

심장 점액종에서 인터루킨-4, 인터루킨-6 및 종양괴사인자의 발현에 관한 면역조직화학적 연구

이화대학교 의과대학 병리학교실, 서울대학교 의과대학 병리학교실*

조민선·조수연·김미정
김성숙·서정욱·한운섭

Immunohistochemical Study of IL-4, IL-6, and TNF Expression in Cardiac Myxoma

- Emphasis on constitutional symptoms of the myxoma patients -

Min Sun Cho, M.D., Soo Yeon Cho, M.D., Mi Jung Kim, M.D., Sung Sook Kim, M.D.
Jeong-Wook Seo, M.D.* and Woon Sup Han, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University and Department of Pathology,
College of Medicine, Seoul National University*

It is well documented that cardiac myxomas are associated with immunologic features that can simulate systemic autoimmune diseases.

Recently, it was reported that cardiac myxomas produce IL-6 constitutively, which could partly explain the immunologic features observed in these patients. However, only a few investigators have studied cytokines in regards to symptoms they may cause in patients with cardiac myxoma. Also there is very little information in the literature on the immunohistochemical localization of IL-6.

We performed immunohistochemical stains for IL-4, TNF, and IL-6 on paraffin embedded tissue of cardiac myxoma tissue. A bioassay of IL-6 activity in patient's serum and in cultured cells from fresh myxoma tissue was performed to ascertain the role of these cytokines in myxomas.

In this study, we demonstrated immunohistochemically that there was a local overproduction of IL-4, TNF, and IL-6 in cytoplasm of the tumor cells in about half cases. Bioassays of the serum and cultured tumor cells revealed elevated IL-6 activities. Also these findings correlate to production of patient's constitutional symptoms with statistical significance ($P < 0.05$).

In conclusion, these results are of considerable importance in understanding the role of IL-4, TNF, and IL-6 in cardiac myxoma patient with constitutional symptoms, and have an impact on strategies for diagnosis and therapy of cardiac myxoma. (*Korean J Pathol* 1995; 29: 563~571)

Key Words: Cardiac myxoma, Interleukin-4, Interleukin-6, Tumor necrosis factor, Immunohistochemistry

서 론

심장에서 발생하는 점액종은 비교적 드문 질환이지만 심장에 생기는 원발성 종양으로는 가장 흔하다. 점액종은 심부전이나 혈전경색으로 인한 기계적 증상외에 마치 결체조직질환과 유사한 전신 증상을 보여 체중감소, 발열, 피로감, 관절통, 드물게 피부 발진, 사지말단부의 곤봉형화, Raynaud 현상이 있을 수 있다. 검사 소견상 빈혈, 적혈구 침강 속도의 증가, 백혈구 증가, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 감마글로불린혈증등이 나타날 수 있다. 이러한 증상은 종양을 제거하면 사라지는 것으로 알려져 있다¹. 점액종에서 전신증상이 초래되는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. MacGregor와 Gullen² 은 종양의 변성이나 출혈과 관련이 있을 것으로 생각하였고, Boss와 Bechar³ 는 순환혈액내로 유출된 종양 조직에 대한 면역반응으로 생각한 바 있다. 최근 Hirano등⁴ 은 심장 점액종에서 종양세포로부터 IL-6가 분비되어 다클론성 B 세포가 과도하게 활성화된 결과라고 보고함으로써 점액종에서의 cytokine의 역할에 대해 처음으로 제시한 바 있다.

인터루킨-6(interleukin-6; 이하 IL-6)는 다기능을 갖는 cytokine의 하나로 원래 B세포의 분화인자로 B세포의 항체 생산을 증가시키는 단백질로 알려져 있었으나 최근에 들어 면역 반응, 급성기 반응 및 조혈조절 등 숙주 방어 기전의 중추역할을 하는 cytokine으로 밝혀졌다⁵. IL-6와 종양괴사인자(tumor necrosis factor; 이하 TNF)는 IL-1과 함께 림프구의 활성화, 성장, 분화를 유발하여 면역반응에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 급성기 반응에 관여하여 열, 체중 감소, 간의 급성기 단백질 합성등에 중요한 역할을 한다⁶. 세포의 성장에도 중요한 역할을 하여 이들의 비정상적인 생산은 자가 면역성 질환, 증식성 질환, 종양등에 직간접적인 원인이 되리라고 추측한다. 이들 cytokine은 심장 점액종^{4,7}외에 Castleman's disease⁸, 류마티스 관절염⁹ 및 다발성 골수종¹⁰의 발생과 연관되어 있고 추측하고 있으나 아직 그 상호 관계는 잘 알려져 있지 않다.

한편 인터루킨-4(interleukin-4; 이하 IL-4)는 주로 활성화된 T 세포에서 생산되어 B 세포의 증식과 성숙에 관여한다고 알려졌으나¹¹ 최근에는 여러가지 세포, 즉 T세포, 조혈세포, 혈관내피세포, 상피세포 등에 대해 다양한 작용을 하는 것으로 알려지고 있다.

