

감염 및 면역기능과 미세영양소

연세대학교 의과대학 내과학교실

송 영 구

Infection, Immunity, and Micronutrients

Song Young Goo, M.D.

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

서 론

인체의 면역 체계는 외부로부터의 미생물이나 이물질의 침투에 대하여 인체를 보호하는 역할을 담당한다. 비특이 면역, 선천적 면역, 혹은 자연 면역은 태어나면서부터 존재하는 면역 체계로서, 미생물이나 이물질 등에 대하여 일차 방어벽으로서의 중요한 역할을 수행하고 있으며, 또한 특정 질환에서는 급, 만성 염증 반응에서 일부 역할을 담당하기도 한다. 미생물에 의한 감염에 대하여 식작용은 선천적 면역 반응의 기저 역할을 하는 중요한 방어기전이다. 식작용을 하는 동안 적절한 면역세포는 세균과 외부 거대분자들을 흡수하게 되고, 식소체(phagosome)를 형성한 후 가수분해 효소들에 의해 이들을 분해시킨다¹⁾. 비특이 면역에 의해 나타나는 주요 반응인 염증 반응은 혈류의 증가, 모세혈관의 투과도 증가, 식세포(다형핵백혈구, 대식세포, 림프구)의 유입 등이 일어나는 매우 복잡한 반응으로, 여러 매개체들에 의해서 상호작용이 일어난다. 이들 매개체들의 일부는 미생물의 침투로부터 나타나고, 일부는 손상된 조직으로부터 분비되며, 일부는 염증 반응에 관여하는 백혈구들로부터 기인되고, 일부는 혈류의 효소체계에서 생성된다. 염증반응은 항체와 T세포를 포함하는 획득 면역의 구성성분에 의해 증폭되며, 이들 림프구들로부터 분비되는 싸이토카인은 대식세포의 활성화에 커다란 영향을 미친다.

식세포의 살균 활성화도, 세포독성 활성화도, 혹은 분열촉진인에 대한 림프증식성 반응 등과 같은 면역세포 기능들은 특별히 활성 산소계(reactive oxygen species, ROS)와 연결되어 있다²⁾. 그러나, 과도한 ROS는 세포 구성성분을 공격하여 막지질, 단백질, 탄수화물과 핵산을 산화시켜 세포 손상이나 사멸을 유도할 수 있기 때문에 면역 세포에 오히려 해로운 영향을 미칠 수 있다. 패혈성 속과 같은 중증 감염증의 예후가 아직도 개선되지 않는 이유도, 방어 기전으로서의 역할이 균형이 깨지면서 오히려 자신의 조직이나 세포에 손상을 초래하기 때문으로 이해되고 있다. 이와 같은 ROS의 자기 조직에 대한 영향을 예방하기 위하여 복잡한 항산화계가 중화시키는 역할을 하게 되는데, glutathione이나 ascorbic acid (AA)와 같은 비효소성 항산화제와, superoxide dismutase나 glutathione reductase 등과 같은 효소성 항산화 방어체계가 포유동물에서 발달되어 왔다³⁻⁵⁾. 이 과정에서 항산화 작용을 갖고있는 미세영양소들은 염증세포의 기능을 적절히 조절함으로써 비특이 면역반응의 일부에서 커다란 영향을 미칠 가능성이 있을 것으로 제시되고 있다. 사실, 20세기 초부터 항산화 영양소의 결핍이 질병을 야기시키고, 항산화제가 면역 자극 활동을 나타낸다는 가설이 제기되어 왔으며, 최근 들어 이와 같은 개념에 많은 이론들이 제시되고 있다. 따라서 본 종설에서는 미세영양소들이 선천적 면역반응, 특히 대식세포, 자연살세포, 그리고 다형핵백혈구의 기능에 어떤 영향을 미치는지 알아보고, 특정 질환에서 미세영양소들이 질환의 경과와 예방에 어떠한 효과를 나타낼 수 있는지 알아보고자 한다.

접수: 2002년 6월 5일, 승인: 2002년 6월 10일
교신저자: 송영구, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (02)3497-3319, Fax: (02)3463-3882
E-mail: imfell@yumc.yonsei.ac.kr

미세영양과 대식세포 기능

대식세포의 기능은 여러 가지의 능력(예, nitric oxide 생산능)을 획득한 후에 형성되는데, 이들 능력들은 미세환경과의 상호작용을 통해서 얻어진다. 세포외 기질, 외부 거대분자, 그리고 다른 세포들로부터의 여러 가지 신호들은 대식세포의 활성상태를 결정할 수 있고, 따라서 대식세포는 항상성 유지나 병리 과정에서 중요한 역할을 수행하게 된다. 시험관내와 생체내에서 이와 같은 기능들은 일부 음식의 성분들에 의해서 민감하게 변할 수 있다. 그동안 음식과 관련된 주요 연구들은 대식세포의 기능과 거대영양소(예, 지방)와의 관계에 초점을 맞추어 왔으나, 최근의 일부 연구들은 비타민과 같은 미세영양소의 영향에 초점을 맞추고 있다. 이와같은 연구들은 미세영양소들이 대식세포의 기능을 의미있게 변화시켜, 선천적 면역, 염증, 그리고 일부 질병의 경과에 관여하는 대식세포의 역할을 변화시킬 수 있음을 보여주고 있다.

