

## 간이식 후 발생한 이식편대 숙주병 1예

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 메리놀병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 부산대학교 의학전문대학원 외과학교실<sup>3</sup>, 병리학교실<sup>4</sup>

이현지<sup>1</sup> · 이선민<sup>1</sup> · 김병창<sup>2</sup> · 주종우<sup>3</sup> · 양광호<sup>3</sup> · 유제호<sup>3</sup> · 문기명<sup>3</sup> · 최경운<sup>4</sup> · 김형회<sup>1</sup>

### A Case of Acute Graft versus Host Disease after Liver Transplantation

Hyun Ji Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sun Min Lee, M.D.<sup>1</sup>, Byung Chang Kim, M.D.<sup>2</sup>, Chong Woo Chu, M.D.<sup>3</sup>, Kwang Ho Yang, M.D.<sup>3</sup>, Je Ho Ryu, M.D.<sup>3</sup>, Ki Myung Moon, M.D.<sup>3</sup>, Kyung-Un Choi, M.D.<sup>4</sup> and Hyung Hoi Kim, M.D.<sup>1</sup>

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine<sup>1</sup>,  
Department of Laboratory Medicine, Maryknoll Medical Center<sup>2</sup>, Departments of Surgery<sup>3</sup> and Pathology<sup>4</sup>,  
Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

The mortality rate of patients with acute graft versus host disease (GVHD) after liver transplantation is very high. Autoimmune hepatitis and diabetes mellitus (DM) is the risk factors of GVHD. Human leukocyte antigen (HLA)-homozygote donor with one way donor-recipient HLA matching is on the risk of fatal GVHD following living donor liver transplantation (LDLT). If recipient has more than one risk factors of GVHD and is going to LDLT, HLA typing is needed to identify donor-dominant one-way HLA matching and helpful to diagnose and treat early and survival of patient will be improved. We report a case of GVHD after liver transplantation for hepatocellular carcinoma and DM who received an allograft from his HLA-homozygous son.

**Key Words:** Acute, Graft versus host disease, Liver transplantation, HLA antigens

**중심 단어:** 급성, 이식편대 숙주병, 간이식, 사람백혈구항원

## 서 론

급성 이식편대 숙주병은 주로 조혈모세포이식 후에 35~50%에서 발생하며 고형 장기이식 후에 발생하는 빈도는 소장이식이 5~6%로 가장 많고 간이식 후 발생빈도는 1% 이하로 알려져 있다(1). 급성 이식편대 숙주병은 전형적인 임상 양상에 의존하여 진단하고, 조직검사를 제외하고 진단을 위한 정립된 검사 방법이 없는 실정이다(2). 급성 이식편대 숙주병이 발생하면 치사율이 30~75%로 높기 때문에 발생하기 전에 예측하고 예방하는 것이 중요하다(1). 저자들은 간암으로 간이식을 시행하고 발생한

급성 이식편대 숙주병을 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환자는 50세 남자 환자로 건강검진을 위해 시행한 전산화단층촬영에서 간 종괴가 발견되어 추가 검사를 위해 내원하였다. 환자는 당뇨병을 진단받은 기왕력이 있었으나 치료는 하지 않고 있었으며 B형 간염바이러스 감염을 동반한 간세포암을 진단받고 간이식이 계획되었다. 간이식 시행 전 Child-Pugh score는 5, class A였고 model for end-stage liver disease score는 9점이었다. 공여자는 환자의 친아들이었고 17세 남자였다. 혈액형은 환자와 동일한 A(+)였다. 공여자의 간이식 전 검사 결과 aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase는 참고치 범위 내였고 indocyanine green은 5.4%이고 A형 간염, B형 간염, C형 간염 감염력, 거대세포바이러스 감염력도 없었다. 환자의 수술 전 검사 결과, 거대세포바이러스 감염력이 있고 C형 간염력은 없었다(Table 1). 간 우중엽의 무게 613 g의 이식편이 이식되었고 graft recipient weight

책임저자 : 김형회, 부산시 서구 구덕로 179  
부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실, 602-739  
Tel: 051-240-7414, Fax: 051-247-6560  
E-mail: hhkim@pusan.ac.kr

접수일 : 2012년 7월 27일, 심사일 : 2012년 10월 28일  
게재승인일 : 2012년 11월 21일

본 연구는 2012 대한수혈학회 포스터 발표되었음.

