

정신신경면역학 개관

김 도 훈*†

An Overview of Psychoneuroimmunology

Do Hoon Kim, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

This review briefly summarizes the relevant knowledge of psychoneuroimmunological basis for neuroimmunology, with particular emphasis on bidirectional neural-immune interactions. The immune system and the nervous system maintain extensive communication, including hardwiring of sympathetic and parasympathetic nerves to lymphoid organs. Immune system is modulated by various neurotransmitters such as acetylcholine, norepinephrine, substance P and histamine. Neuroendocrine hormones such as corticotrophin-releasing hormone(CRH) or substance P regulate cytokine balance. The immune system modulates brain activity including sleep and body temperature. Recent studies have revealed that psychological factors which influence immunity and immune-related disease may modulate brain-to-immune interaction. But, we still await the scientific research and evidences to prove whether or how behavioral or treatment intervention of stress can influence the development, progress or prevention of a specific disease.

KEY WORDS : Psychoneuroimmunology · Neural-immune interactions · Stress.

서 론

정신신경면역학(psychoneuroimmunology, 이하 PNI)은 신경계, 내분비계와 면역체계 사이의 상호작용 및 연관성을 연구하는 분야이다. 신체와 정신 사이의 관계를 연구하며, 주로 정신과 생리학적 측면에서 측정이 가능한 상호기전에 초점을 맞추고 있다. 중추신경계와 면역체계

는 우리 몸의 주요한 양대 적응체계이다. 면역체계는 좀 더 자율적이고 독립적인 것으로 생각되었지만, 최근의 20~30년 동안의 연구는 중추신경계가 면역계로부터 신호전달을 받는다는 강력한 증거들을 제시하고 있다.¹⁾ 반대로 뇌에서 발생하는 정보가 면역체계로 전달된다는 객관적인 증거들도 보고되고 있다.²⁾ 따라서, 뇌와 면역체계는 인체의 주요 기능작용 중의 하나인 항상성 기전과 관련하여 서로 상호작용을 한다고 볼 수 있다. 두 시스템은 때론 각 체계의 독립성이나 해부학적 부위까지 손상을 줄 수도 있는 다양한 화학적 전달물질들을 통해 서로 상호작용을 한다. 중추신경계는 임파체계(lymphoid system)가 없는데, 이는 다른 신체부위에 필수적인 면역감시체계가 결여되었음을 의미한다. 중추신경계와 면역체계 사

*한림대학교 의과대학 춘천성심병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea

†교신저자 : 김도훈, 200-704 강원도 춘천시 교동 153

전화) (033) 240-5174, 전송) (033) 244-0317

E-mail) dohkim@hallym.ac.kr

이에는 자율신경계를 포함하는 다양한 해부학적, 그리고 생리학적 연결체계가 존재한다. 다양한 화학적 전달체계는 nitric oxide로부터 corticotrophin-releasing hormone(이하 CRH), neuroendocrine peptide, 각종 cytokine, growth factor와 이들의 수용체를 포함하고 있다.³⁾ 본 논문은 정신신경면역학 분야의 개관을 신경계와 면역계의 상호 작용 기전을 중심으로 정리하고, 국내외 최근 연구동향을 살펴보고자 한다.

자율신경계와 신경내분비 체계의 연결기전

두 가지 주요 경로가 뇌와 면역체계 사이를 연결하고 있다. 자율신경계(autonomic nervous system)와 뇌하수체(pituitary gland)를 통한 신경내분비 호르몬 방출이다.

척추동물은 자율신경계가 골격근(skeletal muscle)을 제외한 모든 조직과 장기의 기능을 조절한다. 자율신경계는 대개 자율성을 가지고 있고 자율신경계의 활동은 의식적인 조절 아래에 있지 않다. 자율신경계는 3가지 구성 요소로 이루어진다. 중추신경계에서 나온 교감(noradrenergic), 부교감(cholinergic) 신경계, 그리고 소화기에 존재하는 enteric system이다.

