

□ 원 저 □

## 특발성 간질성 폐렴 환자에서 임상적 지표와 혈청 Angiotensin Converting Enzyme(ACE) 및 Angiotensin II와의 관계

가천의과대학교 길병원 내과학교실 호흡기내과, 병리과<sup>1</sup>, 흉부외과<sup>2</sup>

경선영, 한혜숙, 송석호, 황준규, 임영희, 안창혁  
박계영, 박정웅, 정성환, 하승연<sup>1</sup>, 이재웅<sup>2</sup>

= Abstract =

The Relationship of Serum Angiotensin Converting Enzyme(ACE),  
Angiotensin II and Clinical Markers in the Idiopathic Interstitial Pneumonia

Sun Young Kyung, M.D., Hye Sook Hahn, M.D., Suk Ho Song, M.D.,  
Jun Kyu Hwang, M.D., Young-Hee Lim, M.D., Chang Hyeok An, M.D.,  
Gye Young Park, M.D., Jung Woong Park, M.D., Seong Hwan Jeong, M.D.,  
Seung Yeon Ha, M.D.<sup>1</sup>, Jae Woong Lee, M.D.<sup>2</sup>

*Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Pathology<sup>1</sup>, Thoracic surgery<sup>2</sup>,  
Gachon Medical School Gil Medical Center, Incheon, Korea*

**Background** : There have been several studies showing that angiotensin II and the angiotensin converting enzyme (ACE) contribute to the activation of fibroblast including the pulmonary fibrosis, and apoptosis of the alveolar epithelium in idiopathic interstitial pneumonia. This study was performed to identify the relationship between the serum angiotensin II, ACE and the pulmonary function test (PFT), the dyspnea score, and the cell fraction of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF).

**Methods** : Twenty three patients with idiopathic interstitial pneumonia from March, 1999 to October, 2001 at Gachon medical school were enrolled in this study. They were divided into IPF(UIP) (16) and NSIP (7) groups. Twelve of the idiopathic interstitial pneumonia patients (UIP : 5, NSIP : 7) were diagnosed by an open

---

**Address for correspondence :**

Seong Hwan Jeong, M.D.

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Gachon Medical School Gil Medical Center  
1198, Guwol-dong, Namdong-gu, 405-760, Incheon, Korea

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

lung biopsy, 11 of IPF patients were diagnosed by the American Thoracic Society (ATS) diagnostic criteria. The PFT values, dyspnea score, serum ACE and angiotensin II were measured, and a bronchoscopy was performed to obtain the BALF.

**Results :** Of all the patients, 7 were in the normal range and 14 showed an increase in the serum level of angiotensin II. In terms of the serum ACE level, 14 patients had an increased level. The DLCO% of the angiotensin II increased group was significantly lower than the not-increased group ( $p=0.021$ ). Other factors did not correlate with the serum ACE or the angiotensin II increased group and not-increased group.

**Conclusions :** These results suggest that an increased angiotensin II serum level may be associated with increase in the of alveolar capillary block in the progression of pulmonary fibrosis in idiopathic interstitial pneumonia. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 506-518)

**Key words :** Idiopathic interstitial pneumonia, Angiotensin converting enzyme, Angiotensin II, Fibrosis

## 서 론

특발성 간질성 폐렴은 조직학적으로 섬유아세포의 증식과 비정상적인 세포 외 기질, 특히 콜라겐 성분의 침착을 특징적으로 가지며, 결국 만성적으로 진행되는 섬유화에 의해 폐 실질은 파괴되고 정상적인 가스 교환이 이루어지지 못하게 되는 질병이다. 특발성 간질성 폐렴은 이환된 환자에게 치명적인 결과를 초래하기 때문에 주된 병태 생리인 섬유화의 기전에 대해 많은 관심이 있어왔다<sup>1</sup>. 최근 제기되고 있는 섬유화의 기전은 폐포 상피 세포의 손상과 이의 비정상적인 재생 과정에서 섬유모세포의 증식이 일어나면서 섬유화가 초래된다는 것이다<sup>2</sup>. 이러한 과정에서 근접해 있는 근섬유모세포에서 분비되는 angiotensinogen이 angiotensin II로 전환되면서 폐포 상피 세포의 세포사멸(apoptosis)이 촉진되고 더욱 더 폐섬유화를 가속화시킨다는 보고들이 있다<sup>3-5</sup>.

