

감염에 의한 알레르기 질환의 악화기전

연세대학교 의과대학 소아과학교실

손 명 현

바이러스 감염과 천식

1. 바이러스 감염과 천식의 역학

호흡기 바이러스는 소아나 성인에서 천식 악화의 흔한 원인이다. 이는 천명이 있는 환자에서 혈청검사와 배양검사로 바이러스를 검출하여 처음 증명되었다. 그러나 rhinovirus (RV) 등의 많은 호흡기 바이러스들은 일반적인 검사로 검출이 어려워 천명에 대한 호흡기 바이러스 감염의 영향이 과소평가되어 오다가 중합효소연쇄반응이 사용되면서 천식 악화의 원인으로 RV의 중요성이 강조되기 시작하였다. 기존의 검사 방법과 중합효소연쇄반응을 이용한 연구에서 천명을 경험한 학동기 소아의 80~85%에서 바이러스가 검출되었고 대부분이 RV임이 밝혀졌다. 또한 성인 천식 악화의 50%가 바이러스 감염과 관련됨을 알 수 있었다. 바이러스에 의한 천식은 증상이 매우 심하여 특히 소아에서 상기도 바이러스 감염 유병률의 계절적 변화는 천식으로 인한 입원과 밀접한 관계를 갖는다. 천명 증상을 주소로 입원한 소아를 대상으로 한 연구에서는 영아의 경우 96%가 respiratory syncytial virus (RSV)와 RV가 원인이었고 1세 이상의 소아에서는 80%에서 RV가 원인이었다. 또한 천식에 의한 사망에도 특히 영아와 노인에서 바이러스 감염이 주된 원인으로 작용한다. 결국 RV 감염이 소아에서 천식 악화의 가장 중요한 원인이며 성인 천식의 이환율에 기여한다(Fig. 1).

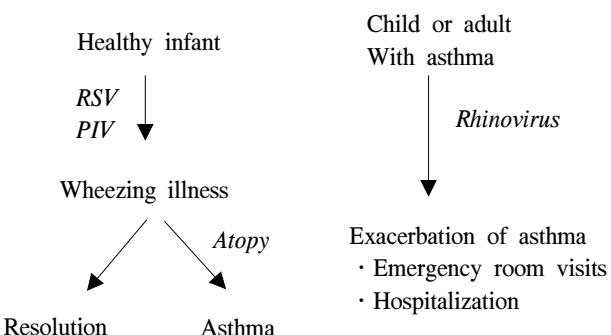


Fig. 1. The relationship between viral infections and asthma

호흡기 알레르기가 감기 바이러스 감염에 의한 천명의 위험인자임을 밝히는 임상연구도 진행되었다. 천명을 주소로 응급실에 내원한 영아와 소아를 대상으로 한 연구에서 천명을 가진 2세 이상의 소아들은 천명이 없는 군에 비해 호흡기 알레르기나 바이러스 감염 확진의 빈도가 유의하게 증가되어 있었고, 천명에 대한 고위험군은 호흡기 알레르기와 바이러스 감염을 모두 가지고 있었다. 이는 바이러스 감염과 호흡기 알레르기가 천명의 발생을 증가시키도록 하기도의 병태생리에 상승효과를 미친다는 것을 의미한다.

결론적으로 호흡기 바이러스 감염이 종종 천식 환자에서 기도 폐쇄를 증가시킨다고 알려져 있으며 이는 호흡기 알레르기와 바이러스 감염의 특이상호작용으로 인해 천식이 유발되거나 증상 악화를 초래할 수 있음을 시사한다.

2. 바이러스에 의한 천식 악화

1) 하기도 바이러스 감염

바이러스 감염 후 천식이나 기도 폐쇄의 발병에는 여러 가지 기전이 관여하는 것으로 밝혀지고 있다

Table 1. Potential mechanisms of virus-induced airway obstruction and asthma

Increased airway responsiveness
Increased sensitivity
Increased maximal response
Altered neural control mechanisms
Enhanced parasympathetic efferent signal
↓ M ₂ receptor function
M ₂ -independent factors
Sensory C fibers
↑ Neuropeptide release
Loss of neutral endopeptidase
Defective nonadrenergic, noncholinergic responses
↓ Nitric oxide production
Altered small airway geometry
Airway wall thickening
Plugging of the lumen
Mucus secretion
Cellular debris
Increased airway inflammation
Nonspecific immune responses
Epithelial cells
Endothelial cells
Macrophages/monocytes
Granulocytes
T-cell specific to viral infection
Antigen independent
Antigen specific
Interactions with pre-existing airway inflammation

