

## 제조업체 분진폭로 근로자들의 임상경과 및 폐기능 -진폐증에 관한 생체지표 개발-

가톨릭대학교 의과대학 산업의학연구소, 성모병원 산업의학과

김경아 · 구정완 · 임 영 · 김지홍  
장황신 · 박영만 · 안병용 · 정치경

— Abstract —

### Clinical Process and Pulmonary Function of Workers Exposed to Dusts in Manufacturing Industries : Potential Biomarkers of Pneumoconiosis

Kyoung Ah Kim, Jung Wan Koo, Young Lim,  
Ji Hong Kim, Hwang Sin Chang, Byung Young Ahn,  
Young Man Park, Chee Kyung Chung

*Catholic Institute of Industrial Medicine and Department of Industrial Medicine,  
St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea*

Alveolitis is believed to be a primary response after dust inhalation. Activated inflammatory cells by dust and their mediators are major participants in the evolution of pneumoconiosis. Therefore evaluation of degree of alveolitis is useful for assessing disease activity and estimating of prognosis in pneumoconiosis. This study focused on the workers with pneumoconiosis who are working and worked in manufacturing industries because the occupying fraction by them among total pneumoconioses patients in our country is increasing recently. In order to identify and validate biomarkers to early diagnosis and better predict for the susceptible workers, the release of tumor necrosis factor(TNF $\alpha$ ), interleukine-8(IL-8), platelet-derived growth factor-AA(PDGF-AA) and transforming growth factor- $\beta$ (TGF $\beta$ ) from alveolar macrophages and blood monocytes, their concentration in BAL(bronchoalveolar lavage) fluid, pulmonary function test and Gallium index of lung were performed on 25 patients with pneumoconiosis who worked in manufactory industries.

The results of this study were as follows;

1. No significant differences were demonstrated between large opacity group and small opacity group, however pulmonary diffusing capacity in large opacity group was signifi-

\* 이 논문은 1995년도 한국한술진흥재단의 대학부설연구소 연구과제 연구비에 의하여 연구되었음

cantly lower than that in small opacity group.

2.  $^{67}\text{Ga}$  index was significantly correlated with increase of category in pneumoconiosis ( $r=0.83$ ,  $p<0.05$ ).

3. Numbers of total cells( $r=0.583$ ,  $p<0.05$ ) and alveolar macrophages( $r=0.499$ ,  $p<0.05$ ) in BAL were significantly correlated with the category of pneumoconiosis

4. Spontaneous( $r=0.474$ ,  $p<0.05$ ) and LPS( $r=0.463$ ,  $p<0.05$ ) stimulated release of  $\text{TNF}\alpha$  from macrophage, IL-8( $r=0.464$ ,  $p<0.05$ ) and  $\text{TGF}\beta$ ( $r=0.460$ ,  $p<0.05$ ) in BAL fluid were significantly correlated with category of pneumoconiosis.

5. Significantly positive correlation was demonstrated between spontaneous( $r=0.443$ ,  $p<0.05$ ) and LPS( $r=0.573$ ,  $p<0.05$ ) stimulated release of  $\text{TNF}\alpha$  with the category of pneumoconiosis.

6. Release of  $\text{TNF}\alpha$  from alveolar macrophages( $r=0.61$ ,  $p<0.05$ ) and blood monocytes( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ), IL-8 concentration in BAL fluid( $r=0.52$ ,  $p<0.05$ ) and  $^{67}\text{Ga}$  index( $r=0.53$ ,  $p<0.05$ ) were considered to sensitive biomarkers for alveolitis by dust.

## 서 론

진폐증은 우리나라에서 소음성 난청에 이어 2번째로 많이 발생하는 직업병이며 대부분의 진폐증이 비가역적이고 퇴직후에도 계속 진행되는 예가 많아 이에 대한 합리적인 대책은 산업의학 분야에서 매우 중요한 과제로 지적 되고 있다. 현재 우리나라 진폐증 환자중 탄광근로자에게 발생하는 탄광부 진폐증이 가장 많은 비율을 차지하고 있다. 그러나 1988년 정부의 석탄합리화 방안으로 최근 탄광이나 이에 종사하는 근로자수가 크게 감소하여 점차로 진폐증 환자중 탄광부진폐증이 차지하는 비율이 상대적으로 감소할 것이다.

이에 비해 우리나라가 점차 공업화되어 제조업체에서 분진에 폭로되는 근로자수가 증가하고 장기간 근무한 근로자가 많아짐에 따라 제조업체에서의 진폐증 발생이 증가하고 있다. 그러나 이들 제조업체 근로자들에서 발생하는 진폐증 환자에 대한 연구는 1990년 조규상등에 의해 실시된 제조업체에서 진폐증 발생실태에 관한 조사 이외에는 전무한 실정이다. 그러므로 이들 제조업체 근로자들에서 발생하는 진폐증에 대한 실태 파악과 합리적인 관리가 필요하다. 그러나 제조업체에서 흡입되는 분진은 주로 사용되는 분진 이외에 주위의 다른 작업부서의 분진이 혼합되거나 복합분진을 사용하는 경우가 대부분임으로 단일분진에 의한 진폐증과는 다른 양상의 경과나 폐조직 변화를 보여 시험관내나 동물 실험 이외의

제조업체중 분진 작업장의 환경실태나 분진폭로 근로자들의 건강장해 및 임상적인 기초에서의 연구가 필요하다.

최근 진폐증 환자의 임상 양상, 흉부사진과 폐기능 이외에 예후 판정이나 조기 진단을 위해 여러가지 새로운 진단방법이 시도되고 있다. 진폐증이 대부분 비가역적인 질환일 뿐 아니라 분진작업을 그만둔 후에도 진행함으로 조기진단하여 조치하는 것은 진폐증 환자의 관리에 있어서 매우 합리적인 방법일 것이다.

분진흡입시 1차반응은 폐포염이고 2차적으로 분진의 종류에 따라 차이는 있으나 육아종 및 섬유화 변화가 온다. 최근에는 분진흡입시 폐포염의 중증도나 구성염증세포의 종류에 따라 조기진단이나 예후판정의 방법으로 이용하고자 하는 노력들이 있다.

Gallium scan은 radioactive gallium이 염증부위에 섭취되는 것을 이용하여 폐포염의 존재나 정도를 파악하는데 많이 이용되고 있으며 비관혈적(non-invasive)이며 비교적 비용이 적게 들어 유용하다. Begin(1983)등은 Gallium scan에 의한 폐포염증 소견에 의해 노력성 폐활량의 감소와 흉부엑스선상 진행을 예측할 수 있다고 하였다. 석면폐증의 경우 Gallium scan상 양성인 군은 흉부방사선 사진상 진폐병변이 명확하지 않았던 군도 점차 진행하나 흉부방사선 사진상 이상이 있었으나 Gallium scan상 음성군은 진행하지 않았다는 보고도 있다(Harber와 Smitherman, 1991). 그러나 우리나라에서는 제조업체 진폐증 환자는 물론 탄광부 진폐증이나 그 밖의

진폐증 환자에서의 Gallium scan 이용이나 진단가치에 관한 연구는 아직까지 보고된 바 없다.

