

# 호흡기 내과 의사를 위한 Respiratory Review of 2006 -Asthma-

전북대학교 의과대학 내과학 교실, 기도 개형 연구실  
이 가 영, 이 용 철

## Respiratory Review of 2006 -Asthma-

Ka Young Lee, M.D., Yong Chul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Airway Remodeling Laboratory, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, South Korea

### 서 론

기관지 천식은 기도의 호산구를 포함한 다양한 염증 세포 증가, 점액분비 세포의 과증식, 기도 과민성을 특징으로 하는 만성적인 기도의 염증성 질환이다. 기관지 천식에 나타나는 이러한 특징적인 병태 생리의 기전에 대하여 많은 연구가 진행되고 있으나 아직 명확한 기전이 규명되지 않은 것이 현실이며 이에 따라 확실한 치료 역시 미흡한 실정이다. 최근 천식의 기전에 관여하는 많은 신호 전달 체계에 대한 연구가 진행되고 있으며, 천식의 특징적인 병태 생리 현상인 기도 개형(airway remodeling)에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 본 저자들은 최근에 대두되고 있는 기관지 천식의 기전 및 치료에 대한 새로운 방향에 대해 알아보려고 한다.

### 1. 난치성 천식(Refractory asthma)

#### 1) Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

난치성 천식은 전체 천식 중 약 5-7%의 빈도를 보이는 질환으로 해마다 그 빈도는 증가하고 있다. 천식 환자 중 질병의 조절을 위하여 많은 양의 약물이 요구되거나 적절한 약물의 사용에도 불구하고 지속적인 증상, 천식의 악화나 기도 폐쇄의 증상 등이 나타나는 질환군을 난치성 천식으로 분류할 수 있으며 경증이나 중등증 천식에 비해 난치성 천식은 많은 호중구의

침윤을 포함하여 다양한 양상의 염증반응으로 나타나며, 기도 개형의 정도가 더욱 심하게 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 천식 환자의 기관지 폐포 세척액에서 TNF- $\alpha$ 가 증가되어 있음이 여러 연구<sup>2-4</sup>에서 밝혀졌으며, 이를 토대로 최근 Berry 등<sup>5</sup>은 난치성 천식 환자의 말초 혈액 단핵구에서 TNF- $\alpha$  활성도를 측정하였고 재조합 수용성 TNF- $\alpha$  수용체(recombinant soluble TNF- $\alpha$  receptor)인 etanercept의 치료에 대한 효과를 측정하였다<sup>5</sup>. 경증과 중등증의 천식 환자군, 대조군 각각에 비해 난치성 천식환자에서 membrane-bound TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  receptor 1, TNF- $\alpha$ -converting enzyme 이 말초 혈액 단핵구에서 증가되어 있음을 확인하였고, 일주일마다 25mg의 etanercept를 10주간 투여하였을 때 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)을 20% 감소시키는 메타콜린의 농도가 현저히 증가함과 동시에 천식과 관련된 삶의 질 평가에서 호전을 보였으며 기관지 확장제 사용 후 FEV<sub>1</sub>이 0.32L 증가하는 결과를 보였다<sup>5</sup>. TNF- $\alpha$ 는 만성 염증성 질환의 병태 생리학적인 기전을 조절하는 중요한 시토킨(cytokine)으로 여러 연구에서 TNF- $\alpha$ 가 천식을 포함한 기도 염증 반응에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀진 바 있다<sup>6,7</sup>. TNF- $\alpha$ 는 증가된 부착 분자(adhesion molecule)에 의해 염증을 증가시키고 호산구와 중성구의 기도 내로의 이동을 야기한다. 기도 상피세포 같은 구조 세포뿐만 아니라 주요 염증 세포들이 TNF- $\alpha$ 에 의해 활성화되고 세포 독성 매개체와 반응성 산화 질소(reactive nitric oxide), 산소종(oxygen species)를 분비하여 기도 손상에 의한 기도 개형을 야기시키며, 또한 TNF- $\alpha$ 는 이러한 염증 반응과는 별도로 기도 과민성도 증가시킨다<sup>8</sup>. 이와 같이 여러 연구를 통

