

고도 감작된 뇌사자 이식신장 수용자에서 탈감작 치료 후 발생한 급성 거부반응 1예

김원목 기념 봉생병원 내과¹, 진단검사의학과², 일반외과³, 영남대학교 의과대학 병리학교실⁴

김성민¹ · 오준석¹ · 신용훈¹ · 김중경¹ · 박종인² · 허 길³ · 김용진⁴

A Case of Acute Antibody-Mediated Rejection Developed after Pretreatment with Rituximab and Plasma Exchange in a Highly-Sensitized Recipient with a Deceased Donor Kidney

Seong Min Kim, M.D.¹, Joon Seok Oh, M.D.¹, Yong Hun Sin, M.D.¹,
Joong Kyung Kim, M.D.¹, Jong In Park, M.D.², Kill Huh, M.D.³ and Yong Jin Kim, M.D.⁴

Departments of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine² and General Surgery³, Bong Seng Memorial Hospital, Busan,
Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine⁴, Daegu, Korea

Acute antibody-mediated rejection is the major cause of graft failure in the early stage of kidney transplantation. Preoperative treatment and early diagnosis of acute rejection is very important to prevent graft loss in sensitized patients. High panel reactive antibody (PRA) means a likelihood of acute rejection, and the recipient of high PRA needs adequate pretreatment for kidney transplantation. However, there is not sufficient time and chances for desensitization in deceased kidney transplants. We report a successful renal transplant outcome in a 47-year-old-woman with high PRA levels (Class I 97.5%, Class II 36.7%). The cross match was negative on the CDC (ELISA) and flowcytometric methods. Plasma exchange was performed on the recipient before transplantation (fresh frozen plasma replacement, 1.3 plasma volume) and immediately after plasma exchange she was given 200 mg of rituximab. She received basiliximab and methyl prednisolone induction therapy and was maintained on steroids, mycophenolate mofetil, and tacrolimus. Graft function was normal immediately after transplantation, but decreased urinary output and elevated serum creatinine was noted on POD 5. On POD 6, a graft biopsy revealed acute cellular rejection (Type IIa) and antibody-mediated rejection (Type II). On 9~13 days after transplantation, additional plasma exchange was performed every other day, and steroid pulse therapy was performed 3 times. After normalization of urinary output and serum creatinine, the patient was discharged and is being followed up on. In conclusion, immunologically careful preparation and pretransplant treatment may be needed on the negative cross match in cadaveric kidney recipients with high levels of PRA.

Key Words: Kidney transplantation, Cadaver, Rituximab, Graft rejection, Immunization

중심 단어: 신장이식, 뇌사자, 리툭시맙, 거부반응, 면역화

서 론

말기 신부전 환자에게 신장이식술은 가장 선호되는 근
치적 치료라 할 수 있는데 그 이유로는 생존율 및 삶의
질의 향상, 상대적으로 투석 치료에 비해 낮은 유지비를

들 수 있다(1,2). 우리나라 신장이식 대기자 수는 매년
800~1,000명 정도 증가하여 2011년 12월 31일 22,619명
이고 매년 약 10% 정도씩 증가하고 있는 반면에 뇌사자
공여 신장이식 수용자는 2011년에 688명에 불과하여 신
장이식 대기자들은 이식수술을 받기까지 병원마다 차이
는 있지만 평균 5년 이상을 기다려야 하는 것이 현실이
다(3). 이식 대기시간은 점차적으로 길어지고 있는 상황
이며 이는 신장 제공자가 한정적이라든가 측면도 있지만 수
용자 측면으로는 고도 감작된 경우에 교차반응 음성인
제공자를 찾기 힘든 부분도 있다고 생각된다(4-6). 미국
자료에 따르면 뇌사자 신장이식 대기자 중 감작의 증거

