J Korean Soc Transplant | 2013;27:6-14 | http://dx.doi.org/10.4285/jkstn.2013.27.1.6

Review Article

항체매개성 거부반응 치료의 최신 지견

고려대학교 의과대학 안암병원 이식혈관외과[1], 신장내과[2]

박관태[1] · 정철웅[1] · 김명규[2]

Update on the Treatment of Acute and Chronic Antibody-mediated Rejection

Kwan-Tae Park, M.D.[1], Cheol-Woong Jung, M.D.[1] and Myung-Gyu Kim, M.D.[2]

Departments of Transplantation and Vascular Surgery[1], Nephrology[2], Korea University
Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Antibody-mediated rejection (AMR) by preformed and/or *de novo* human leukocyte antigen alloantibodies is a leading cause of early and late allograft loss. In this review, we describe strategic approaches to various forms of AMR in clinical settings that are not based on pathologic classification, which is controversial for atypical AMR (C4d-, DSA-, subclinical etc.). For acute AMR, a variety of modalities like plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and anti-CD20 antibodies have been utilized singly, or in combination, with variable results; however, no established treatment for chronic AMR is known. Significant research efforts are being made for developing new and novel therapies. Improvements in clinical outcomes can be expected from studies evaluating innovative therapeutic concepts, such as proteasome inhibition or complement-blocking agents.

Key Words: Transplantation, Rejection, Antibodies
중심 단어: 이식, 거부반응, 항체

서 론

최근 면역억제 요법의 발전과 패널 반응성 항체(panel reactive antibody, PRA)법 등 면역학적 진단방법의 발달로 제공자 특이항체(donor specific antibody, DSA)의 검출 및 모니터링이 가능해지고, 다양한 탈감작 요법의 보편화로 ABO 부적합 이식 및 고도감작 환자에서의 신장이식이 많아지면서 항체매개성 거부반응(antibody mediated rejection, AMR)에 대한 관심이 높아지고 그 임상적 중요성이 증대되었다.

AMR의 발생빈도는 발표하는 기관에 따라 다르게 보고되고 있고, 진단기준 및 환자군의 감작정도, 면역억제용법에 따라 달라지나, 대개 3.1%(1)에서 많게는 30~40%(2,3)까지 보고하고 있다. AMR은 스테로이드나 항흉선세포제 등의 기존 치료에 잘 반응하지 않고(4), 급성 세포성 거부반응에 비해 일년 내 이식편 생존율이 15~20% 낮은 것으로 보고되고 있다(5).

표준적인 AMR의 진단은 이식편 생검에서의 C4d 침착과 조직학적 염증반응, 이식편 기능이상, DSA의 검출 등이 있다(6). 하지만, 기존의 급성 AMR, chronic active AMR (CAMR)과 함께 *de novo* DSA without AMR, subclinical AMR, C4d negative AMR 등 다양한 개념의 새로운 분류에 대한 많은 보고들이 있고 현재 Banff working group에서 이에 대한 논의가 활발히 진행되고 있어 여기서는 자세히 다루지 않기로 한다(7-9).

치료에 있어서는 아직 국제적인 치료기준이 확립되어 있지는 않고, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에서는 스테로이드, 혈장교환술(plasmapheresis, PP), 정맥면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG), anti-CD20 항체, 항림프구 항체 등을 조합하여 사용하도록 추천하고 있고(10), 각 치료의 타깃을 모식적으로 표현하면 Fig. 1과 같다(11). 대부분의 치료방침은 큰 두 가지 치료전략인 항체를 제거하는 plasmapheresis와 B세포 및 면역기능을 조절하는 치료를

책임저자 : 박관태, 서울시 성북구 인촌로 73
고려대학교 안암병원 이식혈관외과, 136-705
Tel: 02-920-6858, Fax: 02-920-6568
E-mail: davidp1@hanafos.com

접수일 : 2013년 3월 12일, 심사일 : 2013년 3월 12일
게재승인일 : 2013년 3월 13일

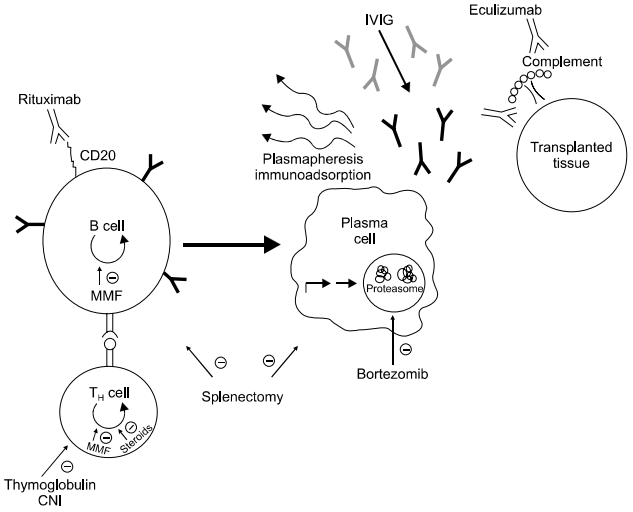


Fig. 1. Target points of various therapeutic modalities. A schematic pathway of the steps needed to develop antibody-mediated rejection (AMR) after transplantation and the discrete activities of the various therapeutic modalities against AMR are depicted. Reprinted from Fig. 1 of reference (11). Abbreviation: IVIG, intravenous immunoglobulin.

