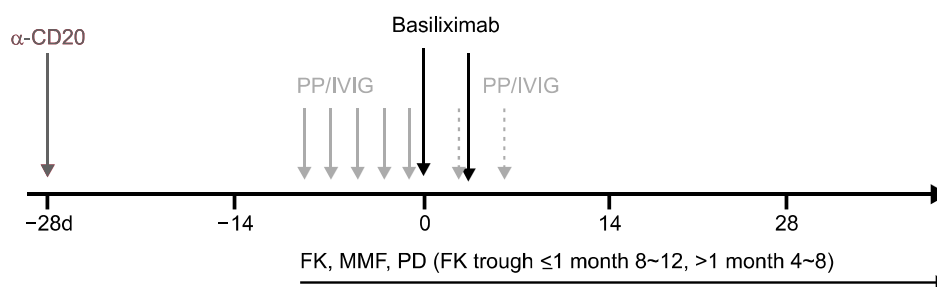


Fig. 1. Kidney transplantation protocol. Abbreviations: PP, plasmapheresis; IVIG, intravenous immunoglobulin; FK, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; PD, methylprednisolone.

여 이들 평균 술 후 혈장 교환 횟수는 5.9 ± 5.9 회(범위, 1~24)이다.

술 후 혈청 크레아티닌 상승을 보인 8명의 환자에서 총 11회의 신생검이 이루어졌고, 총 4명의 환자에서 1예의 급성 세포성 거부반응과 3예의 급성 항체 매개성 거부반응이 나타났다.

1) 급성 세포성 거부 반응 예

환자는 수술 중 출혈 이후 이식신 기능 지연으로 tacrolimus 용량을 줄이고 약 2주간 혈액 투석을 받은 환자로 이식 후 14일에 시행한 신생검에서 급성 세포성 거부반응 type IA의 조직학적 소견을 보여 스테로이드 충격요법을 시행한 뒤 회복되어 술 후 13개월째의 크레아티닌이 1.0 mg/dL로 측정되는 등 현재까지 이식신의 기능을 유지 중이다.

2) 급성 항체 매개성 거부반응

(1) 증례 1: 환자는 술 후 15일째 혈청 크레아티닌 증가로 시행한 조직검상 급성 항체 매개성 거부반응의 소견을 보이고 이식 24일째 시행한 ELISA법에 의한 PRA 상 15%로 증가되고 공여자 특이 항체가 검출되어 항 HLA 항체에 의한 급성 항체매개 거부반응으로 생각하고, 혈장 교환과 IVIG 및 antithymoglobulin (Thymoglobulin, Genzyme, Cambridge, UK) 등의 치료 후 회복되었다.

(2) 증례 2: 환자는 조직학적으로 급성 항체 매개성 거부반응의 소견과 함께 PRA 2.5%로 증가되고 공여자 특이 항체가 검출되었으며, B세포 교차반응 양성 등 갑작된 양상 보여 역시 본 원의 프로토콜에 따라 치료하여 이식신 기능의 회복을 보여 현재까지 유지 중에 있다.

(3) 증례 3: 술 전 초기 항체역가가 1,024로 고위험군에 있던 환자로 본 원의 프로토콜에 따라 술 후 혈장 교환을 시행 중임에도 불구하고 신기능 저하 및 항체역가의 반발 현상이 나타나며, 신생검상 경계성 변화가 보여 혈장 교환 및 강력한 형질세포 억제 효과를 갖는 bortezomib (Velcade, Janssen, Titusville, NJ, USA) 1.3 mg/m²을 투여하고 회복되어 술 후 15개월째의 ABO 항체역가는 32로 비교적 높은 편이나 혈청 크레아티닌이 2.0으로 안정적인 신기능을 보이고 있다.

3) 그 외 조직학적 이상 소견

총 45명의 ABOi 신장이식 환자 중 4명의 환자에서 급성 거부반응의 소견을 보인 것 외에도 신생검 소견상 이상 소견을 보인 환자는 4명으로, 두 명의 환자에서 면역형광염색에서 C4d의 국소성 염색을 보였으나 특별한 치

료 없이 혈청 크레아티닌 수치의 회복이 보였고, 나머지 두 명의 환자 중 한 명에서 반복적인 급성 신우신염의 소견과 함께 주포자충 폐렴이 발생하는 등 여러 가지 합병증을 보여 현재는 tacrolimus를 제외한 모든 면역억제제의 복용을 중단한 상태로 마지막으로 추적한 혈청 크레아티닌 수치는 5.5 mg/dL이다. 마지막 한 환자는 초기 항체역가가 2,048로 높았던 환자로 신생검상 가벼운 정도의 신세뇨관 염증 소견 외의 이상 소견은 발견되지 않았으나 다른 원인을 찾지 못해 급성 거부반응을 배제할 수 없어 이에 준하여 치료한 결과 회복되어 현재까지 이식신의 정상 기능을 유지하고 있다.

