

## 기관지 천식환자에서 기도 투과성에 관한 연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실

황정실 · 김신애 · 곽준구 · 박명재  
어수택 · 정연태 · 김용훈 · 박춘식

= Abstract =

### Change of Bronchial Permeability in Patients with Bronchial Asthma

Jeongsil Hwang, M.D., Sinae Kim, M.D., Jungu Kwack, M.D., Myungjae Park, M.D.,  
Sootaek Uh, M.D., Yeontae Chung, M.D., Yonghun Kim, M.D. and Choonsik Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

To evaluate the effect of damaged bronchial epithelium on epithelial permeability and physiologic changes of the airway in patients with bronchial asthma, we measured the concentration of protein and albumin in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), the width of intercellular junction and bronchial hyperreactivity in 22 patients with bronchial asthma and 21 healthy subjects.

The results were as follows:

1) The concentration of protein in BALF from patients with bronchial asthma was higher when compared with that of normal subjects ( $237 \pm 182$  vs  $113 \pm 78$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p < 0.05$ ), and the concentration of albumin was also higher than that of normal subjects ( $116 \pm 126$  vs  $32 \pm 88$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p < 0.05$ ). The ratio of the concentration of protein in BALF to that in serum was increased in patients with bronchial asthma when compared with that of normal subjects ( $0.35 \pm 0.30$  vs  $0.16 \pm 0.11\%$ ,  $p < 0.05$ ).

2) The intercellular junction of bronchial epithelium was widened in 14 of 20 patients with bronchial asthma, in contrast, 5 of 14 normal subjects ( $p < 0.05$ ). The mean width of intercellular junction was greater when compared with that of normal subjects ( $1.71 \pm 1.81$  vs  $0.56 \pm 0.85$   $\mu\text{m}$ ,  $p < 0.05$ ). The width was well correlated with the ratio of protein in BALF to that of serum ( $r = 0.3226$ ,  $p = 0.047$ ) when observed in 18 patients with bronchial asthma and 10 patients with normal subjects.

3) The bronchial hyperreactivity, expressed as  $PC_{20}$ , was inversely correlated with the concentration of protein in BALF ( $r = -0.3030$ ,  $p = 0.038$ ) in when observed in 18 patients with bronchial asthma and 19 normal subjects.

4) The width of intercellular junction was well inversely correlated with  $PC_{20}$  ( $r = -0.5006$ ,  $p = 0.002$ ) when observed in 19 patients with bronchial asthma and 11 patients with normal subjects.

In conclusion, increased permeability and the damage of bronchial epithelium may lead to change of bronchial hyperreactivity.

### 서 론

기관지천식은 종래에는 비만세포에서 분비되는 기도 수축제 및 leukotriene 등에 의한 기도괄약근의 수축이

주요 병변으로 사료되었으나 만성 기관지 천식에서는 점 차 기도내 염증에 의한 기도 내경의 감소 및 염증 반응에 따른 기도수축이 주요 병태생리가 되는 질환이라는 인식이 현재 일반적으로 받아들여지고 있다<sup>1-3)</sup>.

염증반응에는 혈장의 삼출이 필수적인 소견으로 정상

기도에서는 단백질의 기도내 유입이 철저히 제한되어 있으나 기도내 염증반응에 의해 혈관내피 세포간 연결부위의 확장으로 혈장 단백질을 포함한 거대 분자물질의 통과가 쉽게 일어난다<sup>1-4)</sup>. 즉 유발인자가 폐혈관을 통해서 또는 흡인된 후 기도내에 도달하면 각종의 체액성, 신경성 및 세포성 매개물들에 의하여 모세혈관 원위부(postcapillary) 내피세포의 수축을 유발시켜 혈관내피세포간 연결부위의 확장으로 투과성이 증가하고 혈장성 삼출액이 혈관 밖으로 삼출되면 간질내에 염증성 반응을 유발시켜 점막 및 점막하 부종을 형성하여 기도 저항성을 항진시킨다. 또한 삼출액의 간질내에서 기도내로 누출을 막고 있는 상피세포의 손상을 유발하여 기도내로 유출되어 기도점액의 조성의 변화를 초래하거나 기도내에 염증반응을 증폭시켜 점도가 높은 삼출액이 기도내에 존재함으로써 기도상피 세포의 섬모운동을 저하시켜 점액의 배출이 어려워져서 기도폐쇄를 일으키며 상기도는 지속성 천식발작으로 사망한 환자에서 흔히 관찰되는 소견으로 되어 있다<sup>1)</sup>.

기관지 천식환자에서도 기도 상피세포 손상 및 기도의 투과성의 증가는 여러가지 방법으로 증명되어 있으나 기도 상피세포의 손상의 정도가 기도내로 염증액의 투과성에 미치는 영향에 대해서는 연구되어진 바 없다.

