Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 20, No. 2, April 2013
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2013.20.2.87

□ Original Article □

류마티스관절염과 전신홍반루푸스 환자에서의 대유행 H1N1 인플루엔자 백신 접종 반응

김지헌[1] · 최한나[1] · 김시혜[1] · 이화정[1,2] · 박성훈[1,2] · 김성규[1,2] · 최정윤[1,2] · 권현희[1] · 정희진[3]

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실[1], 대구가톨릭대학교 관절염 연구소[2], 고려대학교 의과대학 내과학교실[3]

Pandemic H1N1 Influenza Vaccination Responses in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients

Ji Hun Kim[1], Han Na Choi[1], Si Hye Kim[1], Hwajeong Lee[1,2], Sung-Hoon Park[1,2], Seong-Kyu Kim[1,2], Jung-Yoon Choe[1,2], Hyun-Hee Kwon[1], Hee-Jin Cheong[3]

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine[1], Arthritis and Autoimmunity Reseasrch Center, Catholic University of Daegu[2], Daegu, Department of Internal Medicine, Korea University School of Medicine[3], Seoul, Korea

Objective. **We investigated the efficacy and safety of pandemic H1N1 vaccine in rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) patients, and evaluated its correlation with serum cytokine level.**

Methods. **A total of 43 RA patients and 31 SLE patients were enrolled in the study and were compared with age, sex-matched 40 healthy controls (HC). The blood samples drawn from selected patients before vaccination and in post-vaccination at week 4 were assayed in one session to measure the titers of antibodies against haemagglutinin specific for influenza virus strains: A/California/7/2009 NYMC X-179A (H1N1). Serum IL17 and CXCL13 levels were measured in the same session by enzyme-linked immunosorbent assay. The association of serum cytokine level with anti-influenza antibody titer and mean fold increase (MFI) was investigated. Each specific side effect after vaccination was monitored in both the patients and control groups.**

Results. **The geometric mean antibody titer (GMT) for pre- and post-vaccination at week 4 was not significantly different between RA and HC, SLE and HC. The seroconversion rate in HC and RA was not significantly different, whereas the seroprotection rate is significantly higher in HC (82.5%) than RA (55.8%) ($p<0.05$). MFI in HC, RA, SLE were 19.65, 6.00 and 6.06, which were significantly higher in HC. Serum IL17 level was 6.28±2.89 pg/mL and 7.56±3.34 pg/mL in pre-, post-vaccination SLE patients, 33.85±15.62 pg/mL and 38.04±18.60 pg/mL in RA patients and was significantly lower in SLE patients. Serum CXCL13 level was 518.73±720.29 pg/mL and 431.53±601.23 pg/mL in pre-, post-vaccination SLE patients, which was significantly higher than HC (149.64±248.81 pg/mL and 147.36±213.92 pg/mL in each pre-, post-vaccination) and was not significantly different with the level of RA patients. In SLE patients, significant correlations were detected between cytokine level and post-vaccination antibody titer (r=0.22 p=0.026 between IL 17 and GMT; r=0.44, p<0.05 between CXCL13 and GMT).**

Conclusion. **The increase in post-vaccination antibody titer is weaker in both RA and SLE patients group than the HC group. Post-vaccination antibody titer was positively correlated with B lymphocyte chemoattractant and CXCL13 in SLE patients, but not in RA patients.**

Key Words. **H1N1, IL-17, CXCL 13, Rheumatoid arthritis, Lupus erythematosus**

<Received : September 25, 2012, Revised (1st: October 26, 2012, 2nd: November 1, 2012), Accepted : November 1, 2012>

Corresponding to : Jung-Yoon Choe, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 3056-6, Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. E-mail : jychoe@cu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Copyright ⓒ 2013 by The Korean College of Rheumatology
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

감염은 류마티스관절염과 전신홍반루푸스와 같은 면역 저하 환자들에 있어 입원과 사망률을 높이는 중요 요인이다 (1,2). 면역 저하자들에게 감염의 위험이 증가하는 이유는 내인성 면역반응의 본질적인 방해와 병의 활동성을 조절하기 위해 사용하는 면역억제제 모두와 관련이 있는 것으로 보인다 (3). 이들 환자들에게 면역억제 치료는 필수적이나 흔히 사용하는 항류마티스 약물과 스테로이드는 용량에 비례하여 감염의 위험도를 높이는 양상을 보인다 (4-6).

