

류마티스 관절염의 병인

김 지 민 · 김 호 연* | 가톨릭대학교 서울성모병원 내과학교실 류마티스내과

Pathogenesis of rheumatoid arthritis

Ji-Min Kim, MD · Ho-Youn Kim, MD

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

*Corresponding author: Ho-Youn Kim, E-mail: ho0919@catholic.ac.kr

Received August 30, 2010 Accepted September 13, 2010

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and progressive inflammatory disorder, characterized by synovitis and severe joint destruction. Many mechanisms are considered to be implicated in the development and progression of the disease. It may be important to understand differences in the pathogenesis of RA at various stages of its process. Early autoimmune changes begin before the onset of clinical arthritis. During this period, various autoantibodies such as rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody can be produced by the interaction between B and T cell activated by aberrant immune responses, triggered by external or self antigens. This is followed by a local inflammatory transitional phase, in which complex biochemical processes are involved in molecular and structural changes of the joint. The primary inflammatory site is the synovium. Synovial infiltration with mononuclear cells, especially CD4⁺ T cells, macrophages, and B cells leads to an articular, pathologic phase. In this phase, proinflammatory cytokines including tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 as well as inflammatory mediators such as prostaglandin E2 and proteases can be produced by various cell to cell interaction occurring in the synovium, which may finally result in the destruction of synovium, cartilage and bone. Although the pathogenesis of RA is intricate and remains unclear, understanding and identifying its pathogenesis is important in revealing the appropriate therapeutic target that may lead to significant clinical benefits.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Pathogenesis; Therapeutic target

서론

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis)은 전신성 질환으로 주로 만성 관절염을 일으키는 자가면역 질환의 일종이다. 이 질환의 일차적인 변화는 관절 내 활막조직 세포의

활성화와 염증세포의 침윤이다. 이 세포 침윤에 의한 염증 반응의 증폭으로 여러 염증 매개 물질의 증가와 함께 관절염증이 더욱 촉진된다. 그 결과 연골 파괴와 골 미란을 일으키고 결국 관절의 변형과 기능 파괴를 초래하여 환자 자신은 물론 주위 사람들과 더 나아가 사회에 커다란 지장을 주는 질병이다.

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Potential autoantigens in rheumatoid arthritis

Cartilage antigens
Type II collagen
gp39
Cartilage link protein
Proteoglycans
Aggrecan
Citrullinated peptides
Glucose-6-phosphoisomerase
HLA-DR (QKRAA)
Heat shock proteins
Heavy-chain binding protein (BiP)
Heterogenous nuclear ribonucleoprotein-A2 (hnRNP-A2)
Immunoglobulins (IgG)

최근 10여년 동안 류마티스 관절염의 병인에 대한 중요한 변화와 이 변화를 해석하는 많은 연구들이 이루어져 왔다. 류마티스 관절염 진단 표식자로 잘 알려진 IgG에 대한 자가 항체의 일종인 류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF)와 cyclic citrullinated peptide에 대한 항체(항CCP 항체)가 류마티스 관절염의 진단과 병인에 중요하다고 알려졌다. 뿐만 아니라 활막의 비대 및 증식과 함께 관절염을 일으키는 데 관여하는 섬유아세포(fibroblast), T 세포 (CD8⁺ and CD4⁺ T 세포), 대식세포(macrophage), 비만세포(mast cell), 수지상세포(dendritic cell, DC), 그리고 B 세포의 중요성이 새롭게 알려지게 되었다. 특히 과거에는 CD4⁺ T 세포의 아형 중 Th1 세포가 류마티스 관절염 초기 병인에 중요한 역할을 한다고 생각되었으나, 2005년 이후 Th17 세포가 질환의 병인에 핵심 역할을 할 것이라는 사실을 뒷받침해주는 많은 연구 결과들이 나오고 있다[1-3].

따라서 최근에는 Th17 세포 활성화에 따른 그 세포 산물인 interleukin (IL)-17, IL-21 등의 역할이 질병에 중요한 원인으로 인정되고 있다. IL-17 및 IL-21과 함께 Th17 세포 분화에 결정적인 세포 매개 산물인 IL-6가 tumor necrosis factor- α (TNF- α)에 이어 새로운 치료 표적 물질로 대두되고 있다. 앞서 언급한 여러 세포들의 상호작용에 의한 새로운 염증성 사이토카인들이 알려지고 이 물질들이 직접, 간접적으로 관절내 뼈, 연골과 관절 주위조직을 파괴시킨다는 이론들이 등장하였다. 따라서 IL-1, TNF- α , IL-

17, IL-6, IL-21 뿐만 아니라 골 미란에 관련된 Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) 같은 사이토카인들이 강력한 생화학 치료의 표적 물질로 인정받기에 이르렀다.

