

HLA-B27 아형의 다양성은 exon2, exon3 부위에 위치한 핵산 염기서열의 차이로 인해 발생한다. 예를 들어, B*2709는 B*2705의 116번에 있는 아스파르트산이 히스티딘으로 되어 있으며, B*2704와 B*2706의 경우 114번에 B*2704는 히스티딘이 B*2706에서는 아스파르트산이 있고 116번에 B*2704와 B*2706는 각각 아스파르트산, 티로신이 있는 2개의 아미노산의 차이를 제외하곤 동일한 염기서열을 이루고 있다[11, 12]. 강직성 척추염과 연관되어 밝혀진 HLA-B27 아형으로 B*2701, B*2702, B*2703, B*2704, B*2705, B*2707, B*2708, B*2714, B*2715, B*2719 등이 있으며[13-15], B*2706과 B*2709는 강직성 척추염과 관련이 없음이 보고된 바 있다[16, 17]. 현재까지 밝혀진 HLA-B27 아형은 B*2701부터 B*2738까지이고 이중 B*2722는 B*2706과 같은 염기서열을 가진 것으로 밝혀져 2002년 4월에 WHO에 의해 삭제되었다.

HLA-B27 검사는 서열 특이 시발체를 이용한 중합효소 연쇄 반응법(polymerase chain reaction-based sequence specific primer, PCR-SSP)으로 유전자의 선택적 증폭을 유도한 후 전기영동을 이용하여 유전자의 양성 반응과 아형의 구별을 신속하고 간편하게 확인할 수 있게 되었다[18, 19]. 본 연구는 이러한 PCR-SSP법을 이용한 고해상도 검사법으로 강직성 척추염과 HLA-B27의 연관성을 확인하고, 한국인에서 발견되는 아형의 종류와 각 아형별 임상적 특성 및 차이를 연구하고자 진행되었다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2006년 5월부터 2007년 1월까지 임상적으로 강직성 척추염을 의심해서 의뢰된 환자 230명을 대상으로 하였다. 환자로부터 유전자 검사 동의서와 함께 EDTA tube에 전혈을 채혈하여 검사를 시행하였다. 강직성척추염은 modified New York criteria와 ESSG에 준하여 진단되었으며 환자의 임상 양상 및 특성에 대한 자료 수집은 차트를 후향적으로 검색하여 알아보았다.

2. 연구 방법

PCR-SSP으로 검사하였으며 Pel-Freez SSP Unitray HLA-B*27 kit (Dynal Biotech, Brown Deer, WI, USA)를 이용하였다. 대조군 1개를 포함한 총 16개의 시발체를 이용하여 B*2722를 제외한 B*2701부터 B*2735까지 총 34개의 아형을 분석할 수 있었다.

1) DNA 분리

모든 검사는 실온에서 진행하고 EDTA로 처리한 전혈의 검체 300 μ L를 사용하였으며 DNA 추출은 VersaGENE DNA Purification kit (Gentra, North Minneapolis, MN, USA)를 이용하였다. 간단하게 적혈구 용해 과정 후 백혈구 용해, DNA 결합과 세척, DNA 용리(DNA elution) 과정으로 진행되었다. 적혈구를 용해하기 위해 미세원심분리관에 적혈구 용해제, 900 μ L와 EDTA 전혈 300 μ L를 넣고 실온에서 10분간 둔 후 500 g, 2분의 원심분리를 하고 상층액을 제거하였다. 그 후 DNA 용해제 100 μ L를 첨가하여 10분간 실온에 두어 백혈구 용해 과정이 진행되었다. DNA 결합제 200 μ L를 첨가하여 1,100 rpm으로 1분 원심분리하고 DNA 세척액 200 μ L으로 2번 세척 후, 각각 1,100 rpm으로 1분 원심분리, 13,000 rpm으로 2분 원심분리하여 DNA를 세척하였다. DNA 용리완충액 100 μ L를 넣고 13,000 rpm으로 2분 원심분리, DNA 용리완충액 50 μ L를 넣고 13,000 rpm으로 2분 원심분리 과정 후 남은 용액을 PCR에 사용하였다.