1. 비타민과 대식세포 기능

몇몇 연구에서 비타민은 대식세포의 식작용과 일련의 과정에서 일부러 의미있게 변화시킬 수 있는 것으로 나타났다 (Table 1). 식작용은 대식세포 기능의 하나로서, 부착성, 이동, 소화, 그리고 과산화 음이온(superoxide anion) 생성 등과 같은 여러 가지 단계를 거치는데, 각 단계를 분리해서 평가할 수도 있다. 예를 들어, 복막 대식세포를 항산화 비타민인 α -tocopherol, 비타민 E, 그리고 비타민 C (ascorbic acid)로 처리했던 경우, 식작용의 전 과정과 일부 단계들이 항진되는 것으로 나타났다. 기질의 부착성은 α -tocopherol과 ascorbic acid에 의해 증가되었으며, α -tocopherol, 비타민 E, 그리고 ascorbic acid에 의해 이동, 화학주성, 소화, 그리고 과산화 음이온 생성이 증가되었다^{6, 7)}. 비슷한 소견이 Kupffer cell에서도 관찰되었는데, all-trans-retinol로 처리한 쥐의 Kupffer cell에서 식작용의 활성도와 활성산소의 하나인 과

산화 음이온의 생성이 증가되었다⁸⁾. 반면에, 비타민 D₃는 단핵구가 대식세포로 성숙되는 과정을 자극하여 보체-매개 식작용과 면역글로불린을 증가시킨다⁹⁾.

미세영양소의 영향과 관련되어 연구된 또 다른 중요한 대식세포의 기능은, interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), 그리고 interferon- γ (IFN- γ)와 prostaglandin E₂ (PGE₂)와 같은 염증 매개체들의 생성이다. 한 연구에서 비타민 E가 쥐의 폐포 대식세포에서 부적절하게 PGE₂의 증가를 유도하였으며, 다른 연구에서는, all-trans-retinol로 처리한 쥐의 단핵 세포에서 PGE₂와 TNF- α 의 생성을 증가시키는 것으로 나타났다^{8, 10)}. 식작용과 싸이토카인의 생성 외에도, 대식세포는 표면의 MHC class II 분자와 결합하는 항원을 presenting 할 수 있는데, 비타민 D₃로 처리한 사람의 단핵구에서는 MHC-II가 하향 조절되는 것으로 나타났다⁹⁾. 따라서 일부 선천적 면역 기능에 대한 일부 비타민의 영향은 면역 기능을 증강시킬 수 있다는 것을 알 수 있으나, 이와 같은 영향을 나타낼 수 있는 미세영양소들의 적정 농도에 대해서는 앞으로 속제로 남아있다.

2. 미량원소(Trace elements)와 대식세포 기능

특정 미량원소의 섭취와 대식세포 기능과의 상관관계는 비타민 만큼 중요한 것으로 나타나고 있다. 미량원소들 중 가장 광범위하게 연구된 것들이 아연(zinc)과 selenium이다 (Table 2). 혈중 아연농도의 저하는 면역 기능의 저하를 초래하며, 일부 질병들은 아연의 결핍을 초래한다. 놀랍게도, 아연과 대식세포의 식작용을 평가한 연구는 극히 적은데, 한 연구에서, 아연 결핍의 결과 단핵구의 식작용이 감소되는 현상이 관찰되었다. 반대로, 대부분의 연구는 미량원소와 싸이토카인 생성에 초점을 맞추고 있는데, 아연 공급은 시험관내 단핵세포에서 직접적으로 IL-1, IL-6, 그리고 TNF- α 등과 같은 싸이토카인 생성을 유도하는 것으로 나타났다^{11, 12)}. 그러나 시험관 내에서 구리의 공급은 아무런 효과가 나타나지 않았다. 반면, selenium이 결핍된 음식은 쥐의 대식세포에서 PGE₂와 TGF- β 의 생성 증가를 자극하였다¹⁰⁾.

Table 1. Vitamin Effects on Macrophage Function

Vitamin	Model	Effects
D in vitro	Human monocytes	Down-regulates MHC II expression and phagocytosis
A dietary supplementation	Rat Kupffer's cells	Increased respiratory and phagocytic activity
E, C in vitro	Mouse, human	Stimulation of adherence, chemotaxis, phagocytosis
E deficiency	Rat	Increased PGE ₂ production

Abbreviations : MHC, major histocompatibility complex; PGE₂, prostaglandin E₂

이들 사이토카인들 중 일부는 대식세포가 종양세포에 독성을 나타내는데 중요한 조절인자가 될 수 있다. 음식으로 selenium을 공급해 주면 쥐 대식세포의 종양세포 독성을 의미있게 증가시킬 뿐 아니라, 세포독성 림프구와 lymphokine-활성 살세포의 활성화도 증가시킨다.

