



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

ABO 혈액형 불일치
생체 신장이식 시 탈감작요법의
효과와 안전성 평가

Effectiveness and Safety of Desensitization
Therapy in Patients with ABO-Incompatible
Kidney Transplantation

2019 년 7 월

서울대학교 대학원
약학과 예방임상사회약학 전공
박 은 주

ABO 혈액형 불일치
생체 신장이식 시 탈감작요법의
효과와 안전성 평가

지도 교수 오 정 미

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함
2019 년 7 월

서울대학교 대학원
약학과 예방임상사회약학 전공
박 은 주

박은주의 약학석사 학위논문을 인준함
2019 년 7 월

위 원 장 김 은 경 (인)

부위원장 오 정 미 (인)

위 원 양 재 석 (인)

초 록

ABO 혈액형 불일치 신장이식(ABO-incompatible kidney transplantation, ABOi-KT)이 증가함에 따라 탈감작요법의 사용이 증가하고 있다. 그러나, 탈감작요법에 있어 확립된 프로토콜은 아직 없으며, 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하다. 따라서, ABO 혈액형 불일치 신장이식 환자에서 사용하는 탈감작요법으로서 rituximab과 혈장반출술(plasmapheresis, PP), 그리고 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIg) 병합 요법의 효과와 안전성을 평가하고자 하였다.

본 연구는 서울대학교병원에서 생체 신장이식을 받은 성인 환자를 대상으로 하였다. 시험군은 ABO 혈액형 불일치 신장이식으로 탈감작요법을 투여받은 환자였고, 대조군은 혈액형 일치 신장이식으로 시험군과 1대 2로 매칭된 환자로 하였다. 매칭변수로는 성별, 연령, 말기신부전 원인질환, 투석 시행 여부이며, 모든 환자는 신장이식 시 유도요법, 수술 후 면역억제 유지요법을 받았다. 과거에 신장을 포함한 고형장기이식과 조혈모세포이식을 받은 환자, HLA 항체 양성인 환자와 ABO 혈액형 일치 신장이식 환자 중 rituximab을 전 처치로 사용한 환자는 제외하였다.

탈감작요법의 효과 평가에 있어 이식 후 12개월 동안 거부반응 발생률과 장기 생존율, 그리고 환자 생존율을 평가하였다. 신장이식 후 1주일 내 혈청 크레아티닌(serum creatinine, Scr) 최솟값 시점으로부터

이식 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점의 평균 Scr 수치 변화를 비교하였으며, 이식 후 1주일 내 추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 최댓값 시점으로부터 이식 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점의 평균 eGFR 을 변화를 비교하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 23.0(SPSS Korea Institute, Inc. Seoul, Korea)을 사용하였다. 연속형 변수는 Student t-test 또는 Mann-Whitney U test, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 생존 분석은 Kaplan-Meier 분석법을 사용하였고, 비례 위험도(hazard ratio, HR) 및 95% 신뢰구간은 콕스 비례 위험 모형(Cox regression analysis)을 시행하였다. 각 항목은 p -value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 평가하였다.

2010년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 총 156명의 환자가 연구에 포함되었다. 시험군 52명에서 연령 중앙값은 49.5세(19-65)였으며 남성이 33명(63.5%)이었다. 대조군 104명에서 연령 중앙값은 49세(21-68)였으며, 남성이 66명(63.5%)으로 두 군 간의 차이가 없었다. 추적 관찰 기간 동안 거부반응의 발생률은 ABO 혈액형 불일치 신장이식 환자에서 42.3%(22명), ABO 혈액형 일치 신장이식 환자에서 27.9%(29명)으로 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(HR, 1.468; 95% CI, 0.809-2.667). 또한, 장기 생존율과 환자 생존율도 두 군간 유의미한 차이를 보이지 않았다.

탈감작요법의 안전성에 있어 감염 발생률은 ABO 혈액형 불일치

신장이식 환자에서 더 많이 발생한 것으로 보이나 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(26.9% vs 14.4%, p -value>0.080). 이식 후 발생한 합병증으로 중양, 고혈압, 이식 후 당뇨는 ABO 혈액형 일치 신장이식 환자에서 더 많이 나타났다. 탈감작요법을 받은 환자 중 86.5%가 PP로 인한 저 칼슘혈증을 경험했고, 39.5%는 IVIg로 인해 과민반응을 호소했다.

본 연구에서 ABO 혈액형 불일치 신장이식에서의 탈감작요법의 효과는 혈액형 일치 신장이식의 효과와 차이가 없다는 근거를 얻을 수 있었다. 안전성에 있어 혈액형 불일치 신장이식 환자에서 감염 발생률이 두 군간 차이가 없었으나, 탈감작요법으로 인해 이상반응이 발생할 수 있으므로 적절한 시기에 이상반응을 모니터링함으로써 탈감작요법의 안전성을 향상할 수 있을 것이다.

주요어: 생체신장이식, ABO 혈액형 불일치 신장이식, 탈감작요법, 거부반응, 생존율

학 번: 2017-29888

목 차

제 1 장 서 론	1
제 1 절 연구의 배경	1
제 2 절 연구의 필요성	9
제 3 절 연구의 목적	9
제 2 장 연구 방법.....	10
제 1 절 연구 설계.....	10
제 2 절 연구 대상.....	10
제 3 절 연구 방법.....	12
제 4 절 통계분석	19
제 3 장 연구 결과.....	20
제 1 절 환자의 인구학적 특성	20
제 2 절 탈감작요법의 효과 평가.....	21
제 3 절 탈감작요법의 안전성 평가	24
제 4 장 논의 및 고찰.....	26
제 5 장 결론.....	30
참고 문헌	46
Abstract	55

Table Contents

[Table 1] Definition of follow-up duration.....	31
[Table 2] Banff diagnostic categories for allograft biopsies (2017)	32
[Table 3] Baseline demographics of patients before kidney transplant.....	33
[Table 4] Desensitization treatment and A/B antibody titer.	34
[Table 5] Induction and maintenance immunosuppressive therapy.....	35
[Table 6] Comparison of rejections incidence and types between two groups	36
[Table 7] Characteristics of patients with rejections	37
[Table 8] Comparison of infection incidence and types between two groups	38
[Table 9] Characteristics of infected patents in ABOi-KT group.....	39

Figure Contents

[Figure 1] Desensitization and immunosuppressive treatment regimen.....	42
[Figure 2] Graft survival during 12 months after KT for 52 ABOi-KT and 104 matched ABOc-KT patients	43
[Figure 3] Patient survival during 12 months after KT for 52 ABOi-KT and 104 matched ABOc-KT patients	44
[Figure 4] Changes in Scr level(A) and eGFR value(B) during 12 months after KT	45

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

1. 신장이식의 현황

인구가 고령화되고 고혈압과 당뇨 등의 대사성 질환이 늘어나면서 이로 인한 만성 신장질환(chronic kidney disease, CKD)은 해마다 증가하고 있다¹. 그중 에서도 말기신부전(end-stage renal disease, ESRD)은 신장의 기능이 90% 이상 손상되어 보존요법으로는 더는 치료가 불가능하기 때문에 평생 신대체요법(renal replacement therapy, RRT)인 혈액투석이나 복막투석 또는 신장이식(kidney transplantation, KT)이 필요하다^{2,3}.

ESRD 환자 대부분은 투석 치료를 시행하고 있지만, 장기적인 투석 치료는 결국 신장질환, 감염 등의 합병증을 유발하며, 환자에게 경제적인 부담을 줄 뿐만 아니라, 생존율과 삶의 질을 감소시킨다^{4,5}. 반면 신장이식은 투석보다 경제적인 뿐만 아니라 재할, 합병증 관리 등의 부담을 줄일 수 있고, 정상적인 신장기능을 회복하기 때문에 말기신부전 환자들의 삶의 질을 최대로 향상할 수 있어 ESRD 환자에서 가장 효과적인 신대체요법으로 알려져 있다⁶.

이러한 이유로 신장이식 건수는 매년 증가하고 있다. 2018년 질병관리본부 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)의 장기이식 통계연보에 의하면 2013년 신장이식 건수가 1,762건(생체 신장이식 1,012건, 뇌사자 신장이식 750건)이던 것이

2017년 2,163건(생체 신장이식 1,260건, 뇌사자 신장이식 903건)으로 매년 10% 가까이 증가하였다. 그러나 이러한 신장이식은 대기자의 10% 정도만이 받고 있어 여전히 많은 환자가 신장이식을 받기 위해 기다리고 있다. 통계연보에 따르면 2018년 5월 31일 기준으로 신장이식 대기자 수가 21,048명으로 공여 장기가 여전히 부족한 상황이다. 신장이식 대기자의 평균 대기시간은 약 4년(1,592일)이었다. 신장이식은 신장 기증자에 따라 뇌사자 신장이식과 생체 신장이식으로 분류할 수 있는데, 한국의 경우 생체 신장이식이 뇌사자 신장이식보다 월등히 높다고 알려졌다 (2017년 생체 신장이식 1,260건, 뇌사자 신장이식 903건)⁷.

2. ABO 혈액형 불일치 신장이식의 증가

공여 장기의 부족 현상은 사회적 부담을 증가시키며, 이런 현황을 극복하기 위한 방법의 하나로 생체 신장이식의 금기였던 ABO 혈액형 불일치 신장이식(ABO-incompatible kidney transplantation, ABOi-KT)이 전 세계적으로 시행되고 있다⁸. 한국의 경우 2007년 처음 혈액형 불일치 신장 이식이 성공적으로 시행된 이후 현재는 많은 병원에서 시행하고 있다⁹. 질병관리본부 장기이식관리센터의 장기이식 통계연보에 의하면 ABOi-KT 건수는 2013년 220건에서 2017년 322건으로 증가하는 등 신장이식의 기회는 높아져 가고 있다.

3. 신장이식의 예후 및 성과

일반적으로 신장이식의 1년 생존율과 10년 생존율은 각각 90%, 50% 이상으로 비교적 다른 장기에 비해 높다¹⁰. 그러나 일부 환자에서는 다양한 요인들이 영향을 미쳐 낮은 성과를 보일 수 있다. 이식신 소실의 주된 원인은 거부반응과 사망이다. Kim 등¹¹의 연구에서는 이식 후 3개월 이내 급성 거부반응 발생이 이식 성과에 영향을 미친다고 보고하였으며, Jung 등¹²의 연구에서도 거부반응이 한 번 이상 발생한 경우 이식신의 신손상이 증가하여 이식 성과를 감소시키며, 생존율을 낮출 수 있다고 보고하였다. 이식 환자의 사망 원인으로 감염, 종양, 심혈관계 합병증 등이 있으며, 발생 위험은 면역억제제의 복용으로 인한 것이었다⁷.