책임저자 : 김중경, 부산시 동구 중앙대로 401
김원목 기념 봉생병원 신장내과, 601-723
Tel: 051-664-4220, Fax: 051-664-4229
E-mail: kidney119@hotmail.com

접수일 : 2012년 2월 22일, 심사일 : 2012년 4월 28일
게재승인일 : 2012년 5월 16일

가 있다고 보는 환자는 약 30%에 달하고, 고도로 감각된 (80% 이상의 PRA 역가) 환자 중 6.5% 정도만 매년 이식 수술을 받는다고 알려져 있다(7). 현재까지 고도 감각된 환자의 이식 성공률을 높이기 위해서는 몇 가지의 전처치법을 사용하는 것으로 알려져 있으며 이는 고용량의 경정맥 면역글로불린을 투여하는 것과 저용량의 면역글로불린 투여 및 혈장 교환술을 병행하는 치료, rituximab 유도요법 등을 들 수 있지만(8-10) 뇌사자 공여 신장이식의 경우 충분한 전처치 시간이 부족하고 이식 기회에 대해 기약이 없다는 점에서 적용이 곤란한 측면이 있을 수 있다.

본 증례의 경우 뇌사자 신장이식 대기기간이 2001년부터 2010년까지 9년이었고 총 19회의 교차반응 양성 소견의 과거력이 있었으며 2010년 7월에 시행한 PRA test 상 Class I에서 97.5%, Class II에서 36.7%인 고도 감각된 환자에 대한 증례이다. 저자들은 뇌사자 신장이식 당시의 보체 의존성 세포독성법(complement-dependent cytotoxicity) 및 유세포 분석법(flow cytometry)에 의한 교차반응은 음성 소견이었으나 고도 감각된 환자의 상태를 고려한다면 급성 거부반응의 발생을 우려할 만한 상황으로 생각하여 선제적인 rituximab 투여, 저용량 면역글로불린 처치 및 혈장 교환술을 시행한 후 신장이식 수술을 시행하였다. 그럼에도 불구하고 급성 세포성 및 항체 매

개성 거부반응이 병합하여 발생하였고 신장 조직검사 후 추가적인 스테로이드 충격 요법 및 혈장 교환술의 연장 적용으로 정상 이식신장 기능을 회복 및 유지하게 된 1예를 보고하고자 한다.

증 례

원인 미상의 말기 신부전으로 2001년 11월부터 9년 동안 복막투석치료 중인 47세 여자환자가 뇌사자 신장 공여가 결정되어 신장이식 수술을 받기 위하여 내원하였다. 내원당시 환자의 활력 징후는 정상 범위였으며 투석 치료 이외에 1993년 임신성 자간증 및 고혈압이 진단된 병력이 있다. 환자는 2명의 출산력과 3회의 수혈력을 갖고 있으며 2001년 말기신부전을 진단 받고 신대체 요법으로 신장이식 수술을 시도하려 하였으나 이식신장 공여가 가능한 자매 및 남편과의 교차 반응 검사에서 양성 소견으로 뇌사자 이식신장 대기 명단에 등록하고 복막투석 치료를 결정한 바 있다. 환자는 뇌사자 이식 등록 후 대기 중 2001년부터 2010년까지 총 19회의 교차반응 양성 과거력을 갖고 있었고 수술 4개월 전 panel reactive antibody (PRA) test (LAT Class I and Class II, One-Lambda Inc)에서 Class I, Class II 각각 97.5%, 36.7%로 Class I에서 높은 역가가 관찰되었다. 이식 제공자는 21세의 남

