

면역글로부린 (Immunoglobulins, Ig) II

姜 正 夫

계통발생 측면에서 동물을 무척추동물과 척추동물로 분류하는 경우, 항체생성 능력은 무척추동물에서는 볼 수 없고 척추동물에 되었을 때 비로소 나타난다. 척추동물의 경우에서도 제일 하등에 속하는 뱀장어의 일종인 hagfish에서는 장관점막에 원시적인 형태의 비장은 산재하나 혈청중 항체는 물론 면역반응, 임파구 또는 형질세포도 전혀 볼 수 없다. 그러나 圓口類 중 상당히 진화한 lamprey eel에서는 비장은 조혈조직으로서의 형태를 갖추고 흥선도 있어 임파구의 생성, 혈청중 항체도 증명되나 형질세포는 출현하지 않고 있다. 어류가 되어야 비로소 형질세포를 볼 수 있고 면역반응도 나타나게 된다. 파충류에서는 형질세포의 변화는 더욱더 뚜렷해지고 조류는 Fabricius낭이 형성되어 Fabricius낭 의존성의 임파조직이, 포유류에서 처음으로 완성된 체제의 임파조직을 구비, 항체생성능력을 거의 완벽하게 구비하게 된다.

1796년 Edward Jenner는 우두의 삼출물 즉, 병원체(cow pox virus)를 사람에게 접종하여 처음으로 중두의 면역효과(예방)에 성공, 이 사실을 1798년 발표한 것이 면역학의 효시가 된다. E. Jenner의 업적⁹⁾은 당시로서는 너무도 앞선 내용으로 계속되는 연구가 이어지지 못한하였으나 1876년 독일의 세균학자인 Robert Koch는 탄저균의 life cycle을 연구, 탄저에 감염된 모든 동물에서 탄저균이 분리될 뿐 더러 간균에서 芽胞로, 芽胞는 發芽해서 간균이 되는 사

실을, 탄저균의 배양균을 무균 혈청에 계대시켜 이것을 건강한 동물에 접종하여 발병시켰고 또한 감염된 동물로부터 다시 탄저균을 분리하는 작업을 반복하여 원인균이 Bacillus anthracis(탄저균)임을 명백히 하였다.

R. Koch는 1882년에는 결핵이 결핵균(Mycobacterium tuberculosis)에 의함을, 1884년에는 콜레라의 원인균(Vibrio comma, V. cholerae)을 명확히 밝히고, 1890년에는 결핵균에서 tuberculin을 만들어¹³⁾ 초기에는 치료용으로, 현재는 진단용으로 주로 이용되고 있다. R. Koch가 제창한 감염병(전염병)의 병원체론(Koch's postulates)은

1. 어느 미생물이 어느 질병의 원인체라면 어떤 예에서도 어느 시기에는 병변부위로 부터 원인균이 증명되어야 하고 분포해 있는 경우는 병변이 반드시 확인(관찰)되어야 하나 보균상태의 경우는 맞지 않는 점이 있고

2. 원인 미생물은 체내에서 분리되어 계대 배양이 가능하고 어느 질병에서만 분리되어야 하나 지금도 상당수의 바이러스 순수배양은 어려운 경우가 많은 점이 있고

3. 분리, 배양. 계대시킨 원인균을 감수성 동물에 접종하였을 때 그 특유의 질병을 再現시켜야 하나 사람만에 감염되는 경우에 있어서는 이 조건을 충족시키기에는 많은 어려움이 있고

4. 실험적(인공적)으로 감염시킨 동물의 병변 부위에서는 (다시) 원인균이 분리(배양)되어야 하는 4

가지이나 최근에는 감염에 대한 진단방법으로 혈청학적 진단, 면역형광항체법 등 아주 다양한 지금은 앞서의 수정을 요하나 현재도 인정되고 있는 병원체론이 되고 있다. R. Koch는 이상의 업적으로 1905년 노벨 의학상을 수상하게 된다.

한편 인공적으로 면역효과를 높여 감염(전염)병에 걸리지 않도록 하는 연구가 계속되어 불란서의 세균학자인 동시에 화학자인 Louis Pasteur는 1881년 탄저병의, 1885년 사람의 광견병 백신에 성공하게 되었으나 그 당시에는 면역의 본질에 대해서는 잘 알지 못하였고 획득한 면역(항혈청)을 다른 개체에 접종하여 예방하는 방법은 실시되지 못하였다.^{14, 23-26, 38)} L. Pasteur은 발효연구에도 많은 업적을 남겨 모든 발효 현상은 미생물의 활동에 의해 일어난다고 있음을 밝혀 그때까지만 해도 인정되어 왔던 “생물은 무생물에서 발생한다.”는 자연발생설(abiogenesis)이 실험적으로, 이론적으로 부정되어 생물은 생물로 부터 탄생이라는 개념이 명확하게 정립되게 되었다.

이와 같은 업적의 배경에는 네덜란드의 현미경학자 Antoni Van Leeuwenhock(1632~1723)의 현미경 제작(약 200배의 확대율) 및 이의 사용에 의한 것임은 말할 필요가 없다.

前回에서 언급한 바와 같이 1881년 독일의 세균학자인 Emi Adolf Von Behring과 일본의 세균학자 Kitasato Shibasaburo¹⁵⁾는 diphtheria감염에서 회복한 동물의 혈청중에 diphtheria독소를 중화하는 항독소가 존재¹⁴⁾함을, 또한 파상풍에 대해 면역이 되어 있는 토끼 혈청을 새앙쥐의 복강내에 주사한 후 새앙쥐에 파상풍균을 접종해도 감염되지 않을 뿐더러 파상풍에 걸린 동물에 이의 혈청(항혈청)을 주사하였더니 치료효과가 입증되고 더우기 이 혈청은 시험관내에서도 파상풍 독소의 중화능력이 나타났다. 이와 같은 성질은 면역이 되어 있지 않은 동물의 혈청에서는 전혀 볼 수 없어서 이상과 같은 사실로 해서 면역의 주체는 면역 동물의 혈청에 있음이 확실해져 면역상태에 있는 동물의 혈청(면역혈청)을 이용하여 치료하는 방법 즉, 혈청요법이 실시되게 되어

(1890년) 면역학은 새로운 전기를 맞게 되었다. 독일의 세균학자인 Max Von Gruber와 영국의 세균학자인 Herbert Edward Durham은 장티푸스(typhoid)에 걸린 환자의 희석 혈청에 장티푸스의 배양액을 넣어 일정조건 후 관찰한 결과 응집반응이 일어남을 관찰, 발표(1896년)한 것이 항체에 의한 粒子狀항원의 응집반응(agglutination reaction)으로 일명 Gruber-Durham반응으로 불리어지게 되었다.

