

## 불임환자와 반복자연유산 환자에서 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체에 대한 연구

포천중문 의과대학 산부인과학교실, 임상병리학교실\*, 임상의학연구소\*\*

남윤성 · 차광렬 · 백진영\* · 김남근\*\* · 강명서\*\* · 오도연\*\*

### A Study of Lupus Anticoagulants and Anticardiolipin Antibodies in Patients with Infertility and Recurrent Spontaneous Abortion

Yoon Sung Nam, Kwang Yul Cha, Jin Young Baek\*, Nam Keun Kim\*\*,  
Myung Seo Kang\*\*, Doyeon Oh\*\*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical Pathology\*, Institute for Clinical  
Research\*\*, College of Medicine, Pocheon CHA University, Pocheon, Korea*

**Objective:** To report the prevalence of lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies in patients with recurrent spontaneous abortion and infertility.

**Material and Method:** Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies were analyzed by Diluted Russell's Viper Venom Test (DRVVT) and solid phase enzyme immunoassay, respectively.

**Results:** In 200 patients with infertility, there were 6 cases (3%) with positive lupus anticoagulants or anticardiolipin antibodies. Of these, 3 patients (1.5%) showed positive lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies, respectively. In 120 patients with recurrent spontaneous abortion, there were 13 cases (10.8%) of positive lupus anticoagulants or anticardiolipin antibodies. Of these, one patient (1%) showed lupus anticoagulants and 12 patients (10%) showed anticardiolipin antibodies. But in two groups, there was no cases with positive lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies.

**Conclusion:** Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies are definite cause of recurrent spontaneous abortion. There has been a speculation that they might be associated with infertility and repeated IVF failures. But it was found that the role of lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies in these cases are not clear.

**Key Words:** Lupus anticoagulants, Anticardiolipin antibodies, Recurrent spontaneous abortion, Infertility

항인지질 단백질 항체 (antiphospholipid protein antibodies: APA)는 면역글로브린의 한 종류이다. 처음에는 이 항체가 항인지질 항체 (antiphospholipid antibodies)로 명명되었다. 그렇지만 최근의 연구에 의하면 이 면역글로브린 집단이 항인지질의 표면이나 시험관에서 microtiter plate 표면에 결합할 때 neoepitope를 노출하는 단백질을 인식하는 것으로 알려졌다.

그러므로 이 항체의 진정한 표적항원은 변형된 혈장 단백질이다.

항인지질 항체 집단은 루프스 항응고인자 (lupus anticoagulants: LAC)와 항카디오리핀 항체 (anticardiolipin antibodies: ACA)를 의미한다. 루프스 항응고인자는 전신성 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus: SLE) 환자에서 처음으로 발견되어 임상적으로

출혈과 관계 있는 것으로 생각되었다. 그러나 혈소판감소증이나 prothrombin이 낮은 경우를 제외하고는 임상적인 출혈과는 별로 관계가 없는 것으로 밝혀졌다. 반대로 루프스 항응고인자는 혈전색전증(thromboembolism)과 연관되어 있다. 또한 루프스 항응고인자라는 명칭은 대부분의 경우 전신성 홍반성 낭창과는 관계가 없으므로 잘못된 표현이다. 항카디오리핀 항체는 카디오리핀을 표적항원으로 사용하는 고체성 방사선 면역측정법(solid phase radio-immunoassay)이나 효소결합 면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay)로 검사한다. 항카디오리핀 항체검사는 매독에 대하여 위양성을 보이는 자가면역질환에서 시작되었다. 카디오리핀은 VDRL 검사의 일부로 고체성 검사에서 사용되는 지방질로 선택되었다. VDRL 검사에 비하여 현재 사용되고 있는 항카디오리핀 검사는 항인지질 항체에 대하여 더 민감하고 특이적이다.

1952년 루프스 항응고인자가 처음으로 기술된 이래로 많은 의학적인 발전이 이루어졌다. 루프스 항응고인자와 정맥과 동맥의 혈전색전증, 반복자연유산, 임신의 합병증과의 연관성이 보고되었다. 그 뿐만 아니라 항카디오리핀 항체도 상기의 합병증과 유사한 연관이 있다는 사실이 밝혀졌다. 이러한 검사들에 의하여 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome: APS)이라는 개념이 정립되었다. 항인지질 증후군을 정의하기 위한 주요한 임상적인 기준은 정맥과 동맥의 혈전색전증, 반복자연유산, 혈소판감소증 등이다. 임상적인 소견과 별도로 루프스 항응고인자나 항카디오리핀 항체가 양성이어야 하며 또한 이것이 지속적으로 양성을 유지해야 한다. 그러므로 항인지질 증후군을 진단하기 위해서는 이들 검사가 반복적으로 양성을 나타내어야 한다.