이처럼 류마티스 관절염의 병인은 복잡하고 병인을 설명하는 가설도 시대가 다르게 조금씩 변화 및 발전하고 있다. 본 특집에서는 현재까지의 여러 연구 결과들을 바탕으로 류마티스 관절염의 병인으로 생각되는 가설들을 여러 각도에서 정리하여 소개하고자 한다.

자가면역 반응과 류마티스 관절염

류마티스 관절염에서 자가면역 반응을 확인하는 연구가 최근 다시 흥미롭게 이루어지고 있다. 관절 내 T 세포 침윤이 major histocompatibility complex (MHC) class II와 연관이 있다는 사실은 이미 잘 알려져 있다. 류마티스 관절염 활막 조직에 있는 T 세포는 관절내 구성 성분이나 그 산물에 대해 자가면역 반응을 주로 일으킨다. 그리고 heat shock protein 같은 ubiquitous antigen 뿐만 아니라, 병원체 세포막, 류마티스 인자(RF), citrullinated protein, 연골 특이 단백질 등에 대한 자가면역 반응도 보고되고 있다. 지금까지 알려진 자가항원은 다음과 같다(Table 1).

이 항원들 중 류마티스 관절염의 자가면역 반응으로 오래전부터 잘 알려진 항원은 제 2형 콜라겐(Type II collagen, CII)이다. 관절 연골 내 가장 많이 존재하는 단백질인 제 2형 콜라겐을 complete Freund's adjuvant와 같이 실험쥐의 피하에 주입하면 T cell의 도움으로 제2형 콜라겐에 대한 항체가 형성되어 유도되는데 이것이 대표적 실험 동물 모델인 collagen-induced arthritis (CIA) 모델이다. 이러한 제 2형 콜라겐 특이 CD4⁺ T 세포 면역반응 현상은 실험 동물 모델(CIA)에서뿐만 아니라 실제 류마티스 관절염 환자의 체내에서도 관찰된다[4]. 제2형 콜라겐 특이 반응 T 세포들이 비록 강하지는 않지만 말초 혈액에서 관찰되고 이 세포들이 제2형 콜라겐 항원에 반복해서 자극을 받으면 interferon (IFN)- γ 와 IL-17 생성이 증가 된다[5]. 그리고 제 2형 콜라겐에 반응하는 T 세포를 류마티스 관절염 환자

의 활막세포와 함께 배양하면 IL-1, TNF- α , IL-17, monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein (MIP) 그리고 IL-18 같은 염증성 사이토카인과 케모카인들이 뚜렷이 증가하게 된다. 즉 류마티스 관절염 환자에는 관절내 존재하는 항원 단백질(CII, peptidoglycan 등)에 반응하는 자가항원반응성 T 세포가 존재하고 이들이 관절내에서 이 항원들에 의해 지속적으로 활성화 되어 대식세포나 활막세포와 함께 관절내 염증반응을 증폭시키게 된다[6, 7]. 또한 케모카인들에 의해 다형핵 백혈구, 림프구, 단구 등이 관절내로 모여 새로운 염증 반응을 증폭 시킨다.

류마티스 관절염 환자의 혈청에서 자가 제2형 콜라겐에 대한 항체 역가가 증가해 있고, 특히 활액내에서 그 역가가 더욱 높게 관찰된다. 그리고 류마티스 관절염 환자의 연골에서도 제2형 콜라겐에 대한 항체가 발견되고 활성화된 활막 조직내 B 세포에서 제2형 콜라겐 항체가 분비된다. 약 3-40%의 류마티스 관절염 환자의 혈청에서 제2형 콜라겐에 대한 항체가 관찰된다. 골관절염 환자에서도 이 항체가 발견되나 그 역가가 류마티스 관절염 환자에서보다 낮고 지속적이지 못하다. 최근 제2형 콜라겐 내의 immunodeterminant epitope인 아미노산 263-270에 대한 T 세포 반응이 관찰됨이 보고되었고, 특히 이 epitope에 대한 glycosylated antigen이 관심의 대상이 되고 있다. 제2형 콜라겐 외 다른 연골 특이 항원들에 대한 자가 면역 반응도 관찰된다. 이 중 연골 glycoprotein 중 gp39가 주목을 받고 있다. gp39 peptide는 HLA-DR*0401 molecule과 결합하여 류마티스 관절염 환자의 T 세포와 반응한다고 알려져 있다.

