

호흡기 바이러스 감염과 기관지 천식

경상대학교 의과대학 내과학교실

황영실, 이종덕

Respiratory Viral Infection and Bronchial Asthma

Young Sil Hwang, M.D., Jong Deog Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University, College of Medicine, Chinju, Korea

서 론

호흡기 바이러스 감염은 영아 및 성인 천식에서 천명의 가장 중요한 원인 인자로 알려져 있다. 즉 영아기에 respiratory syncytial virus(RSV), parainfluenza virus(PIV)는 천명과 모세기관지염을 야기하며 폐기능이 감소되었거나 간접 흡연에 노출되면 바이러스 감염에 의한 천명의 위험이 증가된다¹. 대부분 일시적 천명을 야기하고 회복되나 아토피가 있는 경우 지속적 천식으로 발전할수있다고 한다². 또한 소아 및 성인에서는 rhinovirus(RV)가 천식악화의 중요 원인으로 작용한다³(그림 1).

바이러스 감염과 천식 악화의 상관 관계에 대한 연구에서 바이러스를 증명하기 위하여 천식발작 동안 혈청 또는 균배양 방법을 이용 하였다. 그러나 RV는 일반적인 배양방법으로 발견하기 어려웠는데, 최근 RT

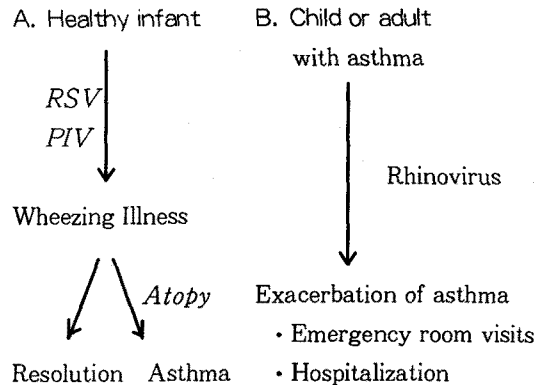


그림 1. 호흡기 바이러스 감염과 천식 관계

-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)방법을 이용하여 천식 발작이 있는 소아의 80-85%가 바이러스에 의한 것이고⁴ Nicholson⁵도 RT

Address for correspondence :

Young Sil Hwang, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University, College of Medicine, Chinju, Korea
90 Chilam Dong, Chinju 660-280, Korea

Phone : 055-750-8062 Fax : 055-758-9122 E-mail : yshwang@nongae.gsnu.ac.kr

-PCR기법으로 성인 천식 악화의 50%가 바이러스 감염과 관계가 있으며 특히 이들 바이러스의 2/3 이상이 RV였다고 한다. 이러한 연구보고들은 소아 및 성인에서 호흡기 바이러스 감염 특히 RV가 천식 증상 악화의 중요한 원인임을 보여주고 있다.

호흡기 바이러스 감염과 천식의 상호관계

1. 알러지와 호흡기 바이러스 감염

상기와 같은 호흡기 바이러스 감염과 천식 악화에 대한 역학적 연구와 더불어 호흡기 알러지와 바이러스 감염 사이의 상호관계에 대한 흥미있는 연구 보고가 있다.

즉 바이러스 감염은 알러지에 의한 기도반응을 증가시킨다고 한다. Duff등⁶은 역학적 조사에서 응급실로 내원한 영아 및 소아의 천명 위험인자에 대한 연구에서 2세 이하 소아에서는 RSV 감염과 간접 흡연이, 급성 천명과 상관 관계가 있고 2세 이상에서는 RSV 감염과 호흡기 알러지가 천명과 상관이 있으며 알러지와 바이러스 감염 모두있는 소아에서 천명의 빈도가 가장 높았다고 한다. 이런 소견은 바이러스 감염과 호흡기 알러지는 하기도 생리에 상승 효과를 나타내어 천식 증상을 증가시키는 것으로 생각된다.

실험적으로 RV 감염 전후 알러지성 비염 환자에서 알러젠에 대한 기도반응에 대한 많은 연구보고가 있다⁷⁻¹⁰. 알러지성 비염환자에서 실험적 RV감염은 히스타민과 알러젠에 대한 기도반응과 후기반응을 증가시키고¹⁰ 기도반응에 대한 RV 효과는 알러젠 흡입후 후기 알러지 반응을 나타내는 환자에서 가장 뚜렷하고⁸ 이들 환자에서 흡입 알러젠 유발 검사후 혈장 히스타민이 더욱 증가하였다. 알러지 비염환자에서 기관지 분절 알러젠 유발 검사후 하기도에 히스타민 분비가 증가하고⁷ 알러지 유발검사후 48시간내 기도에 백혈구와 호산구가 증가하였다. 이러한 소견은 단지 알러지 환자에서만 관찰되었는데 이것은 RV감염이 알러지에 의한 기도반응을 증가시킨다는 것을 보여주고 있

다. 천식환자에서 실험적으로 RV16감염 후 기관지 점막에서 T세포와 호산구가 급성 감염동안 하기도에 증가하였고 정상인과 달리 접종 4주후 재검사에서도 하기도 호산구 수가 계속적으로 증가하였다고 한다¹². 이러한 결과는 RV감염이 알러지 유발검사에 대한 즉시형 및 지연형 반응을 증가시킨다는 것을 나타내며 바이러스 감염에 의하여 손상된 상피 세포가 알러젠에 대한 노출 증가로 기도반응이 증가 함을 시사한다.

