

## 소아 류마티스관절염과 Epstein Barr Virus 감염

심영석<sup>1</sup> · 김준식<sup>1</sup> · 이경규<sup>2</sup> · 이규만<sup>3</sup> · 김광남<sup>1</sup>

한림대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 영상의학교실<sup>2</sup>, 진단검사의학교실<sup>3</sup>

### Juvenile Rheumatoid Arthritis in Children with Epstein-barr Virus Infection

Young-Seok Shim<sup>1</sup>, Joon-Sik Kim<sup>1</sup>, Kyung-Kyu Lee<sup>2</sup>, Kyu-Man Lee<sup>3</sup>, Kwang-Nam Kim<sup>1</sup>

Departments of Pediatrics<sup>1</sup>, Radiology<sup>2</sup>, and Laboratory Medicine<sup>3</sup>,  
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

**Objective.** Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) may occur in the wake of infection with several viruses including Epstein-barr virus (EBV). EBV remains an interesting target. To determine the possible role of EBV infections in the clinical course of JRA, we attempt to demonstrate the radiologic changes and the frequency prescription of etanercept rather than classic therapy.

**Methods.** Total of 87 patients with JRA, who were hospitalized in Hangeul Sacred Hospital and Kangnam Sacred Hospital in Seoul from 2002 to 2010, were assessed serologically for EBV infection (anti EBV VCA IgM and IgG) at admission. Patients with JRA were divided 2 groups, one is EBV VCA IgG (+) JRA patients who had been infected before and another is EBV VCA IgG (-) JRA patients who had not.

**Results.** EBV VCA IgG (+) were seen in 55 patients (63.2%). 31 boys (76%) and 24 girls (52%) were infected with EBV. The mean age of patients of EBV (+) JRA was  $8.2 \pm 3.6$  years and that of EBV (-) JRA was  $5.3 \pm 3.4$  years. 7 of EBV (+) JRA (13%) developed radiologic change within 2 years, compare with none of EBV (-) JRA. 22 of EBV (+) JRA (49%) with JRA did not respond to the classic therapy, compare with 7 of EBV (-) JRA (22%).

**Conclusion.** JRA patients with past EBV infection were older in ages, more in male, more radiologic changes, needed more biologic treatment than those without past EBV infection.

**Key Words.** Juvenile rheumatoid arthritis, Epstein-Barr virus, Radiologic changes, Etanercept

## 서 론

소아 류마티스관절염(juvenile rheumatoid arthritis, JRA)은 소아에서 가장 흔히 발병하는 류마티스 질환으로 정의는 16세 미만에서 시작된 적어도 6주 이상 지속된 특발성 관절염이다 (1). 하나의 질병이라기 보다는 만성 염증성 관절염의 다양한 형태로 설명되고 있다. JRA는 임상적, 혈청학적, 면역유전학적 다양성으로 여러 개의 세부 군으로 분류

될 수 있다. 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology, ACR)에서는 발병 후 첫 6개월 동안 나타나는 임상 양상에 의해 소수 관절형(pauciarticular type), 다수 관절형(polyarticular type), 전신형(systemic type)으로 분류한다. 소수 관절형은 4개 이하의 관절을 침범했을 때로 정의하였고, 다수 관절형은 5개 이상의 관절을 침범하였을 때, 전신형은 2주 이상 하루 한번 이상  $39^{\circ}\text{C}$  이상의 고열이 지속되면서 한 개 이상의 관절에서 관절염이 있을 때로 정의하였다 (2). JRA의 원인에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 개인의 감수성과 외부 환경적인 항원의 노출에 의한 것으로 생각되고 있다. 병태생리를 설명하는데 있어서 자가 면역 질환이라는 점과 유전적 성향이라는 두 가지가 중요하며 이외에도 정신적인 스트레스, 신체적인 외상,