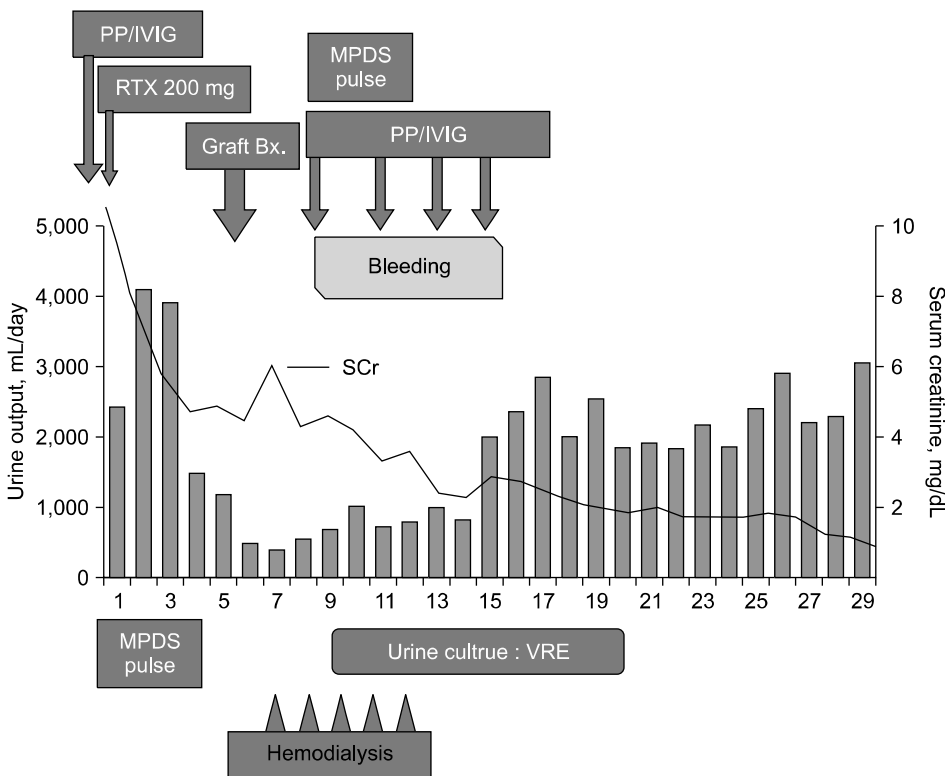


Fig. 1. Clinical course; MPDS pulse, methylprednisolone 250 mg iv bid for 3 days; plasmapheresis, 1.3 plasma volume, fresh frozen plasma replacement solution; Rituximab 200 mg single infusion. Abbreviations: PP/IVIG, plasmapheresis with low dose intravenous immune globulin; RTX, rituximab; Bx., biopsy; MPDS, methyl prednisolone; SCr, serum creatinine; VRE, vancomycin resistant enterococcus.

자 환자로 human leukocyte antigen mismatch는 4/6이며 수술 전 보체 의존성 세포독성 교차 반응 및 T 세포에 대한 유세포 분석법(flow cytometry, MFI <2)에서는 음성이었고 제공자 클램핑 시간 및 이식신장 도착시간까지를 고려하였을 때 약 18시간 정도의 여유가 있는 상황이었다. 환자의 반복적인 교차반응 양성력 및 높은 PRA 역가를 고려하여 1회의 혈장 교환술, rituximab 200 mg 투여 및 basiliximab, methylprednisolone 유도 요법을 시행 후 신장이식을 진행하였다. 환자의 초기 면역억제제로는 tacrolimus (FK), mycophenolate mofetil (MMF), steroid를 선택하였다. 수술 후 3일째 혈청 크레아티닌은 9.5 mg/dL에서 4.5 mg/dL로 감소하였고 24시간 요량도 3,900 cc로 유지되었지만 수술 후 4일째부터 요량은

