

성인형 스틸병 환자의 골수소견과 골수에서의 TNF- α 와 IL-18의 발현

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 진단검사의학교실³, 류마티스병원 류마티스내과⁴

정경희^{1,4} · 김혜영¹ · 손창남¹ · 김주형¹ · 김원준¹ · 이경아¹ · 박호현² · 이웅수³ · 유대현^{1,4}

= Abstract =

Bone Marrow Findings, and TNF- α , IL-18 Expression in Bone Marrow of Adult Onset Still's Disease Patients

Kyong Hee Jung^{1,4}, Hye Yong Kim¹, Chang Nam Son¹, Joo Hyung Kim¹, Won Jun Kim¹,
Kyeong A Lee¹, Ho Hyun Park², Woong Soo Lee³, Dae Hyun Yoo^{1,4}

*Departments of Internal Medicine¹, Pathology² and Laboratory Medicine³,
Department of Rheumatology, The Hospital for Rheumatic Disease⁴,
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: Inflammatory cytokines may play important roles in the pathogenesis of adult onset Still's disease. The enhanced expression of IL-18 was reported in the bone marrow of a Japanese systemic onset juvenile rheumatoid arthritis patient but not in the other organs. To date, there are very few studies relating the bone marrow and AOSD. This study examined the bone marrow findings as well as TNF- α and IL-18 expression in the bone marrow of AOSD patients.

Methods: A retrospective study was performed on 15 AOSD patients who had undergone a bone marrow examination at a university hospital. The clinical and laboratory findings, as well as the bone marrow findings, were analyzed. Immunohistochemistry of IL-18 and TNF- α in bone marrow was performed.

Results: The bone marrow cellularity and myeloid/erythroid cell ratio showed no correlation with the clinical and laboratory findings. TNF- α was expressed at 0.8~9.8% and IL-18 was expressed at 0.4~9.8% of bone marrow cells. Cytokine expression was not associated with the clinical patterns of AOSD. The platelet count correlated with the bone marrow TNF- α expression but TNF- α did not correlate with IL-18 expression.

<접수일 : 2008년 8월 21일, 수정일 (1차 : 2009년 2월 26일, 2차 : 2009년 3월 24일), 심사통과일 : 2009년 3월 25일 >

※통신저자 : 유 대 현

서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

Tel : 02) 2290-9202, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : dhyoo@hanyang.ac.kr

Conclusion: TNF- α and IL-18 expression in bone marrow were observed in some AOSD patients but there was no correlation with the other clinical and laboratory findings except for the platelet count.

Key Words: Adult onset Still's disease, Tumor necrosis factor-alpha, Interleukin-18, Bone marrow

서 론

성인형 스틸병은 원인이 밝혀지지 않은 전신성 염증 질환으로 고열, 피부발진, 관절 증상, 간 비 종대, 림프절 종대, 인후통 등의 임상적 이상을 보인다. 검사 소견으로는 백혈구 증가, 빈혈, ferritin 등의 혈중 급성 반응물질 증가, 간 기능 이상 등을 보이며, 류마티스 인자와 항핵항체는 대개 음성이다 (1-5).

대개 성인형 스틸병은 양성 질환으로 예후가 좋다고 보고 되고 있으나 호전과 악화가 반복되고 관절의 변형을 가져오기도 하며 일부는 환자가 사망할 수 있는 치명적인 경우도 보고되고 있다 (6-9). 특히 혈구 탐식 증후군이 동반된 성인형 스틸병은 드물게 보고되고 있으나 심각한 합병증으로 치명적인 결과를 가져올 수 있다 (10,11). 환자의 검사 및 임상 소견이 혈구 탐식 증후군이 의심될 때에는 빨리 적극적인 치료가 필요하며 혈구 탐식 증후군이 동반된 성인형 스틸병을 검사 및 임상 소견 만으로 진단하기는 쉽지 않고 초기에 골수 검사를 하는 것이 중요하다 (11).

