

간세포암 환자의 발생원인에 따른 말초혈액의 T 세포 아형과 자연살해세포능의 비교

허진욱, 최바울, 임현정, 김수홍, 김은석, 윤병철, 한병훈, 이상욱

고신대학교 의과대학 내과학교실

Natural Killer cell activity and T cell subsets in peripheral blood of hepatocellular carcinoma according to etiology

Jin Wuk Hur, M.D., Paul Choi, M.D., Hyun Jeung Lim, M.D., Su Hong Kim, M.D., Eun Seok Kim, M.D., Byung Chul Yun, M.D., Byung Hun Han, M.D., Sang Uk Lee, M.D

Department of Internal Medicine Kosin University College of medicine, Busan, Korea

Abstract

Backgrounds : Many cancer patients, such as Hepatocellular carcinoma(HCC), have a compromised cellular immune system. Several lymphocytes subpopulations are involved in immunosurveillance against tumors. We try to evaluate on alteration of peripheral T cell subsets, NK cell and NK cell activity in patients with HCC

Materials and Method : Our study contain 257 patients with chronic liver disease. Of the 257 patients, 147 patients were chronic hepatitis, 44 patients were liver cirrhosis, 66 patients were Hepatocellular carcinoma. We distributed these patients to 3 groups due to cause, chronic hepatitis B (1st group, n=183), chronic hepatitis C (2nd group, n=52), alcoholic liver disease(3rd group, n=22). This study analysis ratio of CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ T cell and NK cell activity.

Results : The percentage of CD3+ and CD8+ cells were significantly decreased in LC and HCC groups. The activity of NK cells was significantly decreased in HCC than hepatitis group in HBV group. But not different in HCV and alcohol groups. NK cell and NK cell activity were significant decreased in HCC of younger patients (below 40 years) than older patients (above 60 years).

Conclusions : Our study showed HCC was altered cellular immune system and decreased activity of NK cells. On the basis of this results, it can be suggested that decreased activity of NK cells according to age may be related to difference of common age, prognosis and response of immune therapy.

Key words : T cell subsets, NK cell activity, Hepatocellular carcinoma

서론

암의 발생에 있어서 신체의 암세포에 대한 방어 기전으로는 T 림프구에 의한 세포성 면역, B 림프구에 의한

체액성 면역과 여러 가지 cytokine 등이 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 암에 대한 인체의 면역학적 감시 기구의 중심은 T 림프구가 주된 역할을 하는 것으로 알려졌다. 면역항상성(immune homeostasis)을 유지하는데는 T 림프구의 subset의 균형이 중요하며 여러 면역질환과 종양의 발생 기전에서도 T 림프구의 숫적 이상이나 기능 변화가 중요한 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 그리고 바이

러스성 간질환의 만성화 및 간세포암의 발생에 있어서도 세포성 면역 기능 장애가 주로 관여한다고 알려져 있다.¹⁻³⁾ 따라서 최근 이와 같은 사실에 근거하여 암 환자의 치료에 여러 가지 면역치료가 많이 시도되고 있다.

자연살해세포(natural killer cell: 이하 NK세포)는 세포질에 큰 과립이 있는 림프구로서 말초혈액 림프구의 약 5-15%를 차지하며 MHC 항원의 제한이나 선행된 감각 없이도 암세포 및 바이러스에 감염된 세포에 세포독성을 보이고 정상 줄기세포(stem cell)의 분화 조절에도 관여한다.⁴⁻⁵⁾

간세포암은 한국인의 흔한 사망 원인으로 암의 진행과 발생에 면역학적 기전이 중요한 역할을 하고 있을 것으로 생각되나 그 기전은 잘 알려져 있지 않다. 최근 여러 연구에서 만성 간질환의 중요한 원인인 B형, C형 간염 바이러스가 인체에 감염된 후 간염 바이러스의 제거, 만성 간염으로의 이행 등에 cytotoxic T 림프구에 의한 세포성 면역기능이 주로 관여하고 B형, C형 간염 바이러스에 따라 T 림프구의 반응이 달라 간 손상의 기전이 차이를 보이며 NK세포능의 감소와 환자의 예후가 관련이 있다는 보고들이 있다.^{3,6-8)}

