

□ 원 저 □

특발성 폐섬유화증 환자의 치료에서 Angiotensin II Receptor Antagonist의 치료효과

가천의대 길병원 호흡기내과, 흉부외과*

우덕수, 설원종, 경선영, 임영희, 안창혁, 박정웅, 정성환, 이재웅*

=Abstract=

The Therapeutic Effect of Angiotensin II Receptor Antagonist in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Duck Soo Woo, M.D., Won Jong Seol, M.D., Sun Young Kyung, M.D.,
Young Hee Lim, M.D., Chang Hyeok An, M.D., Jeong Woong Park, M.D.,
Sung Hwan Jeong, M.D., Jae Woong Lee, M.D.*

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Thoracic Surgery,
Gachon Medical School Gil Medical Center, Incheon, Korea*

Background : There have been several studies showing that the angiotensin II and angiotensin converting enzyme(ACE) contributes to the apoptosis of alveolar epithelial cells in idiopathic interstitial pneumonia and the activation of fibroblasts during the process of pulmonary fibrosis. These results suggest that the pulmonary fibrosis can be inhibited by the angiotensin II receptor antagonist(AGIIRA). This study was performed to identify the therapeutic effect of AGIIRA in idiopathic pulmonary fibrosis(IPF).

Method : Thirteen patients with IPF, who were diagnosed with an open lung biopsy(6 patients) and fulfilling the ATS criteria(7 patients) between March 1999 and October 2001 at the Gachon medical center, were enrolled in this study. Of these patients, eight patients were treated with a regimen including AGIIRA(AT group), and five were treated without AGIIRA(NT group). The pulmonary function tests and dyspnea(ATS scale) were measured at diagnosis and 1 year after treatment. All the data was collected to analyze the therapeutic effect of AGIIRA on the patients with IPF.

Results : The AT group contained 8 patients(M:F=4:4) and the NT group contained 5 patients

Address for correspondence

Sung Hwan Jeong, M.D.

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine,

Gachon Medical School Gil Medical Center, Guwol-1-dong, Namdong-gu, Incheon, 405-760, Korea

Phone : 032-460-3818 Fax : 032-460-4320 E-mail : jsw@ghil.com

(M:F=3:2). There was no significant difference in the serum angiotensin II level between the two groups(202.5 ± 58.5 vs 163.7 ± 47.3 pg/ml, $p > 0.05$). The AT group showed an upward trend in TLC(+3%), FVC(+4%), FEV1(+3%) and DLco(+2%) compared to the NT group(TLC(-14%), FVC(-3%), FEV1(-4%) except for DLco(+5%)). The dyspnea score in the AT group improved significantly but not in the NT group.

Conclusion : These results suggest that the angiotensin II receptor antagonist may have an effect on stabilizing IPF. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 55:478-487)

Key words : Idiopathic pulmonary fibrosis, Angiotensin II, Angiotensin II receptor antagonist.

서 론

특발성 폐섬유화증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 폐에 국한된 만성 섬유화성 간질성 폐렴의 한 형태로 만성적으로 진행되는 섬유화에 의해 폐 실질의 비가역적인 변화가 초래되어 정상적인 가스 교환을 못하게 되는 질병으로 섬유아세포의 증식과 비정상적인 세포외기질 특히 콜라겐 성분의 침착을 특징적으로 가진다. 특발성 폐섬유화증의 병태 생리에 대해서 최근 제기되는 섬유화의 기전은 폐포상피세포의 손상과 이의 비정상적인 재생과정에서 섬유모세포의 증식이 일어나면서 만성적인 섬유화 과정의 진행성으로 인해 섬유화가 초래된다는 것이다¹. 이러한 과정에서 폐포상피세포에 근접해 있는 근섬유모세포에서 분비되는 angiotensinogen이 angiotensin II로 전환하면서 폐포상피세포의 세포사멸이 촉진되고 collagen의 침착이 증가하면서 폐섬유화증을 가속화시킨다는 보고들이 있다²⁻⁴.

폐조직내에서 angiotensin converting enzyme (ACE)은 혈관내피세포에 분포하고 특발성 폐섬유화증 환자의 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내에서 그 수치가 증가되는 것으로 보고되고 있다⁵. 그러나 기관지 폐포세척액 내에서 ACE의 증가 기전이나 질병의 활성화 정도와의 연관성은 아직 알려진 바 없다.