폐포염증의 정도를 확인하는데 흔히 사용되는 또 다른 방법으로는 기관지 폐포세척술을 들 수 있다. 폐포에 있는 염증세포를 세척해서 얻어 총세포수의 증가로 염증의 중증도를 파악할 수 있고 염증세포를 분류하여 폐포염을 주로 구성하는 세포에 따라 예후를 판정하고자 하는 연구도 있었다(윤임중 등, 1993, 1994).

폐포염증 반응에 폐포 대식세포가 열쇠와 같은 역할을 하게 되는데 이는 분진이 폐장내에 들어가면 폐포 대식세포에 포식되어 염증을 유발시키고 지속시키며 폐조직을 파괴하고 섬유화 변화를 매개하는 물질들을 분비하기 때문에 분진의 종류에 따라 이들 물질의 분비량이나 분비 기간이 달라 폐포염의 지속기간이나 조직학적 변화가 다르게 나타난다. 그러므로 이들 매개물질의 규명과 정량이 진폐증의 병인을 이해하고 더 나아가 조기진단과 예후 판정에 도움이 될 것으로 생각된다.

따라서 본 연구는 제조업체에서 사용되는 분진들 중 특히 폐조직의 섬유화를 일으키며 독성이 강하다고 알려진 유리규산에 주로 폭로된 근로자들을 대상으로 흉부사진의 변화, 폐기능의 차이등을 알아보고 Gallium scan과 기관지 폐포세척술로 폐포염의 정도와 구성염증세포의 관계를 알아보고자 하였다. 또한 염증성, 섬유화성 변화를 진행시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 여러가지 매개물질을 기관지폐포 염증세포와 말초혈액세포의 배양상층액에서 정량하여 진폐증의 병인(pathogenesis)을 밝히는데 도움을 주며 진폐증의 진단 및 예후 판정에 이용할 수 있는지 알아보아 새로운 진단방법으로 활용하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1996년부터 1997년 12월까지 약 2년간 진폐정밀 진단을 위하여 가톨릭대학교 성모병원에 입원하였던 환자들중 유리규산을 사용하는 제조업체에 근무하고 있거나 근무한바 있는 남자 근로자들에서 흉부방사선사진상 의사진폐증(category 0/1) 이상의 진폐증이 관찰되는 사람들을 대상으로 하였다. 말초혈액내

단핵구에 의한 cytokine 생성능을 비교하기 위한 대조군으로는 같은기간 일반건강진단이나 종합검진을 위하여 성모병원 건강증진센터를 방문하였던 분진 폭로력이 없는 남자들을 대상으로 하였다. 대조군은 연령과 흡연력을 개별씩짓기 하는 방법으로 선택하였고 전신 또는 국소적 염증성 질환이 있는 경우는 제외하였다. 대조군에서 기관지경 및 기관지폐포세척술을 실시하기 어려워 이에 대한 자료는 비교할 수 없었다.

## 2. 방법

### 1) 설문조사 및 이학적 검사

ATS Questionnaire에 의하여 환자의 연령, 직업력 및 흡연력 등과 호흡기 자각증상을 설문조사하였으며 또한 이학적 검사도 같이 실시했다.

### 2) 흉부 방사선 촬영 및 판독

대상 근로자에 대한 흉부 방사선 촬영 및 판독은 ILO(1980)의 '흉부 방사선 사진에 의한 진폐증의 국제분류법 안내서'에서 권장된 내용에 준하여 실시되었다.

### 3) Gallium scan

Ga<sup>67</sup>주사는 3 mCi의 67-Gallium-Citrate를 정맥주사한 후 24 시간과 48 시간에  $\gamma$ -camera로 각각 전면과 후면 영상을 얻었다.

Gallium scan은 48시간 후면 영상을 기준으로 판독하여 비교하였으며 computer-based quantitative method로 정량화하여 비교하였다(Line, 1993). 즉 간장의 pixel당 평균 <sup>67</sup>Ga의 섭취당 폐장의 pixel당 <sup>67</sup>Ga 섭취의 비로 정량화하였다. 폐의 섭취는 육안으로 보아 <sup>67</sup>Ga의 섭취가 증가된 4부위를 선택하였으며 컴퓨터하에서 섭취율을 계산하였고 4 부위의 평균을 폐장의 <sup>67</sup>Ga 지표로 하였다.

$${}^{67}\text{Ga index} = \frac{\text{average counts/pixel in lung}}{\text{average counts/pixel in liver}}$$

### 4) 폐기능 검사

폐기능 검사는 노력성 호기곡선(forced expiratory spirogram) 과 최대호기기류-용량(maximal expiratory flow-volume)곡선 그리고 확산능을

Body plethysmograph Med Graphics Model 1985/D (Medical Graphics Corporation, USA)로 측정하였다. 환기기능 측정치는 노력성 호기곡선으로부터 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC), 일초량(one-second forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>) 과 1초율(FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>%)을 산출하였고, 최대호기기류-용량 곡선으로부터는 25-75 %에서의 최대호기기류인 FEF<sub>25-75</sub>를 산출하였으며 폐장 확산능(DLCO)은 단회 호흡법으로 측정하였다.

#### 5) 기관지폐포 세척술 및 세포의 처치

기관지폐포 세척술은 고식적인 방법으로 시행하였다. 굴곡성 기관지내시경(Olympus, Japan)검사의 전처치로 atropine 0.5 mg과 demerol 50 mg 또는 valium 10 mg을 근육주사 하였고, 2 % 염산 리도카인을 성대 및 상부기관지에 분무하여 국소 마취하였다. 우측 중엽 또는 좌측의 설상엽의 분지에 내시경을 고정시킨 후에 생리식염수 30 ml씩 4회 세척을 실시하였다. 첫 번째 세척액은 폐포 보다는 기관지 세척액이 대부분임으로 제외하였다. 세척액은 2장의 무균거즈로 점액등을 걸러내고 용적을 측정한 후에 1,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후에 기관지폐포 세척액의 상층액은 Centriprep centrifugal concentrator(Amicon)를 이용하여 10배 농축하여 측정시 까지 -70 °C에 보관하였다. 세포층은 RPMI-1640(Sigma)으로 2번 세척하여 hemocytometer로 총세포수를 측정하였고, trypan blue로 세포생존율을 검사하였다. 약 0.5×10<sup>6</sup>개의 세포를 cytocentrifuge 시킨 후에 Giemsa염색하여 총 400개의 세포를 세어서 기관지폐포 세척액내 염증세포들의 백분율을 계산하였다.

#### 6) 폐포대식세포의 배양

RPMI-1640배지(10 % bovine serum albumine, HEPES, penicilline-streptomycine)에 살아있는 폐포대식세포가 ml당 1×10<sup>6</sup>개가 되도록 하여 배양접시(Falcon)에 심어 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>하에서 1시간 배양한 후 3회 세척하여 비흡착세포를 제거하는 방법으로 폐포대식세포만을 분리하였다.

