HLA 불일치 장기이식의 탈감작 치료

박금보래

고려대학교 구로병원 진단검사의학과

Desensitization in HLA Incompatible Transplantation

Borae G. Park

Department of Laboratory Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

In terminally ill patients, organ transplantation could be recommended as the treatment of choice. In Korea, living donor liver or kidney transplantation is much more frequent than deceased donor transplantation due to organ shortages from deceased donors. ABO or HLA incompatibility in transplantation can be a major barrier in living donor transplantation. Currently, the rate of ABO incompatible organ transplantation accompanied by desensitization is 20~25% of living donor transplantation, and the blood bank laboratory plays an active role by plasmapheresis. The desensitization of HLA incompatible transplantation in highly sensitized patients is more difficult than that of ABO incompatible transplantation. The HLA antibody is not easy to remove and it is difficult to prevent sensitization. In addition, setting the target treatment goals and predicting the treatment outcomes based on the HLA antibody results are problematic. Therefore, a range of desensitization protocols have been attempted and various therapeutic goals have been introduced. This article reviews the various desensitization methods for antibody removal focusing on HLA incompatible kidney transplantation, and discusses the prognosis of desensitization methods for antibody removal based on the literature. (Korean J Blood Transfus 2019;30:1-14)

Key words: HLA, Plasmapheresis, Desensitization, Transplantation

서론

뇌사장기이식을 위해서는 기증자와 이식을 받는 사람의 ABO 혈액형이 적혈구 수혈이 가능한 관계에 있어야 하며, 신장이식에서는 조직적합성 항원(human leukocyte antigen, HLA)의 불일치(mismatch) 정도는 작을수록 이식 후 좋은 예후를 나

타낸다[1]. 이러한 근거에 따라 뇌사 기증자의 신장 및 췌장이식에서는 HLA가 모두 일치할 때, 대기자 중에서 우선 장기이식을 받을 수 있는 조건이 된다. 2017년 IRODaT (International registry in organ donation and transplantation)에 따르면 우리나라는 뇌사 장기 기증자 수가 인구 백만명당 9.95명 수준인 반면, 생존 기증자는 백만명당 44.28

Received on February 28, 2019. Revised on March 25, 2019. Accepted on March 26, 2019

Correspondence to: Borae G. Park

Department of Laboratory Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: 82-2-2626-1454, Fax: 82-2-2626-1465, E-mail: borae.park@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9710-9253>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2019 The Korean Society of Blood Transfusion

명으로 뇌사자보다는 생존 기증자로부터 장기를 이식 받는 경우가 많은 실정이다. 생존 장기기증은 많은 경우 가족 관계에서 이루어지고 있으며, 뇌사장기이식과 달리 HLA 불일치 정도에 따른 장기 배분의 원칙은 적용되지 않아, 이식받는 사람이 기증자의 ABO 혈액형이나, HLA에 대한 항체를 가지고 있지 않은 경우, 이식이 가능하다.

최근에는 기증자의 ABO 혈액형 항원에 대한 항체를 가지고 있는 혈액형 불일치 장기이식에서도 다양한 탈감작(desensitization) 방법으로 항체를 제거하고 성공적으로 이식을 시행하고 있어, 신장과 간이식에서는 ABO 혈액형 불일치 장기이식의 비율이 지속적으로 증가하는 추세이다 [2,3]. 2017년도 KONOS (Korean Network for Organ Sharing) 통계에 따르면 국내에서는 전체 생존 장기이식 2,293건 중 548건이 ABO 혈액형 불일치 이식으로 시행되었다(Fig. 1).

Fig. 1. KONOS (Korean Network for Organ Sharing) statistical data for living and deceased donor transplant in 2017.

탈감작은 원래 알레르기나 천식의 치료법 중 하나로, 항원을 주입하여 IgG 항체를 유도하고, 이를 통해 비만세포(mast cell)의 IgE 활성을 막아 효과를 나타내는 치료법을 일컫는 용어이지만, 장기 이식에서는 ABO 혈액형 항원이나 HLA에 대한 항체를 제거하고, 항체 생성을 억제하는 치료 방법을 말한다. HLA 탈감작 치료는 이식받는 사람의 체내에 있는 HLA 항체를 제거하여 수술 직후 초급성 거부반응(hyperacute rejection)이 일어나지 않도록 하는 것이 주목적이다. 심장이식 등 응급으로 이식을 받아야 하는 상황에서 뇌사 장기이식 전에 제한적으로 HLA 탈감작 치료가 시도되기도 하지만, 일반적으로는 뇌사가 아닌 생존 신장 이식에서 탈감작을 시행하게 된다. 최근에는 수술 후 발생한 항체매개 거부반응(antibody mediated rejection, ABMR)을 치료하기 위해 탈감작 치료를 시행하기도 한다.

국내에서는 2002년 처음으로 생존 신장기증자에 대해 HLA 교차시험 양성을 보인 환자에서 혈장성분채집술(plasmapheresis, PP)로 항체를 제거하고, 교차시험 음성반응으로 전환 시킨 후 성공적으로 신장이식을 시행한 증례가 보고되었으며, 이후 HLA 불일치 장기이식은 꾸준히 시도되어 왔다[4].

본 종설에서는 이식 전 HLA 항체를 가지고 있는 환자에서 성공적인 이식을 시행하기 위해 시도되고 있는 HLA 탈감작 치료 방법의 종류, 치료 목표 및 예후에 대한 현황을 기술하고자 한다.

본 론

1. 탈감작 치료의 종류

탈감작은 항체의 생성을 억제하고, 생성된 항체를 제거하는 방법을 병행할 수 있다. 항체의 생성을 억제하기 위한 약물 치료는 B세포의 생성을

억제하는 리툽시맙(rituximab, anti-CD20)이나, 형질세포(plasma cell)의 자살(apoptosis)을 유도하는 보르테조밋(bortezomib, proteasome inhibitor) 등이 사용된다. 항체의 제거를 위해서는 PP, 선택적 흡착(immunoadsorption, IA), 고농도 정맥내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여, 또는 PP와 저농도 IVIG를 병행하는 방법 등을 사용할 수 있다(Table 1).

