

# 스트레스와 면역

연세대학교 의과대학 정신과학교실

고 경 봉

## Stress and Immunity

Kyung Bong Koh

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

스트레스는 면역을 억제하거나 활성화시킨다. 스트레스에 의한 면역반응이 일정하지 않은 것은 스트레스의 정도, 기간, 대응능력에 따른 차이가 영향을 미치기 때문이다. 스트레스와 면역 간의 관계는 중추신경계, 신경내분비계 및 면역계 간의 의사소통, 즉 상호작용에 의해 이루어지고 있다. 중추신경계와 면역계가 상호 작용하는 주요 경로는 임파조직의 신경계 wiring system과 신경내분비계다. 정신사회적 인자와 면역기능 간의 중개자로는 뇌하수체에서 방출되는 펩타이드, 호르몬 및 자율신경계 물질이 있다. 시상하부는 내분비계, 신경계 및 면역계를 통합하는 역할을 한다. 한편 내분비계는 면역계에 의해서 피드백을 받는다. 스트레스와 면역계 간에는 양 방향의 경로가 있는 것으로 가정된다. 즉 스트레스가 면역계에 영향을 미칠 뿐만 아니라 면역계가 정신사회적 기능에 영향을 미칠 수 있다. 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 및 뇌활동을 동시에 측정, 비교하여 이들을 통합할 필요가 있다. (Korean J Str Res 2008;16:151~159)

**Key Words:** 스트레스, 면역, 중추신경계, 신경내분비계, 면역계

### 서 론

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 감정

과 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 질병 및 정신장애의 발생이나 경과에 중요한 것인지, 셋째, 정신치료 및 행동치료의 개입이 면역기능에 영향을 미칠 수 있는지를 알아보는 데 있었다(Locke and 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

책임저자: 고경봉, 서울시 서대문구 신촌동 134  
 ① 120-752, 연세대학교 의과대학 정신과학교실  
 Tel: 02-2228-1624, E-mail: kbkoh@yumc.yonsei.ac.kr  
 접수: 2008년 3월 19일, 게재승인: 2008년 3월 27일

있다(Perez and Farrant 1988).

신경계와 면역계는 20여년전 까지만 해도 서로 독립된 것으로 간주되었으나 1980년대 이후부터 두 시스템 간에 상호작용이 이루어지는 것으로 밝혀지면서 두 시스템의 관계는 정신신경면역학(psychoneuroimmunology)으로 불리워지게 되었다(Sadock and Sadock 2003). 최근 수년간 두 시스템 간의 상호작용에 관한 직접적인 증거로는 면역기관인 비장, 흉선, 림프절(lymph node)에 교감신경이 분포되어 있다는 것과 면역계 세포에 신경전달물질, 신경호르몬, 신경펩타이드 수용체들이 있다는 점들이다(Sadock and Sadock 2003). 지금까지 연구결과들을 보면 중추신경계와 면역계가 신경내분비계를 통해서 서로 상호작용할 가능성이 높다(Blalock *et al.*, 1985; Camara and Danao 1989; Daruna and Morgan 1990).

여기서는 정신사회적 인자와 질병, 감정과 면역기능, 행동치료와 면역기능, 스트레스와 면역기능, 중추신경계와 면역계 간의 상호작용, 신경내분비계와 면역기능의 관계로 구분해서 알아보기로 한다. 이상의 내용은 저자의 저서인 ‘스트레스와 정신신체의학’(고경봉 2002)의 “스트레스와 질병”을 중심으로 최근에 연구된 내용을 추가하여 고찰해 보고자 하였다.

### 정신사회적 인자와 질병

암, 기관지식, 류마치스성 관절염 등의 환자들에서 우울과 분노표현장애가 흔히 질병의 발병과 관련된 중요한 정신사회적 인자로 알려졌다. 이외에 herpes감염 및 두드러기 등과 같은 면역계 질환에서도 정신사회적 인자들이 발병 및 악화에 관련되는 것으로 밝혀졌다. 암 환자들은 감정을 억압하여 분노를 잘 표현하지 못하고 흔히 암의 발병 전에 우울이나 절망감을 경험한다(Locke and Gorman 1989). 분노를 극단적으로 억압하는 여자들이 나중에 유방암을 일으킬 가능성이 높은 것으로 알려졌다(Stein 등 1985). 그리고 감정 표현을 잘 하지 않는 사람들에서 나중에 암에 걸릴 위험성이 높은 것으로 보고되기도 하였다(Perrin and Pierce 1959; Kaplan and Sadock 1988). 또한 암 환자들은 비암 환자들에 비해 스트레스 지각이 유의하게 낮았고(고경봉 1990) 감정 표현을 억압하는 경향을 보인 것(고경봉 1991)도 이런 암 환자들의 특성을 나타낸 것으로 볼 수 있다. 한편 암 환자들은 정상대조군보다 아동기에 부모의 상실 및 부모와 헤어진 경험이 더 많다고 보고되었다(Locke and Gorman 1989).

