

효소면역법의 네가지 제품을 이용한 항인지질항체 검사 결과

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 가정의학교실*

신정원·박계숙*·김현숙·권오현.

= Abstract =

Evaluation of Four ELISA Kits for the Detection of Anti-Cardiolipin Antibody

Jeong Won Shin, Kye Sook Park*, Hyon-Suk Kim and Oh Hun Kwon

Departments of Clinical Pathology & Family Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Since Harris et al. developed radioimmunoassay using cardiolipin antigen for anti-cardiolipin antibody(ACA or aCL) in 1983, many methods were introduced for detection of aCL. Recently, enzyme immunoassay is widely used and commercial ELISA kits are available. In this study, we compared the results of currently available four ELISA kits and evaluated its clinical usefulness.

Methods : The aCL screening and quantitation of IgG/IgM isotypes by four ELISA kits were simultaneously performed in 90 patients requested for aCL. The four ELISA kits were INCSTAR/TheraTest EL-ACA™ (INCSTAR Corp., MN, U.S.A), Varelista (Elias USA, Inc., Osceola, USA), Quanta Lite™ACA Screen, Quanta Lite™ ACA IgG/IgM (INOVA Diagnostics, Inc., CA, USA) and Biopool Imulyse™ ACA (biopool, CA, USA). The results of aCL were reported as GPL/MPL. One GPL/MPL unit is the cardiolipin binding activity of 1 μ g/mL of affinity purified IgG/IgM aCL from a standard serum. We reviewed the clinical characteristics of the patients and compared with the results of aCL.

Results : The mean age of patients was 48.7 years and male to female ratio was 1:2.

2. The most common clinical diagnoses of positive aCL were cerebral infarction and

교신저자 : 신정원, 서울 서대문구 신촌동 134번지 연세의대 임상병리과(전화 : 02-361-6495, 6)

systemic lupus erythematosus (SLE). Of the 40 aCL-positive patients, eight patients and 12 patients were positive in Incstar and Elias respectively and 38 patients were positive in both INOVA and Biopool. In all four ELISA kits, SLE patients showed high positive rate than cerebral infarction.

Conclusions : The positive rate of aCL was higher in INOVA and Biopool ELISA kits than in Incstar and Elias. But the subject number of patients was not so many that it is difficult to differentiate that this high positivity means its high sensitivity or false-positivity. Further study of prospective design will be helpful for clarifying the true reason and accurate comparison of the currently available commercial aCL ELISA kits.

Key Words : Anti-Cardiolipin antibody(ACA, aCL), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

서 론

항인지질항체 (anti-phospholipid antibody, APA, aPL)는 음전하를 띤 인지질에 결합하는 자가항체로서[1,2], 이에 는 루푸스성 항응고인자와 항cardiolipin항체(anti-cardiolipin antibody, ACA, aCL)가 속한다[3,4]. 이 중 항cardiolipin항체는 특히 혈전증, 혈소판 감소증, 반복유산 등의 임상 증세와 관련되는 것으로 알려져 있는데[4-9], 이런 증상과 함께 환자 혈청 내 항체 증가가 있는 경우를 일컬어 “항인지질 증후군”이라고 하며, 현재 임상검사실에서는 항인지질항체(APA, aPL)와 항cardiolipin항체 (ACA, aCL)를 크게 같은 검사로 분류하기도 한다[4,10-13].

1983년 Harris 등은 정제된 cardiolipin을 항원으로 이용한 방사선면역측정법을 처음 개발하였으며, 최근에는 항cardiolipin 항체를 검출하는데 효소면역법이 널리 이용되고 있다[14-16]. 국내에서도 항인지질항체와 항cardiolipin 항체를 검출하기 위한 방법으로 효소면역법이 주로 이용되고 있고, 여러 가지 시약이 공급되어 있다. 그러나, 이와같이 시판되고 있는 몇가지 시약들간의 상관성이나 임상적 유용성에 관한 보고는 아직까지 미미한 실정이다.

