

□ 중 설 □

기관지천식에서의 신경적 기전

중앙대학교 의과대학 내과학교실

최 병 휘

= Abstract =

Neural Mechanism in Bronchial Asthma

Byoung Whui Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Collage of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

In addition to classic cholinergic and adrenergic pathways, the existence of a third division of autonomic control in the human airways has been proved. It is called a nonadrenergic noncholinergic(NANC) nervous system, and difficult to study in the absence of specific blockers. Neuropeptides are certainly suggested to be transmitters of this NANC nervous system. It is very frustrating to understand the pathophysiologic role of these peptides in the absence of any specific antagonists. However, further studies of neuropeptides might eventually lead to novel forms of treatment for bronchial asthma. Another study of the interaction between different components of the autonomic nervous system, either in ganglionic neurotransmission or by presynaptic modulation of neurotransmitters at the end-organ will elute neural control in airway disease, particularly in asthma. Studies of how autonomic control may be disordered in airway disease should lead to improvements in clinical management. Epithelial damage due to airway inflammation in asthma may induce bronchial hyperresponsiveness. Axon reflex mechanism is one of possible mechanisms in bronchial hyperresponsiveness. Epithelial damage may expose sensory nerve terminals and C-fiber nrve endings are stimulated by inflammatory mediators. Bi-directional communication between the nerves and mast cells may have important roles in allergic process. The psychological factors and conditioning of allergic reactions is suggested that mast cell activation might be partly regulated by the central nervous system via the peripheral nerves. Studies in animal models, in huamn airways in vitro and in patients with airway disease will uncover the interaction between allergic disease processes and psychologic factors or neural mechainsms.

Key Words: Neural Mechanism, Bronchial Astrma

서 론

기관지천식은 임상적으로 발작적인 호흡곤란을 중요한 증상으로 하는 가역적인 기도의 폐색을 특징으로 하는 질환이다^{1,2)} 이 가역적인 기도의 폐색은 기도 반응도의 증가(기관지과반응성)에 기인한다. 그러므로 기관지과반응성은 기관지천식의 중요한 병태생리로서 이 기전을 밝히는 것은 기관지천식의 치료를 위한 중요한 연구과제이다. 기관지과반응성의 기전은 다음의 4 가지로 설명한다. 1) 기저 기도의 기하적 구조(baseline airway geometry); 기저 기도내경의 감소, 2) 기관지평활근의 변화; 기도 평활근의 증식(hyperplasia)과 비후(hypertrophy), 3) 자율신경계의 이상; 부교감(콜린성) 신경계의 항진, 교감(아드레날린성) 신경계의 저하, 비아드레날린성-비콜린성(noadrenergic, noncholinergic) 신경의 이상, 4) 표적기관에 자극의 접근 용이; 상피세포의 손상과 염증 등이다³⁾.

신경계의 이상은 이와같이 기관지과반응성의 기전 중의 하나로 오래전부터 생각하였다. 이미 17세기경에 인간의 기도에서 신경의 분포는 Bartholinus에 의해 자세히 기술되었고⁴⁾, 영국의 Thomas Willis경은 흡입 공기의 분산을 조절하리라고 추측하였다. 또 그는 기관지천식에서 이 신경들의 이상이 있다고 제안하였다⁵⁾. 그후 많은 보고들이 신경적 기전으로 기도의 과도한 흥분성이 기관지 천식에 관여함을 지지하였다⁶⁻⁸⁾. 근래 기관지천식은 면역학적인 질환으로 생각되면서, 신경적인 기전보다는 화학매체의 유리에 관여하는 면역학적인 원리에 더 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 최근 자율신경계의 복잡성을 파악하게 되고, 사람을 포함하여 여러 종의 기도에서 펩타이드성(peptidergic) 신경이 광범위하게 발견되므로 신경적 작용에 대한 관심이 다시 고조되었다.

이 종설에서는 기도에 분포하는 신경들과 그들이 기관지천식에서 관여하는 기전을 알아보고, 최근 기도의 이완인자 유리 등 여러 가지의 기능이 있음이 밝혀지고 있는 기도 상피의 기능과 그 기능이 어떤 신경에 의해 조절되는가를 간략히 논하고자 한다.

기도에 분포하는 신경과 자율신경계의 조절은 복잡하여 아직도 완전히 밝혀져 있지는 않다. 일반적으로 기도에 분포하는 신경은 체성 신경계가 없으므로 크게 자율 신경계와 구심성 신경으로 나눌 수 있다. 근래 자율신경계는 전통적인 콜린성(부교감) 신경계와 아드레날린성(교감) 신경계 이외에도 제3의 신경계인 비아드레날린성-비콜린성(nonadrenalinergic noncholinergic, NANC) 신경계의 존재가 확인되었다⁹⁾. 이 비아드레날린성-비콜린성 신경은 최근 조직화학과 신경의 미세구조를 확인하는 기술의 발전, 자율신경 수용체를 연구하는 약리적 방법, 기능적 효과를 측정하는 생리적 방법 등으로 많은 발전이 있었다. 기도에서 자율신경의 기능중 총괄적으로 가장 중요한 것으로는 기도 평활근의 기저조율(basal tone)에 관여하면서 기도의 내경을 유지하는데 있다. 그리고 점막하선의 분비능에 관여하고, 기도의 상피의 기능, 기관지 혈관의 조율(tone)과 투과성, 그리고 비만세포와 기타 염증세포에서 화학매체들의 유리에 관여하기도 한다. 신경에 의한 기도의 작용은 종에 따라 많은 차이가 있는데, 그것은 종에 따라, 또 신경의 분포가 신경에 따라 다르기 때문이다. 구심성 신경은 주로 감각신경으로 알려져 주로 호흡 양상(breathing pattern)에 관여하는 것으로 알려져 왔으나, 여러 가지의 반사궁 및 반사 작용을 통하여 기도 평활근의 조율 및 염증에도 관여한다고 밝혀졌다.

1. 기도의 자율 신경계

기도의 신경분포는 미주신경과 폐문부에 있는 전방과 후방의 신경총에서 나온 상부 여섯개의 흉부 교감신경 신경절들로부터 나온 신경섬유가 모여 2개의 중요한 신경망을 이룬다^{10,11)}. 기관지주위 신경총은 연골밖에 있는 기관지외부 신경총과 연골과 상피사이에 존재하는 연골하 신경총으로 나누어 진다. 신경절 세포들은 기관지주위 신경총을 따라 소기관지로 내려가는데, 주로 기관지의 신경총에 존재한다. 신경은 호흡세기관지에까지 분포하고, 점막하선과 기관지 혈관에도 분포한다.

기도의 자율 신경계는 사람에서는 콜린성(부교감)

신경계, 아드레날린성(교감) 신경계 그리고 최근에 밝혀진 제3의 신경계인 비아드레날린성-비콜린성 (nonadrenergic, noncholinergic:NANC) 억제신경계이다. 기관지천식에서 기관지운동성 조절의 변화는 정상인보다 빠르고 불안정하여 기관지천식에서 기관지과반응성의 기전으로 생각하였다. 이것은 자율신경계의 이상으로 흥분성(기관지수축) 인자의 증가나 억제성(기관지확장) 인자의 감소등으로 자율신경의 불균형에 의한 것으로 생각하였다¹²⁾(Fig. 1).