이상과 같은 배경하에 저자는 점액종에서 전신

증상을 일으키는 기전을 알아보기 위해 염증반응과 관련된 cytokine들 중 중요하다고 생각되는 IL-4, IL-6와 TNF의 발현정도를 면역조직화학적으로 관찰하고 환자의 증상과 어떠한 관련이 있는지를 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

1985년부터 1994년 3월까지 심장 점액종의 진단 하에 수술받은 이화여자대학병원의 3예 및 서울대학병원의 18예와 1991년에 가톨릭 대학병원에서 수술한 4예를 대상으로 하였다. 이화대학병원과 서울대학병원의 21예는 신선한 조직을 얻을 수 없어 파라핀 포매조직을 이용하여 IL-4, IL-6와 TNF에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. 가톨릭대학의 4예에 대하여는 수술 즉시 -70°C 에서 얼린 조직과 환자 혈청을 대상으로 IL-6의 활성도(bioactivity)를 측정하였다. 면역염색조직화학을 실시한 예의 남녀 성별 및 연령분포는 Table 1 과 같다.

2. 실험 방법

1) IL-4, IL-6와 TNF의 면역조직화학염색: 종양 조직내 IL-4, IL-6 및 TNF의 발현을 보기 위하여 DAKO사의 LSAB(Labeled Streptavidin-biotin) kit를 사용하여 염색하였으며 일차항체로는 단클론성 IL-4 항체와 다클론성 IL-6 및 TNF 항체를 사용하였다(Table 2). 파라핀 포매된 조직으로부터 5 μm 의 절편을 만들어 xylene과 alcohol로 탈파라핀과 합수를 시킨 후 H_2O_2 로 내인성 과산화효소(endogenous peroxidase)를 차단시켰다. PBS(phosphate buffered saline, pH 7.2)로 수세 후 일차항체를 실온에서 2시간 반응시켰다. 일차항체 반응 후 결합이 안된 항체를 PBS로 수세하고 biotin이 결합된 이차 항체(antirabbit

Table 1. Sex and age distribution of patients

Age	Male	Female	Total
Under 20	1	0	1
21~30	1	1	2
31~40	1	4	5
41~50	4	2	6
Over 50	2	5	7
Total	9	12	21

IgG antibody)를 20분간 반응시킨 다음 PBS로 수세하였다. 과산화효소가 결합된 streptavidin 용액을 다시 20분간 반응시킨 후 수세하고 AEC (3-amino-9-ethylcarbazole)를 사용하여 발색시켰다. Mayer's hematoxyline으로 대조염색한 후 증류수로 수세하고 수성 media로 포매하였다. 광학 현미경으로 IL-4, IL-6 및 TNF의 발현정도를 관찰하여 그 염색정도를 grade로 나누었는데 그 기준은 다음과 같다. 우선 일차항체 대신 PBS로 반응시킨 균을 음성 대조군(negative control)(Fig. 1)으로 하였고 가장 강한 양성을 보이면서 대부분의 세포가 양성을 보이는 경우를 grade 3로 분류한 후 그 사이의 염색상을 보이는 경우 중에 소수의 세포만 양성을 보이는 경우를 grade 1, 대다수의 세포에서 양성반응을 보이나 염색정도가 조금 약한 경우를 grade 2로 분류하였다.

Table 2. Antibody used in immunohistochemical stain

Antibody	Source	Specificity
TNF(Polyclonal)	Genzyme(U.S.A)	TNF
IL-4(Monoclonal)	Genzyme(U.S.A)	IL-4
IL-6(Polyclonal)	RIGE(Korca)	IL-6

TNF: Tumor necrosis factor, IL : Interleukin, RIGE; Research Institute of Genetic Engineering

2) 종양세포내의 IL-6의 생물학적 활성도 검사: 환자로부터 얻은 신선한 조직을 cold PBS로 3회 세척한 후 멸균가위를 사용하여 사방 2 mm 크기로 잘게 자르고 collagenase A(5 mg/ml, BM)와 DNAase type I(0.15 mg/ml, Sigma)이 포함된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagles Medium, 이하 DMEM)에 부유시켜 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 2시간 배양한 후 0.5% trypsin-0.2% EDTA(ethylenediamine tetraacetic acid)를 가하여 30분간 더 배양하였다. 이렇게 용해시킨 조직을 PBS로 2회 세척하고 DMEM으로 1회 더 세척하여 분리된 세포를 10% 우태아혈청(fetal bovine serum)이 함유된 DMEM에 부유시켜 하루 배양하였다. 점액종 세포를 trypsin-EDTA로 분리하여 세척하고 DMEM-5% 우태아혈청에 1 ml씩 가하여 24시간 배양액을 얻어 -20°C에 보관하면서 다음 실험에 사용하였고 일부는 계대하여 얻린 다음 액체질소에 보관하면서 실험에 사용하였다.

3) 혈청에서의 IL-6의 생물학적 활성도 검사: IL-6 의존성 쥐(IL-6 dependent mouse)의 hybridoma subclone B 9.55 세포제를 이용하여 환자의 혈청에서 IL-6의 활성을 측정하였다. 이 활성도 검사는 인간의 IL-6에만 특이하였고 다른 cytokine과는 반응하지 않았다. B 9.55 세포(5 × 10³/well)를 96-well flat-bottom microtiter plate(Costar)에 100 µl의 단계적으로 희석한 환자의 쥐체와 10% 우태아혈청을 함유한 RPMI 1640 완진배지 100 µl에 섞어 습도 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 72시간 동안 배양하였다. 마지막 배양 6시간 동안 세포들을 0.5 µCi의 ³H-thymidine

