

혈액형 불일치 신장이식에서 현재 논점들

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김예니 · 정병하 · 양철우

Current Issues in ABO-Incompatible Kidney Transplantation

Yaeni Kim, M.D., Byung Ha Chung, M.D. and Chul Woo Yang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Organ shortage is a critical issue in Korea as well as in other countries. In Korea, in 2013, the number of end-stage renal disease patients on the waiting list was 14,600; however, only 1,759 patients received transplantation during 2013. Recent advances in immunosuppression and antibody removal protocols have made ABO-incompatible kidney transplantation (ABO IKT) feasible, and have increased the opportunities for patients to undergo transplantation, especially for patients who do not have an ABO-compatible donor. The first ABO IKT was reported in 1955, but was unsuccessful due to the absence of an effective preparation protocol for antibody removal. In the 1980s, Alexandre used a protocol for removal of anti-ABO antibodies for the first time; however, the outcome was still inferior to that of ABO-compatible KT. Since 2000, with the advancement of immunosuppression and plasmapheresis, the outcome of ABO IKT has shown significant improvement and is now comparable to that of ABO-compatible KT. However, there are still several undetermined issues in ABO IKT. For example, issues regarding anti-ABO antibody titer, pretransplant desensitization method, immune suppressant regimen, and the role of C4d have still not been established. In this article, we reviewed the current status and protocol of ABO IKT and addressed to the undetermined issues in this field.

Key Words: ABO blood-group system, Antibodies, Kidney transplantation, Plasmapheresis, Rituximab

중심 단어: 혈액형 불일치, 항체 역가, 신장이식, 혈장분리교환술, 리툭시맙

서론

전 세계적으로 말기 신장질환자의 수는 지속적으로 증가하고 있으나, 제공자의 부족으로 인하여 많은 환자들이 신장이식의 기회를 부여 받지 못하고 있다. 우리나라 역시 신장 제공자의 수급이 수혜 받을 환자의 증가에 미치지 못하고 있어, 2013년 12월 현재 신장이식 대기자의 수는 14,600명에 이르고 있다(1,2). 이를 극복하기 위한 방법의 하나로 혈액형 불일치 신장이식이 오래 전부터 제시되었고, 일본, 미국, 스웨덴을 중심으로 주로 2000년대 초반부터 활성화되었다. 이식 후 임상 경과 역시 혈액형 일치 신장이식과 비교하여 손색이 없어 혈액형이 일

치하는 제공자가 없어 이식을 시행 받지 못했던 말기 신장질환자들에게 이식의 기회를 부여할 수 있는 중요한 방법으로 자리잡았다(3-10). 혈액형 불일치 이식에 이용되는 프로토콜은 기관에 따라 기본적인 틀에서는 비슷하나, 세부적인 기준에서 상이한 부분들이 존재하는데, 그 이유는 아직까지 이 분야에서 정립되지 않은 부분들이 다수 있기 때문이다. 본 논문에서는 혈액형 불일치 신장이식의 현황 및 사용되는 전 처치 프로토콜, 그리고 이와 관련하여 아직 정립되지 않는 분야들에 대하여 주로 다루고자 한다.

1) 혈액형 불일치 신장이식의 역사 및 현황

혈액형 불일치 신장이식의 역사는 1955년으로 거슬러 올라간다. 당시에는 항ABO 항체에 대한 인식의 부족으로 전 처치 없이 이식을 진행할 결과, 이식 후 1주 이내 초급성 거부반응으로 인한 이식신장의 소실을 초래하였다(11). 1985년 현재 사용되고 있는 전 처치 요법과 유사한 방법을 이용한 혈액형 불일치 신장이식이 처음 시도

책임저자 : 양철우, 서울시 서초구 반포대로 222
가톨릭대학교 서울성모병원 신장내과, 장기이식센터, 137-701
Tel: 02-2258-6037, Fax: 02-535-0323
E-mail: yangch@catholic.ac.kr

접수일 : 2014년 3월 7일, 심사일 : 2014년 3월 10일
게재승인일 : 2014년 3월 10일

되었고, 이식신장의 1년 생존율은 80%에 육박하는 비교적 성공적인 결과를 보였다(12,13). 일본에서는 1989년 첫 시도가 이루어졌고, 1990년대 후반부터 미국의 Mayo Clinic과 Johns Hopkins Hospital, 그리고 스웨덴의 주요 병원들을 중심으로 활성화되기 시작하였다(6,8,14,15). 국내에서는 2007년 메리놀 병원에서 처음으로 성공한 이후 매년 이식 건수가 증가하여, 2011년도까지 13개 센터에서 248명의 혈액형 불일치 신장이식이 행해졌다. 특히 2011년에는 우리나라 전체 생체이식의 13.8%에 이르렀고, 향후에도 지속적으로 증가할 전망이다(16,17).

