

자가면역질환

“변화되고 있는 자가면역질환에 대한 인식”

장 우 현

(서울대 醫大교수)

역사적으로 보면 1900년 이후 면역학의 골간을 이루는 중심명제는 면역계는 정상적으로는 결코 자기의 신체구성성분에 대해서는 반응하지 않는다는 것이었다. 따라서 자가면역이란 자기의 신체구성성분에 대한 선천적 무반응 또는 관용상태가 종식된 상태를 말하며, 그결과 항체나 면역계를 구성하는 세포들이 이들 성분에 반응하여 속주축에 해가 되는 결과를 초래, 질병이 유발된다고 이해되어 왔다.

그러나 최근에 세포면역학, 분자생리학의 발전에 힘입어 자가면역질환에 대한 인식이 변화되어 과거 생각하듯이 자가면역반응이 최소화해 발생하지도 않을 뿐 아니라 모든 자가면역반응이 속주에 해로운 결과만을 초래하지도 않는다고 인정되고 있다.

실제로 면역계 구성세포들간에 상호작용을 통해 효과적인 면역반응이 이루어지려면 서로가 지닌 주조직복합체(MHC)의 산물인 세포표면항원을 인지하여야 한다는 사실이 밝혀지고 있으며, 자신이 지닌 항체의 idiotype에 대한 항idiotypic 반응도 면역반응의 조절에 필수적 역할을 담당한다는 것에 비추어 보면 정상적인 면역반응이 이루어지는데 있어 이러한 자가면역반응은 중요한 역할을 담당한다고 볼 수 있다.

그러나 한편으로는 자가면역반응에 의해 일차적 또는 이차적으로 작용하여 전통적 의미의 'horror autotoxicus'에 부합하는 자가면역질환이 유발된다. 임상적으로는 자가면역질환의 범주에 드는 질환들을 전신성 자가면역질환과 장기, 특히 자가면역질환으로 대별하고 있는데, 실제로 이들은 질환양상이 중복되게 발현되어 명확히 구분할 수 있는 경우가 드물고 한 사람에서도 하나 이상의 자가면역질환이 동시에 일어나기도 한다.

◇ 자가면역질환의 원인

자가면역질환은 정상상태에서는 무반응성을 띄게 조절되는 자가반응 B세포군이나 유도 또는 도움 T세포군이 정상조절기전을 우회하여 반응성을 띄게됨으로써 발현되는 것으로 이해되고 있으며, 이러한 우회기전의 원인이 여러 학자들에 의해 제시되고 있으나 하나의 원인만으로는 모든 자가면역질환의 기원에 대해 설명할 수는 없고 제시된 원인들이 복합적으로 상호작용하여 자가면역질환을 유발할 것으로 인정되고 있다.

• 격리항원의 노출

자가항원에 대해 속주의 면역계가 무반응성을

나타내는 기전은 개체발생과정중 비교적 초기인 태생기에 면역계를 구성하는 미성숙T세포 및 B세포등에 자가항원이 노출되면 면역관용이 유발된다는 것으로 설명하고 있다.

그러나 이시기에 장기의 내부에만 존재하여 면역계에 노출되지 않은 자가항원 즉, 격리항원에 대해서는 T세포 또는 B세포가 면역관용을 획득하고 있지 못하기 때문에 성년이 되어 여러 요인에 의해 조직손상이 야기될 경우 이들 격리항원이 B세포에 노출되게 되면 자가항체를 생성하게 되어 자가면역반응이 유발된다는 것이 자가면역질환의 원인의 하나로 제시되고 있다.

이러한 기전에 부합되는 여러 증거로는 정관절제수술후 정자에 대한 자가항체형성, 안구손상시 수정체에 대한 자가항체가 증명되는 것을 들 수 있다.