항인지질 항체의 가장 흥미로운 부분은 이것이 인지질과 관련된 응고반응에 관계한다는 것이다. 루프스 항응고인자 현상은 항인지질 항체가 작용하는데 가장 잘 알려진 재현성 있는 효과이다. 이것은 항인지질 항체에 의해 일어나는데 prothrombin-thrombin 전환, 응고인자 X 형성 같은 인지질 관련 응고반응을 억제한다.

항인지질 항체의 루프스 항응고인자 효과로 인하여 응고반응이 연장된다. 그렇지만 이 항체를 가진

환자들은 출혈이 아니라 오히려 혈전이 생기는 경향이 있다. 그러므로 항인지질 항체는 시험관 내에서와 달리 생체에서는 혈전을 일으킨다. 여기에는 C단백질 활성화반응이 관여한다. 이것은 인지질 관련 반응으로 생체내에서 항인지질 항체에 의해 억제되면 혈전이 생긴다. 이 항체가 응고반응과 다른 효과에 의해 혈전을 일으킨다 하더라도 인지질-단백 결합체와의 상호작용을 이해하는 것은 질병의 기전을 결정하는데 도움이 된다.

루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체의 의미는 반복자연유산에서 이미 증명되었지만 불임환자의 경우는 명확히 밝혀져 있지 않다. 더구나 이들 항체가 임신을 자각하기 전에 초기유산을 일으켜서 환자로 하여금 불임으로 오해하는 경우가 있는지에 관해서는 분명하지 않다. 본 연구는 반복자연유산과 불임환자에서 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체의 빈도를 조사하여 이들이 임상적인 증상과 어떤 관계가 있는지를 밝히는데 있다.

## 연구 대상 및 방법

1998년 1월 1일부터 2001년 12월 31일까지 차병원 불임클리닉을 방문한 불임환자 200명과 반복자연유산 환자 120명을 대상으로 연구를 하였다.

### 1. 루프스 항응고인자

검체는 trisodium citrate 항응고제가 포함된 용기에 전혈을 채취한 후 혈소판의 오염을 최소화하기 위하여 2000 g에서 20분간 2회 원심분리하여 -70°C에서 냉동보관하였다. 선별검사와 확진검사는 Instrumentation Laboratory사(USA)의 Diluted Russell's Viper Venom Test (DRVVT)법을 이용하였고 선별검사서 양성이면 확진검사를 실시하였다.

### 2. 항카디오리핀 항체

환자 혈청을 cardiolipin이 포함된 well에 첨가한 후 30분간 배양한다. 세척 후 horseradish peroxidase가 포함된 anti-human immunoglobulin antibody를 첨가한다. 30분간 배양하고 세척을 실시한다. Substrate를 첨가하여 spectrophotometer를 이용하여 색깔의 변화를 본다. 시약은 DiaSorin Stillwater사(USA)의 ETI-

**Table 1.** The incidence of LAC and ACA in infertile patient

LAC	3 (1.5%)
ACA	3 (1.5%)
LAC + ACA	0
Total	200

Cardiolipin을 이용하였다.

## 결 과

불임환자 200명을 대상으로 검사한 결과 루프스 항응고인자 혹은 항카디오리핀 항체가 발견된 경우는 총 6명 (3%)이었다. 그 중 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체는 각각 3명 (1.5%)에서 양성을 보였고 두 가지가 동시에 있는 경우는 한 예도 없었다 (Table 1). 반복자연유산 환자 120명 중에서는 루프스 항응고인자 혹은 항카디오리핀 항체가 13명 (10.8%)에서 발견되었으며 루프스 항응고인자는 1명 (1%), 항카디오리핀 항체는 12명 (10%)이었다. 여기에서도 역시 두 가지가 모두 양성을 보인 예는 하나도 발견되지 않았다 (Table 2).