2) 혈액형 불일치 신장이식 전 처치 프로토콜

성공적인 혈액형 불일치 신장이식을 위해서는 항ABO 항체의 효과적인 제거가 필수적이다. 그 이유는 항ABO 항체가 신장의 혈관 내피 세포 및 세뇨관 세포에 표현되어 있는 ABO 항원과 반응하여 보체계를 포함한 항체의존성 세포독성 기전을 활성화시켜 초급성 혹은 급성 항체 매개성 거부반응을 일으키기 때문이다(18). 항체를 제거하기 위한 전 처치 요법의 원리는 기존에 있는 항체를 제거하고, 추후 항체의 생성을 억제하는 것으로서 혈장분리교환술(plasmapheresis)과 리툽시맵(rituximab) 그리고 면역글로불린이 근간을 이룬다(19)(Fig. 1). 기존에 있는 항체를 제거하는 데 가장 중요한 치료 방법인 혈장분리교환술에는 여러 종류가 있는데, 대표적으로 전 혈장교환술(total plasma exchange), 이중필터 혈장분리교환술(double filtration plasmapheresis), 면역흡착술(immunoadsorption)이 주로 사용되고 있다(3,15,20). 위 방법들간에는 혈장

내의 물질을 반출하는 원리 및 물질의 선택성에서 차이를 보이지만, 항체를 제거하는 효과 및 이식 이후 임상적 경과가 혈장분리교환술 방법에 따라 차이를 보이는 지에 대해서는 아직까지 명확히 알려진 바가 없다(21). 따라서 혈장분리교환술 방법 중 특정 방법이 특별히 권고되지는 않으며, 기관별로 다양한 방법을 선택하여 사용하고 있다.

항체 생산과 연관된 B 세포를 억제하기 위하여 시행되었던 비장적출술은 수술 후 감염성 합병증에 의한 사망률을 증가시키고, 또한 대부분의 기억 B 세포(Memory B cell)가 비장이 아닌 골수에 존재한다는 연구결과에 근거하여 더 이상 권고되지 않고, 현재는 항CD20 단일클론 항체(monoclonal antibody)인 리툽시맵(rituximab)으로 대체되었다(5,22,23). 리툽시맵 관련 내용은 뒤에 다시 언급하기로 한다. 면역글로불린의 경우 항체매개성 면역반응을 억제하는 기전이 명확히 알려져 있지는 않으나 단핵구의 Fc 수용체의 차단, 동종항체(alloantibody)를 직접적으로 중성화, 활성화된 B 림프구의 CD19에 대한 발현억제, 그리고 보체 및 alloreactive T 림프구의 직접적인 억제 등이 제시되고 있다(24-26). 혈장분리교환술 직후 100~200 mg/kg의 저용량 요법이 주로 사용되며, 우리나라의 경우 급여 혜택을 받을 수 없어 사용하지 않는 센터가 다수 있다. 주요 센터의 전 처치 요법 프로토콜은 Table 1과 같다.

전 처치 요법을 이용하여 항체 역가를 목표 이하로 감소시킨 후 이식을 시행하게 되는데, 대부분의 기관에서 정한 목표 역가는 1:4~1:16에 분포하고 있고, 일부 센터에서는 1:32까지는 이식을 허용한다(4,6,9,15,17,27-29)