2. RSV 감염과 천식 유발

모세 기관지염 병력이 있는 소아에서 천식 발병율이 증가한다고 한다. Sigurs등¹⁵은 영아기에 RSV 모세 기관지염 발병후 천식 발병율을 전향적으로 조사하였는데 모세기관지염 발병 3년후 대조군에서는 천식 발병율이 1%인 반면 RSV 모세 기관지염군에서는 23%였다고 하며 천식 발병에 대한 RSV 모세기관지염과 가족력의 관계를 보면 양자가 모두 있는 군에서는 11명중 6명, 양자 모두 없는 군에서는 71명중 1명에서 천식이 발병하였다. 이 결과는 영아기에 RSV에 의한 모세기관지염이 후기에 아토피나 천식발병-특히 가족력이 있는 소아-의 중요한 위험인자가 된다. 상기 보고는 모세기관지염을 야기하는 심한 RSV 감염은 면역반응을 Th2 표현형으로 재배치한다는 것을 시사한다고 하였다.

이런 가설을 뒷받침하는 in vitro 결과가 있는데 즉 RSV 단백질은 폐 호산구를 증가시키고 Th2형 cytokine을 분비하며¹⁸ 또한 in vivo 연구에서 영아의 RSV감염으로 IFN- γ 생성이 감소하여 IL-4/IFN- γ 비가 대조군에 비해 증가하였다¹⁹. 이런 소견은 영아에서 RSV감염은 주로 Th2 반응임을 시사하고 있다. Renzi등²⁰도 26명의 모세기관지염 영아를 5개월 동안 추적 관찰하여 20번 이상의 천명이 있는 영아에서 IFN- γ 치가 감소하고 IL-4가 증가하였고 이 나이에 Th2 발병과 천명사이의 상관이 있음을 보고하였다. Frick등¹¹도 호흡기 바이러스 감염에 의해 소아에서 알러지 발병 가능성을 제시하였는데 최근에는 바이

러스 감염에 의하여 IgE 합성되는 기전이 보고되었고¹³ 더욱 RV36 접종으로 총 IgE가 증가한다고 한다. 그러나 알려진 특이 IgE는 증가하지 않았다고 하며¹⁴ RSV 감염에 의한 알러지 발병여부에 대하여도 이론이 많아¹⁶⁻¹⁷ 이에 대하여 좀더 많은 연구가 있어야 하겠다.

3. 호흡기 바이러스 감염이 천식 발병에 미치는 영향

영아기에 호흡기 바이러스 감염이 아토피와 천식을 유발하는지 반대로 예방할 수 있는지에 대하여 논란이 있다²¹. 앞에서 언급하였듯이 알러지와 호흡기 바이러스 감염이 동시에 있는 환자가 알러지만 있는 환자 보다 기도 과민성이 증가되고⁶ 영아기에 RSV 모세기관지염은 천식이나 아토피의 발병 위험성을 증가시킨다고 하였다¹⁵. 이와 대조적으로 영아기에 바이러스 감염이 면역체계에 작용하여 알러지와 천식의 발병을 감소시킨다는 보고가 많이 있다. 즉 아프리카에서 조기에 홍역을 앓은 어린이들은 성장후 알러지 발병이 감소하였고²² 일본 국민학생중 투브클린 강 양성 어린이들은 천식 및 알러지 발병이 감소하였다고 한다²³. 또한 A형 간염 양성 이탈리아 청소년에서 아토피가 감소하였고²⁴ 아토피 위험성은 형제수와 반비례 즉 감염의 노출 빈도와 반비례 하였다고 한다²⁴.

이러한 보고들은 영아기에 바이러스 감염은 Th1 자극으로¹³ 증가된 INF- γ 이 아토피와 관련있는 Th2 반응을 억제하여 아토피의 발병을 감소 시키는 방향으로 면역 체계를 자극한다는 가설을 뒷받침하고 있다.

동물실험도 이러한 가설을 뒷받침 하는데 즉 알려진 유발시험 4-12주 전에 M. bovis에 감염된 폐는 알려진 자극후 기도 호산구 수가 감소하고²⁵ 이러한 반응은 INF- γ 수용체 결핍 쥐에서는 나타나지 않았는데 이런 결과는 마이코박테리아 감염에 의한 INF- γ 생성이 아토피 발병 억제에 중요한 기전으로 작용한 것으로 생각된다. 감염원의 양, 감염 경로, 시간등이 Th2 반응을 억제하는 중요 인자로 고려된다²⁶. 실제 조기에 BCG 백신은 성장후 천식 발병을 억제하지 않으며²⁷

Shirakawa등²³도 지연형 과민반응을 나타내지 않는 BCG 백신은 아토피 발병에 영향을 미치지 않는다고 한다.

