

강직성 척추염의 병태 생리

김혜원¹ · 이상훈²

¹울지대학교 을지병원 류마티스내과, ²강동경희대학교병원 류마티스내과, 관절 · 류마티스센터

Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis

Hye Won Kim¹, Sang-Hoon Lee²

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, ²Department of Rheumatology, Center of Arthritis and Rheumatism, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

Ankylosing spondylitis (AS) is the prototype of spondyloarthritis which shares complex clinical phenotypes and risk factors, both genetic and environmental with other chronic inflammatory disease, e.g. inflammatory bowel disease. Human leukocyte antigen-B27 has been known to be the major AS-susceptibility gene for more than 40 years and these molecules have distinct quaternary structures and biogenesis; at least three different hypotheses regarding the contributions to pathogenesis have been proposed. Advances in the discovery of novel susceptibility genes have pointed towards important biological pathways likely responsible for AS pathogenesis. As such, strong involvement of interleukin (IL)-23/IL-17 pathway has been hypothesized. The disease is characterized by inflammation and ankylosis, mainly at the cartilage – bone interface and entheses. Besides the genetic background, environmental triggers such as microorganisms and mechanical stress are emerging as initiating and perpetuating factors for AS. Current concepts regard new bone formation at the entheses as a pathological response to biomechanical stress and microbial consequences such as dysbiosis in gut inflammation. (*J Rheum Dis* 2015;22:61-68)

Key Words. Ankylosing spondylitis, Pathogenesis, Mechanical stress, Entesopathy, Interleukin-23

서 론

강직성 척추염을 원형으로 하는 척추관절염은 전체 인구의 1% 정도에서 40세 미만의 청장년기에 발생하는 만성 염증성 질환으로 천장 관절염, 말초 관절염, 진행성 척추 강직, 부착부위염, 포도막염 등의 임상적 특징을 보인다. 척추관절염은 임상적인 발현 부위에 따라 크게 축성 척추관절염, 말초성 척추관절염으로 나뉜다. 세부적으로 구분되는 반응관절염, 건선관절염, 염증성 장병 관절염, 미분화 척추관절염 등을 포함하는 질환군이라는 개념이 형성되어 있고, 이들은 서로 공통적인 임상 양상을 보일 뿐만 아니라, 병태 생리에 있어 밀접한 연관성을 보인다[1].

염증과 신생 골 형성이라는 병리적 특징과 human leukocyte antigen (HLA)-B27라는 중요한 감수성 유전적 인자의 발견으로 시작된 강직성 척추염 연구는 류마티스학에 있어 임상, 중개 연구뿐만 아니라 기초 연구 영역의 중요한 분야이다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 억제제는 비스테로이드성소염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)에 저항성을 보이는 통증을 상당히 극복할 수 있었으나 방사선학적 개선을 이루지 못했다는 엇갈린 평가를 받고 있다. 따라서 강직성 척추염의 미처 다 채워지지 않은 병인적 메커니즘을 완성할 다른 질환 모형에 대한 연구가 촉구되고 있다. 최근 interleukin (IL)-23과 endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) 등의 추가

Received : March 13, 2015, Revised : March 25, 2015, Accepted : March 25, 2015

Corresponding to : Sang-Hoon Lee, Department of Rheumatology, Center of Arthritis and Rheumatism, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea. E-mail : boltaguni@yahoo.co.kr

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

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

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.

적인 연관 유전자가 밝혀지면서 질병 병태 생리에 대한 실마리를 제공하고 있으며, IL-23/IL-17 경로를 따르는 병태 생리에 대한 발견이 있따르면서 관련된 표적 치료가 도입되고 있다[1,2]. 이외에도, 장내 세균총 불균형 및 기계적 스트레스가 강직성 척추염의 촉발 인자 및 지속 요인으로 작용할 수 있다는 상당한 근거가 있다[3,4].

본 종설에서는 최근 강직성 척추염의 원인 규명에 대한 최신 연구의 흐름을 짚어보고, 현재까지 이해되고 있는 질병 발생 기제에 대하여 살펴보겠다.

본 론

강직성 척추염 발병 기제는 가장 널리 알려지고 오래된 유전적 소인인 HLA-B27로 설명하는 가설과 부착부의 골화 과정을 염증 발생 후 파괴된 뼈의 remodeling 과정에서 과도하게 뼈가 생성된다는 가설, 염증과는 별개로 기계적 부하가 뼈 생성에 더 중요하다는 가설로 설명하고 있다.

Human leukocyte antigen-B27

강직성 척추염 환자의 HLA-B27 양성률은 일반인구에 비해 유의하게 높다. HLA-B27의 질환 연관성은 단연코 가장 중요한 자리를 차지하고 있으며, 이를 설명할 수 있는 가장 상위의 병인 기전을 규명하는 것이 궁극의 목표라 할 수 있어 어떤 major histocompatibility complex (MHC) 분자보다도 많은 연구와 주목을 받았지만 실망스럽게도 아직 HLA-B27의 분명한 생물학적 효과를 규명해 내지 못했다.

MHC class 1는 3개의 도메인으로 구성된 중쇄와 $\beta 2$ microglobulin으로 이루어져, A에서 F 고랑에 끼워진 8에서 11개 정도 아미노산 길이의 항원 펩타이드를 $CD8^+$ T 세포에 전달한다. HLA-B27가 다른 MHC 1과 구조적으로 다른 점은 P2번 위치에 arginine 특이적인 B 고랑을 가지고, 짝지어지지 않은 Cys-67 잔기가 존재한다는 것이다 [5,6]. 이러한 구조적 특성은 HLA-B27가 펩타이드 특이적 결합, 접합 이상 경향, 이합체를 형성하려는 경향을 띠게 하는데, 척추 관절염의 발생에 관여하는 메커니즘을 다음과 같은 세 가지 가설로 설명하는 데 근거가 된다[7].

