

그레이브스병 환자에서 혈청 Soluble ICAM-1과 갑상선 호르몬, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체 및 말초혈액 단핵구의 Interleukin-6치의 상관관계에 관한 연구

계명대학교 의과대학 내과학교실, 이비인후과학교실*

박 근 용·김 덕 준*

Correlation between Serum Levels of ICAM-1 and Serum Levels of Thyroid Hormones, TSH-Receptor Antibodies or Levels of IL-6 of Peripheral Blood Monocyte in Graves' Disease

Keun Yong Park, M.D. and Deok Jun Kim, M.D.*

Department of Internal Medicine and otolaryngology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

ABSTRACT

Lymphocytic infiltration of the thyroid gland is a hallmark of the human thyroid autoimmune disease.

Enhanced expression of immunoglobulin and adhesion molecules are consistently found in patients with autoimmune thyroid diseases. And cytokines are implicated in enhancing the expression of adhesion molecules.

It has been suggested that adhesion-molecule expression within thyroid glands mediates lymphocyte homing events to the target of the autoimmune process. The expression of ICAM-1 was shown to be up-regulated on thyroïdal perifollicular endothelial cells and thyrocytes in autoimmune thyroid diseases both in vitro and in vivo.

Therefore, we investigated the correlation between thyroid hormone, TSH receptor antibodies, Interleukin-6 and soluble ICAM-1 in patients with Graves' disease before and 2 months after treatment with prophylthiouracil(PTU).

Serum concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1), T₃, T₄, TSH-receptor antibodies(TSH-R-Ab) and Interleukin-6(IL-6) of peripheral blood monocytes were measured in patients with Graves' disease.

Serum levels of sICAM-1 were elevated in patients with Graves' disease before treatment with PTU, but serum levels of sICAM-1 did not correlate with the serum concentration of thyroid hormone and TSH-R-Ab before and after treatment. In addition, no correlation between serum levels of sICAM-1 and IL-6 of peripheral blood monocyte.

We conclude that although the elevated serum levels of sICAM-1 may contribute to the autoimmune process in Graves' disease, we need more future studies for the role of sICAM-1 and correlation between adhesion molecule and thyroid hormone or cytokines in patients with Graves' disease(J Kor Soc Endocrinol 10:405~410, 1995).

Key Words: ICAM-1, IL-6, Graves' disease

서 론

그레이브스병은 기관 특이성 자가면역질환으로 갑상선내에 임파구 침윤이 특징적이며[1~3], 최근의 연구들에 의하면 그레이브스병과 같은 자가면역성 갑상선 질환에서 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)이 갑상선세포, 섬유아세포, 혈관내피세포 등에서 발현이 증가된다고 한다[4~7].

Integrin 계열의 일종인 lymphocyte function-related antigens-1(LFA-1)이 T임파구에서 발현되고 표적세포에서 그의 counter-receptor로 작용하는 면역글로불린의 일종인 ICAM-1과의 상호작용은 임파구의 흡착, T세포의 활성화와 항원표현에 중요한 역할을 하게 된다[8, 9]. 또한 Interleukin-6(IL-6), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등과 같은 cytokine \circ adhesion molecule의 표현을 증가시키는 것으로 알려져 있다[10, 11].

이에 저자는 그레이브스병 환자를 대상으로 프로필치오우라실 투여 전후에서 갑상선 호르몬과 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체, ICAM-1, 말초혈액 단백구의 IL-6치의 변화와 이들의 상관관계를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

21명의 그레이브스병 환자(평균연령: 34세, 여자 18명, 남자 3명)를 대상으로 1일 300mg의 프로필치오우라실을 투여 전, 투여 2개월후에 각각 혈청 T₃(Kallestad RIA Kit), 혈청 T₄(Kallestad RIA Kit), TSH(Abbott RIA Kit), 혈청 TSH receptor antibody(TR-Ab)(RSR RIA Kit), Interleukin-6(Amersham RIA Kit Life Science. Buckinghamshire. England)를 측정하고

혈청 soluble intercellular adhesion molecule-1은 enzyme-linked immunosorbent assay(Bender Med Systems, Vienna, Austria)를 이용하여 측정하였다.