신장이식 거부반응은 공여자의 ABO 혈액형 항원이나 HLA 항원에 대한 항체가 수혜자의 혈청 내에 이미 존재하고 있는 경우 이식신의 관류 후 항원/항체 반응에 의해 시작된다⁷. 급성 거부반응의 전형적인 증상으로는 발열, 요량감소, 고혈압, 단백뇨, 이식신 압통 등이 있을 수 있으나 뚜렷한 임상증상 없이 혈청 크레아티닌만 상승하는 경우가 있을 수 있어 확진을 위해서는 이식 신장 생체 검사가 필요하다. 최근에는 거부반응의 발생 기전과 신장 생체 검사 소견에 따라 거부반응을 분류한 Banff classification을 주로 이용하고 있으며 최신의 분류는 표 2와 같다¹³.

거부반응은 T-세포 매개 거부반응(T-cell mediated rejection, TCMR)과 항체 매개 거부반응(antibody-mediated rejection,

ABMR)으로 나눌 수 있다¹³. TCMR은 신장 생체 검사상 간질 염증세포의 침윤과 세뇨관염(tubulitis)을 특징으로 하는 반면, 급성 ABMR은 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary, PTC)의 C4d 침착과 다양한 염증반응을 특징으로 한다. 이외에도 알려진 영향인자로는 신장이식 전 환자의 연령, ESRD 원인질환, 투석 여부가 있으며, 신장이식 후 발생하는 거부반응, 감염, 이식 후 합병증 등이 있다. 2017년에 보고된 국내 연구에서는 환자의 연령이 60세 이상인 경우 또는 말기신부전 원인질환이 당뇨병인 경우 환자 생존을 감소시키는 것으로 보고하였다¹⁴. 또한, 국외 연구에서는 투석 전에 신장이식을 받은 환자는 장기간 투석 후 신장이식을 받은 환자에 비해 삶의 질과 기대 수명이 현저히 높다고 보고하였다^{4,5,15}.

4. ABO 혈액형 불일치 신장이식의 성과향상을 위한 탈감작요법의 발전

ABO 항원은 혈관내피세포 및 세뇨관 상피세포에 발현되어 있다¹⁶. 따라서 ABO 혈액형 불일치 신장이식 시 수혜자의 혈액에 존재하는 항 ABO 항체가 공여자 신장의 ABO 항원과 반응하여 보체계를 포함한 항체 의존성 세포독성 기전을 활성화시켜 항체 매개성 거부반응을 유발할 수 있으며, 이는 이식 실패 및 환자의 생존을 감소를 초래한다^{17,18}. 이러한 ABOi-KT의 초기 성과는 혈액형 일치 신장이식에 비하여 좋은 성과를 얻지 못했으나, 탈감작요법의 발달로

인하여 일본, 미국, 스웨덴을 중심으로 주로 2000년대 초반부터 활성화되었다¹⁹.

탈감작요법의 원리는 신장이식 전 수혜자 혈액 내 이미 존재하는 항체를 제거하고, 이식 후에도 항체의 재생성을 억제하는 것이다²⁰. 다양한 약물들이 탈감작요법으로 시도되었으나, 현재 탈감작요법으로 rituximab, 혈장반출술(plasmapheresis, PP) 그리고 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIg)이 근간을 이룬다²⁰. 비장적출술은 ABOi-KT에서 초창기에 체액성 면역반응을 억제할 목적으로 시행되었으나 수술 후 감염성 합병증에 의한 사망률을 증가시키고, 대부분의 기억 B 세포(memory B cell)가 비장이 아닌 골수에 존재한다는 연구결과에 근거하여 더는 권고되지 않는다^{21,22}. 이후 Rituximab은 B림프구 표면에 특이적으로 표현되어 있는 CD20에 대한 단일 클론 항체이며, 2000년대 초반부터 신장이식 분야에서 사용되기 시작하였다.

PP은 수혜자의 혈액 내에 존재하는 항 ABO 항체를 제거하는 목적으로 시행하고 있으며 여러 연구에서 우수한 치료효과를 보였다^{23,24}. PP의 방법은 국가 또는 병원 센터마다 차이가 있어, 미국에서는 전혈장교환술(total plasma exchange)을 주로 사용하는 반면 일본에서는 이중 필터 혈장분리 교환술(double filtration plasmapheresis, DFPP)을 사용하며, 스웨덴을 비롯한 유럽에서는 항 ABO 항체만을 특이적으로 흡착할 수 있는 면역흡착술(immunoabsorption, IA)을 주로 사용하는 것으로 알려져

있다²⁵. 그리고 IVIg는 항체 매개성 거부반응을 예방하는 기전은 확실히 알려지지 않았으나 일반적으로 제시되는 기전은 단핵구의 Fc 수용체의 차단, alloantibody에 대한 직접적인 중성화, 활성화된 B림프구의 CD19에 대한 발현 억제, 보체 및 이형 항원 반응성 T 세포(alloreactive T cell)의 억제이다^{26,27}. ABOi-KT에서 고용량의 IVIg 단독 요법에 대한 연구는 거의 없는 상태로, 국내의 많은 신장이식 센터에서 저용량 또는 고용량의 IVIg 요법을 혈장반출술과 병합하여 사용하고 있다^{28,29}. 한국의 경우 ABOi-KT의 탈감작요법으로 사용하는 rituximab, PP, 그리고 IVIg를 주로 사용하고 있다.

5. 탈감작요법의 효과와 안전성에 대한 선행연구

Kohei 등³⁰ 은 rituximab을 사용한 ABOi-KT와 rituximab을 투여받지 않은 ABOi-KT의 유효성을 비교하였는데, rituximab을 투여받은 ABOi-KT 환자에서 2년째 만성 ABMR의 발생률과 공여자 특이 항체(donor specific antibody, DSA)의 발생률이 rituximab을 투여받지 않은 환자군에서보다 낮았던 것으로 보고하였다. 이로부터 이식 당시의 B림프구 면역 상태가 항체매개 이식편 손상과 관련 있을 것으로 추정할 수 있다. 그러나, rituximab을 사용한 경우 감염의 위험이 증가한다는 보고들도 있다³¹.

Rituximab 단독보다 PP와의 병용 치료는 탈감작효과를 상승시키는 것으로 알려졌다. Rituximab과 PP를 사용한 코호트 연구에서, 1년 환자 생존율은 98%, 이식신 생존율은 96%, 9년 생존율은 91%, 이식신

생존율은 83%의 성적을 보고하였다. 이는 ABO 혈액형 일치 신장이식(ABO-compatible kidney transplantation, ABOc-KT)의 성적과 비교하여 거의 차이가 없는 우수한 결과였다²⁰. 그러나 PP은 저혈압, 저칼슘혈증, 호흡곤란, 응고장애, 감염, 발열, 오한, 소양증과 같은 부작용을 유발할 수 있어 모니터링이 필요하다³². 또한, 이식 환자의 생존율에 영향을 미치는 거부반응과 감염이 ABOi-KT 환자에서 초기에 더 잘 발생할 수 있고, 혈장반출술로 인해 그 위험 노출이 더 높아진다는 연구결과도 보고되었다³³.

IVIg는 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen, HLA) 부적합 신장이식에서 탈감작요법으로 사용한 연구가 많고, 그 결과 IVIg 단독 요법이 HLA 부적합 신장이식의 탈감작요법으로서 인정되고 있다³⁴. IVIg를 사용함으로써 항 HLA 항체나 항 A/B 항체의 생산이 억제될 수 있어 국외의 한 연구에서는 비장적출술과 rituximab의 사용 없이 IVIg과 PP만을 사용한 환자에서도 성공적인 결과를 보였다²⁸. 그러나 환자마다 반응이 다를 수 있으며, IVIg를 사용한 경우 과민반응을 일으킬 수 있다는 위험도 있다. ABOi-KT 환자의 이식 성과를 높이고, 삶의 질을 향상하기 위해 많은 센터에서는 위 3가지 치료법을 병합하여 사용하고 있으나, rituximab, PP, 그리고 IVIg의 병합 요법에 대해서는 유효성과 안전성을 평가한 무작위 임상시험(randomized controlled trials, RCT)과 같은 선행연구는 아직 미비하다.

6. 임상현장에서 탈감작요법의 효과와 안전성 평가 전략

많은 경우 이상적인 조건에서 진행된 RCT의 유효성은 실제 임상현장에서의 효과와 다를 수 있다. 따라서 4차 산업 혁명 시대에 의료기술의 가치는 실제 임상 데이터(real-world data, RWD)에 기반한 새로운 근거를 창출하는 것에 있다.

특히 ABOi-KT와 같이 위약 대조 임상시험을 시행하는 것이 한계가 있고, 다양한 연구들에서 단독요법보다 병합요법이 효과적이라는 관찰연구결과가 있음에 따라 RCT를 통한 유효성 안전성 평가는 어려움이 있다. 이전 ABOi-KT의 탈감작요법의 유효성과 안전성을 평가한 메타분석 연구에서 포함한 83개의 문헌 모두 RWD를 이용한 후향적 관찰 연구였으며, RWD를 이용해서도 충분히 효과와 안전성을 평가한 바 있다³⁵. RWD는 실험적 환경에서 소수의 환자를 대상으로 시행된 단기간의 결과로 실제 임상현장을 반영하지 못하고 희귀 의약품이나 의료기기에서 적용할 수 없었던 RCT의 단점을 극복할 것으로 기대된다. 그러나 RWD를 이용한 후향적 연구는 현재까지 gold standard라고 여겨지는 RCT 연구와 달리 통제되지 않은 조건이므로 결과에 영향을 줄 수 있는 교란 요인이 동반될 수 있다. 따라서 신뢰성 있는 결과를 얻기 위해 RWD를 이용한 후향적 관찰연구에서는 정밀한 매칭을 시행하여 RCT와 같은 통제 조건을 구성할 필요가 있다. 즉, 임상현장에서 RWD를 이용한 탈감작요법의 효과와 안전성을 평가하는데 있어, 타당한 연구 설계와 통계적 분석 방법을 고려하는 것이 중요하다.

제 2 절 연구의 필요성

ABOi-KT는 해마다 지속적으로 증가하고 있으나 항 A/B 항체로 인한 거부반응 발생률이 높으므로 다양한 항체 매개 거부반응의 발생을 예방하기 위해 탈감작요법을 시행하고 있다. 그중 국내에서 가장 많이 사용되는 탈감작요법으로는 rituximab, PP, 그리고 IVIg가 있다. 이러한 치료법 각각의 기전과 효과, 안전성에 관한 평가 연구는 있으나, 세 치료의 병합 요법에 대해서는 아직까지 근거가 미비하다. 앞으로 약물치료의 안전관리에 RWD의 활용이 중요해지고 특히 허가 외 사용에서 RWD를 이용한 근거 마련의 가능성이 커짐에 따라 RWD를 이용한 효과와 안전성 평가의 가능성과 타당성을 살펴볼 필요가 있다.

제 3 절 연구의 목적

본 연구에서는 RWD를 이용하여 ABO 혈액형 불일치 신장이식 환자에서 탈감작요법으로서 rituximab과 PP, IVIg 병합 요법의 효과와 안전성을 평가하고자 한다.