1) Arithrogenic peptide hypothesis

자가 펩타이드와 매우 유사한 세균 항원에 HLA-B27 제한 $CD8^+$ T 세포가 반응함으로써 자가 면역 반응을 일으킨다는 가설이다. HLA-B*2705 펩티도 연구에 따르면, HLA-B27가 전달하는 펩타이드는 7에서 15개 정도의 다소 긴 아미노산으로 구성되며, 연골이나 뼈와 관련된 펩타이드가 주가 되지만, 관절염 유발과 관련된 박테리아 서열과 매우 유사한 펩타이드도 발견되었다[8]. 또한 소포체 내 펩타이드 처리에 관련된 아미노펩타이드 분해효소 중 하나인 ERAP1이 HLA-B27 양성 강직성 척추염과 밀접한 관련

성을 보인다는 점에서[9], 질환 발생에 펩타이드 처리 및 항원제시 과정이 중요한 관점이 될 수 있다는 점을 뒷받침한다.

100개가 넘는 HLA-B27 아형 중에서 강직성 척추염과 관련된 것은 B*2705 (Caucasian), B*2704 (Japanese, Chinese) 등이며, B*2706과 B*2709는 강직성 척추염의 방어적 변이로 알려져 있다. B*2705와 강직성 척추염을 일으키지 않는 다른 아형과의 차이는 불과 몇 개의 아미노산뿐이지만, 각 아형마다 상이한 펩타이드 목록과 상이한 구조 변화를 거친 항원이 $CD8^+$ T 세포를 활성화하는 데 영향도 미칠 가능성도 있다[9]. 그러나 척추관절염에서의 항원 특이 $CD8^+$ T 세포의 역할은 근거가 아직 부족하며, 심지어 $CD8^+$ T 세포가 결핍된 HLA-B27 유전자 변이 쥐조차 척추관절염 유사 표현형을 나타낸다[10,11]. HLA-B27와 관련하여 비교적 초기에 형성된 가설로, 제공되는 항원이 자가면역 반응을 유발한다는 개념을 주요 골자로 하고 있지만 다음에 등장하는 가설들은 선척면역반응에 기반한 자가 염증과 관련이 깊다.

2) Heavy chain homodimer hypothesis

$\beta 2$ microglobulin에서 분리된 HLA-B27 중쇄가 두 개의 짝지어지지 않은 Cys-67 잔기를 통해 동중이합체(homodimer)를 형성하여 세포 표면에 발현되면, killer-cell immunoglobulin-like (KIR) 수용체나 leukocyte immunoglobulin-like 수용체를 가진 자연살해세포나 T 세포를 활성화시킨다는 가설이다. HLA-B27 양성 환자의 혈청과 활막액에서 동중이합체를 인식하는 KIR3DL2 수용체를 발현하는 자연살해세포나 $CD4^+$ T 세포가 증가되어 있는 것은 이 가설의 근거가 된다[12]. 본 가설에 의하면 질환의 활성도를 증가시키는 것은 IL-23/IL-17 경로이다. HLA-B27이 정상적으로 HLA-B27가 T 세포를 자극하여 IL-2와 interferon γ 를 생성하는 것과는 다르게 동중이합체는 KIR3DL2 수용체에 달라붙어 세포가 interferon γ 를 분비하는 것을 막고 IL-23 수용체와 IL-17을 분비하게 함으로써 시토카인 환경 불균형을 유발하여 병적인 면역 환경을 조성한다 [2]. 각 아형에 따라 동중이합체 형성률이나 면역 수용체와의 상호작용 등이 서로 다른 영향을 끼칠 수 있어 본 가설에 대한 추가적인 근거가 필요하다. HLA-B*2706과 같은 방어적 아형조차 동중이합체를 잘 형성하는 것으로 알려져 있다 [13].

3) Human leukocyte antigen-B27 misfolding hypothesis (in endoplasmic-reticulum)

HLA-B27은 wild type보다 접합 과정이 느린 특성이 있어 접합 이상 경향을 띤다. 세포는 세포 내 소포체에서 합성된 단백질을 질 관리 과정이라 할 수 있는 소포체 스트레스 관련 분해(endoplasmic-reticulum-associated protein degradation)를 가동함으로써 소포체 항상성을 유지

한다. 이상 접힘된 HLA-B27이 소포체 내에 쌓이게 되면 소포체 스트레스가 발생하는데, 다음과 같은 미접힘 단백질 반응(unfolded protein response, UPR)이라는 일련의 복합적인 신호전달 경로가 활성화된다. 소포체 내 chaperone 단백질인 BiP는 평소에는 스트레스 센서인 IRE1, PERK, ATF6가 비활성화된 상태로 남아있도록 억제한다. 이상 접힘된 소포체 단백질이 점점 많아져 BiP가 소비되면 IRE1, PERK, ATF6가 BiP로부터 자유로워져서 활성화되는 경로를 따르게 되고 interferon β 와 같은 UPR 관련 유전자들이 상향 조절된다. 만약 UPR이 성공하면 세포는 다시 정상적으로 접힘 과정을 거친 단백질을 분비하며 분해하는 기능을 되찾게 되어 결국 소포체 스트레스로부터 벗어나지만 만약 스트레스 기간이 길거나 정도가 심한 경우 UPR의 최후는 세포사(apoptosis)로 끝난다[7].

