Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 46, No. 2, Feb, 1999

□원 저□

알레르기성 천식환자에 있어서 투베르쿨린 피부반응 검사와 Cytokine의 변화†

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

윤형규, 신 윤, 이상학, 이숙영, 김석찬, 안중현, 김관형, 문화식, 박성학, 송정섭

= Abstract =

Tuberculin Skin Test and Change of Cytokines in Patients with Allergic Asthma

Hyoung Kyu Yoon, M.D., Yoon Shin, M.D., Sang Haak Lee, M.D., Sook Young Lee, M.D., Seok Chan Kim, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Kwan Hyoung Kim, M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Sung Hak Park, M.D., Jeong Sup Song, M.D.

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

Background : Bronchial asthma is characterized by chronic eosinophilic inflammatory airway disease associated with bronchial hyperresponsiveness and reversible airway obstruction. Bronchial inflammation in asthma may depend in part on the activation of T helper lymphocytes that elaborate proinflammatory cytokines. T helper (Th) lymphocytes can be divided into two categories ; Th1 lymphocytes, which secrete IL-2, IL-12 and IFN-γ, and Th2 lymphocytes, which secrete IL-4, IL-5, IL-6 and IL-10. Th2 lymphocytes appear to induce allergic responses, whereas Th1 lymphocytes induce delayed-type hypersensitivity response. Some infections, such as tuberculosis, cultivate a Th1 immunological environment and inhibit Th2 lymphocytes function. The presence of such infections might inhibit Th2 immune responses and thus protect development of atopic diseases.

Method : 15 patients with allergic bronchial asthma, 10 patients with intrinsic bronchial asthma, and 10 healthy volunteers were studied. The serum concentrations of IFN-γ, IL-12, IL-4, IL-5, and IL-10 were measured by ELISA method and tuberculin skin test was estimated in different groups.

Results : The positive response rates of tuberculin test were 46.7% in patients with allergic asthma , 100% in patients with intrinsic asthma and 60% in normal controls. The positive response rates were significantly lower in patients with allergic asthma than those of in patients with intrinsic asthma ($p<0.05$). Degree of responses

†본 논문은 가톨릭 중앙의료원 연구비의 보조로 이루어졌음.

to tuberculin test were 12.0±9.6mm in patients with allergic asthma, 18.4±4.5mm in patients with intrinsic asthma and 10.9±8.8mm in normal controls. The degree of responses were significantly reduced in patients with allergic asthma than those of patients with intrinsic asthma ($p<0.05$). The serum levels of IL-5 in patients with allergic asthma were significantly higher than in patients with intrinsic asthma and normal controls ($p<0.05$), although it was insignificant, the serum levels of IL-4 and IL-10 in patients with allergic asthma were higher than that of intrinsic asthma and normal controls. The serum levels of IL-12 and IFN-γ in patients with allergic asthma and intrinsic asthma were significantly lower than those in normal controls($p<0.05$). The serum levels of total immunoglobulin E (IgE) and peripheral blood eosinophile counts in patients with allergic asthma were significantly higher than those in normal controls. Peripheral blood esinophil counts had a significant correlation with the serum levels of total IgE, IL-5 and IL-10 in patients with allergic asthma ($p<0.05$).

Conclusion : These results have showed that Th1 lymphocyte functions were lowered and Th2 lymphocyte functions were elevated in patients with allergic asthma than those in normal controls. Suppression of Th1 lymphocyte functions by activation of Th2 lymphocyte might be one of the important aspects of pathogenesis in allergic bronchial asthma. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 175-184)

Key words : Allergic bronchial asthma, Tuberculin skin test, Cytokine, T lymphocyte.

서 론

기관지 천식은 최근에는 기관지의 가역성 기도폐색과 더불어 기관지 과민성을 동반하는 기도의 만성 염증성 질환으로 생각되고 있다[1]. 따라서 최근의 기관지 천식에 대한 연구는 기도의 염증발현에 관여하는 세포와 분자 수준의 기전에 초점이 맞추어 지고 있다. 기관지 천식의 병인에 관여하는 세포는 호산구, 비만세포, 기도상피세포 등 여러 가지가 있지만 이중 T 조력 (이하 Th로 약함) 림프구는 cytokine을 분비하여 기도의 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다[2].

실험적으로 활성화된 Th 림프구가 기관지 천식환자의 혈액, 기관지 점막, 기관지폐포 세척액 내에서 증가되어 있는 것이 관찰되고 있고[3], 항원으로 기관지를 자극하여 천식을 유발시키면 기관지 내 Th 림프구가 증가되는 것이 관찰되어[4] 기관지 천식의 발병기전에 Th 림프구가 중심적인 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다.

