

비알레르기성 천식의 병인기전: 자가면역 가설을 중심으로

아주의대 알레르기-류마티스내과

남 동 호

서 론

1) 기관지천식의 정의와 분류

최근 기관지천식은 "기도의 만성염증으로 인해서 기도가 과민해짐에 따라 가역적인 기도의 수축이 발생하여 기침과 호흡곤란 증상이 유발되는 질환"으로 정의되고 있다.¹⁾ 하지만 일부에서는 아직도 기도의 염증과 기관지 과민증 그리고 기도의 가역적 폐쇄라는 3가지 요소가 원인-결과적 직접적인 관계로 연관되었다는 충분한 증거가 없다는 반론도 제기되고 있으며,²⁾ 아직도 오래된 정의인 "가역적인 기도폐쇄와 관련된 현상"으로 규정하자는 주장도 존재하는 실정이다.^{2,3)} 따라서 기관지천식은 아직 정의가 완전하지 않은 다양한 원인으로 발생된 질환들을 기능적인 특징에 따라 임시로 묶어서 놓은 일종의 중후군이라는 해석이 더 옳바르지 않을까 한다.^{2,4)} 이러한 정의상의 혼란은 아직 기관지천식의 일차적인 발병원인이 밝혀지지 않은데서 기인하며,^{2,4)} 이러한 발병원인에 대한 무지는 아직까지 기관지천식을 원인적으로 분류하고자 하는 시도를 어렵게 만들고 있다. 또한 어떻게 서로 다른 원인에 의해서 발병된 다른 질환들의 총합인 기관지천식을 연구함에 있어서 세부적인 원인적 분류 없이 진행되고 있는 현재의 유전자 및 병인기전에 대한 연구들이 과연 얼마나 재현성을 갖는 결과를 도출할 수 있을까 의문이 있다고 판단한다. 따라서 아직 완벽하지 않더라도 일정한 기준을 정하여 기관지천식을 가능한 상세히 분류하려고 하는 시도들은 꼭 필요하다고 판단된다.

기관지천식은 전통적으로 외부 환경에 존재하는 알레르기 반응을 유발시키는 물질(알레르겐)이 원인이 되어 발생된다고 믿어져 왔다.⁵⁾ 외부 물질에 대해서 알레르기 반응을 보이는 상태(아토피)는 흔한 알레르겐들을 이용한 피부반응검사를 통해서 확인할 수 있다.²⁾ 따라서 현재 대부분의 연구들에서는 아토피 여부를 피부반응검사를 통하여 확인하여 아토피성 천식과 비아토피성 천식으로 분류하고 있다. 대체적으로 아토피성 천식환자의 경우는 주로 소아나 비교적 젊은 나이에 발병되고 질병의 중증도가 비교적 경하다고 알려져 있다.⁵⁾ 그러나 성인 기관지천식환자들의 상당수는(약 40-50%) 비아토피성 천식이며 이들 환자의 경우 임상적으로 질병의 중증도가 심하고, 비용종이나 아스피린 과민성을 보이는 경우가 흔하며, 사망율도 높다고 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾

기관지천식의 발병과 관련해서 아토피는 가장 중요한 위험인자로 알려져 왔다.²⁾ 그러나 최근에 천식의 급격한 증가와 관련되어 실시된 국제단위의 역학적인 연구결과 알레르겐에 대한 노출의 증가가 최근에 세계적으로 관찰되는 급격한 천식발생의 증가를 설명할 수 없으며, 오히려 서구화된 환경과 생활 방식이 천식의 발생을 급격히 증가시켰을 것이라고 주장하는 "위생이론(hygiene hypothesis)"이 제기되고 있는 실정이다.⁹⁻¹¹⁾ 따라서 아직까지의 연구들의 결과만으로는 알레르겐에 대한 노출이나 아토피가 기관지천식의 발병에 얼마나 중요한 역할을 하는지는 완전히 밝혀지지 못한 상태이다.

