

급성 폐손상후 repair

영남대학교 의과대학 내과학교실

정 진 홍

Lung repair after acute lung injury

Jin Hong Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu

서 론

급성 폐손상은 폐포의 급속한 변형으로 가스교환의 장애를 일으킨 상태이며, 성인형호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome, 이하 ARDS)은 급성 폐손상의 가장 심한 형태이다. 급성 폐손상 환자에 대한 대증요법이 많이 개선되었지만, 아직도 ARDS는 50 % 이상의 사망률을 나타낸다. ARDS의 예후는 급성 폐손상후 효과적인 repair 여부가 큰 비중을 차지한다. 급성 폐손상 직후 폐포모세혈관막에서의 손상은 섬유증식성 반응의 초기단계로 동시에 폐 repair 과정의 시작이 된다. 폐포내로 염증세포의 축적과 혈장의 유입으로 폐포의 미세환경은 변화되고, 폐의 실질 및 기질세포의 변형에 따라 섬유화로의 조직재형성으로 진행되거나 혹은 정상 폐포구조로 복귀되게 한다. 급성 폐손상후의 섬유증식성 반응에 대한 보다 적극적인 연구와 이해는 폐 repair를 조절할 수 있는 치료법의 개발을 가능케 할 것이며 ARDS의 예후에도 영향을 미칠 것으로 생각된다.

급성 폐손상

급성 폐손상은 폐포에서 상피세포와 내피세포의 광범위하고 심한 손상을 특징으로 한다. 급성 폐손상은 다양한 원인에 의해 유발되지만, 원인에 관계없이 유사한 형태학적 변화를 보이게 된다. 정상 폐포에서의 제1형상피세포는 얇은 세포질을 통해 가스를 교환하게 용이하게 하고 동시에 간질층의 수분이 폐포내로의 유입을 방지한다. 급성 폐손상에서는 상피세포층의 심한 파괴로 인

하여 간질층 수분이 폐포내로 가득 유입되어 폐부종을 일으켜 가스교환 장애와 폐포부위의 단락을 일으킨다. 더욱이 미세혈관계에서는 내피세포가 손상을 입어 소실하게 되고 노출된 내피세포기저막에 혈액응고 산물이 축적되어 미세혈전이 조장되며 미세혈액순환은 손상받게 된다. 상피세포기저막과 내피세포기저막 사이의 간질층에서도 부종이 생기고 호중구 및 단핵구 등이 간질층과 폐포내로 모여 들게되며, 혈장단백, 섬유소, 세포의 괴사성 조직파편(debris) 등으로 구성된 초자양막(hyaline membrane)이 폐포관을 따라 형성하게된다. 상기 모든 현상은 환자가 호흡곤란을 호소함과 동시에 일어나게 된다.

폐 repair

급성 폐손상후 일어나는 폐 repair는 간질층, 공기-폐 접촉면 및 혈액-폐 접촉면 등 3 군데 부위에서 각각 일어난다. 이들 3 부위 모두에서 적절한 repair가 되면, 급성 폐손상으로 인한 투과성의 손상이 완전히 교정되며 정상적으로 가스교환은 회복된다. 반면에 이들 부위에서 효과적으로 repair가 되지 않으면 가스교환은 지속적으로 장애를 나타낸다. 폐의 형태학적 분석에서는 비효율적인 폐 repair의 대부분은 폐포내에 섬유조직의 과도한 축적에 의한것이라고 보여주고 있다.

1. Effective repair

공기-폐 접촉면과 간질층의 정상적인 repair는 주로 제2형상피세포에 의한 재상피화가 포함된다. 제2형상피

세포는 surfactant를 분비하며 제1형상피세포의 전구세포(progenitor)로써 역할을한다. 간질층의 repair는 결합조직의 순리적인 축적과 섬유모세포의 복제가 철저히 조절되면서 extracellular matrix의 복구가 이루어진다. 이러한 과정으로 정상적인 가스교환이 가능케 하는 폐포벽의 물리적 속성이 회복된다. 급성 폐손상 환자의 미세순환계의 repair 역시 중요한 부분으로, 혈액-폐 접촉면의 repair는 미세순환계의 재개통과 재내피화가 필수적이다.

급성 폐손상 후 repair 과정은 수시간내 일어난다. 섬유소, fibronectin, 그외 다른 matrix 성분 등으로 구성된 폐포삼출액은 3 차원의 골격을 형성하여 폐포구조를 유지케하고 노출된 기저막으로 유착되는 것을 방지하며, 염증세포, 상피세포, 중간엽세포 및 내피세포 등의 이주처를 제공한다.

