

## 기관지 천식에서의 기도 개형

인하대학교 의과대학 소아과학교실

임 대 현

### Airway Remodelling in Asthma

Dae Hyun Lim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

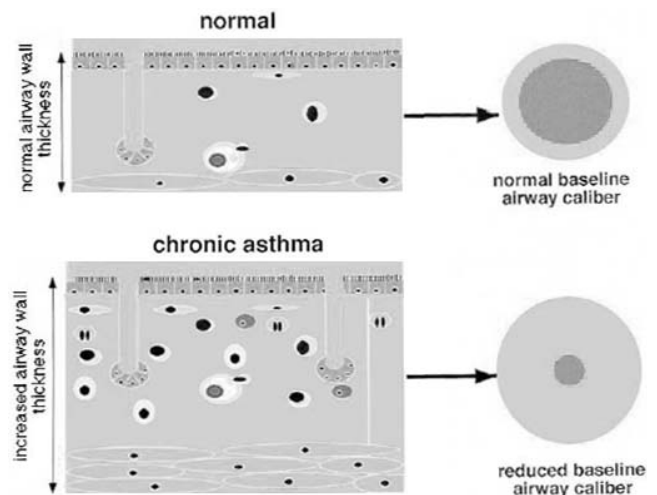
Asthma is characterized by a chronic inflammatory disorder of the airways that leads to tissue injury and subsequent structural changes collectively called airway remodelling. Characteristic changes of airway remodelling in asthma include goblet cell hyperplasia, deposition of collagens in the basement membrane, increased number and size of microvessels, hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscle, and hypertrophy of submucosal glands. Apart from inflammatory cells, such as eosinophils, activated T cells, mast cells and macrophages, structural tissue cells such as epithelial cells, fibroblasts and smooth muscle cells can also play an important effector role through the release of a variety of mediators, cytokines, chemokines, and growth factors. Through a variety of inflammatory mediators, epithelial and mesenchymal cells cause persistence of the inflammatory infiltrate and induce airway structural remodelling. The end result of chronic airway inflammation and remodelling is an increased thickness of the airway wall, leading to a increased the bronchial hyperresponsiveness and fixed declined lung function. (Korean J Pediatr 2005;48:1038-1049)

**Key Words :** Asthma, Remodelling

### 서 론

지난 수 십 년간 천식은 가역적 기도 폐쇄 질환으로 여겨져 왔다. 그래서 기관지 수축으로 인한 천식 발작이 일어나면 기관지 확장제 투여로 좁아진 기도를 정상으로 돌아오게 해서, 호흡 곤란을 좋아지게 하는 것이 치료였다. 그러나 이러한 치료에도 불구하고 성인 뿐 아니라 소아 천식 환자의 상당수에서, 그리고 무증상 천식 환자에서 잔류성(residual) 기도 폐쇄가 여전히 남아있어서, 기도의 구조적 이상을 의심하게 되었다. 실제로 기도의 구조적 변화가 기도 개형(airway remodelling)으로 일어나는데, 이러한 기도 개형으로 인하여 기도가 폐쇄되어, 지속적인 폐기능 저하(fixed declined lung function)와 기관지 과반응성(bronchial hyperresponsiveness)이 증가하게 된다(Fig. 1)<sup>1,2)</sup>. 이러한 기도 개형은 상당히 이질적이고(heterogeneous), 환자들마다 그 정도가 다르게 나타나고 있으며, 조직학적 소견과 병인론이 아직 정확하게 밝혀져 있지 않고, 또한 효과적인 예방법과

치료법이 밝혀지지 않았다. 그래서 기도 개형의 임상 경과, 병인론, 조직학적 소견과 치료에 대하여 논하고자 한다.



**Fig. 1.** Relationships between airway wall thickness and baseline airway caliber. Airways in asthma display various structural alterations, all of which can contribute to an overall increase in airway wall thickness, leading to a reduced airway caliber(Adapted from Ref. 17).

접수 : 2005년 9월 26일, 승인 : 2005년 9월 28일  
 책임저자 : 임대현, 인하대학교 의과대학 소아과학교실  
 Correspondence : Dae Hyun Lim, M.D.  
 Tel : 032)890-3658 Fax : 032)890-2844  
 E-mail : dhyunlim@inha.ac.kr

## 기도 개형의 자연 경과

1922년에 Huber와 Koessler가 기관지 천식에서 기도 벽이 두꺼워지는 것을 처음으로 보고한 이후<sup>3)</sup>, 1969년에 Dunnill과 Massarella가 정상군, 천식 지속증, 만성 기관지염과 폐기종 환자에서의 기관지를 비교하면서 천식에서의 기관지의 이상과 두꺼워지는 것을 확인하였다<sup>4)</sup>.

천식에서 알레르기성 기도 염증으로 인하여 혈관의 울혈, 혈액에서 스며 나온 삼출물, 그리고 여러 가지 염증 세포들의 침착이 일어나게 되고, 점액 분비가 증가하고 상피세포의 탈락이 일어나게 된다. 이러한 염증 반응이 만성적이고 재발성으로 일어나게 되면, 기관지 주위에 콜라겐의 양이 증가하여서 상피-간엽 영양 단위(epithelial-mesenchymal trophic unit)의 개념이 생기게 되었다<sup>5)</sup>. 이것으로 기도 개형을 초래하게 된다. 이러한 구조적 변화로 인하여 천식의 중등도와 자연 경과에 영향을 미치는 다양한 기능적 변화를 가져오게 된다<sup>5, 6)</sup>.

천식의 유병 기간과 폐기능의 감소 정도를 연구한 Reibman의 연구가 있다. 60세 이상의 비흡연 천식 환자 75명을 대상으로 하였으며, 천식의 유병 기간이 26년 이상된 경우가 38명이었고, 26년 미만인 경우가 37명이었다. 유병기간이 26년 이상인 환자에서 FEV1(forced expiratory volume in 1 second)이 26년 미만인 환자보다 더 적게 나왔다( $59.5 \pm 2.6\%$  vs  $73.8 \pm 3.1$ ,  $P < 0.007$ ). 회귀 분석법으로 분석한 결과, 천식의 유병 기간은 추정 FEV1과 반비례하였다( $r=0.264$ ,  $P < 0.03$ ). 26년 이상 천식을 앓았던 군에서 기관지 확장제 흡입 후에도 기도 폐쇄는 지속되었다(추정 FEV1%= $65.4 \pm 2.9$ ). 26년 미만의 천식 군에서 단지 18%에서만, 기관지 확장제 흡입 후에 정상 FEV1을 보였다. 추정 FRC%(functional residual capacity)는 26년 미만보다 26년 이상의 천식 유병 기간을 가진 군에서 더 높게 나타났다( $142.9 \pm 5.6$  versus  $124.1 \pm 4.4$ ,  $P < 0.01$ ). 이러한 결과로 볼 때 천식의 유병 기간이 길수록 기도 폐쇄의 정도가 심하게 나타나며, 시간이 지나감에 따라서 이러한 기도 폐쇄의 변화는 비가역적으로 나타나고, 하루 기도와 폐 실질에 변화를 가져온다고 보고하였다<sup>7)</sup>.