Th 림프구는 cytokine의 분비양상에 따라 Th1, Th2 림프구로 나뉘어 진다. Th1 림프구는 주로 IL-2, IL-12, IFN-γ를 생산하며 지연형 과민반응, 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주반응에 관여한다. Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10등을 생산하며 즉시형 과민반응, 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환, 기생충 감염에 대한 방어작용 등에 관여한다[5,6]. Th1 림프구와 Th2 림프구는 서로 길항작용을 나타내어 Th1 림프구의 기능이 항진되면 Th2 림프구의 기능이 억제되는 현상이 관찰되며[7], 알레르기성 기관지 천식 환자의 기관지폐포 세척액에서는 Th2 림프구의 기능이 활성화 됨이 관찰되고 있다[8].

그러므로 대표적인 Th1 림프구 매개 질환인 결핵과 Th2 림프구 매개 질환인 알레르기성 기관지 천식은 서로의 발생을 억제 할 것으로 추정된다. 즉 알레르기성 기관지 천식환자에서는 Th2 림프구의 기능이 증가되어 Th1 림프구의 기능이 감소되고 반면에 Th1 림프구의 기능이 정상인 대조군에서는 알레르기성 천식환자에 비해 Th2 림프구의 기능이 저하되어 있을 것으로 추정된다. 이러한 현상이 알레르기성 기관지 천식에서 실제로 일어나고 있는지 확인하고자 정상 대조군, 알레르기성 천식환자, 내인성 천식환자에서 투베르쿨린 피부반응 검사를 실시하여 지연형 과민반응의 양상을 관찰하고 혈청 immunoglobulin E

(IgE)의 농도와 말초혈액 호산구 수, 그리고 Th1 림프구에서 주로 생산되는 cytokine인 IL-12, IFN-γ, Th2 림프구에서 주로 생산되는 cytokine인 IL-4, IL-5, IL-10의 혈청 농도를 측정하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1) 정상 대조군

결핵을 비롯한 호흡기 질환이나 알레르기 질환의 병력이 없으며 비흡연자인 20세 이상의 성인 남녀를 각 성별당 5명씩 10명을 무작위로 선발하여 정상 대조군으로 하였다.

2) 알레르기성 천식환자군

1997년 7월부터 1998년 7월까지 가톨릭대학교 의과대학 부속 성모병원에 내원한 환자로서 결핵의 과거력이 없고 기관지 천식의 특징적인 증상이 있으며 기관지 유발 검사상 가역적인 기도폐색과 더불어 기관지 과민성이 증명되고 알레르기 피부반응 검사에서 1개 이상의 항원에 양성반응을 보인 환자 15명을 대상으로 하였다.

3) 내인성 천식환자군

알레르기성 천식환자군과 같은 시기에 가톨릭대학교 의과대학 부속 성모병원에 내원한 환자로서 결핵의 과거력이 없고 기관지 천식의 특징적인 증상이 있으면서 기관지 유발검사에서 가역적인 기도폐색과 기관지 과민성이 관찰되지만 알레르기 피부반응 검사에서 모든 항원에 대하여 음성반응을 보인 환자 10명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 투베르쿨린 피부반응

*Mycobacterium tuberculosis*의 정제된 단백인 PPD RT-23 2 tuberculin unit(Seruminstitut, Denmark)를 우수 전박부의 굴측부에 피내주사한 다음 48시간 후 경결의 크기를 mm로 계측하였다. 피부 경결의 가장 큰 직경과 가장 짧은 직경을 더하여 2로 나눈 수치를 피부반응의 정도로 표시하여 통계에 이용하였고 이 수치가 10 mm이상인 경우 투베르쿨린 피부반응 양성으로 판정하였다.

2) 혈청 Cytokine의 측정

대조군과 환자군의 말초혈액을 채취하여 혈청을 분리하였으며 -20℃에 보관한 후 모아서 cytokine 측정에 이용하였다. Th1 림프구의 cytokine중에서 IFN-γ와 IL-12를, Th2 림프구의 cytokine중에서는 IL-4, IL-5, IL-10을 선택하여 sandwich ELISA를 이용한 Human Cytokine ELISA kit (Endogen, Woburn, MA, USA)로 각각의 혈청내 cytokine의 농도를 측정하였다. Cytokine의 측정방법은 먼저 검체 50 μℓ 를 anti-human cytokine-antibody가 부착된 96 well microplate의 각 well에 담은 후 50 μℓ 의 biotinylated antibody를 첨가하여 실온에서 2시간 배양한 후 plate를 3회 세척하였다. 세척 후 streptavidin horseradish peroxidase concentrate를 100 μℓ 씩 각 well에 첨가한 다음 다시 실온에서 30분간 반응시켰으며 3회 세척 후 100 μℓ 의 tetramethylbenzidine substrate 용액을 넣고 암실에서 30분간 발색 반응이 일어나도록 하였다. 반응이 끝난 후 100 μℓ 의 정지용액을 첨가하여 반응을 정지시킨 후 흡광도 450nm에서 Biokinetic reader(Biotech, USA)를 이용하여 발색도를 측정한 다음 표준용액에서 측정된 발색도와 비교하여 cytokine의 농도를 계산하였다.

