

베체트 질환자로부터 Human Leucocyte Antigen(HLA)-B51 발생빈도

조선대학교병원 진단검사의학과

조 성 식

The Prevalence of Human Leucocyte Antigen(HLA)-B51 in Patients with Behcet's Disease

Seang-Sig Cho

Department of Clinical Laboratory Medicine, Chosun University Hospital, Gwangju 501-717, Korea

Behcet's disease (BD) is a chronic, multisystemic disorder which is more frequently seen in the Mediterranean basin, Middle East, and Far East. The causes and pathogenesis of BD are unknown although many possibilities are being investigated. The diagnosis of BD is based on clinical manifestations because there are no pathognomonic laboratory tests. So, the purpose of this study was to examine the prevalence of HLA-B51 in patients with BD. We used the whole blood of 33 patients diagnosed with BD at Chosun University Hospital from August 2003 to January 2006. For the HLA-B51 test, we extracted the DNA from the whole blood of 33 BD patients, and we investigated it through the nested PCR method. Data were analyzed using the SPSS/PC 10.0. The frequencies of gender of the 33 cases diagnosed as BD were male 13 (39.4%) and female 20 (60.6%). The frequencies of age group of the 33 cases diagnosed as BD were 20 yrs 8 (24.2%), 30 yrs 12 (36.4%), 40 yrs 8 (24.2%), 50 yrs 1 (3.0%), and 60 yrs and 70 yrs 2 (6.1%), respectively. The frequencies of HLA-B51 of the 33 cases diagnosed as BD were HLA-B51-negative 18 (54.5%) and HLA-B51-positive 15 (45.5%). In conclusion, BD occurred more often in women than men (1: 1.53), and the mean age of the BD patients was 39.8 years old. HLA-B51 was positive in 45.5% of patients with BD, and was statistically significant in age ($p < 0.05$).

Key words : HLA-B51, Behcet's disease, nested PCR

I . 서 론

베체트 질환(Behcet's disease; 이하 BD)은 전신적으로 여러 기관을 침범하는 만성 재발성 질환으로 1937년 터키의 피부과 의사인 Hulusi Behcet가 처음 독립된 질환으로 기술하였으며(Behcet, 1937), 현재는 피부점막, 신장,

심혈관계, 소화기계, 중추신경계, 호흡기계 및 근 골격계 등 전신적으로 여러 장기를 침범하여 임상적으로 매우 다양한 증상들을 보이는 질환으로 인식되고 있다(Shimizu 등, 1979). Behcet 병은 전세계적으로 분포하지만 지역마다 유병률의 차이가 크며, 호발지역에서의 유병률은 인구 100,000명당 2~3명으로 보고되고 있다(Kaklamani 등, 1998). 극동지역 국가와 지중해 동부 연안 국가 등에서 높은 유병률을 보이고, 미국이나 유럽 등에는 상대적으로 빈도가 낮으나, 최근 이 질환에 대한 관심

교신저자 : 조성식(우)501-717 광주광역시 동구 서석동 588,
조선대학교병원, 진단검사의학과.
Tel : 062-220-3266, 011-9475-5841
E-mail : choss5841@hanmail.net

이 높아지는 추세이다(Kaklamani 등, 1998). Behcet 병의 원인은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으나, 감염설, 면역이상설 및 유전학적 요인 등에 대한 연구가 진행되고 있다(Inoue 와 Satake, 1991; Sakane 등, 1997; Sohn 1997; Kaklamani 등, 1998). 이들 지역의 환자는 HLA-B51, B27, B12와 밀접한 관계가 있다고 한다(Ohno 등, 1982). 본 질환의 원인으로는 바이러스, 박테리아, 중금속 중독 및 자가면역성 질환 등이 제시된바 있으나(Mortada와 Iman, 1964; Lehner, 1972; Shimizu 등, 1979; Namba 등, 1986) 아직 규명되지 않은 상태이며, 최근에는 분자 유전학적 접근법이 시도되고 있다.

