

항체 매개성 급성 거부반응; 예방과 치료를 중심으로

인제대학교 의과대학 내과학교실

김 영 훈

Antibody Mediated Acute Rejection; Prevention and Treatment

Yeong Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

〈요 약〉

이식 장기의 거부반응에는 세포성 (cellular)과 체액성 (humoral, antibody-mediated) 기전이 모두 작용한다. 그러나 지난 40년 동안은 주로 세포성 거부반응에 대해 임상적 중요성이 강조되어 온 듯 하다. 그러나 재이식환자가 증가하면서 이미 감각된 환자에 대한 문제가 대두되고, ABO 불일치 이식이 성공하고 C4d 염색의 유용성과 중요성이 알려지면서 항체 매개성 급성거부반응에 대한 관심이 새롭게 높아지고 있다. 1960년대 후반에 신장이식 수여자의 혈청에 이미 존재하는 공여자 특이 항체 (donor specific antibodies, DSA)로 인한 초급성 거부반응이 관찰되었다. 그 후 신세관 주위 모세혈관 (peritubular capillary)에 전반적으로 넓게 침착된 C4d와 이식신 기능부전 당시의 환자 혈청에 존재하는 DSA (이식 후 교차반응 양성)와의 연관성에 대해 알려지면서 항체 매개성 거부반응에 큰 진전을 보게 되었다. C4d는 공여자에 대한 항체로 유발되어 신세관 주위 모세혈관의 내피세포와 기저막에 붙어 혈관손상을 초래하며, 이것은 항체 매개성 거부반응의 표적이 미세혈관염을 시사하기도 한다. 7th Banff conference에서도 C4d 염색을 표준화하고 모든 이식신 생검에 C4d염색을 권유하였다.

항체 매개성 거부반응은 신이식 환자의 5-7%, 조직검사로 증명된 급성거부반응의 12-37%를 차지하고 일반적인 치료에 잘 듣지 않아 세포성 거부반응에 비해 예후가 좋지 않다. 항체 매개성 급성 거부반응시의 공여자 특이 항체는 주로 HLA class I과 II로 약 74%이고 그중 대부분은 IgG로 알려져 있다. 이러한 항 HLA 항체는 기존의 임프구 세포 독성 검사 (complement dependent lymphocyte cytotoxicity, CDC, flowcytometry)와 PRA 등으로 발견하여 초급성 거부반응을 피할 수 있다. 또한 항 HLA 항체는 급성 거부반응 외에 만성거부반응과의 연관성도 강조되고 있다. 그 외의 non-HLA 항체, second histocompatibility locus, soluble antigens, immunogenic epitopes 등도 항체 매개성 거부반응을 일으킬 수 있으며, 최근에는 안지오텐신 II type I 수용체에 대한 항체가 신이식의 치료에 반응하지 않는 항체 매개성 거부반응에 관여됨이 보고 되기도 하였다. 급성 체액성 거부반응은 신기능의 갑작스러운 변화, 이식신 생검의 조직변화 (호중구, 대식세포 침윤, 모세혈관내 혈전, 급성신세관 손상, C4d 침착 또는 동맥내 Ig/C3 침착), 그리고 혈청내의 항 HLA 항체 또는 다른 공여자에 대한 항체를 검출하여 진단한다.

CMX 양성인 환자에서 항 HLA 항체를 제거할 수 있는 방법과 또 항체 매개성 거부반응 시에 체액성 면역반응을 억제할 수 있는 현재 확정된 프로토콜은 고용량의 정맥성 면역 글로블린 (Intravenous immune globulin, IVIG)과 plasmapheresis와 저용량 IVIG 또는 CMV hyper-immune globulin 병합치료이다. 이 두 가지 방법은 모두 탈감작치료와 항체 매개성 거부반응치료에 공히 이용될 수 있다. 그 외에 비장절제, 항 CD20 항체, 유도치료 (induction therapy) 등이 고려될 수 있다