불란서 의사인 Georges Fernand Isidor Widal도 독자적으로 동시에 이와 같은 현상을 발견(1896년), 장티푸스 환자의 혈청중에는 감염후 2~3주 사이에서 특이항체가 생성되기에 장티푸스균 즉, 항원을 사용하여 항혈청중에 존재하는 항체의 증명인 환자 혈청에 대한 장티푸스균의 응집반응을 발표하여 현재는 일반적으로 Grüber-Widal반응²⁾으로 불리어지고 있다. 이와 같은 항원항체반응의 발견은 각종 전염성 질병 등에 대한 새로운 진단기법의 개발에 새로운 전기를 마련하게 되었다.

응집반응

응집반응의 구비요건으로서 항체는 2價(bivalent) 즉, 2개 이상의 결합부위를, 항원 역시 2價(2 종류) 이상의 결합부위 즉, 항원결정기(antigenic determinant)를 가질 것이 필요하고 이해하기 쉬운 예로는 혈액형 판정을 들 수 있다.

응집반응^{12, 15)}는 본질적으로는 沈降(precipitation)반응과 같으나 다만 침강반응에서는 항원이 可溶性인데 대해 응집반응에서는 세균이나 적혈구 등과 같은 현미경적 항원 입자가 항원이 되는 점이 다를 뿐이므로 가용성 항원을 적혈구나 latex 등과 같은 입자에 흡착시킨 것을 항원으로 사용하면 응집반응이 일어나게 된다. 침강반응이 일어나는 이유로는 미국의 물리화학자인 Linus Carl Pauling에 의해 증명되어 있는 항원결정기와 항체의 반응기(결합부위)가 연속적으로 결합해서 항원항체 결합물의 격자형성에 의한 格子說(lattice theory)이 유력하다.²⁷⁻³⁰⁾

1. C. Pauling은 1954년 鎌狀적혈구(sickle cell)에

있어서의 혈색소 이상에 관련한 연구 등으로 노벨의 학상을 수상한 바도 있다.

格子說에 의하면 항원이나 항체에는 결합에 관여하는 부위가 2이상(항원일 때에는 항원결정기가 2價(2종류) 이상, 항체일 때에는 二價항체로 결합부위가 2개 이상이 필요하다. 格子說은 Marrack 등이 제안했던 가설로 제창자의 성을 붙여 Marrack의 lattice설로도 불리어지고 있다. 여기에 의하면 항원은 多價로 이의 항원 결정기는 친수성이며 항원분자 전체는 수주에서 (+)의 전하를 가진 안정된 colloid 상태로 되어 있어 항원분자간에는 서로 반발해 떨어져 있으나 항원 결정기의 부분에서 물분자에 근접해 있다. 항체분자 역시 적어도 2價 이상이어야 하는데 항원이 같이 친수성으로 (-)의 전하를 가진 안정된 colloid를 형성하고 있어 항원항체가 적당한 전해질의 존재하에서 혼합되면 항원의 항원결정기, 항체의 반응기의 親水性이 떨어져 疎水性으로 되어 이들간 연속적인 결합이 일어나 3차구조의 격자가 형성, 格子는 可視的인 沈降物로 되어 나타나는 결과로 설명되고 있는데 현재까지도 널리 인정되고 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

여기에서 유의해야 될 점은 항원-항체반응의 최적비는 문제가 된다. 항원이나 항체중 어느 쪽이라도 상대적인 과잉상태(여기에서는 영역으로 표현됨)에서는 반응에 아주 강하거나 반대로 억제되어 나타나지 않는 地帶 또는 嶺域現象(zone phenomenon)이 있음으로 이 점은 꼭 이해해야 한다.

항원항체반응에는 여러가지 형태가 있으나 반응이 일어나는 장소에 따라서는 시험관내 반응(액체반응)과 생체내 반응(조직반응)으로 크게 나눌 수 있다.

항체의 분류

항체의 분류에는 여러가지가 있으나 항체생성이 항원자극의 有無에 따라서는 자연항체(natural antibodies) 일명 정상항체(normal Ab.)와 흔히들 우리가 항체라 부르고 있는 면역항체(immune Ab.)로, 항원의 유래에 따라서는 同種抗體(isoantibodies), 異種抗

體(heterologous Ab.), 自己抗體(autoantibodies)와 異好抗體(heterophil Ab.)로, 항원 항체반응상의 기능적 차이에 따라서는 완전항체 일명 定型 또는 二價抗體(complete, typical or bivalent Ab.)와 불완전항체 일명 非定型 또는 一價抗體(incomplete, atypical or univalent Ab.)로 분류한다.

면역항체는 우리가 통칭 얘기하는 항체이기 때문에 자연항체의 설명으로도 이해가 갈 줄 알기에 생략한다.

항체생성에는 항원자극이 필수 요건이나 사람이거나 가축의 혈액형 항체는 어떤 감염이나 주사 또는 이 이외의 다른 방법으로도 항원물질을 투여한 적이 없는데도 생성되는 항체가 있는데 사람의 경우에는 우리가 잘 아는 ABO, Rh 등의 혈액형 항체인 응집소가 여기에 포함된다. 이와같이 항원의 자극을 전혀 필요로 하지 않고 생성되는 항체가 진정한 의미의 자연항체가 되나 일부 예에서는 토끼가 갖고 있는 정상 용혈소(hemolysin)는 면양의 적혈구를 파괴시키는 능력이 있어 이를 자연항체로 분류하기도하나 이것은 항원성이 공통인 *Pasteurella cuniculicida*의 침입에 의한 것으로 생각되어 진정한 의미의 자연항체에는 해당되지 않는다. 항원 자극유무에 대한 판단은 예방접종이나 각종 질병에 걸린 경우는 판단에 어려움이 없으나 이외의 경우는 현실적으로 매우 어려움이 많다. 왜냐하면 不顯性 감염, 각종 미생물이나 食物(사료)중에 존재하는 항원자극에 의해서도 항체생성이 될 수 있어 자연항체는 이와같은 상태가 전혀 없는 상황에서 극히 자연적인 공통항원 자극에 의해 생성되는 항체로 이해하면 무리가 없겠다.

동종항체^{7,8)}를 이해하기 위해서는 먼저 동종항원에 대한 이해가 필요하다. 동종항원은 같은 종에서 어느 개체는 갖고 있으나 다른 어느 개체에서는 갖고 있지 않는 항원으로 출생시 부터 갖고 있는 동종항체에는 2종류가 있다. 예로 Rh(-)의 사람이 우성인 Rh(+)의 사람 수혈을 받았을 때 생성되는 항Rh(+) 항체와 같이 항체생성 동물과 항원이 같은 종에서 출발하는 즉, 같은 種屬內的 2개체(다른)간의 同

種免疫에 의해 생성되는 경우의 항체가 동종항체가 되고 또 하나는 이와는 달리 자연상태에서 존재하는 갖고 있는 항 A 또는 항 B 응집소(항체)는 정상 同種抗體인 동시에 자연항체에 해당된다.

