

# 한국인 전신성홍반성루푸스 환자에서 HLA-DRB1, DQB1 대립유전자의 연관성 및 항인지질 항체와 항 $\beta_2$ Glycoprotein I 항체에 관한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실, <sup>1</sup>내과학교실

이 상 곤 · 차 훈 석<sup>1</sup> · 양 윤 선

## The Association of HLA-DRB1 and DQB1 Alleles and a Study of Anticardiolipin Antibody and Anti- $\beta_2$ Glycoprotein I Antibody in Korean SLE Patients

Sang Gon Lee, Hoon Suk Cha<sup>1</sup> and Yoon Sun Yang

Departments of Laboratory Medicine and <sup>1</sup>Internal Medicine, Sungkyunkwan University College of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease characterized by diverse clinical manifestations and autoantibody production, which is known to be strongly influenced by genetic factors. Previous studies have revealed the associations of SLE with HLA class II alleles and antiphospholipid antibody system (anticardiolipin antibody (aCL) and anti- $\beta_2$  glycoprotein I antibody (anti- $\beta_2$  GPI)). Therefore, we studied the associations of HLA class II alleles with SLE and antiphospholipid antibody system. **Methods:** The genotyping for HLA-DRB1 and DQB1 alleles were performed in 61 SLE patients and 100 controls by the polymerase chain reaction (PCR)-sequence specific oligonucleotide probe method. ELISA tests for aCL and anti- $\beta_2$  GPI were performed in 39 of the 61 SLE patients. The results were evaluated statistically by Chi-square test. **Results:** The frequencies of the HLA-DRB1\*15 and DQB1\*06 in SLE patients were significantly higher than those in controls. HLA-DRB1\*12 was significantly lower in SLE patients than controls. Nine of 39 patients were positive for aCL (IgG) and three were positive for aCL (IgM). One of 39 patients were positive for anti- $\beta_2$  GPI (IgG) and none of them positive for anti- $\beta_2$  GPI (IgM). Association of aCL with HLA class II alleles was not observed in our study. **Conclusion:** According to our results, it was found that HLA-DRB1\*15 and DQB1\*06 were associated with genetic susceptibility and DRB1\*12 was associated with resistance to SLE in Korean population. No Association of aCL with HLA class II alleles was observed and the positive rate for anti- $\beta_2$  GPI was very low. (*Immune Network* 2002;2(4):227-232)

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, anticardiolipin antibody, anti- $\beta_2$  glycoprotein, HLA-DR, DQ

### 서 론

전신성홍반성루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)는 유전적인 요소에 의해 영향을 받으며 다양한 임상증세와 자가항체를 생산하는 복합적인 자가면역질환이다.

책임저자 : 이상곤, 삼성의료원 진단검사의학과  
☎ 135-710, 서울시 강남구 일원본동 50번지  
Tel: 02-3410-2708, Fax: 02-3410-2719  
E-mail: gentlemusic@naver.com

전신성홍반성루푸스와 유전적인 요소와의 연관성을 밝히기 위해 많은 연구가 있었고, 결국 human leukocyte antigen (HLA) 항원을 만들어내는 대립유전자와의 연관성을 밝혀내었다. 특히 HLA B8, DR2 그리고 DR3 등은 강력한 연관성이 있다고 알려져 있다(1). 그러나 그러한 연관성은 연구자마다 조금씩은 모호한 면과 함께 인종이나 민족별로 다양한 양상을 보이고 있다(2).

