Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 45, No. 6, Dec, 1998

□원 저□

폐결핵의 진행정도 및 치료에 따른 혈청내 Tumor Necrosis Factor-Alpha, Gamma-Interferon 및 Soluble-Intercellular Adhesion Molecule-1의 변화

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김명훈, 안중현, 문화식, 박성학, 송정섭

= Abstract =

The Changes of Serum Level of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Gamma-Interferon and Soluble-Intercellular Adhesion Molecule-1 Relating to the Progression and Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis

Myunghoon Kim, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Sung Hak Park, M.D., Jeong Sup Song, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Pulmonary tuberculosis is one of the diseases characterized granuloma formation which was controlled by cellular immune reactions. In the process of granulomatous changes, activated alveolar macrophages and T lymphocytes secrete many cytokines including interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interferon-gamma (IFN-γ) which mediate inflammatory reactions. Intercelluar adhesion molecule-1 (ICAM-1) also known to major role player in inflammatory processes, and increased cellular expressions when endothelial cell was stimulated by IL-1, TNF and IFN.

Method : To evaluate relationships among cellular immune reactions and clinical stages, pulmonary tuberculosis patients were classifed into three groups according to their clinical stages including minimal, moderate and far advanced tuberculosis. TNF-α, IFN-γ, sICAM-1 (soluble form of ICAM-1) were measured at the time of diagnosis and after 6-months anti-tuberculosis medications by radioimmuno assay or enzyme linked immunosolvent assay.

Result : TNF-α, IFN-γ, sICAM-1 were singificantly increased in moderate and far advanced pulmonary tuberculosis patients but no meaningful changes in minimal staged patients. 6-months anti-tuberculosis medications reduced serum sICAM-1 levels significantly, related to clinical improvement but no significnat changes were found in the serum levels of TNF-$\alpha$and IFN-γ. In the point of correlations, positive ones revealed between TNF-α and sICAM-1, also between IFN-γ and sICAM-1 but no correlation between TNF-α and IFN-γ.

Conclusion : Measurement of serum sICAM-1 could be usuful parameter to evaluate the severity of pulmonary tuberculosis and to monitor disease activities during anti-tuberculosis medications. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1167-1177)

Key words : Pulmonary tuberculosis, TNF-α, IFN-γ, sICAM-1.

서 론

폐결핵은 결핵균에 의한 육아종성 질환으로, 이러한 육아종 형성에 세포성 면역 반응이 중요한 역할을 한다. 즉 육아종의 형성 과정에는 활성화된 대식세포와 CD4+ T 림프구가 중요한 역할을 담당하여[1], tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), gamma-interferon (IFN-γ), interleukin-6 (IL-6) 등의 cytokine들을 분비하는 것으로 알려져있다. 이러한 cytokine들은 결핵균 포식과정에서 중요한 역할을 하는데, 일단 결핵균이 폐에 침입하면 우선 폐포 대식세포가 식균하여 소포 (vesicule) 내에 저장되지만 이것이 lysosome과 융합이 안되면 결핵균은 그대로 소포내에 생존한다. 그러나 T 세포가 감염된 대식세포를 인지하여 IFN-γ등의 대식세포 활성화 인자를 분비하면, 대식세포의 활성화와 함께 lysosome과의 융합이 일어나서 마침내 결핵균이 죽게된다[2]. 이런 cytokine들 중에서 interleukin-2 (IL-2)는 B 림프구와 T 림프구 모두에게 강력한 성장 인자로 중요한 역할을 하게 된다. 활성화된 T 림프구는 휴식기의 T 림프구에서는 관찰되지 않았던 interleukin-2 receptor (IL-2R), transferrin, intercelluar adhesion molecule-1 (ICAM-1) 등의 표면 표식자들이 나타난다[3]. 활성화된 T 림프구는 기능과 cytokine의 분비 능력으로 Th1 세포와 Th2 세포로 다시 나눌 수 있는데 Th1 세포는 interleukin-2, IFN-γ, lymphotoxin을 분비하여 지연성 과민반응의 매개를 촉진하고, Th2 세포는 interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-10 (IL-10) 등을 분비하여 B 세포가 매개하는 반응, 특히 IgE 생성 및 알레르기 반응에 관여 한다[4]. 더우기 이러한 두 세포의 반응은 서로 상호 연관이 있어, Th1 세포에서 유리된 INF-γ가 B 세포가 매개 하는 반응을 억제하고, Th2 세포에서 유리된 IL-4와 IL-10은 지연성 과민반응을 억제시키는 것으로 알려졌다. 결핵균에 감염된 대식세포는 interleukin-12 (IL-12)를 분비하여, Th0 세포를 Th1 세포로 분화를 유도하고, Th1 세포는 interleukin-1 (IL-1), IFN-γ등을 분비하여 대식세포를 활성화 시킨다[5]. 활성화된 대식 세포는 TNF-α, IL-1, superoxide들을 분비하는데 IL-1과 TNF-α는 내피세포의 유착물질인 ICAM-1의 발현을 증가시켜, 여러 염증세포들의 혈관 침착과 폐 이동을 촉진함으로서 폐의 염증을 유발할 수 있다.

