

성인형 스틸병 환자의 골수소견과 사이토카인 발현

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 성가병원 류마티스내과

민 준 기

Bone Marrow Findings and Cytokine Expression in Patients with Adult Onset Still's Disease

Jun Ki Min

*Department of Internal Medicine, Holly Family Hospital,
The Catholic University of Korea, College of Medicine, Bucheon, Korea*

성인형 스틸병은 39°C 이상의 고열, 관절염, 관절 통, 피부 발진, 백혈구증가증($>10,000/\text{mm}^3$)을 특징으로 하는 질환이다. 이밖에 인후통, 근육통, 림프절 또는 비장비대, 늑막염, 심낭염, 간 효소 상승, 그리고 혈액학적 이상 소견을 나타내기도 한다 (1). 성인형 스틸병은 전신형 전신성 연소성 류마티스 관절염 병력이 있는 환자에서 발생하거나 de novo로 발생하기도 한다 (1). 현재까지 성인형 스틸병의 발병기전은 정확히 밝혀져 있지 않았으나 대식세포 또는 T 세포 등에서 생성되는 여러 종류의 사이토카인이 혈청내에 증가되어 있음이 알려지고 있다. Chen 등은 성인형 스틸병 환자에서는 제 1형 보조 T 세포에서 만들어지는 interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 염증 촉진성(proinflammatory) 사이토카인의 생성이 IL-4, IL-5,

IL-6, IL-10처럼 제 2형 보조 T 세포에서 만들어지는 사이토카인에 비해 많다고 보고하였다 (2). 성인형 스틸병 환자에서 혈액 내 ferritin의 특징적인 증가는 세망내피계통(reticuloendothelial system)에 존재하는 대식세포/조각구가 활성화 되어있음을 시사하며 Matsui 등은 활동성 성인형 스틸병 환자의 혈청내에 대식세포의 분화와 다양한 사이토카인 분비를 유도하는 역할을 하는 macrophage colony stimulating factor의 농도가 증가되어 있음을 보고하여 이를 뒷받침해주고 있다 (3,4). Zou 등은 성인형 스틸병 환자의 혈청 내 macrophage migration inhibitory factor (MIF) 농도 및 T 세포와 대식세포 세포질 내 MIF 농도가 정상인에 비해 높다고 보고하였으며 MIF는 다양한 pro-inflammatory 사이토카인의 분비를 촉진시키고 대식 세포의 수명을 연장한다고 알려져 있다 (5).

<접수일 : 2009년 8월 24일, 수정일 2009년 9월 4일, 심사통과일 : 2009년 9월 4일>

※통신저자 : 민 준 기

경기도 부천시 원미구 소사동 2

가톨릭대학교 의과대학 성가병원 내과학교실

Tel : 032) 340-7016, Fax : 032) 340-2669, E-mail : rmin6403@hanmail.net

IL-18은 IL-1 β , IL-8, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, TNF- α , IFN- γ 와 같은 사이토카인의 생성을 촉진시키며 Th1 반응을 활성화시키고 부착 물질(adhesion molecule) 발현과 자연세포독성세포의 활성화를 유도한다 (6). 성인형 스틸병 환자에서 과다한 IL-18 생산은 스테로이드 또는 methotrexate 치료 후 감소하며 스테로이드에 잘 반응하지 않는 성인형 스틸병 환자의 혈청 IL-18 농도가 스테로이드에 잘 반응하는 환자에 비해 의미있게 높다고 알려져 있다 (6). 성인형 스틸병 환자에서 간 기능 이상 정도는 질병 활성도를 반영한다고 알려져 있으며 Chen 등은 IL-18가 간 기능 이상의 예측 지표가 될 수 있다고 보고하였다 (7). 이러한 연구 결과들은 IL-18이 성인형 스틸병의 질병 활성도를 반영하는 지표가 될 수 있음을 시사한다.

TNF- α 는 강력한 염증 반응을 유발하며 성인형 스틸병 환자에서 대조군에 비해 혈청 내 농도와 활막 세포 내 발현이 골관절염 환자에 비해 높다고 보고되었다 (7). 많은 관찰 연구 결과들이 TNF- α 억제제 사용이 성인형 스틸병 환자의 급성 염증과 관절 파괴를 개선시킬 수 있음을 보고하고 있다 (8). 이러한 연구 결과들은 TNF- α 가 성인형 스틸병의 병인에 중요 역할을 하고 있음을 시사하고 있다.

대식세포활성화증후군은 골수, 세망내피 계통에 존재하는 대식세포의 과도한 활성화로 인해 대식세포와 림프구간의 부적절한 상호 작용으로 대식세포 및 T 세포에서 생성되는 다양한 사이토카인이 증가되는 질환으로 급성 발열, 간비장비대, 림프절 종대, 피부 및 점막 출혈, 범혈구감소증과 같은 증상이 나타난다 (9). 이러한 임상증상은 성인형 스틸병, 전신성 연소성 류마티스관절염의 임상 증상과 비슷하며 다양한 염증성 사이토카인의 증가도 서로 유사한 소견이다. 대식세포활성화증후군은 전신성 연소성 류마티스관절염, 성인형 스틸병, 전신홍반루푸스 경과 중에도 발생한다 (10). 대식세포활성화증후군과 성인형 스틸병 및 전신성 연소성 류마티스관절염과의 유사성은 이들 질환의 발병에 골수가 중요한 역할을 담당하는 장소임을 시사한다. Kanegae 등은 자가 면역 질환, 특히 성인형 스틸병 환자에서 gallium 골수 섭취가 증가함을 보고하였으며 Fujikawa 등은 치료에 의해 질병이 호전되면서 gallium 골수 섭취가 감소된

