

류마티스양 관절염에서 CD20dim T 세포의 발현

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 내과학교실*

이종욱 · 이정운 · 김현숙 · 권오현 · 이수곤*

— Abstract —

CD20dim T Cell Expression in Rheumatoid Arthritis

Jong Wook Lee, M.D., Jung Woon Lee, M.D., Hyon Suk Kim, M.D.,
Oh Hun, Kwon, M.D., Soo Kon Lee, M.D.*

Department of Clinical Pathology and Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: This study was designed to investigate CD20dim expression on T cells between healthy control subjects and rheumatoid arthritis patients and to investigate the association between CD20dim T cells and clinical manifestations in rheumatoid arthritis.

Methods: Peripheral bloods from twenty seven healthy controls and twenty six rheumatoid patients were evaluated by dual color immunophenotyping. We used IgG1a and IgG2a for negative control, then, divided T cells and B cells on CD3/CD19 combination. And we evaluated two subpopulation CD5+CD20dim T cell (CD20dim T cell) and CD5+CD20bright cell (CD5 B cell) on CD5/20 combination for comparison. In order to correlate the CD20dim T cell datas with patient's clinical status, patients characteristics such as age, disease duration, morning stiffness, rheumatoid factor (RF), and antinuclear antibody (ANA) were reviewed.

Results: The mean percent positivity of T cells (CD3) and B cells (CD19) in 27 healthy control donors was $63.2 \pm 7.7\%$, and $11.4 \pm 2.6\%$. The mean percentages of CD20dim T cell and CD5 B cell (Leu1) were $2.3 \pm 1.0\%$ and $1.4 \pm 0.9\%$ and upper limit of reference values of CD20dim T cells and CD5 B cells (Leu1) that calculated from normal healthy controls were 4.3% and 3.2% . Compared with healthy controls, CD20dim T cells were significantly elevated in total patient groups ($4.4 \pm 2.7\%$, $p < 0.01$). and significantly increased more than

upper limit of reference values in eleven of 26 patients. Compared with CD20dim T cells according to disease duration, disease duration of most patients(10/11) with elevated CD20dim T cell were less than 2 years.

Conclusion: The results indicated that CD20dim T cells were expressed at low levels in healthy controls but elevated levels of CD20dim T cells in rheumatoid arthritis patients were observed and close relationship to CD20dim T cells expression and disease duration was noted.

Key Words: CD20dim T cell, Rheumatoid arthritis

서 론

대상 및 방법

범 B세포의 표현인자인 CD20(Leu16)는 단일클론항체를 이용한 유세포분석상에서 두가지 군으로 나타나는데, 형광이 강한 CD20 강발현군(CD20bright cell)과 CD20 약발현군(CD20dim cell)이 존재하며, 정상인에서 CD20 강발현군은 $9.2 \pm 3.3\%$, CD20 약발현군은 약 $2.4 \pm 1.5\%$ 로 발현이 된다³⁾. 말초혈액에서 CD20 약발현군의 발현 빈도는 CD5 B 림프구(B1)의 발현빈도와 비슷하였으며²⁰⁾, 삼중형광염색 유세포 분석기를 이용하여 CD20음성 T세포와 비교한 결과 CD8 양성이면서 CD20 약발현군 양성이 57%이었고, CD4 양성이면서 CD20 약발현군이 35%이어서 CD20약발현군 세포를 T세포(CD20dim T세포)로 고려해야 한다고 하였다. 급성 T림프구성 백혈병환자에서 CD20dim T세포가 높게 발현되며, 이 질환의 잔존여부와 재발을 추적 관찰하는데 용이함을 보고하였으나¹⁷⁾ 아직 T세포에서 발현되는 CD20dim T세포의 생성 기전이나 역할은 밝혀진 바가 없다.

