

## 전신성홍반성낭창과 류마티스양관절염에서의 IL-6의 의의

이화여자대학교 의과대학 임상병리과학교실  
이 정 수 · 정 화 순

= Abstract =

### The Significance of IL-6 in Systemic Rheumatic Diseases - Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis -

Jung Soo Lee · Wha Soon Chung

*Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Systemic lupus erythematosus(SLE) and rheumatoid arthritis(RA) are the widely recognized rheumatic diseases of unknown etiology in which extensive immune dysfunction has been reported. Cytokines are considered to be the most important secretions of the immune system that participate in a variety of cellular, inflammatory and pathogenic processes in human disease. Since imbalance of the cytokine network in autoimmune disease may be detrimental for the severity or clinical manifestation of the disease, I determined serum level of IL-6 in patients with SLE, RA, and normal controls.

The results were as follows :

- 1) The serum levels of IL-6 in patients with SLE( $p=0.0032$ ) and RA( $p=0.0001$ ) were significantly higher than those of normal controls.
- 2) The serum levels of ESR, CRP, and complements did not correlated with serum IL-6 levels. Only the levels of anti-dsDNA in patients with SLE showed correlation with that of serum IL-6. And the serial follow-up of serum IL-6 levels in 6 systemic lupus erythematosus patients show no significant correlation.
- 3) There were no significant correlation between serum IL-6 of RA patients and disease activity markers such as CRP and rheumatoid factors.

This results indicate that serum IL-6 levels of SLE and RA patients were significantly higher than that of normal controls, and needs further study to be used as a marker for disease activity.

**KEY WORDS :** IL-6 · Systemic lupus erythematosus · Rheumatoid arthritis.

## 서 론

IL-6는 단구, 대식구, T 및 B림프구와 기타 일부 세

포에서 생성되는 26kDa의 사이토카인으로서 면역작용, 감염 및 염증반응 등에서 다양한 기능을 가진다. IL-6의 대표적인 표적세포는 간(肝)세포와 B림프구이

다. IL-6는 간(肝)세포를 자극하여 피브리노겐과 같은 혈장단백의 생성을 유도하여 간접적으로 염증반응에 관여하는 한편 체액성 면역반응의 주된 작용세포인 B 림프구의 분열을 촉진한다. 또한 IL-6가 T림프구와 흉선세포의 작용에 관여하고 골수에서 조혈모세포의 초기 성장에 중요한 역할을 할 수 있음이 알려지고 있다. IL-6의 이와 같은 작용들이 면역반응의 주된 세포를 통하여 매개되기 때문에 자가면역질환의 발생과 경과에 깊게 관련되어 있으리라고 생각할 수 있다. 따라서 IL-6는 면역염증반응의 중요한 매개체로 생각되며 여러 염증반응에서 IL-6측정치가 증가됨을 볼 수 있다<sup>1)</sup>.

전신성홍반성낭창은 과도한 면역글로불린과 다양한 자가항체의 생성으로 인하여 여러장기의 이상을 초래하는 대표적인 자가면역질환이다. 항체를 생성하는 주된 세포인 B림프구의 분열과 증식에는 여러 싸이토카인이 관여하지만 IL-2가 가장 중요하며 이외에도 IL-1, IL-4, IL-6 등의 작용이 필요하다. 이중 IL-6는 전신성홍반성낭창환자의 혈청과 뇌척수액 및 말초단핵세포에서 증가되어있고 특히 혈청 IL-6는 비활동기 환자에 비하여 활동기 환자에 높게 나타나는 것으로 보고되어 있다<sup>2-5)</sup>. 또 다른 자가면역질환인 류마티스양관절염에서는 항원전달세포인 T림프구를 자극하여 감마인터페론과 다른 싸이토카인들을 분비한다. 그리고 T림프구 및 다른 세포들에 의해 대식세포가 자극되어 IL-1, 종양괴사인자 알파, IL-6의 합성과 분비를 유도하는 것으로 알려져 있다. 또한 혈청에서 종양괴사인자 알파, IL-1, IL-6가 골 관절염과 같은 다른 형태의 관절염 환자의 혈청에 비하여 3~5배 높은 수치를 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 류마티스양관절염의 활동성과 IL-6치와의 관련성은 아직 보고되지 않고 있다<sup>6-8)</sup>.

