활동기 염증성 장질환 환자의 관해 유도 치료 후 혈중 Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin의 변화

경희대학교 의과대학 내과학교실

황보영 · 김효종 · 심재준 · 장재영 · 동석호 · 김병호 · 장영운

Change of Circulating Leptin, Adiponectin, Resistin, and Visfatin Level after Treatment of Patients with Active Inflammatory Bowel Disease

Young Hwangbo, M.D., Hyo Jong Kim, M.D., Jaejun Shim, M.D., Jae Young Jang, M.D.,
Seok Ho Dong, M.D., Byung Ho Kim, M.D., Young Woon Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The aim of this study was to evaluate the change in circulating levels of adipokines, including leptin, adiponectin, resistin, and visfatin, after induction therapy of patients with active inflammatory bowel disease (IBD). **Methods:** We prospectively evaluated 20 patients with Crohn's disease (CD) and 14 patients with ulcerative colitis (UC) who received induction therapy. The disease activity, body mass index (BMI), and C-reactive protein (CRP) and serum adipokines levels were checked before treatment and 10 weeks after treatment. **Results:** After induction therapy, significant reduction of disease activity was noted in patients with CD (CD activity index, 267.9 ± 73.7 vs. 50.8 ± 36.5 , $P < 0.001$) and patients with UC (Mayo score, 9.8 ± 2.2 vs. 1.4 ± 1.6 , $P < 0.001$). The mean serum leptin, adiponectin, resistin, and visfatin levels were 4.0 ± 2.7 ng/mL and 4.4 ± 2.3 ng/mL ($P = 0.323$), 27.0 ± 20.5 μ g/mL and 33.8 ± 26.5 μ g/mL ($P = 0.084$), 9.0 ± 4.0 ng/mL and 10.2 ± 3.2 ng/mL ($P = 0.108$), and 4.6 ± 3.7 ng/mL and 2.5 ± 4.1 ng/mL ($P = 0.046$) before and after infliximab treatment, respectively. No significant correlation between the changes in BMI, CRP level, or the clinical indices of activity and alterations of the measured adipokines was demonstrated. **Conclusions:** The serum levels of leptin, adiponectin, and resistin showed no significant alterations, whereas the serum visfatin level decreased significantly after induction therapy, suggesting a possible pro-inflammatory property of visfatin and a role as a marker of successful therapy of IBD. (*Intest Res* 2010;8:151-161)

Key Words: Inflammatory Bowel Disease; Leptin; Adiponectin; Resistin; Visfatin

서 론

크론병에서 창자간막(mesenteric) 지방조직의 부분
비대가 체질량지수(body mass index, BMI)와는 독립

적으로, 염증이 심한 장 부위에서 발견되는 것은 크론
병을 처음 기술한 시점부터 중요한 병리 소견 중의 하
나이다. 특히 장을 둘러 싸는 장간막 지방(mesenteric
fat wrapping, creeping fat)은 전층 염증(transmural

접수 : 2010년 10월 12일 수정 : 2010년 11월 10일

승인 : 2010년 12월 5일

• 연락처 : 김효종, 서울시 동대문구 회기동 1번지 (130-702)
경희의료원 내과
Tel: 02) 958-8147, Fax: 02) 958-8199
E-mail: hjkim@khmc.or.kr

*이 논문은 2009년도 한국과학기술재단(Korea Science and
Engineering Foundation) 연구비의 지원에 의해 이루어진 것임
(MEST, No. 20090091346).

Received October 12, 2010. Revised November 10, 2010.

Accepted December 5, 2010.

• Correspondence to : Hyo Jong Kim, M.D., Department of
Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center,
1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: +82-2-958-8147, Fax: +82-2-958-8199
E-mail: hjkim@khmc.or.kr

*This work was supported by the Korea Science and Engineering
Foundation (KOSEF) grant funded by the Korea government
(MEST, No. 20090091346).

inflammation), 궤양, 협착 형성 등 염증이 심한 부위에 분포한다.¹ 이제까지 이러한 지방 조직 분포의 변화는 오랫동안 특별한 의미가 없는 단순 이상 소견으로 생각해 왔다. 그러나, 최근 크론병 환자의 염증의 진행에서 복강 내 지방이 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌고, 크론병 환자의 비후된 지방조직에서 많은 기능적 변화들이 관찰되었다. 이런 기능적 변화의 중추적 역할을 담당하는 것이 지방세포에서 분비되는 아디포카인(adipokine)이다.²⁻⁵

