

스트레스와 면역기능*

고 경 봉**

Stress and Immune Function*

Kyung Bong Koh, M.D.,Ph.D.**

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine 4(1) : 146-154, 1996* —

The impact of stress on immune function is known to be associated with the interactions among the central nervous system(CNS), neuroendocrine system, and immune system. The main pathways between stress and immune system are wiring of lymphoid organs and neuroendocrine system. Immune system also produces neuropeptides, which modulate immune system. Mediators of psychosocial influences on immune function are found to be peptides released by the pituitary, hormones, and autonomic nervous system. Hypothalamus integrates endocrine, neural and immune systems. Particularly, paraventricular nucleus appears to play a central role in this integration. On the other hand, endocrine system receives feedback from the immune system. The major regulatory pathways which pituitary modulates include the hypothalamic-pituitary-adrenal-thymic(HPAT)axis, hypothalamic-pituitary-gonadal-thymic (HPGT) axis, pineal-hypothalamic-pituitary(PHP) axis. Bidirectional pathways such as feedforward and feedback pathways are suggested in the interaction between stress and immune system. It suggests that psychosocial inputs affect immune function, but also that immunological inputs affect psychosocial function. Thus, prospective studies for elucidating the relationship between stress and immune function should incorporate measures of immune function as well as measures of endocrine, autonomic, and brain activities at the same time.

KEY WORDS : Stress · Immune system · CNS · Neuroendocrine system · Major regulatory pathways.

서 론

스트레스와 면역 간의 관계는 최근에는 정신신경면역

학(psychoneuroimmunology)이란 용어로 사용되고 있다. 그러나 이 용어가 정신, 뇌, 면역기능 간의 유기적인 연관성이 확실히 밝혀졌다는 것을 의미하지는 않는다 (Locke와 Gorman 1989). 다만 지금까지 알려진 바로는 중추신경계와 면역계가 신경내분비계를 통해서 서로 상호작용할 가능성이 높다(Blalock등 1985 : Camara와 Danao 1989 ; Daruna와 Morgan 1990).

**연세대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, C.P.O. Box 8044, Seoul, Korea

스트레스와 면역 간의 관계는 정신과 신체를 불가분의 관계로 보는 정신신체의학의 핵심적인 분야로 각광을 받고 있다. 1950년과 1960년대에는 스트레스와 질병의 관계가 주로 연구되었고 1970년대에는 사회적 지지와 건강의 관계에 관해서 연구되었다. 그후 실험연구를 통해서 감정과 신경내분비계 간의 관계 및 신경계와 면역계 간의 관계에 관한 연구들이 시행되었다. 이런 연구들의 목적은 첫째, 스트레스 및 감정상태가 면역기능의 변화와 상관성이 있는지, 둘째, 면역기능의 변화가 질병의 발생이나 경과에 중요한 것인지, 셋째, 정신치료 및 행동치료의 개입이 면역기능에 영향을 미칠 수 있는지를 알아 보는데 있었다(Locke와 Gorman 1989).

자신(self)과 타인(non-self)을 구분할 수 없을 정도로 자아의 기능이 약화된 심리적 고립(psychic alienation)이 정신병 등 여러 가지 정신병리를 일으킨다. 이와 마찬가지로 세포의 고립(cellular alienation)이 암세포를 체내 임파구가 인식하지 못하게 함으로써 암세포가 계속 성장하게 된다고 보고 있다(Perez와 Farrant 1988).

여기서는 정신사회적 인자와 질병, 감정과 면역기능, 행동치료와 면역기능, 스트레스와 면역기능, 중추신경계와 면역계 간의 상호작용, 신경내분비계와 면역기능의 관계로 구분해서 알아보기로 한다.

1. 정신사회적 인자와 질병

암, 기관지 천식, 류마치스성 관절염 등의 환자들에서 우울과 분노의 표현장태가 흔히 질병의 발병과 관련된 중요한 정신사회적 인자로 알려졌다. 이외에 herpes 감염 및 두드러기 등과 같은 면역계 질환에서도 정신사회적 인자들이 발병 및 악화에 관련되는 것으로 밝혀졌다. 암환자들은 감정을 억압하여 분노를 잘 표현하지 못하고 흔히 암의 발병 전에 우울이나 절망감을 경험한다(Locke와 Gorman 1989). 분노를 극단적으로 억압하는 여자들이 나중에 유방암을 일으킬 가능성이 높은 것으로 알려졌다(Stein등 1985). 그리고 감정표현을 잘 하지 않는 사람들에서 나중에 암에 걸릴 위험성이 높은 것으로 보고되기도 하였다(Perrin과 Pierce 1959; Kaplan과 Sadock 1988). 또한 암환자들은 비암환자들에 비해 스트레스지각이 유의하게 낮았고(고경봉 1990) 감정표현을 억압하는 경향을 보인(고경봉 1991) 것도 이런 암환자들의 특성을 나타낸 것으로 볼 수 있다. 한편

암환자들은 정상대조군보다 아동기에 부모의 상실 및 헤어져 경험의 더 많다고 보고되었다(Locke와 Gorman 1989).

