

유육종증환자의 기관지폐포세척액내 Interleukin에 대한 연구†

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

송정섭, 안중현, 김치홍, 김관형, 문화식, 박성학

= Abstract =

Interleukin Levels in the Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Pulmonary Sarcoidosis

Jeong Sup Song, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Chi Hong Kim, M.D.,
Kwan Hyoung Kim, M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Sung Hak Park, M.D.

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

Background : Sarcoidosis is a systemic granulomatous disorder of unknown origin and characterized by accumulation of T cells and macrophages. Various cytokines may play crucial roles in the activation of T cells and macrophages, and thereby in the formation of granulomas. However, little is known about the balance between proinflammatory cytokines and antiinflammatory cytokines in the development of sarcoïd granulomas and disease activities.

In the present study, we measured IL-6, IL-8 and IL-10 in the bronchoalveolar lavage fluid(BALF) from patients with pulmonary sarcoidosis to find out whether there is an imbalance between proinflammatory cytokines and antiinflammatory cytokines in the lung.

Methods : Fourteen subjects with the diagnosis of sarcoidosis and six healthy volunteers were included. BALF was concentrated ten-fold by pressure ultrafiltration and each cytokine levels were measured by ELISA method. Active sarcoidosis was defined by major organ involvement or clinically progressive diseases.

Results : The mean IL-6 levels in the BALF of the active sarcoidosis group were significantly increased than in controls or inactive sarcoidosis group($p < 0.05$). Meanwhile, the IL-8 levels were increased and IL-10 levels were decreased in the active sarcoidosis group than in controls or inactive sarcoidosis group without significance($p > 0.05$). In active pulmonary sarcoidosis patients, the IL-6 levels in BALF correlated with the BALF CD4/CD8 ratio($r = 0.768$, $p < 0.05$) and IL-8 levels($r = 0.564$, $p < 0.05$).

Conclusions : The data presented showed that pro-inflammatory cytokine IL-6 is important in the pathogene-

† 이 논문은 1997년도 가톨릭 중앙의료원 임상연구비의 보조로 이루어졌음

sis of sarcoidosis and decreased tendency of anti-inflammatory cytokine IL-10 might also be involved in the development of granulomatous inflammation in sarcoidosis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1047-1057)

Key words : Sarcoidosis, Interleukins, Bronchoalveolar lavage fluid.

서 론

폐의 유육종증은 서구 및 일본 등에서는 흔한 호흡기 질환이지만 한국에서는 매우 드문 질환으로 알려져 왔으나 최근에는 발견되는 예가 증가하여 대한결핵 및 호흡기학회에서 1991년 1월부터 2년간 조사한 유육종증의 발생건수도 113건으로¹⁾ 그후에도 증가추세에 있을 것으로 생각된다. 유육종증은 원인불명으로 신체의 많은 장기를 침범하는 만성 육아종성 질환이며 침범된 장기에는 T 림프구와 단핵 식세포, 비건락성(non-caseating) 육아종과 조직손상을 특징으로 한다^{2,3)}. 이러한 육아종이 형성되는 기전은 아직까지 규명된바가 없으며 육아종은 주로 활성화된 대식세포 및 helper T 세포로 구성되어 있고, 유육종증환자의 기관지폐포세척액에서 최근 Th1 세포의 cytokine인 Interferon- γ 및 Interleukin 12(IL-12)의 mRNA의 발현 및 단백질의 증가가 관찰되었다⁴⁾. 그 외에도 폐의 유육종증환자의 기관지폐포세척액에서 얻은 helper T 림프구는 monocyte chemotactic factor나 leukocyte inhibitory factor 등을 분비하는 활성화된 상태이며^{5,6)} 또한 림프구의 IL-2 receptor gene의 표현이 증가되어 있다⁷⁾는 등 림프구의 활성화가 폐의 유육종증 형성에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 이렇게 폐의 유육종증에서 림프구가 활성화되는 기전은 불확실하다.

