

Human Leukocyte Antigen 항체특이성 동정을 위한 웹기반 프로그램 개발

차충환¹ · 오흥범¹ · 김명희¹ · 채정민² · 정순영²

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과¹, 고려대학교 컴퓨터교육학과²

Development of a Web-based Program for the Identification of Human Leukocyte Antigen Antibody Specificities

Choong-Hwan Cha, M.D.¹, Heung-Bum Oh, M.D.¹, Myeong Hee Kim, M.D.¹, Jeong-Min Chae, M.A.², and SoonYoung Jung, Ph.D.²

Department of Laboratory Medicine¹, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Department of Computer Science Education², College of Education, Korea University, Seoul, Korea

Background : Panel reactive antibody (PRA) test is used to determine whether a patient awaiting transplantation is previously sensitized. Tail analysis algorithm is widely used to identify antibody specificities, but it is very difficult to perform manually.

Methods : To develop a web-based program, PHP (5.1.2), Apache (2.0.55), and MySQL (5.0.22) were used. Tail analysis algorithm was applied to identify specificities, which analyzed statistically 2×2 tables representing reactivities to broad antigens, splits and cross reactive groups (CREG). Exploiting two CREG classifications of Rodey (R) and Takemoto (T), antibody specificities were identified by 3 methods (ABC, R-ABC, T-ABC) simultaneously. Performance of the system was evaluated using 159 samples that showed ≥ 6 PRA% by a lymphocytotoxicity assay.

Results : A web-based system that can identify HLA antibody specificities was implemented on www.koreanhla.com. Among 159 samples tested, antibody specificities were identified in 151 (95.0 %), but not in 8 samples with PRA >97%. Among the 151 samples, 110 showed broad or split specificities and 41 CREG specificities.

Conclusions : We developed a web-based computer program for the identification of HLA antibody specificities. Accessible to everyone on the internet, this program should be of help in sharing PRA results among laboratories. (*Korean J Lab Med* 2007;27:458-63)

Key Words : Panel reactive antibody (PRA), Tail analysis, Human leukocyte antigens (HLA), Antibody specificity

서 론

HLA 항체는 임신, 수혈, 장기이식 등으로 타인의 HLA 항원에 노출되어 생성된다[1, 2]. Panel reactive antibody (PRA)

검사는 그 집단의 HLA 항원빈도가 잘 반영되도록 구성된 림프구 패널(30-60명)에 대해 양성반응을 보인 세포의 백분율(PRA%)로 표시하며 동종면역의 정도를 반영한다[3, 4]. 높은 PRA를 보이는 환자의 경우는 장기 공여자에 대한 교차시험에서 양성반응을 보이는 경우가 많아 이식을 받기가 어려워 장기기식 대기 시간이 길어진다[1, 5, 6]. 따라서 PRA 결과를 토대로 수혜자 선정의 우선순위를 결정한다면 뇌사 신의 효율적 분배가 이루어질 수 있다. PRA 결과는 이식 후 성적과도 관련이 있는데 일반적으로 감각 정도가 심한 환자들에서 이식신 생존율이 감소하며[5, 7], 이식 직후 이식편의 기능부전이 증가하고 입원기간도 길어지는 것으로 알려져 있다[1, 7].

접 수 : 2007년 8월 18일 접수번호 : KJLM2065
수정본접수 : 2007년 11월 16일
게재승인일 : 2007년 11월 16일
교신저자 : 오 흥 범
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4505, Fax : 02-478-0884
E-mail : hboh@amc.seoul.kr

*본 연구는 아산생명과학연구소 연구비(2007-219) 지원으로 이루어졌음.

PRA%는 적합한 뇌사 공여자를 찾을 수 있는 확률에 대한 정보를 제공하지만 특정 공여자에 대한 적합성 여부를 예측할 수 있는 정보를 제공하지 못한다[8]. 뇌사자 교차시험은 대개 응급으로 이루어질 뿐만 아니라 세포 상태가 좋지 않아 판독에 어려움을 겪는 경우가 많다. 따라서 PRA 항체특이성 정보는 뇌사자 교차시험을 정확하게 판독하는데 많은 도움이 된다[4]. 또한 PRA%는 패널 세포의 조합 및 항체검출 방법의 민감도에 따라 변동할 수 있다[8]. 반면 항체특이성은 패널 세포의 조합이나 검출 방법에 따라 잘 변하지 않는다고 알려져 있다[8]. 따라서 PRA 결과를 임상에 적용할 때에는 PRA%와 아울러 항체특이성을 보고하는 것이 바람직하다[8].