* 본 연구는 한국과학재단의 특정기초 연구비(1999-2-212-002-2)에 의해서 지원됨.
통신저자: 아주의대 알레르기-류마티스내과 남동호
정기도 수혈서 팔달구 원원동 산 5번지 (☎ 442-721)
e-mail: dhnam@ajou.ac.kr

대부분의 문헌들에서 아토피성 천식을 알레르기성 천식과 동일한 의미로 혼동하여 사용하고 있지만, 일부 연구자들은 아토피가 존재하고 병력이나 알레르겐 흡입을 통한 기관지천식 유발 검사상 확실한 알레르겐 노출과 천식증상의 발생사이에 인과관계가 증명된 경우만을 알레르기성 천식으로 분류하고, 직업성 원인에 의해 천식이 발병한 직업성 천식과 함께 '외인성 천식'으로 분류하고자 주장하고 있다.^{5,6,12)} 한편 아토피성 천식과 직업성 천식을 제외한 비아토피성 천식 환자들은 전통적으로 천식의 원인이 환자의 내부에 존재할 것이라는 믿음 하에서 '내인성 천식'으로 불리어왔다.⁸⁾ 하지만 아직도 '내인성 천식'을 발병시키는 내부적인 원인이 규명되지 못한 상태이며, 이들에서 천식의 원인이 실제로 내부에 존재하는지 확인이 불가능함에 따라 이들 천식을 '특발성 천식(idiosyncratic asthma)' 또는 '비알레르기성 천식(nonallergic asthma)'으로 분류하자는 주장도 제시되고 있는 상태이다.¹³⁾ 그러나 실제 임상적으로는 성인천식 환자들의 상당수에서는 이러한 이분법적인 분류만으로는 어느 한쪽으로 명확하게 분류하기 힘든 환자들이 존재한다. 즉 외부물질에 대한 알레르기만으로는 환자의 임상증상의 발생, 악화 및 지속을 설명하기 힘든 내인성 천식 혹은 특발성 천식의 양상을 같이 보이는 '혼합형 천식(mixed asthma)'이 존재한다.^{8,13)} 이러한 '혼합형 천식'의 존재는 실제로 아토피성 천식 환자들에서조차도 내부적인 혹은 아직 밝혀내지 못한(특발성의) 발병원인이 같이 존재할 가능성을 시사한다고 판단된다.⁸⁾ 또한 아마 상당수의 천식환자들은 알레르기성, 내인성 혹은 혼합형 어느 쪽으로도 분류하기가 애매한 환자들(unclassifiable)도 존재할 것으로 판단된다. 아직까지는 아토피 유무에 따른 분류 이외에는 명확한 분류기준이 정해져서 재현성 있게 분류할 수 있는 기관지천식의 분류방법이 개발되지 못한 실정으로 기관지천식에 대한 발병기

전에 대한 연구나 좀더 근본적인 치료 방법을 개발하고자하는 관점에서는 매우 애석한 일로 판단된다.

