

RSV 감염증과 기관지 천식

연세대학교 의과대학 내과학교실

박 중 원

RSV는 paramyxoviridae family에 속하는 RNA 바이러스이며, 10개의 단백질로 구성되어 있다. 크게 A와 B strain으로 구분되며, A strain이 일반적으로 우점종이다. RSV 감염에 의한 모세기관지염은 병원에 입원한 소아에서 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.¹⁾ 소아에서 입원한 세기관지염의 50~90%를 차지한다. RSV는 비후두 상피세포에 처음 감염된 후 2~8일간 잠복해 있다가 하기도로 전파되어 세기관지염, 폐렴을 일으킨다. 특징적인 병리소견은 소기관지 상피세포의 괴사와 박리가 현저하며, 점액분비와 염증세포에 의해서 소기관지폐쇄가 관찰된다. 또한 지금까지의 많은 역학조사에 따르면 소아 천식과의 연관성이 보고되고 있어,^{2,3)} RSV가 직·간접적으로 의료·경제에 미치는 영향은 매우 크다.

RSV와 천식발병과의 관계는 여러 역학조사에 의해서 증명되었다. Sigurs 등은 병원에 입원한 중증의 RSV 환자 47예를 7.5세까지 경과 관찰한 바에 따르면 current asthma의 유병률이 23%인 반면에 대조군은 2%에 불과하였다(Fig. 1).²⁾ 이러한 결과는 다른 연구자에 의해서도 뒷받침된다.³⁾ 그러나 RSV 감염과 천식의 발병이 연관되어 있다 하더라도 이들 간의 인과관계가 증명된 것은 아니다. 많은 연구자들이 RSV 감염이 알레르기 염증반응과 알레르겐 감작빈도를 높여서 천식을 일으킨다고 이야기하고 있으나 일단의 연구자들은 유전적으로 아토피 배경이 있거나 기관지 과민반응이 있는 환아군이 RSV에 감염될 때 천식과 유사한 임상증상이 유발되고 천명음이 들린다고 한다. 현재로서는 두 가지 가설 모두 지지하는 실험적 임상적 근거를 가지고 있으며, 2가지 가설 모두 실제로 관여할 것으로 생각된다. 이 자리에서는 지금까지 RSV에 의해 유발되는 면역학적 반응 및 임상소견에 대해서 간단하게 고찰하고자 한다.

RSV는 인체에서 다양한 면역반응을 유발할 수 있으며, 이는 다른 호흡기 바이러스와 큰 차이점이다. RSV 감염에 의해 획득된 면역력에는 양면성이 있다. 한쪽에서는 감염에

서 회복을 촉진하고 부분적인 예방 효과도 기대할 수 있지만 반대로 면역반응으로 인해 병변이 유도될 수 있다. 이러한 현상을 단적으로 보여주는 것이 1960대의 formaline inactivated RSV vaccine 사건이다. 당시 formaline inactivated RSV vaccine 접종받은 소아중 RSV 감염에 의해서 80%내외가 입원했으며, 일부 환자는 이로 인해 사망하였으며, 부검소견을 보면 폐에 호산구 침윤이 현저하였다.⁴⁾ 실제로 Kim 등이 보고한 바에 따르면 RSV 감염된 일부 환자의 기관지 폐포 세척액 소견을 보면 eosinophilia가 관찰되고,⁵⁾ RSV 특이 IgE가 검출되며,⁶⁾ 환자의 증상도 천식과 비슷한 천명음이 청진되어 Th₂ 면역반응이 일부 환자에서 관여함을 알 수 있다. 마우스 동물실험에서 보면 감염 조건에 따라서 Th1 면역반응이외에 Th₂ 알레르기 면역반응도 유발될 수 있음을 알 수 있다.⁷⁻⁹⁾ RSV에는 10종의 단백질로 구성되었으며, 각각의 단백질이 일으키는 면역반응에 차이가 있다. 지금까지의 연구결과에 의하면, RSV의 여러 단백질 중 F protein은 Th₁ 면역반응을, G protein은 대표적인 Th₂ cytokine인 IL-5, IL-13 등을 생산하는 것으로 알려졌으며,^{9,10)} M protein은 CD8+ T 세포의 활성화에 관여 한다. 마우스 동물실험에서도 G protein이나 formaline inactivated RSV로 먼저 감작시킨 다음에 RSV에 감염시킬 경우에는 호산구성 염증반응이 유발되며, 이때 Th₂ cytokine이 증가된다.^{9,11)} RSV 감염에서 CD4 T