(Table 1). RSV, parainfluenza, influenza 등의 바이러스는 급성 감염 초기에 하기도 질환이나 기도과민성의 원인이 될 수 있다. RV는 상기도 감염의 가장 흔한 원인으로 하기도를 직접 침범할 수 있는지에 논란이 있었지만 37°C에 인체기도상피세포에서 증식함이 알려졌고, *in situ hybridization*으로 생체 기도상피에서 RV genomic RNA를 확인하였다. 또한 RV를 투여시 급성 감염시에 일시적으로 기도과민성이 증가하고 1주 후에 기저치로 회복되며, RV16의 경우 상기도 감염과 동시에 하기도 염증을 유도한다.

바이러스가 기도 생리에 변화를 주는 정도는 숙주와 바이러스 모두에 의해 영향을 받는다. 숙주 인자는 바이러스 감염 효과에 중요한 영향을 미친다. 알레르기를 가진 경우 비알레르기 대조군에 비하여 더 큰 기도 반응의 변화를 경험하며, RV 감염시 폐기능이 감소되어 있는 경우 기도 반응이 증가된다.

2) 바이러스 감염과 기도 염증

다량의 상피세포를 파괴하는 RSV, influenza와 달리 급성 RV 감염시 비점막 생검 표본은 세포병리를 거의 보이지 않는다. 이는 바이러스 감염 후 기도 과민성의 주요 원인이 면역 반응임을 시사한다. 이 반응은 상피세포, 단핵세포, 대식세포에 의해 초기에 매개되는 비특이적인 반응과 T세포에 의한 적응 특이적 면역 반응을 포함한다. 또한 호흡기 증상의 중증도는 염증세포의 유입과 비점막액 내의 사이토카인과 매개체의 증가와 밀접한 관계를 가진다.

3) 염증세포의 동원

단핵세포, 대식세포, 가지세포들은 보조 T세포나 세포독성 T세포와의 직접 상호작용과 사이토카인 생산으로 바이러스 감염시의 면역반응에 중요한 역할을 한다. 또한 단핵세포와 대식세포는 일부 침입 병원체를 파괴하거나 항원전달세포로 작용할 수 있다.

호중구는 주로 IL-8과 leukotriene B4에 의해 이차적으로 기도에 동원된다. 또한 RSV와 항체 복합체는 호중구에서 IL-6와 IL-8 분비를 유도하여 호중구와 호산구의 이동을 촉진시킨다. RV16에 감염된 천식 환자의 비강세척액에 IL-8이 증가되어 있고 기도 과민성과 상관관계를 보인다. 또한 기도상피세포에서의 RV 증식은 IL-8을 분비한다.

호흡기 바이러스 감염은 특이적 혹은 비특이적으로 T세포 활성화를 유도한다. 바이러스는 호흡기 감염 초기에 비특이적인 T세포 동원과 활성화를 유도하여 기도 염증을 악화시키고 호흡기 증상을 유발한다. 또한 바이러스에 대한 Th1과 Th2 반응의 균형이 세포독성과 항체 반응을 조절하는데 중요한 역할을 한다.

호산구는 바이러스에 감염된 천식 환자의 기도 내에서 증가된다. RV에 감염된 천식 환자의 기도세척액에서의 호산구 증가, 비강세척액에서의 호산구 major basic protein증가와 객담에서의 ECP 증가가 각각 보고되고 있다. RV가 호산구를 직접 활성화시키지 않는다는 실험 결과는 바이러스에 의해 T세포, 상피세포나 기타 기도세포에서 분비되는 매개체나 사이토카인의 활성화로 인해 이차적으로 호산구가 활성화됨을 시사한다.

림프구의 반응은 알레르기 염증과 항바이러스 반응을 조절하는 세포로서 중요한 의미를 가진다. 림프구는 바이러스 감염 초기에 동원되며 선천면역이나 적응면역 기전으로 감염 확산을 억제하고 바이러스 감염 상피세포를 제거한다. 따라서 면역기능이 손상된 환자에서 바이러스에 의한 중증 하기도 감염이 보고된다.

RSV의 G-단백질은 주로 Th2 면역반응을, F-단백질과 감염된 RSV는 주로 Th1 면역반응을 유도한다고 한다. 이러한 특성에 의해 RSV는 효과적인 세포독성 반응을 억제하거나 알레르겐 감작을 일으키는 것으로 생각되고 있다.

