

탄광부 진폐증에서
혈장 Transforming Growth
Factor- β_1 의 의의

연세대학교 대학원

의 학 과

홍 에 라

탄광부 진폐증에서
혈장 Transforming Growth
Factor- β_1 의 의의

지도 신 계 철 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함


1999년 12월 일


연세대학교 대학원


의 학 과

홍 애 라

홍에라의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 신계철 

심사위원 차봉석 

심사위원 홍희중 

연세대학교 대학원

1999년 12월 일

감사의 글

작은 결과이지만 결실을 볼 수 있게 하신 하나님께 감사드립니다. 너무나 바쁜 신 중에도 부족한 저를 자상함으로 가르치시고 격려하여 주신 존경하는 신계철 선생님께 머리 숙여 감사드립니다. 작은 것 하나에도 면밀하고 세심하게 신경 써 주시고 지도를 아끼지 않으셨던 차봉석 선생님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 생각과 지식이 짧은 저에게 시작부터 마무리까지 작은 것 하나에도 세세히 신경 써 주시고 논문 지도를 아끼지 않으신 용석중 선생님께 감사드립니다. 논문 계획에서부터 마치 본인의 논문인 양 바쁜 중에도 너무나 고생하시고 관심을 가져주셨던 이원연 선생님께 정말 감사를 드립니다. 또한 논문 심사 중 아낌없는 질책과 격려와 관심을 보여 주셨던 박종구 선생님을 비롯한 여러 교수님께도 진심으로 감사를 드립니다. 선생님들이 계셨기에 미진한 제가 부족하나마 논문을 완성하게 되었다고 생각합니다. 다시 한번 감사 드립니다. 그 외에도 실험에 참여하여 주었던 내과 의국의 여러 선·후배님과 동료들, 자신의 논문을 복사하여 주시면서까지 격려하여 주시고 도움을 주신 이화영 선생님, 박창호 선생님, 몇 번씩 외래 진료를 비워도 오히려 격려를 아끼지 않았던 박영록 선생님, 홍천에 있는 관계로 연락하기 어려웠으나 매번 연락하고 친절히 안내해주셨던 교무부에 이영숙씨께 진심으로 감사 드립니다.

며느리 공부하는 것을 너무나 대견히 여기시고 도움을 아끼지 않으셨던 시아버님, 시어머님, 전화로라도 늘 격려하여 주시고 사랑하여 주신 형님, 시아주버님, 누이 대신 조카 돌보기에 힘들었을 사랑하는 동생 성환이, 성용이, 은영이 부부, 엄마로서 잘 보살펴 주지 못했지만 건강하고 씩씩하게 자라주는 사랑하는 두 아들 승욱이, 상욱이 그리고 참고문헌 찾는 것부터 통계처리, 마무리에 이르기까지 꼼꼼히 논문을 도와주고 중간에 포기하지 않도록 위로하고 격려해준 사랑하는 남편 신동훈께 너무나 감사드립니다. 마지막으로 평생을 자식 돌보기와 가정을 위해 헌신하신 부모님께 가슴 깊이 감사를 드리며, 병상에서 투병 중이신 사랑하는 나의 아버지께 이 논문을 바칩니다.

차 례

그림 및 표 차례	ii
약어 표	iii
국문 요약	1
I. 서론	2
II. 대상 및 방법	4
1. 대상 환자 및 정상 대조군	4
2. 혈액 채취 및 검사 방법	4
3. 통계 처리	5
III. 결과	6
1. 대조군 및 환자군의 특성	6
2. 대조군 및 환자군 간의 혈장 TGF- β_1 농도 비교	6
3. 탄분에 노출된 시간에 따른 혈장 TGF- β_1 농도	6
4. 탄광부 진폐증에서 혈장 TGF- β_1 의 진단적 가치	7
IV. 고찰	10
V. 결론	14
참고 문헌	15
영문 요약	18

그림 및 표 차례

Fig. 1. 세 군의 평균 혈장 TGF- β_1 농도 분포	8
Fig. 2. 세 군간의 평균 혈장 TGF- β_1 농도와 각 군 간의 유의성	8
Fig. 3. 단순 탄광부 진폐증 환자에서 근무 년수와 혈장 TGF- β_1 농도와의 상관관계	9
Fig. 4. 복잡성 탄광부 진폐증 환자에서 근무 년수와 혈장 TGF- β_1 농도와의 상관관계	9
Table 1. 대조군과 환자군의 특성비교	7
Table 2. 대조군과 환자군간의 혈장 TGF- β_1 농도	7

약어 표

TGF : transforming growth factor

ELISA : enzyme linked immunosorbent assay

EDTA : ethylenediamine tetraacetic acid

MCP-1 : monocyte chemotactic factor-1

IGF-I : insulin like growth factor-I

PDGF : platelet derived growth factor

탄광부 진폐증에서

혈장 Transforming Growth Factor- β_1 의 의의

탄광부 진폐증은 만성적으로 석탄 분진을 흡입함으로써 발생하는 폐 섬유화 질환이다. 탄광부 진폐증의 병태 생리는 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 일반적으로 폐 조직 손상에 대한 부적절하고 과도한 염증반응이 그 원인으로 생각되고 있다. 이 반응에 의해 대식세포를 포함한 많은 염증세포와 그 세포들에서 분비되는 cytokine이 섬유아 세포의 증식과 collagen의 축적을 유발하는 것으로 생각된다.

