

## 各種疾患에 있어서의 HLA頻度에 관한 研究

### A Study on the Frequency of HLA Antigens in Various Diseases

서울대학교 醫科大學 小兒科學教室

李 純 鎔 · 高 光 昱

서울대학교 醫科大學 內科學教室

崔 圭 完

#### 緒 論

Medawar(1946年)가 皮膚移植動物實驗에서 家兎의 白血球를 皮膚移植前에 注入함으로써 同種移植感受성이 생기는 것을 發表한 以來 Dausset(1958, b.)는 人體 白血球抗原을 發見하여 처음으로 Hu-1이라고 命名하였고 그後 van Rood(1963)에 依하여 이것은 HL-A抗原이라 불리게 되었다. 그後 HL-A抗原에 관한 研究가 活發해짐에 따라 HL-A系抗原의 命名은 各 研究室마다 다르게 使用하여 複雜하게 되었었는데 1967年 World Health Organization Nomenclature Committee가 創設된 以來 數次의 國際會議를 通하여 修正統一하여 現在는 HLA 抗原으로 불리고 있다(Kissmeyer-Nielsen等, 1968; Bull. Wld. Hlth. Org., 1968; Allen等, 1970; Hare等, 1972; Ceppellini等, 1967; Dausset等, 1965; Hare等, 1970).

最近에 遺傳的 素因을 가진 것으로 생각되는 疾患들에서 HLA抗原分布를 調査한 研究文獻들이 多數 發表되었는데 慢性絲球體腎炎(Patel等, 1969; Preliminary Communications, 1969), 糖尿病(Singal 및 Blajchman, 1973), 脊椎炎과 關聯성이 있는 疾患群(Schlosstein等, 1973; McCluskey等, 1974; Metzgar等, 1975; Morris等 1974, a; Aho等, 1974; Rachelefsky等, 1974; Mc Devitt 및 Bodmer, 1972; Brewerton等, 1973; Cohen等, 1976; Arnett等, 1976; Morris等, 1974, b.), 腸管系異常疾患群(Gebhard等, 1973) 및 全身性紅斑狼瘡(Grumet等, 1971) 등과 HLA 抗原分布의 相關關係가 究明되었다.

또 惡性腫瘍과 HLA 抗原分布에 관한 研究도 活發한데 白血病(Walford等, 1970; Thorsby等, 1969), 호지킨氏病(Forbes 및 Morris, 1970; Zervas等, 1970; Amiel, 1967; Falk 및 Osoba, 1971; Morris 및 Forbes, 1971, a.) 淋巴瘤腫(Morris 및 Forbes, 1971, b.; Takasugi等,

1973) 등에 관한 研究文獻들이 發表되었고 우리나라에서는 胃癌과 HLA抗原分布의 相關關係에 對한 研究가 처음으로 朴 및 金(1974)에 依해 發表되었다.

HLA抗原分布가 서로 다른 種族間에 顯著한 差異가 있음이 各國民族의 HLA抗原分布研究에서 밝히지고 있으므로(Kim等, 1976; Albert等, 1971; Ting等, 1971; Bodmer 및 Bodmer, 1970; Yokoyama 및 Yokoyama, 1973; Svejgaard等, 1970; 李元魯, 1972; Dosssetor等, 1973; 朴 및 金, 1974; Hong 및 Kim, 1974) 이러한 HLA 抗原分布研究는 種族 및 人種研究에도 큰 役割을 할 것이 豫想되고 있다.

以上과 같이 外國에서는 HLA抗原에 관한 研究가 눈부시게 活發히 進行되고 있는데 비해 우리나라에서는 現在까지 그 研究實績이 많지 않아 몇편에 不過한 實情이다. 이에 著者는 韓國에서 比較의 흔히 볼 수 있는 疾患들 가운데 胃癌, 肝癌 및 肺結核患者들에 對한 HLA 抗原과의 相關關係를 追求하였다.

#### 實驗材料 및 方法

##### A. 研究對象

本研究의 對象으로는 正常健康人 85名, 胃癌患者 28名, 肝癌患者 24名 및 肺結核患者 32名等 모두 169名으로 하였다. 正常健康人 85名은 無作爲로 選出한 醫大學生 14名, 病院職員 19名, 供血者 16名 및 身體檢査被檢者 36名等으로 構成하였다. 이들은 男女別로 보면 男子가 59名 女子가 26名이었다. 이들 가운데 四才 이내의 親戚 혹은 外戚關係에 있는 者는 한사람도 없었다.

本研究의 對象이 되었던 모든 患者는 서울대학교 醫科大學 附屬病院의 內科外來에 通院하거나 內科病室에 入院하였던 患者들 가운데서 다음의 基準에 該當하는 患者들만을 選擇하였다. 胃癌患者는 X線檢査所見 및 內視鏡檢査所見으로 診斷이 確定된 者를 選擇하였고 肝

\* 本 研究의 一部는 CMB grant 73-300-5에 의하여 이루어 졌음.

<1976年 7月 26日 接受>

癌患者는 肝走査 및  $\alpha$ -fetoprotein 혹은 針生檢法 등으로 診斷이 確定된 者를 選擇하였으며, 肺結核患者로는 中等度以上の 顯症活動性肺結核이 있거나 過去에 이룬 驗은 者인 患者들을 包含시켰다.

### B. 實驗材料

HLA抗原을 檢査하기 위하여는 被檢者의 末梢血液, HLA抗血清, Ficoll-Hypaque 密度差溶液, 補體溶液, Trypan blue 溶液 등이 必要하였다.

被檢血液은 heparin을 抗凝固劑로 使用하여 各被檢者들로부터 2~5ml씩 採血하였으며, 採血後 늦어도 5時間以內에 淋巴球를 分離하였다. HLA 標準抗血清은 獨逸 Behringwerke 會社에서 供給되는 T series (Terasaki 系) 抗血清으로서 HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-A9, HLA-A10, HLA-A11. 및 HLA-B12에 對한 抗血清과 陽性 및 陰性對照抗血清을 使用하였다.

Ficoll-Hypaque 密度差溶液은 Ficoll(M.W., 400,000; Sigma Chemical Co.) 9.556 gm과 蒸溜水 120.4ml에 50% Hypaque sodium (sodium diatrizoate; Winthrop Laboratory) 30ml을 混合하여 만든 比重 1.076~1.078의 溶液으로서 製造後부터 使用時까지 4°C에 保管하였다. 補體溶液은 家兔補體(Grand Island Biological Co.)와 新鮮한 人 AB血清을 同量 混合하여 使用하였다. Trypan blue 溶液(Grand Island Biological Co.)은 2%의 貯藏溶液은 1%로 稀釋하여 使用하되 매번 새로 稀釋하였다.

### C. 實驗方法

HLA抗原의 檢査는 被檢者의 淋巴球를 純粹하게 分離하여 이를 補體의 存在下에서 標準抗血清과 反應시켰을 때 細胞毒性(cytotoxicity)의 發現有無를 보는 方法으로 施行하였다. 이 方法은 原來 Terasaki와 McClelland (1964)가 考案한 것으로 그 後 多少 改良되었으며, 著者도 그 變法을 活用하였다(Dick 및 Crichton, 1972, b.).