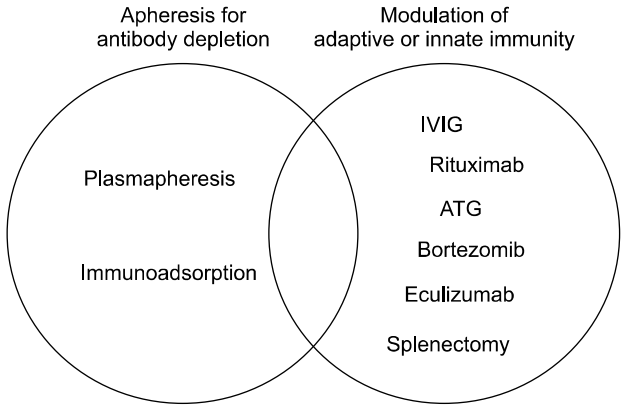


Fig. 2. Antihumoral treatment concepts. Most protocols combine two major therapeutic principles: apheresis for antibody depletion and modulation of B cell immunity and other components of adaptive and innate immunity. Reprinted from Fig. 1 of reference (12). Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; ATG, antithymocyte globulin.

병용하는 것으로 이루어져 있고(12), 이런 치료들을 조합하여 급성 AMR을 성공적으로 치료한 연구들이 많이 보고되었다(Fig. 2)(2,13-17). 하지만 각각의 치료 방법을 비교하는 무작위 비교연구는 없는 실정으로 현재까지 12개의 비교연구가 알려져 있으나, 평균 사이즈가 13예로 너무 작고, 표준화되어 있지 않고, 서로 다른 진단기준 등으로 신뢰할 만한 연구가 아직까지는 없는 실정이다(18).

이에 본 논문에서는 AMR의 진단이나 기전 등에 대해서는 자세히 다루지 않고, 현재까지 소개된 AMR의 치료방법에 대해 집중하고, 기존의 치료방법에 대한 고찰과 임상적 시나리오 별로 접근하여 소개해 보고자 한다.

Table 1. Summary of antibody-mediated changes in Banff '09 update[a]

C4d deposition without morphologic evidence of AR
Acute AMR
C4d+, DSA, acute tissue injury
I. ATN-like minimal inflammation
II. PTC/G score >0 and/or thrombosis
III. Arterial: V3
Chronic active AMR
C4d+, DSA, chronic tissue injury
TG, PTC multilayering

Abbreviations: AR, acute rejection; AMR, antibody-mediated rejection; DSA, donor specific antibody; ATN, acute tubular necrosis; PTC, peritubular capillary; G, glomerular inflammation; TG, transplant glomerulopathy.
[a]Adapted from Table 1 of reference (19).

본 론

1) 진단분류

(1) 병리적 분류: 아직까지 대부분의 기관에서 따르고 있는 AMR의 병리적인 진단분류는 Banff '09 update이다. Table 1에 요약된 Banff '09에 따르면 기존의 급성 AMR와 CAMR에 더하여 급성거부반응의 형태적 증거는 없는 C4d 침착이 있는 경우를 추가하였고, 전체적으로 C4d 침착이 없거나 DSA가 증명되지 않은 경우를 의증(suspicious)으로 정의하였다(19). 하지만, Banff '09에서 설명되지 않는 많은 이질적인 임상양상들이 보고되었고, 특히 C4d 음성 AMR의 임상적 의미와 Banff 기준의 glomerulitis (g)와 peritubular capillary (PTC) 스코어의 합으로 정의되는 미세혈관의 염증 스코어(microcirculation inflammation, MI score)의 임상적 의미를 정리하여 2011년 미팅리포트를 보고하였다(8). 진단적 기준에 대해서는 아직 확립되지 않았기에 여기에서는 다루지 않기로 하고, 도리어 임상에서 보게 되는 여러 임상적 시나리오에 따라 어떻게 치료적 접근을 할 것인지에 대해 알아보고자 한다.

(2) 임상적 분류: 임상적으로 명확한 급성 AMR, CAMR 외에 C4d와 DSA와 이식편 기능이상이 잘 맞아 떨어지지 않는 경우들을 분류하여 아래와 같이 치료적 접근을 하고자 한다.

- Pure AMR
- Mixed acute AMR and acute cellular rejection
- *De novo* DSA without AMR

- Chronic active AMR

2) 치료적 접근

(1) Pure AMR: 이러한 형태의 AMR은 수술 전 감작에 의해 이미 형성된 항 human leukocyte antigen (HLA) 항체에 의해 일어나게 되고, 대개 이식 후 일주일 이내에 시작하게 되며 초기에 진단하여 적극적인 치료를 하지 않으면 이식편 소실을 유발해 이식편 생존율을 감소시키게 된다. 가장 중요한 인자로는 수술 후 DSA 레벨로서, 이식 후 한달 째에 높은 레벨을 유지하면 대부분의 경우 발생하게 되고, 수술 전에 높았다고 반드시 수술 후에도 높은 것은 아니다(20).