Transforming growth factor- β (TGF- β)는 세포의 분화와 성장을 조절하는 세포 성장억제 인자이면서 세포의 기질(extracellular matrix)의 합성을 자극하고 단백 분해 효소를 억제하여 섬유화를 촉진하는 등의 매우 다양한 기능을 가진 25 kD의 동중이합 펩티드(homodimeric peptide)이다.

탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 TGF- β_1 의 관여 여부를 알기 위하여 저자들은 탄광부 진폐증 환자의 혈장 TGF- β_1 을 측정하였다. 이 실험을 위하여 단순 탄광부 진폐증 20예, 복잡성 탄광부 20예와 정상 대조군 10예에서 혈장을 추출하였으며, 검사법은 ELISA법으로 하였다. 단순 탄광부 진폐증 20예의 평균 혈장 TGF- β_1 농도는 18.1 ng/mL로 평균 혈장 TGF- β_1 농도 19.3 ng/mL인 정상 대조군과 비교할 때 통계학적 의미가 없었으나 ($P=0.82$), 평균 혈장 TGF- β_1 농도 24.7 ng/mL인 복잡성 탄광부 진폐증과는 의미 있는 차이를 보였다($P<0.05$). 즉 복잡성 탄광부 진폐증에서 단순 탄광부 진폐증과 정상 대조군에 비해 의미 있게 높은 혈장 TGF- β_1 농도를 보여 주었으며 이런 결과는 탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 TGF- β_1 의 관여한다는 사실을 간접적으로 시사한다고 생각된다.

핵심 단어 : 탄광부 진폐증, TGF- β_1 , 폐 섬유화

I. 서 론

규석, 석면, 석탄 등의 무기물 흡입은 폐 간질의 섬유화를 유발하여 중요한 간질성 폐질환의 원인이 되고 있다. 이 중 석탄 분진을 흡입함으로써 발생하는 탄광부 진폐증(Coal Worker's Pneumoconiosis)은 가장 많은 직업성 폐 질환이며 대표적인 간질성 폐질환 중 하나이다(Vanhee 등, 1994; Schins RP 등, 1999). 탄광부 진폐증은 섬유화의 진행도에 따라 단순 탄광부 진폐증과 복잡성 탄광부 진폐증으로 구분할 수 있는데, 단순 탄광부 진폐증은 흉부 X-선상 결절성 음영의 크기가 1cm 미만이며 호흡곤란 등의 임상 증상이 없는 것이 보통이다. 복잡성 탄광부 진폐증은 섬유화가 진행되어 결절의 크기가 커지면서 흉부 X-선상 결절성 음영의 크기가 1cm 이상이고 폐 기능의 저하로 호흡곤란 등의 임상증상을 동반하게 된다.

탄광부 진폐증을 비롯한 여러 간질성 폐질환의 중요한 병태 생리인 폐조직 섬유화의 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 일반적으로 폐조직 손상에 대한 부적절하고 과도한 염증반응이 그 원인으로 생각되고 있다(Vaillant 등, 1996; Kelly J, 1990; Zang K 등, 1996). 이 반응은 대식세포를 포함한 많은 염증세포와 그 세포들에서 분비되는 cytokine인 interleukine-1, interleukine-8, tumor necrosis factor- α , platelet-derived growth factor, insulin like growth factor-1, transforming growth factor- β 등이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되어 왔다(Kelly J, 1990 ; Zang K 등, 1996).

Transforming growth factor- β (TGF- β)는 세포의 분화와 성장을 조절하는 세포 성장억제 인자이면서 세포의 기질(extracellular matrix)의 합성을 자극하고 단백 분해 효소를 억제하여 섬유화를 촉진하는 등의 매우 다양한 기능을 가진 25 kD의 동중이합 펩티드(homodimeric peptide)이다(Lawrence DA, 1995). TGF- β 는 3개의 이종형이 있는데 이 중 TGF- β_1 은 혈장내 가장 많이 존재하는 형태로 섬유화와 상처 치유과정에 가장 많이 관여하는 것으로 밝혀져 있다(Wakefield LM 등, 1995). 특히 특발성 폐 섬유화증을 비롯한 규폐증, 석면증의 폐 섬유화 과

정에 TGF- β_1 이 관여함은 이미 여러 문헌에서 보고된 바 있다(Kelly J, 1990; Jagirdar J 등, 1996; Jagirdar J 등, 1997; Khalil N 등, 1996; Lee TC 등, 1997; Mariani TJ 등, 1996; Mariani TJ 등, 1995; Partanen R 등, 1995; Vaillant P, 1996). 비슷한 병태 생리로 폐 섬유화가 진행될 것으로 생각되는 탄광부 진폐증에서의 TGF- β_1 의 관여 여부에 관한 보고는 거의 없는 실정이며, 특히 탄광부 진폐증에서 섬유화의 정도에 따라 혈장 TGF- β_1 의 농도 변화에 관한 연구는 아직 보고된 바가 없다.

