

천식의 발병 기전

고려대학교 의과대학 내과학교실

인 광 호

Pathogenesis of Asthma

Kwang Ho In, M.D., Ph. D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

I. 서 론

과거 전통적인 관점에서의 천식은 비만 세포로부터 분비되는 histamine, leukotriene 등 여러 화학 매개물질에 의한 기관지 평활근의 주기적인 수축현상이라는 개념으로 인식되어 왔다. 그러나 천식의 병리 조직적 연구가 활발해 지면서 천식은 만성적이고 지속적인 기도의 염증에 의한 기관지 과민반응과 기도 폐쇄현상이라는 새로운 개념으로 바뀌었다. 천식 반응시 기도내에 비만세포 뿐 아니라 호산구, 대식세포, 임파구의 침착이 생기며, 세포들에서 방출되는 여러 화학매개 물질과 여러 종류의 cytokine들의 상호작용에 의한 염증반응이 지속된다. 따라서 천식의 발병 기전을 기도의 염증 반응에 초점을 맞추어 설명하기로 한다. 천식의 전체적인 염증 반응의 이해를 위해서 염증 반응의 개관을 7 단계로 설명하고, 그 후 염증에 관여하는 여러 세포와 여기서 분비되는 각종 매개 물질을 살펴보기로 한다.

II. 천식의 염증 반응의 개관

1. Sensitization

첫 번째 단계는 특이 알러젠에 의한 감작(sensitization)이다. Antigen presenting cell에 있는 알러젠에 의해 naive T-cell이 자극을 받는다. Antigen presenting cell의 정체에 대하여는 확실히 규명되어 있지 않으나 monocyte, dendritic cell, B-lymphocyte 등이 이에 속할 것으로 추정된다. 알러젠에 의해 자극된 naive lymphocyte는 TH-2 type의 임파구로 변한다. 여기서 생성되는 IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF 등은 IgE 생성과 비만세포, 호산구의 활성화 및 생존기간의 연장을 촉진시킨다. 특히 IL-4, IL-13은 resting B-cell의 Ia antigen을 발현시키고 IgE 생산을 촉진시키며, IL-5는 호산구의 활성화 및 조직내로의 이동을 증가 시키며 호산구의 생존을 연장시킨다.

천식의 유발에 IgE가 관여한다는 것에 대하여는 확실한 증거가 있지만, 모든 천식을 IgE

매개에 의한 기전으로만 설명할 수 없다. 아토피성 천식에서는 IgE의 중요성은 확실하다. 그러나 성인에서 주로 발생하는 비아토피성 천식(일명 내인성천식)이나 어떤 형태의 직업성 천식에서는 IgE가 관여하지 않는 것으로 생각된다. 따라서 천식의 발생 기전의 첫 번째 단계인 감각은 아토피성 천식과 관계 있을 것으로 생각되며, 비아토피성 천식에서는 알러지 반응을 일으키는 아직 발견하지 못한 물질이 있거나, 바이러스 감염에 의한 반응이 아닐까 생각해 보지만 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 하지만 아토피성 천식이나 비아토피성 천식 모두의 기도 조직에서 IL-4, IL-5 mRNA가 증가되어 차이가 없음을 보고하였다.

2. Stimulation

비만세포 표면에 있는 high affinity IgE receptor에 특이 IgE가 붙어 있다가 계속적으로 알러젠에 폭로되면 알러젠이 IgE와 결합한다. 이때 비만세포는 degranulation을 하여 세포질내의 여러 매개 물질을 방출하게 된다. Histamine, 여러 종류의 protease (heparin, tryptase), 저장된 cytokine등이 대표적이며 또한 세포막에 있는 arachidonic acid가 대사되어 leukotriene과 prostaglandin등이 생성된다. 알러젠 흡입 후 수분내에 일어나는 천식반응은 비만세포에서 분비되는 histamine, LTC₄, PGD₂ 등에 의한다. 그러나 바이러스 감염이나 아스피린에 의한 천식은 이것으로 설명하기 힘들다. 따라서 비아토피성 천식에서의 기전에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 사료된다.

3. Signaling

Stimulation 단계에서 알러젠에 의해 비만세포에서 나오는 여러 매개물질에 의해 즉시형 천식 반응을 나타낸 후, 여러 세포들 사이에서 발생하는 속발성 반응에 의해 기도 염증은 더

욱 진행된다. 비만세포에서 나오는 여러 cytokine들이 T-임파구, 대식세포, 단핵구 등을 활성화 시키고 그 결과로 TNF-a, IL-2R, TH-2 cytokine 등을 분비하여 염증을 더욱 조장시킨다. 또한 여기에 알러젠이 가미하게 되면 TH-2 reponse가 강화되어 IL-4에 의한 IgE 생산이 증가하게 되고, IL-5, GM-CSF에 의해 호산구가 활성화되고 생존기간이 길어지게 된다.

