

동물 천식 모델을 이용한 직업성천식의 병인기전 연구

전북대학교 의과대학 내과학교실, 알레르기성 면역질환 연구센터

이 용 철

직업성천식은 유병률이 세계적으로 2%에서 15%로 보고되어지고 있고,¹⁾ 작업장의 특정 물질에 의해 발생하는 기도폐색을 특징으로 하는 질환으로서 기도의 염증과 기도과민성이 수반된다. 정확한 발생 기전은 알려진 바가 없으며, 이를 연구하기 위해 많은 실험동물 모델이 개발, 이용되고 있다. 그러나, 천식의 동물 모델은 대부분 자발적으로 기관지수축이 발생하지 않고 인간의 천식에서 나타내는 기도의 특징과는 약간의 차이가 있다. 그러므로 동물 모델을 개발하고 이를 이용하여 임상적인 접근을 시도함에 있어 그 장단점을 모두 알고 있어야 한다. 동물 실험을 시행시 첫째, 부종이나 세포의 침윤과 같은 기도 염증반응의 인자가 생리적인 변화와 연관성이 있고, 둘째, 염증세포, 매개체 등이 다양한 방법으로 조작되어질 수 있고, 셋째, 분리된 세포 형태나 조직에 대한 자극이 실험실에서 행해질 수 있는 장점이 있다. 하지만 천식의 동물 모델 연구는 많은 한계를 지니고 있다. 인간에서 기관지천식은 간헐적인 기도 폐색을 초래하는 질환으로 이는 저절로 또는 치료에 반응하여 회복된다. 일부 환자는 유일한 임상적 증상으로 기침을 하며 전형적인 다른 진찰 소견은 없다. 기도과민성은 천식의 특징이며 자발적인 기류의 제한, 천명 그리고 기침의 현상을 설명하는데 도움이 된다. 하지만, 실험상으로 규명된 기도과민성은 임상적 질환인 천식과는 다른 점이 있다. 즉, 기침이나 천명과 같은 자발적인

기관지수축이 나타내는 임상증상을 설명할 수 있는 실험적으로 유발된 천식 동물모델이 없다는 점이 명확한 구분점이다. 그래서 동물 모델에서의 결과를 천식 환자에서의 기도과민의 병인으로 적용시키는 데에 있어서는 항상 주의가 필요하다.

저자는 다양한 천식의 동물 모델에서 특징과 각각의 장점, 단점에 대해 설명하고, 그 중 직업성 천식의 가장 흔한 원인인 isocyanate의 동물 모델을 이용한 연구에 대해 자세히 기술하고자 한다.

1. 다양한 천식의 동물모델

이상적인 동물 천식 모델은 기침, 천명과 같은 증상과 비특이적인 기도 과반응성, 베타 차단제에 의해 악화되는 증가된 폐저항으로 표현되는 가역적 기도 폐쇄, 호산구가 주로 침윤되는 후기 염증 반응을 포함한 인간과 비슷한 기도 질환을 나타내는 것이다. 만성 기도 염증을 동반하여 자연적으로 기관지 수축을 나타내는 동물 모델로는 말과 고양이 단지 두 가지 종이 이용될 수 있다.

말에서의 천식에 대한 보고가 기원전 33년 아리스토텔레스에 의해 이미 기술되었다.²⁾ 과 호흡과 일호흡용적의 감소와 저산소증을 보이고 기도 과민성은 기관지폐포세척액에서 호중구와 림프구의 침윤과 관련이 있으며 방사선학적으로 폐의 과팽창을 보인다. 조직학적으로 점액의 과

위 연구는 한국과학재단 기초의학연구사업(R13-2002-038-01002-1 from the Medical Science and Engineering Research Center of the Korea Science and Engineering Foundation)과 보건복지부 보건의료기술개발 중점공동연구개발사업(02-PJ1-PG1-CH01-0006)에 의해 지원되었습니다.

