KISEP Information
臨床耳鼻：第15卷 第2號 2004
J Clinical Otolaryngol 2004;15:328-331

만성부비동염에서 진균의 역할

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실
신 승 헌

The Role of Fungi in Chronic Rhinosinusitis

Seung-Heon Shin, MD
Department of Otolaryngology, College of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu, Korea

서 론

부비동염은 이비인후과 영역에서 흔히 볼 수 있는 만성 질환으로 지속적인 비폐색, 점액성 비루, 후각 장애, 두통 등의 증상을 동반하는 비부비동 점막의 염증성 질환이다. 급성 부비동염의 경우 바이러스와 세균 감염이 주된 병인으로 알려져 있으나 만성의 경우는 알레르기, 점액섬모수송 이상, 해부학적 이상 등 다양한 가설과 주장이 있으며, 최근에는 진균과 세균 초항원의 역할에 대한 관심이 증가되고 있다.

1981년 Millar 등[1]이 처음 알레르기성 진균성 부비동염을 보고한 후 Charcot - Leyden crystals를 가지는 알레르기성 점소, 조직이나 비즙의 진균이 증명되고, 제 1형 과민반응을 가지면서 비용을 동반하는 경우 등을 진단의 기준으로 사용하고 있다. Ponikau 등[2]은 만성 부비동염 환자의 조직 특히 비즙에서 호산구 증가 소견을 보이고 비즙과 조직에서 진균을 증명하였으며, 대조군과 비교하여 제 1형 과민반응의 특징을 가지지 않는 호산구성 진균성 부비동염이라는 개념을 도입하였다.

지금까지 10만 여종의 진균이 알려져 있고 그 중 200여종만이 병원성을 가지고 있으며 *Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, Candida* 등은 호흡기 질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.[3][4] 진균성 부비동염은 수술을 시행 받은 만성 부비동염 환자의 10% 정도로 알려져 있었으나 진균 배양 기술과 분자생물학적 기법의 발전으로 진균성 부비동염의 진단율이 증가되고 있다. Ponikau[2]와 Shin 등[5]은 만성 부비동염 환자와 정상인의 비즙 대부분에서 진균을 배양하였으며, 부비동염 환자의 경우 정상인과 다른 진균에 대한 면역학적 반응을 보일 것이라는 가정 하에 연구를 진행하고 있다.

교신저자 : 신승헌, 705 - 718 대구광역시 남구 대명4동 3056 - 6 대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (053) 650 - 4525 · 전송 : (053) 650 - 4533
E - mail : hsseung@cu.ac.kr

진균과 비강 상피세포의 상호작용

호흡기 점막은 호흡기내로 들어온 미생물을 제거하기 위해 매우 효율적이고 특이한 기능과 구조를 가지고 있다. 상피세포는 세포간 폐쇄막 등의 물리적 장벽을 형성하여 항원의 이동을 차단하고, 상피세포의 배설세포에서 분비되는 glycoconjugates, 방어 단백물질과 효소들은 미생물을 직접적으로 제거하거나 탐식 작용을 촉진시켜준다. 비강 점액층은 비강내로 흡입된 물질을 점액섬모수송으로 분당 8~10 mm의 속도로 구인두로 배출시키고, 점막에 존재하는 lectin, glycoproteins, glycolipid 등은 식균작용을 돕고, 미생물이 상피세포와 접촉하지 못하도록 한다.[6] 비강 상피세포는 알레르기 물질에 노출되거나 세균의 침입 등 염증반응이 일어나는 경우 GM - CSF, IL - 8, TNF - α 등 각종 화학물질을 분비하여 염증세포의 활성화와 이주에 영향을 미쳐 국소 염증반응에 중요한

역할을 한다.[7] *Alternaria* 등 비강 내에 존재하는 진균은 비강 상피세포를 직접 활성화 시켜 IL-8, GM-CSF, RANTES 등의 화학매개물질 생성을 유도하여 국소 염증반응을 유발한다. 이 과정에 비강 상피세포의 protease activated receptors가 관여하며, 진균의 단백질분해효소 특히 serine protease가 중요한 역할을 담당한다. 활성화된 비강 상피세포에서 만들어진 화학매개물질들은 호산구와 호중구의 이주를 유도한다.[8]