2) Polymerase chain reaction

Pel-Freez SSP Unitray HLA-B*27 kit (Dynal Biotech)에 포함되어 있는 PCR 완충액 120 μ L에 AmpliTaq DNA polymerase (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) 1.9 μ L를 혼합한 후 DW 약 38 μ L와 검체 DNA 약 30 μ L를 넣어 총 68 μ L가 되도록 하였다. PCR 검사판에는 모두 16 well이 있으며 각 well에는 5 μ L의 시발체가 첨가되어 있는데, 음성 대조군을 제외한 15개의 well에 DNA가 첨가되어 있는 혼합액 8 μ L를 각각 분주하였다. 이 PCR 검사판을 DNA Engine (PTC-200) Thermal Cycler (BIO-RAD Laboratories, Hercules, CA, USA)를 이용하여 96°C에서 1분간 처리한 후, 일련의 온도조건에서 유전자 증폭을 유도하였다.

3) 결과의 판정

HLA B27 유전자의 양성 유무와 아형을 확인하기 위하여 8 μ L (size marker: 4 μ L)의 PCR 산물에 0.5X TBE 완충액과 2% agarose를 이용한 전기영동을 하였으며, 100 mL당 2 μ L의 Ethidium bromide를 넣고 DNA 염색을 하여 ChemiDoc XRS system (BIO-RAD Laboratories, Hercules, CA, USA)으로 자외선을 투과하여 증폭산물을 확인하였다. 100 bp ladder의 size marker (iNtRon Biotechnology, 성남, 한국)를 사용하였고, 각 well 당 내부양성 대조 유전자의 크기는 약 1,200 bp였다.

3. 통계 분석

강직성 척추염과 강직성 척추염으로 진단되지 않은 환자에서의 HLA-B27 양성률 및 아형의 분포를 비교하고 HLA-B27 양성이며 강직성 척추염이 있는 환자에서 각 아형별 임상 증상의 차이가 있는지를 비교하였다. 또한 강직성 척추염에서 HLA-B27 유무에 따라 임상 증상의 차이가 있는지 비교하였다. 통계 분석은 SPSS (version 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 교차 분석을 시행하였으며 분석 시 기대치가 5보다 클 경우 Chi-square test를 하였고 기대치가 5보다 작은 경우가 있을 경우 Fisher's exact test를 하였다. 또한 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

강직성 척추염을 의심해 의뢰된 검체 230예 중 171예에서

Table 1. Number and frequency of HLA-B27 in the patients with and without ankylosing spondylitis

	AS	non AS	Total	P value*
HLA-B27 (+)	154 (96.3%)	17 (24.3%)	171	<0.0001
HLA-B27 (-)	6 (3.7%)	53 (75.7%)	59	
Total	160	70	230	

*Statistical difference of HLA-B27 positivity between AS and non AS was found ($P < 0.0001$).

Abbreviation: AS, ankylosing spondylitis.

HLA-B27에 양성 결과를 보였으며, 의뢰된 검체 중 강직성 척추염으로 진단된 예는 160예였다. 또한 강직성 척추염으로 진단된 환자 160명 중 6예를 제외한 154예(96.3%)에서 HLA-B27 양성 결과의 결과가 나왔고 17예에서는 HLA-B27이 양성이나 강직성 척추염으로 진단이 되지 않았다(Table 1). 후자의 경우, 3예는 강직성 척추염의 초기로 의심되는 경우였으며 미분화 척추염 1예, 천골장골관절염 6예, 기타 7예로 진단되었다. 또한 강직성 척추염과 강직성 척추염으로 진단되지 않은 환자에서의 HLA-B27 양성률은 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었다($P < 0.0001$).

