

두부 손상 정도에 따른 세포 매개성 면역의 변화에 관한 연구

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 임상병리학교실

이시우 · 손은의 · 이장철 · 김동원 · 임만빈 · 김인홍 · 전효진*

= Abstract =

The Changes of Cell Mediated Immunity Correlated with Severity of Head Injury

Si Woo Lee, M.D., Eun Ik Son, M.D., Jang Chull Lee, M.D.,
Dong Won Kim, M.D., Man Bin Yim, M.D., In Hong Kim, M.D.,
Hyo Jin Chun, M.D.*

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Severe head injury results in the suppression of cellular immunity associated with dysfunctioning of effector lymphocytes, such as helper T cells(CD4) and cytotoxic T cells(CD8). Despite progress in the management of increased intracranial pressure following head injury, infection remains the most common complication and the primary cause of prolonged hospitalization and death.

This study attempts to assess the cellular immune function following head injury according to the degree of severity, and to establish the clinically available parameters of cell mediated immune(CMI) function, which can then be used for coherent prediction of infection risk. Eighteen head injury patients without severe systemic injury, who divided into three subgroups depending on the severity of head injury, were estimated with the use of CMI multitest kit (Merieux Institute, France) to test delayed-type hypersensitivity (DTH) and enumerated the circulating lymphocyte subpopulation(pan T-cell marker CD3,helper T cell marker CD4, cytotoxic T cell marker CD8 and B-cell marker CD19) on the 1st,7th, and 21th day of injury. Patients were monitored for evidence of infection for this period.

Fourteen patients had no reaction to any antigens of the DTH skin test(anergy) and the remaining four patients had also some degree of anergy. Seven patients became infected and all of them were anergic. There were significant decrease of circulating effector T lymphocytes, both CD4-positive and CD8-positive cells, within 24 hours of injury in the mild as well as the moderate and severe head injury group. CD4-positive cells were nearly completely recovered by the 7th day of injury. CD8-positive cells had sustained significant decrease even after 3 weeks of injury. There was no significant change in pan T-cells(CD3-positive cells) and B-cells(CD19-positive cells).

* 본 논문의 요지는 1994년도 추계 대한 신경외과 학술대회에서 발표 되었음.

논문접수일: 1995년 3월 9일

심사완료일: 1995년 5월 31일

The results suggest that DTH skin test and effector T cell enumeration are both relatively simple and highly sensitive parameters for monitoring CMI function. Especially, anergy of DTH skin test can be used for indicator to predict risk of infection. Mild as well as moderate and severe head injuries may result in the suppression of cellular immunity associated with the dysfunctioning of effector T cell.

KEY WORD : Cell mediated immunity(CMI) · Delayed-type hypersensitivity(DTH) effector T lymphocyte · Head injury · Infection.

서 론

심한 두부 손상 환자에서, 비록 전신 손상이 없는 경우에도, 세포 매개성 면역이 저하되어 있다는 연구가 최근 여러 학자들에 의해 보고되고 있다.²¹⁾⁽³⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾

심한 두부 손상 후 감소된다고 보고되어 사용하고 있는 세포 매개성 면역기능을 알아보는 지표로는 지연형 과민반응 피부검사¹⁶⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽³¹⁾, 시험관내에서 phytohemagglutinin(이하 PHA) 자극하에 helper T 세포의 활성도 측정¹³⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁷⁾, 시험관내에서 PHA 자극하에 interleukin-2(이하 IL-2), interferon- γ (이하 INF- γ) 등의 cytokine 생산정도 측정³³⁾ 및 시험관내에서 PHA 자극하에 lymphokine activated killer cell(이하 LAK cell)의 세포 독성을 측정²⁵⁾⁽³³⁾하거나 직접 말초혈액에서 T 임파구를 측정 하는 방법⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽²²⁾ 등이 있으며, 이들 연구는 심한 두부 손상 후 effector 임파구인 helper T 세포 및 cytotoxic T 세포의 기능이 저하됨을 시사하고 있다. 이 외에도 두부 외상 후 세포 매개성 면역 저하의 원인으로는 두부 손상 후 suppressor 임파구²⁸⁾ 및 단핵구¹⁰⁾의 면역 억제 기능의 활성화 및 soluble immune response suppressor(이하 SIRS)²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾⁽³⁴⁾의 역할이 제시되고 있다.

