

진폐증환자에서의 임파구 분획 및 사이토카인의 역할

건국대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실*

이정연, 유광하, 안해련, 김성렬, 이해운, 안철민*, 김형중*

= Abstract =

The Role of Lymphocyte Compartment and Cytokine in Coal Workers Pneumoconiosis

Jung-Yeon Lee, M.D., Kwang-Ha Yoo, M.D., Hae-Ryon Ahn, M.D.,
Sung-Ryul Kim, M.D., Hae-Woon Lee, M.D.,
Cheol-Min Ahn, M.D.*, Hyung Joong Kim, M.D.*

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea**

Background : Coal-worker's pneumoconiosis(CWP) is characterized by a chronic inflammatory lung reaction associated with macrophage accumulation in the alveolar spaces. CWP is usually divided into two stages : simple pneumoconiosis(SP) where there are a limited number of fibrotic lesions remain limited, with radiological opacities smaller than 1cm and progressive massive fibrosis(PMF), which is characterized by the development of a perifocal extensive fibrotic response of the lung and severe alterations in pulmonary function. In this study, the lymphocyte compartment and cytokine were evaluated by measuring the serum levels in the control, SP and PMF groups.

Method : The coal workers selected for this study were employees(patients?) of the Tae-Baek and Dong-Hae hospital. All were men, 45-76 years old and the mean duration of their exposure to coal dust was 23.2 years in the lymphocyte compartment and 24.3 years in the cytokine checked group. According to the X-ray examination results, the patients were classified into either one of the SP, PMF categories. The normal controls examined were 26-70 years old men. The serum cytokine levels were estimated by using an end point enzyme

Address for correspondence :

Kwang-Ha Yoo, M.D.

Division of Pulmonology, Konkuk University Medical Center Minjoong Hospital

#1. Hwayang-Dong, Kwangin-Gu, Seoul, Korea

Phone : 02-450-9673 Fax : 02-458-1084 E-mail : khyou@konkuk.ac.kr

immunoassay technique.

Result : T lymphocyte, helper and suppressor T cells were highly related to pneumoconiosis in this study. A statistically significant decrease in the number of suppressor T lymphocytes was observed in the simple pneumoconiosis patients and at the same time, there was an increase in the lymphocyte index. However, there was no statistically difference in the serum cytokines levels among the SP, PMF and control groups.

Conclusion : T lymphocyte, helper T, and suppressor T cells may be highly related to the development of CWP compared to the control group particularly in the early stage of pneumoconiosis. The changes observed in the immunological system in patients with pneumoconiosis may lie at the bottom of the pathogenesis of fibrosis. Further study is needed to evaluate the lymphocyte compartment as a marker for pneumoconiosis development in the early stage. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 241-250)

Key words : Pneumoconiosis, Cytokine, Lymphocyte compartment.

서 론

진폐증은 주로 분진흡입에 의해 폐실질에 섬유화를 일으키는 질환으로 폐포내에 만성염증에 의한 대식세포를 축적시키는 것이 특징이다.

진폐증은 크게 폐의 결절성 크기가 1cm미만이면서 국소적인 폐의 섬유화를 일으키는 단순진폐증(simple pneumoconiosis : 이하 SP)과 광범위한 섬유화와 폐기능의 저하로 환기능력의 장애가 심한 진행성종괴성 폐섬유증(progressive massive fibrosis : 이하 PMF)으로 구분된다. 진폐증의 병태생리 및 발생기전은 아직 잘 알려져있지는 않지만, 일단 분진에 노출되면 염증세포들이 하기도에 축적되고 활성화되며, 섬유화세포가 증식되고 세포외 기질성분들의 합성이 강화된다. 흡입된 분진이 폐포에 도달하였을 때 일차적으로 반응하는 염증세포로는 대식세포, 백혈구, 임파구 등으로 이들은 분진을 탐식하여 제거하는 과정에서 활성화되어 반응성산소기를 분비하고 염증매개물질을 생산하여 염증세포, 특히 용해성효소를 분비하는 호중구의 침윤을 지속시킴으로써 폐실질의 파괴와 섬유화를 가져오는 것으로 알려져 있다. 이 과정에서 폐포대식세포가 가장 중요한 역할을 담당하고 있다. 또한 최근 연구에 의하면 내피세포, 상피세포, 섬유아세포 등의 resident cell들도 자체적으로 여러 사이토카인들을

분비함으로써 염증 및 섬유화 과정에 관여하고 있다고 한다¹.

