□ 종 설 □

섬유조직증식의 기전

한양대학교 의과대학 내과학교실

김 성 윤

Pathophysiology of Unregulated Fibrosis

Seong Yoon Kim, M.D.

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

서 론

이 지면을 빌어 지난 춘계 결핵학회에 필자를 초청하여 주신 회장님과 회원 여러분께 다시 한번 감사드립니다. 국내에서는 아직도 미개척 분야인 교원성 질환을 주제로 심포지움을 갖도록한 결핵학회의 결정은 시기적으로 적절한 것이었다고 생각한다.

최근 생화학, 면역학의 눈부신 발전에 힘입어 교원성 질환들에 대하여 많은 지식을 얻게 되었다. 그럼에도 불구하고 그 원인은 아직도 모르고 있으며, 자가 면역이나 감염등의 설이 추측되고 있을 뿐이다. 교원성질환을 포함하여 류마치스성질환은 현재 약 100여 종류 이상으로 분류되고 있을 정도로 광범위하다¹⁾. 류마티드 관절염이나 전신성경화증(systemic sclerosis)은 비록 표적 장기는 다르지만 만성 염증반응 후에 속발하는 섬유조직증식(fibrosis)을 특징으로 한다. 다른 교원성질환들도 폐섬유화증과 같은 호흡기 증상을 잘 동반하는 공통점을 지니고 있다. 소위 unregulated fibrosis를 특징으로 하는 동맥경화증, 류마티드 관절염, 전신성경화증, 간경화증, 폐섬유화증, 강직성척추염등이 각기 다른 표적장기에 세포성 혹은 세포외기질(extracellular matrix)의 과도한 증식을 보이는 바, 이들 질환들사이에 기본적으로는 공통적인 기전이 존재하지 않을까 추측되고 있다²⁾. 호흡기를 잘 침범하는 교원성질환중에도 특히 전신성경화증이 섬유조직증식의 model로서 많이 연구되고 있다.

Collagen이나 glycosaminoglycan이 세포외기질, 즉 결합조직의 가장 풍부한 구성 성분이다. 섬유조직증식은 이러한 성분이 과도하게 축적된 경우를 말한다.

Collagen같은 결합조직성분을 분비하는 세포는 섬유아세포(fibroblast)로서, 혈관내벽세포, 연골세포, 활막세포와 폐섬유아세포등이 모두 여기에 속한다. 이들은 생체내에서 분포하는 부위나 장기는 달라도, 시험관내에서의 형태나 성상은 대체적으로 유사하다. 그러므로 섬유아세포의 활동도에 미치는 여러가지 요인들을 이해하면 곧 섬유조직증식의 기전을 이해하는데 도움을 줄 것이다.

많은 연구에도 불구하고 전신성경화증에서 조차 섬유조직증식의 원인은 확실히 밝혀지고 있지 않다. 단지 mesenchymal cell이 virus, cytokine 혹은 독성물질등으로 추정되는 미지의 자극에 의하여 활성화되어 type I, III collagen과 glycosaminoglycan같은 기질성분 생산을 비정상적으로 증가시키게 된다고 추측하고 있을 뿐이다³⁾. 추측되는 원인들중에 자가면역설이 유력하다. 그 이유는 전신성경화증 환자에서도 전신성홍반성낭창이나 류마티드 관절염의 경우와 마찬가지로 여러가지 자가항체를 소유함이 밝혀지고 있기 때문이다. 자가면역설과 함께 미지의 virus같은 감염성원인이 꾸준히 주목받아오고 있다. 이 설은 몇몇 교원성질환에서는 상당한 근거를 갖고 있는데, 결핵에 관계된 결과도 상당히 많은 실정이다. 그 예로서 adjuvant arthritis model을 통하여 알려진 것 처럼 Mycobacterium tuberculosis에 감염된 쥐의 T-임파구 clone은 M. tuberculosis균 뿐만 아니라 연

폴의 type II collagen이나 proteoglycan의 특정 epitope과도 교차반응한다는 것이다⁴⁾. 또한 실제로 류마티스 관절염환자의 T-임파구는 M. tuberculosis의 특정 분절(fragment)에 과장된 반응을 보인다. 이러한 결과는 자가면역성 질환의 원인이 현재 우리가 잘 모르고 있는 감염성 원인에 대한 인체 면역기구의 교차반응에 의한 것이리라는 추측을 뒷받침하여 주는 것이다. 더욱이 강직성척추염에서 Mycoplasma 항원의 일부와 HLA-B₂₇ 분자에 대한 T-임파구 교차반응은 널리 알려져 있다⁵⁾. 이와 같이 인체의 결체조직도 경우에 따라 자가항원으로 작용할 수 있다.

