

개에 있어서 전신성 홍반성 낭창 일례

김주향 · 김기홍* · 고인경 · 이금중 · 나기정 · 양만표¹
충북대학교 수의과대학 및 동물의학연구소, *포항 보리동물병원

A Case of Systemic Lupus Erythematosus in a Dog

Ju-hyang Kim, Ki-hong Kim*, In-kyung Ko, Keum-jong Lee,
Ki-jeong Na, and Mhan-pyo Yang¹

Laboratory of Veterinary Internal Medicine,
College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine,
Chungbuk National University, Cheongju 361-763,
*Bory Animal Clinic, Pohang 791-040, Republic of Korea

Abstract : A three-year-old male Jindo with generalized skin lesions (including seborrhea, hyperkeratosis, alopecia, papules, and ecchymoses), pruritus, lymph node enlargement, and fever was brought to Veterinary Teaching Hospital, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University. There were no laboratory findings for parasites and fungi in the hair and skin. But, the complete blood counts (CBC) showed leukocytosis and severe eosinophilia. It was suspected to be an inflammatory and allergic dermatitis. Thus, prednisolone (0.5 mg/kg PO, BID for 1 week) and ampicillin (10 mg/kg PO, BID for 1 week) were given. One week later, pruritus and ecchymoses were reduced. These treatments were repeated for 7 days again. Three months later, the dog was presented again due to the relapse and exacerbation of the clinical signs. The signs were as follows; severe pruritus, vesicobullous skin lesions, anorexia, emaciation, lameness, and swelling of carpal joints that showed inflammatory skin lesion and draining of synovia-like fluid. The values of WBC counts were returned to normal ranges. In contrast, eosinophilia was still observed. Coombs test for patient RBC and serum were negative. Hypoalbuminemia (2.5 g/dl) was shown by the serum chemistry. The urinalysis revealed proteinuria and presence of leukocytes. Luxation finding of right radial carpal joint by polyarthritis was shown in radiography of affected joints. Lupus erythematosus (LE) cells also appeared in peripheral blood and synovial fluid of affected joints. Definitely, antinuclear antibody (ANA) of patient serum using feline peripheral blood mononuclear cells was detected by an immunofluorescence. Based on these findings such as serum ANA-positive, major signs (skin disease, non-erosive polyarthritis with soft tissue swelling, and proteinuria), minor signs (fever), and LE cell-positive, a diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) was made in this dog. The dog with SLE was administered with prednisolone (2.0 mg/kg PO, BID for first 4 weeks and then QOD) to inhibit the production of autoantibodies and with ampicillin (10 mg/kg PO, BID for first 4 weeks and then QOD) to prevent the secondary infection. The condition of this dog was monitored every 2 weeks by physical examinations, radiography, CBC, serum chemistry and urinalysis. At 8th week of treatment, the state of SLE evaluated by physical examinations and laboratory findings was markedly improved except for proteinuria.

Key words : antinuclear antibody (ANA), dog, systemic lupus erythematosus (SLE)

서론

전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus; SLE)은 자기항체 형성 및 면역 복합체 침착과 관련하

여 발생하는 전신성 자기면역성 질병이다¹. SLE는 연령, 성, 유전적 및 환경적 요인, 기생충, 세균 및 바이러스 등의 감염 인자, 여러 가지 화학물질, 신생물 등이 소인으로 작용한다^{2,6}. 이러한 소인들에 의해 영향을 받은 표적세포의 핵구성물질들, 즉 DNA, RNA 및 기타 핵성분들이 자기의 항원으로 인식되어져 이들에

¹Corresponding author.

의해 생산된 자기항체 및 자기 항원과 항체가 결합한 면역복합체의 침착 그리고 면역복합체에 의한 보체의 활성화 등으로 인하여 다양한 증상을 발현하는 것으로 알려져 있다^{9,15}. 또한 면역복합체들은 주로 근육격계, 피부, 사구체 기저막, 혈관 및 활액막 등에 침착하여 증상을 발현하지만, 이러한 증상들은 시간적으로 간격을 두고 단독 또는 복합적으로 발현되기 때문에 진단을 어렵게 한다.