異種抗體는 서로 다른 種사이에서 異種免疫 결과 생성되는 즉, 항체를 생성하는 동물과는 종을 달린 항원에 의해 생성되는 항체로 대부분의 항체는 여기에 속한다.

자기항체는 생체는 항체생성의 제 1단계로 自己의 구성성분과 같은가, 아닌가를 감별하는 自己와 非自己를 식별하는 능력을 갖고 있어 항원이 되기 위해서는 그의 개체에 있어 異種의 물질이어야 되나 어떤 특수 예에서는 자기의 구성성분인 체세포 유래의 물질(自己抗原)을 면역 감시기구가 항원으로 잘못 인식, 자기항원에 의한 자기 면역반응의 결과 생성되어 自己抗原과 특이적으로 반응하는 항체가 바로 自己抗體가 된다.^{6,10,11)}

自己 면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia)에서는 自己 즉, 자신의 혈구를 항원으로 인식하여, 矯本病(Hashimoto병)에서는 自己의 thyroglobuline을 항원으로 인식하여, 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)에서는 自己의 細胞核을 항원으로 인식하여 생성되는 自己抗體 등은 그 대표적인 예가 된다.³⁴⁾

최근에는 애완동물의 수명연장, 복합적인 환경요인 등으로 자기면역성 질병의 발생이 늘고 있어 우리도 여기에 대처할 수 있는 능력을 갖추어야 될 줄 안다.

異好抗體의 개념은 스웨덴의 병리학자 John Forssman은 1911년 Guinea pig의 腎臟 추출액(homogenate)을 토기에 주사(면역접종)하여 항혈청(실체는 溶血素)은 항원인 Guinea pig의 腎臟과 반응하는 것은 물론이고 이것과는 전혀 관계가 없는 것으로 생각되었던 면양 및 산양의 적혈구를 응집시키고 補體의 존재하에서는 용혈을 일으키는 사실을 발견하여 발견자의 성을 붙여 Forssman 항체로 부르고 있다. 이와같은 현상은 면양이나 산양의 적혈구에 존재하는 항원 물질이 Guinea pig의 腎臟에도 존재하기 때

문으로 種의 개념을 떠나(종과는 관계없이) 공통항원인 異種抗原의 자극에 의해서 생성되는 것이기에 異好抗體가 되고 異好抗體의 대표적인 예가 Forssman 항체가 된다고 할 수 있다.

어떤 특정 장기나 종과는 관계없이 불규칙적으로 분포하고 있는 공통항원이 異原抗原 일명 Forssman 항원으로, Forssman 항원은 이상의 예 외에도 각종 동물세포, 세균에도 분포하고 있어 異原抗原을 가진 동물은 Guinea pig형(Guinea pig type), 갖고 있지 않은 동물은 토끼형으로 일반적으로 부르고 있다. 완전항체 및 불완전 항체에 대해서는 뒷면에서 설명이 있기에 이를 참고하기 바란다. 앞서 언급한 항체는 그 특유의 항원에 대한 반응결과 나타나는 2차적인 현상 즉 항원에 대한 항체의 작용상의 차이에 근거한 항체의 분류가 일상에 흔히 사용되고 있어 이해가 필요하다.

항체를 항원항체반응 결과 나타나는 2차적인 현상에 근거한 분류로는 抗毒素(antitoxin), 凝集素(agglutinin), 沈降素(precipitin), 溶解素(lysin), opsonin, 中和抗體(neutralizing Ab.), 補體結合性抗體(complement fixing Ab.) 및 reagin 등이 있다.

抗毒素은 세균 外毒素나 蛇毒 등에 대해 특이적으로 작용하여 이들 독소의 작용을 중화하거나 이들이 결합하여 綿狀反應(flocculation)을 일으켜 독소를 중화하는 항체로 破상풍이 항혈청은 이의 대표적인 예가 된다. 응집소는 항원이 粒子狀일 때에는 이들과 결합해서 응집 덩어리를 생성하는 항체로 사람의 ABO혈액형에서의 응집소인 α , β 는 그 대표적인 예가 된다. 항원이 입자가 아닌 可溶性인 경우라도 혈구나 latex와 같은 粒子狀의 표면에 항원을 흡착시킨 경우에는 볼 수 있어 실제 활용범위는 매우 넓다.

凝集素는 침강소와 같은 작용에 의하나 응집소에서는 항원이 粒子狀인데 비해 沈降素는 可溶性 내지 용해되어 있는 항원과 결합해서 침강물을 생성하는 항체를 의미한다. 물론 이때에도 항원은 완전항원, 항체 역시 2價항체이어야 가용성 침강물을 형성함은 물론이다. 沈降素는 주로 혈구나 세균 등의 세포막

항원에 대한 항체로 여기에서 보체(complement)의 협동작용에 의해 이들을 용해시키는 항체로 여기에는 2가지가 있다. 항원이 혈구인 경우 용혈반응을 일으키는 항체인 溶血素(hemolysin)와 항원이 세균인 경우 溶菌作用을 일으키는 항체인 溶菌素(bacteriolysin)의 2가지가 있다.

Opsonin은 그리스어의 opsonin에서 유래한 것으로 식세포가 세균과 같은 이물을 탐식하려 할 때 세균 등에 식세포의 부착을 쉽게 하도록 하는 항체로 정상혈청중에 존재하는 항체를 정상 opsonin이라 하고 이들은 비특이적이고 열에 강한 점이 있다. 면역혈청중 존재하는 것을 면역 opsonin 이라 하고 정상 opsonin에 비해 특이적이고 易熱性인 점이 다르나 이들의 작용은 다같이 보체의 C3 성분에 의해 촉진(식균작용이 활발해짐)된다.

中和抗體는 바이러스에 감염된 동물체내에는 감염 바이러스 항원에 대한 특이적인 항체가 생성되는데 이 항체중에는 바이러스의 병원성 부분인 항원결정기와 결합해서 병원성을 중화 즉, 없게 하는 항체를 의미한다. 중화시험은 독소나 바이러스를 항원으로 하여 항체와 반응시킨 후 감수성 동물이나 배양세포에 접종하여 독성이나 감염성(병원성)이 저지되는가 안되는가를 보는 시험으로 예로 단크론성 항체 생성의 경우에도 中和能力이 없으면 아무런 의미가 없다. 모든 항체가 중화능력을 가지는 것이 아니고 항원의 특정 항원 결정기에 대해 생성된 항체만이 중화능력을 발휘하기 때문이다.