이에 저자들은 조선대학교병원에 내원 환자 중 BD로 진단된 환자 33명을 대상으로 성별·연령별·HLA-B51에 대한 발생 빈도와 성별과 연령별에 따른 HLA-B51 유전자 검사에 대한 유의성 평가와 더불어 BD의 진단방법으로 유용한지를 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

본 실험은 2003년 8월부터 2006년 1월까지 29개월 동안 조선대학교병원을 내원한 환자 중에서 BD환자로 진단된 33명을 연구대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) DNA 추출(bioSEWOOM Co, Korea)

EDTA-혈액 100 μ L와 멸균 증류수 1,000 μ L를 Vortex로 잘 혼합하여 상온에서 1분 동안 방치하였다. 13,000 rpm으로 1분 동안 원심분리한 후 상층액을 조심스럽게 제거하였다. 멸균 증류수 1,000 μ L에 다시 넣고 vortex로 잘 혼합하여 13,000 rpm으로 1분 동안 원심분리한 후 상층액을 제거하였다. 바로 직전 과정을 한번 더 반복한 후 DNA 추출액 50 μ L를 첨가하고 vortex로 잘 혼합하였다. 56°C에서 15분 동안 방치한 후 잘 혼합하고, 100°C water bath에서 8분 동안 가열하였다. 13,000 rpm에서 2분 동안 원심분리한 후 상층액 부분만 4.5 μ L를 취하여 PCR 검사에 이용하였다.

2) 이중 증합효소연쇄반응(nested PCR)

HLA B51 유전자의 존재 유무를 알아보기 위한 일차 PCR 반응액(bioSEWOOM Co, Korea) 15.5 μ L에 검체로부터 추출된 DNA 4.5 μ L를 혼합하여 총량이 20 μ L가 되도록 하였다. 일차 PCR 조건은 GeneAmp PCR System 2400(Perkin Elmer, USA)을 이용하여 pre-denaturation 시간을 95°C에서 5분, denaturation을 94°C에서 30초, annealing을 55°C에서 30초, elongation을 72°C에서 30초하는 일련의 과정을 30회 반복한 후, post-elongation 시간을 72°C에서 5분 동안 실시하였다.

이차 nested PCR의 PCR 반응액(bioSEWOOM Co, Korea) 18.5 μ L에 일차 증폭산물 2 μ L를 넣어 이차 반응액의 총량이 20 μ L가 되도록 하였다. 2차 Nested PCR 반응조건은 pre-denaturation 시간을 95°C에서 5분, denaturation을 94°C에서 30초, annealing을 62°C에서 30초, elongation을 72°C에서 30초하는 일련의 과정을 25회 반복한 후, post-elongation 시간을 72°C에서 5분으로 하여 시행하였다.

3) PCR 결과 확인

PCR 종료 후 gel loading dye가 들어있는 반응산물 10 μ L를 2% agarose gel에 점적한 후 Mupid-2 (Cosmo Bio Co, USA) 전기영동조에서 100 V에서 약 30분 동안 수평형 잠수식 전기영동을 하였다. 그 agarose gel을 0.1% ethidium bromide stain 용액에 넣어서 15분 동안 염색하였다. 그 후 SL-20 DNA Image Visualizer와 SL-5-GD Photographic system(파장 302 nm)상에서 폴라로이드 카메라로 사진 촬영하여 증폭여부를 확인하였다. 이때 DNA size marker로는 ϕ X174-Hae III digest(TAKARA BIO INC, Japan)를 사용하였으며, 본 실험의 Nested PCR 반응산물의 크기는 381 bp이다.

4) PCR의 정도관리

PCR 수행 시 오염을 배제하기 위하여 검체의 DNA 추출과정과 PCR 증폭과정은 서로 다른 장소에서 수행하였으며, PCR 실험에 사용되는 microcentrifuge tube는 고압 증기 멸균시켜 1회용으로 사용하였다. 실험에 사용되는 tip은 aerosol resistant tip(ART)을 이용하였다. Master mix에 DNA 검체 대신 멸균된 3차 증류수를 넣어 만든 음성

대조 검체와 HLA-B51 PCR KIT(bioSEWOOM Co, Korea) 내에 포함된 양성 대조 물질을 매 실험마다 포함 시켜 검사하였으며, 정도관리물질 확인은 SL-20 DNA Image Visualizer 와 SL-5-GD Photographic system(파장 302 nm) 상에서 HLA-B51(381 bp) 및 hGH(150 bp)를 확인하였다.

