

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 임상적 질병 활성도와 혈청 인터루킨 8과의 연관성

연세대학교 의과대학 내과학교실 · 소아과학교실*

이원기 · 송창호 · 박용범 · 이충원
서창희 · 이찬희 · 이지수 · 김동수* · 이수근

서 론

전신성 홍반성 루푸스 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE, 이하 루푸스)는 항체 및 보체-결합형 면역복합체 침착으로 인한 조직 손상에 의해 유발되는 전신성 질환이다. 루푸스 환자들에서 활성 질환의 판정은 적절한 환자 관리에 있어 매우 중요하다. 많은 기관들에서 루푸스의 임상적 질병 활성도를 정의하기 위한 방법들이 고안되고 시행되어졌다. 임상적 질병 활성도의 평가에는 단순하며 높은 타당성을 갖는 방법으로 Lahita의 질병활성도 지표, SLE Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) 및 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) activity index 등이 있다^{1,2)}. 이러한 지표는 질병 활성도에 대한 임상적 전반적 평가, 환자 자신이 기록한 질병 활성도 점수 및 보체 3 (complement 3, C3)과 보체 4 (C4) 값, 혈중 면역복합체 (circulating immune complex, CIC), 항 이중나선형 DNA 항체가 (anti-double-stranded DNA antibody, anti-dsDNA) 및 가용성 인터루킨-2 수용체 (soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R) 등을 포함하는 다양한 검사실 지표등과 연관성을 갖는다³⁻⁵⁾. 그외에 임상적 질병 활성도와 밀접한 연관성을 갖는 부가적인 객관적 검사실 지표의 규명이 루푸스의 병태생리에 대한 직관력을 제공할 뿐만 아니라 개개의 환자 평가 및 관리에 도움이 될 수 있겠다.

루푸스 환자 및 루푸스 동물 모델에서 병태생리에 관여하는 사이토카인의 충추적 역할이 제안되었다⁶⁾. B 세포 자극성 사이토카인인 IL-4 및 IL-6의 과도한 형성이

루푸스에서 B 세포 과활성의 전개 및 유지에 중요한 요소가 될 수 있다고 보고되었다^{7,8)}. 반면 T 세포 활성의 표식자인 혈청 sIL-2R의 증가가 활성 질환과 관련성이 있는 것으로 알려졌다⁵⁾. 또한 루푸스 환자에서 T 세포는 γ -인터페론 (interferon- γ , IFN- γ)의 생성에 결함을 갖는 것으로 나타났다⁹⁾. 그런데 IFN- γ 는 주조직적합계의 class II 항원의 표현을 증가시키며 B 세포 자극성 사이토카인을 분비하는 제 2형 보조 T 림프구 (helper T cell 2, Th2)의 발달을 억제한다고 알려져 있다¹⁰⁾.

IL-8은 단핵구, 림프구, 호중구 및 섬유아세포 등에서 생성되며¹¹⁻¹⁴⁾ 호중구에 대한 강력한 화학주성 이외에도 T 세포 및 IL-2에 의해 활성화된 자연 살세포에 대한 화학주성을 갖는다^{15,16)}. 증가된 IL-8 농도가 류마티스 관절염 환자의 활액에서 증명되었으며, 이들 환자에서 호중구와 관련하여 관절 파괴를 증진시키는 것으로 생각되고 있다¹⁷⁾. 최근 연구에서 루푸스 환자에서 임상적 질병 활성도와 혈청 IL-8의 양의 상관관계에 대한 보고가 있으며¹⁸⁾, 반면 활성인 루푸스 환자의 생체의 실험에서 호중구에 의한 IL-8의 생성 감소가 보고되었는 바¹⁹⁾, 본 연구에서는 동일한 환자군에서 임상적 질병 활성도의 변화에 따른 혈청 IL-8의 변화를 평가함에 의해 루푸스의 병태생리에 대한 이해를 돕고 또한 임상적인 질병의 활성도 평가에 대한 객관적이며 유용한 지표로서의 혈청 IL-8의 유용성을 검토하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 5월부터 1996년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원한 환자중 미국 류마티스 학회

접 수 : 1997년 8월 26일
봉 과 : 1998년 2월 24일

의 1982년 개정 분류 기준에 따라²⁰⁾ 루푸스로 진단된 환자 32명과 정상 대조군 10명을 대상으로 하였다.

