

신이식 전 시행한 혈중 Soluble CD30 농도와 PRA 및 림프구 교차반응과의 상관성

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실 및 ²장기이식연구소

신종현¹ · 장혜경^{1,2} · 주만기^{1,2} · 안형준² · 김현정² · 전경옥² · 김명수^{1,2} · 김순일^{1,2} · 김유선^{1,2}

Pre-transplant Serum Soluble CD30 Level; Correlation with Panel Reactive Antibodies and Lymphocyte Cross Matching

Jong Hyeon Shin, M.D.¹, Hye Kyung Chang, M.D.^{1,2}, Man Ki Ju, M.D.^{1,2}, Hyung Joon Ahn, M.D.², Hyun Jung Kim², Kyung Ock Jeon², Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Soon Il Kim, M.D.^{1,2} and Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Surgery and ²The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Serum level of soluble form CD30 (sCD30), a marker for T helper 2-type cytokine-producing T cells, is used as a marker of immunologic status of pre-transplant recipient that can predict graft rejection and graft survival. This study compared pre-transplant serum sCD30 levels with conventional pre-transplant immunologic parameter, such as panel-reactive antibodies (PRA) and lymphocyte cross matching (LCM). **Methods:** Adult seventy two patients were enrolled this study. The blood for tests was sampled simultaneously. Measurement of serum sCD30 level was performed using enzyme-linked immunosorbent assay kit (Bender MedSystems, Co. CA, USA). We tested PRA using a commercial ELISA kit (Lambda Cell Tray Lymphocytotoxicity assay)(One Lambda Inc. CA, USA). We established LCM tests for T cells by Modified NIH (National institute center of health)/Johnson's Method/AHG (Anti human globulin), and for B cells by warm test. **Results:** Mean score of sCD30 was 90.3±46.4 U/mL, ranged from 12.2 to 244.4 U/mL. There was no significant correlation between patient's age or sex and sCD30 level. The correlation between sCD30 and mode or duration of dialysis was not statistically

significant clinical situation. The result of LCM didn't show significant correlation with sCD30 level (87.3±55.7 U/mL in LCM positive group versus 91.9±41.3 U/mL in LCM negative group, P=0.696). And sCD30 level equal to or more than 86 U/mL could not predict the positive result of LCM. The positive and negative predictive value of sCD30 to LCM was merely 27.8% and 58.3% (P=0.322). Also the correlation between sCD30 level and PRA was not significant (P=1.0). **Conclusion:** There was no significant correlation between serum sCD30 level and conventional immunologic parameter such as PRA or LCM. That means the pre-transplant monitoring of the sCD30 level can be used as an independent immunologic parameter. (J Korean Soc Transplant 2007;21:63-68)

Key Words: sCD30, Pre-transplant immunologic parameter, PRA, LCM

중심 단어: sCD30, 이식 전 면역지표, PRA, 림프구 교차반응

서 론

신장 이식 전 수여자의 면역 상태를 측정하는 것은, 초급성 거부 반응을 예방하고 이식 초기에 발생하는 급성 거부 반응을 예측함으로써 성공적인 신장 이식을 위한 필수적인 과정으로 인정되고 있다. 공-수여자간의 면역학적 감작 정도(sensitization)를 측정하는 림프구 교차반응(lymphocyte cross matching)이나 수여자의 면역학적 상태 혹은 감작 정도를 확인하는 PRA (panel reactive antibody) 검사는 이런 목적으로 시행되는 기존의 검사들이다. 혈중 soluble CD30 (sCD30) 농도가 급성거부반응의 발생을 예측할 수 있다는 2002년도 보고(1) 이후, 이식 전 시행하는 면역학적 검사로서 혈중 sCD30 농도의 가치가 여러 문헌에서 보고되고 있다.(2-5) 그러나 혈중 sCD30 농도와 기존의 검사 결과와의 상관 관계에 대해서는 알려진 바가 없다.