사람에 있어서 SLE는 여성이 남성보다 발생율이 높은 것으로 알려져 있으나, 개와 고양이의 경우에는 성별에 따른 분명한 차이는 보고된 바 없다¹⁴. 개는 German Shepherd dogs, Shetland Sheep dogs, Collies, Beagles, Poodles 등이 다른 품종보다 SLE 감수성이 높다¹². SLE의 진단기준은 학자에 따라 약간의 차이는 있으나, 대부분은 혈청에서 항핵항체 (antinuclear antibody; ANA)가 검출되는 것은 필수이고, 하나 또는 두 개 이상의 주증상이 나타나야 한다고 한다^{11,12}. 추가로 부증상이 나타나면 확진의 가능성은 커지게 된다. 여기서 주증상이란 다발성 관절염, 사구체 신염, 피부염, Coombs 양성소견을 보이는 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증 등을 말하며, 부증상으로는 발열, 흉막염, 말초 및 중추성 신경장애, 심근염, 심낭염, 근염 등이 있으며 그 밖에 림프절 확장증, 백혈구 증가증, 간장 및 비장 종대, 무기력, 식욕 저하 등을 들 수 있다^{14,17}.

우리나라에서는 개에 있어서 혈청 ANA 양성 결과에 의한 SLE 확진의 예가 보고되어 있지 않은 것으로 보인다. 본보에서는 전형적인 SLE 소견 및 ANA 양성을 보이는 일례를 소개 및 보고 하고자 한다.

증례

병력청취 및 신체검사

3년령의 수컷 진도견이 안면, 이개, 앞발목 관절부위를 중심으로 탈모, 지루, 피부 과각화를 포함한 전신적 피부병변과 소양감을 호소하면서 충북대학교 수의과대학 부속동물병원에 내원하였다. 약 5개월 전부터 이러한 증상을 보여, 이미 다른 세곳의 병원에서 치료를 받았으나, 호전되지 않았다.

신체검사 결과, 체중은 18 kg, 체온은 40.1°C로 발열증상이 있었다. 청진시 심음과 폐음은 정상이었다. 확장된 림프절이 악하, 액와 및 서혜부 림프절에서 촉진되었다. 피부와 피모의 기생충성 및 곰팡이성 질병 그리고 심장사상충에 대한 실험실 검사 소견은 모두

음성이었다. 혈액검사 결과는 백혈구증가(22,500/ μ l)를 보였고, 특히 호산구가 현저하게 증가하였다(43%). 잠정적으로 알러지성 및 염증성 피부 질병으로 판단하고 치료에 들어갔다. 살죽을 급여할 것을 권하고, ampicillin(10 mg/kg, 1일 2회)과 prednisolone(0.5 mg/kg, 1일 2회)을 일주일간 경구 투여하였다. 그 결과, 소양감과 피부병변 상태는 개선되었다. 다시 일주일간 상기의 약제를 반복 투여하였다.

그러나 그 이후 통원이 중단되었고, 3개월이 지난 후 본 환축이 다시 내원하였을 때는 전체적으로 상태가 악화되어 체중이 16.5 kg으로 감소하였고, 체온은 40.13°C였으며, 초진시의 제증상들이 재발하였고 경부를 중심으로 한 대수포성 피부병변, 식욕저하, 쇠약, 양측 앞발목 관절부위의 염증성 피부병변과 종대 그리고 활액양 액체의 배액과 과행이 있었다(Fig 1). 그리고 안면부의 비경과 주둥이 부근에는 탈모를 동반한 염증성 자반과 가피, 출혈반점 등이 나타났다(Fig 2).

혈액 및 혈청화학 검사

Table 1에 나타낸 바와 같이 PCV와 RBC 수, WBC 수 및 혈소판 수는 정상이었으나, 호산구가 33%를 차지해 여전히 증가된 상태를 보였다. 혈청화학 검사에서는 저알부민혈증 상태였다.

요검사

Dipstick, 요비중계, 요단백측정계로 실시한 요검사

Table 1. The values of complete blood count and serum chemistry in a dog with systemic lupus erythematosus.