HLA-B27 양성과 강직성 척추염으로 진단된 154예를 대상으로 아형을 분석한 결과 B*2704 9예(5.8%), B*2705 142예(92.2%), 기타 3예(1.9%)이었다. 기타로 분류한 3예는 HLA-B27 해상도 검사로 HLA-B27이 이형접합체가 아닌 동형접합체를 가진 것으로 확인된 경우로 아형의 분석에 있어 다양한 해석이 가능했다. 또한 HLA-B27 양성이었으나 강직성 척추염으로 진단되지 않은 17예에서는 B*2704는 없었고 B*2705 16예(94.1%), B*2720 1예(5.9%)의 결과가 나왔다(Table 2, Fig. 1). 강직성 척추염과 강직성 척추염으로 진단되지 않은 환자에서 빈도수가 낮은 B*2720과 기타를 제외하고 B*2704와 B*2705의 빈도수를 비교한 결과 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다($P = 0.60$).

HLA-B27 양성과 강직성 척추염으로 진단된 환자들은 척추관절염 증상 154예(100%) 이외에 말초성 관절염 45예(29.2%), 포

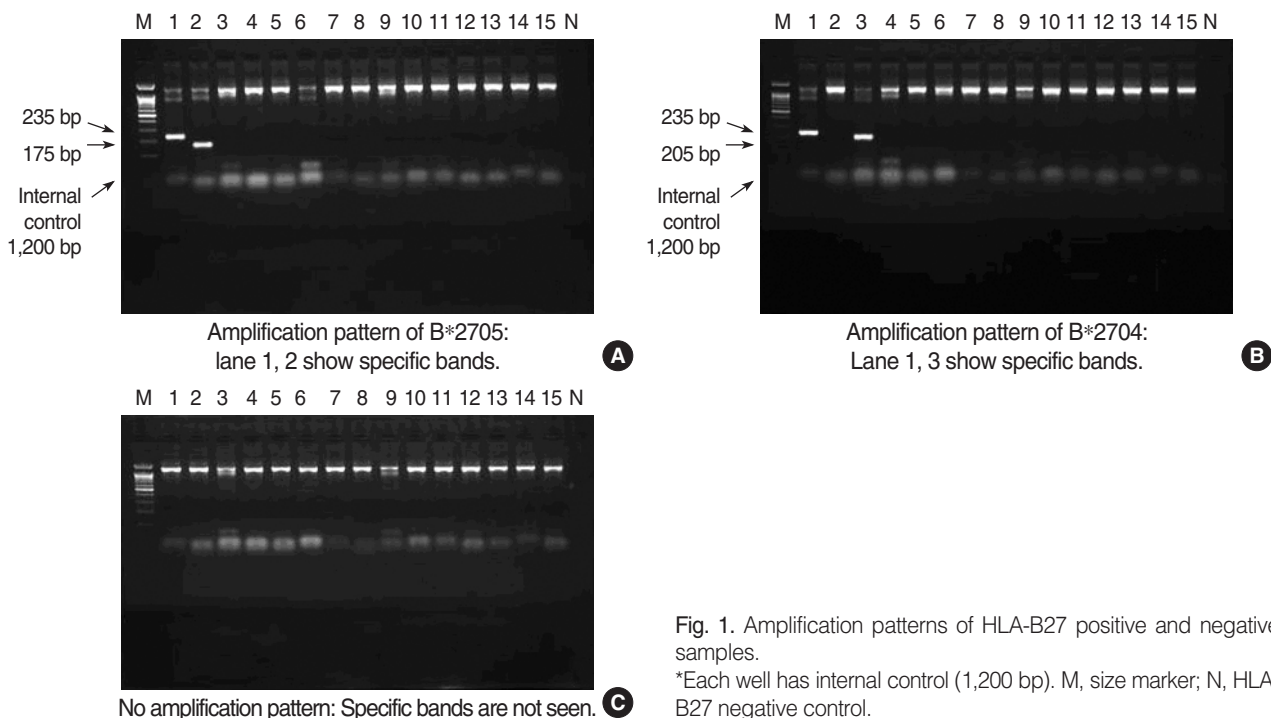


Fig. 1. Amplification patterns of HLA-B27 positive and negative samples.

*Each well has internal control (1,200 bp). M, size marker; N, HLA-B27 negative control.

