



현미경으로 본 세상

2015년 우크라이나에서 발생한 소아마비

이번에 소개하는 사례를 통해 대중매체의 기사가 어디까지 사실인지 살펴볼 것이다. 이 사례는 2015년 World Magazine에 소개된 “백신에 대한 공포가 우크라이나의 소아마비를 악화시킨다.”란 기사에 대한 것이다.

이 기사는 우크라이나에서 5년 만에 처음으로 소아마비가 발병한 경우를 설명하고 있다. 2명의 어린이가 이 바이러스로 인해 마비를 겪었고, 세계보건기구는 긴급사태를 선포하라고 이 나라에 조언하였다.

이 기사는 우크라이나 보건부 장관의 말을 인용하여 이 나라의 예방접종률이 매우 낮다고 전했다. 2건의 소아마비 발병에 대한 대응으로 우크라이나 정부는 5세 이하 어린이의 90%에 대한 백신 접종을 목표로 하는 소아마비 백신 캠페인을 시작했다. 현재 백신 접종률은 겨우 60%에 불과하다. 이 기사의 저자에 의하면 우크라이나에서 백신에 대한 불신이 매우 높는데 그 이유는 우크라이나에서는 백신 접종 후 30일 이내에 발생하는 모든 사망 원인을 조사해야 하는 의료정책 때문이다. 따라서 이와 관련된 의학적 조사가 완료될 때까지는 백신 접종률이 저조할 것이다. 2014년 유니세프와 WHO가 실시한 설문조사 결과 우크라이나 산모 중 18%만이 소아마비가 심각한 질병이라고 생각하는 것으로 나타났다. (27%만이 소아마비바이러스가 마비를 일으킬 수 있다는 것을 알고 있다고 답했다.)

- 이 기사가 의도하는 메시지는 무엇인가?
- 기사를 읽은 후 여러분의 평가는 어떠한가? 평가가 비판을 의미하는 것은 아니다. 여러분의 지식을 이용하여 기사의 사실여

부, 그리고 기사가 전달하고자 하는 메시지가 무엇인지를 제대로(혹은 옳게) 인지하기 위해서는 비평적인 안목이 필요하다.

- 미생물학을 공부하지 않은 친구를 위해 이 기사를 어떻게 해석할 것인가?
- 기사의 정확성과 과도된 효과의 정확성을 고려하여 기사에 대한 당신의 점수는 얼마인가?

현마경으로 본 세상-논평은 이 장의 끝에 나옵니다.

3.1 특이적 면역: 제3방어선

2장에서는 외부 세포와 분자를 순찰하고 인식하며 반응하는 면역계의 능력에 관하여 설명하였고, 비특이적 숙주 방어, 혈구, 식세포작용, 염증, 보체 특징을 간략히 살펴보았다. 또 획득 면역과 특이성의 개념을 소개하였다. 이번 장에서는 이러한 주제에 대해 자세히 살펴보려고 한다.

숙주의 장벽과 비특이적 방어가 감염을 통제하지 못할 때, 정상적으로 기능하는 면역계를 가진 사람은 이러한 병원균에 대항하는 제3의 특이적 면역 방어선이라는 기작을 가지고 있다. 면역이란 수두나 홍역과 같은 질병에 걸린 후 생기는 저항력을 말하며, 향후 공격에 대한 장기적 보호를 제공한다. 이런 종류의 면역은 선천적인 것이 아니라 적응적인 것이어서 감염과 같은 예방접종의 효과가 있는 사건이 일어난 후에야 얻어진다. 이 체계에 유전적 결함이 있는 아동이나 그것을 잃어버린 에이즈 환자의 사례를 통해 획득 면역 또는 적응 면역의 필요성을 알 수 있다. 환자를 격리시키고, 감염을 퇴치하기 위해 싸우고, 림프조직을 회복시키는 조치를 취하더라도, 피해자는 생명을 위협하는 감염에 지속적으로 노출된다.

획득된 특이적 면역은 이전에 언급했던 B림프구와 T림프구의 산물이다. 이러한 림프구는 발생 과정 중 하나의 특정 화학 분자(예를 들어, 미생물 표면에 있는)에 주로 특이적으로 반응하도록 하는 선택 과정을 거친다. 이 과정을 통해 수많은 이물질에 반응할 수 있는 신체의 능력인 **면역력**(immunocompetence)이 발달한다. 유아는 이론적으로 엄청나게 많은 다른 물질들에 반응할 수 있는 잠재력을 가지고 태어난다.

면역반응이 작용하는 이러한 화학물질에 우리가 붙인 이름이 **항원**(antigen, Ag) 혹은 면역원이다. 그것들은 T세포와 B세포의 반응이 일어나도록 자극하는 분자들이다. 그것들은 대개 단백질이나 다당류 분자로 우리 자신의 세포를 포함한 모든 세포와 바이러스의 표면이나 내부에 있다(환경 화학물질도 항원이 될 수 있다). 사실 우리 자신의 세포 표면에 있는 것을 포함한 모든 종류의 노출 또는 방출된 단

백질이나 다당류는 잠재적으로 항원이 될 수 있다. 나중에 학습할 이유 때문에 우리 자신의 항원은 보통 우리 자신이 가진 면역계의 면역반응을 일으키지는 않는다.

우리는 이미 선천적인 방어 반응 중에서 식세포에 의한 면역반응을 자극하는 병원균 연관 분자 패턴(PAMP)에 대해 학습하였다. PAMPs는 많은 종류의 미생물들이 공유하고 있는 비특이적 반응을 자극하는 분자지만, 항원은 매우 개인적이며 특이적 면역을 자극한다. 2종류의 분자는 2가지 특성을 공유한다. (1) 그들은 외부 세포(미생물 또는 다른 이물질)의 “부분”이며 (2) 숙주의 방어 반응을 일으킨다.

이 3번째 방어선을 가장 특징짓는 2가지 특징은 **특이성**(specificity)과 **기억**(memory)이다. 해부학적 장벽이나 식세포작용과 같은 기작과는 달리, 획득 면역은 매우 특이적이다. 예를 들어, 수두 바이러스에 대한 감염 중에 생성된 항체는 홍역 바이러스에 대한 것이 아니라 수두 바이러스에 대해 작용할 것이다. 기억의 속성은 침략자와의 첫 교전을 “기억”하고 다시 한번 공격할 수 있도록 프로그램된 림프구를 재빨리 동원할 수 있는 것이다.

면역기능의 정교함과 복잡성은 주로 림프구가 포식세포와 밀접하게 협력하고 있기 때문이다. 면역학적 발달과 상호작용의 네트워크를 단순화하기 위해, 일련의 단계를 제시하는데 각 단계는 별도의 부분(그림 3.1)을 포함하고 있다. 주요 단계는 다음과 같다.

- I. 림프구의 발생과 분화
- II. 항원의 제시
- III. 항원에 의한 B림프구와 T림프구의 자극
- IV. B세포 반응(항체의 생산과 활성화)과 T세포 반응(세포 매개 면역)

이 순서는 다음 부분과 그림 3.1에 설명되어 있다. 우선 개요를 설명하고 뒷부분에서 세부적인 내용을 설명할 것이다.

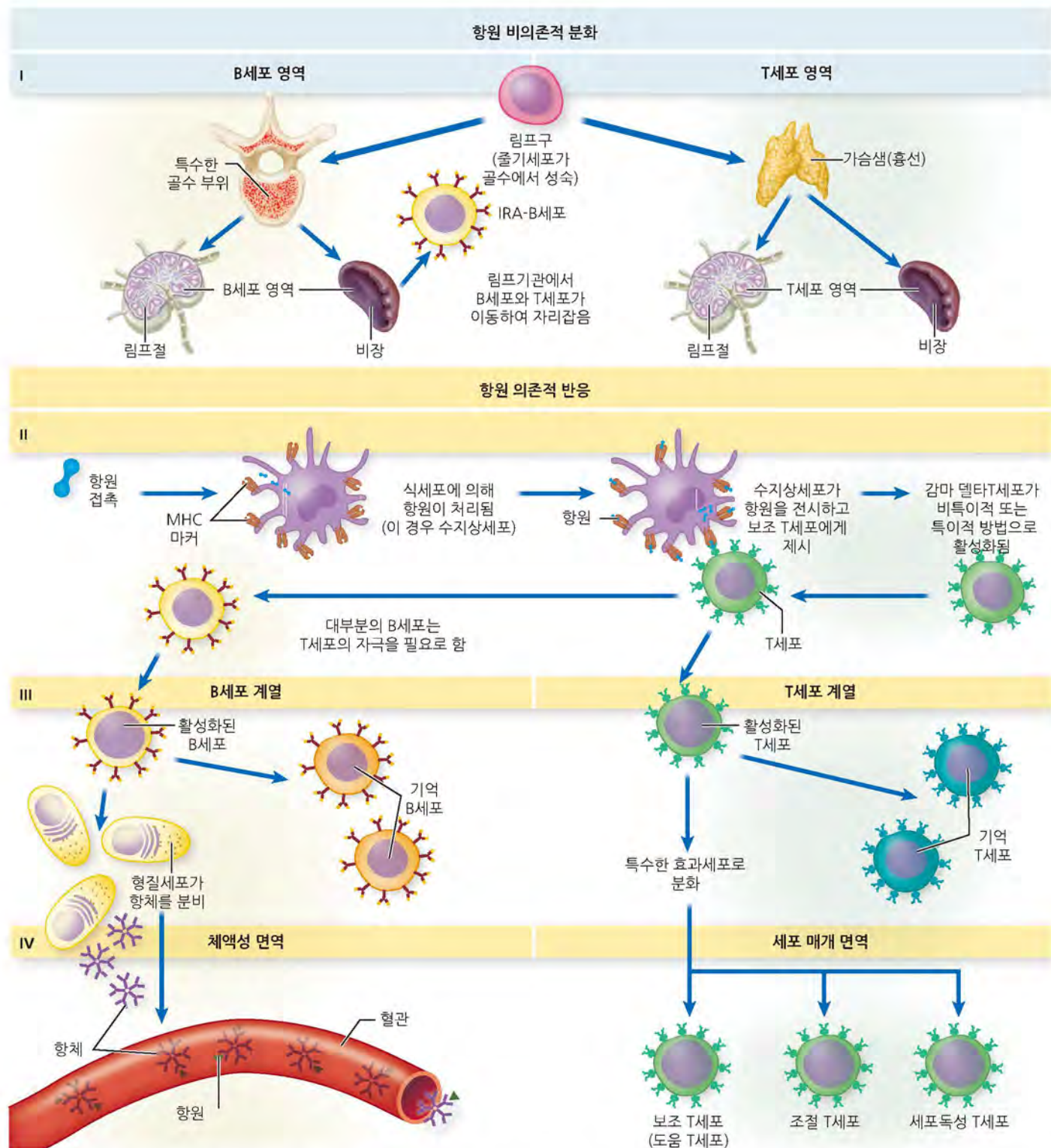
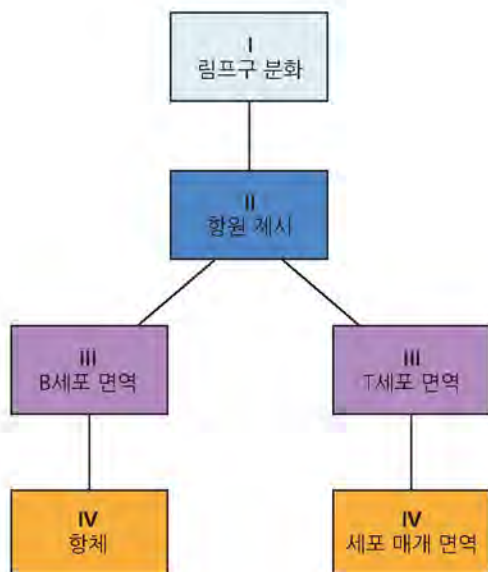


그림 3.1 림프구 발생 단계 및 기능 개요 (I) B림프구 및 T림프구의 특이성 발달 및 림프 기관으로의 이동. (II) 수지상세포에 의한 항원 처리 및 림프구에 대한 항원 제시, B세포에 대한 T세포의 도움. (III) 림프구 활성화, 클론 확장, 기억 B세포와 기억 T세포의 형성. (IV) 림프구 활성화의 결과. 왼쪽: 항체 방출, 오른쪽: 세포 매개 면역. 각 과정에 대한 자세한 내용은 해당 절에 설명되어 있다.



면역반응에 대한 개요

림프구 발생

림프구는 면역반응성의 핵심이다. 림프구의 발생은 배아 난황에서 시작되며 이후 간과 골수로 발생 위치가 바뀐다. 모든 림프구는 동일한 기본적인 줄기세포 유형으로부터 발생하지만, 발생 과정의 어느 시점에서 2가지 별개의 계통으로 분리된다. B세포의 최종 성숙은 특별한 골수 부위에서 일어나고, T세포의 성숙은 흉선(가슴샘)에서 일어난다. 2종류의 세포는 그 후에 림프 기관의 분리된 영역으로 이동한다(예: 림프절과 비장). B세포와 T세포는 순환계와 림프계를 통해 끊임없이 재순환하며, 림프 기관 안팎으로 이동한다.

세포 표면의 표지자들은 나와 남을 인식하는 데 관여한다

2.1절에서 세포 표지자(때로는 수용체라고도 함)가 특이성과 정체성을 부여한다는 근본적인 것을 다루었다. 세포는 탐색, 인식 및 세포 간 소통에서 각 유형이 특색 있고 중요한 역할을 수행하는 여러 가지 다른 표지자를 발현한다. 면역계 표지자의 주요 기능은 다음과 같다.

1. 비자가 또는 외부 항원의 부착
2. 자가를 나타내는 MHC 분자 등의 세포 표면 수용체에 결합(다음에서 논의)
3. 반응을 조정하기 위한 화학적 메시지 수신 및 전송
4. 세포 발생을 도움

면역반응의 중요성 때문에, 우선 림프구와 대식세포의 주요 표지자를 살펴보고자 한다.

주조직적합 복합체

인간의 세포 수용체를 암호화하는 유전자 세트 중의 하나로 주조직적합 복합체(major histocompatibility complex, MHC)가 있다. 이 유전자 복합체는 적혈구를 제외한 모든 세포에서 발견되는 일련의 당단백질(MHC 분자)을 만들어 낸다. MHC는 인간 백혈구 항원(HLA) 체계로도 알려져 있다. 이 표지자 복합체는 면역계에 의한 자가 인식과 외부 조직에 대한 거부반응에 중요한 역할을 한다.

3종류의 MHC 유전자가 확인되었다.

1. 모든 핵을 가진 세포에 나타나는 표지자를 암호화하는 클래스 I 유전자. 자가를 나타내는 독특한 특성을 전시하고, 자가 분자의 인식과 면역반응 조절에 관여한다. 이 체계는 세부적인 내용 면에서는 다소 복잡하지만, 일반적으로 비교적 예측 가능한 방식으로 MHC 클래스 I(HLA) 유전자의 특정한 조합이 유전된다. 비록 인간 집단에서 이 유전자는 수백만 가지의 다른 조합과 변이를 가지지만, 혈연 관계가 가까울수록 MHC 프로파일의 유사할 확률은 더 커진다.
2. 클래스 II MHC 유전자 역시 면역 조절 표지자를 암호화한다. 이 표지자는 협동 면역반응 중에서 T세포에 항원을 제시하는 데 관여하는 대식세포, 수지상세포, B세포에서 발견된다.
3. 클래스 III MHC 유전자는 보체와 관련된 단백질을 암호화한다. 이 장에서는 클래스 I과 II에 대해 알아보도록 한다. 그림 3.2에 클래스 I, II에 대한 설명이 나와 있다.

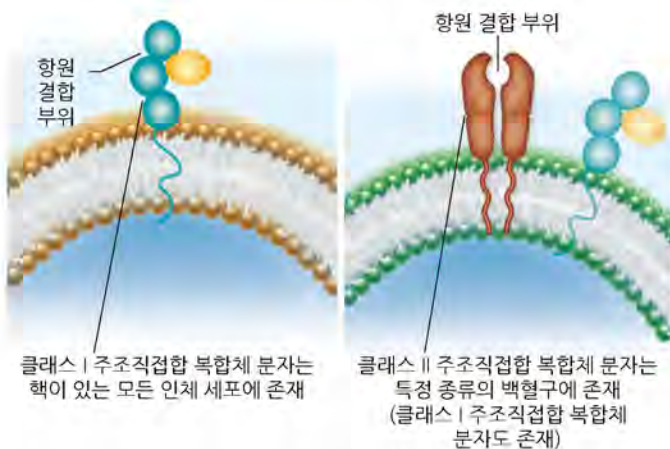


그림 3.2 인간 주조직적합 복합체(MHC) 클래스 I과 클래스 II 분자

CD 분자

면역에 중요한 다른 표지자 세트의 하나는 CD 분자이다 (CD는 'cluster of differentiation'의 약어이다). CD는 면역 반응에 관련된 다양한 세포의 세포막에 있는 분자이며 300 개 이상이 알려져 있다. 몇 가지 주요한 CD 분자들에 대해서는 다음 절에서 논의할 것이다.

림프구 수용체와 항원에 대한 특이성

림프구가 면역감시와 인식에서 수행하는 역할은 림프구가 가지는 표지자의 필수적인 역할을 강조한다. 이러한 표지자들은 수용체라고 더 자주 불리는데, 그들의 주요 역할이 어떤 형태로든 항원을 “수용”하거나 “붙잡는” 것임을 강조하는 명칭이다. B세포는 세포막에서 CD 분자와 짝을 이뤄 항원과 결합하는 수용체를 가지고 있다. T세포는 항원 처리된 후 MHC 분자와 복합체 형태로 항원제시세포 표면에 제시된 항원과 결합하는 수용체를 가지고 있다. 그림 3.3은 B세포와 T세포의 표면과 항원 수용체를 보여준다. 항원 분자는 매우 다양하여 잠재적으로 수십억 가지의 독특한 종류가 있다. 많은 항원의 출처(source)에는 미생물과 환경 내의 수없이 많은 화학적 화합물들이 포함된다. T세포와

B세포가 어떻게 그렇게 많은 다른 항원을 인식하는지 곧 학습하게 될 것이다.

항원의 유입과 제시

병원균(항원을 가지고 있는)과 같은 외부 세포가 제1방어선을 넘어 조직 안으로 들어가면 조직에 상주하는 포식세포가 그 부위로 이동한다. 조직 대식세포는 병원균을 섭취하고, 필요한 경우 조직에서 염증반응을 일으킨다. 조직에 있는 수지상세포 항원을 섭취하고 가장 가까운 림프 기관(주로 배수 림프절)으로 이동한다. 여기서 수지상세포는 항원을 처리하고 T림프구에 항원을 제시한다. 병원균의 파편도 이 림프절로 흘러 들어간다. 수지상세포와 함께 대식세포와 B세포도 항원제시세포(APC)의 역할을 한다.

질병과의 연관성

목 뒷부분 양쪽에 위치한 구개 편도선은 위장관과 호흡기 감염을 예방하는 데 도움이 된다. 이것은 편도선이 B세포와 다른 종류의 T세포를 포함하고 있을 뿐만 아니라 유해한 병원체를 식별하고 공격하는 데 도움을 주는 항체를 포함하고 있기

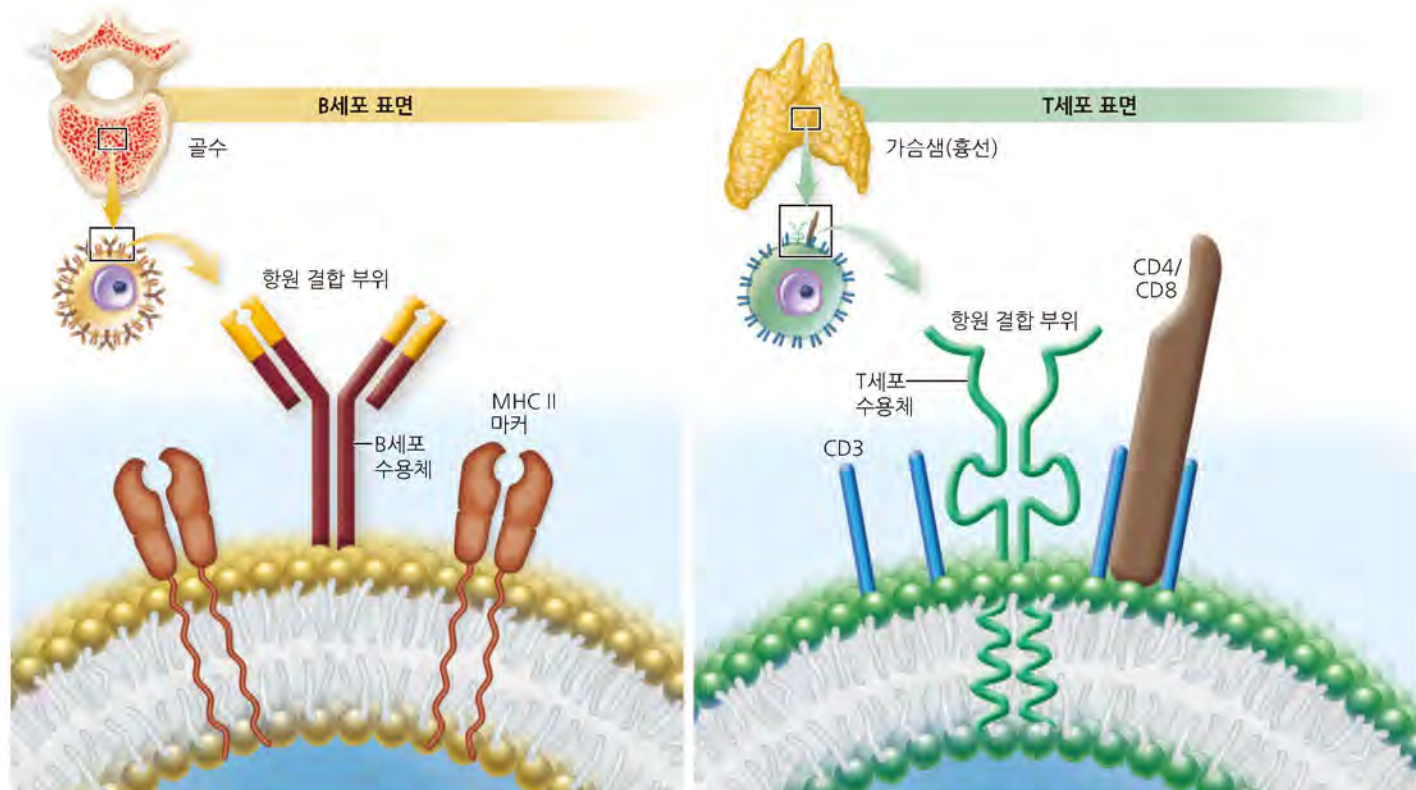


그림 3.3 T세포와 B세포의 표면

때문에 가능한 일이다. 이러한 이유로 아이들이 만성 감염에 시달리지 않는 한 의사들은 이제 더 이상 그들의 편도선을 제거하지 않는다.

항원 자극과 클론 선택

항원에 의해 자극을 받으면 B세포와 T세포가 모두 더욱 증식하고 분화한다. 특정 림프구의 증식은 유전적으로 동일한 세포 집단인 클론(clone)을 생성하는데, 그 중 일부는 동일한 항원에 대한 미래의 면역반응을 보장하는 기억세포들이다. B세포와 T세포는 반응시점에 따라 매우 다르게 반응하므로 그것들은 별도로 요약할 것이다.

T세포가 항원에 반응하는 방법: 세포 매개 면역(CMI)

T세포의 종류와 반응은 매우 다양하다. 항원에 의해 활성화(감응)될 때, T세포는 각각 세포 매개 면역 기능에 관여하는 3가지 다른 유형의 자손 중 하나를 발생시킨다. T세포의 3가지 주요 기능형은 다음과 같다.

1. 대식세포 활성화, B세포 공정, 세포독성 T세포 활성화에 도움을 주는 도움 T세포
2. T세포 반응을 제어하는 조절 T세포
3. 감염된 숙주 세포와 “외부” 세포를 파괴하는 세포독성 T세포

감마 델타 T세포라고 하는 특별한 종류의 T세포는 비특이적인 PAMPs 혹은 특이적인 특정 항원에 의해 빠르게 활성화될 수 있다.

T세포는 병원체를 파괴하고 면역반응을 조절하는 사이토카인을 분비하지만 항체를 만들어내지는 않는다.

B세포가 항원에 반응하는 방법: 항체 방출

항원에 의해 활성화되면 B세포가 분열되어 동일한 반응 특성을 가진 많은 수의 형질세포가 생성된다. 형질세포는 조직과 혈액에 항체를 방출한다. 이러한 항체가 특이적 항원에 부착되면 항원은 파괴나 중화 작용의 표적으로 표시되는 것이다.

비특이적 방식으로 작용하는 T세포의 한 종류가 있듯이, B세포를 활성화시키는 선천적인 반응(IRA-B)이라 하는 한 종류의 B세포도 있는데, 아마도 감염이라는 위협이 진행되고 있는 상황에서 면역체계의 많은 구성 요소에게 경고를 전하는 역할을 하는 것 같다.

3.1 학습 평가

1. 제3방어선이 다른 숙주 방어 기작과 어떻게 다른지 설명할 수 있다.
2. 특이적 면역반응의 4단계를 열거할 수 있다.
3. 면역계 표지자의 마커의 4가지 주요 기능에 대해 논의할 수 있다.
4. 구조적 적합 복합체(MHC)의 역할을 정의하고, MHC 유전자의 3종류를 열거할 수 있다.
5. T세포와 B세포에서의 항원 인식 과정을 비교하고 차이점을 설명할 수 있다.

3.2 단계 I: 림프구 다양성의 발생

T세포 성숙의 특정 사건

대부분의 T세포 성숙과 그 특이적 수용체의 발달은 흉선과 흉선의 호르몬에 의해 지시된다. 다른 일부 T세포는 위장관에서 완전히 성숙한다. 모든 성숙한 T림프구는 항원 특이 T세포 수용체 외에 CD3 표지자를 발현한다. CD3 분자는 T세포 수용체를 둘러싸고 결합을 돕는다. T세포는 또한 CD4 또는 CD8 공동수용체를 발현한다(그림 3.3 참조). 그래서 T세포 = CD3 + (CD4 또는 CD8)라고 표현할 수 있다. CD4는 MHC 클래스 II 분자와 결합하는 도움 T세포의 부속 수용체 단백질이다. CD8은 세포독성 T세포에 있으며, MHC 클래스 I 분자와 결합한다. T세포는 림프계와 일반 순환계 사이를 끊임없이 순환하며, 림프절과 비장의 특정한 T세포 영역으로 이동한다. 하루에 10^9 개 이상의 T세포가 림프계와 일반순환계 사이를 통과하는 것으로 추정된다.

B세포 성숙의 특정 사건

B세포 성숙의 장소는 조류에서 처음 발견되었는데, 율황낭(bursa)이라고 하는 장에 있는 장기이다. 인간의 B세포는 골수에서 성숙한다. 유전자 변형과 선택의 결과로 수억 개의 독특한 B세포가 발생한다. 이 미경험 림프구들은 혈액을 통해 순환하며, 림프절, 비장, 기타 림프조직의 특정 부위로 “회귀”하여, 그곳에서 상주하고 있다. 여기에서 그들은 평생 항원과 접촉할 것이다. B세포는 표면 수용체로서 면역글로불린을 가지고 있다(표 3.1).

표 3.1 B세포와 T세포의 특성 비교

	B세포	T세포
성숙이 일어나는 장소	골수	가슴샘
특정 표면 표지자	면역글로불린 구별되는 CD 분자	T세포 수용체 구별되는 CD 분자
혈액 내 순환	낮은 수	높은 수
항원 수용체	B세포 수용체 (면역글로불린)	T세포 수용체
림프 기관 분포	겉질 (여포)	겉질 안쪽
MHC와 함께 제시되는 항원의 필요 여부	필요 없음	필요함(감마 델타 T세포는 다르게 활성화될 수 있음)
항원 자극의 산물	형질세포와 기억세포	여러 종류 감작 T세포와 기억세포
일반 기능	비활성, 중화, 항원 표적을 위한 항체 생산	다른 면역 세포를 돕고 비정상적인 세포를 억제하고 죽이는 세포성 기능, 과민성, 사이토카인 합성

면역적 다양성의 기원

각각의 미경험 림프구마다 독특한 항원을 인식하는 항원 수용체가 있다. 이것이 어떻게 가능한 것일까? 일반적으로 B세포와 T세포 모두에 적용되는 기작은 다음과 같이 요약할 수 있다. 골수에서 줄기세포는 과립세포, 단핵구 또는 림

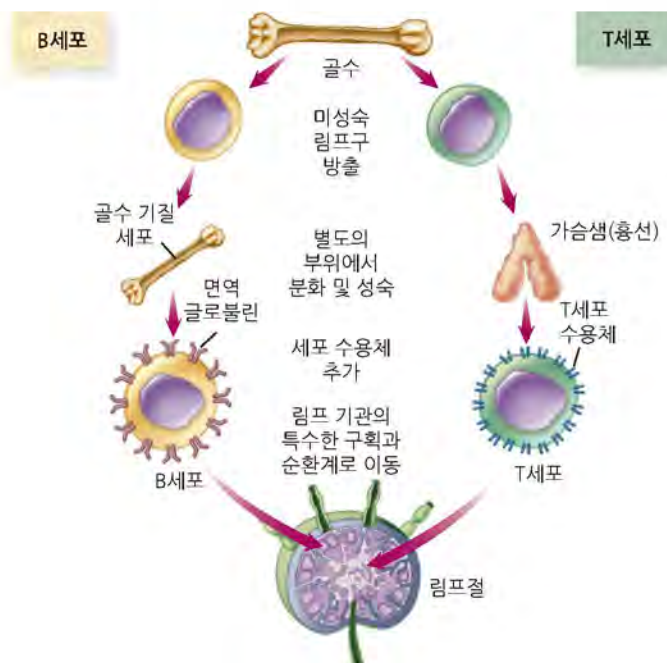


그림 3.4 B세포와 T세포 발생의 주요 단계

프구가 될 수 있다. 이후에 림프구는 T세포나 B세포가 된다. B세포가 될 운명인 세포는 골수에 머무르고, T세포는 가슴샘으로 이동한다. 이곳에서 그들은 독특한 항원 수용체를 만든다. 그런 다음 B세포와 T세포는 2차 림프조직으로 이동한다(그림 3.4). 2차 림프조직에는 B세포와 T세포가 제공되는데, 일부 세포는 사용하지 않아 스스로 파괴되고 다른 일부 세포는 활성화되어 림프조직을 떠나기 때문이다.

T세포와 B세포가 림프조직에 도달할 때쯤이면 각 세포는 하나의 독특한 항원에 반응하기 위한 장치를 갖추고 있다. 이 놀라운 다양성은 T세포와 B세포의 항원 수용체를 암호화하는 500개 이상의 유전자 조각이 광범위한 DNA 재배열을 겪으면서 생성된다(그림 3.5). 이때 모든 가능한 재조합이 일어나며, 엄청나게 다양한 종류의 림프구가 생겨난다.



그림 3.5 항체 다양성을 만드는 기작 항체 분자의 가변 부위에 대한 유전자 암호는 여러 개의 다른 부분을 가지고 있다. 선택적 스플라이싱의 결과로, 본래의 유전자로부터 매우 다른 RNA 전사물이 만들어진다. 이러한 전사물이 번역되어, 결과적으로 단백질은 극도로 가변적인 아미노산 서열을 갖게 될 것이고, 따라서 매우 가변적인 다양한 형태를 갖게 될 것이다.

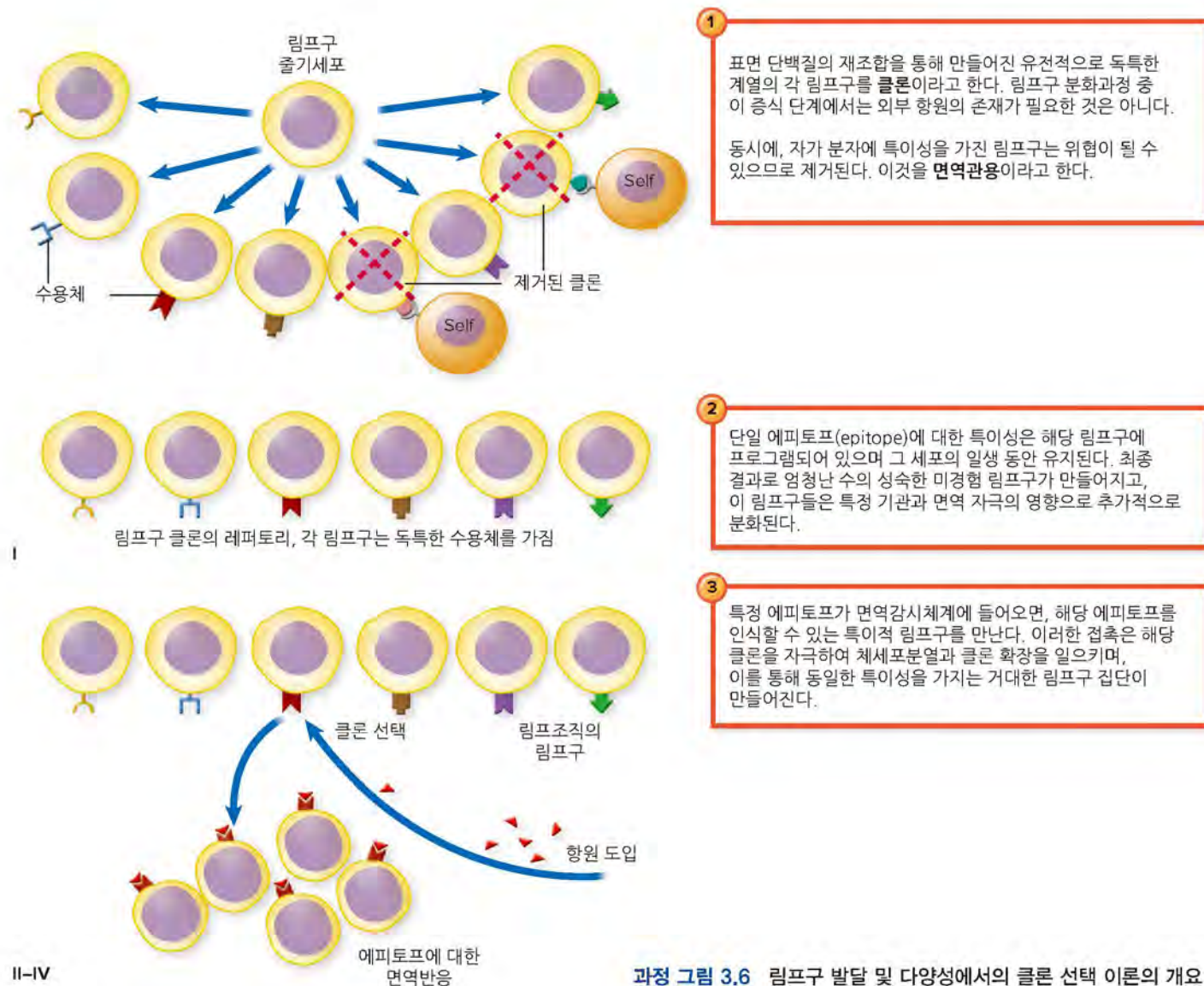
이론적으로 서로 다른 특이성을 나타낼 수 있는 림프구 변이체의 추정치는 $10^{14} \sim 10^{18}$ 개다. 이러한 재조합을 통해 발생하는 유전적으로 고유한 개별 림프구 집단을 클론이라고 한다. 재배열된 유전자 암호는 림프구 표면에 독특한 구성을 가진 단백질 수용체로 발현되는데, 이는 항원에 대한 특이성과 반응성을 알리는 “신호등”과 같은 것이다. 림프구 발생의 이러한 증식 단계는 림프구가 외부 항원과 접촉하기 전에 일어난다.

특이적 B세포 수용체: 면역글로불린 분자

B림프구의 경우, 앞서 설명된 재조합을 겪는 유전자는 면역글로불린(immunoglobulin)을 암호화하는 유전자이다. 면역글로불린은 B세포의 항원 수용체 역할을 하는 큰 당단

백질 분자로, 분비되면 항체가 된다. 기본적인 면역글로불린 분자는 4개의 폴리펩티드 사슬의 합성물로, 동일한 중쇄(H) 한 쌍과 동일한 경쇄(L) 한 쌍으로 구성되어 있다(그림 3.5 참조). 한 개의 경쇄는 하나의 중쇄에 결합되고, 2개의 중쇄는 서로 이황화 결합으로 결합되어 대칭적인 Y자형 배열을 만든다.

경쇄와 중쇄로 형성된 포크 모양의 끝에는 항원 결합 부위라고 하는 주머니가 들어 있다. 이 부위는 다양한 항원에 적합하도록 모양이 매우 다양할 수 있다. 이러한 극단적인 다양성은 항원의 가변 부위(V)에 기인하는데, 이 부위는 아미노산 서열이 B림프구 클론별로 매우 다양하며, 앞에서 논의한 유전자 재배열의 결과물이다. 나머지 경쇄와 중쇄는 항체마다 아미노산 조성이 크게 다르지 않은 불변 부위(C)를 구성한다.



과정 그림 3.6 림프구 발달 및 다양성에서의 클론 선택 이론의 개요

T세포 수용체

항원을 위한 T세포 수용체는 B세포 수용체와 같은 단백질군에 속한다. DNA 재배열에 의해 형성되고, 가변 부위와 불변 부위를 가지며, 막에 삽입되고, 2개의 평행한 폴리펩티드 사슬로 형성된 항원 결합 부위가 있다는 점에서 B세포 수용체와 유사하다(그림 3.3 참조). 면역글로불린과는 달리, T세포 수용체는 상대적으로 작고 절대 분비되지 않는다.

클론 선택

발생의 두 번째 단계인 클론 선택(clonal selection)과 클론 확장은 미생물과 같은 적합한 항원에 노출된 후에 일어난다. 이 항원이 면역감시체계에 들어가면, 그것을 인식할 준비가 된 특정한 림프구와 마주친다. 이러한 접촉은 클론이 유사분열을 하고 동일한 특이성을 가지고 있는 림프구의 더 많은 집단으로 확장되도록 자극한다(과정 그림 3.6). 이것은 그 항원에 반응하는 면역반응의 능력을 증대시킨다. 클론 선택 현상에 대한 2가지 중요한 사실은 (1) 항원이 조직에 들어오기 전부터 유전적으로 림프구의 특이성이 사전에 프로그래밍되어 있고, (2) 유전적으로 구별되는 각각의 림프구들은 하나의 특이성만을 발현하며, 하나의 항원 유형에만 반응할 수 있다는 것이다. 림프구 반응체계의 다른 중요한 특징에 대해서는 후반부에서 더 많이 다룰 것이다.

무작위적인 유전적 조합으로 인해 잠재적으로 문제가 될 수 있는 하나의 결과가 자기 자신에게 반응할 수 있는 림프구 클론이 발생되는 것임을 알 수 있는가? 이러한 결과는 실제로 면역계가 자가 분자를 외부 물질로 인식하고 숙주 조직에 해로운 반응을 일으킬 때 심각한 손상을 초래할 수 있다. 정상적인 상황에서는 이러한 클론은 발생 중에 클론 삭제를 통해 파괴된다. 그러한 유해할 가능성이 있는 클론의 제거는 **면역관용**(immune tolerance), 즉 자기 자신에 대한 관용의 기초가 된다. 인간은 일생 동안 많은 새로운 항원 물질에 노출되기 때문에, 신체 말단부의 T세포와 B세포는 우리가 음식으로 소비하는 동물과 식물 세포와 같은 무해한 항원에는 반응하지 않는 기작을 가지고 있다. 일부 질병(자가면역질환)은 특정 “금지된 클론”의 생존에 의해 면역관용을 잃어버리거나 이러한 다른 체계의 오류에 의한 것으로 여겨진다.

3.2 학습 평가

6. B세포와 T세포의 성숙 과정을 요약할 수 있다.
7. 림프구가 상상할 수 있는 거의 모든 항원에 반응할 수 있는 방법을 보여주는 도표를 그릴 수 있다.

8. 클론 선택과 클론 확장 과정을 개략적으로 설명할 수 있다.
9. B세포 수용체와 T세포 수용체의 구조를 설명할 수 있다.

3.3 단계 II: 항원 제시

림프구의 특성을 살펴보았으므로, 림프구가 반응을 일으키게 하는 물질인 항원의 성질에 대해 더 깊이 알아볼 수 있을 것이다. 앞서 논의한 바와 같이 항원(Ag)은 특이적 림프구에서 면역반응을 유발하는 물질이다. 항원으로서 작용하는 속성을 **항원성**(antigenicity)이라고 한다. 항원이나 면역물질로 인식되는 물질은 외래성, 형태, 크기, 접근성에 있어 일정한 요건을 충족해야 한다.