PRA 검사는 전통적으로 보체의존성 세포독성법(complement-dependent cytotoxicity, CDC)을 많이 사용하고 있으며 검출 민감도를 높이기 위해 항인글로불린(anti-human globulin) 단계에서 검사가 이루어진다[4, 9]. CDC 검사를 위해서는 신선립프구 또는 냉동립프구를 이용해 트레이를 제조해야 하기 때문에[4] 소규모 검사실에서는 검사가 이루어지기 어렵다. 따라서 최근에는 HLA 항원을 세포 표면으로부터 추출해낸 후 이를 마이크로플레이트에 코팅하여 효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA)으로 항체 존재 유무와 특이성을 동정할 수 있는 방법이 소개되어 여러 병원에서 사용되고 있다[3]. 그러나 이러한 상업용 EIA 제품은 가격이 비싸고 해당 민족의 HLA 분포가 고려되지 않는 문제점이 있다[10]. 반면 트레이를 자가 제조하게 되면 해당 민족의 항원빈도를 고려하여 림프구 패널을 구성할 수 있어 PRA%가 곧 일반인과의 교차시험 양성률을 반영하는 장점이 있다.

PRA 항체특이성 분석방법으로 tail analysis 알고리즘이 널리 사용된다[11-13]. Tail analysis 알고리즘은 개별항원 혹은 광항원(broad specificity) 혹은 교차반응군(cross reactive group, CREG)에 대해 2×2 분할표를 만들어 가장 높은 카이제곱 값을 선택한 후 해당 항원을 제외한 나머지 웰에서 통계적 유의성이 있을 때까지 동일한 과정을 반복하는 것이다. 이러한 과정을 수 기법으로 하기란 어려우며 특히 다양한 CREG 분류법을 적용하

Table 1. 2×2 contingency table

		Antigen "X" on cells		
		+	-	
Reactions of serum "Y"	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d=n

a=number of panel cells with antigen X that react with serum Y. b=number of panel cells lacking antigen X that react with serum Y (false positives). c=number of panels cells with antigen X with fail to react with serum Y (false negatives). d=number of panel cells that lack antigen X and fail to react with serum Y. a+b=the total number of positive reactions. c+d=the total number of negative reactions. a+c=the total number of cells carrying the antigen. b+d=the total number of cells lacking the antigen. a+b+c+d=n=total number of comparisons. The value of Chi-square can be computed according to the general formula: $\chi^2 = (ad-bc)^2 / n(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$.

려 한다면 거의 불가능한 일이라 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 tail analysis 알고리즘을 기반으로 컴퓨터 프로그램을 개발하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 프로그램 환경

웹기반 프로그램은 PHP (5.1.2), Apache (2.0.55), MySQL (5.0.22)을 이용해서 개발하였다. PHP (<http://www.php.net>)는 HTML 내장 스크립트 언어로써 동적으로 HTML 페이지를 만들 수 있게 하는 기능을 가지고 있으며 하나의 회사에서 만들어진 것이 아니라 공개형이므로 이를 이용하였다. Apache (<http://www.apache.org>)는 전 세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 HTTP 서버이며 PHP와 마찬가지로 공개형이므로 이를 이용하였으며, MySQL (MySQL Inc., CA, USA) 또한 공개형 데이터베이스이므로 이를 이용하였다. 이러한 전산자원들을 Intel (R) Pentium (R) 4 CPU 3.00 GHz가 탑재된 Debian기반 Linux Server (Ubuntu 6.0)에 설치하여 웹기반 프로그램이 이용자의 요청에 대해서 빠르게 응답할 수 있도록 하였다.