IL-6는 B 세포의 분화에 필수적인 역할을 하는 이외에도 thymocyte과 성숙한 T-림프구의 증식에 강력한 역할을 하는데 이는 일부 IL-2와 IL-2 receptor를 생성함으로써 그러한 기능을 나타낼 것으로 생각된다⁸⁾. IL-8은 CXC chemokine에 속하며 여러 자극에 의하여 대식세포, 중성구, 내피세포, 섬유모세

포등에서 분비하여 주로 중성구의 이동과 활성화에 관여하지만 T 림프구에도 화학주성을 나타낸다^{9,10)}. 이러한 IL-6와 IL-8은 proinflammatory 역할을 하는데 비하여 IL-10은 antiinflammatory 역할을 하는 것으로 알려져 있다. IL-10은 T 림프구뿐만 아니라 자극된 B 세포, 대식세포, 비만세포, 상피세포등에서 분비하며 IL-10은 여러 가지 대식세포의 기능 즉, 항원을 T 림프구에 표현하든지 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF 등의 cytokine을 분비하는 기능을 억제한다¹¹⁻¹⁴⁾.

따라서 저자들은 폐내 이러한 proinflammatory cytokine과 antiinflammatory cytokine간의 불균형이 폐의 유육종증 발병에 관여하는지를 알아보고자 본 실험을 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1) 유육종증환자군

임상적 소견과 흉부 X-선 소견, 폐기능검사 및 폐조직검사를 통해 조직학적으로 확진된 유육종증환자 14명(남자: 5명, 여자: 9명, 평균연령: 37.5 \pm 8.9세)을 대상으로 하였다. 유육종증환자 중에는 한 명만이 흡연자(2.5pack-year)였고 정상대조군과 비교 시 스테로이드제제 사용여부와 혈청내 안지오텐신전환효소(ACE)값, 폐기능검사상의 유의한 차이는 없었다(Table 1). 유육종증환자들은 중요 장기(심장, 중추신경, 후방 포도막등)의 침범여부, 고칼슘혈증, 심각한 폐기능감소 및 질환의 진행여부에 따라서 또한 기관지폐포세척액내 림프구가 28% 이상이고 CD4/

Table 1. General characteristics and numbes of study population

	Sarcoindosis		Healthy
	Active (n=7)	Inactive (n=7)	volunteer (n=6)
Age, yr	43.1 ± 7.1	33.8 ± 11.4	30.2 ± 5.8
Female/Male	6/1	3/4	1/5
Smoker, n(PY)	none	1(2.5PY)	none
Steroid use	none	none	none
ACE level in serum(U/L)	25.2 ± 9.7	20.3 ± 8.5	ND
Spirometry			
FEV1, %pred	90.1 ± 27.0	92.4 ± 26.0	ND
FVC, %pred	88.8 ± 24.4	94.7 ± 27.2	ND
FEV1/FVC, %pred	85.9 ± 9.1	81.5 ± 11.9	ND
Dlco, %pred	92.6 ± 29.9	101.3 ± 30.7	ND

ND. Not done.

CD8 ratio가 5이상 일 때 이들을 종합하여 활동성 (n=7)으로 분류하였다.

2) 정상대조군

정상대조군은 비흡연자이며 호흡기증상이 없는 건강인(의과대학생 및 전공의) 6명(남자: 5명, 여자: 1명, 평균연령: 30.2 ± 5.4세)을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 기관지폐포세척술

기관지경검사(Olympus 1T10, Olympus, Tokyo, Japan)를 통해 대상환자와 정상대조군에서 기관지 폐포세척술을 시행하였다. 기관지내시경을 우중엽이나 좌설상엽의 분지에 고정시키고 30ml의 따뜻한 무균성 생리식염수를 주입하고 곧바로 일정하게 음압을 주어 회수하였다. 총 7회를 반복 시행하여 얻은 폐포세척액을 2장의 거즈로 점액 등을 걸러낸 후 용적을 측정하고 1,000 rpm에서 10분간 원심시킨 후에 BAL상층액은 Amicon 여과장치를 이용하여 동일한 조건에서 10배로 농축한 후 Interleukin 농도 측정 시까지 -70℃에 보관하였다. 세포층은

HBSS(Hank's balanced salt solution)용액으로 2번 세척하여 hemocytometer로 총 세포수를 측정하고, trypan blue로 viability를 검사하였다. 일부 세포는 cytopspin한 후에 Diff-Quik 시약으로 염색을 하여 총 300개의 세포를 세어서 각 세포의 백분율을 계산하였다.

2) IL-6, IL-8, IL-10의 측정

폐포세척액내의 IL-6, IL-8, IL-10 농도는 상표화되어있는 ELISA kit(BioSource Europe, Medgenix Diagnostics)를 이용하여 측정하였다. IL-6 ELISA kit의 측정 최저치는 2.0pg/ml이고 IL-8과 IL-10의 측정 최저치는 각각 0.7pg/ml, 1.0pg/ml 이었으며 이들 kit는 다른 chemokine이나 cytokine들과 교차반응이 없다고 확인되었다.

