

한국 소아기 류마티스관절염 환자에서 Human Leukocyte Antigen-DRB1 대립유전자와의 연관성

이찬재¹ · 손태영¹ · 이대형¹ · 이혜란¹ · 김미영² · 김광남¹

한림대학교 성심병원 소아청소년과학교실¹, 진단검사의학과교실²

Human Leukocyte Antigen-DRB1 Associations in Korean Juvenile Rheumatoid Arthritis

Chan-Jae Lee¹, Tae-Young Sohn¹, Dae-Hyoung Lee¹, Hae-Ran Lee¹, Miyoung Kim², Kwang-Nam Kim¹

*Departments of Pediatric and Adolescent Medicine¹, Laboratory Medicine²,
Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea*

Objective. The aim of this study is to investigate the association of different subgroups of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) with human leukocyte antigen (HLA) class II DR alleles.

Methods. One hundred and nineteen Korean juvenile rheumatoid arthritis patients were classified as HLA-DRB1 allele. To assess the frequency, phenotype frequencies of all JRA cases and each subtypes were compared to those of 485 adult controls.

Results. HLA-DRB1*01 was associated with increased risk

of JRA. Furthermore, DRB1*01 was associated with polyarticular JRA and pauciarticular JRA. The frequencies of DRB1*14 and DRB1*15 were higher in systemic JRA patients than the controls.

Conclusion. The data of this study on Korean children with JRA suggests that HLA-DRB1*01 was associated with the susceptibility of JRA. The study should be extended to include larger numbers of patients.

Key Words. Juvenile rheumatoid arthritis, Human leukocyte antigen, HLA-DRB1

서 론

소아기 류마티스관절염(Juvenile rheumatoid arthritis, JRA)은 16세 미만의 환자에게서 발생하는 6주 이상 지속되는 만성 관절염으로 소아에게서 가장 흔하게 발병하는 류마티스 질환이다 (1). 소아기 류마티스관절염은 다양한 형태의 임상양상, 경과, 예후를 가진다 (2). 미국 류마티스 학회 분류(American College of Rheumatology Classification, ACR)에 따르면 소아기 류마티스관절염은 첫 6개월 동안의 증상을 바탕으로 3가지 형으로 분류가 된다. 즉, 증상 발현 후 침범 관절수가 5개 미만인 소수 관절형(pauciarticular type), 5개

이상인 다수관절형(polyarticular type), 그리고 고열, 발진, 림프절 비대, 간비장비대 등의 관절 외 증상이 나타나는 전신형(systemic type)으로 나누어진다 (3). 또한 International League of Associations for Rheumatology (ILAR)에서는 질병의 정의와 분류에 있어서 국가 간 차이를 최소화하기 위해 Juvenile idiopathic arthritis 라는 용어를 사용하여 7가지의 아형으로 분류하였다 (4).

이전의 여러 연구들에서 소아기 류마티스관절염과 Human leukocyte antigen (HLA) class I과 class II 대립유전자(allele)의 연관관계에 대해 보고하였다. 이는 질병이 임상적, 면역

<Received : May 14, 2014, Revised : July 23, 2014, Accepted : July 31, 2014>

Corresponding to : Kwang-Nam Kim, Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyungchon-dong, Anyang 431-070, Korea. E-mail : kwangnamkim@naver.com

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.

학적인 다양성을 갖고 있음을 나타낸다 (5,6). 가장 많은 연구가 이루어진 소수 관절형은 백인에 있어서 HLA-DRB1*11, DRB1*13, DRB1*08과의 연관성이 있고 (7,8), 다수 관절형은 HLA-DRB1*0401, DRB1*01, DRB1*08이 질병의 감수성과 연관이 있는 것이 알려졌다. 이는 HLA peptide와 T-cell receptor 복합체를 통해 T cell이 연관되어 있음을 입증한다 (5,9).

이 연구의 목적은 119명의 한국 소아기 류마티스관절염 환자들에 있어서 서로 다른 세 군과 HLA-DRB1 대립유전자와 상관관계를 알아내는 것이다.

