

Measurement of Inflammatory Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis

So-Young Kang, M.D., Myeong-Hee Kim, M.D., and Woo-In Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, The East-West Neo Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF α) and interleukin (IL)-6 play an important role in pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA). We investigated the possibility whether TNF α and IL-6 could be used as an objective marker reflecting treatment response in RA.

Methods : Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF) together with TNF α and IL-6 were measured in 159 specimens obtained from 95 RA patients. RA patients were divided into pre-treatment, methotrexate (MTX) and non-MTX groups by treatment regimen and into inactive and active groups by disease activity. The agreement between changes in marker levels and treatment response, and the correlation between each marker were analyzed.

Results : IL-6 was higher in active than in inactive group of patients in all three different treatment subgroups, but TNF α was not different between the two groups. IL-6 showed a better agreement with treatment response (MTX group, K=0.58; non-MTX group, K=0.21) than ESR or CRP, whereas TNF α did not show an agreement with treatment response. IL-6 was correlated with both ESR ($r=0.22$) and CRP ($r=0.54$), but TNF α was correlated only with ESR ($r=0.21$).

Conclusions : Unlike TNF α , IL-6 reflects disease activity of RA and shows a better agreement with treatment response than ESR or CRP, indicating that it has an association with clinical features of RA. Therefore IL-6 could be used as an additional marker in the evaluation of treatment response when markers like ESR or CRP show results discordant from clinical features. (*Korean J Lab Med 2010;30:301-6*)

Key Words : Rheumatoid arthritis, Disease activity, Tumor necrosis factor alpha, Interleukin-6

서 론

류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 만성적으로 진행되는 전신성 염증질환으로 일차적으로 관절의 활막염으로 시작하여 결국 주위의 연골과 뼈까지 손상이 초래됨으로써 관절이 파괴되고 관절의 변형과 장애가 유발된다. RA의 원인과 발병기전이 완벽하게 밝혀지지 않았으나 최근 RA 병태생리의 괄목할만한 발전으로 tumor necrosis factor α (TNF α), inter-

leukin (IL)-1 β , IL-6 같은 사이토카인들이 활막세포 활성화에 주요 역할을 하여 결과적으로 관절파괴를 초래한다는 사실이 밝혀졌다[1]. 이러한 사실을 바탕으로 RA 치료에 TNF α 길항제, IL-1 수용체 길항제, IL-6 수용체 길항제 같은 새로운 생물학적 제제가 개발되어 사용되는 등 RA 치료에 많은 변화와 발전이 있었다. 그러나 이러한 발전에도 불구하고 최적의 치료 효과를 보이는 약물치료 요법의 선택과 관리는 여전히 어려운 실정이다. 이는 이용이 쉬우면서도 객관적으로 RA 환자의 질병 활성도를 평가할 수 있는 적합한 표지자가 없기 때문이다[2, 3].

현재 국제적으로 RA 환자의 질병 활성도를 평가하기 위한 방법이 표준화되지 않은 상태에서 임상증상 및 임상소견을 바탕으로 하는 disease activity score (DAS) 혹은 DAS28, simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI) 등의 질병활성도 점수 계산 방식의 지수들이 이용되고 있다[2]. 이들 RA 질병활성도 지수 산출을 위한 평가 항목에는

Received : August 17, 2009 Manuscript No : KJLM09-107
Revision received : March 30, 2010
Accepted : April 23, 2010
Corresponding author : Woo-In Lee, M.D.
Department of Laboratory Medicine, The East-West Neo Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, 149 Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-090, Korea
Tel : +82-2-440-7190, Fax : +82-2-440-7195
E-mail : wileemd@hotmail.com