항인지질항체(Antiphospholipid antibody, aCL)는 크게

혈액응고 검사의 연장을 통해 검출되는 루푸스 항응고 인자(Lupus anticoagulant)와 효소면역법을 이용해 검사하는 항cardiolipin 항체(anticardiolipin antibody)검사로 검출할 수 있다. 항인지질 항체는 항인지질증후군(Antiphospholipid syndrome)의 진단에 필수적이며 이와 연관된 임상증세로 반복되는 혈전증, 혈소판감소증 그리고 반복되는 유산 등이 있다. 아직까지 정확한 기전은 알려지지 않았지만 이 같은 항체가 검출될 시에는 반복적 혈전증을 예방하기 위해 항응고제의 처방이 필요하게 되므로 이 항체가 자주 검출되는 전신성홍반성루푸스와 같은 자가면역질환에서는 그 중요성이 크다고 할 수 있다. 이 항체의 병리기전을 연구한 여러 논문에서 HLA 대립인자와의 연관성을 보고하고 있어 이를 혈전증의 위험요소로서 생각해 볼 수 있을 것이다(3). 또한 기저질환에서 병인의 일차적 요인으로 작용하는 것으로도 생각할 수 있을 것이다(4).

항cardiolipin 항체를 생산하는 질환에 있어서 유전적인 성향에 대한 많은 연구가 있었고, 위에서 말한 바와 같이 전신성홍반성루푸스에서 항인지질항체가 HLA class II 대립인자들과 연관성이 있다는 보고가 나오고 있다(5). 유럽의 보고에 따르면 전신성홍반성루푸스 환자에 있어 항cardiolipin 항체는 북유럽의 경우 HLA-DR4, DR53 그리고 DQ7과 연관성이 있다고 하고 서유럽의 경우 HLA-DR7과 관련이 있다고 한다(5,6). 이어서 이루어진 연구에 의하면 HLA-DR1, DR2 그리고 DR3는 음성인자로 보고하고 있다(6,7). 그러나 이 항체는 감염 등에 의한 위양성 결과의 가능성이 있어 진단에 혼란을 주는 경우가 종종 있다(8). 따라서 보다 특이적인 검사법을 찾으려는 시도와 함께 표적항원물질에 대한 연구가 이루어졌다.

최근에는 항인지질 항체의 실제 표적은  $\beta_2$  glycoprotein I이라는 주장과 함께 더욱 특이적인 방법으로 기대되고 있다(8).  $\beta_2$  glycoprotein I에 대한 자가항체(anti- $\beta_2$  GPI)는 세포막의 인지질과 연관되어 있고(9,10) 정확한 기전은 아직까지 알 수 없지만 항cardiolipin 항체나 루푸스 항응고인자의 보조인자로서 작용하는 것으로 알려져 있다(11). 이 항체도 항cardiolipin 항체와 같이 전신성홍반성루푸스 환자에 있어 HLA class II 대립인자와의 연관성 분석이 시도되고 있고 역시 혈전증의 위험요소로 여겨질 수 있을 것이다.

이렇게 많은 연구가 전신성홍반성루푸스 환자에 있어 볼 수 있는 자가항체와 HLA class II 대립인자들과의 연관성을 보여주고 있고 또한 인종이나 민족별로 다양한 관련성을 말해주고 있다. 이와 같은 배경에서 저자들은 한국인 전신성홍반성루푸스 환자에서 기저질환과 가장 관련성 있는 HLA class II 대립인자들은 조사하였고 이들에게서 항cardiolipin 항체와 anti- $\beta_2$  GPI를 측정하여

유전학적 연관성을 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

**대상.** 삼성서울병원에 내원하여 진단된 한국인 전신성홍반성루푸스 환자 61명을 대상으로 하였으며 정상대조군으로는 질환이 없는 건강한 성인을 대상으로 하였다. 61명 모두에서 HLA DNA typing을 실시하였고 이 중에서 이용가능한 혈청검체가 있는 39명에 대해 aCL과 anti- $\beta_2$  GPI를 측정하였다.

### 검사방법.

**HLA-DRB1, DQB1형별검사:** HLA-DRB1, DQB1의 형별 검사는 polymerase chain reaction (PCR)-sequence specific oligonucleotide probe (SSO) 역보합반응을 이용한 Biotest ELPHA kits (Biotest AG, Dreieich, Germany)를 사용하였다. DNA의 추출은 Wizard™ genomic DNA purification kit (Promega, Madison, USA)를 이용하여 추출하였다. DNA형별검사는 kit에 지시된 방법에 따라 실시하였다. Biotest ELPHA typing v5.0 computer program (Biotest AG, Dreieich, Germany)을 이용하여 형별을 결정하였다.