Interleukin-6의 측정은 heparin으로 처리된 10cc 일회용 주사기로 10cc를 채혈하여 50ml tube에 lympho-prep™(NYCOMED PHARMA AS, Oslo, Norway)용액 6ml를 혼합하여 2,000rpm에서 5분간, 3,000rpm에서 20분간 원심하여 중간층에서 단백구만 분리한 다음 HBSS용액으로 1회 세척후 다시 RPMI 1640(GIBCO Lab. N.Y., USA)용액으로 1회 세척하여 cell count를 시행하였다. 단백구는 평균 4×10^6 cells/ml로 맞추어 60mm/culture dish에 15% FBS와 함께 37°C에서 5% CO₂ 배양기에 24시간 배양후 media만 tube로 옮겨 2,000rpm에서 5분간 원심한 다음 상층액에서 Interleukin-6를 측정하였다.

통계처리는 PC-SAS version 6.04 통계처리 프로그램을 이용하여 기술통계를 얻었다. 치료전 기저치와 치료후 혈청 soluble ICAM-1과 갑상선 호르몬, Interleukin-6, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체치와의 관련성을 상관분석을 이용하였고 유의수준은 0.05이하로 하였다.

결 과

대상환자에서 2개월간 프로필치오우라실(1일 300mg) 투여 후 측정한 혈청 갑상선 호르몬치, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체치(TSH-R-Ab) 및 soluble ICAM-1치는 각각 치료전보다 통계학적으로 유의하게 감소하였고($p < 0.01$, Table 1), 말초혈액 단백구의 IL-6치는 치료전, 후에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$, Table 1).

말초혈액 단백구의 IL-6치와 혈청 갑상선 호르몬치, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체 및 ICAM-1은 통계학

Table 1. The Changes of Serum Levels of Thyroid Hormones, TSH-R-Ab, and ICAM-1 and IL-6 of PBMC[#]

	T ₃ (ng/dL)	T ₄ (ug/dL)	TSH-R-Ab(%)	IL-6(fmol/mL)	ICAM-1(pg/L)
Baseline	463±159.0	20±4.2	49±33.9	24±2.0	521±49.0
2months after treatment	175±37.2*	10±3.0*	31±18.5*	23±2.0	483±41.9*

Values are expressed as mean±SD * : p value <0.01 vs baseline # PBMC, Peripheral blood monocyte

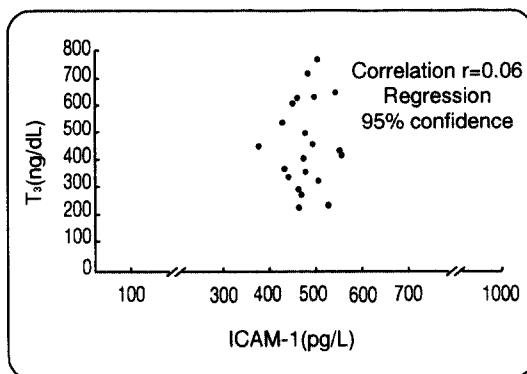


Fig. 1. Correlation between Serum ICAM-1 and Serum T₃ before treatment.

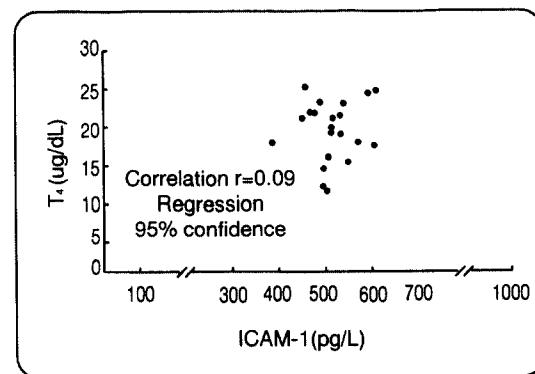


Fig. 3. Correlation between Serum ICAM-1 and Serum T₄ 2months after treatment.