Address for correspondence : **Yong Chul Lee, M.D.**,  
Department of Internal Medicine, Chonbuk National  
University Medical School, San 2-20 Geumam-dong,  
Deokjin-gu, Jeonju, Jeonbuk 561-180, South Korea  
Phone : 82-63-250-1664 Fax : Fax: 82-63-254-1609  
E-mail : leeyc@chonbuk.ac.kr

하여 TNF- $\alpha$ 가 기도 염증성 질환에 매우 중요하다는 것이 속속 밝혀지고 있지만 어떠한 기전을 통하여 TNF- $\alpha$ 가 기도 염증과 과민성에 관여하는 지에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없다. Choi 등<sup>9</sup>은 TNF- $\alpha$ 가 기도 염증과 과민성에 관여하는 기전에 대하여 동물 모델을 이용하여 연구하였고 platelet-activating factor (PAF) mediated nuclear factor (NF)- $\kappa$ B 의존 과정을 통하여 생산된 TNF- $\alpha$ 가 후기 과민 반응에 관여함을 밝힌 바 있다. 이후 천식 쥐 모델을 이용한 연구에서 Choi 등<sup>10</sup>은 TNF- $\alpha$ 가 cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) 활성화를 통하여 후기 기도 과민성과 기도 염증을 유도함을 밝혔으며 cPLA2 대사물질에 대한 특이 억제제가 후기 기도 과민성과 기도 호산구증을 감소시킬 수 있음을 보고하였다. 이와 같은 결과가 TNF- $\alpha$ 가 기도 염증성 질환에 관여하는 기전을 전부 설명할 수는 없지만 명확한 기전의 이해와 임상적인 도입을 위한 초석이 될 수 있을 것이다. 상기 언급한 바와 같이 TNF- $\alpha$  저해를 천식 치료에 도입하고자 하는 시도들이 이루어지고 있다. 최근에 사용되고 있는 약제들에는 TNF- $\alpha$ 에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody)인 infliximab, adalimumab이 있으며 인간 면역글로불린(human immunoglobulin; Ig)-G와 합성된 수용성 TNF- $\alpha$  수용체인 etanercept 등이 있다. 비록 이러한 약제들은 기존의 치료제에 잘 반응하지 않는 천식 환자에 적용할 수 있는 약제로써 충분한 가능성을 보여 주고 있지만 아직까지는 실제적인 임상 도입은 미흡한 상태이다. TNF- $\alpha$  억제제가 가지고 있는 주사부위 반응, 탈수초성 질환 유발, 림프증대성 질환, 결핵의 재활성화 같은 부작용이 문제가 될 수 있으며 기관지 천식 환자에서 상대적으로 많은 호흡기계 감염이 치료의 금기가 되는 것과 경제적인 비용에의 부담 등이 걸림돌로 작용하고 있다.

## 2) 조절 T 림프구 시토카인(Regulatory T cell cytokines), 인터루킨 (Interleukin; IL)-10

알레르기 염증 반응에서 중요한 세포는 T 림프구와 호산구로 알려져 있고 T 림프구는 알레르기성 염증 반응의 양상을 결정하는 조절인자의 역할을 담당하며, 이는 주로 T 림프구에서 생성되는 시토카인을