자가면역질환의 병인에 관련되어 있는 CD5 B세포(B1)와 비슷한 빈도로 CD20dim T세포가 말초혈액에서 발현하는 것은 흥미로운 사실이다. 이에 본 연구자는 정상인 및 류마티스양 관절염 환자의 말초혈액에서 CD20dim T세포군의 발현양상을 알아보고, 류마티스양 관절염환자에서 CD20dim T세포군의 발현양상과 임상양상이 어떤 관련성이 있는 지를 연구하고자 하였다.

1. 대상

1995년 9월부터 1995년 10월까지 세브란스병원 내과에 내원한 류마티스양 관절염 환자 총 26명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 남자 2명, 여자 24명이었다(Table 1). 정상대조군은 남자 14명, 여자

Table 1. Patients profiles

	Patient
Male	2
Female	24
Mean age(mean \pm SD)	44.7 \pm 11.6*
20-30 years	2
31-40 years	10
41-50 years	6
51-60 years	6
> 60 years	2
Disease duration	
< 1 year	6
1-2 year	10
2-3year	5
3-10 year	3
> 10 year	2
Treatment	
MTX + HCQ + NSAID + Steroid*	11
MTX + NSAID + Steroid	6
HCQ + NSAID + Steroid	5
NSAID + Steroid	4
Leukofiltration	2

*MTX:methotrexate, HCQ:hydroxychlorquine, NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug

13 명으로 평균연령은 33.9세 (25-64세)이었다.

2. 검체처리

시험대상군의 말초혈액을 EDTA vacutainer를 이용하여 4 mL를 채취한 후 4시간안에 유세포분석을 위한 전처리를 하였다. 전혈 100 μ L에 10 μ L의 fluorescein isothiocyanate (FITC)와 phycoerythrin (PE)이 축합된 형광 단일클론성항체를 첨가하고 2초간 vortex로 잘 혼합한 후 30분동안 4°C에 항온하였다. 10배수 희석한 2,000 μ L의 RBC lysing solution (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, U.S.A.)을 첨가한후 다시 10분간 암실에 항온하여 적혈구를 완전히 용해시켰다. 3분간 1800 rpm으로 원심분리를 실시한 다음, 상청액을 버린 후, PBS를 2mL를 첨가하여 3분간 1800 rpm으로 2회 원심분리를 하였다. 상청액을 흡입하여 시험관에 50 μ L정도만 남긴 후, 500 μ L의 1% paraformaldehyde를 첨가하여 고정 한 후 유세포분석을 시행할 때까지 냉장보관을

하였다.

3. 검사 방법

1) 유세포분석기

이중형광염색 면역표현형검사를 위한 유세포분석기는 FACScan (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, U.S.A.)을 사용하였고, 분석 프로그램은 LYSIS II (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, U.S.A.)를 사용하였다.

2) 시약

본 연구에 사용한 시약은 모두 Becton Dickinson사의 단일클론성항체를 사용하였다. 음성 대조로 FITC-IgG1a와 PE-IgG2a 단일클론성항체를 사용하였고, T 림프구 단일클론성항체로는 FITC로 축합된 CD3 (Leu4)과 CD5 (Leu1)를, B 림프구 단일클론성항체로는 PE로 축합된 CD19 (Leu12)과 CD20 (Leu16)를 사용하였다.

4. 분석방법

CD3/CD19의 조합을 이용하여 T림프구와 B림프구의 분획을 나누었고, 이를 기준으로 CD5/CD20의 조합에서 CD5+CD20dim 세포 (이하 CD20dim T 세포) 와 CD5+CD20+ bright (이하 CD5 B세포 (Leu1)) 세포를 분석하였다 (Fig. 1).

5. 환자의 임상양상 분석

환자군을 각 환자의 나이, 병력기간, ESR, morning stiffness (MS), rheumatoid factor (RF), antinuclear antibody (ANA) 등을 후향적으로 검토하여 면역표현형간의 상관성을 구하였다.

6. 통계처리 방법

환자군에 따른 임상양상과의 CD20dim T세포의 연관성은 Fisher's Exact 검정을 사용하였다. CD20dim T세포와 면역표현형과의 관계는 Wilcoxon rank sum test를 이용하였다.