원래 아디포카인은 지방세포에서 분비되는 호르몬의 일종으로 에너지 대사, 식이조절, 영양상태를 조절하는 인자로 알려져 왔다. 최근에 여러 개의 새로운 아디포카인이 발견되고, 이것이 다양한 염증 조절 인자의 생성에 변화를 일으키고 염증의 조절 및 파급에 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌다.⁵ 현재까지 보고되고 있는 아디포카인에는 leptin, adiponectin, resistin, visfatin 등이 있고, 여러 면역학적, 염증과 관련된 연구들이 보고되고 있으나, 아직까지 염증성 장질환에서의 역할은 불분명하거나 연구 중인 상황이다. 일부 아디포카인의 발현이 크론병 환자의 장간막 지방조직에서 증가한다는 보고가 있고,^{2,4} 혈청 leptin, adiponectin, resistin 농도가 정상 대조군과 염증성 장질환 환자에서 차이를 보인다는 보고도 있다.^{6,9} 그러나 아직 동일한 환자에서 치료 전후의 혈청 아디포카인의 차이를 연구한 보고는 infliximab의 치료 전후를 비교한 두 개의 연구밖에 없었고,^{10,11} 최근 염증유발 사이토카인으로 대두되고 있는 resistin이나 visfatin에 대한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구는 활동기 염증성 장질환 환자에서 혈중 아디포카인의 농도를 측정하고, 동일한 환자에서 치료

후 농도 변화의 차이를 비교하여, 염증 정도, 질병활성도 등과의 상관관계를 분석하고자 하였다. 본 연구는 염증성 장질환의 발생 및 염증의 재발과 아디포카인의 연관성을 규명하고, 아디포카인의 염증 표지자(inflammatory marker)로의 가치를 평가하는데 그 목적이 있다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 단일기관 전향적 임상연구로 2009년 6월부터 2010년 6월까지 경희의료원에서 내시경적, 조직학적, 임상적인 진단 기준에 의해 궤양성 대장염이나 크론병으로 진단되어 추적 관찰 중인 환자를 대상으로 하였다. 질병 활성도는 크론병의 경우 CDAI (Crohn's disease activity index)를 이용하였고,¹² 궤양성 대장염은 Mayo 점수를 이용하였다.¹³ 위 환자들 중에서 임상 증상 및 내시경 소견 등으로 Mayo 점수 8점 이상의 활동기 궤양성 대장염 환자와 CDAI 150 이상의 활동기 크론병 환자를 선정하였으며, 위장관 악성 종양, 그 외 타 장기 악성종양 환자, 궤양성 대장염의 악화로 전 대장절제술을 시행 받은 자, 전신적인 감염이나 패혈증이 동반된 자, 당뇨병, 갑상선 기능 저하 또는 항진증, 만성 신부전, 관상 동맥 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, BMI 30 kg/m² 이상의 고도 비만 환자, 다른 자가 면역 질환을 가진 환자는 제외하였다. 총 43명의 환자가 참여하였고, 이 중 6명은 추적 관찰 중 탈락되었으며, 3명은 수술을 시행하여 총 34명의 환자가 10 주간의 추적 관찰을 완료하였고, 크론병 환자 20명,

Fig. 1. Enrollment of patients and outcomes through week 10.

IBD, inflammatory bowel disease; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; Tx, treatment.

궤양성 대장염 환자 14명을 최종 분석하였다(Fig. 1).

Steroid 치료는 프레드니솔론 40-50 mg을 투여하기 시작하여 증상이 호전되면 1주에 5-10 mg씩 감량하였다. 중증인 경우는 정맥 주사 치료로 시작한 후 순차적으로 감량하였다. Infliximab은 5 mg/kg의 용량으로 0, 2, 6주째로 총 3번으로 관해 유도 요법을 시행하였다. Infliximab은 hydrocortisone 200 mg 용량의 정맥 주사로 전처치하고, infliximab을 2시간 동안 투여하였다. Infliximab 투여 중 관해 유도 목적의 스테로이드 치료는 중단 또는 유지하였고 이후 임상적으로 호전되는 경우 감량하여 중단하였다. 5-ASA, antibiotics (ciprofloxacin, metronidazole), azathioprine/6-mercaptopurine 등의 면역억제제는 용량의 변화 없이 동시 투여는 허용하였다.

궤양성 대장염 환자에서는 Mayo 점수가 치료 전 총 점수보다 최소 3점 이상, 30% 이상 감소하고 동시에 직장 출혈 부분 점수(subscore of rectal bleeding)가 0-1 점이거나 처음보다 1점 이상의 감소를 보였을 때 임상적인 반응(clinical response)으로, 총 Mayo 점수가 2점 이하이고, 각 항목의 부분 점수가 모두 1점 이하일 때는 임상적인 관해(clinical remission)로 정의하였다. 크론병 환자에서 임상적인 반응은 CDAI가 70점 이상 감소, 임상적 관해는 CDAI가 150 이하로 정의하였다. 위 연구는 경희의료원 임상시험윤리위원회의 승인을 얻은 후 시행하였다.