<접수일 : 2011년 8월 30일, 수정일: 2011년 9월 21일, 심사통과일 : 2011년 10월 4일>

통신저자 : 김 광 남

경기도 안양시 평촌동 896

한림대학교 의과대학 성심병원 소아과학교실

E-mail : rheumatol@korea.com

호르몬 이상, 감염(parvovirus B 19, rubella, hepatitis B virus, Epstein-Barr virus(EBV)) 등과의 연관성이 보고되기도 한다 (3). 성인 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)에서는 건강한 사람들보다 항 EBV 항체(anti-EBV antibody) 수치가 높았으며 EBV 관련 억제 T세포(suppressor T cell) 기능의 장애가 있었고 (4), EBV 단백질과 자가 단백 사이에 분자적 유사성으로 교차 항원성이 있다는 (5,6) 등 많은 연구가 있었다. 하지만 소아에서는 EBV 감염이 JRA에 발병에 어떠한 영향을 끼치고 임상적으로 어떠한 차이가 있는지에 연구에 거의 없었다. 이에 본 연구에서는 국내 JRA 환자의 특징과 이 환자들에서 과거의 EBV 감염이 JRA에 역학과 병의 경과, 특히 방사선학적 변화와 치료 중 생물학적 제제를 사용 여부에 어떤 영향을 미치는 지 알아보하고자 하였다.

### 대상 및 방법

2002년 1월부터 2010년 12월까지 한림대학교 의료원의 한강 성심병원, 강남 성심병원 소아청소년과에서 ACR 진단 기준에 의거하여 JRA를 진단받은 총 87명의 환자를 대상으로 성별, 발병 연령, ACR 분류 및 검사 소견 등의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. JRA는 16세 미만에서 6주 이상 지속되는 관절 증상이 있거나 2주 이상 하루 한번 이상 39℃ 이상의 고열이 지속되면서 한 개 이상의 관절에서 관절염이 있을 때로 진단하였다. 환자들은 진단 당시에 EBV viral capsid antigen (VCA) IgM, IgG를 포함하는 혈액학적 검사와 어깨, 팔꿈치, 손목, 엉덩, 무릎, 발목, 고리중쇠(atlanto-axial)를 포함한 경추 관절과 턱관절 등에 방사선 검사를 시행하였다. 그리고 2년간의 외래 추적 관찰 시에 검사 중에 환자의 증상이 악화되거나 혈액학적으로 악화되는 소견이 있을 경우 방사선 검사를 실시하였다. EBV 감염에 대한 EBV 항체검사는 효소면역검사법에 의해 anti-EBV VCA IgM, IgG (INCSTAR Co., Minnesota, USA)를 이용하여 하였으며, 이중 EBV VCA IgG 양성인 경우 과거 EBV 감염을 앓은 EBV (+) JRA 군으로, EBV VCA IgG 음성인 경우는 EBV 감염을 앓지 않은 EBV (-) JRA 군으로 분류하였다. EBV VCA IgM은 모든 환자에서 음성으로 측정되었다.

통계는 SPSS(ver. 18)을 사용하였으며 평균값의 비교는 Independent t-test를 시행하였고, 교차분석은 카이제곱 검정(chi-square test) 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 상관분석은 Pearson 상관분석을 하였으며,  $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

### 결 과

#### 전체 환자 성별 및 연령 분포(표 1)

- 1. 유형별 분류:** 전체 87예를 ACR 분류로 살펴보면 유형별로는 소수 관절형이 30예(34.5%), 다수 관절형이 22예(25.3%), 전신형이 35예(40.2%)이었다.
- 2. 성별비:** 전체 남녀비는 41 : 46 (1 : 1.1)이었고, 유형별로는 소수 관절형이 13 : 17 (1 : 1.3), 다수 관절형이 8 : 14 (1 : 1.8), 전신형이 20 : 15 (1.3 : 1)이었다.
- 3. 발병 연령:** 전체 발병 연령은  $7.1 \pm 3.7$ 세(평균 $\pm$ 표준편차, 이하 동일 적용)였으며 유형별 발병 연령은 소수 관절형에서  $7.1 \pm 4.1$ 세, 다수 관절형에서  $8.8 \pm 3.4$ 세, 전신형에서  $6.0 \pm 3.3$ 세였다.