지연성 과민반응은 결핵균에 감염된 숙주에서 일어나는 가장 중요한 방어 기전이다. 활성화된 T 세포와 대식세포는 TNF-α를 분비하게 되는데 이는 E-selectin, ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) 등의 여러가지 내피 유착 물질을 유리하여, 염증 세포들이 혈관 벽에 쉽게 유착하게 하는데, E-selectin은 중성구의 결합을, ICAM-1과 VCAM-1은 단핵구와 림프구의 유착을 매개하여, 이들 염증 세포들이 계속하여 이동, 국소적인 동원 및 활성화를 유발 하게 된다[6]. 이러한 지연성 과민반응은 염증 초기에는 숙주 방어 기전에 도움이 되지만, 반복적인 과정은 결국 섬유화와 육아종 형성을 초래하게 된다[7].

내피세포에서 표현된 ICAM-1은 탈락되어 혈액속에서 관찰될 수 있는데, 이러한 과정 또한 TNF-α나 IL-1β에 의해 증가된다고 한다[8]. 혈액내 ICAM-1은 원발성 섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 등에서 증가가 관찰되는데[9], 이러한 증가는 ICAM-1의 표현증가에 기인한다고 생각된다. 저자는

결핵에서 이러한 세포성 면역반응에 관여하는 cytokine중 대식세포에서 분비되는 TNF-α와 Th1 세포에서 분비하는 INF-γ는 radioimmuno assay (RIA)로, 내피세포에서 유리된 sICAM-1을 enzyme linked immunosolvent assay (ELISA)로 측정하여, 이들이 질환의 경중(輕重)과 관련이 있는지, 또한 치료에 대한 반응과 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 3월 부터 1997년 6월 까지 가톨릭의대 성모병원에서 결핵을 진단 받고 항결핵제를 복용한 환자를 대상으로 하였다. 결핵의 증상(미열, 기침, 가래, 체중 감소)과 X-선상의 병변이 있으면서, 반드시 객담 도말 검사 또는 객담 배양 검사에서 양성으로 나올 때만 결핵으로 진단하여, 본 연구의 대상에 포함시켰다. 환자는 미국 National Tuberculosis Association (NTA) 분류법을 기준으로 경증 (minimal), 중등증 (moderate), 중증 (far advanced) 결핵의 3개 집단으로 분류하였는데 그 내용은

경증(輕症) : 작고 공동이 없는 병변으로서 그 면적의 합이 제2흉골 연골 접합부나 제4흉추의 극상돌기 또는 제5흉추의 체부 이상의 한쪽 폐의 면적 보다 작은 결핵 또는 흉부 X-선상 이상 소견없이 객담 도말에서만 양성인 경우

중등증(中等症) : 병변의 진하기가 경하든지 중등도이고, 병변을 모두 합친 면적이 한쪽 폐의 면적보다 작으면서, 만일 농도가 진하거나 융합된 부분이 있다면, 그 면적의 합이 한쪽 폐의 1/3보다 작고, 공동이 있을 때는 공동의 직경의 합이 4cm 이하인 경우

중증(重症) : 병변이 중등도 이상으로 크든지 공동의 직경의 합이 4cm 이상인 경우로 하였다.

항 결핵제를 복용하는 환자는 항결핵제 복용 3개월에서 6개월후에 다시 추적검사를 실시하였고, 임상경과와도 비교하였다. 대조군으로는 결핵의 기왕력과 증상이 없으면서 X-선상 병변이 없는 자원자를 선택하였다.

2. 검체 준비

환자와 대조군에서 혈액을 5ml 채취하여 30분이상 응고 시킨 후 원심분리 (10,000g, 20분) 하여 상층액을 분리하여, 영하 70℃에서 검사시기까지 보관하였다. 검사를 시행하기 위해 검체를 상온에서 해동시킨 다음, 검체 25 $\mu\ell$ 에다 증류수 475 $\mu\ell$ 를 가하여 20배 희석하였다.

3. 측 정

TNF-α의 측정은 상품화된 RIA kit (Amersham, Amersham, U.K.) 로 측정 하였다. 냉동보관한 검체 100 $\mu\ell$ 를 각각의 시험관에 넣고 100 $\mu\ell$ 의 antiserum (rabbit anti-TNF-α serum)을 넣고 충분히 섞은 후, 상온에서 4시간 배양하여, [^{125}I] label된 TNF-α를 넣어준 후, 다시 24시간 더 배양한 다음 2차 항체 (magnetizable polymer가 coating된 Donkey anti-rabbit serum)를 250 $\mu\ell$ 첨가하여, 상온에서 10분간 배양한 다음 원심분리 (1500g, 10분) 시켜, 상층액은 버리고, 시험관을 뒤집은 다음, gamma scintillation counter (Auto-gamma RIA, United Technology, Hartford, CT, U.S.A.)로 60초 간의 방사선량을 측정하였다. 이 값을 표준 농도 곡선에 대비하여 TNF-α의 농도를 산정 하였고, INF-γ의 측정 역시 RIA kit (Amersham)를 이용하여 동일한 방법으로 시행하였다.

sICAM-1의 측정은 상품화된 ELISA kit (Parameter, British Bio-technology Abingdon, U.K.)를 사용하였다. microtitre plate에, 미리 준비된 Anti-sICAM-1HRP conjugate (sICAM-1에 대한 antibody를 Horseradish Peroxidase에 conjugation) 100 $\mu\ell$ 를 각각의 well에 넣고, 표준농도 용액

