

## 베체트병 환자에서 혈청 가용성 E-Selectin 및 가용성 ICAM-1

이 한승·문태기·이광훈·방동식

연세대학교 의과대학 피부과학교실

### Soluble E-Selectin and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Sera of Patients with Behcet's Disease

Han Seung Lee, Tae Kee Moon, Kwang Hoon Lee, and Dongsik Bang

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

E-selectin and Intercellular Adhesion molecule-1(ICAM-1) are important glycoproteins in inflammation. These molecules usually express on activated vascular endothelium. Recently, several research models have indicated that soluble forms of E-selectin and ICAM-1 present and they may be increased above normal level in some disease conditions. Especially soluble E-selectin has been reported as an index of vasculitis, because it is produced only in stimulated endothelial cells. We investigated that the serum level of E-selectin and ICAM-1 in patients with Behcet's disease which is characterized by vasculitis in histopathologic finding. Serum level of E-selectin and ICAM-1 was not significantly different between patients with Behcet's disease and healthy control subjects. Besides, serum level of E-selectin and ICAM-1 was not significantly different between patient in active phase and convalescent phase. These results suggest serum level of soluble E-selectin and soluble ICAM-1 was not sufficient for index of active vasculitis.

**Key words :** Behcet's disease, soluble E-selectin, soluble Intercellular Adhesion Molecule-1

### 서 론

베체트병은 확실한 병인론이 아직 밝혀지지는 않았지만 피부를 포함한 여러 장기의 병리조직학적검사상 혈관 염의 소견을 보인다. 세포유착분자는 세포간 및 세포와 세포외 기질간의 상호작용을 증가하는 세포표면 수용체로서 염증반응, 상처치유, 응고, 종양전이, 세포성장 및 분화에 중요하다<sup>1,2</sup>. 그중 E-selectin과 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)은 염증반응시 혈관 내피세포표면에 발현이 유도되거나 증가되어 백혈구가 염증부위로 침윤되는 과정을 매개하는 것으로 알려져 있으며 근자에 이르러

이들의 유리형태인 가용성 E-selectin과 가용성 ICAM-1의 측정이 가능하게 되어 혈관염을 보이는 여러 질환에서 이에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 가용성 E-selectin은 자극받은 혈관내피세포에서만 생성되기 때문에 염증성 질환에서 혈관염의 정도를 측정하는데 유용한 것으로 보고되고 있다<sup>3</sup>. 또한 가용성 E-selectin, ICAM-1 등이 홍반성 낭창, 류마チ스성 관절염, 가와사키병 등 혈관염을 병인으로 하는 질환에서 병의 활동정도를 나타낼수 있는 지표로 사용될 수 있는지에 관한 연구보고들이 있었다<sup>4,8</sup>.

저자들은 혈관염을 특징으로하는 베체트병 환자에서 혈청 내 가용성 E-selectin과 ICAM-1을 측정하여 병변의 활동성

을 판별할수 있는 지표로서 유용한지를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구대상

환자군은 1993년 12월부터 1995년 5월까지 세브란스병원 피부과에 내원한 완전형 베체트병 환자중, 혈액채취 당시 진단기준 네가지 주증상 중 두가지 이상의 증상이 있으며, 2주간 치료약제를 투여받지 않은 활동기 베체트병 환자 41명과, 콜히친등의 치료약제 투여후 모든 증상이 소실된 비활동기 베체트병 환자 9명을 대상으로 하였고, 성비 및 연령이 유사하며 베체트병 증상뿐만 아니라 이학적 검사와 과거력상 특이소견이 없는 정상인 27명을 대조군으로 선정하였다.

### 2. 측정방법

환자 및 정상 대조군의 혈청을 섭씨 영하 70도에 보관하였고, 실험직전 실온에서 녹인 혈청을 Bender Med Systems (Vienna, Austria)회사의 ELISA kit를 이용하여 혈청내 가용성 E-selectin과 가용성 ICAM-1을 측정하였다. 이 검사는 IgG<sub>2a</sub> mouse anti-human E-selectin 단클론 항체, IgG<sub>2a</sub> mouse anti-human ICAM-1 단클론 항체와 rabbit anti-human E-selectin 단클론 항체, rabbit anti-human ICAM-1 단클론 항체를 이용한 sandwich ELISA 방법이었고 이 방법으로 검사를 시행한 후, 가검물의 광투과도와 표준곡선을 이용하여 각각의 혈청내의 가용성 E-selectin과 ICAM-1의 농도를 산정하였다.

### 3. 통계학적 분석

베체트병 유무와 베체트병 활동성이 혈청내 가용성 E-selectin과 ICAM-1의 농도와 관련성이 있는지를 알아보기 위해 분산분석을 시행하였으며 결과 판정을 위한 유의 수준의 크기를 0.05으로 정하였다.