2. 항체특이성 분석 알고리즘

항체특이성을 동정하기 위하여 tail analysis 알고리즘을 사용하

Table 2. Broad specificities and splits for HLA-A, -B

HLA	Antigens included	HLA	Antigens included
A1	01	B16	16, 38, 39
A2	02	B38	38
A3	03	B39	39
A11	11	B40	40, 60, 61
A24	24	B60	60
A26	26	B61	61
A19	19, 29, 30, 31, 32, 33	B44	44
A29	29	B46	46
A30	30	B47	47
A31	31	B48	48
A32	32	B50	50
A33	33	B5	05, 51, 52
B7	07	B51	51
B8	08	B52	52
B13	13	B22	22, 54, 55, 56
B14	14	B54	54
B15	15, 62, 75	B55	55
B62	62	B56	56
B75	75	B17	17, 57, 58
B71	71	B57	57
B27	27	B58	58
B35	35	B59	59
B37	37	B67	67

었다. 간략히 설명하면, 개별항원 혹은 광항원 혹은 CREG에 대해 2×2 분할표를 만들고 카이제곱 값을 구한 후[11-13] (Table 1), 2×2 분할표에 대한 카이제곱 분석의 유의수준 0.05에 해당하는 카이제곱 값인 3.84를 기준으로 이보다 클 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 가장 높은 카이제곱 값을 보이는 항원 하나를 선택한 후 해당 항원을 가지고 있는 웰을 제외한 나머지 웰에서 동일한 과정을 카이제곱 값이 3.84 이하로 나올 때까지 반복하였다.

그리고 항체특이성 동정에 있어 CREG 종류에 따라 분석방법은 3가지로 구분하였다. ABC method는 HLA 개별항원과 광항원만을 포함하는 경우로 하였으며, R-ABC method와 T-ABC method는 ABC method에 각각 Rodey CREG와 Takemoto CREG를 추가한 경우로 하였다(Table 2-4)[8, 14].

3. 패널 제작

PRA 패널은 36웰이 하나의 세트가 되도록 하였다. HLA 고해상도정보를 알고 있는 직원 121명으로부터 채혈하여 림프구를 분리한 후 질소탱크에 세포를 얼려 보관하였다. 새로운 로트를 제작할 경우에는 한국인에서 흔한 HLA 항원이 가능한 모두 포함되도록 36명의 세포를 보관된 세포 중에서 골라 사용하였다. 또한 HLA 고해상도정보는 새로운 로트의 결과시트를 인터넷 상에서

Table 3. Rodey CREG classification

CREG	Antigens included
A1CREG	A1, 3, 11, 9, 24, 10, 26, 28, 68, 69, 19, 29, 30, 31, 32, 33
A2CREG	A2, 28, 68, 69, 09, 24, B17, 57, 58
B5CREG	B5, 51, 52, 35, 21, 50, 17, 57, 58, 15, 62, 75, 70, 71
B7CREG	B7, 8, 13, 27, 22, 54, 55, 56, 40, 60, 61, 67, 48
B8CREG	B8, 16, 38, 39, 59
B12CREG	B12, 44, 21, 50, 13, 40, 60, 61, 48
Bw4CREG	A9, 24, 32, B13, 27, 37, 38, 44, 5, 51, 52, 17, 57, 58, 59
Bw6CREG	B7, 8, 14, 35, 39, 46, 48, 50, 22, 54, 55, 56, 40, 60, 61, 15, 62, 75, 67, 70, 71

Abbreviation: CREG, cross reactive group.

Table 4. Takemoto CREG classification

CREG	Antigens included
A1CREG	A1, 3, 11, 19, 29, 30, 31
A10CREG	A10, 26, 32, 33
A2CREG	A2, 9, 24, 28, 68, 69, B17, 57, 58
B5CREG	B5, 51, 52, 35
B5C2	B5, 51, 52, 15, 62, 70, 71, 75, 17, 57, 58, 21, 50, 35
B7CREG	B7, 8, 13, 27, 47, 48, 22, 54, 55, 56, 40, 60, 61, 67
B8CREG	B8, 14, 16, 38, 39
B12CREG	B12, 44, 13, 37, 47, 21, 50, 40, 60, 61
Bw4CREG	A9, 24, 32, B13, 27, 37, 38, 12, 44, 47, 5, 51, 52, 17, 57, 58, 59
Bw6CREG	B7, 8, 14, 35, 39, 46, 48, 50, 22, 54, 55, 56, 60, 40, 61, 15, 62, 75, 67, 70, 71

Abbreviation: CREG, cross reactive group.

제작할 때 쉽게 불러올 수 있도록 시스템 데이터베이스에 저장하였다.

4. 성능평가

울산의대 서울아산병원에서 1998년 10월부터 2004년 6월까지 PRA 검사가 의뢰된 검체 중 CDC PRA 결과가 6% 이상인 159건을 대상으로 분석하였다.

