

만성폐질환의 병인에 실내에 존재하는 생물학적 초미세먼지의 중요성

(주)엠디헬스케어 대표이사

김 윤 근

1. 만성폐질환의 중요성

최근 몇 십 년 동안 천식과 만성폐쇄성폐질환 환자수는 증가하였고, 이는 주거환경의 변화와 큰 연관이 있다. 주거환경의 변화로 실내환경이 오염되고, 실내공기에 존재하는 생물학적 오염요소들은 면역기능 장애와, 천식 (Asthma), 만성폐쇄성폐질환 (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Diseases) 등과 같은 폐질환 등을 일으킨다 [1, 2]. 천식, 만성폐쇄성폐질환, 폐암 등의 질병은 전 세계적으로 사망자 수가 높은 주요 질병으로 알려져 있다 [3, 4]. 천식인 경우 생활환경이 도시화되면서 급증하고 있는 질환으로서 전 연령층에 걸쳐 약 10%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다. COPD인 경우에는 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하고, 고령화 사회로 진입할수록 환자 수는 더욱 늘어날 것으로 예상하고 있다. 폐암인 경우 최근 흡연율이 줄어들면서 오히려 비흡연자에서 발생하는 폐암이 문제가 되고 있다 [5]. 2012년 통계청 자료에 의하면 호흡기질환으로 인한 연간 사망자 수는 2006년 이후로 꾸준히 증가하고 있으며, 이 중에서 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망은 10대 사망원인 중 유일하게 증가 추세를 보이는 질환으로 알려져 있고, 2013년 WHO의 보고에서는 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망이 전 세계 사망원인의 4위를 차지하고 있다고 하였다. 폐암은 기도에 발생하는 악성종양으로서 국립암센터에서 조사한 바에 따르면 폐암 (Lung cancer) 발생률이 국내 10대 암 중에서 남성에서는 3위, 여성에서는 5위에 해당하고, 폐암으로 인한 사망은 전체 암으로 인한 사망원인의 22.3%를 차지할 정도로 암으로 인한 사망원인 중 제일 중요한 원인으로 밝혀졌다.

2. 만성폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성

천식, COPD와 폐암의 발생에 흡연, 대기오염물질 등이 중요하다고 알려져 왔다. 기도폐색을 특징으로 하는 천식, COPD는 폐에 만성적인 염증을 특징으로 하는 질환으로서, 폐에 만성염증을 일으키는

원인인자와 관련해서 크게 세 가지 원인인자를 예상할 수 있는데, 하나는 흡연이나 대기오염물질과 같은 화학물질이고, 둘째는 집먼지진드기에서 분비되는 알레르겐과 같은 단백질항원, 셋째는 바이러스나 세균 등에서 유래하는 생물학적 인자이다 (Fig 1). 화학물질의 위해성은 화학물질이 갖고 있는 고유한 약리 혹은 독성작용으로 나타나기 때문에 화학물질로 인해 심한 만성 염증질환으로 진행되는 것은 매우 드물다. 반면, 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자와 같은 생물학적 인자에 의한 염증반응은 경우에 따라 심한 염증반응이 지속적으로 나타날 수 있다. 이의 대표적인 예가 알레르겐이나, 바이러스, 세균성 인자에 포함된 단백질항원에 대한 과민반응이 기도에 발생하는 경우이다. 이는 우리 몸이 단백질항원에 과민반응을 보이는 경우, 아주 소량에 노출되어도 우리 몸은 항원을 해로운 것으로 인지함으로써 염증반응이 발생할 수 있기 때문이다.

최근 중국발 황사의 영향으로 미세먼지와 초미세먼지에 대한 국민적 관심이 고조되고 있다. 미세먼지 (Particulate matter)는 대기 중에 장기간 떠다니는 대기오염물질로서 입경 10 마이크로미터 이하를 PM10, 2.5 마이크로미터 이하를 PM2.5라고 한다. 최근 언론에서 PM2.5를 초미세먼지라고 하고 있으나, 초미세먼지 (Ultrafine particle)는 100 나노미터 이하의 먼지를 말하고, 입자의 특성상 침강이나 응집이 쉽지 않기 때문에 대기 중에 체류기간이 미세먼지에 비하여 길다. 초미세먼지의 중요성이 최근 부각되고 있는 이유는 건강의 위해성과 관련해서, 미세먼지가 폐에 침투하였을 때 폐포 내 대식세포에만 흡수되지만, 초미세먼지를 흡입하였을 때는 폐포 내 대식세포뿐만 아니라 기도 상피세포에도 흡수되어 기도에 염증반응을 유발할 뿐만 아니라, 전신적으로 흡수되어 건강에 위해성을 나타내기 때문이다.

3. 생물학적 초미세먼지의 핵심: 세균유래 나노소포

세포외 소포 (EV: extracellular vesicle, 細胞外小胞)는 모든 세포가 세포간 정보교환을 위하여 분비하는, 진화적으로 보존된 생명현상이다. 세균이 소포를 분비한다는 사실은 1960년대 전자현미경을 통해 처음으로 관찰하였고, 지름이 20-200 nm 인 구형의 인지질 이중층으로 되어있다 [6]. 최근까지도 세균이 분비하는 나노소포를 단순히 찌꺼기를 세포외로 배설하는 쓰레기로 생각하고, 이 물질의 임상적 중요성에 대해선 많은 관심이 없었다.