HLA型을 檢査할 淋巴球는 末梢血液에 密度差沈澱法을 適用하여 거의 純粹한 狀態의 浮遊液으로 分離하였다. 卽 heparin化한 全血 2ml을 Ficoll-Hypaque 混合液 1ml위에 놓고, 이를 室溫에서 3,000 rpm으로 10分間 遠心沈澱시켰으므로 上層液과 密度差分離液 사이에 淋巴球層을 分離할 수 있었다. 이를 Pasteur pipette로 吸引하여 Hank 氏液(Grand Island Biological Co.)으로 2回 씻고, 그 안의 淋巴球數를 計算하여 最終濃度를 ml當 2~4×10<sup>6</sup> 個의 淋巴球가 되도록 稀釋하여 使用하였다.

檢査에 使用할 標準抗血清은 60個의 微細井(microw-

ell)을 가진 試驗板(Micro-test Tissue Culture Plate, Falcon Plastic #3034)에 미리 分注하였다가 使用하였다. 卽 蒸發을 防止하기 위하여 單針多回分配注射器(Hamilton syringe)로써 各井에 5 lambda의 mineral oil을 먼저 分注하고 1 lambda의 抗血清을 添加하여 冷凍器에 保管하였다가 使用하였다. 使用時에는 血清을 녹힌 후 淋巴球 浮遊液 1 lambda씩을 各井에 分注하여 室溫에 30分間 放置하였다가 補體混合液 5 lambda를 넣어 다시 60分間 室溫에 放置하고, Trypan blue 染色液 5 lambda를 追加하여 30分後에 觀察하였다. 結果判定은 轉倒顯微鏡(inverted microscope, Nikon)으로 100×擴大下에서 Trypan blue로 染色되는 卽 죽은 淋巴球의 數를 헤어서 내렸으며, 20%以上の 淋巴球가 죽은 境遇를 反應陽性으로 判讀 하였다. 陽性에서도 20~40%의 淋巴球가 죽은 境遇는 弱陽性, 40~80%의 淋巴球가 죽은 境遇는 陽性, 80~100%의 淋巴球가 죽은 境遇를 強陽性으로 分類하여 記錄하였다.

各群에 있어서 檢査된 各 抗原의 表現型頻度(phenotype frequency; PF)를 우선 計算하고 이를 利用하여 다음 公式에 의하여 HLA座의 遺傳子頻度(gene frequency; GF)를 算出하였다. 이 公式이 妥當하게 適用되기 위하여서는 本研究에서와 같이 被檢者들이 모두 가까운 親戚 혹은 外戚關係에 있지 않아야 한다.

$$GF = 1 - \sqrt{1 - PF}$$

### 檢査成績

本 研究의 對象이 되었던 全患者에 있어서 各群別로 본 全體의 人 HLA抗原檢出率은 第1表에 나타난 바와 같다. 한 個體에서 4가지의 抗原이 모두 檢出된 所謂 full-house typing이 된 例는 大體로 4내지 12%이고 約 20내지 40%의 被檢者에게서 3가지의 抗原이 檢出되었으며 HLA抗原이 전혀 檢出되지 않았던 例도 7내지 25%나 되었다. 한편 各群間에 있어서 HLA抗原의 檢出率은 相互間에 統計學的으로 差異를 찾아볼 수 없었다.

正常健康人 및 各種 患者群에 있어서 HLA系의 各抗原別 檢出頻度는 第2表에 나타난 바와 같으며 이를 根據로 하여 算出한 HLA 遺傳子의 頻度는 第3表에 나타난 바와 같다. 本研究에서 檢査한 正常健康人 85名에 대한 第1分離系(A sublocus)의 HLA抗原出現頻度를 보면 HLA-A1이 3.53%로서 가장 낮았고, 그 다음은 HLA-A11이 9.41%, HLA-A10이 16.47%, HLA-A9이 17.65%, HLA-A3가 25.88%의 順이고, HLA-A2가

**Table 1.** Detection rate of HLA antigens.

No. of antigens detected in one person	Normal (N=85)	Stomach cancer (N=28)	Liver cancer (N=24)	Pulmonary tuberculosis* (N=32)
4	10(11.8%)	3(10.7%)	1( 4.2%)	2( 6.3%)
3	32(37.7%)	8(28.6%)	8(33.3%)	7(21.9%)
2	19(22. 3%)	9(32.2%)	6(25.0%)	9(28.1%)
1	12(14. 1%)	6(21.4%)	5(20.8%)	6(18.7%)
0	12(14. 1%)	2( 7.1%)	4(16.7%)	8(25.0%)

\* It included only the patients with moderate advanced or far advanced pulmonary tuberculosis.

**Table 2.** Incidence of HLA antigens.

Sublocus	Antigens	Normal (N=85)	Stomach cancer (N=28)	Liver cancer (N=24)	Pulmonary tuberculosis* (N=32)
A (First)	HLA-A 1	3 ( 3.53%)	0	1( 4.17%)	1( 3.13%)
	A 2	40(47.06%)	11(39.29%)	11(45.83%)	13(40.63%)
	A 3	22(25.88%)	8(28.57%)	5(20.83%)	7(21.88%)
	A 9	15(17.65%)	4(14.29%)	5(20.83%)	6(18.75%)
	A10	14(16.47%)	10(35.71%)	6(25.00%)	8(25.00%)
	A11	8( 9.41%)	4(14.29%)	3(12.50%)	3( 9.38%)
B (Second)	HLA-B 5	19(22.35%)	11(39.29%)	4(16.67%)	7(21.88%)
	B 7	25(29.41%)	4(14.29%)	1( 4.17%)	3( 9.38%)
	B 8	11(12.94%)	6(21.43%)	5(20.83%)	2( 6.25%)
	B12	29(34.12%)	2( 7.14%)	4(16.67%)	3( 9.38%)

+ Statistically different from the normal at  $P < 0.05$

‡ Statistically different from the normal at  $P < 0.01$

\* It included only the patients with moderate advanced or far advanced pulmonary tuberculosis

**Table 3.** Frequency of HLA genes.

Sublocus	Genes	Normal (N=85)	Stomach cancer (N=28)	Liver cancer (N=24)	Pulmonary tuberculosis* (N=32)
A (First)	HLA-A 1	0.018	0	0.021	0.016
	A 2	0.272	0.221	0.264	0.229
	A 3	0.139	0.155	0.110	0.116
	A 9	0.092	0.074	0.110	0.099
	A10	0.086	0.198	0.134	0.134
	A11	0.048	0.074	0.065	0.095
	Total	0.655	0.722	0.704	0.689
B (Second)	HLA-B 5	0.119	0.221	0.087	0.116
	B 7	0.160	0.074	0.021	0.095
	B 8	0.067	0.114	0.110	0.032
	B12	0.188	0.036	0.087	0.095
	Total	0.534	0.445	0.305	0.338

\* It included only the patients with moderate advanced or far advanced pulmonary tuberculosis.

Table 4. Frequency of HLA phenotype in the first(A) sublocus.