Table 2. Comparison with immunophenotyping results of peripheral blood lymphocyte between healthy controls (n=27) and rheumatoid arthritis patients (n=26)

	Healthy controls	Patients
CD3 (%)	63.2±7.7	67.6±11.4
CD19 (%)	11.4±2.6	9.7±4.2
Absolute count (/ μ L)		
Total lymphocyte	2104.0±680.2	1961.9±606.3
T cell	1308.7±395.9	1348.1±563.5
B cell	239.7±104.7	184.4±89.5*

§ values are mean±SD

* p < 0.01

Table 3. Comparison with subset phenotyping results between healthy controls (n=27) and rheumatoid arthritis patients (n=26)

	Healthy controls	Patients
CD20dim T cell	2.3±1.0%	4.4±2.7%*
CD5 B cell	1.4±0.9%	1.5±1.2%

§ values are mean±SD

* p < 0.01

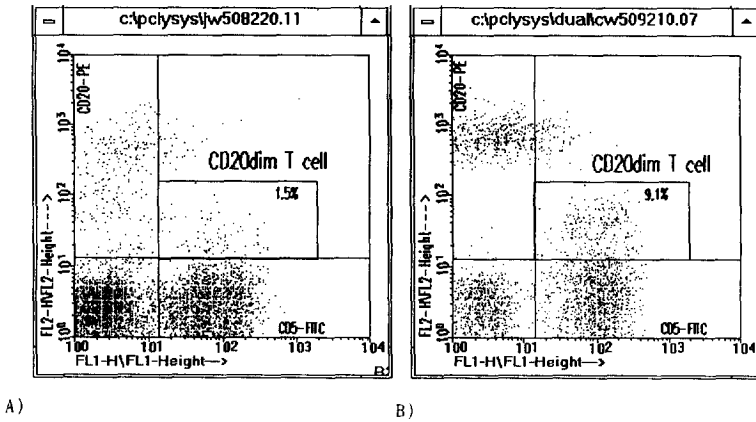


Fig. 1. Dual parameter contour graph of rheumatoid arthritis patient A) Control subject, B) RA patient.

Table 4. Comparison with subset phenotyping and other biochemical results according to duration

	Duration < 2 year (n=16)				Duration > 2 year (n=10)			
	pos	neg	Not done	% pos	pos	neg	Not done	% pos
RF	15	1		93.8	7	3		70.0
ANA	4	7	5	36.4	0	7	3	0.0
ESR	9	3	4	75.0	6	2	2	75.0
CRP	4	7	5	36.4	2	3	5	40.0
MS	9	5	2	64.3	5	5	0	50.0
CD20dim T*	10	6		62.5	1	9		10.0
CD5 B	2	14		12.5	2	8		20.0

* p < 0.01

RF: rheumatoid factor, ANA: antinuclear antibody, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protien, MS: morning stiffness

Table 5. Comparison with subset phenotyping results between healthy controls and rheumatoid arthritis patients.

	Duration < 2 year (n=16)	Duration > 2 year (n=10)
CD20dim T cell (Leu20)	4.9 ± 2.2%*	2.8 ± 1.2%
CD5 B cell (Leu1)	1.5 ± 1.2%	1.6 ± 1.3%
absolute count (/μL)		
CD20dim T	97.6 ± 48.4*	49.8 ± 20.9
CD5 B (Leu1)	29.3 ± 21.3	30.5 ± 27.2
Total lymphocyte	2048.9 ± 643.7	1902.3 ± 532.6
T cell	1453.6 ± 660.8	1214.4 ± 369.1
B cell	193.9 ± 80.1	183.1 ± 100.4

§ values are mean ± SD

* p < 0.01

** p < 0.1

결 과

1. 말초 혈액림프구의 면역표현형 결과

정상대조군의 T림프구(CD3)와 B림프구(CD19)의 평균 발현비율은 각각 63.2 ± 7.7% 와 11.4 ± 2.6%였으며, 환자군의 T림프구와 B림프구는 67.4 ± 11.4% 와 9.7 ± 4.2%였고, 절대 B림프구수는 환자군이 정상대조군 비교하여 유의하게 낮았다 (p < 0.01, Table 2).