피부 感作抗體는 reagin과 같이 각종 allergen(allergy)를 일으키는 항원물질에 의해 유도(생성)되는 IgE 항체로 이들은 주로 肥滿細胞의 세포막의 표면에 부착하여 여기에 항원이 침입하여 들어오게 되면 비만세포의 세포표면에서 항원 항체반응이 일어나 이 결과 비만세포의 脫顆粒 현상이 일어나 파립중의 serotonin, histamine, heparin 및 각종 효소 등과 같은 각종 화학전달물질이 유리(방출)되어 이들의 작용에 의해 allergy 반응을 일으키는 것으로 여기에 포함되는 대표적인 질병으로는 기관지 천식, 花粉症, 알러지성 鼻炎, 두드러기 등이 있다.

ABO 혈액형

호주태생의 미국 병리학자 Karl Landsteiner¹⁶⁾는 1901년 사람의 적혈구막에는 항원 즉, 응집원(agglutinogen)으로 불리어지는 각종의 다당류 항원을 갖고 있음을 밝혔고, 이중에서도 가장 중요한 항원은 A와 B로 이 2종류(이의 O응집원도 있으나)의 조합에 의하여 ABO혈액형에서는 A, B, AB 및 O형의 4가지 혈액형으로 분류되고 있다. A형인 사람의 적혈구막에는 A형 항원(즉, A응집원)을, B형은 B형 항원을, AB형은 A형 항원과 B형 항원을 동시에 O형은 A, B형 항원의 원형에 해당되는 H항원(일명 O항원)을 갖고 있다.

ABO혈액형 항원에 대한 항체생성은 자연적으로 이미 갖고 있어 수혈시는 이 점에 유의해야 한다. 응집반응의 대표적인 예로 A응집원을 갖고 있는 A형의 사람 혈액은 혈장중에 B응집원에 대한 항체, 즉, β 일명 항 B응집소(agglutinin)를 다량 갖고 있어 A형의 혈장에 B형 적혈구를 넣게(수혈) 되면 항원 항체반응이 일어나 B형 적혈구를 응집·파괴하여 혈관내 용혈의 원인이 될 수 있다. 같은 이치로 B형의 혈장중에는 A응집원에 대한 항체 즉, α (항 A응집소)를, O형 혈장에는 α , β 2종류의 응집소를 갖고 있고 AB형 혈액 혈장중에는 α , β 어느 쪽의 응집소도 갖고 있지 않다. O형 혈구도 O응집원을 갖고는 있으나 이의 역가가 매우 낮고 항 O응집소는 정상혈중에는 존재하지 않기 때문에 일반적으로는 문제시 되지 않으나 아주 드물게는 항 O응집소가 나타나는 경우가 있어 주의를 요한다. 이상에서 알 수 있는 바와 같이 ABO혈액형 항원에 대한 수혈의 경우, 주는 쪽과 받는 쪽(輸血者)의 조건에 맞추어 실시해야 한다. 그렇지 못하고 항체를 미리 갖고 있는 수혈자에 대응하는 항원을 가진 혈액을 수혈하면 발열, 저혈압, 吐氣와 嘔吐 등과 같은 즉시형 즉1형(immediate or type I)의 수혈반응이 나타나게 된다.

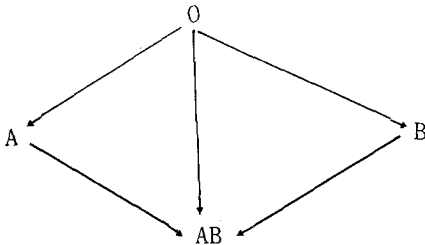
수혈반응의 이상 정도는 항체의 class 및 양에 의존하나 ABO혈액형 항원에 대한 항체는 대개 IgM

으로 적혈구의 응집, 보체의 활성화, 혈관내 용혈의 원인이 될 수 있다. ABO혈액형 이외의 혈액형 항원에 대한 항체는 IgG항체로 적혈구 응집력은 IgM에 비해 약하나 이들 IgG항체는 II형 알레르기(type II hypersensitivity)를 유발하여 적혈구를 파괴한다.

ABO혈액형에서의 응집원과 응집소의 분포는 표 1과 같다.

혈액형 (표현형)	유전자형 (genotypes)	응집원 (적혈구)	응집소 (혈장 또는 혈청)
A	AA, AO	A	β (anti-B)
B	BB, BO	B	α (anti-A)
AB	AB	A & B	-(none)
O	OO	H(O)	α & β (anti-A & anti-B)

ABO혈액형에서 서로 다른 혈액형간의 수혈 가능한 이론적인 예는 아래와 같다.



혈액형에서는 앞서의 ABO식 외에도 Kell, Duffy, MN식 등 여러가지가 있으나 임상적으로 중요한 것은 Rhesus(Rh)식을 들 수 있다.

Rhesus(Rh) 혈액형

Landsteiner와 Wiener는 1940년 赤手원숭(Rhesus monkey)의 혈액을 Guinea pig 또는 토끼에 주사하여 이들 동물의 혈장중에 Rhesus원숭이의 적혈구에 대한 응집소가 생성되는 사실을 발견하여 Rh혈액형의 명칭은 초기에는 Rhesus monkey의 혈액에서 많이 연구되었기에 Rhesus의 이름을 따 Rh혈액형으로 명

명하게 되었다. Rh혈액형에 관여하는 항원은 13종이나 되나 이중에서도 항원성이 가장 강한 것은 D 항원으로 Rh양성은 응집원 D를 가진 Rh(+), 즉, Rhesus monkey 적혈구에 대한 항혈청에 응집하는 사람 혈액을 Rh양성 즉, Rh(+)로, 응집원 D를 갖고 있지 않는 혈액형인 Rhesus원숭이 적혈구의 항혈청에 응집하지 않는 사람의 혈액은 Rh음성 즉, Rh(-)로 분류하고 있다.²³⁾

Rh혈액형은 ABO혈액형과는 전혀 별개의 것으로 Rh(-)의 사람 혈장에는 원래는 항 Rh응집소(항 D응집소)가 없는 점이 다르나 항 Rh응집소가 Rh(-)의 사람 혈장에 나타날 때도 있다. 예로 Rh(-)의 사람이 Rh(+)의 사람 혈액을 수혈받은 경우가 된다. 이때 1회(처음) 때에는 항Rh응집소가 서서히 생성되어 일반적으로 혈관내에서 응집반응을 일으키지 않는 것으로 알려져 있으나 2회 때의 수혈에서는 10~14일 사이에서 많은 양의 항Rh응집소가 생성되어 혈관내의 응집반응을 일으키기도 한다.

