

□ 원 지 □

진폐증 환자에서의 혈청내 IL-8 농도

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 산업의학과

안형숙 · 김지홍 · 장형신 · 김경아 · 임 영

= Abstract =

The Evaluation of IL-8 in the Serum of Pneumoconiotic patients

Hyeon Sook Ahn, M.D., Ji Hong Kim, M.D., Hwang Sin Chang, M.D.,
Kyung Ah Kim, M.D., and Young Lim, M.D.

Department of Industrial Medicine, St. Mary's Hospital,
Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : Many acute and chronic lung diseases including pneumoconiosis are characterized by the presence of increased numbers of activated macrophages. These macrophages generate several inflammatory cell chemoattractants, by which neutrophil migrate from vascular compartment to the alveolar space. Recruited neutrophils secrete toxic oxygen radicals or proteolytic enzymes and induce inflammatory response. Continuing inflammatory response results in alteration of the pulmonary structure and irreversible fibrosis. Recently, a polypeptide with specific neutrophil chemotactic activity, interleukin-8(IL-8), has been cloned and isolated from a number of cells including : monocytes, macrophages and fibroblasts. IL-1 and/or TNF- α preceded for the synthesis of IL-8, and we already observed high level of IL-1 and TNF- α in the pneumoconioses. So we hypothesized that IL-8 may be a central role in the pathogenesis of pneumoconiosis. In order to evaluate the clinical utility of IL-8 as a biomarker in the early diagnosis of pneumoconiosis, we investigated the increase of IL-8 in the pneumoconiotic patient and the correlation between IL-8 level and progression of pneumoconiosis

Method : We measured IL-8 in the serum of 48 patients with pneumoconiosis and 16 persons without dust exposure history as a control group. Pneumoconiotic cases were divided into 3 groups according to ILO Classification : suspicious group(n=16), small opacity group(n=16) and large opacity group(n=16). IL-8 was measured by a sandwich enzyme immunoassay technique. All data were expressed as the mean \pm standard deviation.

Results :

1) The mean value of age was higher in the small opacity and large opacity group than

comparison group, but smoking history was even. Duration of dust exposure was not different among 3 pneumoconiosis groups.

2) IL-8 level was 70.50 ± 53.63 pg/ml in the suspicious group, 107.50 ± 45.88 pg/ml in the small opacity group, 132.50 ± 73.47 pg/ml in the large opacity group and 17.85 ± 33.85 pg/ml in the comparison group. IL-8 concentration in all pneumoconiosis group was significant higher than that in the comparison group ($p < 0.001$).

3) IL-8 level tended to increase with the progression of pneumoconiosis. Multiple comparison test using Anova/Scheffe analysis showed a significant difference between suspicious group and large opacity group ($p < 0.05$).

4) The level of IL-8 was correlated with the progression of pneumoconiosis ($r = 0.4199$, $p < 0.05$).

Conclusion : IL-8 is thought to be a good biomarker for the early diagnosis of pneumoconiosis.

Key Words : Pneumoconiosis, Inflammation, IL-8, Neutrophil chemoattractant factor, Early diagnosis, Biomarker

서 론

우리나라의 직업병중 진폐증은 아직까지도 가장 많은 직업성 질환중의 하나이며¹⁾ 그중류로는 탄광부 진폐증과 규폐증이 대부분을 차지한다. 진폐증이란 분진흡입에 의하여 폐에 조직반응을 일으킨 상태로 정의되어지는데²⁾ 흡입된 분진이 폐에 도달하였을 때 일차적으로 반응하는 염증세포는 대식세포, 백혈구, 임파구 등으로 이들은 분진을 탐식하여 제거하는 과정에서 활성화되어 반응성 산소기를 분비하고 $TNF\alpha$, PDGF, IL-1 등의 염증성 매개물질을 생산하여 염증세포 특히 용해성 효소를 분비하는 호중구의 침윤을 지속시킴으로써 폐실질의 파괴와 섬유화를 가져오는 것으로 알려져 있다³⁾⁸⁾⁹⁾. 섬유화란 지속적인 염증으로 인해 분비되는 염증 매개물질에 의해 손상된 조직이 섬유모세포와 이 세포에서 분비되는 콜라겐으로 치환된 상태를 의미하는데 콜라겐으로 치환된 조직은 고유의 기능장해를 일으킬 뿐 아니라 본래의

상태로 회복이 어려운 비가역적인 변화를 유발하게 된다.

