

류마티스관절염의 질병 활성도와
IL-6과 사이토카인간의 상관성

연세대학교 대학원
의학과
정수진

류마티스관절염의 질병 활성도와
IL-6과 사이토카인간의 상관성

지도교수 이수곤

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008 년 6 월

연세대학교 대학원

의학과

정수진

정수진의 석사학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2008 년 6 월

감사의 글

막막하기만 했던 논문이 어느덧 마무리지어졌습니다. 많이 부족한 제 논문에 관심을 기울여주시고 날카로운 비판과 애정어린 조언을 아끼지 않으셨던 지도교수 이수곤 교수님께 마음깊이 감사드립니다. 도중에 포기하고 싶었던 적도 있었지만 그럴 때마다 저를 감싸주시고 바른 길로 인도해주셔서 논문을 완성할 수 있었던 것 같습니다. 또한 부족한 저를 너그럽게 이해해주시고 항상 바쁘신 와중에도 유익한 지도편달을 해주신 김세종 교수님, 김동수 교수님께도 감사드립니다. 저에게 논문이 어떤 것인지를 가르쳐주신 박민찬 교수님과, 항상 옆에서 저를 격려하고 제게 힘이 되어주신 사랑하는 부모님과 남편에게도 감사를 드립니다. 마지막으로 통계적 자문을 주신 의통계학과 명석민 선생님과, 질문에 동의하고 연구에 참여해주신 환자분들께도 감사드립니다.

저자 씀

<차례>

국문요약.....	1
I. 서론.....	3
II. 재료 및 방법.....	7
1. 대상군.....	7
2. 류마티스관절염 환자의 평가.....	7
3. IL-6, IL-11, LIF 농도의 측정.....	8
4. 통계 분석.....	9
III. 결과	10
1. 류마티스관절염 환자군의 임상적 특징.....	10
2. 혈청 IL-6과 사이토카인.....	12
가. 정상 대조군과 류마티스관절염 환자군 간의 사이토카인 농도 비교.....	12
나. 류마티스관절염 환자의 혈청 사이토카인의 농도와 질병 활성도와의 연관성.....	13
다. 동일 환자에서 IL-6과 사이토카인의 농도 변화.....	18
IV. 고찰.....	20
V. 결론	23
참고문헌.....	24
영문요약.....	30

그림 차례

- 그림 1. 류마티스관절염 환자군과 대조군의 혈청 IL-6, IL-11, LIF의 농도 비교.....13
- 그림 2. 류마티스관절염 환자의 혈청 IL-6과 C 반응성 단백질의 연관성.....14

표 차례

- 표 1. 류마티스관절염 환자군의 임상적 특징.....11
- 표 2. IL-6과 사이토카인과 류마티스관절염 활성화도와의 상관성15
- 표 3. 류마티스관절염 환자에서 IL-6과 사이토카인간의 상관성.....15
- 표 4. 류마티스관절염 활성화도 점수에 따른 분류군별 IL-6과 사이토카인의 농도 비교.....17
- 표 5. 초기 검사시와 2개월 뒤 추적관찰시의 류마티스관절염 활성화도 및 사이토카인의 농도 변화.....19

<국문요약>

류마티스관절염의 질병 활성도와 IL-6과 사이토카인간의 상관성

Interleukin-6 (IL-6) 은 우리 몸의 면역과 염증 반응을 조절하는 사이토카인으로 류마티스관절염 환자의 혈청에서 증가되어 있으며 류마티스관절염의 병인에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. IL-6과 (family) 사이토카인에 속하는 IL-11, leukemia inhibitory factor (LIF) 는 IL-6과 수용체를 공유하는 사이토카인들로서 여러 연구를 통해 IL-6과 사이토카인과 류마티스관절염의 상관성이 논의된 바 있지만, 각각의 사이토카인들이 류마티스관절염과 어떠한 관계가 있는지는 아직 명확히 밝혀지지 않았다.

본 연구에서는 IL-6과 사이토카인의 류마티스관절염과의 연관성을 확인하기 위해 류마티스관절염 환자의 혈청에서 IL-6과 사이토카인의 농도를 측정하여 정상인과 비교하고, 질병의 활성도와 사이토카인의 농도간의 관련성을 알아보고자 하였다.

40명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 하였고, 나이와 성별을 대응시킨 건강한 성인 40명을 대조군으로 하였다. 혈청 IL-6, IL-11, LIF의 농도는 효소면역측정법 (enzyme-linked

immunosorbent assay; ELISA) 방법을 통해 측정하였고, 류마티스관절염의 질병 활성도는 환자가 호소하는 통증의 정도와 질병 활성도 점수 (disease activity score 28; DAS28) 를 통해 평가하였다.

