

Tissue Remodeling in Rhinosinusitis

Heung-Man Lee

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Division of Biomedical Sciences,
Institute for Medical Devices Clinical Trial Center, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

비부비동염의 조직재형성

이 홍 만

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received March 25, 2013

Accepted April 10, 2013

Address for correspondence

Heung-Man Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Korea University

College of Medicine,

148 Gurodong-ro, Guro-gu,

Seoul 152-703, Korea

Tel +82-2-2626-3185

Fax +82-2-868-0475

E-mail lhman@korea.ac.kr

Chronic rhinosinusitis is characterized by chronic inflammation of the nasal and paranasal mucosae and is currently classified into two major subgroups on the basis of the absence or presence of nasal polyps. A distinct set of inflammatory and remodeling factors has been found elevated in chronic rhinosinusitis. Transforming growth factor- β and matrix metalloproteinases are critical factors involved in the remodeling process. Transforming growth factor- β has been implicated as an important factor in remodeling processes involved in chronic rhinosinusitis, and serves as a main switch for different remodeling patterns in chronic rhinosinusitis.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:327-31

Key Words Chronic rhinosinusitis · Extracellular matrix · Matrix metalloproteinase · Remodeling · Transforming growth factor- β .

서 론

조직재형성(tissue remodeling)은 인체 모든 기관의 상처를 치유하는 과정에서 중요하며, 세포외기질(extracellular matrix)의 생성과 분해를 모두 포함하는 동적인 과정으로 정상적인 조직 생성으로 조직 재형성이 이루어지지만, 때로는 병적인 조직 생성으로 병적인 조직재형성이 일어나기도 한다.¹⁾

하기도의 조직재형성에 대하여는 광범위한 연구가 진행되어 있으며 여기에는 상피세포층, 점막고유층 그리고 점막하선조직이 관련되어 있다. 중요한 조직학적 특징으로는 대식세포와 림프구 침윤, 섬유아세포 증식, 신생혈관 형성, 결합 조직형성과 조직파괴 등이 있다. 그리고 상기도의 만성 비부비동 질환에서도 조직재형성이 일어나며 이것은 만성 비부비동염의 유형에 따라 다르다.

만성 비부비동염은 전세계 인구의 15%의 유병률을 가지고 있고 사회 경제학적으로 중요한 영향을 미치고 있다.²⁾ 만성 비부비동염은 염증과 재형성의 형태에 따라 비용을 동반한 형태

와 비용을 동반하지 않는 두 가지 유형으로 나누어진다.³⁾ 비용이 동반된 만성 비부비동염의 경우에는 Th2형의 호산구성 염증이 우세하며 IL-5, eosinophil cationic protein, eotaxin과 IgE 수치가 상승하며 세포외기질 내 알부민 축적과 코점막 점막부종 등의 특징적인 조직재형성이 발생한다. 또한 세포외기질에는 transforming growth factor beta 1(TGF- β 1)과 콜라겐 형성이 상대적으로 부족하다. 반면에 비용이 동반되지 않은 비부비동염의 경우에는 높은 수치의 IFN- γ 와 TGF- β 1을 동반한 Th1형의 염증이 우세하다.⁴⁾

이번 종설 논문에서는 만성 비부비동염의 조직재형성과 관련된 최신 연구 결과를 체계적으로 정리하였다.

만성 비부비동염의 조직재형성에서 관찰되는 조직형태학적 특징

비용을 동반한 만성 비부비동염의 조직에서는 알부민 축적과 코점막 부종형성으로 이루어진 가성낭종(pseudocyst)의 형

성, 소량의 세포외기질 내 콜라겐, 그리고 서양인에서 호산구가 80% 이상 차지하는 염증세포의 침윤 등이 특징이다.⁵⁾ 한편, 동양인에서는 호중구에 의한 염증이 두드러지며 비용 내에 신경조직은 관찰되지 않는다.⁶⁾ 초기의 비용은 후기의 비용과 다른 특징을 보이는데 초기의 비용에는 비용 중앙에 가성낭종이 있으며, 염증세포가 거의 없는 결합조직이 특징이지만, 후기의 성숙한 비용에는 가성낭종이 많고 세포구성물이 적으며 혈관 구조물이 적다.⁷⁾

반면, 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염에서는 호중구성 염증이 우세하며, 많은 양의 콜라겐 침착과 섬유화가 동반되어 관찰되나 가성낭종은 관찰되지 않는다.