Herpes감염, 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis), 유행성 독감 등의 감염도 정신사회적 스트레스에 의해서 발병되는 것으로 알려졌다. 특히 시험스트레스, 고독, 불안, 우울의 경험이 herpes감염을 일으키거나 잠복된 herpes를 재 활성화시키는 것으로 보고되었다(Locke and Gorman 1989).

### 감정과 면역기능

임상적으로 우울증 환자들의 상당수에서 세포성 면역이 억압되고 우울이 치료되면 면역기능의 억압도 감소되는 것으로 보고되었다(Reus 1989). 대부분의 연구들에서 우울은 T세포 및 B세포 수를 감소시키고 mitogen 반응을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Reus 1989). 이외에도 주요우울장애 환자들은 정상인들에 비해 자연살해세포(natural killer cell) 활동이 감소되는 것으로 보고되었다(Irwin *et al.*, 1990). 또한 유방암 환자들에서 우울은 자연살해세포 활동의 감소와 연관되고 자연살해세포의 감소는 우울증상과 상관성이 있는 것으로 알려졌다(Stoudemire and McDaniel 2000). 그러나 이처럼 많은 연구들에서 우울이 면역기능의 저하와 관련되는 것으로 시사되었으나, 최근 기존 연구결과들을 종합적으로 검토한 바에 의하면, 상당수의 연구들에서 결과가 일정하지 않은 것으로 밝혀졌다(Stein *et al.*, 1991).

한편 불안도 면역기능에 미치는 영향은 일정하지 않은 편이다. 예를 들면, 공포증은 탐식작용(phagocytosis)을 감소시키고(Covelli *et al.*, 1988) 공황장애는  $\beta$ -adreno-receptor를 감소시키는 반면, 공황장애 및 공포장애 환자들이 정상인들에 비해 mitogen반응에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Surman *et al.*, 1986). 또한 공황장애 환자들은 정상대조군에 비해 CD4+수준이 낮았으나(Marazziti *et al.*, 1992), T4, 자연살해세포 활동, 혈청 Ig A (Ramesh *et al.*, 1991), IL-2 수준(Rapapor and Stein 1994)은 더 높게 나타났다. 최근 공황장애를 비롯한 불안장애 환자들이 정상 대조군에 비해 자연살해세포는 유의한 차이가 없었으나 phytohemagglutinin (PHA)에 의한 임파구증식 반응 및 IL-2 생성능은 유의하게 낮은 것으로 나타나 임상적인 수준의 불안은 면역기능을 저하시키는 것으로 보고되었다(Koh and Lee, 1998; Koh and Lee, 2004). 허리케인 이후 외상후 스트레스장애를 겪는 사람들은 정상대조군에 비해 자연살해세포 활동의 감소를 보였다(Ironson *et al.*, 1997). 그리고 자가보고 형태의 정신증상은 자연살해세포 활동과 음성 상관성을 보여(Locke *et al.*, 1984) 불안 및 우울과 같은 정신증상이 면역기능에 부정적인 영향

을 미칠 것으로 시사되었다.

그러나 일부 연구들에서는 불안 및 분노가 우울에서 보이는 면역기능과는 상반된 것으로 시사되기도 하였다(Bartlett *et al.*, 1989; Schleifer *et al.*, 1989). 외상을 당한 사람들의 가족들을 대상으로 한 연구에서 우울증상은 Con A 반응의 감소와 관련되어 있는 반면, 불안증상은 mitogen 활동의 증가와 관련되어 있었다(Schleifer *et al.*, 1989). 외상후 스트레스장애를 겪는 참전자들은 정상적인 민간인이나 군인들에 비해 세포성 면역의 증가를 보였다. 이런 결과는 외상후 스트레스장애에 따르는 불안보다는 이 장애와 연관되는 각성상태가 면역기능에 더 영향을 미칠 수 있음을 시사한다(Watson *et al.*, 1993). 또한 의대학생들에서 시험기간 중 불안이 오히려 자연살해세포 활동을 증가시킬 수 있는 것으로 보고되어(고경봉 1995), 임상적인 수준의 불안정도와 일상생활 중의 불안이 면역기능에 미칠 수 있는 정도에 차이가 있을 가능성이 시사되었다. 특히 후자의 면역활성화는 스트레스인자에 대한 신체의 일시적인 방어현상으로 고려할 수 있다(Koh 1998). 이외에도 시험 준비기간 및 시험기간 중 불안이 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 같은 proinflammatory cytokine의 생성의 감소와 연관되는 것으로 보고되었다(Koh *et al.*, unpublished c; Chandrashekar *et al.*, 2007). 공격적인 행동을 더 많이 보고한 청소년들에서 임파구의 mitogen 반응과 자연살해세포 활동이 상대적으로 더 증가된 것으로 나타났다(Bartlett *et al.*, 1989). 그리고 유머는 타액의 immunoglobulin A를 증가시키는 것으로 보고되었다(Dillon *et al.*, 1985).

