

면역 부전과 감염 (IMMUNODEFICIENCY AND INFECTION)

영남대학교 의과대학 미생물학교실

김성광

서 론

미생물은 피부, 점막분비, 섬모운동, 살균체액의 세척작용, 위산 및 미생물 길항 작용에 의해 신체내에 들어가는 것을 허용하지 않는다. 만약 침입하면 세균은 라이소자임(lysozyme)과 같은 가용성인자와 세포내 소화기능을 가진 식균작용에 의해 파괴된다.

세균에 대한 체액성 면역(humoral immunity)은 중요한 식균작용을 증강하는 항체의 옹소닌화 기전, 라이소자임과 최종 보체성분에 의한 세포용해 및 세균독소의 중화에 의한다. 결핵균과 같은 통성세포내 기생체는 매크로파지(macrophage : M ϕ)내에서 증식된다. 매크로파지는 항원에 의해 감작된 T lymphocyte에 의해 유리되는 림포카인(lymphokine)에 의해 활성화되는 경우에서만 탐식된 이들 미생물들을 죽일 수 있게 된다. 이것이 세포성 면역(cellular immunity)의 한 기전이다.

체액성 및 세포성 면역반응을 표현하는 효과인자의 어느것인가에 무엇인지의 결함을 볼 수 있는 상태를 원발성 면역부전(immunodeficiency)라고 하고 결과적으로는 주로 감염인자에 대한 생체의 방어기구에 파탄을 놓고 많은 적 건간에 감염침습의 반복과 장기화를 수반하게

된다. 몇가지 면역부전증군에는 감염 침습을 넘어 숙주체내 장생하면 할수록 자가면역질환(autoimmune disease) 및 임파망내계 악성질환의 위험이 증대하는 사실이 알려져 있다. 따라서 감염, 자가면역, 악성종양이라고 하는 생물이 갖고 있는 숙명적인 3대 병태가 교착하는 경우에 있는 질환을 면역부전증이라고 생각할 수가 있는 것인데 이러한 숙명을 극복하는 기초 및 임상적 수단을 발견하기 위해서도 이 분야의 많은 연구들이 이루어져 왔다. 이에 저자는 지금까지 연구자들의 보고와 참고문헌을 통하여 면역부전에 의한 중후군 분류(표. 1)을 서술하고 감염인자, 세포성 면역 부전을 중심으로 기술하고자 한다.

원발성 면역부전

면역은 모체에서 그리고 이미 만들어진 항체를 주사함에 따라 수동적으로 얻어지고 자연감염과 죽었거나 살아있는 약독미생물과 변성독소(toxoid)를 이용하여 예방접종 함으로서 능동적으로 얻어진다. 살아서 복제하는 백신(vaccine)은 조직에서 자연방어에 필적하는 크고 더 강력한 자극을 준다. 약독 바이러스 균주는 유전자 변환에 따라 만들어지고 있다. 살아 있지 않은 항원의 효율을 항원저장 창고로서 작용하고 마