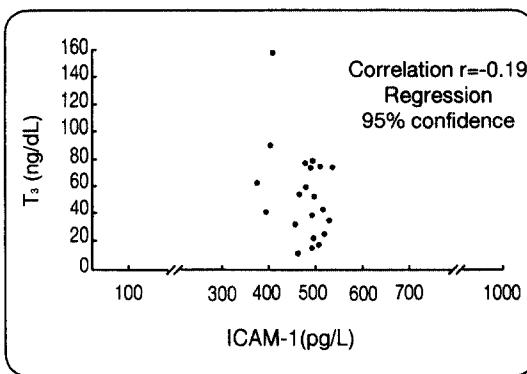


Fig. 2. Correlation between Serum ICAM-1 and Serum T₃ 2months after treatment.

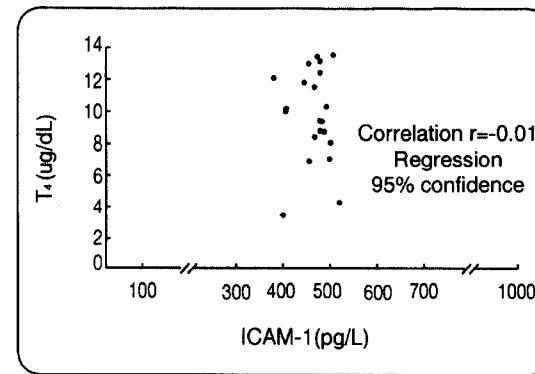


Fig. 4. Correlation between Serum ICAM-1 and Serum T₄ 2months after treatment.

적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2).

혈청 ICAM-1과 혈청 갑상선 호르몬은 치료전, 후에 서 각각 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig 1~4). 또한 혈청 ICAM-1과 갑상선 자극호르몬 수용체 항체도 치료전, 후에서 각각 통계학적으로 유의

한 상관관계를 보이지 않았다(Fig 5, 6).

고 칠

Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)은 각종

Table 2. Correlation between IL-6 of the PBMC* and Serum T₃, T₄, TSH-R-Ab, and ICAM-1

	IL-6(fmol/L)	
	Baseline	2 months after treatment
T ₃ (ng/dL)	0.07	0.06
T ₄ (ug/dL)	0.10	-0.08
TSH-R-Ab(%)	0.27	0.21
ICAM-1(pg/L)	0.09	-0.28

*PBMC, Peripheral blood monocyte

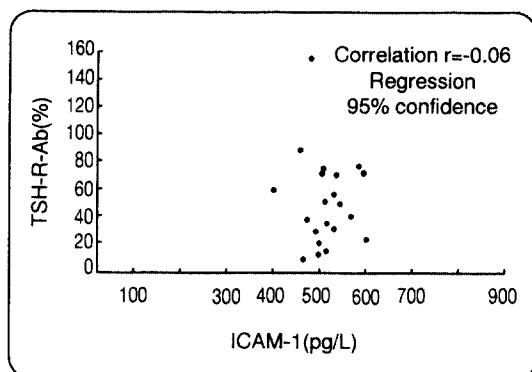


Fig. 5. Correlation between Serum ICAM-1 and TSH-R-Ab before treatment.

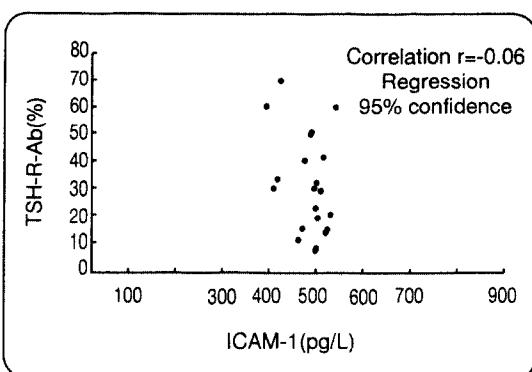


Fig. 6. Correlation between Serum ICAM-1 and Serum TSH-R-Ab 2months after treatment.

면역과정의 초기 염증반응에 중요한 역할을 하며 T임파구가 LFA-1을 통해 ICAM-1에 부착된다[5, 12].

