석탄광부 진폐증 환자에서
PDGF-BB, IGF-1의 의의

연세대학교 대학원
의학과
신 표 진

석탄광부 진폐증 환자에서 PDGF-BB, IGF-1의 의의

지도 용 석 중 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2001년 12월 일

연세대학교 대학원

의학과

신 표 진

신표진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2001년 12월 일

감사의 글

먼저 하나님께 감사의 기도를 드립니다. 이 연구를 시작하고 논문을 완성하기까지 도와주신 많은 분들께 마음깊이 감사를 드리며 항상 끊임없는 지도와 자상한 배려로 저를 이끌어주신 용석중 지도교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 또한 각별한 조언으로 도와주신 차봉석 교수님, 정순희 교수님께도 깊이 감사를 드립니다. 아울러 연구 시작부터 함께 고민하시고 도와주신 신계철, 리원연 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 멀리 충주에서 본 연구를 위해 힘써주신 전근재 선생님께도 감사를 드립니다. 항상 변함없는 격려와 힘이 되어주신 주위의 여러분들께 감사를 드리며, 항상 나의 곁에서 힘이 되어주시는 부모님과 사랑하는 남편, 그리고 귀여운 현이에게 사랑과 기쁨의 마음을 전합니다.

2001년 12월

저 자 드 림

목 차

국문요약 ---------- 1

I. 서론 ---------- 3

II. 대상 및 방법 ---------- 5

1. 대상 ---------- 5

2. 혈액 채취와 검사방법 ---------- 5

가. 혈액채취 ---------- 5

나. 검사방법 ---------- 5

다. 통계학적처리 ---------- 7

III. 결과 ---------- 8

IV. 고찰 ---------- 14

V. 결론 ---------- 17

참고문헌 ---------- 19

영문요약 ---------- 21

표 목 차

표1. 대조군 및 환자군의 특성 비교 ---------- 8

표2. 대조군과 환자군간의 혈청 PDGF-BB와 IGF-1의 농도 ---------- 9

그 림 목 차

그림 1. 대조군과 진폐증군간의 혈청 PDGF-BB 농도비교 ---------- 9

그림 2. 대조군과 각 진폐증군간의 혈청 PDGF-BB 농도 비교 ------- 10

그림 3. 진폐증 환자에서 혈청 PDGF-BB의 민감도와 특이도 --------- 10

그림 4. 대조군과 진폐증군간의 혈청 IGF-1 농도비교 ---------- 11

그림 5. 대조군과 각 진폐증군간의 IGF-1 농도 비교 ---------- 13

그림 6. 세군간 작업년수와 혈청 PDGF-BB 농도의 상관관계 --------- 13

그림 7. 세군간 작업년수와 혈청 IGF-1 농도의 상관관계 ---------- 13

국 문 요 약

석탄광부 진폐증 환자에서 PDGF-BB, IGF-1의 의의

진폐증은 가장 흔한 직업성 폐질환으로 공기중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로서 발생한 폐의 조직반응을 의미하며, 폐섬유화의 과정은 만성 간질성 폐질환에서 나타나는 폐구조와 기능변화의 과정처럼 폐포 대식세포가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 폐포 대식세포는 염증 반응 및 광범위한 섬유화 반응에 중요한 매개체들을 분비하는 능력을 가지고 있으며, 이중 PDGF와 IGF-1이 섬유모세포 증식을 촉진하는 주요 사이토카인으로 작용한다는 보고가 되고 있다. 본 연구에서는 진폐증의 폐섬유화에 관여하는 사이토카인 중 PDGF-BB와 IGF-1의 혈청내 농도를 측정 비교함으로서 진폐증 진단의 화학적 지표자로서 의미가 있는지 알아보고자 하였다.

본 연구는 충주의료원과 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에 내원한 환자를 대상으로 정상 대조군과 단순 석탄광부 진폐증군, 복잡성 석탄광부 진폐증군으로 나누어 혈청내 PDGF-BB와 IGF-1 농도를 측정하였다(R&D system, Minneapolis, MN/USA). 정상 대조군 10예의 평균연령은 61.4±2.7세였고, 단순형 석탄광부 진폐증 환자 13예의 평균연령은 62.8±8.6세, 복잡형 탄광부 진폐증 환자 17예의 평균연령은 63.3±5.0세였다. 직업력은 단순형 석탄광부 진폐증은 평균 15.8±8.5년, 복잡형 석탄광부 진폐증은 평균 18.7±5.2년이었다. 정상 대조군의 혈청 PDGF-BB 농도는 3726.17±1292.20 pg/mL이었고, 단순형 석탄광부 진폐증은 8493.88±5848.51pg/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증은 10083.76± 5639.07pg/mL 로,

복잡형 석탄광부 진폐증군에서의 혈청 PDGF-BB 농도가 정상 대조군이나 단순형 석탄광부 진폐증군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($P<0.05$). 정상 대조군의 혈청 IGF-1 농도는 413.40±61.94ng/mL이었고, 단순형 석탄광부 진폐증은366.77±183.67ng/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증은 403.18 ±115.39ng/mL로, 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다($P>0.05$). 작업년수에 따른 혈청 PDGF-BB와 IGF-1의 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

결론적으로 석탄광부 진폐증에서 혈청내 PDGF-BB 농도의 증가는 폐섬유화 진행을 나타내는 생화학적 지표로서의 의미를 갖는 것으로 생각된다.