실제 Rh(-)의 모친이 Rh(+)의 태아(아기)를 가진 경우에 위험성이 있다. Rh(-)의 모친이 Rh(+)의 태아의 적혈구에 感作되기 위해서는 태아의 적혈구가 태반을 통해 逆流하여 모친의 면역계에 인식되어야 하나 이와 같은 현상은 대개 분만시에 일어나고 있어 Rh(+)의 태아의 항원 자극에 의해 분만후 모체에는 IgG의 항 Rh(D⁺)항체가 생성되어 첫번째 임신에서 태어난 아기는 대개 정상이나 2번째 또는 이후의 임신시에는 태반을 통해 태아에 이행(IgM 항체는 태반 통과 못함), 태아가 Rh부적합인 경우 태아가 Rh(-)라면 문제가 되지 않으나 Rh(+)라면 태아의 적혈구를 파괴하여 태아 또는 신생아에 각종 용혈성 질병을 일으키게 된다. 대표적인 예로는 신생아 赤牙球症(fetal erythroblastosis)²⁷⁾이 있다. 보고에 의하면 Rh(-)의 개체가 수혈에 의해 항RhD⁺(항Rh⁺)항체가 생성되는 경우는 약 50%, Rh(-)의 여자가 Rh(+)의 태아에 의해 感作(항 Rh(+)항체 생성)되는 것은 5% 정도로 알려져 있다. 그러나 Rh(-)의 여자가 Rh(+)의 남자와 결혼하여 임신한 경우는 항체 생성유무를 확인하는 것이 꼭 필요하다고 하겠다. 신생아의 용혈성 질병을 일으키는 혈액형에는

Rh혈액형 다음으로 Kell형의 K항원이 있으나 출현 빈도가 9% 정도가 낮고 항원성이 약해 K항원 부적합의 발생은 Rh 부적합에 비해 훨씬 낮아 크게 문제되지는 않고 있다.

Rh 부적합에 의한 신생아의 용혈성 질병은 부친과 모친의 ABO혈액형이 다른 경우 발생빈도가 낮음이 입증되어 있는데 이것은 Rh 부적합의 모친 태아사이 ABO혈액형 역시 다르면 모친의 ABO혈액형의 자연항체로 Rh(+)의 태아 적혈구가 파괴되어 일어나는 것으로 생각, 이 결과 모친의 체내(血流)에 들어온 Rh(+)의 태아 적혈구는 모친이 갖고 있는 ABO식 자연항체(동종항체)에 의해 미리 파괴되어 모친은 Rh(+)항원에 의한 感作을 피하게 되는 것으로 생각되고 있다.





Rh혈액형은 이상과 같이 임상적으로는 중요하나 인류유전학 측면에서도 매우 중요시 되고 있다. Rh(+)혈액형은 우리와 같은 유색인종의 거의 대부분이 갖고 있으나 백인은 약 85%로 크게 차이가 있어 흥미롭다. 가족에서는 혈액형이 축종별로 차이가 많고 분류 역시 다양하나 수혈시 기본적으로는 수혈 적합 시험(cross matching test)을 실시한 후 결과를 보아 수혈하는 것이 바람직하다.

응집반응은 앞서 언급한 바와 같이 세균, 혈구 등과 같은 粒子狀물질이 항원인 경우, 항체가 결합해서 粒子間에 연속적인 架橋를 만들기 때문에 육안적으로도 응집을 볼 수 있는 정도로 되기 때문에 세균, 異物, 적혈구 등과 같은 항원의 적당한 크기의 합성수지 乳劑 등의 표면에 가용성항원을 흡착 또는 화학적으로 결합시킨 것도 응집원으로 사용할 수 있어 응집반응의 응용범위가 점점 넓어지고 있는데 이와 같이 해서 만들어진 응집원을 사용한 측정법은 受動凝集(passive agglutination)반응, 粒子가 적혈구의 경우는 受動적혈구응집(passive hemagglutination, PHA)반응을 많이 활용되고 있다.

응집반응 생성을 일으키는 항체인 응집소는 2價 이상의 결합기를 가질 것이 필수적이다. 응집반응은 粒子間을 항체분자가 架橋시킴으로서 일어나기 때문에 입자상의 항원분포의 밀도가 크게 영향을 주고

있다. 예로 IgM의 항체가 IgG class의 항체보다도 일반적으로 응집효율이 높은 이유는 분자별 結合價가 IgM이 IgG보다 5배인 점과 結合期間의 최고거리가 IgG 항체의 약 3배인 점 등이 주 이유가 된다.

실제에 있어서는 확인 응집반응(slide flocculation test)과 정량 응집반응(tube agglutination)이 주로 이용되고 있으나 측정반응의 차이에 따라서 직접법과 간접법으로 나누어 진다. 직접법은 응집원과 항체와의 결합에 의해서 나타내는 反應系에 抗-抗體(anti-antibody)를 가함으로서 나타나는 응집반응을 의미한다.

항체는 항원항체반응에서의 기능적인 반응 성질상 완전항체(complete, typical antibody) 즉, 2價항체(bivalent antibody)와 불완전항체(incomplete, atypical antibody) 즉, 1價항체(univalent antibody)로 나누어진다. 완전항체는 항원과의 결합부위(반응기)가  또는  과 같이 2개 또는 2이상으로 연속적인 결합(架橋형성)에 의해 보통 조건인 생리식염수 중에서도 응집 또는 침강반응을 나타낸다. 불완전항체는 항원과의 결합부위가  또는  과 같이 기능적인 의미에서 1개 또는 1종류 뿐이므로 반응기는 항원(항원결합기)과 반응하면 여분의 반응기가 없어지기에 이 상태의 복합체에 항원을 가해도 항원을 架橋로한 복합체는 형성되지 않을 뿐더러 완전항체를 가해도 완전항체와 결합할 항원 결정기는 먼저 불완전 항체에 의해 점유(결합)되어 있기에 응집반응은 일어나지 않게 된다.

불완전 항체의 발견

항체 중에는 항원과 결합하여도 응집 또는 침강반응을 나타내지 않는 항체가 있어 이의 발견은 새로운 항체 연구에의 계기가 되었다. 이탈리아의 병리학자인 Carlo Moreschi²¹⁾는 1908년 토끼 혈구로 면양을 장기간 면역시켜 획득한 혈청(실제로는 항혈청)을 토끼혈구와 반응시켜서는 응집반응이 일어나지 않았으나 여기에다 토끼에 면역접종시켜 획득한 면양혈청에 대한 항혈청을 가함으로서 응집반응이 일

어남을 확인하였고 이후 장티푸스(typhoid), 적리(dysentery), cholera 균과 이들에 대한 사람 및 면양 항혈청과의 응집반응은 사람 및 면양혈을 토끼에 접종하여 획득한 항체의 첨가로 응집반응이 강하게 나타남을 보고하여 실은 이것이 불완전항체의 발견이 된 셈이나 그 당시 이의 기전에 대해서는 전혀 모르고 있었다. 1940년 Landsteiner와 Wiener는 ABO식과는 다른 Rh혈액형을 발견한데 이어 Wiener와 Peters에 의해 Rh항체는 수혈시 용혈의 부작용이 될 수 있음을 증명하였다. 여기에 등장되는 것이 동종항원(isoantigen)이며 문제가 되는 것은 동종항체(isoantibody)가 된다. 동종항원은 의미 그대로 같은 종에서 갖고 있는 항원으로 같은 종일지라도 다 갖고 있는 것이 아니고 어떤 개체는 갖고 있으나 다른 어떤 개체는 갖고 있지 않는 항원물질로 대표적인 예는 사람의 혈액형 항원이 된다. 사람의 ABO혈액형 항원에는 A와 B의 2종류가 있고 이들의 조합에 의해 O, A, B 및 AB형의 4종류로 분류되며 또한 사람의 적혈구막에는 앞서의 혈액형 항원의 Rh인자가 있음은 이미 밝힌 바 있다.