비관절성(nonarticular) 항원에 대한 자가 면역 반응 중 최근 가장 관심이 집중 되고 있는 것은 citrullinated peptide이다. 항 CCP항체는 류마티스 인자보다 더 예민한 류마티스 관절염 특이 항체로 류마티스 인자 양성 류마티스 관절염 환자에서 이 항체가 나오면 그 진단적 가치는 매우 높다. Citrullination이란 PADI 효소에 의해 arginine이 citrulline으로 변환되는 과정을 말하고 류마티스 관절염 환자의 관절내에서 이 citrullination 과정이 촉진되어 단백질의 항원성이 증가된다. 특히 filaggrin 내 존재하는 citrul-

line이 면역반응을 일으켜 관절내 B 세포에 의해 항체가 형성되는 것으로 알려지고 있다[8, 9]. 지금까지의 보고로는 여러 종류의 citrullinated protein(예를 들면, fibrinogen, collagen, 그리고 fibronectin)에 대한 항체들이 약 90% 이상의 류마티스 관절염 환자의 관절에서 발견된다. 이들의 병리학적 역할은 아직 정확히 밝혀져 있지 않으나, 최근 이 citrullinated protein에 대해 특이적으로 반응하는 T 세포가 류마티스 관절염 환자 말초 혈액에서 관찰되고 이 세포가 시험관 내에서 citrullinated protein에 반응하여 IL-17과 IFN- γ 를 생성한다고 보고되었다. 이런 현상은 류마티스 관절염 환자에서 citrullinated protein이 질병 초기 T 세포에 의해 인식되어 항체 형성에 관여한다는 새로운 류마티스 관절염 병인 가설을 세워주었다. 이 T 세포가 관절내 여러 citrullinated protein과 다른 활막세포들과 반응하여 염증성 사이토카인과 함께 관절 파괴에 관여할 것으로 보고 있다. 그 외 비관절성 항원으로 glucose-6-phosphoisomerase, heat shock protein family 등이 보고 되고 있으나 류마티스 관절염 특이 반응으로 인정하기는 어려운 연구 결과가 나오고 있다.

T 세포 아형의 변화와 류마티스 관절염

Naive CD4⁺ T 세포는 Th1, Th2 그리고 Th17 아형 등으로 분화할 수 있다. 이 아형들 중 Th1 세포는 IL-12와 IFN- γ , Th2 세포는 IL-4, Th17 세포는 transforming growth factor (TGF)- β , IL-6 및 IL-2, IL-23 같은 사이토카인들에 의해 말초에서 분화될 수 있다. 그리고 이런 T 세포가 여러 내부 혹은 외부 자극이나 innate 및 adaptive immune 세포들과의 상호 작용으로 여러 염증성 사이토카인들, 즉 IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-21 그리고 TNF- α 등의 분비를 촉진하게 된다.

오래전부터 류마티스 관절염 환자의 활막 조직에 침착된 CD4⁺ T 세포는 류마티스 관절염 원인 항원에 특이적으로 반응하는 중요한 면역 세포로서 CD4⁺ T 세포 중 주로 Th1 subset가 주된 병인 세포로 인정되어 왔다. 그러나 실제로 류마티스 관절염 환자의 활막조직과 활액 내에서는 놀랍게

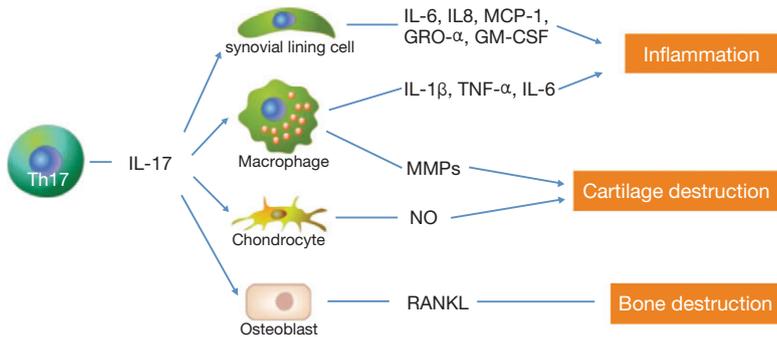


Figure 1. The role of Th17 cell in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. IL-17 produced by Th17 cell influences various kinds of cells and is involved in the development of inflammation, cartilage and bone loss, which are characteristics of rheumatoid arthritis. Abbreviations: MCP-1, Monocyte chemoattractant peptide-1; GRO- α , Growth regulated protein- α ; MMPs, Matrix metalloproteinases; NO, Nitric oxide; RANKL, Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand.

도 Th1 사이토카인인 IFN- γ 의 양은 매우 낮고, 다른 Th1 관련 사이토카인인 IL-2의 농도도 높지 않다. 하지만 Th1 분화에 관련된 IL-12는 류마티스 관절염 환자의 활막과 조직에서 의미있게 관찰되고 있다.

