

베체트병 환자에서 TNF- α 와 TNF 수용체 유전자의 다양성

울산대학교 의과대학 금강아산병원 내과학교실, 서울아산병원 내과학교실
알레르기 류마티스내과*, 소화기내과**, 성신여자대학교 자연과학대학 생물학과***

서욱장 · 김용길* · 양석균** · 박경숙*** · 이창근* · 유 빈* · 문희범*

= Abstract =

Polymorphisms of TNF- α Gene and TNF Receptor Gene in Behcet's Disease

Wook Jang Seo, M.D., Yong Gil Kim, M.D.*, Suk-Kyun Yang, M.D.**, Kyung Sook Park, Ph.D***, Chang-Keun Lee, M.D.*, Bin Yoo, M.D.*, Hee-Bum Mon, M.D.*

Department of Internal Medicine, KeumKang Asan Hospital, Divisions of Allergy and Rheumatology and Gastroenterology**, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Department of Biology, Sungshin Women's University***, Seoul, Korea*

Objective: TNF- α has a pivotal role in the development of inflammation on mucous lesion in Behcet's disease like Crohn's disease. We examined three single nucleotide polymorphisms (SNPs) of TNF receptor gene of intestinal Behcet's disease and Behcet's disease without gastrointestinal involvement.

Methods: DNA of peripheral blood samples was obtained from 43 patients with intestinal Behcet's disease, 59 patients with Behcet's disease without gastrointestinal involvement and 60 healthy controls. After polymerase chain reaction (PCR), we examined SNPs of TNF- α gene (-308, -238) and TNF receptor gene (-1493, -196, -1466) by SNaPshot assay. We also analyzed reconstruction of haplotypes of three TNF receptor genes.

Results: No significant difference was observed in the distribution of TNF- α gene (-308, -238) and TNF receptor gene (-1493, -196, -1466) polymorphisms among the groups. Haplotype reconstruction analysis of three TNF receptor genes showed difference in allele group of (T-T-G) (-1493/-196/-1493) between patients with intestinal Behcet's disease and Behcet's disease without gastrointestinal involvement ($p < 0.05$). However, other allele groups revealed no

< 접수일 : 2007년 2월 5일, 심사통과일 : 2007년 3월 28일 >

※ 통신저자 : 유 빈

서울시 송파구 풍납2동 388-1

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기 류마티스내과

Tel : 02) 3010-3282, Fax : 02) 3010-6969, E-mail : byoo@amc.seoul.kr

difference among the groups.

Conclusion: The role of TNF- α gene (-308, -238) polymorphisms and TNF receptor gene (-1493, -196, -1466) polymorphisms in the pathogenesis of Behcet's disease is not supported by this data. Haplotype reconstruction analysis showed that haplotype of T-T-G (TNFR2, -1493/-196/-1466) in Behcet's disease may have protective effect on gastrointestinal involvement of this disease.

Key Words: Behcet's disease, Single nucleotide polymorphism, Haplotype

서 론

베체트병은 여러 장기를 침범하는 혈관염으로 재발성 구강과 성기 궤양, 안구 염증과 피부병변이 주 임상 증상이다. 발병 원인에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않지만 활동적인 베체트병 환자에서 TNF- α 와 TNF 수용체 농도가 증가되어 있음이 알려져 있다 (1-3). 또한 TNF- α 유전자 촉진자 부위(promoter region)의 다형성(polymorphism)이 TNF 분비와 연관되어 있음이 보고되었으며, 이것이 베체트병의 염증성 반응에 중요한 역할을 할 것으로 생각되었다. 베체트병 중 불응성 포도막염, 베체트 장염과 구강성기궤양을 TNF- α 길항제로 치료하면 호전된다는 보고가 있어서 이러한 생각들을 뒷받침해주었다 (4-6). 지금까지 잘 알려진 TNF- α 유전자의 단일염기 다형성 부위(single nucleotide polymorphic sites)는 -238, -308, -376, -857, -863, -1031이고, TNF 수용체의 단일염기 다형성 부위는 -196, -1466, -1493, -1663, -1690이다 (7,8). 이러한 연구결과를 바탕으로 TNF- α 와 TNF 수용체의 단일염기 다형성과 베체트병과의 연관성을 밝히려는 연구가 시도되었으나 대부분 연관성을 발견하지 못했다 (9,10). 다만 베체트병의 안구 병변을 가진 환자를 대상으로 한 연구에서 TNF- β +252의 SNP가 안구 병변과 관련이 있다고 보고된 바 있다 (11,12).

