

이식 전 혈중 soluble CD30 농도와 이식 후
변화양상이 이식신 급성거부반응의 발생에
미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

김 석 모

이식 전 혈중 soluble CD30 농도와 이식 후
변화양상이 이식신 급성거부반응의 발생에
미치는 영향

지도교수 김 명 수

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2013 년 6 월

연세대학교 대학원

의 학 과

김 석 모

김석모의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 명 수 인

심사위원 김 유 선 인

심사위원 김 현 옥 인

연세대학교 대학원

2013 년 6 월

감사의 글

본 실험을 시작하여 논문을 완성하기까지 모든 면에서 세심한 지도와 적극적인 지원을 해주신 김명수 교수님께 깊은 감사를 드리며, 연구 방법과 이론적 배경에 도움을 주신 김유선 교수님, 김현옥 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

좋은 결실을 맺기까지 학문의 길로 인도해 주신 이석외과 은사님께 진심으로 감사 드립니다.

끝으로 항상 제 곁에서 힘이 되어준 가족에게 깊은 감사를 드립니다.

저 자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 대상 환자 선정	6
가. 선정 기준	6
나. 제외 기준	6
2. 방법	7
가. 이식 전후 혈중 sCD30 농도검사	7
나. 병리조직검사	7
다. 임상프로토콜의 작성	8
라. 통계분석방법	9
III. 결과	10
1. 연구군의 임상적 특징	10
2. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른 임상적 차이	12
3. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른 이식 결과	14
4. 이식 전 혈중 sCD30 농도의 이식 후 변화양상	15
IV. 고찰	18
V. 결론	20
참고문헌	21

ABSTRACT 24

그림 차례

- 그림 1. 이식 전후 혈중 sCD30 농도 변화17
- 그림 2. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 대한 이식 후 혈중 sCD30 농도 비율의 이식 후 변화 양상17

표 차례

- 표 1. 환자의 임상적 특성.....11
- 표 2. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른
임상적 차이13
- 표 3. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른
이식 결과15

국문 요약

이식 전 혈중 soluble CD30 농도와 이식 후 변화양상이 이식신 급성거부반응의 발생에 미치는 영향

이식 전 혈중 soluble CD30 농도는 이식 전 수여자의 면역학적 상태를 나타내는 유용한 표지자가 될 수 있다. 이식 전 혈중 soluble CD30 농도가 증가할수록 이식신 생존율이 낮을 수 있으며, 급성거부반응의 발생율이 증가한다는 보고가 있다. 본 연구에서는 신이식 환자를 대상으로 혈중 soluble CD30 농도를 이식 전후 순차적으로 측정하여 혈중 soluble CD30 농도와 급성거부반응의 발생여부, 이식신의 기능 그리고 이식신의 생존율과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

본 연구는 2006 년 3 월부터 2008 년 12 월까지 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 신장 이식을 받은 환자 326 명을 대상으로 하였다. 혈중 soluble CD30 농도의 측정은 enzyme-linked immunosorbent assay kit 을 이용하여, 이식 전 1 일, 이식 후 1 일, 3 일, 그리고 14 일에 측정하였다. 대상 환자는 이식 후 2 년까지 추적관찰을 하였으며, 이식신의 소실은 관찰기간 중 환자가 사망하였거나 다시 투석을 시작한 경우 이식신의 소실로 정의하였다.

이식 전 혈중 soluble CD30 농도의 평균은 89.3 ± 50.7 U/ml 이었다. 이식 후 혈중 soluble CD30 의 1 일, 3 일, 14 일의 농도는 각각 40.0 ± 32.0 , 21.3 ± 21.8 그리고 10.1 ± 12.7 U/ml 였다. 이식 후 혈중 soluble CD30 농도의 감소 속도는 이식 전의 환자 상태, 인간조직적합항원(Human leukocyte Antigen, HLA) 일치 정도, 이식신의 기능 감소, 급성 거부반응과 관련 없이 일정하였다. 또한 혈중 soluble CD30 농도가 높았던 환자군에서는 이식 후 혈중 soluble CD30 농도의 감소 속도가 이식 전 낮았던 군에 비해 빨랐으며, 이식 전 혈중 soluble CD30 농도에 대한 이식 후 14 일이 지난 후 혈중 soluble CD30 농도의 비율은 두 군에서 차이가 없었다. 이식 전 혈중 soluble CD30 농도는 이식 후 급성 거부반응의 발생빈도, 이식신의 기능 감소, 이식신의 생존율등과 관련이 없었다.