PP는 혈장에 존재하는 HLA 항체의 제거를 위해 시행하는데, 항체 외에도 항원-항체 반응에 의해 부수적으로 생성되는 산물인 면역복합체, 보체, 시토킨 등의 제거 효과가 있다는 장점이 있다. 그러나, 혈관 내에 존재하는 항체를 제거하기 때문에, IgM 항체의 제거효과는 뛰어나지만, IgG 항체의 제거 효과는 혈관 내로 재유입되는 항체의 양에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 일반적으로 임상적으로 유의한 HLA 항체는 대부분 IgG 항체로 구성되어 있어[5], 고농도의 항체가 존재하는 경우 PP만으로 항체를 제거하기에는 어려

움이 있다. PP에서는 제거된 혈장성분을 대신해 항체가 없는 대체용액을 주입하며, 알부민이나 신선동결혈장이 대체용액으로 선택된다.

IA법은 PP로 혈장을 분리한 뒤 칼럼(column)을 통과시켜 IgG 성분의 항체만 흡착시키고 나머지 혈장성분은 다시 재주입하는 형태의 탈감작 방법이다. IA법에 사용되는 칼럼은 Staphylococcal protein A 혹은 protein G가 들어있는 것이 주로 사용된다. *S. aureus* 세포벽의 일부 성분이 IgG 항체의 Fc 부위와 IgG를 함유한 면역 복합체에 강한 친화력을 보인다는 특징을 활용한 칼럼으로 IgG1, IgG2, IgG4 항체의 제거는 효과적으로 이루어지지만, 상대적으로 IgG3, IgM, IgA 항체의 제거 효과는 약한 것으로 알려져있다.

고농도 IVIG (2 g/kg) 투여를 이용한 탈감작은 면역억제 기능이 비교적 적으며, 약물 투여가 용이하다는 장점이 있으나, 감염 등 면역학적 부작용과 고농도 IVIG 투여에 대한 독성반응이 있을 수 있고, 탈감작 효과를 예측하기 어려운 단점이

Table 1. Mechanisms of various medication and procedures used for desensitization

Category	Medication or procedure	Target	Mechanism of action
Antibody removal	Plasmapheresis	HLA antibody	Antibody removal, exchange plasma into replacement fluid
	Immunoadsorption	HLA antibody	Staphylococcal protein A or protein G, IgG antibody removal
	IdeS	HLA antibody	IgG-degrading enzyme of <i>Streptococcus pyogenes</i> , cleavage of IgG to F(ab') ₂ and Fc portion
	Intravenous immunoglobulin	Various	Unclear, F(ab') ₂ and Fc dependent pathway etc.
Blocking antibody formation	Rituximab	Pre, mature, memory B cells	Anti-CD20
	Bortezomib	Plasma cell	Proteasome inhibitor
	Tocilizumab	B cell, Plasma cell	IL-6 receptor antagonist
Inactivation of complement system	C1-INH	Complement system	C1 esterase inhibitor
	Eculizumab	Complement system	C5 convertase inhibitor

있다[6-8]. 현재 국내뿐 아니라 세계적으로 가장 널리 사용되는 항체 제거 방법은 PP와 저농도 IVIG (100~300 mg/kg)를 병용하는 탈감작 방법이다. 일반적으로 리툽시맙과 함께 탈감작 치료에 사용되고 있으며, PP/저농도 IVIG 탈감작으로 ABMR의 치료에 효과를 보인 후, 현재까지도 이식 전후 HLA 항체 제거에 가장 보편적으로 사용되는 방법이다[9,10]. 탈감작 치료효과를 나타내는 IVIG의 작용기전은 아직 명확하지는 않지만, F(ab')₂을 매개로 하여 항체매개 표적세포 살해, 세포간 상호작용 억제, 시토카인과 자가항체를 중화하는 기전이 제시되어 있고, 항체 결합 부위 (Fc receptor)를 포화(saturation) 시키거나, 조절 T 세포(regulatory T cell)를 증가시키고, 면역 복합체의 결합을 저해하며, 가지세포(dendritic cell)의 활성을 조정(modulation) 하는 등 복합적인 기전이 작용할 것으로 제시되었다[11].

2. 생존 신장이식 전 HLA 탈감작 치료의 예후

고전적으로 HLA 항체가 있는 경우, 보체의존성 세포독성 교차시험(complement dependent cytotoxic crossmatching, CDC-XM)에서 양성을 나타내고, 신장이식 후 초급성 거부반응이 일어날 수 있으므로 이식의 금기로 여겨져 왔다[12]. 그러나, 고도로 감작된 신장이식 대기 환자에서 이식 전 PP나 IA법으로 HLA 항체를 제거하고, 초급성 거부반응을 예방하고자 하는 시도는 1980년대부터 이미 시작되었다[13,14]. 초기에는 일부 항체 역가가 매우 높은 환자에서 항체의 음전을 실패하기도 하였고, 탈감작으로 항체 역가를 낮춰 이식 수술을 시행하는 데는 성공했으나, 탈감작 치료의 부작용으로 심한 감염을 겪은 사례가 보고되기도 하였다[13,14]. 국내에서는 2002년 교차시험 양성 환자에서 탈감작 치료 후 성공적인 신장

이식을 시행한 바 있다[4].