이상의 보고들은 영아기에 감염과 천식 및 아토피 발병관계에 상반된 논란을 야기하나 이런 연구결과들이 조기 면역체계 형성에 관한 기초적인 의문을 해결하는데 도움을 주며 또한 영아기 감염이 알러지와 천식면역 체계에 계속적인 영향을 미칠수 있는지에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

바이러스에 의한 천식 악화 기전

천식에서 바이러스 감염 기전과 천식 기전 둘다 복잡하므로 바이러스 감염에 의한 천식 기전은 더욱 복잡하리라 생각된다. 그런데 중요한 문제는 influenza 바이러스, RSV, PIV(parainfluenza virus)는 하기도에 감염되고 하기도 염증과 기도폐쇄를 초래하나 RV 감염이 하기도를 직접 감염시켜 천명을 초래하는지 혹은 상기도 감염이 하기도 기능에 변화를 초래하여 기관지 수축을 야기 하는지에 대해서는 확실하지 않다.

RV는 33°C가 적당한 증식 온도인데 하기도는 37°C로써 바이러스 증식으로 적당하지 않는 것으로 알려져 왔다²⁶. 그러나 최근 RV가 하기도를 감염시킨다는 보고가 있다. 즉 RV가 기관지염, 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 질환을 유발한다고²⁸ 하며 폐렴으로 사망한 부검에서 RV를 증명한 보고도 있다²⁹. Gern등³⁰은 실험적으로 RV16을 접종하여 RT-PCR 방법으로 기관지 폐포 세척액에서 RV RNA를 증명하였다. 하기도 분비물을 얻기위해 기관지 내시경이 상기도를 통과해야하므로 해석에 문제가 있어 Bates등³¹은 상기도 오염에 의한 바이러스와 기관지 상피세포내 바이러스를 감별하기 위하여 in situ hybridization 방법으로 RV genome RNA를 검출하였다고 한다. 상기도들은 RV가 하기도를 직접 감염시켜 기관지 염증과 천식악화를 유발할수 있음을 보여주고 있다.

여러 가지 기전들이 급성 호흡기 바이러스 감염동안 기도반응 증가와 기도 폐쇄에 관여하고 있다.

표 1. 바이러스 유발천식 악화 기전.

1. 기관지 반응성 증가
2. 신경조절 기능 변화
1) 부교감 신경 기능 증가
2) sensory C 신경 효과
3) nitric oxide 생산 감소
3. 기관지염증 증가
1) 비특이적 면역 반응 : 상피세포, 내피세포, 호중구, 호산구, 대식세포
2) T 세포 반응

각기전에 대한 설명과 문헌 보고를 보면 다음과 같다 (표 1)

1. 기관지 반응성 증가

바이러스 감염은 사람과 동물 모두에서 기도반응을 증가시킨다. Cheung 등³²의 보고에 의하면 경증 천식환자인 대조군에 비하여 RV16 접종군에서 일시적으로 기도반응이 증가되었고 접종 일주 후 기도반응이 정상으로 돌아왔으며 흡입 메타콜린에 대한 최대 기도수축은 RV16 감염군에서 FEV₁이 의미있게 감소하였고 15일 동안 지속되었다. 이와같이 바이러스 감염은 천식에서 기도 반응성과 기관지 수축을 증가시켜 천식증상 악화를 초래한다.

RV16은 하기도에 기도반응을 증가시킨다고 하지만 RV2, RV-Hanks, RV39 등은 기도반응을 증가시키지 않는다는 보고도 있다³³. 이런 차이점은 바이러스에 실제 감염된 임상연구에서는 하기도 증상을 더 많이 나타내며³⁴, 실험적으로 바이러스 감염에 사용된 바이러스는 약화되어 있고 또한 바이러스 양과 접종 방법 차이로³⁵ 어떤 연구 보고는 하기도 기도 반응 변화를 나타내지 못하였다.

숙주 요인이 바이러스 감염에 대하여 하기도 기능에 영향을 미치는데 알려지 환자는 정상인 보다 기도 반응 변화가 더 크고 FEV₁이 감소되어있는 환자에서 바이러스 감염시 기도반응 변화가 더 크다³⁶. 즉

천식환자 특히 소아에서 알려지나 FEV₁이 감소되어 있는 경우 바이러스 감염은 하기도 증상이나 증가된 기도반응을 더욱 악화시킨다. 바이러스에 의한 기도 반응 증가가 천식 악화의 병인에 관여하는 주 기전인지 여부에 대해 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

2 기도에 대한 신경조절기능 변화

바이러스 감염은 다음의 3가지 신경조절 방법에 의해 기관지 수축과 기도반응을 증가시킨다.

1) 부교감 신경 기능 증가

바이러스에 의해 상기도 감염된 정상인에서 흡입 히스타민에 대한 일시적 기도반응이 증가하고 아트로핀 처치후 증가된 기도반응이 정상으로 회복하였는데³⁷ 이것은 바이러스 감염으로 반사작용에 의한 기관지수축(reflex bronchoconstriction)이 기도과민 반응에 관여한다는 것을 나타낸다. 동물실험에서도 바이러스 감염후 미주신경에 의한 기도반응이 증가하였는데³⁸ 이와같이 사람과 동물에서 바이러스 감염이 미주신경을 자극하여 기관지수축을 증가시킨다.