이식 전 혈중 soluble CD30 농도는 이식 후 신장의 거부반응이나 기능 및 생존율과의 연관성은 없었다. 이는 이식 전 혈중 soluble CD30 농도는 이식 직후의 급격한 감소로 인하여 이식신의 장기적인 예후를 예측하는데 제한적일 수 있음을 시사한다.

핵심 되는 말 : 혈중 soluble CD30 농도, 급성거부반응

이식 전 혈중 soluble CD30 농도와 이식 후 변화양상이 이식신
급성거부반응의 발생에 미치는 영향

<지도교수 김 명 수>

연세대학교 대학원 의학과

김 석 모

I. 서 론

최근까지 이식 전 수여자의 면역학적 상태(immunologic status) 혹은 감작정도(sensitization)를 측정하는 방법으로는 PRA(Panel reactive antibody)를 검출하는 방법이 유일한 것으로 알려져 있다.¹ 이러한 이식 전 수여자의 감작 정도는 이식신 생존율은 물론 이식 후 급성거부반응의 발생에 영향을 미친다는 것은 이미 널리 알려진 사실이다.^{2,3}

최근 들어 Th2-cytokine(interleukin 4 혹은 interleukin 10)을 분비하는 T 세포의 활성화 지표로 혈중 soluble CD30 (sCD30) 농도 측정이 임상에 적용되기 시작하였다.⁴ 2002 년 Opelz G 등에 의해서 다기관 등록자료를 이용한 분석에서 이식 전 혈중 sCD30 농도가 이식신 생존율에 영향을 미친다고 보고되었다.⁵ 그러나 이후로

혈중 sCD30 농도와 이식신 생존율에 관한 보고는 미미한 반면, 급성거부반응과의 상관성에 대하여서는 보고된 바가 있다.⁶⁻¹³ 특히 sCD30 는 Th2 cytokine 을 유도함으로써 항체매개성 면역반응을 활성화시키며, 이에 따라서 이식 후 혈관성 급성거부반응(vascular acute rejection)이나 스테로이드 저항성 급성거부반응을 유도할 가능성이 높은 것으로 보고되고 있다.^{1,4}

항림프구 항체 혹은 인터루킨-2(Interleukin-2; IL2) 수용체항체 등의 유도면역억제요법의 적용과 강력한 면역억제제의 사용으로 급성거부반응의 빈도가 낮아졌음에도 급성거부반응은 초기 이식신 소실의 여전히 주요한 원인이다.^{2,3} 항체매개성 혹은 혈관성 급성거부반응은 기존의 치료에는 불응하는 경우가 많으며 20~50%에서는 이식신 소실을 초래하는 것으로 알려져 있다.^{2,3} 이러한 혈관성 거부반응은 항체매개성 면역반응에 기인하며 이에 대한 정확한 임상적인 예측인자는 없는 것이 현재의 실정이다.

혈중 sCD30 농도는 면역학적인 역할상 항체매개성 급성거부반응을 유도할 가능성이 많으며, 일부 보고에서도 이에 대한 제한적인 결과를 보고한 바가 있다.¹⁴ 특히 이식 전 혈중 sCD30 농도뿐만 아니라 이식항원에 노출된 직후의 혈중 sCD30 농도는 초기 급성거부반응의 발생과 밀접한 상관성이 있을 것으로 추정되고 있다.^{13,15,16} 따라서 이식 전후의 혈중 sCD30 농도는 이식 후 발생할 수 있는 급성거부반응에 대한 예측인자로서 가치가 있을 것으로 판단되며, 본

연구에서는 수여자의 이식 전 면역상태 내지는 감염상태의 지표로서 혈중 sCD30 농도검사를 이식 전은 물론 이식 후 1 개월까지 순차적으로 측정함으로써 이식 전 혈중 sCD30 농도와 이식 후 혈중 sCD30 농도의 변화양상이 급성거부반응의 발생을 및 발생양상에 미치는 영향과 2 년 후 이식신의 결과를 분석하려고 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상 환자 선정

가. 선정기준

2006 년 3 월부터 2008 년 12 월까지 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 신장이식을 시행 받았던 환자를 대상으로 하였다.