• 억제T세포의 기능저하 및 숫적 감소

숙주내에서의 면역반응의 하향조절은 면역반응을 증진시키는 작용을 하는 세포와 면역반응을 억제시키는 세포가 상호작용을 통하여 평형을 이루며 조절되는데, 자가항원 특이억제T세포의 숫적 감소나 기능저하가 초래되면 평형이 깨져 그 결과 면역반응성이 증가되고 자가항체가 생성되어 이에 의해 자신의 구성성분이 파괴되어 자가면역질환이 유발된다는 기전으로 원인을 설명하기도 한다.

• 유도T세포 우회 및 새로운 운반체 결정기 형성

정상에서는 면역관용을 이미 획득한 자가반응성T세포가 자가항체를 형성할 수 있는 B세포를 도와주지 못하기 때문에 자가면역반응이 유발되지 않으나 새로운 운반체 결정기가 형성되면 기존의 관용기전을 우회하여 B세포의 자가항체 생성을 활성화시켜 자가면역반응이 발현된다고 이해하는 견해이다. 이러한 새로운 운반체 결정기를 형성되는 기전은 3가지로 대별할 수 있다.

① 자가항원의 변형

세포내 합성의 장애나 리소솜내에서 대사이상으로 생긴 산물이 세포표면에 노출되면 표면항원의 변형이 유발되어 T세포가 이를 인지하여

자가면역반응이 유발된다. 자가면역 용혈성빈혈이 alpha methyl dopa의 투여와 관계있는 것이 이기전으로 설명된다.

② 교차반응

여러 외재성 교차항원에 의해 면역관용상태인 자가반응T세포가 이를 새로운 운반체 결정기로 인지하여 B세포로 하여금 자가항체를 생성케하는 것을 증가시켜 자가면역반응이 발현되는 기전으로 광견병 예방주사후에 오는 뇌염 및 streptococcus 감염과 류마치스열 환자와의 연관성, E.coli 014와 궤양성 대장염과의 연관성도 이기전으로 이해되고 있다.

③ 연관인지

연관인지란 한 세포막성분에 대한 자가면역반응이 다른 세포막성분에 대해서도 자가면역반응을 증진시킬 수 있다는 견해로서 M. pneumoniae 감염시 혈청군I에 특이하게 cold agglutinin이 나타나는 것과 유사한 개념이다.

• Idiotype의 우회

도움T세포는 임파구 표면에 있는 수용기의 idioype 에 특이하게 반응하여 임파구의 기능을 증진시키는 신호를 주게 되는데 정상에서는 이들 idioype에 특이성있는 도움T세포군이 관용상태하에 있으나 공유 idioype을 지닌 기생충이나 바이러스의 감염시 공유 idioype을 자가 반응T세포나 B세포가 인지하여 자가면역반응을 나타낸다는 견해이다.

• 다세포군 활성화

세균이나 기타 면역반응을 증진시키는 물질이 관용상태의 T세포 도움없이 자가반응 B세포를 비특이적으로 활성화시켜 자가면역질환을 유발할 것이라는 견해이다.

실제로 다세포군 활성화를 유발시킬 수 있는 LPS와 흉선 의존항원인 thyroglobulin을 함께 투여하면 자가항체 생성이 유발되는 것과 전염성 단핵구증 환자에게 다양한 자가항체가 검출되는 것은 EB바이러스가 B세포를 비특이적으로 자극하기 때문으로 생각하고 있다.

• Ia표현의 부적합성

장기특이 자가항원은 I형 MHC분자와 연관되

어 세포표면에 표현되는데 B세포가 유도T세포와 상호작용하여 효과적인 증진을 자극받으려면 II형 MHC분자를 함께 인지하여야 함으로 정상 상태에서는 자가항원에 대한 자가면역반응이 일어나지 않는다는 견해이다.

그러나 갑상선세포에 식물에서 추출한 렉틴의 일종인 PHA를 처리하면 새로이 II형 MHC분자인 Ia분자가 세포표면에 표현되며 이 세포에 대해 자가면역반응이 유발되는 것을 증명할 수 있다.

