전신성 홍반성 루푸스 환자에서 질병의 활성도와 혈청 인터루킨-18과의 연관성

연세대학교 대학원
의 학 과
박 민 찬

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 질병의 활성도와 혈청 인터루킨-18과의 연관성

지도교수 이 수 곤

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원
의학과
박 민 찬

박민찬의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

전공의 생활과 실험을 병용하는 것이 막연하고 어렵기만 했던 제가 여러 선생님들의 가르침으로 석사 과정을 마치게 되었습니다. 본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 이수곤 교수님께 진심으로 감사 드리며, 지치지 않는 연구열로 저를 자극하시고 본 연구를 위해 각별한 조언을 아끼지 않으신 박용범 교수님께 깊이 감사 드립니다.

본 논문이 있기까지 진심어린 조언으로 도와주신 김동수 교수님, 이광훈 교수님께 감사 드리며 언제나 사랑으로 저를 지켜주시고 위로해주시는 부모님께 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문 요약

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 질병의 활성도와 혈청 인터루킨-18 농도와의 연관성

전신성 홍반성 루푸스 (SLE)의 원인과 병인적 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, T helper 림프구 사이토카인들의 복잡한 변화가 SLE 환자에서 관찰되는 다클론성 B 림프구의 활성화에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

인터루킨(IL)-18은 Th1 면역반응에 있어서 중요한 역할을 하는 염증 유발성 사이토카인으로 자가면역질환에서의 작용에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다.

본 연구에서는 정상인과 SLE 환자에서의 혈청 IL-18 농도를 비교하고 질병의 활성기와 안정기에 질병의 활성도에 대한 임상적, 객관적 지표들과 혈청 IL-18을 비교하여 IL-18이 SLE의 병인 및 활성화에의 연관 가능성과 임상적 질병 활성도 평가에 대한 객관적이며 유용한 지표로서 유용한지에 대해 알아보려 하였다.

SLE로 진단된 환자 35명과 정상 대조군에서 혈청 IL-18을 ELISA법을 통해 측정하여 비교하였고, 동일 환자의 질병 활성기와 치료 후 안정기의 혈청 IL-18 농도를 상호 비교하고 질병의 활성도를 평가하는 임상적, 검사실 지표들과 비교분석하였다. 질병의 활성도에 대한 임상적 지표로는 SLE Disease Activity Index (SLEDAI)를 사용하였고 검사실 지표로는 적혈구침강속도 (ESR), C3, C4, CH50, 순환면역복합체 (CIC) 농도, 항-dsDNA 항체가를 측정하였다.

1. 안정기의 SLE 환자군의 혈청 IL-18의 농도가 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다.
2. 활성기 환자군의 혈청 IL-18의 농도가 안정기 환자군에 비해 유의하게 높았다.
3. 환자군의 혈청 IL-18 농도는 SLEDAI와 유의한 상관관계를 보였고 검사실 지표 중 CH50, 항-dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 보였다. 반면에 혈청 IL-18 농도는 ESR, C3, C4와 CIC 농도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.
4. 환자군의 SLEDAI는 질병 활성도에 대한 검사실 지표 중, C3, CH50 및 항-dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 보였고 ESR, C4, CIC와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.
5. 동일 환자에서 질병의 활성화 시점과 치료 후 안정화 시점 사이의 SLEDAI의 변화 정도와 혈청 IL-18 농도의 변화 정도간에 유의한 상관관계를 보였다.
6. 환자군에서 치료전후의 혈청 IL-18 농도의 변화는 투여한 스테로이드의 용량과 유의한 상관관계를 보였고 또한 cyclophosphamide 투여군에서 의미있게 감소되었으며 스테로이드 충격요법, azathioprine, hydroxychorquine 투여 여부와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

이상의 결과로 SLE 환자에서 혈청 IL-18의 농도가 정상인에 비해 유의하게 높고 질병의 활성화기의 혈청 IL-18의 농도가 안정기에 비해 유의하게 높으며 혈청 IL-18의 농도는 질병의 임상적 활성도 지표인 SLEDAI 및 SLE의 활성도를 잘 반영하는 것으로 알려진 CH50, 항-dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 가지는 것으로 관찰되었다. 또한, 치료 후 SLEDAI의 변화와 혈

청 IL-18 농도의 변화가 유의한 상관관계를 보이는 것으로 보아 IL-18이 SLE의 병인과 질병 활성화에 관여할 가능성이 있음을 시사하며 SLE의 질병 활성도에 대한 지표로 유용하게 이용될 수 있을 것이라 생각된다. 또한 치료에 의해 혈청 IL-18의 농도가 감소하는 것으로 보아 혈청 IL-18의 농도가 SLE의 질병 경과를 잘 반영하는 것으로 생각되며 IL-18을 차단하는 것이 SLE의 발생과 활성화 억제에 도움이 될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

핵심되는 말: 전신성 홍반성 루푸스, 인터루킨-18, 질병 활성도

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 질병의 활성도와 혈청 인터루킨-18 농도와의 연관성

<지도교수 **이 수 곤**>

연세대학교 대학원 의학과

박 민 찬

I. 서 론

전신성 홍반성 루푸스(SLE)는 전신적인 자가면역 질환으로서 T 림프구와 다클론성 B 림프구의 과활성화, 비정상적인 자가항체의 발현과 보체-결합형 면역복합체의 형성으로 인해 조직 및 기관의 손상을 초래하는 질환이다.[1] 이 질환의 병인적 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 주로 병적인 자가항체와 면역복합체, 세포독성 T 림프구에 의해 조직손상이 유발된다고 알려져 있으며 이러한 비정상적인 면역반응의 원인으로 T helper 림프구에서 분비되는 사이토카인들이 SLE의 병인과 질병 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.[2]