다고 하여 골수의 병변이 성인형 스틸병 발병과 관련이 있을 수 있음을 시사하였다 (11, 12). Schnedl 등은 성인형 스틸병 환자에서 골수 자기공명 영상과 조직 생검을 통해 전반적인 골수 부종이 특징적으로 관찰되며 이러한 소견은 염증성 사이토카인에 의한 모세혈관 세포의 투과성이 증가된 때문이라고 보고하였다 (13). 민 등은 성인형 스틸병 환자 12명의 골수생검 검사를 조사한 결과 과립 백혈구 증식(12/12, 100%), 과세포 충실성 (8/12, 75.0%), 조직구증(4/12, 25.0%), 혈구 탐식(2/12, 16.7%)의 소견이 관찰된다고 보고하였다 (14). Behrens 등은 15명의 전신성 연소성 류마티스관절염 환자로부터 골수 천자를 시행하여 8명의 환자가 대식세포 활성화를 시사하는 소견이 있음을 관찰하였다 (15). 정 등은 성인형 스틸병 환자의 골수 검사를 분석하여 세포 충실도와 myeloid/erythroid 세포 비율이 임상 및 검사실 소견과 관련이 없다고 보고하였으나 민 등의 보고에서처럼 대식세포 활성화를 시사하는 소견이 있는지에 대한 언급은 하지 않았다 (16).

Maeno 등은 전신성 연소성 류마티스관절염 환자를 대상으로 간, 비장, 액와 림프절, 폐, 골수에서 IL-18의 생성을 조사한 결과 IL-18을 생성하는 세포는 골수에서만 관찰되었다고 보고하였다 (17). 성인형 스틸병 환자에서 증가된 IL-18 생성 장소 및 세포에 대해서 Conigliaro 등은 림프절의 배종심과 외투층(mantle zone)에 존재하면서 CD68 양성인 단핵-대식 세포 계열의 세포에서 IL-18이 생성되는 것을 관찰하였다 (18). 그러나 성인형 스틸병 환자의 골수에서 IL-18 발현에 관한 연구는 정 등의 보고가 처음이다 (16). 정 등은 15명의 성인형 스틸병 환자를 대상으로 골수 검사를 시행하여 TNF- α 와 IL-18의 발현율이 각각 0.8~9.8%, 0.4%~9.8%로 보고하였다. 그리고 저자들은 성인형 스틸병 환자의 골수에서 TNF- α 발현율은 정상 대조군 보다는 상대적으로 높으나, 골수형성이상증후군 환자 보다는 낮다고 주장하였다 (16). Stifter 등은 골수 이형성증 환자의 골수에 있는 erythroid 전구 세포와 대식 세포에서 TNF- α 가 발현된다고 보고하였으며 Kitagawa 등은 골수 이형성증 환자의 골수 내 TNF- α 발현은 주로 CD68-양성인 대식 세포 계열의 세포에서 관찰된다고 주장하였다 (19,20). 그러나 정 등은 골수 내 어

면 세포가 주로 TNF- α 와 IL-18을 발현하고 있는지에 대한 연구는 진행하지 않아 아쉬운 점으로 남는다. 앞으로 골수 혈청 내 TNF- α 와 IL-18의 농도를 측정하여 염증 정도를 나타내는 지표들과의 상관성을 조사하는 한다면 골수 내에서 생성되는 TNF- α 와 IL-18의 전신적인 역할을 알 수 있을 것으로 기대된다. 아울러 골수 혈청 내 TNF- α 와 IL-18 발현 정도를 성인형 스틸병의 활성화 상태 여부에 따라 구별하여 조사하는 것도 필요할 것이다. 또한 TNF- α 와 IL-18 이외에 성인형 스틸병 환자의 혈액 내에서 증가되어 있다고 알려진 사이토카인들의 골수 내 발현에 관한 조사가 이루어진다면 이는 향후 성인형 스틸병의 병인을 규명하는데 커다란 매우 도움이 될 것으로 판단된다.

참고문헌

- Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-46.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1300-6.
- Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987; 1:562-3.
- Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:477-8.
- Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem* 2008; 41:519-24.
- Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:328-35.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-98.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985;106:561-6.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-6.
- Kanegae F, Tada Y, Ohta A, Ushiyama O, Suzuki N, Koarada S, et al. Bone marrow accumulation in gallium scintigraphy in patients with adult Still's disease. *Ryumachi* 2002;42:872-8.
- Fujikawa A, Hosoi H, Tamura T, Naoi Y. Serial Ga-67 scintigraphic findings of adult onset Still's disease. *Clin Nucl Med* 2004;29:372-4.
- Schnedl WJ, Lipp RW, Trinker M, Ranner G, Schreiber F, Krejs GJ. Bone scintigraphy and magnetic resonance imaging in adult onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 1999;28:257-9.
- Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003;32:119-21.
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1133-8.
- Jung KH, Kim HY, Son CN, Kim JH, Kim WJ, Lee KA, et al. Bone marrow findings, and TNF- α , IL-18 expression in bone marrow of adult onset Still's disease patients. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16; 87-94.
- Maeno N, Takei S, Imanaka H, Yamamoto K, Kuriwaki K, Kawano Y, et al. Increased interleukin-18 expression in bone marrow of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and unrecognized macrophage-activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1935-8.
- Conigliaro P, Priori R, Bombardieri M, Alessandri C, Barone F, Pitzalis C, et al. Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:442-3.
- Stifter G, Heiss S, Gastl G, Tzankov A, Stauder R. Over-expression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelody-

- splastic syndromes: relationship to anemia and prognosis. *Eur J Haematol* 2005;75:485-91.
- 20) Kitagawa M, Saito I, Kuwata T, Yoshida S, Yamaguchi S, Takahashi M, et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1997;11:2049-54.
-