5) 통계처리

수집된 자료의 통계분석은 SPSS/PC 10.0을 이용하였으며, 성별, 연령별 그리고 HLA-B51에 대한 분포 정도는 백분율로, 성별과 나이에 따른 HLA-B51에 대한 유의성 검정은 χ^2 -test 하였다.

III. 결 과

1. 성별에 따른 연령별 분포

33명의 BD 환자 중 성별분포를 보면 남자가 13예(39.4%), 여자가 20예(60.6%)로 나타나 남녀의 성비가 1:1.53으로 남자보다 여자가 더 높게 나타났다(Table 1).

성별에 따른 전체적인 연령별 분포를 보면 30대가 12예(36.4%)로, 남자의 경우 30대가 6예(18.2%), 여자의 경우 40대가 7예(21.2%)로 가장 높게 나타났다(Table 1). 성별에 따른 전체의 평균 연령은 39.67±13.48로, 남자의 평균 나이는 40.46±14.39, 여자의 평균 나이는 39.15±13.20이었다(Table 2).

Table 2. The mean of age in 33 BD patients

Age	N(%)	Mean	Std. Deviation
Male	13(39.4)	40.46	14.39
Female	20(60.6)	39.15	13.20
Total	33(100.0)	39.67	13.48

2. 성별에 따른 HLA-B51 분포

33명의 BD 환자 중 성별에 따른 전체적인 HLA-B51 분포를 보면 음성이 18예(54.5%), 양성이 15예(45.5%)로 나타났다. 이 중에서 HLA-B51 음성을 보인 남성은 4예(12.1%), 여성은 14예(42.4%)로 나타났으며, 양성을 보인 남성은 9예(27.3%), 여성은 6예(18.2%)로 나타났다(Table 3).

Table 3. The distribution of HLA-B51 in 33 BD patients according to the gender

		Gender		Total N (%)
		Male N (%)	Female N (%)	
HLA-B51	negative	4 (12.1%)	14 (42.4%)	18 (54.5%)
	positive	9 (27.3%)	6 (18.2%)	15 (45.5%)
Total		13 (39.4%)	20 (60.6%)	33 (100.0%)

Table 1. The distribution of age groups in 33 BD patients according to the gender

		Gender		
		Male N(%)	Female N(%)	Total N(%)
Age(yr)	below20	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	20-29	3(9.1%)	5(15.2%)	8(24.2%)
	30-39	6(18.2%)	6(18.2%)	12(36.4%)
	40-49	1(3.0%)	7(21.2%)	8(24.2%)
	50-59	1(3.0%)	0(0.0%)	1(3.0%)
	60-69	1(3.0%)	1(3.0%)	2(6.1%)
	over70	1(3.0%)	1(3.0%)	2(6.1%)
	Total	13(39.4%)	20(60.6%)	33(100.0%)

Table 4. The statistically significance of HLA-B51 in 33 BD patients according to the gender and age groups

		HLA-B51 nested PCR			x2	p-value
		negative N(%)	positive N(%)	Total N(%)		
Gender	Male	4(12.1%)	9(27.3%)	13(39.4%)	4.891	.027*
	Female	14(42.4%)	6(18.2%)	20(60.6%)		
	Total	18(54.5%)	15(45.5%)	33(100.0%)		
Age	Below 20	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5.607	.346
	20-29	3(9.1%)	5(15.2%)	8(24.2%)		
	30-39	5(15.2%)	7(21.2%)	12(36.4%)		
	40-49	6(18.2%)	2(6.1%)	8(24.2%)		
	50-59	1(3.0%)	0(0.0%)	1(3.0%)		
	60-69	1(3.0%)	1(3.0%)	2(6.1%)		
	Over 70	2(6.1%)	0(0.0%)	2(6.1%)		
	Total	18(54.5%)	15(45.5%)	4(12.1%)		

*p-value < .05

3. 성별과 나이에 따른 HLA-B51 유의성 검정

33명의 BD 환자 중 성별과 나이에 따른 HLA -B51 유의성 검정 결과는 성별에서 유의한 차이를 보였으나 나이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