4) 천식 악화에서 세포 동원의 기전

상피세포는 호흡기 바이러스 감염에 대한 초기 면역 반응을 유도한다. RSV, influenza, RV 등의 바이러스의 상피세포내 증식은 I_KB의 단백질분해나 NF_κB의 활성화 같은 세포내 신호전달경로를 자극하여 IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, RANTES 등의 사이토카인과 케모카인들을 분비한다. 또한 호흡기 바이러스에 감염된 상피세포는 ICAM-1의 발현을 자극하여 케모카인과 함께 기도내 백혈구의 응집을 유도하고 호중구와 호산구의 상피세포 결합을 증가시킨다. 바이러스 감염에 의한 기도 상피벽의 손상도 감각신경의 과민도 증가를 유도한다.

5) 기도의 신경조절

바이러스 감염은 기도의 신경조절을 변화시켜 호흡기에 영향을 미친다. 감염은 부교감 기도수축 반응을 증가시키거나 sensory C fiber로부터의 기관지연축 반사(reflex bronchospasm)나 신경펩티드 분비를 증가시켜 기도 과민성을 유도한다. 또한 바이러스에 의한 상피세포충의 손상은 흡입성 입자나 염증매개체에 의한 자극에 더 과민한 감각신경을 노출시킨다. 감각신경은 평활근 세포의 수축을 유도하는 신경펩티드를 직접 분비하거나 부교감신경을 활성화시켜 기관지수축 반사를 유도할 수 있다. 이 기관지수축 반사는 acetylcholine을 분비시키고 무스카린 M3 수용체를 자극하여 평활근의 수축을 유도한다. 신경근육접합전 무스카린 M2 수용체는 정상적으로 기도평활근에 분포하는 부교감 신경으로부터의 acetylcholine 분비를 제한한다. 바이러스나 염증매개체는 neuraminidase에 의해 이 자가억제되며 임을 차단하여 acetylcholine 분비를 증가시키고 기관지 수축을 가중시킨다. 무스카린 M2 억제수용체의 기능장애는 부교감 자극에 의한 반응을 증가시키는 데도 기여한다.

천식을 가지지 않은 정상인에서도 바이러스 상기도 감염시 히스타민 유발시험에 의한 기도 과민성의 증가를 보이며 아트로핀 투여시 정상화되는 것으로 보아 기도연축 반사는 바이러스 매개성 기도 반응 증가에 의한 것으로 추정된다.

기도의 sensory C fiber는 바이러스 감염에 의한 천식의 악화에 관련이 있다. Sensory C fiber는 뇌간 수준의 반사로 기도연축을 일으키거나 substance P, neurokinin A 등의 신경펩티드를 분비하여 기도 부종과 평활근 수축을 유도한다. 바이러스 감염 후 sensory C fiber에서 분비된 신경펩티드는 leukotriene 합성, 비만세포 매개체 분비, 기도 점액 분비를 증가시킨다.

3. 예방과 치료

천식의 병인과 악화에 중요한 영향을 미치는 호흡기 바이러스들 중에서 RSV와 influenza에 대해 효과적인 예방을 시도하려는 많은 노력들이 이루어지고 있다. Influenza는 심각한 이환율과 사망률의 원인이 될 수 있으며 예방접종이 가장 확실한 대책이다(Table 2). 최근 2,032명의 소아와 성인 천식 환자를 대상으로 하여 influenza 예방접종을 시행한 결과 나이나 중증도와 상관없이 모든 천식 환자에서 안전하다는 보고가 있었다.

Table 2. Target groups for influenza vaccination

Persons ≥ 50 years of age and older
Residents of chronic care facilities
Adults and children with pulmonary or cardiovascular disorders including asthma
Persons 6 months to 18 years of age who are receiving long-term aspirin therapy
Women in the 2 nd or 3 rd trimester of pregnancy during the influenza season
Adults and children ≥ 6 months of age with chronic metabolic disorders (including diabetes mellitus), renal dysfunction, hemoglobinopathies, or immunosuppression (including human immunodeficiency virus)

Influenza에 대한 항바이러스제제는 예방접종의 보조제로 사용되며 amantadine, rimantadine, zanamivir, oseltamivir 등이 있다. Amantadine과 rimantadine은 influenza A에 작용하는 경구용 항바이러스제제로 질병을 예방하고 influenza A 감염 기간을 줄이는데 70~90% 정도의 효율성을 가진다. Zanamivir와 oseltamivir는 influenza A와 B 모두에 작용하는 neuraminidase 억제제이다.

