Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 50, No. 1, Jan, 2001

□원 저□

탄광부 진폐증에서 혈장 Transforming Growth Factor-β_1의 의의†

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

김정주, 리원연, 홍애라, 신표진, 용석중, 신계철

= Abstract =

Clinical Significance of Plasma TGF-β_1 in Coal Workers' Pneumoconiosis

Chong Ju Kim, M.D., Won Yeon Lee, M.D., Ae Ra Hong, M.D.,
Pyo Jin Shin, M.D., Suk Joong Yong, M.D., Kye Chul Shin, M.D.

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

Background : Coal workers' pneumoconiosis is a fibrotic lung disease resulting from chronic inhalation of coal dust. The precise mechanism of lung fibrosis in coal workers' pneumoconiosis is uncertain. However, a relationship between the stimulation of fibroblast proliferation and collagen production by mediators released from inflammatory and resident lung cells is thought to be a major factor. The transforming growth factor-β (TGF-β), a multifunctional cytokine and growth factor, plays a key role in the scarring and fibrotic processes due to its ability to induce extracellular matrix proteins and modulate the growth and immune function of many cell types. To determine the involvement of TGF-β in the development of lung fibrosis in coal workers' pneumoconiosis, the TGF-β_1 level in plasma was measured in patients with coal workers' pneumoconiosis.

Methods : Plasma was collected from 40 patients with coal workers' pneumoconiosis (20 with simple coal workers' pneumoconiosis and 20 with complicated coal workers' pneumoconiosis) and from 10 normal controls. The ELISA method was used to measure the plasma TGF-β_1 concentration.

Results : Compared to the control group (0.63±01.8 ng/mL), there was no significant difference in the plas-

†본 논문의 요지는 10th ERS Annual Congress. World Congress on Lung Health에서 발표되었습니다.

Address for correspondence :
Suk Joong Yong, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine
162 Ilsan-dong, Wonju, Kangwon-do, 220-701, Korea
Phone : 82-33-741-1232 Fax : 82-33-746-4667 E-mail : sjyong@wonju.yonsei.ac.kr

ma TGF-β_1 level in patients with simple coal workers' pneumoconiosis (0.64±0.17 ng/mL) ($p>0.05$). However, in patients with complicated coal workers' pneumoconiosis the plasma TGF-β_1 level (0.79±0.18 ng/mL) was significantly higher than in patients with simple coal workers' pneumoconiosis and the control group ($p<0.05$).

Conclusion : The data suggests that TGF-β_1 has some influence in the development of lung fibrosis in coal workers' pneumoconiosis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 76-83)

Key words : Coal workers' pneumoconiosis, TGF-β_1, Pulmonary fibrosis.

서 론

규산, 석면, 석탄 등의 무기물 흡입은 폐간질의 섬유화를 유발하여 중요한 간질성 폐질환의 원인이 되고 있다. 이 중 석탄 분진을 흡입함으로써 발생하는 탄광부 진폐증은 가장 많은 직업성 폐질환이며 대표적인 간질성 폐질환 중의 하나이다. 탄광부 진폐증은 섬유화의 진행정도에 따라 단순 탄광부 진폐증과 복잡성 탄광부 진폐증으로 구분할 수 있는데, 단순 탄광부 진폐증은 흉부 X-선상 결절상 음영의 크기가 1 cm 미만이며 호흡곤란 등의 임상 증상이 없는 것이 보통이다. 복잡성 탄광부 진폐증은 섬유화가 진행되어 결절의 크기가 커지면서 흉부 X-선상 결절상 음영의 크기가 1 cm 이상이고 폐 기능의 저하로 호흡곤란 등의 임상증상을 동반하게 된다[1].

탄광부 진폐증을 비롯한 여러 간질성 폐질환의 중요한 병태생리인 폐조직 섬유화의 기전은 아직 명확히 밝혀지지는 않았으나 일반적으로 폐조직 손상에 대한 부적절하고 과도한 염증반응이 그 원인으로 생각되고 있다[2-4]. 이 반응은 대식세포를 비롯한 많은 염증세포와 그 세포들에서 분비되는 사이토카인(cytokine)인 interleukine-1 (IL-1), interleukine-8 (IL-8), tumor necrosis factor-α (TNF-α), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), transforming growth factor-β (TGF-β) 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[3,4].