Angiotensin II의 섬유화 촉진작용은 신장이나

심장조직 이외에 최근에는 폐조직에서도 중요한 역할을 하는 것으로 보고가 되어지고 있는데^{4,6-11,12} Wang 등은 인간폐암종세포주와 쥐(rat)의 폐포상피세포에서 Fas receptor의 활성화가 angiotensinogen의 mRNA와 단백질의 생산을 자극하고 ACE inhibitor와 비특이적 angiotensin II의 차단제에 의해 Fas에 의한 세포사멸이 차단됐다고 보고하였다⁶.

또한 Angiotensin II receptor antagonist (AGIIRA)와 ACE inhibitor가 신장과 심장조직에서 섬유화를 감소시키는 것으로 알려져 있으며^{7,11}, 최근에는 폐조직에서도 폐포상피세포의 세포사멸을 막고 섬유화를 감소시키는 것으로 보고되고 있다^{4,12,13}. 하지만 폐섬유화증 환자를 대상으로 한 ACE inhibitor나 AGIIRA의 임상 결과는 아직 보고되어 있지 않고 있다. 이에 본 저자들은 특발성 폐섬유화증 환자를 대상으로 AGIIRA를 복용시켜 폐기능 검사의 변화와 호흡곤란 정도의 지수 변화를 복용하지 않은 환자 군과 비교하여 AGIIRA의 치료효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 3월부터 2001년 8월까지 가천의대 길병원

에서 특발성 폐섬유화증으로 진단받은 13명의 환자를 대상으로 후향적 검사를 시행하였다. 13명 중 6명은 개흉 폐생검을 통해서, 나머지 7명은 미국 흉부학회(American Thoracic Society, ATS) 진단 기준에 의해 진단하였다¹⁴.

특발성 폐섬유화증으로 진단된 13명 중 무작위로 선정하여 한 군은 매일 angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist인 losartan(cozaar®) 50mg이 포함된 약제를 복용시켰으며(이하 AGIIRA 복용 군으로 약함), 다른 한 군은 losartan이 포함되지 않은 약제를 복용시켰다(이하 AGIIRA 미복용 군이라 약함). 또한 이들 환자에게 ACE와 angiotensin II의 혈청 수치와 폐활량과 DLco를 포함한 폐기능 검사, 각종 문진을 통한 진찰을 통해 호흡곤란 정도를 5단계¹⁵로 나누어 치료 직전과 치료 1년 후에 각각 측정된 후, 두 군간의 결과를 비교하였다.

2. 혈청 ACE 측정

특발성 폐섬유화증 환자의 말초 혈액 4ml를 항응고제가 포함되지 않는 튜브에 채취하여 2500rpm에서 10분간 원심분리하였다. 분리된 혈청을 ACE Sigma kit(USA)를 이용하여 Furylacroylphenylalanyl(FAPGG)이 ACE에서 의해 Furylacroylphenylalanine(FAP)와 Glycyl-Glycin으로 분비되는 원리를 통해 비색법으로 측정하였다. 방법은 ACE reagent vial에 증류수 10ml를, ACE calibrator vial에 증류수 1ml를 넣고 난 후 reagent 1ml, 분리된 혈청 1ml와 calibrator 0.1ml를 넣고 섞는다. 5분 간격으로 spectrophotometer를 이용하여 340nm에서 처음과 마지막 흡광도를 읽어 그 차이를 구해 혈청 ACE를 정상 참고치 5-25 U/L로 측정하였다.

3. 혈장 angiotensin II 측정

특발성 폐섬유화증 환자의 말초 혈액 3ml를

heparin 처리하여 혈장을 얻은 후, 검체 0.1ml를 제 1항체와 2항체를 첨가하여, 3000rpm으로 4℃에서 20분간 원심분리하였다. 아세톤을 1ml 첨가 후 원심분리하여 상층액을 분리하였고, 석유에테르를 1.5ml 첨가하여 역시 원심분리 후 상층액 분리를 2회 실시 한 후 37℃ 항온 수조에서 공기를 흡수해서 건조시켰다. 건조 후 침전물을 측정용 완충액으로 용해시킨 후 얻은 검체를 방사선면역측정법을 이용해 측정하였고, 정상 참고치는 0-50 pg/ml였다.

