啓明醫大論文集 第15卷 第3號
Keimyung Med J
Vol 15, No.3, September, 1996

아급성 갑상선염 환자에서 Prednisolone 투여 후 혈청 Interleukin-6치의 변화에 관한 연구

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소,
마산 성모병원 내과학교실*, 마산 파티마병원 내과학교실**, 포항 선린병원 내과학교실***

박근용 · 임태형 · 박진용 · 한승엽 · 조광범 · 이인규 · 김경환* · 이동욱 · 김인환*****

=Abstract=

Changes of Serum Interleukin-6 Level after Prednisolone Treatment in Patients with Subacute Thyroiditis

Keun Yong Park, M.D., Tae Hyeong Lim, M.D., Jin Yong Park, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Kwang Bum Cho, M.D., In Kyu Lee, M.D., Keung Hwan Kim, M.D.*, Dong Wook Lee, M.D., In Hwan Kim, M.D.*****

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine & Institute for Medical Science, Taegu, Department of Internal Medicine, Masan Sung-Mo Hospital, Masan Fatima Hosptal**, Masan, Pohang Sunlin Presbyterian Hospital, Pohang***, Korea*

Recent studies have shown that increased serum IL-6 concentrations in patients with thyroid cell damage induced by inflammatory and noninflammatory processes are associated with leakage of IL-6 from thyrocytes. To investigate the changes in serum IL-6 concentrations, we evaluated serum levels of T4, thyroglobulin and ESR in subacute thyroiditis during treatment with corticosteroid. Six female patients were evaluated within 10 days after the onset of fever, palpitation and pain in the thyroid.

Serum samples were obtained to measure serum T4, TSH, Tg, TSH-receptor antibody(TRAb), IL-6 by RIA and ESR. These parameters except for TRAb were measured before predinisolone treatment, 7 days, 14 days, 42 days after prednisolone treatment.

The dose of prednisolone administered was started at 30mg/day, and tapered gradullay at intervals of 7 days.

1) The serum T4 concentration was increased above normal in the untreated condition (13.63±1.38μg/dl) and decreased progressively with time after prenisolone(PDN) treatment (12.68±1.07μg/dl, 11.04±0.90μg/dl($P<0.05$), 9.87±1.17μg/dl($P<0.05$).

2) The serum thyroglobulin(Tg) concentration was increased above normal in the untreated condition (170.67±107.99ng/dl) and decreased progressively with time after PDN treatment (86.83±23.19ng/ml($P<0.05$), 55.48±21.08ng/ml($P<0.05$), 11.79±7.83ng/ml($P<0.05$)).

3) Levels of ESR was increased above normal in the untreated condition(41.83±7.31mm/hr) and decreased rapidly after PDN treatment (23.00±6.07mm/hr($P<0.05$), 17.00±4.90mm/hr ($P<0.05$), 16.50±12.24mm/hr($P<0.05$)).

No rebound elevation of serum T4, Tg or ESR levels was found during PDN treatment.

4) The serum IL-6 concentration was increased in all six patients in the untreated condition (160.35±47.83mol/ml). In contrast to T4, Tg and ESR, the serum IL-6 concentration was not changed on the seventh day after PDN treatment (161.93±49.53fmol/ml). However, the serum IL-6 concentration decreased markedly on the 14th and 42th day after PDN treatment (80.38±15.31fmol/ml(P<0.05), 34.30±10.78fmol/ml(P<0.05).

The different changes between serum IL-6 concentration and levels of T4, Tg and ESR on the 7th day after PDN treatment could only reflect the persistent release of IL-6 from thyroid cells disrupted by viral aggression. Therefore, the serum IL-6 concentration dose not seem to be a good index for response of early PDN treatment in the subacute thyroiditis, although the serum IL-6 concentration is a good index for the thyroid destruction.

