

의학 석사학위 논문

한국인 전신성 홍반성 루푸스에서
비타민 D의 중요성

아주대학교대학원

의학과/의학전공

성준모

한국인 전신성 홍반성 루푸스에서
비타민 D의 중요성

지도교수 서 창 희

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2009년 7월

아주대학교대학원

의학과/의학전공

성준모

성준모의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 박해심인

심사위원 서창희인

심사위원 남동호인

아주대학교대학원

2009년 6월 22일

감사의 글

부족하지만 무사히 석사 과정을 마칠 수 있도록 논문의 계획에서부터 작성까지 지도해주시고 연수 중이심에도 불구하고 세심하게 도와 주신 서창희 교수님께 진심으로 감사드립니다. 또한 논문의 마무리 과정에서 좋은 조언과 격려를 해주신 박해심 선생님과 남동호 선생님께 감사드립니다. 실험 과정에서 많은 도움을 주시고 지도해주신 김현아 선생님께 감사드리며 전자영 선생님을 비롯한 연구원 선생님들께도 감사드립니다. 앞으로도 감사의 마음을 깊이 간직하고 더욱 열심히 하도록 하겠습니다. 감사합니다.

2009년 6월

성준모

한국인 전신성 홍반성 루푸스에서 비타민 D의 중요성

목적: 비타민 D는 칼슘과 인산염의 조절 역할뿐만 아니라 면역조절에 관여한다고 알려져 있다. 비타민 D의 부족은 전신성 홍반성 루푸스를 포함한 다양한 자가면역 질환과 연관되어 왔다고 보고되고 있다. 본 저자들은 한국인 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 비타민 D의 수치를 측정하고, 임상양상 및 질병의 활성도와 연관성을 확인하고자 하였다.

방법: 미국 류마티스학회에서 1982년 개정한 전신성 홍반성 루푸스의 진단기준을 만족한 한국인 전신성 홍반성 루푸스 환자 104명의 환자와 류마티스 질환의 기왕력이 없는 49명의 건강한 자원자를 정상 대조군으로 하여 연구를 수행하였다. 각 군에서 채혈은 2008년 3월과 5월 사이에 이루어졌다. 각 군에서 채혈 당시의 연령, 키, 몸무게, body mass index (BMI)를 측정하였고, 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)D]를 방사면역 측정법을 이용해 측정하였다. 루푸스 환자에서 채혈 당시의 임상 양상과 검사실 검사 결과를 확인하여 systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)와 systemic lupus international collaborative clinics/american college of rheumatology damage index (SLICC/ACR DI)를 평가하였다. 또한 루푸스 환자에서 항염색질 항체를 면역효소법을 이용하여 측정하였다.

결과: 혈청 25(OH)D는 전신성 홍반성 루푸스 환자군(42.49 ± 15.08 ng/mL)에서 정상 대조군(52.72 ± 15.19 ng/mL)보다 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.001$). 혈청 25(OH)D 수치가 20 ng/mL 이상부터 30 ng/mL

미만까지의 비타민 D 감소는 루푸스 환자 중 14 명(13.5%)에서 보였고 정상 대조군에서는 2 명(4.1%)에서 보였다. 혈청 25(OH)D 수치가 20 ng/mL 미만인 비타민 D 결핍은 루푸스 환자 중 3 명(2.9%)에서 보였고 정상 대조군에서는 없었다. 혈청 25(OH)D 는 혈색소 수치와 양의 상관관계를 보였으며($r=0.284$, $p=0.004$), 혈청 complement 3 와도 양의 상관관계($r=0.301$, $p=0.002$)를 보였다. 그 외에 백혈구, 혈소판, complement 4, 항 dsDNA 항체를 포함한 항염색질 항체와는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 SLEDAI 및 SLICC/ACR DI 와도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결론: 한국인 루푸스 환자에서 정상인에 비해 비타민 D 가 감소되어 있었다. 또한 질병 활성도를 반영하는 여러 지표들과 비타민 D 와의 연관성은 혈색소와 complement 3 에 대해 유의한 양의 상관관계를 보여 질병의 활성도와 연관되었을 가능성을 생각해 볼 수 있으나 다른 지표들과의 연관성은 보이지 않았다. 추후 비타민 D 가 루푸스의 병인 기전과 활성도에 주는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

핵심어: 전신성 홍반성 루푸스, 비타민 D, 질병 활성도

차 례

국문요약	i
차례	iii
그림차례	iv
표차례	vi
I. 서론	1
II. 재료 및 방법	3
A. 대상 환자군의 선별	3
1. 대상 환자군과 대조군	3
2. 환자군과 대조군으로부터 혈청 채취	3
3. 임상적 고찰	3
B. 25-hydroxyvitamin D3 와 항염색질 항체의 측정	4
1. 25-hydroxyvitamin D3 의 측정	4
2. 항염색질 항체의 측정	4
C. 통계 분석	5
III. 결과	6
A. 대상군의 혈청 25-hydroxyvitamin D3 의 수치	6
B. 루푸스 환자군의 임상적 특성	8
C. 루푸스 환자군에서 임상 양상과 비타민 D 와의 관계	10
D. 루푸스 환자군의 질병 활성도 표지자와 비타민 D 와의 관계	14
IV. 고찰	16
V. 결론	20
참고문헌	21
ABSTRACT	26

그림 차례

Fig. 1. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC).....	7
--	---

표 차례

Table 1. General characteristics of the study subgroups	6
Table 2. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC)	8
Table 3. Risk of vitamin D insufficiency, defined $25(\text{OH})\text{D}_3 \leq 30 \text{ ng/mL}$, was increased in systemic lupus erythematosus (SLE)	8
Table 4. Clinical features of systemic lupus erythematosus patients.....	9
Table 5. Laboratory features of systemic lupus erythematosus patients	10
Table 6. Comparison of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels according to the clinical manifestations in systemic lupus erythematosus	11
Table 7. Correlation between steroid or hydroxychloroquine, and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in systemic lupus erythematosus	12
Table 8. Vitamin D insufficiency or deficiency associated with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus.....	13