본 연구는 탄광부 진폐증 환자에서 혈장 TGF- β_1 를 측정하여 섬유화의 정도에 따른 농도 변화를 비교하고자 하였으며, 탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 TGF- β_1 이 관여하는지를 간접적으로 알고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 환자 및 정상 대조군

대상 환자는 1997년 10월부터 1999년 5월까지 태백 중앙 병원에 입원하여 직업력과 방사선학적 소견으로 탄광부 진폐증으로 진단된 환자를 임상 증상과 폐결절의 크기에 따라 단순 탄광부 진폐증과 복잡성 탄광부 진폐증으로 구분하였으며, 이 중 혈장 TGF- β_1 을 증가시킬 수 있는 간 질환, 신장 질환, 전신성 경화증, 악성 종양 및 방사선 치료자, 상처 치유 및 수술후의 환자는 대상군에서 제외하여 각각의 환자군 20예를 대상으로 하였다. 정상 대조군은 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 건강검진 센터에 내원한 환자 중 임상적으로 호흡기 증상이 없고 방사선학적으로 폐 실질내 염증, 섬유화 및 결절의 소견이 없는 10예를 대상으로 하였으며 역시 혈장 TGF- β_1 을 증가시킬 수 있는 질환을 갖은 자는 대상에서 제외하였다.

2. 혈액 채취 및 검사 방법

각 군의 환자들에서 혈액 10 mL를 항응고제 EDTA가 들어있는 시험관에 채취하였으며 즉시 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장은 혈소판을 완전히 제거하기 위하여 2-8℃에서 10분간 추가로 원심 분리하였다. 즉시 검사가 시행되지 못할 경우에는 -70℃에서 냉동보관 하였다.

혈장내 TGF- β_1 의 농도는 상판화 되어있는 Human TGF- β_1 immunoassay kit (R&D System, Minneapolis, MN)을 이용하여 측정하였다. 먼저 각 검체는 latent TGF- β_1 을 활성화하기 위해 0.1 mL 혈장에 2.5N acetic acid/10M urea 0.1 mL를 첨가하여 잘 혼합하고 상온에서 10분간 배양하여 산성화하였다. 산성화된 검체에 0.1 mL 2.7N NaOH/1M Hepes 완충액을 첨가하여 중화시켰으며, 이렇게

활성화된 검체 125 μL 에 375 μL 의 calibrator diluent RD6M 희석액을 첨가하여 검체를 희석하였다. 준비된 검체 200 μL 를 TGF- β receptor Type II가 coating 되어있는 각각의 well에 투여한 후 잘 밀봉하고 상온에서 3시간동안 배양하였다. 각 well마다 남아있는 액체를 완전히 흡입하여 제거하고 세척액으로 3회 세척하였으며, 마지막 세척 후 microplate를 거꾸로하여 수분을 완전히 제거하였다. 다음으로 TGF- β_1 conjugate 200 μL 를 각 well 마다 투여하고 잘 밀봉한 후 1시간 30분 동안 상온에서 배양하였다. 다시 각 well에 남아 있는 액체를 완전히 흡입한 후 3차례 세척액으로 세척하였다. 각 well마다 200 μL 의 substrate를 첨가하여 상온에서 20분간 배양하였다. 50 μL 의 stop solution을 각 well에 투여하고 30분 이내에 450nm에서 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

3. 통계학적 처리

각 군의 비교는 SPSS 프로그램을 이용하여 ANOVA분석을 시행하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대조군 및 환자군의 특성

정상 대조군 10예의 평균 연령은 61 ± 6.0 세이었고, 단순 탄광부 진폐증 환자군 20예의 평균 연령은 68 ± 7 세, 복잡성 탄광부 진폐증 환자의 평균 연령은 64 ± 5 세였다. 성비는 직업 특성상 대부분 남자로 대조군의 남녀비는 10:0, 단순 탄광부 진폐증은 19:1, 복잡성 탄광부 진폐증은 20:0 이었다 (Table 1).

2. 정상대조군 및 각 환자군 간의 혈장 TGF- β_1 농도 비교

정상 대조군의 평균 혈장내 TGF- β_1 의 농도는 18.1 ± 3.0 ng/mL이었고 단순 탄광부 진폐증군의 평균 혈장내 TGF- β_1 의 농도는 19.3 ± 5.0 ng/mL로 두 군간의 혈장 TGF- β_1 은 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$). 복잡성 탄광부 진폐증 환자군의 평균 혈장내 TGF- β_1 의 농도는 24.7 ± 5.3 ng/mL로 혈장 TGF- β_1 의 농도가 18.1 ± 3.0 ng/mL인 정상 대조군과 19.3 ± 5.0 ng/mL인 단순 탄광부 진폐증 환자군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($P < 0.05$) (Table 2, Figure 2).