저자들은 천식환자에서 기도내 상피세포의 손상이 기도내로 혈장의 투과성에 미치는 영향을 알아보고 또한 기도 투과성의 정도와 천식의 임상적 지표인 기도 과민성과의 상관관계를 알아보기 위하여 기관지 폐포세척액 내 단백질 및 알부민의 농도 그리고 상피세포 사이의 간격 및 기도 과민성을 측정 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

대상 환자는 24시간 이상의 호흡곤란 및 통상의 치료에도 반응하지 않는 지속성 천식(status asthmaticus) 환자로 내인성 천식환자 13명, 외인성 천식환자 9명으로 총 22명이었으며, 외인성 천식환자는 가족력 및 알레르기 병력이 있으며 한국에서 흔한 항원 48종의 피부 반응 검사상 한가지 이상 양성을 보인 경우로 정하였다. 입원 후 8명에서는 steroid와 aminophylline 병합 투여를, 15명에서는 aminophylline을 사용하였다. 치료 7일에서 14일 사이에 기관지 폐포세척술을 시행하였고 시행 2

**Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Bronchial Asthma and Normal Subjects**

	Bronchial Asthma			normal subject
	total	IBA*	EBA*	
sex (M:F)	10 : 12	5 : 8	5 : 4	12 : 9
age (years)	45±20	38±13	42±13	40±15
FVC (% pred.)	76±13	72±15	74±20	86±10
FEV1 (%pred.)	70±15	70±13	69±13	86±9
PC <sub>20</sub> (mg/mL)	1.0±1.6	0.7±1.2	1.2±1.8	19.3±7.7

\*IBA: Intrinsic Bronchial Asthma

\*EBA: Extrinsic Bronchial Asthma

일전에 히스타민 유발검사를 실시하였으며 동시에 피부 반응 검사를 시행하였다. 폐기능 검사는 기관지 폐포 세척술 2일전 시행하였으며 평균 FVC는 예측치의 76%, 평균 FEV1은 예측치의 70%이었고, PC<sub>20</sub>은 평균 1.01 mg/mL이었다. 대조군은 경미한 호흡기 증상을 보인 21명으로 평균 나이 40세로 남자 12명, 여자 9명이었고 FVC가 86%, 평균 FEV1은 86%였으며 모든 환자는 비흡연자였다. 대조군 및 대상환자의 임상상은 Table 1과 같다.

## 2. 방 법

### 1) 기관지 폐포세척술 및 세척액의 처리

양<sup>5)</sup>등의 방법으로 시행하였으며 간략히 기술하면, 천식환자는 우측 중엽이나 좌측 설상엽 그리고 대조군의 경우는 병변이 없는 폐의 우측 중엽이나 좌측 설상엽에서 37°C, 200 mL의 생리적 식염수를 6차례 나누어 분주 후 50내지 100 mmHg의 음압으로 세척액을 획득하였다. 획득된 세척액은 먼거저로 거른 다음 1500 RPM (500 g)으로 4°C에서 5분간 원심분리시켜 세포총과 상층액을 분리한 후 상층액의 단백질양 및 알부민양을 측정하였다.

### 2) 단백질 및 알부민양의 측정

단백양은 Lowrey<sup>6)</sup> 방법으로 측정하였는 바 간략히 기술하면, 검사용액 200 mL에 Biuret 시약(1% CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, 2% sodium tartrate, 2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 N NaOH) 2 mL를 혼합하여 10분간 방치한 후, phenol

시약 200 mL를 가하고 30분간 방치하여 spectrophotometer 600 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 bovine serum albumin (BSA)을 회석하여 구하였다.

알부민양은 bromcresol green (BCG)<sup>7)</sup>을 이용하였으며 먼저 BCG 105 mg, 8.85 g의 succinic acid, 100 mg sodium azide, 4 ml Brij-35 300 g/L에 증류수를 가하여 950 mL가 되게 만든후 NaOH 6 mol/L로 산도가 4.15~4.25가 되도록 조정하였고 증류수로 1 L가 되게 회석하였다. 표준용액인 BSA와 기관지 폐포세척액을 각각 25  $\mu$ L씩 취한 다음 BCG 시약 5 mL를 가하고 실온에 10분간 방치한 후 630 nm에서 BCG 시약을 blank로 흡광도를 측정하여 검사용액 흡광도/표준용액 흡광도 $\times$

표준용액 농도의 공식으로 알부민 농도를 산출하였다.

### 3) PC<sub>20</sub>의 측정

Cockcroft 방법<sup>8)</sup>을 이용하였으며, 간략히 기술하면 PBS(phosphate buffer solution)을 2분간 흡인 후 FEV<sub>1</sub>을 측정하여, 이값의 80%를 target point로 정하였고 PC<sub>20</sub>는 histamine 흡입 2분후의 FEV<sub>1</sub>이 target point에 도달하는 농도로 정하였다.