표 1. 원발성 면역 부전 증후군의 분류

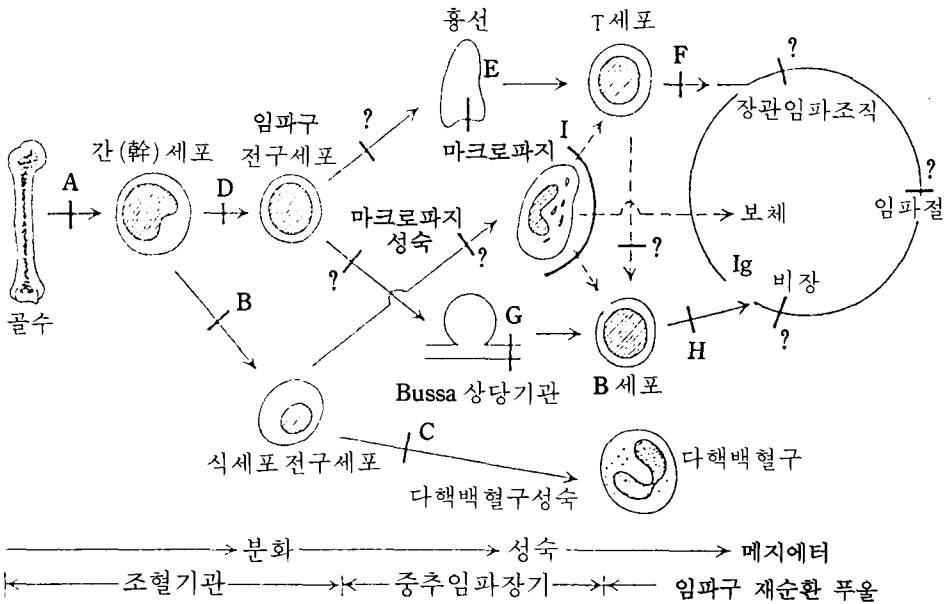
-
- A. T cell immunodeficiency
 - 1) Thymic hypoplasia(DiGeorge syndrome)
 - 2) Chronic mucocutaneous candidiasis
 - 3) Nucleoside phosphorylase deficiency
 - B. B cell immunodeficiency
 - 1) X-linked agammaglobulinemia
 - 2) X-linked immunodeficiency with hyper IgM
 - 3) Selective immunoglobulin deficiency
 - a) IgA deficiency
 - b) IgM deficiency
 - c) IgE deficiency
 - d) IgG subclasses deficiency
 - 4) Transient hypogammaglobulinemia of infancy
 - 5) Variable immunodeficiencies(common, unclassified)
 - C. Combined immunodeficiency with T and B cells
 - 1) Severe combined immunodeficiency
 - a) Autosomal recessive type(Swiss type)
 - b) X-linked type(Gitlin type)
 - c) Sporadic type
 - d) Variants
 - i) Nezelof's syndrome
 - ii) Combined immunodeficiency with adenosine deaminase deficiency
 - iii) Combined immunodeficiency with dysostosis
 - iv) Generalized hematopoietic hypoplasia
 - 2) Immunodeficiency with thrombocytopenia and eczema(Wiskott-Aldrich syndrome)
 - 3) Immunodeficiency with ataxia telangiectasia
 - 4) Immunodeficiency with thymoma
 - 5) Immunodeficiency with normal or hyperimmunoglobulinemia
-

크로파지를 활성화하는 adjuvant에 의해 증강된다.

인체의 면역부전 상태는 다중성(多重性)이라고 표현된다. 단순히 면역 결핍 상태라고 하면 그것은 효과적인 체액성 혹은 세포성 면역능을 표현하는데 있어서 결함상태를 전부 포괄하게 되는데 원발성 면역부전이라고 하면 그사이 면역기구의 일차적인 결함에 유래하는 것만을 가리키고, 그 대부분의 것은 선천적, 유전적인 것이다. 따라서 순수한 catabolism의 항진상태인 단백누출성 위장증(protein losing enteropathy)

이라든지 장관림파관확장증(intestinal lymphangiectasia)에 의한 항체결핍과 임파구 감소는 그 속에 포함되지 않으며, 또 X-선 조사, 항면역제, 항종양제의 사용에 관계하여 이차적으로 가져오는 면역결핍도 포함되지 않는다.

임파관내계의 악성증식, 예를 들면 골수종, 만성임파성 백혈병 및 Hodgkins병 등에 관련하여 면역결핍상태도 마찬가지이다. 원발성 면역부전증후군은 면역반응에 관계하는 여러 인자의 어느 것인가에 이상이 있는가에 따라서 i) 원발성 면역부전(primary immunodeficiency), ii) 원발



—: 분화 과정의 블럭에서 이미 알려진 면역 부전증과의 대응이 발견되고 있는 것
 - -: 블럭의 가능성이 있지만 아직 상당한 증후를 적당히 얻지 못하고 있는 것

- A: 세망 이형성증(reticular dysgenesis)
- B: 호중구, 마크로파지의 기능 장애, 만성 육아종증(CGD), Chediak-Higashi병, myeloperoxidase deficiency 등
- C: 호중구 성숙 과정의 블럭, 유전성 호중구 감소증, Lazy Leucocyte Syndrome
- D: 중증 복합 면역 결핍증, Swiss형 무 γ -글로불린 혈증, Gitlin증후군 등
- E: DiGeorge증후군, Nezelof증후군, Louis-Bar증후군 등
- F: 림포카인 산생 장애, 만성 점막 피부 칸디다증 등
- G: Bruton형 무 γ -글로불린 혈증
- H: 선택적 IgA 결손증, 유아기 일과성 저 γ -글로불린 혈증, 이것들은 T-B 상호작용의 이상으로 돌아갈 수 있는 가능성도 있다.
- I: 마크로파지의 기능 장애, 항원 처리, 제시의 결핍, 각종 활성 물질 산생 장애에 의해 T, B-양계의 결핍, 보체 산생 장애 등이 일어난다. Wiskott-Aldrich증후군?