4) 크레아티닌 및 IgG 및 IgM 항 ABO 혈액형 항체역가

자의적 투약 중단에 의한 이식신 기능 소실의 1예를 포함한 45명의 ABOi 신장이식 환자에서 술 후 2주의 평균 혈청 크레아티닌은 1.53 ± 1.48 mg/dL (범위, 0.5~8.4)이었고, 추적 관찰 기간 중간값인 20개월(범위, 2~59) 동안의 마지막 추적 결과는 평균 1.55 ± 1.27 mg/dL (범위, 0.9~8.6)였다.

추적관찰 기간 동안 모든 환자의 IgG 및 IgM 항 ABO 혈액형 항체역가의 순차적 변화는 다음과 같다(Fig. 2).

5) 생존율 및 감염 합병증 결과

2007년 2월 본 원에서 처음으로 ABOi 신장이식이 시행된 이래로 2012년 1월까지의 추적 관찰 기간 동안 환자 생존율은 100%였으며, 한 명의 환자에서 추적 관찰

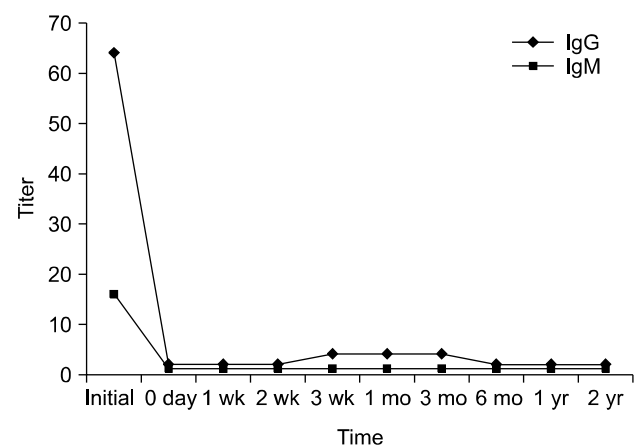


Fig. 2. Serial change of immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) antibody titer. Initial IgG/IgM antibody titer was 1:64/1:16, at the kidney transplantation (KT) was 1:2/1:1, and serial change of antibody titer after KT were 1:2/1:1 (1 week), 1:2/1:1 (2 weeks), 1:4/1:1 (3 weeks), 1:4/1:1 (1 month), 1:4/1:1 (3 month), 1:2/1:1 (6 month), 1:2/1:1 (1 year), and 1:2/1:1 (2 years).

중 자의로 2개월간의 약물 복용을 중단하여 신기능이 소실되어 이식신 생존율은 97.7%였고, 각 1예의 주폐포자충 폐렴과 백질뇌병증이 발생하였으나 면역억제제를 감량함으로써 회복되었고, 두 예를 제외한 나머지 예에서는 입원 치료를 요하는 감염은 발생하지 않았으며, 그 외 면역억제제에 의한 입원을 요하는 부작용은 발생하지 않았다.

6) Rituximab 감량에 따른 결과

2011년 3월부터 신장이식을 받은 12명의 환자에 대해 rituximab을 100 mg의 고정 용량으로 감량하여 전 처치를 시행하였는데, 급성 항체 매개성 거부반응에 대해서는 고용량군의 33명 중 3건(9.09%)이 발생하였으며, 저용량군에서는 발생하지 않았고, 감염 또한 고용량군에서 주폐포자충 폐렴과 백질뇌병증이 각각 1예 발생하여 총 2건(6.06%)의 입원을 요하는 감염이 발생하였으나 저용량군에서는 발생하지 않아 rituximab 감량에 따른 급성 항체 매개성 거부반응과 감염의 증가는 없었다.

