

# 자가염증성질환

이 상 현

건국대학교 의학전문대학원 류마티스내과

## Autoinflammatory Diseases

Sang-Heon Lee

*Division of Rheumatology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea*

Autoinflammatory diseases (AIDs) refer to a broad range of genetically mediated conditions characterized by recurrent attacks of systemic inflammation with typical manifestations of fever, rash, serositis, lymphadenopathy, and musculoskeletal symptoms. The discovery of genetic basis for these conditions have led to the understanding of novel intracellular receptors for infectious and noninfectious danger signals in innate immunity. Innate immunity has a key role in the development of AIDs, in contrast with autoimmune disease, which arise from problems in adaptive immunity. Advances in understanding the molecular mechanisms of intracellular in-

flammatory cascades have led to renewed interest in its role in the pathogenesis of more common non-genetic auto-inflammatory rheumatic conditions, such as Behcet's disease, gouty arthritis, Adult onset Still's diseases, and systemic onset juvenile arthritis. The characterization of cryopyrin (inflammasome) and its significant role in the activation of proinflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the development of AIDs, has provided rational targets of anti-cytokine biologic treatment for some of these conditions.

**Key Words.** Inflammasome, cryopyrin, Innate immunity, Autoinflammatory rheumatic diseases

### 서 론

자가염증성질환(autoinflammatory diseases, AIDs)은 자가면역질환과는 달리 자가항체나 항원특이 T세포가 발견되지 않는 상태에서 전신 염증이 자주 반복되는 양상을 보이는 질환 군으로 분류된다. 이 개념이 도입된 것은 1990년대 후반으로 familial Mediterranean fever (FMF)라는 매우 드문 유전성 질환에서 유래하며 반복적으로 염증성 발작이 나타나는데, 임상적으로 고열, 피부발진, 늑막염, 심낭염 등 장막염(serositis), 관절염이 간헐적으로 나타나는 특징을 보인다 (1,2). 면역계 활성화는 선천면역(innate immunity)과 후천면역(adaptive immunity)의 자극으로 나타나

는데 자가염증성질환은 주로 선천면역의 조절 장애로 인해 일어난다.

선천면역은 여러 종류의 백혈구, 즉 호중구, 대식세포, 수지상 세포 및 자연살해세포 등이 주로 역할을 담당하고 있다. 이들은 외부 혹은 내부 인자, 즉 세균, 바이러스 같은 외부 유해물질을 pathogen associated molecular pattern (PAMP)형태로 인지하고, 내부 유해물질(예: 통풍에서 요산결정체, 가성통풍에서 칼슘피로인자 결정 등)은 damage associated molecular pattern (DAMP)신호를 통해 활성화된다 (3). 이런 인식형태는 후천면역에서 특정 항원결정부위(epitope)를 인지하는 것과 달리 분자의 공동 패턴을 인식

<Received : August 4, 2014, Revised (1st: Augsut 21, 2014, 2nd: Augsut 22, 2014), Accepted : Augsut 22, 2014>

Corresponding to : Sang-Heon Lee, Division of Rheumatology, Konkuk University School of Medicine, 120-1, Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea. E-mail : shlee@kuh.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하여 활성화되는 특징이 있다. 자가염증성질환은 선천면역에 관여하는 세포에서 유전적 돌연변이로 인해 발생하는 특징이 있고, 이로 인해 감염 인자 등의 특별한 면역활성 유발인자가 없는 상태에서도 내부적으로 지속적 선천면역의 활성화로 인한 시토카인의 과다분비(주로 IL-1, IL-18)로 인해 고열, 발진, 관절통, 흉통, 복통 등의 다양한 전신 증상이 나타나는 증후군을 일컫는다 (4). 반면에 자가면역질환은 선천면역보다는 후천면역의 이상에 기인한 경우가 많다. 후천면역의 특성상 좀 더 세밀하게 항원특정부위를 인식하는 T, B 림프구의 역할이 중요하며, 자가항원에 대한 면역관용이 깨지면서 자가항원을 외부 병원체로 인식하면서 T, B 림프구가 활성화되면서 세포독성 T세포 및 자가항체를 생성하는 B림프구가 증식하면서 체내조직 파괴 및 염증이 나타나게 된다. 즉 자가염증성질환은 외부 자극 없이 선천면역의 활성화로 인한 시토카인 과다분비로 나타나는 장기 비특이적 전신 염증반응으로 이해할 수 있고, 자가면역질환은 T, B 림프구의 비정상적 활성화 및 자가항체에 의한 공격으로 신체 여러 장기에 만성염증반응을 일으키는 후천면역 장애로 요약할 수 있다 (4,5).