최근 혈구 탐식 증후군으로 사망한 전신성 연소성 류마티스 관절염 환자의 한 증례보고에서는 대조군과 환자의 다른 조직에서는 IL-18의 발현이 없는 반면, 환자의 골수의 대식세포에서만 IL-18의 발현이 증가되어 있음을 밝혔으며 혈청 내 증가된 IL-18의 기원이 골수 조직이며 골수가 전신성 연소성 류마티스 관절염의 병인에 필수적인 기관일 것으로 추정하였다 (12). 그러나 지금까지 성인형 스틸병 환자의 골수에서 사이토카인의 발현에 대한 연구는 없었으며 성인형 스틸병 환자의 골수 소견에 대한 연구도 빈 등의 보고가 유일할 정도로 정도로 미미하다 (13).

이에 본 연구는 성인형 스틸병 환자의 골수 소견을 분석하고 골수 조직에서 IL-18과 TNF- α 의 발현 정도를 관찰하여, 임상적 소견, 검사실 소견 및 임상

적 경과와 연관성이 있는지의 여부를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 병원에서 Yamaguchi의 진단 기준에 부합하여 (14) 성인형 스틸병으로 진단된 환자들 중 골수 검사를 시행받은 환자 15명을 대상으로 하였다. 본 연구는 본 병원 임상시험위원회의 승인을 거쳤으며 연구에 대한 환자들의 서면동의를 받아 진행하였다. 대상환자들의 골수 조직 검사 당시의 의무 기록을 분석하여 필요한 자료를 얻었다. 임상 소견, 검사 소견, 골수 검사 소견을 분석하였고, 임상 경과를 치료 과정을 후향적으로 분석하여 Cush 등이 사용한 분류를 참고하여 monocyclic 형, polycyclic 형, chronic articular 형의 세 군으로 분류하였다 (2). Monocyclic 형은 한 번의 전신적인 질환 발병이 다양한 기간 동안 있었고 관절 증상보다 전신적 증상이 더 우세한 환자들로 치료 후 임상적, 그리고 검사상의 관해가 유지되는 경우들을 포함하였다. Polycyclic 형은 두 번 이상의 전신적 질환 사이에 최소 2개월 이상의 관해가 있는 경우, chronic articular 형은 관절 증상이 만성적이고 임상 경과에서 다른 전신적 증상보다 우세한 경우로 분류하였다. 혈청과 혈액의 검사 소견은 골수 검사를 시행한 시점과 동일한 시점의 결과로 분석하였다.

2. 면역조직화학 검사

탈파라핀 과정을 마친 제작된 슬라이드 표본을 3% H₂O₂로 10분간 처리하여 내인성 효소를 제거한 후 증류수에서 5분 동안 2회 세척하였다. 항원 복구를 위하여 EDTA buffer (pH 8.0, Bond max ER2 sol, Australia)를 슬라이드에 주입하여 온도를 100°C로 높인 다음 약 20분간 처리한 후 실온에서 냉각시키고, 증류수로 5분간 2회 세척하였다. 그 후 Tris buffer에

5분 동안 담가둔 후 비 특이적 반응을 제거하기 위해 5% normal goat serum을 10분간 조직 슬라이드에 점적하였다. 여기에 1차 항체인 mouse anti-human TNF- α antibody (R&D systems, Minneapolis, USA), mouse anti-human IL-18 (MBL, Nakaku, Japan)과 대조 항체로 mouse immunoglobulin G (signet, Miami, USA)로 각각 15분 동안 반응시켰다. 그 후, Tris buffer로 3회 세척하고, 2차 항체 goat anti-mouse antibody (Visionbio system, Victoria, Australia)를 8분 동안 반응을 시킨 후 Tris buffer로 3회 세척하였고 polymer로 8분 동안 반응시켰다.

반응이 끝난 후 슬라이드를 Tris buffer에 세척한 다음, 발색제인 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB)으로 10분 동안 발색반응을 시켰다. 발색이 끝난 후 슬라이드를 증류수에 3회 세척하고 마지막으로 hematoxylin에 1분 동안 대조 염색한 후, 탈수와 투명과정을 거쳐 Canada balsam으로 봉입하였다. 각 과정에 Bond max refine kit (Visionbio system, Victoria, Australia)를 사용하였다.

Ferritin은 ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) 방법으로 Modular analytics E 170 (Roche diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였다. CRP는 Behring Nephelometer system (Dade behring, Marburg, Germany)를 이용해 측정하였다.

3. 판독

진단검사의학과 의사 1명이 판독을 하였다. 현미경 시야($\times 1,000$)에서 500개의 세포를 관찰하여 그 중 사이토카인 양성인 세포의 개수에서 대조군 항체 염색에서 양성인 세포의 개수를 뺀 값을 백분율로 환산하여 양성율을 평가하였다.

