

Guillain-Barre 증후군에서 혈청 Interleukin-2, 가용성 Interleukin-2 수용체 및 Neopterin 농도의 변동

재명대학교 의과대학 신경과학교실

임정근 · 박영춘

경북대학교 의과대학 면역학교실

김 정 철

— Abstract —

Serum Interleukin-2, Soluble Interleukin-2 Receptors and Neopterin Concentrations in Guillain-Barre Syndrome

Jeong Geun Lim, M.D., Young Choon Park, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine

Jung Chul Kim, M.D.

Department of Immunology, School of Medicine, Kyungbook National University

Guillain-Barre syndrome (GBS) is an autoimmune disease with an acute evolution of inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Although the precise immune mechanisms and involved antigens are uncertain, both humoral and cellular immune mechanisms are thought to be involved.

Interactions between the various compartments of the immune system are governed by cytokines. Laboratory investigations have shown that immune activation can be quantified by measurement of cytokines and soluble immune activation products in serum. Interleukin-2 (IL-2) is probably the best characterized among the many cytokines and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and neopterin are major immune activation products.

In order to observe activities of cellular immunity of GBS, we measured serum concentrations of IL-2, sIL-2R and neopterin in 28 patients with GBS and in 22 healthy controls. Serial serum samples were drawn 2 to 25 days after motor onset of the dis-

ease, 2 to 3 days after treatment with plasmapheresis and 43-300days of follow-up.

The occurrences of IL-2 positive serum samples were 41.7%, 23.8% and 18.2% in each time in GBS but none in healthy controls. Initial serum sIL-2R and neopterin level were elevated in 21% and 17% of patients with GBS compared with healthy controls. After plasmapheresis, both serum sIL-2R and neopterin level were significantly elevated in GBS compared with initial serum samples and healthy controls.

Thus, T-cell and macrophage activation may play a role in the pathogenesis of GBS. However, further study is needed to evaluate the effect of plasmapheresis and clinical severity on the serum concentration of IL-2, sIL-2R and neopterin in GBS.

서론

Guillain-Barre 증후군(이하 GBS로 약함)은 신경근과 말초신경에 급성 염증성 탈수초성 병변을 일으키는 질환이다(Asbury 1990). 전형적인 유형은 발병 후 7-28일에 걸쳐 진행되었다가 점차 회복되는 단상(monophasic) 경과를 취하며 환자의 약 40%에서는 발병 2-4주전에 경한 호흡기 감염이나 위장염 등의 감염성 질환이 선행되며 드물게는 외상, 수술 또는 예방접종 후에 발병하기도 한다(McKhann 1990).

GBS의 원인과 발병기전은 아직 규명되어 있지 않으나 체액성 및 세포성 면역이 관여하는 자가면역 기전이 주된 병인으로 알려져 있다(Svennerholm과 Fredman 1990). Goust 등(1978)과 Laville 등(1981)은 GBS 환자의 혈청에서 면역 복합체를 검출하였으며, Sumner(1981)는 실험적으로 자가면역 신경염(experimental autoimmune neuritis, 이하 EAN으로 약함)을 일으킨 동물의 혈청을 백서의 좌골신경에 주입하여 탈수초가 유발되고 신경전도장애가 나타남을 관찰하였고, Feasby 등(1982)은 GBS 환자의 혈청으로 백서의 좌골신경에 탈수초성 병변을 유발시켜 GBS의 병인에 체액성 면역이 관여함을 뒷받침하였다. 또한 Koski 등(1985)은 GBS 환자의 혈청에서 말초신경 수초와 반응하는 IgM을 발견하였으며 이 항체의 활성도와 질병경과 사이에 유의한 상관성이 있다고 하였다. 한편 GBS과 EAN의 병인에 T세포와 대식세포의 한 세포성 면역이 관여할 것이라고 여러 연구자들에 의해 제안되었다. 즉 수초 혹은 수초의 구성 단백질

인 P2에 감작된 림프절 세포나 P2에 반응하는 CD4+ T세포주의 주여에 의해 EAN이 유발되지만(Hughes 등 1981, Linington 등 1984, Rostami 등 1985) 흉선 절제나 방사선 조사에 의해 T세포가 절제된 백서에서는 EAN의 발병율이 낮다고 하였으며(Brosnan 등 1987), 또한 면역세포화학적 방법에서 EAN 동물과 GBS 환자의 부검 및 생검 조건에서 말초신경내에 T세포와 대식세포가 침윤된 것을 관찰한 보고들은 GBS이 세포성 면역반응과 관련이 있음을 뒷받침하는 소견이라 하였다(Asbury 등 1969, Lampert 1969, Brechenmacher 등 1987). 그러나 EAN에서와는 달리 GBS에서 말초신경 수초나 P2 단백질에 의해 감작된 T세포의 존재는 불확실하며(Zweiman 등 1983, Hughes 등 1984, Burns 등 1986, Winer 등 1988), 탈수초의 CD4/CD8 T세포의 비율의 변동도 보고자에 따라 서로 다르므로(Hartung 등 1990) GBS의 병인으로 T세포 및 대식세포의 활성화에 대한 근거는 아직 확실치 않다. 최근에는 면역반응의 활성화를 특징으로하는 각종 전염병, 자가면역질환, 악성종양, 장기이식 후 거부반응 등에서 cytokines이나 가용성 면역 활성화 산물을 측정하여 면역반응 상태를 파악하려는 노력이 활발히 이루어지고 있으며 GBS에서도 이러한 연구가 드물게 보고되어 있다(Hartung 등 1990, Hofmann 등 1992).