바이러스 감염에 의하여 부교감신경 자극에 대한 반응이 증가되는 기전으로 정상적으로 아세틸콜린 분비를 억제하는 M₂ muscarinic 수용체의 기능이 바이러스 감염에 의하여 억제된다. 즉 기니아피크이나 마우스의 폐에서 PIV 감염으로 M₂ 수용체 기능상실을 초래하여 기도반응이 증가되는데 이것은 바이러스에 의한 직접 독성이 원인이나 약한 바이러스에 감염된 동물에서도 M₂ 수용체 기능상실이 관찰되는데 이 경우는 직접독성이 원인이기보다 호산구 특히 ECP(eosinophil cationic protein)같은 염증세포에 의한 것으로 생각되며³⁹ 실제 중증 천식환자의 기도 신경 주위에 호산구가 침착 되어있다고 한다⁴⁷. 이러한 사실들은 바이러스 유발천식 악화 환자에서 M₂수용체 기능상실에 호산구 단백질의 역할에 대한 연구 필요성을 보여주고 있다.

2) Sensory C 섬유 효과

바이러스 감염에 의한 기관지 반응증가의 또 다른 기전은 바이러스에 의한 sensory C 섬유 자극인데 이들 섬유 자극은 뇌간을 통하여 substance P, neurokinin A 같은 뉴로펩타이드의 국소분비에 의하여 기관지 수축을 야기한다⁴⁰. 또한 바이러스 감염에 의한 상피세포 손상에 의하여 이들 뉴로펩타이드를 불활성화시키는 neural endopeptidase 감소로 이들 물질들이 증가한다고 한다⁴¹.

3) Nitric oxide 생산 감소

Nitric oxide(NO)가 천식 병리에 미치는 영향에 대하여 이론이 많으나 최근 바이러스에 의한 기도반응 증가에 예방효과가 있다고 한다. De Gouw 등⁴²은 7명의 천식환자에서 실험적 RV감염후 호기 NO가 증가하였고 증가된 NO와 기도과민 반응은 역상관 관계가 있다고 하였다. Folkers 등⁴³도 기니아픽에서 PIV 감염후 NO가 감소하였고 기관지 수축이 증가하였으나 NO 전구체인 L-arginine 투여후 기관지 수축이 감소하였다고 하였다. NO 투여는 바이러스에 의한 기도과민 반응을 조절하는데 새로운 방향을 제시해주고 있다.

3. 기관지 염증 증가

1) 비특이적 면역반응

(1) 상피세포

호흡기 상피세포들은 바이러스가 들어오는 첫 관문이며 바이러스가 증식하는 장소이다. 생물학적 활성분자 즉 바이러스 유발천식의 세포 동원(recruitment)에 관여하는 사이토카인, 유착분자들을 생산하고 표현하는 능력을 갖고 있다. In vitro 연구에서 호흡기 상피세포에서 RV감염으로 천식의 병리에 중요한 ICAM (intracellular adhesion molecule)-1 수용체 표현이 증가하여⁴⁴ 상피세포내 호산구, 임파구, 침윤과 활성화

화에 중요역할을 한다. 최근 in vivo 연구에서 실험적 RV감염으로 기관지 상피세포내 ICAM-1이 증가하는 것을 관찰하였고 이러한 반응은 여러 유형의 호흡기 바이러스에서 관찰할수 있었다⁴⁵. 즉 호흡기 바이러스에 의한 ICAM-1 표현을 조절하는 요소들은 치료에 많은 기여를 할것으로 생각된다. 또한 RSV, RV, influenza와 같은 호흡기 바이러스는 상피세포를 자극하여 proinflammatory 사이토카인 IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF와 RANTES와 같은 키모카인(chemokine)을 분비한다⁴⁶.

바이러스 감염에 의한 ICAM 및 사이토카인, 키모카인 증가는 백혈구를 기관지로 동원하고 상피세포와 호중구 호산구의 결합을 증가시킨다⁴⁷. 이러한 결과들은 항바이러스 기능을 강화 시켜주나 과립 백혈구, 매개체에 의해 기도상피 세포의 손상도 증가된다.

(2) 내피세포

내피세포는 바이러스 감염에 의하여 2가지 방법에 의하여 기도 기능에 영향을 주는데 첫째 내피세포는 RV감염동안 leukotriene을 기도에 동원하여 기도 염증과 호흡기 증상에 중요 역할을 하며 둘째 감기 초기에 비점막 혈관에서 혈장 단백질의 여출로 RV감염의 주 증상인 비 분비를 증가시켜 점막 충혈을 야기한다⁴⁸. 알러지성 비염환자에 실험적으로 RV감염후 비 분비물에서 IgG, 알부민등이 바이러스 감염 2-4일에 최고치에 도달하며 이때 감기증상이 가장 심하며 기도 반응도 증가되었다³².