**항cardiolipin 항체 측정:** 항cardiolipin 항체는 효소측정법으로 측정하였고 이때 사용된 Imulyse™ IgG & IgM ACA ELISA kit (Biopool, Umea, Sweden)는 항인지질 항체의 아형인 IgG항체 및 IgM항체를 반정량적으로 측정하게 되어 있는 solid phase immunoassay로서 IgG항체 및 IgM항체의 아형을 각각 측정하였다. 검사는 검사 kit에 지시된 방법에 따라 실시하였으며 결과는 다음과 같이 판정하였다. 검체의 항cardiolipin 항체 활성도는 각 환자 검체의 흡광도에 conversion factor (calibrator의 항cardiolipin 항체 활성도/calibrator의 흡광도)를 곱한 값으로 얻었으며 활성도의 단위로는 GPL (G phospholipid)과 MPL (M phospholipid)을 사용하였다. 1 GPL은 표준혈청으로부터 1 ug/ml affinity purified IgG anticardiolipin의 cardiolipin 결합능력을 말하고 1 MPL은 표준혈청으로부터 1 ug/ml affinity purified IgM 항cardiolipin 항체의 cardiolipin 결합능력을 말한다. 양성판정은 시약제조회사의 지시대로 항cardiolipin IgG항체는 24 GPL 이상, 항cardiolipin IgM항체는 12 MPL이상을 양성으로 판정하였다.

**Anti- $\beta_2$  GPI 측정:** 각 검체에 대해 Immulisa™ ELISA kit (IMMCO diagnostics, New York, USA)을 이용하여 Anti- $\beta_2$  GPI IgG항체 및 IgM항체를 측정하였다. 검사는 검사의 kit에 지시된 방법에 따라 실시하였다. 다음의 공식(검체의 흡광도/calibrator의 흡광도)에 의하여 나온 결과에 calibrator의 Enzyme Unit/ml (EU/ml)를 곱하여 검체의 EU/ml를 산출하였다. 시약제조회사의 지시대로 IgG 항체와 IgM항체 모두 25 EU/ml 이상을 양성으로 판정하였다.

**통계처리:** 결과치 간의 비교는 Pearson chi square test와

**Table I.** Frequency distribution of HLA-DR, DQ alleles (high resolution) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and controls in Korea

Allele	SLE patients (n=61)		Controls (n=100)		p-value
	No.	%	No.	%	
<b>DRB1</b>					
*0101	6	9.8	12	12	NS*
*0301	4	6.6	3	3	NS
*0302	1	1.6	0	0	NS
*0401	1	1.6	1	1	NS
*0402	1	1.6	0	0	NS
*0403	2	3.3	5	5	NS
*0404	3	4.9	2	2	NS
*0405	8	13.1	17	17	NS
*0406	3	4.9	9	9	NS
*0407	0	0.0	2	2	NS
*0410	1	1.6	5	5	NS
*0701	8	13.1	16	16	NS
*0802	3	4.9	5	5	NS
*0803	14	23.0	17	17	NS
*0902	13	21.3	18	18	NS
*1001	2	3.3	4	4	NS
*1101	6	9.8	7	7	NS
*1201	2	3.3	9	9	NS
*1202	2	3.3	11	11	NS
*1301	2	3.3	1	1	NS
*1302	7	11.5	13	13	NS
*1401	3	4.9	7	7	NS
*1402	0	0.0	1	1	NS
*1403	0	0.0	1	1	NS
*1405	3	4.9	7	7	NS
*1501	14	23.0	17	17	NS
*1502	2	3.3	3	3	NS
*1602	2	3.3	0	0	NS
<b>DQB1</b>					
*02	11	18.0	17	17	NS
*0301	12	19.7	28	28	NS
*0302	8	13.1	20	20	NS
*0303	15	24.6	22	22	NS
*0401	8	13.1	18	18	NS
*0402	4	6.6	8	8	NS
*0501	9	14.8	16	16	NS
*0502	2	3.3	5	5	NS
*0503	4	6.6	7	7	NS
*0601	13	21.3	15	15	NS
*0602	18	30.0	17	17	NS
*0603	4	6.6	1	1	NS
*0604	1	1.6	9	9	NS
*0609	4	4.9	4	4	NS

NS\*: not significant  
Fisher's exact test를 이용하였다.