임파조직(lymphoid tissue)과의 신경연결에 대한 다양한 연구보고들이 있다.²⁾ Acetylcholine과 norepineprine 외에도 다양한 신경전달물질에 대한 수용체가 임파구(lymphocyte)에 존재한다. 부교감 신경전달물질(parasympathetic neurotransmitter)인 acetylcholine이 미주신경(vagus nerve)를 통해서 강력하게 몇몇 전통적인 면역반응(classical immune reaction)을 조절하는 반면에, 교감 신경계(sympathetic nervous system)는 예를 들어 beta-adrenergic receptor 자극을 통해 TH1/TH2 균형을 조절할 수 있다.⁴⁾⁵⁾

시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, 이하 HPA axis)은 스트레스에 대한 반응을 조절하고 소화기능이나 면역체계, 에너지 동원 등과 같은 다양한 신체반응을 조절하는 중요한 신경내분비체계(neuroendocrine system) 중 하나이다.⁴⁾

사람부터 고생물까지 다양한 종들은 HPA축을 가지고 있다. HPA축의 가장 핵심 기관은 vasopressin과 CRH를 형성하고 분비하는 parvocellular neuron과 magnocellular neuron으로 구성된 시상하부(hypothalamus)이다. 이 두 peptides가 시상하부(pituitary gland)의 an-

terior lobe를 조절한다. 특히, CRH와 vasopressin은 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)의 분비를 자극한다. 뇌하수체(pituitary gland)에서 분비된 ACTH는 glucocorticoid hormone을 만드는 부신피질에 작용한다. Glucocorticoids는 부정적 되먹임 방식(negative feedback)을 통해 시상하부(hypothalamus)와 뇌하수체(pituitary gland)에 다시 영향을 미친다.⁶⁾

염증과 동통경로와 면역체계

통증과 염증의 면역 조절을 매개하는 신경경로(neural pathway) 사이의 밀접한 관계는 매우 광범위하다. 동통반사(pain reflex)를 매개하는 감각신경은 피부와 같은 말초기관으로부터 척수(spinal cord)를 연결하는 구심성 신경(afferent nerve)이다. 통증감각을 전달하는 이러한 신경은 비만세포(mast cell)에서 생성된 tryptase에 의해 자극된다. 비만세포는 면역-뇌 상호작용(immune-brain interaction)의 보조역 역할을 하면서도 이동할 수 있는 임파구세포(lymphoid cell)이다. 이 세포는 sensory neuronal fiber를 직접 활성화시킬 수 있는 histamine이나 tryptase와 같은 신경전달물질이나 효소로 가득 찬 분비 과립(secretory granules)을 가지고 있다. 동통반사(pain reflex)의 한 부분으로서 이러한 신경의 활성화는 말초신경과 spinal cord 양쪽의 C-type의 sensory neural fiber에서 calcitonine-gene related peptide(이하 CGRP)와 substance P의 분비를 자극시킨다.

CGRP와 substance P의 신경분비(neural release)는 피부에서 부종과 광범위한 염증을 유발할 수 있다.⁷⁾ Tryptase가 신경매개 염증(nerve-mediated inflammation)을 유발하는데, 이는 dorsal root ganglion에서 proteinase activated receptor 2를 통한 CGRP와 substance P를 매개로 일어난다.

스트레스시 중추신경계, 면역계의 상호작용

교감신경(sympathetic nervous system, 이하 SNS)과 HPA축은 기저상태와 스트레스시에 항상성을 유지하는데 중요한 기능을 하는 스트레스 시스템의 일부이다.⁸⁾

기저상태에서 catecholamine이 활동대사, 심박수, 혈관 긴장상태, 생리적 열발생 등에 중요한 조절 작용을 하여 항상성을 유지시킨다. 만약 이러한 항상성이 내적, 외

적 상황에 따라 위협받거나 깨진다면 교감신경과 HPA 축이 활성화되어, 내적환경의 항상성을 유지할 수 있도록 catecholamine과 glucocorticoids의 혈중농도가 증가한다. 이러한 내적 안정성을 위협하는 어떠한 면역학적 변화도 스트레스로 간주된다.

