

신 이식 후 항체 매개성 거부반응 환자에서 지연성 회복을 보인 치료 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

조형진 · 신은혜 · 양영주 · 정지원 · 지원준 · 최영권 · 박수길

A Case of Delayed Recovery from Antibody-Mediated Rejection

Hyung Jin Cho, Eun Hye Shin, Young Joo Yang, Ji Won Jung, Won Jun Ji, Young Kwon Choi, and Su-Kil Park

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Antibody-mediated rejection (ABMR) in kidney transplant recipients is mediated by donor-specific antibodies. It is the major cause of graft failure in noncompliant patients and is associated with reduced long-term graft survival. We present a case of delayed recovery of renal function despite aggressive therapy after acute ABMR. A 49-year-old male on triple-drug maintenance immunosuppression (prednisolone, cyclosporine, and azathioprine), who underwent cadaveric donor renal transplantation 14 years earlier, visited our clinic with a serum creatinine level (SCr) of 1.9 mg/dL. The kidney biopsy revealed acute ABMR with diffuse C4d immunopositivity. We started steroid pulse therapy and bortezomib with plasmapheresis. Nevertheless, the SCr increased. Consequently, antithymocyte globulin (ATG) and intravenous immunoglobulin were administered. The SCr increased further to 4.1 mg/dL. Therefore, we performed a second kidney biopsy, which showed no change. Finally, we used rituximab. Fortunately, the SCr decreased gradually and returned to baseline. (Korean J Med 2014;86:237-241)

Keywords: Kidney transplantation; Graft rejection; Medication adherence

서 론

신장이식에서 이식 신장의 장기 생존은 매우 중요한 문제이다. 신장이식이 처음 시작된 이래에 많은 연구를 통하여 이식 신장의 소실률은 차츰 감소하고 있으나 이식 후 10년 이상 된 환자들의 이식 신장 소실률은 큰 변화가 없는 상태

이다[1]. 이식 후기에 발생하는 항체 매개성 거부반응은 이식신장 소실에 많은 원인을 차지하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 이러한 이식 후기의 항체 매개성 거부반응은 새롭게 발생한 제공자 특이 사람백혈구항원 항체(donor specific HLA antibody)에 의한 것으로 생각되며 특히 사람백혈구항원 계층 II에 대한 항체가 흔하다. 뒤늦게 제공자 특이 항체

Received: 2013. 4. 16

Revised: 2013. 7. 15

Accepted: 2013. 8. 12

Correspondence to Su-Kil Park, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3263, Fax: +82-2-3010-8047, E-mail: skpark@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가 발생하여 항체 매개성 거부반응을 일으키는 원인의 절반 정도는 환자가 면역억제제를 지속적으로 복용하지 않는 데에 기인하는 것으로 생각된다[2]. 저자들은 면역억제제를 지속적으로 복용하지 않아 발생한 항체 매개성 거부반응을 현재까지 알려진 적절한 치료법들로 치료하였음에도 그 회복이 일반적인 치료 경과에 비해 늦게 나타난 사례로서 본 증례를 보고하고자 하는 바이다.

증 례

환 자: 49세, 남자 환자

주 소: 신기능 악화

현병력: 환자는 원인미상의 말기 신부전증으로 내원 18년 전 (1994년)부터 혈액투석을 시행하였고 내원 14년 전 사체 신장 이식수술을 시행받았다. 신장 공여자는 24세 남자로 사람백혈구항원 형결정 결과는 다음과 같았다. 수용자: A (24, 11), B (35, 51), DR (4, 9); 제공자: A (2, 26), B (35, 70), DR (4, 14). 환자는 신 이식 이후 cyclosporine, azathioprine, steroid 3제 요법으로 면역억제제 치료를 유지하고 있었으며 내원 2년 전부터 자의로 7에서 9개월 간격으로 외래에서 경과관찰하였고 면역억제제 복용 또한 자의로 복용과 중단을 반복하였다. 외래 방문 당시 시행한 혈액검사 소견상 혈청 크레아티닌이 1.96 mg/dL로 상승된 소견 보였다. 이에 대해 Tc-99m DTPA 신장스캔 시행하였고 이식 신장의 관류기 및 배설기 지연 소견을 나타내었다. 이상의 소견을 바탕으로 거부반응

