

## 스트레스에 의해 유도된 시상하부-뇌하수체-부신축 기능과 세포성 면역간의 관계\*

고 경 봉\*\*†

The Relationship of Stress-Induced Hypothalamic-Pituitary-Adrenal  
Axis Function with Cell-Mediated Immunity\*

Kyung Bong Koh, M.D., Ph.D.\*\*†

### 국문초록

본 연구는 건강한 사람들에서 스트레스에 의해 유도된 시상하부-뇌하수체-부신축 기능과 세포성 면역간의 관계를 알아보기 위해 시행되었다. 대상자들은 33명의 의과대학 학생들로 구성되었다. 정신사회적 및 생물학적 검사는 시험 5주전(비시험기간)과 시험기간 중에 시행되었다. 스트레스지각 및 정신병리를 평가하기 위해 전반적 스트레스평가척도와 Symptom Checklist-90-Revised(SCL-90-R)를 사용하였다. 세포성 면역기능은 phytohemagglutinin(PHA)에 대한 임파구증식반응과 interleukin-2(IL-2) 생성능에 의해, 혈장 adrenocorticotrophic hormone(ACTH), cortisol, prolactin치는 방사성 면역분석법에 의해 시행되었다. 전반적 스트레스평가척도의 총점은 비시험기간보다 시험기간 중에 유의하게 더 높았으나 SCL-90R에 있어서는 두 기간간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈장 ACTH, 임파구증식반응, IL-2생성능은 비시험기간보다 시험기간 중에 유의하게 더 높았다. 시험기간 중 스트레스지각이 높은 학생들이 낮은 학생들보다 IL-2생성능이 유의하게 더 높았다. 그러나 혈장 cortisol치 및 prolactin치는 두 기간간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 다변수회귀분석결과는 내분비계 변수들과 면역계 변수들간에 유의한 관계를 보이지 않았다. 이 결과들은 시험 스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신축 기능과 세포성 면역을 자극할 수 있음을 시사한다. 그러나 상기 축기능과 관련된 ACTH 및 cortisol은 스트레스에 의해 유도된 면역기능활성화와 상관성이 없는 것으로 밝혀졌다.

**중심 단어 :** 스트레스 · 시상하부-뇌하수체-부신축 기능 · 세포성 면역 · ACTH · Cortisol.

### 서 론

스트레스의 면역계에 대한 영향에 관한 연구들은 오

랫 동안 상당한 관심을 끌어들였다. 사람을 대상으로 한 연구들은 심리적 스트레스가 면역기능을 변화시키고,<sup>1-3)</sup> 감염에 대한 감수성을 변화시키는 것으로 알려졌다.<sup>4,6)</sup>

접수일자 : 2001년 4월 23일

심사완료 : 2001년 7월 9일

\*본 연구는 대한신경정신의학연구재단 최신헤 정신의학 연구기금에 의해 이루어졌음.

\*\*연세대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul

†Corresponding author

의대학생들의 시험기간이 스트레스와 면역기능간의 상호작용을 조사하기 위한 스트레스모형으로 흔히 이용되었다. 이런 모형을 이용한 많은 연구들은 시험스트레스가 면역기능을 떨어뜨린다는 것을 시사하였다.<sup>7-10)</sup> 또한 불안이나 우울을 경험하는 사람들에서도 면역이 억제되는 것으로 보고되었다.<sup>11)12)</sup>

그러나 스트레스에 대한 반응으로서 면역기능이 활성화될 수 있음을 시사하는 연구결과들도 있었다. Baker 등<sup>13)</sup>의 연구는 스트레스에 대한 생리적 반응의 일부로 helper/inducer T림프구의 비율이 증가됨을 시사하였다. 다른 연구들에서도 외상 피해자들의 가족들<sup>14)</sup> 또는 시험기간 중 의대학생들<sup>15)</sup>에 의해 지각되는 불안이 면역기능의 증가와 연관될 수 있음을 시사하였다. 실험적인 치은염(gingivitis) 부위와 구강의 위생이 완벽히 처리된 부위에서 IL-1β치가 비시험기간보다 시험기간 중에 유의하게 더 높았다.<sup>16)</sup> 또한 국내에서도 시험후보다 시험기간 중에 IL-1β치가 유의하게 더 높은 것으로 보고되었다.<sup>17)</sup> 따라서 스트레스는 면역억제는 물론 면역을 증가시키는 기능도 가진다고 볼 수 있다.

시상하부-뇌하수체-부신축은 스트레스와 연관된 면역기능과 크게 연관되는 것으로 알려졌다. 광범위한 스트레스의 경험은 시상하부-뇌하수체-부신축 기능의 최종 산물인 corticosteroid의 방출을 유도할 수 있고<sup>15)18)19)</sup> 이들은 면역계에 복합적인 작용을 한다.<sup>20)</sup> 그러나 시상하부-뇌하수체-부신축과 연관되지 않는 호르몬인 prolactin도 여러 가지 스트레스인자들에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있으나<sup>18)21)22)</sup> 이 호르몬과 면역계간의 관계는 보고되지 않았다.