통하여 이루어지게 된다. 최근 주목을 받고 있는 조절 T 림프구(regulatory T lymphocyte)에는 자연적으로 생성되는 CD4+CD25+T<sub>reg</sub>와 유도되는 IL-10-secreting T<sub>R1</sub> 림프구가 있다<sup>11</sup>. 최근 Xystrakis 등<sup>12</sup>은 스테로이드 저항성 천식 환자에서 보이는 IL-10-secreting T<sub>R1</sub> 림프구의 감소를 호전시키는 방법에 대하여 연구하였다. 이들은 과거 연구를 통하여 텍사메타손과 calcitriol (vitamin D3)로 자극했을 때 human CD4+ T<sub>reg</sub> 세포가 높은 농도의 IL-10을 분비하는 것을 보고하였고 이를 바탕으로 진행한 연구에서 알레르겐 자극 후 IL-10-secreting T<sub>R1</sub> 림프구가 IL-10 의존성을 지니면서 알레르겐 특이 Th2 세포에 의한 시토카인 분비를 저해한다는 것을 밝히고 있다. 또한 이들은 스테로이드 저항성 천식 환자에서 보이는 T 림프구에서의 스테로이드에 의한 IL-10의 분비가 감소되는 현상을 vitamin D3을 투여함으로써 역전시켜서 vitamin D3를 이용하여 스테로이드에 의한 IL-10 유도를 증강시킬 수 있음을 보고하였다. 이러한 결과로 본 논문에서는 vitamin D3가 스테로이드 저항성 환자에서 치료 반응을 증가시킬 수 있을 것이라고 제안하고 있다<sup>12,13</sup>. IL-10은 항염증 작용과 면역 억제 작용을 하는 시토카인으로 항원 제시 세포의 기능을 저하시키고 대식세포와 가지세포에 의한 시토카인의 생성을 저해시켜서 Th1 세포 매개 면역 반응을 저해하는 것으로 알려져 있고 스테로이드 치료 시 천식 환자에서 기도 세포에 의한 IL-10의 생성 증가가 보고되기도 하였다<sup>13,14</sup>. 이러한 IL-10의 알레르기 기도에 대한 항염증반응의 중요성이 인식되면서 IL-10의 합성 유도가 스테로이드의 임상적인 효과에 기여할 것이라고 제시되고 있다. 이에 따라 알레르기 염증 반응에서 IL-10을 분비하는 조절 림프구의 작용이 주목을 받고 있다. 조절 림프구는 주로 5가지의 기전을 통하여 알레르겐 특이 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 1) 효과적인 Th2, Th1 세포의 생성을 야기하는 항원 전달 세포의 작용을 방해 2) Th2 와 Th1 세포의 방해 3) 알레르겐 특이 IgE의 저해와 IgG4, IgA의 유도를 통한 B 세포의 조절 기능 4) 비반세포, 호염기구, 호산구의 방해 5) 주변 조직의 세포와의 상호 작용과 기도 개형 등과 같은 기전으로 조절기능을

지니는 것이다<sup>11</sup>. 물론 조절 림프구가 염증의 만성화 등에 관여한다는 연구들도 보고되고 있어 조절 림프구가 이로운 작용만을 한다고 단정지을 수는 없다. 하지만 향후 조절 림프구의 항염증 작용에 대한 지속적인 연구는 알레르기 질환의 조절과 치료에 많은 영향을 끼칠 것이다.

## 2. 기도 개형 (Airway remodeling)

최근 기도 개형이 천식에 있어 매우 중요한 임상적인 문제점으로 인지 되면서 이에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 기도 개형의 병인에는 다양한 매개체와 성장인자가 관련된다<sup>15</sup>. 기도 개형의 여러 특징 중 한가지인 신생혈관 증가는 만성 염증의 일반적인 특징이다. 신생혈관의 증가는 다양한 혈관 생성 전구인자(proangiogenic factors)의 영향에 의한 현상이며 이중 vascular endothelial growth factor (VEGF)가 중요한 역할을 한다. 최근 VEGF에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