4. Migration

염증세포의 기도로 향한 이동은 기도세포의 chemotactic signal과 염증세포 및 혈관 내피세포, 기도 상피세포 표면에 있는 adhesion molecule이 작용한다. 어떤 chemotactic signal이 작용하여 염증 세포의 이동에 관여하는지는 확실치 않으나 chemotactic cytokine 및 arachidonic acid 대사 물질이 관여 할 것으로 생각된다.

Chemotactic cytokine으로는 GM-CSF, RANTES, eotaxin, IL-5, IL-8 등이 있다. 특히 RANTES, eotaxin은 강력한 호산구 화학주성 물질이다. Arachidonic acid 대사 물질은 LTB₄, cysteinyl leukotriene 인 LTC₄, LTD₄, LTE₄ 등도 화학주성 물질로 생각된다. 여러 cytokine 및 arachidonic acid 대사 물질들은 염증세포와 혈관 내피세포, 기도 상피세포 표면에 있는 adhesion molecule의 발현을 증가 시킨다.

Cytokine에 의해 활성화된 염증 세포들은 혈관 내피세포에 있는 selectin에 의해 내피세포 벽에 rolling된다. 염증이 더욱 진행되면서 내피세포에 있는 intracellular adhesion molecule 1(ICAM-1)의 발현이 증가되고, 이것이 ligand인 leukocyte factor of adhesion(LFA-1)이 염증 세포에 발현되면서 염증세포들이 혈관 내피세포를 통과하여 혈관 외로 이동한다. 최근에는 비교적 호산구 이동에 특이하게 작용하는 혈관 내피세포 내의 very late cellular adhesion molecule-1(VCAM-1)과 이것의 ligand인 호산구에서 발현되는 very late antigen(VAL-1)이

밝혀지면서 호산구의 조직내 침착에 대한 adhesion molecule의 연구가 활발히 진행되고 있다.

5. Activaton

염증 세포의 기도내 이동만으로 천식의 증상을 유발시키기에는 부족하다. granulocyte는 활성화되어 eosinophilic cationic protein, major basic protein, cysteinyl leukotriene, PAF, protease, superoxide 등을 생성하여야 한다. 특히 호산구의 활성화가 천식의 염증 반응에 중요한 역할을 한다. IL-5, IL-13, GM-CSF 등에 의해 호산구가 활성화되면 호산구는 세포질 내의 과립에서 세포독성 단백질을 분비한다. 특히 IL-5는 현재 존재하는 cytokine 중 가장 강력한 호산구 활성화제로 생각된다.

6. Tissue damage & destruction

기도 상피세포는 기도 조직을 보호하는 물리적 방어 벽이며, 기관지 평활근 이완 작용과 기관지 보호 기능이 있는 NO, PGE2, neuropeptide (substance P, neudrokini A, neurokinin B)분해 효소를 보유하고 있는 생화학적 보호벽이다. 천식의 염증은 기도 상피 세포의 파괴를 유발한다. 따라서 기도 상피세포가 파괴되었을 때 상피세포에 존재하는 평활근 이완 물질의 파괴와 neuropeptide 분해 효소의 파괴에 의한 substance P, neurokinin A, neurokinin B의 증가는 기관지 수축을 유발한다. 또한 기도 상피세포의 파괴에 의해서 노출된 C-fiber가 여러 자극체에 의해 자극되면 axon reflex를 통해 sensory nerve에서 neuropeptide가 분비되어 기관지 수축을 유발시킨다.

7. Resolution

천식이 진행하여 만성화 되면 비만세포의 역

활은 감소하며 대신 염증 반응 및 T-림파구가 중요한 역할을 한다. TH-2 림파구는 계속 IL-5를 생산하고 이것은 호산구의 활성화 및 생존연장을 유발하여 활성화된 호산구의 침착을 초래한다. 만성 염증은 기도 내에서 점진적으로 섬유화(fibrosis)를 유발하여 subbasement membrane의 thickening을 야기시킨다. 기관 평활근의 hypertrophy, hyperplasia을 유발시켜 영구적인 조직 변화를 가져와 비가역적인 기도폐쇄를 유발하기도 한다.