본 연구에서는 간세포암의 만성 간질환의 원인인 B형, C형 간염바이러스, 알코올성 간질환군으로 나누어 각 질환에 따라 세포성 면역 반응의 차이를 비교 분석하여 세포성 면역기능의 변화가 간세포암의 발생에 미치는 효과에 대해서 비교 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 11월부터 2001년 4월까지 고신대학교 복음병원 간담도 내과를 방문하여 간질환으로 진단된 환자 257예를 대상으로 하였다. 이 중 간조직 검사와 내시경, 초음파 등 영상으로 진단하여 만성 간염 환자군 147예, 간경변증 환자군 44예, 간세포암군 66예이었고 이를 원인에 따라 간염 표지자 검사상 HBsAg이 양성이고 Anti-HCV 음성인 군(B형 간염군)과 Anti-HCV만 양성인 군(C형 간염군), B형과 C형 간염 표지자 검사상 모두 음성이면서 만성 음주력이 있는 환자군(알코올성 간질환군)으로

나누어 각각 비교 분석하였다. 만성 간염군의 평균연령은 42.1세, 남자 107예, 여자 40예, 1군 94예, 2군 41예, 3군 12예 이었고 간경변증군의 평균연령은 46.3세, 남자 26예, 여자 18예, 1군 38예, 2군 3예, 3군 3예 이었고 간세포암군의 평균연령은 53.2세, 남자 56예, 여자 10예, 1군 51예, 2군 8예, 3군 7예 이었다. 조사 환자 중 B형과 C형 중복 간염 환자, 원인이 불분명한 환자, 담도계 질환, 간세포암 이외에 다른 악성 종양 환자는 제외시켰다.

2. 방법

환자군은 전 예에서 기본적인 생화학적 검사와 간기능 검사 및 HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HCV 검사를 시행하고 정맥혈을 헤파린이 첨가된 주사기로 채혈 후 시판되는 단클론 항체를 사용하여 T 세포의 subset과 자연살해세포를 측정하였고 CD3+는 전체 성숙 T 세포, CD4+는 helper T 세포, CD8+는 cytotoxic T 세포, CD56+는 자연살해세포의 항체로 사용하였고 자연살해세포능은 K562 세포를 표적세포로 사용하여 4시간 sodium chromate release assay를 이용하여 측정하였다.

1) 말초혈액 T 세포 subset의 측정

채혈된 헤파린이 첨가된 혈액 10 ml와 RPMI 10 ml을 혼합한 LSM이 든 시험관에 넣고 상온에서 1500 rpm으로 원심분리 후 중간층에 있는 세포를 채취하여 RPMI 용액을 넣고 1200rpm으로 원심분리 후 3회 세척하였다. 0.3% trypan blue 0.1 ml와 세포액 0.4 ml를 넣어 3×10^6 /ml로 세포수를 조절한 세포액 1.5 ml를 4°C에서 1000 rpm으로 원심 분리하여 상층액을 제거하고 CD3, CD4, CD8, CD56을 측정하는 단클론 항체(IO Test®, Immunotech) 10 µl씩 넣어 4°C에서 30분간 배양시킨다. 5 ml RPMI로 4°C에서 1000 rpm으로 10분간 원심분리를 하여 2회 세척 후 FITC 10 µl와 4°C에서 30분간 반응시킨 후 상층액을 버리고 20% glycerin/RPMI를 한방울 떨어트린 후 면역형광 반응을 측정한다.

2) NK 활성의 측정

가) 주효세포(effector cell)의 준비

헤파린으로 처리된 주사기로 말초혈액 10 ml와 Ficoll-Paque(Pharmacia Biotech AB Uppsala Sweden)와 1:1로

혼합한 뒤 1700 rpm으로 20분간 실온에서 원심분리 후 단핵구층 만을 채취하여 RPMI 1640 배지로 4회 세척하였다. 10% fetal calf serum(FCS)-RPMI 1640으로 세포수를 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 가 되도록 조정한다. 96 well "U"형 micro-plate에 well당 cell suspension($4 \times 10^6/\text{ml}$)을 well 당 0.1 ml 씩 3 곳에 넣는다.