혈청 IL-6 (환자군 41.76 ± 20.28 pg/mL vs. 대조군 6.56 ± 5.33 pg/mL; $p < 0.001$), IL-11 (환자군 378.32 ± 230.31 pg/mL vs. 대조군 102.13 ± 101.72 pg/mL; $p < 0.001$), LIF (환자군 57.44 ± 33.82 pg/mL vs. 대조군 10.38 ± 7.46 pg/mL; $p < 0.001$) 의 농도는 대조군에 비해 환자군에서 유의하게 높게 측정되었으나 질병 활성도와 유의한 연관성을 보이지는 않았다. 그러나 중증 질병 활성도를 가진 환자들의 경우, 치료 후 질병 활성도와 IL-6, LIF의 농도가 감소하는 것을 볼 수 있었다.

본 연구를 통해 저자는 IL-6과 사이토카인의 농도가 정상인에 비해 류마티스관절염 환자에서 유의하게 높음을 확인할 수 있었고, 비록 질병 활성도와 사이토카인 농도간에 유의한 상관성은 없었으나 치료 전후 사이토카인의 농도가 질병 활성도를 반영할 수 있는 가능성을 확인하였다.

핵심되는 말 : 류마티스관절염, IL-6과 사이토카인

류마티스관절염의 질병 활성도와 IL-6과 사이토카인간의 상관성

<지도교수 이수곤>

연세대학교 대학원 의학과

정수진

I. 서론

류마티스관절염은 주로 활막에 염증을 일으켜 관절의 파괴와 변형을 야기하는 만성 질환으로 그 유병률이 0.3% - 1.5% 에 달한다^{1,2}. 류마티스관절염의 발병기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 유전적 요인과 환경적 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다³.

사이토카인은 면역반응과 염증반응을 조절하는 데 중요한 역할을 하는 단백질로 염증을 일으키기도 하고, 반대로 염증을 억제하는 역할을 하기도 한다. 종양괴사인자 (tumor necrotic factor- α ; TNF- α), interleukin (IL)-1, interferon (IFN)- γ , IL-6 등의 다양한 사이토카인들은 대표적인 염증 유발성 사이토카인으로 류마티스관절염 환자의 활막 조직이나 관절액에서 농도가 증가되어 있는 것이 발견되었다^{4,9}. 또한,

염증이 시작되면 더 많은 염증세포가 활막에 침윤되고 사이토카인들이 분비되어 활막 조직이 증식하고 주위의 관절 연골의 손상과 골파괴가 나타나게 된다¹⁰⁻¹⁴.

특히 IL-6은 다양한 기능을 하는 사이토카인으로 IL-6이 활성화되면 급성 반응성 단백질이 상승하고 발열, 빈혈이 유발되는 등의 급성기 염증 반응이 유발되고, B 세포의 분화를 촉진시켜 류마티스인자와 같은 항체를 형성하게 된다^{15,16}. IL-6은 섬유모세포, 내피세포, 단핵구, B 세포, T 세포 등 다양한 세포에서 만들어져 B 세포, T 세포, 각질형성세포, 신경세포, 파골세포 및 내피세포의 발생과 성장에 중요한 역할을 한다. 류마티스관절염을 비롯하여 크론씨병, 루푸스, 소아기 류마티스관절염 (juvenile rheumatoid arthritis) 등의 염증성 질환 환자의 혈청과 윤활막에서 IL-6이 고농도로 관찰되었고 이 사이토카인이 염증성 질환에서 중요한 병인으로 작용할 것이라는 생각이 대두되었다¹⁶⁻²².

IL-6과 (family) 사이토카인은 IL-6과 마찬가지로 급성 반응성 단백질의 분비를 촉진시키는 기능을 하고 glycoprotein 130을 신호전달체계 수용체로 공유하는 사이토카인들로서 IL-11, leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M 등이 이에 속한다^{23,24}. 이 사이토카인들의 작용은 매우 복잡하여 염증을 유발하기도 하지만 경우에 따라 염증을 억제하기도 한다²⁵. 이전의 연구들에서 류마티스관절염 환자의 윤활막과 윤활액에서 IL-6과 사이토카인이 고농도로 검출되어 류마티스관절염의 병인에 사이토카인들이 관여할

것이라는 가설이 제시되었으나 혈청에서의 농도에 대한 결과는 연구마다 달라 논란의 소지가 있다²⁵⁻³⁰.

류마티스관절염의 치료는 병의 경과에 따라 항염증제와 항류마티스제를 병용투여하는 것으로, 약물 복용 전후의 질병 활성도를 비교함으로써 투약 변경 여부를 결정하게 된다. 류마티스관절염의 질병 활성도를 평가하는 데에는 환자가 호소하는 통증의 정도, 관절의 종창, 압통을 비롯한 임상 양상과, 적혈구 침강속도 (erythrocyte sedimentation rate; ESR), C 반응성 단백질 (C reactive protein; CRP) 등의 검사 결과 등이 이용된다³¹⁻³⁴. 그러나 수술, 감염 등에 의해 적혈구 침강속도와 C 반응성 단백질이 상승될 경우 류마티스관절염의 질병 상태를 정확히 반영하기 어려울 수 있고, 반대로 적혈구 침강속도나 C 반응성 단백질의 수치는 감소하였지만 관절의 종창, 압통은 더 증가하며 관절 초음파, 자기 공명 검사상 골미란이 더 진행되는 경우도 있어 류마티스관절염의 질병 상태를 반영할 수 있는 지표가 있다면 류마티스관절염의 치료 반응 평가에 도움이 될 것이다. 또한, 관찰자의 주관에 따라 평가가 달라지는 것도 줄일 수 있을 것이다.

