

HLA항체 양성 환자에서 신장이식 전 혈장교환술의 항체 음성 전환 효과

이성실, 김순일¹, 김창기, 박윤희, 이경애, 김현옥

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 외과학교실¹

= Abstract =

The Efficiency of Plasma Exchange for Renal Allograft Recipients with HLA Antibody before Transplantation

Sungsil Lee, Sunil Kim¹, Changgi Kim, Yoonhi Park, Koungae Lee, Hyun Ok Kim

Departments of Laboratory Medicine and Surgery¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Therapeutic plasma exchange (TPE) is used to remove antibodies from the blood stream, thereby preventing them from attacking their targets. We evaluated the strategies to increase the efficiency of TPE for renal allograft recipients with HLA antibody.

Methods: A total of 11 patients were evaluated from January 2002 to April 2004. All the patients had been diagnosed with end stage renal disease (ESRD) and then they were scheduled for renal transplantation from a living unrelated donor or a living related donor. TPE was performed for all lymphocyte cross-matching (LCM) positive recipients before renal transplantation. One to three sessions of TPE were performed in 8 patients and four to seven sessions of TPE were performed in 3 patients (mean: 2.81 times). We used normal saline and 4% albumin as a replacement solution.

Results: Eleven patients, after the patients' LCM positive serum converted to negative, received the renal transplantation. Of the 11 recipients, only 1 recipient suffered from chronic rejection. Ten recipients maintained normal renal function. Among the 11 recipients, 4 recipients were diagnosed with posttransplantation diabetes mellitus. 3 recipients had a past history of graft failure via acute or chronic rejection. Even these 3 recipients experienced successful renal allograft through pre-transplantation TPE. Also, all the recipients were followed up until June, 2005.

Conclusion: For ESRD patients with positive LCM, pre-transplantation TPE dramatically decreases the incidence of acute or chronic rejections by converting positive LCM into negative LCM. (**Korean J Blood Transfusion 18(1) : 1~8, 2007**)

Key words: Therapeutic plasma exchange, Lymphocyte cross-matching, Renal allograft, End stage renal disease

접수일 : 2007년 1월 30일, 승인일 : 2007년 4월 18일

책임저자 : 김 현 옥 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실
TEL: 02) 2228-2444, FAX: 02) 313-0956, E-mail: hyunok1019@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

말기신부전(end stage renal disease, ESRD)으로 진행된 환자에서 최선의 치료방법은 신장 이식으로 알려져 왔다. 그러나, 신장 이식 후의 결과가 성공적이지 못할 경우, 재이식이 필요하지만 여기에는 신장 공여자의 부족과 관련된 어려움이 있다.^{1,2)}

일반적으로 신장이식 예정자 중 신장 기증자에 대한 항체 반응이 양성일 경우에는 이식 직후에 초급성 거부반응이 발생하여 이식한 신장이 파괴되므로 이식을 시행할 수 없다는 것은 널리 알려진 사실이다.

따라서 이런 거부반응을 예측하기 위한 검사로 이식 전에 환자의 혈청과 공여자의 림프구를 반응시켜 환자의 혈청에서 공여자에 대한 HLA 항체 여부를 확인하기 위한 림프구 교차시험(lymphocyte cross matching, LCM)을 시행한다. 즉, 한국에서도 현재 항체반응 양성으로 이식수술을 하지 못하고 투석을 하고 있는 환자가 많다고 알려져 있으며 김 등의 세브란스병원에서의 통계는 신장이식 예정환자에서 12.9%에서 공여자의 림프구와 교차시험에서 양성을 보인 것으로 보고한 바 있다.³⁾

이에 본 연구에서는 세브란스병원에서 공여자에 대한 항체 양성반응을 보이는 환자에서 치료적 혈장 교환술(Therapeutic plasma exchange, TPE), 감마 글로블린 정주 및 면역 억제제 cyclosporine, mycophenolate, tacrolimus를 병용하여 항체의 음성으로의 전환과 이식을 시도한 결과를 분석하여 이런 환자를 대상으로 치료적 혈장 교환술을 시행하는 것이 과연 항체 음성 전환을 시켜 공여자를 확대할 수 있는 치료요법의 하나로 그 의의가 있는지를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 세브란스병원 이식외과에서 2002년 1월부터 2004년 4월까지의 신장 이식을 실시한 환자를 조사하여, 생체 기증자가 있으나 항체 반응 양성이었던 11명의 환자를 대상으로 분석하였다. 대상환자의 평균 연령은 45세(29세~64세)였다.

