

베체트병(Behçet's disease) 환자에서 항핵항체(Antinuclear antibody)의 발현에 관한 연구

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 아주대학교 의과대학 피부과학교실*

천은영 · 박상건 · 조영훈 · 이주희 · 이광훈 · 방동식 · 이은소* · 이성낙*

=Abstract=

Antinuclear Antibodies in Patients with Behçet's Disease

Eun Young Chun, M.D., Sang Gun Park, M.D., Young-Hun Cho, M.D., Ju Hee Lee, M.D., Kwang Hoon Lee, M.D., Dong Sik Bang, M.D., Eun-So Lee, M.D.*, Sung Nack Lee, M.D.*

*Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea**

Background: Behçet's disease has features consistent with an immunopathogenic mechanism, but the autoreactivity in pathogenesis is unclear.

Objective: This study was to investigate the association of antinuclear antibodies (ANA) with Behçet's disease.

Methods: The patients in this study were diagnosed at Severance Hospital Behçet's Disease Specialty Clinic from May, 1998 to May, 2002. We evaluated the frequency, titers and immunofluorescence patterns of ANA in patients with Behçet's disease, and compared the frequency with a healthy control group. According to the positivity of ANA, we compared the frequency of minor symptoms to investigate the association of the severity of disease with ANA.

Results:

1. Of the 554 cases of Behçet's disease, 46 cases (8.3%) were ANA positive, however, of the 271 cases of healthy control group, only 5 cases (1.8%) were ANA positive. (p=0.0003)
2. In ANA titers 38 cases (82.6%) showed low titer (1:40+, 1:160-), 5 cases (10.9%) intermediate titer (1:160+, 1:640-), and 3 cases high titer (>1:640+). There was no significant difference in intermediate and high titers between complete (17.9%) and incomplete type (14.3%).
3. In immunofluorescence patterns of ANA, 17 cases (37%) were speckled pattern, 5 cases (10.9%) homogeneous pattern, 3 cases (6.5%) centromere pattern, 2 cases (4.3%) nucleolar pattern and 19 cases (41.3%) unknown pattern.
4. Of 508 cases with negative ANA patients, 272 cases (53.5%) had minor symptoms, however, of 46 cases with positive ANA patients, 14 cases (30.4%) had minor symptoms (p=0.0027).

Conclusion: From this study ANA was more prevalent in Behçet's disease. However, it was not related to severity of disease and most of them were low titer. ANA, herein, might play a minor role in pathogenesis of Behçet's disease. (**Korean J Dermatol 2004;42(5):545-550**)

Key Words: Behçets disease, Antinuclear Antibody

서 론

베체트병(Behçet's disease)은 재발성 구강 및 외음부 궤양, 포도막염 같은 안질환, 피부병변을 주증상으로 하며 관절염, 혈관계, 비뇨기계, 소화기계 및 중추신경계의 증상도 보일 수 있는 다발성 만성 염증성 질환으로 1937년

〈집수: 2003년 8월 13일〉

교신저자: 방동식

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)361-5720 Fax: 02)393-9157

E-mail: dbang@yumc.yonsei.ac.kr

터어키 의사인 Hulusi Behçet가 처음 기술하였다. 이 질환은 지중해 연안 및 동아시아에서 높은 발생 빈도를 보이며, 국내에서도 베체트병 환자의 수가 점차 증가되고 있다¹⁾.

베체트병의 확실한 병인은 아직 밝혀지지 않았으나 유전학적 관련성, 바이러스설, 연쇄상구균설, 열 충격 단백질(heat shock protein)설, γ δ T세포 이상설, cytokine 및 chemokine 이상설, 혈관 내피세포 이상설이 제시되었다. 또한 면역학적 기전이 중요한 작용을 할 것으로 생각하며, 특히 활성기의 베체트병 환자에서 면역글로불린 형성의 증가 소견을 관찰할 수 있다. 이러한 다클론 활성화(polyclonal activation)를 통해 장기 특이적인 자가항체뿐 아니라 장기 비특이적인 자가항체의 형성을 유발할 수 있다고 알려져 있다²⁾.

