

허혈성 심질환에서 T임파구의 활성화 정도

계명대학교 의과대학 내과학교실

허승호 · 김기식 · 한성욱 · 신경목 · 김윤년 · 김권배

= Abstract =

T Cell Activation in Ischemic Heart Disease

Seung-Ho Hur, M.D., Kee-Sik Kim, M.D., Seong-Wook Han, M.D.,
Kyung-Mok Shin, M.D., Yoon-Nyun Kim, M.D., Kwon-Bae Kim, M.D.

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Keimyung University, Taegu, Korea*

Background : It was recently shown that human atherosclerotic plaque contains large numbers of T lymphocytes : this indicates that immune and inflammatory mechanism may be important factors in the pathogenesis of atherosclerosis. By measuring the soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level we can evaluate the activation of T lymphocyte. The purpose of this study is to evaluate relationship between T cell activation and ischemic heart disease by measuring the soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level in patient with ischemic heart disease.

Method : Seventy-two patients (40 males and 32 female, mean age : 56.5 ± 9.9 years) who were taken coronary angiography were included in this study. Among of them, 49 patients showed abnormal coronary angiographic findings and 23 patients showed normal coronary angiographic findings. Ten milliliters of arterial blood was drawn at the time of coronary angiography. The blood was allowed to coagulate and then the serum was removed and tested in duplicate for soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level by ELISA.

Results :

1) The soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level was significantly different between abnormal coronary angiographic findings and normal coronary angiographic findings ($p < 0.001$).

2) According to clinical severity of ischemic heart disease (ie. stable angina, unstable angina, acute myocardial infarction.), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level was not significantly different between single vessel disease group and multivessels disease groups ($p > 0.05$), but showed increasing tendency with clinical severity.

3) According to numbers of involved coronary vessels, soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level was not significantly different between single vessel disease group and multivessels disease groups ($p > 0.05$).

Conclusion : T lymphocyte activation, as reflected in elevated soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level, is frequent in patient with ischemic heart disease. In the further we will investigate relationship between clinical diagnosis of ischemic heart disease of the numbers of involved coronary vessels and T cell activation.

KEY WORDS : Soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R) · T cell activation.

서 론

동맥경화증의 중요한 병인으로 알려진 면역 및 염증반응에는 여러 인자들이 관여하는데¹⁻⁶⁾ 특히 atherosclerotic plaque의 fibrous cap에 풍부한 T임파구의 활성화가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다⁷⁻⁹⁾. 이러한 T임파구는 항원이나 mitogen에 의해 활성화되어 interleukin 2(IL-2)를 분비하는 한편¹⁰⁻¹²⁾, 세포막에 IL-2에 대한 receptor를 expression한다¹²⁻¹⁴⁾. IL-2 receptor는 IL-2R α , IL-2R β , IL-2 γ 의 3가지 형태로 존재한다¹³⁻¹⁴⁾. 이중 IL-2 α subunit는 proteolytic enzymic cleavage에 의해 soluble form인 soluble IL-2 receptor (sIL-2R)로 release되는데 이를 최근 identification과 quantitation함으로서 임상적으로 T임파구의 활성화 정도를 평가할 수 있게 되었다. 이에 저자들은 관동맥 조영상 관동맥의 병변이 확인된 허혈성 심질환환자와 정상적 관동맥 소견을 보인 환자에서 sIL-2R의 level을 측정하여 비교분석함으로서 허혈성 심질환에서 T임파구의 활성화 상태를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연구대상은 1995년 6월에서 1995년 8월까지 흉통을 주소로 계명대 순환기내과를 내원하여 허혈성 심질환 추정하에 관동맥 조영을 시행한 환자중 관동맥의 병변이 확인된 49명과 정상관동맥 소견을 보인 23명으로 하였다. 대상군의 평균연령은 56.5세(범위 30~75세)로 이중 정상관동맥군이 51세, 관동맥질환군이 59세였으며 남녀비는 40 : 32로 정상관동맥군이 9 : 14, 병변관동맥군이 32 : 17이었다. 본연구의 대상에서 최근 감염병력을 가진 환자, 당뇨병환자, 중양환자, 면역질환환자 등 T임파구의 활성화에 영향을 미칠 수 있는 질환을 가진 환자는 제외하였다.