이에 저자는 전신성홍반성낭창환자와 류마티스양관절염환자의 혈청에서 IL-6치가 정상 대조군에 비하여 유의한 차이가 있는지를 확인하고 질병의 활동성과의 관련성 여부를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 대 상

1995년 3월부터 1997년 9월까지 이화여자대학교 의과대학부속 목동병원에서 추적관찰중인 전신성홍반성낭창환자 8명과 류마티스양관절염환자 20명을 대상으로

하였다. 전신성홍반성낭창환자의 진단은 1982년 미국 류마티스학회(American Rheumatism Association)의 진단기준에 의했으며<sup>9)</sup> 류마티스양 관절염 환자는 1987년 미국 류마티스학회의 진단기준<sup>10)</sup>에 의했다. 처음 진단시에 환자의 혈청을 채취하였으며 전신성홍반성낭창환자 6명에서 질병의 경과에 따라 반복적인 검사를 시행하였다. 대조군은 건강검진을 위해 내원하여 아무런 이상을 발견할 수 없었고 특히 자가면역질환 진단지표중 하나인 C-반응단백 측정상 정상인 성인중 성별과 나이를 고려하여 무작위적으로 추출하였다. 환자군과 대조군의 성별과 연령의 분포는 Table 1과 같았다.

### 2. 방 법

환자 및 대조군의 혈액을 채취하여 실온에 20~30분간 방치하고 3000g에서 15분간 원심하여 혈청을 분리한 후 검사직전까지 -70°C 이하에서 냉동보관 하였다. IL-6는 Quantakine™ human IL-6(R&D systems, Inc., Minneapolis, USA) kit를 사용한 효소면역분석법으로 측정하였다. IL-6의 분석에 사용할 표준물질, 세척액, 배합제, 기질액은 R&D systems사의 지시에 따라 준비하였다. IL-6에 대한 쥐의 단일클론항체가 입혀진 96wells로 구성된 소판(microplate)에 분석희석액을 50μL씩 분주하고 표준물질(8개로 구성) 및 환자검체를 각각 200μL씩 취하여 분주한 후 실온에서 14~20시간 방치하였다. 4회 세척 후 IL-6 배합체를 200μL씩 취하여 분주하고 실온에서 6시간 방치하였다. 4회 세척 후 기질액을 50μL씩 분주하고 실온에서 1시간 방치 후 증폭액을 50μL씩 분주하고 30분간 방치하였다. 반응 정지액을 50μL씩 분주한 후 30분 이내에 파장 490nm에서 흡광도를 측정하였다.

혈청 IL-6치와 전신성홍반성낭창환자와 류마티스양관절염환자의 활동성과의 관련성 여부를 알아보기 위하여 적혈구침강속도, C-반응단백, C3, C4, 항 dsDNA,

Table 1. Clinical characteristics in patients and controls

	Control	SLE*	RA†
Patient No.	32	8	20
Sample No.	32	30	26
Mean age (range), Yr.	35(24 - 59)	46(15 - 52)	31(20 - 75)
Sex ratio(M : F)	1 : 1	1 : 7	1 : 10

\*Systemic lupus erythematosus

† Rheumatoid arthritis

류마티스양인자를 측정하였다. 적혈구침강속도는 변형된 Westergren법을 이용하였다. 항 dsDNA는 방사면역법(DPC Anti-DNA, Diagnostic Products Cooperation(DPC), LA, USA)을 이용하여 Cobra II gamma counter(Packard, USA)로 측정하였다. C3, C4, C-반응단백, 류마티스양인자는 Beckmann Array 360을 이용하여 비탁법(nephelometry)으로 측정하였다.