Herpes 감염, infectious mononucleosis, 유행성 독감 등의 감염도 정신사회적 스트레스에 의해서 발병되는 것으로 알려졌다. 특히 시험스트레스, 고독, 불안, 우울의 경험이 herpes 감염을 일으키거나 잠복된 herpes를 재활성화시키는 것으로 보고되었다(Locke와 Gorman 1989).

기관지 천식도 심리적 스트레스나 감정에 의해서 유발된다. 천명(wheezing)은 어머니 사랑을 바라는 외침이 억압된 것으로 보았다. 즉 그런 증상이 어머니에 대한 의존욕구가 억압되어 나타난다고 보는 것이다(Kolb와 Brodie 1982).

2. 감정과 면역기능

임상적으로 우울증환자들의 상당수에서 세포성 면역이 억압되고 우울이 치료되면 면역기능의 억압도 감소되는 것으로 보고되었다(Reus 1989). 대부분의 연구들에서 우울은 T 세포 및 B 세포 수를 감소시키고 mitogen 반응을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Reus 1989). 이외에도 주우울증환자들은 정상인들에 비해 자연살해세포(natural killer cell) 활동이 감소되는 것으로 보고되었다(Irwin등 1990). 그러나 이처럼 많은 연구들에서 우울이 면역기능의 저하와 관련되는 것으로 시사되었으나, 최근 기존 연구결과들을 종합적으로 검토한 바에 의하면, 상당수의 연구들에서 결과가 일정하지 않은 것으로 밝혀졌다(Stein등 1991).

한편 불안도 면역기능에 미치는 영향은 일정하지 않은 편이다. 예를 들면, 공포증은 탐식작용(phagocytosis)을 감소시키고(Covelli등 1988) 공황장애는 β -adrenoreceptor를 감소시키는 반면, 공황장애 및 공포장애환자들이 정상인들에 비해 mitogen 반응에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Surman등 1986). 최근 불안장애 환자들이 정상 대조군에 비해 자연살해세포는 유의한 차이가 없었으나 PHA(phytohemagglutinin)에 의한 임파구증식반응 및 interleukin-2 생성능은 유의하게 낮은 것으로 나타나 임상적인 수준의 불안은 면역기능을 저하시키는 것으로 보고되었다(Koh 1996). 그리고 자가보고 형태의 정신증상은 자연살해세포 활동과 음상관성을 보여(Locke등 1984) 불안 및 우울과 같은 정신증상이

면역기능에 부정적인 영향을 미칠 것으로 시사되었다. 그러나 일부 연구들에서는 불안 및 분노가 우울에서 보이는 면역기능과는 상반된 것으로 시사되기도 하였다(Bartlett 등 1989; Schleifer 등 1989). 외상을 당한 사람들의 가족들을 대상으로 한 연구에서 우울증상은 Con A 반응의 감소와 관련되어 있는 반면, 불안증상은 mitogen 활동의 증가와 관련되어 있었다. 또한 의대학생들에서 시험기간 중 불안이 오히려 자연살해세포활동을 증가시킬 수 있는 것으로 보고되어(고경봉 1995), 임상적인 수준의 불안정도와 일상생활 중의 불안이 면역기능에 미칠 수 있는 정도에 차이가 있을 가능성이 시사되었다(Koh 1995).

이외에도 공격적인 행동을 더 많이 보고한 청소년들에서 임파구의 mitogen반응과 자연살해세포 활동이 상대적으로 더 증가된 것으로 나타났다(Bartlett 등 1989). 그리고 유모어는 타액의 Immunoglobulin A를 증가시키는 것으로 보고되었다(Dillon 등 1985).

3. 행동치료와 면역기능

최면 암시요법 및 근육이완요법이 자연살해 세포활동을 증가시키는 것으로 보고되었다. 특히 노인들에서 근육이완요법은 자연살해 세포활동을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Locke와 Gorman 1989). 이런 연구들에서는 연구방법상에 문제가 있기 때문에 앞으로 같은 연구를 반복해서 실험할 필요가 있다. 이처럼 행동치료가 면역기능을 높인다는 것이 밝혀진다면 그야말로 인간의 건강은 마음에 의해서 조절된다는 것을 입증하는 계기가 될 수 있을 것이다.

4. 스트레스와 면역기능

심리적 스트레스가 각종 면역기능을 감소시키고 신체적 질병에 대한 감수성을 증대시킬 수 있음을 시사하는 연구들이 많이 보고되었다(Levy 1974; Herberman 1982). 이들 연구들에서 방법상의 문제로서는 첫째, 스트레스에 관한 정의다. 다만 여기서는 편의상 스트레스 인자는 사별과 같은 외적 자극을 가르키고 스트레스는 외부 자극에 대한 생리적 및 주관적 반응을 가르킨다. 두 번째로는 동물모형의 사용이다. 이 경우 스트레스 정의에 관한 문제는 해결될지 몰라도 동물들에서 과연 감정이나 스트레스를 측정할 수 있는냐는 의문이 제기된다. 그리고 동물실험의 결과를 사람의 건강 및 질병으로 확대 해석하는데도 무리가 따를 수 있다(Locke와 Gor-

man 1989).