최근 관절염 실험동물 모델인 SKG mice에서 IL-6 증가와 함께 Th17 세포 분화의 축진이 확인되고, Th1 세포의 대표적인 사이토카인인 IFN- γ 가 결핍된 경우 관절염이 더욱 악화 되었다고 보고하였다. 그리고 대표적인 자가 면역 관절염 실험 모델인 CIA와 또 다른 관절염 모델인 IL-1 receptor knockout mice에서도 IFN- γ 보다 IL-17의 증가가 뚜렷이 관찰되고[10], 혈중 IL-17의 증가와 감소에 따라 관절염이 악화 혹은 약화 되는 현상을 관찰 하였다. 또한 IL-17 유전자에 결함이 있는 실험동물 모델에서 관절염의 발생과 정도가 뚜렷이 약화되고, 류마티스 관절염 환자 관절조직과 활막에서 IL-17의 발현과 농도가 증가한다. 실제로 류마티스 관절염 환자에서도 Th17 아형과 연관된 IL-17이 관절활액에서 관찰되고, IL-6는 물론 IL-23와 함께 질병의 활성도에 따라 증가되는 현상을 보여 류마티스 관절염의 병인에 중요한 역할을 한다고 밝혀지고 있다[11]. 류마티스 관절염 환자의 활막조직에는, 활막세포인 대식세포와 섬유아세포가 T 세포와의 상호작용의 결과, IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 그리고 TGF- β 등이 다량 존재하고 있어 Th1 세포와 Th17 세포로의 분화, 증폭을 뒷받침

하고 있다. 이 때 dendritic cell이 아마도 활막조직 내 이들 T 세포 분화에 기여할 것이라 생각되고 있다. 따라서 류마티스 관절염의 병인에 Th1 세포와 더불어 Th17 세포도 중요한 작동세포로 역할을 할 것이라 생각되어지고 있다(Figure 1).

B 세포 면역 반응과 류마티스 관절염

류마티스 관절염의 발생과 진행에 B 세포 역시 중요한 역할을 한다. 류마티스 인자나 항 CCP 항체와 같은 자가항체들은 자가반응 B 세포에 의해 형성된다. 뿐만 아니라 관절 특이 항원과 systemic autoantigen에 대한 항체들이 환자의 혈청에서 발견되고 이들이 관절내에서 면역복합체를 형성하여 보체를 활성화시켜 염증을 더욱 촉진시킨다.

최근 B 세포를 고갈시키는 단일클론 항체(CD20 monoclonal antibody)가 류마티스 관절염 환자 치료에 효과가 있는 것으로 보고되면서 B 세포의 중요성도 크게 강조되고 있다[12, 13]. 활성화된 B 세포 계열은 IL-6, IL-10, 및 leukotriene (LT) 등의 형성을 촉진시킨다[14, 15]. 이 사이토카인들은 여포성 수지상 세포(follicular dendritic cell)와 lymphoid neogenesis의 축진을 조절하며 T 세포-대식세포 및 T 세포-B 세포간의 상호작용과 항원 전달 작용을 하고 있다. 따라서 B 세포를 고갈시키면 ectopic germinal center의 형성을 방지하고 T 세포 활성화를 억제하는 작용이 있어 치료 표적으로 인정 받고 있다.

B 세포 생존과 활성화 신호물질로 TNF superfamily member가 보고되었다. 관절 활막조직의 ectopic germinal center에 존재하는 Mature DCs (CD83⁺)는 B 세포 생존인자인 a proliferation-inducing ligand (APRIL)를 생성한다. 그리고 대식세포와 섬유아세포들은 B cell activating factor (BAFF)를 생산한다. 또한 활막세포를 TNF- α 나 IFN- γ 와 공조 배양하면 고농도의 BAFF를 만든다. 현재 이

