특 강

기관지천식 원인의 면역학적 고찰

가톨릭醫科大學 內科學教室

金 東 集

Immunological Aspect of the Pathogenesis of Asthma

Department of Medicine, Catholic Medical College

Dong Jip Kim

서 론

기관지천식의 발작에 급작스러운 온도의 변화, 자극성 gas 기도감염, 정신적불안 및 자극, 과격한 운동등이 관여되고 있는 것으로 알려져 있으나 무엇보다도 면역반응을 유발하는 항원성물질이 중요시 되고 있다. Szentivanyi 및 Reed등은 β -adrenergic의 패색설을 제시하여 천식에서 기도의 과민성이 현저하게 존재하는 것을 설명하였다. 이런것을 종합하여 볼때 천식의 발병 원인으로 면역이 관여하는것 만으로는 필요하고도 충분한 해석이 못되고 이것과 아무런 관계가 없는 인자인 기도과민성의 항진이 필요하다고 생각된다. 이 기도의 과민성은 기관지말단의 cholinergic 수용체의 과민이거나 β -adrenergic 수용체의 기능저하 양자의 가능성이 검토되고 있다. 이와같은 소인과 여러가지 발작원인 중 면역학적기전에 관하여 약술코자 한다.

비특이적 및 특이적방어기전 :

천식발작을 일으키는 면역학적기전은 환자가 항원성인 이종물질(antigen, hapten, allergen)에 노출되었을 때 시작된다. 우리 몸에는 외부로부터 들어오는 어떤 이종물질을 처리하여 몸을 병적인 상태에서 보호하려는 방어기전을 갖고 있다. 이러한 방어기전은 비특이적 또 특이 적인 기능을 발휘한다. 비특이적방어기능으로 ① 물리적 barriers, ② 탐식세포 ③ 화학물질등을 들수가 있다. 물리적 barriers는 비강내의 구조와 점막

을 비롯하여 기관 및 기관지의 mucocilliary blanket, 재채기 및 해소등을 들수가 있고 탐식세포로는 국소에 존재하는 백혈구, 조직구, 및 폐포의 macrophage등의 기능을 들수있고 화학물질로는 lysozymes, 담백분해효소 또는 lactoferrin 등이다. 이들 모두가 외부에서 들어온 이종물질이 순환혈액내로 들어오지 못하도록 하는 방어기능을 맡고 있으며 적당한 영양상태와 수분 및 전해질의 농도등이 이들 방어기능을 돕고 있다. 상기도내에 있는 분비성 immunoglobulin A(IgA)는 기관지와 점막하층에 있는 형질세포에서 생산되어 glycoprotein인 secretory component (S.C)와 결합하여 점막하층으로 부터 상기도 점막표면에 분비된다. Secretory component는 상기도의 상피세포내에 생산되어 있는 것으로 알려져 있고 transport piece 라고도 부른다. 분비성 IgA는 담백분해효소에 대하여 강한저항성을 갖고 있으며 항원성이종물질을 특이적으로 침입부위의 점막에서 방어하는 역할을 하고 있다.

면역반응 :

일반적으로 상기도의 방어기능이 성공적으로 유지되고 있으나 간혹 침입한 항원성물질의 특성과 숙주의 조건이 불리하게 되어 이와같은 방어기능이 부적당하게되면 병적인 상태를 초래하게 된다. 모—든 면역질환에서 보는바와 같이 항원에 대한 숙주의 면역기구의 반응은 항원을 고립시키고 배제하려는 이차적, 특이적인면역기전이 나타난다. 즉 특이항체(IgG, M, G, D 그리고 A)를 생산하고 lymphocyte(T세포)가 감작되어 세포성 면역

Table 1. IMMUNE REACTIONS (Primarily Pulmonary)

Type of Immune Reaction	Time of Reaction	Examples of Antigen	Antibody or Cell	Clinical Examples
I Immediate hypersensitivity	15 to 30 minutes	Pollens, danders, foods	IgE	Extrinsic asthma, anaphylaxis, hay fever
II Cytotoxic response	—	Cell membrane, basement membrane	IgG, IgM ($\pm$ complement)	Hemolytic anemia, Goodpasture's syndrome
III Antigen-antibody complexes (Arthus phenomenon)	6 to 8 hours	Moldy hay (thermophilic actinomycetes), other organic dusts	IgG ($\pm$ complement)	Allergic alveolitis (farmer's lung)
IV Delayed hypersensitivity (cell-mediated hypersensitivity)	48 hours	Tuberculin protein, poison ivy extract	Sensitized lymphocytes, monocytes	Tuberculosis, contact dermatitis