2. 연구 방법

연구를 위한 채혈은 치료 시작일과 치료 개시 후 10주째 오전에 검사 전날 밤부터 12시간 공복 후 채혈하였다. 위 시기에 각 질환의 활성도를 크론병 환자는 CDAI로, 궤양성 대장염 환자는 Mayo 점수로 각각 치료 시작 시와 추적 시기에 측정하였다. 또한 백혈구, 적혈구, CRP (C-reactive protein), 콜레스테롤, BMI 등을 치료 시작 전과 치료 후에 각각 측정하여 비교하였고, CRP 0.3 mg/dL을 정상 cut off value로 사용하였다. 스테로이드 투여 군은 5 mg 이하 용량으로 감량 혹은 중단된 시점에서 채혈하였고, infliximab 투여 군은 3차례 induction 투여가 끝난 2주 후 채혈하였다.

환자의 말초정맥에서 EDTA tube에 3-5 mL 채혈한 직후 원심분리하여(10분간 3,000 rpm) 1-2 mL 혈청 표본만을 따로 분리, -80°C 에서 분석할 때까지 보관하였다. 혈청 leptin, adiponectin, resistin, visfatin의 농도는 효소면역검사(ELISA) kit (RayBio[®], Norcross, GA, USA)를 이용하여 분석하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 모든 결과 수치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표현하였고, 각 군 간의 비교 및 치료 전 활동성 염증기와 치료 후의 비교는 Student's t-test, paired t-test, paired Wilcoxon test를 이용하였다. 치료 전 후 아디포카인의 변화와 BMI, CRP, 질병 활성도의 변화와의 관계는 Spearman's correlation test를 이용하여 비교하였다. 통계 결과에서 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자 특성

환자의 평균 나이는 궤양성 대장염 35.2 $\pm$ 10.2세, 크론병 환자 24.3 $\pm$ 9.1세였다. 평균 유병기간은 궤양성 대장염 37.6 $\pm$ 40.7개월, 크론병 27.4 $\pm$ 33.9개월이었다. 환자의 임상특징은 Table 1에 표시하였다.

2. 관해 유도 치료 전후 질병활성도 및 CRP 변화

20명의 크론병 환자에서 치료 후 질병 활성도는 현저히 감소하였다(평균 CDAI 치료 전 267.9 $\pm$ 73.7, 치료 후 50.8 $\pm$ 36.5, $P<0.001$). 18명의 환자가 임상적 관해에 도달하였고, 2명의 환자도 임상적 반응을 보였다. 궤양성 대장염 환자에서도 치료 후 질병활성도가 감소하였다(평균 Mayo score 치료 전 9.8 $\pm$ 2.2, 치료 후 1.4 $\pm$ 1.6, $P<0.001$). 대부분의 궤양성 대장염 환자에서 현저한 임상 증상의 호전을 보여 총 14명의 환자 중 12명이 임상적 관해를 보였고 2명도 임상적 반응이 있었다. 전체 환자에서 CRP는 치료 전 평균 3.3 $\pm$ 3.7 mg/dL에서 0.3 $\pm$ 0.4 mg/dL로 유의하게 감소하였고($P<0.001$), 치료 전 34명의 환자 전체에서 0.3 mg/dL 이상이었으나, 치료 후에는 8명만이 0.3 mg/dL 이상이었다. BMI 또한 치료 전에 비해 치료 후 유의하게 증가하였다(치료 전: 19.9 $\pm$ 4.1 kg/m², 치료 후: 21.2 $\pm$ 4.0 kg/m², $P<0.001$)(Table 2).

3. 관해 유도 치료 전후 혈청 아디포카인의 변화

34명의 환자에서 평균 혈청 leptin 농도는 치료 전 4.0 $\pm$ 2.7 ng/mL에서 치료 후 4.4 $\pm$ 2.3 ng/mL로 유의한 변화가 없었다($P=0.323$). 혈청 adiponectin 농도 또한

Table 1. Patients and Disease Characteristics

	CD (n=20)	UC (n=14)
Gender (male)	18 (90.0%)	4 (28.6%)
Age (years)	24.3±9.1	35.2±10.2
Disease duration (months)	27.4±33.9	37.6±40.7
Disease extent	Ileum: 5 (25.0%) Colon: 0 (0%) Ileo-colonic: 15 (75.0%)	Proctitis: 0 (0%) Left-sided colitis 3 (21.4%) Pancolitis: 11 (78.6%)
Disease behavior	Non-stricturing Non-penetrating 10 (50.0%) Stricturing 7 (35.0%) Penetrating 3 (15.0%)	— — —
Upper GI involvement	6 (30.0%)	—
Perianal disease	9 (45.0%)	—
Treatment		
ASA	19 (95.5%)	14 (100%)
IV steroid	15 (75.0%)	13 (92.9%)
AZA/6-MP	20 (100%)	12 (85.7%)
Infliximab	5 (25.0%)	1 (7.1%)

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; GI, gastrointestinal; ASA, aminosalicilic acid; IV, intravenous; AZA, azathioprine; 6-MP, 6-mercaptopurine.