대부분 모든 면역세포는 HPA축이나 자율신경과 관련된 하나 또는 그 이상의 호르몬에 대해 수용체를 가지고 있다. 이러한 호르몬에 의한 면역조절 작용은 2가지 경로를 통해 이루어진다. 직접적으로 세포표면의 적합한 수용체에 호르몬이 결합하거나 특정 cytokine의 생성 및 조절 작용을 방해하는 등 간접적인 방법으로 이루어진다. Interferon-gamma와 같은 cytokine은 다양한 기능을 가지고 있고 다양한 세포에 영향을 미친다. 그러므로 면역반응에서 다양한 스트레스 호르몬의 이차적 효과가 존재한다. 또한 중추신경계와 면역체계 사이의 정보교환은 쌍방향으로 이루어진다. 예를 들어, interleukin 1은 시상하부(hypothalamus)에서 CRH의 생성에 영향을 미친다.¹⁾ 한편, CRH가 HPA축에 영향을 미쳐서 면역기능의 억제를 가져올 수 있는 스트레스 호르몬 농도를 증가시킬 수 있다.⁹⁾ 임파구(lymphocyte)는 ACTH, prolactin, 그리고 growth hormone과 같은 호르몬들을 생성할 수 있다. 비장(spleen)과 흉선(thymus)에 분포하는 신경섬유는 교감신경과 임파기관(lymphoid organ) 사이의 정보교환이나 상호조절작용을 하는 연결망으로 제시되고 있다.¹⁰⁾ 따라서, 스트레스가 면역기능에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 경로들이 존재한다. 최근에는, 면역체계와 대뇌간의 정보교환이나 염증과 관련된 cytokine체계가 어떻게 기분, 인지기능, 행동에 영향을 미치는지에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.¹¹⁾

임상분야에서 정신신경면역학의 적용

정신신경면역학적 연구는 면역조절기전들이 매우 복잡한 적응반응의 하나임을 밝히고 있다. 뇌와 면역체계 사이의 상호작용에 대한 새로운 지식은 건강과 질병에 대한 기전을 보다 폭넓게 이해할 수 있도록 도와주고 있다. 또한 정신신경면역학적 연구의 한 가지 주요 관심사는 스트레스와 관련된 면역기능 부전과 정신사회적 스트레스로 유발된 면역기능 변화의 임상적 중요성이다. 일반적으로 스트레스로 인지되는 감정상태는 면역기능에 영향을 줄 수 있고, 다양한 질병을 일으킬 수 있는 자율신경계와

내분비계의 변화를 동반한다.¹²⁾ 반대로 불안과 스트레스를 줄이는 치료적 접근은 신경내분비 반응의 강도와 기간을 줄이고,¹³⁾¹⁴⁾ 면역 기능에 변화를 주어서 질병으로부터 회복을 촉진한다.

면역과 신경계 상호 관계에서 나타나는 복잡한 기전을 고려할 때, 심리 사회적인 환경만이 항상성의 한계를 넘어서서 면역계를 교란시킬 수는 없다고 생각된다. 그러므로 우리가 스트레스가 질병을 일으키기 쉽다는 점에 대해 논의할 때는, 대부분 질병의 유발이나 원인적 측면보다는 스트레스가 질병의 표현양상이나 진행과정에 미치는 효과를 평가하게 된다. 자가면역질환(autoimmune disease) 같이 특정 질환에 대해 유전적 소인을 가지고 있거나, 만성 질환으로부터 현재 완치 상태에 있는 환자군에서 새로운 병의 발생보다는 이미 존재하는 질병의 진행, 재발, 악화에 미치는 정신사회적인 스트레스 요소들에 대한 연구 등이 이러한 모델의 좋은 예이다.³⁾

많은 다른 종류의 행동적 중재들은 기분, 삶의 질, 건강한 행동을 증진시키고 신경내분비학 또는 면역학적 기능을 변화시키는 데에도 어느 정도 긍정적 영향을 준다. 그러나 이런 영향이 특정 질병의 발생을 어느 정도로 예방할 수 있는지, 또는 어느 정도로 한 사람의 건강 상태에 얼마만큼의 충분하거나 지속적인 영향을 줄 수 있을지는 규명되지 않았다. 지금까지는, 특정한 행동적 중재가 특정 질병의 진행과정에 관련된 신체적인 인자들을 변화시킬 수 있는 수준까지는 아직 도달하지 못한 것 같다.³⁾

국내 관련 연구경향

국내 문헌 검색에 의하면 스트레스와 면역과의 관계에 관한 논문이 최근 10여 년 동안 30~40편 정도 국내 잡지에 발표된 것으로 추정된다.¹⁵⁾ 스트레스 측정은 대부분 심리적 반응과 생리적 반응을 함께 측정할 경우가 많았는데, 심리적 변화는 우울, 불안, 스트레스 척도를 많이 사용하였으며 생리적 변화는 cortisol, 혈압, 맥박, 심박변이도(heart rate variability)¹⁶⁾¹⁷⁾ 등을 측정하였다. 면역 기능으로 임파구 아형, 자연살해세포(natural killer cell activity), 면역 글로불린(immunoglobulin) 등을 측정하였으며 최근에는 interleukin 등의 cytokine¹⁸⁾¹⁹⁾과 최근에 발견된 다양한 growth factor²⁰⁻²³⁾에 대한 연구 결과들이 보고되었다.¹⁵⁾²⁴⁾ 스트레스 감소를 위한 중재요법에 대한 연구는 바이오피드백,²⁵⁾ 마사지 요법,²⁶⁾ 근육