진폐증의 진단은 분진력과 ILO 분류에 의거한 흉부 방사선 사진이 주로 사용되고 있어 섬유화가 일어나기 이전에 조기진단이 어려우며 이를 위한 방법으로는 기관지 폐포 세척액내 염증세포의 변화, 기관지경을 이용한 폐포 조직의 생검, HRCT(High Resolution Computed Tomography), 폐기능 검사항목중 기류량 곡선 및 노력성 호기곡선의 분석, 폐탄성(compliance)의 호흡수 의존의 측정, 폐쇄용적의 측정, 등기류 용량(volume of isoflow)의 변화 등을 보고자 하는 노력이 있어 왔으나 검사의 어려움이나 비용, 환자의 순응도 등으로 인해 보편화 되지 못하고 있는 실정이다⁴⁾⁵⁾. 그러므로 체액이나 혈액에서 간단히 검출할 수 있는 생화학적 지표로서 싸이토카인이나 혈청단백에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그중 $TGF\beta$ ⁶⁾ 이나 PDGF 등이 비교적 진폐증과 높은 상관관계를 보인다는 보고⁷⁾가 있다.

최근 여러 실험을 통하여 폐에 침착된 유리규 산이나 석면에 대해 활성화된 대식세포에서 $TNF\ \alpha$, IL-1, PDGF 등의 분비가 증가하며⁸⁹⁾, 진폐증에서 대식세포와 호중구의 활성화에 따른 반응성 산소기의 분비, 섬유화 촉진 인자의 생산 등이 섬유화의 중요한 기전으로 받아들여지고 있어³⁾¹⁰⁾ 강력한 호중구 화학 주성인자로 알려진 IL-8의 진폐증에서 섬유화가 진행되는 단계에서의 역할에 관심이 모아지고 있다.

Robert 등은 사람의 말초혈액에서 단핵세포를 분리한 후 유리규산과 같이 배양시 배양 부유액이 높은 호중구 화학주성을 나타내며, IL-8에 대한 항체에 의해 호중구 화학주성이 억제됨을 보고하였고¹¹⁾, Gary 등은 석면으로 사람의 폐상피세포(human lung epithelial cell)를 자극시 IL-8의 분비가 증가함¹²⁾을 보고하였으며, $TNF\ \alpha$ 나 IL-1, 지다당에 의해 사람의 폐포대식세포에서 IL-8이 분비되었고, 호중구에 대한 화학주성이 IL-8 항체에 의해 억제됨¹³⁾을 보고하였다.

따라서 본 연구는 섬유화가 진행되기전과 이미 진행된 진폐증 환자에서 대조군에 비하여 IL-8의 분비가 증가하였는지의 여부와, 진폐증의 진행 정도에 따른 IL-8 농도의 상관관계를 규명하여 진폐증의 조기진단에 IL-8을 생화학적 지표로 이용하고자 시도되었다.

대상 및 방법

1. 조사 대상

1996년 5월부터 1996년 8월까지 가톨릭대학교 의과대학 성모병원에 진폐정밀진단을 위하여 입원하였던 48명과 같은 기간 일반 건강진단을 받으러 온 16명을 대상으로 4군으로 분류하였다. 대조군은 분진 폭로력이 없는 아파트 경비원을

대상으로 하였고, 환자군은 흉부 X 선 사진에 의거하여 ILO분류상 1형 미만의 의사진폐증군, 1형에서 3형까지의 소음영 진폐증군, A형이상의 대음영 진폐증군으로 분류하였다. 대조군과 환자군 모두에서 IL-8이 증가할 만한 염증성 질환이 있는 경우는 제외하였다.