제 2 장 연구 방법

제 1 절 연구 설계

본 연구는 단일기관에서 수행한 전자의무기록 기반의 후향적 관찰연구(retrospective observation study)이다. 본 연구의 프로토콜은 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다(IRB No. H-1903-157-102).

제 2 절 연구 대상

1. 선정 기준

본 연구는 2010년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 서울대학교병원에서 생체 신장이식을 시행받은 ABO 혈액형 일치 또는 혈액형 불일치 성인 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중에서도 수술 전 유도요법으로 basiliximab 또는 antithymocyte globulin(ATG)을 투여한 자, 수술 후 면역억제 유지 요법으로 칼시뉴린 저해제(calcineurin inhibitor, CNIs), 항 대사제(antimetabolic agent), 그리고 스테로이드(steroids) 3중 요법을 시행한 자를 선정하였다.

2. 제외 기준

과거에 신장을 포함한 고형장기이식과 조혈모세포이식을 받은 환자, 이식 전 검사에서 공여자의 HLA 항체 검사상 양성인 환자, 그리고 ABO 혈액형 일치 신장이식 환자 중 rituximab을 전 처치로 사용한 환자는 제외하였다.

3. 시험군과 대조군의 정의 및 매칭

시험군(ABOi-KT)은 ABO 혈액형 불일치 신장이식 환자 중 탈감작요법으로 rituximab, PP와 IVIg를 모두 투여받은 환자로 정의하였고, 대조군(Matched ABOc-KT)은 ABO 혈액형 일치 신장이식 환자 중 ABOi-KT군과 1대 2 매칭 된 환자로 정의하였다. 매칭 방법은 1대 2 근사정확매칭(almost exact matching)을 사용하였다. 매칭 변수는 성별, 연령, ESRD 원인질환, 투석 실행 여부(6개월 이상 지속 투석 시)이다. 성별, ESRD 원인질환, 투석 실행 여부와 같은 범주형 변수는 정확매칭 하였으며, 연령과 같은 연속형 변수는 근사매칭 하였다.

제 3 절 연구 방법

1. 추적관찰 기간

연구대상 선정기준에 부합한 환자들은 추적관찰 개시일로부터 추적관찰 종료일 또는 연구중단일 중 먼저 발생한 날까지 관찰되었다[Table 1]. 추적관찰 개시일은 신장이식 수술이 시행된 날(POD 0)로 정의하였고, 추적관찰 종료일은 개시일로부터 최대 1년(365일)으로 정의하였다. 연구중단일은 확인된 사망일, 조작적 정의에 의한 절단된 증례의 마지막 진료일로 정의하였다. 절단된 증례는 확인되지 않은 사망 또는 전원으로 정의하였다.

2. 연구 자료 수집

서울대학병원의 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 인구학적 정보, 질병정보, 신장이식 정보, 약물 정보, 검사 정보의 5가지 영역에 대해 추적관찰 기간 동안의 자료를 수집하였다.

2.1. 인구학적 정보

수혜자의 인구학적 정보는 추적관찰 개시일을 기준으로 수집하였다. 수집대상 정보는 성별, 연령, 몸무게, 체질량지수(body mass index, BMI), 혈액형 등을 포함하였다. 공여자의 인구학적 정보로는 성별, 연령, 혈액형을 수집하였다.

2.2. 질병 정보

모든 수혜자에서 신장이식 전 ESRD 원인질환, 동반질환, 신대체요법 여부, 신대체요법 종류와 기간을 수집하였다. 또한, 신장이식 수술 후 감염, 종양, 고혈압, 당뇨병 등의 합병증 정보를 수집하였다. 진단명을 기준으로 정보를 수집하였으며, 진단명이 없어도 해당하는 약물을 사용하는 경우도 포함하였다.

2.3. 신장이식 정보

추적관찰 개시일을 기준으로 공여자 유형[혈연(living-related) 또는 비혈연(living-unrelated)]을 수집하였다. 또한 이식 효과와 안전성과 관련된 지표로 이식 후 추적관찰 기간 동안 거부반응 발생 여부, 장기 생존 여부, 환자 생존 여부를 수집하였다.

2.4. 약물 정보

2.4.1. 탈감작요법

탈감작요법에서 사용하는 rituximab과 IVIg의 약품 성분명, 1회 투여 용량, 처방 횟수를 수집하였고, PP의 실행 횟수, 실행 일자를 수집하였다. Rituximab은 그림 1과 같이 신장이식 전 2-4주 전 1회 투여하며, 항 A/B항체 역가가 1대 2 이하로 도달하기 위해 수술 전까지 PP 실행 후 IVIg를 정맥 투여한다.

2.4.2. 유도요법

유도요법에서 사용하는 약품 성분명, 1회 투여 용량, 처방 횟수를 기록하였다. 유도요법으로 사용하는 basiliximab은 40 kg 이상인 환자에게 20 mg, 40 kg 이하인 환자에게 10 mg을 이식 당일과 이식 후 4일째에 정맥 투여하였다[Figure 1].

2.4.3. 면역억제 유지요법

면역억제 유지요법에서 사용하는 면역억제제 성분명, 1회 투여 용량, 1일 투여횟수를 기록하였다. Tacrolimus의 용량은 0.075 mg/kg로 이식 1일 전부터 하루에 2번 12시간 간격으로 오전 10시와 오후 10시 공복에 투여하였다. Tacrolimus의 용량은 혈액에서 채취된 12시간째 최저 혈중농도를 기반으로 조절하였으며, 이식 후 1개월까지 목표 혈중 농도는 10-12 ng/mL이고, 이후 3개월까지는 8-10 ng/mL, 6개월까지는 6-8 ng/mL, 6개월 이후는 4-6 ng/mL를 목표로 조절하였다. 수술 당일 mycophenolic acid는 mycophenolate mofetil(MMF)로서 500 mg을 1일 2회 투여하였으며, mycophenolate sodium으로는 360 mg을 1일 2회 투여하였다. Methylprednisolone는 수술 당일부터 500 mg을 정맥 투여하였고, 점차 감량하여 이식 후 7일 뒤에 동등 용량의 경구 prednisolone으로 변경하였다. 이후 점차 감량하여 1일 1회 5-10 mg으로 유지한다[Figure 1]. 그 외 추적 관찰 기간 동안 사용하는 다른 약물도 기록하였다.

2.5. 검사 정보

검사 결과 정보를 추적관찰 개시일 및 추적관찰기간 동안 수집하였다. 모든 수집 대상에서 이식 전 항 A/B 항체 역가와 HLA typing 결과를 조사하였다. 신기능에 대한 검사로서 혈청 크레아티닌(serum creatinine, Scr), 추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 수집하였다. 신기능 지표는 추적관찰기간 중 이식 전과 이식 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 수집하였다.

또한, 이식 후 모든 시점에서 세균, 바이러스, 진균 혈청검사 결과를 수집하였다. 신장이식 후 거부반응의 발생을 평가하기 위해 추적관찰기간 내 시행된 조직검사(biopsy) 결과 자료도 수집하였다.

3. 평가 지표 및 방법

ABOi-KT와 ABOc-KT 두 군간 탈감작요법의 효과 평가로 거부반응 발생률, 장기 생존율, 환자 생존율, 신장기능 변화를 비교하였다. 안전성 평가로 이식 후 합병증 발생 건수와 탈감작요법의 이상반응 발생 건수를 비교 분석하였다.

3.1. 탈감작요법의 효과 평가

3.1.1. 거부반응 발생률

추적관찰기간 동안 거부반응이 발생했다고 여겨지는 지표가 확인된 경우 거부반응 발생으로 정의하고, 두 군간 거부반응 발생률을 비교하였다. 거부반응 발생 지표로는 조직학적 거부반응 진단과 임상적 거부반응 진단을 모두 포함하였다.

조직학적 거부반응 발생은 Banff Criteria(2017)¹³ 기준에 따라 항체 매개 거부반응(antibody-mediated rejection, ABMR), 경계선 변화(borderline change, BC), T-세포 매개 거부반응(T-cell mediated rejection, TCMR)으로 진단하였고[Table 2], 임상적 거부반응은 발열, 요량 감소, 고혈압, 단백뇨, 이식신 압통⁴ 등 증상을 동반하면서 경험적으로 스테로이드 약물이나 anti-thymocyte globulin을 3-6일 사용한 경우로 정의하였다. 거부반응 발생이 확인되었을 경우, 각 군에 따른 발생 위험도와 발생에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

3.1.2. 장기 생존율 (graft survival)

총 장기 생존율은 추적관찰 개시일로부터 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 이식 장기 생존으로 분석하였다. 이식 실패는 신장이식 후 신대체요법을 실행 또는 재이식이 필요하다고 여겨지는 지표의 발견³⁶, 3개월 이상 eGFR <15 mL/min이 지속되는 경우³⁷로 정의하였다. 장기 생존율 분석 후 두 군간 차이를 분석하였다.

3.1.3. 환자 생존율 (patient survival)

추적관찰 개시일로부터 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 환자 생존 여부를 확인하고 두 군간 생존율 차이를 분석하였다.

3.1.4. 신장기능 변화

두 군간 신장이식 후 1주일 내 Scr 최솟값과 eGFR 최댓값 시점으로부터 이식 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 평균 Scr과 eGFR 변화를 분석하다.

3.2. 탈감작요법의 안전성 평가

3.2.1. 이식 후 합병증

추적관찰기간 동안 감염 발생은 전자의무기록상 소변, 혈액, 객담에서 감염원의 동정이 이루어졌고 이에 대한 약제 사용, 감염으로 인해 면역억제제의 감량을 시행하였을 때로 정의하였다. 감염원은 세균, 바이러스, 진균으로 분류하며, 세균 감염은 *Escherichia coli* (*E. coli*), *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Coagulase-negative staphylococcus* (*CNS*), *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Pseudomonas aeruginosae* (*P. aeruginosae*) 등에 의해서, 바이러스 감염은 거대세포바이러스 (*cytomegalovirus*, CMV), 단순 포진 바이러스 (*herpes simplex virus*, HSV), 대상포진바이러스 (*varicella zoster virus*, VZV) 등이 있고, 진균 감염은

칸디다균(*candida albicans*), 주폐포자충 폐렴(*pneumocystis jirovecii*) 등에 의한 감염을 포함하였다. 세균과 진균의 감염은 검체 배양을 통해 진단되었고, 바이러스 감염은 PCR로 진단하였다. 두 군간 감염 발생률을 비교하며, 발생에 영향을 미치는 인자를 분석하였다. 또한, 시험군에서 감염이 발생한 환자의 요인을 분석하였다. 이식 후 고혈압 발생은 이식 전에는 고혈압이 없었으나 이식 후 새로 진단되어 (SBP>140 mmHg, 혹은 DBP>90 mmHg) 이에 대한 약제를 사용한 경우, 이식 후 당뇨 발생은 이식 후 새로 진단 (공복혈당 \geq 126 mg/dL)³⁸ 되어 이에 대한 약제를 사용한 경우로 정의하였다.