의심 하에 신 조직 검사를 시행하였다. 이식신장 조직검사상 광학 현미경 검사에서는 총 16개의 사구체가 관찰되었고 그 중 다섯 개의 사구체에서 국소토리굴음증 소견을 확인하였다. 면역 염색상에서 C4d가 세뇨관주변 모세혈관에 광범위하게 양성을 보여 항체 매개 거부반응을 시사하는 소견이었고, Banff 07 진단기준에 따라 급성 항체 매개 거부반응에 해당하였으며 ptc2, g0으로 모세혈관과 사구체 염증형태의 급성 조직 손상의 증거를 보였다. 또한 세뇨관염(t2)과 경미한 간질 침윤(i1) 소견이 관찰되어 급성 세포 매개성 거부반응을 의심할 만한 경계성 변화도 동반된 소견을 보였다(Fig. 1). 환자는 이에 대한 치료 위해 입원하였다.

진찰 소견: 이학적 검사상 급성 병색 없이 의식이 명료하였다. 활력징후는 혈압 119/58 mmHg, 맥박 분당 111회, 호흡수 18회, 체온 36.0℃였으며 흉부검사상 폐음은 정상이었으며 심음도 규칙적이었고 심잡음도 청진되지 않았다. 간, 비장, 신장 및 기타 복부에 촉진되는 종괴는 없었으며 이식신 부위에 압통도 없었다. 양측 하지에 함요부종은 발견되지 않았다.

검사 소견: 입원 당일 시행한 일반 혈액검사상 혈색소 10.4 g/dL, 헤마토크릿 30.7%, 백혈구 8,200/mm³, 혈소판 296,000/mm³였다. 혈액화학검사상, AST와 ALT는 각각 22 IU/L, 11 IU/L 이었고, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, BUN 58 mg/dL, 크레아티닌 2.17 mg/dL였다. 소변검사상에서 요당 음성, 요단백(3+)이었다. 입원 1일째 시행한 cyclosporine의 최저치는 49.8 ng/mL로 측정되었다.

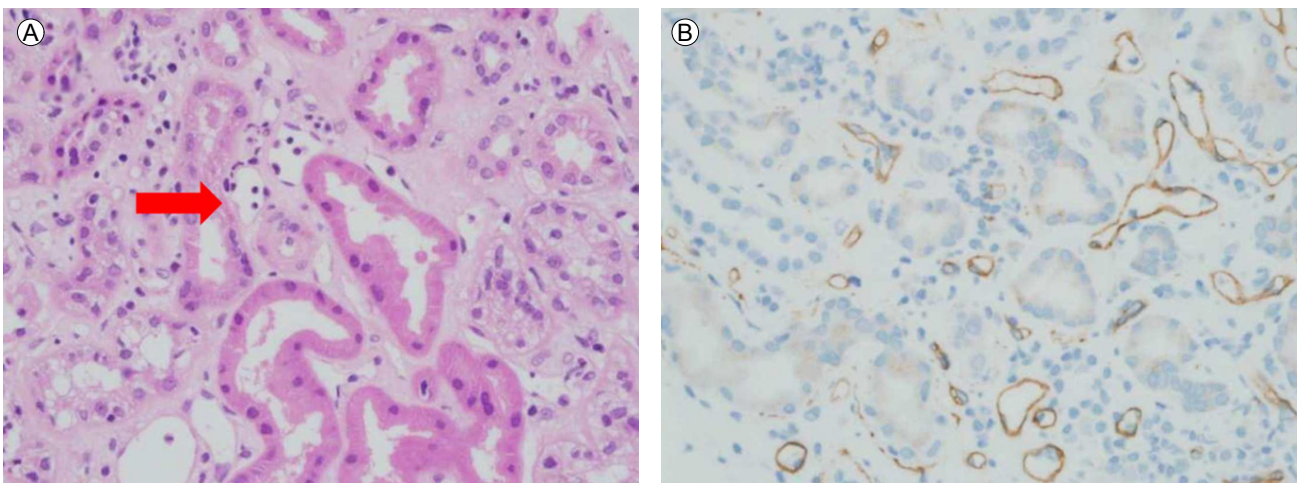


Figure 1. Histopathologically, the kidney biopsy shows (A) polymorphonuclear cells (arrow) in peritubular capillaries (H&E stain, original magnification $\times 400$) and (B) diffuse staining for C4d in the peritubular capillaries (original magnification $\times 400$).