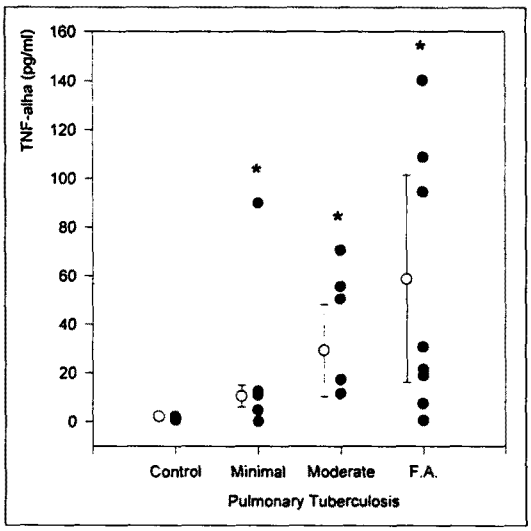

Fig. 1. Serum TNF-α concentrations in tuberculosis. Minimum detection dose was 3.0 pg /ml. Significantly higher values of TNF-α were noted in all stages of patients with pulmonary tuberculosis than those of controls ($P<0.05$*).
F.A. ; Far Advanced (n=26).

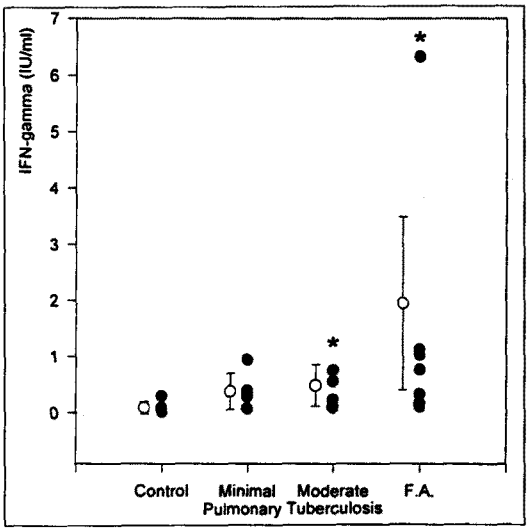

Fig. 2. Serum INF-γ concentrations in pulmonary tuberculosis. Significantly higher values of IFN-γwere noted in moderate and far advanced pulmonary tuberculosis than those of controls ($P<0.05$*) Minimum detection dose was 0.03 IU/ml (n=26).

100$\mu\ell$ 또는 대조군을 포함한 20배 희석된 검체 100$\mu\ell$ 를 각각의 well에 추가로 넣은 후 잘 섞어 주었다. 실온에서 1시간 30분간 배양하고, 세척액으로 세척을 시행한 다음, well내의 남은 세척액을 따라 냈다. 이어서 kit에 포함된 기질(tetramethylbenzidine) 을 넣고, 실온에서 30분간 더 배양후 정지액(stop solution)을 추가하였다. 450nm의 photometer (Biokinetics Reader, Bio-Tek Instrument, Frederick, MD, U.S.A.)로 microtitre plate의 흡광도를 측정하였고, 표준농도용액으로 산정한 표준 농도 곡선에 대비하여 sICAM-1의 농도를 환산하였다.

4. 통계처리

검사측정치의 차이를 알아보기 위하여 Kruskal-Wallis Test (Chi-square approximation)를 실시하였고, 상관관계는 Spearman correlation coefficients로 검증 하였는데, 이는 컴퓨터 프로그램 SAS System (SAS Institute, Cary, NC, U.S.A.)을 이용하여 처리하였다.

결 과

실험에 참가한 환자는 모두 20명 (대조군 6명 불포함) 이었고, 그 중 남자는 18명, 여자는 2명이었으며, 그들의 평균연령은 44.5세 (28-70세) 였다. 14명에 대해 추적검사를 시행하였는데, 처음검사 후 추적검사까지의 기간은 평균 5개월 4일 (3개월 0일-6개월 11일)이었다. 결핵 진단당시의 TNF-α의 농도는 대조군이 1.33±0.95 pg/ml이었고 결핵환자군은 경증이 7.51±6.43 pg/ml, 중등증은 14.15±9.45 pg/ml, 중증은 54.42±47.33 pg/ml으로, 모든 병기에서 대조군에 비해 의미있게 상승하였다 (Fig. 1). 그렇지만 상승된 TNF-α의 농도가 결핵 환자의 각 병

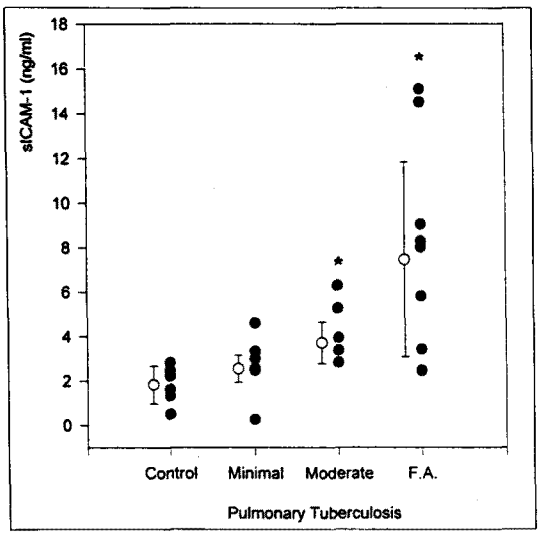

Fig. 3. Serum sICAM-1 concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. Significantly higher values were found in moderate and far advanced pulmonary tuberculosis patients than those of controls ($P<0.05$*). F.A.;Far Advanced ($n=26$).

