

항결핵제유발 간 손상에서 인터루킨-10과 전환성장인자-베타1 유전다형태

정소담,¹ 김상훈,² 손장원,¹ 윤호주,¹ 신동호,¹ 지영구,³ 김상헌¹¹한양대학교 의과대학 내과학교실, ²을지대학교 의과대학 내과학교실, ³단국대학교 의과대학 내과학교실

Genetic polymorphisms of interleukin-10 and transforming growth factor- β 1 and antituberculosis drugs-induced liver injury

Sodam Jung,¹ Sang-Hoon Kim,² Jang Won Sohn,¹ Ho Joo Yoon,¹ Dong Ho Shin,¹ Young-Koo Jee,³ Sang-Heon Kim¹¹Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Seoul;³Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: Drug-induced liver injury is one of the serious adverse reactions resulting in severe morbidity and discontinuation of medications. Previously, *IL-10* gene polymorphism has been reported to be associated with diclofenac-induced hepatitis. In this study, we aimed to investigate the associations between genetic polymorphisms of immune-regulating cytokines (*IL-10* and *TGF- β 1*) with antituberculosis drugs (ATD)-induced liver injury.

Methods: We enrolled 80 patients with ATD-induced liver injury and 238 ATD-tolerant controls. Two single nucleotide polymorphisms (SNP) of *IL-10* (-1082A>G, rs1800896; -819T>C, rs1800871) and one promoter SNP of *TGF- β 1* gene (-509C>T, rs1800469) were genotyped in both groups. Genotype frequencies of these SNPs were compared between case and control groups.

Results: In 2 promoter SNPs of *IL-10* gene, there was no significant difference of genotype frequencies between patients with ATD-induced liver injury and controls. In addition, the genotype frequency of *TGF- β 1* -509C>T SNP in ATD-induced liver injury patients were not different from those of controls.

Conclusion: In conclusion, there was no significant association between *IL-10* and *TGF- β 1* gene polymorphisms and ATD-induced liver injury. These findings suggest that *IL-10* and *TGF- β 1* do not play important role in the development of ATD-induced liver injury.

(Allergy Asthma Respir Dis 2017;5:41-46)

Keywords: Antitubercular agents, Drug-induced liver injury, Interleukin-10, Transforming growth factor beta1, Genetic polymorphism

서 론

결핵은 전 세계적으로 중요한 감염성 질환이다. 결핵의 치료에 사용되는 일차 항결핵제에는 이소니아지드(isoniazid), 리팜핀(ri-fampin), 에탐부톨(ethambutol), 피라진아미드(pyrazinamide) 등이 있다. 결핵 초 치료의 표준치방은 이들 4가지 약제를 투여하는 2개월 초기 집중치료기와 이소니아지드, 리팜핀을 위주로 하는 4개월의 후기 유지기로 이루어진다.¹ 이들 항결핵제는 여러 가지 유해

반응을 일으킬 수 있어 환자에게 불편감과 심한 후유증을 남길 수 있을 뿐 아니라 항결핵제 복용을 중단하거나 불규칙한 투여를 하도록 하여 치료에 영향을 줄 수 있다.² 특히 약물유발 간 손상(drug-induced liver injury)은 간부전을 일으켜 환자에게 심각한 위험을 초래할 수 있고, 따라서 항결핵제 약물 치료를 중단하여야 하는 중요한 원인이 된다.³ 또한 한국을 포함한 여러 나라에서 항결핵제는 약물유발 간 손상의 가장 흔한 원인 약물 중 하나로 확인되었다.⁴ 항결핵제유발 간 손상의 발생 기전은 아직 자세히 알려지지는 않

Correspondence to: Sang-Heon Kim <http://orcid.org/0000-0001-8398-4444>

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea

Tel: +82-2-2290-8336, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: sangheonkim@hanyang.ac.kr

• This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number : HI15C1234).