#### EBV에 감염여부에 따른 JRA 환자군 비교(표 2, 3)

전체 87예 중 55예(63.2%)에서 EBV 감염이 있어 EBV (+) JRA 군으로, 32예(36.8%)에서 EBV (-) JRA 군으로 분류되었다.

- 1. 유형별 분류:** EBV (+) JRA 군에서 유형별로는 소수 관절형이 17예(30.9%), 다수 관절형이 15예(27.3%), 전신형이 23예(41.8%)이었다. EBV (-) JRA 군에서 유형별로는 소수 관절형이 13예(40.6%), 다수 관절형이 7예(21.9%), 전신형

**Table 1.** Characteristics of juvenile rheumatoid arthritis patients

Type	No (%)	Male : Female	Age*: mean $\pm$ SD (range)
Pauciarticular	30 (34.5)	13 : 17 (1 : 1.3)	$7.1 \pm 4.1$ (1.0-15.7)
Polyarticular	22 (25.3)	8 : 14 (1 : 1.8)	$8.8 \pm 3.4$ (3.6-15.5)
Systemic	35 (40.2)	20 : 15 (1 : 3:1)	$6.0 \pm 3.3$ (0.6-14.7)
Total	87	41 : 46 (1 : 1.1)	$7.1 \pm 3.7$ (0.6-15.7)

\*in years.

**Table 2.** Comparison between EBV (+) and EBV (-) JRA patients

	EBV (+) JRA (n=55)	EBV (-) JRA (n=32)	p-value
Male : Female	31 : 24 (1.3 : 1)	10 : 22 (1 : 2.2)	<0.05
Age*: mean $\pm$ SD (range)	$8.2 \pm 3.6$ (2.1-15.7)	$5.3 \pm 3.4$ (0.6-13.8)	<0.05
RF	8 (14.5%)	5 (15.6%)	>0.05
ANA	9 (16.4%)	8 (25%)	>0.05
Uveitis	3 (5.5%)	5 (15.6%)	>0.05
Radiologic changes within 2 yrs	7 (12.7%)	0	<0.05
Etanercept start	27 (49.1%)	7 (21.9%)	<0.05

RF: rheumatoid factor, ANA: anti-nuclear antibody. \*in years.

**Table 3** Comparison between EBV (+) and EBV (-) JRA patients by subtype

	EBV (+) JRA (n=55)			EBV (-) JRA (n=32)		
	Pauciarticular (n=17)	Polyarticular (n=15)	Systemic (n=23)	Pauciarticular (n=13)	Polyarticular (n=7)	Systemic (n=12)
Male : Female	10 : 7 (1.4 : 1)	6 : 9 (1 : 1.5)	15 : 8 (1.9 : 1)	3 : 10 (1 : 3.3)	2 : 5 (1 : 2.5)	5 : 7 (1 : 1.4)
Age*:	8.8±3.8	9.2±3.6	7.1±3.2	5.0±3.6	8.0±3.0	4.1±2.7
mean±SD (range)	(2.1-15.7)	(3.6-15.5)	(2.8-14.7)	(1.0-13.8)	(3.7-12.5)	(0.6-9.7)
Uveitis	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)	4 (12.5%)	1 (3.1%)	0
RF (%)	3 (5.5%)	3 (5.5%)	2 (3.5%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	1 (3.0%)
ANA (%)	2 (3.6%)	5 (9.2%)	2 (3.6%)	2 (6.3%)	3 (9.3%)	3 (9.3%)
Radiologic changes (%) within 2 yrs	5 (9.1%)	2 (3.6%)	0	0	0	0
Etanercept start (%)	8 (14.6%)	7 (12.7%)	12 (21.8%)	3 (9.3%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)

RF: rheumatoid factor, ANA: anti-nuclear antibody. \*in years.

이 12예(37.5%)이었다.

