

구강악안면 영역의 수술이 인체내 세포면역성 억제에 미치는 영향

김성민 · 이석근*

강릉대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, 구강병리학교실* 및 구강과학연구소

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2003;29:108-115)

THE IMMUNE SUPPRESSIVE EFFECT FROM THE STRESS OF MAXILLOFACIAL OPERATIONS

Soung-Min Kim, Suk-Keun Lee*

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Department of Oral Pathology,
Research Institute of Oral Science
College of Dentistry, Kangnung National University*

Suppression of cellular immunity is the host responses to surgical stress. When the body is exposed to surgical stress, decreased immunocyte function is one of the surgical stress-induced biologic responses. In all patients exposed to the surgical stress, peripheral blood lymphocyte numbers and function were suppressed until at least 2 weeks postoperatively. This immunosuppression was mainly due to a decrease of helper-inducer T cells, cytotoxic T cells, natural killer cells, and an increase of suppressor T cells. The blood levels of interleukin-6(IL-6) cytokine increase in response to surgical stress and cause an increase of so-called acute phase reactants, including C-reactive protein(CRP). In the previously damaged patients group, expected to early stress expose, immunosuppression was more developed than other normal groups.

Cellular immunosuppression by surgical stress was mainly due to an increase of lymphocyte subsets that depress cellular immunity coupled with a decrease of the subsets that promote it. Overproduction of CRP in response to surgical stress may play an important role in the development of immunosuppression.

Key words : Cellular immunity, Peripheral blood lymphocyte, Imunosuppression, IL-6, Acute phase reactants, CRP, Cytokine

I. Introduction

일반적인 수술후 면역기능을 변화시킬 수 있는 요소로는 나이, 기존의 기질적 질환들, 패혈증, 영양부족, 면역억제가 큰 처방들, 수혈, 마취제 등을 고려할 수 있으며 그 중에서도 수술 자체의 영향력이 가장 클 수 있는데, 외과의사에게 이러한 외과적인 수술로 인한 면역억제에 따른 여러 병발증은 중요하게 고려되어야 한다. 면역체계와 관련되어 많은 결손들이 고려될 수 있는데 가장 대표적인 요소는 세포면역성의 감소로서 항체 반응성이 수술

이나 다른 손상후 감소하게 되고 다른 요소로서는 PG(prostaglandin)이나 사이토카인 등과 같은 순환 면역억제의 증가도 생각할 수 있다.

이러한 면역기능의 저하는 술후 창상치유 및 환자 회복에 복합적인 영향을 미치며 특히, 구강암 및 인체내 여러 부위에 발생가능한 암환자에서는 수술도중이나 수술후 잔존 종양 세포의 성장과 전이를 촉진시켜 환자의 치료 예후에 결정적인 영향을 미치기도 하므로 이러한 외과적 스트레스가 최소화되도록 노력하는 것이 매우 중요하다.

이와 같은 여러 학문적 발전에도 불구하고 신체내 여러 부위중 특히 구강 및 악안면 영역의 수술과 관련된 면역 현상의 변화는 그 중요성에 비해 별다른 연구가 진행되어 오지 못한 것이 현실이다. 이에 본 연구에서는 이러한 악안면영역에서의 수술로 인한 스트레스가 환자의 세포면역성 저하를 일으키는 정도를 엄선된 환자군을 대상으로 하여 면역 반응의 지표인 여러 종류의 림

김 성 민
210-702, 강원도 강릉시 지변동 123
강릉대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
Soung-Min, Kim
Dept. of OMFS, College of Dentistry, Kangnung National University
123, Chibyun-dong, Kangnung, Kangwon-do, 210-702, Korea
Tel 82-33-640-2468 Fax 82-33-642-6410
E-mail : smin_kim@kangnung.ac.kr

* 이 논문은 2001년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2001-003-F00185)

프구와 기타 다른 반응 물질들, 그리고 보다 근본적으로 접근하기 위해 사이토카인 및 표면 항원 레벨에서 조사하고, 이를 통해 여러 악안면영역의 수술시 보다 나은 수술 결과와 창상 치유를 가져오기 위한 결과를 고찰하고자 한다.

II. Material and methods

1. 연구 대상

구강악안면영역의 수술이 필요한 환자를 모두 세 군으로 나누어서 각각 수술을 진후하여 다음과 같이 말초 정맥 혈액 2.5 ml를 채취한다. (Table 1)

- 환자군은 악교정 수술과 같은 술전 다른 외상이나 질병이 없는 환자군
- 악안면 외상으로 면역기능에 미리 변화가 있을 것으로 예상되는 환자군
- 양성 종양이나 골수염을 포함한 기존의 질병이나 질환을 지닌 환자군

각각의 환자군은 20세 이상의 성인에 국한하며 성별 및 나이별 로도 구분했고, 수술 부위와 달리 다른 질환이나 질병이 없는 ASA 1급에 해당하는 환자군을 선택하며 미리 본 연구와 관련된 동의서를 준비하여 동의하는 환자들만 대상으로 시행했다. 또한, 술전에 수혈을 받은 적이 없고, 신장 이식 등의 다른 치료를 시행하지 않은 환자군에 한정하며 수술도중이나 수술후에도 창상과 관련된 감염이나 누공 등의 다른 합병증이 생긴 경우는 모두 대상군에서 제외함으로써 가능한 건강한 환자에서 수술 자체만의 스트레스에 의한 면역기능의 변화를 보고자 했다.