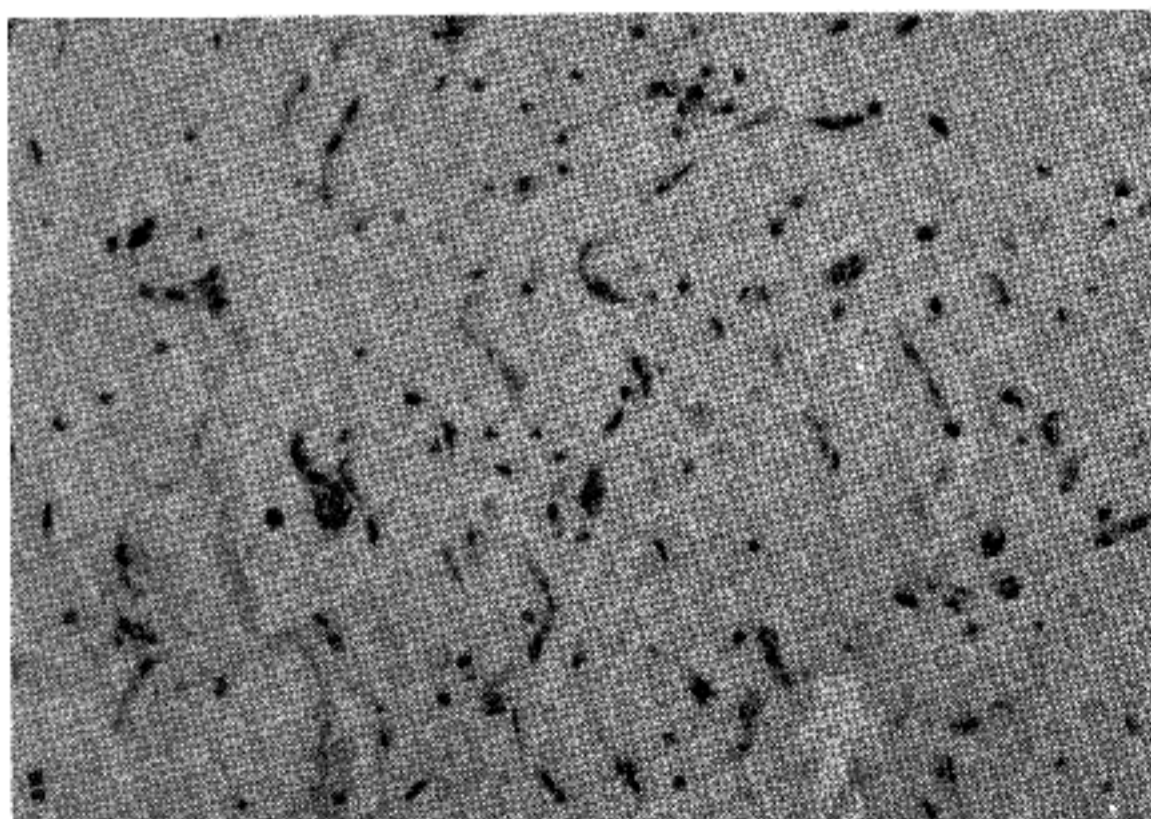


Fig. 1. Immunohistochemical staining of tumor cells in cardiac myxoma using IL-4, IL-6, and TNF antibodies show negative reaction

(specific activity; 84.8 Ci/mmol, New England Nuclear) 으로 표지하였다. 세포는 automated cell harvester (Inotech)를 이용하여 glass fiber filter paper에 모았다. Radiolabel된 DNA의 양은 liquid scintillation counter (Beckman, LS 6000A)로 결정하였으며, rIL-6를 internal standard로 이용하였다. IL-6 unit는 half-maximal proliferation 을 일으키는 양으로 정의하였다.

4) 임상적 소견의 검색: 환자의 병원기록은 전체 21예중 18예만 검색이 가능하였는데 다음과 같은 사항을 중점적으로 검색하였다. 즉, 환자의 증상 중 발열, 체중감소, 관절통, 현기증, 피로, 전신쇠약감 등의 전신증상 유무와 백혈구 수, 적혈구 침강계수, CRP치등의 검사소견을 조사하였다. 이러한 증상 및 검사 소견을 토대로 하여 유증상군과 무증상군으로 나누어 cytokine 발현과 비교하였다. 객관성을 유지하기 위하여 유증상군은 37.5°C 이상의 발열, 최근 5 kg 이상의 체중감소, 관절통, 현기증, 피로, 전신 쇠약감등은 적어도 6개월이상 지속적으로 호소한 경우, 백혈구수 증가는 10,000/mm³ 이상, 적혈구 침강계수는 50/mm³ 이상, 그리고 CRP에서 양성반응을 보이는 경우로 정의하였다.

5) 통계학적인 분석: 각 군의 cytokine, 즉 IL-4, IL-6, TNF의 발현정도는 Fischer's exact test로 검정하여 그 통계학적 의의를 분석하였다.

결 과

1. IL-4, IL-6, TNF에 관한 면역조직화학염색결과

전체 면역조직화학염색결과는 Table 3과 같다. 표에서 볼 수 있는 것과 같이 각 cytokine의 발현은 상호 일치하는 경향을 보였다(P<0.05) (Table 3).