본 연구에서는 장기 이식을 계획하고 있는 환자를 대상으로 이식 전 면역상태, 혹은 감작 상태의 지표로서 혈중

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysms91@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 2007년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

안형준의 현소속: 관동대학교 의과대학 외과학교실

sCD30 농도와 PRA 검사, 공여자와의 림프구 교차반응검사를 동시 시행함으로써 각 검사 결과간의 상관성을 살펴보고자 하였다.

방 법

2006년 5월부터 2006년 8월까지 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 장기이식을 받기 위해 이식 전 면역학적 검사를 시행한 20세 이상 성인 환자 72예를 대상으로 하였다.

연구군을 대상으로 림프구 교차반응검사, PRA 검사 및 혈중 sCD30 농도검사를 시행하였다. 동일한 시점에서 수여 후보자의 혈액 10 mL를 채취하여, 분리된 혈청을 이용하여 이식 전 혈중 sCD30 농도와 PRA 검사를 시행하였다.

혈중 sCD30 농도는 sCD30 ELISA kit (Bender Med-Systems. Co. CA, USA)로 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 측정하며, 실제 측정치를 결과 값으로 통계 처리하였다. 혈중 sCD30 농도는 연구군의 50 퍼센타일(percentile)을 기준으로 고농도군과 저농도군으로 나누었다.

림프구 교차반응 검사는 T 세포에 대한 항체를 측정하기 위한 Modified NIH (National institute center of health)/Johnson's Method/AHG (Anti human globulin) 방법과, B세포에 대한 항체 측정을 위한 warm 항체 검사를 동시에 시행하였다. 전체 세포 중 표지색소(trypan blue)에 의해 염색된 세포 수를 %로 기록하고, 대조군에 비하여 20% 더 높은 경우 양성으로 판정하였다. 이 항체반응 검사 중 한 가지라도 항체 반응 양성일 경우에는 양성으로 판정하였다.

PRA 검사는 screening PRA 검사법으로 enzyme-linked immunosorbent assay kit인 Lambda Cell Tray Lymphocytotoxicity assay (One Lambda Inc. CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 양성 정도는 정도(Grade)로 표시하고, Grade 0과 2는 음성으로 판정하며, Grade 4 이상인 경우는 양성으로 판정하였다.

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 비교군 간의 평균값 비교는 Student's t-test나 ANOVA로 검증하였다. 명목변수의 발생빈도는 Chi-square test로 비교 검증하였다. PRA 검사 양성여부나 혈중 sCD30 농도의 높고 낮음에 따른 림프구 교차반응의 양성여부는 각 검사의 예민도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성 예측도(positive predictive value), 음성 예측도(negative predictive value)로 표시하였다. 각 검사수치간의 상관성은 단순선형회귀분석(simple linear regression)으로 검증하였으며, 독립변수의 종속변수에 대한 설명력은 R²로 표시하였다. 모든 통계처리는 SPSS 11.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 유의수준이 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

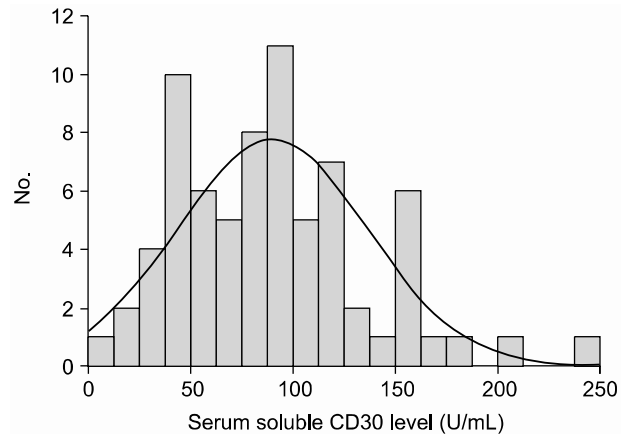


Fig. 1. Distribution of serum soluble CD30 level.

결 과

1) 연구군의 임상적 특징과 혈중 sCD30 농도

연구군의 평균 연령은 44.8±11.0세(22~64세)이었으며, 성별로는 남자가 40예(55.6%), 여자가 32예(44.4%)이었다.

