

수술 후 발생한 장마비를 면역학적으로 설명할 수 있는가?

T Helper Type 1 Memory Cells Disseminate Postoperative Ileus over the Entire Intestinal Tract. Nature Medicine 2010;16:1407-1413

요약: $CD4^{+}$ 기억(memory) T 세포가 수술 후 장마비 발생에 필수적이며 T_H1 -반응(IL-12 p35-T-bet-IFN- γ)이 중요하다.¹ 수술적 방법으로 장마비를 유발한 후,² 형광광도법(fluorometry)을 통해 형광성의 텍스트란 이동을 측정하였을 때 겔보기 수술(sham operation, 여기서는 흉부 또는 혈관수술) 쥐에서는 대장까지 도달하는 시간이 1.5시간이었으나 수술 후 장마비 쥐에서는 상부 공장부위에 정체되었다. 그러나 $CD4$ -유전자 결핍(knockout, KO) 쥐에서는 정체가 발생하지 않았다. 또한 정상 조력(helper) T 세포수를 나타내며 ovalbumin에 특이성을 나타내는 OT-II 쥐와 활성화된 T 세포 표식자인 $CD25$ 가 유전자 결핍된 쥐 모두에서 수술 후 장마비가 발생하지 않았다. 이러한 결과로 보아 기억 T 세포나 조절(regulatory) T 세포의 관여를 추측해 볼 수 있는데, 디프테리아 독소를 이용하여 조절 T 세포를 결손시킨 DEREG 쥐에서도 수술 후 장마비가 발생하지 않는 것으로 보아 기억 T_H 세포가 수술 후 장마비 발생에 관여함을 알 수 있다. C57BL/6와 $CD4$ -KO 쥐에서 수술 후 장마비를 유도한 후 사이토카인을 측정하였을 때 소장 및 대장 모두에서 현저한 감소를 보인 것은 iNOS였다. C57BL/6 쥐에서 장마비를 발생시키는 수술 후 T_H1 , T_H2 , T_H17 세포의 유도를 자극하는 사이토카인을 측정하였을 때 소장에서 IL-12 p35와 T-bet mRNA 발현 증가를, 소장과 대장에서는 IFN- γ 와 T-bet mRNA 발현증가를 관찰할 수 있었다. 또한 IFN- γ -KO와 IL-12 p35-KO 쥐에서는 정상에 가까운 FITC-텍스트란 통과 시간을 보였으며 대장통과시간에 있어서는 IFN- γ -KO에서 부분적인 정상 회복을, IL-12 p35-KO 쥐에서는 정상 회복을 보였다. 이러한 결과를 통해 수술 후 장마비 발생은 IL-12 p35에 의해 유도된 T-bet이 IFN- γ 를 조절 상승(upregulation)시켜 iNOS 발현을 유도함으로써 발생한다는 것을 알았다. 결론으로 저자들은 T_H1 유도에 의해 대식세포 활성화가 이루어진다는 가설을 증명할 수 있었다.

IL-12 유도에 의한 기억 T_H1 세포의 장 분절사이 이동이 수술 후 장마비 발생을 일으킨다.¹ 수술 후 장마비의 주된 문제는 전체 장에 걸쳐 발생한다는 것인데 이러한 원인이 기억 T_H1 세포의 장 분절간 이동이 원인일 것으로 추정하여 CFSE(세포 염색법), 유세포 분석기(flow cytometry)와 면역형광 현미경(immunofluorescent microscopy) 방법으로 $CD4^{+}CD25^{+}IFN-\gamma^{+}$ 세포를 대장의 근육에서, $CD4^{+}CD44^{+}CD25^{+}CCR9^{+}IFN-\gamma^{+}$ T_H1 세포를 문맥에서(8시간에 최대치), $CD4^{+}CD25^{+}CCR9^{+}CD45RO^{+}IFN-\gamma^{+}$ T_H1 을 말초 혈액에서 확인할 수 있었다. 5명의 위, 소장, 대장수술을 받은 사람들은 개복 복강수술, 흉강수술을 받았던 대조군에 비해서 수술 후 1 시간만에 $CCR9^{+}CD45RO^{+}$ (memory)-IFN- γ 생성- T_H1 세포가 10배 이상 증가하였다. 수술받은 장 부위에서 T_H1 세포의 이동이 수술 후 장마비에 관여하는 지를 알기 위해 림프구의 이동을 억제하는 FTY720 면역억제제를 수술 24시간 전과 수술 시작 시 2차례 쥐에 투여한 후 관찰하였을 때, 문맥(portal vein)으로 기억 T_H1 세포의 이동을 억제시켰고, 장마비와 전제 효과(field effect, 수술받지 않은 부위까지 진행되는 것)를 예방하였다. T_H1 의 가장 상부가 IL-12이므로 IL-12 p35-KO 쥐를 이용한 실험을 계획하였으나 매우 적은 양의 T_H1 세포를 포함하고 있어 IL-12 p40을 차단하는 항체(항 IL-12)를 사용하여 장 수술 전에 주입하였고, IL-12억제에 의해 T_H1 세포의 문맥 이동을 차단할 수 있었다.

