

갑상선 기능亢진증 환자에서 방사선 육소 투여후 Interleukin-6치의 변화에 관한 연구

계명대학교 의과대학 내과학교실

박근용

Changes of Interleutin-6 Level Ofter Treatment of Radioactive Iodine in Graves' Disease

Keun Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Taegu, Korea

ABSTRACT

Interleukin-6(IL-6) is a cytokine secreted from lymphocytes or non-lymphoid cell(monocyte, fibroblast, osteoblast, vascular endothelial cell, or synoviocytes). Increased serum IL-6 concentrations have recently been reported in patients with subacute thyroiditis, possibly because of cytokine release damaged thyroid cells. In this study, IL-6 levels serum T₃, T₄, Thyroglobulin(Tg) and TSH were determined by an radioimmunoassay method in 14 patients treated with radioactive iodine (10mci) for Graves' disease. IL-6 levels were as follows: 23.9±0.8fmol/ml(at baseline), 25.4±1.1fmol/ml(1hour), 24.7±0.6fmol/ml(24hours), 76.8±2.0fmol/ml(48 hours), 22.8±0.5fmol/ml(72 hours). There was significant increase in IL-6 values at 48hours after RAI treatment($p<0.01$). Serum Tg, T₃ and T₄ also increased after RAI treatment, but no significant correlation could be demonstrated with the increase in L-6. The results of this study support the concept that IL-6 can be regarded as a useful marker of thyroid-destructive processes(J Kor Soc Endocrinol 10:214~219, 1995).

Key Words: Interleukin-6, RAI, Hyperthyroidism

서 론

Interleukin-6는 임파구 또는 비임파구세포(단핵세포,

본 연구는 1994년도 계명대학교 비사연구기금으로 이루어 졌음.

섬유아세포, 골아세포, 혈관내피세포, synoviocytes에 서 분비되는 cytokine의 일종으로 21-28 KDa 분자량의 glycoprotein이다. Interleukin-6는 acute phase protein의 간합성을 자극시키고, B세포의 분화를 촉진하여 면역글로불린의 생성 및 분비를 자극하고, 조혈세포의 분화를 촉진시키는 것으로 알려져 있다[1~5].

최근에 Interleukin-6는 인체의 갑상선 세포에서 생산 및 분비되어 그레이브스병 또는 하시모토 갑상선염에서 갑상선내 자가면역 반응에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[6~8]. 또한 Grubeck 등[9]은 Interleukin-6는 염증성 또는 비염증성 질환에 의해서 갑상선 조직이 손상을 입게 되면 파괴된 갑상선 세포에서 Interleukin-6의 분비가 증가되어, 혈중 Interleukin-6치의 상승을 보이며, 이러한 Interleukin-6치의 증가는 갑상선 조직의 파괴정도를 시사하는 하나의 표지자로 사용될 수 있다고 하였다. 이에 저자는 그레이브스병 환자를 대상으로 방사선 옥소를 투여한 후 Interleukin-6치를 측정하여 갑상선 조직의 손상을 시사하는 표지자로서의 유용성을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1994년 9월 1일부터 1995년 2월 28일까지 계명대학교 동산의료원 내분비-대사내과에 그레이브스병으로 진단되어 입원한 환자 14명(남자 2명, 여자 12명, 평균 연령 59세)을 대상으로 대상환자 모두에게 10mCi의 방사선옥소를 투여하기전, 투여후 1시간, 24시간, 48시간, 72시간에 각각 T₃(Kallestad RIA Kit), T₄(Kallestad RIA Kit), TSH(Abrott RIA Kit), TG(Biocode RIA Kit) 및 Interleukin-6(Amersham RIA Kit LIFE SCIENCE, Buckinghamshire, England)를 측정하였다. Interleukin-6의 측정은 heparin으로 처리된 10cc 일회용 주사기로 10cc를 채혈하여 50ml tube에 lymphoprep™(NYCOMED PHARMA AS, Oslo, Norway)-용액 6ml를 혼합하여 2,000rpm에서 5분간,

3,000rpm에서 20분간 원심하여 중간층에서 단핵구만 분리한 다음 HBSS용액으로 1회 세척후 다시 RPMI 1640(GIBCO Lab. N.Y., USA)용액으로 1회세척하여 cell count를 시행하였다. 단핵구는 평균 4×10^6 cells/ml로 맞추어 60mm/culture dish에 15% FBS와 함께 37°C에서 5% CO₂ 배양기에 24시간 배양후 media만 tube로 옮겨 2000rpm에서 5분간 원심한 다음 상층액에서 Interleukin-6를 측정하였다.