## 결 과

대상환자중 활동기 환자는 41명이었고 평균 연령은 36.1세였으며, 비활동기 환자는 9명이었고 평균 연령은 37.7세였다. 성비 및 연령이 비슷한 정상대조군으로 27명을 선별하였다(Table 1). 활동기 베체트병 환자에서 측정한 혈청 가용성 E-selectin의 평균농도는  $4.75 \pm 2.18$  ng/ml였으며, 비활동기 베체트병 환자에서는  $2.99 \pm 0.38$  ng/ml, 정상 대조군에서는  $4.07 \pm 0.70$  ng/ml였다. 가용성 E-selectin의 혈

Table 1. sE-selectin and sICAM-1 level in sera of patients with Behcet's disease and normal control

	<i>Normal</i>	<i>Behcet's disease</i>	
	<i>control</i>	<i>convalescent</i>	<i>active</i>
Sex (M/F)	18/11	5/4	23/18
Age (mean)	22-55(36.5)	21-51 (37.7)	19-58(36.1)
sE-selectin	$4.07 \pm 0.70^*$	$2.99 \pm 0.38^*$	$4.75 \pm 2.18^*$
sICAM-1	$27.79 \pm 5.22^*$	$28.63 \pm 6.21^*$	$28.67 \pm 7.07^*$

\* : ng/ml

청 농도는 정상대조군 및 비활동기 베체트병 환자군에 비해 활동기 베체트병 환자군에서 높게 나타났으나, 세군간에 통계학적인 유의성은 없었다(Fig. 1). 활동기 베체트병 환자에서 측정한 혈청 가용성 ICAM-1의 평균농도는  $28.67 \pm 7.07$  ng/ml였으며, 비활동기 베체트병 환자에서는  $28.63 \pm 6.21$  ng/ml, 정상 대조군에서는  $27.79 \pm 5.22$  ng/ml였다. 이러한 결과로 가용성 ICAM-1의 혈청 농도도 역시 세군간에 통계학적으로 유의성이 없었다(Fig. 2).

## 고 칠

혈관내피세포는 면역기전의 활성화가 이루어진 조직과 혈액사이에 위치하여 혈액내 여러가지 물질과 면역세포들이 주변조직으로 이동하는데 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려지고있으며, 혈관염의 소견을 보이는 질환의 병인에 중요한 작용을 하는것으로 시사되고있다. 특히 혈

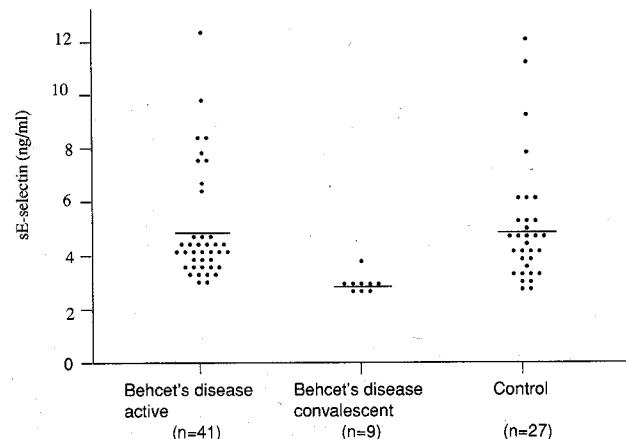


Fig. 1. Soluble E-selectin level sera of patients with active and convalescent phase of Behcet's disease and healthy control

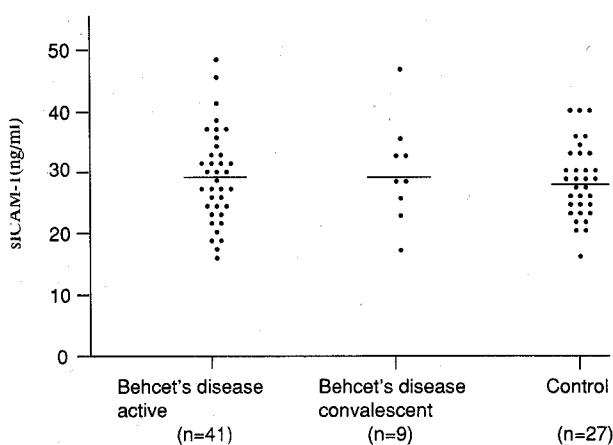


Fig. 2. Soluble ICAM-1 level in sera of patients with active and convalescent phase of Behcet's disease and healthy control

중의 백혈구가 조직내로 이동하기 위해서는 먼저 혈관내피세포와의 유착이 선행되어야 하므로 이들간의 세포 유착 분자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. ICAM-1은 섬유아세포, 각질형성세포 및 혈관내피세포 표면에 발현되는 분자량 90-114 kDa의 유발성 당단백으로 immunoglobulin gene superfamily에 속한다. 이 분자는 백혈구-표적세포, 백혈구-혈관내피세포 상호작용이 관여하는 염증질환의 면역조절에 필수적이며 여러 cytokine에 의해 발현이 조절된다. E-selectin은 제대정맥 혈관내피세포에서 처음 특성이 규명된 유발성 세포유착분자로서 selectins family에 속하며, 호중구에 대한 배위자로 알려져 있다. 주로 염증반응의 초기에 관여하지만, 최근의 보고에 의하면 기억T림프구의 유착에도 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>.

