

감작된 수여자의 신이식전 평가

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

양 철 우

Pre-transplant Evaluation of Sensitized Patients

Chul Woo Yang, M.D.

Department of Internal Medicine, Collge of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

〈요 약〉

수여자와 공여자 사이에 면역학적 불일치는 신장이식을 하는데 있어 커다란 걸림돌이다. 특히 공여자 특이성 조직적합성 항원에 대한 항체 (donor-specific HLA antibody)의 존재는 신장이식의 금기로 알려져 있다. 그러나 최근 들어 체액성 면역반응에 대한 인식이 증가되고 강력한 면역억제제의 개발, 항체매개성 거부반응에 대한 진단과 치료의 발달로 donor-specific antibody의 존재에도 불구하고 성공적인 이식성적이 보고되고 있다. 본 글에서는 donor specific antibody를 가지고 있는 수혜자의 신장이식에 있어 주의사항, 검사방법 및 결과에 대한 해석을 중심으로 설명하고자 한다.

감작의 정의

수여자의 혈청내에 공여자 특이성 조직적합성 항원에 대한 항체 (donor-specific HLA antibody)의 존재하는 것을 의미한다.

Donor specific antibody (DSA)를 가지고 있다고 추정되는 환자의 접근방법

DSA를 가지고 있다고 의심되는 환자는 다음과 같은 방식으로 접근하는 것을 권하고 있다¹⁾
첫째, 감작을 일으키는 위험인자에 대한 분석
둘째, DSA의 타당성과 특이성에 대한 평가
셋째, 항체의 역가에 대한 평가

위의 제시한 세가지 문제에 대하여 간단히 요약하고자 한다.

감작을 일으키는 위험인자에 대한 분석

감작된 환자들은 과거에 수혈의 병력, 거부반응으로 인한 재이식, 다산부등의 임상적인 특징을 가지고 있다. 따라서 감작된 환자들에 대하여 Table 1의 사항을 확인하여야 한다²⁾.

임상적으로 가장 문제가 되는 것은 수혈에 의한 감작이다. 모든 환자에서 수혈시 감작되지는 않으나 고위험군의 경우 가능한 수혈을 피하여야 한다. 아래 도표는 수혈로 인한 감작의 저위험군과 고위험군을 비교한 도표이다 (Table 2).

Table 1. Analysis of Risk Factors before Transplantation

위험인자	분석해야 할 사항
임신	임신횟수, 배우자 조직형
수혈	수혈정도, 수혈시기
과거이식	HLA불일치, 이식신생존기간, 이식신조직검사

Table 2. Comparison of Low and High Risk Group³⁾

	Low risk group	High risk group
환자분류	과거에 동종항원에 노출되지 않은 경우	과거에 이식하였거나 여러 차례 출산한 경우
수혈량과 감각정도	5 Unit의 수혈로 인한 감각정도, 7.5% (성인의 경우), 35% (20세 미만)	1 unit의 수혈로도 감각될 수 있다 수혈로 인한 감각정도: 다산부(40%), 과거에 이식한 환자(76%)
감각지속기간	6-9개월	일생 동안 계속 지속될 수 있다
면역학적의의	관용유도>면역유도	이때 항체는 광범위하고 지속적이며 거부반응의 위험이 높다

DSA의 검출 방법

일반적으로 DSA의 검출을 위한 검사는 교차반응 검사 (Cross matching)과 panel reactivity antibody (PRA) test 두 가지 이다. 본 글에서는 두 가지 검사를 설명하고 아울러 최근 본 대학에서 시도되고 있는 antibody monitoring system (AMS)에 대하여 소개하고자 한다.

1. 교차반응

1) 교차검사의 임상적 의의

교차반응검사는 공여자 특이성 항체, 주로 pre-formed anti-HLA antibody를 측정하여 이식 후 발생할 수 있는 항체매개성 초급성거부반응을 예측하는데 중요한 지표로 이용된다.

2) 교차반응검사 방법

다음의 세가지 방법이 이용되고 있다.