3) 혈청 IgE 측정

대상군의 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) method를 이용한 Total IgE FAST test kit (Biowhittaker, Walkersville, USA)로 총 혈청 IgE를 측정하였으며 IgE의 측정 원리는 cytokine의

Table 1. Demographic and physiologic characteristics of the study population

	Allergic asthma	Intrinsic asthma	Normal control
Age(yr)	34.3±8.9	51.0±8.7	21.2±2.0
Sex(male : female)	10 : 5	7 : 3	5 : 5
Eosinophile count(/mm^3)	637.5±437.5*	456.9±348.9	120.2±85.8
Serum total IgE(IU/ml)	576.9±791.1**	237.36±248.1	74.6±55.9

*$p<0.05$ (allergic asthma) vs (control)
**$p<0.05$ (allergic asthma) vs (intrinsic asthma and normal control)

측정원리와 동일하였다.

4) 말초혈액 호산구 수의 측정

대상군의 혈액을 채취하여 EDTA로 처리한 후 Hinkelman solution으로 호산구의 과립을 염색하였으며 100배 광학 현미경하에서 호산구 수를 측정하였다.

5) 통계분석

정상 대조군과 알레르기성 천식환자군, 내인성 천식환자군의 투베르쿨린 양성율에 대한 범주형 통계분석에는 χ^2 검정을 이용하였으며, 각 군의 투베르쿨린 피부반응의 정도, 혈청 IgE, 말초혈액 호산구 수, cytokine의 농도는 평균±표준편차로 나타내었고, one way ANOVA (Analysis of variance)로 분석한 후 유의한 차이가 있는 경우 그 구체적 차이를 Scheffe의 다중비교(multiple comparison)로 검정하였다. 또한 투베르쿨린 피부반응, cytokine, 호산구 수, IgE등의 연관성은 Pearson의 상관 분석(correlation analysis)으로 분석하였다. 유의수준은 $p<0.05$로 검정하였다.

통계 분석 컴퓨터 프로그램은 window용 SPSS를 이용하였다.

결 과

1. 연구대상군의 특성과 혈청 IgE, 말초혈액 호산구 수의 측정 결과.

알레르기성 기관지 천식환자들의 평균연령은 34.3±8.9세, 남녀 비는 10 : 5 이었고, 내인성 기관지 천식환자의 평균연령은 51.0±8.7세, 남녀 비는 7 : 3 이었다, 정상 대조군의 평균 연령은 21.2±2.0세, 남녀 비는 5 : 5 이었다. 말초혈액 호산구 수는 알레르기성 기관지 천식환자가 평균 637.5±437.4/mm^3, 내인성 기관지 천식환자가 평균 456.9±348.9/mm^3, 정상 대조군은 평균 120.2±85.8/mm^{3}로 측정되어 알레르기 기관지 천식환자군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었으며($p<0.05$), 내인성 기관지 천식환자군에 비해서도 알레르기성 천식환자군에서 증가되어 있었으나 통계적 의의는 없었다.

혈청 IgE는 알레르기성 기관지 천식환자군이 평균 576.9±791.1 IU/ml, 내인성 기관지 천식환자군이 237.4±248.1 IU/ml 이었고, 정상 대조군은 74.6±55.9 IU/ml로서 알레르기성 기관지 천식환자에 있어서 다른 두 군에 비하여 유의하게 증가되어 있었으며 특히 정상 대조군에 비해서는 7배 이상 증가되어 있었다($p<0.05$) (Table 1).

2. 알레르기성 기관지 천식환자군, 내인성 천식환자군, 정상 대조군에서의 투베르쿨린 피부반응의 양상.

투베르쿨린 피부반응의 양성율은 알레르기성 천식환자군에서 46.7% (7/15명), 내인성 천식환자군에서 100% (10/10명), 정상 대조군에서 60% (6/10명)로 알레르기성 천식환자군이 내인성 천식환자군에 비해 투베르쿨린 피부반응에 대한 양성율이 유의하게 낮았다($p<0.05$) (Fig. 1).