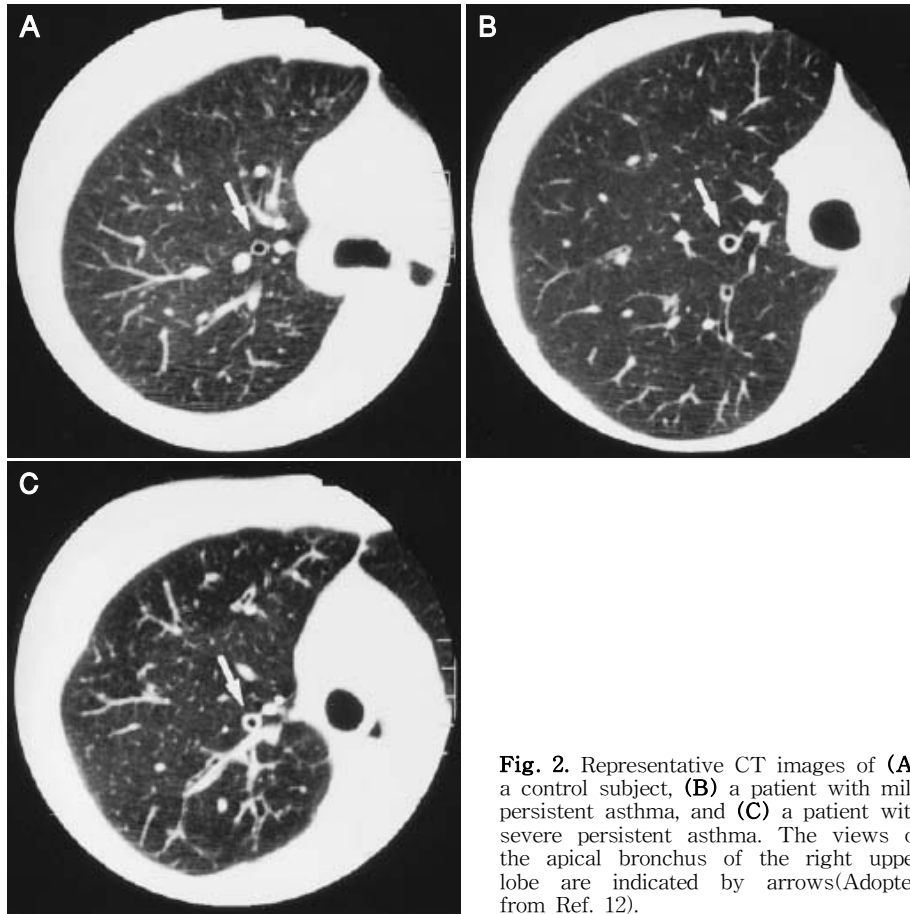
2000년에 CAMP(childhood asthma management program research group)에서 기도 과민성과 천식 중등도 사이의 연관성을 알기 위하여, 경증 내지 중등증 천식 아동 1,041명을 대상으로 PC20(the concentration of methacholine that causes a 20% fall in FEV1 to level of lung function), 호흡 증상의 발현, 유병 기간과 중등도 평가를 하였다. 그 결과 폐기능이 낮은 정도와 PC20이 감소되는 것이 서로 연관성이 있게 나타났고(기관지 확장제 처치 전 추정 FEV1 :  $r=0.29$ ,  $P < 0.001$ ), 천식의 유병 기간의 지속 정도와 PC20이 감소되는 것이 서로 관련성이 있게 나타났다( $r=-0.11$ ,  $P < 0.002$ ). 이러한 결과로 기도 과민도는 소아 천식 환자에서도 천식의 중등도와 유병 기간과 FEV1의 감소와 밀접한 관계를 가지고 있음을 보여주었다<sup>8)</sup>.

기도 개형이 천식 유병 기간과 관계가 있지만, 또한 천식 초기에도 일어날 수 있다는 연구 보고를 CAMP에서 하였다. 5-12세 된 경증 및 중등도 천식 환자 311명을 5년 동안 부데소나이드(budesonide) 200  $\mu\text{g}$ 을 하루에 두 번 투여하였는데, 천식 증상과 기관지 과민도는 좋아졌지만, 기관지 확장제를 투여 후 FEV1의 변화가 위약의 경우와 비교해 볼 때 별 차이가 없게 나타났다. 그래서 천식의 경과 중 아주 초기에도 기도 개형이 일어날 수 있음을 알게 되었는데<sup>9)</sup>, 이것으로 기도 개형은 천식이 오래 지속된 성인에서만 문제가 아니라 소아에서도 큰 문제가 된다는 것을 인식하기 시작하였다.

폐기능의 변화는 일반적으로 한두 가지 기도 구조의 변화 때문이 아니라 기도 전체에 구조적 변화가 일어나는 기도 개형의 결과로 나타난다고 생각하고 있다. 알레르겐을 기도에 반복적으로 노출시키면 지속적인 염증 반응이 유지되는데, 이러한 사실을 바탕으로 기관지 구조 변화를 초래하는 동물 실험을 하였다. Ovalbumin에 감작된 rat에게 ovalbumin과 phosphate-buffered saline을 2, 4, 12주에 반복 흡입시킨 후에 검사하였다. Ovalbumin으로 유발시킨 쥐에서 혈중 ovalbumin 특이 IgE와 기관지 주위에 침착된 호산구의 수가 증가하였고, ovalbumin 유발 2주 후에 기관지의 조직학적 검사에서 goblet 세포 증식, 기도 상피 세포에서 bromodeoxyuridine 양성 세포의 증가, fibronectin 분포의 증가와 기도 내측 벽이 두꺼워져 있었다. Ovalbumin 유발 12주 후에는 fibronectin과 콜라겐이 점막하조직 층에 증가되었다. 이러한 조직학적 변화를 볼 때, 기도 개형의 변화는 비교적 초기에 일어난다는 것을 알 수 있었고, 계속해서 천식의 알레르기 염증 반응이 지속될 때 기도 개형이 점막하조직 구조에, 그리고 손상된 조직 내로 콜라겐의 양이 증가하게 된다는 것을 알게 되었다<sup>10)</sup>.

## 천식 환자에서의 기도 벽 두께의 변화

천식환자의 부검을 통해서 기도 벽이 두꺼워진 것을 확인한 후에, 천식 환자에서 기도 개형의 정도를 알아보기 위하여 고해상 컴퓨터 단층 촬영(high resolution computed tomographic scanning)으로 기도의 두께를 측정하였다. 치명적 천식 발작을 한 환자 14명, 중등도 천식 환자 12명, 경증 천식 환자 13명, 정상 대조군 14명을 대상으로 하였고, 대상자 모두는 비흡연자였다. 기관지 직경에 대한 기도 벽 두께의 비와 기도 벽 넓이와 기도 넓이의 비를 가지고 비교하였는데, 경증과 정상 대조군보다 중등증과 치명적 천식 발작의 병력이 있는 경우에서 의미 있게 두껍게 나타났다. 또한 정상 대조군에 비해서 경증 천식 환자에서 더 차이가 있었으며, 천식 환자들 안에서도 경증보다는 중등도에서, 중등도 보다는 치명적 천식을 가졌던 환자에서 더 두껍게 나타나는 경향을 보였다<sup>11)</sup>. 일본에서 helical CT를 이용하여 발표한 논문에서도 기도 벽 두께의 정도가 천식의 유병 기간과 중등도와 서로 비례하는 관계를 보여주었다(Fig. 2)<sup>12)</sup>.



**Fig. 2.** Representative CT images of (A) a control subject, (B) a patient with mild persistent asthma, and (C) a patient with severe persistent asthma. The views of the apical bronchus of the right upper lobe are indicated by arrows(Adopted from Ref. 12).