스트레스와 면역기능 간의 관계를 알아보기 위해서 사용된 면역측정의 지표로는 자연살해(natural killer) 세포활동(Locke 등 1984; 고경봉 1995), T세포 및 B세포의 수(Dorian 등 1982; 이기주 등 1992), mitogen반응(Arnetz 등 1987), Epstein-Barr virus(EBV)에 대한 항체(Glaser 등 1985), 타액 면역글로블린 A(Ig A)의 농도(Dillon 등 1985), interleukin-2와 같은 cytokine의 생성능(Batuman 등 1990; Glaser 등 1990; 한상진 등 1992) 등이 있다.

사람에서 스트레스와 면역기능 간의 관계를 보면 생활사건 즉 사별후 일년 후 홀아비의 질병 및 사망율이 현저히 높은 것으로 나타난 반면 과거에서는 큰 변화가 없었다. 이외에 이혼 및 별거가 자연살해 세포활동을 감소시키거나 mitogen반응을 감소시키는 것으로 보고되었다(Locke와 Gorman 1989). 시험스트레스도 감염을 증가시키고 자연살해 세포활동, helper T세포의 수 및 EBV항체를 감소시키는 것으로 나타났다(Locke 등 1984; Kiekolt 등 1984). 정신과전문의 시험을 준비하는 전공의들에서도 T세포 및 B세포의 수는 증가하였으나 mitogen반응은 감소되었다(Dorian 등 1982).

한편 고독이 학생들에서 자연살해 세포활동을 감소시키고 herpes바이러스를 재활성화시키는 것으로 알려졌다(Locke와 Gorman 1989; Glaser 등 1985). 과거 부모들의 상실과 같은 스트레스인자가 정상인들보다는 암환자들에서 더 많은 것으로 밝혀졌다. 또한 결혼생활에 대한 만족도가 낮은 것처럼 사회적 지지가 낮은 경우에도 암의 발병 및 사망율이 50% 증가되는 것으로 보고되었다(Locke와 Gorman 1989).

스트레스에 대해 효과적으로 잘 대응하지 못하는 사람들은 잘 대응하는 사람들에 비해 자연살해 세포활동과 같은 면역기능이 1/3 정도 낮은 것으로 알려졌다. 이때 잘 대응하지 못한다는 것은 지난 한해 동안 생활스트레스가 평균치를 넘었고 자가평가된 정신증상이 평균이상일 때로 정의되었다. 다른 연구에서는 자가보고한 생활스트레스가 높은 의대학생들에서 자연살해 세포활동이 낮게 나타났다. 따라서 스트레스와 면역기능 간에 상관성이 있고, 대응의 개인적인 차이가 스트레스상황 하에서 면역기능의 변화를 일으키는데 관여할 가능성을 시사하였다. 그러나 이것이 곧 대응을 잘 못하기 때문에 면역기능이 감소되었거나 면역계질환을 일으켰다고 단정하

기는 곤란하다(Locke와 Gorman 1989).

스트레스인자에 효과적인 대응을 하지 못하는 경우 스트레스의 직접적인 영향으로는 자율신경계 및 신경내분비계와 같은 생물학적 경로에 의해서 면역장애가 일어날 수 있다. 한편 스트레스의 간접적인 영향으로는 흡연, 음주, 불량한 음식물의 섭취, 의학적 치료에 대한 불순응에 의해서 면역장애가 일어나기도 한다(Locke와 Gorman 1989).

스트레스 노출기간도 면역기능에 관련된다. 예를 들어 배우자와 사별한 후 8주에는 mitogen반응이 감소되었으나 사별 2주 후에는 유의한 차이가 없었다. 한편 치매 환자를 돌보는 사람들과 같이 만성적인 스트레스인자에 노출된 경우에도 T세포 및 EBV항체가 감소되었다(Locke와 Gorman 1989).

지금까지 스트레스와 면역기능에 관해서 연구된 것들을 종합적으로 분석한 바에 의하면 면역학적 변화는 객관적인 스트레스인자가 자가보고형태의 주관적인 스트레스보다 더 크고, 대인사건이 비대인사건보다는 더 큰 것으로 보고되었다(Herbert와 Cohen 1993).

동물실험을 통해서 스트레스와 면역기능의 관계를 보면 어미로부터 떼어서 키운 원숭이는 T세포의 수 및 mitogen반응이 감소되었고, 다시 어미와 재결합시킨 원숭이는 감소된 면역기능이 회복되는 것으로 나타났다(Locke와 Gorman 1989).

