

항체 매개성 급성 거부반응의 기전과 치료

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 연 수

Mechanisms and Treatment of Antibody Mediated Humoral Rejection

Yon Su Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

〈요 약〉

신장이식 후 신기능의 감소를 동반하는 거부반응의 모든 경우에 림프구의 침윤과 세뇨관의 염증성 반응을 동반하지는 않는다. 고전적인 세포 매개성 거부반응 외에 공여자의 HLA에 반응하는 항체나 공여자의 조직에 반응하는 항체가 거부반응을 일으키며 최근 이에 대한 진단과 치료에 많은 연구가 이루어지고 있다. 신장이식의 경우 세뇨관주위 모세혈관내의 C4d 침착이 항체 매개성 거부반응의 지표임이 알려지면서 이 질환에 대한 기전 및 임상상이 알려지고 있다. 공여자 항원에 반응하는 항체의 제거와 항체생성의 억제가 치료의 근간으로 자리 잡고 있다. 본 연재에서는 항체 매개성 거부반응의 기전과 이에 상응하는 치료법 및 새로운 접근방법에 대해 다루고자 한다.

공여자 항원에 반응하는 항체 (donor specific antibodies; DSA)로 인한 초급성 또는 급성 거부반응은 1960년대 이후 신장이식이 증가함에 따라 알려졌으며 성공적으로 치료된다 하더라도 DSA의 존재는 임상적으로 이식신의 생존에 부정적인 영향을 끼치고 있다는 것이 보고되었다. 그러나 최근까지도 DSA에 의한 거부반응에 대한 기전 및 임상상이 잘 밝혀져 있지 않아 이의 임상적 접근이 잘 이루어져 있지 않았다. 그러나 Halloran 등이 *de novo* anti-HLA DSA의 생성이 나쁜 예후를 보이는 거부반응과 관계있음을 보고하였으며¹⁾ 여기에는 보체-중성구의 상호 작용이 관계할 것으로 가정하였다. 또한 Feucht 등은 신이식초기에 신기능의 이상을 보이는 환자의 신조직에서 C4d의 침착이 있음을 보고하여 이러한 현상들이 급성 항체 매개성 거부반응과 관련이 있음을 보고한 바 있다²⁾.

의 침착이 세뇨관주위 모세혈관에 있고 (Fig. 1), 3) 공여자의 HLA나 공여자 내피세포에 대한 순환 항체가 있을 경우로 정의한다³⁾. 조직학적으로 세뇨관주위 모세혈관내 다핵 중성구와 단핵구의 집락 (Fig. 2)은 AHR을 시사하는 소견이며 중성구의 사구체내 침윤, 초자양 괴사를 동반한 혈관염의 증거 등도 이를 시사한다고 할 수 있다. 그러나 이러한 형태의 예민도 및 특이도는 높지 않다. 그러나 급성 거부반응이 있는

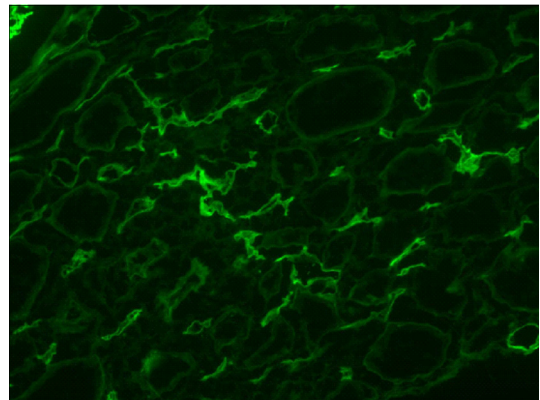


Fig. 1. 세뇨관주위 모세혈관 내 C4d 침착.

항체 매개성 거부반응 (antibody mediated humoral rejection, AHR)의 진단

신이식 후 AHR은 1) 조직 손상의 형태학적 증거가 있으며, 2) 항체 매개성의 면역학적 증거 즉 C4d

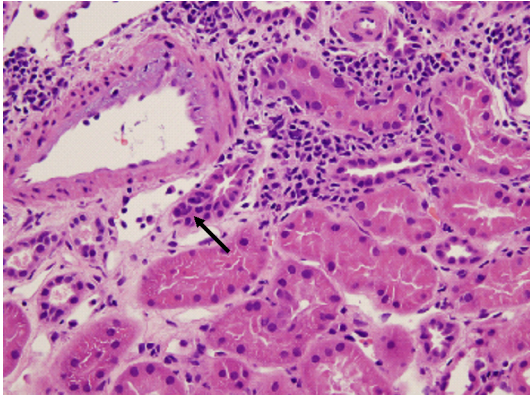


그림 2. 항체매개성 급성거부반응 시 모세혈관내 증성구의 침윤 (화살표).