동종항체는 동종항원에 대해 특이적으로 반응하는 같은 존재 2개체간의 同種면역(同種항원)에 의해 생성되는 항체로 Rh(-)의 사람에 Rh(+)의 혈액을 수혈하였을때 생기는 항 Rh항체는 면역에 의한 동종항체(면역 同種항체)이고 자연적으로 존재하고 있는 항A, 항B 응집소 항체는 정상 동종항체로 분류된다. 동종항원의 유전은 멘델법칙에 따라서 유전되고 있다. Levine 등은 1941년 Rh(-)의 여자가 남편으로부터 유전된 Rh(+)의 항원(同種抗原)을 가진 태아를 임신하게 되면 모체의 순환기내에는 태아의 혈액이 유입되므로 모체는 동종면역을 받게 되어 생성된 항체는 태반을 통해 태아의 순환기에 들어가 태아의 적혈구에 손상을 주는 신생아 赤牙球症(fetal erythroblastosis)의 원인이 되는 사실도 앞서 밝힌 바와 같다.

항원과 결합하여도 침강반응을 나타내지 않는 항체의 발견은 반응양식이 다른 항체가 존재함을 추측하게 되었고 실제 Rh항체는 혈구(赤血球)와 결합하여도 응집이 나타내지 않음이 증명되어 많은 흥미를

갖게 되어 이후 여기에 대한 많은 연구가 이루어지게 되었다. Rh항체 역시 처음에는 종래의 ABO혈액형의 항체와 같이 생리식염수 중에서 작용(반응)하는 응집소로 생각, 저온보다는 37°C에서 활성을 나타내는 점 만이 지금까지의 응집소와 다른 것으로 추측되고 있었다. 그러나 연구를 계속하는 과정에서 신생아 용혈성 질병의 아이를 가진 모친의 혈청에서 항 Rh응집소가 발견되지 않는 사실이 종종 나타나고 있고 수혈에 의해 용혈성 부작용을 일으킨 Rh음성환자의 혈청을 조사해도 항 Rh응집소가 나타나지 않음이 밝혀져 Race와 Wiener는 서로 독자적으로 이의 원인은 지금까지와는 다른 특별한 항체임을 증명하여 Race³³⁾는 이와 같은 항체를 불완전항체(incomplete antibodies), Wiener³⁴⁾는 遮斷(blocking antibodies)항체로 命名하였는데 이 항체는 대응하는 적혈구와 결합은 하나 생리 식염수 중에는 응집을 나타내지 않는 1價항체로 밝혀졌다.

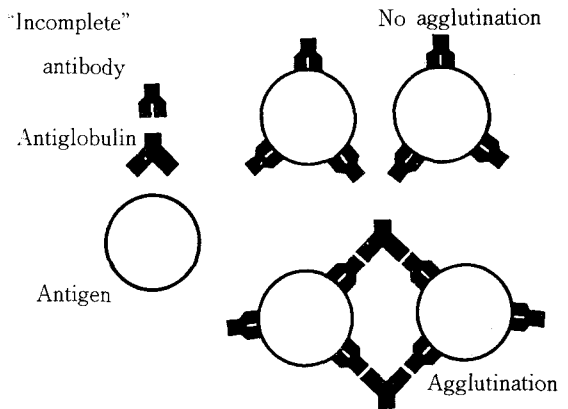


Fig. 1. The direct antiglobulin test. The Presence of the antiglobulin is required to agglutinate particles coated with "incomplete" antibody.

여기에 대해 생리식염수 중에서도 응집을 일으키는 항체를 완전항체, 2가항체 등으로 부르고 있고 이들 명칭은 항체의 특징을 나타내고 있어 1가항체는 非定型(atypical Ab), 후자는 定型항체(typical Ab)의 명칭도 제안되어 현재도 사용하고 있다.

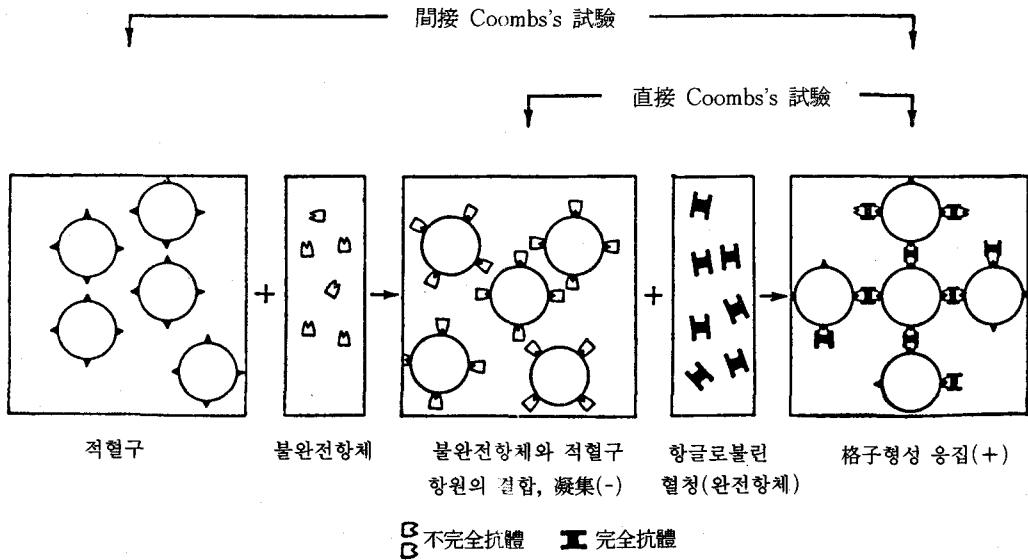


Fig 2. Coombs's 시험(직접법 및 간접법)의 원리.

불완전항체의 검출법

1價항체 즉, 불완전 항체의 검출법은 1908년 이탈리아의 Moreschi²¹⁾에 의해 실시된 바 있으나 혈액형의 불완전 항체의 검출에 활용한 것은 영국의 면역학자 R.R.A. Coombs 등(1945년) 등으로 1945년 발표한 유명한 Coombs시험(Coombs test) 일명 antiglobulin 시험³⁾이 있다. 자기면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE) 등의 경우 이때의 불완전 항체는 하나 하나의 적혈구와 결합할 뿐이므로 응집이 일어나지 않으나 불완전항체에 항혈청을 가하게 되면 아래와 같이 항혈청의 架橋에 의해 격자를 형성하여 응집이 일어나게 된다.