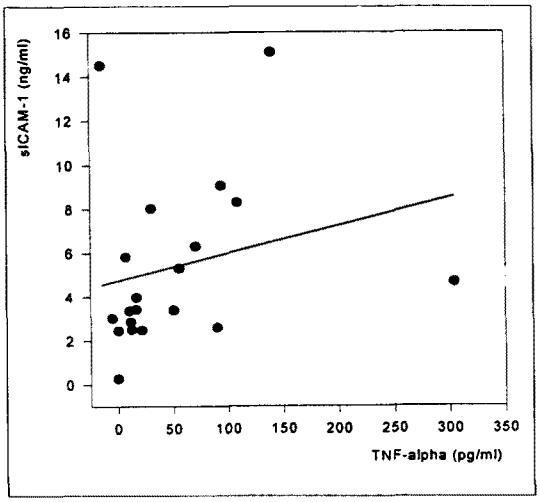

Fig. 4. Correlation of circulating soluble ICAM-1 values to serum TNF-α values in patients with pulmonary tuberculosis. There was significant positive correlations between soluble ICAM-1 and serum TNF-α. ($P<0.05$) ($r=0.31$).

기 간에는 서로 유의한 차이를 보이지는 않았다. IFN-γ는 대조군이 0.09±0.11 IU/ml 결핵환자군 중 경증이 0.25±0.20 IU/ml, 중등증이 0.49±0.37 IU/ml, 중증이 0.48±0.37 IU/ml로 측정되어 중등증 환자와 중증 환자에서 의미있게 상승한 값을 보여 주었다 (Fig. 2).

한편 ELISA로 측정한 sICAM-1은 대조군이 1.83±0.85 ng/ml이었고, 결핵 환자군에서는 경증이 2.56±0.61 ng/ml, 중등증이 3.72±0.94 ng/ml, 중증의 경우가 7.46±4.38 ng/ml로 각각 측정되어 중등증및 중증의 경우에서만 의의있게 상승 하였음을 관찰 하였다(Fig. 3).

TNF-α, INF-γ, sICAM-1들의 각각의 연관 관계를 살펴보면, TNF-α와 sICAM-1사이에는 유의한 상관 관계가($P<0.01$) 있었고, INF-γ와 sICAM-1와 사이에도 유의한 상관관계가($P<0.01$) 관찰되었다 (Fig. 4), (Fig. 5). 반면에 TNF-α와 INF-γ사이에는 아무런 상관 관계가 ($P>0.16$) 관찰되지 않았다 (Fig. 6). 결핵을 진단하고 6개월의 항결핵제 복용후 실시한 추적검사 결과는 TNF-α, INF-γ는 유의한 감소가 관찰되지 않았다. 그런데 sICAM-1의 측정결과는 중증의 환자에서는 7.46±4.38 ng/ml에서 5.21±3.53 ng/ml로 통계적 의의는 없었지만($P>0.05$) 감소가 관찰되었고, 중등도의 결핵 환자군에서는 3.72±0.94 ng/ml에서 2.43±0.97 ng/ml로 측정되어 통계적으로도 유의한 감소를 보였다($P<0.05$) (Fig. 7).

고 찰

결핵은 우리나라의 전국민의 1%에서 관찰되는 비교적 흔한 질환이다[10]. 더구나 1980년대 중반 이후로 후천성 면역 결핍증(AIDS) 환자가 늘어가면서 다시 주목을 받게 되었다. 연구자들에 의하면 AIDS 환자의 22%-24.3%에서 결핵이 동반한다고[11,12]하여, 우

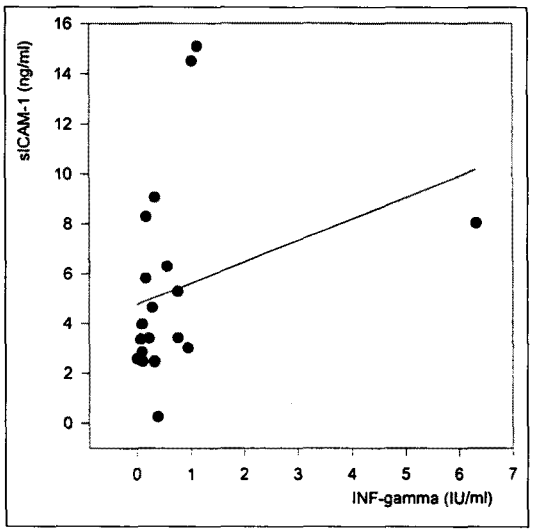

Fig. 5. Correlation of soluble ICAM-1 values to serum INF-γvalues in patients with pulmonary tuberculosis. There was significalt positive correlations between soluble-ICAM-1 and INF-γ levels. ($P<0.05$) ($r=0.48$).