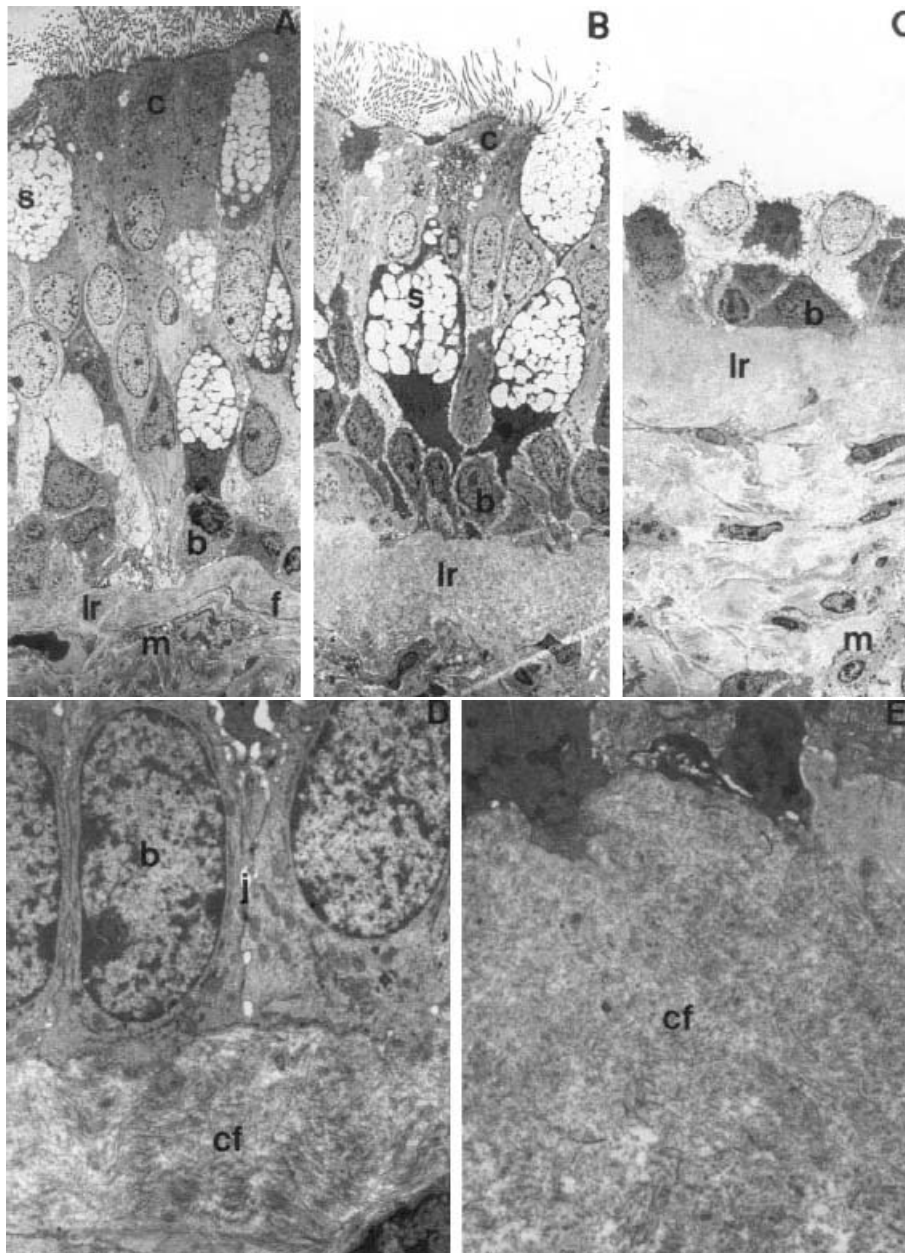
### 기도 개형의 병리 조직학

기도 개형의 병인에는 다양한 염증 세포들과 염증 매개체들이 관여하고 있으며, 상피-간엽과의 상호 작용, 섬유증성 반응들의 활성화, 세포외 기질 항상성의 변화, 기도 벽 구조물들의 양적 변화와 그리고 여러 가지 구조물들의 화학적 성분 변화들이 중요한 역할을 하고 있다.

#### 1. 상피-간엽 상호작용

천식에서는 기저막으로부터 주상 상피 세포의 탈락이 일어나고, 염증성 사이토카인과 염증 매개체를 만들어내는 효소들과 성장 인자들이 분비되어서 기능적 변화가 일어나, 결과적으로 기도 상피의 구조적인 변화가 일어난다. 이 손상된 기도 아래에는 수많은 상피하 근섬유아세포(myofibroblast)들이 침착해서 콜라겐이 간질조직에 깔리게 되고, 이로 인하여 상피하 기저막의 두께가 두꺼워지고, 질어지게 된다(Fig. 3)<sup>5)</sup>. 손상된 상피세포의 손상-회복 순환과정(injury-repair cycle)의 기능부전이 비정상적인 상피-간엽 상호 작용이 일어나는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

상피 세포는 단순히 매개체들의 영향을 받는 피동적인 장벽이 아니라, 천식 기관지에서 일어나는 염증 작용과 기도 개형 작용에 중요한 역할을 하는 수많은 매개체를 만들어낼 수 있는 또 하나의 작용 기관으로서 역할을 한다. 한 예로 상피세포에서 주로 만들어지는 granulocyte macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF)는 강력한 섬유아세포(fibroblast) 전구 사이토카인이다. 상피하 기저막에 콜라겐 침착은 천식 기도 개형에 특징적인 소견인데, 이것은 근섬유아세포와 상피조직 사이에 비정상적인 상호작용 때문일 수 있다. 천식에서는 다양한 자극에 비정상적으로 반응을 하거나, 정상적인 회복 반응을 할 수 없는 근본적인 손상이 상피조직에 올 수 있다. epidermal growth factor(EGF)는 기도 상피 회복 과정에 중요한 요소로서, 이것이 상피조직 증식(proliferation)과 이동(migration)을 자극하는 작용을 한다. 유착 분자 중 하나인 CD44의 3v isoform이 손상된 상피조직에서 과표현되면, 수용체에 더 효과적으로 EGF를 표현함으로써 회복 작용을 조절하는 것 같다. 그러나 실제 천식 환자에서 EGF 수용체 표현 정도가 증가되었더라도, 정상적인 상피조직으로 이끄는 적당한 증식 반응을 일으키지는 못하였다. EGF 외의 transforming growth factor(TGF)도 천식 환자에서 상향 조절되어 근섬유아세포의 분비를 증가시켜서 증식 작용을



**Fig. 3.** Ultrastructure of normal (A, D) and asthmatic (B, C, E) bronchial mucosa. A and B, Intact stratified bronchial epithelium composed of basal (b), secretory (goblet) (s), and ciliated (c) cells. Note hypertrophic appearance of goblet cells and increased thickness of lamina reticularis (lr) in asthmatic (B) bronchial mucosa. Mast cells (m) and fibroblast (f) can also be seen. (C) Disrupted appearance of bronchial epithelium frequently observed in asthma. (D and E) Difference in thickness of the lamina reticularis and density of the fibrils (cf) in healthy (D) and asthmatic (E) bronchial mucosa (Original magnification  $\times 1,600$  [A] to [C] and  $\times 8,000$  [D] and [E])(Adapted from Ref. 5).

일으키게 하였다. TGF- $\beta$ 는 콜라겐 생성에 매우 중요한 역할을 하는데, in vitro 연구에서 EGF 수용체 억제제가 상피 회복과정을 지연시켰지만, 상피세포 회복과정을 천천히 하게 함으로써 TGF- $\beta$ 의 생산을 증가시켰음을 알 수 있었다. 또한 TGF- $\beta$ , fibroblast growth factor(FGF), endothelin과 EGF 같은 전구

섬유화 매개체(profibrotic mediator)들이 기저막 아래 있는 섬유아세포와 근섬유아세포 같은 간엽조직의 표현형 및 기능을 직접적으로 조절하고 있다. 결론적으로 상피-간엽 상호 작용이 기도 개형에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다<sup>6)</sup>.

또한 extracellular matrix(ECM)의 또 다른 물질에 proteo-

glycans(PGs)가 있다. 이것은 단백질 합성과 glycosaminoglycan side chains을 형성하는데 중요한 거대분자로서, 기도 벽에서 versican과 hyaluronan을 침착시키는데 중요한 역할을 한다고 보고되었다. 경증 천식 환자에서 기관지 내시경으로 생검을 하여 조직 검사를 한 결과, 기도에 PGs의 침착이 증가되어있었고, 이러한 변화가 기도 과민도와 관련이 있음을 보여주었다<sup>13)</sup>.

기도 개형에 관여하는 중요한 사이토카인으로서 IL-11이 있는데, IL-11 transgenic mice에서 기도 벽의 두께가 대조군보다 더 두꺼워졌고, 이로 인하여 기도 폐쇄가 더 심해지고, 메타콜린에 대한 기도 과민도가 더 높아지게 되었다<sup>14)</sup>.

## 2. 비반 세포와 섬유증식성(fibroproliferative) 반응

비반 세포도 상피세포와 마찬가지로 간엽조직을 활성화시키는 주요한 세포다. 비반 세포가 터질 때 분비되는 트립테이즈(trypsinase)는 섬유아세포와 기관지 평활근 세포 증식을 강력하게 유도하고, 섬유아세포에 의한 I형 콜라겐의 합성을 자극하는 능력이 있다. 트립테이즈는 폐의 섬유아세포의 표면에 있는 protease-activated receptor(PAR)-2를 활성화시켜서 섬유아세포의 증식을 일으키는데, 이러한 작용은 천식과 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 섬유화를 일으키는 폐질환에서 잘 나타난다<sup>15)</sup>. 또한 비반 세포에서 분비되는 다량의 제 1형 플라즈미노젠 활성화 억제제(plasminogen activator inhibitor type 1)가 기도 개형에 관여한다고 보고되었다<sup>16)</sup>.

## 3. 섬유아세포와 근섬유아세포

천식 환자의 기도에서 많은 수의 섬유아세포와 근섬유아세포가 발견되는데, 이 두 세포는 ECM의 고정된 세포로서 뿐 아니라, 성장과 재생산의 능력을 가지고 있으며, 기도 평활근과 같은 다양한 세포들로 진화할 수 있다. 근섬유아세포는 elastin, fibronectin, laminin과 같은 ECM 요소들을 분비함으로써 조직 개형을 일으키게 한다<sup>17)</sup>. 천식 환자의 기도에 존재하는 수많은 근섬유아세포의 증가와 기저막의 두께 정도가 서로 깊은 연관성을 가지고 있다<sup>5)</sup>. 경증 천식 환자에서 알레르겐으로 기관지 유발 검사를 하면, 근섬유아세포의 수가 증가하여, 증식하고 분화해서 기도 평활근과 구조적으로 아주 유사한 모습을 갖게 된다<sup>18)</sup>. 이러한 세포들은 탄성 반응과 체세포분열을 할 뿐 아니라, 합성과 분비 작용을 해서 regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted(RANTES)를 분비할 수 있게 된다. RANTES는 Th-1과 Th-2 사이토카인의 상호 작용을 통해서, 호산구, 활성화된 T 세포 그리고 단핵구/대식세포에 대한 화학주성의 활동성을 조절하여, 만성 기도 염증에 관여하게 된다<sup>19)</sup>.