4. 통계

통계 처리는 SPSS version 12.0 (Chicago, Illinois, USA)를 이용하였다. 여러 검사 소견(WBC, Hb, PLT, ESR, CRP, ferritin)과 TNF- α , IL-18의 발현 정도 간의 상관 관계와 TNF- α , IL-18 간의 상관관계는 Spearman correlation coefficient를 이용하였다. 임상 양상에 따른 세 군간의 TNF- α , IL-18 발현 정도에 대한 비교는 ANOVA 분석을 시행하였으며, 비모수 분석으로 Kruskal Walli 법을 사용하였다. p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상의 임상적 특성(표 1)

대상 환자 15명 중 남자가 3명, 여자가 12명이었으며, 발병 연령은 19세에서 58세까지였으며 평균 연령

Table 1. Clinical characteristics of AOSD patients

	Age	Gender	Fever	Rash	Serositis	Hepatosplenomegaly	Arthralgia/Arthritis	Clinical pattern
A	39	M	+	-	-	+	+	Monocyclic
B	24	F	+	+	-	+	+	Monocyclic
C	26	F	+	+	-	-	-	Monocyclic
D	30	F	+	-	-	+	+	Monocyclic
E	29	F	+	-	-	+	-	Monocyclic
F	38	F	+	-	-	-	+	Monocyclic
G	24	F	+	+	+	+	+	Monocyclic
H	58	F	+	+	-	+	+	Polycyclic
I	19	F	+	+	+	+	-	Polycyclic
J	53	F	+	-	-	+	+	Polycyclic
K	32	M	+	-	-	+	+	Chronic articular
L	50	M	+	+	-	+	+	Chronic articular
M	27	F	+	+	-	+	+	Chronic articular
N	31	F	+	-	-	+	+	Chronic articular
O	33	F	+	+	-	-	+	Chronic articular

은 34.2세였다. 모든 환자에서 발열이 발생하였으며 피부발진은 8명(53.3%), 관절염이나 관절통은 12명(80%), 간비종대는 12명(80%), 장막염은 2명(13.3%)에서 보였다. Monocyclic pattern이 7명(46.7%), polycyclic pattern이 3명(20%), chronic articular pattern이 5명(33.3%)이었다. 추적 관찰 중 polycyclic pattern의 환자 2명이 사망 하였으며, 그 중 한 명(환자 I)의 사망원인은 혈구 탐식 증후군이었다. 다른 한 명(환자 J)은 퇴원 후 병원에 오지 않고 지내던 중 질병 악화로 응급실 내원하여 사망하였다.

2. 대상 환자들의 검사상 특징과 골수 소견(표 2)

백혈구 증가($10,000/\text{mm}^3$ 이상)는 9명(60%), 혈소판 증가($500,000/\text{mm}^3$ 이상)는 1명(6.67%), 빈혈(Hb 10 g/dL 미만)은 6명(40%)이었다. ESR과 CRP의 평균값은 각각 70 mm/hr, 9.61 mg/dl이었고 ferritin은 모든 환자에서 증가되어 있었다. 골수의 백혈구/적혈구 계열 세포의 비 증가는 대상 환자 15명 중 5명(33.3%)에서 보였으며 세포 충실도(cellularity)가 70% 이상인 환자는 7명으로 46.7%였다. 한 명의 환자에서는 혈구탐식증후군 소견이 보였다. 빈혈을 보인 환자에

서 골수 내 저장 철은 대개 정상 또는 증가소견을 보여 성인형 스틸형 환자의 빈혈은 만성질환에 의한 빈혈이 많음을 알 수 있었다. 골수 내 거대핵세포는 13명에서 정상 수준이었다. 골수 내 세포 충실도와 백혈구/적혈구 계열 세포의 비 등은 임상 및 검사실 소견, 치료와 예후에 뚜렷한 연관은 보이지 않았다.

3. 대상 환자 골수 조직에서 TNF- α , IL-18의 발현

15명의 대상 환자 골수 조직에서 TNF- α 의 발현율은 0.8%에서 9.8%까지로 나타났으며 평균은 $3.7 \pm 2.3\%$ 였다. IL-18의 발현도 비슷하게 나타났는데 범위는 0.4%에서 9.8%로 평균은 $3.5 \pm 2.8\%$ 였다(표 3).