2. 방법

2-1. 일반적 특징 조사

과거병력, 직업력, 흡연력에 대한 조사와 자각 증상의 조사는 의사의 직접면담으로 시행되었다.

2-2. 흉부 X-선 촬영 및 판독

대상자 64명에 대한 흉부 X-선 촬영 및 판독은 “흉부사진에 의한 진폐증의 국제 분류법 안내서 (ILO 1980)”에서 권장된 내용에 준하였고 흉부 X-선 사진은 진폐증 전문가 3명에 의하여 판독되었다.

2-3. IL-8의 측정

IL-8의 정량분석은 정맥에서 채취한 3 ml의 혈액을 3,000 rpm으로 원심분리한 후 혈청을 분리하여 분석시까지 -70 °C의 냉동고에 보관하였다가 사용하였다. IL-8의 측정은 sandwich enzyme immunoassay technique을 이용한 Quantikine kit(R &D, USA)를 사용하였으며 방법은 다음과 같다. 대상자의 혈청 100 μ l를 표면에 IL-8 항체(murine monoclonal Ab against IL-8)를 부착한 96 well microtiter plate에 분석용 희석액 100 μ l와 0-6,000 pg/ml의 IL-8 표준용액을 각 well에 넣은 다음 2 시간동안 실온에 놓아둔다. 각 well의 시료를 뽑아내고 세척용 완충액으로 채운 다음 씻어내는 세척을 3회 반복한 후, 각 well에 horseradish peroxidase에 IL-8 Ab를 결합시킨 용액 200 μ l을

넣는다. 2시간동안 실온에 놓아둔 다음 세척용 완충액으로 3회 세척한 후 기질용액(hydrogen peroxide+tetramethylbenzidine) 200 μ l을 넣는다. 20분동안 실온에 놓아둔 후 50 μ l의 황산(stop solution)을 가하여 반응을 종결한 후 30분이내에 450nm와 540nm의 이중파장에서 광학밀도를 해독한다. 모든 실험은 2번씩 반복하였고 0-6,000 pg/ml의 IL-8 표준용액에 대한 광학밀도를 log/log 종이에 그려 얻은 기준곡선에서 IL-8 농도를 구하였다.

3. 유의성 검정

모든 연속변수는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 대조군과 환자군간의 차이는 Student's t-test로 분석하였다. 환자군간의 차이는 Anova/Scheffe 분석을 하였으며 진폐증 병형과 IL-8의 연관성은 상관계수로 표시하였다.

성 적

1. 대상자의 일반적 특징

대조군과 환자군의 수와 연령, 흡연력, 분진 폭로기간등은 표 1과 같다. 대조군의 연령이 49.00 \pm 4.38세 였던것에 비하여 소음영 진폐증군과 대음영 진폐증군에서 각각 59.14 \pm 7.28, 58.25 \pm 6.51로 통계적으로 유의하게 높았으나(p<0.001) 흡연력에는 차이가 없었다(Table 1). 환자군사이에서의 분진 폭로력에도 유의한 차이는 없었다.

2. IL-8의 정량 분석

각 군에 있어 IL-8의 농도는 대조군에서 17.85 \pm 33.85 였던것에 비하여 의사진폐증군에서 70.50 \pm 53.63, 소음영 진폐증군에서 107.50 \pm 45.88, 대음영 진폐증군에서 132.50 \pm 73.47로 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다(p<0.001)(Table 3).

Table 1. General Characteristics and Numbers of Subjects

	Control (n=16)	Suspicious (n=16)	Small opacity (n=16)	Large opacity (n=16)
Age(yrs)	49.00 \pm 4.38	51.13 \pm 5.01	59.14 \pm 7.28*	58.25 \pm 6.51*
Smoking habits (pack-years)	15.50 \pm 13.38	13.50 \pm 12.08	24.44 \pm 16.80	10.13 \pm 8.66
Exposure period (yrs)	0	20.00 \pm 9.42	21.50 \pm 9.87	16.63 \pm 6.34

Each variables represent Mean \pm SD.