4. 폐기능 검사

특발성 폐섬유화증 환자의 치료시작 전과 치료 1년 후의 폐기능을 폐활량계를 이용하여 강제 폐활량(forced vital capacity, FVC)과 1초간 노력 날숨 폐활량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)을 측정하였고, 단일 호흡법으로 폐확산능(single-breath carbon monoxide diffusing capacity, DLco)과 전폐용량(total lung capacity, TLC)을 측정하여 그 변화율을 비교하였다.

5. 호흡곤란 정도 지수

환자들의 호흡곤란의 정도를 다음과 같이 5단계로 나누었다¹⁵.

제 1도 심한 운동 시에만 호흡곤란을 느끼는 상태.

제 2도 비탈이나 층계를 오를 때에 호흡곤란을 느끼지만 평지에서는 동년배의건강인과 같은 보조로 걸을 수 있는 상태.

제 3도 평지에서 동년배의 건강인에 비해 천천히 걸어야 하나 자신의 보조로 1 마일 이상 걸을 수 있는 상태.

제 4도 평지를 100m 정도만 걸어도 숨이 찬 상태.

제 5도 조금만 움직여도 숨이 차서 외출은 물론 대화나 세수 등 일상생활조차 곤란한 상태.

6. 통 계

측정된 자료는 평균과 표준편차로 표시하였다. 각 군의 치료 전과 치료 후의 비교는 Wilcoxon signed rank test로 하였고 AGIIRA 복용 군과 미복용 군의 차이는 변화율을 구한 후 Mann-Whitney test를 이용하여 비교하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 특징

본 연구에 포함된 특발성 폐섬유화증 환자 중

AGIIRA 복용 군은 8명이었고, AGIIRA 미복용 군은 5명이었다. AGIIRA 복용 군은 평균 연령이 58.6 ± 9.3 세(범위 : 37-68세)였고 AGIIRA 미복용 군은 평균 연령이 61.4 ± 5 세(범위 : 58-70세)이었으며 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 성별은 AGIIRA 복용 군은 남자가 4명 여자가 4명이었고, AGIIRA 미복용 군에서는 남자가 3명 여자가 2명으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 기저 질환을 보면, 만성폐쇄성폐질환은 AGIIRA 복용 군에서 1명, AGIIRA 미복용 군은 2명이었고 기관지 천식은 AGIIRA 복용 군에서 1명 있었다. 그 외에 AGIIRA 복용 군은 고혈압, 심혈관계 질환, 당뇨병이 각각 2명, 3명, 1명이 있었으며 AGIIRA 미복용 군에서 심혈관계 질환자가 1명

Table 1. Demographic data and clinical characteristics.

	AT group	NT group	p-value
Number of patients	8	5	
Mean age(yrs)	$58.6 \pm 9.3^*$	$61.4 \pm 5.0^*$	1.00
Sex ratio(M:F)	1:1	1.5:1	
Underlying disease(patient)			
Pulmonary disease			
COPD	1	2	
Bronchial asthma	1	0	
Hypertension	2	0	
Cardiovascular disease	3	1	
Diabetes mellitus	1	1	
Others	3 [†]	3 [‡]	
Combined treatment			
Steroid	7	3	
Theophylline	8	5	
N-acetylcystein	8	5	
ACE(U/L)	$38.4 \pm 20.7^*$	$43.8 \pm 4.7^*$	0.66
Angiotensin II(pg/ml)	$204.5 \pm 259.3^*$	$162.7 \pm 201.0^*$	0.50

AT group : angiotensin II receptor antagonist(losartan 50mg) treatment group

NT group : angiotensin II receptor antagonist non-treatment group

*mean±SD(standard deviation)

[†] T12 compressin fracture, old pulmonary tuberculosis, tuberculous lymphadenitis

[‡] Hypothyroidism, subdural hematoma, chronic otitis media

COPD : chronic obstructive pulmonary disease

ACE : angiotensin converting enzyme, M : male, F : female

Table 2. Pulmonary function tests

Group		Before treatment	1yr after treatment	Percentage of change(%)	p-value
AT	TLC (L)	3.34	3.69	3	0.69
	FVC (L)	2.31	2.40	4	0.31
	FEV1 (L)	1.88	1.95	3	0.48
	DLco (%)	60.75	63.43	2	0.75
NT	TLC (L)	4.88	3.97	-14	0.11
	FVC (L)	2.68	2.60	-3	0.50
	FEV1 (L)	2.02	1.93	-4	0.50
	DLCo (%)	62.02	69.00	5	0.10