저자들은 본 연구를 통하여 베체트병 환자에서 장기 비특이적인 자가면역항체의 유병율을 알아보고 질병 활성도와와의 관련성을 조사함으로써 베체트병과 자가면역의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

저자들은 1998년 5월부터 2002년 5월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 베체트병 특수클리닉에 내원하여 국제적 진단 분류법(International Study Group for Behçet's Disease, 1990)을 만족하며 일본의 베체트병 연구 위원회에서 제시한 진단기준(Behçet's Disease Research Committee of Japan, 1994)에 의해 완전형, 불완전형으로 분류된 환자 554명을 대상으로 하였다. ANA 양성을 나타내는 자가면역질환인 진신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 하시모토 갑상선염 등이 동반된 경우는 제외하였다. 베체트병의 가족력이 없고 다른 자가 면역질환을 동반하지 않은 정상 성인 271명을 정상 대조군으로 하였다.

2. 연구 방법

대상 환자의 임상 기록에 의거하여 진단 당시의 연령 및 성별 분포, 임상적 특성을 조사하였다. 본원의 HEp-2 세포를 기질로 한 간접 면역형광검사방법에 의한 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA) 검사결과를 분석하여 정상

대조군의 결과와 비교하였다. ANA 선별검사에서 1:40으로 희석된 혈청이 양성을 보인 경우 ANA titration 검사를 시행하였으며, titration 검사상 음성으로 나온 환자는 ANA 음성군에 포함시켰다. ANA titration 검사상 1:160과 1:640희석 혈청을 다시 검사하였으며 양성을 보이는 최고 희석 배수를 중심으로 저역가(1:40+~1:160-), 중간역가(1:160+~1:640-), 고역가(1:640+이상)로 분류하였다. ANA 면역형광형태에 따라 speckled, homogeneous, peripheral, centromere, nucleolar, unknown type으로 분류하였다.

베체트병 환자군을 ANA 양성군과 음성군 환자군으로 나누어 두 군간의 부증상 유무를 비교 분석하였다. 베체트병 환자군과 정상 대조군의 결과, ANA 양성군과 음성군간의 결과를 chi-square 및 Fishers exact test를 이용하여 통계처리하였다.

결 과

1. 성별 및 연령분포와 ANA 검사 양성율

베체트병 환자군은 남자 153명, 여자 401명으로 진단 당시 평균연령은 38.6세였다. 이중 불완전형은 454명(81.9%), 완전형은 100명(18.1%)이었다. 대조군은 남자 100명, 여자 171명으로 평균연령은 36.2세였다. 베체트병 환자군 중 ANA 양성은 46명(8.3%)으로 남자 12명(7.8%), 여자 34명(8.5%)이었다. 불완전형은 39명(8.6%), 완전형은 7명(7%)에서 양성을 보였다. 대조군중 ANA 양성은 5명(1.8%)으로, 모두 여자였으며 환자군과 비교해 볼 때 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1). 베체트병 환자군의 ANA 양성율을 연령별로 보면 남자는 40대에서 가장 많은 6명(50%)이, 여자는 30대에서 가장 많은 11명(32.4%)이 분포하였다(Table 2).

2. ANA의 역가

베체트병 환자군의 ANA 양성반응은 역가별로 38명(82.6%)이 저역가, 5명(10.9%)이 중간역가, 3명(6.5%)이 고역가를 보였다. 성별로 보면 남자는 12명중에서 11명(91.7%)이 저역가를 보였으며 고역가를 보인 사람은 없었다. 여자는 34명중에서 27명(79.4%)이 저역가, 3명(8.8%)이 고역가를 보여 여자에서 ANA의 역가가 높은 경향을

Table 1. The number of ANA positive cases in Behçet's disease and healthy control group

	BD*(%)		Control(%)		p-value
	ANA(+)	Total	ANA(+)	Total	
Male	12(7.8)	153	0(0)	100	0.004
Female	34(8.5)	401	5(2.9)	171	0.0158
Total	46(8.3)	554	5(2.9)	271	0.003

*Behçet's disease

Table 2. Age and sex distribution of patients with positive ANA test in Behçet's disease

Age (years)	Male (%)	Female (%)	Total(%)
Under30	1(8.3)	8(23.5)	9(19.6)
31-40	2(16.7)	11(32.4)	13(28.3)
41-50	6(50)	7(20.6)	13(28.3)
51-60	3(25)	8(23.5)	11(28.3)
Total	12(100)	34(100)	46(100)
Mean Age	39.8 ± 10.5	37.2 ± 11.4	37.9 ± 11.0