PCV	36%
RBC	6.70 $\times 10^6$ / μ l
WBC	14,500/ μ l
Segment	51%
Lymphocyte	11%
Monocyte	5%
Eosinophil	33%
Platelet	342 $\times 10^3$ / μ l
Total protein	5.90 g/dl
Albumin	2.54 g/dl
Globulin	3.36 g/dl
BUN	8.8 mg/dl
Creatinine	0.54 mg/dl

Table 2. Urinalysis in a dog with systemic lupus erythematosus.

Specific gravity	1.040
pH	7
Leukocytes	present
Nitrate	negative
Protein	100 mg/dl
Glucose	normal
Ketone	negative
Urobilinogen	normal
Bilirubin	negative
Blood	negative
Hemoglobin	negative

결과를 Table 2에 나타내었으며, 요중에 백혈구가 존재하였고, 요단백이 100 mg/dl로 심한 단백뇨를 보였다.

앞발목 관절활액 및 말초혈액에서의 LE세포 관찰^{9,15}

앞발목 관절 활액을 채취해 도말표본을 제작해서 Wright-Giemsa 염색한 결과, Fig 3에서 보는 바와 같이 단핵구세포가 많이 침윤되어 있었고, LE세포 및 적혈구를 탐식한 단구세포 등을 관찰할 수 있었다. 또한 말초혈액에서도 LE세포가 관찰되었다.

Coombs test⁹

직접 Coombs test를 실시하기 위해 환견의 말초혈액 적혈구를 분리해 생리식염수로 2% 부유액을 만들고 4°C와 37°C에서 rabbit anti-canine IgG(Jackson ImmunoResearch Lab., INC., Pa., USA)를 첨가해 1시간 배양 후 응집여부를 관찰하였다. 간접법은 정상견의 적혈구와 환견의 혈청을 실온에서 1시간 배양 후, 원심분리한 적혈구를 생리식염수에 부유하여 4°C와 37°C에서 상기와 같이 실시하였다. 결과는 모두 음성이었다.

방사선 검사

흉막염의 존재여부를 알아보기 위해 흉부 방사선 촬영 결과 별다른 이상이 관찰되지 않았다. 그러나 종대된 앞발목 관절에서는 양측 관절 모두에서 관절염 소견을 보였으며 미란이나 관절변형 등은 방사선상에서 확인되지 않았다. 또한 우측 관절은 심한 종창과 탈구가 관찰되었다(Fig 4).

항핵항체(antinuclear antibody; ANA) 검사¹³

고양이 단핵구세포를 단층세포로 제작하여 순환 ANA가 포함된 환견의 혈청을 1/20에서 1/160까지 연속 희석하여 30분간 반응시킨 후, 여기에 FITC-conjugated rabbit anti-canine IgG(Jackson Immuno Research Lab., INC., Pa., USA)를 1/100으로 희석하여 30분간 반응시켜 형광현미경하에서 관찰하였다. 그 결과 환견의 혈청에서 뚜렷한 ANA 양성 반응이 나타났다(Fig 5). 대조군으로는 건강한 3개월령 잡종견의 혈청과 건강한 6개월령 수컷 진도견의 혈청을 사용한 결과 형광이 검출되지 않았다.

진단

이상의 검사결과를 종합해 보면, 환견은 혈청에서 ANA 양성을 나타내면서 SLE의 주증상들인 다발성 관절염, 피부염, 단백뇨 소견을 보였으며, 부증상인 발열을 보였다. 또한 말초혈액과 관절활액에서 LE세포가 나타났다. 따라서 본 환견은 전형적인 SLE로 확진할 수 있었다.