## 4. 두꺼워지는 기저막

망상 기저막(즉, lamina reticularis)의 비후는 천식 기관지의 특징적인 해부학적 변화이며, 천식 초기에도 일어날 수 있는 중요한 조직학적 소견이다. 면역 글로불린, I형과 III형 콜라겐, tenascin과 fibronectin이 서로 망상모양으로 기저막에 침착하

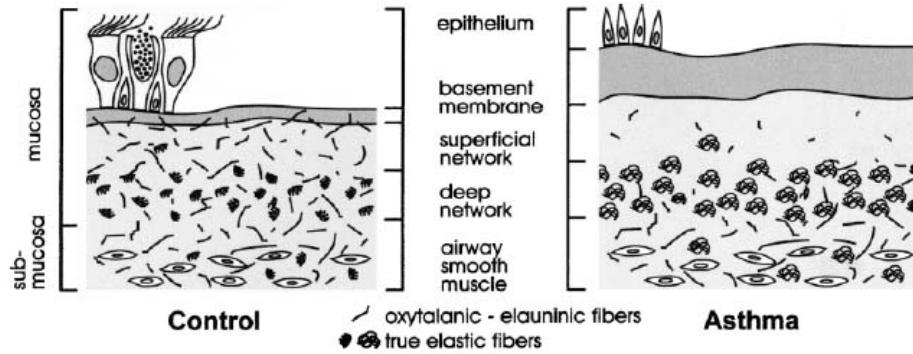
게 된다<sup>20)</sup>. 이러한 단백질들은 활성화된 근섬유아세포에 의해서 만들어지는 것 같다. 기침형(cough variant) 천식에서도 일반적인 천식에서 보이는 것처럼, 상피하 막이 두꺼워지는 구조적인 변화가 나타났다<sup>21)</sup>.

## 5. 간질성 기질

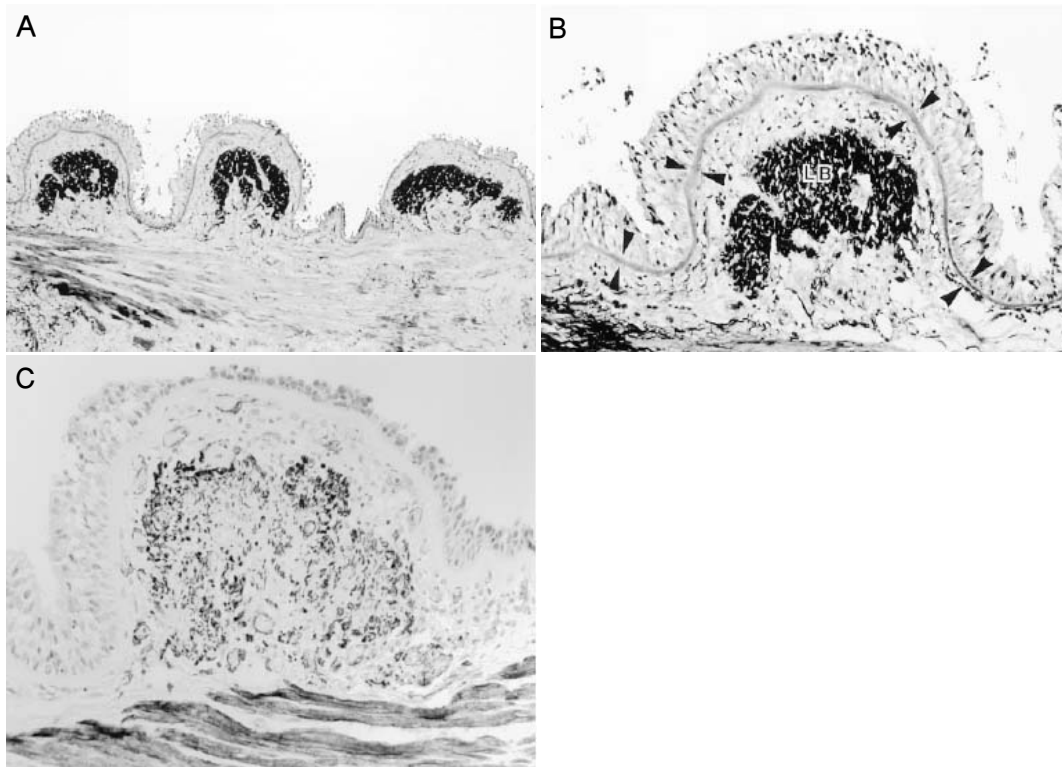
간질성 기질의 기도 개형 과정은 망상판(lamina reticularis)에서 보다는 덜 알려져 있지만 아래와 같은 것들을 살펴볼 수 있다.

탄력 섬유는 기관지에 공기가 잘 통할 수 있도록 기도 관을 유지하고 폐 탄성회복력을 조절하는데 중요한 역할을 하지만, 기도 수축과 관련해서는 그 역할이 아직 충분히 밝혀져 있지 않다. 기도 점막에는 fibers of the elastic system(FES)이 두개 층으로 되어 있는데, 기저막에 붙어있는 superficial network과 기도 평활근 쪽으로 가까이 있는 deeper network이 있다. 대부분의 천식 환자들은 superficial network에 섬유질이 조각난 상태로 되는 비정상적인 탄력 섬유를 갖게 되고, deeper network의 탄력 섬유는 피부의 solar elastolysis에서 보이는 것처럼 누덕누덕 기운 것 같고, 엉키고, 두꺼워져 있다. Superficial network에서는 점차적으로 탄력 섬유 양이 현저히 줄어들게 되어, 결국에는 FES가 천식의 기도개형에 관여하게 된다. 또한 superficial layer에서 기저막 쪽으로 붙어있는 섬유가 파열되어 천식 환자의 기도 회복력 손상을 가져오는 것으로 보인다(Fig. 4)<sup>22)</sup>. 콜라겐과 근섬유아세포 기질 안에 있는 탄력 섬유들의 submucosal network은 기관지에서 longitudinal bundles(LB)를 형성하게 된다. 이러한 LB는 기도 벽의 기계적인 성질을 변화시킴으로써 기도 기능에 영향을 줄 수 있다. LB의 면적 비율은 비특정 천식 환자보다 치명적 천식 환자에서 2배 더 증가되었고, 콜라겐과 근섬유아세포는 천식 환자에서 더 증가되었다. 그러나 LB 크기의 증가와 구성 성분의 변화가 폐기능에 영향을 주는 것으로 보이지만, 아주 심한 기도 폐쇄의 직접적인 원인은 아닌 것 같다(Fig. 5)<sup>23)</sup>. 폐기능이 지속적으로 줄어있는 만성 지속성 천식 환자의 상당수에서 탄력 되튐(elastic recoil)이 상당히 감소되었고, 이러한 탄력 되튐에 손상이 있어서 폐기능이 저하되는 것으로 생각하고 있다<sup>24)</sup>.

천식에서 탄성조직분해(elastolysis)가 증가하는 것은 훨씬 더 복잡한 과정의 한 부분인데, 이러한 과정으로 콜라겐과 근섬유 기질에 퍼져있는 탄력섬유가 submucosal network의 크기와 넓이를 조절하게 된다. 이러한 변화들이 기도 탄성(compliance)과 같은 기계적인 성질에 변화를 가져오며, 이로 인하여 만성 염증과 기도 개형이 있는 기도가 점점 더 굳어지는 탄력 성질을 가지게 된다<sup>25)</sup>. 더욱이 탄력 섬유의 파열은 평활근 수축의 전부하(preload)와 후부하(postload)를 감소시켜, 천식에서 기도 폐쇄를 더 악화시키게 할 수 있다.



**Fig. 4.** Schematic drawing showing the distribution of FES in normal airways and the altered FES pattern observed in asthmatic airway(Adapted from Ref. 22).



**Fig. 5. (A)** Verhoeff-Masson-trichrome-stained section of airway from a case of fatal asthma. This medium-powered view shows three longitudinal bundles in the centers of three mucosal folds. There is thickening of the subepithelial collagen layer and smooth muscle hypertrophy/hyperplasia of the airway wall, both characteristic features of asthma. **(B)** High-powered view of one bundle showing the longitudinal orientation of the individual elastic fibers. The longitudinal bundle(LB) is anatomically distinct from the thickened subepithelial collagen layer(arrowheads) and bronchial smooth muscle. **(C)** Section from a case of fatal asthma stained for smooth muscle actin. Staining of myofibroblastlike cells with a longitudinal orientation is seen. These cells appear to be an integral component of the longitudinal bundles. Contrast the myofibroblasts in the longitudinal bundle with the obliquely orientated bronchial smooth muscle fibers seen at the bottom(Adopted from Ref. 23).