HLA phenotype	Normal (N=85)	Stomach cancer (N=28)	Liver cancer (N=24)	Pulmonary tuberculosis* (N=32)
1	0	0	0	0
1.2	1( 1.2%)	0	1( 4.2%)	1( 3.1%)
1.3	1( 1.2%)	0	0	0
1.9	1( 1.2%)	0	0	0
1.10	0	0	0	0
1.11	0	0	0	0
2	17(20.0%)	4(14.3%)	3(12.5%)	4(16.7%)
2.3	10(11.8%)	2( 7.1%)	2( 8.3%)	2( 6.3%)
2.9	4( 4.7%)	1( 3.6%)	2( 8.3%)	2( 6.3%)
2.10	5( 5.9%)	3(10.7%)	3(12.5%)	4(16.7%)
2.11	3( 3.5%)	1( 3.6%)	0	0
3	5( 5.9%)	2( 7.1%)	2( 8.3%)	1( 3.1%)
3.9	2( 2.4%)	1( 3.6%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
3.10	3( 3.5%)	2( 7.1%)	0	2( 6.3%)
3.11	1( 1.2%)	1( 3.6%)	0	1( 3.1%)
9	4( 4.7%)	1( 3.6%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
9.10	3( 3.5%)	1( 3.6%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
9.11	1( 1.2%)	0	0	1( 3.1%)
10	2( 2.4%)	3(10.7%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
10.11	1( 1.2%)	1( 3.6%)	1( 4.2%)	0
11	2( 2.4%)	1( 3.6%)	2( 8.3%)	1( 3.1%)
Blank	19(22.3%)	4(14.3%)	4(16.7%)	8(25.0%)

\* It included only the patients with moderate advanced or far advanced pulmonary tuberculosis.

Table 5. Frequency of HLA phenotype in the second (B) sublocus.

HLA phenotype	Normal (N=85)	Stomach cancer (N=28)	Liver cancer (N=24)	Pulmonary tuberculosis* (N=32)
5	2( 2.4%)	6(21.4%)	1( 4.2%)	4(16.7%)
5.7	6( 7.1%)	1( 3.6%)	0	2( 6.3%)
5.8	3( 3.5%)	3(10.7%)	2( 8.3%)	0
5.12	8( 9.4%)	1( 3.6%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
7	6( 7.1%)	2( 7.1%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
7.8	4( 4.7%)	1( 3.6%)	0	0
7.12	9(10.6%)	0	0	0
8	2( 2.4%)	1( 3.6%)	2( 8.3%)	1( 3.1%)
8.12	2( 2.4%)	1( 3.6%)	1( 4.2%)	1( 3.1%)
12	10(11.8%)	0	2( 8.3%)	1( 3.1%)
Blank	33(38.8%)	12(42.9%)	14(58.3%)	21(65.6%)

\* It included only the patients with moderate advanced or far advanced pulmonary tuberculosis.

47.06%로서 가장 높았다. 한편 第2分離系(B sublocus) 의 HLA抗原 出現頻度를 보면 HLA-B8가12.9%로서 가장 낮았고, 그 다음은 HLA-B5가 22.35%, HLA-B7 이 29.41%등의 順이며 HLA-B12가 34.12%로서 가장

높았다.

胃癌患者群에 對한 檢査成績을 보면 第1分離系에서는 HLA-A10이 35.71%로서 正常보다 多少 많으며 ( $P < 0.05$ ), 第2分離系의 HLA-B12는 正常보다 훨씬 적었다 ( $P < 0.01$ ). 肝癌患者群에서는 HLA-B7의 出現頻도가 4.17%로서 正常 및 他疾患群에 比하여 顯著히 低下되어 있는 것밖에는 ( $P < 0.01$ ) 大體로 큰 差異가 없었다. 結核患者群에서는 第2分離系의 HLA-B7의 出現頻도가 9.38%로서 多少 低下되어있으며 ( $P < 0.05$ ), HLA-B12가 9.38%로서 健康對照群에 比하여 顯著히 떨어져 있었으나 ( $P < 0.01$ ) 第1分離系의 抗原등의 出現頻도는 正常 健康人과 거의 差異가 없었다.

第1 및 第2分離系에 있어서의 HLA遺傳子의 頻도를 보면 第3表에 나타난 바와 같이 第1分離系에 있어서는 總합이 大體로 70%이었으나 第2分離系에 있어서는 35~50%에 不過하였다. 다시 말하여 本研究에 使用된 HLA抗血清만으로는 第2分離系의 遺傳子頻도를 充分히 檢出하기가 매우 困難하였다.

各分離系에 있어서의 HLA抗原 表現型의 出現頻도는 第4表 및 第5表에 各各 表示된 바와 같다. 各群에 있어서 被檢例의 數가 적어서 어떤 特定한 表現型이 뚜렷이 더 많이 나타난 例는 찾아볼 수 없었으며 다만 第2分離系에 있어서는 전혀 HLA抗原을 檢出할 수 없었던 個體가 40내지 60% 程度로 나타났다.

### 考 按

HLA抗原에 關한 研究는 現代醫學에서 가장 脚光을 받아왔던 臟器移植 뿐만 아니라 아직도 現代醫學이 完全히 解決을 보지 못하고 있는 惡性腫瘍이나 또는 遺傳的 素因을 가지고 있는 諸疾患에서 그 研究에 큰 進展을 보이고 있으며 種族내지 人種의 起源에 關한 研究로서도 重要視되고 있다.

HLA抗原은 顆粒球나 淋巴球에서 뿐만 아니라 血小板에 存在함을 쉽게 證明할 수 있다. 뿐만 아니라 HLA抗原은 心臟, 肝, 肺, 腎臟, 脾臟 및 皮膚와 같이 系統的으로 調查研究되었던 모든 臟器에서도 마찬가지로 찾아낼 수 있었다. 그러므로 이런 抗原을 所謂 "組織抗原"이라고 함이 妥當하겠으나 白血球抗原(또는 HLA抗原)이라는 用語가 一般的으로 널리 쓰이고 있다. 왜냐하면 白血球는 血小板과 함께 우리가 손쉽게 얻을 수 있는 HLA抗原의 遍傳體이기 때문이다(Bodmer 等 1966; Jensen 및 Kissmeyer-Nielsen, 1969; Medawar, 1946; Stern等, 1974).

HLA 同種抗體를 含有하고 있는 類型決定用抗血清은 妊娠, 輸血, 皮膚移植, 및 白血球注入 등으로 免疫된 個體에서 얻을 수 있는데 現在는 주로 經產婦血清이 利用되고 있다(van Rood, 1969; Dausset, 1954; Jensen 및 Kissmeyer-Nielsen, 1969; Kissmeyer-Nielsen, 1969). 그 理由로는 첫째로 經產婦에서는 白血球同種抗體를 含有하고 있는 血清을 손쉽게 大量 얻을 수 있다. 過去에 妊娠한 經歷이 있는 女性의 10~40%는 이러한 白血球同種抗體를 保有하고 있기 때문이다. 둘째로 이런 抗體는 그 經產婦에게는 缺如되어 있으나 그의 男便은 保有하고 있는 抗原들에 對抗하여 生成되었기 때문에 限局된 特異性을 가지며 가끔씩 單一個의 抗體 所謂 單一特異性 抗體를 찾아낼 수 있는 利點이 있다. 셋째로는 過去 20~25年間 한번도 再妊娠하지 않았거나 輸血받은 적이 없는 經產婦에게서라도 良質의 抗體를 얻을 수 있었다. 이런 經產婦에서는 白血球同種抗體가 顯著한 力價의 變化없이 恒時 남아 있을 수 있으므로 白血球同種抗體를 含有한 血清을 供給받는 問題는 쉽게 解決되는 셈이다(van Rood, 1969). 實際로 經產婦에 對한 白血球同種抗體에 關한 研究結果를 보면 Dausset (1958, a)는 白血球凝集素의 被檢出率이 初產婦에서 0~8.3%이며 經產婦에서는 2~23%라고 하였으며 朴(1969)은 被檢出率을 6~20%라고 報告하였으나 李(1972)는 15~65%(平均 28.6%)로 報告하였다.