뇌압 상승 치료에 대한 많은 발전에도 불구하고 두부 손상 후 세포 매개성 면역의 저하로 인한 이차적인 병원 내 감염은 환자의 사망율을 높이고 입원 기간을 연장시키는 중요한 합병증이 되고 있다.²¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾⁽³⁰⁾

우리 나라에서도 매년 두부손상 환자의 발생이 증가되고 있으며 이중에서 이차 세균감염으로 인한 합병증이 많이 발생되어 이에 대한 관심과 연구가 필요한 실정이다.

그러나, 지금까지 두부 손상 정도와 연관하여 세포 매개성 면역기능의 변화를 조사 보고한 예는 드물어 이를 이용해 감염 가능성을 예측하고 대비하는데 어려움이 있

어 이에 도움을 주는 임상적 지표가 요구되어 왔다.

본 연구는 두부 손상 환자군과 비교군에서 비교적 임상적으로 간단히 이용할 수 있는 CMI multitest(Merieux institute, France)를 이용한 지연형 과민반응 피부 검사(이하 DTH 피부검사)와 말초 혈액을 이용하여 T세포, helper T세포(T4 또는 CD4), cytotoxic T세포(T8 또는 CD8) 및 B세포를 측정함으로써 두부외상 정도에 따른 세포 매개성 저하 정도를 조사하고, 감염 합병증 동반 유무와 상관관계를 비교 분석하여 환자의 치료 효과와 예후 판정에 도움을 줄 수 있는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 대상 분석

1) 대상

본 연구는 계명대학교 동산의료원 신경외과에 입원한 심한 전신 손상을 동반하지 않은 두부 손상 환자 18명을 대상으로 하였으며, 수술을 요하는 복부 및 흉부 손상, 척수 손상, 골반 및 대퇴 골절과 기타 단순 외고정술 이상의 치료를 요하는 골절을 동반하거나 외상후 저혈압으로 수혈이 필요했던 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

모든 환자는 만니톨, 항경련제, 이뇨제 등의 고식적인 치료를 하였으며 경우에 따라서는 과호흡 및 수술적 처치를 하였다.

이들의 연령 분포는 6세에서 69세로 평균 연령은 30세였고, 남자가 16례, 여자가 2례였다. 입원시 임상적 소견은 Table 1.에 요약하였다.

2) 대상 분석

입원 당시 Glasgow Coma Scale(이하 GCS) 수치에 따라 경증(GCS 13~15점), 중등증(GCS 9~12점) 및 중증(GCS 8점 이하)군으로 각 6례씩 분류 하였고, 외상 후 7일 전후에 감염 유무에 따라 감염 및 비감염군으로

Table 1. Demographic and clinical characteristics according to the severity of injury.

Subject\Group	Mild	Moderate	Severe
Age(yr)			
mean(Yr)	43.3(10-69)	29.2(6-49)	24(7-39)
GCS			
mean	13.8(13-14)	9.7(9-11)	7.3(6-8)
Initial Dx.on Admission			
AEDH	3**	1*	1*
ASDH	1	1	
Cbr. Contusion	2	1	1
ICH			
Diffuse Injury		3	4
Infections complication	1	2	4
Pneumonia		1*	4*
Meningitis	1	1	

*: number of sepsis, * : number of operative treatment

AEDH indicates acute epidural hematoma ; ASDH,acute subdural hematoma ;

Cbr,cerebral : ICH,intracerebral hematoma : and GCS,glasgow coma scale. Number of each group : 6.

분류 하였다.

감염군의 판단 기준으로 폐렴은 단순 흉부 촬영상 음영의 증가 및 변화가 있으면서 발열 및 백혈구 증가 등의 임상 소견이 있는 경우로 하였으며, 폐렴증은 혈액 배양에서 균이 검출되고 발열, 미만성 혈관내 응고증 및 심혈관계의 변화 등의 소견이 관찰된 경우로 하였다. 그 외 감염증은 임상적으로 인정되고 있는 진단 기준에 의하였다.

3) 대조군

본 의과대학 임상실습 학생 15명(남자 10명, 여자 5명)을 대조군으로 CMI multitest 피부 반응 검사를 실시하여 결과치를 정상치로 간주 하였으며, 본원 임상병리과에서 건강한 34명(남자 20명, 여자 14명, 연령 분포 20-35세, 평균 27세)에 대하여 실시한 T세포와 그 아형(T4, T8세포)과 B세포의 측정 결과치를 대조군의 정상치로 하였다.

