

신장이식 후 Acute Cellular Rejection과 동시 발생한 Focal Segmental Glomerular Sclerosis에서 Rituximab과 Plasmapheresis 병합치료 1예

봉생병원 내과¹, 영남대학교 의과대학 병리학교실²

전지민¹ · 오준석¹ · 김성민¹ · 손영기¹ · 박용기¹ · 신용훈¹ · 김중경¹ · 김용진²

Combination Treatment of Rituximab and Plasmapheresis in Acute Cellular Rejection with Focal Segmental Glomerular Sclerosis after Renal Transplantation

Ji-Min Jeon, M.D.¹, Joon-Suk Oh, M.D.¹, Sung-Min Kim, M.D.¹, Yoong-Gi Son, M.D.¹, Yong-Ki Park, M.D.¹,
Yong-Hun Sin, M.D.¹, Joong-Kyung Kim, M.D.¹ and Yong-Jin Kim, M.D.²

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital¹, Busan,
Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine², Daegu, Korea

Focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) accounts for recurrence in 20% to 40% of the renal allografts after transplantation, and it causes graft loss in 13% to 20% of the cases. We report here on successfully treating acute cellular rejection (ACR) combined with FSGS after a kidney transplantation with a combination treatment of plasmapheresis, rituximab and steroid pulse therapy. A 53-year-old female patient whose primary kidney disease was unknown developed massive proteinuria after living donor kidney transplantation. A urine protein/creatinine ratio of 13.42 and an elevated serum creatinine level was detected on postoperative days (POD) 10 and a renal biopsy showed acute cellular rejection (Banff IIb) combined with FSGS. We started steroid pulse therapy on POD 11. She underwent 5 plasmapheresis sessions in the first 3 week after transplantation and she received one dose of rituximab (375 mg/m²) on POD 12. The proteinuria decreased below the nephrotic range at POD 20 and the serum creatinine level was normalized. Three months later, the proteinuria was at 35 mg/day with stable graft function. Rituximab and plasmapheresis is a possible option to treat FSGS combined with a relapse of proteinuria after renal transplantation.

Key Words: FSGS, Rituximab, Kidney transplantation

중심 단어: 초점성 분절성 사구체 경화증, 리툭시맷, 신장이식

서 론

Focal segmental glomerular sclerosis (FSGS, 초점성 분절성 사구체 경화증)은 다량의 단백뇨를 특징으로 하고, 현미경적 혈뇨 및 고혈압, 신기능 저하 등을 동반하는 사구체신염 질환으로 급속히 악화되는 신기능으로 사구체신염 중 가장 예후가 불량한 것으로 알려져 있으며 신장이식 후에 재발률이 20~40%에 달하고 그 중 13~20%는 이식신 기능상실을 일으킨다고 보고되고 있다(1-2). B 림

파구에서 기인한 순환인자에 의한 사구체기저막 손상이 FSGS의 병인으로 생각되고 있고 이 순환인자를 제거하는 것이 FSGS의 치료에 효과적이라는 보고들이 있다(3-4). 신이식 후 재발한 FSGS의 치료로 혈장교환술과 단백흡수(immunoadsorption)이 흔히 사용되지만(2) 이런 치료에도 불구하고 많은 환자에서 신기능의 회복이 보이지 않거나 호전을 보이다 재발하는 경우도 있다(5). Rituximab은 B 림파구의 표면에 있는 CD20에 대한 단클론 항체로써 non-Hodgkin lymphoma(6), autoimmune anemia(7), posttransplant lymphoproliferative disorder(8) 등 자가면역성 질환에 주로 사용한 약제이다. 2005년(9)과 2006년(10) 신이식 후 발생한 단백뇨의 감소에 rituximab이 효과적이라는 보고 이후 신이식 후 재발한 FSGS에도 B 림파구에서 기인한 순환인자의 제거에 rituximab이 효과적이라는 증거가 보고되고 있다.