또한 미세영양소들은 대식세포의 기능 변화와 류마티스관절염과 같은 염증성 질환들에서 중요한 역할을 담당할 수 있다. 철과 같은 일부 미세영양소들의 과잉은 관절 염증을 악화시킬 수 있는 반면, 아연의 약물학적 용량은 대식세포를 이동하지 못하게 할 수 있으며, selenium은 산소기(oxygen radical) scavenger로 작용하는 것으로 여겨진다. 따라서 항산화제가 류마티스 염증을 감소시킬 것이라는 가설이 제기되어 왔다. 일부 예에서는, 미세영양소의 영향이 직접적인 경우도 있으나(예, 아연의 사이토카인 생성에 대한 영향), 대부분의 경우 이와 같은 비타민과 미량원소가 대식세포의 기능을 변화시키는 기전은 확실하게 이해되지 않고 있다.

미세영양소와 자연살세포 기능

자연살세포는 특정한 종양세포와 바이러스에 감염된 세포를 인식하여 그 세포들을 사멸시킬 수 있다. 이들은 항체의존 세포독성에서도 한 역할을 담당하고 있다. 일단 활성화되면, 자연살세포는 IFN- γ 와 다른 사이토카인(IL-1)과, GM-CSF를 유리시킬 수 있다. 자연살세포와 관련된 초기의 식품 연구는 단백질과 지방과 같은 거대영양소들에 초점을 맞추었으나, 최근에는 미세영양소들의 영향에 초점을 맞추고 있다.

1. 비타민과 자연살세포 기능

면역 체계의 다른 세포들과 마찬가지로, 특정한 비타민의 결핍은 자연살세포 기능에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다 (Table 3). 이들의 결핍은 영양 불량, 질병, 혹은 노화로 인해 나타날 수 있는데, 예를 들어, 비타민 A의 결핍은 소아와 쥐에서 모두 자연살세포의 활성화도와 숫자를 모두 감소시킨다¹³⁾. 특정 질환들은 영양 상태의 변화를 일으켜 자연살세포의 활성화에 영향을 미칠 수 있는데, 쥐 AIDS 모델에서 tocopherol의 공급은, 비타민 E 뿐만 아니라 여러 조직에서 비타민 A와 아연과 구리의 농도를 유지시켜 면역 기능을 정상화시킬 수 있다¹⁴⁾. 게다가 이와 같은 치료는 자연살세포의 숫자와 활성화도도 완전하게 회복시켜 준다. 비타민 E의 결핍은 Shwachman's 증후군 환자에서 CD16+ 세포의 숫자를 감소시켜 자연살세포의 활성도를 감소시킨다¹⁵⁾.

2. 미량원소와 자연살세포 기능

자연살세포의 가장 일반적인 기능은 표준화된 종양세포주의 세포용해의 정도로 평가된다. 이 세포주는 전형적으로 자연살세포 활성화에 매우 민감한데, 많은 연구들이 미량원소의 결핍은 자연살세포의 기능을 감소시키지만, 미량원소를 공급하면 자연살세포의 세포용해를 증가시키는 것으로 보고하고 있다(예, 노인 환자에서 아연의 공급은 일시적으로 자연살세포의 활성도를 증가시킨다). 아연의 보충이 활성도를 증가시키기는 하지만, 일정한 농도 이상에서는 오히려 자연살세포의 활성도를 감소시키기도 한다. 비슷하게, selenium의 섭취는 자연살세포의 활성도를 증가시키고, 쥐의 자연살

Table 2. Trace Elements Effects on Macrophage Function

Element	Model	Effects
Selenium in vitro	Mouse	Increased tumor cytotoxicity
Selenium dietary deficiency	Rat	Increased macrophage inflammatory activity and TGF- β with thyroid fibrosis
Selenium dietary deficiency	Rat	Increased PGE ₂ production
Zinc dietary deficiency	Human	Decreased phagocytosis, intracellular killing of bacteria
Zinc supplementation	Human	Increased IL-1, IL-6, TNF- α , and IFN- γ

Abbreviations : TGF- β , transforming growth factor- β ; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IFN- γ , interferon- γ

Table 3. Vitamin Effects on Natural Killer (NK) Cells

Vitamin	Model	Effects
A dietary deficiency	Rat	Cell no. and cell-mediated cytotoxicity decreased
E dietary supplementation	Human	Enhanced activity
E dietary deficiency	Shwachman's SD	Impaired activity due to decreased no. of CD16+ cells
E dietary supplementation	Mouse	Prevent retrovirus-induced suppression of NK cell activity

세포 표면에 있는 IL-2 수용체 단백을 증가시키는 반면, 철은 쥐 자연살세포의 세포용해 활성도를 감소시킨다¹⁶⁻¹⁸).

일부 질환들은 선천적 면역반응에 관여하는 세포들의 과활성에 의해 야기되거나 악화될 수 있으며, 이와 같이 비특이 면역반응이 변화되는 이유가 미세영양소의 유용성에 변화가 생기기 때문일 수 있다. 예를 들어, 염증성 장질환은 아연 대사에 장애를 일으킬 수 있어 자연살세포의 활성도를 증가시킨다. 이때 아연을 보충해 주면 염증성 질환을 갖고 있는 환자의 말초혈액 자연살세포의 활성도가 감소하게 된다¹⁹.