통신저자: 전북대학교 의과대학 내과학교실 이용철

전북 전주시 완산구 금암동 634-18 (☎ 561-712)

e-mail: leeyc@moak.chonbuk.ac.kr

분비와 기도의 평활근 세포 두께의 증가가 있지만, 사람에서 큰 기관지가 주로 영향을 받고 호산구가 침착되는 것과는 다르게 말에서는 주로 호중구 침윤을 보이는 세기관지의 병변이고 중심 기도내의 병변은 적다.³⁾

고양이의 천식에 대한 기록은 80년 이전부터 기술되어 있다.⁴⁾ 만성기침, 천명음, 발작적이고 치명적인 급성 기관지 수축을 보이는 고양이의 기관지 수축은 β agonist로 가역적이고, 부신피질 호르몬에 의해 호전된다. 메타콜린에 대한 기도의 과반응성이 있으며 방사선학적인 소견으로는 기도벽의 두께가 증가하고 공기의 저류로 인한 폐의 과팽창소견이 보인다.⁵⁾ 호산구가 주된 염증세포이고 이는 점막하에서 발견되어지며 상피를 통과하여 기도내로 움직인다. 이러한 사실은 천식을 가진 고양이가 인간 천식에 적용될 수 있는 과학적으로 매력적인 동물 모델이 될 수 있음을 나타낸다. 그러나, 고양이는 인간 천식의 병인기전을 연구하는데 있어 여러 가지 이유로 사용되어지지 않고 있다. 첫째, 자연적으로 발생하는 천식에 대해 수의학 문헌에서는 잘 연구된 반면, 의학 논문에서는 기본적으로 연구가 되어 있지 않다. 둘째, 고양이는 물리적 조작에 저항적이어서, 연구에 이용하기가 어렵다.

이와 같이 자연적으로 발생하는 기도 수축을 일으킨 동물에서의 연구가 어려움이 있기 때문에, 실험적으로 유도된 천식 동물 모델이 실제로 많이 사용된다. 천식의 모델로 설치류(mouse, rat, guinea pig), 토끼, 소, 고양이, 양, 원숭이 등 항원에 민감하고 감작되는 동물의 종들이 흔히 이용되어 왔다. 동물의 연구에는 Patterson과 Kelly⁶⁾외의 많은 사람들이 말해왔듯이 많은 생리적인 어려움이 있다. 예를 들어, 인간에서 기류제한의 측정을 위한 많은 방법들은 대상의 적극적인 참여를 요구한다. 하지만 동물의 연구는 노력에 비의존적이다. 그러므로 vital capacity, FEV1, 및 mid-expiratory flow rates 등은 쉽게 측정될 수 없다. 또한 대

부분의 동물들은 측정되기 전에 마취되어진다. 그러므로, 기관지 운동의 양상과 세포 생물학에 대한 마취의 잠재적인 효과들은 반드시 고려해야 된다. 따라서, 종들간의 연구결과에 대한 비교는 반드시 사용되어진 마취제, 용량, 투약 경로, 효과의 기간 등의 차이를 꼭 고려해야 된다.

고양이는 인간 천식의 기전을 연구하는데 거의 사용되어지지 않았다. Katsumata 등⁷⁾은 reactive oxygen species가 고양이에서 기도의 반응성을 유도할 수 있음을 보이고, 폐포 대식세포로부터 유리된 superoxide가 인간의 천식에 있어 기도의 과반응성에 역할을 하리라 추측했다.

개에서는 공기중의 항원과 연관된 집먼지 진드기, 그리고 ragweed pollinosis 등에 의해 기도의 과민성이 발생한다. 감작된 개에게 항원으로 자극하면 기도의 저항이 즉각 증가하고, 동적 유순도의 감소, 정적 유순도의 감소, 그리고 동맥혈 저산소증을 보인다.⁸⁾ 항원이외에도 viral parasite나 오존 등이 기관지내에 호중구를 침착시키면서 기도 과반응성을 일으킬 수 있다.^{9,10)} 하지만, 개에서 아나필락시스의 주된 기관은 폐가 아니라 간이며, 기도반응이 개체에서의 매 실험간이나 개체간에 다양성을 나타내어 최근에는 이용되지 않고 있다.