Key Words : subacute thyroiditis, interleukin-6, prednisolone

서 론

Interleukin-6는 임파구 또는 단핵구, 내피세포, 섬유아세포, 조골세포 등에서 생성, 분비되는 glycoprotein으로 다양한 생물학적 기능을 가지고 있다(Thomson, 1994). 즉 Interleukin-6는 B세포의 분화를 촉진하여 면역글로불린의 생성을 증가시키고, T세포의 활성화를 자극하며, acute phase protein의 합성을 유발시키고 조혈세포의 분화를 촉진시키는 것으로 알려져 있으며, 만성 염증성 질환이나 암 등에서 증가되어 있는 것으로 알려져 있다(Lee et al., 1989 ; Meinrich et al., 1990 ; Bartanella et al., 1993 ; Bartanella et al., 1992).

최근에 Grabeck(1990) 등과 Iwamato(1991) 등의 연구에 의하면 갑상선 세포에서 Interleukin-6를 생성 분비하여 염증성 또는 비염증성 질환에 의해서 갑상선 조직이 손상을 받게되면 손상된 갑상선 세포에서 Interleukin-6의 분비가 증가되어 혈중 Interleukin-6가 증가된다고 보고하였다.

저자는 갑상선의 염증성 질환인 아급성 갑상선염 환자에서 스테로이드 치료 전후에서 갑상선 호르몬과 혈청 Interleukin-6, 적혈구 침강속도 등의 변화를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

10일 이내의 미열, 심계항진, 전경부 동통을 호소하는 아급성 갑상선염이 의심되는 6명의 여성환자를 대상으로 이 연구를 시행하였고 활력증후에서 체온은 평균 37.8±1.46℃였고, 이학적 검사상 대상 환자 모두에서 미만성 갑상선 종대와 압통이 있었다.

내원 당시 시행한 갑상선 초음파 검사에서 대상환자 모두에서 경한 갑상선 비대 외에 특이소견은 없었다.

대상 환자 혈청에서 prednisolone 투여전과 투여후 7일, 14일, 42일에 각각 T4(Kalletad RIA kit), TSH (Abbott RIA kit), Thyroglobulin(Biocode RIA kit), Interleukin-6(A-mersham RIA kit Life Science, England)와 적혈구 침강속도를 측정하였고 ^{131}I를 이용하여 prednisolone 투여 전과 투여 42일째에 24시간 방사선 옥소 섭취율을 측정하였다.

Prednisolone 투여는 1일 30mg으로 시작하여 일주일 간격으로 10mg씩 감량하여 5주째부터는 1일 5mg으로 2주간 투여 후 중단하였다.

이 연구에서는 TSH-receptor antibody(RSR, England)를 측정하여 음성인 경우만을 연구대상으로 하였다.

통계처리는 SPSS/PC package를 이용하였으며 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

대상환자들의 혈청 티록신치는 prednisolone 투여전 13.63±1.38μg/dl에서 투여 7일, 14일, 42일에 각각 12.68±1.07μg/dl, 11.04±0.90μg/dl(P<0.05), 9.87±1.17μg/dl(P<0.05)로 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Fig 1). 혈청 TSH치는 prednisolone 투여 전 0.35±0.38μU/ml에서 투여 7일, 14일, 42일에 각각 0.29±0.40μU/ml, 0.37±0.29μU/ml, 1.64±1.08μU/ml (P<0.05)였다(Fig 2). 혈청 티로글로부린(Tg)은 prednisolone 투여 전 170.67±107.99ng/dl에서 투여

7일, 14일, 42일에 각각 86.83±23.19ng/ml(P<0.05), 55.48±21.08ng/ml(P<0.05), 11.79±7.83ng/ml(P<0.05)로 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Fig 3).

적혈구 침강속도는 prednisolone 투여 전 41.83±7.31mm/hr에서 투여 7일, 14일, 42일에 각각 23.00±6.07mm/hr(P<0.05), 17.00±4.90mm/hr(P<0.05), 16.50±12.24mm/hr (P<0.05)로 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Fig 4).