급성 AMR의 치료에 있어서는 위에서 언급한 치료들을 조합하여 치료하게 되는데, Lefaucheur 등(21)은 이식 후 3개월 이내에 발생한 AMR의 치료에서 고용량의 IVIG와 PP/IVIG/rituximab을 비교하여 복합 치료군의 3년째 이식편 생존율이 월등하고, 3개월째 DSA 레벨도 더 낮음을 보고 하며, 단독치료보다는 복합치료가 더 효과적이라고 보고하였다. 다양한 조합으로 이루어진 치료사례들이 보고되었고(2,13-17), 각 치료의 조합에 있어서는 어떤 것이 더 나은지에 대한 비교연구는 미미한 편으로 현재 미국의 신시내티 대학 주도로 bortezomib에 대한 START trial 등 다기관 전향연구가 진행 중에 있다(12).

가용한 모든 치료방법을 동원했을 때의 치료성공률은 70～100%까지 보고되고 있고, 기존의 치료방법으로 잘 치료되지 않는 난치성(refractory) AMR의 구제요법으로 면역협착 치료(immunoadsorption, IA)(22), proteasome inhibitor인 bortezomib(23,24), anti-C5 항체인 eculizumab(25,26), 비장절제술(27,28) 등을 이용하여 치료에 성공했다는 초기 보고들이 있다.

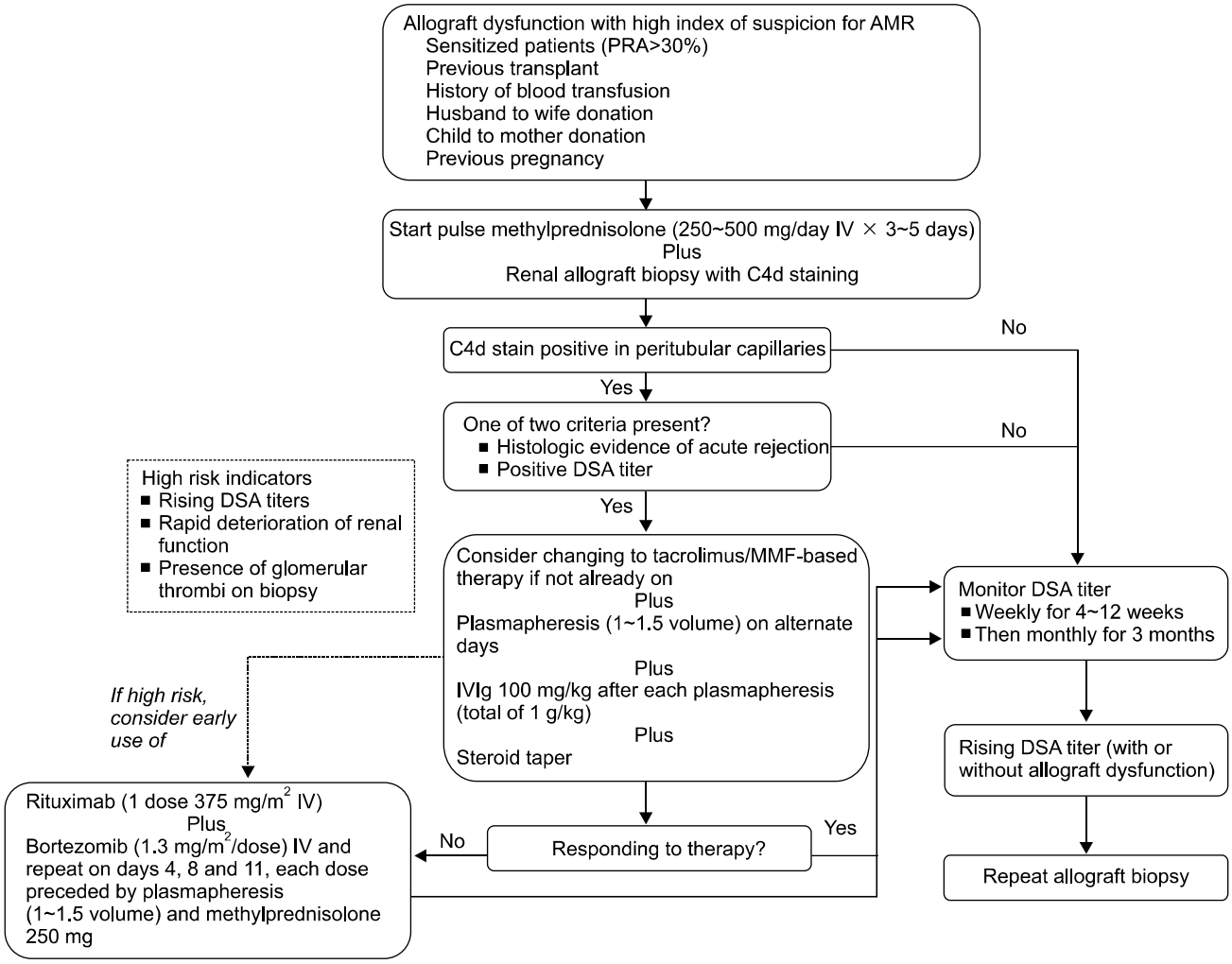


Fig. 3. Therapeutic approach to acute antibody-mediated rejection (AMR). Reprinted from Fig. 3 of reference (5). Abbreviations: PRA, panel reactive antibody; IV, intravenous; DSA, donor specific antibody.

또한, 현재까지 감작된 환자에서 AMR을 막기 위해 시도된 치료 중 가장 성공적인 것이 보체 억제제인 C5 항체 eculizumab의 사용이다(3). 교차반응이 양성이었던 환자에서 이식 직전부터 투여를 시작해서 4주간 매주 투여하였을 때 유의하게 AMR의 발생이 적었다.