2. 방법

1) 자연형 과민반응 피부검사

DTH 피부 검사는 CMI multitest kit(Merieux Institute, France)를 사용하여 입원후 24시간내에 환자의 전박부 피부에 7가지 표준 항원(tetanus, diphtheria, Streptococcus, tuberculin, Candida, Trichophyton, Proteus)과 glycerine saline을 음성 대조원으로 동시에 주입하여 48시간 후에 항원 주입부에 형성된 경계의 장축과 단축의 직경을 측정하여 평균

치를 구하여 그 측정치가 2mm 이상일 때 양성으로 판정하고 7가지 항원에 모두 반응이 없을 때 anergy로 기록하였다²⁴⁾³¹⁾. 이 반응의 결과는 오차를 줄이기 위해 동일인이 실시하고 판정하도록 하였다.

2) T세포 및 그 아형(T4, T8세포)과 B세포의 측정

검사의 원리는 T세포 표면 항원인 CD3, CD4, CD8에 대한 단세포군 항체(DAKO Japan Co, Ltd) 및 B세포 표면 항원 CD19에 대한 항체(DAKO CD19 Japan Co, Ltd)를 이용하여 간접 면역 형광 염색 방법으로 항원 양성 세포를 산정하는 방법이다.

검사는 외상후 익일, 1주일, 및 3주일에 각각 실시하였으며 검사결과의 오차를 줄이기 위해 아침식사전 공복 시에 환자의 말초혈액을 채혈하여 heparin 처리후 30분 이내에 검사하였다.

검사 방법을 요약하면 heparin 처리된 6~7ml의 말초 혈액으로부터 Lymphoprep(Nycomed Pharma AS, Norway)을 이용하여 단핵구 세포를 분리시킨 다음 RPMI-1640(Gibco BRL, U.S.A.)배지로 2회 세척하고, 세포수가 $10 \times 10^6/ml$ 되도록 조절한 다음, 이 세포 부유액 100μl와 검사하고자 하는 단세포군항체 10μl를 시험관에 첨가하여 4°C에 45분간 반응 시킨후 4°C로 넣고 각 2% FCS, 0.02% N₂N₃-PBS로 2회 세척하였다. Vortex 혼합기로 재부유시킨 세포에 1:30으로 희석한

anti-mouse IgG-FITC conjugate(DAKO Japan Co, Ltd)를 각 시험판에 200 μ l 가한 후 빛을 차단하고 4°C에 45분간 반응시키고 4°C로 냉각된 2% FCS, 0.02% N,N3-PBS로 다시 2회 세척한다. 각 시험판당 세포 부유액 50-100 μ l를 slide glass에 옮겨 cover glass를 덮고 형광 현미경으로 1000배 시야에서 검경하였다.

판정은 적어도 200개 이상의 세포를 관찰 하여 CD3(pan-T), CD4(T4), CD8(T8) 및 CD19(pan-B) 양성세포의 백분율을 산정하였다.

.3) 분석 방법

대조군과 실험군에서 DTH 피부 검사를 실시하여 anergy 유무를 조사하고 말초혈액의 임파구 백분율을 구하여 각 군간의 측정치를 비교함으로 환자의 세포 매개성 면역 상태를 평가하는데 측정치가 유용한지 조사하였고, 실험군에서는 외상정도에 따른 각군간 및 감염 유무에 따른 각군간의 측정치를 조사하고 시간의 경과에 따른 경시적 변동을 관찰함으로써 손상 정도와 세포 매개성 면역 저하정도를 비교하고, 감염 유무와 세포 매개성 면역 저하 정도의 상관관계를 비교하였으며, 또한 두부 손상 정도에 따라 감염율의 변화를 관찰함으로써 두부 손상 후 감염 가능성을 예측하고 치료방침을 정하는데 측정치가 유용한지 조사하였다.

유의성 검정은 Kruskal-Wallis 비모수 검정법, Wilcoxon 순위합 검정법, 및 chi-제곱 검정법을 이용하였다.

결 과

1. DTH 피부반응검사(Table 2).

1) 외상 정도에 따라 각 6례씩 조사한 결과에서 anergy는 경증군에서 3례, 중등증군에서 6례전원, 중증군

에서 5례였으며, non-anergy인 환자에서도 양성 항원 수가 1.25 ± 0.96, 대조군에서는 2.37 ± 1.10($p = 0.02$)였으며, 총 득점치는 5.50 ± 4.51mm, 대조군은 9.56 ± 5.35mm($p = 0.08$)로 감소되어 두부손상후 3군 모두에서 반응이 없거나 감소된 반응을 보임으로서 세포 매개성 면역이 경계의 수($p = 0.001, 0.0001, 0.0001$)와 총 득점치($p = 0.009, 0.0002, 0.0002$)에서 유의하게 저하되었으나, 각 군간에 유의한 차이는 없었다.