나. 제외기준

다음과 같은 조건을 지닌 환자들은 제외하였다. 환자의 나이가 15 세 미만이거나, 이식 전 시행한 수여자와 공여자간의 교차반응이 양성이었으나 이식을 위해 치료 후 이식 전 교차반응이 음성으로 전환된 환자이거나, 수술 중 죽은 환자이거나 이식 전 혈중 sCD30 의 농도 측정을 위한 혈액 검체가 준비되지 않은 환자는 제외하였다.

2. 방법

가. 이식 전후 혈중 sCD30 농도검사

이식 1 일전, 이식 후 1-2 일, 이식 후 3-4 일, 이식 후 14-15 일에 각각 혈중 sCD30 농도검사를 시행하였다. 수여자의 혈액 10 ml 를 채취하여 혈청을 분리하여 영하 70 도에서 검사 시행 전까지 냉동보관 한 후에 일정시점에 검사를 시행하였다.

혈중 sCD30 농도는 sCD30 ELISA kit(Bender MedSystems, CA, U.S.A.)로 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 측정하며, 실제측정치를 결과값으로 통계처리 하였다.

나. 병리조직검사

연구기간 중 이식신 조직검사를 시행한 경우, 동일한 병리의사에 의하여 병리학적인 분류를 시행하였다. 급성거부반응의 종류와 정도는 Banff 97 기준에 따라서 분류하여, tubulointerstitial rejection(Grade IA/B)과 vascular rejection(Grade IIA/B, III)으로 구분하였다. 조직 내 C4d 의 침착여부를 rabbit polyclonal antibody(Biomedica, Vienna, Austria)를 사용하여 검사하였다. 혈관 내피내에 C4d 가 염색이 되는 경우를 양성으로 판정하였다.

다. 임상프로토콜의 작성

연구군에 대하여 기본자료, 이식 전 수여자의 임상정보, 이식관련정보, 이식결과 정보, 추적관찰 정보를 포함하는 임상 자료를 수집하였다. 기본 자료로 공여자의 정보는 신이식 수술을 받는 시점의 성별 및 연령, 체중 및 신장, 공여자와의 관계, 이식 받은 신장의 무게이었으며, 수여자 정보는 성별 및 연령, 체중 및 신장이었다. 이식 전의 임상정보는 수여자의 원인 신장질환, 이식 전 투석요법의 종류 및 기간, 이식 전 실시한 공여자와의 교차반응의 양성경력 등을 포함하였다. 이식관련 정보는 수여자의 재이식 여부, 면역억제요법의 종류, 공여자 수여자간의 조직적합조직적합 항원의 일치 정도 및 ABO 혈액형의 일치 정도가 있었다. 환자가 다시 투석을 시작하거나 사망한 경우 또는 이식 후 2 년이 경과된 시점까지 추적관찰이 이뤄졌다. 이식 결과 정보는 이식신의 생존여부, 이식신의 생존기간, 이식신 소실의 원인, 환자 사망여부, 환자 생존기간, 환자 사망의 원인을 조사하였다. 급성 거부반응은 이식 후 1 년내 급성 거부반응의 발생이 나타난 경우로 정의하였고, 급성 거부반응이 나타난 환자에서 조직검사의 시행 여부, 급성거부반응의 유형, 급성 거부반응 치료의 종류 및 치료반응도, 조직검사의 병리소견을 조사하였다.

라. 통계분석방법

모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 괄호 안의 표기는 퍼센트(%) 혹은 범위를 나타내었다. 혈중 sCD30 농도는 100 U/ml 를 기준으로 고농도군과 저농도군으로 나누었다. 비교 군간의 평균값은 Student's t-test 나 ANOVA 로 차이를 검증하였다. 명목변수의 발생빈도는 Chi-square test 로 비교 검증하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 실제생존율로 구하며, 비교 군간의 생존율의 차이는 Log-Rank 법으로 비교 검증하였다. 측정치간의 상관도는 선형단순회귀분석으로 검증하였으며, 측정치에 영향을 미치는 인자에 관한 다인자 분석은 다중회귀분석으로 stepwise 법으로 검증하였다. 모든 통계처리는 SPSS 18.0 을 이용하며, 유의수준이 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 연구군의 임상적 특징