2. 방 법

1) 관동맥조영술

관동맥조영술은 Judkins씨 방법을 이용하여 관동맥 병변의 위치나 협착 정도를 알기 위해 적어도 세방향이상에서 좌우관동맥을 촬영하여 2인 이상의 심장전문의에

의해 관찰 및 판독되었다. 협착의 정도는 DCI(Digital Cardiac Imaging Philips사)를 이용하여 분석하였다. 관동맥 조영술의 시기는 안정형 협심증과 불안정형 협심증환자의 경우 입원 즉시 시행하였으며 급성 심근경색증환자의 경우 발병 7~10일후 비교적 안정된 상태에서 시행하였다.

2) 채혈 및 sIL-2R level 측정

전 환자에서 sIL-2R level을 측정하기 위한 채혈은 관동맥조영술 시행 직전에 동맥혈에서 10cc가량 하였으며 채혈 즉시 serum을 분리하여 -196℃의 액체질소통에 냉동보관하였다. sIL-2R level 측정은 PREDICTA™(Gezyme사, Cambridge, USA) 시약을 사용하여 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)법을 이용하였으며 기준화의 오차를 줄이기 위해 모든 혈액은 sIL-2R level을 동시에 측정하였다. sIL-2R level은 관동맥조영상 정상소견을 보인 군과 병변소견을 보인 군간에 비교분석하였으며 병변관동맥 소견을 보인 군은 임상적 분류에 따라 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색증군으로 분류하여 각 군간의 sIL-2R level을 비교분석하였다. 또한 병변관동맥소견을 보인 군은 병변관동맥의 수에 따라 단일혈관, 두혈관, 세혈관 질환으로 분류하여 각군간의 sIL-2R level을 비교분석하였다.

3) 통계처리

자료분석 및 통계처리는 SPSS/PC+(Statistical Package of Social Sciences/Personal Computer)를 이용하였으며 각군간의 sIL-2R의 level차이를 비교하기 위해 unpaired t-test를 이용하여 P값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 의미있다고 판정하였다.

결 과

1. 관동맥 조영상 병변유무에 따른 sIL-2R level (Table 1)

허혈성 심질환 추정하에 관동맥조영술을 72명의 환자에게 시행하였으며 그 결과 23명(31.9%)에서 정상관동맥소견과 49명(68.1%)에서 병변관동맥소견을 확인하였다. 병변관동맥을 가진 환자 49명중 안정형 협심증 환자가 15명(20.8%), 불안정형 협심증 환자가 23명(31.9%), 급성 심근경색증환자가 11명(15.4%)이었다(Fig. 1).

Table 1. Soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R) level by coronary angiographic findings

| Classification | number | sIL-2R level(pg/ml) |
|----------------|--------|---------------------|
| Normal CAG | 23 | 751.65 ± 215.39 |
| Abnormal CAG | 49 | 1063.37 ± 355.77 |
| SA | 15 | 972.47 ± 271.18 |
| UA | 23 | 1074.74 ± 438.46 |
| AMI | 11 | 1163.55 ± 240.72 |
| One | 24 | 1090.04 ± 406.06 |
| Two | 15 | 1034.46 ± 354.78 |
| Three | 10 | 1042.70 ± 232.72 |

CAG : coronary angiogram, SA : stable angina, UA : unstable angina, AMI : acute myocardial infarction, One : one vessel disease, Two : two vessels disease, Three : three vessels disease

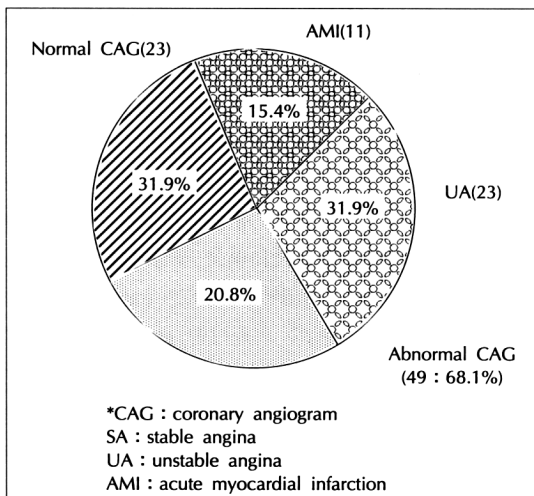


Fig. 1. Results of coronary angiographic findings in 72 patients.

