

소아기 류마티스관절염의 발병에서 Epstein-Barr Virus의 역할

신 경 수

제주대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Potential Role of Epstein-Barr Virus in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Kyung-Sue Shin

Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

류마티스관절염의 발병 원인은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았지만 다른 자가 면역 질환들과 유사하게 개인의 유전적 감수성과 외부 환경 요인들의 복합 작용에 의하여 발병하는 것으로 알려져 있다. 외부 환경 요인들 중에서 바이러스 감염이 류마티스관절염의 발병 과정에서 중요한 역할을 할 것이라 보고되고 있으며, 이는 류마티스관절염의 일반적인 특성과 바이러스 감염의 양상이 유사하기 때문이다. 류마티스관절염이 전 세계적으로 발병하고, 만성적인 질병 경과를 나타내며, 특정 조직이 손상되고, 환자의 면역 체계가 변형되는 특성이 있는 것처럼 바이러스 감염도 특정 지역과 상관없이 전 세계 도처에서 발생하고, 숙주 세포 내에서 지속적으로 남아 있을 수 있으며, 관절을 포함한 조직 친화성(tissue tropism)이 있고, 바이러스에 감염이 되면 숙주의 면역 반응이 변형될 수 있기 때문이다 (1). Epstein-Barr virus (EBV)도 건강한 성인의 90% 이상에서 과거 감염력이 있고, 만성 감염의 경과를 나타내며, 숙주의 면역 반응을 변화시켜 관절 손상을 초래할 수 있어 지난 수십년 동안 류마티스관절염의 발병 원인으로 연구되었다 (2). 류마티스관절염 환자에서 EBV에 대한 항체 반응, EBV 감염에 대한 세포 면역 반응, EBV 항원 단백질과 숙주의 자가 단백질과의 교차 반응(cross-reactivity), 관절 내에서 EBV 항원 단백질에 대한 세포 면역 반응, 류마티스관절염 환자에서 림프종 발생과 EBV의 관련성 등에 관한 연

구들이 활발하게 이루어지고 있다 (3-6).

그러나 현재까지 소아기 류마티스관절염(Juvenile rheumatoid arthritis, JRA)의 발병 과정에서 EBV 역할에 관한 연구는 거의 없는데, 이는 환자수가 성인에 비하여 상대적으로 적을 뿐만 아니라 JRA는 발병 후 6개월 동안 나타나는 임상 증상에 따라 여러 개의 세군(type)으로 구분될 수 있고, 각각의 세군들은 임상적, 혈청학적, 면역학적으로 다른 특성을 가지고 있어 광범위한 연구가 어렵기 때문이다. 지난 2월호에 국내에서는 처음으로 심 등은 단일 기관에서 9년 동안 JRA로 진단받은 87명의 환자들을 대상으로 EBV 감염이 JRA의 질병 경과와 항 TNF 제제인 etanercept의 효과 등에 어떠한 영향을 미치는 지를 조사하였다 (7). 국내외에 유사한 연구가 1986년 이후에 보고된 적이 없었다는 점에서 심 등의 논문의 의미가 크다고 생각된다.

심 등의 연구에서 전체 JRA 환자들의 EBV viral capsid antigen (VCA) IgG 항체 양성율이 63.2%이었고, EBV VCA IgG 양성인 JRA 군의 연령(8.2±3.6세)이 EBV VCA IgG 음성인 JRA 군의 연령(5.3±3.4세)보다 높았다. 그리고 국외의 연구에서도 JRA 환자의 연령이 높을수록 EBV VCA IgG 항체 양성율이 증가하였다 (8). EBV 감염은 전세계적으로 매우 흔하여 성인 80~95% 이상이 EBV 항체를 가지고 있는 것으로 보고되고 있으나, EBV 초회 감염의 연령은 사회 경제적 환경에 따라 다양하게 보고되고 있다. 국

<Received : April 4, 2012, Accepted : April 4, 2012,>

Corresponding to : Kyung-Sue Shin, Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, 102, Jeju National Univ-ro, Jeju 690-756, Korea. E-mail : kyungsue@jejunu.ac.kr

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

Copyright © 2012 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.