Table 9. Risk of clinical manifestations in lupus patients with low 25(OH)D levels (relative risk of 1 st quartile group compared to 4 th quartile group)	13
Table 10. Correlation between disease activity markers and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in systemic lupus erythematosus	14
Table 11. Vitamin D insufficiency and deficiency associated with disease activity markers in systemic lupus erythematosus.....	15

I. 서론

전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE, 이하 루푸스)는 만성적인 자가 면역질환으로 피부, 신장, 혈액, 심장혈관계, 근골격계 등 전신의 조직을 침범할 수 있으며, 개인마다 다양한 임상적 특징과 예후를 가지고 있다. 그 원인과 발병 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으나, 유전적 소인이 있는 사람에게서 바이러스, 세균, 약물, 자외선, 호르몬의 불균형 등 다양한 환경적인 요인이 더해져서 발생한다고 생각되고 있다(Marshall, 2002).

비타민 D 는 스테로이드 호르몬으로 장관에서 칼슘의 섭취를 증가시키고 혈장 칼슘과 인산염의 농도를 증가시켜, 결과적으로 골의 무기질 침착에 유리한 환경을 조성해서 골의 건강에 중요한 역할을 한다. 비타민 D 는 전구체인 7-dehydrocholesterol 이 피부에서 자외선에 의하여 비타민 D₃ (cholecalciferol)로 전환되고, 일부는 비타민 D₂ (ergocalciferol) 형태로 음식물로 흡수된다. 비타민 D₂ 와 D₃ 는 간에서 25-hydroxylase 에 의해 25-hydroxyvitamin D₃ 로 전환되며, 이것은 주로 신장에서 비타민 D 의 가장 강력한 활성형인 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 로 전환되어 그 역할을 수행하게 된다.

이러한 비타민 D 는 칼슘과 인산염의 조절 역할뿐만 아니라 면역조절에 관여한다고 알려져 있으며, 자가면역 질환과의 연관성도 보고되고 있다(Adorini 와 Penna, 2008). 비타민 D 는 비타민 D 수용체를 통해서 작용하는데, 항원제시 세포나 활성화된 T 또는 B 림프구를 포함한 다양한 면역세포에서 비타민 D 수용체가 존재하는 것이 확인되었다(van Etten 와 Mathieu, 2005). 비타민 D 는 CD4+ T 림프구의 분화와 활성화를 조절해서 자가면역 질환의 발생을 억제한다고 생각되고 있다(Cantorna 와 Mahon, 2004). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 는 T 세포 의존성 면역반응의 시작과 유지에 중요한 역할을 수행하는 수지상 세포의 분화와 증식을 억제하고, IL-12 분비를 억제해 IL-12 에 의해 유도되는 Th1 림프구의 반응을 방해한다고 알려져 있으며(Berer 등, 2000; Penna 와 Adorini,

2000), 동물 대상 연구에서 자가면역성 뇌척수염의 발병을 억제하며 당뇨의 발생 빈도를 낮추는 것으로 알려져 있다(Lemire, 2000). 또한 비타민 D 는 다양한 장기에서 자가면역 질환의 발생과 연관되었다고 알려진 Th17 림프구에 의해 생성되는 IL-17 의 생산을 억제한다는 보고가 있다(Steinman, 2007).

비타민 D 의 부족은 다양한 자가면역 질환과 연관성이 있다고 보고되고 있다(Cutolo, 2009). 루푸스와 비타민 D 의 연관성은 1979 년 처음으로 O'Regan 등에 의해 언급된 이후 수 차례 보고된 바 있다(O'Regan 등, 1979; Cutolo 와 Otsa, 2008). 특히, 체내에서 요구되는 비타민 D 는 피부에서 자외선의 광에너지를 이용해 생성되기 때문에 일조량에 따라 큰 차이를 보이는데, 루푸스 환자는 햇빛에 대한 노출을 피하기 때문에 비타민 D 부족에 더 취약할 수 있다.

국내에서는 루푸스 환자에서 비타민 D 의 연관성에 대한 보고가 없는 상태이므로, 국내 루푸스 환자에서 비타민 D 의 수치를 조사해 보고자 하였다. 또한 비타민 D 의 면역조절 기능을 고려했을 때, 루푸스의 임상 양상 및 질병 활성도와 관련된 여러 지표들과 비교하여 루푸스의 발생 원인에 대한 이해를 넓히고, 향후 루푸스 환자에서 비타민 D 의 투여가 치료적 의미가 있을 가능성에 대해 도움을 얻고자 하였다.

II. 재료 및 방법

A. 대상 환자군의 선별

1. 대상 환자군과 대조군

아주대학교 의과대학 부속병원 류마티스내과에서 치료 중이며, 미국 류마티스 학회에서 1982 년 개정한 전신성 홍반성 루푸스의 분류 기준을 만족하는 17 세부터 60 세까지의 한국인 여성 환자 104 명을 질병군으로 하였다. 루푸스 환자 중 임신 중인 자, 혈중 aspartate aminotransferase 와 alanine aminotransferase 가 각각 80 U/L, 62 U/L 를 초과하는 자, 혈중 creatinine 이 1.4 mg/mL 을 초과하는 자는 제외하였다. 그리고 류마티스 질환의 기왕력이 없는 49 명의 건강한 자원자를 정상 대조군으로 하였다. 질병군과 정상 대조군 모두 혈청 비타민 D 에 영향을 줄 수 있는 약물 복용이나 질환의 병력이 있는 사람은 제외하였다.

2. 환자군과 대조군으로부터 혈청 채취

질병군과 정상 대조군으로부터 일조량의 차이에 의한 비타민 D 의 변화를 최소화하기 위해서 2008 년 3 월부터 5 월까지 채혈을 시행하였으며, 25-hydroxyvitamin D3 와 항염색질 항체를 측정하기 위한 검체는 혈청을 분리하여 영하 20° C 에서 보관하였다.