기니픽(Guinea pigs)은 기도 염증과 기도 과반응성의 연관을 알기 위해 가장 흔히 이용되는 동물 모델이다. 강하게 감작된 기니픽을 항원에 전신적으로 노출시킬 경우 급성 아나필락시스가 발생하고, 이후 곧이어 죽는다. 이는 히스타민에 대한 비정상적인 과민반응으로 인해 야기된 기관지 수축과 폐혈관 울혈에 의해 이차적으로 사망하는 것이다. 이러한 이유로, 기니픽은 항원 자극전 항히스타민제로 전처치하는 것이 일반적이다. 기니픽은 trimetallic anhydride(TMA)와 toluene diisocyanate(TDI) 같은 인간에서 직업성 천식을 일으키는데 관여한다고 알려진 수많은 항원에 감작될 수

있다.¹¹⁾ 기니픽은 다루기 쉽고, 쉽게 감작되며, 항원에 노출시 매우 짧고 예측 가능한 반응성을 가지고 있다. 이들은 술잔세포(goblet cell)가 풍부하며 다른 포유동물보다 기도의 평활근이 원위 기관지까지 도달되어 있다. 중심 기관지는 agonist에 의한 조직의 반응성이 매우 좋아 아세틸콜린에 대한 기관지 수축반응에 민감하다. 또한 아나필락시스의 주된 표적 장기가 폐이고, 조기 천식반응 뿐만 아니라, 후기 천식반응을 쉽게 관찰할 수 있으며, 비교적 값이 싸다. 반면 inbred strain이 거의 없어서 유전 연구에는 적합하지 않고, 기니픽에 특이적인 시약들이 적기 때문에 특정 세포를 확인, 분리할 수 없으며, 아나필락시스에 주로 관여하는 항체가 IgE가 아닌 IgG1이기 때문에 알레르기 항원에 대한 체액 반응을 연구하기가 힘들다는 단점이 있다.

토끼가 항원 감작 후 후기 천식반응을 보인 첫 번째 동물 모델로 보고되었고,¹²⁾ 후기 천식반응과 항원 특이성 IgE와의 관계를 알기 위한 연구에 이용된다. 토끼는 비교적 싸고, 구하기가 어렵지 않고, 다루기가 쉽다. 한 때 마취제 사용시 치사율이 높아 기피되기도 하였으나, 마취 및 삽관 기술이 발달함에 따라 알레르기 질환의 연구에 많이 이용되게 되었다. 토끼는 아나필락시스의 주된 표적장기가 폐라는 장점이 있고, 조기 및 후기 천식반응을 동시에 관찰할 수 있다. 그러나 신생아 시기에 항원노출을 해야 후기 천식반응이 유도된다는 단점이 있다.

mice와 rat는 항원 유발과 관련 있는 생리학적, 면역학적 현상을 연구하기 위한 동물모델로 자주 이용된다.¹³⁾ 쥐(murine) 천식모델은 기도염증과 기도과민성 사이의 연관성의 기반이 되는 면역학적 현상을 연구하는데 최근 많이 이용되고 있다. 쥐 모델을 이용하여 천식의 병인 중 호산구와 T cell의 강력한 작용에 대한 세세한 정보들이 많이 밝혀졌다. Mossman 등¹⁴⁾은 최소한 두 개의 서로 다른 subset의 CD4+ T

cell이 mice안에 존재한다고 처음 보고하였다. 적절한 활성화 후에 TH₁ cell은 IL-2와 interferon- γ 를 분비하는 반면, TH₂ cell은 IL-4, 5, 6과 IL-10을 분비하며, 두 세포 모두 IL-3과 GM-CSF를 분비한다는 사실을 쥐 모델을 이용하여 발견한 것이다. Wierenga 등¹⁵⁾은 아토피성 환자에서도 이와 동일한 기능을 가진 helper T cell의 subset이 있음을 보고하였고, 아토피와 천식환자의 T-cell clone은 주로 TH₂ subset이므로, 이로부터 분비되는 사토카인의 역할에 대해 관심이 집중되고 있다.

