

신장이식에서 항체매개 거부반응의 병리학적 최신지견

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 병리과

최 영 진

Pathologic Updates on Antibody Mediated Rejection in Renal Transplantation

Yeong-Jin Choi, M.D., Ph.D.

Department of Hospital Pathology, Seoul St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Progress in the field of antibody mediated rejection (ABMR) in kidney transplantation has shown a rapid increase during the past two decades. New pathologic entities have emerged and replace old concepts and diagnostic terms. According to newly acknowledged facts discovered by clinicians, researchers, and pathologists all over the world, an updated classification, rather than Banff 07, is needed. In order to improve the diagnostic accuracy for ABMR in clinicians as well as pathologists, recognition and awareness of various conditions such as C4d-negative ABMR, subclinical ABMR, *de novo* donor specific antibody, microcirculation inflammation, isolated vascular lesion, antibody-mediated transplant arteriopathy, etc. are essentially important.

Key Words: Antibodies, Graft rejection, Complement C4d, Transplantation, Kidney

중심 단어: 항체, 거부반응, 보체요소 C4d, 이식, 신장

서 론

항체매개 거부반응(antibody mediated rejection, ABMR)은 항체에 의한 이식신장의 거부반응으로 체액성 거부반응, 혈관성 거부반응 등 다양한 이름으로 불려왔다. 신장이식의 초창기인 1960년대 말기에 기존에 생성된 항체에 의한 초급성(hyperacute) 거부반응이 보고되면서 항체에 의한 이식신장의 손상이 인지되었으나, 그 후 수세기 동안 항체매개 손상에 대해서는 더 이상 병리기전, 진단 및 치료에 있어서 진전이 없었다(1,2).

1991년 Feucht 등(3)에 의해 이식신장에서 C4d 침착이 보고된 이후, 많은 연구 결과들이 축적되면서 C4d 침착이 체액성 면역반응의 증거물로서 제공자 특이항체(donor specific antibody, DSA)의 존재와 연관되는 사실이 인식

되었고, 현재까지 ABMR의 병리진단에 중요한 진단표지자로 사용되고 있다(4-8). C4d 염색은 병리의사들이 쉽고 정확하게 ABMR을 진단할 수 있는 도구로 사용되었을 뿐 아니라, 이식사구체병증(transplant glomerulopathy, TG)을 포함하는 만성거부반응의 발생에도 ABMR이 관여한다는 사실을 밝히는데 큰 공헌을 하였다(1,8-11).

최근 20여 년간 ABMR에 대한 연구들이 빠르게 진행되면서 새로운 사실들이 밝혀지고 있으며 2011년 파리에서 열린 제 11차 Banff conference에서는 C4d-negative ABMR에 대한 인식과, 이식 후 생성되는 *de novo* DSA에 의한 급성 및 만성 이식신장 손상에 대해 많은 논의가 이루어졌고, 이들 학술모임의 결과가 정리되어 최근에 보고되었다(12,13).

본 론

지난 20여년간 신장의 급성 또는 만성 신장손상의 원인으로 ABMR에 대한 인식에 많은 변화가 이루어졌다(3,8,9,12,14-17). 이는 이식신장 조직 진단의 국제적인 분류체계에 대한 필요성이 요구되면서 Solez 등 신장병

책임저자 : 최영진, 서울시 서초구 반포동 505
서울성모병원 병리과, 137-701
Tel: 02-2258-1616, Fax: 02-2258-1627
E-mail: mdyjchoi@catholic.ac.kr

접수일 : 2013년 6월 10일, 심사일 : 2013년 6월 14일
게재승인일 : 2013년 6월 14일

리 의사들을 중심으로 1991년부터 현재까지 22년 동안 11번에 걸친 ‘Banff conference’의 논의를 바탕으로 제시된 ‘Banff classification’이 이식신장 조직진단의 국제적인 분류로서 지대한 역할을 했다고 생각된다(2,18-20). 국제적 합의하에 병리진단의 기준을 동일하게 적용함으로써, 신장이식 분야 연구결과와 국제적인 소통을 가속화시키는 계기가 되었다고 생각된다.

