

## 소아특발관절염과 HLA-DRB1 유전자와의 연관성

이 혜 순

한양대학교 의과대학 내과학교실 구리병원 류마티스내과

### Association of Human Leukocyte Antigen-DRB1 with Juvenile Idiopathic Arthritis

Hye-Soo Lee

Division of Rheumatology, Hanyang University Guri Hospital,  
Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

소아특발관절염(Juvenile idiopathic arthritis, 이하 JIA)은 15세 이하에서 관절염을 일으키는 다양한 질환군을 총칭하여 부르는 질환명이다. 1970년대 미국 류마티스학회에서는 소아기 류마티스관절염(Juvenile rheumatoid arthritis, JRA)이라고 명명하였으며 소수관절형, 다수관절형, 전신형 등의 3가지 아형으로 분류하였다 (1). 최근에는 International League of Association for Rheumatology (ILAR) 분류기준을 많이 사용하며 이 기준에 따르면 전신형, 소수관절형, 다수관절형(류마티스인자 음성), 다수관절형(류마티스인자 양성), 전선관절염, 골부착부염과 연관된 관절염, 미분류형 관절염 등의 7가지 아형으로 나뉜다 (2). 즉 성인에서 발생하는 류마티스관절염, 강직성척추염, 전선관절염, 성인형 스틸씨병 등에 해당하는 소아기 류마티스 질환을 하나로 뮤어서 소아특발관절염으로 분류하고 있다. 따라서 소아특발관절염의 유전적 요인은 질환 자체의 다양성으로 인하여 매우 복잡한 양상으로 나타날 것으로 예상되며 실제로 보고되는 결과도 그러하다.

JIA의 유병률은 유럽과 북미에서 조사된 자료에 의하면 10만명 당(100,000 children-years) 40~160명으로 매우 드문 질환이다 (3). 성인에서 발생하는 류마티스 질환과 마찬가지로 유전 및 환경 요인의 복합적인 작용으로 발생하는 것으로 알려지고 있다. 쌍둥이 연구에 따르면 일란성쌍둥

이의 JIA 발생일치율(concordance rate)은 25~45%로 알려져 있으며 JIA 환자의 형제자매들에서 질환이 발생할 위험도( $\lambda_s$ )는 약 15~30으로서 제1형 당뇨병( $\lambda_s$  15), 다발성경화증( $\lambda_s$  20), 전신홍반루푸스( $\lambda_s$  20) 등과 비슷하며 성인의 류마티스관절염( $\lambda_s$  3-10)보다는 약간 높은 것으로 알려져 있다 (4). 이러한 비교적 강한 유전성향에 비하여 유전 요인에 대한 연구는 성인의 다양한 류마티스 질환에 비하여 상대적으로 적은 편이다.

최근에는 주조직적합성 복합체(Major histocompatibility complex, MHC) 이외에(non-MHC 영역) 위치하는 유전자들에 대한 연구도 이루어지고 있으나 대부분의 자가면역 질환이나 류마티스 질환과 마찬가지로 MHC 영역에서 가장 많은 연구가 이루어졌다. 그 중에서도 MHC class II의 HLA-DRB1 유전자에 대한 연구가 전 세계적으로 가장 많이 보고되었다(Table 1). 성인의 척추관절염과 흡사한 JIA 아형인 골부착부염과 연관된 JIA는 분류기준에 HLA-B27 양성 여부가 포함되어 있으며 서양인, 중국인, 일본인을 비롯한 다양한 인종과 민족에서 JIA와 HLA의 연관성 연구가 발표되었다. 최근 이 등 (5)은 한국인 소아기 류마티스관절염 환자 119명과 건강한 성인 대조군 485명을 대상으로 HLA-DRB1\*01 대립유전자와 JIA의 연관성을 보고하였으며 이는 국내 JIA 환자를 대상으로 한 최초의

<Received : 6 October, 2014, Revised : October 30, 2014, Accepted : October 30, 2014>

Corresponding to : Hye-Soo Lee, Division of Rheumatology, Hanyang University Guri Hospital, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 153, Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea. E-mail : lhsberon@hanyang.ac.kr

print ISSN: 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.