인플루엔자는 가장 흔한 감염 중의 하나이다. 전체 성인 인구의 약 5～20%정도에서 해마다 감염되고 있으며 (3) 면역저하자들에게 있어 높은 이환율과 사망률을 보인다 (7). 미국의 경우 해마다 20만 건이 넘는 입원과 36,000여 건의 사망이 보고되고 있으며 예방차원에서 인플루엔자 백신 접종은 상당히 중요하다 (8). 그러나 면역 저하자의 인플루엔자 백신 접종의 면역원성(immunogenicity)에 대한 보고는 일관되지 않다. Abu-Shakra 등 (9), Holvast 등 (10)은 건강대조군에 비해 면역원성이 감소되었다고 보고한 반면, Chalmer 등 (11), Fomin 등 (12), Del Porto 등 (13)은 비슷하다고 보고하였다. 이러한 상반된 보고에도 불구하고 류마티스관절염과 전신홍반루푸스와 같은 면역 저하 환자들은 인플루엔자 백신 접종은 권장되고 있다. 전 세계를 휩쓴 2009 대유행 인플루엔자 A (H1N1) 백신 접종 역시 예외는 아니었다. 그러나 이에 대한 효과나 안정성에 대한 정보가 없었기에 저자들은 이전에 노출 된 적이 없는 2009 대유행 인플루엔자 A (H1N1)에 대한 백신 접종 반응을 류마티스관절염과 전신홍반루푸스 환자을 대상으로 평가하고자 본 연구를 진행하게 되었다. 아울러 염증성 사이토카인의 생성을 유도하여 류마티스관절염과 전신홍반루푸스의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있는 IL-17 (14)과 루푸스 신염, 류마티스관절염의 관절 파괴와 관련된 것으로 밝혀진 CXCL13 (15,16)도 함께 측정하여 백신 접종 전 후의 변화를 살펴보기로 하였다.

대상 및 방법

대상

2009 대유행 인플루엔자 백신을 맞은 류마티스관절염 환자 43명, 전신홍반루푸스 환자 31명 환자를 연구에 참여시켰고 나이와 성별에 맞는 40명의 건강대조군을 비교 하였다. 류마티스관절염 환자들은 1987년도 미국 류마티스학회에서 제정한 분류기준을 만족하였다 (17). 전신홍반루푸스 환자들도 미국 류마티스학회에서 제정한 진단 기준 4개 이상을 만족하였다 (18). 임신, 난알부민에 대한 과민증, 악성질환, 38°C의 고열을 동반한 급성 감염 질환, 길랑바레 증후군, 탈수초성 질환을 갖는 환자는 제외하였다. 모든 환자들은 상기 연구에 대한 참여에 대한 연구 동의서를 작성하였다.

백신

본 연구를 위해 2009 대유행 인플루엔자 불활화 백신(그린플루-에스, 녹십자)을 사용하였다. 0.5 mL의 백신에 15 ug의 정제 인플루엔자 바이러스 항원 A형 (A/California/7/2009 NYMC X-179A (H1N1))에 대한 적혈구 응집소 항체 (hemagglutinin antibody, HA)가 포함되었다. 교육을 받은 간호사에 의해 삼각근 부위에 근주 되었다.