재형성에 영향을 미치는 요인

Transforming growth factor-beta(TGF-β)

TGF-β는 면역조절 기능과 섬유조직발생에서 중요한 역할을 하는 여러 기능을 가진 성장인자이다. TGF-β는 면역억제 작용이 많은 만성질환에서 유용하지만, 섬유조직생성과 기도의 조직재형성에도 영향을 미친다. 보통, TGF-β의 기능은 염증을 완화하고, 치료과정을 개시하는 counter regulatory cytokine이라고 알려져 있다.

TGF-β는 전(前)섬유화 프로그램의 마스터 스위치로서 섬유아세포(fibroblast)에 대한 주화성인자와 분화인자로서의 역할을 하며, 섬유모세포(myofibroblast)의 마커인 α-smooth muscle actin을 발현시키고, 세포외기질 단백질의 합성을 유도하여, 세포외기질을 수축시킨다(Fig. 1).⁸⁾ TGF-β는 세 가지의 다른 아형이 존재하며(β1, β2, β3) 각각 I, II와 III형의 수용체가 세포막에 존재한다.⁹⁾

더 나아가 TGF-β는 면역세포의 기능을 조절하기도 한다. TGF-β는 T-림프구의 활성화와 B-림프구의 항체분비를 억

제한다. 최근 비용을 동반한 만성 비부비동염에서 Treg 세포 분화와 기능에 있어서 중요한 역할을 하는 특이 전사인자인 FOXP3 발현의 감소와 TGF-β1 단백질의 낮은 수치가 연관이 있다는 것이 입증되었다. TGF-β는 Treg 세포의 효과기와 유도 원으로써 역할을 모두 수행하기 때문에 비용을 동반한 만성 비부비동염에서 FOXP3과 TGF-β1 단백질 발현의 감소와 T-bet, GATA-3, IL-5와 IL-13의 발현 증가는 Treg 세포 기능의 결핍을 시사한다.⁹⁾

최근 연구에 의하면, 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염에서 TGF-β1 단백질 발현은 I형 TGF-β 수용체 발현과 phospho-smad 2 양성세포수와 함께 증가하여 TGF-β 신호전달의 강화를 보여준 반면에, 비용을 동반한 만성 비부비동염에서는 낮은 TGF-β1 단백질 발현과 phospho-smad 2 양성세포수의 감소로 TGF-β 신호전달의 약화를 보여주었다.⁵⁾ 이러한 소견은 조직재형성 과정에서도 관찰할 수 있는데, 비용을 동반한 만성 비부비동염에서는 콜라겐 침착이 적은 반면, 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염에서는 많은 콜라겐 생성과 세포외기질에서 두꺼운 콜라겐 섬유를 형성하는 것으로 특징지어진다.

Matrix metalloproteinase(MMP)

하기도에서의 MMP의 병리학적 역할은 널리 연구되었다. MMP는 세포외기질의 재형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 아연과 칼슘의존성 물질이다. 만성 비부비동염에서 병적인 조직재형성은 MMP와 tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)의 불균형에 기인한다. 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염에서는 MMP-9와 TIMP-1이 TGF-β1과 함께 상승하는 것이 관찰된다. TGF-β1은 TIMP-1을 유린시키고, MMP-9의 단백질분해 기능을 억제한다. 반면 비용을 동반한 만성 비부비동염에서는 TGF-β1 발현의 상대적 부족으로

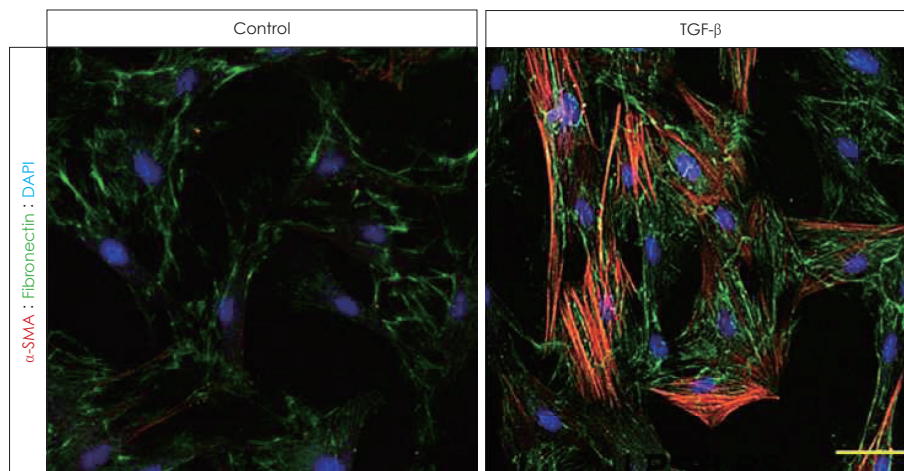


Fig. 1. Immunofluorescent staining of α-SMA and fibronectin protein in nasal polyp-derived fibroblasts. scale bar=50 μm. α-SMA: α-smooth muscle actin, TGF-β: transforming growth factor-beta, DAPI: 4',6'-diamidine-2'-phenylindole dihydrochloride.

