

□ 원 저 □

석탄광부 진폐증 환자에서 PDGF-BB, IGF-1의 의의

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 예방의학교실¹, 충주의료원²

신표진, 용석중, 신계철, 리원연, 김신태, 차봉석¹, 전근재²

= Abstract =

Clinical Significance of Serum PDGF-BB and IGF-1 in Coal Workers' Pneumoconiosis

Pyo Jin Shin, M.D., Suk Joong Yong, M.D., Kye Chul Shin, M.D.,
Won Yeon Lee, M.D., Shin Tae Kim, M.D.,
Bong Suk Cha, M.D.¹, Geun Jae Jeon, M.D.²

*Department of Internal Medicine, Preventive Medicine¹, Yonsei University Wonju College of Medicine,
Wonju, Chungju Medical Center², Chungju, Korea*

Background : Coal workers' pneumoconiosis(CWP) is a fibrotic lung disease resulting from the chronic inhalation of coal dust. Various cytokines and growth factors secreted from macrophages and monocytes play a key role in the pathogenesis of pneumoconiosis. The platelet-derived growth factor (PDGF)-BB and the insulin-like growth factor(IGF)-1 secreted from the macrophages and monocytes are believed to stimulate the accumulation of mesenchymal cells and fibrosis of the lower respiratory tract that is observed in fibrotic lung disease. The serum concentration of PDGF-BB and IGF-1 in 30 CWP patients and 10 healthy controls were measured in order to determine if PDGF-BB and IGF-1 can be used as sensitive biomarkers in CWP.

Method : Serum was collected from 30 patients with CWP(13 with simple CWP and 17 with complicated CWP) and 10 healthy controls. The serum concentrations of PDGF-BB and IGF-1 were measured using ELISA (R & D system, Minneapolis, MN).

Results : The serum PDGF-BB concentration in patients with complicated CWP(10083.76 ± 639.07 pg/mL) was significantly higher than in the patients with simple CWP (8493.88 ± 848.51 pg/mL) and the healthy con-

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 : 033-741-1232 Fax : 033-746-4667 E-mail : sjyong@wonju.yonsei.ac.kr

trols (3726.17 ± 292.20 pg/mL) ($p < 0.05$). Compared to the healthy controls (413.40 ± 1.94 ng/mL), there was no significant difference in the serum IGF-1 concentration in patients with simple (366.77 ± 183.67 ng/mL) and complicated CWP (403.18 ± 15.39 ng/mL) ($p > 0.05$).

Conclusion : These results show the important role of the PDGF-BB mediated pathways in the pathogenesis of CWP. These data suggests that the PDGF-BB serum concentration is a useful biomarkers of the fibrotic extent in CWP patients. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 338-345)

Key words : Coal workers' pneumoconiosis, Pulmonary fibrosis, PDGF-BB, IGF-1

서 론

진폐증은 가장 흔한 직업성 폐질환으로¹, 공기중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로써 발생한 폐의 조직반응을 의미하며 흡입된 분진의 종류, 병리학적 소견, 또는 흉부방사선사진상 진행 정도에 따라 여러 가지 유형으로 구분되는데 우리나라에는 그 중 석탄광부 진폐증과 규폐증이 주종을 이루고 있다. 장기간의 분진 폭로자가 호흡곤란, 기침, 다량의 객담 또는 흉통 등을 호소하는 상태만으로는 진폐증을 진단할 수 없으며, 분진이 폐조직에 침착되고 침착된 분진에 의하여 폐조직 반응인 섬유화가 동반될 때 진폐증으로 진단할 수 있다². 석탄광부 진폐증은 보통 두군으로 나누는데 단순형 석탄광부 진폐증은 흉부방사선사진상 섬유화성 결절의 크기가 1cm 미만이며, 복잡형 석탄광부 진폐증은 섬유화의 진행으로 결절의 크기가 1cm 이상이고 폐기능의 저하로 호흡곤란 등의 임상증상을 동반하게 된다³.