Monocyclic, polycyclic, chronic articular 형으로 나누어 TNF- α 와 IL-18의 발현 정도를 비교하였다(표 4). Monocyclic 형의 경우 TNF- α 의 발현은 0.8%에서 6.8%까지로 평균은 $3.74 \pm 2.17\%$ 였고 IL-18은 범위가 0.4%에서 9.8%로 평균은 $4.00 \pm 3.18\%$ 였다. Polycyclic 형은 TNF- α 는 범위 2.8%에서 9.8%, 평균 $5.13 \pm 4.04\%$ 였고, IL-18은 범위 2.2%에서 8.2%, 평균은 $4.73 \pm 3.10\%$ 였다. Chronic articular 형은 TNF- α 가 범위 1.4%에서 5.4%, 평균 $2.92 \pm 1.48\%$ 였으며 IL-18은 범위 0.8%

Table 2. Laboratory findings of the AOSD patients

	WBC	Hb	PLT	ESR	CRP	Ferritin	RF	ANA	M/E	Megakaryocyte	Cellularity	Storage iron
A	14,300	12.5	213	44	19.5	46,792	-	-	N	adequate	60%	NA
B	20,800	12.4	257	76	15.2	>2,000	-	-	N	adequate	60%	↓
C	29,100	12.9	518	34	1.8	647	-	-	N	adequate	50%	↓
D	5,200	8.8	163	103	2.4	10,772	-	-	N	adequate	70%	NA
E	9,400	12.2	223	61	5.6	22,968	-	-	↑	adequate	60%	↑
F	13,300	11.1	216	20	7.3	6,287	-	-	↑	adequate	80%	adequate
G	17,600	12.5	183	137	18.6	618.5	-	-	N	adequate	60%	↑
H	14,600	11.4	375	59	21.6	>2,000	-	-	↑	↓	40%	NA
I	3,000	6.9	99	42	1.5	1,694	-	-	N	↑	90%	NA
J	12,900	7.8	263	76	4.44	5,137	-	-	N	adequate	70%	NA
K	3,600	9.2	144	81	4.26	15,468	-	-	N	adequate	50%	adequate
L	11,100	11.3	196	144	15.6	29,229	-	-	↑	adequate	70%	↑
M	2,700	10.7	79	46	14	11,272	-	-	N	adequate	50%	adequate
N	2,600	9.1	84	31	1.2	10,486	-	-	N	adequate	80%	adequate
O	26,600	9.3	346	96	11.2	2,787	-	-	↑	adequate	70%	adequate

Ferritin (ng/mL), RF (0~15 IU/mL: -), ANA(>1 : 100)

PLT: platelet, RF: rheumatoid factor, M/E: myeloid/erythroid ratio, N: normal, NA: not adequate, ↑: increased, ↓: decreased

Table 3. TNF- α and IL-18 expression in the bone marrow of AOSD patients

	PATTERN	TNF- α (%)	IL-18 (%)
A	Monocyclic	0.8	0.4
B	Monocyclic	2.8	4.2
C	Monocyclic	5.8	2.8
D	Monocyclic	3.0	1.6
E	Monocyclic	6.8	6.4
F	Monocyclic	2.0	2.8
G	Monocyclic	5.0	9.8
H	Polycyclic	9.8	8.2
I	Polycyclic	2.8	2.2
J	Polycyclic	2.8	3.8
K	Chronic articular	1.4	2.2
L	Chronic articular	2.8	2.2
M	Chronic articular	2.6	0.8
N	Chronic articular	2.4	5.4
O	Chronic articular	5.4	0.4
Mean \pm SD		3.7 \pm 2.3	3.5 \pm 2.8

SD: standard deviation

Table 4. Mean cytokine expression according to the three clinical patterns of AOSD patients

	Monocyclic	Polycyclic	Chronic articular
TNF- α	3.7 \pm 2.1%	5.1 \pm 4.0%	2.9 \pm 1.4%
IL-18	4.0 \pm 3.1%	4.7 \pm 3.1%	2.2 \pm 1.9%

에서 5.4%로 평균은 2.2 \pm 1.96%였으며 다른 형에 속한 환자들보다 평균치가 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