수지상 세포(dendritic cell)가 원인이 되는 IL-12를 생성한다.¹ 장 수술 후 30배 가량 증가하는 IL-12를 생성하는 세포를 찾는 것이 수술 후 장마비를 이해하는데 중요한데, 수술 후 장 근육에서 발견된 대부분의 수지상 세포는 $CD11b^{+}CD103^{+}$ 아형이었다. $CD11c$ 세포의 conditional ablation인 $CD11c$ -DTR 쥐를 이용하여 수지상 세포를 결손 하였을 때 수술 후 장마비가 예방되는 것으로 보아 T_H1 반응의 시작을 수지상 세포가 조절함을 알 수 있었다.

해설: 수술 후 장마비(postoperative ileus)는 장 수술 후 발생하는 흔하고 심한 합병증 중의 하나이다. 임상적으로 가장 중요한 문제중의 하나는 수술을 받지 않은 부위에까지 연동운동이 사라지는 것인데 이에 대한 설명으로 억제 신경 신호전달이 관여할 것으로 생각하였으나,^{3,4} 기전이 명확하지 않을 뿐만 아니라 예방, 치료를 할 수 없다는 것이 문제였다. 면역학적 측면에서 보면 대식세포가 중요한 역할을 할 것이라는 보고가 있어 관심을 받아 왔지만,⁵ 수술을 받지 않은 다른 장 부위에서도 장마비가 발생하는 이유를 설명하지 못하였다.

이번 논문에서 저자들은 장 수술 후 발생하는 장마비는 오직 T_H1 반응에 의한다는 것을 입증하였는데, 기억 T_H1 세포는 국소염증을 증폭시키는 역할과 함께 혈액을 타고 대장까지 이동하여 장마비에 관여하였다. 흥미롭게도 대표적인 염증관련 사이토카인인 $TNF-\alpha$, 다형핵 중성구와는 관련이 없었고 오직 기억 T_H1 세포와 매개물질이 장마비의 개시에 필수적이었다. 그러나 신경 전달신호의 역할을 완전히 배제할 수 없을 뿐만 아니라 면역계와의 상호 작용 가능성도 충분히 고려하여 연구가 이루어져야 할 것이며 이는 염증성 장질환의 경우도 해당되리라 생각한다.

몇 가지의 염증성 장질환 모델에 관여하는 IL-23 의존성 T_H17 세포는 수술 후 장마비에 관여하지 않았는데 이는 T_H17 세포의 분화에 1주일의 소요 되기 때문으로 생각되며,⁶ 미분화 조력 T 세포(naive T helper cell)의 경우도 효과기 T 세포(effector T cell, 특정 항원에 반응하는 T 세포)로 분화하는데 적어도 1일 이상 소요되어 수술 후 장마비 기전에 관여할 수 없었을 것으로 생각한다. 이에 비해 기억 T_H1 세포는 이미 만들어진 T-bet을 가지고 있어 IL-12의 자극을 받게 되면 즉시 많은 양의 $IFN-\gamma$ 를 생산하여 대장으로 이동할 수 있고 대식세포를 활성화시켜 수술 후 장마비에 관여하게 되었다.

기억 T_H1 세포의 반응을 끌어내기 위한 IL-12는 T_H1 분화에 관여할 뿐만 아니라 다른 부위로의 이동에도 필수적인데 FTY720에 의해서 림프조직 및 점막에서 이동이 억제되었고 또한 $IFN\gamma$ 생산도 감소하였다. 장에 homing (귀환)하는 T 세포에 발현하는 CCR9를 각인하는 IL-12 생성 수지상 세포는 $CD11b^+ CD103^+$ 아형으로 밝혀져 있는데^{7,8} 이것은 저자들이 밝힌 순환하는 $CCR9^+$ 기억 T 세포와 일치하였다.

수지상 세포, IL-12 p35, T-bet, $IFN-\gamma$ 등이 수술 후 장마비 발생에 필수적인 매개물질이었고, 항 IL-12를 투여하면 수술 후 장마비가 예방되었는데 이러한 효과는 크론병에서도 관찰할 수 있다.⁹ FTY720에 의한 수지상 세포의 고갈, T_H1 세포의 이동억제를 통해 항 후 수술 후 장마비의 예방이나 치료 효과를 기대해 볼 수 있으며, 혈중에서 $CCR9^+$ 기억 T 세포를 측정하여 모니터링할 수 있는 간편한 방법이 개발되어 임상에서 널리 이용되길 기대해 본다.

(해설: 원광대학교병원 소화기내과 서검석)

REFERENCES

- Engel DR, Koscielny A, Wehner S, et al. T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract. *Nat Med* 2010;16:1407-1413.
- Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg* 1998;228:652-663.
- Barquist E, Bonaz B, Martinez V, Rivier J, Zinner MJ, Taché Y. Neuronal pathways involved in abdominal surgery-induced gastric ileus in rats. *Am J Physiol* 1996;270:R888-894.
- de Jonge WJ, van den Wijngaard RM, The FO, et al. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice. *Gastroenterology* 2003;125:1137-1147.
- Wehner S, Behrendt FF, Lyutenski BN, et al. Inhibition of macrophage function prevents intestinal inflammation and postoperative ileus in rodents. *Gut* 2007;56:176-185.
- McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo*. *Nat Immunol* 2009;10:314-324.
- Johansson-Lindbom B, Svensson M, Pabst O, et al. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med* 2005;202:1063-1073.
- Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 2007;204:1775-1785.
- Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.