

기관지천식에서 기관지폐포세척액내 IL-10과 기도염증정도의 연관성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

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

= Abstract =

Relation of Interleukin-10 in Bronchoalveolar Lavage Fluid and Airway Inflammation in Bronchial Asthma

Sook Young Lee, M.D., Hung Gue Youn, M.D., Youn Shin, M.D., Sang Haak Lee, M.D.,
Seok Chan Kim, M.D., Kan Hyoung Kim, M.D., Hwa Sik Moon, M.D.,
Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D.

Departments of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Collage of Medicine, Seoul, Korea

Background : Airway infiltration by inflammatory cells, particularly of eosinophils, is one of the characteristic features of asthma. Several mechanisms for the recruitment of eosinophil is focused on the CD4+ T lymphocyte for the preferential production of Th2-derived cytokines. Interleukin-10(IL-10) is identified cytokine with potent antiinflammatory activity. This molecule has been shown to inhibit the release of cytokine from inflammatory cells including Th2 cell, and also to inhibit eosinophil survival. We therefore attempted to determine whether decreased synthesis of IL-10 in the lung of bronchial asthma may contribute to inflammation that is characteristics of this dease.

Method : Subjects were patients with bronchial asthma(n=23) and normal controls(n=11). IL-10 produced from peripheral mononuclear cell(PBMC) and in bronchoalveolar lavage(BAL) fluid was measured by ELISA method. Degree of bronchial inflammation was assessed by total cell counts and eosinophil percents in BAL fluid, eosinophil infiltration on bronchial biopsy tissue and PC₂₀ for methacholine.

Results : The IL-10 level produced by PBMC and in BAL fluid from patient with bronchial asthma were not different with normal controls(respectively, 901.6 ± 220.4 pg/ml, 810.9 ± 290.8pg/ml for PBMC, 24.5 ± 9.5pg/ml, 30.5 ± 13.5 pg/ml for BAL fluid p>0.05). There were significant negative correlation between IL-10 in BAL fluid and eosinophil percents in BAL fluid or degree of eosinophil infiltration in bronchial biopsy (respectively r=-0.522, r=-0.4486 p<0.05). However there was no difference of IL-10 level according to PC₂₀ for methacholine. There were no correlation between IL-10 production by PBMC and peripheral blood eosinophil counts or serum eosinophilic cationic protein levels(respectively r=0.1146, r=0.0769 p>0.05).

Conclusion : These observation suggest that IL-10 may participate but not acts the crucial role in regulation of the airway inflammation in bronchial asthma. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 44-52)

Key words : Bronchial asthma, Interleukin-10, Eosinophil

서 론

기관지천식은 호산구성 기도내 염증반응을 특징으로 하는데 호산구의 침윤에 관여하는 cytokine으로 IL-3, IL-5, GM-CSF 등이 잘 알려져 있다¹⁾. 이러한 cytokine은 여러 가지 염증세포나 기도내 상피세포 등에서 분비되는데 주로는 CD4+ T 림프구에서 생성된다²⁾. T 림프구는 처음 마우스에서 cytokine 분비 양상에 따라 두가지 형태로 나뉘었는데, Th2 세포에서는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13이 생성되고 Th1 세포에서는 IL-2, IFN-r를 분비되고 GM-CSF, IL-3은 Th1 세포와 Th2세포에서 모두 분비된다³⁾. 사람은 마우스와 약간 차이가 있어서 IL-4, IL-5, IL-9가 Th2 세포에서 생성되고 IFN-r가 Th1 세포에서 생성되며 Th1과 Th2 세포 모두에서 분비되는 cytokine은 GM-CSF, IL-3이외에 IL-2, IL-10, IL-13이 있다⁴⁾. Th2 cytokine인 IL-4는 IgE 형성을 촉진시키고⁵⁾ IL-5는 IL-4의 작용을 도울 뿐만아니라 골수에서 호산구 분화를 촉진하고 기도내로 이동하고 기도내 호산구를 활성화시키는 역할을 하여 기관지천식 병태생리에 중요한 역할을 한다⁶⁾.

