

## Mechanisms driving atopic asthma initiation in children

연세대학교 의과대학 소아과학교실

손 명 현

### 서론

지난 5-10년 동안 전향적으로 이루어진 대규모 출생 코호트 연구를 통해 알레르기 천식의 조기 발현에 기존에 있던 통년성 알레르겐 감작을 배경으로 발생하는 영유아기 바이러스 기도 감염의 중요성이 밝혀지고 있다. 비록 이 인과 기전들에 대해서는 아직 논쟁이 남아 있지만, 소아 천식에서 항 IgE 항체 투여가 계절성 바이러스 관련 천식 악화를 둔화시킨다는 보고 등이 그 개념을 지지한다. 그러나 최근의 새로운 연구 결과들은 이 상황을 더욱 복잡하게 한다. 특히 인구 기반 세균 메타지놈 데이터의 조합들은 유아기 숙주-세균간의 병렬적 상호작용이 이 인과 경로를 조절할 뿐 아니라 천식의 발병에 독립적으로 기여하는 역할을 할 수 있음을 시사한다.

### 알레르겐에 대한 감작

성인에서 알레르겐에 대한 지속적인 노출로 인한 알레르기 증상 발현의 기초가 되는 TH2 메모리의 시작은 대부분 유아기로 다시 거슬러 올라간다. 1990년대에 시행된 연구들은 소아에서 알레르겐 특이 IgE 항체의 혈청치가 연령에 따라 증가함을 처음으로 밝혔고, 이는 많은 경우에 초기 몇 년 동안 증가하기 시작하는 것으로 나타났다. 이후 다양한 증거들, 특히 제대혈에서 알레르겐 특이 TH2 세포의 존재는 TH2 메모리와 관련된 초기 프라이밍이 자궁내에서 일어날 수 있음을 제시하였다. 그러나 T 세포에 대한 후속 연구들은 특이 알레르겐에 결합할 수 있는 기능적으로 미숙한 항원 수용체를 가지면서 면역학적으로 naïve한 recent thymic emigrants를 발견하였다. 대부분의 recent thymic emigrant 세포들은 활성화 후에 빠르게 사멸되지만, 일부는 국소미세환경에 존재하는 common  $\gamma$ -chain 사이토카인들에 의해 지속적인 기억 세포로 남게 된다. 추가연구에 의하면 안정적인 TH2 메모리 생성은 생후 6개월까지는 개시되지 않는다고 하였다.

영유아와 어린이에서 혈청 IgE 항체에 대한 최근 연구들은 매우 민감한 분석 방법을 사용하여 제대혈에서 태아의 알레르겐 특이 IgE를 측정함으로써 이 항체가 산모에서 기원한 것인지에 대한 논쟁을 재점화시켰다. 그러나, 이 항체가 태아에서 기원함을 지지하는 증거는 간접적이며 다른 연구 결과들에 의해 도전받고 있다. 또한 생후 5세까지 반복 수집된 샘플을 사용한 대규모 출생코호트의 출생후 혈청 IgE 수치의 전향적 추적에 의하면 알레르겐에 대한 IgE 항체 생성은 생후 6개월전에는 거의 시작되지 않음을 알 수 있다. 게다가 이러한 연구들은 조기 IgE 반응의 두드러진 특징들이 후속 유년기 동안 알레르기를 가지지 않는 상태로 남아 있는 사람들을 포함한 거의 모든 대상에서 적어도 초기에 발생한다는 것을 입증한다. 알레르기가 없는 대상군에서 IgE 수치는 0.01에서 0.35 kU/L의 허용 감작 임계치 미만의 농도 범위 내에서 주기적으로 오르고 내림을 보인다. 이 순환 과정은 개별 알레르겐 특이 메모리 반응 내에서 알레르겐 특이 TH2 세포와 조절 T 세포 사이의 기본 경쟁을 반영한다. 알레르기가 없는 대상군에서 이 교차 조절 과정(cross-regulatory process)은 결국 조절 T 세포가 지배하게 되고, 그 결과 특이 IgE 생산 감소와 함께 TH2 세포 증식이 종료되면서 알레르겐 특이 내성이 확립되어 대부분 영구적으로 지속된다.