폐 조직 내에서 angiotensin converting enzyme (ACE)는 혈관 내피 세포에 분포하고 유육종증이나 특발성 폐섬유화증 환자들의 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내에서 그 수치가 증가되는 것으로 보고되고 있다. 특히 유육종증 환자에 있어서는 질병의 활성화 정도를 반영하는 것으로

알려져 있으나, 특발성 폐섬유화증 환자들에서는 기관지폐포세척액 내에서 ACE의 증가 기전이나 질병의 활성화 정도와의 연관성은 아직 알려진 바가 없고, 다만 혈청 ACE 수치와 연관성이 있다는 보고는 있다<sup>6,7</sup>. Angiotensin II의 섬유화 촉진 작용은 신장이나 심장 조직에서 이미 널리 알려져 왔고, 최근 폐 조직에서도 보고가 되고 있는데, 폐섬유모세포의 type I receptor를 통해 섬유모세포의 증식을 촉진하고 폐포 상피 세포의 세포사멸을 유발함으로써 폐섬유화를 일으키는 것으로 보고되었다<sup>8-11</sup>.

따라서 특발성 폐섬유화증에서 ACE와 angiotensin II가 섬유화를 촉진시키는 인자 중 하나임을 짐작할 수 있는데, 아직 임상적으로 질병의 활성화도나 예후와의 정확한 연관성에 관한 연구는 없었다. 이에 저자들은 특발성 간질성 폐렴 환자들의 혈청에서 ACE와 angiotensin II를 측정하여, 이들 각각의 수치가 증가된 군과 증가되지 않은 군으로 분류하여, 이들에게서 단일호흡법으로 측정한 일산화탄소의 확산능(single-breath carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)을 이용한 폐확산능% (DLCO%), 폐기능 검사, 기관지폐포세척액 세포 분획 검사, 호흡곤란 정도 지수를 측정하여 ACE 및 angiotensin II의 증가군과 비증가군 사이에 임상적 지표들 간의 연관성에

관하여 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1999년 3월부터 2001년 10월까지 가천의대 길병원에서 특발성 간질성 폐렴으로 진단받은 환자 23명을 대상으로 하였다. 이들 중 12명은 개흉 폐 생검을 통해, 나머지 11명은 미국 흉부 학회(American Thoracic Society, ATS) 진단 기준에 의해 특발성 폐섬유화증으로 진단하였다<sup>12</sup>. ATS에 의한 특발성 폐섬유화증의 진단 기준은 다음과 같으며, 이 중 주요 기준 4개, 부수 기준 중 적어도 3개 이상을 만족할 경우에 특발성 폐섬유화증으로 진단하였다.

주요 기준은 다음과 같다. 첫째, 약물 기왕력, 환경적 요인, 결체 조직 질환같은 간질성 폐 질환의 다른 원인이 배제되어야 한다. 둘째, 1초율(Percent of FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC%)의 증가와 함께 감소된 폐활량(Vital Capacity, VC) 또는 감소된 폐확산능으로 제한성 폐기능 이상이 있어야 한다. 셋째, 고해상 전산화 단층촬영(high resonance computed tomography, HRCT) 소견상 양측 폐 기저부에 유리상 음영과 망상 음영의 비정상 소견이 보여야 한다. 넷째, 경기관지 폐 조직 검사 또는 기관지폐포세척상 다른 진단이 배제되어야 한다. 부수 기준은 연령 50세 이상, 운동시 호흡곤란이 서서히 진행되는 경우, 증상 기간이 3개월 이상, 청진상 양측 폐 하부에서 흡기시 건성 수포음이 청진되는 경우로 하였다.

연구대상은 입원 당시에 혈청 ACE와 angiotensin II를 측정하였고, 그 수치에 따라 상위 정상 참고치 이상이면 증가군으로, 정상 범위이면 비증가군으로 나누었다. 또한 이들 환자들에서 입원 당시에 폐활량측정과 DLCO%를 포함한 폐기능 검사, 기관지내시경을 시행하여 획득한 기관지폐포세척액의 세포 분획 검사를 시행하였고, 문진 및 진찰을 통해 호흡곤란의 정도를 1단계에서 5단계까지 나누었다.