공기-폐 접촉면 및 간질층의 effective repair에는 1) 폐포내 debris의 제거 촉진, 2) 섬유모세포의 모집, 증식 및 분화 등에 의한 순리적인 extracellular matrix의 복구, 3) 폐포면의 재생피화의 촉진 그리고 4) 새로운 모세혈관의 형성(angiogenesis) 조절 등의 과정을 필요로 한다. 이러한 과정에는 손상받지 않은 기저막의 유지가 결정적이며, 보존된 기저막의 이동통로를 통해 세포들은 유입 및 증식이 되고 조직 재형성 및 정상 폐구조의 재건이 이루어지는 골격을 제공한다. 만약 폐포면의 repair가 부적절하게 이루어지면, 폐포내에는 여러 세포, 미세혈관 그리고 결합조직 matrix 등으로 채워져 효과적인 가스교환을 방해한다.

2. Maladaptive repair

ARDS환자의 사망률이 50%를 반영하듯 때때로 급성 폐손상후 폐에서 일어나는 복잡한 repair과정은 어긋날 수 있다. 사망한 환자에서 볼 수 있는 특징적인 병변은 섬유증식성 반응 및 extracellular matrix의 과도한 축적이다. 섬유증식성 반응동안, 섬유모세포는 상피기저막의 틈을 통해 폐포내로 이주해 들어오게 된다. 이어서 폐포내에서는 중간엽세포의 복제와 미세혈관망의 발달로 채워진다(Figure1). 이러한 폐포내 육아조직은 가스교환에 영향을 미치는 섬유화된 폐상태로 만든다. 폐포내가 육아화된 경우 임상적인 문제는 폐내 단락에 의한 저산소혈증이다.

조직학적 분석에서 폐섬유화는 ARDS의 시작후 36

시간에서 보이게 되고, ARDS가 진행된 경우에는 폐의 총 collagen치의 증가를 볼 수 있으며, ARDS로 사망한 환자의 대부분에서 형태학적으로 폐 섬유화를 볼 수 있다. 게다가 기관지폐포 세척액에서 제3형 procollagen의 농도의 증가는 환자의 사망과 밀접한 관계가 있다고 한다.

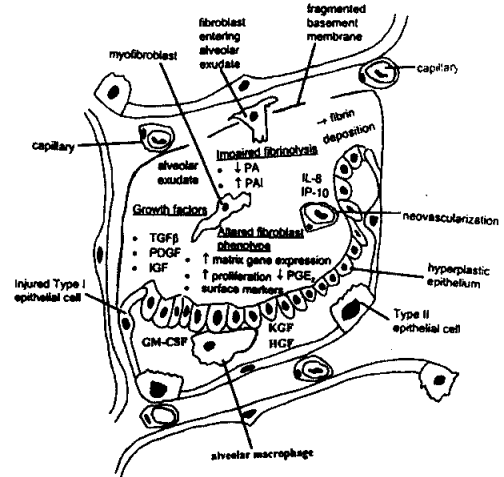


Figure 1. Fibroproliferative changes following ARDS.

폐포내 debris의 제거

급성 폐손상 동안, 폐포내에는 손상된 상피세포, 염증세포, 부종 그리고 섬유소가 풍부한 삼출액(hyaline membrane) 등으로 채워진다. 이러한 삼출기에서는 정상 폐포 환경과 달리 급속하고 현저한 변화를 보인다. 정상 폐포에는 urokinase-type plasminogen activator (uPA)의 존재로 섬유소용해력을 가지게 되어 효과적으로 폐포내 섬유소를 제거시킬 수 있다. ARDS 환자에서는 기관지폐포 세척액의 섬유소용해력의 억제로 인해 부분적으로 폐포내에 섬유소가 축적된다. 이러한 섬유소 용해의 장애는 urokinase 단백질의 감소와 urokinase/plasmin inhibitor의 증가에 기인한다. 그리고 폐포상피세포의 변화는 urokinase 활성도의 감소에 상당한 기여한다. 상피세포표면에는 urokinase 수용체가 있어, 폐포상피세포 단층면에서는 혈장에서 유래된 섬유소의 matrix를 용해할 수 있다. 상피세포는 urokinase와 plasminogen activator inhibitor 둘다 합성함으로써 폐포내 섬유소용해력의 균형을 유지한다고 알려져 있다. 따라서

섬유성 폐질환에서 섬유소의 존재는 상피세포의 소실 혹은 상피세포의 섬유소용해기능의 불균형에 기인한다.