이에 저자들은 현재 국내에서 시판되고 있거나 혹은 공급가능한 항cardiolipin항체 ELISA kit 중 네 가지를 사용하여 동일 혈청들의 결과를 비교하고 이들의 임상적 의의를 알아 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1996년 3월부터 6월까지 연세의료원 세브란스병원에서 항cardiolipin항체 검사를 실시한 환자 90명의 혈청을 대상으로 하였다. 또, 같은 기간동안 신체검사를 위해 정규 혈액검사를 실시하여 정상 결과를 보였던 혈청들 중에서 임의로 90검체를 선택하여 대조군으로 하였다.

2. 방법

상품화된 ELISA kit를 사용하여 모든 검체에 대하여 항cardiolipin항체 screening (선별검사)를 실시하였고 선별검사에서 양성으로 나타난 검체에 대해서는 aCL IgG특이항체 및 IgM특이항체에 대한 정량검사를 시행하였다. 각 시약의 특징은 Table 1에 요약 비교하였다.

A. INCSTAR/TheraTest EL-ACA™(INCSTAR Corp., MN, U.S.A)

환자의 혈청과 양성 및 음성 대조군 그리고 calibrator를 동시에 측정하였으며, 각각을 검체희석액으로 1:101로 희석한 후 cardiolipin으로 coating된 microwell에 100 μ L씩 분주하였다. 실온에서 30분간 반응시킨 후 각 well에 horseradish peroxidase (HRP)로 conjugation된 항 IgG 및 IgM 항체 100 μ L를 첨가하고 실온에서 30분간 반응시켰다. 선별검사의 경우에는 다가면역글로불린 항체를 첨가하