고 찰

ABOi 신장이식은 이미 ABO 적합 신장이식에도 뒤지지 않을 정도의 환자 생존율 및 이식신 생존율을 보이고 있어 더 이상 생존율만으로 ABOi 신장이식의 성공 여부를 평가하는 것은 큰 의미가 없는 것으로 생각된다. 그러므로 최적화된 신장이식 프로토콜의 확립을 통해 질적 향상을 도모해야 한다. 저자들은 본원의 경험을 토대로 최적화된 신장이식을 위한 몇 가지 주제에 대해 아래와 같이 살펴보고자 한다.

1985년 Alexander 등(3)에 의한 보고에서 비장적출 여부에 따른 ABOi 신장이식의 결과 비장적출을 시행하지 않은 3예 모두에서 초 급성 거부반응을 보였으며 비장적출을 시행한 11예 중 1예에서만 급성 거부반응이 나타나 체액성 거부반응의 예방을 위해 모든 예에서 비장적출을 시행하는 것이 권장되었고, Tanabe 등(6)은 1989년부터 ABOi 신장이식을 시행하여 1995년까지 총 67명의 환자에서 ABOi 신장이식을 시행하였고 당시 모든 환자에서 비장적출을 시행해 환자 생존율에 있어 우수한 성적을 거두었으나 이식신 생존율에 대해서는 ABO 혈액형 적합 신장이식에 비해 낮았다고 보고하였다. 그러나 1992년 Nelson 등(7)에 따르면 A2 또는 B형의 공여자에서 이식을 받을 경우 수여자의 항 IgG 항체역가가 1:8 이하로 낮다면 비장적출이나 혈장 교환 등의 처치 없이 안전하고 성공적으로 신장이식을 시행할 수 있다고 보고

하여 비장적출 시행 여부에 따른 이식의 결과가 주목받게 되었다. 2000년 이후에는 현재에도 신장이식에서 면역억제 3제 요법으로 널리 쓰이는 FK와 MMF가 도입되면서 ABOi 신장이식의 이식신 생존율 또한 많은 향상을 보이게 되었고(2), 2003년 Tydén 등(5)이 기존의 비장적출 대신 rituximab을 도입하여 좋은 성적을 거두었다. 일본에서도 rituximab을 이용한 ABOi 신장이식에서 비장적출 없이 급성 거부반응을 현저하게 감소시켰고 술 후 감염의 빈도 역시 현저한 감소를 보이며 이식신 생존율에서도 좋은 성적을 거두었다(8). 본원에서도 2009년 13명의 말기 신부전 환자에서 비장적출을 하지 않은 ABOi 신장이식의 우수한 성적을 보고한 바(9) 있으며, 현재까지도 지속적으로 rituximab을 이용한 체액성 거부반응의 예방으로 좋은 성과를 보이고 있다.

한편, rituximab의 투여 시기 및 용량은 각 기관마다 차이는 있으나 스톡홀름에서는 이식 1개월 전에 투여하고 일본에서는 대개 이식 1주 전부터 투여한다. 국내의 일부 기관에서는 이식 2주 전에 rituximab을 투여할 경우 B세포가 형질세포로 분화될 때 CD19와 CD20과 같은 표면 단백질이 감소하여 rituximab에 대한 민감도의 감소가 나타날 것으로 생각되어, 투여 시기는 이식 1개월 전부터 할 것으로 권장하였고 본원에서도 이식 1개월 전부터 rituximab을 투여하였다.

Rituximab의 용량에 대해서는 Shirakawa 등(10)의 보고에 따르면 초기에는 림프종의 치료 용량인 375 mg/m²로 사용하였지만, 최근에는 100~200 mg의 저용량을 사용하였을 때도 이식신 기능의 차이는 없었다고 하였으며, 용량에 따른 CD20⁺ B세포 제거율을 평가하였을 때, 35 mg/m²의 용량에서도 CD20⁺ B세포가 거의 제거되었다고 보고되었다(11). 본원에서는 2008년 9월 이전에는 375 mg/m², 이후에는 187 mg/m²를 투여하였으며, 2011년 3월부터는 100 mg의 고정 용량으로 사용하였는데 3예의 항체 매개성 거부반응 모두 rituximab 감량 이전에 발생하였던 것으로 감량에 따른 항체 매개성 거부반응의 빈도 증가는 없었다.