항원의 특성

항원의 중요한 특징은 그것이 외부 물질로 인식된다는 것인데, 이는 그것이 신체의 정상적인 성분이 아니라는 것을 의미한다. 다른 인간, 동물, 식물, 그리고 다양한 분자로부터 유래하는 미생물이나 미생물의 부분, 세포 또는 물질은 모두 이러한 이질성을 가지고 있기 때문에 개인의 면역계에 잠재적으로 항원성이다(그림 3.7). 단백질과 단백질 함유 화합물 등 그 성분 구성이 복잡한 분자는 단일 유형의 단위체로 구성된 반복성 중합체보다 면역력이 더 강한 것으로 입증되었다. 항원 역할을 하는 대부분의 물질은 다음과 같은 화학 범주에 속한다.

- 단백질과 폴리펩티드(효소, 세포 표면 구조물, 호르몬, 외독소)
- 지질단백질(세포막에서 유래)
- 당단백질(혈액 세포 표지자)
- 핵단백질(순수한 DNA가 아닌 단백질과 복합된 DNA)
- 다당류(특정 세균의 캡막)와 지질다당류

분자 형태와 크기의 영향

면역반응을 일으키려면, 물질은 감시세포의 “관심을 끌” 만큼 충분히 커야 한다. 분자량(MW, molecular weight)이 1,000 미만인 분자가 완전한 항원인 경우는 거의 없으며, 1,000~10,000 MW 사이의 분자는 일반적으로 약한 항원이다. 아미노산이 적은 펩티드가 그 예다. 100,000 MW에 육박하는 복잡한 대분자는 가장 면역력이 강하다. 큰 크기만

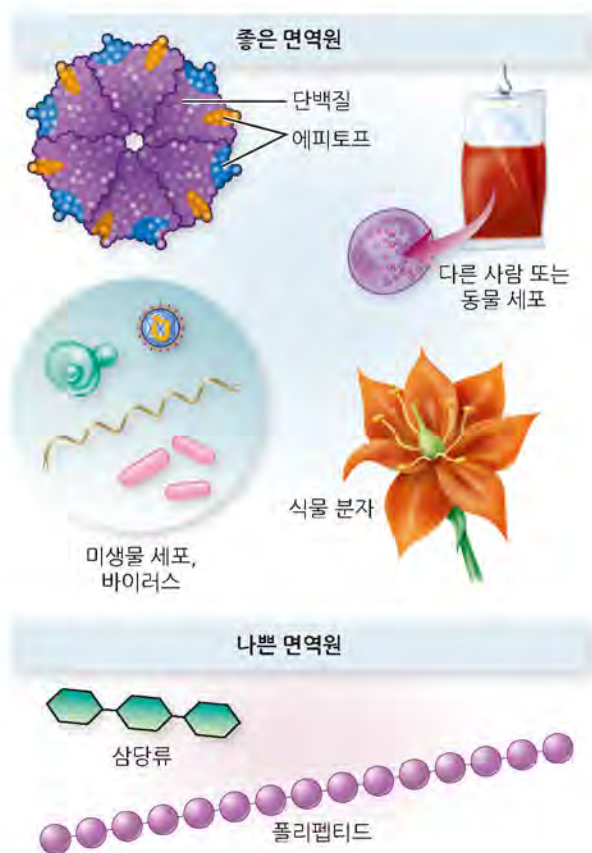


그림 3.7 좋은 면역원성 물질과 나쁜 면역원성 물질의 비교 위: 좋은 면역원성 물질은 크고 복잡하다. 아래: 작은 분자와 선형 분자는 좋은 면역원성 물질이 될 가능성이 적다.

으로는 항원성을 위해 충분치 않다는 점에 유의하라. 포도당이 고도로 반복된 구조를 가진 중합체인 글리코젠은 분자량이 100,000을 넘지만 일반적으로 항원성이 아닌 반면, 분

자량이 6,000인 인슐린 단백질은 항원성 물질이 될 수 있다.

분자 모양의 차이를 구별하는 림프구의 능력은 항원 분자의 일부분만을 인식하고 반응할 정도로 정밀하다. **에피토프(epitope)**(그림 3.7에 나타나 있음)라고 하는 이 분자 파편은 분자가 이물질임을 알리는 1차 신호이다.

결정기로만 구성되어 있고 스스로 너무 작아서 면역반응을 이끌어낼 수 없는 작은 외부 물질 분자를 **합텐(hapten)**이라고 한다. 그러나 그러한 불완전한 항원이 더 큰 수송기 분자와 연결되어 있다면 결합된 분자는 면역원성(그림 3.8)을 갖게 된다. 수송기는 복합체의 크기에 기여하고 결정기는 적절한 공간적 방향성을 향상시키면서 합텐은 에피토프로 작용한다. 합텐에는 마약과 같은 분자와 금속, 그리고 일반적으로 무해한 가정, 산업, 환경 화학물질이 포함된다. 많은 합텐은 혈청 단백질과 같은 큰 수송체 분자와 결합하여 체내에서 항원성을 부적절하게 발달시킨다.

각각의 인간은 유전적으로나 생화학적으로 독특하기 때문에(일란성 쌍둥이 제외) 한 사람의 단백질과 다른 분자는 다른 사람에게 항원성일 수 있다. **동종항원(alloantigen)**은 같은 생물종에 속하는 일부 개체에는 있으나 다른 생물종에는 없는 세포 표면 표지자와 분자이다. 동종항원은 개인의 혈액형과 구조적 적합 프로파일의 기초가 되며, 수혈이나 장기 이식에서 발생할 수 있는 비호환성에 관련한다.

슈퍼항원(superantigen)이라는 면역원성 물질군에 속하는 일부 세균성 화학물질은 T세포에 대한 강력한 자극원이다. 감염에 슈퍼항원이 있으면 일반적인 항원보다 100배 높은 비율로 T세포를 활성화시킨다. 그 결과는 사이토카인의 압도적인 방출과 세포의 죽음이 될 수 있다. 독소충격 증후군이나 특정 자가면역질환과 같은 질병은 이런 종류의 항원과 관련이 있다.

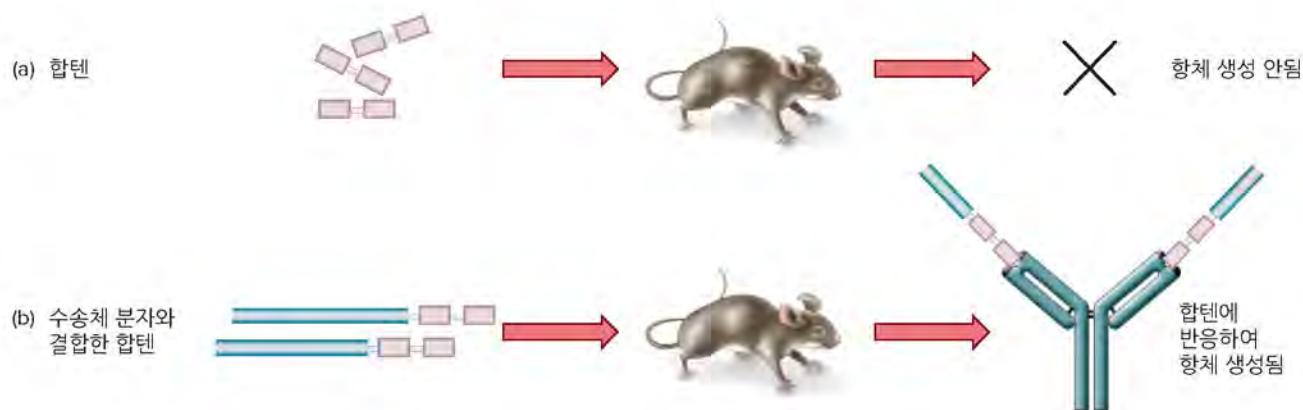
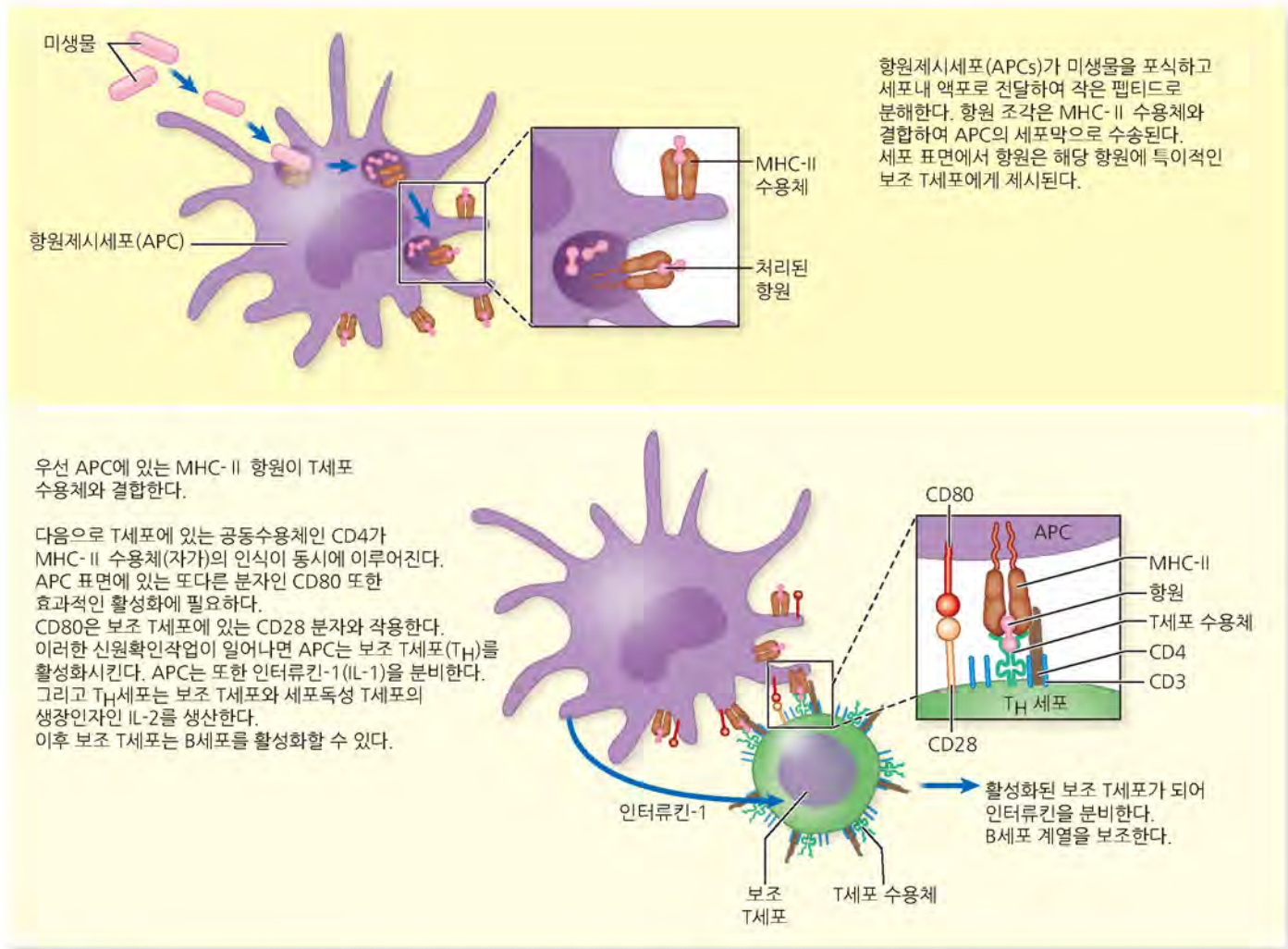


그림 3.8 합텐-수송체 현상 (a) 합텐은 너무 작아서 동물의 면역체계에 의해 발견될 수 없어 반응을 일으키지 않는다. (b) 큰 분자에 결합된 합텐은 에피토프로 작용하여 그것에 면역반응과 특이적 항체 생성을 자극할 것이다.



과정 그림 3.9 T세포 활성화에 필요한 항원제시세포(APC)와 도움 T(CD4)세포 간의 상호작용 T세포가 외부 항원을 인식하기 위해서는 반드시 수지상세포와 같은 전문 APC에 의해 처리되고 제시된 항원이 있어야 한다.

알레르기반응을 일으키는 항원은 4.1절에 자세히 설명되어 있다.

특별한 3차 구조와 형태는 림프구의 수용체 “자물쇠”에 대한 열쇠처럼 적합해야 하며, 이후에 반응이 일어나게 된다.



에피토프와 항원

지금까지 면역원성 물질을 “항원”이라고 불렀지만, 그것은 더 정확하게 말하면 에피토프이다. 예를 들어, “미생물 단백질의 항원성 부분이 에피토프이다.”라고 말할 수 있을 것이다. 또한 실제로 임상적이, 심지어 이 책의 다른 부분에서도 정확한 용어가 에피토프임에도 항원이라는 단어를 사용할 것이다. 그러나 여러분은 특정 분자가 면역계에 의해 실제로 인식되는 부분이 에피토프라는 것을 알게 될 것이다. 이것은 모든 에피토프가 유전적 재배열에 의해 형성된 B세포와 T세포 수용체에 의해 인식될 수 있다는 것을 의미한다. 이 결정요소의

항원에 대한 면역반응의 협력

대부분의 면역반응의 기초는 항원과 백혈구의 만남이다. 미생물 및 기타 외부 물질은 호흡기나 위장 점막을 통해 가장 많이 유입되며 다른 점막이나 피부 또는 태반을 통해 유입되는 경우는 적다. 정맥으로 들어온 항원은 혈류를 통해 간, 비장, 골수, 신장, 폐에 이르게 된다. 다른 경로로 도입되었다면 그 항원은 림프액에 운반되고 림프절에 농축된다. 림프절과 비장은 항원을 집중시키고 림프구가 밀집한 모든 부위에 철저히 순환시켜 적절한 클론과 접촉하게 하는 데 있어 중요하다.

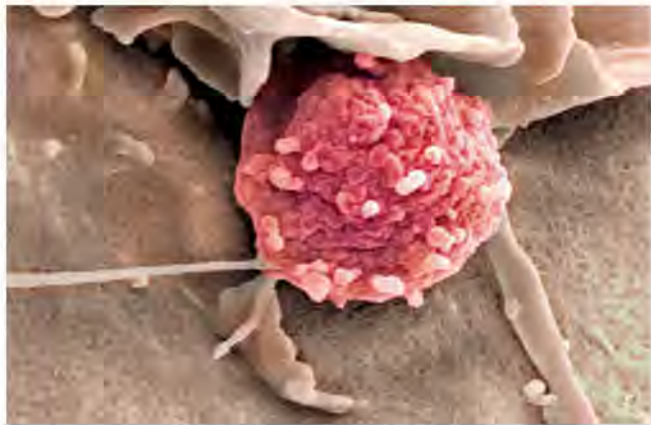


그림 3.10 수지상세포 *Aspergillus* 진균의 포자를 둘러싸기 시작한 수지상세포(갈색)의 확대 사진이다.

항원 처리와 프레젠테이션의 역할

대부분의 면역반응에서, 항원은 항원제시세포(APCs)라고 하는 세포에 의해 더 처리된 후 림프구에게 공식적으로 제시되어야 한다. 3종류의 다른 세포가 APC 역할을 할 수 있는데 그것은 대식세포, B세포, 수지상세포이다. **과정 그림 3.9**는 이 과정이 어떻게 작동하는지 보여준다. **그림 3.10**은 특정 APC, 즉 수지상세포의 활동을 보여준다. 3종류의 APC는 모두 항원을 섭취하여 세포 내에서 처리할 수 있다. 처리가 완료된 후 항원은 MHC 수용체의 틈새에 삽입되고, MHC 수용체와 항원의 복합체는 APC 표면으로 이동하여 항원제시과정에서 T림프구가 쉽게 접근할 수 있도록 한다.

질병과의 연관성

미생물 병원체들은 때때로 그들 자신의 목적을 위해 우리 방어 체계의 구성요소를 이용한다. 예를 들어, HIV가 면역반응의 정상적인 과정에서 수지상세포에 의해 흡수되면, HIV는 HIV 감염의 주요 표적인 T세포에 쉽게 도달한다. 그래서 우리 스스로 바이러스 감염을 수월하게 만든다! 또한 HIV는 그 바이러스가 그 안에서 스스로를 유지하고 체내에서 지속적인 바이러스의 공급원을 제공하도록 수지상세포를 변화시킨다는 증거도 있다.

3.3 학습 평가

10. 항원과 에피토프라는 용어를 비교할 수 있다.
11. 면역원성을 최적화하는 항원의 특성을 열거할 수 있다.

12. 면역체계가 동중항원과 슈퍼항원에 어떻게 반응하는지 설명할 수 있다.
13. 항원제시세포의 역할을 할 수 있는 세포의 종류를 열거할 수 있다.

3.4 단계 III: T세포와 B세포의 항원성 자극

T세포의 활성화와 아집단으로의 분화

이제 항원이 APC의 표면에 제시되었기 때문에, 이 세포들은 CD4 표지자가 있는 T세포를 활성화시킬 준비가 되었다. CD4 T세포는 도움 T세포라고 하며, 그들은 MHC 분자가 가진 항원(epitope)에 결합하는 항원 특이 T세포 수용체를 가지고 있다. 동시에 도움 T세포의 CD4 표지자도 MHC 분자와 결합한다(**그림 3.9**의 하단에 있는 삽입 그림 참고). 식별이 완료되면 APC는 이 도움 T(T_H)세포를 활성화한다. T_H 세포는 이어서 도움 T세포와 세포독성 T세포의 성장인자인 사이토카인 **인터류킨-2(interleukin-2, IL-2)**를 생성한다.

자극된 T세포는 연속적인 유사 분열을 통해 증식하며, 클론 확장 과정을 통해 유전적으로 동일한 딸세포를 많이 생산한다(**그림 3.11**). 기억세포와 같은 활성화된 일부 세포는 완전히 분화되지 않는다. 그러나 이러한 세포 유형의 클론이 확장됨으로써 기억면역반응의 속도와 강도가 증가하게 된다.

이러한 방식으로 활성화된 도움 T세포는 B세포의 활성화를 도울 수 있다. 이후에 APC-도움 T세포 복합체에 의해 B세포 및 T세포가 활성화되는 방식은 후반부에서 다룰 것이다.

모든 항원이 B세포를 활성화하기 위해 도움 T세포의 개입을 요구하지는 않는다. 몇몇 항원은 APC나 도움 T세포의 협조 없이 B림프구의 반응을 유발할 수 있다. 이것들은 T세포 독립 항원이라 하며, 대개 반복적이고 불변적인 결정기가 많은 탄수화물과 같은 단순한 분자들이다. 이런 종류의 항원이 거의 없기 때문에 대부분의 B세포 반응은 도움 T세포를 필요로 한다. 이것을 T세포 의존 항원이라고 한다.

그림 3.11의 하단에서 볼 수 있듯이 CD4가 아니라 CD8을 가지는 다른 형태의 T세포의 활성화도 매우 유사하다. CD8을 갖는 T세포는 세포독성 T세포라고 한다. 그것들은 MHC-I(MHC-II가 아닌) 분자와 결합된 APC 표면의 항원에 의해 활성화된다. 그 후 그들은 우리가 나중에 보게 될 것처럼 도움 T세포와는 매우 다른 일을 할 준비가 되어 있다.

요컨대 림프 기관의 성숙한 T세포는 항원제시세포에 의해 처리되어 그들에게 제시된 항원과 반응할 수 있도록 준비되어 있다. 그들은 항원이 MHC 운반체와 결합되어 제

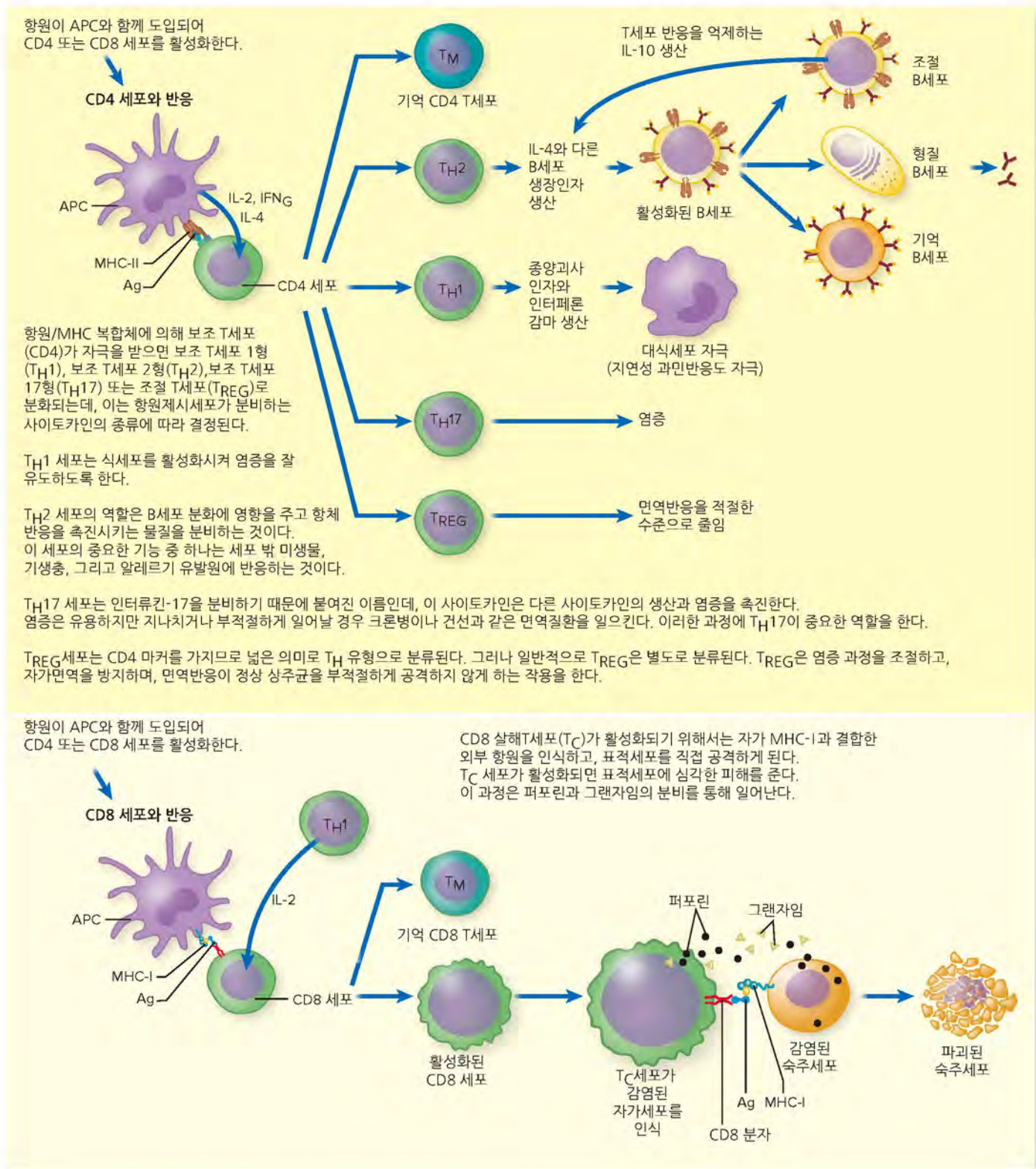


그림 3.11 T세포 활성화의 사건들 감마 델타 T세포는 활성화의 정확한 기작이 알려져 있지 않기 때문에 그림으로 나타내지 않는다.

표 3.2 T세포 아집단 유형의 특징

종류	T세포의 주요 표지자	기능/주요 특징
도움 T세포 1 (T _H 1)	CD4 (활성화하려면 MHC-II 필요)	세포를 활성화시키고, 종양괴사인자 및 인터페론 감마를 분비하며, 지연성 과민 반응과 연관성(접촉 후 몇 시간 또는 며칠 후에 발생하는 알레르기)
도움 T세포 2 (T _H 2)	CD4	B세포 증식 유도; IL-4, IL-5, IL-13 분비
도움 T세포 17 (T _H 17)	CD4	염증을 촉진하고, IL-17 분비, 패 면역에 중요
조절 T세포 (T _R)	CD4	특이적 면역반응 제어, 자가 면역 방지
세포독성 T세포 (T _C)	CD8 (활성화하려면 MHC-I 필요)	외부 표적 세포를 파괴, 복잡한 미생물, 암세포, 바이러스 감염 세포의 파괴에 중요, 이식 거부반응, 활성화를 위해 MHC-I 필요
기억 T세포	CD4 또는 CD8	도움 T세포 또는 세포독성 T세포의 활성화 후 분화, 초기 반응에 참여하지 않고, 향후 면역반응에서 활성화될 수 있도록 준비, 원래 T _H 또는 T _C 세포를 활성화한 특정 항원에 대한 수용체를 항상 보유
감마 델타 T세포	대부분은 CD4와 CD8을 가지고 있지 않음	특정 항원에 반응하되 (수용체 유전자의 재배열을 통해) 비특이적 표지자에도 반응

시되어야만 항원을 인식한다. CD4 수용체를 가진 T세포는 MHC-II에 의해 제시된 펩티드들을, CD8 수용체를 가진 T세포는 MHC-I에 의해 제시된 펩티드들을 인식한다.

활성화된 T세포는 유사 분열을 하도록 변형되며, 다음 접촉 시 신속하게 대응할 수 있는 효과세포와 기억세포의 아집단 중 하나로 분화한다(표 3.2).

B세포의 활성화: 클론 확장과 항체 생성

대부분의 항원(T세포 의존 항원)에 의한 B세포의 활성화에는 다음의 일련의 사건(과정 그림 3.12)이 수반된다.

- ① 항원 결합
- ② 항원 처리 및 제시
- ③ B세포/T_H세포의 협력 및 인식
- ④ B세포 활성화
- ⑤ 분화
- ⑥ 클론 확장. 형질세포의 1차적 작용은 원래의 수용체와 동일한 특이성을 가진 많은 양의 항체를 주변 조직으로 분비하는 것이다. 형질세포 1개가 초당 2,000여 개의 항체를 생산할 수 있지만, 생산이 무한정 지속되지는 않는다. 형질세포가 항체를 합성한 후에는 오래 생존하지 못하고 그 기능도 떨어진다.

앞에서 언급한 바와 같이, 몇몇 항원은 T세포의 개입 없이 강한 B세포 반응을 자극할 수 있다. 이 항원들은 종종 반복되는 단위의 매우 큰 중합체들이다. 예로는 *Escherichia coli*의 세포벽에서 나온 지질다당류, *Streptococcus pneumoniae*의 협막에서 나온 다당류, 광견병과 엡스타인-바 바이러스의 분자를 들 수 있다. 이들은 단순히 항원 수용체에 직접

결합함으로써 미정형 B세포를 활성화시킬 수 있다(과정 그림 3.12의 왼쪽).

2011년에 연구자들이 세균 감염을 감지하고 면역반응을 유발하는 화학물질을 방출하는 완전히 다른 종류의 B세포를 발견했다. 그것은 선천성 반응 촉진 B세포(IRA-B)로 명명되었으며 면역반응의 초기에 참여하여 면역체계를 비특이적으로 활성화시키는 이상한 B세포이다.

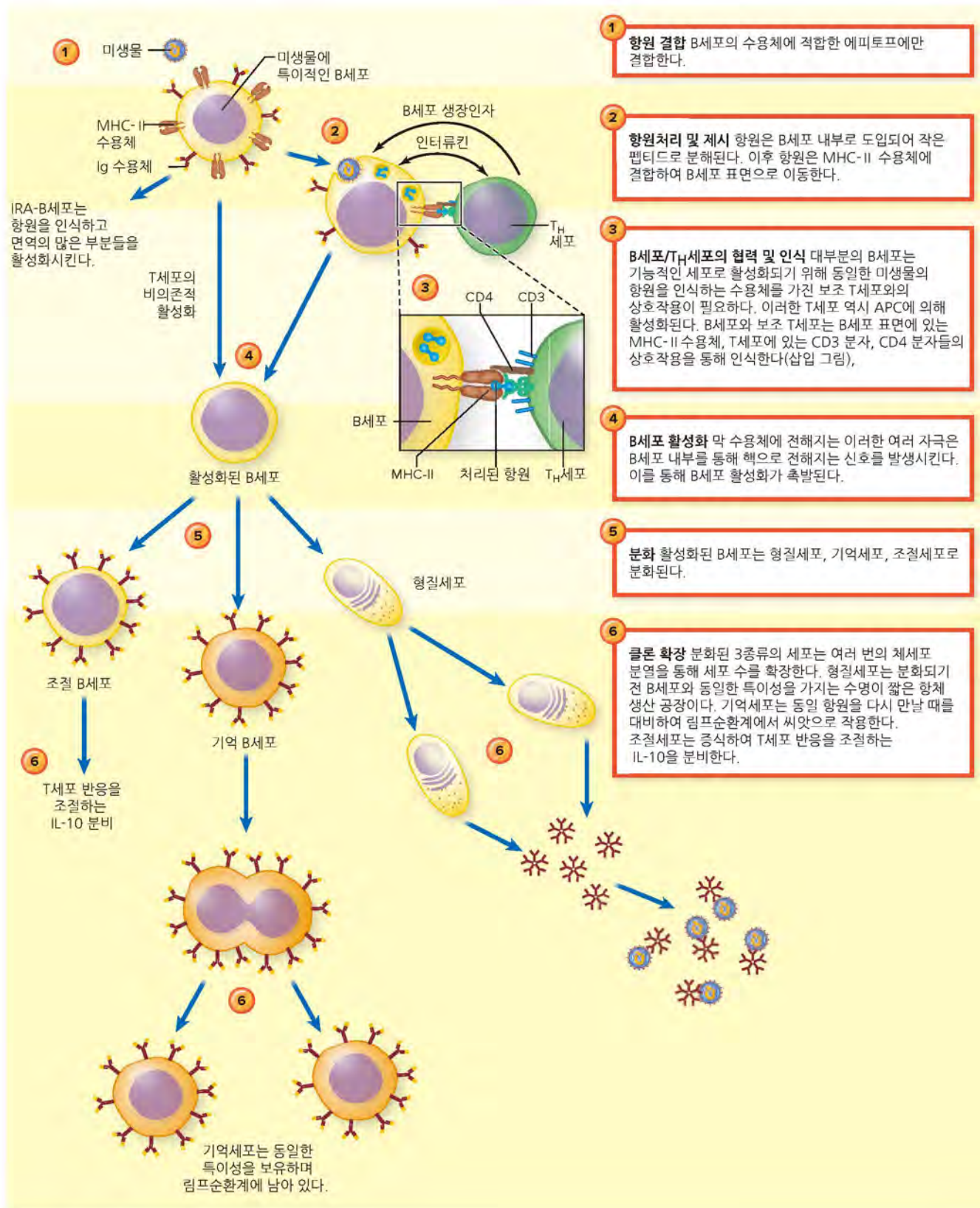
3.4 학습 평가

14. T세포 활성화 과정을 요약하고, 이 과정에서 생성된 T세포의 주요 유형을 열거할 수 있다.
15. B세포 활성화 단계를 도표로 작성하고, 이 과정에서 생성된 B세포의 종류를 열거할 수 있다.

3.5 단계 IV(1): T세포 반응

T세포의 반응은 세포 매개 면역(cell-mediated immunity)으로, 반응 과정 내내 T림프구가 직접 관여해야 한다. 이러한 반응은 면역체계에서 가장 복잡하고 다양한 것 중 하나이며, APC에 의해 활성화되고 특별한 활성을 지시받는 여러 종류의 T세포 아형들이 관여하고 있다. T세포가 활성화되기 위해서는 특정 형태의 MHC(자가) 인식이 필요하며, 모든 T세포는 다양한 생물학적 효과를 가지는 사이토카인을 생산한다.

T세포는 항체를 만들어 외부 항원을 제어하는 대신 다른 T세포, B세포, 그리고 포식세포를 자극한다. 이 활성화에는 여러 다양한 세포의 협력이 필요하다(표 3.2 참조).



과정 그림 3.12 B세포 활성화 및 항체 합성

도움 T(T_H) 세포

도움 T세포는 B세포와 다른 T세포의 면역반응을 포함하여 항원에 대한 면역반응을 조절하는 데 중심적인 역할을 한다. 그들은 또한 대식세포 활성화에도 관여한다. 그들은 직접적인 수용체 접촉에 의해서, 그리고 인터페론 감마($IFN\gamma$)와 같은 사이토카인을 방출함으로써 간접적으로도 이러한 작용을 수행한다. 도움 T세포는 인터류킨-2(IL-2)를 분비하는데, 이것은 세포독성 T세포를 포함한 많은 종류의 T세포의 1차 성장과 활성화를 자극한다. 일부 도움 T세포(T_H2)는 B세포의 다양한 활동을 자극하는 인터류킨-4, -5, -6을 분비한다. 도움 T세포는 혈액과 림프 기관에 분포하는 T세포 중 가장 많은 비율(약 65%)을 차지하는 T세포의 유형이다. HIV에 의해 이 종류의 T세포(CD4 수용체를 가지는)의 수가 심각하게 감소하는 것이 AIDS의 면역병리학적 증상의 큰 원인이다.

도움 T($CD4$)세포가 항원/MHC 복합체에 의해 자극을 받으면 항원제시세포가 어떤 사이토카인을 분비하느냐에 따라 도움 T1(T_H1)세포, 도움 T2(T_H2)세포 또는 도움 T17(T_H17)세포로 분화한다. 도움 T1세포는 포식세포가 염증을 더 잘 유발하도록 활성화하여 지연성 과민반응을 일어나게 한다. APC가 또 다른 종류의 사이토카인을 분비하면 T세포는 T_H2 세포로 분화한다. 이 세포들은 (1) B세포 분화에 영향을 미치는 물질을 분비하고, (2) 항체 반응을 촉진하는 기능을 가진다. 그들의 중요한 역할 중 하나는 세포 외 미생물, 기생충, 알레르기 유발 물질에 반응하는 것이다. 인터류킨-17을 분비하기 때문에 이름이 붙은 도움 T17세포는 염증을 유발하는 다른 사이토카인을 생산한다. 염증은 유용하긴 하지만, 지나치거나 부적절하게 일어날 경우 크론병이나 건선증과 같은 염증성 질환을 일으킨다. T_H17 세포는 이러한 상황에서 매우 중요한 역할을 할 수 있다. 들여다보기 3.1은 잘못 일어난 T세포 반응 중 한 사례에 대한 것이다.

조절 T(T_R)세포: 중도를 유지하는 세포

조절 T세포 또한 CD4 표지자를 가지고 있으므로 넓은 의미에서 T_H 종류에 속한다. 그러나 면역 활성을 북돋운다는 의미에서의 ‘도움 세포’는 아니다. 그들은 염증 과정을 제어하고, 자가면역을 예방하며, 면역반응이 부적절하게 정상 생물종을 대상으로 하지 않도록 행동한다. 조절 B세포 또한 T세포의 반응 정도를 조절한다. 따라서 B세포는 T세포 반응에 2가지 방식으로 관여한다. (1) 활성화된 T세포의 사이토카인에 의해 형질세포가 되도록 활성화될 수 있고, (2) 이미 활성화된 조절 B세포는 그들 자신이 사이토카인을 분비하여 T세포 반응을 위축시킬 수 있다.

세포독성 T(T_C)세포: 다른 세포를 죽이는 세포

세포독성(cytotoxicity)은 특정 표적 세포를 죽이는 특정 T세포의 능력이다. 이것은 외부 세포와 암에 대한 면역성의 많은 부분을 차지하는 매력적이고 강력한 자산이다. 하지만 어떤 상황에서는 질병으로 이어질 수 있다. CD8 살해(killer) T세포가 활성화되려면 자가 MHC-I에 복합되어 제시된 외부 펩티드를 인식해야 하고 이 후에 표적 세포를 직접 공격한다. 활성화된 후 T_C 세포는 표적 세포에 심각한 피해를 입힌다(그림 3.11 참조). 이 과정에는 퍼포린(perforins)¹과 그랜자임(granzymes)의 분비가 관련되어 있다. 퍼포린은 표적 세포의 막에 구멍을 뚫을 수 있는 단백질이다. 그랜자임은 표적 세포의 단백질을 공격하는 효소이다. 퍼포린의 작용으로 이온이 표적 세포 밖으로 새어나오고 그랜자임이 들어갈 수 있는 통로가 생긴다. 이러한 사건들은 대개 세포자멸이라고 하는 과정을 통해 표적 세포의 죽음으로 이어진다.

T_C 세포가 파괴할 수 있는 표적 세포는 다음과 같다.

- **바이러스에 감염된 세포** 세포독성 T세포는 감염된 세포의 표면에 발현되는 숨길 수 없는 바이러스 펩티드 때문에 바이러스에 감염된 세포를 인식한다. 세포독성 방어는 바이러스에 대한 필수적인 보호책이다.
- **암세포** T세포는 조직을 끊임없이 조사하여 그들이 마주치는 비정상적인 세포를 즉시 공격한다(그림 3.13). 이 기능의 중요성은 T세포가 부족한 사람이 암에 잘 걸린다는 사례를 통해 분명히 증명된다.
- **다른 동물과 다른 사람의 세포** 세포독성 세포 매개 면역은 이식 거부반응의 가장 중요한 요인이다. 이 경우 T_C 세포는 수여자의 몸에 이식된 외부 조직을 공격한다.

감마 델타 T세포

감마 델타 T세포라 하는 T세포의 하위 범주는 다른 T세포와 구별된다. 그들은 광범위한 항원을 인식하기 위해 재 배열된 T세포 수용체를 가지고 있지만, 그들은 종종 미생물에 대한 특정 종류의 PAMPs에 반응하는데, 이는 비특이적 체계에서 백혈구가 사용하는 방식이다. 이렇게 함으로써 감마 델타 T세포는 더욱 신속하게 반응할 수 있게 되었다. 하지만 감마 델타 T세포는 활성화된 이후 여전히 기억세포를 생산한다. 이러한 이유로, 그들은 비특이적 면역반응과 특이적 면역반응을 연결한다. 그들은 특정 유형의 인지질에 반응하며 종양 세포를 인식하고 대응할 수 있다.

1 ‘구멍으로 뚫는다’는 뜻의 천공에서 비롯되었다.

들어다보기 3.1

마이크로바이옴: 장내 세균이 실명을 야기한다?

자가면역 포도막염이라고 하는 안과 의사들에게 잘 알려진 질환이 있는데, 이는 심한 통증을 일으키고 종종 실명으로 이어진다. 선진국에서 심각한 시각 장애와 실명의 15% 정도가 이 질환 때문인 것으로 알려져 있다. 이 질병에서는 망막 특이적 T세포가 눈을 공격한다는 것이 오랫동안 알려져 왔지만, 연구자들은 눈이 면역의 현장이 되는 사실에 혼란스러워 했는데, 그 이유는 눈은 눈 외부에서 T세포가 눈의 단백질을 공격하기 위해 혈액-조직 장벽을 가로질러 자유롭게

이동하는 것을 허용하지 않기 때문이다. 이 질병이 어떻게 활성화되는지 모른 채 치료법을 설계하는 것은 어려운 일이었다.

하지만 몇몇 흥미로운 초기 연구결과들은 과학자들을 놀라게 했다. 미국 국립 눈 연구소의 일부 연구자들은 포도막염이 발생하기 바로 직전에 생쥐의 눈에 있는 T세포의 활성이 증가했다는 것을 발견했다. 장에서는 T세포가 분비하는 사이토카인의 수치 역시 증가하였다. 연구진들이 쥐에게 항생제를 투여했을 때 쥐의 장내 마이크로바이옴이 감소하였는데, 이 결과는 눈의 염증 정도와 활성화된 T세포수의 감소를 초래하였다. 또한 이 연구팀은 장내 세균이 생성하는 물질을 T세포가 눈에 있는 단백질로 혼동할 것으로 추정하였다.

이것은 기초적이지만 매우 흥미로운 연구의 한 사례이다. 이 발견이 눈의 질환에 장이 관여하고 있음을 암시하지만, 아직 결정적인 증거는 없다. 예를 들어, 연구자들은 눈 항원과 교차반응을 일으키는 정확한 물질을 확인하지 못했다. 또 그들은 장에서 감작된 T세포와 동일한 세포가 눈을 손상시킨다는 것을 증명하지 못했다. 이 2가지가 “관련되어 있다”에서 “결정적이다”로 관련 사안에 대한 서술이 바뀌는 데 매우 중요한 요인이다.

출처: 2015. *The Scientist*. 2015년 8월 18일 게시된 온라인 기사.