IL-10은 처음에 마우스에서 Th2 림프구에서 분비되어⁷⁾ Th1 림프구 IFN-r 분비를 억제하는 것으로 발견되었다⁷⁾. 이후 사람에서 Th2 뿐만아니라 Th1 림프구⁴⁾, 대식세포나 단핵세포, CD8+ T 림프구⁸⁾, B 림프구⁹⁾, 비만세포¹⁰⁾ 등에서도 생성되는데 대식세포와 단핵세포에서 가장 많이 생성됨이 밝혀졌다¹¹⁾.

IL-10은 Th1 세포에서 IFN-r 생성을 억제할 뿐만아니라 여러 가지 다른 세포의 cytokine 분비를 억제함이 밝혀졌다. 즉 T 림프구에 작용하여 Th1 림프구의 IL-2, IFN-r 형성을 억제하여 세포면역을 억제하고⁷⁾ 대식세포, NK 세포에서의 inflammatory

cytokine 생성을 억제하여 항염증 작용나타낼 뿐만아니라¹¹⁾ Th2 세포에서의 IL-4, IL-5 등의 분비를 억제시킨다¹²⁾. 더욱이 기관지천식에 중요한 호산구에 대해서는 생체의 실험에서 보면 세포의 자사 (apoptosis)를 유도하고¹³⁾, IgE 항체 형성을 억제한다¹⁴⁾. 그러나 실제 기관지천식에서의 IL-10의 역할에 대해서는 확실히 알려진 바가 없다. 본 연구에서는 기관지천식 환자를 대상으로 기관지폐포세척액내 IL-10을 정상대조군과 비교해 보고 기도내 염증반응 정도 특히 호산구 침윤과의 연관성을 분석하여 기관지천식에서 IL-10의 역할을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

기관지천식환자 23명을 대상으로 하였는데 기관지천식의 진단은 전형적인 임상증상이 있고 methacholine에 의한 기관지유발검사상 PC₂₀이 25mg/ml 미만이거나 기관지확장제 사용전후 시행한 폐기능검사상 FEV₁이 15% 이상 증가된 경우로 하였다. 평균 연령은 38.5±10.3세 이었고 남자가 13명 여자가 10명이었다. 피부단자검사 또는 특이 IgE 항체가 한 가지 이상에 양성인 경우를 아토피성 기관지천식으로 하였는데 9명이었고 11명은 비아토피성 기관지천식이었으며 나머지 3명에서는 검사를 시행하지 못했다. 환자들은 모두 최근 1개월간 흡연력이 없었으며, 대부분 초진시 약물을 복용하지 않은 상태에서 검사를 시행하였으나 5명은 이미 흡입용 스테로이드를 사용중이었다. 정상대조군은 11명이었는데 최근 1개월내 호흡기 감염이 있었거나 흡연력이 있는 경우는 제외하였다. 정상대조군의 평균 연령은 30.1±19.3 세 이었

고 남자 4명 여자가 7명이었다.

2. 기관지경 및 기관지폐포세척

1% lidocaine으로 국소마취를 시행하고 midazolam (0.5 mg/kg)을 정맥주사한후 굴곡성 기관지경을 이용하여 검사하였다. 먼저 기관지경을 우중엽 또는 설상분지에 고정시킨 후 37℃의 생리적식염수를 주사기를 이용하여 1회에 30 ml주입한 뒤 흡입하였는데 이를 5회 반복하여 총 150 ml를 시행하고, 회수한 기관지폐포세척액은 두겹의 거즈에 통과시켜 모았다. 4℃, 400 g에서 원심분리하고 가라앉은 세포는 Hank's balanced salt solution(HBSS)으로 2회 세척한 후 총세포수를 세고 일부는 cytocentrifuge (Cytospine 2, UK)하여 슬라이드를 만들어 Diff-Quik 염색을 하고 감별세포계산을 하였다. 상층액은 10배 농축시킨 후 -20℃에 보관하였다.

3. 기관지 생검 및 조직 검사

기관지폐포세척을 시행하고 우하엽 기관지에서 기관지 생검을 하였다. 조직은 곧바로 4% formalin에 고정시키고 절편을 만들어 hematoxylin-eosine 염색을 했다. 준비된 조직 슬라이드를 800배 시야에서 점막하에 침윤된 호산구수를 계산하였는데 무작위로 세군데에서 측정하여 평균값을 계산했다.