mice는 유전학적 배경이 명확하다는 점과 종에 특이적으로 사용 가능한 면역학적 시약이 풍부하다는 점, 유전자형질 변경에 대한 분야가 활발하게 확장되어 간다는 점에서 연구에 매력적인 모델이다. 그러나, 크기가 작기 때문에 다량의 세포 또는 조직을 얻기 곤란하며, 기도 구조가 사람의 기도와는 다른 점이 있다. 예를 들어, mice가 기침을 유발하기에 충분한 일호흡용적을 생성할 수 있는지 불확실하고, 1차 기관지의 직경이 1mm정도 밖에 되지 않으며, 상피층이 pseudo-stratified가 아닌 simple columnar cell이라는 것이다. 술잔세포는 기관지 상피세포의 1%미만으로 드물고, 점막하 선은 없다.¹⁶⁾ 또한, mice와 rat의 항원에 대한 초기 반응의 일차 매개체는 세로토닌으로, mice와 rat의 비만세포는 세로토닌이 다량 포함되어 있고 히스타민은 상대적으로 적다.¹⁷⁾

2. 감작 물질 및 감작 방법

동물의 능동 감작 및 유발 검사에 주로 이용되는 물질은 ovalbumin으로서 복강내 주사 또는 흡입 노출을 통해 손쉽게 감작이 가능하고, 유발검사에 비교적 반응이 좋다. 반면 혼한 흡입성 항원을 이용한 천식 동물 개발은 아주 드문 편이며, 집먼지 진드기를 복강내 혹은 폐내 주사하여 감작시킨 후 연구한 예가 있다.

저분자 물질로는 TDI가 주로 이용되며, 폐내

주사, 복강 내 주사, 혹은 흡입노출을 통해 감작시켜 직업성 천식 발생의 기전 연구에 이용하고 있다. TDI 외에 천식 유발 물질로 이용된 저분자 물질로는 hexamethylene diisocyanate (HDI), diphenylmethane diisocyanate, TMA 등이 있다. 항원을 감작시키는 방법으로는 복강 내로나 피하로 주사하는 방법이 비교적 쉽게 감작을 유도할 수 있고, 흡입하거나 코 점막으로 감작시킬 수도 있다. 동물의 종에 따라서, 감작시키는 방법에 따라서 기도의 반응은 다를 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

3. 폐기능 변화의 평가

동물에서 기도 수축의 정도와 기도 과민성의 평가는 천식의 동물 모델을 이용한 연구가 어려운 점의 하나이다. 동물은 마취를 하지 않으면 환경의 변화에 민감하여 사람에서와 같이 폐기능의 좋은 지표를 얻기가 어렵다. 또 후기 반응을 관찰하려면 6-24시간 이상을 측정하여야 하는데, 오랜 시간동안 일관성이 있는 지표를 유지하기가 어려운 점이 있다. 동물의 폐기능을 측정하는 방법에는 (1) Preconvulsion time, (2) Over-flow ventilation of Konzett and Rossler법, (3) Barometric method, (4) Inspiratory-Expiratory maneuver, (5) Body plethysmography(체적기록법) 등이 있다. 체적기록법이 최근에 가장 많이 이용되며, 마취를 하거나 때에 따라서는 깨어 있는 상태에서 기도삽관을 하지 않은 상태로도 실험이 가능한 방법이다. 대부분은 식도 내에 고무풍선을 넣거나 흉막강 내의 도자를 이용하여 흉막강 내압, 호흡량, 공기의 유속을 측정함으로써 폐저항과 동적 유순도를 구하여 기도의 폐색을 판정한다. 최근에는 일종의 체적기록법으로 마취를 하지 않고 비침습적인 방법으로 기관지 수축시에 체용적 변동기록기에서 호흡신호의 주변화가 호기의 초반기에 나타나고 장치내 압력신호의 파형 변화로 나타난다는 실험결과를 이용하