HLA類型決定에는 지금까지 여러 種類의 方法이 試圖되었으나 現在 가장 많이 利用되고 있는 方法은 白血球凝集反應, 淋巴球細胞毒性檢査法 및 血小板의 補體結合反應等이며 또한 大滴方法보다 주로 小滴方法이 利用되고 있다. 白血球凝集反應은 操作이 比較的 간단하고 銳敏도가 높아 全人口中 頻도가 높은 HLA抗原을 찾아내는 데에는 便利하나 몇개의 HLA抗原과 交叉反應하는 傾向이 短點이다. 그러나 淋巴球細胞毒性檢査法이나 補體結合反應은 대체로 交叉反應이 일어나는 일이 없어 單一抗原을 選擇의으로 檢出할 수 있으므로 頻도가 낮은 HLA抗原을 찾는 데 適合한 方法이며 白血球凝集反應보다 훨씬 좋은 方法으로 알려져 있고(van Rood, 1969) 本研究에 있어서도 淋巴球細胞毒性檢査法을 使用하였다(Dick 및 Crichton, 1972, b.; Kissmeyer-Nielsen, 1969; van Rood, 1969; Stern等, 1974).

最近에 活潑히 研究되고 있는 臟器移植分野에 있어서 組織適合性 決定系統的의 應用이 重要役割을 하고 있음은 周知의 事實이다. (van Rood, 1969; Kissmeyer-Nielsen等, 1968).

그러나 아직까지도 無緣故死後供給者(Unrelated post-

mortem donor)에 대한 臟器移植問題는 組織適合性決定系統(HLA抗原系統)의 適用단으로는 큰 效果를 보지 못하였고 MLC(Mixed Lymphocyte Culture)檢査法이 臟器移植을 爲한 抗原의 同一性을 確認하는데 더 重要한 役割을 하고 있다(Dick 및 Crichton, 1972, a).

HLA抗原의 分布와 人種 또는 種族間의 相關關係에 관한 研究가 活潑히 進行되자 東洋民族과 西洋民族, 또는 種族間에 HLA抗原分布에 뚜렷한 差異를 볼 수 있었다. Albert等(1971)은 코카시아인과 黑人種의 HLA抗原分布를 調査한 結果 白人種에서 볼 수 있는 HL-A1은 他人種에서는 別로 찾아볼 수 없다고 하여 “코카시아인(또는 유입인) 抗原”이라고 命名하였다(Ting 等, 1971; Bodmer 및 Bodmer, 1970; Yokoyama 및 Yokoyama, 1973). 此外에도 民族間의 HLA抗原分布에 관한 報告는 많다(Gorodetsky等, 1972; Hammond等, 1972; Ishibashi等, 1971; Rubinstein等, 1970; Albert等, 1970; Dosseter等 1973). 韓國民族의 HLA抗原分布에 關하여는 李(1972)가 처음으로 報告하였는데 그는 韓國民族에서 HL-A9, 13, 8 및 1이 證明되었다고 하였고 特히 HL-A9의 頻도가 가장 높다고 하였다. 그後에 韓國民族의 HLA抗原分布를 調査研究하였던 朴 및 金(1974), Hong 및 Kim(1974), Kim等(1976)은 HL-A2, 13, 12, 및 10의 順序로 頻도가 나타났다고 하였으며 다른 東洋人에 比하여 HL-A9의 頻도는 比較的 적은 편이며 代身 東洋人에는 거의 없다고 알려진 HL-A1이 17.4%나 나타났다고 하였다.

韓國人 正常群에 對한 本研究의 結果를 보면 HL-A2가 47.06%로 가장 높았고 HL-B12가 34.12%로 다음으로 높았으며 HLA-B7, HLA-A3, HLA-B5의 順으로 各各 29.41%, 25.88%, 22.35%였다. 그外에도 HLA-A9는 17.65%, HLA-A10은 16.47%, HLA-B8은 12.94%, HLA-A11은 9.41%, HLA-A1은 3.53%의 順으로 HLA-A1이 가장 낮았다. 韓國人 正常群에서 HLA抗原分布를 調査研究하였던 李(1972)는 HL-A9의 頻도가 가장 높다고 하였으나 本研究의 成績에서는 HL-A2의 頻도가 가장 높아 相異한 結果를 보였으나 朴 및 金(1974), Hong 및 Kim(1974), Kim等(1976)의 成績에서는 역시 HL-A2의 頻도가 가장 높아 本研究結果와 一致하고 있다.

그러나 “코카시아인(또는 유입인) 抗原”으로 알려지고 있는 HLA-A1의 頻도는 本研究에서 不過 3.53%로 나타나 朴 및 金(1974), Hong 및 Kim(1974), Kim等(1976)의 成績과는 相異하고, 多數의 다른 外國研究者들(Albert等, 1970; Albert等, 1971; Dosseter等, 1973;

Yokoyama 및 Yokoyama, 1973)의 成績과 비슷하였다. 또 에스키모人(Dosseter等, 1973)과 다른 東洋人(Albert等, 1970; Yokoyama 및 Yokoyama, 1973)에서 頻도가 높았던(各各 87.7%, 61%) HL-A9는 朴 및 金(1974), Hong 및 Kim(1974), Kim等(1976)에 依하면 韓國人에서는 18%로 낮았다고 하였는데 本研究의 成績에서도 17.65%로 낮은 頻도를 나타냈다.

HLA抗原分布와 遺傳의 素因을 가지고 있다고 생각되는 疾患 및 惡性腫瘍과의 相關關係를 調査한 研究는 많이 볼 수 있는데, HLA抗原은 바이러스性 또는 細菌性感染에 對한 人體의 抵抗力에 關聯되는 어떤 役割을 하고 있거나 惡性突然變異를 阻止하는 個體의 能力을 統括하는 機能에 어떤 役割을 한다고 생각되었다(Dausset, 1972). 이와같은 HLA抗原에 관한 研究에 앞서 赤血球의 抗原인 ABO血液型과 人體의 各種疾病과의 相關關係에 관한 研究를 多數 볼 수 있다(Buchanan 및 Higley, 1921; Aird等, 1953; Aird等, 1954; Clarke等, 1955; Sheppard, 1953; Clarke等, 1957; Barber 및 Dunsford, 1959; Wallace, 1954; 関等, 1975). 即 Buchanan 및 Higley (1921)가 ABO血液型과 消化性潰瘍을 包含한 몇가지 疾患에 相關關係가 있다고 發表한 以來 Aird等(1953)은 A型을 가진 人에서 胃癌의 發生頻도가 높다고 하였고 Clarke等(1955)은 十二指腸潰瘍이 血液型과 關係가 있다고 하였으며, 우리나라의 研究報告로서는 関等(1975)에 依하면 胃癌에서는 A血液型과 A遺傳子頻도가 對照群보다 현저히 높았고 十二指腸潰瘍에서는 O血液型과 O遺傳子頻도가 顯著히 增加되었다고 하였다.