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

염증활성도 표지자 검사나 방사선 소견 같은 일부 객관적 요소와 함께 압통 및 종창이 있는 관절 수, 환자 및 의사가 평가하는 전신 건강상태 등의 주관적인 요소들이 포함된다[2]. 따라서 RA 환자의 치료를 위해 최적의 치료 요법을 선택하고, 환자가 해당 치료에 적절한 치료 반응을 보이는지 판단하기 위해 치료에 대한 반응을 반영하는 객관적인 질병활성도 표지자가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 RA 병태생리에서 중요한 역할을 하는 염증성 사이토카인으로 알려진 TNF α 와 IL-6를 측정하고 현재 임상에서 RA 환자의 질병활성도 평가를 위해 흔히 사용하는 다른 염증활성도 표지자와 비교하여 치료반응을 반영하는 객관적인 표지자로 이용 가능한지 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 5월부터 2008년 1월까지 9개월간 류마티스내과 외래를 방문한 RA 환자 95명(M:F=14:81, 평균연령 49.6 \pm 12.2)으로부터 혈청 및 EDTA 전혈 검체를 각각 164검체(이하 RA군) 채취하였다. 또한 대조군으로 RA군 환자들과 비슷한 연령대의 여성 53명(평균연령 50.1 \pm 8.0)으로 non-RA군을 구성하여 혈청 및 EDTA 전혈 검체를 채취하였다. Non-RA군은 RA나 다른 질환으로 진단되지는 않았으나 다발성 관절통을 호소하는 환자 21명과 건강검진센터를 방문한 건강한 32명으로 구성하였다.

2. 질병활성도 표지자 측정

검체 채취 당일 혈청 검체를 이용하여 rheumatoid factor (RF) (Denka Seiken, Tokyo, Japan) 및 C-reactive protein (CRP) (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA)은 자동화학장비인 Hitachi 7600-010 (Hitachi High Technologies co., Tokyo, Japan)으로 측정하였고, EDTA 검체로는 Test 1 (Alifax, Padova, Italy) 장비를 이용하여 erythrocyte sedimentation rate (ESR)을 측정하였다. 혈청 검체는 안정성 확보를 위해 RF 및 CRP 검사용 자검체를 분주한 즉시 남은 혈청을 -70°C 냉동고에 보관하여 IL-6 및 TNF α 측정에 이용하였다. IL-6 및 TNF α 측정은 Sandwich ELISA를 원리로 하는 IL-6 및 TNF α (R&D systems, Minneapolis, MN, USA) 시약을 사용하여 효소면역장비인 Phd system (Bio-Rad Lab., Hercules, CA, USA)으로 측정하였다. 제조사의 지침에 따라 제조사에서 제공하는 표준물질을 중복 측정하여 얻은 표준곡선

을 사용하여 IL-6와 TNF α 측정에 이용하였다.

3. 병력조사

RA군 환자에 대해 병력조사를 시행하여 조조경직, 관절통, 압통, 종창 등의 임상소견을 바탕으로 류마티스 내과 전문의가 안정적(stable) 혹은 완화(remission)로 판정한 경우 비활성군(inactive RA, N=57)으로, 조조경직, 관절통, 압통, 종창 등의 증상이 호전되지 않거나 악화되는 경우 혹은 증상이 새로 생긴 경우 활성군(active RA, N=102)으로 분류하여 질병활성도 표지자의 차이를 분석하였다[4]. 164검체 중 5검체는 임상정보 부족으로 비교분석에서 제외되었다.

또한 환자별로 치료 과정 및 처방 약제를 조사하여 RA 치료에 이용되는 disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) 중 가장 널리 쓰이는 약제인 methotrexate (MTX)를 중심으로 159검체를 미치료군(N=15), MTX 치료군(N=85), MTX 이외의 약제 치료군(N=59) 세 군으로 분류한 후 각각의 군을 비활성군과 활성군으로 재분류하여 질병활성도 표지자 값을 분석하였다. MTX 이외의 약제 치료군은 스테로이드, 비스테로이드성 소염진통제 및 hydroxychloroquine이나 sulfasalazine 같은 비생물학적 DMARDs들을 병용 처방한 경우로 생물학적 DMARDs로 치료받은 환자는 포함되지 않았다.

MTX치료군 환자 중 25명과 MTX 이외의 약제 치료군 환자 중 17명, 총 42명에서 3-4개월의 간격을 두고 연속 검사가 시행되었다. 연속 검사가 이루어지는 시기에 환자가 계속 비활성군으로 분류되거나, 활성군에서 비활성군으로 분류가 바뀌는 경우 '치료반응 있음'으로 정의하였다. 반면 계속 활성군으로 분류되거나, 비활성군에서 활성군으로 분류가 바뀌는 경우 '치료반응 없음'으로 정의하여 질병활성도 표지자의 변화와 얼마나 일치하는지 분석하였다. 또한 American College of Rheumatology (ACR)의 치료반응 기준인 20%를 적용하여 두 번의 연속 검사 간에 질병활성도 표지자가 20% 이상 감소하는 경우를 '표지자 감소'로 정의하였고 20% 이내의 감소를 보이거나 증가하는 경우 '표지자 감소 없음'으로 구분하였다. '치료반응 있음'과 '표지자 감소'가 짝이 되거나 '치료반응 없음'과 '표지자 감소 없음'이 짝이 되는 경우 치료반응과 표지자의 변화가 일치하는 것으로 나머지는 불일치로 판단하였다[5].