**Table 1.** Studies of association of HLA with JIA in various ethnic groups

Ethnic groups	Subjects	Main results	References
Caucasian	521 JIA and 537 controls	DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*0402 DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03 DRB1*13:01-DQA1*01-DQB1*06	6
	43 JIA with uveitis, 48 JIA, 373 control	Uveitis-DRB1*11 & DRB1*13 JIA-DRB1*8 & DRB1*13	7
	204 JIA and 373 controls	DRB1*01:01, 04:01, 04:04, 04:05, 04:08, 10:01	8
	820 JIA and 273 controls	DRB1*08:01-DQA1*04:00-DQB1*04:02 DRB1*11:03/4-DQA1*05:00-DQB1*03:01	9
	130 simplex families & 228 JIA	Uveitis-HLA-DRB1*13	10
Japanese	106 JIA (67 polyarthritis and 39 oligoarthritis) & 678 controls	A*02:06-uveitis DRB1*04:05-polyarticular	11
Chinese	94 JIA and 226 controls	DRB1*08-risk, DRB1*15-protective	12
Taiwan	60 JIA and 200 controls	DRB1*04:05-polyarthritis and oligoarthritis	13
Mexican	120 JIA and 99 controls	DRB1*15:02-systemic arthritis Systemic-DRB1*01 and *04 oligoarticular-DRB1*11 and *13 polyarticular-*04	14
Iranian	33 oligoarthritis and RF negative polyarthritis JIA and 45 controls	DRB1*11 & *08	15

HLA-DRB1 연관성 연구라는 데 의의가 있다.

그러나 이러한 연구들의 가장 큰 제약은 소수의 환자군과 대조군을 대상으로 하였다는 점이다. 또한 서두에서 언급한 것처럼 다양한 아형으로 이루어진 JIA 전체를 대상으로 HLA-DRB1과의 연관성을 보는 것보다는 각 아형별로 분리하여 연관성을 분석해야 하며, 이러한 경우에 샘플 사이즈는 더욱더 줄어들게 되어 매우 부족한 통계적 파워를 보이게 된다. 그럼에도 불구하고 대부분의 서양인 소수 관절형 JIA에서는 HLA-DRB1\*08, \*11, \*13와의 연관성이 비교적 일관되게 보고되었다 (6,7). 또한 성인에서의 류마티스관절염과 유사한 류마티스인자 양성의 다수관절형 JIA에서는 공유에피토프(shared epitope)로 알려진 성인의 위험 대립유전자인 HLA-DRB1\*01:01, 04:01, 04:04, 04:05, 10:01 등이 위험인자로 보고되었다 (8).

또한 HLA 연관성 유전학 연구에 있어서 중요한 점은 MHC class I과 class II에 속한 수많은 유전자는 서로 밀접하게 연쇄불균형(linkage disequilibrium)을 이루고 있으므로 특정한 유전자의 대립유전자만 조사하는 것이 아니라 일배체형(haplotype)분석이 필요하다. 따라서 JIA 관련 haplotype 연구가 수행되었으며 DRB1\*08-DQA1\*04:01-DQB1\*04:02 일배체형이 소수관절형과 연관됨이 보고되었다 (6,9).

JIA에서의 HLA 관련 연구는 질환발생과의 연관성뿐만 아니라 질환의 임상표현 양상과의 연관성 연구도 진행되었다. 특히 JIA의 심각한 합병증인 포도막염에 대한 연구가 주로 이루어졌으며 DRB1\*11과 \*13이 연관되는 것으로 보고되었다 (7,10).

서양인 JIA연구와 비교하여 대상 환자군의 수는 적지만 일본인, 대만인, 중국인에서도 JIA 와 HLA 연관성 연구가

보고되었다 (11-13). 일본 JIA연구에서는 HLA-A\*02:06이 포도막염과 연관되며 DRB1\*04:05가 다수관절형과 연관됨이 보고되었으며 대만에서도 HLA-DRB1\*04:05가 다수 관절형과 연관되며 HLA-DRB1\*15:02가 전신형에서 흔하다고 보고되었다. 또한 멕시코 연구에서는 전신형에서 DRB1\*01과 \*04, 소수관절형에서 DRB1\*11과 \*13, 다수관절형에서 \*04 대립유전자와의 연관성을 보고하였으며 이란 JIA 연구에서는 HLA-DRB1\*11과 \*08의 연관성을 보고하였다 (14,15).