* : p < 0.001 compared with control group.

Table 2. Numbers of Each Pneumoconiosis Category according to ILO Classification

Group	Category (No. of Subjects)		
Suspicious	1형 미만 (16)		
Small opacity	1형 (4)	2형 (8)	3형 (4)
Large opacity	A (2)	B (10)	C (4)

Table 3. IL-8 Concentration of Subjects(pg/ml)

Group	Control	Suspicious	Small opacity	Large opacity
Mean \pm SD	17.87 \pm 33.85	70.50 \pm 53.63*	107.50 \pm 45.88*	132.50 \pm 73.47*
Range	0 - 93.00	0 - 190.00	50 - 192.00	50 - 280.00

* : $p < 0.001$ compared with control group

3. 진폐증 병형과 IL-8 사이의 상관관계

의사진폐증군과 소음영 진폐증군, 대음영 진폐증군사이에는 진폐증이 진행할수록 IL-8 의 농도는 증가하는 경향을 보였다. 분산분석에서 다중비교(Anova/Scheffe)를 하였을 때 대음영 진폐증군과 의사진폐증군사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($p < 0.05$) 의사 진폐증군과 소음영 진폐증군, 소음영 진폐증군과 대음영 진폐증군 사이에는 유의한 차이를 볼 수 없었다.

진폐증 병형과 IL-8 의 농도사이에 상관관계수는 0.4199($p < 0.05$)로 미약하지만 통계적으로 유의한 상관관계를 보여주었다(그림 1).

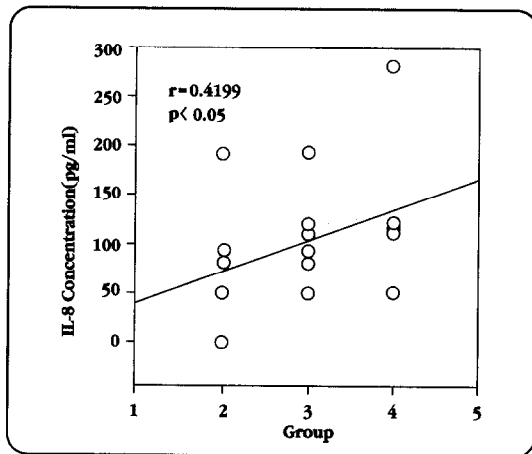


Fig. 1. Relationship between IL-8 and Pneumoconiosis Category

Group represents pneumoconiosis category

2 : suspicious pneumoconiosis

3 : small opacity

4 : large opacity

고 찰

급성 및 만성 염증성 폐질환의 공통적인 병태생리는 염증성 자극에 의하여 활성화된 대식세포에서 싸이토카인을 분비하여 폐실질에 염증세포가 모여들게 되고 염증세포로부터 단백분해효소, 독성 산화물질, 섬유화성 매개물질이 분비되어 섬유화가 일어나게 되며 특히 독성물질을 많이 분비하는 호중구의 지속적인 침윤이 중요한 역할을 하고 있다.³⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

최근 싸이토카인의 분비 및 역할에 대한 연구가 진행됨에 따라 강력한 호중구 화학주성인자로 밝혀진 IL-8에 대하여 여러 염증성 폐질환에서의 발현과 억제에 대한 연구가 이루어 지고 있다.