2) 비알레르기성 천식의 병인기전에 대한 현재까지의 가설들

현재까지의 여러 연구자들에 의해서 제시된 비알레르기성 천식의 발병기전에 대한 가설들을 살펴보면 다음과 같다. 1) 아직 우리가 규명하지 못한 흔하지 않은 외부 물질에 대한 알레르기 반응이 원인이다. 즉 기관지천식은 거의가 알레르기 질환이다.¹⁴⁾ 2) 흔한 외부 물질에 대한 알레르기 반응이 원인이나 단지 기관지점막에 국한되어 알레르기 반응이 나타나므로 피부 반응검사나 혈액검사로 밝혀내지 못하는 국소성 알레르기 질환이다.¹⁵⁾ 3) 우리가 아직 밝혀내지 못한 바이러스가 장기적으로 기도조직에 불현성으로 잠복되어 만성염증을 일으킴에 따라 바이러스에 대한 면역반응으로 인해 표적장기인 기도에 만성염증이 발생되어 기관지천식이 유발된다.^{16,17)} 4) 흔한 세균 중 Chlamydiae나 Mycoplasma같이 세포내 감염이 가능한 균주가 장기적으로 기도에 감염되어 만성염증을 발생시켜서 기관지천식이 유발된다.¹⁸⁾ 5) 기도가 비특이적인 독성 물질(chlorine 가스, 대형화재 가스 등)에 심하게 노출되어 기도상피조직에 구조적인 변형을 유도하여 기도가 과민하게 되어 기관지천식이 유발된다.¹⁹⁾ 6) 세균에 의한 기도 감염으로 세균에 존재하는 초항원(superantigen)이 면역계를 자극하여 기도의 만성염증을 유발하여 천식이 발병된다.²⁰⁾ 7) 바이러스 감염이나 독성물질에 노출된 후에 기도조직이 손상되고 평소에 면역계에 잘 노출되지 않던 기도조직 단백질에 대해 자가면역 반응이 발생하여 기도에 만성적인 염증을 유발하여 천식이 발병된다.²¹⁾ 그러나 현재는 이러한 많은 가설들 가운데 아직 인과관계가 완벽하게 증명된 가설은 없는 실정이다. 또한 이러한 다양한 가설들

중 2가지 이상의 기전이 동시에 작용하여 천식이 발병하거나 또는 비알레르기성 천식 환자들마다 각각 다른 기전에 의해서 천식이 발병될 가능성 또한 배제할 수 없는 상태이다.

본 론

1) 비알레르기성 천식의 자기면역 가설

저자는 상기 가설들 중 자기면역 가설에 관심을 갖고 문헌조사를 실시하고 이를 바탕으로 최근 수년간 관련된 실험들을 진행하여 왔다(Table 1). 문헌 고찰상 비알레르기성 천식의 자기면역 병인가설을 뒷받침하는 근거들은 다음과 같다.

(1) 유전자 분석: 전형적인 비알레르기성 천식 환자의 임상양상의 하나인 아스피린-과민성 천식 환자(아스피린 복용시 급성천식 발작이 발생하는 천식환자)들의 유전자를 분석한 결과 HLA-DPB1*0301 유전자의 빈도가 정상인이나 알레르기성 천식 환자들에 비해 유의하게 높았다.²²⁾ 동일한 유전자는 이미 자기면역 질환으로 알려진 제 1 형 당뇨병, 다발성 경화증

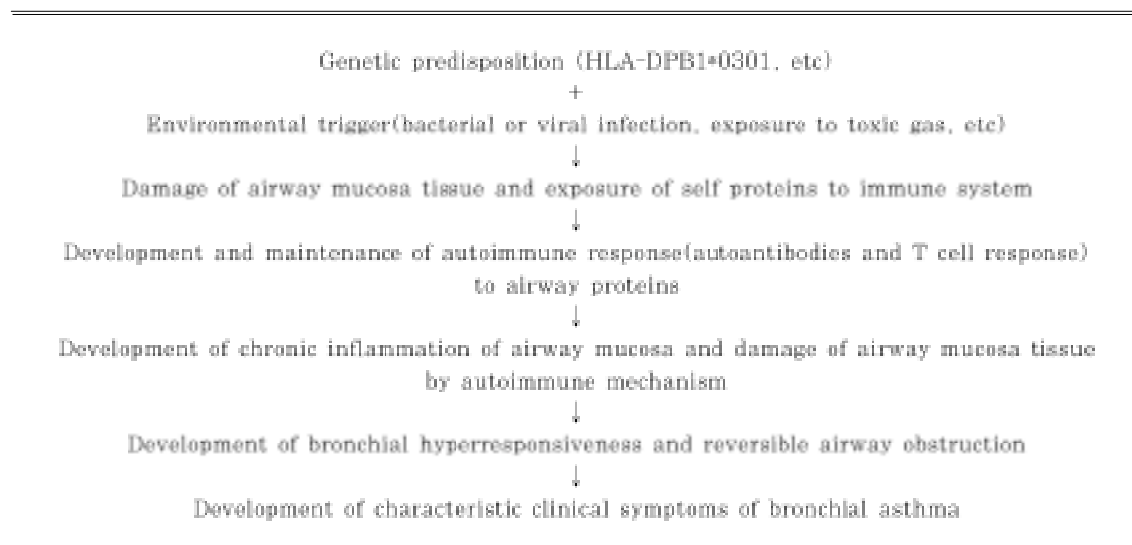
(multiple sclerosis), 원발성 담도 경화증(primary biliary cirrhosis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 등의 질환들에서 주요 연관 유전자로 밝혀진 상태이다.