결 과

1. 웹기반의 컴퓨터 항체 동정 프로그램 개발

항체특이성 동정 프로그램을 개발하여 인터넷 상에 구축하였다(www.koreanhla.com). 분석화면은 121명의 공여자들의 HLA 고해상도정보로 구성된 데이터베이스로부터 자료를 불러와서 로트 별로 새로 제작할 수 있도록 프로그램화 하였다(Fig. 1). 패널의 크기는 새로운 로트 제작시 다양하게 조정할 수 있도록 하였다. 분석화면에서 해당 트레이 웰 위치에 점수를 입력하고 분석단추를 누르면 ABC, R-ABC 및 T-ABC method 결과가 동시에 보여지도록 컴퓨터 출력화면을 구성하였다. 결과화면은 분석방법 별로 동정된 항체특이성의 목록을 나타내도록 하였다(Fig. 2). 동정된 각 항체특이성 별로 진양성(TP) 패널 수, 위음성(FN) 패널 수, 위양성(FP) 패널 수, 진음성(TN) 패널 수와 카이제곱 값을 보여주고, 해당 항원을 포함하는 패널의 총 개수(TP+FN) 중 진양성(TP) 패널 수 및 비율을 보여주도록 하였다(Fig. 2).

2. 성능평가 결과

연구 대상군 중 151건에서 항체가 동정되었다. 항체가 동정되지 않았던 8건은 PRA 97% 이상이었다. 항체특이성이 동정된 151

TRAY position	Result	CELL ID	HLA-A	HLA-B	HLA-C
1A	7A <input type="text"/>	T010464	24 31	54 58	01 03
1B	7B <input type="text"/>	T920222	02 03	61 27	02 08
1C	7C <input type="text"/>	T940589	02 30	14 38	07 08
1D	7D <input type="text"/>	T920072	02 26	27 54	01 03
5F	11F <input type="text"/>	T890604	02 26	35 54	03 14
6F	12F <input type="text"/>	T900043	24 33	52 58	03 12
6E	12E <input type="text"/>	T940367	26 33	44 55	01 14
6D	12D <input type="text"/>	T020672	01 24	62 67	03 14
6C	12C <input type="text"/>	T970147	02 33	46 58	01 03
6B	12B <input type="text"/>	T000359	24 24	62 35	03 03
6A	12A <input type="text"/>	T010093	02 24	61 59	01 03
ANALYSIS					

Fig. 1. The input screen of the computer program.

PRA : 18 / 36 (50.000%)

Method : T-ABC

1. B5CREG

- TP=13, FN=0, FP=5, TN=18, chi=20.348
- TP/(TP+FN) = 13/13 (100%)

2. B46

- TP=2, FN=1, FP=3, TN=17, chi=4.093
- TP/(TP+FN) = 2/3 (66%)

Fig. 2. The output screen of the computer program.

건의 PRA는 6-94%의 분포를 보였고 2건에서 90% 이상(92%, 94%)이었다. 개별항원에 대한 항체특이성 수준에서는 프로그램 분석결과와 수작업 결과가 모두 동일하였다. R-ABC 혹은 T-ABC 방법에서 CREG 특이성을 보인 경우는 151건 중 41건(27.2%)이었다.

고 찰

이식환자에서 초급성 거부반응의 원인으로 과거에는 ABO 항원에 대한 IgM형 항체가 문제시 되었으나 현재는 ABO 혈액형을 일치시키고 있기 때문에 HLA 항원에 대한 IgG형 항체가 문제시 된다[15]. 항체 존재 유무를 알아보기 위한 검사로는 교차시험과 PRA 검사가 있다. PRA 검사는 그 집단의 HLA 항원빈도가 잘 반영되도록 구성된 림프구패널에 대해 양성반응 여부를 조사하는 것으로 백분율(PRA%)로 보고된다[3, 4]. 높은 PRA% (high PRA)란 50%보다 높은 양성반응을 보이는 것으로[11], 이런 환자에서는 장기 공여자에 대한 교차시험에서 양성반응을 보이는 경우가 많아 이식 받을 가능성이 낮아진다[1, 5, 6]. 따라서 high PRA 환자에게는 교차시험 기회를 많이 주어 적합한 공여자를 찾을 기회를 좀더 주는 방침이 필요하다. PRA 결과는 이식 후 성적과도 관련이 있으며 일반적으로 감작 정도가 심한 환자들에서 이식된 생존율이 감소하거나[5, 7], 이식편의 기능부전이 증가한다고 알려져 있다[1, 7]. 이식 전 감작된 환자에서 그렇지 않은 환자들에 비해 이식 후에도 항체가 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있으며[16], 환자의 항체 역가는 시간에 따라 변화할 수 있으므로[15] peak PRA보다는 이식 직전 PRA와 PRA의 감소폭(Δ PRA)이 이식편 생존에 중요한 예측인자로 알려져 있다[17].

