

신증후성 출혈열 환자에서의 혈장 IL-10의 증가
이중건, 안규리, 임춘수, 한진석, 김성권, 이정상
서울의대 내과학교실

한국에서의 신증후성 출혈열(HFRS)은 한타바이러스의 2가지 serotype인 Hantaan과 Seoul virus에 의해 발생한다. HFRS의 급성기에 말초 혈액내의 CD8+ T-림프구가 현저하게 증가한다는 사실이 알려져 있으나, 이 현상의 병인론적인 역할은 확실히 밝혀져 있지 않다. HFRS에서 세포매개성 면역반응의 역할을 규명하기 위하여, 저자들은 15명(남자 15명, 20-24세)의 HFRS 환자에서 각 병기별로 혈장 검체를 수집한 후, 이로부터 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ 를 포함하는 싸이토카인 칩을 ELISA 법으로 측정하였고, 이로부터 다음과 같은 결과를 얻었다. 혈장 IL-10 값이 15명중 13명에서 증가되었고, 최고값은 제 4병일에서 8병일 사이에 기록되었으며, 중앙값은 23 ng/L(range, 0-70.2)이었다. 그 최고값은 같은 환자의 기저치에 비해 유의하게 증가되었다($P=0.005$). IL-1과 IL-6 의 혈장치는 6명의 환자에서 증가되었고, IL-2, IL-4, IFN- γ 의 다른 싸이토카인 치는 유의한 증가를 보이지 않았다. 증가된 IL-10의 최고치와 환자의 임상상을 비교하였을 때, 혈청 크레아티닌의 최고치나($r=0.118$, $P=0.675$), 최저 혈소판 치($r=-0.088$, $P=0.765$)와 유의한 연관관계가 없었다. HFRS 환자를 신기능에 따라 혈청 크레아티닌 치가 3 mg/dL 이상인 군과 3 mg/dL 미만인 군으로 나누어 보았을 때, IL-10 치는 양군에서 유사한 변동 양상을 보였다. 결론적으로, HFRS의 급성기에 IL-2, IL-4, IFN- γ 의 증가를 동반하지 않는 혈장 IL-10 치의 증가가 관찰되었으며, 이는 IL-10의 전신적인 면역억제 효과가 HFRS 환자에서 병인적 역할을 할 가능성을 시사한다.

피부이식 거부반응에서 말초혈액 T 림프구 기억세포 표지자 CD44와 CD45RB의 발현 양상

서울대학교 의과대학 내과학교실
양재석, 안규리, 정희경, 김기원, 김연수, 한진석, 김성권, 이정상

연구배경 : 장기이식 거부반응의 진단은 조직 생검에 의존하고 있는데, 침습적이면서 조직 손상이 이미 상당히 진행된 단계를 반영한다는 문제점이 있다. 연구자들은 말초혈액 T 림프구의 활성화 항원들 중 활성화에 따른 변화가 비교적 지속되는 기억세포 표지자 CD44와 CD45RB의 변화를 분석하여 거부 반응의 비침습적인 조기 진단법으로서의 가능성을 평가하고자 했다.

연구방법 : 38마리의 생쥐에 대해 동종 및 동계 피부이식을 시행했다(실험군 : Balb/C [H2d] → C57BL/6J [H2b], 대조군 : C57BL/6J → C57BL/6J). 공여 생쥐의 꼬리 피부를 수혜 생쥐의 체간에 이식한 후 제 3일부터 제 15일까지 이틀 간격으로 꼬리에서 말초혈액을 채취하였다. 실험군과 대조군을 각각 세 군(CD44/CD4/CD3, CD44/CD8/CD3, CD45RB/CD4/CD3)으로 나누어 각 군마다 3가지의 해당 단일클론 항체들로 동시에 염색하여 3 color 유세포 분석을 시행하였다. 실험군과 대조군에서 CD44와 CD45RB의 발현 양상 차이는 Repeated ANOVA test로 분석하였다(SAS 6.11 version).

연구결과 : 실험군에서 제 9일에서 제 11일 사이에 거부 반응이 일어났다(거부 반응 시기 중앙값 : 10.00일 [9.62-10.38]). 실험군과 대조군 사이에서 5% 유의수준으로 의미있는 차이를 보인 말초 혈액의 표면 항원 지표들은 CD3⁺ 림프구 분율($p=0.0458$)과 수($p=0.0016$), CD44⁺CD3⁺ 림프구의 분율($p=0.0053$)과 수($p=0.0001$), CD44⁺CD4⁺ 림프구의 분율($p=0.0369$)과 수($p=0.0003$), CD44⁺CD4⁺CD3⁺($p=0.0006$), CD8⁺($p=0.0158$), CD8⁺CD3⁺($p=0.0172$), CD44⁺CD8⁺CD3⁺ 림프구 수($p=0.0210$)와 CD44⁺CD8⁺CD3⁺($p=0.0414$), CD44⁺CD8⁺CD3⁺CD8⁺CD3⁺ 림프구 비($p=0.0359$)였다. CD44⁺CD4⁺와 CD44⁺CD8⁺의 이중 양성군과 CD4⁺ 대식세포와 CD8⁺ NK 세포들이 제외된 명확한 T 림프구군인 CD44⁺CD4⁺CD3⁺과 CD44⁺CD8⁺CD3⁺의 삼중 양성군은 비슷한 경향을 보였다. 말초혈액 림프구에서 CD3는 실험군과 대조군에서 모두 이식 후 발현이 계속적으로 증가하다 제 9일에서 제 11일 이후 감소하는 비슷한 추세를 보였지만, 제 9일 이후 실험군에서 보다 덜 감소하여 상대적으로 그 발현이 높았다. CD44⁺CD3⁺ 림프구는 대조군에서는 거의 변화가 없었으나, 실험군에서는 제 9일 이후 증가하여 제 11일경 최고의 발현을 보였다가 이후 감소하여 제 15일경에는 대조군과 비슷한 수준을 보였다. CD44⁺CD4⁺ 림프구의 변화 양상은 CD3와 비슷한 경향을 보였다. CD44⁺CD8⁺ 림프구는 이식 초기에는 변화를 보이지 않다가 실험군에서 제 11일에 뚜렷하게 증가하였고 이후 감소하여 제 15일경에는 전 기간내 변화를 보이지 않던 대조군과 비슷한 발현 수준을 보였다. CD45RB는 이식 후 계속적으로 발현이 감소했으나, 어떤 아군에서도 실험군과 대조군 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

연구결론 : 생쥐 동종 피부이식 후 말초혈액에서 활성화된 T 림프구를 반영하는 CD44⁺CD3⁺, CD44⁺CD4⁺와 CD44⁺CD8⁺ 림프구가 거부 반응시 유의한 증가를 보였다. 따라서, 유세포 검사를 통한 말초혈액 T 림프구 CD44 항원 검사는 쉽게 반복 가능한, 이식 거부반응의 비침습적인 진단법으로서 유망하다. 그러나, 그 변화의 시기가 육안적인 거부 반응이 확인해진 제 9일에서 제 11일 이후이므로 조기 진단법으로서의 가치는 낮은 것으로 보인다. 구체적인 적용 방안으로는 정기적인 검사를 통한 거부 반응의 감시, 거부 반응의 선별검사와 추적 검사로서 활용이 기대된다.