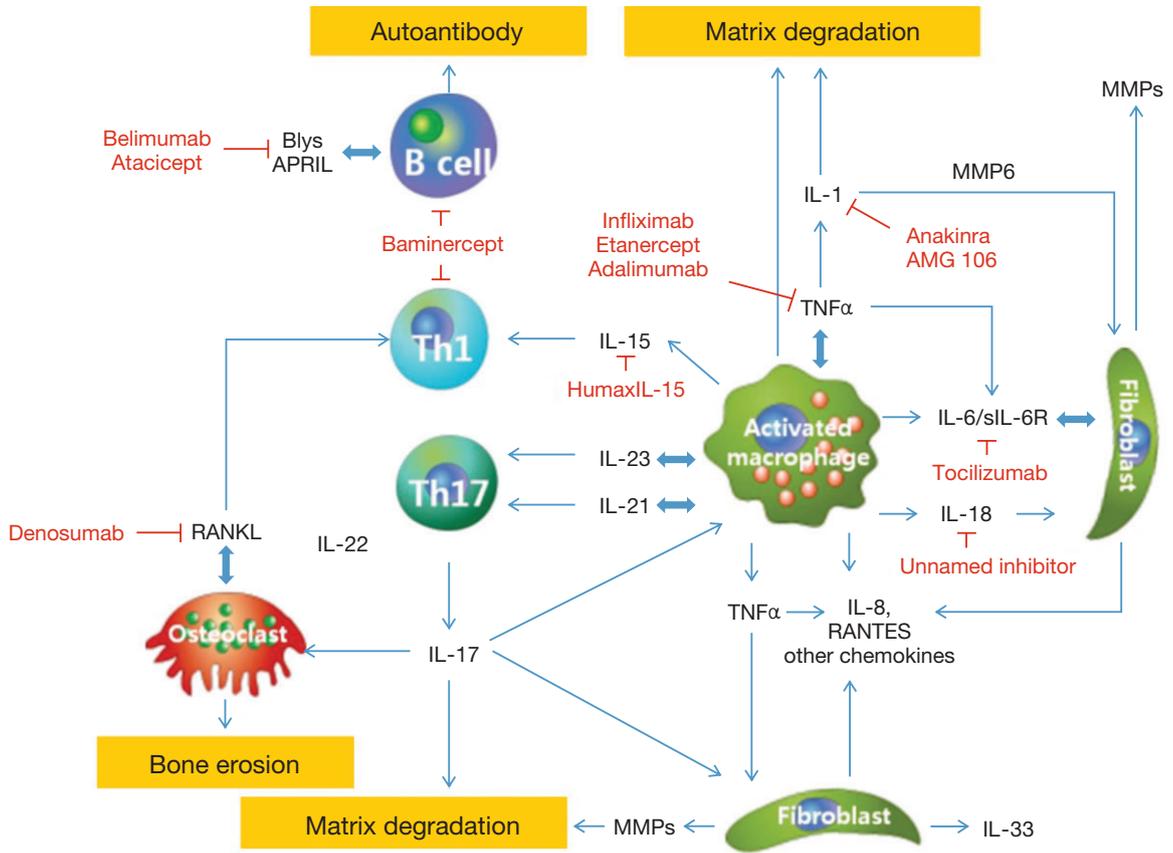


Figure 2. Cytokine network in rheumatoid arthritis as a background for anticytokine therapy. Abbreviations: BlyS, B lymphocyte stimulator; APRIL, A proliferation-inducing ligand; MMP, Matrix metalloproteinase; RANKL, Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand; RANTES, Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

BAFF는 류마티스 관절염의 치료 표적물질로 임상 시험 중이나 그 효과가 인정되고 있지는 않다. 활막조직에서의 Germinal center 형성은 주로 CXCL chemokine ligand 13 (CXCL13)과 CXCL21에 의해 일어난다. 최근 germinal center 형성에 중요한 물질인 LT 아형이 IL-1, IL-6, GM-CSF, chemokines (CCL2 및 CCL5) 그리고 matrix metalloproteinase (MMP) 1 및 MMP3 등의 분비를 촉진시켜 활막조직에서의 염증 악화를 일으키는 병인 중의 하나로 보고 있다[16]. 또한 활막세포에서 follicular DC like activity가 나오고 synovial CD8⁺ T cell이 ectopic germinal center 형성에 관여한다는 사실이 human synovium-severe combined immunodeficient (SCID) mice model 연구에

서 밝혀졌다. 그러나 이 synovial B cell의 기능에 관해서는 더 깊은 연구가 필요하다.

류마티스 관절염에서의 관절조직학적 변화

류마티스 관절염 환자의 관절에서 염증의 초기변화는 활막조직에서 발생한다. 활막조직은 정상적으로 1-2층의 활막표층(lining layer)과 그 하층(sublining layer)로 구성되어 있고, 하층에는 혈관, 림프관, 신경, 지방세포(adipocyte) 등이 분포하는 반면, 활막표층에는 비슷한 비율의 A형 활막세포(대식세포양 활막세포)와 B형 활막세포(섬유아세포양 활막세포)가 존재한다. 이런 활막세포의 증식과 비

후가 가장 특징적인 류마티스 관절염 활막조직의 조직학적 소견이다. 활막세포의 증식은 일반적인 염증 변화인 부종 및 염증 세포(주로 림프구 및 대식세포 등)들의 침윤과 함께 일어난다. 따라서 류마티스 관절염 활막조직에는 활성화된 림프구, 대식세포, 섬유아세포가 생산하는 분비물이 존재하는 것을 특징으로 한다.