4. 말초혈액단핵구 분리 및 배양

해파린 처리한 말초혈액에 동량의 6% dextran을 섞고 실온에 1시간 정도 방치하여 적혈구를 침강시켰다. 상층액을 동량의 histopaque(sigma, USA)에 띄운 후 4℃, 300 g에서 15분간 원심분리하여 말초혈액단핵구를 얻었다. HBSS로 2회 세척후 세포수를 2×10^6 /ml로 맞추었다. 6 well culture plate에 준비된 말초혈액단핵구를 2ml씩 분주하고 phytohemagglutinin(PHA)를 10 μ g/ml농도로 가하여 37℃, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 48 시간 후

상층액을 얻어 -20℃에 보관하였다.

6. Cytokine 측정

ELISA kit(R&D system, MN)를 이용하여 IL-10을 측정하였다.

7. 통계처리

측정치는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 기관지천식 환자군과 정상대조군의 IL-10 측정치의 차이는 Student's t-test를 적용하여 비교하였으며, IL-10과 염증반응정도와의 상관관계는 Spearman rank correlation test를 시행하였다. p 값이 0.05 이하인 경우를 통계적인 유의성이 있다고 평가하였다.

결 과

1. 기관지폐포세척액 및 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10 측정 결과

기관지폐포세척액내 IL-10은 기관지천식환자군에서 24.5 ± 9.5 pg/ml로 정상대조군 30.5 ± 13.5 pg/ml 과 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$). 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10도 기관지천식환자군이 901.6 ± 220.4 pg/ml, 정상대조군이 810.9 ± 290.8 pg/ml로 양군 사이에 차이가 없었다($p > 0.05$) (Fig. 1).

2. 기관지폐포세척액내 IL-10과 기도염증 정도의 관계

기관지폐포세척액내 총세포수는 기관지천식환자군이 $6.05 \pm 2.87 \times 10^6$ /ml로 정상대조군 $1.56 \pm 0.89 \times 10^6$ /ml에 비해 유의하게 증가되어 있었고($p < 0.05$), 감별세포수는 호산구분율이 기관지천식환자군에서 $9.73 \pm 10.31\%$ 로 정상대조군 $0.34 \pm 0.56\%$ 에 비해 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.05$). 상대적으로 폐포대식세포분율은 기관지천식환자군에서 $79.43 \pm 12.55\%$

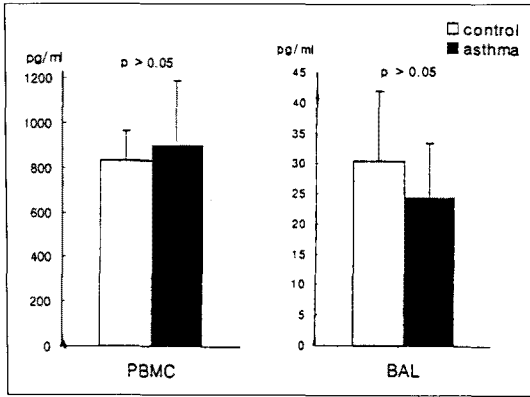


Fig. 1. IL-10 produced from peripheral blood mononuclear cell(PBMC) and in bronchoalveolar lavage(BAL) fluid. PBMC were stimulated with PHA(loug/ml). Supernatants were collected after 48 hours. IL-10 concentration was assayed by ELISA.

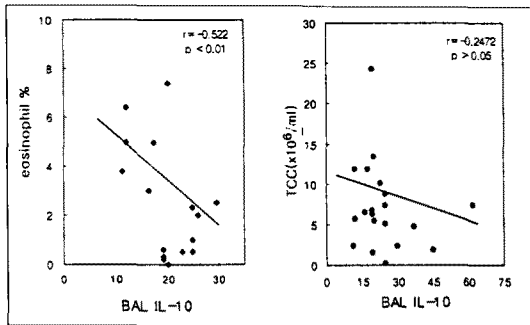


Fig. 2. Correlation between IL-10 level and total cell counts(TCC) or eosinophil percent in bronchoalveolar lavage(BAL) fluid. IL-10 concentration was assayed by ELISA.