4. 통계분석

통계분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL,

USA)와 MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) 프로그램을 이용하였다. 각 군 간의 유의성 검정은 $P < 0.05$ 수준에서 Mann-Whitney test 및 ANOVA로 분석하였다. ANOVA에서 의미가 있는 경우 Tukey's HSD (honestly significant difference) 방법을 이용하여 multiple comparisons test를 시행하였고, 질병활성도 표지자 간의 상관성은 Pearson 상관 분석을 시행하였다. 또한 치료반응과 질병활성도 표지자 간의 일치도 및 표지자 간의 일치도 검사는 inter-rater agreement test를 시행하여 kappa (K) 값을 구했다. 일치도 평가 기준은 K 값이 0.2 이하는 불량(poor), 0.21-0.4는 보통(fair), 0.41-0.6은 중등도(moderate), 0.61-0.8은 양호(good), 0.81-1.0은 매우 양호(very good)로 분류하였다.

결 과

1. 질병활성도 표지자 농도

RA군을 비활성군과 활성군으로 재분류하여 non-RA군과 함께 세 군을 비교한 결과 IL-6는 세 군 간에 의미 있는 차이를 보인 반면 ($P < 0.01$), TNF α 는 세 군 간 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P = 0.14$). IL-6는 non-RA군과 비활성군 간에는 차

이가 없었으나 non-RA군과 활성군, 비활성군과 활성군 간에는 차이가 관찰되었다. ESR과 CRP도 세 군 간 의미 있는 차이를 보였는데 ESR의 경우 non-RA군과 비활성군, non-RA군과 활성군, 활성군과 비활성군 모두에서 의미 있는 차이를 보였다. CRP는 IL-6처럼 non-RA군과 비활성군 간에는 차이가 없었으나 non-RA군과 활성군, 비활성군과 활성군 간에는 차이가 관찰되었다(Table 1).

2. 치료 요법에 따른 표지자 농도 비교

치료 요법별로 나눈 세 군(미치료군, MTX치료군, MTX 이외의 약제 치료군)을 각각 비활성군과 활성군으로 재분류하여 비교한 결과 IL-6와 CRP는 세 군 모두에서 활성군이 의미 있게 높은 농도를 보였다(Table 2). TNF α 와 RF는 세 군 모두에서 비활성군과 활성군 간 차이를 보이지 않았고, ESR은 미치료군과 MTX 이외의 약제 치료군에서는 활성군에서의 농도가 높았으나 MTX 치료군에서는 비활성군과 활성군 간에 차이가 없었다.

연속 검사가 시행된 25명의 MTX 치료군과 17명의 MTX 이외의 약제 치료군에서 치료 반응과 질병활성도 표지자 변화의 일치도를 분석한 결과는 다음과 같다. MTX 치료군에서는 IL-6만 치료 반응과 중등도의 일치도($K = 0.58$)를 보였고 나머지 표

Table 1. Comparison of disease activity markers between non-RA, inactive RA, and active RA groups

	Non-RA group (N=53)	Inactive RA group (N=57)	Active RA group (N=102)	P value
IL-6 (pg/mL)	8.0 \pm 3.8	9.74 \pm 11.3	35.4 \pm 64.1 ^{*,†}	<0.01
TNF α (pg/mL)	7.5 \pm 2.8	24.0 \pm 67.1	16.0 \pm 37.2	0.14
RF (IU/mL)	7.8 \pm 2.3	107.4 \pm 169.2*	127.6 \pm 165.9*	<0.01
ESR (mm/hr)	10.3 \pm 8.2	23.3 \pm 20.6*	35.4 \pm 23.9 ^{*,†}	<0.01
CRP (mg/dL)	0.13 \pm 0.27	0.39 \pm 0.81	1.94 \pm 2.67 ^{*,†}	<0.01

* $P < 0.05$ versus non-RA group; [†] $P < 0.05$ versus inactive RA group.