이식 장기의 거부반응에는 세포성 (cellular)과 체액성 (humoral, antibody-mediated) 기전이 모두 작용한다. 그러나 지난 40년 동안은 주로 다음과 같은 세포성 거부반응에 대해 임상적 중요성이 강조되어온 듯 하다. 즉, MHC항원의 수용체를 갖고 있는 CD4 helper T 임프구가 항원을 표현하는 세포 (antigen presenting cell, APC)의 MHC class II 항원과 결합하여 여러 싸이토카인을 분비하고 B 임프구와 CD8 T 임프구, 단핵구등을 증식시켜 항체를 생산하고 세포독성 T 임프구에 의한 세포용해를 일으킨다는 것이다. 그러나 재이식환자가 증가하면서 이미 감각된 환자에 대한 문제가 대두되고, ABO 불일치 이식이 성공하고 C4d 염색의 유용성과 중요성이 알려지면서 항체 매개성 급성거부반응에 대한 관심이 새롭게 높아지고 있다.

1960년대 후반에 신장이식 수여자의 혈청에 이미 존재하는 공여자 특이 항체 (donor specific antibodies, DSA)로 인한 초급성 거부반응이 관찰되었고, 1970년에 Jeannet 등¹⁾은 이식 초기에 심한 혈관 거부반응을 보인 환자의 혈청에서 de novo DSA를 발견하였지만 그 중요성이 간과되었다. 1990년대 초에 Halloren 등²⁾은 anti-HLA DSA 생성과 관련된 예후가 불량한 급성거부반응을 처음 보고하였는데 항체가 매개하여 보체반응을 활성화시켜 이식신에 손상을 가한 것으로 생각하였다. Feuchet 등³⁾은 기능부전을 보인 이식신의 조직 생검에서 C4d 침착을 관찰하였으나 DSA에 대한 조사는 하지 않았다. 그 후 신세관 주위 모세혈관 (peritubular capillary)에 전반적으로 넓게 침착된 C4d와 이식신 기능부전 당시의 환자 혈청에 존재하는 DSA (이식 후 교차반응 양성)와의 연관성에 대해 알려지면서 항체 매개성 거부반응에 큰 진전을 보게 되었다⁴⁻⁶⁾. C4d는 보체계의 고전적 경로를 통해 생성된다. 즉, 공여자에 대한 항체로 유발되어 C4가 C4b를, C4b는 C4d와 C4c로 나뉘고 C4c는 그대로 용액 내에 남아 있지만 C4d는 신세관 주위 모세혈관의 내피세포와 기저막에 붙어 혈관손상을 초래한다. 이것은 항체 매개성 거부반응의 표적이 미세혈관임을 시사하기도 한다. 7th Banff conference에서도 C4d 염색을 표준화하고 모든 이식신 생검에 C4d염색을 권유하였다⁷⁾.

항체 매개성 거부반응은 신이식 환자의 5-7%, 조직검사로 증명된 급성거부반응의 12-37%를 차지하고 일반적인 치료에 잘 듣지 않아 세포성 거부반응에 비

해 예후가 좋지 않다⁶⁾. 항체 매개성 급성 거부반응시의 공여자 특이 항체는 주로 HLA class I과 II로 약 74%이고 그중 대부분은 IgG로 알려져 있다⁶⁾. 이러한 항 HLA 항체는 기존의 임프구 세포 독성 검사 (complement dependent lymphocyte cytotoxicity, CDC, flowcytometry)와 PRA 등으로 발견하여 초급성 거부반응을 피할 수 있다. 그러나 그 외의 non-HLA 항체, second histocompatibility locus, soluble antigens, immunogenic epitopes 등도 항체 매개성 거부반응 일으킬 수 있으며⁸⁻¹⁰⁾, 최근에는 안지오텐신 II type I 수용체에 대한 항체가 신이식의 치료에 반응하지 않는 항체 매개성 거부반응에 관여됨이 보고되기도 하였다¹¹⁾.

