

신이식 후 발생한 난치성 급성 항체 매개 거부반응에서 보르테조밍의 치료 효과 1예

순천향대학교 서울병원 내과¹, 외과², 병리과³

이지연¹ · 유진영¹ · 권순효¹ · 전진석¹ · 노현진¹ · 한동철¹ · 송 단² · 진소영³

Treatment of Refractory Antibody-mediated Rejection with Bortezomib in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report

Ji Yeon Lee, M.D.¹, Jin Young Yoo, M.D.¹, Soon Hyo Kwon, M.D.¹, Jin Seok Jeon, M.D.¹, Hyunjin Noh, M.D.¹,
Dong Cheol Han, M.D.¹, Dan Song, M.D.² and So Young Jin, M.D.³

Departments of Internal Medicine¹, Surgery² and Pathology³, Soonchunhyang University Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Antibody-mediated rejection (ABMR) is associated with poor renal allograft survival. It shows poor response to conventional treatment with plasmapheresis, rituximab, and intravenous immunoglobulin. Bortezomib, a proteasome inhibitor used for treatment of multiple myeloma, has recently been reported as a treatment alternative for recipient desensitization and ABMR. A 58-year-old man was diagnosed with mixed-type ABMR with donor specific antibodies and acute T cell-mediated rejection early after kidney transplantation. Conventional therapy was administered, including antithymocyte globulin, plasmapheresis, and rituximab; however, his condition was found to be refractory to these antihumoral therapies. Following administration of bortezomib, his serum creatinine level returned to baseline with stable graft function. His serum creatinine level remains stable at 1.3 mg/dL at 10 months posttransplantation. Bortezomib is effective for treatment of refractory ABMR following kidney transplantation.

Key Words: Proteasome inhibitors, Antibody-mediated rejection, Kidney transplantation

중심 단어: 프로테아좀 억제제, 항체 매개 거부반응, 신이식

서 론

감작된 신이식 환자에서 발생할 수 있는 급성 항체 매개 거부반응은 혈장분리교환술(plasmapheresis), 리툽시맙(rituximab), 경정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 치료에도 불구하고 완치가 어렵고 예후가 불량한 것으로 알려져 있다(1). 다발성 골수종 치료제로 개발된 프로테아좀 억제제(proteasome inhibitor)인 보르테조밍(bortezomib)이 최근 이식 유도요법, 감작된 환자의 탈감작 복합요법 효과에 대해 연구 중이고, 난치

성 급성 항체 매개 거부반응 치료에 이용하여 성공적인 치료를 하였다는 보고가 있다(1-6). 리툽시맙은 미성숙 B 세포에 작용하지만 보르테조밍은 특히 성숙된 형질세포에 작용하여 공여자 특이항체(donor specific human leukocyte antigen [HLA] antibody, DSA)의 생산을 억제함으로써 DSA의 수치를 낮추고 조직학적 호전과 더불어 이식신의 기능도 증가시킨다(1,7). 이에 저자들은 신이식 후 발생한 급성 항체 매개 거부반응을 혈장분리교환술, 리툽시맙으로 치료하였으나 재발한 난치성 급성 항체 매개 거부반응을 보르테조밍을 이용하여 성공적으로 치료한 증례를 경험하였기에 보고한다.

증 례

58세 남자가 고혈압에 의한 말기 신부전으로 혈액투석 치료를 받던 중 뇌사자로부터 신장을 제공받아 신장이식

책임저자 : 전진석, 서울시 용산구 대사관로 59
순천향대학교 서울병원 신장내과, 140-743
Tel: 02-709-9029, Fax: 02-792-5821
E-mail: jeonjs@schmc.ac.kr