대상 및 방법

2000년 5월부터 2010년 4월까지 본 의료원 소아청소년과에서 진단된 119명의 소아기 류마티스관절염 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 여기에는 환자의 성별, 나이, 침범 관절수, 포도막염(uveitis)의 유무, anti-nuclear antibody와 류마티스 인자 결과 등의 임상정보가 포함되었다. 모든 환자들은 적어도 6개월 이상의 경과를 관찰하여 ACR 분류 기준에 따라 5개 미만의 관절을 침범한 소수 관절형, 5개 이상의 관절을 침범한 다수 관절형 그리고 전신증상과 관절 외 증상을 나타내는 전신형으로 분류하였다. 대조군으로는 건강한 485명의 혈연관계가 없는 한국인을 선정하였고, 이를 대상으로 HLA-DR DNA 형별검사를 실시하였다 (10). 환자군과 대조군의 유전자 검사에 대한 서면 동의서는 모두 작성하였고, 연구는 IRB 심의 하에 진행하였다.

DNA typing

환자군과 대조군의 말초혈액에서 DNA를 채취하였다. HLA-DRB1 대립유전자는 polymerase chain reaction sequence-specific primer (PCR-SSP) 방법과 Polymerase chain reaction sequence-specific oligonucleotide probes (PCR-SSOPs) 방법으로 검사를 시행하였다 (11,12).

통계

통계학적 분석을 위해 SPSS 17.0 프로그램을 이용하였다. 환자군과 대조군의 HLA-DRB1 대립유전자의 표현형 빈도 (Phenotype frequency)를 계산하였다. 대립유전자의 표현형 빈도는 2×2 분할 표를 바탕으로 한 chi-square 분석을 통하여 비교하였다. 2×2 분할표의 값이 5 미만인 경우에는 Fisher's exact test를 시행하였다. 대립유전자의 표현형 빈도가 환자군과 의미있게 차이가 있는 경우에는 Odds ratio와 95% 신뢰구간을 계산하였다. 통계적 유의성은 p값 0.05 미만을 기준으로 하였다.

결 과

119명의 소아기 류마티스관절염 환자 중 50명은 다수 관절형, 35명은 소수 관절형, 34명은 전신형으로 진단하였다. 50명의 다수 관절형 환자 중 12명(24%)이 류마티스 인자 양성을 보였다. 각 아형별로 환자의 수, 중간연령, 성별을 정리하였다(Table 1). 소아기 류마티스 환자군, 각 아형 및 대조군의 HLA-DRB1*01 대립유전자와 그 표현형 빈도는 도표화 하였다(Table 2).

HLA-DRB1*01 대립유전자의 표현형 빈도가 대조군에 비해 전체 소아기 류마티스관절염 환자들에게서 높게 나타

Table 1. Number, median age at onset, percentage female for each of the JRA subgroup

Type	Number (%)	Median age (range)	Sex: no. of female (%)
All JRA	119 (42%)	6.6 (0.6~15.7)	64 (53.8%)
Polyarticular	50	7.8 (1.9~15)	32 (64%)
RF* +	12	7.8 (4.1~13.8)	10 (83.3%)
RF* -	38	7.8 (1.9~15)	22 (57.9%)
Pauciarticular	35 (29.4%)	6.8 (0.8~15.7)	16 (45.7%)
Systemic	34 (28.6%)	5.7 (0.6~13.8)	19 (44.2%)

*RF: Rheumatoid factor.