나) 표적세포(Target cell)의 준비

37°C 5% CO₂ 배양기에서 만성 골수성 백혈병 세포인 K562 세포주를 꺼내 10% FCS-RPMI 1640으로 세척 후 $3 \times 10^6/\text{ml}$ 로 세포수를 조정한다. 이 세포액 0.5 ml에 sodium chromate(51Cr) 10 μCi 를 넣고 5% CO₂ 배양기에서 20분간 부드럽게 흔들며 90분간 labeling 시킨다. 10% FCS-RPMI 1640으로 1200 rpm에서 10분간 3회 세척한 후 세포수를 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 로 조정한다.

다) NK 활성도의 측정

각 실험은 3배수로 시행하였으며 96 well "U"형 micro-plate에 주효세포 0.1 ml와 표적세포비율 40:1이 되게 하여 실험군으로 하였고, 표적세포 0.1ml와 1N HCl 0.1 ml를 넣어 총용해의 기준으로 하였고, 표적세포 0.1 ml와 10% FCS-RPMI 1640을 넣어 자연용해의 기준으로 하였다. 전체를 400rpm에서 3분간 원심하여 5% CO₂ 배양기에서 4시간 배양 후 1500rpm으로 5분간 원심한 뒤 상층액을 0.1 ml 취하여 green tube로 옮겨 감마카운터(Packard Cobra 5005, USA)에서 방사능을 측정하였다. 결과는 3 well 결과의 평균으로 하였으며 다음 공식으로 계산하였다.

$$\text{NK 활성도}(\%) = \frac{\text{실험치} - \text{자연용해치}}{\text{최대용해치} - \text{자연용해치}} \times 100(\%)$$

모든 통계값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고 통계처리는 윈도우용 SPSS 통계 프로그램(version 10.0, 2001, USA)을 이용하여 Student's t test, chi square test로 유의성을 검증하였으며 p value가 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 각 질환군에서 T 림프구 subset의 비율과 NK 활성의 비교

CD3+는 만성 간염환자 62.2%에 비하여 간경변증과 간세포암 환자에서 각각 54.0%, 56.9%로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. CD8+도 만성 간염환자군 24.4%에 비하여 간경변증과 간세포암 환자에서 각각 20.9%, 19.5%로 통계학적으로 유의하게 감소하였고 CD4+/CD8+ 비율도 간경변증과 간세포암 환자군과 만성간염 환자군에서 유의한 차이를 보였다. 자연살해세포(CD56+)는 만성간염 17.0%에 비해서 간세포암 환자에서 20.9%로 증가하였으나 자연살해세포능은 만성간염군 53.0%에 비하여 간세포암군 47.9%로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. (Table 1)

Table 1. Comparison of percentage of Tcells, NK cells and NK activity in disease groups

	Hepatitis (n=147)	LC (n=44)	HCC (n=66)
CD3+(%)	62.2 $\pm$ 9.9 ^a	54.0 $\pm$ 10.6 ^b	56.9 $\pm$ 15.0 ^c
CD4+(%)	37.7 $\pm$ 8.3	34.2 $\pm$ 8.1	37.9 $\pm$ 11.5
CD8+(%)	24.4 $\pm$ 8.2 ^d	20.9 $\pm$ 7.9 ^e	19.5 $\pm$ 8.6 ^f
CD4+/CD8+	1.8 $\pm$ 0.9 ^g	2.0 $\pm$ 1.3 ^h	2.4 $\pm$ 1.3 ⁱ
NK cell(%)	17.0 $\pm$ 8.2 ^j	18.4 $\pm$ 7.8	20.9 $\pm$ 12.5 ^k
NK activity(%)	53.0 $\pm$ 14.8 ^l	50.0 $\pm$ 14.8	47.9 $\pm$ 14.8 ^m

Mean $\pm$ SD

p < 0.05 between a and b, a and c, d and e, d and f, g and h, g and i, j and k, l and m