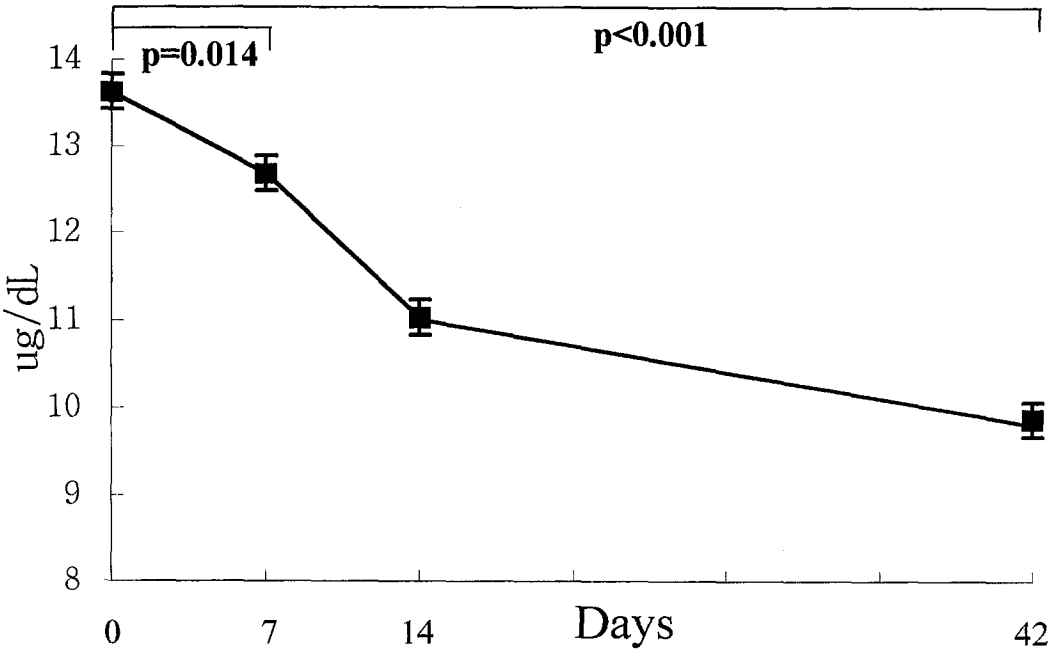

Fig 1. Serum T4 levels after prednisolone therapy

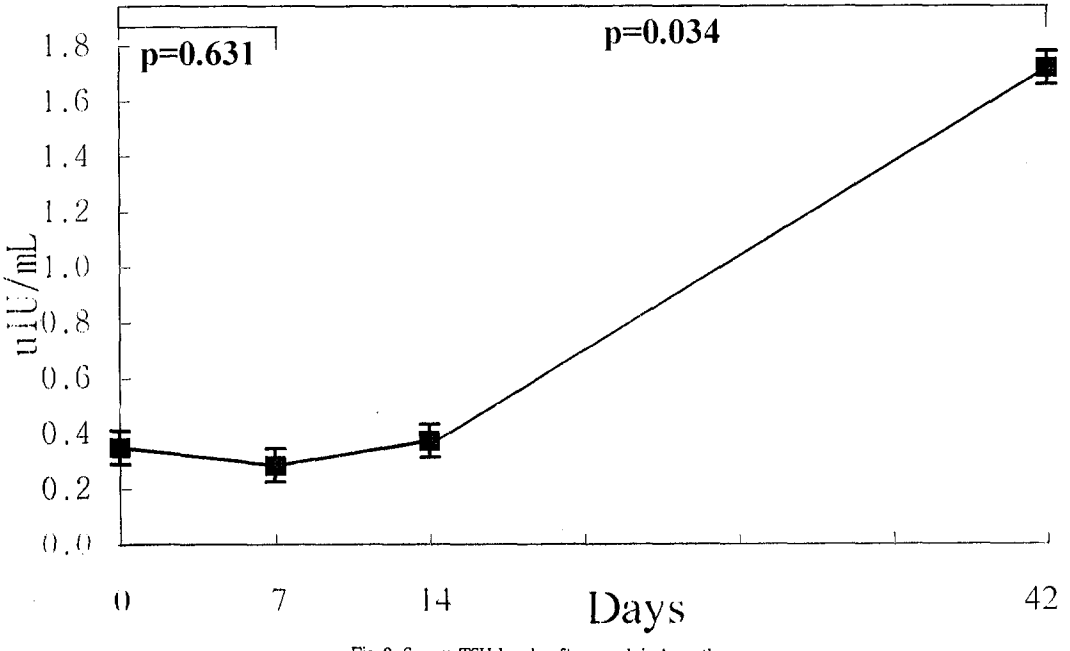

Fig 2. Serum TSH levels after prednisolone therapy

혈청 IL-6치는 prenisolone 투여 전 160.35±47.83fmol/ml에서 투여 7일 161.93±49.53fmol/ml로 변화를 보이지 않았으며 투여 14일과 42일에 각각 80.38±15.31fmol/ml (P<0.05), 34.30±10.78fmol/ml(P 0.05)로 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Fig 5).