미세영양과 다형핵백혈구

호중구는 조직 손상 부위나 감염 부위에 가장 먼저 도착하는 세포이다. 보체계와 섬유소용해계의 일부 성분들을 포함하는 화학주성 인자들인 leukotriene들과 싸이토카인들은, 혈관 내피세포로부터 중성구의 혈관외유출(extravasation)과 부착 뿐만 아니라, 감염이 있는 동안 일시적인 백혈구 증다증을 유도한다. 중성구들은 다음으로 여러 가지 다양한 무기를 이용해서 미생물을 파괴하는데, 식작용 이후에, 식소체는 myeloperoxidase, lysozyme, defensins, 그리고 가수분해 효소 등을 포함하는 가장 커다란 세포내 과립과 결합한다. 호중구는 많은 양의 산소를 소모하여 H₂O₂를 생성하는데, 이 산화성폭발 혹은 호흡폭발(respiratory burst)은 흡수한 병원체를 파괴하는데 필요하다. 호중구 기능에 필수적인 반응들과 일부 효소들의 생성이나 활성도는 미세영양소들의 결핍이나 보충에 의해 변화될 수 있다. 예를 들어, 철결핍은 철-의존 효소인 myeloperoxidase의 감소를 초래하여, 흡수된 세균의 사멸에 지장을 초래할 수 있다. 항산화 효과가 알려진 미세영양소들은, 호중구가 활성 산소를 생성하는데 이용하는 산화반응에도 영향을 미칠 수 있으나, 그런 분자들이 주위 조직을 손상시키기 전에 항산화제가 그들 분자들을 청소해 버린다면 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

1. 비타민과 다형핵백혈구의 기능

사람의 호중구에 대한 특정 미세영양소 결핍의 직접적인 영향을 평가하는 것은 영양실조와 같은 상황에서나 가능하기 때문에 어렵다. 게다가 영양실조에서 거대영양소와 미세영양소의 결핍 모두 면역 억제에 기여할 수 있다(Table 4). 예를 들어, 노인에서 아연, selenium, 그리고 비타민 B₆의 결핍은 면역 반응을 감소시켜 감염이 쉽게 일어날 수 있는 조건이 된다²⁰. 그러나, 호중구 기능에서 특정 미세영양소들의 중요성에 관한 지식은 동물실험과 사람에서 보충을 해 주는 연구들을 통해서 조금씩 수집되어 왔다. 호중구의 세균 사멸 기능은 엽산이 아니라 비타민 B₁₂의 결핍으로 약간 감소되며, 보충을 해 줄 경우 다시 회복된다²¹. 쥐에서 비타민 A의 결핍은 *Pseudomonas aeruginosa*의 부착과 식작용을 감소시키고 활성산소 분자의 생성을 감소시켰으며, 비타민 A를 보충해 줄 경우 호중구의 기능이 회복되었다²².

비타민 C 단일 요법이 만성육아종성 질환이 있는 환자에서 호중구의 이동과 항미생물 작용의 일차성 이상을 개선시킬 수 있다는 시험관내 증거와 생체내 증거를 제시하는 보고도 있다. 비타민 C는 또한 기관지 천식이 있는 일부 환자에서 호중구의 운동성을 향상시키기도 하며, 우울증이나 관상동맥질환을 앓고 있는 노인 여자환자나 건강인에서 항산화 비타민 C와 E를 보충해 줄 경우 호중구의 부착성, 화학주성, 그리고 식세포능이 증가한다. 그러나, 이들 비타민들은 호중구의 과산화물(superoxide) 생성을 감소시킨다^{16, 23}. 다른 연구에서도 건강인에서 비타민 C와 E를 보충할 경우 호중구의 산소 자유기 생성을 억제하는 것으로 나타났는데, 일부 연구자들은 이와 같은 항산화 영향이 특정 질환에서 산화-매개 손상을 감소시킬 경우 이롭게 작용할 수 있을 것이라고 제시하고 있다²⁴.

이와 같은 호중구에서의 과산화물 생성의 감소가 항미생물능에 어떤 영향을 미칠지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 게다가, 비타민 C는 IL-1과 TNF- α 와 같은 염증성 사이

Table 4. Vitamin Effects on Neutrophil Function

Vitamin	Model	Effects
A dietary deficiency	Rodents	Decreased phagocytosis of microbes and production reactive oxidative molecules; supplementation reversed effects
B ₁₂ dietary deficiency	Human	Decreased bacterial killing; reversed by supplementation
C, dietary supplementation	Elderly women	Enhanced phagocytosis; decreased superoxide production
C, E dietary supplementation	Human	Suppressed production of oxygen free radicals
C in vivo and in vitro	Human	Decreased phagocytosis

토카인의 생성을 매개하는 산화-감수성 전사요소인 NF- κ B의 활성을 억제하는데^{25, 26}, 이는 세포의 신호체계와 호중구의 기능이 비타민 C와 E에 의해 영향을 받을 수 있다는 의미이다. 또한 활성화된 호중구는 정상 호중구보다 약 10배 이상의 비타민 C를 세포내에 축적하고 있는 것이 확인되었는데, 이는 호중구가 활성화 되면서 생성하는 산화 물질들로부터 스스로를 보호하기 위한 기전인 것으로 여겨지고 있다²⁷. 그러나 장기적으로 비타민 C를 보충할 경우 고농도의 비타민 C가 호중구의 활성을 어떻게 변화시킬 것인지는 아직 확실하지 않다.