T helper 림프구에서 분비되는 사이토카인은 Th1 사이토카인과 Th2 사이토카인으로 분류되며 Th1 사이토카인에는 인터루킨(IL)-1, 인터페론(IFN)-γ와 t 종양괴사인자(TNF)-α가 있고 이들은 주로 세포 매개 면역반응과 지연성 과민반응, 단핵구 활성화에 관여한다. Th2 사이토카인으로는 IL-4, 5, 6, 10, 13

등이 있으며 이들은 B 림프구에 의한 체액성 면역, 호산구의 활성화 및 면역글로불린 E의 분비에 관여하는 것으로 알려져 있다.[3] 이전의 연구들에 의하면, SLE 환자에서 혈청내 IL-6,[4] IL-8,[5] IL-10,[6] IL-12,[7] TNF-α[8]와 IFN-γ[9]가 의미있게 증가되어있는 것이 증명되었으며, 이러한 T helper 림프구 사이토카인들의 복잡한 변화가 SLE 환자에서 관찰되는 다클론성 B 림프구의 활성화에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

이전까지 IFN-γ 유도인자로 알려진 IL-18은 IL-1 군에 속하는 중요한 염증유발 사이토카인으로서 주로 간의 Kupffer 세포, 폐포의 대식세포, T 림프구, B 림프구, 수상세포(dendritic cell), 피부의 각질세포(keratinocyte), 장점막세포, 골모세포(osteoblast), 부신피질 세포 및 뇌의 신경교세포(astrocyte)와 신경교아세포(microgliocyte)등에서 비활성형인 Pro-IL-18로 분비되며 IL-1β 전환효소(caspase-1)에 의해 생체 활성형인 18 kDa 당단백질로 분해되어 면역반응에 관여하는 여러 세포들에서 발현되는 수용체를 인식하여 작용을 나타낸다.[10] IL-18은 IL-12와 상호 작용하여 활성화된 T 림프구와 natural killer 세포에서 IFN-γ의 생성을 유도하고 IL-2와 GM-CSF의 분비를 촉진하며 활성화된 T 림프구의 증식을 자극하고[11] natural killer 세포와 세포독성 림프구에서 Fas ligand의 발현을 촉진하여 세포독성을 나타내는[12] 등 Th1 면역반응에 있어서 중요한 역할을 하며, IL-18 자체가 T 림프구, natural killer 세포, 비만세포(mast cell)와 호염구에 작용하여 IL-4와 IL-13의 분비를 촉진하는 등 Th 2 면역반응을 유발할 수도 있어[13] 감염에 대한 숙주방어기전이나 자가면역반응, 알레르기반응에 있어서 중요한 사이토카인이라 할 수 있다.

IL-18은 류마티스 관절염,[14] 크론씨 병[15] 및 원발성 담도 경화증이나 자가면역성 간염[16] 등에서 증가되어 있다고 보고되고 있으며 IL-18의 자가면역질환에서의 작용에 대해서는 현재에도 많은 연구가 진행중이다.

SLE 환자에 있어서 Th 사이토카인들이 질병의 병인에 중요한 역할을 하

고 그 중 일부에 대해 질병의 병인 및 활성화에 관여하는 역할이 규명되어 있기는 하지만, 강력한 염증유발 사이토카인인 IL-18이 SLE의 병인과 질병의 활성화에 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

본 연구에서는 정상인과 SLE 환자의 혈청에서 IL-18의 농도를 비교하고 동일한 SLE 환자의 질병의 활성화 시기와 치료 후 안정화 시기에 혈청 IL-18 농도가 의미있는 차이를 보이는지 조사하며 SLE의 질병 활성도 평가에 중요한 객관적 지표들과 비교하여 SLE의 병인 및 활성화에서 IL-18의 연관 가능성과 임상적 질병 활성도 평가에 대한 객관적인 지표로서 유용한지에 대해 알아보려 하였다. 또한, 질병의 치료전후에 혈청 IL-18 농도의 변화와 각 치료와의 연관성을 조사하여 SLE의 한 가능한 치료로서 IL-18의 억제가 유용할지 그 가능성에 대해 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상군

1998년 12월부터 2001년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원한 환자 중 1997년 개정된 미국 류마티스 학회의 진단기준에 의하여 SLE로 진단된 35명의 환자들과 성, 연령이 대조되는 정상인 35명을 대상으로 하였다.

2. 방법

동일 환자에서 질병의 활성기와 스테로이드나 면역억제 치료 후 안정기에 혈청을 채취하여 IL-18의 농도를 측정하였으며 정상인의 IL-18 농도와 비교하였다. SLE의 질병 활성도 평가는 SLE Disease Activity Index (SLEDAI)에 의거하였고 질병의 활성도는 임상적으로 질병의 활성화가 의심되며 SLEDAI 10점 이상인 시기를 활성기, 치료 후 임상적으로 질병이 안정되었다고 판단되며 SLEDAI 10점 미만인 시기를 안정기라 정의하였으며, 검사실 지표로는 혈중 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 보체가(C3, C4, CH50), 혈중 순환면역복합체(circulating immune complex, CIC)와 항 dsDNA 항체의 항체가를 측정하였다. SLEDAI 평가와 검사실 지표들의 측정은 IL-18 측정을 위한 혈청 채취와 같은 시점에서 시행하였다.