### 3. 통계분석

혈청 IL-6치의 환산은 상용로그를 이용하였다. 통계는 GPIS(Graph PAD InStat) 프로그램으로 처리하였으며 정상대조군과 전신성홍반성낭창환자 및 류마티스양관절염환자간의 IL-6치의 차이는 unpaired t-test를 사용하였고 적혈구침강속도, C3, C4, 항 dsDNA, C-반응단백, 류마티스양인자와 IL-6치와의 상관성은 Pearson 상관법으로 상관계수를 구하였다. 또한 6명의 전신성홍반성낭창환자에서 질병의 경과에 따라 반복적 검사한 결과는 one way ANOVA를 이용하여 차이를 구하였다. 결과는 p 값이 0.05이하인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 전신성홍반성낭창환자, 류마티스양관절염환자 및 정상대조군의 혈청 IL-6치의 비교(Fig. 1, Table 2)

전신성홍반성낭창환자의 혈청 IL-6치는 평균(±표준편차) 3.94±4.40pg/mL로 정상대조군의 1.33±1.72 pg/mL 보다 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.0032). 류마티스양관절염환자 IL-6치도 8.22±5.17pg/mL로 정상대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다

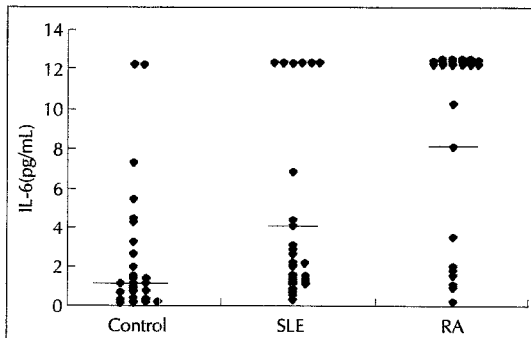


Fig. 1. Serum IL-6 levels in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and normal controls. The dark line indicates the mean of each group.

(p=0.0001).

### 2. 전신성홍반성낭창환자의 활동성 지표와 IL-6치와의 연관성

전신성홍반성낭창환자에서 질병의 활동성을 반영하는 것으로 알려진 항 dsDNA, C-반응단백, 적혈구침강속도, C3, C4 치와 IL-6치를 비교하였을 때 항 dsDNA 항체에서만 통계적으로 유의한 양적 상관관계가 있었으며(r=0.435, p=0.038, Fig. 2) 다른 항목과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 3). 6명의 전신성홍반성낭창 환자에서 질병의 경과에 따라 반복적

Table 2. Serum levels of IL-6 in patients with SLE, RA and normal controls

	Number of samples	Mean±SD (pg/mL)	(Mode)	p value†
Control	32	1.33±1.72	( 0.9)	
SLE*	30	3.94±4.40	( 1.8)	0.0032
RA†	26	8.22±5.17	(12.2)	0.0001

\*Systemic lupus erythematosus

† Rheumatoid arthritis

‡ p values compared with normal controls

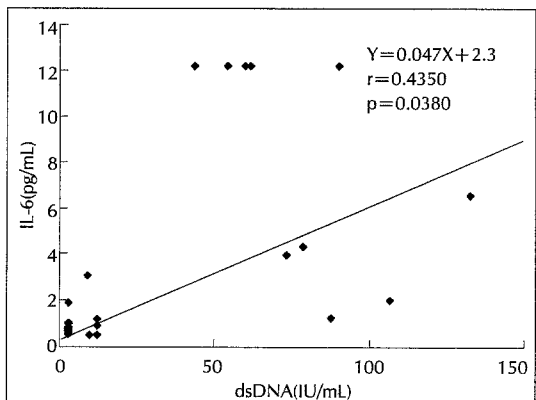


Fig. 2. Correlation between serum IL-6 levels and anti-dsDNA antibody levels(r=0.435, p=0.038).

