결핵의 병태생리

충남대학교 의과대학 미생물학교실

백 태 현

Pathophysiology of Tuberculosis

Tae-Hyun Paik, M.D.

Department of Microbiology, College of Medicine, Chungnam National University, Taejeon, Korea

서 론

1882년 코흐(Koch)가 결핵균을 발견한 이래 100여년이 지났지만 화학요법을 제외한 결핵의 발병기전, 병태생리, 면역, 진단 및 예방등에 대한 연구에 큰 진전이 없다. 아직도 전 세계적으로 매년 800여만명의 신환자가 발생하고 있으며 오히려 결핵환자가 늘고 있는 국가도 적지 않다¹⁾. HIV 감염이 만연되어가는 아프리카에서도 결핵환자가 급증하고 있으며²⁾ 선진국의 경우 HIV 감염 환자들에게 있어 *M. avium* 등 비결핵성 항산균 감염이 증가되고 있어서^{3,4)} 결핵문제가 더욱 심각해지는 양상을 띠고 있다.

결핵균에 감염되면 바로 발병되지 않고 대부분 불현성 감염에 그치지만 그후 대식세포에 동면상태로 있던 결핵균이 재활성화되어 발병한다. 일반적으로 초감염후 첫 1년안에 5%내외의 발병하며⁵⁾ 그 후에는 일생을 통해서 추가로 5%정도가 발병한다고 한다⁶⁾. 따라서 숙주가 동면상태의 지속결핵균(persister)을 결핵면역에 의하여 관리하지 못하면 언젠가 내인성 결핵균이 재활성화되어 결핵이 발병할 수 있다고 본다. 지금까지 결핵면역은 전적으로 T 임파구가 주도하는 세포성 면역에 의하며^{7~11)} 체액성 면역은 결핵방어에 기여하지 못하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. HIV 감염과 결핵이 함께 감염되는 경우는 결핵 발병율이 매우 높으며 우리나라에서도 HIV 감염으로 사망한 7명중에 2명이 결핵으로 사망했다는 보고가 있어서¹³⁾ 세포성 면역에 의한 결핵면역이 얼마나 중요한가를

짐작할 수 있다. 그러나 결핵항원에 대한 숙주의 면역반응은 매우 다양하여 경우에 따라서는 방어면역보다는 과도한 지연형 과민반응을 유발함으로써 자가공격적인 면역병리 현상으로 결핵병변을 일으킨다^{8,14~16)}.

최근에는 적절한 단기화학요법으로 결핵균 부담을 감소시킨 후에 숙주의 결핵면역을 증강시킴으로써 지속결핵균을 제거하려는 치료전략의 시도¹⁷⁾와 분자생물학적인 방법인 PCR (polymerase chain reaction)¹⁸⁾에 의한 결핵진단법개발 및 유전공학적으로 결핵균 유전자를 vaccinia 바이러스에 삽입하여 새로운 차원의 획기적인 결핵백신개발¹⁹⁾도 시도하고 있어서 결핵 연구방향에 새로운 전환점을 마련하고 있다.

결핵을 비롯한 항산균 감염문제를 근본적으로 해결하기 위해서는 먼저 결핵 병태생리에 대한 더 많은 이해가 필요하다고 본다. 그러나 그동안 많은 연구 노력에도 불구하고 아직도 매우 미흡한 실정이다. 본 종설에서는 최근 연구보고를 토대로 결핵 병태생리의 동향을 다음 3가지 측면에서 검토하여 보았다. 첫째는 감염 결핵균의 균력, 둘째는 세포성 결핵면역 및 지연형 과민반응, 셋째는 만성 국소염증 반응인 육아종(granuloma)형성기전을 중심으로 약술하고자 한다.

1. 결핵균의 균력(Virulence)

미생물학적 차원에서 결핵균은 균력을 발휘할 만한 일반적인 요소를 갖고 있지 못함에도 불구하고 높은 감염력을 나타낸다. 즉 결핵균은 증식속도가 매우 늦고(세대기간: 약 18시간), 독소 및 조직분해효소(extracel-

lular enzyme)등을 생산하지 못하여 숙주를 효과적으로 공략할 만한 능력이 없다^{5,20,21}). 그러나 결핵균은 대식세포에 탐식되어도 잘 죽지않고 오히려 생존 및 증식할 수 있어서 이러한 대식세포내 증식능력이 병원성과 밀접한 관계가 있다고 생각된다. 이는 주로 결핵균체에 많이 존재하는 복합지질성분(건조중량의 60%정도)에 의하여 탐식작용으로부터 보호받을 수 있기 때문으로 생각된다.

결핵균에는 cord factor, sulfolipid, lipooligosaccharide, mycoside 및 liposaccharide등 생물학적으로 활성이 인정되는 glycolipid 성분들이 존재하는데 이 중에서도 cord factor와 sulfolipid가 균력을 나타내는데 크게 기여한다고 생각하고 있다^{5,21}). Cord factor (glycolipid trehalose-6, 6'-dimycolate)는 발병력이 큰 병원성 결핵균주에 많이 포함되어 있고 피하주사시 10 μ g으로도 마우스를 처사시키는 독성을 나타내며 in vitro에서 다형핵백혈구 유주를 억제한다. 또한 cord factor-methylated bovine serum 복합체를 마우스에 능동면역하거나 rabbit anti-cord factor를 수동면역하면 결핵감염을 예방할 수 있다고 한다. Cord factor의 마우스에 대한 독성 효과는 마우스 간장에서 microsomal enzymes, 미토콘드리아 및 지질대사에 장애를 일으킴으로써 나타난다고 한다²¹). 그러나 사람에서는 cord factor가 결핵병인에 어떠한 역할을 하고 있는 지 잘 모르고 있다. Sulfolipid는 neutral red와 잘 결합하는 성질이 있는데 균력이 큰 결핵균주는 neutral red와 결합력이 커서 sulfolipid를 발병인자로 생각하고 있다²⁰). 또한 sulfolipid는 단독으로 독성이 없지만 cord factor와 병용하면 cord factor의 독성을 상승적으로 증가시킨다. 그러나 sulfolipid의 중요한 기전은 결핵균이 대식세포에 탐식되어도 phagosome-lysosome fusion을 방해하는 evasin으로 역활하여 lysosomal hydrolase와 같은 강력한 효소공격으로부터 균을 보호해주는 것으로 알려져 있다. 전자현미경적으로도 병원성 항산균이 대식세포내로 탐식되면 균 주위에 투명한 캡슐구조가 관찰되는데 바로 이러한 구조가 대식세포에서 lysosomal enzyme에 의한 사균작용을 보호해주는 항산균의 불활성 지질성분이라고 생각하고 있다²²).