**Table 1.** Laboratory results at pretransplantation

	Result	
	Recipient	Donor
WBC ( $/\mu\text{L}$ )	3,360	4,570
Hemoglobin	12.2	16.7
PLT ( $K/\mu\text{L}$ )	112	271
Prothrombin time	12.1	10.9
aPTT	35.7	31.6
AST	46	17
ALT	34	13
ICG (R15)	37.6	5.4
T. bilirubin	1.5	0.9
Anti-HAV Ab IgM	Negative	Negative
HBsAg	Highly reactive	Negative
Anti-HCV Ab	Negative	Negative
CMV IgG	Positive	Negative
CMV IgM	Negative	Negative
Anti-HIV Ab	Negative	Negative
Blood type	A(+)	A(+)

Abbreviations: WBC, white blood cell; PLT, platelet; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ICG, indocyanine green; Anti-HAV Ab IgM, antihepatitis A virus antibody IgM; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; Anti-HCV Ab, antihepatitis C virus antibody; CMV IgG, cytomegalovirus immunoglobulin G; CMV IgM, cytomegalovirus immunoglobulin M; Anti-HIV Ab, anti-hepatitis immunodeficiency virus antibody.

ratio는 0.88이었다. 수술 전 면역억제제는 하루에 FK 506을 몸무게 1 kg당 0.025 mg, mycophenolate mofetil을 500 mg (하루 두 번에 나누어 복용)을 투약하였다. 간이식 후 면역억제제는 tacrolimus를 사용하여 약물 최저 농도를 1.9 ng/mL에서 13.7 ng/mL로 유지하였다. 수술 중 사용된 혈액은 신선동결혈장 40단위와 적혈구 40단위였으며 모든 혈액제제에 대해 여과와 방사선조사를 시행하였다. 간이식 후 경과 호전되어 수술 후 21일째 퇴원하였다. 수술 후 30일째 피부병변이 발생하여 입원하였다(Fig. 1). 세균과 진균 동정을 위한 혈액, 소변 배양을 반복적으로 시행하였지만 병원균은 동정되지 않았다. 거대세포바이러스 면역글로블린 M은 음성하였고 거대세포바이러스 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction) 결과 바이러스는 검출되지 않았다. 피부병변의 병리조직검사를 시행하였고, 그 결과 기저층이 벌어지고 괴사된 각질세포가 관찰되었으며 상층 진피층에는 염증세포가 관찰되었다. 이는 급성 피부 이식편대 숙주병에 부합하였다. 피부병변을 시작으로 급성 이식편대 숙주병은 진행하여 조혈기관을 침범하였고 점진적으로 백혈구가 감소하였다(Fig. 2). 환자의 급성 이식편대 숙주병은 수술 후 40일에는 열이 나기 시작하였으며 수술 후 43일에는 양안통증, 시력저하 등 눈을 침범하여 각막 주변부 상피에 발진이 생겼고, 수술 후 44일에는 소화기계의 침범도 일어나 설사를 하기 시작하였다. 환자는 대중적인 치료와 함께 광범위 항생제 투여, granulocyte colony stimulating factor 투여, 면



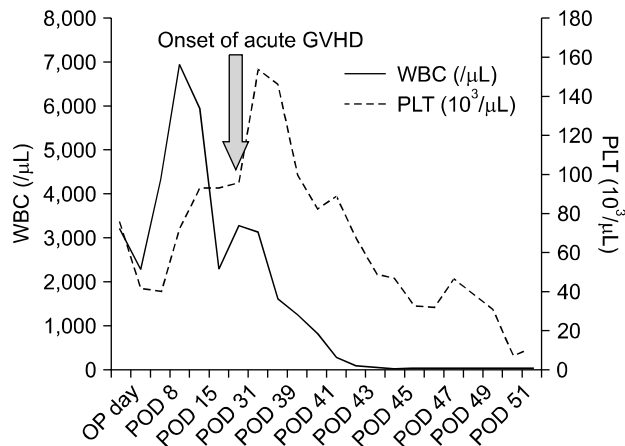
**Fig. 1.** Erythematous to violaceous scaly papules and patches on the whole body and acral erythema.