1,500 cc로 감소하고 수술 후 5일째 요량은 다시 1,100 cc로 감소와 동시에 단회뇨 단백 크레아티닌비는 1.0에서 3.5로 증가하였다. 또한 혈청 lactate dehydrogenase는 수술 전 232 mg/dL에서 595 mg/dL로 상승하여 이식신장 조직검사를 결정하였다(Fig. 1). 광학 현미경 소견상 간질에 침윤된 염증 세포는 주로 세뇨관 주위 모세혈관(Fig. 2)과 동맥 내피 세포 내에 존재함을 알 수 있고(Fig. 3) 사구체 내에도 임파구의 침윤을 확인할 수 있었으며(Fig. 4) 면역 편광 현미경의 C4d 염색 관찰 소견상 세뇨관 주위 모세혈관 침착을(Fig. 5) 종합하여 급성 항체매개성 거부 반응 type 2 및 급성 세포성 거부반응 type 2의 병합 발생을 진단하였다. 수술 후 7일째 혈청 크레아티닌은 3.6 mg/dL에서 4.7 mg/dL로 상승하였고

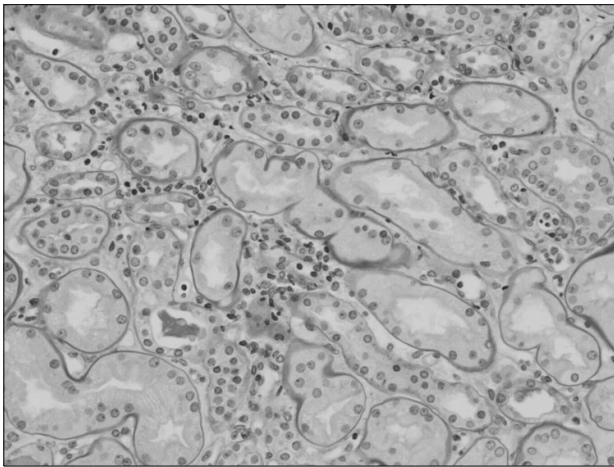


Fig. 2. Leukocytes infiltration is mainly in the peritubular capillaries. Tubulitis is rarely seen (PAS, $\times 200$).

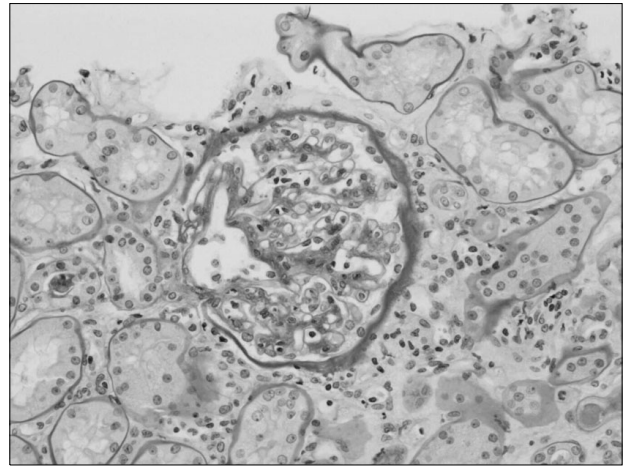


Fig. 4. Lymphocytes infiltration in glomerular capillary lumina (PAS, $\times 200$).

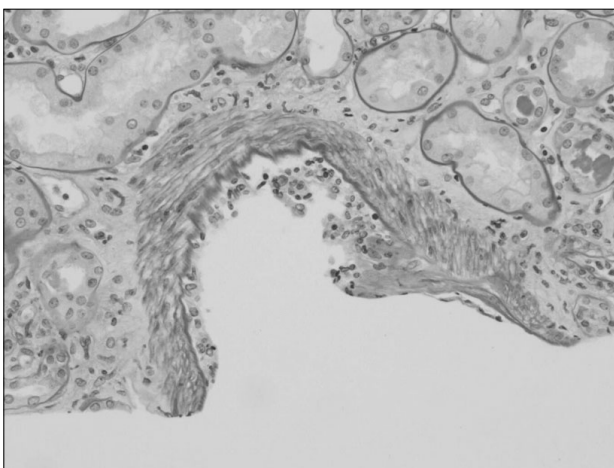


Fig. 3. Lymphocytes are underneath the endothelium in large artery (PAS, $\times 200$).