2. 방법

동일한 환자에서 임의의 두시점을 선정하여 혈액 시료를 채취하여 혈청 IL-8 농도를 측정하였다. 두 시점간의 평균 추적관찰기간은 61 ± 30일이었다. 두 시점에서 각각 질병 활성도를 평가하여 IL-8 농도와 연관성을 분석하였다. 루푸스에 대한 질병 활성도는 등급 0에서 등급 4까지 다섯개 군으로 분류하였고 (Lahita 등, 1987), 검사실 지표로는 CIC, C3, C4, antinuclear antibody (ANA), anti-dsDNA, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), leukocyte, lymphocyte, platelet, 및 erythrocyte sedimentation rate (ESR) 등을 측정하였다.

검사실 지표들은 IL-8 측정을 위한 혈액 시료 채취와 같은 시점에서 측정되었다.

가. 혈청 IL-8의 측정

혈청 IL-8치는 IL-8 ELISA kit (Quantikine™, R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.)를 이용하여 측정하였다. IL-8에 대해 특이한 쥐 단클론성항체 (murine monoclonal antibody)가 도포되어 있는 microtiter plate의 각 well에 assay diluent를 100 μl씩 넣고, 표준농도 시약 및 혈청을 well당 50 μl씩 첨가하였다. 이어서 IL-8 conjugate를 각 well에 100 μl씩 넣은후 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 각 well을 완충액으로 6번 반복하여 세척한후 stabilized hydrogen peroxide와 stabilized tetramethylbenzidine을 동량 섞은 substrate solution을 각 well에 200 μl씩 넣은후 30분간 반응시켰다. 그다음 각 well에 stop solution (2N sulfuric acid)를 첨가하여 반응을 정지시킨후 30분내에 Spectra Max 340 (Molecular Device Co, Sunnyvale, CA, U.S.A.)을 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시료내 IL-8 농도는 흡광도를 표준농도곡선에 의거하여 계산하였다. 표준농도곡선의 correlation coefficient (r)는 0.97 이상이었다.

나. 기타 혈액 및 혈청학적 검사

CIC는 Singh의 방법 (solid phase C1q ELISA method)을 기초로 96 well EIA plate (Dynatech Inc, Chantilly, VA, U.S.A.), human C1q (Calbiochem Co,

La Jolla, CA, U.S.A.) 및 conjugated anti-IgG (Sigma Co, St. Louis, MA, U.S.A.)등을 이용하여 측정하였다. C3 및 C4는 Nephelometer-Analyzer (Behring Co, Behring, German)를 이용하였고 ANA는 간접 면역 형광법인 Fluoro Hepana test (MBL Co., Nagoya, Japan)을 사용하였고 anti-DNA antibody도 간접 면역 형광법인 Fluoro nDNA test (MBL Co., Nagoya, Japan)을 사용하여 측정하였다. Hb, Hct, leukocyte, lymphocyte 및 platelet는 Technicon H-3 system (Miles, Mississippi, MS, U.S.A.)을 이용하였고 ESR은 modified Westergren 법으로 측정하였다.

다. 통계처리

자료의 통계처리는 SPSS (Window 95 release 7.0) package를 이용하여 수행하였다. 자료값은 중간값 혹은 평균±표준편차로 표기하였으며, 루푸스 환자의 각 질병 활성도 등급과 IL-8 및 CIC 등의 검사실 지표와의 유의성 비교는 비모수 검정인 Kruskal-Wallis oneway ANOVA를 사용하였고, 활성도 등급과 측정된 각 변수값사이의 상관관계는 Spearman rank correlation test를 사용하였다. 또한 측정 비교된 각 변수값들 사이의 상관관계는 Pearson correlation test를 사용하였으며, 질병 활성도 등급의 변화와 IL-8농도의 변화와의 연관성은 가변수 처리를 통한 회귀분석으로 검증하였다. 각 검정의 유의도는 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

대상환자 32명중 남자는 3예, 여자는 29예였으며 대상군의 평균연령은 27세 (27±7세)였고 연령 범위는 19세에서 50세였다. 정상 대조군으로 사용된 10명은 남자 1예, 여자 9예로 평균연령은 28세 (28±5세)였으며 범위는 19세에서 36세 이었다.

대상환자마다 각기 두시점을 택해 총 64개 시점에서의 임상적 질병 활성도에 따른 대상 환자의 분포는 등급 0가 1예 (1.6%), 등급 1이 26예(40.6%), 등급 2가 30예 (46.9%), 등급 3이 4예(6.2%) 및 등급 4가 3예(4.7%)이었다(Table 1).

