

# 기도 작용 약제

□ 종 설 □

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실  
김관형

## Pharmacology in Airway Diseases

Kwan Hyoung Kim

Department of Internal Medicine, Medical College, The Catholic University of Korea

### 1. 베타 아드레날린 항진제

#### 1) 베타 수용체의 분류

베타 수용체는 세포질에 박혀있는 단일 폴리펩타이드 당단백질기로서 현재까지 세가지( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) 아형이 밝혀져 있다. 사람의 기관지 평활근에 있는  $\beta$  수용체는 전적으로  $\beta_2$  아형이다. 심장에는 주로  $\beta_1$  아형이 있고 일부 기능적인  $\beta_2$  집단이 있다.  $\beta_3$  아형은 심장, 장 평활근, 지방조직에 존재하는 것으로 알려져 있으나 사람의 폐에서는  $\beta_3$  아형은 발견되지 않았다.

#### 2) $\beta$ 수용체의 밀도와 분포

사람에서  $\beta$ 수용체는 폐포에 가장 높은 밀도로 분포한다. 전체 폐 조직 용적의 78%가 폐포이고, 8%가 혈관 평활근, 3%가 기도 평활근, 나머지 11%가 교원섬유질과 연골 등이다. 더욱이 폐포벽의  $\beta$  수용체수는 기관 평활근의 3배, 소세기관지의 1.4배정도 높다. 그래서 약 96% 정도가 폐포에 위치한다. 그러나 기관지나 소세기관지, 혈관 평활근, 혈관 내피세포, 기도 상피세포에도  $\beta$  수용체가 상당량 존재한다.

#### 3) 선택적 $\beta_2$ 아드레날린 항진제

경구 투여나 흡입하여도 adrenaline이나 isoprenaline과 대등할 정도로 작용기간이 길고 resorcinol 유도체로서 신경계의 COMT에 의해서, 혹은 MAO에 의해서 분해되지 않는다. Salbutamol 이나 terbutaline등은 경구, 흡입, 주사로 투여하여도 효과를 나타

내고, 흡입시에는 소량으로도 강력한 작용을 나타내고 작용이 빠르며(5-10분) 6시간까지 지속된다.

#### 4) 지속형 $\beta_2$ -아드레날린 항진제

salbutamol이나 terbutaline등은 비교하면 작용기간이 짧고 찬공기나 운동 유발시에는 미리 예방적으로 혹은 응급시 사용할 수 있으나 여러 번 투여해야 하는 불편한 점이 있다. 그러므로 야간 중에 발생하는 천식에 대하여서는 속효성 약제 보다는 작용기간이 긴 약제가 필요하다. 지속형 기관지 확장제는 중등도에서 중증 천식에서 salbutamol 보다 증상과 폐 기능을 호전시키는데 더 효과적이며 theophylline이나 zafirukast보다 더 효과적으로 기관지 천식 증상을 개선시키는 것으로 알려졌다. 지속형 기관지 확장제인 Salmeterol과 formoterol은 친유성이 있어서 작용기간이 길다. Formoterol은 친유성과 친수성을 가지고 있어서 신속하게  $\beta$  아드레날린 수용체에 결합하여 작용이 빠르다. 반면에 salmeterol은 친유성이 강하여 세포의 측면을 통하여 서서히  $\beta$  아드레날린 수용체에 접근하므로 작용이 늦게 나타난다. salmeterol은 salbutamol의 saligenin head가 있어서  $\beta_2$  아드레날린 수용체의 active site에 부착한다. 이 saligenin 머리부분은 긴 지방성 결사슬과 짝을 이루어 친유성을 증가시킨다. 이 긴 결사슬은 수용체에 고정하는 exosite에 부착하여 반복적으로 수용체를 자극하게 한다.

#### 5) 부작용

가장 널리 알려진 부작용은 손떨림과 심장 부작용, 고혈당, 저칼륨혈증, 동맥혈가스 산소분압의 감소등이 있다. 사용할수록 내성이 발생하고, 권장 용량에서는 심장에 심각한 부작용은 주지 않지만 심장 질환에서 주의를 요한다. 또한  $\beta_1$ -아드레날린 수용체에 의해

Address for correspondence : **Kwan Hyoung Kim, M.D.**,  
Department of Internal Medicine, Medical College, The  
Catholic University of Korea  
Phone : 82-31-820-3000 Fax : 82-31-847-2719  
E-mail : kwan-kim@catholic.ac.kr

서 triglyceride를 동원하여 fatty acid와 glycerol을 증가 시킨다. 야간의 식욕 감퇴와 두통, 오심, 수면 장애를 일으키는 데 일부(혈장의 5%)가 혈관뇌장벽을 통과하여 일어나는 현상이다.

### 6) D2-receptor agonist

D2 항진제는 기관지 수축 반응, 호흡곤란, 기침, 점액 생산을 감소 시킨다. AR-C68397AA(Viozan)는 dopamine 수용체에 작용하여 감각 신경을 조절하고  $\beta_2$ -아드레날린 수용체에 작용하여 기관지 확장작용을 한다.

## 2. 항콜린성 기도 확장제

항콜린성 약제는 치료용량을 투여 하였을 때는 부작용이 없는 무스카린 길항제이다. 사람에서는 휴식 시 긴장성 미주신경 자극에 의해서 acetylcholine (Ach)을 분비하여 약간의 기도 긴장이 유지된다.

acetylcholine은 신경자극 이외에도 기도의 다양한 세포로부터 분비되며 염증성 자극에 의해서 choline acetyltransferase(ChAT)의 발현이 증가하고 Ach가 증가한다. 소기도의 평활근에서 무스카린 수용체가 발현되지만 소기도는 콜린성 신경이 지배 하지 않기 때문에 신경의 자극에 의한 것보다는 기도 세포로부터 발생한 Ach이 무스카린 수용체에 결합하여 COPD에서 말초 기도의 기도 수축의 중요 기전으로 생각된다.

염증세포는 Ach를 합성 할뿐만 아니라 니코틴수용체와 무스카린 수용체가 있어서 Ach에 반응한다. 항콜린제제는 이황화산소, 먼지, 찬 공기, 정서적 요인 등에 의한 기관지 수축은 방어하지만, 항원, 운동, 안개등에 의한 기관지 수축에는 방어 효과가 없다. 또한 기관지 천식에서 leukotriene 이나 histamine등 염증 매개체의 작용을 차단하지 못하기 때문에 각종 염증 매개체의 작용에 길항적인  $\beta_2$  항진제보다 기관지 확장효과가 적다.

### 1) COPD에서 항콜린제제의 역할

콜린성 신경은 미주 신경을 통하여 기도의 대부분

의 자율신경계를 지배한다. 미주신경은 기도를 따라서 주행하여 기도 주위의 신경절에서 평활근과 점액선을 지배하는 짧은 신경절이후 신경과 시냅스를 이루고 주로 중심기도에 분포한다. 신경절이후신경의 염주나 말단은 무스카린 수용체를 자극하여 평활근 수축, 점액 분비 촉진, 섬모의 박동을 증가시키는 아세틸콜린을 분비한다. 안정시에는 미주 신경의 약한 정도 긴장으로 평활근 수축을 일으킨다. 구심성 신경을 통하여 식도나 경동맥 소체, 그리고 기도의 어느 곳이나 있는 irritant receptor C 섬유에서 구심성 미주신경을 통하여 중추 신경의 미주신경핵 그리고 원심성 미주 신경을 통하여 대기도에 전달 된다.

### 2) 기도의 무스카린 수용체 분류

사람에는 적어도 5 개 이상의 밀접한 상관관계가 있는 무스카린 수용체 유전자가 있으며 그중에 3개 ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ )가 폐에서 발현된다. 이 아형들은 폐의 각각 다른 조직에서 서로 각각 다른 생리적 작용을 하는 것으로 보인다.  $\beta$  아드레날린 수용체는 기도에 전반적으로 분포하는 반면에 무스카린 수용체는 주로 중심 기도에 분포한다.  $M_1$  수용체는 기관지주위 신경절에 위치하여, 신경절이후 신경으로 연결된 신경절이전 신경의 신호 전달과 증폭을 촉진 시키며 기도 수축과 점액분비를 증가 시킨다.  $M_3$  수용체는 평활근과 점막하 선에 분포하여 평활근의 수축과 점액 분비를 촉진한다. 반면에  $M_2$  수용체는 신경절이후 신경에 위치하여 신경절이후 신경 말단으로 부터의 추가적인 Ach의 분비를 되먹이기 억제하는 자가수용체로 작용하여 미주신경에 의한 기도수축을 억제 한다. 천식에서는 호산구 MBP의 독성작용으로  $M_2$  수용체의 기능이 감소되고 반면에 COPD에서는  $M_2$ 수용체의 기능은 정상인 것으로 보인다.

ipratropium 과 oxitropium 등 항콜린제제는 모두 무스카린 수용체 아형에 대하여 비선택적이어서  $M_1$  과  $M_3$  뿐만 아니라  $M_2$  수용체도 억제한다.  $M_2$  수용체는 호산구의 산물이나 virus에 의해서도 선택적으로 손상되어서 소아에서 virus 감염후 기관지 수축이 일어나는 기전으로 설명된다. 선택적인 항콜린제 tiotropium은  $M_1$  과  $M_3$  수용체에 강력히 결합하고

M<sub>2</sub> 수용체로 부터는 신속히 해리되어서 기능적으로는 M<sub>1</sub> 과 M<sub>3</sub> 수용체에 선택적이다. M<sub>4</sub>나 M<sub>5</sub> 수용체는 사람의 기도에서 발견되지 않았다.