2. 미량원소와 다형핵백혈구의 기능

호중구의 기능에 대한 미량원소의 영향에 관한 연구는 거의 없다. 구리 결핍은 사람과 설치류에서 순환하는 호중구의 숫자와 기능을 감소시키며, 철 결핍은 세균을 죽일 수 있는 호중구의 능력을 감소시킨다. 구리와 철이 결핍되었을 경우의 영향에 대해서는 많이 보고되고 있는 반면, 정상인에서 이들 미세영양소들을 보충해 주었을 경우의 영향에 대해서는 거의 초점을 두지 않고 있다. 한 연구에서는 다량의 아연을 복용할 경우 다형핵백혈구의 기능을 의미있게 저하시키는 것을 보고하였지만, 시험관내에서 아연은 *Staphylococcus aureus*에 대한 호중구의 반응을 증강시키는 것으로 나타났으며²⁸, Selenium은 시험관내에서 호중구의 식세포작용과 살균 기능을 증가시키는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과들을 볼 때, 연구자들은 이들을 보충할 경우 사람에서의 호중구의 기능을 증가시킬 것으로 추정하였다. 그러나 이후의 연구에서 sodium selenite의 보충은 사람에서 식작용을 효과적으로 증가시키지 않았다^{29, 30}. 따라서 영양실조의 환자에서 미량원소를 보충하는 것은 도움이 되겠지만, 건강인에서의 보충이 이들의 항균력을 증가시킬지 억제시킬지에 대해서는 아직 분명하지 않다.

일부 질환에서 미세영양소의 역할

산화 스트레스는 패혈성 속과 같은 병적인 상황에서, 그리고 항산화 물질의 농도가 감소하는 생리적인 노화에서 의미있게 증가한다. 내독소에 의해서 야기되는 패혈성 속에서, 식세포의 자극과 염증성 싸이토카인의 생성과 같은 면역계의 변화를 포함해서, 세포와 조직들의 기능적, 대사적 변화가 나타난다. 노화는 많은 생리적인 기능들을 감소시키며, 면역 기능을 변화시켜 T 림프구의 활성도를 감소시키고, 염증성 싸이토카인의 생성을 비롯한 일부 식세포 기능들을 증

가시킨다. 두 경우에서 항산화제들은 면역 기능의 개선을 위해 사용되어 왔다.

패혈성 속이 있는 동안, 림프구는 조직에 대한 부착성의 증가와 화학주성의 감소 등 기능 이상이 나타난다. 이와 같은 영향은 lipopolysaccharide (LPS) 자극에 의해 야기되는 ROS와 TNF- α 의 증가 때문이거나, 부착 물질 표현의 증가나 migratory inhibitory factor (MIF)의 생성 때문일 수 있다^{2, 31, 32}. N-acetylcysteine (NAC)은 ROS 생성을 중화시키고 NF- κ B를 통한 TNF- α 의 생성을 억제하는 항산화 및 항염증 작용을 갖고 있어서, 내독소에 의한 속 모델에서 TNF- α 농도가 증가할 경우에만 부착성을 감소시키게 된다³³. 내독소를 주입한 쥐로부터 추출한 림프구의 화학주성은 NAC를 주입하면 증가하게 되는데, 이는 TNF- α 에 대한 NAC의 억제 효과 때문일 것이며, MIF의 생성도 감소한다. 그러나, NAC는 대조 동물군에서 림프구의 화학주성과 부착성을 모두 증가시켜 면역 자극 작용을 보여준다. 이와 같은 NAC의 영향은 항산화 작용 뿐만 아니라 특이한 대사작용 때문인 것으로 여겨진다. 따라서, 림프구의 상태에 따라 NAC는 림프구의 기능을 증가시키거나 감소시키는 작용을 모두 나타낼 수 있는 것으로 보인다². 비타민 C도 세포막을 통해 이동하여 식세포에서 세포질 내로 유리된 산소기(oxygen radicals)들로부터 식세포를 보호한다^{3, 34}. 따라서 항산화제인 비타민 C는 내독소에 의한 속 모델에서 복막 대식세포의 식세포 과정에 대한 보호 효과를 나타낼 수 있다. 내독소에 의한 속 모델에서 대식세포에 의한 부착성, 소화, 그리고 과산화 음이온 생성 등의 증가는, 비타민 C의 투여로 대조 동물군과 비슷한 수준으로 돌아간다. 이와 같이 비타민 C는 내독소 속 모델에서 식세포의 과정을 조절하여, 주로는 자유기의 생성을 감소시키고, 따라서 속의 중증도를 감소시킬 수 있다^{35, 36}.