가. 혈청 IL-18의 농도 측정

혈청 IL-18의 농도는 human IL-18 ELISA kit (R & D systems, Inc. Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 측정하였다. Assay diluent와 5:1로 희석한 혈청시료를 150 μ씩 96-well microplate에 넣은 후, IL-18에 대해 특이한 쥐 단클론성 항체(monoclonal mouse IgG)가 도포되어 있는 microtiter plate의 각 well에 100 μ씩 넣고 실온에서 60분간 보관한 후 세척액으로 4회 세척하였다. 이어서 peroxidase conjugated anti-human IL-18 단클론성 항체를 conjugate diluent에 1:101로 희석시킨 conjugate 용액 100 μ를 각 well에 넣고 실온에서 60분간 반응시킨 후 다시 4회 세척하였다. 그 다음 stabilized hydrogen peroxide(H_2O_2)와 stabilized tetramethylbenzidine을 동량 섞은 substrate 용액 100 μ를 각 well에 넣은 후 30분간 반응시키고 stop 용액(2N sulfuric acid, 2N H_2SO_4) 100 μ를 넣어 반응을 중단시킨 후 30분내에 Spectra Max 340 (Molecular Device Co, Sunnyvale, CA, USA)을 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 혈청내 IL-18의 농도는 흡광도를 표준농도곡선에 의거하여 계산하였고 표준농도곡선의 correlation coefficient (r)는 0.997이었다.

나. 혈액 및 혈청학적 검사

ESR은 modified Westergren 방법에 의해 측정하였고 혈청 보체 C3, C4와 CH50은 Equil Nephelometer-Analyzer (Behring Co, Behring, German)를 사용하였으며 CIC 농도는 modified Snigh 방법(solid phase C1q ELISA method)을 기초로 96-well EIA plate (Dynatech Inc, Chantilly, VA, USA), human C1q (Calbiochem Co, La Jolla, CA, USA) 및 conjugated anti-IgG (Sigma Co, St. Louis, MA, USA)등을 이용하여 측정하였다. 항-dsDNA 항체는 간접면역형

광법을 이용한 Fluoro nDNA test (MBL Co, Nagoya, Japan)을 이용하여 측정하였다.

다. 통계처리

모든 자료의 통계처리는 Window용 SPSS package (version 10.0)를 이용하였다. 자료값은 평균 ± 표준편차로 표기하였고, 질병 안정기의 환자군과 정상인의 혈청 IL-18 농도 비교, 활성기 환자군과 정상인간의 IL-18 농도 비교 및 질병의 활성화기와 안정기간의 IL-18 농도 비교는 Student's t-test를 사용하였고 SLE 환자의 각 질병 활성도와 IL-18 및 검사실 지표와의 상관관계는 Spearman's rank correlation test를 사용하였다. SLE에 대한 치료의 종류와 IL-18 농도의 변화와의 연관성은 2-sample t-test를 사용하였고 투여된 스테로이드의 용량과 혈청 IL-18 농도 변화의 상관관계는 중위수를 이용한 Kruskal-Wallis test를 사용하여 검정하였다. 각 검정의 유의도는 0.05 미만으로 하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자 35명중 여자는 33명, 남자는 2명이었고 평균연령은 29.7 ± 8.8 세였으며 연령 범위는 18~50세였다. 정상 대조군은 35명중 여자가 33명, 남자는 2명이었고 평균연령은 29.1 ± 9.4 세였으며 연령범위는 19~53세였다.

대상 환자의 질병 활성기와 안정기 사이의 평균 추적관찰기간은 49.6 ± 50.9 일(범위: 10~203일)이었으며 고용량 스테로이드 치료(프레드니솔론 40mg/일 이상)를 받은 환자는 25명(71.4%), 저용량 스테로이드 치료(프레드니솔론 30mg/일 이하)를 받은 환자는 9명이었고(25.7%), 그 중 스테로이드 충격요법을 받은 환자는 10명(28.6%)이었다. 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)를 투여받은 환자는 8명(22.9%), 아자시오프린(azathioprine)을 투여받은 환자는 3명(8.6%), 항말라리아제(hydroxychorquine)를 투여받은 사람은 8명(22.9%)였으며, 아무런 치료도 받지 않은 환자는 1명(2.9%)이었다.

2. 혈청 IL-18의 농도

가. 정상 대조군과 환자군간의 IL-18 농도

정상 대조군의 혈청 IL-18 농도는 113.98±13.22 pg/mL (범위: 101.40~162.50 pg/mL)이었고, 안정기 환자군의 혈청 IL-18 농도는 343.68±317.78 pg/mL (범위: 101.40~1543.30 pg/mL)이었으며 활성기 환자군의 혈청 IL-18 농도는

721.23±360.15 pg/mL (범위: 184.20~1408.20 pg/mL)로 SLE 환자군의 혈청 IL-18의 농도가 활성기와 안정기 모두에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다($p<0.05$)(그림 1.).