### 1) Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF는 조직 부종을 야기하는 기능을 하는 혈관 투과성 인자(vascular permeability factor)로 알려졌다<sup>16</sup>. VEGF는 이후 상피 세포의 증식, 혈관의 형성, 내피 세포의 유지 등의 다양한 혈관 조절 인자의 기능을 가지는 것으로 밝혀졌고, 천식환자에서 VEGF가 증가하며 질환의 활성도와 직접적인 연관관계가 있고<sup>17</sup>, 기도의 내경, 기도 반응성과 역상관관계가 있다는 것들이 언급되었다<sup>18-20</sup>. 2004년 Lee 등<sup>21</sup>은 VEGF가 혈관 투과성을 통한 조직의 부종에만 관여하는 것이 아니라 기도 개형과 Th2 관여 감각 및 폐에서의 염증을 향진시키는 데도 관여함을 밝혔다. 기도내의 VEGF<sub>165</sub>(The 165-amino acid isoform of VEGF)가 과표현된 쥐 모델을 만들었고 VEGF가 혈관 신생, 부종, 염증혈관 개형 및 실질 개형과 생리적인 조절의 잠재적인 자극제임을 규명하였다. 또한 VEGF가 항원 감각을 향진시킨다는 것을 증명하여 Th2 면역체계의 연관성을 증명하였고 상피세포와 Th2 세포에서 유도된 VEGF가 Th2 염증반응에 중요한 역할을 하며 동

시에 조직 투과성 증가와 가지세포의 수와 활성도를 증가시킴을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 본 논문에서는 VEGF 조절이 천식과 다른 Th2 관련 질환의 치료적 개념으로 도입될 수 있을 것임을 언급하고 있다<sup>21</sup>. 사람을 대상으로 한 연구 중 하나로 총 24명의 천식 환자와 8명의 대조군을 대상으로 하여 기관지 내시경을 통한 조직 생검을 시행하였고 VEGF 양성 세포에 대한 단클론 항체, 제 4형 아교질, 기저막 두께, 트립신분해효소(tryptase), 비만세포, 호산구 등을 측정하였다. 이 연구에서 VEGF가 기도 개형의 혈관 부분에 관여할 뿐만 아니라 기관지 기저막의 두께에도 중요한 역할을 함을 규명하였다<sup>22</sup>. VEGF는 만성적인 Th2 염증반응과 transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 생산을 향진시키는 데 중대한 역할을 하며 이로써 결국 기도의 상피하 섬유화를 유도함이 최근 알려졌다<sup>21</sup>. 천식 쥐 모델에서 TGF- $\beta$ 1의 투여로 기관지 주변 아교질 침착이 향진됨이 증명된 바 있으며 결국 사람에서도 마찬가지로 VEGF는 TGF- $\beta$ 1 관련 체계를 통하여 만성 기도 염증과 기관지 상피하 섬유화를 유도할 수 있음을 확인 할 수 있다<sup>22</sup>.

### 2) Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 & Activin A

기도 개형 중 조직 섬유화(tissue fibrosis)에 관련하여 가장 많이 연구되고 있는 분야 중의 하나는 TGF- $\beta$ 1이다. TGF- $\beta$ 1은 상피 세포, 대식세포, 호산구, 림프구, 섬유모세포 등 많은 세포에 의해 만들어지며 섬유모세포와 평활근 증식과 기질의 성장을 증진시키는 것으로 알려져 있다. 또한 TGF- $\beta$ 1 mRNA가 중등도와 중증 천식에서 정상군에 비하여 증가되어 있음이 밝혀졌고 이 시토카인의 표현이 상피하 섬유화의 정도와 일치함이 밝혀진 바 있다<sup>15</sup>. 비록 TGF- $\beta$ 1이 천식에서 어떠한 기전으로 기도 개형을 야기하는 지에 대해 정확히 밝혀져 있지 않으나 이에 관련하여 IL-13이 관여한 matrix metalloproteinase (MMP)-9 의존체계 등이 제시된 바 있다<sup>23</sup>. TGF- $\beta$ 1이 천식에 있어서 기도 개형에 관여하는 기전에 대한 연구 중 activin A가 관여함이 밝혀지고 있는데 activin A는 TGF- $\beta$ 와 연관된 중요한 시토카인