## 고 찰

루프스 항응고인자는 동맥과 정맥의 혈전색전증, 혈소판감소증, 반복자연유산 등과 관련되어 있다. 임상적인 증상이 다양하기 때문에 실제로 항인지질 증후군은 흔히 볼 수 있는 질환이다. 항인지질 증후군의 다른 증상으로는 관상동맥질환, 심장판막질환, 신경학적 합병증, 망상피반 (livedo reticularis), 용혈성빈혈 등이 있다.<sup>1</sup>

승모판 혹은 대동맥판막을 침범하는 심장판막질환이 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체가 양성인 전신성 홍반성 낭창 환자에서 보고되었다.<sup>2,3</sup> 전신성 홍반성 낭창의 증상이 없으면서 임상적이거나 검사상으로 항인지질 증후군의 소견이 있을 때 이를 원발성 항인지질 증후군이라 한다. 가족력이 보이는 원발성 항인지질 증후군도 보고되었다.<sup>4</sup> 항인지질 증후군에서 심장판막 이상의 빈도는 14~77%

**Table 2.** The incidence of LAC and ACA in patient with recurrent spontaneous abortion

LAC	1 (1%)
ACA	12 (10%)
LAC + ACA	0
Total	120

로 알려져 있다.<sup>5,6</sup>

항인지질 증후군에서의 신경학적 소견은 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작 (transient ischemic attacks: TIAs), 일과성 흑내장 (amaurosis fugax) 등이다.<sup>1</sup> 항인지질 증후군에서 전신성 망상피반을 동반한 허혈성 뇌졸중이 있는 경우를 Sneddon 증후군이라 한다.<sup>7</sup>

약물로 인하여 루프스 항응고인자나 항카디오리핀 항체가 양성으로 나타나기도 한다. 대부분 약물로 인한 항인지질 증후군은 임상적인 증상과 관련이 없다.<sup>1</sup> 이런 약물은 procainamide, quinidine, quinine 등이 있다.

루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체는 감염 질환과도 관련이 있다. 면역결핍 바이러스와 항인지질 증후군과의 관계는 이미 알려져 있다.<sup>8</sup> 원래는 혈우병 환자에서 나타나는 루프스 항응고인자나 항카디오리핀 항체가 면역결핍 바이러스 때문이라고 알려졌다. 그러나 최근 연구 결과 항인지질 증후군은 C형 간염과 더 연관이 있다는 사실이 밝혀졌다. 전신성 홍반성 낭창과 원발성 항인지질 증후군에서 나타나는 항체는 자가항체인 반면 감염시의 항체는 임상증상과 관계없는 동종항체 (alloantibody)이다.

전신성 홍반성 낭창에서 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체는 혈소판감소증과 밀접하게 연관되어 있다.<sup>9</sup> 이 경우 항혈소판 항체에 대한 항원 특이성은 알려지지 않았다. 혈소판감소증과 혈전과 관련된 65 kDa 혈소판 항원에 대한 반응성에 대한 연구도 있다.<sup>10</sup>

반복자연유산도 항인지질 증후군의 주요한 증상이다. 특징적으로 임신 첫째 혹은 둘째 삼분기에 유산이 일어난다.<sup>11</sup> 다른 산과적인 합병증으로는 자궁내 발육부전, 전자간증, 산후증후군 (postpartum syndrome) 등이 있다.

루프스 항응고인자를 검사하기 위한 기준은 다

음과 같다.<sup>12</sup> (1) 선별검사서 이상이나 나타난 경우 (activated partial thromboplastin time, dilute Russell viper venom time, Kaolin clotting time, dilute prothrombin time, Textarin time), (2) 선별검사의 이상이 항응고인자 때문에 생긴 경우, (3) 항응고인자가 인지질과 관련된 경우, (4) 동반된 응고 이상이 없는 경우 등이다.

초기검사는 이중 두 가지 이상의 검사를 동시에 시행하여야 한다. 만약 한 가지만 검사한다면 30~40%에서 루프스 항응고인자가 음성으로 나올 수도 있다.<sup>12</sup> 이 비율은 단일검사의 민감도에 따라 더 높아질 수 있으며 두 가지 검사를 동시에 시행함으로써 정확도를 90%까지 상승시킬 수 있다. 항인지질 증후군으로 진단된 환자의 30%에서 루프스 항응고인자나 항카디오리핀 항체가 단독으로 존재하며 나머지 70%에서는 두 가지 모두 양성으로 나타난다. 항인지질 증후군으로 진단하기 위해서는 이것들이 지속적으로 양성을 유지해야 한다.

