

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 말초혈액내 B-1 B 림프구 분획의 분석

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 의과학 연구소
백수정 · 이지수 · 이유현

= Abstract =

Analysis of Circulating B-1 B Lymphocyte Subsets in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Su Jung Baik · Jisoo Lee · You-Hyun Lee

Departments of Internal Medicine, Ewha Research Institute,
Ewha Womans University College of Medicine

Objectives : To define the abnormalities in homeostasis of B-1 B lymphocytes compartments in human SLE.

Methods : Peripheral blood was obtained from 7 patients with untreated active SLE patients and same patients at the time of inactive disease after immunosuppressive therapy. The frequencies of CD5⁺CD45RA^{int} B-1a B lymphocyte, CD5⁺CD45RA^{low} B-1b B lymphocyte, and CD5⁺CD45RA^{high} conventional B-2 B lymphocyte subsets were analyzed. For the control group, peripheral blood from 7 healthy adults and 7 patients with infectious fever were utilized.

Results : B-1a B lymphocyte subset was found at high frequency in active SLE patients compared to the fever control ($33.5 \pm 15.0\%$ vs $20.1 \pm 5.3\%$, $p=0.01$). In contrast, B-2 B lymphocyte subset was found at lower frequency compared to the fever control ($65.6 \pm 15.1\%$ vs $77.9 \pm 5.6\%$, $p=0.04$). No difference in frequency of B-1b B lymphocyte subsets was found between active SLE and the control. After immunosuppressive therapy, B-1a B lymphocyte subset was markedly decreased with increase in B-2 B lymphocyte subset ($p=0.05$).

Conclusion : These results indicate that there are abnormalities in B cell compartments with expansion of B-1a B lymphocyte subset and contraction of B-2 B lymphocyte subset associated with the disease activity in patients with SLE.

KEY WORDS : Systemic lupus erythematosus · B-Lymphocyte subsets.

서 론

전신성 홍반성 루푸스(이하 루푸스)는 여러 종류의 자

가항체 형성과 이로 인한 면역반응에 의해 신장, 심장, 폐, 중추신경계 등의 인체의 여러 장기가 침범되는 질환이다¹⁻³⁾. 전통적으로 루푸스의 병인으로 T 림프구의 역할이 중요하다고 생각되었으나 최근에는 B 림프구의 역할

할이 많이 부각되고 있다⁴⁾. CD5는 T 림프구 표지자로 알려진 분자로 T 림프구에서 발현되는 것으로 알려졌으나 정상 B 림프구의 일부에서도 발현되는 것이 밝혀지면서, B 림프구를 CD5를 발현하는 B-1 B 림프구와 CD5를 발현하지 않는 전통적인 B-2 B 림프구로 분류하게 되었다⁵⁾. B-1 B 림프구는 백혈구 표현형 분류의 발달로 B-1a B 림프구와 B-1b B 림프구로 세분하여 분류할 수 있게 되었는데⁶⁾, B-1a B 림프구는 세포 표면에 CD5와 common leukocyte antigen인 CD45RA를 발현하는 특징을 가지고 있으며, B-1b B 림프구는 세포 표면에 CD5는 발현하지 않으나 CD45RA를 낮게 발현하며 CD5 mRNA를 B-1a B 림프구와 비슷한 수준으로 발현하는 B-1 B 림프구의 특성을 공유하고 있다⁵⁾. B-1 B 림프구는 전통적인 B-2 B 림프구와 비교하여 몇가지 독특한 특징을 가지고 있다. 첫째는, 저친화성 다반응성 면역글로불린을 생성한다⁷⁻⁹⁾. 이러한 저친화성 다반응성 면역글로불린은 다양한 자가항원을 인식하고 세균에 있는 폴리사카라이드와 리포폴리사카라이드 성분과 교차반응을 일으킨다^{10,11)}. 둘째는, 악성 세포로 전환될 수 있다^{5,12)}. 만성 림프구성 백혈병에서 B-1 B 림프구가 증식하여 비특이적 자가항체를 생산하는 것이 관찰되었다^{10,12)}. 셋째는, T 림프구에서 분비되는 싸이토카인의 영향은 받을 수 있으나 T 림프구의 접촉이 없이도 면역반응을 일으킬 수 있다^{5,12,13)}. 류마티스 관절염과 전신성경화증과 같은 일부 자가면역 질환 환자와 동물 모델에서 B-1 B 림프구의 수적 팽창이 관찰되었고 B-1 B 림프구를 제거하면 자가면역성이 소실되는 것이 관찰되었다¹⁴⁾. 또한 B-1 B 림프구에서도 면역글로불린 수용체의 동종형 전환과 체세포 돌연변이가 일어날 수 있고, 자가항원과 선택적으로 반응하여 병리적 역할을 하는 고친화성 면역 글로불린 자가항체를 만들어 낼 수 있음이 관찰되었다¹⁵⁻¹⁷⁾. 그러나 루푸스 환자를 대상으로 한 연구는 극히 제한되어 있어 루푸스의 병리기전에서 B-1 B 림프구의 역할은 아직도 규명되어야 할 부분이 많다.