이 등은 10년간 단일 기관에서 수집된 JIA환자들의 의무 기록을 후향적으로 조사하여 미국류마티스학회 분류기준에 따라 다수관절형, 소수관절형, 전신형의 3가지 아형으로 나누어 HLA-DRB1의 대립유전자를 분석하였다. 위에서 지적한 바와 같이 이전의 다른 연구에서처럼 총 대상환자수가 119명으로 적으며 각 아형으로 나누었을 때 30~50여 명으로 샘플사이즈가 매우 줄어들어서 통계적으로 유의한 결과를 얻기에는 제한점이 있다. 또 다른 제한점으로는 HLA-DRB1을 2-digit까지만 조사하는 low-resolution 방법을 사용하였다는 점이다. 실제로 DRB1\*04는 4-digit으로 분석해보면 각 아형별로 유전적 감수성의 양상이 다른 것으로 알려져 있기 때문에 최소한 \*04의 경우에는 좀 더 high-resolution기술을 적용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 또한 결과분석에서 좀 더 유의하게 볼 점으로는 HLA-DRB1의 빈도를 표현형(phenotype frequency)으로 보았기 때문에 기준에 많이 알려져 있는 대립유전자 빈도(allele frequency)의 분포와 상당히 다르므로 주의를 요한다. 예를 들면 DRB1\*04의 경우 대립유전자 빈도는 일반적으로 20% 내외로 보고되고 있는 반면, 이 등의 연구에서는

표현형 빈도가 40%로 보고되었는데, 이는 서로 다른 방법으로 빈도를 조사하였기 때문이므로 해석에 주의를 요한다 (16,17). 최근의 HLA 연구에서는 주로 대립유전자 빈도를 이용하여 분석하고 있으며 표현형 빈도를 사용하는 경우에는 동형접합체(homozygote)의 가중치를 간과하게 되는 단점이 있으므로 향후에는 대립유전자 빈도를 사용하여 분석하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

최근 성인 류마티스관절염과 루푸스의 유전학연구에서처럼 JIA유전학 연구도 국내 및 국제 공동 연구를 통하여 대량의 환자군을 확보하여 HLA를 비롯한 다수의 유전자 관련 연구를 수행한다면 HLA를 포함한 위험유전자 분석에서 좀 더 좋은 결과들을 도출할 수 있을 것으로 보인다. 이를 위하여 향후에는 한국인 JIA를 아형별로 체계적으로 수집하고 정확한 임상양상 등을 조사함과 동시에 DNA 등의 생체자원을 확보하는 것이 필수적일 것으로 보인다.

### References

1. 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.
2. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettay 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.
3. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:995-1001.
4. Woo P, Colbert RA. An overview of genetics of paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:589-97.
5. Lee CJ, Sohn TY, Lee DH, Lee HR, Kim M, Kim KN. Human Leukocyte Antigen-DRB1 Associations in Korean Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheum Dis* 2014;21: 182-6.
6. 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.
7. Angeles-Han ST, McCracken C, Pichavant M, Jenkins K, Ponder L, Myoung E, et al. HLA Associations in a Matched Cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis Children With and Without Uveitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S160-1.
8. Prahalad S, Thompson SD, Conneely KN, Jiang Y, Leong T, Prozonic J, et al. Hierarchy of risk of childhood-onset rheumatoid arthritis conferred by HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope. *Arthritis Rheum* 2012;64: 925-30.
9. Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum* 2010;62:1781-91.
10. Zeggini E, Packham J, Donn R, Wordsworth P, Hall A, Thomson W; BSPAR Study Group. Association of HLA-DRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:972-4.
11. Yanagimachi M, Miyamae T, Naruto T, Hara T, Kikuchi M, Hara R, et al. Association of HLA-A\*02:06 and HLA-DRB1\*04:05 with clinical subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet* 2011;56:196-9.
12. Huang JL, Yeh CC, Shaw CK, Yao TC, Chen LC, Lee TD, et al. HLA-DRB1 genotyping in patients with juvenile idiopathic arthritis in Taiwan. *Eur J Immunogenet* 2004;31:185-8.
13. Wu J, Zeng HS. HLA-DRB1 allelic polymorphism in children with juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12:333-7.
14. Silva-Ramirez B, Cerdá-Flores RM, Rubio-Pérez N, Vargas-Alarcón G, Pérez-Hernández N, Granados-Arriola J, et al. Association of HLA DRB1 alleles with juvenile idiopathic arthritis in Mexicans. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:124-7.
15. Farivar S, Shariati R, Hadi E. Genetic susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in Iranian children. *Arch Med Res* 2011;42:301-4.
16. Huh JY, Yi DY, Eo SH, Cho H, Park MH, Kang MS. HLA-A, -B and -DRB1 polymorphism in Koreans defined by sequence-based typing of 4128 cord blood units. *Int J Immunogenet* 2013;40:515-23.
17. 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.