

## 병리 (Mini-Lecture)

## Diagnostic Significance of Microcirculation Inflammation in Renal Allograft

가톨릭의과대학 서울성모병원 병리과

최 영 진

1990년 이후 Hallorane 등 병리의사들은 공여자 특이항체 (donor specific antibody, DSA) 양성인 환자의 이식신 조직 소견이 T-세포매개 거부반응 (T-cell mediated rejection, TCMR) 과는 매우 다른 것을 발견하였다<sup>1,2)</sup>. 즉, 사구체 모세혈관이나 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary, PTC) 과 같은 미세혈관 내에 다핵구, 단핵구등의 염증세포 침윤 및 내피세포 손상이 동반되는 미세혈관염증(microcirculation inflammation, MI) 과, 심한 경우에는 소동맥 및 세동맥의 섬유소양 괴사(fibrinoid necrosis)가 관찰됨을 보고하였다. 이 후 MI은 DSA가 양성인 경우 특징적으로 관찰됨이 보고되었다<sup>3-6)</sup>.

MI은 신장의 미세혈관에 발생하는 염증을 모두 합산한 새로운 개념으로 사구체염(glomerulitis, g) 과 세뇨관주위모세혈관염(peritubular capillaritis, ptc)을 포함하므로 “g+ptc”로 표시할 수 있다. 신조직에서 MI 을 확인하기 위해서는 H&E 염색보다는 PAS염색이나 Jones silver염색이 관찰하기에 좋으며, 간질에 염증이 심하여 ptc의 존재 유무를 확인하기 어려운 경우에는 CD34 면역염색으로 모세혈관을 염색하여 관찰할 수도 있다. 또한 만성적인 병변에서 간질 섬유화가 심한 경우에는 ptc가 감소되거나 소실되어 잘 관찰되지 않으므로 간과될 수도 있다<sup>7)</sup>.

MI은 병리의사조차도 이식신 진단의 경험이 적거나, 현미경 소견을 자세히 관찰하지 않는 경우 간과하기 쉬운 소견이다. Banff working group에 따르면 “g”에 대한 병리의사간 재현성은 약한 것으로 보고되는데, 이를 면역염색을 통해 확인해보면 광학현미경으로 보는 것보다 더 흔하며 빈도도 높은 것으로 보고된다<sup>5, 8)</sup>. “g”는 항체매개 거부반응(antibody mediated rejection, ABMR) 및 DSA와 연관된 병변으로 인지되나, TCMR, 사구체신염에서도 관찰되며, 아마도 ABMR의 초기 병변으로서 가역적이며, 구성세포에 따라 ABMR과 TCMR을 구별할 수 있다고 보고된다<sup>5, 9)</sup>. “ptc”도 ABMR 및 DSA 연관 병변이나 가끔 TCMR, 급성세뇨관괴사에서 도 관찰된다.

MI은 C4d-positive인 경우 흔히 관찰되지만 C4d-negative인 경우에도 관찰됨이 보고되면서, C4d 존재유무와 상관없이 ABMR의 특징적 조직소견으로 보고되었다<sup>3, 4, 9, 10)</sup>. 2011년 Loupy 등<sup>3)</sup>은 DSA-양성으로 검출된 80명의 신이식 환자에서 이식 후 3개월 및 1년째에 두번씩 총 157예에서 계획생검에 따른 신조직검사를 시행하였다. 이들에게서 C4d-양성은 90명(57.3%)였고, C4d-음성은 67명(42.6%)로 관찰되었다. C4d양성 환자에서 MI소견은 93.3%에서 관찰되었는데, 놀랍게도 C4d음성 환자에서도 MI 소견이 55.2%로 높게 관찰되어, C4d 침착 여부에 상관없이 DSA양성 환자의 77.0%에서 이식신에 MI소견이 관찰됨을 보고하였다. 이 연구에서 C4d 침착은 췌장성 또는 미만성에 상관없이 MI정도가 심할수록 높은 빈도로 관찰되었고, 이는 두 기간 모두 유사하였다. 특히 이식 후 3개월째 이식신 조직의 소견으로 1년째 만성 ABMR의 발생 가능성을 예측해본 결과, C4d 침착 및 MI 소견이 모두 있는 환자군이 모두 음성인 환자군에 비해 2배 이상 만성 ABMR의 발생가능성이 높았다. 또한 C4d의 존재 유무에 상관없이 MI의 존재가 만성ABMR 발생, 이식사구체병증(Transplant glomerulopathy, TG), 사구체여과율 감소, 세뇨관위축/간질섬유화 와 유의한 연관관계가 있음을 보고하였다.