본 연구에서 326 명의 수여자(受者)가 대상이 되었다. 표 1 에 대상 환자의 임상적 특성을 나열하였다. 326 명 중 202 (62.3%)명이 남자였으며, 평균나이는 41.8 ± 11.8 (16 ~ 73)세였다. 공여자(供者)가 수여자(受者)와 혈연관계인 경우는 188 (57.7%)명이었고, 이중 인간조직적합항원(Human leukocyte Antigen, HLA)가 절반이 맞는 경우가 161 (85.6%)명이었다. 혈연관계 공여자(供者) 중 형제, 자매간 이식이 부모, 자식간 이식보다 많았다. 공여자(供者)와 수여자(受者)간의 ABO 혈액형은 서로 적합한 경우는 256 (78.5%)명이었다. 이식 전 투석을 2 년 이상 시행한 수여자(受者)가 135 (41.4%)명이었고, 이식 전 투석의 평균 기간은 42.7 ± 49.7 (1 ~ 228) 개월이었다. 이식 전 당뇨가 있었던 수여자(受者)는 39 (12.0%)명이었다.

표 1. 연구군의 임상적 특성

	Number (% or range)
Recipient Gender	202 : 124
Male : Female	(62.3 : 37.7)
Recipient age (years old)	41.8 ± 11.8 (16 ~ 73)
Donor type	188 : 83 : 55
LRD : LURD : Deceased	(57.7 : 25.5 : 16.9)
HLA haplo-matching in LRD	24 : 161 : 3
Two : One : Zero	(12.8 : 85.6 : 1.6)
HLA mismatching in LURD / Deceased	3.42 ± 1.35 (0 ~ 6)
ABO matching, Identical : Compatible	256 : 70 (78.5 : 21.5)
Previous LCM positive history	27 (8.3)
Pre-transplant dialysis mode	65 : 209 : 52
Preemptive : HD : CAPD	(19.9 : 64.1 : 16.0)
Pre-transplant dialysis duration,	65 : 135 : 126
Preemptive : Less 2 years : ≥ 2 years	(19.9 : 41.4 : 38.7)
Dialysis duration (months) (except preemptive case)	42.7 ± 49.7 (1 ~ 228)
Previous transplant history, Primary : Retransplant	293 : 33 (89.9 : 10.1)
Pre-transplant diabetes, No : Yes	287 : 39 (88.0 : 12.0)

SD, standard deviation; LRD, living related donor; LURD, living unrelated donor; HLA, human leukocyte antigen; LCM, lymphocyte cross match; HD, hemodialysis; CAPD, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

2. 이식 전 혈중 sCD30 의 농도에 따른 임상적 차이

표 2 에 이식 전 혈중 sCD30 농도가 100 U/ml 미만인 환자 219 명(저농도군)과 100 U/ml 이상인 환자 107 명(고농도군)에 대한 임상적 특성의 차이를 비교하였다. 수여자와 공여자의 남녀 성비는 통계학적으로 차이가 없었다. 수여자의 평균 나이는 고농도군이 저농도군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다 (39.5 ± 12 세 vs. 42.9 ± 11.5 세, p value = 0.015). 공여자와의 관계 및 인간조직적합항원의 일치 정도에서 두 군간에 차이가 없었다. 이식 전 투석을 받은 기간은 고농도군(50.9 ± 54.5 개월)에서 저농도군(38.2 ± 46.4 개월)보다 유의하게 높게 나타났다 (p value = 0.048).