2. 방법

후향적 방법으로 환자들의 신장 이식 전 기저 질환, 첫번째 림프구 교차시험(lymphocyte cross matching, LCM) 결과, 림프구 교차시험 음성으로 전환되기까지의 치료적 혈장 교환술(Therapeutic plasma exchange, TPE)의 횟수, 크레아티닌(creatinin)이 정상화(0.5~1.4 mg/dL)된 날, 이식 후 약물복용, 신장 이식 후의 합병증 및 결과를 조사하였다. T cell LCM은 Long time phase, modified NIH phase, AHG phase method를 이용하였고, B cell LCM은 warm, cold antibody를 이용하였다. 이 항체 반응 검사 중 한 가지라도 항체 반응 양성일 경우에는 양성으로 간주하였다.

검체 종류는 수여자의 heparinized blood 8 mL와 plan blood 4 mL를 이용하였으며, 이식 전 2일 이내 채취한 검체를 사용하였다.

7.5 mL 혈액에 동량의 HBSS (Hanks' balanced salt solution)를 첨가한 후 원심분리를 하여 단핵구를 분리하고, Hank's solution으로 세척과정을 거쳤다. 림프구 부유액을 nylon wool column에 넣고 37°C 항온기에서 30분간 항온하였다. 15 mL 시험관을 두 개 준비하여 첫째 시험관에 column을 수직으로 세워 37°C 5%로 FBS-MacCoy5'A 5 mL을 흘려 내린 후 나머지 15 mL로 세척하여 T

림프구를 채취하였다. Column에 남아있는 세포를 두 번째 시험관에 모아 원심분리하여 5% FBS-MacCoy5'A을 첨가하여 세포 농도를 2×10^6 cell/mL로 맞추어 B 림프구를 채취하였다. 수여자의 혈청을 96 well plate에 분주하고, 공여자에게서 분리한 T 림프구와 B 림프구를 반응시킨 후, 100 배 시야에서 광학 현미경으로 판독하였다.

림프구 교차시험의 원리는, 공여자의 림프구 막표면에 있는 HLA 항원에 수혜자의 혈청 내에 IgG 형태의 HLA 항체가 존재하면 항원-항체 반응이 일어나며 이 때 보체를 반응시켜 보체가 활성화되어 특이한 세포 독성 반응이 나타나 세포막이 손상 받게 되고 세포막이 손상된 세포는 그 후에 첨가된 색소에 의해 염색되고(양성반응), 항원-항체 반응이 일어나지 않은 살아 있는 세포는 염색되지 않음(음성반응)을 이용한 것이다.

치료적 혈장교환술은 COBE Spectra (COBE BCT Inc., Lakewood, CO, USA)를 이용하여 시행하였다. 혈장교환술은 1~2일 간격으로 시행하였으며, 혈장교환을 위한 draw, input line은 쇄골하정맥(subclavian vein)에 dual catheter를 이용하여 시행하였다. 혈장 교환술 후 환자의 혈청과 공여자의 림프구로 교차시험을 시행하였으며, 음성으로 전환되면 즉시 이식술을 시행하였다. 혈장교환술의 평균 시행 횟수는 2.8회(1회~6회)였다. 1회 교환량은 환자의 혈장부피[(plasma volume: 환자의 체중 $\times 70$ mL/kg $\times (1 - \text{hematocrit})$]의 1~1.5배 정도로 계산하여 시행하였고, 혈장교환술의 교환액은 4% albumin (녹십자, 용인, 한국)을 사용하였다. 항응고제는 ACD-A solution (Baxter, Deerfield, IL, USA)을 사용하였다. 혈중 저칼슘증 발생을 예방하기 위해 5% Dextrose Water 100 mL에 3% CaCl_2 20 mL을 혼합하여, 혈장교환을 시행하는 혈관을 피하여 제3의 혈관으로 혈장교환술 동안 지속적으로 투여하였다.

결 과

1. 기저 질환

조사 대상의 11명(남자 6명, 여자 5명)은 모두 말기신부전(1988년~2001년)으로 진단받은 환자들이었다(Table 1).

대상 환자 중 과거력에서 9명은 혈액 투석, 1명은 복막 투석을 받고 있었으며, 나머지 1명은 투석을 받고 있지 않았다. 동반된 다른 기저 질환으로는 당뇨병(1980년)에서 진행된 환자가 1명, 전신성홍반성루프스(1995년)에서 진행된 환자가 1명, 고혈압 3명(전자간증 1명 포함)이 있었다.