손상받은 폐포미세혈관막을 통해 폐포내로 혈액응고 요소들의 유입이 역시 폐포내 섬유소의 축적에 기여한다. 정상 폐포면에는 tissue factor/factor VII 및 urokinase가 풍부하지만 양측 혈액응고통로의 말단부 기질이 부족하다. 급성 폐손상시, 폐포 procoagulant 활성도는 섬유소 침착과 비례해서 증가한다. uPA와 plasmin의 inhibitor의 유입은 ARDS 초기의 항섬유소용해상태에 상당한 기여를 한다. 따라서 폐포미세혈관막의 투과성 증가는 말단부 혈액응고 요소를 제공함으로써 섬유소 침착에 중요한 역할을 하게 된다.

급성 폐손상에서 폐포내 섬유소의 제거는 회복과정에서 핵심적이다. 만약 섬유소가 효과적으로 제거된다면 정상 폐포의 재건은 가능하나, 섬유소가 잔존한다면 섬유모세포가 섬유소 matrix로 이동하고 collagen을 분비하게 된다.

Extracellular matrix의 복구

간질층의 repair에는 섬유모세포의 유입과 엄격히 조절된 복제가 필요하다. 이들 중간엽세포는 순서에 따라 결합조직을 침착시켜 extracellular matrix를 복구시킨다. 중간엽세포의 이동과 증식을 촉진하는 성장인자들이 ARDS 환자의 폐포면에 존재한다고 한다. Platelet-derived growth factor (PDGF)와 연관된 3 종류의 peptide가 ARDS 환자에서 채취한 세척액에서 확인되었으며, 이들 peptide는 혈소판, 단핵구, 내피세포, 섬유모세포 등에서 유리될 수 있다. 이외에도 섬유증식성 반응에 관여하는 성장인자로 epidermal growth factor, insulin-like growth factor등이 급성 폐손상환자의 기관지폐포 세척액에서 확인되었다. 외인성 성장인자가 급성 폐손상후 섬유모세포의 기능을 조절하는데 중요한 역할을 한다고 하지만, 중간엽세포는 외인성 peptide 성장인자가 없는 상태에서도 지속적인 증식이 가능하다고 한다.

Prostaglandin E₂ (PGE₂)는 섬유모세포 기능의 downregulator로 광범위하게 연구되고 있다. PGE₂는 주요 eicosanoid 산물로, 섬유모세포의 증식을 감소시켜 collagen 농도를 감소시킬 수 있으며, autocrine 형태로도 섬유모세포 기능을 조절할 수 있을 것으로 추정된다. Stable PGE₂ analog의 분무를 하거나 complementary DNA encoding COX-2를 transfection 해서 PGE₂ 농도

를 증가시킴으로써 섬유화를 감소시키고 궁극적으로 섬유증식성 폐질환 환자의 예후의 향상을 기대할 수 있다고 한다.

염증성 및 섬유성 폐질환에서 섬유모세포는 새롭게 분화된 상태로 변환한다고 하며, 변환된 세포는 외부 signal 없이도 섬유증식성 반응을 영속시키는 것이 가능하다고 한다. 섬유모세포 기능을 upregulate시키거나 섬유모세포 기능을 downregulate시키는 인자를 소실시키는 과정의 획득이 급성 폐손상후 섬유증식성 반응의 핵심적인 부분이다.

재상피화

염증성 폐손상후 repair 동안 노출된 폐포기저막은 상피세포로 연속적으로 배열되어 덮혀져야 한다. 폐손상후 폐포에 재거주하는 상피세포는 폐손상의 정도에 좌우된다. 폐손상의 정도가 미미한 경우에는, 제2형상피세포가 남아있어 제1형상피세포로 증식 및 분화한다. 광범위하게 손상을 받아 제2형상피세포가 생존하지 않은 부위에서는, bronchiolar epithelial like cell이 폐포에 재거주하게 된다. 중간정도의 손상에서는, 제2형상피세포가 폐포면을 덮는 주된 상피세포가 된다.