통계처리는 PC-SAS Version 6.04 통계처리 프로그램을 이용하여 기술통계를 얻었다. 치료전 기저치와 치료후 시간에 따른 Interleukin-6수치 증가와 갑상선 호르몬 수치증가 및 티로 글로불린치 증가사이의 관련성은 상관분석을 이용하였고 유의수준은 0.01로 정하였다.

결 과

대상환자들의 혈청 Triiodothyronine(T₃)치는 방사선 옥소 치료전 450.4 ± 35.9 ng/dl 이었으나 치료후 1시간에 504.6 ± 64.2 ng/dl, 24시간후에 541.4 ± 53.7 ng/dl, 48시간후에 612.0 ± 90.8 ng/dl, 72시간후에 652.9 ± 81.9 ng/dl로 기저치에 비해 치료후 24시간치($p < 0.01$) 및 72시간치($p < 0.01$)가 유의하게 증가하였다(Table 1, Fig. 1).

혈청 Thyroxine(T₄) 측정치의 변화는 방사선 옥소 치료전 기저치는 $18.6 \pm 0.9 \mu\text{g}/\text{dl}$, 치료후 1시간치는 $20.1 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었으며, 24시간치는 $22.2 \pm 2.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, 48시간치는 $22.9 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{dl}$, 72시간치는 $25.7 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 기저치에 비해 48시간치($p < 0.01$)와 72시간치($p < 0.01$)가 유의하게 증가하였으며(Table 1, Fig 2), 혈청

Table 1. T₃, T₄, T_g, IL-6 Levels before and after RI Therapy

	baseline	Time after RI Therapy			
		1hr	24hr	48hr	72hr
T ₃	450.4 ± 35.9	504.6 ± 64.2	541.4 ± 53.7	612.0 ± 90.8	652.9 ± 81.9
T ₄	18.6 ± 0.9	20.1 ± 1.8	22.2 ± 2.0	22.9 ± 1.9	25.7 ± 2.2
T _g	205.7 ± 24.4	246.5 ± 28.1	354.6 ± 45.2	388.3 ± 47.1	511.2 ± 72.0
IL-6	23.9 ± 0.8	25.4 ± 1.1	24.7 ± 0.6	76.8 ± 2.0	22.8 ± 0.5

T₃(ng/dl): triiodothyronine T₄(ug/dl): thyroxine Tg(ng/ml): thyroglobulin

IL-6(fmole/ml): Interleukin-6 *All data were Mean \pm SE

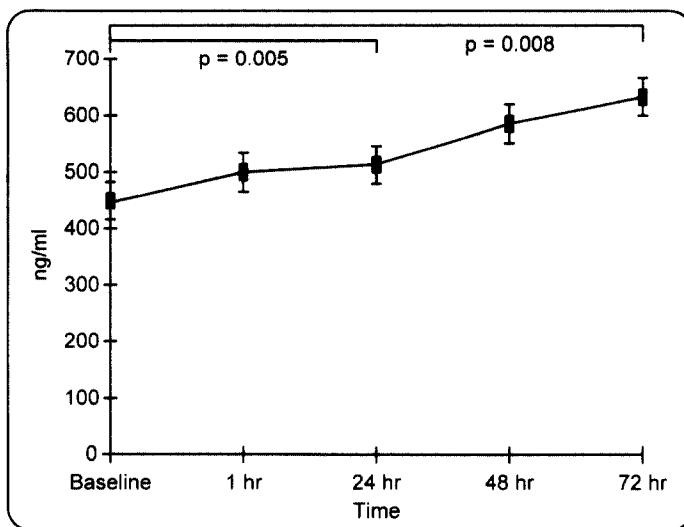


Fig. 1. T3 levels after Radioiodine therapy.

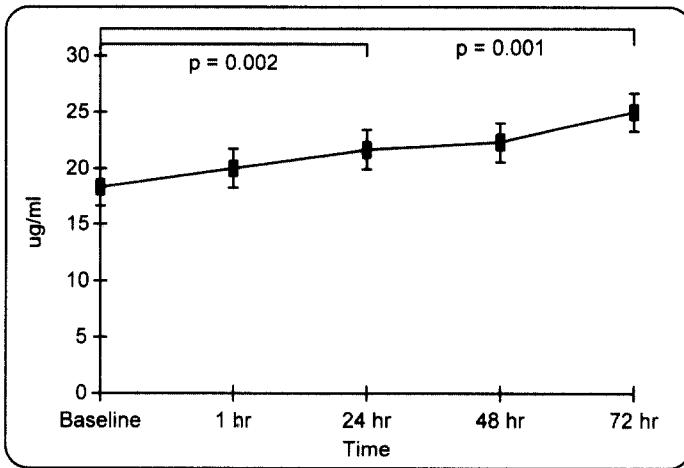


Fig. 2. T4 levels after Radioiodine therapy.