책임저자 : 신용훈, 부산시 동구 좌천1동 68-11
봉생병원 신장내과, 601-723
Tel: 051-664-4222, Fax: 051-646-9291
E-mail: syhpmj@hanmail.net

접수일 : 2010년 2월 3일, 심사일 : 2010년 2월 26일
게재승인일 : 2010년 3월 3일

말기신부전의 원인질환을 모르는 상태에서 신이식을 진행할 때 이식 초기에 대량의 단백뇨가 발생한다면 FSGS의 발생 가능성을 염두에 두고 진단과 치료에 임해야 할 것이다. 이에 본 증례에서는 신이식 후 대량의 단백뇨를 보이는 환자에서 조직검사로 급성 세포성 거부반응과 FSGS를 확인하였고 스테로이드 충격요법과 rituximab, plasmapheresis로 호전된 1예를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 김○○, 여자, 53세

주 소: 신장이식을 받고자 입원함

현병력: 환자는 10년 전 고혈압으로 진단받았으나 치료를 하지 않고 지내던 중 내시경 검사를 위해 방문한 local clinic에서 시행한 복부 초음파 검사상 우측 신장이 보이지 않는다는 소견으로 본원에 처음 내원하였으며 원인미상의 말기신부전으로 진단되어 남편과의 신장이식을 위한 보존치료를 시행하고 있는 상태임

과거력: 고혈압

가족력: 특이소견 없음

진찰 소견: 이학적 검사상 만성 병색을 보이고 있었으나 의식은 명료하였다. 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 분당 78회, 호흡수 20회, 체온 36.5°C였으며, 흉부 검사상 폐음은 정상이었으며 심음도 규칙적이었고 심잡음도 청진되지 않았다. 복부검사상 정상 장음을 확인하였으며 촉진되는 복부종괴도 없었다. 양측 하지에 함요 부종은 발견되지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 복부 초음파 소견상 신장 사이즈가 우측 4.5 cm, 좌측 8.9 cm으로 우측 신장의 무형성(aplasia) 소견을 보이고 요검사상 요단백(++), 요당(-), 24시간 요단백 1.96 g/day, 크레아티닌 청소율 8.86 mL/min이었다. 일반 혈액검사상 혈색소 10.0 g/dL, 헤마토크릿 30.0%, 백혈구 4,400/mm³, 혈소판 168,000/mm³이었고 화학검사상 칼슘 8.2 mg/dL, 인 4.9 mg/dL, 혈청요소질소 56.1 mg/dL, 혈청 크레아티닌 4.6 mg/dL, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) 31/38 IU/L, 혈청 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L으로 측정되었다. 면역혈청학적 검사에서는 HBs Ag 음성, Anti-HBs Ab 양성, Anti-HCV Ab 음성, Anti HIV Ab 음성, venereal disease research laboratory (VDRL) 음성이었고, 환자의 하루 소변량은 1,300 cc정도로 측정되었다.

치료 및 경과: 신장 공여자는 58세 남편으로 human leukocyte antigen (HLA) 부적합 개수는 4개였다. 수여자자와 공여자의 교차반응은 음성이었고, 수여자의 panel

reactive antibody (PRA) test에서 class I, class II 모두 0%이었다. 면역억제제로는 basiliximab 유도 요법과 tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), steroid를 사용하였다. Tacrolimus는 이식 6일전 아침부터 이식 1일전까지 0.025 mg/kg의 용량으로 하루 2회 경구 투여하였다. 수술 당일 tacrolimus를 투여하지 않고 이식 1일째부터 0.05 mg/kg의 용량을 2회 경구 투여하였다. MMF는 이식 1일째부터 750 mg을 2회 경구 투여하였다. 스테로이드는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 1회 정맥주사하였고 이식 1일째 250 mg을 2회 정맥주사하고 매일 그 용량을 반씩 감량하여 이식 8일째부터 15 mg 2회로 투여하였다. basiliximab은 20 mg을 수술 당일과 이식 4일째 2회 투여하였다. 공여자 신장 사이즈는 12 cm (장축) - 6 cm (단축) - 4.5 cm (두께), 무게는 230 g이었고, 수술 중 ischemic time은 120분이었다. 수술 중 합병증은 없었으며, 이식 직후 바로 이뇨를 시작하여 이식 1일째 혈청 크레아티닌은 1.1 mg/dL로 감소하였고, 요량 25,180 mL/day, 소변검사상에서 요단백(trace) 소견을 보여 양호한 경과를 보였다. 이식 6일째 혈청 크레아티닌은 0.8 mg/dL, 소변량 13,550 mL/day 소견을 보였으나 요단백(++), 단백뇨의 단백/크레아티닌 비가 2.21로 증가된 소견이 관찰되었고 이후로 단백/크레아티닌 비는 지속적으로 증가하였다. 이식 10일째 소변량은 5,100 mL/day으로 유지가 되었으나 단백/크레아티닌 비가 13.42까지 증가하고 혈청요소질소 42.7 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.3 mg/dL으로 증가하는 소견을 보여 이식 신 조직검사를 시행하였다(Fig. 1). 이식신 조직검사상 총 20개의 사구체가 보였고, global sclerosis 소견이나