Interleukin-2(이하 IL-2로 약함)는 cytokines 중에서 가장 잘 연구된 것들의 하나로 활성화된 CD4+ T세포에서 분비되어 T세포의 증식을 촉진하고, B세포의 성장 및 분화를 촉진하여 항체생성을 유도하며, NK 효과기세포(effector cell)의 세포독

1. 연구대상

작용을 유도한다(Kroemer와 Wick, 1989). 이 cytokine은 생리적인 면역 상태에서는 autocrine 또는 paracrine 성장인자로 작용하므로 혈중에서 검출되지 않는다. 그러나 감염성 질환, 종양 및 면역결핍증등에서 생성에 이상이 있으며(Kroemer와 Wick, 1989), 신경학적 질환중에서는 다발성경화증, 중증근무력증 및 다발성근염등에서 혈중 농도가 증가되어있다고 한다(Hartung 등 1991). IL-2는 표적세포 표면에 발현된 interleukin-2 수용체(이하 IL-2R로 약함)에 결합하여 기능을 나타낸다. IL-2R는 55KD의 polypeptide(p55)와 70-75KD의 polypeptide(p70 or p75)로 구성되어 있으며 이들 두 종류의 수용체가 동시에 작용할때 IL-2에 강한 친화성을 나타낸다고 한다(Abbas 등 1991). IL-2가 T세포의 IL-2R에 결합하여 T세포가 증식되면 p55의 일부인 45KD의 polypeptide가 혈중으로 유리되고, 면역학적 검정방법으로 용이하게 측정될 수 있으므로 혈중 가용성 IL-2R(이하 sIL-2R로 약함)의 농도는 T세포의 활성화의 지표로서 이용되고 있다(Bansil 등 1992, Sharief 등 1993).

Neopterin은 guanosine triphosphate로부터 신경전달물질의 보인자(cofactor)인 biopterin의 생합성 과정에서 만들어지는 대사 산물이다(Fuchs 등 1988). 이 물질은 주로 interferon- γ 에 자극받은 단핵구 및 대식세포로부터 분비되어 생체내에서 세포성 면역에 관여하고 있는 질환들 즉 바이러스성질환(Reibnegger 등 1988), 자가면역질환(Reibnegger 등 1986), 감염병(Fuchs 등 1984)과 악성종양(Bichler 등 1981) 및 장기이식 후 거부반응 환자(Margreiter 등 1983)등의 혈청 및 뇨에서 높게 검출되며 neopterin의 농도의 측정은 이들 질환의 활성도와 상관성이 있기때문에 진단 및 치료효과 판정등에 유용하다고 한다.

본 연구는 GBS에서 면역학적인 병인을 규명하기 위한 그 일환으로 세포성 면역과 밀접한 관계가 있는 T세포와 대식세포의 활성을 알아보기위하여 혈청 IL-2, sIL-2R, 및 neopterin의 농도를 측정하여 정상대조군과 비교 관찰하였고, GBS의 임상경과에 따른 이들 지표들의 변동을 관찰하였다.

Asbury(1990)의 진단 기준에 의해 진단된 GBS 환자 28명을 대상으로 하였다. 연령은 6세에서 70세로 평균 35세였으며 남자 19명, 여자 9명이었다. 대상환자중 14명(50%)에서는 신경학적 증상이 나타나기 전 3일에서 30일(평균 12.4일)사이 에 호흡기 감염(11명), 위장염(1명), 구내염(1명) 및 원인 미상의 발열(1명) 등이 선행되었다. 임상증상의 경중도(severity)를 Winer 등(1988)의 체질 체계에 따라 0= 건강한 사람; 1= 경한 증상 또는 징후가 있으나 달리기할 수 있는 정도; 2= 부축, 보행 기구 또는 지팡이 없이 5m를 걸을 수 있으나 수작업을 할 수 없는 정도; 3= 부축, 보행 기구 또는 지팡이를 잡고 5m를 걸을 수 있는 정도; 4= 의자나 침대에 의존해야 하는 정도; 5= 적어도 하루중 일부분은 호흡기에 의존해야되는 정도등 6등급으로 분류하였을 때 grade 1은 5명, grade 2는 9명, grade 3은 3명, grade 4는 8명 그리고 grade 5는 3명이었다.

대조군은 건강한 사람 22명으로 하였으며 이들의 평균연령은 34.3세였고 남자가 14명, 여자가 8명으로 대상군과 연령 및 성별 구성의 차이가 없었다(Table 1).