Received: October 9, 2016 Revised: October 27, 2016 Accepted: November 22, 2016

© 2017 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

있지만, 이소니아지드 등의 약물 또는 약물의 대사산물이 선천면역 또는 후천면역반응을 일으켜 간 세포에 염증을 초래하는 것이 주된 기전으로 이해되고 있다.⁵ 이러한 이해를 바탕으로 항결핵제 유발 간 손상 발생의 개인적 감수성을 설명하기 위한 여러 유전적 연구는 N-acetyl transferase 2 (NAT2)를 포함한 여러 가지 대사효소에 집중되었다.^{6,7} 그러나 다른 약물유해반응의 발생에서와 같이 약물유발 간 손상의 발생에서 면역학적 기전의 중요성이 부각되고 있다.⁸ 또한 유전적 연관성 분석에서도 여러 약물에 의한 간 손상에서 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)의 특정 대립유전자의 높은 연관성이 확인되면서⁹ 면역반응에 관여하는 사이토카인의 유전변이와 약물유발 간 손상의 연관성에 관심이 높아지고 있다. Aithal 등¹⁰은 디클로페낙에 의한 간 손상의 발생에서 인터루킨-4 (interleukin-4, IL-4)와 인터루킨-10 (interleukin-10, IL-10)의 유전자 변이가 연관성이 있음을 처음 보고하였다. 이후 스페인에서 시행된 다기관 연구를 통하여 여러 약물에 의한 간 손상에서 IL-10의 낮은 발현과 연관된 IL-10 유전자 일배체형이 연관성이 알려졌다.¹¹ 이번 연구자들은 종양괴사인자(tumor necrosis factor-α, TNF-α) 유전자(TNFA)의 단일뉴클레오티드다형태(single nucleotide polymorphism, SNP)인 -308G>A 유전변이가 항결핵제 유발 간 손상의 위험을 증가시킴을 보고하였다.¹² 이러한 결과들은 항결핵제 유발 간 손상의 발생에도 사이토카인 유전자 변이가 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 이 연구에서는 여러 사이토카인 중에서 특히 면역 조절에 관여하는 IL-10과 전환성장인자-베타1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)의 유전자 변이가 항결핵제 유발 간 손상의 발생에 유의한 연관성을 보이는지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상 환자는 2003년부터 2010년 동안 4개 대학병원에서 결핵 또는 결핵성 흉막염으로 진단되어 약물 치료를 받는 환자 중에서 선정되었다. 한국의 결핵진로지침에 따라 일차약제로 이소니아지드 300-400 mg, 리팜핀 450-600 mg, 에탐부톨 800 mg, 피라진아미드 20 mg/kg를 환자의 체중에 따른 용량으로 2개월간 복용하였고, 이후 피라진아미드를 제외한 나머지 약물을 4개월간 또는 그 이상 복

용하였다. 약물 복용의 기간 및 종료 시점은 임상가가 임상 양상 및 치료 반응에 따라 결정하였다. 약물 투여 후 정기적인 외래방문을 시행하였고 새로운 증상 발생 시의 추가 방문을 하도록 하여 결핵에 대한 치료반응과 항결핵제 유발 유해반응의 발생을 평가하였다. 항결핵제에 의한 간 손상의 평가를 위하여 간기능검사를 시행하여 혈청 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate transaminase, AST), 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 총빌리루빈 농도를 측정하였다. 미국흉부학회(American Thoracic Society) 가이드라인에 따라 항결핵제 유발 간 손상은 항결핵제 치료 기간 중 혈청 ALT 또는 AST가 정상최대값(40 U/L)의 3배 이상일 때로 정의하였다.¹³

제외 기준으로 (1) 약물 치료 전 검사 결과 이상(ALT, AST 또는 총빌리루빈의 상승), (2) 항결핵제 대사에 영향을 줄 수 있는 알코올성 간 질환, 지방간, 간경화 등의 만성 간 질환, (3) B형 또는 C형 간염 바이러스 보균자, (4) 알코올 중독, (5) 신기능 저하, (6) 약물 치료가 필요한 다른 만성 내과 질환, (7) 치료 시작 전 피부 질환, (8) 낮은 약물 순응도로 정하고 이에 해당하는 환자는 연구 대상에서 제외되었다. 이 연구는 각 참여 병원의 기관생명윤리위원회의 심의를 통과하였고, 모든 대상 환자는 연구 절차와 방법에 대해 설명을 듣고 연구에 참여하기로 서면 동의하였다.