관동맥조영상 정상소견을 보인 환자의 sIL-2R level은 $751.65 \pm 215.39 \text{ pg/ml}$ 인 반면 병변관동맥을 보인 환자에서는 $1063.37 \pm 355.77 \text{ pg/ml}$ 로 정상관동맥 소견을 보인 환자에 비해 높았으며 두 군간에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.01$) (Fig. 2). 병변관동맥소견을 보인 환자를 임상적 분류에 따라 sIL-2R level을 비교해 보면 안정형 협심증환자가 $972.47 \pm 271.18 \text{ pg/ml}$, 불안정형 협심증환자가 $1074.74 \pm 438.46 \text{ pg/ml}$, 급성 심근경색증환자가 $1163.55 \pm 240.72 \text{ pg/ml}$ 로 허혈성 심질환의 진행과정에 따라 sIL-2R level이 증가하는 경향은 보였으나 각 군간에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$). 그러나 각 군을 정상 관동맥을 가진 군과 비교해 보면 각각의 군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$)

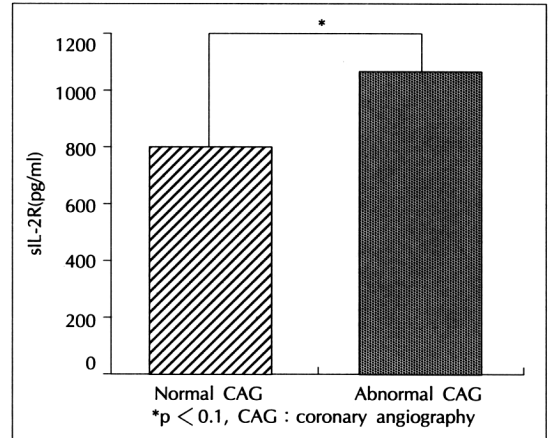


Fig. 2. Comparison of soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R) level by coronary angiographic findings.

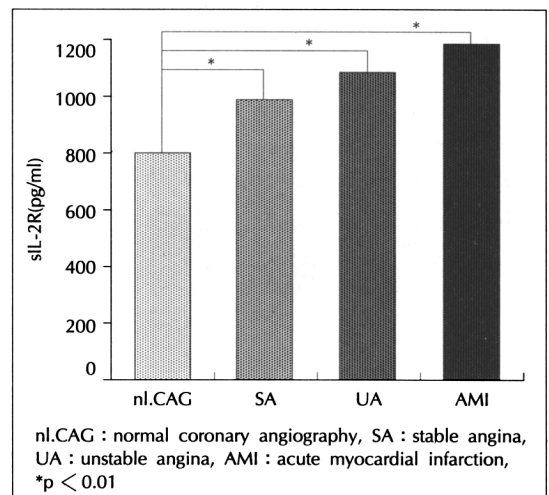


Fig. 3. Comparison of soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R) level by clinical classification of ischemic heart disease.

(Fig. 3).

2. 병변관동맥수에 따른 sIL-2R level

병변관동맥 소견을 보인 환자를 병변관동맥의 수에 따라 분류하면 단일 혈관질환이 24명 (50.0%), 두혈관질환이 15명 (30.6%), 세혈관질환이 10명 (20.4%)이었다 (Fig. 4). 병변관동맥수에 따른 sIL-2R level은 단일혈관질환 환자에서 $1090.04 \pm 406.06 \text{ pg/ml}$, 두혈관질환 환자에서 $1034.46 \pm 354.78 \text{ pg/ml}$, 세혈관질환 환자에서 $1042.70 \pm 232.72 \text{ pg/ml}$ 으로 각 군은 정상관동맥 소견을 보인 환자군에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나($P < 0.05$), 각 군간에는 통계학적으로 유의한

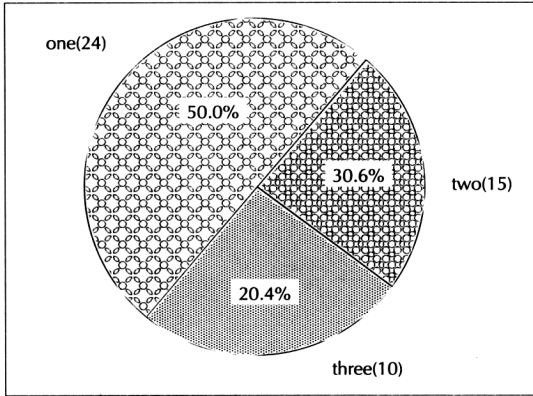


Fig. 4. Distribution of involved coronary vessels in 49 patients with abnormal coronary angiographic findings.