최근에는 결핵균의 세포벽에 풍부하게 존재하는 lipoarabinomannan (LAM)이라는 glycolipid가 IFN- γ 에 의한 대식세포 활성을 강력하게 억제하여 대식세

포내 결핵균의 지속감염을 가능하게 하는 균력인자 (virulence factor)로 추정하고 있다^{23,24}). 그러나 결핵균의 어떤 특정한 한가지 성분 또는 기전으로 균력을 충분히 설명하기는 어렵고 결핵균체성분 특히 glycolipid 성분들이 총체적으로 대식세포의 사균작용에 저항하거나 또는 대식세포의 기능장애를 유발하여 균력을 발휘할 것으로 생각된다.

2. 세포성 면역 및 지연형 과민반응

일반적으로 초감염 결핵은 면역이 획득되기 전에 일어나므로 결핵균 증식이 용이하고 병변부위에 괴사없이 임파관이나 혈류를 통한 전신감염이 잘 일어날 수 있다. 그에 반하여 주로 문제가 되는 재발형 결핵은 초기부터 국소적으로 나타나는 조직괴사 병변이 관찰되며 균이 전신적으로 파급되는 경우는 드물다. 이러한 양상의 병태생리는 결국 결핵균-숙주간의 역동적인 세포성 면역반응에 의하여 좌우된다고 본다. 결핵항원이 면역계에 노출되면 특이성과 기능이 서로 다른 여러종류의 helper T cell (T_H), cytotoxic T cell (T_c) 및 suppressor T cell (T_s)가 생성되고 이들 T 임파구간의 긴밀한 상호작용에 의하여 세포성 면역반응이 조절된다. 이들 T 임파구는 림포카인(lymphokine)과 같은 effector molecules를 분비하거나 또는 T 임파구 자신이 effector cells로 작용하여 결핵면역을 발휘하기도 하지만 동시에 지연형 과민반응으로 인한 자가공격적 조직손상도 유발한다²⁵). 이러한 세포성 면역에 의한 저항성과 지연형 과민반응이 동시에 별도로 일어나는 현상인지 아니면 똑같은 하나의 과정을 둘로 나누어서 표현한 것인지에 대해서는 논란이 많지만 저항성과 과민반응의 강도와 비중에 의하여 결핵 발병이 결정된다고 생각된다.

결핵균은 대식세포에서 증식할 수 있는 세포내 병원균이다. 특히 T 임파구가 감염된 대식세포를 활성화하여 결핵균 사균능력을 증강시키는 것이 결핵면역의 가장 중요한 부분으로 인정되고 있다²⁶). T 임파구는 결핵항원에 자극되어 림포카인(lymphokine)을 생성하고 이 중에 주화성인자(chemotactic factor)에 의하여 감염부위에 대식세포를 집중적으로 동원하고 활성화시킴으로써 감염결핵균에 대한 공격을 가할 수 있다. 이러한 결핵면역과 지연형 과민반응에는 여러 종류의 서로 다른 T 임파구 아형이 참여한다. 최근 보고에 의하면 T 임파구 아형에는 $CD4^+$ T 임파구, $CD8^+$ T 임파구 뿐만 아니라

CD4⁻CD8⁻ T 임파구(double negative T cell)도 존재하며 대부분의 CD4⁺와 CD8⁺ T 임파구는 α/β TCR (T cell receptor)을 나타내나 CD4⁻CD8⁻ T 임파구는 γ/δ TCR를 표현하며 약간의 CD8⁺ T 임파구도 γ/δ TCR를 표현한다²⁷⁾. 특히 γ/δ TCR를 표현하는 CD4⁻CD8⁻ T 임파구는 항산균 항원과 친화성이 강하여 결핵감염시 유의하게 증가되고 감염된 대식세포에 대한 세포독성작용²⁸⁾도 나타내며 항산균 감염시 일차방어²⁹⁾에 기여할 것으로 보고되고 있다. 또한 결핵균 감염시 병소부위에 동원된 CD4⁺ T 임파구, CD8⁺ T 임파구 및 CD4⁻CD8⁻ T 임파구는 항원자극에 의하여 여러 종류의 사이토카인(cytokine)을 분비할 수 있는데 이중에서 대식세포를 활성화시킬 수 있는 IFN- γ 와 같은 사이토카인 분비는 CD4⁺ α/β T 임파구의 가장 중요한 기능이다. 그러나 CD8⁺ α/β T 임파구도 IFN- γ 를 분비하고³⁰⁾ 최근에는 γ/δ T 임파구도 IFN- γ , IL-2 및 GM-CSF등의 사이토카인을 분비한다는 보고가 있다^{28,31,32)}. 따라서 모든 종류의 T 임파구는 사이토카인 의존성 결핵면역에 기여할 수 있다고 본다.