티로 글로불린(Thyroglobulin, T_g)치의 변화도 기저치가 205.7 ± 24.4 ng/ml인데 비해서 시간이 지남에 따라 246 ± 28.1 ng/ml, 354.6 ± 45.2 ng/ml, 388.3 ± 47.1 ng/dl, 511.2 ± 72.0 ng/ml로 기저치에 비해 24시간치($p < 0.01$), 48시간치($p < 0.01$), 72시간치($p < 0.01$)가 유의하게 증가하였다(Table 1, Fig. 3).

말초혈액 단백구 배양 상층액의 Interleukin-6(IL-6) 치의 변화는 기저치가 23.9 ± 0.8 fmol/ml 이었으며, 1시간치는 25.4 ± 1.1 fmol/ml, 24시간치는 24.7 ± 0.6 fmol/

ml, 48시간치는 76.8 ± 2.0 fmol/ml, 72시간치는 22.8 ± 0.5 fmol/ml로서 48시간치가 유의하게($p < 0.01$) 증가하였다(Table 1, Fig. 4).

각각 측정시간에 따른 T₃, T₄, T_g 수치증가와 Interleukin-6치 증가 사이의 상관관계는 연관성이 없었다(Table 2).

고 칠

Interleukin-6는 체내의 각종세포에서 분비되어 면역

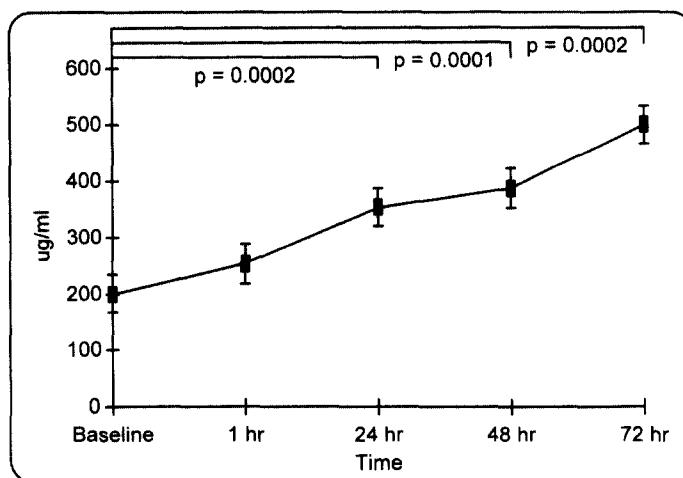


Fig. 3. Thyroglobulin levels after Radioiodine therapy.

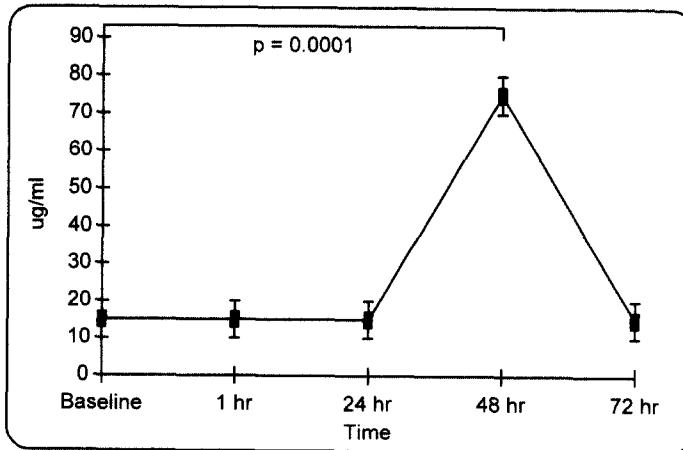


Fig. 4. Interlukin 6 levels after Radioiodine therapy.