최근에는 rituximab 투여에도 제거되지 않은 형질세포에 대해 강한 제거 효과가 있는 bortezomib을 결합하는 시도가 보고되는데(12), 본원에서는 술 전 초기 항체역가가 1,024로 높았던 ABOi 환자에서 rituximab 투여에도 술 후 지속적 역가 상승을 보이는 급성 항체 매개성 거부반응의 환자에서 bortezomib 1.3 mg/m²을 투여하여 신기능의 회복을 보였다. Bortezomib 외에도 항체 매개성 거부반응의 손상 과정에 관여하는 보체를 억제하는 효과가 있는 eculizumab 역시 최근 도입되기 시작한 약

제로 향후 이와 같은 단일 클론항체나 보체의 억제 등에 효과를 갖는 면역억제제의 ABOi 신장이식에서의 도입과 평가가 필요할 것으로 생각된다(13).

ABOi 신장이식에서 최적의 이식을 위해 고려해야 할 여러 가지 사항 중 가장 중요한 것은 역시 동종응집소의 제거이다. 그러므로 효율적인 동종응집소의 제거를 위한 혈장교환법에 대해 살펴보면, 유럽에서는 시험관을 이용한 면역흡착법(immunoabsorption)을 사용하고 있는데, 다른 항체에 대한 영향이 적고 동종응집소를 선택적으로 제거한다는 장점이 있지만, 고가라는 문제로 국내에는 보편 적용되지 않아 도입에 어려움이 있다(14). 일본에서는 double filtration plasmapheresis (DFPP)를 주로 사용하는데, 비교적 적은 혈장량을 제거하여 혈액동학적 변화를 최소화하면서 시행할 수 있다는 장점이 있다(8). 본원에서는 원심분리법인 연속적 성분채집기를 이용한 치료적 혈장 교환을 시행하여 간헐적 성분채집기에 비해 적은 체외 혈액량을 유지하도록 하여 상대적으로 혈액량이 적은 말기 신부전 환자에서 유리하도록 하였고, DFPP에서 사용되는 heparin이 코팅된 filter를 사용하지 않아도 되므로 혈소판 수치가 낮거나 혈액응고 부전으로 출혈성 경향이 있는 상황에서도 안전하게 사용할 수 있는 장점이 있지만, 동종응집소 외에 다른 항체를 비특이적으로 제거하기 때문에 감염에 위험이 높아질 수 있어, 이를 보완하기 위해 매 혈장 교환 시행 후에는 IVIG을 주사하였다(14).

효율적인 동종응집소의 제거를 위해서는 어떤 방식으로 동종응집소를 측정할 것인가를 고려해야 할 것이고, 세계적으로도 자주 논점이 되고 있는 목표로 하는 동종응집소의 역가를 정하는 것 역시 중요하다. Reinsmoen 등(15)의 보고에서 보고된 바와 같이 유럽에서는 1:4 이하를 목표로 하였고, Toki 등(16)의 보고에 따르면 일본에서는 1:32 또는 1:64를 목표로 할 때 급성 항체 매개성 거부반응이 더 높게 발생한 것을 근거로 현재는 1:16 이하를 목표로 하고 있다. 본원에서는 항체역가를 1:8 또는 그 이하를 목표로 하였으나 2011년 들어서는 초기 항체 역가가 높은 환자에서 이식 당일 항체역가가 1:16일 경우에도 이식을 시행하였다. 이렇듯 각 기관마다 항체역가의 목표치에는 차이가 있어 대량의 연구를 통해 항체역가에 따른 거부반응의 발생빈도와 목표역가에 도달하기 위한 대기 기간 동안의 환자에서 발생하는 여러 가지 문제점들에 대한 논의가 필요하고 그에 따라 최적화된 목표치를 정하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 목표치 설정에 앞서, 각 센터에서는 다양한 방법에 의한 동종응집소 측정이 시행되고 있고, 각 방법에 따른 정확한 동종

응집소 측정이 우선적으로 요구되는 바이다. 현재 가장 많이 사용되는 식염수법에 비해 겔 카드 방법은 측정자에 따른 오류가 적다는 장점이 있고 유세포분석법은 가장 우수한 검사법이지만, 고가라는 단점이 있다(12,17). 본원에서는 IgM 항 ABO 혈액형 항체에 대해서는 식염수법으로 측정하였고, 분자량이 보다 작은 IgG에 대해서는 간접 항글로블린 측정법인 겔 카드 방법으로 측정하였는데, 검사법에 따라 역가가 차이 나므로 각 검사법에 대한 참고치가 필요하며, 혈액형에 따라 또는 동종응집소에 따라 IgG와 IgM의 구성에 차이가 있으므로 검출하고자 하는 응집소의 주요 성상에 따라 적합한 검사법을 선택해야 하고 동일 검사법에 대한 각 센터간의 표준화 또한 고려해야 할 사항이다(18).