Table 3. Correlation coefficients between IL-6 and anti-dsDNA, C3, C4, ESR, and CRP in systemic lupus erythematosus patients

	Correlation coefficients	p value
dsDNA	0.4350	0.0380
C3	-0.3505	0.0792
C4	-0.1651	0.4204
CRP	-0.1049	0.6101
ESR	-0.1551	0.4492

**Table 4.** Serial follow-up of various parameters of disease activity in six patient with systemic lupus erythematosus

	At diagnosis	After 6 months	After 12 months	p values
IL-6(pg/mL)	3.2± 4.5	5.0± 4.0	5.1± 5.5	0.7
ESR(mm/hr)	38±32	35±34	29±27	>0.8
CRP(mg/dL)	0.4± 0.0	0.6± 0.4	0.7± 0.8	0.6
C3(mg/dL)	56.1±28.1	60.9±31.0	61.0±21.8	>0.8
C4(mg/dL)	15.8±12.0	14.5± 7.3	13.6± 5.1	>0.8
dsDNA(IU/dL)	45.5± 4.45	53.8±59.0	43.9±41.9	>0.8

**Table 5.** Correlation coefficients between IL-6 and RF, CRP in rheumatoid arthritis patients

	Correlation coefficients	p value
CRP	0.2230	0.3588
RF	-0.0104	0.9632

으로 시행한 검사치에서도 질병의 활동성을 나타내는 검사치들과 IL-6치간에 명확한 상관관계를 찾을 수 없었다(Table 4).

### 3. 류마티스양관절염환자에서 C-반응단백, 류마티스양 인자치와 IL-6치와의 연관성

RA 환자에서 C-반응단백, 류마티스양인자치와 IL-6치를 비교하였으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다(Table 5).

## 고 찰

전신성홍반성낭창은 여러 장기를 침범하는 자가면역 질환으로서 임상적으로는 관절염, 발열, 발진, 신염, 늑막염, 심낭염, 중추신경계 증상과 혈액학적 이상조건을 특징으로 한다. 정확한 발병원인은 아직 불명확하지만 유전적 요인과 환경적 요인이 함께 작용하고 있으며 호르몬적 요인도 일부 관여 한다. 전신성홍반성낭창을 유발하는 직접적인 병인이 불명확한 상태에서 최근에는 자가항체의 생성과 고글로불린혈증의 원인이 되는 면역학적인 이상의 과정이 주로 연구되고 있다.

백혈구를 포함한 많은 세포에서 분비되는 수용성 단백질인 싸이토카인은 세포와 세포사이의 정보전달을 담당하여 특정 세포군의 여러 가지 작용을 유도하는 기능을 한다. 면역 반응은 B림프구, T 림프구, 대식세포, 호산구 등의 다양한 세포의 상호작용을 통하여 일어나며 이 과정에서 많은 싸이토카인의 역할이 요구된다. 따라서 면역학적인 이상을 통하여 발생하는 것으로 이

해되는 전신성홍반성낭창과 같은 자가면역 질환에서는 싸이토카인의 이상이 흔히 발견된다. 전신성홍반성낭창환자에서 단핵구가 IL-1을 생성하는 능력이 감소되어 있으며 IL-1에 대한 T 림프구의 반응도 감소되어 있다<sup>11)</sup>. 활성화된 T 림프구에서 분비되는 IL-2의 생성도 감소되어 있다<sup>12)</sup>. 수용성의 IL-2 수용체가 증가되어 있고, T 림프구에 IL-2 결합분자가 감소되어 있을 뿐만 아니라 고친화성(high affinity)의 IL-2 수용체가 감소되어 있는<sup>13)</sup> 등의 이유로 표적세포의 IL-2에 대한 반응도 감소되어 있다. 이러한 IL-2의 생성과 작용의 감소는 배양조직에서 감마글로불린의 과잉생성과 관련이 있는 것으로 설명되고 있다<sup>14)</sup>. 최근에는 면역글로불린의 생성을 촉진하고 B림프구 성숙과정의 마지막 단계에 작용하는 IL-6와 전신성홍반성낭창과의 관계를 밝히려는 많은 시도가 이루어지고 있다<sup>4)15)</sup>.