접수일 : 2014년 2월 27일, 심사일 : 2014년 4월 14일
게재승인일 : 2014년 4월 14일

술을 받았다. 수술 당시 antihuman globulin 교차반응 음성, HLA 불일치 5개(A02, B51, B58, DR9, DR13), panel reactive antibody (PRA) 50%이었다. 루미넥스(Luminex)를 이용한 공여자 특이항체 동정검사에서 공여자 특이 HLA 항체(DS-HLA Ab, MFI 1956) A2 양성이었다. 유도 면역억제제로 basiliximab, tacrolimus, mycophenolate mofetil, steroid를 투여하였다. 수술 6일 후 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL로 감소하였으나 수술 7일째 소변량이 감소하며 혈청 크레아티닌이 2.13 mg/dL로 증가하였다. 도플러 초음파에서 신저항계수(resistive index)가 0.76으로 증가되어 있었으며 이식신 조직검사를 시행하였다. 조직검사에서 Banff 09 진단기준에 따라 segmental glomerulitis (g2), peritubular capillaritis (ptc2)가 관찰되어 급성 항체 매개 거부반응 II (acute antibody-mediated rejection, acute ABMR II)와 심한 intimal arteritis (v2) 소견을 보여 급성 T세포 매개 거부반응(acute T cell-mediated rejection, acute TCMR, grade IIB)으로 진단하였다. C4d는 음성(C4d0)이었다(t2, v2, i2, g2, ci0, ct0, cg0, mm0, cv0, ah2, ptc2, C4d0, ti0, ti0, aah0) (Fig. 1). 최근 개정된 Banff 2013년 ABMR 진단기준에 따르면 미세혈관 염증(microvascular inflammation)이 중등도 이상인 경우, 즉 g+ptc가 2점 이상인 경우에 ABMR로 진단할 수 있는데 본 증례는 g2, ptc2으로 합계가 4점이므로 비록 C4d 염색이 음성이었지만 ABMR로 진단할 수 있다(8). 루미넥스를 이용한 공여자 특이항체 동정검사에서 공여자 특이 HLA 항체(DS-HLA Ab, MFI 1529) A2 양성이었다. 이러한 체액성과 세포성의 혼합형 급성 거부반응을 치료하기 위해 리툽시맵 375 mg, antithymocyte immunoglobulin (rATG)을 하루 1.5 mg/kg, 3일간 투여

하였으며 혈장분리교환술을 격일로 4회 시행하였다. 이식 수술 후 16일째 혈청 크레아티닌은 1.15 mg/dL까지 감소하였고 신기능이 안정되어 퇴원하였다.

이식 2개월 후 혈청 크레아티닌이 2.7 mg/dL로 다시 상승하였으며 거부반응이 의심되어 입원하였다. 이식신 조직검사를 시행하였고, Banff 09의 기준에 따라 급성 항체 매개 거부반응 II (acute ABMR II), acute TCMR, grade IIB의 소견 보였으며 C4d는 음성이었다(t2, v2, i2, g2, ci0, ct0, cg0, mm0, cv0, ah2, ptc2, C4d0, ti0, ti0, aah0) (Fig. 2). 난치성 급성거부반응이 재발한 것으로 판단하였고, 리툽시맵 500 mg, 혈장분리교환술 6회 시행과 더불어 프로테아좀 억제제인 보르테조미드 2 mg을 매주 1회씩 총 4회를 투여하였다. 본원에서는 신이식 환자에서 정기적인 cytomegalovirus polymerase chain reaction (CMV PCR) 정량검사가 2,000 copies/mL 이상인 경우는 ganciclovir 선제치료(preemptive treatment)를 시행하는 것을 원칙으로 삼는데, 입원 7일째 CMV PCR 정량검사에서 3,435 copies/mL로 거부반응 치료와 더불어 ganciclovir 선제치료를 시작하였다. 입원 15일째, 보르테조미드 두 번째 투여 후 혈청 크레아티닌은 1.2 mg/dL로 감소하였다. 퇴원 후 거대세포 위장관염(CMV gastritis)으로 1차례 입원하여 항바이러스 치료받았고, 그 이후에도 거대세포 바이러스 선제치료를 위해 3차례 입원하였다. 신이식 8개월 후 시행한 루미넥스를 이용한 PRA 동정검사에서 공여자 특이항체 A2 약양성(MFI 82)이었다. 신이식 10개월째 혈청 크레아티닌 1.3 mg/dL로 이식신 기능은 안정적으로 유지되고 있다.

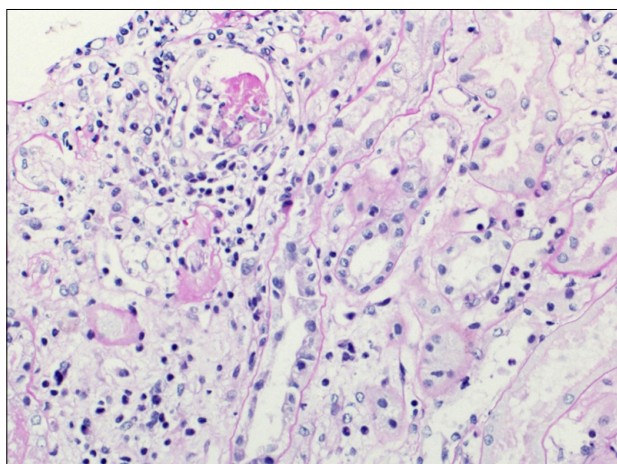


Fig. 1. There is evidence of mixed interstitial infiltration with neutrophils and lymphocytes (PAS, ×400).