반응을 일으키게 된다. 이로써 항원을 국소화시키고 타식, 및 파괴등으로 배제하게 된다(basic immune response) 그러나 만일 항원의 특성과 환자의 어떤 선천적인 소인(atopy)이 있어 지속되면 질병을 일으키게 된다

일반적으로 감작된 사람이 감작항원과 다시 접촉하면 2차적면역반응이 일어나는 동시에 조직장애를 이끈다. 이것을 과민반응(hypersensitivity)이라고 부른다. Coombs와 Gell은 과민반응을 4형(type)으로 분류하였다. 이중 1형부터 3형까지는 항원과 액성항체의 상호작용에 의한것으로 1형은 즉시형반응(immediate hypersensitivity), 2형은 세포장애형반응(cytotoxic response), 3형은 면역복합체반응(antigen-antibody complexes: Arthus phenomenon) 등이다. 4형은 lymphocyte 표면의 항체양물질과 항원과의 반응이고 세포성면역반응) 지연성면역 반응: delayed hypersensitivity)라고 한다. 호흡기계통의 과민반응을 종합해보면 표 1과 같다. 이들중 알러지성기관지천식을 비롯하고초열 및 anaphylaxis와 같은 알러지성질환의 면역반응은 제 1형인 즉시형반응에 속한다.

즉시형반응(immediate hypersensitivity)과 Immunoglobulin E.

이 면역반응에서 항원과 반응하는 항체를 reagin이라고 부르고 있다. Reagin은 mast cell 및 기타 basophil과 같은 세포와 Fc 부분과 결합한다. Reagin과 결합된 mast cell과 항원이 반응한 결과 mast cell 내의 과립의 소실이 일어나고 활성 amine이 방출되어 염증조절이 일어난다. 이 항체는 세포에 구착(鉤着)하여 그 작용을 발휘 하므로 세포친화성항체(cytotropic antibody)라고도 한다. Reagin의 본체는 오래동안 밝혀지지 못하다

가 1966년 Ishizaka등에 의하여 이것이 새로운 면역 globulin이고 Johanson의 골수종의 발견과 더불어 IgE라고 명명 되었다. 이어서 IgE의 물리화학적 생물학적 성상이 밝혀지고 혈중농도와 시험관내에서의 특이 항체의 측정이용이 하게되어 기관지천식을 위시한 알러지성 질환의 병태생리가 IgE의 추구로서 밝혀져가고 있다. IgE항체는 정상인의 혈액에는 극히 미량밖에 존재하지 않으나 아토피성질환 환자에서는 가끔 높은 값을 나타낸다. IgE 항체도 B세포에서 생산이 된다. 그런데 이 생산을 조절 하는것은 T세포로서 IgE항체 생산을 helper로서 작용하는 helper T세포와 반대로 생산을 억제하는 작용을 하는 suppressor T세포가 있다.

즉시형반응의 기전(mechanism of immediate hypersensitivity)

IgE항체는 basophil, mast cell의 표면에 Fc부분이 결합한다. 이와 같이 세포에 친화성을 갖고 있어 세포 친화성항체라고 하는 것은 전술 한바와 같다. 이항체중 동종동물에 transfer될수 있는것을 동종세포친화성항체(homocytotropic antibody)라 하고 이종동물에 transfer 될수있는 것을 이종세포친화성항체(heterocytotropic antibody)라고 한다. 기관지천식에서의 IgE 항체는 homocytotropic antibody로 알려져 있다 Mast cell에 결합된 IgE抗體(reagin)는 이에 특이적항원과 결합되는 동시에 Fc 부분에 입체적 변화를 이끈다. 이 입체적변화는 세포막의 adenyl cyclase에 영향을 미친다. 이 adenyl cyclase라고 하는 효소는 ATP를 cyclic AMP로 변화시키는 일을 한다. 그런데 IgE의 Fc부분의 구조상의 변화는 이 adenyl cyclase의 일을 방해한다. 이 결과로 cyclic AMP가 충분히 만들어지지 못한다.