본 연구에서는 IL-6과 사이토카인이 류마티스관절염의 병인에 관여하는지, 그리고 질병의 활성도를 반영하는 지표로 사용될 수 있는지를 알아보려고 한다. 이를 위하여 류마티스관절염 환자에서 IL-6과 사이토카인의 혈청 농도를 정상인과 비교하고, 그 농도가 질병 활성도를 나타내는 척도들과 통계적으로 유의한 연관성이 있는지를

알아보았다.

II. 재료 및 방법

1. 대상군

2007년 11월부터 2008년 1월까지 영동세브란스병원 류마티스내과에 내원한 환자 중 미국 류마티스 학회의 류마티스관절염 진단기준³⁵을 만족하는 환자 40명을 대상으로 하였다.

대조군은 나이, 성별을 고려하였고, 건강 검진을 위해 내원한 건강한 성인 40명을 대상으로 하였다. 만성 염증성 질환이 있는 자는 제외시켰고, 검사 결과 염증 수치가 상승하여 있거나 다른 질환을 진단받은 사람도 제외시켰다.

2. 류마티스 관절염 환자의 평가

류마티스관절염의 질병 활성도는 28개의 관절 중 압통관절, 종창관절의 수, 적혈구 침강속도를 이용하여 질병 활성도 점수 (disease activity score 28; DAS28)³⁶ 를 평가하였고, 환자가 호소하는 통증 정도를 시각척도를 이용해 측정하였으며^{37,38}, 혈액 검사를 통해 C 반응성 단백질의 수치를 확인하였다. 평가된 질병 활성도 점수에 따라 DAS 분류군 (DAS group) 을 관해군 ($DAS28 \leq 2.6$), 경한군 ($2.6 < DAS28 \leq 3.2$), 중등도군 ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$), 중한군 ($5.1 \leq DAS28$) 으로 나누었으며³⁹, 류마티스인자는 병을 진단받을 당시의 결과를

조사하였다.

질병 활성도 점수가 5.1 이상인 환자들의 경우, 2개월간 항류마티스약제로 치료한 뒤 추적 검사를 통하여 질병 활성도의 변화에 따라 사이토카인의 농도 변화가 있는지 확인하였다.

3. IL-6, IL-11, LIF 농도의 측정

혈청 IL-6의 농도는 인간 IL-6 효소면역측정법 도구 (R&D systems, Inc. Minneapolis, MN) 를 이용하여 측정하였다. IL-6에 대한 마우스 단클론성 항체 (monoclonal mouse IgG) 가 도포되어 있는 구멍이 96개인 미세판의 각 구멍에 분석 희석액 100 μ L를 넣고 혈청시료를 100 μ L씩 넣은 뒤 실온에서 2시간 동안 보관한 후 세척액으로 4회 세척하였다. 이어서 결합용액 200 μ L를 각 구멍에 넣고 실온에서 2시간 동안 반응시킨 후 다시 4회 세척하였다. 그 다음 안정된 과산화수소와 안정된 테트라메틸벤지딘 (tetramethylbenzidine) 을 섞은 기질액 200 μ L를 넣어 빛을 차단한 상태로 20분간 반응시키고 차단액 (2N 황산) 50 μ L를 넣어 반응을 중단시킨 후 30분 내에 Spectra Max 340 (Molecular Device Co., Sunnyvale, CA) 을 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 혈청 IL-6의 농도는 흡광도를 표준농도곡선에 의거하여 계산하였고 표준농도곡선의 상관계수 (r) 는 0.990이었다.

비슷한 방법으로 IL-11, LIF의 농도를 측정하였고 각각의 표준농도곡선의 상관계수 (r) 는 각각 0.993, 0.999이었다.

4. 통계 분석

모든 기술적 자료는 평균값 \pm 표준편차로 나타내었다. 환자군과 대조군의 사이토카인 농도 비교는 Student's t-test를 사용하였고, 각 사이토카인의 농도와 DAS28, 환자의 통증 척도, C 반응성 단백질과의 상관관계는 피어슨상관분석 (Pearson correlation test) 을 사용하였다. 질병 활성도 점수에 따라 네 군으로 나누어 군별 사이토카인의 농도를 비교하는 데에는 일원분산분석과 Tukey 사후검정을 사용하였고, 치료 2개월 뒤 추적검사를 통해 사이토카인 농도의 변화를 확인하는 것에는 대응표본 t검정 (paired t-test) 을 사용하였다. 각 검정의 유의도는 0.05 미만으로 하였으며 모든 자료의 통계처리는 통계분석프로그램 (Statistical analysis system; SAS) 을 사용하였다 (SAS Institute, Cary, NC).