Table 2. Number and frequency of HLA-B27 alleles detected in HLA-B27 positive patients

Allele	HLA-B27 positive patients (n=171)			P value ¹
	AS (n=154)	non AS (n=17)	Total (n=171)	
B*2704	9 (5.8%)	0 (0.0%)	9 (5.3%)	0.60
B*2705	142 (92.2%)	16 (94.1%)	158 (92.4%)	
B*2720	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (0.6%)	
Others	3 (1.9%)*	0 (0.0%)	3 (1.8%)	

*Others includes 2 cases that were B*2704 & B*2705/B*2704 & B*2728/B*2705 & B*2715/B*2710 & B*2704/B*2710 & B*2704/B*2710 & B*2705/B*2710 & B*2715/B*2710 & B*2728 and 1 case that was B*2704 & B*2715/B*2704 & B*2731/B*2715 & B*2731. These 3 cases had HLA-B27 homogeneous alleles, which were identified by HLA-B low resolution typing. ¹Statistical difference of B*2705 and B*2704 between AS and non AS was not found (P=0.60).

Table 4. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis according to HLA-B27 positivity

Clinical features	AS			P value*
	HLA-B27 (+) (n=154)	HLA-B27 (-) (n=6)		
Sex, M/F	114/28	5/1		
Age (mean yr)	30.0	28		
Spondyloarthritis	154 (100%)	6 (100%)		
Peripheral arthritis	45 (29.2%)	1 (16.7%)	0.67	
Uveitis	23 (14.9%)	1 (16.7%)	1.00	
Enthesitis	11 (7.1%)	0 (0.0%)	1.00	
Family history	6 (3.9%)	0 (0.0%)	1.00	

*Statistical differences of clinical features according to HLA-B27 positivity were not found (P>0.05).

도막염 23예(14.9%), 골부착부위염 11예(7.1%), 가족력 6예(3.9%) 등을 가지고 있었고 각 아형별 임상적 특성은 Table 3과 같았다. 이 중 B*2705와 B*2704에서 척추관절염을 제외한 말초성 관절염(P=0.45), 포도막염(P=1.00), 골부착부위염(P=0.50) 및 가족력(P=1.00)은 통계학적으로 유의할 만한 차이가 없었다(P>0.05).

HLA-B27이 음성이 나왔으나 강직성 척추염으로 진단된 경우는 6예로 평균연령 28세에 모두 척추관절염 증상을 가지고 있었고 말초성 관절염 1예(16.7%), 포도막염 1예(16.7%)이었으며 골부착부위염과 가족력을 가지고 있는 경우는 없었다(Table 4). 또한 강직성 척추염 환자에서 HLA-B27 양성 유무에 따라 비교한 결과 말초성 관절염(P=0.67), 포도막염(P=1.00), 골부착부위염(P=1.00) 및 가족력(P=1.00)은 통계학적으로 유의할 만한 차이가 없었다(P>0.05).

고 찰

HLA-B27은 척추관절염과 밀접한 연관이 있으며, 특히 강직성

Table 3. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis according to the HLA-B27 subtypes

Clinical features	AS (n=154)				P value*
	B*2705 (n=142)	B*2704 (n=9)	Others* (n=3)	Total (n=154)	
Sex (M/F)	114/28	6/3	3/0	123/31	
Age (mean yr)	30.1	32.1	28	30.0	
Spondyloarthritis	142 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	154 (100%)	
Peripheral arthritis	41 (28.9%)	1 (11.1%)	3 (100%)	45 (29.2%)	0.45
Uveitis	20 (14.1%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	23 (14.9%)	1.00
Enthesitis	10 (7.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	11 (7.1%)	0.50
Family history	6 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (3.9%)	1.00

*See Table 2; ¹Statistical differences of clinical features between B*2705 and B*2704 were not found (P>0.05).