2. 각 질환군에서 T 림프구 subset 절대수의 비교

말초혈액의 백혈구는 간경변증에서 3967/mm³로 만성간염과 간세포암 5808/mm³, 5322/mm³에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소하였고 CD3+, CD4+, CD8+의 절대수는 만성간염에 비하여 간경변증, 간세포암에서 모두 유의하게 감소하였고 NK는 만성간염 337/mm³에 비하여 간경변증 221/mm³로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. (Table 2)

Table 2. Comparison of absolute numbers of WBC, T cell and NK cell in disease groups

	Hepatitis (n=147)	LC (n=44)	HCC (n=66)
WBC(/mm ³)	5808±1819 ^a	3967±1460 ^b	5322±2152 ^c
CD3+(/mm ³)	1332±623 ^d	682±421 ^e	937±551 ^f
CD4+(/mm ³)	842±449 ^g	453±333 ^h	631±382 ⁱ
CD8+(/mm ³)	491±258 ^j	233±122 ^k	315±228 ^l
NK cell(/mm ³)	337±204 ^m	221±144 ⁿ	367±410

Mean±SD

p< 0.05 between a and b, b and c, d and e, d and f, g and h, g and i, j and k, j and l, m and n

3. 질환별 B형 간염군의 T 림프구 subset의 비율과 자연살해세포능의 비교

CD3+는 만성간염군 61.2%에서 간경변증 55.2%로 통계학적으로 유의하게 감소하였고, CD4+는 각 군간에 유의한 차이는 없었다. CD8+는 만성간염 24.5에 비하여 간경변증 19.8%와 간세포암 19.9%으로 유의하게 감소하였다. 자연살해세포는 각 질환별 차이는 없었으나 자연살해세포능은 만성간염 53.6%에 비하여 간세포암 46.0%로 유의하게 감소하였다. (Table 3)

Table 3. Comparison of percentage in HBV patients

	Hepatitis (n=94)	LC (n=38)	HCC (n=51)
CD3+(%)	61.2±9.9 ^a	55.2±10.3 ^b	57.6±15.6
CD4+(%)	36.3±8.2	35.4±8.0	38.3±11.3
CD8+(%)	24.7±7.5 ^c	19.8±6.8 ^d	19.9±9.1 ^e
CD4+/CD8+	1.7±0.8 ^f	2.0±0.9 ^g	2.4±1.3 ^h
NK cell(%)	18.0±8.3	18.2±8.1	21.9±13.5
NK activity(%)	53.6±15.6 ⁱ	50.0±15.2	46.0±14.7 ^j

Mean±SD

p< 0.05 between a and b, c and d, c and e, f and g, f and h, i and j

4. 질환별 C형 간염군의 T 림프구 subset의 비율과 NK 활성의 비교

CD3+만 만성간염 64.8%에 비하여 간경변증 50.1%로 통계학적으로 유의하게 감소하였고 그 외 CD4+, CD8+, NK, 자연살해세포능은 HCV 환자에서 각 질환사이에 유의한 차이는 없었다. (Table 4)

Table 4. Comparison of percentage of Tcells, NK cells and NK activity in HCV patients

	Hepatitis (n=41)	LC (n=3)	HCC (n=8)
CD3+(%)	64.8±9.5 ^a	50.1±6.7 ^b	56.2±14.0
CD4+(%)	39.2±8.1	37.0±11.6	34.9±14.5
CD8+(%)	25.1±9.9	13.5±9.8	21.5±6.5
CD4+/CD8+	1.8±1.0	4.2±3.2	1.9±1.7
NK cell(%)	14.2±7.2	17.5±4.9	16.4±7.2
NK activity(%)	50.5±14.6	51.3±6.0	53.5±17.0

Mean±SD p< 0.05 between a and b

5. 질환별 알코올성 간질환군의 T 림프구 subset의 비율과 자연살해세포능의 비교

만성간염, 간경변증, 간세포암 환자군에서 CD3+, CD4+, CD8+, NK, 자연살해세포능 사이에는 유의한 차이가 없었다. (Table 5)

Table 5. Comparison of percentage of T cells, NK cells and NK activity in alcohol patients