또한, 신장 이식과 거부 반응 경력이 있는 환자가 3명 있었으며, 이들 중 2명은 혈액 투석, 1명은 복막 투석을 받고 있었다(Table 1).

2. 치료적 혈장 교환술

모든 환자에서 치료적 혈장 교환술로 인한 부작용은 관찰되지 않았다. 치료적 혈장 교환술 후 림프구 교차시험을 시행하였으며, 3명의 환자가 1회의 혈장 교환술 후, 2명의 환자가 2회의 혈장 교환술 후, 3명의 환자가 3회의 혈장 교환술 후 음성으로 전환되었다. 나머지 3명의 환자는 각각 4회, 5회, 6회의 혈장 교환술 후 항체 음성전환을 보였다.

이들의 림프구 교차시험 결과를 살펴보면, 11명의 환자 중 10명에서 1 : 2에서 1 : 4인 환자였으며, 8명(80%)이 1회~3회의 혈장 교환술을 통해 항체가 음전 되었고, 2명은 각각 5회, 6회의 혈장 교환술을 하여 항체 음전을 보였다. 또한, 1명의 환자에서 B 림프구 항체 역가 1 : 4에서 T 림프구 항체 역가 1 : 16의 림프구 교차시험 결과를 보였으며 4번의 혈장 교환술을 통해 항체가 음전되었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of patients with positive lymphocyte crossmatching

No. of cases	Sex/ Age	Height (cm)	Weight (kg)	Past history before transplantation
1	M/53	174	72	1994 ESRD, renal allograft from brother → 2001 Chronic rejection → HD
2	F/64	155	65	1980 DM → 2000 ESRD, DM Nephropathy
3	M/47	170	65	1988 ESRD, HD → renal allograft → acute rejection→HD
4	F/38	160	46	1990 ESRD, HD
5	F/45	153	55	1991 HTN, Proteinuria, Pheochromocytoma → 1997' ESRD, HD
6	F/42	150	56	1990 Preeclampsia → 2001 ESRD, HD
7	M/50	151	53	1997 ESRD, HD
8	M/56	171	74	1989 Proteinuria, Nephropathy → 2001 ESRD, HD
9	M/45	175	57	1997 ESRD, HD
10	M/31	172	58	1989 ESRD → 1992 renal allograft → 2001 Chronic rejection → CAPD
11	F/29	162	49	1995 SLE → 2001 eclampsia, HTN, ESRD, HD

Abbreviations: ESRD, end stage renal disease; HD, hemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; SLE, systemic lupus erythematosus; HTN, hypertension.

Table 2. Outcome of patients after kidney transplantation

No. of cases	Titer of lymphocyte cross-matching before TPE					Frequency of TPE*	Medication after transplantation	Complication after transplantation
	B cell warm	B cell cold	T cell (Time long phase)	T cell (AHG phase)	T cell (NIH phase)			
1	8	16	4	4	4	4	deltasone, FK506 celcept	PTDM
2	neg	neg	1	1	neg	2	FK506	
3	neg	neg	neg	2	neg	1	FK506	PTDM
4	2	2	4	2	neg	3	deltasone, FK506 celcept	PTDM
5	2	neg	neg	neg	neg	3	deltasone, FK506	
6	1	neg	2	2	neg	1	deltasone, FK506 cyclosporin	Chronic rejection
7	1	2	neg	neg	neg	3	FK506	
8	2	2	neg	2	neg	2	FK506, cyclosporin	
9	neg	1	neg	2	neg	6	FK 506	PTDM
10	1	2	neg	neg	neg	1	FK 506, ATG	
11	neg	1	2	2	2	5	IV IG, FK 506	

*TPE was performed until the result of LCM was converted into negative.

Abbreviations: PTDM, posttransplantation diabetes mellitus; TPE, therapeutic plasma exchange; LCM, lymphocyte cross matching; AHG, anti-human globulin; NIH, National Institute of Health.

3. 신장 이식 후의 임상결과

신장기능이 정상화되는 기간은 신장 이식 후 혈중 크레아티닌 수치가 정상화되는 기간으로 산출하였다. 11명 모두 혈중 크레아티닌 농도는 이식 후 정상화되었다. 신장 이식 후 9명의 환자에서 1주일 이내에 혈중 크레아티닌 농도가 정상화되었으며 한명은 12일에 또 한명은 15일째 정상화되었다. 11명 모든 환자에서 신장 이식 후 FK 506을 투여하였다.