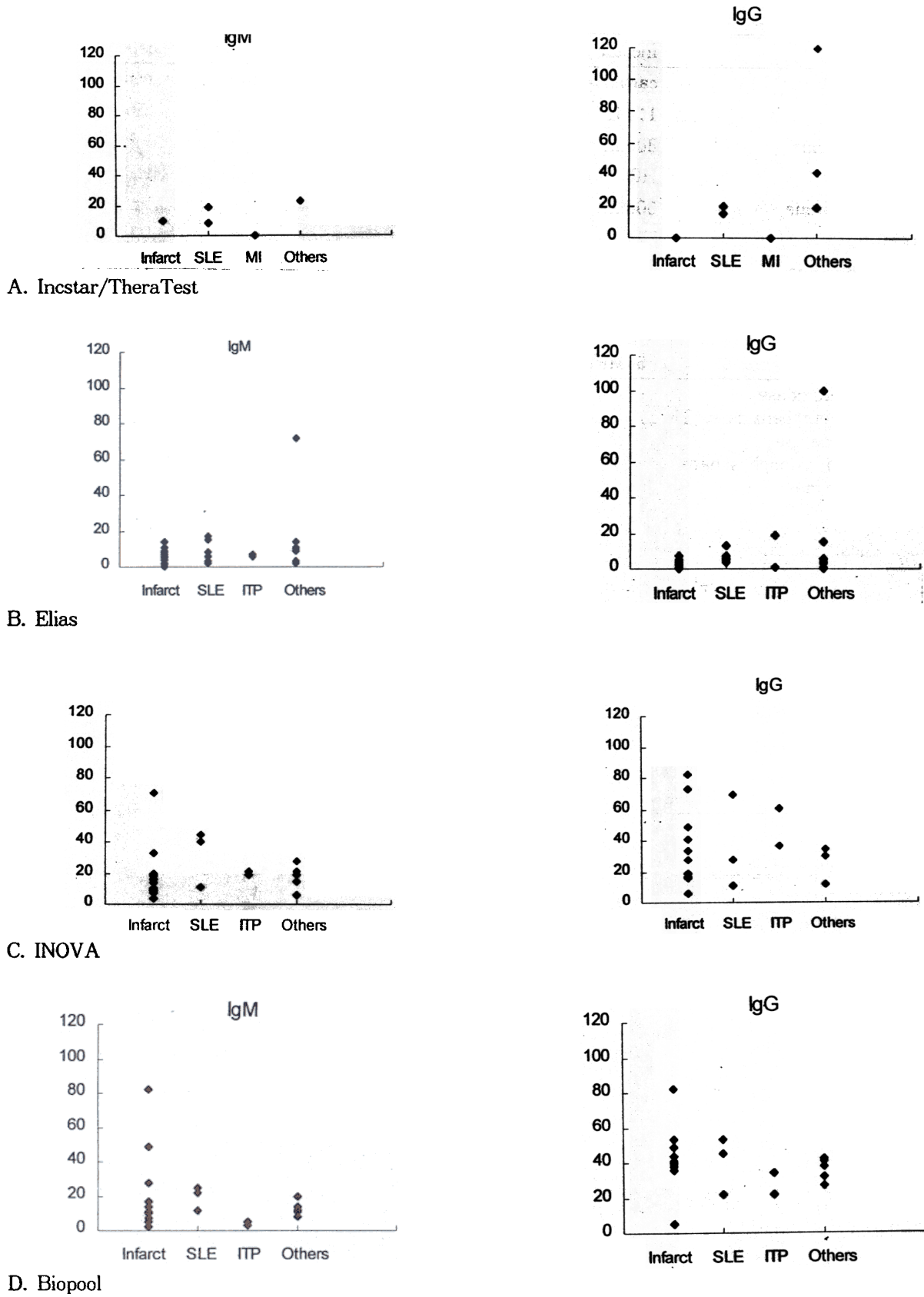


Fig. 1. Distribution of positive results of anti-cardiolipin antibody (aCL) ELISA.

신정원 외 효소면역법의 네가지 제품을 이용한 항인지질항체 검사 결과

Table 1. Characteristics of four ELISA kits

	Incstar	Elias	INOVA	Biopool
Coated Antigen	cardiolipin			
Serum dilution	1:101			
1st incubation time	30min			
Conjugate	HRP*			
2nd incubation time	30min			
Substrate	TMB [†]			
3rd incubation time	15min			
Wavelength	450nm			
Cut-off value:GPL	15 GPL			
MPL	5 MPL			

* Horseradish peroxidase

[†] 3,3',5,5'-tetramethybenzidine (TMB)

[‡] Alkaline phosphatase

[§] Phenolphthalein monophosphate

^b Hydrogen peroxide

Table 2. Typical standard curve readings in QuantaLite™ ACA IgG/IgM

Calibrator	IgG-ACA		IgM-ACA	
	O.D	GPL	O.D	MPL
	1.445		1.804	
	0.893		1.170	
	0.569		0.597	
	0.305		0.330	
	0.182		0.213	
	0.098		0.090	

Table 3. The results of patients who showed positivity in one or more kits

Incstar	Elias	INOVA	Biopool	No. of patients
				24
				6
				4
				4
				2
				1
				48

N:negative result, P:positive result

여 반응시켰다. 여기에 기질액 100 μ L를 첨가하고 실온에서 15분간 반응시킨 후 반응정지액 100 μ L를 첨가하고 30분 이내에 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

항cardiolipin 항체의 활성도는 각 검체의 흡광도에 conversion factor (calibrator의 anticardiolipin 활성도를 흡광도로 나눈 값)를 곱한 값으로 구하였으며, GPL 및 MPL로 보고하였다. 여기서 1 GPL

Table 4. The age and clinical diagnosis of patients who showed positive results in one or more ELISA kits

< 10 yrs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
10-20 yrs	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
20-30 yrs	1/1*	0/4	0/1	0/0	0/1	0/0
30-40 yrs	0/0	0/3	1/0	0/1	0/0	0/2
40-50 yrs	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
> 50 yrs	10/7	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0

* Male/Female

(MPL)은 표준혈청으로부터 affinity purified IgG (IgM)의 anti-cardiolipin (ACA) 1 μ g/mL의 cardiolipin 결합 능력을 말한다[17]. 양성 판정은 제조사의 술식대로 항 IgG ACA의 경우 15 GPL 이상, 항 IgM ACA의 경우는 5 MPL 이상인 경우로 하였다.

B. Varelisa (Elias USA, Inc., Osceola, USA)

위와 같은 방법으로 시행하였으며, 역시 450nm에서 흡광도를 측정하였다. Cut-off O.D는 calibrator의 O.D에 주어진 factor를 곱하여 산출하였다. 결과 판정은 항 IgG ACA의 경우 18 GPL 이상이면 양성, 12 GPL 이하이면 음성으로 하였으며 이 사이의 값이 나오는 경우는 borderline으로 하였다. 항 IgM ACA의 경우에는 10 MPL 이상인 경우 양성으로, 6 MPL 이하인 경우 음성으로 보고하였으며 이 사이의 값은 역시 borderline으로 하였다.