Kinin활성화가 내피세포 투과성을 증가시키는 것으로⁴⁹ 생각되었으나 bradykinin 길항제인 NPC567투여로 감기 증상을 호전시키지 못하였다⁵⁰. 경구 스테로이드는 kinin치를 감소시키나 역시 감기증상 호전은 없었다고 한다⁵¹. 이와같이 바이러스 감염이 내피세포의 혈관 투과성을 증가시키는 기전은 아직 잘 밝혀지지 않았지만 비 투과성 증가로 감기증상이 나타나고 또 같은 기전으로 천식 증상이 악화되므로 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

(3) 과립성 백혈구

여러 가지 염증세포와 이들의 동원 및 활성화를 조절하는 요소들이 바이러스 유발 천식의 증상악화 기전에 중요한 역할을 한다.

● 호중구

호중구가 바이러스 감염 급성기에 기도에 동원되는 주 세포이며⁵² 이것은 바이러스 감염초기에 분비되는 IL-8, LTB4 같은 화학주성 물질에 의한 것으로 알려져 있다⁵³. 호흡기 바이러스는 호중구의 염증 기능을 활성화 시키는데 즉 superoxide 생성이 증가되며 화학주성, 유착(adhesion)이 증가된다⁵⁴.

또한 RSV와 항체 복합체는 호중구에 의한 IL-6, IL-8을 분비하며 이들 사이토카인들은 기도에 호중구 및 호산구 동원을 더욱 증가시킨다. 바이러스 유발천식 악화에 호중구가 관여한다는 임상보고를 보면 바이러스 유발 천식의 비 세척물에서 호중구 화학 주성물질인 IL-8과 myeloperoxidase가 증가되고⁵⁵ Grunberg등⁵⁶은 실험적으로 RV16에 감염된 천식환자에서 말초 호중구수는 천식 증상과 기도과민 반응과 상관 있다고 하였다.

● 호산구

호흡기 바이러스 감염시 호산구가 활성화 되는데 즉 바이러스 유발 소아 천식 환자의 비 분비물에서 LTC₄와 eosinophil granular 단백질이 증가되고⁵⁷ 성인 천식 환자에서 실험적 RV 감염 급성기에 객담 ECP 증가와 기도 반응 증가가 상관 있다고 한다⁵⁸.

또한 천식환자에 실험적 RV감염 후 기저 점막생검에서 상피세포에 호산구 증가가 관찰되었고 대조군보다 RV 감염된 천식환자군에서 호산구 침윤이 오래동안 지속되었다고 한다¹². 이러한 보고들은 호산구가 천식악화의 중요한 요인으로 생각되며 호산구 침윤을 조절하는 요인들을 밝혀내는 것이 치료방향에 유용할 것으로 생각된다.

(4) 대식세포

기도 대식세포 또한 조기 면역 반응에 관여하는 것 같

다. 즉 이들은 in vivo에서 호흡기 바이러스와 결합하여 항 바이러스 및 proinflammatory 효과를 가지는 사이토카인들을 분비한다. 대식세포와 호흡기 바이러스를 in vivo에서 배양할 때 관찰되는 IL-1, IL-8 같은 사토카인이 상기도 감염시 비 분비물에서 증가되며⁵⁹⁻⁶⁰ 또한 바이러스에 감염된 대식세포는 강력한 항 바이러스 효과를 가지는 INF- γ 를 분비한다.

2) T세포

T세포 반응은 항 바이러스 및 기도염증을 야기하는 작동(effector)세포 조절에 의하여 알려진 바이러스에 대한 면역반응을 조절하는데 중심역할을 함으로써 매우 중요하다.

호흡기 바이러스는 특이적, 비특이적 T세포를 활성화시키는데 바이러스 감염동안 T세포 반응과 천식증상 정도와 상관 있다⁶¹. 또한 RV감염은 말초 임파구 감소를 동반하고 임파구 감소 정도는 감기증상 정도 및⁶² 기도반응과 상관관계를 나타내며³³ 더욱 임파구 수는 급성 RV 감염동안 비 분비물과 하기도에서 증가하고 기도 반응 증가와 상관 있다고 한다⁶³. 호흡기 바이러스 감염은 CD4+Th1과 CD8+Tc1 반응을 야기하여 자연살해 세포증식에 의한 항 바이러스 작용을 갖는 IFN- γ 와 IL-2를 생산한다⁶⁴. Th2 혹은 Tc2 반응은 IgE생성으로 전환시키는 IL-4, 호산구염증을 야기하는 IL-5을 생성하며 천식의 병인에 중요 역할을 담당하다. 이러한 반응이 동물모델에서 바이러스 감염에 의하여 야기된다는 보고가 있으며⁶⁵ 사람에서는 RV감염된 아토피 환자에서 IL-5 생성과 함께 Th2반응이 일어나며⁶⁶ 또한 영아에서 RSV 감염에 의한 모세기관지염동안 Th2 면역 반응이 유발된다고 한다.