### 호흡기 바이러스 감염의 역할

천식에서 호흡기 감염의 역할은 바이러스 감염이 천식 진단을 받은 어린이와 성인에서 천식 발작을 자주 유발하는 사실이 알려지면서 관심을 받기 시작했다. 또한 바이러스는 알레르겐처럼 독립적인 위험 인자로서 기능할 수 있다는 사실이 대규모 천식 출생 코호트의 자료 분석을 통해 확인되고 있다. 이 점에서 중요한 관찰은 호주의 RAINE 및 CAS 출생 코호트와 미국의 COAST 코호트 연구에서 제시되고 있다. 각 연구에서 유아기의 조기 알레르기 감작과 조기 중증 바이러스 하기도 감염은 독립적으로 지속성 천식 진단의 위험도를 증가시키지만, 두가지를 모두 경험한 어린이에서는 그 위험도가 최대치로 올라간다. 결정적으로 발생이 명백한 시너지 효과를 위해 알레르겐 감작은 관련 감염 에피소드를 선행할 필요가 있다. 즉, 단순히 TH2<sup>hi</sup>의 위험이 있는 표현형을 발현하기에는 충분하지 않지만, 오히려 대상자에서 이 상호작용이 직접적이고 활성 과정임을 의미하는 알레르겐에 대해 적극적인 IgE 생산을 요구한다. 또한 이 시나리오는 좀 더 나이가 든 연령 그룹의 천식 발생과 관련해서도 적용될 수 있다. 특히 입원이 필요한 학동기 연령의 중증 천식 악화는 일정하게 바이러스 감염에 의해 유발되고 80% 이상이 아토피성이다. 반면, 천식 중증도 스펙트럼의 하단에서 가을 바이러스 시즌 동안 감염 관련 하기도 질환과 천식 조절 소실의 빈도와 강도가 아토피성 천식 어린이에서 비아토피 천식군에 비해 상대적으로 높다.

### 호흡기 마이크로바이옴과 최근 이슈

알레르기 천식의 발병과 면역병인에 기여하는 호흡기 병원체 목록과 관련된 의문들은 최근까지 바이러스 병원체에 거의 독점적으로 초점을 맞추고 있었다. 영유아와 학동 전기 어린이들을 괴롭히는

두개의 중요한 바이러스는 호흡기세포융합바이러스(RSV)와 리노바이러스(HRV)로 알려져 있지만, 새로운 연구들은 세균성 병원균의 잠재적 역할에 대한 고민을 포함하면서 이 논쟁을 확대하고 있다.

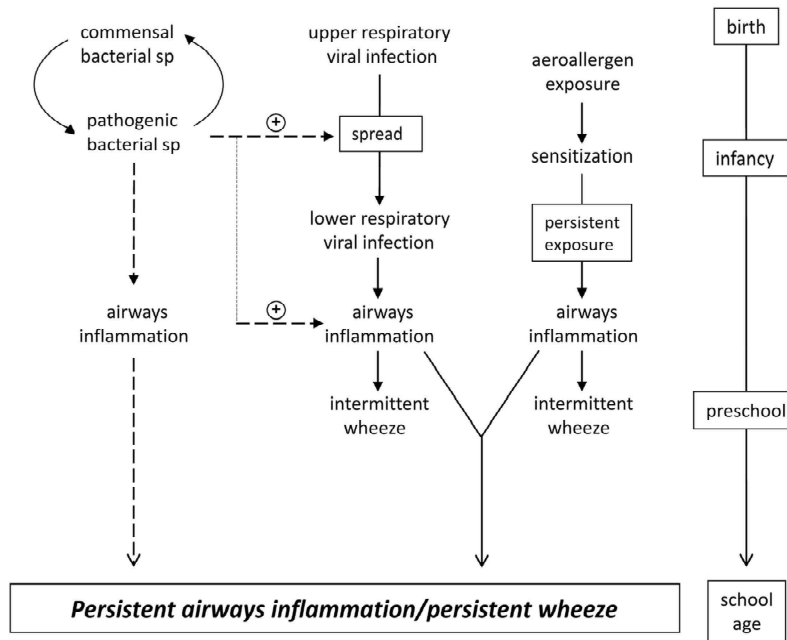
이 의문에 대한 관심을 재점화시킨 초기 결과는 건강한 사람이더라도 하기도 표면에 기본적으로 박테리아 게놈이 산재되어 있다는 보고였다. 즉, 하기도부터 비인두까지에 걸쳐 기도내에 상주하는 미생물이 있다는 주장이었다. 다른 단면연구는 잠재적 병원균과 양성 균주의 혼합을 포함하여 천식과 천식이 없는 성인과 어린이 사이의 하기도 세균 집단 모두 질적, 양적 차이가 있음을 밝혔다. 특히 하기도의 총 세균량은 천식 환자에서 더 높게 나타났다. 게다가 소수의 배양 미생물에 초점을 맞춘 예비연구는 유아기 단일 시점에 측정된 알려진 병원균의 초기 출생후 비인두 정착이 후속 천식 발병과 TH2 관련 면역 동반 향상의 위험 요인이 될 수 있음을 보고하였다. 또한 학동기 천식 및 천식이 없는 어린이들의 리노바이러스 감염시 병원성 세균의 검출은 천식 악화를 포함한 후속 호흡기 질환의 중증도 증가와 관련이 있었다.