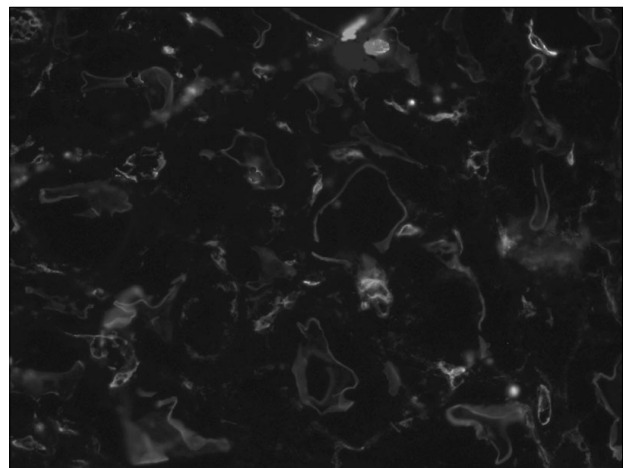


Fig. 5. Immunofluorescence examination reveals positive along the peritubular capillary walls (C4d, $\times 200$).

24시간 소변량이 410 cc까지 감소하여 혈액투석 치료를 시작하였고 추가적인 혈장 교환술 및 methylprednisolone 250 mg을 하루 2회 3일간 추가 투여하였다. 수술 후 9일째 혈장 교환술 후 이식신장 주위의 압통을 호소하고 측정된 혈색소가 9.0 g/dL에서 7.9 g/dL로 감소하여 골반부의 전산화 단층촬영을 하여 이식신장 주위의 혈종을 확인하였고 동시에 측정된 혈청 fibrinogen이 77 mg/dL로 100 mg/dL 이하로 측정되어 동결 침전물 8단위 투여 및 혈장 교환술의 보충액을 전혈장으로 시행 후 더 이상의 혈종 크기의 증가가 없어 관찰 중 회복되었다. 수술 후 10일째 농뇨가 있어 측정된 소변 세균 배양 검사상 vancomycin resistant enterococcus가 검출되었으나 teicoplanin에 감수성이 있어 해당 항생제 투여 후 농뇨는 정상화되었다. 수술 후 15일째 소변량은 800 cc에서 2,000 cc로 증가하고 혈청 크레아티닌은 2.5 mg/dL까지 감소하며 CD19 B cell 0%를 확인 후 혈장 교환술 및 혈액투석 치료를 중단하였고 수술 후 37일째 혈청 크레아티닌은 1.1 mg/dL까지 감소 후 환자는 퇴원하였다(Fig. 1). 환자는 퇴원 후 1년 동안 안정적인 이식신장 기능을 유지 중이다.

고 찰

고도 감각된 환자의 신장이식의 기회는 낮는데 이는 교차 반응 음성인 제공자를 찾기가 어렵고 신장이식 후 거부반응에 대한 우려로 수술을 쉽게 결정하지 못하는 측면도 있기 때문이다. 실제로 높은 PRA level의 이식 수용자가 신장이식 수술을 받았을 때 항체 매개성 거부반응의 빈도는 상대적으로 높으며 이식신장의 소실률도 증가하는 것으로 알려져 있다(4-7). 고도 감각된 환자가 갖는 추가 부담은 장기간의 투석치료에 대한 부담과 신장이식 수술을 진행하게 되더라도 이식 후 거부반응의 증가에 있다(11). 그러므로 동종 항체에 대해 감각되기 전 신장이식 수술을 조기에 받는 것이 경제적인 측면이나 환자의 이환율과 사망률 및 삶의 질의 측면에서 이롭다고 볼 수 있다.