척추염과 연관성이 깊다. 강직성 척추염을 가진 환자는 90% 이상에서 HLA-B27에 양성을 보이는 것으로 알려져 있고[1], 강직성 척추염으로 진단받은 160명을 대상으로 한 이번 연구에서도 96.3%에서 양성 결과가 나왔다. 국내에서는 김 등[20]이 한국인에게 HLA-B27의 항원 빈도와 유전자 빈도가 각각 6.3%, 3.2%임을 보고한 바 있고 최 등[21]은 강직성 척추염 환자 90명을 대상으로 연구하여 HLA-B27 빈도가 정상 대조군에서 4.0%인 반면 강직성 척추염 환자에서는 83.3%임을 보고하였다.

아직까지 HLA-B27의 척추관절염증에 대한 병인적 역할에 대해서는 정확히 밝혀진 바가 없다. 가장 고전적인 가설은 외부 자극으로 야기된 세포독성 T 림프구가 HLA-B27에 의해 자가 유래된 펩티드(self-derived peptide)를 인식하여 자가 면역을 일으킨다는 것이다[22]. 최근 몇 년 사이 이러한 고전적 가설에 이의를 제기하는 가설들이 제시되었는데, HLA-B27의 아형과 관련하여 병인을 밝혀내려는 연구들도 포함되어 있다[3-8]. 그 중 강직성 척추염과 관련이 있는 B*2704, B2705와 강직성 척추염과 관련이 없는 B*2706, B*2709를 모델로 삼아 한 연구에서 질병과 연관이 있는 아형들은 C-terminal의 티로신을 가진 펩티드와의 결합능력이 비슷하다는 연구 결과가 있었다[3, 4]. 또한 강직성 척추염과 관련이 있는 B*2702, B*2704, B2705가 강직성 척추염과 관련이 없는 B*2706, B*2709에 비해 발견된 중쇄의 유연성이 낮아서 소포체(endoplasmic reticulum)에 스트레스를 야기하여 자가 면역 반응을 유발한다는 가설도 제기되었다[5, 6].

HLA-B27의 아형이 인종과 민족에 따라서 분포가 다른 여러 연구에서 밝혀진 바가 있다. 특히 아시아인들은 유럽인들에 비해 HLA-B27의 아형에서 보다 많은 다형성이 발견되었다. 모든

인종에서 가장 많이 분포하는 B*2705는 코카서스인과 북아시아 인들에게 많이 나타나나 중국인과 일본인, 인도인 등에는 B*2704가 더 많이 나타나는 것으로 밝혀졌다. 중국인에서는 B*2704가 85%, B*2705는 5%였으며 일본인에서는 B*2704가 80%, B*2705는 20%로 보고된 바 있다[23]. 또한 서아시아는 B*2702와 B*2707이 다른 인종에 비해 상대적으로 많이 나타나며 인도네시아, 말레이시아와 태국인 등의 동아시아인은 B*2706이 많이 나타나는 것으로 밝혀졌다[24-28]. 강직성 척추염과 연관이 있다고 밝혀진 아형으로 B*2701, B*2702, B*2703, B*2704, B*2705, B*2707, B*2708, B*2710, B*2714, B*2715, B*2719 등이 있고[13-15], 태국인의 B*2706과 사르디니아인(Sardinian)의 B*2709을 연구한 결과 B*2706과 B*2709는 강직성 척추염과 관련이 없음을 알게 되었다[16, 17].

국내에서 황 등[29]이 강직성 척추염으로 진단된 환자 27명을 대상으로 아형을 분석한 결과 B*2705 (88.9%), B*2704 (11.1%)의 분포를 보임을 보고한 바 있다. 또한 오[30]의 연구에서는 한국인 척추관절병증 환자와 건강대조군의 HLA-B27 아형을 연구하였는데 139명의 환자군 중 91.4%가 B*2705와 8.6%가 B*2704로 보고하였으며 HLA-B27 양성인 건강대조군 100명에서는 92.0%가 B*2705, 7.0%가 B*2704로 건강대조군과 척추관절병증에서 HLA-B27 아형 분포에 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 이번 HLA-B27 양성과 강직성 척추염 환자 154명의 연구에서도 B*2705, 92.2% 그리고 B*2704, 5.8%로 과거 발표된 연구들의 결과와 차이가 없었으며 HLA-B27 아형 분포상 B*2704가 대부분인 중국인이나 일본인과 달리 한국인에서는 B*2705가 주 아형이라는 특징을 다시 한번 확인할 수 있었다. 본 연구는 강직성 척추염을 의심해 의뢰된 검체를 대상으로 후향적으로 진행이 되었기 때문에 정상인에서의 HLA-B27 양성 빈도와 아형의 분포를 확인해 볼 수 없었던 것이 아쉬운 점이었다.