이러한 관찰은 수년간 논의되었던 바이러스 호흡기 감염이 환경에 편재하는 세균성 병원균의 기회 감염에 대한 지역 방어를 약화시키고, 이 이차 병원균에 의한 점막 장벽 손상의 위험도를 증가시켜 후속 면역염증 반응과 연관된 조직 손상을 증폭시킬 수 있다는 가능성과 일치한다. 이 가능성과 관련하여 최근 알레르기 천식 증상을 가진 유아와 학생들이 일반적인 호흡기 세균 병원균에 대한 체액성 면역이 비정상적인 형태로 나타나는 것이 증명되었다. 이는 세균 제거에 중요한 특이 IgG1 항체 생산 감소와 세균성 병원균의 특이 항원에 대한 특이 IgE 수치 감소를 포함한다.

### 초기 천식 발현 인자들의 상호 작용

천식 발현에서 세균성 병원균 기회감염의 잠재적 역할에 대한 새로운 데이터는 이 과정에서 바이러스 감염과 알레르기 감작의 주요 기여를 입증하는 이전 연구 결과들을 뒷받침한다. 그림 1에서 보는 것처럼 유아기와 학동전기에 바이러스 하기도 감염이나 알레르겐 감작에 의해 유발되는 기도 염증은 각각 독립적으로 천명 표현형의 발생을 유도할 수 있지만, 대부분의 경우 그 결과는 “간헐적인(intermittent)” 천명이다. 그러나, 두 경로를 모두 경험하는 어린이의 경우, 특히 먼저 감작이 생겼을 때, 학동 전기에 천식으로 진단받을 수 있는 “지속적인(persistent)” 천명으로 진행할 위험이 훨씬 높다. 기본 염증 경로 사이의 이러한 상호 작용은 적어도 부분적으로 기도 점막과 골수에서 수행되는 FcεRI-의존 기전을 통해 매개되며, 특히 바이러스 제거 기전과 관련된 감염 부위에서 TH2 사이토카인 매개 염증 강화를 초래한다.

그러나, 그림 1에서 보는 것처럼 최근에는 호흡기 마이크로바이옴의 잠재적 역할이 추가되어 이 인과 경로를 더욱 복잡하게 만들고 있다. 1년 동안 고위험군을 대상으로 관찰한 CAS 코호트에서 건강할 때와 급성 바이러스 감염시 서로 다른 세균이 비인두에서 검출이 되며, 그때 존재하는 세균성 병원균은 일반적인 바이러스에 의한 호흡기 질환에서 하기도로의 감염 확산 유도 등의 직접 및 간접 역할을 수행하는 것으로 보인다. 또한 이 세균성 병원균들은 발열 등의 기도 염증 강화를 포함한 독립적인 효과를 발휘하여 후속되는 지속성 천명의 위험도를 증가시킨다.



**Fig. 1.** Causal pathways leading to development of persistent wheeze during the preschool years: emerging data on the contribution of the nasopharyngeal microbiome. (adaptive from J Allergy Clin Immunol. 2015;136:15-22.)

## 결론

유아기 상기도의 세균 집단과 중증 하기도 감염 감수성에 대한 새로운 연구 결과들은 천식 발현 초기에 이들 미생물의 잠재적 역할에 관한 단서를 제공하지만, 아직까지는 병산의 일각으로 보이며 다른 천식 코호트에서 진행되고 있는 추가 연구들에 의해 규명되어야 할 것이다.

## 참고문헌

- Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage. J Allergy Clin Immunol 2015;136:15-22.
- Piccinni MP, Mecacci F, Sampognaro S, Manetti R, Parronchi P, Maggi E, et al. Aeroallergen sensitization can occur during fetal life. Int Arch Allergy Immunol 1993;102:301-3.
- Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. J Immunol 1998;160:4730-7.
- Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. TH2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. Clin Exp Allergy 1997;27:1261-9.
- Rowe J, Kusel M, Holt BJ, Suriyaarachchi D, Serralha M, Hollams EM, et al. Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1164-73.

6. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:899-905.
7. Kusel MM, de Klerk NH, Kebabdz T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
8. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:281-5.
9. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
10. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:346-52, e1-3.