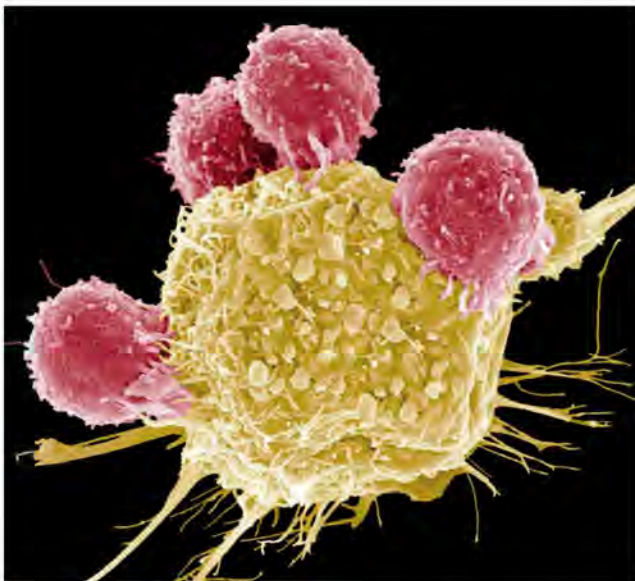
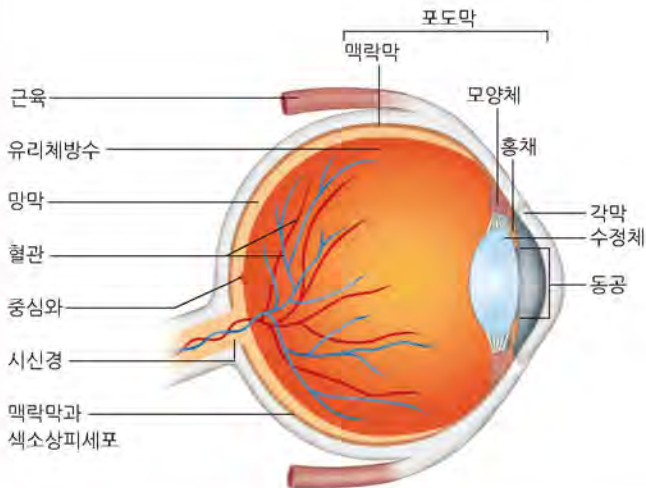


그림 3.13 세포독성 T세포(분홍색 세포)가 종양 세포(큰 노란색 세포)를 공격한다. 이 작은 살해 세포들은 그들의 세포 목표물에 구멍을 뚫어 용해시키고 죽인다.

© Steve Gschmeissner/Science Source

죽이도록 명령 받은 추가적인 세포

자연살해(NK) 세포는 항원에 대한 특이성이 없는 T세포와 관련된 림프구의 일종이다. 그것들은 비장, 혈액, 폐를 통해 순환하는데, 아마도 바이러스에 감염된 세포와 암세포를 공격하는 최초의 살해 세포일 것이다. 그들은 T_C 세포와 유사한 기작으로 해당 세포들을 파괴한다. 그것들은 일반적으로 항원 수용체를 가지고 있지 않기 때문에 특이적 세포 매개 면역의 일부로 간주하지 않는다.

자연살해 T세포(NKT 세포)는 더욱 최근에 발견되었는데, T세포와 NK세포의 혼합형 세포로 보인다. T세포 수용체와 NK세포 표지자를 모두 발현하고, 외부 세포에 있는 당질지질에 의해 자극을 받는다. 그들은 그랜자임과 퍼포린 뿐만 아니라 사이토카인을 신속하게 생산할 수 있는 능력을 보여주며, 그 결과 표적 세포에 세포자멸을 일으킬 수 있다.

살펴본 바와 같이, T세포 체계는 매우 복잡하다. 요약하면, T세포는 여러 다양한 종류의 세포(기억세포 포함)로 분화하는데, 각각의 세포는 다수의 사이토카인의 영향을 받

아 조화롭게 작용하는 면역반응에 기여한다. T세포 체계는 그림 3.11에 요약되어 있으며, 추가 학습을 위해 과정 그림 3.12에 나타나 있는 B세포 체계 요약과 비교하기 바란다.

3.5 학습 평가

16. 주요 T세포 유형과 그 유형의 주요 기능에 대해 설명할 수 있다.
17. 세포독성 T세포가 세포자멸에 미치는 역할을 설명하고, 이 과정의 잠재적 대상을 열거할 수 있다.

3.6 단계 IV(2): B세포 반응

면역글로불린의 구조

3.4절에서는 B세포가 활성화되는 방법에 대한 개요를 살펴보았다. B세포 활성화의 최종 결과는 면역글로불린이라고도 알려진 매우 특이적인 항체를 분비하는 것이다. 앞서 기본적인 면역글로불린(Ig) 분자가 이항화 결합에 의해 연결된 4개의 폴리펩티드 사슬을 가지고 있다는 것을 살펴보았다. IgG 분자를 모델로 삼아 이 구조를 다시 한번 살펴보

자(그림 3.14). 항원과 결합하는 2개의 “팔”을 항원 결합 조각(약칭 “Fabs”)이라고 하며, 나머지 분자는 실험 과정에서 가장 먼저 결정화에 성공하였기 때문에 결정화 가능 조각(Fc)이라고 한다. 각 Fab 조각의 아미노기 말단(중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 포함)은 하나의 에피토프를 수용할 수 있는 홈을 만들도록 접힌다. Fc 조각(이하 “줄기”라 한다)은 면역체계 자체의 다양한 세포와 분자를 결합시키는 데 관여하는 닳의 역할을 한다.

항체-항원 상호작용과 Fab의 기능

에피토프가 결합하는 항체의 부위는 아미노산 조성이 극도로 다양할 수 있는 초가변 부위로 구성되어 있다(유전자 재배열을 기억하는가?). 항원에 결합하기 위한 항체의 이 홈은 항체마다 그 정확도에 있어서 다소 차이가 있지만, 항원을 효과적으로 붙잡기 위해서는 최소한의 상호적 적합성이 필요하다(그림 3.15). 항원에 대한 항원 결합 부위의 특이성은 효소와 기질의 그것과 유사하다. 2개의 Fab 부위의 특이성이 동일하기 때문에 Ig 분자는 같은 세포에 있는 에피토프에 결합하거나 또는 2개의 개별 세포에 있는 에피토프에 결합하여 서로 연결할 수도 있다.

항체의 주요 활성은 항원과 결합하거나, 움직이지 못하게 하거나, 주의를 끌거나, 중화시키는 것이다(그림 3.16).

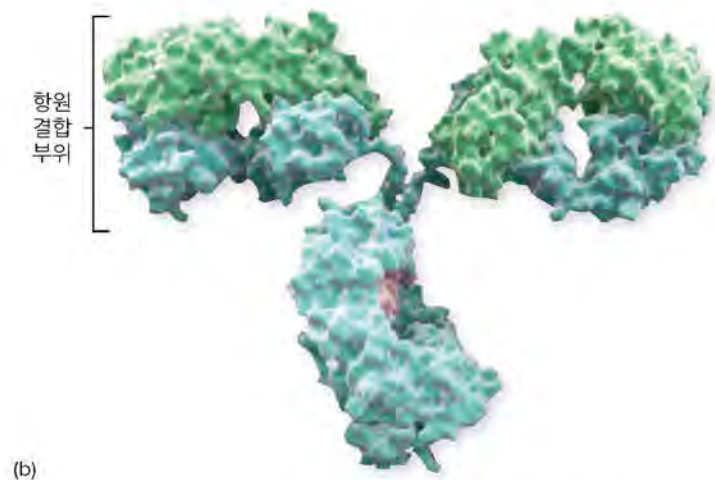
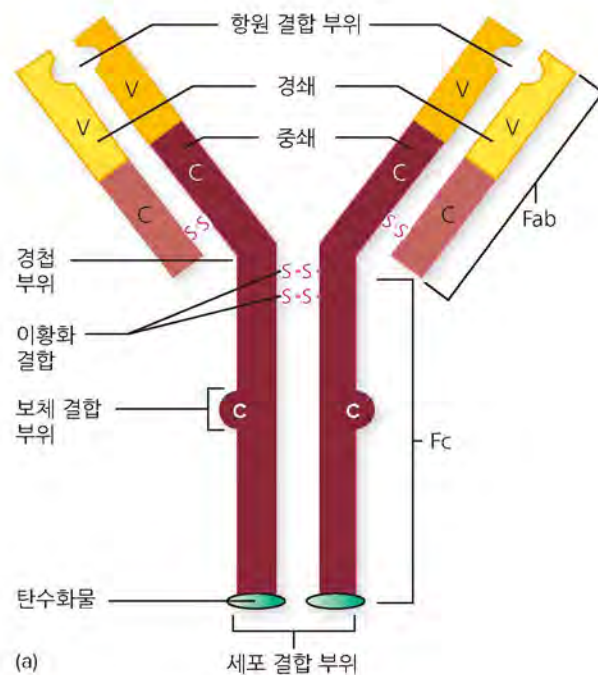


그림 3.14 항체 구조의 작동 모형 (a) IgG의 그림은 분자의 주요 기능 영역(Fabs와 Fc)을 나타낸다. (b) 면역글로불린의 실제 모형은 추가적인 사슬 내 결합과 사슬 간 결합에 의해 만들어진 3차 및 4차 구조를 보여준다.

(b) © Kenneth Eward/Science Source

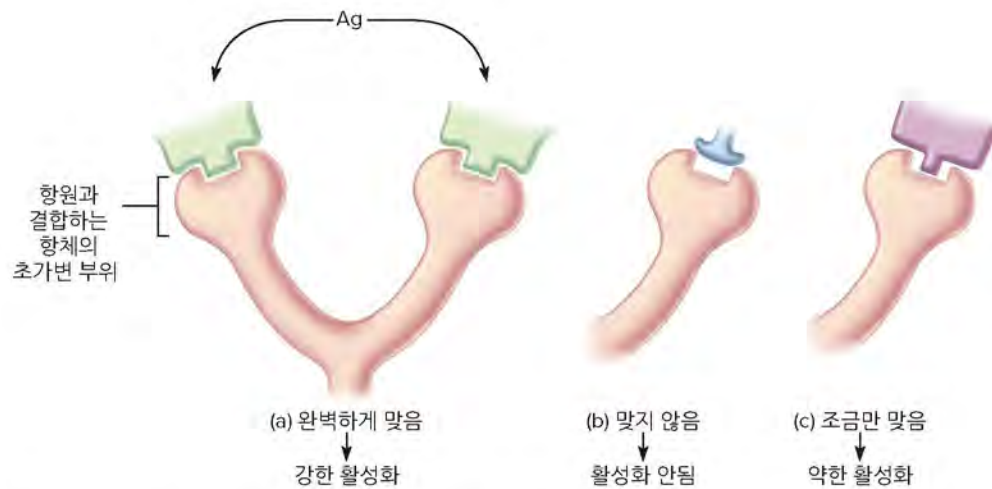


그림 3.15 항원-항체 결합 항체(Ab)와 항원(Ag)의 결합은 어느 정도의 적합성을 특징으로 하는데, 특히 수소 결합과 정전기적 인력 등 많은 약한 결합에 의해 유지된다. (a)의 항원과 (c)의 항원에서 알 수 있는 것처럼 적합도가 좋을수록 활성화 단계에서 림프구의 자극이 강해진다.

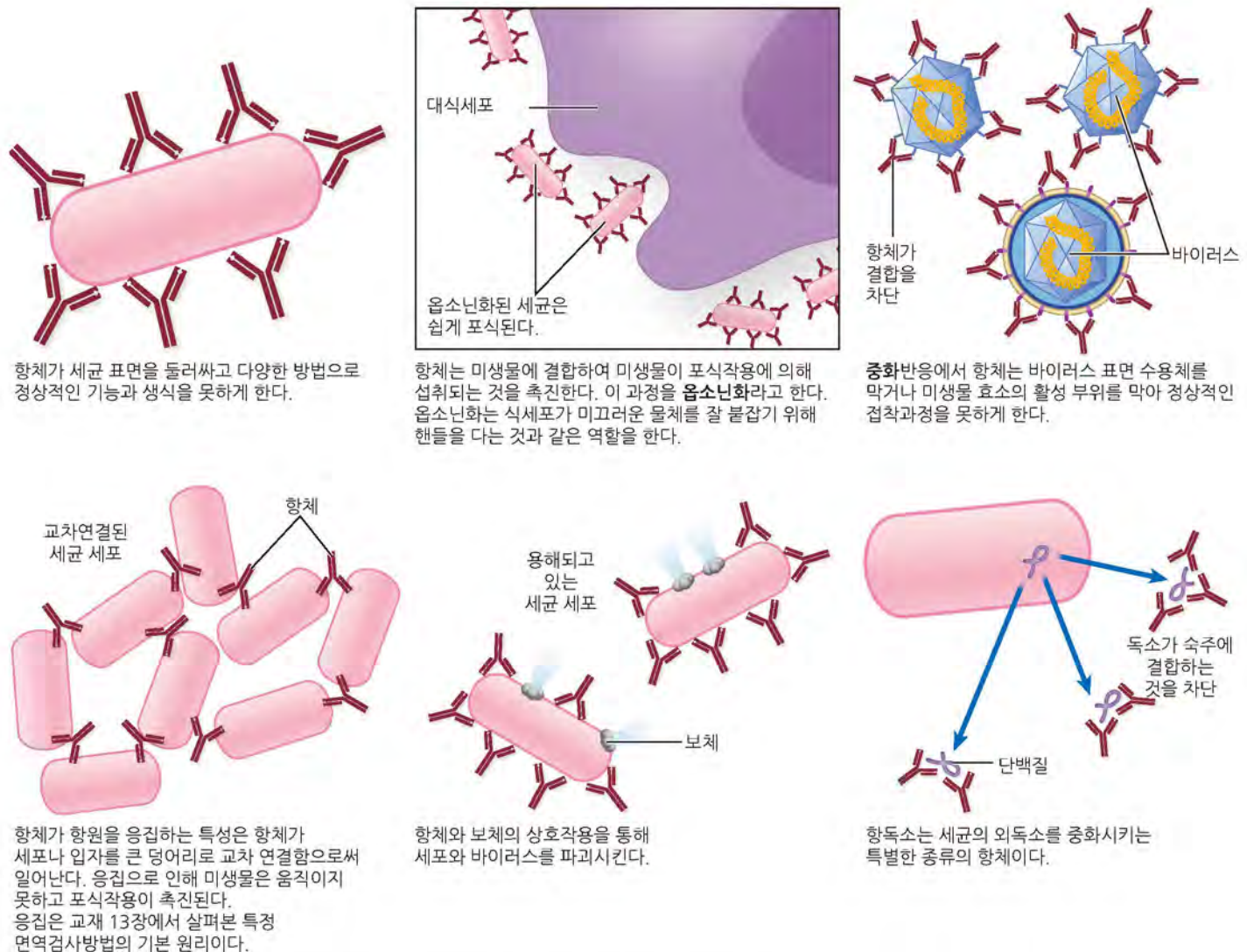


그림 3.16 항체 기능의 요약 보체 고정, 응집 및 침전은 교재 13.3절에 자세히 나와 있다.

표 3.3 면역글로불린(Ig) 종류의 특징

	IgG	IgA (이합체)	IgM	IgD	IgE
	단량체	이합체, 단량체	오합체	단량체	단량체
항원 결합 부위의 수	2	4, 2	10	2	2
분자량	150,000	170,000~385,000	900,000	180,000	200,000
혈청 내 전체 항체 비율	80%	13%	6%	1%	0.002%
혈청 내 평균 반감기(일)	23	6	5	3	2.5
태반 횡단인가?	예	아니오	아니오	아니오	아니오
보체 고정인가?	예	아니오	예	아니오	아니오
Fc 결합 대상	포식세포				비만세포와 호염구
생물학적 기능	장기 면역, 기억 항체, 독소 중화, 옴소닌화, 보체 고정	점막에서의 분비형 항체	항원에 대한 1차 반응에서 생산되어 B세포 수용체로 작용	B세포 표면의 수용체	알레르기 항체, 기생충 감염

옴소닌(opsonin)이라고 하는 항체는 미생물이나 다른 입자들이 특정 항체로 코팅되어 그것들을 처리하는 포식세포에 의해 더 쉽게 인식될 수 있도록 하는 과정인 **옴소닌화**(opsonization)를 자극한다. 옴소닌화는 포식세포가 더 잘 붙잡기 위해 미끄러운 물체에 손잡이를 대는 것에 비유되어 왔다. 항체가 항원을 집적 또는 **응집**(agglutinate)시키는 능력은 세포나 입자를 연결하여 덩어리지게 함으로써 생긴다. 응집은 미생물을 움직이지 않게 하고 미생물에 대한 포식작용을 강화시킨다(이것은 교재 13.3절에서 논의된 특정 면역 검사법의 원리이다). 항체와 보체의 상호작용을 통해 세포와 일부 바이러스가 파열되기도 한다. **중화**(neutralization) 반응에서는 항체가 바이러스의 표면 수용체나 미생물 효소의 활성 부위를 채워서 정상적으로 결합하지 못하게 한다. **항독소**(antitoxin)는 세균의 외독소를 중화시키는 특별한 형태의 항체이다.² 항체는 또한 과산화수소와 오존의 생산을 유도함으로써 목표물을 죽이는 기능을 할 수 있다.

Fc 조각의 기능

Fab 조각은 항원과 결합하지만 Fc 조각은 다른 결합 기

2 항독소라는 용어는 특히 뱀에 물린 상처 등을 상쇄하기 위해 사용되는 다른 용도가 있다. 그러나 면역학에서 항독소는 미생물 독소와 결합하는 항체를 의미한다.

능을 가진다. 대부분의 면역글로불린의 종류에서 Fc 끝부분은 대식세포, 호중구, 호산구, 호염구, 비만세포, 림프구와 같은 세포의 막에 있는 수용체와 결합할 수 있다. 항체의 Fc 조각이 세포에 결합하는 효과는 그 세포의 역할에 따라 달라진다. 옴소닌화 과정에서 외부 세포와 바이러스에 결합한 항체는 그들이 가진 에피토프를 포식세포에게 노출하는 효과가 있다. 특정 항체는 보체와 결합하는 Fc 부위를 가지고 있고, 어떤 면역반응에서는 Fc가 결합하여 사이토카인의 방출을 일으킨다. 예를 들어 알레르기 항체(IgE)의 Fc 끝부분은 호염구와 비만세포에 결합하여 히스타민 등의 알레르기 매개 물질을 분비하게 하는 원인이 된다. Fc의 크기와 아미노산 조성은 항체의 투과성, 체내 분포, 항체의 종류 등을 결정한다.

면역글로불린의 부속 분자

모든 항체는 기본 폴리펩티드 구조 외에 다른 분자를 포함하고 있다. 탄수화물은 그 양은 다양하지만 대부분 불변 부위에 부착된다(표 3.3). 다른 2개의 추가 부속 분자는 IgA와 IgM의 단량체³를 연결하는 J 사슬과 IgA가 점막을 가로질러 이동하는 데 도움을 주는 **분비 성분**이다.

3 단량체(monomer)는 “한 단위” 또는 “한 부분”을 의미한다. 따라서 이합체(dimer)는 “2단위”를, 펜타머는 “5단위”를, 폴리머는 “다 단위”를 의미한다.

질병과의 연관성

연구자들은 항체가 2개의 Fab 조각을 가지고 있다는 사실을 이용하여 암을 치료하기 위해 소위 “이중 특이성 항체”를 만들어내고 있다. 실험실에서, 그들은 세포독성 T세포를 암세포에 가까이 가져와 면역반응을 일으키기 위해 암세포에 있는 표지자와 결합할 1개의 Fab 조각과 숙주의 세포독성 T세포에 있는 표지자와 결합하는 1개의 Fab 조각을 가진 단일 항체를 만들고 있다.

면역글로불린의 유형

면역글로불린은 개별형(표 3.3 내용으로 비교 및 대조)이라고 하는 구조적 및 기능적 유형으로 나뉜다. 이러한 유형의 차이는 주로 Fc 조각의 차이에 기인한다. 각 유형은 약어로 나타낸다(Ig 다음의 문자로 구분됨: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE).

- IgG의 구조는 지금까지 설명한 것과 같다. 1차 면역반응에서 형질세포에 의해 생성되고 2번째로 주어진 항원 자극에 반응하여 기억세포에 의해 생성되는 단량체이다. 그것은 조직을 순환하는 체액과 혈액에 가장 많이 존재하는 항체이다. 다양한 기능을 가지고 있는데, 독소를 중화시키고, 옵소닌화를 일으키고, 보체를 고정하며, 태반을 통과할 수 있는 유일한 항체이다.
- IgA의 2가지 형태는 (1) 혈액에서 소량으로 순환하는 단량체(monomer)와 (2) 침샘, 장, 비강막, 유방, 폐, 비뇨생식관에서 분비되는 점액과 장분비액의 주요 성분인 이합체(dimer)이다. 분비형 IgA라고 하는 이 이합체는 J 사슬에 의해 결합된 2개의 단량체로 이루어져 있다. IgA가 세포막을 통해 이동하기 용이하도록 나중에 분비 조각이 추가된다. IgA는 이러한 막의 표면을 덮고 있으며 침, 눈물, 초유, 점액에서 발견된다. 그것은 장, 호흡기, 그리고 비뇨생식기 병원체에 가장 중요한 특이적 국소 면역을 제공한다. 수유하는 동안 유방은 IgA를 생산하는 림프구가 증식하는 장소가 된다. 유방에서 가장 먼저 분비되는 초유(colostrum)는 맑은 노란색 젖으로 IgA가 매우 풍부하다. 이 항체들은 수유 받는 유아의 위장관에 보호막을 형성하여 여러 장내 병원체(*Escherichia coli*, *Salmonella*, Poliovirus, Rotavirus)에 의한 감염을 막는 역할을 한다. 유아 자신의 IgA와 자연적인 장내 장벽이 아직 발달되지 않았기 때문에, 이 수준의 보호는 특히 중요하다. 자궁 내 면역과 마찬가지로, 필요한 항체는 어머니 자신이 이전의 감염이나

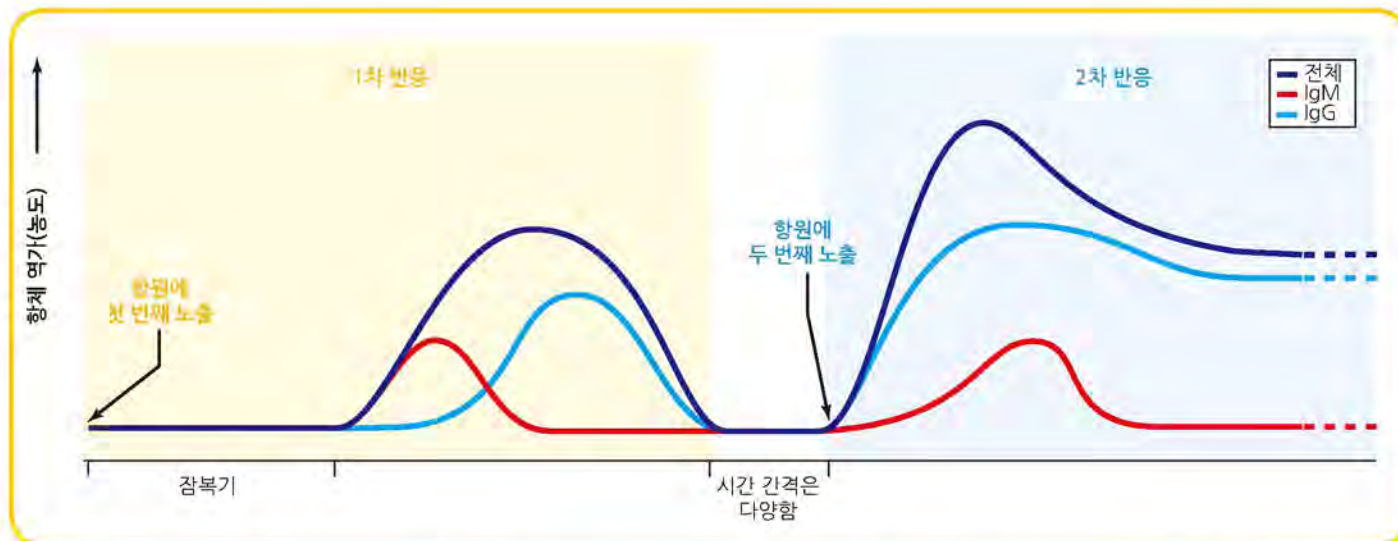
예방접종을 통해 미생물에 대한 적극적인 면역력을 가질 경우에만 주어질 수 있다.

- IgM은 Fc 부분이 중앙 J 사슬에 결합된 5개의 단량체(오합체 형성)로 구성된 거대한 분자이다. 10개의 결합 부위를 가짐으로써 이 분자는 항원과 결합하는 데 있어 엄청난 능력을 가진다. IgM은 숙주가 항원을 처음 접한 후 첫 번째로 만들어지는 개별형이다. 보체 고정 능력이 우수하여 많은 면역반응에서 중요한 항체이다. 주로 혈액 속을 순환하고 있으며 태반 장벽을 통과하지 않는다.
- IgD는 혈청 내에서 아주 소량으로 발견되는 단량체로, 보체를 고정하지 않고, 옵소닌화를 일으키지 않으며, 태반을 통과하지 않는다. 주된 기능은 주로 IgM과 함께 B세포에 있는 항원 수용체 역할이다. B세포를 활성화시키는 분자처럼 여겨진다.
- IgE는 알레르기나 기생충에 감염되지 않는 혈액에서 흔치 않은 성분이다. Fc 부위는 호염구와 비만세포의 수용체와 상호작용한다. 호염구와 비만세포가 강력한 생리 물질을 방출하도록 하여 염증반응을 자극하는 역할을 한다. 염증은 호산구, 림프구 등의 혈구를 감염 부위로 불러 모을 수 있기 때문에, 이러한 염증 유발은 기생충에 대한 중요한 방어책이다. 불행하게도, IgE는 아나필락시스, 천식, 그리고 다른 알레르기를 매개하는 효과도 가지고 있다.

시간 경과에 따른 항체 생성 관찰: 항원에 대한 1차 및 2차 반응

시간 경과에 따른 혈청 내 항체의 수준(과정 그림 3.17)을 연구함으로써 면역체계가 항원에 어떻게 반응하는지에 대해 많은 것을 알 수 있다. 혈청 내 항체의 수준은 역가(titer) 또는 항체 농도를 사용하여 정량적으로 표현한다. 항원에 처음 노출되면 면역계는 1차 반응(primary response)을 겪는다. 이 반응의 가장 초기 부분인 잠복기는 그 항원에 대한 항체가 부족하다는 특징으로 대표되지만, 많은 활동이 일어나고 있는 시기이다. 이 시기에 항원은 림프조직에 집중되고 적절한 B림프구의 클론들에 의해 처리되고 있다. 형질세포가 항체를 합성함에 따라 혈청 역가(농도)가 특정 고점까지 증가하다가 경과 후에 낮은 수준으로 감소한다. 1차 반응 초기에 대부분의 항체가 형질세포에 의해 분비되는 첫 번째 개별형인 IgM인 것으로 밝혀졌다. 나중에 항체의 개별형은 IgG 또는 일부 다른 개별형(IgA 또는 IgE)으로 전환된다. 항체의 특이성은 변하지 않고 개별형(IgM 대 IgG 또는 다른 개별형)만 변한다.

면역계가 몇 주, 몇 달, 심지어 몇 년 안에 같은 면역체에



항원에 첫 번째 노출된 후 면역계는 1차 반응을 겪는다. 1차 반응의 가장 이른 단계인 잠복기에는 항원에 대한 항체는 없지만 많은 활동이 일어나고 있다. 이 시기에 항원은 림프조직 내에 농축되고 적합한 B림프구 클론에 의해 처리되고 있다. 형질세포가 항체를 합성하면서 혈청 내 항체의 역가가 증가하고 특정 안정기에 도달한 후 몇 주에서 몇 개월간 낮은 수준으로 1차 반응 초기에 대부분의 항체는 IgM인데, 이것은 형질세포가 분비하는 첫 번째 개별형이다. 나중에 항체의 개별형은(특이성은 바뀌지 않음) IgG 또는 다른 개별형(IgA 또는 IgE)으로 전환된다.

첫 번째 반응 이후에 활성화는 없지만 동일한 특이성을 보유한 기억세포가 림프계 곳곳에 씨앗으로 뿌려져 있다.

면역계가 동일한 면역원에 몇 주, 몇 개월, 몇 년 내에 다시 노출될 경우, 2차 반응이 일어난다. 항체 합성 속도, 역가의 최고치, 항체 지속 기간이 1차 반응에 비해 크게 증가한다. 이 반응의 속도와 강도는 1차 반응 동안 형성된 기억 B세포 덕분이다. 2차 반응은 기억 반응이라고도 한다. 이러한 2차 반응의 장점은 명확하다. 감염원에 다시 노출될 때 빠르고 강한 공격을 한다.

과정 그림 3.17 항원에 대한 1차 및 2차 반응

다시 노출되면 2차 반응(secondary response)이 일어난다. 1차 반응에 비하여 항체 합성물, 역가의 최대치, 항체 지속 기간 등이 크게 증가한다. 이 반응에서 나타나는 속도와 강도는 1차 반응 중에 형성된 기억 B세포에 기인한다. 2차 반응은 기억 반응(anamnestic response, 그리스어 “memory”에서 유래)이라고도 한다. 이 반응의 장점은 감염원에 재노출될 때 신속하고 강력한 공격을 한다는 것이다. 이러한 기억 효과는 예방접종의 근본적 근거로서, 나중에 논의할 것이다.

기억 B세포와 기억 T세포는 특정 항원에 의해 활성화된 클론에서만 생성된다는 것이 잘 받아들여지고 있는 원칙이다. 이러한 방식으로 두 번째 노출과 이후 모든 재노출에 대해 훨씬 빠르고 효과적으로 반응한다. 그러나 연구자들이 한동안 의심했던 현상을 엄격한 연구 환경에서 다시 확인하는 작업을 현재 수행 중이다. 특정한 항원에 노출된 다음 숙주에게 노출된 적이 없는 화학적으로 비슷한 항원에 대한 기억세포가 생길 수 있는 것으로 보인다. 이것으로 한 질병에 대한 백신이 다른 질병에 대한 어느 정도 보호를 제공할 수 있다는 것을 설명할 수 있는데, 이는 개발도상국에서 분명하게 관찰되는 잘 알려진 현상이다. 예를 들어 아프리카

에서는 홍역 예방접종을 하면 폐렴, 패혈증, 설사병 등으로 인한 사망자가 3분의 1로 줄어든다.

이 사실은 특이적인 노출만이 기억된다는 오랜 관점을 뒤집는 것처럼 보이지만, 특이적 면역의 활성화가 미생물 표면에 있는 거대 분자의 작은 조각인 에피토프를 인식함으로써 일어난다는 점을 고려하면 타당하다는 것을 알 수 있다. 만약 다른 미생물들이 그러한 화학적 서명(에피토프)들을 공유한다면, 기억세포들은 그것들에 대해서도 반응할 것이다. 훨씬 위험한 미생물에 대한 백신으로 비병원성 미생물을 이용할 수 있으므로 이것은 주목할 만한 발전이라고 할 수 있다.

3.6 학습 평가

18. 항원과 결합한 항체를 그리고, 이 과정으로 일어날 수 있는 결과를 열거할 수 있다.
19. 항체의 5가지 개별형과 각각의 중요한 특징을 열거할 수 있다.
20. 2차 면역반응의 발달을 보여주는 그래프를 그리고 내용을 표시할 수 있다.

3.7 특이적 면역과 예방접종

인간과 다른 포유류의 특이적 면역은 전체적으로 4개의 면역 상태를 설명하는 2가지 기준을 사용하여 분류된다. 면역성은 능동적일 수도 있고 수동적일 수도 있다. 또한 자연적이거나 인위적일 수 있다.

- 능동 면역(active immunity)은 개인이 B세포와 T세포를 활성화시키는 면역 자극(항원)을 받아 신체가 항체

와 같은 면역 물질을 만들어낼 때 발생한다. 능동 면역은 다음과 같은 몇 가지 특징을 가진다. (1) 동일한 항원에 재노출될 때 신속하게 반응할 수 있도록 하는 면역 기억을 생성한다. (2) 발달하는 데 며칠이 소요되며, (3) 비교적 오랫동안, 때로는 평생 지속된다. 능동 면역은 자연적인 또는 인위적인 방법으로 자극될 수 있다.

- 수동 면역(passive immunity)은 개인이 다른 사람이나 동물 공여자의 체내에서 능동적으로 생성된 면역 물질

표 3.4 획득 면역의 4가지 유형

자연 면역은 인간의 정상적인 생활 경험을 통해 획득되며, 의학적 수단을 통해 유도되지 않는다.



© Floresco Productions/Corbis RF

능동
전염병에서 회복한 후 사람은 보통 질병 종류에 따라 다양한 기간 동안 재감염에 능동적인 저항성을 가진다. 홍역, 볼거리, 풍진과 같은 어린 시절 겪은 바이러스 감염의 경우, 이 자연적이고 능동적인 자극은 거의 평생 지속되는 면역을 제공한다. 다른 질병(폐렴구균성 폐렴, 시겔라증 등)은 몇 개월에서 몇 년까지만 면역력이 지속되고, 이후 재감염이 될 수 있다. 심지어 무증상 감염도 자연적인 능동 면역을 자극할 수 있다. 아마도 몇몇 사람들이 눈에 띄는 감염이나 예방접종을 받지 않은 사람임에도 특정 전염병에 면역되어 있다는 사실은 이것으로 설명이 가능할 것이다.



© Ingram Publishing/Superstock RF

수동
자연적이고 수동적인 획득 면역은 출산 전이나 후 어머니와 자녀의 관계에서만 발생한다. 태아기 동안 모체 혈관을 순환하는 IgG 항체는 크기가 작아 태반을 통과하거나 능동적으로 운반될 수 있다. 이 자연적인 기작은 자궁 밖에서의 중요한 처음 몇 달 동안 신생아를 보호할 수 있도록 많은 종류의 모체 항체를 제공한다. 그 사이 신생아의 면역계는 점차 능동 면역을 발달시킨다. 수동적인 보호는 미생물에

따라 몇 달에서 1년 정도 지속된다.

또 다른 자연적인 수동 면역의 원천은 모유를 통해 아기에게 전해진다. 비록 인간의 영아는 자궁에서 99%의 자연적 수동 면역을 얻고 수유기를 통해 약 1%만 얻지만, 모유에 있는 항체가 태반을 통과하여 전해진 항체로는 얻어질 수 없는 특별한 형태의 장 보호 기능을 제공한다.

인공 면역은 의료 처치를 통해 의도적으로 생성되는 것이다.



© Jill Braaten/McGraw-Hill Education

능동
백신은 질병을 일으키지 않으면서 특별하게 제조된 미생물(항원) 자극에 사람을 노출시킨다. 이것은 면역계를 자극하여 항체와 림프구를 만들고 미래에 해당 미생물에 노출될 때 그 사람을 보호하게 된다. 자연 능동 면역과 마찬가지로 보호의 정도와 기간은 다양하다.



© vgajic/E+/Getty Images RF

수동
수동 면역치료는 특정 감염 물질에 대한 특이적 항체를 포함하는 조제를 포함한다. 공여자 혈액(감마 글로불린)에서 얻어진 인간 혼합 혈청과 항체가 다량 함유된 면역 혈청 글로불린 등이 자주 사용된다.

(일반적으로 항체)을 받을 때 발생한다. 수여자는 항원에 노출되지 않았음에도 불구하고 짧은 시간 동안 보호를 받는다. 수동 면역은 (1) 항원에 대한 기억 부재, (2) 해당 질병에 대한 새로운 항체 생산 부재, (3) 즉각적인 보호 및 (4) 단기간의 효과로 특징지어지는데, 항체는 기능을 수행하는 기간이 제한되어 있고, 궁극적으로 수여자의 신체에서 항체들을 폐기하기 때문이다. 수동 면역 또한 자연적이거나 인위적일 수 있다.

- **자연 면역(natural immunity)**은 의학적 처치가 아닌 개인의 정상적인 생물학적 활동 중에 획득되는 모든 면역을 의미한다.
- **인공 면역(artificial immunity)**은 의료 방법적인 감염을 통해 얻어진다. 이런 종류의 면역은 백신을 통한 면역이나 면역 혈청의 투여에 의해 유도된다.

표 3.4는 획득 면역의 여러 가능한 조합을 보여준다. 숙주 방어 체계의 개요는 그림 2.1에 제시되었다. 면역의 주요 측면을 살펴보기 위해 이 자료를 활용할 수 있다.

인공 수동 면역: 면역치료

수동 면역의 첫 번째 시도는 파상풍 예방과 디프테리아에 노출된 환자들을 치료하기 위해 항독소가 함유된 말 혈청을 수혈한 것이다. 그 이후 동물에서 얻어진 항혈청은 다양한 수준의 특이적 기능성을 가지는 인간 유래 제품으로 대체되었다. 종종 감마 글로불린이라고도 부르는 면역 혈청 글로불린(ISG, immune serum globulin)에는 인간 공여자의 잔혈에서 추출된 면역글로불린이 포함되어 있다. 항체의 효능을 높이고 잠재적인 병원체(B형 간염, HIV 바이러스 등과 같은)를 제거하기 위해 ISG 가공법을 사용하여 항체를 농축한다. 이는 병원체에 노출된 사람에게서 홍역 및 A형 간염을 예방하거나 면역결핍 환자의 항체를 대체하기 위해 선택할 수 있는 치료법이다. 대부분의 ISG는 부작용을 최소화하기 위해 근육 주사를 통해 주사하고, 2~3개월 지속되는 보호 효과를 가진다.

특이적 면역글로불린(SIG, specific immune globulin)이라고 하는 약품은 더 세부적으로 분석된 공여자들로부터 얻어진다. SIG를 제조하는 회사는 백일해, 파상풍, 수두, B형 간염과 같은 감염 후에 회복 중이며 과면역 상태에 있는 환자로부터 혈청을 얻는다. 적은 수의 환자로부터 더 높은 역가를 가지는 특이적 항체를 얻을 수 있기 때문에 SIG가 ISG보다 더 선호된다. 수동 면역글로불린의 일부 용법에 대한 요약은 **들여다보기 3.2**에서 확인할 수 있다.

인간의 면역글로불린을 사용할 수 없을 때에는 동물 유래의 항혈청과 항독소를 사용할 수 있다. 불행하게도, 여기

에 포함된 말의 항원이 혈청병이나 아나필락시스 같은 알레르기를 일으킬 수 있다. 공여된 면역은 비교적 짧은 시간 동안 지속되긴 하지만 즉각적으로 작용하여 다른 유용한 약이나 백신이 없는 환자들을 보호할 수 있다.

질병과의 연관성

앵커리지(Anchorage)에서 نوم(Nome)까지 달리는 유명한 이디타로드 썰매견 경주는 1925년에 거행된 영웅적인 여행을 기념하기 위해 치러진다. 당시 디프테리아를 앓고 있던 نوم(Nome)의 어린이들에게 필요한 항혈청을 전달하기 위해 20명의 마부와 100마리의 개가 필사적으로 이어 달렸다.

인공 능동 면역: 예방접종(백신)

항원이면서 병원성이 없는 물질에 사람을 노출시킴으로써 능동 면역을 인공적으로 부여할 수 있다. **예방접종(vaccination)**의 발전은 의학에서 가장 이상적이면서 중요한 발전 중 하나였다. 예방접종의 기본 원리는 미래에 치명적인 병원체에 노출될 때 면역체계가 점화될 수 있도록 하는 1차 반응을 자극하는 것이다. 만약 나중에 병원체가 체내에 들어간다면, 이미 면역반응은 2차 반응이 될 것이기 때문에 즉각적이고 강력하며 지속적일 것이다.

백신의 역사

천연두는 인간에게 알려진 가장 두려운 질병 중 하나로, 온몸에 끔찍한 고름집과 많은 흉터를 생기게 하며, 환자의 약 30%가 사망에 이른다. 천연두는 예방접종을 통해 지구상에서 근절된 유일한 질병이기도 하다. 예방접종의 가장 초기 기록은 이 끔찍한 재앙을 막기 위한 시도가 있었던 기원전 1000년 중국이었다. 천연두 딱지를 모아 고운 가루로 갈아 감염 가능성이 있는 사람들의 콧구멍으로 불어넣었다. 1661년 강희제는 이런 예방접종 방법을 통해 천연두의 전염병에서 살아남았고 가족과 백성들에게도 권장하였다.

1700년대 초에는 천연두 딱지를 갈아서 감염 우려가 있는 개인의 팔에 접종하는 **인두접종(variolation)**, 천연두 바이러스 이름을 따서 명명)이라는 또 다른 방법이 아프리카와 중동에서 사용되었다. 영국 여성인 메리 몬테규 부인은 1718년 터키에 살 때 아들을 천연두로부터 보호하기 위해 이 방법을 사용했으며, 이 방법이 영국에 도입되었다. 그러나 이 기술의 원리는 장점을 가짐에도 불구하고, 이 물질이 여전히 병원성을 가지고 있어서 인두접종을 받은 많은 사람이 사망하였다. 결국 영국에서 이 기술은 금지되었다.

들어다보기 3.2

임상: IVIG 치료

정맥 내 면역글로불린(IVIG)은 면역에 영향을 미치는 다양한 상황을 치료하기 위해 사용된다. IVIG는 주로 IgG로 구성되지만, 다른 개별형의 면역글로불린(IgA, IgM, IgD, IgE 등)도 소량 포함된다. IVIG는 다음과 같은 자가면역 및 면역결핍 상태를 치료하기 위해 사용된다.

- 이식편 대 숙주병
- 가와사키 증후군
- 만성적 여러 면역결핍
- 1차 면역결핍
- 다발성 경화증
- 다초점 운동 신경병증
- 피부근육염
- 길랭-바레 증후군
- 염증성 탈수초성 다발성 신경병증
- 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP)
- 미숙아 감염

IVIG는 또한 이 요법이 아직 승인되지 않은 많은 오프 라벨(off-label) 조건에서도 사용된다.