IL-8은 근래까지도 단핵구 유래 호중구 화학주성인자(monocyte-derived neutrophil chemotactic factor, MDNCF), 호중구 활성화 펩타이드-1(neutrophil activating peptide-1, NAP-1), 호중구화학주성인자(NCF)로 알려졌으며 최근에 IL-8으로 명명되어졌다. 작용으로는 강력한 호중구 화학주성외에도 호중구의 산소라디칼 생성과 과립방출, leukotriene 합성 등을 자극하며, 박테리아의 지다당(Lipopolysaccharide)으로 자극시 단핵세포와 내피세포에서 분비되며 이외에도 $TNF\alpha$, IL-1, GM-CSF, IL-3등에 의해 내피세포, 섬유모세포, 상피세포등에서도 분비된다. 또한 다른 화학주성인자와 비교하여 단백분해효소나 변성, 열, pH 등에 안정하여 긴 반감기를 가지며 지속된 호중구 세포의 유입을 일으키는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

임상적으로는 폐결핵이나 특발성 폐섬유화, 성인호흡부전증후군(ARDS) 등의 염증성 질환에서 폐포 대식세포에 의해 IL-8의 발현이 증가하였으며¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾, 청석면에 의해 중피세포에서 IL-8의 분비가 일어나며 흉막염을 일으키는데 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁰⁾. 이러한 염증성 질환외에도 중피종이나 비소세포암 등의 악성질환에서 강력한 혈관신생작용을 나타내어 종양의 성장과 침습을 용이하게 하는 것²¹⁾²²⁾으로 보고되었으며 B세포 만성 임파구성백혈병(B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL)에서는 B-CLL 세포에서 IL-8을 분비하여 autocrine 방식으로 B-CLL 세포의 생존을 연장시켜 B 임파구의 축적을 일으킨다²³⁾고 한다. 이러한 염증성 질환이나 악성질환에서 IL-8의 역할이 규명됨에 따라 IL-8에 대한 항체를 이용한 치료적 접근이 시도되었으며 Michael 등은 쥐에서 rabbit polyclonal Ig-G rich in anti BSA를 사용하여 급성 폐손상을 유발시킨 모델에서 IL-8 항체를 전처치한 경우 호중구의 축적이 차단되었으며 폐손상에 방어적인 효과를 나타냈다고 하였으며²⁴⁾ Douglas 등은 비소세포암을 유발시킨 생쥐에 IL-8 항체를 사용하여 수동면역을 시켰을 때 종양의 크기가 40% 감소하였고, 종양의 혈관신생이 억제됨을 보고²⁵⁾하여 IL-8 항체의 치료적 이용이 가능함을 보여주었다.

진폐증이란 흡입 분진에 의한 폐의 조직반응으로 유리규산이 함유된 탄분진에 의한 탄광부 진폐증이 대부분을 차지하고 있으며 다른 염증성 질환과 마찬가지로 유리규산에 자극된 폐포대식세포와 호중구가 섬유화를 일으키는데 주역할을 담당하며 TNF α 나 IL-1, PDGF, IGF-1 등의 사이토카인이 증가함이 밝혀졌고, 여러 동물 실험에서 유리규산 폭로후 얻은 기관지 폐포 세척액내 염증세포 비율을 보면 현저한 호중구의 증가를 볼 수 있으며 이러한 호중구의 증가는 급성 폐렴

이나 비활성 분진에 비해 폭로후 20주까지도 장기간 관찰되며 조직소견상 초기의 호중구가 우세한 폐포염에서 시작하여 염증이 지속되면서 콜라겐으로 대체되는 섬유화를 관찰할 수 가 있다²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾.

따라서 비가역적인 섬유화가 진행되기 이전에 폐포염상태에서 염증을 억제하고 대식세포로부터 매개물질의 분비와 호중구의 침윤을 억제시키는 것이 진폐증의 진행을 방지하는데 효과적일 것으로 생각되며 이를 위해서는 섬유화의 진행을 예견할 수 있는 조기진단이 선행되어야 하겠다. 그동안 진폐증의 조기진단을 위하여 연구되어진 방법은 기관지 폐포 세척액내 염증 세포의 변화나 기관지경을 통한 생검등 침습적인 방법으로 대중화하기 어려운 단점이 있으며, 폐기능 검사 항목들도 환자의 노력이나 숙련된 검사자, 전문 지식을 지닌 해석이 요구되어 보편화하기 어려운 실정이다. 이에 비침습적이면서 검사가 복잡하지 않고 해석이 쉬운 검사의 필요성이 대두되었고, 사람의 체액에서 면역학적인 방법을 사용하여 소량도 검출할 수 있는 생화학 지표자의 발견이 조기진단에 새로운 방향을 제시해 줄 것으로 기대되며 최근 진폐증이 섬유화로 진행하는 과정에서 분비되는 것으로 알려진 PDGF, TGF- β 등이 사용되고 있다⁶⁾⁷⁾.