1) 콜린성 신경계

콜린성 신경계는 기도에서 가장 많이 분포하는 신경으로¹³⁾ 신경성 기관지수축을 일으키고 기도의 조절과 분비를 조절하는데 중요한 역할을 한다^{14,15)}. 콜린성 원심신경은 뇌간의 미주신경핵에서 기시하여 기도의 벽에 있는 신경절에서 접합한다. 주로 큰 기도에 많이 존재하고, 말초부위로 가면서 매우 적어진다. 사람에서는 많은 연구가 되어있지 않으나 기도에서는 표적기관인 평활근, 점액선등에 분포하지만, 기관지혈관이나, 상피에는 분포하지 않는다. 콜린성 신경계는 기도의 기저조율에서 내경 유지에 중요한 인자일 뿐아니라 신경적 기도수축에서 지배적으로 작용하여 신경 자극에 의한 기도의 수축이 일어난다. 또 점막하선으로부터 점액의 분비를 증가시킨다. 콜린성 수용체는 니코틴성(nicotinic)은 신경절에 있으며, 무스카린성(muscarinic)은 후신경절성(postganglionic) 신경의 표적세포인 기관지평활근과 점액선 등의 수용체들이다. 평활근의 수용체는 소기도로 갈수록 적어져 기관지보다 세관지가 적다¹⁶⁾. 또 기도의 상피세포에도 무스카린성 수용체가 있어 이온(ion)의 운반에 관여 한다¹⁷⁾. 사람의 폐에 있는 비만세포에도 콜린성 수용체가 있어 히스타민이나 leu-

kotrienes의 분비를 일으킨다¹⁸⁾.

기관지천식에서 콜린성 신경의 과반응은 잘 알려져 있다. 이산화황, prosta-glandin 등은 미주 신경을 자극하는데, 천식환자에서 반응성이 증가하여 있다. 이외에도 동공성 반응이 알레르기질환에서 증가하는 것도 밝혀졌다¹⁹⁾. 기관지천식에서 평활근에 대한 콜린성 조절이 증가하였다는 직접적인 증거는 없다. 그러나 cholinesterase의 흡입에 대한 기관지수축반응은 기관지천식에서 증가한다. 그렇지만 이 콜린성 과반응이 기관지천식의 일차적인 병태생리인지 후속하는 결과인지는 확실하지 않다.

기관지천식의 기관지과반응성에 관여하는 콜린성 신경 경로의 예상부위는 Table 1에서와 같다. 이 기관지과반응성을 유발시키는 콜린성 신경기전으로는 1) 기도의 평활근에서 콜린성신경 수용체의 숫적인 증가나 혹은 친화력의 증가에 의해 부교감신경을 통한 전달이 증가되어서, 2) 염증등에 의한 수용체의 노출이 전달을 향진 할 수 있으며, 3) 화학 매체들에 의해 기관지 평활근의 수용체가 acetylcholine에 대한 예민도 혹은 반응도의 증가, 또 4) 콜린성 물질의 분비 증가 등으로 생각한다²⁰⁾.

사람의 기도에 있는 신경절은 기도의 벽에 존재하는데, 전에 생각했듯이 단순히 부교감신경을 연계하는 중계소만은 아니며, 구조적인 복잡성은 어떠한 상호작용이 있을 것으로 추측된다. 이 신경절은 국소적인 통합 중추(mini-brain)으로서 국소적으로 평활근의 수축과 선의 분비에 관여할 것으로 생각된다. 또한 콜린성 신경 그리고 신경세포체와 더불어 교감성 신경도 존재하는 것도 있고²¹⁾ 신경펩타이드와 catecholamine을 함유한다고 생각된다. 그러므로 사람의

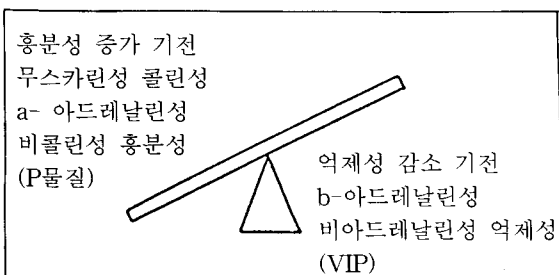


Fig. 1. 기도질환에서 자율신경계의 불균형.

Table 1. Possible Sites in the Parasympathetic Nervous Pathway that May be Involved in Bronchial Hyperreactivity

Vagal sensory endings
Sensory ganglion
Central nervous system
Vagal motor ganglion
Acetylcholine release from motor end plate
Smooth muscle muscarinic receptors

기도 신경절은 교감신경에 의해서도 지배됨이 밝혀져, 기도에서 부교감신경의 전도를 교감신경적 기전이 조절에 관여하는 것으로 생각된다. 또 비콜린성 신경로가 기도의 신경절에서 기시하는 것으로 추정된다²¹⁾. 이 기전은 질병에서 중요하여 화학매체들이 구심성 신경을 활성화하여 국소적 신경절 반사작용을 일으킨다.

2) 아드레날린성 신경계

아드레날린성 신경계는 사람에서는 주로 점막하선과 기관지혈관에 존재하고, 폐내 기도에는 거의 없다²³⁾. 그러므로 사람에서는 아드레날린성 신경계는 기도의 평활근에 직접적으로는 거의 작용하지 않을 것으로 생각한다. 그러나 신경절에서 콜린성 전달의 조절에 관여하여 간접적으로 기관지의 조율에 영향을 줄 수 있다고 추측된다. 기관지의 긴장이 증가하면 교감신경은 억제성 효과를 가질 수도 있다¹³⁾. 그리고 기도의 평활근에 직접 신경적인 연결의 증거는 없더라도 아드레날린성 신경 수용체를 지니고 있고, β -동항제(agonist)는 사람의 기도의 평활근을 강력하게 이완시키므로^{16,24)}, 기관지과반응성에 관여하는 것으로 생각한다. 사람 기도의 조율을 조절하는 아드레날린성 신경은 순환하는 catecholamine으로 생리적인 농도에서는 norepinephrine 보다는 epinephrine 이 중요하다²⁵⁾. 기관지천식이나 만성폐쇄성폐질환에서는 β -길항제가 기관지수축을 일으키므로 아드레날린성 추진력이 증가되었으며, 이것은 순환하는 epinephrine에 의한 것으로 추정한다. epinephrine이 기도의 비만세포를 안정시키므로서 알레르기성 천식에 관여한다²⁶⁾. 그러므로 기관지천식에서 아드레날린성 신경에 의한 기관지과반응성의 기전은, 1) 기도에서

의 a-수용체의 증가, 2) 억제성 전접합부(prejunctional) a-수용체의 감소, 3) b-수용체의 수나 친화력의 감소, 4) 콜린성과 아드레날린성 신경의 불균형 등이 가능하다²⁰⁾(Table 2)