3.2.2. 탈감작요법의 이상반응

탈감작요법 중 PP로 인한 이상반응으로 저칼슘혈증(hypocalcemia)과 IVIg로 인한 과민반응(hypersensitivity)의 발생 건수를 분석하였다. 저칼슘혈증은 PP 실행 후 이온화칼슘(ionized calcium, iCa)이 정상치 미만(<1.15 mmol/L)이고, 손발 저림, 근육통, 근육 강직 등 임상적 증상을 호소하며³⁹, 글루콘산 칼슘(Ca gluconate)을 투여받은 경우로 정의하였다. 과민반응 발생 여부는 피부 발진 등 증상을 보이며, 항히스타민제의 사용 또는 스테로이드의 용량을 증가하였을 때로 정의하였다.

제 4 절 통계분석

모든 자료는 평균 \pm 표준편차, 수(%) 또는 중앙값(범위)으로 나타내었고, 통계학적 분석은 SPSS version 23.0(SPSS Korea Institute, Inc., Seoul, Korea)을 사용하였다. 연령, BMI, 투석 기간 등을 비롯한 연속형 변수는 Student t-test 또는 Mann-Whitney U test, 신장이식 원인질환, 투석 종류, 동반질환 등 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 장기 생존율과 환자 생존율 분석은 Kaplan-Meier 분석방법을 사용하였고, 비례 위험도(hazard ratio, HR) 및 95% 신뢰구간은 콕스 비례 위험 모형(Cox regression analysis)으로 분석하였다. 각 항목은 p -value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 평가하였다.

제 3 장 연구 결과

제 1 절 환자의 인구학적 특성

2010년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 서울대학교병원에서 생체 신장이식을 받은 환자 중, 선정 및 제외기준에 따라 총 156명의 환자에 대하여 분석을 시행하였다. 1대 2 매칭으로 공여자와 수혜자의 혈액형 일치 여부에 따른 군 분류 결과, ABOi-KT 군은 52명, ABOc-KT 군은 104명이었다. 기저 상태에서의 환자 특징은 표 3과 같다.

전체 수혜자의 63.5%가 남성이었으며, ABOi-KT 환자 연령 중앙값은 49.5(19-65)세였고, ABOc-KT 환자 연령 중앙값은 49(21-68)세였다. 모든 수혜자 중 38.5%가 만성 사구체신염(chronic glomerulonephritis, CGN)으로 인한 ESRD로 신장이식을 받았고, 19.2%는 당뇨병, 17.3%는 상염색체 우성 다낭성 신증(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD), 3.8%는 고혈압이었으며, 기타 원인은 5.8%, 원인 불명한 ESRD는 15.4%였다. 44.2%의 환자가 이식 전 6개월 이상 투석을 받았으며 모든 환자에서 투석 기간 중앙값은 0개월이었다. 수혜자의 동반질환으로는 당뇨병, 고혈압 등이 있었으며, 두 군간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 그러나 HLA 부적합 수는 시험군에서 평균 3.60, 대조군에서 3.02로 통계적 유의미한 차이를 보였다(p -value=0.045).

공여자의 남성 비율은 두 군에서 각 38.5%, 49.0%이며, 연령 중앙값은 각 49(20-63)세, 45(17-68)세로 통계적으로 유의한 차이가

없었다. 수혜자와 공여자 혈연관계에서도 두 군간 차이가 없었다. ABOi-KT 환자군의 특성은 표 4와 같고, 탈감작요법으로 52명 중 150 mg/m², 혹은 200 mg 고정용량으로 rituximab을 투여받은 환자가 각 21명(40.4%)으로 가장 많았다. 그 외 7명(13.5%)은 375 mg/m² 용량으로, 3명(5.8%)은 200 mg/m² 용량으로 투여받았다. IVIg 총투여량의 중앙값은 36 g이며, 혈장반출술 실행 횟수는 5회(1-17)이었다.

두 군간 유도요법과 면역억제 유지요법은 표 5와 같다. 유도요법으로 1명(1.9%)의 ABOi-KT 환자가 ATG를 투여받았고 그 외 모든 환자는 basiliximab을 유도요법으로 투여받았다. ABOc-KT 환자는 모두 basiliximab을 유도요법으로 투여받았다. 면역억제 유지요법에서는 ABOi-KT 환자 모두 tacrolimus를 투여받았으나, ABOc-KT 환자 중에서는 79명(76.0%)이 tacrolimus를 투여하였고 나머지 25명(24.0%)은 cyclosporine A를 투여받았다.

제 2 절 탈감작요법의 효과 평가

1. 거부반응 발생률

거부반응 발생률을 비교한 결과, ABOi-KT 군에서 거부반응 발생 위험이 42.3% (22건)로 ABOc-KT 군의 27.9%(29건) 보다 높았다(HR, 1.468; 95% CI, 0.809-2.667) [Table 6]. ABOi-KT 군에서 거부반응이 발생한 22명의 환자 중에서 ABMR이 발생한 환자는

7명(31.8%)이며, borderline change 6명(27.3%), TCMR 8명(36.4%)이었다. 임상적 거부반응이 발생한 환자는 1명(4.5%)이다. ABOc-KT 군에서 거부반응이 발생한 환자 30명 중에서는 ABMR이 5명(17.2%), borderline change 14명(48.3), TCMR를 10명(34.5%)이었다. 그러나 두 군간 거부반응 발생률은 통계적으로 차이가 없었다. 모든 거부반응이 발생한 환자는 스테로이드 증량 또는 추가로 치료하였다. 두 군간 거부반응 발생한 환자의 특성은 표 7과 같다. BMI, HLA 부적합 수, 동반질환, 공여자 연령, 공여자 성별, 공여자와 수혜자의 관계는 ABOi-KT 군과 ABOc-KT 군에서 통계적 유의미한 차이가 없었다.

2. 장기 생존율

총 1년의 추적관찰기간 동안에 장기 생존율은 그림 2와 같이 ABOi-KT 군에서 100%이고, ABOc-KT 군에서 98.1%로 두 군간 통계적으로 유의미한 결과를 보이지 않았다(P -value>0.316). ABOi-KT 군에서는 이식 실패가 나타난 환자는 없었던 반면, ABOc-KT 군에서 2명의 환자가 이식 실패하였다. 그중 1명은 투석을 시행했으며, 그 외 1명은 이식 후 3개월 이상 eGFR 수치가 15 mL/min/1.37m² 미만으로 말기신부전 재발이었다.

3. 환자 생존율

추적관찰기간 동안 ABOi-KT 군에서 환자 생존율은 96.2%로, 52명 중 2명의 환자가 사망하였고, 그 원인은 모두 주폐포자충에 의한 폐렴(*Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PCP)이었다. ABOc-KT 군의 환자 생존율은 100%였으나 두 군간 통계적 유의미한 차이는 없었다(P -value>0.110) [Figure 3].

4. 신장기능 변화

이식 후 Scr과 eGFR 변화 추세를 분석한 결과 [Figure 4], 총 1년의 추적관찰 기간 동안 Scr는 두 군 모두 상승하는 추세를 보였고, 두 군간 각 시점에서 Scr 변화 추세는 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. eGFR 변화에서도 이식 후 ABOi-KT 군과 ABOc-KT 군 모두 감소하는 추세를 보였고, 이 또한 각 시점에서 두 군간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 한편, 이식 후 1년 시점에서 ABOi-KT 군의 Scr과 eGFR수치는 ABOc-KT 군과 유사하였다(ABOi-KT: Scr=1.21 mg/dL, eGFR=60.68 mL/min/1.73 m²; ABOc-KT: Scr=1.28 mg/dL, eGFR=59.82 mL/min/1.73 m²).

제 3 절 탈감작요법의 안전성 평가

1. 이식 후 합병증

1.1. 이식 후 감염

감염은 세균 감염, 바이러스 감염, 진균 감염으로 구분하였고, 추적관찰기간 중 세균 감염은 *E. coli*, *S. mutans*, *E. faecium*, *CNS*, *C. difficile*, *P. aeruginosae*에 의해서, 바이러스 감염은 CMV, HSV, VZV에 의해 발생하였고, 진균 감염은 칸디다균, PCP, *malbranchea species*에 의해 발생하였다. 감염발생률은 ABOi-KT군에서 26.9%(14건), ABOc-KT 군에서 14.4%(15건)으로, 통계적 유의미한 차이는 없었다(p -value>0.080) [Table 8]. ABOi-KT 군 52명 중에서 14명의 환자가 감염이 발생하였고, 감염 발생한 환자의 특성은 표 10과 같다. 감염 발생 여부에 있어 성별, 연령, rituximab 용량을 비롯한 여러 환자의 특성은 유의한 영향을 미치지 못했다.

1.2. 이식 후 기타 합병증

이식 후 합병증으로 ABOi-KT 군에서 2명의 환자가 이식 후 당뇨를 진단받았다. 반면, ABOc-KT 군에서 거대 미만성 B세포 림프종(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 1명, 고혈압 1명, 이식 후 당뇨 환자 7명으로 합병증이 더 많이 발생했다. 그러나 두 군간 통계적 차이는 없었다(p -value>0.338) [Table 9].

2. 탈감작요법의 이상반응

탈감작요법을 받은 52명의 환자 중 45명(86.5%)의 환자에서 PP로 인한 저 칼슘혈증이 발생하였고, 19명(36.5%)의 환자가 IVIg 투여 후 가려움과 같은 과민반응을 호소하였다[Table 10]. 저 칼슘혈증이 발생한 모든 환자에게 틀루코산칼슘을 투여하였고, 과민반응이 발생한 환자는 항히스타민제로 치료 후 증상이 완화되었다.

제 4 장 논의 및 고찰

본 연구는 탈감작요법으로 사용하는 rituximab과 PP 그리고 IVIg의 효과와 안전성을 평가하였고, 탈감작요법을 실행한 ABOi-KT와 ABOc-KT의 이식 효과와 안전성을 비교하였다. ABOi-KT의 시행은 매년 증가하는 장기이식 대기자 수와 대기기간을 감소하는 데 있어 좋은 대안이다. ABOi-KT는 최근 비교적 많은 연구에서 좋은 성과를 보고하고 있으나, 이식 전 실행하는 탈감작요법에 대한 근거는 아직 부족하며 정립된 프로토콜이 없다. 전 세계적으로 센터마다 탈감작요법의 프로토콜은 차이가 있으며, 그중 주된 논쟁점들은 rituximab의 용량, PP의 방법, IVIg의 사용이다.

PP는 기관과 나라마다 다양하며, 미국에서는 전혈장교환술을 주로 사용하고, 일본에서는 이중 필터 혈장분리 교환술을 사용하고, 유럽 같은 경우 면역흡착술을 주로 사용한다. 면역흡착술은 최신 혈장반출술로 항 A/B 항체에 국한되어 면역흡착을 시행하는 방법으로 항체의 선택적인 제거가 가능하다는 장점이 있다. 하지만 면역흡착술을 사용하는 데 있어 경제적 부담이 크고, 국내에서는 급여 인정되지 않으므로 현실적인 문제로 시행이 어렵다.