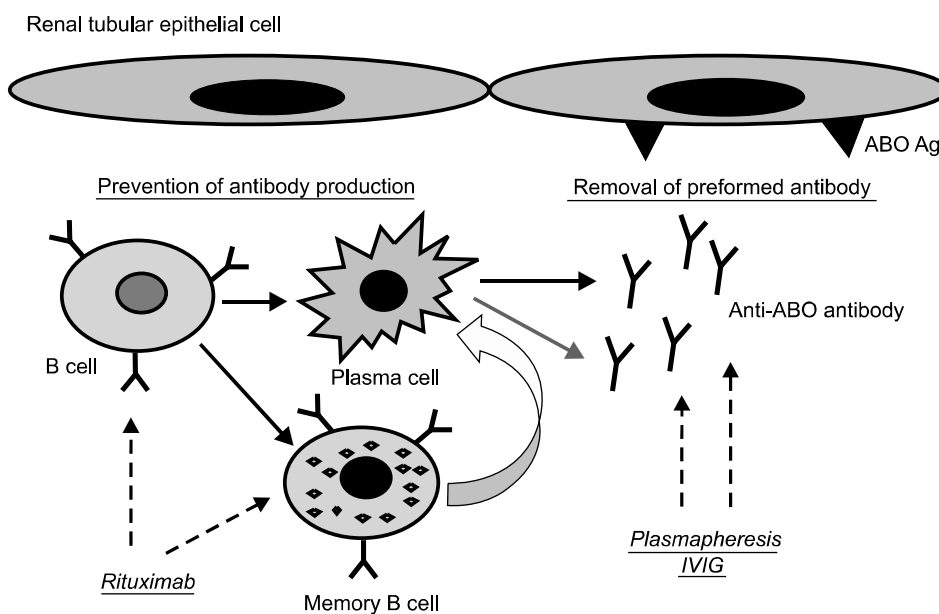


Fig. 1. Diagram for pretransplant desensitization therapy for ABO-incompatible kidney transplantation. For the removal of preformed antibody, PP/IVIG was used and anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab has a role to prevent antibody production by deletion of B cell and memory B cell. Abbreviation: PP/IVIG, plasmapheresis/intravenous immunoglobulin.

Table 1. Examples of protocol for ABO-incompatible kidney transplantation

Institution	PP modality	IVIG	Rituximab (mg/m ²)	PP frequency (Pre-KT)	PP frequency (Post-KT)	Target titer
Takahashi et al. (Tokyo)(5)	DFPP	No	200	> 1 : 256 < 1 : 128	×4 ×3 No No	1 : 16
Gloor et al. (Mayo)(15)	TPE	0.1 g/kg after PP	375	-4, -2, -1, 0 d (x4)	+1, +3 d (if not splenectomized)	1 : 8
Tobian et al. (Johns Hopkins Hospital)(21)	TPE	CMV-IVIG : 0.1 g/kg after PP	No	2~15 according to baseline titer	2~5 according to baseline titer	1 : 16
Tyden et al. (Stockholm)(6)	IA	0.5 g/kg single dose	375	-6, -5, -2, -1 d (x4)	3, 6, 9 d (x3)	1 : 8

Abbreviations: PP, plasmapheresis; IVIG, intravenous immunoglobulin; DFPP, double filtration plasmapheresis; TPE, total plasma exchange; IA, immunoadsorption; KT, kidney transplantation.

(Table 1). 기저 역가에 따라 환자마다 다른 횟수의 혈장 분리교환술을 필요로 하게 되며, Johns Hopkins Hospital에서는 기저 역가에 따른 이식 전후 혈장분리교환술의 필요 횟수를 제시한 바 있다(9).

3) 항ABO 항체 역가와 관련된 논점들

(1) 항ABO 항체 역가 측정 방법: 성공적인 혈액형 불일치 신장이식을, 위한 또 다른 필수 요건은 항 ABO 항체의 제거 여부를 정확히 판단할 수 있는 검사 방법이다. 항ABO 항체의 측정에 현재까지 가장 많이 이용되고 있는 tube 방법은 재현성이 떨어지고, 측정하는 사람 및 기관에 따라 결과치가 달라, 같은 검체를 이용하여 시행한 검사 결과가 기관별로 크게는 8배까지 차이를 보인 바 있다(30). Tube 방법을 대체할 수 있는 방법으로는 Gel card 방법과 유세포 분석법(flowcytometry)이 있다. 특히 유세포 분석법은 재현성이 높고, 측정자간 혹은 기관별 변이 정도가 낮은 것으로 보고되고 있어, 추후 임상에서 사용이 늘어날 것으로 기대된다(16,31,32). 최근에는 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)를 이용한 방법도 제시되고 있다(33). 추후 혈액형 불일치 신장이식 관련 기관간의 자료 공유, 혹은 다 기관 연구의 시행을 위해서는 항ABO 항체 역가를 측정하는 방법의 표준화 및 통일 이 필요할 것으로 사료된다.