## 6. 혈 관

중심 기도로부터 말초 세기관지까지 표면 바로 아래에는 전신적 말초혈관들(systemic capillaries)이 있다. transmission ele-

tron microscopy(TEM)을 통하여 보면, 기관지 혈관들은 상피 기저막 근처에 있지만, 상피세포 속에는 존재하지 않는다. 그래서 이러한 혈관이 확장되거나 증식되면 만성 염증 작용에 아주 중요한 역할을 하게 된다. 새로 생기는 혈관들은 기존에 있던

혈관들에서 출아(budding) 혹은 발아(sprouting)함으로써 생겨나는데 이러한 것을 혈관형성(angiogenesis)이라 한다. 이렇게 생겨나는 새로운 혈관들은 과과과성(angiogenic)이어서 부종을 더 증가하게 만든다<sup>26)</sup>. 천식에서는 또한 혈관이 넓게 퍼지게 되는데, 이것도 기도 벽의 두께를 두꺼워지게 한다<sup>27)</sup>. 천식 환자의 기관지 조직은 정상인보다 혈관 분포가 더 많고, 더 넓게 나타난다. 더욱이, 정상인에서는 보이지 않는 기도 점막 미세혈관의 내피 세포 사이에 틈(gap)이 있어서 기관지의 부종과 염증 세포들의 이동을 원활하게 한다<sup>28)</sup>.

기도 개형에서는 다양한 혈관 변화가 일어나는데, 혈관 형성의 증가, 혈관 확장, 미세혈관 누출 등이 있다. 기관지 혈관의 수와 크기가 천식 환자에서 확실히 증가한다. 특히 치명적 천식 환자에서는 혈관의 수가 현저히 증가하지만, 신생 혈관 형성의 정도는 아직 확실하게 밝혀져 있지 않다. Vascular permeability/epidermal growth factor(VEGF)는 주로 허혈성 병변에서 혈관형성을 자극하는 내피 화학주성 요인(endothelial chemotactic factor)이며, 동시에 세포 특이적 분열촉진인자(mitogen)로서, 혈관의 투과성을 증가시켜서 ECM에 부종과 변화를 초래시킨다. 또한 비만 세포에 대한 화학주성이 있어서 collagenase와 urokinase 수용체 표현(receptor expression)을 향상시킨다. 그런데 천식환자의 폐포 세척액에서 측정된 결과, VEGF가 의미있게 높게 나타나지는 않았다<sup>29)</sup>.

### 7. 기도 평활근

다량의 기도 평활근 세포의 축적은 기도 개형의 중요한 구조적 변화로서, 천식에서 기도 폐쇄를 일으키는 가장 중요한 기전으로 생각하고 있다. 천식 악화로 인하여 죽은 환자에서 평활근이 엄청나게 증가하였고, 동물 실험에서도 지속적으로 알레르겐을 노출시키면 실험 동물의 기관지 주위 평활근의 두께가 증가하였다<sup>30)</sup>. 또한 기도 평활근은 자체에서 수많은 염증성 분비물을 분비하여 만성 염증을 일으킬 뿐 아니라 평활근 세포 자체를 증식시키는 역할을 한다.

이러한 기도 평활근 증식에 관여하는 분열촉진 인자를 찾기 위해 아토피 천식환자에서 기관지 폐포 세척액(BALF)을 얻어서 연구를 하였다<sup>31)</sup>. 알레르겐 유발 후 얻은 기관지 폐포 세척액 검사 결과, thymidine incorporation과 세포 수와 cyclin D1 protein abundance 증가를 볼 수 있었고, 10 kD fraction 이상에서 존재하는 물질을 거르게 되었는데, 이것이 EGF, TGF- $\beta$ 와 platelet-derived growth factor(PDGF)임을 알게 되었다<sup>32, 33)</sup>. 이 중에서 EGF의 양이 가장 많았는데, EGF는 기도에서 ErbB-2를 활성화시키고, phosphatidylinositol 3-kinase를 자극해서, cyclin D1 promoter로부터 전사(transcription)를 유발하여, 세포 증식을 유도하는 중요한 역할을 한다<sup>34)</sup>.

평활근을 증식시키는 또 다른 기전은 matrix metalloproteinase(MMP)-2인데, 이것은 기도 평활근 증식에 필요한 중요한 자가분비 요소(autoocrine factor)이다<sup>35)</sup>. Fetal bovine se-

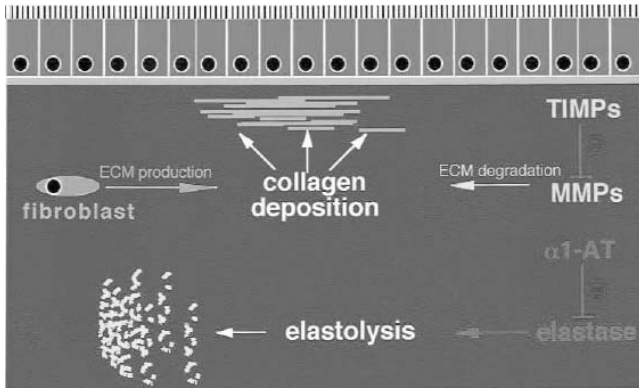
rum(FBS), thrombin, PDGF에 반응하는 기도 평활근의 증식은 protease 억제제에 의해서 억제되었다. 72-kDa gelatinase (MMP-2)는 기도 평활근 세포로부터 조건화된 배지에 있는데, 이것은 growth-arrested 세포에 의해서 분비되고, FBS에 의해서 증가되지만, thrombin 혹은 PDGF에 의해서는 증가되지 않았다. 배양된 인간 기도 평활근 세포와 정상 생검 조직을 면역화학반응으로 MMP-2라는 것을 확인하였으며, MMP-2는 기도 평활근 증식에 필요한 중요한 자가분비 요소이고, MMPs의 억제제로 평활근 증식과 기도 개형을 억제하였다.

기도 개형을 억제할 수 있는 증식억제 작용의 잘못이 있을 때에도 기도 평활근의 증식이 일어나는데, 이럴 때에는 주로 세포소멸(apoptosis)에 이상이 생기는 경우이다. Hamann과 Vieira는 Fas-매개성 세포소멸이 T-림프구, 호산구, 기도 상피 세포에서 중요한 역할을 하는 것을 밝혔으며, 또한 human airway smooth muscle(HASM)에 Fas expression을 증명하였으며, Fas-매개성 세포소멸이 천식 기도 개형에 반대 작용을 하는 것을 증명해 주었다. 그러나 TNF- $\alpha$ 가 Fas 교차반응이 없는 경우에는 기질적 세포소멸을 유발시키지 못했다<sup>36-38)</sup>.

비록 비특이적 기도과민도의 증가가 천식의 특징인 기도 평활근 수축과 기도 협착을 일으키는 근본적인 병리기전임에도 불구하고, 그 작용 기전이 정확하게 밝혀져 있지 않다. 이러한 것이 평활근에 일어난 근본적인 변화 때문인지, 아니면 기도 벽의 비수축력 요인들의 기계적인 변화 때문인지, 혹은 폐를 둘러싸고 있는 기질들과 기도 벽의 상호 작용에 변화가 있어서 일어나는지는 아직 밝혀져 있지 않다. 기도 개형이 비특이적 기도반응을 높이는 것으로 알려져 있음에도 불구하고, 주기적 신장(stretch)에 의한 기관지 확장이 천식에서 손상된다는 것을 증명하는 연구들이 늘어나고 있다. 주기적 길이(periodic length)와 활력 진동(force oscillation)은 서로 다른 2개의 기전을 통하여 기도 평활근 수축과 기도 수축에 영향을 주는데, 이것이 'perturbed equilibrium of myosin binding'과 'plasticity'이다. 이 두 기전이 서로 상호작용을 하여 기도 수축을 일으키고 기도 협착을 만들게 된다<sup>39)</sup>.