핵심되는 말 : 석탄광부 진폐증, 폐섬유화, PDGF-BB, IGF-1

석탄광부 진폐증 환자에서 PDGF-BB, IGF-1의 의의

<지도 용 석 중 부교수>
연세대학교 대학원 의학과
신 표 진

Ⅰ. 서 론

진폐증은 가장 흔한 직업성 폐질환으로[1] 공기중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로서 발생한 폐의 조직반응을 의미하며 흡입된 분진의 종류, 병리학적 소견, 또는 흉부방사선사진상 진행 정도에 따라 여러 가지 유형으로 구분되는데 우리나라에는 그 중 석탄광부 진폐증과 규폐증이 주종을 이루고 있다. 장기간의 분진 폭로자가 호흡곤란, 기침, 다량의 담액 또는 흉통등을 호소하는 상태만으로는 진폐증을 진단할 수 없으며, 분진이 폐조직에 침착된 상태로도 진폐증이라 진단할 수 없고 침착된 분진에 의하여 폐조직 반응인 섬유화가 관찰되므로서 진폐증의 진단이 가능하다[2]. 석탄광부 진폐증은 보통 두군으로 나누는데 단순형 석탄광부 진폐증은 흉부방사선사진상 섬유화성 결절의 크기가 1cm미만이며, 복잡형 석탄광부 진폐증은 섬유화의 진행으로 결절의 크기가 1cm이상이고 폐기능의 저하로 호흡곤란등의 임상증상을 동반하게 된다[3].

석탄광부 진폐증에서 일어나는 섬유화의 과정은 만성 간질성 폐질환에서 나타나는 폐구조와 기능변화의 과정처럼 폐포 대식세포가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으며, 폐포 대식세포는 염증 반응 및 광범위한 섬유화 반응에 중요한 매개체들을 분비하는 능력을 가지고 있다[4]. 이중 PDGF와 IGF-1가 섬유모세포 증식을 촉진하는 주요 사이토카인으로 작용한다는 보고가 되고 있으며[3], 대부분 실

험동물의 폐조직이나 기관지폐포세척술을 통해 얻은 폐포대식세포의 PDGF와 IGF-1의 활성도를 보고하고 있는 상태이다[5,6].

진폐증의 진단은 분진력과 국제노동기구 분류에 의거한 흉부방사선사진이 주로 사용되는데 섬유화가 일어나기 이전에는 조기진단이 어려우며 기관지폐포세척술이나 기관지경을 이용한 폐조직생검등의 침습적 검사가 요구되므로 보편화되기 어려운 실정이다. 따라서 최근 폐조직의 섬유화에 기여하는 사이토카인으로 알려진 PDGF-BB와 IGF-1 농도를 검체를 얻기쉬운 혈청에서 측정함으로서 석탄광부 진폐증의 진단에 생화학적 지표로서의 이용가치가 있는지 연구하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 환자 및 정상 대조군

2000년 12월부터 2001년 8월까지 충주의료원에 내원하여 직업력과 방사선학적 소견으로 석탄광부 진폐증으로 진단된 환자를 대상으로 하였으며, 흉부 엑스선 소견이 국제노동기구에서 정한 분류에 따라 단순형 석탄광부 진폐증과 복잡형 석탄광부 진폐증으로 분류하였다. 이중 PDGF-BB나 IGF-1을 증가시킬 수 있는 기저 질환이 있는 환자는 대상군에서 제외하였고 단순형 석탄광부 진폐증 13예, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예를 대상으로 하였다. 정상 대조군으로 2000년 12월부터 2001년 8월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 건강검진센타에 내원한 환자 중 흉부방사선사진상 폐질환의 염증, 섬유화 및 결절의 소견이 없고, PDGF-BB나 IGF-1을 증가시킬 수 있는 기저 질환이 없는 10예를 대상으로 하였다.

2. 혈액 채취 및 검사 방법

가. 혈액 채취

각 군의 환자에서 혈액 10mL를 혈청분리관을 사용하여 채취하였으며 30분간 응고시킨 뒤 1000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 즉시 검사가 시행되지 못할 경우에는 -70°C에서 냉동 보관하였다.