Table 3. Titers of positive ANA test in Behçet's disease

	No. of patients(%)	Titer		
		1:40+ ~1:160-	1:160+ ~1:640-	>1:640+
Male	12			
Incomplete	8(66.7)	8	0	0
Complete	4(33.3)	3	1	0
Total	12(100)	11(91.7)	1(8.3)	0
Female	34			
Incomplete	31(91.2)	24	4	3
complete	3(8.8)	3	0	0
Total	31(100)	27(79.4)	4(11.8)	3(8.8)
Total	46	38(82.6)	5(10.9)	3(6.5)

Table 4. Patterns of positive ANA test in Behçet's disease

	No. of patients(%)	Patterns(%)				
		Speckled	Homogeneous	Centromere	Nucleolar	Unknown
Male	12	5(41.7)	0(0)	0(0)	2(16.6)	5(41.7)
Female	34	12(35.5)	5(14.7)	3(8.8)	0(0)	14(41.2)
Total	46	17(37.0)	5(10.9)	3(6.5)	2(4.3)	19(41.3)

보였다.

베체트병 불완전형의 경우 총 39명중 32명(82.1%)이 저역가를 보였으며 3명(7.7%)이 고역가를 보였다. 완전형에서는 총 7명중 6명(85.7%)이 저역가를 보였으며, 1명(14.3%)이 중간역가를 보였다(Table 3).

3. 면역형광 형태 (Immunofluorescent pattern)

베체트병 환자군의 ANA 면역형광 형태는 46명중 speckled가 17명(37%), homogeneous가 5명(10.9%), centromere가 3명(6.5%), nucleolar가 2명(4.3%)이었으며, 19명(41.3%)는 면역형광형태를 알 수 없었다. 완전형에서는 speckled가 5명(71.4%), nucleolar가 1명(14.3%), 1명(14.3%)은 면역형광형태를 알 수 없었고, 불완전형에서는 speckled가 12명(30.8%), homogeneous가 5명(12.8%), centromere가 3명(7.7%)이었으며, 18명(46.1%)은 면역형광형태를 알 수 없었다. 남자와 여자 모두에서 speckled가 각각 41.7%, 35.3%로 가장 빈도가 높았다. nucleolar는 남자에서

만, homogeneous와 centromere는 여자에서만 나타났다 (Table 4).

4. 베체트병 환자에서 ANA 양성군과 음성군간의 부증상 발현율

베체트병 환자를 ANA 양성군과 음성군으로 나누어 각각의 부증상 발현율을 조사하였다. 부증상은 변형과 강직증이 없는 관절염, 소화기 궤양, 부고환염, 혈관계 병변, 중추 신경계 증상으로 하였다. ANA 음성군 508명중 부증상을 보인 환자는 272명(53.5%)이었고, ANA 양성군 46명중 부증상을 보인 환자는 14명(30.4%)으로 ANA 음성군의 부증상 발현율이 유의하게 높게 나타났다(P=0.0027). 성별로 보면 남자에서는 ANA 음성군에서 61명(43.3%)으로 ANA 양성군에 비해 부증상 발현율이 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 반면 여자에서는 ANA 음성군에서 211명(51.1%)으로 ANA 양성군에 비해 부증상 발현율이 유의하게 높게 나타났으며(P=0.0127), 전체적으로

Table 5. Number of patients with minor symptoms in Behçet's disease

	No. of patients with minor symptoms(%)			p-value
	ANA(-)	ANA(+)	Total	
Male	61/141(43.3)	2/12(16.7)	63/153(41.3)	0.1238
Female	211/367(57.5)	12/34(35.3)	223/401(55.6)	0.0127
Total	272/508(53.5)	14/46(30.4)	286/554(51.6)	0.0027

로 ANA 음성군의 여자에서 부증상의 발현율이 높았다 (Table 5).