으로 그 구조나 기능에서 TGF- $\beta$ 와 유사한 것으로 알려져 있다. Karagiannidis 등<sup>24</sup>이 발표한 내용을 살펴보면 저자들은 초기와 후기 천식 염증 반응 사이에서 일어나는 기전을 알아 보기 위해 TGF- $\beta$ 의 일종인 activin A의 역할을 연구하였다. 이들은 중등증이나 정상군 보다 심한 정도를 가지는 천식 환자에서 activin A 수치가 혈청과 T 세포에서 증가되어 있으나 TGF- $\beta$ 1은 질환의 중등도와 상관 관계가 없음을 보고하였다. 또한 천식 쥐 모델에서 activin A mRNA가 증가되었으나 TGF- $\beta$ 1은 증가하지 않음을 관찰하였고, 이러한 연구 결과를 종합하여 볼 때 activin A가 급성 천식 T세포 반응과 후기의 TGF- $\beta$ 1 연관 기도 개형 사이에서 가교역할을 할 것이라고 제안하였다<sup>24</sup>. Activin A는 TGF- $\beta$ 와 그 구조에 있어 유사성을 가지고 있고 T 세포, 단핵구, 대식세포, 골수세포, 비만세포, 기질 세포 등 다양한 세포에서 생성된다. 또, 폐에서 섬유모세포의 증식을 초래하여 결국 기도의 평활근 세포의 증식에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

### 3. 새로운 신호 전달 체계 조정자들(Novel signal transduction modulators)

천식은 기도의 만성 염증 질환으로 많은 신호 전달 체계(signal transduction pathways)들이 관여되어 있다. 이러한 전달 체계의 조절을 통하여 항염증 치료를 이룰 수 있으며 이에 관련하여 많은 연구들이 진행되고 있다.

#### 1) Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)와 Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten (PTEN)

기관지 천식에서는 많은 염증성 매개체가 신호 전달 체계를 통하여 염증 세포 특히, 호산구를 유인하고 활성화 시키는 데 그 중 하나가 PI3K이다. PI3K 억제제인 wortmannin을 사용한 여러 연구에서 보면 PI3K의 저해가 기도 과민성을 약화시키고 이것은 기관지 조직으로의 호산구 침윤이나 호산구의 활성화는 저해 시킴으로써 이루어 진다고 하였다<sup>25,26</sup>. PI3K 억제제와

PTEN이 항원 유발 기도 염증과 기도 과민성에 어떠한 역할을 하는 지 알아 보기 위한 천식 쥐 모델 실험을 보면 항원 감작 후 PI3K의 활성도의 증가 및 난황 유발 천식에서의 PTEN 단백질 발현과 PTEN 활성화 감소를 확인 할 수 있다<sup>27</sup>. 난황 흡입 후 시행한 기관지 폐포 세척액에서 IL-4, IL-5, eosinophil cationic protein이 증가되었으나 기관 내로 PI3K 억제제나 adenoviruses carrying PTEN cDNA (AdPTEN)를 투여하였더니 그 수치가 감소되었고 기관지 염증과 기도 과민성도 감소하였다<sup>27</sup>. 이러한 연구 결과는 PTEN이 천식의 병태생리에 중요한 역할을 함을 의미하고 있다. PTEN은 signaling lipid phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate를 탈 인산화시킴으로써 PI3K의 작용을 방해한다. 항원 유발 천식 쥐 모델에서 PTEN이 PI3K의 작용을 방해하고 호산구의 탈과립화 저해와 IL-4, IL-5 농도 감소를 통하여 호산구성 염증 소견과 기도 과민성을 감소 시킴을 유추해 낼 수 있다.