2) 감염 유무에 따른 비교조사에서 감염군 7례중 전원 anergy 반응을 보임으로써 anergy 14례중 7례에서 감염 합병증을 동반하였고 non-anergy 4례에서는 감염 합병증을 동반하지 않아 anergy일때 보다 감염에 대한 더 높은 감수성을 보였다($p = 0.07$)

3) 반면에 감염율은 경증군에서 1례, 중등증군에서 2례, 중증군에서 4례로 두부 손상 정도가 심할에 따라 증가된 소견을 보였다.

2. T세포 및 그아형(T4, T8세포) 과 B세포 검사

1) 외상 정도에 따라 구분 조사한 결과에서(Table 3.) T세포는 외상 익일에 감소된 후 외상 7일에 거의 회복되는 소견을 보였는데, 경증군에선 외상 익일에 48.78 ± 10.90%로 대조군이 59.29 ± 10.25%에 비해 감소를 보였으며($p = 0.04$), 중등증군에선 41.30 ± 7.72%($p = 0.0016$), 중증군에선 36.95 ± 15.57%($p = 0.002$)로 유의한 감소를 보였다.

T4세포는 외상 후 익일에 경증군은 28.12 ± 8.56%로, 대조군이 33.14 ± 6.33%에 비해 감소를 보였으나 유의성은 없었으며($p = 0.107$), 중등증군에선 24.17 ± 5.11%($p = 0.005$), 중증군에선 20.27 ± 10.42%($p = 0.04$)로 유의한 감소를 보인 후 외상 7일에 거의 회복되는 소견을 보였다(Fig. 1).

Table 2. Results of delayed type hypersensitivity skin test

	Anergy	Non Anergy	Control
No.of cases	14	4	20
Mild	3	3	
Moderate	6	0	
Severe	5	1	
No.of positive skin feet	0	1.75 ± 0.96 ⁽¹⁾	3.37 ± 1.07
Sum.of induration	0	5.50 ± 4.51 ⁽²⁾	14.84 ± 7.68
No.of infection	7 ⁽³⁾	0	

(1), (2) : values were statistically different compared with control values by $p < 0.02$ and $p < 0.08$, respectively.

(3) : statistical significance for infectious risk compared with non anergy group was assumed at $p < 0.07$ by chi-square test.

Table 3. Percentages of circulatory T, T4, T8 and B cell according to the severity of head injury.

Group	Subject	Days after head injury		
		1 days	7 days	21 days
(n = 6)	T	48.78 ± 10.90	57.60 ± 12.14	63.03 ± 6.18
	B	14.13 ± 2.52	12.57 ± 1.18	12.30 ± 0.99
	T4	28.12 ± 8.56	30.90 ± 6.75	39.28 ± 5.72
	T8	16.12 ± 3.58*	20.22 ± 5.46*	20.90 ± 3.63*
(n = 6)	T	41.30 ± 7.72*	55.17 ± 8.98	63.22 ± 7.80
	B	13.85 ± 2.09	13.83 ± 2.22	12.72 ± 1.94
	T4	24.17 ± 5.11*	30.33 ± 4.56	36.15 ± 5.58
	T8	13.48 ± 4.16*	19.77 ± 3.93*	21.52 ± 4.38*
(n = 6)	T	36.95 ± 15.57*	51.88 ± 8.67	52.52 ± 14.47
	B	11.82 ± 3.56	11.38 ± 2.72	10.90 ± 2.55
	T4	20.27 ± 10.42*	31.64 ± 5.18	31.72 ± 9.90
	T8	12.12 ± 5.14*	16.70 ± 3.97*	17.68 ± 4.72*
Control (n = 4)	T	59.29 ± 10.25		
	B	13.21 ± 6.28		
	T4	33.14 ± 6.33		
	T8	31.62 ± 6.08		

* : values that were statistically different($p < 0.01$) compared with control values.