TGF-β는 세포의 분화와 성장을 조절하는 세포성장 억제인자이면서 세포외 기질(extracellular matrix)의 합성을 자극하고 단백 분해효소를 억제하여 섬유화를 촉진하는 등의 매우 다양한 기능을 가진 25 kD의 동종이합 펩티드(homodimeric peptide)이다[4]. 포유동물에서 TGF-β는 TGF-β_1, TGF-β_2, 및 TGF-β_3의 세가지 이종형이 존재하며 약 70~80%의 아미노산 배열의 동일성을 갖는다. 이 중에서 특히 TGF-β_1이 섬유화에 관련하는 것으로 알려져 있으며[5,6], 많은 연구결과가 TGF-β_1을 대상으로 하여 보고되고 있다[7]. 특히 특발성 폐섬유화증을 비롯한 규폐증, 석면증의 폐섬유화 과정에 TGF-β가 관여함은 이미 여러 문헌에서 보고된 바 있다[6,8-13]. 비슷한 병태생리로 폐 섬유화가 진행될 것으로 생각되는 탄광부 진폐증에서의 TGF-β의 관여 여부에 관한 보고는 거의 없는 실정이다. 본 연구는 탄광부 진폐증 환자에서 혈장 TGF-β_1을 측정하여 섬유화의 정도에 따른 그 활성도의 변화를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 10월부터 1999년 5월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에 입원하여 직업력과 방사선학적 소견에 의해 탄광부 진폐증으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 호흡곤란 등의 임상증상이 있고 흉부 X-선상 1 cm 이상의 결절상 음영이 관찰되는 복잡성 탄광부 진폐증과 이러한 소견이 없는 단순 탄광

부 진폐증으로 구분하였고, 각각 20예씩을 대상으로 하였다. 이 중 혈장 TGF-β_1을 증가시킬 수 있는 간질환, 신장 질환, 전신성 경화증, 악성종양 및 방사선 치료자, 상처 치유 및 수술 후의 환자는 대상에서 제외하였다. 정상 대조군은 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 건강검진센터에 내원한 환자 중 임상적으로 호흡기 증상이 없고 방사선학적으로 폐실질내 염증, 섬유화 및 결절의 소견이 없는 10예를 대상으로 하였으며 역시 혈장 TGF-β_1을 증가시킬 수 있는 상태인 자는 대상에서 제외하였다.

2. 혈액 채취 및 검사 방법

각 군의 환자들에서 혈액 10 ml를 항응고제 EDTA가 들어있는 시험관으로 채취하였으며 즉시 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장은 혈소판을 완전히 제거하기 위하여 2~8℃에서 10분간 추가로 원심 분리하였다. 즉시 검사가 시행되지 못할 경우에는 -70℃에서 냉동 보관하였다.

검사는 상품화되어있는 human TGF-β_1 immunoassay kit (R&D System, Minneapolis, MN)을 이용하여 혈장 내 TGF-β_1을 측정하였다.

먼저, 각 검체의 잠재성 TGF-β_1을 활성화하기 위해 0.1 ml 혈장에 2.5N acetic acid/10M Urea 0.1 ml를 첨가하여 잘 혼합하고 상온에서 10분간 배양하여 산성화하였다. 산성화된 검체에 0.1 ml 2.7N NaOH/1M HEPES 완충액을 첨가하여 중화시켰으며, 이렇게 활성화된 검체 125 μL에 375 μL의 보정희석액 RD6M (R&D System, Minneapolis, MN)을 첨가하여 검체를 희석하였다. 준비된 검체 200 μL를 제 2형 TGF-β 수용체가 피복되어 있는 각각의 well에 투여한 후 잘 밀봉하고 상온에서 3시간동안 배양하였다. 각 well마다 남아있는 액체를 완전히 흡입하여 제거하고 세척액으로 3회 세척하였으며, 마지막 세척 후 microplate를 거꾸로 하여 수분을 완전히 제거하였다. 다음으로 horseradish peroxidase에 결합된 다클론성 항TGF-β_1 항체인 TGF-β_1 conjugate (R&D System, Minneapolis, MN) 200μL을 각 well마다 투여하고 밀봉한 후 1시간 30분동안 상온에서 배양하고, 다시 각 well에 남아 있는 액체를 완전히 흡입한 후 세척액으로 3회 세척하였다. 각 well마다 200 μL의 기질을 첨가하여 상온에서 20분간 배양하였다. 50μL의 stop solution을 각 well에 투여하고 30분 이내에 450 nm에서 microplate reader를 이용하여 흡광도를 1회 측정하였다.