그림 1. 면역, 조혈계 세포의 발생 분화와 원발성 면역 부전 증후군

성 탐식기능이상증(primary dysphagocytosis),
 iii) 원발성 보체계이상증(primary disorders of complement system)으로 대별할 수 있으며, 이들 면역부전증후군은 아주 여러 갈래에 미치고 복잡한데 면역계, 조혈계의 발생분화 단계를 고려하여 어느 단계가 차단된 것인가에 주목하면 이해에 도움이 되며, 임상증상도 어느 정도

추측할 수 있으며, 개요를 파악하는데 편리하다 (그림 1).

원발성 면역부전증후군의 분류

원발성 면역부전증후군의 분류에 관해서는 면역세포의 분류 자체가 앞으로 또 몇가지 수

정을 강요당할 가능성이 있기 때문에 이 종류의 질환분류도 시대와 더불어 다소나마 변해 갈 가능성이 예상된다.

현재로서 선천성의 면역부전증후군을 분류하는데 중요한 인자는 1) 유전 형식 2) 면역능 이외의 이미 알려진 임상증상 및 합병기형 3) 체액성 및 세포성 면역의 변동, 즉 순환 면역 글로불린양, 항체산생반응, B세포, T세포의

수량적, 기능적, 병리조직학적 검토 등이다. 이 가운데 유전형식은 1973년 WHO위원회의 정리 내용에 나타나 있는 바와 같다(표 2). 이들 증후군에 포함되는 질환군은 생체의 면역반응계의 복잡성을 반영하여 아주 다채롭고 폭넓은 것이며 그들 전부를 일괄하여 서술한다는 것은 불가능한 것이다. 그러나 그들 모두를 통하여 공통적으로 인정되는 표현형은 감염감수성의 중

표 2. 원발성 면역 부전 증후군의 분류

면역 결핍 증후군	시사된 세포결함			유 전 형 식		
	B a*1)	임파구 b*1)	T임 파구	반성	성염색체 성염색체	기타*3)
반성무 γ -글로불린혈증	×	(X)**4)			×	
흉성 저형성			×			×
중증 복합 면역 부전(일반형)	×	×	×	×	×	×
이골증을 수반하는 것	×	?	×		×	
ADA을 수반하는 것*5)	×		×		×	
전반적 조혈 조직 저형성을 수반하는 면역 부전	×		×		×	
선택적 면역 글로불린 결핍증						
IgA 결핍증	?	×	(X)**2)			×
기타(IgM, IgE)		?				×
IgM증가를 수반하는 반성 면역 부전		×		×		
Ataxia telangiectasis를 수반하는 면역부전		×	×		×	×
Wiskott-Aldrich 증후군			×	×		
흉선종을 가진 면역 부전		X**4)	×			×
정상 내지 증가한 γ 글로불린을 갖는 면역 부전		×	(X)			×
유아 일과성 저 γ -글로불린 혈증		×				×
변이 면역 부전증*6)	×	×	(X)		(X)	×

(WHO meeting report**, 1973)

(註) *1) a는 결여 내지 감소, b는 쉽사리 확인할 수 있든가, 또는 증가하고 있는 경우(즉, a는 양적 이상, b는 질적 이상).

*2) (X)는 X보다는 발현 빈도가 적은 경우.

*3) 다인자성 또는 불명의 유전 기구에 의한 것, 혹은 유전적 기반이 확인되지 않는 것.

*4) 표면 면역 글로불린을 증명할 수 없는 B임파구를 보유하는 환자가 발견되고 있는 것에 의한다.

*5) Adenosine deaminase

*6) 현상대로서는 분류할 수 없는 것, 변동 클(variable immunodeficiency)

대이며 4가지 특징적 성격으로 서술할 수 있다.
 1) 감염빈도의 증가 2) 그 난치성(중증화와 감염기간의 연장) 3) 불규칙한 합병증 혹은 이상한 표현형의 발생 4) 병원성이 낮은 균종에 의한 감염침습. 거의 모든 면역부전증후군에 단순히 1) 감염빈도의 증가만이 아니고 2), 3) 및 4)의 성격중 몇가지인가를 동시에 수반하고 있다. 원발성 면역부전증의 증상(ataxia telangiectasia)에서 볼 수 있는 신경증상, 혹은 흉선저형성에서 확인되는 신생아 테타니 등)은 별도로 하고 대부분의 증후군에 공통적으로 기재되고 있는 임상소견을 1973년 Stiehm의 보고에 따라 빈도별로 3군으로 나누어 나타내면 표 3.과 같은데 거의 모든 항목이 감염에 관계하고 있다는 사

실이 명백하다.