Table 2. Cytokine level of the study populations

	Allergic asthma	Intrinsic asthma	Normal control
IL-4(pg/ml)	5.8±5.1	3.7±0.6	3.9±0.8
IL-5(pg/ml)	21.4±4.6*	15.5±2.0	12.9±1.4
IL-10(pg/ml)	38.6±11.7	29.5±5.5	32.3±8.1
IL-12(pg/ml)	84.8±48.8**	69.6±50.3**	138.5±54.3
IFN-γ(pg/ml)	11.3±1.5**	11.0±1.7**	13.9±2.4

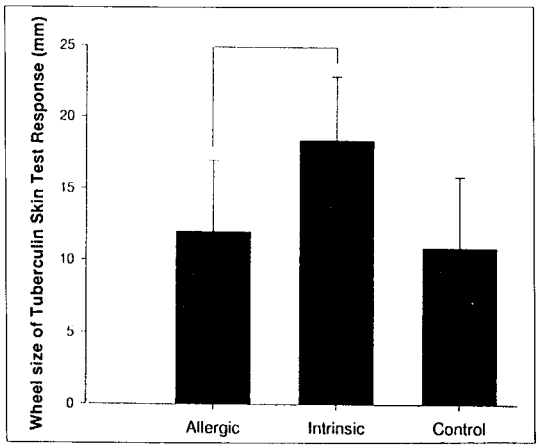

Fig. 1. Percentage of tuberculin skin test result in different groups. *p<0.05

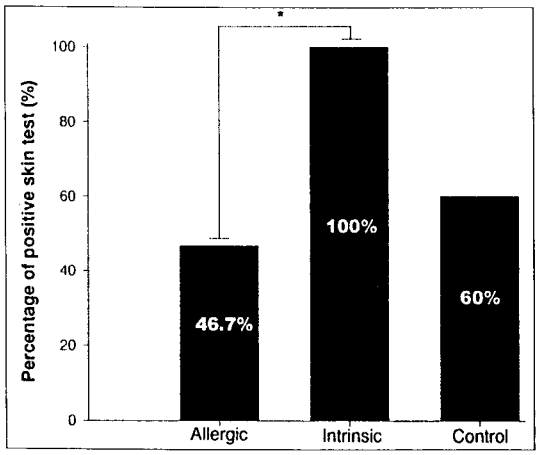

Fig. 2. Wheel size of tuberculin skin test response in different goup. *p<0.05

투베르쿨린 피부반응의 정도는 알레르기성 천식환자군에서 12.0±9.6mm, 내인성 천식환자군에서 20.7±3.1mm, 정상 대조군에서는 10.9±8.8mm로 내인성 천식환자군에 비하여 알레르기성 천식환자에서 유의하게 감소되어 있었으나(p<0.05) 정상 대조군과 알레르기성 천식환자군에서는 별다른 차이가 없었다(Fig. 2).

3. 알레르기성 기관지 천식환자군, 내인성 천식환자군, 정상 대조군에서의 cytokine의 소견.

IL-4와 IL-10은 알레르기성 천식환자군에서 다른 두군에 비하여 통계적으로 유의하지 않았으나 증가되어 있었고 IL-5는 알레르기성 천식환자군에서 다른 두 군에 비하여 유의하게 증가되어 있었다(p<0.01).

IL-12와 IFN-γ는 알레르기성 천식환자군과 내인성 천식환자군에서 정상 대조군에 비하여 유의하게 감소되어 있었다(p<0.05) (Table 2).

4. 투베르쿨린 피부반응, 총 혈청 IgE, 말초혈액 호산구, 혈청 cytokine의 상관관계.

알레르기성 천식환자군에서 투베르쿨린 피부반응의 정도와 혈청 IgE, 말초혈액 호산구 수, 혈청 cytokine과는 유의한 상관관계를 보이지 않았으나 알레르기성 천식환자군에서 말초혈액 호산구 수와 혈청 IgE는 정상대조군에 비하여 증가되어 있었으며(p<0.05) 말초혈액 호산구 수는 혈청 IgE (r=0.737, p=

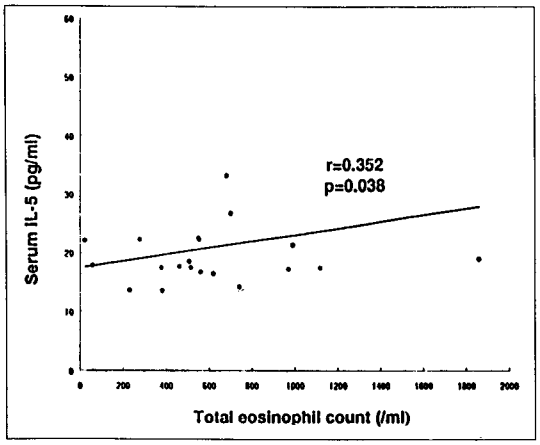

Fig. 3. Correlation of total eosinophil count and IL-5 in asthma.