3. 임상적 고찰

채혈 시 문진과 이학적 검사를 시행하여 나이, 키, 몸무게, body mass index (BMI)를 측정하였으며, 임상기록을 고찰하여 채혈시의 임상증상(뺨 발진, 관절염, 탈모, 구강궤양, 신장염 등)과 스테로이드 복용 용량을 확인하였다. 채혈 당시의 말초 혈액 검사 및 혈액 화학검사, 요검사, 보체치, anti-ds DNA 항체 등의 검사실 검사 자료와 임상 증상을 통해 systemic lupus erythematosus disease activity

index (SLEDAI)와 systemic lupus international collaborative clinics/American college of rheumatology damage index (SLICC/ACR DI)를 조사하였다.

B. 25-hydroxyvitamin D3 와 항염색질 항체의 측정

1. 25-hydroxyvitamin D3 의 측정

25-hydroxyvitamin D3 의 측정을 위해 채혈된 혈액은 즉시 차광 후에 원심분리를 시행하여 분리된 혈청을 영하 20° C 에서 보관되었으며, 25-hydroxyvitamin D3 농도의 측정은 BIOSOURCE 사(Belgium)의 kit 를 이용하여 방사면역 측정법을 시행하였고 Gammmer Counter(Packard, Connecticut)를 이용하여 측정하여 ng/mL 로 나타내었다.

2. 항염색질 항체의 측정

1 μL /mL 농도의 닭 염색질(generous gift from Dr. Philip L Cohen, University of Pennsylvania)을 96-well microplate (Corning, New York, NY)에 각 well 당 100 μL 씩 넣고 4° C 에서 12 시간 이상 반응시킨 후 BBS (0.5M boric acid, 0.125M sodium tetraborate decahydrate, 0.37M sodium chloride)로 5 회 세척하였다. 비특이적 결합을 방지하기 위해 BBT (BBS, 0.5% bovine serum albumin, 0.4% Tween 80)를 각 well 당 200 μL 씩 넣어 실온에서 1 시간 반응시킨 후 BBS 로 5 회 세척하였다. 여기에 검사 혈청 및 기준 혈청을 BBT 로 1:500 희석하여 각 well 당 100 μL 씩 넣고 실온에서 1 시간 반응 시킨 후 BBS 로 5 회 세척하였다. 여기에 biotinylated goat antihuman IgG 를 BBT 로 1:5000 희석하여 각 well 당 100 μL 씩 넣고 실온에서 1 시간 반응 시킨 후 BBS 로 5 회 세척한 후 avidin-alkaline phosphatase (Sigma, St. Louis, MO)를 BBT 로 희석하여 각 well 당 100 μL 씩 넣어 실온에서 1 시간 반응시킨 후 BBS 로 5 회 세척하였다. 그리고 0.01M diethanolamine (pH 9.8, Sigma, Steinheim, Germany)에 phosphatase substrate (Sigma, St. Louis MO)를 1 mg/mL 의 농도로 섞어 각 well 당 100 μL 씩 넣고 24 시간 후 405 nm 에서

흡광도를 측정하였다. 기준 혈청을 단계적으로 희석하여 측정한 흡광도로 표준 곡선을 만들어 arbitrary unit (AU)로 나타내었다.

C. 통계분석

통계분석은 SPSS v 16.0 for window (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 실험군과 정상 대조군의 실험 결과를 비교하고, 실험군에서 임상 양상의 유무에 따른 25-hydroxyvitamin D3 유의성을 확인하기 위하여 위하여 독립표본 t-test (Independent Student t-test)를 시행하여 통계적 유의성을 관찰하였다. 실험군에서 질병활성도 및 검사 항목들에서 25-hydroxyvitamin D3와의 상관관계를 확인하기 위해 Pearson 상관계수를 구하였다. 또한 실험군을 25-hydroxyvitamin D3의 수치에 따라 네 그룹으로 나누어 임상 양상의 상대적 위험도를 구하였으며, 질병활성도 및 검사 항목들과의 유의성을 독립표본 t-test를 통하여 살펴보았다.

III. 결 과

A. 대상군의 혈청 25-hydroxyvitamin D3 수치

104 명의 루푸스 환자에서 연령 분포는 17 세에서 59 세로 평균 연령은 36.21 세였다. 평균 키는 1.60 m 였고 평균 몸무게는 53.35 kg 로 평균 BMI 는 21.57 kg/m² 였다. 정상 대조군에서 연령 분포는 24 세에서 51 세로 평균 연령은 35.55 세였으며 평균 키는 1.60 m, 평균 몸무게는 57.09 kg 이었고 평균 BMI 는 22.25 kg/m² 였다. 루푸스 환자와 정상 대조군에서 연령, 몸무게, 키, BMI 는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. General characteristics of the study subgroups.

Characteristics	SLE (n=104)	NC (n=49)	<i>p</i> -value
Mean age (years)*	36.21 ± 10.21	35.33 ± 6.18	NS
Mean weight (kg)	53.35 ± 8.01	57.08 ± 8.04	NS
Mean height (m)	1.60 ± 0.54	1.60 ± 0.05	NS
Mean BMI (kg/m ²)	21.57 ± 3.02	22.25 ± 3.12	NS

SLE=systemic lupus erythematosus; NC=normal control; NS=not significant. *

Values are presented as mean ± SD.

루푸스 환자에서 혈청 25-hydroxyvitamin D3 의 수치는 평균 42.49 ± 15.08 ng/mL 로 정상 대조군의 52.72 ± 15.19 ng/mL 에 비해 유의하게 낮았다(Fig. 1).