C. QuantaLite™ ACA Screen, QuantaLite™ ACA IgG/IgM (INOVA Diagnostics, Inc., CA, USA)

역시 같은 방법으로 검사를 시행한 후 405 nm에서 흡광도를 측정하였다.

표준곡선에서의 흡광도에 따른 GPL/MPL 값은 Table 2과 같으며, 양성 판정은 항IgG ACA의 경우 15 GPL 이상, 항 IgM ACA의 경우는 12.5 MPL 이상으로 하였다.

D. Biopool Imulyse™ ACA (biopool, CA, USA)

검체를 1:50으로 희석한 후 위에서와 같은 방법으로 측정하였으며, 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 결과 판정은 항 IgG ACA의 경우 23 GPL 이상, 항 IgM ACA의 경우는 11 MPL 이상일때 양성으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자군과 대조군의 결과

대상 환자 90명 중 어느 한가지 시약으로든지 양성 결과를 보인 환자는 42명이었고 (Table 3) 이들의 평균연령은 48.7세 (18~84세)이었으며, 성별은 남자 13명, 여자 29명이었다. 진단명은 뇌경색 환자 20명, 전신성홍반성낭창 9명, 특발성혈소판감소증 3명, 심근경색 1명, 결절홍반 환자 1명, neuro-Behcet 1명, 그리고 기타 2명이었으며, 나머지 5명의 진단명은 의무기록에서 확인할 수 없었다 (Table 4).

대조군 90혈청의 aCL 결과는 Incstar와 Elias의 경우에는 모두 음성 결과를 나타내었으나, INOVA의 경우 1검체가 aCL IgG에서만 양성을, Biopool 시약의 경우 2검체가 aCL IgG만 양성을 보였다.

2. 각 시약별 항cardiolipin 항체 결과

항cardiolipin항체 검사 결과가 하나라도 양성이었던 42명의 결과를 시약별로 살펴 보면, Incstar와 Elias의 경우에는 각각 8명 (20%)과 12명 (30%)으로 낮은 양성율을 보였으나, INOVA와 Biopool의 경우 두 시약 모두에서 38명 (95%)씩으로 높은 양성율을 보였다. 환자군의 대부분을 차지하는 뇌경색과 전신성홍반성낭창 환자의 경우, 네 시약 모두 뇌경색 환자보다는 전신성홍반성낭창 환자에서 높은 역가와 양성율을 보였다 (Table 5, Fig. 1). 각 시약간의 상관성은 시약마다 각각의 아형(IgG, IgM)항체에 따른 참고범위와 산출법이 달라 구할 수 없었다.

Table 5. The positive results of four anti-cardiolipin (aCL) ELISA kits

A. Incstar/TheraTest

	IgM	IgG	IgG & M	Total
Cerebral infarct				
SLE				
ITP				
MI				
E.donosum				
Unknown				
Total				

B. Elias

	IgM	IgG	IgG & M	Total
Cerebral infarct				1/19 (5.3%)
SLE				2/7 (28.6%)
ITP				1/2 (50%)
MI				0/1 (0%)
E.nodosum				0/1 (0%)
Unknown				8/10 (80%)
Total				12/40 (30%)

C. INOVA

	IgM	IgG	IgG & M	Total
Cerebral infarct		9/19 (47.4%)		17/19 (89.5%)
SLE		2/7 (28.6%)		7/7 (100%)
ITP		0/2 (0%)		2/2 (100%)
MI		0/1 (0%)		1/1 (100%)
E.nodosum		0/1 (0%)		1/1 (100%)
Unknown		2/10 (20%)		10/10 (100%)
Total		13/40 (32.5%)		38/40 (95%)

D. Biopool

	IgM	IgG	IgG & M	Total
Cerebral infarct		10/19 (52.6%)		17/19 (89.5%)
SLE		3/7 (42.9%)		7/7 (100%)
ITP		2/2 (100%)		2/2 (100%)
MI		0/1 (0%)		1/1 (100%)
E.nodosum		1/1 (100%)		1/1 (100%)
Unknown		6/10 (60%)		10/10 (100%)
Total		22/40 (55%)		38/40 (95%)