### 3) 선택적 항콜린제제

비선택적 항콜린제제인 Ipratropium이나 oxitropium 등은 M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>뿐만 아니라 M<sub>2</sub>도 차단하는 단점이 있다. 대부분의 부작용은 M<sub>3</sub>를 통하여 나타나며 조갈증, 녹내장, 배뇨 곤란 등이다. Tiotropium bromide는 Ipratropium과 마찬가지로 4급 암모니움으로서 약역동학적으로 선택성을 나타내며 하루 한 번 복용한다. Ipratropium에 비하여 강력하며 M<sub>1</sub>과 M<sub>3</sub>에 대하여 선택적이고 작용기간이 길다. 경구용 제제는 부작용 때문에 사용되지 않고 흡입용은 전신적으로 흡수가 안되고 혈관뇌장벽을 통과 하지 않아서 부작용이 거의 없다. 흡입후 5분내에 최고농도에 도달하고 1 시간 내에 빨리 감소하여 마지막 반감기는 5-6일 이며 무스카린 수용체의 5% 이하를 점유하므로 전신적인 부작용은 거의 없다.

항콜린제제는 최고 효과에 도달하는 시간이 β 항진제(15분)보다 더 오래 걸리고(ipratropium, 30-60 분) 기관지 확장효과도 덜하지만 효과가 오래 지속되는 경향이 있었다. 일반적으로 β 항진제는 나이에 따라서 효과가 감소하지만 ipratropium은 나이가 증가함에 따라서 효과가 증가하는 경향이 있고 10-18 세의 소아도 항콜린제제에 반응하는 경향이 있다. 내인성 천식은 외인성 천식에 비해서 항콜린제제에 더 잘 반응하는 경향이 있다. 직접 투여하는 것이 개인적 반응을 알 수 있는 가장 좋은 방법이다.

급성악화에 베타 항진제가 선택 약제이고 항콜린제제 단독으로 사용해서는 안되지만 항콜린제제를 병용 사용했을 때 초기 90분 동안에 추가적인 기관지 확장효과를 얻을 수 있다. 증상이 심할수록 효과는 더 강하다.

항콜린제제의 중요한 역할은 COPD의 치료이며 COPD 지침서에 항콜린제제가 COPD의 선택제제로 되어 있다. COPD에서 항콜린 제제는 일시적인 기관지 확장기능 이외에는 입증된 다른 효과가 없다. Tiotropium이 폐기능의 감소에 영향을 있다고 보고 되

고 있으나 아직 대규모 연구가 없다. 현재까지 항콜린 약제는 일시적인 기관지 확장 작용이 있어 완화 효과만 있고 장기간의 조절효과는 없는 것으로 알려져 있다.

COPD의 급성 악화시에는 아드레날린과 항콜린성 제제를 초기 치료에 병합하여 사용하는 것이 권장되고 있다. tiotropium을 정기적으로 사용시에 COPD의 급성 악화를 14%-24%정도 감소 시킨다는 보고가 있다.

서로 다른 기관지 확장제를 병용하여 사용하면 단독 사용할 때보다 더 많은 기관지 확장작용이 나타난다. 항콜린제제, β항진제, methylxanthine은 서로 다른 작용기전, 다른 약역학, 약역동학과 기도의 다른 장소에 작용한다. 그러므로 이런 약제의 병용은 기관지 확장작용을 개선시킬 수 있다. 이 약제들 간의 상호작용은 보고되지 않았으며 병용하여도 부작용의 위험성이 증가 되지는 않는 것으로 보인다.

### 4) 부작용

Atropine은 치료 용량의 허용 범위가 매우 좁아서 거의 사용하지 않으며 대표적으로 사용되는 Ipratropium은 4급 암모니움으로서 부작용이 매우 드물고 직접 눈에 뿌리지 않으면 녹내장 환자에게도 안압에 영향이 거의 없이 투여 할 수 있다. 노인에서도 소변의 배뇨에 영향이 매우 미약한 것으로 알려져 있다. 또한 기도 점액의 점도 혹은 탄성 혹은 점액 섬모 청소율에도 영향이 작은 것으로 알려져 있다. 환기나 혈류역학, 폐순환에 대한 영향이 미약하고 저산소혈증을 악화시키는 위험성도 없다. 0.3%의 환자에서 ipratropium에 대한 기관지 수축반응이 생기고 분무용액의 저장성 bromine radical과 benzalkonium 방부제에 대한 약물 특이반응이 알려져 있다. 이 드문 부작용은 oxitropium에서도 나타나며 이 경우 약을 중단해야 한다.

Tiotropium이 이제 상용되기 시작하여 아직 권장 사항에 포함되지 않았지만 곧 일부의 COPD를 제외하고는 모든 COPD에서 사용될 것이다. 항콜린제제는 안정시 천식에 베타 항진제에 추가하여 보조약으로서 사용할 수도 있고 급성 발작에서 항콜린제제의 병합요법이 추가적인 효과가 있다.

### 3. Theophylline

Theophylline은 1세기 이상 임상에 사용되어 왔으나 호흡기 질환에 규칙적으로 사용된 것은 50년 정도이다. 1886년에 Henry Hyde Salter가 공복에 강한 커피가 천식의 치료에 효과적인 것을 기술하였고 그 coffee의 주요 성분은 methylxanthine caffeine이었다. 현재 Theophylline의 대사가 빠른 것을 극복하고 지속적인 혈중농도를 유지 하기 위하여 여러가지 서방형으로 발전해왔다.

theophylline은 전통적으로 기관지 확장제로 분류되어 왔으나 항염증 작용, 면역 조절작용 그리고 호흡구동 촉진 등 기관지 확장 작용과 무관한 작용들이 있다는 보고가 많고 이 작용 들은 기관지 확장 작용보다 낮은 10 mg/L 농도에서 일어나므로, 부작용을 줄이고 안전 범위를 확대 시킬 수 있어 권장 농도를 5-15 mg/L로 줄이게 되었다.

Theophylline이 호산구의 동원을 억제하는 기전은 잘 모르지만 몇 가지 기전이 제시되고 있다. 첫째, theophylline은 T 억제 세포의 기능을 증가시키는 작용에 의해서 호산구의 동원을 억제한다. 주기적인 theophylline치료는 기도내로 알레르겐 유도성 T 임파구의 유입을 억제하고 말초 혈액내 suppressor CD8 수를 증가 시킨다. 규칙적인 theophylline치료는 기도내 IL-4 발현 염증세포를 감소 시키고 말초 혈액 단핵구에서 IL-10의 생산을 증가 시키며 IL-10 는 호산구의 수명을 감소 시키고 T 세포의 관용을 유도한다. 다른 기전은 Theophylline은 10 mg/L의 농도에서 IL-5에 의한 호산구 수명연장을 억제하고 세포 자멸사를 촉진한다. 마찬가지로 CD3+ T 임파구를 감소시키고 CD4+ T 임파구의 HLA-DR 그리고 VLA-1를 포함한 각종 활성 표식자 발현을 억제한다.

규칙적인 theophylline치료는 야간천식에서 야간 폐 기능의 악화를 개선시키고, PMN의 LTB4를 분비하는 것을 억제하고 야간 발작을 일으키는 환자의 기도에 호중구가 동원되는 것을 억제한다. Theophylline치료는 steroid와 마찬가지로 methacholine용량 반응곡선의 steepness를 억제한다. 기관지 확장 작용 이외에 항염증 작용이 더 강하다는 점을 시사한다.

임상적으로 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는 환자에서 스테로이드 고용량 보다는 스테로이드 저용량과 theophylline을 병합 투여시 기관지 확장을 일으키기에 충분하지 않은 농도에서 PEF, FEV<sub>1</sub>, 그리고 증상을 개선 시키고 응급약의 사용을 현저히 감소시킬 수 있어서 theophylline가 스테로이드 치료에 추가적인 효과를 줄 수 있다는 점을 시사한다.

만성 폐쇄성 폐질환에서 오로지 금연만이 폐 기능의 감소를 늦출 수 있는 유일한 방법이다. theophylline에 의한 폐기능의 개선은 소기도를 확장 시켜서 trapped gas를 감소 시키고, FRC의 감소로 횡경막 그리고 흉근의 기계적인 역동을 개선 시킨다. Theophylline은 또한 호흡 근육에 의한 압력 발생을 증가시키고 횡경막의 근력을 증가 시킨다. COPD에서 호흡수가 증가 되고 분시 호흡이 개선되고 환기능을 개선 시키는 등 환기 반응을 개선시킨다. 이러한 반응은 호흡근에 대한 직접적인 촉진, 수축력 효과 혹은 중심신경 자극경로를 통해서 일어나는 것 같다.

#### 1) Theophylline의 작용기전

theophylline의 많은 효과에 대하여 PDE 효소의 억제 효과에 의한 것으로 설명하고 있다. 그러나 호산구의 세포 자멸사 같은 항염증 효과는 PDE4 억제와 관련이 없고 섬유모세포의 증식 억제는 cAMP과 관련이 없다. 임상에서 10 mg/L 이하에서 항염증 효과가 있는 데 이 농도는 생체에서 cAMP 가수분해에 영향이 거의 없는 농도 이다. 항염증작용은 PDE억제와 무관하고 adenosine 혹은 PDE 수용체에 친화력이 없는 alkyl-xanthine 구조 때문인 것 같다. 다른 기전은 adenosine 수용체에 대한 길항 작용이 있지만 많은 의문이 제기되어왔다.

천식환자의 객담내의 NF-κB가 정상인보다 2-3배 높게 consensus DNA-binding site에 결합되고 NF-κB가 활성화되면 되면 TNF-α, GM-CSF 그리고 IL-8 의 전사를 촉진한다. COPD에서도 NF-κB의 활성이 증가 되어 있다. COPD의 혈중 혹은 객담내 NF-κB의 활성화로 TNF-α의 전사가 증가되어 COPD에서 동반되는 중요 염증과 동반되는 체중감소에 중요한 역할을 할 것으로 예상된다. theophylline은

6-18 mg/L농도에서 사람의 비만세포에서 NF- $\kappa$ B의 활성화를 억제한다.