대상군의 이식 전 혈중 sCD30의 측정치는 평균 90.3±46.4 U/mL로 12.2 U/mL에서 244.4 U/mL까지 정규분포를 보였다(Fig. 1). 혈중 sCD30의 분포에 의거하여 50 퍼센타일에 해당하는 수치를 기준으로 혈중 sCD30 고농도군(≥86 U/mL)(n=36)과 저농도군(<86 U/mL)(n=36)으로 나누었다.

연령에 따른 sCD30 농도의 변화 양상을 조사하였으나 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(Table 1, Fig. 2A). 환자의 성별에 따른 혈중 sCD30 농도의 유의한 차이도 관찰되지 않았다(Table 1). 투석을 받은 기간이나 투석 방법과 sCD30 농도도 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(Table 1, Fig. 2B). 과거 이식의 경력이나 과거 LCM 양성의 경력에 따른 sCD30 농도도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2) 혈중 sCD30 농도와 림프구 교차반응검사간의 상관관계

림프구 교차반응 검사상 T-세포에 대한 항체 양성반응군은 15예(15/72, 20.8%)이었으며, B-세포에 대한 항체 양성반응군은 24예(24/72, 33.3%)이었다.

T-세포 림프구 교차반응 양성군의 혈중 sCD30 농도는 73.3±35.2 U/mL로 음성군의 94.8±48.2 U/mL와 유의한 차이가 없었다(P=0.111). B-세포 림프구 교차반응 양성군의 혈중 sCD30 농도도 87.2±56.9 U/mL로, 음성군의 91.8±40.8 U/mL와 차이가 없었다(P=0.694). 마찬가지로 림프구 교차반응 양성군의 sCD30 농도는 87.3±55.7 U/mL로, 음성군의 91.9±41.3 U/mL와는 차이가 없었다(P=0.696)(Fig. 3).

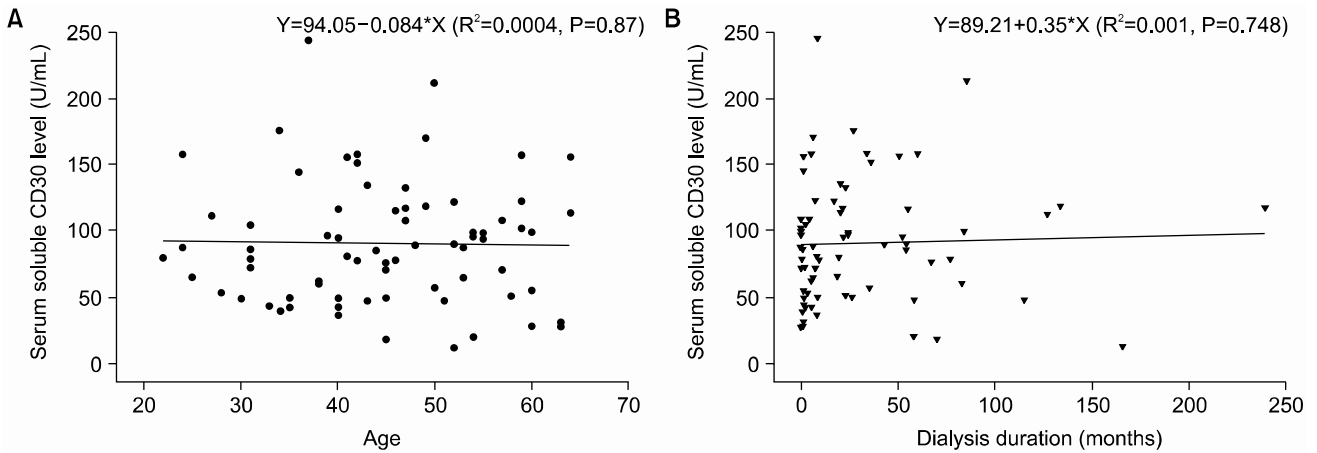


Fig. 2. Correlation between patient age (A) or dialysis duration (B) and serum soluble CD30 level.