로 정상대조군 $85.02 \pm 10.45\%$ 에 비해 유의하게 감소되어 있었으며 호중구나 림프구의 분율은 양군 사이에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

기관지천식환자군에서 기관지폐포세척액내 IL-10과 기관지폐포세척액내 염증세포와의 상관관계를 분석하였는데 기관지폐포세척액내 총세포수와는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았으나($r = -0.2472$, $p > 0.05$) 호산구분율과는 통계적으로 유의한 역상관관계를 보였다($r = -0.522$, $p < 0.01$) (Fig. 2). 기관지생검

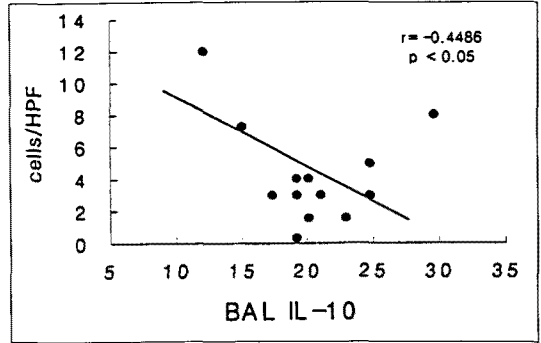


Fig. 3. Correlation between IL-10 level in bronchoalveolar lavage(BAL) fluid and eosinophil infiltration in bronchial biopsy specimen. IL-10 concentration was assayed by ELISA. The eosinophil number of peribronchial region was counted.

조직내 호산구 침윤정도도 기관지폐포세척액내 호산구분율과 유의한 상관관계를 보였고($r = 0.7542$, $p < 0.01$), 기관지폐포세척액내 IL-10과도 유의한 역상관관계가 있었다($r = -0.4486$, $p < 0.05$) (Fig. 3).

3. 기관지폐포세척액내 IL-10과 기도과민반응 정도의 관계

기관지천식에서 기도염증반응은 기관지천식의 특징인 기도과민반응과 연관이 깊다. 본 연구에서는 기도과민반응정도를 메타콜린에 대한 PC_{20} 으로 나타내었는데, 기관지폐포세척액내 IL-10은 기도내 호산구분율과는 유의한 역상관관계를 보였지만 메타콜린에 대한 PC_{20} 와는 유의한 상관관계가 없었고($r = -0.1524$, $p > 0.05$), PC_{20} 가 1mg/ml미만인 군과 1mg/ml이상인 군을 나누어 비교했을 때 각각 기관지폐포세척액내 IL-10이 21.1 ± 12.1 pg/ml, 26.7 ± 10.4 pg/ml로 두군 사이에 차이가 없었다(Fig. 4).

4. 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10과 혈중 호산구의 관계

기관지천식 환자군에서 말초혈액단핵구에서 분비되는

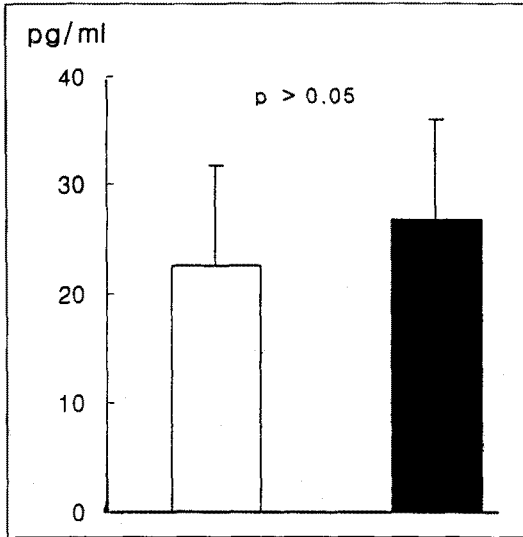


Fig. 4. IL-10 level in bronchoalveolar lavage fluid of bronchial asthmatics. (PC₂₀ for methacholine > 1 mg/ml; □ PC₂₀ for methacholine < 1 mg/ml; ■)

IL-10은 기관지폐포세척액내 IL-10과 상관관계가 없었고($r=0.2796$, $p>0.05$), 말초혈액내 호산구수나 ECP와도 유의한 상관관계가 없었다(각각 $r=0.1146$, $r=0.0769$ $p>0.05$) (Fig. 5).