T림프구는 신경내분비계와 뇌기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 lymphokine들의 근원들 중 하나다.<sup>23)24)</sup> Interleukin들은 면역계 활성화와 연관된 시상하부-뇌하수체-부신축을 자극시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 보고 있다.<sup>25)27)</sup> IL-2는 임파구증식 및 다른 lymphokine생성을 자극함으로써 여러 가지 면역효과를 나타낸다.<sup>28)</sup> 그러나 스트레스를 받는 사람들에서 ACTH와 세포성 면역간의 관계는 물론 시상하부-뇌하수체-부신축이 아니면서도 스트레스에 반응하는 것으로 알려진 호르몬인<sup>29)30)</sup> prolactin이 세포성 면역에 미치는 영향에 관해서는 잘 알려져 있지 않았다.

따라서 이 연구는 시험과 같은 스트레스인자에 노출된 건강한 사람들에서 시상하부-뇌하수체-부신축 기

능과 세포성 면역간의 관계를 알아보기 위해서 시행되었다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 대 상

본 연구는 연세대학교 의과대학 2학년 학생들을 대상으로 일차적인 사전 조사에서 정신사회적 변수들을 일치시킨 후 연구에 참여하기로 한 45명으로부터 참여동의서를 받았다. 그러나 각 실험기간 동안 채혈하기 2주 이내에 감기나 독감 등 신체적 질병을 앓았거나 약물, 흡연, 음주의 경험이 있는 학생 12명은 본 연구의 자료에서 제외하였다. 최종적으로 33명(남 23명, 여 10명)만이 비시험기간(이전 시험 후 3개월부터 최종 시험 5주전까지)과 학년말 시험기간 중에 검사를 모두 마쳤다. 이들의 연령은 평균(표준편차) 22.5(±2.3)세(연령 범위 21~25세)였다.

시험기간은 약 10일간에 걸쳐 시행되었다.

### 2. 검사과정

본 검사에 들어가기 약 한 달 전에 피검자들을 대상으로 본 연구의 개요, 과정, 검사이전에 지켜야 할 사항들을 교육시킨 후 검사날짜와 시간을 각각 개별적으로 통지하였다. 먼저 자가평가지를 작성한 후 채혈하도록 하였다. 그리고 매 검사시마다 검사 2주 이내에 약물, 흡연, 음주 유무와 신체적 질병의 경험 유무를 확인하였다.

### 3. 자가평가방법

자가평가방법은 최근 일주간의 스트레스지각을 평가할 수 있는 전반적 스트레스평가척도(global assessment of recent stress(GARS) scale)<sup>31)</sup>의 한국판<sup>32)</sup>과 최근 일주간의 정신병리를 자가평가할 수 있는 symptom checklist 90-revised(SCL90R)<sup>33)</sup>의 한국판<sup>34)</sup>을 사용하였다. 전반적 스트레스평가척도는 8개의 항목으로 이루어졌으며 각 항목마다 0~9점으로 평가하도록 되어 있다. 본 연구에서는 스트레스지각의 정도를 1~7개 항목들의 점수의 총계로 표시하였다.

### 4. 말초혈액 임파구의 분리

2회에 걸친 채혈은 오전 8~8시 30분 사이에 시행되었다. 정맥천자시 내분비 검사 및 면역검사를 위한 표

본채취를 위해 한 번에 채혈할 수 있도록 vacutainer (Becton Dickenson & Co., NJ, USA)를 이용하였다. 각 혈액표본은 내분비 분석을 위해 EDTA(ethylenediamine tertracetic acid)가 함유된 시험관에, 면역 분석을 위해 heparin으로 처리된 시험관에 각각 10ml씩을 채혈하였다. 내분비검사를 위한 시험관들은 원심분리될 때까지 4℃에서 보관되었고, 그 후 분석될 때까지 -70℃에서 냉동상태로 보관되었다. 말초혈액을 채취 후 2시간 이내에 L-glutamin 5000µg/mg, penicillin 100 units/ml, streptomycin 100µg/ml, HEPES buffer 10mM/ml가 함유된 RPMI 1640배지 (이하 불완전배지로 칭함 : Hazelton Biologics Inc. Denver, PA)에 1:1 비율로 혼합하여 Ficoll-Hypaque 용액(1.077g/ml density, Pharmacia)에 의하여 임파구를 분리한 후 같은 불완전배지로 세 번 세척하였다. 한편 완전배지는 기본배지에 비등화시킨 우태아혈청 (fever bovine serum, FBS)을 10%(vol/vol) 첨가하여 사용하였다.