급성 AMR이 의심될 때의 치료를 정리하면, 항체를 없애주는 plasmapheresis와 면역 조절치료를 병행하는 복합치료를 시행하는 것이 좋겠고 고위험군에 있어서는 초기에 bortezomib을 추가하는 것이 도움이 될 수 있고, 치료반응이 없는 군에서는 IA나 eculizumab 추가, 비장절제술을 고려해 볼 수 있겠다(Fig. 3).

(2) 항체 및 세포성 거부반응의 혼합형태: 이러한 양상도 임상에서 흔히 보게 되는데 아직까지 그 실체나 병리적 특징이 규명이 완전히 되어 있지는 않은 상황이다. Everly 등(23)은 bortezomib을 이용한 혼합형 거부반응을 보이는 6예의 치료경험을 보고하였는데, 순수한 AMR보다 늦은 발병을 보였고, 항체 및 세포성 거부반응 모두를 치료하여 좋은 치료결과를 나타내었다. 이런 경우의 혼합형 거부반응의 치료에 있어서 고려해야 할 점은 어떤 형태의 거부반응이 주된 것인지 결정해야 하고, 항체와 세포성 거부반응을 모두 치료할 것인지, 이미 치료시기를 놓친 것은 아닌지 등을 잘 고려하여 치료하는 것이 중요하다 하겠다.

(3) *De novo* DSA: 이식 후 DSA 모니터링이 보편화되면서 이식 전에 없던 DSA가 생기는 경우를 보게 되고, 이런 경우 신장기능은 정상적으로 유지되고 조직검사에서도 특별한 것이 보이지 않는 경우를 보게 된다. 이런 경우를 *de novo* DSA (dnDSA)라 하고, 이는 염증반응과 미세혈관 변화를 진행시킴으로 CAMR의 중요한 원인이 된다는 것이 알려졌으나 아직까지 그 진행과정과 임상적 의미가 모두 밝혀지지는 않았다(29,30). dnDSA가 있는 환자군에서 이식편 성적이 더 좋지 않다는 것은 잘 알려진 사실로서, 거부반응이 있던지 없던지 DSA가 계속되면 장기 결과가 좋지 않은 것으로 보고되어 이식신장 기능 이상과 관련없이 적극적으로 DSA를 치료하는 것이 중요하다 하겠다(31-33). 하지만, dnDSA를 없애는 것은 쉽지 않기 때문에, 현재로서는 예방이 가장 중요한데 적정 강도의 면역억제 요법과 dnDSA 및 임상변화에 대한 철저한 모니터링이 중요하고, 점점 더 약물 순응도를 강화하는 것이 dnDSA 예방의 중요한 전략으로 부상되고 있다(34).

dnDSA의 연간 발생빈도는 5% 정도로 보고 되며(33), 이식 당시에는 DSA가 없던 환자의 약 11%에서 1년째 DSA가 생기고, 5년째에는 20% 정도로 그 빈도가 증가하는 것으로 보고 되었다(35). 특히, 1년 이내에 생기는 dnDSA가 이식신장 소실과 깊은 연관이 있는 것으로 되어 있고(36), dnDSA 발생 후 24%의 환자에서 3년 내에 이식신장 소실이 온다고 보고되었다. 많은 경우 혼합형 거부반응이 발생하고 C4d 음성인 경우도 많으며, 항체를 없애주면 이식신장 소실을 막을 수 있는지에 대해서는 아직 알려진 바 없다(35). 전통적으로 DSA 중에서는 Class II DSA, anti-DR DSA가 중요하다고 알려졌는데(37,38), 최근 여러 보고에서 *de novo* DQ DSA가 만성 손상의 바이오마커이고 나쁜 이식 결과와 관련 있는 것이 알려져, HLA DQ typing도 반드시 함께 실시해 DQ DSA에 대한 모니터링도 시행해야 하겠다(39).

(4) 만성 항체매개성 거부반응: 여러 연구를 통해 CAMR이 이식신장의 면역학적 손상과 이식신장 소실의 주요한 이유임은 명확해졌다(40). AMR 초기의 성공적인 치료에도 불구하고 40% 이상의 환자에서 결국엔 CAMR의 주된 병리학적 변화인 이식신장 사구체이상(transplant glomerulopathy, TG)이 나타나는 것으로 알려져 있다(20). 교차반응 양성이었던 환자를 5년간 추적한 연구에서 Class I DSA만 가지고 있었던 환자들은 비교적 양호한 예후를 보였고, Class II DSA를 가진 환자들은 초기에는 괜찮지만, 1/3이 이식신장 소실을 보였고 1/3은 만성병변인 TG를 1/3은 기능적으로나 형태학적으로 정상소견을 보였다(41).

이미 만성병변이 나타나면 효과적인 치료방법이 없기 때문에 초기에 적극적인 치료를 하는 것이 중요한데 여기에 대해서는 보고가 많지 않은 실정이다. Trivedi 등(42)은 11명의 dnDSA가 있는 환자에서 선제적으로 bortezomib을 이용한 치료로 항체를 성공적으로 제거하였음을 보고하였고, 고용량의 IVIG와 rituximab을 사용하여 항체 수준을 감소시키고 이식신장 기능이 안정되었다는 연구도 있으나(43,44), 아직까지는 소규모에 잘 고안된 연구가 아니라 확대 적용하기에는 어려움이 있다. 최근에는 bortezomib을 연구한 몇몇의 연구들이 보고 되었는데 예전의 연구보다는 좋은 결과를 보이고 있으나 아직까지 CAMR 치료에 있어서는 실망스러운 결과라 하겠다(45).