#### 7) 말초혈액의 단핵구 분리

EDTA를 항응고제로 이용하여 말초혈액을 채혈하

여 Histopaque(Sigma) density gradient 방법으로 단핵세포층을 분리한 후 세포를 RPMI-1640배지로 3회 세척하였다. 세포수가 2×10<sup>6</sup>/ml가 되도록 RPMI-1640 배지에 재부양 시킨후 배양접시(Falcon)에 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 부착시킨 후 상층액을 제거하고 RPMI로 세척하여 부착되지 않은 세포를 제거하는 방법으로 말초혈액의 단핵구를 분리하였다.

#### 8) 폐포대식세포와 말초혈액내 단핵구의 cytokine 분비능 측정

##### (1) 기저상태의 cytokine 분비능

기저상태의 cytokine 분비능은 배양접시에 심어 분리한 세포에 RPMI-1640배지로 교환하여 24시간 배양한 상층액을 채취하여 cytokine 농도 측정에 이용하였다.

##### (2) 내독소 자극에 의한 cytokine 분비능

폐포대식세포와 말초혈액의 단핵구의 기능을 촉진하는 것으로 알려져 있는 내독소로 세포를 자극하였을 때 cytokine 분비를 측정하기 위하여 lipopolysaccharide가 1 µg/ml 함유된 RPMI-1640배지를 분리된 세포에 가하여 기저상태와 같은 조건으로 24시간 배양한 상층액을 채취하여 cytokine 농도 측정에 이용하였다.

##### (3) Cytokine의 측정

배양상층액을 pore size가 0.45 µm인 cellulose ester membrane에 걸러 -70 °C에 보관하였다가 cytokine의 농도를 측정하였다. 염증 및 섬유화 반응에 관여하는 것으로 알려져 있는 cytokine network중에 각 단계별 cytokine중 대표적인 것을 측정하였다. 즉 proinflammatory cytokine 중에서는 TNF-α를, 염증세포에 대한 직접적인 화학주성을 가지고 있다고 알려져 있는 chemokine중에서는 IL-8을, 그리고 섬유모세포 증식작용을 하는 growth factor들 중에서는 PDGF-AA와 TGFβ를 측정하였다.

모든 cytokine의 측정시에는 Indirect ELISA방법을 이용하였는데 측정범위는 PDGF-AA와 TGFβ는 각각 16-2000 pg/ml와 0.064-64 ng/ml이었고 TNF-α와 IL-8은 둘 다 0.1-128 ng/ml이었다.

IL-8과 TNF-α는 2-5배 희석하여 분석하였고 PDGF-AA와 TGFβ는 배양상층액 원액으로 분석

**Table 1.** General characteristics of the subjects

	Study population (n=25)
Age(yrs)	55.9±6.4
Smoking status	
Non smoker	4(16)
Exsmoker	13(52)
Current smoker	8(32)
Smoking(pack-years)	
Exsmoker	16.50±9.80
Current smoker	26.30±9.65
Type of manufacturing industry	
Foundry	8(32)
Masonry	7(28)
Glass manufactory	5(20)
Pottery	5(20)
Years in dusty industries	15.4±7.3

( ) : %

**Table 2.** Distribution of dust exposed workers by ILO category

ILO category	No	%
1	7	28
2	8	32
3	4	16
Large opacity(A, B)	6	24

하였다. 모든 cytokine 측정시에 각 시료를 2배수로 측정하여 그 평균값을 cytokine의 분비능으로 간주하였다.

#### 9) 기관지폐포 세척액내 cytokine의 농도

기관지폐포 세척액내 cytokine 농도는 기관지폐포 세척액을 Centriprep(Amicon, USA)으로 10배 농축한후 세포배양상층액에서와 마찬가지로 indirect ELISA방법으로 측정하였다.

#### 10) 유의성 검정

모든 연속변수는 평균±표준편차로 표시하였으며 두군간의 차이는 Wilcoxon rank sum test,로 비교군이 3군 이상일때에는 Kruskal-Wallis test로 유의성을 검정하였다. 두변수간의 상관관계는 Spearman 상관계수를 구하여 알아보았다. 진폐증

과 기관지폐포 세척액내 세포변화의 상관관계를 분석할 때 흉부방사선 사진상 폐결핵이 의심되었던 예는 제외하고 분석하였다.

## 연구결과

### 1. 연구대상자의 일반적특성

총 25명 연구대상자의 연령, 분진 폭로력 및 흡연력 등은 Table 1에서 보는 바와 같다. 대상자의 평균연령은 55.9세였으며 분진 사업장에서의 평균 근무기간은 15.4년이었다. 연구대상자를 근무한 사업장으로 분류하였을 때 주물공장이 8명(32%), 쇠석장이 7명(28.0%), 유리공장이 5명(20%) 그리고 용접공이 5명(20%)이었다. 25명의 대상자중 8명(32%)이 현재 흡연하고 있었으며 13명(52%)은 과거 흡연자였고 4명(16%)은 비흡연자였다. 담배를 끊은 지 2년 이상 경과된 사람만을 과거 흡연자로 분류하였다.

25명의 대상자중 9명(36%)은 현재 분진 작업장에 재직중인 근로자였고 나머지 16(64%)명은 퇴직자였으며 현재직자와 퇴직자 사이에 흡연력과 분진 폭로력등은 유의한 차이가 없었다.

25명의 제조업체에서 분진에 폭로된 근로자들의 단순흉부 방사선 사진상 진폐병변의 ILO분류결과는 Table 2와 같이 category 1이 7명(28%), category 2가 8명(32%), category 3이 4명(16%) 그리고 대음영이 관찰된 경우가 6명으로 24%였다. 대음영이 관찰되었던 6명중 category A에 해당되는 경우가 4명이었고 나머지 2명은 category B에 해당되었다.

8명(32%)에서 흉부 방사선 사진상 폐기종이 관찰되었고 7명(28%)에서 폐결핵이 의심되었으며 4명에서는 폐결핵과 폐기종이 동반된 것으로 생각되었다.

9명의 현재 재직 근로자중에서 category 1이 4명, category 2가 4명 그리고 대음영이 관찰된 경우가 1명이었다. 현재 재직자와 퇴직자 사이에 ILO category의 분포나 합병증의 동반율의 차이는 없었다.