자가염증성질환을 일으키는 대표적 질환은 매우 드문 형태로 발생하는 단일유전성 질환들이 알려져 있고, 전신성 류마티스 질환에서는 결정성 관절병증(통풍, 가성통풍), 성인형스틸씨병(adult onset Still's disease, AOSD), 베체트병(Behcet disease), 크론씨병(Crohn's disease), 연소형 특발성관절염(Juvenile idiopathic arthritis), SAPHO (sacroiliitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)증후군 등 유전성 질환이 아닌 복합적 요인이 작용하는 질병으로 분류된다 (6).

### 자가염증성질환의 병태생리

#### 1) 염증유발복합체(Inflammasome)

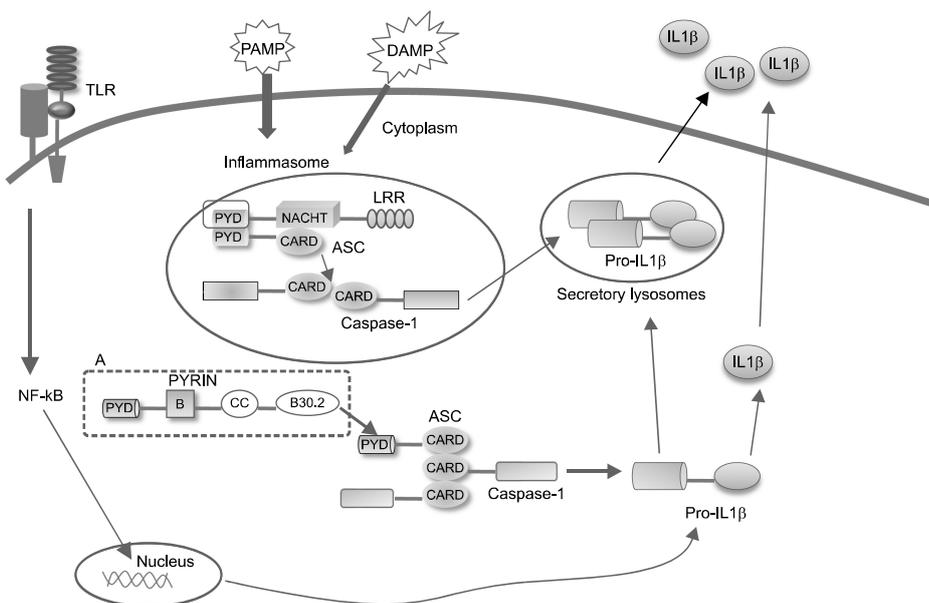
외부 혹은 내부 유해 신호(PAMP or DAMP)는 nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs)가 가장 중요한 센서로 역할을 하는 것이 밝혀졌다 (7). 선천성면역에서 PAMP, DAMP자극을 인식하는 것은 pattern recognition receptor (PRR)를 통해 이루어지는데 크게 1) secreted form 2) transmembrane 3) cytosolic형태로 나뉜다(Table 1).

이중에서 NLRs이 자가염증성질환에서 가장 중요한 수용체로 NALP1, NALP3 (NLRP3), IPAF 등이 대표적 물질로 알려져 있다 (3,8). NLRs이 신호를 받으면 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) 등의 연결단백(adaptor protein)을 끌여 들여 염증유발복합체를 형성하는데 (9), 2002년 Tschopp 등은 이를 'inflammasome'이라 명명하였다 (10). 여기에 이차적으로 procaspase-1이 결합하면 활성화 형태인 caspase-1으로 변환된 후 순차적으로 Toll

**Table 1.** Classification of pattern-recognition receptor

Secreted	Trans-membrane	Cytosolic
Collectin	Toll-like receptor (TLR)	RIG-I-like receptor (RIR)
Ficolin	C-type lectin	NLR*
Pentraxin		Absent in melanoma 2 (AIM2)
		Interferon-inducible protein 16 (IFI16)

\*NLR: nucleotide binding domain leucin rich repeat containing receptor.