표 2. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른 임상적 차이

Transplantation-related clinical manifestations	Pre-Transplant sCD30		p-value
	Low (<100) (n=219)	High (\geq 100) (n=107)	
Recipient gender	139 : 80	63 : 44	0.423
Male : Female	(63.5 : 36.5)	(58.9 : 41.1)	
Recipient age (years old)	42.9 \pm 11.5	39.5 \pm 12.0	0.015
	(16 ~ 73)	(16 ~ 67)	
Donor gender	111 : 108	62 : 45	0.218
Male : Female	(50.7 : 49.3)	(57.9 : 42.1)	
Donor age (years old)	41.4 \pm 11.1	42.4 \pm 12.1	0.442
	(17 ~ 66)	(16 ~ 66)	
Donor type	129 : 56 : 34	59 : 27 : 21	0.639
LRD : LURD : Deceased	(58.9 : 25.6 : 15.5)	(55.1 : 25.2 : 19.7)	
HLA haplo-matching in LRD	16 : 110 : 3	8 : 51 : 0	0.491
Two : One : Zero	(12.4 : 85.3 : 2.3)	(13.6 : 86.4 : 0)	
Type of related living donor	31 : 35 : 63	20 : 8 : 31	0.090
Parent : Offspring : Sibling	(24.0 : 27.1 : 48.9)	(33.9 : 13.6 : 52.5)	
ABO matching	171 : 48	85 : 22	0.779
Identical : Compatible	(78.1 : 21.9)	(79.4 : 20.6)	
Previous LCM positive history	17 (7.8)	10 (9.3)	0.626
Pre-transplant dialysis mode	51 : 135 : 33	14 : 74 : 19	0.095
Preemptive : HD : CAPD	(23.3 : 61.6 : 15.1)	(13.1 : 69.2 : 17.7)	
Pre-transplant dialysis duration (months)	38.2 \pm 46.4	50.9 \pm 54.5	0.048
	(1 ~ 228)	(1 ~ 224)	
Retransplantation	19 (8.7)	14 (13.1)	0.215

LRD, living related donor; LURD, living unrelated donor; HLA, human leukocyte antigen; LCM, lymphocyte cross match; HD, hemodialysis; CAPD, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

3. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른 이식 결과

고농도군에서 급성거부반응이 발생하지 않는 경우는 84 (78.5%)명이었고, 저농도군에서는 176 (80.4%)명으로, 두 군간에는 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다 (표 3). 고농도군의 조직생검으로 확인된 급성거부반응의 빈도도 세포성 급성거부반응과 항체매개성 급성거부반응이 각각 5.6%, 9.3%로 저농도군의 6.8%, 8.7%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 이식신의 생존율에 있어 1 년, 2 년을 비교하였을 때도 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (p value = 0.170). 이식신의 기능을 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 이용한 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtrating rate, eGFR)로 비교하였을 때도 이식 후 3 개월, 6 개월, 1 년, 2 년 지난 시점에서의 추정 사구체 여과율의 차이는 없었다.

표 3. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 따른 이식 결과

Clinical parameters		pre-Transplant sCD30		p value
		Low (<100) (n=219)	High (>=100) (n=107)	
Acute rejection	Free	176 (80.4)	84 (78.5)	0.776
	Clinical	15 (6.8)	6 (5.6)	
	Biopsy - proven, cellular	19 (8.7)	10 (9.3)	
	Biopsy - proven, antibody	9 (4.1)	7 (6.5)	
Delayed graft function	Free	203 (92.7)	96 (89.7)	0.360
	Yes	16 (7.3)	11 (10.3)	
Graft survival rate	1 year	98.2%	96.3%	0.170
	2 years	96.8%	94.4%	0.242
Graft function, eGFR(ml/min)	3 months	55.7 ± 13.8	59.1 ± 19.1	0.071
	6 months	57.5 ± 13.6	58.0 ± 14.6	0.783
	1 year	58.0 ± 14.8	58.4 ± 17.8	0.855
	2 years	64.0 ± 15.5	63.1 ± 18.2	0.682

eGFR, estimated glomerular filtrating rate

4. 이식 전 혈중 sCD30 농도의 이식 후 변화양상

혈중 sCD30 의 농도는 고농도군과 저농도군 모두 이식 후 빠르게 감소하였다. 고농도군의 경우 1 일째 69.8 ± 36.4 U/ml, 3 일째 37.7 ± 28.1 U/ml 그리고 14 일째 17.7 ± 16.8 U/ml 였다. 저농도군의 경우는 1 일째 25.4 ± 15.2 U/ml, 13.3 ± 11.2 U/ml 그리고 6.3 ± 7.7 U/ml 였다. 1 일, 3 일, 그리고 14 일의 혈중 sCD30 의 농도를 이식 전 혈중 sCD30 의 농도로

나눈 비율의 경우 이식 전 혈중 sCD30 의 농도가 높았던 군이나 낮았던 군에서 차이가 없이 두군 모두 동일하게 감소하였다 (그림 1,2).