AT group : angiotensin II receptor antagonist(losartan 50mg) treatment group

NT group : angiotensin II receptor antagonist non-treatment group

TLC : total lung capacity

FVC : forced volume capacity

FEV1 : forced expiratory volume during one second

DLco : single-breath carbon monoxide diffusing capacity

이 있었다. Theophylline과 N-acetylcystein은 모든 환자들에게 치료 약제로 같이 사용 되었으며 steroid는 AGIIRA 복용 군의 7명, AGIIRA 미복용 군의 3명이 치료 약제로 같이 사용되었다. 혈청 ACE(정상치 : 5-25 U/L)와 angiotensin II(정상치 : 0-50 pg/ml)의 수치를 보면 AGIIRA 복용 군에서는 ACE 38.4 ± 20.7 U/L, angiotensin II 204.5 ± 259.3 pg/ml이고 AGIIRA 미복용 군은 ACE 43.8 ± 4.7 U/L, Angiotensin II 162.7 ± 201.0 pg/ml로 두 군 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 ACE와 angiotensin II의 혈청 수치가 두 군 모두 정상치보다 높았다.

2. AGIIRA 복용 군과 미복용 군 간의 폐기능 비교

치료 전과 치료 1년 후에 폐기능 변화를 살펴보면 AGIIRA 복용 군에서는 치료 전 폐기능에 비해 치료 1년 후에 TLC 3%, FVC 4%, FEV1 3%, 그리고 DLco%가 2% 증가하였으나 유의한 증가소견은 보이지 않았으며(Table 2), AGIIRA 미복용한 군에

서는 치료 전 폐기능보다 치료 1년 후 TLC 14%, FVC 3%, FEV1이 4% 감소하였고 DLco%만 5%가 증가하는 소견을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 2). 또한 두 군 간의 변화율의 차이에 있어서도 통계적 유의성을 보이지 않았다.

3. 호흡곤란 정도의 비교

AGIIRA 복용 군에서는 치료 전 호흡곤란 정도의 지수의 평균이 3.6 ± 0.9 이고 치료 1년 후에는 3.1 ± 0.8 로 유의한 감소를 보였으며($p=0.046$), AGIIRA 미복용 군에서는 3.6 ± 0.5 에서 3.4 ± 0.5 로 감소한 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

특발성 폐섬유화증의 발생율은 100,000명 당 남자에서는 10.7례, 여자에서는 7.4례 정도 되는 것으로 알려져 있으며 생존 기간은 진단 후 2.5-3.5년이고 호흡기 증상 발현 후 28.2개월이라고 보고되어 있

Table 3. Dyspnea score

	Before treatment	1yr after treatment	p-value
AT group	3.6±0.9*	3.1±0.8*	0.046
NT group	3.6±0.5*	3.4±0.5*	0.317

AT group : angiotensin II receptor antagonist(losartan 50mg) treatment group

NT group : angiotensin II receptor antagonist non-treatment group

*mean±SD(standard deviation)

다^{14,16}. 이렇듯 특발성 폐섬유화증은 인체에 치명적인 결과를 가져오므로 그 병태생리 및 치료에 관심을 가져왔다. 기존에 연구된 바에 의하면 폐의 섬유화 과정에서 만성 염증이 반복되면서 Interleukin(IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 proinflammatory cytokine들이 섬유화의 과정에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며, 이들의 작용에 의해 fibrogenic cytokine으로 알려진 transforming growth factor- β (TGF- β)나 platelet derived growth factor(PDGF), fibroblast growth factor 등이 섬유모세포를 자극하여 교원질의 생산을 증가시킴으로써 섬유화를 증가시키는 것으로 알려져 있었다¹⁷⁻²⁰. 그러나 최근의 연구에 의하면 염증 과정에 의한 섬유화보다는 폐포상피세포가 외부 자극에 의하여 손상을 받은 후 세포사멸이 일어나는 과정의 반복에 의하여 폐섬유화가 촉발되는 것으로 보고되고 있으며 이러한 과정에서 각종 fibrogenic cytokine들과 PAI-1, PAI-2, EGF-1, VEGF, MMP, angiotensin II 등이 작용하고^{21,22}, 이들 인자들에 의하여 섬유모세포의 이동과 증식이 촉진됨과 동시에 근섬유모세포(myofibroblast)도 분화가 증가되어 폐포상피세포의 세포사멸을 유도하고 fibroblastic foci를 다수 형성하여 섬유화가 진행이 되는 것으로 알려져 있다²³. 이들 폐포상피조직에서 세포외 기질인 콜라겐을 과도하게 생산하게 되고 여기에 콜라겐 분해효소(matrix metalloproteinase, MMP, collagenase)는 기능이 약화되는 반면, 그 길항 작용을 하