Table 2. Comparison of Clinical Parameter and Adipokines between before and after Induction Treatment

	Total (34)		P-value*
	Before treatment	After treatment	
CRP (mg/dL)	3.3±3.7	0.3±0.4	<0.001
CDAI (CD, n=20)	267.9±73.7	50.8±36.5	<0.001
Mayo score (UC, n=14)	9.8±2.2	1.4±1.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	20.0±4.1	21.2±4.0	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	135.6±25.3	184.5±48.6	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	83.9±51.1	101.4±67.3	0.031
LDL (mg/dL)	75.9±19.6	99.9±32.6	<0.001
HDL (mg/dL)	41.8±12.8	66.9±20.6	<0.001
Leptin (ng/mL)	4.0±2.7	4.4±2.3	0.323
Resistin (ng/mL)	9.0±4.0	10.2±3.2	0.108
Adiponectin (μg/mL)	27.0±20.5	33.8±26.5	0.084
Visfatin (ng/mL)	4.6±3.7	2.5±4.1	0.046

CRP, C-reactive protein; CDAI, Crohn's disease activity index; BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

*P for difference between before and after treatment analysis by paired t-test.

27.0±20.5 μg/mL에서 치료 후 33.8±26.5 μg/mL로 약간 증가하였으나, 통계적 유의성은 없었다($P=0.084$). 혈청 resistin 농도 또한 치료 전 9.0±4.0 ng/mL에서 치료 후 10.2±3.2 ng/mL로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.108$). 혈청 visfatin의 경우 치료 전 4.6±3.7 ng/mL에서 2.5±4.1 ng/mL로 통계적으로 유의하게 감소하였다($P=0.046$)(Fig. 2).

환자군을 질병에 따라 나누어 분석하였을 경우에도 leptin과 adiponectin은 유의한 변화가 없었으나, 케양

성 대장염군에서 resistin이 7.7±3.2 ng/mL에서 치료 후 11.4±5.1 ng/mL로 증가하였고, visfatin은 케양성 대장염(5.0±3.8 ng/mL vs 3.2±6.1 ng/mL, $P=0.005$), 크론병(4.3±3.7 ng/mL vs 1.9±1.8 ng/mL, $P=0.003$) 모두 유의하게 치료 후에 감소하였다(Fig. 3-5). Visfatin은 스테로이드 사용군($n=28$, $P=0.032$)과 infliximab 사용군($n=6$, $P=0.028$) 모두에서 통계적으로 유의하게 치료 후 감소하였다. Resistin과 visfatin은 남녀 간 차이를 보이지 않았으나, leptin과 adiponectin은 여자가 남자

Fig. 2. The distribution of serum adipokine in patient with inflammatory bowel disease before and after induction treatment. Statistical comparisons were performed using paired *t*-test and the boxes indicate the interquartile range with median value. Serum-visfatin levels are significantly decreased after induction therapy in IBD patients. CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; Tx, treatment. $P < 0.05$.

보다 혈중 농도가 높았으며 이는 치료 전후 모두에서 동일하게 나타났다(female vs male; leptin 치료 전 5.9 ± 1.6 ng/mL vs 2.9 ± 2.6 ng/mL, $P < 0.001$, 치료 후 5.6 ± 1.7 ng/mL vs 3.8 ± 2.4 ng/mL, $P = 0.015$, adiponectin, 치료 전 36.7 ± 17.8 µg/mL vs 21.7 ± 20.3 µg/mL, $P = 0.041$, 치료 후 47.4 ± 27.0 µg/mL vs 26.4 ± 23.6 µg/mL, $P = 0.025$).

치료 전후 BMI의 변화와 아디포카인 변화와의 상관분석에서는 adiponectin만이 BMI 변화와 유의한 상관관계가 있었고($P = 0.041$), 그 이외에는 유의한 관계가 없었다. 또한 치료 전후 CRP의 변화나 질병 활성도의 변화와 아디포카인의 변화와는 서로 유의한 상관관계가 없었다.