탈감작을 시행하는 환자는 이미 감작된 상태에 있었기 때문에, 항체가 없었던 환자와 비교해 ABMR의 발생 빈도는 높아질 수 있다[15]. 일부, 공여자특이항체(donor specific antibody, DSA)가 제거되지 않고 지속되는 경우 이식 후 ABMR을 일으키게 되는데, HLA-DR, -DQ와 같은 class II HLA 항체가 HLA-A, -B 와 같은 class I HLA 항체에 비해 2배 이상 더 높은 비율로 지속적인 양성 반응을 나타내는 것으로 나타났다[16]. 그러나, ABMR 빈도가 증가함에도 불구하고, 감작되지 않은 환자와 장기적인 예후가 유사하다는 보고나, 생존 공여자에게 HLA 불일치 신장이식을 받은 경우 뇌사자에게 이식을 받거나, 이식을 받지 않은 경우와 비교할 때 장기 생존 예후가 유의하게 좋다는 보고들이 발표 되면서 생존 신장이식에서 적극적으로 탈감작 치료를 시행하는 근거가 되고 있다[17,18].

방법에 따른 예후를 살펴보면, IA법을 통한 탈감작 치료 효과는 HLA 항체를 제거하고, 초급성 거부반응을 예방할 수는 있었지만, 항체 제거효과가 오래가지 않아, 1달 후 항체역가가 재상승했다는 초기 보고가 있으며[14,19,20], 소규모이지만 이식 후 5년 이식신 생존율에서도 장기적으로 좋은 예후를 나타낸 보고도 있다[19]. 그러나, IA법을 사용한 탈감작 치료는 유럽 등의 국가에서 일부 사용되고 있으며 국내에서는 널리 사용되지 못하고 있다.

고농도 IVIG 투여 방법은, 이식 전 CDC-XM 양성이었던 환자에서도 1달에 한번씩 고농도 IVIG를 투여하여 성공적으로 이식을 시행하고 좋은 예후를 보였으며[21,22], 대규모 연구에서도 리툽시맙과 고농도 IVIG가 성공적인 예후를 보인 결과 등을 볼 때[23], 고농도 IVIG를 이용한 적절한 탈감작 시도는 긍정적인 효과를 나타낼 것으로

생각할 수 있다. 또한, 고농도 IVIG 치료에 의한 항체제거 효과는 보체결합 HLA 항체에서 더 빠른 감소효과를 나타내는 것으로 알려져 있어 CDC-XM 양성인 고감작 환자에서도 치료 효과를 기대할 수 있다[24]. 그러나, 일부 cPRA (calculated PRA)가 높은 환자에서 고농도 IVIG치료가 실패한 사례들이 있어, cPRA가 100%에 이르는 고감작 환자에서는 탈감작 성공여부를 기대하기 어려운 측면도 있을 수 있다[25].

PP/저농도 CMV-IG (cytomegalovirus immunoglobulin)를 병용하는 탈감작 치료에서도 반복적인 시술로 교차시험 양성 결과를 보이는 환자에서 성공적으로 항체를 제거할 수 있었으며, 많은 경우 일정기간 항체의 재상승이 관찰되지 않아, 긍정적인 치료효과를 보인 것으로 보고되었다[26]. 특히 HLA 적합 공여자를 기다리며 투석을 시행하다 이식을 시행한 환자군과 비교했을 때, HLA 부적합 공여자에 대해 PP/저농도 IVIG 병합 요법으로 탈감작 치료를 시행한 뒤 생존 신장이식을 시행한 환자에서 예후가 더 우수하다는 결과가 보고되어, 생존 신장이식에서 탈감작 치료를 적극적으로 시도하는 근거가 될 수 있었다[27].

최근에는 탈감작 치료에 드는 고비용과 리툭시맵 투여 등의 투여로 인한 과면역억제(over-immunosuppression)로 감염관련 사망율이 증가할 수 있는 단점도 제시된 바 있다[28].

3. HLA 탈감작 치료 방법의 선택

고농도 IVIG 투여로 탈감작을 시행한 경우, 항체의 음전 후 이식을 시행하였음에도 ABMR 비율이 높다는 보고 등으로 인해, 고농도 IVIG 치료보다는 PP/저농도 IVIG를 이용한 항체 제거를 시행하는 기관이 더 많은 것이 사실이다[29]. 국내에서는 처음 탈감작 치료가 시작될 때부터 PP/저농도 IVIG 병합 치료가 우선 적용되었고, 세부적

인 프로토콜에서는 차이를 보이기는 하지만, 현재까지도 PP/저농도 IVIG를 병합하는 방법이 항체 제거를 위해 주로 사용되고 있다[4,30]. 그러나, 이식 전 탈감작 치료에 고농도 IVIG 치료와 PP/저농도 IVIG 병합요법 시행을 비교한 결과에서는, 두 방법 모두 우수한 항체 제거효과를 보이고, 비교적 항체의 재상승도 적다는 측면에서 유사한 치료효과를 보인다고 할 수 있을 것이다[8,25]. 다만, 고농도 IVIG 치료는 대개 1달에 한번 정도를 주기로 투여하기 때문에 탈감작 치료에 보다 긴 기간이 필요할 수 있고, PP/저농도 IVIG 병합 치료는 프로토콜에 따라 다양할 수 있지만, 대개 주 3회 이상의 시술이 가능하기 때문에, 상대적으로 짧은 기간에 항체 제거가 가능하므로, 이러한 차이가 치료방법 선택에 고려사항이 될 수 있을 것이다.