	Hepatitis (n=12)	LC (n=3)	HCC (n=7)
CD3+(%)	61.4±11.1	60.9±19.1	52.3±11.8
CD4+(%)	43.0±7.7	34.3±10.6	38.3±10.3
CD8+(%)	18.8±6.3	26.7±15.0	14.4±3.8
CD4+/CD8+	2.5±0.7	1.5±0.7	2.8±0.8
NK cell(%)	19.3±8.8	22.0±5.7	19.3±7.7
NK activity(%)	56.8±12.6	56.5±17.8	55.1±9.4

Mean±SD

6. 간세포암 환자에서 원인에 따른 T 림프구 subset의 비율과 자연살해세포능의 비교

CD3+, CD4+는 각 원인에 따른 유의한 차이가 없으나 CD8+에서 알코올성 간질환군에서 14.4%에 비하여 B형과 C형 간염군이 각각 19.9%, 21.5%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였고 자연살해세포능은 알코올성 간질환군 55.1%에 비하여 B형 간염군 46.0%로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. (Table 6)

Table 6. Comparison of percentage in HCC patients

	HBV (n=51)	HCV (n=8)	Alcohol (n=7)
CD3+(%)	57.6±15.6	56.2±14.0	52.3±11.8
CD4+(%)	38.3±11.3	34.9±14.5	38.3±10.3
CD8+(%)	19.9±9.1 ^a	21.5±6.5 ^b	14.4±3.8 ^c
CD4+/CD8+	2.4±1.3	1.9±1.7	2.8±0.8
NK cell(%)	21.9±13.5	16.4±7.2	19.3±7.7
NK activity(%)	46.0±14.7 ^d	53.5±17.0	55.1±9.4 ^e

Mean±SD, p < 0.05 between a and c, b and c, d and e

7. 간세포암 환자에서 연령군에 따른 T 림프구 subset의 비율과 NK 활성의 비교

CD3+, CD4+, CD8+ 비율은 40세 이전보다 60세 이상에서 각각 통계학적으로 유의하게 감소하였고 NK와 자연살해세포능은 40세 이전이 60세 이상보다 통계학적으로 유의하게 감소되었다. (Figure 1)

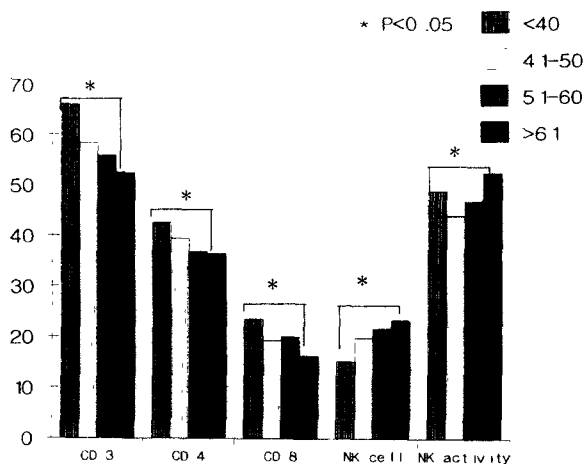


Figure 1. Comparison of percentage according to age group in HCC patients

고 찰

여러 암 환자에서 세포성 면역기능이 억제된 상태에 있다고 알려져 있고 암에 대한 인체의 면역학적 감시 기구의 중심은 여러 가지 T 림프구가 주된 역할을 하는 것으로 알려졌다.¹⁻³⁾ 간세포암에 대한 조직학적 연구에서 암 조직 내로 침범된 대부분의 염증 세포들은 T 림프구

로 CD8+ 림프구가 CD4+ 림프구보다 더 우세하며 염증 세포가 많이 침윤될수록 예후가 좋아 T 림프구 특히 cytotoxic T 림프구가 항암 효과에 중요한 역할을 하는 것을 제시하였다.⁶⁾