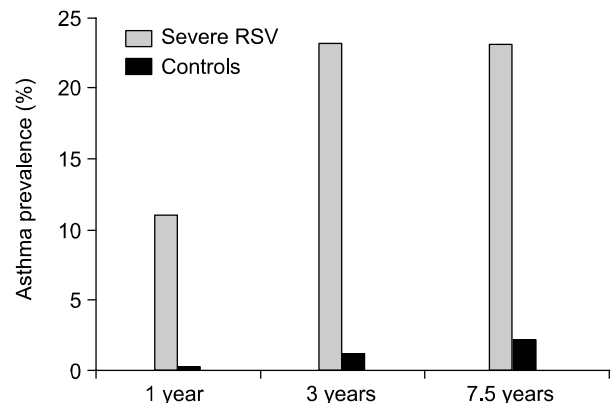


Fig. 1. Rate of current asthma in the 47 RSV children and the 93 control children, at ages 1, 3, and 7.5.²⁾

책임저자 : 박중원, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실, 우: 120-752
Tel: 02) 361-5442, Fax: 02) 393-6884
E-mail : parkjw@yumc.yonsei.ac.kr

세포와 CD8+ T 세포의 역할에 대해서도 논란이 있다. 두 세포 모두 RSV 면역반응에 매우 중요한 역할을 담당함에 대해서는 이견이 없으나, 구체적인 기능에 대해서는 논란이 있다. 일단의 연구자는 CD4+ T cell이 RSV 감염에 의한 폐병변을 주로 일으키고, CD8+ T 세포 경우에는 면역성을 부여하고 RSV에 의한 폐병변을 억제하는 것으로 보고한 바 있다.^{10,12)} 최근 들어서는 바이러스 감염모델에서 밝혀진 memory CD8+ T 세포가 면역능력 획득에 아주 중요한 역할을 담당함이 밝혀진 바 있으며,¹³⁾ RSV 감염시에도 CD8+ memory T 세포가 면역성 획득에 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다. 반면에 RSV 감염모델에서 CD8+ T 세포에서 IL-5가 생성되어 호산구 염증반응 및 기도 과민반응을 일으킨다는 보고도 있다.^{7,8)} 따라서 아직까지도 RSV 감염에서 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포의 역할에 대해서도 더 많은 연구가 필요하다.

RSV 특이 항체의 경우에 제한적이지만 면역효과가 있는 것으로 알려져 있다. Rat에서 RSV의 F protein 및 G protein에 특이 IgG1 항체를 투여할 경우 상기도에는 큰 영향을 미치지 못하지만 하기도 감염은 예방이 가능하다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 임상에서도 신생아에게 어머니에서 추출된 RSV 중화항체를 투여할 경우 치료효과가 있고 RSV 감염 고위험군을 대상으로 단클론항체를 투여할 경우 예방효과가 있다는 보고도 있다.¹⁵⁾

RSV는 다른 호흡기 바이러스와 달리 감염에 의해 생기는 면역력이 불완전하여 1~2년 후에 동일한 strain의 RSV에 여러 번 재감염되는 경우를 흔히 볼 수 있으며, 효과적인 백신이 개발되지 않고 있으며,¹⁶⁾ RSV에 감염된 후에도 오랫동안 기도에 남아있어 만성적으로 기도 염증을 일으킬 가능성이 제시되고 있다. 마우스 감염모델에서 RSV에 의해 유도되는 CD8+ 세포는 다른 호흡기 바이러스에 의해 유도되는 CD8+ 세포에 비해 perforin 발현, IFN- γ , 항원자극에 의한 증식력 등 여러 기능이 떨어지는 것으로 보고된 바 있으며,¹⁷⁾ 이러한 사실은 왜 RSV가 재감염이 잘되고 오랜 기간 기도에 잠복해 있을 수 있음을 부분적으로 설명하고 있다. 실제로 마우스 RSV 감염모델에서 보면 감염시킨 지 100일 이상 경과되어도 PCR로 RSV가 검출할 수 있다는 보고가 있으며,¹⁸⁾ RSV와 동일한 paramyxoviridae에 속하면서 마우스가 자연숙주인 Sendai 바이러스에 감염된 마우스 모델에서 만성적인 기도과민반응이 유발됨을 보여준 바 있다.¹⁹⁾

RSV감염시 대표적인 Th1 cytokine인 IFN- γ 가 현저히 올라가고 CD8+ T 세포침윤이 증가한다.²⁰⁾ 그러나 RSV가 알레르기 염증반응을 유발할 수 있음은 반복된 RSV 감염모델에서 확실히 알 수 있다.^{21,22)} 마우스 모델에서 생후 1주 이