Ⅲ. 염증 세포와 매개 물질

1. 호산구

호산구는 천식의 염증 반응에 관여하는 가장 강력한 세포이다. 천식 환자의 기도내에 활성화된 호산구가 많이 침착된다. 따라서 병리 소견상 일명 만성 호산구성 기관지염이라 부르기도 한다. 호산구는 천식 반응시 여러 염증 세포에서 생성되는 PAF, LTC4 등의 화학 매개물질과 IL-3, IL-5, IL-13, GM-CSF등의 cytokine에 의해서 활성화된다. 활성화된 호산구는 basic protein, lipid mediator, cytokine들을 분비한다. 호산구의 세포질 내에는 대형과립과 소형과립이 있으며, 대형과립에는 MBP(major basic protein), 소형과립에는 EDN(eosinophil-derived neurotoxin), ECP(eosinophilic cationic protein), EPO(eosinophil peroxidase)이 있어 활성화 되면 상기의 세포 독성 단백질이 분비되어 염증 및 기도 상피 세포의 손상에 관여한다. 활성화된 호산구 표면의 인지질(phospholipid)로부터 phospholipase A₂에 의해 lyso-PAE가 생성되고 acetyltransferase에 의해 PAF가 생산된다. 또한 arachidonic acid로부터 lipoxygenase에 의해 leukotriene중 LTC₄, LTD₄와 15-HETE등이 만들어 진다. 이 매개 물질들은 강력한 기관지 수축제이며 혈관 투과성을 높이고

호산구에 대한 화학 주성이 있어 호산구의 기도내 유입을 증가시킨다. 분비되는 cytokine에는 TNF-a, GM-CSF, TGF-a, IL-5, IL-8 등이 있어 기도염증에 관여한다.

2. 비만 세포

비만세포는 알러지 반응을 유발시키는 첫 번째 단계의 세포이다. 그러나 비만세포는 만성 천식에서는 큰 역할을 하지 못하고 알러젠 흡입 후 발생하는 즉시형 천식 반응에 관여한다. 비만 세포 표면에 붙어있는 IgE에 특이 알러젠이 들어와 붙으면 활성화되어 여러 매개 물질을 분비한다. Histamine, tryptase, heparin 등이 유리된다. 비만 세포에 있는 arachidonic acid의 대사가 증가되면서 강력한 lipid mediator가 방출되는데 cyclooxygenase pathway를 통해 PGD₂가, lipoxygenase pathway를 통해 LTC₄가 주로 생산된다. 분비되는 cytokine으로는 IL-3, IL-4, IL-5, TNF-a, GM-CSF 등이 있다.

3. 대식 세포

만성 천식에서 폐포 대식 세포는 비만세포보다 중요한 역할을 한다. 천식환자에서 대식세포의 증가를 볼 수 있으며 low affinity IgE receptor를 통해 활성화된다. 활성화된 대식 세포는 여러 종류의 mediator 와 cytokine을 분비한다. Mediator로는 TXA₂, PAF, PGE₂, LTB₄, NO, oxygen radical 등이 있다. Cytokine으로는 IL-1, IL-8, IL-10, TNF-a, GM-CSF, PDGF, MIP-1a 등이 있다.

4. 임파구

임파구는 천식 염증 반응의 시발 및 중심적 역할을 한다. 천식 발작시 활성화된 T-임파구가 증가하여 기도내 침착한다. 활성화된 T-임파구는 천식의 만성 염증 반응의 구심점 역할

을 한다. Antigen presenting cell에 의해 알러젠에 노출된 임파절에서 TH-2 임파구가 만들어지며 이곳으로부터 IgE생성과 호산구의 활성화에 필요한 IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF등이 만들어진다.

IV. Arachidonic acid cascade

여러 염증세포에서 나오는 염증 매개 물질 중 prostaglandin과 leukotriene을 eicosanoid라고 하는데 이 모두는 arachidonic acid 대사 산물이다. 여러 자극에 의해서 세포막과 세포질에 있는 phospholipase에 의해서 arachidonic acid가 생성되면 cyclooxygenase와 lipoxygenase에 의해 여러 대사 물질이 만들어지게 된다.