**결 과**

총 61명의 환자에서 HLA class II 대립인자의 형별검사를 시행하였고 이 중 39명에서 aCL과 anti-β<sub>2</sub> GPI를 측정하였다. 혈청학적 수준의 해상도에서 전신성홍반성 루푸스 환자의 HLA class II 대립인자의 빈도가 DRB1\*03, DRB1\*08, DRB1\*11, DRB1\*13, DRB1\*15, DRB1\*16, DQB1\*02, DQB1\*06에서 정상대조군에 비해 높았고 그 중 DRB1\*15, DQB1\*06만이 통계학적으로 의미가 있었다. DRB1\*12는 환자군에서 유의하게 빈도가 낮았다 (Table II). 이들에게서 시행한 대립인자 수준의 해상도의 형별검사에서는 일부 대립인자에서 정확한 형별을 구별할 수 없었고 독립된 대립인자는 찾을 수 없었다 (Table I).

환자군에서 항cardiolipin IgG항체는 9명의 환자에서 양성 있었고(23%) IgM항체는 3명에서 양성이었다(7.7%). Anti-β<sub>2</sub> GPI IgG항체는 1명에서 양성 있었고(2.5%) Anti-β<sub>2</sub> GPI IgM항체는 모두 음성이었다(Table III). HLA class II 대립인자와 항cardiolipin 항체와의 연관성에 있어서는 전신성홍반성루푸스 환자중 항cardiolipin 항체가 양성인 경우와 음성인 경우로 나누어 HLA class II

**Table II.** Frequency distribution of HLA-DR, DQ alleles (low resolution) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and controls in Korea

Allele	SLE patients (n=61)		Controls (n=100)		p-value
	No.	%	No.	%	
<b>DRB1</b>					
*01	6	9.8	12	12	NS*
*03	5	8.2	3	3	NS
*04	21	34.4	41	41	NS
*07	8	13.1	16	16	NS
*08	17	27.9	22	22	NS
*09	13	21.3	18	18	NS
*10	2	3.3	4	4	NS
*11	6	9.8	7	7	NS
*12	4	6.6	20	20	0.023
*13	9	14.8	14	14	NS
*14	6	9.8	15	15	NS
*15	21	34.4	20	20	0.040
*16	2	3.3	0	0	NS
<b>DQB1</b>					
*02	11	18.0	17	17	NS
*03	37	60.7	70	70	NS
*04	12	19.7	26	26	NS
*05	15	24.6	28	28	NS
*06	40	65.6	46	46	0.011

NS\*: not significant

**Table III.** Distribution of HLA class II alleles in systemic lupus erythematosus patients with and without anticardiolipin antibodies in Korea