3. 자료 및 통계처리

본 연구에서 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 군의 TGF-β_1 측정치의 비교는 SPSS 8.0 for windows 프로그램을 이용하여 1요인 분산분석 중 최소유의적 차이(least significant difference ; LSD) 검정을 시행하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대조군 및 환자군의 특성

정상 대조군 10예의 평균연령은 61.3±6.0세이었고, 단순 탄광부 진폐증 20예의 평균연령은 68.0±7.0세, 복잡성 탄광부 진폐증 20예의 평균연령은 64.0±5.0세였다. 성비는 직업적 특성상 대부분 남자로 대조군의 남녀비는 10 : 0, 단순 탄광부 진폐증은 19:1, 복잡성 탄광부 진폐증은 20 : 0이었다. 직업력은 단순 탄광부 진폐증은 평균 23.2±9.0년, 복잡성 탄광부 진폐증은 평균 26.5±9.0년이었다(Table 1).

2. 정상 대조군 및 각 환자군 간의 혈장 TGF-β_1 농도 비교

정상 대조군의 혈장 TGF-β_1 농도는 0.63±0.18 ng/mL (0.29~0.82 ng/mL)이었고 단순 탄광부 진폐증 20예의 혈장내 TGF-β_1 농도는 0.64±0.17 ng/

Table 1. Charateristics of three groups

Groups	Age (years) Mean±SD	Sex M : F	Occupational history(years) Mean±SD
Control	61.3±6.0	10:0	0
Simple pneumoconiosis	68.0±7.0	19:1	23.2±9.0
Complicated pneumoconiosis	64.0±5.0	20:0	26.5±9.0

Table 2. The concentration of TGF-β_1 in three groups

Groups	Concentration(ng/mL) Mean±SD
Control	0.63±0.18
Simple pneumoconiosis*	0.64±0.17
Complicated pneumoconiosis†#	0.79±0.18

*$p>0.05$ vs control group.
†$p<0.05$ vs control group.
#$p<0.05$ vs simple pneumoconiosis.

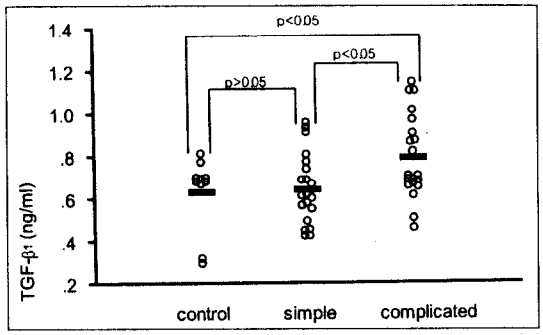

Fig. 1. Comparison of plasma TGF-β_1 concentration between three groups.

mL (0.42~0.96 ng/mL)로 두 군간의 혈장 TGF-β_1은 차이가 없었다(p=0.82). 복잡성 탄광부 진폐증 20예의 혈장 TGF-β_1 농도는 0.79±0.18 ng/mL (0.46~1.14 ng/mL)로 정상 대조군과 단순 탄광부 진폐증과 비교하여 의미 있게 높았다($p<0.05$, Table 2, Fig. 1).

고 찰

폐섬유화는 병적인 과정으로 정상 폐조직이 간질세포와 세포외 간질로 대치되어 정상적인 폐구조가 변형된 상태이다[2]. 폐섬유화의 발생기전은 명확히 밝혀지지는 않았으나, 폐조직 손상시 대식세포를 비롯한 많은 염증세포와 이 세포들에서 분비되는 IL-1, IL-8, TNF-α, PDGF, IGF-1, TGF-β, fibroblast growth factor basic (FGF basic), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 등의 사이토카인이 중요한 역할을 하며 이들 사이토카인 중에서도 TGF-β가 섬유아세포, 근육아세포, 상피세포에서 세포외 간질의 형성을 자극하여 섬유화 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되어왔다[2,3].