고 찰

아디포카인의 발견은 이제까지 지방 조직을 단순히 에너지 저장 창고로서의 역할로서 인식하던 것을 획기적으로 변화시켜 매우 활동적인 내분비 기관 및 여러 염증, 면역 반응의 조절자로서 인식하는 계기가 되었다.¹⁴ 또한 아디포카인은 최근 들어 우리나라에서 지속적으로 증가하고 있는 염증성 장질환의 원인으로, ¹⁵ 환경적인 영향, 특히 서구화된 식습관, 고지방식의 보편화가 한 역할을 할 것이라는 가설과의 연관성이 제시되고 있다. 아디포카인이 다양한 경로를 통해 염증 반응의 조절 및 과급에 중요한 역할을 한다는 것이 이미 여러 연구에서 밝혀지고 있다.⁵ 반복적으로

Fig. 3. The distribution of Crohn's disease activity index, CRP and serum adipokine in patient with Crohn's disease before and after induction treatment. Statistical comparisons were performed using paired Wilcoxon test. CDAI, Crohn's disease activity index; CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; Tx, treatment. $P < 0.05$.

재발하는 장 염증을 특징으로 하는 염증성 장질환에서도 아디포카인과 염증과의 연관성이 보고되었고, 최근 들어 이러한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁵ 특히 크론병 환자의 경우, 장간막 지방조직에서 광범위한 표현형의 변화가 나타나고, 이는 지방세포에서 분비되는 다양한 염증 조절 인자의 생성 및 분비에 변화를 일으키게 된다.^{2,4} 이러한 변화는 단순히 국소적인 반응뿐 아니라, 혈중 농도에도 영향을 미친다.⁶⁻⁹ 궤양성 대장염 환자에서도 비록 장간막 지방조직의 이상 소견은 관찰되지 않으나, 몇몇 아디포카인 생산에 변화가 생기고,^{7,9} 이것은 염증성 장질환에서 아디포카인의 변화가 크론병에만 국한되는 것은 아니라는 증거이다.

이제까지 여러 염증성 장질환 환자에서 아디포카인

의 혈중 변동과 염증 정도와의 상관관계를 규명한 연구 결과들은 서로 상이하게 보고되고 있어, 아직 일관된 견해가 부족한 실정이다.⁶⁻⁸ 또한 최근에 발견된 resistin, visfatin에 대한 연구는 매우 부족하다. 특히 단일 환자에서 치료를 통한 염증의 활성화 변화에 따른 아디포카인의 변화 양상을 본 연구는 매우 드물다. 본 연구는 활동기 염증성 장질환 환자에서 관해 유도 치료 전후에 있어 leptin, adiponectin, resistin의 혈중 변화를 조사하였고, 특히 visfatin의 혈중 변화를 조사한 최초의 연구이다. 그 결과로 leptin, adiponectin, resistin은 치료에 따른 혈중 농도의 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았으나, visfatin의 경우 치료 전에 비해 치료 후 혈중 농도가 치료제의 종류 및 질병에 상관없이 유의하게 감소하였다.

Fig. 4. The distribution of Mayo score, CRP and serum adipokine in patient with ulcerative colitis before and after induction treatment. Statistical comparisons were performed using paired Wilcoxon test. UC, ulcerative colitis; CRP, C-reactive protein; Tx, treatment. $P < 0.05$.

Fig. 5. The serum concentration of visfatin was significantly decreased after induction treatment in patients with CD and UC. Statistical comparisons were performed using paired Wilcoxon test. CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; Tx, treatment.

Leptin은 16-kDa의 폴리펩티드 호르몬으로 지방세포에서 주로 생산되어 시상하부에 포만감과 관련된 신호를 전달하는 물질이다.¹⁶ 면역학적인 측면에서 leptin 부족 때는 T-cell의 증식이 저하되어 감염에 의한 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있고,¹⁷ 동물 실험에서도 실험적인 장염과도 관계가 있었다. 장염 모델 실험에서 leptin은 장내 염증에서 T-세포를 자극하는 중추적 역할을 하는 것으로 알려졌다.¹⁸ 크론병 환자에 대한 연구결과를 살펴보면, 비후된 장관막 지방 조직에서 leptin뿐만 아니라, leptin mRNA가 증가한다는 보고가 있었다.^{3,4} 그러나 혈중 농도의 경우에는 연구마다 상당한 차이를 보였는데, 한 보고에 의하면 leptin의 혈중 농도가 염증성 장질환 환자에서 정상군보다 낮은 농도를 보였고, 이는 만성적인 장 염증이 leptin 농도를 감소시키는 것으로 설명하였다.⁶ TNF- α 는 염증성 장질환 환자에서 대장 염증과 관련된 중요한 사이토카인 중 하나로, 최근 연구들에 의하면, TNF- α 가 leptin의 세포 내에서의 방출을 촉진하나, 만성 염증에는 leptin 생산을 감소시키며, 장기간 지속되는 결핵 환자에서도 leptin이 감소되었다는 보고가 있다.^{5,10}

본 연구에서는 치료 전후 leptin 농도의 변화는 뚜렷하지 않았고, 이는 이전의 infliximab 치료 전후에 있어 leptin의 변화가 없는 다른 연구와 일치하는 결과이다.¹¹ 이렇듯 치료에 따른 leptin의 혈중 변화가 없는 것은 치료 초기에 leptin이 증가하였다가,¹⁰ 치료 기간이 길어지면서 leptin의 분비 상승률이 감소하여 일정하게 유지되는 것으로 생각된다.