CD20dim T세포의 평균발현비율은 2.3 ± 1.0%로 비교적 고른 분포를 보여 최하 0.8%에서 최고 4.2%의 발현비율을 나타내었고 CD5 B세포(Leu1)는 1.4 ± 0.9%였다(Table 3). 환자군에서 CD20 dim T세포 발현비율의 평균값은 4.4 ± 2.7%로 정상대조군(2.3 ± 1.0%)보다 증가되었던 반면(p < 0.01), CD5 B세포(Leu1)는 1.5 ± 1.2%로

Table 6. Comparison with subset phenotyping and other biochemical results according to CD20dim T cell

	CD20 dim T cell high (n=11)				CD20 dim T cell low (n=15)			
	positive	negative	ND*	% positive	positive	negative	ND	% positive
RA factor	9	2		81.8	13	2		86.7
ANA	2	6	3	25.0	2	8	5	20.0
ESR	5	3	3	62.5	10	2	3	83.3
CRP	2	3	6	40.0	4	4	6	50.0
MS	6	5	0	54.4	8	5	2	61.5
CD5 B	1	10		9.1	3	12		20.0

*ND: not done

Table 7. Comparison with subset phenotyping results between healthy controls and rheumatoid arthritis patients according to CD20dim T cell

	CD20dim T high	CD20dim T low
CD20dim T cell	6.0 ± 1.7%*	2.7 ± 1.0%
CD5 B cell	1.6 ± 1.1%	1.5 ± 1.4%
Absolute count (/uL)		
CD20dim T cell	114.4 ± 46.6*	53.4 ± 23.7
CD5 B cell	30.7 ± 23.0	29.0 ± 24.2
Total lymphocyte	1910.6 ± 494.3	2052.5 ± 672.3
T cell	1290.8 ± 461.7	1413.5 ± 649.2
B cell	200.1 ± 84.7	182.2 ± 90.2

\$ values are mean ± SD

*p < 0.01

**P < 0.1

정상 대조군과 통계적 차이는 관찰되지 않았다 (Table 3).

정상대조군에서 구한 평균과 표준 편차로 정상 참고 범위 상한선 (mean+2SD)을 구하였는데 CD20dim T세포, CD5 B세포 (Leu1)의 정상 참고 범위 상한선은 각각 4.3 %, 와 3.2%였다.

2. 환자군의 말초 혈액림프구의 면역표현형과 임상양상과의 연관성

1) 병력기간과 환자군의 면역표현형

CD20dim T세포 (Leu16)의 발현비율과 병력기간과의 연관성을 관찰한 바, 병력기간 2년을 기준으로 2년 이내의 환자 16명 중에서 정상 참고 범위상한선보다 높았던 환자의 수는 10명 (62.5%)이었고, 반면

에, 2년 이상인 환자군에서는 총 10명 중 1명 (10%)의 환자만이 정상 참고치 상한선보다 높아서 병력기간 2년을 기준으로 CD20dim T세포의 발현비율이 유의한 차이가 있음을 보여주었다 (p < 0.01). 그

러나, CD5 B세포의 발현비율의 양성빈도는 병력기간에 따른 차이는 없었고, 병력기간 2년 이내의 환자군과 2년 이상의 환자군간에 임상소견의 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

병력기간에 따라 각 분석을 비교하였는데, CD20dim T세포의 발현비율은 병력기간 2년 이하의 환자군이 4.9 ± 2.2%로 2년 이상의 환자군의 2.8 ± 1.2%보다 유의하게 높았던 반면 (p < 0.01), CD5 B세포 (Leu1)는 두 군과 차이가 관찰되지 않았다 (Table 5).