고 찰

베체트병은 병리조직학적 소견상 혈관주위에 단핵림프구의 침윤이나 IgM, IgA, 면역복합체 및 보체의 침윤이 관찰되어 면역학적 기전이 관여할 것으로 생각되며, 이에 대해 세포 매개 면역, 체액 면역 및 면역 복합체 등의 측면에서 연구되고 있다^{1,2,6,7}. Lehner⁸는 베체트병 및 재발성 궤양성 구내염 환자의 53%에서 면역형광반응이 있었다고 하였고 대아프타 궤양에서 혈청내 IgG의 증가를 관찰하였다⁹. 베체트병 환자에서 총 T 림프구와 억제 T 림프구의 수는 정상이나 보조 T 림프구 수가 감소한다는 보고가 있으며¹⁰, Taylor 등⁷은 베체트병 환자에서 정상 대조군보다 IgG, IgA, IgM 및 smooth muscle 항체가 상승되고, 이중 IgG를 제외한 모두에서 의미있는 차이를 보였다고 하였다. 국내 보고에서 Lim 등¹¹은 베체트병 환자의 총 T 림프구 수는 감소하고 억제 T 림프구 수는 증가하였다고 보고하였다. 이 등²도 총 T 림프구 수와 보조 T 림프구 수는 감소하였지만, 억제 T 림프구 수는 증가하였으며 보조/억제 T 림프구비도 정상 대조군보다 저하되었다고 하였다. 방 등¹은 30명의 베체트병 환자중 10명에서 혈관벽에 C3가 침착되었다고 하였고, 이외에 IgA, IgG, IgM, fibrinogen 등도 진피 표피 경계부 혹은 혈관벽에 침착됨을 관찰하였다. 또한 베체트병의 활성기에 활성형 B 림프구의 수가 증가하고 휴지기 B 림프구의 수가 감소하며 면역 글로불린의 자연적인 생성율이 증가된다는 보고가 있다¹². 이러한 다클론 활성화는 장기 특이적 자가항체뿐 아니라 많은 장기 비특이적 자가항체의 생성을 유발한다. 실제로 베체트병에서 구강 궤양, 홍채, 내피세포에 대한 항체중 내피 세포에 대한 자가항체가 가장 중요한 역할을 할 것으로 생각된다⁵.

ANA는 인간과 포유동물 세포핵에 대한 자가항체로 전신성 홍반성 낭창 및 여러 교원성 질환에서 주로 발견된다^{13,14}. 노령, 임신 및 전신성 교원성 질환의 가족력이 있는 경우 정상인에서도 저역가로 나타날 수 있으며 그 빈도는 5%에서 30%로 보고마다 차이가 있다^{14,18,21}. 전신성 홍반성 낭창, 경피증, 류마티스 관절염 등에서는 대부분

ANA 검사상 1:320이상의 역가를 보이지만, 비교원성 질환 및 기타 질환에서는 대부분 역가가 낮게 나타난다^{14,19,20}. 전신성 홍반성 낭창에서 ANA의 역가는 ds-DNA와 함께 질병의 활성도를 반영하는 것으로 알려져 있다²¹. 본 연구에서는 환자군의 ANA 발현 빈도가 대조군보다 통계적으로 의미있게 높았으나, 46명중 38명(82.6%)이 저역가, 5명(10.9%)이 중간역가를 보였으며 고역가를 보인 경우는 3명(6.5%)으로 3명 모두 여자였다. 불완전형의 경우 39명중 7명(17.9%)이, 완전형은 7명중 1명(14.3%)이 중간역가이상의 소견을 보여 둘 간에 큰 차이가 없었다.

Beck²²은 ANA의 면역형광염색의 형태를 homogenous, nucleolar, speckled 및 peripheral 등으로 분류하였고 각각 특이 항체의 종류와 관련이 있다고 하였다. 각각 질환과의 관련성에 대해 전신성 홍반성 낭창(SLE)의 경우 Mujtaba 등¹⁹은 speckled가 50%, homogenous가 36%라고 보고하였고, Lenert²³는 SLE에서 homogeneous가 가장 많이 나타난다고 하였다. Hesselstrand 등²⁴은 nucleolar가 전신성 경화증 환자에서 중요 장기 침범의 표시자가 될 수 있어 예후에 중요하다고 하였다. 본 연구에서는 speckled가 17명(37%), homogenous가 5명(10.9%)으로 나타났다. 그러나 형태를 언급하지 않은 경우가 19명(41.3%)으로 어느 형태가 더 많이 나타났다고 결론내리기 어렵다.

베체트병의 자가 항체에 대한 몇몇 연구 결과를 보면, ANA 발현에 대해 Taylor 등⁷은 베체트병 환자 23명중 4명(17.4%)이 ANA 양성으로 대조군(3.6%)보다 유의하게 높았고 모두 speckled pattern이라고 하였으며, Houman 등²⁵은 베체트병 환자 24명중 7명(29.1%)이 ANA 양성으로 대조군(2%)보다 통계적으로 유의하게 높았고 모두 speckled pattern을 보였다고 하였다. 반면 Moroi 등⁶은 총 50명중 여자 3명(6.0%)에서만 양성을 나타내어 베체트병과 ANA는 상관 관계가 없다고 하였다.