림프구에 대한 연구들을 살펴보면, Stuhar 등²은 규폐증을 유발시킨 마우스에서 대조군에 비해 폐포대식세포 내에 T림프구의 보충(recruit)과 Th(helper-Tcell)-대식세포 상호작용을 강화시키는 class II (Ia)Ag이 증가되어 있음을 발견하여 세포 매개성 면역반응이 주로 관여한다는 것을 입증하였다. Burak³은 진폐증환자에서 대조군에 비해 Ts suppressor 림프구가 감소되어 있고, T_H/T_S (lymphocyte index)는 증가되어 있었고 총 T림프구 숫자는 감소되어 있으며 진폐증의 발생에 T_H 의 역할이 중요함을 강조하였다.

최근 진폐증의 예후를 예측하고, 질병의 활성도를 판단하기 위하여 체액이나 혈액에서 간단히 검출할 수 있는 생화학적 지표로서 사이토카인이 활발하게 연구되고 있다. 국내에서도 진폐증환자에서의 혈청 면역글로블린의 변화, 혈청학적 표지자들의 변화에 대한 고찰, 혈청내 IL-8농도 변화 등에 대해 발표된 바 있다⁴.

본 연구는 진폐증 환자에서 질환의 심한 정도를 ILO 분류에 따라 SP, PMF로 구분한 후, 감염이나 기타 기저질환이 없는 상태에서 혈중 임파구 분획 및 사이토카인의 농도를 비교하고, 특히 흡연력이나 연

령, 폐기능에 의해 변할 수 있는 싸이토카인의 변화를 동시에 고려하여 진폐증의 심한 정도와의 연관성을 관찰하기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

A) 피험자 포함기준

태백 중앙 병원과 영동 병원의 진폐증 환자 중 정밀 검사를 시행하기 위해 병원을 내원한 단순 진폐증 환자와 입원 중이거나 정밀검사를 시행한 진행성 종괴성 섬유증 환자 중 피험자 제외 기준을 통과한 환자로 단순 진폐증 19명과 진행성 종괴성 폐섬유화증 30명을 대상으로 하였다. 대조군은 진폐증 환자와 나이, 성별 및 흡연 병력이 적합하면서 진폐에 노출된 병력이 전혀 없으며 피험자 제외 기준을 통과한 사람으로 주변 아파트 경비원과 병원내 지원자 10명을 대상으로 하여 임파구 분획을, 동일한 기준으로 대조군(C ; 10), 단순 진폐증(S ; 14), 진행성 종괴성 폐섬유화증(P ; 14)에서 싸이토카인을 측정하였다.

B) 피험자 제외 기준 및 진폐증의 중등도 기준은 다음과 같은 방법으로 시행하였다^{5,6}.

2. 혈청 싸이토카인 측정법

태백 중앙 병원 및 영동 병원에서 채혈한 환자의 혈액을 일반화학 검사 시험관에 담은 후 3000 RPM에서 10분간 원심 분리한 후 혈장만 분리하여 혈청 분리관에 밀봉 시킨 뒤 영하 20℃로 냉결후 드라이 아이스 박스를 이용해 서울 실험실로 운반하였다.

IFN- γ , TNF- α , IL-6의 경우, Belgium에서 제조한 IRMA-Kit를 사용하여 각각의 단클론성 항체와 ¹²⁵I tagging한 항체를 이용한 immunoradiometric assay 방법으로 실온에서 16-20시간 동안 반응시킨 후 washing solution 2ml로 tube를 2회 세척한 후

검사하였으며, 미국 PACKARD사의 COBRA 5010 Quantum으로 1분동안 activity를 측정(γ -counter)하였다.

IL-4의 측정은 독일의 DPC사에서 제조한 Milenia-kit를 사용하여 End-point immunoassay technique으로 검사하였다. 방법은 대상자 혈청 100 μ L를 표면에 IL-4항체 (murine monoclonal Ab IL-4)를 부착한 96-Well microplate에 분석용 희석액 100 μ l 와 0-1000 pg/ml의 IL-4 표준용액(Standard)을 각 well에 넣은 다음 mixing된 상태에서 실온에서 2시간 동안 반응을 시킨다. 각 well의 시료를 제거한 후 washing buffer로 4회 세척한 다음, 각 well에 enzyme lebeled anti IL-4 Ab(conjugate 작용)200 μ L을 넣고(mixing 상태로), 2시간 동안 실내에 놓아둔다. 다시 반복적으로 4번 washing 후(각 300 μ L) 기질용액(TMB & peroxide solution)을 섞은 기질액을 200 μ L 씩 분주한다. 30분동안 암실에(실온) 놓아둔 후 50 μ L의 황산(STOP. sol)을 가하여 반응을 종결하고, 15분 이내에 450nm로 광학밀도를 측정한다. 모든 실험은 2번씩 반복하고 0-1000 pg/ml의 IL-4 표준용액에 대한 광학밀도를 log/log 종이에 그려 얻은 기준곡선에서 IL-4 농도를 구하였다.