본 연구에서의 HLA-B27 양성을 가진 환자에서 B*2704의 환자군(n=9)은 모두 강직성 척추염으로 진단된 데 비해, B*2705의 환자군(n=158)은 142명(89.9%)만이 강직성 척추염으로 진단받았다. 그러나 아형에 따른 강직성 척추염에 대한 감수성 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다($P=0.60$). 이는 국내에서의 황 등[29]의 연구와 동일한 결과이었다.

본 연구에서 HLA-B27 양성과 강직성 척추염으로 진단된 환자 중 포도막염 증상이 있는 환자들은 14.9%로 B*2705는 14.1%, B*2704에서는 11.1%의 분포를 보였으며 두 아형 간의 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다($P=1.00$). 일본인을 대상으로 한 Goto 등[31]의 연구에 의하면, 급성 포도막염에 대한 감수성 차이는 아형보다 *MICA gene*의 다형성 때문에 발생한다고

하였다. Konno 등[32]의 연구에 의하면, B*2704가 B*2705에 비해 급성 포도막염에 대한 감수성이 적는데 이는 HLA-B27 아형에 따라 병인(HLA-DR12 and HLA-DR1)이 되는 펩티드 친화성의 차이가 발생하기 때문이라 하였다. HLA-B27 아형과 포도막염과의 연관성에 대하여 규명하려면 보다 더 많은 예에서 연구가 필요하리라 생각한다.

Feldtkeller 등[33]은 HLA-B27이 음성이었으나 강직성 척추염으로 진단될 경우, 질병이 발현되는 나이가 HLA-B27이 양성일 경우보다 많고 강직성 척추염의 전형적인 증상(천골장골관절염, 족상 척추)도 적게 나타나며 처음 증상이 시작되어 강직성 척추염으로 진단이 내려지는 기간도 더 길다는 연구를 한 바 있다. 본 연구에서 HLA-B27에서 음성이었으나 강직성 척추염으로 진단된 경우는 모두 6예로, HLA-B27 양성 환자의 평균 연령인 30세보다 적은 28세였으며 환자들은 모두 척추관절염(100%)이 있었고 말초성 관절염과 포도막염이 각각 1예(16.7%)가 있었으며 골부착부위염과 가족력은 없었다. 그리고 이러한 임상적 특성들을 HLA-B27 양성인 강직성 척추염 환자들과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다($P>0.05$). 저자들은 이러한 결과가 연구 대상으로 한 환자의 수가 적었고 처음 진단이 내려진 시기에 대한 정확한 자료가 미흡했기 때문에 위 연구와 차이가 있다고 판단하고 있다.

결론적으로 저자들은 이번 연구에서 강직성 척추염과 HLA-B27의 밀접한 연관성을 확인할 수 있었으며 아형분포상 B*2704가 주 아형인 중국인과 일본인과 달리 한국인에서는 B*2705가 주 아형임을 확인하였다. 그러나 아형에 따른 강직성 척추염의 감수성 및 임상적 특성에 유의한 차이가 발견되지 않았으므로 현 시점에서 아형에 대한 추가 검사의 필요성은 떨어진다고 할 수 있다. 그렇지만 HLA-B27 아형이 질환의 병인에 직접적으로 관련된다는 연구 결과가 보고되고 있으며 앞으로 세계화 시대에서 지역적인 차이로 인종적 특징을 규정할 수 없음을 고려할 때 이러한 아형 분석이 강직성 척추염의 진단 및 병인 연구에 중요한 기본 자료가 될 것으로 사료된다.