Table 1. Mean serum soluble CD30 level by clinical manifestations

Clinical manifestations	N	Mean sCD30 level	P-value*
Age			
< 35	14	86.0±40.6	0.915
35 ~ 44	20	96.5±54.3	
45 ~ 54	23	89.3±47.2	
≥ 55	15	87.7±42.6	
Sex			
Male	40	93.6±53.1	0.504
Female	32	86.2±36.8	
Dialysis duration			
Preemptive	8	83.9±25.9	0.749
< 12 Mo	27	84.4±52.2	
≥ 12 Mo, < 60 Mo	25	40.3±8.1	
≥ 60 Mo	12	57.1±16.5	
Dialysis mode			
Preemptive	8	83.9±25.9	0.878
HD	54	90.3±48.9	
CAPD	10	95.3±48.4	
Previous Tx history			
No	63	91.2±45.5	0.686
Yes	9	84.4±54.9	
Previous LCM positive history			
No	54	87.1±45.1	0.312
Yes	18	100.0±50.3	

*P-value by Student t-test.

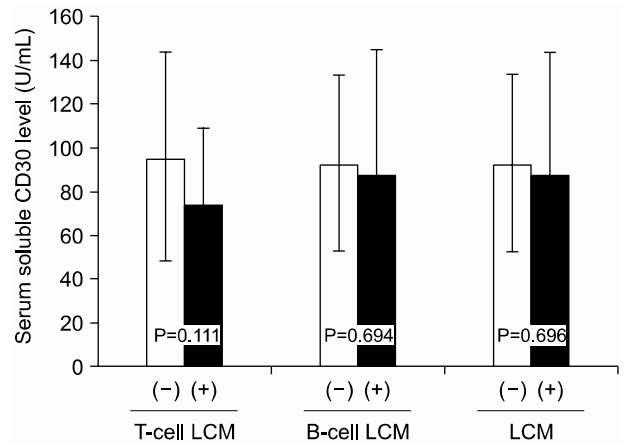


Fig. 3. Serum soluble CD30 level by lymphocyte crossmatching (LCM) results. *P-value by Student t-test.

혈중 sCD30 농도는 림프구 교차반응검사 결과와는 밀접한 상관관계를 보이지 않았다(P=0.696). 혈중 sCD30 고농도군(≥ 86 U/mL)에서 림프구 교차반응 검사 양성인 경우는 36예 중 10예(27.8%)이었으며, 혈중 sCD30 저농도군(< 86 U/mL) 중 림프구 교차반응검사 음성인 경우는 36예 중 21예(58.3%)였다. 림프구 교차반응검사 결과에 대한 혈중 sCD30농도 검사의 예민도(sensitivity)는 40%, 특이도(specificity)는 44.7%, 양성 예측도는 27.8%, 음성 예측도는 58.3%이었다(Table 2).

3) 혈중 sCD30 농도와 PRA 검사 간의 상관관계

PRA 검사상 class I과 class II 모두에서 양성을 보인 경우는 각각 14예(14/72, 19.4%)이었으며, class I 혹은 II에서 양성을 보인 경우는 각각 19예(19/72, 26.4%)와 20예(20/72, 27.8%)이었다. PRA class I이나 II에서 양성을 보인 경우는 총 25예(25/72, 34.7%)이었다.

Table 2. Correlation between serum soluble CD30 level and lymphocyte cross matching result

	Serum sCD30 level		Total
	Low (<86 U/mL)	High (≥86 U/mL)	
Lymphocyte cross matching			
Negative	21 58.3%	26 72.2%	47
Positive	15 41.7%	10 27.8%	25
Total	36 100.0%	36 100.0%	72

P=0.322*

*P-value by Chi-square test. Positive predictive value = 10/(26+10) = 27.8%; Negative predictive value = 21/(21+15) = 58.3%; Sensitivity = 10/(15+10) = 40.0%; Specificity = 21/(21+26) = 44.7%.