가끔 루프스 항응고인자를 가진 환자들이 출혈 경향을 보이는 경우도 있다. 이러한 경우 동반된 혈소판감소증이나 prothrombin 감소증에 대해 조사하는 것이 중요하다. 루프스 항응고인자를 가진 환자들은 prothrombin이나  $\beta_2$ -glycoprotein I에 대한 항체를 가지고 있다.<sup>13</sup> 이 단백질은 음성 인지질 표면에 친화성을 가지고 있다. 인지질 표면에 결합하면 neoepitope가 노출되고 항체반응이 유발된다. 그 결과 루프스 항응고인자나 항카디오리핀 항체가 생기게 된다.

항인지질 증후군에서 혈전색전증이 발생하는 것에 관해서는 수많은 기전이 존재한다.<sup>14</sup> 혈전색전증의 다양성을 고려하면 한 가지 이상의 기전이 관여하는 것이 명확하다.<sup>1</sup> 동맥에서는 혈소판과 내피에 이상이 생긴다는 것이 가장 근거 있는 학설이다. 처음에는 루프스 항응고인자가 thromboxane과 prostacyclin의 비율을 변화시킨다고 알려졌다. 루프스 항응고인자는 내피세포 표면의 heparin sulfate와 결합하여 serine protease의 antithrombin III-heparin 하향 조절 (downregulation)을 억제한다.<sup>15</sup>

정맥에서 가장 근거 있는 학설은 C단백질을 억제하는 것이다. 항인지질 항체는 여러 경로를 통하여 C단백질 체계를 억제하며 V인자, S단백질, 활성화

C단백질 등에 작용한다.<sup>16</sup>

항인지질 항체는 여러 환자에서 발견될 수 있다. 이 항체는 일시적으로 작용하며 다른 합병증을 유발하지 않는 동종항체일지 모른다. 또한 이 항체는 감염질환에서도 흔히 발견된다. 항인지질 증후군은 임상증상이 다양하기 때문에 실제로 많은 의사들이 이 질환을 접할 수 있다. 다른 신체질환을 침범하는 질환과 마찬가지로 항인지질 증후군도 임상적으로나 검사상 해결해야 할 문제점이 많다.

항카디오리핀 항체는 정제된 카디오리핀을 항원으로 하는 효소결합 면역흡착검사 (enzyme-linked immunosorbent assay)로 측정한다. 그렇지만 이 검사는 실험실에 따라 편차가 심하다. 한 연구에서 동일한 검체에 대하여 항카디오리핀 항체를 측정된 결과 25% 미만에서만 동일한 결과를 보였다.<sup>17</sup> 이러한 이유로 인하여 이것을 표준화하기 위한 국제적인 모임이 결성되었다.<sup>18</sup> 이 회의에서 항카디오리핀 항체에 대한 GPL, MPL 단위가 정해졌다. 결과는 음성, 약양성, 중양성, 강양성 등 반정량적으로 나누어진다. 이 기준을 사용한 경우 실험실간에 오차가 상당히 줄어든 것으로 나타났다.

낮은 수치의 항카디오리핀 항체는 정상인에게도 나타날 수 있다. 건강한 산모를 대상으로 검사한 결과 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체가 각각 0.3%, 2.2%의 비율로 검출되었다.<sup>19</sup> 이 경우에서 루프스 항응고인자를 가진 여성들은 유산을 경험했지만 항카디오리핀 항체가 있는 경우에서는 별다른 문제가 없었다. 이 사실은 1449명의 산모를 대상으로 한 다른 연구에서도 증명되었는데 항카디오리핀 항체를 가진 85%의 경우가 낮은 수치를 보였으며 이것은 합병증과는 관계가 없었다.<sup>20</sup> 이것은 임상증상이 없는 경우 항인지질 항체의 존재는 무의미하다는 것을 의미한다.

항인지질 증후군과 항인지질 항체와의 관계는 다른 자가면역질환과 자가항체와의 관계와 비슷하다. 전신성 홍반성 낭창과 항핵항체와의 관계가 좋은 예이다. 이 경우 대부분의 양성검사는 위양성이므로 증상이 없는 환자에서 항핵항체를 검사하는 것은 불합리하다. 마찬가지로 항인지질 증후군의 증상이 없는 환자에서 항인지질 항체를 검사하는 것도 또한 혼란을 줄 수 있다. 그러므로 반드시 항인지질

증후군의 증상이 있는 경우에만 이 검사를 시행해야 한다.