IL-6는 단구, 대식구, T 및 B림프구와 기타 일부 세포에서 생성되는 26kDa의 싸이토카인으로서 면역작용, 감염 및 염증반응 등에서 다양한 기능을 가진다. IL-6의 대표적인 표적세포는 간세포와 B림프구이다. IL-6는 간세포를 자극하여 피브리노겐과 같은 혈장단백의 생성을 유도하여 간접적으로 염증반응에 관여한다. IL-4와 IL-5에 의해 활성화된 B림프구에 직접 작용하여 면역글로불린 class switching 등의 마지막 분화과정을 촉진시키고 M, G, A형의 면역글로불린의 생성을 유도한다<sup>16)</sup>. 이는 다클론성의 B림프구의 활성화와 고감마글로불린혈증을 특징으로 하는 전신성홍반성낭창의 병인과 깊게 관여하고 있음을 시사한다. 전신성홍반성낭창 환자의 B림프구를 대상으로 한 체외 연구들에서는<sup>17-20)</sup> 면역글로불린과 IL-6의 분비가 증가되어 있고 IL-6의 mRNA도 증가되어 있는 일관된 결과를 보였으나 환자의 혈청 IL-6치를 측정 한 체내 연구에서는 의의가 없었다<sup>1)</sup>. 본 연구에서 전신성홍반성낭창환자의 혈청 IL-6치는(3.94±4.4pg/mL) 정상대조군(1.33±1.72

pg/mL)에 비하여 유의하게 높았다. 이는 활동성 전신성홍반성낭창 환자의 혈청 IL-6치가 정상대조군이나 비활동성 환자의 혈청치보다 의미있게 높았다는 Mansour 등의 연구결과<sup>5)</sup>나 전신성홍반성낭창환자의 혈청 IL-6의 중앙값은 0.62pg/mL로 정상대조군의 0.02pg/mL 보다 유의하게 높았다는 Peterson 등의 연구<sup>21)</sup>와 일치하는 결과를 보였다.

질병의 활동성과 혈청 IL-6치와의 상관관계에 대해서는 여러 연구에서 다양한 결과가 보고되고 있다. Mansour 등의 연구<sup>5)</sup>나 Stuart 등의 연구<sup>22)</sup>에서는 전신성홍반성낭창의 활동성과 혈청 IL-6치와 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 IL-6는 간에서의 급성반응단백합성의 주된 유도체로 생각되고 C-반응단백은 IL-6에 의해 조절되는 급성반응단백의 원형으로 알려져 있고 C-반응단백은 질병의 활동성과 IL-6측정치와 상관관계를 보이는 것으로 나타나왔다. 그러나 전신성홍반성낭창환자에서는 C-반응단백과 상관관계가 없다는 보고도 있다<sup>23)</sup>. 본 연구에서는 비록 질병의 활동성을 나타내는 SLAM(systemic lupus activity measure)과 같은 임상적인 지표<sup>24)</sup>를 사용하지는 않았지만 검사실 소견으로 활동성을 반영하는 것으로 알려진 항 dsDNA, C-반응단백, 적혈구침강속도, C3, C4치와 IL-6치를 비교하였을 때 항 dsDNA에서만 통계적으로 유의한 상관관계가 있었으며(p=0.038) 다른 항목과는 유의한 상관관계를 찾을 수 없었다. 이러한 결과는 SLAM을 질병의 활동성 지표로 사용한 Peterson 등의 연구<sup>21)</sup>와 유사한 소견이었다. 본 연구에서 일반적인 염증반응의 지표인 적혈구침강속도나 C-반응단백치가 IL-6치와 관련성이 명확하지 않은 반면 항 dsDNA만이 IL-6치와 상관관계가 증명된 이유는 IL-6가 직접적으로 G형 항 dsDNA의 생성을 증강시킬 수 있기 때문<sup>25)</sup>으로 설명되고 있다.