검사 소견으로 백혈구 증가, 혈소판 증가, 빈혈, ESR, CRP, ferritin 증가와 IL-18의 발현 정도는 상관 관계를 보이지 않았으며 TNF- α 의 발현도 대부분 상관 관계가 없었으나 혈소판 증가와 TNF- α 의 양성을 간에는 유의한 상관 관계를 보였다($r=0.578$, $p\text{-value}<0.05$) (그림 1). 골수 내 TNF- α 와 IL-18 간에는 양의 선형 관계를 보이나 통계적으로 유의하지 않았다($r=0.417$, $p\text{-value}=0.122$) (그림 2).

고 찰

Min 등은 성인형 스틸병 환자 12명의 골수 소견

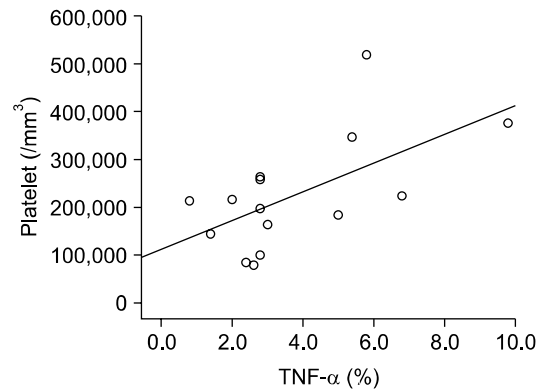


Fig. 1. Correlation between bone marrow TNF- α expression and platelet counts (The correlation coefficient was analyzed by Spearman's rank correlation test. $n=15$, $r=0.578$, $p<0.005$).

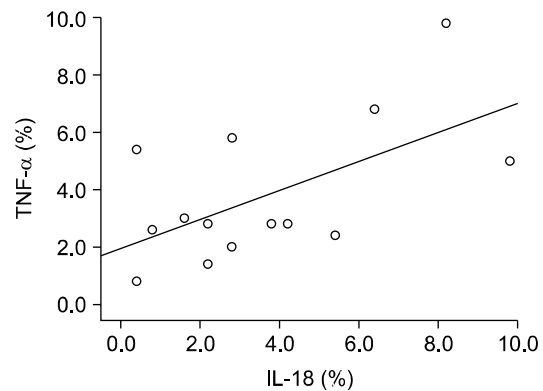


Fig. 2. Correlation between bone marrow TNF- α and IL-18 expression ($r=0.417$, $p=0.122$).

을 분석, 보고하면서, 백혈구 특히 중성구 증가와 혈구 탐식 증후군과 같은 혈액학적 이상 소견의 기전을 밝히는데 골수에 대한 조사가 유용할 것이라고 제시하였다 (13). 그러나 이 보고가 성인형 스틸병 환자의 골수 소견에 대한 유일한 연구 보고일 정도로 골수에 대한 연구는 미미하였다. 이는 질병의 빈도가 낮아서 대상 환자의 수가 적을 뿐 아니라, 골수 검사를 시행한 환자도 많지 않으며 연구의 대조군을 구하기 어려운 점 등이 가능한 원인이 될 것이다. Min 등의 보고와 같이 본 연구에서도 성인형 스틸병 환자의 빈혈은 만성 질환에 의한 빈혈이 대부분이었으나 골수내 백혈구 계열 세포의 비가 본 연

구에서는 33.3%로 높지 않았다.

성인형 스틸병 환자의 혈청에서 IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF 등의 염증성 cytokine 이 상승되어 있음이 보고되면서 면역 반응에 의한 사이토카인의 발현이 병인에 결정적 역할을 할 것으로 인정되고 있다 (15-21). IL-18은 Kupffer 세포와 같이 활성화된 대식세포 계열 세포에서 만들어지며 Th1 면역 반응을 촉진하고 IL-12와 함께 T세포와 NK 세포에서 IFN- γ 생산을 자극한다 (22). Kawashima 등에 의해 성인형 스틸병 환자에서 다른 류마티스 질환 환자보다 혈청 내 IL-18의 농도가 유의하게 높으며, IL-18의 농도가 ferritin과 잘 일치되어 IL-18의 과생산이 성인형 스틸병의 병인에 밀접한 관련이 있으며 병의 활성도와도 관련이 있다고 보고되었다 (16). Fujii 등은 chronic articular 형의 성인형 스틸병 환자에서 sIL-2R과 IL-18의 농도가 질병 활성도와 연관이 있다고 하였다 (17). Choi 등은 성인형 스틸병 환자에서 IL-18의 과 생산이 질병의 병인 기전에 기여할 것이라 보고하였다 (18). Chen 등도 치료받지 않은 활성 성인형 스틸병 환자의 혈청과 조직내에서 IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인이 증가되어 있음을 보고하였다 (19). IL-18은 또한 치료를 받은 환자에서 활성기에 비해 감소되어 임상적 활성 정도의 예민한 표지자가 될 것으로 추정되고 있다 (20).