#### 2) Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)

PPARs은 스테로이드 수용체 superfamily에 속하는 ligand-activated nuclear hormone receptors의 일종으로 3가지 아형인 PPAR- $\alpha$ , - $\gamma$ , - $\delta$ 로 구분되어 있다<sup>28</sup>. 이 중 PPAR $\gamma$ 는 세포의 활성화, 분화, 증식과 세포 사멸을 조절하는 것으로 알려져 있고 또한 항염증 반응과도 연관되어 있음이 알려져 왔다. 하지만 그 내부의 신호전달체계에 대해서는 잘 알려진 바가 없었으나, 최근 이에 대해 천식 쥐 모델을 사용하여 PPAR $\gamma$  작용제인 rosiglitazone, pioglitazone과 PPAR $\gamma$ 의 항원 유도 기관지 염증과 기도 과민성에 미치는 영향에 대한 연구 결과가 발표되었다<sup>29</sup>. 이 연구에서 난황 흡입에 의해 PPAR $\gamma$ 의 발현이 증가되었고 AdPPAR $\gamma$ 나 PPAR $\gamma$  작용제의 투여가 기관지 염증과 기도과민성을 감소시켰다. 또한 IL-4, IL-5, IL-13과 eosinophil cationic protein의 수치가 난황 흡입 후 증가하였고 이러한 소견은 PPAR $\gamma$  작용제나 AdPPAR $\gamma$ 의 투여에 의해 감소되는 양상을 보였다. 항원 유발 천식 폐에서 PPAR $\gamma$  작용제나 AdPPAR $\gamma$ 의 투여가 PTEN

의 발현을 증가시킴을 확인할 수 있었고 이러한 상향 조절은 감소된 PI3K 활성화와 연관되어 있었다. 결국 PTEN의 발현을 조절함으로써 PPAR $\gamma$ 가 천식의 병인에 대해 방어작용 한다는 것을 알 수 있었다<sup>29</sup>. 앞서 언급한 바와 마찬가지로 PTEN은 PI3K와 상반된 작용을 하며 이는 signal lipid PIP3를 탈인산화 시키는 것으로 인해 야기된다<sup>27</sup>. 이러한 소견들을 종합하여 보면 난황 유발 천식 쥐 모델에서 PTEN은 감소되는 반면 Akt 인산화와 PI3K 활성화는 증가한다. 본 연구에서 또 하나 주목할 것은 천식 쥐 모델에서 보인 기도 염증에서 NF- $\kappa$ B의 활성화가 발견되었다는 것인데<sup>29</sup>, 이미 여러 연구들<sup>30,31</sup>을 통하여 천식을 비롯한 여러 면역 및 염증 반응에 있어 NF- $\kappa$ B은 전염증성 신호 조절인자로 작용하여 화학주성인자, 전염증성 시토카인, 부착분자 등을 통해 다양한 염증 유전자의 발현을 조절하는 등 중요한 역할을 함이 밝혀진 바 있으며 inhibitory  $\kappa$ B (I $\kappa$ B)에 의해 방해 받는 것으로 알려졌다. Akt의 활성화는 I $\kappa$ B의 분해를 증진시키고 다른 인자들과 같이 작용하여 NF- $\kappa$ B 활성화를 유도한다. 결국 PPAR $\gamma$  작용제의 투여는 PI3K/Akt 경로의 조절을 통해 NF- $\kappa$ B의 신호 전달 체계를 방해하며 결국 천식의 기도 염증에 관여하는 것이다. PPAR $\gamma$  관여 항염증 반응에 있어 IL-10의 관여에 대한 연구가 이루어졌는데 IL-10은 앞서서도 언급된 대로 여러 세포에서 분비되는 조절 시토카인으로 항알레르기 염증 반응에 관여함이 알려졌다고 Th2 세포에 의한 IL-4, IL-5의 발현을 조절하며 호산구의 생존과 IgE 합성을 방해한다<sup>32,33</sup>. 천식 쥐 모델 실험에서 보면 난황 흡입에 의한 PPAR $\gamma$  증가를 확인하였고 또한 IL-10이 폐 조직에서 rosiglitazone, pioglitazone, AdPPAR $\gamma$ 에 의해 증가됨을 볼 수 있었다. 또한 항 IL-10 수용체 항체로 IL-10의 활성도를 저해시켰을 때 염증이 다시 활성화되는 것을 보였고 이러한 결과를 종합해 볼 때 천식의 병태 생리에 있어 PPAR $\gamma$ 의 방어 작용 기전에 IL-10 의존 기전이 포함될 것이라 생각할 수 있다<sup>34</sup>.

