만성부비동염 치료를 위한 선천면역세포기반 연구동향 및 전망

울산대학교 의과대학 김헌식 교수

1. 개요

만성 부비동염(chronic rhinosinusitis; CRS)은 부비동 점막 비후나 부비동 혼탁이 초래된 만성 염증성 병변으로 부비동염의 기간에 따라 3주 미만의 것을 급성 부비동염, 3개월 이상 된 것을 만성 부비동염으로 정의한다(그림 1). 대부분의 급성 부비동염에서 바이러스에 의한 감염이 중요한 역할을 하며 이후 2차적인 세균감염에 의해 발생한다. 만성 부비동염의 원인은 급성 부비동염이 적절히 치료되지 않았을 경우나 급성염증이 반복해서 일어날 때 만성화되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 만성 부비동염은 코막힘, 지속적인 누런 콧물, 얼굴 통증, 목뒤로 넘어가는 콧물(후비루) 등이 주증상이며, 더 진행되면 후각 감퇴, 두통 및 집중력 감퇴 등이 동반되고, 나아가 합병증으로 중이염이나 만성 기관지염으로 진행하기도 한다.

만성 부비동염은 도시 인구 중 5-15%의 발생 빈도를 보일 만큼 만성 질환 중 가장 흔한 질환이며 점차 증가 추세에 있다. 국내 상기도 질환 중 약 6번째로 높은 발생 빈도와 의료비용의 지출을 보이는 것으로 보고되고 있다. 만성 부비동염은 미국에서도 가장 흔한 만성 질환 중 하나인데 미국 The National Center for Health Statistics의 통계에 따르면 만성 부비동염에 의한 환자 수는 한해 1,800-2,200만 건, 관련 항생제 처방건수는 대략 3,000만 건에 이른다. 2014년을 기준으로 만성 부비동염에 따른 생산성 손실 비용은 약 128억 달러에 이른다. 하지만 현재까지 FDA에 의해서 승인된 만성 부비동염관련 효과적인 치료제는 거의 없는 실정이다.

호흡기 병증은 초기 단계일수록 치료효과가 빠르고 완치율이 높아진다. 따라서 만성 부비동염 특히 이의 반복적인 재발원인에 대한 많은 연구가 수행되었으며 이를 통해 만성 부비동염이 단순히 세균, 바이러스, 진균 등에 의한 감염 질환이 아니라 여러 인자에 의한 만성염증질환임이 밝혀져 있고, 그 중 면역반응의 이상이 중요한 인자로 연구되고 있다. 그러나 그동안 후천면역반응에 관한 연구가 주를 이루고 있었으나 최근 선천면역세포 등의 기능이상이 만성 부비동염의 주요 원인으로 대두되고 있다(Kato A, 2015; Lane AP, 2009; van Drunen CM et al., 2012). 따라서 만성 부비동염에서 관찰되는 선천면역 반응이상을 규명하고 이를 효과적으로 조절한다면 이에 의한 후천면역반응 조절 및 질환 치료에 큰 진전을 이룰 것으로 기대된다. 따라서 본 보고서에서는 만성 부비동염의 병인기전과 연관된 선천면역세포의 이상 및 최근 새롭게 보고된 자연살해세포(NK cell)의 기능이상에 대해 소개하고 이를 표적으로 하는 치료법 개발 가능성에 대해 고찰해 보고자 한다.