TNF- α 는 강력한 염증 반응을 유도하며 성인형 스틸병 환자에서 대조군에 비해 혈청내 수치가 높은 것이 보고 되었다 (17,19). Hoshino 등은 TNF- α 가 IFN- γ , IL-6와 함께 성인형 스틸병 환자의 혈청 내에서 증가되어 있음을 보고하면서 이들이 성인형 스틸병의 병인에 중요한 역할을 할 것이라 예상하였다 (21). 2000년도 이후 steroid, MTX, cyclosporine의 치료에도 반응이 없던 성인형 스틸병 환자에서 TNF- α 억제제(infliximab, etanercept)를 치료에 사용하여 환자들이 좋은 반응을 보인 국내외의 증례 보고로 (23-27) 미루어 보아 TNF- α 가 성인형 스틸병의 병인에 중요 역할을 하고 있음을 추정할 수 있다.

Maeno 등은 전신성 연소성 류마티스 관절염의 병인에서 IL-18의 발현이 주로 골수의 대식세포 계열에서 나타나며, 가장 필수적인 기관일 것으로 추정하였으나 골수 내에서 정량적인 발현 정도에 대한

기술은 없었다 (12). 이에 연구자는 전신성 연소성 관절염과 유사한 임상적 소견을 보이는 활성기의 성인형 스틸병 환자들의 골수에서 IL-18와 TNF- α 의 발현이 매우 증가하였을 것으로 예상하고 cytokine의 발현을 조사해 보았다.

본 연구의 결과에서 보듯이 성인형 스틸병 환자의 골수 조직에서 TNF- α 와 IL-18의 발현은 0.4에서 9.8%까지 다양한 범위를 보였다. 2가지 사이토카인의 발현이 예상과는 달리 대단히 높은 환자는 없었다. Maeno 등의 결과와 같이 임상적으로 예후가 불량한 혈구 탐식 증후군 환자에서 사이토카인, 특히 IL-18의 발현율이 높을 것으로 예상하였으나 본 연구에서 혈구 탐식 증후군을 보였던 환자는 TNF- α 가 2.8%, IL-18이 2.2%로 나타나 발현율이 다른 환자에 비교해도 높지 않았다. 본 연구는 정상 골수를 대상으로 사이토카인의 발현을 관찰하지 못하였으므로, 대신 골수형성이상증후군 환자의 골수 세포에서 TNF- α 의 발현에 대한 보고를 참고로 하였다 (28,29). Stifter 등 (28)의 보고에서는 정상 대조군의 TNF- α 발현율은 평균 $1.8 \pm 1.3\%$ 였으며, 골수형성이상증후군 환자는 평균 $10.6 \pm 13.7\%$ 의 발현율을 보였다. 직접 비교는 어렵지만 본 연구 결과와 비교하면 성인형 스틸병 환자의 골수에서 TNF- α 발현율은 정상 대조군 보다는 상대적으로 높으나, 골수형성이상증후군 환자 보다는 낮았다. 본 연구에서 6명의 환자(환자 C, G, I, L, M, N)는 먼저 고용량의 스테로이드 및 면역억제제 사용을 시작한 직후에 골수 검사를 시행하였으므로 TNF- α , IL-18의 발현에 영향을 주었을 가능성이 있을 것으로 생각한다.