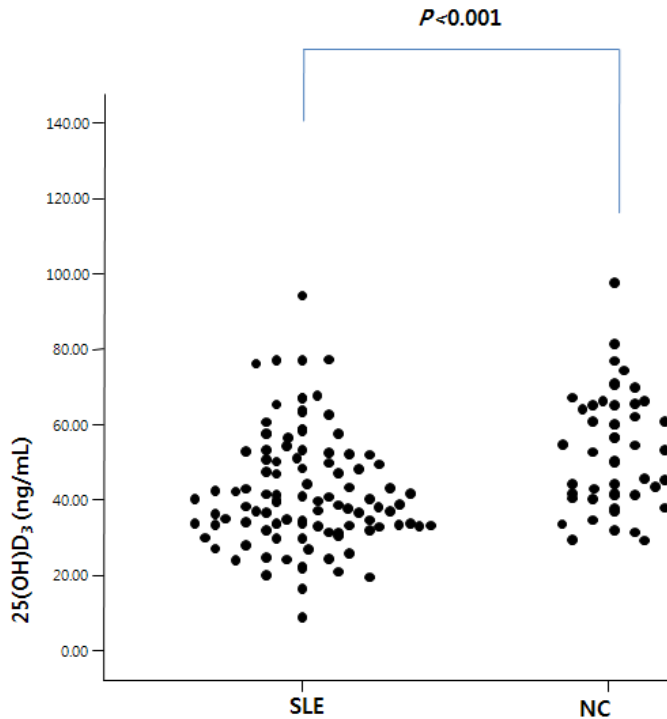


Fig. 1. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC). 25-hydroxyvitamin D₃ levels (mean \pm SD) were determined by radioimmunoassay in 104 SLE patients and 49 controls. p -value was determined by independent t-test.

혈청 25-hydroxyvitamin D₃ 수치가 20 ng/mL 이상부터 30 ng/mL 미만 까지를 비타민 D 감소 (vitamin D insufficiency), 20 ng/mL 미만을 비타민 D 결핍 (vitamin D deficiency)으로 구분 하였을 때, 루푸스 환자군에서 비타민 D 감소는 14 명(13.5%), 결핍은 3 명(2.9%)으로 정상 대조군에 비해 빈도가 높았다(Table 2). 또한 25-hydroxyvitamin D₃ 수치가 30 ng/mL 미만일 상대적 위험도는 루푸스 환자에서 정상 대조군에 비해 4.6 배 높았다(Table 3).

Table 2. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC).

	25(OH)D ₃		
	< 20 ng/mL	20–30 ng/mL	≥ 30 ng/mL
SLE	3 (2.9%)	14 (13.5%)	87 (83.7%)
NC	0 (0%)	2 (4.1%)	47 (95.9%)

Table 3. Risk of vitamin D insufficiency, defined 25(OH)D₃ ≤ 30 ng/mL, was increased in systemic lupus erythematosus (SLE).

25(OH)D ₃	OR	95% CI	<i>p</i> -value
≤ 30 ng/mL	4.6	1.0–20.7	0.032

B. 루푸스 환자군의 임상적 특성

루푸스 환자군 104 명의 임상 증상을 살펴보면, 뺨 발진을 동반한 경우가 14례(13.5%), 광과민증 4례(3.8%), 구강궤양 12례(11.5%), 관절염 22례(21.2%), 탈모증 7례(6.7%)였다. 신장염을 가진 환자는 9례(8.7%), 백혈구 감소, 림프구 감소 또는 혈소판 감소 등 혈액학적 이상을 보이는 환자는 62례(59.6%)였다. 스테로이드는 79명(76%)의 환자가 복용 중이었으며, 하루 평균 복용량은 prednisolone의 역가를 기준으로 했을 때 4.21 mg이었다. Hydroxychloroquine은 96명(92.3%)에서 복용 중이었으며, 하루 평균 복용량은 248.08 mg이었다. 또한 루푸스 환자들의 전반적 질병 활성도인 SLEDAI는 평균 2.82이었으며, SLICC/ACR DI는 평균 0.09이었다(Table 4). 이런 결과는 본 연구의 대상환자들이 질병의 활성도가 낮은 경증의 환자임을 나타낸다.

검사 소견 중에서 헤모글로빈은 평균 12.54 g/dL, 백혈구는 5,261 / μ L, 림프구는 1,553 / μ L, 혈소판은 232.9 $\times 10^3$ / μ L였다. Erythrocyte sedimentation rate (ESR)은 평균 21 mm/hr, C-reactive protein (CRP)는 0.25 mg/dL,

Complement 3 는 평균 100.9 mg/dL, Complement 4 는 23.7 mg/dL, 항 dsDNA 항체는 14.1 IU/mL 였다. 항염색질 항체는 평균 40.9 AU 였다(Table 5).

Table 4. Clinical features of systemic lupus erythematosus patients.

Feature	Number or mean*	Percentage(%)
Total patients	104	100
Malar rash	14	13.5
Discoid rash	0	0
Photosensitivity	18	17.3
Oral ulcer	12	11.5
Arthritis	22	21.2
Alopecia	7	6.7
Serositis	1	1
Fever	0	0
Raynaud phenomenon	0	0
Lymphadenopathy	0	0
Neurologic disorder	2	1.9
Renal disorder	9	8.7
Hematologic disorder	62	59.6
Prednisolone (mg/day)	79 (4.21 ± 4.65)	76
Hydroxychloroquine (mg/day)	96 (248.08 ± 87)	92.3
SLEDAI	2.82 ± 2.82	—
SLICC/ACR DI	0.09 ± 0.32	—

* Values presented as mean \pm SD. SLEDAI=systemic lupus erythematosus disease activity index; SLICC/ACR DI=systemic lupus international collaborative clinics/American college of rheumatology damage index.

Table 5. Laboratory features of systemic lupus erythematosus patients.

Feature	Mean \pm SD
Hemoglobin (g/dL)	12.5 \pm 1.1
Leukocyte (/ μ L)	5261.5 \pm 1712.4
Lymphocyte (/ μ L)	1553.6 \pm 582.2
Platelet ($\times 10^3/\mu$ L)	232.9 \pm 63.7
ESR (mm/hr)	21 \pm 17.4
CRP (mg/dL)	0.25 \pm 0.55
BUN (mg/dL)	12.4 \pm 3.7
Creatinine (mg/dL)	0.74 \pm 0.11
AST (U/L)	19.8 \pm 6.7
ALT (U/L)	17.7 \pm 9.8
Complement 3 (mg/dL)	100.9 \pm 28.5
Complement 4 (mg/dL)	23.7 \pm 14.6
Anti-ds-DNA antibody (IU/ml)	14.1 \pm 23.5
Antichromatin antibody (AU)	40.9 \pm 33

ESR=erythrocyte sedimentation rate; CRP=C-reactive protein; BUN=blood urea nitrogen; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase.