폐포의 repair는 제2형상피세포의 증식과 분화에 좌우된다. 재상피화 기전에는 제2형상피세포의 증식과 분화를 지시하는 다양한 성장인자 및 그들의 수용체가 관여하는 것 같다. Keratinocyte growth factor (KGF) 및 hepatocyte growth factor (HGF) 등은 제2형상피세포의 유사분열물질로 알려져 있다. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 역시 제2형상피세포에 직접 작용하여 증식, 분화 혹은 apoptosis를 조절한다고 하고 제2형상피세포의 증식과 분화에 영향을 미치는 다른 autocrine pathway도 존재한다고 알려져 있다.

Angiogenesis

새로운 혈관형성은 급성 폐손상후 repair에서 섬유증식성 반응의 필수적 과정이다. 이 과정에는 angiogenesis factor로 알려진 외인성 성장조절 signal에 조절되는 혈관내피세포의 이동과 복제가 포함된다. 급성 폐손상후 내피세포의 이동과 복제를 조절하는 signal은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만, 혈소판 및 대식세포가 angiogenesis factor의 중요한 세포원인 것 같다.

Angiogenesis의 시작은 조직 손상부위에 제일 먼저 모인 세포중의 하나인 혈소판에서 분비되는 angiogenesis factor에 의해서 이루어진다. 염증화된 폐의 미세환경하에서는 혈소판의 응집과 탈과립화에 의해 platelet-derived endothelial cell growth factor(PD-ECGF)의 농도가 증가되어 내피세포에 대한 화학주성과 복제를 유도하여 새로운 혈관을 형성하게 한다. 폐손상의 후기에는 대식세포가 혈소판의 조절 역할을 대신하게 된다. 급성 폐손상후 대식세포는 폐포벽의 염증부위에 축적되어 basic fibroblast growth factor(bFGF) 및 transforming growth factor- α (TGF- α) 같은 내피세포 성장촉진제를 유리시킨다고 한다. 그외 다른 angiogenesis factor로 tumor necrosis factor- α 와 TGF- β 등이 있다.

대식세포와 혈소판이 angiogenesis에 중요한 역할을 하지만, fibrin degradation product같은 extracellular matrix 성분도 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.

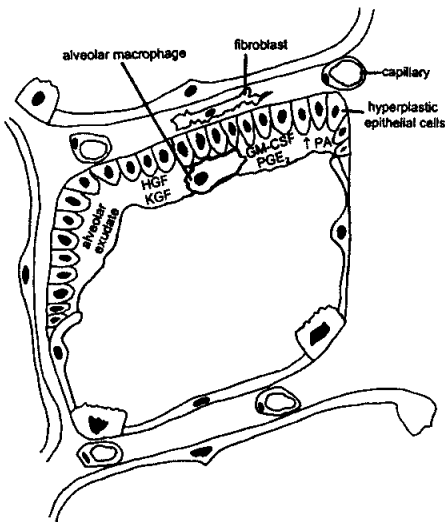


Figure 2. Repair of the alveolocapillary membrane following ARDS.

Conclusion

여러 효과기 분자(effector molecule)들이 autocrine 및 paracrine 통로를 통해 섬유증식성 반응에 영향을 미치는 것 같다(Figure 2). 급성 폐손상후 효과적인 repair에는 폐포내 debris의 제거, extracellular matrix의 재건, 폐포면의 재생피화 그리고 적절한 모세혈관의 형성의 과정이 필요하다. 급성 폐손상후 효과적인 repair가 되지

않는 경우에는 지속적인 가스교환에 장애를 보이므로, 섬유증식성 반응을 촉진시키는 signal과 이런 과정을 정상적으로 종결시키는 signal에 대한 연구가 절실한 입장이다. 비록 섬유증식성 반응에 대한 분자생물학적 및 세포학적 지식이 미미한 수준이지만, 섬유증식성 반응에 영향을 주는 signal에 관련된 새로운 치료적 시도는 ARDS 환자의 예후에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL: *Acute respiratory distress in adults*. *Lancet* 2:219-223, 1967
- 2) Vracko R: *Significance of basal lamina for regeneration of injured lung*. *Virchows Arch A Pathol Anat* 355:264-274, 1972
- 3) Vracko R: *Basal lamina scaffold-anatomy and significance for maintenance of orderly tissue structure*. *Am J Pathol* 77:314-346, 1974
- 4) Crouch E: *Pathobiology of pulmonary fibrosis*. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 3: 259:L159-L184, 1990
- 5) Martin C, Papazian L, Payan MJ, et al: *Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome*. *Chest* 107:196-200, 1995
- 6) Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, et al: *Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome*. *Ann Intern Med* 122:17-23, 1995
- 7) Chapman HA, Allen CL, Stone OL: *Abnormalities in pathways of alveolar fibrin turnover among patients with interstitial lung disease*. *Am Rev Respir Dis* 133:437-443, 1986
- 8) Hasdey JL, Bachwich PR, Lynch JP, et al: *Procoagulant and plasminogen activator activities of bronchoalveolar fluid in patients with pulmonary sarcoidosis*. *Exp Lung Res* 14:261-278, 1988
- 9) Simon RH, Gross TJ, Edwards JA, et al: *Fibrin degradation by rat pulmonary alveolar epithelial cells*. *Am J Physiol* 262:L482-L488, 1992
- 10) Gross TJ, Simon RH, Kelly CJ, et al: *Rat alveolar epithelial cells concomitantly express plasminogen activator inhibitor-1 and urokinase*. *Am J Physiol* 260:L286-L295, 1991
- 11) Sitrin RG, Brubaker PG, Fantone JC: *Tissue fibrin deposition during acute lung injury in rabbits and its relationship to local expression of procoagulant and fibrinolytic activities*. *Am Rev Respir Dis* 135:930-936, 1987
- 12) Idell S, Gonzales K, Bradford H, et al: *Procoagulant activity in bronchoalveolar lavage while in adult*