석탄광부 진폐증에서 일어나는 섬유화의 과정은 만성 간질성 폐질환에서 나타나는 폐구조와 기능변화의 과정처럼 폐포 대식세포가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으며, 폐포 대식세포는 염증 반응 및 광범위한 섬유화 반응에 중요한 매개체들을 분비하는 능력을 가지고 있다⁴. 이중 PDGF와 IGF-1가 섬유모세포 증식을 촉진하는 주요 사이토카인으로 작용한다는 보고가 되고 있으며⁵, 대부분 실험동물의 폐조직이나 기관지폐포세척술을 통해 얻은 폐포대식세포의 PDGF와 IGF-1의 활성도를 보고하고 있는

상태이다⁵⁻⁶.

진폐증의 진단은 분진력과 국제노동기구 분류에 의한 흉부방사선사진이 주로 사용되는데 섬유화가 일어나기 이전에는 조기진단이 어려우며 기관지폐포세척술이나 기관지경을 이용한 폐조직생검 등의 침습적 검사가 요구되므로 보편화되기 어려운 실정이다. 따라서 최근 폐조직의 섬유화에 기여하는 사이토카인으로 알려진 PDGF-BB와 IGF-1 농도를 검체를 얻기 쉬운 혈청에서 측정함으로써 석탄광부 진폐증의 진단에 생화학적 지표로서의 이용가치가 있는지 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 12월부터 2001년 8월까지 충주의료원에 내원하여 직업력과 방사선학적 소견으로 석탄광부 진폐증으로 진단된 환자를 대상으로 하였으며, 흉부 엑스선 소견이 국제노동기구에서 정한 분류에 따라 단순형 석탄광부 진폐증과 복잡형 석탄광부 진폐증으로 분류하였다. 이중 PDGF-BB나 IGF-1을 증가시킬 수 있는 간 질환, 신장 질환, 전신성 경화증, 악성 종양 및 방사선 치료자, 상처 치유 및 수술 후의 환자는 대상군에서 제외하였고 단순형 석탄광부 진폐증 13예, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예를 대상으로 하였다. 정상 대조군으로 2000년 12월부터 2001년 8월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 건강검진센터

Table 1. Characteristics of subjects(Mean \pm SD)

| Groups | Ages(years) | Occupational history(years) |
|-----------------|----------------|-----------------------------|
| Controls | 61.4 \pm 2.7 | - |
| Simple CWP | 62.8 \pm 8.6 | 15.8 \pm 8.5 |
| Complicated CWP | 63.3 \pm 5.0 | 18.7 \pm 5.2 |

에 내원한 환자중 흉부방사선사진상 폐질환의 염증, 섬유화 및 결절의 소견이 없고, 역시 PDGF-BB 나 IGF-1을 증가시킬 수 있는 기저 질환이 없는 10예를 대상으로 하였다.

2. 혈액 채취 및 검사 방법

각 군의 환자에서 혈액 10mL를 혈청분리관을 사용하여 채취하였으며 30분간 옹고시킨 뒤 1000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 즉시 검사가 시행되지 못할 경우에는 -70℃에서 냉동 보관하였다.

혈청 PDGF-BB의 농도는 human PDGF-BB immunoassay kit (R&D system, Minneapolis, MN)를 이용하여 측정하였다. 각 검체 20 μ L를 Calibrator diluent Rd6-3 희석액 380 μ L와 혼합하여 검체를 20배로 희석하였다. 각 well에 희석액 RDIx 100 μ L를 투여하고 희석된 검체 중 100 μ L를 각 well에 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 well에 남아있는 액체를 완전히 흡입하여 제거한 후 완충액으로 4회 세척하였으며 마지막 세척 후 microplate를 거꾸로 하여 수분을 완전히 제거하였다. 각 well에 conjugate 200 μ L를 넣고 상온에서 2시간 배양하였고 다시 각 well에 남아있는 액체를 완전히 흡입한 후 4차례 완충액으로 세척하였다. 이후 각 well에 substrate solution을 200 μ L 첨가하고 빛을 차단한 상태로 실온에서 30분간 배양하였다. stop solution 50 μ L를 각 well에 투여하고 30분 이내에 450nm에서 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