4. 탈감작 치료에 사용하는 약제

1) 리툭시맵(rituximab)

리툭시맵은 B세포 및 전구세포 표면에 표현되는 CD20에 대한 단클론 항체이다. 악성 림프종의 치료제로 처음 사용되었으나, 저용량으로도 말초 혈액과 비장에 존재하는 B세포 제거 기능이 있다는 것이 밝혀지면서, B세포를 미리 제거하여 형질세포로 분화될 수 없도록 막아줌으로써 항체 생성을 억제하는 역할을 한다. 고감작 환자의 탈감작에서 리툭시맵 투여 후 이식을 시행하는 경우 수술 후 HLA 항체의 재상승이 유의하게 줄어드는 것이 보고되었다[31]. 그러나, 형질세포의 경우 CD20을 거의 발현하지 않기 때문에 리툭시맵에 의해 제거되지 않아, 동일 항원에 노출된 적이 있었던 환자들에서는 리툭시맵을 투여했음에도 불구하고 항체의 재상승이 있어, 지속적으로 항체를 생성하는 세포에서는 리툭시맵의 효과가 충분하지 않음을 확인할 수 있었다[31]. 그럼에도

불구하고, 현재까지 ABO 혈액형 불일치 이식과 더불어 HLA 불일치 이식의 탈감작 치료에서 리툽시맙은 항체 생성 억제제를 위해 가장 많이 사용되는 약물이다.

2) 보르테조밍(bortezomib, proteasome inhibitor)

보르테조밍은 26S proteasome의 기능을 차단하여 nuclear factor-kappa B (NFkB)가 자유롭게 핵 내로 들어갈 수 없도록하여 형질세포의 자살을 유도하는 약물로 알려져 있다. 일반적으로 ABMR에서 지속적으로 HLA 항체를 생성하는 세포는 골수 주위에 남아 오랫동안 생존하는 형질세포(bone marrow niche resident long lived plasma cell)이다. 형질세포는 CD20을 표현하지 않아 리툽시맙 치료에 반응하지 않으며, 이러한 세포에서 생성되는 HLA항체는 탈감작치료를 위해 효과적으로 제거되지 않는다. 따라서 형질세포를 표적으로 하는 보르테조밍 치료를 탈감작에도 시도하게 되었다[32,33]. 그동안 보르테조밍은 이식 후 ABMR 치료에 사용하는 것이 주로 시도되었으나, 최근에는 이식 전 cPRA%가 매우 높아 공여자를 찾기 힘든 경우, 탈감작에 일부 효과가 있다는 발표들이 등장하면서, 이식 전 보르테조밍 탈감작 치료에 대한 연구가 이루어졌고[34], 국내에서도 보르테조밍을 포함한 탈감작 치료를 통해 이식 전 항체 제거나 ABMR의 탈감작 치료에 성공한 사례들이 보고되고 있다[35,36]. 또한, 고도로 감작된 뇌사 신장이식 대기자에서 이식전 보르테조밍, 리툽시맙, 고용량 IVIG의 병합투여로 탈감작을 시행해 DSA 역가를 낮추고, 뇌사 신장이식 가능성을 높인 연구도 보고되어, 탈감작 치료에서 보르테조밍의 적용이 증가되는 추세이다[37].

3) 그 외 새로운 약제

에쿨리주맙(eculizumab)은 보체 중 C5a에 대한 단클론 항체로 항원-항체 반응에 의해 이루어지는 보체의 활성을 저해하여 이식장기의 손상을

막을 것으로 기대할 수 있을 것이다. 교차시험 음성이지만, DSA가 양성인 환자를 대상으로 한 연구에서 이식 후 1년간 에쿨리주맙을 투여한 결과 PP로 탈감작을 시행한 환자군과 비교했을 때, 탈감작 효과는 유사했고, 에쿨리주맙 치료 군에서 조직학적으로 ABMR이 더 적은 것으로 보고된 바 있으나[38], 아직은 대규모 연구가 부족한 실정이다.

보체계의 활성을 억제할 수 있는 C1 esterase inhibitor (C1-INH)는 이식 후 탈감작이 필요한 경우 PP와 C1-INH를 병행했을 때, 투여하지 않은 군과 비교해 ABMR의 발병률이 적은 것으로 나타났다으며, 고용량 IVIG 탈감작 치료에 반응이 없는 급성 ABMR 환자군에서 C1-INH를 병행하면 신기능 개선에 다소 효과를 보인 것으로 나타난 바 있다[39-41].

토실리주맙(tocilizumab)은 인터루킨-6 수용체 길항제(IL-6 receptor antagonist)로 류마티스 관절염의 치료제로 사용되던 약제였으나, B 세포와 형질 세포를 효과적으로 조절하여 혈액내 항체를 감소시킬 수 있는 것이 보고되면서 탈감작 치료에 반응하지 않는 고도감작 환자를 대상으로 한 임상연구가 진행되어 대조군에 비해 이식신장의 기능을 양호하게 유지하는 것이 보고된 바 있다[42].

가장 최근에는 IgG를 F(ab')₂와 Fc로 분할(cleavage)하여 항체를 중화시키는 것으로 알려진 IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS)를 탈감작 치료에 사용하여, 6시간 이내에 IgG 항체를 성공적으로 제거한 임상 연구 결과가 보고되어, 추가 임상 연구가 진행 중이다[43].

5. HLA에 감작된 정도의 평가와 해석

HLA 항체는 이전의 수혈, 임신, 장기이식 등으로 인해 동종 항원에 미리 감작된 환자에서 주로

생성된다. 이식 전 HLA 항원에 감작된 정도를 평가하기 위한 방법으로는 교차시험, PRA (panel reactive antibody) 검사, DSA 평가, 가상 교차시험 (virtual crossmatch, VXM) 등의 방법이 활용된다.

1) 교차시험과 PRA 검사

교차시험은 공여자의 림프구와 환자의 혈청을 반응시키는 방법으로 CDC-XM와 유세포분석 교차시험(flow cytometry crossmatching, FCXM) 검사가 주로 시행되고 있다. CDC-XM 양성인 경우, 초급성 거부반응과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다[12]. CDC-XM에서는 음성을 보이고, FCXM에서만 양성을 보인 경우 초급성 거부반응이 일어날 가능성은 낮다고 알려졌지만, 이식 후 ABMR의 위험도가 높아져 좋지 않은 예후를 나타내기 때문에, 신장이식에서는 FCXM 양성인 환자에서 탈감작 치료없이 이식을 시행하지는 않는다[44].