는 콜라겐 분해 억제 효소(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)가 증가하면서 이들 사이에 불균형이 발생하여 콜라겐이 비정상적으로 폐간질 내에 침착하게 되어 폐섬유화증이 발생한다는 주장도 있다^{1,21,22}.

최근 연구에 의하면 신장섬유화증에서 angiotensin II가 섬유화증을 일으키는 주요한 인자라는 보고들이 있다^{7-10,24}. 이들 연구에 의하면 angiotensin II가 폐포상피에서 transforming growth factor- β (TGF- β), platelet derived growth factor(PDGF), endothelin-1, plasma activator inhibitor(PAI)-1의 발현을 증가시키고, 이들 인자들이 신장세포에 작용하여 세포증식을 일으킴으로써 신장 섬유화증이 발생한다고 한다. 또한 angiotensin II는 심장섬유모세포(cardiofibroblast)의 증식을 유발하여 심장 섬유화증의 발생에도 중요한 역할을 한다는 보고가 있다¹¹. Uhal 등은 angiotensin II가 폐포상피세포의 세포사멸을 증가시키며, 이 때 angiotensin II의 생산처는 폐포상피세포와 인접한 근섬유모세포라는 보고를 하였다^{2,3,13}. Marshall 등은 폐섬유모세포를 이용한 in vitro 연구에서 섬유모세포의 AT1 receptor를 통하여 angiotensin II가 섬유모세포의 DNA 합성을 증가시키고 TGF- β 의 생산을 증가시킨다는 것을 보고 하였다²⁵. Uhal 등²⁶은 쥐(rat)의 동물모델 연구에서 ACE inhibitor인 captopril과 AT1 receptor antagonist가 amiodarone에 의한 폐포상피세포의 세포사멸을 차단하여 폐섬유화증을 감소시킨다고

하였고, Wang 등⁴은 in vitro에서 폐섬유화증의 섬유모세포에 조건화된 배지에서 angiotensin II의 농도가 정상 섬유모세포의 조건화된 배지보다 6배 높았고 폐포상피세포의 세포사멸이 AGIIRA인 saralasin에 의해 차단된다고 보고하였다.

Angiotensin의 섬유모세포에 대한 작용의 연구 결과에서 보면, 섬유모세포에 있는 angiotensin II receptor 중에 angiotensin II type 2(AT2) receptor는 혈관확장 및 세포예정사를 유도하며^{24,27,28} AT1 receptor는 심장과 신장 및 폐에 섬유화 과정을 촉발시킬 수 있는 것으로 알려져 있다^{8,10,24,25}. 그러므로 angiotensin II가 type 1 receptor를 통하여 폐섬유화증에 중요한 역할을 하는 것으로 보이며 이의 차단이 섬유화증을 감소시켜 폐섬유화증 환자들의 임상적 호전을 보일 수 있을 것이라고 예측되었다. 저자들은 이미 연구를 통하여 특발성 간질성폐렴 환자들의 혈청에서 정상대조군에 비하여 angiotensin II의 증가를 확인 하였고, 특히 혈청 angiotensin II의 증가가 폐기능 중 DLco(폐확산능)의 저하와 유의한 상관관계가 있음을 확인하였는데²⁹ 이러한 결과를 토대로 특발성 폐섬유화증 환자들에게 AGIIRA를 투여하여 임상적 호전여부를 알아보고자 하였다. 이를 입증하기 위해 AT1 receptor antagonist인 losartan을 투여하여 폐기능 변화와 호흡곤란 정도의 변화를 복용하지 않은 환자들과 비교하였다. 그 결과 폐기능 검사에서는 AGIIRA 복용 군에서 폐기능이 유의하게 호전되는 소견은 없었으나 전반적으로 약간의 상승을 보였다. AGIIRA 미복용 군에서는 TLC, FVC, FEV1는 감소하고 DLco만 5% 상승하는 소견을 보여서 전체적으로 통계적으로 유의한 증가나 감소 소견은 없었으나, TLC가 14%로 감소하는 등 전반적으로 폐기능 저하 소견을 보였다. 호흡곤란지수는 AGIIRA 복용 군이 미복용 군에 비해 통계적으로 유의하게 더 호전을 보여주었다. 결국 AGIIRA로 치료한 군에서 전반적으로 임상적으로 호전되는