C4d침착의 유무와 상관없이 ABMR이 존재한다는 개념을 확인하기 위하여 Sis 등 (4)은 혈청 DSA양성 환자군과 DSA음성 환자군을 대상으로 이식신에서 관찰되는 MI의 임상적 의미를 확인하는 연구를 시행하였는데, DSA 양성군은 음성군에 비해 각각 g 및 ptc의 빈도 및 정도가 높게 관찰되었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 즉  $g \geq 1$ 이거나  $ptc \geq 1$ 인 경우 DSA양성 빈도가 높으며, g에서는 관찰되지 않았으나 ptc는 점수가 높아질수록 DSA양성 빈도가 증가함을 확인하였다. 또한 MI(g+ptc) 점수로 비교해 보았을 때도 DSA양성군에서  $MI \geq 1$ 로 관찰되는 빈도가 높으며, MI점수가 높아질수록 DSA양성 빈도도 증가함을 확인하였다. 이런 결과를 바탕으로 이들은 이식신 생검시 조직에서 관찰되는 MI 존재유무, 이식후 기간 및 C4d 침착 여부를 모두 감안하여 분석해 본 결과, C4d 단독으로 판단했을 때보다 DSA 양성 예측률의 정확도가 73%에서 80%로 높아지는 것을 보고하였다<sup>4)</sup>. 또한 g, ptc 및

MI 점수에 따른 이식신 생존률을 비교했을 때  $g \geq 1$ ,  $ptc \geq 2$ ,  $g+ptc \geq 1$ 인 경우가 각각  $g=0$ ,  $ptc=0$ ,  $g+ptc=0$ 인 경우보다 이식신 생존률이 유의하게 낮은 것을 확인하였다. 또한 MI에 관여하는 염증세포를 면역염색으로 확인하였는데, C4d양성 ABMR, C4d음성 ABMR 및 TCMR간에 차이가 관찰되었다. CD20양성 세포는 세군 간 차이가 없던 반면, CD3는  $g \geq 1$ 인 경우에 유의하게 높았고, TCMR과 C4d양성 ABMR에서 주로 관찰되었다. CD68 및 CD56은  $g \geq 1$ 인 경우에 유의하게 높았고, 주로 ABMR에 관찰되었는데 C4d양성인 경우 빈도가 높았다. 고로 C4d 침착과 상관없이 DSA양성이면서 MI  $\geq 1$  소견은 ABMR의 중요한 진단기준이며 이식후 기 생검시 DSA예측 및 이식신 생존예측에 유용하게 사용할 수 있으므로 Banff 분류에 추가되어야 한다고 주장하였다<sup>4)</sup>.

이들 연구 결과들을 계기로 파리에서 열린 Banff 2011 Meeting에서 C4d-negative ABMR의 존재가 인식되었고, 이후 브라질에서 열린 Banff 2013 Meeting을 통해 이식신 거부반응의 새로운 병리진단기준으로 제시되었다<sup>11)</sup>.

결론적으로 이식신 조직에서 관찰되는 MI은 항체에 의한 조직 손상을 나타내는 중요한 병리소견으로서, MI의 존재는 C4d 유무에 상관없이 DSA 존재, 만성ABMR 발생, TG 발생, 사구체여과율 감소, 세뇨관위축/간질섬유화의 가능성을 시사하는 것으로 생각된다. 특히 C4d나 DSA가 음성이면서 MI 소견이 관찰되는 경우에 대해서는 좀더 많은 임상-병리간 상호 연관성 연구를 통하여 MI의 진단적 및 임상적 의미가 좀더 명확하게 규명될 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation* 1990;49:85-91.
- 2) Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992;53:550-5.
- 3) Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011;11:56-65.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Cornell LD. Renal allograft pathology in the sensitized patient. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:327-36.
- 7) Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickleleit V, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int* 2012;81:628-39.
- 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) Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R, Ramos E, Nogueira J, Sailey C, et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after the first year: cell types and relationship with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation* 2010;90:1478-85.
- 10) Khan MA, Nicolls MR. Complement-mediated microvascular injury leads to chronic rejection. *Adv Exp Med Biol* 2013;735:233-46.
- 11) Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014;14:272-83.