2. IL-4와 증상과의 관계

IL-4는 전체 21예중 8예에서 양성으로 나타났는데 주로 종양세포의 세포질에서 염색되었으며, 염색강도는 IL-6나 TNF보다 비교적 강하였다(Fig. 2). 병원 기록을 검색할 수 있었던 18예중에서는 7예가 발현되었는데 모두 유증상군이었으며, 무증상군에서는 IL-4를 발현하는 예가 하나도 없었다 (P<0.05) (Table 4).

3. IL-6와 증상과의 관계

IL-6는 면역조직화학염색을 시행한 21예중 10예에서 양성 반응을 보였고 종양세포의 세포질에 비교적 미만성으로 발현되었으며 염색강도는 IL-4보다 약하였다(Fig. 3). 병원 기록을 검색할 수 있었던 18

Table 3. Correlation of expression of IL-4, IL-6 and TNF

	IL-4		IL-6		TNF	
	+	-	+	-	+	-
IL-4 +			6	1	7	2
-			3	8	3	6
IL-6 +	6	3			7	0
-	1	8			3	8
TNF +	7	3	7	3		
-	2	6	0	8		

Table 4. IL-4 expression according to constitutional symptom

Symptom	Negative	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Absent (n= 6)	6	0	0	0
Present (n=12)	5	2	2	3
Total (n=18)	11	2	2	3

예중에서는 9예가 발현되었는데 이중 8예는 유증상군인 반면 무증상군 6예중에는 IL-6를 발현한 예가 1예 뿐이었다 (P<0.05) (Table 5).

4. 환자 혈청 및 조직의 IL-6에 대한 생물학적 활성도

혈청에서 IL-6의 생물학적 활성도를 검사한 4예의 활성도를 정상(정상 성인 10 unit/ml)과 비교했을 때 모두 정상보다 활성도가 증가되어 있었는데 그 정도를 보면 2예에서는 100 unit/ml로 비교적 낮게, 그리고 2예에서는 100 unit/ml이상으로 높게 나타났다. 4예중 3예에서 환자의 종양 세포에서 IL-6 활성도를 검사하였는데 2예에서 매우 높은 활성도를 보였다. 그러나 이들 2예는 혈청과 종양세포에서의 IL-6 활성도의 증가정도가 상이한 결과를 보여 주었고 1예에서는 혈청에서는 증가되어 있었으나 종양세포에서는 증가되어 있지 않았다(Table 6). 그리고 4예중 3예에서 임상소견이 유증상군에 해당하였다. 그러나 증례의 수가 적어서 증상과 IL-6의 활성도간의 관련에 대한 분석은 할 수 없었다.

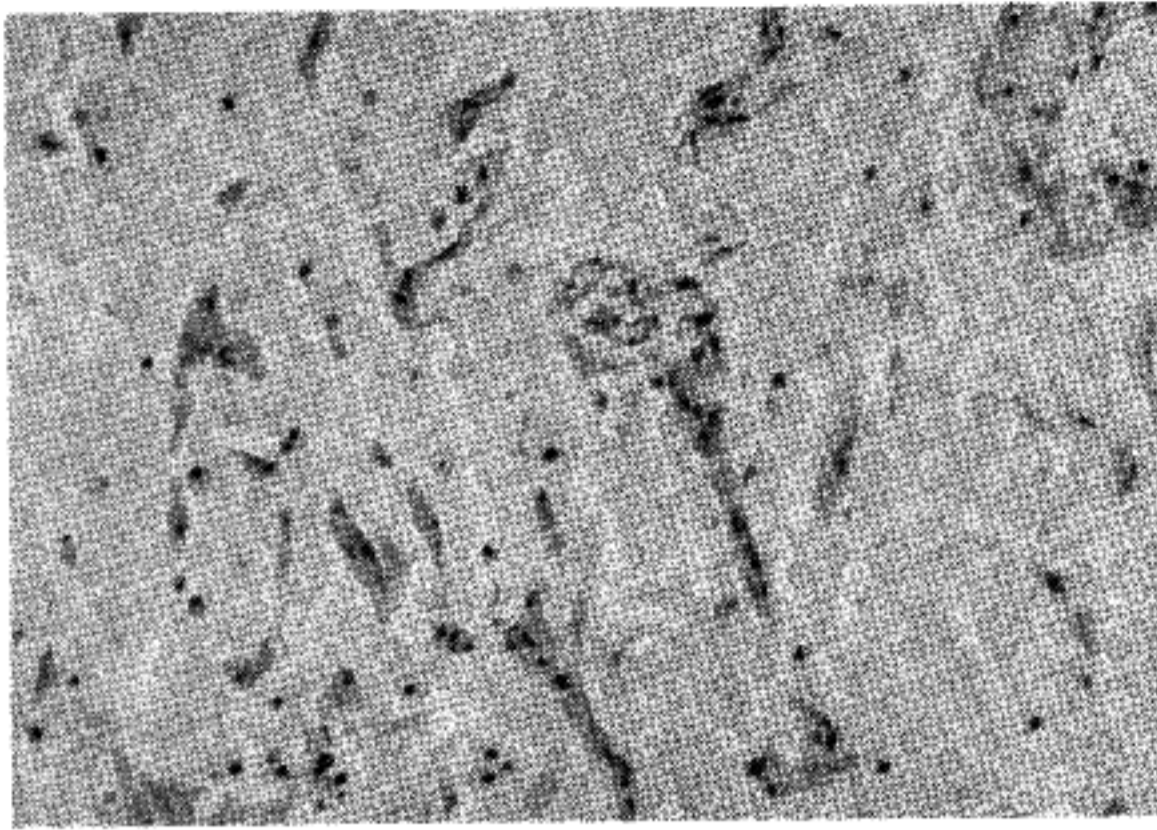


Fig. 2. Immunohistochemical staining of IL-4 shows positive reaction(grade 2) in cardiac myxoma