본 연구진은 실내먼지는 아파트 침대 매트리스에서 진공청소기를 이용하여 포집하였다. 포집한 실내먼지는 PBS (Phosphate buffer saline)에 풀어 초미세여과 (ultrafiltration) 및 초원심분리 (ultracentrifugation)을 이용하여 나노소포를 분리했다 [7]. 아파트 침대에서 수집한 먼지에는 세균이 분비하는 나노소포가 대량으로 존재하고, 이를 분비하는 것은 주로 *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus* 속 병원성 세균이었다. 또한 실내 먼지 내 세균유래 나노소포는 기도에 중증 천식과 COPD의 특징인 호중구성 염증을 유발하였다. 특히, 흔한 알레르겐에 감염된 아토피 소아에서 집먼지 내에 존재하는 나노소포에 감염된 경우 (나노소포특이 IgG 항체가 증가된 경우)에 알레르기증상이 없는 소아뿐만 아니라 비염, 아토피피부염을 갖는 소아에 비하여 천식증상을 갖는 소아에서 현저히 증가되어 있었다. 이러한 연구결과는 집먼지 내에 존재하는 세균성 나노소포에 노출이 되는 경우에 천식 발생이 증가할 위험성이 높음을 의미한다.

4. 세균유래 나노소포에 의한 폐질환의 면역학적 병인기전

만성폐질환의 면역학적 병인과 관련해서 호산구성 염증인 경우에는 Th2 면역반응, 비호산구성 염증은 Th1 혹은 Th17 면역반응이 중요하다고 알려져 있다 [8]. 실내먼지를 마우스에 투입 한 후 분석결과 폐안으로 Th1과 Th17의 침투를 일으킴으로써 호중구성 폐 염증 (neutrophilic pulmonary inflammation)의 원인이 된다는 사실을 확인하였다 [7]. 먼지 안에는 50-200 nm 크기의 나노소포가 많이 존재하는데, 나노소포에 의한 호중구성 염증의 면역학적 병인을 평가하고자, *in vitro* 실험에서 먼지에서 분리한 나노소포에서 TNF- α 와 IL-6가 먼지를 녹인 식염수에서 보다 통계적으로 유의하게 많이 증가되는 현상을 볼 수 있고, 나노소포의 농도가 높으면 보다 크게 증가되었다. 또한 실내먼지 내 나노소포를 이용한 *in vivo* 실험에서도 Th1과 Th17 세포에서 분비되는 IFN- γ 와 IL-17 분비가 유도되었다. 이는 실내 먼지에 존재하는 나노소포에 의한 호중구성 염증반응이 Th1과 Th17 면역반응에 의해 유도됨을 알 수 있다.

실내먼지에는 황색포도상구균과 같은 병원성 그람양성균이 서식하고 있다. 본 연구진은 황색포도상구균 유래소포가 아토피피부염, 만성부비동염뿐만 아니라 기도에 흡입되었을 때에는 호중구성 염증을 유도한다 [9-12]. 본 연구진은 황색포도상구균 유래소포가 *in vivo*에서 IFN- γ 와 IL-17 수준을 크게 증가시켰으며, *in vitro*에서는 TNF- α , IL-12와 IL-6를 증가시켰다. 또한, IFN- γ 와 IL-17 유전자 적중 마우스에서 나노소포에 의해 유도되는 호중구성 염증이 감소됨을 통해 황색포도상구균 유래소포에 의한 호중구성 염증은 Th1 혹은 Th17 면역반응에 의해 발생함을 알 수 있다.

대장균은 대표적인 병원성 그람음성균으로서 대장뿐만 아니라 실내 먼지에도 서식하는 것으로 알려져 있다. 본 연구진은 대장균 유래소포 흡입에 의해 발생하는 폐질환의 양상과 면역학적 병인기전을 규명하기 위한 연구를 수행하였다 [13]. 본 연구에서 대장균 유래소포를 마우스에 반복적으로 흡입시켰을 때, 호중구성 염증을 동반한 폐기종이 농도의존적으로 발생하였다. 또한, 폐기종은 Th1 및 Th17 세포에서 분비되는 IFN- γ , IL-17에 의해 유도되었다. 이러한 연구결과는 실내 먼지에 존재하는 병원성 세균 유래소포를 반복적으로 흡입하였을 때, 폐기종을 특징으로 하는 비가역적인 기도폐색이 초래됨을 알 수 있다.