Bortezomib이 급성 AMR에서는 좋은 결과를 내는데 비해 CAMR에서는 결과가 좋지 않은 것에 대해, Walsh 등(46)은 급성과 만성 AMR은 면역학적으로 다른 특징을 보이고 약제에 대한 반응도 다른데 이는 만성 AMR에서 memory B-cell과 형질세포의 비중이 더 높기 때문일 것으로 설명한다. 이를 해결하기 위해 좀 더 고용량 혹은 다빈도의 bortezomib 치료가 필요할 것으로 제안하나 추가적인 연구가 필요한 상황이다.

CAMR의 치료에 있어서 m-TOR 억제제에 대해선 아직까지 임상보고가 알려진 바는 없다(29). 다만, 최근 동물

실험에서 bortezomib과 sirolimus가 CAMR을 억제하고 항체액성 활동을 보여 이미 진단된 CAMR 치료에 효과적일 것이라는 보고가 있어 향후 추가적인 연구가 필요한 상황이다(47).

3) 치료방법별 접근

(1) Antithymocyte globulin (ATG): ATG는 사람의 흉선세포를 토끼에 주입하여 만든 polyclonal 항체로서 주로는 T임파구에 부착하여 세포매개 면역반응의 억제 효과가 있지만, B임파구를 활성화시키는 helper T-cell 2 (TH-1)에 작용하기도 하고 B세포의 자살(apoptosis)을 유도하거나 B세포로부터의 항체생산을 억제하는 역할도 하기 때문에 항체매개 거부반응에서도 사용될 수 있다(48,49). 하지만 ATG를 초기에 유도면역억제제(induction therapy)로 사용한 환자에서 항HLA 항체가 유도되거나 초급성 거부반응이 발생된 보고들이 있어 아직까지 항체매개 거부반응에서의 치료효과는 분명하지 않다(50,51). 그럼에도 Nickeleit 등(52)이 ATG와 같은 강력한 항림프구 항체를 사용한 환자들에서 C4d 양성 거부반응 환자의 예후가 C4d 음성 환자와 예후가 차이가 없음을 보고한 바 있고, 또한 Shah 등(48)은 기존 보다 적은 용량(0.75～1.0 mg/kg; 5～10일)의 ATG를 항체매개 거부반응에서 사용했을 때 좋은 치료효과를 보고하여서, 향후 ATG의 효과와 적절한 용량 등에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

(2) IVIG: IVIG 약제는 주로 보체나 세포매개 면역반응을 조절하지만 다양한 면역조절 작용을 통해 탈감작 및 항체매개 거부반응의 중요한 치료제로 사용되고 있다. 주 역할은 immunoglobulin에 보체가 부착하고 이를 활성화 시켜 외부에서 침입한 병인물질에 대한 면역반응을 매개하고 감염질환에서의 효과를 기대할 수 있어 기존에 패혈증 등의 중증 감염질환에서 보조적 치료제로 사용되고 있지만, 동시에 보체의 scavenger 역할을 함으로써 항체매개 보체 반응을 감소시키는 것으로 알려져 있다(53,54). 뿐만 아니라, immunoglobulin의 특정 Fc 부분(sialyated Fcs)이 탐식세포 등의 면역세포에 부착하게 되면 이의 반응을 조절하여서 세포매개 면역반응을 감소시키는 효과도 갖고 있다(55-57). 이러한 효과 이외에도 항체를 중화시키고, T세포, B세포의 작용을 조절하는 등 다양한 기전들이 알려져 있으며(58), 아직도 이에 대한 연구들이 진행되고 있다. 임상적으로는 1998년 항체매개 거부반응에서 처음으로 그 효과가 알려진 이후 여러 보고를 통해서 효과가 입증되었다(59-61). 초기에는 고용량(2 g/kg)의 IVIG만으로도 좋은 효과를 기대할 수 있어서 주로 사용되었지만, 2009년 Lefaucheur 등(21)이 IVIG 단독치료보다 IVIG와 함께 rituximab, 혈장교환술을 병합한 치료가 더 효과적인 것으로 보고하면서 현재는 고용량뿐 아니라 저용량(100～200 mg/kg)의 IVIG를 혈장교환술과 함께 병용하는 다양한 프로토콜이 사용되고 있다. 특히 IVIG는 다른 약제와 달리 다양한 면역조절효과를 통해 감염질환의 악화를 예방할 수 있기 때문에 과다한 면역억제제의 사용으로 인한 위험부담이 비교적 적은 장점을 가지고 있다.