^{131}I을 이용한 24시간 방사선 옥소섭취율은 prednisolone 투여 전 4.55±1.55%에서 25.01±7.75%로 통계학적으로 유의하게 증가하였다(P<0.05).

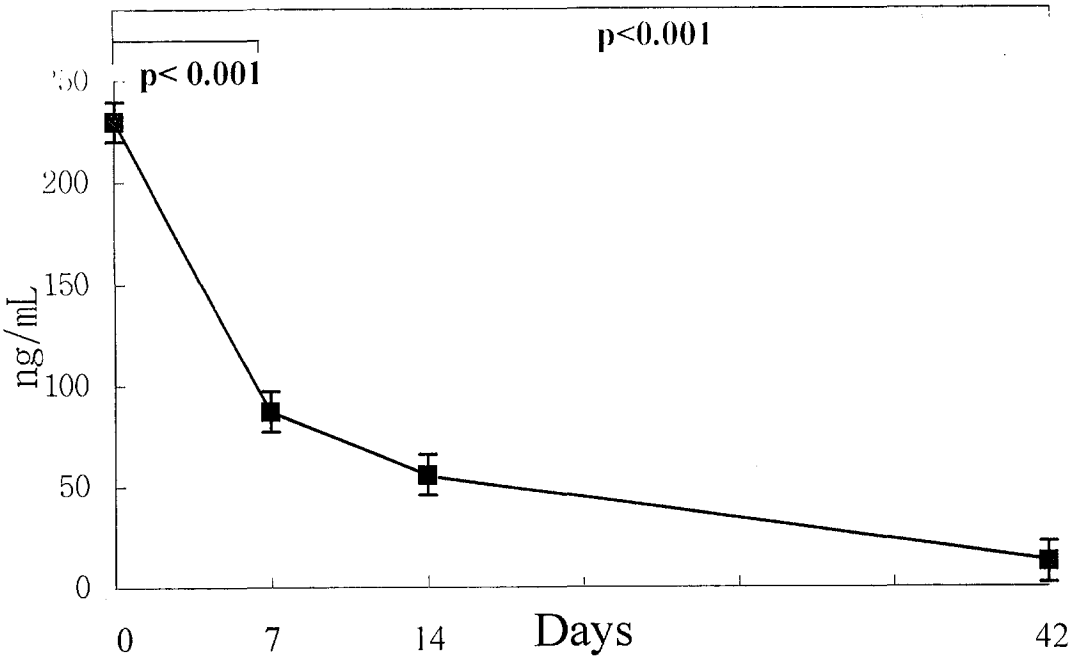

Fig 3. Serum Tg levels after prednisolone therapy

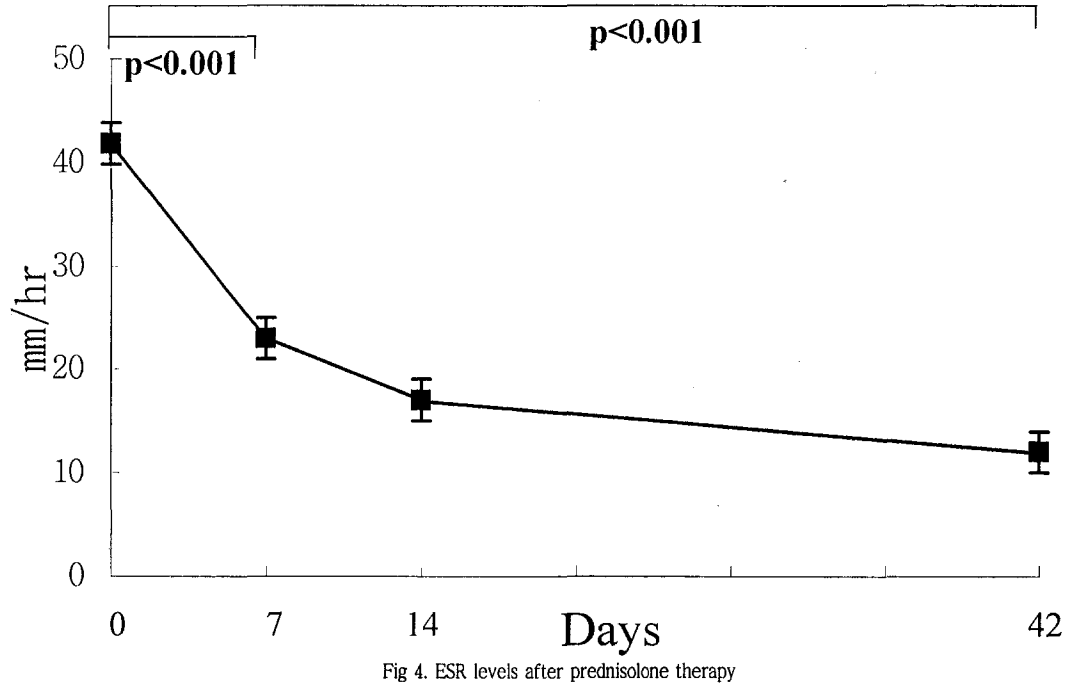