이상 접힘된 HLA-B27이 유발한 UPR은 toll-like receptor와 함께 IL-23의 생성을 유도하며 결국 IL-17을 분비하는 세포를 자극하고, 다른 염증성 시토카인 분비 세포의 활성화로 이어진다[14]. HLA-B27 이식 유전자 쥐의 단핵세포를 TNF로 자극하면 접힘 이상된 중쇄가 쌓여 소포체 스트레스가 유발되는데, 이와 더불어 IL-1의 분비가 증가하여 파골세포가 자극된다. 한편 동시에 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) 경로에 의한 파골세포 생성을 억제하는 것으로 알려진 interferon β 도 분비되어 각각 파골세포에 대한 상반된 효과를 일으키는데, 이는 골미란과 골 생성을 동시에 일으키는 척추관절염의 특이한 병태를 반영하기도 한다[15]. 최근 HLA-B27 접힘 이상이 UPR이 아니라 자가 포식(autophagy)으로 이어지며 장내 IL-23의 조절과 관계있다는 보고가 있어 소포체 스트레스에서 UPR로 이어지는 가설에 문제를 제기하는 주장도 있다[16].

세 가지 가설은 상호 배타적이라 할 수 없고, 현재는 어느 한 가설이 결정적이라 할 수 없는 상황으로 한 가지 이상의 메커니즘이 병인에 관여할 수도 있다. 제한된 연구그룹에서 발표되는 경우가 많고, 아직 HLA-B27로부터 출발한 병태 생리 가설이 치료와 진단까지 이어지지 못했으므로 가설을 대할 때 균형적인 시각이 필요하다.

염증과 골 재형성

강직성 척추염을 비롯한 척추관절염의 가장 큰 특징 중 하나는 골 증식 과정으로, 관절과 척추의 강직(ankylosis)을 일으키기까지 한다. 이는 환자의 증상뿐 아니라 기능 저하와 신체적 장애까지 이를 수 있어 장기적으로 환자의 안녕과 질병 결과에 주요한 영향을 끼친다.

염증 경로 중 중요한 시토카인인 TNF를 차단하는 치료는 강직성 척추염 환자의 임상 증상을 주목할 만한 성과로 조절하였지만 골미란이나 과신생골 형성을 줄이는지에 대해서는 논란이 많다. 척추관절염의 분자적 병태 가운데 가장 주요한 생점은 염증과 구조적인 손상이 어떻게 관련되

어 있느냐는 것이다. 척추나 천장관절에서 조직을 얻기가 힘들고, 강직 과정 자체가 오랜 기간에 걸쳐 천천히 나타나므로 구조적 손상을 연구하는 데 어려움이 있다. 또 마우스 모델에서는 척추염과 강직보다는 말초 관절염에 기반한 동물 모델이 많아 사람에서의 질병 환경을 구현하기가 힘들다.

TNF 억제 치료에 잘 반응하는 류마티스관절염에서 염증과 골미란 등의 구조적 손상이 짝을 이루고 있는 반면에, 강직성 척추염에서는 염증과 구조적 손상 간에 어느 정도 괴리를 보인다. 일단 해부학적 증거를 살펴보면, 척추 인대의 인대 골극(syndesmophyte)과 건의 부착부 골극(enthesophyte)이 건과 인대의 삽입 부위로부터 자라는 것은 척추관절염의 특징이다. 조직학적으로 부착부염 부위에서 얇은 부착부 하방 피질 골 상피로부터 골극이 자라나는 현상은 신생골 형성과 부착부가 밀접한 연관이 있다는 것을 반영한다[17]. 그러나 염증과 골미란이 일어나는 부위와 신생 골이 형성되는 부위는 해부적으로 약간 다르다. 미란은 주로 압박 부위에서 골극의 형성은 장력을 받는 부위에서 잘 나타난다. 자연발생적 관절염과 연이어 관절 유합을 보이는 DBA1 마우스에서는 Wnt 경로를 통한 bone morphogenic protein (BMP) 매개 골극 형성이 일어나는데 [18], TNF를 억제하거나 파골세포를 억제하는 것은 신생골 형성에 영향을 주지 못했다. 이런 해부학적, 실험실적 근거는 염증/골미란과 신생골 형성이 각각 별개의 과정으로 서로 의존적이거나 독립적인 축을 따라 진행될 것이라고 여겨진다. 척추관절염의 염증과 구조적 변화의 연관성 및 괴리를 설명하는 다음과 같은 세 가지 가설을 소개한다.

1) Tumor necrosis factor brake hypothesis

초기 염증반응이 골 파괴로 이어지는 것은 류마티스관절염과 같으나 다른 점은 후기에 새로운 골 형성을 유도한다고 보는 가설이다[19]. 질환 초기에 TNF에 의해 유도된 염증은 골 파괴를 유도함과 동시에 dickkopf (DKK)-1을 활성화시켜, Wnt 경로를 따르는 골 형성이 억제되도록 하지만(brake on tissue remodeling), 질환의 후기에는 Wnt의 골 형성 억제 기전이 줄어들면서 반응성 골 형성이 가속된다. 이 가설에 따르면 질병의 초기에 염증을 억제하여야 추후 강직이 되는 것을 막고 오히려 늦은 시기에 항염치료를 하면 골 증식이 늘어날 수도 있다(window of opportunity)는 것이다. 그러나 동물 모델에서 염증을 억제하더라도 골 형성을 막지 못했으며, 골 형성이 염증 및 골 파괴와 동시에 일어났다는 점은 이 가설에 위배되는 현상이다 [20]. 특히, 진행된 강직성 척추염 환자군에 투여된 TNF 억제제 치료가, 눈에 띄는 새로운 골 증식을 유도하지 않았다는 임상 연구 결과는 [21], 척추관절염의 특징인 골 증식이, 염증이 줄어들고 난 후 수복과정(remodeling)이라는 본 가설만으로는 설명할 수 없다.