- respiratory distress syndrome: contribution of tissue factor associated with factor VII. *Am Rev Respir Dis* 136:1466-1474, 1987
- 13) Idell S, James KK, Levin EG, et al: *Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome.* *J Clin Invest* 84:695-705, 1989
 - 14) Snyder LS, Hertz MI, Peterson MS, et al: *Acute lung injury: Pathogenesis of intra-alveolar fibrosis.* *J Clin Invest* 88:663-673, 1991
 - 15) Chen B, Polunovsky V, White J, et al: *Mesenchymal cells isolated after acute lung injury manifest an enhanced proliferative phenotype.* *J Clin Invest* 90:1778-1785, 1992
 - 16) Bitterman P, Wewers M, Rennard S, et al: *Modulation of alveolar macrophage-driven fibroblast proliferation by alternative macrophage mediators.* *J Clin Invest* 77:700-708, 1986
 - 17) Goldstein R, Polgar P: *The effect and interaction of bradykinin and prostaglandins on protein and collagen production by lung fibroblasts.* *J Biol Chem* 257:8630-8633, 1982
 - 18) Baum B, Moss S, Breul R, et al: *Effect of cyclic AMP on the intracellular degradation of newly synthesized collagen.* *J Biol Chem* 255:2843-2847, 1980
 - 19) Wilborn J, Crofford LJ, Burdick MD, et al: *Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E₂ and to express cyclooxygenase-2.* *J Clin Invest* 95:1861-1868, 1995
 - 20) Adamson IY, Bowden DH: *The type 2 cell as progenitor of alveolar epithelial regeneration: a cytodynamic study in mice after exposure to oxygen.* *Lab Invest* 30:35-42, 1974
 - 21) Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG: *Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders.* *Lab Invest* 46:39-53, 1982
 - 22) Panos RJ, Rubin JS, Aaronson SA, et al: *Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor/scatter factor are heparin-binding growth factors for alveolar type II cells in fibroblast-conditioned medium.* *J Clin Invest* 92:969-977, 1993
 - 23) Panos RJ, Bak PM, Simonet WS, Zsengeller ZK, et al: *Intratracheal instillation of keratinocyte growth factor decreases hyperoxia-induced mortality in rats.* *J Clin Invest* 96:2026-2033, 1995
 - 24) Huffman Reed JA, Rice WR, Zsengeller ZK, et al: *GM-CSF enhances lung growth and cause alveolar type II epithelial cell hyperplasia in transgenic mice.* *Am J Physiol* 273(4 Pt 1):L715-L725, 1997
 - 25) Deterding RR, Havill AM, Yano T, et al: *Keratinocyte growth factor prevents bleomycin lung injury in rats.* *Proc Assoc Am Physicians* 109:254-268, 1997
 - 26) Yano T, Deterding RR, Simonet WS, et al: *Keratinocyte growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 15:433-442, 1996
 - 27) Chen G-H, Curtis JL, Mody CH, et al: *Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on rat alveolar macrophage anti-cryptococcal activity in vitro.* *J Immunol* 152:724-734, 1994
 - 28) Brandes ME, Finkelstein JN: *Stimulated rabbit alveolar macrophages secrete a growth factor for type II pneumocytes.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 1:101-109, 1989