1993년 처음 제시된 Banff 분류(18) 이전의 이식신장의 병리진단 분류는 매우 간단하였는데, 초급성, 급성, 만성 거부반응으로 진단하였다. 특히 급성 및 만성 거부반응은 주로 염증세포 침윤의 위치에 따라 분류하여, 간질에서 관찰되면 세포성(cellular), 혈관 내에 침윤한 경우는 혈관성(vascular) 거부반응으로 분류하였다. 즉, 이는 현재의 관점에서 보자면 초급성 거부반응을 제외하고는 모두 T-세포 매개 거부반응(T-cell mediated rejection, TCMR)에 대한 진단 분류이며, 당시에는 초급성의 임상상이 아닌 ABMR의 존재자체가 인식되지 못하였고 진단적 근거도 없었음을 알 수 있다. 현재 초급성 거부반응은 급성 ABMR의 가장 심한 형태로 이해되고 있다.

1990년 이후 Halloran 등(21,22)의 병리의사들은 DSA 양성인 환자의 이식신장 조직 소견이 TCMR의 조직 소견과는 매우 다른 것을 발견하였다. 즉, 사구체 모세혈관이나 세뇨관주위 모세혈관(peritubular capillary, PTC)과 같은 미세혈관 내에 다핵구, 단핵구 등의 염증세포 침윤 및 내피세포 손상이 동반되는 미세혈관염증(microcirculation inflammation, MI)과, 심한 경우에는 소동맥 및 세동맥의 섬유소양 괴사(fibrinoid necrosis)가 관찰됨을 보고하였다. 그런데 흥미롭게도 이런 MI소견은 C4d 양성인 경우 흔히 관찰되지만 C4d 음성인 경우에도 관찰됨이 보고되면서, C4d의 존재유무와 상관없이 ABMR의 특징적인 조직손상의 형태적 소견으로 MI가 인식되고 있다(15,16,23,24). 이 연구 결과를 계기로 C4d-음성 ABMR에 대한 논의가 가속화되면서 추가적인 연구들이 보고되었고 2011년 Banff 모임에서 그 존재를 인정하게 되었다(12).

또한 최근 Banff working group(1)이 제시하는 ‘Isolated vascular lesions’에 대한 연구 결과에 따르면 상당한 간질 염증을 동반하지 않는 동맥내막염(Intimal arteritis without significant tubulointerstitial inflammation)의 소견은 TCMR 뿐 아니라 ABMR 및 기타 신장손상에 의해서도 유발될 수 있다고 보고하였다(12,25,26). 이는 현재까지 Banff 07 분류에서 혈관내막염은 TCMR의 소견으로 분류하였기에 이 소견을 ABMR의 진단 기준에 포함시키는 것은 병리진단 기준을 바꾸어야 하는 것을 의미하며 이러한 연구 결과들의 축적(12,26,27)을 통해 Banff 분류도 지속

적으로 보완되어 가리라 생각된다.

1) Banff 분류에 따른 이식신장 진단 기준의 변화

현재 이식신장 조직의 병리진단에는 Banff 분류가 가장 널리 사용되고 있다. Banff 분류는 이식신장 조직진단의 국제적인 분류체계에 대한 필요성이 요구되면서 Solez 등 신장병리 의사들을 중심으로 1991년 캐나다 Banff에서 열린 제1차 Banff Conference를 바탕으로 ‘Banff 93 분류’(18)가 제시되어 처음으로 체계적인 국제적 조직진단 분류의 기본 틀이 만들어졌으며, 이는 ‘Banff 97 분류’로 보완되었다(19). 그 후 C4d 염색이 체액성 거부반응의 진단에 유용함이 알려지면서 2003년 ‘Banff 03 Report’에서는 ABMR의 조직학적 분류가 한층 세분화되었다(5). 또한 2005년 ‘Banff 05 Report’에서는 chronic allograft nephropathy (CAN)가 없어지고, chronic active ABMR 및 chronic active TCMR이 추가되었다(28). 2007년 ‘Banff 07 분류’에서는 활동성 거부반응의 소견이 없는 C4d 침착이 진단분류에 추가되었고, C4d 점수 및 PTC 등급이 분류 기준에 추가되었다(20).

현재까지 지속적인 Banff 분류의 보완에도 불구하고 해결되지 않은 문제들이 제기되고 있어, 2011년 6월 Paris에서 개최된 제11차 Banff Conference에서는 ABMR에 대한 새로운 제안과 논의가 있었으며(12), 특히 ‘C4d-negative ABMR’에 대한 진단적 근거들이 제시되었고 임상정보들과의 상관관계가 밝혀지면서 병리의사들 사이에 개념이 인지되고 있다(12,16,17,26). 현재까지 공식적으로 Banff 07 분류는 변화되지 않았으나, 병리진단의 consensus 도출을 위해 병리의사들을 주축으로 다양한 Banff working groups이 다기관 연구를 진행 중에 있다(1,29).