### 2. 흉부방사선 사진과 폐기능

진폐증환자들을 흉부방사선 사진상 ILO category(1980)로 분류하였을 때 각 category 사이에는 폐기능의 차이가 없었다. 소음영 진폐증에서 진폐결절의 profusion 보다는 동반된 폐기종과 밀접한 관

**Table 3.** Characteristics of dust exposed workers according to size of opacity

	Small opacity (n=19)	Large opacity (n=6)
Age (yrs)	55.68±6.86	56.50±5.39
Smoking status		
Non smoker	4(21.1)	0(0)
Exsmoker	9(47.4)	4(66.7)
Current smoker	6(31.6)	2(33.3)
Smoking(pack-years)		
Exsmoker	15.89±9.92	17.75±10.96
Current smoker	26.00±11.24	27.00±4.24
Type of manufacturing industry		
Foundry	7(36.8)	1(16.7)
Masonry	5(26.3)	2(33.3)
Glass manufactory	3(15.8)	2(33.3)
Pottery	4(21.5)	1(16.7)
Years in dusty industries	15.37±7.38	15.33±7.71

( ) : %

**Table 4.** Pulmonary function measurement according to size of opacity

		Small opacity (n=19)	Large opacity (n=6)
FVC	L	3.5±0.6	3.04±0.58
	% pred.	88.4±13.8	80.4±14.5
FEV1	L	2.5±0.7	1.91±0.66
	% pred.	69.5±18.2	55.1±18.9
FEV1/FVC	%	70.7±12.2	61.7±13.2
FEF25-75	L/sec	2.1±1.1	1.3±0.7
	% pred.	71.0±34.3	46.7±30.4
DLCO	ml/min/mmHg	21.7±3.9	17.0±5.3*
	% pred.	85.4±16.6	71.5±21.1

\* : p<0.05

계가 있다는 Begin등(1986)의 연구결과에 따라 폐기종이 합병된 군을 제외하여 비교해 보았으나 ILO category에 따른 폐기능의 유의한 차이는 없었다. 단순흉부방사선 사진상 소음영만 관찰되는 category 1, 2, 3을 소음영군으로 분류하고 대음영이 관찰되는 복잡진폐증군으로 분류하여 두군간의 차이를 알아보았다. 소음영군과 대음영군간의 연령, 흡연력 및 분진 폭로력은 Table 3과 같이 양군간에 차이가 없었고 작업장의 분포도 차이가 없었다.

단순 흉부방사선 사진상 소음영군에 비하여 대음

**Table 5.** <sup>67</sup>Ga lung-uptake index in patients with pneumoconiosis by ILO category

ILO category	<sup>67</sup> Ga index
1	0.54±0.16
2	0.58±0.16
3	0.64±0.06
Large opacity	0.99±0.09

**Table 6.** Correlation of cellular pattern of BAL fluid with ILO category of pneumoconiosis Cellular pattern of BAL fluid

ILO category	r	P-value
Total cell count	0.583	0.0055
No of macrophages	0.499	0.0213
No of neutrophils	0.315	0.1647
No of lymphocytes	0.265	0.2450

영군에서 폐기능이 감소되어 있었으나 유의한 차이는 없었고 폐장확산능만이 대음영군이 17.0 ml/min/mmHg로서 소음영군의 21.7 ml/min/mmHg 보다 유의하게 감소하였다(p<0.05) (Table 4).

### 3. <sup>67</sup>Ga scan

<sup>67</sup>Ga 섭취율을 정량화한 <sup>67</sup>Ga index는 category 간에 유의한 차이가 있었다(p<0.05) (Table 5). Category가 증가할수록 <sup>67</sup>Ga index가 증가하는 유의한 양의 상관관계를 보였다(r=0.82, p<0.05).

### 4. 기관지폐포 세척액의 세포변화

기관지폐포 세척액내 세포소견과 단순흉부방사선 사진상 진폐증의 category 간의 관계는 Table 6에 기술한 바와 같다.

기관지폐포 세척액내 총세포수(r=0.583, p<0.05)와 대식세포수(r=0.499, p<0.05)는 단순 흉부방사선 사진상 진폐증의 category가 증가할수록 증가하는 양의 상관관계를 보였다. 진폐증의 category가 증가할수록 대식세포의 백분율은 감소하나 폐포대식세포의 절대수는 증가하여 진폐증의 category가 증가할수록 폐포대식세포의 절대수가 증가하는 유의한 양의 상관관계를 보였다(r=0.499, p<0.05). 중성구의 백분율과 절대수는 진폐증 category와 유의한 상관성이 없었다.

**Table 7.** Percentage of cellular components of BAL fluid from the patients with pneumoconiosis

	Macrophages	Neutrophils	Lymphocytes	Eosinophils
Small opacity	82.28±11.57	8.09±5.95	8.00±10.96	0.53±0.34
Large opacity	81.32± 9.44	12.01±7.79	5.84± 2.47	1.53±2.05

**Table 8.** Number of cellular components of BAL fluid from the patients with pneumoconiosis

	Macrophages	Neutrophils	Lymphocytes	Eosinophils
Small opacity	11.44±4.13	1.21±1.40	1.11±1.62	0.05±0.04
Large opacity	14.50±4.14	2.50±1.66	1.14±0.71	0.21±0.25

**Table 9.** Correlation of cytokine production from alveolar macrophage and cytokine concentration in BAL fluid with ILO category of pneumoconiosis

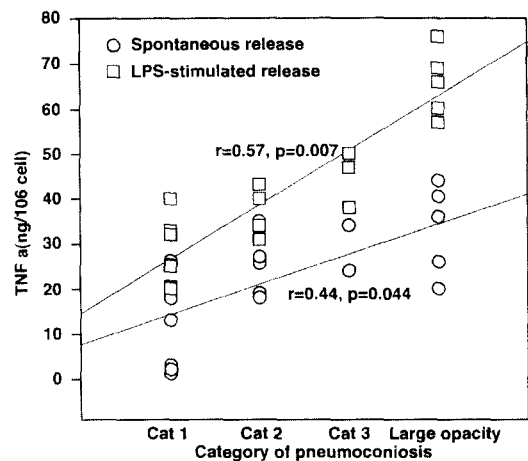
Cellular pattern of BAL fluid	ILO category	r	P-value
Spontaneous production			
IL-8		0.3065	0.1082
TNF $\alpha$		0.4742	0.0347
LPS-stimulated production			
IL-8		0.3455	0.1355
TNF $\alpha$		0.4634	0.0356
BAL fluid			
IL-8		0.4644	0.0336
TNF $\alpha$		0.2743	0.2303
TGF $\beta$		0.4604	0.0404
PDGF-AA		0.2025	0.3787

대음영군의 기관지폐포 세척액내 총세포수는  $18.32 \pm 6.09 \times 10^6$  개로서 소음영군의  $14.12 \pm 5.47 \times 10^6$  개 보다 많았으나 유의한 차는 없었다. 중성구의 백분율과 절대수는 대음영군이 소음영군 보다 증가하는 경향을 보였다 (Table 7, 8).