C. 루푸스 환자군에서 임상 양상과 비타민 D와의 관계

루푸스 환자군의 임상 양상과 25-hydroxyvitamin D3 와의 관계를 살펴보았을 때, 탈모나, 신장염이 있는 군에서 그렇지 않은 군보다 25-hydroxyvitamin D3 가 낮은 경향을 보였고, 뺨 발진이나, 광과민증, 구강 궤양, 관절염이 있는 군에서는 그렇지 않은 군보다 높은 경향을 보였으나, 모두 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 혈액학적 이상이 있는 군에서는 오히려 25-hydroxyvitamin D3 가 44.97 ± 16.98 ng/mL 로 그렇지 않은 군의 38.82 ± 10.93 ng/mL 에 비해 유의하게 ($p=0.027$) 높았다(Table 6).

Table 6. Comparison of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels according to the clinical manifestations in systemic lupus erythematosus.

Feature		25 (OH)D ₃ (ng/mL)*	<i>p</i> -value
Malar rash	Positive group	45.33 ± 19.45	NS
	Negative group	42.04 ± 14.37	
Photosensitivity	Positive group	48.40 ± 17.00	NS
	Negative group	41.25 ± 14.46	
Oral ulcer	Positive group	47.96 ± 14.95	NS
	Negative group	41.77 ± 15.04	
Arthritis	Positive group	43.93 ± 17.26	NS
	Negative group	42.10 ± 14.54	
Alopecia	Positive group	35.38 ± 14.31	NS
	Negative group	43.00 ± 15.08	
Renal disease	Positive group	37.66 ± 12.61	NS
	Negative group	42.94 ± 15.28	
Hematologic disorder	Positive group	44.97 ± 16.98	0.027
	Negative group	38.82 ± 10.93	

*Values presented as mean \pm SD. These data were assessed using independent t-test. NS=not significant.

스테로이드 복용 여부에 따른 25-hydroxyvitamin D3 의 수치는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 하루 평균 복용량과도 유의한 상관관계를 보이지 않았다. Hydroxychloroquine (HCQ)를 복용한 환자에서 25-hydroxyvitamin D3 는 41.67 \pm 14.09 ng/mL 로 복용하지 않은 환자의 52.26 \pm 23.11 ng/mL 에 비해 낮았으나 통계적인 유의성은 보이지 않았으며, 하루 평균 복용량과도 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 7).

Table 7. Correlation between steroid or hydroxychloroquine, and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in systemic lupus erythematosus.

		25(OH)D ₃ (ng/mL)*	p-value [†]	p-value [‡]
Steroid	Used group	37.38 \pm 12.02	NS	NS
	Not used group	44.10 \pm 15.65		
HCQ	Used group	41.67 \pm 14.09	NS	NS
	Not used group	52.26 \pm 23.11		

* Values presented as mean \pm SD. [†]p-value was determined by independent t-test. [‡] p-value was determined by Pearson's chi-square test. HCQ=hydroxychloroquine.

루푸스 환자에서 비타민 D 부족 [25(OH)D₃ 가 20 ng/mL 미만] 또는 결핍 [25(OH)D₃ 가 20 ng/mL 이상이고 30 ng/mL 미만]인 환자를 비타민 D 수치가 정상인군과 임상양상을 비교하였으나 모두 임상양상에 따른 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 8).

Table 8. Vitamin D insufficiency or deficiency associated with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus.

Feature	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Malar rash	2.4	0.6–8.7	NS
Photosensitivity	0.8	0.7–0.9	NS
Oral ulcer	1.0	0.2–5.2	NS
Arthritis	1.7	0.5–5.5	NS
Alopecia	4.4	0.9–22.0	NS
Renal disease	1.5	0.3–8.1	NS
Hematologic disorder	1.0	0.3–2.8	NS

OR=odd ratio; CI=confidence interval; NS=not significant.

루푸스 환자에서 25-hydroxyvitamin D3 수치에 따라 낮은 군부터 높은 군으로 총 4 개의 군으로 구분하여 임상양상을 비교하였을 때, 가장 낮은 군에서 가장 높은군에 비하여 임상양상의 유의한 위험도의 증가는 보이지 않았다(Table 9).

Table 9. Risk of clinical manifestations in lupus patients with low 25(OH)D levels (relative risk of 1st quartile group compared to 4th quartile group).

Feature	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Malar rash	1.0	0.3–4.0	NS
Photosensitivity	0.4	0.1–1.6	NS
Oral ulcer	0.5	0.1–2.8	NS
Arthritis	0.9	0.2–2.9	NS
Alopecia	3.3	0.3–33.6	NS
Renal disease	3.3	0.3–33.6	NS

Hematologic disorder	0.3	0.1-1.0	NS
----------------------	-----	---------	----

OR=odd ratio; CI=confidence interval; NS=not significant.

D. 루푸스 환자군의 질병 활성도 표지자와 비타민 D와의 관계

혈청 25-hydroxyvitamin D3 수치와 기존의 질병 활성도 표지자와의 연관성을 살펴보았다. 혈색소와는 양의 상관관계($r=0.284$, $p=0.004$)를 보였으나, 림프구와는 음의 상관관계($r=-0.201$, $p=0.041$)를 보였다. 혈중 complement 3 와는 양의 상관관계($r=0.301$, $p=0.002$)를 보였다. 그 외에 백혈구, 혈소판, complement 4, 항 dsDNA 체를 포함한 항염색질 항체와는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, SLEDAI 및 SLICC/ACR DI 와도 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 10).

Table 10. Correlation between disease activity markers and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in systemic lupus erythematosus.