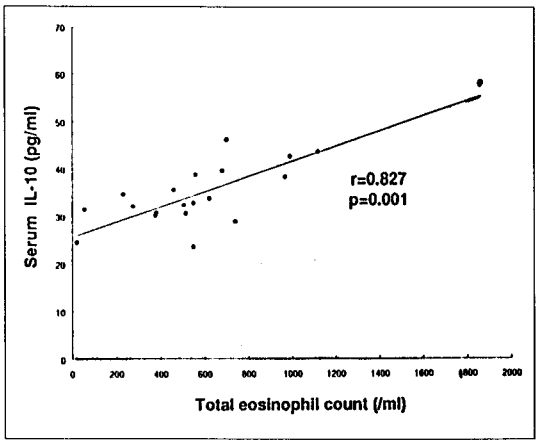

Fig. 4. Correlation of total eosinophil count and IL-10 in allergic bronchial asthma.

0.003), IL-5 (r=0.352, p=0.038), IL-10 (r=0.827, p=0.001)과 서로 유의한 상관관계를 보이면서 증가하고 있었다(Fig. 3, 4).

전체적으로 Th2 cytokine인 IL-5와 IL-10의 혈청 농도는 서로 유의한 상관관계를 나타내고 있었고 (r=0.340, p=0.046), IL-12와 IFN-γ 혈청 농도도 서로 유의한 상관관계를 나타내고 있었지만(r=0.593, p=0.001), Th1 cytokine과 Th2 cytokine의 혈청 농도는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

기관지 천식을 포함한 알레르기성 질환의 유병율과 중증도는 최근 10년 동안 선진국을 중심으로 전세계적으로 계속 증가하고 있다. 호주의 경우 7세 어린이에서의 기관지 천식 유병율이 1964년 19.1%에서 1990년 46%로 141% 증가하였고[9], 우리 나라에서도 1983년 이 등이 소아에서 천식환자가 5.6%를 차지하고 있다고 보고하였으나[10], 1989년 신 등은 10.1%로 보고하여[11] 1980년대 중반 우리 나라의 기관지 천식이 급격히 증가하였음을 알 수 있다. 이러한 기관지 천식의 유병율 증가는 실내 생활의 증가를 비롯한 생활양식의 변화, 대기오염을 비롯한 환경 내 독성물질의 증가 등 여러 가지로 설명하고 있지만 생활수준이 향상되고 면역 프로그램이 효과적으로 시행됨에 따르는 여러 가지 감염성 질환의 감소도 중요한 역할을 할 것으로 추측되고 있다[12].

감염성 질환의 감소와 기관지 천식의 증가와의 연관성을 시사하는 증거들은 여러 가지 보고되고 있는 데 먼저 형제의 수가 많아 감염에 폭로될 가능성이 높은 집단에서 알레르기성 질환의 유병율이 낮은 것이 관찰되고 있으며[13] 홍역을 앓은 과거력이 있는 집단[14]과 투베르쿨린 피부반응 검사가 양성인 집단에서 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환의 유병율이 낮은 것이 보고되고 있다[15].

이러한 현상이 일어나는 이유는 Th림프구가 Th1 림프구로 분화를 하게 될지 아니면 Th2 림프구로 분화를 하게 될지 결정되는 데에는 항원의 양. 항원 제공세포의 종류. 유도되는 cytokine의 종류등 여러가지 요소가 관여하는 것으로 알려지고 있지만 항원의 종류가 중요한 요소로 작용하기 때문으로 특히 결핵균의 정제된 단백성분은 Th1 림프구에 특징적인 면역반응을 유도하는 것으로 알려져 있다[16].

따라서 결핵을 비롯한 특정 세균성 감염에서는 Th1 림프구의 기능이 항진되며[17,18] 반대로 기관지 천

식과 같은 알레르기성 질환은 비정상적으로 Th2 림프구의 기능이 항진되므로[19], 어떠한 개체가 초기에 Th1 면역반응을 유도하는 항원과 접촉하여 Th1 면역반응이 우세하게 되면 Th2 면역반응을 억제하여 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환의 발생이 억제되고 반대로 Th1 면역반응을 유도하는 항원에 의한 자극이 없으면 Th2 면역반응이 활성화되어 알레르기성 질환의 발생을 촉진시키기 때문인 것으로 생각한다[15].