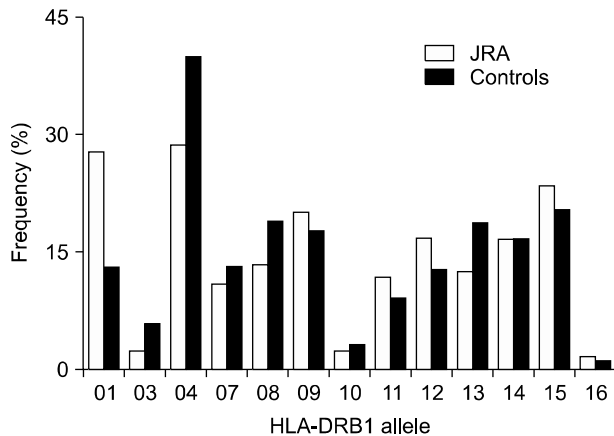
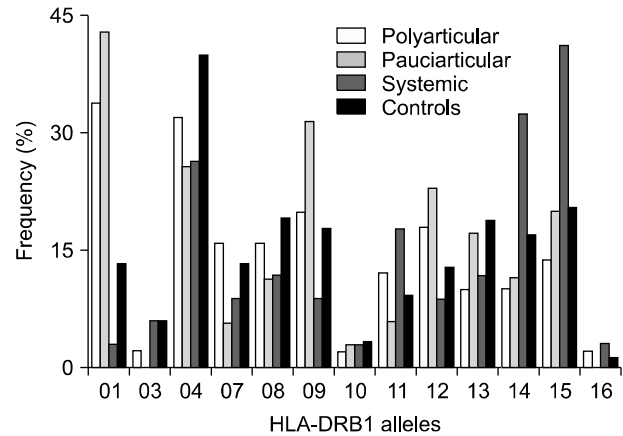
Table 2. HLA-DRB1 phenotype frequencies in JRA patients, subtypes and controls

	JRA patients (n=119)	Polyarticular (n=50)	Pauciarticular (n=35)	Systemic (n=34)	Controls (n=485)
DRB1*01	33 (27.7)	17 (34)	15 (42.9)	1 (2.9)	64 (13.2)
DRB1*03	3 (2.5)	1 (2)	0 (0)	2 (5.9)	28 (5.8)
DRB1*04	34 (28.6)	16 (32)	9 (25.7)	9 (26.5)	194 (40)
DRB1*07	13 (10.9)	8 (16)	2 (5.7)	3 (8.8)	64 (13.2)
DRB1*08	16 (13.4)	8 (16)	4 (11.4)	4 (11.8)	92 (19)
DRB1*09	24 (20.2)	10 (20)	11 (31.4)	3 (8.8)	86 (17.7)
DRB1*10	3 (2.5)	1 (2)	1 (2.9)	1 (2.9)	15 (3.1)
DRB1*11	14 (11.8)	6 (12)	2 (5.7)	6 (17.6)	44 (9.1)
DRB1*12	20 (16.8)	9 (18)	8 (22.9)	3 (8.8)	62 (12.8)
DRB1*13	15 (12.6)	5 (10)	6 (17.1)	4 (11.8)	91 (18.8)
DRB1*14	20 (16.8)	5 (10)	4 (11.4)	11 (32.4)	82 (16.9)
DRB1*15	28 (23.5)	7 (14)	7 (20)	14 (41.2)	99 (20.4)
DRB1*16	2 (1.7)	1 (2)	0 (0)	1 (2.9)	6 (1.2)

Table 3. HLA-DRB1*01 phenotype frequency percentage and Odds ratio in each subtypes of JRA versus controls

Subtypes	JRA*	Controls [†]	Odds ratio	p-value [‡]	95% C.I. [§]
Polyarticular	18.1%	6.9%	2.98	<0.0001	1.66, 5.34
RF ⁺	22.7%		3.97	0.017	1.42, 11.10
RF ⁻	16.7%		2.70	0.003	1.38, 5.26
Pauciarticular	21.7%		3.75	<0.0001	2.00, 7.00

*Phenotype frequency in JRA, [†]Phenotype frequency in Controls, [‡]Chi-square test, [§]Confidence interval, ^{||}Fisher's exact test.

**Figure 1.** HLA-DRB1 phenotype frequencies in JRA patients and control.**Figure 2.** HLA-DRB1 phenotype frequencies in subtypes of JRA patients and controls.

났다($p < 0.0001$, Odds ratio=2.31, 95% 신뢰구간: 1.48, 3.63). 반대로 HLA-DRB1*04의 빈도는 대조군에서 더 높게 나타났다($p=0.049$, Odds ratio=0.673, 95% 신뢰구간: 0.45, 1.00) (Figure 1).