IVIG 요법은 면역계가 매우 미성숙한 개인(미숙한 영유아)이나 항체 형성 능력이 부족한 개인에 대한 수동 면역의 형태로 생각할 수 있다. IVIG는 신중하게 선별된 공여자로부터 혈장교환술을 통해 얻어진 혼합 혈청에 존재하는 항체를 통해 수동 면역을 부여한다. 면역글로불린은 또한 특정 자가면역 질환에서 면역반응을 “누르기” 위해 사용될 수 있다.

IVIG는 인간 공여자의 혈청에서 얻어지기 때문에 혈액 유래 병원균이 전염될 수 있다는 작은 위험은 항상 존재한다. 그러나 이러한 위험은 매우 낮다. 왜냐하면 공여자들은 엄격하게 선별되고, IVIG 제품 자체는 대부분의 IgA(대부분의 부작용의 원인이 되는)를 제거하기 위한 제품 세척, 여과, 저온 살균 등 있을 수 있는 모든 바이러스를 비활성화하기 위해 고안된 다양한 처리 과정을 거치기 때문이다.

IVIG를 투여하기 전에 환자로부터 사전 동의를 받아야 한다. IVIG는 정맥으로 2~4시간에 걸쳐 투여된다. 특수 여과



© Tracy Montana/PhotoLink/Getty Images RF

판도 사용할 수 있다. 수혈하는 동안, 환자에게 어떠한 부작용도 없는지 주의 깊게 관찰된다. 대부분의 환자들은 어떤 부작용도 없이 IVIG를 잘 견딘다. 드물게 IVIG 투여 시 수혈후 증후군(열, 오한, 호흡곤란, 두드러기)과 유사한 반응, 신부전, 혈전 합병증(심부정맥 혈전증, 폐 색전증, 뇌졸중)을 유발하는 혈액 점도 상승이 나타나기도 한다. 이 때문에 환자의 합병증 여부를 관찰하기 위해 의료진이 있는 병원이나 치료 센터에서 치료를 받는 것이 바람직하다.

1700년대 후반 영국의 의사인 에드워드 제너는 소젖 짜는 여인들의 손에 우두에 의한 흉터는 있지만 천연두에는 면역이 되었다는 사실에 주목하였다. 우두는 천연두와 유사하고 소에게서 비슷한 병을 일으키지만 인간에게는 훨씬 더 가벼운 질병을 일으킨다. 그는 인간을 우두 바이러스에 노출시킴으로써 매우 유사한 천연두 바이러스에 대한 “교

차 보호”를 제공할 것이라고 주장했다. 그는 제임스 피프스라는 이름의 8세 소년에게 자신의 가설을 시험해보기로 결심했다. 그는 소젖을 짜는 여인인 사라 벨메스의 손에 있는 우두 딱지에서 재료를 채취하여 어린 피프스에게 접종했다. 그 소년은 국소적인 반응을 보이고 며칠간 아프긴 하였으나 결국 회복되었다. 나중에, 그는 피프스를 사람의 신선한



그림 3.18 예방접종의 “위험”을 그린 1802년의 정치 만화

Science Source

천연두 상처에서 나온 물질에 노출시켰는데, 피프스는 이후에도 여전히 건강했다. 제너의 방법은 백신(‘cow’라는 뜻의 라틴어인 *vacca*에서 유래)이라고 불렸고, 처음에는 공포와 비판에(그림 3.18)에 부딪혔으나 곧 천연두 예방법의 표준이 되었다. 대대적인 예방접종 노력을 시행한 후 세계보건기구(WHO)는 1979년에 천연두가 근절되었다고 선언하였다. 그러나 최근의 생물 테러 위협으로 인해 이 질병을 경계할 필요성이 되살아났다.

백신은 한때 흔하고 치명적이던 많은 전염병의 유병률과 영향력을 크게 감소시켰다. 수십 년 동안, 아기들과 어린이들에게 홍역, 볼거리, 풍진 같이 예전의 흔한 소아기 질병에 대항하여 예방접종을 시행하는 것이 강조되어 왔다. 최근에는 인간 유두종 바이러스(HPV), 폐렴연쇄상구균, 대상포진과 같은 질환에 대항하여 청소년과 성인을 예방접종하는 것이 새롭게 강조되고 있다.

백신 제조 원리

백신은 항원 선택, 효능, 투여의 용이성, 안전성, 그리고 비용의 관점에서 검토되어야 한다. 자연 면역에서, 전염병은 비교적 장기간의 보호 반응을 유도한다. 인공 능동 면역의 경우, 독성이 완화된 미생물 또는 미생물 성분으로 동일한 반응을 얻는 것을 목표로 한다. 효과적인 백신이 되기 위한 특성은 표 3.5에 나열되어 있다. 백신 제조는 크게 생물 전체를 이용한 제조법 또는 생물의 부분을 이용한 제조법 중 하나로 분류될 수 있다. 이러한 범주에는 다음과 같은 하위 범주가 있다.

1. 세포나 바이러스 전체

- a. 약독화된 살아 있는 세포 또는 바이러스
- b. 살해된 세포 또는 비활성화된 바이러스
2. 생명체의 일부를 이용한 제조법: 세균 세포나 바이러스로부터 유래된 항원분자(아단위, subunit)
 - a. 세포 또는 바이러스의 배양에서 유래된 아단위
 - b. 병원균의 분자를 모방하기 위해 화학적으로 합성된 아단위
 - c. 유전공학을 통해 제조된 아단위
 - d. 면역원성을 강화하기 위해 단백질(흔히 다른 미생물에서 추출한 것)과 결합된 아단위(접합백신이라고 함)

이러한 범주는 표 3.6에도 나타나 있다.

알고 있듯이, 몇몇 유아용 백신은 홍역, 볼거리, 풍진에 대해 사용되는 MMR[measles(홍역), mumps(볼거리), rubella(풍진)의 첫 알파벳의 조합] 백신과 같은 복합체로 투여된다. 이러한 경향은 최근 몇 년 동안 증가했으며, 한번의 투여에서 넓은 범위의 다양한 백신 조합이 가능하다. 이 내용은 표 3.7에 나타나 있다.

표 3.5 효과적인 백신을 위한 요구 사항

- 부작용이나 독성의 정도가 낮아야 하며, 심각한 위험을 끼치지 않는다.
- 자연적인 야생형 병원균의 노출로부터 보호를 제공해야 한다.
- 항체(B세포) 반응과 세포 매개(T세포) 반응 둘 다 자극하여야 한다.
- 장기간 지속되는 효과가 있어야 한다(면역 기억 생성).
- 많은 용량이나 촉진제가 필요하지 않아야 한다.
- 저렴하고, 비교적 유통기한이 길고, 투여가 용이해야 한다.

새로운 백신의 개발

상당한 성공에도 불구하고 많은 세균, 바이러스, 원생생물, 곰팡이가 야기하는 질병에 대한 효과적인 백신이 개발되지 않았다. 현재까지 말라리아, HIV/AIDS, 다양한 설사병, 호흡기 질환, 그리고 전 세계적으로 매년 2억 명 이상의 사람들에게 영향을 미치는 기생충 감염에 대한 신뢰할 만한 백신은 없다. 그것보다 더 나쁜 것은, 현존하는 대부분의 백신이 세계 인구의 다수에게 제공되지 않는다는 것이다.

새로운 백신 개발은 매우 활발한 연구 분야이다. 새로운 전략 중 일부를 살펴보자. 거의 모든 새로운 전략들은 유전공학 기술과 관련되어 있다. 이러한 능력들은 개선된 백신을 위한 탐구에 활기를 불어넣었고 신속하게 진척시켰다.

유전공학 기술은 다양한 미생물 항원을 암호화하는 유전자를 분리하여 플라스미드 벡터에 삽입하고 적절한 숙주

표 3.6 백신의 유형

세포 전체 백신

전체 세포나 바이러스는 매우 크고 복잡하기 때문에 매우 효과적인 면역원성 물질이다. 백신에 따라 이것들은 죽거나 약독화되어 있다.

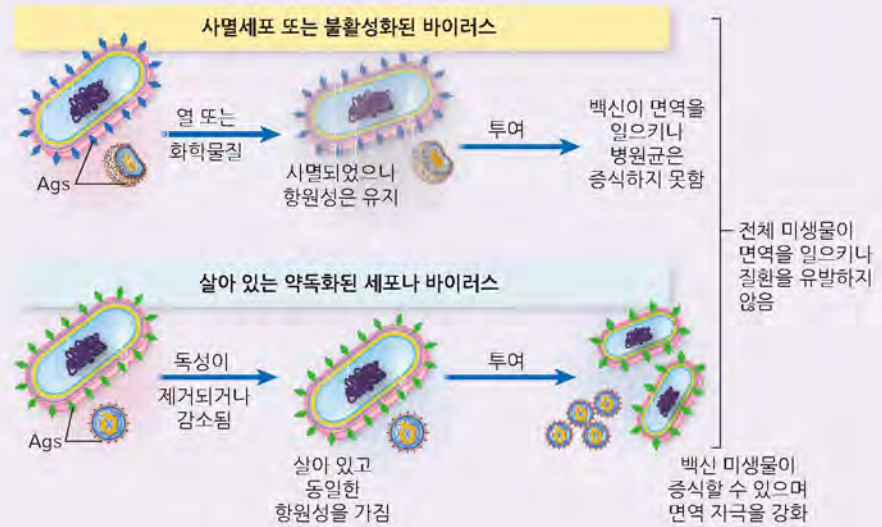
사균 백신(killed vaccines)(바이러스의 경우 “사균” 대신 “불활성화”라고 한다)은 원하는 세균이나 바이러스 균주를 배양하고 항원성을 파괴하지 않는 화학물질, 방사선, 열 또는 그 밖의 다른 물질로 처리함으로써 제조된다. A형 간염 백신과 3가지 종류의 인플루엔자 백신은 불활성화된 바이러스를 포함하고 있다. 사균 백신은 미생물이 증식하지 않기 때문에 더 좋은 효과를 위해서 종종 더 많은 투여량과 촉진제가 필요하다.

약독화 생균 백신(live attenuated vaccines)은 독성이 약독되거나 감소 또는 제거된 살아 있는 미생물을 포함한다. 이를 위해 일반적으로 성장 조건을 변화하거나 독성 요소를 제거하기 위해 미생물 유전자를 조작한다. 홍역, 볼거리, 풍진 백신은 살아 있는 비독성 바이러스를 포함하고 있다.

생균 백신 제조의 장점은 다음과 같다.

1. 살아 있는 미생물은 자연적인 생물처럼 증식하고 감염(그러나 질병은 일으키지 않는다)을 일으킬 수 있다.
2. 장기간 기능이 지속된다.
3. 일반적으로 다른 종류의 백신보다 더 적은 투여량과 촉진제를 요구한다.
4. 특히 세포 매개 면역을 유도하는 데 효과적이다.

생균 백신 사용의 단점은 특별한 저장시설을 필요로 하고, 다른 사람들에게 전염될 수 있으며, 재변이가 일어나 다시 독성을 가질 수 있다는 것이다.



아단위 백신(생명체의 일부분)

면역을 자극하는 정확한 에피토프가 알려져 있다면 미생물의 특정 성분을 선택하여 백신을 생산할 수 있다. 이러한 세균용 백신을 **아단위 백신(subunit vaccines)**이라고 한다. 이러한 백신에 사용되는 항원은 미생물 배양을 통해 얻거나, 유전공학적으로 생산하거나 또는 화학적으로 합성할 수 있다.

사용되고 있는 미생물 성분 항원으로는 폐렴구균의 캡막, 탄저균의 단백질 표면 항원, B형 간염 바이러스의 표면 단백질이 있다. 백신의 특별한 유형 중 하나는 **독소이드(toxoid)**인데, 이것은 화학적으로 변성된 세균의 외독소로 구성되어 있다. 자연적인 독소를 중화하는 항독소를 생산하도록 함으로써 독소이드 백신은 디프테리아, 파상풍, 백일해 등에 대한 보호를 제공한다.

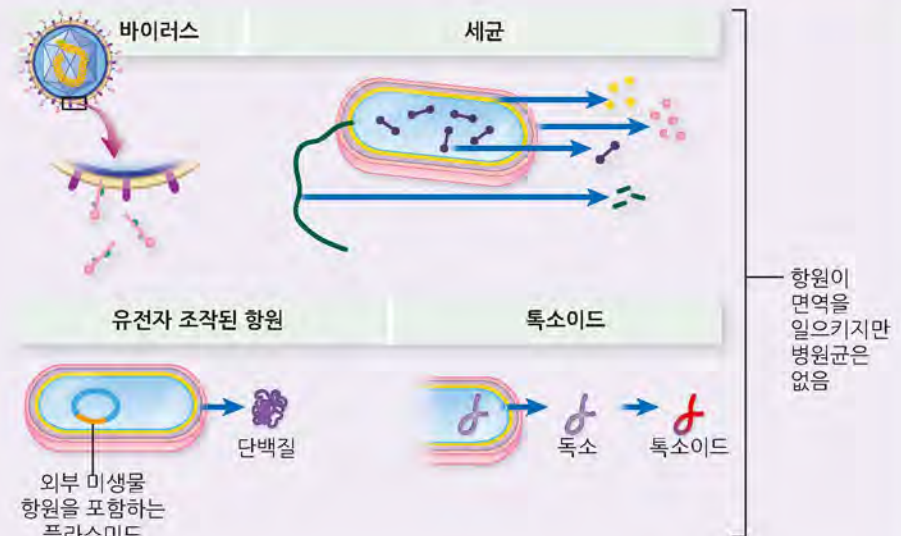


표 3.7 복합 질병 백신

질병	백신
디프테리아, 파상풍	Decavac DT(제너릭)
디프테리아, 백일해, 파상풍	DTaP(Daptacel, Infanrix) TdaP(Boostrix, Adacel)
디프테리아, 백일해, 파상풍, B형 간염, 소아마비	Pediarix
A형 간염, B형 간염	Twinrix
B형 간염, B형 인플루엔자	Comvax
홍역, 볼거리, 풍진	MMR II
홍역, 볼거리, 풍진, 수두	ProQuad

에 클로닝하는 수단들을 제공한다. 재조합의 결과는 원하는 만큼 다양할 수 있다. 예를 들어, 클로닝 숙주를 자극하여 단백질 산물(항원)을 합성하고 분비할 수 있으며, 이 물질은 모아져 정제된다. B형 간염에 대한 백신은 이런 식으로 제조된다.

유전자 재조합을 이용한 또 다른 기발한 기술에는 트로이 목마 백신이라는 별명이 붙었다. 이 용어는 그리스인들이 그들의 병사들을 큰 움직이는 목마 안에 숨겨서 몰래 성 안으로 숨어들게 했다는 고대 전설에서 유래한다. 선택된 감염체 미생물의 유전물질은 살아 있는 운반체 역할을 하는 비병원성 미생물에 삽입된다. 이상적으로 이 재조합 미생물은 증식하여 외부 유전자를 발현하게 되어, 백신 수여자는 미생물 항원에 대해 면역을 가지게 된다. 원래 천연두 백

신을 접종할 때 사용된 바이러스인 백신시아와 아데노바이러스는 이 기술에서 운반체 바이러스로 자주 사용된다. 백신시아 바이러스는 HIV, herpes simplex 2, 나병, 결핵 등에 대한 실험적인 백신의 운반체로 사용되고 있다. 피부암인 흑색종 예방 백신도 이 방법을 이용해 만들어지고 있어, 이 분야의 발전은 암 면역 치료 분야에서 유망한 것으로 알려지고 있다.

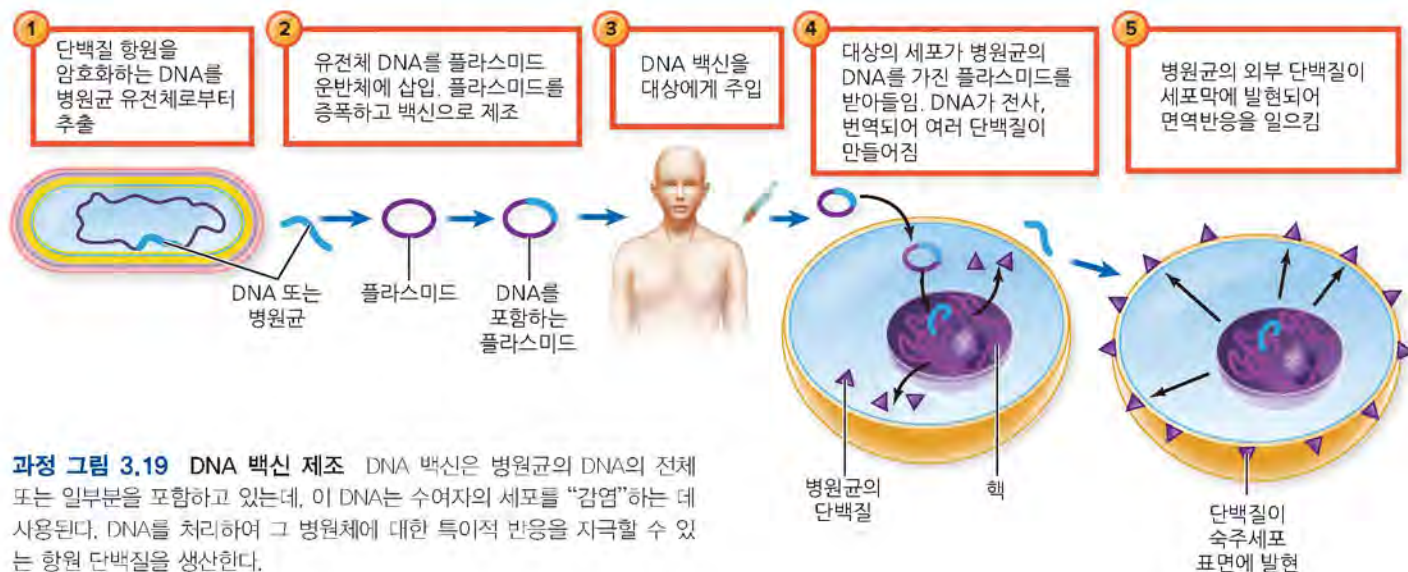
DNA 백신(DNA vaccines)은 백신에 대한 새로운 접근법 중 하나이다. 이 제조법에 사용된 기술은 교재 10.4절에서 설명한 유전자 치료와 매우 유사하다. 단, 사람 DNA가 아닌 미생물 DNA를 플라스미드 벡터에 삽입하여 수여자에게 접종한다는 점이 다르다(과정 그림 3.19). 사람의 세포가 플라스미드를 일부 받아들이고 미생물 DNA를 단백질 형태로 발현할 것이다. 이들 단백질은 외부 단백질이므로 면역 감시 과정에서 인지되어 B세포와 T세포가 감작되고 기억세포를 형성하게 된다.

지난 20년 동안 30개 이상의 DNA 백신이 개발되어 테스트되었지만, 지금까지 미국에서 인체용으로 승인을 받을 만큼 효과적이거나 안전한 것으로 입증된 것은 하나도 없었다(일본에서 1건의 승인이 있었다). 몇몇 DNA 백신은 동물용으로 사용되고 있다. 이들 중 하나는 말의 웨스트 나일 바이러스에 대한 DNA 백신이다.

또 하나의 매우 활발한 연구 분야는 미생물과 전혀 관련 없는 건강 위협에 대한 백신의 개발이다(들여다보기 3.3).

백신의 투여 경로 및 백신의 부작용

대부분의 백신은 피하, 근육 내 또는 피 내 경로를 통해



들여다보기 3.3

연구: 그것을 위한 백신이 있다

여러분은 홍역, 볼거리, 풍진, 디프테리아, 파상풍, 백일해, 인플루엔자, 간염, 폐렴, 기타 세균과 바이러스에 대한 표준화된 백신에 익숙할 것이다. 이들 각각은 감염 물질을 표적으로 하며, 향후 공격을 위해 면역계를 점화하여 특정 질병을 예방한다. 최근 개발된 인간 유두종 바이러스(HPV)와 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 백신 2종은 이러한 바이러스에 의한 감염을 예방하지만, 이것을 고안한 목적은 암을 예방하는 것이다. HPV는 여성의 자궁경부암의 주원인이며, HBV는 간암의 주원인 중 하나이다. 그런 이유로 이러한 백신을 암 백신이라 부르기도 한다.

개발 중인 많은 다른 백신들은 미생물 감염과 관련이 없는 질병을 예방하기 위한 것이다. 예를 들어, 현재 전이성 유방암과 난소암 치료에 도움이 되는 백신이 테스트되고 있다. 전립선암을 표적으로 한 백신이 최근 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 이 백신은 면역계를 자극하여 T세포와 항체를 생산하는 B세포를 활성화시켜 미생물이 아닌 암세포를 공격하고, 암의 성장을 막거나 종양을 감소시킨다. 국립 암 연구소에 따르면 현재 폐암, 뇌종양, 췌장암, 백혈병 등 여러 암에 대한 백신의 임상시험이 진행 중이다.

백신의 혁신은 거기서 그치지 않는다. 스웨덴의 신경학자들은 최근 알츠하이머병에 대한 백신 임상시험을 성공적으로 마쳤다. 뉴욕의 Weill Cornell 의과 대학의 연구자들은 니코



© Purestock/Getty Images

틴과 코카인 중독을 치료하기 위한 백신을 테스트하고 있다. 백신 접종의 이러한 사용은 예방이 아니라 치료법으로, 이는 백신에 대한 완전히 새로운 사고방식이다. 곧, 여러분은 질병 진단을 받고, 여러분의 주치의는 단지 이렇게 말할지 모른다. “잠깐, 그것에 대한 백신이 있습니다 ...”

출처: Science Daily and Live Science

주입된다. 인플루엔자 백신의 한 형태는 비강 스프레이 형태로 만들어진다. 구강(또는 비강) 백신은 몇 가지 질병에만 사용할 수 있지만 몇 가지 뚜렷한 이점이 있다. 백신의 경구 또는 비강 투여는 유입구 점막에서 보호(IgA) 반응을 자극할 수 있다. 구강 및 비강 백신은 주사보다 투여가 쉽고, 더 쉽게 받아들여지며, 잘 용인된다(특히 주사바늘을 싫어하는 사람들에게). 백신 투여에서 가장 흥미진진한 진전은 백신 패치이다. 현재 이 방법에 대한 FDA 검사가 진행 중이다.

어떤 백신은 결합성 물질 또는 보강제(adjuvant)를 첨가해야 한다. 보강제는 면역원성을 향상시키고 주사 부위에 항원이 오래 머물도록 하는 모든 화합물을 의미한다. 보강제는 항원을 침전시켜 서서히 분비되도록 조직 속에 머물게 한다. 아마도 점진적인 방출을 통해 항원제시세포와 림프구와의 접촉을 용이하게 하는 것으로 여겨진다.

백신은 수년간 실험 동물과 인간 자원 봉사자들에 대한 시험을 거쳐야만 사용 승인을 받을 수 있다. 모든 치료제처럼 승인되었다고 해도 합병증이 없는 것은 아니다. 가장 흔

한 것은 주사 부위의 국소반응, 열, 알레르기 등이다. 상대적으로 희귀한 반응(약 22만 건의 백신 중 1건)은 범뇌염(홍역 백신으로부터), 역돌연변이에 의한 독성 균주 생성(소아마비 백신으로부터), 원인 불명의 신경학적 영향(백일해와 돼지 독감 백신으로부터)이다. 일부 환자들은 백신 항원이 아닌 백신 균주가 배양(계란이나 조직 배양)된 배지에 대한 알레르기반응을 경험한다. 알려진 부작용이나 의심되는 부작용이 발견되면 백신을 변형하거나 철회한다. 수년 전, 백일해에 대한 전체 세포 백신의 신경학적 부작용 효과가 알려진 후 무세포 험막(aP) 형태로 대체되었다. 첫 번째 로타바이러스 구강 백신은 아이들이 장폐색을 경험한 후 철회되어야 했다. 개선된 버전은 2006년에 승인되었다. 소아마비 백신은 종종 저장된 백신 제품에서 역돌연변이가 일어나 마비 질환을 유발하는 것이 알려져 생균 구강 백신에서 비활성화 바이러스 제조법으로 전환되었다. 백신 업체들은 또한 티메로살(thimerosal)과 같은 특정 보존제를 단계적으로 폐기했는데, 그 이유는 알레르기와 다른 잠재적 부작용의 원인이 될 수 있다고 알려졌기 때문이다.

최근 일부 사람들이 어린 시절에 하는 예방접종과 당뇨병, 천식, 자폐증 등의 발병을 연계시키려 했다. 이것들은 백신의 안전에 대한 매우 대중적인 논쟁을 불러일으켰다. 부모와 소비자가 좋은 정보와 나쁜 정보를 구별하는 것은 어려울 수 있다. 과학자들은 부모의 두려움을 해소하고 믿을 만한 정보를 제공하려고 노력하고 있다.

2011년, 널리 인정받는 국립과학원의 독립적인 비영리 기관인 의학연구소는 아동용 백신에 대한 종합적인 검사 결과를 발표하고 MMR 백신이 자폐증을 유발하지 않는다고 분명히 밝혔다. 동시에 백신 접종을 하지 않은 대기는 고통스러운 정도로 명확해졌다. 홍역, 볼거리, 디프테리아, 소아마비, 티푸스열, 백일해 등의 발생이 미국 전역의 대학 기숙사, 백신 반대 종교 공동체, 비행기, 그리고 심지어 2012년 슈퍼볼에서도 나타났다.

이러한 발생은 종종 집단 면역(herd immunity)의 수준이 감소하였기 때문이다. 미생물의 감염 사슬이 지속되려면 집단 내에서 감염에 취약한 개인들이 일정한 밀도로 존재하여야 한다. 특정 미생물에 면역이 있는 개인은 미생물 감염에 있어서 막다른 골목과 같다. 집단 내에 충분한 수의 면역 보유자들이 있으면, 미생물은 퍼지지 않는다. 사실상 대량의 예방접종을 통한 집단 면역은 면역이 없는 구성원(예: 예방접종 받지 않은 어린이)을 간접적으로 보호한다. 백신을 통해 유지되는 집단 면역은 유행성 전염병을 예방하는 중요한 힘이지만, 집단의 안전을 유지하기 위해 대다수의 사람들이 백신을 접종할 의지에 달려 있다. 그것은 단순히 “다수의 요구가 소수의 요구보다 더 중요하다”는 것이 아니다. 자녀에게 예방접종을 하지 않기로 선택한 일부 학부모들이 아이들에게 예방접종을 하지 않아도 되는 이유로 집단 면역을 꼽았다는 점이 흥미롭다. 본질적으로, 그들은 자신들의 아이들이 위험에 노출되지 않도록 다른 사람들이 그들의 아이들을 백신의 위험성에 노출시키기를 바란다.

어떤 이들은 예방접종이 적어도 너무 오랫동안 효과가 좋아서 많은 젊은 부모들이 백신이 시행되기 이전 시대에 대한 기억을 못하고 예방접종을 하는 것에 비해 예방접종을 하지 않는 것이 훨씬 더 위험하다는 인식을 하지 못하고 있다고 추측했다. 홍역 백신이 시작되기 전 10년 동안 미국에서 매년 300만~400만 건의 환자가 발생했다. 일반적으로

매년 300~400명의 어린이들이 사망했고 1,000명 이상이 홍역, 뇌염으로 인해 만성 장애에 시달렸다. 간단히 말해서, 유년기 백신은 연간 250만 명의 어린이들의 생명을 구한다고 유니세프는 말한다.

예방접종에 관여하는 전문가들은 그들의 고유한 위험을 이해해야 하지만 전염병으로 인한 위험성이 발생가능한 부작용보다 훨씬 심각하다는 것을 깨달아야 한다. 그럼에도 불구하고, 태아에 대한 위험 가능성 때문에 면역력이 부족하거나 임신한 환자에게 생균 백신을 투여하는 데 주의하여야 한다.

백신 접종: 누구에게, 언제?

이 장의 앞부분에서 보았듯이, 예방접종은 전통적으로 어린 시절에 가장 두드러졌다. 질병 통제에 대한 이해가 쌓여감에 따라, 보건 공무원들은 성인의 면역화를 촉진하거나, “성인” 감염(노인에게 발생하는 폐렴 등)을 예방하거나, 특정한 의학적 질환을 가진 사람들에게 특별한 보호를 제공하기 위해 성인의 예방접종이 필요하다는 것이 명백해졌다.

표 3.8은 현재 권장되는 아동 및 청소년 예방접종 일정을 나타낸다. 여기서 볼 수 있는 것과 같이, 몇몇 백신은 Pediarix(DTaP, IPV, HB) 등 여러 병원균에서 나온 항원을 혼합한 것이다.

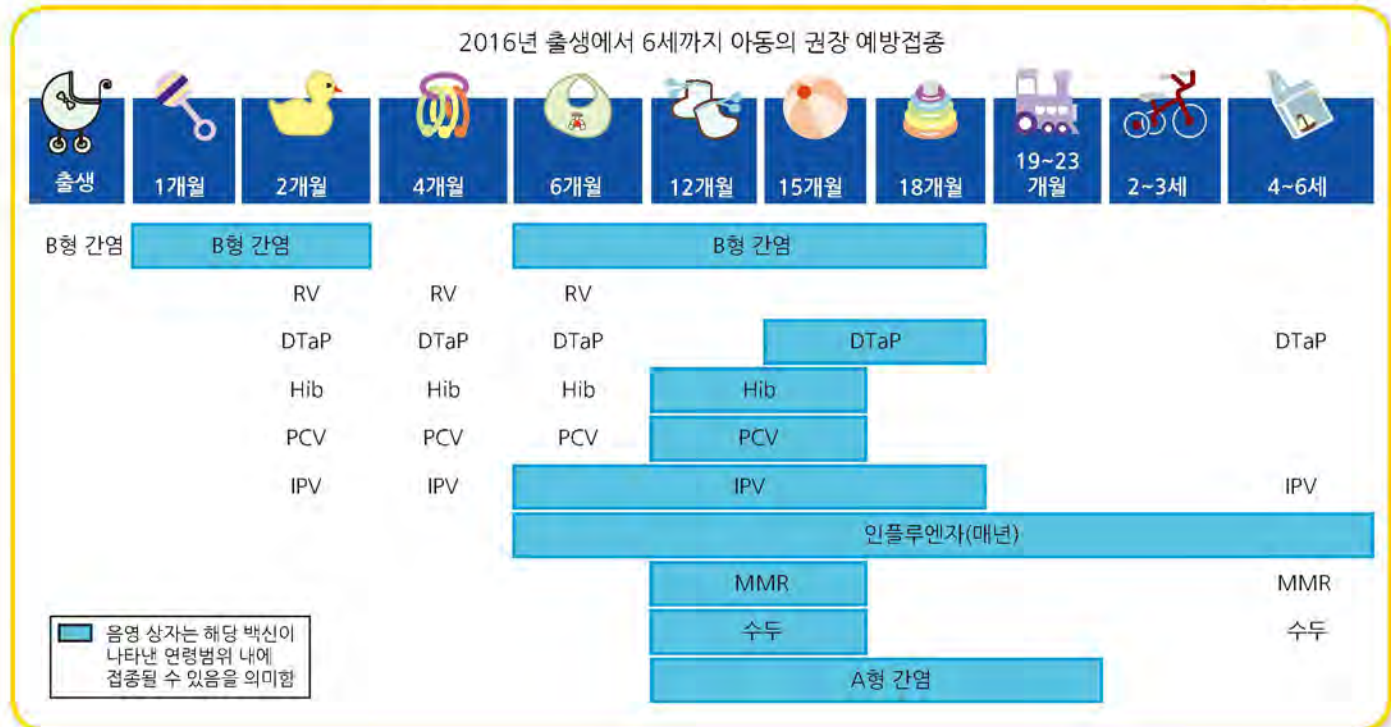
표 3.9에는 권장되는 성인 예방접종 일정이 수록되어 있다.

3.7 학습 평가

21. 획득 면역의 4가지 범주를 나열하고, 각각의 예를 제시할 수 있다.
22. 효과적인 백신의 특성에 대해 논의할 수 있다.
23. 여러 종류의 백신을 나열하고, 현재 백신이 어떻게 활용되는지를 논의할 수 있다.
24. 집단 면역의 원리와 유지되지 않을 때 나타나는 위험을 설명할 수 있다.

표 3.8 어린이 및 청소년 권장 예방접종 일정표, 미국, 2016

(출생~6세)



(7~18세)

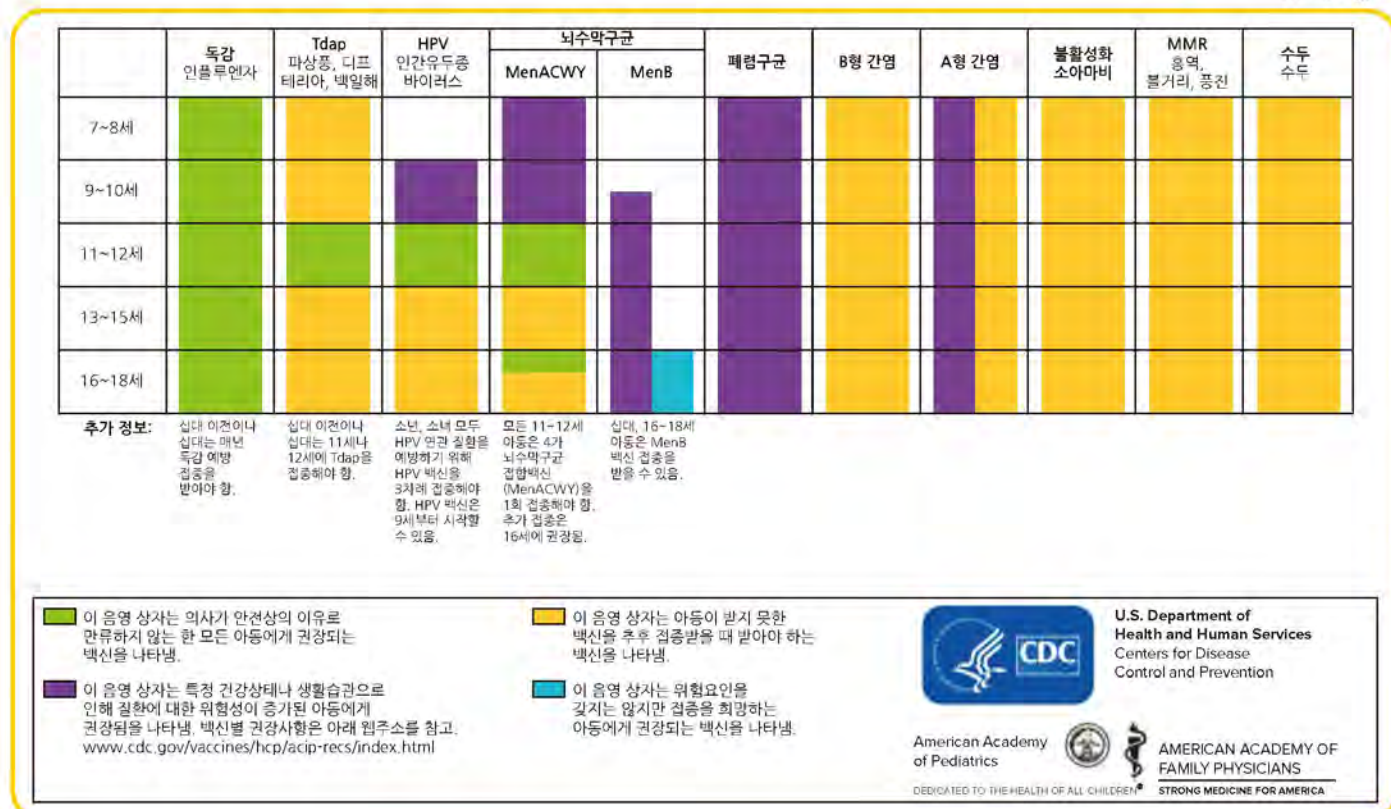


표 3.9 성인 권장 예방접종 일정표, 미국, 2016

해당 연령	백신에 대해서는 의사와 상담													
↓	독감 인플루엔자	Td/Tdap 파상풍, 디프테리아, 백일해	대상포진 Zoster	폐렴구균		뇌수막구균		MMR 홍역, 볼거리, 풍진	HPV 인간유두종바이러스		수두 Varicella	A형 간염	B형 간염	Hib Haemophilus influenzae type b
				PCV13	PPSV23	MenACWY or MPSV4	MenB		여성	남성				
19~21세														
22~26세														
27~49세														
50~59세														
60~64세														
65세 이상														

추가 정보:

독감백신은
매년 접종

Td 추가
접종은
10년마다
받아야 함.
Tdap 1회
또한 받아야
함.
여성은 태아를
보호하기 위해
매 임신 시
Tdap를
접종받아야 함.

대상포진을
알았더라도
대상포진
백신을
접종받아야 함.

연령과 건강 상태에 따라
PCV13 1회 접종과 최소
1회 이상의 PPSV23
접종을 받아야 함.

아동기에 접종하지 않은 경우 이 백신을 접종받아야 함.

26세까지의 여성 또는 21세
까지의 남성 중 이전에 전체
HPV 접종을 완료하지 않은 경우
HPV 백신을 접종받아야 함.

권장: 이 백신은 의사가 안전상의
이유로 만류하지 않는 한 접종받을
것을 권장함.

권장 가능: 건강, 직업, 생활습관
등으로 위험요인이 있는 경우에
권장됨.

이 백신의 접종이 필요한 경우 의사에게 상담할 것.
미국 외의 국가로 해외 여행 시 추가 백신이 필요할
수 있음. 여행 6주 이전에 의사와 백신에 대해
상담할 것.

For more information, call 1-800-CDC-INFO
(1-800-232-4636) or visit www.cdc.gov/vaccines

**U.S. Department of
Health and Human Services**
Centers for Disease
Control and Prevention

현미경으로 본 세상 — 논평

2014년 전 세계 소아마비 백신 접종률은 86%로, 소아마비 발생 사례를 보고한 국가는 아프가니스탄, 파키스탄, 나이지리아뿐이었다. 만약 이 기사가 맞다면 우크라이나의 낮은 백신 접종률은 확실히 집단 내에서 바이러스의 전파를 허용하게 될 것이다.

이 기사의 의도된 메시지는 낮은 백신 접종률과 새로운 사례가 발생할 가능성을 한데 묶어 공정하게 경고하는 것으로 보인다. 이 기사에 대한 비판적 읽기는 균형 잡힌 것이다. 기사는 백신을 비판하는 사람들이 제시하는 주장뿐만 아니라 예방접종과 소아마비

환자 수와 같은 기본적인 사실들을 제시하였다. 나는 이 기사를 이야기의 양면을 말하고, 그 사실 자체가 말하게 함으로써 친구들에게 해석해줄 것이다.

이 기사에 대한 나의 점수는 A-이고, 우크라이나에 대한 나의 평가는 훨씬 낮을 것이다.



© mirjanajovic/DigitalVision
Vectors/Getty Images RF

출처: World Magazine "Fear of Vaccines Exacerbates Polio Outbreak in Ukraine", 2015년 12월 10일 게시된 온라인 기사.

단원 요약

3.1 특이적 면역: 제3방어선

- 획득된 특이적 면역은 여러 단계로 구성된 림프구와 항원제시세포 사이의 상호관계에 의한 정교하지만 복잡한 구조망이다.
- I 단계. 조혈 조직에서 생성된 림프구는 항체를 생산하는 B세포와 전체 면역반응을 조정하고 매개하는 사이토카인을 만들어내고 세포를 파괴하는 T세포라는 2가지 뚜렷한 유형으로 분화한다.
- II 단계. 항원제시세포는 침입한 병원체를 탐지하여 림프구에 항원을 제시하고, 림프구는 항원을 인식하고 특이적 면역반응을 일으킨다.
- III 단계. 림프구가 증식하여 반응세포, 조절세포, 기억세포를 포함하는 자손 세포 클론을 생성한다.
- IV 단계. 활성화된 T림프구(아형 3개 중 1개)는 특이적 면역반응을 직접 조절하고 참여한다. 활성화된 B림프구는 대량의 항체를 만들어 분비하는 형질세포가 된다. 조절 B세포를 생성하고 B세포를 활성화하는 면역반응을 한다.



3.2 단계 I: 림프구 다양성의 발생

- 발생 과정을 통해 B세포와 T세포 모두 유전적으로 다른 수백만 개의 클론을 발생시킨다. 이 클론들은 전체적으로 수백만의 다른 항원에 반응하기에 충분한 유전적 가변성을 가지고 있다. 그러나 각각의 클론은 하나의 특정한 항원에만 반응할 수 있다.
- 특정 클론에 대한 항원의 결합을 클론 선택이라고 한다. 그 클론은 오로지 클론 확장이라고 하는 과정에서만 증폭되어, 개별 특이성을 가진 세포의 군대가 만들어진다.

3.3 단계 II: 항원 제시

- 조혈 조직에서 방출된 미성숙 림프구는 두 곳 중 한 곳으로 이동(회귀)하여 추가 발생을 한다. T세포는 흉선에서 성숙하고, B세포는 골수의 기질세포에서 성숙한다.
- 항원, 즉 면역원성 물질은 고분자량의 단백질이나 복합 분자로 숙주의 면역반응을 촉발시킨다.
- 림프구는 에피토프라는 항원의 특정 부분에 반응한다. 침입한 미생물은 그런 에피토프를 많이 가지고 있는데, 이



모두가 개별적인 면역반응을 자극한다.