### 2. 혈청 ACE 측정

특발성 간질성 폐렴 환자의 말초혈액 4 ml를 항응고제가 포함되지 않은 튜브에 채취하여 2,500 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 분리된 혈청을 ACE, sigma kit (USA)를 이용하여 Furylacryloylphenylalanyl (FAPGG)이 ACE에 의해 Furylacryloylphenylalanine (FAP)와 Glycyl-Glycin으로 분리되는 원리를 통해 비색법으로 측정하였다. 방법은 ACE reagent vial에 증류수 10 ml를 ACE calibrator vial에 증류수 1 ml를 넣고 난 후 reagent 1 ml, 분리된 혈청 1 ml와 calibrator 0.1 ml를 넣고 섞는다. 5분 간격으로 spectrophotometer를 이용하여 340 nm에서 처음과 마지막 흡광도를 읽어 그 차이를 구해 혈청 ACE를 정상 참고치 5-25 U/L로 측정하였다<sup>25</sup>. 그리고 상위정상 참고치 25 U/L 이상을 증가군으로 그 이하를 비증가군으로 나누었다.

### 3. 혈장 angiotensin II 측정

특발성 간질성 폐렴 환자의 말초 혈액 3 ml를 헤파린 처리하여 혈장을 얻은 후, 검체 0.1 ml를 제 1항체와 2항체를 첨가하여, 3000 rpm으로 4℃에서 20분간 원심분리하였다. 아세톤을 1 ml 첨가 후 원심분리하여 상층액을 분리하였고, 석유에테르를 1.5 ml 첨가하여 역시 원심분리 후 상층액 분리를 2회 실시한 후 37℃ 항온수조에서 공기를 흡수해서 건조시켰다. 건조 후 침전물을 측정용 완충액으로 용해시킨 후 얻는 검체를 방사선면역측정법을 이용해 측정하였고, 정상 참고치는 0-50 pg/ml였다. 상위 정상 참고치 50 pg/ml 이상을 증가군으로 그 이하 정상 수치를 보이는 경우를 비증가군으로 나누었다.

### 4. 폐기능 검사

특발성 간질성 폐렴 환자가 내원 시 치료 시작 전에 폐활량계를 이용하여 %노력성 폐활량(percent of

FVC, %FVC)을 측정하였고, 단일호흡법으로 측정한 일산화탄소 확산능(single-breath carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)을 이용한 폐확산능 % (DLCO%)를 측정하여 비교하였다. 기계는 Sensor medics 사의 폐기능 검사 기계(MVmax 22)를 이용하여 측정하였다.

## 5. 기관지 폐포 세척액 세포 분획 검사

특발성 간질성 폐렴 환자 모두 기관지내시경 검사를 시행하였고, 우측 폐의 중엽이나 좌측 폐의 설상엽에서 기관지폐포세척액 검사를 시행하였다. 기관지폐포 세척은 따뜻한 생리 식염수를 50 ml씩 4회 주입한 뒤 50-100 mmHg 정도의 음압에서 서서히 거두어들였으며 모아진 세척액을 원심분리하여 농축시킨 다음 농축액에서 0.1 ml씩 취하여 cytospin에서 처리한 후 Wright stain을 하여 세포 분획 검사를 시행하였다.

## 6. 호흡곤란 정도 지수

환자들의 호흡곤란의 정도를 다음과 같이 5단계로 나누었다<sup>24</sup>.

- 제1도 심한 운동시에만 호흡곤란을 느끼는 상태
- 제2도 비탈이나 층계를 오를 때엔 호흡곤란을 느끼지만 평지에서는 동년배의 건강인과 같은 보조로 걸을 수 있는 상태
- 제3도 평지에서 동년배의 건강인에 비해 천천히 걸어야 하나 자신의 보조로 1마일 이상 걸을 수 있는 상태
- 제4도 평지를 100m 정도만 걸어도 숨이 찬 상태
- 제5도 조금만 움직여도 숨이 차서 외출은 물론 대화나 세수 등 일상생활조차 곤란한 상태

## 7. 통 계

측정된 자료는 평균  $\pm$  표준편차로 나타내었고, 각 군

**Table 1.** Demographic data and clinical characteristics at inclusion into study

Number of patients	23
Gender Male/Female	11/22
Age, Yr	53 $\pm$ 10
ACE increased/not-increased	14/9
AT II increased/not-increased	14/9
IPF(UIP)/NSIP	16(5)/7
diagnosis ; ATS/Biopsy	11/12
Smoking history, Pack year	35 $\pm$ 20

ACE : angiotensin converting enzyme AT II : angiotensin II

IPF : idiopathic pulmonary fibrosis UIP : usual interstitial pneumonia

NSIP : nonspecific interstitial pneumonia

ATS : diagnosed by american thoracic society diagnostic criteria of IPF

Biopsy : diagnosed by open lung biopsy

Values given as No. unless otherwise indicated.