3. 통계처리

모든 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 정상대조군과 유육종증환자군에서의 Interleukin치의 비교는 unpaired student t-test로 검정하였고, 변수들 간의 상관관계는 linear regression analysis로 처리하였

Table 2. BALF data of sarcoidosis patients and healthy volunteer

	Sarcoindosis		Healthy volunteer (n=6)
	Active (n=7)	Inactive (n=7)	
BAL recovery, ml	131.4 ± 23.7	137.0 ± 7.8	152.5 ± 12.0
(%)	62.4 ± 8.8	62.9 ± 4.8	67.9 ± 3.8
Cell count(× 10 ⁷)	2.2 ± 1.90	2.0 ± 0.99	1.6 ± 0.87
Alveolar Mac, %	42.0 ± 8.4 †	55.1 ± 25.5 †	91.9 ± 7.2
Lympho, %	54.3 ± 9.0 †	42.4 ± 26.8 †	6.0 ± 6.3
Neutro, %	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.8	1.6 ± 1.0
Eosino, %	2.8 ± 3.8	1.3 ± 2.0	1.0 ± 0.2
CD4(%)	79.7 ± 3.5*	55.4 ± 28.0	ND
CD8(%)	8.3 ± 3.9*	33.3 ± 25.9	ND
CD4/CD8 ratio	12.4 ± 8.0*	3.8 ± 3.0	ND

ND. Not done.

*p<0.05, compared to inactive sarcoidosis

†p<0.05, compared to healthy volunteer

다. 모든 통계처리는 SPSS를 이용하였고 p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 유육종증환자의 기관지폐포세척액의 특징

회수된 기관지폐포세척액의 양은 대조군에서 평균 152.5ml(67.9%)로 가장 많았고 활동성 유육종증환자의 경우 평균 131.4ml(62.4%)로 가장 적었다. 그러나 기관지폐포세척액내 총세포수는 활동성 유육종증에서 평균 2.2×10⁷으로 가장 많았고 대조군에서 평균 1.6×10⁷으로 가장 적었다. 기관지폐포세척액내 폐포대식세포수는 대조군에서 평균 91.9%로 가장 많았고 활동성 유육종증에서 평균 42.0%로 가장 적었다. 반면에 림프구의 수는 활동성 유육종증에서 평균 54.3%로 가장 많았고 대조군에서 평균 6.0%로 가장 적었다. 기관지폐포세척액내 CD4/CD8 ratio는 활동성 유육종증환자군에서 평균 12.4로 비활동성 유육종증환자군의 평균 3.8보다 유의하게 높았다(p<0.05)

(Table 2).

2. 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-6, IL-8, IL-10의 농도

활동성 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-6농도는 평균 101.1±36.5pg/ml로 비활동성 유육종증환자의 평균 65.0±15.0pg/ml와 대조군의 평균 55.2±10.4pg/ml보다 유의하게 높았다(Fig. 1). 활동성 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-8농도는 평균 89.9±71.6pg/ml로 비활동성 유육종증환자의 평균

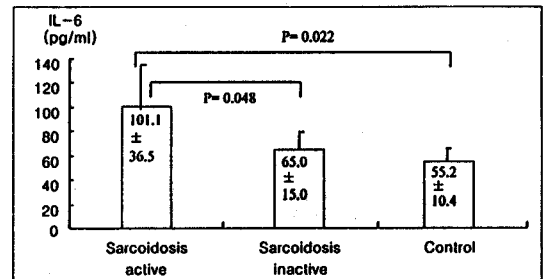


Fig. 1. BALF IL-6 levels determined by ELISA in sarcoidosis patients and control subjects.

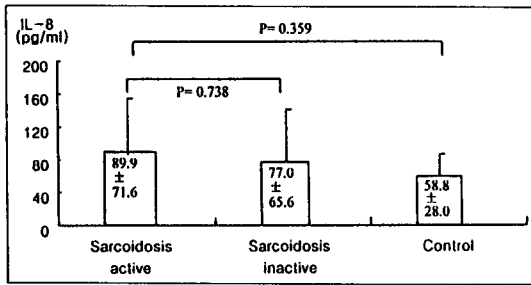


Fig. 2. BALF IL-8 levels determined by ELISA in sarcoidosis patients and control subjects.