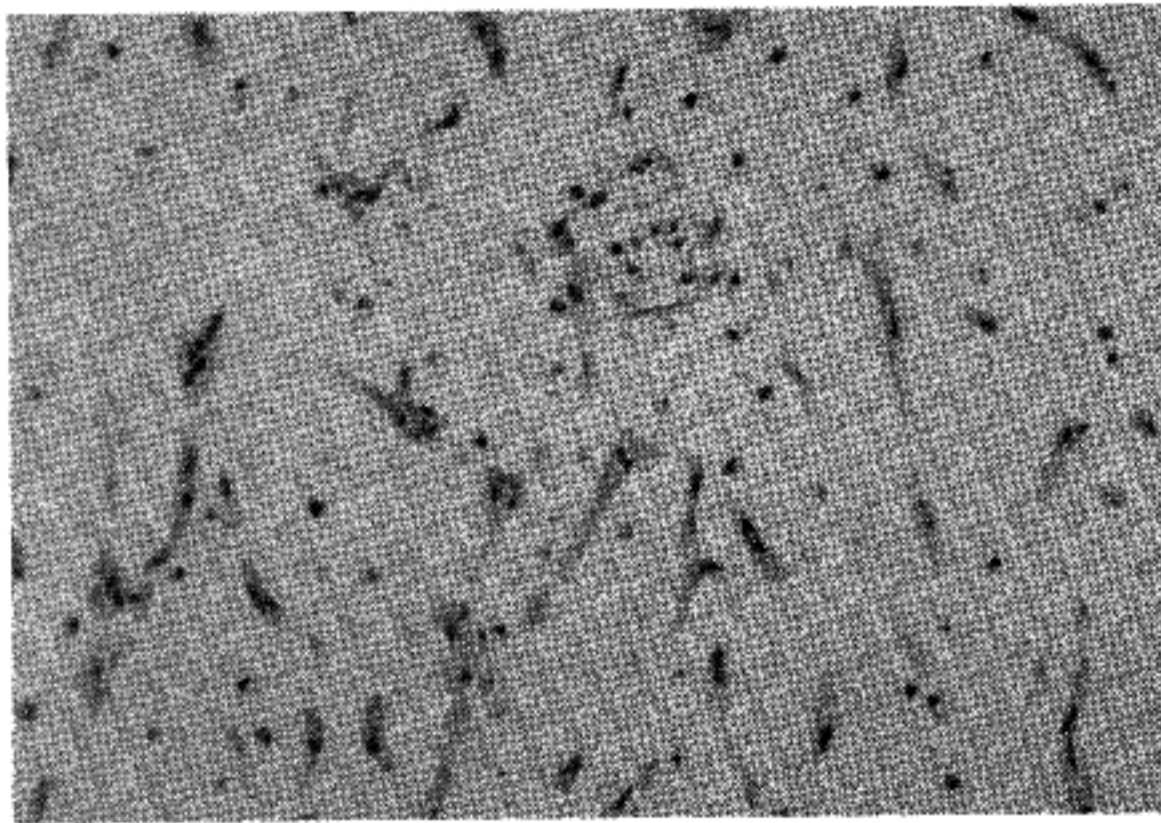


Fig. 3. Immunohistochemical staining of IL-6 shows positive reaction(grade 2) in cardiac myxoma

Table 5. IL-6 expression according to constitutional symptom

Symptom	Negative	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Absent (n= 6)	5	1	0	0
Present (n=12)	4	4	2	2
Total (n=18)	9	5	2	2

Table 6. Summary of IL-6 bioassay of each case

Case	Age/Sex	Scrum (unit/ml)	Cell culture (unit/ml)	Symptom
Case 1	55/F	256	8353	Present
Case 2	42/F	123	Not done	Present
Case 3	37/F	34	18175	Present
Case 4	60/M	76	0	Absent