### 8. Proteases and protease 억제제

MMPs는 ECM 구성 요소를 선택적으로 분해하고, 염증 세포와 구조 세포들의 이동에 중요한 역할을 한다. MMPs와 억제제 사이의 불균형이 천식에서 보이는 기도 손상과 개형을 만드는 것 같다. MMP-9은 IV와 V형 콜라겐, 변질된 콜라겐, entactin, proteoglycan과 elastin을 분해한다. 그래서 MMP-9은 기저막의 탈락과 단핵구/대식세포 또는 호산구의 혈관외유출(diapedesis)에 중요한 역할을 한다. MMP-9보다 tissue inhibitor of matrix metalloproteinase(TIMP)-1의 양이 많을 때는 MMP의 분해 작용에 대하여 기관지를 보호하게 된다<sup>40)</sup>. 그러나 TIMP-1은 염증세포의 이동과 조직 회복 작용을 방해할 수 있으며, MMPs를 억제함으로써 ECM의 침착과 섬유화를 증가시킬 수 있다(Fig.



**Fig. 6.** Involvement of proteases and anti-proteases in ECM remodelling in asthma. Processes leading to an increased ECM deposition may occur concomitantly with processes involved in ECM degradation. The balance between MMPs and TIMPs and of elastase and  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT) control the rates of ECM deposition and degradation(Adopted from Ref. 16).

6).

MMP-9은 천식환자의 기관지 폐포 세척액과 기관지 점막 생검 조직에 있는 주요한 MMP로서<sup>41, 42)</sup>, 정상인에서는 TIMP-1과 같이 분비된다. 급성 천식에서 MMP-9이 증가하면 MMP-9/TIMP-1의 비율이 높아지는데<sup>43, 44)</sup>, 이런 것들로 보아 MMPs와 다른 proteinases에 의한 ECM과 기저막의 변성이 천식 악화의 초기에 일어날 수 있으며, 그래서 MMP-9의 이러한 반응과정을 막기 위해 TIMP-1 생산이 따라오는 것 같다. 그러나 안정된 만성 천식(chronic stable asthma)이나 중증 천식 환자에서는 기관지 폐포 세척액과 유도 객담에서 MMP-9보다 TIMP-1이 훨씬 높게 나타난다<sup>17)</sup>. 급성 또는 만성 천식에서 MMP-9/TIMP-1 비율의 불균형이 특징적으로 나타난다.

### 기도 개형의 임상적 중요성

#### 1. 비특이적 기도 과민반응(Non-specific bronchial hyperresponsiveness, BHR)

비특이적 기도과민반응은 천식의 중요한 기능적 이상이다<sup>45, 46)</sup>. 기도 벽을 두껍게 하고, 기도 평활근의 증식과 비후, 외막 기질(adventitial matrix)에서의 변화로 생기는 기도 개형은 BHR에 큰 영향을 주게 된다<sup>47)</sup>. 그러나 동시에 기도 개형이 과도한 기도 협착을 막을 수 있어서 BHR에 반대되는 역할을 할 수도 있다(Table 1).

기도 개형을 수학적인 모델을 사용하여 풀어보면, BHR의 양측 면을 모두 설명할 수 있다. 층류(laminar flow)에 대한 Poiseuille의 법칙에 따르면, 기도 벽 두께의 변화, 특히 평활근 층 안쪽으로서의 변화가 같은 강도의 평활근 수축이라 하더라도 기도 저항을 악화시켜서 기도 감수성을 증가시키게 된다<sup>56, 57)</sup>. 사람에서는 혈관들이 충혈 되고, 기도 점막이 두꺼워져서 결과적으로 기관지 내 직경을 좁게 하여, 기도 저항이 높아지고, FEV1

**Table 1.** Potential Effect of Remodelling on Bronchial Responsiveness(Adopted from Ref. 17)

Increased non-specific bronchial responsiveness
Thickening of airway wall <sup>48, 49)</sup>
Increased stiffness inner airway wall, affecting buckling pattern <sup>50)</sup>
Smooth muscle hypertrophy/hyperplasia <sup>47)</sup>
Loss of elastic recoil on contracting smooth muscle <sup>51)</sup>
Increased random peripheral airway closure <sup>52)</sup>
Protection against exaggerated airway narrowing
Increased preload on contracting smooth muscle <sup>53)</sup>
Interference of ECM components with smooth muscle contraction <sup>54)</sup>
Smooth muscle banding <sup>55)</sup>

이 줄어들게 된다<sup>58)</sup>.

더욱이, 상피하 콜라겐 침착은 둘러 쌓여있는 점막하조직과 비교해 볼 때 기도 내측 벽의 경직(stiffness)을 증가시키게 된다. 이런 식으로 기도가 평활근 수축에 반응해서 겹쳐질 때, 많은 수의 아주 얇은 주름(fold) 대신에 상대적으로 적은 수의 넓은 점막 주름의 형성을 유도하게 되면, 결과적으로 비슷한 정도의 평활근 수축에 대해서 기관지내 기도 압력이 더 크게 올라가게 된다<sup>59)</sup>. 평활근의 비후와 외막 기질의 구조 변화가 평활근 수축 동안 액체 유입과 합쳐져서 기도 평활근을 수축하는 탄력 실질성 되튐(elastic parenchymal recoil)을 상실하게 만들어서 기도 협착을 더욱 더 악화시키게 만든다<sup>60)</sup>.

기도 벽이 두꺼워지면 기도 과민도가 증가한다는 것을 알아보기 위해서 개 실험을 하였는데, 기도 벽을 두껍게 하기 위해서 생리 식염수를 100 mL/kg 주사한 후에 고해상 전산화 단층 촬영(HRCT)을 하고, 히스타민으로 유발 시험을 한 결과, 기도 벽이 더 두꺼울 때 히스타민에 대한 과민도가 더 증가하는 것을 알 수 있었다<sup>61)</sup>. Rat 모델에서는 ovalbumin을 지속적으로 반복해서하여 흡입시켜서 기도 개형을 만들었고, 그 결과 기도 벽의 두께 뿐 아니라 기도 과민도도 같이 증가함을 알 수 있었다.

그러나, 일정 기간 이상으로 계속 ovalbumin을 노출시키면 기도 벽의 외측으로 fibronectin과 콜라겐 침착이 증가해서 기도 벽의 두께가 얇아지고, BHR도 오히려 줄어들게 된다<sup>62)</sup>. 이렇게 볼 때 콜라겐이 침착하는 위치와 범위에 따라서 기도 개형이 BHR을 더 증가시키지 않을 수도 있고, 과도한 기도 협착을 막을 수도 있다<sup>63)</sup>. 또한 평활근 근처의 기도 벽에 침착한 콜라겐은 오히려 평활근 수축을 억제할 수도 있다<sup>64)</sup>. 이와 유사하게 평활근 주변에 콜라겐의 침착이 증가하면 결찰(banding)의 효과가 생기게 되어 수축기 동안 평활근 세포가 두꺼워지는 것을 방해하고, 평활근 층의 최대한의 수축을 방해할 수도 있다<sup>65)</sup>.

구조적인 기도 변화는 BHR에 심각하게 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 평활근의 변화에도 매우 중요하다. 평활근 수축 속도의 변화로 흡기 시 기도 확장 정도가 줄어들 수도 있다<sup>66)</sup>.



## 2. 기도 팽창성의 부족과 가속화되는 FEV1 감소

좁아진 기도가 다시 확장되는 것은 자발적으로 저절로 일어나거나,  $\beta_2$ -기관지 확장제나 스테로이드로 치료하면 되는데, 이러한 기도 폐쇄의 가역적 변화는 천식을 진단하는 데 중요한 소견이다. 그러나 FEV1이 완전히 정상치로 돌아오는 것은 거의 불가능하다<sup>67)</sup>. 이러한 비가역적 기도 폐쇄는 중증 천식 환자에서 뿐 아니라 증상이 없는 천식 환자에서도 조기에 일어날 수 있다<sup>61)</sup>. FEV1 측정에 의한 기도 내경의 측정은 이러한 비가역적 변화를 바로 알아낼 수 없는데, 왜냐하면 무증상 천식 환자에서 말초 기도 저항이 증가하더라도 FEV1이 정상으로 나타날 수 있기 때문이다<sup>68)</sup>. 천식 환자에서는 FEV1의 지속적인 감소가 일어나는데, 폐기능의 감소가 흡연한 경우와 안한 경우의 FEV1의 차이보다 천식과 천식이 아닌 경우의 FEV1의 차이가 더 적다. 흡연한 천식 환자인 경우에 흡연하지 않는 천식 환자에서보다 더 현격한 FEV1의 감소를 보였다<sup>69)</sup>.