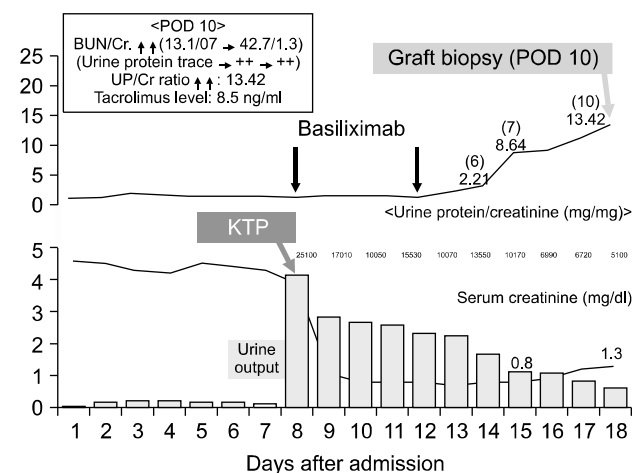


Fig. 1. Clinical course 1.

Abbreviations: POD, postoperative days; BUN, blood urea nitrogen; UP, urine protein; KTP, kidney transplantation.

cellular proliferation 소견 등 사구체 질환의 소견은 없었으나 가끔 mesangial matrix의 증가 소견이 보이는 곳이 있었으나 분명한 사구체경화의 소견은 없었다. 사구체모세혈관내강으로 임파구의 침윤이 있으며 내피세포의 부종 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 간질에는 부종이 있어서 세뇨관들이 서로 분리되어 있었고 경증도의 임파구 침윤이 있었다. 그러나 세뇨관 내에 임파구 침윤 소견은 보이지 않았다. 중증도의 동맥에서 내피세포 밑으로 임파구가 침윤되어있고 침범부위는 내강 거의 전부를 차지하고 있었다(Fig. 3). 면역형광 현미경 소견에서는 항체의 발현이 없었으며 C4d, SV40 등의 염색도 음성이었다. 전자현미경상 족돌기의 종창과 족돌기의 미만성 유합의 소견이 관찰되었다(Fig. 4, 5). 이상의 소견으로서 Banff

분류 IIb에 속하는 급성 세포성 거부반응에 동반한 FSGS로 진단하였다. 이식 11일째 혈청요소질소 50.7 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.6 mg/dL으로 증가하였고 단백뇨의 단백/크레아티닌 비가 17.9로 증가한 소견을 보였다. 이식신 조직검사의 광학 현미경 소견으로 알게 된 급성 세포성 거부반응에 대한 치료로 스테로이드 충격요법을 시행하였다. 그리고 이식 후 혈청 크레아티닌의 상승이 완만하면서 급격히 대량의 단백뇨가 동반된 점으로 미루어 급성 체액성 거부반응이 동반되었을 가능성을 염두에 두고 혈장교환술을 시행하였고 동반하여 이식 12일째 rituximab 375 mg/m²을 1차례 투여하였다. 이식 12일째 단백뇨 단백/크레아티닌이 24까지 측정된 이후 점차로 감소하는 소견을 보였고, 혈청 크레아티닌도 점차로 감소하는 소견을 보였다. 이식 후 3주 동안 총 5번의 혈장교

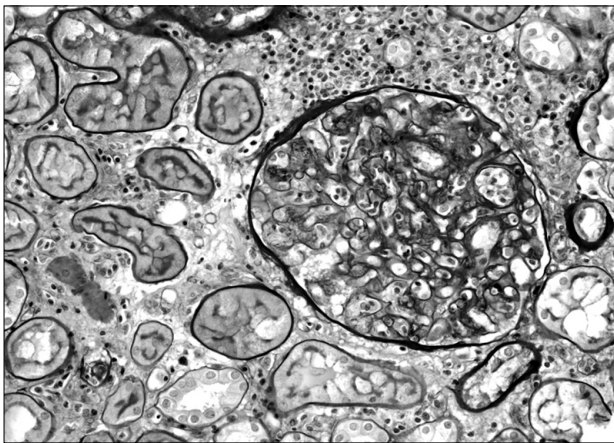


Fig. 2. Light microscopically, lymphocytic infiltration in glomerular capillary lumina is seen. Lymphocytes infiltrate along the edematous interstitium. Lymphocytic tubulitis is not present. PAS, $\times 200$.