5. 중추신경계와 면역계 간의 상호작용

중추신경계와 면역계 간의 상호작용에 관한 연구들을 종합하면, 임파성 기관(lymphoid organ)의 신경해부학적 wiring(Felten등 1987), 면역기능에 대한 신경전도체(neurotransmitter) 및 neuropeptide의 영향(Roszman등 1985), 두 system에 공통적인 hormone과 수용체(receptor)(Blalock등 1985; Pert등 1985; Weigent와 Blalock 1987), 면역계에 의해 증대된 뇌증후군(Jacovic 1985; Fontana등 1987), 면역기능장애에 대한 스트레스 및 우울증과 같은 정신병리의 영향(Riley 1981; Calabrese등 1987)들이 두 system 간의 상호작용을 시사해 주는 증거가 된다.

중추신경계와 면역계 간 상호작용의 주요경로는 임파조직의 신경계 wiring system(Felten등 1987)과 신경내분비계(Berczi와 Kovacs 1987)다. 자율신경계는 임파조직 및 부신수질 신경섬유를 자극하여 epineph-

rine 및 norepinephrine을 방출하여 백혈구의 막수용체(membrane receptor)에 영향을 미쳐 면역기능을 조절한다(Hall과 Goldstein 1981; Felten등 1985). ACTH 및 β -endorphin과 같은 proopiomelanocortin(POMC) peptide들이 뇌와 면역계 세포 모두에서 생성된다(Ballieux와 Heijnen 1989). 한편 corticotropin releasing factor(CRF)는 임파구에 의해서 β -endorphin의 생성을 조절하고(Smith등 1986) CRF효과는 IL-1(Interleukin-1)에 의해서 증대된다(Kavelaars 등 미발간). 이것은 곧 뇌의 peptide와 면역계 세포로부터 나오는 lymphokine의 상호작용을 시사한다(Ballieux와 Heijnen 1989). 또한 cortisol은 뇌의 변연계(limbic system)와 면역계 양쪽을 조절하며 행동, 인지, 면역반응의 변화와 관련된 중요한 hormone이다(Camara와 Danao 1989).

신경내분비계가 중추신경계와 면역계를 연결해 준다는 증거로는 임파구-뇌하수체-부신축(lymphocyte-pituitary-adrenal axis)과 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis)이 병행하는 것을 들 수 있다. 즉 신경세포(neuron)와 임파구가 hormone의 수용체를 공유하고 있다는 점이 그런 증거가 된다. 또한 glucocorticoid에 대한 수용체가 임파구 내에 있을 뿐만 아니라 변연계(limbic system)의 일부인 hippocampus에도 그 수용체의 농도가 가장 높은 것으로 알려져 있다(Camara와 Danao 1989; Sapolsky등 1986).

한편 우울 및 인지장애를 보이는 Cushing증후군에서 면역반응이 감소하는 것(Fauci와 Dale 1974)도 중추신경계와 면역계 간의 상관관계를 시사한다.

스트레스와 면역 간의 관계에 있어서 중추신경계의 역할을 보면 다음과 같다. 첫째, 정신사회적 스트레스인자에 의해서 흥분하거나 불안하면 변연계인 amygdala 및 hippocampus에 의해서 신경활동이 증가되고(Pribram과 McGuinness 1975; Gray 1982), 우울해지면 뇌의 우반구 시피질활동이 균형을 잃게되어(Flor-Henry 1986; Sackeim등 1982) 면역기능이 감소된다. 둘째, 면역반응에 관련된 상위신경계는 시상하부 특히 paraventricular nucleus이다(Roszman등 1985; Renoux등 1987). 시상하부는 내분비계, 신경계 및 면역계를 통합하는 역할을 한다. 특히 시상하부의 paraventricular nucleus가 중추적인 역할을 한다(Swan-

son과 Sawchenko 1983). 즉 스트레스를 받으면 대뇌신피질(neocortex)과 변연계(limbic system)의 amygdala 및 hippocampus의 활동이 변화되고, paraventricular nucleus에 의해서 면역반응이 변화된다(Stein 등 1981; Renoux 등 1987).

6. 신경내분비계와 면역기능

신경내분비계는 정신사회적 인자와 면역기능의 중개자다. 뇌하수체에서 방출되는 peptide, hormone 및 자율신경계 물질들을 중심으로 알아보면 다음과 같다(Druna와 Morgan 1990).