(2) 역학 조사 결과: 기관지천식이 있는 환자들에서 제 1 형 당뇨병, 갑상선염, 류마티스 관절염 등의 자가면역질환이 같이 발병될 위험이 높다고 보고되었다.²³⁾

(3) 연관질환: 기관지천식 환자들 중의 일부는 호중구 세포질 단백에 대한 자가항체(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA)와 연관된 전신성 혈관염의 일종인 Churg-Strauss syndrome으로 진행됨이 밝혀져 있다.²⁴⁾

(4) T세포 및 cytokine 연구: 비알레르기성 천식 환자들에서 시행한 기관지폐포 세척액 내 T세포 및 cytokine에 대한 분석결과 알레르기성 천식과는 다른 immune activation의 양상(활성화된 CD8+ T세포 수의 증가, IL-2 농도의 증가)을 보이고 있으며, 이는 자기면역 질환에서 관찰되는 양상과 가장 유사하다고 보고되었다.⁸⁾ 또한 비알레르기성 천식 환자의 기

Table 1. Autoimmune hypothesis in the pathogenesis of nonallergic asthma



관지세포 세척액내에 존재하는 T세포의 TCR 유전자를 분석한 결과 clonal expansion 소견을 보여 특정 항원에 의한 활성화가 시사되었다.²⁵⁾

(5) 자가항체: 기존의 기관지천식 환자들의 혈청 검체를 이용한 연구들 대부분에서 비알레르기성 천식에서 알레르기성 천식에 비해 혈청 내 평활근 조직, 혈관내피세포, 기관지점막 조직 등에 대한 자가항체의 양성율이 유의하게 증가되어 있음이 보고되었다.²⁶⁻²⁸⁾

(6) 치료적 측면: 비알레르기성 천식 환자들에서 자주 관찰되는 난치성 중증천식의 경우 정맥용 면역글로불린 제제, cyclosporin A, gold, 그리고 methotrexate, 혈장교환술(plasmapheresis) 등과 같은 자가면역질환에서 사용되는 면역조절 약물이나 치료법이 임상적으로 효과가 있음이 보고되었다.²⁹⁾

(7) 면역적 추론: 기도 상피 조직이외에 다른 인체의 상피조직에 만성 염증반응을 보이는 대부분의 질환들(atrophic gastritis, ulcerative colitis, pemphigus, primary biliary cirrhosis 등)에서 상피세포에 존재하는 단백질 항원에 대한 자가면역 반응이 병인기전에 관여함이 증명되어있다.³⁰⁾

2) 현재까지의 비알레르기성 천식의 자가면역 가설에 대한 연구들의 문제점

그러나 과거의 연구자들은 기관지 점막, 폐 그리고 평활근 조직이나 혈관내피 세포 등에 대한 자가항체가 알레르기성 천식이나 정상인에 비해서 비알레르기성 천식 환자들에서 자주 검출된다는 관찰에 근거해서 비알레르기성 천식의 병인에 자가면역 기전이 관여할 가능성을 지속적으로 제시하여 왔으나,²⁶⁻²⁸⁾ 비알레르기성 천식과 연관된 자가항원이 구체적으로 규명되지 못함에 따라 자가면역 기전의 기능적인 중요성을 아직 입증하지 못한 상태이다.