### 5. 내분비 검사 분석

혈장 ACTH는 kit(Immunonuclear Corporation)를 이용하는 방사성 면역분석법에 의해 측정되었다. 100µl의 혈장은 4℃에서 하룻밤 배양(incubation)된 12×75mm polypropylene tube에서 2회 측정되었다. 두 번째 항체를 첨가한 후에 이 시험관을 30분간 실내 온도에 두고 4℃에서 20분간 3,000 rpm으로 원심분리하여 상층액을 aspiration으로 제거하였다. 이때 bound fraction이 계산되었다. 이 분석의 intra-assay 및 inter-assay 변이(variation) 계수는 10% 미만이고, 예민도는 1.0pg/ml이었다. 혈장 cortisol은 cortisol Gamma Coat<sup>™</sup>[<sup>125</sup>I] cortisol radioimmunoassay kit(Baxter Travenol Diagnostics, Inc.)를 사용하여 방사성 면역분석법으로 측정되었다. 항체는 토끼의 항 cortisol항체가 이용되었다. 이 항체를 Gamma COAT<sup>™</sup> 시험관 내부 안벽에 고정시키는 항체로 바른 시험관에서 표준표본과 혈장표본을 cortisol tracer로 보은, 배양시켰다. 그후 시험관의 상층액을 흡입시킨 후 그 시험관에 부착된 부분을 계산하였다(Mougey 1978). 이 분석의 intra-assay 및 inter-assay 변이(variation) 계수는 10% 미만이었다. 혈장 prolactin은 kit(Abbott Corporation)를 이용한 방사성 면역분석법에 의해 측

정되었다. 이 분석의 intra-assay 및 inter-assay 변이계수는 9% 미만이었다.

### 6. T세포 증식능 검사

말초혈액으로부터 분리한 임파구( $1 \times 10^6$  세포/ml)를 phytohemagglutinin(PHA)을 첨가하거나 첨가하지 않은 상태에서 이 부유액 200µl를 96well plate에 넣어 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 항온항습기에서 배양하였다. 배양 4일째 labelled tritiated-thymidine(<sup>3</sup>H=Tdr, New England Nuclear Boston, MA, USA) 10µl(1.0µCi)를 각 well에 첨가하여 8시간 연속 배양하고 cell harvestor에 의해 세포를 glassfiber에 부착시킨 후 beta counter(Beckman, LS5000 TA, CA, USA)에 의해 incorporated <sup>3</sup>H-Tdr을 측정하였다. 모든 표본들은 3회 반복해서 분석되었고 3회 well들의 평균 cpm이 계산되어 표준곡선과 비교되었다.

### 7. IL-2 생성능의 측정

사람의 말초혈액으로부터 임파구를 분리하여 완전배지에 부유시키고( $2 \times 10^6$  cells/ml) PHA(4µg/ml)로 자극하여 48시간 37℃, 5% CO<sub>2</sub>항온기에서 배양한 후 그 상층액을 수거하여 -20℃에 보관하고 IL-2 생성능의 측정에 사용하였다. IL-2생성능의 측정은 Quantikine kit(R & D System, Inc., MN, USA)를 이용하는 효소면역분석법에 의해 행해졌다. 색깔의 강도는 microplate에 의해 측정되었다. 모든 표본은 2회 반복해서 측정되었고 평균 pg/ml로 계산되었다.

### 8. 통계분석

비시험기간과 시험기간간의 정신사회적 평가척도, 혈장 내분비계 및 면역계 변수들의 비교는 paired t-test에 의해 시행되었다. 스트레스지각이 높은 군과 낮은 군간의 혈장 ACTH, 임파구증식반응, IL-2생성능의 비교는 Student t검정에 의해서 시행되었다. 각 기간 중 정신사회적 평가척도 점수와 내분비계 변수 및 면역계 변수들간의 관계, 내분비계 변수와 면역계 변수들간의 관계는 각각 Pearson 상관성에 의해 처리되었다.

## 결 과

### 1. 비시험기간과 시험기간간의 스트레스지각 및 정신병리의 비교

학교생활과 관련된 스트레스지각 및 전반적 스트레

**Table 1.** Scores of perceived stress and subjective distress in healthy individuals during non-examination period and examination period(N=33)

	Non-exam period Mean±S.D.	Exam period Mean±S.D.	t	df	p
<b>GARS</b>					
School life	3.2±0.8	6.3±1.5	-20.80	32	.000
Total scores	14.4±6.3	22.9±9.1	-4.36	32	.0001
<b>SCL-90-R</b>					
Somatization	4.3±4.5	4.8±3.9	-.63	32	.54
Obsessive-compulsive	7.2±4.9	7.6±6.2	-.64	32	.53
Interpersonal sensitivity	5.5±4.5	6.8±6.7	-1.82	32	.08
Depression	7.9±5.7	9.0±9.6	-.69	32	.50
Anxiety	3.5±4.2	4.5±4.1	-1.15	32	.26
Hostility	2.6±3.0	3.2±4.5	-.89	32	.38
Phobia	0.9±1.6	1.1±2.7	-.55	32	.59
Paranoid ideation	3.1±4.0	2.0±2.4	2.01	32	.05
Psychoticism	3.5±4.1	2.3±2.4	1.95	32	.06

GARS : global assessment of recent stress scale, SCL-90-R : symptom checklist-90-revised

**Table 2.** Plasma ACTH, cortisol, prolactin, lymphocyte proliferation, and IL-2 production in healthy individuals during non-examination period and examination period(N=33)