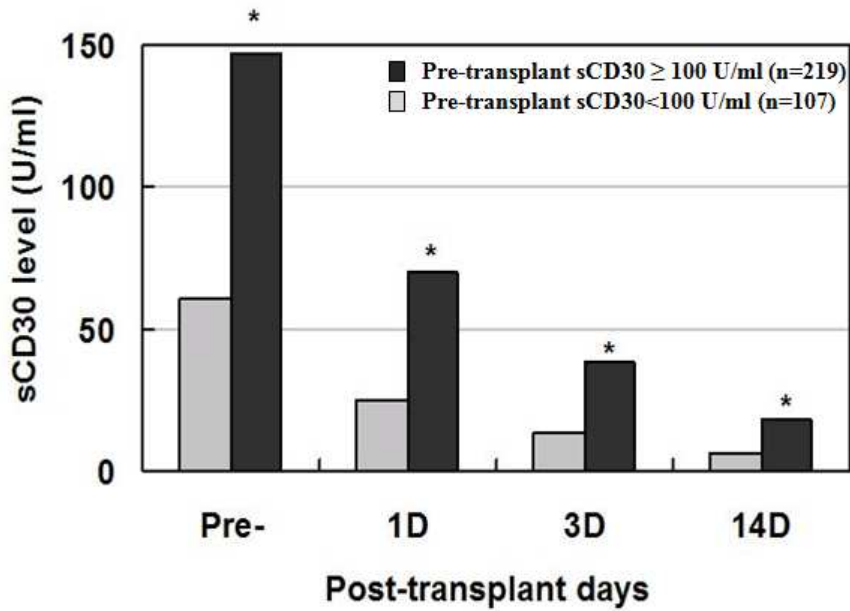


그림 1. 이식 전후 혈중 sCD30 농도 변화

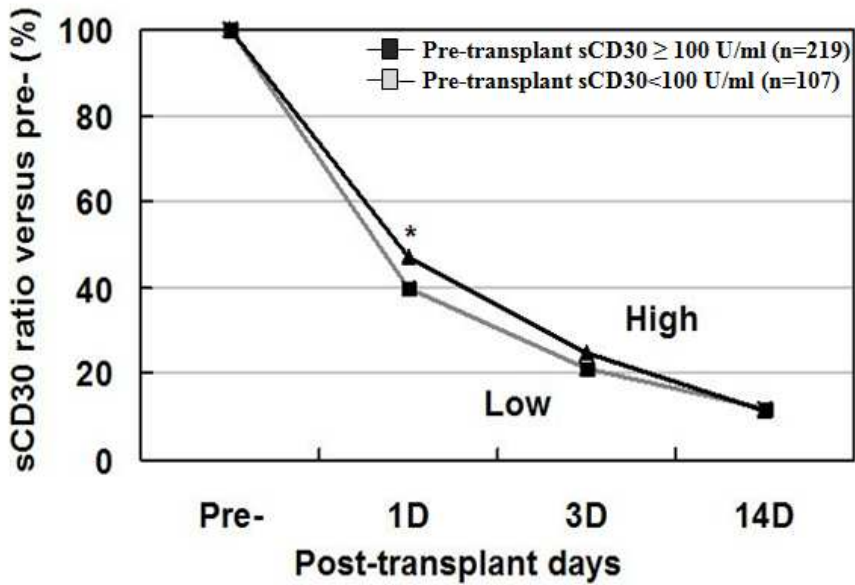


그림 2. 이식 전 혈중 sCD30 농도에 대한 이식 후 혈중 sCD30 농도 비율의 이식 후 변화 양상

IV. 고 찰

이식 전 면역학적 실험은 이식 후 위험을 예측하는데 중요하다. 위험을 예측하기 위한 이식 전 지표로 혈중 sCD30 농도를 사용한 연구들이 있었다.^{5,17,18} 이식 전 혈중 sCD30 농도를 이식 후 급성반응의 예측인자로 예상한 연구에서 이식 전 혈중 sCD30 농도가 높으면, 이식신의 생존율에 영향을 미치는 초기 급성거부반응이 더 많이 일어날 수 있다고 하였다.^{5,19} 즉, 초기 급성거부반응은 이식신 생존율에 영향을 미치며, 초기 급성거부반응을 예측하는 인자로 이식 전 혈중 sCD30 농도를 측정하여 초기 급성 거부반응을 예측할 수 있다는 연구가 있었다. 하지만 이전 연구와는 달리 본 연구에서는 이식 전 높은 혈중 sCD30 농도가 초기 급성거부반응을 더 많이 일으키지도 않았으며, 이식 후 2 년간 추적 관찰한 이식신의 생존율이나 기능에 영향을 미치지 않았다.