역글로불린 투여 등으로 치료하였으나 수술 후 52일에 사망하였다. 급성 이식편대 숙주병의 발병 원인을 찾기 위하여 후향적으로 공여자와 환자의 엑손 2, 3번의 염기서열 분석으로 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)

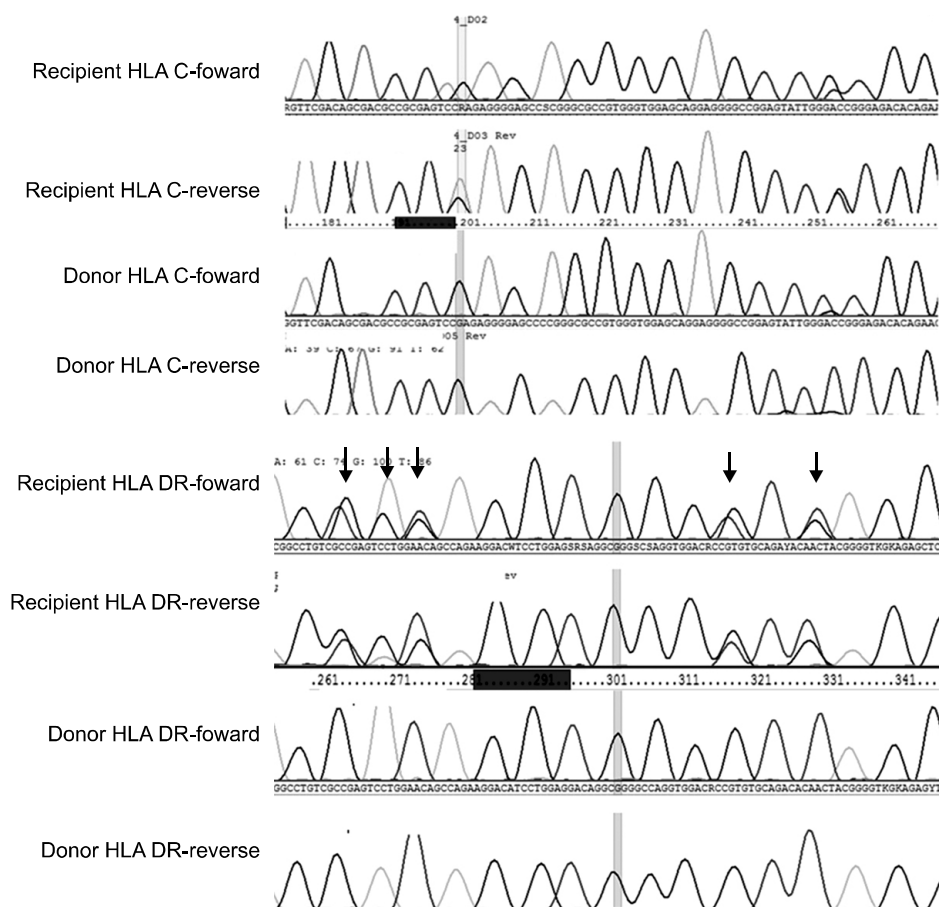
검사를 시행하였다. 공여자는 HLA C 06:02/06:02, HLA DR 07:01/07:01 동형접합체였고, 환자는 HLA C 06:02/08:01, HLA DR 07:01/09:01 이형접합체였다(Fig. 3).