노인에서의 림프구는 증가된 부착성과 감소된 림프증식성 반응을 보인다. 림프구의 화학주성은 나이가 들어도 변화하지 않으나, 만성적인 산화 스트레스의 결과로 나이와 함께 면역 세포의 부착성은 증가한다³⁷. 산화/항산화의 균형이 신호 전달과 유전자 표현의 조절을 포함한 면역 세포 기능의 중요한 결정 요인이라면, 특히 노인에서 면역 반응의 유지를 위해 적정 양의 항산화제의 보충이 필요할 것이다. 비타민 E와 같은 항산화제는 성인에서, 특히 노인에서 면역 기능의 향상을 위해 필수적이다. 비타민 E의 섭취는 부착성과 증식을 성인 대조군과 비슷한 수준으로 만들어 주었다. 여러 가지 세포내 신호체계의 결핍이, 산화 스트레스가 중요한 역할을 하는 것으로 보이는 조건인 노화와 함께 T세포

의 증식 반응의 감소로 인해 야기될 수 있기 때문에, 비타민 E는 ROS의 정도, NF- κ B와 같은 전사인자의 유도, 단백질의 인산화, 혹은 다른 분자 기전을 조절함으로써 림프구의 기능을 조절할 수 있다. 또다른 가능한 기전은, 노화와 함께 T세포 기능을 감소시키는 하나의 원인인 apoptosis 과정에 대한 항산화제의 억제 효과를 들 수 있다. 게다가, 노화에서의 면역기능은 염증성 조건에서의 면역 기능과 유사하고 항산화제도 항염증 작용을 갖고있기 때문에, 이런 기전으로 면역 기능에 작용할 것으로 본다. 또한 비타민 E는 대식세포에서, 나이와 관련된 T세포 증식의 감소에 관여하는, prostaglandin의 생성을 감소시킨다. 그러나 개인마다 노화의 정도가 다르기 때문에 세포내 신호 전달 등과 같은 노화-관련 변화는 다양하게 나타나며, 항산화제의 영향도 다양하게 나타날 수 있다^{16, 23, 37}.

HIV에 감염된 세포들은 세포내 산화환원 대사(redox metabolism)가 변화되어 세포의 기능이상을 유도하는 것으로 보인다³⁸. HIV와 연관된 산화 스트레스는 병의 진행에 매우 중요하며, 활성산소들이 HIV 복제에 필수적인 핵 전사인자 NF- κ B를 활성화 시키기 때문이다³⁹⁻⁴². 여기서 비타민 C는 중요한 세포내 산화환원 매개체로서 산화성 손상으로부터 glutathione 결핍 세포를 보호할 수 있으며, HIV 생성을 억제하고, 숙주 방어 기능을 증가시켜 줄 수 있다. HIV에 감염된 세포주를 비타민 C에 노출시켰을 때, 세포의 증식과 바이러스 생성에 대해 비타민 C는 다양한 효과를 나타내는데, 저농도의 비타민 C에 노출시켰을 때는 세포주에 따라 바이러스 생성에 영향을 미치지 않거나 오히려 증가시킨 반면, 고농도의 비타민 C에 노출시켰을 경우에는 HIV에 감염된 세포의 증식과 생존을 감소시켜 바이러스 생성을 감소시킨다. 시험관내에서 HIV에 감염된 세포주는 감염되지 않은 세포주에 비해 3~5배 정도 높게 세포내에 비타민 C를 축적하게 되는데, HIV에 감염된 세포에서 glucose transporter 1 (GLUT1)의 표현이 증가되어 glucose와 비타민 C의 유입을 증가시키는 것으로 보인다. 이렇게 세포내에 증가된 비타민 C는 HIV에 감염된 세포에 독성을 나타내 HIV 생성을 감소시키게 된다³⁸. 이와 같은 반응들이 에이즈의 치료에 이용될 수 있을 지에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

결 론

지금까지의 감염증 치료의 대부분은 항균제와 항바이러스제의 치료가 중심이 되어왔다. 그러나 패혈증 혹은 패혈성 속과 같은 중증 감염증의 예후는 지난 20~30여년간 크게

호전되지 않고 있다. 이는 아직도 패혈증과 같은 중증 감염증의 조직 손상에 관한 기전을 충분히 이해하지 못하고 있기 때문일 것이다. 어떻게 보면 지금까지의 치료 방법들이, 벽이 갈라져 습기가 차서 곰팡이가 슬 벽지를 그제 새 벽지로 갈아치우는 것처럼, 일종의 대증치료가 아니었나 하는 생각도 할 수 있다. 갈라진 벽을 메우지 않는다면 아무리 새 벽지로 교체한다고 하더라도 다시 곰팡이가 슬 것이기 때문이다. 오히려 내부에서는 벽의 틈이 더 벌어질 수도 있다. 따라서 방어벽이 제 구실을 할 수 있도록 근본적인 접근을 하는 것이 당장 시간은 더 걸릴지 몰라도 훨씬 더 근본적인 해결책이 될 수 있을 것이다. 이와 같은 관점에서 환자의 면역 기능을 변화시켜 치료적 효과를 보려는 시도들이 있었으나 결과는 기대에 미치지 못하고 있다. 이는 면역 체계가 조직 손상에도 관여하지만, 기본적으로는 외부로부터의 미생물이나 이물질로부터 방어적 역할을 담당하기 때문에, 이들 기능을 잘 못 변화시킬 경우 오히려 기대했던 결과와 반대의 결과를 초래할 수 있기 때문이다. 따라서 인위적으로 면역 체계의 어느 한 부분을 변화시켜 효과를 기대하기 보다는, 인체의 항상성을 유지하려는 능력을 개선시켜 자체의 방어능력을 최대한 유지할 수 있도록 분자 수준에서 도와주는 것이 보다 근본적인 해결책이 될 수 있을 것이다. 이와 같은 의미에서 아직까지 그 기능들이 정확하게 밝혀지지 않은 아연(zinc), selenium, 철, 구리, β -carotene, 비타민 A, C, E, 그리고 엽산 등과 같은 미세영양소들의 면역 기능과 관련된 영향에 대해서 이해하는 것은 매우 중요한 부분이다. 특히 일부 미네랄과 비타민과 같은 미세영양소들은 면역 및 염증반응과 관련된 일부 질환에서 의미 있는 예방 및 치료 효과를 나타내고 있다. 중증 감염증에서도, 식세포들이 감염 인자들에 대한 방어 작용으로 생산한 활성산소들이 결국 조직의 손상을 초래하게 된다는 기전을 고려할 때, 항산화 작용을 나타내는 미세영양소들의 충분한 공급은 자신의 세포나 조직의 손상을 방어하는 역할을 담당할 수 있을 것이다. 지금까지의 여러 연구 결과들을 토대로 보면, 이와 같은 미세영양소들의 면역 기능에 대한 작용은 무조건 면역 기능을 증가 혹은 감소시키는 한 방향으로의 작용이 아니라, 세포의 상태에 따라 면역 기능을 적절히 증가시키거나 감소시킬 수 있음을 보여주고 있다. 즉, 이들은 면역기능을 적절히 조절하는 역할을 하는 것으로 보이는데, 변화된 면역 기능을 적정 수준으로 돌아가게끔 해주는 것으로 여겨진다. 다시 말해, 면역 체계가 적절하게 기능을 하고 생체내에서 항상성을 유지하기 위해서는 항산화 방어체계가 산화성 물질과 균형을 적절히 유지해야 하는데, 중증 감염