2. 방법

대상 환자들은 운동장에 증상 발현 후 평균 5.7일(2-25일) 후에 입원하였다. 입원즉시 혈장교환 치료

Table 1. Characteristics of patients with Guillain-Barre syndrome and controls.

Group	No	Sex		Age(yrs)	
		Male	Female	Mean	Range
Guillain-Barre Syndrome	28	19	9	35.0	6-70
Grade 1	5	3	2	33.0	17-62
2	9	8	1	29.3	13-58
3	3	2	1	18.7	6-26
4	8	5	3	44.6	22-70
5	3	1	2	52.7	47-61
Controls	22	14	8	34.3	25-68

전에 첫번째 시료를 채취한 후 7-14일동안 신선냉동 혈장을 교환혈장으로 하여 총 3-5회의 혈장교환을 시행한 다음 24-72시간 사이 즉 운동장애 증상 발현 후 평균 20.5일(8-45일)에 두번째 시료를 채취하였으며 평균 157일(43-300일)간 추적 후 세번째 시료를 채취하였다. 시료는 말초혈액을 6ml씩 채혈하여 혈청을 분리한 후 -70°C에 보관하여 사용하였다.

첫번째 시료는 24명에서 채취되었고 두번째 시료와 세번째 시료는 각각 21명과 11명에서 채취되었다. 경시적으로 3회 모두 채취된 환자는 11명이었다.

IL-2 농도는 IL-2에 대한 두가지 항체를 이용하는 효소면역법(NEN, Boston, MA, USA)으로 측정되었다. 우선 IL-2에 대한 단일 클론항체가 피복된 polystyrene microtiter plate에 시료와 표준용액(recombinant human IL-2, 0-100 IU/ml)을 가하여 4°C에서 12시간 동안 반응시킨 후 wells를 세척하였다. 이어 biotinylated rabbit anti-IL-2 antibody를 첨가하여 37°C에서 2시간 반응시켜 세척한 후, streptavidin horseradish peroxidase와 결합된 goat antirabbit antibody를 넣고 37°C에서 2시간 반응시킨 후 wells를 세척하고, 과산화수소와 O-phenylenediamine이 함유된 기질 용액을 가하여 실온에서 30분간 반응시킨 후 4N 황산을 가하여 말색 반응을 중지시키고, Titertek ELISA 판독기로 490 nm(reference at 620 nm)에서 30분 이내에 각 wells의 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 recombinant human IL-2를 사용하여 단위는 international unit(IU)/ml로 나타내었다.

혈청 sIL-2R농도의 측정은 두가지의 noncompeting 단일클론항체를 이용하는 sandwich 효소면역학적 검정법(T cell Diagnostics, Cambridge, MA, USA)으로 시행하였다. 우선 anti-Tac 단일 클론항체를 polystyrene microtiter plate에 가하여 12시간 이상 피복하였고, 시료와 표준용액을 가하여 37°C에서 2시간 동안 배양한 후 wells를 세척하였다. Horseradish peroxidase와 결합된 지시항체를 넣고 37°C에서 2시간 배양후 wells를 세척하고, O-phenylene diamine이 함유된 기질용액을 가하여 실온에서 30분간 반응시킨 후 1N 황산을 가하여 말색반응을 중지시킨 다음 Titertak ELISA

판독기를 사용하여 490 nm 에서 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 phytohemagglutinin(PHA)으로 자극한 임파구의 상층액(1000 IU/ml)을 사용하여 작성하였으며 단위는 IU/ml로 나타내었다. 이때 1000 units는 PHA로 자극한 말초혈액 단핵세포의 배양 상층액 1 ml에 함유된 가용성 IL-2R의 농도를 나타낸다.

혈청중 neopterin 농도는 역상 방사면역측정법으로 측정하였다. 즉 혈청 50 μ l를 Radioimmuno-Special Vials(Sarstedt, Numbrecht, F.R.G.)에 넣은후 125 I-neopterin 추적자 100 μ l와 미리 침전시킨 항체 복합체(양의 anti-neopterin antibody를 당나귀의 anti-sheep IgG antibody로 미리 침전시킨것) 100 μ l를 가하여 22°C에서 1시간 동안 배양하였다. 여기에 6% polyethylene glycol 용액을 1 ml씩 가하여 2000 xg에서 10분간 원심분리하여 상층을 제거하고 pellet의 방사능을 gamma-counter(Packard, USA) 측정하였다.

대상군과 대조군사이에 각 지표들의 평균 값은 Student's t-test로 비교하였고, 대상군에서 시기에 따른 지표들의 변동은 repeated measures analysis of variance(ANOVA)로 분석하였다.