여 호흡주기의 변화와 호기시간의 연장에 의해 경험적으로 산출된 enhanced Pause (Penh)의 변화로 기도 폐색을 판정할 수 있다. 이 방법은 특별한 기술이 필요 없고 장기간 반복적으로 연속해서 폐기능을 측정할 수 있다. 그러나 마취하고 기계호흡을 할 때와는 달리 코 등 상기도의 영향을 완전히 배제할 수 없음을 기억해야 한다. 이런 여러 폐기능의 지표들을 정확하게 측정하고 판정을 위하여 실험에 적합한 측정 방법을 선택하여야 한다.

4. 대표적인 직업성 천식의 동물 모델-diisocyanate 천식의 쥐 모델

diisocyanate는 폴리우레탄을 만드는데 사용되는 저분자량 물질로서, 직업성 천식을 유발하는 가장 흔한 원인으로 알려지고 있다. diisocyanate 유발성 천식의 동물 및 임상 연구는 아토피성 천식에 비해 많은 제한점이 있어서, 그 병인에 대해 잘 밝혀져 있지 않다. 천식의 다른 유발물질과 달리 diisocyanate는 매우 반응성이 민감한 물질이어서 생체내에서 운반 단백질과 결합하여 그것을 알아내는 것에 많은 제한이 있다. 이러한 물질의 불확실성뿐만 아니라, 동물모델을 만들기가 어렵다는 점에서도 diisocyanate 유발성 천식의 연구는 어려움이 많다.

diisocyanate 유발성 천식은 활성화된 CD4+ T임파구, 호산구, 비만세포에 의한 기도 염증과 기도 재형성(airway remodeling), 또한 IL-4, IL-5의 증가와 같이 아토피성 천식과 유사한 특징을 가지고 있다.¹⁸⁾ 하지만, 여러 가지 다른 점도 가지고 있다. 기도내에서 Th1/Th2 시토카인 반응이 함께 일어나고, 아토피성 천식과 비교했을 때 호산구는 더 적고 호중구가 더 많이 존재하고, IL-8, TNF- α monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)의 생산이 증가하는 것으로 보고되어지고 있다.¹⁹⁾ 또한, diisocyanate 유발성 천

식환자에서 특이 IgE 항체를 갖는 비율이 낮고, 아토피와의 연관성이 낮은 것도 비교되는 특징이다. diisocyanate 유발성 천식의 동물 모델을 만드는 데 있어 이러한 차이점에 관하여 숙지하는 것이 필요하다.