연구방법

체액성 면역 반응을 평가하기 위해 백신접종 전, 백신 접종 후 4주 뒤 모든 연구 대상자들에게서 혈액을 채취하여 2009 대유행 인플루엔자(A/California/7/2009 NYMC X-179A (H1N1))에 대한 항 인플루엔자 항체, IL-17, CXCL13 농도를 측정하였다. 검체는 혈청을 사용하였으며 분주하여 −80°C에서 보관 하였다가 사용하였다. 항 인플루엔자 항체에 대한 농도 검사는 적혈구 응집소 억제 검사(hemagglutination inhibition assay, HIA)방법을 사용하였다 (19). IL-17, CXCL13의 농도는 효소 면역측정법(ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay) 방법을 사용하였다(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

백신 접종 후 반응을 평가하기 위해 기하 평균 항체 역가 (geometric mean antibody titer, GMT), 평균 항체 역가 증가비 (mean fold increase, MFI), 혈청 전환율(seroconversion rate)과 혈청 방어율(seroprotection rate)을 계산하였다. 평균 항체 역가 증가비는 백신 접종 전, 후의 항체 역가 비율로, 혈청 전환율은 백신 접종 후 적어도 항체가 4배 증가하는 비율을, 혈청 방어율은 항 적혈구 응집소 항체 역가가 최소 1 : 40 이상인 비율로 정의하였다 (20).

백신 접종 후 부작용에 대해서는 백신 접종 부위의 가려움, 통증, 발적, 경화와 오한, 근육통, 발열, 두통, 구토, 관절통, 설사, 진통제나 해열제 사용 등을 포함한 표준화한 질문지로 기록하였다.

통계분석

통계학적 분석은 SPSS (version 17.0)를 이용하였다. 평균값의 비교는 독립 표본 t 검정, 대응 표본 t 검정, 또는 ANOVA 분산분석을 시행하였고 교차분석은 카이제곱 검정(Chi-square test)을 시행하였다. 상관분석은 Pearson 상관분석을 하였으며, $p<0.05$ 일때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

환자군과 건강대조군의 일반적인 특성

류마티스관절염 환자 43명, 전신홍반루푸스 환자 31명, 나이와 성별에 맞춘 40명의 건강대조군이 연구에 참여하였다. 평균연령은 류마티스관절염군이 51.21세, 건강대조군이 56.08세, 전신홍반루푸스군이 39.50세로 상대적으로 젊었다($p<0.05$). 전신홍반루푸스군에는 남성이 포함되지

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	Healthy control (n=40)	RA (n=43)	SLE (n=31)	p-value*
Sex, male/female	1/39	2/41	0/31	
Age, years, mean (SD)	56.08 (13.08)	51.21 (11.27)	39.50 (9.95)	<0.05
DAS28, mean (SD)				
Pre vaccination		3.02 (1.35)		
Post vaccination		3.12 (1.26)		
SLEDAI, mean (SD)				
Pre vaccination			2.25 (4.22)	
Post vaccination			2.25 (4.22)	
Disease duration, years, mean (SD)		7.48 (6.40)	6.23 (3.91)	

RA: rheumatoid arthritis, SLE: systemic lupus erythematosus. *ANOVA

Table 2. Medication used by the participating patients

	RA (n=43)	SLE (n=31)
Methotrexate		
No. (%) patients	30 (69.77)	3 (9.77)
Dosage, mean (SD) mg/week	11.32 (3.98)	12.54 (2.22)
Prednisone		
No. (%) patients	31 (72.09)	27 (87.09)
Dosage, mean (SD) mg/day	3.46 (2.15)	4.53 (3.84)
TNF α blockers, no. (%) patients	3 (6.98)	None
Adalimumab	3 (6.98)	
Infliximab	0	
Etanercept	0	
Hydroxychloroquine, no. (%) patients	12 (27.91)	26 (83.87)
Leflunomide	9 (20.93)	0
Azathioprine	4 (9.30)	6 (19.4)

RA: rheumatoid arthritis, SLE: systemic lupus erythematosus

Table 3. Humoral response to anti-influenza vaccination in RA patients

	Healthy control	RA	p-value
GMT			
Pre vaccination, mean (SD)	53.50 (118.77)	75.35 (204.35)	0.56*
Post vaccination mean (SD)	396.00 (429.89)	322.91 (853.56)	0.63*
Seroconversion rate, %	90	79.00	0.17†
Seroprotection rate, %	82.50	55.80	0.009†
MFI	19.65 (26.67)	6.00 (5.70)	0.003*

