항체 매개성 거부반응 (antibody mediated rejection)

경희대학교 의과대학 신장내과학교실

이 상 호

요 약

신이식 병리에서 C4d 염색 기법이 도입되고 항HLA 항체의 진단을 위한 보다 민감한 검사법들이 소개되면서 신이식 분야에서 항체매개성 거부반응의 중요성은 점점 더해가고 있다.

이 같은 민감한 검사법의 도입과 더불어 재이식 환자가 증가하면서 이미 감작된 환자에 대한 문제가 대두되고, 감작된 환자 또는 ABO불일치 이식에 대한 탈감작 치료가 점차 증가함에 따라 임상에서 급성 항체매개성 거부반응의 빈도는 계속 증가하는 것이 추세이다.

하지만, 항체매개성 면역반응에 의해서도 만성 거부반응이 역시 발생할 수 있음이 최근 밝혀지며 만성 항체매개성 거부반응이 만성 이식신 기능부전의 주요 원인의 하나로 이해되고 있다.

급성 항체매개성 거부반응은 신기능의 갑작스러운 변화, 이식신 생검의 조직변화 (호중구, 대식세포 침윤, 모세혈관 내 혈전, 급성 신세관 손상, C4d 침착 또는 동맥내 Ig/C3 침착), 그리고 혈청내 항 HLA항체 또는 다른 공여자에 대한 항체를 검출하여 진단한다.

만성 항체매개성 거부반응은 임상적으로 만성 이식신 기능부전의 소견이 보이며 특징적인 이식신 사구체병변 또는 세관주의 모세혈관의 형태학적 변화 및 C4d 침착, 그리고 공여자 특이 항체가 존재할 때 진단이 가능하다.

항체매개성 거부반응은 급성 및 만성 거부반응 모두 예후가 불량하며 특히 만성 거부반응의 경우에는 현재로서는 치료 방법이 제한적이다.

현재 시도되고 있는 면역 글로불린 (Intravenous immune globulin, IVIG), 혈장제거술 (plasmapheresis), 그리고 항 CD20 항체 등의 치료에 대해 전향적, 무작위 연구를 통한 효과의 검증이 필요하며 B 세포와 형질세포 (plasma cell)에 대한 새로운 치료법도 기대해 볼 수 있다. 하지만 무엇보다도 항체매개성 거부반응에 대한 예방과 발생에 대한 적극적인 감시가 현재로서는 가장 효과적인 전략이 될 수 있을 것으로 판단된다.

항체매개성 거부반응의 역사

처음 신장이식이 시도되면서 이식 항원에 대한 항체의 발현과 면역 작용은 성공적인 신장이식에 가장 큰 장애가 될 것으로 추정되었다. 실제로 신장이식의 초창기에는 체액성 거부반응, 즉 이식전 형성된 공여자 특이 항체 (DSA, donor specific Ab)에 의해 발생하는 초급성 거부반응이 큰 문제가 되었다[1]. 하지만, 1960년대 말 보체의존성 세포독성 (CDC, complement dependant cytotoxicity)을 이용한 교차방법이 소개되면서 임상에 초급성 거부반응은 대부분 예방이 가능하게 되었고 이에 따라 지난 1990년대 초까지는 세포성 거부반응에 대해 치료와 예방이 이식 면역 치료의 주된 관심사가 되었다.

그러나 최근 15년 동안의 진단기법의 발전, 즉 C4d 염색의 도입과 항HLA 항체의 진단을 위한 보다 민감한 검사법이 소개로 항체매개성 거부반응은 초급성 거부반응에 국한되는 것이 아니라 급성 및 만성 거부반응을 역시 유발할 수 있음이 밝혀졌다.

이식신 거부반응이 항체매개성 면역반응을 통해 발생하였다고 인정되기 위해서는 몇가지 전제조건을 만족시켜야 만 했다. 먼저 혈중에 공여자 특이 항체가 존재해야 하며 둘째 조직학적으로 항체매개반응의 첫 번째 표적인 모세혈관의 손상이 있어야 하며 마지막으로 손상된 조직에 항체매개반응이 존재했음을 보여줄 수 있는 면역병리학적 증거가 있어야 한다.