**2. 성별 비:** EBV (+) JRA 군에서 남녀비는 31 : 24 (1.3 : 1) 이었고 유형별로 소수 관절형 10 : 7 (1.4 : 1), 다수 관절형 6 : 9 (1 : 1.5), 전신형 15 : 8 (1.9 : 1)이었다. EBV (-) JRA 군에서 남녀비는 10 : 22 (1 : 2.2)이었고 유형별로는 소수 관절형 3 : 10 (1:3 : 3), 다수 관절형 2 : 5 (1 : 2.5), 전신형 5 : 7 (1 : 1.4)이었다.

**3. 발병 연령:** EBV (+) JRA 군에서 발병 연령은 8.2±3.6세였고 유형별로 소수 관절형 8.8±3.8세, 다수관절형 9.2±3.6, 전신형 7.1±3.2세였다. EBV (-) JRA 군에서 발병 연령은 5.3±3.4세였고 유형별로는 소수 관절형 5.0±3.6세, 다수 관절형 8.0±3.0세, 전신형 4.1±2.7세였다.

**4. 검사 결과:** 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)는 전체 87예 중 13예(14.9%)에서 양성이었으며 EBV (+) JRA 군에서 8예(14.5%)였고 유형별로는 소수 관절형 3예(5.5%), 다수 관절형 3예(5.5%), 전신형 2예(3.5%)였다. 32예의 EBV (-) JRA 군에서 5예(15.6%)였으며 소수 관절형 2예(6.3%), 다수 관절형 2예(6.3%), 전신형 1예(3.0%)였다. 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA)는 전체 87예 중 17예(19.5%)에서 양성이었으며 EBV (+) JRA 군에서 9예(16.4%)였고 유형별로는 소수 관절형 2예(3.6%), 다수관절형 5예(9.2%), 전신형 2예(3.6%)였다. EBV (-) JRA 군에서 8예(25%)였으며 소수 관절형 2예(6.3%), 다수관절형 3예(9.3%), 전신형 3예(9.3%)였다.

**5. 항체모양체염:** 전체 87예 중 8예(9.2%)에서 양성이었으며 EBV (+) JRA 군에서 3예(5.5%)였고 유형별로는 소수 관절형 1예(1.8%), 다수 관절형 0예, 전신형 2예(3.6%)였다. EBV (-) JRA 군에서 5예(15.6%)였으며 소수 관절형 4예(12.5%), 다수관절형 1예(3.1%), 전신형 0예였다.

**6. 경과 관찰 2년 내에 방사선학적 변화:** EBV (+) JRA 군에서 7예(12.7%)가 방사선학적 변화를 보였으나, EBV (-) JRA 군에서는 방사선학적 변화를 보이지 않았다. 방사선학적 변화로는 pannus 형성 2예, 성장판 손상, 다발성 관절 미란, 골괴사, 불완전탈구(subluxation), 골다공증이 각각 1예였다.

**7. 경과 중 etanercept 추가:** 약물을 이용한 일반적인 치료로 조절되지 않는 증상 및 혈액 및 방사선 검사 소견으로 etanercept를 추가한 경우는 EBV (+) JRA 군에서 27예(49.1%), EBV (-) JRA 군에서 7예로 EBV (+) JRA 군에서 높았다. 유형별로는 EBV (+) JRA 군에서 소수 관절형 8예(14.6%), 다수 관절형 7예(12.7%), 전신형 12예(21.8%)였고 EBV (-) JRA 군에서 소수 관절형 3예(9.3%), 다수 관절형 2예(6.3%), 전신형 2예(6.3%)였다.