2) CD20dim T세포 분획이 높은 군과 낮은 군의 말초 혈액림프구의 소견과 임상 검사소견과의 관계

정상대조군의 mean + 2SD를 상한선으로 삼아 CD20dim T세포의 발현비율이 높은 군과 낮은 군을 구분하였다. CD20dim T림프구가 높게 발현되었던 군과 낮은 군 사이에 나이, 총 백혈구수, ESR, MS 및 CRP의 양성빈도의 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 (Table 6). 절대 림프구수, 절대 T림프구수, 그리고 절대 B림프구에서도 통계적 유의성이 관찰되지 않았다 (Table 7).

고 찰

CD20 단일클론성항체의 종류에는 B1, Leu16, 및 1F5 등이 있는데 IF5 단일클론성항체는 직접 resting B림프구를 자극하여 증식시키는 반면에

Leu16과 1F5항체는 항면역항체와 Epstein-Barr 바이러스로 인한 B세포 분화와 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다^{6,15}.

본 연구에서는 CD20(Leu16) 형광단일클론성항체를 사용하여 CD20dim T세포의 발현을 측정하였는데 정상인에서의 발현비율은 $2.3 \pm 1.0\%$ 로 동일한 단일클론성 항체를 사용한 Hultin⁸의 $2.4 \pm 1.5\%$ 과 비슷한 결과를 얻었다(Table 3). Hultin 등의 연구 대상은 서양인으로 단일 형광염색을 이용하여 EPICS C (Coulter Corporation, Hialeah, FL) 유세포분석기로 분석하였던 반면, 본 연구에서는 이중형광염색과 FACScan (Becton Dickinson) 유세포분석기를 이용하여, 기기와 방법상의 차이가 있었음에도 불구하고 유사한 결과를 보여 동일한 단일클론성 항체를 사용하는 경우 CD20dim T세포의 발현비율은 기기와 검사방법에 큰 영향을 받지 않음을 알 수 있었다.

전체 류마티스양 관절염환자군의 CD20dim T세포의 평균발현비율은 $4.4 \pm 2.7\%$ 로 정상대조군에 비하여 유의있게 높았으나($p < 0.01$), CD5 B세포의 평균 발현비율은 정상대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았고, CD5 B세포의 양성빈도는 15.4%로 나타났다. 정상인에서 CD5 B세포(B1)의 평균발현비율과 양성빈도는 각각 2-7%^{1,7}와 약 25%^{7,12,16}로 보고하고 있으며, 약물치료시 증상 호전과 함께 CD5 B세포(B1)의 발현비율이 감소한다고 하다¹ 또한 류마티스양 관절염 환자에서 CD5

$\pm 2SD$, 4.2%) 환자는 총 26명의 환자중 11명으로, 그중 병력기간이 2년이내의 환자가 10명으로 대부분이었고, 병력기간이 2년이상인 환자에서는 1명이었다(Table 4). 따라서, CD20dim T세포가 류마티스양 관절염의 병력기간에 따른 병인에 어떤 역할을 담당하고 있지않나 추측된다.

전체 환자군에서 정상 대조군과 비교하여 절대 B세포의 수가 유의있게 감소하였고($p < 0.01$), 절대 T세포의 수는 증가된 경향을 보였다($P < 0.1$). 항 CD5 immunoconjugate를 환자에게 투여하여 본 결과 말초혈액 CD3양성 T세포가 유의있게 감소하였고⁹, steroid를 투여받은 환자에서 CD5 B세포가 감소되었다는 보고가 있다¹¹. 본 연구의 류마티스양 환자에서 사용되는 disease modifying antirheumatic drug(DMARD)중 MTX는 주로 B세포에 작용을 하고, hydroxychloroquine (HCQ)는 T 세포에 주로 작용을 하는 약제로 분류된다⁵. 본 연구의 환자군에서는 MTX, HCQ, steroid, 및 NSAID를 투여받은 환자는 11명으로 가장 많았고, steroid와 NSAID를 투여받은 환자는 4명, MTX, steroid, 및 NSAID를 투여받은 환자군은 6명, 그리고 HCQ, steroid 및 NSAID를 투여받은 환자군에서는 5명이었다. MTX로 치료받은 환자는 전체 26명의 환자중 17명으로 이 약제로 인해 절대 B세포의 수가 감소한 것으로 여겨진다.