Cai와 Terasaki(12)에 따르면 감각된 환자에 있어 다음의 세가지 영역에서의 처치가 이식 성공률의 향상에 도움을 준다고 하였는데 첫째, 동종 항체를 생산하는 세포를 차단하거나 억제하는 방법, 둘째 이미 존재하거나 새롭게 생성되는 항체를 제거하거나 차단하는 방법, 세번째 항체 매개성 조직 손상을 치료하는 방법들이다. 따라서 고도 감각된 환자에 있어 동종 항체의 역가를 낮추기 위한 방법 및 투여가능한 약제로는 수술 전 고농도의 면역

글로블린의 투여, 혈장 교환술 및 저농도 면역글로블린 병합 투여, 항 CD20 antibody인 rituximab의 처치 및 항 CD52, 항 CD5 등이 알려져 있다(11). 그러나 상기의 전 처치 방법들은 어떠한 경우라도 생체 신장이식 환자와 같이 이식 수술을 시행할 시기를 조절할 수 있는 경우에 용이한 방법들로서 본 환자와 같이 고도 감각된 뇌사자 공여 신장이식 환자의 경우 전처치 기간이 충분하지 않기 때문에 신장이식술의 전처치 및 후처치에 대한 표준화된 방법은 제시된 사례가 드물다. 정정맥 면역글로블린의 투여는 강력한 면역조절(immunomodulation) 효과가 있고(13) 신장 혹은 심장이식 수술을 받는 고도 감각된 환자에게 투여하였을 경우 동종 항체에 대한 감각률을 낮추고 급성 항체 매개성 거부반응률의 감소 및 장기간의 예후를 호전시키는 것으로 알려져 있다(8-10,14-16). 하지만 이러한 면역글로블린의 효능에도 불구하고 이와 같은 고도 감각된 이식 수용자에 있어서 면역글로블린의 투여가 전적으로 효과가 있어 보이지는 않는다. 오히려 보체의 의존성 세포독성법(complement-dependent cytotoxicity)이나 유세포 분석법(flow cytometry)에 의한 교차반응 양성 환자에 있어서는 부분적인 반응 혹은 효과가 없었던 보고도 있다(11). 다른 연구자의 보고에서는 혈장 교환술 및 면역글로블린의 동시 투여가 이와 같은 교차반응 양성 이식군에 있어서 이식 성공률의 호전이 있었다고는 하나 거부반응률은 여전히 높고 그 적용도 생체 신장이식의 경우로 한정된다는 점이다(9,10). 본 환자의 경우 보체 의존성 세포독성법이나 유세포 분석법에 의한 교차 반응 검사에서 음성이므로 뇌사자 공여 신장이식술의 절대적인 금기는 아니지만 2001년에서 2010년까지 교차반응 양성인 과거력이 19회에 달한다는 점과 수술 전 PRA 검사에서 Class I에서 97.5%, Class II에서 36.7%를 고려하였을 경우 상기의 기본 교차반응 검사의 검출 한계 이하의 제공자 특이 항체의 존재를 완전히 배제할 수 없는 상황이라 생각된다. 또한 고도 감각된 환자에 있어서 생체 신장이식일 경우에는 수술 전, 뇌사자 공여 신장이식일 경우에는 수술 후 혈장 교환술이 초기 급성 거부반응을 줄이기 위하여 합리적이라 생각되지만 동종 특이 항체를 배제하지 못할 경우 탈감작 요법을 시행하였음에도 불구하고 약 30%의 급성 거부반응을 경험하였다는 보고도 있다(17).