### 4) 기도 상피세포 사이의 간격

우측 주 기관지에서 우측 상엽이 분리되는 부위에서 기관지 내시경을 이용하여 얻은 조직을 고정액인 glutaraldehyde (phosphate buffer, pH7.4)와 1% OsO<sub>4</sub> 용액에 이중 고정된 후 탈수과정을 거쳐 Epon에

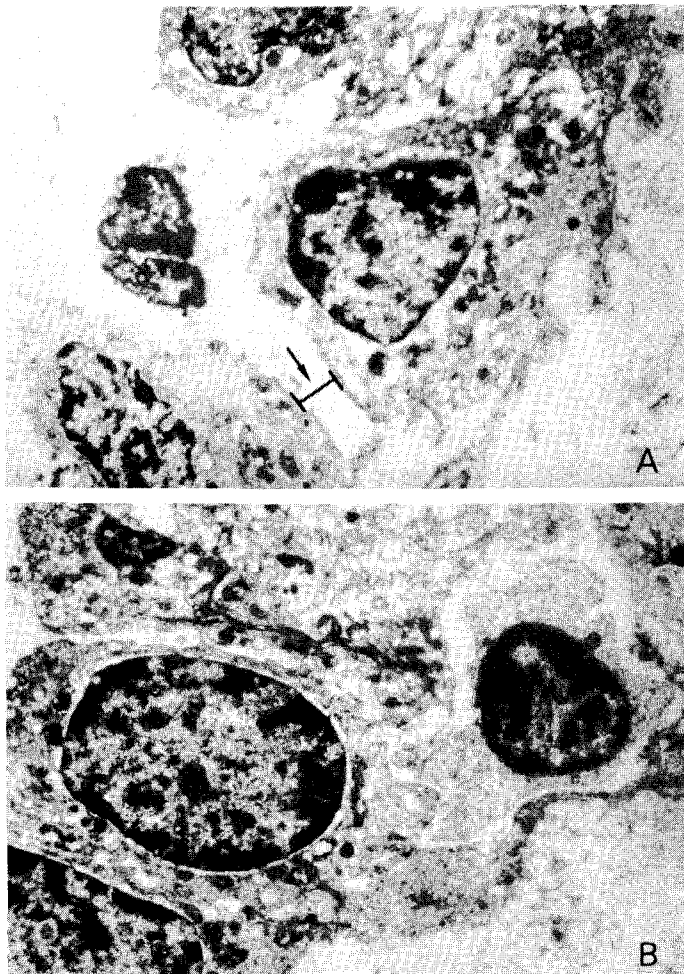


Fig. 1. Electromicroscopy of bronchial epithelium ( $\times 5000$ ). In fig. A, the intercellular junction (indicated by arrow) is widened, but in fig. B the intercellular junction is well preserved.

포매하고 자른 다음 uranyl acetate와 lead citrate로 복염색하여 Hitachi H-300형 전자 현미경으로 관찰하였다. 기도 상피간의 넓이는 전자현미경 하에서 3000-5000배 확대한 후 기저막 상부의 기저세포 사이의 가장 넓은 곳을 측정하였다(Fig. 1).

### 5) 통계 방법

천식군과 정상 대조군과의 각 검사치의 비교는 Mann-Whitney U검사로 하였고, 기관지 상피세포의 세포간 간격의 유무는  $X^2$  검사로 검정하였고, 상관관계는 상관계수를 구하여 알아 보았다. 그리고 모든 수치는 평균±표준오차로 표시하였고, p값이 0.05이하일 때 통계적 유의성을 인정하였다.

## 결 과

### 1. 기관지 폐포세척액내의 단백질 및 알부민양

22명의 천식군에서의 기관지 폐포세척액내의 단백질양은 대조군 19명의 단백질양보다 유의하게 높았으며 ( $237 \pm 182$  vs  $113 \pm 78 \mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0.01$ ), 내인성 천식군에서 외인성 천식군보다 높은 경향을 보였으나 통계적 차이는 없었다 ( $275 \pm 200$  vs  $191 \pm 155 \mu\text{g/mL}$ ,  $p > 0.05$ ). 투과성을 더 예민하게 반영할 수 있는 지표인 혈청의 단백질에 대한 기관지 폐포세척액의 단백질양의 비도 천식군에서 대조군보다 유의하게 높았으며 ( $0.35 \pm 0.30$  vs  $0.16 \pm 0.11\%$ ,  $p < 0.05$ ), 내인성 천식과 외인성 천식군 사이에는 차이가 없었다 ( $0.38 \pm 0.27$  vs  $0.26 \pm 0.19\%$ ,  $p >$

$0.05$ ) (Table 2).