## 고 찰

간은 면역학적으로 특권 장기로 알려져 있으나 1% 정도에서 급성 이식편대 숙주병이 발생한다(1-3). 급성 이식편대 숙주병은 공여 장기 내에 면역 기능이 정상인 세포가 있어야 하고, 공여자가 수혜자를 타인으로 인식함과 동시에 수혜자가 공여 장기를 면역학적으로 거부할 수 없어야 발생할 수 있다. 이 과정을 세 단계로 나누어 보면, 첫 번째 단계는 조건 형성 과정(conditioning phase)으로 공여 장기의 이식 전에 일어난다. 항암 치료나 수술 등 수혜자의 면역 반응을 억제하는 단계이다. 두 번째 단계는 유도 과정(induction phase)으로 면역학적으로 정상인 공여자의 T림프구가 공여자의 항원전달세포를 통해 수혜자의 항원을 인식하는 단계이다. 세 번째 단계는 실행기(effector phase)로 수혜자의 세포가 NK세포와 세포 독성 T림프구 등 면역 반응으로 손상되는 단계이다. 이



**Fig. 2.** After onset of acute graft versus host disease (GVHD), white blood cell (WBC), and platelet count (PLT) were gradually deceased. Patient died at postoperative day (POD) 52. Abbreviation: OP, operative day.



**Fig. 3.** Direct sequencing of exon 2, 3 showing heterozygous pattern of recipient and homozygous pattern. Abbreviation: HLA, human leukocyte antigen.

는 공여자의 간 실질과 간 문맥 안에 남아있는 공여자의 림프구가 수혜자 안에서 집락을 형성하고 있다가 수혜자의 조직항원에 대항하여 공격을 하여 발생한다(1,4-6). 간이식 시에 공여자의 장기 내에 남아 있는 림프구 수는  $10^9 \sim 10^{10}$ 개 정도로 알려져 있으며 이는 조혈모세포 이식 때 전달되는 양과 비슷하다(1,2). 그러나 조혈모세포 이

식보다 간이식에서 유지되는 면역억제의 정도는 상대적으로 면역억제가 약한 간이식 후 발생하는 이식편대 숙주병의 빈도가 조혈모세포 이식 후 보다 낮다(1). 고형 장기이식 후 발생하는 이식편대 숙주병은 이식된 장기를 제외하고 몸의 다른 장기를 침범하고 조혈기관도 침범한다. 조혈모이식을 받은 경우는 조혈기관을 제외하고 침범하

**Table 2.** Summary of patients suffering for graft versus host disease after liver transplantation and their outcomes from literature

Case No.	Age (yr)	Sex	Etiology	HLA recipient	HLA donor	Outcome POD	Onset POD	Reference
1	51	M	HBV-LC, HCC	A 2, - B 46, 51 DR 8, 4	A 2, - B46, - DR 8, -	138	56	11
2	37	NA	PBC	A 24, 34 B 52, 62 DR 15, 9	A 24, - B 52, - DR 15, -	36	24	10
3	59	NA	HCC	A 24, 31 B 52, 35 DR 15, 8	A 24, - B 52, - DR 15, -	149	38	10
4	48	NA	HCC, alcohol	A 33, 24 B 44, 62 DR 6, 4	A 33, - B 44, - DR 6, -	61	35	10
5	62	NA	HCC, HCV	A 24, 31 B 52, 51 DR 15, 14	A 24, - B 52, - DR 15, -	139	42	10
6	50	NA	PBC	A 33, 3 B 44, 40 DR 13, 9	A 33, - B 44, - DR 13, -	540	114	10
7	8 mo	NA	Biliary atresia	A 24, 2 B 52, 61 DR 15, 8	A 24, - B 52, - DR 15, -	43	14	10
8	6 mo	NA	Biliary atresia	A 2, 23 B 44, 54 DR 13, 4	A 2, - B 44, - DR 13, -	217	23	10
9	38	NA	Alcohol induced liver cirrhosis	A 33, 3 B 4403, 4402 DR 13, 4	A 33, - B 4403, - DR 13, -	36	24	10
10	9 mo	F	Biliary atresia	DR 3, 7	A 1, - B 8, - DR 3, -	Alive (250)	60	9
11	8 mo	F	Biliary atresia	A 2, 24 B 52, 61 DR 8, 15 DQ 3, 6	A 24, - B 52, - DR 15, - DQ 6, -	43	27	9
12	50	F	PBC	A 26, 33 B 44, 40 C 14, 8 DR 13, 9	A 33, - B 44, - C 14, - DR 13, -	Alive	114	9
13	48	M	Alcohol induced liver cirrhosis, HCC	A 33, 24 B 44, 62 DR 6, 4 DQ 6, 3	A 33, - B 44, - DR 6, - DQ 6, -	61	42	9

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; POD, postoperative day; M, male; NA, not available; HBV-LC, hepatitis B virus-related liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; PBC, primary biliary cirrhosis; F, female.