2) C4d 침착의 병리학적 의미 및 DSA와의 상관관계

C4d는 외부항원이나 자가항원에 대한 IgG, IgM 항체나, 죽은 세포, 미생물 등에 대한 C-reactive protein에 의해 활성화되는 전통적인 보체 경로와 Lectin 경로에 의해 활성화되어 C4→C4b→C4d로 분해되며 C4d는 주변 조직과 공유결합을 하게 된다(3,6,7,14,30).

C4d 침착은 항체의존성 또는 비의존성 경로에 의해 활성화되는 것으로 알려져 있으며, 이식신장에서 PTC에 특이적으로 관찰되며 침착은 보통 1~3주 정도 지속되는 것으로 보고된다(31). C4d의 침착은 항체반응이 있었다는 흔적으로 간주되나, 예외적으로 루프스신염이나 항사구체기저막 신염에서도 보고된다(7). 초기 보고에서는 ABMR뿐 아니라 TCMR, 만성경화성 거부반응, 기타 calcineurin inhibitor (CNI) 신독성 및 조직소견상 정상으로

보이는 경우에도 보고되었다(4,7,9).

C4d 침착은 혈청 내 DSA의 존재와 밀접한 관계를 보이나(6,9,13,25) 완벽한 일치율을 보이지는 않아서, C4d-양성 환자의 90%에서 MHC 1형 및 2형에 대한 DSA-양성 소견이 관찰된다. 나머지 10% 정도에서는 DSA-음성이 보고되는데 이는 DSA 검출 방법상의 문제, 낮은 항체 역가, 또는 non-MHC 항체 등이 원인일 것으로 생각된다. 또한 혈청 DSA-양성인데 이식신장에서 C4d-음성인 경우는 보체활성화를 유발하지 않는 항체일 가능성이 의심되고 있다(7).

Mauiyyedi 등(25)의 보고에 따르면 C4d 양성이 DSA 존재 가능성에 대한 예측도는 민감도 및 특이도가 95% 및 96%로 보고된다. Loupy 등(15)에 의한 최근 연구결과에 따르면 C4d 침착 정도 및 DSA 농도는 체내에서 항상 일정하지 않고 시간에 따라 변화한다는 사실이 밝혀져 ABMR의 병태생리 기전을 이해하는데 중요한 자료로 인용되고 있다. 이 연구는 DSA-양성으로 검출된 신장이식 환자를 대상으로 이식 후 3개월 및 1년째에 각각 신장조직 검사를 시행하였다. 연구결과에 따르면 C4d 침착은 54%의 환자에서 변화된 소견을 보였는데 3개월 대비 1년에 수치가 증가된 경우가 40%, 감소된 경우가 14%이었다. 많은 환자에서 이식 후 1년에 조직 내 C4d 침착이 1~3점 증가되는 소견을 보였다. 또한 DSA양성 환자에서 C4d 침착은 1형 DSA 농도와는 무관한 반면, 2형 DSA 농도와는 상관관계를 보였다. 즉 C4d 침착이 많아질수록 2형 DSA 농도가 증가되었는데 이는 이식 후 3개월 및 1년째 모두 유사하였다.

C4d 양성률의 빈도는 보고자마다 차이가 있으나 일반적으로 신장이식 환자의 5~8%에서 보고되며, 급성거부 반응 의진하에 신생검을 한 경우에는 17~37%까지 다양하게 보고되고 있다(3,6,7,25). BIFQUIT (Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation) 연구결과에 의하면 C4d에 대한 면역염색은 검사자간 및 검사실간에 중등도 이상의 재현성을 보이는 것으로 조사되었다(12,29).