TGF-β는 다기능의 사이토카인이며 성장인자로서 많은 세포의 면역기능과 세포성장을 조절하고, 세포외 간질의 축적을 유도하여 상처치유 과정과 섬유화 과정에 중요한 역할을 한다. 포유동물에서 TGF-β는 생물학적 작용이 거의 유사한 TGF-β_1, TGF-β_2, 및 TGF-β_3의 세가지 이종형이 존재하며 이들은 약 70~80%의 아미노산 배열이 일치하는 구조적 동일성을 갖는다[7]. 이 중에서 특히 TGF-β_1이 폐 섬유화에 관련하는 것으로 알려져 있으며[5,6], 많은 연구결과가 TGF-β_1을 대상으로 하여 보고되고 있다[7]. TGF-β가 섬유화에 관여하는 기전은 크게 4가지로 첫째, 교원질(collagen)을 비롯한 세포외 간질 합성의 촉진, 둘째, 간질 분해효소를 저해하는 저해인자의 합성촉진, 셋째, 인테그린(integrin)의 합성촉진 넷째, 단백 분해효소 자체의 합성을 감소시키는 것이다. 즉, 섬유아

세포 및 상피세포에서 세포외 간질이 되는 교원질, fibronectin, thrombospondin, tenascin, osteopontin, osteonectin, 및 proteoglycan을 형성하고 분비하게 하며 인테그린의 합성을 촉진함으로써 간질이 축적되도록 유도하며 형성된 간질을 분해하는 단백 분해효소의 합성을 감소시키거나 단백 분해효소 저해인자의 합성을 촉진함으로써 단백 분해효소에 의해 세포외 간질이 분해되는 것을 저해하는 것이다[7,15,15].

1996년 Mariani[9] 등은 규산에 의한 폐손상에서 교원질 발현에 대한 연구 중 제1형 전교원질(type I procollagen)의 발현위치와 TGF-β의 면역적 국재(immunolocalization)가 일치되는 결과를 보고, 이는 TGF-β가 교원질 유전자 발현에 있어 매개체 역할을 하기 때문인 것으로 보고하였다. 1996년 Jagirdar[10] 등은 규폐증의 섬유화 과정에 TGF-β가 관여하리라는 가설 하에 규산에 노출된 경력이 있는 부검환자 11예의 폐 조직에서 TGF-β에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였으며, 초기의 규소성(silicotic) 기관지주위 병변에서는 약하게 염색이 되었으나 후기 섬유화 결절 병변에서는 최대 강도로 염색되었음을 보고하였고, 이런 결과는 규폐증에 의한 섬유화 결절의 형성과 진행성 종괴성 섬유화의 발생에 TGF-β가 중요한 역할을 한다는 가설을 뒷받침하는 것이라고 보고하였다. 1997년 Jagirdar[11] 등은 석면에 의한 폐손상환자 16명의 폐조직에서 세가지 이종형 TGF-β의 면역조직화학 염색을 시행하여 석면에 의한 폐실질 섬유화 병변과 흉막 섬유화 병변에 세가지 TGF-β 이종형이 모두 증가되어 염색되었음을 보고하였으며 TGF-β가 석면에 의한 폐섬유화에 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 1997년 Lee[12] 등은 석면을 흡입한 양의 폐에서 세가지의 이종형 TGF-β와 IGF-1을 면역조직화학 염색하여 TGF-β와 IGF-1의 발현 정도를 비교하였는데, 세가지 이종형 TGF-β 모두 기관지, 소기관지의 상피세포, 대식세포, 혈관 근육세포에서 발견되었으며 섬유화가 진행된 병변일수록 TGF-β의 염색 밀도가 증가되었고, 세포외 기질 부위에서 세가지 이종형 TGF-β가 모두 진하게 염색됨을 보고하여 TGF-β가 석면에 의한 폐손상의 섬유화 과정에 깊게 관여함을 보여 주었다. 1994년 Khali[15] 등은 쥐에서 bleomycin으로 폐손상을 유발하여 세가지 이종형 TGF-β에 대한 면역조직화학 염색을 한 결과 대식세포에서 TGF-β_1이 발현하였으나 생리식염수로 처리한 정상 조직에서는 TGF-β_1이 대식세포, 상피세포, 세포외 기질에서 발현되지 않았으며, 손상된 폐조직이나 정상 조직 모두 TGF-β_2와 TGF-β_3가 폐상피세포, 혈관 및 기관지 근육세포, 염증세포에서 발현되어, 폐섬유화에 관여하는 것은 TGF-β_1이라는 것을 보고하였다. 1996년 Khali1[6] 등은 특발성 폐섬유화증, 석면증, 과민성 폐렴 등의 환자의 폐조직에서도 TGF-β_1이 상피세포와 대식세포에서 세포외 기질과 관련되어 발현되며, TGF-β_2나 TGF-β_3은 정상 폐조직이나 만성 염증과 섬유화를 동반한 폐조직에서 모두 대식세포, 상피세포, 혈관 및 기관지 근육세포에서 발현되는 것으로 보고하여, 폐섬유화를 유발하는 것은 TGF-β_1이라고 하였다.