고 찰

항인지질항체는 cardiolipin (phosphatidyl glycer-

ol), phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol 등의 음하전 인지질에 대한 항체로서[2], 이에는 루푸스 항응고인자와 항cardiolipin항체가 포함된다[4]. 루푸스항응고인자는 prothrombin 활성 복합체와 혈

관내피세포, 적혈구, 그리고 혈소판막의 인지질 부분에 대한 항체로서 prothrombin이 thrombin으로 전환되는데 필요한 prothrombinase 복합체 형성을 막기 때문에 인지질 의존성 응고검사의 결과를 연장시키게 된다[18-21]. 항cardiolipin항체는 세포내 주로 미토콘드리아에 존재하는 cardiolipin에 대한 자가항체이며, 종종 항DNA항체와 교차반응을 일으키는데, 이는 cardiolipin성분과 DNA가 같은 diposphoglyceride backbone을 가지고 있기 때문으로 생각된다[16,22]. 최근 들어 항cardiolipin항체가 작용하는 데는 보조인자로서 혈장단백의 일종인 beta2-glycoprotein I (β_2 -GPI)가 필요하다는 것이 밝혀짐에 따라 이에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다[23,24].

항cardiolipin항체는 주로 전신성홍반성낭창에서 많이 나타나지만, 다른 자가면역질환에서도 약 20~40% 정도 관찰되며[25-27], 그 외 건강한 사람에서도 고연령층이나 급성 감염, 매독, 악성종양, HIV 감염, Guillian Barre 증후군, 반복적 혈전증과 이로 인한 뇌허혈증 그리고 심장판막질환 등에서도 보고된 바 있다[4,28-31]. 또한 항cardiolipin항체는 전신성홍반성낭창이나 다른 자가면역질환에서 뇌졸중을 포함한 혈전증과 연관되어 있고 특히 전신성홍반성낭창에서 혈전증의 위험도가 높다고 알려져 있으나[4,7,30], 본 연구에서 전신성홍반성낭창과 뇌경색이 동반된 경우는 없었다.

혈전증의 기전은 아직 정확히 밝혀져 있지 않지만, 혈관 내피 세포에서 prostacyclin 생성을 억제하여 혈소판 응집을 일으키고 plasminogen activator의 활성화를 억제하여 혈전증 형성에 관여한다는 가설[20,32,33]과 항cardiolipin항체에 의해 인지질 태반 항응고 단백질 I(PAP-1)의 작용이 억제되거나[7,34] factor Va, VIIIa를 분해함으로써 항응고 작용을 가지는 protein C의 결핍[35] 또는 혈관내피 세포표면에서의 protein C의 활성을 방해하는 인지질에 대한 순환항체가 생성된다는 등[36]의 가설이 제시되고 있다. 최근에는 항cardiolipin항체에 의하여 단구세포에서 tissue factor와 같은 활성을 갖는 procoagulant factor를 분비함으로써 혈전증을 유발하게 된다는 연구도 보고된 바 있다[37].

항인지질항체 검사 방법에는 크게 루푸스 항응고인자 검사법과 효소면역법이 있으며, 효소면역법

은 사용하는 인지질 항원의 종류에 따라 다시 phospholipid항체 검사와 항cardiolipin항체 검사로 구분된다. 1983년 Harris 등에 의하여 cardiolipin을 항원으로 이용한 방사선면역측정법이 처음 도입되었으며, 최근에는 주로 항cardiolipin항체 검사를 위해 대개 효소면역법이 이용되고 있다. 국내에도 효소면역법을 이용하는 여러 가지 항cardiolipin항체 검사 시약이 도입되어 있다.