본 연구에서는 루푸스 환자에서 B-1 B 림프구 분획의 항상성 조절에 이상이 있는지를 알아보기 위해 7명의 치료받지 않은 활동성 루푸스 환자의 말초혈액에서 B-1a B, B-1b B, B-2 B 림프구 분획을 측정하여 정상 대조군, 발열 대조군과 비교하였다. 또한, 면역억제 치료 후 같은 환자의 말초혈액에서 B 림프구 분획을 측정하여

질병 활성도에 따른 B 림프구 분획의 변화를 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2001년부터 2005년까지 본원에 내원한 환자 중, 면역억제제 치료의 과거력이 없는 활동성 루푸스 환자 7명과 나이와 성별이 일치하는 정상 대조군 7명, 발열 대조군 7명을 대상으로 하였다. 루푸스 환자군은 1997년 개정된 미국류마티스학회의 전신성 홍반성 루푸스의 분류기준에 따라 진단되었다¹⁸⁾. 발열 대조군은 자가면역 질환의 증거는 없는 입원 환자를 대상으로 하였으며, 급성 신우신염 4명, Epstein Barr virus 감염증 1명, 폐렴 1명, 요로 감염에 의한 세균성 폐혈증 1명을 포함하였다.

루푸스 환자군의 평균 연령은 38세(38±14)였으며 남자는 1명, 여자는 6명이었고 연령 범위는 17세에서 63세였다. 정상 대조군은 평균 연령은 39세(39±13)였으며 남자는 1명, 여자는 6명이었고 연령 범위는 21세에서 62세였다. 발열 대조군은 평균 연령은 45세(45±22)였으며 남자는 3명, 여자는 4명이었고 연령 범위는 14세에서 67세였다(Table 1).

2. 연구 방법

루푸스 환자와 대조군으로부터 각각 말초혈액 10mL를 헤파린 처리한 주사기로 채취하였다. 루푸스 환자는 치료 받기전 활성기와 면역억제 치료를 받은 후 비활성기에 두번 혈액을 채취하였다. 루푸스의 활동성은 systemic lupus erythematosus activity measure (SLAM) score(0-86)를 이용하여 측정하였다¹⁹⁾. 루푸스 환자군의 활성기의 SLAM score는 7.4±3.3, 비활성기의 SLAM score는 1.6±1.2였다(Table 2). 말초혈액으로부터 Ficoll-Hypaque density-gradient centrifuga-

Table 1. Demographic data of SLE patients and the controls of healthy subjects and febrile patients with infection

	SLE (n=7)	Healthy control(n=7)	Fever control(n=7)
Mean age, years±SD	38±14	39±13	45±22
Age range, years	17-63	21-62	14-67
Sex, Male : Female	1 : 6	1 : 6	3 : 4

tion을 이용한 원심분리법을 이용해 단핵구를 분리하였다.

분리된 단핵구 5×10^5 개는 Anti-CD19⁺ Cy-Chrome, Anti-CD5-fluorescein isothiocyanate (FITC), Anti-CD45RA-phycoerythrin (PE) (Becton Dickinson, Mountain View, CA) 각각 $2 \mu\text{L}$ 와 배양하여 면역형광 염색을 시행하였다. 항체의 배양은 1% phosphate-buffered saline (PBS)/bovine serum albumin (BSA)/5 mM EDTA에 4°C에서 10분간 시행하였다. 유세포 분석은 FACSCaliber와 CellQuest software (Becton Dickinson, San Jose, CA)를 이용하여 분석하였다. 각 분석을 위해 총 50,000개의 세포를 분석하였다.