그림 1. 만성 부비동염의 진단

2. 만성 부비동염 연구의 필요성 및 연구동향

1) 만성 부비동염의 치료 현황

만성 부비동염의 경우 점막의 부종과 염증반응의 완화하는 것이 주요한 치료목적이다. 현재 주된 치료방법은 적절한 항생제(3-4주간, 길게는 2개월)와 코에 투여하는 스테로이드 등의 항염증제 투여가 대부분이다(홍승노 등, 2015). 하지만 만성 부비동염이 단순 감염 질환이 아닌 염증성 질환임이 밝혀졌음에도 불구하고, 현재까지 항생제와 스테로이드 치료 이외에 효과적인 치료법이 제시되지 못하고 있는 실정이다. 현재 약물치료에 효과가 없거나 재발하는 경우에는 부비동 수술을 시행하나 약 20-30%의 환자에서 반복적으로 재발하는 실정이다. 이에 따라 만성 부비동염은 높은 유병률과 다양한 치료적 접근에도 불구하고 오랫동안 완치가 어렵고 재발이 잦은 난치성 질환으로 알려져 있다. 따라서 수술 후에도 재발하였을 때 항생제와 스테로이드에 반응을 하지 않거나 약을 끊으면 재발하는 난치성 만성 부비동염인 경우 새로운 치료법으로 접근할 필요가 크다. 최근 Th2 면역반응에 의해 매개되는 호산구(eosinophil)성 비용(nasal polyp)을 동반한 만성부비동염의 경우 IgE와 IL-5가 중요한 역할을 함이 밝혀졌다. 이에 따라 항체 등의 biologics를 이용한 항 IgE와 항 IL-5 치료가 유효한 임상치료효과를 보였으나 높은 비용과 부작용 등으로 제약이 큰 상황이다.

2) 만성 부비동염의 병인기전 연구현황

만성 부비동염은 세균 또는 바이러스 감염에 의해 생길 수 있으나 흔히 기관지 천식처럼 만성 염증성 질환으로 생각되고 있다(Cho GS et al., 2013; Jang YJ et al., 2010). 최근의 연구에 따르면 만성 부비동염을 가진 소아환자의 절반 이상이 면역계의 이상이 있음이 보고되었다. 이에 따라 면역기능에 이상이 있는 경우 만성 부비동염으로 이행될 가능성이 큰 것으로 생각되고 있다. 실제로 인간면역결핍 바이러스에 감염된 사람과 면역억제제를 복용하여 면역이 억제된 사람들의 경우 부비동염의 발생이 빈번한 것으로 보고되고 있다. 특히 재발성 만성 부비동염 환자의 경우 이에 연관된 비용조직과 부비동 점막에서 뚜렷한 호산구의 증가를 보이며 염증인자의 발현 불균형 (과도한 2형 면역반응)이 관찰된다. 이에 따라 만성 부비동염의 병인에서 면역반응의 이상이 중요한 요인으로 연구되고 있으니 현재까지 후천면역반응에 관한 연구가 주로 이루어졌다. 최근 다양한 연구를 통해 선천면역반응의 기능이상이 중요한 병인으로 밝혀지고 있다(그림 2).

더불어 난치성 호산구성 만성 부비동염에 관한 연구에 많은 관심이 모여지고 있는데 호산구성 만성 부비동염은 비용 조직에서 호산구의 뚜렷한 증가가 관찰되며, 그 빈도는 30-60%까지 다양하다. 또한 림프구에서는 CD8+T 세포가 증가하며 비만세포(mast cell)와 형질세포(plasma cell)가 증가되어 있다. 또한, Th2 면역반응의 활성화를 의미하는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 등의 분비가 많아지고, 이러한 염증매개 물질들은 상호작용하여 비용의 증식 및 만성화에 기여하는 것으로 알려져 있다. 호산구는 자신의 생존, 활성화를 유도하는 물질들을 분비하는데 따라서 한번 호산구성 염증이 발생하면 지속되는 특징을 보인다. 호산구성 만성부비동염은 약물 및 수술 치료에 잘 반응하지 않아 50% 이상의 재발율을 보이고 재수술율은 30% 이상이다. 아직까지 만성 부비동염에서 호산구성 염증의 원인 및 그 기전에 대하여 명확히 규명된 바가 없으나 주로

과도한 Th2 면역반응에 의해 매개되며 특히 최근의 연구를 통해 선천면역세포인 Innate lymphoid cell (ILC) 및 NK cell이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(Ho J et al., 2015; Kim JH et al., 2013).