이러한 기능적인 이상들이 기도 개형과 관계 있다고 생각되어 왔지만, 기관지내 생검을 통해 얻은 조직이 기관지 전체 구조의 변화를 보여주는 것은 아니기 때문에 기도 벽 전체의 병리학적인 이상과 기능적 이상을 서로 연관시키는데 정확한 증거들을 확인하기가 쉽지 않다<sup>70)</sup>. 또 하나의 어려운 것은 소아 천식 환자에서 기관지의 성장과 발달이다. 천식의 중증도가 심할수록 폐의 정상적인 성장에 지연이 나타난다<sup>71)</sup>. 사춘기 때의 최대 FEV1이 남은 일생 동안의 FEV1을 결정짓는다는 보고도 있다<sup>72)</sup>. FEV1의 감소는 천식의 진행 과정 중 비교적 조기에 일어나고, 천식의 진행 정도에 따라서 FEV1이 일정한 범위내로 유지되는 것 같다<sup>69)</sup>. 그래서 폐기능 감소가 기도 개형 때문으로만 생기는 것이라면, 기도의 구조적 변형은 천식의 진행 과정 중 비교적 조기에 일어나는 것이고, 그 후에 추가로 생기는 구조적 변형은 조기보다는 상대적으로 심하지 않게 생긴다고 생각할 수 있다. 더욱이, 망상 기저막의 두께 정도와 천식의 유병 기간과 성인에서 FEV1의 기본 값과는 별 상관성이 없다고 밝혀졌다<sup>73, 74)</sup>.

그러므로 기도 개형과 기관지의 기능성 이상에 대한 정확한 연관성을 밝히기 위해서는 지속적인 연구가 필요하며, 폐기능의 이상이 꼭 기도 개형 때문에 생긴다고만 설명할 수는 없는 것 같다.

## 치 료

기도 개형과 이로 인해 나타나는 임상적 증상들의 연관성이 상당히 많기 때문에, 기도 개형을 예방하고 치료하는 것이 천식 치료에서 매우 중요하다.

상피하조직 섬유화(subepithelial fibrosis)가 있는 환자에서 fluticasone propionate 1,000  $\mu\text{g}$ /일을 8주간 흡입하였을 때 상피하조직 섬유화와 기도 염증(airway inflammation)을 더 이상으로 유발시키지 못했으며, BHR도 약간 호전이 있음을 보여주었으나 정상처럼 회복되지는 못하였다<sup>75)</sup>. 천식의 치료 지침은 보통 증상과 폐기능에 근거해서 이루어지게 되는데, BHR을 감소시키는 것에 목표를 두게 하는 치료 전략을 세우기 위한 연구에서 흡입용 스테로이드로 2년 동안 치료 후 조직 검사를 해 본 결과, BHR의 안정화를 목표로 치료하게 될 때, BHR이 안정화되면서, 두꺼워지는 망상판(lamina reticularis)과 만성 염증이 줄어드는 것을 알게 되었다<sup>76)</sup>. 흡입용 스테로이드가 천식 기도에서 혈관 분포 상태에 영향을 주는지를 알기 위하여, beclomethasone dipropionate 200-1,500  $\mu\text{g}$ /일을 투여한 후 조직검사를 한 결과, 혈관 분포 정도와 BHR에는 상호 관련이 있는 것으로 나타났고, 흡입 스테로이드의 양을 많이 사용할수록 혈관 분포는 줄어드는 것으로 나타났다<sup>77)</sup>. 이러한 형태학적인 자료들은 지속적인 흡입 스테로이드 치료가 기도 개형의 한 현상으로 보이는 과감작과 BHR을 개선시키고 임상적 효과가 있음을 보여주었다. 대부분의 연구 결과 BHR이 좋아지지만, 정상으로 돌아오지는 않았는데, 이것으로 보아 스테로이드 단독 치료가 기도 개형을 완전히 정상으로 되돌리지는 못하는 것 같다. 그래서 천식이 진행되기 전에 천식이 생기는 초기 과정에서 스테로이드로 처치했을 때의 효과를 연구하기 위해서 rat 모델을 이용하였다. Ovalbumin에 감작된 rat에 ovalbumin을 14일째부터 2일에 한번씩 42일째까지 흡입시켰으며, fluticasone을 ovalbumin 흡입하기 30분 전에 흡입시키는 전처치를 하였다. 그 결과 기도 염증을 감소시켰으며, goblet 세포 증식과 fibronectin 침착 및 기도 벽의 증식을 부분적으로 예방하였으며, BHR의 증가도 억제시켰다(Table 2)<sup>78)</sup>.

그러나 알레르겐에 감작된 후에 시행한 fluticasone의 치료는

**Table 2.** Total and Differential Cell Count in Bronchoalveolar Lavage Fluid

Group	Eosinophils( $10^6$ /mL)	Lymphocytes( $10^6$ /mL)	Neutrophils( $10^6$ /mL)	Macrophages( $10^6$ /mL)	Total cells( $10^6$ /mL)
PBS	0.014 $\pm$ 0.008	0.048 $\pm$ 0.008	0.018 $\pm$ 0.010	1.765 $\pm$ 0.213	1.845 $\pm$ 0.215
OA-PBS	0.006 $\pm$ 0.002	0.039 $\pm$ 0.008	0.007 $\pm$ 0.002	1.686 $\pm$ 0.154	1.734 $\pm$ 0.160
OA-Plac/OA	0.166 $\pm$ 0.0039 <sup>*, †</sup>	0.277 $\pm$ 0.057 <sup>*, †</sup>	3.907 $\pm$ 0.660 <sup>*, †</sup>	2.955 $\pm$ 0.547 <sup>†</sup>	7.306 $\pm$ 1.168 <sup>*, †</sup>
OA-FP/OA	0.031 $\pm$ 0.014 <sup>§</sup>	0.090 $\pm$ 0.030 <sup>  </sup>	0.744 $\pm$ 0.351 <sup>*, †, §</sup>	1.165 $\pm$ 0.284 <sup>  </sup>	2.029 $\pm$ 0.659 <sup>§</sup>

PBS : phosphate buffered saline, OA : ovalbumin, Plac : placebo, FP : fluticasone propionate

Results are expressed as mean $\pm$ SEM

<sup>\*</sup> $P$ <0.0001 vs. PBS; <sup>†</sup> $P$ <0.0 D14 to D27; <sup>‡</sup> $P$ <0.02 vs. OA-PBS; <sup>§</sup> $P$ <0.005 vs. OA-Plac/OA; <sup>||</sup> $P$ <0.01 vs. OA-Plac/OA(Adapted from Ref. 78)

이미 일어난 기도의 구조적 변화에서 더 이상의 진행을 더디게 하거나 혹은 막는 것은 분명하지만, 이미 발생된 기도 개형을 정상으로 환원시키지는 못했다. 2000년에 발표된 CAMP 연구에서 5세에서부터 12세까지의 경증과 중등증 천식 환자 1,041명을 대상으로 하루에 부테소나이드 400  $\mu$ g, nedocromil 16 mg을 4-6년 동안 치료한 후에 폐기능을 측정하였는데, 기관지 확장제를 흡입 한 후 측정된 FEV1의 변화를 분석해보면, 폐 성장과 발달에 따른 폐기능의 회복은 없었다<sup>9)</sup>. 이러한 연구 결과들을 볼 때 천식에서 기도 개형은 매우 조기에 일어나고, 스테로이드를 초기에 사용하여도 변형된 기도 개형을 정상으로 되돌리는 것은 쉽지 않은 일이라는 것을 알 수 있었다. 그래서 기도 개형의 현상을 보다 정확하게 파악하기 위해서 약물의 효과 평가 뿐만 아니라 부작용과 경제적인 면을 포함하는 좀 더 광범위한 임상 연구가 필요하리라 생각된다.

**결 론**

만성 질환인 천식을 제대로 치료하기 위하여 상피하조직의 섬유화, 기도 평활근의 증식 및 비후, 신혈관 형성과 점액선의 증식으로 기도 벽이 두꺼워지는 기도 개형을 이해하는 것이 매우 중요하다. 그러나 아직 기도 개형에 대하여 밝혀지지 않은 것들이 많은 상태이다. 그래서 기도 개형의 조직학적 소견과 천식 환자의 생리적 기능 이상과의 연관성에 대한 연구가 더욱 필요하며, 천식 유병 기간 중 비교적 조기에 발생할 수 있는 기도개형의 예방과 치료를 위해서 보다 광범위하고 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**References**

- 1) James AL, Pare PD, Moreno RH, Hogg JC: Quantitative measurement of smooth muscle shortening in isolated pig trachea. *J Appl Physiol* 1987;63:1360-5.
- 2) Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. *J Appl Physiol* 1990;69:849-60.
- 3) Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1922;30:689-760.
- 4) Dunnill MS, Massarella GR. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax* 1969;24:176-9.
- 5) Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
- 6) Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy* 2000;30(Suppl 1):37-41.
- 7) Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Kammerman S, Ciotoli C, et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care*