감염인자

면역부전증 전체를 통해서 감염빈도가 높은 침습인자는 표 4.에서와 같다. 대체적으로 다섯개의 군으로 나눌 수가 있다.

그 첫째는 인체에 대한 침습력이 강한 세균류에 의한 반복감염이며, 그들 중에는 폐렴구균 인플루엔자간균, 연쇄구균, 포도구균 등이 있으며 주로 무 감마그로블린혈증 등의 항체결핍 상태에 즈음하여 볼 수 있는 현상이다. 둘째는 건강인에게서는 침습력이 아주 약한 이른바 기회감염원인균(opportunistic causative agent)에

표 3. 원발성 면역 부전 증후군에서 볼 수 있는 일반 증상

-
- A. 고빈도로 확인되는 증상
- 1) 반복성 호흡기 감염
 - 2) 중증 세균 감염(폐렴, 패혈증, 수막염 등)
 - 3) 반복성 설사증세
 - 4) 발육 결핍(체중 증가 결핍)
- B. 가끔 확인되는 증상
- 1) 화농성 이루, 혹은 화농성 비루
 - 2) 빈혈 및 이자극성
 - 3) 만성 폐렴 혹은 기관지 확장증
 - 4) 농피증
 - 5) 임파절 및 편도의 발달 결핍
 - 6) 구강 내 칸디다증
 - 7) 약독균에 의한 감염(녹농균, 대장균, 칸디다, 기타)
 - 8) *Pneumocystis carinii*에 의한 폐렴
 - 9) 중증 바이러스 감염증(특히 *cytomegalovirus*, *herpesvirus* 등)
 - 10) 습진
- C. 때때로 확인되는 일이 있는 증상
- 1) 만성 결막염
 - 2) 피부 발진(홍반)의 출몰 또는 탈모증
 - 3) 진행성 중두진
 - 4) 난치성의 화농성 임파절염
 - 5) 관절염
 - 6) 흡수 결핍 증후군
 - 7) 간장, 비장 증대
-

표 4. 면역 부전 상태에서의 감염 침습 인자

-
- 1) Bacteria of high grade virulence : recurrent infection
D. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae...
 - 2) Bacteria of low grade virulence
Pseudomonas, E.coli, Paracolon, Serratia...
 - 3) Fungus
Candida albicans
 - 4) Unusual infection of virus
Cytomegalovirus, Herpes simplex, Varicella-Zoster, Progressive vaccinia
 - 5) *Pneumocystis carinii*
-

의한 감염형인데 흉선 임파계의 형성 결핍을 주도하는 중증복합형 면역부전 혹은 Wiskott-Aldrich증후군 등에서 종종 확인되는데 특히 이런 종류의 균군에만 선택적으로 감염감수성이 높은 질환은 식세포의 세포내 살균능의 장애에 기인한 만성육아종증 및 그 변이형(variant)이다. 세체는 진균류에 의한 난치성의 지속 감염으로서 균종은 대부분이 *Candida albicans*로서 무엇인가의 세포성면역능의 결핍을 수반하는 면역부전증의 전부에 빈발하는 감염형이며, 반복성 난치성의 칸디다증으로 고생을 하게 되는 예가 많다. 따라서 중증복합형 면역부전증 흉선 저형성, Wiskott-Aldrich증후군 및 망성피부점막 칸디다증으로 빈번히 확인된다. 네째 형은 virus에 의한 이상감염형인데 건강한 숙주생체에는 침습력을 갖지 않는 Cytomegalovirus, 단순성 Herpes, 수두, 포진 바이러스 등의 DNA바이러스에 의한 이상감염이라든가, 종두바이러스에 의한 진행성 피저감염이다. 진균감염증과 마찬가지로 T세포계의 결핍을 주현상으로 하는 면역부전형에서 다발한다. 특히 중증 복합형과 Wiskott-Aldrich 증후군에서 눈에 띄는 감염형이다. 마지막 다섯번째는 *Pneumocystis carinii*에 의한 폐포감염으로 이는 모든형의 면역부전증에서 확인되고 있는데 T세포 결핍이 있는 경우에 빈도가 높은 것으로 판단되고 있다. 현재의 기