염증세포에서 cAMP-response element binding protein (CREB)과 같은 coactivator 단백질에 의한 core histone의 아세틸화는 염증 유전자 전사를 촉진시킨다. 이와 같이 증가된 염증 유전자의 전사는 histone deacetylase (HDAC) 기능이 있는 단백질 등에 의해서 억제될 수 있다. 저농도의 theophylline은 시험관과 생체 내에서 대식세포와 상피세포의 HDAC 기능을 증가시킨다. 흡연가의 폐포 대식 세포와 말초 폐조직에서 HDAC 기능이 감소 되어 있기 때문에 theophylline에 의한 항염증 작용이 기대된다. 스테로이드의 항염증 작용은 활성화된 스테로이드 수용체가 HDAC 활성능이 있는 corepressor 단백질을 동원하여 일어나며 COPD에서는 HDAC능이 떨어져 스테로이드의 항염증 작용이 저하되어 있는 데 저용량의 theophylline를 투여하면 HDAC활성도를 증가시켜서 결과적으로 corticosteroid를 동원하여 염증유전자를 억제하도록 될 것이다.

#### 4. 스테로이드

스테로이드는 천식의 가장 효과적인 치료제이며 흡입용 스테로이드가 개발되어 천식의 치료에 사용되어 효과가 획기적으로 개선되었다.

##### 1) 스테로이드 수용체

스테로이드는 세포막을 통과 하여 정상적으로 수용체가 핵으로 이동되지 않게 하는 90-kDa heat shock protein (hsp90) 같은 보호(chaperon) 단백질에 부착되어있는 세포질의 수용체(GR)에 결합한다. GR을 부호화 하는 유전자는 한종류로 알려 졌지만 점점 다른 변종이 발견되고 있다. GR는 유전 암호 해독 후에 인산화, nitration 그리고 ubiquitination으로 변경될 수 있어서 다른 세포에서 각각 다른 반응성을 나타낼 수 있다. 일단 스테로이드가 GR의 N-종단에 결합하면 수용체 구조의 형태 변화가 생겨서 보호 단백질로부터 분리되어 핵으로 이송되는 신호에 노출되고 활성화된 GR-스테로이드 복합체가 핵으로 신속

하게 이동 된다 여기서 스테로이드 반응 유전자의 특이 스테로이드 반응 분절의 DNA에 결합한다. 두개의 GR가 스테로이드 인식 분절에 이합체 상태로 결합하여 유전자 전사의 변화시킨다.

##### 2) 유전자 전사의 증가

세포마다 스테로이드에 의해서 직접 조절되는 유전자는 10-100 이지만 다른 전사 요소나 보조인자와의 상호 작용으로 많은 유전자가 영향을 받는다. GR 이합체는 스테로이드 반응 유전자의 5'-upstream promoter에서 일치하는 GRE 부위의 DNA와 결합한다. 활성화된 GR homodimer와 GRE의 상호 작용은 전사를 증가시키고 단백질합성을 증가시킨다. GR는 CREB-binding protein (CBP) 같은 보조인자와 작용하여 전사를 증가시키고, histone 아세틸화와 유전자를 전사하도록 한다. 유전자의 전사는 core histone의 아세틸화와 염색체의 구조의 변화에 의해서 조절되고 스테로이드에 의한 유전자의 활성화는 histone-4의 lysine기 5과 16의 아세틸화와 연관되고 유전자의 전사를 증가 시킨다. 활성화된 GR 는 histone acetyltransferase (HAT)가 있는 CBP 와 steroid-receptor coactivator-1 (SRC-1) 같은 공동작용 분자와 작용한다. 스테로이드는 annexin-1, interleukin (IL)-10 그리고 NF- $\kappa$ B의 억제제, I $\kappa$ B-a 같은 항염증 단백질의 합성을 증가 시켜서 염증 작용을 억제 할 것이다.

##### 3) 염증 유전자 전사의 감소

스테로이드는 염증 효소, 부착 분자 그리고 염증 수용체 같은 염증성 단백질의 발현을 조절하는 AP-1 그리고 NF- $\kappa$ B 같은 전 염증 전사요소의 효과를 억제한다. 천식에서 고용량 흡입용 스테로이드의 기도 염증 억제는 전염증 전사 요소의 DNA 결합에 억제적인 작용을 하는 것 같다.

##### 4) Histone Deacetylation

염증 유전자를 작동시키는 histone 아세틸화의 반전으로 유전자를 억제 시킬 수 있다. 활성화된 GR 은 CBP 혹은 공동작용자와 결합하여 HAT능을 직접 억제하고 core histone의 주위에서 유전자가 풀리는 것

을 반전시키고 그래서 염증 유전자를 억제한다. 최소한 11종의 HDAC가 알려져 있다. HDAC의 다양성 때문에 세포와 유전자에 따라서 스테로이드에 대하여 다른 반응을 나타낸다. histone의 아세틸화, 인산화, 메틸화는 서로 상호 작용을 하고 염색체의 변경은 특정 유전자의 발현에 특이성을 부여 할 것이다.

**5) 전사 이외의 효과**

mRNA의 안정성을 감소시켜서 단백질의 합성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면 GM-CSF를 부호화하는 유전자와 같이 일부 염증 유전자는 3'-untranslated end에 ribonucleases가 절단하게 하는 AU nucleotide가 풍부한 mRNA를 생산하여 단백질 합성을 억제한다.

**6) 염증 조절에서의 표적 유전자**

**(1) 항염증 단백질**

스테로이드는 여러가지 세포에서 lipocortin-1의 생성을 증가 시키며 재조합 lipocortin-1은 급성 항염증 작용이 있다. 스테로이드는 IL-1 수용체 길항제, secretory leukoprotease억제제(단백질 분해제를 억제), neutral endopeptidas, CC-10 (면역 조절 단백질), NF- $\kappa$ B 의 억제제(I $\kappa$ B-a) 그리고 IL-10 같은 다른 잠재적인 항염증 단백질을 증가 시킨다

**(2)  $\beta_2$ -아드레날린 수용체**

스테로이드는  $\beta_2$ -아드레날린 수용체의 전사를 증가시켜서 발현을 증가시키며  $\beta_2$ -아드레날린 수용체 유전자는 세 개의 잠재적인 GRE가 있으며 장기간 베타 항진제를 사용한 환자에서 베타 수용체의 하향 조절을 스테로이드가 방지 할 수 있다.

**(3) Cytokines**

이 억제 효과는 최소한 AP-1 그리고 NF- $\kappa$ B를 포함한 유전자 유도를 조절하는 전사요소에 대한 억제 효과 때문이다. AP-1 과 NF- $\kappa$ B 이외에도 많은 전사요소가 천식의 염증 유전자 조절에 관여한다.

**(4) 염증성 수용체**

기도에서 tachykinin의 염증효과를 매개하는 NK1 수용체 유전자의 발현이 천식에서 증가 되는데 AP-1에 대한 억제 효과로 스테로이드는 이 유전자의 발현을 감소시킨다. 스테로이드는 또한 tachykinin의 기관지 수축 작용을 매개하는 NK2-수용체, bradykinin B1 과 B2 수용체의 전사를 억제한다.

**(5) 유착 분자**

스테로이드 IL-1/3과 tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 같은 cytokine에 대한 억제 효과로 부착 분자의 발현을 간접적으로, ICAM-1 그리고 E-selectin등의 유착 분자의 유전자 전사를 직접적으로 억제한다. 기도 상피세포나 단핵구의 ICAM1과 VCAM-1 의 발현도 스테로이드에 의해 억제 된다.

**(6) 세포자멸사**

스테로이드는 일부 염증 세포(예; 호산구)의 수명을 현저하게 줄인다.

호산구 수명은 특정 cytokine(예; IL-5와 GM-CSF)의 존재에 의존하는 데 스테로이드는 이 cytokine의 효과를 차단하여 예정된 세포 사멸 혹은 세포자멸사를 유도한다.

**7) 천식의 기도 염증에 관한 효과**

천식환자에서 흡입용 스테로이드가 기도 점막과 기관지폐포 세척액에서 cytokine합성과 유착 분자의 억제로 염증 세포의 수와 활성화를 줄인다. 3 개월 흡입용 스테로이드 치료 후 손상된 상피는 회복되고 섬모/배상세포의 비는 정상화된다. 오랫동안 흡입용 스테로이드를 사용하여도 기저막의 비후는 남아 있지만 기저막의 두께를 감소시킨다는 증거가 있다.

**기도 과민 반응에 대한 효과**

기도 염증의 감소로, 흡입용 스테로이드는 성인 천식에서 기도 과민반응(AHR)를 감소시킨다. 기도 과민 반응의 감소는 몇 주후에 나타나고 최대 효과는 수 개월 후에 나타날 수 있다. 효과는 환자 마다 다르고 정상으로 회복 되지 않을 수 있다.

## 8) 천식에서 흡입용 스테로이드의 효과

흡입용 항염증제는  $\beta_2$ -agonist 흡입제를 하루에 한번 이상 사용할 필요가 있는 환자에서 선택적인 약제로 권장되고 있다. 비록 흡입용 스테로이드의 기도과민 반응에 대한 효과는 몇 개월이 지나야 최고에 도달하지만 천식 증상의 회복은 더 빠르게 나타난다. 흡입용 스테로이드는 야간형 천식의 선택적인 요법이다. 고용량의 흡입스테로이드는 천식의 급성 악화의 조절을 위한 경구용 스테로이드 대신 사용할 수 있다. 경증 환자에서 장기간 흡입용 스테로이드를 사용하면 증상이 없어질 수 있으나 흡입용 스테로이드를 중단하면 증상이 점점 나빠지고 기도 과민 반응이 점점 치료 전으로 되돌아가게 된다. 흡입용 스테로이드의 용량을 줄이면 호기중의 NO 가스가 증가하고 객담 호산구가 증가하고 증상이 악화된다.