림프구 항원검사는 림프구 항원에 직접 flurochrome-conjugated 단클론성 항체를 붙여 형광을 측정하는 직접법을 이용하였으며, 미국의 Becton-Dickinson사의 유세포분석기 FACScan과 분석용 소프트웨어인 LYSYSH를 사용하여 검사하였다.

3. 통계처리

자료의 통계처리는 SPSS for windows(ver 8.0)을 이용하여 수행하였다. 자료값은 평균 표준편차로 표기하였다. 대조군과 진폐증환자 사이의 임파구 분획 및 싸이토카인의 혈청농도는 Oneway ANOVA test를 사용하였으며 각 군의 싸이토카인의 농도를 비교하기 위하여 ANOVA 검증과 Scheffe검증을 사용하였으며

Table 1a. Characteristics of the patients and control in the lymphocyte compartment groups

Group	No	Age(yrs)	Smoker(%)	Nonsmoker	Duration of work(yrs)
C	10	46.4 ± 14.3	6(60)	4(40)	
S	19	61.4 ± 6.8	15(79)	4(21)	22.5 ± 7.1
P	30	62.2 ± 7.3	21(69)	9(30)	24.3 ± 8.4

C : control, S : simple pneumoconiosis, P : progressive massive fibrosis(value ; mean ± SD) there were no significant difference between the groups

Table 1b. Characteristics of the patients and the control in the cytokine groups

Group	No	Age(yrs)	Smoker(%)	Nonsmoker	Duration of work(yrs)
C	10	47.2 ± 15.3	7(70)	3(30)	
S	14	62.5 ± 4.6	11(82)	3(17)	23.4 ± 6.2
P	14	59.7 ± 5.9	9(66)	5(34)	25.2 ± 7.3

C : control, S : simple pneumoconiosis, P : progressive massive fibrosis(value ; mean ± SD) there were no significant difference between the groups

나이의 흡연력 및 폐기능 검사의 중증도가 미치는 영향을 보정한 후의 임파구 분획의 변화는 다중 회귀 분석을 시행하여 검사하였다.

결 과

1) 대상 환자

탄광 광부라는 직업적인 특징으로 인하여 모두 남자 환자만을 대상으로 하였으며 대조군은 나이와 흡연력이 적합한 예를 대상으로 하였다. 정상인의 혈중 임파구 분획 및 싸이토카인 농도를 조사하기 위하여 대조군의 나이는 20대에서 70대까지 고르게 선정하여 임파구 분획의 경우 C(10), S(19), P(30명)을, 싸이토카인은 C(10), S(14), P(14명)을 대상으로 측정하였다. 단순진폐증과 진행성폐섬유증환자에서 작업기간의 차이는 없었다(Table 1a, 1b).

2) C, S, P 3군간의 B-임파구, T-임파구, 도움 T-세포, 억제 T-세포 및 NK-세포를 각각 10, 19, 30명을 대상으로 측정하였다. 대조군과 단순진폐증환자

사이에서 T-임파구(C : mean 37.20%, S : 58.47%), 도움 T-세포(C : mean 19.50%, S : 33.73%)는 통계학적으로 의미 있게 증가하였으며(P < 0.01), 단순진폐증(mean 58.47%)과 진행성종괴성폐섬유증(mean 58.80%) 사이에서는 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 억제 T-세포는 C, S 두 군간에 각각 59.40%와 23.63%로 의미 있게 감소하였으나(P < .01) 단순진폐증과 진행성종괴성 폐섬유증 두 군 사이에는 특별한 변화가 없었다(Fig. 1).