FCXM은 CDC-XM에 비해 100배 정도까지 예민하고 IgG와 IgM 항체를 구별할 수 있으며, 세포를 따로 분리하지 않아도 형광염색을 통해 T/B 세포의 구별이 가능한 장점이 있는 검사법이다. FCXM에서도 보체를 활용해 항체의 세포독성 여부를 감별할 수 있는 검사를 시행하기도 하지만 [45], 일반적으로 시행하는 FCXM에서는 보체를 사용하지 않기 때문에, 항체의 세포독성 여부를 감별할 수 없는 것이 FCXM 검사의 단점으로 여겨지고 있다.

PRA 검사는 이미 알고있는 HLA항원으로 구성된 패널을 이용하여, HLA에 감작된 정도를 평가하는 검사법이다. 최근에는 세포를 이용하지 않고 Luminex 기기와 다중비드(bead)에 HLA를 부착시켜 사용하는 다중비드면역측정법이 PRA 검사에 주로 이용되고 있다[46].

PRA 검사의 종류는 선별, 동정, 단일항원동정의 세가지 검사법이 있다. 단일항원 동정검사는

대립유전자 수준에서 서로 다른 수십 종 이상의 HLA class I 및 class II 재조합항원(recombinant antigen)을 각각 서로 다른 비드에 부착시켜 검사하기 때문에, 많은 종류의 HLA 항체를 가지고 있는 사람에서도 단일항원 수준에서 항체의 정확한 동정이 가능하다[46]. 일반적으로 단일항원 동정검사 결과를 활용해 DSA를 평가하고, 탈감작 치료 시행 여부를 결정하거나, 치료 효과를 평가한다.

2) 공여자 특이 항체와 가상 교차시험

이식 받는 환자의 혈청 내에 존재하는 HLA 항체 중 기증자가 가지고 있는 HLA에 대한 항체를 DSA라고 한다. 일반적으로 신장이식에서는 이식 전 존재하는 고역가의 세포독성 DSA는 CDC-XM 양성을 나타내고, 신장이식의 금기가 된다[12]. 그러나 저역가의 DSA 역시 이식신의 손상을 통해 ABMR을 초래할 수 있어, 최근에는 이식 전에 DSA를 평가해 신장이식 여부를 결정하는데 활용하고 있다[47].

VXM는 환자의 HLA 항체검사 결과와 기증자의 HLA형별검사 결과로 DSA를 평가하고, 실제로 교차시험을 시행하지 않고 교차시험 결과를 예측하는 일종의 가상 교차시험이다. 그 동안의 연구에서 단일항원 항체검사 DSA MFI (median fluorescence intensity)의 평균 혹은 중앙값과 CDC-XM 양성 결과 사이의 상관관계가 보고된 바 있으나, 교차시험 양성결과를 나타내는 DSA MFI 값의 기준이 기관에 따라 다양하게 보고되어 있어, 이식의 금기로 적용하는 부적합 항원(unacceptable antigen)을 판단하기 위한 HLA 항체의 강도는 의료기관에 따라 달라질 수 있다[47]. 서로 다른 검사기관에서 입력한 결과를 동일하게 적용하더라도 장기배분의 공정성이 유지되기 위해서는 각 검사기관 사이의 결과에 차이가 없다는 전제가 있어야 한다. 국내외에서 시행된 비교평가에서 기관별 DSA MFI는 유사한 양상을 나타냈지

만, MFI 자체의 변이계수(coefficient of variation)가 20%를 넘는 경우가 있으므로 해석에 유의해야 할 것이다[48,49]. MFI 값은 형광 신호 강도이며, 변이계수가 20%를 넘는 검사는 정량검사의 범주에 속한다고 보기 어렵고, MFI 값도 희석할수록 증가하는 전지대 반응(prozone reaction)을 나타낼 수 있다는 점 등으로 인해 DSA MFI 값으로 교차시험 결과를 예측하기에는 제한점이 있다[49-51]. 다만, DSA MFI 2,000을 기준으로 교차시험 결과를 예측하는 경우 양성결과 예측율은 79%에 불과하지만, 교차시험 음성결과 예측율은 약 92%를 나타내므로, 이식 전 부적합 항원을 교차시험 양성을 보이는 항원으로 기준을 삼고자 한다면, DSA MFI 2,000이 부적합 항원의 기준으로 추천될 수도 있을 것이다[47,52].

6. 탈감작 치료 목표

일반적으로 HLA 교차시험 양성 결과를 음성으로 전환시키는 것이 탈감작 치료의 1차 목표로 여겨져 왔다. 대개 T 세포 CDC-XM는 완전한 음성 결과를 보여야 이식에 적합한 기준으로 평가하지만, B세포 교차시험은 리톡시맵을 사용하는 경우 지속적으로 양성 결과를 나타내기 때문에 탈감작 치료 지표로 삼는데 어려움이 있다[53]. 일부 프로토콜에서는 FCXM를 기준으로 T-FCXM <70 MCS (median channel shift), B-FCXM <130 MCS를 치료 목표로 제시한 바 있으나[42], FCXM 결과도 리톡시맵에 의해 영향을 받을 수 있으며, 매 검사마다 기증자의 혈구세포가 필요한 어려움이 있으므로, PRA 검사로 HLA 항체를 측정하고, 기증자 HLA 항원에 대한 DSA를 평가해 탈감작 치료효과를 판단하는 것이 추천된다[54].

최근에는 교차시험 양성 뿐 아니라, 교차시험은 음성이지만, DSA 양성인 낮은 역가의 항체를 가지는 경우에도 ABMR의 위험도가 증가해 이식

신장의 생존율이 낮아지므로[55], 낮은 역가의 DSA만 가지고 있는 경우에도 탈감작 치료를 시행하는 것이 더 좋은 예후를 나타낸다고 알려져 이식 전 치료의 대상이 되고 있다[56]. 이에 따라 PRA 검사의 의미가 더욱 강조되고 있다.