白血球抗原도 赤血球抗原인 ABO血液型과 마찬가지로 여러가지 疾患에 따라 그 分布(또는 頻度)가 달라지는 것을 볼 수 있는데 慢性絲球體腎炎에서는 對照群인 正常人이나 다른 疾患에 比해 HL-A2陽性의 頻도가 높았다고 하였으며 家族歷調査研究에서도 HL-A2陽性의 頻도가 높다고 하였고(Preliminary Communications, 1969), 糖尿病에 관한 研究에서는 對照群과 인슐린非依存性 糖尿病患者에 比해 인슐린依存性 糖尿病患者에서 W15의 頻도가 훨씬 높게 나타났다고 하였다(Singal 等, 1973). 脊椎炎 關聯性疾患들 即 強直性 脊椎炎(Ankylosing spondylitis)(Schlosstein 等, 1973), 라이디氏 症候群(Reiter's syndrome)(McCluskey等, 1974) 乾癬(Psoriasis)(White等, 1972; Metzgar等, 1975), 예르시니아 關節炎(Yersinia arthritis)(Aho等, 1974), 幼年性 류마치스樣關節炎(Rachelefsky等, 1974; Commentaries, 1975), 및 大腸炎性 脊椎關節炎(Colitic spon-

dyloarthritis) (Morris等, 1974, b)等에서는 HL-A抗原, W27의 頻度가 높은 것으로 보아 上記疾患들은 서로 相關關係가 있다고 보고, 또 이것을 萬一 全般人口에 適用시킨다면 W27陽性人 4名中에서 1名이라는 놀라운 높은 頻도로 이런 疾病에 걸릴 危險性을 가진 것이라고 하였다(Cohen等, 1976). 反面에 成人型 血清陽性 류마치스樣 關節炎(Adult seropositive rheumatoid arthritis) (Brewerton等, 1973), 全身性 紅斑性狼瘡(Systemic lupus erythematosus) (McDevitt 및 Bodmer, 1972), 痛風(Brewerton等, 1973) 및 淋狀性 關節炎(Morris等, 1974, a)은 HL-A, W27과 無關係하므로 이런 疾病들에 對한 診斷 및 發生機轉을 研究하는데 도움이 될 것이라고 하였다(Arnett等, 1976). Gebhard等(1973)은 小腸疾患과 HLA抗原과의 相關關係를 研究하였는데 絨毛性萎縮을 同伴한 疱疹性 皮膚炎(Dermatitis herpetiformis)에서 HL-A8의 頻도가 正常人群보다 높다고 하였고(84%) 胃腸管疾患이 없는 患者에게는 不過 33%의 頻도에 되지 않는 것으로 보아 HL-A8은 주로 疱疹性 皮膚炎 中에서도 胃腸管異常을 가진 것에 關聯이 있다고 하였으며 글루텐感受性 腸異常(Gluten-sensitive enteropathy) 또는 실리악性 스프루(Celiac sprue)도 HL-A8의 頻도가 높는데 이 두 疾患 사이에는 密接한 關係가 있고 HL-A8은 주로 두 疾患의 胃腸管異常과 有關하다고 하였다. 그 外에도 全身性紅斑性狼瘡(Grumet等, 1971; Waters等, 1971)과 急性絲球體腎炎(Mickey等, 1970)에 關한 HLA抗原의 關聯성에 對한 報告도 發表되었다. 호지킨 氏病에 關해 Zervas等(1970), Morris 및 Forbes(1971, a)와 Falk 및 Osoba(1971)은 HL-A5의 頻도가 對照群보다 높다고 하였고 Forbes等(1970)도 역시 W5의 頻도가 높다고 하였으나 家族調查研究에서는 正常對照群과 差異가 없고 Haplotype의 어떤 異常頻도를 가지고 있지 않는 것으로 보아 이 疾病의 發生機轉에 遺傳性 혹은 바이러스性 要因이 關係할 것이라고 推定하였다. 白血病과 HLA抗原間의 相關關係를 調查研究한 論文도 多數 發表되었는데 Walford等(1970)은 10名의 急性 淋巴球性 白血病患者을 調查했더니 HL-A 2, 12가 顯著히 增加하고 HL-A1이 減少하는 것을 發見하였고 그 다음해에 16名의 急性 淋巴球性 白血病患者을 再調査研究한 結果 HL-A12가 增加하고 HL-A 1이 減少하는 것을 確認하였다(Walford等, 1971). 같은 해에 Thorsby等(1971)도 HL-A2, 12의 Haplotype의 增加를 볼 수 있었다고 하였다. 한편 Pegrum等(1970)은 HL-A3가 增加하고 HL-A2는 減少한다고 하였지만 이 研究에서는 研究對象에 急性淋巴球性 白血病뿐만 아니라 慢性 淋巴

球性 白血病과 淋巴肉腫과 같은 異質的인 疾患도 같이 包含되어 있었다. 또 以上の 報告와는 反對로 急性 淋巴球性 白血病에의 感受성에 關聯되는 HLA抗原의 Haplotype과 Phenotype 사이에 어떤 關聯性을 證明할 수 없었다는 報告도 많았다(Davey等, 1974; Lawler等, 1971; Batchelor等, 1971; Dick等, 1972, a; Jeannet 및 Magnin, 1971). Pegrum等(1971)은 2名의 急性 顆粒球性 白血病患者에서 芽細胞期(blastic stages)에서는 HLA抗原特異성이 나타나고 緩解期에는 HLA抗原特異성이 없어진다고 했으며 Seigler等(1971)은 淋巴球性 惡性疾患 1例에서 再發期間에는 HLA抗原이 消失되는 것을 觀察하였다고 하였다. Dick等(1972, b)도 淋巴球芽細胞의 組織培養에서 HLA抗原의 發現과 消失을 보았다고 하였다. 近來에 마이리시나 藥物에 依해 變形된 細胞에서 新抗原(Neoantigens)이 生成되는 것이 立證되고 있으며 Harris等(1971)은 實際로 human leukemia-associated antigen (LAA)을 抽出했으며 Viza等(1969)은 LAA에 對한 抗體가 HLA抗血清에 生길 수도 있으며 이로 因해 假陽性 細胞毒性檢査結果가 生길 수도 있음을 暗示하였다. 우리나라에서는 朴 및 金(1974)이 처음으로 胃癌患者 76例에 關한 HLA抗原分布를 調查研究했는데 正常對照群에 比해서 HL-A11, 12가 減少되었고 代身 HL-A5, 10이 顯著히 增加됨을 볼 수 있다고 하였다. 本 研究에서 胃癌患者群에 對한 檢査成績을 보면 HL-A10이 35.71%로서 正常보다 多少 많으며( $p < 0.05$ ), HL-A-B12는 正常보다 훨씬 적어( $p < 0.01$ ) 統計學的으로 意義가 있다고 하였으며 朴 및 金(1974)의 研究結果와 多少 一致한다고 하였다. 本 研究의 肝癌患者群에서는 HL-A-B7의 頻도가 4.17%로서 正常 및 他疾患群에 比하여 顯著히 低下되어 있었고( $p < 0.01$ ) 그外에는 大體로 큰 差異가 없었다. 結核患者群에서는 HL-A-B7의 頻도가 9.38%로서 多少 低下되어 있으며( $p < 0.05$ ), HL-A-B12가 9.38%로서 正常對照群에 比하여 顯著히 低下되어 있었으나( $p < 0.01$ ), 그外에는 別로 意義있는 差異를 볼 수 없었다. 本 研究에서 調查研究한 疾患中에서 肝癌 및 肺結核에 關한 HLA抗原頻도에 關하여는 아직까지도 國內外文獻에서 찾아 볼 수 없으므로 比較해 볼 수 없었다. 本 研究에 있어서 被檢例의 例數가 많지 않았으므로 追後 더 많은 例數를 調查研究함이 必要하다고 하였다.