비강내로 침범된 진균이 병원성을 나타내기 위해서는 점액섬모운동의 장애로 흡입된 물질의 배출 장애가 생겨 비강 상피세포와 접촉시간이 길어지거나 침입한 진균의 제거를 위해 비강 상피에 존재하는 살진균성 단백물질의 이상이 있는 경우 국소적 염증반응을 일으킨다. 세 번째로 진균에 의해 보체 체계와 항원-항체 반응이 억제되고, 탐식 세포에 의한 탐식작용이 진균에서 분비되는 gliotoxin, hyphal toxin 등에 의해 억제되는 경우이다. 마지막으로 진균에서 분비되는 단백분해효소들이 진균의 조직내 침투를 용이하게 하여 여러 가지 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다.[9]

만성 부비동염 환자의 진균에 대한 면역반응

진균은 인체내에 침범하여 세포군 형성, 알레르기 반응, 자가면역반응, 염증반응 등 다양한 형태로 나타난다. 진균에 대한 인체 반응은 개인의 유전적 요인, 감염 경로와 부위, 국소 면역반응과 침범한 진균의 종류 등에 의해 결정되는데 Th1(INF-γ) 림프구에 의한 세포매개면역(cell mediated immunity)을 통한 탐식작용 등의 기전을 통해 진균에 대한 방어가 이루어진다. Th1 림프구의 역할이 약해지고 상대적으로 Th2(IL-4 & IL-5) 림프구의 역할이 강화되면서 진균성 감염이 일어나게 된다.[10]

부비동염 환자의 말초혈액 단핵구를 비강에서 흔히 검출되는 진균인 *Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum, Penicillium notatum* 등과 함께 배양한 경우 *Penicillium*을 제외한 세가지 진균들은 정상인에 비해 많은 양의 IL-5 생산을 유도하였고, 특히 *Alternaria*의 경우는 IL-5 뿐아니라 INF-γ와 IL-13의 생성도 촉진하였다.[11] 이는 Sanchez-Segura 등[12]이 부비동 혹은 비용 조직내 세포들이 IL-5, IL-13, INF-γ 등을 가짐으로 만성 부비동염의 염증반응에는 Th1, Th2 반응이 공존한다는 보고와 일치하는 소견이다. 만성 부비동염 환자의 진균에 대한 Th1, Th2 면역반응은 비강 점막의 염증반응을 유지, 강화 시키고 개형에 관여하는데, 이는 진균이 Staphylococcus enterotoxin B와 같은 초항원(superantigen)으로서의 기능을 가지고 있기 때문인 것으로 알려져 있다.[13]

진균과 호산구의 상호작용

만성 부비동염의 발생기전에 대한 논란이 있음에 불구하고 대부분의 만성 부비동염은 몇 가지 공통적인 특징을 가지고 있다. 만성 부비동염환자의 비강 점막은 염증성 비후가 있으며 조직과 비즙 내에 호산구 증가 소견을 보이고, CD4+ T 림프구 등의 염증세포 증가를 특징으로 한다.[14] 림프구에서 분비하는 사이토카인들(IL-4, IL-5, IL-13, INF-γ 등)은 조직으로 염증세포의 이동을 유도하며 이들 세포의 생존 능력을 향상시켜 준다. 특히 호산구는 세포독성 과립단백인 eosinophil cationic protein(ECP), major basic protein(MBP) 등을 분비하여 비점막 상피세포의 비후와 세포 탈락을 유도하고 결과적으로 각종 세균과 항원의 침범을 용이하게 하여 염증반응을 유지 악화시킨다.[15] 일반적으로 호산구 증가는 알레르기성 염증 반응 즉 제 1형 과민성 반응에서 나타나는 소견이나 만성 부비동염 환자의 경우 Th1 사이토카인(INF-γ)과 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5)이 동시 증가하는 것으로 밝혀져 알레르기 유무와 관계없이 호산구증다증을 보여 알레르기가 만성 부비동염의 발생 기전에 중요한 역할을 담당하지 않음을 알 수 있다.[12][16] 그렇다면 만성 부비동염 환자에서의 호산구 증가의 원인과 호산구의 역할은 무엇일까?