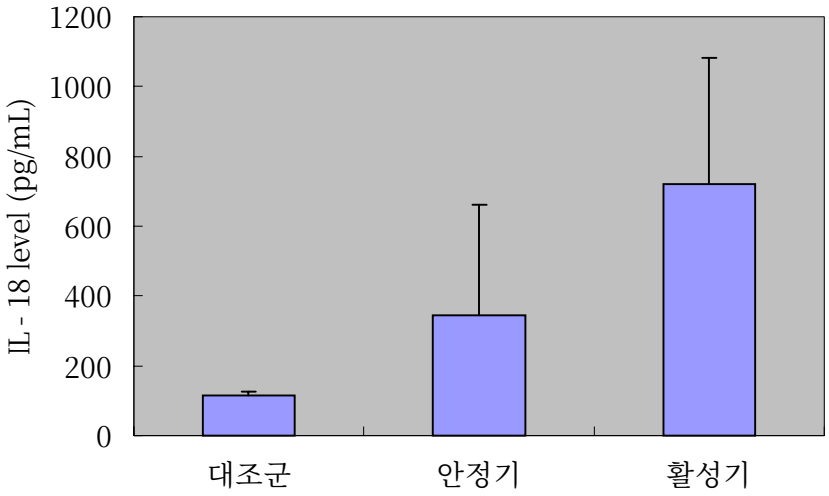

그림 1. 정상인과 안정기 환자군, 활성기 환자군의 혈청 IL-18의 농도. 그림의 값은 혈청 IL-18의 농도를 평균±표준오차로 표시하였다. 정상 대조군에 비해 안정기 환자군의 혈청 IL-18 농도가 높고 안정기 환자군에 비해 활성기 환자군의 혈청 IL-18 농도가 유의하게 높았다(정상인: 113.98±13.22 pg/mL vs. 안정기 환자군: 343.68±317.78 pg/mL, p<o.o5. 대조군 vs. 활성기 환자군: 721.23±360.15 pg/mL, $p<0.05$).

나. 안정기 환자군과 활성기 환자군간의 IL-18 농도

각 환자에서 치료 후 안정기 환자군의 혈청 IL-18 농도가 치료 전 활성기 환자군의 혈청 IL-18 농도에 비해 유의하게 감소되었다($p<0.05$)(그림 2.).

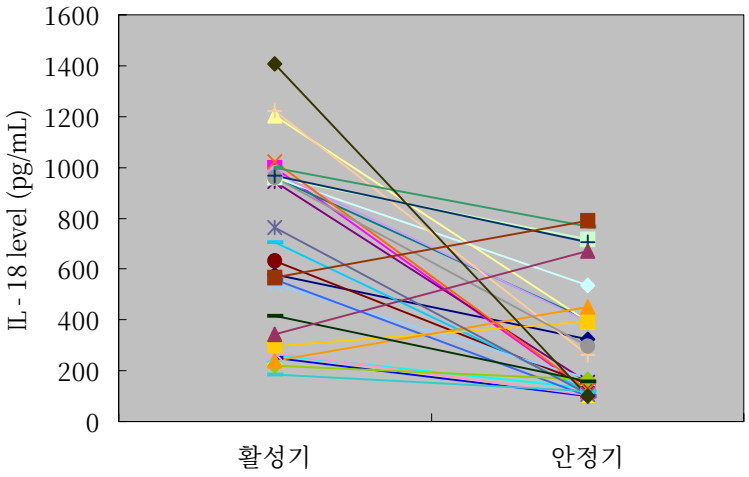

그림 2. 동일 환자에서 활성기와 안정기의 혈청 IL-18 농도 변화. 활성기의 혈청 IL-18 농도가 안정기에 비해 유의하게 높으며($p<0.05$), 치료로 인해 혈청 IL-18 농도가 감소되는 것이 관찰된다.

3. 혈청 IL-18 농도와 질병 활성도 지표들간의 연관성

환자군의 혈청 IL-18 농도는 SLEDAI와 유의한 상관관계를 보였고(r=0.49, p<0.01)(그림 3.), 검사실 지표 중 CH50(r=-0.43 , p<0.01), 항-dsDNA 항체가(r=0.45, p<0.05)와 유의한 상관관계를 보였다(그림 4, 5). 반면에 혈청 IL-18 농도는 ESR, C3, C4와 CIC 농도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 1).

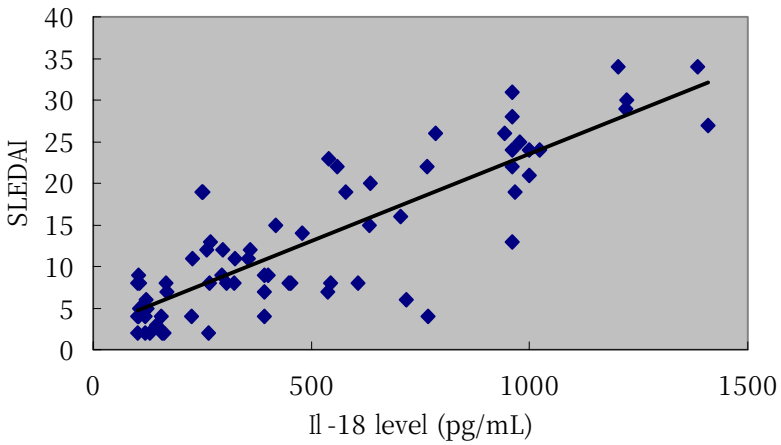

그림 3. SLE 환자군의 혈청 IL-18의 농도와 SLEDAI와의 연관성. 혈청 IL-18의 농도는 SLEDAI와 유의한 상관관계를 보였다(r=0.49, p<0.01; Spearman's rank correlation test).