탄광부 진폐증에서의 섬유화 과정에 TGF-β의 관여 여부에 관한 연구는 1994년 Vanhee[16] 등에 의해 보고된 바 있다. 이 연구는 탄광부 진폐증 환자를 단순 탄광부 진폐증, 복잡성 탄광부 진폐증으로 나누어 기관지폐포세척 검사와 폐포 대식세포 배양을 통해 탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 관여하는 PDGF, IGF-1, TGF-β의 활성도를 비교하였다. 기관지폐포세척 검사와 폐포 대식세포에서 분비된 PDGF, IGF-1의 농도는 복잡성 탄광부 진폐증에서 단순 탄광부 진폐증과 정상 대조군보다 통계학적으로 의미있는 증가를 보였으나 TGF-β의 농도는 이와 반대로 단순 탄광부 진폐증이 복잡성 탄광부 진폐증보다 월등히 높은 결과를 보고하였으며, 이런 현상은 TGF-β에 의한 섬유아세포 성장 억제효과에 의한 것이라고 설명하였다. 즉 낮은 농도의 TGF-β는 PDGF의 생성을 유도하지만 높은 농도의 TGF-β는 오히려 PDGF의 수용체 발현을 하향 조절하므로 간접적으로 섬유아세포의 증식을 억제하는 현상이 있고, 또한 TGF-β의 항염증작용의 결과로 염증작용을 조절하는데 있어서 TGF-

β가 부족한 경우 많은 염증반응이 일어나는 경우를 들어 염증반응이 적은 단순 탄광부 진폐증이 염증반응이 많은 복잡성 탄광부 진폐증보다 TGF-β의 활성이 높을 수 있다고 설명하였다. 단순 탄광부 진폐증에서는 TGF-β의 농도가 높아 섬유아세포의 증식이 적고 항염증작용에 의해 염증 반응이 적다는 것이다. 이러한 결과는 TGF-β가 폐섬유화 과정에 있어 섬유화를 유도 및 진행시킨다는 최근의 다른 보고들과는 상반된다[7]. 물론 TGF-β가 경우에 따라 세포의 성장과 면역억제의 기능에 긍정적, 또는 부정적인 이중의 역할을 함은 여러 연구에서 밝혀진 바가 있다[3,7]. 그러나 최근의 TGF-β에 대한 면역조직화학 염색에서 섬유화가 진행된 병변에서 더욱 강하게 TGF-β가 염색되어 폐섬유화의 과정에 긍정적으로 관여함은 이미 전술한 바와 같다. 본 연구는 탄광부 진폐증의 섬유화 과정에 다른 폐섬유화 질환과 마찬가지로 TGF-β가 관여하는 지를 알기 위하여 탄광부 진폐증 환자를 섬유화 정도에 따라 단순 탄광부 진폐증, 복잡성 탄광부 진폐증으로 나누었으며 각 질환에서 혈장 TGF-β_1의 농도를 측정하여 비교하였고 정상 대조군과도 비교하였다. 그 결과 섬유화 정도가 미미한 단순 탄광부 진폐증과 정상 대조군 간에는 혈중 TGF-β_1의 농도 차이가 없으나, 복잡성 탄광부 진폐증에서는 정상 대조군과 단순 탄광부 진폐증과 비교하여 통계학적으로 의미있는 혈중 TGF-β_1의 증가를 관찰할 수 있었다. 이런 결과는 폐 섬유화의 과정에 TGF-β가 관여하리라는 기존의 많은 문헌의 결과와 일치하며 석면증, 규폐증, 특발성 폐 섬유화증의 섬유화 과정에서처럼 TGF-β가 세포외 기질의 축적을 유도하고 단백 분해효소를 억제함으로써 탄광부 진폐증에서 폐섬유화에 기여함을 암시하고 있다.