자율신경계의 세번째 종류로서 비아드레날린성-비콜린성 신경의 존재는 오래전부터 추측되어 왔다. 1973년 Burnstock 등이 소화기에서 억제성 신경을 규명하였다²⁷⁾. 그리고 동물에서는 기도에서 수축성(stimulatory, 혹은 흥분성)의 기능과 확장성(inhibitory, 혹은 억제성)의 기능을 하는 두 가지가 다 존재한다^{9,28)}. 비아드레날린성-비콜린성 신경의 전달체로서 1970년 초반에는 퓨린성(purinergic)으로 생각되었으나²⁹⁾, 최근 펩타이드성(peptidergic) 혹은 아민성(aminergic)으로 Table 3과 같은 여러가지가 밝혀졌다³⁰⁾. 이들은 신경에서 다른 신경전달체와 동시에 분비되는 특성이 있기도 하다. 그러나 사람에서는 억제성 신경은 규명되었지만 흥분성 신경은 아직 논란이 되고 있다^{24,31)}. 사람에서 억제성 비아드레날린성-비콜린성(i-NANC)신경의 신경전달체로서 혈관활동성 펩타이드(vasoactive intestinal peptide; VIP), peptide histidine methionin(PMH) 등이 규명되었고³²⁾, nitric oxide(NO)가 중요하다는 보고도 있다³⁰⁾. 비아드레날린성-비콜린성 신경의 기관지과반응성에 관여하는 기전은 1) 비아드레날린성-비콜린성 억제성 신경의 부족 2) 비아드레날린성-비콜린성 신경계의 신경절 혹은 신경말단부에서 가역적인 억제, 3) 기도에서 VIP 등의 수용체의 부족, 4) 비아드레날린성-비콜린성 흥분신경계의 활성도의 증가 등으로 생각한다²⁰⁾(Table 4).

Table 2. Mechanisms by Which the Sympathetic Nervous System Might Lead to Bronchial Hyperactivity

Increased airway alpha-receptors
Decreased inhibitory prejunctional alpha-receptors
Decreased airway beta-receptor density or affinity
Decreased airway beta-receptor density or affinity
Abnormal balance of airways cholinergic and adrenergic Receptors(increased cholinergic and alpha-adrenergic with decreased betaadrenergic receptors)

Table 3. Neuropeptides in the Respiratory Tract

Peptide	Localization
Vasoactive intestinal peptide	Parasympathetic
Peptide histidine isoleucine/methionine	
Peptide histidine valine-42	
Helodermin	
PACAP-27	
Galanin	
Substance P	Afferent
Neurokinin A	
Neuropeptide K	
Calcitonin gene-related peptide	
Gastrin-releasing peptide	
Neuropeptide Y	Sympathetic
Somatostatin	Afferent/uncertain
Enkephalin	
Cholecystokinin octapeptide	

Definition of abbreviations: PACAP=pituitary adenylate cyclase-activating peptide.

Table 4. Possible Nonadrenergic, Noncholinergic Nervous System Pathway Abnormalities Leading to Bronchial Hyperreactivity

Deficiency of nonadrenergic inhibitory neurons
Reversible blockade of nonadrenergic inhibitory nervous system ganglia or nerve endings
Deficiency airway VIP receptors
Increased noncholinergic excitatory nervous system activity

2. 기도의 구심성 신경

기도에서 구심성 신경들은 여러가지가 있으며, 말단부가 기도에 많이 존재하여 주로 감각신경의 기능을 한다⁹⁾. 구심성 신경에 관하여는 동물을 이용한 연구는 많으나³²⁾, 사람에서의 연구는 매우 적고 종마다 구심성 신경의 분포나 기능의 차이가 현격하다. 기도의 구심성 신경은 미주신경에서 끝나고, 신경세포체(nerve cell body)는 결절성 신경절에 있다²¹⁾ 구심성 신경의 종말부는 기도의 상피층 또는 평활근 주위에 특히 많이 분포한다. 그러므로 외부에서 오는 자극을 쉽게 감지할 수 있으며, 감각성 자극을 미주신경으로

전달하므로써 호흡의 양상을 조절하고 기관지의 조율을 유지한다.

구심성 신경은 신장(stretch; slowly adapting) 수용체, 자극(irritant; rapidly adapting) 수용체, C-섬유 말단부(C-fiber ending), 그리고 신경으로 분류하기는 논란이 있으나, 신경내분비(neroendocrine) 세포 등으로 분류하기도 한다⁹⁾.

신장 수용체는 서행적응성 수용체(slow adapting receptor)라고 부르기도 하는데, 기계수용체(mechanoreceptor)로서 유수(myelinated)신경 종말부이다. 이 수용체는 전도기도(conducting airway)의 평활근에 주로 분포한다³⁴⁾. 기도의 벽에 주어지는 장력에

의해 자극되어지고, Hering-Breuer 확장 반사에 관여한다³⁵⁾. 그러나 안정시 정상인의 호흡 양상에는 거의 영향이 없다고 생각되며, 미주신경의 조율을 억제하여 반사 기관지확장을 일으키기도 한다³⁶⁾. 사람에서는 폐의 확장에 대한, 특히 기관지수축 유발후에 기관지확장반응에 관여하는 것으로 알려졌다³⁷⁾. 질환에서의 역할은 확실하지는 않으나, 고폐용적에서 숨을 쉬는, 만성 폐쇄성폐질환 환자에서 짧은 흡기와 긴 호기를 쉬는 호흡의 조절에 관여한다³⁵⁾.

자극수용체는 급행적응성 수용체(rapidly adapting receptor)로 불리기도 하는데, 역시 유수신경 종말부이다 (9). 이 수용체는 주로 상피세포의 밑이나 그들 사이에 존재한다³⁸⁾. 자극수용체는 신장수용체와 달리 빨리 적응하고, 불규칙하게 발사한다. 기계적 자극이나, 화학적 자극에 의해 흥분되고, 폐의 수축에 의해서도 자극을 받는다. 존재하는 위치에 따라 반응 양상이 다르다. 후두에 존재하는 수용체는 화학적인 자극보다는 담배나 연무에 의한 기계적인 자극에 더 예민하여 기침반사라고도 한다³⁹⁾. 반면에 폐내에 존재하는 수용체는 가스들(ammonia, sulfa dioxide, ozone 등)과 히스타민, serotonin, PGF2a 등의 여러 염증성 화학매체들에 의해 자극을 받으며, 간접적으로 기도 수축을 유도한다⁴⁰⁾. 그러나, bradykinin, PGE2 등은 평활근을 직접 수축하지 않고, 이 자극수용체에 영향이 거의 없다⁴¹⁾. 즉 이런 자극수용체의 자극은 미주신경의 원심성 활동력을 반사적으로 증가시켜 기관지수축을 유발하기도 한다. 만성 폐쇄성폐질환 환자에서 빠르고 얇은 호흡양상을 보이기도 하는데, 이때 이 자극수용체의 활성화가 증가되어서이다⁴²⁾.