PRA 결과를 임상에 적용할 때에는 PRA%보다 항체특이성이 더 유용한 정보가 된다[8]. PRA 항체특이성 분석방법으로 tail analysis 알고리즘이 널리 사용된다[11-13]. Tail analysis 알고리즘은 특정 항원과 환자 혈청의 반응성에 대한 연관성을 통계적으로 알아보는 방법으로서 개별항원 혹은 광항원 혹은 CREG에 대해 각각 2×2 분할표를 만들어 각 항원 별로 카이제곱 값을 구하고 그 중 가장 높은 카이제곱 값을 선택한 후 해당 항원을 제외한 나머지 웰에서 통계적 유의성이 있을 때까지 동일한 과정을 받

복하는 것이다. 각 항원 별로 2×2 분할표를 만들기 때문에 자유도는 1이 되며 본 연구에서는 유의수준 0.05에 해당하는 카이제곱 값인 3.84보다 큰 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 개별항원에 대한 항체특이성 동정은 시간이 다소 소요되지만 수작업으로도 수행할 수 있는 반면 CREG 특이성 동정을 수작업으로 수행하기란 매우 어렵기 때문에 전산 프로그램의 도움을 받는 것이 필요하다. 본 연구에서도 개별항원에 대한 항체특이성에 대해서만 수작업과 프로그램 결과를 비교하였는데 모두 일치하는 것을 확인할 수 있었다.

HLA 항체는 개별항원 결정기(private determinant)에 대한 개별항원 특이성(private specificity)과 공통항원 결정기(public determinants)에 대한 교차반응 특이성으로 동정된다[1]. CREG 항체는 서로 다른 개별항원에 대해 교차반응을 일으키기 때문에 임신에 의해 감작된 경우라도 남편이 가지고 있는 HLA 항원 외의 다른 항원들에도 반응을 보일 수 있다[18]. PRA%가 높은 경우에는 CREG 특이성이 더 많이 동정되는 것으로 알려져 있다[8, 11, 19]. CREG는 HLA 항체의 교차반응 양상을 그룹화하여 Konoeda 등[18], Rodey 등[20], Duquesnoy 등[11]이 제시한 것이다. 그러나 혈청학적 반응양상을 그룹화한 것이므로 그 분류가 일정하지 않은 편이다. Takemoto 분류법은 아미노산 염기서열과 이들의 3차원적 구조 정보를 바탕으로 면역성이 강한 public epitope을 선정하고 이를 토대로 CREG를 분류한 것이다[21]. 따라서 CREG 항체특이성을 동정하려면 사용된 분류법을 명확히 해야 한다. 그러나 어떠한 방법을 사용하든지 수작업으로 CREG 항체특이성을 정확히 동정하기란 매우 어렵기 때문에 본 연구에서 제작한 프로그램은 CREG 항체특이성을 동정하는데 큰 도움이 될 것이다. 그런데 본 연구에서처럼 3가지 방법(ABC, Rodey-ABC, Takemoto-ABC)으로 결과를 얻은 경우에, CREG 항체특이성을 어떻게 보고해야 할지에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다. CREG 항체특이성 결과를 참고자료로 활용하는 방안과 CREG 항체특이성이 개별 항체특이성을 포함하는 경우 CREG 항체특이성 결과를 우선 보고하는 방안 등을 고려할 수 있을 것이다.