2. 연구 방법

예정된 수술을 기준으로 수술날 당일은 수술전 및 수술중 1시간, 2시간 경과후, 수술이 끝난후 1시간 이내를 기준하고, 수술한 이후는 수술후 1일, 2일, 7일을 기준하여 말초혈액을 채취한다.

Table 1.

Group	A	B	C
No. of Patient	12	14	15
Mean Age	26 (20-34)	30 (23-52)	44 (25-57)
Ratio(M/F)	5:7	10:4	12:3
Maximun Op. time	4hr 30m	4hr	3hr

- Patients of B group were operated within 2 days after trauma.
- All groups were treated with similar methods(nasotracheal intubation, hospitalization periods, etc.).

혈구세포의 정량분석 환자 혈액의 림프구수를 측정하며, 혈액림프구군(peripheral blood lymphocytes, PBLs), 혈청(serum), 혈장(plasma) 등을 분리한다. 혈액림프구군을 이용하여 림프구, 중성구(neutrophil), 단핵구(monocyte), 호산구(eosinophil) 및 염산구(basophil) 등을 각각 정량적(/mm³)으로 분석한다(Automated Hematology Analyser MAXM, Coulter Co.).

Enzyme-linked immunosorbent assay 혈장샘플을 이용한 ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)기법을 통해 TNF- α 와 IL-6와 같은 사이토카인(cytokine)레벨을 측정한다(hTNF- α ELISA kit, OCT inc. / OPTeia hIL-6 ELISA Kit, BD Co. / EL312e BIO-KINETICS READER, BIO-TEK Co.).

CRP의 정량분석 혈청샘플을 이용해서 급성반응물질(acute phase reactants, APR)에 해당하는 CRP(C-reactive protein)를 정량적(μ g/dl)으로 측정한다(REPLY, Olympus Co.).

FACS Analysis mitogen에 대한 T림프구 반응에서는 T림프구가 분화한 세포수 증가를 측정했는데, 이중 세포 표면 분화항원을 인지하는 다양한 단클론 항체(monoclonal antibody)를 이용하여 CD3, CD4 및 CD8 각각을 분석하며(Monoclonal Antibodies CD4 FITC/CD8 PE/CD3 PE-CY5, OptiClone Co.), CD56측정을 통한 NK cell의 정량적 분석도 FACS 기법을 활용하여 분석한다(CD3-FITC/CD56-PE, IMMUNOTECH Co.) (FACSCalibur FACS, BD Co.)

Statistical Analysis 모든 결과 수치는 평균치(\pm SEM)로 환산하였고, 나향의 ELISA 기법은 2회씩 시행하여 평균치를 구하였으며, 리향의 FACS분석은 최소 3회 이상 시행하였다. 또한, 각 군간의 통계적 유의성 검사는 SPSS, TM Version 10.0 프로그램의 Mann-Whitney U-test 및 Student t test를 이용하였고, p-value는 0.05 보다 작은 것만을 택하였다.

III. Results

- Evaluation of PBLs(peripheral blood lymphocytes) count(Fig. 1 - 6)
- Quantitative comparison between IL-6 and TNF- α after different maxillofacial operations (OD 450)(Fig. 7, 8)
- Postoperative change of C-Reactive Protein(Fig. 9)
- Quantitative comparison between CD3, CD4 and CD8 (OptiClone, CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PE-Cy5)
Comparative increase of CD8-PE (B group, postoperative 1hour) (Fig. 10)
Comparative increase of CD3-PE-Cy5 (A group, postoperative 2days) (Fig. 11)
- Evaluation of NK cell from the CD56 analysis(IOTest, CD3-FITC/CD56-PE) (Fig. 12)

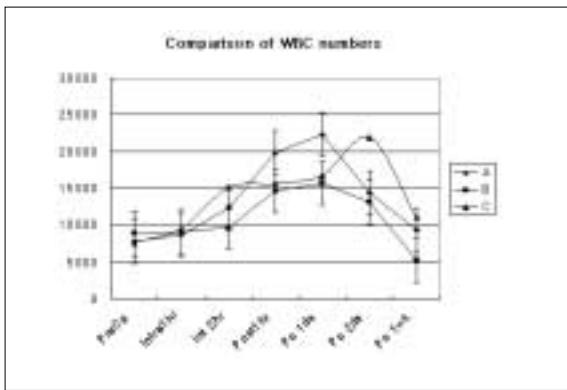


Fig. 1.

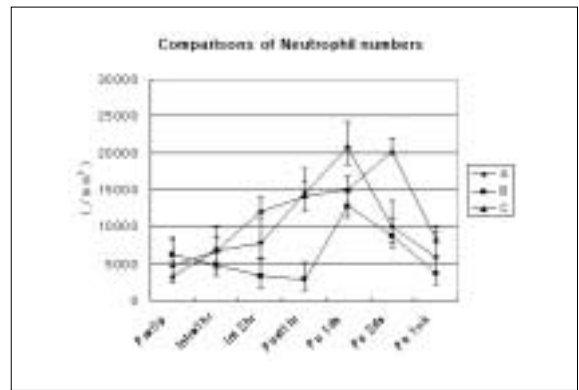


Fig. 2.