3. 통계 분석

모든 자료는 SPSS 통계팩키지 (SPSS 10.0 SPSS Inc., Chicago, Illinois)를 이용하여 통계분석을 시행하였다. B 림프구 분획의 빈도는 CellQuest software (Becton Dickinson)을 이용하여 계산하였으며 각 군의 차이는 nonparametric Mann-Whitney U-test를 이용하여

Table 2. Systemic lupus erythematosus activity measure scores for SLE patients during the active and inactive phase of disease

Patient	Active disease	Inactive disease
1	6	3
2	7	0
3	2	1
4	7	2
5	11	2
6	13	0
7	6	3
mean \pm SD	7.4 \pm 3.3	1.6 \pm 1.2

비교 분석하였다. 루푸스의 활성기와 비활성기 사이의 차이는 Wilcoxon test로 검정하였다. 유의수준은 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 말초혈액내 B 림프구의 절대수

말초혈액내 CD19⁺B 림프구의 절대수의 평균은 활동성 루푸스 환자군 $66 \times 10^6/\text{L}$, 비활동성 루푸스 환자군 $77 \times 10^6/\text{L}$, 정상 대조군 $120 \times 10^6/\text{L}$, 발열 대조군 $129 \times 10^6/\text{L}$ 로 활동성 루푸스 환자군에서 가장 낮았고 발열 대조군에서 가장 높았다 (Fig. 1).

2. CD5와 CD45RA 발현에 따른 B 림프구 분석

표면 표지자에 따라 B-1a B 림프구는 CD5⁺CD45-

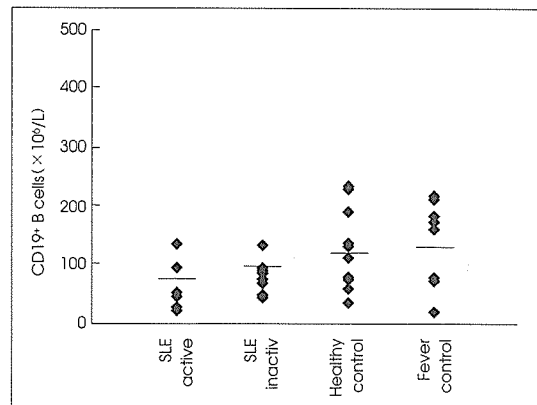


Fig. 1. Comparison of absolute numbers of peripheral B lymphocytes between SLE patients at active and inactive phase of the disease as well as in patients of the control groups.

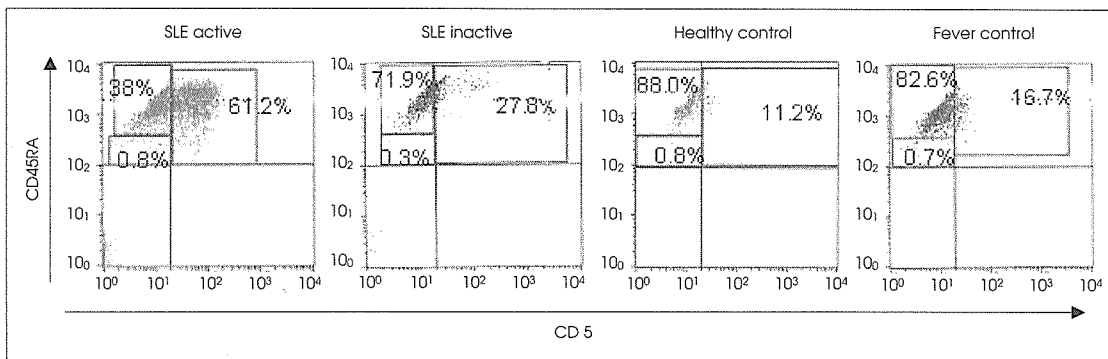


Fig. 2. Expression of CD5 and CD45RA on CD19⁺ peripheral B cells from patients with SLE and controls. Representative staining is shown for 1 SLE patient at active and inactive phase compared to a healthy control and a patient with infectious fever. Statistical evaluation for frequencies of CD5⁺CD45RA^{hi} B-1a B lymphocytes, CD5⁺CD45RA^{lo} B-1b B lymphocytes and CD5⁺CD45RA^{hi} B-2 B lymphocytes are indicated.

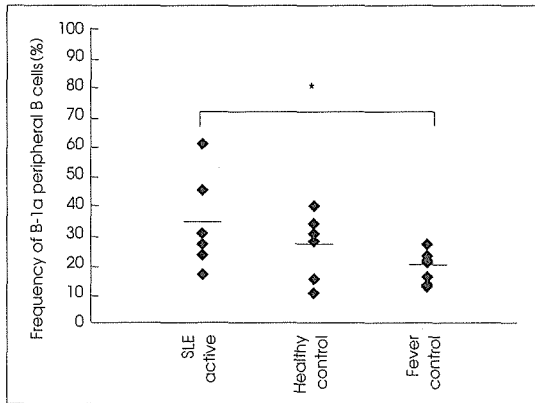


Fig. 3. Frequencies of B-1a B lymphocytes in SLE patients with active disease and controls. * : $p < 0.05$ between SLE patients with active disease and fever control.