혈청 IGF-1의 농도는 human IGF-1 immunoassay kit (R&D system, Minneapolis, MN)를 이용하여 측정하였다. 각 검체 20 μ L를 전처치A 380 μ L 혼합하여 10분간 실온에서 배양하였다. 배양한 검체 중 50 μ L를 전처치B 200 μ L와 혼합하여 검체를 100배로 희석하였다. 각 well에 희석액 150 μ L를 투여하고 전처치된 검체 50 μ L를 첨가하여 밀봉한 후 2-8℃에서 24시간 배양하였다. 배양후 각 well에 남아있는 검체를 완전히 흡입한 후 완충액으로 4회 세척하였고, 마지막 세척후 microplate를 거꾸로 하여 수분을 완전히 제거하였다. 각 well에 2-8℃에서 보관중이던 IGF-1 conjugate 200 μ L를 투여 후 밀봉하여 2-8℃에서 배양하였다. 각 well에 substrate solution 200 μ L를 첨가하고 빛 차단한 상태로 실온에서 30분간배양한 후 각 well에 stop solution 50 μ L를 첨가하였다. 30분내에 450nm에서 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

3. 통계학적 처리

본 연구의 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 각 군의 혈청 PDGF-BB와 IGF-1 측정치의 비교는 SPSS 10.0 for windows 프로그램을 이용하여 1요인 분산분석 중 터어키 검정을 시행하였고 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미있는 것으로 보았다. 혈청 PDGF-BB의 cut off value에 대한 민감도와 특이도는 SPSS 10.0 for windows 프로그램의 ROC 곡선을 이용하여 산출하였다. 탄분 노출력과 혈청 내 PDGF-BB와 IGF-1 농도의 상관관계는 단순상관분석을 이용하였다.

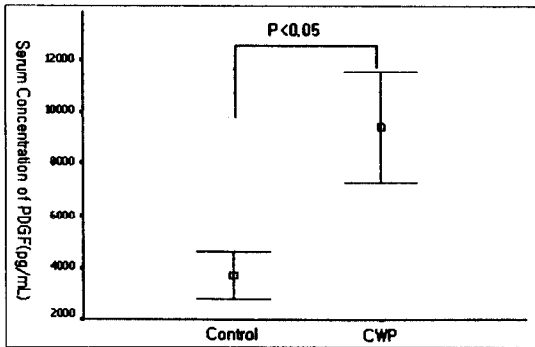


Fig. 1. Comparison of serum PDGF-BB concentration between CWP and control group.

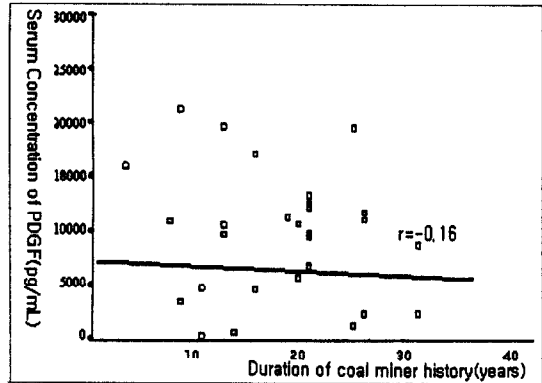


Fig. 3. Correlation of serum concentrations of PDGF-BB and duration of coal miner history ($P > 0.05$).

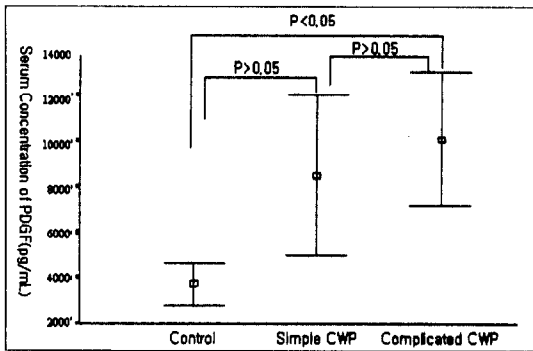


Fig. 2. Comparison of serum PDGF-BB concentration between control group and subgroups of CWP.