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; IL, interleukin; TNF α , tumor necrosis factor alpha; RF, rheumatoid factor; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

Table 2. Comparison of disease activity markers between inactive and active subgroup in 3 different treatment groups

	Pre-treatment group (N=15)			MTX group (N=85)			Non-MTX group (N=59)		
	Inactive (N=2)	Active (N=13)	P value*	Inactive (N=34)	Active (N=51)	P value*	Inactive (N=21)	Active (N=38)	P value*
IL-6 (pg/mL)	6.14 \pm 3.92	36.00 \pm 91.56	0.02	11.03 \pm 12.4	30.70 \pm 41.62	<0.01	7.58 \pm 9.00	34.00 \pm 73.66	0.04
TNF α (pg/mL)	10.52 \pm 3.11	10.84 \pm 5.04	0.8	14.65 \pm 39.52	19.23 \pm 51.10	0.27	40.92 \pm 98.34	13.59 \pm 18.01	0.94
RF (IU/mL)	139.1 \pm 90.8	164.6 \pm 206.7	0.55	60.8 \pm 78.0	119.9 \pm 154.6	0.15	171.1 \pm 245.3	126.1 \pm 165.7	0.61
ESR (mm/hr)	9.3 \pm 1.2	44.0 \pm 26.1	0.03	24.9 \pm 25.2	33.7 \pm 23.9	0.05	22.5 \pm 13.4	35.2 \pm 23.1	0.04
CRP (mg/dL)	0.02 \pm 0.01	1.95 \pm 2.79	0.01	0.30 \pm 0.39	1.59 \pm 2.08	<0.01	0.57 \pm 1.23	2.37 \pm 3.25	0.02

*P value, active vs inactive groups, Mann-Whitney test.

Abbreviations: MTX, methotrexate; IL, interleukin; TNF α , tumor necrosis factor alpha; RF, rheumatoid factor; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

Table 3. Agreement between treatment response and each disease activity marker by *K* statistics in patients with serial tests performed

	Response of MTX group (N=25)	Response of non-MTX group (N=17)
IL-6	0.58	0.21
TNF α	-0.19	0.07
RF	0.30	0.10
ESR	0.28	0.10
CRP	0.25	-0.08

Kappa (*K*) statistics for agreement: <0.2 poor, 0.21-0.4 fair, 0.41-0.6 moderate, 0.61-0.8 good, 0.81-1.0 very good.

Abbreviations: MTX, methotrexate; IL, interleukin; TNF α , tumor necrosis factor alpha; RF, rheumatoid factor; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

지자는 Table 3에서 보듯이 불량 혹은 보통의 일치도를 보였다. MTX 이외의 약제 치료군에서는 IL-6만 일치도가 보통($K=0.21$) 이었고 나머지 표지자들은 일치도가 불량한 것으로 나타났다.

3. 질병활성도 표지자 간의 상관성 및 일치도

전체 159검체 결과를 대상으로 표지자 간의 상관성을 분석한 결과 IL-6와 TNF α 간에는 상관성이 없는 것으로 나타났다 ($r=0.05$, $P=0.58$). IL-6은 ESR ($r=0.22$, $P=0.01$) 및 CRP ($r=0.54$, $P<0.01$)와 상관성을 보인 반면, TNF α 는 ESR ($r=0.21$, $P=0.01$)과는 상관성을 보이나 CRP ($r=0.14$, $P=0.09$)와는 상관성을 보이지 않았다.

또한 치료군별로 연속 검사가 시행된 환자들에서 여러 표지자 간의 변화 양상이 서로 일치하는지 보기 위하여 분석한 결과는 Table 4와 같다. IL-6는 MTX 치료군에서 ESR 및 CRP와 각각 보통($K=0.31$) 및 중등도($K=0.49$)의 일치도를 보였고, MTX 이외의 약제 치료군에서 IL-6는 ESR 및 CRP와 보통의 일치도(각각 $K=0.29$ 및 0.35)를 보였다. 반면 MTX 치료군에서 TNF α 는 ESR 및 CRP와 일치도가 불량(각각 $K=-0.26$ 및 -0.35)하였고 MTX 이외의 약제 치료군에서 TNF α 는 ESR 및 CRP와 각각 불량($K=0.10$) 및 보통($K=0.25$)의 일치도를 보였다.