## 結 論

韓國人에 있어서 HLA抗原의 分布와, HLA抗原과 韓國에 比較的 흔한 몇가지 疾患과의 關係를 究明하기

爲하여 正常健康人 85名과 胃癌患者 28名, 肝癌患者 24名 및 肺結核患者 32名에 對한 HLA 抗原의 頻度を 調査研究하였다. 檢査方法은 Ficoll-Hypaque混合液을 使用하는 密度差分離方法으로 末梢血液에서 淋巴球細胞를 分離하고 Terasaki氏의 微細淋巴球細胞毒性檢査法으로 HLA型을 定型하였으며 本研究에 使用한 標準 HLA抗血清은 獨逸 Beringwerke會社에서 供給되는 T series(Terasaki系)의 抗血清으로서 HLA-A1, 2, 3, 9, 10, 11 및 HLA-B5, 7, 8, 12에 對한 抗血清과 陽性 및 陰性 對照抗血清을 使用하였다.

觀察한 結果는 統計學的으로 綜合 分析하여 다음과 같이 要約할 수 있었다.

1. 正常健康人과 各疾患群에 있어서 HLA抗原의 檢出率은 相互間에 統計學的인 差異가 없었다.

2. 正常對照群에서 頻도가 높은 HLA抗原은 第一分離系列에서는 HLA-A2 및 A3의 順이었고 第二分離系列에서는 HLA-B12 및 B7의 順이었다.

3. 胃癌患者群에서 頻도가 높은 HLA抗原은 第一分離系列에서는 HLA-A2 및 A10의 順이었고 第二分離系列에서는 HLA-B5 및 B8의 順이었다. 正常對照群에 比하여 HLA-A 10의 頻도가 多少 增加하였고 HLA-B12의 頻도는 顯著히 減少하였다.

4. 肝癌患者群에서 頻도가 높은 HLA抗原은 第一分離系列에서는 HLA-A2 및 A10의 順이었고 第二分離系列에서는 HLA-B8 및 B12의 順이었다. 正常對照群과 比較해 보면 HLA-B7의 頻도가 顯著히 減少하였다.

5. 肺結核患者群에서 頻도가 높은 HLA抗原은 第一分離系列에서는 HLA-A2 및 A10의 順이었고 第二分離系列에서는 HLA-B5 및 B12의 順이었다. 正常對照群에 比하여 HLA-B7이 多少 減少하였고 HLA-B12는 顯著히 減少하였다.

—ABSTRACT—

**A Study on the Frequency of HLA Antigens in Various Diseases**

Soon Yong Lee, M.D., and Kwang Wook Ko, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine,  
Seoul National University, Seoul, Korea.*

**Kyoo Wan Choi, M.D.**

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
Seoul National University, Seoul, Korea.*

The purpose of this study is to investigate distribution of the HLA antigens among Korean population and to elucidate any correlation between the HLA antigens and various human diseases. The subjects for this study consisted of 85 normal healthy persons, 28 patients with stomach cancer, 24 with liver cancer, and 32 with pulmonary tuberculosis. The diagnosis of cancer was confirmed either by the radiological, endoscopic, serologic or histopathologic findings, and patients with pulmonary tuberculosis included only those who had moderate advanced or far advanced pulmonary tuberculosis. The detection of HLA antigens was carried out with the micortoxicity test devised by Terasaki, the lymphocytes being separated from peripheral blood by density-gradient centrifugation in the Ficoll-Hypaque solution. The standard HLA antiserum used in this study was the T-series antiserum provided by the Beringwerke company, West Germany. The antiserum included HLA-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, and HLA-B 5, 7, 8, 12. The positive and negative control sera were also used.

The observed data are summarized as follows:

1. The detection rate of the HLA antigens was essentially the same among normal healthy persons, and patients with stomach cancer, liver cancer, and pulmonary tuberculosis.

2. In the normal control group, HLA-A2 and A3 were most frequently detected in the first segregation series, and HLA-B 12 and B 7 in the second segregation series, respectively.

3. In the group of stomach cancer, the most frequent HLA antigens were HLA-A2 and A10 in the first segregation series, and HLA-B5 and B8 in the second segregation series, respectively. As compared with normal control group, HLA-A10 was slightly increased and HLA-B12 were markedly reduced in frequency among the patients with stomach cancer.

4. In the group of the liver cancer, the most frequent HLA antigens were HLA-A2 and A10 in the first segregation series, and HLA-B8 and B12 in the second segregation series. As compared with the normal control group, the HLA-B7 was markedly reduced in frequency in the patients with liver cancer.

5. In the patients with pulmonary tuberculosis, the



most frequent HLA antigens were HLA-A2 and A10 in the first segregation series, and HLA-B5 and B12 in the second segregation series. As compared with the normal control group, HLA-B7 was slightly reduced and HLA-B12 was markedly reduced in frequency in the patients with pulmonary tuberculosis.