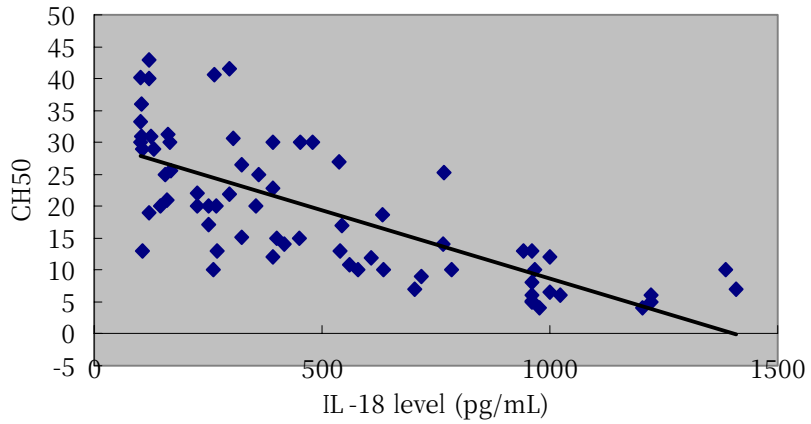

그림 4. SLE 환자군의 혈청 IL-18의 농도와 CH50간의 연관성. 혈청 IL-18의 농도는 CH50과 유의한 상관관계를 보였다(r=-0.43, p<0.01; Spearman's rank correlation test).

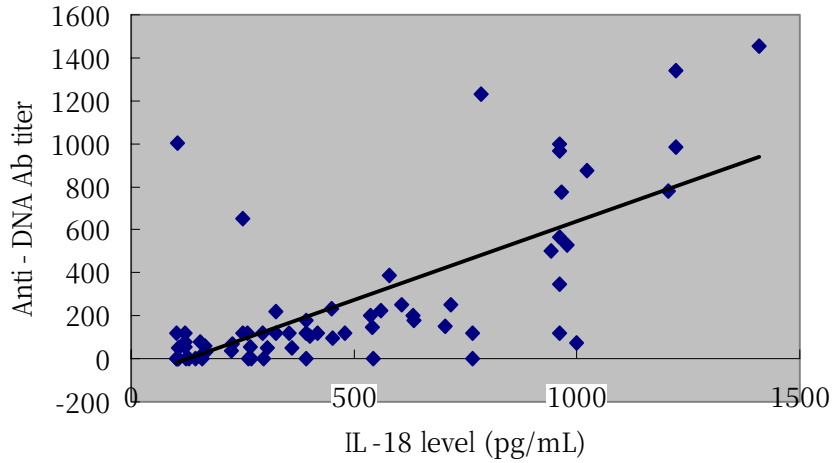

그림 5. SLE 환자군의 혈청 IL-18 농도와 항 dsDNA 항체가간의 연관성. 혈청 IL-18 농도는 항-dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 보였다(r=0.43, p< 0.05; Spearman's rank correlation test).

4. SLEDAI와 질병 활성도 지표들간의 연관성

환자군의 SLEDAI는 질병 활성도에 대한 검사실 지표들 중, C3 (r=-0.47, p<0.01), CH50 (r=-0.44, p<0.01), 항-dsDNA 항체가(r=0.45, p<0.01)와 유의한 상관관계를 보였고 ESR, C4, CIC와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 1).

표 1. IL-18, SLEDAI와 검사실 지표들간의 연관성

	IL-18		SLEDAI	
	r	p*	r	p*
IL-18	-	-	0.49	<0.01
ESR	0.21	NS	0.14	NS
C3	- 0.03	NS	- 0.47	<0.01
C4	- 0.13	NS	- 0.33	NS
CH50	- 0.43	<0.01	- 0.44	<0.01
CIC	- 0.08	NS	0.01	NS
항-dsDNA 항체가	0.40	<0.05	0.45	<0.01

* Spearman's rank correlation test에 의해 검정함.; NS: not significant

5. 치료전후의 SLEDAI 변화와 혈청 IL-18 농도 변화간의 연관성

동일 환자에서 질병의 활성화 시점과 치료 후 안정기 사이의 SLEDAI의 변화 정도와 혈청 IL-18 농도의 변화 정도간에 유의한 상관관계를 보였다 ($r=0.45$, $p<0.05$)(그림 5).

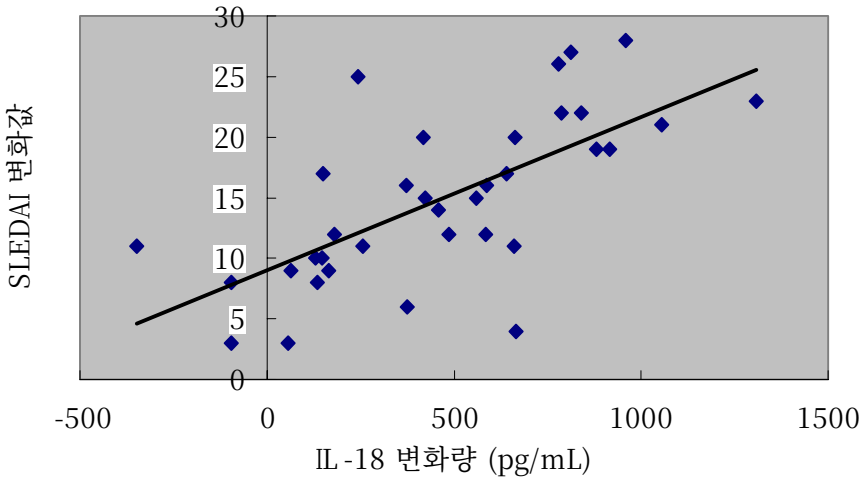

그림 6. 치료전후의 SLEDAI 변화와 혈청 IL-18 농도 변화간의 연관성. 동일 환자에서 치료전과 후에 측정한 혈청 IL-18 농도의 변화값은 동일 시점에서 측정한 SLEDAI의 변화값과 유의한 상관관계를 보였다($r=0.45$, $p<0.05$; Spearman's rank correlation test).