Disease activity marker	Correlation coefficient, r
	25(OH)D ₃
Hemoglobin	$r=0.284$ ($p=0.004$)
Leukocyte	NS
Lymphocyte	$r=-0.201$ ($p=0.041$)
Platelet	NS
Complement 3	$r=0.301$ ($p=0.002$)
Complement 4	NS
Anti-ds DNA antibody	NS
Anti-chromatin antibody	NS
SELDAI	NS
SLICC/ACR DI	NS

These data were assessed using a Pearson correlation. NS = not significant.

루푸스 환자에서 비타민 D 부족 [25(OH)D₃ 가 20 ng/mL 미만]과 결핍 [25(OH)D₃ 가 20 ng/mL 이상이며 30 ng/mL 미만]을 구분하여 비타민 D 수치가 정상인군과 질병 활성도 표지자를 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 11).

Table 11. Vitamin D insufficiency and deficiency associated with disease activity markers in systemic lupus erythematosus.

Disease activity marker	<i>p</i> -value	
	Vitamin D insufficiency	Vitamin D deficiency
Hemoglobin	NS	NS
Leukocyte	NS	NS
Lymphocyte	NS	NS
Platelet	NS	NS
Complement 3	NS	NS
Complement 4	NS	NS
Anti-ds DNA antibody	NS	NS
Anti-chromatin antibody	NS	NS
SELDAI	NS	NS
SLICC/ACR DI	NS	NS

These data were assessed using independent t-test. NS = not significant.

IV. 고찰

비타민 D의 부족은 제 1형 당뇨병(Littorin 등, 2006), 다발성 경화증(Nieves 등, 1994), 염증성 장 질환(Jahnsen 등, 2002), 류마티스 관절염(Merlino 등, 2004)의 다양한 자가면역질환과 연관되었다고 보고된 바 있다.

루푸스와 비타민 D의 연관성은 1979년 처음으로 O'Regan 등에 의해 스테로이드를 복용 중이던 루푸스로 진단된 12명의 청소년 중 7명이 혈중 1,25-dihydroxyvitamin D₃가 감소되어있는 것이 보고된 이후 유사한 보고들이 있었다(O'Regan 등, 1979). 1995년 Müller 등은 21명의 루푸스 환자에서 혈청 25-hydroxyvitamin D가 평균 13 ng/mL로 류마티스 관절염의 24 ng/mL, 골관절염의 32 ng/mL, 건강 대조군의 32 ng/mL에 비교하여 통계적으로 낮은 것을 보고하였다. 하지만 1,25-dihydroxyvitamin D₃는 차이가 없었다(Müller 등, 1995). Huisman 등은 25명의 루푸스 환자 중 절반에서 혈청 25-hydroxyvitamin D가 50 nmol/L 또는 20 ng/mL 미만으로 감소되어 있지만, 대조군 이었던 섬유근통 증후군 환자와의 차이는 없음을 보고하였다(Huisman 등, 2001). 최근에 Orbach 등은 다발성 경화증, 염증성 근육질환, 류마티스관절염, 자가면역성 갑상선 질환, 루푸스 환자에서 혈청 25-hydroxyvitamin D 수치를 조사하였고, 모든 자가면역질환 환자들에서 평균 25-hydroxyvitamin D 수치가 20 ng/mL 이었고, 루푸스 환자군에서는 평균 수치가 11.9 ng/mL로 정상 대조군의 21.6 ng/mL에 비해 통계적으로 유의하게 떨어져 있음을 보고하였다(Orbach 등, 2007). 또한 루푸스 환자의 골밀도 감소에 루푸스의 활성도와 비타민 D가 중요한 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다(Borba와 Vieira, 2009).

비타민 D의 수치는 다양한 조건에 의해 변화하게 된다. 자외선에 대한 노출 정도에 큰 영향을 받기 때문에 일조량이 많은 여름일수록 그 수치가 증가하게 된다(Styd 등, 1979). 또한 멜라닌 침착이 증가할수록 자외선을 이용하여 7-dehydrocholesterol을 비타민 D로 변환시키는 능력이 떨어져 비타민 D 결핍에

더 위험한 것으로 알려져 있어 인종에 따라 차이를 보인다(Johnson 등, 2008). 루푸스 환자에서는 광과민증과 자외선 차단제의 사용으로 비타민 D 결핍에 더 쉽게 노출될 수 있다. 장기간의 스테로이드 사용은 비타민 D 대사에 영향을 준다는 보고가 있으나, 아직 그 역할에 대해서는 상반된 보고들이 있다(Klein 등, 1977; Hahn 등, 1977). 또한 루푸스 환자들에게 자주 처방되는 HCQ 도 비타민 D 대사에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있는데, 25-hydroxyvitamin D₃ 의 1 α -hydroxylation 을 방해하는 것으로 알려져 있다(O'Leary 등, 1986). Huisman 등은 루푸스 환자에서 혈청 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 수치는 HCQ 를 투여 받은 군에서 그렇지 않은 군에 비해 감소되었으나, 25-hydroxyvitamin D₃ 는 차이가 없음을 보고하였다(Huisman 등, 2001). 하지만 최근에 HCQ 복용한 루푸스 환자에서 25-hydroxyvitamin D₃ 가 그렇지 않은 환자군에 비해 증가했다는 보고도 있었다(Ruiz-Irastorza 등, 2008). 또한 25-hydroxyvitamin D₃ 에서 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 의 변환은 주로 신장에서 일어나기 때문에 심각한 신장 질환이 있는 경우 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 로의 변환이 감소할 수 있다(Cozzolino 등, 2009). 본 연구에서는 25-hydroxyvitamin D₃ 에 영향을 줄 수 있다고 알려진 요인들과 가능성들을 최소화하기 위해, 루푸스 환자군과 정상 대조군 모두 여성을 대상으로 하였으며, 2008 년 3 월부터 5 월에 걸쳐 채혈을 진행하였고, 혈중 creatinine 이 1.4 mg/dL 이상인 환자는 제외하였다. 루푸스 환자군과 정상 대조군 사이의 나이, 몸무게, BMI 는 통계적으로 차이가 없었다. 본 연구에서도 평균 25-hydroxyvitamin D₃ 는 루푸스 환자에서 42.49 ng/mL 로 정상 대조군의 52.72 ng/mL 에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으며($p < 0.001$), 비타민 D 부족[25(OH)D₃ 가 20 ng/mL 미만]과 결핍[25(OH)D₃ 가 20 ng/mL 이상이며 30 ng/mL 미만]도 루푸스 환자에서 빈도가 더 높았으며, 25-hydroxyvitamin D₃ 수치가 30 ng/mL 미만일 상대적 위험도는 루푸스 환자에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다(odd ratio=4.6, $p=0.032$). 루푸스 환자와 정상 대조군 환자의 평균 25-hydroxyvitamin D₃ 는 다른 보고들에 비하여