결 과

1. 대조군 및 환자군의 특성

정상 대조군 10예의 평균연령은 61.4 ± 2.7 세였고, 단순형 석탄광부 진폐증 환자 13예의 평균연령은 62.8 ± 8.6 세, 복잡형 탄광부 진폐증 환자 17예의 평균연령은 63.3 ± 5.0 세였다. 성비는 직업 특성상 대조군과 환자군 모두 남자였다. 직업력은 단순형 석탄광부 진폐증은 평균 15.8 ± 8.5 년, 복잡형 석탄광부 진폐증은 평균 18.7 ± 5.2 년이었다(Table 1).

2. 정상 대조군 및 석탄광부 진폐증 환자군 간의 혈청 PDGF-BB 농도 비교

정상 대조군의 혈청 PDGF-BB 농도는 3726.17 ± 1292.20 pg/mL 이었고, 단순형 석탄광부 진폐증 13예의 혈청 PDGF-BB 농도는 8493.88 ± 5848.51 pg/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예의 혈청 PDGF-BB 농도는 10083.76 ± 5639.07 pg/mL였다(Fig. 1). 석탄광부 진폐증군에서의 혈청 PDGF-BB 농도가 정상 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($P < 0.05$)(Fig. 1). 복잡형 석탄광부 진폐증군에서의 혈청 PDGF-BB 농도는 정상 대조군이나 단순형 석탄광부 진폐증군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았으나($P < 0.05$) 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군 사이에는 통계학적인 차이가 없었다(Fig. 2).

대조군과 진폐증군을 감별하기 위한 혈청 PDGF-BB의 cut off value와 민감도, 특이도를 얻기위해 SPSS 10.0 for windows에서 ROC 곡선을 이용하였으며, 혈청 PDGF-BB 농도 4,400pg/mL에서 민감도 80%, 특이도 90%를 나타내었다.

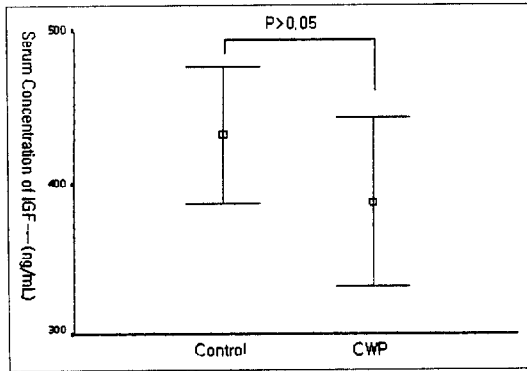


Fig. 4. Comparison of serum IGF-1 concentration between control and CWP group.

3. 작업년수와 혈청 PDGF-BB 농도의 관계

작업년수에 따른 혈청 PDGF-BB의 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

4. 정상 대조군 및 석탄광부 진폐증 환자군간의 혈청 IGF-1 농도 비교

정상 대조군의 혈청 IGF-1 농도는 413.40 ± 61.94 ng/mL 이었고, 단순형 석탄광부 진폐증 13예의 IGF-1 농도는 366.77 ± 183.67 ng/mL, 복잡형 석탄광부 진폐증 17예의 혈청 IGF-1 농도는 403.18 ± 115.39 ng/mL 로 각 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 4).

5. 작업년수와 혈청 IGF-1 농도의 관계

작업년수에 따른 혈청 IGF-1의 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

고 찰

진폐증은 공기 중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로써 발생하는 폐의 조직반응을 의미하며 우리나라에는 그 중 석탄광부 진폐증과 규폐증이 주종을 이루고 있다.

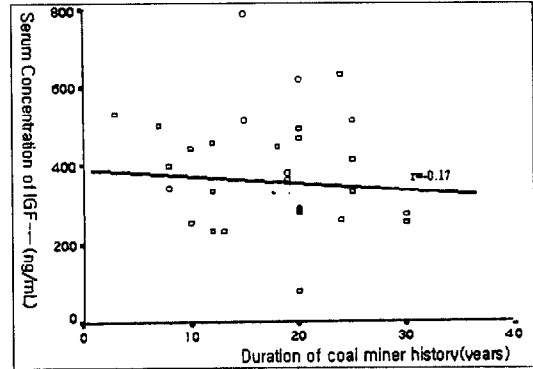


Fig. 5. Correlation of serum concentrations of IGF-1 and duration of coal miner history ($P > 0.05$).