베체트 장염은 임상양상이 크론병과 비슷한데, 크론병에서 점막 병변의 발생에 TNF- α 가 중요한 역할을 하며 TNF- α 유전자 부위의 단일염기 다형성이 병의 중증도와 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (13). 또한 단일염기 다형성 부위의 유전자형보다 일배체형의 배치 또는 조합(haplotype configuration or

combination)이 표현형(phenotype)의 결과들을 결정하는 데 더 중요한 역할을 한다고 알려져 있다 (14,15). 최근에 TNF- α 유전자 1031 T/C 다형성이 베체트병과 연관되어 있다는 연구 결과가 발표되었으며 (16) 국내에서도 이와 관련된 연구가 있었다 (17). 하지만 베체트 장염 환자를 중점 대상으로 한 연구는 없었으며 베체트 장염 환자군을 대상으로 한 TNF 수용체 유전자의 일배체형 조합 분석 연구 또한 없었다.

본 연구는 베체트 장염 환자군을 대상으로 TNF- α 의 생성과 주로 관련된 TNF- α (-238 G/A, -308 G/A) 부위와 TNF 수용체(-1493, -196, -1466) 부위 유전자의 SNP를 장염이 없는 베체트병 환자군과 정상인군과 비교하여 그 차이를 알아보았다 (18-20). 또한 TNF- α 와 TNF 수용체 유전자 부위를 각각 한 군으로 하여 일배체형 분석을 통해 베체트 장염 환자군, 장염이 없는 베체트병 환자군과 정상인군의 차이를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

국내 소재 1개 3차 진료기관에서 내시경 소견과 병리소견을 통해 베체트 장염으로 의심되는 환자를 대상으로 일본 베체트 연구학회의 기준(1987)으로 진단하였으며(n=43), 대조군은 동일 병원에서 같은 진단 기준을 사용하여 베체트병으로 진단받은 환자 중 장염이 없는 환자(n=59)와 건강검진에서 이상소견을 보이지 않은 사람 중에서 성별과 연령을 고려하여(n=60) 선정하였다. 베체트 장염 환자와 장염이 없는 베체트병 환자는 설문조사와 의무기록 분석을 통하여 다시 분류하였다. 모든 환자들은 연구 동의서에 서면 동의를 하였고 연구 동의서 사본을 제공

받았으며, 연구는 지역임상연구 윤리위원회의 인준 하에 시행되었다.

2. 연구 방법

1) DNA의 추출: 대상 환자와 대조군의 정맥에서 10 cc의 혈액을 채취한 후, 혈액의 백혈구에서 QIA-amp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany)을 이용하여 DNA를 추출하였다. 추출한 DNA는 -80°C 에서 냉동보관하였다.

2) TNF- α 와 TNF 수용체 유전자형 분석

(1) 중합효소 연쇄반응 생성물의 정제과정: 추출한 DNA를 시발체 1.25 pmol, 250 μM 의 dNTP, 2.5 mM의 MgCl_2 , X10 완충액(Applied Biosystems, CA, USA)과 Taq polymerase (Applied Biosystems) 0.15 unit가 포함된 50 μL 의 buffer에서 PCR thermal cycler (Perkin-Elmer Cetus, Norwalk, CT, USA)을 이용하여 증폭시켰다. 중합효소 연쇄반응의 조건은 94°C 에서 30초, 65°C 에서 30초, 72°C 에서 30초를 5회 반복한 후 다