아토피성 천식의 연구를 위해서는 쥐 모델이 보편적으로 사용되고 있다. ovalbumin 유발 쥐 천식의 모델은 호산구성 기도 염증, Th2 T-임파구성 반응, 기도의 과반응성등과 같은 아토피성 천식과 많은 면에서 비슷한 특징을 갖고 있어, 아토피성 천식의 면역 기전을 이해하는데 많은 도움을 주고 있다. diisocyanate 유발성 천식의 동물 모델은 이와 비교했을 때 많은 제한점이 있다. 가장 흔히 사용되는 기니픽은 diisocyanate 폭로 및 감작 후에 기도염증, 기도 과민반응, 점액 과분비와 같은 인간 천식의 특징뿐만 아니라, 흡인에 의한 급성 독성반응도 보여준다. 이러한 사실은 diisocyanate가 고용량에서는 급성 자극물질로서 작용함을 보여준다. 인간 천식을 대변할 수 있는, 보편적으로 사용되어지는 쥐 모델이 없다는 점이 가장 큰 문제점이다. 예전에 diisocyanate 특이 IgE 항체를 갖고, 이에 대해 접촉 과민성을 보이는 diisocyanate에 대해 알레르기 반응을 일으키는 몇몇 종류의 쥐 모델이 만들어졌었다.²⁰⁻²¹⁾ 하지만, 이러한 모델에서는 기도 과민성을 측정하기 어려울 뿐 아니라, 매우 반응성이 높은 diisocyanate를 하부기도까지 이동시키기 어려워서 diisocyanate에 의한 기도 염증 반응을 유발하기가 어려운 것이 확인되었다. 최근에는 다양한 종을 이용하며, diisocyanate에 대한 염증반응과 생리적 반응의 정도, 감작시의 diisocyanate 사용의 경로, 시간, 용량 등을 다양하게 하여 연구하고 있다.

Matheson 등²²⁾은 액체 TDI 피하주사로 감작시킨 쥐 모델에서, TDI 증기를 흡입시킨 후 TNF- α 의 역할을 연구하였다. 이들은 TDI 특이 IgG 항체의 생산과 상부기도 염증반응,

기관지폐포세척액 검사(BAL)상 호중구성 염증의 증가 및 기도의 과민성을 확인하였다. 또한, 기도의 IL-4, TNF- α mRNA의 증가와 가지세포(dendritic cell)의 인접 림프절로의 배액이 확인되었다. 이러한 TDI 유발성 반응은 TNF- α 수용체 knockout mice에서나 혹은 야생주(wild-type) 쥐를 TNF 중화항체로 처리할 경우 매우 감소되는 것으로 나타났다. 하지만, 이러한 혈중 IgE 항체와 TDI 특이 IgG 항체는 면역 반응이 감소되었음에도 불구하고 여전히 상승되어 있었다. 따라서, Matheson 등²²⁾은 TNF- α 가 TDI 유발성 면역 반응에 있어서 매우 중요한 역할을 담당하나, 체액 면역 반응과는 관련이 없다고 결론지었다. 현재까지의 여러 연구를 종합해 볼 때, diisocyanate 특이 항체 반응과 직업적으로 노출되는 사람에서의 천식사이에는 관련성이 없음은 확실하다. 다른 연구에서도 diisocyanate에 노출된 쥐에서의 천식은 하부기도 염증반응이 적으며, 호중구가 우월한 반응을 보여 비슷한 결과를 보여주었다. 상부기도 염증 반응과 하부기도 염증 반응이 밀접한 연관이 있으며, 여러 염증반응의 특징과 기전을 공유하고 있다는 것이 최근 알려지면서 상부기도 염증 반응과 기도 과민성이 관심을 끌고 있다.²³⁻²⁵⁾

본 교실에서는 TDI에 의한 천식 쥐 모델을 이용하여 matrix metalloproteinase(MMP)와 vascular endothelial growth factor(VEGF)의 역할에 대해 발표한 바 있다.^{26,27)} BALB/c mouse를 3% TDI로 두 차례에 걸쳐 비강 감작시킨 후, 1% TDI를 분무하여 자극할 경우, 기도 과민반응이 유발되고, 기관지폐포세척액에서 중성구가 주를 이루는 기관지주위로의 염증세포 침윤이 발생하며, 기도내 MMP-9와 VEGF의 발현이 증가되었다. MMP나 VEGF의 억제제를 투여할 경우, 이러한 병태생리적 변화가 감소하였고, 이러한 사실에 근거하여 저자들은 MMP-9와 VEGF가