성 적

GBS 환자의 혈청중 IL-2는 혈장교환 치료 전에 채취한 시료의 41.7%(24례중 10례), 치료 후 시료의 23.8%(21례중 5례) 및 추적 후 시료의 18.2%(11례중 2례)에서 검출되었으며 IL-2 농도는 0-104.8 IU/ml였다. 대조군에서는 모든 예에서 IL-

Table 2. Detection rates and serum concentrations of IL-2 in patients with Guillain Barre syndrome and control

Group	No. of cases	Detection rate of IL-2 No. (%)	IL-2(IU/ml) [†] Range (median)
Control		0	
GBS			
1st samples	24	10(41.7)	0.5-31.3(9.0)
2nd samples	21	5(23.8)	1.2-104.8(5.0)
3rd samples	11	2(18.2)	2.5-13.6(8.1)

[†] Data only includes the cases that IL-2 was detected in their serum.

2가 검출되지 않았다(Table 2).

GBS 환자의 혈청 sIL-2R 농도는 각각의 시기에 서 434.4 ± 183.88 , 586.0 ± 207.72 및 440.7 ± 124.68 U/ml로 대조군의 366.9 ± 106.49 U/ml에 비해 혈장교환치료 후 혈청에서만 유의하게 높았다($p < 0.01$) (Table 3, Fig. 1). 첫번째 시료들 중 sIL-2R 농도가 580 U/ml(대조군의 혈청 sIL-2R 농도의 평균 + 2SD) 이상인 경우는 21%(24례 중 6례)였다.

혈청 neopterin 농도는 각각의 시기에서 6.6 ± 3.36 , 12.2 ± 10.38 및 5.8 ± 0.95 nmol/l로 대조군의 7.4 ± 0.84 nmol/l 비해 혈장교환치료 후 혈청에서만 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 4,

Table 3. Concentrations of serum soluble IL-2R in patients with Guillain-Barre syndrome and control

Group	No. of cases	sIL-2R [†] (U/ml)
Control	22	367.0 ± 106.49
GBS		
1st samples	24	434.4 ± 183.88
2nd samples	21	$586.0 \pm 207.72^*$
3rd samples	11	440.7 ± 124.68

[†] Values are expressed as mean $\pm$ SD

* $p < 0.01$, compared with control.

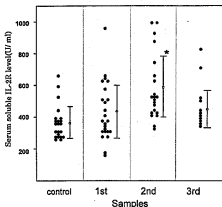


Fig. 1. Concentrations of serum soluble IL-2R in patients with Guillain-Barre syndrome and control

* : $p < 0.01$, compared with control.

Table 4. Concentrations of serum neopterin in patients with Guillain-Barre syndrome and control

Group	No. of cases	Neopterin (nmol/l)
Control	22	7.4 ± 0.84
GBS		
1st samples	24	6.6 ± 3.36
2nd samples	21	$12.2 \pm 10.38^*$
3rd samples	11	5.8 ± 0.95

* $p < 0.05$, compared with control.

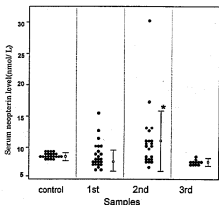


Fig. 2. Concentrations of serum neopterin in patients with Guillain-Barre syndrome and control.

* : $p < 0.05$, compared with control.

Fig 2). 첫번째 시료들 중 17%(24례 중 4례)에서 16.5 nmol/l(대조군의 혈청 neopterin 농도의 평균 + 2SD) 이상이였다.

경시적으로 3회의 시료 채취가 시행된 11례에서 sIL-2R 농도는 각각의 시기에서 431.2 ± 227.93 , 610 ± 225.44 및 504.4 ± 157.41 U/ml로 시기에 따라서 유의한 차이가 있었으며(ANOVA, $F=4.59$, $df=2$, $P=0.047$), neopterin 농도도 5.8 ± 2.43 , 7.8 ± 2.65 및 5.5 ± 0.87 nmol/l로 시기에 따라서 유의한 차이가 있었다(ANOVA, $F=6.95$, $df=2$, $P=0.018$) (Table 5).

임상적으로 경증도에 따른 sIL-2R 및 neopterin 농도의 분석은 각 grade별 환자수가 충분하지 못하여 grade 0-2에 속하는 경우를 제 1군으로, 그리고

Table 5. Serum soluble IL-2R and neopterin concentrations in 11 patients with serial measurement

Parameter	Samples		
	First	Second	Third
sIL-2R* (U/m)	431.2±227.93	610.3±225.44	504.4±157.41
Neopterin** (nmol/l)	5.8± 2.43	7.8± 2.65	5.5± 0.87

* ANOVA, F=4.59, df=2, p=0.047

** ANOVA, F=6.95, df=2, p=0.018

grade 3-5에 속하는 경우를 제 2군으로 분류하여 시행되었다. 혈청 sIL-2R 농도는 모든 시기에서 양군 사이에 차이가 없었으며 (Table 6), neopterin 농도는 혈장교환치료 후에 임상적 증상이 중한 제 2군에서 15.1 ± 12.26 nmol/l로 임상적 증상이 경한 제 1군의 7.4 ± 2.90 nmol/l 보다 유의하게 높았다 ($p<0.05$) (Table 6).