결핵균체에는 Wax D 및 muramyl dipeptide (MDP)등의 복합지질 성분이 많이 존재하는데 이러한 복합지질류는 단독으로는 항원성이 미약하지만 PPD와 같은 비방어성 결핵단백항원에 대한 강한 지연형 과민반응을 유도할 수 있어서 결핵병소를 유발시킬 수 있는 잠재력이 있다. 반면에 일부 다른 결핵균 항원성분은 Ts 임파구 또는 suppressor monocyte를 자극하여 강한 면역억제^{34~38)}를 발휘하여 anergy현상³⁴⁾까지도 유발할 수 있다. 특히 항산균의 arabinogalactan³⁹⁾, arabinomannan등⁴⁰⁾의 다당류는 suppressor monocyte를 자극하여 면역억제 현상을 일으키는 것으로 보고되어 있다. 또한 약제내성 결핵환자의 말초혈액 임파구를 in vitro에서 PPD로 자극시에 Ts 임파구가 증가되었으며⁴¹⁾ 결핵균 세포벽 인지질 성분인 phosphatidylethanolamine과 phosphatidylinositol도 Ts 임파구를 자극하는 것으로 보고된 바 있다^{42,43)}. 결핵의 경우는 아니지만 나중나형 나환자(lepromatous type)에서 CD8⁺ Ts는 나균에 대한 특이적 무반응을 유도하는데 이는 CD8⁺ Ts 임파구크론이 나환원에 반응하는 CD4⁺ T_H를 억제하여 clonal anergy를 일으키는 것으로 보고하여⁴⁴⁾ 결핵에 있어서도 이와같은 기전에 의한 면역 억제로 결핵균 증식이 촉진될 수 있다고 생각된다.

결핵 감염에 있어서 대식세포는 다양한 역할을 담당하는 매우 중요한 세포이다. 대식세포는 1) 결핵균이 증식하는 숙주세포이며, 2) 결핵항원을 탐식처리하여 T 임파구에 전해주는 항원노출세포(antigen presenting cell)이며, 3) 결핵균 사균작용에 직접 참여하는 효력세포(effector cell)이며, 4) 감염된 대식세포는 세포독성작용(Tc 또는 NK 세포)에 의하여 공격을 받는 목표세포이며, 5) 직접 TNF- α , IL-1과 같은 사이토카인을 생산하는 분비세포로서 결핵면역에 기여한다⁴⁵⁾. 이러한 대식세포를 활성화시킬 수 있는 사이토카인은 TNF- α ^{46~56)}와 IFN- γ ^{24,51,52,57)}가 주로 많이 보고되고 있으며 이외에도 GM-CSF⁵²⁾, IL-4^{58,62)} 및 IL-6^{51,58)}등도 대식세포 활성능이 있다고 보고되고 있다. 특별히 IFN- γ 와 TNF- α 는 강한 대식세포 활성능력이 인정되며 소량에서 병용하면 상당한 상승효과를 나타내고 있다^{51,58)}.

결핵균 체성분 중에서 lipoarabinomannan (LAM)^{59,60)}과 peptidoglycan⁵⁹⁾ 유도체는 TNF- α 분비를 촉진하는 강력한 trigger로 작용하고 분자량이 20,000~46,000정도의 결핵단백 항원에 직접 대식세포에 작용하여 IL-1 및 TNF- α 분비를 자극할 수 있다는 보고도 있다⁴⁵⁾. TNF- α 는 GM-CSF⁶¹⁾와, IFN- γ 는 GM-CSF⁶¹⁾ 또는 IL-4⁶²⁾등과 각각 병용했을 경우 대식세포 활성능이 상승되었으며 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol)^{63,64)} 또는 indomethacin^{62,64,65)}을 함께 투여했을때도 대식세포내 항산균 사균작용이 유의하게 증가되었다고 보고하고 있어서 결핵치료에 적용할 수 있는 가능성이 제시되고 있다.

Vitamin-D 유도체인 1,25-dihydroxyvitamin D3^{57,58)}의 대식세포 활성능력은 IFN- γ 에 의하여 활성화된 대식세포에서 생산되는 것으로 보아서 국소적으로 IFN- γ 의 효력을 유지해주고 indomethacin은 prostaglandin 분비를 억제하여 결과적으로 IFN- γ 의 반응성을 증가시킨다^{62,65)}. 이와같이 대식세포를 활성화시켜 균증식을 억제하는 사이토카인이 분비되는 반면, CSF-1⁶³⁾, M-CSF^{64,65)}, IL-1 α ^{64,65)}, IL-3등^{64,65)}은 오히려 항산균의 세포내증식을 촉진시킨다는 보고도 있다. 그러나 이러한 사이토카인 효과는 연구자에 따라 다소 차이가 있는데 특히 Denis등⁴⁹⁾은 rIFN- γ , rIL-2, rIL-4는 모두 사 람대식세포에서 결핵균증식에 영향을 주지 못했으나 rTNF- α 만이 유일하게 균증식을 억제할 수 있었고 병용보다 TNF- α 단독사용이 훨씬 효과적이었다는 보고

도 있다. Kindler등⁵⁶⁾은 우형결핵균으로 감염시킨 마우스에 anti-TNF- α antibody를 투여했을때 육아종형성을 억제하며 광범위한 균증식을 일으킨다고하여 TNF- α 가 결핵 방어면역에 매우 중요한 물질임을 알 수 있다. 그러나 항산균산물과 TNF- α 를 동시에 노출하면 괴사반응(necrotic reaction)이 유도 되었으며⁵⁸⁾ 또한 IFN- γ , 1,25-dihydroxyvitamin D3 및 TNF- α 분비도 때로는 결핵방어보다는 면역병리 현상을 나타내어 결핵 발병과 진행에 중요한 역할을 할 것이라고 생각하고 있다.