2. 방법

1) 유전형 분석

문헌 조사를 통하여 IL-10 유전자(IL10)와 TGF-β1 유전자(TGFB1)의 여러 SNP 중에서 다른 질병과 유의한 연관성을 보인 SNP를 선정하였다. IL-10 유전자 SNP 중에서 -1082A>G (rs1800896)와 -819T>C (rs1800871)의 2개, TGF-β1 유전자 SNP 중에서는 -509C>T (rs1800469)를 선정하여 분석하였다(Table 1).

유전형 분석을 위하여 Genomic PUREGENE DNA Isolation Kit (Gentra Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 대상 환자의 말초혈액에서 디옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA)을 추출하였다. 간략하게 900 μL의 적혈구분해용액을 전혈 300 μL에 첨가하여 적혈구를 제거하였고, 300 μL의 세포분해용액을 사용하여 백혈구를 용해시켰다. 이어서 100 μL의 단백질침전용액으로 단백질을 침전시켜 DNA 상층액을 획득하였고, 여기에 300

Table 1. Single nucleotide polymorphisms tested in this study

Gene	SNP	rs number	Hardy-Weinberg Equilibrium (P-value)	
			ATD-induced liver injury (n=80)	ATD-tolerant controls (n=238)
IL10	-1082A>G	rs1800896	0.895	0.649
	-819T>C	rs1800871	0.815	0.164
TGFB1	-509C>T	rs1800469	1.000	0.759

ATD, antituberculosis drugs; SNP, single nucleotide polymorphism.

μL의 100% isopropanol로 DNA를 침전시켜 70% 에탄올 300 μL로 세척하였다. 건조된 DNA pellet은 멸균한 3차 증류수로 녹여 -20°C에 보관하였다. 384홀 홈판(384-well plate)의 DNA 샘플의 유전자형을 자동으로 분석하여 비색분석(colorimetric readout)을 제공하도록 주문제작된 SNP-stream 25K syste을 이용한 SNP-IT assay (Orchid Biosciences, Princeton, NJ, USA)로 IL-10 유전자의 -1082A>G (rs1800896), -819T>C (rs1800871) 유전자형과 TGF-β1 유전자의 -509C>T (rs1800469) 유전자형 분석을 시행하였다.

2) 통계 분석

대상군의 기본 특성 중 범주형 변수는 카이제곱검정으로, 연속형 변수는 Student t 검정(Student t-test)으로 분석하였다. 항결핵제유발 간 손상군과 대조군 사이의 유전자 빈도의 비교분석은 나이와 성별을 고려한 다변량 로지스틱 회귀분석으로 보정하였다. 유전형 분석에서 결과가 나오지 않은 환자의 측정값은 제외하고 분석을 시행하였다. Hardy-Weinberg Equilibrium은 카이제곱 검정으로 분석하였다. 모든 통계 분석은 SAS 9.13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였으며 P<0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 해석하였다.

결 과

1. 대상의 특징

연구 대상으로 총 80명의 항결핵제유발 간 손상 환자와 238명의 대조군 환자가 포함되었으며 모두 한국인이었다(Table 2). 항결핵제유발 간 손상 환자에서 여성이 46.3%으로 대조군의 31.9%에 비하여 높은 비율을 보였다(P=0.02). 대상자의 연령은 15세부터 89세까지 분포하였으며 환자군과 대조군의 평균 연령은 각각 44.9±17.9세와 41.8±18.2세로 유의한 차이는 없었다. 양군 사이에 키와 몸무게, 신체질량지수의 차이는 없었으며 약물 투여 전 AST, ALT, 총빌리루빈 값의 차이도 보이지 않았다.