대상환자들에서 혈액 시료 채취전 24시간 이내에 투여 받던 프레드니솔론의 일일 평균 투여 용량은 등급 0에서

Table 1. Clinical disease activity in patients with SLE

| Grade [#] | number of samples |
|--------------------|-------------------|
| | n=64 (%) |
| 0 | 1 (1.6) |
| 1 | 26 (40.6) |
| 2 | 30 (46.9) |
| 3 | 4 (6.2) |
| 4 | 3 (4.7) |

: Lahita activity index grade

평균 12.5mg, 등급 1에서 20mg, 등급 2에서 25mg, 등급 3에서 25mg 및 등급 4에서 30mg이었다.

임의의 두 시점 (초기시점, 추적 시점)에서 질병 활성도에 따른 등급을 비교하였을 때, 등급이 높아진 임상적 약화군을 A 군, 변화없는 군을 B 군, 등급이 낮아진 호전군을 C 군으로 분류하였을 때, A 군은 4예 (12.5%), B 군은 20예 (62.5%) 및 C 군은 8예 (25.0%)이었다.

2. 혈청 IL-8의 농도

루푸스 환자군의 혈청 IL-8 농도의 중간값은 584.9 pg/ml (범위, 0~3,538 pg/ml)이었고, 정상 대조군에서는 IL-8이 검출되지 않았으며 루푸스 환자군에서 IL-8 농도가 정상 대조군에서보다 유의하게 높았다 (p<0.05).

3. 임상적 질병 활성도와 혈청 IL-8 농도와의 상관성

루푸스 환자들의 임상적 질병 활성도 등급과 혈청 IL-8 농도를 비교하였는 데, 각 등급간 혈청 IL-8 농도에 유의한 차이가 있었으며 (p<0.001), 임상적 질병 활성도 등급이 높아짐에 따라 혈청 IL-8 농도가 증가되는 양의 상관관계를 보였다(r=0.54, p<0.001)(Fig. 1).

4. 임상적 질병 활성도와 다른 검사실 지표와의 상관관계

루푸스 환자들의 임상적 질병 활성도 등급과 유의한 양의 상관관계를 보인 검사실 지표는 혈중 면역복합체 (r=0.71, p<0.001), 적혈구 침강속도 (r=0.44, p=0.005)이었고, 음의 상관관계를 보인 지표는 헤마토크리트 (r=-0.32, p=0.021), C3(r=-0.31, p=0.025) 등 이었다 (Table 2).

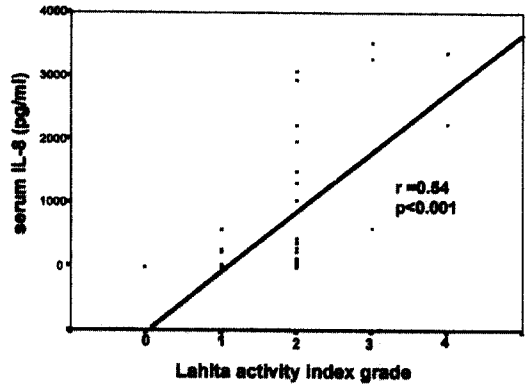


Fig. 1. Correlation of serum IL-8 with disease activity. Dotted values represented serum IL-8 levels of patients with SLE according to clinical disease activity indices. Serum IL-8 levels had significant correlation with clinical disease activity (r=0.54, p<0.001).

Table 2. Correlation of other laboratory parameters with clinical disease activity

| Test | r | p |
|------------|-------|--------|
| CIC | 0.71 | <0.001 |
| C3 | -0.31 | 0.025 |
| C4 | -0.18 | 0.210 |
| ANA | 0.15 | 0.385 |
| anti-dsDNA | 0.13 | 0.468 |
| Hb | -0.17 | 0.221 |
| Hct | -0.32 | 0.021 |
| leukocyte | 0.05 | 0.721 |
| lymphocyte | -0.24 | 0.116 |
| platelet | -0.15 | 0.284 |
| ESR | 0.44 | 0.005 |

r : linear regression coefficiency by Spearman rank correlation test
p : level of statistical significance

5. 혈청 IL-8과 다른 검사실 지표와의 상관관계

IL-8의 혈중 농도는 CIC와 유의한 상관관계 (r=0.41, p=0.001)을 보였으나 다른 검사실 지표들과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 3).