1990년대 초 Halloran 등에 의해 anti-HLA DSA 생성과 관련된 예후가 불량한 급성거부반응을 처음 보고하며 항체매개성

면역반응 즉, 항체가 매개하여 보체 활성화를 통한 이식신에 손상의 개념을 급성거부반응 환자에서 처음 주장하였다[1]. 이후 이를 증명할 수 있는 면역병리학적 증거, 즉 손상 조직에서 면역복합체 또는 보체의 침착을 찾고자 하는 노력이 지속되었으나 큰 진전은 없었다.

한편, Feuchet 등은 이식초기에 기능부전을 보인 환자의 조직 생검을 통해 세관주위 모세혈관에 특징적인 C4d 침착이 존재함을 보고하였다[3]. 이후 세관주위 모세혈관 (peritubular capillary)에 전반적으로 넓게 침착 된 C4d가 이식신 기능부전이 밀접한 관련을 가지며 특히 이식신 기능부진 당시의 환자 혈청에 존재하는 공여자 특이 항체 (DSA)와도 역시 밀접한 연관성을 가지고 있음이 잘 알려지면서 되었다[4-6].

C4D는 보체계의 고전적 경로를 통해 생성된다. 즉, 공여자에 대한 항체로 유발되어 C4가 C4d를, C4d는 C4d와 C4c로 나누어진다. 다른 보체계 분해 산물과 달리 C4d는 이식 신조직에서 쉽게 제거되지 않아 진단적 유용성을 가지게 되었다.

이를 토대로 2001년 Banff conference에서는 급성 항체매개성 거부반응을 진단 범주에 포함시켰으며[7] 2005년 Banff conference에서는 만성 항체매개성 거부반응의 정의를 포함시키고 97년 Banff meeting 이후 통용되던 만성 이식신병증 (chronic allograft nephropathy, CAN)의 사용을 중단할 것을 권고하게 되었다[8].

항체매개성 거부반응의 특징

항체매개성 거부반응은 진단 및 치료가 쉽지 않다. 항체매개성 거부반응은 세포성거부반응과 같이 존재할 수 있으며 실제로 세포성 거부반응과도 임상 및 조직학적 감별 진단이 쉽지만은 않다. 체액성 거부반응의 임상 양상, 발병 원인 및 조직학적 소견이 균일하지 않은 경우가 많기 때문이다. 급성 및 만성 거부반응이 임상적으로 모두 가능하며 항원 및 항체의 종류 및 진단 방법, 시기 등에 따라 공여자 특이 항체 (DSA)이 검출되지 않는 경우도 빈번하고 C4d 염색 역시 음성을 보일 수 있다. 또한 급, 만성 항체매개성 거부반응 모두 세포성 거부반응에 비해 나쁜 예후를 가진다.

항체매개성 거부반응의 표적 항원

항체 매개성 급성 거부반응시의 공여자 특이 항체는 IgG 형태의 HLA class I과 II에 대한 항체가 가장 많은 빈도를 차지한다. 하지만, 그 외의 non-HLA 항체, second histocompatibiltiy locus, soluble antigens, immunogenic epitopes 등도 항체 매개성 거부반응 일으킬 수 있으며 Table[1], 최근에는 안지오텐신 II type I 수용체에 대한 항체가 신이식 의 치료에 반응하지 않는 항체 매개성 거부반응에 관여됨이 보고되기도 하였다. 이러한 non-HLA 항체는 기존의 임파구를 이용한 교차반응검사나 PRA 검사에서 음성으로 나타날 수 있다.

급성 및 만성 항체 매개성 거부반응의 진단

급, 만성 거부반응의 병리학적 진단은 2001 및 2005년 Banff conference를 통해 정리되었으며 이는 급, 만성 거부반응의 임상

Table 1. 항체매개성 거부반응의 표적 항원

HLA or HLA-related antigens
Major MHC antigens
MHC class I (HLA-A, B, and C)
MHC class II (HLA-DR, DP, and DQ)
Minor MHC antigens
MICA and MICB
Non-HLA-related antigens
Angiotensin II type 1 receptor
Endothelium/monocyte antigens
Perlecan, Agrin, Vimentin, myosin
Collagen types IV and VI
ABO blood group antigens

Table 2. 급, 만성 항체거부반응의 진단 기준

	Acute AMR	Chronic AMR
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	C4d in PTC
Serologic evidence of anti HLA or other antidonor antibody at time of biopsy	positive	positive

양상과 1) 조직 병리학적 소견 2) 세관주위 모세혈관의 C4d 양성 그리고 3) 혈청내 공여자 특이 항체의 존재로 요약할 수 있다.