(3) PP: 혈장반출법(plasmapheresis)은 혈장을 제거하고 남은 혈구는 체내로 되돌려 주는 치료법으로 1914년 처음으로 사용되었으며, 현재는 다량의 혈장을 제거하면서 동시에 신선동결혈장이나 알부민과 같은 혈장단백을 보충해 주기 때문에 혈장교환술이라는 용어가 더 광범위하게 사용되고 있다. 혈장교환술은 체내에 이미 만들어져 있는 항체들을 제거하는 가장 효과적인 치료방법으로서 크게는 원심분리를 이용한 centrifugal 방법과 필터를 이용한 membrane 방법으로 나눌 수 있다(62). 비록 centrifugal 방법이 혈장을 제거하는 효과가 좋은 것으로 여러 연구를 통해 입증되었지만, 임상적으로 membrane을 이용한 혈장교환술도 효과면에서는 큰 차이를 보이고 있지 않으며, 특히 두 개의 필터를 장착하여서 이중여과혈장교환(double filtration plasmapheresis, DFPP)을 할 수 있는 이점 때문에 최근에 많은 기관에서 사용되고 있다(63). DFPP는 두 번째 필터에서 immunoglobulin G, immunoglobulin M과 같은 항체를 선택적으로 걸러내고, 빠져 나온 혈장을 다시 체내로 돌려주어 보충해주어야 하는 혈장이나 혈장단백을 최소화 할 수 있다는 장점이 있다. 그렇기 때문에 부담 없이 좀 더 많은 혈장량을 교환할 수 있다. 하지만 분자량이 비교적 큰 fibrinogen 등의 혈액응고인자가 같이 제거됨에도 이에 대한 보충이 충분히 이루어지지 않기 때문에 출혈위험이 높은 경우에는 신선동결혈장을 추가적으로 사용하는 등의 방법을 고려해야 한다. 혈장교환술 시 주로는 한번에 1에서 1.5배 정도의 혈장량을 제거하는데 1회 교환 시 혈장 내 약 60%의 단백이 제거되며 5회를 교환하면 체내 총 면역글로블린의 90%가 제거되는 것으로 간주하지만 주로 치료반응과 항체량을 모니터하면서 시행 횟수를 결정하게 된다. 교환하는 혈장으로는 주로 알부민이 사용되지만 알부민에는 응고인자가 부족하므로 이의 보완을 위해 신선동결혈장을 같이 사용하게 되며 프로토콜은 환자의 상태를 고려하여 결정하게 된다.

(4) Rituximab: Rituximab은 pre-B, naive B-lymphocyte와 mature lymphocyte의 표면에 발현되는 막단백질(transmembrane protein)인 CD20에 대한 키메라 단클론

항체(chimeric anti-CD20 monoclonal antibody)이다(64). Rituximab은 처음 림프종의 치료제로 승인을 받았고 현재는 류마티스 관절염 등 여러 자가면역성질환에서 항체생성을 억제하는 목적으로 사용되고 있다(65). 2004년 Becker 등(66)에 의해 고용량 스테로이드 치료에 반응이 없는 27명의 급성거부반응 환자들 중 24명의 환자에서 rituximab (375 mg/m^2 BSA) 단회 투여로 신장기능호전이 보고된 이후 많은 연구에서 항체매개성 거부반응에서의 rituximab의 역할과 치료효과가 입증되었고 현재 대부분의 센터에서 혈장교환술과 IVIG와 함께 AMR의 치료에 보편적으로 이용되고 있다(43,67-69). CD20는 antigen independent stage부터 antigen dependent B-cell activation의 초기단계까지의 B-lymphocyte에 발현되는 반면 plasma cell (CD138+)와 memory B-cell (CD27+)에는 발현되지 않는다. Ramos 등(70)에 의하면 혈장교환술과 IVIG에 rituximab을 추가할 경우 naïve B cell의 수는 줄어들지만 plasma cell의 수에는 변화가 없어 CD20가 발현되지 않는 plasma cell은 rituximab의 영향을 받지 않는다고 보고하였다. Genberg 등(71)은 rituximab은 일회 투여만으로도 B-cell의 현저한 억제효과를 나타내며 1～2년 정도 지속적으로 B-cell의 작용을 억제하는 효과를 나타낸다고 보고하고 있다. 기준용량은 375 mg/m^2로 투여 시 일시적인 저혈압 및 과민반응이 나타날 수 있어 항히스타민과 아세트아미노펜을 주입 전에 투여하는 것을 권하고 있다(72).

(5) Bortezomib: Bortezomib은 26s proteasome 복합체를 선택적으로 억제하는 proteasome 억제제로 다발골수종(Multiple myeloma) 치료제로서 2003년 FDA 승인을 받았으며 현재 많은 혈액성 악성종양의 치료에 사용되고 있다(73). Bortezomib이 처음 신장이식 분야에서 주목 받기 시작한 것은 2008년 Everly 등(23)이 6명의 치료에 반응하지 않는 항체매개성과 세포성 거부반응을 모두 보인 환자를 대상으로 한 임상시험에서 성공적인 치료 및 DSA 감소를 보고하면서부터이다. B-cell의 경우 골수로 이동하여 성숙형질세포가 된 후 더욱 강력하고 많은 양의 항체를 생성하여 DSA 발현에 관여하게 되는데 이러한 성숙형질세포는 항체매개거부반응에 대한 전통적인 치료요법으로는 제거되지 않는다(70). 반면 Perry 등은 AMR 환자에서 bortezomib 치료 중 골수검사를 통하여 골수에 존재하는 형질세포의 수적변화를 관찰함으로써 bortezomib이 형질세포를 효과적으로 제거한다는 것을 밝혀냈다(24). Bortezomib을 투여받은 환자에서 피로, 권태감, 오심, 구토, 설사, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 말초신경증 등의 부작용을 보였지만 대부분 보존적 치료와 용량조절로 교정이 가능하였으며 심각한 기회감염이나 악성종양은 보고되지 않았다(11,23). 최근 조기와 후기 AMR의 bortezomib 치료의 반응을 비교한 보고에서 조기군의 경우 DSA의 감소폭이 크고 신기능 회복이 뚜렷한 반면 후기군의 경우 특징적으로 HLA-DQ에 대한 DSA가 많았으며 치료 전 DSA level도 높았다. 또한 치료에 대한 반응의 정도도 크지 않아 이식 후 조기에 나타난 AMR이 치료에 더 잘 반응하는 것으로 보고되었다(74). 이식분야에서 proteasome 억제제는 AMR의 치료뿐 아니라 탈감작 요법과 유도요법 등에도 적용할 수 있을 것으로 기대되며 이에 관한 임상연구들이 현재 진행중에 있다.