IV. 고 찰

BD은 히포크라테스가 처음 기술하였고(Feigenbaum, 1956), 1937년 터어키의 피부과 의사인 후루시 베체트(Hulusi Behcet)가 본 질환으로 재발성 구강, 외음부 괴양 및 홍채모양체염의 3가지 주증상을 보이는 하나의 증후군으로 정의 되었다(Behcet, 1937). 현재 본 질환은 3대 주증상 외에도 관절, 소화기계, 혈관계, 중추신경계 및 비뇨생식기계를 침범하는 증후군으로 알려져 있다(Oshima 등, 1963 ; Shimizu 등, 1979; James과 Spiteri, 1982). BD의 그 원인은 아직 확실하게 알려져 있지 않으나, 유전학적 관련설(Yazici 등, 1977; Lehner 등, 1982), 면역기전설((Lehner, 1967; Lehner 등, 1978; Jorizzo 등, 1984)), 구리, 유기인제 등에 의한 중금속 중독설(Ishikawa 등, 1979), 연쇄상 구균의 항원에 대한 알레르기설(Kaneko 등, 1978), 바이러설(Behcet, 1937; Sezer, 1953; Hooks, 1978; Denman 등, 1986)) 등이 있다. BD은 전 세계적으

로 분포하지만 지역마다 유병률의 차이가 크며, 호발지역에서의 유병률은 인구 100,000명당 2~3명으로 보고되고 있다(Kaklamani 등, 1998). 극동지역 국가와 지중해 동부 연안 국가 등에서 높은 유병률을 보이고, 미국이나 유럽 등에는 상대적으로 빈도가 낮으나, 최근 이 질환에 대한 관심이 높아지는 추세이다(Kaklamani 등, 1998). 우리나라에서는 1962년 첫 증례보고가 있는 후(주, 1962), 많은 증례보고(강, 1971; 김 등, 1974; 김 등, 1974)와 임상보고(이, 1979; 임 등, 1980; 은 등, 1984)가 있었고 환자수도 증가 추세에 있다. 성별 남녀분포를 보면 중동지역의 이스라엘(3.8:1), 터어키(3.3:1), 이라크(3.8:1), 등과 지중해 연안의 그리스(4.3:1), 이탈리아(4.8:1), 등에서는 남자의 발생빈도가 높았던 반면(Ohno, 1986), 일본(0.95:1), 중국(0.75:1)에서는 여자의 발생빈도가 높았다(Ohno, 1986; Agata 등, 1986), 국내보고에서도 여자가 남자보다 발생빈도가 높다고 보고하였으며(은 등, 1984; 조 등, 1988), 본 연구 결과에서도 남자보다 여자가 더 높게 나타났다(1:1.53). 그러나 다른 문헌(백 등, 1986; 유 등, 1997; 차 등, 1997)에서는 남녀비가 1.16:1에서 2.8:1로 나타났다. 이러한 원인은 연구대상자들이 내원한 병원의 지역적 특성과 연구대상자들의 제한으로 인해 나타난 결과로 사료된다. 본 연구에서 대상자의 전체평균 연령 분포는 39.67±13.48이었고, 남자 40.46±14.39, 여자 39.15±13.20로 나타났다. 이는 남자가 여자보다 1세 정도

가 더 높게 나타나 남자보다 여자가 더 일찍 발병한 것으로 조사되었으며, 전체 연령 분포를 보면 20대와 30대가 전체 57.6%로 나타나 노년기보다 젊은 사람들에게 더 많이 빈발함을 알 수 있었다. 이는 신 등(1983)과 O'Duffy 등(1971)의 문헌과 비슷한 결과를 보였다.