	Non-exam period Mean±S.D.	Exam period Mean±S.D.	t	df	p
ACTH(pg/ml)	26.1±19.5	44.7±29.7	-3.28	32	.002
Cortisol(µg/dl)	27.6±8.0	29.8±9.0	-1.13	32	.27
Prolactin(ng/ml)	24.0±8.3	24.8±9.8	-0.44	32	.66
Lymphocyte response to PHA(cpm×10 <sup>3</sup> )	17.3±8.6	38.8±27.9	-4.70	32	.0001
IL-2 production(pg/ml)	68.0±101.3	167.7±224.4	-2.54	32	.02

스지각척도의 총점은 비시험기간보다 시험기간 중에 유의하게 더 높았다. 그러나 SCL-90-R의 각 척도 점수는 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

## 2. 비시험기간과 시험기간간의 내분비계 및 면역계 변수들의 비교

혈장 ACTH치는 비시험기간보다 시험기간 중에 유의하게 더 높았다. 그러나 혈장 cortisol치 및 prolactin치는 두 기간간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2). 임파구증식반응 및 IL-2 생성능은 각각 비시험기간보다 시험기간 중에 유의하게 더 높았다(표 2).

## 3. 내분비계와 면역계 변수들간의 관계

비시험기간과 시험기간 중 각각 혈장 ACTH치( $r=.34$   $p=.05$ ;  $r=-.27$   $p=.13$ ), cortisol치( $r=.10$   $p=.58$ ;  $r=-.07$   $p=.70$ ), prolactin치( $r=-.02$   $p=.93$ ;  $r=-.19$   $p=.29$ )는 각각 임파구증식반응과 유의한 상

관성을 보이지 않았다. 또한 상기 기간 중 혈장 ACTH치( $r=.16$   $p=.37$ ;  $r=.01$   $p=.95$ ), cortisol( $r=.03$   $p=.85$ ;  $r=.06$   $p=.73$ ), prolactin치( $r=.13$   $p=.47$ ;  $r=.16$   $p=.38$ )는 각각 IL-2생성능과 유의한 상관성을 보이지 않았다.

비시험기간과 시험기간 두 기간을 모두 합해서 다변수회귀분석을 시행한 결과 각 내분비계 변수들은 임파구증식반응과 유의한 연관성을 보이지 않았다(ACTH  $\beta=.04$   $t=.29$   $p=.77$ ; cortisol  $\beta=.09$   $t=.57$   $p=.57$ ; prolactin  $\beta=-.17$   $t=-1.12$   $p=.27$ ). 또한 내분비계 변수들(ACTH  $\beta=.12$   $t=.83$   $p=.41$ ; cortisol  $\beta=-.07$   $t=-.42$   $p=.68$ ; prolactin  $\beta=.14$   $t=.95$   $p=.35$ )은 IL-2 생성능과 유의한 연관성을 보이지 않았다. 그러나 각 기간 중 임파구증식반응은 IL-2 생성능과 각각 유의한 연관성을 보였다(비시험기간,  $r=.50$   $p=.003$ ; 시험기간,  $r=.39$   $p=.03$ ).

**Table 3.** Correlation of subjective distress with endocrine and immune parameters in healthy individuals

	r(non-exam period/ exam period)				
	ACTH	Cortisol	Prolactin	LR	IL-2
SCL-90-R					
Somatization	.25/-.03	.43 <sup>a</sup> /.05	.13/.07	.27/.39 <sup>a</sup>	.12/.51 <sup>b</sup>
Obsessive-compulsive	.02/-.01	.44 <sup>a</sup> /.17	.09/.12	.10/.18	-.01/.43 <sup>a</sup>
Interpersonal sensitivity	-.10/.06	.28/.05	.07/.09	-.06/.19	-.07/.41 <sup>a</sup>
Depression	.09/.07	.41 <sup>a</sup> /.20	.11/.14	.09/.22	.01/.37 <sup>a</sup>
Anxiety	-.03/.06	.28/.25	.05/-.12	.16/.24	.20/.28
Hostility	-.09/.02	.34 <sup>a</sup> /.12	.14/.10	-.12/.01	-.08/.13
Phobia	.04/.09	.26/.13	.05/.05	-.03/.20	-.06/.20
Paranoid ideation	-.02/-.20	.21/-.18	.01/-.07	.01/.20	.03/.25
Psychoticism	.08/-.01	.40 <sup>a</sup> /-.05	.13/-.17	.06/.42 <sup>a</sup>	.02/.37 <sup>a</sup>

LR : Lymphocyte response to PHA, IL-2 : Interleukin-2 production, r= Pearson's correlation coefficient

SCL-90-R : symptom checklist-90-revised

a : p<.05, b : p<.005

#### 4. 정신병리와 내분비계 및 면역계 변수들간의 관계

비시험기간 중 SCL-90-R의 신체화, 우울, 적대감, 강박증, 정신증척도 점수는 각각 혈장 cortisol치와 유의한 양 상관성을 보였다. 그러나 다른 척도 점수는 혈장 cortisol치와 유의한 상관성을 보이지 않았다. SCL-90-R의 모든 척도 점수는 각각 혈장 ACTH 및 prolactin치와 유의한 상관성을 보이지 않았다. 시험기간 중 SCL-90-R의 모든 척도 점수는 각각 혈장 cortisol, ACTH, prolactin치와 유의한 상관성을 보이지 않았다(표 2).