시 94°C 에서 30초, 55°C 에서 30초, 72°C 에서 30초를 15회 반복하는 것이었으며 이때 사용된 시발체의 염기서열은 표 1과 같다. 이후 중합효소 연쇄반응 생성물을 1 unit의 Shrimp Alkaline Phosphatase (Amersham Bioscience, Uppsala, Sweden)와 2 unit의 Exokinase I (Amersham Bioscience)을 혼합하여 37°C 에서 1시간 동안 반응시켜 중합효소 연쇄반응 후 남아있는 dNTP와 시발체를 제거하였다. 다시 72°C 에서 15분간 반응시켜 Shrimp Alkaline Phosphatase와 Exokinase I을 불활성화 시킨 후 정제된 중합효소 생성물을 얻었다.

(2) 단일 염기 연장반응(single base extension reaction): 단일 염기 연장반응은 단일 염기 다형성이 있는 부위의 바로 전까지 결합되도록 설계된 내부 연장 시발체를 사용하였으며 내부 연장 시발체의 염기서열은 표 2와 같다. 시발체 연장반응은 SNaPshot ddNTP Primer Extension Kit (Applied Biosystems)을 이용하였다. 시발체 연장반응 후 1 unit의 Shrimp Al-

Table 1. The sequences of sense and anti-sense primers

Name	Primer	Sequence
TNF- α -238G/A	Sense	5'-AGAAGGAAACAGACCACAGAC-3'
	Anti-sense	5'-GGGAAAGAATCATTCACCCA-3'
TNF- α -308G/A	Sense	5'-AGAAGGAAACAGACCACAGAC-3'
	Anti-sense	5'-GGGAAAGAATCATTCACCCA-3'
TNFR2 -1466G/A	Sense	5'-CTTCTCCAAGGAGGAATGT-3'
	Anti-sense	5'-TCACAGAGAGTCAGGGACTT-3'
TNFR2 -196G/T	Sense	5'-TCCTCCTCCTCCAGCTGT-3'
	Anti-sense	5'-TAAGTGTACTGCCCCCTGGG-3'
TNFR2 -1493C/T	Sense	5'-CCAAGAGCAGAGGCAGCG-3'
	Anti-sense	5'-ATGCCCCGAACGTCCATG-3'

TNF: tumor necrosis factor, TNFR: TNF-receptor

Table 2. The sequences of internal extension primers

Site	Extension primer sequence
TNF- α -238G/A	5'-GCCCAGAAGACCCCCCTCGGAATC-3'
TNF- α -308G/A	5'-TAGGTTTTGAGGGGCATG-3'
TNFR2 -1466G/A	5'-CTGCAGGCCAAGAGCAGAGGCAGCG-3'
TNFR2 -196G/T	5'-GGACGTCCACGTGCAGACTGCATCC-3'
TNFR2 -1493C/T	5'-CCAGCCAGCCTTCCGAGAGGGACAC-3'

TNF: tumor necrosis factor, TNFR: TNF-receptor

kaline Phosphatase를 반응액에 넣은 후 37°C에서 1시간 동안 반응시키고 다시 72°C에서 15분간 반응시켜 정제된 연장 시발체를 얻었다.

(3) 유전자 분석: 연장 시발체를 ABI 3700 DNA analyzer (Applied Biosystems)을 이용하여 전기영동을 시행하였다. 결과 분석은 GeneScan과 Genotyper (Applied Biosystems)을 이용하였다.