각 아형을 구분하였을 때, 다수 관절형과 소수 관절형에서 HLA-DRB1*01 대립유전자의 빈도는 통계학적으로 유의하게 높았다. 또한 류마티스 인자 양성 다수 관절형과 류마티스 인자 음성 다수 관절형 환자군에서 모두 HLA-DRB1*01 대립유전자의 표현형 빈도가 대조군에 비해서 높게 나타났다(Table 3). 전신형에서는 HLA-DRB1*14 대립유전자의 빈도가 대조군보다 높게 나타났고($p=0.02$, Odds ratio=2.22, 95% 신뢰구간: 1.12, 4.43) HLA-DRB1*15 대립유전자의 빈도 역시 의미있게 높았다($p=0.004$, Odds ratio=2.44, 95% 신뢰구간: 1.30, 4.58) (Figure 2).

소수 관절형 환자군에서 대조군에 비해 HLA-DRB1*09의 빈도가 높게 나타났으나 통계학적으로 의미는 없었다($p=0.072$). 성인의 류마티스관절염과의 연관성이 있다고 알려진 HLA-DRB1*04 대립유전자 (14)의 빈도는 류마티스 인자 양성 다수 관절형에 비해 대조군에서 빈도가 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.283$).

고 찰

본 연구에서 HLA-DRB1*01 대립유전자가 소아기 류마티스

스관절염의 감수성(susceptibility)과 가장 큰 관련이 있다는 것이 밝혀졌다($p < 0.0001$). 이는 소수 관절형($p < 0.0001$) 및 다수 관절형에서($p < 0.0001$) 관찰되었고, 다수 관절형에 있어서 류마티스 인자 양성 및 음성 두 군 모두 연관성이 있는 것으로 나타났다. 하지만 전신형에서는 HLA-DRB1*01과의 연관성은 관찰되지 않았고, HLA-DRB1*14 ($p=0.005$) 및 HLA-DRB1*15 ($p=0.02$) 두 대립유전자에서 질병의 감수성과 연관성이 있다고 나타났다. 반면 HLA-DRB1*04 대립유전자는 전체 환자군보다 대조군에서 높게 나타났다($p=0.049$, Odds ratio=0.67, 95%신뢰구간=0.45-1.00). 이 대립유전자와 관련된 질병의 감수성은 경계적으로(marginally) 낮다고 생각할 수 있다. 그 외의 다른 대립유전자들은 소아기 류마티스관절염의 각 아형과 연관성이 관찰되지 않았다. 이는 백인 소아기 류마티스관절염 환자들에서 1개 이상의 HLA-DR 대립유전자와 연관성을 보였던 연구결과와는 달랐다(13). 즉, 백인의 소수관절형 소아기 류마티스관절염 환자들에서 DRB1*11, 13, 08 이 질병의 감수성(susceptibility)과 연관성이 있음이 밝혀졌고(7,14), 백인의 다수 관절형 환자들에서 HLA-DRB1*0401, DRB1*01, DRB1*08 이 감수성과 연관성이 있다고 밝혀졌다(9). Alsacid 등(13)은 Kuwait의 소아기 류마티스관절염 환자, 특히 다수 관절형 환자에서 HLA-DR3가 연관성이 있음을 밝혀내었고, 이 중에서 HLA-DRB1*0307이 가장 큰 기여를 함을 보고하였다.

Miller 등 (15)의 연구에서 미국의 전신형 소아기 류마티스관절염 환자와 HLA-DRB1*04 대립유전자와의 연관성을 보고하였고 영국에서 시행한 Thomson 등 (16)의 연구에서는 전신형과 DRB1*11 대립유전자와의 연관성을 보고하였으나 Pratsidou-Gertsis 등 (17)의 연구에서는 전신형과 연관이 있는 대립유전자가 관찰되지 않았다.

일본의 소아기 류마티스관절염 환자들을 대상으로 한 Okubo 등 (18)의 연구에서는 류마티스 인자 양성 다수관절형 환자들에서 DRB1*0405이 질병과 연관이 있음을 밝혀냈다. 이는 성인의 류마티스관절염에서 보인 결론과 동일하다. 백인에서도 류마티스 인자 양성 다수관절형에서 HLA-DRB1*0401, *0402와 연관성이 밝혀졌다 (2,19). 하지만 본 연구에서는 HLA-DRB1*04와 류마티스 인자 양성 다수관절형과의 연관성은 관찰되지 않았다. 이를 통해 소아기 류마티스관절염과 각 아형과 연관이 있는 HLA 대립유전자는 인종에 따라 다르다는 것을 알 수 있다 (13).