류마티스 활막염의 초기 병변은 미세혈관 변화로 인한 활막조직의 충혈, 부종, 섬유소 축적 등이다. 초기 단계에서도 활막표층세포의 약간의 수적 증가가 나타난다. 이런 활막표층세포의 증식과 단핵구세포의 혈관 주변 침착은 임상증상이 나타나기 전부터 나타나며, 활막조직 내에는 골수양 세포(myeloid cell)와 T 세포가 주로 관찰된다. 이중 가장 우세하게 침윤하는 세포가 모세혈관 주위에 모여있는 CD4⁺ memory T세포이고 그 주변에 CD8⁺ T세포가 산재해 있다. 정리하자면, 류마티스 관절염 환자의 활막조직을 광학 현미경으로 볼 때, 활막세포의 증식과 비대, 미세혈관 변화로 인한 부종, 단핵구의 혈관주위 침윤 등이 특징적으로 관찰된다.

류마티스 관절염의 활막조직에는 T세포의 축적 외에도 다수의 B세포와 항체를 생산하는 형질세포의 침윤이 있다. 질환이 진행되면서 이차 림프기관인 germinal center와 유사한 구조가 활막에서 관찰되며, 다클론성 면역글로블린과 자가항체인 류마티스 인자가 활막조직 내에서 생성되어 면역복합체를 형성한다. 약 1/3 가량의 류마티스 관절염 환자들은 관절내 이런 세포 침윤으로 제 2차 혹은 제 3차 임파조직(lymphoid tissue)을 만든다. 이런 임파조직에는 T 세포(CD4⁺ T 세포와 CD8⁺ T 세포), B 세포, 형질 세포, interdigitating and follicular DC 및 자연살해세포들이 서로 응집되어 있다. 이중 약 15-20% 정도의 류마티스 관절염 환자들의 활막조직에는 2차 림프 여포 모양으로 나타난다. 이런 제 2차 림프구 응결체(lymphoid aggregates)에는 CD45RO⁺인 CD4⁺ T 세포가 주로 관찰되며, 주로 케모카인 수용체 중 백혈구 recruitment에 관여하는 CXCR3와 CCR5가 양성인 T 세포들이 모인다. 또한 류마티스 관절염 환자의 활막조직에는 synovial lymphoid organization에 관여하는 CCL2, CCL5, CCL21 및 CXCL13 등이 관찰된다[11]. 그리고 림프구 응결체 주위에는 CD8⁺ T cell들이 산재되어

있다[16]. 때로는 림프구들이 응결되어, 특히 B 세포들의 증식으로 germinal center reaction을 형성한다. 한편으로 조직학적으로 류마티스 결절(rheumatoid nodule)과 비슷한 granular formation을 하기도 한다.

류마티스 관절염 환자의 관절조직에서 또 다른 중요한 변화는 파누스(pannus) 형성이다. 류마티스 관절염이 진행함에 따라 염증세포들과 섬유아세포양 활막세포 그리고 신생 혈관으로 이루어진 활막조직이 파누스를 형성하게 된다. 파누스 내에는 여러 사이토카인들과 collagenase, stromelysin, gelatinase 등이 발현되어 있는데 이들의 상호작용을 통해 연골과 뼈의 파괴가 일어난다. 즉, 류마티스 관절염 환자의 활막조직에서 활성화된 대식세포와 섬유아세포양 활막세포들의 수적 증가 및 세포 활성화로 collagenase와 cathepsin과 같은 효소가 증가하게 되고 결과적으로 관절 기질과 연골을 파괴하게 된다. 그리고 바로 이 세포들이 파골 세포로 분화(osteoclastogenesis)하여 뼈의 마모를 일으키게 된다.

류마티스 관절염에서의 사이토카인 네트워크

류마티스 관절염은 여러 가지 사이토카인과 케모카인들이 관절 부위에서 증가되어 있고, 이들 사이토카인과 케모카인들은 T세포, 활성화된 골수양세포, 대식세포 뿐 아니라 섬유아세포 및 내피세포 같은 관절구성 세포에서 주로 분비된다. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-32, GM-CSF 및 TNF- α 등의 사이토카인과 MIP, MCP 그리고 기타 여러 케모카인들의 증가가 보고되고 있다. 특히 케모카인과 사이토카인의 활성도가 류마티스 활막 조직 염증, 활막 증식, 활액 염증, 연골 및 골 손상 등에서뿐 아니라 류마티스 관절염에서 전신증상을 나타내는 병인으로 역할을 할 것이라 여겨지고 있다. 한편 이런 사이토카인 활동을 저해하는 TGF- β 와 같은 물질이 생산되어, T세포 활성화, B세포 분화 및 염증 부위의 세포 이동 등이 억제되게 된다. 이런 염증 매개 물질들이 paracrine 및 autocrine 네트워크를 형성하여 지속적으로 관절내 염증을 촉진하거나 조절하게 된다. 이것이 활막내피세포를 중심으로 형성된 사이토카

인 네트워크를 바탕으로 한 항사이토카인 치료의 주된 이론적인 배경이 된다(Figure 2)[17].