Allele	IgG			IgM		
	Negative (%) (30/39)	Positive (%) (9/39)	<i>p</i> -value	Negative (%) (36/39)	Positive (%) (3/39)	<i>p</i> -value
<b>DRB1</b>						
*01	4 (13%)	1 (11%)	NS*	4 (11%)	1 (33%)	NS
*03	2 (6%)	2 (22%)	NS	4 (11%)	0 (0%)	NS
*04	10 (33%)	3 (33%)	NS	13 (36%)	0 (0%)	NS
*07	2 (6%)	0 (0%)	NS	2 (6%)	0 (0%)	NS
*08	11 (37%)	1 (11%)	NS	12 (33%)	0 (0%)	NS
*09	5 (17%)	2 (22%)	NS	6 (17%)	1 (33%)	NS
*10	1 (3%)	0 (0%)	NS	1 (3%)	0 (0%)	NS
*11	3 (10%)	1 (11%)	NS	3 (8%)	1 (33%)	NS
*12	3 (10%)	1 (11%)	NS	3 (8%)	1 (33%)	NS
*13	6 (20%)	2 (22%)	NS	7 (19%)	1 (33%)	NS
*14	3 (10%)	1 (11%)	NS	4 (11%)	0 (0%)	NS
*15	7 (23%)	3 (33%)	NS	9 (25%)	1 (33%)	NS
*16	1 (3%)	0 (0%)	NS	1 (3%)	0 (0%)	NS
<b>DQB1</b>						
*02	4 (13%)	2 (22%)	NS	6 (17%)	0 (0%)	NS
*03	18 (60%)	7 (78%)	NS	22 (61%)	3 (100%)	NS
*04	6 (20%)	2 (22%)	NS	8 (22%)	0 (0%)	NS
*05	9 (30%)	2 (22%)	NS	20 (28%)	1 (33%)	NS
*06	19 (63%)	4 (44%)	NS	21 (58%)	1 (33%)	NS

NS\*: not significant

**Table IV.** Data of HLA in patients with SLE from the reported studies

Population	HLA-association	Reference
Korean	DR12*, DR15, DQ6	Present study
Korean	DR2, DR9	Hong GH (12)
Japanese	DR2, DQ5, DQ1	Hashimoto H. et al (13)
Taiwanese	DQ5	Lu, LY. et al (14)
Mexican	DR3, DR7	Granados J. et al (15)

\*: negatively correlates

대립인자의 빈도를 조사하였고 어느 대립인자도 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table III). Anti-β<sub>2</sub> GPI와 관련된 연관성 조사는 양성률이 너무 낮아 시행하지 못했다.

**고 찰**

여러 인종들에 있어 전신성홍반성루푸스와 HLA 대립인자와의 연관성이 많이 연구되었고 그 결과도 다양하였다. 본 연구에서는 DRB1\*15, DQB1\*06이 한국인 전신성홍반성루푸스 환자에서 유의하게 빈도가 높았다. Table IV에서 보듯이 여러 인종에서 HLA 대립인자와의

연관성을 분석한 연구를 살펴보면 각 인종이나 민족에 따라 다양한 결과를 볼 수 있었다. 또한 기존의 한국인 대상으로 한 연구와 비교하였을 경우에도 공통적 대립인자를 찾을 수 없었다. 이는 전신성홍반성루푸스가 복합적이고 다양한 유전학적 요소를 가지고 있기 때문으로 생각되었고, 본 연구의 대상 환자수가 적어 일반적으로 적용하기에 제한점이 있기 때문으로 생각된다. 향후에는 더 많은 환자군을 대상으로 한 공통적 감수성 인자에 관한 연구가 있어야 할 것이고 이에 대한 임상적 의의와 대립인자 수준에서의 여러 대립유전자를 찾아야 할 것으로 보인다.

본 연구에서는 대립인자 수준에서는 연관성 있는 독립된 유전자가 발견되지는 않았다(Table II). 그 이유로서 저자들은, 혈청학적 수준의 해상도에서는 연관성 있는 대립유전자를 찾을 수 있었지만, 그러한 독립된 하나의 유전자가 전신성홍반성루푸스의 병인을 모두 담당한다고 보기는 힘들고 대립인자 수준에서의 대립유전자들이 linkage equilibrium을 이루어 병인에 영향을 주기 때문으로 생각하였고, 이와 더불어 본 연구에서는 대상 질환자가 많지 않았고 다양한 임상증세와 자가항체 등과 HLA 대립인자와의 연관성 분석이 이루어지지 않은 것을 제한점으로 생각하였다.