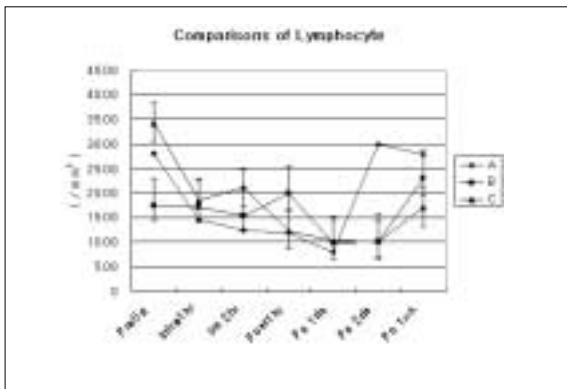


Fig. 3.

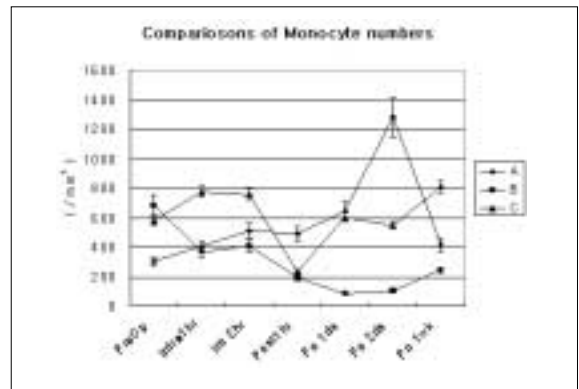


Fig. 4.

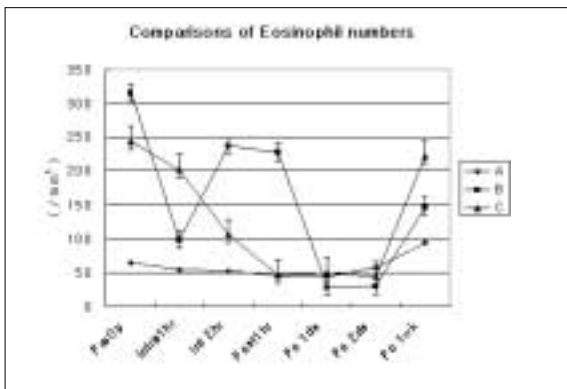


Fig. 5.

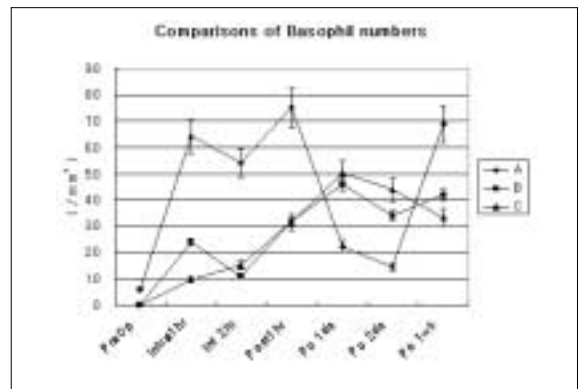


Fig. 6.

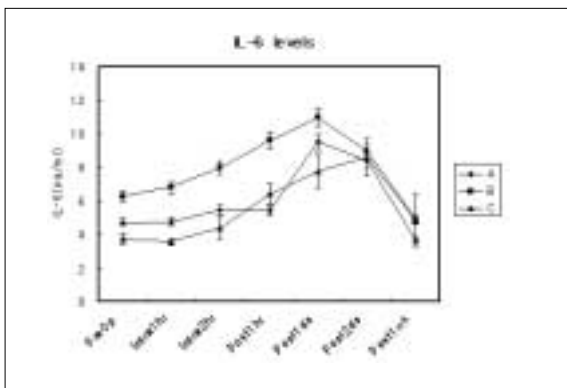


Fig. 7.

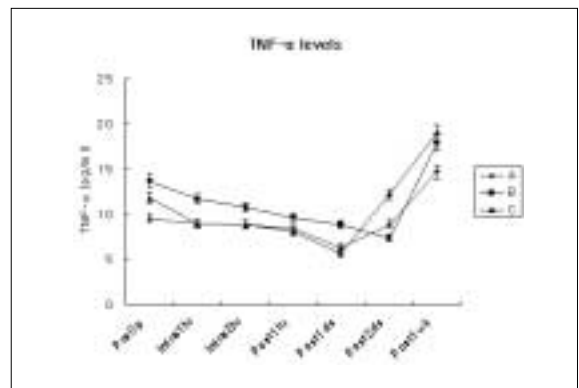


Fig. 8.

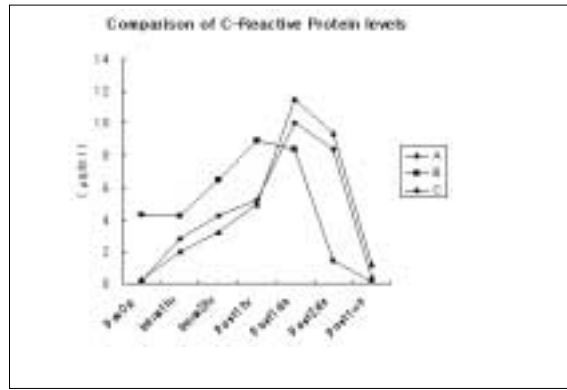


Fig. 9.