신장 이식 후의 합병증과 결과는 평균 4.1년 동안 추적 검사하였다. 수술 후 4명에서 당뇨병이 발병하였으며(각각 수술 후 19개월, 13개월, 3개월, 11개월째), 6명은 합병증이 없었다. 그러나, 1명의 환자는 신장 이식 14개월째에 만성 이식 거부 의 양상이 관찰되었다(Table 2).

고 찰

림프구 교차반응이 양성인 환자가 이식수술을 받으려면 다른 장기 기증자를 구하거나 항체가 소실될 때까지 투석을 하면서 오랜 기간을 기다려야 한다. 그러나 최근에는 항체 양성인 환자에서 수술 전에 혈장교환술, 감마 글로블린 투여 및 OKT3와 mycophenolate mofetil (MMF)을 투여한 후 항체반응이 음성으로 전환되면 이식수술이 가능함이 알려졌다. 따라서, 항체 반응이 양성이라도 음성으로 전환된 경우에는 신장 이식에 절대적 금기가 아니다.

세브란스 병원에서는 2002년부터 기존의 방법을 일부 변형하여 OKT3 대신 ATG를 단기간 사용하였고 MMF의 용량도 줄여 한국인에 알맞은 면역억제요법을 사용하여 성공적인 이식을 시행하고 있다. 7명의 환자에서 항체반응 음성을 유도하였으나 6명은 성공하여 수술을 시행하였고 1

명은 음성전환에 실패하였다. 이식수술은 별 문제없이 진행되었고 합병증으로는 3명에서 바이러스 감염증이 발생하였으며 3명에서 이식 초기에 급성 거부반응이 발생하였으나 모두 회복되었다.⁴⁾

치료적 혈장 교환술은 비특이적으로 혈장 내의 여러 가지 성분을 제거할 수 있다. 즉 혈장 성분의 대표적인 예로 IgM과 IgG를 들 수 있다. 치료적 혈장 교환술에서 이러한 성분의 제거는, 혈관내와 혈관외의 공간에서 이 물질들의 분포에 따라 다르고, 또한 이 두 구획간에 이동하는 능력에 따라 달라진다. IgM의 경우, 두 구획 사이를 자유로이 이동할 수 없어 주로 혈관내의 구획에 국한되어 있다. 따라서 IgM인 경우 혈장 1 volume을 교환하면 70%가 제거되는데 반해 IgG의 경우, 두 구획 사이를 자유로이 이동할 수 있어 체외로 제거되는 경우 혈관 내의 구획에 국한되어 있지 않아 반등으로 증가를 보이는 경우가 대부분이다. 따라서 혈장 교환술로 IgG 항체를 감소시키고자 하는 경우는 혈관내의 IgG가 제거되면서 농도가 감소되며, 연이어서 혈관외 구획에서의 혈관내 구획으로 IgG의 이동이 일어나 IgM의 경우와 비교해본다면, IgG의 혈장내 감소 속도는 느리다고 볼 수 있다.^{5,9)}

T 림프구 교차시험은, 장기 수여자가 장기 공여자의 HLA항원에 대한 IgG 형태의 항체를 가지고 있는지 확인하는 검사로써 T 림프구 교차시험에서 양성이 나타났을 때는 급성 거부반응이 나타난다. 반면, 만성 거부 반응은 여러 요소가 관련되어 있는 것으로 알려져 있는데, 그 예로 항체-면역 복합체 또는 조직에 항체의 침착, 낮은 정도(low grade)의 세포 면역 반응 등이 있다. 일반적으로 T 림프구에 대한 항체가 양성일 때는 이식 금기로 간주하고, B 림프구에 대한 항체가 양성일 때는 이식 금기는 아니지만 1 : 16 이상의 높

은 역가일 때는 이식 성적이 불량하다고 알려져 있다.¹⁰⁾

이번 연구에서 HLA 환자에서는 항체의 역가가 높지 않았다. 대부분의 환자(전체 11명 환자 중 10명)에서 1 : 2에서 1 : 4의 역가를 보였으며, 1회~3회의 혈장 교환술을 통해 8명(80%)에서 항체가 음전되었다. 따라서, 림프구 교차 반응이 양성인 수여자에서 특히 양성 반응의 강도가 1 : 2에서 1 : 4인 환자가 있을 경우, 가족들 중 항체 반응 음성인 다른 기증자가 없다면 혈장 교환술을 통해 적극적으로 항체 음성 전환 치료를 시도해야 할 것으로 생각된다.

