

원저

## 사상체질에 따른 류마티스 관절염의 위해요인 및 TNF- $\alpha$ (G308A) 유전자 다형성간의 연관성 연구

김수영\* · 전형준\*\* · 이두익\*\*\* · 이윤호\*\*\*\* · 최도영\*\*\*\* · 유용구\*\*\*\*\* · 이재동\*\*\*\*

\*제주대학교 의과대학 예방의학교실  
\*\*한림대학교 의과대학 산업의학교실  
\*\*\*경희대학교 의과대학 마취통증의학과  
\*\*\*\*경희대학교 한의과대학 침구과교실  
\*\*\*\*\*백암한의원

### Abstract

### A Study of TNF- $\alpha$ (308) Genetic Polymorphism and Risk Factors Associated with Rheumatoid Arthritis by *Sasang* Constitution

Kim Su-young\*, Chun Hyung-jon\*\*, Lee Doo-ik\*\*\*, Lee Yun-ho\*\*\*\*, Choi Do-young\*\*\*\*, You Yong-gu\*\*\*\*\* and Lee Jae-dong\*\*\*\*

\*Department of Preventive medicine, College of Medicine, Cheju National University

\*\*Department of Occupational and Environmental Medicine, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University

\*\*\*Department of Anesthesiology & Pain Medicine, College of Medicine, Kyung-Hee University

\*\*\*\*Department of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

\*\*\*\*\*Director of Backam Orient Medical Clinic

\* 본 연구는 한국과학재단 유망여성과학자 경쟁력강화지원연구사업(R03-2002-000-00033-0) 연구비 지원에 의해 수행되었습니다.

· 접수 : 2007년 1월 12일 · 수정 : 2007년 1월 26일 · 채택 : 2007년 1월 26일

· 교신저자 : 이재동, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 부속한방병원 침구과

Tel. 02-958-9208 E-mail : ljdach@khmc.or.kr

*Objectives* : The purpose of this study is to examine the risk factors and the genetic polymorphism of TNF-alpha associated with rheumatoid arthritis by Sasang constitution

*Methods* : This study was planned to detect the susceptibility of the patients diagnosed by rheumatoid arthritis to Sasang Constitution and to examine the risk factor such as life style and environmental stress (smoking, environmental tobacco smoke, alcohol intake and so on). The genetic polymorphism of TNF-alpha (G308A) were analyzed by PCR-RFLP in rheumatoid arthritis patients and controls. Rheumatoid arthritis patients and matched controls are assessed with QSCCII question for Sasang Typology. Then the genetic polymorphism of patients by Sasang constitution are compared to those of control, which are statistically analyzed and adjusted by age, sex, smoking status, alcohol intake, BMI, and economic status.

*Results* : Differential effect of passive smoking on the association between Sasang constitution and rheumatoid arthritis risk was found. This study showed that the genetic polymorphism (TNF-alpha(G308A)) of rheumatoid arthritis patients and controls associated with the susceptibility to rheumatoid arthritis by sasang constitution was analyzed. Differential effects of TNF-alpha(G308) genetic polymorphism on the association between rheumatoid arthritis risk and Sasang constitution were found.

*Conclusion* : It is suggested that the genetic polymorphism correlated with susceptibility to rheumatoid arthritis by specific sasang constitution used as its susceptibility marker and further as basic data to prevent the risk factors for rheumatoid arthritis. But larger studies will be needed to confirm these preliminary findings.

*Key words* : Rheumatoid arthritis, Sasang Constitution, Genetic polymorphism, Smoking

## I. 서론

사상체질의학에서는 모든 사람은 태어날 때부터 각자의 체질을 타고나며 체질적 특성을 갖고 체질마다 잘 걸리는 병이 있다고 한다. 비만 및 고혈압의 경우는 태음인에게서, 뇌경색 질환은 태음인 및 소양인에서 발병이 높다고 추정되고 있으나 과학적인 객관화 과정이 필요하다고 하겠다. 자가면역질환으로서 아직 명확한 원인이 밝혀지지 않은 류마티스 관절염 질환에 대한 사상체질간의 민감도 역시 임상적인 경험으로만 회자되고 있을 뿐 과학적인 역학조사를 통한 기본조사가 거의 없는 상태이다.

한편 최근 Human Genome Project가 완성되어 인간이 지니는 유전체의 정보가 속속 밝혀짐에 따라 인간의 모든 속성을 포괄하는 체질과 이러한 유전정보를 구체적으로 분석함으로써 각 개체의 유전적 민감도를 밝히고자 하는 시도가 대두되고 있다. 즉 인간의 체질의 정보를 가지고 있는 유전체의 다형성은

체질을 바탕으로 치료를 하는 것을 기본으로 하는 동양의학에서는 주요한 관심사라고 할 수 있다. 그러나 사상체질의 유전적 특성에 대한 연구는 뇌경색 환자를 대상으로 한 안지오텐신 전환효소 유전자<sup>1-2)</sup>, 및 MTHFR 유전자<sup>3)</sup> 등의 다형성과 사상체질간의 연관성을 살펴본 연구를 제외하곤 거의 이루어지지 않은 상태이며 국외의 경우는 거의 전무한 상태이다.

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis; RA)은 자가면역질환으로서 양의학적으로 원인이 확실하게 알려진 것은 없으나 면역기능과 관계된다는 것이 유력하며 유전적 요인과 함께 세균이나 바이러스에 의한 감염, 인스턴트 식품의 과다복용, 환경 오염, 운동부족, 및 과도한 스트레스, 기후 및 도시화 등이 위험요인으로 추정되고 있는 만성질환이다<sup>4)</sup>. 최근 많은 연구자들에 의해 흡연이 류마티스 질환의 감수성 요인으로 작용한다는 사실이 속속 알려지고 있는데, 그 중 흡연이 T-세포의 변형, APC 수의 감소, 및 TNF-alpha 분비 등을 유발함에 따라 궁극적으로 자가면역기능에 작용하여 질환의 중증도에 영향을 미친

다고 보고되고 있다<sup>5-6)</sup>. 또한 Matthey 등<sup>4)</sup>의 선행연구에서는 장기간 흡연자가 그렇지 않은 사람보다 RF(rheumatoid factor) 농도가 높다고 보고한 바 있다. 흡연뿐만 아니라 과도한 스트레스에 의해 면역기능 장애가 발생하여 류마티스 관절염의 발병에 영향을 미친다는 연구<sup>7)</sup>, 류마티스 관절염의 중증도에 영향을 미치는 성호르몬의 변화가 류마티스 관절염의 발병에 영향을 미친다는 연구 등 류마티스 관절염의 발병위험요인들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 현재까지 사상체질에 따른 생활습관, 특히 류마티스 관절염의 위해 요인이라고 알려진 환경요인 및 생활습관에 대한 연구는 몇몇 연구자들에 의한 결과를 제외하고는 부족한 실정이다<sup>8-10)</sup>.