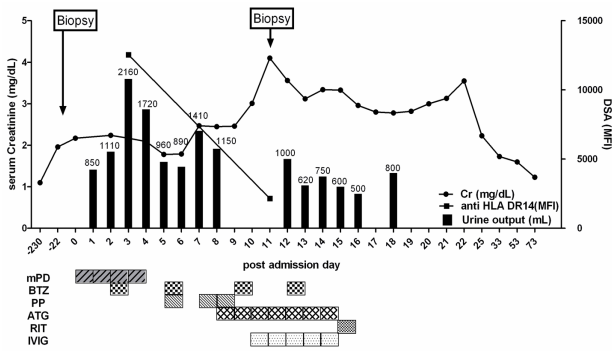


Figure 2. The clinical course with methylprednisolone (mPD; 250 mg/day), bortezomib (BTZ; 1.3 mg/m²/day), plasmapheresis (PP), antithymocyte globulin (ATG; 1.5 mg/kg/day), rituximab (RIT; 500 mg/day), intravenous immunoglobulin (IVIG; 0.5 g/kg/day) and donor-specific HLA antibody (DSA). MFI, mean fluorescence intensity.

치료 및 임상경과: 입원 일부터 methylprednisolone (250 mg/day)으로 4일간 충격 요법 시행하였으며 입원 1일째부터 면역억제제를 cyclosporine에서 FK 506 (용량: 6 mg/day)으로 azathioprine을 mycophenolate (용량: 720 mg/day)로 변경하였다. 패널 반응 항체 단일 항원 염주 검사를 통하여 제공자 특이 항체를 확인하였고 이 검사에서 HLA-DR14에 대한 항체가 12538 평균형광강도(mean fluorescence intensity, MFI)로 높게 측정되었다. 이식 당시 교차시험을 시행하지 않았기 때문에 명확하지는 않으나 새롭게 발생한 제공자 특이 항체의 형성을 의심하게 하였으며 환자의 신장 조직 검사 결과를 함께 고려하여 볼 때 항체 매개성 거부반응에 대한 적극적인 치료가 필요할 것으로 판단하였다. 입원 2일, 5일, 9일, 12일에 bortezomib (1.3 mg/m²/day) 투여하였고 입원 5일, 7일, 8일에 혈장 교환술을 함께 시행하였다. 예방적으로 ganciclovir (1.25 mg/kg/day)와 trimethoprim-sulfamethoxazole (8-40 mg/day)을 입원 3일째부터 시작하였다. T 세포 매개 거부반응의 동반 가능성 고려하여 입원 8일부터 1주간 항가슴세포글로불린(1.5 mg/kg/day)을 투여 하였다. 입원 10일부터 14일까지 면역글로불린(0.5 g/kg/day)을 투여하였다. 입원 11일에, 다시 시행한, 패널 반응 항체 단일 항원 염주 검사에서는, HLA- DR14에 대한 항체가 2157 평균형광강도로, 이전 검사 결과와 비교하여 현저하게 감소하는 소견을 보였으나 혈청 크레아티닌은 오히려 악화되어 4.1 mg/dL로 상승하였다. 적절한 치료에도 불구하고 여전히 호전이 없는 상태로 원인을 감별하기 위하여 같은 날 신장 조직 검사를 다시 시행하기

로 하였다. 광학 현미경 검사에서 총 10개의 사구체가 관찰되었고 그 중 두 개의 사구체에서 국소토리균음증이 관찰되었다. 세뇨관 사이의 간질 부종은 이전보다 호전된 양상 보였으나, C4d 면역염색 소견상 이전 조직검사와 비교할 때 큰 차이 없는 상태로 항체 매개 거부반응 소견이 지속되고 있는 것으로 판단하였다.

이에 대하여 입원 15일째, rituximab (500 mg/day)을 투여하였다. 환자는 혈청 크레아티닌 3.13 mg/dL로 호전 없는 상태에서 입원 23일에 퇴원하였고 퇴원 후 10일 뒤 외래에서 시행한 혈액검사에서 혈청 크레아티닌이 1.73 mg/dL로 감소된 소견 보였으며 신체 진찰 및 병력상 특별한 문제는 없었다. 이후로 환자는 3개월간 외래에서 정상 신기능 유지하면서 특별한 문제없이 경과관찰 중이다(Fig. 2).