1) 뇌하수체에서 방출되는 peptide

(1) 임파구에 직접 결합, 반응하는 peptide: β -endorphin, growth hormone, oxytocin, prolactin, vasopressin

(2) 간접적으로 내분비계의 분비를 자극하여 작용하는 peptide: LH(luteinizing hormone)

(3) 직접, 간접적으로 모두 작용하는 peptide: ACTH, TSH(thyroid stimulating hormone)

2) 면역계에 영향을 미치는 hormone

Corticosteroid, thyroxin, gonad steroids(testosterone, estradiol, progesterone)

(1) 직접 임파구에 결합, 작용하는 hormone: Corticosteroid, thyroxin, progesterone

(2) 간접적으로 흉선(thymus)의 thymosin의 방출을 자극하여 작용하는 hormone: testosterone, estradiol

3. 면역기능에 영향을 미치는 자율신경계물질

Acetylcholine, epinephrine, norepinephrine, enkephaline, somatostatin, substance P, vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y

Neuropeptide가 면역반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. POMC peptide는 T세포 및 B세포의 반응을 조절하고(Heijnen 등 1985) ACTH가 mitogen으로 임파구를 활성화시켜 세포내 칼슘 이온을 증가시키는 것이 임파구증식반응의 선행조건인 것으로 밝혀졌다. 그리고 임파구에 의해서 생성된 ACTH, β -endorphin은 국소적으로 임파구의 반응을 조절하기도 한다(Ballieux와 Heijnen 1989). 스트레스에 의한 ACTH 등 hormone의

변화가 면역조절을 방해하는 기전은 혈액 중 hormone의 변화가 임파구의 hormone 수용체농도(density)를 증감, 조절하기 때문인 것으로 보고 있다(Ballieux와 Heijnen 1989).

뇌하수체가 관련되어 면역계를 조절하는 경로는 시상하부-뇌하수체-부신-흉선축(hypothalamic-pituitary-adrenal-thymic axis); 시상하부-뇌하수체-성선-흉선축(hypothalamic-pituitary-gonadal-thymic axis) 및 송과선-시상하부-뇌하수체축(pineal-hypothalamic-pituitary axis) 등이 있는 것으로 시사된다(Grossman과 Roselle 1986). 먼저 시상하부-뇌하수체-부신-흉선축을 보면 glucocorticoid는 임파구 및 흉선의 기능을 조절하는 것으로 알려져 있고, 뇌하수체로부터 분비되는 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)에 의해서 조절된다.

Fig. 1에서 보는 것처럼 시상하부-뇌하수체수준에서 cortisol의 부정적 피드백(negative feedback)이 ACTH의 방출량을 감소시켜 부신피질에서 분비되는 glucocorticoid의 양을 감소시킨다. 이렇게 되면 면역기능을 자극하는 흉선호르몬인 thymosin이 증가된다. 더구나 cortisol이 없는 상태에서는 T세포 임파구가 직접 자극을 받는다. 그 이유는 cortisol이 임파구수준에서 직접 수용체에 작용하여 면역기능을 억제하기 때문이다.

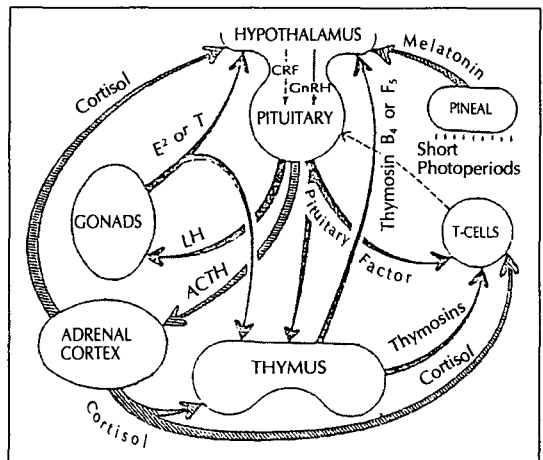


Fig. 1. Hypothetical scheme for the regulation of T-lymphocytes by the HPGT axis, HPAT axis and PHP axis. Pituitary factors: Somatotropin, Prolactin. Dashed arrow represents GIF. CRF: Corticotropin-releasing hormone(CRH). GnRH: Gonadotropin releasing hormone. E₂: estradiol. T: testosterone. LH: luteinizing hormone. ACTH: Adrenocorticotrophic hormone. From Grossman CJ & Roselle GA (1986).

한편 시상하부-뇌하수체-성선-흉선 축에 의하면 시상하부-뇌하수체 수준에서 testosterone 및 estradiol과 같은 성스테로이드의 부정적 휘이드백으로 LH 및 FSH와 같은 gonadotropin의 양을 감소시켜 성선에 의해 분비되는 testosterone 및 estradiol의 양을 감소시킨다. 이런 감소는 아마도 흉선hormone인 thymosin의 방출을 증가시키게 될 것이다. Thymosin은 임파구의 기능에 직접 영향을 미치고 또한 휘이드백으로 시상하부에 작용하여 LH와 같은 gonadotropin의 방출을 자극한다.