진폐증에서 탄분에 의한 폐조직의 반응은 폐섬유화로 나타나는데 정상 폐조직이 간질세포와 세포의 간질로 대체되어 정상적인 폐구조가 변형된다⁷.

석탄분진이 폐손상을 일으키는 기전을 크게 세가지로 보면 첫째 직접적인 세포 독작용과 둘째 폐포 대식세포가 세포 괴사와 연관되는 효소, 산화성 물질, 세포막 구성 물질들을 분비하며, 셋째 폐포 대식세포가 사이토카인의 분비를 자극하고 결과적으로 사이토카인 네트워크가 이루어져 섬유화를 일으키는 것으로 설명할 수 있다⁸. 분진입자가 폐포 대식세포에 노출되면 단백 분해 효소 및 과산화수소, hydroxyl radical, superoxide anion 등이 분비되며 세포막의 arachidonic acid가 파괴됨으로써 류코트리엔을 분비하게 된다. 또한 TNF- α , IL-8, 류코트리엔, PDGF, platelet activating factor, IGF-1 등의 사이토카인을 분비함으로써 섬유모세포의 성장을 강화시키고 교원질 생성을 촉진시키게 된다. 이중 PDGF-BB, IGF-1, TGF- β 등이 섬유아세포의 증식을 촉진하는 주요 사이토카인으로 작용한다고 보고된바 있다³.

PDGF는 혈소판에서 분비되는 사이토카인으로 발견되었으나 혈액, 근육, 뼈, 연골, 결합조직세포 등에서도 발견되고 있으며, AA, AB, BB 세가지의 이성체를 갖는다⁹. PDGF는 30kDa의 단백질로 PDGF-AA 유전자는 7번 염색체에 위치하고 주로 내피세포,

대식세포, 섬유모세포 골아세포, 혈소판, 태아섬유아세포 등에서 작용하며, PDGF-BB 유전자는 22번 염색체에 위치하고 태아내피성 호흡기 상피세포, 골아세포 등에서 작용한다. 섬유모세포에서 분비되는 PDGF는 α , β 수용체를 통해 작용하게 되며 PDGF-AA와 AB는 α 수용체에 결합하고 PDGF-BB는 β 수용체에 결합한다¹⁰. 수용체의 기능은 IL-1에 의해 상향조절되기도 하고 TGF- β 와 같은 사이토카인에 의해 하향조절되기도 한다¹¹.

석탄광부 진폐증에서 섬유화 과정에 PDGF, IGF-1, TGF- β 의 관여여부에 관한 연구는 1994년 Vanhee 등에 의해 보고된 바 있다. 이 연구는 석탄광부 진폐증 환자를 단순형 석탄광부 진폐증, 복잡형 석탄광부 진폐증으로 나누어 기관지폐포세척액과 폐포대식세포 배양을 통해 PDGF, IGF-1, TGF- β 의 활성도를 비교하였다. PDGF, IGF-1의 농도는 복잡형 석탄광부 진폐증에서 단순형 석탄광부 진폐증과 정상 대조군보다 통계학적으로 의미있는 증가를 보였으나 TGF- β 의 농도는 이와 반대로 단순 석탄광부 진폐증이 복잡형 석탄광부 진폐증보다 월등히 높은 결과를 나타내었으며 이런 현상은 TGF- β 에 의한 섬유모세포 성장 억제 효과에 의한 것이라고 설명하였다⁴. 즉 낮은 농도의 TGF- β 는 PDGF의 생성을 유도하지만 높은 농도의 TGF- β 는 오히려 PDGF의 수용체 발현을 하향조절하므로 간접적으로 섬유모세포의 증식을 억제하는 현상이 있다고 보고하였다⁴.