치료 및 예후

환축을 최대한 안정시키고 prednisolone(2.0 mg/kg)을 12시간 마다 4주간 경구 투여하였고, 4주 후 투여 간격을 48시간 간격으로 조정하였다. 또한 이차감염 방지를 위해 ampicillin(10 mg/kg)을 12시간 간격으로 경구 투여하였다. 탈구된 우측 앞발목 관절은 부목을 적용했다. 치료반응은 신체검사, 혈액 및 혈청화학 검사, 요검사로 관찰하였다. 신체검사상으로는 prednisolone과 ampicillin 투여 2주째부터 환견의 피부병변과 전신상태가 호전되기 시작하였으며, 8주째에는 전신상태가 현저하게 좋아졌고, 파행도 감소하였다. 또한 식욕도 정상화되어 체중은 18.5 kg으로 증가하였다. 2주마다 시행한 8주간의 혈액검사 결과, PCV, RBC수, WBC수 및 혈소판 수는 계속해서 정상범위내에 있었다. 또한 호산구 수는 투여 2주만에 현저하게 줄어들어 4주째부터는 정상범위로 돌아왔다. 역시 2주마다 시행한 혈청화학 검사에서 감소된 혈청 알부민 수준은 prednisolone과 ampicillin 투여 4주째부터 정상범위내로 돌아왔다. 요검사 결과는 다른 수치는 모두 정상상을 보였으나, 투여 2주째까지 백혈구의 출현이 있었고, 비록 투여 6주째에 감소하기는 했으나 여전히 단백뇨(80 mg/dl)를 보였다. 이와같이 환견은 단백뇨를 제외하고는 급속히 호전되고 있으며 계속해서 치료 관찰중이다. 만일 상태가 악화된다면 필요에 따라 항

중양제의 사용도 고려하고 있다.

고 찰

본 전신성 홍반성 낭창(SLE) 증례의 경우, 환견은 주증상인 다발성 관절염, 피부염, 단백뇨를 나타냈고, 부증상인 발열증세를 보여 SLE를 강하게 의심하게 하였으며, 말초혈액과 활액에서의 LE세포가 출현함으로써 더욱 확신하였고, 최종적으로 항핵항체(ANA) 검사에 의해서 뚜렷한 양성반응을 보여 SLE로 확진할 수 있었다.

SLE의 주증상들에 있어서, 피부염은 주로 면역복합체의 침착으로 인한 과민반응 제III형에 의해 일어나며, 피부병변은 매우 다양하다. 주로 대칭성으로 나타나고, 점액피부의 수포성 발진, 탈모, 홍반, 미란, 궤양,



Fig 1. Physical appearance of emaciation and skin lesions including seborrhea, hyperkeratosis, alopecia, ecchymoses in a dog with systemic lupus erythematosus.

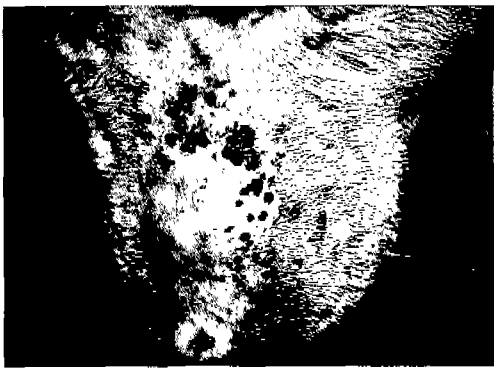


Fig 2. Purpura, ecchymoses, and alopecia in nasal and rostral part of a dog with systemic lupus erythematosus.

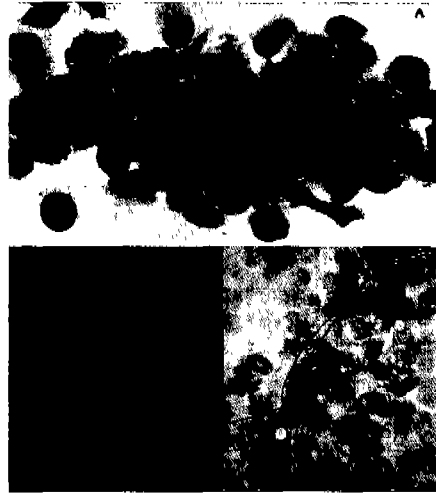


Fig 3. Infiltration of mononuclear cells in smeared synovial fluid from right radial capal joint (A). LE cells in synovial fluid (B) and peripheral blood (C).

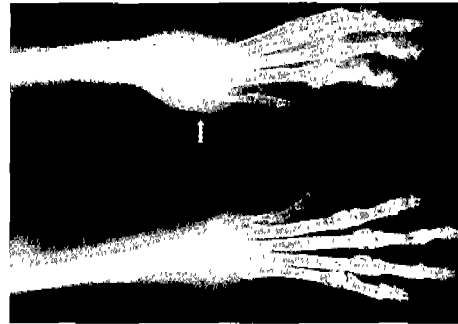


Fig 4. Luxation (arrow with head) of right radial carpal joint by polyarthritis in radiography.