요 약

배경 : HLA-B27은 강직성 척추염과 밀접한 연관성을 가지고 있으며 또한 각 인종과 민족 간에 HLA-B27의 아형의 차이점이 있음은 여러 연구에 의해 밝혀진 바가 있다. 강직성 척추염과 연관되어 밝혀진 HLA-B27 아형으로 B*2701, B*2702, B*2704, B*2705, B*2707, B*2708, B*2714, B*2715, B*2719 등이 있으며, B*2706과 B*2709는 강직성 척추염과 연관이 없음이

보고된 바 있다. 본 연구는 강직성 척추염과 HLA-B27의 연관성을 확인하고, 한국인에서 발견되는 아형의 종류와 각 아형별 임상적 특성 및 차이를 연구하고자 진행되었다.

방법 : 2006년 5월부터 2007년 1월까지 강직성척추염을 의심해서 의뢰된 환자 230예를 대상으로 하였다. 검체는 PCR-SSP 법으로 검사하였으며 Pel-Freez SSP Unitray HLA-B*27 kit (Dynal Biotech, Brown Deer, WI, USA)를 이용하였다. 대조군 1개를 포함한 총 16개의 시발체를 이용하여 B*2701부터 B*2735까지의 아형을 분석할 수 있었다.

결과 : 강직성 척추염을 의심해 의뢰된 검체 230예 중 171예가 HLA-B27에 양성 결과를 보였으며, 강직성 척추염으로 진단된 예는 160예였다. 또한 강직성 척추염으로 진단된 환자 중 154예(96.3%)에서 HLA-B27 양성 결과의 결과가 나왔으며 HLA-B27이 양성인 예나 강직성 척추염으로 진단이 되지 않은 경우는 모두 17예였다. HLA-B27 양성과 강직성 척추염으로 진단된 154예 중 B*2705는 142예(92.2%), B*2704는 9예(5.8%)이었고 기타 3예(1.9%)의 결과가 나왔다. 또한 B*2705와 B*2704를 비교해 볼 때 아형에 따른 강직성척추염에 대한 감수성의 차이가 없으며($P=0.60$), B*2705와 B*2704의 임상적 특성은 유의할 만한 차이가 없음을 확인할 수 있었다($P>0.05$).

결론 : 저자들은 이번 연구에서 강직성 척추염에서의 HLA-B27 양성률 96.3%로 강직성 척추염과 HLA-B27의 밀접한 연관성을 확인할 수 있었으며, HLA-B27 아형은 B*2705 (92.2%)와 B*2704 (5.8%)가 한국인 강직성 척추염 환자에서 대부분을 차지하고 있음이 확인되었다.

참고문헌

1. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007;6:183-9.
2. Gomez P, Montserrat V, Marcilla M, Paradelo A, de Castro JA. B*2707 differs in peptide specificity from B*2705 and B*2704 as much as from HLA-B27 subtypes not associated to spondyloarthritis. *Eur J Immunol* 2006;36:1867-81.
3. Garcia F, Marina A, López de Castro JA. Lack of carboxyl-terminal tyrosine distinguishes the B*2706-bound peptide repertoire from those of B*2704 and other HLA-B27 subtypes associated to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49:215-21.
4. Fiorillo MT, Meadows L, D' Amato M, Shabanowitz J, Hunt DF, Appella E, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis correlates with the C-terminal residue of peptides presented by various HLA-

- B27 subtypes. *Eur J Immunol* 1997;27:368-73.
5. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163:6665-70.
6. Colbert RA. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Mol Med Today* 2000;6:224-30.
7. Ramos M and López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002;60:191-205.
8. Khan MA and Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:675-90.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
10. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
11. Sesma L, Montserrat V, Lamas JR, Marina A, Vazquez J, López de Castro JA. The peptide repertoires of HLA-B27 subtypes differentially associated to spondyloarthropathy (B*2704 and B*2706) differ by specific changes at three anchor positions. *J Biol Chem* 2002; 277:16744-9.
12. Ramos M, Paradelo A, Vazquez M, Marina A, Vazquez J, López de Castro JA. Differential association of HLA-B*2705 and B*2709 to ankylosing spondylitis correlates with limited peptide subsets but not with altered cell surface stability. *J Biol Chem* 2002;277:28749-56.
13. Sims AM, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Mol Med* 2004;4:13-20.
14. Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S, Suryadhana NG, Setyohadi B, Sudarsono D, et al. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997;24: 1111-4.
15. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995;45:169-76.
16. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995;25:3199-201.