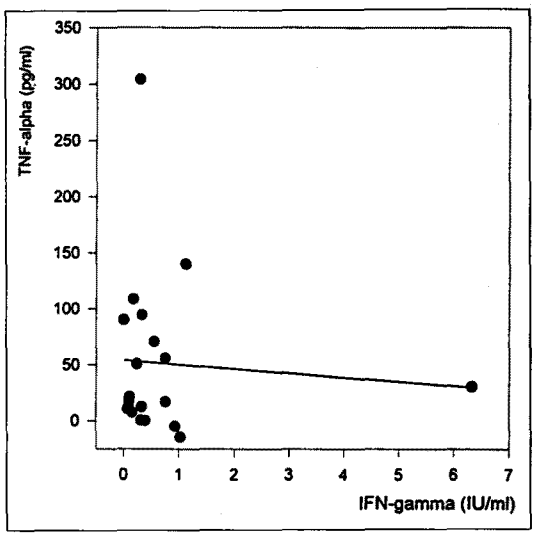

Fig. 6. Correlation of serum TNF-α values to serum INF-γ values in tuberculosis. There was no significant correlations between two groups ($P>0.05$).

리나라에서 확인된 AIDS 환자가 200명을 넘었고[10], 최근 환자가 늘어가는 추세임을 감안하면 결핵의 심각성은 계속 증가한다. 조직학적으로 결핵은 육아종성 염증반응으로 인하여 섬유화와 조직 파괴를 동반하는 대표적인 만성질환이다. 이러한 육아종은 단핵구의 침윤이 특징인 병리조직 소견에서 알 수 있듯이, 많은 대식세포가 모이고, 대식세포 일부가 포식 과정에서 죽게 됨에 따라, 유리되는 lysosomal 효소, 과산화물, 중성 단백 효소, 세포독성물질들이 주변조직에 손상을 주게되어 형성되는데[13], 이러한 모든 과정이 Th1 세포가 관여하는 만성 지연성 과민반응에 의해 이루어진다. Th1 세포는 IL-2, INF-γ, lymphotoxin을 분비하여, IL-2, IL-5, IL-6, IL-10등을 분비하는 Th2 세포와 구별되는데, 특히 CD4+T 세포는 IL-2, INF-γ분비외에 전염증(proinflammatory) cytokine인 IL-1, TNF-α를 분비하여 결핵균에 대한 반응을 증폭시킨다[14]. 이러한 결핵균에 대한 만성 지연성 과민반응에서는 두개의 cytokine들이 중요한 역할을 담당하는데, 하나는 TNF-α이고 다른 하나는 INF-γ이다. 이러한 cytokine들은 야간 발한, 발열, 오한, 체중 감소 같은 결핵 증상과도 관련이 있는 것으로 알려졌다[15].

결핵균의 세포 성분인 lipoarabinomanan (LAM)과 protein pepti-doglycan complex는 대식세포나 단핵구에서 TNF-α분비와 mRNA의 표현을 유발하는데[16], 단핵구보다 대식세포에서 유발되는 양이 더 많음은, 결핵균 포식과정에서, 대식세포가 단핵구보다 더 효과적인 점에 비추어 흥미로운 사실이다[17]. 또한 mRNA의 표현은 폐실질 결핵뿐 아니라, 결핵성 흉막염에서도 증가한다[18]. 이러한 mRNA의 표현은 육아종내의 표피양세포, 거대세포, 림프구에서 TNF-α의 mRNA 검출로 확인할 수 있고, 이렇게 분비된 TNF-α는 다핵구, 대식세포, 내피세포, 섬유모세포의 포식능력을 증진시킨다[19]. 또한 TNF-α는 육아종 형성과 직접 관련이 있어 TNF-α에 대한 항체가 육아종의 수와 크기 그리고 상피양 세포의 축적을 현저히 감소 시키는 결과를 초래한다[15].

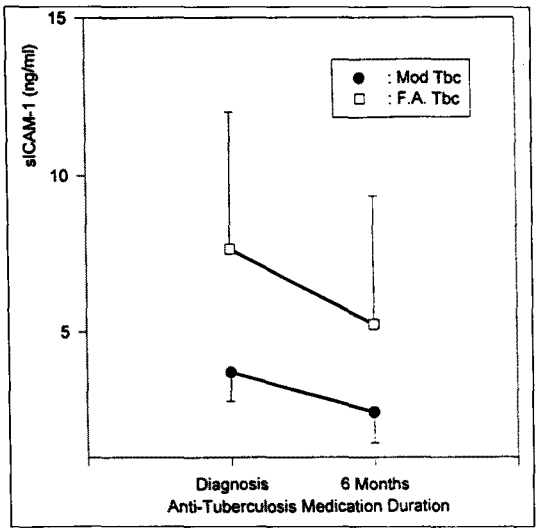

Fig. 7. Consecutive measurement of sICAM-1 during anti-tuberculosis chemotherapy. sICAM -1 concentratons were reduced significantly after 6 months of anti-tuberculosis medication in moderate pulmonary tuberculosis patients ($P<0.05$*). Mod Tbc ; Moderate Tuberculosis, (n=4) F.A. ; Far Advanced ($P>0.05$), (n=5).