### 2. 기관지 폐포세척액내 단백질양과 기관지 상피세포의 세포간 간격(Intercellular Tight Junction)

기관지 상피세포의 세포간 간격이 측정가능 하였던 20예의 천식환자군중 14예에서 세포간 간격이 넓어져 있었으며, 6예에서는 세포간 간격이 없었으며, 대조군 21예중 측정가능하였던 14예중 9예에서 세포간 간격의 확장이 없이 5예에서만 세포간 확장을 보였다 ( $p < 0.05$ ,  $X^2$  test). 그리고 측정 가능하였던 천식환자군에서 대조군보다 세포간 간격이 유의하게 넓어져 있었다 ( $1.71 \pm 1.81$  vs  $0.56 \pm 0.85 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.05$ ) (Table 2). 세포간 간격과 세척액내 단백질 양 사이의 상관관계는 천식군 19명, 정상 대조군 11명을 포함한 총 30예에서 분석한 바, 세포간 간격이 넓어질 수록 세척액내 단백질양이 증가하는 상관관계를 보였다 ( $r = 0.3558$ ,  $p = 0.027$ , Fig. 2). 또한 천식환자군 18명과 정상 대조군 10명에서 세포간 간격과 혈청의 단백질에 대한 기관지 폐포세척액의 단백질양의 비도 세포간 간격이 넓어질 수록 기도내 단백질의 투과성이 유의하게 상승하는 상관관계를 보였다 ( $r = 0.3226$ ,  $p = 0.047$ , Fig. 3). 천식환자만을 대상으로 할 때 세포간 간격과 기관지 폐포세척액내 총단백량 ( $r = 0.224$ ,

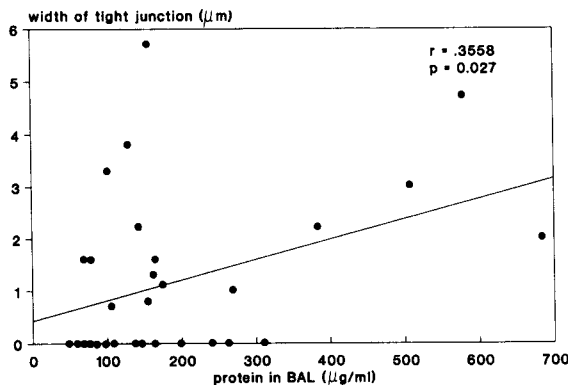


Fig. 2. Correlation between the concentration of protein in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and the width of tight junction in 19 patients with bronchial asthma and 11 normal subjects.

Table 2. The Concentration of Protein and Albumin in BAL Fluid from Patients with Bronchial Asthma and Normal Subjects

	Bronchial Asthma			Normal subject
	Total	IBA*	EBA	
Protein ( $\mu\text{g/ml}$ )	$237 \pm 182^*$	$275 \pm 200$	$191 \pm 155$	$113 \pm 78$
Albumin ( $\mu\text{g/ml}$ )	$116 \pm 126^*$	$109 \pm 117$	$128 \pm 148$	$32 \pm 88$
Ratio (%) <sup>*</sup>	$0.35 \pm 0.30^*$	$0.38 \pm 0.27$	$0.26 \pm 0.19$	$0.16 \pm 0.11$
ITJ ( $\mu\text{m}$ ) <sup>†</sup>	$1.71 \pm 1.81^*$	—	—	$0.56 \pm 0.85$

\*\*There are no differences between IBA (intrinsic bronchial asthma) and EBA (extrinsic bronchial asthma) in any parameters

\* $p < 0.05$  vs normal subject

<sup>\*</sup>ratio means the divided BAL protein by serum protein

<sup>†</sup>intercellular tight junction

$p=0.194$ ) 및 혈청의 단백질에 대한 기관지 폐포세척액의 단백질의 비( $r=0.214, p=0.175$ ) 사이에는 상관관계 경향만을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

### 3. 기관지 폐포세척액내 단백질양과 PC<sub>20</sub>

정상 대조군 19예와 천식환자 18예에서 기도 단백질양이 증가할 수록 PC<sub>20</sub>은 유의하게 감소하는 역 상관관계를 보였으며( $r=-0.3399, p=0.020, \text{Fig. 4}$ ), 또한 혈청의 단백질에 대한 기관지 폐포세척액의 단백질의 비가 증가할 수록 PC<sub>20</sub>가 감소하는 역 상관관계를 보였다( $r=-0.3030, p=0.038, \text{Fig. 5}$ ). 천식 환자만을 대상으로 할때 세척액내 단백질양이 증가할 수록 PC<sub>20</sub>이 감소

하는 역 상관 경향을 보였으며( $r=-0.3120, p=0.097$ ) 혈청에 대한 세척액의 단백질비도 PC<sub>20</sub>와 역 상관 경향만을 보였다( $r=-0.3592, p=0.071$ ).

### 4. 기관지 상피세포의 세포간 간격과 PC<sub>20</sub>

11예의 정상군과 19예의 천식환자를 포함한 30예의 대상군에서 상피세포 사이 간격이 넓을수록 PC<sub>20</sub>은 감소하는 역 상관관계를 보였으며( $r=-0.5006, p=0.002, \text{Fig. 6}$ ), 19예의 천식군만을 대상으로 할 때에도 세포간 간격이 넓을수록 PC<sub>20</sub>이 감소하는 역 상관관계를 보였다( $r=-0.4440, p=0.028$ ).