### (1) 용량 반응 곡선

흡입용 스테로이드의 용량-반응 곡선이 편평하고 가장 낮은 용량에서 효과가 최고에 도달하고 반면에 부작용은 직선적으로 비례하여 증가한다. 그래서 용량을 늘리면 효과보다는 부작용만 증가시키는 위험성이 있다. 그러나, 흡입용 스테로이드의 용량 반응 효과는 측정되는 항목에 따라서 다른 결과를 나타낼 것이다. 통상적으로 증상, PEF,  $\beta$  항진제의 사용량, 폐기능 검사의 차이를 느끼려면 흡입용 스테로이드의 4배정도의 용량 증가가 필요하여 폐기능 혹은 증상으로 흡입용 스테로이드의 효과를 판단하기에는 예민하지 않다. 비교적 경증의 천식 환자는 흡입용 스테로이드로 개선될 여지가 많지 않고 최대의 효과는 낮은 용량으로 나타난다. 반면에 중증 천식 또는 불안정한 천식 환자는 용량의 증가로 호전될 여유가 많지만 이러한 환자를 임상 시험에 포함하기 쉽지 않다. AHR 호전을 위해서 증상의 개선보다는 더 많은 용량의 흡입용 스테로이드가 필요하다. 그리고 기도의 구조 변화를 감소시켜서 장기간의 예후가 좋게 나타날 수 있다.

### (2) 비가역적인 기도 변화의 예방

흡입용 스테로이드로 폐기능의 감소가 늦춰지고

치료를 늦게 시작하면 폐기능의 개선이 적다는 보고가 있어서 진단시점부터 흡입용 스테로이드의 사용을 권고한다. 또한 천식에 의한 사망률의 현저한 감소가 있다.

### (3) 천식에서 임상적 사용

흡입용 스테로이드는 지속적인 증상이 있는 환자에서 선택적인 치료로 추천된다. 일주일에 2-3번이상  $\beta_2$  항진 흡입제를 사용하는 사람에서 흡입용 스테로이드를 시작하며 흡입용 스테로이드의 저용량으로 시작하여 증상이 개선될 때 까지 용량을 증량한다. 그러나, 용량을 매일 400  $\mu\text{g}$  두 번부터 시작하는 것이 더 빠르게 조절하게 된다. 조절이 되면(보통 최고의 폐기능과 흡입용  $\beta_2$ -항진제를 드물게 사용하는 것으로 정의)흡입용 스테로이드의 용량은 최고의 조절에 필요한 최소의 용량으로 점점 단계적으로 줄여야 하며 반응이 plateau가 되기 위해서는 3개월 까지도 걸릴 수 있고 용량의 변경을 위해서는 적어도 3개월 이상의 간격이 필요하다. 하루 800  $\mu\text{g}$  이상이 필요할 때, MDI에 큰 부피의 스페이서 장치를 사용하고, 건성 분말 흡입기 사용후 구강 세척을 하여 국소와 전신의 부작용을 줄여야 한다. 흡입용 스테로이드는 매일 두 번으로 순응도를 높일수 있으며 불안정할 때, 매일 4번의 투여가 바람직하다. 400  $\mu\text{g}$  이하를 매일 필요로 하는 환자는 매일 1회의 투여가 매일 두번 투여와 효과가 비슷하다. 흡입용 스테로이드의 용량은 매일 2,000  $\mu\text{g}$ 까지 증량할 수도 있다. 그러나 용량이 많을수록 전신적 부작용을 나타낼 수 있다.

고용량의 흡입용 스테로이드가 필요하면 흡입용 스테로이드가 비싸기 때문에 경구용 스테로이드를 추가 하는 것이 경제적으로 도움이 되고 국소의 부작용을 줄일 수 있다.

## 9) 스테로이드 내성

극히 일부에서 고용량의 스테로이드에 반응하지 않는다. 스테로이드 저항성 천식은 경구용 프레드니솔론 30-40 mg을 2 주간 치료후 FEV<sub>1</sub> 혹은 PEF의 15% 호전이 없을 때 정의한다. 완벽한 스테로이드 내성 천식 환자는 1000명의 천식 환자 중 한명으로 드

물다. 더 흔한 것은 스테로이드 의존형으로 천식을 조절하기 위해서 고용량의 흡입용 혹은 경구용 스테로이드가 필요하다. 스테로이드에 반응 하지 않는 COPD나 "의사천식"(성대 기능부전을 포함하고 있는 히스테리성의 변환 증후군), 만성 섬유증, 울혈성 심부전이 아니고 천식이라는 것을 증명하는 것이 중요하고 또한 천식을 악화 시키는 유발 인자(알레르겐, 약제, 정신적 문제 등)가 있는 지 확인 하는 것이 필요하다.

스테로이드내성의 기전으로는 제안되는 것은 어떤 cytokine(특히 IL-2, IL-4 과 IL- 13)이 T 세포 같은 염증세포에 있는 스테로이드 수용체의 친화력을 감소시켜서 스테로이드의 항염증 작용을 나타나지 않게 하는 것이다.

### 10) 새로운 스테로이드

#### (1) Dissociated glucocorticoid

현재까지 사용 가능한 흡입용 스테로이드는 폐로 흡수되어 필연적으로 전신적인 체순환을 거쳐서 전신적인 작용을 나타낸다. 스테로이드의 내분비 혹은 대사적인 효과는 주로 DNA-결합에 의해서 일어난다. 그래서 transactivation 없이 transrepression만 시키는 이상적인 스테로이드를 개발을 하게 되었다. 실제로 부분적인 길항제인 RU486은 transpression이 강하고 transactivation이 약하다. Fluticasone이나 budesonide등은 transactivation 보다는 transrepression이 강하여 강력한 항염증 약제로서 작용한다. 최근에는 비스테로이드성 선택적인 glucocorticoid receptor 길항제(SEGRA)가 발표되어 transactivation과 transrepression을 어느 정도 분리 할 수 있게 되었고 전신부작용이 없는 경구용을 개발하게 되었다.

Ciclesonide는 beclomethasne dipropionate보다 혈중 cortisol 치에 영향이 적어 전신 부작용이 적고 안전성이 높다. Loteprednol은 retrometabolic design으로 만든 약으로 미국에서는 결막염과 uveitis의 치료에 사용하는데 동물 모델에서 cortisol이나 흉선의 무게에 관계없고 천식의 전기 반응과 후기 반응을 억제

하는 것으로 알려져 있다.

## 5. leukotriene 조절제

Cysteinyl leukotriene은 천식에서 기도 평활근 수축, 혈관 투과성의 증가, 점액 분비, 점액섬모청소율의 감소 및 호산구의 유리에 관여하는 물질이다. Cysteinyl leukotriene은 또한 만성적인 기도 염증에서 신경성 염증과 기도 개형에 관여한다.

중등증 이상의 천식 환자에서 스테로이드의 병용에서 leukotriene 조절제보다 지속성 베타 항진제와의 병용치료가 효과적인 것으로 나타났다. 류코트라이엔 조절제에 대한 반응은 매우 다양하게 나타나는데, aspirin-intolerant group 및 고용량의 흡입 스테로이드로 치료중인 환자에서 효과가 있다. 또한 지속적으로 운동 유발성 천식에 대한 예방 효과를 얻을 수 있다.

류코트라이엔 조절제는 천식 환자에서 기도 과민성을 감소시킨다. Allergen이나 aspirin, sulfur dioxide, LTE4 등에 노출후 볼 수 있는 객담과 기도의 조직 호산구를 감소시키고 활성화된 호산구수와 말초 혈액과 폐포세척액 호산구를 감소시킨다.

흡연자와 COPD 환자의 객담과 기도에서는 호중구가 크게 증가하는데 LTB4가 관여하는 것으로 생각되며 COPD에서 5-lipoxygenase 또는 FLAP inhibitor, LTB4 receptor antagonist들이 도움이 될 수 있다. 또한 LTB4 receptor antagonist는 하루 한 번 경구로 투여하여 COPD를 조절할 수 있다는 장점 때문에 최근 주목 받고 있다.

### 1) 분자 생물학적 기전

ALOX5의 activity는 leukotriene의 생합성에 관여하는 단백질 중 하나인 arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein(ALOX5AP) 에 의존적으로 작용한다. ALOX5와 ALOX5AP가 결합하여 안정된 complex를 형성한 후 아마도 세포막에서 어떤 다른 효소가 형성되어 leukotriene의 생성을 조절할 것으로 생각되는데 5-lipoxygenase activating protein inhibitor는 독성이 강하기 때문에 아직 활용되지 못하고 있다.



aspirin-intolerant asthma 환자는 대개 cysteinyl leukotriene이 과다 생성되며 특히 leukotriene 생성 경로의 마지막 단계인 leukotriene C4 synthase (LTC4S)가 과다 발현되는 양상을 보인다. 이 LTC4S를 부호화하는 유전자는 adenine과 cytosine으로 구별되는 두 allele로 구성되어 있으며 -444 nucleotide로부터 유전자 해독이 시작되는데 LTC4S 유전자의 다형성에 따라서 aspirin-intolerant phenotype에서 약 3.89 배 정도 천식이 발생할 위험도가 높다.

Leukotriene은 표적 세포의 세포막에 있는 특정 수용체와 결합하여 작용을 나타내는데 LTB4와 cysteinyl leukotriene은 각각 결합하는 수용체가 다르고 이 수용체 사이에는 ligand 교차반응이 없다. 호중구의 세포막에는 BLT-receptor라 불리는 LT B4 수용체가 있고, cysteinyl leukotrienes, LTC4, LTD4, LTE4의 작용은 CysLT1, CysLT2 두 수용체에 의해 매개된다. 정상인의 폐조직에서 CysLT1 수용체의 mRNA와 단백질은 평활근과 조직 대식세포에 전부 발현되어 있으나 CysLT2 수용체는 폐 대식세포, 기도 평활근, 말초 혈액 백혈구에만 국한되어 발현되는 양상을 보인다. Montelukast, zafirlukast와 pranlukast는 CysLT1 수용체 길항체로 작용하고 CysLT2 수용체의 저역가 길항체로도 작용한다.

## 6. 새로운 기관지 확장제

$\beta_2$  아드레날린 수용체 항진제는 주요한 천식 치료제이고 널리 증상을 완화하는데 가장 효과적이다. 그러나 아직  $\beta_2$  아드레날린 수용체 항진제는 손떨림, 저칼륨 혈증, 빈맥 등 부작용이 있다. 또한 너무 과신하여 기관지 확장제만 사용하여 천식의 이환율을 증가시킨다는 우려도 있다. 더욱이, 일부 환자에서  $\beta_2$  아드레날린 수용체 단백질의 다형성으로 이 약제의 효과가 떨어진다.