기존의 문헌에서는 주로 면역조직화학 염색을 통해 TGF-β의 발현 여부를 확인하였으며 섬유화가 심한 병변일수록 면역조직화학 염색 상 TGF-β가 강하게 염색됨을 보고하였다. 본 연구는 혈장내 TGF-β_1을 측정하였으므로, 혈장 TGF-β_1과 조직 내 TGF-β_1의 발현 여부와의 관계를 정확히 언급할 수는 없다. 그러나 TGF-β가 성장 억제인자로써 악성 종양에서 그 발현이 증가됨은 이미 알려진 사실이며 악성 종양에서의 TGF-β에 대한 연구 중 1996년 Tsushima[17] 등은 대장암 환자의 조직에서 TGF-β의 발현과 혈청 TGF-β가 서로 비례하여 연관관계가 있음을 보고하였다. 즉 조직 내 TGF-β의 발현이 높을수록 혈청 내 TGF-β의 농도가 높다는 결과이며 이런 결과를 이용하여, 최근에는 대장암, 유방암 등에서 혈청 TGF-β를 측정하여 수술전후의 잔재 암 조직의 추적관찰 및 수술 후 재발, 전이를 밝히는 데에 용이하다는 보고도 있다[17,18]. 그러므로 본 연구에서처럼 혈장 TGF-β를 측정함으로써 조직 내 TGF-β의 발현여부를 알 수 있으리라 생각된다.

본 연구는 혈청 TGF-β_1을 측정하여 탄광부 진폐증의 폐섬유화 과정에 TGF-β_1이 관여하는지 알아보고자 하였다. 단순 탄광부 진폐증에서 진행성 섬유종으로 진행할수록 TGF-β_1의 농도가 증가함을 알 수 있었으며, 이런 결과를 통해 단순 탄광부 진폐증에서 진행성 섬유종으로의 진행에 TGF-β_1이 깊이 관여하리라는 것을 추측할 수 있었다. 따라서 단순 탄광부 진폐증과 복잡성 탄광부 진폐증의 감별진단과 경과 예측인자로서 혈장 TGF-β_1이 유용하리라 생각된다. 또한 TGF-β가 섬유화의 과정에 관여하는 많은 다른 질환에서 연구[7,19]되어지는 것처럼 TGF-β의 생성을 억제한다면 탄광부 진폐증의 섬유화 진행을 저지하게 되어 탄광부 진폐증의 치료적 측면에서 중요한 역할을 할 수도 있지 않을까 기대되며 좀 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

탄광부 진폐증은 석탄 분진의 흡입에 의한 폐조직의 손상에 대하여 부적절하고 과도한 염증반응이 일어나 폐섬유화를 유발하여 발병하는 것으로 생각되어지고 있다. 이 반응에는 대식세포를 비롯한 많은 염증세포들과 그 세포들에서 분비되는 매개물질들이 중요한 역

할을 한다. TGF-β는 특발성 폐섬유화증, 규폐증 및 석면증의 폐섬유화 과정에 관여한다고 알려져 있다. 그러나 비슷한 기전에 의해 폐 섬유화가 진행되는 것으로 생각되는 탄광부 진폐증에서는 TGF-β의 관여 여부에 대한 보고가 거의 없다. 본 연구는 탄광부 진폐증 환자에서 혈청 TGF-β_1을 측정하여 섬유화의 정도에 따른 그 활성도의 변화를 비교하여 탄광부 진폐증의 폐섬유화 과정에 TGF-β_1이 관여하는지 알아보고자 하였다.

방 법:

직업력과 방사선학적 소견 상 탄광부 진폐증으로 진단된 환자 중 단순 탄광부 진폐증 20예와 복잡성 탄광부 진폐증 20예를 대상으로 하였다. 정상소견인 자 10명을 대조군으로 설정하였으며, 각 대상을 human TGF-β_1 immunoassay kit (R&D system, Minneapolis, MN)을 이용하여 혈장 내 TGF-β_1을 측정하였다.