정상대조군과 비교하여 전체 환자군에서 CD20dim T세포는 통계적 의의가 인게 증가되었다

B세포(B1)의 발현비율이 사용하는 유세포분석기의 종류에 따라 많은 차이가 있고¹⁰, 기존의 CD5 B세포의 연구가 CD5(Leu1)/CD19(Leu14), CD5(Leu1)/CD19(B1) 혹은 CD5(Leu1)/CD20(B1)으로 다른 B세포 단일클론항체(CD19)를 사용하거나, Coulter사의 B세포 단일클론성 항체(B1)를 사용한 반면, 본 연구에서는 Becton Dickinson사의 B세포 단일클론성 항체(Leu16)를 사용하여 나타난 차이로 생각할 수 있다. 또한 본 연구에서 그 대상이 대부분 약물치료를 받고 상태가

(Table 3). CD20dim T세포의 발현율이 높은 군이 낮은 군보다 절대 T세포수가 감소하고(1290.8 ± 461.7 vs. 1413.5 ± 649.2), 절대 B세포수는 CD20dim T세포의 발현율이 높은 군이 증가하는 경향을 보였다(200.1 ± 84.7 vs 182.2 ± 90.2 , Table 2). 류마티스양 관절염환자의 병인으로 T림프구가 가장 주된 역할을 하고 있으며, 치료 또한 이 병적클론(pathologic clone)들을 제거하는데 목표를 두고 있다^{1,4,5}. 그러므로 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았지만, CD20dim T세포의 발현

수가 많지 않아 확인하기 어려웠다.

정상대조군을 이용하여 정상참고치를 구하였을 때 항간염c항체 (anti-HBc)가 양성이었던 사람 2명을 제외시켰는데 이들의 CD20dim T세포의 발현비율은 두사람 모두 5.0% 및 6.0%로 증가하였고, 또한 전신성 홍반성 낭창환자가 1명의 CD20dim 세포의 발현비율도 12.9%로 매우 증가됨을 경험할 수 있었다. CD5 B세포의 경우 여러 자가 면역질환에서뿐만 아니라 B형 간염질환자에서도 발현되고, 이것은 바이러스감염이 CD5 B세포의 증식(expansion)의 직접적인 원인이 된다는 보고가 있으므로¹⁹⁾ CD20dim T세포 발현의 이상을 다른 바이러스질환에서도 관찰할 수 있을 것으로 사료된다. 그러므로 크론병¹¹⁾, 인슐린의존성당뇨^{13,10)}, 중증근무력증²⁰⁾, 그레이브씨병²⁾, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 경화증¹⁴⁾ 하시모도 갑상선염⁹⁾ 및 간염 등의 바이러스 질환에서 CD20dim T세포는 CD5 B세포의 발현비율을 검사하는 것도 매우 흥미로운 일이라 할 수 있겠다.

결 론

이상의 결과를 종합하여 볼 때 CD20dim T세포의 발현은 류마티스양 관절염과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다. 류마티스양 관절염 환자에서 증가된 CD20dim T세포의 발현이 어떠한 의의를 갖는지 알기 위해서는 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 치료전 및 치료경과에 따른 CD20dim T세포의 발현비율을 관찰함으로써 알 수 있을 것으로 생각된다. 또한 류마티스양 관절염이 아닌 다른 자가면역질환을 대상으로 이를 검사함으로써 자가면역질환과 CD20dim T세포 발현과의 관련성을 규명할 수 있으리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Becker H, Weber C, Storch S, Fedrlin K: Relationship between CD5 lymphocytes and the activity of systemic autoimmunity. Clin Immunol and Immunopath 56:219-25, 1990
- 2) Corrales JJ, Orfao A, Miralles JM, Lopez-Berges MC, Garcia LC: Immunological fea-