내에 RSV에 감염되었다가 6주에 재감염되었을 때 Th2 면역반응이 유도되어 호산구 염증반응과 더불어 강한 기도과민반응, 그리고 기관지상피세포에서의 mucus 생성이 현저하게 증가되었다. 반면에 생후 3주 이후에 처음 RSV에 감염될 경우에는 protective immunity를 획득하여 RSV 재감염시 기도과민반응이 억제됨을 알 수 있었다. 이러한 실험 결과는 RSV에 처음 폭로되는 나이에 따라서 재감염시 나타나는 면역반응의 양상(Th₁ or Th₂)이 결정되고, RSV감염에 의해서 알레르기 염증반응이 유발될 수 있다는 점을 명확히 보여주며, 더 나아가 RSV 감염이 기관지 천식으로 진행할 수도 있음을 시사한다. 지금까지의 연구결과에 의하면 IL-5,^{7,8)} IL-4,²¹⁾ 그리고 특히 IL-13^{9,22)}이 RSV에 의한 알레르기 염증반응을 유발시키는 것으로 알려져 있으며, IFN- γ 는 알레르기 염증반응을 억제한다는 보고가 있다.^{23,24)} 그러나 RSV감염과 천식간의 연관성을 증명하기에는 아직도 해결해야 할 점이 있다.

중요한 의문 중의 하나는 RSV 감염이 실내 알레르겐의 감작에 미치는 영향이다. RSV에 감염된 환자에서 RSV 특이 IgE가 검출된다.⁶⁾ 그러나 RSV 감염에 의해서 폭로되는 실내 알레르겐에 대한 특이 IgE 생성을 조장하는지에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다. 현재까지의 역학조사에 따르면 RSV 감염이 알레르겐의 감작률을 높인다는 연구결과²⁾와 그렇지 않다는 연구결과가 동시에 보고되고 있어³⁾ 이에 대한 의문이 고조되고 있다. Sigurs 등의 보고에 따르면 중증의 RSV 감염 환자의 경우 7.5세에 34%에서 흡입알레르겐에 감작되었으며, 대조군은 15%에 불과하여 RSV감염이 알레르겐 감작에 영향을 미친다고 주장하였다.²⁾ 그러나 Stein 등은 비록 RSV가 천식의 빈도는 높이지만 아토피 빈도에는 별다른 영향이 없는 것으로 보고하였다.³⁾ 따라서 RSV감염이 과연 알레르겐의 감작빈도에 미치는 영향을 알기 위해서는 후속연구가 필요하다.

RSV는 일반적으로 소아에서 문제를 일으키는 바이러스로 알려져 있다. 그러나 최근에 성인의 community acquired viral pneumonia의 원인을 분석한 바에 따르면 RSV는 influenza 다음으로 중요한 바이러스성 폐렴의 원인으로 알려져 있다.²⁵⁾ 1991년에서부터 1999년까지 미국에서 바이러스성 호흡기-순환기 질환 사망률을 조사한 바에 의하면 RSV감염에 의해서 매년 11,321명이 사망하며, 소아보다는 고연령군에서 더 사망빈도가 훨씬 높다(Table 1).²⁶⁾ RSV는 COPD 환자와 성인 천식환자에서 만성적으로 검출된다. 68세의 stable COPD 환자를 대상으로 혈청학적 검사와 PCR로 객담혹은 비즙액에서 검출되는 바이러스를 동정해보면 RSV가 가장 많이(23.5%)이 검출되며, 염증지표(혈중

Table 1. Estimated annual age-specific influenza- and RSV-associated deaths for the 1990-1991 through 1998~1999 seasons²⁶⁾

Age group, yr	Influenza	RSV
<1	26	211
1~4	66	24
5~49	789	641
50~64	2,623	1634
≥64	32,651	8,811
	36,155	11,321

fibrinogen치 및 IL-6 치)와 혈중 CO₂치와도 유의한 상관관계가 관찰되었다.^{27,28)} 이러한 사실은 low grade RSV 감염증이 기도에 오랫동안 지속되며, COPD의 발병에 관여할 가능성을 시사해준다.

현재 대증요법 이외에 RSV 감염증에 대한 특별히 효과적인 치료제가 없다. 최근 들어 중증의 RSV 감염증환자에서 항바이러스제제인 Ribavirin²⁹⁾을 흡입시켜 부분적인 효과를 얻고 있다. 그러나 Ribavirin사용이 RSV감염에 의한 장기적인 합병증(천식, postinfectious wheezing 등)에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많으며, RSV 재감염에 의한 알레르기 염증반응에 미치는 영향에 대해서는 연구되지 않았다. 그 이외에도 IV globulin, RSV hyperglobulin,³⁰⁾ monoclonal antibody,¹⁵⁾ 그리고 leukotriene receptor antagonist³¹⁾가 이용되나 그 임상효과가 제한적이다.