실제로 효과적인 면역반응은 양반응이 균형을 이루어야 한다(그림 2). 제1형반응은 항바이러스 사이토카인 생성, 자연살해 세포활동, 세포임파구 활동에 중요하며, 제2형반응은 IL-4, IL-5, IL-6 생성에 중요하다. 그런데 과도한 제1형반응은 INF- γ 양성 CD4 + T세포에 의한⁶⁷ 염증반응을 야기하며 반면 과도한 제2형반응은 알러지 염증반응을 유발한다. 천식환자

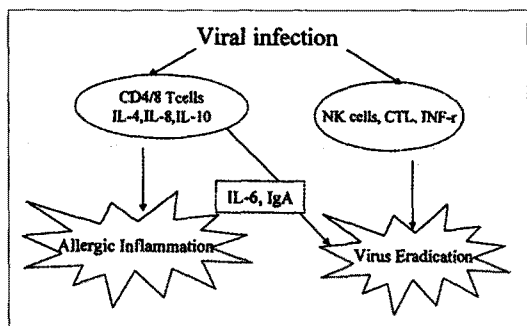


그림 2. 바이러스 감염에 대한 T 세포 반응.

와 정상인에서 바이러스 감염에 의한 Th1/2 및 Tc1/2 반응의 정확한 역할에 대하여 좀더 많은 연구가 있어야겠다.

바이러스 감염에 대한 천식치료

항 바이러스 약은 바이러스 유발 호흡기 증상을 해결할 수 있는 확실한 해결책이나 rimantadin, ribavirin은 조기에 투여할 때만 효과가 있는 것으로 알려져 있고 RV감염 예방을 위하여 topical INF- α , soluble ICAM-1, capsid binding 제제들이 효과적이거나⁶⁸ 증상 발현후 사용하면 효과가 없으므로 임상적 사용에는 문제가 있다⁶⁹.

topical INF- α 는 상기도 증상이 있는 환자와 접촉한 천식등 만성 폐질환 환자에게는 감기에 의한 하기도 증상을 예방하지 못하며⁷⁰ capsid binding 제제와 soluble ICAM-1는 바이러스 유발 천식의 2/3을 차지하는 RV에만 작용하며 천식증상을 유발하는 다른 바이러스에는 작용하지 않는다고 한다. 즉 아직까지는 효과적인 광범위 항 바이러스 제제가 없으므로 이에대한 연구가 시급히 요청된다.

바이러스에 의한 천식증상 악화에 가장 효과적인 치료는 호흡기 바이러스 감염초기에 베타 길항제 흡입제와 경구 스테로이드 사용이다⁷¹. 그러나 이들 약제는 하기도 증상에는 효과가 있어도 상기도 증상에는 효과가 없는데⁷² 이런 사실은 바이러스 감염으로 상기도 증상을 유발하는 기전이 상이함을 보여주고 있다.

경구 스테로이드와 고용량 흡입 베타 길항제는 부작용을 동반하므로 proinflammatory 효과를 억제하는 좀더 효과적인 치료제의 개발이 필요하다. 바이러스 감염으로 여러 가지 세포들, 사이토카인, 매개체들이 염증반응에 관여하므로 어느 한 요소를 억제하는 치료법은 효과이지 못하며 바이러스가 여러 가지 proinflammatory gene을 활성화 하는 공동 통로를 자극한다고 가정할 때 이 공동 통로를 목표로 한 새 치료 약제의 개발이 필요하리라 생각된다.

요 약

호흡기 바이러스 감염은 모든 연령층의 천식에 상당한 영향을 미치는 데 영아에서 RSV는 천명을 야기하고 대부분 일시적이나 재발성 일수도 있다. 어릴 때 바이러스 감염은 면역체계 형성에 영향을 미쳐 알려지외 천식의 위험을 완화할 수있다고 한다. 또한 소아와 성인 천식에서 RV같은 감기 바이러스는 천식의 급성 증상을 유발한다.

호흡기 바이러스 감염에 대한 면역반응이, 기관지로부터 바이러스 제거 기능외에 기도수축과 호흡기 증상에 관여한다고 한다. 이러한 변화가 일어나는 기전은 호흡기 바이러스가 proinflammatory 사이토카인과 매개체 생성을 유도하는 능력과 연관성이 있는 것 같고 이들이 상하기도 호흡기 증상 및 기도반응 변화에 관여하는 것으로 생각된다.

호흡기 바이러스 감염에 대한 면역반응을 요약하면 바이러스 감염으로 상피세포, 내피세포, 과립백혈구가 활성화되며, 상피세포는 사이토카인, 키모카인, 매개체들을 분비하여 항 면역 반응을 주도하다. 이와 같은 상피세포와 다른 기관지 세포들의 조기 활성화로 내피세포에 유착분자 표현을 증가시켜 백혈구 동원 증가 및 혈관 투과성을 증가시켜 부종과 분비물을 증가시킨다. 바이러스 또는 바이러스 유발 사이토카인에 의해 활성화된 과립 백혈구, 대식세포, T세포들도 기도염증 증가, 기도폐쇄를 야기하고 기도반응을 증가시킨다. 세포독성 임파구에 의한 바이러스 감염세포의 분

해, TGF- β IL-10 같은 사이토카인에 의해 부분적으로 염증억제, 기도 remodeling에 의한 기도구조의 재생등이 바이러스 감염후 기관지 기능의 지속적 변화를 결정한다.