(6) Eculizumab: Eculizumab은 C5 보체단백질(complement protein)에 대한 단클론항체로서 발작성 야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료제로 FDA 승인을 받은 약제이다(75). 항체매개성 거부반응에서 DSA가 이식신장편의 내피세포에 결합하여 전형적 보체경로가 활성화를 통해 membrane attack complex (MAC)이 생성되면 그 거부반응은 아주 심각한 세포파괴를 야기하게 된다(76). Eculizumab은 보체 중 C5에 강한 친화력을 가지고 결합하여 C5a에서 C5b로의 전환을 억제하며 이를 통해 궁극적으로 MAC (C5b～C9)의 형성을 차단함으로써 세포의 파괴를 막는다. Stegall 등(3)은 AMR 고위험군에서 eculizumab을 사용한 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 이식 후 거부반응의 발생률을 비교하여 보았는데 7.7%대 41.2%로 eculizumab을 사용한 군에서 거부반응의 발생률이 현저히 줄어듦을 보고하였다. 또한 거부반응 치료에서도 비장절제술 없이 통상적인 방법과 eculizumab 투여로 쉽게 치료되었다고 보고하였다. Locke 등(26)도 심각한 AMR 환자에서 eculizumab 투여 후 면역화학염색상 MAC 침착의 현저한 감소와 신장기능의 향상을 보고하였다. Brodsky 등(77)은 야간혈색소뇨증 환자를 대상으로 eculizumab을 사용한 다기관 3상 연구(SHEPHERD trial) 결과를 통해 eculizumab의 사용과 연관된 심각한 감염이나 부작용은 없었다고 보고하였다. 하지만 eculizumab을 투여받는 환자에서는 nesseria meningitis에 대한 예방접종이 권고되고 있다(26). 현재 신장이식 분야에서 eculizumab에 대한 여러 임상연구들이 진행되고 있지만 고가의 약값이 eculizumab의 상용화에 거침돌이 되고 있다.

결 론

AMR은 이식 분야에서 아직 완전히 해결되지 않은 중

요한 문제로, 최근 bortezomib, eculizumab 등이 치료에 도입되면서 많은 발전이 기대되는 분야이다. 기존의 DSA, C4d 염색, 이식편 기능이상, 조직학적 변화 등이 불일치 하는 다양한 스펙트럼의 AMR에 대해 아직까지 병리학적 분류 및 임상적 의미가 명확하지 않아 치료를 결정하는 데에 어려움이 있다. 그러나 현재까지의 정보를 종합하면 선제적으로 적극적으로 치료하는 것이 좋을 것으로 보인다. 급성 AMR의 치료는 PP, IVIG, rituximab을 조합한 복합치료가 선호되며 초기부터 bortezomib을 시작하는 것이 좋은 전략일 것으로 생각되나 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 가장 문제가 되는 CAMR의 경우는 아직까지는 확실한 치료방법이 없어 순응도 개선과 dnDSA가 생겼을 때부터 초기에 치료하고 면밀한 모니터링으로 TG병변으로의 진행을 막는 예방에 초점을 두는 전략이 중요할 것이다. 이미 진행된 CAMR 같은 경우 병리소견, DSA 정보, 이식신장 기능 등의 모든 정보를 잘 판단하여 치료여부를 결정하고, bortezomib이나 eculizumab의 효과에 있을 대해서는 아직까지 정립되지 않았으나 현재까지의 연구결과를 토대로 적극적인 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

1) Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation 2000;70:887-95.
2) 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.
3) Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. Am J Transplant 2011;11:2405-13.
4) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. incidence, serology and clinical characteristics. Transplantation 2001;71:652-8.
5) Lucas JG, Co JP, Nwaogwugwu UT, Dosani I, Sureshkumar KK. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. Expert Opin Pharmacother 2011; 12:579-92.
6) 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.
7) 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.
8) 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.
9) Haas M. Pathology of C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts. Curr Opin Organ Transplant [in press 2012 Dec 31].
10) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9 Suppl 3:S1-155.
11) Levine MH, Abt PL. Treatment options and strategies for antibody mediated rejection after renal transplantation. Semin Immunol 2012;24:136-42.
12) Bartel G, Schwaiger E, Bohmig GA. Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection. Transpl Int 2011;24:1142-55.
13) 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.
14) Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1: 421-32.
15) 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.
16) 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.
17) 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.
18) 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.
19) 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.
20) Burns JM, Cornell LD, Perry DK, Pollinger HS, Gloor JM, Kremers WK, et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. Am J Transplant 2008;8:2684-94.
21) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant 2009;9:1099-107.