3) C, S, P 각각 10, 14, 14명을 대상으로 3군간의 TNF, INF, IL-4, IL-6을 측정한 결과 C(25.98 ± 8.51, 1.01 ± 0.11, 4.22 ± 9.10, 5.62 ± 1.15)에 비해, S(30.71 ± 13.97, 2.45 ± 3.65, 5.65 ± 9.19, 4.21 ± 1.60), P(29.63 ± 13.42, 1.88 ± 0.52, 3.51 ± 5.80, 5.44 ± 4.50)군에서 IL-6를 제외하고는 증가되어 있었으나 통계학적인 의의는 없었다(Fig. 2).

4) B-임파구, T-임파구, 도움 T-세포, 억제 T-세포, 및 NK-세포 수치의 변화에 나이와 흡연력 및 폐

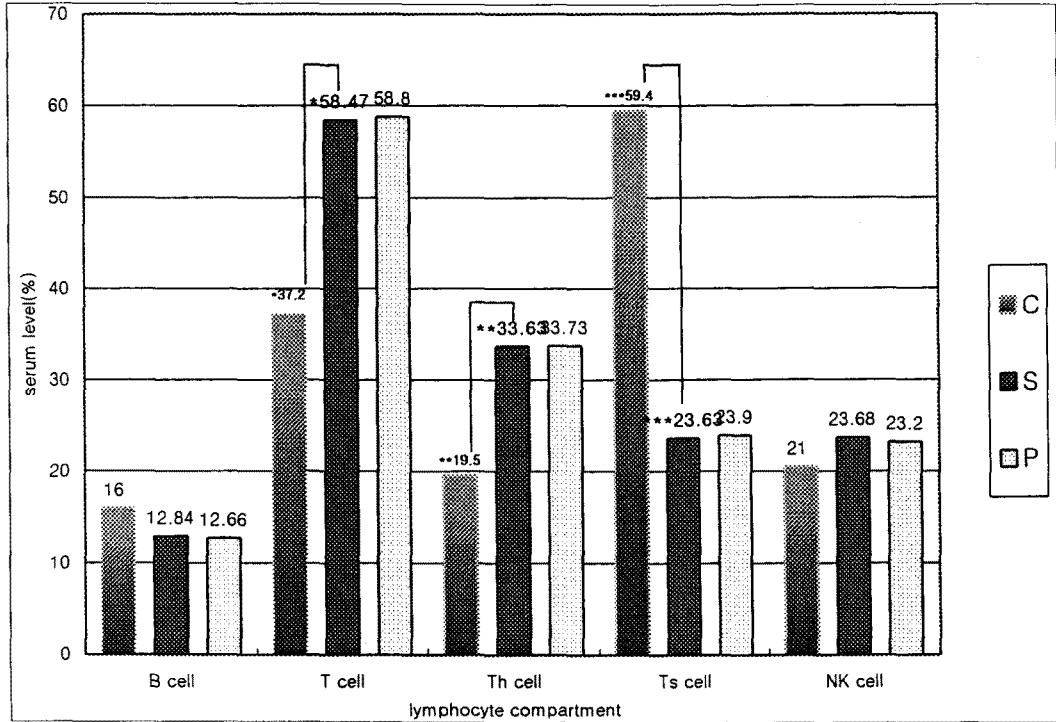


Fig. 1. Serum levels of lymphocyte compartment between control, simple pneumoconiosis and progressive massive fibrosis(*, **, ***: p<0.01)

기능 검사의 중증도가 미치는 영향을 알아보기 위해 다중 회귀 분석을 시행한 결과 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다(Table 2).

5) INF, TNF, IL-6, IL-4 수치의 변화에 나이와 흡연력 및 폐기능 검사의 중증도가 미치는 영향을 알아보기 위해 다중 회귀 분석을 시행한 결과 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다(Table 3).

고찰

진폐증은 분진에 의한 폐질환을 의미하며 유기물질 흡입 시에는 대개 과민성 폐렴 등의 면역학적 질병을 야기하므로 일반적으로 진폐증은 무기질의 분진흡입에 의한 직업성 폐질환에 국한해서 사용된다. 본 논문에서의 진폐증은 주로 탄광부진폐증(이하: CWP)으로

서 석탄은 무기질 분진 중에서도 섬유화성 분진에 해당하며 단순히 X-선 검사상 이상소견만 나타내는 비 섬유화성 분진과는 달리 만성기관지염, 폐기종 등을 유발한다. 주로 석탄광부에서 많이 발생하며, 연탄공장과 같이 석탄을 가공하는 사람이나 graphite 광부 또는 탄소 전극 제조업에 종사하는 사람에서도 발생한다.