17. Ren EC, Koh WH, Sim D, Boey ML, Wee GB, Chan SH. Possible protective role of HLA-B*2706 for ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49:67-9.
18. Lee KW and Kim JY. HLA-B27 typing using PCR-SSP. *Korean J Clin Pathol* 1996;16:744-50. (이경화 및 김진영. PCR-SSP법을 이용한 HLA-B27 검사. *대한임상병리학회지* 1996;16:744-50.)
19. Bae JS, Kim YR, Choi HI, Cho JY. Comparison of HLA-B27 typing methods-PCR-SSP, microlymphocytotoxicity, and flow cytometry. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:198-203. (배준수, 김영리, 최현일, 조윤정. HLA-B27 검사법의 비교-PCR-SSP법, 미량 독성 림프구법, 유세포 분석법 비교. *대한임상병리학회지* 2000;20:198-203.)
20. Kim HS, Hwang YS, Park MH. The distribution of HLA antigens and haplotypes in Koreans. *Korean J Clin Pathol* 1997;17:1109-23. (김현수, 황유성, 박명희. 한국인의 HLA 항원과 일배체형의 분포. *대한임상병리학회지* 1997;17:1109-23.)
21. Choi SJ and Park MH. HLA-B27 frequency in Korean patients with ankylosing spondylitis. *Seoul J Med* 1987;28:247-50. (최성재 및 박명희. 한국인 강직성 척추염 환자에서 HLA-B27 빈도에 관한 연구. *Seoul J Med* 1987;28:247-50.)
22. Benjamin R and Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today* 1990;11:137-42.
23. Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F, Chou CT. Spondyloarthropathies in eastern Asia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:285-90.
24. Garcia-Fernandez S, Gonzalez S, Mina Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, Lopez-Vazquez A, et al. New insights regarding HLA-B27 diversity in the Asian population. *Tissue Antigens* 2001;58:259-62.
25. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2006;26:285-7.
26. Chhaya SU. HLA-B27 polymorphism in Mumbai, Western India. *Tissue Antigens* 2005;66:48-50.
27. Yang KL, Chen IH, Hsiao CK, Cherng JM, Yang KZ, Chang CC, et al. Polymorphism of HLA-B27 in Taiwanese Chinese. *Tissue Antigens* 2004;63:476-9.
28. Ma HJ and Hu FP. Diversity of human leukocyte antigen-B27 alleles in Han population of Hunan province, southern China. *Tissue Antigens* 2006;68:163-6.
29. Hwang MW and Cho YJ. HLA-B27 subtypes in Korean patients with ankylosing spondylitis-by polymerase chain reaction-sequence specific primers (PCR-SSP) method. *Korean J Clin Pathol* 1999;19:92-7. (황미원 및 조윤정. 한국인 강직성 척추염 환자에서 HLA-B27 아형에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 1999;19:92-7.)
30. Oh WI. HLA-B27 subtypes in Korean patients with spondyloarthropathies and healthy controls. Seoul national university 1998. The degree of doctor of philosophy in medicine. (오원일. 한국인 척추관절병증 환자와 건강대조군의 HLA-B27 아형에 관한 연구. 서울대학교 1999년 의학박사 학위논문.)
31. Goto K, Ota M, Ando H, Mizuki N, Nakamura S, Inoue K, et al. MICA gene polymorphisms and HLA-B27 subtypes in Japanese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:634-7.
32. Konno Y, Numaga J, Tsuchiya N, Ogawa A, Islam SM, Mochizuki M, et al. HLA-B27 subtypes and HLA class II alleles in Japanese patients with anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1838-44.
33. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.