나. 검사방법

① 혈청 PDGF-BB 농도 측정

혈청 PDGF-BB의 농도는 human PDGF-BB immunoassay kit (R&D system,

Minneapolis, MN/USA)를 이용하여 측정하였다. 각 검체 20㎕를 Calibrator diluent Rd6-3 희석액 380㎕와 혼합하여 검체를 20배로 희석하였다. 각 well에 assay diluent RDIx 100㎕를 투여하고 희석된 검체 중 100㎕를 각 well에 첨가한 후 실온에서 2시간동안 배양하였다. 배양 후 각 well에 남아있는 액체를 완전히 흡입하여 제거한 후 완충액으로 4회 세척하였으며 마지막 세척 후 microplate를 거꾸로 하여 수분을 완전히 제거하였다. 각 well에 conjugate 200㎕를 넣고 상온에서 2시간 배양하였고 다시 각 well에 남아있는 액체를 완전히 흡입한 후 4차례 완충액으로 세척하였다. 이후 각 well에 substrate solution을 200㎕ 첨가하고 빛을 차단한 상태로 실온에서 30분간 배양하였다. stop solution 50㎕를 각 well에 투여하고 30분이내에 450nm에서 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

② 혈청 IGF-1 농도 측정

각 검체 20㎕를 pretreatment A 380㎕ 혼합하여 10분간 실온에서 배양하였다. 배양한 검체 중 50㎕를 pretreatment B 200㎕와 혼합하여 검체를 100배로 희석하였다. 각 well에 assay diluent 150㎕를 투여하고 전처치된 검체 50㎕를 첨가하여 밀봉한 후 2-8°C에서 24시간 배양하였다. 배양후 각 well에 남아있는 검체를 완전히 흡인한 후 완충액으로 4회 세척하였고, 마지막 세척후 microplate를 거꾸로 하여 수분을 완전히 제거하였다. 각 well에 2-8°C에서 보관중이던 IGF-1 conjugate 200㎕를 투여 후 밀봉하여 2-8°C에서 배양하였다. 각 well에 substrate solution 200㎕를 첨가하고 빛 차단한 상태로 실온에서 30분간 배양한 후 각 well에 stop solution 50㎕를 첨가하였다. 30분내에 450nm에서 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

3. 통계학적 처리

본 연구의 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 군의 혈청 PDGF-BB와 IGF-1 측정치의 비교는 SPSS 10.0 for windows 프로그램을 이용하여 1요인 분산분석 중 터어키 검정을 시행하였고 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미있는 것으로 보았다. 혈청 PDGF-BB의 cut off value에 대한 민감도와 특이도는 SPSS 10.0 for windows 프로그램의 ROC curve를 이용하여 산출하였다. 탄분 노출력과 혈청내 PDGF-BB와 IGF-1 농도의 상관관계는 단순상관분석을 이용하였다.

III. 결과

1. 대조군 및 환자군의 특성

정상 대조군 10예의 평균연령은 61.4±2.7세였고, 단순 석탄광부 진폐증 환자 13예의 평균연령은 62.8±8.6세, 복잡성 탄광부 진폐증 환자 17예의 평균연령은 63.3±5.0세였다. 성비는 직업 특성상 대조군과 환자군 모두 남자였다. 직업력은 단순 석탄광부 진폐증은 평균 15.8±8.5년, 복잡성 석탄광부 진폐증은 평균 18.7±5.2년이었다(표 1).

표 1. 대조군 및 환자군의 특성 비교 (평균±표준편차)

집단	나이 (세)	석탄광부 직업력(년)
대조군	61.4±2.7	-
단순형 석탄광부 진폐증	62.8±8.6	15.8±8.5
복잡형 석탄광부 진폐증	63.3±5.0	18.7±5.2

2. 정상 대조군 및 각 환자군간의 혈청 PDGF-BB와 IGF-1의 농도

1) 혈청 PDGF-BB의 농도

정상 대조군의 혈청 PDGF-BB 농도는 3726.17±1292.20 pg/mL 이었고, 단순형 석탄광부 진폐증 13예의 혈청 PDGF-BB 농도는 8493.88±5848.51 pg/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예의 혈청 PDGF-BB 농도는 10083.76± 5639.07pg/mL였다(표2). 진폐증군에서의 혈청 PDGF-BB 농도가 정상 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았고($P<0.05$, 그림 1), 복잡형 석탄광부 진폐증군에서의 혈청 PDGF

-BB 농도가 정상 대조군이나 단순형 석탄광부 진폐증군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(P<0.05, 그림 2).

대조군과 진폐증군을 감별하기 위한 혈청 PDGF-BB의 cut off value와 민감도, 특이도를 얻기위해 SPSS 10.0 for windows에서 ROC curve를 이용하였으며, 혈청 PDGF-BB 농도 4,400pg/mL에서 민감도 80%, 특이도 90%를 나타내었다(그림 3).