많은 연구자들에 의해 류마티스 관절염의 원인 유전자라고 추정되는 HLA 유전자 및 면역계에 영향을 미친다고 알려진 Tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$  및 Interleukin 등의 Cytokine 유전자, 및 흡연의 대사과정에 관여한다고 알려진 phase I 및 phase II계 유전자의 다형성과 류마티스 질환간의 연관성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나<sup>11-15)</sup>, 현재까지 사상체질에 따른 유전자 다형성, 특히 사상체질에 따른 류마티스 관절염과 관련 유전자에 대한 연구는 거의 전무한 상태이다.

따라서 본 연구에서는 류마티스 관절염의 발병위험요인으로 알려진 환경요인 및 생활습관을 사상체질별로 구체적으로 조사함으로써 특정 체질에서의 위험요인 분포정도를 구명하고, 류마티스 관절염과 연관이 있다고 알려진 TNF- $\alpha$  유전자의 다형성을 조사하여 사상체질별 류마티스 관절염 발병의 민감도를 유전자 수준에서 확인해보고자 하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구에서는 1987년 미국류마티스학회에서 정한 진단기준에 부합하는 류마티스 질환자 178명과 성별·연령별 matching 된 건강한 일반인 274명을 대상으로 사상체질별 류마티스 관절염의 위험요인(흡연, 간접흡연, 음주, 수면시간, 운동여부, 커피복용 등의 생활습관, 질병력, 약물복용, 초경나이, 폐경나이, 스트레스)을 구체적으로 파악하였다. 스트레스의

경우는 1988년 Frank와 Zyzanski에 의해 개발된 BEPSI(Brief Encounter Psychosocial Instrument) 설문지를 이용하여 측정하였다<sup>16)</sup>. 본 설문은 5문항으로 구성되어 있으며, 지난 한 달간의 생활에서 자신의 감정 상태를 응답하도록 하였다. 응답은 “전혀 없다”, “간혹 있었다”, “종종 여러 번 있었다”, “거의 언제나 있었다”, “항상 있었다”의 5개 항목에 표현하게 하였고, 표시된 항목의 배점은 각각 1점, 2점, 3점, 4점 및 5점으로 하여, 다섯 문항의 점수총합을 5로 나누어 2.8이상을 고스트레스 군, 1.8-2.6의 경우는 중등도 스트레스 군, 1.6이하는 저스트레스 군으로 간주하였다. 이들 중 사상체질에 따른 류마티스 관절염의 관련 유전자의 다형성을 조사하기 위한 DNA 확보를 위하여 혈액채취에 동의한 류마티스 관절염 환자 88명 및 역시 성별·연령별 matching 된 건강한 사람 144명의 혈액시료로부터 일반적인 방법으로 genomic DNA를 분리하여 PCR-RFLP 방법으로 TNF- $\alpha$ (G308A)의 유전적 다형성을 조사하였다. 또한 연구대상자의 기본적인 인구·사회학적 정보(연령, 직업력, 질병력, 흡연 습관, 음주 습관, 경제 수준, 교육수준)는 설문지와 면접을 통하여 조사하였다.

### 2. 사상체질진단

체질진단을 하기 위하여 이체가마 《동의수세보원》에서 밝힌 진단기준이 체질진단에 어떻게 적용되는지 확인하기 위하여 사상체질분류검사지(QSCC II)를 사용하여 분석하였다. 분석내용은 설문지 문항 121개를 포함하여 체중, 신장, BMI(body mass index), 성별, 직업 등 인구사회학적 정보를 포함하였다.

### 3. TNF- $\alpha$ (G308A)의 유전자 다형성 조사

류마티스 관절염 환자 및 대조군에서 개개인의 유전적 감수성을 조사하기 위하여 TNF- $\alpha$ 의 유전적 다형성을 조사하였다. 즉 TNF- $\alpha$ 의 유전자 분석을 위해 PCR-RFLP (Polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism) 분석방법을 이용하였다. 분리된 DNA를 PCR을 이용하여 94°C에서 1분, 60°C에서 1분, 72°C에서 1분 과정을 35회 반복하는 조건으로 DNA를 증폭시켜 134bp 산물을 얻는다. 증폭된 PCR 생성물의 5 $\mu$ l에 Nco I 제한효소를 처리하여 37°C에서 4시간 반응시키고,

-308(G->A) 치환을 4% agarose gel(EtBr로 염색)에서 100V로 전기 영동하여 UV illuminator를 통해 확인한다. Wild type(GG)의 경우는 134bp 밴드 하나로 확인하며, heterozygote(AG)의 경우는 134bp, 114bp 및 20bp 3개의 밴드로 확인할 수 있고, homozygote(AA)의 경우는 114bp 및 20bp 두개의 밴드로 확인할 수 있다<sup>17)</sup>.

TNF- $\alpha$ 의 primer 염기서열은 다음과 같다<sup>17)</sup>.

TNF- $\alpha$  primer(Nco I, G308A):

5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT-3'

5'-CAT CAA GGA TAC CCC TCA CAC TC-3'

#### 4. 통계분석

류마티스 관절염 환자와 대조군간의 인구·사회학적 변수의 차이를 검정하기 위하여 independent t-test, ANOVA test 및  $\chi^2$  test를 실행하며, 사상체질에 따른 류마티스 관절염 환자와 대조군간의 차이는  $\chi^2$ -test를 실행하였다. 또한 류마티스 관절염과 위해요인간의 상관성을 조사하기 위하여 Pearson correlation test를 실행하였다. 류마티스 관절염의 위험요인에 대한 사상체질에 따른 분석은 연령, 성, 흡주, 흡연 및 BMI의 혼란변수를 보정한 logistic regression 분석을 시행하였다.

### III. 연구결과

#### 1. 사상체질별 류마티스 관절염의 위해요인

##### 1) 조사대상자의 일반적 특성

본 연구에서는 사상체질 진단이 불투명한 환자는 분석에서 제외하였으며, 1987년 미국 류마티스학회에서 정한 진단기준에 부합하는 류마티스 관절염 환자 총 178명을 분석하였다. 이들 모두 류마티스 관절염의 임상적 증후 및 혈액검사를 실시하여 류마티스 관절염 환자로 최종 진단하였다. 대조군은 문진

및 건강검진을 통해 류마티스 관절염 및 특정질환에 이환되지 않은 건강한 사람 274명을 대상으로 류마티스 관절염 환자의 성별·연령별 matching시켰다. 이들 중 사상체질에 따른 류마티스 관절염의 관련 유전자의 다형성을 조사하기 위한 DNA 확보를 위하여 혈액채취에 동의한 류마티스 관절염 환자 88명 및 역시 성별·연령별 matching된 건강한 사람 144명의 혈액시료로부터 일반적인 방법으로 genomic DNA를 분리하여 PCR-RFLP 방법으로 TNF- $\alpha$  (G308A)의 유전적 다형성을 조사하였다.