### 參 考 文 獻

- 閔惠淑, 崔圭完, 吳仁赫, 朴用在, 申鉉正: 韓國人の胃癌 및 消化性潰瘍에 있어서의 ABO 血液型頻度에 관한 研究(抄錄) 대한내과학회잡지 18: 774, 1975.
- 朴愚澤, 金鎮福: 韓國人 胃癌患者에서 HL-A抗原分布에 관한 研究. 서울의대잡지 15: 270, 1974.
- 朴喜玉: 韓國婦人の 抗白血球抗體에 관한 研究, 大韓產婦人科學會雜誌 12(6): 237, 1969.
- 李元魯: 韓國人 白血球型에 관한 研究 I. 대한내과학회잡지 15: 85, 1972.
- Aho, K., Ahvonen, P., and Lassus, A.: *HL-A 27 in reactive arthritis. A study of Yersinia arthritis and Reiter's disease. Arthritis Rheum. 17: 521, 1974*
- Aird, I., Bentall, H. H., and Robert, J. A. F.: *A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. Brit. Med. J. 1: 799, 1953*
- Aird, I., Bentall, H. H., Mehigan, J. A., and Roberts, J. A. F.: *Blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. Brit. Med. J. 2: 315, 1954*
- Albert, E. D., Mickey, M.R., and McNicholas, A.C.: *Seven new HL-A specificities and their distribution in three races. Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen, p. 221, 1970*
- Albert, E.D., Mickey, M.R., and Terasaki, P. I.: *Genetics of four new HL-A specificities in the Caucasian and Negro population. Transplantation Proceedings, 3: 95, 1971*
- Allen, F., Amos, D. B., Batchelor, R., Bodmer, W., Ceppellini, R., Dausset, J., Engelfreit, C., Jeannet, M., Kissmeyer-Nielsen, F., Morris, P., Payne, R., Terasaki, P., van Rood, J., Walford, R., Zmijewski, C., Albert, E., Mattiuz, P., Mickey, M., and Pizsa, A.: *Joint report of Fourth International Histocompatibility Workshop. Histocompatibility Testing. 1970. Munksgaard, Copenhagen, p. 19, 1970.*
- Amiel, J.L.: *Study of leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease, in Histocompatibility Testing (edited by E. S. Curtoni, P.L., Mattiuz, and M.R. Tosi). p. 79 Copenhagen, 1967.*
- Arnett, F. C., McClusky, O. E., Schacter, B. Z., and Lordon, R.E.: *Incomplete Reiter's syndrome; Discriminating features and HL-A W 27 in diagnosis. Ann. Int. Med. 84: 8, 1976.*
- Batchelor, J. R., Edwards, J. H., and Stuart, J.: *Histocompatibility and acute lymphoblastic leukemia. Lancet 1: 699, 1971.*
- Barber, M., and Dunsford, I.: *Excess blood group substance A in serum of patient dying with carcinoma of the stomach. Brit. Med. J. 1: 607, 1959.*
- Bodmer, J., Bodmer, W.F., Payne, R., Terasaki, P. I. and Vredevoe, D.: *Leucocyte antigens in man; a comparison of lymphocytotoxic and agglutination assays for their detection. Nature 210: 28, 1966.*
- Bodmer, J. G., and Bodmer, W. F.: *Studies on African pygmies. IV. A comparative study of the HL-A polymorphism in the Babinga pygmies and other African and Caucasian populations. Amer. J. Hum. Genet. 22: 396, 1970.*
- Brewerton, D. A., Nicolls, A., and Lassus, A.: *Reiter's disease and HL-A 27. Lancet 2: 996, 1973.*
- Buchanan, J.A., and Higley, B.T.: *Relationship of blood groups to disease. Brit. J. Exp. Path. 2: 217, 1921.*
- Bulletin World Health Organization: *Nomenclature for factors of the HL-A system. 39: 483 1968.*
- Ceppellini, R., Curtoni, E.S., Mattiuz, P. L., Miggiano, V., Scudeller, G., and Serra, A.: *Genetics of leucocyte antigens; A family study of segregation and linkage. In Histocompatibility Testing p. 119, edited by E.S. Curtoni, P.L., Mattiuz, and R.M., Tosi. Copenhagen, Munksgaard. 1967.*
- Clarke, C. A., Cowan, W.K., Howel Evans, A.W. H., Mc Connel, R. B., Woodrow, J. C., and Sheppard, P. M.: *The relationships of the, ABO blood groups to duodenal and gastric ulceration. Brit. Med. J. 2: 643, 1955.*
- Clarke, C.A., McConnel, R. B., and Sheppard, P. M.: *ABO blood groups and duodenal ulcer. Brit. Med. J. 1: 758, 1957.*

- Cohen, L.M., Mittal, K.K., Schmid, F. R., Rogers, L. F. and Cohen K. L.: *Increased risk for spondylitis stigmata in apparently healthy HL-A W27 men. Ann. Int. Med.* 84 : 1, 1976.
- Commentaries: *Histocompatibility locus antigen W27 and the rheumatic disease. Pediatrics* 56 : 498, 1975.
- Dausset, J.: *Leukoagglutinins, IV Leukoagglutinins and blood transfusion. Vox Sang.* 4 : 190, 1954.
- Dausset, J.; *Isoleukoantibodies. Vox Sang.* 13 : 40, 1958, a.
- Dausset, J.; *Isoleukoantibodies. Acta Hematol.* 20 : 156, 1958, b.
- Dausset, J.: *Tissue alloantigens in humans: Identification of a complex system(Hu-1): in Histocompatibility Testing. Munksgaard, Copenhagen, 1965, p. 51.*
- Dausset, J.: *Correlation between histocompatibility antigens and susceptibility to illness. Progress in clinical Immunology, Grune & Stratton, Vol. 1, p. 183, 1972.*
- Davey, F. R., Henry, J.B., and Gottlieb, A. J.; *HL-A antigens and acute lymphocytic leukemia. Amer. J. Clin. Path.* 61 : 662, 1974.
- Dick, F.R., Fortuny, I., Athanasios, T., Grealley, J., Wood, N., and Yunis, E.J.: *HL-A and lymphoid tumors. Cancer Research* 32 : 2608, 1972, a.
- Dick, H. M., Steel, C. M., and Crichton, W. B.: *HL-A typing of cultured peripheral lymphoblastoid cells. Tissue Antigens* 2 : 85, 1972, b.
- Dick, H.M., and Crichton, W. B.; *Mixed lymphocyte culture. Chap. 11. Other tests for histocompatibility, in Tissue Typing Techniques, Churchill Livingstone, 1972, a. p. 123.*
- Dick, H. M., and Crichton, W.B.; *Chap. 3, Lymphocytotoxicity, in Tissue Typing Techniques. Churchill Livingstone, 1972, b. p. 29.*
- Dossetor, J. B., McConnachie, P. R., Stiller, C. R., Alton, J. D. M., Oslon, L., and Howson, W.T.: *The major histocompatibility complex in Eskimos. Transplantation proceedings* 5 : 209, 1973.
- Forbes, J. F. and Morris, P. J.: *Leucocyte antigens in Hodgkin's disease. Lancet* 2 : 849, 1970.
- Falk, J., and Osoba, D.: *HL-A antigens and survival in Hodgkin's disease. Lancet* 2 : 1118, 1971.
- Gebhard, R.L., Katz, S. I., Marks, J., Shuster, S., Trapani, R. J., Rogentine, G. N., and Strober, W.: *HL-A antigen type and small intestinal diseases in Dermatitis herpetiformis, 2 : 760, 1973.*
- Gorodezsky, C., Escobar-Gutierrez, A., and Salazar-Mallen, M.: *Distribution of some of the HL-A system lymphocyte antigens in Mexicans. II. Mestizo and Mexican Indian population. Vox Sang.* 23 : 439, 1972.
- Grumet, F.C., Coukell, A., Bodmer, J. G., Bodmer, W. F., and McDevitt, H.O.: *Histocompatibility(HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med.* 285 : 193, 1971.
- Hammond, M. C., Appadoo, D., and Brain, P.: *HL-A antigens antibodies in South African Bantu. Transplantation, 14 : 159, 1972.*
- Hare, D. B., Harris, C. E., Kayhoc, D. E., Ray, Jr., J. G., and Scott, R. G.: *Catalogue of tissue typing antisera, 1970, NIH, Bethesda, Maryland.*
- Hare, D. B., Harris, C. E., Kayhoe, D. E., Ray, Jr., J. G., and Scott, R.G.: *Catalogue of tissue typing antisera, 1972-1973, NIH, Bethesda, Maryland.*
- Harris, R., and Viza, D.: *HL-A leukemia, and Leukemia associated antigens, Lancet* 1 : 1134, 1971.
- Hong, J.H., and Kim, J.P.: *Distribution of the HL-A antigens in Korean population. Seoul J. Medicine* 15 : 27, 1974.
- Ishibashi, Y., Matsukuma, Y., Tsuji, K., et al: *National survey of incidence of the HL-A antigens in Japanese. (in Japan). Transplantation J.* 6 : 86, 1971.
- Jeannet, M., and Magnin, C.: *HL-A antigens in malignant diseases. Transplant. Proc.* 3 : 1301, 1971.
- Jensen, K. G., and Kissmeyer-Nielsen, F.: *Immunology of leucocytes, in Progress in clinical pathology, Vol. II. (c) 1969, Grune & Stratton, Inc., New York, p. 126.*
- Kim, J.P., Hong, J.H., and Park, Y.K.: *Distribution of HL-A antigens in Korean population, Hawaii Med. J.* 5 : 83, 1976.
- Kissmeyer-Nielsen, F., Svejgaard, A., and Hauge, M.: *Genetics of the human HL-A transplantation system. Nature* 219 : 1115, 1968.
- Kissmeyer-Nielsen, F.: *Methods used in platelets and leucocyte immunology, in Progress in clinical path-*