현재의 신장이식의 성과는 다양한 면역억제제의 개발에 힘입어 환자 및 이식신 생존율의 향상을 거두었으나, 간과하여서는 안 될 것이 바로 약제에 의한 부작용 면이다. 특히, 다수의 국가에서 이미 ABOi 신장이식의 장기 성과가 ABO 적합 신장이식과 유사한 것을 보고한 바, ABOi 신장이식에서도 더 이상 환자 및 이식신의 생존율만이 성공 여부를 가늠하는 전략일 수는 없게 되었다. 현재 널리 사용되고 있는 FK는 1980년대 도입된 cyclosporin A보다 이식신에 대한 면역 효과가 좀 더 높고 약동학적인 면에서 스테로이드 및 MMF의 용량 60~75% 정도로 줄일 수 있다는 장점이 있어, 특히, 성장장애나 Cushing 증후군 그리고 소화기계 불균형 등에 대한 부담감을 줄일 수 있어 소아 신장이식 환자에서 더 좋은 효과가 있다고 보고하는 등 현재에는 면역억제제의 3제 요법으로 그 사용 빈도가 증가하고 있다(19). 그러나 FK의 사용이 증가됨에 따라 림프구 증식증이 부작용으로 보고되었고(20), 그 외에도 신독성, 신경계 독성, 당뇨, 세균 감염 등의 부작용이 있는데, FK는 환자간의 약동학적 다양성이 클 뿐 아니라 약물의 용량과 체내 분포 농도의 일정한 상관관계가 없어 약물의 용량만으로는 개개인의 혈중 농도와 약물 독성을 예측할 수 없다는 단점이 있다. 즉, 세밀한 혈중 농도의 관찰이 요구된다는 것이다. 한 보고에 따르면 FK는 최저 농도가 약물 평균 분포 면적(area under the curve)과 상관관계는 있지만 상관계수가 0.7로 낮아 아주 밀접한 상관관계를 보이지 않기 때문에 최저 농도와 두 시간 후의 농도의 평균값을 내어 상관계수를 0.96까지 높이는 측정을 통해 임상적으로 활용할 수 있을 것으로 보고하였다(21). 본원에서는 HLA가 일치하거나 당뇨가 있거나 술 전 관상동맥 조영술을 시행한 이식환자 등에 대해서 FK의 혈중 농도를 기존 보다 50% 낮은 농도로 유지하였으며, MPD 또한 기존 용량의 70%

로 제한하여 되도록 부작용을 예방하도록 하였고, 총 45명의 ABOi 신장이식 환자 중 1예의 PCP와 1예의 백질뇌병증이 발생하였으나 모든 예에서 면역억제제 감량과 함께 회복되어 면역억제제에 의한 심각한 부작용은 발생하지 않았다.

또한, 근래 미국에서 시행되는 신장이식의 25% 정도에서 이식 후 퇴원 시 스테로이드를 사용하지 않으며, 스테로이드를 전혀 사용하지 않거나 잠시 사용하였다가 감량을 통해 중단하는 두 가지 방법이 사용되는데, 소아에서 daclizumab으로 면역억제를 시행한 후 FK 506, MMF를 사용하고 스테로이드를 사용하지 않은 방법으로 우수한 성적이 보고되는 등 면역억제제에 의한 부작용을 줄이기 위한 노력은 활발히 이루어지고 있다(22).

이렇듯 면역억제제에 의한 부작용은 신장이식 환자들로 하여금 또 다른 의미에서의 만성질환자가 되게도 하는 것이며, 이러한 부작용은 단순히 약물 용량에 따라 예견될 수 없는 것으로 반드시 적정 약물 농도의 측정 및 유지에 노력을 기울여 부작용을 최소화하여 환자의 순응도를 높임으로써 장기적 추적 관찰 및 약물 복용 등이 원활히 이루어지게 하고, 최적화된 감염 예방 프로토콜의 개발을 위해 부단히 노력을 기울여 더욱 향상된 장기적 성과뿐 아니라 환자의 질적 향상을 거두어야 할 것이다.