본 연구 대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같았다. 연령의 경우 류마티스 관절염 환자 및 대조군의 경우 각각 평균연령 48.83 $\pm$ 9.54세, 및 47.20 $\pm$ 8.63세로 두 집단간 차이가 없었다(t-test, p=0.067). 성별은 류마티스 관절염 환자 및 대조군 각각 여성의 경우 86%, 및 79.9%로 여성이 남성보다 더 많았다. 두 집단간 성별 차이는 관찰되지 않았다( $\chi^2=2.676$ , p=0.102). 류마티스 관절염 환자 중 11.2%가 현재 흡연하고 있었으며, 34.3%가 평소 음주하고 있었고 대조군 중 12.4%가 현재 흡연하고 있었으며, 46.0%가 음주하고 있었다. 흡연 및 음주의 경우 두 집단간 차이는 관찰되지 않았다(p>0.05). 간접흡연(ETS)의 경우 주변(집, 직장, 및 기타)에 흡연하고 있는 사람이 있다고 응답한 경우 류마티스 관절염 환자 및 대조군간 차이가 관찰되었다. 경제수준의 경우 류마티스 관절염 환자는 상, 중, 하 각각이 28.7%, 59.6%, 11.8%였으며, 대조군의 경우 각각 42.7%, 44.5%, 12.8%로 두 집단간 경제 수준의 차이가 관찰되었다. 몸무게의 경우 류마티스 관절염환자 및 대조군의 경우 평균 몸무게가 각각 57.09 $\pm$ 8.78 kg 및 59.68 $\pm$ 9.50 kg으로 두 집단간 차이가 관찰되었으며(p=0.006), 키의 경우는 두 집단간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. BMI(몸무게(kg)/키(m)<sup>2</sup>)의 경우 류마티스 관절염 환자는 22.27 $\pm$ 3.02, 대조군은 23.35 $\pm$ 2.91으로 집단간 차이가 관찰되었다. 류마티스 관절염 환자들의 유병 상태는 평균 8.42 $\pm$ 6.42년이었다. 류마티스 환자 및 대조군의 QSCC II에 의해 진단된 사상체질 분포는 류마티스 관절염 환자의 경우 소음인이, 대조군의 경우는 태음인이 가장 많이 관찰되었으며, 두 집단간 사상체질에 따른 분포의 차이는 유의하게 관찰되었다( $\chi^2=20.357$ , p=0.000). 본 연구결과 두 집단 모두 태양인은 관찰되지 않았다.

Table 1. General characteristics of study population at baseline

	No. of subjects (%)		p value
	RA	Controls	
Age(mean $\pm$ S.D, years)	48.83 $\pm$ 9.54	47.20 $\pm$ 8.63	0.067**
>40	29(16.2)	53(19.6)	
40<= - <50	74(41.3)	128(47.4)	
>50	76(42.5)	89(33.0)	0.122***
Sex			
male	25(14.0)	54(20.1)	
female	153(86.0)	215(79.9)	0.102***
Smoking status			
Never	142(79.8)	213(77.7)	
Current smoking	20(11.2)	34(12.4)	
Ex-smoking	16(9.0)	28(9.9)	0.884***
ETS*			
Yes	109(61.2)	198(72.3)	
No	69(38.8)	76(27.7)	0.030***
Pack-years(mean $\pm$ S.D.)	12.01 $\pm$ 9.95	12.15 $\pm$ 8.99	0.954**
Alcohol intake			
No	117(65.7)	148(54.0)	
Yes	61(34.3)	126(46.0)	0.233***
Economic status			
Low	51(28.7)	117(42.7)	
middle	106(59.6)	122(44.5)	
High	21(11.8)	35(12.8)	0.012***
Sasang types			
Taemin	48(27.0)	118(43.1)	
Soyangin	43(24.2)	77(28.1)	
Soemin	87(48.9)	79(28.8)	0.000***
Taeyangin	-	-	
Duration of disease(year)	8.42 $\pm$ 6.42	-	
Weight (kg)	57.09 $\pm$ 8.78	59.68 $\pm$ 9.50	0.006**
Height (cm)	160.10 $\pm$ 6.24	159.70 $\pm$ 7.48	0.576**
BMI(Height/Weight <sup>2</sup> )	22.27 $\pm$ 3.02	23.35 $\pm$ 2.97	0.001**
Total	178(100.0)	274(100.0)	

RA, Rheumatoid Arthritis Patients; \*, Environmental tobacco smoke.; \*\*, using t-test.; \*\*\*, using  $\chi^2$  test.

## 2) 조사대상자의 생활습관 분포

연구대상자간 생활습관의 분포는 Table 2에서 보는 바와 같다. 흡연의 경우 집, 직장, 및 레저시 흡연에 노출된 경험이 없는 군을 간접흡연군으로 범주화하여<sup>18)</sup>, 직접·간접 흡연 집단을 조합해 본 결과 류마티스 관절염 환자와 대조군간 분포차이는 관찰되지 않았다. 수면시간의 경우 9시간 이상 수면을 취한다고 응답한 자가 대조군 및 류마티스 관절염 환자 각각 1.5% 및 10.1%로 대조군에 비해 류마티스 관절염 환자가 더 많은 시간 수면을 취하는 것으로 관찰되었다. 운동의 경우는 30분 이상 계속 운동을 하는 경우를 “한다”고 간주하고 그렇지 않은 경우를 “하지 않는다”고 간주하였다. 류마티스 관절염 환자 및 대조군 각각 운동을 한다고 응답한 자는 42.7% 및 31.4%로 류마티스 관절염 환자가 대조군에 비해 더 많이 운동한다고 응답하였다. 한편 식이행태의 경우 본인이 생각하기에 “짜게 먹는다”로 응답한 경우가 류마티스 관절염 환자 13.5%, 대조군 9.9%로 류마티스 관절염 환자가 더 “짜게 먹는다”고 응답하였다. 또한 하루동안의 커피를 마시는 정도는 대조군이 평균 1.92잔, 류마티스 관절염 환자는 1.44잔을 마시는 것으로 나타나 류마티스 관절염 환자가 대조군에 비해 커피를 적게 마시는 것으로 나타났다. 비만도를 나타내는 BMI 수치에 있어 한국인의 비만기준에 준하여 18.5미만을 저체중, 18.5이상 22.9이하를 정상, 23.0이상을 과체중으로 범주화하였다. 저체중, 정상, 및 과체중의 경우 류마티스 관절염 환자는 각각 10.1%, 51.7% 및 38.2%이었고, 대조군은 각각 2.6%, 46.4% 및 51.1%로 나타나 대조군에 비해 류마티스 관절염 환자에서 저체중일 빈도가 더 높았으며, 반대로 류마티스 관절염 환자에 비해 대조군에서 과체중일 빈도가 더 높게 관찰되었다.