## 고 찰

JRA는 소아에서 가장 흔한 절체 조직 질환 중의 하나로 장, 단기적인 신체 장애를 유발하는 중요한 원인이 된다 (3). 서양에서는 남녀비가 1 : 2로 여자가 많고, 1~3세 사이의 어린 연령에서 잘 발병하며 소수 관절형이 가장 흔하다 (3). 국내 보고에 따르면 남녀비는 1~2 : 1로 상대적으로 남자에서 많고, 평균 발병 연령은 10~11세로 소아 후반기에 발병하며, 무릎과 발목을 잘 침범한다 (7-14). 본 연구에서 JRA 유형별 발생률을 살펴보면 소수 관절형 (34.5%), 다수 관절형(25.3%), 전신형(40.2%)이었고 발병연령은 7.1±4.1세, 남녀비는 1 : 1.1로 이전에 시행된 국내 연구와 JRA 유형, 남녀비는 비슷한 양상이었으나 발병 연령은 좀 더 어려서 차이를 보였다. 본 연구에서는 전신형의 비율이 높는데 이는 타 병원에서 전원된 예가 많아서 일 것으로 추정된다. 서양과의 비교에서는 전신형의 비율이 높고 발병 연령이 늦으며 남자가 많은 것으로 차이를 보이고 있다. 이는 전세계적으로 발생하는 JRA가 민족과 지역에 따라 빈도와 발병률에 차이가 있으며 민족성, 면역유전학적 감수성 및 대상 인구의 환경 등을 반영한다고 볼 수 있다. 특히 유형별로 보면 남녀비에서 소수 관절형 1 : 1.3, 다수 관절형 1 : 1.8로 여자의 비율이 높으나 전신형은 1.3 : 1로 남자에서 높았고, 발병 나이도 소수 관절형에서 7.1±4.1세, 다수 관절형에서 8.8±3.4세, 전신형에서 6.0±3.3세로 전신형이 비교적 어린 나이에 발병했다.

EBV는 전세계적으로 확산되어 있는 대표적인 헤르페스 바이러스로 유럽에서는 10세 이후에 감염이 상대적으로 많아 전형적인 감염 단핵구증의 임상 양상을 보이는 경우가 많으나 국내에서는 5세까지 이미 대부분의 소아가 항체를 보유하여 초감염 이후에 다양한 감염의 경과를 취한다 (15). Gear 등은 JRA 환자에서 EBV VCA IgG 양성률이 43.1%로 보고 하였으나 (16) 본 연구에서는 63.2%에서 EBV VCA IgG 양성으로 EBV 감염의 과거력이 있었다. 유형별로 보면 Gear 등의 연구에서는 EBV VCA IgG 양성률이 소수 관절형 및 다수 관절형에 비해 전신형이 높게 나타났다 (16) 본 연구에서는 소수 관절형이 30.9%, 다수 관절형 27.3%, 전신형 41.8%이었고 비교적 균등한 분포를 보였다. 이러한 분포는 EBV (-) JRA 군의 분포와 비슷한 양상이었다. 국내의 한 보고에 따르면 5~15세의 건강한 정상 소아이나 단지 혈액 검사에서 EBV VCA IgG 양성 반응을 보인 54명에서 평균 연령은 9.2세, 남녀비는 1.2 : 1 이었다 (17). 본 연구에서는 EBV (+) JRA 군에서 남녀비 1.3 : 1, 연령 8.2±3.6세였으나, EBV (-) JRA 군의 남녀비 1 : 2.2, 연령 5.3±3.4세로 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ). EBV (+) JRA 군과 EBV (-) JRA 군의 이러한 차이는 본 연구가 전신형 JRA 환자가 많은 것을 반영했을 수도 있고 또는 EBV 감염이 나이가 많아지면서 항체 양성률이 증가하는 EBV 감염의 자연 경과를 반영하는 역학일 수도 있을 것으로 생각된다.