과거뿐 아니라 현재에도 신장 이식과 관련한 혈장 교환술은, 이식 이후 발생한 초점성 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis)가 재발했을 때 또는 급성거부증(acute rejection) 발생 시 이를 치료하는 방법으로 주로 사용되어 왔고 주로 이에 대한 연구가 이루어져 왔으나, 이식 전의 혈장 교환술을 좀더 광범위하게 시도하고 이에 대한 연구와 추적 관찰을 하고 자료를 수집할 필요가 있다.

또한, 혈장 교환술의 효과를 높이기 위하여 감마 글로블린을 면역억제제와 함께 투여하는 방법이 추천되고 있다. 특히, 고용량의 감마 글로블린을 혈장 교환술과 병행하면, 임신, 수혈, 과거 이식 실패 등의 위험인자 때문에 림프구 교차시험 항체 양성인 이식 후보의 면역 체계를 변화시켜 항체를 더욱 쉽게 음전시키는 것으로 보고되고 있다.¹¹⁻¹³⁾

11명 환자의 림프구 교차시험의 결과와 치료적 혈장 교환술의 횟수(평균 2.81회) 분석결과 모든 환자가 치료적 혈장 교환술을 통해 림프구 교차시험의 음성으로써의 전환에 성공했고, 신장 이식 후의 결과에 대해서 2006년 6월까지(최소 14개월에서 최장 5개월, 평균 43개월) 경과를 추적

했을 때 11명 환자 중 1명에서만 만성 이식 거부 반응이 발생하였다. 또한, 이식후당뇨병(posttransplantation diabetes mellitus, PTDM)이 11명 중 4명에서 발생하였는데, 2명의 환자에서는 면역억제제로서 스테로이드를 병용하기 때문에 발생할 수 있는 예측 가능한 합병증이었다. 이식 후 당뇨병에 대해서는 대부분의 연구결과가 단기간에 걸친 경과 추적이어서 그 자료가 부족한 실정이다. 최소한 10년의 경과 추적이 필요하며, 만일 이번 11명의 환자들에 대해서 좀 더 오랜 기간의 경과 추적을 하였다면 4명 이상의 이식후당뇨병의 합병증이 보였을 가능성도 있지만, 현재 추적 관찰되고 있는 환자는 모두 성공적인 당 조절 경과를 보이고 있다.

현재까지는 이식 후 당뇨병에 대한 위험 인자로는 이식 받는 환자의 나이, 가족력, 비만(BMI > 25), 스테로이드 치료, 일부 항고혈압제, C형 간염, 거대세포바이러스(CMV) 질환 등이 알려져 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서 거부반응 등의 이유로 과거 이식에 실패한 환자가 11명 중 3명(증례번호 1, 3, 10)이었다. 이들 3명 모두 투석을 받고 있는 상태였고, 치료적 혈장 교환술을 각각 4회, 1회, 1회를 받았으며, 이후 경과 추적 결과 2명은 이식 후 당뇨병이 발생하였으나, 이식 거부 반응은 모두에게서 일어나지 않았다.

일반적으로 신장 이식 실패를 한 경우의 30%가 면역 글로블린 등의 발생에 의한 재발성 초점성 분절 사구체경화증으로 알려져 있다. 이러한 경우 치료적 혈장교환술을 5회~11회 정도 시행하면, 단백뇨가 1 g 이하로 지속적으로 유지되고 이식한 신장의 생존이 보장된다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 이 같은 연구에서도 알 수 있듯이 치료적 혈장술은 면역 글로블린을 효과적으로 여과시켜 이식한 장기의 효과적인 생존을 돕는데 최선의 방법이다.

이식을 위한 신장 공여자의 수가 감소하고 있

고 수여자들의 대기 기간은 길어지고 있다. 이때 비교적 안전한 술식인 치료적 혈장 교환술은 과거 적합하지 않다고 판단되었던 공여자의 기준을 낮추어, 현재 부족한 공여자의 pool을 늘릴 수 있는 최선의 접근 방법이라고 볼 수 있겠다.

요 약

배경 : 치료적 혈장 교환술은, 여러 자가면역 질환을 치료하는 항체 정화 기술로서 그동안 시행되어 왔다. 신장 동종이식 전에 시행하는 혈장 교환술과 관련하여, HLA항체 양성인 신장 동종이식 수여자를 대상으로 치료적 혈장 교환술의 항체 음성 전환 효과를 평가해보았다.