술로서는 시험관내 배양이 불가능한 것과 항원의 정제에 실험적으로 어려운점이 있고, 혈중 항체가의 측정성적도 진단에 반드시 참고가 되지 않으며 폐생검 표본에 대한 병리조직학적 검사 이외에는 신뢰성이 높은 검출법이 없기 때문에 많은 증례에서 그 존재가 간과되고 있는 감염형이다.

이상의 감염인자, 감염병상은 T세포계, B세포계의 면역부전에서 명백히 그 특징을 달리하므로 증상의 분석진단이 무엇보다도 중요하다. 면역 부전의 패턴과 감염의 특징은 표 5.에 나타낸 바와 같다.

속발성 면역부전증

약제, 방사선, 바이러스 감염등의 외래성 원인 혹은 어떤 종류의 후천적인 병변에 의해서 일어나는 면역부전 상태를 속발성 면역 부전증후군이라고 한다.

면역장기 자체의 병변, 면역글로블린 또는 임파구의 상실 및 결핍 등이 원인으로 된다.

속발성 면역 부전 증후군의 원인(표 6)에서 보는바와 같이 여러 종류의 질환이 면역부전을 수반하게 되는데 예를 들면 종양 특히 임파계 조직의 종양등은 종양의 증식으로 인하여 정상 의 기구가 파괴된 때문이라고 볼 수도 있지만

표 5. 면역 부전의 패턴과 감염의 특징

		특이세포면역 결핍 (T 임파구기능 결핍)	특이항체면역 결핍 (B 임파구기능 결핍)
병원균			
감	Gram양성 구균 및 <i>H. influenzae</i>	. ++	+++
	Gram양성 간균	+++	±
염	<i>Candida albicans</i> (구내염, 피부, 식도 감염이 많다)	+++	-
	바이러스 <i>cytomegalovirus</i>	+++	-
인	종두 바이러스	+++	-
	B형 간염바이러스	+	+~+++
자	<i>Pneumocystis carinii</i> (폐렴)	+	-
	<i>Sporozoon</i> (기생충, 포자충류)	+	-
Gram양성균 감염증			
감	패혈증	+	++
	폐렴	+	++
	수막염	+	++
염	중이염, 부비강염	-	+++
	피부감염증	+	++
Gram음성균 감염증			
상	패혈증	++	-
	폐렴	+++	-
	장염	+	-
	피부감염증	++	-
	요로감염	-	+

- (註) 1) 특이 세포 항체 면역 부전의 감염증의 패턴은 위 표의 조합으로 생각되며, 종두, BCG 합병증이 많다.
 2) 탐식기능 부전, 보체계 부전으로 인한 면역 결핍증에서 볼 수 있는 감염의 패턴은 특이항체 면역에 준한다. 또 보체계의 결핍에서는 감염을 반복하지 않는 병형도 있다.

반대로 면역계가 불완전했기 때문에 종양이 발생할 가능성도 부정할 수는 없다. 면역계가 불완전하기 때문에 종양의 발생을 허용하고 발생한 종양은 면역계를 장애하여 종양의 진행을 돕는다고 하는 악순환이 상정되고 있다. 자가면역 질환에 있어서도 마찬가지로 면역부전이 면역기구를 파괴하고 자가면역의 발생을 허용하고 반대로 자가면역의 진전이 다시금 면역계

의 결핍을 초래한다고도 생각된다.

최근에 면역억제제가 치료에 사용되는 일이 많고 장기이식에서는 면역억제제, 항임파구 혈청이 이용되고 자가면역질환에 대해서도 각종의 면역억제제가 시험되고 있다.

또 악성종양에 대한 항암제에는 면역억제적으로 작용하는 것이 많고, 방사선요법도 이미 떨어져 있는 면역능을 더욱 저하시키게 된다.