항 HLA 항체의 중요성

1. HLA 항체와 급성거부반응

급성 체액성 거부반응의 진단을 신기능의 갑작스러운 변화, 이식신 생검의 조직변화 (호중구, 대식세포 침윤, 모세혈관내 혈전, 급성신세관 손상, C4d 침착 또는 동맥내 Ig/C3 침착), 그리고 혈청내의 항 HLA 항체 또는 다른 공여자에 대한 항체의 존재로 한다면 급성체액성 거부반응의 빈도는 5-7%이고 이식신 조직생검에서는 20-30%로 보고된다. 세포성 거부반응을 보인 예에서도 C4d 양성이면 예후가 더 좋지 않으며 이것은 체액성 거부반응이 동반됨을 의미하여 항체의 중요성이 점점 강조되고 있다. 체액성 거부반응 시에 검출되는 DSA는 HLA class I에 대한 항체가 26%, HLA class II에 대한 항체가 22%로 대부분을 차지한다⁶⁾. 항체의 89%가 IgG이고 11%가 IgM으로 알려져 있는데 이는 B임프구에서 분화된 형질 세포의 중요성을 부각시킨다^{11, 12)}.

2. HLA 항체와 만성거부반응

HLA 항체는 이식신의 기능부전 (graft failure)에 거의 대부분 존재한다. 5개 이식센터의 826명의 환자 중 96%에서 항체가 검출되었다⁸⁾. 이는 이식신의 거부반응을 보이는 거의 대부분의 환자에서 HLA 항체가 검출된 것으로 세포성 거부반응과의 관계와 이러한 항체가 거부반응의 원인인지 또는 결과인지는 더 연구가 필요하겠지만 항 HLA 항체는 이식신 거부반응에 앞서 나타나는 것으로 보인다. HLA 항체가 만성

Table 1. Proposed Kidney Risk Assessment for Humoral Rejection and Early Graft Loss

	Contraindicated	High*	Intermediate [†]	Low [‡]
Current positive CXM				
Direct CDC non-reducible	●			
Direct CDC modifiable		●		
AHG CDC		●		
Flow crossmatch			●	
Remote positive CXM				
Direct CDC			●	
AHG CDC			●	
Flow crossmatch			●	
Current and remote negative CXM				
Direct CDC			●	
AHG CDC				●
Flow crossmatch				●

*Minimally requires pretransplant intervention and post-treatment/transplant monitoring.

[†]May require augmented immunosuppression and/or post-transplant monitoring.

[‡]Conventional therapy may be used.

거부반응을 일으킨다면 이식신의 거부반응 전에 존재해야한다는 전제 하에 Lee 등¹³⁾이 8년 동안 매년 항체를 측정해 보았더니 이식 전 항체가 없었던 14명의 환자가 이식신의 기능부전 전에 항체가 검출되었다. 만성 이식신 신증 (chronic allograft nephropathy)과 이식신 사구체신염의 조직소견과 C4d와 HLA 항체와의 연관성에 대한 경과들이 보고되고 있다.

항체 매개성 거부반응 예방

1. 이식 전 검사

이식전에 항체 매개성 거부반응을 예방하기 위하여 다음과 같은 방법을 이용한다^{14, 15)}.

- ① PRA, 교차반응 검사(cross match, CMX), 수혈, 임신, 이식횟수 등을 포함하는 환자의 감각 병력을 조사한다.
- ② AHG-CDC 같은 방법으로 DSA 존재 유무를 확인한다.
- ③ HLA 항체의 특이성을 결정하여 면역억제제를 결정한다.
- ④ 이식 전 교차반응에 영향을 줄 수 있는 자가항체 유무를 확인한다.
- ⑤ T 임파구와 B 임파구 교차반응검사를 반드시 시행한다.