현재까지 다양한 선천면역세포의 이상이 있을 때 만성 부비동염의 재발 및 악화와 연관성이 있다고 알려지고 있다. 특히 비용이 동반된 만성 부비동염 환자에서 부비동 점막에 존재하는 골수성 수지상세포(mDC)와 형질세포양 수지상세포(pDC)의 비율과 Th1/Th2 비율이 비용이 없는 만성 부비동염 환자에 비해 감소되어 있음이 보고되었다. 또한 비용이 동반된 난치성 만성부비동염 환자의 코점막에서는 일반적인 M1형 대신 M2형의 대식세포(macrophage)가 많이 관찰되었다. M2형의 대식세포는 세균에 대한 포식작용이 감소되어 있고 Th2 반응을 촉진한다고 알려져 있다. 이는 만성 부비동염 환자에서 관찰되는 지속적인 감염 및 만성염증에 중요할 것으로 여겨지고 있다. 최근 innate lymphoid cell (ILC)이라는 새로운 선천면역세포가 발견되었으며 크게 3가지 그룹으로 분류된다 (ILC1, ILC2, ILC3). 이 중 ILC2는 Th2 cytokine인 IL-5, IL-13을 생성하여 호산구성 염증 및 Th2 면역반응에 중요한 것으로 알려지고 있다. 부비동 상피세포의 손상이나 감염 시 Th2 cytokine인 IL-25, IL-33, TSLP 등이 생성되는데 이에 반응하는 ILC2가 활성화되고 호산구성 염증을 포함한 Th2 염증반응 유도와 비용의 형성에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다. 또한 만성 부비동염의 병인기전에서 바이러스 감염억제에 중요한 NK cell의 역할과 중요성이 새롭게 대두되었다. 만성 부비동염 환자에서 NK 세포의 기능 저하가 관찰되엇으며 이는 천식과 혈액 내 호산구 증가증과 같은 나쁜 예후 인자와 연관되어 있었음이 밝혀져 NK cell이 호산구성 염증 조절에 중요함이 보고되었다 (Kim JH et al., 2013).