Table 6. Serum soluble IL-2R and neopterin concentrations in relation to clinical severity of Guillain-Barre syndrome

Sample	Clinical score	No. of cases	sIL-2R (U/m)	Neopterin (nmol/l)
First	0-2	12	433.9±228.30	6.3± 0.07
	3-5	12	434.9±136.28	6.8± 3.74
Second	0-2	8	617.1±269.52	7.4± 2.90
	3-5	13	566.9±168.82	15.1±12.26*
Third	0-2	6	485.0±172.80	5.3± 0.78
	3-5	5	395.8± 96.03	5.5± 1.17

* $p<0.05$, compared between groups in relation to clinical severity.

혈청 sIL-2R과 neopterin 농도는 서로 유의한 상관관계가 없었고 성별과 연령도 sIL-2R 및 neopterin 농도와 상관관계가 없었다.

고 찰

항원에 대한 면역반응을 결정하는 주된 인자중 하나는 국소적으로 생성되어 유리되는 cytokine의 성상이다. 즉 IL-2와 interferon- γ 는 세포성 면역반응을 증가시키는 반면 IL-4와 IL-10은 주로 B세포를 활성화시켜 항체의 생성을 증가시키고 세포성 면

역반응은 억제한다고 한다 (Salgame 등 1991). 이들 cytokines은 주로 국소에서 유리되어 작용을 나타내며 혈중으로 유리되면 단백질분해효소에 의해 쉽게 제거되므로 생리적인 범위의 면역반응 상태에서는 혈중에서 검출되지 않는다고 한다 (Whicher 등 1990). 그러나 담에서 유발시킨 자가면역 갑상선염 (Kroemer과 Wick 1989), 백서의 type II collagen autoimmune arthritis (Phadke 등 1986) 등과 같은 실험적인 면역질환 뿐만아니라, 전신성 홍반성 낭창 (Huang 등 1988), 다발성 경화증, 중증 근무력증 및 다발성 근염 (Gallo 등 1991, Hartung 등 1991, Sharief 등 1993) 등에서 혈청 IL-2의 농도가 증가되어 있으며 이러한 결과는 T세포의 활성화에 의한 것으로 알려져 있다.

Hartung 등 (1991)은 GBS 환자 42명을 대상으로 혈청 IL-2 농도를 측정하였던바 IL-2 농도는 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어있었으며, 8명의 환자에서 4개월간 1개월 간격으로 혈청 IL-2 농도의 변화를 관찰한 결과 혈청 IL-2 농도는 혈장교환 치료, 부신피질 호르몬제의 투여 또는 보존적 치료 등 치료방법에는 관계없이 증상의 호전에따라 IL-2 농도가 감소함을 관찰하고 T세포의 활성화와 같은 세포성 면역반응이 GBS의 중요한 병인이라고 하였다.

본 연구에서는 22명의 대조군 모두에서 혈청 IL-2가 검출되지 않은 반면에 GBS에서는 첫번째 치료의 41.7%, 두번째 및 세번째 치료의 23.8% 및 18.2%에서 검출되어 Hartung 등 (1991)의 성적과 일치하였으며 GBS에서 혈청 IL-2의 농도가 대조군에 비하여 현저히 상승된것은 Hartung 등 (1991)의 주장과 같이 GBS에서는 T세포의 활성화가 일어나기 때문으로 생각된다. 또한 IL-2가 검출된 환자와 검출되지 않은 환자의 임상증상의 경중도는 차이가 없었으며, 이러한 결과도 Hartung 등 (1991)의 보고와 일치하는 소견이다.

IL-2는 주로 활성화된 T세포와 반응하여 B세포, NK세포 및 대식세포 표면에 발현된 IL-2R에도 결합하여 그 기능을 나타낸다. IL-2가 표적 세포의 IL-2R에 결합하여 세포증식이 일어나면 가용성 IL-2R는 혈중으로 유리되며, 유리되는 정도는 세포 표면에 IL-2R가 발현되는 정도와 비례한다고 한다 (Rubin 등 1985). 또한 sIL-2R는 혈중에서 안정

하여 검출이 용이하므로 T세포 활성화의 지표로 각종 질환에서 측정되고 있다(Rubin 등 1985).

GBS에서 혈청 sIL-2R의 농도는 Hartung 등(1990)이 처음으로 측정하였다. 이들에 의하면 GBS의 혈청 sIL-2R의 농도는 열증성 혹은 자가 면역성 질환이 아닌 다른 신경학적 질환군에서보다 유의하게 증가되어 있으며, 1개월 간격으로 경시적으로 4회의 시료를 채취하였을 때 급성기에 가장 높고 점차 감소하여 입원 후 8주정도부터는 고평부(plateau)를 형성한다고 하였다. Bansil 등(1991)과 Chalon 등(1993)의 연구에서도 GBS의 혈청 sIL-2R 농도가 대조군에 비해 유의하게 증가되었다. 따라서 이러한 결과는 GBS의 병인에 T세포의 활성화와 이로 인한 염증성반응이 관여함을 뒷받침한다.