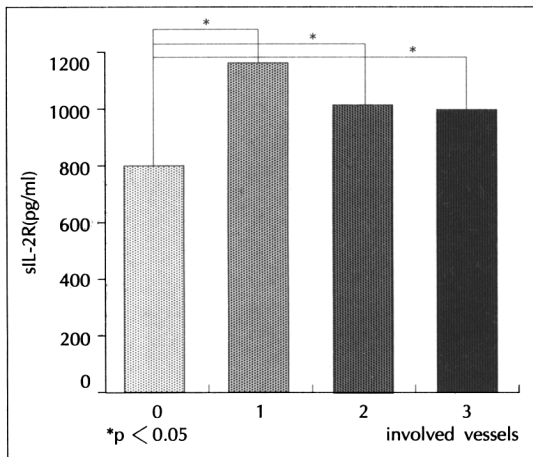


Fig. 5. Comparison of soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level between the number of involved coronary vessels.

차이를 보이지 않았다($P > 0.05$) (Fig. 5).

고 찰

인간의 atherosclerotic plaque 내에 다량의 T임파구와 대식세포 면역글로불린, 보체 등이 존재한다는 것이 알려짐으로서¹⁻⁹⁾ 동맥경화증의 주요 병인으로 면역 및 염증반응이 대두되었다. 면역조직학적 연구에 의하면 atherosclerotic plaque중 fibrous cap에 대식세포 및 T임파구가 20%이상 차지하며 lipid core region에는 대식세포가 대부분을 차지한다⁴⁾. 이중 T임파구는 활성화된 내피세포에 부착^{8,15)}하여 조절 T임파구($CD4^+$)와 억제 T임파구($CD8^+$) 모두가 관여⁹⁾하여 면역반응을 일으

킨다. 이러한 T임파구는 항원이나 mitogen에 의해 활성화되는데 T임파구의 활성화는 T임파구가 존재하는 병변주위에 평활근세포의 표면에 class II histocompatibility antigen의 expression에 의해 알려졌다. 이 HLA의 expression은 interferon γ 에 의해 유도되는데 interferon γ 의 경우 활성화된 T임파구나 natural killer cell에 의해 생성되거나 atherosclerotic plaque에 natural killer cell이 발견되지 않으므로서 활성화된 T임파구에 의해 생성됨이 알려졌다⁶⁾. 한편 활성화된 T임파구는 cytokine인 interleukin 2(IL-2)를 분비함¹⁰⁻¹²⁾과 동시에 자신의 세포막 표면에 IL-2에 대한 receptor를 expression하므로서¹²⁻¹⁴⁾ 자가성장의 중요한 과정을 시작하게 된다.

IL-2 receptor는 α , β , γ 의 3가지 subunit로 구성되어 있으며 이들의 조합에 따라 high affinity IL-2R, intermediate IL-2R, low affinity IL-2R의 3가지 형태로 존재한다¹³⁻¹⁴⁾. 즉 low affinity의 경우 monomeric IL-2R α , intermediate의 경우 dimeric IL-2R $\beta\gamma$, high affinity의 경우 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 로 구성되어 있다. 이중 α chain은 휴지기 T cell에 의해서는 expression되지 않고 활성화된 T cell에 의해서만 expression되므로 TAC(T-cell activation) antigen이라고도 하는데¹⁴⁾ proteolytic enzymic cleavage에 의해 45-K Da의 soluble form인 soluble IL-2 receptor를 형성하여 유리한다. 이러한 sIL-2R을 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)법을 이용하여 identification과 quantitation함으로서 임상적으로 T임파구의 활성화 정도를 평가가능하게 되었고 이를 바탕으로 T임파구와 밀접한 관계가 있는 여러 질환 즉 adult T cell leukemia¹⁶⁻¹⁷⁾, hairy cell leukemia 등¹⁸⁾의 종양 질환, 류마티스성 관절염¹⁹⁾, 전신성 홍반성 낭창²⁰⁾ 등의 자가면역질환, 바이러스성 간염²¹⁾, 후천성 면역결핍증²²⁾ 등의 감염성질환, 신장 및 폐이식후 거부반응²³⁻²⁴⁾ 등의 질환에 이용하게 되었다. 또한 최근에 경동맥을 수술 후 endarterectomy specimen을 통한 atherosclerotic plaques내에 다량의 T임파구를 발견함으로서¹⁻⁹⁾ 동맥경화증에도 T임파구가 관여함과 동맥경화증이 주요원인인 허혈성 심질환도 T임파구와 밀접한 관계가 있음이 알려졌으며²⁵⁻²⁶⁾ 심질환중 자가면역질환으로 생각되는 확장성 심근증에서도 T임파구가 관여함이 알려졌다²⁷⁾.