베체트병에서 자가 항체외에도 강직성 척추염(Ankylosing spondylitis)³⁰, 중심성 요붕증(central diabetes insipidus)³¹, 전신성 홍반성 낭창³², 타카야수 동맥염(Takayasu disease)³³, IgA 신장염(IgA nephritis)³⁴등 자가 면역성 질환들이 동반된 보고가 있어 베체트병과 자가 면역질환과의 관련성을 시사하고 있다. 본 연구에서도 ANA 양성을 보인 베체트병 환자에서 자가면역질환을 동반한 사람이 6명 있었다. 동반된 질환은 전신성 홍반성 낭창이 1명, 쇼

그런 증후군이 2명, 하시모토 갑상선염이 1명, 쇼그렌 증후군과 하시모토 갑상선염이 동반된 사람이 2명이었다. 본 연구에서 이들은 ANA 양성율에 영향을 미칠 수 있어 일단 제외되었으나 이것이 우연한 경우인지에 대해서는 앞으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

베체트병 환자의 ANA 발현 유무에 따른 부증상의 발현도 조사결과 ANA 양성인 경우 오히려 베체트병의 부증상 발현 빈도가 유의하게 낮게 나타났는데, 이는 ANA 음성군은 367명, 양성군은 34명으로 음성군에 비해 수가 매우 적어 두 군을 비교하는 데 제한점이 있을 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 베체트병과 자가 면역과의 관계에 대해 알아보기 위해 1998년 5월부터 2002년 5월까지 세브란스 병원 베체트병 특수 진료실에 내원한 환자를 대상으로 ANA 검사 결과를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 베체트병 환자군에서 ANA 양성율은 남자 7.8%, 여자 8.5%, 평균 8.3%였으며 대조군의 ANA 양성율은 각각 0%, 2.9%, 1.8%로 환자군에서 통계적으로 유의하게 높았다.

2. 베체트병 환자군의 ANA 양성은 총 46명 중 남자 12명, 여자 34명으로 여자가 많았다. 남자의 경우 ANA 양성율은 40대(6명, 50%)에서 가장 높았고, 여자의 경우 30대(11명, 32.4%)에서 가장 높았다.

3. ANA 역가는 총 46명 중에서 38명(82.6%)이 저역가, 5명(10.9%)이 중간역가, 3명(6.5%)이 고역가를 나타냈다. 완전형, 불완전형에서 중간역가 이상은 각각 17.9%, 14.3%로 나타나 큰 차이가 없었다.

4. ANA의 형태는 speckled가 37%, homogeneous가 10.9%, centromere가 6.5%, nucleolar가 4.3%, 형태를 알 수 없는 경우가 41.3%였다.

5. 베체트병 환자에서 ANA 유무에 따른 부증상의 발현 빈도는 ANA 음성인 군에서 평균 53.5%로 ANA 양성인 군의 30.4%보다 유의하게 높게 나타났으며 여자에서 유의하게 높았다.

이상의 결과로 볼 때, 교원성 질환 등의 자가 면역 질환의 지표로 사용되는 ANA는 베체트병 환자군에서 양성율이 더 높게 나타났다. ANA 역가는 교원성 질환에서와는 달리 대부분 저역가였으며, 완전형과 불완전형 간에 ANA 역가의 차이가 없었고, 베체트병 환자에서 ANA 양성인 경우보다 음성인 경우에서 부증상의 발현빈도가 높게 나타나 ANA는 베체트병의 중증도와는 관련이 없었다. 본 연구의 한계점은 대조군에서의 ANA의 양성율이 문헌 보고에 나타난 정상인의 ANA 양성율보다 낮게 나타났기 때문에 좀 더 많은 수의 대조군을 대상으로 한 연구가