대식세포 또는 T 임파구의 사이토카인 생산장소가 중증의 난치결핵 발병과 관계가 있다. 만성 난치성 결핵 환자의 말초혈액 단핵구는 본태적으로 TNF- α 생산능력이 현저하게 저하되어 있다고 보고하였으⁴⁶⁾, Toossi 등³⁸⁾은 중증의 약제내성 난치결핵에서 PPD에 대한 T임파구 증식반응 장애가 발견되는데 이러한 억제된 T 임파구반응은 IL-2 생산저하에 기인한다고 하였으며 IL-2 투여로 치료가 가능할 것으로 보고하고 있다⁶⁰⁾. 이외에도 항산균항원에 반응하지 않는 나중나형 환자의 non-responder T 임파구에 rIL-2 또는 rIL-4를 처리하면 BCG와 PPD에 대한 반응성을 상당히 회복시킬 수 있었으며 특히 병용하면 상승효과가 있었다. 또한 나항원에 대한 T 임파구의 무반응은 rIL-2에 의하여 약간 회복되었으나 rIL-4 단독으로는 회복되지 않았다. 그러나 rHSP65 (recombinant heat shock protein 65)으로 자극했을때 뚜렷하게 회복되어 T 임파구의 생체면역반응은 recombinant 림포카인 또는 백신으로 회복시킬 수 있다고 보고하고 있다⁶⁷⁾.

결핵균은 in vitro에서 항원특이 HLA-restricted CD4⁺ Tc 또는 CD8⁺ Tc 임파구뿐만 아니라 자연살상능력을 나타내는 항원비특이 HLA-nonrestricted killer cell를 유도한다⁶⁸⁾. 이러한 비특이 자연살상능력은 주로 NK (natural killer)세포에 의하여 매개되나 α/β 및 γ/δ T 임파구에 의해서도 나타날 수 있다⁵⁴⁾. Tc 임파구와 NK세포와 같은 세포독성 세포들은 사람의 감염된 대식세포를 용해할 수 있으며 대식세포내의 BCG 증식을 억제하였다⁶⁹⁾. Kumararatne등⁶⁹⁾도 결핵환자들은 항산균항원에 의하여 유도된 세포독성능을 나타내었으며 특히 광범위한 조직손상이 있는 결핵환자는 매우 높은 항산균항원유도 세포독성능을 나타내었으나 이에 반하여 속립결핵 또는 난치결핵 환자에서는 거의 나타내지 못하여서

세포독성 T 임파구가 결핵면역 및 병리에 매우 중요함을 알 수 있다. Ota등⁷⁰⁾은 결핵성 흉막염 환자에서 흉막삼출액 세포의 자연살상 능력이 매우 높았는데 이는 특이 T 임파구가 결핵균에 자극되어 생성된 IFN- γ 에 의하여 NK 세포(Leu 11⁺)가 활성화됨으로써 높은 세포독성능을 발휘하였다고 하며 반면에 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 임파구의 세포독성 효과는 매우 미약한 경향을 나타내어 비특이적 세포독성 세포인 NK 세포도 결핵방어에 중요한 효력세포(effector cell)라고 생각되어진다⁷¹⁾.

최근에 항산균 HSP (heat shock protein)에 특이적으로 반응하는 T 임파구가 항산균 면역반응에 관여한다는 보고가 있다^{67,72)}. HSP65은 진화적으로 잘 보존되어서 미생물과 포유류간에 항원적으로 B 및 T 임파구 수준에서 교차반응성을 나타내는 단백질 분자다. 따라서 항산균과 자가조직 항원간에 공통적인 에피토프(shared epitopes)에 대하여 T 임파구는 교차방어 면역뿐만 아니라 자가면역 반응을 개시할 수도 있다²⁶⁾. Ab등⁶⁸⁾은 HSP65의 N-terminal의 65개 아미노산이 CD4⁺ Tc 임파구의 중요한 목표항원이며 HSP65를 감작(pulse)한 대식세포에 대하여 항원특이독성 효과를 HLA-DR-restricted manner로 나타내었다고 보고하였고 HSP65로 자극하면 BCG 감염대식 세포의 균증식을 강력하게 억제하여서 교차면역성을 나타내었다.

결핵연구 초기에는 다당류항원이 결핵방어와 관련이 많을 것으로 생각했으나 α/β T 임파구는 주로 단백질 항원성분을 인식하며 소수의 γ/δ T 임파구가 비단백 항원을 인식한다⁷³⁾. T 임파구를 건강인의 말초혈액으로부터 분리하여 분자량별로 정제한 각 항산균 항원분획과 반응하였을때 α/β T 임파구는 주로 30 kDa 이상의 단백질과 반응하였으나 반면에 γ/δ T 임파구는 주로 30 kDa 이하 분획과 반응하였고 단백질 분해효소로 처리해도 변함없이 γ/δ T 임파구를 자극하였다. 이러한 현상은 결핵균 성분중에서 단백질 분해효소에 저항하는 저분자 물질이 γ/δ T 임파구에 대한 주요 항원임을 시사하고 있다⁷⁴⁾. 그러나 HSP65의 경우는 α/β T 임파구는 물론 γ/δ T 임파구에게도 중요한 목표항원이 되기 때문에 γ/δ T 임파구에 대한 주요항원이 지질, 다당류 또는 다른 분획에 속하는지는 아직 확실하지 않다. 앞으로 γ/δ T 임파구와 HSP과의 면역학적 상호관계의 연구는 면역학적 감시기능 및 자가면역질환 기전을 이해하는데 큰 도움을 줄 것으로 생각되어 이 분야에 대한 연구도 매우

주목된다.