2) The non-tumor necrosis factor hypothesis

TNF 이외의 시토카인이 염증과 골 형성에 기여한다는 가설이다[22]. 같은 염증 시토카인이지만 TNF는 골 파괴를 촉진하고 골 형성을 억제하는 한편, IL-1 β 은 Wnt 경로를 통해 간엽세포를 조골세포로 분화시킴으로써 골 형성을 촉진한다[23]. 수용성 TNF과 세포막 TNF는 뼈에 전혀 다른 역할을 하여, 선택적인 세포막 TNF의 과발현은 영상학적, 조직학적으로 골 신생을 증식시키는 동물 모델 결과도 있다[24]. IL-22도 골 형성 과정의 활성화를 시사하는 유전자들과 연관성을 보이는 시토카인이다[25]. 염증 경로와 보다 직접적인 관련성을 보이는 임상적 근거는 프로스타글란딘의 강력한 억제제인 NSAIDs가 강직성 척추염 환자의 영상학적 골 형성을 억제했다는 것이다. 특히 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)이 높은 군일수록 NSAID의 골 신생을 억제하는 효과는 두드러졌다[26]. 이는 TNF를 우회하는 다른 염증성 경로가 척추 관절염의 골 신생과 관련이 있을 것이라는 가설을 지지하는 근거가 된다.

3) Enteseal stress hypothesis

염증과 골 증식은 서로 별개의 과정이지만 공통 유발 인자, 즉 부착 부위에 가해진 모종의 자극이 두 과정을 동시에 유발한다고 보는 가설이다[27]. 이 모형에 따르면 염증과 골 증식이 전혀 무관한 과정으로, 염증을 초기에 억제한다고 하더라도 신생골 형성은 막을 수 없다고 한다. 본 모형은 부착염에서 시작한 강직이 Wnt와 BMP 신호경로를 따름을 보이고 초자연골이 나중에 형성될 뼈의 모양대로 형성되었다가 연골이 흡수되고 칼슘이 침착되면서 뼈가 형성되는 과정인 연골내골화 과정이 척추 관절염의 특징적인 골 증식 과정이라고 하였다[18]. 하지만 척추체 종관 경계 전방 부분의 magnetic resonance corner sign로 나타나는 국소 염증 조건 부위에서 신생골 형성이 일어나는 현상과 CRP가 증가될수록 신생골 형성과 연관이 있다는 사실을 설명하지 못한다[26,28]. 부착부 기반 가설은 기계적 스트레스 질병 모델로 이어지는데, 다음에서 부착부의 구조와 기계적 스트레스가 전달하는 분자적 신호 경로 및 신생골 형성에 대해서 더 자세히 알아보겠다.

기계적 스트레스 질병 모델

척추관절염의 특징 중 하나는 부착부염, 즉 활막과 부착부가 인접하는 곳의 염증이다. 여러 동물 실험에서 부착부염이 질환의 출발점이라는 것을 시사한다. 부착부 기반 기계적 스트레스 질병 가설이 처음 주장된 이래[29], 최근 기계적 부하가 부착부염을 유발한다는 객관적 근거가 보고되었으며 부착부에 자리한 IL-23R T 세포의 존재가 알려지게 되었다[25]. 이후 기계적 부하가 부착부나 대동맥궁 등의 조직 특이적인 반응을 일으키고 IL-23/IL-17 경로를 항진시키며 Wnt 신호 경로가 활성화되어 염증이나 골 신생과 같은 질환 표현형을 나타낼 것이라는 질병 모델에

힘이 실리고 있다.

1) Synovio-entheseal complex

부착부는 얇은 섬유연골 조직으로 이루어진 부위로 인대와 건, 관절낭이 만나 뼈에 붙는 부위이다. 해부기능학적으로는 범위가 더 넓어져서 부착부 활막 복합체(synovio-entheseal complex)를 가리키며, 인대뿐 아니라 골막 섬유연골, 종자 섬유 연골, 활막, 점액낭, 지방 조직, 해면상 골 조직으로 이루어지는 구조를 총괄하는 의미로, 이는 부착부를 하나의 장기로 인식하는 개념이다(Figure 1) [17]. 종자 섬유연골이 건의 깊숙한 면을, 골막 섬유연골이 피질골 표재면을 둘러싸며 서로 만나 형성하는 공간 안에 점액낭과 활막, 지방 조직이 자리하고 부착부가 붙은 피질골 아래 피질골이 성긴 사이를 통해 해면골과 부착부가 만나며 혈관이 지난다[17].

2) 부착부염

기능적으로 크게 부착부(enthesis)와 활막(synovium)으로 나누는데, 부착부는 혈관과 대식세포가 없이 기질 단백질이 풍부하여 물리적 손상에 대비하는 한편, 활막 측은 혈관과 대식세포가 많이 분포하고 성긴 결합조직과 지방 조직들로 이루어져 염증 반응을 일으키기 쉽다. 따라서 인대에 가해진 기계적 압력이 각각의 구조물에 고르게 분포되어 충격을 완화시키는 역할을 할 뿐만 아니라 반복되는 손상에 대한 수복 과정을 보이게 된다. 즉 미세 외상 등의 자극 이후 미세 염증 환경이 유발되고 골 부착부 하방 피질골이 없는 부위를 통해 부착부와 연한 골막 섬유연골로 신생 혈관이 잠식해 들어가 수복 과정이 시작된다. 수복 과정이 누적되면, 부착부와 연한 얇은 부착부 하방 피질골 상피로부터 골극이 자라나는 것이 발견된다[17]. 부착부 부위에서 damage-associated molecular pattern molecules의 증가는 이 부위에서의 생체역학적 인자와 선천 면역 반응의 상호작용을 시사하는 소견이다[30]. 그러나 보조 항원이 박테리아와 같은 병원균에서 비롯된 것인지, 미세 손상으로부터 노출된 국소 조직 항원이 HLA-B27 등에 의해 인식되어 자가면역 반응으로 이어지는 것인지는 아직 불분명하다.