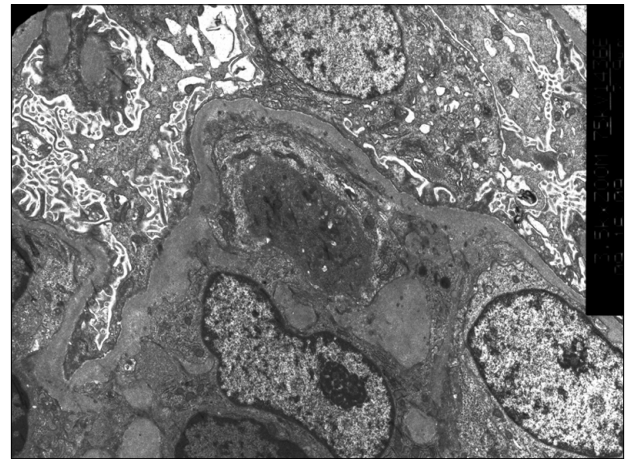


Fig. 4. Electron microscopically, most foot processes are fused with microvilli formation. $\times 5,000$.

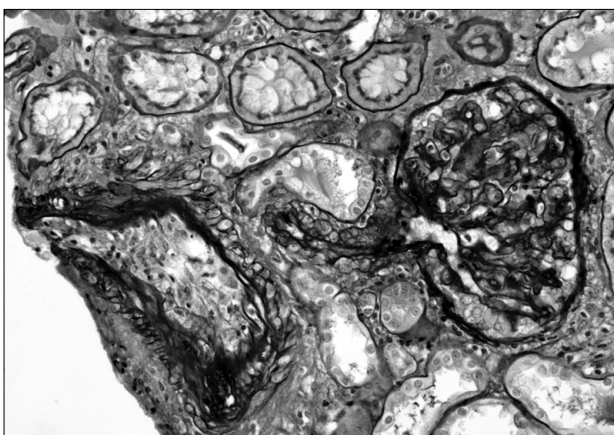


Fig. 3. On left, medium sized artery has subendothelial lymphocytic infiltration. The glomerulus shows focal mild mesangial widening. PAS, $\times 200$.

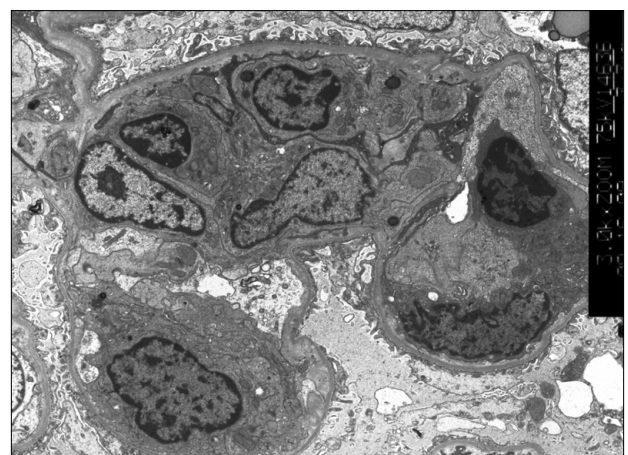


Fig. 5. Glomerular lumina are infiltrated by lymphocytes. Endothelial cells are swollen. $\times 500$.