또한 송과선-시상하부-뇌하수체 축을 중심으로 보면 어두운 상태에서 송과선은 melatonin을 방출시켜 성선 자극hormone(gonadotropin) 유리인자 및 부신파질 자극hormone 유리인자(CRF)의 방출을 억압한다. 그래서 어두운 상태에서 뇌하수체로부터 LH 및 ACTH의 방출이 감소된다. 이렇게 되면 성선과 부싯기능이 감소되고, 따라서 성스테로이드 및 cortisol의 방출이 어두운 상태에서 감소된다. 그러나 이와 반대로 흉선hormone인 thymosin은 어두운 상태에서 증가하는 것으로 보고되었다(Grossman과 Roselle 1986).

앞에서도 기술한 바와 같이 자율신경계는 임파조직 및 부싯수질 신경섬유를 자극하여 epinephrine 및 norepinephrine을 방출하여 백혈구의 막수용체(membrane receptor)에 영향을 미쳐 면역기능을 조절한다(Hall과 Goldstein 1981; Felten등 1985). 부교감신경계는 미주신경(vagus nerve)섬유에 의해서 면역기능에 영향을 미치고(MacLean과 Reichlin 1981; Stein등 1981) 교감신경계는 척수 및 부싯수질의 preganglionic neuron에 의해 면역기능이 증대되는 것으로 알려져 있다(Felten등 1987; MacLean과 Reichlin 1981).

내분비계는 면역계에 의해서도 휘이드백을 받는다(Besedovsky와 Sorkin 1981; Lumpkin 1987; Weigent와 Blalock 1987). 즉 thymosin 및 interleukin-1은 시상하부의 내분비계 활동을 조절하고, 임파구는 ACTH, β -endorphin 및 TSH와 같은 peptide를 방출해서 직접 내분비계에 영향을 미친다.

장기간 면역기능이 감소되었다는 것은 면역계 하부를 조절하는 신경내분비신호가 증가된 반면, 동시에 면역계에서 뇌로 가는 휘이드백 신호에 대한 감지가 차단되기 때문인 것으로 보고 있다. 이 차단은 중추신경계의

noradrenergic neuron의 조절장애와 관련되는 것으로 알려져 있다(Daruna와 Morgan 1990).

결론적으로 신경계, 내분비계 및 면역계를 상호 연결하는 여러 가지 전진경로(feedforward pathway)와 후진경로(feedback pathway)가 있다. 공통적으로 합류되는 곳은 T-helper 임파구, paraventricular nucleus, noradrenergic neuron이다(Daruna와 Morgan 1990). 이 곳에서는 다른 곳에서 온 신호들이 통합되고, 이 과정에 장애가 일어나면 면역반응에 영향을 미치게 된다. 그리고 스트레스와 면역계 간에는 양 방향의 경로가 있는 것으로 시사되고 있다. 즉 이혼과 같은 정신사회적 스트레스의 입력은 면역계에 영향을 미치고 바이러스와 같은 면역학적 입력은 정신사회적 기능에 영향을 미친다(Daruna와 Morgan 1990).

어떤 상황에서도 면역계, 내분비계 및 신경계 간의 상호작용으로 생체균형(homeostasis)이 유지되는 것으로 보고 있다. 따라서 스트레스와 면역기능 간의 관계를 규명하기 위해서는 면역계, 내분비계, 자율신경계, 뇌활동을 동시에 측정, 비교해서 이들을 통합할 필요성이 있다(Daruna와 Morgan 1990).

요 약

스트레스와 면역기능 간의 관계는 중추신경계, 신경내분비계 및 면역계 간의 의사소통 즉 상호작용에 의해 이루어지고 있다. 중추신경계와 면역계가 상호작용하는 주요 경로는 임파조직의 신경계 wiring system과 신경내분비계다. 면역계는 neuropeptide를 생성하고 이것은 면역반응을 조절한다. 정신사회적 인자와 면역기능 간의 중개자로는 뇌하수체에서 방출되는 peptide, hormone 및 자율신경계 물질이 있다. 시상하부는 내분비계, 신경계 및 면역계를 통합하는 역할을 한다. 특히 시상하부의 paraventricular nucleus가 이 일에 중추적인 역할을 담당한다. 한편 내분비계는 면역계에 의해서 휘이드백을 받는다. 뇌하수체가 면역계를 조절하는 주요 경로로는 시상하부-뇌하수체-부신-흉선축, 시상하부-뇌하수체-성선-흉선축, 송과선-시상하부-뇌하수체축 등이 시사되고 있다. 스트레스와 면역계 간에는 양 방향의 경로가 있는 것으로 가정된다. 즉 스트레스가 면역계에 영향을 미칠 뿐만 아니라 면역계가 정신사회적 기능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 스트레스와 면역기능 간의 관계를 규명

하기 위해서는 면역계, 내분비계, 자율신경계 및 뇌활동을 동시에 측정, 비교하여 이들을 통합할 필요가 있다.

중심 단어 : 스트레스 · 면역계 · 중추신경계 · 신경내분비계 · 구조적경로.