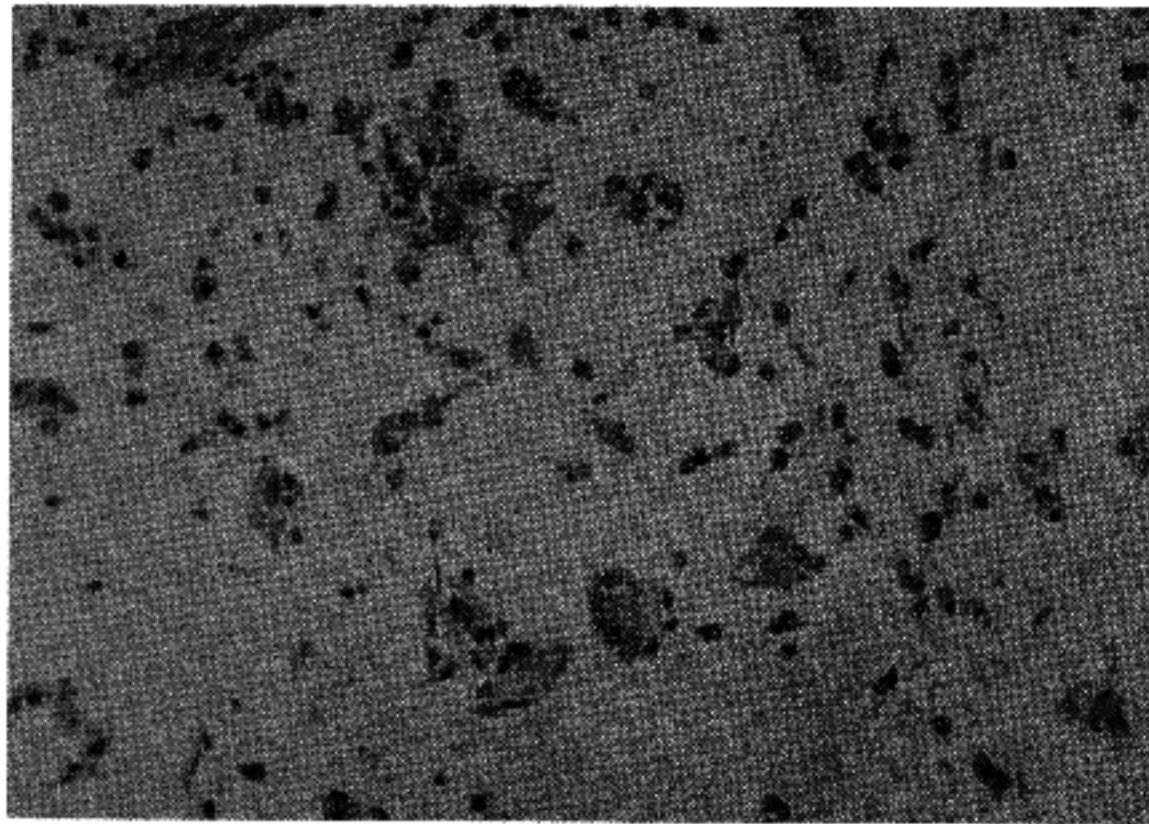


Fig. 4. Immunohistochemical staining of TNF shows positive reaction(grade 2) in cardiac myxoma

Table 7. TNF expression according to constitutional symptom

Symptom	Negative	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Absent (n= 6)	5	1	0	0
Present (n=12)	3	2	5	2
Total (n=18)	8	3	5	2

Table 8. Summary of cytokine positivity according to constitutional symptom

Symptom	TNF	IL-4 (No. of positive cases)	IL-6
Absent (n= 6)	1	0	1
Present (n=12)	9	7	8
Total (n=18)	10	7	9

5. TNF와 증상과의 관계

TNF는 전체 21예중 11예에서 양성반응을 보였고 TNF 역시 세포질에 균등하게 염색되었다(Fig 4). 병원기록을 검색할 수 있었던 18예중 10예가 발견되었으며 이중 9예는 유증상군인 반면 무증상군 6예

중에서 TNF를 발현한 예는 1예 뿐이었다. 환자의 증상과 연관시켜 보았을 때 통계학적으로 의의가 있었다 ($P<0.05$)(Table 7).

각 cytokine과 환자의 증상유부와의 관계를 요약하면 Table 8와 같다.

고 찰

Cytokine은 림프구, 식세포, 그리고 체내의 여러 세포에서 생산되는 분자량 30 kDa 이하의 단순한 다단백 또는 당단백으로 이루어진 조절단백이다. 이들은 단독으로 혹은 복잡한 상호작용을 통해 여러 종류가 함께 세포 성장, 세포 활성화, 염증, 면역, 조직 복구, 섬유화, 재생과 같은 중요한 생체 반응을 조절한다¹². 세포분비물질중 IL-4와 IL-6는 B 세포의 증식과 분화를 일으켜 항원을 만들게 함으로서 면역반응에 중요한 역할을 한다. 비정상적으로 과다생산된 세포분비물질은 B세포의 증식, 분화를 유발하여 자가항체를 만들게 함으로서 자가면역질환을 유발할 수도 있다⁶⁹. MRI lpr micc와 Motheate micc에서 지속적으로 B 세포를 침식시키는 cytokine 이 분비되는 것과 자가면역질환과 관련이 있는 것이 보고된 바 있다⁶⁶.

급성기 반응이란 한 개체에서 감염, 조직 손상, 종양, 면역이상 등으로 체내의 균형이 깨졌을때 이를 바로 잡기 위해 즉각적으로 일어나는 일련의 반응이다. 이것은 손상이 일어난 장소에서 활성화된

백혈구, 섬유모세포, 혈관내피세포들이 cytokine, 특히 IL-6, IL-1, TNF를 분비함으로써 일어나는데 이들은 체내에 퍼져있는 표적세포의 특이 수용체에 작용하여 열, 백혈구 증다증, 적혈구 침강 속도의 증가, 부신피질 자극호르몬(ACTH)과 당질 코르티코이드(glucocorticoid)의 분비증가, 보체 및 혈전 형성경로의 활성화, 혈중 철과 아연의 감소, 음성 질소균형, 간에서 급성기단백질의 합성등의 전신반응을 일으킨다¹³. 많은 암 환자에서 급성기 반응과 유사한 전신적인 변화가 일어나며 이것은 cytokine이 염증세포와 또는 종양세포로부터 분비되기 때문이다¹⁴. Cytokine중에서 IL-1, IL-6, TNF가 급성기 반응에 중요한 역할을 하는 것으로 되어 있다¹⁵.