4. 생체지표로서의 multiple cytokine 정량

1) 폐포대식세포의 cytokine 생성능과 기관지폐포 세척액내 cytokine 농도

기관지폐포세척으로 회수된 폐포대식세포의 기저 상태에서의 cytokine 분비능과 내독소로 자극시의 cytokine 분비능은 Table 9에서 보는 바와 같이 ILO category가 증가할수록 증가하는 경향이었으



**Fig. 1.** Correlation between spontaneous and LPS stimulated release of TNF $\alpha$  from blood monocytes and category of pneumoconiosis

나 TNF $\alpha$ 에서만 유의한 상관성이 있었다 ( $r=0.474, p<0.05$ ). 그러나 기관지폐포 세척액내의 cytokine 농도에서는 IL-8과 TGF $\beta$ 가 ILO category가 증가할수록 농도가 증가하여 유의한 양의 상관관계를 보였다 ( $p<0.05$ ).

cytokine 분비능의 소음영군과 대음영군간의 차이는 Table 10과 같다. 폐포대식세포로부터 TNF $\alpha$ 의 생성능과 기관지폐포 세척액내 IL-8 및 TGF $\beta$  농도가 소음영군에 비하여 대음영군에서 유의하게 높았다 ( $p<0.05$ ).

2) 말초혈액내 단핵구의 cytokine 생성능  
말초혈액내 단핵구의 기저 및 내독소 자극에 의한

**Table 10.** Cytokine production from alveolar macrophage and their level in BAL fluid of the patients with pneumoconiosis

Cytokine(ng/ml or 10 <sup>6</sup> cells)	Small opacity (n=19)	Large opacity (n=9)
Spontaneous production		
IL-8	66.06±30.92	77.77±20.80
TNF $\alpha$	34.65±12.62	54.98±16.34*
LPS-stimulated production		
IL-8	145.26±102.35	158.86±44.25
TNF $\alpha$	60.45±19.78	78.42±12.42*
BAL fluid		
IL-8	25.51±23.15	75.77±24.69*
TNF $\alpha$	3.19±1.69	3.77±1.87
TGF $\beta$	0.52±2.97	1.49±0.68*
PDGF-AA	0.17±0.08	0.23±0.06

\* : p<0.05

**Table 11.** Cytokine production from blood monocyte in the patients with pneumoconiosis

	Control (n=25)	Small opacity (n=16)	Large opacity (n=9)
(ng/10 <sup>6</sup> cells)			
Spontaneous			
IL-8	10.23±7.89	43.44±11.90 +	53.17±12.94 +
TNF $\alpha$	1.80±3.30	15.30±12.43 +	30.09±12.43*+
LPS-stimulated			
IL-8		75.51±32.91	101.28±49.48
TNF $\alpha$		35.92±60.17	60.17±14.39*

\* : p<0.05 compared with small opacity group

+ : p<0.05 compared with control group

TNF $\alpha$  생성능은 진폐증 category와 유의한 상관이 있었다(Fig. 1).

단핵구의 기저상태에서의 TNF $\alpha$  생성능은 대음영군이 30.09±12.43 그리고 소음영군이 15.30±12.43 로서 대조군의 1.80±3.30 보다 유의하게 증가하였으며 또한 대음영군의 TNF $\alpha$ 도 소음영군의 TNF $\alpha$ 보다 유의하게 증가하였다. 내독소 자극시의 TNF $\alpha$ 는 대음영군이 60.17±14.39로서 소음영군의 35.92±60.17 보다 유의하게 증가하였다. 기저상태의 IL-8은 소음영군과 대음영군이 대조군보다 유의하게 높았지만 대음영군과 소음영군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 11).

## 6. 폐포염증의 지표인 총세포 수와 과 진폐증 진단지표와의 상관관계

이미 기술한 여러 가지 진폐증의 생물학적 지표들과 폐포염증을 대표할 수 있는 기관지폐포 세척액내 총세포수와의 상관관계는 다음과 같다.

폐포대식세포의 TNF $\alpha$ 분비능(r=0.61, p<0.05), 말초혈액의 단핵구로부터의 TNF $\alpha$ 분비능(r=0.48, p<0.05), 기관지폐포 세척액내 IL-8의 농도(r=0.52, p<0.05) 그리고 <sup>67</sup>Ga 지표가 기관지폐포세척액내 총세포수(r=0.53, p<0.05)와 유의한 양의 상관관계를 보임으로 폐포염증반응의 중요한 지표가 될 것으로 생각되었다.

## 고 찰

과거 전체 직업병의 70%이상을 차지하던 진폐증이 점차로 그 비율이 감소하고(윤임중, 1992) 진폐증의 새로운 발생 예도 감소하고 있는 추세이다. 그

러나 만성적인 경로를 걷고 분진작업 중단 후에도 진행하거나 새롭게 발생할 수 있다는 진폐증의 특성 때문에 많은 분진 작업자들이 아직도 보상이나 장애 판정을 위한 조사를 위하여 정밀진단을 계속 받고 있다.

진폐증은 흡입되는 분진의 종류에 따라 분류될 수 있는데 이는 분진의 종류에 따라 폐의 조직반응이나 질병의 양상이 다르게 나타나기 때문이다. 현재 우리나라 진폐증 환자중 탄광 근로자에게 발생하는 탄광부진폐증이 가장 많은 비율을 차지하고 있다. 그러나 1988년 정부의 석탄합리화 방안으로 최근 탄광에 종사하는 근로자 수가 크게 감소하였다. 이에 비하여 우리나라가 점차 공업화되어 제조업체에서 분



진에 폭로되는 근로자 수가 증가하고 장기간 근무하는 근로자가 많아짐에 따라 제조업체에서의 진폐증 발생이 증가하고 있다.

진폐증은 일반적으로 단순흉부 방사선 검사 소견에 따라 소음영인 단순 진폐증(simple pneumoconiosis)과 대음영인 복잡진폐증(complicated pneumoconiosis or progressive massive fibrosis)으로 구분하는데 소음영 진폐증은 음영의 직경이 1 cm 이하인 것이고 대음영 진폐증은 음영의 크기가 그 이상이다(ILO, 1980). 이와 같이 단순흉부 방사선학적 검사로 소음영 진폐증과 대음영 진폐증으로 분류하는 것은 임상적으로 큰 의미를 갖는데 예를 들어 두 군의 임상양상이나 질환의 진행, 그리고 예후가 다르고 폐기능의 장애정도나 생존기간이 상이한 것으로 지적되고 있기 때문이다(Cochran, 1973; Morgan 등, 1974; Ortmeyer 등, 1974). 따라서 본 연구에서는 흉부방사선 사진상 ILO category에 따른 변화를 보는 한편 소음영 진폐증과 대음영 진폐증군 사이에 기관지폐포염증세포변화나 그 매개물질의 변화의 차이를 알아보고 대음영으로 진행에 영향을 미칠 수 있는 생리적 변화에 관한 자료를 얻고자 하였다.

기관지폐포세척은 진단에 있어 특히 간질성 폐질환의 진단에 중요한 위치를 차지하며, 때에 따라선 폐생검(lung biopsy)을 대체할 수 있어 초기엔 액성 폐생검(liquid lung biopsy)이라고도 하였다. 진폐증도 간질성 질환의 하나로서 경기관지 폐생검을 시행하면 간질에 위치한 염증세포들과 폐포벽의 섬유화에 관한 정보를 얻을수 있으나 대음영이 생기기 전까지는 소음영이 산재되어 있어 작고 부스러져 있는 폐생검 조직으로는 만족할 만한 정보를 얻기가 힘들다. 그러나 기관지폐포세척술로는 많은 소분질 기관지로부터 세포를 얻어 더 유용한 정보를 얻을수 있다.