결론

RSV는 소아뿐만이 아니라 성인에서도 매우 중요한 호흡기 바이러스이다. RSV는 동일한 균주에 의해서 반복감염이 가능하며, 최근 들어 고연령군에서 RSV에 의한 폐렴이 큰 문제가되고 있으며, 성인에서 RSV 감염증에 대한 중요성에 대한 인식이 고조되고 있다. RSV 예방을 위해서는 궁극적으로는 기전연구를 통해 백신이 필요하나 아직까지 요원한 실정이며, RSV에 대한 새로운 치료법개발이 시급하다.

참고 문헌

- Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbjornsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7
- Stein RT, Sherrill D, Catharine WJM, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5
- Kim HW, Canchola JG, Grandt CD, Pydes G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405-21
- Kim CK, Kim SW, Park CS, Kim BI, Kang H, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:64-71
- Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr* 1999;135:14-20
- Schwarze J, Cieslewicz G, Joetham A, Ikemura T, Hamelmann E, Gelfand EW. CD8 T cells are essential in the development of Respiratory syncytial virus-induced lung eosinophilia and airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 1999;162:4207-11
- Schwarze J, Makela MJ, Cieslewicz G, Dakhama A, Lahn M, Ikemura T, et al. Transfer of the enhancing effect of respiratory syncytial virus infection on subsequent allergic airway sensitization by T lymphocytes. *J Immunol* 1999;163: 5729-34
- Johnson TR, Parker RA, Johnson JE, Graham BS. IL-13 is sufficient for respiratory syncytial virus G glycoprotein-induced eosinophilia after respiratory syncytial virus challenge. *J Immunol* 2003;170:2037-45
- Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJM. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med* 1994;179:81
- Openshaw PJM, Clarke SL, Record FM. Pulmonary eosinophilic response to respiratory syncytial virus infection in mice sensitized to the major surface protein G. *Int Immunol* 1992;4:493-500
- Srikiathachorn A, Braciale TJ. Virus-specific CD8+ T lymphocytes down regulate T helper cell type 2 cytokine secretion and pulmonary eosinophilia during experimental murine respiratory syncytial virus infection. *J Exp Med* 1997;186:421-32
- Ku CC, Murakami M, Sakamoto A, Kappler J, Marrack P. Control of homeostasis of CD8+ memory T cells by opposing cytokines *Science* 2000;288:675-8
- Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, Chanock RM. Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Res* 1985;3:193-206
- Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivumab and update on the RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-6
- Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory syncytial-virus infections, reinfections and immunity. *N Engl J Med* 1979;300:530-4
- Chang J, Braciale TJ. Respiratory syncytial virus infection suppresses lung CD8+ Tcell effector activity and peripheral CD8+ T-cell memory in the respiratory tract. *Nature Med* 2002;8:54-60
- Schwarze J, D'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJM. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell

- immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:801-5
- 19) Walter MJ, Morton JD, Kajiwara N, Agaov E, Holtzman MJ. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest* 2002;110:165-75
 - 20) Park JW, Taube C, Yan ES, Joetham A, Balhorn A, Takeda K, et al. Respiratory syncytial virus-induced airway hyperresponsiveness is independent of IL-13 compared with that induced by allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1078-87
 - 21) Culley FJ, Pollott J, Openshaw. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002;196:1381-6
 - 22) Dakhama A, Park JW, Taube C, Joetham A, Balhorn A, Miyahara N, et al. Age at first infection determines the phenotypes of airway inflammation to re-infection by respiratory syncytial virus (RSV) in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(abstr):757A
 - 23) Durbin JE, Johnson TR, Durbin RK, Mertz SE, Morotti RA, Peebles RS, et al. The role of IFN in respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Immunol* 2002;168:2944-51
 - 24) Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WMC, Brus F, Draaisma JMTh, et al. Local interferon-γ levels during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection are associated with disease severity. *J Infect Dis* 2001;184:355-8
 - 25) Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE Jr, Erdman DD, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996;174:456-62
 - 26) Thompson WW, Shay DK, Weintaub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86
 - 27) Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sadnerson G, Message S, MacCallum P, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23
 - 28) Wiethege GR, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37-42
 - 29) Adams R, Christenson J, Petersen F, Beatty P. Pre-emptive use of aerosolized ribavirin in the treatment of asymptomatic pediatric marrow transplant patients testing positive for RSV. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:661-4
 - 30) Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globuline treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997;100:937-42
 - 31) Welliver RC, Hintz KH, Glori M, Welliver RC. Zileuton reduced respiratory illness and lung inflammation, during respiratory syncytial virus infection, in mice. *J Infect Dis* 2003;187:1773-9