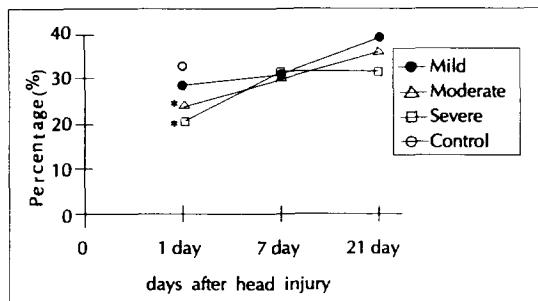


Fig. 1. Percentages of circulatory T4 cell according to the severity of head injury.

* : values that were statistically different($p < 0.01$) compared with control values.

T8세포는 외상 익일에 감소를 보인후 외상후 21일까지 감소된 소견을 보였는데, 외상 익일에 대조군이 31.62 ± 6.08% 인데 비해 경증군은 16.11 ± 3.58% ($p = 0.0001$), 중증군은 13.48 ± 4.16% ($p = 0.0001$), 중증군은 12.12 ± 5.14% ($p = 0.0001$)로 모두 유의한 감소를 보였으며 외상후 21일에도 부분적으로 회복되었으나 유의하게 감소된 상태였다($p = 0.004, 0.001, 0.0002$) (Fig. 2).

그러나 외상 정도에 따른 각 군간에 T, T4, 및 T8세포의 비교조사에서는 거시적으로 외상정도가 심함에 따라 감소정도가 심해지는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($0.25 < p < 0.28$).

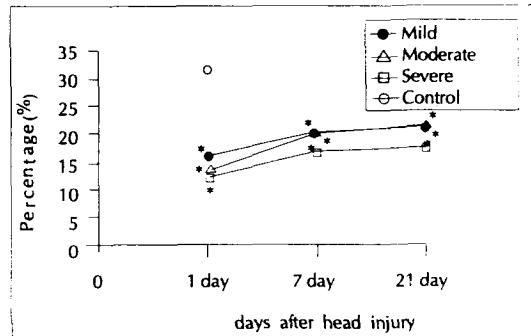


Fig. 2. Percentages of circulatory T8 cell according to the severity of head injury.

* : all values were statistically different($p < 0.01$) compared with control values.

B세포는 외상 후 전 기간에 걸쳐 거의 변화가 없었으며 대조군에 비해서도 유의한 감소는 없었으며 각 군간에도 차이가 없었다.

2) 감염 유무에 따른 비교조사에서(Table 4.) 감염군, 비감염군 모두에서 대조군에 비해 T세포와 T4세포는 외상 익일에 유의한 감소를 보인후 외상후 7일에 거의 회복되는 소견을 보였고, T8세포는 외상 익일에 유의한 감소를 보인후 조사 전 기간에 걸쳐 부분적으로 회복되었으나 계속 유의하게 감소된 소견을 보였다. 반면에 감염군과 비감염군에는 유의한 차이가 없었다.

Table 4. Comparison of T, T4, T8 and B cell between infected and non infected group.

Group	Subject	Days after head injury		
		1 days	7 days	21 days
Non infection (n = 11)	T	42.02 ± 14.49	55.60 ± 11.68	62.23 ± 7.20
	B	12.45 ± 2.68	12.44 ± 2.78	12.06 ± 0.90
	T4	23.98 ± 10.06	29.78 ± 6.16	37.54 ± 5.82
Infection (n = 7)	T8	14.62 ± 5.02	19.86 ± 5.08	20.57 ± 3.93
	T	42.86 ± 8.48	54.28 ± 8.10	55.20 ± 14.60
	B	14.56 ± 2.78	12.38 ± 0.86	11.77 ± 3.11
	T4	24.50 ± 5.92	32.73 ± 4.12	32.34 ± 9.23
	T8	12.79 ± 3.32	17.53 ± 4.00	19.10 ± 5.23

고 칠

일반적으로 심한 두부 외상으로 인한 세포 매개성 면역의 저하는 환자의 외부 자극에 대한 방어능력에 이상을 야기하여 이차적인 세균 감염으로 인한 많은 합병증을 유발시킴으로서 관심의 대상이 되어왔다.¹⁾²⁾¹²⁾¹³⁾¹⁹⁾³⁰⁾³²⁾

70년대 cytokine이 발견된 이후 이들의 구조와 특성이 차례로 규명됨에 따라 두부 외상후 세포 매개성 면역 저하에 대한 여러연구가 동물실험과 두부외상 환자를 대상으로 활발히 진행되었다.