3) 기계적 부하와 골 생성

기계적인 하중은 일반적으로 골격의 형성에 중요한 인자로 이해된다[30]. 골세포(osteocyte)가 세관(bone canaliculi)에 기계 수용체를 뻗어 받아들이는 기계적인 압력과 장력은 골세포의 생존, 발달과 분화에 결정적 인자라고 알려져 있다. 기계적 부하로 인하여 세포로 전달된 신호는 분자적 경로를 통해 세포핵에 전달되어 세포 성장, 증식, 분화, 자멸사 등의 다양한 세포 반응을 일으킬 수 있다. 기계적 부하는 세포 표면의 integrin, stretch-activated ion channels, RTK, GPCRs 등의 기계수용체를 통해 감지되며

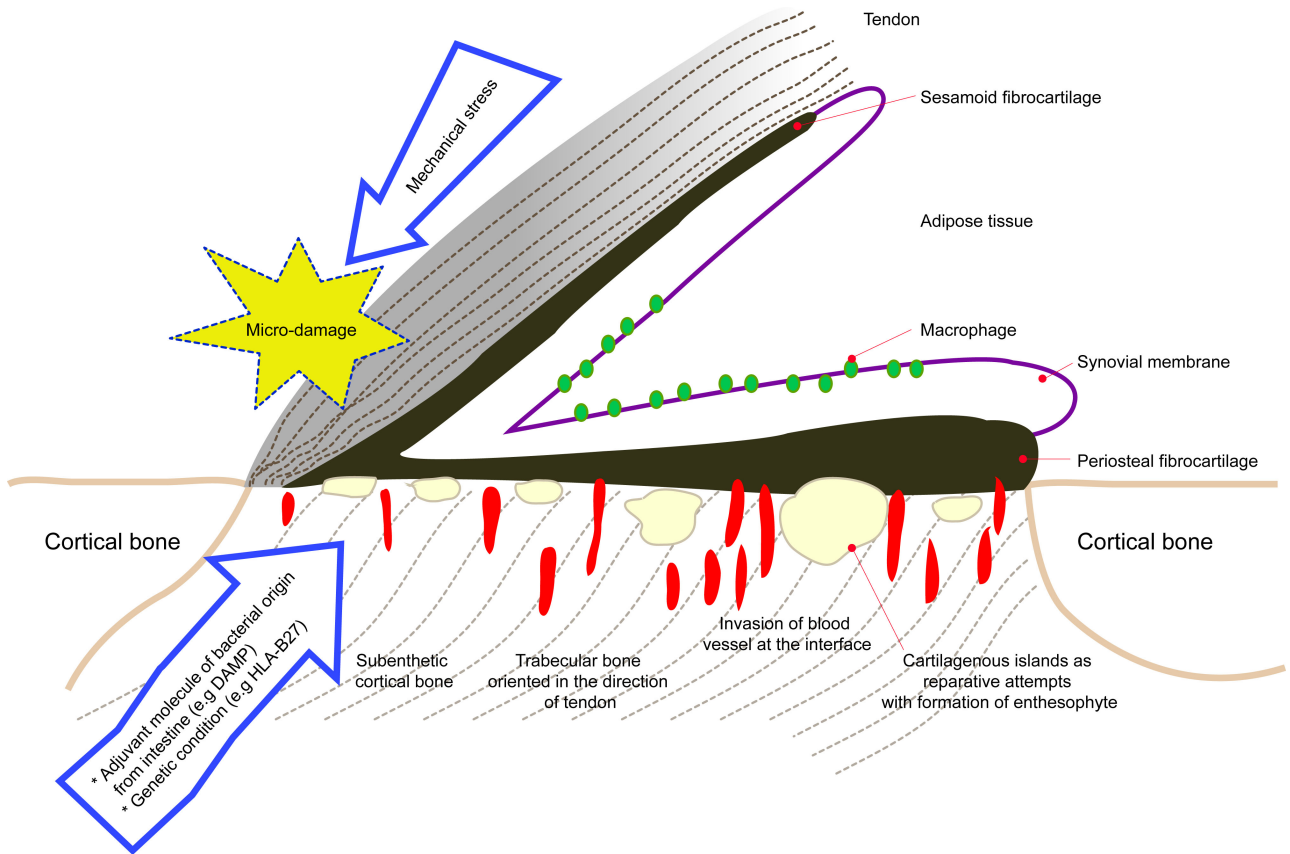


Figure 1. Synovio-entheseal complex in the pathogenesis of enthesoarthritis. Synovio-entheseal complex consists of two anatomical and functional structures of the enthesis and the synovial membrane. Bone-attached tendon is covered with sesamoid fibrocartilage extending to periosteal cartilage on its deep surface. Normally, avascular enthesis ends up with reparative process following microtrauma, thus, neoangiogenesis and formation of osteophyte at the entheses-bone interface evolve. These processes are facilitated by presence of adjuvant molecule of bacterial origin with susceptible genetic condition.

MAPK, Akt, Wnt 등의 신호 전달 경로를 통해 전달된다 [31].