고 찰

RA의 원인은 완전히 밝혀지지 않은 상태이나 일차적으로 관절을 침범하는 자가면역기전에 인한 만성 염증질환으로 이해되고 있다. TNF α , IL-1, IL-6 같은 염증성 사이토카인은 RA 염증의 중추적인 매개체로 일련의 염증과정의 시작 및 증폭과정에서 주축이 되는 역할을 한다[6]. 최근 개발된 생물학적 제제인

Table 4. Agreement between disease activity markers by *K* statistics in patients with serial tests performed

	MTX group (N=25)				Non-MTX group (N=17)			
	TNF α	RF	ESR	CRP	TNF α	RF	ESR	CRP
IL-6	-0.19	0.23	0.31	0.49	0.44	0.31	0.29	0.35
TNF α		-0.05	-0.26	-0.35		-0.08	0.10	0.25
RF			0.35	0.23			0.20	0.29
ESR				0.67				0.63

Abbreviations: MTX, methotrexate; TNF α , tumor necrosis factor alpha; RF, rheumatoid factor; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin.

TNF α 차단제나 IL-6 수용체 차단제가 RA에 높은 효과를 보인다는 것 자체가 사이토카인이 염증 지속과 활막 증식에 중요한 역할을 함을 의미한다. 염증성 사이토카인들은 주로 대식세포와 활막 세포로부터 유래되어 RA의 활막에 과잉 존재하면서 다른 사이토카인, 케모카인(chemokine) 및 단백분해효소 같은 염증매개물질을 활성화시켜 주변의 염증세포를 유입, 활성화시켜 염증을 항진, 지속시키고 활막 세포의 증식을 항진시켜 연골 및 골 파괴를 초래함으로써 관절 손상을 일으킨다[3]. 이러한 RA의 치료를 위한 새로운 생물학적 제제들의 개발에도 불구하고 저렴한 가격, 빠르고 우수한 치료 효과 및 축적된 많은 임상 경험이라는 장점 때문에 여전히 MTX는 RA 치료제로 널리 쓰이고 있다[7, 8]. MTX의 작용 기전으로 퓨린과 피리미딘 합성 억제, 아데노신 방출 촉진, 염증성 사이토카인 생산 저해, 림프구 증식 억제, 호중성구의 유착 및 화학주성 억제 등이 제안되었고 아마도 이들 각각의 조합으로 MTX가 항염증효과를 보인다고 생각되나 RA에서 MTX가 염증반응을 조절하는 정확한 기전은 완벽하게 알려지지 않은 상태이다[7, 9].

저자들은 이론적으로 RA 염증의 중추적인 매개체 역할을 하는 염증성 사이토카인인 IL-6와 TNF α 가 non-RA군에서 RA 비활성군, RA 활성군으로 갈수록 농도가 증가하고, 치료반응에 일치하는 농도 변화를 보일 것으로 기대하였다. 특히 약물 기전상 상기한 항염증 효과를 갖는 MTX가 포함된 치료요법군에서 치료 반응과의 일치도가 더 높을 것이라 예측하였다. 기존의 보고에 의하면 RA 환자에서 IL-6 및 가용성 IL-6 수용체의 농도가 높고, IL-6 농도는 질병활성뿐만 아니라 CRP나 ESR 같은 질병활성도 표지자와 상관성을 보인다[10-12]. 또한 저자들의 예측을 뒷받침하듯 MTX 등의 DMARDs 치료에 의해 이들 농도가 감소한다는 연구들이 보고되었다[13, 14]. 그러나 이런 보고들과는 달리 골관절염 활액보다 RA 환자의 활액에서 염증성 사이토카인의 농도가 높기는 하나, RA의 임상 양상과 사이토카인 농도 간에는 유의한 연관성은 없다는 상반된 보고 또한 있다

[15]. TNF α 역시 건강인보다 RA 환자에서, RA 질병활성도가 높을수록, 관절 외 증상이 없는 RA 환자보다 관절외 증상을 가진 RA 환자에서 더 높고, CRP와 TNF α 간에 밀접한 상관성을 보인다는 보고들이 있는 반면[4, 16-18], TNF α 농도와 질병활성도 간에 연관성이 없고, DMARDs 치료에도 농도 변화를 보이지 않는다는 상반된 보고들도 있다[1, 13, 17, 19, 20].