이식신장에서 C4d 염색은 동결조직이나 파라핀조직 모두에서 조직면역염색을 통해 간단히 시행할 수 있으므로 ABMR의 병리적 진단을 내리는데 최근까지 가장 중요한 표지자로 사용되어 왔다. 현재 사용하고 있는 Banff 07 분류에서는 ABMR을 확진하기 위해서는 급성 또는 만성 조직손상의 형태변화가 있으면서, C4d 및 DSA가 모두 양성이어야 하는데, 만약 C4d 또는 DSA 중 하나만 양성일 경우 'suspicious for ABMR'로 의진할 것을 권유하고 있다(20). 그러므로 이식신장 조직검사 시 ABMR을 확진하기 위해서는 혈청 DSA검사가 필수적이나 아직까

지 국내 현실상 시행되지 못하는 경우가 많고, 검사가 시행된 경우라도 병리진단을 내는 시점에서 검사결과가 나오지 않은 경우도 흔하므로 ABMR의 진단은 DSA의 결과보다 C4d 염색결과에 거의 의존해왔다고 생각된다. 현실적으로 현재의 Banff 분류에 의하면 ABMR은 대부분 확진이 아닌 의진을 할 수 밖에 없는 상황이다. 또한 최근 인지되고 있는 C4d-negative ABMR은 C4d 침착이 관찰되지 않으므로 ABMR의 병리진단에 혼동을 초래할 수 있어 이를 극복할 수 있는 명확한 임상적 및 병리적 진단기준이 필요하다. TCMR의 진단분류처럼 임상적 또는 면역학적 소견과 상관없이 조직의 형태적 소견만으로 ABMR의 진단이 가능할 수 있다면 가장 이상적인 것으로 생각된다.

3) ABO-부적합 이식 및 고도감작 환자에서 C4d 침착의 의미

최근 다양한 탈감작 요법의 사용으로 ABO-부적합 이식 및 고도감작 환자에서의 이식이 증가되면서 C4d 침착이 반드시 ABMR과 연관되지 않음이 밝혀지고 있다(7,8,32,33). 연구 결과에 따르면 계획생검(protocol biopsy) 시행 시 ABO-부적합 이식신장의 70~80%에서 C4d 침착이 관찰되나, 이중 급성 ABMR의 소견을 보이는 경우는 4~12% 정도이다(7). 또한 ABO-적합 이식신장의 2~26%에서도 조직손상 없이 C4d 침착이 보고되고 있다(32).

C4d 양성 환자의 90%에서는 DSA가 양성이나 10%에서는 음성인데, 그 이유로는 특수항체이거나, 항체역가가 낮거나, 검출의 방법상의 문제일 가능성이 의심된다. 고로 DSA 양성/C4d 음성인 경우는 보체비활성(non-complement fixing) 항체가 의심되며, DSA 음성/C4d 양성인 경우에는 non-MHC (major histocompatibility) 항체가 의심된다(7,17).

최근 Fidler 등은 이식 전 DSA 존재 유무가 ABMR, 신장기능이상 및 환자 생존율과 연관된다는 보고를 하였다. HLA 항체음성군(193명)과 HLA 항체양성-non DSA군(28명), HLA 항체양성-DSA 군(37명)을 비교하였을 때, ABMR 발생률은 6%, 4%, 30%로 유의한 차이를 보였다. 특히 HLA 항체양성군이 음성군에 비해 수용자가 여자이고, 재이식을 한 경우가 많았고, 이식신장 소실도 높은 빈도로 관찰되었다.

4) ABMR 진단의 표지자로서 C4d의 한계

현재 사용중인 Banff 07 분류에서는 면역형광검사에서 C4d 염색이 미만성인 경우만 양성으로 판독하고, 초점성인 경우는 음성으로 규정하고 있다(1,20). 그러나 최근 C4d 침착이 미만성인 경우 보다는 약하지만 초점성인 경우도 DSA나 MI와 연관됨이 보고되므로(15) 'C4d-neg-

ative'에 대한 명확한 기준을 정하는 것이 매우 중요하리라 생각된다.

C4d 염색의 검출 민감도에도 문제가 제기되는데, 이는 신선동결조직을 사용하는지 또는 파라핀포매조직을 사용하는지에 따라 결과가 달라진다. 또한 C4d 항체의 역가도 체내에서 계속 변화되며, 보체비활성 항체에 의한 경우 음성의 결과를 보일 수 있고, 만성 섬유화가 심하게 진행된 경우 모세혈관의 소실로 검출할 수 없는 등 다양한 상황에 따라 검사 결과가 영향을 받기 때문이다(7). AB0-부적합 이식이나 eculizumab으로 치료받는 환자에서 MI이나 이식신장 기능 장애 없이 C4d가 침착된다는 보고도 있으므로 예외적인 사례들에 대한 추가 연구들이 요구된다(2).