(2) 이식이 가능한 기저 항ABO 항체의 역가: 항ABO 항체의 기저 역가가 갖는 임상적인 의미는 다음 두 가지로 요약할 수 있다. 첫째, 기저 역가가 높을수록 목표 역가에 도달하기 위해 시행되는 혈장분리교환술의 횟수가 증가된다. 실제로 기저 역가에 따라 목표 역가에 도달하기 까지 시행되는 혈장분리교환술의 횟수는 정비례 관계가 아닌 기하급수적인 증가를 보이며, 따라서 기저 역가가

높을수록 목표 역가에 도달하지 못할 확률 또한 증가한다(34,35). 이는 기저 역가가 높을수록 혈장분리교환술 후 항체의 반등작용이 심하게 일어나기 때문이며, 실제로 서울성모병원 연구결과 혈장분리교환술 시행 1회당 역가 감소율(titer reduction rate)은 기저 역가가 높을수록 감소하는 양상을 보였다(35,36). 두 번째, 높은 기저 역가는 이식 이후 항체 매개성 거부반응의 증가 및 이식신장의 불량한 예후와 연관이 있다는 보고가 있다. 기저 역가가 1 : 128 이상인 경우 이식 후 1년 이내 이식신장의 기능 소실 발생률과, 항체 매개성 거부반응의 발생률이 모두 유의하게 높았고, 실제 미국의 한 연구팀은 기저 역가가 1 : 128을 초과하는 경우에는 교환 이식을 먼저 고려할 것을 권고하였다(15,37). 서울성모병원 연구 결과에서도 1 : 256 이상의 기저 역가를 보이는 경우, 기저 역가가 1 : 128 이하인 경우와 비교하여 이식 이후 항체의 반등 및 급성 항체 매개성 거부반응의 발생률이 증가되고, 결국 이식신장 기능의 저하를 보인바 있다(35) (Fig. 2). 그러나 일본의 연구결과에서는 기저 역가가 이식신장의 생존율과는 아무런 연관성이 없다고 보고하였고, 또한 1 : 2,048 이상의 초고역가에서도 성공적으로 이식이 이루어진 예들을 보고하고 있어 항체의 기저 역가의 임상적 의미에 대해서는 논란의 여지가 있다(38-40). 현재까지의 결과로 미루어 볼 때 기저 역가가 높을수록 목표 역가에 도달하지 못할 위험이 높고, 따라서 높은 역가 상태에서 이식을 시행하게 되며, 이는 이식 이후 거부반응의 위험을 높일 수 있다. 그러나 고역가의 기준이 연구마다 상이하고, 기관마다 다른 전 처치 방법을 사용한다는 점, 그리고 초고역가에서도 성공적인 이식이 가능한 점으로 미루어, 높은 기저 역가 자체가 혈액형 불일치 신장이식의 금기는 아닌 것으로 사료되고, 기저 역가의 임상적 의미