질병의 활동성과 IL-6치와의 상관관계는 혈청보다는 다른 체액에서 보다 현저한 것으로 생각된다. 비염증성 뇌질환 환자에 비하여 신경증상을 보이는 전신성홍반성낭창환자의 뇌척수액의 IL-6치가 4~14배 높다는 보고가 있으며<sup>21,26,27)</sup> 뇌 IL-6치가 전신성홍반성낭창환자의 전반적인 질병의 활동성과 상관관계가 있으며 뇌척사 소견과도 일치한다고 보고되고 있다<sup>21)</sup>. 전신성홍반성낭창의 진단과 전체적인 질병의 활동성의 지표로서 혈청 IL-6를 사용하기는 어렵지만 중추신경계나 신장

과 같은 특정 장기의 침범을 밝히는 유용한 도구로 사용될 수 있다.

류마티스양관절염은 전신성 류마티스성 질환이라는 점에서는 전신성홍반성낭창과 유사하지만 병의 원인과 임상양상에서는 상당한 차이를 보인다. 류마티스양관절염의 명확한 원인은 알려져 있지 않으나 주로 관절내의 활막에 만성적 염증이 관찰되며, 이 염증이 서서히 진행되어 연골과 주위 뼈조직 및 관절주위 연체조직의 파괴와 변형을 초래한다. 병인론의 유전적인 요인으로 HLA DR4와 같은 Class II MHC 유전자와 밀접한 관계가 있다. 류마티스양관절염의 병태생리를 살펴보면 항원전달세포는 T림프구를 자극하여 감마인터페론과 다른 사이토카인들을 분비하게 한다<sup>6)</sup>. 또한 T림프구 및 다른 세포들에 의해 대식세포가 자극되어 종양괴사인자-알파, IL-6의 합성과 분비를 유도한다<sup>6,28)</sup>. IL-6는 단핵구, 림프구, 섬유모세포에서 생산되며 IL-1과 종양괴사인자-알파에 의해 생산 및 분비가 유도된다. IL-6의 작용은 PGE<sub>2</sub> 및 collagenase 생산을 촉진시킬 뿐만 아니라 IL-1과 종양괴사인자-알파의 효과를 증폭시켜주는 것으로 추측된다.

류마티스양관절염환자의 혈청<sup>29)</sup>과 관절액에서 IL-6가 증가되어 있을 뿐만 아니라<sup>7)</sup> 혈청 IL-6는 질병의 활성도에 상관관계를 가지고 상승하는 것으로 보고되고 있다<sup>9)</sup>. 본 연구에서 류마티스양관절염환자의 혈청 IL-6치는 8.22±5.17pg/mL로 정상대조군보다 유의하게 높았으나 C-반응단백이나 류마티스양인자와는 상관관계가 없었다. 이는 류마티스양관절염의 질병의 활성도는 몇가지 검사항목으로 정확하게 측정할 수 없으며 오히려 통증이 있는 관절의 수, 부은 관절의 수, 조조강직의 지속 시간 등 임상적인 지표에 의하여 결정할 수 있기 때문으로 보인다. 따라서 향후 전향적 연구로 류마티스양관절염의 질병의 활성도를 임상적인 기준에 따라 정확히 측정하고 그와 동시에 IL-6를 측정해 보면 혈청 IL-6치와 류마티스양관절염의 활동성과의 관계를 보다 정확히 알 수 있으리라고 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통하여 전신성홍반성낭창 및 류마티스양관절염환자에서 혈청 IL-6치가 정상 대조군에 비하여 현저하게 증가되어 있음을 확인하였다. 전신성홍반성낭창환자에서 항 dsDNA는 혈청 IL-6치와 상관관계가 있었으나 적혈구침강속도, C-반응단백, 보체 등의 다른 실험실적인 활동성 지표와는 관련성을 찾을