본 연구에서 GBS 환자의 입원시 혈청 sIL-2R 농도의 평균치는 정상대조군보다 높았으나 유의한 정도는 아니었지만 혈청 sIL-2R 농도가 정상대조군의 sIL-2R 농도의 평균치 +2SD 이상(580U/ml)의 농도를 나타낸 환자가 21% (24예중 6예)이므로 GBS 환자의 입원시 sIL-2R 농도가 대조군보다 높을 가능성이 있다. 한편 혈장교환치료 후에 채취한 시료의 sIL-2R 농도는 대조군과 첫번째 시료의 sIL-2R 농도보다 유의하게 낮았다. 이러한 결과는 보존적 치료만 받은 GBS에서 혈청 sIL-2R 농도는 입원 3-6주후에 현저하게 감소한다는 Basil 등(1991)의 연구 결과나 혈장교환치료를 받은 GBS의 혈청 sIL-2R 농도가 입원 1개월 후에 현저히 감소하였다는 Hartung 등(1990)의 결과와 상이하다. 그러나 저자의 연구에서 두번째 시료채취 시기가 입원 후 8-16일 제로 비교적 활동기에 속하는 초기에 시료를 채취하였기 때문에 시료의 채취시기가 회복기에 해당하는 Bansil 등(1991)과 Hartung 등(1990)의 성적과 직접 비교하기에는 어려움이 있다. 또한 혈중 가용성 물질들은 혈장교환에 의해 대부분 제거되지만 48-72시간이 지난면 혈장교환 전 수준으로 회복된다고 하므로(Orlin과 Berkman 1980) 혈장교환 후 sIL-2R 농도가 48-72시간내에 거의 혈장교환 전 수준으로 회복될 것이며, 혈장교환에 의해 혈중 sIL-2R 농도가 급격히 감소하므로 활성화된 상태로 남아있던 T세포로부터는 반동현상으로 sIL-2R의 유리가 증가되므로써 혈장교환치료 후에 혈청 sIL-

2R의 농도가 높아졌을 가능성이 있다. 또한 혈장교환시에 유입된 동종 항원(alloantigen)에 의해 면역반응이 유발되어 혈청 sIL-2R 농도가 증가되었을 가능성도 배제할 수 없다.

임상증상의 경중도와 혈청 sIL-2R 농도에 대해서 Hartung 등(1990)은 상관관계가 없다고 하였으나 Bansil 등(1991)은 유의한 상관관계가 있다고 하여 서로 상반된 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 GBS의 임상증상과 혈청 sIL-2R 농도사이의 유의한 상관 관계가 없었다.

Neopterin은 T세포에서 유리된 interferon- γ 의 자극에 의해 단핵구와 대식세포에서 생합성되어 분비되며 혈류를 거쳐 소변으로 배출된다(Huber 등, 1984). 세포성 면역이 관여하고 있는 질환에서는 혈청 및 뇨중 neopterin이 증가하며 이들 질환의 활성도와 밀접한 상관성이 있기때문에 혈청 또는 뇨중 neopterin의 측정은 이들 질환의 진단 및 치료효과와 예후 판정에도 도움이 되고있다(Reibnegger 등 1986). Bansil 등(1992)은 21명의 GBS 환자에서 운동증상 발현 후 2-22일 사이에 혈청 neopterin 농도를 측정한결과 정상대조군에 비해 유의하게 증가되었으나 임상증상과 경중도와는 유의한 상관관계가 없었다고 한다. 또한 이들은 질병 경과에 따른 neopterin 농도의 변동을 알아보기 위하여 5명의 환자를 대상으로 보존적 치료만 시행하면서 추적 검사한 결과, 혈청 neopterin 농도는 입원시에 가장 높고 3-6주 사이에 감소된 후 고평부를 이루었다고 보고하였다.

본 연구에서 GBS의 혈청 neopterin 농도의 평균은 입원 당시에는 정상대조군과 차이가 없었고 단지 17% (24예중 4예)에서만 비정상적으로 증가되어 있으며, 혈장교환치료 후 측정된 neopterin 농도는 대조군보다 유의하게 높았다. 이처럼 혈장교환치료 후에 neopterin 농도가 증가되는 현상은 앞서 언급한 sIL-2R의 농도 변화와 유사하다. 아마도 두번째 시료채취시기인 입원 후 8-16일은 GBS이 비교적 활동기에 속하는 시기이므로 활성화된 대식세포로부터 neopterin의 분비가 증가되어있을 뿐만 아니라 대식세포로부터 생산되어 면역반응에 관여하는 혈중 가용성 물질들이 혈장교환에 의해 신속히 제거되므로써 유발된 반동현상으로 neopterin의 분비가 더욱 촉진되어 혈중 농도가 증가되었을 가능성이 있

다. 그러나 혈장교환이 혈청 neopterin과 sIL-2R 농도에 미치는 영향을 보다 정확하게 관찰하기 위하여는 혈장교환술 직전 및 직후 그리고 시간 경과에 따른 변동들을 경시적으로 측정함으로써 정확하게 알 수 있을 것이다. 본 연구에서 혈청 neopterin 농도가 첫번째 시료들 중 17%에서 대조군보다 높고 두번째 시료의 neopterin 농도의 평균이 대조군보다 높은 결과는 GBS의 초기에서 뿐만 아니라 입원 후 2주정도까지는 대식세포의 활성도가 증가되어 있음을 시사하는 소견으로 생각된다.