Table 2. Spearman Correlation Coefficients between T3, T4, Tg and IL-6

Variables	Correlation coeff					p value
	baseline	1hr	24hr	48hr	72hr	
T3-IL6	-0.1649	-0.0131	0.0153	-0.0580	-0.0931	NS
T4-IL6	-0.1001	0.0656	0.0226	-0.1240	-0.0784	NS
Tg-IL6	-0.3004	-0.1561	-0.0757	-0.4243	-0.0722	NS

반응, 조혈작용을 매개하는 multifunctional cytokine으로 IFN- β , TRF-like factor, B-cell stimulatory factor 2(BSF-2) 등으로 불리우며, 류마チ스 관절염, 알코올성

간경변증, 제 1형 당뇨병, 갑상선염 등의 질환과 연관 있는 것으로 알려져 있다[1~3]. 특히 최근 보고에 의하면 Interleukin-6는 인체의 갑상선 세포에서 분비되어 염증

성 또는 자가면역성 갑상선 질환에서 갑상선 조직의 손상을 간접적으로 시사하는 것으로 알려져 있다[6~9].

Bartalena 등은 아급성 갑상선염 환자에서 초기 갑상선 중독증을 보이는 경우 혈청 Interleukin-6(IL-6)치가 증가 되었다가 갑상선 기능이 정상으로 회복되면서 혈청 IL-6치가 감소함을 보고 하였다. 이러한 결과는 앞서 언급한 바와 같이 아급성 갑상선염에서 염증성 반응을 나타내어 갑상선 조직의 손상을 초래하여 손상된 갑상선 세포에서 IL-6치의 분비가 증가되어 혈청 IL-6치의 상승을 초래 할 것으로 생각된다. 또한 Bartalena 등[11]은 갑상선 질환의 기왕력이 없이 amiodarone을 복용 중인 환자에서 amiodarone 유발성 갑상선 중독증을 보고 하면서 이들 환자에서 현저한 혈청 IL-6치의 상승을 보고 하였다. amiodarone 유발성 갑상선 중독증 환자에서 혈청 IL-6치의 상승은 Chiovato 등[12]의 연구에서와 같이 amiodarone이 인체 갑상선세포에 세포독성효과를 나타내어 갑상선 조직의 파괴에 의한 결과로 생각된다. 그리고 Bartalena 등[13]은 그레이브스병 환자와 중독성 갑상선종 환자를 대상으로 방사선 옥소 투여후 24시간에 혈청 IL-6치가 현저히 증가 하였다가 방사선옥소 투여 48시간 이후 감소되었다고 하였으며, 또한 이들은 비중독성 갑상선 결절 환자를 대상으로 경피적으로 결절내에 95% ethanol을 투여후 10분에서 혈청 IL-6치가 현저하게 증가하였다가 이후 서서히 감소됨을 보고 하였는데 결절내로 투여된 ethanol은 텔수와 단백변성을 초래하여 갑상선 조직의 괴사 및 섬유화를 초래하는 것으로 알려져 있다[14~16]. 저자의 연구에서도 그레이브스병에서 방사선 옥소 투여후 48시간에 IL-6치가 방사선 옥소 투여전보다 통계학적으로 의미 있게 증가하였다가 방사선 옥소 투여 72시간 이후에는 정상범위로 감소되어 시간별 차이는 있으나 이들과 유사한 결과를 나타내었다.

혈청 티로글로불린은 방사선 옥소 치료 또는 세침흡인술과 같이 갑상선 조직에 손상을 초래하는 경우 증가될 수 있다고 한다[13~16]. 그러나 혈청 티로글로불린은 갑상선 조직의 손상을 초래하는 경우외에 혈청 IL-6 치는 정상범위내에 있는 비중독성 갑상선 결절등에서도 증가되어 반드시 갑상선 조직의 손상만을 반영할 수 없는 것으로 알려져 있다[17,18].

그리고 Bartalena 등[13]은 방사선옥소치료 또는 세침흡인술 시행후 갑상선 조직의 손상으로 혈청 티로글로불린과 IL-6치가 증가 하였으나 혈청 티로글로불린과 IL-6사이에서 유의한 상관관계는 없다고 보고 하였으며, 저자의 연구에서도 이들 사이에 유의한 상관관계는 없었다. 이는 IL-6와 티로글로불린이 존재하는 부위가 서로 상이하기 때문으로 생각된다.

Bartalena 등[13]은 혈청 IL-6치와 갑상선 호르몬치, 갑상선의 크기 및 방사선 옥소 투여량과는 유의한 상관관계가 없다고 하였다. 저자의 연구에서도 혈청 IL-6와 갑상선 호르몬치와는 Bartalena 등의 연구에서와 같이 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, 저자의 연구에서는 대상환자 전부에게 10cmCi의 동량의 방사선 옥소를 투여하여 혈청 IL-6치와 방사선 옥소 투여량과의 상관관계는 알 수 없었다.