지연형 과민반응의 상태를 보여주는 DTH 피부 검사는 세포 매개성 면역의 복합적인 과정을 잘 반영하는 검사로 알려져 있다.²⁴⁾²⁶⁾²⁸⁾³¹⁾³²⁾

항원 전달 세포(antigen presenting cell, 이하 APC)가 항원을 텁식후 T세포가 인지할 수 있는 형태로 처리(processing)하여 helper T세포에 전달하면(Ag presentation), 항원을 인지한 helper T세포는 표면에 활성인자인 interleukin-2-receptor(이하IL-2-R), transferrin receptor(이하TFR), HLA-DR 등을 표현(expression)하고 각종 면역 조절 lymphokine(IL-2 및 INF-γ 등)을 생산하여 effector T세포를 증식 시키고 단핵구와 과립구를 염증 부위로 이동(migration) 시켜 국소 부위에 혈관염 및 부종을 유발 함으로써 DTH 피부 검사의 결과로 나타나게 된다.

Quattrochi 등¹⁴⁾은 심한 두부 외상 환자 30명을 대상으로 DTH 피부검사를 조사한 연구에서 전원 anergy를 보고하였고, Wilson 등³²⁾은 심한 소아외상 환자를 대상으로하여 anergy 군이 비 anergy 군에비해 감염에 더 높은 감수성을 보고 하였다.

본 연구에서는 두부 외상 정도별로 경증군, 중등증군

및 중증군으로 구분하여 DTH 피부 검사를 실행한 결과 경증군에선 절반에서 anergy를 보였고 non-anergy를 보인 다른 데에서도 경결의 수나 경결의 총 지름의 합에서 유의한 수준의 감소를 보였으며 중등증 이상의 군에서는 거의 모두에서 anergy를 보임으로써 심한 두부손상이 아닌 경한 손상으로도 세포 매개성 면역이 저하됨을 관찰하였고, 감염 합병증을 보인 7례 모두 anergy 반응을 보인 것은 다소 유의성(P = 0.07)은 떨어지나 예수의 부족을 감안 한다면 DTH 피부검사의 anergy반응은 높은 감수성을 시사해 주는 지표로 이용 될 가능성을 보여 주었다 하겠다.

두부손상 정도가 심할수록 감염율이 증가된 반면 중등증 이상의 군에서는 거의모두 anergy를 보임으로서 손상 정도에 따른 각군간의 차이를 보여주지 않은 것은 DTH 피부검사가 세포 매개성 면역기능을 검사하는데 있어 특이성이 낮은 것으로 해석될 수 있으나 조사 예수의 부족과 높은 감수성을 감안한다면 보다 많은 예에서 anergy 와 경결의 수나 경결의 총 지름의 합에 대한 조사를 함으로써 이러한 점에 대한 보완의 여지는 있다고 하겠다. 또한 감염 가능성성을 예측 하는데 있어서 DTH 피부검사에서 보여주는 세포 매개성 면역기능 감소 이외에도 환자의 의식상태, 활동성, 및 환경적 요인에 대한 포괄적인 고려가 있어야 할 것으로 사료되었다.

Hyot 등은 시험관내에서 두부손상 환자의 말초혈액을 PHA로 자극하여 T세포의 활성도를 검사한 연구에서 IL-2R, TFR, HLA-DR의 표현 저하¹³⁾¹⁸⁾²²⁾²⁷⁾를 보고하면서 세포 매개성 면역 저하와 연관하여 helper T세포의 증식 저하를 설명하였다.

Quattrochi 등²⁵⁾은 두부외상후 IL-2, INF-γ 의 생성 저하를 보고하면서 helper T세포의 감소와 연관해 설명하였으며 이어 IL-2에 영향을 받는 LAK 세포의 세포

독성도의 저하를 관찰하고 세포 매개성 면역의 저하의 지표로 보고하였으며⁶⁾¹¹⁾²³⁾²⁸⁾, 이들은 모두 effector T세포의 기능 저하여부를 잘 반영함으로써 세포 매개성 면역 상태를 조사하는 검사로 제시되었다.