IVIg은 많은 센터에서 항체의 반동 형성을 억제하기 위해 사용한다. 이는 보체의 활성을 억제하고 T림프구와 B 림프구의 활성을 억제하여 세포 괴사를 촉진함으로써 면역조절 역할을 한다⁴⁰. 하지만 ABOi-KT에 있어서 IVIg의 사용 시 고려되는 문제점들이 있는데, 환자마다

반응이 다를 수 있어 약 10%가량에서 반응하지 않거나 반응이 부족한 경우가 있고, 그리고 약물 주입과 연관된 부작용, 비용적인 측면이 있다.

국내 한 후향적 연구에서는 탈감작요법으로 rituximab, PP, IVIg를 받은 35명의 ABOi-KT 환자에서 ABMR 발생률은 14.5%, ABOc-KT 환자에서는 3.0%인 결과를 보고하였다⁴¹. 그 외에도 2014년에 발표한 메타분석 연구⁴²에서도 ABMR 발생 위험이 ABOi-KT 환자에서 더 높은 것으로 보고하였고(17.9% VS 1.1%), 그 원인은 항 A/B 항체였다. 1년 생존율에 있어, ABOi-KT 환자와 ABOc-KT 환자의 장기 생존율과 환자 생존율은 통계적 차이가 없었고, ABOi-KT 환자의 장기 생존율은 100%, 환자 생존율은 96.2%이며, ABOc-KT에서는 각각 98.1%와 100%였다.

Barnett 등⁴³의 연구에서는 1년 이식신 생존율은 ABOi-KT 환자에서 98.4%, ABOc-KT 환자에서 98.8%로, 본 연구에서의 이식신 생존율인 100%, 98.1%과 유사한 결과를 보였다. Opelz 등⁴⁴이 1,420명을 대상으로 수행한 다기관 연구에서는 3년 이식신 생존율은 두 군 각각 93.4%, 93.2%로 차이가 없지만, 본 연구보다 낮은 생존율을 보고했다. 그 원인으로서는 환자 중 96명은 rituximab을 사용하지 않았다. 환자 생존율에 있어, 국외 한 연구에서 탈감작요법으로 rituximab, PP, IVIg를 받은 ABOi-KT 환자 1년 환자 생존율이 96.67%로 본 연구와 비슷한 결과를 보였다⁴⁵.

총 1년의 추적관찰 기간 동안 Scr는 두 군 모두 점차 상승하는 추세를 보였으나 12개월 시점에서 ABOi-KT 환자의 Scr는 평균 1.22

mg/dL로 ABOc-KT 군의 평균 1.28 mg/dL과 비슷했다. eGFR 변화에 있어서 이식 후 ABOi-KT 군과 ABOc-KT 군 모두 감소하는 추세를 보였고, 이식 후 12개월 시점에서 ABOi-KT 군의 평균 eGFR수치는 60.68 mL/min/1.73m²로 ABOc-KT 군(58.82 mL/min/1.73m²)과 유사한 수치에 도달하였다. 국외에서 보고한 여러 연구에서도 1년 추적관찰 기간 동안 ABOi-KT 군과 ABOc-KT 군의 신장기능 변화는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다⁴⁶⁻⁴⁸. 그러나 이러한 연구에서는 rituximab과 PP만 실행하였고 ABOi-KT군의 평균 Scr 수치는 1.62 mg/dL, eGFR수치는 57.2 mL/min/1.73 m²였다.

한편, 탈감작요법 안전성 평가 지표로서 이식 후 감염 발생률은 ABO 혈액형 불일치 신장이식 환자에서 26.9%, ABOc-KT 환자에서 14.4%로, ABOi-KT 환자에서 발생률이 더 높은 것으로 보이나, 두 군간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(p -value>0.080). 감염 발생 시기는 다양하며, 주로 이식 후 1개월 시점에서 발생하였다. 본 연구에서 2명의 ABOi-KT 환자가 사망하였고, 그 원인은 PCP 감염이었으며, 각 이식 후 3개월, 11개월 시점에서 감염이 발생하였다. 국외 연구에서도 ABOi-KT 환자에서 PCP감염이 더 많이 발생한다는 보고가 있다⁴³. 진균 감염 중 ABOc-KT 군에 1명의 환자에서 malbranchea species로 인한 요로감염(urinary tract infection, UTI)이 발생하였고, malbranchea 진균으로 인한 감염은 과거 100년간 단 15건의 케이스가 보고된 희귀 감염이다⁴⁹.

기타 합병증으로 DLBCL, 고혈압, 이식 후 당뇨병 발생하였고,

ABOi-KT 환자에서 2명이 당뇨병으로 새로 진단됐지만 ABOc-KT 환자에서 DLBCL 1명, 고혈압 1명, 당뇨병 환자 7명으로 더 많이 발생하였다. 본 연구에서 탈감작요법을 받은 환자 중 86.5%의 환자가 혈장반출술로 인한 저 칼슘혈증을 경험하고, 환자 중 39.5%가 IVIg 투여 후 가려움증과 같은 과민반응을 경험하였다. 모든 이상반응이 발생한 환자는 약물치료 후 치유되었다.

본 연구의 제한점으로는 첫 번째, 전자의무기록 검토를 바탕으로 한 후향적 연구 설계와 단일 기관을 대상으로 한 연구라는 점이다. 후향적 연구로서 교란 변수의 통제에 있어 어려움이 있으나, 선행연구들을 기반으로 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 성별, 연령, 말기신부전 원인질환, 투석 여부 등 요인을 통제하여 선행된 전향적 연구와 비슷한 결과를 제시할 수 있었다. 또한, RWD를 기반한 연구로, 실제 임상현장을 반영하지 못하고, 희귀 질환이나 의약품과 의료기기에서 적용할 수 없었던 RCT의 단점을 극복할 수 있어 큰 의미가 있다. 두 번째, 본 연구에서는 52명이라는 적은 시험군을 대상으로 시행하였다. 그러나 기존 연구들을 기반으로 대조군을 시험군과 1대 2 매칭 하여 총 156명의 환자를 포함하였으며, 이에 따른 post-hoc power은 84%였다.

제 5 장 결론

본 연구를 통해 ABO 혈액형 불일치 신장이식에서의 탈감작요법의 효과는 혈액형 일치 신장이식의 효과와 차이 없다는 근거를 얻을 수 있었으며, 안전성에서도 두 군간 감염 발생률이 차이를 보이지 않았다. 그러나 탈감작요법으로 인한 저칼슘혈증, 과민반응과 같은 이상반응의 발생이 많으므로 실제 임상현장에서 ABO 혈액형 불일치 신장이식에서 임상약사로서 적절한 시기에 이상반응을 모니터링함으로써 탈감작요법의 안전성을 향상할 수 있을 것이다.

Table 1 . Definition of follow-up duration

기준	정의
추적관찰 개시일	선정 기간 중 신장이식 수술을 받은 날
추적관찰 종료일	개시일로부터 최대 1년 (365일)
연구 중단일	확인된 사망일, 조작적 정의에 의한 절단된 증례(censored case)의 마지막 진료일 <u>절단된 증례</u> : 확인되지 않은 사망 또는 전원

Table 2 . Banff diagnostic categories for allograft biopsies (2017)¹³

<p>Category 1: Normal biopsy or nonspecific changes</p>
<p>Category 2: Antibody-mediated rejection (ABMR)</p>
<p>Active antibody-mediated rejection: all 3 criteria must be met for diagnosis</p>
<p>I: Histologic evidence of acute tissue injury, including 1 or more of the following:</p>
<p>Microvascular inflammation ($g > 0$ and/or $ptc > 0$), in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute</p>
<p>TCMR, borderline infiltrate, or infection, $ptc \geq 1$ alone is not sufficient and g must be ≥ 1</p>
<p>Intimal or transmural arteritis ($v > 0$)</p>
<p>Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause</p>
<p>Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause</p>
<p>II: Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including 1 or more of the following:</p>
<p>Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections</p>
<p>At least moderate microvascular inflammation ($[g + ptc] \geq 2$) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, $ptc \geq 2$ alone is not sufficient and g must be ≥ 1</p>
<p>Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated</p>
<p>III: Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens). C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA; however thorough DSA testing, including testing for non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met</p>
<p>Chronic active antibody-mediated rejection: all 3 criteria must be met for diagnosis</p>
<p>I: Morphologic evidence of chronic tissue injury, including 1 or more of the following:</p>
<p>Transplant glomerulopathy ($cg > 0$) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/de novo glomerulonephritis; includes changes evident by electron microscopy (EM) alone ($cg1a$)</p>
<p>Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM)</p>
<p>Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes; leukocytes within the sclerotic intima favor chronic ABMR if there is no prior history of TCMR, but are not required</p>
<p>II: Identical to criterion 2 for active ABMR, above</p>
<p>III: Identical to criterion 3 for active ABMR, above, including strong recommendation for DSA testing whenever criteria 1 and 2 are met</p>
<p>Category 3: Borderline changes</p>
<p>Suspicious (Borderline) for acute TCMR</p>
<p>Category 4: T-cell mediated rejection (TCMR)</p>
<p>Acute T-cell mediated rejection</p>
<p>Grade IA: Interstitial inflammation involving >25% of nonsclerotic cortical parenchyma ($i2$ or $i3$) with moderate tubulitis ($t2$) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic</p>
<p>Grade IB: Interstitial inflammation involving >25% of nonsclerotic cortical parenchyma ($i2$ or $i3$) with severe tubulitis ($t3$) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic</p>
<p>Grade IIA: Mild to moderate intimal arteritis ($v1$), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis</p>
<p>Grade IIB: Severe intimal arteritis ($v2$), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis</p>
<p>Grade III: Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid necrosis of medial smooth muscle with accompanying mononuclear cell intimal arteritis ($v3$), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis</p>
<p>Chronic active T-cell mediated rejection</p>
<p>Grade IA: Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with moderate tubulitis ($t2$) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules; other known causes of i-IFTA should be ruled out</p>
<p>Grade IB: Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with severe tubulitis ($t3$) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules; other known causes of i-IFTA should be ruled out</p>
<p>Grade II: Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima)</p>