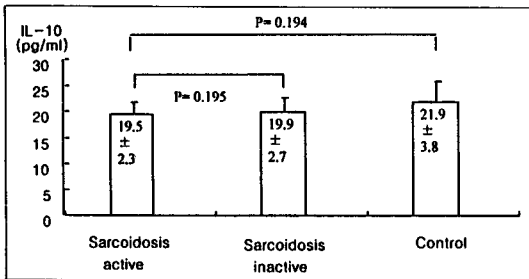


Fig. 3. BALF IL-10 levels determined by ELISA in sarcoidosis patients and control subjects.

77.0 ± 65.6pg/ml와 대조군의 평균 58.8 ± 28.0pg/ml 보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2). 또한 활동성 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-10농도는 평균 19.5 ± 2.3pg/ml로 비활동성 유육종증환자의 평균 19.9 ± 2.7pg/ml와 대조군의 평균 21.9 ± 3.8pg/ml보다 낮았으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3).

3. 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-6와 IL-8, IL-10의 상관관계

유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-6의 농도는 IL-8농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였고(Fig. 4), IL-6와 IL-10 그리고 IL-8과 IL-10은 서로 역상관관계의 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

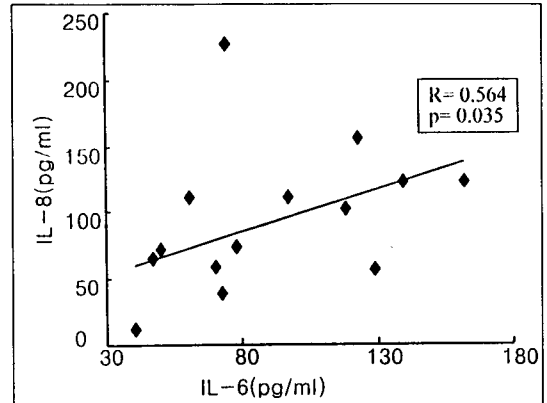


Fig. 4. Correlation between IL-6 and IL-8 in BALF of sarcoidosis patients(n=14).

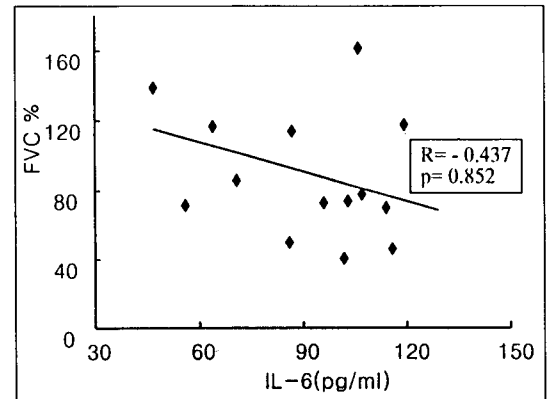


Fig. 5. Correlation between IL-6 and FVC% of sarcoidosis patients(n=14).

4. 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 Interleukin과 폐기능검사와의 상관관계

유육종증환자의 기관지폐포세척액내 Interleukin농도와 폐기능검사의 parameter와의 상관관계를 비교시 특히 IL-6농도와 FVC가 유의한 역상관관계를 보였다(Fig. 5).

5. 활동성 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-6와 CD4/CD8 ratio와의 상관관계

유육종증환자의 기관지폐포세척액내 Interleukin 농

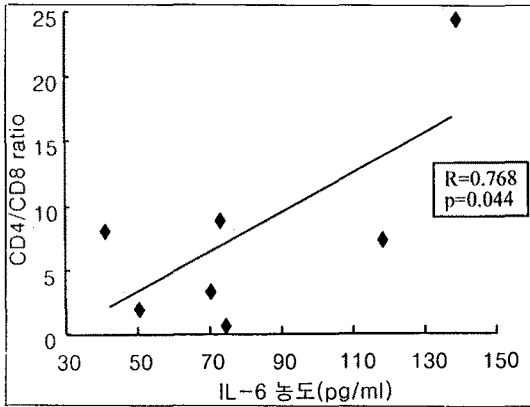


Fig. 6. Correlation between IL-6 and CD4/CD8 ratio in BALF of active sarcoidosis patients (n=7).

도와 CD4/CD8 ratio의 상관관계를 보았을 때 활동성 유육종증환자에서 IL-6가 기관지폐포세척액내 CD4/CD8 ratio와 유의한 상관관계를 보였다($r=0.768$, $p=0.044$)(Fig. 6).