Fig 4. ESR levels after prednisolone therapy

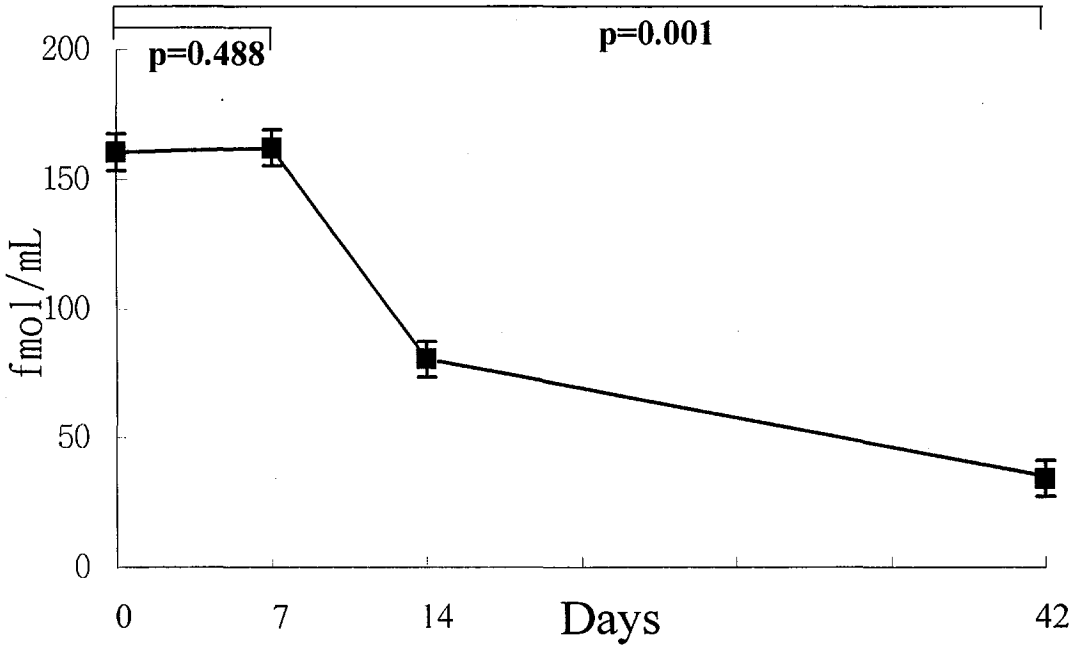

Fig 5. Serum IL-6 levels after prednisolone therapy

고 찰

Interleukin-6는 인체의 갑상선 세포에서도 분비되며 염증성 또는 자가면역성 갑상선질환에서 갑상선 조직의 손상을 간접적으로 시사하는 것으로 알려져 있다(Iwamoto et al., 1991 ; Wectman et al., 1990).