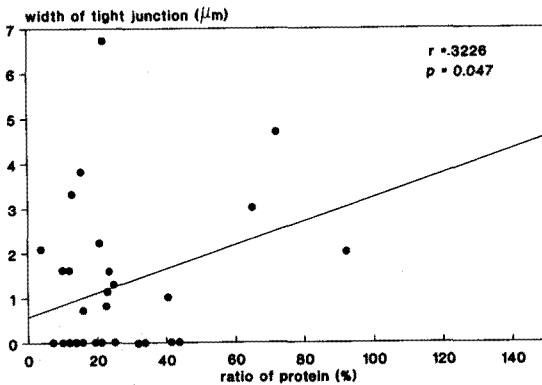


Fig. 3. Correlation between the ratio of protein in BALF to serum and the width of tight junction in 18 patients with bronchial asthma and 10 normal subjects.

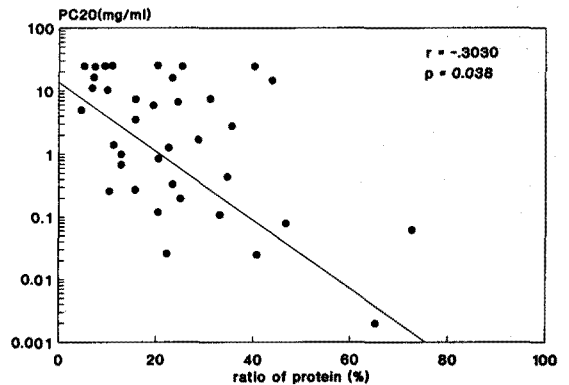


Fig. 5. Correlation between the ratio of protein in BALF to serum and PC<sub>20</sub> in 18 patients with bronchial asthma and 19 normal subjects.

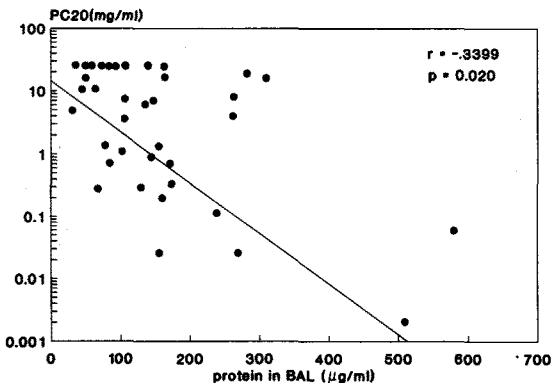


Fig. 4. Correlation between the concentration of protein in BALF and PC<sub>20</sub> in 18 patients with bronchial asthma and 19 normal subjects.

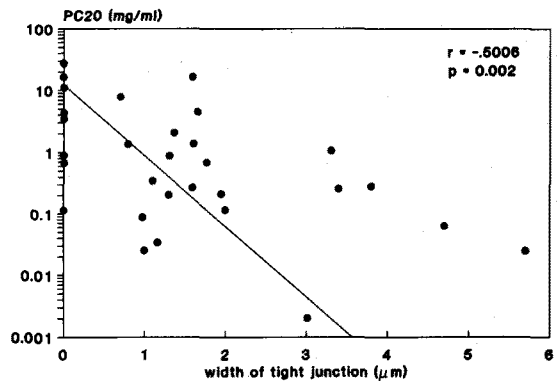


Fig. 6. Correlation between the width of tight junction and PC<sub>20</sub> in 19 patients with bronchial and 11 normal subjects.

## 고 찰

저자들은 현증 기관지 천식환자에서 기도내로 혈청의 삼출이 증가되어 있으며, 삼출의 정도는 천식환자에서 특징적으로 나타나는 기도과민성과 좋은 상관관계를 보였고, 기도내 삼출이 심할수록 기도 과민성이 증가함을 관찰하였다. 또한 기관지상피세포의 세포간 간격의 증가로 표시되는 기도 상피세포의 손상이 심할수록 기도 과민성이 증가되는 것으로 보아 기도 상피세포의 손상과 기도내 염증반응이 기관지 천식의 증상의 발현에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

증상이 없는 천식환자의 경우 기관지 폐포세척액내 총 단백양을 정상인과 비교하면 차이가 없으나 알레르기 천식환자에서 기인항원 흡입후 기도내에 단백질이 증가하며 증가의 정도는 초기에 고분자량보다는 저분자량 물질의 상승이 더 높은 것<sup>9)</sup>으로 되어 있어 저자의 결과와 마찬가지로 기도의 투과성 증가가 천식 유발의 한 요인이 됨을 증명하고 있다. 이러한 기도내로의 과투과 현상은 기인항원 자극후 즉시형으로 나타나게 되며 기도 수축이 오기 이전에 점막의 창백(blanching)이 생기고 곧 이어 충혈(hyperemia)이 동반되며 그 이후 기도 수축이 나타나는 바, 이는 기도 평활근의 수축이 나타나기 이전에 염증반응이 먼저 나타남을 알 수 있다<sup>10)</sup>.