고 찰

본 연구에서는 기관지폐포세척액내 IL-10은 기관지천식환자군과 정상대조군 사이에 차이는 없었는데 기관지천식환자군에서 기관지폐포세척액내 IL-10가 높을수록 기관지폐포세척액내 호산구분율이나 기관지조직내 침윤된 호산구수가 유의하게 낮았다. 한편 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10은 기관지폐포세척액내 IL-10과 상관관계가 없었고, 말초혈액내 호산구수나 ECP와도 상관관계가 없었다.

IL-10은 TGF- β 와 더불어 대표적인 항염증성 cytokine이다. 단핵세포에서 분비되는 IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8와 같은 proinflammatory cytokine 생성을 억제하고¹⁵⁾, antigen-presenting cell의 MHC

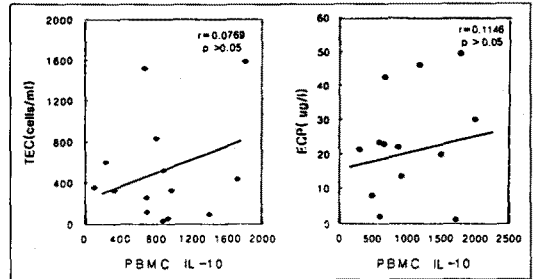


Fig. 5. Correlation between IL-10 production by peripheral blood mononuclear cells(PBMC) and peripheral blood total eosinophil counts (TEC) or serum eosinophilic cationic protein (ECP) level. PBMC were stimulated with PHA(10ug/ml). Supernatants were collected after 48 hours. IL-10 and serum ECP concentration was assayed by ELISA.

표현을 억제하여 항원 특이 T 림프구 증식을 감소시킨다¹⁶⁾. 생체내에서도 IL-10에 대한 단구항체로 처치 받은 마우스에서 proinflammatory cytokine인 TNF- α 와 IL-6가 감소하였다는 보고가 있다¹⁷⁾. 사람에게 있어서는 실제 여러가지 염증성 폐질환에서 IL-10의 역할에 대한 연구가 있는데 낭종성 섬유화증(cystic fibrosis)¹⁸⁾, 원발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis), bronchiolitis obliterance organizing pneumonia¹⁹⁾, 성인형호흡곤란증후군(adult respiratory disress syndrom)²⁰⁾에서 기도내 IL-10이 정상인에 비해 감소되어 있음을 관찰하여 최근 IL-10의 방어기능에 대한 관심이 많아지고 있다.

기관지천식에서 cytokine 분비에 의한 면역반응은 병태생리에 가장 중요한 기전이다. 즉 T 림프구에서 분비되는 cytokine 중 IL-4, IL-13은 IgE 형성을 촉진시키고^{5, 21)} IL-5, GM-CSF, IL-3는 호산구 침윤 및 활성화에 중요하며²²⁾ IL-3²³⁾, IL-9²⁴⁾는 비만세포 증식에 관여한다. 이외에도 IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 등은 여러 가지 염증세포의 이동, 염증매개물질 분비, 유착물질 발현 등을 매개한다²⁵⁾. IL-10은 여러 가지 세포에서 cytokine 생성을 억제하는 기능을 갖고 있어서 일명 cytokine synthesis inhibitory fac-