마지막 교차반응검사는 과거 (peak PRA)와 현재의

혈청을 모두 포함하는 것이 좋다. 또한 이식 전에 항체 매개성 거부반응위험도를 예측해보는 것도 유용하다 (Table 1). 현재의 CDC 양성 또는 CDC-AHG CMX는 위험도가 높으므로 탈감작 치료로 DSA를 감소시키지 않은 경우는 이식을 해서는 안 된다. flow-cytometry CMX 양성이거나 과거에 CDC양성이었던 경우는 초기의 급성거부반응 위험도가 높으므로 강화된 면역억제제가 필요하다. CDC 음성 또는 CDC-AHG CMX 음성인 경우는 위험도가 낮으므로 일반적인 면역억제제로도 무방하다. 그러나 CDC검사의 민감도가 문제가 될 수 있어 과거와 현재의 CMX가 반드시 모두 음성일 필요는 없다.

2. 이식 후 감시

이식 후에는 항체 매개성 거부반응을 진단하고 예측하는데 DSA 감시가 중요하다. 이미 생성된 항체와 새로 생성된 항체를 구별하고 DSA와 제3의 항체를 구별하는 것도 중요하다^{16, 17)}. 이식신의 조직생검 시에는 HLA 항체검사를 같이 하는 것이 유리하고 항체가 검출되면 HLA 특이성 분석이 C4d 염색과 연관되어야한다. HLA 항체를 순차적으로 측정했을 때 HLA 항체 발현이 항체 매개성 거부반응 진단과 이식신의 예후와도 상관관계가 좋다고 보고되고 있다¹⁴⁾.

항체 매개성 거부반응 치료

CMV 양성인 환자에서 항 HLA 항체를 제거할 수 있는 방법은? 또 항체 매개성 거부반응 시에 어떻게 체액성 면역반응을 억제할 수 있겠는가? 현재 확정되어 있는 프로토콜은 고용량의 정맥성 면역 글로불린 (Intravenous immune globulin, IVIG)과 plasmapheresis와 저용량 IVIG 또는 CMV hyperimmune globulin 병합치료이다¹⁸⁻²⁰⁾. 이 두 가지 방법은 모두

탈감작치료와 항체 매개성 거부반응치료를 공히 이용될 수 있다²¹⁻²³⁾. 그 외에 비장절제, 항 CD20 항체, 유도치료 (induction therapy) 등이 고려될 수 있다 (Table 4).

1. Mycophenolate mofetil (MMF)

MMF는 이미 생성된 항체에 작용하는 것은 아니지만 항체를 생산하는 B림프구의 증식을 억제할 뿐 아니라 또한 B 림프구의 생존과 분화에 필요한 BAFF와 BAFF 수용체의 상호작용을 억제하기도 한

Table 2. Diagnostic Criteria of Antibody-mediated Rejection after Kidney Transplantation

	Kidney	
	Acute	Chronic
Clinical evidence of graft dysfunction	+	+
Histologic evidence of tissue injury	PMNs/macrophages/ thrombi in capillaries and/or fibrinoid necrosis and/or acute tubular injury	Arterial intimal fibrosis/ Duplication of glomerular basement membrane Interstitial fibrosis/tubular atrophy Laminated peritubular capillary basement membrane Requires 3 of 4 criteria for diagnosis
Immunopathologic evidence for antibody action	C4d in PTC or Ig/C3 in arteries	C4d in PTC
Serologic evidence of anti-HLA or other antidonor antibody at time of biopsy	+	+