또한, 류마티스 관절염 환자의 활막조직에는 vascular endothelial growth factor (VEGF)나 basic fibroblast growth factor (bFGF) 등과 같은 proangiogenic factor들도 높은 농도로 관찰된다. 이런 병리학적 변화는 류마티스 관절염의 특징적인 소견이지만 다른 만성 염증성 관절염에서도 비슷한 양상이 관찰된다. 특히 활성화된 섬유아세포는 골과 연골이 만나는 부위, 즉 골 미란 부위에 RANKL 발현을 증가시키고 IL-1, TNF- α 및 IL-17 같은 사이토카인을 증가시켜 파골세포 활성화(osteoclastogenesis)를 촉진시킨다. 이것이 바로 이런 사이토카인을 억제시키면 활막염이 억제되면서 뼈의 파괴를 예방할 수 있다는 이론적 배경이 된다. 한 예로, 항 TNF 항체로 TNF- α 를 억제하면 neovascularization은 물론 파골세포 활성화를 억제시킬 수 있다.

류마티스 관절염에서의 관절 파괴 기전

류마티스 관절염은 병이 진행함에 따라 관절연골과 관절주위 뼈가 파괴되어 심한 경우 관절변형과 기능장애까지 일으킨다. 이런 뼈와 연골파괴에 대한 기전연구에서 최근 많은 발전이 있어 왔다. 류마티스 관절염 환자의 활막에는 연골을 파괴할 수 있는 사이토카인이나 단백 분해효소들이 다량 포함되어 있다. 대부분의 뼈 및 연골 파괴는 염증성 활막이나 파누스에 인접해서 발생한다. “파누스”라는 혈관이 풍부한 염증성 육아조직에서 섬유아세포, 소혈관, 다양한 숫자의 단핵구 등이 활성화 되고 증식하면서 collagenase와 stromelysin 같은 다량의 단백 분해 효소를 생성한다. IL-1과 TNF- α 는 collagenase와 neutral protease의 생성을 촉진하며 연골세포를 활성화시키고 연골을 파괴하는 단백질 분해 효소를 생성하고 새로운 기질분자의 합성을 억제한다[18]. 그리고 국소 골흡수 부위에 모여있는 파골세포(osteoclast)를 자극하고 섬유아세포와 대식세포에서 생긴 prostaglandin E2 (PGE2)와 함께 무기질 소실에도 관여한다.

염증 반응과 골미란은 매우 밀접한 관계에 있다. 류마티스 관절염에서는 골 형성 보다 골 흡수작용이 더 강하게 일

어나며 결과적으로 골 미란이 발생하여 관절이 파괴된다. 이때 파골세포가 중심 역할을 하게 된다. 활막조직에서 섬유아세포의 증식으로 파누스를 형성하게 되고 파누스가 연골이나 뼈로 침투해 들어가는 바로 그 부위에서 파골세포들의 활성화된 모습이 관찰된다. 이런 과정에서 파골세포와 중간엽세포 및 림프구들의 상호작용을 여러 사이토카인들이 조절한다. Monocyte/macrophage-colony stimulating factor (M-CSF)와 RANKL은 전구세포로부터의 파골세포 분화에 꼭 필요한 물질이다. TNF- α 는 관절안에서 IL-17과 함께 M-CSF 형성을 촉진한다. RANKL은 활막세포나 활막 T 세포에 의해 주로 표현되며 파골세포 분화를 일으키는 중요한 사이토카인이다. 이런 RANKL의 발현은 TNF- α , IL-1 β , IL-6 및 IL-17등에 의해 조절된다. 류마티스 관절염 같은 염증 진행상태에 있는 조건에서는 IL-23도 RANKL 매개 파골세포 분화를 촉진시키고[19], PGE2 같은 염증 매개 물질에 의해서도 유도된다. RANKL은 파골세포의 마지막 단계 분화를 유도하여 뼈를 파괴하는 작용을 하게 된다. RANKL 매개 파골세포 분화를 촉진시키는 세가지 대표적 사이토카인은 IL-1, TNF- α 및 IL-17이다. TNF- α 는 파골세포 형성에 강력한 촉진 인자이고 IL-1 β 도 TNF- α 매개 파골세포 분화에 주요 요소로 작용하고 있고 TNF- α 와 함께 상승작용을 나타낸다. IL-17 또한 활막세포에서 파골세포 분화에 관여하고, IL-17을 형성하는 사이토카인인 IL-23, TGF- β 및 IL-6도 IL-17 매개 파골세포 분화 과정을 거친다고 보고 있다[17].