- 항원은 대부분의 면역반응에서 항원제시세포(APC)에 의해 림프구에 정식으로 제시되어야 한다. 대식세포, B세포, 수지상세포가 APC의 역할을 할 수 있다.

3.4 단계 III: T세포와 B세포의 항원성 자극

- APC, T세포, B세포 사이의 물리적 접촉이 이들 림프구를 활성화시켜 각각의 면역반응을 진행시킨다.
- T세포는 항체를 생성하지 않는다. 대신 면역반응에서 다양한 역할을 하는 사이토카인을 생산하거나, 그들이 인식하는 에피토프를 가진 침입한 세포를 죽인다.
- T세포의 주요 유형은 도움 T세포, 조절 T세포, 세포독성 T세포, NKT 세포이다.
- B세포 활성화는 기억 B세포, 조절 B세포, 형질세포를 생성한다. 대부분의 B세포 반응은 도움 T세포의 발생을 필요로 한다.



3.5 단계 IV(1): T세포 반응

- T세포의 각 아형은 림프구를 자극하거나 외부 세포를 파괴하는 사이토카인을 생성한다. 도움 T세포는 대식세포와 B세포를 자극하는 사이토카인을 분비한다. 조절 T세포는 과도하거나 부적절한 염증과 면역으로부터 보호한다. 세포독성 T세포는 표적 세포를 직접 죽일 수 있다.
- 세포독성 T세포는 퍼포린과 그랜자임의 작용을 통해 표적 세포의 세포자멸을 유도한다.

3.6 단계 IV(2): B세포 반응

- B세포 활성화는 항체를 분비하는 형질세포, 자가면역반응을 조절하는 조절 B세포, 장기 기억 B세포의 생성을 이끈다. B세포의 한 종류인 IRA-B세포는 감염 초기에 반응하여 비특이적으로 면역을 활성화시킨다.
- B세포는 IgM, IgG, IgA, IgD, IgE와 같은 5가지 개별형의 항체를 생성한다. IgG와 IgM은 혈장에 가장 많다. IgA는 체내 분비물에 많다. IgD는 B세포에서 항원 수용체로 발현된다. IgE는 조직의 비만세포와 호염구에 결합하여 염증을 촉진한다.
- 항체는 자신의 생성을 자극하는 특정 항원에 물리적으로 결합하여 그 항원을 움직이지 못하게 하고 면역계의 다른 성분들에 의해 그 항원이 파괴될 수 있도록 한다.
- 기억 반응이란 항원에 두 번째 노출되었을 때 첫 번째 노

출 시보다 훨씬 빠르고 격렬한 반응을 일으킨다는 것을 의미한다.

3.7 특이적 면역과 예방접종

- 능동 면역이란 신체가 질병원에 대한 항체를 생성한다는 것을 의미한다. 병에 걸리면 자연 능동 면역이 생긴다. 백신을 맞으면 체내에 인공 능동 면역이 생긴다.
- 수동 면역은 다른 사람으로부터 항체를 받는다. 자연 수동 면역은 어머니로부터 온다. 인공 수동 면역은 의학적 으로 투여된다.
- 인공 수동 면역은 대개 항혈청의 투여를 수반한다. 공여 자(인간 또는 다른 동물)로부터 채취한 항체가 즉각적인 보호가 필요한 사람에게 주입된다는 뜻이다.

- 백신은 수여자에게 보호 면 역반응을 일으키지만 실제 로 질병을 일으키지는 않 는 인공 능동 면역제이다. 백신은 특별히 선택된 항 원으로 면역계를 자극하 는 과정이다. 현재 사용되 고 있는 백신은 세포 전체 나 전체 바이러스 또는 면 역원성이 있는 일부 아단 위이다.



©Image Source/Getty Images RF

객관식 문제(선다형 문제와 OX 문제) | 볼륨 1 단계 및 2 단계: 기억과 이해

선다형 문제 - 제시된 보기에서 답을 고르시오.

- 1차 B세포 수용체는?
 - a. IgD
 - b. IgA
 - c. IgE
 - d. IgG
- 인체에서 B세포는 _____에서 성숙하고, T세포는 _____에 서 성숙한다.
 - a. GALT, 간
 - b. 점액낭, 흉선
 - c. 골수, 흉선
 - d. 림프절, 비장
- 작고 단순한 분자는 _____ 항원이다.
 - a. 나쁜
 - b. 절대 불가한
 - c. 좋은
 - d. 이호성
- 항체에 의한 항원들의 교차 결합을 _____(이)라고 한다.
 - a. 옅소닌화
 - b. 교차 반응
 - c. 응집
 - d. 보체 고정
- T세포는 특정 B세포와 다른 _____ T세포의 기능을 돕는 다.
 - a. 감작된
 - b. 세포독성
 - c. 도움
 - d. 자연살해
- T_H 세포는 다음의 조절에 중요하다.
 - a. 바이러스 감염
 - b. 알레르기
 - c. 자가 면역
 - d. 이 모든 것들
- 다음 중 항원제시세포(APC)로 기능할 수 있는 세포는?
 - a. T세포
 - b. B세포

- c. 대식세포
 - d. 수지상세포
- e. b, c, 그리고 d
- 바이러스의 일부를 포함하는 백신을 의미하는 것은?
 - a. 무세포
 - b. 재조합
 - c. 아단위
 - d. 약독화
 - 접합백신은 항원과 무엇을 결합한 것인가?
 - a. 항체
 - b. 보강제
 - c. 에피토프
 - d. 외래 단백질
 - 질병의 확산으로부터 인구를 보호하는 광범위한 면역을 의미 하는 것은?
 - a. 혈청 양성 반응
 - b. 교차 반응
 - c. 유행병 예방
 - d. 집단 면역

OX 문제 - 다음 문장 내용이 옳으면 O, 틀리면 X로 표기하고 틀린 내용을 올바르게 수정하십시오.

11. 세포 표면 표지자는 흔히 수용체라고 한다.
12. 항체는 단핵구에 의해 분비된다.
13. 백신은 인공 수동 면역이라고 표현할 수 있다.
14. IgE 항체는 체내 분비물에서 발견된다.
15. 미생물이 백신에 사용될 수 있도록 독성을 줄이는 과정을 변성 이라고 한다.



면역 장애

© Realistic Reflections RF

현미경으로 본 세상

HIV 치료, 다발성 경화증 치료?

이번에 소개하는 사례를 통해 대중매체의 기사가 어디까지 사실인지 살펴볼 것이다. 이 사례는 2015년 EmaxHealth.com 신문에 소개된 “HIV 의약품, 바이러스 및 다발성 경화증”이란 기사에 대한 것이다.

다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)은 원인을 찾기 어려운 점진적으로 쇠약해지는 질병이다. 그것은 뇌와 척수에서 신경의 마이엘린 코팅(myelin coating)의 분해가 특징이다. 대부분의 경우가 면역질환으로 간주된다.

이 기사는 다발성 경화증을 앓고 있는 36세 여성의 이야기이다. 그녀는 이 병으로 인해 휠체어를 사용해야 했다. 최근에, 그녀는 자신이 HIV에 노출되었을 수 있다고 생각하여 치료를 받으려고 하였다. 의사는 옹급 항레트로 바이러스 의약품을 처방하였고 3일 후 그녀는 걷거나 계단을 오를 수 있었다.

이 기사는 아직 알려지지 않은 바이러스 감염이 다발성 경화증을 유발한다는 일부 과학자들의 가설을 강조하기 위해 위의 이야기를 인용해 작성하였다. 아울러 기사에서 인간 면역결핍 바이러스 치료에 사용되는 의약품이 다발성 경화증에도 상당수준의 치료효과가 있음을 추론하였다. 글쓴이는 이어서 바이러스가 질병유발원으로 발견되기 위해서는 (a) 병이 발병하기 전에 바이러스가 체내에 있어야 하고 (b) 또 바이러스가 단순하게 우연히 체내에 있는 것이 아니고 증상을 유발해야 한다고 말했다. 이 기사는 이러한 기준이 충족되지 않았다고 언급했다.

- 이 기사가 의도하는 메시지는 무엇인가?
- 기사를 읽은 후 여러분의 평가는 어떠한가? 평가가 비판을 의미하는 것은 아니다. 여러분의 지식을 이용하여 기사의 사실여부, 그리고 기사가 전달하고자 하는 메시지가 무엇인지를 제대로(혹은 옳게) 인지하기 위해서는 비평적인 안목이 필요하다.
- 미생물학을 공부하지 않은 친구를 위해 이 기사를 어떻게 해석할 것인가?
- 기사의 정확성과 의도된 효과의 정확성을 고려하여 기사에 대한 당신의 점수는 얼마인가?

현미경으로 본 세상-논평은 이 장의 끝에 나옵니다.

4.1 면역반응: 동전의 양면

사람은 강력하고 복잡한 방어체계를 가지고 있는데, 그 본래의 특성상 부상과 질병을 일으킬 수 있는 잠재력 또한 보유하고 있다. 때때로 이러한 반응의 양과 질이 과도하고 통제가 되지 않는다. 대부분의 경우, 잘못 유도된 면역 기능은 흔한 증상이지만, 건초열이나 피부염과 같은 나쁜 증상으로 나타나기도 한다. 비정상적이거나 바람직하지 않은 면역 기능들은 천식, 아나필락시스, 당뇨병, 류마티스 관절염, 이식 거부반응과 같이 쇠약해지거나 생명을 위협하는 질환과도 관련이 있다.

이전에 논의했던 면역반응은 그것의 유익한 효과에 중점을 두었다. 이 장에서는, 면역반응의 과민반응 또는 과소반응과 관련된 질병의 상태에 대해 연구하는 **면역병리학**(immunopathology)을 살펴보도록 한다(그림 4.1). 과민반응은 알레르기, 과민증, 자가면역반응의 형태를 가진다. 면

역결핍 또는 감수성저하 질환(hyposensitivity diseases)에서, 면역 기능은 불완전하게 발달되거나 억제 또는 파괴된다. 얇은 면역 기능장애의 원인이 되기도 하고 면역 기능장애의 효과로 나타나기도 하므로 특별한 범주에 속한다.

과민증: 4가지 유형

알레르기와 과민증의 가장 일반적으로 받아들여지는 알레르기와 과민증의 4가지 유형의 분류에는 4가지 주요 범주(category)가 포함된다. 제I형(‘일반적인’ 알레르기와 아나필락시스), 제II형(IgG-와 IgM-매개 세포 손상), 제III형(면역 복합체 형성), 그리고 제IV형(지연형 과민증)(표 4.1). 일반적으로, 제I, II, III형은 B세포/면역글로불린 반응과 관련이 있고, 제IV형은 T세포 반응과 관계가 있다(그림 4.1). 이러한 반응을 이끌어내는 항원은 체외(미생물, 화분립, 외래 세포와 단백질)에서 유래되는 외인성 또는 자가조직에서 비롯되는(자가면역) 내인성일 수 있다.



그림 4.1 면역체계 장애의 개요 T세포와 B세포 체계가 감염이나 질병에 대하여 필요한 보호작용을 제공하는 것처럼, 동일한 체계가 항원에 대하여 과민반응이나 과소반응을 일으킴으로써 심각한 그리고 최악의 질환을 일으킬 수 있다.

(SCID) Courtesy Baylor College of Medicine, Public Affairs;(AIDS) © Christopher Kerrigan/McGraw-Hill Education;(sneeze) © Pictal/age fotostock RF;(transfusion) © Roc Canals Photography/Moment/Getty Images;(arthritis) © Dynamic Graphics/JupiterImages RF;(dermatitis) © blinkwinkel/Alamy Stock Photo

표 4.1 과민증 상태

유형		관련 체계와 기전	예시
I	즉각적인 과민증	IgE-매개; 비만세포, 호염구, 알레르기 매개체 포함.	아나필락시스, 건초열, 천식과 같은 알레르기반응
II	항체 매개	IgG, IgM 항체는 보체와 함께 세포에 작용하고 세포의 용해를 유발함. 일부 자가면역질환 포함.	혈액형부적합, 악성빈혈, 중증 근무력증
III	면역 복합체 매개	항체 매개 염증반응, 표적 기관의 기저막에 존재하는 순환 IgG 복합체, 일부 자가면역질환 포함.	진진홍반루푸스, 류마티스 관절염, 혈청병, 류마티스 열
IV	T세포 매개	조직에서 지연형 과민증과 세포독성 반응, 일부 자가면역질환 포함.	감염반응, 접촉성 피부염, 이식 거부반응

알레르기가 감염으로 쉽게 오인되는 이유 중 하나는 둘 다 조직의 손상을 수반하고 염증반응을 일으키기 때문이다. 염증의 징후와 증상(붓어짐, 열, 피부 분출, 부종, 육아종)들은 알레르기에서도 중요한 특징이다.

4.1 학습 평가

1. 면역병리학(immunopathology)을 정의하고, 면역 기능장애의 2가지 주요 범주를 설명할 수 있다.
2. 항원에 대한 과민증 또는 과민반응의 4가지 주요 범주를 구분할 수 있다.

4.2 제I형 알레르기반응: 아토피와 아나필락시스

알레르기(allergy)라는 용어는 염증에 의해 일어나는 과장된 면역반응을 나타낸다. 때때로 과민증과 바꾸어 쓰이기도 하지만, 대부분의 전문가들은 건초열과 같은 즉각적인 반응은 알레르기로, 지연형 반응은 과민증이라고 한다. 알레르기가 있는 사람들은 알레르기가 없는 사람에게는 영향을 미치지 않는 알러젠(allergen)이라고 하는 항원과의 접촉에 매우 민감하다. 모든 제I형 알레르기는 즉각적으로 발생하며 특이적인 항원에 노출되는 것과 관련이 있다. 그러나 심각도에는 2가지 단계가 있다. **아토피(atopy)**는 건초열 또는 천식과 같은 만성, 국소 알레르기이다. **아나필락시스(anaphylaxis)**는 기도폐쇄와 순환성허탈을 수반하는, 때때로 치명적일 수 있는 전신성 반응이다.

과민증의 일반적인 영향은 해롭지만, 그것이 보호면역체계에서 작용하는 것과 같은 유형의 면역반응과 관련이 있다는 것을 알아야 한다. 여기에는 체액성과 세포매개반응, 염증반응, 식세포작용, 보체의 활성화 등이 포함된다. 이것은 모든 인간이 특정한 상황에서 과민증이 생길 수 있는 잠재

력을 가지고 있다는 것을 의미한다. 이제 제I형 알레르기의 역학, 알러젠과 접촉경로, 질병의 기전, 그리고 특정 증후군에 대해 살펴보자.

누가, 어떻게 영향을 받는가?

미국에서는 인구의 거의 절반이 먼지, 꽃가루, 곰팡이와 같은 공기 중의 알러젠에 의해 영향을 받는다. 이러한 알러젠과 관계가 있는 천식, 건초열, 습진의 치료에 1년에 약 2천1백만 달러가 들며, 이것은 미국에서 6번째로 비용이 많이 드는 질환이다. 직원의 쇠약과 결근으로 인한 금전적 손실은, 질환이 생긴 아이들의 학교와 놀이시간의 손실과 마찬가지로 헤아릴 수가 없다. 제I형 알레르기의 대부분은 비교적 경미하지만, 천식이나 아나필락시스와 같은 특정한 형태는 입원이 필요할 수 있으며 가장 어린 환자는 사망할 수 있다(들여다보기 4.1 마이크로바이옴과 관련된 천식에 대해서 논의한다). 아토피성 알레르기가 어떤 사람들에게는 평생 지속되거나 나이가 들면서 사라지기도 하고 또 노년에 갑자기 발병하기도 한다.

알레르기에 대한 성향은 가족력과 연관성이 깊은 것으로 보인다. 유전되는 것은 특정한 물질에 대한 알레르기반응이 아니라 일반화된 민감성(generalized susceptibility)이라는 것을 알아두어야 한다. 예를 들어, 돼지풀 꽃가루에 알레르기가 있는 부모는 고양이 털에 알레르기가 있는 아이를 가질 수 있다. 한 부모가 증상을 보이면 자녀의 아토피성 알레르기 발생 확률은 최소 25%이며, 조부모나 형제자매들도 병에 시달리고 있다면 그 확률이 50%까지 증가한다. 아토피에 대한 실제 기초는 알레르기성 항체(IgE) 생산, 비만세포의 반응성 증가, 알레르기성 매개체에 대한 표적 조직의 감수성을 증가시키는 유전적 프로그램인 것으로 보인다.

“위생 가설”은 알레르기 발병에 있어 환경적 요소에 대한 가능한 한 가지 설명을 제공한다. 이 가설은 산업화된 세계가 모든 종류의 항균 제품과 단열이 매우 잘되는 집들로 보

들어다보기 4.1

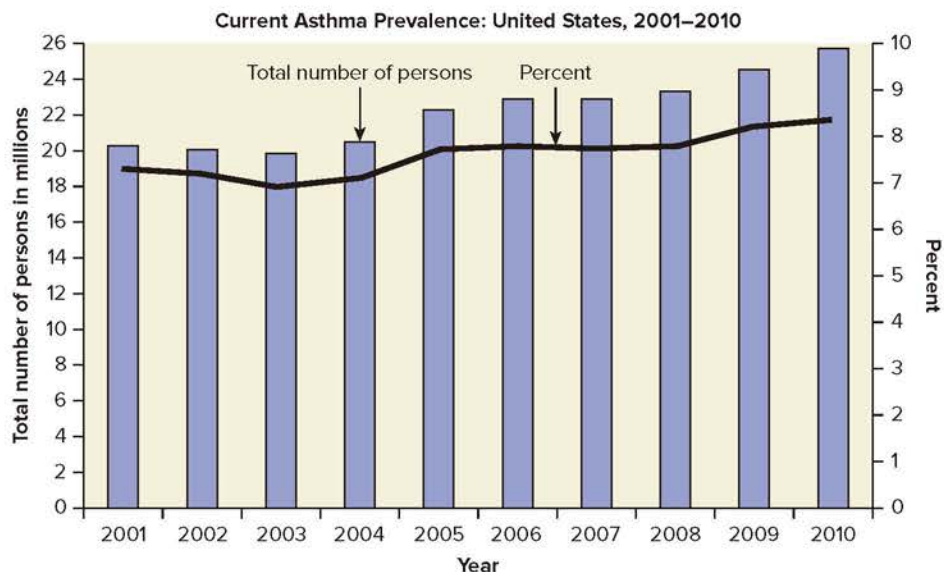
마이크로바이옴: 천식과 기도-그리고 장-마이크로바이옴

천식은 알레르기의 일종으로 반응을 유발해서는 안 되는 항원결정기에 대한 부적절한 항체반응으로 간주된다. 그것은 미국에서 2천 5백만 명 이상의 사람들에게 영향을 미치고, 그 중 7백만 명은 18세 미만의 아이들이다. 과학자들은 무엇이 그것을 유발하는지 확신하지 못한다. 그들은 그것과 관련된 요인들을 발견했지만, 그 요인들은 바퀴벌레가 있는 열악한 생활환경, 그리고 마이크로바이옴에 대한 너무 적은 노출 등 다양하였다.

최근 연구에 따르면, 천식을 가진 사람들의 기도에서 거의 항상 파괴된 마이크로바이옴이 발견되었다.

이것은 확실히 예상하지 못한 일은 아니다. 하지만 장내 마이크로바이옴 또한 중요한 것으로 보인다. 그 장내 마이크로바이옴은 어디에서나 나타났다! 과학자들은 수년간 장이 거의 제2의 신경계라고 우리에 강조해왔고, 이 천식 연구가 그것이 사실임을 증명한다.

캐나다에서 319명의 아기들을 조사한 연구자들은 그 중 22명이 천식의 위험이 높은 하위 그룹으로 분류되며 그 아기들에게는 건강한 아기들에게 있는 4가지 유형의 세균들이 없다는 것을 알게 되었다. 연구자들은 이 4가지 세균집단의 결핍이 아기들의 천식 위험을 크게 증가시킨다고 결론지었다. 그



들은 아직 그 아기들에게 왜 그 세균들이 결핍되었는지는 파악하지 못했다. 그들은 제왕절개 여부, 조기 항생제 치료 여부, 모유 수유 유무 등을 조사하고 있다.

장내 마이크로바이옴은 소화기능을 조절하고 영향을 미칠 뿐만 아니라, 면역체계가 몸 전체에 적절하게 반응하도록 훈련시키는 역할도 한다. 장기관은 (먹고 마시는 것을 통해) 매우 많은 환경 미생물의 진입 관문인 만큼, 장기관이 신체 방어를 위한 “훈련 센터”가 되는 것이 당연할 것이다. “이것에 반응하지 마라. 이것은 단지 당근 한입을 가지고 오는 무해한 세균일 뿐이다.”

여지는 매우 위생적인 환경을 만들며, 이것이 우리의 면역 체계에는 좋지 않다는 것을 제시한다. 우리의 면역체계는 성장과정에서 미생물과의 상호작용을 통해 “훈련될” 필요가 있는 것 같다. 실제로, 농장에서 자라는 아이들은 몇 가지 유형의 알레르기 발병률이 낮은 것으로 밝혀졌다. 또한 연구자들은 제왕절개 분만과 산모의 알레르기 병력의 조합이 아이가 음식에 알레르기를 일으킬 확률을 8배 증가시킨다는 것을 발견했다. 과학자들은 제왕절개 분만이 아이가 질과 대변의 세균에 노출되는 것을 막을 수 있다고 제안했다. 추가적인 연구에 따르면 IgA 시스템이 정상적으로 발달하기 위해서는 아기가 공생균에 노출될 필요가 있다고 한다.

알레르기 발생에 영향을 미칠 수 있는 또 다른 요인은 모유 수유이다. 생후 4개월 동안만 모유 수유를 하는 신생아들은 천식, 습진의 위험이 낮으며, 특히 알레르기 가족력이

있는 경우에는 더욱 그러하다. 이것은 아기의 장 점막의 알레르겐에 대한 반응보다는 내성을 유도하는 모유의 사이토카인들과 생장인자 등에서 비롯되는 것으로 생각된다. 인간 미생물군유전체 프로젝트의 새로운 정보에 따르면 약 600종의 세균이 모유를 통해 유아에게 전달될 수 있다. 다른 연구결과들과 복합적으로 미루어 볼 때 장내 미생물집단의 붕괴는 천식의 발병에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 미생물들은 외래 항원에 대한 내성의 발달에 중요한 역할을 하는 것이 분명하다.

알레르기가 유익한 진화적 적응을 반영하는 것일까? 대부분의 알레르기 환자들은 “아니오!”라고 대답할 것이다. 왜 인간과 다른 포유류들은 고통과 조직 손상, 심지어 죽음까지 야기하는 알레르기반응을 일으킬까? 한 가지 가능한 설명은 알레르기반응에 관여하는 요소가 인간에 기생하는

벌레 및 다세포 기생충에 대해 방어하기 위하여 존재한다는 것이다. 선진국들이 이러한 기생충의 감염을 극적으로 줄여 들게 한 것은 진화 역사에서 비교적 최근의 일이다. 한 가지 가설은 최근에 이러한 기생충들을 “제거한” 집단에서는 기생충들과 싸우는 면역체계의 일부가 작동하지 않고 아예 퇴화되어버린다는 것이다.

알러젠의 특성과 진입 관문

다른 항원들과 마찬가지로, 알러젠은 특정한 면역원성을 가지고 있다. 단백질들은 탄수화물, 지방 또는 핵산보다 더욱 알레르기를 유발할 수 있는데, 그들의 구조가 특정 인간 개인이나 생물종에서 독특한 경향이 있기 때문이다. 일부 알러젠들은 분자량이 1,000 미만의 비단백질성 물질인 합텐(hapten)으로, 체내에서 운반체 분자와 복합체를 형성할 수 있다(그림 3.8 참고). 산업용 및 가정용품, 화장품, 음식, 의약품 등에서 발견되는 유기 또는 무기 화합물들이 이와 같은 유형이다. 표 4.2에 일반적인 알레르기성 물질들을

표 4.2 진입 관문에 따라 분류된 일반적인 알러젠들

흡입항원	섭취항원	경피물질	접촉항원
꽃가루 먼지 곰팡이 포자 비듬 동물의 털 곤충의 일부분 포르말린 의약품	음식(우유, 땅콩, 밀, 감귤류, 콩, 견과류, 달걀, 과일) 식품 첨가물 의약품(아스피린, 페니실린)	벌목의 독(벌, 말벌) 의약품 백신 혈청 효소 호르몬	의약품 화장품 중금속 세제 포르말린 라텍스 접착제 용제 염료

나열하였다.

알러젠은 일반적으로 호흡기, 위장, 피부의 상피관문을 통해서 들어간다(그림 4.2). 장과 호흡기계의 점막 표면은 매우 투과성이 높은 얇고 습한 표면이다. 피부의 건조하고 단단한 케라틴 막은 투과성이 떨어지지만, 작은 파열, 분비선, 모낭을 통해서 접근한다. 이것은 알레르기가 발생하는 기



그림 4.2 진입 관문에 따라 분류된 일반적인 알러젠들 (a) 일반적인 흡입항원 또는 꽃가루와 곤충의 일부분을 포함하는 공기 중 환경항원 (b) 일반적인 섭취항원, 입을 통해 들어오는 알러젠 (c) 일반적인 경피물질, 비경구로 들어오는 알러젠들 (d) 일반적인 접촉항원, 피부를 통해 들어오는 알러젠들

Photo: © RubberBall/Alamy RF

관이 진입 관문과 같을 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다는 점에서 주목할 만한 가치가 있다.

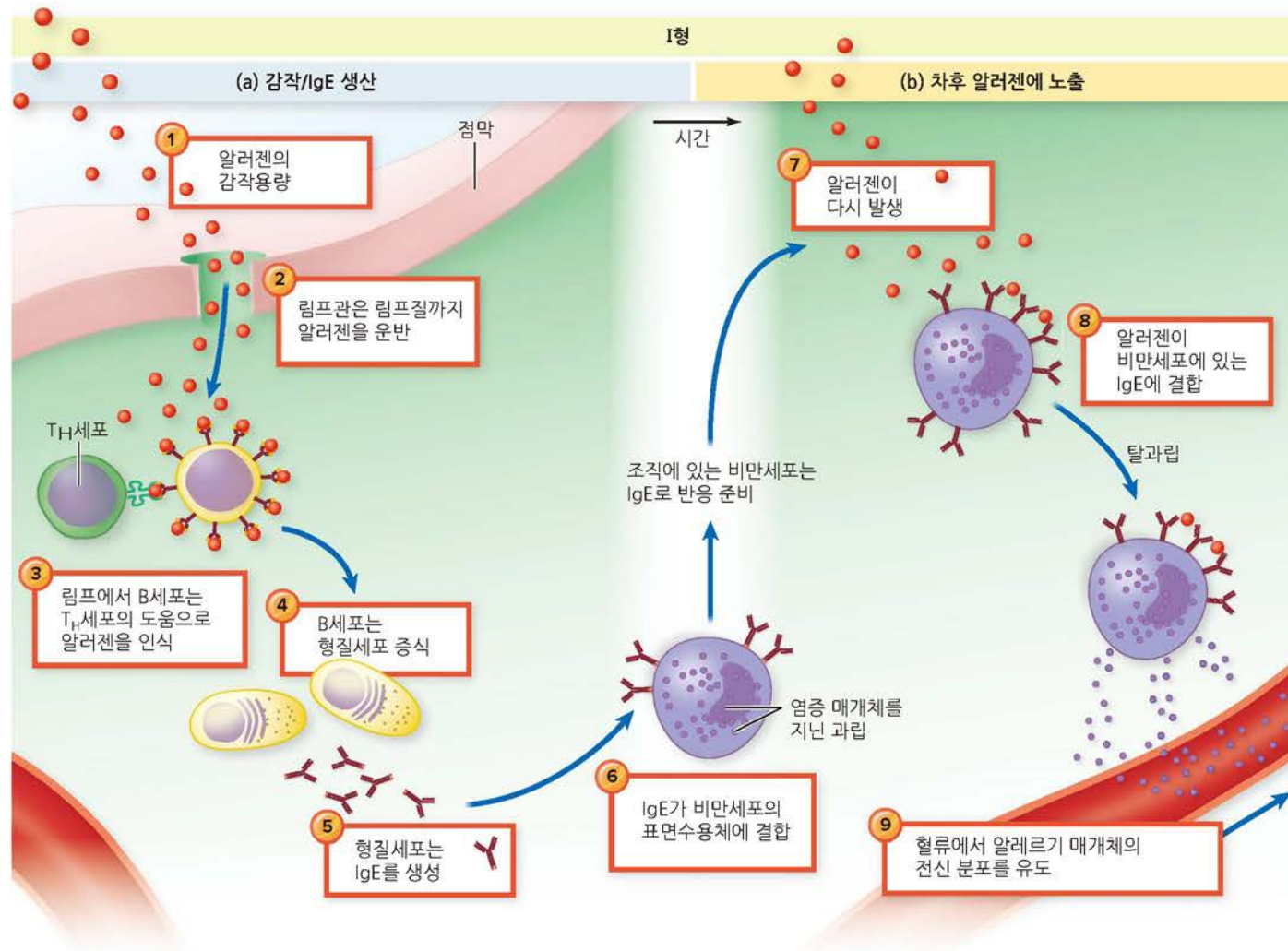
꽃가루, 집먼지, 비듬(탈락된 피부 각질) 또는 곰팡이 포자 등과 같은 공기 중의 알레르겐들을 흡입항원(inhalant)이라고 한다(그림 4.2a). 각각의 지리화적인 지역은 계절과 습도에 따라 달라지는 공기 중 물질의 특정한 조합을 가지고 있다. 꽃가루는 현화식물에 의해서 계절별로 분비되는 반면, 곰팡이는 일년 내내 방출된다.

입을 통해서 유입되는 알레르겐은 섭취항원(ingestant)이라고 하며 종종 음식 알레르기를 유발한다(그림 4.2b). 경피물질(injectant)에 의한 알레르기는 의약품, 백신 또는 벌목(벌)의 독에 의해서 유발된다(그림 4.2c). 접촉항원(contactant)은 피부를 통해서 유입되는 알레르겐이다(그림 4.2d). 대부분의 접촉성 알레르기는 이 장 후반에 논의될

제IV형(지연형)이다. 또한 정액에 존재하는 페니실린과 같은 알레르겐에 의해서 성관계를 하는 중에도 특정 알레르겐에 노출될 가능성이 있다.

제I형 알레르기의 기작: 감작과 유발

어떤 사람들은 봄기운에 나설 때마다 재채기를 하거나 숨을 쉰 때마다 기침을 하는 반면 어떤 사람들은 아무런 나쁜 영향을 받지 않는데, 그 이유는 무엇인가? 이 질문에 답하기 위해서는 알레르기가 없는 사람에게서는 일어나지 않지만 알레르기가 있는 사람의 조직에서는 발생하는 일이 무엇인지 조사해야 한다. 일반적으로, 제I형 알레르기는 단계적으로 발생한다(과정 그림 4.3). 아래 그림은 알레르겐과의 첫 번째 접촉으로 인한 개시와 차후 접촉에서 알레르기반응의 상태



과정 그림 4.3 제I형 알레르기반응이 일어나는 동안 세포반응에 대한 개략적 견해 (a) 감작(감작용량과 초기 접촉), ①~⑤. (b) 유발(유발용량과 차후 접촉), ⑥~⑧.

를 설정하기 위한 개요를 설명한다.

IgE - 매개 알레르기의 생리

1차 접촉과 감각이 일어나는 동안, 알러젠은 진입 관문을 통과한다(과정 그림 4.3a). 화분립, 털, 포자와 같은 큰 분자들이 수분이 있는 막과 만날 때, 알러젠 분자들이 조직액과 림프관으로 들어가도록 방출한다. 그런 다음 림프관은 알러젠을 림프절까지 운반하고 여기서 B세포의 특정 클론이 이것을 인식하고 활성화되어 형질세포(plasma cells)로 증식한다. 이 형질세포들은 알레르기 항체인 면역글로불린 E(IgE)를 생성한다. IgE는 비만세포 및 호염구와 친화력이 강한 Fc 영역을 가진다는 점에서 다른 면역글로불린과는 차이가 있다. 조직에서 이러한 세포와 IgE의 장기적 결합은 동일한 알러젠에 반복적으로 노출될 때 발생하는 반응을 위한 대차이다(과정 그림 4.3b).

비만세포와 호염구의 역할

비만세포와 호염구는 다음과 같은 이유로 알레르기에서 중요한 역할을 한다.

1. 그들은 조직의 어디에나 존재한다. 비만세포는 사실상 모든 장기의 결합조직에 존재하지만, 특히 폐, 피부, 위장관, 비노생식관에 많이 존재한다. 호염구는 혈액에서 순환하지만 조직으로 쉽게 이동한다.
2. 감각이 일어나는 동안 IgE와 결합하는 그들의 능력(과정 그림 4.3)과 탈과립(degranulate). 각각의 세포는 3만~10만 개의 IgE 수용체를 가지고 있다. 세포 표면의 IgE 분자가 항원과 만나 결합하면, 세포질 과립(분비소포)에서 염증성 사이토카인의 방출이 유도된다.

이제 감각된 세포가 알러젠으로부터 두 번째 공격을 받을 때 어떤 일이 발생하는지 보자.

알러젠과의 두 번째 접촉

감작 후, IgE에 의해 준비된 비만세포는 몇 년 동안 조직에 남아 있을 수 있다. 심지어 접촉이 없는 긴 시간이 지난 후에도 사람은 재노출 시 즉시 반응할 수 있는 능력을 유지할 수 있다. 다음에 알러젠 분자가 이러한 감작된 세포와 접촉하면, 알러젠은 인접한 수용체들을 가로지르고 탈과립을 자극한다. 화학 매개체가 방출되면, 그들은 조직과 혈류로 확산된다. 사이토카인은 수많은 국소적 그리고 전신성 반응을 일으키고, 그 중 다수는 매우 빠르게 나타난다(과정 그

림 4.3b). 알레르기 증상은 조직에 대한 알러젠의 직접적인 작용이 아니라 표적 기관에 대한 비만세포의 생리적 영향에 의해 발생한다.

사이토카인, 표적 기관, 그리고 알레르기반응

알레르기(및 염증) 유발과 관련된 수많은 물질들이 발견되었다. 비만세포와 호염구에서 생성되는 주요 화학 매개체들은 히스타민, 세로토닌, 류코트리엔, 혈소판활성화인자, 프로스타글란딘, 그리고 브래디키닌이다(그림 4.4). 이러한 화학물질들은 단독으로 작용하거나 복합적으로 작용하여 알레르기 증상을 엄청난 범위로 확장시킨다. 이러한 화학물질의 표적은 피부, 상기도, 위장관, 그리고 결막 등이다. 이러한 기관의 일반적인 반응은 발진, 가려움, 발적, 비염, 재채기, 설사, 낙루 등이 있다. 전신성 표적은 평활근, 점액샘, 그리고 신경 조직 등이다. 평활근은 혈관과 호흡기 통로의 크기를 조절하기 때문에, 평활근의 움직임 변화는 혈류, 혈압, 그리고 호흡을 크게 변화시킬 수 있다. 통증, 불안, 동요, 그리고 무기력 등은 신경계의 매개체가 미치는 영향에서 기인한다.

히스타민(histamine)은 가장 많고 빠르게 반응하는 알레르기 매개체이다. 이것은 평활근, 분비선, 호산구의 강력한 자극원이다. 평활근에 대한 히스타민의 작용은 위치에 따라 다르다. 그것은 작은 기관지와 장의 평활근 층을 수축(constricts)시켜 호흡곤란과 장내 운동성을 증가시킨다. 이와 대조적으로, 히스타민은 혈관 평활근을 이완(relaxes)시키고 동맥과 정맥을 확장시킨다. 이것은 피부의 발진 및 발적 반응(그림 4.6 참조), 소양증(가려움증), 두통의 원인이 된다. 아나필락시스와 같은 더욱 심각한 반응은 부종, 혈관 확장을 동반할 수 있고, 이는 저혈압, 빈맥, 순환부전, 쇼크를 유발할 수 있다. 타액, 누액, 점액, 위샘 또한 히스타민의 표적이 된다. 히스타민은 호산구를 자극하여 염증성 사이토카인을 분비하고 증상을 악화시킬 수도 있다.

세로토닌(serotonin)은 또 다른 알레르기 매개체로 히스타민과 유사하게 작용한다. 실험 동물에서 세로토닌은 혈관 투과성, 모세관 확장, 평활근 수축, 장의 연동운동, 호흡 속도를 증가시키지만, 중추 신경계 활동을 감소시킨다.

또 다른 종류의 화합물인 류코트리엔(leukotrienes)은 평활근의 점진적인 수축 유도 성질을 가지고 있어 “아나필락시스 완반응성물질(slow-reacting substance of anaphylaxis)”로 알려져 있는 성분을 포함하고 있다. 이러한 유형의 류코트리엔은 장기적인 기관지경련, 혈관투과성, 천식 환자의 점액 분비의 원인이 된다. 또 다른 류코트리엔은 다양한 면역 기능에 작용하는 다형핵백혈구 또는 과립구의 활성화를 일으킨다.

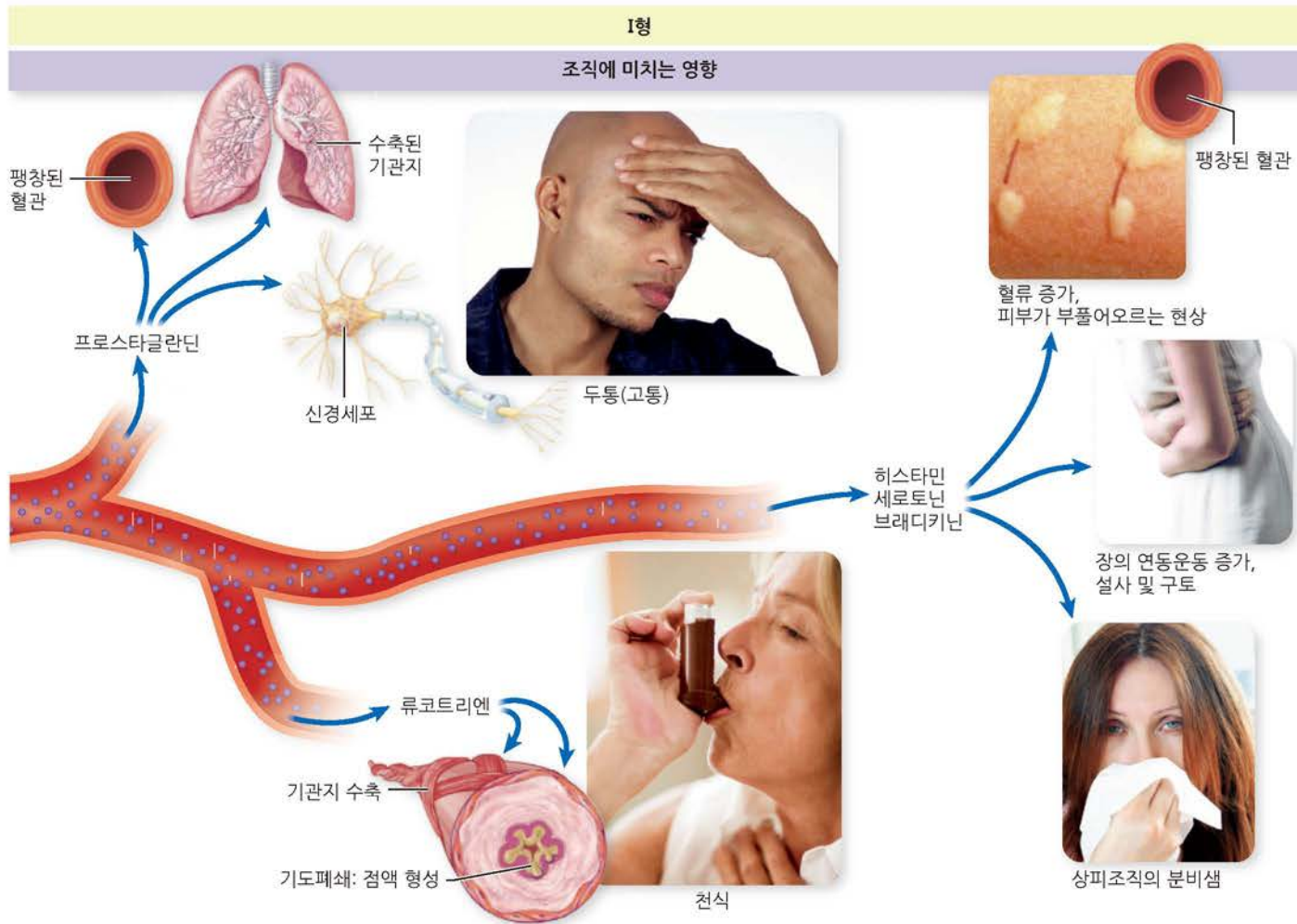


그림 4.4 비만세포에 의해 방출되는 염증성 사이토카인에 대한 광범위한 반응과 이들이 표적 조직 및 기관에서 유발하는 일반적인 증상 (headache) © Ingram Publishing RF; (skin) © Southern Illinois University/Science Source; (stomach) © Brand X Pictures RF; (asthma) © Science Photo Library RF; (tissue) © Ingram Publishing RF

혈소판활성화인자는 호염구, 호중구, 단핵구, 그리고 대식세포에 의해 분비되는 지질이다. 이 인자의 자극에 의한 생리적 반응은 혈관투과성 증가, 폐 평활근 수축, 폐 부종, 저혈압, 피부의 발진 및 발적을 포함하여 히스타민과 유사하다.