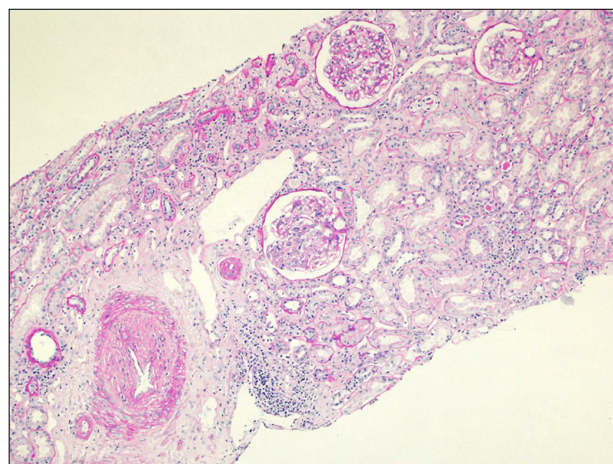


Fig. 2. Prebortezomib graft biopsy shows mixed type of acute antibody-mediated rejection and acute cellular rejection (PAS, ×100).

고 찰

저자들은 58세 남자 환자에서 이식 후 일주일 만에 발생한 급성 항체 매개 거부반응을 리툽시맙, rATG, 혈장분리교환술로 치료하였으나 2개월 후 재발하여 이를 보르테조밐을 이용하여 치료하였다.

항체 매개 거부반응은 임신, 수혈, 기왕의 이식력 등으로 인한 감각으로 DSA가 생기면서 발생하게 되는데(9) 고감작 환자의 약 30%에서 항체 매개 거부반응이 생긴다(10). 항체 매개 거부반응을 치료하기 위해 혈장분리교환술, IVIG, 리툽시맙 등의 치료법을 이용하지만 치료에 잘 반응하지 않으며 예후도 불량한 것으로 알려져 있다. 이러한 치료 방법과 약제들은 이미 생성된 항체를 제거하거나, 미성숙 B세포에 작용하기 때문에 실질적으로 대부분의 항체를 생산하는 성숙된 형질세포에는 효과가 없다(1,7). 보르테조밐은 1세대 프로테아좀 억제제로 성숙한 형질세포에 작용하기 때문에 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)의 인증을 받아 다발성 골수종 및 형질세포 악성종양의 치료로 사용되고 있다(1,11). 2008년부터 보르테조밐이 항체 매개 거부반응의 새로운 치료법으로 사용되었다(6,12,13). 보르테조밐이 항체 매개 거부반응에 관여하는 기전으로 다음과 같다. 첫째, nuclear factor κ B의 활성화를 억제하고 둘째, 세포주기 억제와 소포체(endoplasmic reticulum) 스트레스를 통해 아포프토시스를 유발하며 셋째, 내인적 단백질을 감소시킴으로써 class I major histocompatibility complex 표현을 감소시키는 것으로 알려져 있다(7).

Sureshkumar 등(1)과 Everly 등(12)의 보고에 따르면 항체 매개 거부반응 치료 시 주로 리툽시맙과 병합하여 보르테조밐을 투여하여 효과를 보았는데, 본 증례에서도 리툽시맙과 보르테조밐을 병합하여 사용하였고 항체 매개 거부반응에 대한 치료효과가 있었다. 이러한 효과는 B세포와 형질세포에 작용하는 약제를 동시에 투여하였을 때 두 약제의 상승효과에 의한 것으로 생각한다.

Waiser 등(14)은 최근의 연구에서 리툽시맙과 보르테조밐의 효과를 각각 비교하였는데, 항체 매개 거부반응을 진단받은 환자들에게 리툽시맙을 투여한 군보다 보르테조밐(1.3 mg/m^2 , 4회)을 투여하였을 때 이식생존율이 높았고, 신기능(혈청 크레아티닌의 감소) 보존도 우월하다고 보고했다. 이는 보르테조밐 단독 치료로도 항체 매개 거부반응에 효과가 있을 수 있음을 시사한다.

기존의 보고에서는 항체 매개 거부반응 치료 시 보르테조밐을 1.3 mg/m^2 , 4회 투여하지만 본 증례에서는 2 mg 고정 용량으로 4회 투여하였다. 본 증례에서는 환자

의 체표면적 1.7 m^2 를 고려했을 때 이 약제의 권장 용량보다 다소 적었지만 효과가 있었다. 앞으로 가장 효과적인 치료를 위한 투여 용량과 투여 간격, 투여 기간에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다. 다발성 골수종에서는 1.3 mg/m^2 , 4회씩 6주기를 투여하는데 만일 거부반응 치료나 탈감작 요법에서 1.3 mg/m^2 , 4회의 1주기 투여에 효과가 없을 경우에 주기를 늘려 투여하는 것도 고려해 볼 수 있겠다.