부착부의 염증이 골 신생으로 직접 이어질 것인가에 대해서는 근거가 부족하다. 임상적으로, 척추 관절염에서 골화가 시작되는 부분이 섬유류이 아니라 보다 큰 압력을 받는 전방 중인대라든가 자기 공명 영상 연구에서 척추의 염증성 병변이 지방화생(fat metaplasia)으로 치환되었다가 신생 골 형성을 보였다는 연구 등은 간접적인 근거를 준다 [32]. 뼈에 전달된 기계적 부하에 반응하여, C-jun, cyclin D1, connexin43, CD44 등과 같은 주요 표적 유전자가 증가되는 것은 기계 수용체에 반응하여 canonical Wnt 경로가 활성화됨을 시사한다[33]. Canonical Wnt 신호 경로가 골원성(osteogenic) 세포의 기계적 부하에 반응 후 골 재형성에 관여되어 있다는 증거가 있다[33]. 반복적인 압력이 Wnt 신호 경로를 상향 조절하여 연골 형성 과정이 활성화되었다는 연구도 있다[34]. 본디 Canonical Wnt 신호 경로가 활성화되면 β -catenin이 핵으로 전달되어 전사인자로 작용함으로써 Wnt 표적 유전자들이 상향 조절되며,

이는 골 재형성에 관여한다고 알려져 있다. 반대로 DKK-1이나 sclerostin에 의하여 Wnt 경로가 억제 신호를 받으면 뼈의 미세 환경은 미란이 우세한 쪽으로 바뀌게 된다.

TNF가 과발현되는 TNF 이식 유전자 마우스에서 Wnt 길항제인 DKK-1을 억제하면, 본디 미란을 보이던 질병형이 골극과 강직이 생기는 표현형으로 변화한다. TNF를 억제하거나 파골세포를 억제하는 것은 신생골 형성에 영향을 주지 못했다[35]. TNF^{AARE} 마우스 실험에서 부하가 가해지면 Erk1/2 신호체계가 활성화되고, Erk1/2나 p38를 억제하면 활막 부착부 복합구조의 염증이 현저하게 감소하고 종골 미란이 감소하였다[36]. 사람 연구에서는 전체 DKK-1 혈청 농도는 높지만 활성화형 DKK-1이 낮고 Wnt3a의 혈청 농도가 증가되었다는 보고가 있다[37,38]. 종합해 보면, 아직 더 근거가 필요하지만 기계적 스트레스에 의해 활성화된 Wnt 신호경로가 골 증식 과정을 자극하는 것이 강직성 척추염의 전형적 특징인 부착부위로부터의 인대 증식, 즉 신생 골 형성을 유발하는 중요한 기체가 될 수도 있다. BMP와 PGE2가 관여할 여지도 있다(Figure 2).

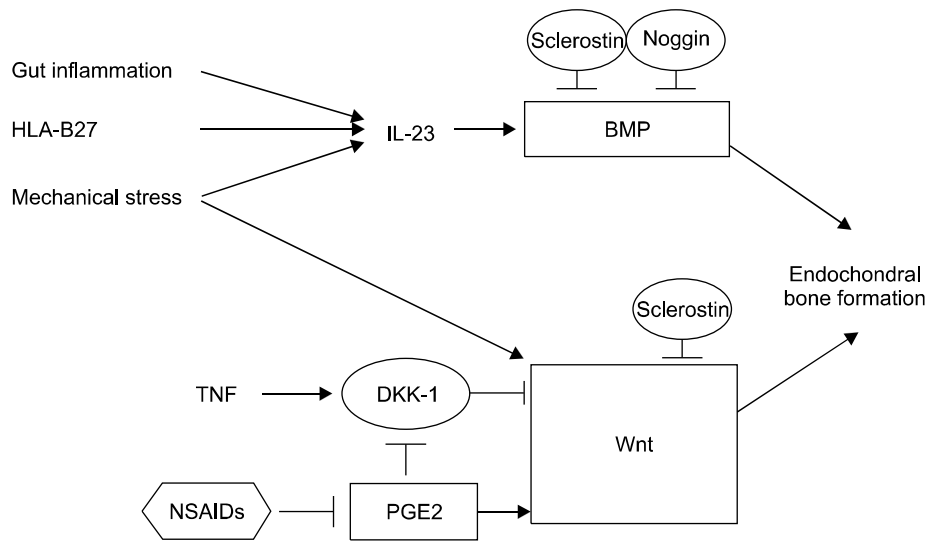


Figure 2. Conceptual framework of inflammation and osteoproliferation in ankylosing spondylitis. The link between inflammation and new bone formation has been much of a controversy. The recent key role of interleukin (IL)-23 mediated cascade leads to an inflammation driven concept to the disease with new bone formation. From a mechanistic view, inflammation or micro-damage may be linked to new bone formation as a inevitable consequence or serendipitous surprise. Signaling of Wnt and bone morphogenic protein (BMP) may have important roles as essential bridges in the process. DKK-1: dickkopf-1, HLA: human leukocyte antigen, NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs, PGE2: prostaglandin 2, TNF: tumor necrosis factor.