RA: rheumatoid arthritis, GMT: geometric mean titer, MFI: mean fold increase. *t test, †Chi-square test

않았다(Table 1). 류마티스 환자의 질병활성도는 DAS 28로, 전신홍반루푸스군 환자는 SLEDAI로 측정하였고 각각 3.02, 2.25로 비교적 안정적이었다. 각 군의 평균 유병기간은 류마티스관절염은 7.48년, 전신홍반루푸스군 환자에서는 6.23년이었다.

류마티스관절염 환자의 69.77%가 methotrexate로 치료를 받았으며 6.98%에서 항종양 괴사인자 억제제 치료를 받고 있었다. 83.87%의 전신홍반루푸스 환자가 hydroxychloroquine으로 치료 중이었다. 72.09%의 류마티스관절염 환자와 87.09%의 전신홍반루푸스 환자가 스테로이드 치료를 받고 있었고 하루 평균 사용량은 각각 3.46±2.15 mg, 4.53±3.84 mg이었다(Table 2).

백신 접종 전, 후 체액성 면역 반응

백신 접종 후 기하 평균 항체 역가가 건강대조군, 류마티스관절염군, 전신홍반루푸스군 모두에서 상당히 증가하였음에도 불구하고 각 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 못했다(Table 3, 4). 백신 접종 후 건강대조군에서의 혈청 방어율은 82.5%로 55.8%를 보인 류마티스관절염군에 비해 통계적으로 유의하게 높았던 반면(p=0.009), 혈청 전환율

Table 4. Humoral response to anti-influenza vaccination in SLE patients

	Healthy control	SLE	p-value
GMT			
Pre vaccination, mean (SD)	53.50 (118.77)	71.61 (113.46)	0.52*
Post vaccination, mean (SD)	396.00 (429.89)	349.03 (365.14)	0.49*
Seroconversion rate, %	90	96.77	0.27†
Seroprotection rate, %	82.50	77.42	0.59†
MFI, mean (SD)	19.65 (26.67)	6.06 (3.73)	0.003*

SLE: systemic lupus erythematosus, GMT: geometric mean titer, MFI: mean fold increase. *t test, †Chi-square test

Table 5. Serum cytokine, chemokine profiles between groups

	Healthy control	RA	SLE	p-value*
IL-17, pg/mL, mean (SD)				
Pre	34.31 (33.99)	33.85 (15.62)	6.28 (2.89)	<0.05
Post	33.11 (17.80)	38.04 (18.60)	7.56 (3.34)	<0.05
CXCL13, pg/mL, mean (SD)				
Pre	149.64 (248.81)	519.80 (1,678.92)	518.73 (720.29)	0.25
Post	147.36 (213.92)	318.41 (1,241.80)	431.53 (601.23)	0.37

RA: rheumatoid arthritis, SLE: systemic lupus erythematosus. *ANOVA

Table 6. Serum cytokine, chemokine profiles in pre and post-vaccination

	IL-17, pg/mL, mean(SD)		p-value*	CXCL13, pg/mL, mean(SD)		p-value*
	Pre	Post		Pre	Post	
HC	34.31 (33.99)	33.11 (17.80)	0.741	149.64 (248.81)	147.36 (213.92)	0.951
RA	33.85 (15.62)	38.04 (18.60)	0.003	519.80 (1,678.92)	318.41 (1,241.80)	0.038
SLE	6.28 (2.89)	7.56 (3.34)	0.14	518.73 (720.29)	431.53 (601.23)	0.535

HC: Healthy control, RA: rheumatoid arthritis, SLE: systemic lupus erythematosus. *Paired t test

은 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 3). 전신홍반루푸스군에서는 혈청 방어율, 혈청 전환율 모두 건강대조군과 유의한 차이가 없었다(Table 4). 평균 항체 역가 증가는 건강대조군이 19.65로, 6.00인 류마티스관절염군과 6.06인 전신홍반루푸스군에 비해 의미있게 높았다(p=0.003).