Table 3. Correlation between serum soluble CD30 level and panel reactive antibody result

	Serum sCD30 level		Total
	Low (<86 U/mL)	High (≥86 U/mL)	
Panel reactive antibody			
Negative	23 63.9%	24 66.7%	47
Positive	13 36.1%	12 33.3%	25
Total	36 100.0%	36 100.0%	72

P=1.000*

*P-value by Chi-square test. Positive predictive value = 12/(24+12) = 33.3%; Negative predictive value = 23/(23+13) = 63.9%; Sensitivity = 12/(13+12) = 48.0%; Specificity = 23/(23+24) = 48.9%.

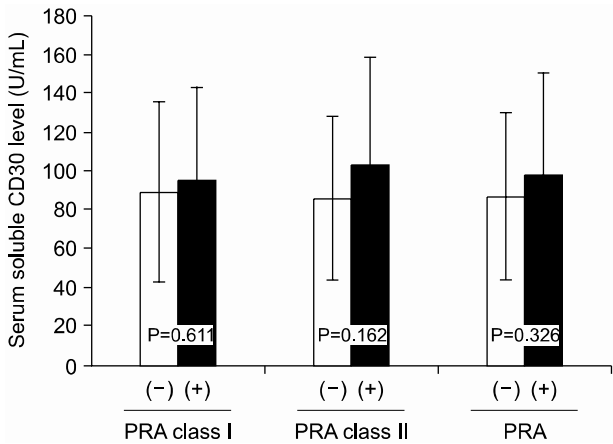


Fig. 4. Serum soluble CD30 level by panel reactive antibody (PRA) results. *P-value by Student t-test.

PRA class I 음성군의 혈중 sCD30농도는 88.6±46.3 U/mL로 양성군의 95.0±47.9 U/ml와 비교하여 유의한 차이가 없었다(P=0.611). PRA class II 음성군의 혈중 sCD30 농도는 85.5±41.9 U/mL로, 양성군의 102.7±55.8 U/mL와 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.162). 마찬가지로 PRA class I 혹은 class II에서 양성을 보인 군의 혈중 sCD30 농도는 97.7±52.5 U/mL로, 음성군의 86.4±42.9 U/mL과는 유의한 차이가 없었다(P=0.326)(Fig. 4).

혈중 sCD30 농도는 PRA 결과와 유의한 상관관계를 보이지 않았다(P=0.326). 혈중 sCD30 고농도군 중에서 PRA 양성인 예는 36예 중 12예(33.3%)이었으며, 혈중 sCD30 저농

Table 4. Correlation between panel reactive antibody result and lymphocyte crossmatching result

	Panel reactive antibody		Total
	Negative	Positive	
Lymphocyte cross matching			
Negative	37 78.7%	10 40.0%	47
Positive	10 21.3%	15 60.0%	25
Total	47 100.0%	25 100.0%	72

P=0.002*

*P-value by Chi-square test. Positive predictive value = 15/25 = 60.0%; Negative predictive value = 37/47 = 78.7%; Sensitivity = 15/25 = 60.0%; Specificity = 37/47 = 78.7%.

도군 중 PRA 음성인 예는 36예 중 23예(63.9%)였다. 혈중 sCD30농도로 PRA 검사 결과를 예측할 수 있는 예민도는 48.0%, 특이도는 48.9%에 불과하였고, 양성 예측도는 33.3%, 음성 예측도는 63.9%이었다(Table 3).

4) PRA 검사와 림프구 교차반응검사 간의 상관관계

PRA 검사와 림프구 교차반응검사 결과 간에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다. PRA 검사 양성군에서 림

프구 교차반응검사가 양성인 경우는 25명 중 15명(60.0%)이었으며, PRA 검사 음성군에서 림프구 교차반응검사 양성인 경우는 47명 중 37명(78.7%)으로 PRA 검사 결과는 림프구 교차반응검사 결과와 통계학적으로 유의한 상관관계를 가졌다($P=0.002$). PRA 검사결과로 림프구 교차반응검사 결과를 예측할 수 있는 예민도와 특이도는 각각 60.0%와 78.7%이었으며, 양성 예측도는 60.0%, 음성 예측도는 78.7%이었다(Table 4).