전신성경화증의 병인론은 크게 두가지로 요약된다. 즉 collagen 대사의 변화가 최초의 병변이라는 이론과, 둘째로 혈관성병변이 원발성 병변이라는 것이다⁶⁾. 최근까지도 이에 대한 원인적 접근보다는 여러가지 부수적현상을 많이 알게 되었는데, 경피증 염증 병소에 침윤하는 단핵구와 이들이 섬유아세포에 미치는 영향같은 것들이다.

혈관성 병변

전신성경화증 환자에서 최초로 관찰되는 현상이 피부 모세혈관의 숫적 감소와 형태학적 변화이다. 특히 혈관 내벽세포의 현저한 손상이 관찰되어서 여러가지 독성물질이나 항체, 면역복합체등의 공격에 의한 결과일 것으로 의심되고 있다. 최근 혈관이나 폐포기초막(alveolar basement membrane)의 주 구성성분인 type IV collagen 및 laminin과 이들에 대한 항체가 많이 연구되고 있다. Native 혹은 denatured type IV collagen, laminin에 대한 항체가 자가항체로 작용하여 상처를 받거나 비생리적상태하의 혈관이나 혹은 노출된 기초막을 공격할 것이라는 이론이다. 이것은 Goodpasture 증후군의 동물 model을 통하여 밝혀지고 있다⁷⁾. 이와 함께 면역복합체의 침착도 비슷한 결과로 폐화산능의 장애를 초래하는 것으로 생각되고 있다. 혈관주위에서 관찰되는 단핵구의 침윤은 염증병소에서 일반적으로 볼 수 있는 현상으로서 특이한 정보를 말하여 주는 것은 아니다. 그러나 혈관주위에 강하게 표현되는 factor VIII 항원의 활동도와 혈소판활성화를 시사하는 β -thromboglobulin의 증가는 Raynaud 현상과 관계있을 것으로 추측된다⁸⁾. 모세혈관과 세동맥내에 type III collagen과 fibronectin 축적의 증가가 속발하는데, 이러한 일련의 혈관성 변화들

이 섬유화에 기여할 것이다. 그렇지만 혈관내벽세포의 변화가 전신성경화증의 초기 병변이므로 그 원인이 무엇이던 간에 혈관내벽세포가 표적이 아닐까 의심된다.

섬유조직증식의 면역

혈관성병변 후에 따라오는 것이 면역성 특히 세포매개성 염증반응이다. 경피증의 초기 단계의 피부의 lower dermis에 단핵구 침윤이 관찰되고, 이와함께 섬유아세포의 국소적 증가와 이에 따르는 collagen 합성의 증가를 보이게 된다. 단핵구들을 불러들이는 염증 유도성 항원은 아직 확실치 않으나, 앞서 말한 바와 같이 혈관손상에 의하여 노출된 type IV collagen 같은 기초막 교원질도 항원의 하나로 의심되고 있다.

염증 유도 항원은 미지임에도 불구하고 그 다음 단계에 있어서는 여러가지 실험적 소견에서 보듯이, 단핵구가 섬유아세포의 기능을 조절하는 중심적 역할을 한다는 것은 명백하다. 즉 활성화된 T-임파구 혹은 대식세포 단구는 lymphokine과 monokine을 통하여 섬유아세포의 운동, 성장 그리고 기질단백합성을 조절한다. 반면에 collagenase나 proteoglycanase 같은 분해 효소 분비도 자극하여 세포외기질 형성에 평형을 유지한다. Interleukin (IL-1)으로 대표되는 섬유아세포 성장 자극 monokine으로는 종양괴사인자(TNF), 섬유아세포성장인자(FGF), 혈소판유래성장인자(PDGF)등이 있어서 상호 상승적으로 작용한다. 그러나 이러한 인자들이 경우에 따라서는 오히려 섬유아세포의 증식을 억제하기도 한다. 그 예로서 TNF는 melanocyte에 대하여 증식시키는 효과를 갖지만, melanoma 세포에 대하여는 선택적으로 세포독성을 갖게 된다⁹⁾. 이는 어떠한 인자가 transformed 된 세포에 대하여는 정상세포에 대한 것과 다른 작용을 나타냄을 뜻한다.