INF-γ는 40,000-70,000 Dalton의 두개의 이형당단백질로 구성되어 있는데, Th1 세포가 분비하여 대식세포로 하여금 과산화물을 생성하게하여, 대식세포의 살해능을 높이고, 세포면역에도 관여한다고 알려졌다. 특히 TNF-α와 INF-γ는 자체증폭을 함으로써 국소적으로 고농도를 유지하여 결핵균 제거를 증진시킨다[16], 본 실험에서는 중등도 이상의 심한 결핵에서 TNF-α와 INF-γ가 의의 있게 상승 하였음을 알 수 있었다. 그렇지만 6개월의 결핵 치료 후에 실시한 추적검사에서는, 치료에 따른 임상경과의 호전에도 불구하고, TNF-α와 INF-γ의 의의있는 감소를 관찰 할 수는 없었다.

유착분자의 중요성은 염증의 과정을 살펴보면 알 수 있는데, 조직 병리적으로 염증은 백혈구를 중심으로하는 염증 세포가 혈관에서 조직으로 침윤되어 나타나는 일련의 반응이라 정의할수 있다. 이 과정을 세분하여 보면, 염증세포와 혈관 내피세포간의 유착, 혈관벽을 뚫고 나오는 유출, 염증 부위로의 세포이동, 세포의 활성화, 세포-세포간의 반응으로 구분할 수 있고, 이러한 모든 단계의 세포-세포, 세포-기질 간의 유착은 세포 표면의 유착분자의 표현에 의해 조절된다고 할 수 있다[20]. 염증반응에서 백혈구와 혈관 내피세포간 혹은 백혈구와 세포외 조직 기질간의 유착촉진, 혈관내에서 혈관밖으로 이동촉진, T 림프구의 항원 특이인지 촉진, T 림프구의 작동 기전 (effector mechanism)의 자극, 세포에서 염증 매개체의 유리 촉진, 세포 증식의 자극과 조절등을 모두 유착 분자가 조절하게 된다[21]. 이러한 세포간의 작용에는 염증 세포 표면에 존재하는 배위자(ligand)가 있어 세포간의 유착을 더욱 공고히 하는데 lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1), Mac-1, p150등이 여기에 속한다. 그리고 유착분자를 크게 3가지 종류(family)로 구분하여 immunoglobulin supergene family, integrin family, selectin family로 나눈다[22].

ICAM-1은 immunoglobulin supergene의 일종으로 5개의 extracelluar domain으로 구성되어 있는데, 각각의 immunoglobulin domain은 90-100개의 아미노산으로 이루어져있고 각 domain은 disulfide 결합으로 연결되어있다. 이러한 ICAM-1은 TNF-α, INF-γ, IL-2의 자극에 의해서 상피세포, 내피세포, 섬유모세포에서 생성된다. E-seletin이 비교적 초기에 일과성으로 나타나는데 비하여, ICAM-1과 VCAM-1은 새로운 단백 합성을 필요로 하여 비교적 늦게 나타나서 장시간 유지되기 때문에, 급성보다는 만성염증에서 역할을 하는 것으로 생각된다[23]. 한편 ICAM-2는 내피세포에서 자연적으로 표현되고, 염증성 cytokine에 의해서는 유도되지 않음으로써 백혈구의 휴식상태의 내피 세포 결합에 작용한다고 생각된다[24]. ICAM-1은 림프구의 ligand인 LFA-1와 ICAM-1/LFA-1 반응으로 인하여 림프구가 내피세포를 따라서 염증부위까지 이동하는 것을 촉진시키는 것으로 알려졌는데[25,26] 최근에는 호중구도 ICAM-1

과 연관이 있다는 보고가 있기도 하다[27]. 이러한 ICAM-1은 급성 천식에서도 관찰되는데 항원이 미만세포나 Th2 림프구에 노출되면, TNF-α, IL-3, IL-4, IL-5 granulocyte/monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) 등 여러가지 매개물질들이 분비되고, 이러한 매개체들이 기관지 내피세포에서 E-seletin, ICAM-1, VCAM-1의 표현을 증가시키는 것으로 관찰되었다[28]. ICAM-1은 이런 급성염증뿐아니라 비건락성 육아종을 형성하는 만성염증인 유육종(sarcoidosis)에서도 증가하여, 비활동성 우육종 환자나 정상 대조군보다 활동기의 유육종증 폐포대식세포에서 ICAM-1의 표현이 증가한것을 관찰할수 있었다[29]. 이밖에 원발성섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis), 가와사끼병(Kawasaki disease), 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 신생아 패혈증, 패혈증 쇽(septic shock) 등에서 ICAM-1의 상승이 관찰되기도 한다[30-33]. 또한 ICAM-1은 rhinovirus의 수용체로 작용한다고[34] 알려지기도 했다.

비록 E-seletin, ICAM-1, VCAM-1이 세포막에 붙어 있는 당단백이지만, 최근 보고에 의하면 사람의 혈장내에 수용성의 ICAM-1이 존재하고, 염증의 정도에 따라 그 농도의 변화가 동반된다는 것이 관찰된다고 한다[35, 36]. 세포 표면에서 단백질이 탈락하는 것은 비교적 잘 알려진 현상으로, 상당수의 cytokine들과 성장인자 수용체(growth factor receptor) 외에 유착 분자들 역시 세포표면에서 유리되고 있다[37]. 이러한 수용성 유착분자의 역할은 cytokine들에 의해 유도된 표현 증가에 대한 하강 조절(down regulation) 기전으로 활용되고, 세포막 결합형과 경쟁적으로 작용하여 세포의 유착을 조절하는 것으로 생각된다[38]. 또한 수용성의 유착분자의 일부는 cytokine과 유사한 기능을 가지고 있어, 수용성 E-seletin이 화학유도체 (chemoattractant)의 역할을 하기도 한다[39].