2. IL-10, TGF-β1 유전변이와 항결핵제유발 간 손상의 연관성

항결핵제유발 간 손상 환자와 대조군에서 각 SNP의 유전형 빈도를 Table 3에 정리하였다. IL-10 유전자(IL10)의 SNP 중 -1082A>G (rs1800896)의 유전형은 항결핵제유발 간 손상 환자군과 대조군에서 비슷한 빈도로 나타났고 유의한 차이를 보이지 않았다. 다음으로 또 다른 SNP인 -819T>C (rs1800871)의 유전형 분석에서도 TT 동형접합체의 빈도는 환자군에서 47.5%, 대조군에서 52.8%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Clinical characteristics of the study subjects

Characteristic	ATD-induced liver injury (n=80)	ATD-tolerant controls (n=238)	P-value
Female sex	37 (46.3)	76 (31.9)	0.02
Age (yr)	44.9±17.9	41.8±18.2	NS
Height (cm)	164.2±9.3	165.0±8.6	NS
Weight (kg)	59.4±10.3	58.3±10.8	NS
Baseline AST (IU/L)	27.3±16.0	24.4±24.6	NS
Baseline ALT (IU/L)	25.1±13.9	21.2±26.5	NS
Baseline total bilirubin (mg/dL)	0.6±0.3	0.5±0.2	NS

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. ATD, antituberculosis drugs; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NS, not significant.

Table 3. Comparisons of the genotype frequencies between ATD-induced liver injury and ATD-tolerant controls

Gene	SNP	rs number	Genotype	ATD-induced liver injury (n=80)	ATD-tolerant controls (n=238)	P-value
IL10	-1082A>G	rs1800896	AA	72 (90.0)	210/237 (88.6)	NS
			GA	8 (10.0)	27/237 (11.4)	
			GG	0 (0)	0/237 (0)	
	-819T>C	rs1800871	TT	38 (47.5)	124/235 (52.8)	NS
			TC	36 (45.0)	101/235 (43.0)	
			CC	6 (7.5)	10/235 (4.2)	
TGFB1	-509C>T	rs1800469	TT	18 (22.5)	68/236 (28.8)	NS
			TC	40 (50.0)	112/236 (47.5)	
			CC	22 (27.5)	56/236 (23.7)	

ATD, antituberculosis drugs; SNP, single nucleotide polymorphism; NS, not significant.

Table 4. Associations of immune related genes with ATD-induced liver injury

Gene	Allele	OR (95% CI)	Ethnicity	Reference
HLA	DQA1*0102	0.2 (0.05–0.61)	Indian	17
	DQB1*0201	1.9 (1.19–4.15)	Indian	17
	DQB1*05/*05	5.28 (1.1–24.61)	Chinese	18
TNFA	-308A	1.95 (1.11–3.44)	Korean	12
STAT3	haplotype GAT	12.38 (6.40–23.93)	Chinese	19
	haplotype AGC	20.81 (5.64–76.70)	Chinese	19

ATD, antituberculosis drugs; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen.

마지막으로 TGF-β1의 유전자(TGFB1)의 -509C>T SNP의 유전자형의 빈도를 살펴보았을 때 항결핵제유발 간 손상 환자에서 TT가 18명(22.5%), TC가 40명(50.0%), CC가 22명(27.5%)이고, 대조군에서는 각각 68명(28.8%), 112명(47.5%), 56명(23.7%)으로 환자군과 대조군을 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

이 연구에서는 면역 조절에 관여하는 사이토카인인 IL-10의 SNP인 -1082A>G (rs1800896), -819T>C (rs1800871)과 TGF-β1의 SNP인 -509C>T (rs1800469)의 유전형이 항결핵제유발 간 손상과 상관성이 있는지를 분석하였다. 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드 등의 일차 항결핵제를 사용한 후 발생한 간 손상 환자군과 항결핵제를 사용한 후 어떠한 유해반응도 발생하지 않은 대조군 사이에서 각 SNP의 유전형 빈도를 비교하였다. 그 결과 IL-10 -1082A>G (rs1800896), -819T>C (rs1800871) 및 TGF-β1 -509C>T (rs1800469)의 유전형이는 항결핵제유발 간 손상의 발생과 통계적으로 유의한 상관성을 보이지 않았다.