끝으로 천식환자에서 RV감염의 병인에 관한 기본적인 문제는 RV감염이 정상인에서는 경한 증상을 나타내는 데 천식환자에서는 왜 심한 임상증상을 나타내는지 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 항 바이러스에 대한 면역반응이 천식환자에서 손상되었는지 또는 천식환자에서 RV감염에 의한 중증의 임상증상은 어떤 다른 세포가 관여하는지? 이들에 대한 답은 기도염증이 천식에서 어떻게 조절되는지 또한 바이러스 감염에 의한 악화된 증상을 어떻게 치료할 것인가에 대한 방향을 제시해줄 것이다.

참 고 문 헌

1. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Ha-Ionen M, Morgan WJ. and Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
3. Cypcar D, Busse WW. Role of viral infections in asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 1993; 13:745-66.
4. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, Toole SO, Myint SH, Tyrrell DA, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *B.M.J.* 1995; 310:1225-9.
5. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *B.M.J.* 1993;307:982-6.
6. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price HW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-40.
7. Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW. A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental bronchoprovocation in allergic subjects. *J. Clin. Invest.* 1994;94:2200-8.
8. Calhoun WJ, Swenson CA, Dick EC, Schwartz LB, Lemanske RF, Busse WW. Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;144:1267-73.
9. Skoner DP, Doyle WJ, Seroky J, Vandusen MA, Fireman P. Lower airway responses to rhinovirus 39 in healthy allergic and nonallergic subjects. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1402-6
10. Lemanske RF, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J. Clin. Invest.* 1989;83:1-10.
11. Frick WE, German D, Mills J. Development of allergy in children. 1. Association with virus infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979;63:228-41.
12. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airway inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:879-86.
13. Rager KJ, Langland JO, Jacobs BL, Proud D,

- Marsh DG, Imani F. Activation of antiviral protein kinase leads to immunoglobulin E class switching in human B cells. *J. Virol.* 1998;72: 1171-6.
14. Skoner DP, Doyle WJ, Tanner EP, Kiss J, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non allergic subjects. *Clin. Exp. Allergy* 1995;2:561-7
15. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95:500-5.
16. Cogswell JJ, Halliday DF, Alexander JR. Respiratory infections in the first year of life in children at risk of developing atopy. *B.M.J.* 1982; 284:1011-3.
17. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995;346:789-90.
18. Hegele RG, Robinson PJ, Gonzalez S, Hogg JC. Production of acute bronchiolitis in guinea pigs by human respiratory syncytial virus. *Eur. Respir. J.* 1993;6:1324-31.
19. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2-like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:190-5.
20. Renzi PM, Turgeon PT, Yang JP, Drbilk SP, Marcotte JE. Cellular immunity is activated and a Th2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J. pediatr.* 1997;130: 584-93
21. Shaheen SO. Discovering the causes of atopy. *BMJ* 1997;314:987-8.
22. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
23. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu SI, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275: 77-9.
24. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *B.M.J.* 1994;308:692-5.
25. Erd KJ, Holloway JW, Sobeck A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;187:561-9.
26. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53:922-32
27. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
28. Kellner G, Popow-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Kurz C. Clinical manifestations of respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus and rhinoviruses in hospitalized children. *Acta Paediatr. Scand.* 1989;78:390-4.
29. Las Heras J, Swanson VL. Sudden death of an infant with rhinovirus infection complicating bronchial asthma: case report. *Pediatr. Pathol.* 1983;1:319-23.
30. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally-induced infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155:1159-61.
31. Bates PJ, Bardin PG, Fraenkel DJ, Sanderson G, Holgate ST, Johnston SL. Localization of rhinovirus in the bronchial epithelium of experimentally infected human volunteers. *Am J*

- Respir Crit Care Med 1998;157:A25.
32. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, De Klerk EPA, Spaan WJM, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long lasting excessive airway narrowing in response to methacholin in asthmatic subjects in vivo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:1490-6.
 33. Halperin SA, Eggleston PA, Beasley P, Suratt P, Hendley JO, Groschel DH, Gwaltney JM. Exacerbations of asthma in adults during experimental rhinovirus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:976-80.
 34. Minor TE, Dick EC, Baker JW, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE. Rhinovirus and influenza type A infections as precipitants of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis* 1976;113:149-53.
 35. Johnston SL. Bronchial hyperresiveness and cytokines in virus-induced asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* 1997;27:7-9.
 36. Gern JE, Calhoun WJ, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 155:1872-6.
 37. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976;113: 131-9.
 38. Sorkness R, Clough JJ, Castleman WL, Lemanske RF. Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. *Am J. Respir. Crit. Care. Med* 1994; 150:28-34
 39. Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest* 1993;91:1314-18.
 40. Ladenius ARC, Folkerts G, van der Linde HJ, Nijkamp FP. Potentiation by viral respiratory infection of ovalbumin-induced guinea pig tracheal hyperresponsiveness : role for tachykinins. *Br J Pharmacol* 1995;115:1048-52
 41. Dusser DJ, Jacoby DB, Djokic TD, Rubinstein I, Borson DB, Nadel JA. Virus induces airway hyperresponsiveness to tachykinins : role of neutral endopeptidase. *J Appl Physiol* 1989;67:1504-11.
 42. De Gouw HWFM, Grunberg K, Schot R, Kroes ACM, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998;11: 126-32.
 43. Folkerts G, van der Linde HJ, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs is related to a deficiency in nitric oxide. *J Clin Invest* 1995;95:26-30.
 44. Sethi SK, Bianco A, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Interferon-gamma (IFN- γ) down-regulates the rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) on human airway epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 1997;110:362-9
 45. Stark JM, Godding V, Sedgewick JB, Busse WW. Respiratory syncytial virus infection enhances neutrophil and eosinophil adhesion to cultured respiratory epithelial cells. Roles of CD 18 and intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1996;156:4774-82.
 46. Noah TL, Becker S. Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am. J. Physiol.* 1993;265: L472-L478.