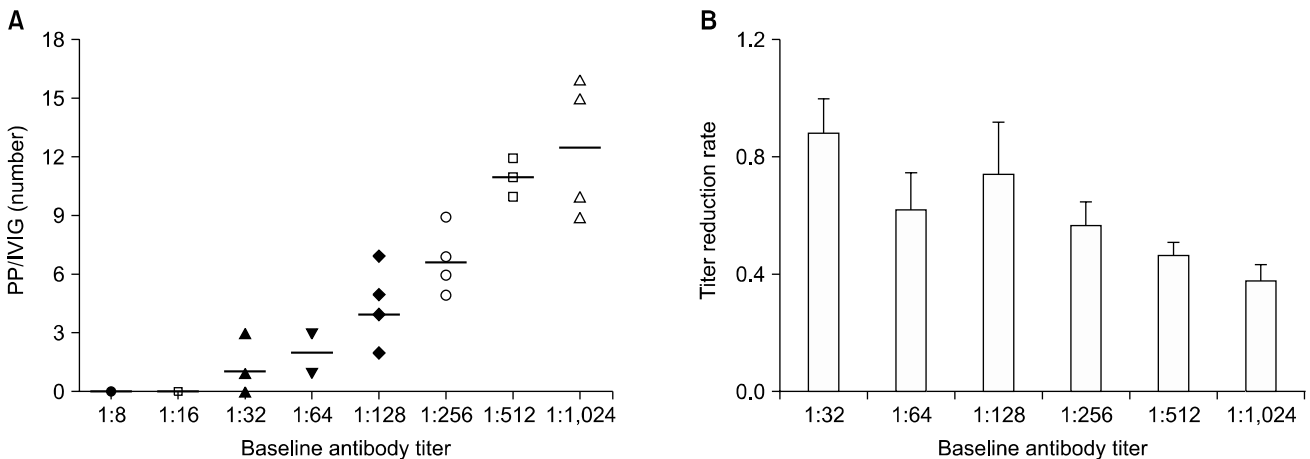


Fig. 2. (A) The minimal number of PP/IVIG sessions required to reach the target titer according to the baseline anti-A/B antibody titer. Note that the number of PP/IVIG sessions increased as the baseline titer increased. (B) The titer reduction rate according to the baseline antibody titer. The titer reduction rate decreased as the baseline antibody titer increased. Abbreviations: PP/IVIG, plasma-pheresis/intravenous immunoglobulin; KT, kidney transplantation. Adapted from Fig. 1 of reference [35].

에 대해서는 보다 연구가 필요할 것이다.

4) 이식 전 Rituximab 용량 및 투여횟수

리툽시맙은 항CD20 단일클론항체로써 직접적으로 B 세포의 생성을 억제할 뿐만 아니라, 보체와 결합함으로써 항체 의존성 세포매개 독성을 야기하여 B 세포의 세포사멸을 초래한다(41,42). 혈액형 불일치 신장이식에서 리툽시맙의 사용이 보편화되면서 이식신장의 생존율이 괄목할만한 호전을 보였다(5,22,23). 리툽시맙으로 유도치료를 한 환자군에서는 급성 항체 매개성 거부반응이 현저하게 감소하였으며 리툽시맙을 투여 받지 않은 혈액형 일치, 불일치 이식 환자군과 비교했을 때에 5년 이식신장의 생존율이 우월했으며, 만성 항체 매개성 거부반응의 예방에도 효과적인 것으로 밝혀졌다(43-45). 리툽시맙은 본래 악성 림프종의 치료제로 처음 사용되었고, 신장이식에서도 초반에는 악성 림프종 치료시의 상용량인 375 mg/m² 로 사용되었다(46,47). 그러나 100 mg/m² 이하의 저용량 리툽시맙 요법이 말초 혈액과 비장에 존재하는 B 세포 제거에 충분한 것으로 보고되면서 저용량 리툽시맙을 사용하는 기관이 늘고 있다(48,49). 서울성모병원의 연구 결과에서도 100 mg/m²의 저용량군과 375 mg/m²의 일반용량을 사용한 군간의 비교에서 B 세포의 제거효과와 항체의 변화 및 이식 후 거부반응 발생 및 신장 기능 변화 등의 임상 경과에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(50). 이와 같은 근거를 바탕으로 저용량 리툽시맙을 이용하는 기관이 늘고 있으며, 우리나라의 경우 혈액형 불일치 신장이식을 시행하는 전체 기관 중 53%에서 250

mg/m² 미만의 저용량 리툽시맙을 이용하고 있었다(17).

그러나 아직까지 저용량 리툽시맙을 사용한 경우가 일반 용량의 리툽시맙의 사용과 비교하여 이식신장의 장기적인 예후에도 차이가 없는지는 아직 보고된 바가 없고, 저용량의 리툽시맙이 일반 용량의 리툽시맙과 비교하여 뚜렷한 이득을 보인다고 보고된 바도 없어, 리툽시맙의 적절한 용량에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것이다.