환자에서 조직검사를 시행하였을 경우 C4d 침착은 순환 DSA의 존재와 95%의 예민도, 96% 특이도를 가지는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

이러한 항체 매개성 거부반응은 일반적인 세포 매개성 거부반응 치료방법에 잘 반응하지 않으며 소위 “만성거부반응”의 발현에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. AHR의 빈도는 기관마다 달라 급성거부반응의 8% 정도로 추산되지만 임상적으로 스테로이드 충격 요법에 반응하지 않는 급성 거부반응의 약 37%가 이러한 항체 매개성 거부반응이라는 보고도 있다⁵⁾.

AHR의 기전

공여자의 HLA에 반응하는 항체는 수술 후 급격히 증가할 수 있으며 처음에는 IgM의 형태에서 시간이 경과하면서 IgG의 형태로 바뀌게 된다. 항체는 공여장기의 혈관내피세포에 주로 침착되어 보체를 활성화시키거나 antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) 현상을 일으킨다. 실험적으로 급성 거부반응이 진행되고 있는 심장이식 모델에서 분리한 림프구는 공여자 항원에 대한 높은 ADCC 현상을 보이며⁶⁾ 비장에서 추출한 B 림프구에서 공여자에 대한 항체를 생산해 내는 것이 제시된 바 있다⁷⁾. 이러한 항체 매개성 거부반응은 수술 후 1개월 이내에 발생하는 것이 일반적이며⁸⁾ 발생의 위험 인자로는 높은 PRA 반응도, 두 번째 이상의 이식, crossmatch 양성, 과거 거부력과 여성이 수혜자인 경우 등이다.

C4d는 42 kda의 분자량을 가진 물질로 보체활성화

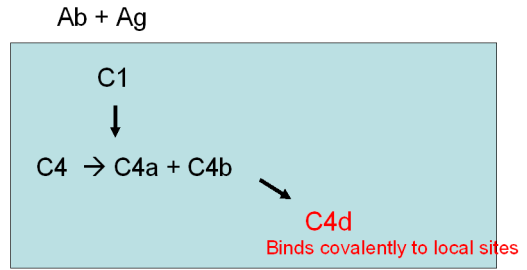


Fig. 3. Classical pathway의 활성화에 의한 C4d의 생성 및 침착 기전.

의 classical pathway의 활성화로 생기는 중간 산물이다. DSA의 침착으로 보체계가 활성화되면 C4가 C4b로 잘리며 이는 C4c와 C4d로 나뉘게 된다. C4c는 혈청내에 존재하게 되지만 C4d는 반응성 thioester기를 가지면서 조직내에 침착되어 수일 또는 수주간 존재하게 된다 (Fig. 3). AHR의 경우 C4d는 세뇨관 주위 모세혈관에 침착하며 이는 AHR의 주된 병리 시발점이 미세 순환계임을 시사한다고 할 수 있다⁹⁾. 또한 C4d는 세뇨관 주위 모세혈관의 내피세포 luminal surface에 침착하거나 내피세포와 세뇨관의 basement membrane 사이에 침착한다. 일반적으로 모든 모세혈관에 침착하지만 일부의 모세혈관에만 침착하는 경우도 있어 AHR의 전체 경과가 매우 역동적으로 변화함을 나타낸다고 할 수 있다. DSA는 일반적으로 HLA class I, II에 대한 항체이며 모세혈관의 내피세포에는 class I, II에 대한 항원이 모두 발현되지만 동맥혈관계 내의 내피세포에는 class I의 항원만 발현되는 것으로 알려져 있다. AHR을 일으키는 항체 모두가 HLA 항원에 대한 항체만은 아니지만 HLA 항체의 존재와 AHR 발현은 임상적으로 밀접한 관계가 있으며 HLA에 대한 항체는 낮은 농도로 존재한다 하더라도 심한 AHR을 일으킬 수 있다¹⁰⁾.

AHR의 치료

항체 매개성 거부반응은 일반적인 거부반응 치료에 잘 반응하지 않으며 신기능의 소실도 1년내 30% 정도로 세포 매개성 거부반응에 비해 나쁘다¹¹⁾. 항체 매개성 거부반응의 치료 목표는 공여자 특이 항체를 제거하고 이러한 항체의 재생산을 억제하는데 있다. Immunoabsorption을 포함한 혈장분리술 (plasma-

pheresis), tacrolimus, mycophenolate mofetil, 고용량의 면역글로블린 정주의 사용이 AHR 치료의 주된 방법이다^{5, 12, 13}. 혈장분리술과 면역억제제를 병용하면서 HLA에 대한 항체 역가나 PRA 반응도를 평가하는 것이 치료에 대한 반응여부를 판단하는데 사용될 수 있다. 최근 CD20에 대한 단클론 항체인 Rituximab이 심한 항체 매개성 거부반응의 치료에 효과적일 가능성이¹⁴ 제시되고 있으나 현재까지 전향적인 임상연구가 시행된 것은 없다. 그러나 CD20 단클론 항체의 사용은 면역억제정도를 더욱 심화시킬 위험성도 존재하고 있으므로 이에 대한 사용은 꼭 필요한 경우에 제한적으로만 이용하는 것이 좋을 것으로 판단된다. 또한 초기 면역반응의 진행을 억제하기 위한 보체 길항제 (complement inhibitors; soluble CD35)의 AHR 치료 유용성에 대한 임상 연구도 진행 중에 있다. AHR의 예방을 위해 DSA가 존재하는 환자들은 이식전 혈장분리술을 이용하여 항체를 제거하고 항체형성억제를 위한 면역억제 요법을 이식 전부터 사용하는 것이 임상적으로 추천되고 있다.