인해 TIMP-1이 아닌 MMP-9만이 상승된다. 비용을 동반한 만성 비부비동염에서 가성낭종이 존재할 때, 염증세포는 MMP-9의 염색에 양성을 보이고 이는 직접적인 분해기능을 의미한다.¹⁰⁾

비용에서 TIMP-1에 의한 MMP의 억제 효과가 없을 경우에는 조직 파괴와 가성낭종의 형성을 일으킨다. 반면 MMP-9보다 높은 TGF- β 1과 TIMP-1의 발현은 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염에서 뚜렷한 섬유화가 나타나는 것을 설명해 주며, 백인과 동양인에서 비슷하게 나타난다.¹¹⁾ 최근의 Wang 등¹²⁾이 시행한 환자대조군 연구에서는 203예의 비용을 동반한 만성 비부비동염과 730예의 대조군을 대상으로 연구를 시행하여 MMP-9 유전자 다형성이 비용을 동반한 만성 비부비동염의 발생에 민감하게 영향을 미친다는 것을 확인하였지만, MMP-2 유전자는 비용의 발생에 큰 역할을 하지 않는다. 또한 비용에서는 MMP의 증가와 관련 있을 것으로 알려진 extracellular matrix metalloproteinase inducer의 발현이 증가한다(Fig. 2).¹³⁾

만성 비부비동염의 재형성에 영향을 미치는 다른 요인

Erbek 등¹⁴⁾은 면역형광검사로 비용을 동반한 만성 비부비동염에서 a disintegrin and metalloproteinase 33(ADAM-33) 단백질을 연구하였다. ADAM-33은 MMP 구성요소로서 천식에서 혈관신생과 조직재형성에 중요한 역할을 한다. ADAM-33은 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자의 상피세포와 혈관의 간엽세포에서 발현되어, 하기도에서와 같이 상기도 조직재형성에서도 ADAM-33이 유사한 역할을 할 것으로 생각된다.

천식을 동반한 만성 비부비동염 환자와 천식의 동반없는 만성 비부비동염 환자에서 혈소판-유래 성장인자(platelet-derived growth factor)가 조직재형성과 비용 발생에 중요한 역할을 한다.¹⁵⁾ 혈소판-유래 성장인자는 비부비동염에서 대식세포, 호산구 그리고 상피세포에서 발현되며 상피세포와 섬유아세포에는 수용체가 발현된다. 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자의 코분비물에서는 C3a desArg과 C5a desArg 같은 보체계가 대조군과 비교하여 증가되어 있고, C3a와 C5a는 혈관투과성을 증가시켜 혈장삼출과 알부민의 축적을 야기한다.¹⁴⁾

최근 Sejima 등¹⁶⁾은 만성 비부비동염 환자의 조직재형성에서 섬유소용해 요소는 세포외기질의 분해를 유발한다고 발

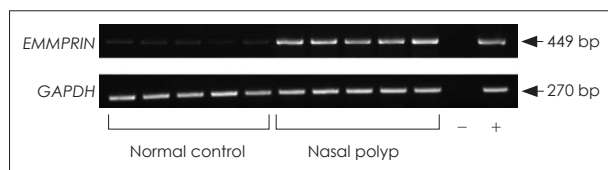


Fig. 2. Representative data from reverse transcription-polymerase chain reaction of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) mRNA in the nasal mucosa of healthy controls and nasal polyps. Adapted from Lee JH, et al. (2010). GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