### 행동치료와 면역기능

최면 암시요법 및 이완요법이 자연살해세포 활동을 증가시키는 것으로 보고되었다. 특히 노인들에서 이완요법은 자연살해세포 활동을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Locke and Gorman 1989). 이외에도 이완요법은 시험스트레스에 의한 IL-6 및 TNF- $\alpha$  생성과 같은 proinflammatory cytokine의 변화를 감소시킬 가능성이 시사되었다(Koh *et al.*, unpublished a).

### 스트레스와 면역기능

심리적 스트레스가 각종 면역기능을 감소시키고 신체적 질병에 대한 감수성을 증대시킬 수 있음을 시사하는 연구들이 많이 보고되었다(Levy 1974; Herberman 1982). 이들 연

구들에서 방법상의 문제로서는 첫째, 스트레스에 관한 정의다. 다만 여기서는 편의상 스트레스인자는 사별과 같은 외적 자극을 가리키고 스트레스는 외부 자극에 대한 생리적 및 주관적 반응을 가리킨다. 두 번째로는 동물모형의 사용이다. 이 경우 스트레스 정의에 관한 문제는 해결될지 몰라도 동물들에서 과연 감정이나 스트레스를 측정할 수 있는지는 의문이 제기된다. 그리고 동물실험의 결과를 사람의 건강 및 질병으로 확대 해석하는데도 무리가 따를 수 있다(Locke and Gorman 1989).

스트레스와 면역기능 간의 관계를 알아보기 위해서 사용된 면역측정의 지표로는 자연살해(natural killer; NK) 세포 활동(Locke *et al.*, 1984; 고경봉 1995), T세포 및 B세포의 수(Dorian *et al.*, 1982; 이기주 등 1992) mitogen 반응(Arnetz *et al.*, 1987), Epstein-Barr virus (EBV)에 대한 항체(Glaser *et al.*, 1985), 타액 IgA의 농도(Dillon *et al.*, 1985), IL-2와 같은 cytokine의 생성능(Batuman *et al.*, 1990; Glaser *et al.*, 1990; 한상진 등 1992) 등이 있다.

사람에서 스트레스와 면역기능 간의 관계를 보면 생활사건, 즉 배우자와 사별한 지 1년 후 홀아비의 질병 및 사망률이 현저히 높은 것으로 나타난 반면 과부에서는 큰 변화가 없었다. 이외에 이혼 및 별거가 자연살해세포 활동을 감소시키거나 mitogen 반응을 감소시키는 것으로 보고되었다(Locke and Gorman 1989). 시험스트레스도 감염을 증가시키고 자연살해세포 활동, IL-2 receptor gene expression, helper T 세포의 수 및 EBV항체를 감소시키고 점막 상처의 회복을 지연시키는 것으로 나타났다(Locke *et al.*, 1984; Glaser *et al.*, 1990; Kiecolt-Glaser *et al.*, 1984; Marucha *et al.*, 1998). 정신과 전문의 시험을 준비하는 전공의들에서도 T세포 및 B세포의 수는 증가하였으나 mitogen 반응은 감소되었다(Dorian *et al.*, 1982). 시험준비기간과 같은 스트레스기간 중 IL-6 및 TNF- $\alpha$ 와 같은 proinflammatory cytokine 생성이 방학 후 수업기간에 비해 현저한 감소를 보였다(Koh *et al.*, unpublished c). 그러나 다른 연구에서는 시험스트레스가 IL-6, TNF- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ 와 같은 proinflammatory cytokine을 증가시키는 것으로 보고되어(Maes *et al.*, 1998a, b) 이에 관련된 연구는 더 필요할 것으로 보인다.

그러나 스트레스가 면역활성화를 일으키는 연구결과들도 적지 않았다. 스트레스 수준이 높은 학생들에서 helper/inducer T세포의 비율이 더 높게 나타났다(Baker *et al.*, 1984). 또한 비시험기간에 비해 시험기간 중에 IL-2 생성능이 높은 것으로 보고되었다(Glaser *et al.*, 1990; 고경봉 2001). 같은 시

험기간이라 하더라도 스트레스반응을 보이는 학생들이 스트레스반응을 보이지 않는 학생들보다 백혈구, neutrophil, monocyte의 수가 현저한 증가를 보였다(Maes *et al.*, 1999). 이런 스트레스에 의한 면역활성화는 스트레스인자에 대한 신체의 일시적인 방어현상으로 고려할 수 있다(고경봉, 1998). 스트레스에 의한 면역활성화는 스트레스가 교감신경계를 활성화시켜 부신수질로부터 epinephrine 방출을 증가시켜 면역을 활성화시키거나 norepinephrine neuron들이 면역표적세포들(immune target cells) 과 직접 연결되어 면역을 활성화시키는 것으로 알려져 있다(Sadock and Sadock 2003).