TDI 유발성 천식에 있어서 중요한 인자임을 결론지었다.^{26,27)} 이러한 연구 결과는 천식의 발병기전에 있어 많이 연구된 Th2 세포와 화학주성인자(chemokines) 외에 다른 매개체들이 중요한 역할을 할 수 있음을 의미하여 높은 연구 가치로 평가되고 있다.²⁸⁾

Herrick 등²⁹⁾은 최근 HDI 유발성 천식의 쥐 모델을 제안하였다. BALB/c mouse를 HDI로 피부 감작 후, 비강을 통해 HDI-알부민 복합체로 자극하면, 기관지폐포세포액에서 호산구 증가가 나타나고, 임파구와 호산구가 기관지 주위와 혈관 주위로 심한 염증을 초래하며, 점액의 과분비, HDI 특이 항체반응과 같은 결과를 초래하였다. IFN- α 를 통한 Th1 반응과 IL-4, IL-5 와 IL-13을 통한 Th2 반응이 함께 일어났으며, 이는 임상연구에서 diisocyanate 유발성 천식 환자에서 보이는 면역 반응과 일치하였다. 또한, HDI 감작시 용량에 따라 기도 염증과 HDI 특이 항체 반응에 차이가 있는 것이 확인되었다. HDI 소용량(0.1%)을 이용하여 피부 감작을 한 경우에는 기도 염증 반응은 저명하였으나 HDI 특이 항체 생성 반응은 매우 낮았던 반면, 보다 고용량의 HDI(1.0%)로 피부 감작을 시킨 경우에는 현저한 항체 생성을 보이나 기도 염증 반응은 낮은 것이 확인되었다. 이러한 사실은 Matheson 등²²⁾이 보고한 diisocyanate 특이 항체와 천식의 관련성이 낮으며, 특이 항체 반응과 기도내 염증반응과 관련이 없다는 것을 다시 한 번 확인해 주었다.

최근에 이러한 diisocyanate 유발성 천식에 대한 여러 쥐 모델의 발전으로 인해 diisocyanate 폭로에 대한 면역 및 염증 반응에 대해 많이 이해하게 되었다. 각 모델들은 서로 다른 diisocyanate 감작 방법 및 유발 프로토콜을 사용하였고, 이에 따라 다양한 면역 및 염증 반응을 유발하였으며, 이러한 쥐 모델은 diisocyanate의 기도내 노출에 대한 연구에 있어서

많은 도움을 줄 것으로 생각된다. diisocyanate 항원의 작용점이나, diisocyanate 감작 및 천식에 있어서 염증 세포 및 이의 매개자에 대한 보다 깊은 이해와 기도내 염증 반응을 조절하는 유전적 인자에 대한 이해와 같은 여러 질문이 아직 남아있다.

직업성천식의 동물 모델이 인간과 많은 특징을 공유하지만, 완벽하게 인간에서의 폭로 및 질병을 대변해주지는 못한다. 따라서 이러한 동물 모델에서 관찰된 내용을 임상적인 연구를 통해 항원에 노출된 사람과 이에 의해 질병이 발생한 사람에 적용하는 것이 중요하다. 이러한 모델들은 연구자들이 윤리적으로나, 실제로 인간에서 적용할 수 없는 문제에 대해 접근할 수 있는 방법인 것이다. 직업성천식의 병인기전에 대해 올바르게 이해함으로써 직업성천식 발생의 위험인자에 대해 더 깊이 이해할 수 있을 것으로 생각되며, 천식에 대한 초기 표시자의 발견도 가능할 수 있게 되었고, 또한 직업성 천식의 진단 및 예방 및 치료법의 발견도 앞당길 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Chan-Yeung M. Occupational asthma. Chest 1990;98:148s-161s
- 2) McPherson EA, Thomson JR. Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. Eq Vet J 1983;15:203-6
- 3) Derksen FJ, Robinson NE, Slocombe RF, Riebold TW, Brunson DB. Pulmonary function tests in standing ponies: reproducibility and effect of vagal blockade. Am J Vet Res 1982; 43:598-602
- 4) Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. Vet Clin N Am 1992;22:1187-201
- 5) Howard EB, Ryan CP. Chronic obstructive pulmonary disease in the domestic cat. California Vet 1982;6:7-12
- 6) Patterson R, Kelly JF. Animal models of the