표하였다.¹⁵⁾ 플라스민(plasmin)은 섬유소(fibrin)를 분해하여 불활성 proMMP를 활성형 MMP로 전환시키며, 이러한 활성에는 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)이 관여한다. TGF- β 1은 PAI-1을 활성화하는 것으로 알려져 있다. Plasminogen activator는 전구 plasminogen 효소를 활성형 plasmin 효소로 변환시킬 수 있어 섬유소 용해계에 중요한 역할을 한다. 특히 urokinase plasminogen activator(uPA)는 특히 uPA 수용체와 결합하여 조직재형성 동안 단백질 분해를 가능하게 한다. 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자에서 PAI-1/uPA 비는 대조군이나 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염 환자보다 낮았을 때 의미있게 낮다. 이것은 다른 군과 비교하여 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자에서 uPA의 활성이 우세하다는 것을 의미한다. uPA는 proMMP를 활성형 MMP로 전환하고 또한 uPA 그 자체로 MMP를 활성화한다. 비용을 동반하지 않은 만성 비부비동염 환자에서 TIMP-1은 MMP-9와 함께 증가되고 높은 수치의 TGF- β 1과 낮은 활성의 uPA가 관찰되어 섬유화는 세포외기질에서 진행되는 것으로 생각된다. 대

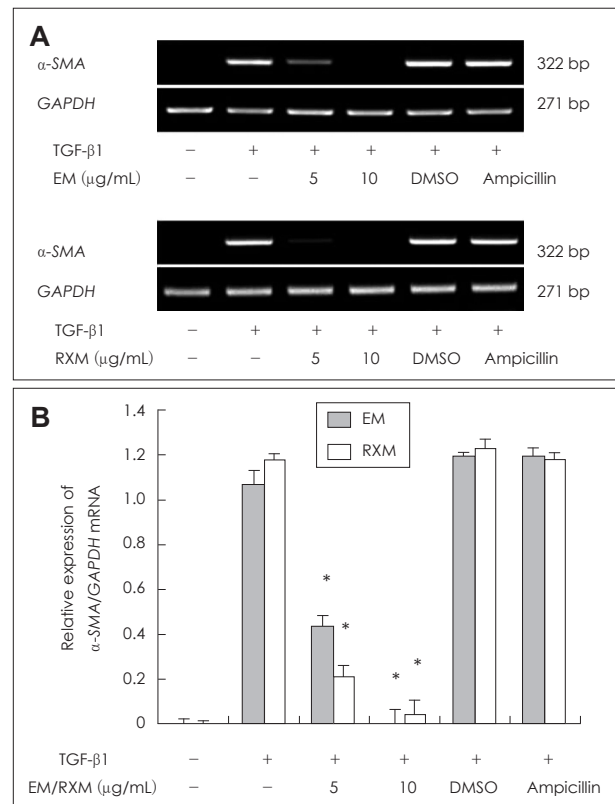


Fig. 3. Effects of erythromycin (EM) and roxythromycin (RXM) on expression of α -SMA mRNA in TGF- β 1-induced NPFDs, as determined by RT-PCR. RT-PCR (A), densitometry analysis (B). Asterisk (* p <0.05) indicates statistically significant difference. Adapted from Park HH, et al. (2010). α -SMA: α -smooth muscle actin, NPFDs: nasal polyp-derived fibroblasts, RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction, GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, TGF- β 1: transforming growth factor-beta1.