이상의 결과로 미루어 볼 때, Interleukin-6치의 상승은 갑상선 조직의 손상을 간접적으로 시사하는 임상적 지표로 유용하리라 생각된다.

요 약

Interleukin-6(IL-6)는 임파구 혹은 비임파구세포(단핵세포, 섬유아세포, 골아세포, 혈관내피세포, synovioocyte)에서 분비되는 cytokine의 일종이다. 최근에 아급성 갑상선염에서 IL-6농도가 증가됨을 보고하면서 가능한 원인으로는 손상된 갑상선 세포로부터 IL-6가 분비되어 일어나는 것이라고 하였다. 본 연구에서는 그레이브스병을 가진 14명의 환자에게 10mCi의 방사선 옥소를 투여한후 방사면역 측정법으로 IL-6, T₃, T₄ 그리고 티로글로불린을 측정하였다. IL-6의 측정결과는 $23.9 \pm 0.8 \text{ fmol/ml}$ (기저치), $25.4 \pm 1.1 \text{ fmol/ml}$ (1시간 후), $24.7 \pm 0.6 \text{ fmol/ml}$ (24시간 후), $76.8 \pm 2.0 \text{ fmol/ml}$ (48h시간 후), $22.8 \pm 0.5 \text{ fmol/ml}$ (72시간 후)로 방사선 옥소 투여후 48시간에서 IL-6치가 유의하게 증가하였다($p < 0.01$). 각각 측정시간에 따른 T₃, T₄, Tg 수치도 또한 증가를 보였으나 IL-6치와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이상의 결과로 볼때, IL-6치의 증가는 갑상선 조직의 손상을 간접적으로 시사하는 임상적 지표로 유용하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Hirano T, Kishimoto T: *In handbook of experimental pharmacology*. Springer. Berlin, 95:633-665, 1990
2. Thomson A: *The cytokine hand book*. 2nd ed. Academic press limited, pp145-149, 1994
3. Le J, Vilcek J: *Interleukin-6: A multifunctional cytokine regulation immune reactions and the acute phase protein response*. Lab Invest 61: 588-602, 1989
4. Heinrich PC, Castell JV, Titus T: *Interleukin-6, the acute phase response*. Biochem J 265:621-636, 1990
5. Bartanella L, Hammond GL, Fasetti A, Flink IL, Robbins J: *Interleukin-6 inhibits corticosteroid-binding protein synthesis by human hepatoblastoma derived cells*. Endocrinology 133:291-296, 1993
6. Bartanella L, Fasetti A, Flink IL, Robbins J: *Effects of interleukin-6 on the expression of thyroid hormone-binding protein genes in cultured human hepatoblastoma-derived cells*. Mol Endocrinol 6:935-942, 1992
7. Wectman AP, Bright-Thomas R, Freeman M: *Regulation of interleukin-6 release by human thyrocytes*. J Endocrinol 127: 357-361, 1990
8. Zwamoto M, Sakihama T, Kimunra N, Tasaka K, Onaya T: *Augmented interleukin-6 production by rat thyrocytes*. Cytokine 3:345-349, 1991
9. Grabeck-Loebenstein B, Buchan G, Chantry D: *Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease*. Clin Exp Immunol 77:324-330, 1989
10. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Martino E: *Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: Relationship with concomitant changes in serum T₄-binding globulin concentration*. J Endocrinol 8: 483-486, 1987
11. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E: *Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis*. J Clin Endocrinol Metab 78:423-427, 1994
12. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M: *Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone*. Endocrinology 134:2277-2282, 1994
13. Bratalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A, Martino E: *Interleukin-6: A marker of thyroid-destructive processes?* J Clin Endocrinol Metab 79:1424-1427, 1994
14. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C: *Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: Preliminary results*. Radiology 175:827-829, 1990
15. Martino E, Murtas ML, Loviselli A: *Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules*. Surgery 112:1161-1165, 1992
16. Monzani F, Goletti O, Caraccio N: *Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenomas: Hormonal and clinical evaluation*. Clin Endocrinol 36:491-497, 1992
17. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L: *Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders*. J Endocrinol Invest 3:283-292, 1980
18. Uller RP, Van Herle AJ: *Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patient with Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab 46:747-753, 1978