스트레스인자에 직면하면 IL-1 및 IL-6과 같은 cytokine을 방출시켜 면역 활성화가 일어날 수 있으나 방출된 cytokine들은 CRH 방출을 자극하여 glucocorticoid의 효과를 높이면서 면역 활성화를 억제한다(Sadock and Sadock 2003).

한편 고독이 학생들에서 자연살해세포 활동을 감소시키고 herpes바이러스를 재활성화시키는 것으로 알려졌다(Locke and Gorman 1989; Glaser *et al.*, 1985). 과거 부모들의 상실과 같은 스트레스인자가 정상인들보다는 암 환자들에서 더 많은 것으로 밝혀졌다. 또한 결혼생활에 대한 만족도가 낮은 경우에도 암의 발병 및 사망률이 50% 증가되는 것으로 보고되었다(Locke and Gorman 1989). 동물실험을 통한 스트레스와 면역기능의 관계를 보면 어미로부터 떼어내어 키운 원숭이는 T세포의 수 및 mitogen 반응이 감소되었고, 다시 어미와 재결합시킨 원숭이는 감소된 면역기능이 회복되는 것으로 나타났다(Locke and Gorman 1989).

스트레스 노출기간도 면역기능에 관련된다. 예를 들어 배우자와 사별한 후 8주에는 mitogen 반응이 감소되었으나 사별 2주 후에는 유의한 차이가 없었다. 한편 치매 환자를 돌보는 사람들과 같이 만성적인 스트레스인자에 노출된 경우에도 T세포 및 EBV항체가 감소되었다(Locke and Gorman 1989). 시험기간과 관련되는 급성 스트레스인자와 만성 스트레스인자는 상반되는 면역반응을 보이는 것으로 보고되었다. 단기간의 시험스트레스는 타액 IgA치의 증가와 연관성을 보인 반면 장기간의 시험스트레스는 타액의 IgA치의 감소와 연관성을 보였다(Bosch *et al.* 2004).

지금까지 스트레스와 면역기능에 관해서 연구된 것들을 종합적으로 분석한 바에 의하면 면역학적 변화는 자가보고 형태의 주관적인 스트레스보다 객관적인 스트레스상황에서 더 크고, 비대인사건보다는 대인사건에서 더 큰 것으로 보고되었다(Herbert and Cohen 1993).

스트레스는 면역을 억제하거나 활성화시킨다. 스트레스

의 정도가 경하거나 기간이 짧고 스트레스반응이 경한 경우 교감신경계를 자극하여 면역활성화를 일으켜 생체를 일시적으로 방어할 수 있으나 스트레스의 정도가 심하거나 기간이 길어지고 스트레스반응의 정도가 임상수준의 증상을 보이는 경우에는 glucocorticoid를 자극하여 면역기능이 억압될 가능성이 높다.

## 대응과 면역기능

스트레스에 대해 효과적으로 잘 대응하지 못하는 사람들은 잘 대응하는 사람들에 비해 자연살해세포 활동과 같은 면역기능이 1/3 정도 낮은 것으로 알려졌다. 이때 잘 대응하지 못한다는 것은 지난 한 해 동안 생활 스트레스가 평균치를 넘었고 자가평가된 정신증상이 평균 이상일 때로 정의되었다(Locke and Gorman 1989). Genital herpes 환자들 중 문제 중심의 대응을 하지 않고 수동도피적 전략을 많이 사용하는 환자들에서 CD8이 낮고 herpes 재발률이 높게 나타났다(Fawzy, 1995). 또한 시험준비 기간과 같은 스트레스 기간 중 회피-도피(escape-avoidance)는 불안을 증가시켜 간접적으로 TNF- $\alpha$ 의 생성과 같은 proinflammatory cytokine을 감소시킬 가능성이 시사되었다(Koh *et al.*, unpublished b).

이외에도 습관적으로 분노를 억압한 유방종양 환자들에서 혈청 IgA치가 높게 나타났고, 이것은 전이와 연관성을 보였다. 다른 실험연구에서는 이전에 표현되지 않았던 외상적 사건을 직접 글로 써서 표현하도록 한 경우에 PHA에 대한 임파구 증식 반응이 증가되었다(Fawzy 1995). 한편 사회적 지지추구 및 긍정적 재평가와 같은 능동적 대응전략은 스트레스에 의해 유도되는 면역기능과 역관계를 보일 가능성이 높은 것으로 보고되었다(Koh *et al.*, 2006). 또한 스트레스 수준이 높은 치매환자 간병인들 중 능동적인 대응을 많이 사용하는 경우에 PHA 및 Con A와 같은 mitogen에 대한 임파구 증식반응이 유의하게 증가되는 양상을 보였다(Stowell *et al.*, 2001).