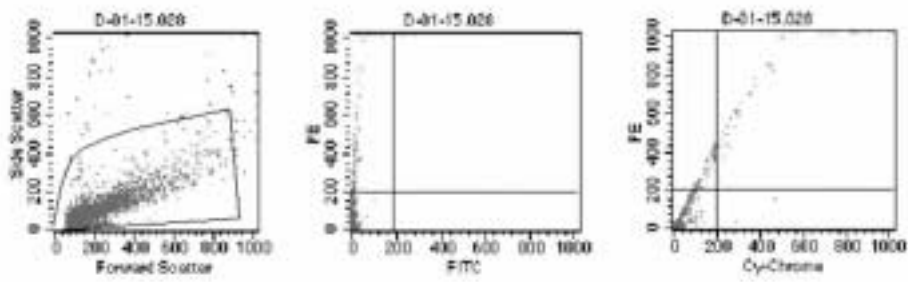


Fig. 10.

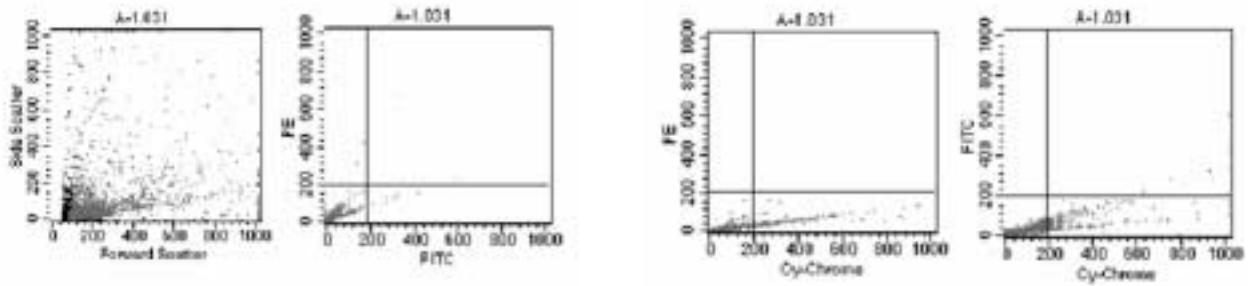


Fig. 11.

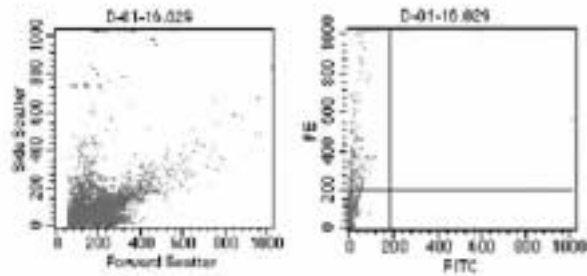


Fig. 12.

IV. Discussion

일반적인 수술후 면역기능을 변화시킬 수 있는 요소로는 나이, 기존의 기질적 질환들, 패혈증, 영양부족(malnutrition), 면역억제가 큰 처방들(immunosuppressive medications), 수혈, 마취제 등을 고려할 수 있으며 그 중에서도 수술 자체의 영향력이 가장 클 수 있는데, 외과의사에게 이러한 외과적인 수술로 인한 면역억제에 따른 여러 병발증은 중요하게 고려되어야 한다. 면역체계와 관련되어 많은 결론들이 고려될 수 있는데 가장 대표적인 요소는 세포면역성의 감소로서 항체 반응성(response to antibody)이 수술이나 다른 손상후 감소하게 되고 다른 요소로서는 PG(prostaglandin)나 사이토카인 등과 같은 순환 면역억제제의 증가에 따른 면역 억제(immunosuppression)도 생각할 수 있다.

이와 같은 면역체계의 약화로 수술후 감염성 질환이나 새로운 종양성장과 같은 면역관련질환들이 생길 수 있다는 보고가 지배적이나, 다른 한편으로는 손상이나 스트레스가 정상적인 면역반응을 직간접적으로 억제할 수 있는 면역억제물들을 생산하거나 방출하기도 한다는 가설도 많은 관심을 끌고 있으며 특히, 손상 후 방출될 수 있는 스트레스 호르몬이 손상된 면역기능의 주요 중재자(potential mediators)의 역할을 하게 되며, 건강한 환자들에서 스트레스 호르몬에 의한 중성구나 림프구의 효과를 평가하기 위한 많은 노력들이 이루어져 왔다. 즉, 코티졸(cortisol)은 림프구 생성(lymphocyte blastogenesis)을 제한하게 되며 에피네프린이나 노르에피네프린과 같은 카테콜아민(catecholamine)은 중성구 주성(neutrophil chemotaxis)을 방해하고 글루카곤(glucagon)도 중성구 주성 및 세균활성도를 감소시키며, PGE₂, 내독소(endotoxin), 종양괴사인자(tumor necrosis factor), proteolysis factor, IL-1 등도 역시 손상이나 스트레스 후에 면역억제 현상을 조절하는 중재자의 기능을 하게 된다¹³⁾.

손상의 정도가 면역억제의 정도나 전반적인 스트레스 반응 정도와 직접적인 관련이 있음도 이미 잘 알려져 있는데 예를 들어 복강경 수술(laparoscopic surgery)이 일반적인 개복수술에 비해 조직 손상이 적고 따라서 면역기능의 손상도 감소시키는 것으로 알려져 있는데 이는 여러 동물 실험에서 이미 입증된 바 있으며 또한, 세포면역성(cell-mediated immunity)과 관련되는 것으로 여겨지는, 즉, 외과적 손상이 적을수록 수술 후 면역기능의 손상도 작아진다고 볼 수 있겠다⁴⁶⁾.