3. 탄분에 노출된 시간에 따른 혈장 TGF- β_1 의 농도

단순 탄광부 진폐증 환자군에서 작업년수에 따른 혈장 TGF- β_1 의 상관 계수는 -0.203 으로 탄분에 노출된 시간과 혈장 TGF- β_1 의 농도와는 상관성이 없었으며(Figure 3), 복잡성 탄광부 진폐증 환자군에서도 작업 년수에 따른 혈장 TGF- β_1 의 상관 계수는 0.274 로 탄분에 노출된 시간과 혈장 TGF- β_1 의 농도와는 상관 관계가 적었다(Figure 4).

4. 탄광부 진폐증에서 혈장 TGF- β_1 의 진단적 가치

단순 탄광부 진폐증과 복잡성 탄광부 진폐증의 감별진단과 경과를 예측할 수 있는 혈장 TGF- β_1 의 양성예측도(positive predictive value)는 cut off value를 20.4 ng/mL로 하였을 때 약 71%였으며, 민감도와 특이도는 각각 75%와 70%였다.

Table 1. 대조군과 환자군의 특성비교

Groups	Age	Sex	Occupational
	(year)		history (year)
	Mean \pm SD	Male : Female	Mean \pm SD
Control	61.3 \pm 6	10:0	0
SP	68.0 \pm 7	19:1	23.2 \pm 9
CP	64.0 \pm 5	20:0	26.5 \pm 9

Abbreviations: SP, simple pneumoconiosis; CP, complicated pneumoconiosis

Table 2. 대조군과 환자군간의 혈장 TGF- β_1 농도

Groups	Concentration (ng/mL)
	Mean \pm SD
Control	18.1 \pm 3.0
Simple pneumoconiosis [#]	19.3 \pm 5.0
Complicated pneumoconiosis ^{*†}	24.7 \pm 5.3

* $P < 0.05$ vs control group.

† $P < 0.05$ vs simple pneumoconiosis

$P > 0.05$ vs control group.