생활변화에 대한 내적 반응의 정도를 측정하기 위하여 개발되어진 BEPSI(Brief Encounter Psychosocial Instrument) 설문지를 이용하여 스트레스 정도를 측정하였다<sup>16)</sup>. 기존의 스트레스 측정도구와는 강한 상관성이 있는 것으로 보고되고 있다<sup>19-21)</sup>. 본 연구결과 BEPSI 양은 류마티스 관절염 환자 및 대조군 각각 평균 2.37, 및 2.06으로 류마티스 관절염 환자가 더 높게 나타났다. 스트레스의 과도하고 지속적인 작용은 신체기능을 저하하고 수행능력을 떨어뜨리므로 결과적으로 볼 때, 정상인에 비해 환자에서 더 높은 생활사건량을 가질 것으로 판단된다. 본 연구 결과와

직접적으로 비교할 수는 없으나 배 등<sup>21)</sup>의 외래 환자와 대조군을 대상으로 BEPSI 설문을 한 결과 환자군 및 대조군 각각 평균 2.11, 및 1.93으로 환자군이 대조군에 비해 더 높은 스트레스 점수를 나타내어 본 연구결과를 뒷받침해 준다.

류마티스 관절염과 위해요인간 [흡연력, 간접흡연력, 음주력, 운동여부, 식이행태(음식을 짜게 먹는가 여부), 커피, 수면시간]의 상관성 분석(Pearson correlation test, 2-tailed)을 시행해 본 결과 간접흡연력(R<sup>2</sup>=0.024, p=0.004), 음주력(R<sup>2</sup>=0.014, p=0.025), 운동여부(R<sup>2</sup>=0.013, p=0.029), 커피량(R<sup>2</sup>=0.036, p=0.001), 수면시간(R<sup>2</sup>=0.037, p=0.000) 과 유의한 상관성을 나타내었으나 식이행태(R<sup>2</sup>=0.004, p=0.229)의 경우는 통계적으로 유의하지 않았다. 이러한 결과에 따라 사상체질별 류마티스 관절염과 상관성을 나타낸 변수간 층화분석 하였다.

## 3) 사상체질별 흡연과 류마티스 관절염 간의 연관성

본 연구의 대상자의 대부분이 여성으로서 여성 흡연자가 해마다 증가한다고 할지라도 한국의 경우는 남성이 흡연자의 대부분이다. 따라서 사상체질에 따른 흡연자의 류마티스 관절염의 연관성을 조사하기에는 본 연구 대상의 한계점이 있다. 이러한 점을 고려하여 사상체질별 직접·간접흡연에 대한 류마티스 관절염과의 연관성을 조사하였다.

사상체질별 직접·간접적 흡연에 따른 류마티스 관절염간의 로지스틱 회귀분석 결과는 Table 3에서 보는 바와 같다. 주변(집, 직장, 레저를 할 경우)에 흡연하는 사람이 없으며, 본인도 흡연해 본 경험이 없는 군(Never), 본인이 흡연한 경험은 없으나 주변에 흡연하는 사람이 있는 군(Passive only), 현재 흡연하고 있는 군(Current smoker), 및 과거에 흡연했던 경험이 있는 군(Ex-smoker)으로 나누어 흡연의 직접·간접적 영향을 분석하였다<sup>18)</sup>. 전혀 흡연해 본 경험이 없으면서 주변에 흡연하는 사람이 없는 군의 경우 태음인에 비해 소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으나 연령, 성, 음주력 및 BMI의 혼란변수로 보정한 후 통계적으로 유의하지 않았으며, 본인은 흡연하지 않으나 주변에 흡연하는 사람이 있는 경우는 태음인에 비해 소양인 및 소음인 모두 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 나타났다으나 혼란변수로 보정 후 소음인의 경우에서만

Table 2. Distribution of rheumatoid arthritis patients (RA) and controls by life style

	No. of subjects (%)		p value
	RA	Controls	
Active or passive smoking status			
Never	67(37.6)	81(29.6)	0.425**
passive only	75(42.1)	132(48.2)	
Current smoking	20(11.2)	34(12.4)	
Ex-smoking	16(9.0)	27(9.9)	
Alcohol intake			
No	117(65.7)	148(54.0)	0.233**
Yes	61(34.3)	126(46.0)	
Sleep (hours)			
<= 6	55(30.9)	121(44.2)	0.000**
7 <= - <= 8	105(59.0)	149(54.4)	
>= 9	18(10.1)	4(1.5)	
Exercise			
No	102(57.3)	188(68.6)	0.029**
Yes	76(42.7)	86(31.4)	
Salty			
Nat salty	31(17.4)	58(21.2)	0.001**
Moderate	123(69.1)	189(69.0)	
Salty	24(13.5)	27(9.9)	
Daily coffee consumption [mean $\pm$ S.D]	1.44 $\pm$ 1.31	1.92 $\pm$ 1.14	0.001*
BMI (weight/height <sup>2</sup> )			
under weight	18(10.1)	7(2.6)	0.001**
Normal	92(51.7)	127(46.4)	
Over weight	68(38.2)	140(51.1)	
Stress [Bepsi][mean $\pm$ S.D]			
Low	55(30.9)	127(46.4)	0.009*
Normal	75(42.1)	104(38.0)	
High	48(27.0)	43(15.7)	
Total	178(100.0)	274(100.0)	

\*; using t-test.; \*\*; using  $\chi^2$  test.

이 통계적으로 유의하였다[Adjusted OR: 3.517, 95% CI:1.346-9.192]. 현재 흡연하고 있거나 과거에 흡연한 경험이 있는 군의 경우는 태음인에 비해 소양인 및 소음인 모두 류마티스 관절염에 이환될 위험의 차이는 관찰되지 않았다.

#### 4) 사상체질별 음주와 류마티스 관절염 간의 연관성

한편 사상체질별 음주여부에 따른 류마티스 관절염 환자의 로지스틱 회귀분석 결과는 Table 4에서 보는 바와 같다. 현재 음주하고 있는 경우 류마티스 관절염에 이환될 위험은 각 체질간 차이가 관찰되지 않았다 ( $p>0.05$ ). 그러나 음주 경험이 없는 경우 류마티스 관절염에 이환될 위험은 태음인에 비해 소음인이 3.29배 높게 관찰되었으며, 이는 통계적으로 유의하였다 ( $p<0.05$ ). 사상체질별 운동여부에 따른 류마티스 관절

Table 3. ORs for active or passive smoking variables according to Sasang Constitution among Rheumatoid arthritis Patients (RA) and Controls