Ⅲ. 결과

1. 류마티스관절염 환자군의 임상적 특징

대상 류마티스관절염 환자 40명의 평균 나이는 54.7 ± 14.4 세 (범위: 19 ~ 83세) 였고, 남성이 13명, 여성이 27명이었으며, 평균 유병 기간은 63.6 ± 95.2 개월 (범위: 2 ~ 360개월) 이었다. 40명의 환자들 중 류마티스인자가 양성인 사람이 26명이었고, 환자들이 호소하는 통증의 평균점수는 4.2 ± 3.3 점 (범위: 0 ~ 10점) 이었다. DAS28은 3.9 ± 1.3 점 (범위: 1.29 ~ 6.50점) 이었으며 DAS28 점수에 따라 네 군으로 나누었을 때 관해군 ($DAS28 \leq 2.6$) 이 5명, 경한군 ($2.6 < DAS28 \leq 3.2$) 이 9명, 중등도군 ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$) 이 19명, 심한군 ($5.1 < DAS28$) 이 7명이었다.

대조군의 평균 나이는 53 ± 12.3 세 (범위: 28 ~ 76세) 였고, 남성이 12명, 여성이 28명이었다 (표 1).

표 1. 류마티스관절염 환자군의 임상적 특징

Characters	RA patients (n = 40)
Age (years)	54.7 ± 14.4
Sex (male/female)	13/27
Disease duration (months)	63.6 ± 95.2
DAS28	3.9 ± 1.3
Remission (DAS28 ≤ 2.6) (n)	5
Mild (2.6 < DAS28 ≤ 3.2) (n)	9
Moderate (3.2 < DAS28 ≤ 5.1) (n)	19
Severe (5.1 < DAS28) (n)	7
Patient's VAS	4.2 ± 3.3
RF positivity (n)	26

대조군의 나이는 53.0 ± 12.3세 ($p < 0.01$) 였고, 28명 중 13명이 여자 ($p < 0.01$) 였다.

DAS28:disease activity score 28, VAS:visual analogue scale, RF:rheumatoid factor.

2. 혈청 IL-6과 사이토카인

가. 정상 대조군과 류마티스관절염 환자군 간의 사이토카인 농도 비교

정상 대조군의 혈청 IL-6의 농도는 6.56 ± 5.33 pg/mL (범위: 0 ~ 16.55 pg/mL) 이었고, 환자군의 혈청 IL-6 농도는 41.76 ± 20.28 pg/mL (범위: 18.0 ~ 109.1 pg/mL) 이었으며, 정상 대조군의 혈청 IL-11 농도는 102.43 ± 101.72 pg/mL (범위: 0 ~ 375 pg/mL) 이었고, 환자군의 혈청 IL-6 농도는 378.32 ± 230.31 pg/mL (범위: 45 ~ 900 pg/mL) 이었다. 혈청 LIF의 농도는 정상 대조군에서 10.38 ± 7.46 pg/mL (범위: 0 ~ 25.8 pg/mL) 이었고, 환자군에서 57.44 ± 33.82 pg/mL (범위: 1.3 ~ 120.3 pg/mL) 로 세 사이토카인 모두 류마티스관절염 환자에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.001$) (그림 1).

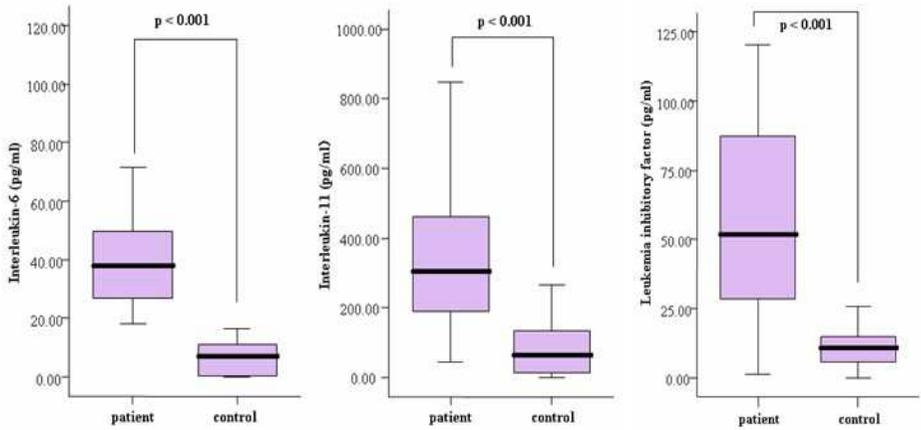


그림 1. 류마티스관절염 환자군과 대조군의 혈청 IL-6, IL-11, LIF의 농도 비교. 정상 대조군에 비해 류마티스관절염 환자의 혈청 IL-6, IL-11, 그리고 LIF의 농도가 유의하게 높았다.