급성 항체 매개 거부반응은 시기에 따라 6개월을 기준으로 조기(early) 및 후기(late)로 나눌 수 있다(15,16). 본 증례에서 이식 후 2개월 후 발생한 조기 급성 항체 매개 거부반응으로, 보르테조밐 치료반응에 좋은 결과를 보였다. 프로테아좀 억제제를 조기 거부반응에 투여하는 것이 후기 거부반응보다 DSA 감소율이 높고, 조직학적 호전 및 신기능 호전이 더 쉽게 관찰된다(17). 그러나 후기 거부반응에서 보르테조밐의 효과를 보고한 국내 보고도 있으므로(4) 보르테조밐 투여 시 조기와 후기 이식 거부반응에 따른 치료효과 차이에 대한 더 많은 비교연구가 필요할 것이라 생각한다.

보르테조밐의 부작용은 다발성 골수종 환자들에서 많이 연구되었는데 소화기 장애 특히, 오심, 구토, 설사가 환자에서 약 35%~57%까지 보고된다. 말초 신경병증도 약 36%~41%에서 관찰되며 빈혈(20%~26%), 혈소판 감소증(25%~35%), 백혈구 감소증(19%~20%) 등의 혈액학적 부작용도 있다(18). Schmidt 등(18)이 51명의 급성 항체 매개반응으로 보르테조밐을 치료받은 환자군과 19명의 보르테조밐으로 탈감작 치료를 받은 환자군을 비교하여 부작용을 분석하였을 때 항체 매개 거부반응 군에서 2건의 거대세포 바이러스, 2건의 BK 바이러스, 1건의 Epstein-Barr 바이러스의 감염이 있었고, 탈감작 치료 군에서는 바이러스 감염은 발생하지 않았다. 빈혈 및 말초 신경병증은 치료 가능한 정도였고 악성종양은 두 군 모두에서 발생하지 않았다(18). 본 증례에서는 말초신경병증은 없었으나 거대세포 바이러스 위장관염과 수 차례 거대세포 바이러스 감염이 발생했는데, 이러한 바이러스 감염은 두 번째 거부반응 치료로 보르테조밐이 투여되기 전에 첫 번째 거부반응 치료로 rATG, 리툽시맙 등이 투여되어 이러한 강력한 면역억제제 복합치료가 거대세포질 발생과 관련이 있는 것으로 생각한다.

현재까지 신이식 거부반응 치료제로 보르테조밐 투여 효과에 대한 보고는 한 개의 이식센터에 집중되어 있거나(6,12) 또는 증례 보고 혹은 증례 분석 등으로 제한적이다. 급성 항체 매개 거부반응의 치료에 대한 프로테아좀 억제제의 단독 치료와 또는 다른 면역억제제와 함께

투여하는 복합 치료효과에 대한 대규모 연구가 필요하며 고감작 환자에서 이 약제의 탈감작 효과에 대한 대규모 연구도 필요할 것이라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, Ko TY, Khan AS, Tom K, et al. Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2012; 77:246-53.
- 2) Cicora F, Paz M, Mos F, Roberti J. Use of bortezomib to treat anti-HLA antibodies in renal transplant patients: a single-center experience. *Transpl Immunol* 2013;29:7-10.
- 3) Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation* 2010;90:1486-92.
- 4) Park SJ, Yu H, Kang SH, Baek SD, Baek CH, Jeong JH, et al. Proteasome-inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. *Korean J Med* 2011;81:780-5.
- 5) Guthoff M, Schmid-Horch B, Weisel KC, Haring HU, Konigsrainer A, Heyne N. Proteasome inhibition by bortezomib: effect on HLA-antibody levels and specificity in sensitized patients awaiting renal allograft transplantation. *Transpl Immunol* 2012;26:171-5.
- 6) Everly MJ, Terasaki PI, Trivedi HL. Durability of antibody removal following proteasome inhibitor-based therapy. *Transplantation* 2012;93:572-7.
- 7) Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, Woodle ES. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Int* 2012;81:1067-74.
- 8) 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.
- 9) Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* 2012;94:775-83.
- 10) Davis CL, Hricik DE. Transplant: immunology and treatment of rejection. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1116-37.
- 11) Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:630-9.
- 12) Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754-61.
- 13) Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amiot BP, Gloor JM, Gores GJ, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant* 2009;9:201-9.
- 14) Waiser J, Budde K, Schütz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schönemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1246-51.
- 15) Sijpkens YW, Doxiadis II, Mallat MJ, de Fijter JW, Bruijn JA, Claas FH, et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:204-8.
- 16) Walsh RC, Brailey P, Girnita A, Alloway RR, Shields AR, Wall GE, et al. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition. *Transplantation* 2011;91:1218-26.
- 17) Woodle ES, Alloway RR, Girnita A. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:434-8.
- 18) Schmidt N, Alloway RR, Walsh RC, Sadaka B, Shields AR, Girnita AL, et al. Prospective evaluation of the toxicity profile of proteasome inhibitor-based therapy in renal transplant candidates and recipients. *Transplantation* 2012;94:352-61.