6. 치료전후의 혈청 IL-18 농도 변화와 스테로이드 용량과의 연관성

스테로이드 치료를 받은 환자에서 투여한 스테로이드의 용량과 치료전후의 혈청 IL-18 농도의 변화값간에 유의한 상관관계를 보였다($p<0.01$)(표 2).

표 2. 치료전후의 IL-18 농도 변화와 스테로이드 용량간의 연관성

투여한 스테로이드 용량 (mg/day)	치료전후 IL-18 농도 변화의 중위수 (pg/mL)*
60	583.6
40	329.4
30	55.5
20	96.7
0	95.0

* 중위수를 이용한 Kruskal-Wallis test로 검정함. P = 0.0084

7. 치료전후의 혈청 IL-18 농도의 변화와 치료의 종류간의 연관성

스테로이드 충격요법, cyclophosphamide, azathioprine, hydroxychlorquine으로 치료받은 각 환자에서 치료전후의 IL-18 농도의 변화는 cyclophosphamide 투여군에서 유의한 상관관계를 보였고($p<0.05$), 스테로이드 충격요법, azathioprine, hydroxychorquine 투여군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 3).

표 3. 치료의 종류와 치료전후의 IL-18 농도 변화와의 연관성

치료의 종류	치료전후 IL-18 농도 변화
	p*
스테로이드 충격요법	NS
cyclophosphamide	<0.05
azathioprine	NS
hydroxychlorquine	NS

* 2-sample t-test로 검정함.; NS: not significant.

IV. 고 찰

본 연구에서는 SLE로 진단된 환자에서 혈청 IL-18의 농도를 측정하여 정상인과 비교하였으며 정상 대조군에 비해 SLE 환자에서 혈청 IL-18의 농도가 의미있게 증가되어있었고 이러한 결과는 이전의 연구와 부합되며[17] IL-18이 SLE의 병인에 중요한 역할을 할 가능성이 있음을 시사한다고 생각되어진다.

SLE의 병인에 대해서는 아직 정확한 기전이 밝혀져 있지 않으나 다양한 사이토카인들의 작용에 의해 의해 다클론성의 B 림프구가 과활성화되고 자가항체에 특이한 자가항체와 보체-결합형 면역복합체가 형성되어 조직 손상을 유발한다고 알려져 있다.[2] 이전의 보고들에 의하면, 활성기의 SLE 환자들에서 Th2 사이토카인인 IL-6,[4] IL-8,[5] IL-10,[6] IL-12[7]등은 증가되어 있는 반면, Th1 사이토카인인 IL-12,[18] IFN-γ,[11] TNF-α[9] 등은 감소되었다고 보고하였다. 그러나 다른 연구들에 의하면, SLE 환자에서 IL-12,[7] TNF-α[8]와 IFN-γ[9]가 오히려 증가되어 있다고 보고하였다. 실험적으로 SLE를 유발한 동물모델에서 질병의 초기에는 Th1 사이토카인의 증가가 나타나고 이후에 질병이 진행됨에 따라 Th2 사이토카인의 분비가 증가되며 IL-1, TNF-α 등의 일부 사이토카인들은 질병의 경과 중에 지속적으로 증가되어 있다고 하였다.[20] 이처럼 SLE에서는 Th1 과 Th2 사이토카인의 분비가 복잡하게 일어나며 이러한 사이토카인간의 변화와 상호작용에 의해 염증과 조직손상이 유발되고 진행하는 것으로 생각된다. IL-18은 Th1 면역반응과 Th2 면역반응 모두에서 중요한 작용을 하는 것으로 밝혀져 있으며, 이전의 보고에 의하면, 자가면역질환을 가지는 MRL/lpr 쥐에서 IL-18의 농도가 높게 측정되며 외부에서 IL-18을 투여할 경우, SLE와 유사한 염증소견을 보인다고 보고하였다.[21] 그

러므로, IL-18이 SLE의 병인에서 중요한 작용을 할 것으로 예상되는 바, 첫째, IL-12와 상호 상승작용을 하여 Th 1 림프구의 증식을 자극해서 Th1 사이토카인의 분비를 촉진하며 natural killer 세포와 세포독성 T 림프구에서 Fas ligand 발현을 증가시켜 조직손상을 유발하고, 둘째, IL-18 자체가 Th 2 림프구와 natural killer 세포를 자극하여 Th 2 사이토카인의 분비를 유도하여 SLE에서 관찰되는 염증반응을 일으키는 것으로 생각되어지며 이러한 기전에 의해 다른 여러 사이토카인들과 함께 SLE의 발생과 진행에 IL-18이 관여할 것으로 생각된다.