시험기간 중 신체화 및 정신증척도 점수는 임파구중식반응과 유의한 양 상관성을, 신체화, 강박증, 대인예민, 우울, 정신증척도 점수는 각각 IL-2생성능과 유의한 양상관성을 보였다. 그러나 다른 척도 점수는 임파구중식반응 및 IL-2생성능과 각각 유의한 상관성을 보이지 않았다. 비시험기간 중 SCL-90-R의 모든 척도 점수는 임파구중식반응 및 IL-2생성능과 각각 유의한 상관성을 보이지 않았다(표 3).

#### 5. 스트레스지각과 내분비계 및 면역계 변수들간의 관계

시험기간 중 스트레스지각 점수가 높은 피검자(GARS 총점이 17이상인 자)들이 스트레스지각이 낮은 피검자(GARS 총점이 17미만인 자)들보다 IL-2생성능이 유의하게 더 높았다(87.0±111.2 vs. 253.5±281.1 t=-2.21 df=19.4 p=.04). 그러나 같은 기간 중 임파구중식반응(31.8±23.7 vs. 46.2±30.8 t=-1.51 df=

31 p=.14) 및 혈장 ACTH 치(45.3±29.4 vs. 44.0±30.9 t=.12 df=31 p=.91)는 스트레스지각이 높은 군과 낮은 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

#### 6. 성별과 내분비계 및 면역계 변수들간의 관계

혈장 ACTH치(비시험기간 : 25.83±20.42 vs. 26.73±18.17 t=-.12 df=31 p=.91 ; 시험기간 : 49.53±29.27 vs. 33.42±29.01 ; t=1.46 df=31 p=0.16)와 cortisol치(비시험기간 : 26.96±7.59 vs. 28.93±9.21 ; t=-.64 df=31 p=.53 ; 시험기간 : 29.55±10.02 vs. 30.37±6.63 ; t=-.24 df=31 p=.82)는 각각 남녀간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 비시험기간 중 혈장 prolactin치는 여자 피검자들이 남자 피검자들보다 유의하게 더 높은 반면(29.07±10.35 vs. 21.73±6.31 ; t=2.51 df=31 p=.02), 시험기간 중에는 남녀간에 유의한 차이를 보이지 않았다(24.14±9.98 vs. 26.38±9.51 ; t=-.60 df=31 p=.55).

임파구중식반응(비시험기간 : 17.39±8.68 vs. 17.07±8.83 ; t=.10 df=31 p=.92 ; 시험기간 : 41.43±28.88 vs. 32.61±25.95 ; t=.83 df=31 p=.41) 및 IL-2 생성능(비시험기간 : 74.13±117.13 vs. 53.90±51.26 ; t=.52 df=31 p=.61 ; 시험기간 : 172.48±212.99 vs. 156.80±260.71 ; t=.18 df=31 p=.86)과 같은 면역기능은 각각 남녀간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

본 연구는 시험과 관련된 심리적 스트레스가 혈장 ACTH치를 증가시키는 것은 물론 임파구증식반응 및 IL-2생성능을 각각 증가시킬 수 있음을 시사하였다. 그러나 시험기간과 비시험기간간에 혈장 cortisol 및 prolactin치는 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 성별이 혈장 ACTH치 및 cortisol치에 영향을 미치지 않는 것으로 나타난 결과는 이들 내분비계 변수들과 연관된 결과들에 대한 해석에 있어서 성별을 고려할 필요가 없음을 시사한다.

본 연구결과들은 몇 가지 가능성을 시사해 주었다. 첫째, 시험스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신축기능에 영향을 미치나 시상하부-뇌하수체-부신축이 아닌 내분비계 기능에는 영향을 미치지 않을 수 있다는 점이다. 둘째, 시험 스트레스는 ACTH를 자극할 수 있으나 cortisol을 자극하지 않을 수 있다는 점이다. 마지막으로 스트레스에 의해 시상하부-뇌하수체-부신축의 최종 산물인 cortisol이 유의하게 분비되지 않는 경우에는 세포성 면역기능이 증가할 수도 있다는 점이다.

스트레스가 높은 기간 중에는 혈장 ACTH가 증가되었으나 혈장 prolactin치는 시험스트레스에 의해 영향을 받지 않았다. 또한 상기 호르몬들은 세포성 면역에도 영향을 미치지 않았다. 이런 결과는 시험과 같은 스트레스인자가 일부 시상하부-뇌하수체-부신축을 자극할 수 있는 반면 시상하부-뇌하수체-부신축이 아닌 내분비계는 자극하지 않을 수 있음을 시사한다. 시험스트레스에 의해 prolactin치에 변화가 없는 것으로 나타난 결과는 다른 스트레스인자를 사용한 연구 결과들<sup>18)21)22)</sup>과는 대조를 이루었다. 이것은 아마도 스트레스 인자의 강도와 연관되는 것으로 설명할 수 있을 것이다.