표 6. 속발성(2차성) 면역 부전 증후군의 원인

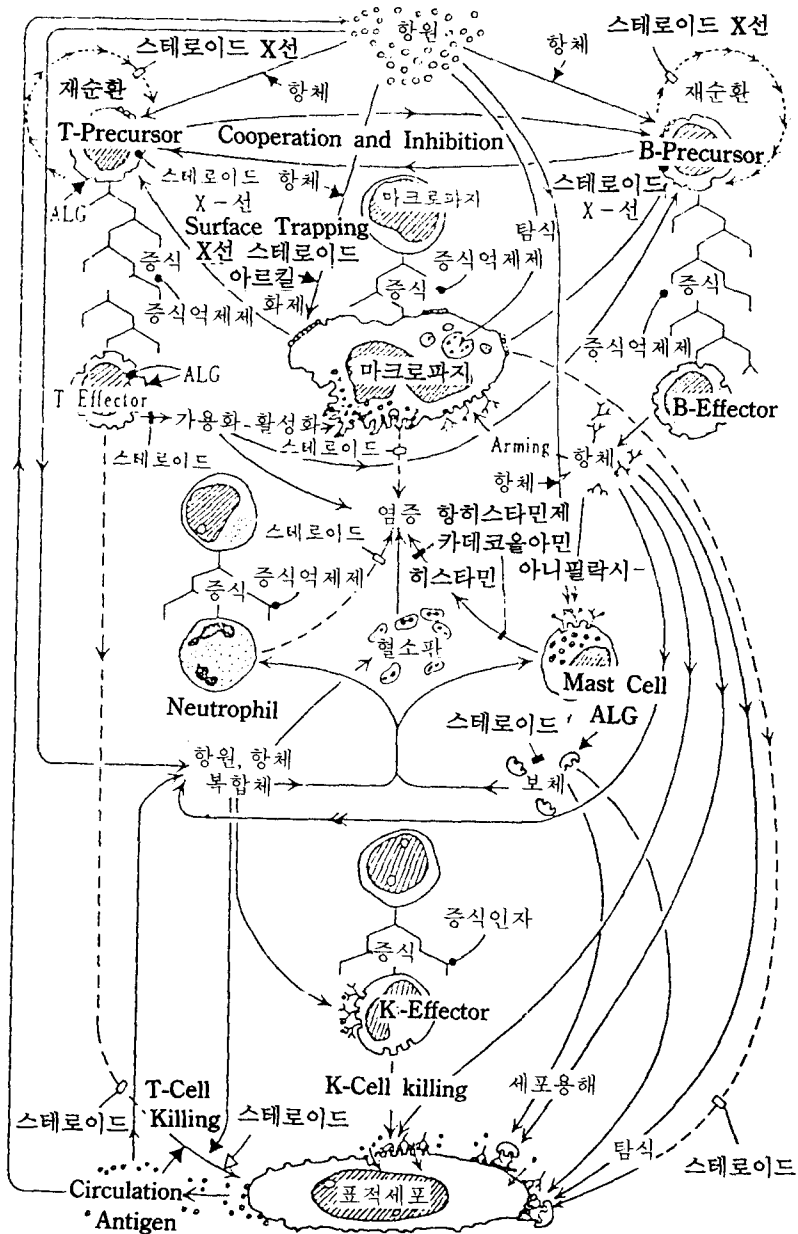
-
- A. 임파계 조직의 종양
 - 1) 만성 임파성 백혈병, 임파 육종, 세망 육종
 - 2) Hodgkin병, 살코이드시스
 - 3) 다발성 골수종, 마크로글로블린 혈증, H-Chain증, 단클론 면역 글로블린 혈증
 - 4) 흉선종
 - 5) 기타의 임파종
 - B. 자가면역 질환, 만성 염증, 천연 감작
 - C. 인간 렌트병
 - D. 면역 억제 요법
 - 1) 방사선
 - 2) 면역 억제제
 - 3) 항임파구 혈청
 - 4) 흉관 드레나아지
 - E. 면역 글로블린 주사(수동면역)
 - F. 비장, 흉선 적출, 충수 적제
 - G. 바이러스 감염
 - H. 암
 - I. 노화
 - J. 중독
 - K. 영양 장애
 - L. 단백질 상실 증후군
 - 1) 네프로제 증후군
 - 2) 단백질 상실성 위장증
 - 3) 박리성 피부염
 - M. 내분비 이상(Cushing증후군 등)
-

이들의 빈번한 사용에 의해 속발성 면역부전증 후군이 증가해 가고 있는 추세이다. 각 종의 면역억제제 인자의 작용점의 개략을 그림으로 나타내었다(그림 2).