Adiponectin은 30-kDa의 폴리펩티드로 평균 혈중 농도는 5-10 μ g/mL이며 혈중 단백질의 0.01% 정도를 차지하여, 혈중에서 가장 풍부한 아디포카인이다. Adiponectin은 항염증 사이토카인의 역할을 하는 것으로 알려져 있는데,¹⁹ 염증성 장질환에서 연구를 보면 크론병 환자의 비후된 지방 조직에서 정상군보다 adiponectin이나 그 mRNA가 상승되어 있다고 보고된다.² 그러나 혈중 농도에 대한 연구는 궤양성 대장염 환자에서 adiponectin이 증가한다는 보고가 있는 반면, 크론병 및 궤양성 대장염 환자에서 감소한다는 보고도 있어 아직 일관된 연구 결과가 없는 실정이다.^{6,9}

활동기 염증성 장질환 환자에서 치료 전후의 adiponectin의 변화를 규명한 한 연구에서는 20명의 환자에서 치료에 따른 변화가 보고되지 않았다.¹¹ 본 연구에서도 치료 후가 전보다 혈중 농도가 더 높았으나 통계적인 유의성은 갖지 못하였다. 이렇듯 본 연구에서도 일관된 항염증 특성을 보이지 못한 이유로는, 스테

로이드나 면역억제제의 투여가 adiponectin을 일부 증가시킨다는 보고가 있고,^{20,21} 염증이 호전되면서 혈중 농도가 감소된다는 보고도 있어,⁸ 이러한 여러 가지 요인들에 의해 adiponectin의 농도가 결정되기 때문으로 생각된다. 한편, leptin과 adiponectin은 성별에 따라 차이가 나며 특히 여자가 높은 것으로 보고되고 있는데, 그 이유는 여자에서 체내 지방조직의 분포율이 높은 것 때문이며,^{5,8} 본 연구에서도 남자에 비해 여자에서 치료 전후 모두 유의하게 높게 측정되었다.

Resistin은 성숙된 지방세포에서 분비되는 12.5 kDa의 펩티드 호르몬으로 2001년 처음 분리되었다.²² 면역학적인 측면에서 resistin에 대한 연구를 살펴보면, 인간의 복부 지방세포를 lipopolysaccharide (LPS)로 자극하면 resistin의 생산을 유발한다. 말초 혈액 단핵 세포에서도 LPS 반응과 이어서 일어나는 TNF- α , IL-1, IL-6의 자극으로 resistin의 생산이 증가되며,²³ 더욱이 resistin 자체가 다양한 세포에 대해 염증 유발 효과가 있다고 알려져 있다.²⁴

Resistin과 염증성 장질환과의 연관성에 관한 연구를 보면, 국소적으로 크론병 환자의 비후된 장관막 지방 조직에서 resistin이 증가되어 있다는 연구가 있다.⁴ 또한 염증성 장질환 환자에서 resistin의 혈중 농도가 정상군에 비해 높았고, resistin이 크론병 환자에서 질병 활성도를 나타내는 독립적인 지표라는 연구가 있었다.²⁵ 이런 연구들은 resistin과 염증성 장질환의 염증 정도와 깊은 연관성이 있다는 것을 보여준다. 그러나, 그 연구 수가 아직 부족하며, 특히 염증 치료 전후의 비교 연구는 오직 한 연구만이 소규모 환자군에서 infliximab 치료 전후의 혈중 농도 변화를 살펴본는데,¹¹ infliximab 치료 후 resistin이 유의하게 감소되어 resistin이 염증 단계와 관계가 있고 치료 성공의 임상적 표지자로서의 역할을 주장하였다. 그러나 본 연구에서는 염증성 장질환 환자 전체에서 치료 전후 유의한 변화가 관찰되지 않았고, 궤양성 대장염 환자에서는 오히려 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이처럼 차이를 보이는 원인으로는 대부분 관해유도 치료제로 스테로이드를 사용하였고 이 약제에 의해 치료 후 혈중농도가 좀 더 증가되어 차이를 보이지 않았을 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 본 연구에서 steroid 투여군과 infliximab 투여군으로 나누어 비교하였을 때, 통계적으로 유의하지는 않았으나, steroid군에서는 resistin이 증가하고 infliximab에서는 감소하는 양상으로 나타나, 특히 steroid 사용이 resistin의 혈중농도와 밀접한 상관관계가 있을 것으로 추측할 수 있다. 이미 일부 연구에서 스테로이드 사용이 지방 조직의 증가

와 여러 아디포카인의 농도 변화를 가져온다는 보고가 있어,²⁶⁻²⁸ 이에 대한 추가적 분석이 요구된다.