Table 3 . Baseline demographics of patients before kidney transplant

		ABOi-KT (n=52)	ABOc-KT (n=104)	P-value
Recipient characteristics				
Sex, n (%)	Male	33 (63.5)	66 (63.5)	1.000
Age (year), median(range)		49.5 (19–65)	49 (21–68)	0.960
BMI (kg/m²), mean±SD		22.28±3.04	23.10±3.31	0.135
Cause of renal disease, n (%)	DM	10 (19.2)	20 (19.2)	1.000
	HTN	2 (3.8)	4 (3.8)	
	CGN	20 (38.5)	40 (38.5)	
	ADPKD	9 (17.3)	18 (17.3)	
	Others	3 (5.8)	6 (5.8)	
	Unknown	8 (15.4)	16 (15.4)	
HLA mismatches, mean±SD		3.60±1.55	3.02±1.67	0.045*
Type of RRT, n (%)	HD	18 (34.6)	36 (34.6)	1.000
	PD	5 (9.6)	10 (9.6)	
	None	29 (55.8)	58 (55.8)	
Duration of dialysis (month), median (range)		0 (0–156)	0 (0–160)	0.492
Comorbid diseases, n (%)	DM	3 (5.8)	6 (5.8)	0.153
	HTN	28 (53.8)	65 (62.5)	
	Others	14 (26.9)	13 (12.5)	
	None	7 (13.5)	20 (19.2)	
Donor characteristics				
Sex, n (%)	Male	20 (38.5)	51 (49.0)	0.221
Age (year), median (range)		49 (20–63)	45 (17–68)	0.196
Relation, n (%)	Living related	30 (57.7)	74 (71.2)	0.093
	Living unrelated	22 (42.3)	30 (28.8)	
Abbr.: BMI, Body Mass Index; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; CGN, Chronic glomerulonephritis; ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; HLA, human leukocyte antigen; RRT, renal replacement therapy; HD, Hemodialysis; PD, Peritoneal Dialysis.				
*p-value< .05				

Table 4 . Desensitization treatment and anti A/B antibody titer

		ABOi-KT (n=52)
Rituximab dose, n (%)	375 mg/m ²	7 (13.5)
	150 mg/m ²	21 (40.4)
	200 mg/m ²	3 (5.8)
	200 mg fixed dose	21 (40.4)
Dose of immunoglobulin, median (range)	Total dose	36 (7.0-112.5)
Number of plasmapheresis, median (range)		5 (1-17)
Isoagglutinin titers		
Initial anti-A/B titer, median (range)	IgG	1:128 (2-1024)
	IgM	1:24 (1-256)
Final anti-A/B titer, median (range)	IgG	1:1 (1-1024)
	IgM	1:1 (1-64)
Donor and recipient blood group, n (%)	A→B	9 (17.3)
	A→O	16 (30.8)
	B→A	8 (15.4)
	B→O	10 (19.2)
	AB→A	3 (5.8)
	AB→B	4 (7.7)
	AB→O	2 (3.8)

Table 5 . Induction and maintenance immunosuppressive therapy

		ABOi-KT (n=52)	ABOc-KT (n=104)
Induction therapy, n (%)	Basiliximab	51 (98.1)	104 (100)
	Anti-thymocyte globulin	1 (1.9)	0 (0)
Maintenance therapy, n (%)	Tacrolimus	52 (100)	79 (76.0)
	Cyclosporine	0 (0)	25 (24.0)
	Mycophenolate mofetil/sodium	52 (100)	104 (100)
	Steroids	52 (100)	104 (100)

Table 6 . Comparison of rejections incidence and types between two groups

		ABOi-KT (n=52)	ABOc-KT (n=104)	Adjusted* HR (95%CI)	P-value
Total rejection, n (%)		22 (42.3)	29 (27.9)	1.468 (0.809–2.667)	–
Biopsy-proven rejection, n (%)	ABMR	7 (31.8)	5 (17.2)	–	0.097
	Borderline change	6 (27.3)	14 (48.3)		
	TCMR	8 (36.4)	10 (34.5)		
Clinical proven rejection, n (%)		1 (4.5)	0 (0)		

*Covariate: HLA mismatches; duration of dialysis (month); donor relationship. Abbr.: ABMR, antibody-mediated rejection; TCMR, T-cell mediated rejection.

Table 7 . Characteristics of patients with rejections

		ABOi-KT (n=22)	ABOc-KT (n=29)	P-value
Recipient characteristics				
Age (year), median (range)		49 (25-64)	49 (21-62)	0.918
BMI (kg/m²), mean±SD		22.78±2.86	23.93±3.72	0.235
Cause of renal disease, n (%)	DM	4 (18.2)	3 (10.3)	0.711
	HTN	2 (9.1)	1 (3.4)	
	CGN	6 (27.3)	11 (37.9)	
	ADPKD	3 (13.6)	7 (24.1)	
	Others	2 (9.1)	1 (3.4)	
	Unknown	5 (22.7)	6 (20.7)	
HLA mismatches, mean±SD		3.72±1.20	3.96±1.28	0.514
Type of RRT, n (%)	HD	6 (27.3)	11 (37.9)	0.727
	PD	1 (4.5)	2 (6.9)	
	None	15 (68.2)	16 (55.2)	
Duration of dialysis (month), median (range)		0 (0-81)	0 (0-108)	0.285
Comorbid diseases, n (%)	HTN	11 (50.0)	20 (69.0)	0.184
	Others	7 (31.8)	3 (10.3)	
	None	4 (18.2)	6 (20.7)	
Donor characteristics				
Sex, n (%)	Male	9 (40.9)	11 (37.9)	0.829
Age (year), median (range)		48.5 (27-62)	47 (25-60)	0.814
Relation, n (%)	Living related	11 (47.8)	18 (60.0)	0.378
	Living unrelated	12 (52.2)	12 (40.0)	

Abbr.: ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; BMI, Body Mass Index; CGN, Chronic glomerulonephritis; DM, diabetes mellitus; HD, Hemodialysis; HLA, human leukocyte antigen; HTN, hypertension; PD, Peritoneal Dialysis; RRT, renal replacement therapy.

Table 8 . Comparison of infection incidence and types between two groups

		ABOi-KT (n=52)	ABOc-KT (n=104)	P-value
Infections, n (%)		14 (26.9)	15 (14.4)	0.080
Bacterial, n (%)	<i>E. coli</i>	2 (14.3)	1 (6.7)	–
	<i>S. mutans</i>	0 (0)	2 (13.3)	–
	<i>E. faecium</i>	2 (14.3)	0 (0)	–
	CNS	5 (35.7)	2 (13.3)	–
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	1 (6.7)	–
	<i>C.difficile</i>	1 (7.1)	0 (0)	–
	<i>P. aeruginosa</i>	1 (7.1)	0 (0)	–
Viral, n (%)	CMV	0 (0)	2 (13.3)	–
	HSV	4 (28.6)	5 (33.3)	–
	VZV	1 (7.1)	0 (0)	–
Fungal, n (%)	Candidiasis	2 (14.3)	0 (0)	–
	PCP	2 (14.3)	1 (6.7)	–
	<i>Malbranchea species</i>	0 (0)	1 (6.7)	–

Abbr: *E.coli*, *escherichia coli*; *S.mutans*, *streptococcus mutans*; *E. faecium*, *enterococcus faecium*; CNS, coagulase-negative staphylococci; *C.difficile*, *clostridium difficile*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; CMV, cytomegalovirus; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus; PCP, pneumocystis jirovecii pneumonia.

Table 9 . Characteristics of infected patents in ABOi–KT group

		No infection (n=37)	Infection (n=14)	P- value
Recipient characteristics				
Sex, n (%)	Male	24 (65.8)	8 (57.1)	0.566
Age (year), median (range)		50 (19–65)	51 (21–64)	0.603
BMI (kg/m ²), mean±SD		22.55±2.69	21.54±3.85	0.293
Cause of renal disease, n (%)	DM	6 (15.8)	4 (28.6)	0.471
	HTN	2 (5.3)	0 (0)	
	CGN	15 (39.5)	5 (35.7)	
	ADPKD	7 (18.4)	2 (14.3)	
	Others	1 (2.6)	2 (14.3)	
	Unknown	7 (18.4)	1 (7.1)	
HLA mismatches, mean±SD		3.73±1.69	3.64±1.82	0.873
RRT, n (%)		15 (40.5)	7 (50.0)	0.342
Duration of dialysis (month), median (range)		0 (0–156)	0 (0–156)	0.178
Comorbid diseases, n (%)	DM	2 (5.3)	1 (7.1)	0.332
	HTN	23 (60.5)	5 (35.7)	
	Others	9 (23.7)	5 (35.7)	
	None	4 (10.5)	3 (21.4)	
Rituximab dose, n (%)	Fixed 200 mg	15 (39.5)	6 (42.9)	0.132
	150 mg/m ²	18 (47.4)	4 (21.4)	
	200 mg/m ²	2 (5.3)	1 (7.1)	
	375 mg/m ²	3 (7.9)	4 (26.9)	
Donor characteristics				
Sex, n (%)	Male	12 (34.2)	7 (50.0)	0.299
Age (year), median (range)		52 (20–63)	44 (21–61)	0.758
Relation, n (%)	Living related	21 (55.3)	9 (64.3)	0.559
	Living unrelated	17 (44.7)	6 (35.7)	
Abbr.: ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; BMI, Body Mass Index; CGN, Chronic glomerulonephritis; DM, diabetes mellitus; HD, Hemodialysis; HLA, human leukocyte antigen; HTN, hypertension; PD, Peritoneal Dialysis; RRT, renal replacement therapy.				

Table 10. Comparison of complications of transplantation between two groups

	ABOi-KT (n=52)	ABOc-KT (n=104)	<i>P</i> -value
Diffuse large B-cell lymphoma, n (%)	0 (0)	1 (1.0)	0.338
Post-transplant hypertension, n (%)	0 (0)	1 (1.0)	
New onset diabetes after transplantation, n (%)	2 (3.8)	7 (6.7)	

Table 11. Adverse events of desensitization treatment

	ABOi-KT (n=52)
Hypocalcemia, n(%)	45 (86.5)
Hypersensitivity, n(%)	19 (36.5)