이전의 연구들에 의하면, SLE 환자에서, 특히 질병의 활성기에 혈청 IL-12 농도가 높게 측정되어진 것으로 보아[7, 17] IL-12와의 상호 작용에 의해 Th1 면역반응을 자극하여 SLE의 병인에 기여할 가능성이 높을 것으로 생각되어지나 이 두가지 중 주로 어떠한 기전에 의해 IL-18이 SLE의 병인에 기여하는지에 대해서는 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

또한, 본 연구에서는 질병 활성화기의 혈청 IL-18의 농도가 치료 후 안정기의 혈청 IL-18의 농도보다 유의하게 높음을 관찰할 수 있었고 혈청 IL-18의 농도는 SLEDAI 및 SLE의 질병 활성도를 잘 반영하는 것으로 알려진 CH50, 항 dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 나타내었었다. 혈청 IL-18 측정과 동일 시점에서 평가한 SLEDAI도 검사실 지표 중 C3, CH50 및 항 dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 나타내었고 특히, 치료전후의 SLEDAI 변화 값과 혈청 IL-18 변화 값간에 유의한 상관관계를 보인 것으로 관찰되었다. 이러한 결과는 IL-18이 SLE의 병인뿐만 아니라 질병의 진행과 활성화에도 기여할 가능성이 있음을 시사하며 IL-18이 SLE 환자에서 질병의 활성화에 대한 객관적 지표로서 유용하게 쓰일 수 있을 것이라 생각된다.

또한 치료전후의 IL-18 농도의 변화는 투여한 스테로이드의 용량과 유의한 상관관계를 보여 고용량의 스테로이드를 투여한 경우가 저용량의 스테

로이드를 투여한 경우보다 치료전후의 IL-18 농도변화가 유의하게 큰 것으로 관찰되었고 azathioprine, hydroxychlorquine을 투여한 경우에는 IL-18의 농도가 유의하게 감소되지는 않았으나 cyclophosphamide 투여군에서는 치료전후의 IL-18 농도가 유의하게 감소된 것으로 관찰되었다. 이는 전체 환자 35명 중, 고용량 스테로이드를 투여한 경우가 25명(71.4%), 저용량 스테로이드를 투여한 경우가 9명(25.7%)으로 두 군의 환자수간에 차이가 있으며 스테로이드 충격요법을 받은 군은 10명(28.6%), cyclophosphamide 투여군은 8명(22.9%), azathioprine 투여군은 3명(8.6%), 그리고 hydroxychorquine 투여군은 8명(22.9%)으로 각군의 환자수가 많지 않고 같은 환자에서 두가지 이상의 약제를 병용 투여한 경우도 있어 각각의 치료가 혈청 IL-18 농도와 SLE의 질병 활성도에 미치는 정도를 정확하게 확인하기는 힘드나 치료로 인해 IL-18의 농도와 SLEDAI가 감소되고, 고용량의 스테로이드를 투여한 경우와 강력한 면역억제제인 cyclophosphamide 투여군에서 의미있게 IL-18 농도가 감소된 것으로 보아 IL-18 농도가 SLE의 질병 경과에 따라 같이 변화되는 것을 시사한다. 그러므로 SLE 환자에서 IL-18 차단이 향후 SLE의 한 가능한 치료로서 유용할 것이라 생각되며 이에 대한 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

SLE의 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나 다양한 사이토카인들의 복잡한 작용이 질병의 병인에 기여하는 것으로 알려져 있다. 그 중, 강력한 염증유발 사이토카인인 IL-18이 SLE에 미치는 영향에 대해서는 거의 연구된 바가 없어 그 작용이 SLE의 병인과 활성화에 미치는 영향을 알아보고자 SLE 환자와 정상인의 혈청 IL-18 농도를 비교하고 SLE 환자에서 질병의 활성기와 안정기간의 농도를 비교분석 하였으며 질병의 활성도 지표들과의 연관성을 조사하였다.

그 결과 정상인에 비해 SLE 환자에서 혈청 IL-18의 농도가 유의하게 높았고 질병 활성화기의 혈청 IL-18의 농도가 안정기에 비해 유의하게 증가되어 있었으며 질병의 활성화 지표들 중, CH50, 항-dsDNA 항체가와 유의한 상관관계를 보였다.

그러므로, IL-18이 SLE의 병인 및 활성화에 관여할 가능성이 있을 것이라 생각되며 SLE의 질병 활성도에 대한 객관적 지표로 유용하게 이용될 수 있을 것이라 생각된다.

또한 치료전후의 IL-18 농도의 변화는 투여한 스테로이드의 용량과 유의한 상관관계를 보였고 cyclophosphamide 투여군에서 유의하게 감소되는 것으로 보아 SLE의 질병 경과와 연관되는 것으로 생각되어지고 IL-18의 차단이 SLE의 가능한 새로운 치료로서 유용할 것이라고 생각된다.

참고문헌

1. Amital H, Shoenfeld Y. Autoimmunity and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus erythematosus. New York: Academic Press; 1999. p.1-11.

2. Horwitz DA, Stohl W, Gray JD. T lymphocytes, natural killer cells, cytokines, and immune regulation. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus. Baltimore: Williams and Wilkins Press; 1997. p.155-94.

3. Mossmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996;17:138-46.

4. Spronk PE, Terberg EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus: an indicator of disease activity? Clin Exp Immunol 1992;90:106-10.