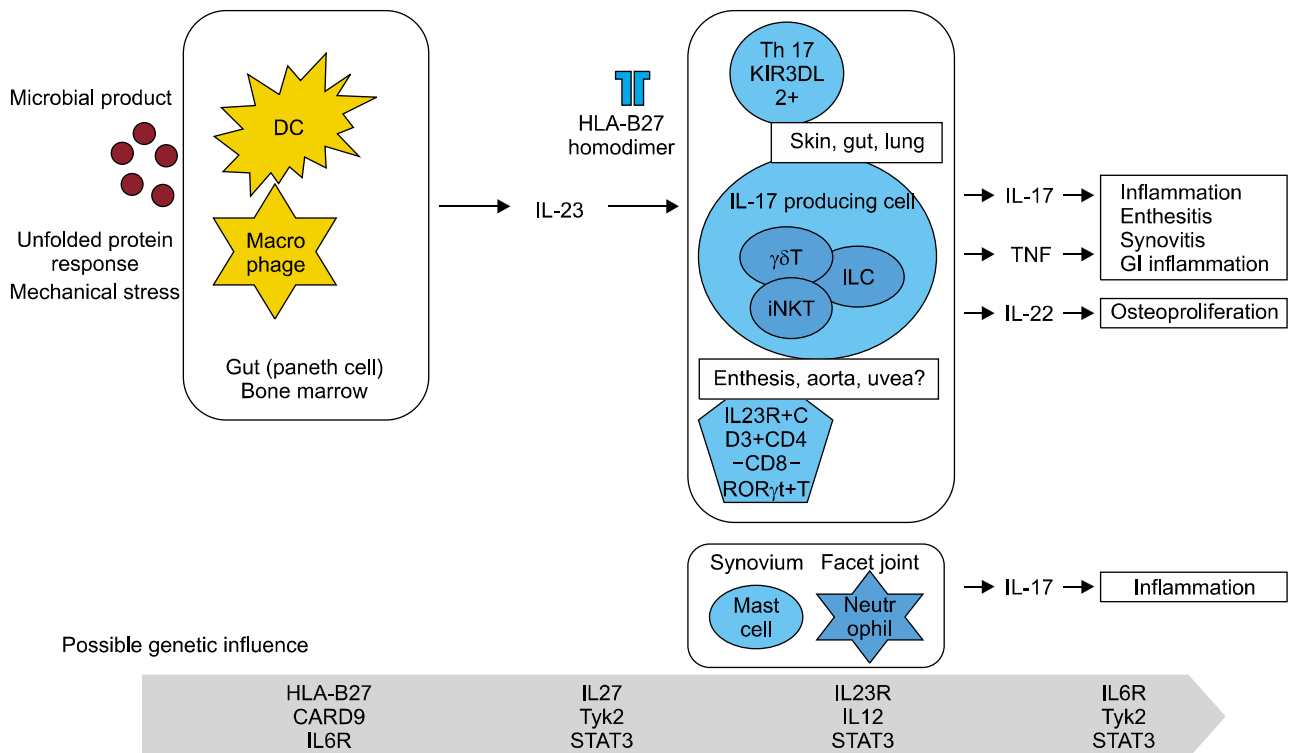


Figure 3. Interleukin (IL)-23/IL-17 pathway in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS). Cells of both innate and adaptive immune cells are implicated in the pathogenesis of AS. Dendritic cells (DC) and macrophages in the synovium, facet joint, gut and bone marrow produce IL-23 in response to microbial product, misfolded human leukocyte antigen (HLA)-B27 or the biological signals following mechanical stimulation. GI: gastrointestinal, ILC: innate lymphoid cell, iNKT: invariant natural killer T cell, KIR3DL: killer-cell immunoglobulin-like receptor 3DL, TNF: tumor necrosis factor, ROR γ t: RAR-related orphan receptor gamma.

Interleukin-23 연관 부착부염과 골 형성

지난 수년간 IL-23과 IL-17 관련 경로가 염증성 장질환, 건선, 다발성 경화증 등 면역 관련 염증 질환에서 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌고 이를 뒷받침하기 위한 연구들이 진행되었다. 앞서 소개한 것처럼 척추 관절염의 유전 연구에서도 IL-23와 관련된 유전자가 다수 밝혀졌으며 나아가 동물 연구, 중개 연구로 이어져 치료제를 개발하고 임상 치료에 도입하기에 이르렀다. IL-23/IL-17 경로가 염증의 발생부터 골 신생까지 척추관절염의 병태 생리의 모델의 큰 축을 설명하게 되었다(Figure 3). IL-23는 수지상 세포와 대식세포 등의 면역 세포에서 생성되어 IL-17을 분비하는 Th 17 세포의 생존과 분화를 촉진시키며, 분비된 IL-17은 여러 세포에 작용하여 IL-6, IL-8, TNF, chemokine, MMP, nuclear factor- κ B가 분비하도록 한다[2]. 강직성 척추염과 척추관절염 환자의 활막액과 혈청에서 IL-17과 IL-23이 증가되어 있고, IL-23에 반응하여 IL-17을 내는 $\gamma\delta$ T 세포나 KIR3DL2+CD4+Th 17 세포가 발견된다. IL-23는 말초 혈액뿐만 아니라, 조직에 분포하는 선천 면역 세포, 즉 활막 조직 내 비만세포, 장내 단핵구나 Paneth 세포에서 분비되기도 한다[2].