5) ABMR에서 관찰되는 이식신장 손상: 보체매개 미세혈관 손상

최근 사구체 모세혈관이나 PTC와 같은 미세혈관 내에 다핵구, 단핵구 등의 염증세포 침윤 및 내피세포의 손상을 보이는 미세혈관염증(microcirculation inflammation, MI)이 DSA가 양성인 이식신장 조직에서 특징적으로 관찰됨이 보고되었다(8,15,16,34).

미세혈관 염증은 이식신장 진단의 경험이 적거나, 현미경 소견을 자세히 관찰하지 않는 경우 간과하기 쉬운 소견으로 사구체염(glomerulitis, g)과 세뇨관주위 모세혈관염(peritubular capillaritis, ptc)을 확인하기 위해서는 H&E 염색보다는 PAS 염색이나 Jones silver 염색이 관찰하기에 좋으며, 간질에 염증이 심하여 ptc의 존재 유무를 확인하기 어려운 경우에는 CD34 면역염색으로 모세혈관을 염색하여 관찰할 수도 있다. 만성적인 병변에서 간질 섬유화가 심한 경우에는 ptc가 감소되거나 소실되어 잘 관찰되지 않으므로 간과될 수도 있다(7).

2011년 Loupy 등(15)은 DSA-양성으로 검출된 80명의 신장이식 환자에서 이식 후 3개월 및 1년째에 두 번씩 총 157예에서 계획생검에 따른 신장조직검사를 시행하였다. 이들에서 C4d 양성은 90명(57.3%)이었고, C4d 음성은 67명(42.6%)으로 관찰되었다. C4d 양성 환자에서 MI 소견은 93.3%에서 관찰되었는데, 놀랍게도 C4d 음성 환자에서도 MI 소견이 55.2%로 높게 관찰되어, C4d 침착 여부에 상관없이 DSA 양성 환자의 77.0%에서 이식신장에 MI 소견이 관찰됨을 보고하였다. 이 연구에서 C4d 침착은 췌장성 또는 미만성에 상관없이 MI 정도가 심할수록 높은 빈도로 관찰되었고, 이는 두 기간 모두 유사하였다. 특히 이식 후 3개월째 이식신장 조직의 소견으로 1년째 만성 ABMR의 발생 가능성을 예측해본 결과, C4d 침

착 및 MI 소견이 모두 있는 환자군이 모두 음성인 환자군에 비해 2배 이상 만성 ABMR의 발생가능성이 높았다. 또한 C4d의 존재 유무에 상관없이 MI의 존재가 만성 ABMR 발생, 사구체여과율 감소, 세뇨관위축/간질섬유화 및 TG와 유의한 연관관계가 있음을 보고하였다.

6) 만성 ABMR에서 관찰되는 이식신장 손상

만성 ABMR의 진단적 병리소견은 사구체기저막(glomerular basement membrane, GBM) 증복, PTC-BM 다중화, 세뇨관위축/간질섬유화 및 이식혈관병증(transplant arteriopathy, TAP)이다(1,9,10,35). 만성거부반응에서 C4d 양성도는 TG나 TAP 양성환자가 음성 환자에 비해 높은 것으로 보고되는데, 양성환자에서 평균 49% (0~100%), 음성환자에서 평균 16% (0~22%)로 보고된다. 그러므로 TG나 TAP가 관찰되는 경우 만성 ABMR의 가능성을 고려해봐야 한다.

GBM 증복소견은 만성적인 사구체 손상을 의미하며 TG의 특징적 소견인데, 이는 ABMR, TCMR, CNI 신독성, TMA (thrombotic microangiopathy) 등 다양한 원인에 의해 발생될 수 있으므로 C4d 침착여부, DSA 양성여부 등 임상 및 병리 소견에 따른 감별이 필요하다(8,10,11,36). Banff Working Group에 따르면 TG에 대한 병리의사간 재현성은 수용할 만한(acceptable) 것으로 보고하고 있다(12).