Bartalena(1987) 등은 아급성 갑상선염 환자에서 초기 갑상선 중독증을 보이는 경우 혈청 Interleukin-6치가 정상치보다 증가되었다고 보고하였는데 이러한 혈청 IL-6치의 증가는 갑상선 조직이 염증성 반응에 의해 손상을 입게되어 괴사된 갑상선세포에서 혈중으로 분비되는 것에 기인한다고 하였다. 저자의 연구에서도 대상환자 모두에서 혈청 IL-6치는 정상치보다 증가되어 Bartalena(1987) 등의 보고와 유사하였다.

또한 Takashi(1996) 등은 아급성 갑상선염 환자에서 prednisolone 투여중 아급성 갑상선염의 활성도를 반영하는 혈청 티록신, 티로글로부린, 적혈구 침강속도는 감소하였으나 혈청 IL-6치는 치료 전보다 오히려 증가되었다고 보고하였다. 저자의 연구에서는 prednisolone 투여 전, 투여 후 7일, 14일, 42일에서 혈청 티록신, 혈청 티로글로부린, 적혈구 침강속도는 Takashi(1996) 등의 연구결과와 유사하였고, 혈청 IL-6치는 prednisolone 투여 후 7일째에 측정하여 투여전과 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않아 Takashi(1996) 등의 결과와 상이하게 나타났다. 아급성 갑상선염 환자에서 스테로이드 치료 중 이 질환의 활성도를 간접적으로 반영하는 혈중 티로글로부린, 적혈구 침강속도는 스테로이드 투여 후 감소하기 시작하나 Takashi(1996) 등의 연구와 본 연구에서 혈청 IL-6치는 혈청 티로글로부린과 적혈구 침강속도와는 다른 시간적 변화를 보이는데 이에 대한 자세한 연구보고는 아직 없는 실정이다.

아급성 갑상선염 환자에서 혈청 IL-6치는 갑상선 세포에서 IL-6의 분비와 혈중에서의 대사제거율에 의해서 결정된다(Castell et al., 1988). IL-6는 혈중에서 수분내에 대사되어 제거되므로 아급성 갑상선염 환자에서 IL-6에 대한 대사율의 지연에 의한 혈청 IL-6의 상승으로 보기는 어렵고 prednisolone은 인체내에서 IL-6의 분비를 억제하는 것으로 알려져 있으므로(Nikolai et al., 1991) 아급성 갑상선염 환자에서 혈청 IL-6의 증가가 혈청 티록신, 혈청 티로글로부린, 적혈구 침강속도와 다른 시간적 변화를 보이는 것은 바이러스 감염에 의한 갑상선 세포의 파괴에 의해서 지속적으로 IL-6가 분비되며 동시에 바이러스 감염에 의한 2차적 염증성 반응으로 인체내에서 갑상선 이외의 세포에서 IL-6의 분비가 증가되었기

때문으로 사료된다.

이상의 결과에서 볼 때 아급성 갑상선염 환자에서 혈청 IL-6가 갑상선 조직의 손상정도를 반영하는 지표로는 유용하나 스테로이드 치료에 대한 반응지표로는 적합하지 않을 것으로 생각된다.

요 약

염증성 또는 비염증성 질환에 의한 갑상선세포 손상을 가진 환자의 혈청 IL-6 농도의 증가는 갑상선세포에서 IL-6의 분비에 의한 것으로 알려져 있다. 저자들은 갑상선의 염증성 질환인 아급성 갑상선염 환자에서 *corticosteroid* 치료 중 혈청 T4, thyroglobulin, IL-6 및 ESR의 변화를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

10일 이내의 미열, 심계항진, 갑상선 동통을 호소하는 6명의 여성환자 혈청에서 방사면역 측정법으로 T4, thyroglobulin, IL-6, TSH-receptor antibody 및 ESR을 PDN 치료 전, 치료 후 7일, 14일, 42일에 각각 측정하였고 prednisolone은 1일 30mg으로 시작하여 7일 간격으로 용량을 감소하여 6주간 사용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈청 T4치는 PDN 치료전 6명의 환자 모두에서 정상보다 증가되어 있었고 (13.63±1.38μg/dl) PDN 치료 후 7일, 14일, 42일에 각각 점차로 감소하였다 (12.68±1.07μg/dl, 11.04±0.90μg/dl($P<0.05$), 9.87±1.17μg/dl($P<0.05$).