BD 환자의 유전적 측면을 살펴보면 환자의 5%에서 가족력이 있으며 일란성 쌍생아에서 발생한 것이 보고되었다(송, 1998). HLA-B51 양성인 환자의 12%에서 HLA-B51 양성과 관련이 있는 것으로 보고되었으며(Chaek-Shaul 등, 1987), 이같이 가족력이 비교적 적은 것은 환경적 요인이나 다수의 감수성 유전자가 작용할 가능성이 있다. 실제 BD 환자 24가족의 분리분석에서는 단일 유전자가 관찰되지 않았다(Stewart, 1986). 이는 HLA의 연관성 연구에서 MHC에 위치한 유전자가 감수성 유전자일 가능성을 시사하였으며, HLA-B51 양성의 경우 BD 발생의 비교위험도를 보면 일본이 6.0, 터키 13.3, 그리고 이스라엘이 18.2이다(Ohno 등, 1982). 이러한 HLA는 북유럽이나 미국의 환자에서는 위험인자로 작용하지 않았으며(송, 1998), HLA-B51의 유전자이식 생쥐는 BD를 일으키지 않는 것으로 보고되었다(송, 1998). HLA-B51양성은 전체 인구의 10-20%에서 존재하나 이에 비해 BD의 발병률이 1:10000인 것은 그 외의 다른 유전자인자나 환경인자가 부가적으로 작용할 것이라는 것을 시사하는 소견이다. 또한 두 개의 가족조사 연구 중에서 하나는 HLA-B51 양성인 가족환자가 많이 발견 되었으나 다른 가족조사 연구에서는 이 항원이 양성되면서 발병하지 않았다(Villanueva 등, 1993; Hayasaka 등, 1994). 이와 같이 BD 환자 중 HLA-B51 유전자와의 연관성 조사는 연구자와 대상지역 그리고 국가에 따라 다양하게 나타나며, 본 연구에서 33명의 BD 환자 중 HLA -B51 분포를 보면 음성이 54.5%로, 양성이 45.5%로 조사되었다. 이는 Kilmartin 등(1997)의 25%보다는 높았고, Chang 등(2001)의 55.7%보다는 낮았다. 그러므로 HLA-B51 유전자 검사가 BD 환자의 진단 marker로 활용하기는 좀 더 많은 연구와 질환과 관련된 인자를 동시에 검사함으로써 보조적인 진단 marker로 활용할 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Agata T, Nakae K, Maeda K, Aoki K, Mizushima Y. The epidemiological features and trends of Behcet's

disease, in Japan from 1972 to 1985. In Lehner T, Barnes CG(eds.). Recent advance in Behcet's disease. p187-198, Royal Society of Medicine Service, London, 1986.

2. Behcet H. Uber rezidevierende aphthose durch ein Virus veruresachte geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 105: 1152-1157, 1937.

3. Chaek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H. HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behcet's syndrome. *Am J Med* 83: 666-672, 1987.

4. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH. HLA-B51 and its allelic types in association with Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 19(Suppl. 24):S31-35, 2001.

5. Denman AM, Hylton W, Pelton BK, Palmer RG, Topper R, Burchell CS : The viral aetiology of Behcet's disease. In Lehner T, Barnes CG(eds.). Recent advances in Behcet's disease. p23-30, Royal Society of medicine Service, London, 1986.

6. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic disease. *Br J Ophthalmol* 40:355-357, 1956.

7. Hooks JJ. : Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behcet's syndrome. *J Oral Pathol* 7:365-371, 1978.

8. Hayasaka S, Kurome H, Noda S. HLA antigens in a Japanese family with Behcet' disease. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol* 232:589-590, 1994.

9. Inoue S, Satake K. Behcet's disease. *Gastroenterol Jpn* 26:685-90, 1991.

10. Ishikawa S, Miyata M, Fujiwara N, Hori Y, Nakano K, Miyazawa S, Morohoshi Y : Experimental "muco-cutaneo-entero-genital syndrome" in pedigreed miniature swine(Toxicological study). In Dilsen N, Konice M, Ovu C(eds.). p53-59, Behcet's disease. Exeerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979.