비교적 높게 측정되었는데, 이는 혈액 채취의 시기를 3월부터 5월까지로 제한했기 때문일 가능성이 높다. 혈액 채취 시기가 명시된 다른 보고들은 모두 1월과 2월이 포함되어 있었으며, Thudi 등은 루푸스 및 루푸스 의심환자들에서 여름과 가을에 혈액 채취를 시행한 군에 비해 겨울과 봄에 시행한 군의 25-hydroxyvitamin D3 수치가 크게 낮은 것을($p=0.0029$) 보고하였다(Thudi 등, 2008). 스테로이드 및 HCQ의 사용여부와 복용 용량에 따른 25-hydroxyvitamin D3의 통계적인 유의한 차이는 보이지 않았다.

루푸스 환자에서 임상 증상들과 비타민 D와의 연관성에 대해서는 서로 상반된 보고들이 있다. Kamen 등은 123명의 최근에 루푸스로 진단된 환자들에서 25-hydroxyvitamin D3가 10 ng/mL 미만인 심각한 비타민 D 감소와 신장질환(OR 13.3, 95% CI 2.3-76.7, $p<0.01$) 및 광과민증(OR 12.9, 95% CI 2.2-75.5, $p<0.01$)과의 연관성을 보고하였지만, Müller 등은 ACR 분류기준의 임상 증상과의 연관성을 발견하지 못했다(Kamen 등, 2006; Müller 등, 1995). 본 연구에서도 대부분의 임상 증상은 혈청 25-hydroxyvitamin D3과 통계적으로 유의한 연관성을 보이지 않았고, 혈액학적 이상이 동반된 환자는 44.97 ng/mL로 혈액학적 이상이 없었던 환자의 38.82 ng/mL에 비해 오히려 높게 측정되었다($p=0.027$). 또한 비타민 D가 부족 또는 결핍인 환자와 정상인 환자 사이의 임상증상의 의미 있는 차이는 없었으며, 비타민 D가 낮은 수치부터 순서대로 네 군으로 나누어 비교하였으나 임상증상의 의미 있는 차이를 발견하지는 못했다. 이렇게 보고들마다 차이가 있는 이유는 개개인의 자외선에 대한 회피 정도 및 루푸스를 진단 받을 당시의 증상들이 치료 후 소실되어 연관성이 감소했을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 혈액학적 이상이 있는 환자에서 비타민 D 수치가 더 높게 나온 이유는 비타민 D 수치가 백혈구 및 림프구 수와 음의 상관관계를 보이기 때문으로 보이나 명확한 인과관계를 설명하기는 힘들었다.

루푸스의 활성도를 평가하기 위한 면역학적 방법으로는 anti-dsDNA 항체, 보체의 활성화 정도, 면역 복합체 등이 있다. 또한 항염색질 항체는 그 염색질의

구성 성분인 dsDNA 및 히스톤, 일부 리보핵산단백에 대한 자가항체로 루푸스, 혼합결체조직질환, 전신피부경화증에서 발견되며 루푸스에서는 anti-dsDNA 항체보다 질병의 활성도나 루푸스 신염에서 더 민감한 표지자라는 보고도 있다(Amoura 등, 2000). SLEDAI는 1985년 만들어져 루푸스 환자에서 면역학적 표지자뿐 아니라 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈 등의 혈액질환, 혈뇨, 단백뇨, 요원주 등의 신장질환, 구강궤양, 피부발진, 관절염, 루푸스 두통, 간질 등의 임상 항목이 포함되어 있다. 비타민 D의 알려진 면역조절 역할을 고려했을 때, 루푸스 환자에서 질병의 활성도와 연관될 것으로 생각되나 이에 대해서는 서로 상반된 보고들이 있다. Ruiz-Irastorza 등은 루푸스 환자에서 25-hydroxyvitamin D3와 SLEDAI 및 SLICC/ACR DI의 연관성을 조사하였으나 통계적으로 유의한 연관성을 발견하지는 못하였다(Ruiz-Irastorza 등, 2008). 하지만 SLEDAI뿐만 아니라 European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)과 혈청 25-hydroxyvitamin D3 수치가 음의 상관관계를 보인다는 보고가 있었다($p < 0.05$) (Cutolo와 Otsa, 2008). 본 연구에서는 항염색질 항체를 포함한 면역학적 표지자와 SLEDAI, SLICC/ACR DI와 25-hydroxyvitamin D3 사이의 연관성을 조사하였으며, 혈색소($r = 0.250$, $p = 0.004$)와 complement 3($r = 0.301$, $p = 0.002$)에 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보임을 확인하였다. 하지만 다른 면역학적 지표와 SLEDAI 및 SLICC/ACR DI와는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

본 연구에서는 비타민 D는 위도나 인종에 따라 차이가 나는데, 한국인 루푸스 환자들을 대상으로 처음으로 그 수치를 측정하였으며, 정상 대조군에 비하여 감소되어 있는 것을 확인 할 수 있었다. 질병의 활성도와 연관해서는 혈색소와 Complement 3와 연관성을 보였다. 비타민 D가 루푸스 환자에서 감소되어 있는 것은 명확해 보이지만, 루푸스의 병인과 질병의 경과에 주는 영향은 명확하지 않다. 또한 루푸스의 발병을 예방하기 위해 비타민 D를 복용해야 하는지에 대해서도 밝혀진 바는 아직 없다. Costenbader 등이 시행한