Ag : 항원

X : receptor에 관여한 확실치 않은 효소.

XA : 활성화된 항원

XI : 불활성화된 항원

Y, Z : 아직 확실치 않은 대사 과정에 의하여 X로부터 나오는 산물

그림 1. Mechanism of Immediate Hypersensitivity : 항원과 세포에 결합한 IgE에 의한 반응은 adenylyl cyclase의 활성을 저하시킨다. Cyclic AMP를 지배하고 있는 adenylyl cyclase는 epinephrine과 같은 hormone에 의하여 β -receptor를 통하여, 또는 prostaglandin이나 histamine에 의하여, 각각의 receptor를 통해 자극된다. Cyclic AMP의 증가는 histamine의 유리를 억제한다. 그 유리 과정에는 2단계가 있어 cyclic AMP의 영향을 받는 제 1단계와 Ca^{++} , microtubular system이 관여하는 제 2단계로 본다. 또 histamine 그것에 의한 feed back 기구가 존재한다.

Table 2. Immediate Hypersensitivity 의 Chemical Mediator

chemical mediator	보유세포	세포내 존재 형식	양리학적 작용	비고
histamine	mast cell, 혈소판	histamine으로 존재	평활근수축, 모세혈관 투과성 항진, 외분비선 자극	항 histamine 제에 의한 억제
SRS-A	불명	전구 물질로서 존재	평활근수축작용이 histamine보다 서서히 지속성임.	항 histamine제로 억제 안됨.
serotonin	소화관 점막, mast cell, 혈소판	serotonin으로 존재	모세혈관 투과성 항진, 평활근 수축, 혈관수축	
kinins	불명	전구물질 kallidinogen	평활근수축, 혈관확장, 모세혈관 투과성 항진 등 통성유 자극	chymotrypsine 으로 파괴된다

한편 mast cell의 과립을 안전한상태로 유지하려면 세포내의 cyclic AMP의 농도가 일정하게 유지되어야 된다. 이것이 확립되지 못하면 과립내물질의 방출이 일어난다(degranulation). Cyclic AMP의 농도를 높이는 약은 결국 anaphylaxis를 예방할수가 있다. 예를들면 prostaglandins이든 theophylline과 같은 약제는 작용하는 부위는 다르나 cyclic AMP의 농도를 높인다는 원리에 따라 항알러지작용, 항 anaphylaxis 작용을 한다(그림 1).

방출되는 물질은 chemical mediator로서 histamine, slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A),

various kinins, eosinophilic chemotactic factor (ECF), serotonin, 및 probable prostaglandin, 등으로 알려져 있고 (표 2) 이들이 기관지의 평활근, 혈관 및 점액선에 작용하여 근수축, 혈관의 수축, 및 점액의 과다분비등이 모세혈관 투과성항진과 세포침윤등의 염증반응과 더불어 일어난다. 이와같은 면역학적 특이적 반응과 비특이적 방어기전등에 의하여 기관지천식의 임상적 증상이 나타난다.

Atopic allergy.