Coombs시험은 이러한 불완전항체의 존재여부를 확인할 수 있어 특히 자기 면역성 질병의 진단에는 매우 중요한 의미를 갖고 있다(그림 1). Coombs시험에서의 항면역글로불린(일명 Coombs 혈청)은 면역글로불린인 즉, 항체와 반응하여 格子를 형성, 응집(침전)시킬 뿐 항원 자체와는 작용하지 않기 때문에 만약 항원에 항체가 결합되어 있지 않는 상태이

면 Coombs혈청을 가해도 응집이 일어나지 않아 진단에 참고가 된다. Coombs시험에는 불완전항체가 이미 혈구(대부분의 경우가 적혈구)와 결합되어 있는 것을 검출하는 직접법과 불완전항체가 혈장중에만 있는 경우, 이때에는 시험관내에서 적혈구와 결합시킨 다음 검출하는 간접법이 실시되고 있다(그림 2). 앞서의 항체에 있어서도 완전항체이든 불완전항체이든 간에 항원의 존재가 필수적임은 물론이다.

항 원

생명체에는 그 기능유지를 위해 단세포 생물에서부터 고등동물인 사람에 이르기 까지 自己(self)와 非自己(not self)를 식별하는 능력을 갖고 있다. 이러한 관계로 일반적으로 항원은 생체에 非經口的, 즉, 腸管外性으로 들어온 경우 항체를 생성하는 免疫原性(immunogenicity)과 생성된 항체와는 시험관내 등에서 특징적으로 반응하는 反應原性(reactinogenicity)의 2가지 기능을 모두 갖추고 있어야 한다.

항원물질 단독으로 항체생성을 하게 되고 생성된 항체와 시험관내 등에서 특이적인 결합(항원-항체

반응)을 하는 免疫原性和 反應原性 2가지 성질을 다 갖춘 항원을 완전항원(complete antigen)이라 하고 여기에는 각종 단백질, 미생물, 세포 등이 포함된다. 완전항원에 대해서 항원단독만으로는 항체생성 능력이 없거나 생성된 항체와의 항원항체반응 능력이 없거나 때로는 양쪽이 없는 경우를 불완전 항원(incomplete antigen)으로 분류한다.

불완전 항원에는 다당류, 지질, 호르몬 등과 같이 항원 단독주사에서는 항체생성능력 즉, 면역원성이 없으나 이들 물질에 적당한 이물 단백질을 결합시켜 투여하던 항체생성이 되고 또한 이들 물질과 시험관 내에서 특이적인 항원항체 반응을 일으키는 물질을 付着體(hapten), 불완전항원 즉, hapten의 항원성을 높이기 위해 사용되는 단백질을 carrier protein이라 하고 여기에는 albumin 등이 주로 사용되고 있다. 본인은 progesterone에 albumin을 결합시킨 것을 사용하여 세포융합법에 의해 progesterone의 단클론성 항체를 획득한 바 있는데 이때의 albumin이 바로 carrier protein이 된다. Hapten보다 더 항원성이 약해 항원 단독으로서의 항체생성능력이 약하고 항체와 결합은 하나 시험관내 항원항체반응(육안적인 관찰기능)이 없는 것을 단순hapten(simple hapten)이라 한다. 여기에 단백질 등을 화학적으로 결합시켜 투여하면 항체를 생성하여 항체와의 결합은 하나 육안적으로 볼 수 없어 억제반응에 의해 검출되는 방법을 쓰는 경우도 있다.

항원의 조건

첫째, 대상동물에 대해서 異性(heterologous)이어야 한다. 여기에서도 자기면역성 용혈성 빈혈, SLE 등과 같은 자기면역성 질병에서는 자기자신(autologous)의 체세포 유래의 물질이 항원성을 가져 자기항체(autoantibody)가 생성되는 경우가 있으나 이 경우는 예외로 본다.

둘째, 항원물질이 非經口的으로 체내에 투여되어야 하는데 이유는 이들 물질(항원)이 소화관내에서 소화되어 항원성을 잃게 되어서는 안되기 때문이다.

그러나 미생물의 경구감염에 의한 장내감염 경우, 장벽을 뚫고 체내에 침입하거나 실험적으로 토끼에 다량의 단백을 경구투여하여 항체생성이 되었다는 보고도 있다. 반대로 완전항원인 異性단백질도 경구투여에서는 대부분 소화되어 아미노산으로 분해되어 흡수되면 항체생성은 일어나지 않는다.

항원의 투여는 주로 주사(정맥내, 복강내, 피하, 피내, 근육내 등)가 많으나 때로는 피부 또는 점막을 통해서도 항원이 흡수되어 항체생성이 되는 경우도 있기는 하다.

셋째, 可溶性이어야 한다. 이때의 可溶性은 용매중에 용해되어야 하는 의미가 아니고 면역반응에 관계하는 세포중에서 可溶性이어야 하고 세포에서 대사 또는 분해를 받을 수 있게 생체내에 적어도 수일 이상 머물 수 있어야 한다.

넷째, 어느 정도 이상의 분자량과 항원결정기를 갖고 있어야 한다. 꼭 일치하지는 않으나 일반적으로 분자량이 크면 클수록 항체 형성능력이 높아 분자량이 10,000 이상의 것이 바람직하다. 그러나 gelatin의 분자량은 10,000 이상이나 항원성이 매우 낮고 반대로 trinitrophenly bacitracin은 분자량이 1928이나 항원성이 있는 경우도 있다.

다섯째, 항체 생성자극에 필요한 일정량(충분한 양)이 투여되어야 하나 이것 역시 항원성에 따라서 극미량일지라고 항체를 생성하는게 더러 있어 꼭 일정하지는 않으나 기본적으로는 이상의 조건을 모두 구비해야 한다.

항원은 生體에 있어서 異物이어야 함이 필수조건이나 뇌, 신장, 精巢 및 눈의 수정체는 추출한 동물 또는 같은 동물종에 주사하였을 때에도 항원성을 나타내는(항체생성) 경우가 있어 異物이라 함은 순환기계에 있어, 면역세포에 있어 異物이어야 한다는 조건을 더 붙여야 이해하기 쉽다. 그러나 이것만으로는 혼란을 가져오는 경우가 있다. 예로 자기면역성 용혈성 빈혈은 자기자신의 적혈구에 대한 항체(불완전한 항체) 생성이, 또한 사람의 橋本病(Hashimoto 병)은 자신의 갑상선 단백질에 대한 항체생성이 문제가 되므로 이와 같은 자기면역성 질병에 있

어서는 自己와 非自己의 개념은 지금까지의 면역반응과는 반대인 특정항원에 대한 응답성(면역성)의 결여 즉, 면역반응을 일으키지 않는 면역관용(immunological tolerance)³⁵⁻³⁷⁾의 측면에서 이해해야 되는 경우도 있어 매우 흥미롭고 이 문제는 임상에서 피부이식, 장기이식 등에서 가장 신경써야 하는 매우 중요한 문제중의 하나이기도 하다.