고 찰

본 실험에서는 유육종증환자의 기관지폐포세척액내에서 특히 활동성 유육종증환자의 경우에 IL-6농도가 정상대조군에서보다 유의하게 증가되어 있었고 IL-8과도 비례하는 상관관계를 보였으며, 또한 유육종증환자들의 폐기능검사상 FVC%와는 유의한 역상관관계를 보였다. 활동성 유육종증환자들에서 기관지폐포세척액내 IL-6농도와 CD4/CD8 ratio는 서로 유의한 상관관계를 보여주었다.

IL-8도 통계적인 유의성은 없었으나 유육종증환자군의 기관지폐포세척액내에서 정상대조군보다 높았고 특히 활동성 유육종증환자군에서 높은 경향을 보였다. 본 실험의 결과에 따르면 이러한 proinflammatory cytokine중 특히 IL-6이 유육종증의 육아종성 염증반응에 관여하여 질환의 활동성과 관계가 깊을 것으로 생각된다.

반면에 antiinflammatory cytokine으로 알려진

IL-10은 통계적인 유의성은 없었으나 특히 활동성 유육종증환자군의 기관지폐포세척액에서 정상대조군보다 낮은 경향을 보여 유육종증환자에서의 폐의 육아종 및 활동성 염증이 proinflammatory cytokine인 IL-6에 의해서 주로 진행되지만, IL-6/IL-8 간의 불균형 또한 육아종의 진행에 관여할 것으로 추정된다. 다른 보고에서도 유육종증의 발병에 관여하리라고 생각되는 많은 proinflammatory cytokine중에서 특히 IL-6와 IL-8이 육아종의 형성과 그 휴유증으로 오는 폐의 섬유화에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다^{15,16}. 최근의 보고에 의하면 육아종의 형성에 단핵식세포에서 분비하는 cytokine이 중요한 역할을 하며^{17,18} 유육종증 환자의 폐포대식세포는 항원 표현능력이 증가되어 있다¹⁹. 이러한 항원표현 능력의 증가로 인하여 림프구와의 상호반응에 의한 세포성면역반응이 활성화되고 폐포대식세포에서 분비하는 TNF- α 나 IL-6는 이러한 세포성 면역반응을 증가시킬 수 있다²⁰. IL-6는 B 세포의 분화에 필수적인 역할을 하는 이외에도 thymocyte와 성숙한 T-림프구의 증식에 강력한 역할을 하는데 이는 일부 IL-2와 IL-2 receptor를 생성함으로써 그러한 기능을 나타낼 것으로 생각된다⁹. IL-6는 이러한 기전으로 염증을 일으키는 외에도 항염증작용도 있는 것으로 알려져 있다. 즉, 인체의 단핵구에 lipopolysaccharide나 phytohemagglutinin등으로 자극시 분비하는 IL-1 β 나 TNF- α 의 분비를 IL-6는 억제한다²¹. 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 IL-6는 증가되어 있으며²², 이들 환자들에서 분리한 폐포대식세포에서의 IL-6와 TNF- α 의 mRNA의 표현은 증가되어 있으나 IL-1 β 의 표현은 증가되어 있지 않아 육아종성 염증반응에 TNF- α 와 IL-6가 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다²³.

IL-8은 CXC chemokine에 속하며 여러 자극에 의하여 대식세포, 중성구, 내피세포, 섬유모세포등에서 분비하여 주로 중성구의 이동과 활성화에 관여하지만 T 림프구에도 화학주성을 나타낸다^{9,10}. 따라서 호흡기질환중에서는 특발성폐섬유화증, 급성 호흡곤란증

후군, 폐기종 등 증성구가 질환의 발생에 관여한다고 알려진 경우에 기관지폐포세척액내 또는 폐포대식세포 등에서 이들의 농도가 증가되거나 IL-8 mRNA의 표현이 증가되어 있다²⁴⁻²⁷). 최근에 유육종증환자에서도 단구(monocyte)의 화학주성을 나타내는 monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)과 더불어 IL-8이 기관지폐포세척액에 증가되어 있다는 보고²⁸)는 본 실험과 유사하나 IL-8의 증가에도 불구하고 유육종증 환자에서 기관지폐포세척액내 증성구의 증가가 현저하지 않은 것은 앞으로 연구되어야 할 과제로 생각된다.