3. 통계학적 분석

베체트 장염 환자와 장염이 없는 베체트병 환자, 정상인군에서 TNF- α 와 TNF 수용체 유전자 각 위치의 유전자형과 대립유전자(allele) 빈도를 구하였고, chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 비교 분석하였다. 이들의 분석에는 SPSS (Version 10.0, SPSS Inc, Chicago, IL)을 이용하였다. TNF- α 유전자 2 부위와 TNF 수용체 유전자 3 부위를 한 군으로 묶은 후 SAS genetics (Version 10.0, SAS Institute Inc, Cary, NC)을 이용하여 일배체형 분석을 시행하였다. 결과는 95% 신뢰구간으로 하였고 양측검정의 p값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 베체트 장염 환자와 장염이 없는 베체트병 환자의 특징 및 비교

베체트 장염 환자와 장염이 없는 베체트병 환자 비교 시 남녀 비율(1 : 0.77 vs. 1 : 1.03), 평균연령(40.5 ± 9.2 vs. 42.31 ± 8.4)에서는 차이를 보이지 않았다. 구강궤양(100% vs. 100%), 성기궤양(69.8% vs. 83.1%), 안구병변(4.7% vs. 13.6%), 포도막염(2.3% vs. 13.6%)은 두 군 간에서 큰 차이를 보이지 않았으며, 안구병변이나 포도막염을 제외하고는 병변의 침범비율이 기존의 보고와 차이를 보이지 않았다 (13). 피부병변(58.1% vs. 91.5%)과 홍반성 결절(27.9% vs. 76.3%)에서는 베체트 장염군에서 낮게 관찰되었으나 통계적 의미는 없었다. 하지만 관절염의 빈도(18.6% vs. 52.5%)는 베체트 장염 환자에서 의미 있게 낮았다($p < 0.05$). 베체트 장염의 경우는 기존의 연구결과보다 피부병변, 홍반성 결절과 관절염의 빈도수가 적은 반면, 장염이 없는 베체트병의 경우에는 피부

Table 3. Characteristics of GBD patients and BD patients

	GBD (n=43)	BD (n=59)	p-value
Sex			
Male	24 (55.8)	29 (49.2)	NS
Female	19 (44.2)	30 (50.8)	NS
Age (year, range)	40.5 (19~63)	42.3 (19~64)	NS
Oral ulcer	43 (100)	59 (100)	NS
Genital ulcer	30 (69.8)	49 (83.1)	NS
Eye lesion*	2 (4.7)	8 (13.6)	NS
Uveitis	1 (2.3)	8 (13.6)	NS
Skin lesion	25 (58.1)	54 (91.5)	NS
EN	12 (27.9)	45 (76.3)	NS
Arthritis	8 (18.6)	31 (52.5)	0.01
DVT	1 (2.3)	8 (13.6)	NS
GI involvement			
TI	25 (58.1)		
IC valve	21 (48.8)		

Data are shown as the number of patients (%). *Eye lesion including uveitis, retinal vasculitis, and hypopyon. BD: Behcet's disease without intestinal involvement, DVT: deep vein thrombosis, EN: Erythema nodosum, GBD: gastrointestinal Behcet's disease, IC valve: ileocecal valve, GI: gastrointestinal, NS: not significant, TI: terminal ileum

병변과 홍반성 결절의 빈도수가 기존의 보고와 유사하거나 상회하는 결과를 보였다. 베체트 장염 병변의 위치는 말단 회장(58.1%), 회맹판(48%)으로 기존의 보고와 차이를 보이지 않았다(14) (표 3).

2. TNF- α 유전자와 TNF 수용체 유전자 다형성의 비교

본 연구에서 정상 대조군 및 환자군 모두에서 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족하였다. TNF- α 유전자 -238, -308 부위와 TNF 수용체 유전자 -196, -1466, -1493 부위의 유전자형의 빈도는 베체트 장염 환자군과 장염이 없는 베체트병 환자군에서 차이를 보이지 않았다. 또한 각각의 베체트병 환자 군과 정상인군 사이에도 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (표 4).