### 1) Vasoactive Intestinal Peptide

Vasoactive intestinal peptide (VIP)는 척추 동물의 폐 조직에 풍부하게 존재하는 생활성(bioactive) 펩티드다. VIP-반응성 신경은 호흡기관에 널리 분포되어

있으며 신경분포의 밀도는 중심기도에서 말초 기도로 갈수록 감소하여 세기관지와 폐포에는 거의 없다. 어떤 신경은 여러 가지 신경전달 물질이 동시에 존재하여 세포의 기능을 조절하는데 있어서 서로 다른 신경 전달 물질이 조화를 이루어 작용한다. 또한 염증 세포에서 VIP가 기도세포의 기능을 조절하는데 얼마나 작용하는지 모르지만 비만세포, 단핵구, 호중구, 호산구등을 포함하는 염증세포에도 VIP가 있다.

시험관내에서 사람의 기도에 VIP를 투여 하였을 때 이완작용을 나타내지만 인체내에서는 neutral endopeptidase, mast cell tryptase 과 chymase 등을 포함한 각종 단백분해 효소에 의해서 대사되어 VIP에 대한 반응은 제한되며  $\beta_2$  아드레날린 수용체 항진제에 비하여 작용 강도가 약하여 VIP가 기도 신경으로부터 유리 되면 기도 평활근의 긴장을 조절하는데 큰 역할을 하지 못한다.

사람의 폐에, VPAC1 그리고 VPAC2 두가지 수용체가 있으며 VIP peptide의 cyclization로 VPAC2에 친화력이 높고 효소적으로 안정적인 VIP유도체 Ro 25-1553가 개발되었다(cyclo 2125), Ro 25-1392는 VPAC1보다 VPAC2에 더 1000배 선택적이다. Ro-25-1553은 내인VIP보다 390배 강하게, salbutamol보다 20배 강하게 기관지를 이완 시키고 기관지 수축 자극에 대한 방어작용이 있다. 내인성VIP는 효과가 없지만 Ro 25-1553 흡입은 알레르겐에 의한 기관지 수축을 억제한다.

### 2) Nitric Oxide

NO (80-100 ppm)흡입은 기도 과민반응환자, 천식환자, 정상인에서 methacholine에 의한 기도수축을 예방한다. 그러나 NO는 COPD에서는 salbutamol보다 기관지 확장 효과가 적어서 임상에서 사용하기가 어렵다.

다른 문제점은 NO를 고농도로 투여하면 폐에 해롭다는 점이다. 그래서 NO공여자 투여를 고려할 수 있으나 심혈관 부작용을 고려하여야 한다. 실제로 glyceryl trinitrate를 급성 중증 천식환자에서 분무기 투여시 salbutamol에 비하여 기관지 확장작용은 적고 전신적인 부작용이 동반되었다.

다른 방법으로 내인성 nitrovasodilator의 합성을 증가시키는 것도 또 다른 치료법이 될 것이다. 내인성 S-nitrosothiol은 NO 해독작용의 저장고로 작용하고 이 방어적인 약제의 감소는 유리 NO를 증가 시키며 NO는 전염증성을 작용할 가능성이 있다. 천식의 급성 중증 악화에서 기도표면액체에서 S-nitrosothiols과 thiol이 의미있게 감소되며 내인성 S-nitrosothiol pool의 감소는 염증의 악화시 주요한 의미를 갖는다. NO 공여자의 사용시 고려할 사항은 장기간 투여 시 빠른 내성의 발달과 단백질의 니트로소화 등 전구염증작용 기능의 가능성이 있어 이 약제의 사용이 제한되고 있다.

### 3) Atrial Natriuretic Peptide

Atrial natriuretic peptide (ANP)는 강력한 혈관확장, 이뇨작용, 나트륨 배설촉진 작용이 있는 펩타이드로 폐에서는 II 형 폐포세포, 상피세포 혈관 평활근에서 생산되고 혈관확장, 기도 평활근 이완, 폐부종의 억제, surfactant의 분비를 촉진하는 등 여러 가지 생리적인 작용이 있다. 많은 임상 연구에서 ANP흡입은 천식환자에서 methacholine의 기관지 반응에 대한 방어작용이 현저하고, 혈압에 영향을 주지 않는 용량을 정맥 주사하면 ANP는 히스타민에 대한 기관지 보호작용이 현저하다. ANP는 기도에서 효소에 의해서 파괴 될 수 있기 때문에 만약에 neutral endopeptidase를 억제할수 있으면 흡입하여 기도 보호작용은 현저히 개선될 것이다.

### 4) Phosphodiesterase 3 억제제

$\beta_2$ -아드레날린 수용체 항진제 혹은 guanylyl cyclase촉진에 의한 기도 확장은 2차 전령물질인 cAMP 혹은 cGMP의 증가에 의하며 이 물질은 phosphodiesterase에 의해서 분해되며 사람의 기도 평활근에는 phosphodiesterase (PDE)1-5 가 밝혀졌다. 기초 상태에서 사람의 기도는 자발적으로 긴장이 발생하며 PDE3 (SKF94120)의 억제제로 이 수축반응을 감소시킬 수 있다. 이 PDE3 억제제는 PDE4 (rolipram) 혹은 PDE5 (zaprinast)의 선택적 억제제보다 기도 평활근을 억제하는데 더 효율적이다. PDE3의 억제는 매개

체의 유리를 차단하지 않고 기도 평활근에 직접 작용하여 수축된 기도를 이완 시킨다. PDE3의 억제는 PDE4 혹은 PDE5 단독 억제 보다 histamine과 muscarinic agonist에 의한 기도 수축을 더 효과적으로 억제하지만, PDE3 억제제와 PDE4억제제 동시 투여시 효과가 상승된다. PDE3는 성장인자에 반응하여 기도 평활근의 증식과 DNA 합성을 억제하는데 중요한 역할을 한다. 경구용 cilostazol (PDE3 억제제)은 정상인에서 기도유발에 대한 방어와 기도 확장 작용이 있고, 중등도에서 심한 두통을 동반하지만, olprinone과 마찬가지로 흡입하면 심박동 증가, 혈압하강 등의 부작용은 피할 수 있고 salbutamol과 동등하게 FEV<sub>1</sub>을 개선 한다. PDE3억제제인 MKS492은 알레르기성 천식환자에서 조기 혹은 후기 반응에 대한 억제 작용이 미약하다. 이점은 PDE3억제는 염증세포의 기능은 충분히 억제 하지 못했지만 기도 방어 효과가 있다는 점을 의미 한다.

### 5) Potassium Channel 개방제

4가지의 주요 potassium channel이 있는데 1) voltage-dependent (Kv), 2) ATP-dependent (KA TP), 3) calcium-dependent (KCa) 그리고 4) inward rectifier (KIR)(Janssen 2002; Pelaia et al. 2002). 일반적으로 potassium channel의 개방은 세포벽의 과다 분극을 만들고 기도 이완과 관계가 있다.

## 7. 선택적 Phosphodiesterase 억제제

최소한 약 11 개의 phosphodiesterase (PDE) 효소가 존재하는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 몸에 전반적으로 분포하고 세포 내에서 여러 부위에 국소적으로 위치하며 PDE의 발현은 효과 단백질의 부근에서 cyclic nucleotide 의 정도를 아주 엄격하게 조절하여 세포기능의 조절에 관여한다.

### 1) 알레르기 질환에서 PDE의 발현

아토피성 피부염, 경증 혹은 심한 습진에서 임파구의 세포내 cAMP를 상승시키는 능력이 저하되어 있고, PDE4 억제제에 대한 감수성이 증가되어 있다. 아

토피성 피부염에서 증가된 PDE catalytic activity 와 PDE4 억제제에 대한 감수성의 증가는 단백질의 입체 형태의 변화, PDE4의 인산화 그리고 혹은 접합변종과 새로운 PDE4의 발현으로 설명한다. 알레르기성 천식환자에서 각종 자극에 대하여 임파구의 세포내 cAMP 그리고 혹은 adenylyl cyclase능을 증가시키는 능력이 감소되어 있다. 천식환자의 단핵구의 cAMP PDE 능은 정상인에 비하여 약 50% 증가되어 있다.

## 2) PDE4의 분류와 성질

PDE4는 cAMP-특이적 isoenzyme으로서, cGMP에 대하여서는 친화력이 낮다. PDE4 억제제가 구토 증추를 자극하는 것은 위산 분비하는 세포나 혹은 장의 구심성 신경세포에서 세포내 cAMP를 증가시켜서 발생하는 이차적인 말초 작용인 것 같다. 혈관으로부터 증추 신경계에서 blood-brain barrier의 발달이 약한 부분인 postrema 부분에 도달하여 자극함으로써 CNS의 구토 증추를 자극하는 것이다. 구토와 위산 분비는 PDE4억제제가 rolipram 결합(high-affinity PDE)을 치환시키는 강도와 비례하기 때문에 이 부분에 친화도가 적은 약제가 이 약제의 부작용 면에서 향상 될 것이다.

Cilomilast는 rolipram에 비하여 구토 작용이 적고 환자에게 잘 복용되지만 구토가 완전히 없는 것은 아니다. 그래서 더 부작용이 없고 작용은 더 강한 약제의 개발이 필요하다. PDE4를 선택적으로 표적으로 하였을 때 알레르기성 천식 쥐에서 항원 유발시 호산구의 동원을 약화시키는 효과가 있으며, 반면에 PDE4를 발현하지 않는 생쥐는 성장이 둔화되고, 불임이 발생하여 이 과정에 cAMP 신호전달이 중요하다는 것을 의미한다.