따라서 대응의 개인적인 차이가 스트레스 상황 하에서 면역기능의 변화를 일으키는 데 관여할 가능성을 시사하였다. 그러나 이것이 곧 대응을 잘 못하기 때문에 면역기능이 감소되었거나 면역계 질환을 일으켰다고 단정하기는 곤란하다(Locke and Gorman 1989).

스트레스인자에 효과적인 대응을 하지 못하는 경우 스트레스의 직접적인 영향으로는 자율신경계 및 신경내분비계와 같은 생물학적 경로에 의해서 면역장애가 일어날 수 있

다. 한편 스트레스의 간접적인 영향으로는 흡연, 음주, 불량한 음식물의 섭취, 의학적 치료에 대한 불순응에 의해서 면역장애가 일어나기도 한다(Locke and Gorman 1989).

### 중추신경계와 면역계 간의 상호작용

중추신경계와 면역계 간의 상호작용에 관한 연구들을 종합하면, lymphoid organ의 신경해부학적 wiring (Felten *et al.*, 1987), 면역기능에 대한 신경전달물질(neurotransmitter) 및 신경펩타이드(neuropeptide)의 영향(Roszman *et al.*, 1985), 두 시스템에 공통적인 호르몬과 수용체(receptor) (Blalock *et al.*, 1985; Pert *et al.*, 1985; Weigent and Blalock 1987), 면역계에 의해 중개된 뇌중후군(Jacovic 1985; Fontana *et al.*, 1987), 면역기능장애에 대한 스트레스 및 우울증과 같은 정신병리의 영향(Riley 1981; Calabrese *et al.*, 1987)들이 두 시스템 간의 상호작용을 시사해 주는 증거가 된다.

중추신경계와 면역계 간 상호작용의 주요경로는 임파조직의 신경계 wiring system (Felten *et al.*, 1987)과 신경내분비계(Berczi and Kovacs 1987)이다. 자율신경계는 임파조직 및 부신수질 신경섬유를 자극하여 epinephrine 및 norepinephrine을 방출하여 백혈구의 막수용체(membrane receptor)에 영향을 미쳐 면역기능을 조절한다(Hall and Goldstein 1981; Felten *et al.*, 1985). ACTH 및  $\beta$ -endorphin과 같은 proopiomelanocortin (POMC) peptide들이 뇌와 면역계 세포 모두에서 생성된다(Ballieux and Heijnen 1989). 한편 코르티코트로핀 방출 호르몬(corticotropin releasing hormone; CRH)은 임파구에 의해서 베타 엔도르핀의 생성을 조절하고(Smith *et al.*, 1986) CRH 효과는 IL-1에 의해서 중개된다(Kavelaars *et al.*, unpublished). 이것은 곧 뇌의 peptide와 면역계 세포로부터 나오는 lymphokine의 상호작용을 시사한다(Ballieux and Heijnen 1989). 또한 코르티졸은 뇌의 변연계(limbic system)와 면역계 양쪽을 조절하며 행동, 인지, 면역 반응의 변화와 관련된 중요한 호르몬이다(Camara and 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 신경세포와 임파구가 호르몬의 수용체를 공유하고 있다는 점이 그런 증거가 된다. 또한 당질 코르티코이드(glucocorticoid)에 대한 수용체가 임파구 내에 있을 뿐만 아니라 변연계의 일부인 해마(hippocampus)에도 그 수용체의 농도가 가장 높은 것으로 알려져

있다(Camara and Danao 1989). 한편 우울 및 인지 장애를 보이는 Cushing증후군에서 면역반응이 감소하는 것(Fauci and 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 편도체(amygdala) 및 해마에 의해서 신경활동이 증가되고(Pribram and McGuinness 1975; Gray 1982), 우울해지면 뇌의 우반구 신경질활동이 균형을 잃게 되어(Flor-Henry 1986; Sackeim *et al.*, 1982) 면역기능이 감소된다. 둘째, 면역반응에 관련된 상위신경계는 시상하부 특히 내실결 핵(paraventricular nucleus)이다 (Roszman *et al.*, 1985; Renoux *et al.*, 1987). 시상하부는 내분비계, 신경계 및 면역계를 통합하는 역할을 한다. 특히 시상하부의 내실결 핵이 중추적인 역할을 한다(Swanson and Sawchenko 1983). 즉 스트레스를 받으면 대뇌 신경질(neocortex)과 변연계의 편도체 및 해마의 활동이 변화되고, 내실결 핵에 의해서 면역반응이 변화된다(Renoux *et al.*, 1987; Stein *et al.*, 1981).