혈액내 soluble ICAM-1은 monocytes, melanocytes, keratinocytes 등의 배양액 상층과 혈청에 검출되며 Interferon- γ , Interleukin-1, tumor necrosis factor- α 등에 의해서 증가된다[13~15].

또한 ICAM-1은 악성종양, 염증성 장질환, septic shock, 신생아 패혈증, 말라리아, 류마チ스 관절염, Graves' ophthalmopathy 등과 같은 각종 자가면역질환 등에서 증가되는 것으로 알려져 있다[16~19].

최근의 연구에 의하면 갑상선내에 adhesion molecule의 발현은 자가면역 반응이 일어나는 곳으로 임파구 유도를 매개하는 것으로 알려져 있으며[6, 7], 자가면역성 갑상선 질환에서 갑상선세포와 thyroïdal perifollicular endothelial cell 등에서 ICAM-1의 발현이 증가되는 것으로 알려져 있다[3].

Martin 등[4]은 인체 갑상선 상피세포가 시토킨 영향에 의해서 ICAM-1 항원 발현이 증가되고 자가면역성 갑상선질환에서 T세포가 갑상선내에 침윤되는데 ICAM-1 항원이 관계된다고 보고하였다.

Wenisch 등[20]도 그레이브스병 환자를 대상을 혈청 soluble ICAM-1치는 갑상선호르몬치 및 시토킨치와는 유의한 상관관계를 보이지 않았으나, soluble ICAM-1 치와 갑상선 자극호르몬 수용체 항체치와는 유의한 상관관계를 나타내어 그레이브스병의 자가면역과정에 증가된 soluble adhesion molecule이 관계할 것이라고 보고하였다. 또한 이들은 자가면역질환이 아닌 중독성 갑상선 결절에 의한 갑상선 기능亢진증 환자에서도 그레이브스병 환자와 유사한 결과를 보였다고 보고하였다. 저자의 연구에서도 Wenisch 등[20]의 보고와 같이 혈청 soluble ICAM-1치는 갑상선 호르몬치 및 Interleukin-6치와 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, 또한 soluble ICAM-1과 갑상선 자극호르몬 수용체 항체치와도 유의한 상관관계를 보이지 않아 Wenisch 등[20]과는 상이한 결과를 보였다.

저자의 연구에서 soluble ICAM-1과 갑상선 자극호르몬 수용체 항체치간에 유의한 상관관계를 보이지 않아 Wenisch 등[20]의 결과와 다르게 나타난점은 그레이브스병의 경우 갑상선내에서 항체생산과 adhesion molecule의 발현이 혈청내의 자가항체와 adhesion molecule의 혈청치를 반드시 잘 반영해 주는 것이 아니기

때문으로 생각된다.

그레이브스병 환자의 말초혈액 단핵구에서 측정한 Interleukin-6치는 저자의 연구에서는 치료전후에서 변화가 없었으나 이러한 시토크인인 adhesion molecule의 대사에 관여할 것으로 생각된다.

또한 저자의 연구에서는 Wenisch 등[20]과 같이 치료 2개월 후 혈청 soluble ICAM-1치가 치료전보다 감소하였으나 이러한 혈청 soluble ICAM-1치는 임상증상이 호전되어도 수주간 지속될 수 있다고 한다[10].

이상의 결과에서 볼 때 증가된 혈청 soluble ICAM-1이 그레이브스병의 자가면역과정에 일부 관계할 것으로 생각되며, 이러한 혈청 soluble ICAM-1과 혈청 갑상선 자가항체에 대한 연관성은 추시가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

21명의 그레이브스병 환자를 대상으로 1일 300mg의 프로필치오우라실을 투여전, 투여 2개월후에 각각 혈청 갑상선 호르몬, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체, soluble ICAM-1 및 말초혈액 단핵구에서 IL-6를 측정하여 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈청 갑상선 호르몬, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체 및 soluble ICAM-1치는 치료전 보다 치료후 통계학적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$).