Sasang Constitution	Never (%)			Passive only(%)			Current(%)			Ex-smoker(%)		
	RA (N=67)	Cont rols (N=81)	Adjusted ORa (95% CI)	RA (N=75)	Cont rols (N=132)	Adjusted ORa (95% CI)	RA (N=20)	Cont rols (N=34)	Adjusted ORa (95% CI)	RA (N=16)	Cont rols (N=27)	Adjusted ORa (95% CI)
Taeumin	22(32.8)	33(40.7)	1	40(53.3)	68(51.5)	1	7(35.0)	11(32.4)	1	2(12.5)	10(37.0)	1
Soyangin	13(19.4)	23(28.4)	0.648 (0.194-2.162)	20(26.7)	29(22.0)	1.964 (0.726-5.314)	6(30.0)	10(29.4)	0.783 (0.132-4.641)	3(18.8)	7(25.9)	0.446 (0.023-8.645)
Soeumin	32(47.8)	25(30.9)	1.061 (0.327-3.444)	15(20.0)	35(26.5)	3.517b (1.346-9.192)	7(35.0)	13(38.2)	0.376 (0.057-2.472)	11(68.8)	10(37.0)	0.375 <sup>a</sup> (0.017-8.64)

Adjusted for age, sex, alcohol intake and BMI; b, Significantly higher in rheumatoid arthritis patients than in controls.

Table 4. ORs for alcohol intake according to Sasang constitution among Rheumatoid arthritis Patients (RA) and Controls

Sasang constitution	No(%)			Yes(%)		
	RA (N=117)	Controls (N=148)	Adjusted ORa (95% CI)	RA (N=61)	Controls (N=126)	Adjusted ORa (95% CI)
Taeumin	30(25.6)	68(45.9)	1	20(32.8)	49(38.9)	1
Soyangin	26(22.2)	39(26.4)	1.514 (0.660-3.470)	15(24.6)	32(25.4)	0.817 (0.283-2.358)
Soeumin	61(52.1)	41(27.7)	3.290b (1.462-7.406)	26(42.6)	45(35.7)	0.856 (0.312-2.345)

a, Adjusted for age, sex, smoking status, and BMI; b, Significantly higher in rheumatoid arthritis patients than in controls.

염간 로지스틱 분석결과 운동을 하지 않는 경우 류마티스 관절염에 이환될 위험은 각 체질간 차이가 관찰되지 않았으나, 운동을 하는 경우는 태음인에 비해 소양인 및 소음인 두 체질 모두 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으나 혼란변수로 보정한 후 소음인에서만 유의한 차이가 관찰되었다 [Adjusted OR: 4.041, 95% CI:1.271-12.850]. 한편 하루에 커피를 마시는 경우 한 잔도 마시지 않는 경우, 3잔까지 마시는 경우, 4잔 이상 마시는 경우 모두 각 체질간 류마티스 관절염에 이환될 위험 차이는 관찰되지 않았다 (p>0.05). 수면시간의 경우 6시간 이하로 자는 경우, 7시간 이상 8시간 이하로 자는 경우, 및 9시간 이상자

는 경우로 나누었을 때 모두 태음인에 비해 소양인, 및 소음인 모두 류마티스 관절염에 이환될 위험이 관찰되었으나 혼란변수로 보정 후 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 6시간 이하로 자는 경우 태음인에 비해 소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 2.787배 높게 나타났다 [95% CI:0.974-7.975]. 음식을 싱겁게 먹는 군, 보통으로 먹는 군 및 음식을 짜게 먹는 군으로 나누었을 경우 음식을 짜게 먹는 다고 응답한 경우 류마티스 관절염에 이환될 위험은 태음인에 비해 소양인 및 소음인이 높게 관찰되었으나 혼란변수로 보정한 후 통계적으로 유의하지 않았다 [Adjusted OR, 95% CI: 1.681, 0.337-8.394 for Soyangin, 3.746,



Table 5. ORs for BMI(Kg/m<sup>2</sup>) according to Sasang constitution among Rheumatoid arthritis Patients (RA) and Controls

Sasang Constitution	<18.5			18.5<= - <=22.9			>= 23.0		
	RA (N=18)	Controls (N=7)	Adjusted ORa (95% CI)	RA (N=92)	Controls (N=127)	Adjusted ORa (95% CI)	RA (N=68)	Controls (N=140)	Adjusted ORa (95% CI)
Taumin	3(16.7)	2(28.6)	1	12(13.0)	27(21.3)	1	31(45.6)	87(63.5)	1
Soyangin	1(5.6)	2(28.6)	3.789 (0.026-554.793)	29(31.5)	41(32.3)	2.331 (0.813-6.679)	13(19.1)	36(26.3)	1.122 (0.437-2.883)
Soeumin	14(77.8)	3(42.9)	11.937 (0.240-593.757)	51(55.4)	59(46.5)	1.419 (0.549-3.670)	24(35.3)	14(10.2)	4.589b (1.784-11.805)

a, Adjusted for age, sex, alcohol intake, and smoking status; b, Significantly higher in rheumatoid arthritis patients than in controls.

0.823-17.048 for Soeumin].

### 5) 사상체질별 BMI, 스트레스 및 주요 사건 연령과 류마티스 관절염간의 상관성

류마티스 관절염과 초경나이, 첫아이 출산나이, 폐경나이, 및 BMI간의 상관성 분석을 해 본 결과 BMI(R<sup>2</sup>=0.022, p=0.000)만이 유의한 상관성을 나타내었으며, 초경나이(R<sup>2</sup>=0.006, p=0.111), 첫아이 출산나이(R<sup>2</sup>=0.006, p=0.108) 및 폐경나이(R<sup>2</sup>=0.017, p=0.094)는 통계적으로 유의하지 않았다. BMI를 18.35 미만을 저체중으로, 18.5이상 22.9이하를 정상으로, 23.0이상을 과체중으로 구분하여 분석해 본 결과 과체중인 경우 소양인 및 소음인 모두 태음인 보다 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으며, 혼란 변수로 보정 후 태음인에 비해 소음인이 4.589배 류마티스 관절염에 이환될 위험이 관찰되었다(Table 5).

BEPSI 설문을 이용한 생활변화 스트레스량을 조사해 본 결과 류마티스 관절염과 상관성이 관찰되었다(R<sup>2</sup>=0.092, p=0.004, Pearson correlation test). 사상체질에 따른 스트레스량 생활변화량은 건강한 사람의 경우 소음인, 소양인, 및 태음인 각각 스트레스량 평균은 2.46±0.69, 2.12±0.84 및 1.73±0.62로 소음인이 가장 스트레스를 많이 인식하는 것으로 나타났으며(ANOVA, Dunnett t-test, p=0.035), 이는 건강한 사람을 대상으로 스트레스 인지정도를 평가한 서 등<sup>22)</sup> 및 유 등<sup>23)</sup>의 연구결과와 일치한다. 그러나 류마티스 관절염 환자의 경우 소음인, 소양인 및 태음인의 스트레스량은 각각 2.42±0.93, 2.29±0.73 및

2.44±0.78로 상대적으로 태음인이 가장 스트레스를 많이 받는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(ANOVA, Dunnett t-test, p=0.610).