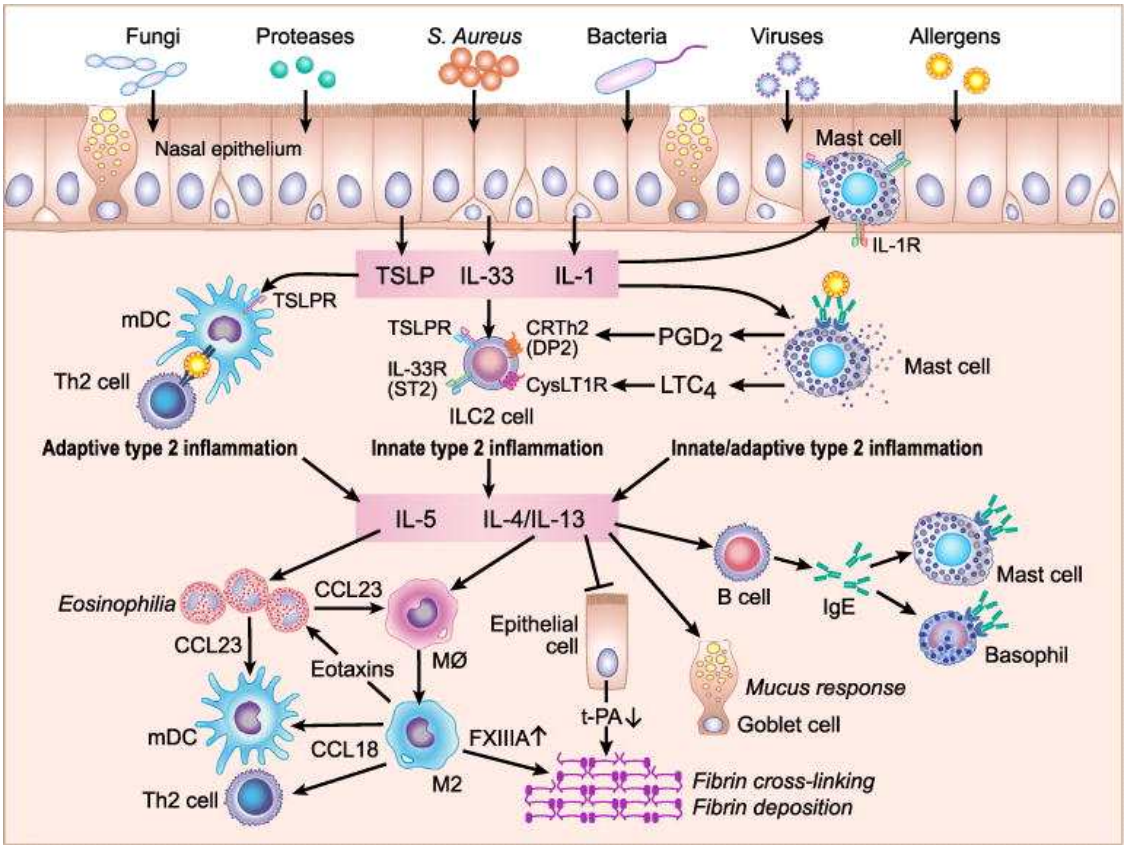

그림 2. 호산구성 만성 부비동염의 병인기전. Fungi, protease, S. aureus, bacteria, viruses, allergen 등 다양한 인자들이 비강 상피세포를 자극하여 TSLP, IL-33, IL-1 같은 cytokine의 분비를 유도함. 이중 TSLP는 mDC를 자극하여 CD4 Th2 cell의 분화를 유도하여 Th2 면역반응을 유도함. TSLP와 IL-33은 ILC2를 자극하여 선천적인 2형 면역반응을 유도함. 또한 TSLP, IL-33, IL-1은 비만세포를 자극하여 추가적인 2형 면역반응을 유도함. 비만세포의 PGD2와 LTC4는 또한 ILC2를 활성화시킴. IL-5에 의해 자극된 호산구는 대식세포와 mDC를 부려들여 이들 사이의 상호작용을 통해 2형 면역반응이 더욱 촉진됨 (Kato A, 2015).

3) 만성 부비동염의 병인기전에서 NK cell관련 연구현황

NK cell은 선천 면역세포 중의 하나로 바이러스에 감염된 세포 및 암세포를 제거하는데 핵심적인 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다(Vivier E et al., 2008; Long EO et al., 2013). 또한 최근들어 다양한 염증질환의 발병에도 중요한 역할을 함이 알려지고 있다. 실제로 NK cell은 수지상세포(dendritic cell), 대식세포(macrophage), T 세포와 직접적 및 cytokine을 통한 간접적 상호작용을 통해 면역반응 및 염증반응을 조절하는데도 핵심적인 역할을 함이 알려졌으며 최근 호중구(neutrophil) 및 호산구(eosinophil)과도 상호작용하여 이들에 의한 과도한 염증반응 억제에도 중요함이 알려졌다(그림 3). 실제로 동물 model에서 NK cell이 결핍되면 바이러스와 알레르기 항원에 의해 매개된 천식 등이 악화되고 이는 호산구성 및 과도한 Th2 염증반응유도에 기인한다는 것이 관찰되었다(Kaiko et al., 2010). 따라서 NK cell은 호산구성 및 Th2 염증반응의 억제에 중요할 것으로 생각되고 있다.

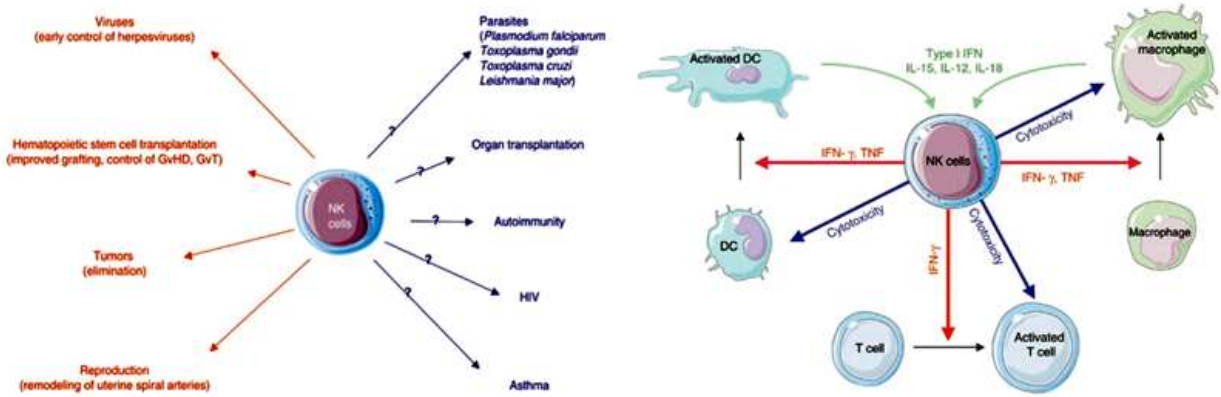

그림 3. NK cell의 생체 내 역할과 이를 통한 면역염증반응 조절. NK cell은 다양한 인체질환에 핵심적인 역할을 함. NK cell의 역할이 규명된 것은 붉은색, 그 중요성이 점점 부각되고 있는 것은 파란색으로 표시됨 (좌측 그림). NK cell은 다른 면역세포와의 직접적인 상호작용 및 cytokine 분비 등을 통해 다양한 면역반응 및 염증반응 조절 (우측 그림).