RA^{int}CD19⁺, B-1b B 림프구는 CD5⁻CD45RA^{low}CD19⁺, B-2 B 림프구는 CD5⁻CD45RA^{hi}CD19⁺로 분류 하였다. 유세포 분석 결과 표지자에 따라 B-1a B, B-1b B, B-2 B 림프구로 분류되었으며, B-1a B 림프구의 경우 각각 61.2%, 27.8%, 16.7%, 11.2%로 활동성 루푸스 환자군에서 가장 높았다(Fig. 2).

3. 루푸스 환자 및 대조군에서 B-1a B 림프구, B-1b B 림프구, B-2 림프구의 분석

B-1a B 림프구 분석은 활동성 루푸스 환자군에서 정상 대조군과 비교 하였을 때 수적 증가를 보였으나 통계적으로는 의미가 없었으며($33.5 \pm 15.0\%$ vs $27.7 \pm 10.4\%$, $p=0.95$), 발열 대조군과 비교시 B-1a B 림프구 분석은 활동성 루푸스 환자군에서 의미 있는 수적 증가를 보였다($33.5 \pm 15.0\%$ vs $20.1 \pm 5.3\%$, $p=0.02$) (Fig. 3).

B-1b B 림프구 분석의 빈도는 활동성 루푸스 환자군과 정상 대조군에서 차이가 관찰되지 않았으며($1 \pm 0.4\%$ vs 0.9 ± 1.3 , $p=0.28$), 활동성 루푸스 환자군과 발열 대조군에서도 차이가 관찰되지 않았다($1 \pm 0.4\%$ vs 2 ± 1.9 , $p=0.31$) (Fig. 4).

B-2 B 림프구는 활동성 루푸스 환자군에서 발열 대조군과 비교하여 의미 있는 수적 감소를 보였고($65.6 \pm 15.1\%$ vs $77.9 \pm 5.6\%$, $p=0.05$), 활동성 루푸스 환자군에서 정상 대조군에 비해 B-2 B 림프구는 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다($65.6 \pm 15.1\%$ vs $71.4 \pm 9.7\%$, $p=0.08$) (Fig. 5).

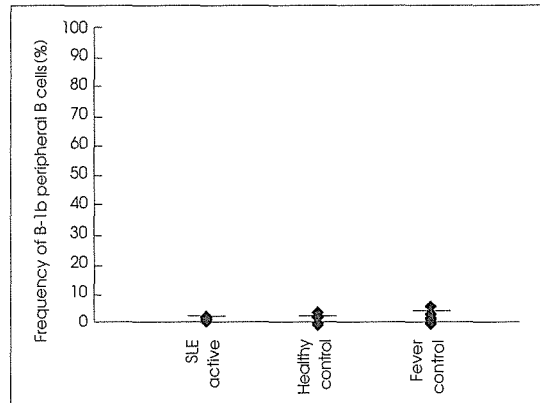


Fig. 4. Frequencies of B-1b B lymphocytes in SLE patients with active disease and controls.

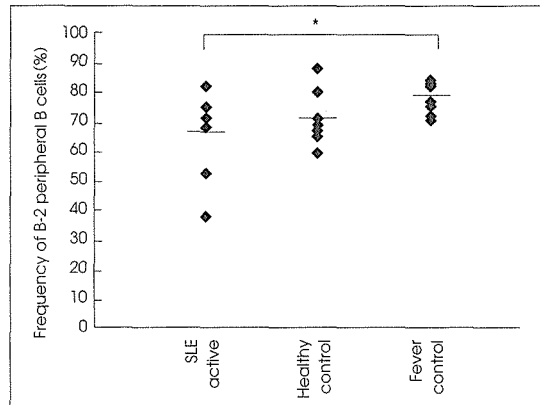


Fig. 5. Frequencies of B-2 B lymphocytes in SLE patients with active disease and controls. * : $p < 0.05$ between SLE patients with active disease and fever control.

4. 루푸스 환자의 면역억제 치료후 B 림프구 분석의 빈도 변화

루푸스 환자군에서 질병 활성기와 면역억제 치료 후에 비활성기에서 B 림프구 분석을 비교하였다. 질병 활성기에 증가되어 있던 B-1a B 림프구는 면역억제 치료후에 의미 있게 감소하였고($33.5 \pm 15\%$ vs 19.8 ± 8 , $p=0.04$) 질병 활성기에 감소되어 있었던 B-2 B 림프구는 의미 있게 증가하였다(65.6 ± 15.1 vs 79.5 ± 7.8 , $p=0.04$) (Fig. 6).