우리 나라에서는 결핵의 유병율이 선진국에 비하여 높고 어려서 BCG 접종을 대부분 시행한다는 점에 착안하여, 본 연구에서는 Th1 림프구 질환인 결핵은 Th2 림프구 질환인 알레르기성 기관지 천식의 발현을 억제하리라는 가정하에 결핵의 지연형 면역반응인 투베르쿨린 피부반응을 알레르기성 기관지 천식환자, 내인성 천식환자, 그리고 정상 대조군에 실시하여 보았다. 그 결과 알레르기성 천식환자군에서 투베르쿨린 피부반응에 양성인 환자의 비율이 46.7%로 내인성 천식환자군이나 정상 대조군에 비하여 적었으며 피부반응의 크기도 내인성 천식환자군에 비하여 유의하게 감소하여 있는 것이 관찰되었다.

이것은 1990년 시행한 한국의 결핵실태조사에서 BCG 반흔이 없고 나이가 26세에서 30세 사이인 사람의 투베르쿨린 양성율이 67.5%인 것을 생각해볼 때[20], 알레르기성 천식환자에서 투베르쿨린 피부반응이 46.7%의 양성율을 보인 것은 매우 낮은 양성율을 보이는 것으로 판단되어 알레르기성 천식환자에 있어서 결핵균에 대한 Th1 면역반응이 저하되어 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나 예상과는 다르게 알레르기성 천식환자군에서 정상 대조군에 비하여 양성율이나 반응의 크기가 유의한 차이를 보이지 못하였는데, 이것은 젊은 연령층이 정상대조군으로 선정됨으로서 정상대조군이 결핵균에 접촉할 확률이 두 천식환자군에 비하여 적을 것이라는 점과 우리 나라의 결핵의 유병율이 감소하고 있다는 점, 그리고 BCG 예방접종 효과의 문제점등 여러 가지를 생각할 수 있으며 이 부분에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 내인성 천식환자에서 알레르기성 천식환자군에 비하여 유의하게 투베르쿨린 반응에 차이를 보인 것은 두 군간의 연령의 차이와 내인성 천식과 알레르기성 천식의 발생기전의 차이에서 기인하리라 생각되지만 이 부분에 대해서는 보다 더 연구가 필요하리라 생각된다.

기관지 천식은 병리학적으로 호산구성 기도 염증을 특징으로 하며 알레르기성 천식환자에서 항원으로 자극 시 기관지내의 호산구가 Th2 림프구의 cytokine의 증가와 더블어 상승하는 것으로 알려져 있어 호산구가 기관지 천식의 병인에 중심적인 역할을 하고있는 것이 증명되어 있다[21]. 본 연구에서는 말초혈액 호산구 수와 혈청 IgE를 각 대상 군에서 조사하여 보았는데 말초혈액 호산구 수와 혈청 IgE는 두 천식환자군에서 유의한 통계적 차이가 없었던 것에 반하여 알레르기성 천식환자군에서 정상대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있었다. 이 결과를 투베르쿨린 반응에서의 결과와 연관지어 생각하면 알레르기성 기관지 천식과 내인성 기관지 천식은 호산구성 기도 염증이라는 점에서는 동일하지만 서로 다른 양상의 T 림프구 활성화와 cytokine 생산을 나타내고 있다는 일부의 연구[22]를 뒷받침하고 있다고 판단된다.

Cytokine의 혈청 농도도 알레르기성 기관지 천식환자군에서 Th2 cytokine인 IL-5가 다른 두 군에 비하여 증가되어 있고 반대로 Th1 cytokine인 IFN-γ와 IL-12가 정상대조군에 비하여 기관지 천식군 모두에서 유의하게 감소되어 있었다. 이 결과를 INF-γ는 Th2 림프구를 억제하고 반대로 IL-4와 IL-10은 Th1 림프구의 기능을 억제한다는 연구들[23,24]과 연관지워 생각하면 알레르기성 기관지 천식에서 Th2 림프구의 비정상적인 활성화와 Th1 림프구의 기능억제가 존재함을 알 수 있었다. 이러한 알레르기성 천식군에서의 IL-5와 IL-10의 상승은 호산구 수와 혈청 IgE와 상관관계를 가지면서 증가하고 있어 Th2 림프구의 비정상적인 활성화가 알레르기성 기관지 천식의 호산구성 기도염증에 관여할 것으로 생각된다.