표 2. 대조군과 환자군의 혈청 PDGF-BB와 IGF-1의 농도(평균 ± 표준 편차)

집단	PDGF-BB (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)
대조군	3726.17±1292.20	413.14± 61.94
단순형 석탄광부 진폐증	8493.88±5848.51	336.77±183.67
복잡형 석탄광부 진폐증	10083.76±5639.07*	403.18±115.39

* means P<0.05

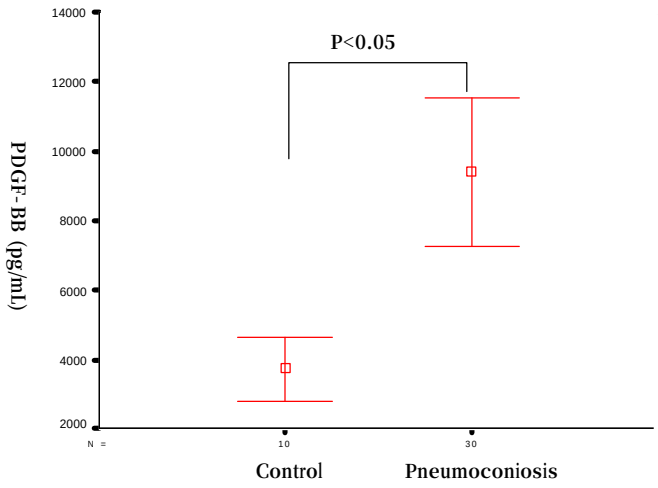

그림1. 대조군과 진폐증군간의 혈청 PDGF-BB 농도 비교

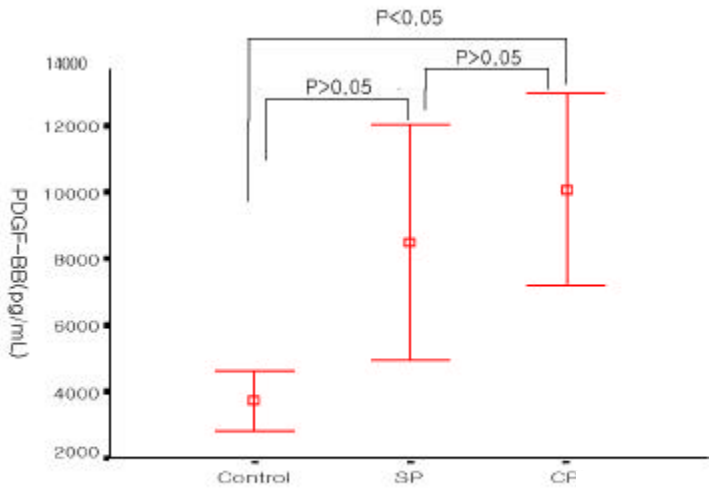

그림 2. 세군간 혈청 PDGF-BB 농도의 비교

(Control;정상대조군, SP;단순형 석탄광부 진폐증, CP;복잡형 석탄광부 진폐증)

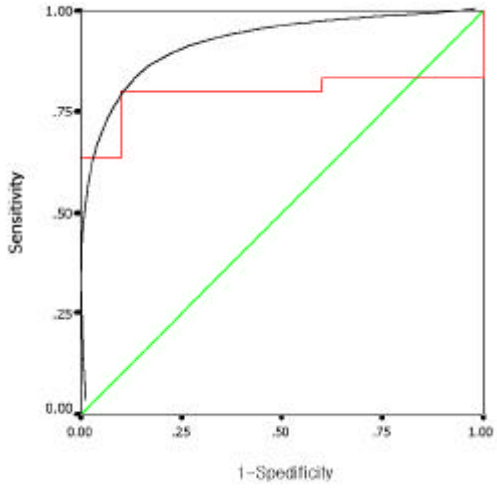

그림3. 진폐증 환자에서 혈청 PDGF-BB의 민감도와 특이도

(Cut off value: 4,400pg/mL, 민감도 80%, 특이도 90%)

1) 혈청 IGF-1의 농도

정상 대조군의 혈청 IGF-1 농도는 413.40±61.94 ng/mL이었고, 단순형 석탄광부 진폐증 13예의 IGF-1 농도는 366.77±183.67ng/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예의 혈청 IGF-1 농도는 403.18±115.39ng/mL 로(표 1), 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(표2, 그림 4, 5).