Khan 등[17]은 만성 부비동염 환자의 조직 MBP 면역형광염색에서 혈액에서 조직으로 이동한 호산구의 대부분은 정상적인 세포 형태를 유지하고 있으나, 조직에서 비즙으로 이동한 호산구의 대부분은 활성화되어 정상적인 세포는 찾아보기 어렵고, 많은 양의 호산구 단백물질이 비즙에 포함되어 있다고 보고하였으며, 이때 분비된 세포 독성 단백물질은 비강 상피세포를 손상시켜 염증

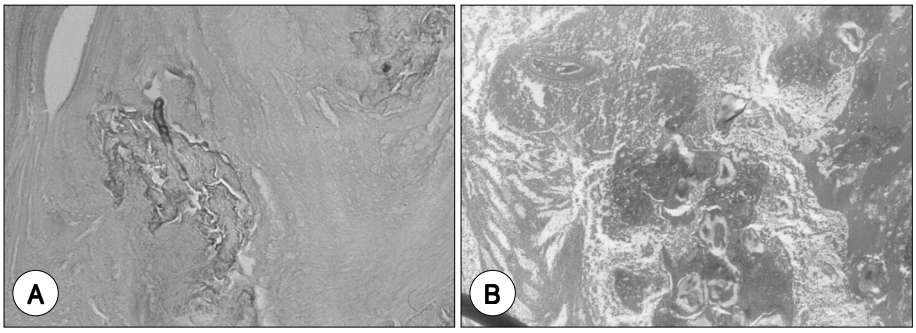

Fig. 1. Histologic findings of nasal secretions. A : Gomori-methenamine silver stain and B : Electron microscopic findings show fungal hyphae were surrounded by allergic mucin and they have different microscopic density which represent destroying process of fungi.

반응을 악화시키고 비강상피의 탈락을 유발하며, 비용의 형성에 관여할 것으로 보고하였다. 그러나 호산구의 활성화가 단순히 인체에 악영향을 미치는 것이 아니라 호산구에서 유리된 세포독성물질이 비강내 존재하는 진균을 파괴하는 방어기전에 관여하는 것으로 알려져 있다. Shin 등[18]은 만성 부비동염과 정상인 비강에서 흔히 배양되는 진균과 호산구를 함께 배양하여 여러 가지 진균 중 특히 *Alternaria*가 호산구 활성화에 관여하며, 진균에 포함되어 있는 serine protease가 호산구 활성화에 중요한 역할을 담당함을 보고 하였다(Fig. 1).

항진균제를 이용한 만성 부비동염의 치료

호산구성 진균성 부비동염의 개념이 도입된 후 항진균제를 사용하여 만성 부비동염을 치료하고자 하는 시도가 있었다. Amphotericin B(AMB) 0.1 mg/ml을 하루에 두 번 비강 세척하여 39~75%의 만성 부비동염 환자의 증상 호전과 비용 크기의 감소가 있었다는 보고가 있었으나,[19][20] Weschta 등[21]은 무작위 이중맹검법을 통한 연구에서 AMB 국소 치료가 부비동염의 증상을 도리어 악화시키는 것으로 보고하였다. 이 연구의 경우는 3 mg/ml의 AMB를 분무하여 국소 치료방법과 사용된 약제 농도의 차이가 타 연구와 다른 결과를 얻게 된 이유로 생각된다. 저자의 경우 0.1 mg/ml, 0.05 mg/ml의 AMB와 생리식염수로 4주간 비강 세척을 시행한 후 비용종의 IL-5, IL-8, INF-γ, RANTES의 농도 변화를 살펴본 결과 IL-5 농도의 감소를 관찰할 수 있었으나 세 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않아 AMB와 생리식염수의 비강세척이 유사한 효과를 보임을 알 수 있었다.[22] 하지만 대부분의 보고자들이 부비동 내시경수술 후 시행한 AMB 국소 치료가 효과가 있다고 하였는데 이는 약물이 부비강내로 충분히 들어갈 수 있었는데 기인하는 것으로 수술 후 AMB 세척은 비용 및 부비동염의 재발 방지에 도움을 줄 것으로 본다.