나. 류마티스관절염 환자의 혈청 사이토카인의 농도와 질병 활성도와의 연관성

환자군의 혈청 IL-6 농도는 C 반응성 단백질과 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 가졌으나 (그림 2) ($r = 0.45, p = 0.007$), DAS28 ($r = 0.28, p = 0.102$), 적혈구 침강속도 ($r = 0.33, p = 0.054$), 환자의 통증 척도 ($r = 0.43, p = 0.827$)와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. IL-11, LIF의 농도는 적혈구 침강속도, C 반응성 단백질, DAS28, 환자의 통증 척도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다 (표 2). 그러나 IL-6과 사이토카인들 간에는 유의한 상관성을 나타내었다 (표 3).

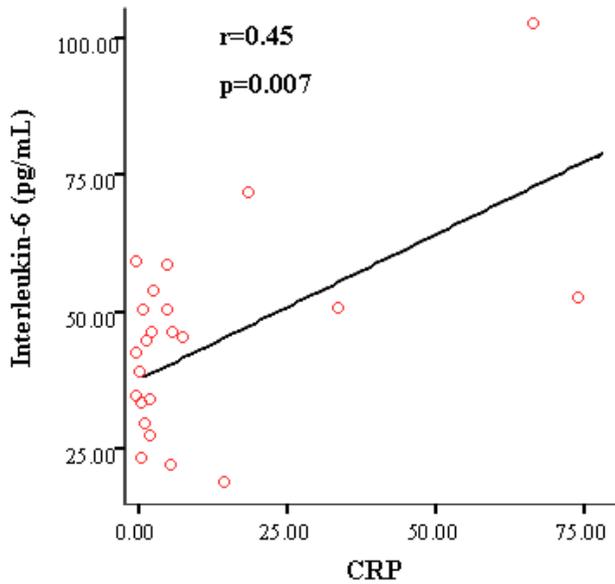


그림 2. 류마티스관절염 환자의 혈청 IL-6과 C 반응성 단백질의 연관성. 선형회귀분석을 사용하였다. 류마티스관절염 환자에서 C 반응성 단백질과 혈청 IL-6의 농도가 유의한 양의 상관관계를 보였다 ($r = 0.45$, $p = 0.007$).

CRP:C reactive protein.

표 2. IL-6과 사이토카인과 류마티스관절염 활성도와의 상관성

	DAS28		Pain VAS		CRP	
	r	p*	r	p*	r	p*
IL-6	0.281	0.102	0.043	0.807	0.450	0.007
IL-11	-0.196	0.252	-0.023	0.896	-0.039	0.824
LIF	-0.215	0.202	0.008	0.962	-0.098	0.565

* 피어슨상관분석을 사용하였다.

DAS28:disease activity score 28, VAS:visual analogue scale, IL:interleukin, LIF:leukemia inhibitory factor, CRP:C reactive protein.

표 3. 류마티스관절염 환자에서 IL-6과 사이토카인간의 상관성

	IL-6		IL-11		LIF	
	r	p*	r	p*	r	p*
IL-6	1.000	< 0.01	0.387	0.002	0.512	< 0.001
IL-11	0.387	0.002	1.000	< 0.01	0.394	0.001
LIF	0.512	< 0.001	0.394	0.001	1.000	< 0.01

* 피어슨상관분석을 사용하였다.

IL:interleukin, LIF:leukemia inhibitory factor.

류마티스관절염 활성화도 점수에 따라 환자를 네 군으로 나누어 각 군의 IL-6과 사이토카인의 농도를 비교해 보았다. IL-6의 경우 관해군에서 36.3 ± 7.2 pg/mL, 경한군에서 49.6 ± 30.8 pg/mL, 중등도군에서 35.0 ± 12.8 pg/mL, 중증군에서 58.9 ± 25.0 pg/mL 로 나타났고, 군간에 차이가 있는 것으로 나타났으나 ($p = 0.048$) 사후검정을 시행한 결과 특정 군간의 유의한 농도차는 보이지 않았다. IL-11은 질병이 경한 그룹부터 각각 494.0 ± 333.3 pg/mL, 396.1 ± 228.4 pg/mL, 357.0 ± 243.3 pg/mL 및 318.6 ± 103.4 pg/mL 의 농도로 측정되었고 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p = 0.609$). LIF의 경우 각 그룹별 사이토카인의 농도는 41.2 ± 37.6 pg/mL, 85.3 ± 25.6 pg/mL, 53.2 ± 31.7 pg/mL 및 41.1 ± 28.4 pg/mL 로 측정되었고, 질병이 경한군과 중한군 사이에 유의한 농도차이를 보였으나 ($p = 0.023$) 질병이 경한군에서 오히려 LIF의 농도가 높은 것으로 나타났다 (표 4).

표 4. 류마티스관절염 활성도 점수에 따른 분류군별 IL-6과 사이토카인의 농도 비교

	DAS28 group				p
	Remission	Mild	Moderate	Severe	
	n=5	n=9	n=19	n=7	
IL-6	36.3 ± 7.2	49.6 ± 30.8	35.0 ± 12.8	58.9 ± 25.0	NS
IL-11	494.0 ± 333.3	396.1 ± 228.4	357.0 ± 243.3	318.6 ± 103.4	NS
LIF	41.2 ± 37.6	85.3 ± 25.6*	53.2 ± 31.7	41.1 ± 28.4*	0.023
T [‡]	a	b	a,b	a	

* Tukey의 사후검정을 통해 검증하였다.