정상인 피부에서 피부염을 유발시키는 인자에 따라 발현되는 세포유착분자가 다르다. Norris 등은 purified protein derivative로 자극하였을 때는 혈관내피세포에서 E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ICAM-1이 발현되나, 자외선B로 자극한 피부에서는 E-selectin만이 발현됨을 보고하였다<sup>6</sup>. 또한 베체트병 환자의 pathergy reaction 검사 부위의 피부 생검조직에서 시행한 혈관 내피세포 표면의 관찰에서는 ICAM-1은 강양성이었으나 E-selectin은 약양성, VCAM-1은 음성소견을 보인 보고도 있었다<sup>7</sup>. 이러한 다양한 세포유착분자 발현에 관한 가설로서 대식세포등 초기 면역반응에 관여하는 세포에서 서로 다른 cytokine이 분비되어, 각 피부염마다 서로 다른

염증세포의 침윤이 이루어 진다는 설명이 제기되었으나 아직 객관적인 근거는 없고, 이에 대한 보완된 연구가 필요하다<sup>4, 6, 9, 10</sup>. 류마チ스성 관절염 환자에서는 가용성 E-selectin이 병의 진행과 유의한 관련성이 있다고 보고되었으며, 죽상경화증 환자의 경우는 혈청 가용성 ICAM-1은 증가되어 있었으나, 가용성 E-selectin과 VCAM-1은 정상대조군과 유의한 차이가 없었고<sup>11</sup>, 흥반성 낭창 환자에서는 가용성 VCAM-1은 병의 진행과 관련이 있었으나, 가용성 E-selectin과 ICAM-1은 정상대조군과 유의한 차이가 없었다<sup>4</sup>. 본 연구에서는 혈청내 가용성 E-selectin과 가용성 ICAM-1의 농도가 혈관염의 소견을 가지고 있는 베체트 병의 유무 및 활동 정도와 통계학적으로 의의있는 관련성이 관찰되지 않았다. 따라서 본연구의 결과만으로는 베체트병에서 혈청 가용성 세포유착분자의 농도측정을 혈관염의 활성도 지표로 사용하기에는 부적절하다고 생각된다.

세포유착분자의 가용성형의 농도증가는 혈관내피세포의 활성화로 추측되고 있으나 아직 이러한 분자들이 어떤 기전에 의해 순환 혈액속으로 유리되는지 확실치 않으며, 유리된 혈청내 반감기등이 거의 알려져 있지 않다. 혈관염 소견을 갖는 가와사키병과 Henoch-Schoenlein 자반병에서는, 초기 급성기에는 혈청 가용성 E-selectin 농도가 증가하였으나, 아급성기에는 현저한 감소추세가 관찰된 보고가 있었으며, 혈관 내피세포 표면의 E-selectin은 여러종류의 cytokine으로 자극한 후 4~6시간에 혈청내 농도가 최고에 달하며 24시간 이후는 소멸되는 것으로 알려져 있어<sup>12</sup>, 앞으로 염증성 질환에서 가용성 세포유착분자의 역학에 대해서는 유병기간에 따른 혈청체집시기등을 포함한 보완적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Gearing AJH, Newman W. *Circulating adhesion molecules in disease*. Immunol Today 1993;14: 506-12
2. Benton LD, Khan K, Greco GS. *Integrin, adhesion molecules and surgical research*. Surg Gynecol Obstet 1993;177: 311-25
3. Bevilacqua MP, Stevengelin S, Gimbrone MA Jr., Seed B. *Endothelial leukocyte adhesion molecule 1*. Science 243: 1160-4
4. Spronk PE, Bootsma H, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CGM. *Level of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbation in patient with SLE*. Clin Exp Immunol 1994;97: 439-44
5. Lee KH, Chung KY, Koh YJ. *Memory T lymphocytes adherence to interferon gamma-activated human dermal microvascular endothelial cells via E-selectin*. J Dermatol Sci 1995;10: 166-75

6. Norris P, Poston RN, Thomas DS, et al. *The expression of ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1 in experimental cutaneous inflammation.* J Invest Dermatol 1991;96:763-70.
7. Gul A, Esin S, Dilsen N, et al. *Immunology of skin pathergy reaction in Behcet's disease.* Br J Dermatol 1995;132:901-7
8. Koch AK, Turkiewicz W, Harlow LA, Pope RM. *Soluble E-selectin in arthritis.* Clin Immunol Immunopathol 1993;69:29-35
9. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. *Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum like eruption in Behcet's disease.* Br J Dermatol 1985;113:303-12
10. Poulter LW, Lehner T. *Immunohistology of oral lesion from patient with recurrent oral ulcer and Behcet's syndrome.* Clin Exp Immunol 1989;78:189-95
11. Blann AD, McCollum CN. *Circulating endothelial cell leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis.* Thrombo Haemost 1994;72:151-4
12. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DI, et al. *Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells.* J Immunol 1986;136:1680-7