6. 임상적 질병 활성도 변화와 혈청 IL-8 농도 변화와의 상관관계

A 군에서는 IL-8의 농도가 높아지고, C 군에서는

Table 3. Correlation of serum IL-8 with other laboratory parameters

| Test | r | p |
|------------|-------|-------|
| CIC | 0.41 | 0.001 |
| C3 | 0.09 | 0.510 |
| C4 | 0.10 | 0.500 |
| ANA | 0.04 | 0.882 |
| anti-dsDNA | 0.03 | 0.850 |
| Hb | 0.04 | 0.800 |
| Hct | -0.05 | 0.743 |
| leukocyte | -0.10 | 0.500 |
| lymphocyte | -0.16 | 0.285 |
| platelet | -0.17 | 0.461 |
| ESR | 0.19 | 0.259 |

r : Pearson correlation coefficient
p : Level of statistical significance

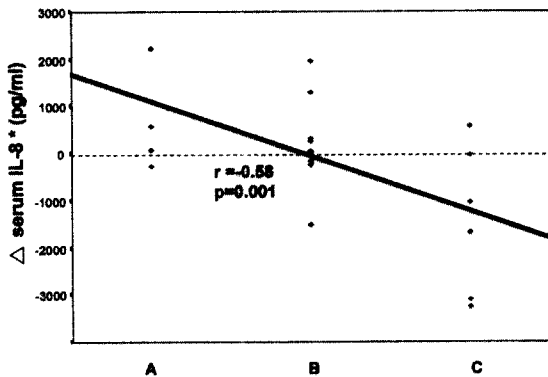


Fig. 2. Correlation of serum IL-8 change with disease activity change. When each clinical disease activity and serum IL-8 was determined at two different points of disease course, the correlation of the disease activity change with the serum IL-8 change in the same patients reached statistical significance ($r=-0.58$, $p=0.001$). A: clinically deteriorated group, B: not changed group, C: clinically improved group * : Δ serum IL-8 = IL-8 (follow up) - IL-8 (initial)

IL-8 농도가 낮아지는 경향을 보여, 임상적 질병 활성도 등급의 변화에 따른 IL-8 농도의 변화 사이에는 유의한 상관관계가 있었다 ($r=-0.58$, $p=0.001$)(Fig. 2). 또한 C군에서 추적 시점에서의 혈청 IL-8 농도는 초기 시점에서의 IL-8농도보다 유의하게 감소하였다 ($p=0.021$)(Fig. 3).

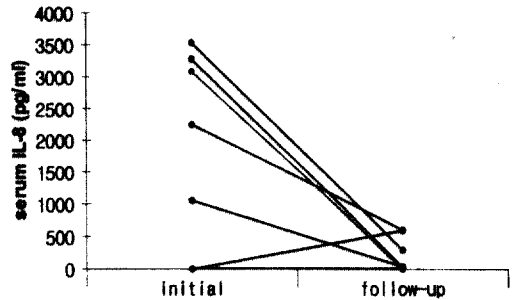


Fig. 3. Comparison of serum IL-8 between initial and follow up in clinically improved group (C). Group C revealed a significant fall in the level of serum IL-8 ($p=0.021$).

고 찰

본 연구에서 32명의 루푸스 환자들에서 각기 다른 시점에서 2번씩 총 64개의 혈액 시료 채취를 통해 각 시점에서의 Lahita 질병 활성도 등급과 혈청 IL-8을 포함하는 다양한 검사실 지표와의 상관성을 비교하였다. 시행한 검사실 지표들 중에서 IL-8, CIC, ESR, C3 및 Hct이 임상적 질병 활성도와 의미있는 상관관계를 보였다. C3, Hct, ESR, CIC에 대해 얻어진 이러한 결과는 기존의 연구와 부합된다^{3, 4}. 혈청 IL-8은 32명 환자의 64개 시료 중 28예에서 검출되었으며 대조군의 10예에서는 검출되지 않았다. 이전의 다른 연구에서도 대조군의 30예에서 1예만이 30 pg/ml 으로 검출된 바 있다¹⁸. 루푸스 환자들에서 IL-8이 검출되지 않은 32예를 분석해 보면 등급 0 및 등급 1에 해당되는 경우가 23예로 71.9%를 차지하고 등급 3 및 등급 4에서는 검출되지 않은 경우는 없었다. 본 연구에서 루푸스 환자에서 검출된 혈청 IL-8의 중간값은 584.9 pg/ml (범위, 0~3,538 pg/ml)로 정상 대조군에 비해 유의하게 높았는데, 이는 Holcombe 등¹⁸의 결과와 일치한다. 반면에 본 연구자가 수행한 예비 실험 결과, 바이러스 혹은 세균성 발열 질환이 있던 10명의 환자들에서 측정된 혈청 IL-8의 중간값은 1,387.3 pg/ml (범위, 0~11,208.6 pg/ml)로 나타난 바 있다. 한편 IL-8이 패혈증등 감염에서 유발되는 염증 과정에 관여한다는 연구들이 보고되었기에^{21, 22}, 본 연구에 포함된 환자들에서 감염의 가능성에 대한 각종 배양 검사를 시행한 결과에서는 모두 음성이었다. 질병 활성도를 반영한다고 알려진 기존의 검사실 지표들과 임상적 질병 활성도간