Visfatin은 52k Da 단백질로 최근에 발견된 아디포카인이며, 처음에는 pre-B-cell colony-enhancing factor라 불리어졌다가 복강 내 지방조직에서 많은 양이 생산되는 사실을 알게 된 후 visfatin이라 불리게 되었다.²⁹ 이의 면역학적 특징을 살펴보면, 호중구에서 염증성 자극에 반응한 apoptosis의 억제자로 작용하며,³⁰ 단핵구에서 IL-1, IL-6, TNF- α , IL-10을 유도하고 말초혈액 단핵세포에서는 visfatin 자극이 IL-1Ra와 IL-1의 발현을 증가시킨다.³¹ 결국 visfatin의 발현은 다양한 염증성 조건에서 증가하는데,³¹ 현재까지 염증성 장질환과 관련된 visfatin의 한 연구에서는 정상군에 비해 염증성 장질환 환자군에서 visfatin이 증가되었고, 활동성 염증을 가진 궤양성 대장염 환자에서는 증가했으나, 관해기 상태의 궤양성 대장염 환자나 크론병 환자에서는 증가되지 않았다.⁸ 그러나 이 연구는 서로 다른 환자에서의 비교 연구였고, 본 연구처럼 동일한 환자에서 치료 전후 visfatin의 변화 양상을 비교한 연구는 본 연구가 최초이다. 그 결과 관해 유도 치료 후 임상 증상의 호전과 더불어 visfatin의 혈중농도가 현저히 감소하였고, 이것은 치료 약제나 질병의 종류와 상관없이 동일하게 나타났다. 따라서 본 연구는 visfatin이 염증성 장질환 환자에서 염증반응의 변화를 파악할 수 있는 새로운 임상적 표지자로서의 가능성을 제시한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 많은 수의 환자가 추적 관찰 기간을 다 채우지 못하고 중도 탈락하였다. 특히 3명의 환자는 임상 증상 악화 등으로 수술을 시행하여 연구를 진행하지 못하였다. 특히 이 경우처럼 임상 증상이 악화되는 환자의 특성을 따로 구분하여 아디포카인 발현 양상의 특징을 살피는 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다. 둘째, 연구에 참여한 환자의 수가 작아 질병의 형태, 위치 등 다른 임상적 변수에 따른 아디포카인의 농도 변화를 분석하지 못하였다. 셋째, visfatin의 특성은 최근에 규명되어, 몇 가지 연구 결과로 혈중 visfatin 농도와 대장 염증 정도와의 상관성에 대해 결론내리기에는 어려움이 있다. 또한 최근 연구에 의하면 visfatin을 채취한 후 분석하기 전까지의 과정의 차이가 농도 차이를 가져온다는 결과가 있어,³² 향후 연구에서는 visfatin의 채취 및 분석에 표준화가 필요할 것으로 생각된다. 넷째, 관해 유도 치료제로 사용된 스테로이드와 infliximab의 영향이 염증과 아디포카인과 상관관계를 분석하는데 혼란 변수로 작용했을 가능성이 있다. 물론 본 연구