## 2. 사상체질별 TNF- $\alpha$ (308) 유전자 다형성과 류마티스 관절염간의 연관성

### 1) 조사대상자의 TNF- $\alpha$ (308) 유전자 다형성 분포

류마티스 관절염 환자와 성별·연령별 matching 된 건강한 대조군의 DNA를 확보하여 사상체질에 따른 류마티스 관절염의 관련 유전자의 다형성을 조사하기 위하여 TNF- $\alpha$ (308)의 유전적 다형성을 조사하였다. 류마티스 관절염 환자 및 대조군의 TNF- $\alpha$ 의 유전적 다형성 분포는 Table 6에서 보는 바와 같이 Wild type인 GG형, Heterozygous type인 AG 및 Homozygous type인 AA형 모두 류마티스 관절염 환자 및 대조군에서 차이를 관찰할 수 있었다. 이를 성, 연령, 흡연력, 음주력, 및 BMI로 보정한 후에도 TNF- $\alpha$  AG 혹은 GG 대립인자를 가진 군이 AA 대립인자를 가진 군에 비해 류마티스 관절염에 이환될 위험이 4.821배 높게 관찰되었다.

최근 많은 연구자들에 의해 흡연이 류마티스 질환의 감수성 요인으로 작용한다는 사실이 속속 알려지고 있는데, 그중 흡연이 T-세포의 변형, APC 수의 감소 및 TNF- $\alpha$  분비 등을 유발함에 따라 궁극적으로 자가면역기능에 작용하여 질환의 중증도에 영향을 미친다고 보고되고 있다<sup>5-6)</sup>. 따라서 직접·간접 흡연력에 따른 류마티스 관절염과 TNF- $\alpha$ 의

Table 6. Distribution of TNF- $\alpha$  (G308A) Genotypes and Estimated Risks among Rheumatoid Arthritis Patients (RA) and Controls

Genotype	RA (n=88)	Controls (n=142)	Crude OR (95% CI)	Adjusted ORd (95% CI)
TNF- $\alpha$				
GG	34 (38.6)	100 (70.4)	1	1
AGa	54 (61.4)	39 (27.5)	4.072 (2.311-7.177)	5.115 (2.534-10.322)
AAb	0 (0.0)	3 (2.1)	0.006 (0.000-5.091E+8)	0.000 (0.000- )
GG	34 (38.6)	100 (70.4)	1	1
AG or AAc	54 (61.4)	42 (29.6)	3.782 (2.159-6.623)	4.821 (2.411-9.640)

a, Heterozyous variant; b, Homozygous variant; c, AG or AA genotypes were compared with GG genotypes.; d Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol intake, and BMI.

Table 7. ORs for TNF- $\alpha$  genotype according to sassang constitution among Rheumatoid arthritis Patients (RA) and Controls

Sasang Constituion	TNF- $\alpha$ (GG)				TNF- $\alpha$ (AGa or AAAbc)			
	RA (N=34)	Controls (N=100)	Crude OR (95% CI)	Adjusted ORd (95% CI)	RA (N=54)	Controls (N=42)	Crude OR (95% CI)	Adjusted ORd (95% CI)
Taeumin	10(29.4)	54(54.0)	1	1	16(29.6)	25(59.5)	1	1
Soyangin	8(23.5)	28(28.0)	1.536 (0.539-4.379)	1.746 (0.484-6.296)	14(25.9)	13(31.0)	1.750 (0.646-4.744)	1.206 (0.317-4.578)
Soeumin	16(47.1)	18(18.0)	4.799 (1.816-12.683)	3.329 (0.943-11.750)	24(44.4)	4(9.5)	5.621 (2.505-29.667)	23.364 (1.947-280.432)

a, Heterozyous variant; b, Homozygous variant; c, AG or AA genotypes were compared with GG genotypes.; d Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol intake, and BMI.

유전적 다형성간의 연관성을 조사해 보았다.

TNF- $\alpha$  GG 대립인자를 가진 경우 전혀 흡연한 경험이 없는 사람에 비해 현재 흡연하고 있는 사람 및 전혀 흡연한 경험이 없으면서 주변에 흡연하는 사람이 류마티스 관절염에 이환될 위험은 각각 2.842[Adjusted OR, 95% CI: 2.842, 0.552-14.629] 및 0.346[Adjusted OR, 95% CI: 0.346, 0.113-1.056] 으로 관찰되었으나 통계적으로 유의하지 않았다.

TNF- $\alpha$  AG 혹은 AA 대립인자를 가진 경우 전혀 흡연한 경험이 없으면서 주변에 흡연하는 사람이 없는 경우에 비해 현재 흡연하고 있는 사람 및 현재 흡연하지 않으면서 주변에 흡연하는 사람이 각각 류마티스 관절염에 이환될 위험은 10.850[Adjusted OR, 95% CI: 10.850, 0.858-137.221] 및 0.342[Adjusted

OR, 95% CI: 0.342, 0.093-1.258]로 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

## 2) 사상체질별 TNF- $\alpha$ (308) 유전자 다형성과 류마티스 관절염간의 연관성

사상체질에 따른 류마티스 관절염과 TNF- $\alpha$  유전자간의 다형성과의 연관성을 조사해 본 결과는 Table 7과 같았다. TNF- $\alpha$  GG 대립인자를 가진 경우 태음인에 비해 소양인 및 소음인 모두 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으나 성, 연령, 흡연력, 음주력 및 BMI로 보정해 본 결과 통계적으로 유의하지 않았다. 반면에 TNF- $\alpha$  AG 혹은 AA 대립인자를 가진 경우 태음인에 비해 소양인 및

소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으며, 혼란변수로 보정해 본 결과 역시 태음인 보다 소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 23.364배로 높게 나타났다[95% CI:1.947-280.432].

#### IV. 고 찰

본 연구진은 선행 연구에서 '체질마다 잘 걸리는 병이 있을 것이다'라는 기본 가정 하에 사상체질과 류마티스 관절염질환의 연관성에 대한 연구를 수행한 결과 특정 사상체질의 류마티스 질환에 대한 민감도를 조사할 수 있었다. 이를 바탕으로 본 연구에서는 류마티스 관절염의 발병위험요인으로 알려진 환경요인 및 생활습관을 사상체질별로 더욱 구체적으로 조사함으로써 특정 체질에서의 위험요인 분포 정도를 구명하고자 하였으며, 류마티스 관절염과 연관이 있다고 알려진 TNF- $\alpha$  유전자의 다형성을 조사하여 사상체질별 류마티스 관절염 발병의 민감도를 유전자 수준에서 확인해보고자 하였다.

본 연구결과 본인은 흡연하지 않으나 주변에 흡연하는 사람이 있는 경우는 태음인에 비해 소양인 및 소음인 모두 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 나타났으며, 연령, 성, 음주력 및 BMI의 혼란변수로 보정한 후 소음인의 경우에서만 통계적으로 유의하여 간접흡연의 사상체질에 따른 류마티스 관절염의 상관성을 관찰할 수 있었다.