항cardiolipin 항체는 임상적으로 반복되는 혈전증, 혈소판 감소증, 반복적 유산 등과 관련성이 있어 중요하다. 이 항체는 전신성홍반성루푸스 등과 같이 기저질환이 있을 때 나타날 수 있고 또한 없을 경우에도 4~87%까지 나온다는 보고가 있고(16), 또한 HIV, HCV, 매독 등의 감염증, 악성종양, 약물 등에서도 보고되고 있다(17,18). 항인지질 항체는 세포막을 이루는 구성성분인 인지질에 대한 자가항체로서 루푸스 항응고인자와 항cardiolipin 항체가 여기에 속한다. 항cardiolipin 항체는 세포의 미토콘드리아의 내막을 이루는 음전하를 띤 인지질에 대한 항체로서 혈장 단백질의 일종인  $\beta_2$  glycoprotein I을 보조인자로 사용한다. 현재 제시되고 있는 기전으로는 혈장 단백질인  $\beta_2$  glycoprotein I이 세포막의 인지질에 결합한 후 구조적인 변화를 일으킨 후 새로운 항원 인식 부분이 생겨나면 그 곳에 자가항체가 결합하여 여러 다양한 작용을 나타내게 된다. 이 항체는 인지질 단독보다는 인지질과  $\beta_2$  glycoprotein I 복합체를 더 잘 인지하게 되어 작용을 나타낸다(19,20). 자가면역질환 중 전신성홍반성루푸스의 경우 연구자에 따라 항cardiolipin 항체의 양성률은 다양한데 송 등(21)은 44%, 남 등(19)은 29%, Koike 등(22)은 41.7%, 이 등(4)은 45%로 보고하였다. 특히 IgG항체의 빈도가 IgM항체보다 높은 것으로 알려져 있으며, Ishii 등(23)에 의하면 항cardiolipin IgG항체 양성률을 44.5%로 보고하였고 최근 Galeazzi 등(31)이 보고한 유럽인을 대상으로 한 연구에 의하면 IgG항체 22%, IgM항체 14%로 보고하였다. 본 연구에서는 항cardiolipin 항체 양성률은 30.7%였고, IgG항체의 양성률은 23%, IgM항체가 7.7%로 나타났고 알려진 바대로 IgG항체가 더 많이 검출되었다. IgM항체는 전신성홍반성루푸스보다는 류마티스양 관절염 등과 같은 질환에서 더 많다는 보고가 있다(21).

항cardiolipin 항체의 병리기전은 위에서 언급한 것처럼 알려진 바가 많지 않다. 이는 항인지질 항체가 상당히 다양하고 복잡적이기 때문이다(13). Apoptosis 중인 세포는 세포막 표면에 인지질을 많이 포함한 부분을 노출시키고 이곳에  $\beta_2$  glycoprotein I이 결합한 후 새로운 항원 인식부위를 나타내고 이를 자가항체가 인식한다는 기전이 있고 분자유전측면에서는 항인지질항체의 V 유전자가 restriction을 일으켜 cardiolipin과 결합하는 능력이 생긴다는 설명 그리고 항인지질 항체의 생성은 유전학적 요소가 관여된다는, 특히 HLA class II 대립유전자, 등이 언급되고 있다(12). 이에 저자들은 전신성홍반성루푸스 환자에서 HLA class II 유전자들과 항cardiolipin 항체와의 연관성을 살펴보았다. 여러 문헌들에서 전신성홍반성루푸스 환자의 항cardiolipin 항체는 HLA-DR3, DR4, DR7 그리고 DR53 등과 관련성이 있다고 보고되어 왔으며(5,6,24-26), Galeazzi 등(31)의 보고에서도 DR4, DR7이 연

관성이 있는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 DR4, DR7 등과의 연관성이 관찰되진 않았으나 통계적 유의성은 없었지만 HLA-DRB1\*03와 DRB1\*15가 항cardiolipin 항체를 가진 전신성홍반성루푸스 환자에서 높은 빈도로 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 이 결과는 전신성홍반성루푸스 환자에게서 항cardiolipin 항체와 HLA 대립유전자와의 연관성이 없다고 보고한 Gulko 등(27)이나 Abu-Shakra 등(28)에서도 유사했다. 그러나 이 결과에서 유심히 고려되어야 할 점으로 HLA DRB1\*15는 본 연구에서 한국인 전신성홍반성루푸스 환자에게 빈도가 높은 대립유전자였고 통계적 유의성은 없었지만 항cardiolipin 항체 양성 시 빈도가 높은 유전자라는 점이다. 이런 부분에 대해서는 더욱 많은 환자를 대상으로 연구가 이루어져야 할 것이다.