프로스타글란딘(prostaglandins)은 강력한 염증성 인자의 한 그룹이다. 일반적으로 이러한 물질은 평활성 수축(분만 중에 자궁의 수축을 일으킨다)을 조절한다. 알레르기반응에서 그들은 혈관 확장, 혈관투과성 증가, 통증에 대한 민감성 증가, 기관지수축의 원인이 된다. 아스피린, 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)는 프로스타글란딘의 작용을 막아 효과를 나타낸다. 브래디키닌(bradykinin)은 혈액응고와 화학주성에 관여하는 키닌(kinin)이라고 알려진 혈장과 조직 펩티드의 그룹과 관련이 있다. 알레르기반응에서는 기관지 평활근의 장기적인 수축, 말초동맥

류의 확장, 모세관 투과성 증가, 그리고 점액 분비 증가를 일으킨다.

IgE - 그리고 비만세포 매개성 알레르기 질환

앞서 설명한 기작은 건초열, 알레르기성 천식, 식품 알레르기, 의약품 알레르기, 습진, 그리고 아나필락시스의 기초이다. 이 소절에서는 이러한 질환의 주요 특징과 그 질환의 발견 및 치료 방법에 대해 다룬다.

아토피성 질환

건초열(hay fever)은 알레르기성 비염의 일반적인 명칭으로, 화분립 또는 포자의 흡입에 대한 계절적 반응 또는 광범위한 공기 중의 알러젠 또는 흡입항원에 대해 연중 내내

일어나는 만성적 반응이다(표 4.2). 표적은 일반적으로 호흡기 막이며 증상은 코막힘, 재채기, 기침, 다량의 점액 분비, 가려움, 발적, 눈물, 경증의 기관지 수축을 포함한다.

천식(asthma)은 심한 기관지 수축으로 호흡곤란이 일어나는 것이 특징인 기관지 질환이다. 천식 환자의 기도는 미세한 양의 흡입항원, 식품 또는 감염성 물질과 같은 다른 자극원에 대해 매우 정교하게 반응한다. 천식의 증상은 간헐적이고 성가신 호흡곤란부터 치명적인 질식까지 광범위하다. 호흡곤란, 호흡부족, 쌉쌉거림, 기침, 그리고 호흡기 수포음(rales)이 어느 정도 생긴다. 천식 환자의 기도는 만성적으로 염증을 일으키고, 특히 폐 비만세포에서 분비되는 류코트리엔, 세로토닌과 같은 알레르기 화학물질에 대해 심각하게 과민반응을 보인다. 알레르기반응이 활성화가 되면, 자연살해세포(NKT)가 유입되고 활성화되어 폐에 사이토카인 폭풍이 불어닥치게 한다. 다른 병리학적 요소는 폐포의 두꺼운 점막 마개와 폐 손상으로 장기간의 호흡기 손상을 유발할 수 있다. 호흡기 평활근의 신경 조절 불균형은 천식과 관련이 있는 것으로 보이며, 이러한 현상은 사람의 심리적 상태에 의해 영향을 받게 되는데 이것은 신경학적 연관성이 있다는 것을 제시한다.

미국의 천식 환자 수는 2천5백만 명 이상으로 추산되며 모든 아이들의 10%가량이 이 질병의 영향을 받는다. 완전히 알려지지 않은 이유로 천식이 증가하고 있으며, 그것을 조절할 수 있는 효과적인 물질들이 현재에는 더 많이 이용 가능하지만, 1982년 이후로 사망자가 2배로 늘었다. 이것은 에너지 효율 규제에 의해 더 고도화된 절연 건물들이 곤충 유해나 오존과 같은 더 높은 농도의 오염 물질이 포함된 실내 공기상태를 만들어 왔다는 것을 제시한다. 또한 공해로 인한 공기 질 저하와 기온 상승도 영향을 미칠 수 있다.

아토피성 피부염은 피부가 심하게 가려운 염증질환으로, 습진(eczema)이라고도 한다. 감작은 섭취, 흡입, 그리고 때로는 알레르겐과의 피부 접촉으로 인해 발생한다. 그것은 보통 유아기 때에 발적, 수포, 진물, 두꺼워진 피부 병변에서부터 시작된다(그림 4.5a). 이것은 유년기와 성인기에 건조하고, 비늘 같고(어린선), 두꺼운 피부 상태로 진행될 수 있다(그림 4.5b). 병변은 얼굴, 두피, 목, 팔다리 안쪽 피부 표면, 그리고 몸에 생길 수 있다. 가렵고 고통스러운 병변은 불편함을 야기하고 종종 2차 세균 감염이 용이하게 한다. 최근 연구에 따르면, 습진을 앓고 있는 유아들은 나이가 들면서 천식과 식품 알레르기가 생길 위험이 더 높다고 한다.

식품 알레르기

가장 흔한 식품 알레르겐은 땅콩(들여다보기 4.2), 생선, 우유, 밀, 달걀, 갑각류, 그리고 콩에서 생겨난다. 장을 통해



그림 4.5 아토피와 의약품 알레르기에서 나타나는 피부 징후 (a) 질병을 앓고 있는 유아들에게서 물질, 진물, 딱딱해진 병변은 일반적이다. (b) 성인이 되면서 병변은 더욱 건조해지고, 비늘 같아지며 두꺼워진다. (c) 항생제에 대한 알레르기반응에서 나타나는 전형적인 발진이다.

(a) © Dr. P. Marazzi/Science Source; (b) © Biophoto Associates/Science Source; (c) © Dr. P. Marazzi/Science Source

서 들어오긴 하지만 식품 알레르기는 피부와 기도에도 영향을 미칠 수 있다. 위장의 증상으로는 구토, 설사, 복통 등이 있다. 다른 식품 알레르기의 징후로는 습진, 두드러기, 비염, 천식, 그리고 가끔 아나필락시스가 발생한다. 고전적인 식품 과민증은 IgE와 비만세포의 탈과립과 관련이 있지만, 모든 반응이 이 기작과 관계가 있는 것은 아니다(식품 알레르기와 식품 과민증을 혼동해서는 안 된다. 예를 들어, 많은 사람들은 유당불내증을 가지고 있는데, 이것은 유당을 분해하는 효소의 결핍 때문에 나타난다). 많은 백신 조제법에서 달걀 단백질이 존재할 수 있으므로 백신 접종 시 식품(달걀) 알레르기가 반드시 고려되어야 한다.

들어다보기 4.2

연구: 치명적인 땅콩 알레르기의 치료

땅콩이나 다른 견과류에 대한 알레르기는 치명적일 수 있으며, 극도로 민감한 사람에게는 두드러기부터 습진, 천식, 구토 또는 아나필락시스까지 어떠한 것도 일으킬 수 있다. 땅콩 알레르기는 미국 천식알레르기협회(Asthma and Allergy Foundation of America)에서 음식 관련 사망의 가장 흔한 원인 중 하나로 등재되어 있다. 땅콩 알레르기가 있는 사람은 음식에서 땅콩 또는 땅콩의 흔적을 피하는 것이 좋다. 땅콩 알레르기가 있는 아이의 부모는 아나필락시스가 발생할 시를 대비해 에피네프린 펜을 휴대하는 것을 권한다. 경우에는 따라서는 땅콩 제품을 만지는 것만으로도 아나필락시스를 야기하는 알레르기반응을 일으킬 수 있다.

노스웨스턴대학 페인버그 의과대학의 연구진들은 땅콩 알레르기를 모방한 실험쥐 모델을 사용하여 이 땅콩 알레르기를 극복할 수 있는 방법을 찾아냈다. 땅콩 단백질은 민감한 쥐에서 추출된 백혈구의 막에 부착되었다가 혈류로 다시 흘러 들었다. 두 번의 치료 후에, 쥐에게 먹인 땅콩 추출물은 치명적인 아나필락시스를 유발해야 했지만, 어느 쥐에서도 땅콩에 대한 알레르기반응이 나타나지 않았다. 연구진들은 이



© Corbis Super RF/Alamy RF

치료법이 땅콩 알레르기 환자들을 돕는 것뿐만 아니라 다른 유형의 식품알레르기 치료에도 사용할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

출처: Science Daily

의약품 알레르기

현대의 의약품 개발이 의학의 진보에 지대한 영향을 미쳤다. 불행히도, 몇몇 사람들에게 의약품은 알레르기반응을 일으킬 수 있는 외래 물질이다. 실제로, 의약품에 대한 알레르기는 치료의 가장 흔한 부작용 중의 하나이다(입원환자의 5~10%에 해당). 알러젠, 유입경로, 개개인의 민감도에 따라 사실상 신체의 어떤 조직이든 영향을 받을 수 있으며, 반응은 가벼운 발진(그림 4.5c)에서부터 치명적인 아나필락시스까지 다양하게 나타난다. 가장 흔하게 포함되는 화합물은 항생제(페니실린이 유병률 1위), 합성 항균제(설파제), 아스피린, 아편류, X-ray에 사용되는 조영제이다. 실제로 알러젠은 온전한 약 그 자체가 아니라 간에서 약을 처리할 때 나오는 합텐이다. 어떤 사람들은 고기, 우유, 기타 식품에 존재하는 소량의 약물과 환경에서 페니실리움(Penicillium) 곰팡이에 노출되면서 페니실린에 민감해진다.

아나필락시스: 아주 강한 전신성 반응

아나필락시스(anaphylaxis) 또는 아나필락시스 쇼크라는 용어는 외래 단백질을 주입한 동물의 반응을 나타내기 위해 처음 사용되었다. 동물들은 처음 접촉에서는 아무런 반응을

보이지 않았지만 나중에 동일한 단백질을 재접종하자 가려움, 재채기, 호흡곤란, 졸음 및 경련과 같은 급성 증상을 보였으며 많은 개체가 몇 분 안에 사망하였다. 전신성 아나필락시스는 갑작스러운 호흡기 및 순환기 혼란으로 몇 분 안에 치명적일 수 있는 것이 특징이다. 인간에게 있어서 알러젠과 유입경로는 다양하지만 벌침 그리고 항생제 또는 혈청 주사는 가장 흔하게 아나필락시스를 일으키는 알러젠이다. 봉독은 노출된 후 수십년 동안 민감성이 지속될 수 있는 다양한 알러젠과 효소가 포함된 복합 물질이다.

아나필락시스의 근본적인 생리적 반응은 아토피와 유사하지만, 화학 매개체의 농도와 반응의 강도는 매우 증폭되어 있다. 알러젠 또는 알러젠의 자극 투여량에 노출된 민감한 사람의 면역체계는 빠르게 반응하여 다량의 화학물질을 조직과 혈액으로 방출하고 이는 순식간에 표적 기관에 작용한다. 아나필락시스 환자는 기도가 완전하게 막히면 15분 안에 사망하는 것으로 알려져 있다.

알레르기 진단

알레르기는 감염이나 다른 질병과 유사하기 때문에, 실제로 어떤 사람이 알레르기가 있는지를 확인하고 또 그 사람에서의 특정한 알러젠의 존재 여부 및 관련성 여부를 확

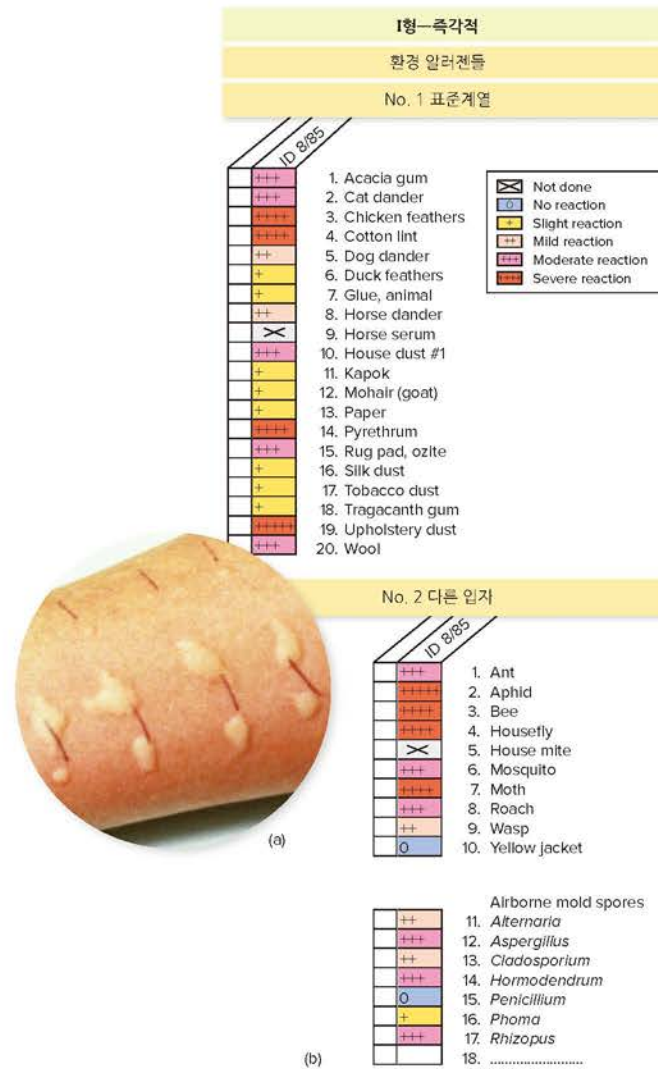


그림 4.6 알레르기 피부반응검사를 실시하는 방법 팔(또는 등)에 표기를 하고 선택된 알러젠 추출물을 주입한다. 알레르기 전문가는 이러한 주사가 아나필락시스 공격의 가능성이 있다는 것을 인지하고 있어야 한다. (a) 여러 가지 양성 반응을 보이는 피부 발진의 근접 촬영(붉은 선은 측정자가 표시한 것임) (b) 몇몇 일반적인 환경 알러젠에 대한 실제 피부 반응검사 기록[(a)와 관련 없음].

© Southern Illinois University/Science Source

인하는 것이 중요하다. 알레르기 진단은 비특이적, 특이적, 시험관내(*in vitro*), 생체내(*in vivo*) 방법을 포함한 여러 단계의 검사법이 있다.

가장 널리 사용되는 혈액검사법은 특정한 알러젠에 대한 IgE의 수치를 측정하는 방법이다. 환자가 알레르기반응을 경험한 적이 있는지 여부를 구분할 수 있는 또 다른 방법은 비만세포에서 방출되는 트립신분해효소(tryptase)의 혈중 수치를 측정하는 방법으로, 이 효소는 알레르기반응 동안 증가하는 것으로 알려져 있다. 몇 가지 유형의 특이적인 시험관내 측정법은 환자 혈액 시료의 알레르기 가능성을 확인

할 수 있다. 종류별로 구분된 혈구수치는 호염구, 호산구의 수준을 알려주며 이것이 알레르기반응 여부를 나타내준다. 백혈구 히스타민유리시험(LHRT)은 특정 알러젠에 노출되었을 때 환자의 호염구에서 방출되는 히스타민의 양을 측정한다.

피부 반응 검사

정확한 아토피 또는 아나필락시스 감작성을 조사하기 위한 검증된 생체내 시험법은 피부반응검사이다. 이 방법을 통해, 피부에 소량의 순수한 알러젠 추출물로 주사를 놓거나 긁거나 찌른다. 여기에는 수백가지의 일반적인 공기 중의 알러젠을 포함한 알러젠 추출물(식물 및 곰팡이 포자)과 더 특이한 알러젠(노새의 비듬, 극장 먼지, 새의 깃털)이 포함된다. 알레르기 전문가는 팔뚝 안쪽이나 등에 미리 표기를 하고 미리 정해진 이 패턴에 따라서 알러젠을 주입한다(그림 4.6a). 항원을 주입하고 약 15분 후에, 각각의 부위는 히스타민의 방출을 나타내는 발진 반응에 대해 평가된다. 발진의 직경을 측정하고 0(반응 없음)~4(15 mm 초과)의 척도로 평가한다(그림 4.6b).

알레르기 치료

일단 환자에게 알레르기가 발생하면 그것을 치료하기 위한 다음과 같은 전통적인 치료법이 있다.

1. 알러젠 피하기
2. 림프구, 비만세포, 또는 화학 매개체의 작용을 막는 약물 사용
3. 알레르기반응이 단락되도록 하는 알러젠 주사 사용 (“알레르기 샷”)

알러젠을 피하거나 피하지 않거나

알러젠을 피하는 것이 수십년 동안 보편적으로 권장되었지만, 여러분이 만약 비행기를 이용해본 적이 있다면 승무원들이 객실에 있는 누군가가 땅콩 알레르기가 있기 때문에 땅콩을 제공할 수 없다고 안내하는 것처럼, 실제로 그것은 매우 어려울 수 있다. 그리고 최근에 알레르기 전문가들은 알러젠을 피하는 방법에 대한 생각을 바꾸고 있다. 증병에 따르면, 아이들이 신선한 우유에 알레르기가 있을 경우, 구운 제품(우유가 재료인 것)의 형태로 소량 섭취하게 되면 탈감각화에 도움이 될 수 있다. 아시다시피, 단백질을 가열하는 것은 그것을 변경시키고 그들의 물질적인 형태를 변화시킨다. 항원결정기의 변경된 표지는 IgG 반응을 증가시

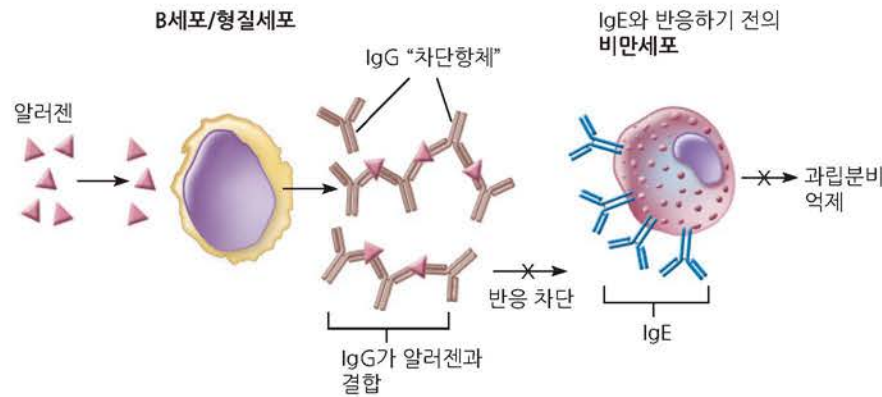


그림 4.7 알레르기 탈감작을 가능하게 하는 차단항체 알러젠 주사는 IgE 대신 IgG 항체가 형성된다. 이러한 차단항체는 알러젠이 비만세포의 IgE와 반응하기 전에 교차결합하고 효과적으로 제거한다.

켜 비만세포에 대한 IgE의 결합을 차단하여 탈과립을 막을 수 있다. 이러한 현상을 IgG 차단(IgG blocking)(그림 4.7)이라고 하며, 알레르기 샷 이후에 나온 이론으로 수년 동안 이용되어 왔다(나중에 이것이 어떻게 작용하는지 알게 될 것이다).

알레르기 전문의는 또한 아이들이 처음부터 민감성이 발생되지 않도록 예방하는 것을 돕고 있다. 한 보고에 의하면, 식품 항원들 사이에 교차반응이 있을 수 있으므로 다양한 종류의 식품항원을 어린 시절 식단에 추가하는 것이 바람직한 것으로 보인다. 예를 들어, 연구에 따르면 11개월 이하 어린이의 식단에 도입하는 것이 더 늦게까지 보류하는 것보다 알레르기성 비염, 아토피, 천식의 발병률을 낮추는 것으로 나타났다.

알레르기를 막기 위한 약물 복용

항알레르기 약의 목적은 IgE 생성과 증상이 나타나는 과정 중 어딘가에서 알레르기반응의 진행을 막는 것이다. 코르티코스테로이드와 같은 경구용 항염증제는 림프구의 활성화를 막아서 IgE의 생산을 감소시키지만, 위험한 부작용이 있으므로 장기간 복용해서는 안 된다. 어떤 약물은 비만세포의 탈과립을 막아서 염증성 사이토카인의 수치를 감소시킨다. 이들 중 가장 효과적인 약물은 디에리카르바마진(diethylcarbazine)과 크로몰린(cromolyn)이다. 천식과 비염 환자들은 류코트리엔의 합성을 막는 약물(흔히 “leukasts”라고 함)과 IgE를 비활성화하는 단세포 항체(omalizumal [Xolair])를 통해 완화될 수 있다.

아토피성 알레르기의 증상을 예방하기 위해서 널리 사용되는 약은 항히스타민제(antihistamines)로, 대부분 처방전 없이 구입할 수 있는 알레르기 조절 약의 활성 성분이다. 항

히스타민제는 표적 기관의 히스타민 수용체에 결합하여 히스타민의 활성을 방해한다. 그러나 그 중 대부분이 졸음과 같은 부작용이 있다. 새로운 항히스타민제는 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않기 때문에 이러한 부작용이 없다. 염증을 완화시키는 다른 약으로는 프로스타글란딘을 방해하여 통증을 감소시키는 아스피린과 아세트아미노펜, 그리고 기관지 평활근의 경련을 뒤바꾸는 기관지 확장제인 테오필린이 있다. 아나필락시스성 발작이 일어나기 쉬운 사람은 주사제용 에프네프린(아드레날린)과 그들의 민감성을 나타내는 식별 표지를 휴대할 것을 권고한다. 에프네프린을 함유한 에어로졸 흡입기를 사용하면 신속히 완화될 수 있다. 에프네프린은 기도의 수축을 역전시키고 알레르기성 매개체들의 방출을 느리게 한다. 에프네프린은 신속하고 잘 작동하지만, 반감기가 매우 짧다. 아나필락시스 반응에서 둘 이상의 용량을 필요로 하는 것은 매우 흔한 일이다. 주사제용 에피네프린은 지속적인 치료를 위해 병원에 도착할 수 있는 시간을 벌어준다.

알레르기 “백신”

많은 알레르기 환자들은 피부반응검사에서 결정된 특정한 알러젠 주사를 통하여 치료를 받는다. 탈감작(desensitization) 또는 저감작(hyposensitization)이라고 하는 이 기술은 알러젠, IgE, 비만세포 간의 반응을 예방하는 치료 방법이다. 알러젠 제제는 식물항원, 봉독, 집먼지 진드기, 비듬, 포자의 순수한 현탁액을 포함한다. 이 치료법의 면역학적 근거는 IgG의 생산을 돕는 방식으로 항원을 제시하고 있다. 그러면 IgG 차단 방법이 이어질 수 있다(이것은 가열된 식품이 가열되지 않은 알러젠에 알레르기반응을 보이는 사람을 탈감작화하는 것에 대한 절에서 언급되었다).

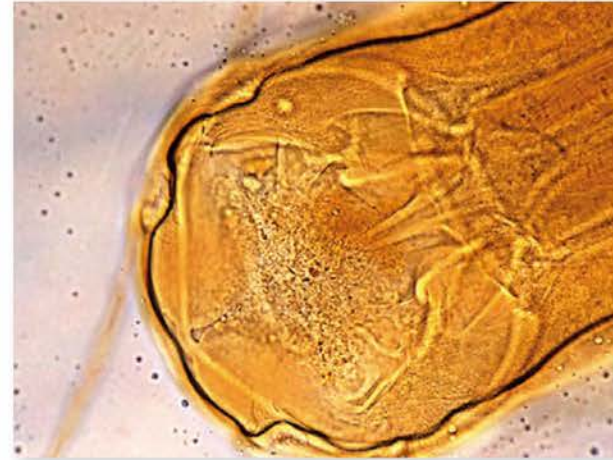
들여다보기 4.3

임상: 아침에 구충을 2마리 잡고 나에게 전화하라

구충이 뱀발에 파고들어 여러분의 폐까지 길을 내거나 촌충이 장에서 살아간다고 생각하면 몸서리가 저질 것이다. 선진국에서는, 이러한 종류의 기생충들이 안전한 농사법, 위생적인 수질, 신발착용 등으로 많이 제거되었다. 하지만 우리의 면역체계는 이러한 변화에 적응할 시간이 필요하다. 다발성 경화증, 크론병, 천식, 그리고 다른 아토피와 자가면역질환들은 위생시설이 관리되기 이전에는 알려지지 않았었다. 오늘날, 10억이 넘는 사람들이 여전히 기생충에 의해 고통받고 있는 개발도상국에서는 이러한 자가면역질환에 대해 거의 들어보지 못할 정도로 발병하지 않는다.

이에 대한 가설에 의하면 포유류 면역체계의 중요한 부분이 기생충의 군집화를 관리하기 위해서 수천년에 걸쳐 진화해 왔다는 것이다. 갑자기 (진화의 역사에서) 포유류의 생태계에서 기생충을 제거하면 면역체계는 작동할 준비는 되어 있지만 적절한 대상이 없어진다. 따라서 부적절한 대상(자가항원)이 자극원으로 작용한다.

연구자들은 에티오피아의 도시지역에 사는 아이들이 위생관리가 덜한 시골에 사는 아이들에 비해 천식 발생 가능성이 2배나 높다고 지적했다. 아르헨티나 의사 코레알(Jorge Correale)과 페레스(Mauricio Farez)는 최근 기생충에 감염된 다발성 경화증 환자를 기생충에 감염되지 않은 유사한 그룹



구충 *Necator americanus*의 머리
CDC/Dr. Mae Melvin

과 비교연구하였다. 기생충이 있는 환자들은 연구를 진행하는 동안 다발성 경화증이 재발하지 않았다. 아프리카 가봉에서도 이와 비슷한 연구결과가 나왔다. 기생충에 감염된 환자들의 천식, 알레르기, 자가면역질환 발병률이 낮게 나타났다. 이러한 일화적인 관찰을 확인하기 위해서는 대조임상시험이 필요하지만, 곧 의사들은 전통적인 치료법과 함께 구충과 편충을 처방할지도 모른다.

그림 4.7 참고).

알레르기 의학의 분야는 빠르게 변화하고 있다. 연구자들은 알레르기 차단 효과를 가지는 IgA와 IgG 반응을 유발할 길이라며 점막 표면을 통해 알러젠을 제시하기 위하여 설하(혀 아래)와 경구로 투여하는 탈감작 치료법을 찾고 있다. 또 많은 임상시험이 면역체계의 더욱 전반적인 부분을 향하고 있어, 여러 가지 알레르기를 가지고 있는 사람이 한 번의 치료로 도움을 받을 수 있을 것이다. 프로바이오틱스(probiotics)는 경우에 따라서는 도움이 되는 것으로 나타나 아직 연구 중에 있다.

그리고 만약 기억한다면, 이 장의 도입부에서 알레르기의 발생이 선진국에서 벌레와 원생 병원체가 갑자기 (진화의 역사에서) 사라진 결과일지도 모른다고 추론했다. IgE와 같이 알레르기에 관여하는 면역의 부분은 기생충과 더 큰 미생물에 자연적으로 반응하는 요소이다. 그래서 몇 년간 과학자들(그리고 몇몇 비전문가 알레르기 환자들!)은 자연숙주가 돼지인 편충 트리쿠리스(*Trichuris suis*)를 의도적으로 감염시켜 실험에 이용하였다. 이 편충들은 증상을 유발하지 않고 인간에게 잠깐 동안 군체를 형성할 수 있었고,

그 기간 동안 면역체계가 반응하고 경우에 따라 스스로 재설정되어 부적절한 항원(알러젠)에 반응을 멈추는 것처럼 보인다. 이러한 접근법은 여전히 실험적이다(들여다보기 4.3).

그림 4.8은 알레르기 증상을 방해하는 방법을 요약한다.

4.2 학습 평가

3. 알레르기 발생에 미치는 유전적 및 환경적 요인을 요약할 수 있다.
4. 제I형 알레르기반응을 개략적으로 설명하고, 표적 기관과 조직에 미치는 영향에 대하여 논의할 수 있다.
5. IgE매개 알레르기반응에 의한 3가지 질환을 구분할 수 있다.
6. 아나필락시스의 증상을 설명하고 생리적 현상과 연관시켜 설명할 수 있다.
7. 알레르기를 진단하는 2가지 방법을 간략하게 설명할 수 있다.
8. 제I형 알레르기반응 치료를 위한 2가지 전략의 작용 방식을 설명할 수 있다.

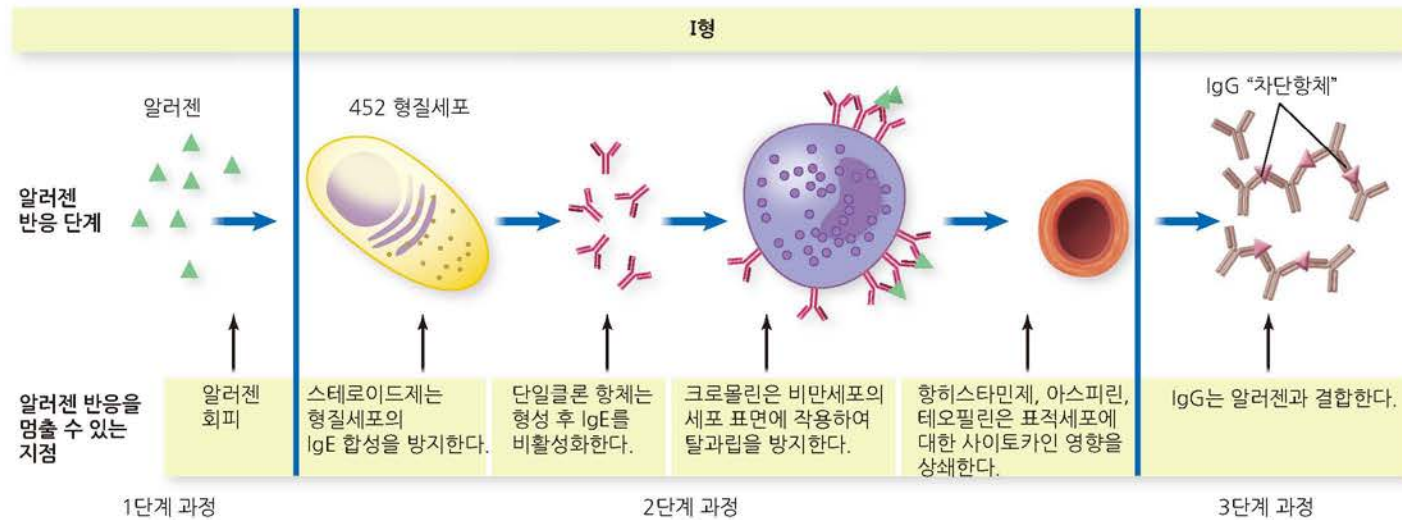


그림 4.8 알레르기 공격을 차단하기 위한 전략

4.3 제II형 과민증: 외래 세포를 용해시키는 반응

제II형 과민증(type II hypersensitivities)이라고 하는 질병들은 숙주세포의 보체 보조 파괴(용해)를 수반하는 증후군의 복합적인 그룹이다. 이 용해작용은 세포 표면에 항원을 저장하는 항체(IgG와 IgM)의 부착에 의해 직접적으로 유도된다. 이 범주는 수혈반응과 자가면역의 몇 가지 유형을 포함한다(나중에 설명됨). 파괴 대상이 되는 세포는 적혈구인 경우가 많지만 다른 세포들도 포함될 수 있다.

2장과 3장은 세포막에 있는 독특한 표면 마커의 기능을 설명했다. 일반적으로 이러한 분자들은 수송, 인식 및 발달에 필수적인 역할을 하지만, 한 사람의 조직이 다른 사람의 신체 내로 이식될 때 의학적으로 중요하게 된다. 수혈과 장기기증은 수용자의 림프구에 의해 인식될 수 있는 기증자 세포의 동종항원(동일한 종에서 분자가 다른 것)을 유입한다. 이러한 반응은 알레르기와 자가면역질환과 같은 면역기능장애는 아니다. 실제로 면역체계는 정상적으로 작동하지만, 유익한 이식된 조직의 외래 세포와 유익하지 않은 미

생물의 외래 세포를 구분할 수 없는 것이다.

사람의 ABO 항원과 혈액형의 기초

인간 혈액형은 1904년에 오스트리아의 병리학자인 란트슈타이너(Karl Landsteiner)에 의해서 처음으로 증명되었다. 그는 수혈의 비호환성을 연구하던 중 한 사람의 혈청이 다른 사람의 적혈구를 응집시킬 수 있음을 발견하였다. 란트슈타이너는 4가지 뚜렷한 유형을 확인하였고, 그 후 그것을 ABO 혈액형(ABO blood group)이라고 불렀다.

백혈구의 MHC 항원과 마찬가지로 적혈구의 ABO 항원 표지는 유전적으로 결정되고 당단백으로 구성된다. 이러한 ABO 항원은 A, B, 또는 O라는 3가지 선택적인 대립유전자(allele) 중 2개(각 부모에게서 하나씩)를 가지며 유전된다. 표 4.3에서 알 수 있듯이, 이러한 유전방식은 특정한 유전자 조합에 따라 4가지 혈액형(표현형)을 나타낸다. 따라서 AA 또는 AO 유전자형을 가진 사람은 A형 혈액형을 가진다. BB 또는 BO 유전자형은 B형, AB 유전자형은 AB형, OO 유전자형은 O형을 가진다. 혈액형에 관한 몇 가지 중요한 점은 다음과 같다.

표 4.3 ABO 혈액형의 특성

유전형	혈액형	적혈구 막에 존재하는 항원	혈장 내의 항체	미국에서 혈액형 발생률		
				백인(%)	아시아인(%)	카리브인과 아프리카인(%)
AA, AO	A	A	항-B	41	28	27
BB, BO	B	B	항-A	10	27	20
AB	AB	A와 B	항-A와 항-B 둘 다 아님	4	5	7
OO	O	A와 B 둘 다 아님	항-A와 항-B	45	40	46

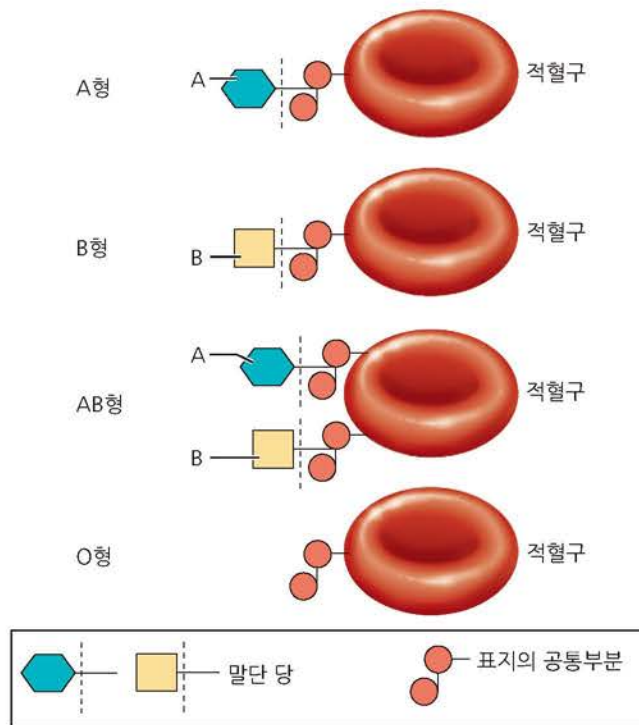


그림 4.9 적혈구의 A와 B 항원(수용체)에 대한 유전적/분자적 근거
일반적으로 A형, B형, 그리고 AB형인 사람은 기본 적혈구 수용체에 특정 말단 당을 붙이는 효소가 유전이 된다. O형인 사람들은 그러한 효소를 가지지 않아 말단 당이 결여되어 있다.

1. 그들은 우성항원에 따라서 명명된다.
2. O형의 적혈구는 항원은 가지지만 A와 B 항원은 아니다.
3. 적혈구 이외의 조직은 A와 B 항원을 가진다.

AB 항원과 혈액형에 대한 도해는 그림 4.9에서 보여준다. A와 B 유전자는 각각 성숙과정 동안 적혈구 표면 분자에 말단 탄수화물(terminal carbohydrate)을 붙여주는 효소를 암호화한다. A형 적혈구는 분자에 N-acetylgalactosamine을 붙이는 효소를 가지고, B형 적혈구는 D-galactose를 붙이는 효소를 가지고, AB형 적혈구는 2가지 탄수화물을 붙이는 효소를 모두 가진다. O형은 말단 분자에 말단 당을 붙이는 효소가 결여되어 있다.

질병과의 연관성

1980년대부터 우리는 *Helicobacter pylori*균이 위염과 위궤양의 주요 원인이라고 알게 되었다. 그 이후로, 연구원들은 또한 이 세균이 위 세포에 노출된 혈액 그룹 당단백을 부착 목적으로 사용하기 때문에 O형 혈액형을 가진 사람들이 이 상태에 더 민감하다는 것을 발견했다. 그렇지 않으면 A그룹 당단백

및 B그룹 당단백 항체가 *H. pylori*균의 표면에 결합되어 염증 강화를 유도할 수 있다.

A와 B 항원에 대한 항체들

비록 개인은 정상적으로는 자기 자신의 적혈구 항원에 반응하는 항체를 생산하지 않지만, 다른 혈액형과의 접촉이 전혀 없었다 하더라도, 그 사람의 혈청에는 다른 항원을 지닌 혈액과 반응하는 항체가 포함될 수 있다. 이것은 대부분의 항원에 대한 면역반응과는 다르다는 것을 알게 될 것이다. 이렇게 형성된 항체는 수혈반응의 즉각적이고 강력한 특성을 설명해준다. 대체로, A형은 B형과 AB형 적혈구의 B 항원에 반응하는 항체(항-B)를 가진다. B형은 A형과 AB형 적혈구의 A 항원에 반응하는 항체(항-A)를 가진다. O형은 A 항원과 B 항원에 반응하는 항체를 가지고, AB형은 A 또는 B 항원에 대한 항체를 모두 가지지 않는다(표 4.3). 이러한 항-A와 항-B 항체의 근원은 무엇인가? 이것은 자연에 널리 분포되어 있는 특정한 항원에 노출됨으로써 유아기 초기에 발생하는 것으로 보인다. 이러한 항원들은 A 항원과 B 항원의 구조처럼 보이는 세균이나 식물세포의 표면 분자이다. 이들에 대한 노출은 해당하는 항체의 생산을 촉진시킨다.

수혈에서의 임상학적 고려

ABO 항원과 A, B 항체의 존재는 수혈에서 문제를 일으킬 수 있다. 먼저 공여자와 수용자의 혈액형을 결정해야 한다. 이것은 공여자와 수용자의 혈액을 각각 A 항원과 B 항원을 가지는 항혈청과 혼합하고 응집 여부를 관찰하는 표준 시험법으로 결정할 수 있다(그림 4.10).

가지고 있는 혈액형을 아는 것은 어떠한 수혈이 안전한지 결정하게 해준다. 적합성에 대한 일반적인 규칙은 공여자의 적혈구 항원이 수용자 혈액의 항체에 의해 응집되어서는 안 된다는 것이다(그림 4.11). 이상적인 방법은 완벽하게 일치하는 혈액(A형에서 A형으로, B형에서 B형으로)을 수혈하는 것이다. 하지만 이러한 경우에도 다른 항원과 관련된 기타 혈액형의 부적합성이 생길 수 있기 때문에 수혈 전에 교차시험을 해야 한다. 이 시험법은 공여자의 혈청과 수용자의 혈청을 혼합하여 응집반응을 확인하는 시험법이다.