- asthmatic state. *Annu Rev Med* 1974;25:53-68
- 7) Katsumata U, Miura M, Ichinose M, Kimura K, Takahashi T, Inoue H et al. Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1158-61
- 8) Drazen JM. Pulmonary physiologic abnormalities in animal models of acute asthma. in: Austen LR, Lichtenstein LM, eds. *Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment*. New York: Academic Press 1973:249-64
- 9) Chung KF, Becker AB, Lazarus SC, Frick OL, Nadel JA, Gold WM. Antigen-induced airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in the allergic dogs. *J Appl Physiol* 1985; 58:1347
- 10) Larsen GL. Experimental models of reversible airway obstruction. *The Lung* 1991:953-65
- 11) Cibulas W. Toluene diisocyanate induced airway hyperreactivity in guinea pigs depleted of granulocytes. *J Appl Physiol* 1988;64:1773
- 12) Shampain MP, Behrens BL, Larsen GL, Henson PM. An animal model of the late pulmonary responses to *Alternaria* challenge. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:493-8
- 13) Bellofiore S, Martin JG. Antigen challenge of sensitized brown Norway rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:218-26
- 14) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57
- 15) Wierenga EA, Snoek M, de Groot C, Chretien I, Bos JD, Jansen HM et al. Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4 T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990; 144:4651-6
- 16) Avtandilov GG, Batsura YD. Morphometric study of the lungs of experimental animals. *Bull Exp Biol Med* 1974;77:716-8
- 17) Bivin SW, Crawford PM, Brewer RN. Respiratory System. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH (eds) *The Laboratory Rat*. New York: Academic Press, 1979:85-6
- 18) Wisnewski AV, Redlich CA. Recent development in diisocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:169-75
- 19) Finotto S, Fabbri LM, V. Rado, Mapp CE, and Maestrelli P. Increase in numbers of CD8 positive lymphocytes and eosinophils in peripheral blood of subjects with late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Br J Ind Med*. 1991;48:116-21
- 20) Dearman RJ, Spence LM, Kimber I. Characterization of murine immune responses to allergenic diisocyanates. *Toxicol*. 1992;112:190-7
- 21) Tse CS, SE Chen, IL Bernstein. Introduction of murine reagenic antibodies by toluene diisocyanate: an animal model of immediate hypersensitivity reactions to isocyanates. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:829-35
- 22) Matheson JM, R. Lemus, RW Lange, MH Karol, MI Luster. Role of tumor necrosis factor in toluene diisocyanate asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27:396-405
- 23) de Benedictis FM, MM del Giudice, S. Severini, and F. Bonifazi. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease. *Pediatr Respir Rev*. 2001;2:358-64
- 24) Passalacqua G, G. Ciprandi, GW Canonica. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:7-13
- 25) Vinuya RZ. Upper airway disorders and asthma: a syndrome of airway inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(4 Suppl 1):8-15
- 26) YC Lee, CH Song, HB Lee, JL Oh, YK Rhee, HS Park et al. A murine model of toluene diisocyanate-induced asthma can be treated with matrix metalloproteinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:1021-6
- 27) YC Lee, YG Kwak, CH Song. Contribution of

- vascular endothelial growth factor to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. The J of Immunol 2002;168:3595-600
- 28) Redlich CA, Wisnewski AV, Gorden T. Mouse models of diisocyanate asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;27:385-90
- 29) Herrick CA, Xu L, Wisnewski AV, Das J, Redlich CA, Bottomly K. A novel mouse model of diisocyanate-induced asthma showing allergic-type inflammation in the lung after inhaled antigen challenge. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:873-8