이완법,²⁷⁾ 심상요법,²⁸⁾ 명상,¹³⁾ 호흡훈련²⁹⁾ 등에 관한 연구가 있었다. 최근에는 동물의 스트레스 모델³⁰⁾을 사용한 약물의 효과³¹⁻³⁶⁾나 스트레스시 대뇌 신경전달물질 등의 변화³⁷⁾³⁸⁾와 같은 기초 연구가 국내외에 활발히 발표되고 있다는 점은 고무적이다. 한국을 비롯한 동양권은 심신의 안정이나 조절에 대한 관심과 문화적 전통이 있다. 이러한 전통을 과학적으로 접목하여 스트레스를 극복하기 위한 임상적 중재요법에 대한 연구가 더욱 기대된다.

결 론

정신신경면역학은 내분비계와 신경계에 의해 조절되는 인간행동과 면역체계 사이의 상호연관작용을 연구하는 새로운 분야이다. 면역계와 중추신경계는 광범위하게 상호정보교환을 하고 있다. 한편, 뇌는 교감신경계와 부교감신경계가 임파기관(lymphoid organ)들에 분포되어 면역체계를 조절한다. 다른 한편으로는 신경내분비(neuroendocrine) 호르몬들, 예를 들면 CRH이나 substance P는 cytokine의 균형을 조절한다. 반대로 면역체계는 수면과 체온을 포함하는 뇌의 활동을 조절한다. 면역계와 신경계는 기능 및 해부학적 연결에 근거해서 양방향으로 상호작용을 하면서 서로에게 영향을 미친다. 발열(fever)이나 스트레스 등 외부 환경이나 내부 환경의 변화가 일어날 때, 하나의 시스템이 다른 시스템에 주는 기전은 위협을 감지하고 적절한 적응반응을 준비하는 데 필요한 매우 복잡한 방법으로 발달하였다. 최근 수 십년에 걸쳐서, 이러한 뇌와 면역계 상호작용이 면역과 관련된 질환에 영향을 주는 정신적인 요소들에 의해 조절된다는 합리적인 증거들이 발표되었다. 그러나 아직까지는 스트레스에 대한 치료적 중재가 특정 질환의 발생, 진행, 그리고 예방에 어느 정도 영향을 미치는지에 대한 과학적 연구 및 증거가 요구되고 있다.

중심 단어 : 정신신경면역학 · 신경-면역 상호작용 · 스트레스.

참고문헌

1. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol* 2006;172:38-58.
2. Steinman L. Elaborate interactions between the immune

- and nervous systems. *Nat Immunol* 2004;5:575-581.
3. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology--cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol* 2007;254 Suppl 2:II8-11.
4. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008;22:129-139.
5. Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther* 2008;21:22-31.
6. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 1984;5:1-24.
7. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 2000;6:151-158.
8. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.
9. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993;329:1246-1253.
10. Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995;13:307-338.
11. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998;105:83-107.
12. Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7:209-213.
13. Kim DH, Moon YS, Kim HS, Jung JS, Park HM, Suh HW, et al. Effect of Zen meditation on serum nitric oxide activity and lipid peroxidation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:327-331.
14. Gaab J, Blattler N, Menzi T, Pabst B, Stoyer S, Ehlert U. Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:767-779.
15. Chae YR. Stress-induced alterations of immune function. *Stress Research* 2005;13:133-140.
16. Lee SK, Lee HS, Kim IJ, Kim HT, Kim DH, Son BK. Changes of HRV after antidepressant treatment in psychiatric outpatients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006; 45:527-533.
17. Choo CS, Lee SH, Kim H, Lee KJ, Nam M, Chung YC. Heart rate variability of Korean generalized anxiety disorder patients. *Kor J Biol Psychiatry* 2005;12:13-19.
18. Kim YK, Lee MS, Suh KY. Study on alteration of interleukin-1 β , 2, -6 production and serum level in schizophrenic patients. *Kor J Biol Psychiatry* 1994;1:98-108.
19. Kim HC, Lee SK, Kim DH, Son BK. The relationship between the serum cytokine and clinical improvement in major depressive disorder. *J Korean Soc Biol Psychiatry* 2003; 10:70-79.
20. Kim TH, Kim DH, Lee SK, Son BK, Jung JS. The effect of antipsychotic drug treatment on serum VEGF,