1. Cyclooxygenase pathway

이 경로를 통해 만들어지는 매개물질은 기관지평활근 이완작용하는 PGI₂, PGE₂ 와 기관지 수축을 유발하는 PGD₂, PGF₂ α, thromboxane A₂가 있다. 알러젠 흡입 후 BALF에서 PGD₂와 TXA₂가 증가한다. 아스피린 천식에서는 cyclooxygenase 억제 효과가 민감하여 prostanoid 대사에 어떤 변화가 발생하는 것으로 사료된다. 즉 cyclooxygenase의 억제 효과가 증가함으로 상대적으로 lipoxygenase 경로가 우세하므로 leukotriene의 생성이 많아짐으로 발생하는 것으로 생각된다.

2. Lipoxygenase pathway

Arachidonic acid가 5-lipoxygenase에 의해 leukotriene으로 대사된다. LTA₄는 불안정한 중간 대사 물질로 빠른 속도로 sulfidopeptide leukotriene(LTC₄, LTD₄, LTE₄)와 LTB₄로 변한다. 5-lipoxygenase 경로 이외에 12-, 15-lipoxygenase에 의해 12-, 15-HETEs가 생성

Table 1. Cytokines and their function

Cytokines	Producer cells	Actions
IL-1	Macrophage, epithelial cells	T-cell activation, macrophage activation
IL-2	T-cells	T-cell growth factor
IL-3	T-cells	synergistic action in hematopoiesis
IL-4	T-cells, mast cells	B-cell activation, IgE switch
IL-5	T-cells, mast cells	Eosinophil growth, differentiation
IL-6	T-cells, macrophage	T, B-cell growth, differentiation
IL-8	Macrophage, others	Chemotactic for neutrophil, T-cells
IL-9	T-cells	Mast cells enhancing activity
IL-11	Stromal fibroblasts	Synergistic action with IL-3, and IL-4 in hematopoiesis
IL-13	T-cells	B-cell growth, differentiation
IL-15	T-cells	T-cell growth factor, IL-2-like
TNF- α	Macrophage	Local inflammation endothelial activation
TNF- β	T-cells, B-cells	Endothelial activation
GM-CSF	Macrophage, T-cells	Stimulates growth and differentiation of myelomonocytes 1
MCP-1	Macrophages, others	Chemotactic for monocytes
MIP-1 α	Macrophages, others	Chemoattractant for monocytes, T-cells, eosinophils
MIP-1 β	T, B-cells, monocytes	Chemoattractant for monocyte, T-cells
RANTES	T-cells, epithelial cells	Chemoattractant for monocytes, T-cells, eosinophils
Eotaxin	Epithelial cells	Chemoattractant for eosinophil

된다.

LTB₄는 호중구와 호산구의 화학 주성 물질이다. LTE₄는 호산구의 화학 주성물질로 호산구의 조직내 침착을 유도한다. Sulfidopeptide인 LTC₄, LTD₄, LTE₄는 기관지 수축을 유발시키고 투과성을 증진시켜 microvascular leakage를 유발 시킨다.

V. Cytokine network

Cytokine은 천식의 만성 염증 반응에 매우 중요한 역할을 한다. 여러 세포에서 나오는 cytokine은 상호작용에 의해 염증 반응을 유발

시킨다. 따라서 천식에서 cytokine network는 복잡하며 이것을 이해하는 것은 중요하다. 천식 및 알러지 염증에 관여하는 cytokine을 요약하면 다음과 같다(Table 1).

VI. Neurogenic inflammation

천식의 기전 중 하나인 신경계에 의한 기전들을 약속하고 이중 염증 반응에 의한 신경계 기전인 neurogenic inflammation을 설명하겠다. 기도에 분포되는 신경계에는 교감 신경계, 부교감 신경계, NANC (non-adrenergic, non-cholinergic)신경계가 있다. 부교감 신경계는 vagus nerve를 통해 기관지 평활근, 점액선, 혈관

에 분포한다. 부교감 신경계의 자극은 efferent vagus nerve를 통해 acetylcholine을 방출하므로 기관지 수축, 점액의 과다 분비를 유발시킨다. Acetylcholine은 M1, M2, M3 muscarinic receptor에 작용한다. 교감신경은 기도 혈관에만 분포한다. 따라서 교감신경계에서 분비되는 noradrenaline은 기관지 평활근에 큰 영향을 미치지 못하며 혈중 adrenaline에 의해 기관지 평활근에 존재하는 adrenoceptor에 작용하여 평활근 이완을 유발시킨다. 호흡기에 분포하는 감각신경(sensory fiber)은 vagus nerve를 통하여 기관지 상피세포 밑에 존재한다. Myelinated sensory fiber와 unmyelinated fiber(C-fiber) 두 종류가 있다. Myelinated fiber는 인두와 기관의 cough receptor와 기관지의 irritant receptor 역할을 한다. C-fiber는 기관지 상피세포, 혈관, 점액선에 분포하며 담배연기 capsaicin, bradykinin 등에 예민하다. 위의 2종류의 sensory fiber는 자극을 vagal CNS reflex를 통하여 efferent vagus fiber를 통하여 acetylcholine을 분비하고, C-fiber는 axon reflex를 통하여 neurogenic inflammation을 유발시킨다.