고 안

루푸스는 최근까지도 T 림프구의 이상이 주요 병인으

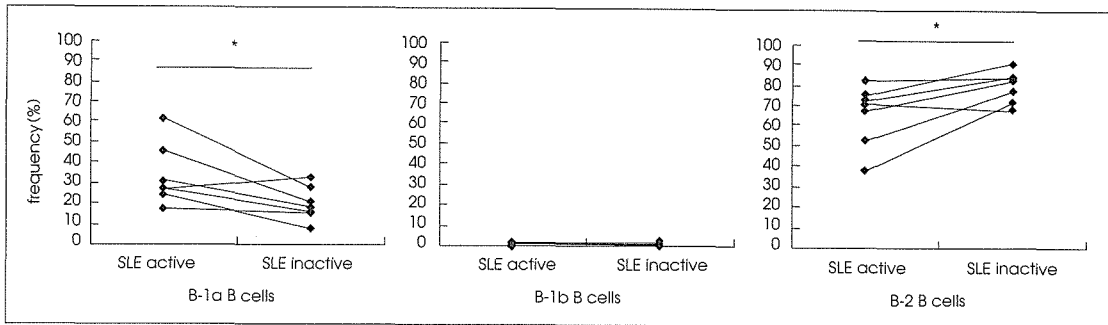


Fig. 6. Changes in frequencies of B-1a B, B-1b B, B-2 B lymphocytes in SLE patients after immunosuppressive therapy. * : $p < 0.05$ between SLE patients with active disease and inactivated disease.

로 생각되었고 B 림프구는 활성화된 T 림프구의 자극에 의해 자가항체를 생성하는 수동적 역할을 하는 세포로 생각되었으나, 최근 자가항체가 여러 자가면역 질환의 병리기전에 직접적으로 관여한다는 것이 밝혀지면서 루푸스에서 B 림프구의 역할이 부각되고 있다⁴⁾²⁰⁾²¹⁾. B-1 B 림프구는 태아기 B 림프구의 대부분을 차지하고 출생 후 제대혈 B 림프구의 60~80%를 차지하며, 나이가 증가함에 따라 점차 감소하여 정상 성인의 말초혈관에서는 B-1 B 림프구는 5~30% 존재한다⁵⁾. B-1 B 림프구는 B-2 B 림프구와 다른 특성을 갖는데, 저친화성 다반응성 면역글로불린을 생성하여 다양한 자가항원을 인식하고 세균의 폴리사카라이드와 리포폴리사카라이드 성분과 교차반응을 일으키게 된다⁹⁻¹¹⁾. 또한, 악성 세포로 전환이 가능하여 그 예로 만성 림프구성 백혈병에서 B-1 B 림프구가 증식하여 비특이적 자가항체를 생산하는 것이 관찰되었다⁵⁾¹²⁾. B-1 B 림프구는 T 림프구에서 분비되는 사이토카인의 영향을 받을 수 있으나 T 림프구의 접촉 없이도 면역반응을 일으킬 수 있다⁵⁾¹²⁾¹³⁾.

B-1 B 림프구가 자가면역 질환을 가진 환자에서 중요한 역할을 한다는 연구들이 있으나⁶⁾⁷⁾²²⁾, 이와는 반대로 대조군과 루푸스 환자군에서 B-1 B 림프구의 수적인 차이가 없다는 연구와, 동물실험에서 B-1 B 림프구 외에 전통적인 B 림프구가 자가항체를 생성하는데 주요 역할을 한다는 연구도 있다¹⁷⁾²³⁾. 이처럼 B-1 B 림프구가 자가항체를 형성하는 역할을 한다는 의견에 대해서는 아직 정립된 것이 없다.

본 연구에서는 활동성 루푸스 환자군에서 정상 대조군, 발열 대조군과 비교하여 말초혈액내 B-1a B 림프구 분획의 팽창이 관찰되었다. 반면에 B-2 B 림프구 분획은

축소되어 있음이 관찰되었고 B-1b B 림프구 분획에는 변화가 없음을 확인하였다.

루푸스 환자에서 말초혈액 B 림프구 아형의 항상성에 이상이 존재함이 보고되었는데, 활동성 루푸스 환자의 말초혈액에서 $IgD^-CD38^{hi}CD27^{hi}$ 형질세포의 빈도가 증가되어있고 IgD^+ native B 림프구의 감소와 Memory B 림프구의 증가가 있음이 보고되었다²⁰⁾²¹⁾²⁵⁾. 또, $CD5^+$ B 림프구도 절대수의 증가는 없지만 말초혈액내 비율이 증가한다는 보고가 있다¹⁷⁾²⁶⁻²⁸⁾. 본 연구에서도 활동성 루푸스 환자에서 B-1 B 림프구의 비율이 증가하고 B-2 B 림프구의 비율이 감소하는 것을 관찰하여 B 림프구 분획의 항상성 조절에 이상이 있음을 확인하였다.