## 3) 임상 효과

경구용인 cilostazol (PDE3 inhibitor)은 중등도 내지는 중증의 두통을 동반하지만 정상인에서 기관지 확장과 methacholine에 대한 기관지 수축을 예방하였다. AH-2132 (benzafentrine; PDE3/4 억제제)는 정상인에서 현저한 기관지 확장 효과를 나타내었고

PDE4 억제제 ibudilast 은 6개월의 치료 후 경련성 물질에 대한 기도 반응을 2배 정도 억제시켰다. MKS-492 (PDE3 억제제)은 아토피성 천식환자에서 조기 혹은 후기 기도 반응을 약화 시켰다. 최근에 경구용 PDE4의 선택제 억제제인 CDP 840 과 roflumilast는 심각한 부작용이 없고 중등도의 천식에서 조기 반응에 대한 효과는 없었지만 후기 기도 수축반응을 약화시켰다. 이 약제의 후기반응에 대한 억제반응은 기도 확장과 관련이 없고 평활근의 이완과는 다른 기전으로 생각 된다. 더욱이 PDE4 억제제 RP 73401, 또한 알레르기성 천식환자에서 알레르겐에 의한 기도 수축에 현저한 효과가 없는 것으로 알려 졌다. PDE4 보다는 PDE3가 기관지 천식환자에서 기도 평활근 긴장도를 조절하는 중요한 isoenzyme임을 알 수 있다.

## 8. Cytokine Modulators

### 1) Cytokine을 억제하는 여러가지 전략

- (1) cytokine 합성의 억제 [스테로이드, cyclosporin A, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate, Th2 억제제]
- (2) cytokine 혹은 그 수용체에 대한 인간형 차단 항체
- (3) 수용성 수용체 ; 분비된 cytokine에 결합
- (4) 소분자 수용체 길항제

### 2) Cytokine의 억제

Th2 임파구는 천식에서 호산구성 염증반응을 협연하는데 중요한 작용을 한다 그래서 이 cytokine의 분비를 차단하면 치료적으로 효과가 있을 것이다. 반면에 Th2 세포는 COPD에서 중요한 역할을 하지 않을 것이다.

#### (1) 항 IL-5 항체

Interleukin (IL)-5 는 천식에서 호산구성 염증 반응을 협연하는데 필수적인 역할을 한다. 인형 단클론 IL-5항체(mepolizumab)가 개발 되어 경증의 천식환자에서 주사로 혈중 호산구수를 수주 동안 감소시켰고 알레르겐 유도 후 기도내 호산구 동원을 예방 하

였다. 그러나 이 치료는 알레르겐 유발후 조기 혹은 후기 기도 반응과 기조적인 기도 과민반응에는 영향이 없어서 호산구가 사람에서는 이 반응에서 필수적으로 중요한 역할을 하지 않는 것 같은 생각이 든다. 비펩티드 YM-90709는 IL-5-수용체의 비교적 선택적인 억제제로서 임상적인 효과는 없어서 매력적인 접근은 방법이 아닌 것 같다. 호산구는 기도 재구성 등 천식의 만성적인 면에 좀 더 관여하여 항 IL-5 항체에 의한 차단은 반복적인 알레르겐에 노출 후 교원 섬유질의 침착을 예방하는데 역할을 할 것이다.

### (2) 항 IL-4항체

IL-4는 B 세포에 의해서 IgE를 합성하는데 핵심적이며 기도로 호산구가 동원되는 데 중요한 역할을 한다. IL-4 차단 항체는 쥐에서 알레르겐 유도성 기도 과민반응과 배상세포의 화생, 폐의 호산구 증다증을 억제하였다. 수용성 인간형 IL-4 수용체(sIL-4r)가 임상 시험에 사용되고 중등도에서 중증 천식환자에서 한번의 분무 치료로 스테로이드 중단 후 폐 기능의 감소를 예방하였고, 매주 분무하였을 때 12주 이상 천식의 조절이 호전되었다. 다음에 경증환자에서 시도하여 실망적 결과때문에 다음 시도가 취소되었다. IL-4과 밀접하게 관련된 cytokine IL-13은 공통된 표면 수용체 IL-4Ra를 통하여 신호전달을 하여 특이 전사인자 STAT-6를 활성화 한다. STAT-6유전자 의결손은 IL-4 유전자 인위 조작과 같은 효과가 있다. STAT-6, IL-4Ra에 연결된 JAK과 STAT-6 사이에 방해 하는 peptide 억제제인 STAT-6의 억제제를 발견하게 되었으나 세포내로 전달이 쉽지 않아서 STATs의 내인성 억제제인 suppressor of cytokine signalling (SOCS)-1이 IL-4 신호 경로의 강력한 억제제로 새로운 치료 표적으로 여겨진다.

### (3) 항 IL-13 항체

IL-13는 쥐에서 호산구 염증과 무관하게 기도 과민반응, 점액과분비, 기도 섬유화 등 천식의 특징을 많이 나타낸다. 기도 상피에서 eotaxin의 분비를 강력하게 촉진 시키고 기도 상피를 점액 분비 표현형으로 전환 시킨다. IL-13는 IL-4Ra를 통하여 신호 전달을

하지만, IL-13Ra를 통하여 다른 경로로 신호 전달도 가능하다. 두번째 특이 IL-13 수용체인 IL-13Ra2는 수용성으로 존재하고 IL-13에 친화성이 높아서 분비된 IL-13에 유인 수용체로 작용한다. 수용성 IL-13Ra2는 쥐에서 IgE 생성, 폐 호산구증, 기도 과민반응 등 IL-13의 작용을 차단하는데 효과적이다. 쥐에서 IL-13Ra2는 IL-4 차단 항체보다 더 효과적이어서 알레르기성 염증에서 IL-13 역할의 중요성을 부각시키고 있다. Humanised IL-13Ra2가 천식의 치료제로서 현재 임상 시험 중이다.

### (4) 항 IL-9 항체

IL-9는 IgE 생산과 비만세포 매개체 유리를 증폭하고 Th2 유도성 염증을 항진 시키는 Th2 cytokine이다. IL-9는 기도 점액과분비를 항진 시킬 수 있다. 천식의 기도에서 IL-9과 그 수용체 발현이 증가한다. IL-9의 차단 항체는 쥐의 천식 모델에서 기도 염증과 기도 과민반응을 억제하며 인형 차단 항체 등 IL-9를 차단하는 전략이 현재 개발 중이다.

### (5) 항 IL-25 항체

IL-25는 IL-4, IL-5 그리고 IL-13 등 Th2 cytokine의 유리를 촉진 하는 새로 발견된 cytokine으로서 알레르기성 염증에 중요한 역할을 할 것이다. 이것은 비만 세포로부터 IgE 의존성으로 분비되며 기관지 천식 치료의 중요한 표적이 될 것이다.

## 3) 전염증(proinflammatory) cytokine의 억제

전염증 cytokine, 특히 IL-1/3과 tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ,는 천식과 COPD에서 염증 반응을 증폭시키고 질환의 중등도와 연관되어 있다. 그래서 이 cytokine등을 차단하면 특히 중증 질환에서 장점이 있을 것이다.

### (1) 항 IL-1

천식환자에서 IL-1의 발현이 증가되어서 많은 종류의 염증 유전자를 활성화 한다. IL-1을 억제하는 소분자 억제제는 없으나 자연적으로 발생하는 cytokine, IL-1 수용체 길항제(IL-Ira) IL-1 수용체에

결합하여 IL-1의 작용을 차단한다. 실험 동물에서는 IL-1ra에 의해서 알레르겐에 유도성 기도 과민반응을 억제하였으나 사람의 재조합 IL-1ra 은 천식의 치료에 효과가 없어 보인다.

(2) 항 TNF 항체

TNF- $\alpha$ 는 천식의 기도에 발현되고 nuclear factor (NF)- $\kappa$ B activator protein (AP)-1 그리고 다른 전사 인자를 활성화하여 천식염증 반응을 증폭하는 데 핵심적인 역할을 한다. 류마티스성 관절염과 염증성 장 질환에서 TNF- $\alpha$  차단 인간화 단클론 항체(infliximab) 그리고 soluble TNF receptor (etanercept)는 스테로이드등에 비교적 반응하지 않는 사람에서도 현저한 효과를 나타내었다. 이 TNF억제제는 천식환자에서는 특히 심한 환자에서 현재 임상 실험 중이다. 주사 후 항체가 형성되기 때문에 TNF의 소분자 억제제를 찾고 있으며 TNF- $\alpha$  converting 효소(TACE)는 matrix metalloproteinase (MMP)-관련된 효소로서 세포 표면으로부터 TNF를 유리 하는데 필수적이며 소분자 TACE 억제제가 경구용으로 개발 중이다.

4) 항염증 cytokines

일부 cytokine은 항염증 작용이 있어서 치료적인 잠재력이 있으나 장기간 투여시 비용 문제가 있어서 향후에 내인성 cytokine을 분비하거나 혹은 수용체를 활성화 하거나 특이 신호경로를 유도하는 것이 모색되고 있다.

(1) Interleukin-10

IL-10는 천식에서 증가되는 많은 염증성 단백질의 합성과, cytokine(TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-5, chemokine) 그리고 염증성 유전자 (iNOS)를 억제하는 강력한 항염증 cytokine이다. 천식에서는 IL-10의 전사 혹은 분비가 감소되어 있다. 특이적 알레르겐 면역 치료는 Th세포에 의해서 IL-10의 생산을 증가 시키며, IL-10는 폐 실질내 elastin 파괴와 관련있는 MMP-9 같은 MMP를 억제하여 COPD에서 효과가 있을 것이다. 또한 IL-10는 MMP의 내인성 억제제인 MMP의 조직 억제제(TIMP)의 분비를 증가 시킨다. 염증성

장 질환과 psoriasis 에서 재조합 인간형 IL-10는 일주일에 한번 주사 시 효과적이었다. 환자들은 IL-10 치료에 잘 순응하지만 혈액학적인 부작용이 있다.

(2) Interferon- $\gamma$

천식환자에서 IFN- $\gamma$ 의 분비는 국소에 충분한 높은 농도를 유지 하기가 어려워서 호산구 염증을 현저히 감소시키지는 못했다. 스테로이드에 반응이 저하된 환자에서는 IFN- $\gamma$ 가 치료에 도움이 될 것이라는 예비결과가 나왔다.