여 증상이 발현한다. 간이식 후 발생한 급성 이식편대 숙주병의 경우 전형적으로 열, 피부발진, 설사, 범혈구 감소증이 이식 후 2주에서 6주 사이에 나타난다(1,4,7). 이식편대 숙주병의 진단은 전형적인 증상, 침범 장기조직검사 소견, 그리고 단기일렬반복(short tandem repeat), HLA검사 등을 통한 chimerism 확인을 통해 가능하다(1,2,4,7). 간이식 후 발생한 급성 이식편대 숙주병의 경우 소화기계 침범으로 인한 장출혈, 조혈기계 침범으로 인해 골수 부전에 의한 출혈 또는 감염으로 인하여 사망률이 높다(1,2).

한 번 발생한 급성 이식편대 숙주병은 사망률이 75%를 넘고 현재까지 확립된 치료법이 없다(3,4,8). 이에 발생 위험인자를 미리 알고 발생을 예방하는 것이 치료법이라 할 수 있다. 또한 이식편대 숙주병 발생 고위험군이려면 열, 피부발진, 설사 등 이식편대 숙주병의 증상이 시작될 경우 빨리 chimerism에 대한 검사를 시행하고 치료를 진행하여야 한다(3). 이식편대 숙주병 발생 위험인자에 관한 연구에 따르면, 수혜자의 경우 자가면역 간염, 당뇨가 있을 경우 이식편대 숙주병이 잘 발생한다고 보고하고 있고, 특히 자가면역성 간염과 당뇨가 합병된 경우 이식편대 숙주병 발생 고위험군에 속한다고 밝혔다. 또한 공여자의 경우에는 지방간을 가지고 있을 경우 수혜자에게서 이식편대 숙주병이 발생할 수 있다고 보고하였다(3). 또한 HLA 불일치가 있을수록, 수혜자의 나이가 60세 이상일수록 공여자의 나이가 40세 이상일수록 이식편대 숙주병 발생의 위험이 높아진다(6). 본 증례의 환자의 경우 당뇨병을 기저 질환으로 가지고 있어 이식편대 숙주병 발생의 위험군이었다.

간이식 후 발생한 이식편대 숙주병의 발생 기전에 대한 연구에 따르면 수혈 후 발생하는 이식편대 숙주병과 같은 기전으로 간이식 후 이식편대 숙주병이 발생한다고 한다. 이는 공여자의 HLA가 동형접합체이면서 수혜자의 HLA의 일배체형일 때 발생한다. 이 경우 수혜자는 공여자의 장기를 타인으로 인식 못하지만 수혜자 장기 내의 림프구는 공여자의 장기를 타인으로 인식하여 이식편대 숙주병이 발생할 가능성이 높다(9,10). 이는 위에서 살펴본 이식편대 숙주병 발생 위험인자 연구에서도 보고한 바 있다(3,6). 생체 간이식 후 이식편대 숙주병이 발생한 환자에서 HLA 양상을 파악하기 위하여 현재까지 문헌에 고찰된 13예의 환자들을 분석하였다(Table 2) (9-11). 13명의 모든 환자에서 공여자의 HLA가 동형접합체이면서 수혜자의 HLA의 일배체형이었다. 총 13명 중 11명의 환자가 이식편대 숙주병으로 인하여 사망하였다. 이 중 1번 환자는 국내에서 첫 번째로 발생한 환자였다. 간이식