REFERENCES

- 고경봉(1990) : 암환자들과 비암환자들 간의 스트레스 지각의 비교. *신경정신의학* 29 : 669-675
- 고경봉(1991) : 암환자들과 비암환자들 간의 질병행동의 비교. *신경정신의학* 30 : 739-751
- 고경봉(1995) : 의대학생들에서 스트레스와 자연살해세포활동 간의 관계. *정신신체의학* 3 : 3-10
- 이기주 · 정영조 · 한기석(1992) : 대입재수생의 면역기능에 대한 연구. *신경정신의학* 31 : 60-67
- 한상진 · 양병환 · 김정목(1992) : 전기자극 스트레스 또는 심리갈등 스트레스가 흰쥐 비장 임파구증식과 interleukin-2 생산능에 미치는 영향. *신경정신의학* 31 : 208-220
- Arnetz BB, Wasserman J, Petrini P, Brenner SO, Levi L, Eneroth P, Salvaara H, Hielm R, Salovaara L, Theorell T, Detterson IL(1987) : Immune function in unemployed women. *Psychosom Med* 49 : 3-11
- Ballieux RE, Heijnen CJ(1989) : Stress and immune response. In : Weiner H, Florin I, Murison R & Hellhammer D(ed), *Frontiers of Stress Research*. Toronto, Hans Huber, pp51-55
- Bartlett JA, Scheifer SJ, Keller SE, Cranshaw ML(1989) : Immune change associated with aggression and depression. *Am Acad Child and Adolescent Psychiatry*, 36th Annual Mtg(Abstract).
- Batuman OA, Sajewski D, Ottenweller JE, Pitman DL, Natelson BH(1990) : Effects of repeated stress on T cell numbers and function in rats. *Brain Behav Immun* 4 : 105-117
- Besedovsky HO, Sorkin E(1981) : Immunologic-neuroendocrine circuits : physiological approaches. In : Ader R(ed), *Psychoneuroimmunology*. New York, Academic Press, pp545-574
- Berezi I, Kovacs K(1987) : *Hormons and immunity*. Lancaster, MTP Press Ltd.
- Blalock JE, Harbour-McMenamin D, Smith EM(1985) : Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems. *J Immunol* 135(suppl) : 858-861
- Calabrese JR, Kling MA, Gold PW(1987) : Alterations in immunocompetence during stress, bereavement and depression : focus on neuroendocrine regulation. *Am J Psychiatry* 144 : 1123-1134
- Camara EG, Danao TC(1989) : The brain and the immune system : a psychosomatic network. *Psychosomatics* 30 : 140-146
- Covelli V, Grassi PP, Maffione AB, Cation A, Jirillo E(1988) : Impairment of non-specific immunity in patients with anxiety disorders(phobic disorders). *New Trend Exp Clin Psychiatry* 4 : 37-45
- Daruna JH, Morgan JE(1990) : Psychosocial effects on immune function : neuroendocrine pathways. *Psychosomatics* 31 : 4-12
- Dillon KM, Minchoff B, Baker K(1985) : Positive emotional state and enhancement of the immune system. *Int'l J Psychiatry in Med* 15 : 13-17
- Dorian B, Garfinkel P, Brown G, Shore A, Gladman D, Keystone E(1982) : Abberations in lymphocyte subpopulation and function during psychological stress. *Clin Exp Immunol* 50 : 132-138
- Fauci AJ, Dale DC(1974) : The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J Clin Invest* 53 : 240-246
- Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowski JA, Livnat S(1987) : Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune systems : Structure and function. *Immunol Rev* 100 : 225-260
- Felten DL, Felten SY, Carlson SL(1985) : Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol* 135 : 755-765
- Flor-Henry P(1986) : Observations, reflections, and speculations on the cerebral determinants of mood and on the bilateral asymmetrical distribution of the major neurotransmitter systems. *Acta Neurol Scand* 74(suppl) : 75-89
- Fontana A, Frei K, Bonder S(1987) : Immune-mediated encephalitis : on the role of antigen-presenting cells in brain tissue. *Immunol Rev* 100 : 185-201
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Speicher CE, Holliday JE(1985) : Stress, loneliness, and changes in herpes virus latency. *J Beh Med* 8 : 249-260
- Glaser R, Kennedy S, Lafuse WP, Bonneau RH,