증에서는 방어 기전으로 과생성된 산화성 물질들에 대한 균형을 유지하기 위해 훨씬 많은 항산화 물질들이 요구되며, 이때 적절한 항산화제를 공급해주지 못하게 되면 결국 심각한 조직 손상을 초래하여 예후를 나쁘게 만드는 원인이 되는 것이다. 앞으로의 연구들은, 노화와 관련된 미세영양소들의 상태와 선천적 면역과의 관계, 특정 질환에서 미세영양소들을 공급함으로써 면역 기능의 변화로 치료적 효과를 얻을 수 있는지에 대한 연구 등이 필요할 것으로 생각되며, 아직까지 정확하게 밝혀지지 않은 미세영양소들의 면역 기능에 대한 작용 기전을 밝히는데 초점을 두어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1) Aderem A, Underhill DM: *Mechanisms of phagocytosis in macrophages. Annu Rev Immunol* 17:593-623, 1999

2) De la Fuente M, Victor VM: *Anti-oxidants as modulators of immune function. Immunol Cell Biology* 78:49-54, 2000

3) Victor VV, Guayerbas N, Puerto M, Medina S, De la Fuente M: *Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. Immunopharmacology* 46:89-101, 2000

4) Rackow EC, Astiz ME: *Mechanisms and management of septic shock. Crit Care Clin* 9:219-237, 1993

5) Berger TM, Polidor MC, Dabbagh A, Evans PJ, Halliwell B, Morrow JD, et al.: *Antioxidant activity of vitamin C in iron-overloaded human plasma. J Biol Chem* 272:15656-15660, 1997

6) Erickson KL, Medina EA, Hubbard NE: *Micronutrients and innate immunity. J Infect Dis* 182(Suppl 1):S5-S10, 2000

7) Del Rio M, Ruedas G, Medina S, Victor VM, De la Fuente M: *Improvement by several antioxidants of macrophage function in vitro. Life Sci* 63:871-881, 1998

8) Hoglen NC, Abril EA, Sauer JM, et al.: *Modulation of Kupffer cell and peripheral blood monocyte activity by in vivo treatment of rats with all-trans-retinol. Liver* 17:157-165, 1997

9) Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH: *1,25-dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. Scand J Immunol* 38: 535-540, 1993

10) Eskew ML, Zarkower A, Scheuchenzuber WJ, et al.: *Effects of inadequate vitamin E and/or selenium nutrition on the release of arachidonic acid metabolites in rat alveolar macrophages. Prostaglandins* 38:79-89, 1989

11) Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L: *The immunobiology of zinc. Immunol Today* 18:519-521, 1997

12) Driessen C, Hirv K, Rink L, Kirchner H: *Induction of cytokines by zinc ions in human peripheral blood mononuclear cells and separated monocytes. Lymphokine Cytokine Res* 13:15-20, 1994

13) Ross AC: *Vitamin A deficiency and retinoid repletion regulate the antibody response to bacterial antigens and the maintenance of natural killer cells. Clin Immunol Immunopathol* 80:S63-72, 1996

14) Wang Y, Huang DS, Liang B, Watson RR: *Nutritional status and immune responses in mice with murine AIDS are normalized by vitamin E supplementation. J Nutr* 124:2024-2032, 1994

15) Adachi N, Migita M, Ohta T, Higashi A, Matsuda I: *Depressed natural killer cell activity due to decreased natural killer cell population in a vitamin E-deficient patient with Shwachman syndrome: reversible natural killer cell abnormality by alpha-tocopherol supplementation [see comments]. Eur J Pediatr* 156:444-448, 1997

16) Bogden JD: *Studies on micronutrient supplements and immunity in older people. Nutr Rev* 53:S59-65, 1995