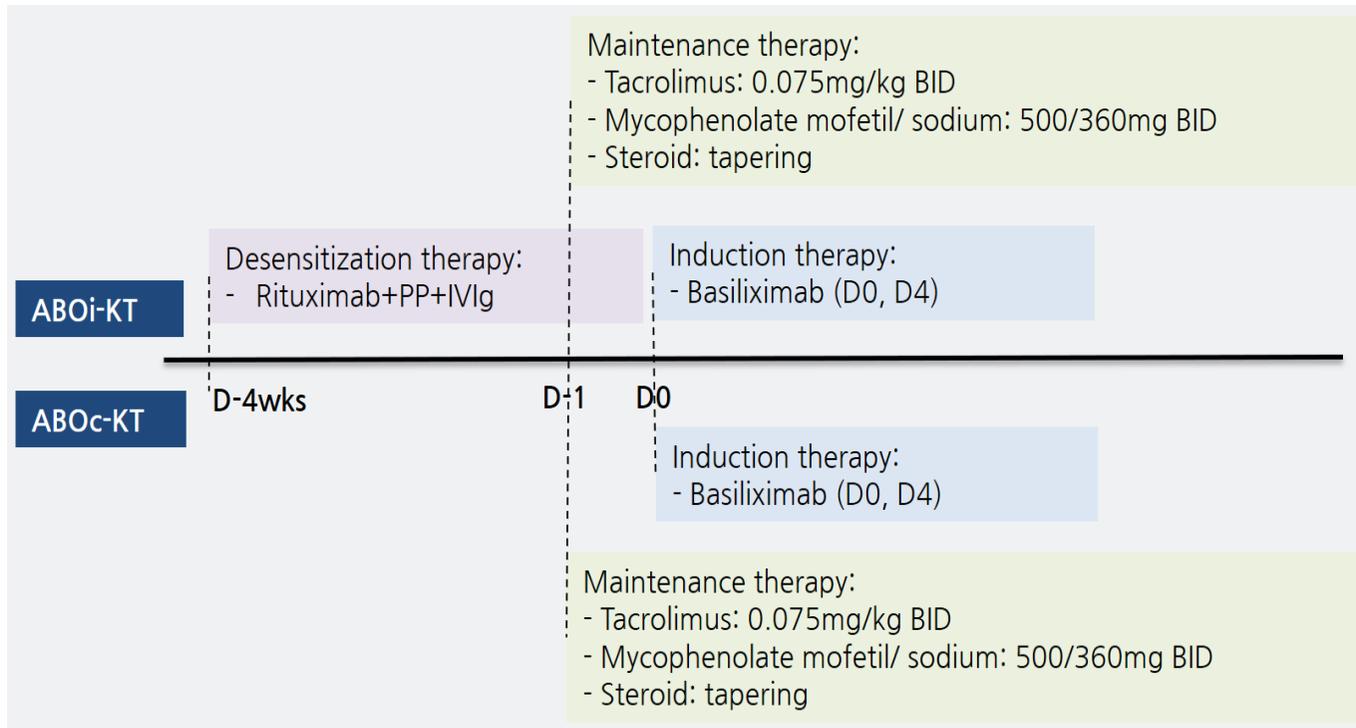


Figure 1. Desensitization and immunosuppressive treatment regimen

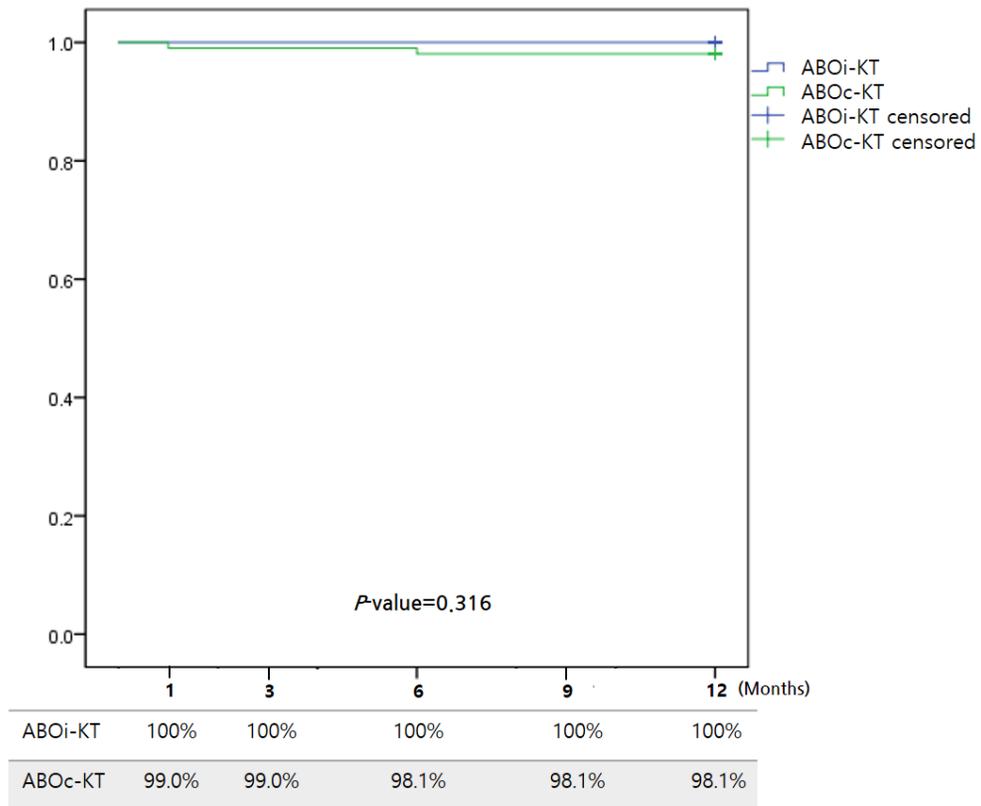


Figure 2. Graft survival during 12 months after KT for 52 ABOi-KT and 104 matched ABOc-KT patients. ABOc-KT patients were matched to ABOi recipients on sex, age, cause of renal disease and type of RRT.

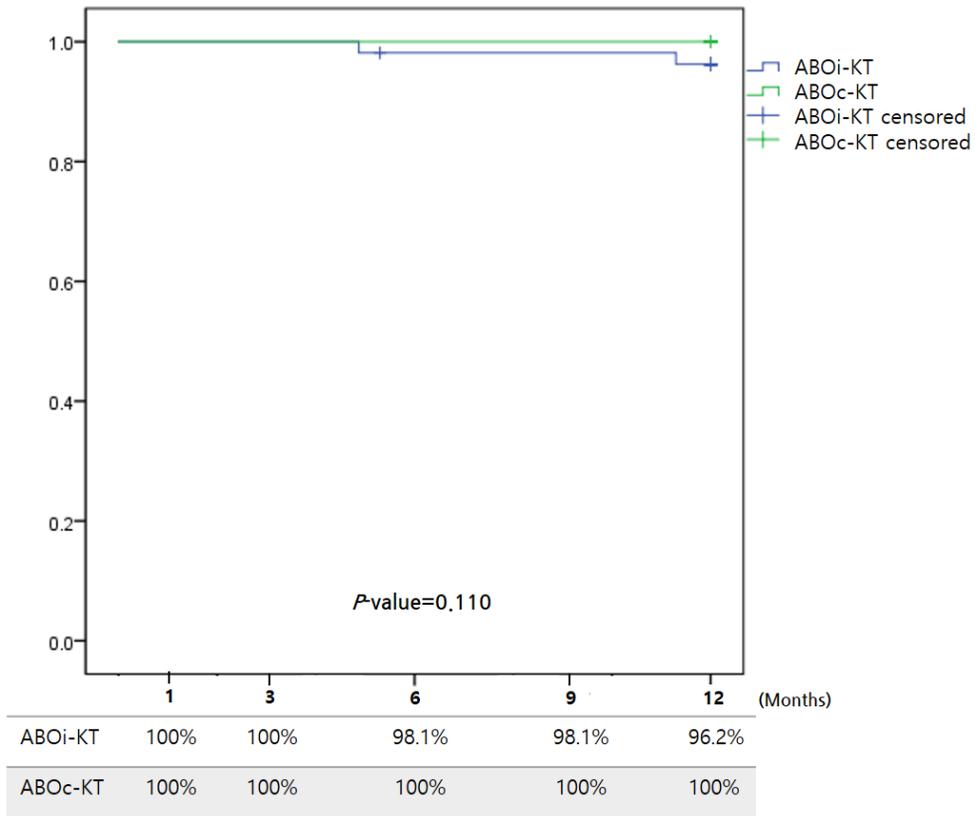
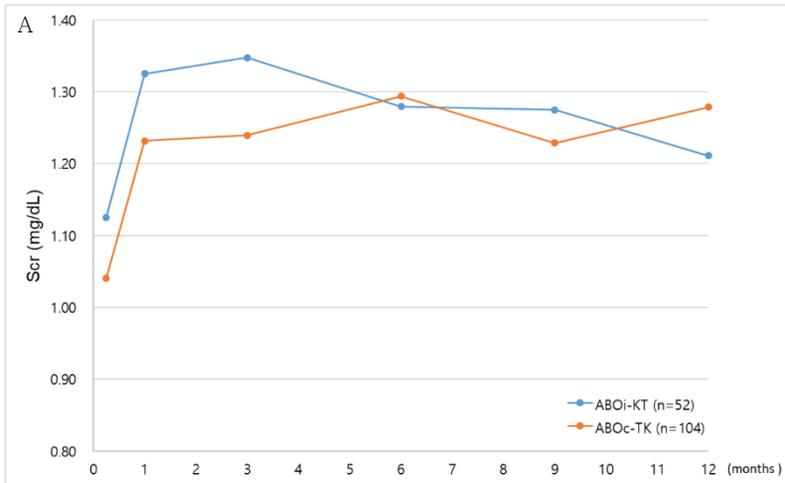
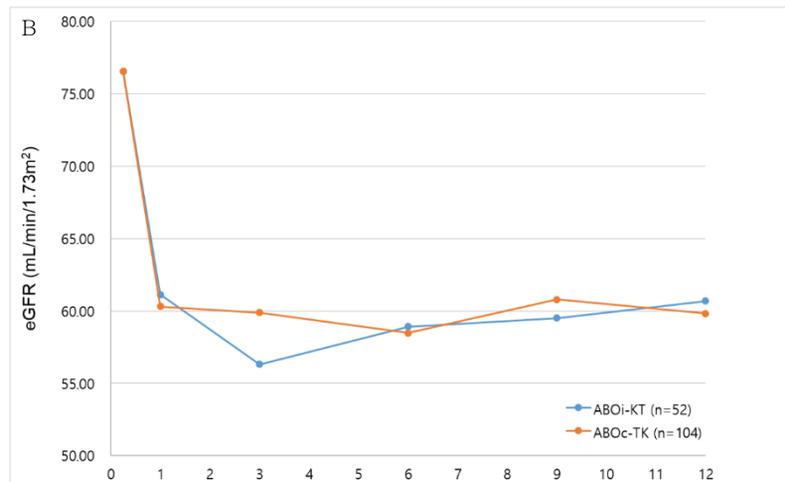


Figure 3. Patient survival during 12 months after KT for 52 ABOi-KT and 104 matched ABOc-KT patients. ABOc-KT patients were matched to ABOi recipients on sex, age, cause of renal disease and type of RRT.