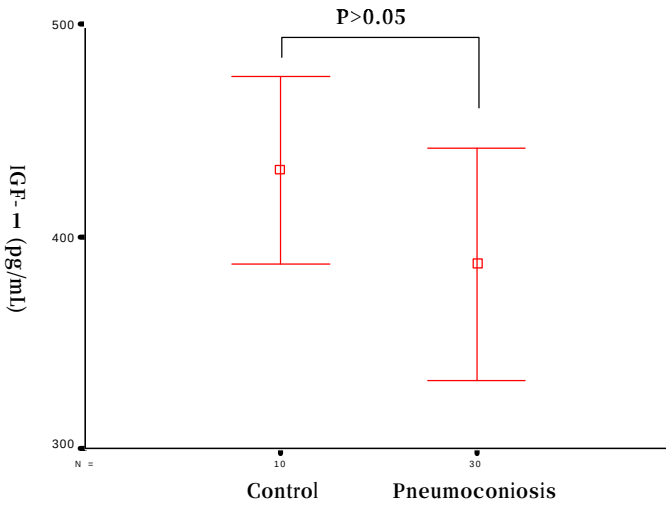

그림 4. 대조군과 진폐증군간의 혈청 IGF-1 농도 비교

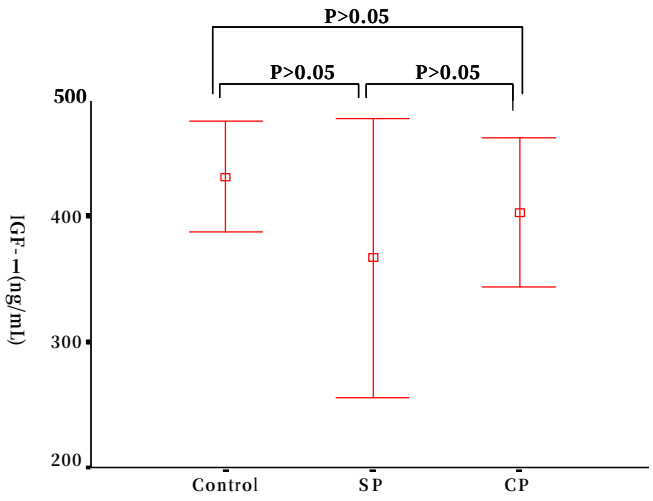

그림 5. **세균간 혈청** IGF-1 **농도의 비교**

(Control;**정상대조군**, SP;**단순형 석탄광부 진폐증**, CP;**복잡형 석탄광부 진폐증**)

2) **작업년수에 따른 혈청** PDGF-BB**와** IGF-1**의 농도**

작업년수에 따른 혈청 PDGF-BB, IGF-1**의 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없다**(**그림** 6, 7).

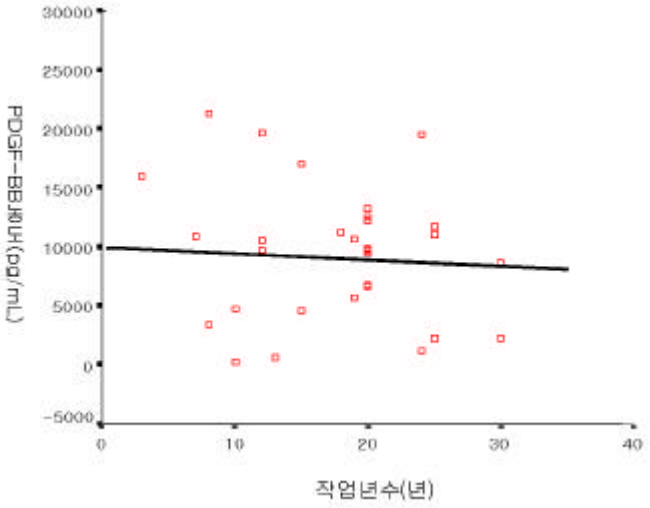

그림 6. 세군간 작업년수와 혈청 PDGF-BB 농도의 상관관계

(P > 0.05, r = - 0.16)

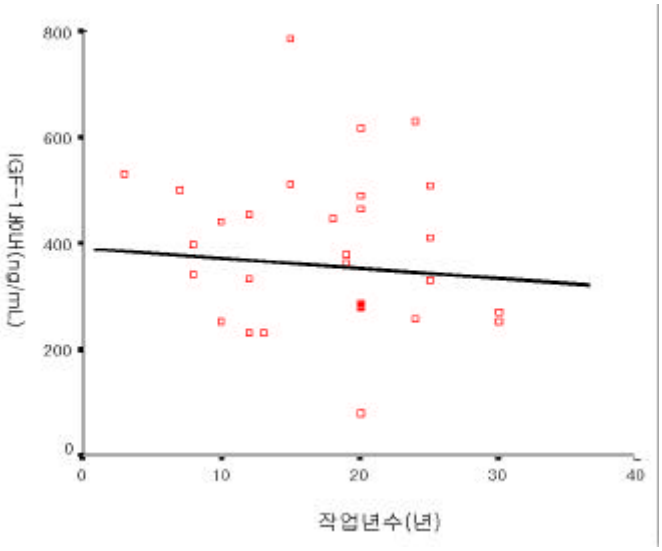

그림 7. 세군간 작업년수와 혈청 IGF-1 농도의 상관관계

(P > 0.05, r = - 0.17)

IV 고 찰

진폐증은 공기중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로서 발생하는 폐의 조직반응을 의미하며 우리나라에는 그중 석탄광부 진폐증과 규폐증이 주종을 이루고 있다. 진폐증에서 탄분에 의한 폐조직의 반응은 폐섬유화로 나타나는데 정상 폐조직이 간질세포와 세포외 간질로 대치되어 정상적인 폐구조가 변형된다[7].