진폐증은 주로 분진흡입에 의해 폐 실질에 섬유화를 일으키는 질환으로 폐포 내에 만성염증에 의한 대식세포를 축적시킨다. 이러한 섬유화와 연관되어 싸이토카인의 중요성이 입증되면서 이를 통해 진폐증의 진행을 예측하고 치료에 이용하고자 많은 연구가 진행되어 왔다⁵.

Burak³의 연구결과와 유사하게 본 연구에서도 C, S, P 3군간의 B-림파구, T-림파구, T_H세포, T_S세포 및 Natural Killer(이하; NK)세포를 측정 하였

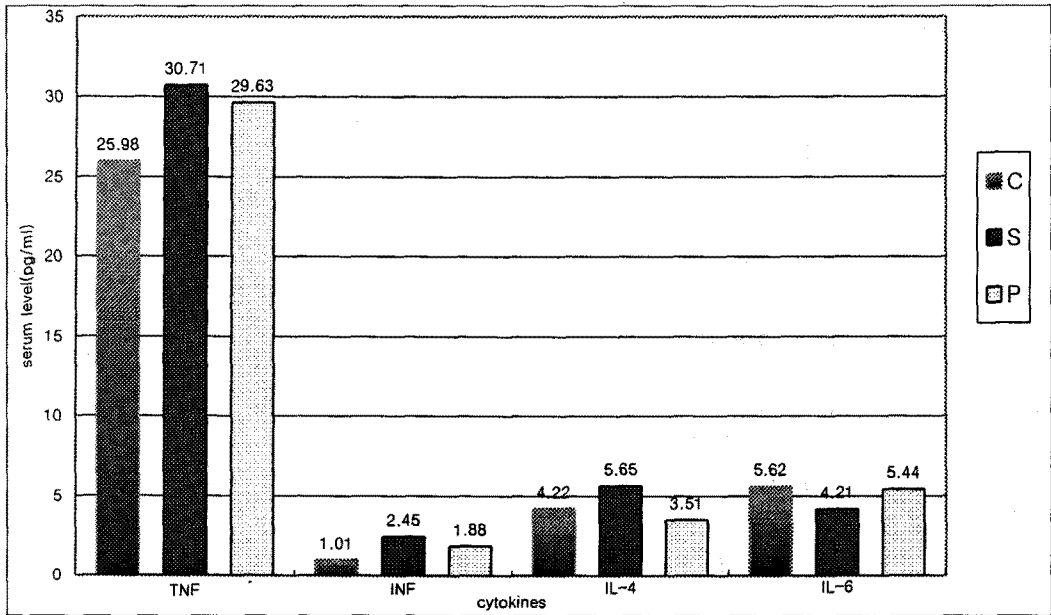


Fig. 2. Serum levels of lymphocytw compartment between control, simple pneumoconiosis and progressive massive fibrosis(*, **, ***: p<0.01)

을 때 대조군과 단순 진폐증환자 사이에서 T-임파구, T_H세포는 통계학적으로 의미있게 증가하였으며 (P < .01), T_s세포는 두 군간에 의미 있게 감소하였다(P < .01). 이는 T_H를 조기에 진폐증을 예측할 수 있는 지표로서 이용가치가 있음을 시사해 주는 소견이다.

T 임파구 또는 항체반응과 무관하면서 감염의 초기 단계에 중요한 역할을 담당하는 다른 기전은 대식세포로부터 싸이토카인 분비를 유발시키는 것이다. 이중에서 IFN은 어떤 바이러스에 감염된 세포에 의해서 생산되며, IFN- γ 는 항원에 의해 활성화된 T_H와 NK세포에 의해 생산된다. 이들은 T세포로부터 IL-2의 표현을 유도하고 T_s 세포의 기능은 억제하며 T_H1세포 발현의 유도에 IL-12, IL-8과 더불어 중요한 역할을 수행하고 있다. 본 연구에서는 C(10), S(14), P(14명)을 대상으로 IFN- γ 를 측정된 결과 각각 1.01, 2.45, 1.88로 특별한 연관성을 찾을 수 없었다(p value=0.31). 위에서 기술한 바에 의하면 IFN- γ 가 증가하면서 T_s 세포의 감소와, T_H1세포의 증가를 초래하므로 T 임파구 분획에서의 결과와 마찬가지로

IFN- γ 역시 대조군에 비해 단순 진폐증에서 유의하게 증가할 것으로 예측 되었으나 유의한 증거가 없었다. 이러한 이유로는 우선 집단의 크기가 작았고, IFN- γ 발현과 관련된 요인들을 배제하지 못했고, 다양한 연령층을 포함하고 있다는 점 등을 고려할 수 있다.