**Figure 1.** The schematic pathway of inflammasome activation and secretion of Interleukin-1 (IL-1). PAMP: pathogen associated molecular pattern, DAMP: damage associated molecular pattern, LRR: leucine repeat region, PYD: pyrin domain, ASC: apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (A: dashed box shows detailed structure of pyrin domain).

like receptor 등 세포 내 신호전달신호로 전사가 증가된 pro-IL-1 $\beta$ 를 활성화시켜 IL-1 $\beta$ 가 과다분비 됨으로써 전신 염증반응(고열, 관절통, 피부발진 등)이 일어나게 된다 (Figure 1). Inflammasome 중 가장 많이 알려진 것은 cryopyrin으로 불리는 NLRP3 (NALP3)로서 폐, 간, 신장, 대장, 난소 등에 분포하고, 특히 피부와 눈에서 가장 높게 발현되는 것으로 알려졌다 (11). 면역세포에서는 조골세포, 말초 단핵구, 골수유래 단핵구, 호중구, B림프구 및 피부상피세포에서 높게 발현된다. NALP3의 구조를 보면 N-terminal pyrin domain이 있고 중간에 NACHT, C-terminal LRR (leucine repeat region)이 연결되어 있다(Figure 1). NALP3가 활성화되면 pyrin-pyrin domain 상호작용에 의해 ASC단백이 결합하고, 연차적으로 ASC의 CARD (caspase activating and recruitment domain)부분과 procaspase-1의 CARD가 서로 상호작용에 의해 caspase-1활성화가 일어난다 (12). NALP3의 활성화는 모든 병원체, PAMP, DAMP, 기타 환경적 자극물질 등에 의해 일어날 수 있다. 궁극적으로 IL-1 $\beta$ 의 과도한 분비가 나타나는 것이 자가염증성질환의 병태생리에서 중요하고, 따라서 IL-1 $\beta$  억제에 반응하는 모든 염증 상황을 통칭해서 자가염증성질환으로 정의하기도 한다 (13).

## 2) 단일유전자성 자가염증성증후군(monogenic autoinflammatory syndrome)과 병태생리

자가염증성질환의 개념이 처음 도입된 것은 1990년대 유전성 재발성 고열 증후군(hereditary recurrent fever syndrome)이 밝혀지면서 시작되었다 (14,15). 이 그룹에 속하는 질환으로는 familial Mediterranean fever (FMF), cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS, 다른 명칭으로 familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)), Muckle-Wells syndrome (MWS), neonatal-onset multisystem inflammatory

disease (NOMID, 다른 명칭으로 chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome (CINCA증후군)), tumor necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulinemia-D with periodic fever syndrome (HIDS), Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist (DIRA), syndrome of pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA), Blau syndrome, early-onset sarcoidosis와 같은 소아육아중성 관절염 증후군 등 희귀성 유전질환이 알려져 있다(Table 2).

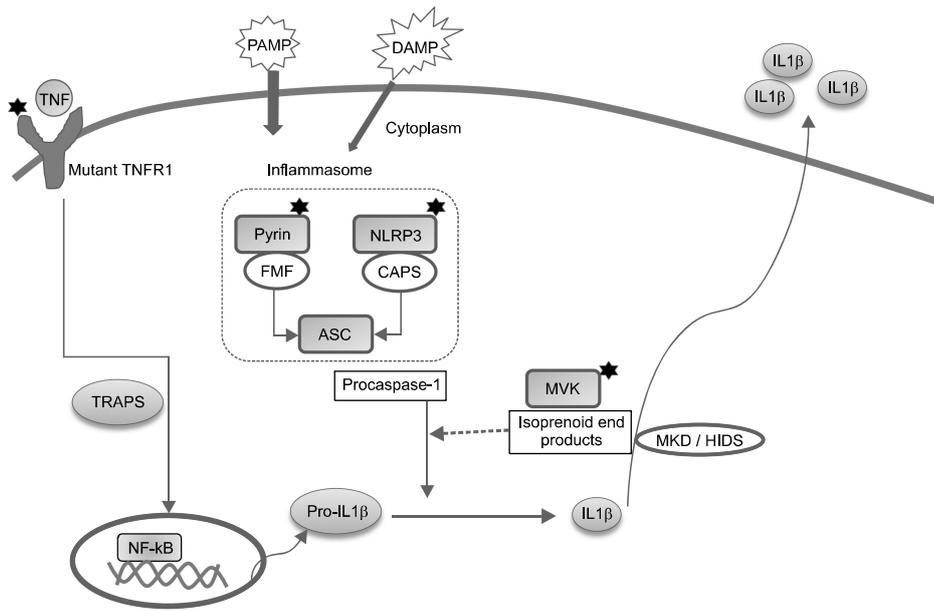
이들 질환 군은 단일유전자 자가염증성질환으로 inflammasome구성 유전자에 변이가 발견되어 자가염증성질환의 병태생리를 이해하는데 도움이 된다(Figure 2). 대표적으로 FMF의 경우 pyrin해독 유전자인 *MEFV*에 여러 변형이 발견되는데 이 중 질환과 관련된 변형은 M694V로 알려졌다 (16). Pyrin은 pyrin domain (PYD), B-box, coiled coil, B30.2 (SPRY) domain 등 4가지 부분으로 구성되는데(Figure 1A), FMF에서 발견되는 변이는 주로 B30.2 domain에서 발견된다. 이 부위는 caspase-1와 직접 결합되는 부위로 IL-1 $\beta$ 형성에 밀접한 연관성이 있다. IL-1의 과도한 분비와 연관되어 고열이 1~3일간 지속되고, 장막염에 의한 녹막염, 심낭염 증세가 나타나기도 하고, 피부에는 erysipeloid erythema형태의 특징적 발진이 나타나고 생검에서 중성구가 많이 침윤되는 특징이 있다 (17,18). 관절염도 발생하는데 급성, 간헐적으로 수일간 지속하고 사라지는 것이 특징이다 (19).