### 3) PI3K $\delta$ inhibitor

앞에서 언급한 바와 같이 p110 $\delta$  PI3K는 염증 세포의 모집과 활성화에 중요한 역할을 한다<sup>27</sup>. 이를 기초

로 특히 p110 $\delta$  억제제인 IC87114를 사용하여 천식 쥐 모델에서 p110 $\delta$ 의 역할 규명에 대한 연구가 발표되었다<sup>35</sup>. IC87114의 투여는 천식 쥐 모델에서 특징적으로 나타나는 다양한 염증세포들의 발현 증가를 약화시켰고 천식과 연관된 여러 시토카인을 용량과 비례하여 감소시켰다. 조직학적인 소견에서도 천식 폐 조직의 특징적인 소견들을 약화시키는 결과를 얻어 낼 수 있었고 IC87114는 난황 유발 Akt 인산화와 PI3K 신호 체계를 약화시켰다. 본 연구 결과는 p110 $\delta$  신호체계의 저해가 효과적으로 난황 유발 천식 쥐 모델에서 나타나는 Th2 시토카인 생산, 폐의 호산구 침윤, 혈청 IgE 수치, 술잔 세포 증식 및 기도의 과민성등을 감소시킬 수 있으며 이러한 알레르기 기도 염증의 치료에 대한 잠재적인 능력을 가질 수 있음을 시사한다 하겠다<sup>35</sup>.

### 4. 새로운 임상적 시도: Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors (New clinical approach: PDE4 inhibitors)

천식 같은 기관지의 염증성 진행을 주 특징으로 하는 질환에 있어서 다양한 신호 전달 체계가 관여되어 있으며 이러한 신호 전달 체계를 조절하는 물질들이 새로운 항염증 질환의 치료로서 제시되고 있다. 특히 이 중에서 PDE4 inhibitors가 가장 활성화되어 연구되고 있다. Phosphodiesterase는 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 5'-adenosine monophosphate 로 가수분해하는 효소로 알려져 있으며 PDE inhibitors는 cAMP가 분해 되는 것을 방해해서 항염증 작용을 하는 것으로 알려져 있다. PDE4 inhibitors는 세포내 cAMP농도를 증가시키고 이로 인해 평활근의 이완과 염증 세포 활성화 기전을 방해한다. 최근 roflumilast가 항원에 대한 천식 기도 반응에 어떠한 영향을 미치는 지에 대해 연구한 결과가 보고되었다<sup>36</sup>. 본 연구에서 하루에 한 차례 경구로 roflumilast를 복용하는 것이 초기 및 후기의 알레르기 천식 반응을 감소시킨다는 결과를 얻을 수 있었고 roflumilast가 항염증 작용을 하여 만성 염증성 질환인 천식에서 임상적인 유용성이 클 수 있음을 제시하였다<sup>36</sup>. 최근 3상

임상연구가 진행되고 있는 경구 PDE4 inhibitors에 는 cilomilast와 roflumilast가 있다<sup>37</sup>. 이러한 PDE4 inhibitors는 단독 혹은 복합요법으로 천식 같은 만성 기도 염증성 질환의 치료제로서 새로운 가능성을 보이고 있다.

기도 질환의 염증 반응에 많은 신호 전달 체계가 관여함이 밝혀지고 있고 이러한 전달 체계를 방해함으로써 항염증작용을 이뤄낼 수 있음이 많은 연구들을 통해 보고 되고 있다. 특히 PDE4 inhibitors같은 약제들은 임상 연구도 활발히 이루어지고 있는 실정이다. 기도의 만성 염증성 질환의 대표 질환인 기관지 천식의 신호 전달 체계의 기전 규명 및 이러한 기전을 조절하는 물질의 개발이야말로 새로운 치료법의 지평을 여는 기회가 될 것이다.