최근 여러 연구에서 수술후 생기는 면역억제 현상과 관련된 보고가 되고 있는데, 본 연구 결과와 관련해서 몇 가지 세포면역기능을 고찰해 볼 수 있겠다. 즉, 신체 내의 어느 부위든 외과적 수술에 의해 항상성(homeostasis)이 유지되려는 반응을 보이게 되며, 이런 외과적 스트레스에 대해 반응하게 되는 host defense는 세포면역기능을 억제하는 면에서는 해로운 작용으로 이해할 수 있다. 환자가 조직 손상, 세포 파괴 및 괴사 등과 같은 여러 외과적 스트레스를 받으면 우선 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)들이 분비되고, 단핵식세포(monocyte) 및 대식세포(macrophage)를 활성화시켜서 섬유아세포(fibroblast)나 혈관내피세포들(endothelial cells)로 하여금 IL-6, IL-8 등을 생성시키고, 뒤

이어 IL-1이나 TNF 등도 생성이 증가하게 된다. 이러한 사이토카인들이 간세포(hepatocyte)를 자극하여 IAP(immunosuppressive acidic protein), CRP(C-reactive protein)와 같은 급성반응물질(acute phase reactants)을 생성하게 되는데, 계속해서 hypothalamo-pituitary-adrenal axis와 자율신경계에 작용하여 CRF(corticotropin-releasing factor), ACTH, 코티졸, 카테콜아민 등을 분비하게 된다. 이처럼 분비된 adrenal corticosteroids와 급성반응물질 등이 여러 사이토카인을 활성화시켜서 T세포 분화를 조절하게 된다^{2,4,7-10)}.

CD+helper T 세포(Th 세포)는 사이토카인 생성 양상에 따라 Th0, Th1, Th2 세포 등으로 분류하게 되는데, Th1 세포 및 Th2 세포는 Th0세포로부터 분화된 성숙한 T세포로, Th1세포는 IL-2, Interferon- γ , TNF- α , β 등을 분비함으로써 세포 면역성을 증가시키는 반면, Th2세포는 IL-4,5,6,10, 13을 생성함으로써 B세포의 항체형성을 유도하게 된다. 따라서, 이런 Th1/Th2세포 균형이 항상성 유지에 중요하며 여러 호르몬이나 사이토카인 등에 의해 상호 조절된다. 앞에서 언급한 바와 같이 코티졸 등이 외과적 스트레스로 과다분비되어 Th2세포활성화를 촉진시켜 항체형성을 함으로서 세균성 감염 등에 대한 인체의 방어기전을 증진시키게 되는데, 반면에 Th1세포는 활성도가 감소되어 세포면역성의 감소를 동반하게 되며 억제T세포(suppressor T cells)수는 증가해서 IL-4, 10 등을 추가적으로 많이 분비하게 된다. 또, 증가된 IL-4, 10 등의 사이토카인은 다시 Th1세포를 활성도를 억제해서 결과적으로 세포 면역성의 감소 정도를 크게 하게 된다¹¹⁻¹⁴⁾.

바로 본 연구에서는 각각 Th1세포 및 Th2세포의 surface marker로서 TNF- α 및 IL-6를 이용했는데, 결과 2에서 보듯이 실험군 모두에서 수술후 1시간 및 2시간 이내에 IL-6의 증가 소견이 관찰되며 대체적으로 수술후 하루 뒤에까지 증가하다가 수술후 이틀째부터 감소하는 소견을 보여 코티졸 등에 의한 호르몬 분비 효과와 더불어 Th2 세포의 활성 정도가 커진 것을 짐작할 수 있었다. 반면에 TNF- α 정량 분석에서는 반대의 결과를 보였는데 특히 A 및 C group에서는 수술후 하루 결과에서 술전에 비해 현격한 감소 현상이 관찰되었으며, B group에서는 현저하지는 않았으나 성격상 기존의 면역성 감소에 기인한 것으로 사료되었다. 물론 Th1세포 및 Th2세포에 대한 직접적인 marker는 아직까지 알려져 있지 않고 보다 복합적인 여러 사이토카인 등에 의해 영향을 받는 것이 일반적이거나, CD3+/CD4+ 및 CD8+ 등의 정량적 분석과 같이 생각한다면 충분히 유의성 있는 결과로서 받아들여질 수 있을 것으로 사료된다.

림프구의 표면 marker의 정량적 분석에서는 CD3+(pan T) 세포나 CD4+(helper/inducer T) 세포는 수술후 바로 감소하는 양상을 보이나, 반대로 CD8+(supprssor/cytotoxic T) 세포는 수술중부터 증가하는 소견을 보이게 된다. 이는 일반적으로 생각할 수 있는 세포면역성 감소 현상과 연관지어 이해할 수 있는데, 아쉬운 점은 각 군별 비교에서는 유의성있는 결과를 얻지 못한 점이다.

자연살해세포(NK cells, Natural Killer cells)는 주로 종양발현이나 혈액성 전이과정에서 면역 효과를 보이는 세포로 특히 자연면역계(innate immune system)의 주요 성분으로 알려져 있다. 사립 NK 세포에서 대부분은 CD56 marker를 발현하는데 이러한

CD56 marker는 CD3에 상보적으로 신경세포 접착물의 동위형(isoform of the neural cell adhesion molecule)을 발현하게 되며, 세포용해성 활성도(cytolytic activity) 정도를 측정하는 기준이 된다. 즉, 수술과 관련된 면역 저하현상과 관련해서는 본 실험의 각 군별로는 유의성 있는 결과는 관찰되지 않았으나, 일단 활성화되면 많이 방출되어 이차림프기관(secondary lymphoid organs)으로 이동하여 여러 사이토카인들을 생성하게 된다. 이번 연구의 결과처럼 우선 외과적 스트레스에 노출된후 NK cell의 역할은 감소하게 되며 표면 marker인 CD56의 정량적 분석에서도 다른 군과 달리 미리 외상을 받은 B group에서 보다 초기에 검출되기 시작하는 모습을 볼 수 있었다^{15,16}.