본 연구에서는 현재 국내에 공급되어 있는 네 가지 항cardiolipin항체 ELISA kit를 이용하여 항cardiolipin항체와 그 아형인 IgG와 IgM에 대한 검사를 실시하고 그 결과를 비교하였다. 전체적으로는 Incstar나 Elias사 보다 INOVA와 Biopool사의 시약에서 양성율이 높게 나타났으며, 각 아형에 대한 결과를 보면 Elias에서는 IgG보다 IgM항체 단독으로 나타나는 경우가 더 많았던 것에 비하여 다른 3가지 시약들에서는 IgG항체 단독으로 나타나는 경우가 더 많은 것으로 나타났다. 각 아형에 관한 이전의 연구 결과에 따르면 전신성홍반성낭창에서는 IgG항체가 많은 반면 류마티스양 관절염에서는 IgM항체가 많다고 하였으며[10,28], 임상적으로 혈전증, 혈소판 감소증, 반복 유산 등은 IgG 항cardiolipin항체와 연관되는 반면 IgM은 용혈성 빈혈, 망상 피반, Lyme 질환 등의 감염질환들에 동반되어 증가하지만 이는 대부분 일시적으로 증가하기 때문에 임상적으로 IgG에 비해 의미가 없다고 하였다[10-12].

본 연구에서는 INOVA와 Biopool사의 일치율이 95%로 나타났고 전신성홍반성낭창 환자의 경우에는 100%에서 일치하는 높은 양성율을 보였으나, 대상 환자수가 적었고 또한 환자의 대부분이 자가면역질환이 아닌 뇌경색 환자였기 때문에 다른 자가항체에 대한 검사가 시행되지 않은 경우가 많아 이런 높은 양성율을 나타낸 것이 민감도가 높아서인지, 아니면 위양성율이 높기 때문인지는 구분하기 힘들었다. 앞으로 좀더 많은 환자를 대상으로 하여 항cardiolipin항체 검사에서 위양성 결과를 유발할 수 있는 인자에 관한 연구를 병행한다면 각 시약간의 비교가 좀더 정확하게 되리라 생각된다. 각 시약간 특성 비교에서 큰 차이는 없었으나, INOVA에서는 alkaline phosphatase를 conjugate로 사용하고 405nm에서 흡광도를 측정하는데 반해 다른 3가지 시약들은 horseradish peroxidase를 사

용하고 450nm에서 흡광도를 측정한다는 점과 Bio-pool의 incubation 시간이 다른 시약들에 비하여 상대적으로 짧다는 등의 차이점은 있었다.

각 임상검사실에서 어느 시약을 사용할 것인지는 각 검사실의 특성에 따라 선택하여 결정할 것이겠지만, 아직까지 이렇다 할 표준물질이 없고 시약 kit안의 표준물질에 의존하여 정도관리하고 있는 현 상황에서 각 시약간의 상관성을 보고자 본 연구를 구상하였다. 그런데, 실험 결과 각 시약간 결과치의 차이가 너무 컸다. 물론, 시약의 특성상 다항체를 사용한 시약인지 단클론항체를 사용한 시약인지에 따라서도 다를 것이고 민감도에 중점을 두었는지 특이도에 중점을 두었는지에 따라 다르겠지만, 저자들은 현재로서는 너무 aCL IgG항체 양성이 많고 정상 대조군에서도 양성이 나오는 제품보다는 임상적 설명이 다소 용이한 제품을 사용하기로 하였다. 그러나, 앞으로 좀더 정확한 비교와 평가를 위해서는 전향적으로 진단명이 확실한 환자군을 대상으로 정확한 비교가 이루어져야 할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies. Clin Rheum Dis 1985; 11:591-609.
2. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anti-cardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. Ann Rheum Dis 1987;46:1-6.
3. 남정현, 강명서, 김현숙, 권오현. 동일 검체내 항인지질 항체와 항Cardiolipin 항체 검사결과. 임상병리와 정도관리 1993;15(1):189-96.
4. 이미경, 최종원, 서진태. 각종 질환에서 항 cardiolipin 항체검사에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1995;15(3):439-49.
5. Obringer AR, Rote NS, Walter A. Antiphospholipid antibody binding to bilayer-coated glass microspheres. J Imm Methods 1995;185(1):81-93.
6. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies. J