신 등⁹⁾은 국내 원발성 간암 환자를 대상으로 한 연구에서 정상 대조군에 비하여 원발성 간암 환자군에서 말초혈액의 전체 T 림프구는 유의하게 감소되었으나 OK8+의 비율이 간암군에서 정상 대조군에 비하여 증가되었다고 보고하였다. 이는 본 연구와 차이를 보이는 것으로 본 연구에서는 만성 간염 환자에 비하여 간경변증이나 간세포암 환자에서 전체 성숙 T 림프구인 CD3+와 cytotoxic T 림프구인 CD8+ 림프구의 비율이 감소되어 암 세포에 대한 T 림프구 면역 감시 체계가 억제된 것을 알 수 있었고 이는 여러 가지 다른 암에서 세포성 면역 체계가 억제되어 보이는 소견과 일치한다.¹⁰⁻¹²⁾ 간염바이러스에 감염 후 만성 간염으로 진행하면 바이러스의 제거를 위하여 정상인에 비해서 간염 환자에서 세포성 면역기전인 T 림프구나 자연살해세포능이 활성화되므로^{7,13)} 정상인을 대조군으로 한 신 등⁹⁾의 연구와 만성간염을 대조군으로 한 본 연구에서 차이가 나타난 것으로 생각되며 정상인, 만성 간염, 간경변증, 간세포암 등 여러 단계로 진행되는 간세포암의 발생에 관여하는 면역학적 기전이 다른 암에 비하여 복잡하고 다른 것을 시사하며 이에 대하여는 많은 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Kawarabayashi 등¹⁴⁾은 C형 간질환 환자에서 간염 환자가 간경변증으로 진행할수록 점차적으로 간조직 내의 CD56+ T 림프구의 비율이 감소되고 정상인에 비하여 간경변증 환자의 간조직 내에 CD56+ T 림프구와 NK 세포가 유의하게 감소되어 있으며 암세포에 대한 세포파괴능도 현저하게 감소된 것을 보고하여 암의 면역학적 제거 기능이 감소되어 간경변증 환자에서 간세포암의 발생이 증가함을 제시하였다.

Taketomi 등⁸⁾의 연구에서 간세포암 환자의 NK 활성도는 현저하게 감소되고 NK 활성도의 감소는 성별, 간경변증 유무, Child's 분류, 간내 전이, 간문맥 색전 등 여러 가지 임상 변수들과는 통계학적인 연관이 없고 간암절제술 등 치료 후 환자의 예후와 밀접한 관계에 있다고 보고하였다.

본 연구에서 만성 간염에 비하여 간세포암 환자에서 NK 세포의 비율은 증가되었으나 자연살해세포능이 현저하게 감소하여 간세포암 환자군에서 세포면역기전이 억제된 것을 알 수 있었고 간경변증 환자에서도 유의한 차이는 없었으나 자연살해세포능이 감소되어 다른 보고와 비슷한 결과를 보였다.

T 림프구의 절대수 비교는 다른 질환에 비하여 간경변증에서 T 임파구수가 절대적으로 감소했는데 이것은 간경변증이 진행됨에 따라 비장이 비대되어 말초혈액내의 백혈구 수가 감소하였기 때문으로 생각이 된다.

B형이나 C형 간염 바이러스는 인체 감염시 바이러스 자체로 간세포를 파괴하는 세포독성이 없으나 간염바이러스의 제거를 위한 인체내 여러 가지 면역 기전에 의하여 간세포가 파괴되어 활동성 간염등으로 진행하는데 특히 세포성 면역이 관여하는 것으로 알려져 있고 T 림프구가 주된 역할을 한다.⁷⁾ T 림프구의 면역학적 반응은 작용하는 cytokines의 종류, HCV의 quasispecies, HBV와 HCV 각각의 epitope에 대한 cytotoxic T 림프구의 반응의 차이 등에 의하여 급성감염 후 바이러스의 제거, 만성화의 정도, 간세포의 손상 기전 등이 차이가 나며^{7,15-16)} 만성 알코올 섭취에 의해서도 여러 면역기전의 장애가 발생한다는 보고들이 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 하지만 만성 간질환의 원인에 따른 면역 기전의 차이에 의해서 간세포암의 발생 기전이나 암 세포의 면역학적 제거 등에 차이가 날 것으로 생각되나 각 원인에 따른 세포성 면역의 비교는 미비한 실정이다