본 연구는 진폐증의 병태생리에서 대식세포와 더불어 지속적인 염증을 유지하는데 주역할을 하는 염증세포인 호중구를 유지시키는 IL-8이 진폐증에서도 중요한 역할을 할 것으로 가정하고 조기진단을 위한 생화학적 지표로서 의의가 있는지를 보기위해 시도되었다. 연구결과 대조군에 비하여 진폐증으로 진단받은 환자군에서 IL-8이 유의하게 증가함을 볼 수 있었으며($p<0.001$) 의사 진폐증군에서도 유의한 증가가 있었다. 이러한 증가는 대음영 진폐증군보다는 통계적으로 작았으나 소음영 진폐증군과는 유의한 차이를 보이지

않아 IL-8의 발현이 섬유화로 진행되기 이전부터 증가함을 알 수가 있었으며 이러한 것은 진폐증의 조기진단에 IL-8을 이용할 수 있는 가능성을 시사한다. 뿐만 아니라 진폐증 환자에서 IL-8이 증가하였고 진폐증의 병형과 IL-8 농도사이에 양의 상관관계를 보여준 결과는($r=0.4199$, $p<0.05$) 앞에서 언급한 IL-8 항체의 호중구 억제와 폐손상에 대한 방어효과 등을 볼 때 진폐증의 진행 예방 및 치료제로 사용을 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 각 군의 표본수가 작아서 표준편차가 크고 말초혈액에서 IL-8을 측정할 때 기관지 폐포 세척액내 IL-8과 비교하지 못한 단점이 있다.

그러나 앞으로 진폐증 환자의 코호트를 만들어 말초혈액내에서와 기관지 폐포 세척액내의 IL-8 농도의 비교, 염증세포의 변화 관찰, 그리고 진폐증 진행속도의 관찰을 한다면 진폐증의 병태생리 규명과 조기진단의 생화학적 지표로서 IL-8의 유용성을 밝히는데 도움이 될 것으로 생각된다. 아울러 동물실험을 통한 IL-8 항체의 진폐증 및 다른 호중구 매개성 염증질환의 치료적 효과에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 진폐증을 비롯한 급만성 염증성 폐질환의 공통적인 병태생리는 활성화된 대식세포에서 분비되는 싸이토카인에 의해 염증세포 특히 독성 산화물질이나 단백분해효소 등을 분비하는 호중구의 침윤이 중요한 역할을 하며 염증이 지속되는 경우 비가역적인 섬유화를 가져오게 된다. 최근 강력한 호중구 화학주성인자로 밝혀진 IL-8은 TNF α 나 IL-1에 의해 단핵세포나 대식세포, 섬유모세포등에서 분비되며 단백분해효소나

열 등에 안정하여 긴 반감기를 갖고 있어 다른 화학주성인자에 비해 지속적인 염증반응을 일으킨다. 실험 진폐증에서 유리규산에 폭로된 대식세포에서 TNF α 와 IL-1이 증가함이 밝혀졌고, 유리규산과 같이 배양한 단핵세포에서 호중구 화학주성이 증가하며 IL-8 항체에 의해 호중구 화학주성이 억제됨이 보고된 바 있어 저자들은 IL-8이 진폐증의 병태생리에서도 중요한 역할을 할 것으로 가정하게 되었다. 이에 진폐증 환자에서 IL-8의 분비가 증가하였는지 여부와 진폐증의 진행정도에 따른 IL-8 농도의 상관관계를 알아보고 진폐증의 조기진단에 IL-8을 생화학적 지표로 이용하고자 본 연구를 시도하였다.