본 실험은 Shijubo 들의 실험에서와 같이 sICAM-1의 농도가 질병의 진행정도에 따라 차이를 보였고[40], 질병의 정도에 따라서 그 상승폭을 달리함이 관찰되었다. 또한 sICAM-1은 치료경과에 따라서 그 농도의 유의한 감소를 보임으로써 질병의 진행정도 뿐 아니라 치료경과를 추적검사하는 가늠자로 임상에서 이용될 수 있을것으로 생각된다.

요 약

연구 배경 :

결핵은 우리나라에서 아직도 흔하게 발생하는 질환으로 세포면역반응에 의해 육아종이 형성되며, 이 과정에서 대식세포가 분비하는 tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), Th1 세포가 생성하는 gamma-Interferon (INF-γ), 내피 세포가 표현하는 intercelluar adhesion molecule-1 (ICAM-1)이 중요한 역할을 할것이라고 생각되었다.

방 법 :

저자들은 결핵의 경중(輕重)과 이러한 물질들이 관련이 있는가를 알아보기 위하여, 환자의 혈액을 채취하여 TNF-α, INF-γ를 radioimmuno assay(RIA)로, ICAM-1이 혈액으로 유리된 형태인 sICAM-1을 enzyme linked immunosolvent assay (ELISA)로 각각 측정하였다. 또한 화학 요법에 따른 변화를 알기 위해 치료 시작후 6개월 시점에서 다시 추적검사를 실시하였다.

결 과 :

TNF-α, INF-γ, sICAM-1은 중등증과 중증의 결핵에서는 의미 있게 증가하였고, 경증에서는 의의가 없었다. 6개월간의 항결핵 치료후, sICAM-1은 임상경과에 동반하여 의미있는 감소를 보였지만, TNF-α, INF-γ에서는 감소는 있었지만 의의는 없었다.

결 론 :

본 실험 결과 결핵의 세포 면역 매개과정에는 TNF-α와 INF-γ가 매우 중요한 역할을 하며, 그 반응 정도가 질병의 병기에 따라 심할수록 많이 증가함을 관찰하였다. ICAM-1은 TNF-α와 INF-γ 농도와 비례하여 sICAM-1이 증가하였고, 질병의 병기에 따라 농도의 차이가 있을뿐 아니라, 치료경과에 비례하여

농도변화를 보여, 질병의 활동성을 나타내는 것 외에 치료 경과를 나타내는 지시자로서의 기능이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Moller G : T cell activation, Immunol Rev 111 : 1, 1989
2. Janeway, Travers : Immunology 4th ed, 187, East Norwalk, Prentice-Hall International Inc, 1994.
3. Vitetta E.S, Berton MT, Burger C, Keppron M, Lee WT, Yin TM : Memory B and T cell, Am J Rev Immunol 9 : 193, 1991
4. Robinson DS, Hamid Q, Tsciopoulos A : Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma, N Engl J Med 326 : 298, 1992
5. Murray H.W : Interferon-γ, the activated macrophages and host defense against microbial challenge, Ann Int Med 108 : 595, 1988
6. Ellen L. Berg, Leslie A. Boldstein, Mark A Jutila, Maruce Nakache, Louis J Picker, Philip R Streeter, Nora W Wu, David Zhou, Eugene C Butcher : Homing receptors and vascular addressins : Cell adhesion molecules that direct lymphocyte traffic, Immunol Rev 108 : 5, 1989
7. Steven L Kunkel, Stephen W Chensue, Robert M Strieter, Joseph P Lynch, Daniel G Remick : Cellular and molecular aspect of granulomatous inflammation, Am J Respir Cell Mol Biol 1 : 439, 1989
8. Pigott R, LP Dillon, IH Hemingway, AJH Gearing : Soluble forms of E-seletin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells, Biochem Biphy Res Com 187 : 584, 1992
9. Shijubo N, Imai K, Aoki S, Hirsawa M, Sugawara H, Koba H, Tsujisaki M, Sugiyama T, Hinoda T, Yachi A, Asakawa M, Suzuki A : Circulating ICAM-1 antigen in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis, Clin Exp Immunol 86 : 58, 1992
10. 보건 복지부 : 보건 복지 통계 연보 42호, 15-18, 과천, 보건 복지부, 1996
11. Michael J Given, M Anees Khan, Lee B Reichman : Tuberculosis among patients with AIDS and a control group in inner-city community, Arch Intrn med 154 : 640, 1994
12. Vall Mayans, M maguire A, Miret M, Alcaide J, Parron I, Casabona J : The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, AIDS 11 : 499, 1997
13. Tomohiko NR, Kamaikubo T, Makazawa K, Shindoda S : Increase in tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with mycobacterium tuberculosis, Infect Immun 59 : 3021, 1991
14. Eliazbeth R Rhoades, Andera M Cooper, Ian M Orme : Chemokine response in mice infected with mycobacterium tuberculosis, Infec Immun 63 : 3871, 1995
15. Harris H.W., McClement : Tuberculosis In infectious disease : A modern treatise of infectious processes 4th ed, 462, Philadelphia, Hoeprich Lippincott Co, 1989.
16. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Molin RL : Local production of tumor necrosis factor and interferon gamma in tuberculous pleuritis, J Immunol 145 : 149, 1990
17. Christina S. Hirsch, Jerrold J Ellner, David G Russell, Elizabeth A Rich : Complement receptor-mediated uptake and tumor necrosis factor-α-

mediated growth inhibition of Mycobacterium tuberculosis by human alveolar macrophages, J Immunol 152 : 743, 1994