백신 접종 전, 후 IL-17, CXCL 측정

혈청 IL-17 농도는 전신홍반루푸스군에서 백신 접종 전 6.28±2.89 pg/mL, 후 7.56±3.34 pg/mL인데 반해 류마티스관절염군에서는 백신 접종 전 33.85±15.62 pg/mL, 후 38.04±18.60 pg/mL로 전신홍반루푸스군이 류마티스관절염군에 비해 낮은 수치를 보였다($p<0.05$). 혈청 CXCL13 농도는 류마티스관절염군과 전신홍반루푸스군에서 각각 백신 접종 전 519.80±1,678.92 pg/mL, 518.73±729.29 pg/mL, 후 318.41±1,241.80 pg/mL, 431.53±601.23 pg/mL로 백신 접종 전 149.64±248.81 pg/mL, 후 147.36±213.92 pg/mL를 보인 건강대조군에 비해 높은 수치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다(Table 5). 각각의 질환군 안에서 백신 접종 전후의 IL-17, CXCL 농도를 비교 해 본 결과 IL-17이 류마티스관절염군에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 6). 환자 군 간의 백신 접종 후 체액성 면역반응과 IL-17, CXCL 간의 상관 관계를 비교해보니 전신홍반루푸스군에서 혈청 CXCL13 농도가 백신 접종 후 기하평균 항체 역가와 양의 상관관계를 보였다(Pearson's correlation coefficient 0.44, $p<0.05$) (Table 7).

백신의 안정성

심각한 부작용은 관찰되지 않았으며 주사부위 발적(16%), 그 외 근육통(2.6%), 오한(1.7%)이 보고되었다. 류마티스관절염 군과 전신홍반루푸스군에서의 질병 활성도는 백신 접종 후에도 안정적으로 유지 되었다(Table 1).

고 찰

인플루엔자 바이러스의 항원변이는 거의 매년 일어나며 이러한 항원변이에 의해 계속적으로 인플루엔자의 유행이 초래된다. 특히 인플루엔자 바이러스의 유전자중 Hemma-

Table 7. Correlation of serum cytokine level with post-vaccination humoral response in the patient group

	Correlation*	GMT	Seroconversion	Seroprotection	MFI
RA					
IL-17	Coefficient	0.02	−0.10	−0.13	−0.15
	p-value	0.89	0.52	0.42	0.93
CXCL13	Coefficient	−0.06	0.21	−0.10	−0.14
	p-value	0.72	0.18	0.53	0.39
SLE					
IL-17	Coefficient	0.22	0.01	−0.36	0.01
	p-value	0.26	0.98	0.63	0.95
CXCL13	Coefficient	0.44	−0.03	−0.07	0.22
	p-value	<0.05	0.90	0.72	0.27

RA: rheumatoid arthritis, SLE: systemic lupus erythematosus, GMT: geometric mean titer, MFI: mean fold increase. *Pearson's correlation

glutinin (HA) 또는 Neuraminidase (NA)가 유전자 재조합(genetic ressortment)에 의해 전혀 새로운 HA 또는 NA로 바뀌는것을 항원 대변이(antigen shift)라고 하고, 항원 대변이가 일어날 경우 인류는 이 새로운 바이러스에 면역력이 없기 때문에 대유행(pandemic)이 일어날 수 있다. 20세기 이후에도 3차례의 인플루엔자 대 유행이 있었다. 역사적으로 신종 인플루엔자가 출현하여 대유행을 일으킨 후 수년에서 수십년 간 소변이를 통해 크고 작은 계절 인플루엔자 유행을 일으켜 왔다 (21). 이러한 유행을 예방하기 위해 다른 백신과는 다르게 해마다 다른 항원을 가진 인플루엔자 백신 접종을 시행한다 (22).