tor라고도 불리운다¹¹⁾. Th1 림프구, 대식세포, NK 세포에서 cytokine 생성을 억제할 뿐만아니라 Th2 림프구에서의 IL-4, IL-5, IL-13 등의 분비를 억제시키기 때문에 알레르기성 염증반응을 방해하기도 한다¹²⁾. 본 연구에서는 기관지폐포세척액 및 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10이 정상대조군과 기관지천식 환자군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Borish 등²⁶⁾은 본 연구에서와 같은 방법으로 기관지폐포세척액과 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10을 기관지천식 환자군과 정상대조군에서 측정하였는데 기관지천식 환자군이 정상대조군보다 낮음을 보고 하였고, Robinson 등은³⁰⁾ 반대로 정상대조군에 비해 기관지천식 환자군에서 기도내 IL-10이 증가되어 있고, 알레르겐을 이용한 기도유발 후 더욱 증가한다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다. 본 연구에서 기관지천식 환자군의 기관지폐포세척액내 IL-10이 24.5 ± 9.5 pg/ml로 통계적인 유의성은 없었지만 정상대조군 30.5 ± 13.5 pg/ml 보다는 낮은 경향을 보였으며, 기관지천식환자 23명중 5명은 평소에 흡입용 스테로이드를 사용하고 있었는데 기도내 IL-10 측정치에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 실제 폐포대식세포에서의 IL-10 생성은 기관지천식 환자가 정상인에 비해 감소되어 있는데, 스테로이드 흡입 치료 후 증가된다는 보고가 있다²⁷⁾. Koning 등은²⁸⁾ 기관지천식 환자의 말초혈액내 T 림프구에 IL-10 mRNA 발현이 감소되어 있다고 하였고, Zuany-Amorim 등은²⁹⁾ 기관지천식 마우스 모델에서 IL-10 처치하면 기도내 호산구 침착이 감소한다고 하였다. 본 연구에서는 기관지폐포세척액내 IL-10이 기관지천식 환자군에서 기관지폐포세척액이나 기관지 조직내 호산구 침윤과 역상관관계를 보였지만 정상대조군과 비교해서 감소가 관찰되지 않았다. 즉 기관지천식에서는 원발성폐섬유화증이나 낭성성 섬유화증 등과 같은 질환에서 처럼 항염증 작용을 하는 IL-10의 감소로 기도염증이 증가할 것이라고 보기는 어렵다고 생각된다.

IL-10은 T 림프구의 cytokine 분비를 조절하여 간접적으로 호산구 골수내 분화, 기도내로의 이동, 활

성화되는 것을 억제할 수도 있지만 직접적으로 세포자사를 유도하여 생존율을 감소시키고 cytokine 생성을 억제 하는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 그러나 지금까지의 보고는 생체외에서 반응을 관찰한 것이기 때문에 실제 생체 내에서 호산구에 미치는 영향은 알 수 없다. 저자는 이전 ovalbumin에 의한 기관지천식 마우스모델에서 Th0 림프구를 Th1 림프구로 분화시키면서 Th2 림프구로의 분화는 억제하는 IL-12를³¹⁾ 감작시기와 흡입시기에 각각 처치하여 기도내 호산구 침윤 정도를 비교하였는데, 감작시기 IL-12 처치군에서 호산구 침윤억제가 더 확실히 나타남을 관찰하였다. 이러한 차이는 IL-12에 의한 Th2 cytokine 억제 차이보다는 IL-10 증가 차이와 관련이 있었다³²⁾. 추후 생체 내에서 IL-10이 기도내 호산구 침윤을 억제하는 기전이 T 림프구의 cytokine 생성을 조절함으로써 나타나는 것인지, 아니면 직접 호산구에 작용하는 것인지, 나아가 IL-10이 직접 호산구 침윤을 억제한다면 세포자사를 유도하여 생존을 억제하는 것인지 아니면 다른 기전 즉 유착(adhesion)을 방해하여 호산구 침윤을 감소시키는지 연구가 필요할 것으로 생각된다.

IL-10은 본 연구에서 정상대조군의 기관지폐포세척액내 30.5 ± 13.5 pg/ml로 측정되었 듯이 정상적으로 기도내 표현되어 있으며, 이는 기도나 폐실질의 염증반응에 대한 방어 역할을 할 것으로 생각된다. IL-10을 생성할 수 있는 세포는 CD4+ T 림프구 이외에도 B 림프구⁹⁾, 비만세포¹⁰⁾, 단핵세포⁸⁾ 등이 있다. 기도내에서 IL-10이 생성은 폐포대식세포, T 림프구 등이 관여할 것으로 생각되는데 Bonfield 등은¹⁸⁾ 정상인에 있어 주 기원은 기도상피세포인데 기도내 염증반응으로 상피세포가 탈락되면 기도내 IL-10이 감소하여 염증반응이 더욱 증폭될 것으로 설명하기도 하였다.