RSV에 의한 심각한 하기도 감염을 예방하기 위한 많은 연구들이 진행되고 있지만 아직까지 효과적인 예방접종은 없는 실정이다. 고위험군의 영아에서 RSV 정맥주사용 면역글로불린과 palivizumab를 사용한 결과 안전하고 예방효과를 보인다는 보고들이 있지만 그 사용은 아직 제한적이다.

바이러스에 의한 하기도 감염 환자의 치료는 정맥내 수액투여, 산소공급, 분비물 조절, 기도 유지 등의 대중요법을 시행한다. 최근 RSV에 의한 모세기관지염을 가진 소아가 7개월 이하의 영아이거나 아토피 가족력을 가진 경우 기관지 확장제가 폐기능을 향상시킨다는 보고가 있었다. 흡입용 스테로이드제제도 단기적인 효과는 있지만 천식의 발생을 예방하지는 못한다.

RSV 감염에 대한 치료로 ribavirin이 사용되고 있으며 임상 증상을 호전시키고 viral shedding 기간을 줄인다고 알려져 있지만 선천성 심장병, 기관지폐형성이상, 낭성섬유증, 미숙아, 면역결핍 등의 고위험군에서 주로 사용되고 있다.

세균 감염에 의한 천식 악화

바이러스 감염처럼 많은 연구가 이루어져 있지는 않지만, 세균 감염도 기도과민성과 염증을 증가시켜 천식을 악화시키는 원인으로 알려져 있다. 천식환자의 치료에 있어 세균에 의한 증상 악화의 발생빈도는 정확히 보고되어 있지 않다. 이는 배양검사가 항상 시행되지 않고 또한 바이러스에 의한 증상 악화가 더 빈번한 원인으로 작용하기 때문이다.

기관지 세균 감염에 의한 천식 반응은 IgE 또는 다른 면역글로불린에 의해 매개되는 반응이나, 세균의 당과 비만세포나 호염기구 세포막의 렉틴과의 상호작용에 의해 매개체가 분비되는 비면역기전에 의한 반응에 의해 유발된다. 또한 술잔세포(goblet cell) 과다형성에 의한 점액섬모청소율의 손상 및 분비물 증가 등에 의한 세균의 집락형성이 관련된다. 바이러스의 상기도 감염시 바이러스는 세균에 의한 매개체 분비를 상승시킨다. 바이러스와 세균이 혼합 감염된 환자에서 influenza A 바이러스는 세균에 의한 히스타민 분비

를 증진시킨다.

세균에 의한 천식악화기전에는 면역복합체나 세포면역에 의해 매개되는 반응 이외에도 IgE 매개 반응이 관련된다. 많은 호흡기 감염 환자의 혈청에서 세균에 대한 특이 IgE 항체가 검출된다. 천식 환자의 29%에서 *Haemophilus influenzae*나 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 특이 IgE가 검출되었고, 비만세포나 호염기구를 세균 항원으로 자극시 항원 특이 히스타민 분비가 관찰된다. 또한 세균 항원은 알레르기 환자에서 알레르겐에 의한 히스타민 분비를 증가시키며, 알레르겐이나 세균 등의 특이 항원에 의한 IgE 매개 히스타민 분비는 지질다당질(lipopolysaccharide)에 의해 가중된다. 결국 세균이나 peptidoglycan, teichoic acid, endotoxin 등의 세균 성분들은 알레르기 매개체의 분비를 증가시켜 감염기간 동안 천식 악화에 중요한 작용을 한다.

천식 환자에서 자주 동반되는 부비동염도 중요한 감염원이 될 수 있다. 급성 부비동염의 가장 흔한 원인균인 *S. pneumoniae*와 *H. influenzae*가 천식 악화에 관여될 것으로 생각된다. *Moraxella catarrhalis*도 천식 환자의 상기도에 대조군에 비해 더 많이 존재하며 천식 악화와 관련된 인과관계를 밝히지는 못했지만 중요한 원인균으로 생각된다.

이외에도 배양검사에서 쉽게 확인되지 않으면서 천식의 악화와 관계되는 중요한 병원균으로 *Mycoplasma pneumoniae*와 *Chlamydia pneumoniae*가 있으며, 이들의 감염과 천식악화의 관계에 대한 많은 연구가 이루어져 있다. 급성 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서 대상군의 21%에서 *M. pneumoniae*에 대한 IgM 증가를 보였고 다른 연구에서는 대상군의 19%에서 바이러스 감염과 함께 *M. pneumoniae*가 원인이라고 하였다. 또한 천식 악화를 보인 소아에서 *M. pneumoniae* 감염이 혈청학적으로 진단된 경우 1일째부터 FEV1이 39~45% 정도 감소를 보이기 시작하여 7~10일 후에 정상화된다는 보고도 있었다.