항인지질항체는  $\beta_2$  glycoprotein I, prothrombin, annexin V 등에 대한 항체를 모두 포함하는 다양한 항체 집단(22)으로서 이에 대한 연구가 HLA 연관성을 더욱 명확히 해 줄 수 있다. 최근에  $\beta_2$  glycoprotein I에 대한 HLA와의 연관성 분석의 보고가 많이 나오고 있고, 특히 HLA-DR6 대립인자와 DRB1\*1302 등이 관련있다고 보고하고 있다(29). Frank 등(30)의 보고에 따르면,  $\beta_2$  glycoprotein I에 대한 항체의 형성에 HLA class II 대립인자들이 관여하고 있고 그 관련성은 민족마다 다양하며, 멕시코계 미국인에서는 HLA DQB1\*0302 (DQ8)가 연관되어 있고, 흑인에게서는 HLA DRB1\*1302:DQB1\*0604/5 haplotype이 관련있다고 하였다. 유럽인에서는 DRB1\*04, DRB1\*03 등이 anti- $\beta_2$  GPI와 관련성이 있는 것으로 밝혀졌으며 특히 DRB1\*04를 가지게 될 경우 항cardiolipin 항체와 anti- $\beta_2$  GPI를 가질 위험도가 높다고 보고하였다(31). 본 연구에서는 anti- $\beta_2$  GPI를 측정된 39명의 환자 중 1명에서 양성이었다고 아형은 IgG항체였다. 그 환자의 HLA class II 대립유전자형은 HLA DRB1\*0406:DRB1\*1302와 HLA DQB1\*0302:DQB1\*0609이었다.

Anti- $\beta_2$  GPI가 검출된 환자의 수가 너무 적어 이에 대한 HLA와의 연관성분석은 시행하지 못했고 낮은 예민도에 대한 평가가 필요할 것으로 생각한다.