IL-10은 T 림프구뿐만 아니라 자극된 B 세포, 대식세포, 비만세포, 상피세포 등에서 분비하며 여러 가지 대식세포의 기능 즉, 항원을 T 림프구에 표현하든지 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF 등의 cytokine을 분비하는 기능을 억제한다¹¹⁻¹⁴). 그 외에도 T림프구에서 분비하는 Th1 cytokine의 분비를 억제하고¹¹) B 림프구의 증식을 자극하며 항체생산을 자극한다^{29,30}). 따라서 IL-10은 일반적으로 세포성면역능을 억제하고 체액성면역능을 자극하는 cytokine으로 생각된다. 폐내에서 폐포대식세포는 IL-10을 다량 분비할 수 있으며^{31,32}) IL-10은 폐의 염증부위의 염증세포의 집합을 억제하고 TNF- α , macrophage inflammatory protein(MIP)-1, MIP-2 등의 proinflammatory cytokine의 분비를 억제하여 IL-10이 폐내에서 항염증작용을 나타낸다고 생각된다³³⁻³⁵). 그 외에도 IL-10이 결여된 쥐에서는 silica 흡입으로 인한 폐의 염증이 더욱 심하였으나 섬유화는 덜 심하여 IL-10이 염증작용을 억제하지만 폐의 섬유화는 촉진한다는 보고도 있다³⁶).

유육종증은 많은 장기에 비전락성 육아종을 형성하는 질환으로 병변에는 CD4+T세포와 대식세포의 침윤이 특징적인데 폐의 유육종내에는 Th1 cytokine 즉, Inteferon- γ 나 IL-12 mRNA의 표현이 증가되어 있으나 IL-10 mRNA의 증가는 관찰되지 않는다는 보고³⁷)는 저자들의 결과와 유사하다. 요약하면, Th1 cytokine에 의하여 활성화된 폐포대식세포에서

분비하는 IL-6등에 의하여 폐의 육아종성 염증반응이 진행되고 반면에 Th2 cytokine인 IL-10등이 증가되지 않아 이러한 염증을 억제하지 못한 것이 유육종증의 병태생리에 깊이 관여할 것으로 추정된다. 활동성 유육종증환자의 기관지폐포세척액내 platelet activating factor는 증가되어 있고³⁸) 폐포대식세포에서의 H₂O₂의 분비는 증가되어 있으며³⁹) IL-10은 lipopolysaccharide등으로 자극한 단구세포에서의 superoxide와 platelet activating factor의 분비를 억제한다⁴⁰)는 문헌을 인용하면 위의 가설을 뒷받침할 수 있을 것으로 생각된다. 그 외에도 결핵균의 감염이 있을 때 IL-10이 대식세포의 기능을 억제하여 결핵균의 증식을 돕는다⁴¹) 등의 보고 등을 종합하면 앞으로 유육종증의 진행에 미치는 IL-10의 억제역할을 좀더 규명할 필요가 있으며 향후 유육종증의 치료에 IL-6의 단클론항체나 IL-10 등이 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

유육종증은 전신을 침범하는 만성 육아종성 질환으로 단핵구성 폐포염이 선행되어 육아종형성을 유도하며, 여러 종류의 cytokine 들이 육아종성 염증과 그에 따른 섬유화의 병태생리기전에 관여한다고 알려져 있다. 특히 최근에는 IL-6와 IL-8이 유육종증에서 광범위하게 염증반응을 진행시키는 것으로 보고되고 있고, 반면에 IL-10은 단핵구/대식세포와 T림프구의 기능을 억제하여 IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ 등의 분비를 감소시키므로써 육아종성 염증반응을 억제한다고 보고되고 있다. 본 연구에서는 유육종증환자들의 폐포세척액내에서 IL-6, IL-8, IL-10의 농도를 측정하고 유육종증의 활성화를 나타내는 임상적 지표들과 비교해 봄으로써 이러한 Interleukin들이 유육종증의 병태생리기전에 관여하는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법 :

폐조직검사를 통해 조직학적으로 확진된 유육종증환

자 14명과 건강한 정상대조군 6명을 대상으로 기관지 폐포세척술을 시행하였다. 유육종증환자들은 중요 장기(심장, 중추신경, 후방 포도막등)의 침범여부, 고칼슘혈증, 심각한 폐기능감소 및 질환의 진행여부에 따라 활동성(n=7)과 비활동성(n=7)으로 분류하였고 회수한 폐포세척액을 동일한 조건에서 10배로 농축한 후 ELISA방법을 이용하여 IL-6, IL-8, IL-10을 측정하여 이 Interleukin들의 상호관계와 유육종증의 활성도를 비교하였다.