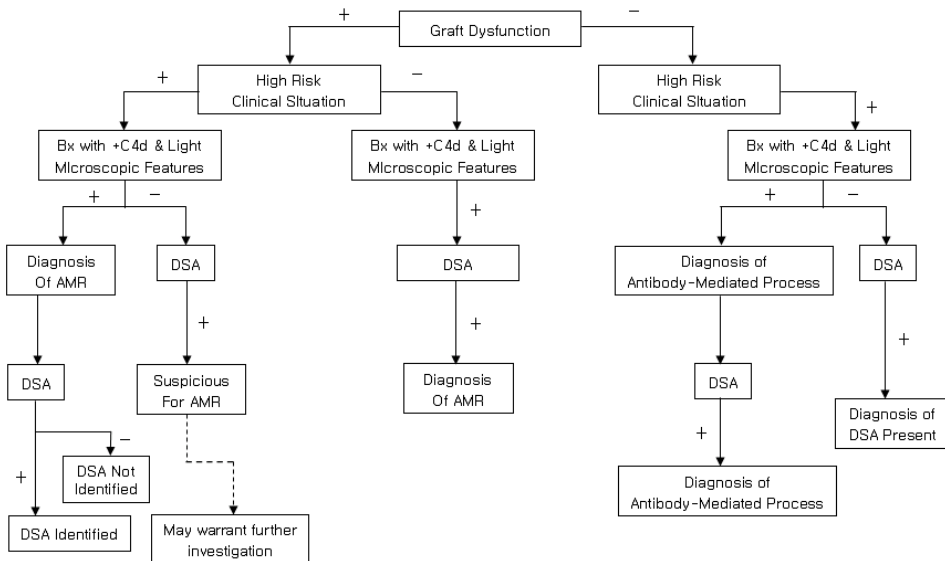


Fig. 1. Diagnosis of antibody-mediated rejection.

다^{24, 25}). 이러한 작용으로 체액성 면역반응을 저하시킨다.

2. 고용량 정맥성 면역 글로불린 (intravenous immune globulin, IVIG)

CDC 양성 혈청에 IVIG를 첨가하면 세포독성을 억제되는 것이 관찰되었다. 이러한 *in vitro* IVIG CXM이 치료의 계기가 되었다. 2003년에 Cedars Sinai 프로그램²⁶⁾에 등록된 60명의 환자 중 54명이 신이식을 받았다. 모든 이식환자의 PRA가 감소하였고 CMX가 음성으로 전환되었다. 이식신 2년 생존율은 89%였다. 심장과 신장이식에서 항체 매개성 거부반응치료로도 비교적 효과적이다²⁰⁾. 10명의 환자 중 9명에서 반응을 보였으며 재발도 없었다. OKT3나 thymoglobulin 저항형의 거부반응에도 유용하다는 보고도 있다^{27, 28)}. IVIG의 작용기전은 anti-idiotypic 항체에 의한 DSA를 중성화시키거나 제거하고 이미 존재하는 DSA를 감소시키고 B 임프구 생산을 억제한다. 또한 C3b와 C4b에 대한 친화력으로 보체 매개성 내피세포손상을 줄일 수 있다.

3. plasmapheresis와 저용량 CMV hyperimmune globulin (CMVIG)

Johns Hopkins에서 62명의 AHG-CDC 또는 flowcytometry 양성인 환자에서 사용하였다²²⁾. 95%가 이식을 하였고 이식신 3년생존율은 86.8%이다. 이 경우 고위험도 환자는 비장절제나 항 CD20치료를 병행하였다. 또 같은 프로토콜로 ABO 부적합성 이식에도 사용하였는데 ABO isoagglutinin (IgG) 역가가 16이하일 때까지 지속하였다. DSA를 제거할 목적으로 항w체 매개성 거부반응치료로도 사용되었다²⁹⁾. 100 mg/kg의 CMVIG와 함께 이들에 한번씩 plasmapheresis를 시행하였다.

4. anti-CD20 항체 (rituximab)

Anti-CD20 항체는 B 임프구 표면에 존재하는 CD20에 대한 단클론 항체 (chimeric murine/human anti-CD20 antibody)로 B 임프구성 비호지킨 임프종 치료에 사용되어져왔으며 이식 후 임프증식성 질환의 치료에도 이용되어 왔다. Becker 등이 항체 매개성 거부반응이 B 임프구에 의해 결정되므로 스테로이드