의 유의한 상관관계가 나타나 본 실험에서, 혈청 IL-8이 임상적 질병 활성도와 유의한 상관관계에 있다는 것은 IL-8이 질병 활성도를 반영하는 결과라고 하겠다. 그리고 동일한 환자군에서 임의의 두 시점에서 각각의 임상적 질병 활성도 지표와 혈청 IL-8 농도를 비교하였을 때, 초기 시점에 비해 추적 시점의 질병 활성도 등급이 높아진 악화군에서는 혈청 IL-8의 농도가 높아지고, 질병 활성도 등급이 낮아진 호전군에서는 혈청 IL-8 농도가 낮아지는 경향을 보여, 임상적 질병 활성도 등급의 변화에 따른 IL-8 농도 변화 사이에는 유의한 상관관계를 보였다. 이는 루푸스 방광염을 앓는 환자에서 증가된 소변내 IL-8 농도가 회복기에 감소되었다는 보고와 부합된다²³⁾. 즉 동일한 환자에서 추적 관찰시 유용한 검사실 지표로 혈청 IL-8이 사용될 수 있음을 시사한다. 또한 혈청 IL-8의 농도와 이들 환자들에서 투여받고 있던 면역 억제제의 용량과는 통계적 유의성이 없었는데 이러한 결과 역시 이전의 연구와 부합된다^{18, 19)}.

그리고 본 연구에서 말초 혈액의 백혈구수와 혈청 IL-8 농도와는 통계적 유의성은 없었다. 이전의 생체외 실험에서, 임상적 활성도가 높은 루푸스 환자에서 호중구를 채취하여 자발적 혹은 리포다당질로 자극하여 생성된 IL-8이 정상 대조군에 비해 유의하게 낮았다¹⁹⁾. 이러한 결과에 따라 적어도 감염이 동반되지 않은 루푸스 환자에서, 질병 활성도가 높을 때 혈청 IL-8 농도의 증가는 호중구에 의해 유래되지는 않은 것으로 생각된다.

IL-8은 8.0 kD의 단백질로서 단핵세포, 섬유아세포, 림프구, 호중구, 혈관 내피세포, 각질세포, 간세포, 성상세포, 양막세포, 기관지 점막세포 및 요로 점막세포 등을 포함하는 다양한 세포에서 합성된다^{11-13, 15, 19, 21)}. 세균의 리포다당질, IL-1, α -종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-7 및 IFN- γ 등이 이들 세포에 의한 IL-8 생성을 조절할 수 있다^{13, 14, 24-26)}. IL-8은 호중구에 대한 강력한 화학주성을 갖는 사이토카인으로 호중구의 화학주성, 리소효소들의 분비 및 활성산소 대사물질의 생성을 촉진한다¹⁴⁾. 또한 IL-8은 염증성 병변에서 호중구 동원과정을 증폭시키는 호중구의 자가분비 요소로서 작용한다²⁷⁾. 류마티스 관절염 환자에서, 활액 내 IL-8이 검출되었고 이는 활액 대식세포에서 생성되는 것으로 보인다¹⁷⁾. 다른 연구에서 염증성 관절 삼출액이 생긴 류마티스 관절염 환자 9명에서, 혈청 IL-8 농도는 평균값이 75 pg/ml인데 비해 활액에서의 IL-8은 평

균값이 2,270 pg/ml로 유의하게 높은 값을 보였다. 반면에 활동성 관절 염증이 없는 류마티스 관절염 환자에서의 혈청 IL-8농도는 유의하게 낮은 결과를 보였다¹⁸⁾. 이는 류마티스 질환이 있는 환자들에서 일반적으로 혈청 IL-8이 면역학적 활성도를 반영한다고 볼 수 있다. 따라서 본 연구의 결과는 혈청 IL-8가 루푸스 환자에서 질병 활성도의 표지자로 쓰일 수 있음을 간접적으로 시사하고 있다.