17) Chandra RK: *Nutrition and the immune system: an introduction. Am J Clin Nutr* 66:460S-463S, 1997

18) Ventura MT, Crolo R, Lasaracina E: *In vitro zinc correction of natural killer (NK) activity in the elderly [letter]. Clin Exp Immunol* 64:223-224, 1986

19) Van de Wal Y, Van der Sluys Veer A, Verspaget HW, et al.: *Effect of zinc therapy on natural killer cell activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther* 7:281-286, 1993

20) Lesourd BM: *Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. Am J Clin Nutr* 66:478S-784S, 1997

21) Kaplan SS, Basford RE: *Effect of vitamin B12 and folic acid deficiencies on neutrophil function. Blood* 47: 801-805, 1976

22) Twining SS, Schulte DP, Wilson PM, Fish BL, Moulder JE: *Vitamin A deficiency alters rat neutrophil function. J Nutr* 127:558-565, 1997

23) De la Fuente M, Ferrandez MD, Burgos MS, Soler A, Prieto A, Miquel J: *Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E. Can J Physiol Pharmacol* 76:373-380, 1998

24) Herbaczynska-Cedro K, Wartanowicz M, Panczenko-Kresowska B, Cedro K, Klosiewicz-Wasek B, Wasek W: *Inhibitory effect of vitamins C and E on the oxygen free radical production in human polymorphonuclear leucocytes. Eur J Clin Invest* 24:316-319, 1994

- 25) Conner EM, Grisham MB: *Inflammation, free radicals, and antioxidants*. Nutrition 12:274-277, 1996
- 26) Bowie AG, A.J.O'Neill L: *Vitamin C inhibits NF- κ B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase*. J Immunol 165:7180-7188, 2000
- 27) Washko PW, Wang Y, Levine M: *Ascorbic acid recycling in human neutrophils*. J Biol Chem 268:15531-15535, 1993
- 28) Sunzel B, Holm S, Reuterving CO, Soderberg T, Hallmans G, Hanstrom L: *The effect of zinc on bacterial phagocytosis, killing and cytoprotection in human polymorphonuclear leucocytes*. APMIS 103:635-644, 1995
- 29) Urban T, Jarstrand C: *Selenium effects on human neutrophilic granulocyte function in vitro*. Immunopharmacology 12:167-172, 1986
- 30) Greenman E, Phillipich MJ, Meyer CJ, Charamella LJ, Dimitrov NV: *The effect of selenium on phagocytosis in humans*. Anticancer Res 8:825-828, 1988
- 31) Hmama Z, Knutson KL, Herrera-Velit P, Nandan D, Reine NE: *Monocyte adherence induced by lipopolysaccharide involves CD 1H, LFA-I and cytohesin-1. Regulation by rho and phosphatidylinositol 3-kinase*. J Biol Chem 274:1050-1057, 1999
- 32) Calandra T, Spiegel LA, Metz CN, Bucala R: *Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of gram-positive bacteria*. Proc Natl Acad Sci USA 95:11383-11388, 1998
- 33) Bellezo JM, Leingan KA, Bulla GA, Britton RS, Bacon BR, Fox ES: *Modulation of lipopolysaccharide-mediated activation in rat kupffer cells by antioxidants*. J Lab Clin Med 13:36-44, 1998
- 34) Rumsey SC, Kwon O, Wei Xu G, Burant CF, Simpson I, Levine M: *Glucose transporter isoforms GLUT1 and GLUT3 transport dehydroascorbic acid*. J Biol Chem 272:18982-18989, 1997
- 35) Bernard GR: *N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury*. Am J Med 91:54S-59S, 1991
- 36) Victor VM, Minano M, Guayerbas N, Del Rio M, Medina S, De la Fuente M: *Effects of endotoxic shock in several functions of murine peritoneal macrophages*. Mol Cell Biochem 189:25-31, 1998
- 37) McArthur WP: *Effect of aging on immunocompetent and inflammatory cells*. Periodontol 16:53-79, 1998
- 38) Rivas CI, Vera JC, Guaiquil VH, Velásquez FV, Bórquez-Ojeda OA, Cárcamo JG, Concha I I, Golde DW: *Increased uptake and accumulation of vitamin C in human immunodeficiency virus 1-infected hematopoietic cell lines*. J Biol Chem 272:5814-5820, 1997
- 39) Hirano F, Tanaka H, Miura T, Hirano Y, Okamoto K, Makino Y, Makino I: *Inhibition of NF- κ B-dependent transcription of human immunodeficiency virus 1 promoter by a phosphodiester compound of vitamin C and vitamin E, EPC-K1*. Immunopharmacology 39:31-38, 1998
- 40) Nabel G, Baltimore D: *An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells*. Nature 326:711-713, 1987
- 41) Kawakami K, Scheidereit C, Roeder RG: *Identification and purification of a human immunoglobulin-enhancer-binding protein (NF- κ B) that activates transcription from a human immunodeficiency virus type 1 promoter in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 85:4700-4704, 1988
- 42) Treitinger A, Spada C, Verdi JC, Miranda AFB, Oliveira OV, Silveira MVS, Moriel P, Abdalla DSP: *Decreased antioxidant defence in individuals infected by the human immunodeficiency virus*. Eur J Clin Invest 30:454-459, 2000