흡연은 더 이상 기호품의 사용이 아닌 국제적인 질병으로 인식되고 있으며<sup>24)</sup>, 류마티스 관절염의 발병 및 중증도의 위험요인으로 알려져 있을 뿐만 아니라<sup>5,25-26)</sup>, 질병의 병인에 영향을 미치는 면역계 및 성호르몬에 영향을 미치고 다른 감염질환에 영향을 미치게 된다<sup>5)</sup>. 류마티스 관절염 환자가 아닌 피험자를 대상으로 한 연구에서 흡연은 류마티스 인자(rheumatoid factor:RF)의 생성과 연관성이 있으며<sup>27)</sup>, 류마티스 관절염 환자이면서 흡연하는 경우에는 류마티스 인자 양성일 확률이 더 높다고 보고되고 있다<sup>28-29)</sup>. 한편 남 등<sup>24)</sup>의 연구에 따르면 흡연환자들의 성격과 사상체질에 따라 금연침 시술시 금연성적이나 치료경과가 차이가 남을 보고하고 있어 체질에 따라 흡연의 건강영향에 차이가 날 수 있음을 시사하고 있다. 또한 이와 설<sup>30)</sup>의 직장인과 그 배우자를

대상으로 사상체질과 임상검사 결과와의 상관관계연구에 따르면 B형 간염 보균자가 태음인에 비해 소양인과 소음인에 편중되어 있으며, 요로감염증 및 자궁내 염증소견이 소음인이 다른 체질에 비해 더 높게 나타났다. 또한 류마티스 인자의 양성률이 소음인이 다른 체질에 비해 높게 관찰되었다. 이러한 연구결과는 간접흡연시 소음인이 다른 체질에 비해 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 나타난 본 연구결과를 뒷받침하는 것이다. 그러나 본 연구는 설문에 의존하여 간접흡연을 측정하였는 바 생물학적 표지자를 이용한 직접·간접흡연 측정과 병행하여 사상체질에 따른 류마티스 관절염과 흡연간의 연관성을 구명하는 후속 연구가 뒤따라야 할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 사상체질에 따른 TNF- $\alpha$ (G308A) 유전자 다형성과 류마티스 관절염간의 연관성을 조사하였다.

TNF- $\alpha$ 는 감염 및 세포치사에 관여하는 신호전달을 촉진하는 사이토카인으로서 염색체 6번의 단암에 존재하며, 많은 유전적 다형성이 보고되고 있다. 특히 TNF- $\alpha$  308위치의 구아닌에서 아데노신으로의 염기가 바뀌게 되는 경우 TNF- $\alpha$ 의 분비가 증가된다고 알려져 있다<sup>31-33)</sup>, 이러한 높은 TNF- $\alpha$ 의 분비는 류마티스 관절염의 중증도와 연관이 있는 것으로 보고되고 있다<sup>7,14)</sup>.

한국인의 TNF- $\alpha$ (G308A) 유전적 다형성의 분포를 살펴보면 Pae 등<sup>34)</sup>은 건강한 사람 125명을 대상으로 TNF- $\alpha$ 의 wild type인 GG의 경우 85.6%, heterozygous type인 AG의 경우 14.4%, homozygous type인 GG의 경우 0%로 보고하고 있으며, Um과 Kim<sup>35)</sup>은 610명의 건강한 사람에게서 GG, AG 및 AA 대립인자의 경우 각각 83.4%, 14.1% 및 2.5%로 보고하고 있어 본 연구 결과와 빈도차이는 있으나 유사한 결과를 보여주고 있다. 또한 본 연구결과는 TNF- $\alpha$ 의 유전적 다형성은 류마티스 관절염과 연관성이 있다는 몇몇 연구결과와 일치하고 있다<sup>7,14)</sup>.

본 연구결과 사상체질에 따른 TNF- $\alpha$  유전자 다형성과 류마티스 관절염간의 연관성을 관찰할 수 있었다. 특히 TNF- $\alpha$  AG 혹은 AA 대립인자를 가진 경우 다른 체질에 비해 소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었다.

앞에서 언급한 바와 같이 TNF- $\alpha$ 는 pro-inflammatory 사이토카인으로서 인체가 감염시 TNF- $\alpha$  분비는 증가되고, 이러한 분비 정도는 개개인간 높은 다양성

을 나타낸다<sup>30-32)</sup>.

소음인의 경우는 타 체질에 비해 감염에 취약한 것으로 보고되고 있다<sup>29)</sup>. 특히 이와 설의 연구결과에 따르면 소음인의 경우 결핵에 감염되었던 경험이 타 체질에 비해 높게 관찰되었으며, Rheumatoid arthritis factor(RF) 수치가 타 체질에 비해 높게 관찰되었다고 보고되고 있다. 즉 감염에 민감한 소음인 군 중 TNF- $\alpha$  AG 혹은 AA 유전자형을 가진 군은 감염시 높은 TNF- $\alpha$ 를 분비하게 되고 궁극적으로 타 체질에 비해 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높을 것으로 해석할 수 있겠다.

본 연구에서는 사상체질별 류마티스 관절염과 위해요인간 상관성 및 TNF- $\alpha$  유전자 다형성간의 연관성을 관찰할 수 있었다. 그러나 본 연구의 유전적 다형성을 조사하기 위한 대상자들의 표본수가 부족하기 때문에 이에 대한 대규모 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 류마티스 관절염 환자와 류마티스 관절염 및 특정질환에 이환되지 않은 건강한 사람을 대상으로 사상체질별 류마티스 관절염의 위해요인(생활습관 및 스트레스 등) 및 TNF- $\alpha$ (G308A) 유전자 다형성을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 집, 직장, 및 레저시 흡연에 노출된 경험이 없는 군을 간접흡연군으로 범주화하여(David et al., 2003), 직접·간접 흡연 집단을 조합해 본 결과 류마티스 관절염 환자와 대조군간 분포차이는 관찰되지 않았다.
2. 식이행태의 경우 본인이 생각하기에 “짜게 먹는다”로 응답한 경우가 류마티스 관절염 환자 13.5%, 대조군 9.9%로 류마티스 관절염 환자가 더 “짜게 먹는다”고 응답하였다.
3. BMI 수치의 경우는 대조군에 비해 류마티스 관절염 환자에서 저체중일 빈도가 더 높았으며, 반대로 류마티스 관절염 환자에 비해 대조군에서 과체중일 빈도가 더 높게 관찰되었다.
4. 생활변화에 대한 내적 반응의 정도를 측정하기 위하여 개발되어진 BEPSI(Brief Encounter Psychosocial

Instrument) 설문을 이용한 스트레스 정도 류마티스 관절염 환자 및 대조군 각각 평균 2.37, 2.06으로 류마티스 관절염 환자가 더 높게 나타났다(p=0.009).