정상신장에서 전자현미경으로 PTC를 관찰하게 되면 1층의 얇은 기저막으로 둘러싸여 있으나 만성 ABMR에서는 PTC 기저막이 여러 겹으로 다층화되고 두꺼워지는 것으로 보고되었다. PTC-BM 다중화 소견은 처음에는 만성 ABMR에만 특이하게 관찰되는 소견으로 보고되었으나, 실제 이식신장이 아닌 경우에도 보고되었고, 현재는 어떤 원인에 의해서든 혈관내피세포의 손상이 있는 경우에는 관찰될 수 있는 소견으로 인식되고 있다. 특히 신장이식 환자에서 C4d 양성이거나 DSA 양성인 ABMR의 경우에는 PTC 기저막의 다층화 소견이 5층 이상으로 관찰되는 것으로 보고된다(8,37-39).

이식신장 조직 진단 시 전자현미경 소견은 그동안 그리 중요하게 생각되지 않았고, 사구체 신염의 재발이나 발생을 진단하는 데에 주로 사용되었다. 그러나 만성 ABMR의 진단에 PTC-BM 다중화 소견이 보고되면서 이에 대한 전자현미경적 연구들이 보고되고 있다. 특히 ABMR의 초기 변화를 감지하는데 전자현미경 소견이 많은 도움을 주는 것으로 보고된다(10,37). C4d 음성 MI의 소견을 보이는 환자와 C4d 양성 ABMR 환자군 모두에서 동일한 전자현미경 소견이 관찰되었는데 내피세포 부종, 내

피하부위확장, GBM 중층화, PTC 중층화 소견 등이었다. ABMR의 초기 변화를 감지하고 만성변화를 발견하는데 전자현미경 검사가 매우 중요한 역할을 하므로 이식신장의 정확한 진단을 위해서는 반드시 광학현미경 및 면역현미경 검사와 함께 전자현미경 검사를 적극적으로 시행하는 것이 바람직하다.

세뇨관위축/간질섬유화는 만성적 염증에 의해 유발되는 신장의 공통 경로로서 흔히 관찰되며, 만성 ABMR에서도 관찰된다(8,9,35).

TAP은 이식신장에서 관찰되는 동맥 혈관의 만성적 손상으로, 동맥 내막섬유화(arterial intimal fibrosis)가 관찰되나 탄력섬유증(elastosis)이 없는 매우 암전한 형태의 동맥경화로 관찰된다(8,12,40). 흔히 고혈압인 경우는 내막섬유화가 탄력섬유증과 함께 관찰되므로 감별이 가능하다. TAP 소견이 DSA 양성인 환자에서 음성인 환자보다 더 빨리 발생한다는 보고는 이러한 동맥의 변화가 ABMR과 연관되어 있음을 시사하며, 상당수의 동맥에서 관찰되는 병변이 항체매개성 동맥경화일 가능성을 제시한다.

7) C4d 음성 항체매개거부반응(C4d-negative ABMR)

C4 음성 ABMR은 이식신장 조직에서 C4d 음성이면서 MI 양성이고, DSA 양성인 경우로 정의되고 있다(12,17). C4d 음성 ABMR은 이식 초기 및 말기 모두에서 발생 가능하고, 임상적 소견은 있을 수도(clinical) 또는 없을 수도 있으며(subclinical), C4d 양성 ABMR에 비해서는 미약하나 이 경우에도 TG를 포함하는 만성 조직손상을 초래할 수 있다(33,41,42). C4d 음성 ABMR은 보체에 의존하지 않는 기전이며, 동종항체 자체가 NK 세포와의 상호작용에 의해 내피세포 손상을 유발한다고 보고된다(12,42,43).

MI는 신장의 미세혈관에 발생하는 염증을 모두 합산한 새로운 개념으로 glomerulitis (g)와 peritubular capillaritis (ptc)를 포함하므로 'g+ptc'로 표시할 수 있다. Banff working group에 따르면 'g'에 대한 병리의사간 재현성은 약한 것으로 보고되는데, 이를 면역염색을 통해 확인해보면 광학현미경으로 보는 것보다 더 흔하며 빈도도 높은 것으로 보고된다(12,34). 사구체염은 ABMR 및 DSA와 연관된 병변으로 인지되나, TCMR, 사구체신염에서도 관찰되며, ptc도 ABMR 및 DSA 연관 병변이나 가끔 TCMR, 급성세뇨관괴사에서도 관찰된다. 사구체염은 아마도 ABMR의 초기 병변으로 가역적이며, 구성세포에 따라 ABMR과 TCMR을 구별할 수 있다고 보고된다(23,34).