한편 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10은 기관지폐포세척액내 IL-10과 상관관계가 없었고, 말초혈액내 호산구수나 ECP와도 상관관계가 없는 것으로 보아 기관지천식에서 IL-10은 국소적으로 기도내에서 작용할 것으로 추측된다.

이상의 결과에서 기관지천식 환자군의 기관지폐포 세척액내 IL-10은 기관지폐포세척액이나 기관지 조직내 호산구 침윤과 역상관관계를 보였지만, 정상대조군과 비교해서 IL-10 감소가 관찰되지 않았기 때문에 기관지천식에서는 항염증 작용을 하는 IL-10의 역할이 중요하게 작용하지 않을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

기관지천식은 호산구성 기도내 염증반응을 특징으로 하는데 호산구의 침윤에 관여하는 cytokine으로 T 림프구에서 분비되는 IL-3, IL-5, GM-CSF 등이 잘 알려져 있다. 한편 IL-10은 항염증성 cytokine으로 이러한 cytokine 분비를 억제할뿐만아니라, 호산구에 대해서는 직접적으로 자사(apoptosis)를 유도하고 조직내 침착을 억제하는 기능을 갖고 있다. 본 연구에서는 기관지천식 환자에서의 기관지폐포세척액과 말초혈액단핵세포에서 분비되는 IL-10을 정상대조군과 비교하고 기도내 염증반응정도와의 연관성을 분석하여 기관지천식에서의 IL-10 역할을 알아보려고 하였다.

방 법 :

기관지천식환자 23명, 정상대조군 11명을 대상으로 기관지폐포세척액내와 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10을 ELISA 방법으로 측정하고, 기도의 염증반응정도는 기관지폐포세척액내 총세포수 및 호산구분율과 기관지 생검조직내 호산구 침윤정도, methacholine 기관지유발 검사에서 PC₂₀값으로 평가하였다.

결 과 :

기관지폐포세척액내 IL-10과 말초혈액단핵구에서 분비되는 IL-10은 기관지천식 환자군과 정상대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 기관지천식환자군에서 기관지폐포세척액내 IL-10은 기관지폐포세척액내 호산구분율 및 기관지 조직내 침윤된 호산구수와는 유의한 역상관관계를 보였고, 메타콜린에 대한 PC₂₀에 따른 차이는 없었다. 말초혈액단핵구에서 분

비되는 IL-10은 기관지폐포세척액내 IL-10과 상관관계가 없었으며, 말초혈액내 호산구수나 eosinophilic cationic protein과도 유의한 상관관계가 없었다.

결 론 :

기관지천식 환자군의 기관지폐포세척액내 IL-10은 기관지폐포세척액이나 기관지 조직내 호산구 침윤과 역상관관계를 보였지만, 정상대조군과 비교해서 IL-10 감소가 관찰되지 않았기 때문에 기관지천식에서는 항염증 효과가 있는 IL-10이 중요하게 작용하지 않을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Hogate ST : Asthma : past, present and future. *Eur Respir J* 6 : 1507, 1993
2. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Kay AB : Predominant Th2 like bronchoalveolar T lymphocyte population in atopic asthma. *N Eng J Med* 326 : 298, 1992
3. Fiorentio DF, Bond MW, Mosmann TR : Two type of mouse T helper cell IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170 : 2081, 1989
4. Borish L, Rosenwasser LJ : Update on cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 97 : 719, 1996
5. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy JY, Spits H, Yokota T, Arai N, Arai KI, Banchereau, de Vries JE : IgE production by human B cells is induced by IL-4 and suppressed by interferon γ and α *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 6880, 1988
6. Sanderson CJ : Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 73 : 3101, 1992
7. Hsu DH, Moore KW, Spits H : Differential effects of interleukin-4 and -10 on interleukin-2 induced interferon- γ synthesis and lymphokine-