감마 인터페론은 혈관내벽세포, 활액막세포, 연골세포등의 DR 유전자를 활성화하여 DR 항원을 발현시킨다¹⁰⁾. 일단 DR 항원양성이된 섬유아세포는 T임파구와의 유착능이 증가되어 염증반응을 강화하며 만성화시킬 수 있음이 증명되었다¹⁰⁾.

이와 같은 IL-1 분비 대식세포나 섬유아세포 성장인자의 존재는 전신성경화증환자의 피부에서 뿐만아니라 류마티스 활액막이나 특발성폐섬유증 조직내에서도 공통적으로 증명되었다¹¹⁾.

그 밖에 전신성경화증환자 말초 단핵구의 mitogen에 대한 반응, mixed lymphocyte response, T-임파구 집락형성, 자연살세포 활동도, T 4 : 8 비율등의 실험관내 성적은 보고자에 따라 정상, 증가, 감소등으로 다양한 소견을 보여 아직도 이론이 많은 실정이다¹²⁾. 이러한 차이는 아마도 각 환자별로 각기 다른 시기에 따라 보여주는 변화가 아닐까 생각되고 있다.

최근 점막 비반세포(mucosal mast cell)와는 달리 결합조직 비반세포가 비정상적 섬유화에 미치는 역할이 재조명되고 있다¹³⁾. 기생충감염에서 비반세포의 역할과는 달리 폐섬유화증의 폐포포피세포층에서 관찰되는 비반세포의 증가는 서서한 비반세포의 탈과립(degranulation) 현상이 섬유화 과정에 관여하지 않을까 추측하였다. 이 추측은 비반세포 과립이 인근의 섬유아세포에 의하여 탐식된다는 보고로서 강력히 뒷받침되게 되었다¹⁴⁾. 비반세포의 숫적인 증가는 방사선 조사유발성 섬유조직증식이나 Keloid, 류마토이드 활액막, graft vs host disease, 전신성경화증의 피부에서도 확인된다. Raynaud 현상에서도 histamine에 대한 국소적 세동맥 반응의 결함이 관찰된다. Histamine은 또한 배양된 섬유아세포를 증식시키고 collagen 합성을 증가시킨다. 섬유아세포는 serotonin과 기타 vasoactive amine에 대하여도 histamine과 유사한 반응을 보인다¹⁵⁾. 비반세포에서의 histamine 분비도 IL-3(?) 같은 T-임파구의 영향을 받을 것으로 추측되고 있다. 그러므로 최근에는 “mastokine disease”라는 개념도 나오고 있다(Fig. 1).

Collagen의 합성 촉진

전신성경화증에서 보는 섬유화는 간경화증이나 폐섬유화증과는 달리 어느 장기에만 국한되지 않는다는 것이 특징이다. 경피증환자의 피부에서 분리한 섬유아세포는 몇 가지 특징이 있다. 즉 성장속도나 교원질합성 속도가 정상인 피부섬유아세포 보다 빠른 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 성장 속도의 차이는 배지의 선택이나 fetal calf serum의 농도 차이에 따라 변화되거나 정상화될 수 있어서, 배양조건내에 섬유아세포 성장을 조절하는 인자들이 존재함을 시사한다. 간경화증, 폐섬유화증에서 조직의 구성 교원질은 type III collagen이 감소하고 type I collagen의 비율이 증가하여 소위 “collagen polymorphism”을 보인다^{16,17)}. Collagen 외에도 glycosaminoglycan (chondroitin sulfate, hyaluronic acid)등 촉진증가도 관찰되지만, 이것은 오히려 분해능력의 감소에 의한 영향이 더 클 것으로 생각되고 있다. 같은 경피증 섬유아세포라 할지라도 lower dermis에서 분리한 섬유아세포는 upper dermis의 섬유아세포 보다 더 많은 collagen을 합성한다. 이 결과는 부위 별로 collagen 합성능력이 각기 다른 섬유아세포 subset 들이 존재함을 뜻한다¹⁸⁾. 이러한 high collagen producing fibroblast의 성상을 규명하면 큰 도움을 줄 것이다.