시험 스트레스 기간 중 혈장 ACTH는 증가된 반면 혈장 cortisol치는 유의한 변화를 보이지 않은 것은 흥미있는 결과이다. 후자의 결과는 다른 연구 결과들<sup>35-37)</sup>과 일치되는 양상을 보였다. Manuck 등<sup>36)</sup>과 Bachen 등<sup>37)</sup>은 단기 심리적 스트레스인자는 cortisol치에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 무작위 학생군에서 시험 스트레스는 때때로 혈장 cortisol치에 영향을 미칠 정도로 강하지 못하다고 볼 수도 있다. 이외에도 ACTH와 cortisol간의 연관성을 보이지 않는 이유는 ACTH의

최고치가 cortisol치보다 1~2시간 더 선행되기 때문인 것으로 보인다.<sup>38)39)</sup>

비시험기간과 시험기간간에 혈장 cortisol치가 유의하게 변하지 않았다는 것은 Rose<sup>40)</sup>가 제안한 것처럼 피검자들이 부신피질 수준에서 적응하고 있을 가능성을 시사해 준다. 다시 말해서 계속되는 스트레스상황에 직면하는 것은 새로움과 예측 불가능한 요소가 감소하기 때문에 스트레스반응이 약화될 수 있다는 것이다.<sup>41)</sup>

다른 연구들에서도 스트레스에 대한 면역반응의 활성화가 보고되었다. 예를 들면 스트레스기간 중에 helper/inducer T임파구의 비율이 증가되고,<sup>9)</sup> 시험기간 중인 학생들이 대조군보다 실험적인 치은염부위와 구강위생이 완벽한 부위에 IL-1 $\beta$ 치가 유의하게 더 높았다.<sup>16)</sup> 본 연구에서는 시험기간 중 스트레스지각이 높은 군이 낮은 군보다 IL-2 생성능이 유의하게 더 높았다. 다른 연구들에서는 시험에 대한 스트레스반응군이 비반응군보다 백혈구, 호중구(neutrophils), 단핵구, CD2<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> T 세포 수가 유의하게 더 많았다.<sup>42)</sup> 이 결과들은 시험 스트레스가 면역기능을 감소시킨다는 이전의 연구결과들과 대조를 이루는 것이다.<sup>10)</sup>

면역반응의 활성화는 스트레스의 강도가 정도 및 중등도인 경우 또는 스트레스기간이 길어지는 경우와 연관될 수 있다.<sup>43)</sup> Baker<sup>13)</sup>가 시사한 것처럼 면역기능의 증가는 스트레스에 대한 생리적 반응의 일부로 보인다. 즉 스트레스인자에 대한 신체의 반응을 반영해 주는 것으로 면역기능의 저하 이전에 나타나는 일시적 현상으로 고려될 수 있다.<sup>44)</sup> 또한 시험과 연관된 각성 상태가 면역기능을 활성화시키는 역할을 할 가능성이 있다. 이런 관점에서 면역기능의 활성화는 신체의 스트레스에 대한 생리적 방어는 물론 건강에 대한 위협을 경고하는 생물학적 신호일 수도 있다.

피검자들에서 시험과 연관된 스트레스지각이 높은 반면 SCL-90-R로 나타내는 주관적 심리적 고통에는 변화가 없다는 것은 시험이 정도 또는 중등도의 스트레스인자일 가능성이 높다는 것을 시사한다.

비록 본 연구에서 스트레스가 높은 기간 중에 혈장 ACTH치와 세포성 면역기능이 동시에 증가되었으나 ACTH는 스트레스에 의해 유도된 면역기능 활성화에는 관련되지 않는 것으로 밝혀졌다. 그러나 이전의 연구<sup>45)</sup>에서는 생리적인 수준의 ACTH가 mitogen으로 임파구를 활성화시킨 후에 세포내 Ca<sup>++</sup>을 상승시킨다

는 것을 밝힘으로써 ACTH가 임파구증식반응을 활성화시킬 수 있음을 시사하였다. 따라서 이 점에 관해서 는 추후에 더 연구할 필요가 있을 것이다.

이외에도 비시험기간과 시험기간간에 혈장 cortisol치의 변화가 없다는 것이 임파구증식반응 및 IL-2 생성능의 증가와 연관될 가능성이 있다. 그 이유는 이전의 연구결과들에서 언급된 것처럼 cortisol이 이런 종류의 세포성 면역을 억압하는데 관련된다고 보기 때문이다.<sup>46-48)</sup>

본 연구의 제약점으로는 호르몬에 영향을 미치는 여러 가지 변수들을 고려할 때 한 시점에 일회의 혈장 ACTH, cortisol, prolactin치를 측정하였다는 것이다. 그러나 이런 문제를 최소화하기 위해 가능한 하루 중 변화를 피할 수 있도록 같은 기간 중 같은 시각에 모든 혈액 표본을 채취하였다. 또한 hormone과 면역분석용 혈액채취를 한 번에 하기 위해 vacutainer를 이용하였다.