기준에는 들지 못했으나 질병이 더 이상 진행되지 않고 안정적 소견을 보이고 미복용한 군에서는 다소 폐기능이 저하되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이가 없어서 혈청 angiotensin II가 상승된 특발성 폐섬유화증 환자에 대한 AGIIRA의 치료 효과를 입증하지는 못했지만 다만, 치료에 도움을 줄 수 있는 가능성은 제시할 수 있었다.

AGIIRA 이외의 치료 약제 중 스테로이드 치료는 폐섬유화증 환자에게 초기에 증상의 약간의 호전을 보일 수는 있지만 생존율 증가는 거의 보이지 않고 조직학적 반응은 15-20% 이하에서만 반응을 나타낸다고 되어있으며³⁰, 점액용해제로 사용되는 N-acetylcysteine은 몇몇 연구에서 기관지 폐포세척액내 항산화 물질의 수치를 올리는 것을 보여 최근 폐섬유화증 환자의 치료에 시도되어지고 있다³¹. 본 연구에서도 스테로이드 제제는 폐기능 검사와 호흡곤란 정도 지수의 변화에 유의한 영향을 주지 않았으며, N-acetylcysteine은 모든 환자에게 치료 약제로 사용되어 유의성을 평가할 수 없었다.

결론적으로 AGIIRA가 포함된 약제를 복용한 군에서 폐기능 검사상 전반적으로 다소 호전되는 경향을 보였고 호흡곤란 정도는 의미있는 호전을 보였으며, AGIIRA가 포함되지 않는 약제를 복용한 군에서는 TLC가 14%나 감소하는 임상적 악화소견을 보여줘서 AGIIRA가 특발성 폐섬유화증 환자의 임상적 악화를 줄이면서 질병의 안정화 상태(stable state)를 유지하는데 도움을 줄 수 있는 가능성은 제시할 수 있었다.

단, 본 연구가 1년간의 짧은 치료기간과 13명의 적은 대상 환자라는 제한점을 갖고 있으므로 더 많은 대상 환자가 포함되고 오랜 치료 기간이었다면 좀 더 좋은 결과가 나올 것으로 사료된다. 또한 특발성 폐섬유화증 환자의 치료에 AGIIRA가 혈청 angiotensin II가 높은 환자에서 어떤 기전으로 효과를 낼 수 있는지 또는 폐섬유화를 일으키는

microenvironment(fibroblastic foci)에 어떻게 영향을 미치는지 정확히 모르므로 향후 좀 더 정확한 angiotensin II의 폐섬유화증에 대한 역할과 기전에 대한 연구와 함께 AGIIRA가 폐섬유화증 환자의 치료에 어떤 방식으로 작용하는지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Angiotensin II가 폐포상피세포의 세포사멸을 유도하고 폐섬유모세포에서 TGF- β 등의 발현을 증가시켜 폐섬유화증을 촉진시킬 수 있다고 알려져 있어 angiotensin II receptor의 차단이 폐섬유화증을 감소시키는 효과가 있을 것으로 예상하고 특발성 폐섬유화증 환자에게 angiotensin II receptor antagonist(AGIIRA)를 투여하여 치료효과를 알아보고자 하였다.

방 법 :

저자들은 가천의대 길병원에서 특발성 폐섬유화증으로 진단된 13명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 8명의 환자에게는 angiotensin II type 1 receptor antagonist인 losartan(cozaar[®])을 투여하였고 나머지 5명의 환자에게는 losartan을 투여하지 않았으며, 치료 직전과 치료 1년 후에 모든 환자에게 폐기능 검사와 호흡곤란 지수의 정도의 변화를 측정하여 그 결과를 비교하였다.