Neurogenic inflammation은 neuropeptide와 axon reflex가 관여하는 염증 반응이다. 기도 염증 반응에 의해서 기도상피 세포가 탈락되면 그 밑에 있는 C-fiber가 노출된다. 이때에 기도 내의 여러 자극체와 염증세포에서 방출되는 여러 매개 물질에 의해 C-fiber가 자극을 받으면 afferent vagal fiber가 활성화되고 이 자극은 axon reflex를 통해서 sensory nerve를 타고 내려가 이곳에서 substance P, neurokinin A 등 tachykinin을 방출하므로 기관지 수축, 기도내로의 혈장 방출과 점액 분비를 증가시켜 기도 폐쇄를 가져온다. 또한 기도 상피세포의 탈락은 상피세포내에 존재하는 neutral endopeptidase (NEP)의 소실을 가져와 감각신경에서 분비되는 tachykinin의 대사 저하에 의한 tachykinin증가로 neurogenic inflammation이 더욱 증가하게 된다.

VII. 결 론

이와 같이 천식은 여러 염증 세포들이 기도에 침착되고, 이 염증 세포로부터 분비되는 여러 종류의 염증 매개 물질들에 의해 발생하는 기도 과민 반응과 기관지 수축을 특징으로 하는 만성 염증 질환이다.

참 고 문 헌

1. Gosset P, Tillie-Leblond I, Janin A. : *Increased expression of ELAM-1, ICAM-1 and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic asthmatic patients*, *Ann. NY. Acad. Sci.* 1994; 725: 163-72
2. Henderson WR Jr. : *The role of leukotrienes in inflammation*. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 684-97
3. Frigas E, Gleich GJ. : *The eosinophil and pathology of asthma*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 527-37
4. Bousquet J, Chasnez P, Lacoste JY. : *Eosinophilic inflammation in asthma*. *New Eng. J. Med.* 1990; 323-28
5. Humbert M, Durham S, Ying S, Kimmitt P, et al. : *IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity*. *Am. J. Respir. Crit. Care Md.* 1996; 154: 1497-1504.
6. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM. : *The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin sensitive asthmatics to aspirin*. *Am.*

- Rev. Respir Dis. 1993; 148: 1447-51.*
7. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. : *Alveolar tissue inflammation in asthma Am. J. Respir Crit Care Med. 1996; 154:1505-10.*
 8. Frigas E, Loegering DA, Solley GO, Farrow GM, Gleich GJ. : *Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with asthma Mayo Clin. Pro. 1981; 56: 345-53.*
 9. Montefort S, Holgate ST, Howarth PH. : *Leukocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. Eur Respir J. 1993; 6: 1044-54.*
 10. Bevilacqua MP, Nelson RM. *Selectins. J. Clin. Invest. 1993; 91: 379-876.*
 11. Resnick MB, Weller PF. : *Mechanisms of eosinophil recruitment. Am. J. Respir Cell. Biol. 1993; 8: 349-55.*
 12. Neeley SP, Hamman KL, White SR, Baranowski SL., Burch RA, Leff AR. : *Selective regulation of expression of surface adhesion molecules Mac-1, L-selectin, and VLA-4 on human eosinophils and neutrophils. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 8: 633-39.*
 13. Stellato C, Beck LA, Gordone GA, Proud D, Schall TJ, Ono SJ, Lichtenstein LM, Schleimer RP. : *Expression of the chemokine RANTES by human bronchial epithelial cell line. J. Immunol. 1995; 155: 410-18.*
 14. Robinson DS. et al. : *Evidence for a predominant TH2-type bronchoalveolar lavage T lymphocyte population in atopic asthma New Engl. J. Med. 1991; 326: 298-304.*
 15. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. : *Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. Science 1990; 247: 456-59.*
 16. Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, Chon J, Martin RJ, Westcott JY. : *Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 897-905.*
 17. Wenzel SE : *Asthma as an inflammatory disease. Ann. Allergy 1994; 72: 261-71.*