CAPS (cryopyrin associated periodic syndrome)로 명명되는 질환 군에는 임상적으로 가장 심각하고 예후가 불량한 NOMID (CINCA증후군), 추위에 노출 시 두드러기 증세만 보이는 비교적 경한 임상양상의 FCAS, 이들의 중간 정도의 예후를 보이는 MWS 등이 있고 cryopyrin을 해독하는

**Table 2.** Classification of monogenic autoinflammatory diseases by clinical features

	Disease	Gene	Protein	Transmission
Periodic/Recurrent fever	FMF	MEVF 16p13.3	Pyrin	AR
	MKD	MVK 12q24	Mevalonate kinase	AR
	TRAPS	TNFRSF1A 12p13	p55 TNF receptor	AD
Cryopyrinopathies	FCAS, MWS	CIAS1/NALP3 1q44	Cryopyrin	AD
	CINCA			
Granulomatous disorders	Blau's syndrome	CARD15/NOD2 16q12	CARD15	AD
Pyogenic disorders	PAPA syndrome	PSTPIP1 15q24-q25.1	PSTPIP1	AD
	DIRA	IL1RN 2q	IL1 receptor antagonist	AR

FMF: Familial Mediterranean fever, MKD: Mevalonate kinase deficiency, TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome, AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome, MWS: Muckle-Wells syndrome, CINCA: chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, PAPA: pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome.



**Figure 2.** Molecular targets of monogenic autoinflammatory syndromes. Mutated proteins are marked as stars. PAMP: pathogen associated molecular pattern, DAMP: damage associated molecular pattern, LRR: leucine repeat region, PYD: pyrin domain (dashed box shows detailed structure of pyrin domain).

NLRP3 (NALP3)유전자에 돌연변이가 나타나는 공통점을 갖고 있다 (20). Cryopyrin의 구조는 비활성화된 경우 닫혀진 링 구조를 하고 있지만 자극에 의해 활성화되면 링이 열리면서 부가적 단백질과 결합하여 자가응집반응으로 inflammasome을 형성하고, caspase-1이 활성화되면서 IL-1β 생성이 증가하게 된다 (10,11). FCAS환자의 세포를 32도 저온상태에서 배양하면 IL-1β 생성이 저절로 증가하고 IL-1 수용체 길항제인 anakinra에 의해 억제되는 현상으로 임상적으로 저온에서 피부 두드러기가 심해지는 증상이 설명된다 (21).