항결핵제유발 간 손상의 발생에서 면역학적 기전이 관여하고 있다는 증거들이 증가하고 있다. Metushi 등¹⁴의 초설에서는 이소니아지드를 포함한 항결핵제에 의하여 유발되는 간 손상이 면역매개성임을 시사하는 근거로 (1) 약물 투여와 간 손상 발현 사이에 수 일에서 수 주간의 시간이 필요한 점, (2) 약물과민반응에서 흔히 보이는 발열이나 호산구 침윤이 간혹 동반되는 점, (3) 약물을 유지하게 되면 점차 적응을 하게 되는 면역 관용으로 생각되는 현상 등을 언급하였다. 캐나다에서 결핵피부반응검사 양성으로 예방적 이소니아지드 치료를 시행한 환자 중 ALT가 상승한 환자에서는 그렇지 않은 환자와는 다르게 Th17 세포 및 IL-10 분비 T 세포가 증가하는 것을 확인하였다.¹⁵ 이러한 결과들은 면역반응이 항결핵제유발 간 손상의 주요한 발병 기전의 하나이며 IL-10 등의 면역조절 사이토카인이 주요한 역할을 하고 있음을 시사한다.⁸ 항결핵제유발 간 손상의 유전적 연구는 주로 이소니아지드의 대사화 항산화기전에 관여하는 효소의 유전형이에 집중되었으나,^{6,16} 면역반응에 관여하는 HLA나 사이토카인, 그리고 유전자 발현에 관여하는 전사인자의

유전형이와의 상관성도 보고되고 있다(Table 4). 특정 HLA 대립유전자의 유무는 여러 가지 약물에 의한 간 손상의 위험을 증가시킨다.⁹ 인도에서 보고된 연구에 의하면 항결핵제유발 간 손상은 HLA-DQB1*0201의 존재에 따라 발생 위험이 높았고, DQA1*0102의 부재는 낮은 위험성을 보였다.¹⁷ 최근 중국인에서는 HLA-DQB1*05/*05가 항결핵제유발 간 손상의 발생 위험을 높인다는 상관성을 보고하였는데 이는 같은 약물에 의한 간 손상이라 하더라도 인종에 따라 다른 HLA 대립유전자가 상관 관계가 있음을 시사한다.¹⁸ HLA 외에도 TNF-α,¹² STAT3¹⁹ 등 유전자의 변이의 상관성 보고들은 면역반응에 관여하는 유전자의 변이가 항결핵제유발 간 손상의 발생에 기여함을 보여주고 있다.

IL-10은 면역 조절 사이토카인으로, 조력2 T 세포, 조절 T 세포, 단핵구, 대식 세포 등에서 만들어져 T 세포 연관 면역반응을 조절하는 기능을 가지며 주로 면역반응을 억제한다.²⁰ 또한 간에서는 항염증작용과 항섬유화작용을 가진다.²¹ IL-10 유전자의 촉진자(promoter)는 고도의 여러 개의 SNP 부위를 가지고 있는데,²² 유전형에 따라 IL-10 단백질의 합성 정도를 다르게 하여 면역 및 염증 반응의 조절에 영향을 끼쳐 질병의 중증도에 영향을 준다.^{11,23,24} 이전의 여러 연구에서 IL-10의 SNP가 중증 패혈증²⁴ 및 급성 췌장염²⁵의 발생 등 다양한 염증 관련 질환과 상관성이 있음이 알려졌다. 2015년에 발표된 중국의 연구²⁶에서는 89명의 항결핵제유발 간 손상 환자와 356명의 대조군에서 IL-4 유전자 중 3개 SNP (rs2243289, rs2243250, and rs2070874)과 IL-10 유전자 중 3개 SNP (rs1800896, rs1800871, and rs1800872)의 유전형 빈도를 비교하였으나 유의한 상관성이 없는 것으로 나타났다. 이번 연구에서는 한국인에서 IL-10의 SNP 중 2개의 SNP (rs1800896, rs1800871)을 대상으로 하여 분석하였는데, 중국의 결과와 마찬가지로 이들 SNP 유전형이는 항결핵제유발 간 손상과 유의한 상관성을 보이지 않았다. 디클로페낙에 의한 간 손상에서와 달리 유의한 상관 관계가 확인되지 않은 것은 IL-10 유전형이와 약물유발 간 손상의 연관성이 약물특이적으로 나타날 수 있음을 시사한다.