즉, ABOi 신장이식에서 최소한의 부작용으로 적절한 면역관용을 이루어 이식신 및 환자 생존율을 높이고 환자의 질적 향상을 위해서는 정확한 동종응집소의 측정과 효율적인 제거, 그리고 표준화된 rituximab의 용량 및 투여 시기의 결정과 더불어 신중한 면역억제제의 사용이 중요하다.

한편 신장이식의 성과에 대해서는, 현재 국내에서는 ABOi 신장이식에 대한 단기 성과에 대한 보고는 많으나 장기 성과는 보고된 예가 없어, 단기적 성과가 과연 장기적 성과를 얼마나 대변할 수 있을지에 대한 고찰이 필요할 것으로 생각된다. Tanabe 등(6)의 보고에 따르면 이식신의 장기적 생존 여부는 술 후 6개월 내의 급성 거부반응의 발생 여부에 달렸으며 이는 항 ABO 혈액형 항체의 부적합 정도와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되었다. 본원의 45명의 예 중 급성 거부반응을 보인 4명의 예는 모두 이식 1주 이내에 급성 거부반응을 보였는데, 증례의 수가 적다는 문제점이 있지만, 앞서 Tanabe 등(6)의 보고에 뒷받침이 될 만한 결과일 것이다. 그러므로 ABOi 신장이식의 장기 성과는 초기에 면밀한 감시가 필요할 것으로 생각된다.

결론

ABOi 신장이식은 다양한 면역억제제의 도입 및 효율적인 동종응집소의 제거 그리고 면역억제제 부작용에 대한 세밀한 감시와 치료, 예방 등을 통해 장벽으로만 여겨져 왔던 혈액형 부적합의 벽을 넘어서 ABO 적합 신장이식에도 뒤지지 않을 정도의 환자 생존율 및 이식신 생존율을 보이고 있다. 그러나 더는 환자 생존율과 이식신 생존율만으로는 ABOi 신장이식의 성공 여부를 가늠할 수 없는 것이 사실이고 최적화된 신장이식 프로토콜의 확립을 통해 면역억제 및 혈장 교환 등에 의한 부작용을 최소화하고 비용 절감 및 이식 환자의 삶의 질 향상에도 힘쓰도록 해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Annual report of the transplant [Internet]. Seoul: KONOS; 2011 [cited 2011 Dec 6]. Available from: <http://www.konos.go.kr/konosis/common/bizlogic.jsp>.
- 2) Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34:327-82.
- 3) Alexandre GP, Squifflet JP, Debruyere M, Latinne D, Moriau M, Ikabu N, et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal-transplantation. *Transplant Proc* 1985;17:138-43.
- 4) Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:682-92.
- 5) Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730-1.
- 6) 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.
- 7) Nelson PW, Helling TS, Shield CF, Beck M, Bryan CF. Current experience with renal transplantation across the ABO barrier. *Am J Surg* 1992;164:541-4.
- 8) Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, Tokumoto T. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol* 2009;162:61-74.
- 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.
- 10) 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* 2011;25: 878-84.
- 11) Toki D, Ishida H, Horita S, Setoguchi K, Yamaguchi Y, Tanabe K. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int* 2009;22:447-54.
- 12) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, Rike AH, Arend LJ, Mogilishetty G, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010;89:277-84.
- 13) Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:231-5.
- 14) Yang J. ABO incompatible kidney transplantation. *Korean J Nephrol* 2011;30:355-8.
- 15) Reinsmoen NL, Lai CH, Vo A, Cao K, Ong G, Naim M, et al. Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy. *Transplantation* 2008;86:820-5.
- 16) Toki D, Ishida H, Setoguchi K, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant* 2009;9:567-77.
- 17) Tanabe K. Interinstitutional variation in the measurement of anti-A/B antibodies: the Japanese ABO-Incompatible Transplantation Committee survey. *Transplantation* 2007; 84(12 Suppl):S13-6.
- 18) Kang MG, Lee SJ, Oh JS, Lim YA. Comparison of ABO isoagglutinin titers by different tube hemagglutination techniques. *Korean J Blood Transfus* 2009;20:227-34.
- 19) Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Gilboa N, Hopp L, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1994;8:193-200.
- 20) Cacciarelli TV, Green M, Jaffe R, Mazariegos GV, Jain A, Fung JJ, et al. Management of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation* 1998;66:1047-52.
- 21) Kim JS. Tacrolimus versus cyclosporine immunosuppression in pediatric renal transplantation: pharmacokinetic consideration. *Korean J Pediatr* 2005;48:476-80.
- 22) Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005;20: 418-26.