석탄분진이 폐손상을 일으키는 기전을 크게 세가지로 보면 첫째 직접적인 세포독작용과 둘째 폐포 대식세포가 세포 괴사와 연관되는 효소, 산화성 물질, 세포막 구성 물질들을 분비하며, 셋째 폐포 대식세포가 사이토카인의 분비를 자극하고 결과적으로 사이토카인 네트워크가 이루어져 섬유화를 일으키는 것으로 설명할 수 있다[8]. 분진입자가 폐포 대식세포에 노출되면 단백 분해 효소 및 과산화수소, hydroxyl radical, superoxide anion등이 분비되며 세포막의 arachidonic acid가 파괴됨으로써 류코트리엔을 분비하게 된다. 또한 TNF-α, IL-8, 류코트리엔, PDGF, platelet activating factor, IGF-1 등의 사이토카인을 분비함으로써 섬유모세포의 성장을 강화시키고 교원질 생성을 촉진시키게 된다. 이중 PDGF-BB, IGF-1, TGF-β등이 섬유아세포의 증식을 촉진하는 주요 사이토카인으로 작용한다고 보고된바 있다[3].

PDGF는 혈소판에서 분비되는 사이토카인으로 발견되었으나 혈액, 근육, 뼈, 연골, 결합조직세포 등에서도 발견되고 있으며, AA, AB, BB 세가지의 이성체를 갖는다[9]. PDGF는 30kDa의 단백질로 PDGF-AA 유전자는 7번 염색체에 위치하고 주로 내피세포, 대식세포, 섬유모세포 골아세포, 혈소판, 태아섬유아세포 등에서 작용하며, PDGF-BB 유전자는 22번 염색체에 위치하고 태아내피성 호흡기 상피세포, 골아세포등에서 작용한다[10]. 섬유모세포에서 분비되는 PDGF는 α, β 수용체를 통해 작용하게 되며 PDGF-AA와 AB는 α 수용체에 결합하고 PDGF-BB는 β 수용체에 결합한다[11]. 수용체의 기능은 IL-1에 의해 상향조절되기도 하고 TGF-β와 같은 사이토카인에 의해 하향조절되기도 한다[12].

석탄광부 진폐증에서 섬유화 과정에 PDGF, IGF-1, TGF-β의 관여여부에 관한

연구는 1994년 Vanhee 등에 의해 보고된 바 있다. 이 연구는 석탄광부 진폐증 환자를 단순형 석탄광부 진폐증, 복잡형 석탄광부 진폐증으로 나누어 기관지폐포세척액과 폐포대식세포 배양을 통해 PDGF, IGF-1, TGF-β의 활성도를 비교하였다. PDGF, IGF-1 의 농도는 복잡형 석탄광부 진폐증에서 단순형 석탄광부 진폐증과 정상 대조군보다 통계학적으로 의미있는 증가를 보였으나 TGF-β의 농도는 이와 반대로 단순 석탄광부 진폐증이 복잡성 석탄광부 진폐증보다 월등히 높은 결과를 나타내었으며 이런 현상은 TGF-β에 의한 섬유모세포 성장 억제효과에 위한 것이라고 설명하였다[4]. 즉 낮은 농도의 TGF-β는 PDGF의 생성을 유도하지만 높은 농도의 TGF-β는 오히려 PDGF의 수용체 발현을 하향조절하므로 간접적으로 섬유모세포의 증식을 억제하는 현상이 있다고 보고하였다[4].

그러나 그동안 진폐증의 섬유화 기전에 대한 연구방법은 실험동물을 이용하거나 또는 인체의 기관지폐포세척액이나 기관지경을 이용한 생검등 침습적인 방법으로 진단에 도움을 줄 수 있는 보편적 방법으로는 제한이 있어왔다. 이에 여러 실험을 통해 진폐증에서 폐섬유화 과정에 주요 역할을 한다고 밝혀진 생화학적 지표를 검체를 얻기 용이한 체액에서 검사함으로서 진폐증의 진단에 새로운 방향을 제시하고자하는 연구들이 진행되고 있다. 진폐증에 의한 폐섬유화시 증가하는 혈액내 생화학적 지표자로 혈청 IL-8[13], 혈청 면역글로불린[14], PDGF-AA, TNF-α[15,16], TGF-β[17]등이 연구된바 있다. Kim 등은 단핵구 및 혈청내에서 TNF-α, IL-8이 정상 대조군보다 복잡형 석탄광부 진폐증에서 유의한 증가를 보여 생화학적 지표로서의 유의성을 제시하였으나, PDGF-AA는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. Porcher등은 진폐증의 위험도를 나타내는 생화학적 지표에 대한 전향적인 연구를 시행하였다[18]. 혈장내에서 fibronectin, leukocyte elastase, neutral metalloendopeptidase, elastine peptide를 측정하여 석탄분진을 만성적으로 흡입할 경우 fibronectin, leukocyte elastase, neutral metalloendopeptidase가 증가되는 것을 볼 수 있었으나 진폐증의 발생이나 중등도와는 관계가 없다고 보고하였다[18].