본 연구에서는 두부외상 환자의 말초 혈액에서 직접 T세포와 그 아형 세포(T4, T8세포) 및 B세포를 측정함으로써 세포 매개성 면역 저하정도를 검사한 결과 T세포와 T4세포는 외상 익일에 유의하게 감소하여 외상후 7일에 거의 회복되는 소견을 보였으며, T8세포는 외상 익일에 유의하게 감소하여 외상후 21일까지 여전히 유의한 감소를 보였다. 이러한 소견은 경한 두부손상후에도 effector T 임파구의 기능 감소와 연관하여 세포 매개성 면역기능이 유의하게 감소됨을 알 수 있고 통계적 유의성은 떨어지나($p < 0.28$) 외상 정도가 심함에 따라 감소 정도도 다소 증가되는 소견을 보여 앞으로 보다 많은 예에서 조사가 가능하다면 고무적인 것이라 하겠다. 그러나 감염 합병증 동반 유무에 따른 각 군간에는 유의한 차이를 보이지 않음으로써 감염이환에 세포 매개성 면역 기능의 감소 이외의 여러요인이 관여함을 알 수 있었다.

요 약

최근 6개월간의 계명대학교 신경외과에 입원한 심한 전신 손상을 동반하지 않은 두부 손상 환자와 비교군에서 CMI multitest kit를 이용한 DTH 피부검사와 환자의 말초 혈액에서 T세포 및 그 아형과 B세포의 백분율을 조사함으로써 외상정도와 감염과의 상관 관계를 연구한 바 세포 매개성 면역 저하의 지표로 effector T 임파구인 helper T세포(T4)와 cytotoxic T세포(T8)의 감소와 DTH 피부검사에서 반응정도의 감소가 이용될 수 있음을 관찰 하였으며 이러한 현상은 종래의 심한 두부 손상 후 세포 매개성 면역 기능의 저하에 대한 보고와는 달리 비교적 경미한 두부 손상에 의해서도 유발될 수 있음을 알았다. 또한 DTH 피부검사의 Anergy 반응은 감염 가능성성을 예측하는데 도움을 주는 지표로 이용 될 수 있음을 보여 주었으며, 통계적 유의성은 떨어지나 effector T 임파구의 백분율 검사는 외상 정도와 비례해 감소하는 경향을 보여 주었다.

그러나 두부 손상 정도가 심할 수록 감염율이 증가하는 소견과 연관하여 설명하기에는 DTH 피부검사의 외

상정도에 따른 차이성이나, effector T 세포 백분율 측정의 감염군과 비감염군간의 비교에서 각각 특이성이 떨어짐을 보이므로 앞으로 이에 대한 보완이 요구되며, 아울러 세포 매개성 면역이외의 감염에 중요하게 관여하는 다른 요인도 고려한다면, 두 검사 모두 두부 외상 환자에서 세포 매개성 면역성 조사나 환자의 감염에 대한 예측과 치료에 필요한 유용한 정보를 얻는데 비교적 감수성 높은 검사로 사료 되었다.

References

- 1) Abraham E, Tanaka T, Chang Y : Effects of hemorrhagic serum on interleukin-12 generation and utilization. *Crit. Care Med* 16 : 307-311, 1988
- 2) Baker CC, Oppenheimer I, B. et al : Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 140 : 144-150, 1980
- 3) Cohen-Cole S, Cogen R, Stevens A, et al : Psychosocial endocrine and immune factors in acute necrotizing ulcerative gingivitis("trenchmouth"). *Psychosom Med* 43 : 91, 1981(Abstract)
- 4) Constantian MB, Menzoian JO, Nimberg RB, et al : Aslamie-immune inter actions : neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology* 51 : 309-405, 1984
- 5) Cross RJ, Markesberry WR, Brooks WII, et al : Hypothalamic-immune inter actions : neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology* 51 : 309-405, 1984
- 6) Damle NK, Doyle IV, Bradley EC : Interleukin 2-activated human killer cells are derived from phenotypically heterogeneous precursors. *J Immunol* 137 : 2814-1822, 1986
- 7) Ertel W, Faist E, Mewes A, et al : Terminal B-cell maturation and immunoglobulin synthesis, in Peiper HJ : Patients Suffering Major Trauma. Berlin, Springer-Verlag, 1987
- 8) Faist E, Kupper TS, Baker CC, et al : Depression of cellular immunity after major injury. *Arch Surg* 121 : 1000-1005, 1986
- 9) Faist E, Ertel W, Baker CC, et al : Terminal B-cell maturation and immunoglobulin synthesis in vitro in patients with major injury. *J Trauma* 29 : 1-9, 1989
- 10) Faist E, Mewes A, Stasser T, et al : Alteration of noncytotoxic function following major injury. *Arch Surg* 123 : 287-292, 1988