기관지천식환자들이 기관지조직을 이용한 병

리조직학적 연구들의 결과 기도상피조직이 염증 반응의 표적이라고 주장되고 있다.³¹⁾ 이에 따라 연구자는 최근에 진행된 실험들에서 기관지상피세포에 대한 자가면역반응이 비알레르기성 천식을 유발할 것이라는 가설을 세우고 비알레르기성 기관지천식 환자들을 대상으로 실험을 진행한 결과 이들 환자의 혈청내에 기관지상피세포에 대한 자가항체가 존재함을 확인하였다.^{32,33)} 또한 저자는 비알레르기성 천식 환자들의 혈청내에 존재하는 IgG 자가항체가 기관지상피세포에 존재하는 49-kDa 자가항원 단백질과 반응함을 발견하였으며, 자가항원이 기도상피세포에 특이하게 분포한다고 알려진 싸이토크라틴 18 단백질을 규명하였다.³⁴⁾

그러나 현재까지의 연구결과들 만으로는 이러한 자가면역 반응이 기도염증의 결과로 나타난 현상(epiphenomenon)인지 아니면 실제로 이들 환자에서 천식발병에 관여하는지를 확인할 수 없다고 판단된다. 따라서 동물모델 실험 등을 통하여 기도조직항원에 대한 자가면역반응이 비알레르기성 기전으로 기관지천식을 유발시킬 수 있음을 증명하는 과정이 꼭 필요할 것으로 판단된다. 만약 여러 가지 실험들을 통하여 기도조직항원에 대한 자가면역기전에 의해서 기관지천식이 발병될 수 있다는 것이 입증된다면, 기도조직항원에 대한 자가항체를 검출하여 '자가면역성천식'을 간단하게 진단하고 분류하는 방법이 개발될 수도 있을 것으로 기대된다. 나아가 이들 환자에서 자가면역반응을 항원-특이적으로 또는 항원-비특이적으로 억제하여 천식을 치료하는 새로운 치료방법이 개발될 수도 있을 것으로 기대해 본다.

결 론

기관지천식은 아직 질병의 원인이나 자연경과가 잘 알려지지 않은 다양한 원인들에 의해서 발병되어 비슷한 기능적인 특징(가역적 기도폐쇄, 기관지과민증)과 이와 연관된 임상증상을

나타내는 다양한 질병들의 총합인 일종의 증후군으로 판단되고 있다. 외부물질에 대해 과민한 면역반응(알레르기)을 보이는 상태(아토피)는 가장 많이 연구되고 그 기전이 상세히 밝혀진 기관지천식의 발병에 관여하는 매우 중요한 위험인자임에는 틀림이 없다. 이에 따라 현재까지 대부분의 연구들은 양적으로 알레르기 기전에 의한 천식의 발병과 예방에 대해서만 집중되었다고 해도 과언이 아닌 실정이다. 그러나 임상적으로 성인 기관지천식 환자들을 분석해 보았을 때 상당수의 환자들에서 알레르기 이외의 다른 기전(비알레르기 기전)도 기관지천식의 발병에 관여할 가능성 있다고 판단된다. 따라서 현재 기관지천식의 약물 치료를 위해서 주로 사용되고 있는 항염증 약제 및 기관지확장제에 의한 대중적인 천식치료에서 한발 더 나아간 근본적인 치료법을 개발하기 위해서는 기관지천식의 비알레르기성 발병기전을 밝혀내고 각각의 원인에 따라서 환자들을 분류하고자 하는 시도가 꼭 이루어져야 할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 2: guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, NIH Publication No. 97-4051, Bethesda, MD: National Institutes of Health (National Heart, Lung, and Blood Institute): 1997, p 1-10
- 2) Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72
- 3) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet*. 2002;360:1313-22
- 4) Woolcock AJ. What are the important questions in the treatment of asthma? *Clin Exp Allergy Rev* 2001;1:62-4
- 5) Greenberger PA. Asthma. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR, editors. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997, p. 467-542
- 6) Rackemann FM. Intrinsic asthma. *J Allergy* 1940;11:147-62
- 7) 이규성, 최정희, 최대영, 임홍석, 조일현, 신승수 등. 성인 기관지천식 환자에서 임상적인 중증도와 연관된 인자 분석. 천식 및 알레르기 2001;21: 1169-78.
- 8) Virchow JC Jr, Kroegel C, Walker C, Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S27-S33
- 9) Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000;55:424-31
- 10) Anderson WJ, Watson L. Asthma and the hygiene hypothesis. *N Engl J Med* 2001;344:1643-4
- 11) Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma-a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171-4
- 12) Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC Jr. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:109-15
- 13) McFadden ER Jr. Asthma. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine* 15th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 2001, p. 1456-1463
- 14) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7
- 15) Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Harid Q et al. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy* 1998;53(45 Suppl):15-21