FACS(유세포계측기)는 생체표본에서 수천 개의 세포(>1,000 cells/sec)에 대한 신속한 검색이 가능하고 그 과정중에 개개 세포들의 크기, 형태 및 생화학적 또는 항원적 구성양태 등 다양한 특성을 각각 전기적 자극을 통하여 컴퓨터에 입력되고 다시 조작자에 의해 개별적으로 또는 통합적으로 분석할 수 있으며 극히 적은 양의 형광물질까지 인지할 수 있어 정확도와 민감도가 면역형광현미경 등에 비해 월등히 높고, 여러 물질이 혼합된 복합체에서도 소수의 아형군(subtypes)들을 측정, 분리하는데 통계학적으로 유용한 결과를 얻을 수 있는 장점으로 임상적으로도 여러 분야에서 이용되고 있는데 다양한 단클론 항체(monoclonal antibody)들을 이용한 림프구 표지검색, 세포의 DNA함량을 측정하는 성장주기분석, 망상적혈구(reticulocyte)수 측정, 조양단백검출 등에서 유용하게 사용된다.

기본 원리는 액상기질(liquid medium)내에서 Laser를 통해 자극(excitation)받고 지나서 흘러가는 세포들을 스캔하는 것으로, 다양하게 혼합된 세포들을 형광체(fluorescence dye)가 접합(conjugation)되어 특별한 항체로 염색하게 된다. 특히 개개의 세포들은 충분한 식염수내에서 액상 파형(liquid stream)을 형성하게 되는데 세포의 크기는 forward scatter로 나타나고, 세포의 과립형상(granularity)은 side scatter로 나타나며, 단백질 발현(protein expression) 정도는 형광 강도(fluorescence intensity)로서 나타나게 된다.

면역표지검색의 검체로는 말초혈액이나 골수천자표본과 같은 액체상태 검체와 악성 림프종 등과 같은 고형 검체가 있는데, 본 연구에서는 말초혈액을 이용한 액체상태 검체법을 이용했다. 혈액 검체는 항응고제가 첨가된 용기에 넣어 염색과정까지는 실온에서 3일(72시간)까지 보관하게 되나 혈액의 냉장보관(4°C)은 helper T세포의 감소를 초래할 가능성이 있으므로 가능한 빠른 처리가 바람직할 것으로 사료된다. 림프구만의 검색시는 Ficoll-Hypaque 기법을 이용하여 림프구를 분리할수 있는데 이때 과립구의 섞임을 최소한으로 줄이기 위해 검체량과 동일한 분량의 배양액 또는 PBS 등을 혼합한 후 분리할 수 있다. 특히, Ficoll-Hypaque 기법으로 림프구중 suppressor T세포가 선택적으로 누락된다는 보고도 있어 림프구 아형의 정밀한 검색이 필요한 질병 등의 경우에는 적혈구 용해방법으로 세포를 분리하게 되는데, ammonium chloride나 상온화된 lysing 용액을 이용하여 적혈구만을 선택적으로 용해시킬 수 있어 원심분리과정을 단순히 할 수 있겠다. 이러한 FACS 검사법의 가장 큰 장점은 염색과정이 간단

하여 신속한 검사가 가능하고 많은 항원에 대한 검사를 실시할 수 있으며, 또한, 결과가 숫자로 표시가능해서 객관성 있는 재현이 가능하다는 점이다^{7,9,17-19}.

여러 사이토카인 중에서 IL-6는 특히 수술후 받는 손상에 대해 바로 증가하다가 수술후 2일후부터 감소하기 시작했는데, 이는 여러 비슷한 연구에서도 보고된 바 있다^{20,21}. 특히, IL-6의 최고 수치에서 외과적 스트레스가 최대일수도 있음을 미루어 짐작할 수 있는데, 한 보고에서는 간암 및 위장관암에서 IL-6 값이 수술후 하루 및 1주일 뒤 두 번에 걸쳐 최고값에 이른다는 연구 결과^{6,20}가 있기도 했으나, 본 연구에서처럼 악성 종양 환자를 제외한 결과치와는 다른 양상으로서 해석해야 할 것으로 사료되며, 바로 이런 점 등이 암의 전이와 관련하여 술후 면역기전 보존 가치에 대한 향후 연구 방향이 되어야 할 것으로 사료된다.

IL-6는 또한 급성반응물질의 매개체로서 중요한 역할을 담당하는데 전술한 바와 같이 간세포를 자극하여 IAP, CRP 와 같은 반응물질들의 형성을 촉진시키게 된다. 본 연구 결과에서도 수술후 CRP 수치가 증가하기 시작해서 1주일 뒤에는 술전치에 근사하게 회복되는 것을 확인할 수 있었는데 역시 B group 및 C group에서는 술전 검사치보다 낮아지는 양상도 확인할 수 있었다.