가득적 또는 유전적으로 보는 알러지 성증후군을 갖고있는 사람의 질환을 Atopy라고 한다. 유전적으로

atopic 환자가 어떤 항원(예를들면, ragweed pollen)에 노출되면 이항원은 기도의 점액내의 lysozymes와 같은 효소에 의하여 수용성인 단백질 형태로 되어 흡수되고 상하기도의 lymphoid tissue 내에 있는 형질세포로 하여금 cytotropic antibody (IgE)를 생산케 한다. IgE는 기도 또는 비점막의 mast cell 또는 basophil에 부착된다(sensitization phase). 일정하지 않은 잠복기간(days to months) 후에 환자가 특이항원에 재차노출되면 이 항원(allergen)과 세포구착성 IgE 항체와 접촉되어 비점막 등 점막조직의 mast cell로 부터 chemical mediator가 방출되어 천식 또는 고초열과 같은 증상이 나타난다(challenge or allergic reaction) 천식의 병인이 모두 allergy로 설명되고 있는 것은 아니나 항원항체반응에 의한 가능성이 가장 강하게 인정되고 있다. 이때는 탈과립현상(degranulation)에 의하여 histamine, SRS-A 등이 유리되어 이것이 기관지를 수축시켜 혈관투과성을 증가시키고 분비항진을 이르게 기관지 천식발작을 이끈다고 생각한다. Atopic allergy환자의 lymphocyte는 항원과 접촉하면 blastogenesis를 이르게 MIF(migration inhibition factor)를 방출한다. 이것은 세포성면역 반응의 index로서 인정되는 것이다. 또 항 histamine제로 즉시형반응이 억압되어 있는 환자의 어떤 경우에 지연형과민반응이 인정되고 있다. 즉 1형의 반응과 4형의 반응은 각각 관계가 전혀 없는 것이 아니고 항원항체반응결과 양자가 동시에 일어나는것이 보통이다. Atopic allergy의 증상의 대부분은 항 histamine 제로 억제된다. 이것 이외에 isoprenaline 이든가 disodium cromoglycate등이 효과가 있는 약제로 쓰여지고 있으나 이들 약제는 adenylyl cyclase-cyclic AMP 계통을 안정화시켜 혈관활성 amine을 방출하지 못하도록 작용한다.

항원(allergen)을 반복주사하여 환자를 면역학적으로 탈감작(desensitization) 하려는 시도가 긴 역사를 갖고 있으나 반드시 성공한다고는 할수없다. 이 탈감작요법의 목적은 항원의 주사로 blocking or inhibiting 항체라고 하는 항체(IgG)의 생산을 촉진하여 항원이 조직구착성 IgE항체와 접촉하기 전에 이것과 반응하여 IgE 항체와 항원과의 반응을 방지하려는 것이다. 그러나 IgE항체 생산에 있어서 세포의 협동작용이 중요한 것으로 되어 있어 탈감작요법의 기전으로서 항원주사에 의한 T세포의 면역학적관용의 유도가 관여하고 있는지

도 모른다. Allergy 병변의 진전에 유전적 소인이 관여되고 있는 것이 알려져 있으며 특히 면역반응 유전인자의 영향이 최근 주목되고 있다.

결 론

기관지천식의 발생원인에는 많은 인자가 있다. 면역유전학의 진보로 atopy 발현유전인자, 면역반응 유전인자의 존재도 뚜렷하게 인정이 되어있다. 그러나 IgE항체의 생산으로 인한 면역학적기전이 중요한 주체를 이루고 있고 이것 이외에 기도과민성 및 환경인자들의 영향을 받아 발병되는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Becker, E. L.: Nature and classification of immediate type allergic reactions. *Adv. Immunol* **13**, 267, 1971.
- 2) Bierman, C. W., Pierson, W. E., Stamm, S. J.: A doubleblind trial of the effect of cromolyn sodium on exercise-induced bronchospasm. *J. Allergy Clin. Immunol*, **50**:57, 1972.
- 3) Grieco, M., and Pierson, R.: Mechanism of bronchoconstriction due to beta-adrenergic blockade. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **48**:143, 1971.
- 4) Gell, P. G. H. and Coombs, R. R. A.: *Clinical Aspect of Immunology*. 4th ed., Blackwell, Oxford, 1975
- 5) Ishizaka, T., Ishizaka, K., Orange, R. P.: Pharmacologic inhibition of the antigen-induced release of histamine and slow acting substance of anaphylaxis (SRS-A) from monkey lung tissue mediated by human IgE. *J. Immunol*, **106**: 1267, 1971.
- 6) Lichtenstein, L. M., and Margolis, S.: Histamine release in vitro. Inhibition by catecholamine and methylxanthines. *Science*, **161**:902, 1968.
- 7) Park, B. H. and Good, R. A.: Principles of modern Immunology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.

- 8) Reed, C.E. : The pathogenesis of asthma, *Medical Clin. of North America*. 58:55, 1974.
- 9) Szentivanyi, A: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 42:203, 1968.
- 10) Kaltreider, H.B. : Expression of Immune mechanisms in the lung. *Amer. Review of Resp. Dis.*, 113:347, 1976.
-