항체의 강도는 대개 PRA 단일항원 항체검사에서 제시되는 항체의 MFI 값을 사용해 유추한다. 과거에는 이식전 탈감작 치료 목표를 DSA MFI <5,000 혹은 3,000 MFI로 보고한 경우가 있는데, 이는 FCXM 에서 양성을 보이는 DSA MFI와 유사한 값을 치료 목표로 설정한 것이다[57]. 그러나, 앞서 언급한 바와 같이 MFI 결과는 정량값이 아니며, 이식 후 거부반응이나 이식 실패를 예측하는 MFI 값의 기준에 대해서도 보고자마다 범위가 다양하며, 항체 측정 결과에서 전지대 반응, IgG 항체의 종류(subclass)에 따른 항체 반응의 차이, 다중비드 항체 반응이 실제 인체와는 다른 항체 반응을 나타내거나, 제조사에 따라 MFI 결과에 차이가 있을 수 있는 등의 검사에 제한점이 있으므로 연구마다 다른 DSA MFI 값이 치료 목표로 제안되고 있으며, 임상정보를 고려하여 MFI 값을 모니터링 해야 할 것이다[46,58]. 최근에는 Luminex 보체결합 단일항원 항체검사(complement binding HLA antibody test, C1q or C3d binding HLA antibody assay)로 측정한 C1q DSA가 탈감작 치료에 의해 더 효과적으로 감소하며, IVIG에 의한 간접현상을 받지 않기 때문에, 탈감작 효과를 평가하는데 적용하여 성공적으로 이식을 시행한 결과가 보고되고 있어 C1q DSA의 음성 전환을 탈감작 치료의 목표로 삼을 수 있는 가능성이 제시되었다[24,35,58,59].

탈감작 치료로 교차시험 음성을 만들기 위해 요구되는 탈감작 치료 횟수는 AHG-CDC XM를 기준으로 1:128일때 10회, FCXM 양성, AHG-CDC XM 음성인 경우는 2회 정도의 PP를 시행하

여, 성공적으로 탈감작을 시행한 프로토콜이 제시된 바 있다[27]. 그러나 임상적으로 유의한 HLA 항체는 대부분이 IgG 항체로 혈관외에 존재하는 항체와 생성되는 정도에 따라 항체 제거율에 영향을 미칠 수 있기 때문에 교차시험 결과나 DSA 역가에 따라 PP 시행 횟수를 결정짓기에는 어려움이 있다. 또한 class I과 class II 항체가 성상이 다르기 때문에 항체의 제거율 역시 다를 수 있는데, HLA 항체의 종류나 항체의 강도 및 이전 이식력과 같은 임상정보를 종합하여 DSA 제거율을 예측하는 확률을 계산하는 공식이 제안되기도 하였다[16]. 그러나, 이는 특정 탈감작 프로토콜에 대한 항체 제거율을 예측하는 공식이며, 이식 후 투여하는 다양한 면역억제 치료나 능동적 하향조절(active down regulation) 현상, 이식 직후 일어나는 허혈-재관류(ischemic reperfusion)와 염증반응(inflammation) 등에 의해 일어날 수 있는 항원 발현(antigenic expression)의 증가 등 면역학적으로 다양한 변수를 반영하지 못하였기 때문에, 항체 제거율과 이식 후 예후를 예측하는 데 이러한 공식을 보편적으로 적용하기에는 무리가 있다[60].

7. 기타 장기이식에서 탈감작 치료

심장이식에서도 이식 전후 HLA 항체는 거부 반응을 유발하여 이식장기의 예후에 영향을 미치기 때문에, 이식 전 양성 교차시험 결과는 이식의 금기가 되며, 이식 후에도 일정간격으로 DSA를 추적 관찰하는 것이 추천되고 있다[61-63]. 그러나, 심장이식은 뇌사 장기이식으로만 가능하며, 적합한 공여자를 찾았을 때 응급으로 수술을 시행할 수 있어야 한다. 심장이식에서는 적합한 공여자를 찾는 것이 어려운 실정이기 때문에, 아직 공여자가 선정되지 않아 DSA 여부를 알 수 없는 경우에도 PRA가 높다면 미리 탈감작을 시행하고자 하는 시도가 있다[64,65]. 심장이식에서 이식

후 C1q DSA가 음전된 경우 ABMR을 나타내지 않은 보고에 근거해, C1q DSA가 음전되는 것을 탈감작 치료의 목표로 삼기도 한다[66,67].

폐이식에서도 이식 후 새롭게 생성된 DSA는 ABMR을 유발할 수 있고, 기관지폐쇄 증후군(bronchiolitis obliterans syndrome)을 증가시켜, 수혜자의 생존율을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 이식 전후 HLA 항체를 측정하는 것이 추천된다[68,69]. 그러나 폐이식에서 탈감작 치료의 임상적인 효과는 아직 미미한 것으로 보고되어 적극적인 탈감작 치료가 추천되지는 못하고 있다[70].

간이식에서는 재생력이 뛰어나고 대식세포(macrophage)가 풍부한 간의 특성때문에 다른 장기기에 비해 DSA가 예후에 미치는 영향이 적을 것으로 생각되어 왔으며, 실제 예후에 미치는 영향에 대한 연구 결과에서도 논란의 여지가 있었다[71]. 그러나, 이식 후 새롭게 생성된 DSA는 거부 반응이나 생존율과 관련이 있는 것으로 여겨지고 있으며[72], 소수의 환자를 대상으로 하였지만, 이식 후 생성된 DSA를 제거하기 위한 탈감작 치료에 대한 임상적 효과는 긍정적인 것으로 평가된 바 있다[73].