후 발생한 이식편대 숙주병의 보고들 중 사체 간이식을 한 경우에는 생체 간이식 후 발생한 이식편대 숙주병의 예에서 관찰된 공여자 우성 일배체형 HLA는 나타나지 않았다(2,12). 이는 역시 국내 보고에서도 관찰되었다(12). HLA가 부분적으로 불일치를 보인 생체 간이식 환자들에게서는 이식편대 숙주병이 발생하지 않았다는 보고도 있다(10). 이를 종합하여 볼 때 생체 간이식일 경우 HLA가 공여자 우성 일배체형 일치를 보일 경우 이식편대 숙주병의 발생 위험이 높다고 할 수 있다. 본 증례에서도 HLA 검사를 시행하였고 이전의 연구들과 부합하는 결과로 공여자는 HLA C 06:02/06:02, HLA DR 07:01/07:01 동형접합체였고, 환자는 HLA C 06:02/08:01, HLA DR 07:01/09:01 이형접합체였다.

본 증례 환자의 경우 당뇨를 기저 질환으로 가진 이식편대 숙주병 발생 위험군에 해당하였다. 또한 간이식 후 발생하는 이식편대 숙주병은 발생하면 치명적이므로 이를 예방, 조기 발견하는 것이 무엇보다 중요하다. HLA가 공여자 우성 일배체형 일치를 보일 경우 간이식 후 발생하는 이식편대 숙주병이 발생할 확률이 높다. 그러므로 생체 간이식, 특히 일촌 간의 간이식일 경우, 더욱이 환자가 이식편대 숙주병의 발생 위험군일 경우는 간이식을 시행하기 전 HLA 형별검사를 통해 이식편대 숙주병의 위험성을 미리 인지함으로써 이식편대 숙주병을 조기 발견하고 조기 치료에 도움을 줌으로써 환자의 생존을 항상에 기여할 것이다.

## REFERENCES

- 1) Zhang Y, Ruiz P. Solid organ transplant-associated acute graft-versus-host disease. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:1220-4.
- 2) Kohler S, Pascher A, Junge G, Sauer IM, Nagy M, Schönemann C, et al. Graft versus host disease after liver transplantation: a single center experience and review of literature. Transpl Int 2008;21:441-51.
- 3) Chan EY, Larson AM, Gernsheimer TB, Kowdley KV, Carithers RL Jr, Reyes JD, et al. Recipient and donor factors influence the incidence of graft-vs.-host disease in liver transplant patients. Liver Transpl 2007;13:516-22.
- 4) Chen XB, Yang J, Xu MQ, Wen TF, Yan LN. Unsuccessful treatment of four patients with acute graft-vs-host disease after liver transplantation. World J Gastroenterol 2012; 18:84-9.
- 5) Guo ZY, He XS, Wu LW, Zhu XF, Ju WQ, Wang DP, et al. Graft-verse-host disease after liver transplantation: a report of two cases and review of literature. World J Gastroenterol 2008;14:974-9.
- 6) Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA. Acute graft versus host

- disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transplant* 2004;4:466-74.
- 7) Domiati-Saad R, Klintnalm GB, Netto G, Agura ED, Chinnakotla S, Smith DM. Acute graft versus host disease after liver transplantation: patterns of lymphocyte chimerism. *Am J Transplant* 2005;5:2968-73.
- 8) Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol* 2001;29:259-77.
- 9) Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Hiroshige S, Gondo H, Takami A, et al. Graft-versus-host disease following living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:460-4.
- 10) Kamei H, Oike F, Fujimoto Y, Yamamoto H, Tanaka K, Kiuchi T. Fatal graft-versus-host disease after living donor liver transplantation: differential impact of donor-dominant one-way HLA matching. *Liver Transpl* 2006;12:140-5.
- 11) Cho EH, Suh KS, Yang SH, Lee HW, Cho JY, Cho YB, et al. Acute graft versus host disease following living donor liver transplantation: first Korean report. *Hepatology* 2007;54:2120-2.
- 12) Kim HY, Yi NJ, Suh KS, Hong G, Jeon YM, Lee KW, et al. Graft-versus-host disease after liver transplantation. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2010;14:235-40.