결 과 :

AGIIRA 복용 군에서는 폐기능이 전체적으로 약간의 호전을 보였으며, 미 복용 군에서는 DLco%가 5%로 증가하였으나 TLC가 14%로 감소하는 등 전반적으로 폐기능이 감소하는 소견을 보였다. 폐기능 변화가 두 군 모두 통계적으로 유의성이 없었고 두 군간의 변화율의 변화에서도 통계적 유의성은 없었다. 호흡곤란 지수는 AGIIRA 복용한 군에서만 통계적으로 유의하게 더 호전을 보였다.

결 론 :

특발성 폐섬유화증의 치료에 AGIIRA가 일부 환자들에게 임상적 안정화에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 차후 더 많은 환자를 대상으로 오랜 기간의 연구와 함께 폐섬유화에 있어서 angiotensin II와 그 receptor에 대한 기전과 역할에 대하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kuhn C, McDonald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis : Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991; 138:1257-65.
2. Uhal BD, Joshi I, True AL, Mundle S, Raza A, Pardo A, Selman M. Fibroblasts isolated after fibrotic lung injury induce apoptosis of alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1995;269:L819-28.
3. Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, Selman M. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol* 1998;275:L1192-9.
4. Wang R, Ramos C, Joshi I, Zagariya A, Pardo A, Selmon m, et al. Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. *Am J Physiol* 1999;277:L1158-64.
5. Zheng J, Jia Y, Zhou K. A study on enzymatic activities of bronchoalveolar lavage fluid in patients with interstitial lung diseases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998;21(2):91-3.

6. Wang R, Zagariya A, Ang E, Ibarra-Sunga O, Uhal BD. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction. *Am J Physiol* 1999;277:L1245-50.
7. Mezzano SA, Ruiz-Ortega m, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635-8.
8. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1131-42.
9. Noble NA, Border WA. Angiotensin II in renal fibrosis: should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997;17:455-66.
10. Ibrahim HN, Rosinberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol* 1997;17:431-40.
11. Katwa LC, Campbell SE, Tyagi SC, Lee SJ, Cicila GT, Weber KT. Cultured myofibroblasts generate angiotensin peptides de novo. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1375-86.
12. Wang R, Zagariya A, Ibarra-sunga O, Gidea C, Ang E, Deshmukh S, et al. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 1999;276:L885-9.
13. Uhal BD, Gidea C, Bargout R, Bifero A, Ibarraa Sunga O, Papp m, et al. Captopril inhibits apoptosis in human lung epithelial cell: a potential antifibrotic mechanism. *Am J Physiol* 1998;275:L1013-7.
14. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
15. 한성구, 한용철. 호흡기의 진찰. 한용철. 임상호흡기학. 1판. 서울: 일조각; 1990. p. 47-8.
16. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
17. Antoniadis HN, Brovo MA, Avila RE, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Maxwell M, et al. Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1990;86:1055-64.
18. Kapanci Y, Desmouliere A, Pache JC, Redard M, Gabbiani G. Cytoskeletal protein modulation in pulmonary alveolar myofibroblasts during idiopathic pulmonary fibrosis. Possible role of transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2163-9.
19. Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, et al. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5:155-62.

20. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:131-38.
21. Selman M, Ruiz V, Cabrera S, Segura L, Ramirez R, Barrios R, et al. TIMP-1, -2, -3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L562-74.
22. Hayashi T, Stetler-Stevenson WG, Fleming MV, Fishback N, Koss MN, Liotta LA, et al. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1996;149:1241-56.
23. Uhal BD. Apoptosis in lung fibrosis and repair. *Chest* 2002;122:293S-298S.
24. Fogo AB. The role of angiotensin II and plasminogen activator and inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:179-88.
25. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1999-2004.
26. Uhal BD, Wang R, Laukka J, Zhuang J, Soledad-Conrad V, Filippatos G. Inhibition of amiodarone-induced lung fibrosis but not alveolitis by angiotensin system antagonists. *Pharmacol Toxicol* 2003;92:81-7.
27. Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:156-60.
28. Hamada K. [Renal hemodynamic effect of angiotensin II type 2 receptor]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001;43:28-34.
29. 경선영, 한혜숙, 송석호, 박계영, 박정웅, 정성환 등. 특발성 간질성 폐렴 환자에서 임상적 지표와 혈청 Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 및 Angiotensin II와의 관계. 결핵 및 호흡기 질환 2002;52:506-18.
30. Lynch JP 3rd, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:298-308.
31. Baughman RP, Alabi FO. Nonsteroidal therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:309-13.