안⁴등은 IL-8 농도를 측정된 결과, 대조군에 비해 진폐증 환자군 에서 유의하게 농도가 증가되어 있었고, 진폐증의 병기가 진행할수록 농도가 더 높아짐을 발견하였다. 즉, IL-8의 발현이 섬유화로 진행되기 이전부터 증가함을 알 수 있었으며, 진폐증의 조기진단에 이용할 수 있는 가능성을 시사한다. 이들 결과만을 종합해 본다면, 진폐증의 조기진단을 위한 생화학적 지표로는 IL-8이 IL-4, IL-6 등에 비해 유용성이 클 것으로 기대된다.

폐의 섬유화에 관여하는 세포로는 폐포대식세포, 단핵식세포를 주축으로 하는 염증세포, 혈소판, 폐포내피세포 및 상피세포, 섬유아세포, Type-II 세포 등이 있다. 이중 폐포 대식세포가 싸이토카인의 분비와 만성 간질성 폐질환 으로의 진행에 있어 가장 중요한

Table 2. Multivariate analysis in the lymphocyte compartment associated with age, smoking and pulmonary function test

Variables		Parameter Estimate	Standard Error	Sig
B-cell	Group	0.72	2.87	0.80
	Age	-0.11	0.17	0.51
	Smoking	2.82	2.74	0.31
	PFT	-1.24	1.72	0.30
T-cell	Group	-3.29	3.30	0.33
	Age	0.03	0.19	0.88
	Smoking	0.06	3.15	0.98
	PFT	0.41	1.35	0.76
Th-cell	Group	1.83	3.78	0.63
	Age	0.33	0.22	0.14
	Smoking	2.57	3.61	0.48
	PFT	-0.50	1.55	0.75
Ts-cell	Group	-6.06	3.10	0.06
	Age	-0.16	0.18	0.38
	Smoking	-0.06	2.96	0.98
	PFT	1.28	1.27	0.32
NK-cell	Group	2.65	3.86	0.50
	Age	0.19	0.23	0.40
	Smoking	-3.18	3.68	0.40
	PFT	0.47	1.58	0.77

Analysis of Variance : (B-cell P=0.72, T-cell P=0.89, Th-cell P=0.47, Ts-cell P=0.21 NK-cell P=0.57)

역할을 담당하고 있다⁷⁻⁹. Lassalle P 등¹⁰은 진폐증환자와 대조군을 대상으로 폐포대식세포의 역할을 알아보기 위해 TNF- α , IL-1의 분비를 측정하여 비교하였는데, CWP 환자군에서 유의하게 이들 사이토카인의 분비가 증가하였고, SP와 PMF 사이에는 큰 차이가 없음을 발견하였다. 또한 방사선학적으로 진폐증의 증거가 없는 환자군에서 분비에 노출되지 않는 경우와 비교 노출된 경우 사이토카인의 분비가 증가함을 관찰하였다. 이는 폐포대식세포가 사이토카인을 방출함으로써 만성적인 폐의 염증반응에 관여함을 의미하며, 또한 주로 초기에 이루어지는 과정임을 의미한다. 또한, 대식세포와 단핵구 사이에 TNF- α 분비의 차이는

없으나 LPS로 자극할 경우에는 단핵구에 비해 대식세포에서 7배나 분비가 증가되었다는 결과도 보고되어 폐포대식세포의 역할의 중요성을 입증하였다^{11,12}. 본 연구에서는 C, S, P 각각에서 TNF- α 를 측정한 결과 25.98, 30.71, 29.63으로 대조군에 비해 단순진폐증환자에서 TNF- α 분비가 증가함을 관찰할 수 있었으나 통계학적 유의성이 없었다. Schmidt¹³ 등은 silica는 IL-1을 비롯한 많은 사이토카인의 분비를 유도하지만, pure diamond에서는 이러한 효과가 없음을 발견하였다. 따라서 자극하는 물질에 따라 폐포대식세포나 단핵구의 반응도 다양하게 나타남을 알 수 있으며 본 연구에 포함된 환자군들의 작업장에 대한

Table 3. Multivariate analysis in the cytokines associated with age, smoking and pulmonary function test