이상의 결과로 알레르기성 천식환자에서는 정상 대조군에 비하여 Th1 림프구의 기능이 저하되어 있었고 이와 반대로 Th2 림프구의 기능은 항진되어 있었

으며, 이러한 Th2 림프구의 기능 항진은 천식 기도염증반응의 중심세포인 호산구와 알레르기성 질환에 있어서 Th2 면역반응을 유도하는데 중요한 역할을 하는 IgE[25]와 유의한 상관관계를 보이고 있어 Th 림프구의 조절이상이 알레르기성 기관지 천식의 병인에 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었다.

그러나 Th1 면역반응의 지표로 연구에 이용한 투베르쿨린 피부반응이 cytokine이나 호산구 등과 유의한 역상관 관계를 보이지 않은 것은 각 대상군의 연령간의 차이와 BCG 예방접종의 유무 및 접종량의 차이, 그 외에 투베르쿨린 피부반응 자체의 한계 등 여러 가지 요인이 작용했으리라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

알레르기성 기관지 천식은 가역적인 기도폐색과 기관지의 과민성을 동반하는 기도의 만성적인 호산구성 염증성 질환으로서 기도의 염증발현에 관여하는 세포는 여러가지가 있지만 Th 림프구는 cytokine을 분비하여 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다. Th 림프구는 cytokine의 분비양상에 따라 Th1 림프구와 Th2 림프구로 나뉘어지며 Th1 림프구는 지연형 과민반응과 결핵균이나 바이러스 감염등에 대한 방어작용 그리고 종양에 대한 숙주반응에 관여하고 Th2 림프구는 즉시형 과민반응과 알레르기성 천식과 같은 알레르기성 질환 그리고 기생충 감염등에 대한 방어작용에 관여한다.

Th1 림프구와 Th2 림프구는 서로 길항작용을 하는 것으로 알려지고 있어 대표적인 Th1 림프구 매개 질환인 결핵과 Th2 림프구 매개질환인 알레르기성 기관지 천식은 서로의 발생을 억제할 것으로 추정되며 알레르기성 기관지 천식환자에서는 Th2 림프구의 기능이 항진되어 Th1 림프구의 기능이 억제되고 반대로 Th1 림프구의 기능이 정상인 집단에서는 알레르기성 천식환자에 비해 Th2 림프구의 기능이 저하되어 있을 것으로 추정된다.

방 법 :

정상 대조군과 알레르기성 천식환자군, 그리고 내인성 천식환자군에서 투베르쿨린 피부반응의 양상을 실시하여 지연형 과민반응의 양상을 관찰하고 혈청 IgE의 농도와 말초혈액 호산구 수를 조사하였다. 그리고 Th1 림프구에서 주로 생산되는 cytokine인 IFN-γ와 IL-12, Th2 림프구에서 주로 생산되는 IL-4, IL-5, IL-10의 혈청 농도를 측정하였다.

결 과 :

투베르쿨린 피부반응의 양성율은 알레르기성 천식환자군이 내인성 천식환자군에 비해 투베르쿨린 피부반응에 대한 양성율이 유의하게 낮았으며($p<0.05$),투베르쿨린 피부반응의 정도는 내인성 천식환자군에 비하여 알레르기성 천식환자에서 유의하게 감소되어 있었다($p<0.05$). IL-4와 IL-10은 알레르기성 천식환자군에서 다른 두 군에 비하여 통계적으로 유의하지 않았으나 증가되어 있었고 IL-5는 알레르기성 천식환자군에서 다른 두 군에 비하여 유의하게 증가되어 있었다($p<0.01$). IL-12와 IFN-γ는 알레르기성 천식환자군과 내인성 천식환자군에서 정상 대조군에 비하여 유의하게 감소되어 있었다($p<0.05$). 알레르기성 천식환자군에서 말초 혈액 호산구 수와 혈청 IgE 농도는 정상 대조군에 비하여 유의하게 증가하여 있었다($p<0.05$). 알레르기성 천식환자에서 말초혈액 호산구 수는 혈청 IgE($r=0.737$, $p=0.003$), IL-5($r=0.352$, $p=0.038$), IL-10($r=0.827$, $p=0.001$)과 서로 유의한 상관관계를 보이면서 증가하고 있었다. 전체적으로 Th2 cytokine인 IL-5와 IL-10의 혈청 농도는 서로 유의한 상관관계를 나타내고 있었고($r=0.340$, $p=0.046$), IL-12와 IFN-γ 혈청 농도도 서로 유의한 상관관계를 나타내고 있었다($r=0.593$, $p=0.001$).

결 론 :

알레르기성 기관지 천식환자는 정상 대조군에 비하여 Th1 림프구의 기능이 저하되어 있었고 Th2 림프구의 기능은 항진되어 있었으며, 이러한 Th2 림프구의 기능 항진은 말초혈액 호산구 수와 혈청 IgE와 유의한

상관관계를 보이고 있어 Th2 림프구 기능 항진이 알레르기성 기관지 천식의 병인에 중요한 역할을 할 가능성이 있음을 알 수 있다.