3. TNF- α 와 TNF 수용체 유전자 일배체형의 비교

TNF 수용체 유전자 3 부위를 한 군으로 하여 일배체형 분석을 시행한 결과 T-T-G (-1493/-196/-1466)

Table 4. Genotype frequencies of TNF- α and TNF receptor gene polymorphisms in GBD patients, BD patients and normal controls

Genotype frequency	GBD (n=43)	BD (n=59)	NL (n=60)	p-value
TNF- α -238				NS
GG	38 (88.4)	53 (88.9)	53 (88.3)	
GA	5 (11.6)	6 (10.2)	6 (10.0)	
AA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	
TNF- α -308				NS
GG	39 (90.7)	55 (93.2)	54 (90.0)	
GA	4 (6.8)	4 (9.3)	6 (10.0)	
TNFR2 -1466				NS
GG	13 (30.2)	23 (39.0)	16 (26.7)	
GA	18 (41.9)	22 (37.3)	32 (53.3)	
AA	12 (27.9)	14 (23.7)	12 (20.0)	
TNFR2 -196				NS
GG	2 (4.7)	2 (3.4)	2 (3.3)	
GT	14 (32.6)	15 (25.4)	13 (21.7)	
TT	27 (62.8)	42 (71.2)	45 (75.0)	
TNFR2 -1493				NS
CC	16 (37.2)	25 (42.4)	26 (43.3)	
CT	23 (53.5)	27 (45.8)	29 (48.3)	
TT	7 (11.9)	4 (9.3)	5 (8.3)	

Data are shown as the number of patients (%). BD: Behcet's disease without gastrointestinal involvement, GBD: intestinal Behcet's disease, NL: normal controls, NS: not significant, TNFR2: tumor necrosis factor receptor 2

Table 5. TNF receptor haplotype block analysis in GBD and BD

Haplotype (-1493/-196/-1466)	GBD (n=43) frequency (%)	BD (n=59) frequency (%)	p-value
C-G-A	2.9	3.3	NS
C-G-G	1.4	3.2	NS
C-T-A	31.4	32.6	NS
C-T-G	28.1	26.1	NS
T-G-A	6.2	2.7	NS
T-G-G	10.2	6.8	NS
T-T-A	8.2	3.7	NS
T-T-G	11.3	21.4	0.03

BD: Behcet's disease without gastrointestinal involvement, GBD: intestinal Behcet's disease, NS: not significant

군에서 베체트 장염 환자와 장염이 없는 베체트병 환자에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (표 5). 하지만 같은 유전자군에서 베체트 장염 환자와 정상인군과의 비교, 장염이 없는 베체트병 환자군과 정상인군과의 비교 및 모든 베체트병 환자군 (베체트 장염 환자군+장염이 없는 베체트병 환자군) 과 정상인군과의 비교 시 통계적으로 유의한 차이를

보이지 않았다.

고 찰

베체트병은 발병 원인은 잘 알려져 있지 않지만 여러 가지 요인이 관여하리라고 생각되어지고 있으며, 이전의 연구를 통해 유전적 소인도 중요한 요인

의 하나로 받아들여지고 있다. 유전적 소인에 관여하는 중요한 유전자에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바는 없지만 HLA-BW51와 베체트병의 연관성에 관한 보고는 있다 (21). 최근에는 여러 사이토카인 유전자의 연관성에 관한 연구가 진행되고 있다. 특히 TNF- α 는 베체트병의 병태생리에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 크론병의 병태생리에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 크론병은 그 임상양상이 베체트 장염과 유사하며 TNF- α 와 TNF 수용체 유전자의 다형성이 병인에 영향을 준다는 보고가 있었다 (22,23). 특히 TNF- α 유전자 중 -308, -238이 크론병의 감수성과 관련이 있으며, TNF 수용체 유전자 중 이미 알려진 -196 외에 -1466, -1493의 단일 염기 다형성 부위 혹은 일배체형이 크론병 환자에서 특이적으로 나타났다 (8,10,13). 이러한 보고를 토대로 저자들은 병인과 관련이 높을 것으로 추론되는 TNF- α 와 TNF 수용체 유전자 부위 (TNF- α -238 G/A, -308 G/A; TNF 수용체 -1493 C/T, -196 G/T, -1466 G/A)을 대상으로 베체트 장염과 장염이 없는 베체트병과의 연관성에 대해 연구하였다.