RF는 7세 미만의 소아에서는 드물고, 류마티스결절이 동반되거나 관절의 미란 소견 또는 관절 변형이 있는 소아 후반기 환자들에서 RF 양성인 경우가 많으며, 발병 연령이 늦어지거나 유병 기간이 길수록 RF 양성률이 높아지는 것으로 보고되고 있다 (18,19). 국내 보고들을 살펴보면 RF 양성률이 5~31%로 보고되고 있으며 (7-14) 본 연구에서는 14.9%여서 이전의 연구와 유사한 결과를 보였다. EBV (+) JRA에서 14.5%에서 양성을 보였고 EBV (-) JRA 군에서는 15.6%로 두 군 사이에 차이가 없었고 유형별로 나누어 살펴 보아도 차이는 없었다. 이는 RF가 질환의 기본적인 소인이기 보다는 만성적으로 조절되지 않는 관절염에 의해서 나타나는 결과일 수 있다는 것을 암시한다고 볼 수 있다. ANA는 서양 보고에 의하면 JRA 환자에서 30~66% 정도의 양성률을 보이고 있으며 (3), 홍채모양체염이 동반되어 있는 소수 관절형 어린 여아에서 가장 높게 나타나고, 소아 후반기의 남아 또는 전신형에서 가장 낮은 빈도를 보인다 (20). 국내 보고에서는 ANA 양성률이 최대 18%였으며 (8-15) 유형별로 보면 소수 관절형 22%, 다수 관절형 33.3%, 전신형 9.5%까지 보고 되었다. 본 연구에서는 전체 ANA 양성률은 19.5%, 소수 관절형 5.7%, 다수 관절형 5.7%, 전신형 3.5%로 나와 이전의 국내 연구와는 비슷하였으나 국외의 연구와는 차이가 있었다. EBV (+) JRA와 EBV (-) JRA 간의 차이는 없었으나 EBV (-) JRA 전신형에서 EBV (+) JRA보다 높은 빈도를 보였다.

홍채모양체염은 항핵항체가 양성인 소수 관절형을 가진 어린 여아에서 잘 오며, 평균적으로 소수 관절형에서는 15~20%, 다수 관절형에서는 5% 정도에서 오는 것으로 알려져 있다 (21). 국내 연구를 살펴보면 주로 소수 관절형에서 연구가 진행되었으며 소수 관절형 환자의 6.3~9.1%에서 발병하는 것으로 보고되고 있다 (7-14). 본 연구에서는 전체 환자 중 9.2%에서 홍채모양체염이 동반되어 있었으며 유형별로 보면 소수 관절형 총 30예 중 5예(16.7%)에서 다수 관절형 총 22예에서 1예(4.5%)에서 전신형에서는 35예 중 2예(5.7%)에서 홍채모양체염이 있어 소수 관절형에서는 국외의 연구와 유사한 결과를 보였으나 국내의 연구에 비해서는 높은 편이었다. EBV 감염 여부로 나누어 보면 EBV (+) JRA 군에서 3예 EBV (-) JRA 군에서 5예로 EBV (-) 군에서 더 많이 발생하였으나 통계적 의의는 없었다. 홍채모양체염 환자 중에 ANA (+)인 환자는 모두 3명 (37.5%)이었다.

JRA의 방사학적 소견으로는 초기에 연부조직 종창, 골다공증, 관절강의 확장 등이 나타날 수 있으며, 후기에 관절 모서리의 침식, 부분탈구, 관절 경화, 또는 관절강이 좁아지는 소견을 보일 수 있다 (22). 국내의 연구에서는 59.5%의 환자에서 방사선상 이상 소견이 동반되었고, 연조직 종창, 골감소증, 관절 삼출 등의 급성기 소견이 50.0%, 관절 경화나 관절 간격이 좁아지는 등의 만성 변화는 9.5%였다 (14). 본 연구에서는 2년간 경과 관찰을 하던 중 방사선학적 이상을 보인 JRA가 7예였으며 각각 이상 소견을 살펴보면 pannus 형성 2예, 성장판 손상, 다발성 관절 미란, 골 괴사, 불완전탈구(subluxation), 골다공증이 각각 1예였다. EBV (+) JRA 군에서만 방사선학적 이상이 발견되었는데 EBV (-) JRA 군에 비하여 경과에 있어서 조금 더 심한 경과를 보였다고 볼 수 있다. 성인 RA에서는 윤활 조직에 EBV 감염이 존재했으며 (23), 윤활액(synovial fluid)에서 EBV glycoprotein 110에 대한 T 세포의 반응이 증가되어 있었다는 발표가 있었다 (24). JRA에서도 이와 유사한 반응이 일어나서 EBV 감염이 있었던 군에서 윤활막 파괴를 더 잘 일으켰을 수도 있을 것이나 이는 앞으로 연구가 좀 더 필요할 것으로 생각된다.