18. 나현주, 박석채, 강광원, 박형관, 김영철, 최인선, 박경옥 : 결핵성 및 비결핵성 흉막삼출액에서 TNF-α농도의 진단적 의의, 결핵 및 호흡기질환 44 : 611, 1997
19. Takashima T, Ueta C, Tsuyuguchi I, Yamamura Y, Hamada S : Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis, Infect Immun 58 : 3286, 1990
20. Wegner CD, Wallace RW : Adhesion molecules that regulate inflammatory cell interaction : Pharmacology of Respiratory Tract, 223, New York, Marcel Kekker, 1993
21. Shapell : Mac-1 (CD11b/CD18) mediated adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils, J Immunol 144 : 2702, 1990
22. 고영률 : 유착 분자, 알레르기 13 : 441, 1993
23. Argenbright LW, Barton RW : Interactions of leukocyte intergrins with intercelluar adhesion molecule-1 in the production of inflammatory vascular injury in vivo : the Shwartzman reaction revisited, J Clin Invest 89 : 259, 1992
24. Nortamo P, Li R, Renkeonen R, Tinoen T : The expression of human intercelluar adhesion molecule-2 is refractory to inflammatory cytokines, Eur J immunol 21 : 2629, 1991
25. Dustin M, R Rothlein, AK Nhan, CA Dinarello, TA Springer : Induction by IL-1 and interferon-γ ; tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule, J Immunol 137 : 245, 1987
26. Rothlein R, Czajkowski M, O'Nell MM, Martin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ : Induction of intercelluar adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines, J Immunol 141 : 1665, 1988
27. Barton RW, R Rothein, J Ksiazek, C Kennedy : The effect of anti-intercelluar adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation, J Immunol 143 : 1278, 1989
28. Joseph M, Pilewski, Steven M Albelda : Cell adhesion molecules in asthma : homing, activation and airway remodeling, Am J respir Cell Mol Biol 12 : 1, 1995
29. Ilja Striz, You-Ming Wang, Oya Kalaycioglu, Ulrich Costabel : Expression of alveolar macrophage adhesion molecules in pulmonary sarcoidosis, Chest 102 : 882, 1992
30. Furukawa S, Imai K, Matsubara T, Yone K, Yachi A Okumura K, Yabuta K : Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in Kawasaki disease, Arth Rhem 35 : 672, 1992
31. Kling E, S Bie M, Boehme, W A Scherbaum : Circulating intercellular adhesion molecule 1 as a new activity marker in patients with systemic lupus erythematosus, J Clin Invest 71 : 299, 1993
32. Kuster H, K Degitz : Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis, Lancet 341 : 506, 1993
33. Curtis N Sessler, Alastair C Winsor, Mitchell Schwartz, Lea Watson, Bernard J Fisher, Harvey J Sugerman, Alpha A Fowler III : Circulating ICAM-1 is increased in septic shock, Am J Respir Crit Care Med 151 : 1420, 1995
34. Greve JM, G Davis AM Meyer, CP Forte SC Yost, CW Marolr ME Kammarck, A McClelland : The major human rhinovirus receptor in ICAM-1, Cell 56 : 839, 1989
35. Haring R, Mainolfi EA, Bystryn JC Henn M, Merluzzi VJ, Rothlein R : Serum levels of circulatory intercellualr adhesion molcule 1 in human

malignant melanoma, Cancer Res 51 : 5003, 1991

36. Gearing AJ, Hemingway IH, Pigott R, Hughes J, Rees A, Cashman S : Soluble form of vascular adhesion molecules E-seletin, ICAM-1 and VCAM-1 : Pathologic significance, Ann N.Y. Acad Sci 667 : 324, 1992
37. Novick D, Engelmann H, Wallach D, Rubinstein M : Soluble cytokine receptors are present in normal human urine, J Exp Med 170 : 1409, 1989
38. Gamble J, Skinner MP, Berndt MC, Vadas MA : Prevention of activated neutrophil adhesion endothelium by soluble adhesion protein GMP 140, Science 249 : 414, 1990
39. Lo SK, Lee S, Lobb R, Rosa M, Chi-Rosso G, Wright SD : Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 stimulate the adhesive activity of leukocyte intergrin CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, alpha m beta2), J Exp Med 173 : 1493, 1991
40. Noriharu Shijubo, Kohzoh Imai, Fumio Nakanishi, Akira Yachi, Shosaku Abe : Elevated concentration of circulating ICAM-1 in far advanced and miliary tuberculosis, Am Rev Respir Dis 148 : 1298, 1993