기관지폐포세척에서의 세포 구성은 그 자체가 질병 특장적(pathognomic)이지는 않아 특별한 간질성 폐질환의 진단을 내릴수는 없지만, 진단을 내리는 데 보조적인 역할과 질환의 활성도를 측정하는데 있어서의 역할은 그 중요성을 인정받고 있다. 본 연구에 의하면 흉부방사선검사로 관찰한 진폐증의 진행정도에 따라 기관지폐포세척액내 총세포수나 중성구와 대식세포의 절대수가 증가하였으며 기관지폐포

세척액내의 매개물질 농도나 대식세포의 매개물질 생성능 또한 진폐증의 진행이 심할수록 증가하는 상관관계를 보였는 바 진폐증의 진행에 대한 예측이나 고위험군을 선별하여 더 이상 노출을 피하게 하는데 이용할수 있을 것으로 생각되며 이에 대한 연구는 더 많은 예를 대상으로한 연구가 수반되어야 할 것이고 또 이 결과는 다른 간질성 폐질환에도 이용할수 있을 것으로 생각된다.

폐결핵은 세포매개성 면역 반응 즉 T임파구의 활성화가 폐결핵의 병인에 중요한 역할을 하며, 따라서 기관지폐포 세척액내의 임파구가 증가한다. 폐결핵 환자의 기관지폐포 세척액내의 세포 중 임파구의 백분율이 20-30.1 %라고 보고된 바도 있어 진폐증에 의한 기관지폐포 세척액내 세포변화에 대한 조사에 편이를 가져올 수 있어 진폐증과 기관지폐포 세척액내 세포변화의 상관관계를 분석할 때 흉부방사선 사진상 폐결핵이 의심되었던 예는 제외하고 분석하였다.

기관지폐포세척술은 진단과 치료이외에도 폐포대식세포, 임파구과 중성구 등의 폐포내 염증세포를 배양하거나 배양 상층액내 여러 매개물질을 측정하여 많은 폐질환에서의 병태생리 및 면역기능의 연구를 가능케한다. 진폐증은 이미 알려진대로 간질성 폐질환이며 그병태 생리가 완전하게 밝혀져 있지 않지만 폐포대식세포와 중성구등의 폐포염증세포들과 그 세포들로부터 분비되는 매개물질들이 주요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 급성 및 만성 염증성 폐질환의 공통적인 병태생리는 염증성 자극에 의하여 활성화된 대식세포에서 cytokine을 분비하여 폐실질에 염증세포가 모여들게 되고 염증세포로부터 단백분해효소, 독성 산화물질, 섬유화성 매개물질이 분비되어 섬유화가 일어나게 되며 특히 독성 물질을 많이 분비하는 호중구의 지속적인 침윤이 중요한 역할을 하고 있다.

최근 진폐증에서 cytokine의 분비 및 역할의 중요성이 알려지면서 폐포대식세포로부터 일차적으로 분비되어 염증의 전구상태(proinflammatory stage)에서 염증반응을 매개한다고 알려진 IL-1과 TNF $\alpha$ (종양괴사인자), 강력한 염증세포의 화학주성인자인 chemokine, 그리고 결과적으로 섬유모세포증식을 일으키는 성장인자(growth factor)등 다각도에서의 연구들이 진행되고 있다. 본 연구자들도 이들

cytokine network에서 각 단계에 관여하는 cytokine들을 선별하여 생체시료에서의 농도를 측정하여 진폐증의 병태생리에 관여하는 cytokine의 역할 및 생체지표로서의 유용성을 알아보려고 하였다.

TNF $\alpha$ 는 IL-1과 더불어 proinflammatory cytokine으로 흡입된 분진을 탐식한 폐포대식세포로부터 가장 먼저 발현되는 것으로 생각되고 있으며 폐장의 염증반응을 조절한다. 분진에 의한 TNF $\alpha$ 의 생성능은 말초혈액의 단핵구 보다는 대식세포에서 더 현저하게 나타나는 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서는 단핵구에서의 TNF $\alpha$  생성능이 대식세포에서 보다는 떨어지나 대식세포와 마찬가지로 진폐증의 진행이나 폐포염증과 밀접한 상관관계를 보임으로 진폐증의 양상을 대표할 수 있는 유용한 생체지표가 될 수 있을 것으로 생각되었다.

염증세포들을 유인하는 화학성주유물질로는 leukotriene, C 5a, prostaglandin 등 외에, 세포내에서 자극에 의해 새로 생성되어 분비되는 chemokine 들이 있다(Taub와 Oppenheim, 1992; Miller와 Krangel, 1992; Baggiolini 등, 1989; Larsen 등, 1989; Schall, 1991). 이들 chemokine들은 10-50 % 정도의 아미노산 구조가 서로 비슷하며, 특히 4개의 cysteine 분자들이 연결된 구조는 모든 chemokine들에 가장 공통된 점이고, 그 구조에 따라 크게 2가지로 분류되고 있다. 즉 이 4개 cysteine 분자들 중에 첫 두 개 사이에 다른 아미노산이 끼어들어간 C-X-C(또는 alpha-subfamily) 형과 두 개의 cysteine 분자들이 그대로 연결된 C-C(beta subfamily) 형으로 분류되는데, C-X-C형에는 IL-8, GRO $\alpha$ /MGS $\alpha$ , platelet factor-4, IP-10, ENA-78 등이 속하고, C-C형에는 MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, MCP-1, MCAF, MCP-2, MCP-3 및 I-309 등이 속한다(Taub와 Oppenheim, 1992; Miller와 Krangel, 1992; Schall, 1991).

이들은 구조만 다를 뿐 아니라 기능적으로도 차이가 있어 C-X-C형은 주로 호중구를 유인하고 활성화시키는데 관여하고, C-C형은 주로 단핵구에 작용하는 것으로 알려져 있다.

C-X-C chemokine 중 하나인 IL-8은 근래까지도 단핵구 유래 호중구 화학주성인자(monocyte-derived neutrophil chemotactic factor,

MDNCF), 호중구 활성화 펩타이드(neutrophil activating peptide-1, NAP-1) 또는 호중구 화학주성인자(NCF)로 알려졌으며 최근에 IL-8으로 명명되어졌다. 작용으로는 강력한 호중구 화학주성의에도 호중구의 산소라디칼 생성과 과립방출, leukotriene 합성 등을 자극하며, 박테리아의 지다당(lipopolysaccharide)으로 자극시 단핵세포와 내피세포에서 분비되며 이외에도 TNF- $\alpha$ , IL-1, GM-CSF 그리고 IL-3 등에 의해 내피세포, 섬유모세포, 상피세포 등에서도 분비된다. 또한 다른 화학주성인자와 비교하여 단백질분해효소나 변성, 열, pH 등에 안정하여 긴 반감기를 가지며 지속적인 호중구 세포의 유입을 일으키는 것으로 알려져 있다(Standiford 등, 1990; Steven 등, 1991; Shinichi 등, 1996).