최근 본 연구진의 결과에 따르면 만성 부비동염 환자의 NK cell 활성(세포살해능력과 IFN-γ, TNF-α)이 정상인에 비해 크게 저하되어 있음을 규명하였다(그림 4). 특히 재발성 악성 만성 부비동염인 경우 NK cell의 기능이 더욱 심각하게 저하됨을 규명하였다. 추가적으로 NK cell의 기능 저하는 혈액 내 호산구증가증과 같은 악성 예후 인자와 연관되어 있음을 밝혀 NK cell 활성과 만성부비동염과의 인과관계를 규명하였다(Kim JH et al., 2013).

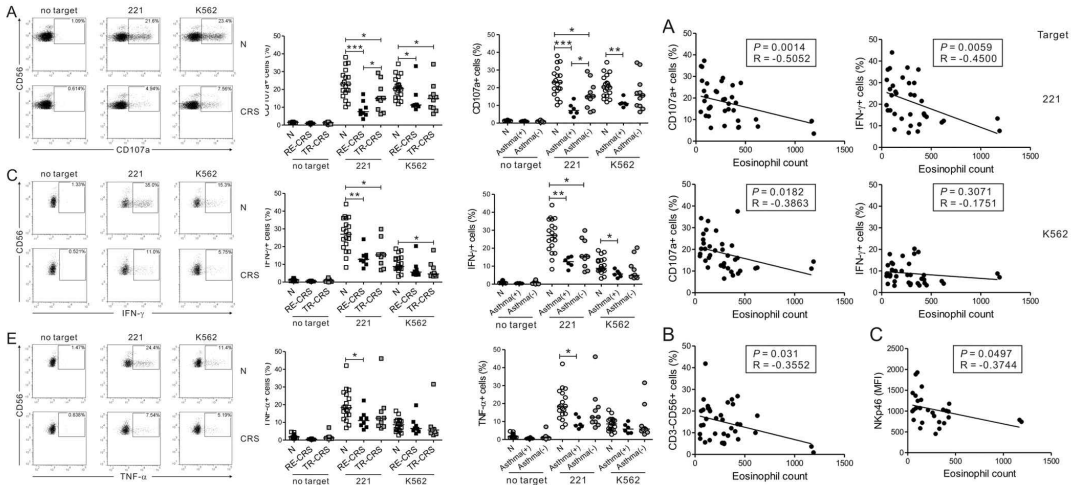

그림 4. 만성 부비동염 환자의 혈액 내 NK cell 활성도와 천식 및 호산구 증가증과의 상관성 분석. 만성 부비동염 환자의 혈액 내 NK cell은 세포살해능력과 IFN-γ, TNF-α의 생산능력이 정상 대조군에 비하여 감소되어 있으며, 특히 난치성 만성 부비동염(recalcitrant CRS) 환자에서 NK cell의 활성 저하가 더 심하게 나타남. 또한 천식이 동반되어 있을 때와 혈액 내 호산구증가증이 있는 경우 NK cell의 활성 결함이 더 두드러짐을 보임(Kim JH et al., 2013).

또한 후속 연구를 통해 만성 부비동염 환자의 NK cell과 호산구를 함께 배양하였을 때 호산구의 사멸(apotosis)이 정상대조군에 비해 감소됨을 확인하였다(그림 5). 실제로 만성 부비동염 환자의 비용에서 NK cell이 호산구와 상호작용(그림 화살표)을 하고 있음을 관찰할 수 있었다. 이를 통해 만성 부비동염 환자에서 NK cell의 기능 이상에 의한 호산구 사멸의 저하가 호산구성 염증과 연관될 것으로 생각되고 있다.