(3) Interleukin-12

천식환자의 혈중 유리되는 IL-12은 감소되어 있다. 재조합 인형 IL-12을 사람에게 투여 시 여러가지 부작용이 있어 천천히 용량을 증가 시키면 독성 작용은 줄일 수 있다. 경증의 천식환자에서 4주간 천천히 IL-12 용량을 증가하여 투여 시 말초 혈액내 호산구수를 감소시키고 알레르겐 투여 후 호산구의 증가를 억제 하였다. 또한 유도객담에서 호산구수를 감소시켰으나 조기 혹은 후기 기도 반응 혹은 기도 과민반응에는 아무런 효과가 없었다. 더욱이 모든 환자가 전신 권태감과 12명중 한명 꼴로 심부정맥을 경험 하였다. 그래서 IL-12는 천식의 치료에 부적합하다.

(4) IL-18 과 IL-23

IL-12과 IL-18는 INF- $\gamma$ 를 유리하고 IL-4 의존성 IgE의 생산과 기도 과민 반응에 대하여 서로 상호 상승작용이 있지만, 아직 많은 임상 경험이 없다. IL-23는 구조적으로 IL-12과 관련되어 있고 일부 생물학적 작용을 공유 한다.

5) Chemokine 억제제

(1) CCR3 억제제

Chemokine eotaxin, eotaxin-2, eotaxin-3, RANTES 그리고 macrophage chemoattractant protein-4 (MCP-4)를 포함한 여러 가지 chemokine은 호산구의 공통수용체 CCR3를 활성화 한다. 천식환자의 기도에는 eotaxin, eotaxin-2, MCP-3, MCP-4 그리고

CCR3의 발현이 증가하고 이것은 증가된 기도과민 반응과 상관 관계가 있다. UCB35625, SB-2970 06 그리고 SB-328437를 포함한 CCR3의 여러가지 소분자 억제제가 알레르기성 천식환자의 호산구 동원을 억제하며 이 종류의 약제가 현재 임상 실험 중이다. 기관지 천식환자에서 높게 발현되는 RANTES도 CCR3를 활성화할 뿐만 아니라 CCR1과 CCR5에도 효과가 있다. RANTES의 N-terminal을 변화시킨, met-RANTES는 이 수용체를 억제하여 RANTES를 차단하는 효과가 있다.

### (2) CCR2 억제제

MCP-1는 T 세포와 단핵구의 CCR2을 활성화한다. MCP-1를 중화 항체로 차단하면 ovalbumin 유도성 기도 염증에서 T 세포와 호산구의 동원과 기도 과민반응을 억제한다. 대식 세포가 COPD에서 elastases과 neutrophil chemoattractants의 원인 제공자로 작용하기 때문에 COPD에서 필수적인 역할을 할 것이며 CCR2를 차단하는 것은 COPD에서 치료의 전략이 될 수 있다.

### (3) 다른 CCR 억제제

CCR4과 CCR8는 선택적으로 Th2 세포에서 발현되고 chemokines monocyte-derived chemokine (MDC)과 thymus and activation dependent chemokine (TARC)에 의해서 활성화된다. CCR4과 CCR8의 억제제는 Th2세포의 동원과 기도내의 지속적인 호산구 염증을 억제한다. CXCR4 또한 선택적으로 Th2 세포에서 발현되고 소분자 억제제 AMD3100는 쥐의 천식 모델에서 알레르겐 유도성 염증을 억제하였다.

### (4) CXCR 억제제

CXC 수용체는 호중구와 단핵구에 주로 작용하는 CXC chemokine의 효과를 매개한다. IL-8는 COPD의 유도 객담에서 현저히 증가하고 호중구의 증가와 상관관계가 있다. IL-8는 강력한 호중구 화학주성이 있어서 COPD 치료 표적이다. 항 IL-8 항체는 COPD 객담의 화학주성반응을 억제하는 효과가 있다. SB-

225002같은 강력한 CXCR2의 소분자억제제는 IL-8에 대한 호중구의 화학 주성 반응을 억제 하였다. 이 길항제는 COPD객담에 대한 화학주성에 상당한 억제 효과가 있다.

## 6) Cytokine의 다른 억제방법

### (1) Corticosteroids

스테로이드는 천식에서 가장효과적인 약제이며 효과는 염증 cytokine의 억제에 의한다. 이것은 부호화된 cytokine이나 chemokine의 발현을 증가시키는 core histone의 아세틸반응을 반전시킨다.

### (2) 면역 조절제

Cyclosporin A, tacrolimus and rapamycin는 T 세포에 의한 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 그리고 GM-CSF의 분비를 조절하는 전사인자 NF-AT을 억제한다. 천식에서 스테로이드 요구량의 감량 효과가 있지만 부작용으로 사용이 제한되어 있다. 더 선택적인 약제가 안전할 것이며 Th2 cytokine의 억제제인, suplatostilate는 천식에서 유용하고, Cytotoxic (CD8+) T 임파구가 COPD에서 현저하기 때문에 면역 조절약제는 강력한 조절제가 될 것이다.

### (3) Phosphodiesterase-4 억제제

Phosphodiesterase (PDE)4 억제제는 염증세포에서 세포내 cAMP를 증가 시켜서 cytokine과 chemokine의 유리를 억제한다

### (4) NF- $\kappa$ B (IKK2) 억제제

NF- $\kappa$ B는 천식과 COPD에 관여하는 각종 cytokine과 chemokine의 발현에 관련되어 있다.

NF- $\kappa$ B를 억제하는 여러 가지 방법이 있는데, NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B)의 억제, I $\kappa$ B kinase-2 (IKK2)의 유전자 전이의 억제, 혹은 NF- $\kappa$ B의 활성을 조절하는 NF- $\kappa$ B-inducing kinase (NIK)와 I $\kappa$ B ubiquitin ligase, I $\kappa$ B의 분해를 억제하는 약제의 개발 등이다. 여러가지 소분자 IKK2 억제제가 현재 개발 중이다.

### (5) p38 MAP Kinase 억제제

Mitogen-activated protein (MAP) kinase는 만성 염증에 중요한 작용을 하며 여러가지 복잡한 단계의 효소 연결고리가 밝혀져 있다.

그 중 p38 MAP kinase 경로는 염증 cytokine과 chemokine의 발현에 관련 되어 있다. cytokine 합성 항염증약제(synthesis anti-inflammatory drugs (CSAIDS))로 알려진 SB203580, SB239063 그리고 RWJ67657, 같은 p38 MAP kinase 의 소분자 억제제가 개발 되었고 광범위한 항염증 작용이 있다. 안정성이 문제로 p38 MAP kinases는 숙주의 방어에 관여하기에 흡입요법으로 투여하면 부작용의 위험성은 줄일 수 있다.

결 론: 초기에 IL-4의 억제나 수용성(soluble) IL4 수용체가 천식 환자에서 희망적인 결과를 보여 주었으나 아직 대규모 연구는 진행되지 않았다. 그러나 IL-13억제가 더 희망적으로 보인다. 항-IL-5 항체가 호산구수를 감소 시키는 데는 효과 적이지만 증상에는 효과가 없었다. IL-10나 IL-12등 억제 cytokine은 전신적 투여시 부작용이 많아서 흡입용을 만들어야 하는 점이 있어서 희망적이지는 못하다. TNF- $\alpha$ 의 억제는 중증 천식이나 전신적인 특징을 나타내는 COPD에서는 효과적인 것으로 보인다. 천식이나 COPD의 염증반응에 많은 chemokine이 관여하고 chemokine 수용체의 소분자 억제제는 현재 개발 중이고 CCR3 과 CXCR2 길항제는 천식과 COPD를 위해서 각각 개발 중이다. 많은 cytokine이 관여하기 때문에 여러가지 cytokine의 합성을 억제하는 것이 더욱 성공적일 것이다. PDE4, p38 MAP kinase 그리고 IKK2 억제제등 그러한 종류의 약제가 지금 개발 중이다. 이러한 약제의 부작용의 위험성은 흡입용으로 전달하면 부작용은 감소 시킬 수 있을 것이다.

## 9. 새로운 항알레르기 약제

### 1) 알레르기 질환의 치료제로서 항-IgE 항체와 항-CD23항체

IgE가 알레르기성 염증에 필수적인 역할을 하고 기도 과민반응과 관계가 있어서 IgE의 효과를 차단하

면 알레르기성 천식 등 아토피성 질환을 치료하는 데 유용 할 것이다. 항 IgE 항체에 의한 교차결합을 차단 하기 위해서 항-IgE 분자가 유리 IgE에 결합하도록 설계 하였다. 즉, IgE의 Fc-RI에 결합하는 동일한 부분에 결합하도록 쥐의 항-IgE 항체를 설계하고, 쥐 항-IgE 항체가 사람의 것이 아니어서 사람에서는 면역 반응을 일으킬 수 있는 가능성이 있기 때문에, 사람의 IgG1에 쥐의 항-IgE의 항원 결합 고리를 이식 하여 인간화하여 재조합 인간화(humanized) 단클론 항-IgE 항체가 만들어졌다. 항-IgE 항체가 유리 IgE에 결합하여 면역복합체를 형성할 가능성이 염려되지만 항 IgE 항체가 유리 IgE와 결합하여 가장 큰 것은  $1 \times 10^6$  Da 정도의 사합체(tetramer)에서 육합체(hexamer)의 복합체를 만든다. 이것은 너무 작아서 보체를 고정하거나 면역반응을 나타내기 어렵다. IgE에 대한 재조합 인간화 단클론 항체(rhuMAb-E25)은 유리 IgE를 용량 의존성으로 감소시키고 항 IgE항체에 대한 항체나 부작용을 유발하지 않았다.