이상에서 고찰하였듯이 GBS 환자의 혈청에서 대조군에 비해 IL-2 검출율이 높고 sIL-2R 및 neopterin의 농도가 증가된 본 연구의 결과는 GBS의 병인에 T세포 및 대식세포의 활성화와 세포매개성 면역 반응이 관여함을 시사한다.

요 약

GBS에서 T세포와 대식세포의 활성도에 대해 조사하고 GBS과 세포성 면역반응과의 연관성을 알아보기 위해 GBS 환자 28명을 대상으로 혈청 interleukin-2(IL-2), 가용성 interleukin-2 수용체(sIL-2R) 및 neopterin 농도를 측정하여 대조군 22명과 비교하였으며, 임상경과에 따른 상기 지표들의 농도의 변동을 조사하였다. 대상 환자로부터 혈액 채취는 혈장교환 전, 혈장교환 후 및 추적 후에 각각 시행되었다.

GBS 환자의 혈청에서 IL-2 검출율은 혈장교환 전, 혈장교환 후 및 추적결과 중 41.7%, 23.8% 및 18.2%인 반면에 건강대조군의 혈청에서는 IL-2가 검출되지 않았다. 혈청 sIL-2R 농도는 각각의 시기에서 434.4 ± 183.88 , 586.0 ± 207.72 및 440.7 ± 124.68 U/ml로 대조군의 366.9 ± 106.49 U/ml에 비해 혈장교환 후 군에서만 유의하게 높았다($p < 0.01$). 혈장교환 전 환자의 혈청 sIL-2R 농도가 정상대조군보다 높은 경우는 21%(24례중 6례)였다. 혈청 neopterin 농도는 혈장교환 전, 혈장교환 후 및 추적 중 6.6 ± 3.36 , 12.2 ± 10.38 및 5.8 ± 0.9 nmol/l로 혈장교환 후 군에서 대조군의 7.4 ± 0.84 nmol/l 보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 혈장교환 전 환자의 neopterin 농도가 대조군보다 높은 경우는 17%(24례중 4례)였다.

이처럼 GBS 환자에서 정상대조군에 비해 혈청 IL-2 검출율이 높고 sIL-2R 및 neopterin의 농도가 증가된 본 연구의 결과는 GBS의 병인에 T세포 및 대식세포의 활성화에 의한 세포성 면역반응이 관여함을 시사한다. 그러나 혈장교환 및 임상적 경중도가 sIL-2R 및 neopterin 농도의 상관관계에 대해서는 앞으로 보다 많은 연구가 있어야 될 것 같다.

REFERENCES

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS(1991): *Cellular and molecular immunology*. WB. Saunders Co. Philadelphia, PP 226-243
- Asbury AK: Guillain-Barre syndrome(1990): *Historical aspects*. Ann Neurol 27(suppl): S2-S6
- Asbury AK, Arnason BGW, Adams RD(1969): *The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis*. Medicine 48: 173-215
- Asbury AK, Cornblath DR(1990): *Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome*. Ann Neurol 27(suppl): S21-S24
- Bansil S, Mithen PA, Cook SD, et al. (1991): *Clinical correlation with serum-soluble interleukin-2 receptor levels in Guillain-Barre syndrome*. Neurology 41: 1302-1305
- Bansil S, Mithen PA, Singhal BS, et al. (1992): *Elevated neopterin level in Guillain-Barre syndrome*. Arch Neurol 49: 1277-1280
- Bichler A, Fuchs D, Hausen A, et al. (1991): *Urinary neopterin excretion in patients gynaecological tumours*. J Clin Chem Biochem 19: 615-620
- Brechenmacher G, Vital C, Deminiers C, et al. (1987): *Guillain-barre syndrome: ultrastructural study of peripheral nerve in 65 patients*. Clin Neuropathol 6: 19-24
- Broenan JV, Craggs RI, King RHM, et al. (1987): *Reduced susceptibility of T cell-deficient rats to induction of experimental allergic neuritis*. J Neuroimmunol 14: 267-282
- Burns J, Krasner LJ, Rostami A, et al. (1986): *Isolation of P2 protein-reactive T cell lines from human blood*. Ann Neurol 19: 391-393