사이토카인의 발현 정도와 임상 양상과는 연관되지 않았으며 세 군으로 분류한 임상 경과의 연관성도 발견할 수 없었다. 단 단편적인 검사조건에서 혈소판의 수가 TNF- α 의 발현 정도와 양의 상관관계를 보였으며 향후 그 임상적 의의에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구는 적절한 대조군을 구하기 어려운 골수를 대상으로 하였기 때문에 정상 대조군, 또는 다른 류마티스 질환 환자들과 비교가 되지 않는다는 점에서 이 결과만으로 TNF- α , IL-18의 발현 증가, 감소를 단정적으로 논하기가 어렵다는 문제가 있다. 또한 질병의 회소성으로 인하여 대상 환자수가 작은 한계

가 있었으며 후향적 연구였기 때문에 대상 환자의 혈청 TNF- α 와 IL-18의 농도와 골수에서의 발현의 상관 관계를 규명하지 못한 것도 한계로 생각된다. 또한 본 연구에서는 전체 세포에서 발현된 세포의 발현비로 정량적 측정을 하였으나 대식세포, 림프구에 대한 이중 염색을 한다면 다른 결과가 나올 수도 있으리라 생각한다. 향후 대조군의 추가와 치료 시작 전 골수검사 시행, 이중 염색 등을 통해 더 심화된 연구가 필요하리라 생각한다.

성인형 스틸병 환자에서 골수 검사는 혈구 탐식 증후군의 조기 발견, 다른 질환과의 감별 진단에 유용하며 향후 사이토카인 발현에 대한 더 많은 연구가 된다면 성인형 스틸병의 병인에 대한 연구에도 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

결 론

본 연구에서는 성인형 스틸병 환자의 골수 소견을 분석하고 골수 내 TNF- α , IL-18의 발현 양상을 관찰하여 일부 환자에서 사이토카인의 발현이 관찰되었으나, 임상적 소견이나 검사 소견과는 혈소판 수를 제외하고는 유의한 상관 관계를 발견하지 못하였다.

참고문헌

- 1) Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
- 2) Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-94.
- 3) Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-46.
- 4) Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055-65.
- 5) Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- 6) Sampalis JS, Medsger Jr TA, Fries JF, Yeadon C, Senecal JL, Myhal D, et al. Risk factors for Adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:2049-54.
- 7) Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008;27:35-9.
- 8) Mert A, Tabak OF, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H, Aktuglu Y. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:89-93.
- 9) Park JH, Bae JH, Choi YS, Lee HS, Jun JB, Jung SS, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci* 2004;19:137-41.
- 10) Pamuk ON, Pamuk GE, Usta U, Cakir N. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia. *Clin Rheumatol* 2007;26:797-800.
- 11) Arlet JB, Huong DLT, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.
- 12) Maeno N, Takei S, Imanaka H, Yamamoto K, Kuriwaki K, Kawano Y, et al. Increased interleukin-18 expression in bone marrow of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and unrecognized macrophage-activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1935-8.
- 13) Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003;32:119-21.
- 14) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
- 15) Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1300-6.
- 16) Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of Interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with Adult-Onset Still's Disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:550-60.
- 17) Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001;40:1398-404.
- 18) Choi JH, Suh CH, Lee YM, Suh YJ, Lee SK, Kim SS, et al. Serum cytokine profiles in patients with Ad-

- ult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:2422-7.
- 19) Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-98.
- 20) Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1716-8.
- 21) Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon- γ , and tumor necrosis factor- α levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; 25:396-8.
- 22) Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature* 1995; 378:88-91.
- 23) Asherson RA, Pascoe L, Kraetsch HG, Manger B. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. *Ann Rheum Dis* 2002;61:859-60.
- 24) Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfrikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.
- 25) Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, the Club Rhumatismes et inflammation. Tumour necrosis factor α blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.
- 26) Park IH, Park MC, Choi ST, Park YB, Lee SK. Refractory cases of adult onset Still's disease successfully treated with TNF- α blocker. *J Korean Rheum Assoc* 2005;12:335-40.
- 27) Woo H, Kim OK, Lee GH, Park JJ, Lee SS, Park YW. Successful treatment with etanercept in a patient with adult-onset Still's diseases. *J Korean Rheum Assoc* 2006;13:306-10.
- 28) Stifter G, Heiss S, Gastl G, Tzankov A, Stauder R. Over-expression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelodysplastic syndromes: relationship to anemia and prognosis. *Eur J Haematol* 2005;75:485-91.
- 29) Kitagawa M, Saito I, Kuwata T, Yoshida S, Yamaguchi S, Takahashi M, et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1997;11:2049-54.