CRP는 비특이적인 면역억제성분으로서 주로 암환자 복수(cancer ascites)에서 관찰되는 IAP가 종양 성장과 관련하여 증가하는 것에 반하여, 여러 급성 염증상태에서 간대사기능에서 분비되는 성분으로 알려져 있다^{8,22}. Pneumococcal 세포벽의 C-polysaccharide에 주로 붙는 단백질로서 처음 명명된 바 있는데 특히, 최근에는 저밀도지방단백질(LDL, low-density lipoprotein)보다 더 신뢰성 있는 심혈관계 질환의 예측지표로서 활용하고 있다. 기존의 심혈관계 질환이 없는 성인의 정상치는 1μg/mL 미만으로 급성 세균성 감염이나 자가면역질환, 종양과 관련해서는 100μg/mL 이상의 수치가 나오기도 한다^{23,24}.

위에서 언급한 바와 같이 일단 급성반응물질로서 분비된 CRP는 혈관내피세포를 활성화시켜서 여러 접착물질들(adhesion molecules), 세포내 물질들(intercellular adhesion molecule-1), selectins, chemokine, 단백구, chemotactic protein-1 등을 발현시키게 되며 다시 IL-6나 endothelin-1 등의 분비를 촉진시켜 서로 활성화시키는 역할을 하게 된다^{25,26}.

본 연구에서처럼 면역관련세포기능이 CRP 정도에 반하여 감소하는 것을 확인할 수 있으며, 따라서 결론적으로 카테콜아민, 코티졸 및 다른 부신피질호르몬 등의 역할과 함께 CRP 등이 외과적 스트레스에 대한 세포면역기능을 저하시킨다는 종래의 가설⁽²⁵⁾을 확인할 수 있었다.

호산구의 기능 또한 어느 군에서나 수술직후 감소하기 시작하다가 1주일뒤에는 처음 정상치에 가까워지는데, 특히 성숙된 호산구는 IL-5 사이토카인과 연관되어 염증세포의 활성화에 관여하는 것으로 알려져 있다^{27,28}.

염산구는 특히 IL-6의 활성화와 밀접한 관계로서 본연구의 IL-6 정량적 분석과 비슷한 양상을 보였는데 특히 술후 하루가 지난 시점에서 최고 수치가 되는 것을 볼 수 있었다. 그러나, 이러한

호산구 및 염산구의 각 실험군간의 대조는 워낙 검사량의 수치가 크지 않아 유의성 있는 결과는 도출하기 어려웠다.

따라서 외과적 스트레스에 반응하는 면역억제기능에는 여러 신경 체계, 내분비 체계가 복합적으로 작용하게 되며 부신피질 호르몬이나 사이토카인, 급성반응물질 등과 같은 다양한 호르몬의 상호 작용이 관여하게 된다^{2,4,26-27}. 결국 이러한 면역억제가 암환자에서는 수술도중이나 수술후 잔존 종양 세포의 성장, 전이가 촉진되어 환자의 예후에 결정적인 영향을 미칠 수도 있음을 충분히 예상할 수 있다.

마지막으로, 기억해야 할 점으로 신체 내의 어느 부위든 외과적 수술에 의해 항상성(homeostasis)이 유지되려는 반응에 있어서 특히 신장이나 위장관계(gastrointestinal tract)가 가장 예민하게 반응한다는 보고가 있는데, 이는 위장관 점막(GI musosa)이 그 자체의 기능 외에도 항상성 유지를 위해 필수적인 혈액전해질 농도 및 혈장량, 산-염기 균형 등을 유지하는 주요 기능을 담당하기 때문에 이해될 수 있다. 특히, 중환자실에서 주된 사망 원인이 되는 SIRS(systemic immune response syndrome)이나 MOFS(multiple organ failure syndrome) 등의 술후 합병증이 생기는데 중요한 역할을 담당하는 것으로 보고되고 있다. 이는 외과적 스트레스에 의해 점막에서 내독소(endotoxin)나 속(shock) 상태에서의 PAF(platelet activating factor)에 의해 TNF 유전자 발현이 과다조절(upregulation)됨으로서 TNF생산이 촉진되고 IL-6과 같은 사이토카인이 분비되어 급성반응물질의 생산을 유도해서 면역기능의 저하를 초래하기 때문으로 연관지어 생각할 수 있겠다^{14,29}.

또한, 동시에 위장관 점막 및 내강(lumen)에서 생산되는 free radicals의 역할이 이같은 병인에서 중요하다는 설명도 가능한데, 이러한 free radicals의 주 원인은 XOR(Xanthine oxidoreductase)로서 산소유리기(oxygen free radicals) 및 산화질소(nitrous oxide)가 외과적 스트레스에 대해 상피투과성(epithelial permeability)과 이온수송(ion transport)을 조절하기 때문이라는 주장도 제기^{14,29}되고 있으며, 이러한 주장 모두가 수술후 초래될 수 있는 인체의 면역성 저하와 관련된 중요한 가설로서 고려되어야 할 것으로 생각되며, 구강악안면 영역의 수술에 있어서도 향후 계속 연구되어야 할 분야로 사료된다.

즉, 이러한 면역기능의 저하는 술후 창상치유 및 환자 회복에 복합적인 영향을 미치는데 특히, 구강암 및 인체내 여러 부위에 발생가능한 암환자에서는 수술도중이나 수술후 잔존 종양 세포의 성장과 전이를 촉진시켜 환자의 치료 예후에 결정적인 영향을 미치기도 하므로 이러한 외과적 스트레스가 최소화되도록 노력하는 것이 매우 중요할 것이며, 이와 같은 여러 학문적 발전에도 불구하고 신체내 여러 부위중 특히 구강 및 악안면 영역의 수술과 관련된 면역 현상의 변화는 앞으로도 보다 연구해야할 분야일 것이다.