TRAPS의 경우에는 TNFRSF1A유전자에서 R92Q변화가 나타나는데 (22), 질병 발생과 직접 연관되었는지는 아직 확실치 않지만, 이로 인해 TNF수용체가 잘 떨어지지 않게 되면(defective shedding) 세포 표면에서 수용체 분리가 되지 않고, 항염증작용을 하는 가용성 TNF수용체단백(soluble TNF receptor)이 감소하면서 지속적으로 염증신호가 세포 내로 전달되어 자가염증현상이 발생할 수 있다 (23). 또한 변형된 단백질이 세포 밖으로 배출되지 못하고 세포 내 계속 남아있게 되면 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress)를 유발하여 내부 염증반응을 더욱 가속시키는 결과를 초래할 수 있다 (24). 비교적 양호한 임상경과를 보이는 HIDS의 경우에는 mevalonate kinase을 해독하는 MVK유전자에 변이로 발생하는데 MVK 효소 활성화 경로에서 생성되는 isoprenoids가 주로 항 염증단백으로 작용하는데, 이 물질의 감소로 인해 지속적 염증이 발생한다는 가설이 유력하다 (25,26). 이 효소가 심하게 결핍되면 mevalonic aciduria가 발생하는데 심한 경우 정신 지체(mental retardation)를 유발하여 예후가 불량한 것으로 알려져 있고 anakinra에 반응을 보이기도 하고, 동종 조혈모세포이식으로 고열 등 염증성 증상이 호전된 경우도 보고되었다 (27).

자가염증성질환은 선천면역의 활성화로 궁극적으로 IL-1β활성화가 지속적으로 일어나는 특징이 있어 anakinra 등 IL-1 억제제에 의해 질병이 호전되는 임상적 특성이 있다. 실제로 CAPS환자에서 투여 후 호전된 보고가 다수 있고 (28,29), NOMID에서는 피부발진, 급성염증반응인자가 현저하게 감소될 뿐 아니라 신경학적 증상도 호전되었고, anakinra투여를 중지하면 재발되는 성향을 보여 병태생리에 IL-1β가 중추적 역할을 담당하는 것을 알 수 있다 (30).

**자가염증성질환의 면역학적 병태생리**

자가염증성질환은 넓게 해석하면 병태생리학적으로 선천면역시스템이 내부에서 과다하게 활성화되어 나타나는 염증후군으로 자가항체나 자가항원특이 T세포가 없이 나타나는 것으로 정의된다 (4). 이런 해석으로 임상적(예: 화농성질환), 병리학적(예: 육아종성질환) 혹은 병태생리학적 분류(예: 보체이상)등 여러 질환분류법이 제기되었으나 많은 논란이 있었고 최근에 Grateau 등 (6)이 제기한 임상 양상에 따라 구분하는 체계적 분류법이 설득력을 얻고 있다(Table 2). 이 분류에 의하면 당뇨병, 동맥경화증, 노화관련 망막변성 등도 선천면역의 이상이 발견되어 자가염증질환으로 과거 분류되기도 하였으나, 실제로 염증은 미미하여 이 질환들은 자가염증성질환 분류에서 배제하고, 규폐증, 진폐증도 선천면역 이상이 있고, 염증이 발생하지만 내부인자가 아닌 외부 인자에 의해 활성화되므로 분류에서 제외되는 쪽으로 의견이 모아지고 있다.

자가염증질환의 가장 큰 병태생리학적 특징은 선천면역의 과도한 활성이 나타나는 것으로 이는 후천면역이 주된 역할을 하는 자가면역질환과 대조되는 현상이다. 따라서 질환을 분류할 때 선천면역이 활성화 된 간접적 증거가 중요한데, 검사실 소견상 호중구 숫자, C반응단백질(C-reactive

protein, CRP), 혈청아밀로이드A(serum amyloid A, SAA)증가 등이 일차적 표지자라 할 수 있다 (31). 이차적 변수로는 시토카인 분비(특히 IL-1농도), 단핵구 IL-1β 생성능, 단핵구에서 microarray기반 유전자 발현양상 등이 선천성면역활성화를 대변할 수 있다. 반면 후천면역이 활성화된 표지자는 혈청 면역글로불린농도, 혈청 β2 microglobulin농도, 혈청 자가항체, 총 림프구 숫자, 이외에 말초혈액 림프구 면역형질, 시토카인 분비 패턴, microarray기반 유전자 발현 등으로 예측할 수 있다 (32). 따라서 임상에서 환자를 볼 때 이런 요소를 고려하여 자가염증성질환과 자가면역질환을 구분할 때 유용하게 사용할 수 있다.