- Speicher C, Hillhouse J, Kiecolt-Glaser JK(1990) : Psychological stress-induced modulation of interleukin-2 receptor gene expression and interleukin-2 production in peripheral blood leukocytes. *Arch Gen psychiatry* 47 : 707-712
- Gray JA(1982) : The Neuropsychology of anxiety : An inquiry into the functions of the septo-hippocampal system. Oxford, Oxford Univ Press
- Grossman CJ, Roselle GA(1986) : The control of immune response by endocrine factors and the clinical significance of such regulation. *Progress in Clinical and Biochemical Medicine*, Vol. 4, Berlin, Springer-Verlag, pp9-55
- Hall NR, Goldstein AL(1981) : Neurotransmitters and the immune system. In : Ader R(ed), *Psychoneuroimmunology*. New York, Academic, pp521-543
- Herberman RB(1982) : NK cells and other natural effector cells. New York, Academic Press, pp1-16
- Herbert TB, Cohen S(1993) : Stress and immunity in humans : a meta-analytic review. *Psychosom Med* 55 : 364-379
- Heijnen CJ, Bevers C, Kavelaars A, Ballieux RE(1985) : Effect of alpha-endorphin on the antigen-induced primary antibody response of human blood B cells in vitro. *J Immunol* 136 : 213-216
- Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, Grant I(1990) : Reduction in immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry* 27 : 22-30
- Jacovic BD(1985) : Neural tissue hypersensitivity in psychiatric disorders with immunologic features. *J Immunol* 135(suppl) : 853-857
- Kaplan HI, Sadock BJ(1988) : *Synopsis of Psychiatry*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp100
- Kavelaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ(Unpublished) : The role of interleukin-1 in the CRF- and AVP-induced secretion of ir- β -endorphin by human peripheral blood mononuclear cells
- Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GW, Holliday J, Glaser R(1984) : Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med* 46 : 7-14
- Koh KB(1995) : Emotion and immunity. 13th World Congress Psychosomatic Medicine Abstract pp39
- Koh KB(1996) : Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. *Psychosom Med* 58 : 80(Abstract)
- Kolb KB, Brodie HKH(1982) : *Modern clinical psychiatry*. 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp586-587
- Levy L(1974) : Psychological stress and disease - a conceptual model. In : Gunderson EK, Rahe RH (ed), Springfield, Thomas, pp8-33
- Locke SE, Gorman JR(1989) : Behavior and immunity. In : Kaplan HI & Sadock BJ(ed), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Baltimore, Williams & Wilkins, pp1240-1249
- Locke SE, Kraus L, Lesserman J, Hurst MW, Heisel S, Williams M(1984) : Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer-cell activity. *Psychosom Med* 46 : 441-453
- Lumpkin MD(1987) : The regulation of ACTH secretion by IL-1. *Science* 238 : 452-454
- MacLean D, Reichlin S(1981) : Neuroendocrinology and immune process. In : Ader R(ed), *Psychoneuroimmunology*. New York, Academic, pp475-520
- Perez M, Farrant J(1988) : Immune reactions and mental disorders(editorial). *Psychol Med* 18 : 11-13
- Perrin GM, Pierce IR(1959) : Psychosomatic aspects of cancer : a review. *Psychosom Med* 21 : 397-421
- Pert CB, Ruff MR, Weber RJ(1985) : Neuropeptides and their receptors : a psychosomatic network. *J Immunol* 135(suppl) : 820-826
- Pribram KH, McGuinness D(1975) : Arousal, activation and effort in the control of attention. *Psychol Rev* 82 : 116-149
- Renoux G, Biziere K, Renoux M(1987) : Consequences of bilateral brain neocortical ablation on imuthiol-induced immunostimulation in mice. *Ann NY Acad Sci* 496 : 346-353
- Reus VI(1989) : Psychoneuroendocrinology. In : Kaplan HI & Sadock BJ(ed), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Vol 2, 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, pp105-124
- Riley V(1981) : Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science* 212 : 1100-1109
- Rozzman TL, Cross RJ, Brooks WH(1985) : Neuroimmunomodulation: effects of neural lesions

- on cellular immunity. In : Guillemin R, Cohn M, Melnechuk T(ed), Neural modulation of immunity. New York, Raven, pp81-91
- Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL(1982) : Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions : neurologic evidence. Arch Neurol 39 : 210-218
- Schleifer SJ, Keller SE, Scott BJ, Cottrol CH, Vallente TJ(1989) : Familial traumatic injury and immunity. Am Psychiatric Assoc, New Research, San Francisco, CA, May 1989(Abstract).
- Smith EM, Morrill AC, Meyer WJ, Blalock JE(1986) : Corticotropin-releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. Nature 321 : 881-883
- Stein M, Miller AH, Trestman RL(1991) : Depression, immune system, health, and illness. Arch Gen Psychiatry 48 : 171-177
- Stein M, Schleifer SJ, Keller SE(1981) : Hypothalamic influences on immune response. In : Ader R(ed), New York, Academic, pp429-447
- Stein M, Schleifer SJ, Keller SE(1985) : Immune disorders. In(Kaplan HZ & Sadock BJ(ed), Comprehensive Textbook of Psychiatry, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp1206-1212
- Suman OS, Williams J, Sheehan DV, Storm TB, Jones KJ, Coleman J(1986) : Immunological response to stress in agoraphobia and panic attacks. Biol Psychiatry 21 : 768-774
- Swanson LW, Sawchenko PE(1983) : Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annu Rev Neurosci 6 : 269-324
- Weigent DA, Blalock JE(1987) : Interactions between the neuroendocrine and immune systems : common hormones and receptors. Immunol Rev 100 : 79-108