- Chalon MP, Sindic CJM, Laterre Ec(1993) : *Serum and CSF levels of soluble interleukin-2 receptors in MS and other neurological diseases : a reappraisal. Acta Neurol Scand* 87 : 77-82
- Fearby TE, Hahn AF, Gilbert JJ(1982) : *Passive transfer studies in Guillain-Barre ployneuropathy, Neurology* 32 : 1159-1167
- Fuchs D, Hausen A, Gilbert R, et al. (1988) : *Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity. Immunology Today* 9 : 150-155
- Fuchs D, Hausen A, Kofler M, et al. (1984) : *Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. Lung* 162 : 337-346
- Gallo P, Piccinno MG, Tavalato B, et al. (1991) : *A longitudinal study on IL-2, sIL-2R, IL-4 and INF- γ in multiple sclerosis CSF and serum. J Neurol Scien* 101 : 227-232
- Goust JM, Chenais F, Carnes JB, et al. (1978) : *Abnormal T cell subpopulations and circulating immune complexes in the Guillain-Barre syndrome and multiple sclerosis. Neurology* 28 : 421-425
- Hartung HP, Hughes RAC, Tayler WA, et al. (1990) : *T cell activation in Guillain-Barre syndrome and in MS : elevated serum levels of soluble IL-2 receptors. Neurology* 40 : 215-218
- Hartung HP, Reiners K, Schmidt B, et al. (1991) : *Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barre syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy : comparison with other neurological diseases of presumed immun-opathogenesis. Ann Neurol* 30 : 48-53
- Hartung HP, Toyka KV(1990) : *T-cell and macrophage activation in experimental autoimmune neuritis and Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol* 27(suppl) : 557-563
- Hofmann B, Bass H, Nishanian P, et al. (1992) : *Different lymphoid cell populations produce varied levels of neopterin, β 2-microglobulin and soluble IL-2 receptor when stimulated with IL-2, interferon-gamma of tumor necrosis factor-alpha. Clin Exp Immunol* 88 : 548-554
- Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, et al. (1988) : *Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 Levels in systemic lupus erythematosus. J Immunol* 141 : 827-833
- Hughes RAC, Gray IA, Gregson NA(1984) : *Immune responses to myelin antigens in Guillain-Barre syndrome. J Neuroimmunol* 6 : 303-312
- Hughes RAC, Kadlubowski CM, Gray IA, et al. (1981) : *Immune responses in experimental allergic neuritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44 : 565-569
- Koski CL, Humphrey R, Shin ML(1985) : *Anti-peripheral myelin antibody in patients with demyelinating neuropathy : quantitative and kinetic determination of serum antibody by complement component fixation. Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 905-909
- Kroemer G, Wick G(1989) : *The role of interleukin 2 in autoimmunity. Immunology Today* 10 : 246-251
- Lampert PW(1968) : *Mechanism of demyelination in experimental allergic neuritis : electron microscopic studies. Lab Invest* 20 : 127-138
- Laville M, Blanc PL, Robert D, et al. (1981) : *Complexes immuns circulants au cours des polyradiculonevrites. Frequence et signification. Nouv Press Med* 10 : 3825-3829
- Linington C, Izumo S, Suzuki M, et al. (1984) : *A permanent rat T cell line that mediates experimental allergic neuritis in the Lewis rat in vivo. J Immunol* 133 : 1946-1950
- Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, et al. (1989) : *Soluble interleukin 2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. Clin Immunol Immunopathol* 50 : 321-332
- Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, et al. (1983) : *Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. Experiences based upon evaluation of 100 consecutive cases. Transplantation* 36 : 650-653
- McKhann GM : *Guillain-Barre syndrome(1990) : clinical and therapeutic observations. Ann Neurol* 27(suppl) : S13-S16
- Orlin JB, Berkman EM(1980) : *Partial plasma exchange using albumin replacement ; removal and recovery of normal plasma constituents. Blood* 56 : 1055-1059
- Phadke K, Carlson DG, Gitter BD, et al. (1986) : *Role of interleukin 1 and interleukin 2 in rat and*

- mouse arthritis models. *J Immunol* 136 : 4085-4091
- Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs O, et al. (1988) : Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 8 : 771-774
- Reibnegger G, Egg D, Fuchs D, et al. (1986) : Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 29 : 1063-1070
- Rostami a, Burns JB, Brown MJ, et al. (1985) : Transfer of experimental allergic neuritis with P2-reactive T-cell lines. *Cell Immunol* 91 : 354-361
- Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al. (1985) : Soluble interleukin 2 receptors are released by activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 135 : 3172-3177
- Salgame P, Abrams JS, Clayberger C, et al. (1991) : Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science* 254 : 279-282
- Sharief MK, Hentges R, Ciardi M, et al. (1993) : In vivo relationship of interleukin-2 and soluble IL-2 receptor to blood-barrier impairment in patients with active multiple sclerosis. *J Neurology* 240 : 46-50
- Sumner AJ (1984) : Chronic Demyelinating Neuropathies. In Asbury AK and Gilliatt RW(eds) : *Peripheral nerve disorders : A practical approach*. Butterworths, London, p46
- Svennerholm L, Fredman P (1990) : Antibody detection in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 27(suppl) : S36-S40
- Whicher JT, Evans SW (1990) : Cytokines in disease. *Clin Chem* 36 : 1269-1281
- Winer JB, Gray IA, Gregson NA, et al. (1988) : A prospective study of acute idiopathic neuropathy. III. Immunological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 619-625
- Zweiman B, Rostami A, Lisak RP (1983) : Immune responses to P2 protein in the human inflammatory demyelinating neuropathies. *Neurology* 6 : 19-24