그러나 자가 면역 질환을 가진 환자들에 있어서 인플루엔자 백신 접종의 효용성과 안정성에 대해서는 여러 보고가 있지만 결과는 일정하지 않았다 (23). Abu-Shakara 등 (9)은 24명의 전신홍반루푸스 환자와 20명의 건강대조군을 대상으로 백신 접종 후 6주 뒤 면역 반응을 평가 해본 결과 환자군에서 면역원성이 감소됨을 확인하였다. Holvast 등 (10)은 여러 종류의 항류마티스 약물을 복용하는 56명의 전신홍반루푸스 환자와 18명의 건강대조군을 대상으로 백신 접종 후 4주 뒤 면역 반응을 평가 하였다. 건강대조군에서의 혈청 전환율은 71~94%로 높게 확인 되었으나 환자군에서는 39~43%로 면역원성이 감소되었다. 그에 반해 Chalmer 등 (11), Fomin 등 (12), Del Porto 등 (13)은 각각 126명, 82명, 48명의 여러 종류의 면역 억제제를 투여 받는 류마티스관절염 혹은 전신홍반루푸스 환자를 대상으로 조사하였으나 백신 접종 후 건강대조군과 비교하였을때 질병 활성도에 대한 면역반응, 항류마티스 약물, 스테로이드 치료에 따른 어떠한 영향도 확인하지 못하였다.

외국에서는 류마티스관절염과 전신홍반루푸스를 포함한 자가면역 류마티스질환 환자들을 대상으로 대유행 H1N1 인플루엔자 백신 접종에 대한 대규모 코호트 연구가 보고된바 있다. 1,668명의 자가면역 류마티스질환 환자를 대상으로 진행되었으며 이중 343명의 류마티스관절염 환자와 572명의 전신홍반루푸스 환자가 포함되었다. 건강대조군에 비해 자가면역 류마티스질환 환자군의 백신 접종 후 기하평균 항체 역가, 혈청 전환율, 혈청 방어율 모두 감소된 양상을 보였다. 관련된 변수로 고령(>60세 이상), 스테로이드와 면역 억제제와의 관련성을 조사하였으나 류마티스관절염군과, 전신홍반루푸스군에서는 고령만 의미있게 보고되었다 (24). Elkayam 등 (25)도 혈청 방어율이 건강대조군은 84%인데 반해 류마티스관절염군은 56%, 전신홍반루푸스군은 59%로 감소되어 있음을 보고 하였다. 이들은 스테로이드나 methotrexate 사용과 체액성 면역 반응 감소와의 관련성은 없었으나 infliximab과 leflunomide 사용은 연관이 있다고 하였다. 이에 저자들은 한국에서의 대유행 H1N1 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응을 살펴보고자 하였다.

본 연구에서는 백신 접종 후 기하 평균 항체 역가가 건강대조군, 류마티스관절염군, 전신홍반루푸스군 모두에서 상당히 증가 하였으나 각 군간의 통계적으로 유의한 차이는 볼 수가 없었다. 혈청 방어율은 류마티스관절염군에서 건강대조군에 비해 낮게 나타났으나 혈청 전환율은 류마티스관절염군이나 전신홍반루푸스군 모두 건강대조군과 유의한 차이를 보이지 못했다. 그러나 평균 항체 면역 증가비는 류마티스관절염군과 전신홍반루푸스군이 6.00, 6.06으로 19.65인 건강대조군에 비해서 낮은 수치를 보였다. 결과적으로 면역 저하 환자 군에서 백신 접종 후 면역 반응이 떨어지는 것을 확인 할 수 있었다. 이에 대한 원인은 내인성 면역반응의 본질적인 방해와 병의 활동성을 조절하기 위해 사용하는 면역억제제 모두 관련이 있을 것이다 (3).