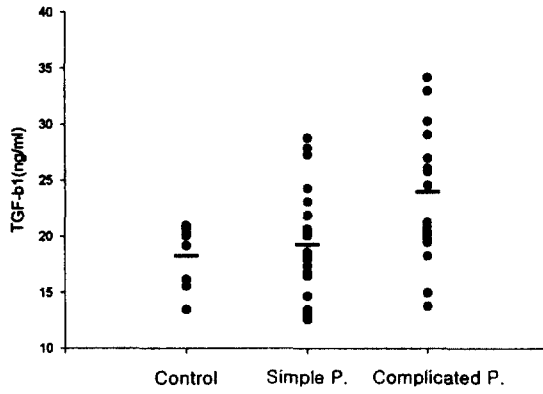


Figure 1. 세 군의 평균 혈장 TGF-β₁농도 분포

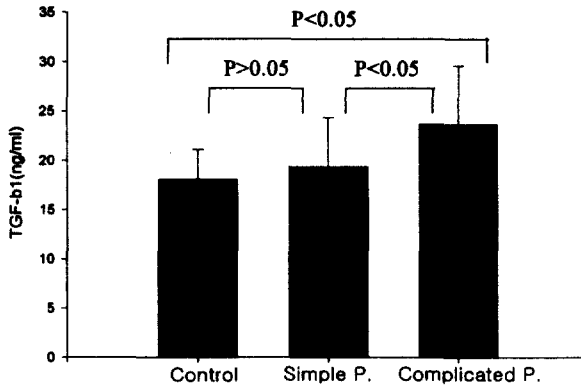


Figure 2. 세 군간의 평균 혈장 TGF-β₁농도와 각 군 간의 유의성

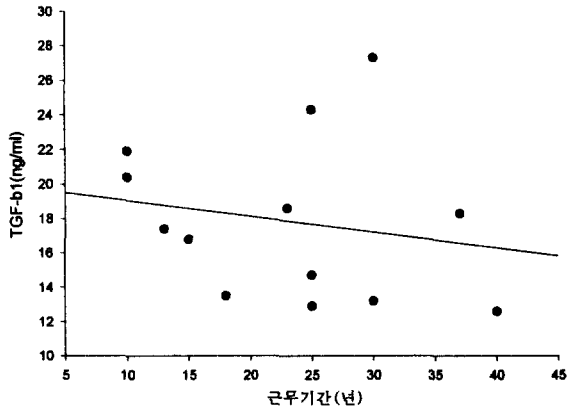


Figure 3. 단순 탄광부 진폐증 환자에서 근무 년수와 혈장 TGF- β_1 농도와의 상관관계

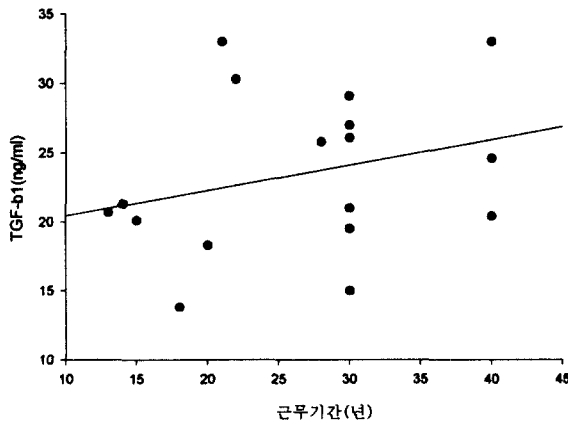


Figure 4. 복잡성 탄광부 진폐증 환자에서 근무 년수와 혈장 TGF- β_1 농도와의 상관관계

IV. 고 찰

폐 섬유화는 병적인 과정으로 정상 폐 조직이 간질 세포(mesenchymal cell)와 세포 외 간질(extracellular matrix)로 대체되어 정상적인 폐 구조가 변형된 상태이다(Vaillant 등, 1996). 폐 섬유화의 발생 기전은 명확히 이해되고 있지는 않으나 폐 조직 손상 시 대식세포를 위주로 한 여러 염증세포와 Interleukine-1, Interleukine-8, Tumor Necrosis Factor- α , Platelet-derived Growth Factor, Insulin like Growth Factor-1, Transforming Growth Factor - β , Basic- Fibroblast Growth Factor, Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) 등의 cytokine이 중요한 역할을 하며 이들 cytokine 중에 TGF- β 는 섬유아세포, 근육아 세포, 상피세포에서 간질의 형성을 자극하여 섬유화 형성에 중요한 역할을 하리라 생각되어 왔다(Vaillant 등, 1996; Kelly 등, 1990; Schins RP 등, 1999).

TGF- β 는 다기능의 cytokine이며 성장인자로 많은 세포의 면역 기능과 세포 성장을 조절하고, 세포외 간질의 축적을 유도하여 상처 치유의 과정과 섬유화 과정에 중요한 역할을 한다(Border WA 등, 1994). TGF- β 는 TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 의 3가지 이종형이 존재하는데, 이들은 72-80%의 아미노산 배열이 일치하는 구조의 동일성을 갖으며 생물학적 기능이 거의 유사한 것으로 알려져 있다. 또한 이들의 유전자 위치는 TGF- β_1 이 19q13, TGF- β_2 가 1q41, TGF- β_3 가 14q24에 위치하는 것으로 밝혀져 있다(Lawrence DA, 1995). 이 중 TGF- β_1 은 혈액 중에 가장 많이 존재하며 상처 치유와 섬유화 과정에 가장 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다(Wakefield LM, 1995). TGF- β_1 이 섬유화에 기인하는 과정은 크게 4가지 과정으로 첫째는 세포 외 간질합성의 촉진, 둘째는 간질을 분해하는 분해효소를 저해하는 저해인자의 합성 촉진, 셋째는 integrin 합성의 촉진, 넷째는 단백 분해효소 자체의 합성을 감소시키는 과정에 의한 것으로 생각된다(Border WA 등, 1994; Lawrence DA, 1995). 즉, 섬유아 세포, 상피세포로부터 세포 외 간질이 되는 collagen과 integrin의 합성을 촉진하여 간질이 축적되도록 유도하며 이를 분해하는 단백 분해효소의 합성을 감소시키거나 단백 분해 효소 저해인자의 합성을 촉진하여 단백 분해 효소에 의해 세포 외 간질이 분해되는 것을

저해하는 것이다. 이런 기능은 섬유화를 특징으로 하는 특발성 폐 섬유화증, 규폐증, 석면에 의한 폐 섬유화증 등의 질환에서 섬유화의 과정에 TGF- β 역할이 연구되면서 여러 문헌에서 보고된 것이다. Mariani TJ (1996년) 등은 규석에 의한 폐 손상에서 collagen 발현에 대한 연구 중 type I procollagen의 발현과 TGF- β 의 immunolocalization이 일치되는 결과를 보고하였으며, Jargirdar J (1996년) 등은 규폐증의 섬유화 과정에 TGF- β 가 관여하리라는 가설 하에 Bouin's fixed lung tissue에서 TGF- β 에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였으며, 초기 silicotic peribronchial lesion에서는 약하게 염색이 되었으나 후기 섬유화 결절 병변에서는 최대 강도로 염색되었음을 보고하였고, 이런 결과는 규폐증에 의한 섬유화 결절의 형성과 진행성 종괴성 섬유화의 발생에 TGF- β 가 중요한 역할을 한다는 가설을 뒷받침하는 결과로 보고하였다. Jagirdar J (1997년) 등은 석면에 의한 폐 손상환자 16명의 폐 조직에서 3개의 이종형 TGF- β 의 면역조직화학 염색을 시행하여 석면에 의한 폐 실질 섬유화 병변과 흉막 섬유화 병변에 3개 모두의 TGF- β 이종형이 증가되어 염색됨을 보고하였으며 TGF- β 가 석면에 의한 폐 섬유화에 중요한 역할을 한다고 보고하였다. Lee TC (1997년) 등은 석면을 흡입한 양의 폐에 3개의 이종형 TGF- β 와 인슐린 양 성장인자-1(IGF-I)를 면역조직화학 염색하여 TGF- β 와 인슐린 양 성장 인자 발현 정도를 비교하였는데, 3개 이종형 TGF- β 가 기관지, 세기관지의 상피세포, 대식세포, 혈관 근육 세포에서 모두 발견되었으며 섬유화가 진행된 병변일수록 TGF- β 의 염색 밀도가 증가됨을 보여주어 TGF- β 가 석면에 의한 폐 섬유화 과정에 깊게 관여한다고 보고하였다.