C-섬유 말단은 무수(nonmyelinated)신경으로서 보통은 기도의 상피세포 사이에 존재한다³⁸⁾. 이 말단부는 PGF1a, E2, I2, 이황화산소도 흥분시킬 수 있으며, 자극수용체와는 달리 capsaicin이나 bradykinin에 의해서도 자극받는다^{9,43)}. 개에서 capsaicin으로 C-섬유를 자극하면 반사 기관지수축과 과호흡을 유발한다⁴⁴⁾. 또 기도에서 반사 점액 분비를 유도한다⁴⁵⁾. 무수 C-섬유는 P 물질등의 신경펩타이드를 함유하여, 기도의 구심성 신경종말과 병행분지에서 p 물질의 분비는 축삭반사를 일으킨다⁴⁶⁾. 때때로 무수신경이 폐포벽에 있기도 한데, J-수용체에 해당하는 듯하다⁴⁷⁾. J-

수용체는 폐의 수축과 무기폐에 의해 활성화되는데, 혈관의 조율과 빠르고 얇은 호흡에 관여한다⁴⁸⁾.

신경내분비세포(neuroendocrine cells)는 단독으로 또는 조그마한 집단(neuroepithelial bodies)을 이루어 존재하는데, 주로 사람의 기도 상피에 존재한다⁴⁹⁾. 이 세포들은 구심성 신경들과 매우 근접히 접하고 있다 (9). 그리고 serotonin, bombesin, calcitonin, CGRP (calcitonin gene-related peptide) 등을 가지고 있으므로, 어떤 신경적 기능이 있을 수 있다고 추정된다⁵⁰⁾.

기관지천식환자의 기도에서는 상피가 손상되어 구심성 신경의 말단부가 노출된다⁵¹⁾(Fig. 2). 노출된 구심성 신경은 prostaglandin 등의 화학매체들에 의해 자극되어지고 통각과민(hyperalgiac) 상태가 되기도 한다. 통각과민의 신경은 kinin 등의 화학매체들에 매우 쉽게 흥분하고 콜린성 반사 기관지수축을 유발한다. 그러나 항콜린성은 임상적으로 효과가 적은 것으로 보아 C-섬유의 자극은 기도의 구심성 신경의 병행분지에서 감각성 신경펩타이드의 유리에 의해 국소적 혹은 축삭 반사에 기인한다. 또 국소적 결절성 반사가 활성화되는데, p-물질반응성 신경종말부가 사람의 기도 신경절주위에 있다⁴⁶⁾.

기관지천식환자에서 bradykinin은 강력한 기관지수축제이고⁵²⁾, 기침과 자연적인 기관지천식의 발작시와 유사한 흉부 압박감을 유도한다. 그러나 실험적으로는 기관지수축 효과가 약한데, 이것의 강력한 수축작용은 간접적으로 매개되는 것으로 생각된다. 즉 bradykinin은 기도에서 구심성 신경을 활성화시키고 기관지수축 작용의 일부는 capsaicin-예민성 신경에서 유리되는 화학매체에 매개된다고 생각된다. Tachykinin 에 대한 특이한 길항제가 없어서 정확한 실험이 불가능하므로, bradykinin 에 의한 기관지수축이 기관지천식환자들에서 감각 신경펩타이드의 유리에 의한 것인지는 확실하지 않다. 그러나 bradykinin에 의한 기관지수축에 대한 cromolyn sodium과 nedocromil 의 억제 효과는 이것을 지지하는 증거가 된다⁵²⁾. Bradykinin은 기관지천식환자에서 아마 C-섬유 반사를 통하여 기관지수축을 일으키고, p 물질의 분비를 일으켜 축삭 반사(axon reflex)를 유도한다고 생각한다.

기관지천식은 일종의 만성 염증성 기도질환으로

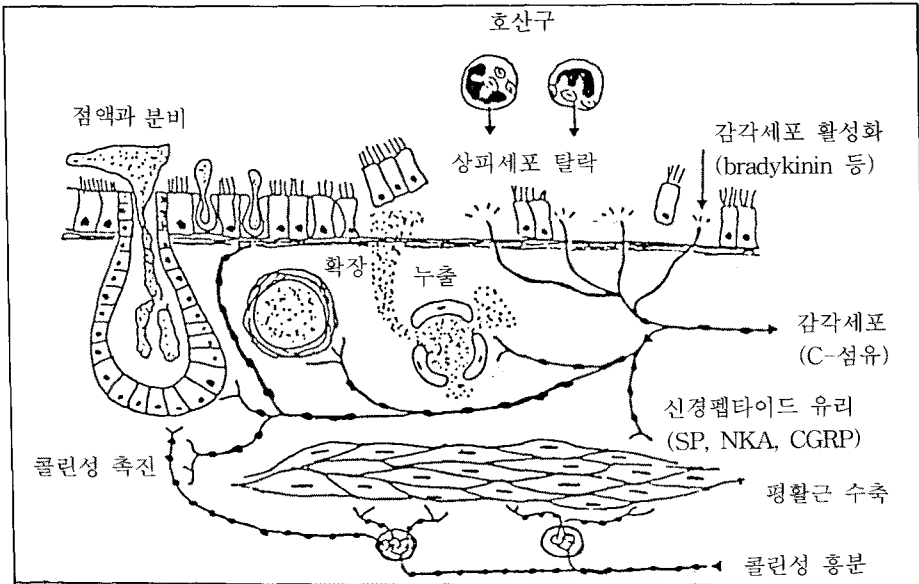


Fig. 2. 기관지천식에서 축삭반사를 통한 구심성(감각) 신경으로부터 역행성의 신경펩타이드의 유리와 신경적 염증 및 기관지수축.

생각하는데, 이런 만성 염증은 염증세포들로부터 향신경적 인자들이 유리되어 신경지배의 양상이 달라진다. 치명적인 기관지천식환자의 기도에서는 P물질-면역반응신경들이 현저하게 증가하였다⁵³⁾. 이 증가된 신경밀도는 특히 점막하에서 훨씬 뚜렷하다⁵⁴⁾. 이 증가가 구심성 신경의 증식에 의한 것인지, 혹은 tachykinin들의 합성이 증가하여서 인지는 확실하지 않다. 배양된 신경세포는 신경 성장 인자(nerve growth factor;NGF)에 의해 자극되어, tachykinin들의 전구 펩타이드인 B-prepotachykinin의 유전자 전사가 현저히 증가한다⁵⁵⁾. NGF는 여러가지의 염증세포에서 유리되므로 이것이 tachykinin의 생성과 신경의 성장을 증가시킬 수 있다.

구심성 신경은 p물질, neurokinins, CGRP 등 감각신경펩타이드를 분비하여, 아직 더 많은 연구가 필요하지만 기관지천식의 병태생리에 관여한다. 구심성인 감각신경이 자극되면 여러 신경펩타이드가 분비되기도 하고, 한편 역행성 파동(antidromic pulse)이 일차 신경세포의 병행 분지를 통해 일어난다. 이때 히스타민, bradykinin, PGs 등의 신경 전달체의 역행성(antidromic) 유리가 일어난다. neurokinin A (NKA)는 사람의 기도에서 매우 강력한 평활근 수축

제이고, 콜린성 신경전달을 증강시킨다. P 물질은 혈관확장제로서, 미세혈관의 누출을 일으키고, 점막하선과 상피의 goblet 세포로부터 점액분비를 촉진한다. CGRP는 강력하고 오래 지속하는 혈관확장제이다. 또한 이들은 국소의 점막 면역의 조절에도 영향을 준다.