만성이식신병증 (chronic allograft nephropathy; CAN)의 원인으로서의 항체 매개성 거부반응

CAN은 이식된 신장의 기능소실 원인 중 가장 많은 이유를 차지한다. CAN의 발생에 면역학적 기전과 비면역학적 기전이 관여하는 것은 잘 알려져 있으나 어떤 원인이 어느 정도 관여하여 특정 환자에서 CAN이 발생하였는가를 확인하는 것은 어렵다. 과거부터 쓰여 오던 용어 중 만성거부반응 (chronic rejection)은 CAN의 동의어는 아니며 일반적으로 CAN 중 면역학적 기전의 관여 (세포성 혹은 체액성 기전)가 확인된 경우를 의미한다. 이러한 만성거부반응 중 많은 경우에 세뇨관 주위 모세혈관내 C4d의 침착이 발견되어 만성거부반응의 주 원인으로 체액 매개성 거부반응이 관여할 것으로 추정하고 있다¹⁵. 신이식 후 6개월이 지난 환자에서 혈청 creatinine의 상승은 HLA에 대한 항체의 역가와 비례하며 이러한 항 HLA 항체의 발생은 신기능 소실보다 앞서 나타난다는 것이 보고된 바 있다¹⁶. 그러므로 HLA에 대한 항체 검사를 이식 전 뿐 아니라 이식 후 정기적으로 (1주, 6개월, 이후 1년마다) 측정하는 것이 바람직하다.

결 론

신장 이식 후 발생하는 급성거부반응의 원인으로 항체 매개성 면역반응이 중요한 비중을 차지하며 신 조직내의 C4d 침착을 확인하는 것이 중요한 과정이다. 이식 전 후의 공여자 특이 항체를 측정하고 이의 역가 변화를 미리 검사하는 것은 항체 매개성 거부반응의 예방과 치료에 매우 유용한 지침으로 사용될 수 있다. 원인 항체의 제거와 생성억제는 AHR의 치료 원칙이며 이식신의 조직 검사에 C4d 침착여부 검사를 일반화하여 항체매개성 면역기전의 변화를 전향적으로 추적하는 것은 향후 좀 더 많은 정보를 제공할 것으로 기대하고 있다.

참 고 문 헌

- 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* **49**:85-91, 1990
- 2) Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmuller G, Land W, Albert E: Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* **43**:1333-1338, 1993
- 3) Racusen LC, Halloran PF, Solez K: Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* **4**:1562-1566, 2004
- 4) Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* **13**:779-787, 2002
- 5) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* **71**: 652-658, 2001
- 6) Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW, Heidecke CD, Lear PA, Strom TB: Mechanisms of rejection and prolongation of vascularized organ allografts. *Immunol Rev* **77**:185-216, 1984

- 7) Hayry P, von Willebrand E, Parthenais E, Nemandler A, Soots A, Lautenschlager I, Alföldy P, Renkonen R: The inflammatory mechanisms of allograft rejection. *Immunol Rev* **77**:85-142, 1984
- 8) Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Colvin RB: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* **10**:2208-2214, 1999
- 9) Vongwiwatana A, Tasanarong A, Hidalgo LG, Halloran PF: The role of B cells and alloantibody in the host response to human organ allografts. *Immunol Rev* **196**:197-218, 2003
- 10) Haas M, Ratner LE, Montgomery RA: C4d staining of perioperative renal transplant biopsies. *Transplantation* **74**:711-717, 2002
- 11) Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, Albert E, Land W, Feucht HE: Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int* **59**:334-341, 2001
- 12) Nicleleit 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* **13**:242-251, 2002
- 13) Moll S, Pascual M: Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* **5**:2611-2618, 2005
- 14) Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, Lottenberg R, Schofield RS, Pauly DF, Miles M, Hill JA, Sleasman JW, Skoda-Smith S: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation* **73**:907-910, 2002
- 15) Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Cosimi AA, Schneeberger EE, Colvin RB: Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* **12**:574-582, 2001
- 16) Cardarelli F, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Delmonico FL, Wong W, Schoenfeld DA, Zhang H, Cosimi AB, Saidman SL: Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation. *Transpl Int* **18**:532-540, 2005