수 없었다. 따라서 전신성홍반성낭창이나 류마티스양 관절염환자에서 활동성을 보다 정확히 반영할 수 있는 임상적지표의 변화를 관찰하고 동시에 IL-6를 혈청과 다른 체액에서 측정함으로써 이들 질환에서 IL-6의 의미를 밝히려는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

IL-6는 단구, 대식구, T 및 B림프구와 기타 일부 세포에서 생성되는 26kDa의 싸이토카인으로서 면역작용, 감염 및 염증반응 등에서 다양한 기능을 가진다. IL-6는 간(肝)세포를 자극하여 피브리노겐과 같은 혈장단백의 생성을 유도하여 간접적으로 염증반응에 관여한다. IL-4와 IL-5에 의해 활성화된 B세포에 직접 작용하여 면역글로불린 class switching 등의 마지막 분화과정을 촉진시키고 M, G, A형의 면역글로불린의 생성을 유도한다. 이는 IL-6가 면역계의 이상을 특징으로 하는 자가면역 질환의 발생과 임상양상의 발현에 관여하고 있을 가능성을 시사한다. 따라서 자가면역 질환에서 IL-6의 병인론적인 역할을 알아보고 혈청 IL-6의 활동성 지표로서의 가치를 평가하기 위하여 1995년 3월부터 1997년 9월까지 이화여자대학교 의과대학부속 목동병원에서 추적관찰중인 전신성홍반성낭창환자의 30검체와 류마티스양관절염환자의 26검체를 대상으로 혈청 IL-6와 적혈구침강속도, C-반응단백, 항 dsDNA, C3, C4 및 류마티스양인자를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 전신성홍반성낭창환자의 혈청 IL-6치는 평균(±표준편차)  $3.94 \pm 4.40$  pg/mL로 정상대조군의  $1.33 \pm 1.72$  pg/mL 보다 통계적으로 유의하게 높았으며 ( $p=0.0032$ ) 류마티스양관절염환자 IL-6치도  $8.22 \pm 5.17$  pg/mL로 정상대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p=0.0001$ ).

2) 전신성홍반성낭창환자에서 질병의 활동성을 반영하는 것으로 알려진 항 dsDNA, C-반응단백, 적혈구침강속도, C3, C4 치와 IL-6치를 비교하였을 때 항 dsDNA에서만 통계적으로 유의한 상관관계가 있었으며 ( $p=0.038$ ) 다른 항목과는 유의한 상관관계를 찾을 수 없었다. 6명의 전신성홍반성낭창 환자에서 질병의 경과에 따라 반복적으로 시행한 검사치에서도 질병의 활동성을 나타내는 검사치들과 IL-6치간에 명확한 상관관

계를 찾을 수 없었다.

3) 류마티스양관절염 환자에서 C-반응단백, 류마티스양인자와 IL-6치를 비교하였으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다.

본 연구를 통하여 전신성홍반성낭창 및 류마티스양 관절염 환자에서 혈청 IL-6치가 정상 대조군에 비하여 현저하게 증가되어 있음을 확인하였다. 그러나, 질병의 경과에 따라 반복적으로 시행한 검사치에서 질병의 활동성을 나타내는 검사치들과 IL-6치간에 명확한 상관관계가 없는 것으로 보아 혈청 IL-6치가 질병의 활동성 지표로 사용되기는 어려울 것으로 생각된다.