5) 적절한 면역억제제의 강도

혈액형 불일치 신장이식에서는 상대적으로 고강도의 면역억제제가 투여되는 관계로 감염성 합병증이 증가될 수 있다(51-53). 따라서 적절한 강도의 면역억제제를 투여하여, 급성 거부반응과 감염성 합병증을 동시에 줄이려는 노력이 필요하다. 혈액형 불일치 신장이식에서는 칼시뉴린 억제제 중 tacrolimus가 cyclosporine과 비교하여 이식신장의 생존율이 우수하며, 이식 1주 전 면역억제제를 시작하는 것이 거부반응의 예방에 효과적인 것으로 보고되어, 대부분 기관의 프로토콜은 이식 1주 전 tacrolimus에 기반한 면역억제요법을 시작하고 있다(27,29). 그러나 면역억제제 최소화 경향에 맞추어 혈액형 불일치 신장이식에서도 면역억제제를 감량하려는 노력이 시도되고 있다. 실제로 혈액형 일치 신장이식과 마찬가지로 이식 48시간 전부터 tacrolimus를 0.1 mg/kg의 용량으로 투여한 경우에도 혈액형 일치 신장이식과 임상적인 경과에 차이가 없었다(54). 그러나 Steroid free regimen을 적용한 연구에서는 subclinical rejection이 증가하는 결과를 보이는 등, 면역억제제 감량이 가능한지에 대해서 보다

근거가 필요할 것으로 사료된다(55). mTOR inhibitor 혹은 CTLA4Ig와 같은 새로운 면역억제제의 사용에 대해서는 아직 보고가 없는 실정이다.

6) 이식 이후 혈장분리교환술의 필요

이식 전 충분한 전 처치 요법을 통하여 목표 역가에 도달한 후 이식을 시행했을 경우에도 이식 후 항체 역가의 반등이 일어날 수 있고, 특히 이식 후 1 : 64 이상의 역가 상승은 항체 매개성 거부반응의 독립적인 위험인자로 알려져 있다(56). 항체 매개성 거부반응은 대부분 이식 후 첫 2주 안에 발생하며, 또한 이 시기의 이식신장의 소실률도 혈액형 일치 신장이식과 비교하여 높은 것으로 알려져 있어 본 시기 동안은 항체 역가의 집중적인 추적 관찰이 필요하다(10,19). 기관마다 이식 후 항체 역가 반등에 대한 치료 프로토콜은 상이하며 기저 역가에 따라 이식 후 혈장분리교환술을 미리 계획하여 시행하는 방법과 항체 역가를 추적 관찰하면서 혈장분리교환술의 시행 여부를 결정하는 방법이 주로 사용되고 있다(9,15,20).

이식 후 일정 기간이 지나면 항ABO 항체가 존재하지만 이식신장을 공격하지 않아, 신장조직에서 거부반응의 증거는 보이지 않는 순응(accommodation)이 발생한다. 순응을 설명하는 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없지만, 일차적으로 이식신장 조직이 저역가의 항ABO 항체에 노출된 후 항원, 항세포사멸 유전자, 보체 조절 단백질 등의 변화를 통하여 순응하는 방법을 획득했을 것으로 여겨진다(57-59). 그러나 아직까지 순응의 발생 시기 및 발생에 연관된 인자, 그리고 순응 발생의 지표 등에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없다(59,60). 따라서 어느 시점까지의 항체 역가가 중요한 의미를 갖는지, 그리고 얼마동안 항체의 역가를 추적 관찰해야 하는지, 어느 시기까지 항체의 반등을 보일 경우 혈장분리교환술이 필요한지에 대해서는 결론이 나지 않은 상태이다.

7) 항체 매개성 거부반응의 진단 및 치료

급성 항체 매개성 거부반응은 임상적으로 신장기능이 악화되고, 조직학적으로 C4d의 침착을 포함한 급성 신장 조직 손상의 증거가 있으면서, 면역학적으로 제공자 특이 항체의 존재 등의 기준을 만족시킬 때에 진단할 수 있다(61). 하지만 혈액형 불일치 신장이식에서는 거부반응의 증거 없이도 C4d가 양성을 보이는 경우가 60~70%에 이르는 것으로 보고되고 있어 C4d의 침착만으로 항체 매개성 거부반응이라고 단언할 수 없겠다(62-64). 오히려 이식 후 3개월째 시행한 프로토콜 조직검사에서 C4d의 미만성 침착(diffuse staining)을 보이는 경우가 1년째 재시

행한 조직검사에서 만성적인 손상이 상대적으로 적게 나타나, 혈액형 불일치 신장이식에서 거부반응의 증거 없이 나타나는 C4d 양성은 순응의 지표인 것으로 제시된 바 있다(62). 혈액형 불일치 신장이식 조직에서의 C4d 양성의 의미에 대해서는 역시 추가적인 연구가 필요하겠다.