방법 : 분진 폭로력이 없는 아파트 경비원 16명을 대조군으로 하였고, 환자군은 흡부 X 선상 ILO 분류에 따라 의사진폐증군 16명, 소음성 진폐증군 16명, 대음성 진폐증군 16명을 대상으로 혈액 3ml를 채취하여 혈청을 얻은 다음 sandwich enzyme immunoassay technique 을 사용하여 IL-8을 정량 분석하였다.

결과 :

1. 대조군에 비하여 소음성 진폐증군과 대음성 진폐증군에서 연령이 높게 나타났으나 흡연력에는 차이가 없었으며 진폐증군사이에 분진 폭로력에도 유의한 차이는 없었다.

2. IL-8의 농도는 대조군에서 17.85 ± 33.85 pg/ml 였던 것에 비하여 의사진폐증군에서 70.50 ± 53.63 pg/ml, 소음성 진폐증군에서 107.50 ± 45.88 pg/ml, 대음성 진폐증군에서 132.50 ± 73.47 pg/ml 로 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다($p<0.001$).

3. 진폐증군에서 진폐증이 진행할수록 IL-8 은 증가하는 경향을 보였고, 분산분석에서 다중비교를 하였을 때 의사진폐증군과 대음성 진폐증군사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

4. 진폐증 병형과 IL-8 농도사이에 상관계수는 0.4199($p<0.05$)로 미약하지만 통계적으로 유의한 상관관계를 보여주었다.

결론 : 진폐증의 조기진단을 위한 생화학적 지표로 IL-8 의 유용성이 클 것으로 기대되며 향후 진폐증에서의 IL-8항체의 호중구억제와 폐손상에 대한 방어효과에 관한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 윤임중, 임 영, 김영준 : 탄광의 분진상태와 진폐증의 유병률에 대한 역학적 조사 '84. 한국의 산업의학 27(1) : 27, 1988
- 2) 조규상 : 진폐증 p 34, 서울, 최신의학사, 1985
- 3) Brown GM, Brown DM, Joan S, Donaldson K : Persistent biological reactivity of quartz in the lung : raised protease burden compared with a non-pathogenic mineral dust and microbial particles. Brit J Indust Med 48 : 61, 1991
- 4) 오상용, 김지원, 정장영, 김경아, 윤임중 : 소음영 진폐증 환자에서의 등기류용량의 변화. 결핵 및 호흡기 질환 40(5) : 540, 1993
- 5) Lim young : Early diagnosis of pneumoconiosis. Korean J Occup Health 29(3) : 85, 1990
- 6) Limper AH, Broekelmann TJ, Colby TV, Malizia G, McDonald JA : Analysis of local mRNA expression for extracellular matrix proteins and growth factors using in situ hybridization in fibroproliferative lung disorders. Chest 99 : 555, 1991
- 7) Paul WBR, Steven S, Kari H, Heikki K, Harri V, Henry N, Jean F : Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. Int J Cancer 50 : 881, 1992
- 8) Vanhee D, Gosset P, Wallert C, Voison C, Tonnel AB. Mechanisms of fibrosis in coal worker's pneumoconiosis. Am J Resp Crit Care Med 150 : 1049, 1994
- 9) Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Perkins L, Perkins M, Higgins J : Pulmonary response to inhaled silica or titanium dioxide. Toxicol Appl Pharmacol 111 : 201, 1995
- 10) Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF, Shoemaker DA, Ramsey DM, Pretty JR, McLaurin JL, Khan A, Teass A : Freshly fractured Quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. Am J Respir Crit Care Med 152 : 1003, 1995
- 11) Robert T, Claus Z, Denise S, Jody M, Paola P, Kouji M : Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/Interleukin-8 is a potential mediator of crystal-induced inflammation. Arthritis & Rheumatism 34 : 894, 1991
- 12) Gary JR, Dori RG, Mark EB, Emanuela C, Petia S, Pamela P, Ling-Yuan K, Julie K, Michael IL : Asbestos stimulates IL-8 production from human lung epithelial cells. J Immunology 153 : 3237, 1994
- 13) Robert MS, Stephen WC, Michael AB, Theodore JS, Joseph PL, Marco B, Steven LK : Human alveolar macrophage gene expression of Interleukin-8 by Tumor Necrosis Factor- α , Lipopolysaccharide, and Interleukin-1 β . Am J Respir Cell Mol Biol 2 : 321, 1990
- 14) Shin-ichi H, Masako Y, Muneo Y, Nobuya Y, Takuji K, Kazuo M : Macrophage colony