V. Conclusions

1. 구강악안면영역의 일반적인 수술을 수술에 의한 스트레스의

정도에 따라 세 군으로 나누어 각 군별로 수술후 생길수 있는 면역저하현상을 비교하였는데, 미리 받은 스트레스가 클수록 면역저하현상이 증가되었다.

2. 일반 혈액림프구군 측정에서는 수술직후부터 중성구수의 급격한 증가를 보였으며, 상대적으로 림프구는 감소하였다.
3. 특히 미리 외상을 받은 환자군인 B group의 호산구 분포는 IL-6의 분포와 유사하였다.
4. 일반적으로 수술후 IL-6의 급격한 증가는 CRP와 같은 급성반응물질의 증가현상을 설명할 수 있으며, 수술후 TNF- α 분석에서는 서서히 감소하는 양상을 보였는데, 미리 외상을 받은 Bgroup에서는 술전 면역저하현상이 관찰되었다.
5. CD3+(pan T) 세포나 CD4+(helper/inducer T) 세포는 수술후 바로 감소하고 반대로 CD8+(suppressor/cytotoxic T) 세포는 수술중부터 증가하였다.
6. 외과적 스트레스를 받으면 NK 세포의 역할은 감소하게 되며 표면 marker인 CD56의 정량적 분석에서도 다른 군과 달리 미리 외상을 받은 B group에서 보다 초기에 검출되었다.

참고문헌

1. Slade MS, Simmons RL, Yunis E: Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975;78:363-372.
2. Monjan AA, Collector ML: Stress-induced modulation of the immune response. *Science* 1977;196:307-308.
3. Nakazaki H: Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer* 1992;70:709-713.
4. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T et al.: Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 2000;127:329-336.
5. Opal SM: Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* 2000;28:S77-S80.
6. Anup R, Balasubramanian KA: Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Research* 2000;92:291-300.
7. Lehner T: Immunology of oral diseases. Blackwell, 1993;1-17.
8. 서울대학교 의과대학편. 면역학. 서울대학교출판부, 1997;9-29,243-257.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and molecular immunology. Saunders, 2000;17-38.
10. 김성민: 구강내 면역계에 대한 기본 고찰. 대한치과의사협회지 2002;40:620-627.
11. Hauser CJ, Zhou X, Joshi P, Cuchens MA, Kregor P, Devidas M et al.: The immune microenvironment of human fracture/soft-tissue hematomas and its relationship to systemic immunity. *J Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1997;42:895-904.
12. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JRT, Guillou PJ: Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg* 1993;80:205-209.
13. Andrew JE, Nicolas VC: Multiple organ dysfunction syndrome: Exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000;28:2193-2200.
14. Zarkesh-Esfahani SH, Kolstad O, Metcalfe RA et al.: High-dose growth hormone does not affect proinflammatory cytokine (Tumor necrosis factor- α , Interleukin-6, and Interferon- γ) release from activated peripheral blood mononuclear cells or after minimal to moderate surgical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3383-3390.
15. Bauernhofer T, Kuss I, Henderson B, Baum AS, Whiteside TL: Preferential apoptosis of CD56dim natural killer cell subset in patients with cancer. *Eur J Immunol* 2003 ;33:119-124.

16. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kwon SO, Cho MY, Ko YH. Primary CD56+ T/NK cell lymphoma of the colon. *J Gastroenterol* 2002;37(11):939-946.
17. Daniel LM, Russell WS, Daniel JM: Surgically induced immunologic alteration in the child. *J Pediatric Surg* 1984;19:818-822.
18. Khusru A, Christian W, Wolf-D D, Christa L: Immunodepression following neurosurgical procedures. *Crit Care Med* 1995;23:1976-1983.
19. Kell MR, Shelley O, Mannick JA, Guo Z, Lederer JA: A central role for CD95(Fas) in T-cell reactivity after injury. *Surgery* 2000;128:159-164.
20. Disthabanchong S, Gonzalez EA, Martin KJ. Soluble IL-6 receptor levels in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2002;58:289-295.
21. Aziz N, Nishanian P, Taylor JM, Mitsuyasu RT, Jacobson JM, Dezube BJ et al. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999;179:843-848.
22. Andrew K, Alistair CJ, Susan MF, Linda FW: Interleukin-10:A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg* 1997;132:425-429.
23. Sha BE, Valdez H, Gelman RS, Landay AL, Agosti J, Mitsuyasu R et al. Effect of etanercept (Enbrel) on interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, and markers of immune activation in HIV-infected subjects receiving interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:661-665.
24. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003 28;107:370-371.
25. Wong GG, Clark SC. Multiple actions of interleukin-6 with in a cytokine network. *Immunol Today* 1988;9:137-139.
26. Yamaguchi Y, Sato Y, Takayama T, Toge T. The mechanism of immunosuppression of immunosuppressive acidic protein(IAP): modulation of the CD4 antigen expression on lymphocyte surface in advanced cancer patients. *Flow Cytometry* 1990;10:38-42.
27. Ysujinaka T, Ishida H, Kido Y, Kan K, Shiozaki H, Iijima S et al.: Dynamic change of reticuloendothelial system function after surgical stress. *J Parenteral Enteral Nutrition* 1993;17:73-76.
28. Mario MS, Christopher AG, Karen HS, Walter P, Mark AT, Charles NP: Immune response: Effects of operative stress in a pediatric model. *J Pediatric Surg* 1998;33:388-393.
29. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M357-364.