- sVEGF-1, and sVEGF-2 level in schizophrenia - a preliminary study. *Kor J Biol Psychiatry* 2007;14:232-240.
21. Kim SJ, Lee BH, Kim YK. Changes of interleukin-12 and transforming growth factor β 1 before and after antipsychotic treatments in schizophrenic patients. *Kor J Biol Psychiatry* 2005;12:143-150.
 22. Shim SH, Won SD, Lee BH, Han CS, Yang JC, Kwon YJ, et al. Alteration of plasma-nerve growth factor concentration in depressed patients with suicidal attempt. *Kor J Biol Psychiatry* 2006;13:95-102.
 23. Won SD, Shim SH, Yang JC, Lee HJ, Lee BH, Han CS, et al. Decreased concentration of plasma brain-derived neurotrophic factor in suicide attempters. *Kor J Biol Psychiatry* 2005;12:189-195.
 24. Chae YR, Kim KS, Choe MA, An K, Kim MA, Suh SR, et al. Analysis of the researches on stress and immune responses. *J Korean Biol Nurs Sci* 2002;4:79-92.
 25. Lee SW, Kim KS, Park SH. A study on the effect of self-management and relaxation training through biofeedback on influencing the stress response and immune functions. *J Korean Acad Nurs* 1997;29:855-869.
 26. Lee YM. Effect self-foot reflexology massage on depression, stress response and immune functions of middle aged women. *J Korean Acad Nurs* 2006;36:179-188.
 27. Jeong IS. Effect of progressive muscle relaxation using biofeedback on perceived stress, stress response, immune response and climacteric symptoms of middle-aged women. *J Korean Acad Nurs* 2004;34:213-224.
 28. Shim SK, Kim NC. Effects of imagery on stress, anxiety, and immune cells in patients with acute leukemia receiving chemotherapy. *J Korean Acad Adult Nurs* 2007;19:797-808.
 29. Kim KS, Lee SW, Choe MA, Yi MS, Choi S, Kwon SH. Effects of abdominal breathing training using biofeedback on stress, immune response and quality of life in patients with a mastectomy for breast cancer. *J Korean Acad Nurs* 2005;35:1295-1303.
 30. Kim DH, Jung JS, Song DK, Suh HW, Huh SO, Kim YH. Intracerebroventricular injection-induced increase in plasma corticosterone levels in the mouse: a stress model. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998;39:71-73.
 31. Kim DH, Jung JS, Moon YS, Sung JH, Suh HW, Kim YH, et al. Inhibition of intracerebroventricular injection stress-induced plasma corticosterone levels by intracerebroventricularly administered compound k, a ginseng saponin metabolite, in mice. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1035-1038.
 32. Kim DH, Jung JS, Suh HW, Huh SO, Min SK, Son BK, et al. Inhibition of stress-induced plasma corticosterone levels by ginsenosides in mice: involvement of nitric oxide. *Neuroreport* 1998;9:2261-2264.
 33. Kim DH, Jung JS, Yan JJ, Suh HW, Son BK, Kim YH, et al. Increased plasma corticosterone, aggressiveness and brain monoamine changes induced by central injection of pertussis toxin. *Eur J Pharmacol* 2000;409:67-72.
 34. Kim DH, Jung JS, Kim HS, Suh HW, Son BK, Kim YH, et al. Inhibition of brain protein kinase c attenuates immobilization stress-induced plasma corticosterone levels in mice. *Neurosci Lett* 2000;291:69-72.
 35. Kim DH, Moon YS, Jung JS, Min SK, Son BK, Suh HW, et al. Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. *Neurosci Lett* 2003;343:62-66.
 36. Lee GC, Chang HL. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on the retention of passive avoidance learning after chronic mild stress in rats. *Kor J Biol Psychiatry* 1997;4:237-245.
 37. Shin KH, Kim SJ, Lee KJ, Shin SG, Shin YC, Lee MS. Changes of corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY) of rats in response to footshock or reexposure to conditions previously paired with footshock. *Kor J Biol Psychiatry* 2003;10:62-69.
 38. Han JH, Kasckow JW, Lee SP, Parkes DG, Owens MJ, Stipetic MD, et al. Effects of various stimuli on corticotropin-releasing factor in the human neuroblastoma clones. *Kor J Biol Psychiatry* 1995;2:252-256.