탄광부 진폐증에서의 섬유화 과정에 TGF- β 의 관여 여부에 관한 연구는 Vanhee (1994년)에 의해 보고된 바 있다. 이 연구는 탄광부 진폐증 환자를 단순 탄광부 진폐증, 복잡성 탄광부 진폐증 군으로 나누어 기관지 폐포 세척액 검사(bronchoalveolar lavage)와 폐포 대식 세포 배양을 통해 탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 관여하는 혈소판 기인성 성장 촉진 물질(PDGF, platelet derived growth factor), 인슐린 양 성장 물질-I(IGF-I), TGF- β 의 활성을 비교하였다. 기관지 폐포 세척액 검사와 탄분에 노출된 폐포 대식 세포에서 분비된 혈소판 기인성 성장 촉진 물질, 인슐린 양 성장 물질-1의 농도는 복잡성 탄광부 진폐증 군에서 단순

탄광부 진폐증 군과 정상 대조 군에서보다 통계학적으로 유의있게 높았으나 TGF- β 의 농도는 이와 반대로 단순 탄광부 진폐증 군이 복잡성 탄광부 진폐증 군에서보다 월등히 높은 결과를 보고하였으며, 이런 현상을 TGF- β 에 의한 섬유아 세포 성장 억제효과에 의한 것으로 설명하였다. 즉 낮은 농도의 TGF- β 는 혈소판 기인성 성장 촉진 물질의 생성을 유도하지만 높은 농도의 TGF- β 는 오히려 혈소판 기인성 성장 촉진 물질의 수용체 발현을 하향 조절하므로 간접적으로 섬유아 세포의 증식을 억제하는 현상이 있고, 또한 TGF- β 의 항 염증 작용의 결과로 염증작용을 조절하는데 있어서 TGF- β 가 부족한 경우 많은 염증 반응이 일어나는 경우를 들어 염증 반응이 적은 단순 탄광부 진폐증에서 염증 반응이 많은 복잡성 탄광부 진폐증에서보다 TGF- β 의 활성이 높을 수 있다고 설명하였다. 이런 결과는 TGF- β 가 폐 섬유화의 과정에 섬유화를 진행시키는 방향으로 관여한다는 최근의 보고와는 상반된 것이다. 물론 TGF- β 가 경우에 따라 세포의 성장과 면역억제의 기능에 긍정적, 또는 부정적인 이중의 역할을 함은 여러 연구에서 밝혀진 바가 있다. 그러나 최근의 TGF- β 에 대한 면역조직화학 염색에서 섬유화가 진행중인 병변에서 더욱 강하게 TGF- β 가 염색되어 폐 섬유화의 과정에 긍정적으로, 다시 말해 섬유화를 진행시키는 방향으로 관여함은 이미 전술한 바와 같다 (Lawrence DA, 1995).

본 연구는 탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 다른 폐 섬유화 질환과 마찬가지로 TGF- β 가 관여하는 지를 알기 위하여 탄광부 진폐증 환자를 섬유화 정도에 따라 단순 탄광부 진폐증, 복잡성 탄광부 진폐증 군으로 나누었으며 각 질환에서 혈장 TGF- β_1 의 농도를 측정하여 비교하였고 정상 대조군과도 비교하였다. 그 결과 섬유화 정도가 미비한 단순 탄광부 진폐증과 정상 대조군 간에는 혈장 TGF- β_1 의 농도는 차이가 없으나, 활동적인 섬유화를 특징으로 하는 복잡성 탄광부 진폐증 군에서는 정상 대조 군과 단순 탄광부 진폐증 군과 비교하여 통계학적으로 의미있게 혈장 TGF- β_1 의 농도가 높았음을 알 수 있었다. 이런 결과는 폐 섬유화의 과정에 TGF- β 가 관여하리라는 기존의 많은 문헌의 결과로 미루어 볼 때 석면에 의한 폐 섬유화증, 규폐증, 특발성 폐 섬유화증의 섬유화 과정에서처럼 TGF- β 가 탄광부 진폐증의 섬유화에 기여함을 암시하고있다. 기존의 문헌에서는 주로 면역