B-1 B 림프구 팽창의 의미는 아직까지 확실하지 않다. B-1 B 림프구는 항원 저친화성 다반응성 자가항체를 만들어내는데, 이는 면역글로불린 수용체의 동종형 전환과 체세포 돌연변이를 통해 항-dsDNA와 같은 고친화성 병리적 자가항체로 전환될 수 있음이 관찰되었다¹⁷⁾²²⁾²⁹⁾. B-1 B 림프구의 수적 팽창은 루푸스 환자에서 나타나는 다양한 자가항체 생성에 중요한 역할을 하는 것으로 추측해 볼 수 있다. 또한, Sims 등의 연구에서 사람 T1 (transitional type 1) B 림프구의 특성을 분석하였는데, 루푸스 환자에서 T1 B 림프구의 증가가 관찰되는 것으로 보아 자가반응 특이성을 담당하는 B 림프구의 골수 생성에 이상이 있을 가능성을 제시하고 있다²⁶⁾. 이 보고에서는 루푸스 환자군에서 T1 B 림프구의 비율은 증가하나 수적으로는 대조군과 차이가 없었고, 두군에서 T1 B 림프구에서 면역글로불린을 생성하는 유전지도가 비슷하여, $CD5^+$ B 림프구의 증가는 B-1 B 림프구의 팽창이 아니라, T1 B 림프구의 CD5 발현 증가를 반영할 수 있

음을 제시하였다²⁶⁾.

CD5는 B 림프구 표면에만 존재하는 것이 아니라 전형적인 B-2 B 림프구에서도 유도될 수 있음이 보고되었다⁴⁾⁵⁾. 사람 편도의 활성화된 B 림프구에서 CD5의 일시적인 증가가 관찰되어 루푸스 환자에서도 항원에 의한 자극의 결과로 유도되는 형태의 B 림프구가 일시적으로 증가하는 것이 아닌가 생각해 볼 수 있는데, 본 연구에서는 발열 대조군에서 B-1 B 림프구의 증가가 관찰되지 않아 외부 항원에 의한 자극으로 인한 CD5의 유도는 아닐 것으로 생각된다. 또한 B-1 B 림프구의 증가는 루푸스 환자에서 CD5를 통한 B 림프구의 기능 조절의 이상으로 초래될 수 있다. Pers 등은 편도 B 림프구에서 CD5나 IgM을 자극하면 세포사멸이 일어남을 관찰하였으나, 말초혈액 T 림프구는 항-CD5 결합에도 세포사멸이 일어나지 않음을 관찰하였다³⁰⁾. CD5 분자와 CD5⁺ B 임파구 사이 세포사멸과 관련된 신호체계가 있어, 자가 항원에 지속적으로 노출되어 있는 루푸스와 같은 질환의 경우 CD5를 통한 신호전달을 통해 B-1 B 림프구가 지속적으로 양성선택될 수 있어서 B-1 B 림프구의 증가를 일으킬 수 있을 것이다³⁰⁾.

활동성 루푸스 환자에서 B-1a B 림프구 분획의 증가는 발열 대조군과 비교하여 차이가 있었으나, 정상 대조군과의 비교에서는 통계적으로 차이가 관찰되지 않았다. 이는 본 연구가 비교적 적은 환자를 대상으로 하였기 때문이라고 생각되며, 향후 장기간 더 많은 환자를 대상으로 본 연구를 확대해야 할 것으로 생각된다. 일부 루푸스 환자는 활동성이 높음에도 불구하고 B-1a B 림프구의 수가 증가되지 않았는데 B-1a B 림프구가 증가된 환자군과 증가되지 않은 환자군의 임상적, 면역학적 특성분석도 향후 이루어져야 할 것이다.

본 연구에서 활성기에 증가되어 있었던 B-1a B 림프구는 면역억제 치료 후 현저히 감소함이 관찰되었다. 대부분의 환자는 글루코코르티코이드, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 등의 면역억제치료를 받았다. 면역억제치료에 의한 B-1a B 림프구의 감소는 B 림프구의 전체적인 감소에 의한 것인지 정확히 알 수 없다. 하지만 B-2 B 림프구 분획의 증가가 관찰되어 면역억제치료가 B 림프구 분획의 항상성 이상을 조절할 수 있음이 시사되었다. Bohm 등도 저용량의 메소트렉세이트를 사용 후 CD5⁺ B 림프구, T 세포의 변화는 보이지 않는 점으로 보아 면역억제 효과라기보다는 면역조절의 기전으로 임상

증상이 개선됨을 시사하였다³¹⁾.