고 찰

이식 전 수여자의 면역 상태를 측정하는 것은 급성 거부 반응을 예방하고 이식의 성공을 위한 필수적인 과정이다. 이식항원에 대한 다양한 면역반응이 이식편 기능이상은 물론 이식신 소실의 주요한 원인으로 작용하므로, 이러한 거부 반응을 예측하고 방지하기 위해 이식을 계획하고 있는 환자들은 여러 가지 면역학적 검사를 통하여 공수여자의 감각 정도를 측정하게 된다.

면역반응을 좀더 정확하게 분석하기 위하여 수십 년간 새로운 검사법이 제시되어 왔다. 이 중 공여자의 동종 항원에 대한 항체 존재 여부를 검사하는 교차시험은 성공적인 이식의 필수조건이다. 장기 이식 수여자들이 이식 수술을 받기 전에 동종 항원에 노출되어 동종 항체를 보유하게 되는 경우 장기 이식 시 초급성 거부반응의 원인이 된다. 1960년대 초기부터 사용되었던 이 검사는 공수여자간의 혈액을 직접 반응시켜 공여자의 림프구 항원에 대한 감각 여부를 검출하는 검사로, 이식 후 수분에서 수시간 안에 발생하는 초급성 거부반응의 예방에 적용되었다. 이식 수술 후의 LCM 검사결과에 따라 LCM 양성군과 음성군으로 나누어 비교하였을 때, LCM (T and/or B lymphocytes) 양성군의 80%에서 급성 거부반응이 나타남에 비하여, LCM 음성군의 9.8%에서 급성 거부반응이 나타난다는 연구 결과가 보고되었다.(6) 또한 다른 여러 연구에서도 LCM 양성반응이 급성 거부반응과 비례하는 것이 확인되었다.(7,8)

그러나 CDC (complement dependent cytotoxicity), CDC-AHG (antihuman globulin), FCXM (flow cytometric crossmatch) 등의 여러 검사방법에 따라 예민도가 다양하여 검사방법의 표준화가 어려우며, 림프구를 사용하므로 림프구 항원에 대한 non-HLA 항체가 위양성으로 검출되기도 한다. 또한 검사상 class I, II 항원의 정확한 구별이 어려운 단점을 가지고 있다.(9)

이후 공여자의 림프구 항원 대신 HLA 특이 항원을 이용하여 공수여자의 HLA 항체를 검출하는 PRA 방법이 적용되고 있다. 공여자가 가지고 있는 HLA 항원에 대한 항체가 동정될 경우 이식 수술에서 제외할 수 있고, 공여자에 대한 HLA 항체가 있는 경우 생길 수 있는 초급성 거부반응을 예방할 수 있다. 특히 사체 신이식에서 신속, 효율적인 장기

배분을 위한 사전정보를 제공해주기 때문에 이식 전 면역 측정에 유용하게 사용된다. 90년대 이후 급성 거부반응이나 이식신 소실과 PRA와의 관련성이 보고되면서, PRA가 이식신의 효율적 배정을 위한 지표로서 뿐만 아니라 이식신 생존의 주요한 인자로서도 주목받고 있다.(10) 또한 상품화된 kit를 사용하여 ELISA방법으로 측정하는 PRA는 객관적 기준인 흡광도에 따라 평가하므로 기존의 교차반응에 비하여 객관적이며, 검사의 표준화와 자동화가 가능하고 보관된 검체를 이용하여 검사를 반복할 수 있다는 장점이 있다.(11)

본 연구에서 LCM과 PRA는 유의하게 상관성을 보였다. 즉 PRA는 교차반응검사와 유사한 면역학적 상태를 나타내므로, 교차반응검사 없이도 비교적 정확한 항체 동정을 위하여 유용한 방법이라는 것을 알 수 있다.