결론

탈감작 치료를 통해 고감작된 환자에서도 HLA 불일치 신장이식을 가능하게 하여, 환자의 생존율을 높이고 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것이다. 그러나, 고비용과 과면역억제로 인한 감염의 증가 등의 단점이 있을 수 있고, HLA 항체의 특성상 탈감작 치료에 따른 항체의 생성 및 제거의 변화를 정확히 예측하기 어려운 측면이 있으므로, 탈감작 치료 효과의 예측과 평가는 환자에 따라 임상상을 고려하여 신중하게 이루어져야 할 것이다. 더불어 심장이식에서도 탈감작 치료의 시도

를 긍정적으로 고려할 수 있겠지만, 간이식과 폐 이식에서 탈감작 치료의 효과를 판단하기 위해서는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

말기 환자의 치료로 이식이 추천되는 경우, 이식 대기자 수에 비해 부족한 뇌사자 장기기증 현황으로 인해 우리나라는 신장, 간 등의 이식은 뇌사 기증자 보다 생존 기증자의 장기 이식을 많이 시행하고 있다. 생존 기증자를 대상으로 한 이식에서는 혈액형 불일치 이식이나 HLA 불일치 이식이 큰 장벽이 될 수 있다. 현재 탈감작 치료로 혈액형 불일치 이식을 시행하는 비율이 생존 장기이식의 20~25% 정도에 달하며, 혈액은행은 혈장교환술의 시행으로 활발한 역할을 하고 있다. 고감작된 환자에서 이식을 시도하는 HLA 불일치 이식의 탈감작 치료는 혈액형 불일치 이식에 비해 항체의 제거가 쉽지 않고, 감작을 예방하는 것도 어려운 측면이 있다. 또한, 검사결과를 토대로 치료 목표를 설정하거나 치료 결과를 예측하는 데에도 어려움이 있다. 따라서, 다양한 방법으로 탈감작 치료가 시도되고, 다양한 치료 목표가 제시되고 있다. 본 종설에서는 HLA 불일치 장기이식에서 시도되는 다양한 탈감작 치료 방법을 신장이식을 중심으로 소개하고, 항체 제거를 위해 시도되는 다양한 탈감작 방법의 예후에 대해 문헌을 토대로 소개하였다.

References

- Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 1997;64:1473-5
- Kim YN, Chung BH, Yang CW. Current issues in ABO-incompatible kidney transplantation. *J Korean Transplant Soc* 2014;28:5-12
- Lee SH, Choi HJ, You YK, Kim DG, Na GH. ABO incompatible living donor liver transplantation: a single center experience. *J Korean Transplant Soc* 2018;32:84-91
- Kwon KH, Moon JI, Chang HJ, Kim BS, Choi KH, Kang SW, et al. The results of renal transplantation after lymphocyte cross - match negative conversion by combination therapy with plasmapheresis, intravenous gamma globulin and potent immunosuppressants in patients with positive LCM. *J Korean Transplant Soc* 2002;16:172-7
- Roy R, Belles-Isles M, Paré M, Lachance JG, Noël R. The importance of serum dithiothreitol treatment in crossmatching selection of pre-sensitized kidney transplant recipients. *Transplantation* 1990;50:532-4
- Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation* 1994; 57:553-62
- Vo AA, Cam V, Toyoda M, Puliyaanda DP, Lukovsky M, Bunnapradist S, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:844-52
- Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2894-900
- Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to

- be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000;70:887-95
10. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2018;102:557-68
11. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013; 13:176-89
12. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969;280:735-9
13. Taube DH, Williams DG, Cameron JS, Bewick M, Ogg CS, Rudge CJ, et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet* 1984;1:824-8
14. Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjørstrup P, Thick M. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet* 1989;1: 10-2
15. Riella LV, Safa K, Yagan J, Lee B, Azzi J, Najafian N, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. *Transplantation* 2014;97:1247-52
16. Zachary AA, Montgomery RA, Leffell MS. Factors associated with and predictive of persistence of donor-specific antibody after treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Hum Immunol* 2005;66:364-70
17. Kahwaji J, Jordan SC, Najjar R, Wongsaroj P, Choi J, Peng A, et al. Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab. *Transpl Int* 2016;29:1276-85
18. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med* 2016;374:940-50
19. Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Bühler R, et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet* 1996;348:1208-11
20. Hakim RM, Milford E, Himmelfarb J, Wingard R, Lazarus JM, Watt RM. Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1990;16:423-31
21. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyaanda D, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76:631-6
22. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3256-62
23. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51
24. Tyan DB. New approaches for detecting complement-fixing antibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:409-15
25. Alachkar N, Lonze BE, Zachary AA, Holecchek MJ, Schillinger K, Cameron AM, et al. Infusion of high-dose intravenous immunoglobulin fails to lower the strength of human leukocyte anti-

- gen antibodies in highly sensitized patients. *Transplantation* 2012;94:165-71
26. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, Samaniego-Picota M, Haas M, Kopchaliiska D, et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003;76:1519-25
27. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011;365:318-26
28. Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int* 2017;30:1215-25
29. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, Degoe S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346-51
30. Lee S, Kim S, Kim C, Park Y, Lee K, Kim HO. The efficiency of plasma exchange for renal allograft recipients with HLA antibody before transplantation. *Korean J Blood Transfus* 2007;18:1-8
31. Jackson AM, Kraus ES, Orandi BJ, Segev DL, Montgomery RA, Zachary AA. A closer look at rituximab induction on HLA antibody rebound following HLA-incompatible kidney transplantation. *Kidney Int* 2015;87:409-16
32. Philogene MC, Sikorski P, Montgomery RA, Leffell MS, Zachary AA. Differential effect of bortezomib on HLA class I and class II antibody. *Transplantation* 2014;98:660-5
33. Woodle ES, Alloway RR, Grinta A. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:434-8
34. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, Sadaka B, Grinta A, Walsh RC, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. *Am J Transplant* 2015;15:101-18
35. Lee J, Park BG, Jeong HS, Park YH, Kim S, Kim BS, et al. Successful kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch by using C1q assay-directed, bortezomib-assisted desensitization: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8145
36. Lee J, Kim BS, Park Y, Lee JG, Lim BJ, Jeong HJ, et al. The effect of bortezomib on antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Yonsei Med J* 2015;56:1638-42
37. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2635
38. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2405-13
39. Vo AA, Zeevi A, Choi J, Cisneros K, Toyoda M, Kahwaji J, et al. A phase I/II placebo-controlled trial of C1-inhibitor for prevention of antibody-mediated rejection in HLA sensitized patients. *Transplantation* 2015;99:299-308
40. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, et al. Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody-mediated rejection following kidney transplantation: results of a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Am J Transplant* 2016;16:3468-78
41. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, Deville L, Verine J, Zeevi A, et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2016;