심장점액종은 심부전이나 혈전경색과 같은 종양으로 인한 기계적 증상외에 체중감소, 발열, 피로감, 관절통, 감마글로부린 혈증, 자가항체의 존재 등등의 마치 결체조직질환과 같은 전신 증상을 약 90%의 환자에서 보인다고 되어 있다¹⁶. 이런 전신증상을 초래하는 기전은 아직 불분명하다. 떨어져나온 괴사된 종양조직이나 특별한 점액종의 단백질에 대한 면역반응이 제시된 바 있다³. 비록 순환하는 면역복합체가 발견되지는 않았지만 면역글로불린이 증가하고 보체가 감소하는 것은 종양에 특이적인 항원-항체결합물질이 있어 보체 경로를 활성화시킨다고 생각되고 있다. Hirano등은 1987년에 심장 점액종세포를 배양하여 IL-6가 분비된다고 보고한 바 있다⁴. 따라서 점액종에서 특이하게 발생하는 자가면역질환과 유사한 전신증상이 이러한 종양세포에서 분비하는 세포분비물질과 관련이 있을 것으로 생각하였다. 그러나 IL-6의 표현은 면역조직화학염색으로 확인한 예는 적어서¹⁶ 이에 대한 좀 더 객관적이고 정확한 규명이 필요할 것으로 사료되었다.

IL-6는 다기능을 갖는 cytokine의 하나로 B세포의 분화인자로 B 세포의 항체 생산을 증가시켜 면역반응에 중요한 역할을 하여 IL-6의 과다생산은 다클론성 B 세포의 활성화를 유발시켜 항체를 생산하게 한다^{5,18,19}. 뿐만 아니라 급성기 반응 및 조혈 조절등에도 중요한 역할을 한다⁵. TNF는 처음에 cachectin으로 불리웠으며 심한 염증이나 종양등에서 패혈성 속과 악액질을 유발하며 그외 다양한 기능을 가진다^{20,21,22}. TNF, IL-6는 IL-1과 함께 급성기 반응을 유발하며 또한 섬유모세포, 혈관내피세포, 상피세포등에 작용하여 IL-6를 합성하도록 한다²³. 뿐만 아니라 TNF는 IL-1와 함께 골, 활액막, 췌장의 islet의 B-cell과 갑상선세포(thyocytes)에서 강력한 immune stimulator 이자 immune modulator로서 작용한다⁶. 이들 cy-

tokine은 처음에는 주로 림프구와 단핵구, 혈관내피세포등에서 생산하는 것으로 알았으나 체내의 다양한 세포 및 종양세포에서도 생산되는 것이 밝혀졌다. 따라서 이들의 비정상적인 생산은 자가 면역성 질환, 증식성 질환, 종양등에 직간접적인 원인이 되리라고 추측한다. 이들 cytokine은 심장 점액종^{4,7}외에 Castleman's disease⁸, 류마티스 관절염등⁹ 및 다발성 골수종¹⁰의 발생과 연관되어 있으리라 추측한다.

본 논문에서는 심장점액종을 대상으로 비교적 많은 증례에 대해 IL-6와 TNF의 면역조직화학 염색을 시행하였는데 약 반수에서 종양세포에서 IL-6와 TNF의 표현됨을 관찰하였고 이들이 전신 증상과의 관계를 나타냄으로써 심장 점액종에서 전신증상을 나타내는 원인으로 IL-6와 TNF의 역할을 증명할 수 있었다.

IL-4는 활성화된 T 세포에서 주로 생산되며 원래 B 세포의 증식과 성숙에 관여한다고 알려졌었다¹¹. 또한 활성화된 B세포에서 면역 글로부린의 switching을 일으켜 IgM에서 IgG와 IgE로 바꾼다^{24,25}. 그러나 최근에는 여러가지 세포; 즉 T 세포, 조혈세포, 혈관내피세포, 상피세포등에 대해 다양한 작용을 하는 것으로 되어 있다. 최근 IL-4가 염증반응에서 보체의 활성화에 관여한다는 주장이 있어 이의 점액종에서의 역할의 가능성이 시사된 바 있다²⁶. IL-4가 위에서 기술한 바와 같이 IL-1, TNF, IL-6의 합성에 영향을 미치고 염증반응의 전구기에 주로 작용한다고 알려져 있지만 심장 점액종을 비롯한 종양에서의 역할은 아직 확실하지 않다. 그런데 본 논문에서 IL-4의 발현이 IL-6와 TNF의 발현과 비교적 비슷하고 또 전신 증상을 보이는 환자와 IL-4 발현과 통계학적으로 의의가 있는 것으로 나타나 IL-4도 IL-6나 TNF와 마찬가지로 작용하는 것을 알수 있었다. 그러나 앞으로 이 cytokine의 자가면역질환에서나 급성기 반응과의 관계는 더 많은 연구를 통해서 밝혀져야 할 것이다.

결 론

저자들은 심장에 발생하는 점액종에서 세 가지 cytokine, 즉 TNF, IL-4와 IL-6의 표현을 관찰하기 위해 점액종으로 진단받고 수술받은 21예의 파라핀포매조직으로부터 면역조직화학염색법을 시행하고, 신선한 조직을 얻을 수 있었던 4예를 대상으로 환자의 혈청과 종양세포에서 IL-6를 생물학적 분석(bioassay)으로 확인하여 이들의 표현과, 점액종환자에서 특이하게 나타나는 전신증상과의 관계를 조사한 바

다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 심장점액종 환자 21예 중에서 18예에 대해서 병원기록을 검색할 수 있었으며 이 중 12예에서 뚜렷한 전신증상이 관찰되었다.