C4d 침착의 유무와 상관없이 ABMR이 존재한다는 개념

을 확인하기 위하여 Sis 등(16)은 혈청 DSA 양성 환자군과 DSA 음성 환자군을 대상으로 이식신장에서 관찰되는 MI, 즉 g 및 ptc의 임상적 의미를 확인하는 연구를 시행하였다. DSA 음성군은 양성군에 비해 각각 g0 (73% vs. 27%), g1 (29% vs. 71%), g2 (39% vs. 61%), g3 (33% vs. 67%)이었고, ptc0 (78% vs. 22%), ptc1 (45% vs. 55%), ptc2 (20% vs. 80%), ptc3 (10% vs. 90%)로 관찰되어 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 즉 $g \geq 1$ 이거나 $ptc \geq 1$ 인 경우 DSA 양성 빈도가 높으며, g에서는 관찰되지 않았으나 ptc는 점수가 높아질수록 DSA 양성 빈도가 증가함을 확인하였다. 또한 MI (g+ptc) 점수로 비교해 보았을 때도 동일하게 DSA 음성군이 양성군에 비해 각각 MI=0 (80% vs. 20%), MI=1 (47% vs. 53%), MI=2 (40% vs. 60%), MI=3 (31% vs. 69%), MI=4 (12% vs. 88%), MI=5 (11% vs. 89%)로 MI 점수에서도 두 군간에 유의한 차이가 관찰되었다. 즉 DSA 양성군에서 $MI \geq 1$ 로 관찰되는 빈도가 높으며, MI 점수가 높아질수록 DSA 양성 빈도도 증가함이 확인하였다. 이런 결과를 바탕으로 이들은 이식신장 생검 시 조직에서 관찰되는 MI 존재유무, 이식 후 기간 및 C4d 침착 여부를 모두 감안하여 분석해 본 결과, C4d 단독으로 판단했을 때보다 DSA 양성 예측률의 정확도가 73%에서 80%로 높아지는 것을 보고하였다(16). 또한 g, ptc 및 MI 점수에 따른 이식신장 생존율을 비교했을 때 $g \geq 1$, $ptc \geq 2$, $g+ptc \geq 1$ 인 경우가 각각 $g=0$, $ptc=0$, $g+ptc=0$ 인 경우보다 이식신장 생존율이 유의하게 낮은 것을 확인하였다. 또한 MI에 관여하는 염증세포를 면역염색으로 확인하였는데, C4d 양성 ABMR, C4d 음성 ABMR 및 TCMR 간에 차이가 관찰되었다. CD20 양성 세포는 세군 간 차이가 없던 반면, CD3는 $g \geq 1$ 인 경우에 유의하게 높았고, TCMR과 C4d 양성 ABMR에서 주로 관찰되었다. CD68 및 CD56은 $g \geq 1$ 인 경우에 유의하게 높았고, 주로 ABMR에 관찰되었는데 C4d 양성인 경우 빈도가 높았다. 이들은 C4d 침착 유무에 상관없이 DSA 양성이며 $MI \geq 1$ 소견은 ABMR의 중요한 진단기준이며 이식후기 생검 시 DSA 예측 및 이식신장 생존예측에 유용하게 사용할 수 있으므로 Banff 분류에 추가되어야 한다고 주장하였다(16).

2010 AJT 보고에 따르면 DSA 양성 및 DSA 음성 환자군에서 얻은 이식신장 조직에서 RNA를 추출하여 분석해 본 결과, 132개의 상이한 발현을 보이는 전사체가 발견되었는데 이들은 모두 class II DSA와 연관된 것으로 DSA selective transcripts (DSASTs)로 명명하였다(43). 이들의 연구결과 ABMR에서는 TCMR에 비해 CD56 양성 및 CD68 양성 세포들이 PTC 내에 증가함이 관찰되었는데, 이는

NK 세포 및 대식세포가 ABMR에서 내피세포 손상에 관여한다는 것을 의미하며 Papadimitriou 등(23)도 ABMR에서 이들 세포들을 확인하였다.