급성 항체매개성 거부반응은 신기능의 갑작스러운 변화, 이식신 생검의 조직변화 (호중구, 대식세포 침윤, 모세혈관내 혈전, 급성신세관 손상, C4d 침착 또는 동맥내 Ig/C3 침착), 그리고 혈청내 항 HLA항체 또는 다른 공여자에 대한 항체를 검출하여 진단한다.

만성 항체매개성 거부반응은 임상적으로 만성 이식신 기능부전의 소견이 보이며 특징적인 이식신 사구체병변 또는 세관주의 모세혈관의 형태학적 변화 및 C4d 침착, 그리고 공여자 특이 항체가 존재할 때 진단이 가능하다 (Table 2).

공여자 특이 항체의 진단

일반적으로 국내에서 DSA의 검출을 위한 검사는 교차반응검사 (Cross matching)과 panel reactivity antibody(PRA) test 두 가지 이다.

교차반응에는 CDC (complement-dependent cytotoxicity), AHC (anti-human globulin), FCXM (Flow cytometer)이 주로 이용되며

PRA 검사에는 CDC-PRA (보체의존 림프구독성법), ELISA-PRA 그리고 Flow-PRA 등이 검사법이 이용될 수 있다.

최근에는 정제된 HLA 항원과 microbead를 이용한 보다 민감한 DSA 검출법이 개발되고 상용화되는 추세이며[9] 항체매개성 거부반응의 측면 만을 두고 볼 때 임상적 활용의 가능성이 많이 있다.

항체매개성 거부반응의 치료

항체거부반응에 있어 치료는 이식신에 존재하는 항체 매개성 거부반응 억제하고 환자에서 항 HLA 항체를 제거하는 것이 중심이 된다. 이를 위해 현재 보편적으로 이용하는 치료는 고용량의 면역글로불린 (Intravenous immune globulin, IVIG) 단독요법, 저용량 IVIG와 plasmapheresis를 병합하는 방법, 항-CD20 항체 치료가 있다. 이들 치료 모두 탈감작치료와 항체 매개성 거부반응치료에 공히 이용될 수 있다.

유지면역억제제로는MMF가 항체를 생산하는 B 임파구의 증식을 억제하고 B 임파구의 생존과 분화에 필요한 BAFF와 BAFF 수용체의 상호작용을 억제할 수 있어[10] 사용해 볼 수 있다.

최근 항체매개성 거부반응의 병태생리에 대한 이해와 더불어 조기진단과 적극적 치료에 의해 급성 항체매개성 거부반응의 치료성적은 과거에 비해 많이 개선되었다.

하지만, 만성 항체매개성 거부반응에 대해서는 아직까지는 효과가 입증된 치료 방법이 없는 상태이다.

항체매개성 거부반응의 치료를 위해서는 현재 시도되고 있는 면역 글로불린 (Intravenous immune globulin, IVIG), 혈장제거술 (plasmapheresis), 그리고 항 CD20 항체 등의 치료에 대해 전향적, 무작위 연구를 통한 효과의 검증이 필요하며 B 세포와 형질세포(plasma cell)에 대한 새로운 치료법도 기대해 볼 수 있겠다. 하지만 무엇보다도 항체매개성 거부반응에 대한 예방과 발

생에 대한 적극적인 감시가 현재로서는 가장 효과적인 전략이 될 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1) Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1:662-665, 1966
2) 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
3) Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Reithmuller G, Land W, Albert E. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 43:1333-1338, 1993
4) 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: Significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 10:2208-2214, 1999
5) Mauiyyedi 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
6) Bohmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayr J, Saemann MD, Horl WH, Watschinger B, Regele H. Capillary C4d deposition in kidney allografts: A specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 13:1091-1099, 2002
7) Racusena LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody-Mediated Rejection Criteria - an Addition to the Banff 097 Classification of Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant* 3:708-714, 2003
8) Solez K, Colvin RB, Racusena LC et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 7:518-526, 2007
9) Pei R, Lee JH, Shih NJ, Chen M, Terasaki PI. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 75:43-49, 2003
10) Allison AC, Eugui EM: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 80:S181-190, 2005