간의 비교는 맨-휘트니검정(Mann-Whitney test)을 이용하였다. P 값이 0.05미만인 경우를 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 성별, 연령 및 임상적 특징

본 연구에 포함된 특발성 간질성 폐렴 환자에서 usual interstitial pneumonia (UIP)가 포함된 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) 환자가 16예였고 nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 환자가 7예였으며, 성별 및 연령은 남자가 11예, 여자가 12예로 남녀비 간에 유의한 차이는 없었고, 전체 평균 연령은 53  $\pm$  10세(범위 : 36-71세)였으며 흡연력은 35  $\pm$  20 갑년이었다(Table 1). IPF 환자의 angiotensin converting enzyme (ACE) 수치는 31.5  $\pm$  18.4 U/L 이고, NSIP 환자의 ACE 수치는 27.5  $\pm$  19.8 U/L로 두 군간에 통계학적인 유의성은 없었다.

**Table 2.** Demographic data and clinical characteristics between increased and not-increased group of ACE

	ACE not-increased	ACE increased	p-value
Mean $\pm$ SD, U/L	12.8 $\pm$ 4.6	44.0 $\pm$ 12.0	
Number	9	14	
Male/Female	5/4	6/8	
Age, Yr	59 $\pm$ 10	58 $\pm$ 10	0.7
IPF(UIP)/NSIP	6(3)/3	10(2)/4	
Diagnosis ; ATS/biopsy	3/6	8/6	
Smoking, Pack year	35 $\pm$ 24	14 $\pm$ 18	0.09
Underlying diseases			
DM		1	
Pulmonary tuberculosis		1	

SD ; standard deviation ACE ; angiotensin converting enzyme

IPF : idiopathic pulmonary fibrosis UIP : usual interstitial pneumonia

NSIP : nonspecific interstitial pneumonia

ATS : diagnosed by american thoracic society diagnostic criteria of IPF

Biopsy : diagnosed by open lung biopsy

Values given as No. unless otherwise indicated.

**Table 3.** Demographic data and clinical characteristics between increased and not-increased group of AT II

	AT II not-increased	AT II increased	p-value
Mean $\pm$ SD, pg/ml	22.4 $\pm$ 9.7	240.9 $\pm$ 184.0	
Number	9	14	
Male/Female	4/5	7/7	
Age, Yr	60 $\pm$ 10	58 $\pm$ 10	0.67
IPF(UIP)/NSIP	7(2)/2	9(3)/5	
Diagnosis ; ATS/biopsy	5/4	6/8	
Smoking, Pack year	33 $\pm$ 24	14 $\pm$ 18	0.1
Underlying diseases			
DM		1	
Pulmonary tuberculosis		1	

SD ; standard deviation AT II ; angiotensin II

IPF : idiopathic pulmonary fibrosis UIP : usual interstitial pneumonia

NSIP : nonspecific interstitial pneumonia

ATS : diagnosed by american thoracic society diagnostic criteria of IPF

Biopsy : diagnosed by open lung biopsy

Values given as No. unless otherwise indicated.