결론

신장이식이 시작된 1950년대 이후 현재까지 이식신장에 대한 병리진단도 새로운 지식의 축적과 함께 변천되어왔으며, 앞으로는 최신기술의 발달에 의해 축적되는 방대한 지식에 의해 병리진단도 개인 맞춤형학과 보조를 맞추며 변화해가리라 예상된다. 고로 병리진단의 정확도를 높이기 위해서는 이식신장에서 관찰되는 조직학적 소견을 환자의 임상증상 및 원인과 함께 철저히 연구 분석하고, 국제적인 협업 및 교류가 적극적으로 시행됨으로써 가능해지리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10:464-71.
- 2) Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int* 2013;83:201-6.
- 3) Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Nattermann U, Brockmeyer C, et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol* 1991;86:464-70.
- 4) Feucht HE, Mihatsch MJ. Diagnostic value of C4d in renal biopsies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:592-8.
- 5) 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.
- 6) Nicleleit 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.
- 7) Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nicleleit V, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int* 2012;81:628-39.
- 8) Cornell LD. Renal allograft pathology in the sensitized patient. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:327-36.
- 9) Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:574-82.
- 10) Husain S, Sis B. Advances in the Understanding of Transplant Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* [in press 2013 Jan 23].
- 11) Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c1-7; discussion c.
- 12) Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2012;12:563-70.
- 13) Mehra NK, Siddiqui J, Baranwal A, Goswami S, Kaur G. Clinical relevance of antibody development in renal transplantation. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1283:30-42.
- 14) Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2208-14.
- 15) Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011;11:56-65.
- 16) Sis B, Jhangri GS, Riopel J, Chang J, de Freitas DG, Hidalgo L, et al. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant* 2012;12:1168-79.
- 17) Haas M. Pathology of C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:319-26.
- 18) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411-22.
- 19) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
- 20) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60.
- 21) Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation* 1990;49:85-91.
- 22) Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992;53:550-5.
- 23) Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R, Ramos E, Nogueira J, Sailey C, et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after the first year: cell types and relationship with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation* 2010;90:1478-85.

- 24) Khan MA, Nicolls MR. Complement-mediated micro-vascular injury leads to chronic rejection. *Adv Exp Med Biol* 2013;735:233-46.
- 25) Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:779-87.
- 26) Haas M. Pathologic features of antibody-mediated rejection in renal allografts: an expanding spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:264-71.
- 27) Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 2013;381:313-9.
- 28) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007;7:518-26.
- 29) Mengel M, Chan S, Climenhaga J, Kushner YB, Regele H, Colvin RB, et al. Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation (BIFQUIT): reproducibility of C4d immunohistochemistry in kidney allografts. *Am J Transplant* 2013;13:1235-45.
- 30) Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res* 2011;343:227-35.
- 31) Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:670-8.
- 32) Haas M. The significance of C4d staining with minimal histologic abnormalities. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:21-7.
- 33) Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Inaguma D, Hiramitsu T, Yamamoto T, et al. Significance of C4d deposition in antibody-mediated rejection. *Clin Transplant* 2012;26 Suppl 24:43-8.
- 34) de Kort H, Willicombe M, Brookes P, Dominy KM, Santos-Nunez E, Galliford JW, et al. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with de novo donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2013;13:485-92.
- 35) Sis B, Campbell PM, Mueller T, Hunter C, Cockfield SM, Cruz J, et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007;7:1743-52.
- 36) Lim BJ, Joo DJ, Kim YS, Jeong HJ. Accompanying renal injuries did not impact graft survival in patients with transplant glomerulopathy. *Transplant Proc* 2012;44:616-8.
- 37) Haas M, Mirocha J. Early ultrastructural changes in renal allografts: correlation with antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2011;11:2123-31.
- 38) Boonyapreddee M, Moore J. Electron microscopy in determining the etiology of kidney allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2012;44:2992-6.
- 39) Liapis G, Singh HK, Derebail VK, Gasim AM, Kozlowski T, Nickleit V. Diagnostic significance of peritubular capillary basement membrane multilaminations in kidney allografts: old concepts revisited. *Transplantation* 2012;94:620-9.
- 40) Hill GS, Nochy D, Loupy A. Accelerated arteriosclerosis: a form of transplant arteriopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:11-5.
- 41) Lerut E, Naesens M, Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Van Damme B. Subclinical peritubular capillaritis at 3 months is associated with chronic rejection at 1 year. *Transplantation* 2007;83:1416-22.
- 42) Sis B. Endothelial molecules decipher the mechanisms and functional pathways in antibody-mediated rejection. *Hum Immunol* 2012;73:1218-25.
- 43) Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, Campbell PM, Mengel M, Einecke G, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2010;10:1812-22.