22) Koller H, Steurer W, Mark W, Margreiter R, Lhotta K, Mayer G, et al. Clearance of C4d deposition after successful treatment of acute humoral rejection in follow-up biopsies: a report of three cases. Transpl Int 2004;17:177-81.
23) 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.
24) 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.
25) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, Locke JE, Singer AL, Segev DL, et al. Eculizumab, bortezomib and kidney paired donation facilitate transplantation of a highly sensitized patient without vascular access. Am J Transplant 2010;10:2154-60.
26) Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. Am J Transplant 2009;9:231-5.
27) Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE, et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. Am J Transplant 2007;7:842-6.
28) Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Benedetti E. Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. Transplantation 2007;83:99-100.
29) Pascual J, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Crespo M. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management. Transplant Rev (Orlando) 2012;26:280-90.
30) 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.
31) Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. Transplantation 2011;91:1103-9.
32) DeVos JM, Patel SJ, Burns KM, Dilioglou S, Gaber LW, Knight RJ, et al. De novo donor specific antibodies and patient outcomes in renal transplantation. Clin Transpl 2011:351-8.
33) Everly MJ. Donor-specific anti-HLA antibody monitoring and removal in solid organ transplant recipients. Clin Transpl 2011:319-25.
34) Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant 2012;12:388-99.
35) Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. Transplantation 2013;95:410-7.
36) Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. Transplantation 2009;88:568-74.
37) Willicombe M, Roufosse C, Brookes P, Galliford JW, McLean AG, Dorling A, et al. Antibody-mediated rejection after alemtuzumab induction: incidence, risk factors, and predictors of poor outcome. Transplantation 2011;92:176-82.
38) Ting A, Morris PJ. Powerful effect of HL-DR matching on survival of cadaveric renal allografts. Lancet 1980;2:282-5.
39) Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. Transplantation 2012;94:172-7.
40) Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant 2009;9:2520-31.
41) Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, Park WD, Gandhi MJ, Winters JL, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. Am J Transplant 2013;13:76-85.
42) Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, Everly MJ, Vanikar AV, Shankar V, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. Transplantation 2009;87:1555-61.
43) Billing H, Rieger S, Ovens J, Susal C, Melk A, Waldherr R, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. Transplantation 2008;86:1214-21.
44) Fehr T, Rusi B, Fischer A, Hopfer H, Wuthrich RP, Gaspert A. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. Transplantation 2009;87:1837-41.
45) 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.
46) 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.
47) Vogelbacher R, Meister S, Guckel E, Starke C, Wittmann S, Stief A, et al. Bortezomib and sirolimus inhibit the chronic active antibody-mediated rejection in experimental renal transplantation in the rat. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3764-73.
48) Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal an-

tithymocyte globulin. Transplantation 2004;77:1399-405.
49) Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. Transplantation 2005;79:1507-15.
50) Colovai AI, Vasilescu ER, Foca-Rodi A, Kim-Schulze S, Hussaini N, D'Agati V D, et al. Acute and hyperacute humoral rejection in kidney allograft recipients treated with anti-human thymocyte antibodies. Hum Immunol 2005;66:501-12.
51) Tinckam KJ, Wood IG, Ji F, Milford EL. ATG induction is associated with an increase in anti-HLA antibodies after kidney transplantation. Hum Immunol 2004;65:1281-7.
52) Nickeleit 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.
53) Arumugam TV, Tang SC, Lathia JD, Cheng A, Mughal MR, Chigurupati S, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:14104-9.
54) Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. Transplantation 2009;88:1-6.
55) Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. Science 2008;320:373-6.
56) Anthony RM, Wermeling F, Karlsson MC, Ravetch JV. Identification of a receptor required for the anti-inflammatory activity of IVIG. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:19571-8.
57) Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. Science 2006;313:670-3.
58) Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2001;345:747-55.
59) Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. Transplantation 2001;71:53-8.
60) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. Transplantation 1998;66:800-5.
61) Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakala TR, Jain A, et al. Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIG) in renal transplant recipients. Transplantation 2001;72:419-22.
62) Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. J Clin Apher 2011;26:230-8.
63) Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, et al. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. Transplant Proc 2011;43:853-7.
64) Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83:435-45.
65) Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. Expert Opin Biol Ther 2012;12:223-33.
66) Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. Am J Transplant 2004;4:996-1001.
67) Bellière J, Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Congy N, Kamar N. Low- versus high-dose rituximab for antibody-mediated rejection after kidney transplantation. Transpl Int 2013;26:e12-4.
68) Brown CM, Abraham KA, O'Kelly P, Conlon PJ, Walshe JJ. Long-term experience of plasmapheresis in antibody-mediated rejection in renal transplantation. Transplant Proc 2009;41:3690-2.
69) Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant 2009; 23:63-73.
70) Ramos EJ, Pollinger HS, Stegall MD, Gloor JM, Dogan A, Grande JP. The effect of desensitization protocols on human splenic B-cell populations in vivo. Am J Transplant 2007;7:402-7.
71) Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tydén G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. Transplantation 2007;84(12 Suppl):S33-6.
72) Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
73) Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, Hayashi T, Chauhan D, Richardson P, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. Blood 2003;101:1530-4.
74) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, Rike AH, Arend LJ, Mogilishetty G, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010;89:277-84.
75) Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006;355:1233-43.
76) Cooper NR. The classical complement pathway: activation and regulation of the first complement component. Adv Immunol 1985;37:151-216.
77) Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008;111:1840-7.