- tures of sporadic multinodular goiter. Clin Invest 71(7): 552-58, 1993
- 3) Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV: CD20(pan-B cell)Ag is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. Cytometry 14: 196-204, 1993
- 4) Fishwild DM, Strand V: Administration of an anti-CD5 immunoconjugate to patients with rheumatoid arthritis: effect on peripheral blood mononuclear cells and in vitro immune function. J Rheum 21(4): 596-604, 1994
- 5) Furst DE: Optimizing combination chemotherapy for rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Scien 696: 285-291, 1993
- 6) Golay JT, Gawford DH: Pathways of human B-lymphocyte activation blocked by B-cell specific monoclonal antibodies. Immunol 62: 279-284, 1987
- 7) Hayakawa K, Hardy RR: Normal, autoimmune, and malignant CD5+ B cells: the Ly-1 B lineage?. Ann Rev Immunol 6: 197-218, 1988
- 8) Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV: CD20(pan-B cell)Ag is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. Cytometry 14: 196-204, 1993
- 9) Iwatani Y, Amino N, Hidaka Y, Kaneda T, Ichihara K: Disease in alpha beta T cell receptor negative T cells and CD8 cells, and an increase in CD4+CD8+ cells in active Hashimoto's disease and subacute thyroiditis. Clin Exp Immunol 87(3): 444-449, 1992
- 10) Munoz A, Gallart T, Usac EF, Fernandez-Alvarez J, Vinas O, Somaza N: anti-islet cell and anti-insulin antibody production by CD5+ and CD5- B lymphocytes in IDDM. Diabetologia 38:62-72, 1995
- 11) Neil GA, Summers RW, Cheyne BA, Carpenter C, Huang WL: CD5+ B cells are decreased in peripheral blood of patients with Crohn's disease. Digest Dis Scien 37:1390-1395, 1992
- 12) Plater-Zyberk C, Brown CM, Andrew EM, Maini RN: CD5+ B in rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Scien 651: 540-550, 1992
- 13) Schatz DA, Lang F, Cantor AB, Riley WJ, Maclaren NK, Barrett DJ: CD5+ B lymphocytes in high risk islet cell antibody positive

- and newly diagnosed IDDM subjects. *Diabetes* 40:1314-1318, 1991
- 14) Shirai T, Hirose S, Okada T, Nishimura H: CD5⁺ B cell in autoimmune disease and lymphoid malignancy. *Clin Immunol and Immunopath* 59:173-186, 1991
- 15) Stashenko P, Hardy R, Schlossman SF: Characterization of a human B lymphocytes specific antigen. *J Immunol* 125: 1678-1685, 1980
- 16) Verwilghen J, Corrigall V, Pope M, Rodrigues R, Panayi G: Expression and function of CD5 and CD28 in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol* 80:96-102, 1993
- 17) Warzynski MJ, Grahon DM, Axtell RA, Zakem MH, Rotman RK: Low level CD20 expression on the T cell malignancies. *Cytometry* 18: 88-92, 1994
- 18) Xu HJ, Roberts-Thomson PJ, Ahern MJ, Zola H: Comparative evaluation of CD5 B cells in patients with RA and essential mixed cryoglobulinemia using FASC analyzer and FACSCAN flowcytometer. *Ann NY Acad Scien* 651: 594-598, 1992
- 19) Yamada H, Shimizu H, taniguchi O, Okumura K: Leu1(CD5)B cell subpopulation in patients with various liver disease-special reference to hepatitis B virus carrier and to changes caused by prednisolone therapy. *Internat Arch Allergy & App Immunol* 87:409-416, 1988
- 20) Yi Q, Ahlberg R, Pirskanen R, Lefvert AK: Levels of CD5⁺ B lymphocytes do not differ between patients with myasthenia gravis and healthy individuals. *Neurology* 42(5):1081-1084, 1992