TGF-β1 유전자(TGFB1)는 혈관내피 세포, 조혈 세포, 결합조직에서 발현하여 TGF-β1 protein을 합성하고, 면역의 하향조절에 관여한다.^{27,28} TGF-β1 단백질은 여러 세포의 기질단백질의 합성을 자

극하거나 억제하고 간의 위성 세포가 염증 조직 안에서 근육섬유 모 세포로 활성화되도록 하여 간의 섬유화를 일으키는 사이토카인이다.^{29,30} 따라서 항결핵제유발 간 손상에서 TGF- β 1은 IL-10과 같이 면역반응과 염증 발현에 주요한 영향을 나타낼 것으로 보인다. TGF- β 1 유전자 변이 중 하나인 -509T>C SNP은 여러 질병과 연관성을 보이고 있으며 간 질환 중에서는 간암과 간경변의 발생에 영향이 있다.^{31,32} 이번 연구에서는 항결핵제유발 간 손상에 관여하는 면역 조절 사이토카인인 TGF- β 1의 -509T>C SNP의 유전형을 분석하였으나 환자군과 대조군 사이에 유의미한 차이는 보이지 않았다. TGF- β 1 유전변이 단독으로는 항결핵제유발 간 손상의 발생에 영향을 끼치지 못하거나 또는 연구의 규모가 크지 않아 충분한 차이를 나타내지 못했을 가능성도 고려할 수 있다.

이 연구의 제한점으로 몇 가지를 고려하는 것이 필요하다. 첫째, 이 연구의 대상은 항결핵제의 표준 치료에서 3제 이상의 항결핵제가 동시에 투여되어 발생하는 간 손상이므로 한 가지 약물에 의한 간 손상이 아니라는 점이다. 원칙적으로는 원인 약물을 확인하여 각 약물에 의한 영향을 평가하여야 하겠지만, 이소이나지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성이 가능한 약물이고 피부시험이나 실험실적 검사로 원인 약물을 확인하는 것이 어렵다. 따라서 현재 까지 보고된 항결핵제유발 간 손상에 대한 임상적, 약물유전체 연구들에서 원인 약물에 따라 구분하지 않고 평가하는 것이 대부분이다. 둘째, 항결핵제유발 간 손상의 발생에는 유전적 요인 외에도 다른 요인이 관여한다. 일반적으로 고령, 여성, 낮은 체질량지수, 영양 결핍이 위험 인자로 작용하므로 이를 보정한 분석이 필요하다.⁵ 이 연구에서는 항결핵제유발 간 손상 환자에서 여성의 비율이 의미 있게 높았고, 연령도 더 높은 경향을 보였으므로 유전변이와 연관성 분석을 위하여 성별, 연령을 포함한 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 마지막으로 이 연구에서 대상 SNP은 항결핵제유발 간 손상과 연관성 분석에서 음성 결과를 보였다. 이에 대한 이유로 유의한 연관성이 없어서 확인이 안되었을 수도 있지만 충분한 샘플 수가 확보되지 않아 통계적 유의성이 부족하였을 수 있다. 따라서 현재의 음성 결과만으로는 연관성이 없다는 결론을 보여주기 보다는 향후 보다 많은 수의 환자를 포함하는 후속 연구에서 검증이 필요함을 시사한다.³³

결론적으로 이 연구에서는 한국인에서 항결핵제유발 간 손상의 기전에 관여하는 면역 조절 사이토카인인 IL-10과 TGF- β 1의 유전변이는 항결핵제유발 간 손상의 발생과 유의한 연관성이 없었다. 이러한 결과는 항결핵제유발 간 손상의 발생에서 IL-10과 TGF- β 1의 유전변이 단독의 영향은 그리 크지 않음을 시사한다. 그러나 항결핵제유발 간 손상의 발생기전에서 면역반응이 중요한 역할을 하고 있음을 고려하면 향후 면역반응에 관여하는 다양한 사이토카인과 전사 인자 등의 유전변이와 연관성 분석이 필요할 것으로 보인다. 또한 다른 인종에서 보고되었던 면역관련 유전변이의 연관성

에 대하여서도 한국인에서 유의한 연관성이 있는지에 대한 검증과 후속 연구가 뒤따라야 할 것으로 기대한다.