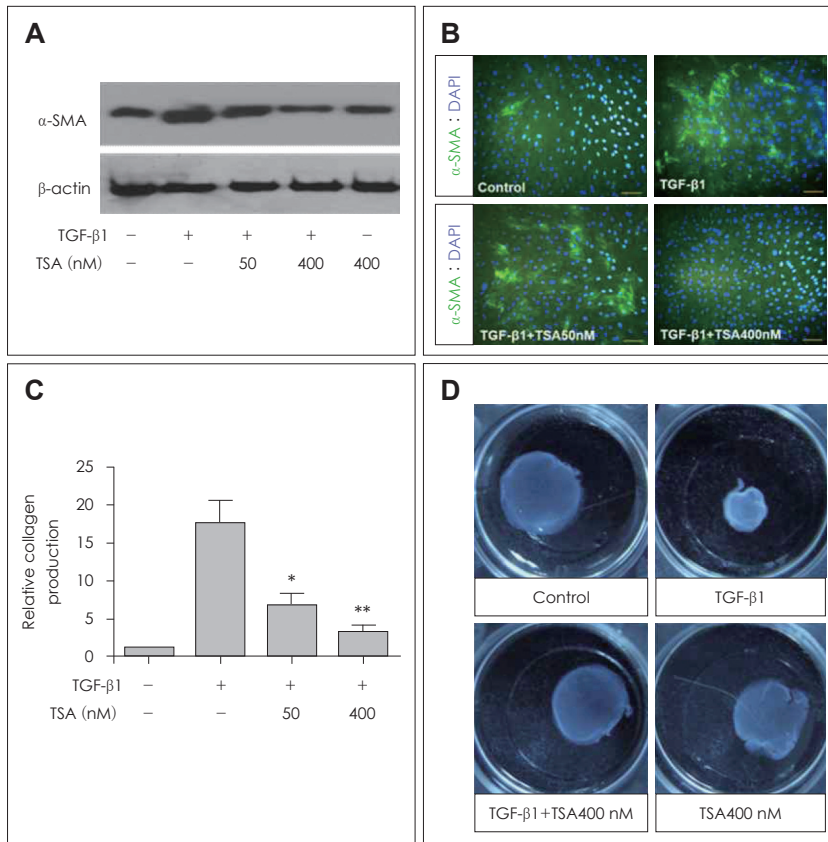


Fig. 4. Effect of trichostatin A (TSA) on myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in transforming growth factor (TGF)-β1-induced nasal fibroblasts. Western blot of α-SMA protein expression was determined (A). Total collagen was measured with Sircol assay kit (C). Contractile activity was assessed by collagen gel contraction assay and the contraction area was measured (D). Asterisks (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) indicate statistically significant difference. Scale bar, 100 μm. Adapted from Cho JS, et al. (2012). α-SMA: α-smooth muscle actin, DAPI: 4',6'-diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride.

조적으로 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자에서는 TIMP-1의 발현이 증가하지 않고 고농도의 MMP-7/9, 높은 활성의 u-PA 그리고 낮은 농도의 TGF-β1이 관찰되었고 섬유소용해는 세포외기질에서 진행되는 것으로 생각된다. 이외 비용에서는 신생혈관생성에 영향을 미치는 angiogenin이 증가되어 있다.¹⁷⁾

만성 비부비동염의 재형성에 영향을 미치는 치료약제

Doxycycline은 코분비물에서 MMP-9의 수치를 낮추며, methylprednisolone과 비교해 보았을 때 비용의 크기를 감소시키는 데 더욱 효과적이다.¹⁸⁾ Clarithromycin은 체외에서 염증 유발의 주요 사이토카인을 억제하고, TGF-β와 MMP-9를 감소시켜 만성 비부비동염에서의 염증 반응을 억제한다.¹⁹⁾ 또한 erythromycin 및 roxythromycin과 같은 매크로라이드는 TGF-β에 의한 활성산소 증가를 억제하여 비용생성을 억제한다(Fig. 3).⁸⁾

그 외 생강의 주요 구성성분인 [6]-gingerol은 TGF-β에 의한 smad 2/3 경로의 억제를 통하여 비용의 생성을 억제하며,¹⁹⁾ 식물에서 추출한 berberine은 p38 경로의 억제를 통하여, naringenin은 Erk 경로 억제를 통하여 비용의 생성을 억제한다.²⁰⁻²²⁾

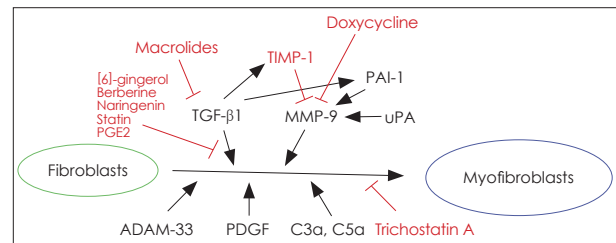


Fig. 5. Scheme of tissue remodeling in rhinosinusitis. TGF-β: transforming growth factor-beta, MMP: matrix metalloproteinase, TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, uPA: urokinase plasminogen activator, PGE: prostaglandin E, ADAM-33: a disintegrin and metalloproteinase-33, PDGF: platelet-derived growth factor.

고지혈증 치료약제인 statin은 smad 경로 억제를 통하여, 녹차 추출물인 (-)-Epigallocatechin-3-gallate는 항산화 효과를 통하여 비용 생성을 억제한다.²³⁾ 이외에 flavonoid, caffeic acid, prostaglandin E2 등이 비용의 억제와 관련 있고, trichostatin A는 후성유전적 조절(epigenetic regulation)을 통하여 비용 발생을 억제한다(Fig. 4).^{24,25)}

결론

만성 비부비동염의 중요한 특징인 조직재형성은 그 형태에

따라 두 가지로 분류된다. 코 점막의 조직재형성에는 TGF- β 가 매우 중요한 역할을 하며 만성 비부비동염에서 비염을 동반한 형태와 동반하지 않은 형태를 나누는 중요한 요소이다. TGF- β 는 콜라겐 형성을 통하여 섬유화를 일으키며 MMP와 TIMP 사이의 균형에 영향을 미친다(Fig. 5). 또한 TGF- β 는 T-림프구를 Treg 세포로 분화시켜 염증 변화를 일으킨다. 따라서 조직재형성에 관련된 사이토카인과 매개물질을 연구하는 것은 향후 만성 비부비동염의 치료제를 개발하는 데 있어 매우 중요하다. 또한 만성 비부비동염의 조직재형성과 관련된 복잡한 기전을 밝혀내는 것이 필요하다.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A090084).