본 연구에서 IL-6는 non-RA군과 RA 비활성군 간 농도차이를 보이지 않은 반면 RA 활성군에서는 non-RA군이나 RA 비활성군보다 높은 농도를 보였고 치료전이나 치료 요법에 관계없이 비활성군보다 활성군에서 높은 농도를 보였다. 또한 현재 질병활성도 표지자로 널리 이용 중인 ESR이나 CRP와 상관성을 보일 뿐만 아니라 본 연구에 포함된 표지자들 중 치료 반응과의 일치도가 가장 높았다. 특히 MTX 치료군에서 치료 반응과의 일치도가 더 높게 나타나 RA의 질병활성이나 치료 요법에 따른 치료 반응 같은 임상 양상과 IL-6 농도 간에 연관성이 있음을 보여주었다. 이에 반해 TNF α 는 ESR과 낮은 상관성만 보일 뿐 활성군과 비활성군 간에 농도 차이가 관찰되지 않았고 치료 반응과의 일치도도 보이지 않아 IL-6와는 달리 임상 양상과의 연관성을 갖지 않는 것으로 나타났다.

또한 결과에서 IL-6와 TNF α 프로파일 자료를 언급하지 않았지만 non-RA군 수준의 사이토카인 농도를 정상이라고 가정할 때 RA 활성군 내에서도 35%는 IL-6 및 TNF α 정상, 16%는 TNF α 만 증가, 31%는 IL-6만 증가, 나머지 18%는 IL-6 및 TNF α 증가 등으로 다양한 프로파일을 보여 개개의 환자마다 질병 기전에 중심적 역할을 하는 사이토카인에 차이가 있으며 이로 인해 같은 활성군 환자 간에도 상이한 사이토카인 프로파일을 보인다는 보고와 부합되는 결과를 얻었다[3]. TNF α 차단제나 IL-6 수용체 차단제 등의 생물학적 제제를 사용함에도 불구하고 일부 환자에서 불완전한 반응을 보이거나 아예 반응을 보이지 않는다는 사실이 이러한 가설을 뒷받침하는 근거가 될 수 있다고 판단된다[3].

IL-6가 CRP나 ESR보다 우수한 치료반응을 반영하는 표지자로 이들을 대신할 표지자로 임상에 이용 가능하다고 결론짓기에는 본 연구에서 연속검사가 시행된 환자의 수가 적다. 또한 다른 표지자들보다 치료반응과 높은 일치도를 보임에도 불구하고 검사 비용, 검사의 간편성 및 검사 소요시간 등을 고려할 때 IL-6 검사는 CRP나 ESR 같은 기존의 표지자들의 대체 가능한 표지자로 이용하기는 어려울 것으로 판단된다. 대신 CRP나 ESR 같은 질병활성도 표지자가 RA 환자의 임상 양상과 상이한 결과를 보일 때 치료반응을 판단하기 위한 보조적인 표지자로 이용 가능성이 있다고 생각한다[11, 21, 22]. 또한 TNF α 차단제나 IL-6

수용체 차단제 등의 생물학적 제제를 사용하기 전에 해당하는 사이토카인 프로파일 검사를 시행함으로써 환자별로 적절한 생물학적 제제를 선택할 수 있는 자료가 될 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 IL-6는 TNF α 와는 달리 치료 요법에 관계없이 비활성군보다 활성군에서 높은 농도를 보이고, 현재 임상에서 질병활성도 표지자로 사용 중인 CRP나 ESR과 상관성을 보일 뿐만 아니라 이들 표지자들보다도 치료반응과 높은 일치도를 보이므로 치료 반응 판단을 위한 표지자로 의미가 있다고 생각된다. 그러나 기존의 표지자들에 비해 상대적으로 고가인 검사 비용과 검사의 접근성이 떨어진다는 점을 고려할 때 이들을 대체하는 주표지자보다는 보조적 표지자로 이용 가능성이 있다고 생각된다. 또한 향후 전통적인 비생물학적 DMARDs뿐만 아니라 새로이 개발된 생물학적 DMARDs를 사용하는 환자군에 대해 TNF α 나 IL-6의 기저치 검사 및 추적 검사를 시행함으로써 치료 약제의 선택과 치료 반응을 보기 위한 질병활성도 평가에 이용될 수 있는지 연구해야 할 필요가 있다.

요 약

배경 : Tumor necrosis factor alpha (TNF α) 및 interleukin (IL)-6 등의 염증성 사이토카인은 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)의 병태생리에서 중요한 역할을 한다. 본 연구에서는 RA 환자에서 TNF α 및 IL-6가 치료반응을 반영하는 객관적인 표지자로 이용 가능한지 살펴보고자 한다.