JRA 치료의 목적은 통증을 조절하고, 운동 범위, 근력과 근기능을 유지하고, 전신 합병증을 조절하며 정상 영양, 성장, 정신적, 육체적 발달을 가능하게 하는 것이다 (25). 이를 위하여 약물 치료를 포함하여 물리 치료, 작업 치료, 정신과 상담 등 다각적인 접근이 필요하다. 고식적인 약물 치료로는 NSAIDs, steroid, MTX와 같은 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) 등이 있으나 약물 치료에 잘 반응하지 않을 수 있다 (26). 대다수 JRA 환자의 윤활액과 조직에서 TNF- $\alpha$ , IL-1 등의 시토카인(cytokine)가 증가되어 있다는 것이 보고되었으며 (27,28) 이 시토카인들이 JRA에서 중추적 역할을 하는 것으로 제안되었다. 이 시토카인 작용을 방해하여 JRA 치료를 돕는 생물학적 제제들

이 소개되었다. 대표적인 약제인 TNF- $\alpha$  antagonist (etanercept)는 다수 관절형 JRA 치료를 위해 1999년 미국 식약청의 허가를 받은 생물학적 제제는 고식적인 치료에 저항을 보이는 환자에서 효과적인 치료가 되었다 (29). 그외에도 Adalimumab (Humira)가 2008년 2월 다수형 JRA의 치료로 미국 식약청의 허가를 받았으며, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, Abatacept) 역시 2008년 3월 다수 관절형 JRA의 치료로 미국 FDA의 허가를 받았다. Infliximab (Remicade), IL-1 receptor antagonist (Anakinra), IL-6 receptor antagonist (Tocilizumab) 등도 효과가 있다는 보고가 있으나 소아과 영역에서는 아직 허가를 받지 못하였다. 본 연구에서는 모두 34예(39.1%)에서 etanercept를 추가적으로 사용하였으며, EBV (+) JRA에서 27예(49.1%)로 EBV (-) JRA의 7예(21.9%)에 비해 높았다( $p < 0.05$ ). 아직까지 국외와 국내의 연구에서는 etanercept의 안전성과 효과에 대해서는 이루어 졌으나 EBV 감염 여부와 치료 반응에 대해 연구한 결과가 없어 직접적인 비교는 할 수 없어 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 JRA 환자에서 이전의 EBV 감염이 JRA 역학 및 치료에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 알아보고자 하였으나 EBV 감염의 시점을 알 수가 없고, 두 군의 연령에 차이가 있어 EBV 감염이 JRA에 미치는 영향에 대해서 정확히 알기는 힘들고 단면적이고 후향적인 연구여서 앞으로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

아직까지 EBV가 JRA의 원인임을 연구한 자료는 있었지만 EBV 감염이 JRA의 경과, 치료에 영향일 미칠 수 있다는 연구는 없는 실정이다. 본 연구에서는 총 87예의 JRA를 환자에서 과거의 EBV 감염이 JRA에 역학과 병의 경과, 특히 방사선학적 변화와 치료 중 생물학적 제제를 사용 여부에 어떤 영향을 미치는지 알아보려고 하였다. 본 연구에서는 과거에 EBV 감염이 있었던 JRA 환자가 EBV 감염이 없었던 JRA 환자에 비해 나이가 많았고 남자에서 잘 발생하였으며 RF, ANA 등의 검사 소견과 홍채모양체염 발생에는 차이가 없었으나, 방사선학적 이상을 더 잘 초래하고, 일반적인 치료에 잘 반응하지 않아 etanercept 치료가 더 필요했었다. 하지만 EBV 감염의 시점을 알 수가 없고, 두 군의 연령에 차이가 있어 EBV 감염이 JRA에 미치는 영향에 대해서 정확히 알 수는 없었다. 그리고 환자군이 적고 단면적, 후향적 연구 등의 제한점이 있고 발병 기전 등에 대한 연구가 이루어지지 않아서 이에 대해 앞으로 더 많은 수의 환자들을 대상으로 한 다기관 협동연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