		Parameter Estimate	Sta. Deviation	Sig
INF	Group	-0.79	1.26	0.54
	Age	-0.03	0.12	0.8.
	Smoking	-3.03	1.35	0.04
	PFT	-0.54	0.55	0.34
TNF	Group	-6.53	6.01	0.29
	Age	0.03	0.56	0.95
	Smoking	-7.48	6.40	0.26
	PFT	-3.31	2.62	0.22
IL-4	Group	0.48	2.61	0.86
	Age	-0.06	0.24	0.80
	Smoking	-4.58	2.78	0.12
	PFT	0.39	1.14	0.74
IL-6	Group	0.75	1.69	0.66
	Age	0.22	0.16	0.17
	Smoking	2.35	1.80	0.21
	PFT	-1.01	0.74	0.19

Analysis of Variance : (INF P=0.16, TNF P=0.25, IL-4 P=0.58, IL-6 P=0.24)

조사도 같이 병용 하여 이에 의한 오차를 줄일 수 있었다면 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있었으리라 추측되어진다. 또한 Paul 등¹⁴에 의하면 분진이나 LPS에 의해 TNF 분비를 유도했을 때 흉부 방사선 소견상 소형 침윤을 보이는 군에서 가장 많이 분비가 유도되었고 폐의 손상이 심할수록 점점 분비가 감소함을 관찰할 수 있었다. 즉 분진에 반응하는 국소적인 TNF 분비가 많을수록 섬유화에 더욱 민감하다는 것을 입증해 주었고 질병의 진행에 따라 대조군 수준으로 분비가 감소하는 것은 광범위한 섬유화를 막기 위한 방어 기전일 것이라고 추측하였다. 이것은 진행증의 진행에 섬유화가 가장 중요하며, 섬유화 과정에서 핵심적 역할을 하는 폐포대식세포에서 분비되는 물질로서의 TNF가 진행증의 발생을 예측하는데 이용될 수 있고, 특히 염증반응 및 섬유화가 급속히 진행되는 질병의 초기에 증가함으로써 이를 치료에 이용한다면 광범위

한 폐손상을 일으키는 PMF로의 진행을 막을 수 있을 것을 시사해주는 조건이다.

위 IL-4, IL-6, IFN- γ 및 TNF- α 등의 결과들을 종합해 본다면 싸이토카인은 여러 가지 요인에 의해 항상 변화할 수 있는, 일련의 염증반응 및 섬유화 과정에서 발생하는 일종의 매개 물질이다. 따라서 이들 싸이토카인에 대한 좀 더 광범위한 이해와 영향을 미칠 수 있는 요인들을 배제한 상태에서의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료되는 바이다.

본 연구에서는 대조군 10명, SP 19명, PMF 30명을 대상으로 임파구 분획(T_H, T_S, B, NK세포)과 각각 10, 14, 14을 대상으로 싸이토카인(TNF, IL-4, IL-6, INF)을 측정하였다. 대조군과 단순 진행증환자 사이에서 T-임파구, 도움 T-세포는 통계학적으로 의미있게 증가하였으며(P<.01), 억제 T-세포는 두군 간에 의미있게 감소하였으나(P<.01) 단순진폐증과

진행성중괴성폐섬유증의 두 군사이에는 특별한 변화가 없었다. 또한 세 군사이의 싸이토카인 분비 양상은 통계학적인 의의를 발견할 수 없었다. 이것은 앞서 언급한 싸이토카인에 대한 보고들과는 차이를 보이는데 그 원인은 대상 환자 수의 부족, 석탄 분진에 존재하는 부산물의 차이와 진폐증 유발 기전의 한국적인 고유의 유전자적 인자, 싸이토카인이 증가 혹은 감소될 수 있는 여러 가지 요인 등을 동시에 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

진폐증은 주로 분진흡입에 의해 폐실질에 섬유화를 일으키는 질환으로 만성염증에 의해 폐포내에 대식세포를 축적시키는 특징이 있으며, 크게 단순진폐증(SP)과 진행성 중괴성 폐섬유증(PMF)으로 구분된다. 본 연구의 목적은 진폐증 환자에서 질환의 심한 정도를 ILO 분류에 따라 SP, PMF로 구분한 후, 감염이나 기타 기저질환이 없는 상태에서 혈청 임파구 분획 및 싸이토카인의 농도를 비교한 것이다.