‡ 같은 문자는 수행한 결과 그룹간에 유의한 차이를 보이지 않는 것을 뜻한다.

remission group: DAS28 ≤ 2.6, mild disease activity group: 2.6 < DAS28 ≤ 3.2, moderate disease activity group: 3.2 < DAS28 ≤ 5.1, severe disease activity group: 5.1 ≤ DAS28, IL: interleukin, LIF: leukemia inhibitory factor.

다. 동일 환자에서 IL-6과 사이토카인의 농도 변화

동일 류마티스관절염 환자에서 질병의 경과에 따라 사이토카인의 농도가 변하는지의 여부를 확인하기 위해 DAS28이 5.2 이상인 환자들을 대상으로 항류마티스제로 2개월 치료 후 IL-6과 사이토카인의 농도를 다시 측정하여 비교하였다. 심한 질병 활성도를 갖는 환자는 총 5명으로 그 중 한 명은 추적 실패하였고, 4명을 2개월 뒤 추적관찰한 결과 DAS28이 5.2 미만으로 감소하였다. 대응표본 t검정을 사용하여 치료 전후의 질병 활성도, 환자의 통증 척도, 적혈구 침강속도, C 반응성 단백질을 비교하였고, 각 사이토카인의 농도가 치료 전에 비해 감소하였는지를 알아본 결과, IL-6 ($p = 0.47$), IL-11 ($p = 0.011$) 의 농도 변화는 치료 후 유의하게 감소하였고 LIF의 농도변화는 치료 전과 비교하여 유의한 변화를 보이지 않았다 ($p = 0.480$) (표 5).

표 5. 초기 검사시와 2개월 뒤 추적관찰시의 류마티스관절염 활성도 및 사이토카인의 농도 변화

	Initial	Follow up	p [*]
DAS28	6.01 ± 0.48	4.12 ± 1.22	0.013
CRP (mg/L)	41.38 ± 30.90	15.32 ± 17.31	0.233
Pain VAS	8.70 ± 1.20	4.30 ± 2.33	0.022
ESR (mm/hr)	90.60 ± 16.59	58.40 ± 35.42	0.040
IL-6 (pg/mL)	68.13 ± 24.79	16.81 ± 15.21	0.047
IL-11 (pg/mL)	307.0 ± 124.23	56.25 ± 5.39	0.011
LIF (pg/mL)	35.43 ± 34.26	50.63 ± 20.04	0.480

* 대응표본 t검정을 사용하여 검정하였다.

DAS28:disease activity score 28, CRP:C reactive protein, VAS:visual analogue scale, ESR:erythrocyte sedimentation rate, IL:interleukin, LIF:leukemia inhibitory factor.

IV. 고찰

본 연구에서는 류마티스관절염 환자의 혈청에서 IL-6, IL-11, LIF의 농도가 정상 대조군에 비하여 유의하게 상승되어 있는 것을 볼 수 있었다 (그림 1). 이는 기존의 연구 결과²⁵⁻²⁹와 마찬가지로 IL-6과 사이토카인이 류마티스관절염의 병인에 관여할 것이라는 가설을 뒷받침한다.

IL-6은 급성기의 염증 반응을 유발하는 사이토카인으로 류마티스관절염을 비롯한 염증성 질환에서 농도가 증가되어 있어 중요한 병인으로 작용할 것으로 생각되고 있다¹⁵⁻²¹.

IL-11은 류마티스관절염 환자의 활막, 윤활액, 혈청에서 고농도로 발견되어 류마티스관절염의 병인에 영향을 줄 것으로 생각된다⁴⁰. 류마티스관절염에서의 IL-11의 면역학적 기능을 조사한 연구의 결과, IL-11은 대식세포를 억제하여 종양괴사인자- α , IL-1 β , interferon γ 등 염증 유발성 사이토카인의 분비를 줄임으로써 항염증작용에 관여하는 것으로 보고되었다^{41,42}. 그러나 류마티스관절염 환자를 대상으로 재조합형 IL-11을 투여한 1상, 2상 임상시험에서는 IL-11이 병의 경과에 영향을 주지 못하는 것으로 밝혀져⁴³ 류마티스관절염에서 IL-11의 역할에 대해서는 논란의 여지가 있다.

LIF도 류마티스관절염 환자의 연골, 윤활액에서 고농도로 존재하는 것이 보고되었다^{28,29,44}. LIF는 IL-1, 종양괴사인자- α 등의 사이토카인의 영향으로 연골세포로부터 분비되어 프로테오글라이칸의 합성을

증가시킴으로써 만성 관절염에서 연골의 파괴에 기여한다^{45,46}.

이상의 연구 결과들을 미루어 볼 때, 본 연구에서 관찰된 IL-6과 사이토카인의 유의한 증가는 이들이 류마티스관절염의 병인에 있어서 염증 유발성 혹은 항염증성 매개체로서 작용을 함을 시사한다.