47. Tosi MF, Stark JM, Smiyh CW, Hamedani A, Gruenert DC, and Infeld MD. Induction of ICAM-1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines : effect of neutrophil-epithelial cells adhesion. *Am. J. Physiol* 1992;263: L79-87
48. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993;92:722-31.
49. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Hendley JO, Sorrentino J, Gwaltney JM. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.* 1988;157:133-42.
50. Higgins PG, Barrow GI, Tyrrell DA. A study of the efficacy of the bradykinin antagonist. NPC 567, in rhinovirus infections in human volunteers. *Antiviral Research* 1990;14:339-44.
51. Gustafson LM, Proud D, Hendley JO, Hayden FG, Gwaltney JM. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996;97:1009-14.
52. Turner RB. The role of neutrophils in the pathogenesis of rhinovirus infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1990;9:832-5.
53. Arnold R, Humbert B, Werchau H, Ganan H, Konig W. Interleukin-8, interleukin-6, and soluble tumour necrosis factor receptor type I release from a human pulmonary epithelial cell line (A549) exposed to respiratory syncytial virus. *Immunology* 1994;82:126-33.
54. Busse WW, Vrtis RF, Steiner R, Dick EC. In vitro incubation with influenza virus primes human polymorphonuclear leukocyte generation of superoxide. *Am J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 4:347-54.
55. Teran LM, Johnston SL, Schroder J, Church MR, Holgate ST. Role of nasal interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1362-6.
56. Grunberg K, Timmers MC, Smits HH, De Klerk EPA, Dick EC, Spaan WJM, Hiemstra PS, Sterk PJ. Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and interleukin-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo. *Clin. Exp. Allergy* 1997;27:36-45.
57. Rakes G, Arruda PE, Ingram JM, Hoover GE, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Assessment of viral pathogens and eosinophilic cationic protein in nasal washes from wheezing infants and children (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:A362.
58. Grunberg K, Smits HH, Timmers MC, De Klerk EPA, Dolhain RJEM, Dick EC, Hiemstra PS, Sterk PJ. Experimental rhinovirus 16 infection : Effects on cell differentials and soluble markers in sputum in asthmatic subjects. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156:609-16.
59. Proud D, Gwaltney JM, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP: Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.* 1994;169:1007-13
60. Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, Devlin RB, Handy J, Koren HS, Becker S : Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood. 1995;171:584-92
61. Gern JE, Busse WW. 1996. Role of T cells in virus-induced asthma, p.36-66. In S. B. Liggett and D. A. Meyers(ed), *The genetics of asthma.* Marcel Dekker, Inc., New York N Y

62. Levandowski KA, Ou DW, Jackson GG. Acute-phase decrease of T lymphocyte subsets in rhinovirus infection. *J. Infect. Dis.* 1986;153: 743-8.
63. Levandowski KA, Ou DW, Jackson GG. Nasal secretion leukocyte populations determined by flow cytometry during acute rhinovirus infection. *J. Med. Virol.* 1988;25:423-32.
64. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses. *Immunol Today* 1992;13:379-81.
65. Coyle AJ, Erard F, Bertrand C, Walti S, Pircher H, Le Gros G. Virus-specific CD8+ cells can switch to interleukin 5 production and induce airway eosinophilia. *J Exp Med* 1995;181:1229-33.
66. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Kelly EAB, Busse WW. Cytokine and rhinovirus 16(RV16) RNA in the lower airway of experimentally infected subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A17
67. Hussell T, Khan U, Openshaw PJM. IL-12 treatment attenuates Th2 and B cell responses but does not improve vaccine-enhanced lung illness. *J Immunol* 1997;159:328-34.
68. Hayden FG, Albrecht JK, Kaiser DL, Gwaltney JM. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intra-nasal alpha-interferon. *N. Engl. J. Med* 1986;314:71-5.
69. al-Nakib W, Tyrrell DA. Drugs against rhinoviruses. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30:115-7.
70. Wiselka MJ, Nicholson KG, Kent J, Cookson JB, Tyrrell DAJ. Prophylactic intranasal α -interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. *Thorax* 1991;46:706-11.
71. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma : prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1988;81:624-9.
72. Farr BM, Gwaltney JMJ, Hendley JO, Hayden FG, Naclerio RM, McBride T, Doyle WJ, Sorrentino JV, Riker DK, Proud D. A randomized controlled trial of glucocorticoid prophylaxis against experimental rhinovirus infection. *J. Infect. Dis* 1990;162:1173-7.