### Acknowledgement

본 연구는 과학기술부 국가지정연구실 사업과 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (A060169)

This work was supported by grants from the National Research Laboratory Program of the Korea Science and Engineering Foundation and the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea. (A060169)

### 참 고 문 헌

- American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
- Bradding P, Roberts JA, Britten KM, Montefort S, Djukanovic R, Mueller R, et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:471-80.
- Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:958-67.
- Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:76-80.
- Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
- Ohkawara Y, Yamauchi K, Tanno Y, Tamura G, Ohtani H, Nagura H, et al. Human lung mast cells and pulmonary macrophages produce tumor necrosis factor-alpha in sensitized lung tissue after IgE receptor triggering. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:385-92.
- Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-8.
- Erzurum SC. Inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:754-8.
- Choi IW, Kim YS, Kim DK, Choi JH, Seo KH, Im SY, et al. Platelet-activating factor-mediated NF- $\kappa$ B dependency of a late anaphylactic reaction. *J Exp Med* 2003;198:145-51.
- Choi IW, Kim S, Kim YS, Ko HM, Im SY, Kim JH, et al. TNF- $\alpha$  induces the late-phase airway hyperresponsiveness and airway inflammation through cytosolic phospholipase A(2) activation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:537-43.
- Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-8.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-55.
- Hawrylowicz C, Richards D, Loke TK, Corrigan C, Lee T. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:369-70.
- John M, Lim S, Seybold J, Jose P, Robichaud A, O'Connor B, et al. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:256-62.

15. Homer RJ, Elias JA. Airway remodeling in asthma: therapeutic implications of mechanisms. *Physiology* 2005;20:28-35.
16. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-39.
17. Lee YC, Lee HK. Vascular endothelial growth factor in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1106.
18. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1034-8.
19. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:295-301.
20. Lee YC, Kwak YG, Song CH. Contribution of vascular endothelial growth factor to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Immunol* 2002;168:3595-600.
21. Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances Th2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med* 2004;10:1095-103.
22. Chetta A, Zanini A, Foresi A, D'Ippolito R, Tipa A, Castagnaro A, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodeling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1437-42.
23. Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Kotliansky V, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor  $\beta$ 1. *J Exp Med* 2001;194:809-21.
24. Karagiannidis C, Hense G, Martin C, Epstein M, Ruckert B, Mantel PY, et al. Activin A is an acute allergen-responsive cytokine and provides a link to TGF- $\beta$ -mediated airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:111-8.
25. Ezeamuzie CI, Sukumaran J, Philips E. Effect of wortmannin on human eosinophil responses in vitro and on bronchial inflammation and airway hyperresponsiveness in Guinea pigs in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1633-9.
26. Tigani B, Hannon JP, Mazzone L, Fozard JR. Effects of wortmannin on airways inflammation induced by allergen in actively sensitized Brown Norway rats. *Eur J Pharmacol* 2001;433:217-23.
27. Kwak YG, Song CH, Yi HK, Hwang PH, Kim JS, Lee KS, et al. Involvement of PTEN in airway hyperresponsiveness and inflammation in bronchial asthma. *J Clin Invest* 2003;111:1083-92.
28. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409-35.
29. Lee KS, Park SJ, Hwang PH, Yi HK, Song CH, Chai OH, et al. PPAR-gamma modulates allergic inflammation through up-regulation of PTEN. *FASEB J* 2005;19:1033-5.
30. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996;14:649-83.
31. Hart LA, Krishnan VL, Adcock IM, Barnes PJ, Chung KF. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-kappa B, in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1585-92.
32. Hobbs K, Negri J, Klennert M, Rosenwasser LJ, Borish L. Interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$  promoter polymorphisms in allergies and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1958-62.
33. Takanashi S, Nonaka R, Xing Z, O'Byrne P, Dolovich J, Jordana M. Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J Exp Med* 1994;180:711-5.
34. Kim SR, Lee KS, Park HS, Park SJ, Min KH, Jin SM, et al. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated anti-inflammatory response in asthma. *Mol Pharmacol* 2005;68:1568-75.
35. Lee KS, Lee HK, Hayflick JS, Lee YC, Puri KD. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in murine asthma model. *FASEB J* 2006;20:455-65.
36. van Schalkwyk E, Strydom K, Williams Z, Venter L, Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C, et al. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:292-8.
37. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2005;365:167-75.