5. 이원기, 송창호, 박용범, 이충원, 서창희, 이수곤. 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 임상적 질병 활성도와 혈청 인터루킨 8과의 연관성. 대한내과학회지 1998;54:770-7.

6. Park YB, Lee SK, Kim DS, Lee J, Lee CH, Song CH. Elevated IL-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1998;16:283-8.

7. Tokano Y, Morimoto S, Kaneko H. Levels of IL-12 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus-relation to Th1- and Th2-derived cytokines. Clin Exp Immunol 1999;116:169-73.

8. Davas FM, Tsirogianni A, Kappou I. Serum IL-16, TNF-α, p55 srTNF-α, p75 srTNF-α, srIL-12 α levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 1999;18:17-22.

9. Al-Janadi M, Al-Balla S, Al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic disease. J Clin Immunol 1993;13:58-67.

10. Dinarello CA. IL-18: a Th1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. J Allergy Clin Immunol 1999; 13: 11-24.

11. Horwitz DA, Gray JD, Behrendsen SC. Decreased production of IL-12 and other Th1 type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:838-44.

12. Dao T, Ohashi K, Kayano T. Interferon-γ inducing factor, a novel cytokine, enhances Fas-ligand-mediated cytotoxicity of murine T helper cells. Cell Immunol 1997; 173: 230-35.

13. Biet F, Locht C, Kremer L. Immunoregulatory functions of IL-18 and its role in defense against bacterial pathogens. J Mol Med 2002;80:147-62

14. Gracie JA, Forsey RJ, Chan WL, Gilmer A. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1999;104:1393-401.

15. Monteleone G, Trapasso F, Parrello T. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. J Immunol 1999;163:143-7.

16. Yamano T, Higashi T, Nouso K, Nakatsukasa H. Serum IFN- γ inducing factor/IL-18 levels in primary biliary cirrhosis. Clin Exp Immunol 2000;122:227-31.

17. Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CWK. Elevation of proinflammatory cytokine and Th2 cytokine concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:589-93.

18. Liu TF, Jones DM. Impaired production of Il-12 in systemic lupus erythematosus. Cytokines 1994;10:148-53.

19. Horwitz DA, Jacob C. The cytokine network in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and possible therapeutic implications. Syringer Semin Immunopathol 1994;16:181-200.

20. Segal R, Bermas BL, Dayan M, Kalush F, Shearer GM, Mozes E. Kinetics of cytokine production in experimental systemic lupus erythematosus: involvement of T helper cell 1/T helper cell 2-type cytokines in disease. J Immunol 1997;158:3009-16.

21. Esfandiari E, McInnes IB, Lindop G, Huang FP. A proinflammatory role of IL-18 in the development of spontaneous autoimmune disease. J Immunol 2001;167:5338-47.

Abstract

Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus

Min Chan Park

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Soo Kon Lee)

Systemic lupus erythematosus(SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by the activation of T and polyclonal B lymphocyte, production of pathogenic autoantibodies, and formation of immune complexes causing tissue damage. The exact cause of SLE is still unknown, but many cytokines, derived from T helper lymphocyte, may play an important role in the pathogenesis of the disease.

IL-18, originally identified as IFN-γ inducing factor, is a novel proinflammatory cytokine of which primary function includes induction of IFN-γ production in activated T cells and natural killer cells. It also up-regulates Th1 cytokines such as IL-2, GM-CSF, and IFN-γ, stimulates the proliferation of activated T cells, and enhances Fas ligand expression in natural killer cells and cytotoxic T cells. However, the role of IL-18 in autoimmune disease has not been yet studied.

This study was designed to determine the serum IL-18 in SLE patients and to assess

their relationship with disease activity.

Seventy-paired sera from 35 SLE patients and 35 healthy control sera were obtained to measure IL-18 levels. Serum IL-18 levels were determined by ELISA method. Disease activity of each SLE patient was assessed by SLE disease activity index(SLEDAI). And several laboratory parameters, which are known to correlate with disease activity well, such as ESR, C3, C4, CH50, circulating immune complex, were measured at the same point with serum IL-18 measurement.

1. The mean serum IL-18 levels of inactive SLE patients was higher than that of normal controls significantly.
2. The mean serum IL-18 levels of active SLE patients was higher than that of inactive SLE patients significantly.
3. There was significant correlation between serum IL-18 levels and SLEDAI, and between serum IL-18 levels and laboratory activity indices (CH50, anti-dsDNA antibody titer).
4. There was significant correlation between changes of serum IL-18 levels and changes of SLEDAI from initial presentation to after treatment.
5. There was significant correlation between changes in serum IL-18 level and dose of steroid from initial presentation to after treatment, and the decrease of serum IL-18 level was significantly higher in cyclophosphamide group.

We found that serum IL-18 levels were elevated in SLE patients than healthy controls, especially when the disease is active, and well correlated with SLEDAI and some laboratory activity indices. We also found that changes of serum IL-18 levels by treatment correlated with changes of SLEDAI. These findings imply that IL-18 may

play a role in pathogenesis and disease activation of SLE and serum IL-18 level could be used as a marker of disease activity in SLE patients. In addition, changes of serum IL-18 level from initial presentation to after treatment correlated with dose of steroid significantly and the decrease of serum IL-18 level was significantly higher in cyclophosphamide group than other treatment group. These findings imply that the blockade of IL-18 can be used as a possible treatment modality in SLE patient.

Key Words: systemic lupus erythematosus, interleukin-18, disease activity