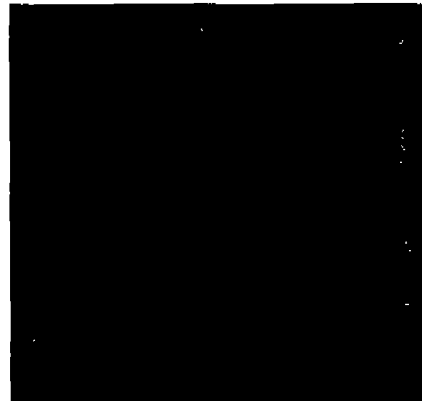


Fig 5. Detection (titer 1/120) of serum antinuclear antibody (ANA) in a dog with systemic lupus erythematosus.

가피, 비듬, 탈색과 과색소침착 등이 나타난다^{5,11}. 본 증례에서는 안면과 이개, 사지를 중심으로 한 전형적인 SLE의 피부증상을 나타냈었다. 다발성 관절염은 사람과 개 모두에서 가장 많이 나타나는 증상으로 활액막에 면역복합체가 침착함에 따라 점진적 또는 급작스럽게 발병하며 양측 대칭성으로 나타난다¹¹. 초진시 환견은 피부병변이 주요소였기 때문에 관절은 간과되었다. 그러나 3개월 후, 다시 내원하였을 때는 파행이 존재하고 앞발목 관절 양측에 연부조직의 종창과 관절동증이 있어 관절염을 의심하게 했다. 방사선 촬영 결과, 관절변형이나 미란 형성은 없었으나 양측성, 대칭성이었으며, 관절염으로 인한 탈구가 발생할 정도로 3개월만에 급작스럽게 진행된 것으로 보아 면역복합체에 의해 보체가 활성화가 되었고 이로 인해 관절활액 도말검사에서도 확인한 단핵구세포들을 포함한 염증성 세포들이 관절내에 유주되었음을 확인할 수 있었다. 초기 요검사에서 단백과 백혈구의 출현이 함께 나타나 감염에 의한 단백뇨의 가능성을 생각했으나, 치료 2주만에 백혈구의 출현이 사라졌음에도 불구하고, 계속해서 단백뇨는 높은 수준을 보였다. 이것은 자기 항원-항체복합체들에 의한 면역매개성 사구체 신염임을 강하게 암시하는 증거이며 아직 혈뇨가 없는 것으로 보아 초기임을 짐작할 수 있었다. 또한 혈청화학 검사에서 저알부민혈증이 나타난 것은 단백뇨 증상을 뒷받침하고 있다. 사구체 신염은 높은 혈압과 초여과 부위인 사구체의 기저막에 침착한 면역 복합체에 의한 것으로 여과기능의 상실은 알부민과 같은 혈장단백의 선택적 손실을 일으켜 초기질병으로 protein-losing nephropathy를 일으켜 단백뇨가 나타난다¹¹. 그렇지만 면역매개성 사구체 신염은 생명을 위협할 수 있는 심각한 신증후군이나 신부전으로 발전하기 때문에 예후가 좋지 못하다¹².

본 환견은 초기에 백혈구 증가증을 나타냈다. 이것은 2차 감염이기보다는 호산구의 현저한 증가로 인하여 나타난 현상이었다. 따라서 호산구 증가증과 상기의 피부염에 기초하여 기생충성 및 알러지성 피부병, 심장사상충에 대한 검사를 하였으나 원인을 명확히 밝혀내지는 못했다. 그러나 저자들은 호산구 증가증을 일으킨 어떠한 물질이나 질병이 소인으로 작용해 표적세포의 핵구성물질을 항원으로 인식함으로써 이들에 의해 생산된 자기항체가 SLE를 일으켰을 것으로 추정하고 있다.

LE세포의 출현은 자기항체의 존재를 간접적으로 확인할 수 있는 방법이다^{9,18}. 본 증례에서도 관절활액과

말초혈액에 LE세포가 나타났다. 과거에는 LE세포의 존재로 SLE를 진단하기도 하였으나, 최근에는 확진 요소에서 제외되었다¹². 이는 LE세포가 면역매개성 질병 중의 하나인 류마티스성 관절염에서도 출현하며, 만성 대칭성 관절염, 악성 림프종, 급성 림프아구성 백혈병, 심지어 dicumarol 중독증시에도 출현하기 때문이다¹.