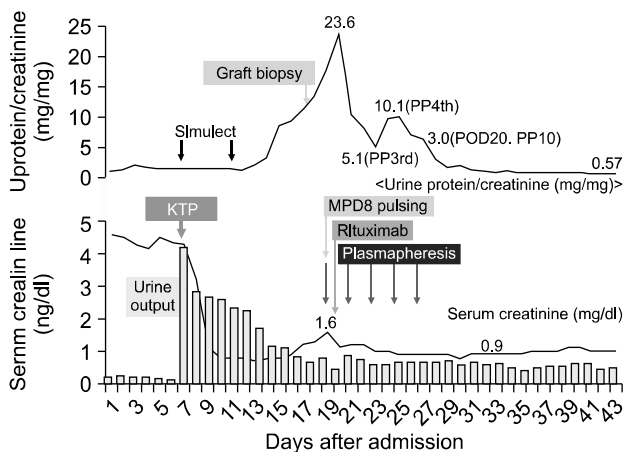


Fig. 6. Clinical course 2.

Abbreviations: POD, postoperative days; MPDS, methylprednisolone pulsing.

환술을 시행하였고 3번째 혈장교환술 이후 단백뇨 단백/크레아티닌 비의 감소가 더욱 두드러졌으며 5번째 혈장교환술 이후 단백/크레아티닌 비가 신증후군 영역 이하로 측정되어 추가적인 혈장교환술 없이 경과 관찰하였다. 요단백(—), 요단백 단백/크레아티닌 비가 0.57까지 감소하는 소견이 관찰되고 혈청요소질소 24.1 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.1 mg/dL로 안정된 신기능 확인 후 이식 36일째 퇴원하였다(Fig. 6). 환자는 이식 3개월째인 현재까지 안정된 신기능을 유지하고 있다.

고 찰

FSGS는 다량의 단백뇨를 특징으로 하고, 현미경적 혈뇨 및 고혈압, 신기능 저하 등을 동반하는 사구체 질환으로 급속히 악화되는 신기능으로 사구체신염 중 가장 예후가 불량한 것으로 알려져 있다(11-12). 그리고 신장이식 후에 재발률이 20~40%에 달하고 그 중 13~20%는 이식신 기능상실을 일으킨다고 보고되고 있다(1-2). FSGS의 발병기전으로 세포성 면역반응이 관여하는 것으로 알려져 있으나 아직까지 발생기전은 불분명한 상태이다. 2005년에 Nozu등이 신이식 후 발생한 posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)에서 rituximab 사용 후 단백뇨 감소를 보고하였고(9), 2006년 Pescovitz등은 신이식 후 재발한 FSGS에서 rituximab의 사용 이후 단백뇨의 감소를 보고하였다(10). FSGS의 병인에서 B 림프구의 역할은 아직은 논란의 여지가 있으나 면역글로불린과 유사한 구조를 가진 순환인자(circulating factor)가 FSGS의 발병인자로 생각되고 있고(3, 13), 이 순환인자가 B 림프구에서 발생하며 사구체기저막에 직접적인 손상을