- Med 2000;162:1423-8.
- 8) Weiss ST, Van Natta ML, Zeiger RS for the Childhood Asthma Management Program Research Group. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:50-6.
- 9) The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
- 10) Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. Prolonged allergen exposure induces structural airway changes in sensitized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:627-35.
- 11) Awadh N, Muller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998;53:248-53.
- 12) Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1518-23.
- 13) Huang J, Olivenstein R, Taha R, Hamid Q, Ludwig M. Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:725-9.
- 14) Kuhn C, Homer RJ, Zhu Z, Ward N, Flavell RA, Geba GP, et al. Airway hyperresponsiveness and airway obstruction in transgenic mice. Morphologic correlates in mice over-expressing interleukin(IL)-11 and IL-6 in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:289-95.
- 15) Akers IA, Parsons M, Hill MR, Hollenberg MD, Sanjar S, Laurent GJ, et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2000;278:L193-201.
- 16) Cho SH, Tam SW, Demissie-Sanders S, Filler SA, Oh CK. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human mast cells and its possible role in asthma. *J Immunol* 2000;165:3154-61.
- 17) Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1041-53.
- 18) Gizycki MJ, Adelroth E, Rogers AV, O'Byrne PM, Jeffery PK. Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:664-73.
- 19) Teran LM, Mochizuki M, Bartels J, Valencia EL, Nakajima T, Hirai K, et al. Th1- and Th2-type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:777-86.
- 20) Jeffery PK, Laitinen A, Venge P. Biopsy markers of airway inflammation and remodelling. *Respir Med* 2000;Suppl 1:S9-15.
- 21) Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitani R. Airway remodelling in cough variant asthma [letter]. *Lancet* 2000;356:564-5.
- 22) Mauad T, Xavier AC, Saldiva PH, Dolhnikoff M. Elastosis and fragmentation of fibers of the elastic system in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:968-75.

- 23) Carroll NG, Perry S, Karkhanis A, Harji S, Butt J, James AL, et al. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:244-8.
- 24) Gelb AF, Zamel N. Unsuspected pseudophysiologic emphysema in chronic persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1778-82.
- 25) Brackel HJ, Pedersen OF, Mulder PG, Overbeek SE, Kerrebijn KF, Bogaard JM. Central airways behave more stiffly during forced expiration in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:896-904.
- 26) Battice EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995; 73:333-46.
- 27) James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
- 28) Laitinen LA, Laitinen A, Widdicombe J. Effects of inflammatory and other mediators on airway vascular beds. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:S67-70.
- 29) Demoly P, Maly FE, Mautino G, Grad S, Gougat C, Sahla H, et al. VEGF levels in asthmatic airways do not correlate with plasma extravasation. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 1390-4.
- 30) Salmon M, Walsh DA, Koto H, Barnes PJ, Chung KF. Repeated allergen exposure of sensitized Brown-Norway rats induces airway cell DNA synthesis and remodelling. *Eur Respir J* 1999;14:633-41.
- 31) Naureckas ET, Ndukwu IM, Halayko AJ, Maxwell C, Hersenson MB, Solway J. Bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects is mitogenic for human airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2062-6.
- 32) Krymskaya VP, Penn RB, Orsini MJ, Scott PH, Plevin RJ, Walker TR, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates mitogen-induced human airway smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol* 1999;277:L65-78.
- 33) Krymskaya VP, Hoffman R, Eszterhas A, Kane S, Ciocca V, Panettieri RA Jr. EGF activates ErbB-2 and stimulates phosphatidylinositol 3-kinase in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:L246-55.
- 34) Wilkinson MG, Millar JB. Control of the eukaryotic cell cycle by MAP kinase signaling pathways. *FASEB J* 2000; 14:2147-57.
- 35) Johnson S, Knox A. Autocrine production of matrix metalloproteinase -2 is required for human airway smooth muscle proliferation. *Am J Physiol* 1999;277:L1109-17.
- 36) Hamann KJ, Dorscheid DR, Ko FD, Conforti AE, Sperling AI, Rabe KF, et al. Expression of Fas(CD95) and FasL (CD95L) in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:537-42.
- 37) Hamann KJ, Ko FD, Padrick ML, Leff AR. Expression of Fas(CD95/APO-1), Bcl-2 and ICE proteins, CPP32 and Ich-1L in developing human cord blood-derived eosinophils (CDE) (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: A62.
- 38) Hamann KJ, Vieira JE, Halayko AJ, Dorscheid D, White SR, Forsythe SM, et al. Fas cross-linking induces apoptosis in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L618-24.
- 39) King GG, Pare PD, Seow CY. The mechanics of exaggerated airway narrowing in asthma: the role of smooth muscle. *Respir Physiol* 1999;118:1-13.
- 40) Mautino G, Henriquet C, Gougat C, Le Cam A, Dayer JM, Bousquet J, et al. Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase -1 and loss of correlation with matrix metalloproteinase-9 by macrophages in asthma. *Lab Invest* 1999;79:39-47.
- 41) Mautino G, Henriquet C, Jaffuel D, Bousquet J, Capony F. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:324-30.
- 42) Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:356-63.
- 43) Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ohmichi M, Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9:tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:900-5.
- 44) Becky Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN. Increased matrix metalloproteinase-9 in the airway after allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1157-61.
- 45) Sterk PJ, Bel EH. The shape of the dose-response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1433-7.
- 46) Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-5.
- 47) Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74:2771-81.
- 48) Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1171-80.
- 49) James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
- 50) Wiggs BR, Hrousos CA, Drazen JM, Kamm RD. On the mechanism of mucosal folding in normal and asthmatic airways. *J Appl Physiol* 1997;83:1814-21.
- 51) Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:83-9.
- 52) Gillis HL, Lutchen KR. Airway remodeling in asthma amplifies heterogeneities in smooth muscle shortening causing hyperresponsiveness. *J Appl Physiol* 1999;86:2001-12.
- 53) Lambert RK, Codd SL, Alley MR, Pack RJ. Physical determinants of bronchial mucosal folding. *J Appl Physiol* 1994;77:1206-16.
- 54) Bramley AM, Roberts CR, Schellenberg RR. Collagenase increases shortening of human bronchial smooth muscle in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1513-7.
- 55) Meiss RA. Influence of intercellular tissue connections on airway muscle mechanics. *J Appl Physiol* 1999;86:5-15.
- 56) Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1171-80.
- 57) James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway

- narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
- 58) Hogg JC. Airway behavior and its regulation: How do structural changes affect airway behavior? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:S16-8.
  - 59) Wiggs BR, Hrousis CA, Drazen JM, Kamm RD. On the mechanism of mucosal folding in normal and asthmatic airways. *J Appl Physiol* 1997;83:1814-21.
  - 60) Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:83-9.
  - 61) Brown RH, Zerhouni EA, Mitzner W. Airway edema potentiates airway reactivity. *J Appl Physiol* 1995;79:1242-8.
  - 62) Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. The effect of chronic allergen exposure on airway structure and responsiveness in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:627-35.
  - 63) Lambert RK, Codd SL, Alley MR, Pack RJ. Physical determinants of bronchial mucosal folding. *J Appl Physiol* 1994;77:1206-16.
  - 64) Bramley AM, Roberts CR, Schellenberg RR. Collagenase increases shortening of human bronchial smooth muscle in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1513-7.
  - 65) Meiss RA. Influence of intercellular tissue connections on airway muscle mechanics. *J Appl Physiol* 1999;86:5-15.
  - 66) Brusasco V, Crimi E, Barisione G, Spanevello A, Rodarte JR, Pellegrino R. Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation. *J Appl Physiol* 1999;87:567-73.
  - 67) Backman KS, Greenberger PA, Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with 'irreversible asthma'. *Chest* 1997;112:1234-40.
  - 68) Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleeker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:584-8.
  - 69) Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
  - 70) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WB, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
  - 71) Weiss ST, Tosteson TD, Segal MR, Tager IB, Redline S, Speizer FE. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:58-64.
  - 72) Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992;47:14-8.
  - 73) Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, Leung DY, Szefer SJ, Wenzel SE. Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1936-44.
  - 74) Saetta M, Di-Stefano A, Maestrelli P, De Marzo N, Milani GF, Pivrotto F, et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:160-8.
  - 75) Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M, Naud F, Bernier MC, Martel S, et al. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1308-13.
  - 76) Sont JK, Luuk NA, Willems LN, Bel EH, van Krieken HM, Vandenbroucke JP, et al., and the AMPUL Study Group. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
  - 77) Orsida BE, Li X, Hickey B, Thien F, Wilson JW, Walters EH. Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax* 1999;54:289-95.
  - 78) Vanacker NJ, Palmans E, Pauwels RA, Kips JC. Fluticasone inhibits the progression of allergen-induced structural airway changes. *Clinical & Experimental Allergy* 2002;32:914-20.