IL-8은 처음에는 호중구에 대한 화학주성 인자로 기술되었지만¹⁴⁾, 근자에는 IL-8이 또한 T 세포, B 세포 및 자연 살세포에 대해서도 영향을 준다고 밝혀졌다^{15, 16, 28)}. 루푸스는 T 세포 및 B 세포 기능 모두에서 이상이 발견되며⁹⁾, 사이토카인이 루푸스 환자에서 이들 세포에 주요 작용을 갖는다고 생각되어진다⁶⁾. 본 연구에서 활성인 루푸스 환자에서 혈청 IL-8의 증가가 관찰된 반면에, IL-8의 주요 작용이라고 볼 수 있는 호중구 화학주성과 관련된 호중구 증가는 관찰되지 않았다. 오히려 루푸스 환자들에서 백혈구 감소가 특징적인 임상 양상중의 하나로 알려져있다²⁹⁾. 활성인 루푸스 환자에서 혈청 IL-8이 증가되어 있음에도 불구하고 말초 혈액에 호중구 증가가 나타나지 않는 가능한 기전으로 첫째, 루푸스 환자에서 보이는 호중구 기능 장애에 의해 혈청 IL-8에 대한 반응이 저하되었을 수 있고¹⁹⁾, 둘째는 루푸스 환자에서 IL-8의 증가가 말초 혈액에 호중구 증가를 유발할 수 있는 농도에 이르지 못하고 오히려 림프구 등에만 영향을 주었을 경우를 생각해 볼 수 있겠다. 셋째로 루푸스 환자에서 혈청내 항 IL-8 수용체 항체 (anti-IL-8 receptor antibody)가 존재하여 앞서 그 수용체에 결합함에 의해 IL-8의 효과가 억제되었을 경우를 생각할 수 있겠다. 또한 활성인 루푸스 환자에서 혈청 IL-8이 증가한 기전에 대해서는, 루푸스 환자에서 T 세포는 IFN- γ 의 생성에 결합을 갖는 것으로 알려져있는데⁹⁾ IFN- γ 는 IL-8에 대한 생성 억제 효과를 가지므로²⁴⁾ IFN- γ 의 감소에 따라 수반되는 현상일 수 있다. 하지만 IFN- γ 의 IL-8에 대한 효과는 호중구에서 IL-8의 생성 억제로 알려져 있으나²⁴⁾ 루푸스 환자에서 호중구는 IL-8의 생성에 결합을 가지므로¹⁹⁾ 그 기전은 명확하지 않다.

현재까지는 루푸스 환자에서 IL-8이 기원하는 세포가 무엇인지는 아직까지 분명하지 않은 상태이다. 증가된 혈청 IL-8이 루푸스의 병태 생리에 관여할 수 있는 기전으로, 적어도 감염이 동반되지 않은 루푸스 환자에서는

호중구 활성의 증거가 없으면서 또한 혈청 IL-8이 CIC와 유의한 상관관계를 나타내므로, 림프구에 대한 IL-8의 조절에 후속된 결과로 CIC의 증가 및 질병 활성에 관계할 가능성을 생각해 볼 수 있겠다.

결론적으로 루푸스 환자의 혈청에는 IL-8이 증가되어 있고 질병 활성도와 관계가 있어 질병 활성도 측정의 한 지표로 사용될 수 있는 가능성을 보여주었다. 또한 CIC와 양의 상관관계를 보여 B 림프구의 과활성과 연관이 있을 것으로 보이며, IL-8의 증가와 말초 혈액에서 백혈구수와는 무관함을 관찰하였기에 향후 호중구에서 IL-8에 대한 반응의 이상을 조사하여야 할 것으로 생각된다. 그리고 IL-8은 단핵구, 섬유아세포, 림프구, 호중구 등 다양한 세포에서 생성되므로 루푸스에서 증가된 IL-8이 기원하는 세포가 무엇인지에 대해서도 추후 연구가 있어야 하겠으며 또한 루푸스 환자의 혈청에서 항 인터루킨 8 수용체 항체 (anti-IL-8 receptor antibody)와 같은 IL-8 길항 물질이 있는지 규명되어야 하겠다.