본 연구에서는 CD4+, CD8+ 비율, 자연살해세포능의 세포 면역학적 수치는 C형 간염군과 알코올성 간염군에서는 각각의 질환에 따른 차이를 볼 수 없었으나 B형 간염군에서는 CD8+ 비율이 만성간염군에 비하여 간경변증과 간세포암 환자에서 유의하게 감소하였고 자연살해세포능도 만성간염군에 비하여 간세포암군에서 유의하게 감소하였다. 간세포암의 원인별 비교에서도 B형과 C형 간염군에 비하여 CD8+가 알코올성 간질환군에서 감소하였고 자연살해세포능은 알코올성 간질환군에 비하여 B형 간염군에서 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 국내의 간세포암의 원인에 따른 비교에서 알코올이나 C형 간염 환자에 비하여 B형 간염군에서 낮은 연령에서 간세포암이 발생하는 것을 보고²⁰⁾하였는데 B형 간염군

의 간세포암 환자의 발생 연령이 낮은 것은 여러 가지 요인이 있을 수 있지만 본 연구와 같이 B형 간염군에서 세포 면역 기전이 저하되어 간세포암의 발생에 대한 면역 감시체계의 저하로 암세포가 제거되지 않아 낮은 연령에서 간세포암이 발생한 것으로 생각된다.

김 등²¹⁾은 노화에 따라 CD4+ T 림프구의 감소와 NK 세포의 증가를 보고하였고 이런 결과는 노화에 따른 T 임파구와 B 임파구의 감소에 대한 보상 기전으로 NK세포가 증가되는 것으로 제시하였다. Taketomi 등⁸⁾은 간세포암 환자를 대상으로 한 연구에서 자연살해세포능이 높은 환자군이 낮은 환자군보다 평균연령이 고령인 것을 보고하였다. 본 연구에서도 간세포암군의 연령별 비교에서 CD3+, CD4+, CD8+ T 림프구의 비율은 40세 이전보다 60세 이상에서 각각 통계학적으로 유의하게 감소하였고 NK 세포와 자연살해세포능은 60세 이상이 40세 이전보다 통계학적으로 유의하여 증가하여 이전의 연구들과 유사한 결과를 보였다. 이런 연령에 따른 세포면역기전의 차이가 간세포암 환자의 호발 연령의 차이, 치료 후 환자의 예후, 면역학적 치료의 반응 등과 연관이 있을 것으로 생각되며 이에 대해서는 향후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

첫째, 만성간염 환자에 비하여 간경변증이나 간세포암 환자에서 전체 성숙 T 림프구인 CD3+와 cytotoxic T 림프구인 CD8+ 림프구의 비율이 감소되어 암 세포에 대한 T 림프구 면역 감시 체계가 억제된 것을 알 수 있었고 이는 여러 가지 다른 암에서 세포성 면역 체계가 억제되어 보이는 소견과 일치한다. 둘째, 만성 간염에 비하여 간세포암 환자에서 NK 세포의 비율은 증가되었으나 자연살해세포능이 현저하게 감소하여 간세포암 환자군에서 세포 면역 기전에 억제된 것을 알 수 있었고 간경변증 환자에서도 통계학적인 유의성은 없었으나 자연살해세포능이 감소되어 다른 보고와 비슷한 결과를 보였다. 셋째, CD4+, CD8+ 비율, 자연살해세포능 등 세포면역학적 수치는 C형 간염군과 알코올성 간염군에서는 질환에 따른 차이를 볼 수 없었으나 B형 간염군에서는

CD8+ 비율이 만성간염군에 비하여 간경변증과 간세포암 환자에서 유의하게 감소하였고 자연살해세포능도 만성간염군에 비하여 간세포암군에서 유의하게 감소하였고 간세포암의 원인별 비교에서도 B형과 C형 간염군에 비하여 CD8+가 알코올성 간질환군에서 감소하였고 자연살해세포능은 알코올성 간질환군에 비하여 B형 간염군에서 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 넷째, 간세포암군의 연령별 비교에서는 CD3+, CD4+, CD8+ T 림프구의 비율은 40세 이전보다 60세 이상에서 각각 통계학적으로 유의하게 감소하였고 NK와 자연살해세포능은 60세 이상이 40세 이전보다 통계학적으로 유의하여 증가하여 이전의 연구들과 유사한 결과를 보였다.