TNF- α 유전자 -308, -238 부위와 TNF 수용체 유전자 -1493, -196, -1466 부위의 유전자형의 빈도는 베체트 장염 환자군과 장염이 없는 베체트병 환자군과의 비교, 베체트 장염 환자군과 정상인군과의 비교, 장염이 없는 베체트병 환자군과 정상인군과의 비교에서 차이를 보이지 않았다. 따라서 본 연구에서 사용한 유전자 부위의 다형성은 베체트병의 발생과 관련이 없다는 이전의 보고와 일치하였으며 베체트 장염의 발생과도 관련이 없는 것으로 나타났다 (10,11). 동시에 시행한 일배체형 유전자 분석에서 TNF- α 의 유전자 2 부위를 한 군으로 하여 분석하였을 때 각각의 환자군과 대조군과의 차이를 보이지 않았으나, TNF 수용체 유전자 3 부위를 한 군으로 하여 일배체형 분석을 시행한 결과 T-T-G (-1493/-196/-1466)군에서 베체트 장염 환자군과 장염이 없는 베체트병 환자군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 하지만 같은 T-T-G군에서 베체트 장염 환자군과 정상인군, 장염이 없는 베체트병 환자군과 정상인군에서는 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 T-T-G (-1493/-196/-1466)의 일배체형을 가지는

베체트병 환자가 베체트 장염의 발생 가능성이 낮다고 추론할 수 있다. 하지만 일배체형 분석을 위한 연구로는 그 대상군의 숫자가 적기 때문에 추후 대규모의 연구가 필요하다고 하겠다.

본 연구에 참여한 베체트 장염 환자에서 안구병변, 피부병변 및 관절염이 4.7%, 58.1%, 18.6%로 기존의 베체트병 환자보다 적게 나타났다. 이것은 베체트 장염의 진단 시 장염에 대한 내시경적 소견과 병리학적 소견을 중요시하여 베체트병의 진단 기준인 International Study Group for Behcet's Disease (1990)의 기준에 맞지 않은 경우가 전체 베체트 장염 환자의 46.5% (20/43)나 차지하고 있었기 때문으로 생각될 수 있다. 일본 베체트 연구학회의 기준 (1987)으로 보면 complete type 1명(2.3%), incomplete type 22명(51.2%), suspicious type 20명(46.5%)이었다. Suspicious type의 안구병변과 피부병변은 0.0%와 5%로 suspicious type이 전체 베체트 장염 환자의 많은 부분을 차지함으로써 안구병변과 피부병변이 기존의 베체트병 환자보다 적게 나타나는 것으로 설명될 수 있다. 하지만 베체트 장염에 관한 기존의 두가지 연구결과를 보면 complete type이 3%, incomplete type 25%, suspicious type 15%로 안구병변이나 피부병변의 경우 장 침범이 없는 베체트병 환자보다 적게 나타날 수 있음을 알 수 있다 (24-26).

본 연구의 제한점은 첫째, 본 연구는 단일 기관에서 시행된 예비실험으로 질병의 희귀성으로 인한 연구 대상군의 숫자가 적었다. 이러한 조건으로 인해 환자군 선정 시 합당한 통계적 방법이 시행되지 못하였으며 또한 일배체형의 차이를 다중 분석 시 의미 있는 결론을 이끌어 낼 수 없었다는 점이다. 둘째, 건강검진에서 이상이 없는 사람을 정상인군으로 선정할 때 병력에서 재발성 구내염이 있는 사람들을 제외하지 않아 이것이 교란요인(confounding factor)으로 작용할 수 있다는 점이 있다.

베체트 장염은 베체트병 환자에서 드물게 발생하지만 합병증의 발생빈도가 높아서 베체트병의 사망률에 크게 영향을 미치지만, 재발이 잦고 치료가 어렵다고 알려져 있다 (24). 그럼에도 불구하고 환자군의 희소성으로 현재까지 베체트 장염에 대한 대규모 연구가 국내에서는 이루어지지 않은 상태이다. 본 연구는 한국인 베체트 장염환자를 대상으로 하여

TNF- α 와 TNF 수용체 유전자의 다형성과 일배체형 분석을 처음 시행한 예비실험으로 베체트병에서 TNF 수용체의 특정 일배체형이 베체트 장염으로의 이행을 억제할 수 있다는 결과를 보였다는 데 그 의의가 있다.