조직화학 염색을 통해 TGF- β 의 발현 여부를 확인하였으나, 본 연구는 혈장내 TGF- β_1 를 측정하였으므로 혈장 TGF- β_1 과 조직내 TGF- β 의 발현 여부와의 관계는 정확히 언급할 수는 없다. 그러나 Tsushima (1996년)등은 대장암 환자의 조직에서 TGF- β 의 발현과 혈장 TGF- β 가 서로 비례하여 연관 관계가 있음을 보고하였다. 즉 조직내 TGF- β 의 발현이 높을수록 혈장내 TGF- β 의 농도가 높다는 결과이며 이런 결과를 이용하여 최근에는 대장암, 유방암 등에서 혈장 TGF- β 를 측정하여 수술전후의 잔재 암 조직의 추적 관찰 및 수술 후 재발, 전이를 예측하는데 용이하다는 보고도 있다 (Kong FM 등, 1995; Tsushima H 등, 1996). 또한 섬유화를 특징으로하는 여러 질환에서 섬유화를 예측하는 지표로서 혈장 TGF- β 가 의미있다는 보고가 있으므로(Anscher MS 등, 1993) 본 연구와 같이 혈장 TGF- β 를 측정함으로써 조직내 TGF- β 의 발현여부를 알 수 있으리라 생각된다. 혈장 TGF- β_1 이 단순 탄광부 진폐증에서 복잡성 탄광부 진폐증으로의 진행을 예측하는 예측인자로서 여부를 알기 위한 연구는 같은 환자군에서 단순 탄광부 진폐증군이 복잡성 탄광부 진폐증으로 진행되는 예에서 가능하며, 본 연구에서처럼 다른 두 집단간에서 비교를 통한 예측은 옳지는 않다고 생각된다. 그러나 단순 탄광부 진폐증에서 복잡성 탄광부 진폐증으로의 진행에는 많은 시간이 걸리게 되므로 한 집단에서의 추적 관찰을 통한 연구는 많은 어려움과 한계가 있다. 본 연구는 단순 탄광부 진폐증군과 복잡성 탄광부 진폐증군간의 환자 구성과 연령이 유사하고, 작업 연수에 따른 혈장 TGF- β_1 의 농도 변화가 밀접한 관계가 없는 것을 고려할 때 각기 다른 환자들이나 단순 탄광부 진폐증군과 복잡성 탄광부 진폐증군 간의 감별, 예측인자로서 혈장의 TGF- β_1 의 측정은 의의가 있으리라고 생각한다. 본 연구에서 혈장 TGF- β_1 의 평균농도는 섬유화가 진행된 복잡성 탄광부 진폐증에서 다른 두 군에 비해 의미 있게 높았으나 복잡성 탄광부 진폐증 군에서 평균 농도이하인 환자들이 있었으며 이는 섬유화의 진행의 정도에 따른 차이와 섬유화에 다른 cytokine들이 관여하기 때문으로 생각된다(Kelly J, 1990; Zang K, 1996) 본 연구를 통해 탄광부 진폐증 섬유화 과정에 TGF- β 의 관여 여부를 간접적으로 알 수 있었으며 단순 탄광부 진폐증에서 복잡성 탄광부로 진행을 예측하는 인자로서 혈장 TGF- β_1 이 유용하리라 생각된다.

V. 결 론

탄광부 진폐증 환자의 혈장내 TGF- β_1 농도는 단순 탄광부 진폐증과 정상인에
서보다 복잡성 탄광부 진폐증에서 의의 있게 높아 탄광부 진폐증의 섬유화 과정
에 TGF- β 가 관여함을 간접적으로 알 수 있었으며 단순 탄광부 진폐증과 복잡성
탄광부의 감별진단과 경과 예측인자로서 혈장 TGF- β_1 이 유용하리라 생각되나
다른 요인과의 관련성 등 좀 더 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Anscher MS, Peters WP, Reisenbichler H, Petros WP, Jirtle RL: Transforming growth factor- β as a predictor of liver and lung fibrosis after autologous bone marrow transplantation for advanced breast cancer. *N Engl J Med* 328: 1592-1598, 1993
- Bedossa P, Peltier E, Terris B, Franco D, Doynard T: Transforming growth factor-beta₁ (TGF- β ₁) and TGF- β ₁ receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers. *Hepatology* 21: 760-766, 1995
- Border WA, Noble NA: Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 33(19): 1286-1292, 1994
- Dai J, Gilk B, Price K, Chung A: Mineral dust directly induce epithelial and interstitial fibrogenic mediators and matrix components in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6): 1907-1913, 1998
- Grotendorst GR: Connective tissue growth factor: a mediator of TGF- β action on fibroblast. *Cytokine growth factor review* 8(3): 171-179, 1997
- Jagirdar J, Begin R, Dufresne A, Goswami S, Lee TC, Rom WN: Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in Silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1076-1081, 1996
- Jagirdar J, Lee TC, Reibman J, Gold LI, Aston C, Begin R, Rom WN: Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta isoforms in asbestos-related diseases. *Environ Health Perspect* 105(suppl 5): 1197-1203, 1997
- Kelly J: Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 141(3): 765-788, 1990
- Khalil N, Greenberg AH: The role of the TGF-beta in pulmonary fibrosis. *Ciba Found symp* 157: 194-207, 1991

- Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H: TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14(2): 131-138, 1996
- Kong FM, Ancher MS, Murase T, Abbott BD, Iglehart JD, Jirtle RL: Elevated plasma transforming growth factor- β level in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. *Annals of surgery* 222(2): 155-162, 1995
- Lawrence DA: Transforming growth factor- β : An overview. *Kidney International* 47(suppl 49): s19-s23, 1995
- Lee TC, Gold LI, Reibman J, Aston C, Begin R, Rom WN, Jagirdar J: Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-I in asbestosis in the sheep model. *Int Arch Occup Environ Health* 69(3): 157-164, 1997
- Mariani TJ, Crouch E, Roby JD, Starcher B, Pierce RA: Increased elastin production in experimental granulomatous lung disease. *Am J Pathol* 147(4): 988-1000, 1995
- Mariani TJ, Roby JD, Mecham RP, Parks WC, Crouch E, Pierce RA: Localization of type I procollagen gene expression in silica-induced granulomatous lung disease and implication of transforming growth factor-beta as a mediator of fibrosis. *Am J Pathol*. Jan; 148(1): 151-164, 1996
- Martinet Y, Menard O, Vaillant P, Vignaud JM, Martinet N: Cytokines in human lung fibrosis. *Arch Toxicol* 18(suppl): 127-139, 1996
- Partanen R, Koskinen H, Oksa P, Hemminki K, Carney W, Smith S, Brandt-Rauf P: Serum oncoproteins in asbestosis patients. *Clin Chem* 41(12 Pt 2): 1844-1847, 1995
- Salez F, Gosset P, Copin MC, Lamblin DC, Tonnel AB, Wallaert B: Transforming growth factor-beta 1 in sarcoidosis. *Eur Respir J* 12(4): 913-919, 1998

- Schins RP, Borm PJ: Mechanism and Mediators in Coal dust induced toxicity: a review. *Ann Occup Hyg* 43(1): 7-33, 1999
- Tsushima H, Kawata S, Tamura S, Ito N, Shirai S, Kiso S, Imai Y, Shimomukai H, Nomura Y, Matsuda Y, Matsuzawa Y: High levels of the transforming growth factor- β in patients with colorectal cancer: association with disease progression. *Gastroenterology* 110: 375-382, 1996
- Vaillant P, Menard O, Vignaud JM, Martinet N, Martinet Y: The role of cytokines in human lung fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 51(2): 145-152, 1996s
- Vanhee D, Gosset P, Wallaert B, Voisin C, Tonnel AB: Mechanisms of fibrosis in coal worker's pneumoconiosis. Increased production of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor type I, and transforming growth factor beta and relationship to disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 150(4): 1049-1055, 1994
- Wakefield LM, Letterio JJ, Chen J, Danielpour D, Allison RSH, Pai LH, Denicott AM, Noone MH, Cowan KH, O'Shanghnessy JA, Sporn MB: Transforming growth factor- β_1 circulate in normal human plasma and is unchanged in advanced metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 1: 129-136, 1995
- Williams AO, Knapton AD: Hepatic silicosis, cirrhosis, and liver tumors in mice and hamsters: studies of transforming growth factor beta expression. *Hepatology* 23(5): 1268-1275, 1996.
- Williams AO, Saffiotti U: Transforming growth factor beta1, ras and p53 in silica-induced fibrogenesis and carcinogenesis. *Scand J Work Environ Health* 21(Suppl 2): 30-34, 1995
- Williams AO, Flanders KC, Saffiotti U: Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta1 in rats with experimental silicosis, alveolar type II hyperplasia, and lung cancer. *Am J Pathol* 142(6): 1831-1840, 1993
- Zang K, Phan SH: Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biol Signals* 5(4): 232-239, 1996

ABSTRACT

Plasma TGF- β_1 in Coal Workers' Pneumoconiosis

Ae Ra Hong

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Kye Chul Shin)

Coal workers' pneumoconiosis is a fibrotic lung disease resulting from chronic inhalation of coal dust. Its pathogenesis is poorly understood but probably involves stimulation of fibroblast proliferation and collagen production by mediators released from inflammatory and resident lung cells. Transforming growth factor- β (TGF- β), a multifunctional cytokine and growth factor, plays a key role in scarring and fibrotic processes because of its ability to induce extracellular matrix proteins and modulate the growth and immune function of many cell types. To determine the involvement of TGF- β_1 in the development of lung fibrosis in coal workers' pneumoconiosis, we evaluated the plasma level of TGF- β_1 in coal workers' pneumoconiosis.

To test this, plasma was collected from 40 patients with coal workers' pneumoconiosis (20 simple coal workers' pneumoconiosis, 20 complicated pneumoconiosis) and from 10 normal controls. ELISA method was used to measure plasma TGF- β_1 . The mean plasma TGF- β_1 levels was 18.1 ng/mL in simple coal workers' pneumoconiosis compared with 19.3 ng/mL in controls ($P=0.82$). But, plasma TGF- β_1 was significantly increased in complicated

pneumoconiosis (24.7 ng/mL) compared to simple coal workers' pneumoconiosis (18.1 ng/mL, $P < 0.05$). These data reveal that the plasma TGF- β_1 level is increased in complicated pneumoconiosis compared with simple coal workers' pneumoconiosis and control subjects. We suggest that this data evidence for the implication of TGF- β_1 in the development of lung fibrosis observed in coal workers' pneumoconiosis.

Key words : Coal workers' pneumoconiosis, TGF- β_1 , Pulmonary fibrosis