- activated killer activity. *Int Immunol* 4 : 563, 1992
8. Malefy W, Abrams RJ, Bennett B, Figdor CG, de Vries J : Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocyte : an autoregulatory role of IL-10 produced by monocyte. *J Exp Med* 174 : 1209, 1991
 9. Go NF, Castle BE, Barrett R, Kastelein R, Dang W, Mosmann TR, Moore KW, Howard M : Interleukin 10, a novel B cell stimulatory factor : unresponsiveness of X chromosome-linked immunodeficiency B cells. *J Exp Med* 172 : 1625, 1990
 10. Thompson-Snipes L, Dhar V, Bond MW, Mosmann TR, Moore KW, Rennick DM. : Interleukin 10 : a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors. *J Exp Med* 173 : 507, 1991
 11. de Waal M, Yssel RH, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE : Interleukin-10. *Curr Opin Immunol* 4 : 314, 1992
 12. Del Prete G, DeCarli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S : Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 150 : 353, 1993.
 13. Takanashi S, Nonaka R, Xing Z, O'Byrne P, Dolovich J, Jordana M : Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophil. *J Exp Med* 180 : 711, 1994
 14. Punnonen J, de Waal MR, van Vlasselaser P, Gauchat JF, de Vries JE : IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4-induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. *J Immunol* 151 : 1280, 1993
 15. Florentino DF, Zlotnik FA, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A : IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 147 : 3815, 1991
 16. de Waal Malefy, Haanen RJ, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE : Interleukin 10 (IL 10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 174 : 915, 1991
 17. Ishida H, Hastings R, Thompson-Spines L, Howard M : Modified immunological status of anti-IL-10 treated mice. *Cell Immunol* 148 : 371, 1993
 18. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M : Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13 : 257, 1995
 19. Baddini JA, King TE, Brown K, Jennings CA, Borish L, Mortenson RL, Khan TZ, Bost TW, Riches DWH : Increased expression of interleukin-10 gene by alveolar macrophage in interstitial lung disease. *Am J Physiology* 273 : L676, 1997
 20. Armstrong L, Millar AB : Relative production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 52 : 442, 1997
 21. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG : Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 3730, 1993
 22. Lopez AF, Beglye CG, Williamson DJ, Warren DJ, Vadas MA, Sanderson CJ : Murine eosinophil differentiation factor : an eosinophil specific colo-

- ny-stimulating factor with activity for human cells. *J Exp Med* 163 : 1085, 1986
23. Hultner L, Druetz C, Moeller J : Mast cell growth enhancing activity(MEA) is structurally related and functionally identical to the novel mouse T cell growth factor P40TCGFIII (interleukin 9). *Eur J Immunol* 20 : 1413, 1990
24. Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Mican JM, Zsebo KM, Metcalfe DD : Effect of IL-13 and stem cell factor on the appearance of human basophils and mast cells from CD34+ pluripotent progenitor cells. *J Immunol* 148 : 772, 1992
25. Borish L, Mascali JA, Beam WR, Martin RJ, Rosenwasser LJ : Detection of alveolar macrophage-derived interleukin 1 β in asthma : inhibition with corticosteroids. *J Immunol* 149 : 3078, 1992
26. Borish L, Aarons A, Rumblyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S : Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97 : 1288, 1996
27. Robinson DS, Tsiopoulos A, Meng Q, Durham S, Kay AB, Hamid Q : Increased interleukin-10 messenger RNA expression in atopic allergy and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14 : 113, 1996
28. John M, Lim S, Seybold J, Jose P, Robichaud A, O'Connor B, Barnes PJ, Chung KF : Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1 α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon- γ release from alveolar macrophage in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1) : 256, 1998
29. Koning H, Neijens HJ, Baert MR, Oranje AP, Savelkoal HF : T cells subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. II. Analysis and IL-5 and IL-10 mRNA expression and protein production. *Cytokine* 9 : 427, 1997
30. Zuany-Amorim C, Haile S, Leduc D, Dumarey C, Huerre M, Vargaftig BB, Pretolani M : Interleukin-10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice. *J Clin Invest* 95 : 2644, 1995
31. Szabo SJ, Jacobson NG, Dighe AS, Gubler U, Murphy KM : Developmental commitment to the Th2 lineage by extinction of IL-12 signaling. *Immunity* 2 : 665, 1995
32. 이숙영, 김관형, 문화식, 송정섭, 박성학 : 기관지천식 마우스 모델에서 IL-12가 기도염증에 미치는 영향. *천식 및 알레르기 학회지* 18 : 175, 1998