Table 3. Strategies of Antibody Removal

High dose IVIG (1-2 g/kg)
Protocol
<i>In vitro</i> PRA test to identify patients most likely to benefit from IVIG therapy
Responders started on IVIG 2 g/kg on HD over 4 h
Monthly×4 doses
Immunosuppression starts at time of transplant
Transplantation with deceased donor kidney
For live donors 1-4 doses - repeat crossmatch after each dose
Endpoint of therapy
Negative enhanced CDC crossmatch
Mechanism
Many putative immunomodulatory pathways identified
Antiidiotypic networks probably important
Advantages
Can be used to desensitize patients on the waiting list
Less rebound in absence of donor antigen
Less expensive than plasmapheresis
Ease of administration
Disadvantages
Nonresponders
Need different techniques to follow DSA titers
Less rapid Ab removal, unproven for high-titer DSA
Toxicity and batch-to-batch variability

Table 4. Strategies of Antibody Removal (Continued)

Plasmapheresis/low-dose CMVig (100 mg/kg)

Protocol

QOD plasmapheresis (PP) : one volume exchange replaced with albumin or FFP

CMVig : 100 mg/kg following each PP

PreTx : Tacrolimus, MMF started with 1st PP/ICMVig

Steroids and Daclizumab added at transplant

For ABO-incompatible recipient or high-risk CXM positive recipient-laparoscopic splenectomy or anti-CD20

PP/CMVig continued post-transplantation (3-5 QOD treatments)

Endpoint of therapy

For Anti-HLA antibody: Negative AHG CDC crossmatch

For ABO incompatibility: Isoagglutinin titer \leq 1:16

Mechanism

Rapid reduction in anti-HLA or isoagglutinin Ab

Ab reduction allows immunomodulation at a lower LG dose

Induces donor-specific unresponsiveness (HLA) or accommodation (ABOI)

Advantages

Predictable kinetics of plasmapheresis

No evidence of 'nonresponders', works for high titer DSA

Able to easily follow DSA levels during/after therapy

Disadvantages

Rebound occurs unless the transplant immediately follows preconditioning - not currently appropriate for patients waiting for a deceased donor transplant

Expensive and resource intensive

Probably more immunosuppressive

Anti-CD20

Mechanism

Rapid and durable ablation of the B-cell compartment

Advantages

Probably reduces precursor cells responsible for clonal expansion during AMR

May produce more effective antibody reduction when combined with plasmapheresis or IVIG

Well-tolerated, little apparent toxicity

Effect on the immune system is temporary

Disadvantages

Plasma cells persist in the spleen and bone marrow

Does not appear on its own to reduce DSA titers

Immunosuppressive

Splenectomy

Mechanism

Reduces plasma cells, precursor cells, B-cell immune surveillance capabilities

Advantages

Proven efficacy in reducing graft loss in ABOI transplants

Can be performed using minimally invasive techniques

May produce more effective antibody reduction when combined with plasmapheresis or IVIG

Disadvantages

Life-long risk of sepsis from encapsulated bacteria

Does not appear on its own to reduce DSA titers

Effect on immune system is permanent

에 반응하지 않는 항체 매개성 거부반응치료에 사용하였다³⁰⁾. 375 mg/m²을 1주 간격으로 1-3회 정주한다. 투여 후 반감기는 59.8시간이며 B 임프구는 급격히 감소하여 이러한 상태가 6-9개월간 지속되어 약 1년 후 B 임프구가 정상으로 회복한다고 한다. 이 등³¹⁾의 보고도 좋은 결과를 보여준다. 작용기전은 보체와 결합하여 보체의존성 세포독성과 항체의존성 세포매개성 세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity), 그리고 세포자멸사를 통하여 B 임프구를 파괴한다.