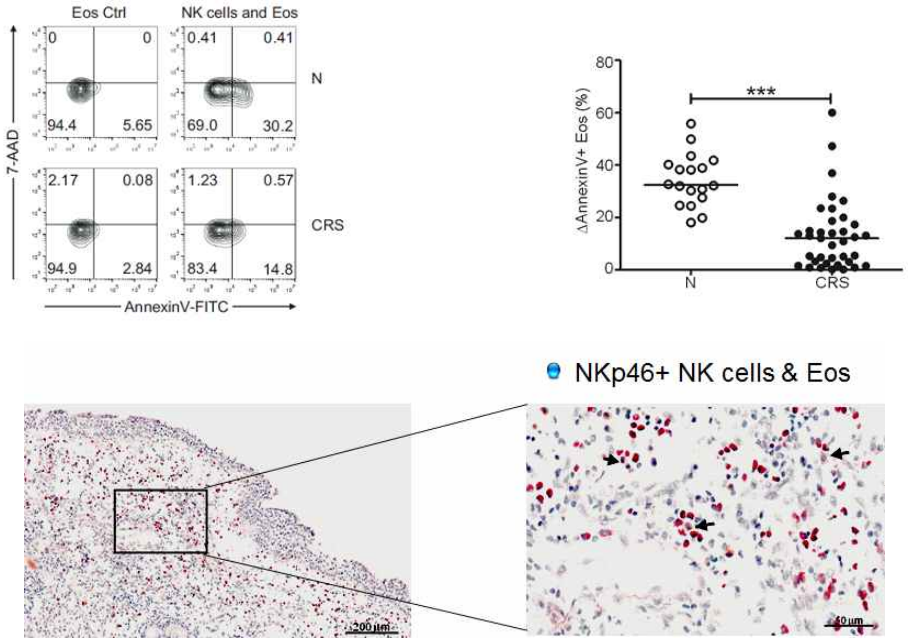

그림 5. NK cell과의 배양에 의한 호산구의 세포사멸 영향 분석(Kim JH et al., 2016).

또한 만성 부비동염 모델 마우스에 NK cell을 항체를 이용하여 결핍시켰을 때

난치성 호산구성 염증 및 질병 예후가 악화되는 것을 관찰하여 NK cell이 호산구성 염증을 조절하는데 중요한 역할을 함이 규명되었다(그림 6).

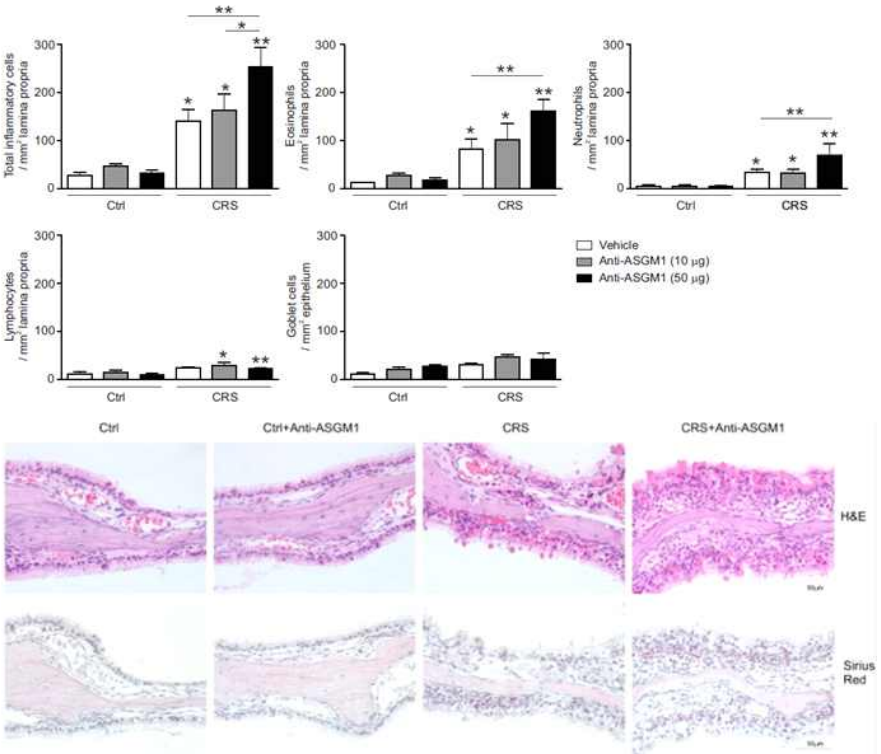

그림 6. 만성 부비동염 마우스 모델에서 NK cell 결핍에 의한 부비동 점막의 염증 및 조직학적 소견. 만성부비동염 마우스군(CRS)에 NK cell을 결핍시키면 호산구의 침윤이 증가하여 질환 예후가 악화됨을 관찰함(Kim JH et al., 2016).