- ① CDC(complement-dependent cytotoxicity)
- ② AHC(anti-human globulin)
- ③ FCXM (Flow cytometer)

3) 교차반응검사의 원리

수여자 혈청내에 공여자임파구에 발현되어 있는 HLA항원에 대한 항체가 존재한다면 (anti-HLA anti-

body) 항원-항체반응이 일어나며 이때 보체를 넣어주면 임파구가 죽게 된다. 이를 확인하는 검사가 교차반응검사이다.

4) 교차반응검사의 해석

교차반응검사결과 T임파구에 대하여 양성반응이 나오면 (complement-dependent 또는 flow cytometer) 신이식은 금지하여야 한다. T임파구 교차반응양성의 의미는 human HLA class I 항원에 대한 IgG 항체가 수여자의 혈청내에 존재한다는 것을 의미한다. 그러나 교차반응양성이 반드시 DSA가 존재한다는 것을 의미하지는 않는다. 왜냐하면 IgM 항체, 자기항체, 또는 non-HLA antibody에 의해서도 교차반응이 양성일 수 있기 때문이다. 따라서 교차반응검사

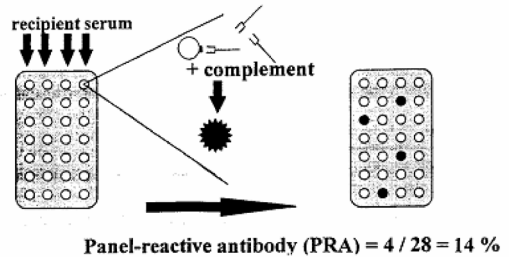


Fig. 1. Principle of panel reactive antibody test. <10% : Non-sensitized, 11-50% : Sensitized, >50% : Highly sensitized.

Table 3. Interpretation of Cross-matching

위험도	CDC		FCXM		해석
	T임파구	B임파구	T임파구	B임파구	
++++	+	+	+	+	신이식금지
++~+++	-	+	+	+	신이식금지
+~++	-	-	+	+	Low titer anti-class I
0~+	-	+	-	+	Anti-class II and/or very low titer anti-class I and/or IgG autoAb

한가지로만 DSA가 있다고 단정하여서는 안 된다 (Table 3).

2. Panel reactive antibody (PRA)

1) PRA 검사의 정의

공여자의 동종항원에 국한되지 않은 수여자의 전반적인 동종항체의 존재 여부를 확인하는 검사이다. 그 원리는 Fig. 1에 표시하였다.

2) PRA 검사의 종류

- ① CDC-PRA (보체의존 림프구독성법)
- ② ELISA-PRA
- ③ Flow-PRA

3) PRA 검사의 의의

교차반응이 공여자에 대한 특이적인 반응인데 비하여 PRA검사는 공여자에 특이적이지는 않으나 공여자의 동종항원에 국한되지 않은 수여자의 전반적인 동종항체의 존재 여부 확인하는 screening test로 그 의미를 부여할 수 있으며 이식적 감각도를 평가하는 신뢰성 있는 방법으로 최근 보고에 의하면 PRA 양성인 경우 신이식후 급성거부반응의 발생 및 이식신의 생존에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

4) PRA - identification (ID)

PRA가 양성인 환자들은 PRA동정을 통하여 항체를 확인함으로써 DSA존재유무를 확인할 수 있다. 이한 동정과정을 거쳐서 공여자의 HLA항원과 비교함으로써 신이식전 초급성거부반응의 위험도를 예측하거나 공여자 선택시 안정성을 기할 수 있다. 이를 증례로 보면 다음과 같다.

(1) 증례 1

39세 혈액투석중인 여자 환자로 뇌사에 의한 공여자 신이식대기중. 과거력에서 첫번째 이식은 비혈연간이었으며 이식 후 6개월 후 거부반응으로 이식한 신장을 절제하였으며 두번째 이식은 부부이식으로 이식직후 초급성거부반응으로 이식신을 제거하였다. 이 환자에서 실시한 PRA는 100%였으며 HLA항체를 동정한 결과 모든 HLA class I과 class II 항원에 대하여 양성반응을 보였다. 이와 같이 과거에 두 차례의 심한 거부반응으로 이식신을 제거한 환자의 경우 HLA항체동정검사를 통하여 신이식 전 초급성거부반응의 위험도를 예측할 수 있으며 뇌사자에 대한 배분에 유용하게 이용할 수 있다.