참 고 문 헌

- 1) Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, Winn HJ, Russell PS: Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med* **282**:111-117, 1970
- 2) Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS: The significance of anti-class I mediated rejection. *Transplantation* **49**: 85-91, 1990
- 3) Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmuller G, Land W, Albert E: Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney Int* **43**:1333-1338, 1993
- 4) Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, Williams WW, Mauiyyedi S, Duan JM, Farrell ML, Colvin RB, Cosimi AB, Delmonico FL: Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* **66**:1460-1464, 1999
- 5) 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
- 6) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* **71**:652-658, 2001
- 7) Racusen LC, Halloran PF, Solez K: Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* **4**:1562-1566, 2004
- 8) Paul I: Terasaki. Humoral Theory of Transplantation. *Am J Transplant* **3**:665-673, 2003
- 9) Kerman RH, Stepkowski SM. Clinical significance of HLA antigens and non-HLA antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Org Transplant* **11**:418-424, 2006
- 10) Suchitra SH, Jan Holgerssonb: Clinical importance of non-HLA antibodies in solid organ transplantation. *Curr Opin Org Transplant* **11**: 425-432, 2006
- 11) Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, Kintscher U, Rudolph B, Hoebeke J, Eckert D, Mazak I, Plehm R, Schonemann C, Unger T, Budde K, Neumayer HH, Luft FC, Wallukat G: AngiotensinII type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* **352**: 558-569, 2006
- 12) Moll S, Pascual M: Humoral Rejection of Organ Allografts. *Am J Transplant* **5**:2611-2618, 2005
- 13) Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, Tsai A, Lei HY: All chronic rejection failures of kidney transplants preceded by development of HLA antibodies. *Transplantation* **74**:1192-1194, 2002
- 14) Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, Kupiec-Weglinski J, Matas A, Montgomery RA, Nickerson P, Platt JL, Rabb H, Thistlethwaite R, Tyan D, Delmonico FL. Delmonico. *Ame J Transplant* **4**: 1033-1041, 2004
- 15) 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
- 16) Bryan CF, Baier KA, Nelson PW, Luger AM, Martinez J, Pierce GE, Ross G, Shield CF 3rd, Warady BA, Aeder MI, Helling TS, Muruve N: Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching. *Transplantation* **66**:1827-1832, 1998
- 17) Karpinski M, Rush D, Jeffery J, Exner M, Regele H, Dancea S, Pochinco D, Birk P, Nickerson P: Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with a negative anti-human

- globulin enhanced cytotoxicity crossmatch. *J Am Soc Nephrol* **12**:2807-2814, 2001
- 18) Jordan SC, Vo AA, Tyan D, Nast CC, Toyoda M: Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pedia Transplant* **9**:408-415, 2005
- 19) Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, Hacén C, Duboust A, Bariety J: Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant* **2**:758-760, 2002
- 20) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, Schwieger J, Steiner RW, Davis C, Tyan DB: Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* **66**:800-805, 1998
- 21) Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, Maley WR, Ratner LE: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into crossmatch-positive recipients. *Transplantation* **70**:887-895, 2000
- 22) Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, Shirey RS, Haas M, Leffell MS, Montgomery RA: Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* **4**:561-568, 2004
- 23) Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, Samaniego-Picota M, Haas M, Kopchaliiska D, Leffell MS: Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal transplant patients. *Transplantation* **76**:1519-1525, 2003
- 24) Calame KL, Lin KI, Tunyaplin C: Regulatory Mechanisms that Determine the Development and Function of Plasma Cells. *Annu Rev Immunol* **21**:205-230, 2003
- 25) Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* **80**:S181-S190, 2005
- 26) Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyananda D, Kamil E, Tyan D: Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* **76**:631-636, 2003
- 27) Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakala TR, Jain A, Somani A, Fedorek S, Randhawa P, Shapiro R. Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients. *Transplantation* **72**:419-422, 2001
- 28) Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, Guardia OE, Haas E, Raimondi EH: A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* **71**:53-58, 2001
- 29) Adams MB, Kauffman HM Jr, Hussey CV, Gottschall JL, Hackbarth SA, Buchmann EV: Plasmapheresis in the treatment of refractory renal allograft rejection. *Transplant Proc* **13**:491-494, 1981
- 30) Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* **4**:996-1001, 2004
- 31) 이삼열, 주선형, 김주섭. 신장이식 후의 항체매개성 거부반응 치료를 위한 Rituximab의 효과. *대한이식학회지* **18**:140-143, 2004