- 16) Hussain I, Smith J. Evidence for the transmissibility of atopy: hypothesis. *Chest* 2003;124: 1968-74
- 17) Sciano G. Asthma, nasal polyposis and ulcerative colitis: a new perspective. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1144-9
- 18) Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121:1782-8
- 19) Chan-Young M, Male JL, Tarlo SM, Bernstein L, Gautrin D, Mapp C et al. American Thoracic Society. Proceedings of the first Jack Pepsys Occupational Asthma Symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:450-71
- 20) Herz U, Ruckert R, Wollenhaupt K, Tschernig T, Neuhaus-Steinmetz U, Pabst R, Renz H. Airway exposure to bacterial superantigen (SEB) induces lymphocyte-dependent airway inflammation associated with increased airway responsiveness-a model for non-allergic asthma. *Eur J Immunol* 1999;29:1021-31
- 21) Rottem M, Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:210-4
- 22) Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A et al. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:574-7
- 23) Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 131-5
- 24) Ramakrishna G, Midhun DE, Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:603-13
- 25) Umibe T, Kita Y, Nakao A, Nakajima H, Fukuda T, Yoshida S et al. Clonal expansion of T cells infiltrating in the airways of non-atopic asthmatics. *Clin Exp Immunol* 2000;119:390-7
- 26) Lidor Y, Topilsky M, Spitzer SA, Yehoshua H. Autoimmune antibodies in intrinsic(non-atopic) asthma. *Ann Allergy* 1980;44:296-8
- 27) Lassalle P, Delneste Y, Gossel P, Gras-Masse H, Wallaert B, Tonnel AB. Tard B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. *Eur J Immunol* 1993; 23:796-803
- 28) Girard JP, Dami J. Antigenic properties of lung tissue. Presence of specific antibodies in certain chronic respiratory disorders. *Poumon Coeur* 1973;29:267-70
- 29) Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14
- 30) Roitt I. *Essential immunology*. 7th ed London: Blackwell Scientific Publication, 1991. p 305-46
- 31) Montefort S, Herbert CA, Robinson C, Holgate ST. The bronchial epithelium as a target for inflammatory attack in asthma. *Clin Exp Allergy* 1992;22:511-20
- 32) Nahm DH, Yim H, Lee HJ, Yim EJ, Choi EA, Kim SS et al. Presence of circulating autoantibodies against bronchial epithelia cell in patients with nonatopic asthma. *J Korean Med Sci*, 2000; 15:631-4
- 33) Nahm DH, Shin MJ, Yim H, Kang Y, Choi DC, Kim JK et al. Increased levels of circulating autoantibodies to cultured human bronchial epithelial cell in adult patients with nonatopic asthma. *J Korean Med Sci* 2001;16:407-10
- 34) Nahm DH, Lee YE, Yim EJ, Park HS, Yim H, Kang Y et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1536-9