◇ 자가면역질환의 병리기전

• 항체에 의한 병리기전

① 혈액에 대한 작용

적혈구 : 자가면역 용혈성빈혈에 있어 적혈구에 대한 자가항체가 적혈구를 파괴하는데 관여하여 실험적으로 정상 적혈구에 자가항체를 입힌 후 정상동물에 주입하면 쉽게 파괴됨을 증명할 수 있다.

혈소판 : 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP)을 유발하는데 혈소판에 대한 항체가 관여한다. 실제로 ITP환자의 혈청내 IgG를 정상인에 투여하면 혈소판치가 감소하는 것을 관찰할 수 있다.

림프구 : 전신성 홍반투포스나 류마티오이드 관절염 환자에서 나타나는 림프구 감소증도 자가항체에 의해 유발된다고 알려져 있으며 실제로 이들 환자의 임파구의 표면에 비응집성항체가 결합하고 있는 것이 증명되어 있다.

② 갑상선에 대한 작용

세포독성 항체에 의한 병리기전 : 하시모토씨 질환 환자의 혈청은 사람에서 유래된 갑상선세포 단층배양 세포주에 세포독성을 나타내며, 이는 세포 표면항원에 대한 전형적인 보체매개항체 반응에 의해 이루어진다고 알려져 있다.

그러나 실제로는 갑상선 세포 표면항원은 갑상선의 소포세포의 조직학적 구조상 정상적으로는 순환혈액내 항체에 노출되어 있지는 않아 따라서 세포독성 항체에 의해 갑상선 조직에 병변이 유발되기 위해서는 다른 요인 즉 면역복합체

의 침착이나 감작된 작동T세포에 의한 조직의 손상이 선행하여야 할 것으로 인정되고 있다.

갑상선 자극항체에 의한 병리기전 : 그레이브씨 질환 또는 바세도씨 질환환자에서의 갑상선 증독증은 세포 표면항원에 항체가 결합하면 세포를 파괴하는 대신 그기능 항진을 유발하여 발생한다고 인정되고 있다.

실제로 갑상선 증독증 환자의 혈청을 정상 갑상선 조직에 처리하면 갑상선 기능항진이 유발된다.

③ 내인성 인자에 대한 작용

악성빈혈환자의 위액내에서 내인성인자에 대한 자가항체가 증명되며 이 자가항체에 의해 비타민B₁₂의 흡수에 관여하는 내인성인자의 기능이 차단되어 빈혈이 유발된다.

④ 정자에 대한 작용

일부의 불임남성에서 자가항체가 응집항체로 작용하여 정자를 응집시킴으로써 자궁경부점막을 침투하는 것을 차단시킨다.

⑤ 콩팥의 사구체 기저막에 대한 작용

Goodpasture's 증후군에서 나타나는 사구체신염의 환자에서 적출한 생검절편을 면역형광염색하여 보면 IgG와 C₃가 사구체 모세혈관에 선상으로 침착되어 있는 것을 관찰할 수 있으며 환자의 콩팥에서 사구체 기저막에 반응하는 항체를 추출하여 원숭이에 투여하면 투여즉시 사구체 기저막에 결합하여 치명적인 신염이 유발됨을 증명할 수 있다.

⑥ 근육에 대한 작용

중증근무력증환자인 산모에서 태어난 신생아의 일시적인 근무력은 태반을 통해 전달된 IgG가 신경근전달을 차단시켜 일어난다고 인정되고 있으며 실제로 중증근무력증 환자에서 근육에 존재하는 아세틸콜린 수용체에 대한 항체가 증명되고 이로 인해 운동종판에 존재하는 수용체

이 글은 지난 9월 6~7일 2일간 한국과학기술단체총연합회가 주최한 「국내외한국과학기술자 학술회의 추계워크숍」에서 발표된 것이다.

수가 감소된다.

• 면역복합체에 의한 병리학적 기전

① 진신성 홍반루프스

B세포가 자신의 가용성분에 지속적으로 노출되어 자가항체를 형성하고 이 항체가 가용성분과 결합, 면역복합체를 이루어 침착하게 되면 병변을 유발하게 된다.