주어 사구체기저막의 투과성이 증가하고 이로 인하여 다량의 단백뇨가 발생하는 것으로 생각되고 있다. B 림프구가 T 림프구를 자극하는 co-factor로 결정적인 역할을 수행한다는 측면에서 1차적으로 T 림프구로 기인한 질환의 진행과정에서 B 림프구를 없애는 것이 병인의 진행을 막는데 효과적일 수 있다고 생각되어지고 있다(14). 그래서 B 림프구의 생성과 활성을 감소시키는 rituximab이 최근 FSGS의 치료로 시도되고 있다(15). 현재까지 신이식 후 발생한 FSGS의 치료로 high dose cyclosporine(16)이나 cyclophosphamide(17)가 사용되어 왔고 최근에는 혈장교환술 또는 단백흡수(immunoadsorption) 방법도 사용되기도 하였으나 혈장교환술을 중단하였을 때 신증후군 영역의 단백뇨가 빈번히 재발하고 장기적인 관해를 유지하기 어려운 제약이 있어 왔다(18). Rituximab은 B 림프구 표면에 존재하는 CD20 항원에 대한 단클론항체로서 1997년부터 non-Hodgkin lymphoma치료에 사용되어 왔고(19), 2004년 이후로는 신장이식 후 항체 매개성 거부반응의 치료에도 사용되고 있다(20). Rituximab의 action mechanism으로는 1) antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 2) apoptosis, 3) complement activation으로 생각되고 있으나(21) 신이식 후 발생한 FSGS에 대한 rituximab의 치료기전으로는 B 림프구를 고갈시킴으로써 이것에서 비롯된 순환인자도 감소시키고 동시에 B 림프구의 T 림프구에 대한 자극을 줄임으로써 T 림프구의 활성화도 감소시킬 것으로 생각되어 진다(14). 신장이식 후 발생한 FSGS에 대해 cyclophosphamide가 어느 정도 단백뇨를 감소시키고 관해를 유지할 수 있다고 알려져 있지만 단백뇨 감소에 대한 효과는 아직 불분명한 상태이고 혈장교환술 역시 단백뇨의 감소에 효과적이라고 알려져 있지만 혈장교환술을 중단한 이후에 많은 경우 재발이 보고되었다. Rituximab의 경우 많은 보고에서 375 mg/m² 용량을 1~4회 사용 후 완전 관해를 보고하였고 rituximab의 정확한 작용 기전과 투여시기 및 횟수에 대해서는 아직 논란의 여지가 남아 있다. 본 증례에서는 우측 신장의 무형성 소견을 보이는 말기신부전인 수여자의 기저질환이 불분명하나 이식 후 8일만에 급성 세포성 거부반응과 동반하여 FSGS가 발생하였다. 신장이식 후 단백뇨 단백/크레아티닌 비가 급격히 증가하고 혈청 크레아티닌이 비교적 완만하게 증가하였으며 이식신 주위 압통 등의 환자가 호소하는 불편감은 전혀 없으면서 diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) 신장 스캔상 excretion 감소, 이식신 초음파상 refractive index (RI) 증가(>0.8) 소견으로 신장이식 후에 발생한 체액성 거부반응으로 생각하였다. 하지만 이식신 조직검사의 광학현미경 소견상 급

성 세포성 거부반응으로 진단되었고 이에 따라 스테로이드 충격요법을 시작하였다. 그리고 임상적으로 급성 체액성 거부반응의 동반을 의심하여 혈장교환술 치료를 시작하고 동반하여 rituximab을 1차례 사용하였다. 이후에 이식신 조직검사의 전자현미경 소견상 FSGS 소견을 확인할 수 있었다. B 림프구 활성화와 이것으로 인해 자극 받은 T 림프구도 활성화되어서 세포성 거부반응과 FSGS가 같이 동반되어 발생할 수 있는 지는 현재까지 보고된 예가 없으며 향후 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 이식 후 3개월이 지난 현재까지 환자는 양호한 이식신 기능을 보이고 있으나 이후 지속적으로 경과 관찰이 필요하리라 생각된다. 기저질환이 불분명한 상태에서 진행한 신이식에서 이식 후 대량의 단백뇨가 발생하였을 때 FSGS의 발생 가능성도 염두에 두고 진단 및 치료에 임해야 할 것이고, 혈장교환술과 rituximab의 병합요법은 FSGS 치료의 한 가지 방법으로 고려해 볼 수 있기에 저자들은 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:446-57.
- 2) Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535-42.
- 3) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;334:878-83.
- 4) Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:574-81.
- 5) Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992;92:375-83.
- 6) Friedberg JW. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. *Semin Hematol* 2008;45(3S2):S2-6.
- 7) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:3857-61.
- 8) Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005;104:1661-7.
- 9) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1660-3.
- 10) Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006;354:1961-3.
- 11) Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwarz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-42.
- 12) Walker RG, Kincaid-Smith P. The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin. *Nephron* 1990;54:117-21.
- 13) Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. The focal segmental glomerulosclerosis permeability factor: biochemical characteristics and biological effects. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:85-98.
- 14) Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:481-5.
- 15) Kamar N, Faguer S, Esposito L, Guitard J, Nogier MB, Durand D, et al. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. *Clin Nephrol* 2007;67:250-4.
- 16) Srivastava RN, Kalia A, Travis LB, Diven SC, Gugliuzza KK, Rajaraman S. Prompt remission of post-renal transplant nephrotic syndrome with high-dose cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 1994;8:94-5.
- 17) Cochat P, Kassir A, Colon S, Glastre C, Tourniaire B, Parchoux B, et al. Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1993;7:50-4.
- 18) Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:7-14.
- 19) Weiner GJ, Link BK. Antibody therapy of lymphoma. *Adv Pharmacol* 2004;51:229-53.
- 20) Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19:621-8.
- 21) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6:859-66.