결론

나날이 증가하는 말기 신장질환자에 비하여 제공자가 부족한 실정은 혈액형 불일치 이식의 필요성을 야기하였고, 전 처치 요법의 발전과 이를 이식에 적용하려는 시도를 통하여, 현재의 혈액형 불일치 신장이식은 혈액형 일치 신장이식과 비교하여 임상경과에서 차이를 보이지 않을 만큼 발전하였다. 하지만 혈액형 불일치 이식과 관련한 시도가 시작된 지 몇 십 년이 채 되지 않아 장기간의 연구결과가 미미한 실정이고, 또한 아직 결론이 나지 않은 분야가 다수 존재하는 것도 사실이다. 이러한 점을 감안할 때, 본 분야는 추후에도 많은 발전의 여지가 있는 부분이고, 지속적인 연구를 통하여 혈액형 불일치 신장이식과 관련하여 밝혀지지 않은 부분들이 정립되어, 이식신장의 예후를 보다 향상시킬 것으로 기대한다.

REFERENCES

- 1) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2013 Annual Data Report [Internet]. Seoul: KONOS; 2014 [cited 2014 Jan 13]. Available from: <http://www.konos.go.kr>.
- 2) Jin DC, Ha IS, Kim NH, Lee SW, Lee JS, Yoon SR, et al. Brief report: renal replacement therapy in Korea, 2010. *Kidney Res Clin Pract* 2012;31:62-71.
- 3) Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:682-92.
- 4) Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation: a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007;83:1153-5.
- 5) Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1089-96.
- 6) Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005;5:145-8.
- 7) Gloor JM, Stegall MD. ABO incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:

- 529-34.
- 8) Stegall MD, Dean PG, Gloor JM. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:635-40.
- 9) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Tisch DJ, Ness PM, King KE. Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2009;49:1248-54.
- 10) Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012;93:603-9.
- 11) 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.
- 12) Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987;19:4538-42.
- 13) Reding R, Squifflet JP, Pirson Y, Jamart J, De Bruyère M, Moriau M, et al. Living-related and unrelated donor kidney transplantation: comparison between ABO-compatible and incompatible grafts. *Transplant Proc* 1987;19 (1 Pt 2):1511-3.
- 14) Takahashi K, Yagisawa T, Sonda K, Kawaguchi H, Yamaguchi Y, Toma H, et al. ABO-incompatible kidney transplantation in a single-center trial. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 1):271-3.
- 15) Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003;75:971-7.
- 16) 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. (공진민, 이동렬, 정준현, 최재호, 이정호, 이화림, 등. 비장적출을 하지 않은 ABO 혈액형 부적합 생체 신장이식 경험. *대한이식학회지* 2009;23:71-6.)
- 17) Kong JM, Ahn J, Park JB, Chung BH, Yang J, Kim JK, et al. ABO incompatible living donor kidney transplantation in Korea: highly uniform protocols and good medium-term outcome. *Clin Transplant* 2013;27:875-81.
- 18) Breimer ME, Molne J, Nordén G, Rydberg L, Thiel G, Svalander CT. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. *Transplantation* 2006;82:479-85.
- 19) Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:1-8.
- 20) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85:1745-54.
- 21) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Ness PM, King KE. The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2008;48:2453-60.
- 22) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, et al. Plasmapheresis, CMV hyper-immune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4:1315-22.
- 23) Chikaraishi T, Sasaki H, Tsutsumi H, Miyano S, Nakazawa R, Nakano T, et al. ABO blood type incompatible kidney transplantation without splenectomy prepared with plasma exchange and rituximab. *Transplant Proc* 2008;40:3445-7.
- 24) 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.
- 25) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:196-202.
- 26) Kahwaji J, Vo AA, Jordan SC. ABO blood group incompatibility: a diminishing barrier to successful kidney transplantation? *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:893-900.
- 27) Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Ishikawa N, Miyamoto N, Kondo T, et al. Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pretransplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant Proc* 2004;36:2175-7.
- 28) Chung BH, Lee JY, Kang SH, Sun IO, Choi SR, Park HS, et al. Comparison of clinical outcome between high and low baseline anti-ABO antibody titers in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail* 2011;33:150-8.
- 29) Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H, Shimizu T, Tokumoto T, Ishikawa N, et al. Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation: single center analysis. *Am J Transplant* 2007;7:825-31.
- 30) Shirey RS, Cai W, Montgomery RA, Chhibber V, Ness PM, King KE. Streamlining ABO antibody titrations for monitoring ABO-incompatible kidney transplants. *Transfusion* 2010;50:631-4.
- 31) 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.
- 32) Krishnan NS, Fleetwood P, Higgins RM, Hathaway M, Zehnder D, Mitchell D, et al. Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:474-7.
- 33) Tobian AA, Shirey RS, King KE. ABO antibody titer monitoring for incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2011;51:454-7.
- 34) Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK, McLean AG, Lesabe M, Rowan F, et al. Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* 2011;92:1129-33.
- 35) Chung BH, Lim JU, Kim Y, Kim JI, Moon IS, Choi BS, et al. Impact of the baseline anti-A/B antibody titer on the clinical outcome in ABO-incompatible kidney trans-