*C. pneumoniae*의 seroprevalence 증가는 모든 연령군에서 천식 악화 발생의 증가와 관련이 있다고 보고되고 있으며, 급성 천명을 보인 소아 118명의 비인두 배양검사결과 11%에서 *C. pneumoniae*가 배양되었다. 천식 증상을 보이는 소아 108명을 대상으로 13개월간 추적관찰한 연구에서는 증상군과 무증상군 사이에 중합효소연쇄반응에 의한 *C. pneumoniae* 양성률은 차이가 없었지만 증상이 자주 악화된 군에서는 중합효소연쇄반응이 계속 양성반응을 보여 만성 감염을 시사하고, 네 번 이상의 악화를 경험한 군에서 *C. pneumoniae* 특이 분비 IgA 항체가 한번의 악화를 경험한 군에 비해 7배 정도 증가되었다. 성인을 대상으로 한 연구에서도 중합효소연쇄반응과 혈청학적으로 진단된 *C. pneumoniae* 감염이 천식군에서 유의하게 증가되어 있어 질병악화에 중요한 기능을 할 것으로 생각되며, 급성 감염 후 생성된 *C. pneumoniae* 항체가 천식의 악화와 유의한 상관관계를 가진다는 보고도 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8
- 2) Martinez F. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-

- 3) Jackson M, Scott R. Different patterns of cytokine induction in cultures of respiratory syncytial (RS) virus-specific human T-H cell lines following stimulation with RS virus and RS virus proteins. *J Med Virol* 1996;49:161-9
- 4) Suzuki S, Suzuki Y, Yamamoto N, Matsumoto Y, Shirai A, Okubo T. Influenza A virus infection increases IgE production and airway responsiveness in aerosolized antigen-exposed mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:732-40
- 5) Cogswell JJ, Halliday DF, Alexander JR. Respiratory infections in the first year of life in children at risk of developing atopy. *BMJ* 1982;284:1011-3
- 6) Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995;346:789-90
- 7) von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308:692-5
- 8) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6
- 9) Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003
- 10) Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-9
- 11) Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993;307:982-6
- 12) Halperin SA, Eggleston PA, Hendley JO, Suratt PM, Groschel DH, Gwaltney JM Jr. Pathogenesis of lower respiratory tract symptoms in experimental rhinovirus infection. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:806-10
- 13) Bardin PG, Sanderson G, Robinson BS, Holgate ST, Tyrrell D AJ. Experimental rhinovirus infection in volunteers. *Eur Respir J* 1996;9:2250-5
- 14) Hakonarson H, Maskeri N, Carter C, Hodinka RL, Campbell D, Grunstein MM. Mechanism of rhinovirus-induced changes in airway smooth muscle responsiveness. *J Clin Invest* 1998;102:1732-41
- 15) Jamaluddin M, Casola A, Garofalo RP, Han Y, Elliott T, Ogra PL et al. The major component of IkappaBalphalpha proteolysis occurs independently of the proteasome pathway in respiratory syncytial virus-infected pulmonary epithelial cells. *J Virol* 1998;72:4849-57
- 16) van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6
- 17) Handzel ZT, Busse WW, Sedgwick JB, Vrtis R, Lee WM, Kelly EAB, et al. Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. *J Immunol* 1998;160:1279-84
- 18) Fryer AD, Costello RW, Jacoby DB. Muscarinic receptor dysfunction in asthma. *Allergy Clin Immunol Int* 2000;12:63-7
- 19) Folkerts G, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness: role of inflammatory cells and mediators. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1666-74
- 20) Storch GA. Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1998;102:648-51
- 21) Allegra L, Blasi F, Centanni S. Acute exacerbations of asthma in adults: Role of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur Respir J* 1994;7:2165-8
- 22) Berkovich S, Millian SJ, Snyder RD: The association of viral and mycoplasma infections with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Ann Allergy* 1970;28:43-9
- 23) Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: Comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis* 1995;14:471-7
- 24) Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W. Chlamydia pneumoniae and asthma. *Thorax* 1998;53:254-259
- 25) Friedman R, Ackerman M, Wald E. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:

185-189

- 26) Johnston SL. Influence of viral and bacterial respiratory infections on exacerbations and symptom severity in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:88-89
- 27) Oehling AK. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:6-13