결 론

크론병의 발병과 활동성에 관련이 있는 것으로 알려진 TNF 수용체 유전자 -1493, -196, -1493 부위의 다형성은 베체트 장염 발생과 관련이 없는 것으로 밝혀졌다. TNF- α 유전자 -308, -238 부위도 베체트 장염 발생과는 관련이 없는 것으로 밝혀졌다. 비록 대상군의 숫자가 적지만 TNF 수용체 유전자 일배체형군 중 T-T-G (-1493/-196/-1466)군을 가진 베체트 병 환자는 베체트 장염 발생 가능성이 떨어진다고 추론할 수 있다. 본 연구는 예비실험으로 향후 다기관 대규모 연구를 통한 확인이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Sayinalp N, Oezcebe OI, Oezdemir O, Haznedaroglu CH, Dundar S, Kirazli S. Cytokines in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1996;23:321-2.
- 2) Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, et al. Role of gammadelta T lymphocytes in the development of Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1997;107:241-7.
- 3) Turan B, Gallati H, Eradi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease: soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:128-32.
- 4) Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
- 5) Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterol* 2001;120:995-9.
- 6) Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab. *Rheumatol* 2001;40:473-4.
- 7) Higuchi T, Seki N, Kamizono S, Yamada A, Kimura A, Kato H, et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)- α gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998;51:605-12.
- 8) Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, et al. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's diseases, respectively. *Immunogenetics* 2002;53:1020-7.
- 9) Tozki JD, Gul A, Uyar FA, Ozbek U, Direkeneli GS. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region -308 and -376 G \rightarrow A polymorphism in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl):S15-8.
- 10) Lee EB, Kim JY, Lee YJ, Park MH, Song YW. TNF and TNF receptor polymorphisms in Korean Behcet's disease patients. *Hum Immunol* 2003;64:614-20.
- 11) Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW. HLA and tumor necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999;54:264-72.
- 12) Mizuki N, Inoko H, Sugimura K, Nishimura K, Nakamura S, Tanaka H, et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3084-90.
- 13) Louis E, Peeters M, Franchimont D, Seidel L, Fontaine F, Demolin G, et al. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism in Crohn's disease (CD): influence on disease behaviour? *Clin Exp Immunol* 2000;119:64-8.
- 14) Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26:163-75.
- 15) Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS, Lindblad K, Steinhart H, Cohen Z, et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet* 2001;29:223-8.
- 16) Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2006;155:350-6.
- 17) Park K, Kim N, Nam J, Bang D, Lee ES. Association of TNFA promoter region haplotype in Behcet's Disease. *J Korean Med Sci* 2006;21:596-601.
- 18) Stueber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor- α concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:381-4.

- 19) Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor- α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3195-9.
- 20) Morita C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Hatta N, Kikuchi Y, Arinobu Y, et al. Association of tumor necrosis factor receptor type polymorphism 196R with systemic lupus erythematosus in the Japanese: molecular and functional analysis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2819-27.
- 21) Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behcet's disease. *Rev Rheum* 1996;63:520-7.
- 22) Bouma G, Xia B, Crusius JB, Bioque G, Koutroubakis I, Von Blomberg BM, et al. Distribution of four polymorphisms in the tumor necrosis factor (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1996;103:391-6.
- 23) Bouma G, Poen AC, Garcia-Gonzalez MA, Schreuder GM, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG, et al. HLA-DRB1*03, but not the TNFA -308 promoter gene polymorphism, confers protection against fistulising Crohn's disease. *Immunogenetics* 1998;47:451-5.
- 24) Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behcet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981;24:103-6.
- 25) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1996;341:1284-91.
- 26) Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song SI, et al. Long term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:692-700.