기도상피와 신경

1. 상피의 기능

기관지상피는 기도의 기능을 조절하는데 중요한 역할을 한다⁵⁶⁾. 기도는 상부의 전도기도와 하부의 호흡영역으로 해부학적으로 나눌수 있다. 기도의 상피는 하부 호흡영역의 일차적으로 잘 알려진 산소의 흡입과 이산화탄소의 제거하는 공기의 교환뿐만아니라, 전도기도의 상피세포들의 기능도 매우 다양하며 중요하다⁵⁷⁾(Table 5). 전도기도의 기능은 물리적인 장벽으로서의 역할과 더불어 흡입된 물질을 섬모운동과 점액의 분비 그리고 이온과 액체의 분비를 통하여 체외로 배출시키는 것은 이미 잘 알려져있다. 점액은 장액성과 점액성 전세포, 표피 goblet 세포, 기관지 Clara 세포들에서 분비된다⁵⁸⁾. 사람의 상기도에의 점

Table 5. Functions of the airway epithelium

1. Gas exchange: oxygen uptake and elimination of carbon dioxide
2. Physiologic barrier
3. Mucociliary clearance
 - a. Ciliary motion
 - b. Mucous secretion
 - c. Ion transport and fluid secretion
4. Hormonal regulation
5. Metabolism and excretion of xenobiotics
 - a. Arachidonic acid metabolism
 - b. Epithelium-derived inhibitory factors
 - c. Neutral endopeptidase(NEP) activity

막하선은 장액성과 점액성 세포들로 구성되어 있는데, 표피 goblet 세포보다 양적으로 약 30배 정도 많다⁵⁹⁾. 반면에 하기도에는 Clara 세포가 주요한 분비 세포이다⁶⁰⁾.

기도 상피의 근래에 밝혀진 또다른 기능은 호르몬의 조절과 여러 생물학적 물질의 대사과 배출하는 기능들이다⁵⁷⁾. 기도의 상피세포는 기관지천식에서 병태생리적으로 중요한 아라키돈산의 대사에 관여하고 혈관의 투과성을 증가시키는 leukotriene C₄와 D₄ 같은 화학매체를 생성하기도 한다⁶¹⁾. 또 여러가지의 화학매체들에 의한 기도수축을 억제하는 prostaglandin E₂와 상피세포-유리성 이완인자, 신경펩타이드의 대사에 관여하는 neutral endopeptidase(NEP, enkephalinase) 등을 유리한다^{62,63)}.

기관지천식에서는 기도의 염증에 의해 기도상피의 손상이 있다. 앞에서 언급했듯이 기도상피의 손상은 기도의 정상적인 기능의 장애가 일어나 기관지과반응성에 관여한다. 기관지천식에서 Gleich 등에 의하면 활성화된 호산구에서 유리되는 major basic protein(MBP)와 호산구성 cationic protein(ECP) 등이 기도상피의 파괴를 일으킨다⁶⁴⁾(Fig. 2). 그외의 염증성 세포들에서 분비되는 여러가지 단백질소제들에 의해서도 가능하다. 그러므로서 기도 상피의 투과성이 증가하는데, 이것은 기저 조직과 흡입물질 사이의 물리적인 장벽의 상실에 의해 표적기관에 자극 물질의 접근이 용이하게 한다. 동물실험에서 어떤 바이러스의 감염은 비아드레날린성 비롤린성의 반응을 증

가시키고 미세혈관의 누출을 증가시킨다⁶⁵⁾. 또 신경적 염증을 악화시키기도한다. 이것은 Neutral endopeptidase (NEP)의 활성도가 억제되어 일어난다고 생각된다. 기관지천식들에서 기도상피의 손상으로 감각 신경펩타이드의 대사에 이상을 초래하여, 수축성물질을 대사시키는 기도상피의 감소, 그리고 기도에서 분비하는 여러 기관지수축 억제물질의 감소 등이 발생하여 기관지과반응성을 유발할 수 있다고 생각한다(Fig. 3).

2. 기도상피의 신경적 조절

기도상피의 신경적 조절에 관하여는 평활근에 비해 훨씬 연구된 것이 적어 아직도 많은 연구가 필요하다. 점막하선은 여러 염증 화학매체들 뿐아니라, 자율신경계에 의해 조절을 받고 있다⁶⁶⁾. 그러나 goblet 세포는 자율신경계의 지배를 받지 않으며, 국소적인 자극에 의해 분비하는 것으로 생각한다⁶⁷⁾. 이온과 액체의 분비는 효과적인 섬모점액 제거능에 중요하다. 능동적인 이온의 운반은 점액의 졸층(sol layer)의 두께를 조절한다. 기도상피의 능동적인 운반의 두 주요한 운반과정은 염소 이온의 분비와 나트륨 이온의 흡수이다. 이 과정에 의해 액체의 분비가 결정되며 실험적으로는 Ussing chamber를 이용하여 많은 연구를 하고 있다⁶⁸⁾.

최근 난황으로 감작된 백서의 공장 점막에서 전기경벽자극과 염증성 화학매체에 의해 이온의 분비반응이 증가함을 밝히었다⁶⁹⁾. 이 경벽 신경자극은 상피

에서의 신경을 자극하여 상피에서 이온 운반의 증가를 유발한다. 백서에서의 이 감각은 상피에 존재하는, IgE로 점활(prime)된 비반세포가 관여한다. 그러므로 감각후에 이온 운반의 증가는 공장점막의 신경과 비반세포의 중요한 상호 작용을 암시한다. 또 실제로 신경전달체는 비반세포의 탈과립을 유도함은 잘 알려져 있으며, 비반세포-유리성 화학매체들은

신경섬유를 자극한다(Fig. 4). 즉 알레르기성 염증에서는 신경적 기전이 관여하여 상피세포에서의 이온 운반의 이상을 초래함을 알 수 있다. 즉 알레르기 질환은 신경을 통한 직접적인지 혹은 간접적이든지간에 상피세포의 기능의 이상을 초래한다.