Limas 등²⁷⁾은 정상군과 확장성 심근증군에서의 sIL-

2R level을 비교한 결과 정상군에서 $739 \pm 30 \text{ pg/ml}$ 를 보인 반면 38%의 확장성 심근증군에서 $2370 \pm 30 \text{ pg/ml}$ 로 정상군에 비해 증가했으며 이들을 심도자등의 방법을 통해 연구한 결과 중증의 심질환 상태임을 보고하였다. 이를 바탕으로 sIL-2R level의 증가가 병의 중증 정도와 비례한다고 하였다. 그러나 허혈성 심질환 환자에서는 정상군과 비교해 볼 때 유의한 차이가 없다고 하였다.

한편 Blum 등²⁸⁾은 안정형 협심증 환자에서 경피적 관동맥 혈관성형술 전후에 sIL-2R level을 비교한 결과 안정형 협심증 환자의 50%에서 정상군에 비해 높은 level을 보여 T임파구가 활성화된 상태를 보였으며 이들에 있어 경피적 관동맥 혈관 성형술 후 2개월째 추적검사 결과 정상군과 비슷한 level을 보임으로서 비활성화 상태로 변화됨을 보고하였다. 그러므로 경피적 관동맥 혈관 성형술을 통한 T cell mass의 감소와 atherosclerotic plaque의 주위의 기계적 파괴(mechanical destruction)가 활성화 상태의 T임파구수를 감소시킨다고 하였으며 sIL-2R이 경피적 관동맥 성형술에 있어서 실패 또는 술 후 병변 재협착의 하나의 지표가 될 수 있다고 하였다. 저자들의 경우 정상대조군을 정상관동맥 소견을 보인 군으로 하였으며 허혈성 심질환 환자를 임상적 분류에 따라 나누어 sIL-2R level을 비교한 결과 통계학적 유의성은 보이지 않으나 병의 진행과정에 따라 즉 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 급성 심근경색증으로 진행할수록 점차 증가되는 소견을 보였다.

이상으로 저자들은 허혈성 심질환에서 병인의 하나로 T임파구가 관여하리라 생각되나 허혈성 심질환의 임상양상 및 병변혈관수와 T임파구의 활성화 정도간의 관계에 대해서는 향후 더 많은 증례보강 및 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

최근 atherosclerotic plaque내에 다량의 T임파구가 발견됨으로서 면역 및 염증반응이 동맥경화증의 병인에 있어서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 이러한 T임파구의 활성화는 최근 soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R)의 level 측정으로 임상적 예측이 가능하게 되었다. 저자들은 허혈성 심질환 환자에서 soluble

interleukin 2 receptor(sIL-2R) level을 측정함으로써 허혈성 심질환과 T임파구 활성화 정도와의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

관동맥 조영술 시행상 병변관동맥 소견을 보인 49명과 정상관동맥 소견을 보인 23명을 대상으로 관동맥 조영 당시 채혈하여 냉동보관 한 뒤 ELISA법을 이용하여 sIL-2R을 동시에 측정하여 비교분석하였다.

결 과 :

1) sIL-2R level은 관동맥 조영상 관동맥 병변이 확인된 허혈성 심질환 환자와 정상적인 관동맥 소견을 보인 환자사이에 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$).

2) 허혈성 심질환의 임상적 분류 즉 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 급성 심근경색증에 따른 sIL-2R level은 허혈성 심질환의 진행과정에 따라 증가하는 경향은 보였으나 유의한 차이는 보이지 않았다($p > 0.05$).

3) 관동맥 조영상 관동맥의 병변 혈관수에 따른 sIL-2R level은 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

결 론 :

허혈성 심질환에서 병인의 하나로 T임파구가 관여하리라 생각되나 허혈성 심질환의 임상양상 및 병변혈관수와 T임파구의 활성화 정도간의 관계에 대해서는 향후 더 많은 증례보강 및 연구가 필요하리라 생각된다.