따라서 만성 부비동염 환자에서 관찰된 NK cell의 활성결함은 난치성 호산구성 염증의 주요 원인일 수 있으며 이러한 결과를 바탕으로 NK cell 활성증진이 호산구성 만성 부비동염에 대한 신규 치료전략이 될 가능성이 있다.

3. 맺음말

만성 부비동염은 우리나라에서 호흡기 질환 중 진료실인원이 6위에 해당하며 사회·경제적 측면에서도 중요한 질환이나 이의 재발과 악화 요인에 대한 규명 및 이를 통한 치료법을 찾기 위한 연구가 아직까지는 매우 부족한 실정이었다. 이에 따라 정확한 병태생리학적 기전에 따른 질환 특이적 치료가 아닌 반복적인 증상 재발에 따른 대증적인 치료가 되고 있는 상황이다. 따라서 병태생리학적 기전 규명으로 환자별 병인에 따른 근본적인 치료를 통해 재발을 막을 수 있다면 만성 부비동염에 의한 사회경제적 부담이 감소할 뿐만 아니라 삶의 질을 크게 향상시킬 수 있다. 최근 많은 연구를 통해 NK cell을 포함한 다양한 선천면역반응의 이상이 만성 부비동염의 병인기전에 중요함이 규명되어 새로운 치료전략을 제공해 주었다. 일예로 NK cell의 활성증진 및 ILC2의 활성억제는 호산구성 만성 부비동염의 효과적인 치료방안이 될 것으로 기대된다. 현재 선천면역 뿐 아니라 다양한 측면에서 만성 부비동염에 대한 병인기전 규명에 많은 진전이 이루어지고 있어 향후 이러한 발견들이 만성 부비동염의 이해와 치료에 큰 진전을 가져올 것으로 기대된다.

4. 참고문헌

1. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015 Apr;64(2):121-30.
2. Lane AP. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2009;9:205-12.
3. van Drunen CM, Mjösberg JM, Segboer CL, Cornet ME, Fokkens WJ. Role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: progress and new avenues. Curr Allergy Asthma Rep 2012;12:120-6.
4. Ho J, Bailey M, Zaunders J, Mrad N, Sacks R, Sewell W, Harvey RJ. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. Clin Exp Allergy. 2015 Feb;45(2):394-403.
5. 홍승노, 김대우. 만성 비부비동염의 표현형에 따른 올바른 약물 치료. Allergy Asthma Respir Dis 2015;3(3):167-72.
6. Cho GS, Moon BJ, Lee BJ, Gong CH, Kim NH, Kim YS, Kim HS, Jang YJ. High rates of detection of respiratory viruses in the nasal washes and mucosae of patients with chronic rhinosinusitis. J Clin Microbiol. 2013 Mar;51(3):979-84.
7. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995;96:537-544.
8. Jang YJ, Lee YH, Shin SH. Rhinovirus-infected nasal polyp epithelial cells: effect on the activation and migration of eosinophils by airborne fungi. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(5):434-9.
9. Kim JH, Kim GE, Cho GS, Kwon HJ, Joo CH, Kim HS, Jang YJ. Natural killer cells from patients with chronic rhinosinusitis have impaired effector functions. PLoS One. 2013 Oct 18;8(10):e77177.
10. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol. 2008;9(5):503-10.
11. Long EO, Kim HS, Liu D, Peterson ME, Rajagopalan S. Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. Annu Rev Immunol. 2013;31:227-58.
12. Kaiko GE, Phipps S, Angkasekwinai P, Dong C, Foster PS. NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. J Immunol. 2010;185(8):4681-90.
13. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 2011;128:710-720.
14. Ramanathan M Jr, Lane AP. Innate immunity of the sinonasal cavity and its role in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;136:348-56.
15. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M Jr, et al. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. Am J Rhinol Allergy 2010;24:105-109.
16. Snidvongs K, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion. Laryngoscope. 2013 May;123(5):1070-4.