본 연구에서는 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군, 복잡형 석탄광부 진폐증군으로 나누고, 진폐증의 폐섬유화에 관여하는 사이토카인 중 PDGF-BB와 IGF-1의 혈청내 농도를 측정 비교함으로서 폐섬유화 과정에서의 역할을 확인하고

진폐증 진단의 생화학적 지표자로서 의미가 있는지 알아보고자 하였다. 복잡형 석탄광부 진폐증군에서 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군보다 PDGF-BB의 농도가 유의하게 증가되어 진폐증의 폐섬유화의 과정에 작용함을 알 수 있었으나, 정상 대조군과 단순 석탄 광부 진폐증군 사이에는 유의한 차이가 없어 진폐증의 조기 진단 지표로서의 의미는 없는 것으로 생각되었다. IGF-1의 농도는 세군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 본 연구의 제한점으로는 각 군의 표본수가 작아서 표준편차가 크고 혈청내 PDGF-BB, IGF-1 농도와 폐조직내 또는 폐포 대식세포에서의 PDGF-BB, IGF-1 농도를 직접적으로 비교분석하지는 못하였다. 그러나 추후 전향적 연구로 폐조직 생검이나 기관지폐포세척술을 시행하는 환자에서 혈액을 채취하여 폐섬유화에 기여하는 사이토카인을 비교 분석하고, 흉부방사선사진상 진폐증의 진행속도를 관찰한다면 진폐증의 폐섬유화 기전을 밝히고 조기진단 및 치료의 방향을 연구하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결 론

본 연구는 진폐증의 폐섬유화에 관여하는 사이토카인 중 PDGF-BB와 IGF-1의 혈청내 농도를 측정 비교함으로서 진폐증 진단의 생화학적 지표자로서 의미가 있는지 알아보고자, 충주의료원과 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에 내원한 환자를 대상으로 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군, 복잡형 석탄광부 진폐증군으로 나누어 혈청내 PDGF-BB와 IGF-1 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상 대조군 10예의 평균연령은 61.4±2.7세였고, 단순형 석탄광부 진폐증 환자 13예의 평균연령은 62.8±8.6세, 복잡형 탄광부 진폐증 환자 17예의 평균연령은 63.3±5.0세였다. 성비는 직업 특성상 대조군과 환자군 모두 남자였다. 직업력은 단순형 석탄광부 진폐증은 평균 15.8±8.5년, 복잡형 석탄광부 진폐증은 평균 18.7±5.2년이었다.

2. 정상 대조군의 혈청 PDGF-BB 농도는 3726.17±1292.20 pg/mL이었고, 단순형 석탄광부 진폐증 13예의 혈청 PDGF-BB 농도는 8493.88±5848.51 pg/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예의 혈청 PDGF-BB 농도는 10083.76± 5639.07pg/mL였다. 복잡형 석탄광부 진폐증군에서의 혈청 PDGF-BB 농도가 정상 대조군이나 단순형 석탄광부 진폐증군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($P<0.05$)

3. 정상 대조군의 혈청 IGF-1 농도는 413.40±61.94 ng/mL이었고, 단순형 석탄광부 진폐증 13예의 IGF-1 농도는 366.77±183.67ng/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예의 혈청 IGF-1 농도는 403.18±115.39ng/mL 로, 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다($P>0.05$).

4. 작업년수에 따른 혈청 PDGF-B와, IGF-1의 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