그러나 그동안 진폐증의 섬유화 기전에 대한 연구방법은 실험동물을 이용하거나 또는 인체의 기관지폐포세척액이나 기관지경을 이용한 생검 등 침습적인 방법으로 진단에 도움을 줄 수 있는 보편적 방법으로는 제한이 있어 왔다. 이에 여러 실험을 통해 진폐증에서 폐섬유화 과정에 주요 역할을 한다고 밝혀진 생화학적 지표를 검체를 얻기 용이한 체액에서 검사함으로써 진폐증의 진단에 새로운 방향을 제시하고자 하는 연구들이 진행되고 있다. 진폐증에 의한 폐섬유화시 증가하는 혈액내 생화학적 지표자로 혈청 IL-8¹², 혈청 면역글로불린¹⁴, PDGF-AA, TNF- α ^{4, 15}, TGF- β ⁶ 등이

연구된바 있다. Kim 등은 단핵구 및 혈청내에서 TNF- α , IL-8이 정상 대조군보다 복잡형 석탄광부 진폐증에서 유의한 증가를 보여 생화학적 지표로서의 유의성을 제시하였으나, PDGF-AA는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. Porcher 등은 진폐증의 위험도를 나타내는 생화학적 지표에 대한 전향적인 연구를 시행하였다¹⁷. 혈장내에서 fibronectin, leukocyte elastase, neutral metalloendopeptidase, elastine peptide를 측정하여 석탄분진을 만성적으로 흡입할 경우 fibronectin, leukocyte elastase, neutral metalloendopeptidase가 증가되는 것을 볼 수 있었으나 진폐증의 발생이나 중증도와는 관계가 없다고 보고하였다¹⁷.

본 연구에서는 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군, 복잡형 석탄광부 진폐증군으로 나누고, 진폐증의 폐섬유화에 관여하는 사이토카인 중 PDGF-BB와 IGF-1의 혈청내 농도를 측정 비교함으로써 폐섬유화 과정에서의 역할을 확인하고 진폐증 진단의 생화학적 지표자로서 의미가 있는지 알아보고자 하였다. 복잡형 석탄광부 진폐증군에서 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군보다 PDGF-BB의 농도가 유의하게 증가되어 진폐증의 폐섬유화의 과정에 작용함을 알 수 있었으나, 정상 대조군과 단순 석탄광부 진폐증군 사이에는 유의한 차이가 없어 진폐증의 조기 진단 지표로서의 의미는 없는 것으로 생각되었다. IGF-1의 농도는 세군 간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 본 연구의 제한점으로는 각 군의 표본수가 작아서 표준편차가 크고 혈청내 PDGF-BB, IGF-1 농도와 폐조직내 또는 폐포 대식세포에서의 PDGF-BB, IGF-1 농도를 직접적으로 비교분석하지는 못하였다. 그러나 추후 전향적 연구로 폐조직 생검이나 기관지폐포세척술을 시행하는 환자에서 혈액을 채취하여 폐섬유화에 기여하는 사이토카인을 비교 분석하고, 흉부방사선사진상 진폐증의 진행속도를 관찰한다면 진폐증의 폐섬유화 기전을 밝히고 조기진단 및 치료의 방향을 연구하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

본 연구는 진폐증의 폐섬유화에 관여하는 사이토카인 중 PDGF-BB와 IGF-1의 혈청내 농도를 측정 비교함으로써 폐섬유화 과정에서의 역할을 간접적으로 확인하고 진폐증 진단의 생화학적 지표로서 의미가 있는지 알아보고자, 충주의료원과 연세대학교 원주의과 대학 원주기독병원에 내원한 환자를 대상으로 정상 대조군과 단순형 석탄광부 진폐증군, 복잡형 석탄광부 진폐증군으로 나누어 혈청내 PDGF-BB와 IGF-1 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

방 법 :

직업력과 방사선학적 소견으로 석탄광부 진폐증으로 진단된 환자중 단순형 석탄광부 진폐증 13예와 복잡형 석탄광부 진폐증 17예, 정상 대조군 10명을 대상으로 하였다. Human PDGF-BB immunoassay kit (R&D system, Minneapolis, MN)와 Human IGF-1 immunoassay kit (R&D system, Minneapolis, MN)를 이용하여 각 대상의 혈청내 PDGF-BB와 IGF-1의 농도를 측정하였다.