**전신성 류마티스 질환과 자가염증성질환**

전신형 연소형 염증 관절염, 성인형 스틸씨병 등도 고열과 함께 피부발진 등 전신염증소견을 나타내어 전형적 자가염증증후군과 유사한 소견을 보이는데 이 질환에서 anakinra 등 약제로 IL-1β억제에 의한 질병 호전이 관찰되므로 비유전성 자가염증질환으로 분류한다. 특히 이들 질환에서는 선천면역의 활성화로 볼 수 있는 급성반응인자(CRP, SAA)가 매우 높게 상승하고 IL-1, IL-18이 매우 높게 올라가는 특징이 있다. 베체트병 역시 자가염증질환으로 분류되는데 아직 non-HLA유전자와의 관련성이 밝혀지지 않았으며 FMF, CAPS, PAPA와 관련된 유전자 (MEFV, CIAS1, PSTPIP1)에 이상은 발견되지 않았다 (33). 이 질환에서 나타나는 포도막염, 관절염, 전신 혈관염, pathergy현상 등은 전형적 자가염증질환인 FMF에서 나타나는 간헐적 피부발진, 장막염, 고열과는 임상양상에서 차이를 보인다. 베체트병 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 여러 임상증거로 구강 세균 등 박테리아에 의한 선천면역의 활성화에

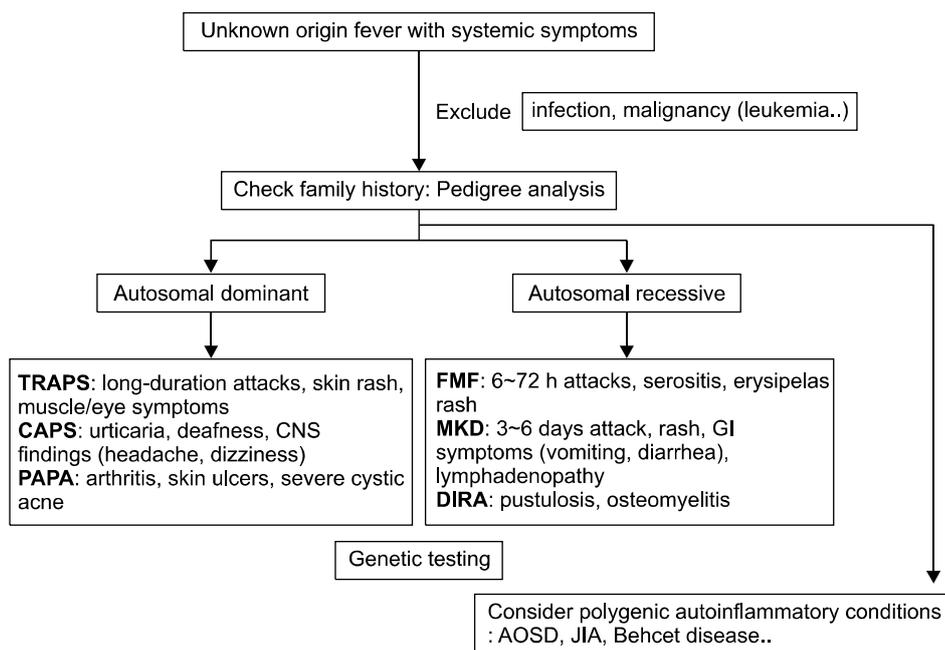
의한 자가염증반응(IL-1, IL-18증가, 호중구 증가)과 γ δ T 세포 활성화와 같은 이차적 후천면역 관여 증거가 동시에 나타나고 있다 (33).

통풍 및 가성 통풍에서도 결정체에 의한 염증기전으로 cryopyrin-associated inflammasome activation이 주된 염증기전으로 규명되었고 (34), 이를 바탕으로 IL-1β을 억제하는 생물학적 치료제의 도입이 시도되고 있다 (35).

**자가염증성질환의 진단**

단일유전성 질환의 경우에는 유전자 검사가 진단적 정확성을 높이는데 필요하지만 임상적으로 강력히 의심이 될 경우에만 양성율이 높고, 일반적 선별검사로는 적합하지 않다 (36). 예를 들어 FMF의 경우 나타나는 M694V돌연변이는 지중해지역 특정국가에서는 전체인구에서 변이율이 20~30%정도로 발생하지만 질병 발생은 극히 일부에서만 나타나므로 M694V의 질병 침투율(disease penetration rate)은 비교적 낮아 아직 밝혀지지 않은 유전적 요인이 관여할 것으로 추측된다. 유전자 검사에서 의미를 가지려면 최소한 2개 이상의 돌연변이가 발견되어야 하고, 임상적 FMF양상을 보이는 환자의 약 70%에서 나타난다 (37). 그러나 FMF의 경우 지중해 연안에 인접한 특정국가 및 민족에서만 발생되므로 국내에서는 유전적 검사가 필요한 경우는 거의 없다.