Reference

- 1) Gown AM, Tsukada T, Ross R : *Human atherosclerosis : II Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. Am J Pathol* 125 : 191, 1986
- 2) Hansson GK, Holm J, Kral JG : *Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesion. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect A* 92 : 429, 1984
- 3) Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S : *Immune mechanism in atherosclerosis. Arteriosclerosis* 9 : 567, 1989
- 4) Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjer G, Hansson GK : *Regional accumulations of T cells, macrophage, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Atherosclerosis* 6 : 131, 1986
- 5) Seifert PS, Hansson GK : *Complement receptors*

- and regulatory proteins in human atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis* 9 : 131, 1989
- 6) Vlaicu R, Niculescu F, Rus HA, Cristea A : Immunohistochemical localization of the terminal C5b-9 complement complex in human aortic fibrous plaque. *Atherosclerosis* 57 : 163, 1985
 - 7) Emeson EE, Robertson AL : T lymphocyte in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis. *Am J Pathol* 130 : 369, 1988
 - 8) Hansson GK, Holm J, Jonasson L : Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 135 : 169, 1989
 - 9) Stemme S, Rymo L, Hansson GK : Polyclonal origin of T lymphocyte in the human atherosclerotic plaques. *Lab Invest* 65 : 654, 1991
 - 10) Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RC : Selective in vitro growth of T lymphocytes from human bone marrows. *Science* 193 : 1007, 1991
 - 11) Smith KA : T cell growth factor. *Immunol Rev* 51 : 337, 1980
 - 12) Kuziel WA, Greene WC : Interleukin-2 and IL-2 receptor : New insights into structure and function. *J Invest Dermatol* 94 : 27S, 1990
 - 13) Waldmann TA : The structure, function, and expression of interleukin-2 receptors on normal and malignant lymphocytes. *Science* 232 : 727, 1986
 - 14) Janis Kuby : Immunology, 2nd Ed, p297, New York, W.H. Freeman and Company, 1994
 - 15) Berman JW, Caldron TM : The role of endothelial cell adhesion molecules in the development of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 1 : 17, 1992
 - 16) Nelson DL, Wagner DK, Marcon L, et al : An analysis of soluble IL-2 receptors in human neoplastic disorders. In : Albertini Lentant C, Poeletti R, eds, *Biotechnology in Clinical Medicine*, New York, Raven Press, p277, 1987
 - 17) Yasuda N, Lai PK, Ip SH, et al : Soluble IL-2 receptors in sera of Japanese patients with adult T cell leukemia marker activity of disease. *Blood* 71 : 1021, 1988
 - 18) Steis RG, Marcon L, Clark J, et al : Serum soluble IL-2 receptors as a tumor marker in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 71 : 1304, 1988
 - 19) Wiebke EA, Rosenberg SA, Lortze MT : Acute immunologic effects of interleukin-2 therapy in cancer patients : decreased delayed type hypersensitivity response and decreased proliferative response to soluble antigens. *J Clin Oncol* 6 : 1440, 1988
 - 20) Lee GL, Chen MY, Chuang CY, Chen CY : Serum interleukin-2 receptor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Chung Hua Min Juo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 21 : 16, 1988
 - 21) Yamaguchi S, Onji M, Ohta Y : Increased serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with viral liver disease. *Hepatogastroenterology* 35 : 245, 1988
 - 22) Prince HE, Kleinman S, Williams AE : Soluble IL-2 receptor levels in serum from blood donors seropositive for HIV. *J Immunol* 140 : 1139, 1988
 - 23) Cornaby A, Simpson MA, Rice RV, Dempsey RA, Madras PN, Monaco AP : interleukin-2 production in plasma, urine and plasma interleukin-2 receptors levels and urine cytology as a means of monitoring renal allograft recipients. *Transplantation Proc* 20 : 108, 1988
 - 24) Lawrence EC, Holland VA, Young JB, et al : Dynamic changes in soluble interleukin-2 receptor level after lung or heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 140 : 789, 1989
 - 25) Neri Serneri GG, Abbate R, Gori AM, Attanasio M, Martini F, Giusti B, Dabizzi P, Poggese L, Modesti PA, Trotta F, Rostagno C, Boddi M, Ginsini GF : Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 86 : 790, 1992
 - 26) Mazzone A, De Sevi S, Ricevuti G, Mazzucchelli L, Fossati G, Pasotti D, Bramucci E, Angoli L, Marsico F, Specchia G, Notario A : Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 88 : 358, 1995
 - 27) Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C : Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy correlation with disease severity and cardiac autoantibodies. *Circulation* 91 : 631, 1995
 - 28) Blum A, Sclarovsky S, Shohat B : T lymphocyte activation in stable angina pectoris and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 91 : 20, 1995