나아가 본 연구에서는 혈청 사이토카인의 농도가 질병 활성도와 연관이 있는지를 알아보기 위해 각 사이토카인의 농도를 질병 활성도를 반영하는 지표들과 비교해 본 결과, IL-6의 혈중 농도가 C 반응성 단백질과 연관성을 보였으나 ($r = 0.450, p = 0.007$) IL-11과 LIF의 혈중 농도는 DAS28, 환자의 통증 척도, C reactive protein 등의 지표들과 유의한 연관성을 보이지 않았다 (표 2). 류마티스관절염 환자의 활막세포, 혈청에서 IL-6과 사이토카인의 농도를 측정할 이전의 연구에 의하면, IL-6과 사이토카인은 류마티스관절염의 국소 반응에 주로 관여하고 전신 반응에서는 그 관련성이 유의하지 않아 활막세포에서 증가되는 사이토카인의 혈청 농도가 질병의 활성도와 유의한 연관성을 보이지 않았을 가능성이 있다는 것이 제시되었다²⁶. 본 연구에서 통계적 유의성이 나타나지 않은 이유는 전체 환자수가 40명으로 적어서일 수도 있으나, 환자마다 다른 동반 질환이나 투약 내역을 고려하지 않아서일 가능성도 있다. IL-6과 사이토카인의 분비 및 활성화는 종양괴사인자- α 나 IL-1과 같은 사이토카인에 의해 조절되는 것으로 알려져 있으나, 류마티스관절염의 병인에는 보다 더 복잡한 사이토카인들이 관여하게 되므로 주로 작용하는 사이토카인의 종류에 따라 IL-6과 사이토카인의 농도가 다를 수도 있을 것이다.

하지만 본 연구에서는 치료 전후의 질병 활성도 변화에 따른 이들 사이토카인의 변화를 살펴보기 위해 DAS28이 5.2 이상인 환자들 5명을 대상으로 동일 환자에서 치료 전후의 사이토카인 농도를 비교하여 보았고, 그 결과 DAS28의 감소와 함께 IL-6, LIF의 농도도 유의하게 감소한 것을 볼 수 있었다 (표 5). 비록 질병 활성도와 사이토카인의 농도를 단면조사한 것에서는 서로간에 유의한 연관성이 나타나지 않았으나, 동일 환자를 대상으로 연구시 치료 경과에 따라 사이토카인의 농도가 감소하는 것을 보여줌으로써 질병의 활성도를 반영할 수 있다는 가능성을 제시하였다.

본 연구는 대상 환자수가 적다는 문제점을 가지고 있으며 그로 인해 통계적 유의성의 확인이 어려웠을 가능성이 있다. 또한 환자가 복용하는 약물에 대한 조사가 이루어지지 않았던 것도 한계점으로 들 수 있다. 항류마티스제는 IL-6과 사이토카인의 농도를 감소시킬 수 있으므로⁴⁷ 질병의 활성도와 사이토카인 농도간의 연관성을 정확히 비교하기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 약물의 영향을 조절한 추가적인 연구가 필요하겠다.

V. 결론

본 연구의 결과 IL-6과 사이토카인의 농도가 류마티스관절염 환자에서 정상인에 비해 유의하게 증가되어 있고, IL-6의 농도가 C 반응성 단백질과 양의 상관관계를 보이는 것은 IL-6과 사이토카인이 류마티스관절염과 연관이 있을 것이라는 기존의 가설들을 뒷받침할 수 있는 것이다. 하지만 사이토카인의 농도가 DAS28, 환자의 통증 척도, C 반응성 단백질 등 류마티스관절염의 질병 활성도를 반영하는 지표들과 유의한 연관성을 보이지는 않았다. 그러나 동일 환자를 대상으로 치료 경과에 따라 사이토카인의 농도 변화를 추적 검사한 결과 질병이 호전됨에 따라 유의하게 IL-6, LIF의 농도가 감소하는 것으로 밝혀져 IL-6과 사이토카인이 질병 활성도를 반영할 수 있다는 가능성을 제시하였고, 이에 대하여 향후 더 많은 환자를 대상으로 장기적인 연구를 시행해볼 필요가 있을 것이다.

참고문헌

1. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of rheumatoid arthritis: update. *Epidemiol Rev* 1990;12:247-52.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American college of rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. Korea: McGraw-Hill; 2008.
4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-42.
5. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45:101-6.
6. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998;20:133-47.
7. Brennan F, Beech J. Update on cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:296-301.
8. Epstein FH. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*;344:907-16.
9. Wilder RL, Remmers EF, Sano H, Case JP, Lafyatis R. The cytokine network in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;30:44-7.
10. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. NY: Springer; 2008.

11. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:289-95.
12. Harris ED. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1986;80:4-10.
13. Huber LC, Distler O, Tarnier I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:669-75.
14. Weber AJ, Bandt M. Angiogenesis: general mechanisms and implications for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2000;67:366-83.
15. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006;8:S2-7.
16. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: From bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
17. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
18. Cronstein BN. Interleukin-6: A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* 2007;65:S11-5.
19. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* 2007;65:S4-10.
20. Sasai M, Saeki Y, Ohshima S, Nishioka K, Mima T, Tanaka T, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. *Arthritis Rheum* 1999;42:1635-43.
21. Boe A, Baiocchi M, Carbonatto M, Papoian R, Serlupi-Crescenzi O. Interleukin 6 knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine* 1999;11:1057-64.

22. Knudsen LS, Christensen IJ, Lottenburger T, Svendsen MN, Nielsen HJ, Nielsen L, et al. Pre-analytical and biological variability in circulating interleukin 6 in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Biomarkers* 2007;1-20.
23. Nakashima K, Taga T. gp130 and the IL-6 family of cytokines: signaling mechanisms and thrombopoietic activities. *Semin Hematol* 1998;35:210-21.
24. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243-54.
25. Wong PK, Campbell IK, Egan PJ, Ernst M, Wicks IP. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum* 2003;48:1177-89.
26. Okamoto H, Yamamura M, Morita Y, Harada S, Makino H, Ota Z. The synovial expression and serum levels of interleukin-6, interleukin-11, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1096-105.
27. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 1998;7:347-53.
28. Lotz M, Moats T, Villiger PM. Leukemia inhibitory factor is expressed in cartilage and synovium and can contribute to the pathogenesis of arthritis. *J Clin Invest* 1992;90:888-96.
29. Waring PM, Carroll GJ, Kandiah DA, Buirski G, Metcalf D. Increased levels of leukemia inhibitory factor in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*

1993;36:911-5.

30. Cross A, Edwards SW, Bucknall RC, Moots RJ. Secretion of oncostatin M by neutrophils in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1430-36.

31. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244-57.

32. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:306-13.

33. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Fassel C, Nothnagl T, Rintelen B. The disease activity score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:256-60.

34. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-806.

35. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DH, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

36. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.

37. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: comparison of the

simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum* 2005;53:56-60.

38. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S22-9.

39. Zatarain E, Strand V. Monitoring disease activity of rheumatoid arthritis in clinical practice: contributions from clinical trials. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:611-8.

40. Hermann JA, Hall MA, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Important immunoregulatory role of interleukin-11 in the inflammatory process in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1388-97.

41. Trepicchio WL, Bozza M, Pedneault G, Dorner AJ. Recombinant human IL-11 attenuates the inflammatory response through down-regulation of proinflammatory cytokine release and nitric oxide production. *J Immunol* 1996;157:3627-34.

42. Walmsley M, Butler DM, Marinova-Mutafchieva L, Feldmann M. An anti-inflammatory role for interleukin-11 in established murine collagen-induced arthritis. *Immunology* 1998;95:31-7.

43. Moreland L, Gugliotti R, King K, Chase W, Weisman M, Greco T, et al. Results of a phase-I/II randomized, masked, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in the treatment of subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001;3:247-52.

44. Lots M, Moats T, Villiger PM. Leukemia inhibitory factor is expressed in cartilage and synovium and can contribute to the pathogenesis of arthritis. *J Clin Invest* 1992;90:888-96.

45. Carroll GJ, Bell MC. Leukaemia inhibitory factor stimulates proteoglycan resorption in porcine articular cartilage. *Rheumatol Int* 1993;13:5-8.
46. Campbell IK, Waring P, Novak U, Hamilton JA. Production of leukemia inhibitory factor by human articular chondrocytes and cartilage in response to interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:790-4.
47. Straub RH, Müller-Ladner U, Lichtinger T, Schölmerich J, Menninger H, Lang B. Decrease of interleukin 6 during the first 12 months is a prognostic marker for clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Rheumatol* 1997;36:1298-303.

Abstract

Increased serum concentration of IL-6 family cytokines and their correlations with disease activity in rheumatoid arthritis

Soo-Jin Chung

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Soo-Kon Lee)

Interleukin-6 (IL-6) is a cytokine that regulates immune responses and inflammatory reactions, and overproduction of IL-6 has been shown to play a role in pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). IL-6 family cytokines includes IL-6, IL-11, and leukemia inhibitory factor (LIF). They shares a common cytokine receptor, gp 130, with each other. But their role in pathogenesis of RA is not clearly understood.

This study was performed to determine serum concentrations of IL-6 family cytokines in RA patients and healthy controls, and to investigate their correlations with the disease activity of RA.

Serum samples were obtained from 40 patients with RA and age- and

sex- matched 40 healthy controls. The serum concentrations of IL-6, IL-11, LIF were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Serum concentrations of IL-6, IL-11, and LIF were significantly elevated in patients with RA compared to healthy controls and, among them, IL-6 levels showed a significant correlation with CRP levels in patients with RA. Serum concentrations of IL-6 and LIF decreased significantly 2 months after medical treatment.

Significantly elevated serum IL-6 family cytokine levels observed in this study might suggest their possible role in pathogenesis of RA. Further investigation enrolling larger samples should be needed.

Key Words : Rheumatoid arthritis, IL-6 family cytokines