몇몇 연구에서 IL-23/IL-17 면역축을 HLA-B27의 접합 이상이나 동종이합체 형성가설을 연계하여 설명하려고 한다. HLA-B27 동종이합체는 자연살해세포나 KIR3DL2+CD4+Th 17 세포와 상호작용하여 IL-17을 방출하고 세포의 생존을 증가시킨다[39]. HLA-B27 이식 유전자 쥐의 장 조직의 골수성 세포에서 IL-23 과발현되고[40], 접합 이상 class 1 분자가 강직성 척추염 환자의 회장 조직에서 발견되는 것은 [16], HLA-B27 분자의 접합 이상이 IL-23/IL-17 경로를 활성화시키고 장염증을 유발한다는 가설을 뒷받침한다. 강직성 척추염 환자의 후관절에서 채취된 골수 조직에서도 IL-23이 풍부하게 관찰되는데, 이는 골 신생과 IL-23과의 관련성을 시사한다[41]. 강직성 척추염 환자군에서 IL-23R variant와 방사선학적 천장관절염의 연관성이 보고된 바 있다. 마우스 연구에서 부착부위에 내재된 IL-23R+ROR γ +CD3+CD4-CD8- T 세포가 IL-23에 반응하여 IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22를 분비함으로써 해당 부위 염증을 일으키는 것을 보고되었다[25]. 대동맥 궁과 포도막에도 같은 T 세포가 조직 특이적으로 검출되었다. IL-22는 같은 경로를 통해서만 조직마다 다른 영향을 나타내는 것으로 보이는데, 부착부에서는 IL-22가 매개한 골 형성 반응이 시작되나 장에서는 염증을 억제하는 보호작용을 하는 것으로 보인다[2].

결론

강직성 척추염의 발생 위험은 유전자의 기능 과약을 통한 질병 병태 생리에 대한 탐구는 더욱 탄력받게 되었고 IL-23/IL-17 축과 같은 신호 경로와, 질환에 취약한 부착부나 대동맥 궁 등의 조직이 연루된 새로운 기제를 제시하는

데 기여하였다. 본 종설은 강직성 척추염 및 척추관절염의 기존 병인 연구들을 고찰하고 최근 밝혀진 주요 병인 요소들을 개괄적으로 정리하였다. 새로운 연구 결과들은 병리기전에 대해 새롭게 통찰력 있는 개념을 제시하고 있다. 하지만 각각의 연구 결과들은 임상적 특징에 위반되는 제한점이 있고, 특히 강직성 척추염의 가장 큰 특징임에도 불구하고 골 형성을 설명할 수 있는 병태 생리의 이해는 아직 불분명하다. 염증과 골 형성, 자가면역과 자가염증이 라는 두 얼굴을 가진 임상적 특징을 보이는 이 특별한 질병에 대한 HLA-B27와 같은 유전인자와 IL-23 신호 경로, 기계적 스트레스 신호 경로, 특이적인 장내 세균총의 변화를 일관성 있게 설명할 수 있는 통합된 개념이 필요하다.

감사의 글

병태 생리의 이해를 도와줄 수 있도록 삽화를 그려주신 디자인 워브 팀장 이유진님께 감사 드립니다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl Clin Genet* 2014;7:105-15.
2. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:231-41.
3. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:214.
4. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:703-10.
5. Colbert RA, Rowland-Jones SL, McMichael AJ, Frelinger JA. Allele-specific B pocket transplant in class I major histocompatibility complex protein changes requirement for anchor residue at P2 of peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6879-83.
6. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol* 1999;162:5045-8.
7. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 2014;57:44-51.
8. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA-B*2705 peptidome. *Arthritis Rheum* 2010;62:420-9.
9. Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity. *Mol Immunol* 2014;57:22-7.
10. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI,

- Lightfoot E, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol* 2003;170:1099-105.
11. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009;60:1977-84.
 12. Shaw J, Hatano H, Kollnberger S. The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27. *Mol Immunol* 2014;57:52-8.
 13. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 2010;233:162-80.
 14. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev* 2010;233:181-202.
 15. Layh-Schmitt G, Yang EY, Kwon G, Colbert RA. HLA-B27 alters the response to tumor necrosis factor α and promotes osteoclastogenesis in bone marrow monocytes from HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2013;65:2123-31.
 16. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, Guggino G, Raimondo S, Giardina A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and sub-clinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1566-74.
 17. De Cata A, Inglese M, Rubino R, Molinaro F, Mazzocchi G. The synovio-entheseal complex in enthesoarthritis. *Clin Exp Med* 2015 Feb 12 [Epub].
 18. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005;115:1571-9.
 19. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008;58:649-56.
 20. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, van Tok MN, Redlich K, Tak PP, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human $\beta 2$ -microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3210-9.
 21. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-5.
 22. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol* 2014;57:28-37.
 23. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, et al. Interleukin-1 β induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt-5a/receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 pathway. *Arthritis Rheum* 2012;64:3355-63.
 24. van Duivenvoorde LM, Ambarus CA, Masdar H, van Tok MN, Tak PP, Yeremenko NG, et al. A2. 15 relative over-expression of transmembrane versus soluble TNF in human and experimental spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:A9-10.
 25. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesial resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
 26. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
 27. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:221.
 28. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R104.
 29. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001;28:2155-9.
 30. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482-91.
 31. Shah N, Morsi Y, Manasseh R. From mechanical stimulation to biological pathways in the regulation of stem cell fate. *Cell Biochem Funct* 2014;32:309-25.
 32. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis* 2013;72:23-8.
 33. Santos A, Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, Semeins CM, Klein-Nulend J. Pulsating fluid flow modulates gene expression of proteins involved in Wnt signaling pathways in osteocytes. *J Orthop Res* 2009;27:1280-7.
 34. Haudenschild AK, Hsieh AH, Kapila S, Lotz JC. Pressure and distortion regulate human mesenchymal stem cell gene expression. *Ann Biomed Eng* 2009;37:492-502.
 35. Lories RJ, Derese I, de Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:489-97.
 36. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014;73:437-45.
 37. Daoussis D, Lioussis SN, Solomou EE, Tsanaktsi A, Bounia K, Karampetsou M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2010;62:150-8.
 38. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol* 2014;41:1349-56.
 39. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3586-95.
 40. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009;60:2633-43.
 41. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1522-9.