방법 : RA 환자 95명으로부터 얻은 총 159개의 검체로 erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF)와 함께 염증성 사이토카인 TNF α 와 IL-6를 측정하였다. 치료 요법 및 질병 활성 여부에 따라 RA 환자를 각각 미치료군, methotrexate (MTX) 치료군과 MTX 이외의 약제 치료군, 그리고 RA 비활성군과 RA 활성군으로 분류하여 질병활성도 표지자를 비교하였다. 또한 질병활성도 표지자의 농도 변화와 치료 반응과의 일치도를 평가하고, 질병활성도 표지자 간의 상관성을 분석하였다.

결과 : IL-6는 치료 전 환자군, MTX 치료군, MTX 이외의 약제 치료군 모두에서 비활성군보다 활성군에서 높은 반면 TNF α 의 경우 차이가 없었다. 치료 반응과의 일치도 분석에서 IL-6는 ESR이나 CRP보다 높은 일치도(MTX 치료군 $K=0.58$, MTX 이외의 약제 치료군 $K=0.21$)를 보인 반면 TNF α 는 치료 반응과 일치를 보이지 않았다. IL-6는 ESR ($r=0.22$) 및 CRP ($r=0.54$)와 상관성을 보인 반면, TNF α 는 ESR ($r=0.21$)과만 상관성을 보였다.

결론 : IL-6는 TNF α 와는 달리 RA의 질병활성을 반영하며 CRP나 ESR보다도 치료반응과 높은 일치도를 보여 RA의 임상 양상과 연관성을 갖는다. 따라서 CRP나 ESR 같은 질병활성도 표지자가 RA 환자의 임상 양상과 상이한 결과를 보일 때 치료 반응 판정을 위한 보조적인 표지자로 IL-6가 이용 가능하리라 생각된다.

참고문헌

1. Park JY and Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(Suppl 1):S4-10.
2. Ringold S and Singer NG. Measures of disease activity in rheumatoid arthritis: a clinician's guide. *Curr Rheumatol Rev* 2008;4:259-65.
3. da Mota LM, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol* 2009;28:1127-34.
4. Sir JU and Kim TY. Can polymerized C9 be a new disease activity parameter in rheumatoid arthritis? *J Korean Rheum Assoc* 2005;12:206-12. (서정욱 및 김신규. 류마티스 관절염에서 질병활성 표지자로서의 중합 C9 검사의 유용성. *대한류마티스학회지* 2005;12:206-12.)
5. Soubrier M and Dougados M. Selecting criteria for monitoring patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:129-34.
6. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun* 2008;31:175-9.
7. Tian H and Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:168-73.
8. Ranganathan P and McLeod HL. Methotrexate pharmacogenetics: the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1366-77.
9. Swierkot J and Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006;58:473-92.
10. Robak T, Gladalska A, Stepień H. The tumour necrosis factor family of receptors/ligands in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Eur Cytokine Netw* 1998;9:145-54.
11. Cronstein BN. Interleukin-6—a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(Suppl 1):S11-5.
12. 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.
13. Straub RH, Muller-Ladner U, Lichtinger T, Scholmerich 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.
14. Dasgupta B, Corkill M, Kirkham B, Gibson T, Panayi G. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:22-5.
15. Jeon CH, Kim JH, Park JH, Ahn KS, Kim HJ, Kim EH, et al. Cytokine profiles in synovial fluid of rheumatoid arthritis. *Korean J Med* 2003;64:576-87. (전찬홍, 김진희, 박정호, 안광성, 김형진, 김응호 등. 류마티스 관절염 활액내 사이토카인의 농도. *대한내과학회지* 2003;64:576-87.)
16. Petrovic-Rackov L and Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF-alpha measurement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:448-52.
17. Brennan FM and McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537-45.
18. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:793-806.
19. Barrera P, Boerbooms AM, Janssen EM, Sauerwein RW, Gallati H, Mulder J, et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum* 1993;36:1070-9.
20. Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, Van Riel PL, Borm GF, Van de Putte LB, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:747-55.
21. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 2):S3.
22. Sugiyama E, Kuroda A, Hori F, Hori T, Taki H, Arai N, et al. Serum interleukin-6 level is a sensitive parameter of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1995;1:93-8.