3. 육아종형성기전

육아종은 지속적인 결핵균 항원자극에 대한 세포성 면역반응 기전의 결과이며 적절한 육아종반응은 결핵감염을 저지시킬 수 있는 중요한 숙주방어 기전이다. 결핵항원에 감작된 특이 T 임파구는 감염부위에서 림포카인을 분비하면 IFN- γ 등의 영향으로 국소적으로 대식세포가 대량 동원되고 활성화되며 이때 대식세포 자신도 TNF- α 같은 강력한 사이토카인을 생성 방출함으로써 육아종반응이 유도된다고 생각하고 있다^{56,75,76}). 따라서 육아종형성과 유지에는 1차적으로 결핵항원에 특이적으로 반응하는 T 임파구와 이들이 생산하는 림포카인이 가장 중요하며^{66,77,78}) 2차적으로는 대식세포 자신이 생산하는 TNF- α 의 역할이 중요할 것으로 생각된다. 또한 육아종은 혈액으로부터 T 임파구와 단백질을 계속 지원받고 병소부위에서도 결핵항원에 자극된 T 임파구증식이 활발한 매우 역동적인 병소(dynamic lesion)이며 이 과정에 참여하는 모든 세포들, 특히 T 임파구와 대식세포의 turnover는 매우 높다⁷⁹).

최근에는 육아종형성에 있어서 TNF- α 의 결정적인 역할을 강조하는 보고가 많다^{58,75,76}). Kindler 등⁵⁶)은 마우스의 간에 BCG를 감염시키고 육아종형성을 관찰했던 바 국소 TNF- α 생성과 육아종형성이 일치하였으며 감염후에 rabbit anti-TNF α 항체를 주사했더니 극적으로 육아종형성이 억제되었음은 물론 이미 형성되었던 육아종도 신속하게 퇴화되었다고 한다. 반면 감염상태는 매우 악화되었다고 보고하였다. 대식세포가 분비하는 TNF- α 는 autocrine과 paracrine 효과를 나타내어 감염부위에 동원되는 대식세포를 활성화시켜 육아종형성에 참여함으로써 결핵균증식을 효과적으로 저지할 수 있으나 때로는 완전히 제거하지는 못하고 소수의 결핵균이 수년간 동면상태로 병소부위에 생존할 수도 있다²¹).

조직학적 소견상 육아종 반응은 tuberculin 반응과는 전혀 다르다⁸⁰). tuberculin 반응은 PPD와 같은 용해성 단백항원에 대한 자기제한적 반응(self-limiting response)이지만 육아종반응은 지속적인 항원자극에 대한 상피양육아종(epithelioid granuloma)을 형성하는 것이 특징이다. 전형적인 육아종병소의 중심부에는 건락괴사가 있어서 세포구조가 완전히 파괴되어 있고 결핵균이 탐식된 거대세포(multinucleated giant cell)도 나타난

다. 건락괴사 바로 주위에는 상피양세포(epithelioid cell)가 있고, 그 주변에는 T 임파구, 대식세포 및 섬유아세포의 침윤이 있다. 육아종형성은 talc와 같이 대식세포가 분해제거할 수 없는 무기물질에 지속적으로 노출되어도 일어날 수는 있으나 비면역학적 반응이므로 병소부위에 T 임파구 침윤은 관찰되지 않는다. 결핵의 특징적인 육아종병소를 결절(tubercle)이라고 부르며 결핵균증식이 억제되어 비활성화되는 결절은 상피양세포가 풍부하며 경성결절(hard tubercle)을 나타내나 균증식이 왕성한 진행성 병소는 건락괴사가 심하여 연성결절(soft tubercle)을 나타낸다.

Crude phosphatide, muramyl dipeptide (MDP), tuberculo-protein 및 trehalose dimycolate (cord factor) 등과 같은 결핵균성분 또는 산물이 육아종형성과 관계가 있다^{16,81}). 그러나 이들 성분이 직접적으로 육아종반응을 일으키기보다는 결핵항원에 대한 세포성면역 또는 지연형과민반응을 유도하거나 또는 대식세포에 작용하여 TNF- α 분비를 촉진시켜 육아종을 유발시킬 수 있을 것으로 생각된다.

IFN- γ 등의 림포카인과 TNF- α 에 의하여 활성화된 대식세포가 결핵균을 탐식분해하게 되면 육아종병소도 따라서 소실하게 된다⁷⁸). 그러나 결핵균이 제거되지 않고 계속 증식하게 되어 균부담이 높아지면 오히려 Ts 임파구⁸²)가 활성화되어 방어능력을 점차적으로 상실함으로써 anergy 현상이 나타날 수도 있으며 이로 인하여 중증의 난치결핵에 이를 수 있다.

면역학적으로 육아종은 결핵감염을 국소화하여 효율적으로 방어에 대처하고 결핵균 체내확산을 막아주는 유익한 만성국소염증 반응이나 이 반응은 정도차이는 있지만 지연형 과민반응에 의한 조직손상이 수반된다. 이러한 조직손상의 주범은 활성화대식세포에서 방출되는 강력한 조직분해 효소와 유리산소라디칼 및 TNF- α 등의 세포독성 물질이며 때로는 광범위한 조직파괴를 일으킴으로써 건락괴사와 동공형성을 일으킬 수 있다^{25,83}). 이러한 육아종반응의 강도와 지속기간은 결핵균증식과 이에 대응하는 세포성면역 또는 지연형 과민반응의 비중에 의하여 결정되며 이러한 면역반응에 참여하는 Th, Tc 및 Ts의 상호작용은 숙주의 유전적인 조절에 따라 좌우되기 때문에 결국 개체유전적 영향³³)이 결핵병소진행 여부를 결정할 것으로 사료된다.