Rituximab은 B 임파구 표면에 존재하는 CD20 항원에 대한 단클론항체로서 1997년 non-Hodgkin lymphoma의 치료에 사용된 이후 2004년부터는 항체 매개성 거부반응의 치료, 혈액형 부적합 이식 및 고역가의 동종항체를 가진 수여자의 탈감작 요법 등에 사용되고 있다(18). CD20

은 흡수성 세포막 통과 단백질로서 35 kDa의 무게를 가지며 미성숙 B 임파구와 성숙한 B 임파구의 표면에 존재하지만 정상적인 형질세포(plasma cell)에는 존재하지 않는다. Rituximab의 작용 기전으로는 B 세포에 대한 항체의존성 세포독성, 세포자멸사(apoptosis) 유도, 보체의존성 세포독성에 의한 B 세포 파괴 등으로 생각되며 실제 이식 전, 후 동종항체의 역가를 감소시키는 것으로 알려져 있지만(19,20) 고도 감각된 환자에게 적용하는 것은 논란이 있을 수 있다. 그 이유로는 동종 항체 생성의 주요 공급원인 형질 세포에 대한 영향이 미미하고 이미 존재하고 있는 동종 항원에 대한 항체의 감소 효과가 없으므로 단독처치는 무의미해질 수 있다고 사료된다. 따라서 rituximab의 사용은 여타의 다른 동종항체를 감소시키기 위한 처치와 병합하였을 경우 효과가 있다고 볼 수 있다. Vo 등(20)에 따르면 감각된 환자에 있어 rituximab 및 면역글로불린의 병합 사용으로 20명 중 16명에서 신장이식술을 성공시켰고 평균 PRA level도 77%에서 40%로 감소하였음을 보고하였다. 또한 수술 후 급성 거부반응률은 50% (항체 매개성 거부반응률은 30%)에 달하긴 하였지만 대부분의 거부반응은 초기에 발생하여 조절 가능한 상태이며 1년 이식신장 생존율도 94%에 이른다고 하였다. 본 환자의 경우에도 저자들은 수술 전 선제적인 rituximab의 투여 및 1회의 혈장 교환술에도 불구하고 항체 매개성 거부반응이 발생하였지만 항거부반응 치료에 비교적 용이하게 반응하는 정도였음을 볼 때 고도 감각된 환자에게 발생하는 항체 매개성 거부반응은 이미 존재하고 있는 동종 항원에 대한 항체뿐만 아니라 새롭게 생성되는 항체를 억제하는 것도 중요하다고 생각한다. Stegall 등(21)의 보고에 따르면 탈감작 치료가 고위험 환자에 있어 이식을 성공하게 하였지만 PRA level이 80%를 넘었을 경우 수술 후 3개월 이내에 약 90% 가량의 환자가 거부반응을 경험하였다고 하였다. 또한 항체 매개성 거부반응은 이식신장 부전의 중요한 원인이고 rituximab 투여가 이러한 항체 매개성 거부반응에 효과가 있다고 하였다. 그러므로 본 환자의 PRA level도 Class I에서 97%에 달하였고 반복적인 교차반응 양성 과거력을 감안하였을 때 rituximab을 초기 유도요법에 포함시킨 것은 합당한 것으로 생각되고 이식 후 발생한 급성 항체매개성 거부 반응도 항 거부반응 치료에 반응이 양호했던 것으로 생각된다. Becker 등(22)에 의하면 고 농도의 스테로이드 충격 요법 및 혈장 교환술, 항 thymoglobulin에도 저항하는 27명의 감각된 환자에서 발생한 거부반응 치료에 rituximab (375 mg/m²) 단독 치료가 효과적이라고 보고하기도 하였다. 본 환자에서 추가적인 고려점은

rituximab이 유도요법에 사용되고 동시에 시행된 혈장 교환술과 또한 수술 후 발생한 급성 거부반응의 치료에 추가적인 혈장교환술 치료 기간에 발생한 이식신장 주변의 출혈과 요로 감염(vancomycin resistant enterococcus)이 되겠지만 출혈은 혈청 fibrinogen을 100 mg/dL에서 150 mg/dL 이상으로 유지하여 극복 가능하다고 생각되며 (23,24) 요로 감염은 적절한 항생 물질을 사용한 후 더 이상의 재발은 없었다. 본 증례의 제한점으로 수술 후 제 공자 특이 항체의 활성도에 대한 변화 추이의 적정 곡선 (titration curve)을 산출하지 못했던 점을 들 수 있겠지만 항 거부반응 치료 1년 후 신장조직 소견에서 C4d 침착이 음전되었고 신장이식 기간의 ELISA panel (LAT Class I and Class II, One-Lambda Inc) 검사상 환자의 혈청에서 Class I 97.5%, Class II 36.7%는 4개월이 경과된 후 Class I 0%, Class II 25%로 감소와 더불어 해당 bead-tray 중 제 공자의 HLA에 대한 강양성 소견도 약화되었음을 확인하였다.