결론적으로 본 연구는 시험 스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신축기능과 세포성 면역기능을 활성화시킬 수 있음을 시사한다. 그러나 상기 축기능과 관련된 ACTH 및 cortisol은 스트레스에 의해 유도된 면역기능 활성화와 상관성이 없는 것으로 밝혀졌다.

## 참고문헌

- 1) Kiecolt-Glaser JK, Glaser R(1991) : Stress and immune function. In : Psychoneuroimmunology. Ed by Ader R, Felten DL, Cohen N, New York, Academic Press, pp849-868
- 2) Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Cacioppo JT(1994) : Stressful personal relationships : Immune and endocrine function. In : Handbook of Human Stress and Immunity. Ed by Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, New York, Academic Press, pp321-339
- 3) Kemeny ME, Solomon GF, Morley JE(1993) : Psychoneuroimmunology. In : Neuroendocrinology. Ed by Nemeroff CB, Boca Raton, CRC Press, pp 563-591
- 4) Cohen S, Williamson GM(1991) : Stress and infectious disease in humans. Psychol Bull 109 : 5-24
- 5) Cohen S(1994) : Psychosocial influences on immunity and infectious disease in humans. In : Handbook of Human Stress and Immunity. Ed by Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, New York, Academic

Press, pp301-319

- 6) Cohen S, Tyrrell AAJ, Smith AP(1991) : Psychological stress and susceptibility to the common cold. N Eng J Med 325 : 606-612
- 7) Dorian B, Garfinkel P, Brown G, Shore A, Gladman D, Keytone E(1982) : Aberrations in lymphocyte subpopulations and function during psychological stress. Clin Exp Immunol 50 : 132-138
- 8) Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GM, Holliday J, Glaser R(1984) : Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. Psychosom Med 46 : 7-14
- 9) 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 : 702-712
- 10) Marucha DT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M(1998) : Mucosal wound healing is impaired by examination stress. Psychosom Med 60 : 362-365
- 11) Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Balenzuela R, Butkus A, Subichin S, Krupp NE(1986) : Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. Psychiatry Res 17 : 41-47
- 12) Koh KB, Lee BK(1998) : Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. Psychosom Med 60 : 479-483
- 13) Baker GHB, Byrom NA, Irani MS, Brewerton DA, Hobbs JR, Wood JR, Nagvekar NM(1984) : Stress, cortisol, and lymphocyte subpopulations. Lancet 1 : 574
- 14) Schleifer SJ, Keller SE, Scott BJ, Cottrol CH, Valente TJ(1989) : Familial traumatic injury and immunity. American Psychiatric Association new research. Washington DC, American Psychiatric Press
- 15) 고경봉(1995) : 의대학생들에서 스트레스와 자연살해 세포활동간의 관계. 정신신체의학 3 : 3-10
- 16) Deinzer R, Forster P, Fuck L, Herfoth A, Stiller-Winkler R, Idel H(1999) : Increase of crevicular interleukin 1 $\beta$  under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. J Clin Periodontol 26 : 1-8
- 17) 임창훈, 이철, 황채연, 도규영, 백인호(1999) : 시험 스트레스에 의한 단해구의 IL-1 $\beta$  합성증가. 신경정신의