특정 상황(응급상황, 전장)에서는, 보편적 수혈의 개념이 사용될 수 있다. 이것이 어떻게 작동하는지 알기 위해서, 적합성의 규칙을 적용해야 한다. O형 혈액은 A와 B 항원이 없고 다른 혈액형과 응집되지 않을 것이므로, 이론적으로 어떠한 수혈에도 사용될 수 있다. 따라서 이러한 혈액형을 가지는 사람을 보편적 공여자(universal donor)라고 한

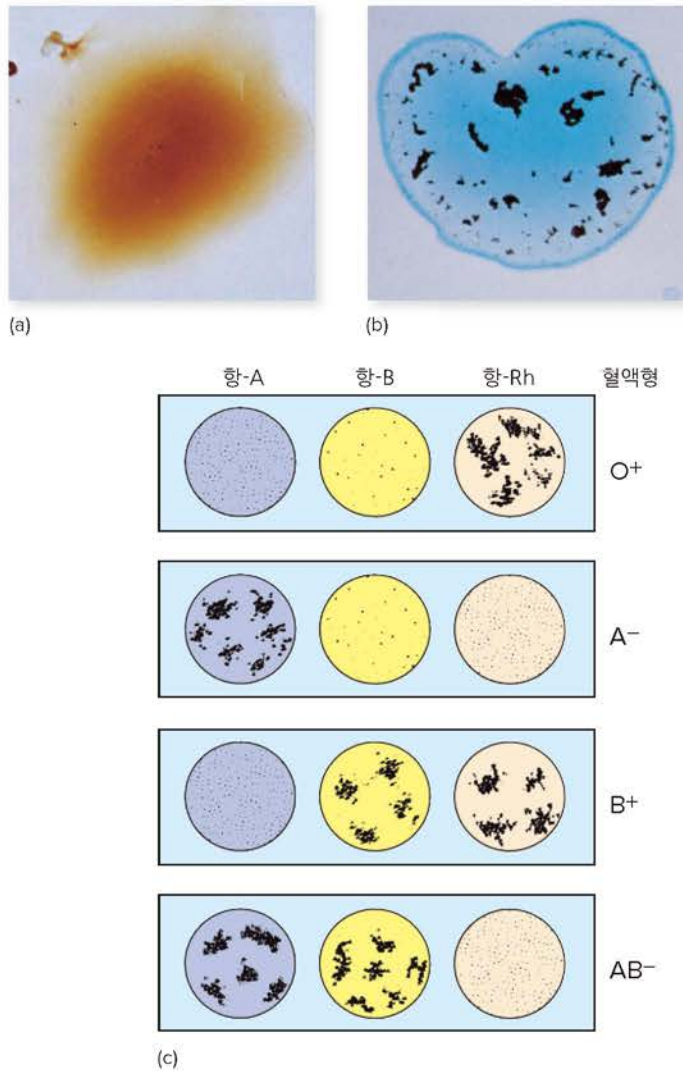


그림 4.10 혈액형 해석 이 검사에서, 한 방울의 혈액을 A, B, 또는 Rh 항원에 대한 특정 항체를 포함한 것으로 알려진 특별하게 제조된 항 혈청과 혼합한다. (a) 만약 특정 항원이 존재하지 않으면, 혈액에 있는 적혈구는 응집되지 않고 균일한 현탁액을 형성한다. (b) 만약 항원이 존재한다면, 응집이 일어나고 적혈구가 눈이 보이는 덩어리를 형성한다. (c) 몇 가지 형태와 해석. 항-A, 항-B 및 항-Rh는 혈액에 사용하는 항혈청의 줄임말이다(일반적으로 O⁺가 가장 흔한 혈액형이며 AB⁻가 가장 드물다).

(a) © Stuart I. Fox; (b) © Stuart I. Fox

다. AB형 혈액에는 응집성 항체가 없기 때문에, 이 혈액을 가진 사람은 어떠한 혈액도 받을 수 있다고 생각할 수 있다. 따라서 AB형인 사람을 **보편적 수용자(universal recipient)**라고 한다. 2가지 유형의 수혈 모두 항원-항체 부적합성을 수반하지만, 공여자의 혈액이 수용자의 체내에서 희석되기 때문에 염려되는 바가 적다.

잘못된 혈액형의 수혈은 서로 다른 정도의 거부반응을 일으킨다. 가장 심각한 반응은 공여된 적혈구가 수용자의 항체와 반응하여 보체 연쇄반응이 유발될 때 나타나는 용혈현상이다(그림 4.11 참고). 적혈구 파괴의 결과로 전신성

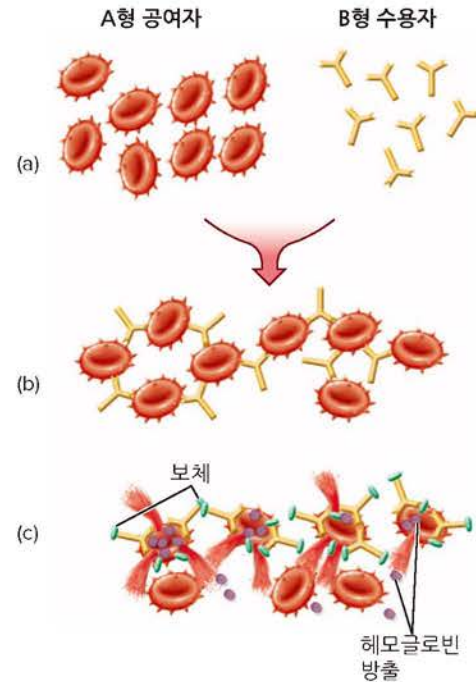


그림 4.11 수혈반응에 대한 미시적 견해 (a) 부적합한 혈액형. A형 공여자의 적혈구는 항원 A를 가지고 있는 반면 B형 수용자의 혈청은 공여자 세포와 응집할 수 있는 항-A 항체를 가지고 있다. (b) 응집 복합체는 생명에 필수적인 기관의 순환을 방해할 수 있다. (c) 적혈구상의 항체에 의한 보체 활성화는 용혈 및 빈혈을 유발할 수 있다. 혈액 은행이 정확한 혈액의 일치를 위해 많은 노력을 기울이기 때문에 이러한 종류의 잘못된 수혈은 매우 드물다.

쇼크와 세포 잔해에 의한 사구체(혈액 여과 기구) 막힘으로 인한 신장 기능 부전이 발생하여 흔히 사망이 이르게 된다. 적혈구 파괴에 의한 다른 반응은 발열, 빈혈 그리고 황달이다. 수혈반응이 일어나면 수혈을 즉각적으로 중단하고, 혈액에서 헤모글로빈을 제거하는 약물을 투여하고 정확한 적혈구 유형을 가지는 수혈을 하는 것이 필요하다. 합성 혈액의 개발은 전쟁지역을 포함하여 전 세계 여러 지역에 안전하고 풍부한 혈액 공급을 확립하는 데 중요하다. 줄기세포에서 생성된 “Pharmed” 혈액 공급원은 큰 진전을 보이고 있으며 O-음성의 혈액형의 세포를 포함하고 있다.

Rh 인자와 임상적 중요성

임상적으로 고려해야 할 또 다른 적혈구 항원은 Rh 인자(Rh factor 또는 D 항원)이다. 이 인자는 동물들 간의 유전적 관계를 살펴보는 연구에서 처음으로 발견되었다. 붉은 털원숭이(Rhesus monkey)의 적혈구를 접종한 토끼는 사람의 적혈구와 반응하는 항체를 생성했다. 추가 분석에서 이 원숭이 항원(“rhesus”에 대해 Rh로 지칭함)이 대략 사람의 85%에 존재하며 다른 15%에는 존재하지 않는다는 사실을

알아냈다. 구체적인 Rh 유전방식은 ABO의 유전방식보다 더 복잡하지만, 간단하게 말해서 사람의 Rh형은 그 인자를 암호화하는 하나의 우성 대립유전자와 암호화하지 않는 하나의 열성 대립유전자인 2개의 대립유전자의 조합에서 비롯된다. 적어도 하나의 Rh 유전자를 물려받은 사람은 Rh양성(Rh+)일 것이다. 2개의 열성 유전자를 물려받은 사람은 Rh음성(Rh-)이다. 혈액형 뒤에 “+”와 “-” 표기(O+처럼)는 그 사람의 Rh 상태를 나타낸다(그림 4.10c). ABO 항원과 달리, 이 항원에 대한 항체가 발생되게 할 수 있는 유일한 방법은 수혈 또는 자궁 내에서의 감작뿐이다. 이 상황을 피

하기 위해서 수혈 시 Rh 인자를 일치시켜야 하지만, Rh 유형을 모른다면, Rh- 혈액을 수혈받는 것이 가능하다.

신생아의 용혈성 질환과 Rh 부적합성

태반 감작의 가능성은 엄마가 Rh-이고 태아가 Rh+일 때 발생한다. 태반 분리가 태아의 혈액이 모체의 순환계로 들어가는 길을 만들어줄 때, 태아의 적혈구가 출산 시 모체의 순환계로 들어가는 것이 가능해진다. 모체의 면역체계는 태아의 적혈구에 있는 외래 Rh 인자를 검출하고 항체와

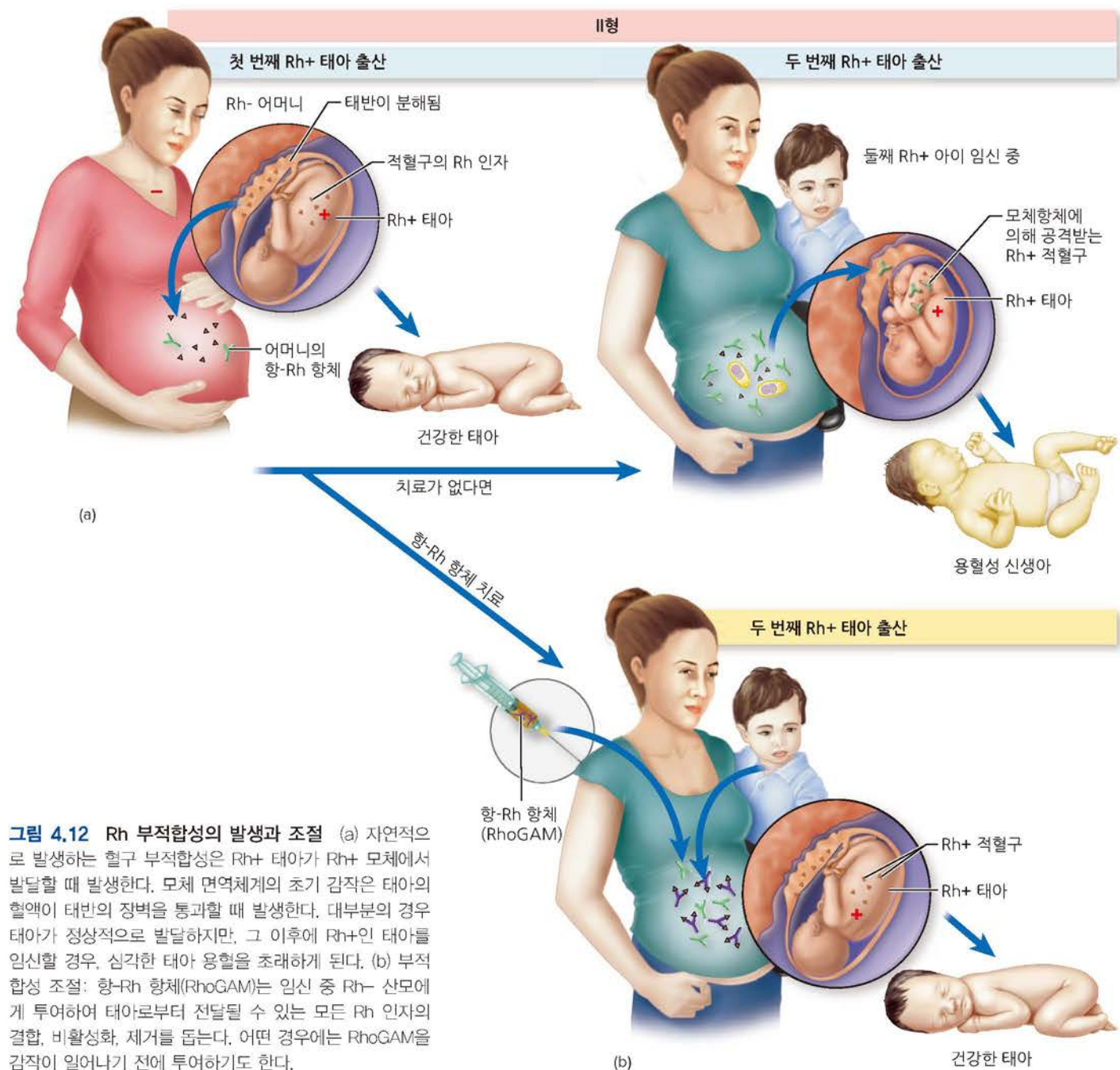


그림 4.12 Rh 부적합성의 발생과 조절 (a) 자연적으로 발생하는 혈구 부적합성은 Rh+ 태아가 Rh+ 모체에서 발달할 때 발생한다. 모체 면역체계의 초기 감작은 태아의 혈액이 태반의 장벽을 통과할 때 발생한다. 대부분의 경우 태아가 정상적으로 발달하지만, 그 이후에 Rh+인 태아를 임신할 경우, 심각한 태아 용혈을 초래하게 된다. (b) 부적합성 조절: 항-Rh 항체(RhoGAM)는 임신 중 Rh- 산모에게 투여하여 태아로부터 전달될 수 있는 모든 Rh 인자의 결합, 비활성화, 제거를 돕는다. 어떤 경우에는 RhoGAM을 감작이 일어나기 전에 투여하기도 한다.

기억 B세포를 만들어냄으로써 그들에 대해 감각된다. 이러한 과정이 임신 후반에 시작되어 모체 감각이 완료되기 전에 아이가 태어나므로, Rh+인 첫 아이는 영향을 받지 않는다. 그러나 모체의 면역체계는 다음 번 임신에서 이러한 인자와 두 번째로 접촉하였을 때 강하게 자극되도록 만들어진다(그림 4.12a).

다음 번에 Rh+를 가진 태아를 임신할 경우, 임신 후반에 태아의 혈구가 모체의 순환계로 새어 들어가 기억반응을 유발한다. 모체의 항-Rh 항체는 태반을 통과해 태아의 순환계로 들어가고 그곳에서 태아의 적혈구에 부착하여 보체 매개 용해를 일으킨다. 그 결과, 치명적인 심각한 빈혈과 황달이 특징인 **신생아 용혈성 질환(hemolytic disease of the newborn, HDN)**을 일으킨다. 이 용어는 **태아적아구증(erythroblastosis fetalis)**이라고도 부르며, 파괴된 적혈구를 보완하기 위해서 적아세포(erythroblasts)라고 하는 핵을 지닌 미성숙한 적혈구가 혈액으로 방출되는 것을 나타낸다. 모체-태아 부적합성은 ABO 혈액형에서 가능성이 있지만, 이러한 혈액형에 대한 항체들이 IgG가 아닌 IgM이고 많은 양의 IgM이 태반을 통과할 수 없기 때문에 Rh 감각보다 부작용이 적은 빈도로 발생한다. 실제로, 모체-태아 관계는 광범위한 접촉 가능성에도 불구하고 외래 조직을 거부하지 않고 수용한다는 점에서 매우 흥미로운 사례이다.

신생아 용혈성 질환 예방 Rh-모계에서 Rh 인자에 대한 감각이 발생하면, 다른 모든 Rh+ 태아는 신생아 용혈성 질환이 발병할 위험에 놓인다. 신생아 용혈성 질환을 예방하기 위해 Rh-인 임산부의 경우, 자신의 가족력을 살펴야 한다. 가족력을 통해 임산부가 이미 감각되었을 가능성이나 Rh+ 태아를 가질 가능성을 예측할 수 있으며, 또한 이때 그녀가 낳은 다른 아이들의 Rh 혈액형과 부계의 Rh 상태 등도 고려해야 한다. 만약 부계가 Rh-인 경우 아이는 Rh-이며 위험하지 않지만, 만약 부계가 Rh+일 경우 아버지의 정확한 유전자 구성에 따라 아이가 Rh+일 확률은 50% 또는 100%일 것이다. 만약 태아가 Rh+일 가능성이 있다면, 모체는 Rh 인자(Rh_0 [D] 면역 글로불린 또는 RhoGAM)¹에 대한 항체가 포함된 항혈청으로 수동면역화되어야 한다. 이 항혈청은 모체의 순환계로 빠져나간 태아의 적혈구와 반응하여 모체의 면역체계가 Rh 인자에 감각화되는 것을 예방한다(그림 4.12b). 항-Rh 항체는 Rh+ 태아를 임신할 때마다 투여해야 하지만, 모체가 이전에 Rh+ 태아 또는 부정확한 수혈로 인해 이미 감각되었을 때는 효과가 없다.

1 RhoGAM: 인체 혈액의 혈청 풀에서 추출한 항-Rh 혈청에 있는 면역 글로불린의 일부, 즉 항-Rh 항체

기타 적혈구 항원

ABO 혈액형 및 Rh 체계가 가지는 매우 큰 의학적인 중요함에도 불구하고 대략 20개의 기타 적혈구 항원군이 발견되었다. 예를 들어 MN, Ss, Kell, 그리고 P 혈액형이 있으며 그중 일부는 고유한 막 단백질이고 다른 일부는 ABO 체계에서 볼 수 있듯이 단순한 탄수화물 항원이다. 이들 혈액형이 제시하는 부적합성 때문에, 수혈된 혈액을 검사하여 교차반응을 예방한다. 이러한 항원(ABO와 Rh뿐만 아니라)에 대한 연구는 다른 응용분야를 발생시켰다. 예를 들어 법의학(범죄 탐지), 인종 조상 연구, 선사시대 인류의 이동 경로를 추적하는 데 요긴하게 이용될 수 있다. 많은 혈구 항원은 매우 견고하여 건조된 혈흔, 정액, 타액에서도 검출할 수 있다. 심지어 3,300년된 투탕카멘 왕의 미라에서조차도 A₂MN 혈액형임을 밝혔다!

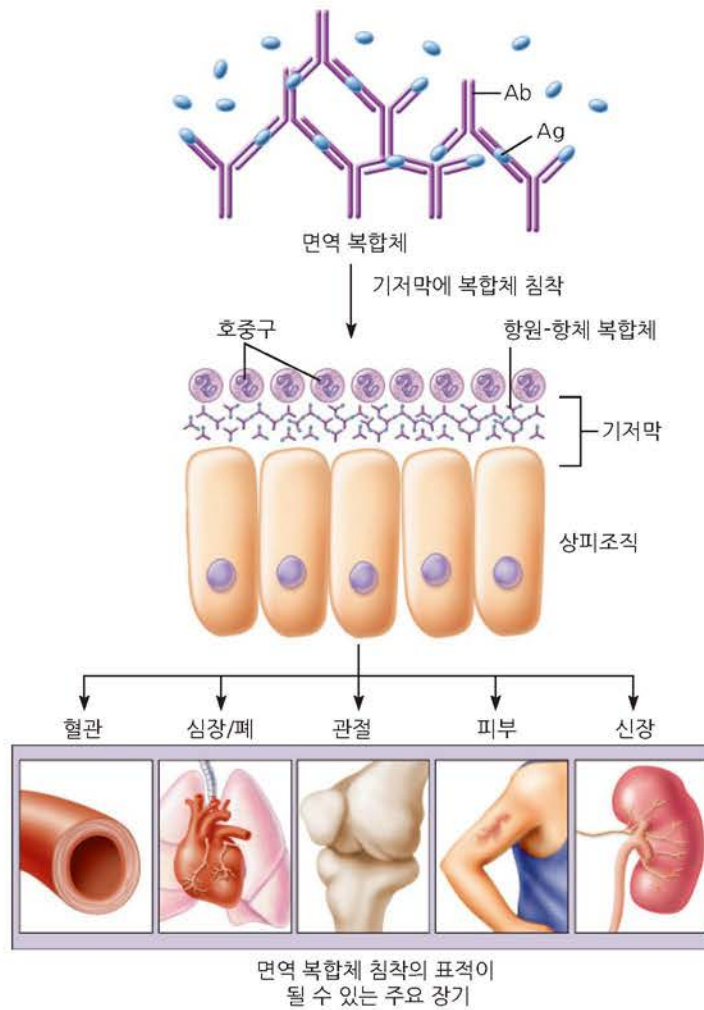
4.6절에서 제II형 과민증이 자신을 향하는 특별한 경우에 대해서 볼 수 있을 것이다.

4.3 학습 평가

9. 제III형 과민반응에서 세포 용해를 일으키는 3가지 면역 성분을 나열할 수 있다.
10. ABO 혈액형에 대한 분자적 근거를 설명하고, “보편적 공여자”의 혈액형과 “보편적 수용자”의 혈액형에 대해서 구분할 수 있다.
11. 용혈성 질환에서 Rh 인자의 역할과 신생아에서 어떻게 예방할 수 있는지 설명할 수 있다.

4.4 제III형 과민증: 면역 복합체 반응

제III형 과민증은 항원과 항체의 반응과 그 결과로 생겨나는 복합체들이 상피조직의 기저막에 침착되는 것을 포함한다. 이것은 반복적인 항원 노출과 보체의 활성화 이후에 IgG와 IgM 항체의 생성을 수반하기 때문에 제II형과 유사하다. 하지만 제III형은 항원이 세포 표면에 부착하지 않기 때문에 제II형과 구분된다. 이들 항원과 항체의 상호작용은 조직에 침착될 수 있는 부동성 복합체를 생산하며, 이것은 **면역 복합체 반응(immune complex reaction)** 또는 면역 복합체 질환을 일으킨다. 이 범주에는 치료 관련 질병(혈청병과 아서 반응)과 다수의 자가면역질환(사구체신염과 홍반성루푸스)을 포함한다.



단계:

- 1 항체는 과량의 수용성 항원과 결합하여 많은 양의 항체-항원 복합체를 형성한다.
- 2 순환하는 면역 복합체는 신장, 관절, 피부와 같은 곳의 상피 기저막에 머물게 된다.
- 3 보체의 절편이 히스타민과 다른 매개 물건의 방출을 일으킨다.
- 4 호중구는 면역 복합체가 침착되는 곳으로 이동하고 연관된 조직과 장기에 심각한 손상을 일으키는 효소들을 방출한다.

과정 그림 4.13 면역 복합체 질환의 병리

면역 복합체 질환의 기작

초기에 다량의 항원에 노출된 후, 면역체계는 구획된 체액 안에서 순환하는 많은 양의 항체를 생산한다. 이 항원이 다시 면역체계에 유입되면 항체와 반응하여 항원-항체 복합체를 형성한다(과정 그림 4.13). 이러한 복합체들은 정상적인 면역반응의 일환으로 평상시에는 항원-항체 복합체를 제거하는 보체 및 호중구와 같은 다양한 염증성 요소를 소집한다. 그러나 면역 복합체 질환에서 이러한 복합체들은 너무 많아 상피조직의 기저막(basement membranes)²에 침전되어 접근하기 어려워진다. 이와 같은 현상에 대한 반응으로, 호중구는 조직을 소화하는 리소좀 과립(lysosomal granules)을 방출하여 파괴적인 염증질환을 유발한다. 이러한 병리적 상태는 제Ⅲ형 과민증 증상의 상당한 원인이 된다.

2 상피조직의 하단에 있는 기저막은 순환하는 항원-항체복합체를 여과시키는 기능을 가진다.

면역 복합체의 유형

동물이 항혈청과 백신의 근원이었던 면역 치료법 초기에는, 과민반응이 흔했다. 아나필락시스 이외에도 아서 반응(Arthus reaction)³과 혈청병(serum sickness)이 발견되었다. 이러한 증후군은 수정면역(passive immunization)의 특정한 유형과 연관이 있었다(특히 동물의 혈청).

혈청병과 아서 반응은 모두 감각과 형성된 항체를 필요로 한다는 점에서 아나필락시스와 유사하다. 그러나 혈청병과 아서 반응은 아나필락시스와 구별된다. 왜냐하면,

1. 그들은 IgE보다 IgG, IgM, IgA(침전 항체)에 의존적이다.
2. 그들은 많은 양의 항원(아나필락시스처럼 극소량이 아닌)을 필요로 한다. 그리고

3 아서 반응: 이러한 국소적인 염증반응을 처음 발견한 생리학자 모리스 아서(Maurice Arthus)의 이름을 따서 아서 반응으로 명명하였다.

3. 그들의 증세가 지연된다(수 시간에서 수일).

아서 반응과 혈청병은 몇 가지 중요한 사항에서 서로 차이가 있다. 아서 반응은 투여된 항원 근처에 있는 염증성 혈관에 의한 국소적인(localized) 피부 손상이다. 혈청병은 혈액에서 순환하고 다양한 부위의 막에 침착하는 항원-항체 복합체에 의해 시작되는 전신성(systemic) 손상이다.

아서 반응

아서 반응은 보통 첫 번째 주사한 곳과 같은 자리에 백신(촉진제) 또는 약의 두 번째 주사에 대한 급성 반응이다. 몇 시간 후면, 그 부분이 붉어지고 열이 나며, 부어오르고 통증이 생긴다(그림 4.14a). 이러한 증상은 주로 혈관 안이나 주위에 있는 조직의 파괴, 비만세포와 호염구의 히스타민 방출에 의해서 나타난다. 일반적으로 그 반응이 자기 제한적이고 신속하게 제거되지만, 혈관 내 혈액응고는 때때로 조직의 괴사와 손상의 원인이 된다.

혈청병

혈청병이라는 병명은 파상풍 치료를 위해 말 혈청을 반복적으로 주사한 군인에게서 나타난 증상에 따른 것이다. 그것은 동물의 호르몬과 약의 투여에 의해 유발될 수도 있다.

면역 복합체는 순환계로 들어가고 몸 전체에 운반되며, 결국 신장, 심장, 피부, 관절의 혈관에 침착된다(과정 그림 4.13 참고). 이 질환은 만성적이 되어 림프절 비대, 발진(그림 4.14b), 관절 통증, 부기, 열, 그리고 신부전증 등의 증상을 나타낼 수 있다.



그림 4.14 2가지 면역 복합체 질환인 (a) 아서 반응과 (b) 혈청병의 일반적인 양상

(a) © Phototake; (b) Courtesy Gary P. Williams, M.D.

4.4 학습 평가

12. 제Ⅲ형과 제Ⅳ형 과민증의 공통점과 차이점을 설명할 수 있다.
13. 아서 반응이 혈청병과 다른 부분을 설명할 수 있다.

4.5 제Ⅳ형 과민증: 세포-매개(지연형) 반응

제Ⅳ형 질환은 T세포가 자가 조직이나 이식된 외래 세포에 반응할 때 그 결과로 나타난다. 제Ⅳ형 면역 기능장애는 전통적으로 항원에 대한 2차 접촉을 하고 며칠이 지난 후 증상이 나타나는 지연형 과민반응이라고 알려져 왔다. 제Ⅳ형 과민증의 예로 감염원에 대한 지연형 반응, 접촉성 피부염, 이식 거부반응이 있다.

미생물에 대한 지연형 반응

지연형 과민증의 전형적인 예는 이전에 결핵에 노출되어 감염된 사람이 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)의 추출물(tuberculin)을 피하(매우 얇게)에 주사하였을 때 발생한다. 소위 투베르쿨린(tuberculin)이라 하는 이 반응은 24~48 시간 이내에 나타나는 주사 부위의 급성 피부 염증반응이다. 유사한 피부반응시험법을 사용할 수 있는 감염으로는 나병, 매독, 히스토플라스마증, 독소포자충증, 칸디다증 등이 있다. 제Ⅳ형 과민증은 수지상세포로부터 처리된 알레르기 유발 물질을 받는 특정한 T세포(T_H1)와 관련된 시간을 필요로 하는 반응에 의해서 일어난다. 활성화된 T_H 세포는 대

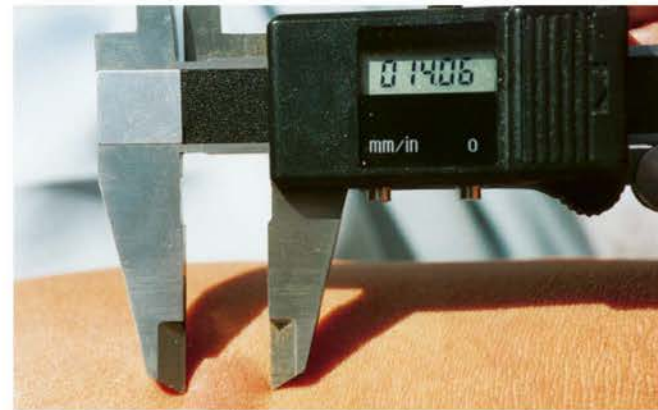
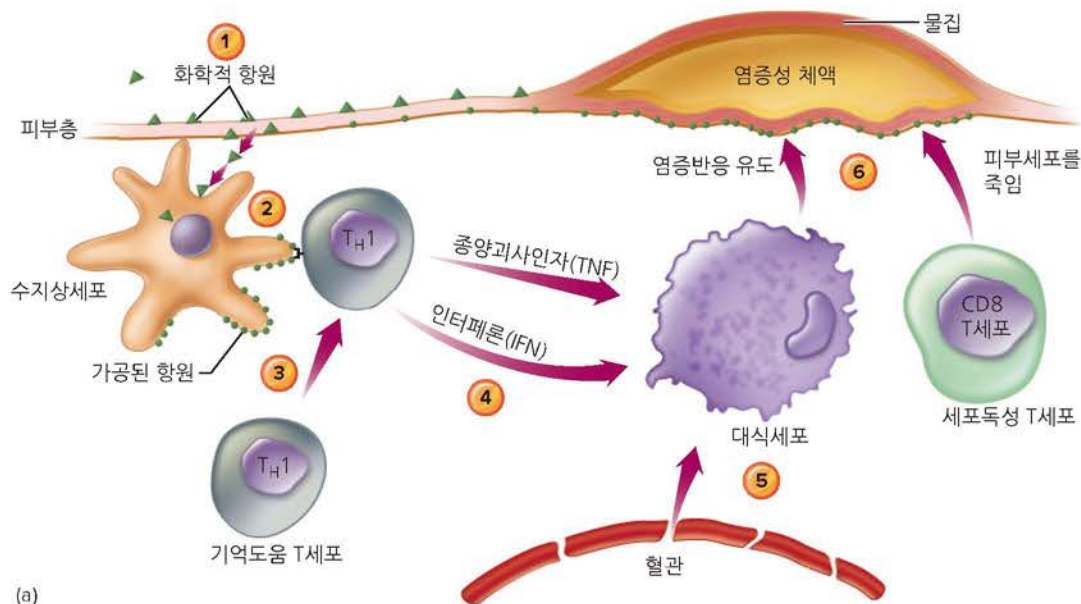


그림 4.15 양성 투베르쿨린 검사 결핵에 감염된 사람의 피하에 투베르쿨린 추출물을 주사하면 직경이 10 mm보다 약간 크고 빨갛게 부어 오른다.

© Kathy Park Talara



(a)

- 1 지질-수용성 화학물질은 피부에 흡수된다.
- 2 상피층에 근접해 있는 수지상세포는 알러젠을 포착해 가공한다.
- 3 이전에 감작된 T_H1(CD4)세포는 제시된 알러젠을 인식한다.
- 4 감작된 T_H1세포는 활성화되어 사이토카인을 분비한다(IFN, TNF).
- 5 사이토카인은 대식세포와 세포독성 T세포를 감염 부위로 끌어들이는다.
- 6 대식세포는 강력하고, 국소적인 염증반응을 자극하는 매개 물질을 방출한다. 세포독성 T세포는 직접 세포들을 죽이고 피부에 손상을 입히고 그 결과로 체액이 생성된다.



(b)

과정 그림 4.16 접촉성 피부염 (a) 접촉성 피부염의 진행 (b) 독 참나무에 의한 접촉성 피부염은 관련된 물질, 딱지, 딱딱해진 부분 등의 단계를 보여 준다.

(b) © blinkwinkel/Alamy Stock Photo

식세포, 호중구, 호산구와 같은 염증성 세포들을 유인하는 사이토카인을 방출한다. 해당 부위에서 체액과 세포가 쌓이면 붉은색 구진을 일으킨다(그림 4.15). 지연된 과민반응은 만성 염증(예: 3기 매독)에서 고립종 형성을 통해 조직에 광범위한 손상을 일으킬 수 있다.

접촉성 피부염

가장 흔한 지연성 알레르기반응인 접촉성 피부염은 덩굴 식물나뭇잎 또는 독 참나무의 송진에 노출되거나, 가정용품 및

개인물품(보석류, 화장품, 탄력성 속옷)의 단순한 합텐 또는 특정 약물에 노출되어 발생한다. 즉각적인 아토피 피부염과 마찬가지로, 이러한 알러젠에 대한 반응은 감작용량과 유발용량을 필요로 한다. 알러젠은 먼저 외부 피부층을 통과하고 랑게르한스세포(피부 수지상세포)에 의해 가공되어 T세포에 전달된다. 그 후 림프구와 대식세포를 이 부위로 유인하면 이 세포들은 바로 근처의 표피에 심각한 손상을 주는 효소와 염증성 사이토카인을 방출한다(과정 그림 4.16a). 이러한 반응은 질병 초기에 극도의 가려움증과 물집 생성 등을 야기한다(과정 그림 4.16b). 치료과정 동안,

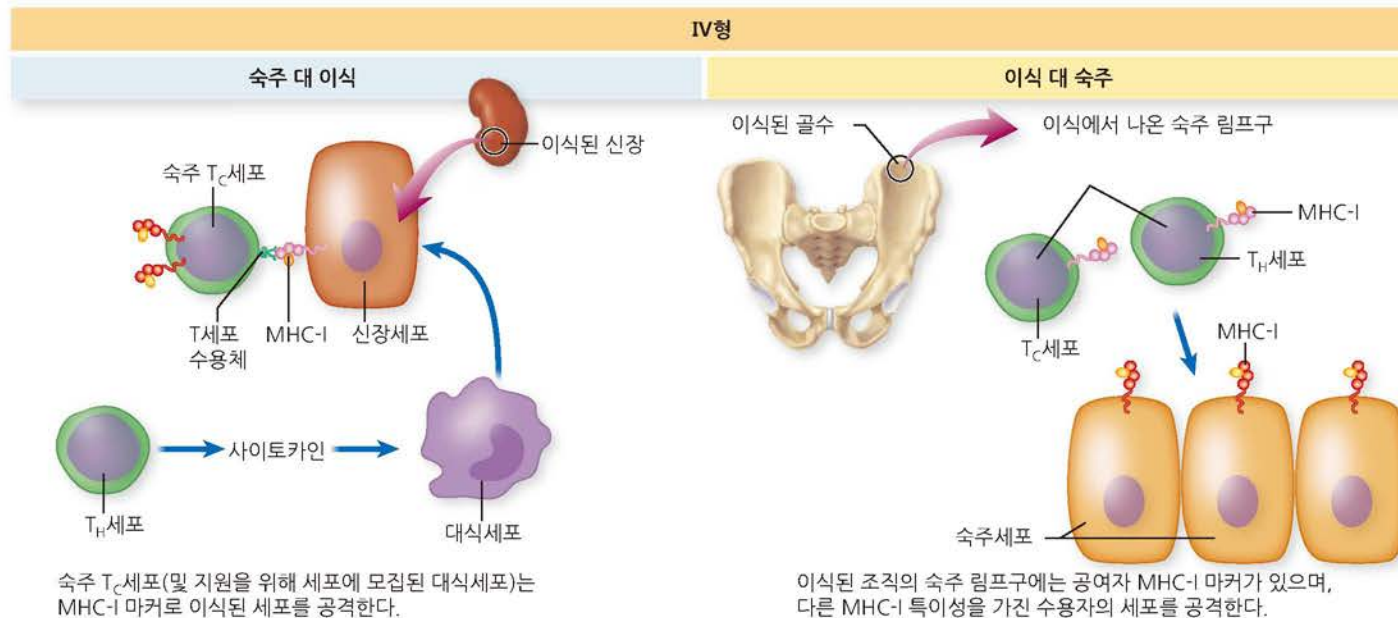


그림 4.17 제IV형 부적합 조직 이식 거부반응

표피는 두껍고 경화된 각질층으로 대체된다. 복용량과 개인의 민감도에 따른 차이가 있어 초기 접촉부터 회복까지 걸리는 시간은 7~10일 정도이다.

장기이식에서의 T세포와 그들의 역할

장기 및 조직이식은 매우 흔한 의학적 시술이다. 비록 이 시술들은 새 생명을 주긴 하지만, 외래의 항원을 찾아내어 파괴시키는 림프구의 타고난 성향에 방해받는다. 이식 거부반응에서 발생하는 손상의 대부분은 세포독성 T세포의 작용에 의한 것이다. 이 소절에서는 이식 거부, 이식 적합성 검사, 이식에 대한 반응, 이식 거부반응의 예방, 이식의 유형에 관한 기작을 다룬다.

이식 거부반응에 대한 유전적 그리고 생화학적 근거

3장에서 주조직적합 복합체(MHC 또는 HLA) 클래스 I과 II의 유전자와 표지자가 자가를 인식하고 면역반응을 조절하는 데에 매우 중요하다는 것을 배웠다. 이러한 분자들은 또한 이식 거부반응 현상들을 일으킨다. 비록 서로 다른 사람의 세포는 이러한 세포 표면 분자에서 상이한 변이체를 나타내지만, 동일한 사람의 다른 세포에서는 똑같은 표지자를 나타낼 것이다. 형제자매 및 부모는 유사하지만, 관계가 멀어질수록 MHC 유전자와 표지자가 유사할 가능성은 점점 줄어든다. 공여자 조직(이식편)이 다른 MHC 클래스를 표시할 때, 수용자의 T세포가 그것을 인식하고 이에 대항하게 된다.

T세포 매개성 외래 MHC 수용체 인식

이식편의 숙주 거부반응은 숙주의 세포독성 T세포가 이식세포 표면의 외래 MHC I 클래스 표지자를 인식하면, 그들은 일반적인 면역 작용의 일부로써 면역인터루킨-2를 방출한다(그림 4.17). 항원 특이적 도움 T세포와 세포독성 T세포는 이식된 조직에 결합하고 이식 2주 이내에 거부반응 과정을 시작하는 림포카인(lymphokine)을 분비한다. 이 과정 후반기에 이식 조직에 대항하여 형성된 항체가 이식편의 손상원인으로 작동해 혈액 공급망의 차단 및 이식편의 죽음을 야기하기도 한다.

숙주의 이식 거부반응 어떤 심각한 면역결핍증에서는, 숙주가 이식편을 거부할 수 없거나 거부하지 않는다. 하지만 이식 부적합은 양방향 현상이기 때문에 이러한 부전이 심각한 손상으로부터 숙주를 보호할 수는 없다. 일부 이식된 조직(특히 골수)은 공여자의 백혈구를 포함하고 있으며 이를 승객 림프구(passenger lymphocyte)라고 한다(그림 4.17 참고). 이것은 이식편이 숙주를 거부하는 것을 가능하게 하여 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)을 유발한다. 이식편에 이질적인 MHC 표지자를 가지는 모든 숙주의 조직이 공격받을 수 있기 때문에, GVHD의 효과는 광범위하게 전신성으로 일어나며 해롭다. 구진과 피부발진이 이와 관련되어 나타나는 가장 흔한 증상이다. 영향을 받은 다른 장기들은 간, 장, 근육, 그리고 점막이다. GVHD는 일반적으로 이식 후 100~300일 이내에 발생한다.

전반적으로 그러한 반응은 좀 더 나은 선택과 더욱 정교한 조직 선택 방법으로 인해 감소하고 있다.

이식의 분류

일반적으로 이식은 공여자와 수용자 사이의 유전적 관계에 따라 분류된다. 개인의 신체 한 부분에서 본인의 신체 다른 부위로 조직을 이식하는 것을 **자가이식**(autograft)이라고 한다. 대표적인 예로 화상치료에서 피부 대체물과 관상동맥 우회술을 위한 정맥의 사용이 있다. **동계이식**(isograft)에서는 일란성 쌍둥이에서 얻은 조직을 사용한다. 동계이식은 외래 항원을 포함하지 않기 때문에, 거부반응이 일어나지 않는다. **동종이식**(allograft)은 가장 흔한 이식 유형으로, 동일한 종(두 사람)에서 유전학적으로 다른 두 사람 사이에 교환이 일어나는 것이다. 대부분의 동종이식을 위해서는 유전적으로 가까운 상관성이 필요하다(다음 절 참조). **이종이식**(xenograft)은 인간 심장에 돼지 심장 판막을 이식하는 것과 같이 다른 두 종의 개체 사이에 조직 교환이 일어나는 것이다.

이식의 형태

미국에서는 매년 28,000명 이상의 사람들이 이식을 받고 있으며, 이는 이 의학 기술의 이점을 반영한 것이다. 뇌의 일부를 포함한 모든 주요 장기의 이식이 시행되었지만, 가장 빈번하게 이식되는 장기는 피부, 간, 심장, 신장, 관상동맥, 각막, 골수이다. 장기 및 조직의 출처는 살아 있는 공여자(신장, 피부, 골수, 간), 시체(심장, 신장, 각막), 그리고 태아조직이다.

지난 10년간, 이식 과학의 발전으로 치료와 생존의 가능성이 높아졌다. 태아의 조직은 당뇨와 파킨슨 병 치료에 사용되었으며, 부모의 장기 일부를 성공적으로 기증하여 낭포성 섬유증이나 간 질환으로 고통받고 있는 그들의 자녀들을 구할 수 있었다. 최근 줄기세포 기술의 발달로 혈액 공여자로부터 더욱 효과적으로 줄기세포를 분리할 수 있게 되었으며 제대혈 세포의 사용은 이 분야의 발전을 촉진시켰다. 많은 장애물들이 존재하지만, 과학자들은 면역학적으로 적합하고 안전한 조직이식의 충분한 공급을 이루기 위하여 유전공학 기술을 사용하고 있다.

골수이식은 면역결핍, 악성빈혈, 백혈병, 기타 암, 방사선 손상을 지닌 환자를 위해서 빠르게 성장하고 있는 의학 기술이다. 밀접하게 일치되는 골수를 주입하기 전에 환자는 항암 화학요법과(또는) 전신방사선요법을 받는다. 이 과정은 환자 자신의 조혈모줄기세포를 파괴하여 새로운 골수에 대한 거부반응을 예방하는 방법이다. 공여자가 진정제를

투여받은 동안, 바늘을 접근가능한 골수강에 삽입하여 골수 시료를 채취한다. 가장 권장하는 부위는 장골(골반의 주요 뼈)과 척추이다. 몇 주 안에, 비어버린 골수는 저절로 채워질 것이다. 채취한 골수를 이식하는 것은 수용자의 골수강에 직접적으로 넣을 필요가 없기 때문에 다소 편리하다. 대신, 그것은 정맥주사로 순환계로 들어가고, 새로운 골수 세포는 자동적으로 적절한 골수 부위에 자리잡게 된다. 골수 주입 후 2주에서 한 달 안에, 이식된 세포들은 환자의 몸에 정착한다. 공여자의 림프구가 GVHD를 일으킬 수 있기 때문에 항거부반응 약물이 필요하다. 흥미롭게도, 골수이식 후에, 수용자의 혈액형이 공여자의 혈액형으로 바뀔지도 모른다!