결 과:

단순 탄광부 진폐증(0.64±0.17 ng/mL)과 정상 대조군(0.63±0.18 ng/mL)보다 복잡성 탄광부 진폐증(0.79±0.18 ng/mL)의 혈중 TGF-β_1의 농도가 의미 있게 높았다($p<0.05$).

결 론:

탄광부 진폐증의 섬유화 진행 과정에 TGF-β_1이 관여함을 알 수 있었다. 따라서 단순 탄광부 진폐증과 복잡성 탄광부 진폐증의 감별진단과 경과 예측인자로서 혈장 TGF-β_1이 유용하리라 생각되며, TGF-β의 생성을 억제한다면 탄광부 진폐증의 섬유화 진행을 저지함으로써 탄광부 진폐증의 치료에 있어 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Keith W, Morgan C. Chapter 33. Coal workers' and other pneumoconiosis. In : Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB, editors. Textbook of pulmonary Diseases. 6th ed. Philadelphia : Lippincort-Raven Publishers;1998. p. 684-92
2. Valliant P, Menard O, Vignaud JM, Martinet N, Martinet Y. The role of cytokines in human lung fibrosis. Monaldi Arch Chest Dis 1996;51:145-52
3. Kelley J. Cytokines of the lung. Am Rev Respir Dis 1990;141:765-88
4. Coker RK, Laurent GJ. Pulmonary fibrosis : cytokines in the balance. Eur Respir J 1998;11:1218-21
5. Khalil N, O'cornor RN, Flanders KC. Regulation of type II alveolar epithelial cell proliferation by TGF-β during bleomycin-induced lung injury in rats. Am J Physio 1994;267:L498-L507
6. Khalil N, O'cornor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-β_1, but not TGF-β_2 or TGF-β_3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis : An immunohistochemical study. Am J Respir Cell Mol Biol 1996;14:131-8
7. Border WA, Noble NA : Transforming growth factor β in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994;331:1286-91
8. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor β_1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:6642-6
9. Mariani TJ, Roby JD, Mecham RP, Parks WC, Crouch E, Pierce RA. Localization of type I procollagen gene expression in silica-induced granulomatous lung disease and implication of transforming growth factor-β as a mediator of fibrosis. Am J Pathol 1996;148:151-64
10. Jagirdar J, Begin R, Dufresne A, Goswami S, Lee TC, Rom WN. Transforming growth factor-β (TGF-β) in silicosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1076-81
11. Jagirdar J, Lee TC, Reibman J, Gold LI, Aston

C, Begin R, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor isoforms in asbestos-related diseases. Environ Health Perspect 1997;105(suppl 5):1197-203

12. Lee TC, Gold LI, Reibman J, Aston C, Begin R, Rom WN, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-β and insulin-like growth factor-I in asbestosis in the sheep model. Int Arch Occup Environ Health 1997;69:157-64
13. Dai J, Gilk B, Price K, Churg A. Mineral dusts directly induce epithelial and interstitial fibrogenic mediators and matrix components in the airway wall. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1907-13
14. Lawrence DA. Transforming growth factor-β: An overview. Kidney Int 1995;47(suppl 49):S19-S23
15. Derynck R. Chapter 18. Transforming growth factor-beta. In : Thomas A, editor. The cytokine handbook. 2nd ed. Sandiego : Academic Press, Inc;1994. p. 319-37
16. Vanhee D, Gosset P, Wallaet B, Voisin C, Tonnel AB. Mechanisms of fibrosis in coal workers' pneumoconiosis : Increased production of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor type I, and transforming growth factor β and relationship to disease severity. Am J Respir Cirt Care Med 1994;150:1049-55
17. Tsushima H, Kawata S, Tamura S, Ito N, Shirai Y, Kiso S, et al. High levels of transforming growth factor beta 1 in patients with colorectal cancer : association with disease progression. Gastroenterology 1996;110:375-82
18. Kong FM, Anscher MS, Murase T, Abbott B, Iglehart D, Jirtle RL. Elevated plasma transforming growth factor-β_1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. Ann Surg 1995;222:155-62
19. Coker RK, Laurent GJ. Anticytokine approaches in pulmonary fibrosis : bringing factors into focus. Thorax 1997;52:294-6