- immunology 1994;153(3):1328-32.
7. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, Lerkcenf HWM, Kater L, Lendrum R, et al. Arterial occlusions associated with antibodies to cardiolipin. Arthritis Rheum 1985;28:S89.
8. 이안나, 송경순, 한지숙. 혈소판 감소증에서의 항인지질 항체 검색율. 한국지혈혈전학회지 1994;1:35-43.
9. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in a general obstetric population. Am J Obstet Gynecol 1989;161:369-73.
10. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspect. Semin Arthritis Rheum 1990;20:81-96.
11. Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies: more than just a disease marker? Immunol Today 1990;11:60-5.
12. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. Br J Haematol 1990;74:1-9.
13. Feinstein DI. Lupus anticoagulant, Anticardiolipin antibodies, fetal loss, and systemic lupus erythematosus. Blood 1992;80:859-62.
14. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1986;26:1211.
15. Jean A, Florence M, Bernard C. Development of standardized immunoassays for identification, characterization and quantitation of antiphospholipid antibodies(APA). Biol Clin Haematol 1991;13:81-8.
16. 남정현, 김현숙, 권오현. 자가면역질환에서의 항인지질 항체 검사. 대한임상병리학회지 1992; 12(2):257-64.
17. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the anti-cardiolipin test: report of an international workshop held 4

- April 1986. Clin Exp Immunol 1987;68:215-22.
18. Thiagarajan P, Shapiro SS, DeMarco L. A monoclonal IgM coagulation inhibitor with phospholipid specificity: Mechanism of a lupus anticoagulant. J Clin Invest 1980;66:397-405.
 19. Shapiro SS, Thiagarajan P. Lupus anticoagulants. Prog Hemostasis Thromb 1984;6:263-95.
 20. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, Vermylen J, Derman DR, Spits B, et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet 1981;1:244-6.
 21. Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated Protein C: A new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. Blood 1989;74:2426-32.
 22. Later EM, Rauch J, Andrzejewske C, Mudd D, Furie B, Schwarts RS, Stollar BD. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. J Exp Med 1981;153:897-909.
 23. Hunt J, Krilis S. The fifth domain of beta 2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (Cys281-Cys288) and a region recognized by anticardiolipin antibodies. J Immunology 1998;152(2):653-9.
 24. Pierangeli SS, Harris EN, Davis SA, DeLorenze G. Beta 2-glycoprotein 1 (beta 2GP1) enhances cardiolipin binding activity but is not the antigen for antiphospholipid antibodies. Br J Hematol 1992;82(3):565-70.
 25. Koike T, Sueishi M, Funaki H, Tomioka H, Yoshida S. Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serologic test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 1984;56:193-9.
 26. Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo JL, Smith JB. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. Arch Rheum 1987;30:752-60.
 27. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behcet' syndrome. Ann Rheum Dis 1984;43:746-8.
 28. 송영욱, 계경채, 박선양, 최강원. 류미티 질환에서의 항Cardiolipin 항체의 출현 빈도와 임상적 의미. 대한내과학회잡지 1990;38:655-63.
 29. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJE, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. Clin Exp Immunol 1987;69:557-65.
 30. Ginburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 1992;117:997-1002.
 31. Barbut D, Borer JS, Gharavi A, Wallerson D, Devereux RB, Supino P, et al. Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. Am J Cardiol 1992;70:901-5.
 32. Carreras LO, Vermylin JG. Lupus anticoagulant and thrombosis-possible role of inhibition of prostacyclin formation. Thromb Haemostas 1982;48:38.
 33. Angeles-Cano E, Sultan Y, Clauvel JP. Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: possible relation to endothelial cell damage. J Lab Clin Med 1979;94:313.
 34. Santoro SA. Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: Underlying pathogenetic mechanisms. Blood 1994;83:2389-91.
 35. Haire WD, Newland JR. Protein C deficiency and anticardiolipin antibodies in a family with premature stroke. Am J Hematol 1990;33:613.
 36. Amer L, Kisiel W, Searles RP, Williams RC. Impairment of the protein C anticoagulant pathway in a patient with systemic lupus erythematosus, anticardiolipin antibodies and thrombosis. Thromb Res 1990;57:247-58.

—신정원 외 : 효소면역법의 네가지 제품을 이용한 항인지질항체 검사 결과—

37. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld
Y. Induction of tissue factor-like activity in

monocytes by anti-cardiolipin antibodies. J
Immunol 1994;153(3);1328-32.