상피세포 기능의 이상에 신경적 기능의 관여를 측정하기 위하여는 단세포를 이용한 실험보다는 조직을 이용한 실험이 더 정확하다. 그러나 조직을 이용한 실험은 이온 운반의 측정 이외에는 어려운 점이 많다. 그것은 상피에서 나오는 아라키돈산 대사산물 등은 실험적으로 측정하기에는 미량일뿐 아니라 조직을 사용할 경우에는 전기자극시에 평활근 및 염증세포들에서도 같이 유리되기때문에 그 특이도가 매우 약해서이다. 그러므로 이온의 운반은 비교적 상피세포에 특이적이므로 이온의 운반능의 변화를 측정하므로써 즉 상피에서의 이온의 운반의 측정은 상피세포 기능의 표식자로 사용하여 상피세포의 신경적 기전에 의한 이상을 연구하는데 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

감각이 이온 운반에 미치는 영향에 관하여는 위장관 점막을 이용한 실험은 많은나, 기관지 상피세포에서 알려진 바가 없다. 저자들은 난황으로 감각된 백서의 기관지상피에서 이온 운반의 이상이 초래되는지를 알아보려고 Ussing chamber를 이용하여 기관지에서 신경의 전기경벽자극에 대한 반응을 관찰하였다⁶⁹⁾. 기관지상피는 감각만으로는 전기경벽자극에 의한 이온의 기저분비능은 증가하지 않았다(Fig. 5). 선

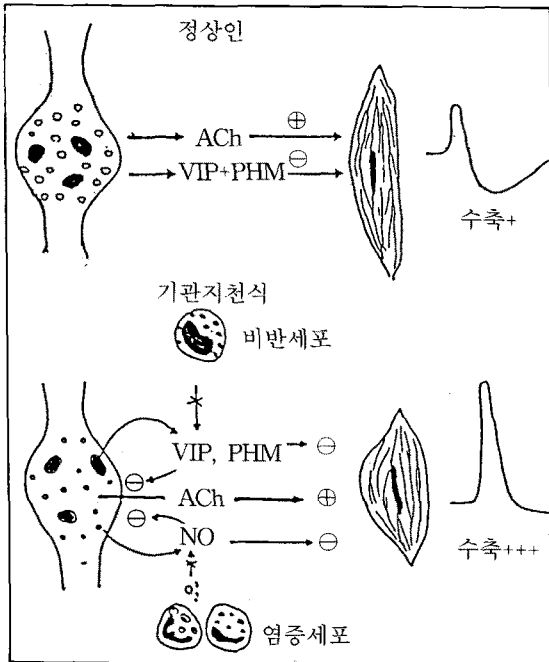


Fig. 3. 기관지천식환자의 기도에서 염증세포들에 의해 NO, VIP과 PHM의 파괴가 증가하여 기관지수축의 증가를 일으킨다.

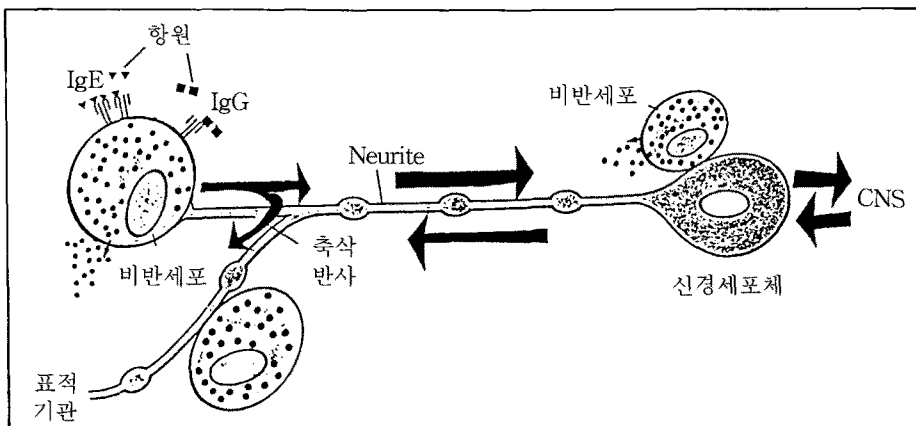


Fig. 4. 비반세포가 항원에 대한 감각신경의 수용체를 지닌 것을 추정한 도식화.

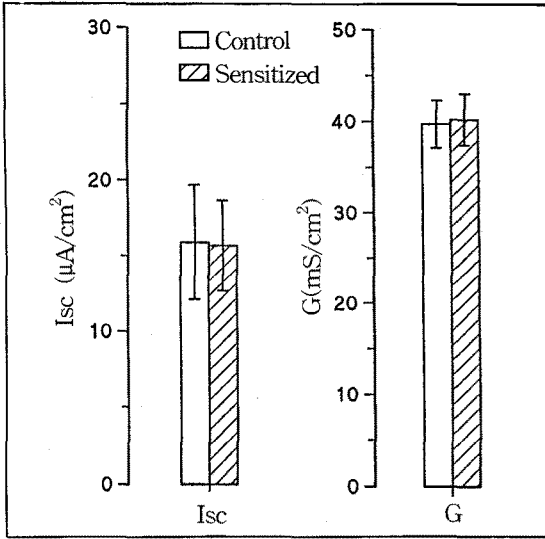


Fig. 5. 감각 자체는 기저 분비능 (Isc)과 전도능 (G)을 증가시키지 않았다($p>0.05$).

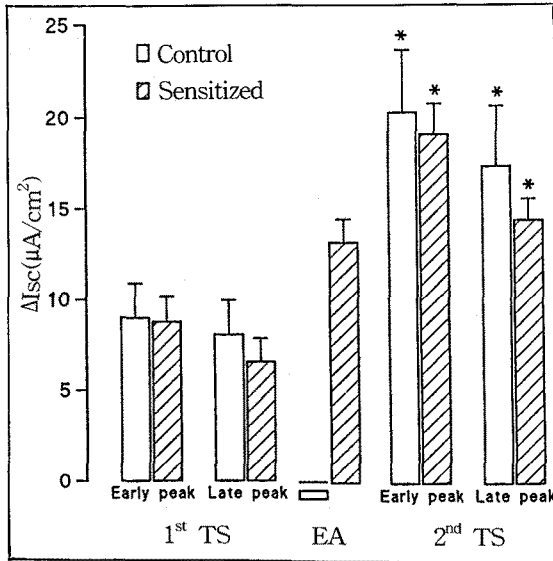


Fig. 6. 감각은 경벽자극에 의한 분비능(1st TS)을 증가시키지 않았다($p>0.05$). 그러나 난황(EA)의 첨가는 대조군에서는 반응이 없었으나, 감각군에서 분비가 증가되었다($p<0.001$). 이차 경벽자극에 대한 분비능(2nd TS)은 양군에서 1차의 자극에 비교하여 의미있게 증가하였으나($P<0.01$), 양군간에는 차이가 없었다($p>0.05$).

행하는 전기경벽자극이 후속하는 전기경벽자극의 반응을 증가시켰으나, Ussing chamber 내에서 실험실

적으로 점막성 항원의 투여는 후속하는 전기경벽자극에 영향을 주지 못하였다(Fig. 6). 정상 백서에서 경벽자극에 의한 이온의 운반은 아트로핀에 의해서는 완전히 억제되나 tetrodotoxin에 의해서는 부분적으로 억제됨을 관찰하였는데, 이것은 기도상피의 이온의 운반은 비콜린성의 기전이 관여함을 알 수 있었다.