자가염증성질환에 특이한 검사실 소견은 없고, ESR, CRP 등 염증수치의 증가와 SAA (serum amyloid A)가 상승하는 비특이적 소견이 대부분이다. 자가염증성질환에서는 대부분 고열로 내원하는 환자가 많고, 단일유전성질환에서는 소아에서 주로 발병하고 가족력이 존재한다. 따라서 먼저 고열의 원인으로 감염이나 백혈병 등 소아에서 흔한 고열



**Figure 3.** Diagnostic flow sheet for evaluating autoinflammatory diseases.

의 원인을 배제하는 것이 중요하다. 이런 원인이 배제되면 가족 혈통표(family pedigree)를 조사하여 상염색체 우성유전인지, 열성유전인지를 판별한다. 만약 우성유전이라면 TRAPS, CAPS, PAPA의 가능성을 고려하고 특징적 임상증상을 고려하여 진단한다. 만약 열성 유전이라면 FMF, MKD, HIDS, DIRA 등의 질환을 고려한다. 유전적 요인이 발견되지 않는다면 전신성 류마티스 질환, 특히 AOSD, JIA, 베체트병을 고려하고, 특징적 임상소견으로 감별해야 한다(Figure 3).

**자가염증성질환의 치료**

앞서 기술한대로 자가염증성질환의 병태생리에서 가장 중요한 역할을 하는 것은 inflammasome에 의한 caspase-1 활성화로 나타나는 IL-1β의 생성 증가이다. 이런 이론적 근거로 IL-1억제가 치료의 중심이 된다 (38). IL-1 억제제로는 IL-1수용체 길항제(anakinra), IL-1 Trap (rilonacept), IL-1단일클론항체(canakinumab) 등이 있다 (39,40). TRAPS의 경우에는 TNF길항제, 특히 etanercept와 같은 용해성

TNF수용체가 효과적일 수 있다 (41). 콜히친은 FMF에서 효과적 일차약제이고 아밀로이드 형성을 억제하는 기능이 있고, 재발적 증상 방지에 효과적이다 (42). 일반적으로 1 mg/day용량을 사용하고(5세 이하 소아 0.5 mg/day, 5~10세 1 mg/day, 10세 이상 1.5 mg/day), CRP, SAA를 관찰하면서 심한 경우 2.5 mg/day까지 증량이 가능하다. 콜히친은 자가염증질환에서 중요 역할을 하는 호중구에 대한 억제 작용이 뛰어난 약물로 알려져 있어 베체트병, 통풍 등에서도 효과를 나타낸다. MKD와 관련된 고열에는 전신적 스테로이드 투여(prednisolone 1 mg/kg/day)가 효과적이고 지속적 투여가 필요한 경우도 있다 (43). 사이클로스포린, 메토틱세이트 등 면역억제제에 반응이 없는 경우에는 TNF길항제가 Blau syndrome 등 육아종성 질환에 효과적이다 (44) (Table 3).

전신성 류마티스질환과 관련된 자가염증성질환에서도 임상연구가 진행 중이며 IL-1길항제, TNF길항제 등 항시토키인 치료가 임상에서 효과적인 보고가 있고, 베체트병에서는 콜히친이 사용되고, 기타 자가염증성 면역질환에

**Table 3.** Drug treatment for various autoinflammatory diseases

	Disease	Drugs	Evidence	
periodic/recurrent fever	FMF	Colchicine	+++	
		Anti-IL-1	++	
		Anti-TNF	+	
	MKD	Systemic steroids	++	
		Anti-IL-1	+	
		Anti-TNF	+	
	TRAPS	Systemic steroids	++	
		Etanercept	++	
		Infliximab	-	
Anakinra		+		
Cryopyrinopathies	FCAS, MWS	Anti-IL-1 (anakinra, rilonacept, canakinumab)	++	
	CINCA			
Granulomatous disorders	Blau's syndrome	Systemic steroids	+	
		Cyclosporin A	+	
		Methotrexate	+	
		Anti-IL-1/anti-TNF	+	
Pyogenic disorders	PAPA syndrome	Systemic steroids	++	
		Anti-IL-1	+	
		Anti-TNF	+	
	DIRA	Anakinra	+++	
		Behcet disease	Colchicine	+++
			Cyclosporin A	++
Anti-TNF	+			
Systemic rheumatic diseases	AOSD*		Systemic steroids	+++
		Anakinra	++	
	JIA <sup>†</sup>	Anti-TNF	++	
		Anti-IL-1	+	
	Gout	Colchicine	+++	
		Anti-IL-1	++	
	SAPHO <sup>‡</sup>	Anti-TNF	++	
Anakinra		+		

\*AOSD: adult onset Still's disease, <sup>†</sup>JIA: juvenile idiopathic arthritis, <sup>‡</sup>SAPHO: syndrome of sacroilitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis.