지금 까지 결과들에서 볼 때, 간염 환자에 비해서 간세포암 환자에서 세포성 면역기능이 억제된 것을 알 수 있었고, B형 간염군에서만 간세포암 환자의 자연살해세포능이 차이를 보인 것은 B형 간염이 C형 간염과 알코올성 간질환에 의한 간세포암의 발생 기전에 비하여 면역학적인 차이를 보이는 것을 시사하며, 이에 따른 간세포암의 치료방응이나 생존율에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

- Greshwin ME, Steinberg AD: Loss of suppressor function as a cause of lymphoid malignancy. *Lancet* 2:1174-1186, 1973
- Yao EH, Li D, Gu H: T cell subpopulation in hepatoma. *Am J gastroenterology* 79:227-8, 1984
- Chisari FV: Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest.* 100(12S) 19S-24S, 1997
- Henerman RB: Immunoregulation and natural killer cells. *Mol Immunol* 19:1313-1321, 1982
- Ortaldo JR, Retnolds CW: Natural killer activity: Definition of a function rather than a cell type. *J Immunol* 138:4545-4546, 1987
- Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M: Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology* 27:407-414, 1998
- Tsai SL, Huang SN: T cell mechanism in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *J of Gastroenterol & Hepatol.* 8(6):517-523, 1993
- Taketomi A, Shimada M, Shirabe K, Kajiyama K, Gion T, Sugimachi K: Natural killer cell activity in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83:59-63, 1998
- 신윤복, 정재복, 전재윤, 이상인, 최홍재: 원발성 간암환자 및 만성 HBsAg carrier의 세포면역기능에 관한 연구. *대한소화기병학회지* 19:516-522, 1987
- 어완규, 김양수, 박병채: 림프종 환자의 말초혈액 natural killer cell 활성 검사의 임상적 의의. *대한면역학회지* 27:504-512, 1995
- 정주섭, 허윤, 김순호: 위암 환자에 있어서 말초혈액의 T세포 subset와 natural killer(NK)세포에 관한 연구. *대한소화기병학회지* 24:449-461, 1992
- 김재광, 최강련, 송기배, 최명규, 김훈교, 박종원, 김춘추, 김동집: 암환자에서의 T, K, NK세포 및 단구의 기능저하. *대한면역학회지* 5:103-108, 1983
- 구자영, 정준모, 박병채: 만성 B형 활동성간염환자에서의 말초혈액 NK cell activity(자연살해세포능). *대한면역학회지* 9(2):241-243, 1987
- Kawarabayashi N, Seki S, Hatsuse K, Ohkawa T, Koike Y, Aihara T, Habu Y, Nakagawa R, Ami K, Hiraide H, Mochizuki H: Decrease of CD56+ T cell and natural killer cells in cirrhotic livers with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 32:962-969, 2000
- Cerny A, Chisari FV: Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. *hepatology* 30:595-601, 1999
- Heydtmann M, Shields P, McCaughan G, Adams D: Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection. *Curr Opin Infect Dis* 14:279-287, 2001
- Geissler M, Gesien A, Wands JR: Chronic ethanol effects on cellular immune responses to hepatitis B virus envelop protein: An immunologic mechanism for induction of persistent viral infection in alcoholics. *Hepatology* 26:764-770, 1997
- Chiappelli F, Kung M, Lee P, Pham L, Manfrini E, Villanueva P: Alcohol modulation of human normal T-cell activation, maturation, and migration. *Alcohol Clin Exp Res* 19(3):539-44, 1995
- Schleifer SJ, Keller SE, Shiflett S, Benton T, Eckholdt H: Immune changes in alcohol-dependent patients without medical disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 23(7):1199-206, 1999
- 조현호, 김영호, 정진모, 조광희, 조상형, 최대현, 정숙향, 이진혁, 한철주, 김유철, 이진오, 김창민: Non-B, Non-C 간세포암종의 임상적 특징과 B형 간염바이러스, C형 간염바이러스 및 TT Virus 바이러스혈증의 빈도. *대한간학회지* 7(4):439-448, 2001
- 김재식, 이원길, 서장수, 송경은, 이종원, 이난영, Weksler ME: 노화에 따른 T 및 B 세포의 변화. *대한임상병리학회지* 21:135-140, 2001