후천성 면역 부전증

속발성 면역부전증에 세포성 면역의 저하에서 일어나는 Hodgkins병을 비롯한 여러가지 증후군과 체액성 면역의 저하로서 야기되는 면역글로블린의 합성저하, 분해의 촉진, 상실 및 산생이상에서 야기되는 면역부전증후군들이 있다. 이들 중 속발성 면역부전증으로서 1981년

이래 미국을 중심으로 크나 큰 사회문제가 되어 있는 질환은 후천성 면역결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome : AIDS)이다. 대도시 동성연애자(남성)들 사이에 유행되고 있으며, 마약상습자(정맥주사상습자), 혈우병 환자(지혈용혈액제 반복주사)들 중에서 가장 많이 발생하고 있으며 진단이 확정된 후 일년 이내에 약 50% 이상의 사망률을 나타내고 있는 질환이다. 환자는 1989년 4월 WHO보고에서 세계 110여개국에서 308,985명이나 된다고 하며, 동양권에서도 일본에서는 56명, 우리나라에서도 10여명에 가까운 환자 발생보고가 있었다. AIDS는 감염성질환으로 인체 면역결핍 바이러스(human



중식 억제 인자: X선 알키르화제(cyclophosphamide, ch'orambucil 등), 항대사제(6-mercaptopu-
rine, azathiopurine, methotrexate, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside), antibiotics(actinomycine 등)

그림 2. 면역 응답 과정과 면역 억제 인자의 작용점

immunodeficiency virus : HIV : HTSV-III/LAV)가 특이적으로 helper-T세포의 기능과 증식을 억제한다는 것이 밝혀져 있다. 수개월(9개월 내지 22개월)의 잠복기를 거친 후에 체중의 감소, 발열, 설사, 전신의 임파선, 간 및 비장의 종창시에 여러가지의 병원체(세균, 진균, 원충 및 바이러스)의 감염을 쉽게 받게 되는 즉 세포성 면역의 기능이 장애되고 있는 질환이다. 치료법은 아직도 확립되지 않았으며 인터페론이나 인터루킨을 투여하여도 면역부전 상태와 감염증상은 개선되지 않았다.

맺 음 말

세균감염과 면역부전 관련에 대한 현상의 일면을 소개하였으나 본문중에 서술된 바와같이 아직도 미해결의 문제가 많은 것이 현실이다.

구체적인 문제점이 면역학의 급진적인 발전에 의하여 계속 밝혀지고 있는 것 또한 현실이다. 앞으로도 꾸준한 연구에 의해 실제적으로 많은 의문에 대한 해석이 되고 있으며 기대하고 있던 많은 연구성과를 얻은 영역도 있다. 이러한 연구의 진전에서 얻어지는 기초적인 지식을 기반으로 하여 면역부전으로 인한 감염증의 예방, 진단 및 치료에 도움이 되어 주었으면 하는 기대를 갖는다.

참 고 문 헌

- 1) Collins, F.M : Vaccines and cell-mediated immunity, *Bacteriol. Rev.* 38 : 371-402, 1974.
- 2) Jawetz, E., Mcknick, J.L. and Adelbetg, E.A. : *Review of Medical Microbiology*, 18th. ed., Appleton and Lange, East Norwalk, P. 126-142. 1989.
- 3) Ivan, M. Roitt. : *Essential Immunology*, 6th. ed., Blackwell Scientific Publications, Osney Mead, Oxford, P.154-192. 1985.
- 4) Ivan, M. Roitt, Jonathan, B. and David, K. Male : *Immunology*, The C.V. Mosby Co., St Louis, P. 177-188. 1985.
- 5) Turk, J.L. : Contribution of modern immunological concepts to an understanding of disease of the skin, *Brit. Med. Journ.*, 3 : 363-368, 1970.
- 6) WHO : Cell-mediated immunity and resistance to infection. *Technical Report Series*, No. 519-1973.
- 7) Blanden, R.V. : T cell response to viral and bacterial infection. *Transplant. Rev.*, 19 : 56-88, 1974.
- 8) 이연태(譯) : 최신 면역학(菊地浩吉外著), 집문당, 서울 P. 451-474. 1982.
- 9) 김주덕, 김성광(譯) : 면역학 입문(ESSENTIAL IMMUNOLOGY, IVAN M. ROITT 4TH. ED. 1983)의치학사. 서울, P. 192-202. 1983.

1) Collins, F.M : Vaccines and cell-mediated