### 신경내분비계와 면역기능

신경내분비계는 정신사회적 인자와 면역기능의 중개자다. 뇌하수체에서 방출되는 peptide, 호르몬 및 자율신경계 물질들이 면역계에 영향을 미친다. POMC 펩타이드는 T세포 및 B세포의 반응을 조절하고(Heijnen *et al.*, 1985) ACTH가 mitogen으로 임파구를 활성화시켜 세포 내 칼슘 이온을 증가시키는 것이 임파구증식 반응의 선행조건인 것으로 밝혀졌다. 그리고 임파구에 의해서 생성된 ACTH, 베타 엔도르핀은 국소적으로 임파구의 반응을 조절하기도 한다. 스트레스에 의한 ACTH 등 호르몬의 변화가 면역조절을 방해하는 기전은 혈액 중 호르몬의 변화가 임파구의 호르몬 수용체 농도를 증감, 조절하기 때문인 것으로 보고 있다(Ballieux and 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(Grossman and Roselle 1986). 먼저 시상하부-뇌하수체-부신-흉선축을 보면 glucocorticoid가 임파구 및 흉선의 기능을 조절하는 것으로 알려져 있고, 뇌하수체로부터 분비되는 부신피질 자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)에 의

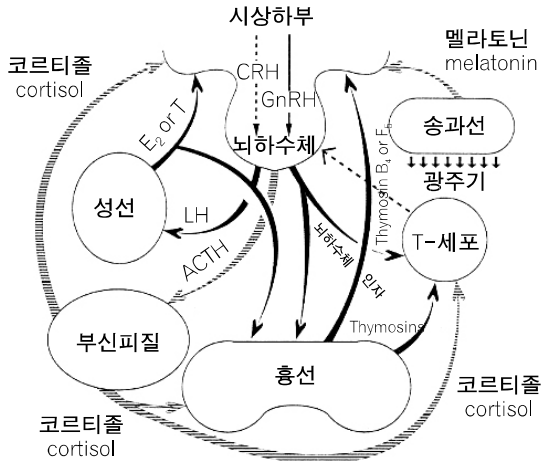


Fig. 1. 뇌하수체가 관련된 면역계조절경로의 가상도.

해서 조절된다.

Fig. 1에서 보는 것처럼 시상하부-뇌하수체 수준에서 코르티졸의 negative feedback이 ACTH의 방출량을 감소시켜 부신피질에서 분비되는 glucocorticoid의 양을 감소시킨다. 이렇게 되면 면역기능을 자극하는 흉선호르몬인 thymosin이 증가된다. 더구나 코르티졸이 없는 상태에서는 T세포 임파구가 직접 자극을 받는다.

한편 시상하부-뇌하수체-성선-흉선축에 의하면 시상하부-뇌하수체 수준에서 테스토스테론 및 에스트라디올과 같은 성스테로이드의 negative feedback으로 LH 및 FSH와 같은 gonadotropin의 양을 감소시켜 성선에 의해 분비되는 테스토스테론 및 에스트라디올의 양을 감소시킨다. 이런 감소는 아마도 흉선호르몬인 thymosin의 방출을 증가시키게 될 것이다. Thymosin은 임파구의 기능에 직접 영향을 미치고 또한 피드백으로 시상하부에 작용하여 황체형성호르몬(LH)과 같은 성선자극호르몬(gonadotropin)의 방출을 자극한다.

또한 송과선-시상하부-뇌하수체축을 중심으로 보면 어두운 상태에서 송과선은 멜라토닌melatonin을 방출시켜 gonadotropin 방출호르몬(gonadotropin releasing hormone;GnRH) 및 코르티코트로핀 방출호르몬(corticotropin releasing hormone; CRH)의 분비를 억압한다. 그래서 어두운 상태에서 뇌하수체로부터 황체형성호르몬 및 ACTH의 방출이 감소된다. 이렇게 되면 성선과 부신피기능이 감소되고, 따라서 성선스테로이드 및 코르티졸의 방출이 어두운 상태에서 감소된다. 그러나 이와 반대로 흉선호르몬인 thymosin은 어두운 상태에서 증가하는 것으로 보고되었다(Grossman and Roselle 1986).

앞에서도 기술한 바와 같이 자율신경계는 임파조직 및 부신수질 신경섬유를 자극하여 epinephrine 및 norepinephrine을 방출하여 백혈구의 막수용체(membrane receptor)에 영향을 미쳐 면역기능을 조절한다(Hall and Goldstein 1981; Felten *et al.*, 1985). 부교감신경계는 미주신경(vagus nerve) 섬유에 의해서 면역기능에 영향을 미치고(Stein *et al.*, 1981; MacLean and Reichlin 1981) 교감신경계는 척수 및 부신수질의 pre-ganglionic neuron에 의해 면역기능이 증대되는 것으로 알려져 있다(Felten *et al.*, 1987; MacLean and Reichlin 1981). 한편 급성 스트레스와 연관된 교감신경계 활동이 시상하부-뇌하수체-부신축보다 임파구증식 반응과 같은 세포성 면역기능과 더 상관성이 높은 것으로 알려졌다(Herbert and Cohen 1993).