그러면 섬유아세포의 collagen 합성을 “turning off” 하는 신호는 무엇인가? 한 예로서 정상적으로는 type I collagen의 aminopeptide가 negative feedback inhibition 효과를 나타낸다고 한다¹⁹⁾. 그러나 경피증 섬유

Fig. 1. Pathophysiology of systemic sclerosis (A model of fibrosis).

아세포는 aminopeptide의 feedback 신호에 대하여 정상적인 반응을 보임으로서 이 결과만으로는 collagen의 과도한 축적에 대한 설명이 되지 않는다.

결 론

만성염증에서 섬유조직증식으로 전개되는 과정은 단핵구와 T-임파구에서 분비되는 여러가장 섬유아세포 조절 인자들의 불균형에 의한 결과로 볼 수 있다. Histamine 이나 기타 vasoactive amine도 섬유아세포의 기능과 증식에 관여한다. 이러한 인자들에 대한 섬유아세포의 반응은 그 분포 부위별로 다르며, collagen 생산 정도가 각기 다른 섬유아세포 subset들이 존재할 것으로 사료되고 있다. 섬유아세포의 표현형에 따른 subset와 각기의 기능을 좀더 해부하는 것이 기질쪽에서의 연구과제가 될 것이다.

REFERENCES

- 1) Rodnan GP, Schumacher HR: Primer on the Rheumatic Diseases, 8th Ed, p36, Atlanta, Arthritis Foundation 1983
- 2) Sporn MB, Harris ED: Proliferative diseases. Am J Med 70:1231, 1981
- 3) LeRoy Ec, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Rowell N, Wollheim F: Scleroderma (Systemic Sclerosis): Classification, Subsets and Pathogenesis. J Rheumatol 15:202, 1988
- 4) Eden W, Thole J ER, Zee R, Noordzij A, Embden J DA, Hensen EJ, Cohen IR: Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. Nature 331:171, 1988
- 5) Saag MS, Bennett JC: The infectious etiology of chronic rheumatic diseasea, Semin Arth Rheum 17: 1, 1987
- 6) Fleischmajer R, Perlsh JS, Duncan M: Scleroderma. A Model for Fibrosis. Arch Dermatol 119:957, 1982
- 7) Wolf BL, Kim SY, Floyd RA, Dacunga C, Ha SC, Rao G, Ky N, Hoidal J, Yoo TJ: Experimental laminin induced pneumonitis. FASEB Apr. 1986 (Abstract)
- 8) Movat HE: Tumor necrosis factor and interleukin-1: Role in acute inflammation and microvascular injury. J Lab Clin Med 110:668, 1987
- 9) Kim SY, Choi IY, Kim SJ, Kang CM, Lee CK, Kim MH: Induction of Ia antigens on synovial cells by gamma interferon. Kor J Int Med 21, 1987
- 10) 김성윤, 김목현 : Gamma-interferon에 의하여 유도된 류마티드 활액막세포와 임파구 유착. 대한내과학회 잡지 33:581, 1987
- 11) Bitterman PB, Crystal RG: Almeolar macrophages in idiopathic palmonary fibrosis and sarcoidosis are spontaneously secreting a growth factor causing human lung fibroblasts to replicate. Clin Res 49:443, 1981
- 12) Nathan CF: Secretory products of macrophage. J Clin Invest 79:319, 1987
- 13) Claman HN: Mast cells, T cells and abnormal fibrosis. Immunol Today 6:192, 1985
- 14) Pillarisetti V, Rao S, Friedman MM, Atdins FM, Metcalfe DD: Phagocytosis of mast cell granules by cultured fibroblasts. J Immunol 130:341, 1983
- 15) Bouced RJ, Noble NL: Histamine, norepinephrine, and bradykinin stivulation of fibroblast growth and modification of serotonin response. Proc Soc Exp Biol Med 144:929, 1973
- 16) Seyer JM, Hutcheson ET, Kang AH: Collagen polymorphism in normal and cirrhotic human liver. J Clin Invest 59:241, 1977
- 17) Seyer JM, Hutcheson ET, Kang AH: Collagen polymorphism in idiopathic chronic pulmonary fibrosis. J Clin Invest 57:1298, 1976
- 18) Botstein GR, Sherer GK, LeRoy EC: Fibroblast selection in scleroderma. Arthritis Rheum 25:189, 1982
- 19) wiestner M, krieg T, horlein D: Inhibiting effect of procollagen peptides on collagen biosynthesis in fibroblast cultures. J Biol Chem 254:7016, 1979