요약하면 고도 감각된 뇌사자 공여 신장이식술을 시행하는 환자에 있어 rituximab 유도 및 선제적인 혈장 교환술 및 수술 후 추가적인 혈장 교환술은 이식 성공률을 높일 수 있을 것으로 사료되지만 출혈 및 감염 문제는 경험의 축적이 필요할 것이다. 아울러 본 증례와 같이 PRA level이 80% 이상을 보이는 뇌사자 공여 신장이식 환자에 있어 rituximab의 추가적인 유도 요법에 대한 환자의 이익 여부를 검증하기 위한 더 많은 경험이 필요할 것이고 초기 급성 거부반응의 발생과 그에 따른 항거부반응 치료 및 부작용에 대한 경험도 더욱 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA 1993;270: 1339-43.
- 2) Russell JD, Beccroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation - a prospective study. Transplantation 1992;54:656-60.
- 3) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Statistics of Organ Sharing [internet]. Seoul: KONOS; 2012 [cited 2012 Feb 27]. Available from: <http://www.konos.go.kr>.
- 4) Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. Am J Transplant 2003;3:1488-500.
- 5) Kerman R, Gebel H, Bray R, Garcia C, Sahai R, Gibson H, et al. HLA antibody and donor reactivity define pa-

- tients at risk for rejection or graft loss. *Am J Transplant* 2002;2 Suppl 3:258.
- 6) Cho YW, Cecka JM. Crossmatch tests--an analysis of UNOS data from 1991-2000. *Clin Transpl* 2001;237-46.
- 7) Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR Annual Report [internet]. Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Bureau of Health Resources Development, Division of Organ Transplantation; 2008 [cited 2008 Jun 23]. Available from: <http://www.srtr.org>.
- 8) Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA sensitized patients. *Am J Transplant* 2006;6:459-66.
- 9) Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1017-23.
- 10) Montgomery RA, Cooper M, Kraus E, Rabb H, Samaniego M, Simpkins CE, et al. Renal transplantation at the Johns Hopkins Comprehensive Transplant Center. *Clin Transpl* 2003;199-213.
- 11) 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.
- 12) Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol* 2005;66:334-42.
- 13) Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- 14) Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000;70:1531-6.
- 15) Glotz D, Antoine C, Julia P, Pegaz-Fiornet B, Duboust A, Boudjeltia S, et al. Intravenous immunoglobulins and transplantation for patients with anti-HLA antibodies. *Transpl Int* 2004;17:1-8.
- 16) Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation* 1994;57:553-62.
- 17) Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, Ames S, de Boccardo G, Sehgal V, et al. Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1160-7.
- 18) Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19:621-8.
- 19) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):859-66.
- 20) 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.
- 21) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346-51.
- 22) Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004;4:996-1001.
- 23) Choi AS, Yu SM, Lee JH, Oh JS, Kim SM, Sin YH, et al. Case of ABO-incompatible living donor kidney transplantation without blood products in a Jehovah's Witness. *J Korean Soc Transplant* 2011;25:38-42. (최안숙, 유성민, 이진호, 오준석, 김성민, 신용훈, 등. 여호와의 증인에서 혈액 제제의 사용 없이 성공적으로 시행한 ABO 혈액형 부적합 생체 신장이식 1예. *대한이식학회지* 2011;25:38-42.)
- 24) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11-28.