과투과 현상을 측정하는 방법은 여러가지 방법이 실험 동물에서 시행되었으나 사람에서는 <sup>99m</sup>Techetium DTPA 및 여러 방사선 동위원소의 분무(aerosol)를 이용하여 측정하거나<sup>11,12)</sup> 기관지 폐포세척액내의 단백질 및 알부민의 농도를 분석 함으로써 간접적으로 평가되어 지고 있다<sup>13)</sup>. 천식환자의 객담내 알부민과 총단백량이 증가되며<sup>14)</sup> 기관지 폐포세척액내에서도 알부민이 증가되는 것<sup>15)</sup>으로 보아 기관지 상피 세포의 투과성도 천식환자에서 유의하게 높은 것으로 되어 있다. 세척세포액의 분석중 혈청내 농도와 세척세포내 농도를 동시에 비교 산출하는 Distribution coefficienty [(protein) BAL/total protein ÷ (protein) serum/total protein]가 상피세포의 투과성 관찰에 비교적 간편하게 사용되어 질 수 있으며, Fick등<sup>9)</sup>이 이를 이용하여 분자량에 따른 투과성을 보고한 바 있다. 즉, 항원흡입 직후 35Kd의 분자량을 전후하여 35 Kd 이하의 물질에서의 Distribution coefficienty가 선택적으로 증가하나 2~4 시간후

가 되면 45 Kd에서 900 Kd까지의 고분자 물질에서도 비 선택적으로 Distribution coefficienty가 증가하는 것으로 보고 하였다. 저자들은 Distribution coefficienty를 평가하지는 못하였으나 총 단백질량의 세척세포에 대한 혈청내 비를 구하여 비교한 결과 천식군에서 더 높은 투과성을 관찰하여 천식환자에서 기도내로의 투과성의 증가를 간접적으로 증명할 수가 있었다. 기도투과성의 증가 기전은 유발물질이 기도내에 도달하면 체액성, 신경성, 또는 염증 매개물들이 미세순환계의 세정맥 내피세포에 직접 작용하여 내피세포 사이를 분리시키며 이를 통해 과단백성 혈장의 삼출이 발생된다<sup>1)</sup>. 기도 혈관 과투과성으로 유출된 혈장 성분은 기도내에 삼출성 염증 반응을 일으켜, 이는 기도 부종을 야기시켜 기도 폐색의 한 요인으로 작용할 뿐 아니라 기도내 염증 반응에 따른 자극성 수용체의 노출로 기도 과민성이 지속적으로 항진될 수 있게 한다. 정상적으로 상피세포는 간질조직이나 내피세포 보다 용질 이동에 모세혈관 내피세포보다 더 저항적이다<sup>16)</sup>. 즉 상피세포 사이가 용질의 수동적 확산시 선택적 투과를 조절하는 장벽 역할을 하는 것이다<sup>17)</sup>. 면역학적 기전에 의한 염증반응으로 상피세포간의 구조적 손상을 유발하고 이를 통해 단백질 유출이 발생하여 기도강내로 들어가며 결국은 상피세포의 탈락을 유발시키고 섬모운동을 방해하며<sup>1)</sup>, 또한 알부민등은 점액과 작용하여 끈적끈적한 점액복합체를 형성하며 소기관지의 협소를 초래한다. 그리고, 점막 손상으로 상피세포간의 간격이 넓어지면 기저막에 있는 자극 수용체에 항원의 폭로가 쉽게되고 점막하층에 있는 비만세포가 많은 양의 항원을 수용할 수 있게되어 기관지 수축을 유발한다<sup>18)</sup>. 한편으로는 삼출액이 간질조직내로 들어가서 점막하층이나 점막의 부종을 일으키고 탄성을 감소시켜 기도협소를 더욱 조장한다. 상기 서술된 기도 염증에 따른 기도 과민성의 증가는 기관지 천식 이외에도 이산화질소, 오존에 의한 노출 및 흡연 후 온다는 것이 잘 증명 되어 있다<sup>19,20)</sup>. 기도 투과성을 항진시키는 매개물로는 histamine, Leukotriene B, platelete activating factor, Bradykinin등이 있는데 이 물질들은 모세혈관 유출 및 기관지 수축을 유발하며<sup>21)</sup> 그 대표적인 예로 histamine은 기관지 세정맥의 내피세포의 수축을 일으켜서 내피세포 사이의 간격(gap)을 형성하고<sup>22,23)</sup> 혈관 투과성을 증가 시키며<sup>24)</sup> 기도내 부종을 일으켜 기관지 과민반응을 일으킨다<sup>3)</sup>. 기도내로의 혈장 삼출액의 투과는 모세혈관