내의 보고들에 따르면 1977년에 5세 이상에서 EBV VCA IgG 양성율이 100%였으나, 1994년에는 5~6세에서 EBV VCA IgG 양성율이 88.5%로 나타나서 국내에서도 다른 선진 국가들처럼 EBV 초회 감염의 연령이 점차 늦어진다고 볼 수 있다 (9,10). 그러므로 EBV의 유병율을 고려하면 심 등의 연구에서 확인된 EBV VCA IgG 항체 유무에 따른 두 군의 차이는 두 군의 연령과 관련이 있을 것으로 생각되며, EBV 감염과 JRA의 발병의 관련성을 밝히기 위해서는 진단 시에 EBV 특이 항원에 대한 항체 검사와 함께 EBV burden에 대한 숙주의 면역 반응을 측정하고, 진화적인 연구와 많은 기관이 참여하는 연구가 추가적으로 필요하다고 생각된다.

그러나 심 등의 연구에서 진단 후 2년 이내에 골관절의 방사선적 이상 소견이 나타난 JRA 환자들 모두가 EBV VCA IgG 양성이었다고, 치료 과정에서 임상 증상과 검사 소견이 악화되어 항 TNF 제제인 etanercept를 추가적으로 사용한 JRA 환자의 79%가 EBV VCA IgG 양성이었다. 이러한 결과는 JRA 환자에서는 처음 보고되는 것으로 EBV 감염이 JRA의 질병 경과에 영향을 미친다는 것을 시사한다. 또한 심 등의 연구는 EBV에 감염된 류마티스관절염 환자의 B세포와 윤활막에서 TNF- α 와 IL-6 등의 시토카인 (cytokine) 생산이 증가되어 있다는 점을 (11,12) 고려할 때 기존의 고식적인 치료로 효과를 기대할 수 없는 EBV 항체 양성인 JRA 환자들에게 항 TNF 제제를 포함하는 생물학적 제제의 사용의 타당성과 치료 효과를 기대해 볼 수가 있다는 점에서 연구의 가치가 있다고 생각된다.

결론적으로 심 등의 연구는 환자군이 적고, EBV 감염과 JRA의 연관성을 직접적으로 보여 주지 못한 제한점에도 불구하고, EBV 감염이 JRA의 질병 경과에 영향을 미친다는 것을 처음으로 보여준 연구라고 생각된다. JRA 발병에서 EBV 역할을 규명하기 위해서는 EBV에 감염된 JRA 환자의 면역 이상 반응에 관한 추가적인 연구와 많은 환자들

을 대상으로 하는 진화적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Albani S, Carson DA, Roudier J. Genetic and environmental factors in the immune pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:729-40.
2. Toussiro E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Joint Bone Spine* 2007;74:418-26.
3. 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.
4. Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004;3:362-7.
5. Sawada S, Takei M. Epstein-Barr virus etiology in rheumatoid synovitis. *Autoimmun Rev* 2005;4:106-10.
6. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther* 2006;8:204.
7. Shim YS, Kim JS, Lee KK, Lee KM, Kim KN. Juvenile rheumatoid arthritis in children with Epstein-barr virus infection. *J Rheum Dis* 2012;19:19-24.
8. 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.
9. Hong CY, Lee HS, Henle W, Henle GE. Epstein-Barr virus antibody levels in Koreans. *J Korean Med Assoc* 1977;20:425-8.
10. Oh SH, Lee YA, Moon WY, Ko TS, Park YS, Moon HN, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus (EBV) antibody in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:804-11.
11. Kanegane H, Wakiguchi H, Kanegane C, Kurashige T, Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 1997;176:254-7.
12. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Ann Rheum Dis* 2000;59:497-9.