필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 방동식, 황규광, 김덕현, 이성낙, 최인준. Behçet 증후군의 분류아형에 따른 체액면역에 관한 고찰. 대피지 1986;24:499-505
2. 이은소, 방동식, 이승현, 이성낙. Behçet 증후군의 혈액 내 림프구와 면역글로불린에 관한 연구. 대피지 1987;25:734-44
3. 조무연, 이승현, 방동식, 이성낙. Behçet 증후군의 역학적 고찰. 대피지 1988;26:320-9
4. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. Yonsei Med J 1997;38:428-36
5. Carvara K, Navarro H, Lopez-Sotto A, Cid MC, Font J, Esparza J, et al. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: Cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. Ann Rheum Dis 1994;53:265-74
6. Moroi Y, Takeuchi A, Mori M, Tanimoto K, Miyamoto T. Antinuclear antibody in Behçet's disease. J Rheumatol 1982;9:809-10
7. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. Br J Rheumatol 1993;32:908-10
8. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: light, electron and fluorescent microscopy. J Pathol 1969;97:481-94
9. Lehner T. Immunological aspects of recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. J Oral Pathol 1978;7:424-30
10. Lehner T. Recent advance in cellular and humoral immunity in Behçet's syndrome, In: Lehner T, editor. Behçet's syndrome (pathogenic mechanism and clinical feature). Tokyo: University of Tokyo, 1981:357-68
11. Lim SD, Haw CR, Kim NI, Fusaro RM. Abnormalities of T cell subsets in Behçet's syndrome. Arch Dermatol 1983;119:307-10
12. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in Behçet's disease. Arthritis Rheum 1986;29:212-9
13. 김신규, 김성윤. HEp-2 세포배양을 이용한 항핵항체 검사에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1988;35:315-9
14. 조철호, 이수곤, 홍천수, 조준구, 김현만, 전상일 등. 여러 질환에서의 ANA test에 관한 연구. 대한내과학

- 회잡지 1987;32:157-63
15. Mutasim DF, Adams BB. A practical guide for serologic evaluation of autoimmune connective tissue diseases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:159-74
 16. 김현숙, 박계숙, 이미경, 이삼열. 세가지 면역형광법 ANA kit 비교 및 건강 성인군의 양성율. *임상병리와 정도관리* 1990;12:331-7
 17. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, Tanigawa Y, Ishikura H, Tsunematsu T, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev* 1995;78:145-54
 18. Tan EM, Feltkamp EW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-11
 19. Mujtaba HU, John HE, Elieen DA, Fried LU, John TD. Antinuclear antibodies: Clinical significance of titers and fluorescence pattern. *Am J Clin Path* 1974;61:59
 20. 이종순, 이경원, 송경순, 이삼열. 자가 면역성 질환에 있어서 ANA 역가와 fluorescence pattern. *대한병리학회지* 1981;15:393-400
 21. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus, In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Long DL, Kasper DL, Jameson JL, editors. *Harrisons principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1922-8
 22. Beck JS. Variations in the morphological patterns of "autoimmune" nuclear fluorescence. *Lancet* 1961;1:1203-5
 23. Lenert P, Felle D, Lenert G, Mitic I, Curic S, Vodopivec S, et al. Immunologic characterization of autoreactivity to nuclear antigens in patients with systemic lupus erythematosus. *Med Pregl* 1993;46:167-72
 24. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;42:534-40
 25. Houman MH, Zitouni M, Laadhar L, Ghorbel IB, Makni S, Miled M. Autoantibodies in Behcets disease, In: Bang D, Lee ES, Lee S, editors. *Behcets disease*. Seoul: Design Mecca, 2000:191-4
 26. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, Tincani A, Asherson RA, Valesini G, et al. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behcets syndrome. *Ann Theum Dis* 1984;43:746-8
 27. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Bhecets disease. *Br J Dermatol* 1993;128:281-4
 28. Kang HJ, Lee YW, Han SH, Cho HC, Lee KM. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in Behcets disease. *J Korean Med Sci* 1998;13:400-4
 29. Mader R, Ziv M, Adawi M, Mader R, Lavi I. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behcets disease. *J Rheumatol* 1999;26:2404-8
 30. Cimen OB, Sahin G, Bicer A, Erdogan C. Behcets syndrome coexisting with clinically occult ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;61:440-2
 31. Jin-No M, Fujii T, Jin-No Y, Kamiya Y, Okada M, Kawaguchi M. Central diabetes insipidus with Behcets disease. *Intern Med* 1999;38:995-9
 32. Lee WS, Kim SJ, Ahn SK. Behcets disease as a part of the symptom complex of SLE. *J Dermatol* 1996;23:196-9
 33. Martini A. Behcets disease and Takayasu disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:449-54
 34. Akutsu Y, Itami N, Tanaka M, Kusunoki Y, Tochimaru H, Takekoshi Y. IgA nephritis in Behcets disease: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1990;34:52-5