낮은 수치의 항인지질 항체를 보일 때 면역글로브린G와 M의 임상적 의의는 불분명하다. 여러 연구에서 항인지질 항체의 역가와 항인지질 증후군의 증상 사이에 연관관계가 있음이 증명되었다.<sup>21-23</sup> 반면에 낮은 수치의 항인지질 항체는 정상인에서도 발견되고 감염시에도 나타날 수 있다.<sup>24</sup> 루프스 항응고인자가 음성이고 항카디오리핀 항체의 수치가 낮으면 대부분 임상적인 의의가 없다.<sup>21</sup>

루프스 항응고인자나 항카디오리핀 항체 중 어느 것이 유산에 대한 지표로 사용될 수 있는지에 관해서는 논쟁의 여지가 있다. 어떤 연구에서는 루프스 항응고인자가 항인지질 증후군과 관련이 있다고 하는 반면 항카디오리핀 항체가 더 깊은 연관성이 있다는 보고도 있다.<sup>25,26</sup> 이런 결과는 실험실간에 검사 방식이 다르거나 검사를 해석하는 차이 때문이다. 항인지질 증후군을 가진 환자에서 루프스 항응고인자는 양성이지만 항카디오리핀 항체는 음성일 수 있기 때문에 두 가지 검사를 동시에 시행하는 것이 좋다.

유산울 동반한 항인지질 증후군을 가진 산모의 태반에서 광범위한 경색과 괴사가 발견되었다.<sup>27</sup> 이로 인하여 학자들은 태반의 혈전이 경색을 일으키고 궁극적으로 유산을 유발한다고 가정하였다. 또한 항인지질 증후군에서 괴사성 탈락막 맥관장애 (necrotizing decidual vasculopathy)의 소견도 발견되었다.<sup>28,29</sup>

태반병리와 항인지질 증후군과의 관계는 유산을 일으킨 47명의 산모를 대상으로 한 실험에서 증명되었다.<sup>30</sup> 이 경우 태반은 정상에 비하여 섬유화, 혈관화가 미약한 용모, 혈전, 경색 등의 소견을 보였다. 이것은 항인지질 증후군에서 유산의 원인이 혈전이라는 사실을 명백히 보여준다.

항인지질 증후군과 관련된 혈전의 병태생리는 정확히 밝혀지지 않은 상태다. 가장 근거 있는 학설은 항인지질 항체가 thromboxane / prostacyclin 비율을 증가시켜서 혈전을 일으킨다는 것이다. 쥐의 대동맥세포와 인간의 자궁세포에서 루프스 항응고인자가 prostacyclin 생성을 억제한다는 사실이 밝혀졌다.<sup>31,32</sup> 그렇지만 인간의 내피세포를 대상으로 한 실험 결과는 이런 사실과 일치하지 않았다.<sup>33,34</sup> 항인지

질 증후군이 있는 여성에서 추출한 면역글로브린G가 태반의 thromboxane을 증가시키지만 prostacyclin 생성에는 변화가 없었다.<sup>35,36</sup> 실제로 태반에 의한 thromboxane 생성은 혈전을 일으키며 항인지질 증후군에서 저용량의 아스피린으로 치료하는 이론적 근거가 된다. 혈전을 유발하는 다른 기전으로는 혈소판 응집의 증가, C단백질 활성의 저하, 조직인자 표현의 증가, 혈소판 활성화인자 합성의 증가 등을 들 수 있다.<sup>37-39</sup> 그렇지만 이중 어떤 것도 항인지질 증후군과 관련된 다양한 임상증상을 만족스럽게 설명하지 못한다.

중요한 문제는 항인지질 항체가 직접적으로 유산을 유발하는가 하는 것이다. 쥐를 대상으로 한 실험에서 항인지질 증후군에서 추출한 면역글로브린G를 투여하였더니 유산이 일어났다.<sup>40</sup> 반대로 항체의 역가는 질병의 정도와 항상 일치하지 않으며 임상증상이 없는 경우에도 항인지질 항체가 검출될 수 있다. 그래서 항인지질 항체는 유산의 원인이 아니라 표지물질에 불과하다는 학설도 있다.

배란유도를 하는 불임여성에서는 항인지질 항체의 빈도가 높아지는 것으로 알려져 있다. 이러한 사실에도 불구하고 이것이 임상적인 경과와 연관이 있는지에 관해서는 확실하지 않다. 시험관아기 시술을 하는 환자를 대상으로 조사한 결과 항인지질 항체와 임신 결과와는 별다른 관계가 없었다. 반대로 항인지질 항체가 임상적인 결과에 중요하다는 주장도 발표되었다. 이 연구에서 항인지질 항체가 있는 환자를 아스피린과 헤파린으로 치료한 경우 임신율이 증가되었다. 여러 가지 연구를 종합한 결과 시험관아기 시술을 하는 여성에서 항인지질 항체를 측정하는 것은 도움이 되지 않는다고 판명되었다.