내분비계는 면역계에 의해서도 피드백을 받는다(Weigent and Blalock 1987; Besedovsky and Sorkin 1981; Lumpkin 1987). 즉 thymosin 및 IL-1은 시상하부의 내분비계 활동을 조절하고, 임파구는 ACTH,  $\beta$ -endorphin 및 TSH와 같은 펩타이드를 방출해서 직접 내분비계에 영향을 미친다.

장기간 면역기능이 감소되었다는 것은 면역계 하부를 조절하는 신경내분비계 신호가 증가된 반면, 동시에 면역계에서 뇌로 가는 피드백 신호에 대한 감지가 차단되기 때문인 것으로 보고 있다. 이 차단은 중추신경계의 noradrenergic neuron의 조절장애와 관련되는 것으로 알려져 있다(Daruna and 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, 내실결 핵, noradrenergic neuron이다. 이곳에서는 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(Daruna and Morgan 1990).

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

## 참 고 문 헌

- 고경봉 (1990) 암 환자와 비암 환자들 간의 스트레스지각의 비교. *신경정신의학* 29:669-675.
- 고경봉 (1991) 암 환자와 비암 환자들 간의 질병행동의 비교. *신경정신의학* 30:739-751.
- 고경봉 (1995) 의대 학생들에서 스트레스와 자연살해세포활동 간의 관계. *정신신체의학* 3:3-10.
- 고경봉 (2001) 스트레스에 의해 유도된 시상하부-뇌하수체-부신축 기능과 세포성 면역 간의 관계. *신경정신의학* 40:857-866.
- 고경봉 (2002) 스트레스와 정신신체의학. 일조각, 서울, p62-73.
- 이기주, 정영조, 한기석 (1992) 대입재수생의 면역기능에 대한 연구. *신경정신의학* 31:60-67.
- 한상진, 양병환, 김정목 (1992) 전기자극 스트레스 또는 심리갈등 스트레스가 흰 쥐 비장 임파구증식과 interleukin-2 생산능에 미치는 영향. *신경정신의학* 31:208-220.
- Arnetz BB, Wasserman J, Petrini P, et al (1987) Immune function in unemployed women. *Psychosom Med* 49:3-11.
- Baker GHB, Byrom NA, Irani MS, et al (1984). Stress, cortisol, and lymphocyte subpopulations. *Lancet* 1:574.
- Ballieux RE, Heijnen CJ (1989) Stress and immune response. In: *Frontiers of Stress Research*. Weiner H, Florin I, Murison R, et al (eds). Hans Huber, Toronto, p51-55.
- Bartlett JA, Scheifer SJ, Keller SE, et al (1989) Immune change associated with aggression and depression. *Am Acad Child and Adolescent Psychiatry*, 36th Annual Mtg (Abstract).
- Batuman OA, Sajewski D, Ottenweller JE, et al (1990) Effects of repeated stress on T cell numbers and function in rats. *Brain Behav Immun* 4:105-117.
- Berczi I, Kovacs K (1987) *Hormones and immunity*. MTP Press Ltd., Lancaster.
- Besedovsky HO, Sorkin E (1981) Immunologic-neuroendocrine circuits: physiological approaches. Ader R (ed), Academic Press, New York, p545-574.
- Blalock JE, Harbour-McMenamin D, Smith EM (1985) Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems. *J Immunol* 135(suppl):858-861.
- Bosch JA, de Geus EEJ, Ring C, et al (2004) Academic examinations and immunity: academic stress or examination stress? [Letter to the editor] *Psychosom Med* 66:625-627.
- Camara EG, Danao TC (1989) The brain and the immune system: a psychosomatic network. *Psychosomatics* 30:140-146.
- 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.
- Chandrashekhara, S., Jayashree, K., Veeranna H.B., et al (2007) Effects of anxiety on TNF- $\alpha$  levels during psychological stress. *Journal of Psychosomatic Research* 63:65-69.
- Covelli V, Grassi PP, Maffione AB, et al (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 J Psychiatry in Med* 15:13-17.
- Dorian B, Garfinkel P, Brown G, et al (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.
- Fawzy FI (1995) Behavior and immunity. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan HI, Sadock BJ (eds), William & Wilkins, Baltimore, p1559-1570.
- Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, et al (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, Kennedy S, Lafuse WP, et al (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.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Speicher CE, et al (1985) Stress, loneliness, and changes in herpes virus latency. *J Beh Med* 8:249-260.
- Gray JA (1982) *The Neuropsychology of anxiety: an inquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford Univ Press, Oxford.
- 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, Springer-Verlag, Berlin, p9-55.
- Hall NR, Goldstein AL (1981) Neurotransmitters and the immune system. In *Psychoneuro-immunology*. Ader R (ed). Academic, New York, p521-543.