급성거부반응의 현저한 감소에도 불구하고, 급성거부반응의 유무 및 횟수가 이식신 생존율에 영향을 미치는 것으로 본원의 연구에서도 밝혀진 바가 있다.²⁰ 과거부터 급성거부반응은 이식신 생존율에 영향을 미치는 가장 강력한 위험인자로 보고하였으며, 최근에도 여러 면역학적인 전처치와 강력한 면역억제제에도 불구하고 스테로이드 불응성 급성거부반응 혹은 항체매개성 급성거부반응이 충분히 해결되지 않는 상황이기 때문이다. 이식 후 초기시점에서 혈중 sCD30 농도는 CD4 는 물론 CD8 양성인 T 세포에서 분비되는 항체로 TH1/TH2 간의

반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 혈중 sCD30 농도는 Th2 cytokine 을 유도함으로써 항체매개성 면역반응을 활성화시키며, 혈중 sCD30 농도가 높음에 따라서 이식 후 혈관성 급성거부반응(vascular acute rejection)이나 스테로이드 저항성 급성거부반응을 유도할 가능성이 높은 것으로 보고되고 있다.⁴ 하지만 본 연구에서는 이전 연구와 달리 급성 거부반응의 발생빈도에 있어서 이식 전 혈중 sCD30 농도가 높았던 군과 낮았던 군간에 통계학적인 차이는 없었다. 급성 거부반응을 임상학적, 조직학적(세포, 항체)으로 세분화하여 분류하더라도 그 발생빈도의 차이가 나타나지 않았다.

이식 전 혈중 sCD30 농도가 이식신의 기능 및 이식 후 2 년동안의 이식신의 생존율과 관련이 없는 이유로는 이식 후 혈중 sCD30 농도의 빠른 감소를 그 원인으로 생각할 수 있다. 본 연구에서는 수술 전 1 일의 농도와 수술 후 1 일, 3 일, 2 주의 농도의 순차적인 변화를 측정하였다. 비록 이식 전 혈중 sCD30 농도가 높았던 환자 군에서 이식 후 2 주 시점까지의 혈중 sCD30 농도가 높게 유지되지만, 감소 기울기와 수술 전 농도에 따른 비율의 변화를 살펴보면 높은 군과 낮은 군 모두에서 이식 전의 농도와 비교한 이식 후 혈중 sCD30 농도의 상대적 비율은 같다. 즉, 수술 전 혈중 sCD30 농도에 관계없이, 이식 후 혈중 sCD30 농도가 지속적으로 감소하였다. 이러한 이식 후 혈중 sCD30 농도의 감소는 이식 전 혈중 sCD30 농도가 이식 후 이식신에 미치는 농도의 영향을 제한적으로 만드는 원인이 될 수 있다.

V. 결 론

본 연구에서 이식 전 혈중 sCD30 농도가 급성거부반응, 이식신의 생존율 및 이식신의 기능에 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 이식 후 혈중 sCD30 의 빠른 감소로 인하여, 이식 전의 혈중 sCD30 의 농도는 이식결과에 미치는 영향이 제한적임을 시사한다.

참 고 문 헌

1. Beaurain G, Naret C, Marcon L, Grateau G, Druke T, Urena P, et al. In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non-hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1989;36:636-44.
2. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74.
3. Womer KL, Vella JP, Sayegh MH. Chronic allograft dysfunction: mechanisms and new approaches to therapy. *Semin Nephrol* 2000;20:126-47.
4. Del Prete G, De Carli M, D'Elis MM, Daniel KC, Almerigogna F, Alderson M, et al. CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. *J Exp Med* 1995;182:1655-61.
5. Pelzl S, Opelz G, Wiesel M, Schnulle P, Schonemann C, Dohler B, et al. Soluble CD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation* 2002;73:3-6.
6. Rajakariar R, Jivanji N, Varagunam M, Rafiq M, Gupta A, Sheaff M, et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant* 2005;5:1922-5.
7. Slavcev A, Lacha J, Honsova E, Sajdlova H, Lodererova A, Vitko S, et al. Soluble CD30 and HLA antibodies as potential risk factors for kidney transplant rejection. *Transpl Immunol* 2005;14:117-21.
8. Ayed K, Abdallah TB, Bardi R, Abderrahim E, Kheder A. Plasma levels of soluble CD30 in kidney graft recipients as predictors of acute allograft rejection. *Transplant Proc* 2006;38:2300-2.
9. Dong W, Shunliang Y, Weizhen W, Qinghua W, Zhangxin Z, Jianming T, et al. Prediction of acute renal allograft rejection in early post-transplantation period by soluble CD30. *Transpl Immunol* 2006;16:41-5.
10. Kim MS, Kim HJ, Kim SI, Ahn HJ, Ju MK, Jeon KO, et al. Pretransplant soluble CD30 level has limited effect on acute rejection, but affects graft