결 과 :

기관지폐포세척액내 IL-6농도는 특히 활동성 유육종증환자군에서 비활동성 유육종증환자군 및 정상대조군보다 유의하게 높았다(각각 $p < 0.05$). IL-8농도는 활동성 유육종증환자군에서 비활동성 유육종증환자군 및 정상대조군보다 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고 IL-10농도는 특히 활동성 유육종증환자군에서 정상대조군 및 비활동성 유육종증환자군보다 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 활동성 유육종증환자군의 기관지폐포세척액내 IL-6농도는 기관지폐포세척액내 IL-8농도 및 CD4/CD8 비와 서로 의미 있는 상관관계를 보였다($p < 0.05$).

결 론 :

활동성 유육종증환자군의 기관지폐포세척액내에서 IL-6농도가 비활동성 유육종증환자군과 정상대조군에서보다 유의하게 높았고 이러한 IL-6는 기관지폐포세척액내 CD4/CD8 비 및 IL-8농도와도 상관관계를 보여, 주로 IL-6이 유육종증의 진행과정과 활성화에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 생각된다. 또한 세포성 면역반응을 억제할 수 있는 cytokine 으로 생각되는 IL-10의 농도가 유육종증환자의 폐내에서 증가되지 않은 것도 이 질환의 발병이나 진행에 기여할 것으로 추정되며 앞으로 유육종증의 치료에 IL-6의 단일클론성 항체나 IL-10이 이용될 수도 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회: 유육종증 전국실태조사. 결핵 및 호흡기질환 39 : 453, 1992
2. Mitchell DN, and Scadding JG. Sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 110 : 774, 1974
3. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 135 : 747, 1990
4. Moller DR, Forman JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, Holden DA, Forrester JM, Lazarus A, Wysocka M, Trinchieri G, Karp C. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. J Immunol 156 : 4952, 1996
5. Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, Gadek JE, Fulmer JD, Line BR. rPulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. Ann Intern Med 94 : 73, 1981
6. Hunninghake GW, Gadek JE, Young RC, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Maintenance of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis by T lymphocytes within the lung. N Engl J Med 302 : 594, 1980
7. Mller-Quernheim J, Krönke M, Strausy J, Schykowski M, Ferlinz R. Interleukin-2 receptor gene expression by bronchoalveolar lavage lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 140 : 82, 1989
8. Lotz M, Jirik F, Kabouridis P, Tsoukas C, Hirano T, Kishimoto T, Carson DA. B cell stimulatory factor/interleukin 6 is a costimulant of human thymocytes and T lymphocytes. J Exp Med 167

- : 1253, 1988
9. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 55 : 97, 1993
 10. Larsen CG, Thomsen MK, Gesser B, Thomsen PD, Deleuran BW, Nowak J, Skodt V, Thomsen HK, Deleuran M, Thestrup-Pedersen K. The delayed-type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8. Inhibition of a tuberculin skin reaction by an anti-IL-8 monoclonal antibody. *J Immunol* 155 : 2151, 1995
 11. Fiorentino DF, Bond MW, Mossmann TR. Two types of mouse helper T cell IV. The clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170 : 2081, 1989
 12. Mosmann T. *In* The Cytokine Handbook. A. Thomson, editor. Academic Press, London. 223-228
 13. Malefyt DW, Abrams RJ, Bennett B, Figdor CG, deVries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174 : 1209, 1991
 14. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon- γ in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 182 : 1155, 1992
 15. Semerzato G, Agostini C. Immunology of sarcoidosis. In *Interstitial Lung Disease*, 2nd ed. Mosby Year Book, St Louis 127-158, 1993
 16. Girgis RE, Basha MA, Malirik M, Popovich J, Jammuzzi MC. Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 71, 1995
 17. Kasahara K, Kobayashi K, Shikama Y, Yoneya I, Kaga S, Hashimoto M, Odagiri T, Soejima K, Ide H, Takahashi T, Yoshida T. The role of monokines in granuloma formation in mice : the ability of interleukin 1 and tumor necrosis factor- α to induce lung granulomas. *Clin Immunol Immunopathol* 51 : 419, 1989
 18. Dunn C, Gibbons A. Human recombinant interleukin-1 induces chronic granulomatous inflammation. *J Leukoc Biol* 42 : 615, 1987
 19. Venet A, Hance AJ, Saltini C, Robinson WS, Crystal RG. Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T lymphocyte proliferation in sarcoidosis. *J Clin Invest* 75 : 293, 1985
 20. Jayaraman S, Martin CA, Dorf ME. Enhancement of in vivo cell-mediated immune responses by three distinct cytokines. *J Immunol* 144, 942, 1990
 21. Schindler R, Mancilla J, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlation and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells : IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75 : 40, 1990
 22. Jones KP, Reynolds SP, Caoer SJ, Kalinka S, Edwards JH, Davies BH. Measurement of interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid by radioimmunoassay: differences between patients with interstitial lung disease and control subjects. *Clin Exp Immunol* 83 : 30, 1991
 23. Bost TW, Riches DWH, Schumacher B, Carre PC, Khan TZ, Martinez JAE, Newman LS. Alveolar macrophages from patients with beryllium disease and sarcoidosis express increased levels of mRNA for tumor necrosis factor- β and interleukin-6 but not interleukin-1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10 : 506, 1994.
 24. Carre PC, Mortenson RL, King TE Jr, Noble PW, Sable CL, Riches DWH. Increased expres-