- Heijnen CJ, Bevers C, Kavelaars A, et al (1985) Effect of alpha-endorphin on the antigen-induced primary antibody response of human blood B cells in vitro. *J Immunol* 136:213-216.
- Herberman RB (1982) NK cells and other natural effector cells. Academic Press, New York, p1-16.
- Herbert TB, Cohen S (1993) Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 55:364-379.
- Ironson G, Wynings C, Schneiderman N, et al (1997) Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew. *Psychosom Med* 59:128-141.
- Irwin M, Patterson T, Smith TL, et al (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. Williams & Wilkins, Baltimore, p100.
- Kavelaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ (Unpublished) The role of interleukin-1 in the CRF- and AVP-induced secretion of  $\beta$ -endorphin by human peripheral blood mononuclear cells.
- Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, et al (1984) Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med* 46:7-14.
- Koh KB (1998) Emotion and immunity. *J Psychosom Res* 45:107-115.
- Koh, K.B., Choe, E., Song, J.E., et al (2006) Effect of coping on endocrinimmune functions in different stress situations. *Psychiatry Res* 143:223-234.
- Koh KB, Beyn KM, Chu SH, et al (unpublished a) Counter-stress effects of relaxation on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.
- Koh KB, Beyn KM, Chu SH, et al (unpublished b) Effects of coping and social support on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in a stress situation.
- Koh KB, Beyn KM, Chu SH, et al (unpublished c) Stressors related to different levels of perceived stress responses and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.
- Koh KB, Lee BK (1998) Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. *Psychosom Med* 60:479-483.
- Koh KB, Lee Y (2004) Reduced anxiety level by therapeutic interventions and cell-mediated immunity in panic disorder patients. *Psychother Psychosom* 73:286-292.
- Levy L (1974) Psychological stress and disease: a conceptual model. Ed by Gunderson EK, Rahe RH, Springfield, Thomas, p8-33.
- Locke SE, Gorman JR (1989) Behavior and immunity. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan HI, Sadock BJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, p1240-1249.
- Locke SE, Kraus L, Lesserman J, et al (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: *Psychoneuroimmunology*. Adieu R (ed), Academic, New York, p475-520.
- Maes M, Song C, Lin A, DeJongh R, et al (1998a) The effects of psychological stress on humans: Increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10:313-318.
- Maes M, Song C, Lin A, DeJongh R, et al (1998b) Immune and clinical correlates of psychological stress-induced production of interferon and IL-10 in humans. In: *Cytokines, stress and immunity*. Plotnikoff NP, Faith RE, Murgu AJ, Good RA (eds), Raven Press, Boca Raton, FL, p39-50.
- Maes M, Van Bockstaele DR, Gastel AV, et al (1999) The effects of psychological stress on leukocyte subset distribution in humans: evidence of immune activation. *Neuropsychobiol* 39:1-9.
- Marazziti D, Ambrogi F, Vanacore R, et al (1992) Immune cell imbalance in major depressive and panic disorders. *Neuropsychobiology* 26:23-26.
- Marucha DT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M (1998). Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med* 60: 362-365.
- 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.
- Ramesh C, Yeragani VK, Balon R (1991) A comparative study of immune status in panic disorder patients and controls. *Acta Psychiatr Scand* 84:396-397.
- Rapaport MH, Stein MB (1994) Serum cytokine and soluble interleukin-2 receptors in patients with panic disorder. *Anxiety* 1: 22-25.
- 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: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Vol 2, 5th ed. Kaplan HI, Sadock BJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, p105-124.
- Riley V (1981) Psychoneuroendocrine influences on immunocom-



- petence and neoplasia. *Science* 212:1100-1109.
- Roszman TL, Cross RJ, Brooks WH (1985) Neuroimmunomodulation: effects of neural lesions on cellular immunity. In: *Neural modulation of immunity*. Guillemin R, Cohn M, Melnechuk T(eds), Raven, New York, p81-91
- Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL (1982) Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: neurologic evidence. *Arch Neurol* 39:210-218.
- Sadock BJ, Sadock VA (2003) *Synopsis of Psychiatry*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md, p132-135, p822-826.
- Schleifer SJ, Keller SE, Scott BJ, et al (1989) Familial traumatic injury and immunity. *Am Psychiatric Assoc, New Research*, San Francisco, CA, May 1989 (Abstract).
- Smith EM, Morrill AC, Meyer WJ, et al (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. Ader R (ed), Academic, New York, p429-447.
- Stein M, Schleifer SJ, Keller SE (1985) Immune disorders. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 4th ed. Kaplan HZ & Sadock BJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, p1206-1212.
- Stowell JR, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R (2001) Perceived stress and cellular immunity: when coping counts. *J Behav Med* 24:323-339.
- Surman OS, Williams J, Sheehan DV, et al. (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.
- Watson PB, Muller HK, Jones IH, et al (1993) Cell-mediated immunity in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Med J Aust* 159:513-516.
- Weigent DA, Blalock JE (1987) Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol Rev* 100:79-108.