방법 : 2002년 1월부터 2004년 4월까지 총 11명의 환자를 평가하였다. 모든 환자는 말기 신부전으로 진단 받은 상태였고, 혈장 교환술은 림프구 교차시험 양성 수여자에게 시행되었다. 8명의 환자에서 1회에서 3회까지의 혈장 교환술이 시행되었고, 3명의 환자에서 4회에서 7회까지의 혈장 교환술이 시행되었다(평균 2.81번). 교환 용액은 생리식염수와 4% 알부민을 사용하였다.

결과 : 11명의 환자는 혈장 교환술 후 림프구 교차시험이 음성으로 전화되어 신장이식을 받았다. 이들 11명의 환자 중, 1명이 만성 거부반응을 경험하였고, 10명의 수여자들은 정상 신기능을 유지하였다. 이들 10명의 수여자 중, 4명은 이식 후당뇨병으로 진단받았다. 3명의 수여자는 급성 또는 만성 이식 거부반응의 과거력이 있었으나, 이식 전 혈장 교환술 후 이식 경과는 성공적이었다. 모든 수여자들은 평균 43개월 동안 추적 조사하였다.

결론 : 림프구 교차시험 양성인 말기 신부전 환자에서, 이식 전 혈장 교환술은 림프구 교차시험을 음성으로 전환시킴으로써 적합한 공여자로서

의 신장이식을 가능하게 하였으며, 급성 또는 만성 이식 거부 반응도 현저히 감소시킬 수 있어 HLA항체 양성을 보이는 환자의 신장 공여자의 수를 확대할 수 있는 방법으로 간주되었다.

참고문헌

1. Weitz J, Koch M, Mehrabi A, Schemmer P, Zeier M, Beimler J, et al. Living-donor kidney transplantation: risks of the donor-benefits of the recipient. Clin Transplant 2006;20(17):13-6
2. Yildirim A. The importance of patient satisfaction and health-related quality of life after renal transplantation. Transplant Proc 2006;38: 2831-4
3. Kim SI, Huh KH, Kwon KW, Rha KH, Kang SW, Choi KH, et al. Kidney transplantation in Yonsei University from 1979-2003. Clin Transpl 2003; 183-92
4. Kwon KH, Moon JI, Chang HJ, Kim BS, Choi KH, Kang SW, et al. The result 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 Soc Transplant 2002;16:172-7
5. Bryan CF, McDonald SB, Luger AM, Shield CF, Winklhofer FT, Michael Borkon A, et al. Successful renal transplantation despite low levels of donor-specific HLA class I antibody without IVIg or plasmapheresis. Clin Transplant 2006;20:563-70
6. Schulzki T, Seidel K, Storch H, Karges H, Kiessig S, Schneider S, et al; SIPLA Study Group. A prospective multicentre study on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors (SIPLA). Vox Sang 2006;91:162-73
7. Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Manage-

- ment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:136-44, 153
8. Perel Y, Aladjidi N, Jeanne M. Management of acute phase of autoimmune haemolytic anemia. *Arch Pediatr* 2006;13:514-7
 9. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Bai CH. Clearance studies during subsequent sessions of double filtration plasmapheresis. *Artif Organs* 2006;30:111-4
 10. Jeannet M, Benzonana G, Arni I. Donor-specific B and T lymphocyte antibodies and kidney graft survival. *Transplantation* 1981;31:160-3
 11. Mahmoud K, Sobh M, El-Shenawy F, Mostafa A, Magd M, Hassan N, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on suppression of alloantibodies against HLA in highly sensitized transplant candidates. *Transplantation Proc* 2004;36:1850-2
 12. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, De-goey 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
 13. Ibernnon M, Gil-Vernet S, Carrera M, Seron D, Moreso F, Bestard O, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3743-5
 14. Torres-Romero LF, Santiago-Delpin EA, de Echegaray S, Solis DR, Rodriguez-Trinidadol AT, Gonzalez-Caraballo ZA, et al. HLA is not predictive of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2006;38:914-5
 15. Akioka K, Okamoto M, Wakabayashi Y, Nobori S, Ogino S, Ushigome H, et al. Long-term outcome of renal transplantation in focal glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2006;38:2819-22
 16. Ha JW, Kang JM, Yoo SB, Lee TS, Kim SJ. Does past-transplant diabetes mellitus (PTDM) really impair graft and patients' survival? *Transplantation* 2006;82:946
 17. Shariatmadar S, Noto TA. Therapeutic plasma exchange in recurrent focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. *J Clin Apher* 2002;17:78-83