결 론

최근 만성 부비동염의 발병 기전에 진균의 역할이 강조되면서 호산구성 진균성 부비동염의 개념을 사용하게 되었다. 호산구성 진균성 부비동염은 비강 점막에 존재하는 진균이 비강 상피세포와 림프구를 자극하고 이때 생성된 각종 화학매개물질이 염증세포 특히 호산구의 이주와 활성화를 유도하며, 호산구의 세포독성 단백물질들은 비강 진균의 제거에 관여한다는 병리생리학적 이론을 가지고 있다. 지금까지 연구에서는 진균이 림프구에 작용하여 Th1, Th2 사이토카인을 생성시키고, 비강 상피세포를 활성화하며, 호산구의 세포독성 단백질의 생성을 유도하는 것으로 밝혀져 있다. 지금까지는 *Alternaria*가 여러 진균 중 만성 부비동염의 중요한 병인으로 생각되고 있으나 호흡기에 존재하는 다른 진균 또한 부비동염의 발병에 관여할 수도 있다. 또한 지금까지의 연구는 비강에서 배양된 진균이 아닌 상업적으로 생산된 진균을 사용한 것으로 비강 내에 존재하는 진균과 항원 역가의 차이가 있을 것이고, 생산 과정에 진균 항원 특성의

소실, 변화가 초래될 수 있다는 한계를 가지고 있다. 비강 내 존재하는 진균의 농도가 지금까지의 실험에서 사용된 진균의 농도와 연관성이 있는지에 대해서도 계속적인 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 만성 부비동염 · 진균 · 호산구 · 상피세포.

REFERENCES

1) Millar JW, Johnston A, Lamb D. *Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. Proceedings of the Scottish Thoracic Society 1981;36:710.*
2) Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, *et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin Proc 1999;74:877-84.*
3) Koivikko A, Viander M, Lanner A. *Use of the extended Phadebas RAST panel in the diagnosis of mould allergy in asthmatic children. Allergy 1991;46:85-91.*
4) Shen HD, Lin WL, Tam FM, Wang SR, Tsai JJ, Chou H, *et al. Alkaline serine protease: a major allergen of Aspergillus oryzae and its crossreactivity with Penicillium citrinum. Int Arch Allergy Appl Immunol 1998;116:29-35.*
5) Shin SH, Lee YH, Lee SJ, Kim CG, Ye MK. *Analysis of fungi in the nasal secretion of chronic rhinosinusitis patients. Korean J Otolaryngol 2002;45:479-82.*
6) Schonheyder H, Stolzenberg ED, Zasloff MA. *Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. Science 1995;267:1645-8.*
7) Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. *Inhibitory effect of macrolides on Interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. Laryngoscope 1997;107:1661-6.*
8) Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, Timmerman AJ, Borger P. *Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1185-93.*
9) Kauffman HF, Tomee JFC. *Inflammatory cells and airway defense against Aspergillus Fumigatus. Immunol Allergy Clin North Am 1998;18:619-40.*
10) Romani L. *The T cell response against fungal infections. Curr Opin Immunol 1997;9:484-90.*
11) Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, *et al. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airbone fungi. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1369-75.*
12) Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C. *T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. J Allergy Clin Immunol 1998;102:953-60.*
13) Dennis DP. *Chronic sinusitis: Defective T-cells responding to superantigens, treated by reduction of fungi in the nose and air. Arch Envir Health 2003;58:433-41.*
14) Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. *A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. J Allergy Clin Immunol 1988;81:867-75.*
15) Hoover GE, Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Gross CW, Wheatley LM. *Chronic sinusitis: risk factors for extensive disease. J Allergy Clin Immunol 1997;100:185-91.*
16) Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean K, Yasuel Z, *et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus non-allergic chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995;96:537-44.*
17) Khan DA, Cody II DT, George TJ, Gleich GJ, Leifeman KM. *Allergic fungal sinusitis. An Immunohistologic analysis. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1096-101.*
18) Shin SH, Kim JK, Kita H. *Activation of eosinophils with airborne fungi. Korean J Otolaryngol 2004;47:549-53.*
19) Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Zeng C, Lacroix JS. *Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. J Laryngol Otol 2002;116:261-3.*
20) Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. *Intransal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2002;110:862-6.*
21) Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, riechelmann H. *Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, double-blind clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1122-8.*
22) Shin SH, Ye MK. *The effects of topical amphotericin B on the expression of cytokines in nasal polyps. Acta Otolaryngol 2004, in press.*