방 법 :

대백 중앙 병원과 영동 병원의 진폐증 환자 중 정밀검사를 시행하기 위해 병원을 방문한 단순진폐증 환자와 입원 중이거나 정밀검사를 시행한 진행성 중괴성 폐섬유증 환자, 대조군을 대상으로 하였고, 대조군(C ; 10), 단순진폐증(S ; 19), 진행성 중괴성 폐섬유증(P ; 30명)에서 혈청 임파구 분획을, C(10), S(14), P(14명)에서 싸이토카인(IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-4)의 농도를 비교하고, 특히 흡연력이나 연령, 폐기능에 의해 변할 수 있는 싸이토카인의 변화를 동시에 고려하여 진폐증의 심한 정도와의 연관성을 관찰하였다.

결 과 :

C, S, P 3군간의 B-임파구, T, T_H, T_S, 및 NK-세포를 측정하였을 때 대조군과 단순진폐증환자 사이에서 T, T_H는 통계학적으로 의미있게 증가하였으며(P<

01), T_H는 두 군간에 의미있게 감소하였으나(P<01), S, P 두 군 사이에는 특별한 변화가 없었다. 세 군 사이의 싸이토카인 분비 양상은 통계학적인 의의를 발견할 수 없었다.

결 론 :

혈청 임파구 분획은 C군과 비교하여 S군에서 T, T_H는 통계학적으로 의미 있게 증가하였으며 T_S는 감소하는 경향을 나타내어 진폐증의 진행 초기에 이들이 연관성이 있다고 추측되어진다.

참 고 문 헌

1. Vanhee D, Gosset P, Boitelle A, Wallaert B, Tonnel AB : Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur Respir J* 1995;8(5):834-42
2. Struhar DJ, Harbeck RJ, Gegen N, Kawada H, Mason RJ. : Increased expression of class II antigens of the major histocompatibility complex on alveolar macrophage and alveolar type II cells and IL-1 secretion from alveolar macrophages in an animal model of silicosis. *Clin Exp Immunol* 1989;2:281-4
3. Burak W. Selected parameters of immune system in coal miners with pneumoconiosis. *Pol Arch Med Wewn* 1989;82(4-6):137-46
4. 안형숙, 김지홍, 장황신, 김경아, 임 영 : 진폐증 환자에서의 혈청내 IL-8농도 결핵 및 호흡기질환 1996;43(6):945-53
5. 유광하, 윤호상, 이상엽, 진춘조, 안철민, 김형중 진폐증 환자에서의 혈청학적 표지자의 변화 결핵 및 호흡기질환 *may*. 2001;50(5):615-23
6. 유광하, 안철민, 김형중, 김영호, 이용규, 김성규, 이원영 : 진폐증 환자에서의 혈청 면역 글로불린의 변화. *결핵 및 호흡기질환* 1999;46(2):165-74
7. Vaillant P, Menard O, Vignaud JM, Martinet N, Martinet Y. : The role of cytokines in human

- lung fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51 (2):145-52
8. Wakil AE, Wang ZE, Ryan JC, Fowell DJ, Locksley RM. : Interferon gamma derived from CD4(+)T cells is sufficient to mediate T helper cell type 1 development. *J Exp Med* 1998;188 (9):1651-6
9. Schins RP, Borm PJ. : Epidemiological evaluation of release of monocyte *Occup Env Med* 1995;52 (7):441-50
10. Lassalle P, Gosset P, Aerts C, Fournier E, Lafitte JJ, Degreef JM, Wllaert B, Tonnel AB, Voisin C : Abnormal secretion of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha by alveolar macrophages in coal worker's pneumoconiosis : comparison between simple pneumoconiosis and progressive massive fibrosis. *Exp Lung Res* 1990;16:173-80
11. Sisson, J., Yamauchi, K., Martinet, Y., Crystal, R. : Human alveolar macrophages express the tumor necrosis factor- α gene differently than blood monocytes(abstract). *Am Rev Respir Dis* 1987;135(suppl A209)
12. Kim KA, Lim Y, Kim JH, Kim EK, Chang HS, Park YM, Ahn BY : Potential biomarker of coal workers' pneumoconiosis. *Toxicology Lett* 1999; 5;108(2-3):297-302
13. Schmidt JA, Oliver CN, Lepe-Zuninga ZL, Green I, Gery I. : Silica stimulated monocyte release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. A potential role for interleukin 1 in pathogenesis of silicosis. *J Clin Invest* 1984;73: 1462-72
14. Paul JA, Nicole Palmen, John JM, and Wim AB : Spontaneous and stimulated release of TNF from blood monocytes of miners with CWP *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1589-94