서 사이클로스포린, 메토틱렉세이트, 전신적 스테로이드 투여 등이 효과를 보이는 것은 단일유전성질환의 치료 약제와 매우 유사하다고 할 수 있다. 특히 통풍의 병태생리 기전에서 NLRP3 inflammasome의 역할이 밝혀지면서 IL-1 길항제가 시도되고 있는 점은 주목할 만하다 (45).

## 결론

자가염증성질환의 병태생리에서는 선천면역의 역할이 강조되고 있고, 선천면역 활성화에 이은 이차적 후천면역 반응이 질병 지속과 관련이 깊다. 선천면역 활성화 경로, 특히 inflammasome의 역할이 보다 자세히 규명되면서 희귀성 단일유전성 자가염증성질환 뿐 아니라 임상에서 흔히 접하는 자가염증성질환, 특히 베체트병, 통풍, 성인형 스틸씨병 등 전신성 류마티스질환에서 염증 발생 경로를 좀더 명확하게 이해할 수 있게 되었다. 이를 바탕으로 항시토키인 치료를 비롯한 새로운 타겟 치료가 향후 난치성 자가염증성질환 치료에서 중심적 역할을 할 것으로 기대된다.

## References

- Balow JE Jr, Shelton DA, Orsborn A, Mangelsdorf M, Aksentijevich I, Blake T, et al. A high-resolution genetic map of the familial Mediterranean fever candidate region allows identification of haplotype-sharing among ethnic groups. *Genomics* 1997;44:280-91.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
- Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009;27:229-65.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
- Chang C. The pathogenesis of neonatal autoimmune and autoinflammatory diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:100-10.
- Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, Jéru I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:624-9.
- Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol Rev* 2009;227:106-28.
- Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med* 2010;21:157-63.
- Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 2009;10:241-7.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417-26.
- Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, Lara-Tejero M, Lichtenberger GS, Grant EP, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity* 2006;24:317-27.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol* 2009;183:787-91.
- Dinarello CA. Mutations in cryopyrin: bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for interleukin-1beta secretion and disease activity. *Arthritis Rheum* 2007;56:2817-22.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold auto-inflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
- Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006;6:183-95.
- Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Intern Med* 1998;129:539-42.
- Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Ekim M. The expanded clinical spectrum of familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007;26:1557-60.
- Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997;90:643-7.
- Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:139-50.
- Aksentijevich I, D Putnam C, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273-85.
- Rosengren S, Mueller JL, Anderson JP, Niehaus BL, Misaghi A, Anderson S, et al. Monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients are activated by mild hypothermia. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:991-6.
- Ravet N, Rouaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J, Lévy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1158-62.
- Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 2006;108:1320-7.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline muta-

- tions in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
25. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
  26. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2794-803.
  27. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, Blanche S, Prieur AM, Debré M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. *N Engl J Med* 2007;356:2700-3.
  28. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
  29. O'Connell SM, O'Regan GM, Bolger T, Hoffman HM, Cant A, Irvine AD, et al. Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:85-9.
  30. Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M, Hoffman HM, Ichiyama T, Tanaka T, et al. A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2006;54:2314-20.
  31. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-71.
  32. Feramisco JD, Sadreyev RI, Murray ML, Grishin NV, Tsao H. Phenotypic and genotypic analyses of genetic skin disease through the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database. *J Invest Dermatol* 2009;129:2628-36.
  33. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1461-5.
  34. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
  35. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:3183-8.
  36. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:135-47.
  37. Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al; European Molecular Genetics Quality Network. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-605.
  38. Caorsi R, Federici S, Gattomo M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012;12:81-6.
  39. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
  40. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
  41. Bulua AC, Mogul DB, Aksentjevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64:908-13.
  42. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Linka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-83.
  43. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678-85.
  44. Milman N, Andersen CB, Hansen A, van Overeem Hansen T, Nielsen FC, Fledelius H, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006;114:912-9.
  45. Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. *Annu Rev Med* 2013;64:325-37.