결 론

초감염 결핵은 대부분이 불현성 감염으로 그치게 되나 소수에 있어서 병소부위에 동면상태로 생존하던 결핵균이 숙주의 저항성 약화 또는 감수성 증가(특히 대식세포의 기능장애)등의 국소환경의 변화로 재활성화되어 결핵이 재발된다. 이러한 재발형 결핵에서는 세포성 면역보다 지속적이고 과도한 국소 지연형과민 반응에 참여하는 T 임파구, 대식세포 및 NK세포등의 특이 또는 비특이 세포독성 작용과 이들이 분비하는 다수의 사이토카인의 상호작용에 의하여 특징적인 육아종병소를 비롯한 결핵병변을 일으키게 된다. 또한 탐식과정중에 대식세포 자신이 lysosomal enzyme, 유리산소라디칼 및 TNF- α 와 같은 세포독성 물질이 대량 방출되어 심한 조직손상을 촉진함으로써 전락괴사, 연화 및 액화에 이은 동공형성등 광범위한 결핵병변이 일어날 수 있겠다.

따라서 결핵은 결핵균의 대식세포내 증식능력으로 인하여 1) 지속적인 지연형 과민반응의 유도가 가능하고 이에 대한 2) 숙주의 다양하고 복잡한 유전적 면역조절 인자와 3) 면역세포 및 보조세포간의 상호작용과 4) 이들이 분비하는 사이토카인의 복합적인 효과로 인하여 발현되는 매우 역동적인 만성감염증이라고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Kochi A: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 72:1-6, 1991
- 2) 홍영표: 결핵의 역학-전국 실태조사 성적을 중심으로. *대한의학협회지* 34(5):468-476, 1991
- 3) Horsburg CR Jr, Selik RM: The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 139:4, 1989
- 4) 유세화: 비결핵성 항산균증. *대한의학협회지* 34(5):499-505, 1991
- 5) Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM: *Zinsser Microbiology*. 19th edition. p423-448, Connecticut, Appleton & Lange, 1988
- 6) 정태훈: 결핵의 세균, 면역 및 병태생리. *대한의학협회지* 34(5):477-483, 1991
- 7) Chaparas SD: The immunology and mycobacterial infections. *Crit Rev Microbiol* 9:139-197, 1982
- 8) Crowle AJ, Douvas GS, May MH: The cellular and molecular nature of human tuberculoimmunity. *Bull Int Union Tuberc* 58:72-80, 1983
- 9) Crowle AJ, Hu CC, Patrucco A: Preferential development by mice of delayed hypersensitivity to purified basic proteins. *J Allergy* 42:140-156, 1968
- 10) Hahn H, Kaufmann SHE: The role of cell-mediated immunity in bacterial infections. *Rev Infect Dis* 3:1221-1250, 1981
- 11) Youmans GP: *Tuberculosis*. The WB Saunders Co, Philadelphia, 1979
- 12) Reggiardo Z, Middlebrook G: Delayed-type hypersensitivity and immunity against aerogenic tuberculosis in guinea pigs. *Infect Immun* 9:815-820, 1974
- 13) 국립보건원: 감염발생정보, 2:32, 1991
- 14) Rook GAW: Progress in the immunology of the mycobacterioses. *Clin Exp Immunol*, 59:1-9, 1987
- 15) Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford J: Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 57:159-163, 1986
- 16) Yamamura Y, Maeda H, Ogawa Y, Hashimoto T: Experimental pulmonary cavity formation by mycobacterial components and synthetic adjuvants. *Microbiol Immunol*, 30:1175-1187, 1986
- 17) Rook GA: Mycobacteria, cytokines and antibiotics. *Pathol Biol* 38(4):276-280, 1990
- 18) 유철규, 심영수: 결핵의 진단. *대한의학협회지* 34(5):484-498, 1991
- 19) Lyons J, Sinos C, Destree A, Caiazzo T, Havican K, McKenzie S, Panicali D, Mahr A: Expression of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* proteins by vaccinia virus. *Infect Immun*, 58(12):4089-4098, 1990
- 20) 김상재, 김성진: 제2장 결핵의 미생물학. 결핵, 11p, 서울, 대한결핵협회, 1984
- 21) Davis BD, Dulbecco RD, Eisen HN, Ginsberg HS: *Microbiology*. 4th edition. p647-664, New York, Harper & Row, 1990
- 22) Rastogi N, Hellio R: Evidence that the capsule around mycobacteria grown in axenic media containing mycobacterial antigens: implications at the level of cell envelope architecture. *FEMS Microbiol Lett* 58(2):161-166, 1990
- 23) Sibley LD, Adams LB, Krahenbuhl JL: Inhibition of interferon-gamma-mediated activation in mouse macrophages treated with lipoarabinomannan. *Clin*