요 약

목적 : 전신성 홍반성 루푸스는 항체 및 보체-결합형 면역복합체 침착으로 인한 조직 손상에 의해 유발되는 전신성 질환이다. 루푸스에서 T 세포 및 B 세포 기능 모두에서 이상이 발견되며, 사이토카인이 이들 세포에 주요 작용을 갖는다고 생각되어진다. 본 연구에서는 동일한 환자군에서 임상적 활성도의 변화에 따른 혈청 IL-8의 변화를 평가하여 루푸스의 병태생리에 대한 이해를 돕고 또한 임상적인 질병의 활성도 평가 및 예후에 대한 객관적이며 유용한 지표로서 IL-8이 사용될 수 있을지를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 루푸스로 진단된 환자 32명에서 임의의 두 시점에서 질병 활성도를 평가하여 ELISA법을 이용한 혈청 IL-8 측정치와 연관성을 비교 분석하였다. 질병 활성도의 임상적 지표로는 Lahita의 질병 활성도 지표를 사용하였고, 검사실 지표로는 CIC, C3, C4, ANA, anti-dsDNA, Hb, Hct, leukocyte, lymphocyte, platelet, ESR 등을 측정하였다.

결 과 :

- 1) 대상 환자는 32 명으로 남자 3예, 여자 29예 였으며 대상군의 평균 연령은 27세 (범위, 19~50세)이었다.
- 2) 전체 환자의 두 시점간의 평균 추적관찰기간은 61일 (61±30 일)이었다.

3) 루푸스 환자군의 혈청 IL-8 농도의 중간값은 584.9 pg/ml (범위: 0~3,538)이었고, 정상 대조군에서는 검출되지 않았으며 루푸스 환자군이 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.05$).

4) 루푸스 환자들의 임상적 질병 활성도 등급과 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보인 검사실 지표는 IL-8 ($r=0.54$, $p < 0.001$), CIC ($r=0.71$, $p < 0.001$), ESR ($r=0.44$, $p=0.005$)이었고, 음의 상관관계를 보인 지표는 Hct ($r=-0.32$, $p=0.021$), C3 ($r=-0.31$, $p=0.025$) 등 이었으며 백혈구 수와는 유의한 상관성을 보이지 않았다.

5) 혈청 IL-8 농도는 CIC와는 유의한 상관관계 ($r=0.41$, $p=0.001$)을 보였으나 다른 질병 활성도의 검사실 지표들과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

6) 동일 환자의 임의의 두 시점에서 임상적 질병 활성도 지표와 혈청 IL-8 농도를 비교 측정하였을때, 처음 시점에 비해 추적 시점의 질병 활성도 등급이 높아진 환자군에서 IL-8의 농도가 높아지고, 질병 활성도 등급이 낮아진 환자군에서 IL-8의 농도가 낮아지는 경향을 보여, 질병 활성도 변화와 IL-8 농도의 변화사이에는 유의한 상관관계가 있었다 ($p=0.001$).

결론 : 이상의 결과로 루푸스 환자에서 혈청 IL-8 농도가 정상 대조군의 농도에 비해 유의하게 높으며, IL-8과 루푸스의 질병 활성도 사이에 양의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

=Abstract=

Correlation of serum interleukin 8 with clinical disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE)

Won Ki Lee, M.D., Chang Ho Song, M.D.
Yong Beom Park, M.D., Choong Won Lee, M.D.
Chang Hee Suh, M.D., Chan Hee Lee, M.D.
Jisoo Lee, M.D., Dong Soo Kim, M.D.*
and Soo Kon Lee, M.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Department of Pediatrics*,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Objectives : To evaluate serum Interleukin 8 (IL-8) as a predictor of disease activity in SLE and to provide

insight into the potential role of IL-8 in the pathogenesis of SLE.

Methods : Sixty-four paired sera from the 32 SLE patients and 10 healthy control sera were obtained. Serum IL-8 levels were determined by ELISA technique. Tests for other laboratory parameters, such as circulating immune complex (CIC), C3, C4, ANA, anti-dsDNA, Hb, Hct, leukocyte, lymphocyte, platelet and ESR, were performed for every sample coincidentally with assessment of clinical disease activity by the Lahita scales.

Results : We found that serum IL-8 levels in SLE patients were significantly higher than those of healthy controls. Serum IL-8 levels significantly correlated with clinical disease activity. Serum IL-8 levels correlated with CIC, but it had no correlation with other laboratory parameters.

Conclusion : These findings suggest that serum IL-8 can be used as a marker of disease activity in patients with SLE. These results may have implication in the pathogenesis of SLE.