결론

기도에서의 신경의 역할은 일괄적으로 이야기하기는 어렵다. 더우기 사람에서는 연구가 더욱 어려우며 종에 따른 차이가 있어 동물 실험을 통한 결과를 사람에게 적용하기도 어려운 점이 있기도 하다. 사람에서 자율신경계에 교감신경과 부교감신경외에 제3의 비아드레날린성 비콜린성 신경계가 존재함은 특별한 관심사이었다. 그러나 특이적인 길항제 혹은 차단제가 없어 연구하기가 어렵다. 신경펩타이드가 비아드레날린성 비콜린성 신경의 신경전달체로서 가능성이 있다. 이 신경펩타이드가 여러 기도의 기능에 영향을 주고 있다. 향후 몇 년내에 새로운 다른 신경펩타이드들의 발견이 가능하다고 생각된다. 어떤 신경펩타이드는 특이적 길항제가 없으므로 이 신경펩타이드의 병태생리적인 역할을 이해하기는 어렵다. 그러나 이런 신경펩타이드의 연구는 결국은 기도질환을 위한 새로운 형태의 치료를 유도할 것이다.

결절성 신경전도나 혹은 표적기관의 전접합부의 신경전도의 조정에 의한 상호작용 등은 복잡하고 신경의 활성화 정도에 의존한다. 또 말초신경의 신경전달체의 유리를 측정하는 것은 세밀하여 연구하기가 어렵고 다른 화학매체들에 영향을 받는다. 그렇지만 이런 자율신경계의 다른 요소들의 상호 작용에 관한 연구도 좋은 과제다.

기도의 질환에서의 신경의 역할을 규명하기는 더욱 어렵다. 또 이런 변화들이 기관지천식에서 염증등에 의한 후속하는 변화일 수도 있다. 그러나 기도의 신경은 직접적으로 기도의 평활근에 작용하거나, 혹은 축삭반사등 간접적으로 기도의 상피의 손상을 통하여 기관지천식의 중요한 병태생리적 특성인 기관지과반응성과 밀접한 관계를 지니고 있음을 알 수 있다. 그리고 정신적인 요소가 기관지를 포함한 알레르

기성 비염이나 담마진 등에서 영향이 있음은 알려져 있다. 그러나 이것 역시 정확히 인과관계를 규명하기가 어렵다. 하지만 McFaden 등은 암시에 의해 악화된 기관지천식이 atropine의 투여로 억제되었다는 보고도 있다⁷⁰⁾. 정신적인 조건반사에 의해 비반세포의 활성화되는 것을 보고하기도 하였다⁷¹⁾.

신경이나 비반세포를 자극하면 둘간의 상호 작용이 일어난다. 이들은 양방향으로 상호 교통함을 의미하고 이 체계는 알레르기과정의 성상을 이해하는데, 중요한 역할을 하는 것이 밝혀지기 시작했다. 정신적인 요인과 알레르기 반응의 조건반사와의 영향으로 비반세포의 활성화는 말초신경을 통해 중추신경이 부분적으로 조절한다는 것이 알려졌다. 동물 천식모델이나 사람의 기도에서 또 기관지천식환자에서 해부학적 경로와 세포의 상호작용과 화학매체들에 관한 연구는 정신적인 인자 혹은 신경적 기전과 기관지천식을 포함한 알레르기질환의 경과에 영향을 미치는 기전을 밝히는 것이다.

REFERENCES

- 1) American Thoracic Society Board of Directors: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD)and asthma. Am Rev Respir Dis **136**:225, 1987
- 2) James AL, Pare PD, Hogg LC: The mechanics of airway narrowing in asthma. Am Rev Respir Dis **139**:242, 1989
- 3) Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA: Bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis **121**:389, 1980
- 4) Bartholinus T: De pulmonum substantia et motu diatriba. Accedunt Marcelli Malpighi de pulmonibus observatione anatomicae. Hafniae (Copenhagen) H.Godiani, 1663
- 5) Willis T. Pharmaceutical Rationalis Vol 2. London:Dring, Harper Leigh 1967
- 6) Salter HH, On Asthma: its pathology and treatment. 2nd ed. London: Churchil, 1868
- 7) Roy CS, Brown G. On bronchial contraction. J Physiol(Lond) **6**:21, 1985
- 8) Dixon WE, Brodie TG: Contributions to the physiology of the lungs. Part 1. The bronchial muscle, their innervation and the actions of drugs upon them. J Physiol(Lond) **23**:97, 1903
- 9) Barnes PJ: Neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis **34**:1269, 1986
- 10) Larsell G, Dow LS: The innervation of the human lung. Am J Anat **52**:125, 1933
- 11) Gayer JB: The intrinsic nervous mechanism of the human lung. Brain **57**:143, 1934
- 12) Alexander HL Paddock R: Bronchial asthma: Response to pilocarpine and epinephrine. Arch Intern Med **27**:184, 1921
- 13) Richardson JB: Nerve supply to the lungs. Am Rev Respir Dis **119**:785, 1979
- 14) Vincent NJ, Knudson R, Leith DE, Macklem PT, Mead J: Factors influencing pulmonary resistance. J Appl Physiol **29**:236, 1970
- 15) de Troyer A, Yernault J-C, Rodenstein D: Effects of vagal blockade on lung mechanisms in normal man. J Appl Physiol **46**:217, 1979
- 16) Goldie RG, Paterson JW, Wale JL. Pharmacological responses of human and porcine lung parenchyma, bronchus and pulmonary artery. Br J Pharmacol **76**:515, 1982
- 17) Knowles M, Murray G, Shallal J: Bioelectric properties and ion flow across excised human bronchi. J Appl Physiol **56**:868, 1984
- 18) Kaliner M, Orange RP, Austen KF: Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from lung IV. Enhancement by cholinergic and alpha-adrenergic stimulation. J Exp Med **136**:556, 1972
- 19) Kaliner M, Shelhamer J, Davis PB, Smith LJ, Venter JC: Autonomic nervous system abnormalities and allergy. Ann Intern Med **96**:349, 1982