임상적으로는 폐결핵이나 특발성 폐섬유화, 성인 호흡부전 증후군(ARDS) 등의 염증성 질환에서 폐포 대식세포에 의해 IL-1과 TNF의 분비가 증가된 후 IL-8의 발현이 증가하였으며(Parsons 등, 1985; Philippe 등, 1991; Yihong 등, 1995) 그 외 청석면에 의해 중피세포에서도 IL-8의 발현이 흉막염을 일으키는데 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Alice 등, 1992).

본 연구에서는 대식세포와 단핵구의 IL-8 생성능은 폐포염증이나 진폐증의 진행과 상관관계가 유의하지 않았고 기관지폐포 세척액내 IL-8의 농도만 유의한 상관관계를 보였다. 또한 기관지폐포 세척액내 중성구의 백분율이나 총수와도 양의 상관관계를 보였으나 유의한 변화는 아니었다. 그러나 말초혈액의 단핵구에 의한 IL-8의 생성능은 대조군에 비하여 소음영 및 대음영 진폐증군에서 유의하게 증가되었고 본 연구소에서 실시한 다른 연구(안형숙등, 1996)에 의하면 혈청내 IL-8 농도가 의사진폐증에서도 분진에 폭로된 바 없는 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있어 섬유화가 일어나기 전에 말초혈액내 IL-8의 발현이 시작될 것으로 생각되는 바 단핵구와 대식세포의 IL-8생성능과 폐포염 및 방사선 소견과의 관계는 더 많은 인원을 대상으로 한 연구에 의하여 확인이 필요할 것으로 생각된다.

분진에 의한 염증반응이 지속되어 폐조직이 파괴되면 이 조직들이 증식된 섬유모세포와 이 세포로부터 분비되는 기질로 치환되며 이를 섬유화라고 한

다. 섬유모세포의 증식을 조절하는 것들은 섬유모세포 성장인자들인데 TGF와 PDGF가 대표적이다. 기관지폐포 세척액내 TGF의 농도가 특히 대염증진폐증에서 증가하였는바 이는 TGF가 섬유화 반응과 밀접한 관련성이 있기 때문으로 생각된다. TGF와 PDGF는 실제로 섬유화를 일으키는데 관여하는 매개물질임으로 분진에 의한 섬유화 반응의 지표로서 말초혈액내의 이들 성장인자의 사용에 관한 연구들이 본 연구소에서 진행중에 있다.

여러 동물 실험에서 유리규산 폭로후 얻은 기관지폐포 세척액내 염증세포 비율을 보면 현저한 호중구의 증가를 볼 수 있으며 이러한 호중구의 증가는 급성 폐렴이나 비활성 분진에 비해 폭로 후 20주까지도 장기간 관찰되며 조직소견상 초기의 호중구가 우세한 폐포염에서 시작하여 폐포염증이 지속되면서 콜라겐으로 대체되는 섬유화를 관찰할 수 있다 (Adamson과 Bowden, 1984; Bowden과 Adamson, 1984; Begin 등, 1986). 따라서 비가역적인 섬유화가 진행되기 이전 폐포염 상태에서 염증을 억제하고 대식세포로부터 매개물질의 분비와 호중구의 침윤을 억제시키는 것이 진폐증의 진행을 방지하는데 효과적일 것으로 생각되며 이를 위하여 조기진단이 선행되어야 할 것이다.

그동안 진폐증의 조기진단을 위하여 연구되어진 방법은 기관지폐포 세척액내 염증 세포의 변화나 기관지경을 통한 생검 등 침습적인 방법과 흉부사진, 컴퓨터단층촬영 등 방사선학적 방법으로 대중화하기 어려운 단점이 있으며, 폐기능 검사항목들도 환자의 노력이나 숙련된 검사자, 전문지식을 지닌 해석이 요구되어 보편화하기 어려운 실정이다. 이에 비침습적이면서 검사가 복잡하지 않고 해석이 쉬운 검사의 필요성이 대두되었고, 사람의 체액에서 면역학적인 방법을 사용하여 소량도 검출할 수 있는 생화학 지표자의 발견이 조기진단에 새로운 방향을 제시해 줄 것으로 기대되며 최근 진폐증이 섬유화로 진행되는 과정에서 분비되는 것으로 알려진 PDGF, TGF- $\beta$ 1 등이 실험적으로 사용되고 있다 (Limper 등, 1991). 따라서 직업성 호흡기 질환의 조기진단이나 그 질환의 진행상태를 파악하기 위한 방법의 하나로 대상의 혈액과 같이 비교적 채취가 쉬운 검체에서 일정 기간마다 본 연구에서 시행하였던 세포매개물질을 측정함으로써 선별검사나 고 위험군의 대상성

정이 가능해질 것으로 생각되었다.

본 연구에 의하면 분진폭로력이 없는 대조군에 비하여 진폐증 환자에서 말초혈액 단핵구의 cytokine 생성능이 증가되어 있었으며 급성 연구결과에서는 포함시키지 않았으나 본 연구소에서 실시한 실험에 의하면 의사진폐증에서도 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있었다. 따라서 말초혈액 단핵구에서의 cytokine 발현이 분진에 의한 섬유화반응이 진행되기 이전부터 증가함을 알 수가 있었으며 이러한 것은 진폐증의 조기진단에 혈액내 세포 매개물질을 이용할 수 있는 가능성을 시사한다.

그러나 앞으로 진폐증 환자의 코호트를 만들어 말초혈액내에서와 기관지 폐포 세척액내 세포매개물질 농도의 비교, 염증세포의 변화 관찰, 그리고 진폐증 진행속도의 관찰을 시행한다면 진폐증의 병태생리 규명과 조기진단의 생화학적 지표로서 혈액내 세포 매개물질 측정의 유용성을 밝히는데 도움이 될 것으로 생각된다. 아울러 동물실험을 통한 cytokine에 대한 항체의 진폐증 및 다른 간질성 폐질환의 치료적 효과에 대한 지속적인 연구가 수반되어야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과를 보아 폐포대식세포의 cytokine분비는 물론이고 말초혈액 단핵구의 cytokine분비능도 단순흉부방사선 사진상 진폐증의 진행정도 및 기관지폐포세척액 검사상 관찰되는 폐포염의 정도와도 밀접한 상관관계가 있었다. 말초혈액 단핵구의 cytokine분비는 비관혈적으로 쉽게 측정할 수 있으며 폐포염증 및 진폐증의 진행과 밀접한 상관관계가 있어 임상증상이 나타나기 전의 subclinical stage에서 진폐증에 대한 선별검사의 지표로서 이용될 수 있을 것으로 생각 되었다. 또한  $^{67}\text{Ga}$  지표도 진폐증 환자의 폐포염 정도와 밀접한 관계가 있어 임상적으로도 이용할 수 있을 것으로 생각되었다.