내피세포의 투과성에 의해서 의존되나 투과되어 간질강 내로 나온 삼출액의 기도내로의 투과는 상피세포 연결부위를 통해서 이루어지게 된다. 급성 염증 반응에 의한 상피세포간 연결부위의 손상 및 투과성의 증가는 여러 질환 및 자극 상태에서 증명되어 있는 바, 1974년 Simani등<sup>18)</sup>이 흡연 후 상피세포간 연결부위의 손상에 의하여 페투과성이 증가한다고 보고한 이래 1980년 Boucher등<sup>25)</sup>이 투과성의 증가가 상피세포간 연결부위(tight junction)의 구조적 손상과 관계가 있음을 증명하였고 어등<sup>26)</sup>과 Jones등<sup>27)</sup>은 증상이 없는 만성 흡연자에서 폐포 기도투과성이 증가되어 있는 것을 증명하여 기도 투과성은 기도의 염증과 관련이 있음을 밝혔다. 그리고 투과성의 증가는 주로 염증의 삼출시기에 발생한다고 하였으며 Empey등<sup>28)</sup>은 이러한 비특이적 투과성 증가가 점막손상과 관련이 있다고 하였다. 저자들은 상피세포의 손상 정도를 전자 현미경하에서 기저 세포간 간격의 거리로 측정 하였으며 많은 수의 환자에서 섬모상피 세포의 소실로 상피세포 손상을 관찰할 수 없었으며 남아 있는 세포는 주로 기저세포로서 기저세포간 간격이 넓어져 있음을 볼 수 있었다. 기저 세포간 간격의 거리와 기관지 세척세포내 단백질 및 기도과민성의 지표인 PC<sub>20</sub>과 유의한 상관관계를 보여 기도과민성 증가에 세포간 간격의 변화 및 상피세포의 손상이 유의한 영향을 미침을 알 수 있었다. 기도내 단백 유출과 염증 정도를 알 수 있는 지표인 단백질과 알부민양은 천식군에서 유의하게 높게 측정되어 투과성이 증가된 소견을 보였으며 상피세포간의 간격이 넓을수록 단백질이 증가하는 것은 기도 점막 손상이 기도 내로의 투과성에 직접 관련이 있음을 시사하는 소견이었다. 기도 예민도를 나타내는 PC<sub>20</sub>을 측정 비교한 결과 기도내 단백질이 많을수록 PC<sub>20</sub>은 감소하는 것으로 보아 기도내 삼출 증가에 따른 염증 매개물에 의해서 기도 예민도가 증가하였으며 이러한 소견들은 넓어진 상피세포 사이로 혈청 단백질이 더 많아지고 이로 인해 기도 예민도가 증가하는 것으로 생각된다.

## 결 론

저자들은 기관지 천식환자 22명과 대조군 21명을 대상으로 기관지 폐포 세척술을 이용하여 기관지 폐포세척액내 단백질 및 알부민양을 측정하여 상피세포 사이의 간

격 및 기도과민성과 비교하여 기도내 상피세포의 손상이 기도 투과성에 미치는 영향과 기도 투과성의 정도가 임상적인 지표인 기도과민성과 갖는 관계를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 기관지 폐포세척액내 단백질양은 천식 환자에서  $237 \pm 182 \mu\text{g/mL}$ , 대조군에서는  $113 \pm 78 \mu\text{g/mL}$ 로 천식군에서 유의하게 높았으며 ( $p < 0.01$ ), 알부민양은 천식군에서  $116 \pm 126 \mu\text{L/mL}$ , 대조군에서는  $32 \pm 88 \mu\text{L/mL}$ 로 천식 환자군에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다 ( $P = 0.182$ ). 단백질의 혈청에 대한 세척액의 비도 천식군에서  $0.327 \pm 0.229\%$ 로 대조군의  $0.162 \pm 0.106\%$ 보다 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ).

2) 세포간 간격(tight junction)은 11예의 정상군에서  $0.41 \pm 0.37 \mu\text{m}$ , 천식군에서  $1.53 \pm 1.40 \mu\text{m}$ 로 천식군에서 유의하게 높았으며 ( $p < 0.05$ ), 세포간 간격이 넓을수록 세척액내 단백질이 증가하는 상관관계를 보였다 ( $r = 0.3558$ ,  $P = 0.027$ ).

3) 기도 단백질 및 단백질의 혈청에 대한 세척액 비가 증가할수록 PC<sub>20</sub>은 감소하는 역 상관관계를 보였다 ( $r = -0.3399$ ,  $p = 0.020$ ,  $r = -0.3030$ ,  $p = 0.038$ ).

4) 세포간 간격이 넓을수록 PC<sub>20</sub>은 유의하게 감소하였다 ( $r = -0.5006$ ,  $p = 0.002$ ).

이상의 결과로 기관지 천식 환자에서 기도내로의 혈청의 투과성 증가와 기도상피 세포의 손상이 기도 과민성을 증가시킬 것으로 사료된다.

감사의 말씀.

끝으로 기관지 폐포세척액의 처리에 도움을 주신 현암 신장연구소의 전 복희, 김선영 기사께 진심으로 감사하드린다.