이상의 결과에서 전신성홍반성루푸스 환자에서 항cardiolipin 항체 그리고 anti- $\beta_2$  GPI의 유전학적 연관성을 살펴보았고 향후에는 이 연구에서 시행하지 못하였던 전신성홍반성루푸스 환자의 임상증세와 유전학적 연관성의 연구가 환자의 진단, 치료 그리고 예후에 도움을 줄 수 있을 것 같고, 본 연구에서 살펴본 전신성홍반성루푸스와 HLA대립인자와의 연관성, 항cardiolipin 항체와 anti- $\beta_2$  GPI와 HLA대립인자와의 연관성은 민족마다 다양하기 때문에 한국인을 대상으로 한 연구가 더욱 많이 시행되어야 할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Amett FC, Reveille JD: Genetics of systemic lupus erythematosus: genetic factors. *Rheum Dis Clin North Am* 18;865-892, 1992
2. Fronck Z, Timmerman LA, Alper CA, Hahn BH, Kalunian K, Peterlin BM, McDevitt HO: Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 33;1542-1553, 1990
3. Thiagarajan P, Shapiro SS: Lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am* 12;1167-1192, 1998
4. 이미경, 최종원, 서진태: 각종 질환에서 항cardiolipin 항체 검사에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 15;439-449, 1995
5. Sebastiani GD, Galeazzi M, Morozzi G, Marcolongo R: The immunogenetics of the antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies, and lupus anticoagulant. *Semin Arthritis Rheum* 25;414-420, 1996
6. Goldstein R, Moulds JM, Smith CD, Senger DP: MHC studies of the primary antiphospholipid syndrome and of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 23;1173-1179, 1996
7. Asherson RA, Doherty DG, Vergani D, Khamashta MA, Hughes GRV: Major histocompatibility complex associations with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 35;124-125, 1992
8. Greaves M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353;1348-53, 1999
9. Viard J, Amoura, Bach J: Association of anti- $\beta_2$  glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic erythematosus. *Am J Med* 93;181-186, 1992
10. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D: Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti- $\beta_2$  glycoprotein I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 22;1899-1906, 1995
11. Roubey RAS: Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 39;1606-1607, 1996
12. Hong GH, Kim HY, Takeuchi F, Nakano K, Yamada H, Matsuta K, Han H, Tokunaga K, Ito K, Park KS: Association of complement C4 and HLA-DR alleles with systemic lupus erythematosus in Koreans. *J Rheumatol* 21;442-447, 1994
13. Hashimoto H, Nishimura Y, Dong RP, Kimura A, Sasazuki T, Yamanaka K, Tokano Y, Murashima A, Kabasawa K, Hirose S: HLA antigens in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 23;191-196, 1994
14. Lu LY, Ding WZ, Fici D, Deulofeut R, Cheng HH, Cheu CC, Sung PK, Schur PH, Fraser PA: Molecular analysis of major histocompatibility complex allelic association with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Arthritis Rheum* 40;1138-1145, 1997
15. Granados J, Vargas-Alarcon G, Andrade F, Melin-Aldana H, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D: The role of HLA-DR alleles and haplotypes through the ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. *Lupus* 5;184-189, 1996
16. Asherson RA, Chan JKH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV: Clinical laboratory features associated with anticardiolipin antibodies in Non-SLE patients. *Arthritis Rheum* 28;S77, 1985
17. 남정현, 김현숙, 권오현: 자가면역질환에서의 항인지질 항체 검사. *대한임상병리학회지* 12;257-264, 1992
18. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 117;997-1002, 1992
19. Jean A, Florence M, Bernard C: Development of standardized immunoassays for identification, characterization and quantitation of antiphospholipid antibodies (APA). *Biol Clin Hematol* 13;81-88, 1991
20. Bervers EM, Galli M:  $\beta_2$  glycoprotein I for binding of anticardiolipin antibodies to cardiolipin. *Lancet* 2;952-953, 1990
21. 송영욱, 계경채, 박선양, 최강원: 류마티스 질환에서의 항 Cardiolipin 항체의 출현 빈도와임상적 의의. *대한내과학회잡지* 38;655-663, 1990
22. Koike T, Sueishi M, Funkai H, Tomioka H, Yoshida S: Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 56;193-199, 1984
23. Ishii Y, Nagasawa K, Mayumi T, Niho Y: Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 49;387-390, 1990
24. Savi M, Ferracioli GF, Nevi TM, Zanelli P, Dall'Adagio PP, Tincani A, Balestrieri G, Carella G, Cattaneo R: HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in northern Italian systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 31;1568-1570, 1988
25. McHugh NJ, Maddison PJ: HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 32;1823-1824, 1989
26. Arnott FC, Olsen ML, Anderson KL, Reveille JD: Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 87;1490-1498, 1991
27. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SL, Bartolucci AA, Alarcon GS: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations and impact on survival. *J Rheumatol* 20;1684-1692, 1993
28. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V: Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 99;624-628, 1995
29. Caliz AR, Atsumi T, Kondeatis E, Khamashta MA, Amengual O, Knights S: Association of primary antiphospholipid syndrome and anti- $\beta_2$  glycoprotein I with the HLA DRB1\*1302 allele. *Arthritis Rheum* 40 Suppl 9;S104, 1997
30. Arnett FC, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD: Association of anti  $\beta_2$  glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 42;268-274, 1999
31. Galeazzi M, Sebastiani GD, Tincani A, Piette JC, Allegri F, Morozzi G, Bellisai F, Scorza R, Ferrara GB, Carcassi C, Font J, Passiu G, Smolen J, Papasteriades C, Houssiau F, Nebro AF, Ramon Garrido ED, Jedryka-Goral A, Marcolongo R: HLA class II alleles associations of anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9;47-55, 2000