알레르기성 천식 환자에서는 알레르겐 PC<sub>15</sub>과 methacholine PC<sub>20</sub>이 호전되고, 고용량 혹은 저용량의 rhuMAb-E25를 중등도 혹은 중증 천식환자에서 치료하여 증상,  $\beta$ 항진제의 사용량, PEF, 삶의 질, 흡입용 혹은 경구용 스테로이드사용면에서 호전을 보였다. 최종적으로 가장 현저한 효과는 스테로이드의 사용량이 감소하는 것이었다.

알레르기성 염증에서 IgE의 효과를 조절하는 다른 방법은 저 친화성 IgE 수용체 (CD23 혹은 FcRII)를 차단하는 것이다. CD23에 대한 단클론 항체가 개발 되었고 쥐의 천식 모델에서 항-CD23는 폐의 호산구와 기도 과민 반응을 감소시켰다. 항 CD23 분자는 부작용 없이 잘 복용할 수 있었다. IgE를 조절하기 위한 항-IgE 항체 그리고 항-CD23 항체는 안전하고 효과적인 결과를 나타내었다.

### 2) 알레르기 질환의 치료제로서 DNA 백신

알레르기성 질환의 DNA 백신개념은 일반적인 면역 치료와 아토피 질환의 "위생가설(hygiene hypothesis)" 에서 시작된다. 면역치료는 1세기 이상 동안 알레르기성 비염과 별 알레르기 등에서 성공적으로

사용되어 왔으나 천식에서는 효과가 적었고, 위험성 때문에 중단 혹은 꺼리게 되었다. 음식 알레르기에서는 사실 금지 되어 왔다. 일반적인 면역치료에서 생명을 위협하는 아나필락시스 반응의 위험성과 알레르기성 천식 그리고 음식 알레르기에서 효과가 제한되어 있기 때문에 면역학적인 관용(tolerance) 과 Th2를 Th1 표현형으로 전환이 중요하다. 또한 "hygiene hypothesis"은 아직 가설이기는 하지만 개발국에서의 알레르기질환의 증가는 위생의 향상과 질환을 감소시키기 위한 예방 접종 때문으로 여겨 지고 있다.

백신은 바이러스, 기생충, 세균, 그리고 암에 대하여 세포성 혹은 체액면역을 유도할 수 있는 DNA plasmid도 포함된다. 이 백신은 항원 유전자가 포함된 plasmid DNA 골격으로 이루어졌다. Plasmid DNA는 쥐에서 Th1 면역반응을 유도하고, 쥐실험에서 대조군은 IgG1, IgE, IL-4, IL-5가 증가하지만 백신군은 IgG2a와 IFN- $\gamma$ 가 증가하였다. plasmid DNA가 Th1반응을 유도하고, 면역자극(immunostimulatory) DNA는 plasmid vaccine의 면역성을 증가시킨다. 이 CpG motif (immunostimulatory oligodeoxynucleotide, ISS-ODN로 알려짐)는 두개의 5' purine과 두개의 3' pyrimidine로 연결된 메틸화되지 않은 CpG dinucleotide로 구성되어있다. 반복적인 CpG는 척추동물에 비하여 미생물 DNA에 많고 척추동물의 DNA는 더 흔히 메틸화되어 있고 이것은 좀 더 면역성이 떨어지게 한다. 메틸화되지 않은 CpG motif는 Th1-유사 반응을 유발시켜서 IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , IL-6 그리고 IL-10등을 포함한 cytokine을 분비한다. 또한 CpG motif는 보조 인자(costimulatory factor), B 세포의 활성화 증식 그리고 항체 생산을 증가시킨다.

### (1) ISS-ODN Vaccination

Th1 반응을 유도하기 위해서 ISS-ODN을 포함하는 plasmid 혹은 naked ISS-ODN 단독을 투여하여 B 세포의 IL-6과 IL-12의 생산이 증가되고, 생체나 실험관에서 NK 세포의 IFN- $\gamma$ 의 생산과 CD4 T 세포의 IL-6 과 IFN- $\gamma$ 의 생산이 증가되는 것을 관찰 할 수 있다. 비 알레르기성 환자보다 알레르기성 환자에서 ISS-ODN에 의한 단핵구의 IFN- $\gamma$ 생산이 증가하

였다.

ISS-ODN 치료는 말초 단핵구에서 IL-12과 IL-18 mRNA를 증가 시키고 알레르기성 환자의 말초 단핵구에서 항원에 대한 IgG과 IgM을 증가 시키고 특이 IgE 의 생산은 변동이 없는 반면에, 총 IgE는 감소되었다. 알레르겐 유도성 기도 과민 반응과 기도, 폐와 혈액에서 호산구수가 감소하였고, 알레르겐 특이적 IFN- $\gamma$ 을 생산하게 하고 대식세포의 B7-1, MHC I 과 II 분자, IFN- $\gamma$  수용체 그리고 IL-2 수용체, 대식 세포 그리고 수상돌기 세포에서 B7-2와 CD40를 포함한 보조인자의 발현을 증가 시킨다. 알레르겐에 감작되기 전에도 ISS-ODN은 Th1 표현형으로 전환 시킨다. CpG motif는 항원 없이도 B 세포, 항원 제시 세포 (macrophages, dendritic cells), T 세포, 그리고 NK 세포에서 Th1 표현형을 유도 할 수 있다.

### (2) Plasmid 백신

plasmid내에 항원 특이성 염기서열을 삽입하면 이 plasmid DNA는 세포에서 단백질로 해독되어 MHC I에 제시 되고 반면에 plasmid의 ISS-ODN은 면역 조절을 한다. 라텍스 알레르겐 Hev b 5을 암호하는 DNA염기 서열을 plasmid에 삽입하여 쥐에 주사시 Hev b 5에 대한 IgM, IgG1, 그리고 IgG2 을 증가 시키고 상승된 IgG 반응은 100 일 이상 지속 되었다. 땅콩 탈 감각에서 자연산 polysaccharide인 키토산에 복합시킨 DNA nanoparticle(ISS-ODN을 포함하는 plasmid DNA와 Ara h 2 땅콩 항원을 암호하는 DNA)를 경구 투여시 알레르겐 유도성 아나필락시스를 감소시켰고 항원 특이 IgE, 혈중 histamine, 그리고 혈관 누출을 억제 하였다.

### (3) ISS-ODN 과 단백질의 혼합

면역촉진성 DNA 염기 서열과 알레르겐 단백질을 복합투여시 ISS-ODN는 단백질과 섞거나 혹은 단백질에 공유결합으로 연결할 수도 있다. 단백질 알레르겐은 항원 제시 세포에 의해서 섭취되고 MHCII 분자에 제시된다. 반면에 DNA는 세포에 우선 감염되고 다음에 단백질로 해독되어서 MHCI에 제시된다. 단백질 알레르겐과 ISS-ODN 혼합물을 접종시 알레르



겐 특이성 IgG2a가 증가되고 IgG1a 과 IgE 는 감소 된다. IFN- $\gamma$  분비는 증가하고 IL-4 분비는 감소되는 cytokine변화도 볼 수 있다. 단백질 DNA 복합체로 면역된 쥐는 항원 특이 IgG2a가 증가하게 한다. 이 결과 감작후 ISS-ODN는 기도 과민반응을 억제하나 Th1 과 Th2 측면을 모두 상향 조절한다.

## 참 고 문 헌

- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S77-S121;1995
- Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JC, Haddad EB, O'Connor B. Tiotropium bromide (Ba 679 BR), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci* 56:853-859;1995
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Wittek TJ. A long-term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Fur Respir J* 19:217-224;2002
- Barnes, P. J. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu.Rev.Med.* 54, 113-129;2003
- Barnes, P. J. and Pauwels, R. A. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur. Respir.J.* 7(3), 579-591; 1994
- Riccioni, G., Di Ilio, C and D'Orazio N. Review: Pharmacological Treatment of Airway Remodeling: Inhaled Corticosteroids or Antileukotrienes ? *Ann Clin & Lab Sci* 34(2);138-142;2004
- Sutherland,E.R. and Reuben M. Cherniack, R.M. current concepts Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 350:2689-97;2004
- Barnes P.J. Theophylline New Perspectives for an Old Drug *Am J Resp Crit Care Med* 167; 813-818: 2003
- Vignola, A.M. PDE4 inhibitors in COPDF a more selective approach to treatment *Resp Med* 98, 495 - 503;2004
- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New Engl J Med* 343:1064-1069;2000
- Barnes PJ. Effect of corticosteroids on airway hyper-responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 141:S70-S76;;1990
- Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J.Allergy Clin. munol.* 02:531-38; 998
- Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not helpful in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 161:342- 44;2000
- Barnes PJ. Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting  $\beta$ 2agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 19:182-191;2002
- Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 12:221-234;1998
- Bergmann M, Barnes PJ, Newton R. Molecular regulation of granulocyte macrophage colony stimulating factor in human lung epithelial cells by interleukin (IL) 1/3, IL-4, and IL-13 involves both transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Am J Respir Cell Mol.Biol.* 22:582-589;2000
- Webster JC, Jewell CM, Cidlowski JA, Hu JM, Munch A. Glucocorticoid receptor phosphorylation: overview, function and cell cycle-dependence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 65:91-99;1998
- Barnes N, Wei LX, Reiss TF, Leff JA, Shino S, Yu C, Edelman JM. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respir Med* 95:379-386;2001
- Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Rickard KA. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103:1075-1080;1999
- Dahlen S-E, Malmstrom K, Nizankowska E et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 165:914;2002
- Billington CK, Joseph SK, Swan C, Scott MG, Jobson TM, Hall IP. Modulation of human airway smooth muscle proliferation by type 3 phosphodiesterase inhibition. *Am J Physiol* 276:L412-L419;1999
- Adelroth E, Rak S, Haahtela T, et al . Recombinant humanized mAb IgE mAb, in birch-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 106:253-259;2000
- Broide D, Schwarze J, Tighe H, Gifford T, Nguyen M-D, Malek S, Van Uden J, MartinOrozco E, Gelfand, Raz E. Immunostimulatory DNA sequences inhibit IL hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 161:7054-7062;1998
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *New Eng J Med* 320:271-277;1989