본 연구에서는 루푸스의 활동성이 증가되면 B-1a B 림프구 분획이 팽창되고 상대적으로 B-2 B 림프구 분획이 축소됨이 관찰되어 루푸스 환자에서 B 림프구 분획의 항상성 유지에 이상이 존재함을 알 수 있었다. B-1 B 림프구와 자가항체와는 직접 관련성을 보기 어려웠으나 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각되며 B-1 B 림프구 항상성 변동에 따른 환자군의 임상적, 면역학적 특성 분석도 앞으로 이루어져야 할 것이다.

요 약

목 적 :

루푸스 환자에서 B-1 B 림프구 분획의 항상성 조절에 이상이 있는지를 알아보고자 한다.

방 법 :

면역억제제 치료의 과거력이 없는 활동성 루푸스 환자 7명과 나이와 성별이 일치하는 정상 대조군 7명, 발열 대조군 7명을 대상으로 말초혈액 내 CD5⁺CD45RA^{int} B-1a B lymphocyte와 CD5⁺CD45RA^{low} B-1b B lymphocyte, CD5⁻CD45RA^{high} conventional B-2 B lymphocyte 분획을 분석하였다. 루푸스 환자는 치료 받기 전 활성기와 면역억제 치료를 받은 후 비활성기에 각각 혈액을 채 취하였다.

결 과 :

B-1a B 림프구 분획은 활동성 루푸스 환자군에서 정상 대조군과 비교하였을 때 수적 증가를 보였으나 통계적으로는 의미가 없었으며($33.5 \pm 15.0\%$ vs $27.7 \pm 10.4\%$, $p=0.95$), 발열 대조군과 비교시 B-1a B 림프구 분획은 활동성 루푸스 환자군에서 의미있는 수적 증가를 보였다($33.5 \pm 15.0\%$ vs $20.1 \pm 5.3\%$, $p=0.02$). B-2 B 림프구는 활동성 루푸스 환자군에서 발열 대조군과 비교하여 의미 있는 수적 감소를 보였고($65.6 \pm 15.1\%$ vs $77.9 \pm 5.6\%$, $p=0.05$), 질병 활성기에 증가되어 있던 B-1a B 림프구는 면역억제 치료 의미있게 감소하였고($33.5 \pm 15\%$ vs 19.8 ± 8 , $p=0.04$), 질병 활성기에 감소되어 있었던 B-2 B 림프구는 의미있게 증가하였다(65.6 ± 15.1 vs 79.5 ± 7.8 , $p=0.04$).

결 론 :

루푸스의 활동성이 증가되면 B-1a B 림프구 분획이 팽창되고, 상대적으로 B-2 B 림프구 분획이 축소됨이

관찰되어 루푸스 환자에서 B 림프구 분획의 항상성 유지에 이상이 존재함을 알 수 있었다.

중심 단어 : 전신성 홍반성 루푸스 · B 림프구 분획.