- plantation. *Nephron Clin Pract* 2013;124:79-88.
- 36) Wilpert J, Geyer M, Teschner S, Schaefer T, Pisarski P, Schulz-Huotari C, et al. ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. *J Clin Apher* 2007;22:314-22.
 - 37) Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant* 2010;10:449-57.
 - 38) Uchida J, Iwai T, Kato M, Machida Y, Naganuma T, Kumada N, et al. A novel approach to successful ABO-incompatible high-titer renal transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:2285-8.
 - 39) Koshino K, Okamoto M, Sakai K, Suzuki T, Nobori S, Matsuyama M, et al. The excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation with high titer ($> \times 2048$) using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy: two case reports. *Transplant Proc* 2011;43:2379-82.
 - 40) Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, Tokumoto T, Ishikawa N, Miyamoto N, et al. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:985-8.
 - 41) Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19:621-8.
 - 42) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6:859-66.
 - 43) Kohei N, Hirai T, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. *Am J Transplant* 2012;12:469-76.
 - 44) Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant* 2014;14:102-14.
 - 45) Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011;91:853-7.
 - 46) Marwick C. Monoclonal antibody to treat lymphoma. *JAMA* 1997;278:616, 618.
 - 47) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927-32.
 - 48) Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77:542-8.
 - 49) 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.
 - 50) Chung BH, Hong YA, Sun IO, Piao SG, Kim JI, Moon IS, et al. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail* 2012;34:974-9.
 - 51) Chung BH, Yun JT, Ha SE, Kim JI, Moon IS, Choi BS, et al. Combined use of rituximab and plasmapheresis pre-transplant increases post-transplant infections in renal transplant recipients with basiliximab induction therapy. *Transpl Infect Dis* 2013;15:559-68.
 - 52) Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4124-31.
 - 53) Grim SA, Pham T, Thielke J, Sankary H, Oberholzer J, Benedetti E, et al. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21:628-32.
 - 54) Flint SM, Walker RG, Hogan C, Hacusler MN, Robertson A, Francis DM, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11:1016-24.
 - 55) Oetl T, Zuliani E, Gaspert A, Hopfer H, Dickenmann M, Fehr T. Late steroid withdrawal after ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: high rate of mild cellular rejection. *Transplantation* 2010;89:702-6.
 - 56) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1247-53.
 - 57) Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003;3:952-60.
 - 58) Kirk AD, Baldwin WM, Cascalho MI, Chong AS, Sykes M, West LJ. American society of transplantation symposium on B cells in transplantation: harnessing humoral immunity from rodent models to clinical practice. *Am J Transplant* 2007;7:1464-70.
 - 59) Lynch RJ, Platt JL. Accommodation in renal transplantation: unanswered questions. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:481-5.
 - 60) Aikawa A, Ohara T, Arai K, Hadano T, Kawamura T, Sugiyama K, et al. Clinical outcome and accommodation in ABO incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2004;135-42.
 - 61) 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.
- 62) Haas M, Segev DL, Racusen LC, Bagnasco SM, Locke JE, Warren DS, et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:197-204.
- 63) Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:86-94.
- 64) Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014;14:272-83.