역학조사에서 180,000 명 이상의 여성 환자를 대상으로 비타민 D 투여 후 류마티스관절염과 루푸스의 발병률을 조사하였는데 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Costenbader 등, 2008). 비타민 D 와 루푸스의 연관성 및 루푸스 치료제로서의 역할은 향후 전향적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구자는 전신성 홍반성 루푸스 환자와 정상인을 대상으로 하여 비타민 D 를 측정하였으며, 그 결과 루푸스 환자에서 정상인에 비해 비타민 D 가 감소되어 있는 것을 확인하였다. 그리고 루푸스의 임상 양상과 비타민 D 의 연관성을 평가하였을 때, 혈액학적 이상이 있는 환자에서 비타민 D 가 증가되어 있었지만 이에 대해 큰 의미를 두긴 어려우며 다른 임상 양상과 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지는 않았다. 질병 활성도를 반영하는 여러 지표들과 비타민 D 와의 연관성을 분석하였을 때, 혈색소와 complement 3 에 대해 유의한 양의 상관관계를 보여 질병의 활성도와 연관되었을 가능성을 생각해 볼 수 있으나 다른 지표들과의 연관성은 보이지 않았다. 비타민 D 가 루푸스의 병인과 경과 및 활성도에 주는 영향과 기전에 대해서는 아직 명확하지 않아 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Adorini A, Penna G: Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4: 404–412, 2008
2. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L: Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 43: 76–84, 2000
3. Berer A, Stöckl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Oehler L: 1,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol* 28: 575–583, 2000
4. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 20(3): 427–433, 2009
5. Cantorna M, Mahon BD: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 229: 1136–1142, 2004
6. Costenbader KH, Feskanich D, Benito-Garcia E, Holmas M, Karlson E: Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 67: 530–535, 2008

7. Cozzolino M, Ciceri P, Volpi EM, Olivi L, Messa PG. Pathophysiology of calcium and phosphate metabolism impairment in chronic kidney disease. *Blood Purif* 27: 338–344, 2009
8. Cutolo M: Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 48: 210–212, 2009
9. Cutolo M, Otsa K: Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 17: 6–10, 2008
10. Hahn TJ, Halstead LR, Haddad JG Jr: Serum 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *J Lab Clin Med* 90: 399–404, 1977
11. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, Bijlsma JW, Bell DA: Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 28: 2535–2539, 2001
12. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 37: 192–199, 2002
13. Johnson MA, Davey A, Park S, Hausman DB, Poon LW. Age, race and season predict vitamin d status in african american and white octogenarians and centenarians. *J Nutr Health Aging* 12: 690–695, 2008

14. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 5: 114–1177, 2006
15. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL: Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 60: 253–259; 1977
16. Lemire J: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatol* 59: 24–28, 2000
17. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekbom–Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdottir S, Nyström L, Ostman J, Sundkvist G: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 49: 2847–2852, 2006
18. Marshall E: Lupus: Mysterious disease holds its secrets tight. *Science* 296: 689–691, 2002
19. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum* 50: 72–77, 2004

20. Müller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sørensen OH, Thymann M, Bentzen K: Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 14: 397–400, 1995
21. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R: High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 44: 1687–1692, 1994
22. O' Leary TJ, Jones G, Yip A, Lohnes D, Cohanin M, Yendt ER: The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med* 315: 727–730, 1986
23. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepány T, Carvalho JF, Doria A, Shoenfeld Y: Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1109: 385–400, 2007
24. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, Eisman JA, O'Gorman AM, Deluca HF: Reduced serum 1,25-(OH)₂ vitamin D3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand* 68: 109–111, 1979

25. Penna D, Adorini L: 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibit differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 164: 2045–2411, 2000
26. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 47: 920–923, 2008
27. Steinman L: A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 13: 139–145, 2007
28. Styd RP, Gilbertson TJ, Brunden MV: A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal human beings. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 771–775, 1979
29. Thidi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Oslen NJ: Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 335: 99–104, 2008
30. van Etten E, Mathieu C: Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97: 93–101, 2005

–ABSTRACT–

Significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus in Koreans

Jun–Mo Sung

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Associate Professor Chang–Hee Suh)

Objective: Previous reports have suggested that vitamin D hormone could have immunoregulatory properties. And low levels of vitamin D were discovered in systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune diseases. We have investigated vitamin D levels in Korean SLE and relationships vitamin D and disease activity markers of SLE.

Method: Blood samples were prospectively collected from SLE patients (n=104) and normal healthy controls (NC, n=49) from March 2008 to May 2008. All of patients fulfilled the ACR classification criteria for SLE. The level of serum 25–hydroxyvitamin D (25(OH)D) was measured by radioimmunoassay and expressed as ng/mL. The level of antichromatin antibodies was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and expressed as arbitrary unit (AU). The SLE patients were also evaluated for clinical, laboratory parameters, systemic lupus erythematosus disease

activity index (SLEDAI) and systemic lupus international collaborative clinics/American College of Rheumatology damage index (SLICC/ACR DI).

Results: The 25(OH)D levels of SLE patients (42.49 ± 15.08 ng/mL) were significantly lower than NC (52.72 ± 15.19 ng/mL, $p < 0.001$). Fourteen SLE patients (13.5%) had vitamin D insufficiency, defined as 25(OH)D levels from 20 ng/mL to 30 ng/mL and two NC (4.1%). Three SLE patients (2.9%) had vitamin D deficiency, defined as 25(OH)D below 20 ng/mL but none in NC. The serum 25(OH)D levels was positively correlated with hemoglobin ($r = 0.284$, $p = 0.004$) and serum complement 3 ($r = 0.301$, $p = 0.002$). No significant correlation was found between the levels of serum 25(OH)D and other disease activity markers like antichromatin antibody, SLEDAI and SLICC/ACR DI.

Conclusion: The serum vitamin D levels were lower and vitamin D insufficiency and deficiency were more common in SLE patients. Vitamin D levels in SLE patients were correlated with hemoglobin and serum C3 levels, but not with the values of SLEDAI, antichromatin antibody and other disease activity markers.

Key words: systemic lupus erythematosus, vitamin D, disease activity.