- ology. Vol. II. (c), Grune & Stratton, Inc., New York, p. 161.
- Lawler, S.D.: *The HL-A system in lymphoblastic leukemia. Brit. J. Haematol.* 21 : 595, 1971.
- McCluskey, O.E., Lordon, R.E., and Arnett, F.C.: *HL-A 27 in Reiter's syndrome and psoriatic arthritis. J. Rheum.* 1 : 263, 1974.
- McDevitt, H.O., and Bodmer, W.F.: *Histocompatibility antigens, immune responsiveness and susceptibility to diseases. Am. J. Med.* 52 : 1, 1972.
- Medawar, P.B.: *Immunity to homologous grafted skin; II. The relationship between antigens of blood and skin. Brit. J. Exp. Path.* 27 : 15, 1946.
- Metzgar, A. L., Morris, R.I., and Bluestone, R.: *HL-A 27 in psoriatic arthropathy. Arthritis Rheum.* 18 : 111, 1975.
- Mickey, M.R., Kreisler, M., and Terasaki, P.I.: *Leukocyte antigens and diseases, In Histocompatibility Testing, 1970, Terasaki, P.I., Ed. Copenhagen, 1970. p. 237.*
- Morris, P.J., and Forbes, J. F.: *HL-A antigens and Hodgkin's disease. Transplant. Proc.* 3 : 1275, 1971. a.
- Morris, P.J., and Forbes, J.F.: *HL-A in follicular lymphoma, reticulum cell sarcoma, lymphosarcoma and infectious mononucleosis. Transplant, Proc.* 3 : 1315, 1971, b.
- Morris, R., Metzgar, A. L., Bluestone, R., and Terasaki, P.I.: *HL-A W 27—a clue to the diagnosis and pathogenesis of Reiter's syndrome. N. Engl. J. Med.* 290 : 551, 1974, a.
- Morris, R., Metzgar, A.L., Bluestone, R., and Terasaki, P.I.: *HL-A W 27—a useful discriminator in the arthropathies of inflammatory bowel diseases. N. Engl. J. Med.* 290 : 1117, 1974, b.
- Patel, R., Mickey, M.R., and Terasaki, P.I.: *Leucocyte antigens and disease: Association of HL-A 2 and chronic glomerulonephritis. Brit. Med. J.* 2 : 42, 1969.
- Pegrum, G.D.: *HL-A antigens on leukemic cells, Brit. J. Haematol.* 19 : 493, 1970.
- Pegrum, G.D., Balfour, I.G., and Evans, C.A.: *HL-A typing of "leukemic" cells. Lancet* 1 : 852, 1971.
- Preliminary communications: *Leucocyte antigens and disease; 1. Association of HL-A 2 and chronic glomerulonephritis. Brit. Med. J.* 2 : 424, 1969.
- Rachelefsky, G.S., Terasaki, P.I., Katz, R., and Stiehm, E.R.: *Increased prevalence of W 27 in juvenile rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med.* 290 : 892, 1974.
- Rubinstein, P., Costa, R., van Lecuwen, A., et al: *The leukocyte antigens of Mapuche Indians. Histocompatibility Testing, 1970, Munksgaard, Copenhagen, p. 251, 1970.*
- Schlosstein, L.T., Terasaki, P.I., Bluestone, R., and Pearson, C.M.: *High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. N. Engl. J. Med.* 288 : 701, 1973.
- Scigler, H.F., Kremer, W.B., and Metzgar, R.S.: *HL-A antigenic loss in malignant transformation. J. Natnl. Cancer Inst.* 46 : 577, 1971.
- Sheppard, P.M.: *Cancer of the stomach and the ABO blood groups. Brit. Med. J.* 1 : 1220, 1953.
- Singal, D.P., and Blajchman, M.A.: *Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with Diabetes Mellitus. Diabetes* 22 : 429, 1973.
- Stern, K., Lee, C., and Davidsohn, I.: *Immunohematology of leukocytes and Immunohematology of platelets. In Chap. 5. Blood groups and their application. In Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. (Davidsohn and Henry), 15th ed., Saunders, 1974, p. 409.*
- Svejgaard, A., Thorsby, E., and Hauge, M.: *Genetics of the HL-A system. A population and family study. Vox Sang.* 18 : 97, 1970.
- Takasugi, M., Terasaki, P.I., Henderson, B., Mickey, M. R., Menck, H., and Thompson, R.W.: *HL-A antigens in solid tumors. Cancer Research,* 33 : 648, 1973.
- Ting, A., Wee, G.G., and Simmons Morris, P.J.: *The distribution of HL-A leukocyte antigens in Singapore Chinese, Malays and Indians. Tissue Antigens,* 1 : 258, 1971.
- Thorsby, E., Bratlic, A., and Lie, S.O.: *HL-A genotypes of children with acute leukemia. Scand. J. Hemat.* 6 : 409, 1969.
- Thorsby, E., and Lie, S.O.: *Relationship between the HL-A system and susceptibility to disease. Transplant.*

- Proc.* 3 : 1305, 1971.
- Van Rood, J.J., and van Leeuwen, A.: *Leucocyte grouping, a method and its application.* *J. Clin. Invest.* 42 : 1382, 1963.
- Van Rood, J.J.: *Tissue typing and organ transplantation.* *Lancet* 1 : 1142, 1969.
- Viza, D.C., Bernard-Degani, O., Bernard, C., and Harris, R.: *Leukemia antigens.* *Lancet* 2 : 293, 1969.
- Walford, R.L., Finkelstein, S., Neerhout, R., Konrad, Pat., and Shanbrom, E.: *Acute childhood leukemia in relation to the HL-A human transplantation genes.* *Nature* 1970, 22 : 461.
- Walford, R.L., Zelles, E., and Combs, L.: *HL-A specificities in acute and chronic lymphatic leukemia.* *Transplant. Proc.* 3 : 1297, 1971.
- Wallace, J.: *ABO blood groups and carcinoma of the Stomach.* *Brit. Med. J.* 2 : 534, 1954.
- Waters, H., Knorad, P., and Walford, R.L.: *The distribution of HL-A histocompatibility factors and genes in patients with S.L.E.* *Tissue Antigens* 1 : 68, 1971.
- White, S.H., Newcomes, V.D., Mickey, M.R., and Terasaki, P.I.: *Disturbance of HL-A antigen frequency in Psoriasis.* *New Engl. J. Med.* 287 : 740, 1972.
- WHO-IUIS: *Terminology committee nomenclature for factors of the HLA system, Transplantation Proceeding*, 8 : 109, 1976.
- Yokoyama, W., and Yokoyama, M.: *Incidence of HL-A antigens in the Japanese population of Hawaii.* *Japan J. Exp. Med.* 43 : 81, 1973.
- Zervas, J.D., Delamore, I.W., and Israels, M.C.G.: *Leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease.* *Lancet.* 2 : 634, 1970.