- 16:1596-603
42. Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan SC. Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation. *J Immunol Res* 2017;2017:6804678
43. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:442-53
44. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, Fix LA, DeGoey SR, Knauer RM, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:582-9
45. Won DI, Jeong HD, Kim YL, Suh JS. Simultaneous detection of antibody binding and cytotoxicity in flow cytometry crossmatch for renal transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2006;70:82-90
46. Lee H, Oh EJ. Luminex-based immunoassay for organ transplantation. *J Korean Transplant Soc* 2015;29:54-60
47. Morris GP, Phelan DL, Jendrisak MD, Mohanakumar T. Virtual crossmatch by identification of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies by solid-phase immunoassay: a 30-month analysis in living donor kidney transplantation. *Hum Immunol* 2010;71:268-73
48. Oh EJ, Park H, Park KU, Kang ES, Kim HS, Song EY. Interlaboratory comparison of the results of lifecodes LSA class I and class II single antigen kits for human leukocyte antigen antibody detection. *Ann Lab Med* 2015;35:321-8
49. Reed EF, Rao P, Zhang Z, Gebel H, Bray RA, Guleria I, et al. Comprehensive assessment and standardization of solid phase multiplex-bead arrays for the detection of antibodies to HLA. *Am J Transplant* 2013;13:1859-70
50. Ellis TM. Interpretation of HLA single antigen bead assays. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:108-11
51. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KM, Cusick MF, Gordon RA, Leventhal JR, et al. Assessing antibody strength: comparison of MFI, C1q, and titer information. *Am J Transplant* 2015;15:2421-30
52. Stehlik J, Islam N, Hurst D, Kfoury AG, Movsesian MA, Fuller A, et al. Utility of virtual crossmatch in sensitized patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1129-34
53. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77:542-8
54. Gatault P, Jollet I, Paintaud G, Magdelaine C, Bridoux F, Lebranchu Y, et al. Very low residual concentrations of rituximab long after infusion still induce positive B-cell complement-dependent cytotoxicity-crossmatch. *Hum Immunol* 2013;74:1616-8
55. Caro-Oleas JL, González-Escribano MF, González-Roncero FM, Acevedo-Calado MJ, Cabello-Chaves V, Gentil-Govantes MÁ, et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1231-8
56. Hirai T, Kohei N, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection. *Transpl Int* 2012;25:925-34
57. Iyer HS, Jackson AM, Zachary AA, Montgomery RA. Transplanting the highly sensitized patient: trials and tribulations. *Curr Opin Nephrol Hy-*

- pertens 2013;22:681-8
58. Tambur AR, Wiebe C. HLA diagnostics: evaluating DSA strength by titration. *Transplantation* 2018;102:S23-30
59. Chen G, Sequeira F, Tyan DB. Novel C1q assay reveals a clinically relevant subset of human leukocyte antigen antibodies independent of immunoglobulin G strength on single antigen beads. *Hum Immunol* 2011;72:849-58
60. Jin YP, Valenzuela NM, Zhang X, Rozengurt E, Reed EF. HLA class II-triggered signaling cascades cause endothelial cell proliferation and migration: relevance to antibody-mediated transplant rejection. *J Immunol* 2018;200:2372-90
61. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1608-39
62. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:252-69
63. Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, Zorn E, Latif F, Vasilescu ER, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies with antibody-mediated rejection and long-term outcomes following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:540-5
64. Geft D, Kobashigawa J. Current concepts for sensitized patients before transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22:236-41
65. Chang DH, Kobashigawa JA. Desensitization strategies in the patient awaiting heart transplantation. *Curr Opin Cardiol* 2017;32:301-7
66. Zeevi A, Lunz J, Feingold B, Shullo M, Bermudez C, Teuteberg J, et al. Persistent strong anti-HLA antibody at high titer is complement binding and associated with increased risk of antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:98-105
67. Chin C, Chen G, Sequeria F, Berry G, Siehr S, Bernstein D, et al. Clinical usefulness of a novel C1q assay to detect immunoglobulin G antibodies capable of fixing complement in sensitized pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:158-63
68. Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, Pipeling MR, Crespo MM, Ensor CR, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1288-94
69. Hachem R. Antibody-mediated lung transplant rejection. *Curr Respir Care Rep* 2012;1:157-61
70. Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, Arepally GM, Bedoya A, Hartwig MG, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14:849-56
71. Taner T, Stegall MD, Heimbach JK. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: current controversies and future directions. *Liver Transpl* 2014;20:514-27
72. Jucaud V, Shaked A, DesMarais M, Sayre P, Feng S, Levitsky J, et al. Prevalence and impact of de novo donor-specific antibodies during a multicenter immunosuppression withdrawal trial in adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2019;69:1273-86
73. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Kamar N. Donor-specific antibodies and liver transplantation. *Hum Immunol* 2016;77:1063-70