REFERENCES

- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
- Tahaoglu K, Ataç G, Sevim T, Tärün T, Yazicioğlu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:65-9.
- Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-76.
- Kwon H, Lee SH, Kim SE, Lee JH, Jee YK, Kang HR, et al. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: multicenter study. *J Korean Med Sci* 2012;27:268-73.
- Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:192-202.
- Huang YS. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury. *J Chin Med Assoc* 2014;77:169-73.
- Kim SH, Kim SH, Bahn JW, Kim YK, Chang YS, Shin ES, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and anti-TB drug-induced hepatitis. *Pharmacogenomics* 2009;10:1767-79.
- Utrecht J. Immunoallergic drug-induced liver injury in humans. *Semin Liver Dis* 2009;29:383-92.
- Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015;35:1801-8.
- Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, Sonchit N, Leathart JB, Alexander G, et al. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology* 2004;39:1430-40.
- Pachkoria K, Lucena MI, Crespo E, Ruiz-Cabello F, Lopez-Ortega S, Fernandez MA, et al. Analysis of IL-10, IL-4 and TNF-alpha polymorphisms in drug-induced liver injury (DILI) and its outcome. *J Hepatol* 2008;49:107-14.
- Kim SH, Kim SH, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Kim YS, et al. TNF- α genetic polymorphism -308G/A and antituberculosis drug-induced hepatitis. *Liver Int* 2012;32:809-14.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
- Metushi IG, Cai P, Zhu X, Nakagawa T, Utrecht JP. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:911-4.
- Metushi IG, Zhu X, Chen X, Gardam MA, Utrecht J. Mild isoniazid-induced liver injury in humans is associated with an increase in Th17 cells and T cells producing IL-10. *Chem Res Toxicol* 2014;27:683-9.
- Perwitasari DA, Atthobari J, Willfert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2015;47:222-8.
- Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:916-9.
- Chen R, Zhang Y, Tang S, Lv X, Wu S, Sun F, et al. The association between HLA-DQB1 polymorphism and antituberculosis drug-induced

- liver injury: a Case-Control Study. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:110-5.
19. Wang J, Chen R, Tang S, Lv X, Wu S, Zhang Y, et al. Analysis of IL-6, STAT3 and HSPA1L gene polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in a nested case-control study. *PLoS One* 2015;10:e0118862.
 20. de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE. Interleukin-10. *Curr Opin Immunol* 1992;4:314-20.
 21. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000;118:655-60.
 22. Perrey C, Turner SJ, Pravica V, Howell WM, Hutchinson IV. ARMS-PCR methodologies to determine IL-10, TNF-alpha, TNF-beta and TGF-beta 1 gene polymorphisms. *Transpl Immunol* 1999;7:127-8.
 23. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8.
 24. Ouyang L, Lv YD, Hou C, Wu GB, He ZH. Quantitative analysis of the association between interleukin-10 1082A/G polymorphism and susceptibility to sepsis. *Mol Biol Rep* 2013;40:4327-32.
 25. Cai F, Cui N, Ma H, Wang X, Qiao G, Liu D. Interleukin-10 -1082A/G polymorphism is associated with the development of acute pancreatitis in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:15170-6.
 26. Wang J, Chen R, Tang S, Lv X, Wu S, Zhang Y, et al. Interleukin-4 and interleukin-10 polymorphisms and antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese population. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:186-91.
 27. Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control. *FASEB J* 1990;4:176-87.
 28. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350-8.
 29. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-92.
 30. Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993;328:1828-35.
 31. Mohy A, Fouad A. Role of transforming growth factor- β 1 in serum and -509 C>T promoter gene polymorphism in development of liver cirrhosis in Egyptian patients. *Meta Gene* 2014;2:631-7.
 32. Xiang TX, Cheng N, Li XN, Wu XP. Association between transforming growth factor- β 1 polymorphisms and hepatocellular cancer risk: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2012;42:583-90.
 33. Park HW. Interpretation of negative results in genetic epidemiology. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:93-4.