항체특이성 분석시 환자의 HLA 형별 검사 결과를 고려해야 하는데 이는 정상적으로 자신의 HLA 항원에 대해서는 항체를 만들지 않기 때문이다[13]. 또한 2가지 항체특이성에 대한 항원들이 1개의 웰에 모두 포함될 때에는 동정에 오류가 발생할 수 있다는 점을 고려해야 한다. 특히 강한 연쇄불균형(linkage disequilibrium)을 보이는 일배체형의 경우에는[22, 23] 패널의 크기가 작은 경우에는 일배체형 중 어느 항원에 대한 항체특이성인지를 정확히 알기가 어렵다. 이는 tail analysis 알고리즘에서 하나의 항체특이성이 결정되고 나면 해당 항원을 가지는 웰을 제외하고 다시 분석에 들어가기 때문이다. 따라서 36웰이 하나의 세트가 되는 경우에는 PRA 추적검사 시 림프구 패널의 조합을 달리하여 검사하는 것이 바람직하다. 이전 결과와 비교하여 항체특이성이 변화했다면 패널의 조합에 따른 차이였는지를 검토하는 것이 필요하다.

HLA 항체 동정율은 일반적으로 림프구 패널의 크기가 클수록 높아진다. 그러므로 정확한 HLA 항체의 동정을 위해서는 100개 이상의 림프구 패널을 사용해야 하는데[9], 선별용으로는 30-60개 정도를 많이 사용하므로 선별검사만으로는 항체의 특이성을 알 수 없는 경우도 있다[10]. PRA가 10% 미만인 경우와 90% 이상인 경우는 사용한 패널의 크기에 관계없이 동정이 어려운 경우가 많은데, 10% 미만일 때는 비특이적 위양성 반응일 가능성이 높으며[10], 90% 이상의 경우에는 음성 반응을 보이는 웰의 수가 너무 적기 때문이다[19]. 본 연구에서도 PRA 90% 이상인 10건 중 2건은 항체특이성을 동정할 수 있었지만 8건에서는 항체특이성이 동정되지 않았다.

결론적으로 본 연구를 통하여 PRA 검사결과를 해석할 수 있는 컴퓨터 프로그램을 웹기반으로 개발할 수 있었다. 본 프로그램은 인터넷 상에서 사용 가능하므로 검사실간의 PRA 판독 방법을 공유하는 기반을 제공할 수 있을 것이다.

요 약

배경 : Panel reactive antibody (PRA) 검사는 장기이식 대기 환자의 감작여부를 알아보는데 사용된다. PRA 항체특이성 분석방법으로 tail analysis 알고리즘이 널리 사용되나 그 과정을 수기법으로 하기란 매우 어려운 일이다.

방법 : 웹기반 프로그램을 개발하기 위해 PHP (5.1.2), Apache (2.0.55), MySQL (5.0.22)을 사용하였다. Tail analysis 알고리즘에 따라 광항원, 개별항원 및 CREG에 대한 2×2 분할표를 만들어 통계분석을 시행하였다. Rodey (R) 및 Takemoto (T) cross reactive group (CREG) 분류법을 적용하여 3가지 분석방법(ABC, R-ABC, T-ABC)을 동시에 수행하도록 설계하였다. 성능평가를 위해 PRA 결과가 6% 이상인 159건을 분석하였다.

결과 : PRA 항체동정 프로그램을 개발하여 인터넷(www.koreanhla.com)에 구축할 수 있었다. 분석을 시행한 159건 중 151건(95.0%)에서 항체특이성이 동정되었다. 항체특이성이 동정되지 않은 8건은 PRA 97% 이상이였다. 항체특이성이 동정된 151건 중 개별항원 특이성으로 나타난 경우가 110건(72.8%)이었고 CREG 특이성을 보인 경우는 41건(27.2%)이었다.

결론 : 본 연구를 통하여 PRA 검사결과를 해석할 수 있는 컴퓨터 프로그램을 웹기반으로 개발할 수 있었다. 인터넷 상에서 누구나 사용 가능하기 때문에 검사실간의 PRA 결과를 공유하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Keown PA. The highly sensitized patient: etiology, impact, and management. *Transplant Proc* 1987;19:74-8.