sCD30은 동종 면역 반응과 이식 거부를 일으키는 T 세포의 자극물질로서 새로운 면역 지표로 소개되었다. 세포 표면에 존재하는 CD30은 활성화된 T, B 세포에서 분비되어 Th1/Th2 사이의 반응을 조절하여 면역반응을 증가시키고, CD30+ T 세포가 활성화되면 혈장에서 sCD30을 증가시킨다. 이렇게 증가된 sCD30이 이식신 생존율과 관계가 있다는 연구가 보고되고 있다.(12) 또한 sCD30은 이식에서의 면역반응에 영향을 미칠 뿐 아니라, 면역질환에서도 그 역할이 밝혀지고 있다. Th1이 지배적으로 작용하는 류마티스 등의 질환에서 sCD30이 증가하면 질병이 완화된다는 것이 밝혀졌으며,(13) 또한 Th2가 주 원인이 되는 루프스나 아토피성 질환에서는 sCD30이 질병의 악화와 관련되어 있음이 기존 연구에 의해 알려졌다.(14) HIV-1 질환에서도 감염 초기에 sCD30의 농도가 증가하는 것이 알려져 AIDS의 지표로 사용되기도 한다.(15) 그러나 국내에서는 아직 sCD30에 대한 연구 자체가 매우 드물며, 기존의 외국 문헌에서도 sCD30과 기존의 면역학적 검사를 비교한 연구는 거의 알려져 있지 않다.

본 연구에서 장기 이식을 대기 중인 수여자의 이식 전 혈중 sCD30 농도는 수여자의 연령이나 성별은 물론 수여자의 면역학적 감각 정도를 나타내는 임상적 양상 즉 과거 장기 이식의 경력이나 LCM 양성의 경력과도 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 마찬가지로 투석의 방법이나 투석 기간에 따른 차이도 보이지 않았다. 이는 sCD30 농도가 감각 정도를 증가시키는 임상적 경력에 영향을 받지 않음을 보여주고 있다. 이러한 sCD30은 동시에 시행한 기존의 면역학적 검사인 LCM이나 PRA와도 유의한 관련성을 보이지 않았다. 따라서 기존의 면역학적 지표인 LCM과 PRA는 유의한 상관관계를 가지는 반면에 혈중 sCD30 농도는 기존의 지표와는 유의한 상관관계가 없는 독립적인 지표임을 알 수 있다.

신장이식의 거부반응을 예측할 수 있는 새로운 지표로서 sCD30의 임상적 유용성에 대하여서는 여러 연구에서 그 가

치가 입증된 바 있다. 2005년 영국에서 시행된 임상시험에서 sCD30 농도가 높을수록 급성 거부반응이 증가하는 상관성이 입증되었으며,(16) 844명을 대상으로 한 대단위 임상시험에서 sCD30이 증가함에 따라 2년간 이식된 생존율이 $87\pm 8\%$ 에서 $67\pm 6\%$ 로 감소함이 보고된 바가 있다.(17) 이러한 임상결과에 따라서 sCD30이 이식 후 적용될 적절한 면역억제 치료계획을 선정함에 있어 중요한 정보를 제공한다는 것을 확인할 수 있다. 특히 PRA 결과가 음성인 환자에서 나타날 수 있는 급성거부의 위험도 발견할 수 있으므로, 보다 정확하게 면역학적 반응을 추적할 수 있을 것이다. 그러나 혈중 sCD30의 농도와 기존 검사법의 상관성을 보다 명확하게 검증하기 위해서는 환자 정보가 다양한 대단위 연구가 추가적으로 진행되어야 할 것이다. 또한 많은 연구 결과를 통하여 CD30과 이식거부 반응의 관련성이 증명되고 있지만, CD30의 면역 반응으로 인한 급성 이식 거부반응의 유도 과정이 명확하게 밝혀져 있지는 않다. 향후 다양한 연구를 통하여 CD30의 면역 반응에 있어서의 정확한 기전을 밝히려는 노력이 계속되어야 할 것이다.