진신성 홍반루프스 환자의 콩팥생검절편을 면역형광염색하여 보면 DNA, 핵항원 및 C-type의 바이러스 성분에 대해 형성된 면역복합체가 증명된다.

② 류마티드 관절염

혈청내에 존재하는 IgG의 Fc부위에 대한 자가면역반응 결과 형성된 면역복합체에 의해 병변이 야기된다. 거의 대부분의 류마티드관절염 환자 혈청내에서 소위 류마티드 인자라고 불리는 항 IgG항체가 증명된다.

• 세포성 과민반응에 의한 병리기전

장기특이 자가면역질환에서 염증세포는 주로 단핵세포이며 따라서 세포성 과민반응도 관여할

것으로 생각하고 있으나 확실한 증거는 없고 자가면역 갑상선염이나 갑상선중독증 환자의 경우 갑상선의 마이크로솨에 의한 백혈구의 유주억제현상이 관찰되며 췌양성 대장염 환자에서 얻은 임파구는 대장세포를 살해한다는 증거와 하시모토씨 질환 환자의 백혈구를 갑상선 세포와 혼합한 후 장기간 배양하면 갑상선 세포의 요오드 대사 이상을 초래시킨다는 간접적 증거가 보고되고 있다.

한편 세포독성T세포와 살해세포가 세포독성을 나타내는 작동세포로서 역할을 하며, 이중 살해세포에 의한 항체매개세포독성이 더 큰 역할을 담당할 것으로 인정되고 있다. 또한 염증세포 자체가 조직파괴에 있어 주된 역할을 담당한다는 주장도 있다.

결국 장기특이 자가면역질환에 있어서 세포에 의한 조직파괴 기전은 아직까지 논란이 되고 있고 세포매개 과민반응, 항체매개세포독성등에 의한 염증반응이 단독 또는 동시에 관여하여 이루어질 것으로 이해되고 있다.

바나나는 위궤양을 고친다

영국의 과학잡지 '뉴사이언티스트'는 건강식품대열에 바나나 가루가 첨가될 지 모른다고 말하고 있다.

영국의 아스턴대학과 인도의 바라나스 힌즈대학의 과학자들에 의하면 바나나에 내포된 어떤 종류의 화학물질은 위궤양의 예방과 치료에 큰 효과가 있다는 것이다.

그런데 위궤양은 스트레스나 약을 많이 복용하는 것이 원인이 되어 위의 점막에 상처가 나면 이곳을 위액이 직격으로 위벽이 패이는 질병인데, 이 두

대학의 공동연구로 바나나의 화학물질에는 위점액의 세포생성을 부추기고 위벽을 수복하거나 위궤양을 일어나기 어렵게 만드는 작용이 있다는 것이 밝혀진 것이다.

아스턴대학팀은 인도의 A. K. 새니야르교수가 보내준 바나나의 분말로부터 이 화학물질을 추출하는데 성공했다. 추출물은 본래의 분말보다 300배의 효력이 있었다. 그러나 대학근처의 과일점에서 입수한 바나나에서는 이 화학물질이 발견되지 않았다. 곧 이 특수성분은 바나나가 익으면 없어져 버리는 것이다. 화학물질 추출에 가장 알맞는 것은 익기 5주일전에 수확하여 곧장 분말가공한

것이라고 한다.

아스턴대학팀은 화학물질의 성분을 해명하여 추출물을 약으로 팔 생각이다. 그러나 인도팀은 2차가공의 필요가 없는 분말 그대로 팔 생각이며 이미 임상실험을 개시했다. 위궤양환자에게 보통 치료와 병행하여 하루 4그램의 분말을 투여하여 그 결과와 안전성의 확인을 서두르고 있다.

바로잡습니다.

본지 지난호(88. 9) p84의 기사 내용중 좌단 8행의 平北은 平南, 9행 36세는 29세, 중단 10행 4년간 실로는 4년간에 걸쳐, 우단 27행 老吏는 老境으로 정정.