참 고 문 헌

1. Virchow C, Kroegel C, Walker C, Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity. J Allergy Clin Immunol 98 : 27, 1996
2. Corrigan CJ, Hamid Q, North J, Barkans J, Moqbel R, Durham S, Gemou-Engesaeth V, Kay AB. Peripheral Blood CD4 but not CD8 T-lymphocytes in patients with exacerbation of asthma transcribe and translate messenger RNA encoding cytokines which prolong eosinophil survival in the context of a Th2-type pattern : Effect of glucocorticoid therapy. Am J Respir Cell Mol Biol 12 : 567, 1995
3. Kline JN, Hunninghake GW. T-lymphocyte dysregulation in asthma. Proc Soc Exp Biol Med 207 : 243, 1994
4. Gerblich AA, Campbell A, Schuyler MR. Changes in T-lymphocyte subpopulations after antigenic bronchial provocation in astmatics. N Eng J Med 310 : 1349, 1984
5. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets. Immunology Today 17 : 138, 1991
6. Field EH, Noelle RJ, Rouse T, Goeken J, Waldschmidt T. Evidence for excessice Th2 CD4 + subset activity in vivo. J Immunol 151 : 48, 1993
7. Donicker V, Abramowicz D, Bruyns C, Florquin S, Vanderhaeghen ML, Amraoui Z, Dubois C, Vandenabeele P, Goldman M. IFN- prevents Th2 cell-mediated pathology after neonatal injection of semiallogenic spleen cells in mice. J Immunol 153 : 2361, 1994
8. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SB, Kay B. Predominant TH2 like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Eng J Med 326 : 298, 1992
9. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren. Br Med J 302 : 1116, 1991
10. 이혜란, 홍동승, 손근찬. 소아알레르기에 관한 조사. 대한의학협회지 26 : 254, 1983
11. 신태순, 이금자, 윤혜선. 국민학교 아동에서의 알레르기질환에 관한 조사. 알레르기 10 : 201, 1990
12. Mutius E, Martinez DF, Fritsch C, Nicoli T, Rowell G, Theimann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of west and east Germany. Am J Respir Crit Care Med 149 : 358, 1994
13. Mutius E, Martinez DF, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann H. Skin test reactivity and number of siblings. Br Med J 308 : 692, 1994
14. Shaheen SO, Aaby P, Hal AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet 347 : 1792, 1996
15. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disease. Science 275 : 77, 1997
16. Prete GF, Carli M, Mastromauro C, Biagiotti R, Macchia D, Falagiani P, Ricci M, Romagnani S. Purified protein derivatives of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigen of Toxocara canis expand human T cells with stable and opposite (Type 1 T Helper of Type 2 T Helper) profiles of cytokine production. J Clin Invest 88 : 346, 1991
17. Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS.

Cytokine secretion by CD4 T lymphocyte acquired in response to Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol 151 : 518, ㄱ 1993

18. John BA, Haanen AG, Malefijt RW, Pieter CMR, Kraakman EM, Ottenhoff THM, Vries RRP, Spits H. Selection of a human T helper type 1-like T cell subset by Mycobacteria. J Exp Med 174 : 583, 1991
19. Robinson D, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley A, Corrigan C, Durham SR, Kay B. Predominant Th2-like bronchoalveolar T -lymphocyte population in atopic asthma. N Eng J Med 326 : 298, 1992
20. Hong YP, Kim SJ, Kwon DW, Chang SC, Lew WY, Han YC,. The sixth nationwide tuberculosis survey in Korea. Tubercle Lung Dis 74 : 323, 1993
21. Robinson D, Hamid Q, Bentley A, Ying S, Karry B, Durham SR. Activatiion of CD4+T cells, increased Th2 type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patient with asthma. J Allergy Clinc Immunol 92 : 313, 1993
22. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 148 : 109, 1992
23. Selgrade MK, Lawrence DA, Ullrich SE, Gilmour MI, Schuyler MR, Kimber I. Modulation of T-helper cell population : Potential mechanisms of respiratory hypersensitivity and immune suppression. Toxicol Appl Pharmacol 145 : 218, 1997
24. Looney RJ, Pudiak D, Rosenfeld SI. Cytokine production by mite-specific T cells from donors with mild atopic disease. J Allergy Clin Immunol 93 : 476, 1994
25. Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C, Tsuyuki S, Bews J, Heusser C. Central role of immunoglobulin E in the induction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production : Inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. J Exp Med 183 : 1303, 1996