	1 week	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months
ABOi-KT	1.13±0.77	1.33±0.73	1.35±0.0.46	1.28±0.32	1.27±0.40	1.21±0.0.29
ABOc-KT	1.04±0.34	1.23±0.30	1.24±0.28	1.29±0.48	1.23±0.33	1.28±0.56
p-value	0.451	0.259	0.075	0.851	0.458	0.440



	1 week	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months
ABOi-KT	76.56±23.83	61.12±21.27	56.30±15.67	58.91±19.74	59.0±18.62	60.68±13.67
ABOc-KT	76.61±20.07	60.30±12.98	59.88±13.64	58.48±15.42	60.79±14.34	59.82±15.13
p-value	0.990	0.778	0.162	0.887	0.650	0.745

Figure 4. Changes in Scr level(A) and eGFR value(B) during 12 months after KT. Data are presented as mean. Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate. The statistically significant difference at p-value<0.05 by t-test in Scr(A) and eGFR(B) between after transplant (1 week) and each time point

참고 문헌

- 1 Jin, D. C. Current status of dialysis therapy in Korea. *The Korean journal of internal medicine* **26**, 123-131, doi:10.3904/kjim.2011.26.2.123 (2011).
- 2 Gokal, R. & Mallick, N. P. Peritoneal dialysis. *Lancet (London, England)* **353**, 823-828, doi:10.1016/s0140-6736(98)09410-0 (1999).
- 3 Mallick, N. P. & Gokal, R. Haemodialysis. *Lancet (London, England)* **353**, 737-742, doi:10.1016/s0140-6736(97)09411-7 (1999).
- 4 Rosselli, D., Rueda, J. D. & Diaz, C. E. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* **26**, 733-738, doi:10.4103/1319-2442.160175 (2015).
- 5 Lazzaretti, C. T., Carvalho, J. G., Mulinari, R. A. & Rasia, J. M. Kidney transplantation improves the multidimensional quality of life. *Transplant Proc* **36**, 872-873, doi:10.1016/j.transproceed.2004.03.094 (2004).
- 6 Suthanthiran, M. & Strom, T. B. Renal transplantation. *The New England journal of medicine* **331**, 365-376, doi:10.1056/nejm199408113310606 (1994).
- 7 Kim, C.-D. Kidney Transplantation. *Korean J Med* **86**, 142-151, doi:10.3904/kjm.2014.86.2.142 (2014).
- 8 Holechek, M. J., Hiller, J. M., Paredes, M., Rickard, J. C. &

- Montgomery, R. A. Expanding the living organ donor pool: positive crossmatch and ABO incompatible renal transplantation. *Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association* **30**, 195-204 (2003).
- 9 Kim, Y., Chung, B. H. & Yang, C. W. Current Issues in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *J Korean Soc Transplant* **28**, 5-12 (2014).
- 10 Wang, J. H., Skeans, M. A. & Israni, A. K. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Advances in chronic kidney disease* **23**, 281-286, doi:10.1053/j.ackd.2016.07.001 (2016).
- 11 Kim JY, K. S., Kim YS, Choi BS, Kim JC, Park SC, et al. Report of 1,500 kidney transplants at the Catholic University of Korea. *J Korean Soc Transplant* **20**, 8 (2006).
- 12 Jung, H. T. *et al.* Report of 1,000 Kidney Transplants at the Sungkyunkwan University of Korea. *J Korean Soc Transplant* **23**, 141-148 (2009).
- 13 Haas, M. *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **18**, 293-307, doi:10.1111/ajt.14625 (2018).
- 14 Ahn, J.-S. *et al.* Clinical Outcomes and Contributors in Contemporary

- Kidney Transplantation: Single Center Experience. *J Korean Soc Transplant* **31**, 182-192 (2017).
- 15 Bethesda, M. U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. . *National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (2012).
- 16 Szulman, A. E. The histological distribution of blood group substances A and B in man. *The Journal of experimental medicine* **111**, 785-800, doi:10.1084/jem.111.6.785 (1960).
- 17 Yabu, J. M. & Fontaine, M. J. ABO-incompatible living donor kidney transplantation without post-transplant therapeutic plasma exchange. *Journal of clinical apheresis* **30**, 340-346, doi:10.1002/jca.21390 (2015).
- 18 Sharing, K. N. f. O. *Annual data report* <<http://www.konos.go.kr>> (2013).
- 19 Aikawa, A., Saito, K. & Takahashi, K. Trends in ABO-incompatible kidney transplantation. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* **13 Suppl 1**, 18-22 (2015).
- 20 Takahashi, K. & Saito, K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation Reviews* **27**, 1-8, doi:<https://doi.org/10.1016/j.trre.2012.07.003> (2013).
- 21 Chikaraishi, T. *et al.* ABO Blood Type Incompatible Kidney Transplantation Without Splenectomy Prepared With Plasma

- Exchange and Rituximab. *Transplantation Proceedings* **40**, 3445-3447, doi:<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.110> (2008).
- 22 Sonnenday, C. J. *et al.* Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 1315-1322, doi:[10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x) (2004).
- 23 Lo, P. *et al.* Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* **100**, 933-942, doi:[10.1097/tp.0000000000000933](https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000933) (2016).
- 24 Lee, J. *et al.* The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **31**, 1013-1021, doi:[10.1093/ndt/gfw017](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw017) (2016).
- 25 Lee, S. & Kang, D.-H. ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Ewha Med J* **38**, 7-13 (2015).
- 26 Jordan, S. C., Toyoda, M., Kahwaji, J. & Vo, A. A. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **11**, 196-202, doi:[10.1111/j.1600-6143.2010.03400.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03400.x)

- (2011).
- 27 Vo, A. A. *et al.* Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *The New England journal of medicine* **359**, 242–251, doi:10.1056/NEJMoa0707894 (2008).
- 28 Montgomery, R. A. *et al.* ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation* **87**, 1246–1255, doi:10.1097/TP.0b013e31819f2024 (2009).
- 29 Wahrmann, M. *et al.* Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 2122–2129, doi:10.1093/ndt/gfr610 (2012).
- 30 Kohei, N., Hirai, T., Omoto, K., Ishida, H. & Tanabe, K. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **12**, 469–476, doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03830.x (2012).
- 31 Donauer, J. *et al.* ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. *Xenotransplantation* **13**, 108–110, doi:10.1111/j.1399-3089.2006.00293.x (2006).
- 32 Reutter, J. C., Sanders, K. F., Brecher, M. E., Jones, H. G. & Bandarenko, N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen

- plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of clinical apheresis* **16**, 134–138 (2001).
- 33 Williams, J. M. *et al.* Clopidogrel use as a risk factor for poor outcomes after kidney transplantation. *American journal of surgery* **208**, 556–562, doi:10.1016/j.amjsurg.2014.06.007 (2014).
- 34 Vo, A. A. *et al.* Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation* **95**, 852–858, doi:10.1097/TP.0b013e3182802f88 (2013).
- 35 de Weerd, A. E. & Betjes, M. G. H. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **13**, 1234–1243, doi:10.2215/cjn.00540118 (2018).
- 36 Salesi, M. *et al.* Chronic graft loss and death in patients with post-transplant malignancy in living kidney transplantation: a competing risk analysis. *Nephro-urology monthly* **6**, e14302, doi:10.5812/numonthly.14302 (2014).
- 37 Inker, L. A. *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **63**, 713–735, doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416 (2014).
- 38 Whelton, P. K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

- Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* **71**, e13-e115, doi:10.1161/hyp.0000000000000065 (2018).
- 39 Shin, J. H. K. a. C. S. Calcium Metabolism and Hyper and Hypoparathyroidism. *Hanyang Med Rev* **32**, 179-186 (2012).
- 40 Kazatchkine, M. D. & Kaveri, S. V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine* **345**, 747-755, doi:10.1056/NEJMra993360 (2001).
- 41 Hwang, J. K. *et al.* Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. *Transplant Proc* **45**, 2931-2936, doi:10.1016/j.transproceed.2013.08.038 (2013).
- 42 Muramatsu, M. *et al.* ABO incompatible renal transplants: Good or bad? *World journal of transplantation* **4**, 18-29, doi:10.5500/wjt.v4.i1.18 (2014).
- 43 Barnett, A. N. *et al.* Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **27**, 187-196, doi:10.1111/tri.12234 (2014).
- 44 Opelz, G. *et al.* Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO

- antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* **99**, 400-404, doi:10.1097/tp.0000000000000312 (2015).
- 45 Thukral, S., Kumar, D. & Ray, D. S. Comparative analysis of ABO-incompatible kidney transplantation with ABO-compatible transplantation: A single-center experience from Eastern India. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* **30**, 97-107 (2019).
- 46 Okumi, M. *et al.* ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **16**, 886-896, doi:10.1111/ajt.13502 (2016).
- 47 Habicht, A. *et al.* Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **26**, 4124-4131, doi:10.1093/ndt/gfr215 (2011).
- 48 Takahashi, K. *et al.* Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 1089-1096, doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x (2004).
- 49 Espinosa, R. F. D. P., John MD; Modena, Brian D. MD; Crum-Cianflone,

Nancy MD. A Rare Case of Malbranchea Species Pulmonary Infection
in the Setting of Suspected Selective Immunoglobulin M Deficiency.
Infectious Diseases in Clinical Practice **27**, 3,
doi:10.1097/IPC.0000000000000676 (2019).

Abstract

Effectiveness and Safety of Desensitization Therapy in Patients with ABO–Incompatible Kidney Transplantation

Yin Zhu Piao

Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Background: ABO incompatible (ABOi) kidney transplantation has become an effective option to resolve organ shortage. The use of off-label desensitization therapies for ABOi kidney transplantation is increasing. However, there is no established study evaluating the effectiveness and safety of the desensitization therapy: a combination therapy of rituximab, plasmapheresis (PP), and intravenous immunoglobulin (IVIg). The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and safety of rituximab, PP, and IVIg combination therapy as a desensitization therapy for renal transplantation in patients with ABO blood type mismatch.

Methods: We conducted a retrospective chart review on kidney transplantation patients' medical records at a single center from January 2010 to December 2017. All patients received induction therapy and immunosuppressive maintenance therapy for organ transplantation. We classified the study population into two groups: ABOi kidney transplantation group and ABO compatible (ABOc) kidney transplantation group. The desensitization protocol for ABOi kidney transplantation group included rituximab, PP, and IVIg. Patients were matched on 1:2 ratio based on almost exact matching. The incidence of transplantation rejection was compared between ABOi group and ABOc group. Statistical analyses were performed using SPSS version 23.0 (SPSS Korea Institute, Inc., Seoul, Korea).

Results: In the matched cohort, a total of 156 patients were included: 52 patients in ABOi group and 104 patients in ABOc group. The incidence of rejection was 22 (42.3%) in the ABOi patients vs. 29 (27.9%) in the ABOc patients (HR, 1.468; 95% CI, 0.809–2.667). After postoperative follow-up of 12 months, graft survival in ABOi patients was not significantly different from that in the ABOc patients (P-value>0.316). There was no significant difference between two groups in the incidence of infectious complications (ABOi 26.9% vs. ABOc 14.4%, p-value>0.080) and in the incidence of complication of

transplantation (3.8% vs 6.7%, p-value>0.388). However, there were adverse reactions associated to the desensitization therapy including hypocalcemia (86.5%) and hypersensitivity (39.5%).

Conclusion: The effectiveness and safety of off-label use of rituximab, PP, and IVIg combination desensitization therapy in ABOi kidney transplantation patients were not inferior to that of ABOc kidney transplantation patients. However, since adverse reactions due to desensitization therapy are frequent, adverse reactions including infections, hypocalcemia, and hypersensitivity have to be closely monitored in desensitized ABOi kidney transplantation patients.

Keywords : Living kidney transplantation, ABO-incompatible kidney transplantation (ABOi-KT), desensitization, rejection, survival

Student Number : 2017-29888