## REFERENCES

- 1) Persson CGA: Leakage of macromolecules from the tracheobronchial microcirculation. *Am Rev Respir Dis* 135: S71, 1987
- 2) Ronald P. Daniele: Asthma. Cecil The Textbook of Medicine 18th Edition, 1: 410.
- 3) Hargreave F, ed: Airways reactivity. Mechanisms and clinical relevance proceedings of symposium, McMaster University, Junr 20-22, 1979. Ontario, Canada: Astra Pharmaceuticals, Canada, 1980
- 4) Szentivanyi A: The beta adrenergic theory of the

- atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* **42**: 203, 1968
- 5) 양동호, 한동철, 어수택, 박춘식 : 기관지폐포세척액 내 Angiotensin Converting Enzyme의 농도에 흡연이 미치는 영향. *대한내과학회잡지* **31**: 73, 1986
  - 6) Lawrey M: Methods for The Determination of Protein and Albumin in Serum and Plasma. *Text-book of Clinical Chemistry* **1986**: 579, 1986
  - 7) 이삼열, 정윤섭 : 혈장단백 측정. *임상병리 검사법* **4**: 202, 1982
  - 8) Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY: Measurement of responsiveness to inhaled histamine using FEV<sub>1</sub>; Comparison of PC<sub>20</sub> and threshold. *Thorax* **38**: 523, 1983
  - 9) Fick RB, Richerson HB, Zavala DC, Hunnighake GW: Bronchoalveolar lavage in allergic asthmatics. *Am Rev Respir Dis* **135**: 1204, 1987
  - 10) Majno G, Shea SM, Levental M: Endothelial contraction induced by histamine type mediators. *J cell Biol* **42**: 647, 1969
  - 11) Nolop NB, Maxwell DL, Foeming JS, Braude S, Huhges JMB, Royston D: A comparison of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and <sup>113</sup>In-DTPA aerosol clearances in humans. Effects of smoking, hyperinflation, and in vivo oxidation. *Am Rev Respir Dis* **136**: 1112, 1987
  - 12) Daniel JD, Marie AC, Gisele SL, Linel GB, Jacques C, Gerad JH: Respiratory clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **134**: 493, 1986
  - 13) Dulfano MJ, Luk CK: Sputum and ciliary inhibition in asthma. *Thorax* **37**: 646, 1982
  - 14) Harkavy J: Spasm-producing substance in the sputum of patients with bronchial asthma. *Arch int Med* **45**: 641, 1930
  - 15) Lam S, Leriche LC, Kijek K, Phillips RT: Effect of bronchial lavage volume on cellular and protein recovery. *Chest* **88**: 856, 1985
  - 16) Effros RM, Mason GR: Measurements of pulmonary epithelial permeability in vivo. *Am Rev Respir Dis* **127**:s59, 1983
  - 17) Ranga V, Powers MA, Padilla M, Strobe GL, Fowler L, Kleinerman J: Effect of allergic bronchoconstriction on airways epithelial permeability to large polar solutes in the guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* **128**: 1065, 1983
  - 18) Simani IAS, Inoue S, Hogg JC: Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. *Lab Invest* **31**: 75, 1974
  - 19) Hulbert WC, Walker DC, Jackson A, Hogg JC: Airway permeability to horseradish peroxidase in guinea pigs: the repair after injury by cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis* **123**: 320, 1981
  - 20) Orehek J, Massari JP, Gagrard P, Grinoud G, Charpin J: Effect of short term, low level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity in asthmatic patients. *J Clin Invest* **57**: 301, 1976
  - 21) Persson CGA, Svensjö E: Airway hyperreactivity and microvascular permeability to large molecules. *Eur J Respir Dis* **64**: 183, 1983
  - 22) Majno G, Gilmore V, Leventhal M: On the mechanism of vascular leakage caused by histamine medication. *Cir Res* **21**: 833, 1967
  - 23) Eliassen K: Metabolism of <sup>14</sup>C-histamine in domestic animals: II. Cow and sheep. *Acta Physiol Scand* **28**: 289, 1971
  - 24) Pietra G, Szidon J, Leventhal M, Fishman A: Histamine and interstitial pulmonary edema in the dog. *Cir Res* **28**: 323, 1971
  - 25) Boucher RC, Johnston J, Inoue S, Hulbert W, Hogg JC: The effect of cigarette smoke on the permeability of guinea pig airways. *Lab Invest* **43**: 94, 1980
  - 26) 어수택, 서국원, 황성규, 한동철, 나현, 안병수, 김태준, 박춘식 : 흡연이 폐투과성에 미치는 영향. *대한내과학회잡지* **28**: 23, 1985
  - 27) Jones JG, Lawler P, Crawly JCW, Minty BD, Hulands G, Veall N: Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* **1**: 66, 1980
  - 28) Empey DW, Laitmen LA, Jacobs J, Gold WM, Nadel J: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory infection. *Am Rev Respir Dis* **113**: 131, 1976