Abu-Shakra 등 (9)은 50세 이상, 10 mg 이상의 스테로이드 복용, azathioprine 복용과 낮은 면역 반응이 관련있음을 보고하였다. 그러나 가장 흔히 사용되는 항류마티스 약물 중 하나인 methotrexate 복용과는 관련이 없었다. Holvast 등 (10) 역시 azathioprine 복용과 백신 반응 감소와의 연관성을 보고 한 바 있다. 본 연구에서도 약제와의 관련성을 분석하였으나 유의한 결과는 보이지 않았다. 그래서 각각의 질환과 관련 있는 것으로 알려진 혈청 사이토카인인 IL-17

과 케모카인 CXCL13과의 연관성을 분석하였다.

IL-17은 활성화된 기억 T세포에 의해 생산되는 사이토카인 가계에 속하며 IL-1, TNF-α 및 케모카인을 포함하는 염증성 사이토카인의 생성을 유도한다. 이들은 T세포 의존성 염증반응의 증폭에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며 류마티스관절염 및 전신홍반루푸스의 병인과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (14). CXCL13은 가장 강력한 B 세포 화학 유인 물질중 하나이며 전신홍반루푸스 쥐 모형(NZB/W-F1 mice)에서 루푸스 신염의 진행에서 중요한 케모카인으로 밝혀졌다 (26). 최근의 연구에서 전신홍반루푸스 환자 500명 이상에서 혈청, 혈장 CXCL13의 증가와 질병 활성도가 좋은 양의 상관 관계를 보여 질병 활성도 지표로 각광받고 있다 (16,27,28). 뿐만 아니라 류마티스관절염의 Silico model 연구에서 CXCL13과 관절 파괴와 골미란 점수가 상당한 관련성을 보여 CXCL13이 류마티스관절염의 새로운 혈청 표지자로의 가능성을 보여 주고 있다 (15).

본 연구에서는 혈청 IL-17농도는 백신 접종 전,후 모두 전신홍반루푸스군이 류마티스관절염군이나 건강대조군에 비해 유의하게 낮았고($p<0.05$) 혈청 CXCL13 농도는 백신 접종 전, 후 류마티스관절염군과 전신홍반루푸스군이 건강대조군에 비해 높은 수치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이을 보이진 못했다. 이는 백신 접종이 혈청 사이토카인, 케모카인의 변화에 큰 영향을 미치지 않음을 간접적으로 시사하는 소견으로 생각된다.

백신 접종 후 체액성 면역반응과 혈청 사이토카인의 연관성을 환자군에서 분석해보았을 때 전신홍반루푸스군에서 혈청 CXCL13 농도가 백신 접종 후 기하 평균 항체 역가와 양의 상관관계를 보였다. 이는 전신홍반루푸스의 발병기전에 있어 여러 종류의 염증성 자가 항체의 생성과 막대한 양의 면역 복합체를 조직에 침착시켜 기인하는 과정에서 B 세포의 역할이 중요한 것과 관련성을 유추할 수 있다 (16).

백신 접종을 통한 면역력 획득은 전염성 질환의 유행 전에 이루어지는 것이 가장 바람직하다. 그러나 대유행 인플루엔자의 경우 그 특성상 대유행이 발생하기 전에는 백신 생산이 불가능하므로 대유행 발생 후 백신 접종까지는 상당한 시간이 소요될 수밖에 없다. 실제 국내에서 2009 대유행 인플루엔자는 4월 28일 추정환자(5월 1일 확진)가 처음 보고되었고 10월 중순 이후 대유행이 발생했으나 실제 백신 접종은 2010년 1월 18일부터 만성 질환자에 대한 접종이 시작되었다 (29,30). 대유행 인플루엔자가 본격적으로 발생된 지 약 3개월 정도 후에 백신 접종이 이루어졌기 때문에 일부 환자들에 있어서는 이미 대유행 인플루엔자에 노출되어 면역을 취득하였을 가능성도 있다. 본 연구의 백신 접종 당시 제외 기준으로써는 접종 당시 고열을 동반한 환자만 배제 되었을 뿐 이전 병력에 대한 고려는 없었기 때문에 연구의 제한점이라 할 수 있다.