Key Words : systemic lupus erythematosus, clinical disease activity, interleukin 8

REFERENCES

- 1) Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M: *Low plasma androgens in woman with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 30:241, 1987*
- 2) Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH: *Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 32:1107, 1989*
- 3) Lloyd W, Schur PH: *Immune complexes, complement and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). Medicine 60:208, 1981*
- 4) Spronk PE, Limburg PC, Kallenberg CGM: *Serologic markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus 4:86, 1995*
- 5) Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CGM: *Changes in plasma levels of interleukin-2 receptor in relation to disease exacerbation and levels of anti-ds DNA and complement in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 82:21, 1990*
- 6) Linker-Israeli M: *Cytokine abnormalities in human lupus. Clin Immunol Immunopathol 63:13, 1992*
- 7) Handwerker BS: *Abnormalities in interleukin-2 and interleukin-4 production in inbred Palmerston North (PN) mice. Arthritis Rheum 32:S91, 1989*
- 8) Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR: *Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in pathogenesis. J Immunol 147:117, 1991*
- 9) Tsokos GC, Boumpas DT, Smith PL, Dieu JY, Balow JE, Rock AH: *Deficient γ -interferon production in patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 29:1210, 1986*
- 10) DeMaeyer E, DeMaeyer-Guignard J: *Interferon- γ . Curr Opin Immunol 4:321, 1992*
- 11) Bazzoni F, Cassatella MA, Rossi F, Ceska M, Dewald B, Baggiolini M: *Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8. J Exp Med 173:771, 1991*
- 12) Gregory H, Young J, Schroder JM, Mrowietz U, Christophers E: *Structure determination of a human lymphocyte derived neutrophil activating peptide(LYNAP). Biochem Biophys Res Commun 173:725, 1988*
- 13) Schroder J-M, Sticherling M, Henneicke HH, Preissner WC, Christophers E: *IL-1 or tumor necrosis factor- α stimulate release of three LAP/IL-8-related neutrophil chemotactic proteins in human dermal fibroblast. J Immunol 144:2223, 1990*
- 14) Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ, Leonard EJ: *Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide(LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1(IL-1). J Immunol 139:788, 1987*
- 15) Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K: *The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. Science 243:1464, 1989*
- 16) Sebok K, Woodside D, Al-Aoukaty A, Ho AD, Gluck S, Maghazachi AA: *IL-8 induces the locomotion of human IL-2-activated natural killer cells. Involvement of a guanine nucleotide binding (go) protein. J Immunol 150:1524, 1993*
- 17) Brennan FM, Zachariae CO, Chantry D, Larsen CG: *Detection of interleukin 8 biological activity in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and production of interleukin 8 mRNA by isolated synovial cells. Eur J Immunol 20:2141, 1990*
- 18) Holcombe RF, Baethge BA, Wolf RE, Betzing KW, Stewart RM, Hall VC, Fukuda M: *Correlation of serum interleukin-8 and cell surface lysosome-associated membrane protein expression with clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus 3:97, 1994*
- 19) Hsieh SC, Tsai CY, Sun KH, Yu HS, Tsai ST, Wang JC, Tsai YY, Han SH: *Decreased spontaneous and lipopolysaccharide stimulated production of inter-*

- leukin 8 by polymorphonuclear neutrophils of patients with active systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 12:627, 1994*
- 20) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Mari AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: *The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271, 1982*
 - 21) Agace WW, Hedges SR, Ceska M, Svanborg MD: *Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. J Clin Invest 92:780, 1993*
 - 22) Van Zee KJ, Deforge LE, Fischer E, Marano MA, Kenney JS, Remick DG, Lowry SF, Moldawer LL: *IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration. J Immunol 146:3478, 1991*
 - 23) Segawa C, Wada T, Furuichi K, Takasawa K, Yokoyama H: *Steroid pulse therapy in lupus cystitis. Intern Med 35:155, 1996*
 - 24) Cassatella MA, Guasparri I, Ceska M, Bazzoni F, Rossi F: *Interferon-gamma inhibits interleukin-8 production by human polymorphonuclear leukocytes. Am J Pathol 134:755, 1993*
 - 25) Larsen CG, Anderson AO, Oppenheim JJ, Matsushida K: *Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor. Immunology 68:31, 1989*
 - 26) Standiford TJ, Strieter RM, Allen RM, Brudick MD, Kunkel SL: *IL-7 up-regulates the expression of IL-8 from resting and stimulated human blood monocytes. J Immunol 149:2035, 1992*
 - 27) Lloyd AR, Oppenheim JJ: *Poly's lament: the neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. Immunol Today 13:169, 1992*
 - 28) Kimata H, Yoshida A, Ishioda C, Lindley I, Mikawa H: *Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells. J Exp Med 176:1227, 1992*
 - 29) Dubois EL, Tuffanelli DL: *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. computer analysis of 520 cases. JAMA 190:104, 1964*