고 찰

이식 하는 시점에 제공자 항원에 감작되어 있지 않은 경우라고 하더라도 시간이 흐르면서 새롭게 제공자 특이항체가 발생되기도 한다. 이식 후에 발생하는 제공자 특이 항체의 원인으로는 면역억제제를 지속적으로 잘 복용하지 않는 경우와 사람백혈구항원 계층 II 불일치 등이 알려져 있는데, 면역억제제를 잘 복용하지 않는 것과 더 강력한 상관관계를 보이는 것으로 밝혀졌다[3]. 소아에서 제공자 특이 항체는 항체 매개성 거부반응과 관련 있는 것으로 보고된 바 있으며[4] 항체 매개성 거부반응은 이식 신장의 소실과 관련 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 면역억제제를 잘 복용하지 않는 것이 이식신의 소실과 관련이 있다고 할 수 있겠다.

Wiebe 등[3]은 새롭게 발생하는 제공자 특이항체가 이식 후 나타나기까지의 기간을 평균 4.6년으로 보고하고 있다. 본 증례는 이식 당시 제공자 특이항체를 평가하지 않아 명확하지는 않으나 이식 후 14년이 지난 후에 발생한 제공자 특이 항체에 의한 거부반응으로 추정된다. 따라서 이식 후 상당한 시간이 경과한 후에도 지속적인 면역억제제의 꾸준한 복용이 이식 신장을 장기적으로 사용할 수 있게 하는 중요한 방법임을 시사한다고 할 수 있겠다.

항체 매개성 거부반응의 치료법으로는 기존에 사용되던 혈장교환술, 면역글로불린, 스테로이드 충격요법, 항가슴세포글로불린, FK 506으로 면역억제제 변경 등이 있고 이에 반응하지 않는 환자에 대한 치료로서 최근 사용되기 시작한

rituximab, bortezomib 등이 있다. 무작위 대조 시험에 의해, 이 중 어떠한 치료법이 다른 치료법보다 우월함이 입증된 경우는 없어서 공인된 진료지침은 없는 상태로 각 이식 센터 별 진료지침에 따라 치료하고 있는 실정이다[5].

이 중 새로운 치료법으로 알려진 bortezomib은 세포 내의 proteasome을 억제하여 CD138 양성인 형질세포의 세포 자멸사를 촉진하며 이러한 기전을 통해 형질세포 종양인 다발골수종의 치료에 사용되어 왔다. Bortezomib이 항체를 생산하는 형질세포를 공격함에 착안하여 제공자 특이 항체를 가진 항체 매개성 거부반응 환자 6명에게 투여하여 호전된 경험이 보고되었고[6], 본 센터에서도 bortezomib의 투여로 항체 매개성 거부반응의 호전을 경험한 바 있다[7]. Everly 등[6]의 보고에 따르면 bortezomib의 투여는 수 일에서 수 주 사이에 거부반응을 호전시키며 대개의 경우 치료 후 14일이 지나면 제공자 특이 사람백혈구항원 항체 수치가 현저히 감소하고 신 조직 검사를 다시 시행하였을 때 세뇨관 주위 모세혈관의 C4d 침착의 정도가 약해지는 것을 관찰할 수 있었다.

본 증례에서는 bortezomib 치료 종료 후 2주 뒤에도 임상적 호전이 보이지 않았다. Bortezomib 투여 후 재시행한 패널 반응 항체 단일 항원 염주 검사에서 이미 제공자 특이 항체의 값이 감소하는 경향을 보이고 있었으나 재 시행한 신장조직 검사 상에서 여전히 세뇨관 주변 모세혈관염 소견이 관찰되었고 C4d 염색의 정도도 유지되고 있어 추가적인 치료를 결정하게 되었다.