REFERENCES

- 1) Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992;47(1):3-11.
- 2) Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2000;55 Suppl 2:S20-1.
- 3) Huvenne W, van Bruaene N, Zhang N, van Zele T, Patou J, Gevaert P, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9(3):213-20.
- 4) Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(1):8-11.
- 5) Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, et al. TGF- β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):253-9, 259.e1-2.
- 6) Hiraide F, Kakoi H. Histochemical study on innervation of glands and blood vessels in nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl* 1986;430: 5-11.
- 7) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000;14(5): 279-90.
- 8) Park HH, Park IH, Cho JS, Lee YM, Lee HM. The effect of macrolides on myofibroblast differentiation and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(5):348-53.
- 9) Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1435-41, 1441.e1-3.
- 10) Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004;114(2):286-90.
- 11) Kostamo K, Tervahartiala T, Sorsa T, Richardson M, Toskala E. Metalloproteinase function in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2007;117(4):638-43.
- 12) Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genet* 2010;11:85.
- 13) Lee JH, Chung SW, Park IH, Lee SH, Lee SH, Lee HM. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(6):127-31.
- 14) Erbek SS, Erinanc H, Erbek S, Topal O, Kiyici H. Expression of a disintegrin and metalloproteinase 33 protein in nasal polyposis: an immunohistochemical study. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(3):79-82.
- 15) Kouzaki H, Seno S, Fukui J, Owaki S, Shimizu T. Role of platelet-derived growth factor in airway remodeling in rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23(3):273-80.
- 16) Sejima T, Holtappels G, Bachert C. The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(1):1-6.
- 17) Hwang KS, Park IH, Choi H, Lee SH, Lee SH, Lee HM. Increased expression of angiogenin in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25(1):e23-6.
- 18) Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1069-76.e4.
- 19) Kanai K, Asano K, Hisamitsu T, Suzuki H. Suppression of matrix metalloproteinase production from nasal fibroblasts by macrolide antibiotics in vitro. *Eur Respir J* 2004;23(5):671-8.
- 20) Park SA, Park IH, Cho JS, Moon YM, Lee SH, Kim TH, et al. Effect of [6]-gingerol on myofibroblast differentiation in transforming growth factor beta 1-induced nasal polyp-derived fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(2):97-103.
- 21) Moon YM, Park IH, Cho JS, Um JY, Kim TH, Lee HM. Berberine inhibits myofibroblast differentiation in nasal polyp-derived fibroblasts via the p38 pathway. *Phytother Res* 2013;27(1):16-20.
- 22) Jung JW, Park IH, Cho JS, Lee HM. Naringenin inhibits extracellular matrix production via extracellular signal-regulated kinase pathways in nasal polyp-derived fibroblasts. *Phytother Res* 2013;27(3):463-7.
- 23) Park IH, Park SJ, Cho JS, Moon YM, Moon JH, Kim TH, et al. Effect of simvastatin on transforming growth factor beta-1-induced myofibroblast differentiation and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(1):7-11.
- 24) Cho JS, Moon YM, Park IH, Um JY, Kang JH, Kim TH, et al. Effects of histone deacetylase inhibitor on extracellular matrix production in human nasal polyp organ cultures. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(1):18-23.
- 25) Cho JS, Moon YM, Park IH, Um JY, Moon JH, Park SJ, et al. Epigenetic regulation of myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Clin Exp Allergy* 2012;42(6):872-82.

정답 및 해설

답 ②

해설

혈관성 이명이 의심되는 환자로 본 증례의 경우는 고실내로 확장된 경정맥구가 고막에 닿아 있는 것으로 확인되었다. 이 경우 조직검사나 고막 천자를 시행하게 되면, 많은 양의 출혈이 발생할 수 있으므로, 조영증강 측두골단층촬영을 시행하여 정확한 진단을 얻는 것이 바람직하다.