2) 혈청 ICAM-1과 혈청 갑상선 호르몬 및 갑상선 자극호르몬 수용체 항체는 치료전, 후에서 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

3) 말초혈액 단핵구의 IL-6치와 혈청 ICAM-1간에도 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

저자의 연구에서 혈청 ICAM-1과 갑상선 자극호르몬 수용체 항체간에 유의한 상관관계를 보이지는 않았으나, 혈청 ICAM-1의 증가로 볼 때 혈청 ICAM-1이 그레이브스병의 자가면역과정에 일부 관여할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Paschke R, Vogg M, Swillens S, Usadel KH:

Correlation of microsomal antibodies with the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 77:939-943, 1993

- McLachlan SM, Pegg CAS, Atherton MC, Middleton SL, Clark F, Rees SB: *TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. Clin Endocrinol 24:223-230, 1986*
- Yoshida H, Amino N, Yagawa K: *Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: Studies of seventy autopsied cases. J Clin Endocrinol Metab 46:859-862, 1978*
- Martin A, Huber GK, Davies TF: *Induction of human thyroid cell ICAM-1(CD54) antigen expression and ICAM-1-mediated lymphocyte binding. Endocrinology 127:651-657, 1990*
- Simmons D, Makgoba MW, Seed B: *ICAM, an adhesion ligand of LFA-1, is homologous to the neural cell adhesion molecular NCAM. Nature 331:624-627, 1988*
- Springer TA: *Adhesion receptors of the immune system. Nature 346:425-434, 1990*
- Miyazaki A, Mirakian R, Bottazzo GF: *Adhesion molecule expression in Graves' thyroid glands: potential relevances of granule membrane protein (GMP-140) and ICAM-1 in the homing and antigen presentation processes. Clin Exp Immunol 89:52-57, 1992*
- Makgoba MW, Sanders ME, Ginther LGE, Dustin ML, Springer TA, Clark EA, Mannoni P, Shaw S: *ICAM-1, a ligand for LFA-1-dependent adhesion of B, T and myeloid cells. Nature 331: 86-88, 1988*
- Altmann DM, Hogg N, Trowsdale J, Wilkinson D: *Cotransfection of ICAM-1 and HLA-DR reconstitutes human antigen-presenting cell function in mouse L cells. Nature 338:512-514, 1989*
- Heufelder AE, Bahn RS: *Modulation of inter-*

- cellular adhesion molecule-1(ICAM-1) by cytokines and Graves' IgGs in cultured Graves' retroocular fibroblast. Eur J Clin Invest 22:529-537, 1992*
11. Heufelder AE, Bahn RS: *Graves' immunoglobulins and cytokines stimulate the expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in cultured Graves' orbital fibroblasts. Eur J Clin Invest 24:428-435, 1991*
12. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA: *A human intercellular adhesion molecule(ICAM-1) distinct from LFA-1. J Immunol 137:1270-1274, 1986*
13. Rothelein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD: *A form of circulating cICAM-1 in human serum. J Immunol 147:3788-3793, 1991*
14. Budnik A, Trefzer U, Parlow F: *Human epidermal keratinocytes are a source of soluble cICAM-1 molecules. Exp Dermatol 1:27-30, 1992*
15. Becker JC, Dummer R, Hartmann AA, Burg G, Schmidt RE: *Shedding of cICAM-1 from human melanoma cell lines induced by IFN- γ , and TNF-* α : *functional consequences on cell-mediated cytotoxicity. J Immunol 147:4398-4401, 1991*
16. Seth R, Ragmond FD, Makgoba MW: *Circulation ICAM-1 isoforms: Diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. Lancet 338: 83-84, 1991*
17. Heufelder AE, Bahn RS: *Soluble intercellular adhesion molecule-1 in sera of patients with Graves' ophthalmopathy and thyroid disease. Clin Exp Immunol 92: 296-302, 1993*
18. Kustner H, Regitz K: *Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis. Lancet 341:506, 1993*
19. Wenisch C, Looareesuwan S, Parschalk B, Graninger W: *Soluble vascular cell adhesion molecule is elevated in patients with Plasmodium falciparum malaria. J Infect Dis 167:710-711, 1994*
20. Wenisch C, Myskiw D, Gessol A, Graninger W: *Circulating selectins, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80: 2122-2126, 1995*