Rituximab은 CD20에 대한 단클론항체로, 비호지킨 림프종의 치료를 위해 개발되었다. 정상적인 B 세포에 대해 특이적으로 작용하기 때문에 면역성 저 혈소판 자반, 중증근무력증의 치료에 사용되었고 이러한 기전을 고려하여 장기이식 환자의 항체 매개성 거부반응의 치료에 적용되었다. Becker 등[8]은 조직검사로 확진된 항체 매개성 거부반응 환자 27명을 대상으로 한 연구에서 rituximab 투여 시점에 평균 혈청 크레아티닌이 5.6 mg/dL였다가 평균적으로 11일 뒤 퇴원하였고 퇴원 당시 혈청 크레아티닌이 0.9 mg/dL로 호전됨을 보고한 바 있다. 본 증례의 환자는 rituximab 투여 후 2주 뒤에서야 비로소 임상적 호전을 보여 이전의 문헌보고에 비하여 더딘 회복의 경과를 보였다.

Bortezomib과 rituximab의 효과를 비교한 Waiser 등[9]의 보고에 따르면 bortezomib 투여군에서 rituximab 투여군에 비해 이식 신의 생존율이 더 높고 치료 후 9개월에 확인한 혈

청 크레아티닌 농도도 bortezomib군에서 더 낮게 나타났다. 또 Everly 등[6]은 rituximab 치료에 반응하지 않은 거부반응에서, bortezomib의 투여로 거부반응의 호전을 보고한 바 있다. 그러나 본 증례에서는 bortezomib 투여 후에는 오히려 임상적으로 악화되는 경향을 보였으며 신 조직 검사 상에서도 호전의 증거가 없어 rituximab을 투여하게 되었다. Waiser 등[9]의 연구에서는 과거 대조군을 사용하였다는 제한점이 있고 rituximab 치료군에 있어서 병합치료로 투여한 약물이 적고 혈장교환술 횟수도 적어 rituximab 투여 군의 치료성적이 낮게 보고되었을 여지가 있다. Everly 등[6]의 보고에서는 rituximab이 투여된 이후에 bortezomib이 투여되어 거부반응의 호전이 bortezomib의 단독 효과라기보다는 두 가지 약제의 병합된 효과일 가능성이 높다. 뿐만 아니라 Sberro-Soussan 등[10]은 bortezomib (용량: 1.3 mg/m², 4회) 투여로 제공자 특이 항체가 충분히 감소하지 않음을 보고한 바 있다. 이상을 바탕으로 생각해보면 bortezomib은 효과적인 거부반응의 치료법이지만 단독요법으로는 한계가 있을 수 있다. Bortezomib이 형질세포에만 특이적으로 작용하는데 반해 rituximab은 형질세포로 분화 가능한 CD20 양성인 B세포들을 모두 공격하는 점을 생각해 볼 때 rituximab과 bortezomib을 함께 투여함으로써 좀 더 효과적으로 제공자 특이 항체 생성을 억제하는 효과를 가져왔을 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 따라서 항체 매개성 거부반응에 대한 치료로서 rituximab과 bortezomib의 적절한 병합요법 치료지침을 확립하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 항체 매개성 거부반응의 발생을 예방하기 위하여 환자들에게 지속적인 면역억제제 복용의 중요성을 교육해야 하겠다.

요 약

항체 매개성 거부반응은 이식 신 기능상실에 중요한 원인으로 현재까지 확립된 치료방법이 없는 상태이다. 항체 매개성 거부반응의 원인으로 생각되는 제공자 특이 항체의 경우 면역억제제를 잘 복용하지 않아서 지연성으로 발생하는 경우가 있어, 지속적인 면역억제제 복용의 교육이 필요하다. 항체 매개성 거부반응에 있어 최근 치료로 도입된 bortezomib 단독치료로서 회복을 보이지 않았던 증례에서 rituximab을 추가로 치료하여 지연성 회복을 보인 증례를 보고하며 일반적인 치료법으로도 회복되지 않는 항체 매개성 거부반

응에서 rituximab과 bortezomib의 병합치료를 고려해 볼 수 있겠고 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 신장이식; 거부반응

REFERENCES

1. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11:450-462.
2. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12:388-399.
3. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012;12:1157-1167.
4. Ginevri F, Nocera A, Comoli P, et al. Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2012;12:3355-3362.
5. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* 2012;94:775-783.
6. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754-1761.
7. Park SJ, Yu H, Kang SH, et al. Proteasome-inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. *Korean J Med* 2011;81:780-785.
8. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004;4:996-1001.
9. Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1246-1251.
10. Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transplant* 2010;10:681-686.