(2) 증례 2

32세 남자, 6년 전 신이식후 4개월 만에 급성거부반응으로 투석치료. PRA가 80였으며 HLA typing결과는 다음과 같다. Recipient: A (2, 11), B (60, 62), DR (4, -); Donor: A (2, 33), B (7, 61), DR (4, 8). 이환자의 혈청에서 HLA항체에 대한 동정을 실시한 결과 HLA-A에서 1, 3, 26, 43, HLA-B에서 8, 35, 38, 45, 48, 49, 51, 52, 54, 64, 67 에 대한 항체가 존재한다는 것을 확인하였다. 이 환자의 경우 PRA가 class I antigen에 대하여 80% 양성인 나왔지만 Donor의 입과구에 발현된 HLA class I antigen에 대한 항체를 recipient가 갖지 않는다는 것이 확인되어 성공적으로 이식할 수 있었다.

3) Antibody monitoring system (AMS)

공여자의 HLA 항원에 대한 감각 여부를 검사하는 방법으로는 교차시험과 PRA 검사를 통하여 수여자의 혈청내에 DSA가 존재할 가능성에 대하여 어느 정도 예측할 수 있으나 교차반응의 경우 DSA가 HLA이외의 항체일 가능성을 배제할 수 없으며 PRA의 경우 HLA에 대한 항체유무를 확인할 수 있으나 공여자에 특이적인 항체유무는 확인할 수 없는 단점이 있다. 따라서 DS-HLA 항체 검출을 위해서는 다양한 항원패널을 이용하여 특정 HLA 항체를 동정하거나, 공여자 항원에 대한 교차시험 결과와 HLA 항원을 이용한 PRA 검사 결과를 종합하여 판정하여야 한다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 추출된 공여자의 HLA항원을 이용하여 ELISA방법을 통해 donor-specific anti-HLA Ab를 검출하려는 방법이 시도되고 있으며 상용화되어 있다⁵⁾.

항체의 역가에 대한 평가

일반적으로 시행하는 AHG 교차반응과 Flow cytometer를 이용한 교차반응시 항체의 역가 정도를 알 수 있다. 항체의 역가를 통하여 신장이식 전 항체제거의 프로토콜을 구성할 수 있으며 높은 역가를 보이는 경우 거부반응의 위험도가 크므로 이에 대한 주의를 요한다. 항체의 역가에 따라 예상되는 신이식전 혈장 반출의 횟수는 Table 4와 같다.

Table 4. Number of Plasmapheresis according to DSA Titer

DSA titer by AHG CDC and FCXM	Number of plasmapheresis
(+) Flow, (-) AHG	2
1-4	3
8-16	4
32-64	5
128	6-7
256	8-10
512	11-15
>512	>20

결 론

감작된 환자의 성공적인 이식을 위하여 다음의 사항을 신이식전 확인하고 정리하여야 한다. 첫째, 환자는 감작을 일으킬 위험인자에 노출된 적이 있는가? 둘째, 감작되었다는 근거가 확실한가? 확실하다면 어떠한 HLA 항원에 대한 항체를 가지고 있으며 그 역가는 이식 전 전처치로 제거될 가능성이 높은가? 셋째, 감작되었다고 확인된 환자의 거부반응예방대책을 어떻게 수립할 것인가? 이러한 문제점을 해결하려고

하는 노력이 선행되어야 성공적인 이식을 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Crew RJ, Ratner LE : Overcoming immunologic incompatibility : transplanting the difficult to transplant patient. *Semin Dial* **18**:474-481, 2005
- 2) Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, Zachary AA : Antibody Working Group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* **78**:181-185, 2004
- 3) Thick M, Verbi V, Kennedy L, Welsh K. Sensitization following kidney graft failure and blood transfusion. *Transplantation* **37**:525-526, 1984
- 4) Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies : a prospective trial. *Am J Transplant* **4**:438-443, 2004
- 5) 오은지, 박연주, 김진영, 양철우, 김동구, 문인성. Antibody monitoring system을 이용한 공여자 특히 HLA 항체검출. *대한이식학회지* **20**:63-68, 2006