제IV형 과민증이 작용하는 자가면역질환에는 류마티스 관절염, 제I형 당뇨, 다발성 경화증이 있다(다음 절과 표 4.4 참조). 3.6절에서 배운 바와 같이, 조절 B세포라고 하는 특정한 B세포는 T세포 반응을 조절하는 역할을 한다. B_{Reg} 세포가 오작동할 경우, 본 절과 다음 절에서 논의되는 바와 같이 T세포의 부적절한 반응이 일어날 수 있다고 본다.

4.5 학습 평가

14. 제IV형 지연형 과민반응에 속하는 한 가지 유형을 예시하고, 이 질환의 발생과정에서의 T세포의 역할에 대해 설명할 수 있다.
15. 4가지 이식의 분류를 나열하고, 숙주면대이식과 이식면대숙주 질환의 발병에 대해 설명할 수 있다.

4.6 자신에 대한 부적절한 반응: 자가면역

지금까지 다룬 면역질환의 대부분은 외래 항원에 의해 발생한 것이다. 자가면역증의 경우 개인은 자기 자신에 대한 과민성을 갖게 된다. 이 병리학적 과정은 **자가항체**(autoantibody), T세포 및 경우에 따라 자가항원에 대한 비정상적인 공격을 일으키는 **자가면역질환**(autoimmune disease)을 설명한다. 자가면역질환에는 여러 가지 유형이 있다. 일반적으로 자가면역질환은 체계적인 질환으로 여러 주요 기관을 포함하는 전신적으로 발생하거나 하나의 기관 또는 조직에서만 국지적으로 발생한다. 미국 인구의 약 5~8%에 영향을 미치는 80가지 이상의 자가면역질환이 있다. 몇 가지 주요 질병, 대상, 기본 병리학을 표 4.4에 제시하였다(과민증 유형에 대한 자세한 내용은 표 4.1 참조).

표 4.4 자가면역질환

질병	표적	과민반응 유형	특징
전신홍반루푸스(SLE)	전신	III	여러 장기의 염증; 적혈구, 백혈구, 혈소판, 응고인자, DNA에 대한 항체
류마티스 관절염 및 강직성 척추염	전신	II, III, IV	혈관염, 주된 표적은 연관절 내층, 다른 항체에 대한 항체(류마티스성 인자), T세포 사이토카인 손상
그레이브스병	갑상선	III	갑상선자극호르몬수용체에 대한 항체
중증 근무력증	근육	III	신경-근육 접합부의 아세틸콜린수용체에 대한 항체
제I형 당뇨병	췌장	IV	T세포가 인슐린을 생성하는 세포를 공격
다발성 경화증	수초	II, IV	수초에 감작된 T세포 및 항체는 신경세포를 파괴

자가면역질환의 유전자 및 성별과의 상관성

대부분의 경우, 자가면역질환의 원인은 불분명하지만, 감수성이 유전학에 의해 결정되고 성별의 영향을 받는 것으로 알려졌다. 가족에서 사례가 군집화되고 영향을 받지 않은 구성원조차 해당 질병에 대한 자가항체를 생성하는 경향이 있다. 더 직접적인 증거는 주조직적합 유전자 복합체에 대한 연구에서 나온다. 클래스 I 및 II 주조직적합 복합체의 특정 유전자는 특정 자가면역질환과 일치한다. 예를 들어, 류마티스 관절염 및 강직성 척추염과 같은 자가면역관절질환은 B-27 HLA 유형의 환자에서 더 흔하다. 전신홍반루푸스, 그레이브스병 및 중증 근무력증은 B-8 HLA 항원과 관련이 있다. 게놈의 분석 기술 및 선별기능의 발전 덕분에 최근 많은 새로운 유전자들의 자가면역성 경로에서의 역할이 밝혀지고 있다. 게놈의 시퀀싱은 질병의 임상 진단 또는 치료를 위한 새로운 길을 제시할 수 있으며, 자폐증과 같은 외관상 관련이 없는 장애는 자가면역질환과 공통된 유전적 근거를 공유할 수 있다는 연구결과가 나왔다.

모든 자가면역질환의 75%를 여성이 차지하지만, 이 사실에 대한 생물학적 근거는 대부분 미스터리로 남아 있다. 많은 자가면역성 질환이 X염색체의 유전자와 연결되어 있으며, 하나의 가설은 이러한 질병의 발달에 있어서 X염색체 불활성화의 역할에 초점을 맞추고 있다. 연구가 여전히 진행되고 있지만, 자가면역질환을 가진 여성의 혈청은 종종 핵에서 X염색체 불활성 상태의 잔존물인 바소체들과 반응하는 것으로 보인다.

자가면역질환의 기원

건강한 개인은 매우 낮은 수준이지만 자가항체를 생성한다. 이는 오래된 세포와 세포 잔해를 처리하기 위해 적당한 양의 자가면역력이 필요한 것임을 나타낸다. 질병은 분명히 이 규제나 인식 장치가 잘못되었을 때 발생한다. 때로는 숙

주의 면역학적 과정에서 유전적 불규칙성 또는 고유의 오류로 인해 그 과정이 잘못되기도 한다. 이것은 매우 활발한 연구 분야이다. 현재 조사되고 있는 몇 가지 가능성들은 다음과 같다.

- **순서화된 항원(sequestered antigen)**은 자가면역반응의 발달을 촉진시킨다. 배아 성장 동안, 일부 조직은 면역학적으로 특권이 있다. 즉, 그들은 해부학적 장벽 뒤에 격리되어 면역체계에 의해 검사될 수 없다. 결국 이러한 항원 중 일부는 감염, 외상 또는 악화에 의해서 드러난다. 마침내 면역세포와 만나면 외부 물질로 인식되어 자가항원에 대한 반응을 일으킨다.
- **금지 클론(forbidden clones)**은 자가 조직을 잘못 표적으로 하여 자가면역을 유발한다. 클론 선택설(clonal selection theory)에 따르면, 태아의 면역체계는 금지 클론이라 하는 일종의 자가항원에 반응하는 모든 림프구 클론을 제거함으로써 내성을 기른다. 이러한 금지 클론 중 일부는 생존할 수 있다. 이들은 이러한 내성 과정을 거치지 않았기 때문에, 이들 자가반응성 B 또는 T세포는 자가항원으로 부적절하게 조직을 공격할 수 있다.
- **분자적 모방(molecular mimicry)**은 면역계가 자가항원을 잘못 인식하도록 유도한다. 일부의 경우, 미생물 항원은 정상적인 인간 세포와 유사한 분자 결정 인자를 나타낸다. 감염은 조직과 교차반응할 수 있는 항체를 형성할 수 있다. 세균성 항원의 모방은 류마티스 열 및 건선과 같은 자가면역질환의 발달과 관련 있다. 제I형 당뇨병 및 다발성 경화증은 바이러스 감염에 의해 유발될 수 있다. 바이러스는 자가항원을 유발할 수 있는 자가항원과 유사한 항원결정기를 표시할 수 있지만, 더욱 중요하게는 정상 세포 수용체를 눈에 띄게 변경하여 면역 세포가 바이러스에 감염된 조직을 공격하도록 할 수 있다.

• 장내 마이크로바이옴 연구결과 장내 마이크로바이옴의 중요성이 밝혀졌다. 또한 항생제 사용, 야외에 대한 노출 감소, 그리고 변형되고 더 인공적인 식단 때문에 지난 50년 동안 장내 마이크로바이옴의 구성이 변화되었음이 밝혀졌다. 많은 과학자들은 자가면역질환의 동시 증가를 장내 미생물의 변화와 연결시킨다. 이러한 연구가 진행되는 방향 중 하나는 건강한 마이크로바이옴이 면역체계를 훈련시키는 데 근본적으로 중요하다는 것이다. 마이크로바이옴의 급격한 변화는 이 훈련 과정을 방해할 것으로 예상된다.

또한 마이크로바이옴과 자가면역 조직 사이에 특정한 연관성이 있다. 예를 들어, 류마티스 관절염에 걸리기 쉬운 쥐는 *Prevotella*라고 하는 세균 속(genus)의 비율이 그렇지 않은 쥐보다 훨씬 높다. 다른 과학자들이 좀 더 구체화하였는데, 그것은 다당류 A(Polysaccharide A, PSA)라고 하는 건강한 마이크로바이옴에서 나온 물질이 다발성 경화증 증상으로부터 포유류를 보호한다는 사실이 발견되어 치료제로 개발되고 있다. 많은 연구자들은 마이크로바이옴을 바꾸거나 건강한 마이크로바이옴이 생성한 화학물질을 사용하는 방법이 10~15년

내에 자가면역질환에 대한 주요 치료 전략이 될 것으로 추정하고 있다.

자가면역질환의 예

전신 자가면역질환

가장 심각한 만성 자가면역질환 중 하나는 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 또는 루푸스(lupus)이다. 이 이름은 고대 의사들이 생각했던 것처럼 코와 뺨을 가로지르는 특징적인 나비 모양의 발진에서 유래되었으며(그림 4.18a), 고대 의사들은 발진 모양이 늑대에게 얼굴을 물린 것과 비슷하다고 생각했다(루푸스는 “늑대”의 라틴어이다). 비록 질병의 증상은 상당히 다양하지만, 모든 SLE 환자는 핵 및 미토콘드리아의 핵 단백질과 같은 자가항체를 매우 다양한 기관 및 조직 또는 세포 내 물질에 대항하기 위해 생산한다.

SLE에서, 자가항체-자가항원 복합체는 다양한 기관의 기저막에 침착된 것으로 보인다. 신장기능장애, 혈액이상, 폐렴, 신근염, 피부병 등이 대표적인 증상이다. 만성 루푸스



(a)



(b)

그림 4.18 일반적인 자가면역질환 (a) 전신홍반루푸스. 하나의 증상은 코와 볼에 두드러진 발진이다. 이 구진과 얼룩은 가슴과 팔다리에서도 발생할 수 있다. (b) 류마티스 관절염은 일반적으로 관절의 활액막을 주된 표적으로 삼는다. 시간이 지나면서 만성감염은 막의 비대, 관절연골의 짓무름, 그리고 연골의 용해를 야기한다. 이들의 영향은 다리 동작에 심각한 제한을 주게 되고 부종과 염좌를 일으킬 수 있다.

(a) © BSIP/Science Source; (b) © Science Photo Library/Alamy RF

의 한 형태(discoid라고 함)는 햇빛에 노출되어 주로 피부를 손상시킨다. 루푸스의 병인은 여전히 수수께끼이며, 일반화된 자기 관용의 손실이 어떻게 발생하는지 알려져 있지 않다. 바이러스 감염과 면역반응의 정상적인 억제기능 손실이 의심되며, 또 다른 가능한 원인은 정상적인 세포 이물질들의 비효율적인 제거이다. 유전체학 연구는 SLE 취약성과 관련된 몇 가지 유전적 변이를 식별하는 것으로 이어졌으며 이 질병에 대한 새로운 표적 치료법의 개발로 이어질 가능성이 높다. SLE 진단은 일반적으로 혈액 검사로 할 수 있다. 핵과 다양한 조직에 대한 항체가 일반적이며 루푸스 인자(항핵인자, antinuclear factor)에 대한 양성 검사도 이 질병을 매우 잘 나타낸다.

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)은 또 다른 전신자가면역질환으로 점진적인 관절 손상을 유발한다. 일부 환자의 경우, 폐, 눈, 피부 및 신경계와도 관련 있다. 질병에 걸린 환자의 관절의 자가항체는 관절의 활막에 결합하고 식세포를 활성화하며 사이토카인의 자극을 유발하는 면역 복합체를 형성한다. 만성 염증은 조직과 관절 파괴로 이어진다. 손과 발의 관절에 먼저 영향을 미치고, 이어서 무릎과 엉덩이 관절에 영향을 미친다(그림 4.18b). 이러한 사이토카인(종양괴사인자, tumor necrosis factor [TNF])은 추가적인 유형인 제IV형 지연형 과민반응을 유발할 수 있다. 치료는 전통적으로 TNF 또는 TNF-매개 경로의 표적화와 관련이 있지만 다른 면역계 구성요소를 대상으로 하는 새로운 약들이 자주 개발되고 있다.

내분비선의 자가면역질환

그레이브스병(Graves' disease)의 근본 원인은 갑상선의 분비 모낭세포에 있는 수용체가 자가항체를 부착시키는 것이다. 이 세포의 비정상적인 자극은 이 호르몬의 과잉 생산과 갑상선 기능 항진증의 증상을 유발하여 거의 모든 신체 시스템에 영향을 미친다.

제I형 당뇨병은 자가면역증의 결과일 수 있는 또 다른 질환이다. 인슐린은 췌장의 베타세포에 의해 분비되며, 분비된 인슐린은 세포에 의한 포도당 이용 조절에 필수적이다. 분자적 모방은 제I형 당뇨병의 세포독성 T세포의 감작성에 관련되어 있다. 부적절한 면역반응은 중요한 췌장 세포의 용해로 이어진다.

신경근육의 자가면역질환

중증 근무력증(myasthenia gravis)은 아세틸콜린수용체에 결합된 자가항체들이 시냅스 접합부(synaptic junction)를 가로질러 근육으로 신경 자극을 전달하는 데 필요한 화학물

질인 아세틸콜린수용체에 결합하여 생기는 증후군이다. 면역공격은 근육 세포막을 심하게 손상시켜 전염이 차단되고 마비된다. 첫 효과는 보통 눈과 목의 근육에서 느껴지지만, 결국에는 골격근 기능 상실과 사망에 이르게 된다. 현재 치료법에는 일반적으로 면역억제제와 혈액순환에서 자가항체 제거 요법이 포함된다. 자가항체를 생성하는 림프구를 파괴하기 위해 면역독소를 사용하는 실험요법은 약물을 억제하는 보체의 사용과 마찬가지로 영향을 받은 환자에게 약간의 가능성을 보여준다.

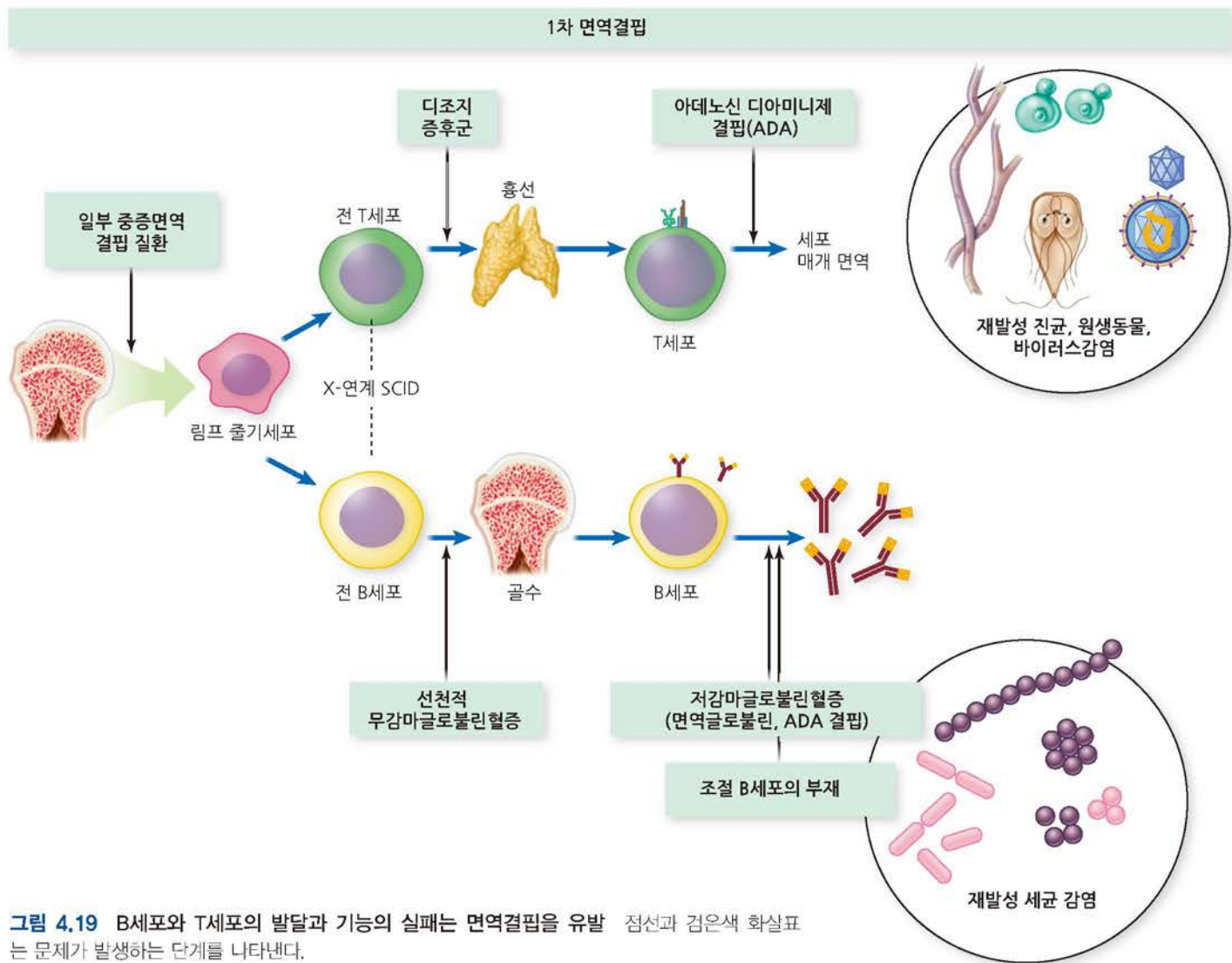
다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)은 중추신경계의 뉴런을 둘러싸고 있는 미엘린초(myelin sheath)의 손상과 관련된 마비성 신경근육성 질환이다. T세포 및 자가항체 유도에 의한 손상은 신경세포가 신호를 전달하는 능력을 심각하게 손상시켜 근육 약화 및 떨림, 언어와 시각장애, 마비를 초래한다. 대부분 MS 환자는 젊었을 때 처음 증상을 경험하며, 평생 질병의 재발과 완화(기복의 기간, periods of relief) 현상을 번갈아가며 경험하는 경향이 있다. 연구결과는 인간 헤르페스 바이러스 6(human herpesvirus 6) 또는 일부 다른 바이러스에 의한 감염과 질병의 발병 간에 연관성이 있을 수 있음을 시사한다. 코티손이나 인터페론 베타 같은 면역억제제는 증상을 완화시키고, 특정 T세포 항원을 대상으로 하는 항체요법으로 질병을 수동적으로 치료할 수 있다.

4.6 학습 평가

16. 자가면역의 기원에 대해 적어도 3가지 다른 설명을 할 수 있다.
17. 자가면역질환 3가지를 나열하고 모든 사람에게 공통적인 면역학적 특징을 설명할 수 있다.

4.7 면역결핍 질환: 면역계의 민감성 저하

때때로 면역체계의 발달에 오류가 발생하여 면역결핍증이라 하는 약화된 면역반응을 가지고 태어나거나 발달하는 경우가 있다. 면역결핍의 주된 결과는 기회주의적 미생물을 제압하지 못해 그들에 의한 반복적인 감염으로 질병이 재발된다는 것이다. 면역결핍은 2가지 일반적인 범주, 즉 출생 시 존재하는 선천적(congenital), 유전적 오류로 인해 발생하는 1차 질환과 출생 후 획득하여 자연 또는 인공작용제에 의해 유발되는 2차 질환으로 분류된다.



1차 면역결핍 질환

1차 결핍은 항체 생산과 같은 특정 면역과 식균작용과 같은 비특이적인 면역 모두에 영향을 미친다. 그림 4.19를 참고하여 결함이 발생할 수 있는 림프구의 정상적인 순차적 발달 장소와 가능한 결과를 조사해보자. 여러 가지 질병에 대해 정확한 본질은 알려져 있지 않지만 유전적인 이상에 의한 경우가 많다. 일부 결핍에서, 문제의 림프구가 완전히 없거나 매우 낮은 수준으로 존재한다. 다른 임파구는 존재하지만 정상적으로 기능하지 않는다. B세포 및 T세포의 발달은 어느 시점에서 분리되기 때문에, 개체는 하나 또는 둘 모두의 세포가 결여될 수 있다. 그러나 일부 결핍은 면역계의 다른 세포의 기능에도 영향을 미친다는 점을 강조해야 한다.

B세포 발생 또는 발현에서의 임상적 결핍

B세포의 유전적 결핍은 보통 면역글로불린 발현에 이상으로 나타난다. 어떤 경우에는 특정 면역글로불린만 존재하고, 다른 경우에는 모든 유형의 면역글로불린(Ig)의 수준이 저하되는 경우도 있다. 상당수의 B세포 결핍은 X-연계(sex-linked) 열성 형질로, 유전자가 X염색체에서 발생하고 그 질병은 주로 남자아이들에게 나타난다.

무감마글로불린혈증(agammaglobulinemia)이라는 용어는 문자대로 면역글로불린을 결핍하는 혈청의 일부분인 “감마글로불린의 부재”를 의미한다. Ig가 완전히 존재하는 것은 매우 드물기 때문에 일부 의사들은 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia)이라는 용어를 선호한다. 이 환자들의 T세포 기능은 일반적으로 정상이다. 재발가능성이 있는 심각한 세균 감염의 증상은 대개 출생 후 약 6개월 후에

나타난다. 이러한 증상을 흔히 유발하는 세균은 pyogenic cocci, *Pseudomonas*와 *Haemophilus influenza*이다. 가장 흔한 감염 부위는 폐, 부비동, 수막 및 혈액이다. 많은 Ig 결핍 환자는 바이러스와 원생동물에 반복적으로 감염될 수 있다. 환자는 종종 소모 증후군을 보이고 수명을 단축시키지만, 현대 요법은 예후를 개선시켰다. 이 질환에 대한 현재 치료법은 면역 혈청 글로불린을 이용한 수동 면역 치료법이다.

특정 종류의 면역글로불린의 결핍은 비교적 일반적인 상태이지만, 그 기본 유전자 기작은 명확하지 않다. IgA 결핍은 가장 보편적인 형태이며, 환자는 정상적인 양의 B세포와 다른 면역글로불린을 가지고 있지만 IgA를 합성할 수는 없다. 결과적으로, 그들은 점막의 국소 미생물 침입에 대한 보호가 부족하고 빈번한 호흡기 및 위장관 감염을 겪는다. 기존의 면역 혈청 글로불린 조제는 IgA가 아닌 IgG으로 하기 때문에 IgA 결핍에 대한 치료법은 아직 존재하지 않는다.

T세포 발생 또는 발현에서의 임상적 결핍

면역방어에서 이들의 주요한 역할 때문에, T세포의 유전적 결함은 심각한 기회감염, 소모성 질환이나 암을 포함한 폭넓은 질병의 결과를 초래한다. 실제로, 도움 T세포는 대부분의 특정 면역반응을 돕기 위해 필요하므로, 결함이 있는 T세포주는 B세포주보다 일반적으로 더 치명적이다. 결핍은 흉선에서 성숙하고 순환하는 T세포에 이르기까지 발생 단계 어느 곳에서나 발생할 수 있다.

흉선의 비정상적인 발달 T세포 결핍 중 가장 심각한 것은 흉선의 선천적 부재 또는 미성숙과 관련 있다. 흉선 무형성증(thymic aplasia) 또는 디조지증후군(DiGeorge syndrome)은 염색체 22에서 배아 발생 또는 결실 중 오류로



그림 4.20 디조지증후군을 지닌 어린이의 얼굴 특징 대표적인 특징으로는 넓고 엇갈린 눈, 작고 활처럼 생긴 입, 그리고 인중(코와 윗입술 사이의 수직 고랑)이 없다.

© Chris So/ZUMA Press/Corbis

인해 발생한다. 그것은 세포 매개 면역이 부족한 것이 특징이며, 아이들은 곰팡이, 원생생물 및 바이러스에 의한 지속적인 감염에 매우 취약하다. 살아 있는 약독화 미생물을 사용한 예방접종으로 인해 위험에 처할 수 있으며, 수두, 홍역 및 유행성 이하선염과 같은 흔한 유년기 감염이 압도적이며 치명적일 수 있다. 흉선 부전의 다른 증상으로는 성장 감소, 체력소모, 비정상적인 얼굴 특징(그림 4.20) 및 림프암의 발생률 증가 등이 있다. 이 어린이들은 항체 수치를 낮출 수 있으며 이식을 거부할 수 없다. 그들에게 중요한 치료법은 흉선 조직을 이식하는 것이다.

중증면역결핍 질환: B세포와 T세포의 기능장애

중증면역결핍 질환(severe combined immunodeficiencies, SCIDs)은 2가지 림프구 계통의 기능장애를 수반하기 때문에 가장 심각하고 치명적일 수 있는 형태의 면역결핍 질환이다. 일부 SCID는 골수에 림프구 줄기세포가 완전히 없기 때문에 발생한다. 다른 것들은 나중에 나타나는 B세포와 T세포의 기능장애에 의한 것이다. SCID를 가진 유아는 일반적으로 칸디다증, 패혈증, 폐렴 또는 전신 바이러스 감염을 일으킴으로써 출생 후 며칠 내에 T세포 결핍을 나타낸다.

가장 흔한 2가지 형태로는 스위스형 무감마글로불린혈증(Swiss-type agammaglobulinemia)과 흉선림프조직무형성(thymic aplasia)이며 림프구 세포주의 발달에 있어서 유전적 결함은 모든 림프구 유형의 수가 매우 적고, 발육이 좋지 않은 체액성 및 세포 면역이 저하된다. 아데노신 디아미나제 결핍(adenosine deaminase(ADA) deficiency)이라고 하는 희귀한 형태의 SCID는 아데노신의 물질대사에 있어서 상염색체 열성인자에 의해 발생한다. 이 경우 림프구가 발달하지만 대사 산물이 비정상적으로 축적되어 선택적으로 파괴한다. 소수의 SCID 사례는 B세포 및 T세포에 대한 수용체의 발달 결함에 의한 것이며, 그 밖의 경우는 인터루킨 수용체에서 X-연계된 결함에 의한 것이다.

SCID 아이들은 특정 적응 면역이 부족하기 때문에 기회 감염으로부터 보호하기 위해 가장 엄격한 무균 기술을 필요로 한다. 무균성 플라스틱 거품 속의 삶은 제외하고, 그들의 장기적인 생존을 위한 유일하고도 심각한 선택은 총체적인 교체 또는 기능장애 림프 세포의 교체이다. 이식수술은 이식수술과 숙주질환으로 복잡하지만 태아 간이나 줄기세포 이식을 통해 혜택을 받을 수 있다. 일부 ADA 결핍 환자들의 상태는 이들 개인이 놓치고 있는 많은 양의 정상 효소를 가진 혈액의 주기적인 수혈에 의해 부분적으로 치료되었다. X-연계 및 ADA 유형의 SCID 모두를 위한 좀 더 영구적인 치료법은 결함이 있는 유전자를 정상 유전자로 교체해주는 유전자 치료법이다(교재 10.4절 참고). 비록 초기에 시도한

유전자 치료에는 약간의 문제가 있었지만, 최근에는 치료법을 개선하여 치료에 성공하기도 하였다.

2차 면역결핍 질환

B세포 및 T세포의 획득에 의한 2차적인 면역결핍현상은 4가지의 일반적인 요인 중 하나에 의해서 발생한다.

1. 감염(infection)
2. 비감염성 대사질환(noninfectious metabolic disease)
3. 화학요법(chemotherapy), 또는
4. 방사선(radiation).

가장 잘 알려진 감염으로 인한 면역결핍은 AIDS이다. 이 증후군은 도움 T세포, 단핵구, 대식세포 및 항원제시세포를 포함한 여러 유형의 면역세포가 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에 의해 감염될 때 발생한다. 일반적으로 도움 T세포의 고갈과 면역반응의 기능적 장애는 궁극적으로 이 질환과 관련된 암 및 기회주의적 원생동물, 진균 및 바이러스 감염의 원인이 된다고 생각된다. 면역을 떨어뜨릴 수 있는 다른 감염으로는 홍역, 나병 및 말라리아이다.

골수나 림프관을 대상으로 하는 암은 체액성 및 세포성 면역의 극단적인 기능장애를 일으킬 수 있다. 백혈병에서는 수많은 암세포가 공간을 두고 경쟁하며 말 그대로 골수와 혈액의 정상세포를 대체한다. 혈장세포 종양은 다른 비기능성 항체를 생산하며 흉선 종양은 심각한 T세포의 결핍을 유발한다.

생명을 구하는 의료 절차의 아이러니한 결과는 환자의 면역체계를 억제할 수 있다는 것이다. 이식 거부반응을 예방하거나 류마티스 관절염의 증상을 감소시키는 약도 마찬가지로 유익한 면역반응을 억제할 수 있는 반면, 방사선과 항암제는 골수와 기타 신체세포에 심각한 손상을 준다.

4.7 학습 평가

18. 1차 면역결핍과 2차 면역결핍을 구별하여 각각이 어떻게 발달하는지 설명할 수 있다.
19. 심각한 복합 면역결핍을 정의하고 이러한 유형의 질병에 대한 현재 치료법에 대해 논의할 수 있다.
20. 2차 면역결핍 질환의 발병으로 이어질 수 있는 3가지 상태를 열거할 수 있다.

현미경으로 본 세상 — 논평

이 기사는 꽤 흥미롭다! 항 HIV 약물은 여성의 다발성 경화증(MS) 증상을 개선하는 바이러스 감염과 MS 사이의 연관성을 조사하는 연구자에게는 예상치 못한 격려를 제공한다. *emaxhealth.com*에 게재된 이 기사의 의도된 메시지는 간단하다. 그것은 젊은 여성의 병이 호전된 것에 대해 상세히 보고하고 이를 이용해 일부 연구자들이 MS의 바이러스성 원인을 조사하고 있다는 사실을 소개하고 있다. 이 기사는 설명되고 있는 사건이 인과관계 증명과 동일하지 않고 단순히 추후 연구를 위한 길을 가리킨다는 점에 주목하기 위해 고심하고 있기 때문에 나의 비판적 읽기는 호의적이다. 그리고 기고문 작성자들은 바이러스성 원인을 증명하기 위해 무엇이 필요한지, 그리고 그러한 기준들이 충족되지 않았다는 점

을 조심스럽게 지적한다. 이 기사를 여러분의 친구들에게 해석하는 한 가지 방법은 만약 하나의 바이러스에 대항하는 약이 한 사람의 다른 상태를 개선한다면, 그것은 그 약이 다른 바이러스를 억제했을 가능성을 제기한다는 것이다. 그것은 여러분에게 명백해 보이지만 아마도 여러분의 미생물을 전공하지 않은 친구들에게는 그렇지 않을지도 모른다. 이 기사에 대한 나의 점수는 확실한 B이다. (그것은 그녀가 휠체어에 얼마나 오래 갇혀 있었는지, 증상 완화가 얼마나 오래 지속되었는지 등 이 사건의 여성에 대한 더 많은 정보를 우리에게 줄 수 있었을 텐데...)



© Realistic Reflections RF

출처: "HIV Drugs, Viruses, and Multiple Sclerosis", *emaxhealth.com*, 2015년 10월 31일 게시된 온라인 기사.

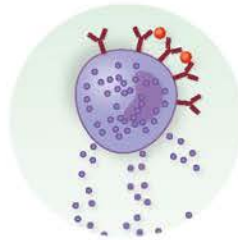
단원 요약

4.1 면역반응: 동전의 양면

- 면역병리학은 면역반응의 과잉 및 결핍에 관련된 질병에 대한 학문이다. 이러한 질병에는 알레르기, 자가면역, 이식 거부, 수혈반응, 면역결핍증 및 암이 포함된다.
- 과민증의 종류는 제I형(알레르기 및 아나필락시스), 제II형(IgG 및 IgM 조직파괴), 제III형(면역 복합 반응) 및 제IV형(지연된 과민반응)의 4가지로 구분된다.

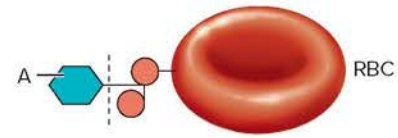
4.2 제I형 알레르기반응: 아토피와 아나필락시스

- 과민증을 유발하는 항원은 알레르기성 항원이다. 이들은 외인성(숙주 밖에서 유래) 또는 내인성(숙주 자신의 조직에서 유발됨)일 수 있다.
- 제I형 과민증은 외부항원에 대한 반응으로 과도한 IgE 생산에 의한다.
- 아토피는 만성적인 국소 알레르기인 반면, 아나필락시스는 전신적이고 치명적인 알레르기반응이다. 둘 다 외인성 항원에 대한 반응으로 과도한 IgE 생성에 기인한다.
- 제I형 과민증 반응의 경향은 유전되지만 나이, 지리적 위치 및 마이크로바이옴도 알레르기반응에 영향을 미친다.
- 제I형 알레르기 유발 물질은 흡입항원, 섭취항원, 경피물질, 접촉항원 등을 포함한다. 피부 속 침입, 호흡기, 위장, 그리고 생식 기관이다.
- 제I형 과민증 반응은 감작용량의 알러젠에 의해 설정되며, 두 번째 자극용량이 알레르기반응을 유발할 때 표현된다.
- 제I형 과민증 반응의 주요 인자는 IgE, 호염구, 비만세포 및 염증반응의 물질이다.
- 알레르기는 특정 세포, IgE 및 국소반응을 검사하는 다양한 시험관 내 및 생체 내 시험에 의해 진단된다.
- 알레르기는 특정 시점에서 알레르기반응을 저해하는 약물로 치료된다. 알러젠을 조절된 양으로 주사하여 알레르기반응을 예방할 수도 있다.



4.3 제II형 과민증: 외래 세포를 용해시키는 반응

- 제II형 과민증 반응은 사전 형성된 항체(IgG 또는 IgM)가 외래 세포 결합 항원과 반응할 때 발생하는 보체-보조 반응으로, 막공격 복합체 형성 및 용해를 초래한다.
- ABO 혈액형은 적혈구에 존재하는 항원을 기반으로 한다. 이 마커는 유전적으로 결정되고 당단백들로 구성되어 있다.
- 수혈을 수행하기에 안전한지 결정하려면 교차결합 기증자와 수혈자 혈액이 필요하다. 가장 일반적인 제II형 반응은 수혈된 혈액이 수여자의 ABO 유형과 일치하지 않을 때 발생한다.
- 보편적 기증자(O형)와 보편적 수용자(AB형)의 개념은 비상 상황에서만 적용된다.
- 제II형 과민증은 Rh- 모체가 태어나지 않은 아기의 Rh+ 적혈구에 민감하고 모체의 항-Rh 항체가 태반을 가로질러 신생아 적혈구의 용혈 작용을 일으킬 때 발병할 수 있다. 이것을 신생아 용혈성 질환 또는 태아적아구증이라고 한다.



4.4 제III형 과민증: 면역 복합체 반응

- 제III형 과민증은 다량의 항원이 숙주 항체와 반응하여 조직 세포막에 침착하여 만성 파괴성 염증을 일으키는 면역 복합체를 형성할 때 발생한다. 그 반응은 항원 노출 후 수 시간 또는 수일 후에 반응이 나타난다.
- 제II형 반응과 마찬가지로, 제III형 과민증은 IgG 및 IgM의 생성 및 보체의 활성화를 수반한다. 이들은 제III형 반응에서 인식된 항원이 가용성이며 숙주세포에 부착되지 않는다는 점에서 다르다.
- 제III형 과민증의 매개체는 가용성 IgA, IgG 또는 IgM 및 염증반응의 물질이 포함된다.
- 국소적(아서) 반응과 전신성(혈청병) 반응은 제III형 과민증의 2가지 형태이다.

4.5 제IV형 과민증: 세포-매개(지연형) 반응

- 투베르쿨린 반응 및 이식 반응(숙주 거부반응 및 GVHD)과 같은 제IV형 또는 지연된 과민반응은 세포독성 T세포가 자가 조직이나 이식된 외래 세포를 공격할 때 발생한다. 표적세포는 외래 MHC 및 비자가 수용체 부위 둘 다 표시해야 한다.
- 이식 또는 이식편을 4개의 클래스로 구분하는 것은 이식편과 숙주 간의 MHC 유사성의 정도에 의해 결정된다.

대부분 비슷하지만, 이것들은 자가이식, 동계이식, 동종 이식 및 이종이식으로 구분된다.

- 조직 매칭 절차, 면역억제제 및 제IV형 반응을 유발하지 않는 조직의 사용에 의해 이식 거부반응을 최소화할 수 있다.

4.6 자신에 대한 부적절한 반응: 자가면역

- 자가면역반응은 항체 또는 숙주 T세포가 자가항원에 대한 비정상적인 공격을 일으킬 때 발생한다.
- 자가면역질환에 대한 감수성은 MHC 복합체의 성별과 유전자의 영향을 받는 것으로 보인다.
- 자가면역질환은 정상적인 면역 기능의 과



© BSIP/Science Source

도한 반응, 격리된 항원의 출현, 자가항원에 반응하는 림프구의 “강제화” 클론 또는 전염성 물질, 특히 바이러스에 의한 면역반응의 변화 결과일 수 있다.

- 마이크로바이옴의 구성은 자가면역의 발생에 중요한 영향을 미칠 수 있다.
- 자가면역질환의 예로는 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증 및 다발성 경화증이 포함된다.

4.7 면역결핍 질환: 면역체계의 민감성 저하

- 면역결핍 질환은 면역반응이 감소하거나 없을 때 발생한다.
- 1차 면역질환은 B세포, T세포, 흉선 또는 이들의 조합에 의한 유전적인 결핍증이다. SCID(중증면역결핍 질환, severe combined immunodeficiencies)는 이러한 질병의 가장 심각한 형태로, 체력과 세포에 의한 면역력 상실에 의한 질환이다.
- 2차 면역질환은 감염, 유기 질환, 화학요법 또는 방사선에 의해 발생한다. 가장 잘 알려진 감염으로 유발된 면역결핍은 AIDS이다.

객관식 문제(선다형 문제와 OX 문제) | 블룸 1단계 및 2단계: 기억과 이해

선다형 문제 - 제시된 보기에서 답을 고르시오.

- 꽃가루는 어떤 종류의 알러젠인가?
 - 알레르기 유발 물질
 - 섭취물
 - 경피물질
 - 흡입제
- B세포는 다음 중 어느 것을 담당하는가?
 - 천식
 - 아나필락시스
 - 투베르쿨린 반응
 - a와 b 둘 다
- 증상을 일으키는 알레르기 항원과의 접촉을 무엇이라 하는가?
 - 감작용량
 - 탈과립용량
 - 자극성용량
 - 탈감작용량
- 알레르기 증상의 직접적이고 즉각적인 원인은?
 - 평활근에 직접 작용하는 알레르기 항원
 - B 림프구의 알레르기 항원
 - 비만세포 및 호염구에서 방출되는 알레르기 매개체
 - 평활근의 IgE
- 이론적으로 _____ 혈액형은 _____가 없기 때문에 모든 사람들에게 헌혈할 수 있다.
 - AB, 항체
 - O, 항원
 - AB, 항원
 - O, 항체
- 제III형 면역 복합체 질환의 예에 해당되는 것은?
 - 혈청 질환
 - 접촉 피부염
 - 이식 거부
 - 아토피
- 제III형 과민증은 무엇 때문인가?
 - 비만세포와 반응하는 IgE
 - 세포독성 T세포의 활성화
 - 상피조직을 막는 IgG 알러젠 복합체
 - 항체의 존재 하에서 보체가 유도한 세포의 용해
- 자가항체 생산의 원인은?
 - 금지된 B세포 클론의 생성
 - 격리된 조직에 대한 항체 생성
 - 감염으로 인한 수용체 변화
 - 모든 것
- 류마티스 관절염은 _____ 질환으로 _____에 영향을 미친다.
 - 면역결핍, 근육
 - 자가면역, 신경
 - 알레르기, 연골
 - 자가면역, 관절
- 병리학에서 어떤 질병이 AIDS와 가장 유사한가?
 - X-연계 감마글로불린결핍
 - SCID
 - ADA 결핍
 - 디조지증후군(DiGeorge syndrome)

OX 문제 - 다음 문장 내용이 옳으면 O, 틀리면 X로 표기하고 틀린 내용을 올바르게 수정하시오.

11. T세포는 제Ⅳ형 과민증과 관련이 있다.

12. 양성 투베르쿨린 피부 검사는 항체 매개 염증의 한 예이다.

13. 접촉성 피부염은 음식에서 발견되는 단백질로 인해 발생할 수 있다.

14. 비만세포의 항체-매개 탈과립은 아나필락시스에 관련된다.

15. 이식된 조직의 거부반응은 MHC/HLA 마커에 따라 결정된다.