결 론

혈중 sCD30 농도는 면역학적 감각 상태를 초래하는 임상 경력은 물론 기존의 면역학적 지표인 LCM이나 PRA와는 유의한 상관성이 없는 독립적인 지표였다. 혈중 sCD30 농도를 이식 전에 측정하는 것은 새로운 면역학적 지표로서의 가치가 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Süsal C, Pelzl S, Döhler B, Opelz G. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1650-6.
- 2) Heinemann FM, Rebmann V, Witzke O, Philipp T, Broelsch CE, Grosse-Wilde H. Association of elevated pretransplant sCD30 levels with graft loss in 206 patients treated with modern immunosuppressive therapies after renal transplantation. *Transplantation* 2007;83:706-11.
- 3) Vaidya S, Partlow D, Barnes T, Gugliuzza K. Pretransplant soluble CD30 is a better predictor of posttransplant development of donor-specific antibodies and acute vascular rejection than panel reactive antibodies. *Transplantation* 2006;82:1606-9.
- 4) Kim MS, Kim HJ, Kim SI, Ahn HJ, Ju MK, Kim HJ, Jeon KO, Kim YS. Pretransplant soluble CD30 level has limited effect on acute rejection, but affects graft function in living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82:1602-5.
- 5) Rajakarari R, Jivanji N, Varagunam M, Rafiq M, Gupta A, Sheaff M, Sinnott P, Yaqoob MM. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant* 2005;5:1922-5.
- 6) Piazza A, Borrelli L, Buonomo O, Pisani F, Valeri M, Torlone N, Felici A, Monaco PI, Adorno D, Casciani CU. Flow cytometry crossmatch and kidney graft outcome. *Transplant Proc* 1999;31:314-6.
- 7) Lazda VA, Pollak R, Mozes MF, Jonasson O. The relationship between flow cytometer crossmatch results and subsequent rejection episodes in cadaver renal allograft recipients. *Transplantation* 1988;45:562-5.
- 8) O'Rourke RW, Osorio RW, Freise CE, Lou CD, Garovoy MR, Bacchetti P, Ascher NL, Melzer JS, Roberts JP, Stock PG. Flow cytometry crossmatching as a predictor of acute rejection in sensitized recipients of cadaveric renal transplants. *Clin Transplant* 2000; 14:167-73.
- 9) Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant* 2003; 3:1488-500.
- 10) Barama A, Oza U, Panek R. Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants. *Clin Transplant* 2000;14:212-7.
- 11) Lieber SR, Perez FV, Tabossi MR, Persoli LB, Marques SB, Mazzali M, Alves-Filho G, de Souza CA. Effect of panel-reactive antibody in predicting crossmatch selection of cadaveric kidney recipients. *Transplant Proc* 2007;39:429-31.
- 12) Heinemann FM, Rebmann V, Witzke O, Philipp T, Broelsch CE, Grosse-Wilde H. Association of elevated pretransplant sCD30 levels with graft loss in 206 patients treated with modern immunosuppressive therapies after renal transplantation. *Transplantation* 2007;83:706-11.
- 13) Gerli R, Lunardi C, Vinante F, Bistoni O, Pizzolo G, Pizzalis C. Role of CD30+ T cells in rheumatoid arthritis: a counter-regulatory paradigm for Th1- driven diseases. *Trends Immunol* 2001;22:72-7.
- 14) Bengtsson A. The role of CD30 in atopic disease. *Allergy* 2001;56:593-603.
- 15) Pizzolo G, Vinante F, Morosato L, Nadali G, Chilosi M, Gandini G, Sinicco A, Raiteri R, Semenzato G, Stein H, et al. High serum level of the soluble form of CD30 molecule in the early phase of HIV-1 infection as an independent predictor of progression to AIDS. *AIDS* 1994;8:741-5.
- 16) Romagnani S, Del Prete G, Maggi E, Chilosi M, Caligaris-Cappio F, Pizzolo G. CD30 and type 2 T helper (Th2) responses. *J Leukoc Biol* 1995;57:726-30.
- 17) Pelzl S, Opelz G, Wiesel M, Schulle P, Schonemann C, Döhler B, Susal C. Soluble CD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation* 2002;73:3-6.