- 20) Casal TB: Bronchial hyperreactivity. Neural contribution. in Kaliner M, Barnes PJ. ed. The airways. Neural control in health and disease. New York, Dekker. pp 467-484, 1988
- 21) Richardson JB, Ferguson CC: Neuromuscular structure and function in the airways. Fed Proc **38**:202, 1979
- 22) Burkner CK, Songsiridej V, Dick EC, Busse WW: In vivo and in vitro studies on the use of guinea pig as a model for virus-provoked airway hyperreactivity. Am Rev Respir Dis **132**:305, 1985
- 23) Partenan M, Laitinen A, Hervonen A Toivanen M Laitinen LA: Catecholamine and acetylcholinesterase containing nerves in human lower respiratory tract. Histochemistry **76**:175, 1982
- 24) Davis C, Kannan MS, Jones TR, Daniel EE: Control of human airway smooth muscle: in vitro study. J Appl Physiol **53**:1080, 1982
- 25) Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. N Eng J Med **303**:436, 1980
- 26) Adams GK, Peters SP, Lichtinen LM: Archaic acid metabolism and airway smooth muscle. in: Kay AB, Austen KF, Lichten LM, ed. Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment. London: Academic Press, p 101, 1984
- 27) Burnstock G, Costa M. Inhibitory innervation of the gut. Gastroenterology **64**:141, 1973
- 28) Barnes PJ. The third nerve system in the lung: physiology and clinical perspectives. Thorax **39**:561, 1984
- 29) Burnstock G: Purinergic nerves. Pharmacol Rev **24**:509, 1972
- 30) Barnes PJ, Barnui JN, Belvisi MG: Neuropeptides in the respiratory tract. Am Rev Respir Dis **144**:1187, 1991
- 31) Richardson J, Beland J: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airway. J Appl Physiol **41**:764, 1976
- 32) Palmer JBD, Cuss FMC, Barnes PJ: VIP and PHM and their role in non-adrenergic inhibitory response in human airways. J Appl Physiol **61**:1322, 1986
- 33) Sant'Ambrogio G: Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. Physiol Rev **62**:531, 1982
- 34) Jabonero V, Sabadell J: Die sensible Innervation der glatten Muskulatur der Luftwege. Z Mikrosk Anat Forsch **86**:213, 1972
- 35) Bartoli A, Bystrzycka E, Guz A, Jain SK, Noble MIM, Trenchard D: Studies of the pulmonary vagal control of central respiratory movement in the absence of breathing movements. J Physiol(Lond) **230**:449, 1973
- 36) Clark FK: von Euler C: On the regulation of depth and rate of breathing. J Physiol(Lond): **222**:267 1972
- 37) Nadel JA: Tierney DF. Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man. J Appl Physiol **16**:717, 1961
- 38) Laitinen A: Ultrastructural organisation of intraepithelial nerves in the human airway tract. Thorax **40**:488, 1985
- 39) Widdicombe JG: Receptors in the trachea and bronchi of the cat. J Physiol(Lond) **123**:71, 1954
- 40) Sampson SR, Viridruk ETI: Properties of "irritant" receptors in canine lung. Respir Physiol **25**:9, 1975
- 41) Coleridge HM, Coleridge JCG: Impulse activity in afferent vagal C-fibers with endings in the intrapulmonary airways of dogs. Respir Physiol **29**:143, 1977
- 42) Pardy RL, Rivingston RN, Milic-Emili J, Martola JP: Control of breathing in chronic obstructive pulmonary disease. the effect of histamine inhalation. Am Rev Respir Dis **125**:6, 1082
- 43) Coleridge HM, Coleridge JCG: Afferent vagal

- C-fibers of the lung and airways and its functional significance. *Respir Physiol* **99**:1, 1984
- 44) Russell JA, Lai-Fook SJ: Reflex bronchoconstriction induced by capsaicin in the dog. *J Appl Physiol* **47**:961, 1979
- 45) Davis B Robert AM, Coleridge HM, Coleridge JCG: Reflex tracheal gland secretion evoked by electrical stimulation of bronchial C-fibers in dogs. *J Appl Physiol* **53**:985, 1982
- 46) Lundberg JM, Hoefelt T, Martling C-R, Saria A, Cuello C: Substance P-immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell Tissue Res* **235**:251, 1984
- 47) Fox B, Bull TB, Guz A: Innervation of alveolar walls in humans: an electron microscopic study. *J Anat* **131**:683, 1980
- 48) Paintal AS: Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol(Lond)* **203**:511, 1969
- 49) Lauweryns JM, Goddeeris P: Neuroepithelial bodies in human child and dog. *Am Rev Respir Dis* **111**:469, 1975
- 50) Cutz E: Neuroendocrine cells of the lung. An review of morphologic characteristics and development. *Exp Lung Res* **3**:185, 1982
- 51) Laitinen LA, Heino M, Laitine A, Tava T, Haahtela T: Damage of the airway epithelium and bronchial hyperreactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* **131**:599, 1985
- 52) Fuller RW, Dixon CMS, Cuss FMC, Barnes PJ: Bradykinin-induced broncho-constriction in man: mode of action. *Am Rev Respir Dis* **135**:176, 1987
- 53) Mansfield LE, Hammester HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N: The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* **47**:431, 1981
- 54) Ollerenshaw SL, Jarvis DL, Sullivan CE, Woolcock AJ: Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and non-asthmatics. *Eur Resp J* **4**:673, 1991
- 55) Lindsay RM, Hargraves AJ: Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in sensory neurons. *Nature* **337**:362, 1989
- 56) Harkema JR, Maiassy A, St. George J, Hyde DM, Plopper CG. Epithelial cells of the conducting airways : A species comparison. in Farmer SG, Hay DWP, The airway epithelium. Physiology, pathophysiology and pharmacology. New York, Dekker. pp 3-39, 1990
- 57) Widdicombe JH: Physiology of airway epithelium. in Farmer SG, Hay DWP: The airway epithelium. Physiology, pathophysiology and pharmacology. New York, Dekker p 41, 1990
- 58) Breeze RG, Wheeldon EB: The cells of pulmonary airways *Am Rev Respir Dis* **116**:705, 1977
- 59) Reid L: Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* **15**:132, 1960
- 60) Widdicombe JG, Pack GJ: The Clara cell. *Eur J Respir Dis* **63**:202, 1982
- 61) Leikauf GD, Ueki IF, Nadel JA, Widdicombe JH: Bradykinin stimulates chloride secretion and prostaglandin E₂ release by canine tracheal epithelium. *Am J Physiol* **248**:F48, 1985
- 62) Leikauf GD, Ueki IF, Widdicombe JH, Nadel JA: Alteration chloride secretion across canine tracheal epithelium by lipoxygenase products of arachidonic acid. *Am J Physiol* **250**:F47, 1986
- 63) Vanheutte, PM: Epithelium-derived relaxing factors(s) and bronchial reactivity. *Am Rev Respir Dis* **138**:F24, 1988
- 64) Frigas E, Gleich GJ: The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* **77**:527, 1986
- 65) McDoalnd DM: Neurogenic inflammation in the

- respiratory tract. Action of sensory nerve mediators on the blood vessels and epithelium of the airway mucosa. *Am Rev Respir Dis* **136**:s65, 1987
- 66) Finkbaeiner WE, Widdicombe JH: Control of nasal airway secretions, ion transport, and water movement. In *Defence capabilities of the respiratory tract*. Ed Schlesinger RB. Raven Press, New York, **287** 1989
- 67) Basbaum CB: Regulation of airway secretory cells. *Clin Chest Med* **7**:231, 1986
- 68) Ussing HH, Zerahn K: Active transport of sodium as the source of electrical current in short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol Scand* **23**:110, 1951
- 69) Crowe SA, Sestini P, Perdue MH: Allergic reactions of rat jejunal mucosa. ion transport response to luminal antigen and inflammatory mediators. *Am J Gastroenterology* **99**:74, 1990
- 70) McFaden ER, Luparello T, Lymons HA, Blecker ER: Influences of suggestion of acute asthma attacks. *Psychosom Med* **31**:134, 1969
- 71) MacQueen G, Siegal S, Marshall J, Perdue MH, Bienenstock J: Pavlovian conditioning of rat mucosal Mast cells to secrete rat mucosal mast cell protease II. *Science* **243**:83, 1989