2) 면역조직화학염색결과 병원기록을 검색한 18예 중 IL-4, IL-6, TNF는 각각 7예(38%), 9예(50%), 10예(55%)에서 양성 반응을 보였다.

3) 심장점액종 환자의 전신증상은 종양세포의 TNF, IL-4 및 IL-6 발현과 상관성을 보였다.

이상의 결과를 종합하면 심장 점액종 환자의 전신 증상은 종양세포가 종래 알려진 IL-6뿐만 아니라 IL-4, TNF의 발현에도 기인할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- Pichler JM, Lie JT, Giuliani ER. Tumor of the Heart. In: Brandenburg RO, Fuster V, Giuliani ER, McGoon DC. *Cardiology: Fundamentals and Practice*, Year Book Medical Publishers. 1987; 1671-81.
- MacGregor GA, Cullen RA. The syndrome of fever, anaemia and high sedimentation rate with an atrial myxoma. *Brit Med J* 1959; 2: 991.
- Boss JH, Bechar M. Myxoma of the heart; Report based on four cases. *Am J Cardiol* 1959; 3: 823-8.
- Hirano T, Taga T, Yasudawa K, Nakajima D, Nakano N, Takatsuki F, Shimizu M, Murashima A, Tsunawasa S, Sakiyama F, Kishimoto T. Human B cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 228-31.
- Van Snick J. Interleukin-6: An overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 253-278.
- Bendtsen K. Interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in infection, inflammation and immunity. *Immunol Letters* 1988; 19: 183-92.
- Jourdan M, Bataille, Schuin J, Zhang X, Chaptal PA, Klein B. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 398-402.
- Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa, K, Nakahata T, Kawai H, Tagoh H, Komori T, Kishimoto S, Hirano T, Kishimoto T. Pathological significance of interleukin 6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360-67.
- Feldman M, Brennan FM, Charting D, Haworth C, Turner N, Katsiki P, Londei M, Abneg E, Buchar G, Barrect K, Corcoran A, Kissonerghis M, Zheng R, Grubeck-Loebenstein B, Barkleh D, Chu CQ, Field M, Maini RN. Cytokine assays: Role in evaluation of the pathogenesis of autoimmunity. *Immunol Rev* 1991; 119: 105-123.
- Hirano T, Kishimoto T. Interleukin 6 and plasma cell neoplasias, *Prog Growth Factor Res* 1989; 1: 133-42.
- Howard M, Farrar J, Hilfiker M, Johnson B, Takatsu K, Hamaoka T, Paul WE. Identification of a T cell-derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. *J Exp Med* 1982; 155: 914-21.
- Arai K. Cytokines; coordinators of immune and inflammatory responses. *Annual Review of Biochemistry* 1990; 59: 783-836
- Koj A. Definition and classification of acute phase proteins in the acute phase response to injury and infection. In: Gordon AH, Koj A, eds. *The acute phase response to injury and infection*, Vol 10. Amsterdam: Elsevier. 1985; 139-232.
- Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Nutrition and Cancer* 1991; 5: 103-23
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-36.
- Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER. Atrial myxomas; A review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 371-6.
- Takahara H, Mori A, Tabata T, Watarida S, Onoe M, Okabe H. Left atrial myxoma with production of interleukin 6, *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi J. Japanese Association for Thoracic Surg* 1992; 40(2): 326-9.
- Kishimoto T, Hirano T. Molecular regulation of B lymphocyte response. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 485-512.
- Hirano T, Kishimoto T. Interleukin 6. In: Sporn MB, Roberts AB, eds. *Handbook of experimental pharmacology, Peptide Growth Factor and Their Receptors*, Vol 95. Springer-Verlag, New York. 1990; 833-85
- Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1988; 320: 584.
- Aiyer R, Aggarwal BB. Tumor Necrosis Factors. In: Podack ER, eds. *CRC Handbook on Cytolytic Lymphocytes and Complement: Effectors of the Immune system*. CRC Press Inc., 1988; 105-32.
- Goeddel DV, Aggarwal BB, Gray PW, Leung DW, Nedwin GE, Palladino MA, Patton JS, Pennica D, Shephard HM, Sugarman BJ, Wong GHW. Tumor necrosis factors; Gene structure and biological acti-

- vities, Cold spring Harbor Symp. Quant Biol 1987; 11: 597-609.
23. Van Damme J, Opdenakker G, Simpson R, Rubira MR, Cayphas S, Vink A, Billiau A, Van Snick J. Identification of the human 26-kD protein, interleukin 2, as a B cell hybridoma/plasmacytoma growth factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1987; 165: 914-9.
24. Finkleman FD, Katona IM, Urban JF, Holmes J, Ohara J, Tung AS, Sample JVG, Paul WE. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 1988; 141: 2335.
25. Leberman DA, Leberman A, Coffman RL. Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T-cell stimulated clonal B cell cultures. *J Exp Med* 1988; 168: 853-60.
26. Karllyle K, Christian-Ritter, Hill LD, Hoie EB, Zach TL. Effect of interleukin-4 on the synthesis of the third component of complement by pulmonary epithelial cells. *Am J Pathol* 1984; 144: 171-6.
-