## References

- 1) Jacques VS : *Interleukin-6 : An overview. Ann Rev Immunol* 1990 ; 8 : 253-278
- 2) Alcocer-Verela JD, Aleman-Hoey D, Alarcon-Segovia D : *Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlate with local T-cell activation markers. Lupus* 1992 ; 1 : 111-117
- 3) Di Giovine F, Nuki Guff G : *Tumor necrosis factor in synovial exudates. Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 768
- 4) Kiyoshi T : *Cytokines involved in B-cell differentiation and their sites of action. Proc Soc Exp Biol Med* 1997 ; 215 : 121-133
- 5) Mansour AJ, Suliman AB, Abdullah AD, Syed R : *Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic disease. J Clin Immunol* 1993 ; 13 : 58-67
- 6) Arend WP, Dayer JM : *Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 305-313
- 7) Houssieu FA, Devogelaer JP, Van Damme J : *Interleukin-6 in synovial fluid and serum in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis. Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 784-788
- 8) Madhok R, Crilly A, Watson J : *Serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis : Correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 232-234
- 9) Tan EM, Cohen AS, Fric JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al : *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum* 1982 ; 25 : 972-977

- thritis Rheum* 1982 ; 25 : 1271-1277
- 10) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al : *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-324
  - 11) Phillips R, Lomnitzer R, Wade A, Rabson A : *Defective monocyte functions in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Immunol Immunopath* 1985 ; 34 : 69-76
  - 12) Huang Y, Perrin L, Miescher P, Zubler R : *Correlation of T and B cell activity in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. J Immunol* 1988 ; 141 : 827-833
  - 13) Ishida H, Kumagai S, Umehara H, Sano H, Tagaya Y, Yodoi J, et al : *Impaired expression of high affinity interleukin 2 receptor on activated lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol* 1987 ; 139 : 1070-1074
  - 14) Laurie CM : *Cytokines in rheumatic diseases. Biotherapy* 1995 ; 8 : 99-111
  - 15) Takamitsu K, Toshio H : *Molecular Regulation of B lymphocyte response. Ann Rev Immunol* 1988 ; 6 : 485-512
  - 16) Kiati M, et al : *Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation on patients with systemic lupus erythematosus : Analysis of IL-6 production and IL-6R expression. Clin Exp Immunol* 1992 ; 88 : 75-83
  - 17) Blaese RM, Grayson J, Steinberg AD : *Increased Ig-secreting cells in the blood of patients with active SLE. Am J Med* 1980 ; 69 : 345-350
  - 18) Klashman DJ, Martin RA, Martinez-Maza O, Stevens RH : *In vitro regulation of B cell differentiation by interleukin-6 and soluble CD23 in systemic lupus erythematosus B cell subpopulations and antigen-induced normal B cells. Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 276-285
  - 19) Pelton BK, Hylton W, Denham A : *Activation of IL-6 production by UV irradiation of blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol* 1992 ; 89 : 251-254
  - 20) Linker-Israeli M, et al : *Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. J Immunol* 1991 ; 147 : 117-123
  - 21) Peterson E, Robertson AD, Emlen W : *Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. Lupus* 1996 ; 5 : 571-575
  - 22) Stuart RA, Littlewood AJ, Maddison PJ, Hall ND : *Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. Clin Exp Rheumatol* 1995 ; 13 : 17-22
  - 23) Cem G, Pascale RL, Phillippe M, Jean MD, Thomas V, Pierre AG : *Absence of correlation between interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. J Rheumatol* 1993 ; 20 : 815-821
  - 24) Lipang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH : *Reliability and validity of six systems of clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum* 1989 ; 32 : 1107-1118
  - 25) Kanno K, Okada T, Abe M, Hirose S, Shirai T : *Differential sensitivity to interleukins of CD5+ and CD5- anti-DNA antibody-producing B cells in murine lupus. Autoimmunity* 1997 ; 14 : 205-214
  - 26) Tsai CY : *Cerebrospinal fluid interleukin-6, prostaglandin E2, and autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and central nerve systemic infections. Scand J Rheumatol* 1994 ; 23 : 57-63
  - 27) Hirohata S, Miyamoto T : *Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 644-649
  - 28) Le J, Vilcek J : *Biology of disease : Interleukin 6 : Multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. Lab Invest* 1989 ; 61 : 588-602