## 결 론

진폐증의 조기병변은 폐포염이며 폐포염이 심할수록 폐섬유화 반응도 심해지고 비가역적인 경로로 병이 진행된다. 그러므로 진폐증의 초기병변인 폐포염을 진단하는 것이 진폐증 환자의 관리에 중요하며 폐포염에 관여하는 지표들을 알아봄으로써 조기진단이나 위험인자의 파악 뿐 아니라 관여인자를 억제하

는 약제를 개발할 수 있음으로 진폐증의 치료를 위한 기본자료로 사용될 수 있다.

따라서 본 연구는 최근 전체 진폐증 환자중 비율이 상대적으로 증가되고 있는 제조업체 진폐증 환자들을 대상으로 여러 가지 고식적인 진단방법과 새롭게 개발하고자 하는 생체지표를 비교하여 진폐증의 진단에 있어서 그 가치를 알아본 결과는 다음과 같았다.

1. 단순 흉부방사선 사진상 소음영군에 비하여 대음영군에서 폐기능이 감소되었으나 폐장 확산능만이 소음영군에 비하여 대음영군에서 유의하게 감소했다.
2.  $^{67}\text{Ga}$  index는 ILO category와 유의한 양의 상관관계가 있었다.
3. 단순흉부 방사선 사진상 진폐증이 진행될수록 기관지폐포 세척액내 총세포수와 대식세포수가 증가하는 유의한 양의 상관관계를 보였다.
4. 폐포대식세포의 기저상태 및 내독소 자극시  $\text{TNF}\alpha$  분비능과 기관지 폐포세척액내 IL-8 와  $\text{TGF}\beta$  농도가 흉부방사선 사진상 진폐증의 진행도와 유의한 양의 상관관계를 보였다.
5. 말초혈액내 단핵구의 기저 및 내독소 자극에 의한  $\text{TNF}\alpha$  분비능이 흉부방사선 사진상 진폐증의 진행도와 유의한 양의 상관관계를 보였다.
6. Gallium 67 scann, 폐포대식세포 및 말초혈액단핵구의  $\text{TNF}\alpha$  생성능 그리고 기관지폐포 세척액내 IL-8의 농도가 폐포염증을 대표하는 기관지폐포세척액내 총세포수와 유의한 상관관계를 보였다.

## 인용문헌

안형숙, 김지홍, 장황신, 김경아, 임영. 진폐증 환자의 혈청내 IL-8 농도. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:945-953.  
윤임중. 우리나라 진폐증의 현황. 결핵 및 호흡기 질환 1992;39:375-379.  
윤임중, 임영, 노영만, 김경아, 임현우, 오상용, 정장영. 실험적 진폐증에서 투여약제에 따른 면역학적 병리학적 조직변화. 韓國의 産業醫學 1993;32:40-64.  
윤임중, 김경아, 정장영, 김지원, 노영만 : 실험적 진폐증에서 약제의 병합 투여에 따른 치료 효과. 대한산업의학회지 1994;6:384-401.  
조규상, 이승한, 윤임중, 김돈관, 정호근, 이종태, 이상윤.

광업이외의 진폐발생실태 및 보호대책개발연구. 노동부, 1990;1-60.  
Adamson IYR, Bowden DH. Role of polymorphonuclear leukocytes in silica-induced pulmonary fibrosis. Am J Pathol 1984;117:37-43.  
Alice MB, Curzio RK, Jin K, Caroline AH, John MH, Robert P, Dean S, Ira MG, Courtney B. Evidence of a role for mesothelial cell-derived interleukin-8 in the pathogenesis of asbestos-induced pleurisy in rabbits. J Clin Invest 1992;89:1257-1265.  
Baggiolini M, Waltz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide/interleukin-8: A novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest 1989;84:1045-1049.  
Begin R, Cantin R, Drapeau G. Pulmonary uptake of gallium-67 in asbestos-exposed humans and sheep. Am Rev Respir Dis 1983;127:623-630.  
Begin CJ, Miller NL, Vedal S, Chan-Yeung M. CT in silicosis : Correlation with plain films and pulmonary function tests. AJR 1986;146:477-483.  
Bowden DH, Adamson IYR. The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. J Pathol 1984;144:149-154.  
Cochran AL. Relation between radiographic categories of pneumoconiosis and expectation of life. Br Med J 1973;2:532-534.  
Harber P, Smitherman J. Asbestosis : Diagnostic dilution. J Occup Med 1991;33:786-793.  
International Labor Office. Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis. Geneva: International Labor Office, 1980.  
Larsen CG, Anderson QO, Appelia E, Oppenheim JJ, Matsudhima K. Neutrophilic activating factor(NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. Science 1989;243:1464-1466.  
Limper AH, Broekilmann TJ, Colby TV, Malizia G, McDonald JA. Analysis of local mRNA expression for extracellular matrix proteins and growth factors using in situ hybridization in fibroproliferative lung disorders. Chest 1991;99:555-559.  
Line BR. Scintigraphs studies of inflammation in diffuse lung disease. Radiologic Clinics of North America. 1991;29(5):1095-1114.  
Miller MD, Krangel MS. Biology and biochemistry of the chemokines : A family of chemotactic

- and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol* 1992;12:17-46.
- Morgan WKC, Handelsman L, Kilbestis J, Lapp NL, Reger RB. Ventilatory capacity and lung volumes of U. S. coalminers. *Arch Environ Health* 1974;28:182-189.
- Ortmeyer CE, Costello J, Morgan WC, Swecker S, Peterson M. The mortality of Appalachian coal miner, 1963 to 1971. *Arch Environ Health* 1974;29:67-72.
- Parsons PE, Fowler AA, Hyers TM, Henson PM. Chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:490-496.
- Philippe CC, Rebecca LM, Talmadge EK, Paul WN, Carol LS, David WHR. Increased expression of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1991;88:1802-1808.
- Schall TJ. Biology of the RANTES/SIS cytokine family. *Cytokine* 1991;3:165-183.
- Shinichi H, Masako Y, Muneo Y, Nobuya Y, Takuji K, Kazuo M. Macrophage colony stimulating factor induces interleukin-8 production in human monocytes. *Exp Hematology* 1996;24:123-127.
- Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, Chensue SW, Lynch JP, Towes GB, John W, Strieter RM. Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line: A model for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest* 1990;86:1945-1951.
- Steven LK, Theodore S, Keita K, Robert MS. Interleukin-8 (il-8): The major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Research* 1991;17:17-20.
- Taub DD, Oppenheim JJ. Review of the chemokine meeting. The third international symposium of chemotactic cytokines. *Cytokine* 1992;3:175-179.
- Yihong Z, Mindy B, Henry C, Marion B, Kevin L, Joan R, William NR. Enhanced Interleukin-8 release and gene expression in macrophages after exposure to Mycobacterium Tuberculosis and its components. *J Clin Invest* 1995;95:586-40