결 과 :

1. 복잡형 석탄광부 진폐증군에서의 혈청 PDGF-BB 농도(10083.76 ± 5639.07 pg/mL)가 정상 대조군(3726.17 ± 1292.20 pg/mL)이나 단순형 석탄광부 진폐증(8493.88 ± 5848.51 pg/mL)에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($P < 0.05$)

2. 정상 대조군(413.40 ± 61.94 ng/mL)과 단순형 석탄광부 진폐증(366.77 ± 183.67 ng/mL), 복잡형 석탄광부 진폐증(403.18 ± 115.39 ng/mL)의 혈청 IGF-1 농도는 각 군간 통계학적 유의한 차이는 관찰되지 않았다($P > 0.05$).

3. 작업년수에 따른 혈청 PDGF-BB와 IGF-1의 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

결 론 :

이상의 결과를 종합하여 보면 석탄광부 진폐증군에서

혈청내 PDGF-BB 농도의 증가는 폐섬유화 진행을 나타내는 생화학적 지표로서의 의미를 갖는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Chiyotani K, Horsoda Y, Aizawa Y. The measurement of IL-1, IL-8, TNF for the diagnosis of pneumoconiosis. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Elsevier Amsterdam 1998;845-8.
2. 윤임중. 우리나라 진폐증의 현황. 결핵 및 호흡기 질환 1992;39(5):375-9.
3. Vanhee D, Gosset P, Wallaret B, Voisin C, Tornel A.B. Mechanisms of fibrosis in coal workers pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1049-55.
4. Rom WN, Bitterman PB, Rennard SI, Cantin A, Crystal R.G. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking subjects with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. *Am J Int Med* 1991;19:15-27.
5. Rom WN, Basset P, Fells GA, Nakwa T, Trapnell BC, Crystal RG. Alveolar macrophages release an insulinlike growth factor 1 type molecule. *J Clin Invest* 1986;82:1685-93.
6. Martine Y, bitterman PB, Mornex JF, Grotendorst GR, Mortire GR, Crystal RG. Activated human monocytes express the C-sis protooncogene and release a mediator showing PDGF-like activity. *Nature* 1986;319:158-60.
7. 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.
8. Lapp NL, Castranova V. How silicosis and coal workers' pneumoconiosis develops a cellular as-

- essment. *Occupational Medicine* 1993;35:65.
9. Ross R, Bowendope D.F, Rames E.W. Platelet-derived growth factor : its potential roles in wound healing, atherosclerosis, neoplasia and growth and development. *Ciba Found, Symp* 1985;116:98-112.
10. Hart C.E, Torstrom J.W, Kelly J.D, Seifert R.A, Smith R.A, Ross R. Different isoforms of PDGF. *Science* 1988;240:1529-31.
11. Bonner J.C, Badgett A, Cindroos P.M, sorniovarga A.R. Transforming growth factor beta-1 downregulates the platelet-derived growth factor alpha receptor subtype on human lung fibroblasts in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:496-505.
12. 안형숙, 김지홍, 장황신, 김경아, 임영. 진폐증 환자에서 혈청내 IL-8의 농도. *결핵 및 호흡기질환* 1996;43(6):945-53.
13. 유광하, 안철민, 김형중, 김영호, 이용규, 김성규 등. 진폐증 환자에서의 혈청 면역글로불린의 변화. *결핵 및 호흡기질환* 1999;46(2):165-74.
14. Kim K.A, Lim Y, Kim E.K, Chang H.S, Park Y. M, Ahn B.Y. Potential biomarker of coal worker's pneumoconiosis. *Toxicology* 1999;108:297-302.
15. Schins R.P.F, Borm P.J.A. Epidemiological evaluation of monocyte TNF- α release as an exposure and effect marker in pneumoconiosis. A five year follow up study among coal workers. *Occup Environ* 1995;52:441-50.
16. 김정주, 리원연, 홍애라, 신표진, 용석중, 신계철. 탄광부 진폐증에서 Transforming Growth Factor- β 1의 의의. *결핵 및 호흡기질환* 2001;50(1):76 - 83.
17. Porcher J.M, Lafuma C.R, Nabout M.P, Sebastien P, Borm P.A, Honnons S. Biological marker as indicators of exposure and pneumoconiotic risk : prospective study. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:S209-13.