SLE의 확진에는 반드시 ANA 검사 양성을 요구한다¹². ANA 검사는 기질의 감수성에 따라 약간의 차이는 있으나 20이상의 역가를 가진 경우 의심할 수 있으며, 40이상의 역가를 가진 경우 양성으로 판단한다¹³. African green monkey kidney cells 유래 VERO cells 을 기질로 이용한 검사에서 ANA 역가는 보통 80 이상을 나타냈으며, 하나의 예에서는 8000을 넘어서기까지 했다¹³. 또한 ANA의 높은 역가는 질병의 심각도와 관련이 있고 치료가 진행될 수록 ANA의 역가는 감소하며, 다시 재발하는 경우 그 역가가 증가한다^{3,9}. 본 증례는 기질세포로 고양이 단핵구세포를 단층세포로 제작하여 검사하였다. 본 검사에서 최고 희석역가인 160에서도 양성반응을 나타냈으며, 그 반응 형태는 ANA 역가 120에서 완전하면서도 균질한 둥근 핵모양을 갖춘 모습을 보였다¹¹. 즉 본 증례는 활성형의 SLE인 것으로 시사되었다.

본 환견에서는 비록 Coombs test 양성을 보이는 빈혈소견이나 혈소판 제3인자 검사 양성을 보이는 혈소판 감소증이 나타나지 않았지만, SLE의 주증상들은 장기간(6개월에서 1년까지)에 걸쳐 간격을 두고 발현하기 때문에¹⁷, 만일 상태가 악화된다면 빈혈이나 혈소판감소증이 발현할 가능성을 배제할 수 없다. 이밖에 SLE 환견의 좀 더 정확한 평가를 위해 T 및 B 세포의 기능평가, 혈액에서의 immunoglobulins 수준, double stranded(ds)-DNA 항체, 순환 면역복합체(CIC), rheumatoid factor(RF)에 대한 조사도 고려할 수 있을 것이다^{3,5,16}.

SLE는 보통 악화와 완화를 반복하는 만성 진행성 질병이다. 이것의 치료원칙은 자기항체의 생산을 억제하고, 염증을 완화하는데 있다. SLE의 보고된 치료법은 면역억제 용량으로 glucocorticoids를 단독 또는 항종양제와 병용하면서 점차 용량을 줄여나가는 것이다¹⁷. 또한 이차 세균감염을 방지하기 위해 항생제를 병용하면서, 보조요법(식이요법, 휴식과 안정, 전혈 또는 혈소판이 풍부한 혈장의 수혈)을 실시한다¹². 최근에는 혈장분리 반출법이 저용량의 prednisolone과 병행해 사용되고도 있으며, 특히 난치성의 경우 cyclo-

sporins과 병행해 치료효과를 거두고 있다고 한다^{12,17}. 일반적으로 항증양제는 부작용이 심하므로 사용시 주의 요하며, 치료효과를 보이는 최저용량을 사용하도록 한다. 특히 사구체 신염을 가진 환축의 경우 특별한 주의를 요한다. 또한 사구체 신염의 경우 glucocorticoids는 초기에 성공적으로 치료반응을 보이는 경우도 있지만, 그렇지 않은 경우 오히려 순환성 면역복합체를 제거하는 단백질 탐식세포계를 억제함으로써 사구체에 면역복합체의 침착을 증가시킬 수 있다². 사람에서와 달리, 여러 가지 이유로 인해 개와 고양이에서 SLE에 의한 면역매개성 사구체 신염은 심각한 신부전이나 사구체 신염으로 발전한다². 그리고 많은 경우에 있어 방치하면 1년 이내에 신부전이나 이차감염으로 인해 폐사한다¹¹.