2. Braun WE. The alloimmunized patient: monitoring and therapeutics. *Am J Med Sci* 1997;313:279-82.
3. Kerman RH, Orosz CG, Lorber MI. Clinical relevance of anti-HLA antibodies pre and post transplant. *Am J Med Sci* 1997;313:275-8.
4. Fuller TC. Monitoring HLA alloimmunization. Analysis of HLA alloantibodies in the serum of prospective transplant recipients. *Clin Lab Med* 1991;11:551-70.
5. Opelz G. Kidney transplantation in sensitized patients. *Transplant Proc* 1987;19:3737-41.
6. Bradley BA and Gore SM. Council of Europe study of high sensitization in renal transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3742-3.
7. Barama A, Oza U, Panek R, Belitsky P, MacDonald AS, Lawen J, et al. Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants. *Clin Transplant* 2000;14:212-7.
8. Rodey GE, Revels K, Fuller TC. Epitope specificity of HLA class I alloantibodies: II. Stability of cross-reactive group antibody patterns over extended time periods. *Transplantation* 1997;63:885-93.
9. Fuller TC, Phelan D, Gebel HM, Rodey GE. Antigenic specificity of antibody reactive in the antiglobulin-augmented lymphocytotoxicity test. *Transplantation* 1982;34:24-9.
10. Kim DW, Yang YS, Kim SH, Oh HY. Analysis of HLA alloantibodies in chronic renal failure patients. *Korean J Clin Pathol* 1997;17:163-72. (김대원, 양윤선, 김선희, 오하영. 만성신부전증 환자의 HLA 동종항체 분석. *대한임상병리학회지* 1997;17:163-72.)
11. Duquesnoy RJ, White LT, Fierst JW, Vanek M, Banner BF, Iwaki Y, et al. Multiscreen serum analysis of highly sensitized renal dialysis patients for antibodies toward public and private class I HLA determinants. Implications for computer-predicted acceptable and unacceptable donor mismatches in kidney transplantation. *Transplantation* 1990;50:427-37.
12. Zmijewski CM. Overview of detection and identification of HLA antibodies. In: Phelan DL, Mickelson EM, et al., eds. *ASHI laboratory manual*. 3rd ed: American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 1996:1.D.1.1-14.
13. Zachary AA, Sholander JT, Delaney NL, Lucas DP. Evaluation of the humoral response in transplantation. In: Rose NR, Hamilton RG, et al., eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. 6th ed. Washington, DC: ASM Press, 2002:1153-63.
14. McKenna RM and Takemoto SK. Improving HLA matching for kidney transplantation by use of CREGs. *Lancet* 2000;355:1842-3.
15. Transplantation immunology. In: Abbas AK and Lichtman AH, eds. *Cellular and molecular immunology*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003:369-90.
16. Deka R, Panigrahi A, Aggarwal SK, Guleria S, Dash SC, Mehta SN, et al. Influence of pretransplant panel reactive antibodies on the

- posttransplant sensitization status. *Transplant Proc* 2002;34:3082-3.
17. Singh D, Kiberd BA, West KA, Kamal K, Balbontin F, Belitsky P, et al. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients. *Transplant Proc* 2003;35:2395-7.
 18. Konoeda Y, Terasaki PI, Wakisaka A, Park MS, Mickey MR. Public determinants of HLA indicated by pregnancy antibodies. *Transplantation* 1986;41:253-9.
 19. Rodey GE, Neylan JF, Whelchel JD, Revels KW, Bray RA. Epitope specificity of HLA class I alloantibodies. I. Frequency analysis of antibodies to private versus public specificities in potential transplant recipients. *Hum Immunol* 1994;39:272-80.
 20. Rodey GE and Fuller TC. Public epitopes and the antigenic structure of the HLA molecules. *Crit Rev Immunol* 1987;7:229-67.
 21. Takemoto S, Gjertson DW, Terasaki PI. HLA matching: a comparison of conventional and molecular approaches. In: Terasaki PI and Cecka JM, eds. *Clinical Transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1992:413-34.
 22. Hwang SH, Oh HB, Yang JH, Kwon OJ, Shin ES. Distribution of HLA-A, B, C allele and haplotype frequencies in Koreans. *Korean J Lab Med* 2004;24:396-404. (황상현, 오흥범, 양진혁, 권오중, 신은순. 한국인의 HLA-A, -B, -C 대립유전자와 일배체형 분포. 대한진단검사의학회지 2004;24:396-404.)
 23. Roh EY, Kim HS, Kim SM, Lim YM, Han BY, Park MH. HLA-A, -B, -DR allele frequencies and haplotypic associations in Koreans defined by generic-level DNA typing. *Korean J Lab Med* 2003;23:420-30. (노은연, 김현수, 김선미, 임영미, 한복연, 박명희. DNA 형별검사에 의한 한국인의 HLA-A, -B, -DR 형별 및 일배체형의 분포. 대한진단검사의학회지 2003;23:420-30.)