- stimulating factor induces interleukin-8 production in human monocytes. *Exp Hematology* **24** : 123, 1996
- 15) Steven LK, Theodore S, Keita K, Robert MS : Interleukin-8(IL-8) : The major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Research* **17** : 17, 1991
 - 16) Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, Chensue SW, Lynch JP, Towes GB, John W, Strieter RM : Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line : A model for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest* **86** : 1945, 1990
 - 17) Yihong Z, Mindy B, Henry C, Marion B, Kevin L, Joan R, William NR : Enhanced Interleukin-8 Release and gene expression in macrophages after exposure to *Mycobacterium tuberculosis* and its components. *J Clin Invest* **95** : 586, 1995
 - 18) Philippe CC, Rebecca LM, Talmadge EK, Paul WN, Carol LS, David WHR : Increased expression of the Interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* **88** : 1802, 1991
 - 19) Parsons PE, Fowler AA, Hyers TM, Henson PM : Chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **132** : 490, 1985
 - 20) Alice MB, Curzio R, K. Jin K, Caroline AH, John MH, Robert P, Dean S, Ira MG, V. Courtney B : Evidence of a role for mesothelial cell-derived Interleukin-8 in the pathogenesis of asbestos-induced pleurisy in rabbits. *J Clin Invest* **89** : 1257, 1992
 - 21) Veena BA, Jeffery WH, Steven WG, Kristin H : Angiogenesis in mesotheliomas : Role of mesothelial cell derived IL-8. *Chest* **109**(3) : 21s, 1996
 - 22) Smith DR, Polverini PJ, Kunkel SL, Orringer MB, Whyte RI, Burdick MD, Wilke CA, Strieter RM : Inhibition of IL-8 attenuates angiogenesis in bronchogenic carcinoma. *J Exp Med* **179** : 1409, 1994
 - 23) Paola FC, Sara M, Ludovica R, Alessandra S, Gigliola R, Robin F : Interleukin-8 induces the accumulation of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells by prolonging survival in an autocrine fashion. *Blood* **87**(10) : 4382, 1996
 - 24) Michael SM, Michael LJ, Mark AB, Mark PB, Cindy LD, Debra MM, Una SR, Peter AW : Inhibition of lung inflammatory reactions in rats by an anti-human IL-8 antibody. *J Immuno* **150** : 5585, 1993
 - 25) Douglas AA, Steven LK, Peter JP, Mary G, Marie DB, Robert MS : Inhibition of Interleukin-8 reduces tumorigenesis of human non-small cell lung cancer in SCID mice. *J Clin Invest* **97**(12) : 2792, 1996
 - 26) Begin R, Bisson G, Boileau R, Masse S : Assessment of disease activity by Gallium-67 scan and lung lavage in the pneumoconioses. *Seminars in Respir Med* **7** : 271, 1986
 - 27) Adamson IYR, Bowden DH : Role of polymorphonuclear leukocytes in silica-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* **117** : 37, 1984
 - 28) Bowden DH, Adamson IYR : The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. *J Pathol* **144** : 149, 1984