- Exp Immunol **80**(1):141-148, 1990
- 24) Chan J, Fan XD, Hunter SW, Brennan PJ, Bloom BR: Liparabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. Infect Immun **59**(5):1755-1761, 1991
 - 25) Yamamura Y: Activated macrophages and cytotoxicity. Kekkaku **64**(10):679-681, 1989
 - 26) Kaufmann SH, Flesh IE, Wand-Wurtenberger A, Schoel B, Koga T: Cell-mediated immunity to mycobacteria: a double-sided sword? Rheumatol Int **9**:181-186, 1989
 - 27) Munk ME, Gatrill AJ, Schoel B, Gulle H, Pfeffer K, Wagner H, Kaufmann SHE: Immunity to mycobacteria: possible role of α/β and γ/δ T lymphocytes, APMIS **98**:669-673, 1990
 - 28) Munk ME, Gatrill AJ, Kaufmann SH: Target cell lysis and IL-2 secretion by γ/δ T lymphocytes after activation with bacteria. J Immunol **145**(8):2434-2439, 1990
 - 29) Inoue T, Yioshikai Y, Matsuzaki G, Nomoto K: Early appearing γ/δ -bearing T cells during infection with Calmette Guérin bacillus. J Immunol **146**(8):2754-2762, 1991
 - 30) DeLibero G, Flesh I, Kaufmann SHE: Mycobacteria reactive Lyt 2⁺ T cell lines. Eur J Immunol **18**:59-66, 1988
 - 31) Modlin RL, Pirmez C, Hofmann FM, Torigian V, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, Brenner MB: Lymphocytes bearing antigen-specific γ/δ T cell receptors accumulate in human infectious disease lesions. Nature **339**:544-548, 1989
 - 32) Raulet DH: The structure, function, and molecular genetics of the γ/δ T cell receptor. Ann Rev Immunol **7**:175-207, 1989
 - 33) Roch F, Bach MA: Strain difference in mouse cellular responses to *Mycobacterium lepraemurium* and BCG subcutaneous infections. I. analysis of cell surface phenotype in local granulomas. Clin Exp Immunol **80**(3):332-338, 1990
 - 34) Ellner JJ: Suppressor adherent cells in human tuberculosis. J Immunol **121**:2573-2579, 1978
 - 35) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, Tsuyuguchi I: In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. Infect Immun **35**:402-409, 1982
 - 36) Tomioka H, Saito H, Yamada Y: Characteristics of immunosuppressive macrophages induced in spleen cells by *Mycobacterium avium* complex infections in mice. J Gen Microbiol **136**:965-973, 1990
 - 37) Tomioka H, Saito H, Sato K: Characteristics of immunosuppressive macrophages induced in host spleen cells by *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* infections in mice. Microbiol Immunol **34**(3):283-297, 1990
 - 38) Toossi Z, Sedor JR, Lapurga JP, Ondash RJ, Ellner JJ: Expression of functional interleukin 2 receptors by peripheral blood monocytes from patients with active pulmonary tuberculosis. J Clin Invest **85**(6):1777-84, 1990
 - 39) Ellner JJ, Daniel TM: Immunosuppression by mycobacterial arabinomannan. Clin Exp Immunol **35**:250-257, 1979
 - 40) Kleinhenz ME, Ellner JJ, Spagnuolo PJ, Daniel TM: Suppression of lymphocyte responses by tuberculous plasma and mycobacterial arabinogalactan. Monocyte dependence and indomethacin reversibility. J Clin Invest **68**:153-162, 1981
 - 41) Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Teraoka O, Hirano T: Increase in T cells bearing IgG Fc receptors in peripheral blood of patients with tuberculosis by in vitro stimulation with purified protein derivative. Am Rev Respir Dis **121**:951-957, 1980
 - 42) Wade AA, Mendelsohn D, Rabson AR: Characterization of a suppressor cell activating factor (SCAF) released by adherent cells treated with *M. tuberculosis*. J Immunol **130**:2266-2270, 1980
 - 43) Wade AA, Rabson AR: Binding of phosphatidylethanolamine and phosphatidylinositol to OKT8⁺ lymphocytes activates suppressor cell activity. J Immunol **130**:2266-2270, 1980
 - 44) Salgame P, Modlin R, Bloom BR: On the mechanism of human T cell suppression. Int Immunol **1**(2):121-129, 1989
 - 45) Wallis RS, Amir-Tahmasseb M, Ellner JJ: Induction of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mycobacterial proteins: the monocyte western blot. Proc Natl Acad Sci **87**(9):3348-3352, 1990
 - 46) Takashima T, Ureta C, Tsuyuguchi I, Kishimoto S: Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis. Infect Immun **58**(10):3286-3292, 1990
 - 47) Rookl GA, Taverne J, Leveton C, Steele J: The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. Immunology **62**(2):229-234, 1987