- sion of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 88 : 1802, 1991
25. Rolfe MW, Kunkel SL, Standiford TJ, Chensue SW, Allen RM, Evanoff HF, Phan SH, Strieter RM. Pulmonary fibroblast expression of interleukin-8 : A model for alveolar macrophage-derived cytokine networking. *Am J Respir Cell Mol Biol* 5 : 493, 1991
26. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8(IL-8) : The major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 17 : 17, 1991
27. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, Grant IS, Pollok AJ, Haslett C. Interleukin 8(IL-8) as a predictor of progression to the adult respiratory distress syndrome(ARDS) in bronchoalveolar lavage (BAL) samples from at risk patients groups. *Lancet* 341 : 643, 1993
28. Car BD, Meloni F, Luisetti M, Semenzato G, Gialdrone-Grassi G, Walz A. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 655, 1994
29. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH, Kastelein R, Moore KW, Banchereau J. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 1890, 1992
30. Defrance T, Vanbervliet B, Briere F, Durand I, Rousset, Banchereau J. Interleukin 10 and transforming growth factor beta cooperate to induce anti-CD40 activated naive human B cells to secrete immunoglobulin A. *J Exp Med* 175 : 671, 1992
31. Wilkes DS, Neimeier M, Mathur PN, Soliman DM, Twigg HL, Bowen LK, Heidler KM. Effect of human lung allograft alveolar macrophages on IgG production : immunoregulatory role of interleukin-10, transforming growth factor-beta, and interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13 : 621, 1995
32. Toosi Z, Hirsch CS, Hamilton BD, Knuth CK, Friedlander MA, Rich EA. Decreased production of TGF-beta 1 by human alveolar macrophages compared with blood monocytes. *J Immunol* 156, 3461, 1996
33. Greenberger MJ, Strieter RM, Kunkel SL, Danforth JM, Goodman RE, Standiford TJ. Neutralization of IL-10 increases survival in a murine model of klebsiella pneumonia. *J Immunol* 155, 722, 1995
34. Standiford TJ, Strieter RM, Lukacs NW, Kunkel SL. Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia : cooperative effects of macrophage inflammatory protein-2 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 155 : 2222, 1995
35. Standiford TJ, Kunkel SL, Greenberger MJ, Laichalk LL, Strieter RM. Expression and regulation of chemokines in bacterial pneumonia. *J Leukoc Biol* 59 : 24, 1996
36. Huaux F, Louahed J, Hudspeth B, Meredith C, Delos M, Renaud JC, Lison D. Role of interleukin -10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18 : 51, 1998
37. Moller DR, Forman JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, Holden DA, Forrester JM, Lazarus A, Wsocka M, Trinchieri G, Karp C. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 156 : 4952, 1996

38. Scappaticci E, Libertucci D, Bottomicca F, Col RD, Silvestro L, Tetta C, Camussi G. Platelet-activating factor in bronchoalveolar lavage from patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 146 : 433, 1992
39. Baughman RP, Lower EE, Pierson G, Strohofer S. Spontaneous hydrogen peroxide release from alveolar macrophages of patients with active sarcoidosis : comparison with cigarette smokers. *J Lab Clin Med* 111 : 399, 1988
40. Bussoalti B, Mariano F, Montrucchio G, Piccoli G, Camussi G. Modulatory effect of interleukin-10 on the production of platelet-activating factor and superoxide anions by human leucocytes. *Immunol* 90 : 440, 1997
41. Murray PJ, Wang L, Onufryk C, Tepper RI, Young RA. T cell derived IL-10 antagonizes macrophage function in mycobacterial infection. *J Immunol* 158 : 315, 1997