2) 혈청 *thyroglobulin*은 PDN 치료전 6명의 환자 모두에서 정상보다 증가되어 있었고(170.67±107.99ng/dl) PDN 치료 후 7일, 14일, 42일에 각각 감소하였다(86.83±23.19ng/ml($P<0.05$), 55.48±21.08ng/ml($P<0.05$), 11.79±7.83ng/ml($P<0.05$)).

3) ESR치는 PDN 치료 전 6명의 환자 모두에서 정상보다 증가되어 있었고(41.83±7.31mm/hr) PDN 치료 후 7일째부터 급격히 감소하였다 (23.00±6.07mm/hr($P<0.05$), 17.00±4.90mm/hr($P<0.05$), 16.50±12.24mm/hr($P<0.05$)).

4) 혈청 IL-6치는 PDN 치료 전 6명의 환자 모두에서 증가되어 있었고(160.35±47.83mol/ml), T4, Tg, ESR과는 달리 PDN 투여 후 7일에 161.93±49.53fmol/ml로 PDN 투여 전과 변화가 없었고, PDN 투여 후 14일과 42일에 각각 80.38±15.31fmol/ml ($P<0.05$), 34.30±10.78fmol/ml ($P<0.05$)로 감소되었다.

혈청 IL-6가 혈청 T4, Tg 및 ESR과 PDN 치료 후 7일에 다른 시간적 변화를 보이는 것은 Virus에 의한 갑상선 세포의 손상에 의해 IL-6가 지속적으로 분비되는 것을 반영하며 혈청 IL-6치가 아급성 갑상선염 환자에서 조직손상 정도를 반영하는 지표로는 유용하나 초기 PDN 치료에 대한 반응 지표로는 적합하지 않을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Martino E : Increased serum interleuin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis. Relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *J Endocrinol* 1987 ; 8 : 483-487.

Bartanella L, Farsetti A, Flink IL, Robbins J : Effects of interleukin-6 on the expression of thyroid hormonic-binding protein genes incultured human hepatoblastoma-derived cells. *Mol Endocrinol* 1992 ; 6 : 935-340.

Bartanella L, Hammond GL, Fasetti A, Flink IL, Robbins J : Interleukin-6 inhibits cortisteroid-binding protein synthesis by human hepatoblastoma derived cells. *Endorinology* 1993 ; 133 : 291-296.

Castell JV, Geiger T, Gross V, et al. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem* 1988 ; 177 : 357-362.

Grabech-Loebenstein B, Buchan G, Chantry D : Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 1990 ; 77 : 324-329.

Heinrich PC, Casetell JV, Titus T : Interleukin-6, the acute phase response. *J Biochem* 1990 ; 265 : 621-626.

Iwamoto M, Sakihama T, Kimura N, Tasaka K, Onaya T. Augmented interleukin-6 production by rat thyrocytes(FRTL 5) : effects of interleukin-β and thyroid stimulating hormone. *Cytokine* 1991 ; 3 : 345-350.

Lee J, Vilcek J : Interleukin-6 : A multifunctional cytokine regulation immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989 ; 61 : 588-593.

Nikolai TF : *The thyroid*, ed 6. New York, W.B. Lippincot, 1991, pp710-730.

Takashi Y, Sato A, Aizawa T : Dissociation between serum interleukin-6 rise and other parameters of disease activity in subacute thyroiditis during treatment with corticosteroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 577-582.

Thomson A : The cytokine hand book, ed 2. New York, Academic press limited, 1994, pp145-160.

Wectman AP, Bright-Thomas R, Freeman M : Regulation of interleukin-6 release by human thyrocytes. *J Endocrinol* 1990 ; 127 : 357-362.