## 참고문헌

- Jacobs JC. Pediatric rheumatology for the practitioner. 2nd ed. p. 231-359, New York, Springer-Verlag, 1993.
- Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. Arthritis Rheum 1977;20 Suppl 2:195-9.
- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of pediatric rheumatology. 5th ed. p. 218-321, Philadelphia, Elsevier Saunders Co, 2005.
- Tosato G, Steinberg AD, Yarchoan R, Heilman CA, Pike SE, De Seau V, et al. Abnormally elevated frequency of Epstein-Barr virus-infected B cells in the blood of patients with rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1984;73:1789-95.
- van Eden W, Hogervorst EJ, Hensen EJ, van der Zee R, van Embden JD, Cohen IR. A cartilage-mimicking T-cell epitope on a 65K mycobacterial heat-shock protein: adjuvant arthritis as a model for human rheumatoid arthritis. Curr Top Microbiol Immunol 1989;145:27-43.
- Baboonian C, Venables PJ, Williams DG, Williams RO, Maini RN. Cross reaction of antibodies to a glycine/alanine repeat sequence of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 with collagen, cytokeratin, and actin. Ann Rheum Dis 1991;50:772-5.
- Jang JS, Kwon SW. Clinical observations on juvenile rheumatoid arthritis. Yonsei Med J 1978;19:49-58.
- Im CB, Cha SH, Kim YT, Ahn DH, Sohn KC. Clinical observation on juvenile rheumatoid arthritis. J Korean Med 1984;27:561-9.
- Shim SS, Kim CY. Clinical observation on juvenile rheumatoid arthritis. J Korean Pediatr Soc 1991;34:1123-31.
- Kim JG, Jeong JY, Yoon BY, Hahn YS. Clinical observations on juvenile rheumatoid arthritis: I. systemic type. J Korean Rheum Assoc 1994;1:175-82.
- Hahn YS, Kim JG. A clinical study on pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA). J Korean Pediatr Soc 1995;38:386-96.
- Hahn YS, Park JS, Kim JG. A clinical study on polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA) (III. Polyarticular Type). J Korean Rheum Assoc 1997;4:70-81.
- Oh KT, Jung SS, Yoo TS, Lee JK, Song YH, Jun JH, et al. Analytic study of the clinical features of Korean juvenile rheumatoid arthritis (JRA). J Korean Rheum Assoc 1997;4:121-30.
- Lee JH, Ryu JM, Park YS. Clinical observations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean J Pediatr 2006;49:424-30.
- Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, McCollum RW. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. N Engl J Med 1970;282:361-5.
- Gear AJ, Venables PJ, Edwards JM, Maini RN, Ansell BM. Rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, iridocyclitis and the Epstein-Barr virus. Ann Rheum Dis 1986;45:6-8.
- Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee AH. Typing of Epstein-Barr virus in healthy Korean children and adults. J Korean Pediatr Soc 2000;43:644-9.
- Cassidy JT, Valkenburg HA. A five year prospective

- study of rheumatoid factor tests in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1967;10:83-90.
19. Hanson V, Drexler E, Kornreich H. The relationship of rheumatoid factor to age of onset in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1969;12:82-6.
  20. Leak AM, Ansell BM, Burman SJ. Antinuclear antibody studies in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1986;61:168-72.
  21. Kotaniemi K, Kaipiainen-Seppänen O, Savolainen A, Karma A. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:119-22.
  22. Reed MH, Wilmot DM. The radiology of juvenile rheumatoid arthritis. A review of the English language literature. *J Rheumatol Suppl* 1991;31:2-22.
  23. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, Imai S, Koike T, Takada K. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1218-25.
  24. Toussiot E, Wendling D, Luka J, Tiberghien P, Roudier J. Increased frequency of T cells specific for Epstein-Barr virus glycoprotein 110 in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5 Suppl 1:85.
  25. Kim KN. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010;53:936-41.
  26. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-15.
  27. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996;39:1703-10.
  28. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998;17:288-92.
  29. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. *Paediatr Drugs* 2004;6:137-46.