5. 사상체질별 직접·간접적 흡연에 따른 로지스틱 회귀분석 결과 본인은 흡연하지 않으나 주변에 흡연하는 사람이 있는 경우는 태음인에 비해 소음인 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 나타났다.
6. 직접·간접적 흡연력에 따른 류마티스 관절염과 TNF- $\alpha$ (G308A)의 유전적 다형성간의 연관성을 조사해 본 결과 TNF- $\alpha$  AG 혹은 AA 대립인자를 가진 경우 현재 흡연하고 있는 사람이 전혀 흡연한 경험이 없으면서 주변에 흡연하는 사람이 없는 경우에 비해 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않았다.
7. 사상체질에 따른 류마티스 관절염과 TNF- $\alpha$ (G308A) 유전자간의 다형성과의 연관성을 조사해 본 결과 TNF- $\alpha$  AG 혹은 AA 대립인자를 가진 경우만이 태음인에 비해 소양인 및 소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 높게 관찰되었으며, 특히 태음인 보다 소음인이 류마티스 관절염에 이환될 위험이 23.364배로 높게 나타났다.

## VI. 參考文獻

1. 주종천, 배영춘, 권덕윤, 김경요, 김일환. 뇌경색 환자의 안지오텐신 유전자 다형성과 사상체질. 사상체질학회지. 2002 ; 14(1) : 16-29.
2. 최승훈. 사상체질유형과 ACE(angiotensin converting enzyme) 유전자 Type (polymorphism)과의 상관관계. 사상체질의학회지. 1998 ; 10(2) : 284-289.
3. 이수경, 송일병, MTHFR의 단일염기다형성을 중심으로 한 연구, 사상체질의학회지. 2001 ; 13(2) : 177-179.
4. Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, Nixon NB, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Alldersea J, Fryer AA, Strange RC. Smoking

- and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 46 : 640-646.
5. Beverley JH. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002 ; 14 : 93-97.
  6. Soory M. Hormone mediation of immune responses in the progression of diabetes, rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2002 ; 2(1) : 13-25.
  7. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000 ; 26(4) : 737-763.
  8. 김판준, 임화재, 김종원. 사상체질에 따른 식이습관에 관한 연구. *사상체질의학회지.* 2001 ; 13(3) : 59-74.
  9. 박희관, 이종화. 이제마의 사상체질과 옹의 심리학적 유형간의 연관성에 관한 연구. *사상의학회지.* 1998 ; 10(2) : 41-50.
  10. 김수영, 이상훈, 이현중, 이두익, 이윤호, 이재동. 사상체질에 따른 류마티스 관절염 환자 대조군 연구. *대한침구학회지.* 2004 ; 21(1) : 87-98.
  11. Sinead MJH, Julia LN, Brayan PW. Molecular genetics of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Pharmacology.* 2003 ; 3 : 280-285.
  12. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Stegmayr B, Rantapaa-Dahlqvist S, Lefvert AK. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphism of the TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-1Ra genes. *J Rheumatol.* 2002 ; 29 : 212-219.
  13. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, Pile KD, Calin A, Dbringer A, Weeks DE, Wordsworth BP. Polymorphism of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet.* 2000 ; 9 : 1563-1566.
  14. Verweij CL, Huizinga TW. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphism and rheumatic diseases. *Br J Rheumatol.* 1998 ; 37 : 923-926.
  15. Ong B, Willcox N, Wordsworth P, Beeson D, Vincent A, Altmann D, Lanchbury JS, Harcourt GC, Bell JL, Newson-Davis J. Critical role for the Val/Gly86 HLA-DR beta dimorphism in autoantigen presentation to human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991 ; 88 : 7343-7347.
  16. Frank SH, Zyzanski SJ. Stress in the clinical setting: The brief encounter psychosocial instrument. *J Fam Pract.* 1988 ; 26 : 533-539.
  17. Allen RA, Lee EM, Roberts DH, Park BK, Pirmohamed M. Polymorphism in the TNF- $\alpha$  and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation.* 2001 ; 31 : 843-851.
  18. David PM, De Vivo Immaculata, Donna N, John CW, Thomas JL, Li S, David CC. Association between self-reported environmental tobacco smoke exposure and lung cancer: modification by GSTP1 polymorphism. *Int. J. Cancer.* 2003 ; 104 : 758-763.
  19. 홍강의, 정도연. '社會再適應評價尺度' 제작-방법론적 연구-. *신경정신의학.* 1982 ; 21 : 123-136.
  20. 이평숙. 생활사건과 관련된 스트레스량 측정에 관한 방법론적 연구. 연세대학교 대학원 박사학위논문. 1984 ; 1-138.
  21. 배종면, 정은경, 유태우, 허봉렬. 외래용 스트레스량 측정도구 개발 연구. *가정의학회지.* 1992 ; 13(10) : 809-820.
  22. 서병윤, 권소희, 김상태, 서지연, 정혜경, 김유철, 장두섭, 왕명자, 송용선, 이기남. 작업장 근로자의 사상체질과 생활습관에 따른 스트레스의 평가. *대한예방의학학회지.* 2003 ; 7(1) : 1-15.
  23. 유정희, 이향련, 이의주. 사상체질별 스트레스인지와 대처방법. *성인간호학회지.* 2003 ; 15(2) : 23-32.
  24. 남상수, 이재동, 최도영, 안겸철, 박동석, 이윤호, 최용태. 사상체질에 따른 금연침 효과의 비교분석. *대한침구학회지.* 1996 ; 13(2) : 104-116.
  25. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Comorbidity

- and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 ; 60 : 934-939.
26. Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 ; 15 : 99-103.
  27. Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Does smoking stimulate rheumatoid factor production in non-rheumatic individuals? *APMIS.* 1998 ; 106 : 970-974.
  28. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 1997 ; 56 : 463-469.
  29. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J rheumatol.* 2000 ; 27 : 630-637.
  30. 이용구, 설인찬. 사상체질과 임상검사 결과와의 상관관계. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2000 ; 8(2) : 383-397.
  31. Wilson AG, JA Symons TL McDowell, HO McDevitt, GW Duff. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997 ; 94 : 3195-3199.
  32. Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Proc assoc Am Phys,* 1999 ; 111 : 290-298.
  33. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T cell production of TNF- $\alpha$  and IFN in ankylosing spondylitis: its relation to HLA B27 and influence of the TNF- $\alpha$ -308 gene polymorphism. *Ann rheum Dis.* 2001 : 36-42, 60.
  34. Pae CU, Lee KU, Han H, Serretti A, Jun TY. Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population. *Psychiatry Research.* 2004 ; 125 : 65-68.
  35. Um JY and Kim HM, Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism is associated with cerebral infarction, *Molecular Brain Research.* 2004 ; 122 : 99-102.