- 11) Gill I, Agah R, Hu E, et al : Synergistic antitumor effects of interleukin 2 and the monoclonal Lym-1 against human Burkitt lymphoma cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 49 : 5377-5379, 1989
- 12) Helling TS, Evans LL, Fowler DL, et al : Infectious complications in patients with severe head injury. *J Trauma* 28 : 1575-1577, 1988
- 13) Hoyt DB, Ozkan AN, Hansbrough JF, et al : Head injury : an immunologic deficit in T-cell activation. *J Trauma* 30 : 759-767, 1990
- 14) Hoyt DB, Ozkan AN, Ninnemann JL : Immunological monitoring of infection risk trauma patients : research questions and an approach to the problem. *J Burn Care Rehabil* 8 : 549-553, 1987
- 15) Kita E, Hamuro A, Oku D, et al : Hormonal regulation of soluble immune response suppressor(SIRS) : a possible role of SIRS in the maintenance of pregnancy. *Cell Immunol* 130 : 92-105, 1990
- 16) Meakins JL, Mclean APH, Kelly R, et al : Delayed hypersensitivity and neutrophil chemotaxisL effect of trauma. *J Trauma* 18 : 240-246, 1978
- 17) Miller CHm Quattrochei KB, Frank EH, et al : Humoral and cellular immunity following severe head injury : review and current investigations. *Neurol Res* 13 : 117-124, 1991
- 18) Morimoto C, Steinberg AD, Letvin NL, et al : A defect of immunoregulatory. T-cell subsets in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J Clin Invest* 79 : 762-768, 1987
- 19) Munster AM : Immunologic response of trauma and burns. *Am J Med* 76 : 142-145, 1984
- 20) Nohr CW, Christou NV, Rode H, et al : In vivo and in vitro humoral immunity in surgical patients. *Ann Surg* 200 : 373-380, 1984
- 21) Ninneman JL, Stocand AE : Partieipation of prostaglandin in Immunosuppression following thermal injury. *J Trauma* 24 : 201-207, 1984
- 22) Omahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al : Depression of cellular immunity after multiple traumain the absense of sepsis. *J Trauma* 24 : 869-875, 1984
- 23) Palmblad J, Cantell K, Strander H, et al : Stressor exposure and immunological response in man : in- . terferon-producing capacity and phagocytosis. *J Psychosom Res* 20 : 193-199, 1976
- 24) Palmer DL, Reed WP, Delayed hypersensitivity skin testing II : clinical correlates and anergy. *J Infect Dis* 130 : 138-143, 1974
- 25) Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, et al : Impairment of helper T-cell function and lymphokine-activated killer cytotoxicity following severe head injury. *J Neurosurg* 75 : 766-773, 1991
- 26) Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, et al : Severe head injury : effect upon cellular immune function. *Neurol Res* 13 : 13-20, 1991
- 27) Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, et al : Suppression of cellular immune activity following severe head injury. *J Neuro trauma* 7 : 77-87, 1990
- 28) Quattrocchi KB, Miller CH, Frank EH, et al : Cell-mediated immunity in severely head-injury patients : The role of suppressor lymphroaytes and serum factor. *J Neurosurg* 77 : 694-699, 1992
- 29) Quattrocchi KB, Issel BW, Miller CH, et al : Impairment of helper T-cell function following severe head injury. *J Neurotrauma* 9 : 1-9, 1992
- 30) Shackford SR, Mackersie RC, Davis JW, et al : Epidemiology and pathology of traumatic deaths occurring at a Level I trauma center in a regionalized system : The importance of secondary brain injury. *J Trauma* 29 : 1392-1397, 1989
- 31) Turk JL, Delayed Hypersensitivity. 3rd ed. New York, NY : Elsevier Science Publishing Co Inc : 111-145, 1980
- 32) Wilson NW, Gooding A, Peterson B, et al : Anegy in pediatric head trauma patierts. *AJDC* 145 : 326-329, 1991
- 33) Zamkoff KW, Peeves WG, Paolozzi EP, et al : Impaired interleukin regulation of the myto hemagglutinin response to Hodgkin's disease. *ClinImm unol Immunopathol* 35 : 111-124, 1985
- 34) Zimecki M, Schnaper HW, Wieczorek Z, et al : Inhibition of interlkin-1(IL-1)-elicited leukocytosis and LPS-induced fever by soluble immune response suppressor(SIRS). *Immunopharmacology* 19 : 39-46, 1990