11. James DG, Spiteri MA. Behcet's disease. *Ophthalmology* 89:1279-1282, 1982.

12. Jorizzo JL, Hudson RT, Schmalsteg FC, Daniel JC,

- Apisarnthanarax P, Henry JC, Gonzalez EB, Ichikawa Y, Cavallo T. Behcet's syndrome: Immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 10:205-214, 1984.
13. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 27:197-217, 1998.
 14. Kaneko F, Kaneda T, Ohnishi O. Behcet's disease and bacterial infection allergy. *Jpn J Allergol* 27:440-451, 1978.
 15. Kilmartin DJ, Finch A, Acheson RW. Primary association of HLA-B51 with Behcet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol* 81:649-653, 1997.
 16. Mortada A, Iman ZEI. Virus aetiology of Behcet's syndrome. *Br J Ophthalmol* 48:250, 1964.
 17. Namba K, Ueno T, Okita M. Behcet's disease and streptococcal infection. *Jpn J Ophthalmol* 30:385, 1986.
 18. Lehner T. Behcet's syndrome and autoimmunity. *Br Med J* 1:465-467, 1967.
 19. Lehner T. Immunological aspects of recurrent oral ulcers. *Oral Surg* 33:80, 1972.
 20. Lehner T, Almeida JD, Levinsky RJ. Damaged membrane fragments and immune complexes in the blood of patients with Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 34: 206-212, 1978.
 21. Lehner T, Welsh KI, Bachelor IR. The relationship of HLA-B and AR phenotype to Behcet's syndrome. Recurrent oral ulceration and the class II immune complexes. *Immunology* 47:581-587, 1982.
 22. O'Duffy JD, Carney JA, and Deodhar S. Behcet's disease, Report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann Inn Med* 75:561, 1971.
 23. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 100:1455, 1982.
 24. Ohno S. Behcet's disease in the world. In Lehner T, Barnes CG(eds.). Recent advance in Behcet's disease. p181-186, Royal Society of Medicine Service, London, 1986.
 25. Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, Kano K, Kagami T, Nagaya H. Clinical studies on Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 22: 36-45, 1963.
 26. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease : immunological aspects. *Yonsei Med J* 38:350-8, 1997.
 27. Sezer FN. The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 36:301-315, 1953.
 28. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Haysashi K. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 8:223-260, 1979.
 29. Sohn S. Etiopathology of Behcet's disease ; herpes simplex virus infection and animal model. *Yonsei Med J* 38:359-64, 1997.
 30. Stewart JAB. Genetic analysis of families of patients with Behcet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 45:265-268, 1986.
 31. Villanueva JL, Gonzalez-Fernandez R, Prada JL, Pena J, Solana R. HLA antigen familial study in complete Behcet's syndrome affecting three sister. *Ann Rheum Dis* 52:155-157, 1993.
 32. Yazici H, Akokan G, Yalcin B, Muftunoglu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 30:259-261, 1977.
 33. 강현재. Behcet's 증후군. 대한피부과학회지. 9:25-30, 1971.
 34. 김순택, 성호석, 정태안. Behcet's syndrome. 대한피부과학회지. 12:25-32, 1974.
 35. 김영표, 전인기, 신진영. Behcet's syndrome 2예와 문헌고찰. 대한피부과학회지. 12: 133-142, 1974.
 36. 송영옥. 베체트병(Behcet's disease)의 일반적 임상양상. 대한내과학회지. 55(4):529-534, 1998.
 37. 신경학, 한상현, 홍철. Behcet씨 병에 대한 임상적 고찰. 대한안과학회잡지. 24(1):83-94, 1983.
 38. 이재경. Behcet's 증후군에 대한 통계학적 고찰. 한안지. 20:167-174, 1979.
 39. 은희철, 정 흠, 최성재. Behcet's병 114예에 대한 임상 분석. 대한의학협회지 27:933-939, 1984.
 40. 임경진, 최정선, 손숙자. Behcet's 증후군에 대한 임상적 고찰. 대한피부과학회지. 18:561-569, 1980.

41. 유효민, 한광협, 김범수, 김원호, 강진경, 박인서. 장관 Behcet's병의 임상적 고찰 및 Sulfasalazine의 치료 효과. 대한소화기학회지. 29:467-472, 1997.
42. 조무연, 이승현, 방동식, 이성낙. Behcet's 증후군의 역학적 고찰. 대한피부과학회지. 25:320-329, 1988.
43. 주창노. Behcet's 씨병의 2예. 가톨릭대학 의학부 논문집. 5:639-648, 1962.
44. 백승운, 임관식, 이종철, 송인성, 최규완. Behcet씨 장염에 대한 임상적 및 병리학적 연구. 대한내과학회지. 30:373-382, 1986.
45. 차성덕, 임영석, 김지원, 김친규, 김주성, 장동경. 베체트 장염 환자에 있어 내과적 치료에 대한 반응도, 경과 및 재발률에 대한 연구. 대한소화기학회지. 30:472-480, 1997.