SLE의 경과는 예측 불허이다. 본 증례의 경우, prednisolone으로 4주간 집중치료하였고, 임상증상, 혈액 검사, 혈액화학 검사, 요검사 등으로 평가하였을 때 치료반응이 좋았으므로, 4주후에는 용량을 줄여 투여하였다. 그렇지만 여전히 단백뇨가 나타나고 있으므로 상태가 악화된다면, glucocorticoids의 투여용량을 증가시키거나 항증양제의 사용을 고려해야 할 것이다.

결 론

SLE의 진단기준을 만족하면서 전형적인 SLE 소견을 보인 증례를 소개하고 보고한다. 환견은 주증상인 다발성 관절염, 피부염, 단백뇨와 부증상인 발열증세를 보였고, 앞발목 관절활액과 말초혈액에서 LE세포가 출현하였으며, 혈청에서 ANA가 검출되어 SLE로 확진하였다. 보조요법을 병행하여 prednisolone 및 ampicillin으로 치료하고, 임상증상, 혈액 및 혈청화학 검사, 요검사 등으로 상태를 감시한 결과, 단백뇨를 제외하고 환축의 상태는 급속하게 호전되었으며 계속해서 치료 관찰중이다.

참고문헌

1. Carcl BG, Kenneth HJ. Systemic lupus erythematosus: Literature review and report of 42 new canine cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983; 19: 489-503.
2. Center SA, Smith CA, Wilkinson E, Erb HN, Lewis RM. Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog: 41 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 81-90.
3. Chabanne L, Fournel C, Caux C, Bernaud J, Bonnefond C, Monier JC, Rigal D. Abnormalities of lymphocyte subsets in canine systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1995; 22: 1-8.
4. Cleni MM, Elisa MS, Celcne MO, Cristina MP, Elisa CS, Yara ML. Effect of low-dose prednisolone in vivo on the ability of complement receptor to mediate an oxidative burst in rat neutrophils. *Immunopharmacology* 2000; 49: 247-254.
5. Clercx C, McEntec K, Gilbert S, Michiels L, Snaps F, Jacquinet E, Desmecht D, Henroteaux M, Bernadina WE. Nonresponsive generalized bacterial infection associated with systemic lupus erythematosus in a Beauceron. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 220-228.
6. Dayan M, Segal R, Globerson A, Habut B, Shearer GM, Mozes E. Effect of aging on cytokine production in normal and experimental systemic lupus erythematosus-afflicted mice. *Experimental Gerontology* 2000; 35: 225-236.
7. Edward KW, Amy EW, Kui L, Laurence M. Genetic dissection of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology* 1999; 11: 701-707.
8. Larry PT, Francis WK, Macmurray AC. Lupus erythematosus, systemic (SLE). In: *The 5 minute veterinary consult*. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1997: 782-783.
9. Michael DW, Harold T, Grant HT. Immunologic and plasma protein disorders. In: *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 1999: 257-263.
10. Michael JD. Immunopathological mechanisms. In: *Clinical immunology of the dog and cat*. London: Manson Publishing. 1999: 52-53.
11. Michael JD. The basis of immune-mediated disease. In: *Clinical immunology of the dog and cat*. London: Manson Publishing. 1999: 59-180.
12. Michael JD. Multisystem and intercurrent immune-mediated disease. In: *Clinical immunology of the dog and cat*. London: Manson Publishing. 1999: 243-247.
13. Ota B. Tests detecting autoimmune diseases. In: *Veterinary clinical immunology laboratory*. California: BAR-LAB. 1993: D0-1-D1-11.
14. Richard WN, Guillermo CC. Systemic lupus erythematosus. In: *Small animal internal medicine*. Philadelphia: Mosby. 1998: 1225-1230.
15. Rick LC, Ronald DT, James HM, Parry BW. Synovial fluid. In: *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby. 1999: 105-117.
16. Stephan DW, Rod AW, Peter HS. Investigation of antibodies to extractable nuclear antigens in dogs. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1019-1021.

17. Stephen JB, Robert GS. Systemic lupus erythematosus. In: Small animal practice. Philadelphia: Saunders. 1994: 176-177.
18. 이창우, 나기정, 임정식, 서정욱. 개에 있어 전신성 홍반성 루프스 1예와 전신성 홍반성 루프스 의증 1예 및 자가면역성혈소판감소성출혈성자반병 1예. 임상수의학회지 1996; 13: 81-86.