References

- 1) 박정수 · 백수연 · 신규태 · 김도현 · 남동호 · 장영주 등 : 전신성 홍반성 낭창 환자의 혈액내 CD5⁺ B 세포의 증가 : 자가항체 농도와의 비연관성. 대한면역학회 2000 ; 22 : 23-30
- 2) Huck S, Jamin C, Youinou P, Zouali M : High-density expression of CD95 on B cells and underrepresentation of the B-1 cell subset in human lupus. *J Autoimmun* 1998 ; 11 : 449-455
- 3) Fish F, Ziff M : The *in vitro* and *in vivo* induction of anti-double-stranded DNA antibodies in normal and autoimmune mice. *J Immunol* 1982 ; 128 : 409-414
- 4) Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, Jamin C, Youinou P : Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004 ; 3 : 516-523
- 5) Youinou P, Jamin C, Lydyard PM : CD5 expression in human B-cell populations. *Immunol Today* 1999 ; 20 : 312-316
- 6) Bondada S, Bikah G, Robertson DA, Sen G : Role of CD5 in growth regulation of B-1 cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000 ; 252 : 141-149
- 7) Via CS, Handwerker BS : B-cell and T-cell function in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1993 ; 5 : 570-574
- 8) Mackenzie LE, Youinou PY, Hicks R, Yuksel B, Mageed RA, Lydyard PM : Auto- and polyreactivity of IgM from CD5⁺ and CD5⁻ cord blood B cells. *Scand J Immunol* 1991 ; 33 : 329-335
- 9) Rothstein TL : Two B-1 or not to be one. *J Immunol* 2002 ; 168 : 4257-4261
- 10) Youinou P, Mackenzie LE, Lamour A, Mageed RA, Lydyard PM : Human CD5⁺ positive B cells in lymphoid malignancy and connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest* 1993 ; 23 : 139-150
- 11) Kasaian MT, Ikematsu H, Casali P : Identification and analysis of a novel human surface CD5⁺ B lymphocyte subset producing natural antibodies. *J Immunol* 1992 ; 148 : 2690-2702
- 12) Broker BM, Klajman A, Youinou P, Jouquan J, Worman CP, Murphy J, et al : Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies. *J Autoimmun* 1988 ; 1 : 469-481
- 13) Porakishvili N, Mageed R, Jamint C, Pers JO, Kulkova N, Renaudineau Y, et al : Recent progress in the understanding of B-cell functions in autoimmunity. *Scand J Immunol* 2001 ; 54 : 30-38
- 14) Bohm I : Increased peripheral blood B-cells expressing the CD5 molecules in association to autoantibodies in patients with lupus erythematosus and evidence to selectively down-modulate them. *Biomed Pharmacother* 2004 ; 58 : 338-343
- 15) Vernino LA, Pisetsky DS, Lipsky PE : Analysis of the expression of CD5 by human B cells and correlation with functional activity. *Cell Immunol* 1992 ; 139 : 185-197
- 16) Odendahl M, Keitzer R, Wahn U, Hiepe F, Radbruch A, Dorner T, et al : Perturbations of peripheral B lymphocyte homeostasis in children with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 851-858
- 17) Casali P, Burastero SE, Balow JE, Notkins AL : High-affinity antibodies to ssDNA are produced by CD5⁺ B cells in systemic lupus erythematosus patients. *J Immunol* 1989 ; 143 : 3476-3484
- 18) Hochberg MC : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1725
- 19) Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM : Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 817-825
- 20) Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, et al : Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000 ; 165 : 5970-5979
- 21) Wehr C, Eibel H, Masilamani M, Illges H, Schlesier M, Peter HH, et al : A new CD21^{low} B cell population in the peripheral blood of patients with SLE. *Clin Immunol* 2004 ; 113 : 161-171
- 22) Hayakawa K, Hardy RR, Honda M, Herzenberg LA, Steinberg AD : Ly-1 B cells: Functionally distinct lymphocytes that secrete IgM autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984 ; 81 : 2492-2498
- 23) Reap EA, Sobel ES, Cohen PL, Eisenberg RA : Conventional B cells, not B-1 cells, are responsible for producing autoantibodies in *lpr* mice. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 69-78
- 24) Suzuki N, Sakane T, Engleman EG : Anti-DNA anti-

- body production by CD5⁺ and CD5⁻ B cells of patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 1990 ; 85 : 238-247*
- 25) Arce E, Jackson DG, Gill MA, Bennett LB, Banchereau J, Pascual V : *Increased frequency of pre-germinal center B cells and plasma cell precursors in the blood of children with systemic lupus erythematosus. J Immunol 2001 ; 167 : 2361-2369*
- 26) Sims GP, Ettinger R, Shirota Y, Yarboro CH, Illei GG, Lipsky PE : *Identification and characterization of circulating human transitional B cells. Blood 2005 ; 105 : 4390-4398*
- 27) Smith HR, Olson RR : *CD5⁺ B lymphocytes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990 ; 17 : 833-835*
- 28) Markeljjevic J, Batinic D, Uzarevic B, Bozikov J, Cikes N, Babic-Nagic D, et al : *Peripheral blood CD5⁺ B cell subset in the remission phase of systemic connective tissue diseases. J Rheumatol 1994 ; 21 : 2225-2230*
- 29) Wouters CHP, Diegenant C, Ceuppens JL, Degreef H, Stevens EAM : *The circulating lymphocyte profiles in patients with discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus suggest a pathogenetic relationship. Br J Dermatol 2004 ; 150 : 693-700*
- 30) Pers JO, Jamin C, Corre RL, Lydyard PM, Youinou P : *Ligation of CD5 on resting B cells, but not on resting T cells, results in apoptosis. Eur J Immunol 1998 ; 28 : 4170-4176*
- 31) Bohm I : *Decrease of B-cells and autoantibodies after low dose methotrexate. Biomed Pharmacother 2003 ; 57 : 278-281*