결론적으로 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체는 반복자연유산에서 이미 밝혀진 원인이며 항카디오리핀 항체의 빈도가 루프스 항응고인자에 비하여 월등히 높았다. 그렇지만 불임환자에서 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체의 빈도는 너무 낮아서 연관성이 희박하다. 그러므로 불임환자나 반복되는 시험관아기 시술 실패시에 루프스 항응고인자와 항카디오리핀 항체를 모든 환자에서 검사하는 것은 의의가 없다고 할 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Triplett DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb Res* 1995; 78: 1-31.
2. Shapiro SS. The lupus anticoagulant / antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 1995; 47: 533-53.
3. Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 931-6.
4. Matthey F, Walshe K, Mackie JJ, Machin SJ. Familial occurrence of the antiphospholipid syndrome. *J Clin Pathol* 1989; 42: 495-7.
5. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579-87.
6. Roldan CA. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1127-34.
7. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushchhacua AE, Grachcua LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990; 40: 464-7.
8. Becker JC, Winkler B, Klingert S, Brocker EB. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer* 1994; 73: 1621-4.
9. Galli M. Interaction between platelets and lupus anticoagulants. *Eur J Haematol* 1988; 41: 88-94.
10. Jouhikainen T. Platelet autoantibodies detected by immunoblotting in systemic lupus erythematosus: association with the lupus anticoagulant and with history of thrombosis and thrombocytopenia. *Eur J Hematol* 1990; 44: 234-9.
11. Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 432-41.
12. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
13. Bevers EM. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only but to a complex of lipid bound prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629-32.
14. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996; 75: 536-41.
15. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants and thromboembolic disease. *Haematologica* 1995; 80: 122-6.
16. Oosting JD. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S. An explanation for their pathogenic mechanism. *Blood* 1993; 81: 2618-25.
17. Peaceman AM, Silver RK, MacGregor SN, Socol ML. Interlaboratory variation in antiphospholipid antibody testing. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1780-4.
18. Harris EN. The second international anticardiolipin standardization workshop / The Kingston antiphospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 476-84.
19. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 369-73.
20. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-7.
21. Harris EN, Chan JK, Asherson RA. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153-6.
22. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-Okeefe Q, Hellman D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern*

- Med 1987; 106: 524-31.
23. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 439-43.
  24. Vaarala O, Palusuo T, Kleemola M. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15.
  25. Derksen RH, Hasselaar P, Blokzijl L. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 364-71.
  26. Out HJ, Bruinse HW, Godlieve CML. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 26-32.
  27. DeWolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermylen P, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 829-34.
  28. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 357-63.
  29. Silver RM, Draper ML, Byrne JLB, Ashwood EA, Lyon JL, Branch DW. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein in women with antiphospholipid antibodies: A harbinger of fetal death. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 150-5.
  30. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RHW. Histo-pathological findings from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol* 1991; 41: 179-86.
  31. Carreras LO, Machin SJ, Defrey G. Arterial thrombosis, intrauterine fetal death and "lupus" anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 31: 244-6.
  32. Carreras LO, Vermylen J, Spitz B, Van Assche A. "Lupus" anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation, and intrauterine fetal death. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 890-4.
  33. Walker TS, Triplett DA, Javed N, Musgrave K. Evaluation of lupus anticoagulants: Antiphospholipid antibodies, endothelial cell immunoglobulin, endothelial prostacyclin secretion, and antigenic protein S levels. *Thromb Res* 1988; 51: 267-81.
  34. Dudley DJ, Mitchell MD, Branch DW. Pathophysiology of antiphospholipid antibodies. Absence of prostaglandin-mediated effects on cultured endothelium. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 953-9.
  35. Paeceman AM, Rehnberg KA. The immunoglobulin G fraction from plasma containing antiphospholipid antibodies causes increased placental thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1543-7.
  36. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1403-6.
  37. Cariou R, Tobelem G, Soria C, Caen J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1986; 314: 1193-4.
  38. Branch DW, Rodgers GM. Induction of endothelial cell tissue factor activity by sera from patients with antiphospholipid syndrome: A possible mechanism of thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 206-10.
  39. Silver RK, Adler L, Hickman AR, Hageman JR. Anticardiolipin antibody positive serum enhances endothelial cell platelet activating factor production. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1748-52.
  40. Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD. IgG fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in Balb/c mice: A model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 210-6.