에서는 대부분의 환자는 스테로이드를 감량하여 중단하거나 5-10 mg씩 복용중인 상태였고, infliximab은 3차례 관해 유도 치료가 끝난 지 2주 후 시점이었다. 그러나 일부 약제에 의한 영향을 완전히 배제하기는 힘들다. 특히 일부 보고에서 만성적인 경구 프레드니솔론의 복용은 체내 지방량의 증가를 보일 수 있으며,^{27,28} 이러한 지방량의 증가는 아디포카인의 분비에 변화를 줄 수 있어 이러한 것이 결과에 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다. 따라서 장기간의 관찰기간을 두고 체내 지방량의 변화, BMI의 변화 등을 고려한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 활동기 염증성 장질환 환자에서 관해 유도 치료 후 임상 증상의 호전과 함께 혈청 visfatin이 유의하게 감소하였고, 이를 통해 visfatin이 염증성 장질환에서 염증정도를 평가하고, 성공적인 치료를 나타내는 표지자로서 향후 그 역할이 기대된다. 아디포카인에 대한 연구는 현재 여러 나라에서 활발히 진행되고 있고, 염증성 장질환과의 병태 생리의 이해 및 치료나 예후의 지표로서 연구가 이루어지고 있다. 이에 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 광범위한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적: 아디포카인은 지방세포에서 기원하는 호르몬의 일종으로 여러 대사작용뿐만 아니라 면역학적인 측면에서 염증의 조절 및 파급에 중요한 역할을 한다. 본 연구는 활동기 염증성 장질환 환자에서 관해 유도 치료 전후 leptin, adiponectin, resistin, visfatin 혈중 변화를 비교하여, 염증 정도, 질병 활성도 등과 상관관계를 분석하고, 아디포카인의 염증 표지자로서의 가치를 평가하고자 하였다. **대상 및 방법:** 전향적으로 20명의 활동기 크론병 환자와 14명의 활동기 궤양성 대장염 환자를 대상으로 스테로이드나 infliximab 관해 유도 치료 후 추적 관찰하였다. 치료 전과 치료 10주 후 각 질병 활성도와 체질량지수, CRP, 콜레스테롤을 측정하였으며, 각 시기에서 혈청 leptin, adiponectin, resistin, visfatin을 채혈 후 면역형광효소검사를 이용하여 측정, 비교하였다. **결과:** 관해 유도 치료 후, 크론병 환자의 경우 평균 크론병 활동 지수가 267.9 ± 73.7 에서 50.8 ± 36.5 로 감소하였고($P < 0.001$), 궤양성 대장염 환자의 경우 평균 Mayo 점수가 9.8 ± 2.2 에서 1.4 ± 1.6 로 감소하였다($P < 0.001$). 치료 전후 평균 혈청 아디포카인의 농도는, leptin이 4.0 ± 2.7 ng/mL에서 4.4 ± 2.3 ng/mL로($P = 0.323$), adiponectin은 27.0 ± 20.5

$\mu\text{g/mL}$ 에서 $33.8 \pm 26.5 \mu\text{g/mL}$ 로($P=0.084$), resistin은 $9.0 \pm 4.0 \text{ ng/mL}$ 에서 $10.2 \pm 3.2 \text{ ng/mL}$ 로($P=0.108$), visfatin은 $4.6 \pm 3.7 \text{ ng/mL}$ 에서 $2.5 \pm 4.1 \text{ ng/mL}$ ($P=0.046$)로 변화하였다. 그 외 치료 전후 BMI, CRP 변화와 아디포카인의 변화와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. **결론:** 활동기 염증성 장질환 환자에서 관해 유도 치료에 의해 질병 활성도의 호전 후에, leptin, adiponectin, resistin은 유의한 변화가 없었으나, visfatin은 통계적으로 유의하게 감소하였다. 따라서 visfatin이 염증성 장질환에서 염증 정도를 평가하고, 성공적인 치료를 나타내는 표지자로서 향후 그 역할이 기대된다.

색인단어: 염증성 장질환; Leptin; Adiponectin; Resistin; Visfatin

REFERENCES

1. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, Shepherd NA. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 1992;79:955-958.
2. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:789-796.
3. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, et al. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:987-991.
4. Paul G, Schäffler A, Neumeier M, et al. Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:471-477.
5. Batra A, Zeitz M, Siegmund B. Adipokine signaling in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1897-1905.
6. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:100-105.
7. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin--implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:855-866.
8. Valentini L, Wirth EK, Schweizer U, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009;25:172-181.
9. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:630-637.
10. Franchimont D, Roland S, Gustot T, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3510-3516.
11. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis EA. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:789-794.
12. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287-296.
13. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-1629.
14. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-783.
15. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
16. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 1996;14:95-97.
17. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-1103.
18. Siegmund B, Sennello JA, Jones-Carson J, et al. Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 2004;53:965-972.
19. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
20. Rieth N, Jollin L, Le Panse B, et al. Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *Eur J Appl Physiol* 2009;105:309-313.
21. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsis M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:795-797.
22. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;81:218-226.
23. Kusminski CM, da Silva NF, Creely SJ, et al. The in vitro effects of resistin on the innate immune signaling pathway in isolated human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:270-276.
24. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789-5795.
25. Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:1070-1074.
26. Papaspyrou-Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK. Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1635-1637.
27. Nordborg E, Schaufelberger C, Bosaeus I. The effect of glucocorticoids on fat and lean tissue masses in giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:106-111.
28. Lippuner K, Casez JP, Horber FF, Jaeger P. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition,

- and lipid profile: a randomized, double blind study in kidney transplant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3795-3802.
29. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
30. Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113:1318-1327.
31. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-1758.
32. Nüsken KD, Nüsken E, Petrasch M, Rauh M, Dötsch J. Preanalytical influences on the measurement of visfatin by enzyme immuno assay. *Clin Chim Acta* 2007;382:154-156.
-