- function in living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82:1602-5.
11. Sengul S, Keven K, Gormez U, Kutlay S, Erturk S, Erbay B. Identification of patients at risk of acute rejection by pretransplantation and posttransplantation monitoring of soluble CD30 levels in kidney transplantation. *Transplantation* 2006;81:1216-9.
 12. Vaidya S, Partlow D, Barnes T, Gugliuzza K. Pretransplant soluble CD30 is a better predictor of posttransplant development of donor-specific antibodies and acute vascular rejection than panel reactive antibodies. *Transplantation* 2006;82:1606-9.
 13. Wang D, Wu GJ, Wu WZ, Yang SL, Chen JH, Wang H, et al. Pre- and post-transplant monitoring of soluble CD30 levels as predictor of acute renal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2007;17:278-82.
 14. Tarkowski M. Expression and a role of CD30 in regulation of T-cell activity. *Curr Opin Hematol* 2003;10:267-71.
 15. Delgado JC, Pavlov IY, Shihab FS. Post-transplant increased levels of serum sCD30 is a marker for prediction of kidney allograft loss in a 5-year prospective study. *Transpl Immunol* 2009;22:1-4.
 16. Nafar M, Farrokhi F, Vaezi M, Entezari AE, Pour-Reza-Gholi F, Firoozan A, et al. Pre-transplant and post-transplant soluble CD30 for prediction and diagnosis of acute kidney allograft rejection. *Int Urol Nephrol* 2009;41:687-93.
 17. Barbano G, Cappa F, Prigione I, Pistoia V, Cohen A, Chiesa S, et al. Plasma levels of soluble CD30 are increased in children with chronic renal failure and with primary growth deficiency and decrease during treatment with recombination human growth hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1807-13.
 18. Nakao K, Nagake Y, Okamoto A, Ichikawa H, Yamamura M, Makino H. Serum levels of soluble CD26 and CD30 in patients on hemodialysis. *Nephron* 2002;91:215-21.
 19. Susal C, Pelzl S, Dohler B, Opelz G. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc*

Nephrol 2002;13:1650-6.

Abstract

Effect of pre-transplant level and post-transplant serial change of soluble CD30 on the incidence of acute rejection after kidney transplantation

Seok-Mo Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Myoung Soo Kim)

Serum level of pre-transplant soluble CD30 (sCD30) might be used as a marker of immunologic status of pre-transplant recipient. We analyzed the effect of pre-transplant level and post-transplant serial change of sCD30 on the transplant outcomes within 2 years after kidney transplantation.

Three hundred twenty-six recipients, who underwent kidney transplant from March 2006 to December 2008, were enrolled in this study. Measurement of serum sCD30 level was performed using enzyme-linked immunosorbent assay kit (Bender MedSystems, CA, U.S.A.) at pre-transplant 1 day, post-transplant 1 day, 3 days and 14 days.

Mean score of pre-transplant sCD30 was 89.3 ± 50.7 U/ml. The sCD30 was rapidly decreased after transplantation; the mean score of sCD30 at post-transplant 1 day, 3 days and 14 days were 40.0 ± 32.0 , $21.3 \pm$

21.8 and 10.1 ± 12.7 U/ml respectively. The post-transplant decrement of sCD30 was occurred persistently regardless of recipient demographics, HLA matching degree, delayed graft function and acute rejection. Also, the high sCD30 group showed rapid decrement of sCD30 level within post-transplant 14 days. High pre-transplant sCD30 (≥ 100 U/ml, n=107) was not associated with acute rejection, delayed graft function, graft survival rate and post-transplant graft function ($p>0.05$).

Due to early clearance of sCD30 after kidney transplantation, the effect of pre-transplant sCD30 on transplantation results is limited.

Key Words : soluble CD30, acute rejection