본 연구는 단일기관에서 한국인 소아기 류마티스관절염 환자를 대상으로 시행한 연구로 결론을 일반화하기에는 그 한계점이 있다. 추후에는 더 많은 수의 환자를 대상으로 HLA 형별 검사를 확인하는 다기관 협동연구가 필요하다. 또한 각 대립유전자 별로 관절 증상의 예후, 포도막염과의 연관성 등 자세한 연구가 시행된다면 좋을 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서 소아기 류마티스관절염 및 각 아형과 HLA-DRB1 대립유전자와의 연관성에 대해서 알아보고자 하였다.

한국 소아기 류마티스관절염 환자에서 HLA-DRB1*01 대립유전자와 질병의 감수성이 연관이 있음이 밝혀졌다. 이는 소수관절형 및 다수관절형에서 모두 연관이 있었고, 류마티스 인자 양성 및 음성 다수관절형에서도 모두 연관이 있었다. 전신형에서는 HLA-DRB1*14 및 HLA-DRB1*15와의 연관성이 관찰되었다. 본 연구는 단일기관에서 적은 환자수를 대상으로 시행된 제한점이 있어 추후에는 더 많은 수의 환자를 대상으로 HLA 형별 검사를 확인하는 다기관 협동연구가 필요하다고 생각된다.

References

- Grom AA, Giannini EH, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis and the trimolecular complex (HLA, T cell receptor, and antigen). Differences from rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:601-7.
- Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:825-42.
- Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977;20(2 Suppl):195-9.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettag E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
- Leak AM, Woo P. Juvenile chronic arthritis, chronic iridocyclitis, and reactivity to histones. *Ann Rheum Dis* 1991;50:653-7.
- Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-8.
- Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, Hoza J, Scholz S, Albert ED. Subtypes of HLA-DRB1*03, *08, *11, *12, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12 Suppl 10:S7-14.
- Ploski R, Vinje O, Rønningen KS, Spurkland A, Sørskaar D, Vartdal F, et al. HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum* 1993;36:465-72.
- Garavito G, Yunis EJ, Egea E, Ramirez LA, Malagón C, Iglesias A, et al. HLA-DRB1 alleles and HLA-DRB1 shared epitopes are markers for juvenile rheumatoid arthritis subgroups in Colombian mestizos. *Hum Immunol* 2004;65:359-65.
- Lee KW, Oh DH, Lee C, Yang SY. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens* 2005;65:437-47.
- Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992;39:225-35.
- Kam MH, Jeffery LB. Handbook of HLA-typing Techniques. p. 432, Boca Raton, CRC Press, 1993.
- Alsaied K, Haider MZ, Kamal H, Srivastva BS, Ayoub EM. Prevalence of human leukocyte antigen (HLA) DRB1 alleles in Kuwaiti children with juvenile rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet* 2002;29:1-5.
- Stastny P, Fernandez-Viña M, Cerna M, Havelka S, Ivaskova E, Vavrincova P. Sequences of HLA alleles associated with arthritis in adults and children. *J Rheumatol Suppl* 1993;37:5-8.
- Miller ML, Aaron S, Jackson J, Fraser P, Cairns L, Hoch S, et al. HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:146-50.
- Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, et al. British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1183-9.
- Pratsidou-Gertsis P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spyropoulou M, Germenis A, Adam K, Taparkou A, et al. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with dis-

- tinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet* 1999;26:299-310.
18. Okubo H, Itou K, Tanaka S, Watanabe N, Kashiwagi N, Obata F. Analysis of the HLA-DR gene frequencies in Japanese cases of juveniles rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis by oligonucleotide DNA typing. *Rheumatol Int* 1993;13:65-9.
19. Nepom BS, Nepom GT, Mickelson E, Schaller JG, Antonelli P, Hansen JA. Specific HLA-DR4-associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1984;74:287-91.