이상의 결과를 종합하여 보면 석탄광부 진폐증군에서 혈청내 PDGF-BB 농도

의 증가는 폐섬유화 진행을 나타내는 생화학적 지표로서의 의미를 갖는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Chiyotani K, Horsoda Y, Aizawa Y. The measurement of IL-1, IL-8, TNF for the diagnosis of pneumoconiosis. Advances in the prevention of occupational respiratiory diseases. Elserier Amsterdam 1998;845-848.
2. 윤임중. 우리나라 진폐증의 현황. 결핵 및 호흡기 질환 1992;39(5):375-379.
3. Vanhee D, Gosset P, Wallaret B, Voisin C, Tornel A.B. Mechanisms of fibrosis in coal workers pneumoconiosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1049-1055.
4. Rom WN, Bitterman PB, Rennard SI, Cantin A, Crystal R.G. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking subjects with interstitial lung disease associated with chronic inhalatin of inorganic dusts. Am J Ind Med 1991;19:15-27.
5. Rom WN, Basset P, Fells GA, Nakwa T, Trapnell BC, Crystal RG. Alveolar macrophages release an msulinlike growth factor 1-type molecule. J Clin Invest 1986;82:1685-1693.
6. Martine Y, bitterman PB, Mornex JF, Grotendorst GR, Mortire GR, Crustal RG. Activated human monoytes express the C-sis protooncogene and release a mediator showing PDGF-like activity. Nature 1986;319:158-60.
7. Valliant P, Menard O, Vignaud JM, Martinet N, Martinet Y. The role of cytokines in human lung fibross. Monaldi Arch chest Dis 1996;51:145-52.
8. Lapp NL, Castranova V. How silicosis and coal workers'pneumoconiosis develops a cellular assessment. Occupational Medicne 1993;35-65.
9. Ross R, Bowen-Dope D.F, Rames E.W. Platelect-derived growth factor: its potential roles in wound healing, astherosclerosis, neoplasia and growth and development. Ciba Found, Symper 1985;116:98-112.
10. Souza P, et al. Development 1995;121:2559.

11. Hart C.E, Torstrom J.W, Kelly J.D, Seifert R.A, Smith R.A, Ross R. Different isoforms of PDGF. Science 1988;240:1529-1531.
12. Bonner J.C, Badgett A, Cindroos P.M, sorniovarga A.R. Transforming growth factor beta-1 downregulates the platelet-derived growht factor alpha receptor subtype on human lung fibroblasts in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;13:496-505.
13. 안형숙, 김지홍, 장황신, 김경아, 임영. 진폐증 환자에서 혈청내 IL-8의 농도. 결핵 및 호흡기질환 1996;43(6):945-953.
14. 유광하, 안철민, 김형중, 김영호, 이용규, 김성규, 이원영. 진폐증 환자에서의 혈청 면역글로불린의 변화. 결핵 및 호흡기질환 1999;46(2):165-174.
15. Kim K.A, Lim Y, Kim E.K, Chang H.S, Park Y.M, Ahn B.Y. Potential biomarker of coal worker's pneumoconiosis. Toxicology 1999;108: 297-302.
16. Schins R.P.F, Borm P.J.A. Epidemiologial evaluation of monocyte TNF-α release as an exposure and effect marker in pneumoconiosis. A five year follow up study among coal workers. Occup Environ 1995;52:441-450.
17. 김정주, 리원연, 홍애라, 신표진, 용석중, 신계철. 탄광부 진폐증에서 Transforming Growth Factor-β1의 의의. 결핵 및 호흡기질환 2001;50(1):76-83.
18. Porcher J.M, Lafuma C.R, Nabout M.P, Sebastien P, Borm P.A, Honnons S, Biological marker as indicators of exposure and pneumoconiotic risk: prospective study. Int Arch Occup Environ Health 1993;65:S209-213.

Abstract

Clinical Significance of Serum PDGF-BB and IGF-1 in Coal Workers' Pneumoconiosis

Shin, Pyo Jin
Dept. of Medicine
The Graduate School
Yonsei University

Coal workers' pneumoconiosis is a fibrotic lung disease resulting from chronic inhalation of coal dust. It is well known that various cytokines and growth factors secreted from macrophages and monocytes play the key role in the pathogenesis of pneumoconiosis. To evaluate which cytokines can be used as sensitive biomarkers in pneumoconiosis, we measured PDGF-BB and IGF-1 concentration in serum in 30 coal miners and 10 healthy controls. Serum was collected from 30 coal miners (13 with simple coal workers' pneumoconiosis and 17 with complicated coal workers' pneumoconiosis) and from 10 healthy controls. The ELISA method was used to measure the serum PDGF-BB and IGF-1 concentration (R&D system, Minneapolis, MN/USA). The serum PDGF-BB concentration in patients with complicated pneumoconiosis (10083.76±5639.07 pg/mL) was significantly higher than in patients with simple pneumoconiosis (8493.88±5848.51pg/mL) and healthy controls (3726.17±1292.20pg/mL) ($p<0.05$). Compared to the healthy controls (413.40±61.94ng/mL), there was no significant difference in the serum IGF-1 concentration in patients with simple (366.77±

183.67ng/mL) and complicated pneumoconiosis (9403.18±115.39ng/mL) ($p > 0.05$).

In conclusion, the PDGF-BB concentration in blood serum was significant increased in complicated pneumoconiosis patients compared with healthy controls and simple pneumoconiosis patients.

Key words : Coal workers' pneumoconiosis, Pulmonary fibrosis, PDGF-BB, IGF-1