학 38 : 1494-1501

- 18) Meyerhoff JL, Oleshansky MA, Mougey EH(1988) : Psychologic stress increases plasma levels of prolactin, cortisol, and POMC-derived peptides in man. *Psychosom Med* 50 : 295-303
- 19) Malarkey WB, Lipkus IM, Cacioppo JH(1995) : The dissociation of catecholamine and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to daily stressors using dexamethasone. *J Clin Endo Metab* 80 : 2458-2463
- 20) Stein M, Miller AH(1993) : Stress, the immune system, and health and illness. In : *Handbook of Stress - Theoretical and Clinical Aspects*. Ed by Goldberg L and Breznitz S, New York, Free Press, pp127-141
- 21) Noel GL, Diamond RC, Earll JM, Frantz AG(1976) : Prolactin, thyrotropin, and growth hormone released during stress associated with parachute jumping. *Aviat Space Environ Med* 47 : 543-547
- 22) Corenblum B, Taylor PJ(1981) : Mechanism of control of prolactin release in response to apprehension stress and anesthesia-surgery stress. *Fertil Steril* 36 : 712-715
- 23) Rohatiner AZS, Prior PF, Burton AC(1983) : Central nervous system toxicity of interferon. *Br J Cancer* 47 : 419-422
- 24) Mefford IN, Heyes MP(1990) : Increased biogenic amine release in mouse hypothalamus following immunological challenge : Antagonism by indometacin. *J Neuroimmunol* 27 : 55-61
- 25) Brown SL, Smith LR, Blalock JE(1987) : Intereukin-1 and interleukin-2 enhance proopiomelanocortin gene expression in pituitary cells. *J Immunol* 139 : 3181-3183
- 26) Rivier C, Vale W, Brown M(1989) : In the rat, interleukin-1 alpha and beta stimulate adrenocorticotropin and catecholamine release. *Endocrinology* 125 : 3096-3102
- 27) Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E(1993) : Interleukin 1 $\beta$  : a putative mediator of HPA-axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 150 : 1189-1193
- 28) Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C(1991) : Cytokines. In : *Basic and Clinical Immunology*. Ed by Stites DP and Terr AI, East Norwalk, Appleton & Lange, pp78-100
- 29) Sachar EJ(1980) : Hormonal changes in stress and mental illness. In : *Neuroendocrinology*. Ed by Krieger DT and Hughes JC, New York, HP publishing Co, pp177-183
- 30) Rubinow DR, Schmidt PJ(1995) : Psychoneuroendocrinology. In : *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Ed by Kaplan HI and Sodock BJ, Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, pp104-112
- 31) Linn MW(1985) : A global assessment of recent stress(GARS) scale. *Int J psychiatry Med* 15 : 47-59
- 32) 고경봉, 박종규(2000) : 전반적인 스트레스평가척도 한국판의 타당도 및 신뢰도. *정신신체의학* 8 : 201-211
- 33) Derogatis LR, Rickels K, Rock AF(1976) : The SCL-90 and MMPI : a step in the validation of a new report scale. *Br J Psychiatry* 128 : 280-289
- 34) 김광일, 김재환, 원호택(1984) : 간이정신진단검사실시요강. 서울, 중앙적성출판사, pp1-39
- 35) Cacioppo JT, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Uchino BN, Sgoutas-Emch SA, Sheridan JF, Bernston GG, Glaser R(1995) : Heterogeneity in neuroendocrine and immune responses to brief psychological stressors as a function of autonomic cardiac activation. *Psychom Med* 57 : 154-164
- 36) Manuck SB, Cohen S, Rabin BS(1991) : Individual differences in cellular immune response to stress. *Psychol Sci* 2 : 111-115
- 37) Bachen EA, Manuck SB, Marsland AL(1992) : Lymphocyte subset and cellular immune response to a brief experimental stressor. *Psychosom Med* 54 : 673-679
- 38) Hellman L, Nakada F, Curti J(1970) : Cortisol is secreted episodically by normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 30 : 411-422
- 39) Pfohl B, Sherman B, Schlechte J(1985) : Differences in plasma ACTH and cortisol between depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 20 : 1055-1072
- 40) Rose RM(1980) : Endocrine responses to stressful life events. *Psych Clin NA* 3 : 251
- 41) Kirschbaum C, Prssner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH (1995) : Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* 57 : 468-474
- 42) Maes M, Van Bockstaele DR, Gastel AV, Song C, Schotte C, Neels H, DeMeester I, Scharpe S, Janca A(1999) : The effects of psychological stress on

- leukocyte subset distribution in humans : evidence of immune activation. *Neuropsychobiology* 39 : 1-9
- 43) Weiss JM, Sundar S(1992) : Effects of stress on cellular immune responses in animals. In : American Psychiatric Press Review of Psychiatry, Vol 11, Ed by Tasman A and Riba MB, Washington DC, American Psychiatric Press, pp145-168
- 44) Koh KB(1998) : Emotion and immunity. *J Psychosom Res* 45 : 107-115
- 45) Ballieux RE, Heijnen CJ(1989) : Stress and immune response. In : *Frontiers of Stress Research*. Ed by Weiner H and Frorin I, Toronto, Hans Huber Publishers, pp51-55
- 46) Cupps TR, Fauci AS(1982) : Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 65 : 134-155
- 47) 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
- 48) Moynihan JA, Ader R(1996) : Psychoneuroimmunology : animal models of disease. *Psychosom Med* 58 : 546-558

### **The Relationship of Stress-Induced Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function with Cell-mediated Immunity**

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

*Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul*

The objective of this study was to examine the relationship between stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis function and cell-mediated immunity in healthy individuals. Thirty-three medical students participated in the study 5 weeks before an academic examination period and then during the exam period. Cell-mediated immune function was measured by lymphocyte proliferative response to phytohemagglutinin(PHA) and interleukin-2(IL-2) production. Plasma adrenocorticotrophic hormone(ACTH) and cortisol as well as plasma prolactin were assessed by radioimmunoassay. Global assessment of recent stress(GARS) scale and symptom checklist-90-revised(SCL-90-R) were used to measure the level of subjective stress and distress. The total scores of the GARS scale were significantly higher during the exam period than during the nonexam period, but no significant differences were found in scores of each SCL-90-R subscale between the two periods. Plasma ACTH levels, lymphocyte proliferation and IL-2 production were significantly higher during the exam period than during the nonexam period. Subjects with higher perceived stress were found to have significantly higher IL-2 production during the exam period than those with lower perceived stress. However, plasma cortisol and prolactin levels showed no significant differences between the two periods. Also, regression analyses showed no significant relationships between each of the endocrine and immune parameters. These results suggested that mild stressors such as examination may activate some HPA axis function and cell-mediated immunity. However, it was found that there was no significant relationship between ACTH or cortisol levels and stress-induced immune activation.

**KEY WORDS :** Stress · HPA axis · Immune activation · ACTH · Cortisol.