5. 실내먼지 내 세균유래 나노소포 감작과 만성폐질환과의 연관성

실내 먼지에 존재하는 세균성 초미세먼지에의 감작이 천식, 만성폐쇄성폐질환,혈폐암 등의 만성폐질환 발생과의 연관성을 평가하기 위하여, 90명의 정상성인, 294명의 천식환자, 242명의 COPD환자, 325명의 폐암환자의 혈청에서 실내먼지 나노소포에 대한 특이 IgG 항체를 측정하였다 [14]. 실내먼지 나노소포 특이 IgG 항체 양성률 (정상인의 평균값 + 2SD 이상인 경우를 양성으로 판단함)은 천식환자의 13.6%, COPD환자의 29.3%, 폐암환자의 54.9%에서 나타났다 [10]. 통계적으로 위험수준을 평가하기 위하여, 연령, 나이, 흡연력을 보정하여 OR를 계산하였을 때, 실내먼지 나노소포에 감작이 된 경우, 천식인 경우 3.4배 (340%), COPD인 경우 8.0배 (800%), 폐암인 경우 38.7배 (3,870%)의 위험성을 보였다. 반면 흡연

력이 있는 경우에는 천식인 경우 0.3배, COPD인 경우 3.7배, 폐암인 경우 2.7배의 위험성을 보였다. 이러한 결과는 천식, COPD, 폐암의 발생에 실내 먼지에 존재하는 세균성 초미세먼지에의 노출에 의한 감작이 매우 중요한 원인인자이고, 어쩌면, 흡연보다도 만성폐질환을 일으키는 더욱 중요한 원인인자일 가능성도 생각해 볼 수 있다.

6. 결론

인간이 물을 통해 전염성 질환이 전파된다는 사실을 통해 깨끗한 물을 사용하게 되었고, 세균과 바이러스가 감염질환이 원인인자라는 사실을 통해 항생제와 백신이 개발되었다. 이러한 성과로 인해 최근 50년 사이에 인간 수명이 늘어나게 되면서, 만성 비전염성 난치성질환이 인간의 수명과 삶의 질을 결정하는 주요 질환으로 자리잡고 있다. 만성 난치성질환의 하나로 천식, 만성폐쇄성폐질환, 폐암이 중요하고, 이들 질환은 생활환경의 변화와 인구의 고령화와 함께 오히려 증가하고 있다. 이러한 현상의 기저에는 산업화와 도시화에 따른 원인인자에의 노출 증가가 중요한 원인이라 생각한다. 특히 주목할 점은 실내 환경이 외부와 차단되면서 실내 환경이 급격히 변하고 있고, 이의 결과로 천식, 만성폐쇄성폐질환, 폐암과 같은 면역기능 이상을 동반한 염증질환을 일으키는 원인인자가 실내에 다량으로 존재한다는 사실과 생활양식의 변화에 따라 실내에서 주로 생활하게 되면서 상기 질환의 발생은 오히려 증가한다는 사실이다. 실내에 병원성 세균에서 유래하는 나노소포가 다량 존재하고, 이것이 천식, 만성폐쇄성폐질환, 폐암의 중요한 원인인자라는 사실을 통해 최근 급증하고 있는 만성폐쇄성기도질환과 폐암을 일차적으로 예방하기 위하여 실내에 존재하는 병원성 세균과 이들 세균에서 유래하는 나노소포에의 노출을 회피하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 이를 위해선 세균의 주요 공급처인 집먼지진드기가 실내 환경에서 잘 자라지 못하는 환경을 만드는 것이 중요하고, 자연환기, 환기시스템 설치 등과 같은 먼지를 없애기 위한 노력이 중요하다고 판단한다.

7. 참고문헌

1. Kim YK, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol* 2007; 178:5675-82.
2. Jeon SG, et al. TH2 and TH1 lung inflammation induced by airway allergen sensitization with low and high doses of double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:803-12.
3. Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380:2095-128.
4. Murray CJ, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380:2197-223.
5. 양진호, 김윤근. 폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성. *Obstructive Lung Disease*. 2016; 4(2):62-4.
6. Lee EY, et al. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli*. *Proteomics*. 2007; 7:3143-53.

7. Kim YS, et al. Extracellular vesicles, especially derived from Gram-negative bacteria, in indoor dust induce neutrophilic pulmonary inflammation associated with both Th1 and Th17 cell responses. Clin Exp Allergy. 2013 Apr;43(4):443-54
8. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis. Allergy Asthma Immunol Res 2013 Jul;189-96
9. Hong SW, et al. Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation. Allergy. 2011 Mar;66(3):351-9.
10. Hong SW, et al. An important role of α -hemolysin in extracellular vesicles on the development of atopic dermatitis induced by staphylococcus aureus. PLoS One 2014;9(7):e100499
11. Choi EB, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. Allergy 2014; 69(4): 517-26
12. Kim MR, et al. Staphylococcus aureus-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation in a murine model via both Th1 and Th17 cell responses. Allergy 2012 Oct;67(10):1271-81
13. Kim YS, et al. Extracellular vesicles derived from Gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli*, induce emphysema mainly via IL-17A-mediated neutrophilic inflammation. J Immunol. 2015 Apr 1;194(7):3361-8
14. Kim YS, et al. IgG Sensitization to Extracellular Vesicles in Indoor Dust Is Closely Associated With the Prevalence of Non-Eosinophilic Asthma, COPD, and Lung Cancer. Allergy Asthma Immunol Res 2016 May; 8(3):198-205