결론

류마티스 관절염은 이처럼 복잡한 기전에 의해 발병하고 진행된다. 하지만 병인기전에 대한 충분한 이해가 곧 류마티스 관절염의 조기진단법과 효과적인 치료법의 개발로 연결되며, TNF-억제제와 같은 생물학적 제제의 개발이 그 예이다. 현재까지 류마티스 관절염의 병인에 대한 많은 연구가 이루어져 이에 대한 상당한 부분이 알려졌지만 아직 밝혀지지 않은 부분이 많으며 이들을 규명하는 것이 앞으로 우리가 풀어야 할 과제이다. 향후 류마티스 관절염의 병인

연구는 면역학과 생명과학 기술의 발달을 바탕으로 더욱 새롭고 놀라운 치료 표적 물질들을 발견하는 계기를 마련할 것으로 기대된다.

핵심용어: 류마티스 관절염; 병인; 치료 표적

REFERENCES

- Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulte-Koops H, Skapenko A. Role of Th17 cells in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2876-2885.
- Furusawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 169-175.
- Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 875-887.
- Kim HY, Kim WU, Cho ML, Lee SK, Youn J, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS. Enhanced T cell proliferative response to type II collagen and synthetic peptide CII (255-274) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2085-2093.
- Park SH, Min DJ, Cho ML, Kim WU, Youn J, Park W, Cho CS, Kim HY. Shift toward T helper 1 cytokines by type II collagen-reactive T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 561-569.
- Cho ML, Yoon CH, Hwang SY, Park MK, Min SY, Lee SH, Park SH, Kim HY. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: cross-talk between T cells and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 776-784.
- Min DJ, Cho ML, Lee SH, Min SY, Kim WU, Min JK, Park SH, Cho CS, Kim HY. Augmented production of chemokines by the interaction of type II collagen-reactive T cells with rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1146-1155.
- De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, Kruihof E, Echols JD, Vandekerckhove B, Veys EM, De Keyser F, Baeten D. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2323-2330.
- Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuihoro S, Yamamoto K. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 40-50.
- Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, Jin HT, Min SY, Ju JH, Park KS, Cho YG, Yoon CH, Park SH, Sung YC, Kim HY. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol* 2006; 176: 5652-5661.
- Kim HR, Cho ML, Kim KW, Juhn JY, Hwang SY, Yoon CH, Park SH, Lee SH, Kim HY. Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF-kappaB- and p38 MAPK-dependent signalling pathways. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 57-64.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-2581.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hesse EW, Shaw TM. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-1400.
- Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, McFarlin JE, Schulze-Koops H, Davis LS, Fujita K, Lipsky PE. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 96-104.
- He X, Goronzy JJ, Weyand CM. The repertoire of rheumatoid factor-producing B cells in normal subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1061-1069.
- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 4 ed: MOSBY, 2007: 811-866.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 429-442.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106: 1481-1488.
- Kim KW, Cho ML, Lee SH, Oh HJ, Kang CM, Ju JH, Min SY, Cho YG, Park SH, Kim HY. Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic activity by activating RANKL via TLR-2 and TLR-4 activation. *Immunol Lett* 2007; 110: 54-64.



Peer Reviewers' Commentary

류마티스 관절염은 만성 염증성 질환으로 현재까지도 발병 기전에 대한 명확한 설명이 없는 실정이다. 본 논문은 이같이 복잡한 류마티스 관절염의 병인을 기존의 가설 뿐 아니라 저자의 교실에서 실험한 자료를 이용하여 일목요연하게 잘 정리하였다. 즉 류마티스 관절염의 병인을 자가면역과 염증 기전을 통해 명료하게 정리하여 설명함으로써 류마티스학을 전문으로 하지 않은 일반 의사라도 류마티스 관절염의 병인을 쉽게 이해할 수 있으리라 기대한다. 현재 류마티스 관절염의 치료는 TNF억제제와 같은 생물학적 제제의 도입으로 인하여 많은 발전이 있어 왔다. 이러한 생물학적 제제는 류마티스 관절염의 병인에서 다양한 세포들의 작용과 그와 관련된 사이토카인과 물질들을 주 타겟으로 하고 있으며 류마티스 관절염의 병인을 잘 이해함으로써 이같은 생물학적 제제의 이용 및 연구가 더 활발하게 이루어 질 수 있기를 기대한다.

[정리: 편집위원회]