비록 표본 수가 적고 연구의 제한점이 있지만 이전에 노출된 적이 없던 2009 대유행 인플루엔자 A에 대한 백신 접종 반응을 평가하였다는데 의의를 두어야 할 것이다. 건강대조군에 비해 류마티스관절염군이나 전신홍반루푸스군에서의 항체 생성률 증가가 낮지만 질병 활성도 증가나 별다른 부작용이 없었기에 감염에 따른 더 큰 부작용을 예방하는 차원에서 인플루엔자 백신 접종은 앞으로도 계속되어야 할 것이다.

결 론

2009 대유행 인플루엔자 A (H1N1)에 대한 백신 접종 반응을 평가하였고 건강대조군에 비해 면역 저하자인 류마티스관절염군이나 전신홍반루푸스군에서 백신 접종 후 면역 반응이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 류마티스관절염과 전신홍반루푸스와 관련 있는 것으로 알려진 혈청 사이토카인인 IL-17과 CXCL13는 백신 접종 전 후 변화는 없었다. 전신홍반루푸스 환자들은 백신 접종 후 항체 역가와 B세포 화학 유인물질인 CXCL13 사이에 양의 상관관계를 보였다.

참고문헌

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
2. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Généreau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2001;60:1141-4.
3. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. Lancet 2003;362:1733-45.
4. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1157-60.
5. Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. J Rheumatol 2005;32:1473-80.
6. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. Immunopharmacology 2000;47:63-83.
7. Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. Am J Med 1997;102:55-60.
8. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. MMWR Recomm Rep 2007;56:1-54.
9. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002;29:2555-7.
10. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vac-

cination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. Ann Rheum Dis 2006;65:913-8.
11. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. J Rheumatol 1994;21:1203-6.
12. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. Ann Rheum Dis 2006;65:191-4.
13. Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. Vaccine 2006;24: 3217-23.
14. Pernis AB. Th17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. J Intern Med 2009;265: 644-52.
15. Meeuwisse CM, van der Linden MP, Rullmann TA, Allaart CF, Nelissen R, Huizinga TW, et al. Identification of CXCL13 as a marker for rheumatoid arthritis outcome using an in silico model of the rheumatic joint. Arthritis Rheum 2011;63:1265-73.
16. Lee HT, Shiao YM, Wu TH, Chen WS, Hsu YH, Tsai SF, et al. Serum BLC/CXCL13 concentrations and renal expression of CXCL13/CXCR5 in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. J Rheumatol 2010;37:45-52.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.
19. Smithwick RW. Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance. Centers for Disease Control (U.S.); WHO Collaborating Centre for Influenza; WHO Collaborating Centre for Reference and Research and Virus Vaccines, 1982.
20. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. J Hyg (Lond) 1972;70:767-77.
21. Wilschut JC, McElhaney JE, Palache AM. Influenza. Seoul, Medianbooks Society, 2006. (Korean)
22. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57:1-60.
23. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2008;8:124-8.
24. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:1068-73.
25. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63:1062-7.
26. Schiffer L, Bethunaickan R, Ramanujam M, Huang W, Schiffer M, Tao H, et al. Activated renal macrophages are markers of disease onset and disease remission in lupus nephritis. J Immunol 2008;180:1938-47.
27. Schiffer L, Kümpers P, Davalos-Misslitz AM, Haubitz M, Haller H, Anders HJ, et al. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). Nephrol Dial Transplant 2009;24:3708-12.
28. Wong CK, Wong PT, Tam LS, Li EK, Chen DP, Lam CW. Elevated production of B cell chemokine CXCL13 is correlated with systemic lupus erythematosus disease activity. J Clin Immunol 2010;30:45-52.
29. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology of early detected novel influenza A(H1N1) in Korea, 2009. Public Health Wkly Rep 2009;2:689-91.
30. Lee DH, Shin SS, Jun BY, Lee JK. National level response to pandemic (H1N1) 2009. Prev Med Public Health 2010;43:99-104.