- 48) Denis M: Modulation of *Mycobacterium avium* growth in vivo by cytokines: involvement of tumour necrosis factor in resistance to atypical mycobacteria. Clin Exp Immunol **83**(3):466-471, 1991
- 49) Denis M, Gregg EO, Ghandirian E: Cytokine modulation of *Mycobacterium tuberculosis* growth in human macrophages. Int J Immunopharmacol **13**(7): 721-727, 1990
- 50) Stein M, Gordon S: Regulation of tumor necrosis factor (TNF) release by murine peritoneal macrophages: role of cell stimulation and specific phagocytic plasma membrane receptors. Eur J Immunol **21**(2):431-437, 1991
- 51) Flesch IEA, Kaufmann SHE: Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor. Infect Immun **58**(8):2675-2677, 1990
- 52) Denis M: Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill avirulent *M. avium*. killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. J Leukoc Biol **49**(4):380-387, 1991
- 53) Kindler V, Sappino AP: The beneficial effects of localized tumor necrosis factor production in BCG infection. Behring Inst Mitt **88**:120-124, 1991
- 54) Bermudez LE, Young LS: Natural killer cell-dependent mycobacteriostatic and mycobactericidal activity in human macrophages. J Immunol **146**(1):265-270, 1991
- 55) Denis M, Gregg EO: Recombinant tumor necrosis factor-alpha decreases whereas recombinant interleukin-6 increases growth of a virulent strain of *Mycobacterium avium* in human macrophages. Immunology **71**(1):139-141, 1990
- 56) Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P: The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. Cell **56**(5):731-740, 1989
- 57) Rastogi N, Blom-Potter MC: A comparative study on the activation of J-774 macrophage-like cells by gamma-interferon, 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and lipopeptide RP-56142: ability to kill intracellularly multiplying *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. Int J Med Microbiol **273**(3): 344-361, 1990
- 58) Kaufmann SH, Flesch IE: Cytokines in antibacterial resistance: possible applications for immunomodulation. Lung **168**:1025-1032, 1990
- 59) Rook GA, Attiyah RA, Foley N: The role of cytokines in the immunopathology of tuberculosis, and the regulation of agalactosyl IgG. Lymphokine Res **8**(3):323-328, 1989
- 60) Moreno C, Taverne J, Mehlert A, Bate CA, Brealey RJ, Meager A, Rook GA, Playfair JH: Lipooligosaccharide from *M. tuberculosis* induces the production of tumor necrosis factor from human and murine macrophages. Clin Exp Immunol **76**(3):248-254, 1991
- 61) Rose RM, Fuglestad JM, Remington L: Growth inhibition of *Mycobacterium avium* complex in human alveolar macrophages by the combination of recombinant macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma. Am J Respir Cell Mol Biol **4**(3):248-254, 1991
- 62) Denis M, Gregg EO: Modulation of *Mycobacterium avium* growth in murine macrophages reversal of unresponsiveness to interferon-gamma by indomethacin or interleukin-4. J Leukoc Biol **49**(1):65-72, 1991
- 63) Denis M: Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: activation by cytokines and calcitriol. Clin Exp Immunol **84**(2):200-206, 1991
- 64) Denis M: Growth of *Mycobacterium avium* in human monocytes: identification of cytokines which reduce and enhance intracellular microbial growth. Eur J Immunol **21**(2):391-395, 1991
- 65) Shiratsuchi H, Johnson JL, Ellner JJ: Bidirectional effects of cytokines on the growth of *Mycobacterium avium* within human monocytes. J Immunol **146**(9):3165-3170, 1991
- 66) Tsuyuguchi I: Clinical immunology of tuberculosis. Kekkaku **65**(9):591-601, 1990
- 67) Ottenhoff TH, Wondimu A, Reddy NN: A comparative study on the effects of rIL-4, rIL-2, rIFN- γ , and rTNF- γ , and rTNF- α on specific T-cell non-responsiveness to mycobacterial antigens in lepromatous leprosy patients in vitro. Scand J Immunol **31**(5):553-565, 1990
- 68) Ab BK, Kiessling R, Van Embden JDA, Thole JER, Kumararatne DS, Pisa Pavel, Wondimu A, Ottenhoff HM: Induction of antigen-specific CD4⁺ HLA-DR-restricted cytotoxic T lymphocytes as well as nonspecific nonrestricted killer cells by the recombinant mycobacterial 65-kDa heat-shock protein. Eur J Immunol **20**:369-377, 1990

- 69) Kumararatne DS, Pithie AS, Drysdale P, Gaston JS, Kiessling R, Iles PB, Ellis CJ, Innes J, Wise R: Specific lysis of mycobacterial antigen-bearing macrophages by class II MHC restricted polyclonal T cell lines in healthy donors or patients with tuberculosis. *Clin Exp Immunol* **80**(3):314-323, 1990
- 70) Ota T, Okubo Y, Sekiguchi M: Analysis of immunologic mechanisms of high natural killer cell activity in tuberculous pleural effusions. *Am Respir Dis* **142**(1):29-33, 1990
- 71) Ab BK, Ottenoff T, Converse P, Halapi E, Tadesse G, Rottenberg M, Kiessling R: Mycobacterium-induced cytotoxic T cells as well as nonspecific killer cells derived from healthy individuals and leprosy patients. *Eur J Immunol*, **20**(12):2651-2659, 1990
- 72) Van Furth R: Mycobacteria and macrophage activation. *Res Microbiol* **141**(2):256-261, 1990
- 73) Crowle AJ: Immunization against tuberculosis: What kind of vaccine? *Infect Immun*, **56**(11):2769-2773, 1988
- 74) Pfeffer K, Schoel B, Gulle H, Kaufmann SHE, Wagner H: Primary response of human T cells to mycobacteria: a frequent set of γ/δ T cells are stimulated by protease-resistant ligands. *Eur J Immunol* **20**:1175-1179, 1990
- 75) Kasahara K, Kobayashi K, Shikma Y, Yoneya I, Kaga S, Hashimoto M, Odagiri T, Soejima K, Ide H, Takahashi T: The role of monokines in granuloma formation in mice: the ability of interleukin 1 and tumor necrosis factor- α to induce lung granuloma. *Clin Immunol Immunopathol* **51**(3):419-425, 1989
- 76) Theilmann L, Meyer U, Kommerell B, Dierkesmann R, Moller A: Alpha tumor necrosis factor in the serum of patients with sarcoidosis, tuberculosis or bronchial cancer. *Pneumologie* **44**(4):735-738, 1990
- 77) Boros DL: The role of lymphokines in granulomatous inflammations. *Lymphokines* **3**:257-281, 1981
- 78) Ando M, Dannenberg AM Jr, Sugimoto M, Tepper BS: Histochemical studies relating the activation of macrophages to the intracellular destruction of tubercle bacilli. *Am J Pathol* **86**:623-634, 1977
- 79) Daniele RP: Chapter 13, Mechanisms of granuloma formation in the lung In Boros DL(Ed) *Immunology and Immunologic disease of the lung*. p264-287, Boston, Blackwell Scientific Publications 1989
- 80) Roit IM, Brostoff J, Male DK: Chapter 22, Hypersensitivity-type IV, In Barnetson RSC, Gawkrödger D(Ed) *Immunology*, 2nd Ed, p22. 1, London, Churchill Livingstone, 1989
- 81) Sakamoto Y, Goren MB, Kirkpatrick CH: Phenotypes of infiltrating cells in trehalose dimycolate-induced interstitial pneumonitis. *Infect Immun* **57**(7):2098-2106, 1989
- 82) Watson SR, Collins FM: Development of suppressor T cells in mice heavily infected with mycobacteria. *Immunology* **39**:367-373, 1980
- 83) Dannenberg AM Jr: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **125**:25-29, 1982