참고문헌

- Behring, E. and Kitasato, S. : Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Deutsche Medizinisch Wochenschrift (1890) 16 : 1113~1114.
- Bibel, D.J. : Milestones in immunology. A historical exploration. Science Tech Publishers, U.S.A.(1988)
- Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. & Rse, R.R. : Detection of weak and "incomplete" a new test. Lancet(1945) 249 : 15~16.
- Ehrlich, P. : Die Wertbemessung des Diphtheriebeil serums und deren theoretische Grundlagen, Klinisches Jahrbuch (1987) 6 : 299~326.
- Fox, H. Baron Shibasaburo Kitasato. : Annals of medical history series II. (1934) 6 : 491~499.
- Glynn, L.E. and Hoborow, E.J. : Autoimmunity and disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1965) p 420.
- Heidelberger, M. and Kendall, F.E. : The precipitin reaction between type III pneumococcus polysaccharide and homologous antibody. III A Quantitative study and a theory of the reaction mechanism. J. Exp. Med., (1935) 61 : 563~591.
- Heidelberger, M. and Kendall, F.E. : A quantitative theory of the precipitin reaction reaction III. The reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody. J. Exp. Med., (1935) 62 : 697~720.
- Jenner, E. : An Inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western countries of England, particularly Gloucestershire and known by the name of the cow pox. London, Sampson Low. (1798) p 75.
- Jerne, N.K. : Immunological speculations. Annual review of micorbiology (1960) 14 : 341~358.
- Jerne, N.K. : Towards a network theory of the immune system. Annales d'immunologie(Institute Pasteur) (1974) 125C : 373~389.
- Kleczkowski, A. : A study of the effects of salt and of pH on precipitation of antigen-antibody compounds. Immunol., (1965) 8 : 170~181.
- Koch, R. : Fortsetzung der Mittheilungen uber ein Heilmittel gegen Tuberculose, Deutsche Medizinische Wochenschrift (1891) 9 : 101~102.
- Koprowski, H. and Plotkin(ed), S.A. : World's Debt to Pasteur. Proceedings of a centennial symposium commemorating the first rabbiess vaccination. Alan R. Liss, New York. (1985) p 342.
- Krueger, R.C. and Heidelber, H. : Effect of the removal of lipids on specific precipitation J. Exp. Med., (1950) 92 : 383~391.
- Landsteiner, K. : The specificity of serological reactions. Revised edition, Harvard university press, Cambridge. (1945) p 310.
- Levine, P., L. Burnham, Katzin, E.M. and P. Vogel. : The role of iso-immunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. American Journal of Obstretics and Gynecology (1941) 42 : 925~937.
- Marrack, J.R. : Sensitivity and specificity of methods of detecting antibodies. Brit. Med. Bull. (1963) 19(3)(antibodies) : 178~182.
- Marrack, J.R. & Grant, R.A. : The interaction of antigens and antibodies in the presence of low

- concentrations of salt. *Brit. J. Exper. Path.*, (1953) 34 : 263~272.
20. Marrack, J.R., Hock, H & Johns, R.G.S. : The valency of antibodies. *Brit. J. Exper. Path.*, (1951) 32 : 212~230.
 21. Moreschi, C. : Neue Tatsachen uber die blutkoerperchenagglutination. *Centrbl. f. Baktgeriol. ect. Orig.*, (1908) 46 : 456~460.
 22. Morton, J.A. and Pickles, M.M. : Use of trypsin in the detection of incomplete anti-Rh antibodies. *Nature*. (1947) 159 : 779~780.
 23. Pasteur, L. : Sur les maladies virulentes, et en paraticullier sur la maladie applee vulgairement cholera dea poules. *comptes rendus l'Academie des Sciences* (1880) 90 : 239~248.
 24. Pasteur, L. : Del'attenuation du virus du cholera des poules. *Comptes rendus de Academie des Sciences* (1880) 91 : 673~680.
 25. Pasteur, L. : Sur le cholera des poules : etude des conditions de la non-recidive de la maladie et de quilques autres de ses caracteres. *Comptes rendus l'Academic des Sciences* (1885) 90 : 952~958.
 26. Pauling, L. : Method pour preverir la rageapres morsure. *Comptes rendus de l'Academie Science* (1885) 101 : 165~773.
 27. Pauling, L. : A theory of the structure and process of formation of antibodies. *J. Am. Chem. Sco.*, (1940) 62 : 2643~2657.
 28. Pauling, L., Pressman, D., Cmpbell, D.H., Ikeda, C. and Ikawa, M. : The serological properties of simple substances. I. Precipitation reaction between antibodies and substances containing two or more haptenic groups. *J. Am. Chem. Sco.*, (1942) 64 : 2994~3003.
 29. Pauling, L., Pressman, D. and Ikeda, C. : The serological properties of simple sugstances. III. The composition of precipitats of antibodies and Polyhaptenic simple substances : the valence of antibodies. *J. Am. Chim. Soc.*, (1942) 64 : 3010~3014.
 30. Pauling, L. : Molecular structure and intermolecular forces. : In the specificity of serological reactions. Revised edition.(K. Landsteiner). Harvard University Press, Cambridge. (1946) pp 275~293.
 31. Perssman, D. Campbell, D.H. and Pauling, L. : The agglutination of intact azo-erythrocytes by antisera homologus to attached groups. *J. Immunol.*, (1942) 44 : 101~105.
 32. Pirofsky. B. and Mangum, M. : Use of bromellin to demonstrate erythrocyte antibodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* (1959) 101 : 49~52.
 33. Race, R.R. : An "incomplate" antibody in human serum *Nature*, (1944) 153 : 771~772.
 34. Rose, N.R. : The autoimmune disease. *Scientific American* (1981) 244(2) : 80~103.
 35. Rose, N.R. and I.R. Mackay(editors). : The autoimmune diseases. Academic Press, Orlando. (1985) p 727.
 36. Silverstein, A.M. and A. A.Bialasiewicz. : A history of theorieis of acquired immunity. *Celluar immunology* (1980) 51 : 151~167.
 37. Silverstein, A.M. : A history of theories of antibody formation. *Celluar immunology* (1985) 91 : 263~283.
 38. Vallery-Radot, R. : The life of Pasteur.(R.L. Devonshire, translator) Archibald constable, London. (1902) p 629.
 39. Wiener, A.S. : A new test(blocking test) for Rh senitization. *Proc. Soe. Exp. Biol. & Med.* (1944) 56 : 173~176.