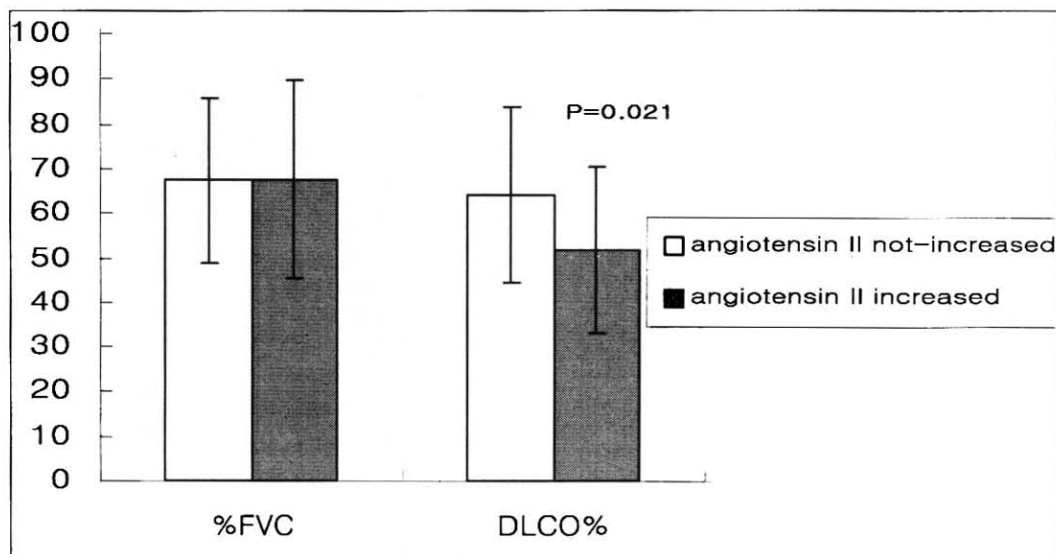


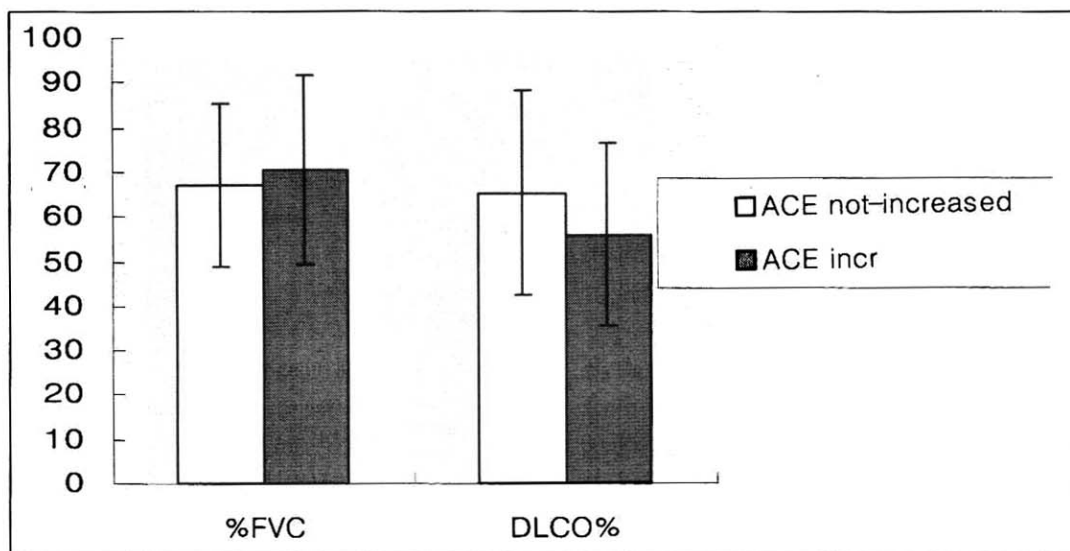
Fig. 1. PFT in Angiotensin II increased and not-increased groups.

Angiotensin II의 경우, IPF 환자는  $183.4 \pm 206.1$  pg/ml이고, NSIP 환자는  $91.6 \pm 63.5$  pg/ml로, 이도 역시 통계학적 유의성이 없었다. 각 군 간의 특징을 살펴보면, ACE 비증가군은 9예( $12.8 \pm 4.6$  U/L), 증가군은 14예( $44.0 \pm 12.0$  U/L)였고, angiotensin II 비증가군은 9예( $22.4 \pm 9.7$  pg/ml), 증가군은 14예( $240.9 \pm 184.0$  pg/ml)였다(Table 2). 총 23예 중에서 11예가 ACE와 angiotensin II가 동시에 증가되어 있는 소견을 보였다. ACE 비증가군은 IPF 환자가 6예, NSIP 환자가 3예였고, 증가군은 IPF 환자가 10예, NSIP 환자가 4예였으며, angiotensin II 비증가군은 IPF 환자가 7예, NSIP 환자가 2예였고, 증가군은 IPF 환자가 9예, NSIP 환자가 5예였다(Table 3). 남녀비는 ACE 비증가군은 5 : 4, 증가군은 6 : 8이었고, angiotensin II 비증가군은 4 : 5, 증가군은 7 : 7로 ACE군 및 angiotensin II군 모두 비증가군과 증가군 간에 유의한 차이는 없었고, 평균 연령은 ACE 비증가군은  $59 \pm 10$  세, 증가군은  $58 \pm 10$  세였고, angiotensin II 비증가군은  $60 \pm 10$  세, 증가군은  $58 \pm 10$  세로 역시 두 군간

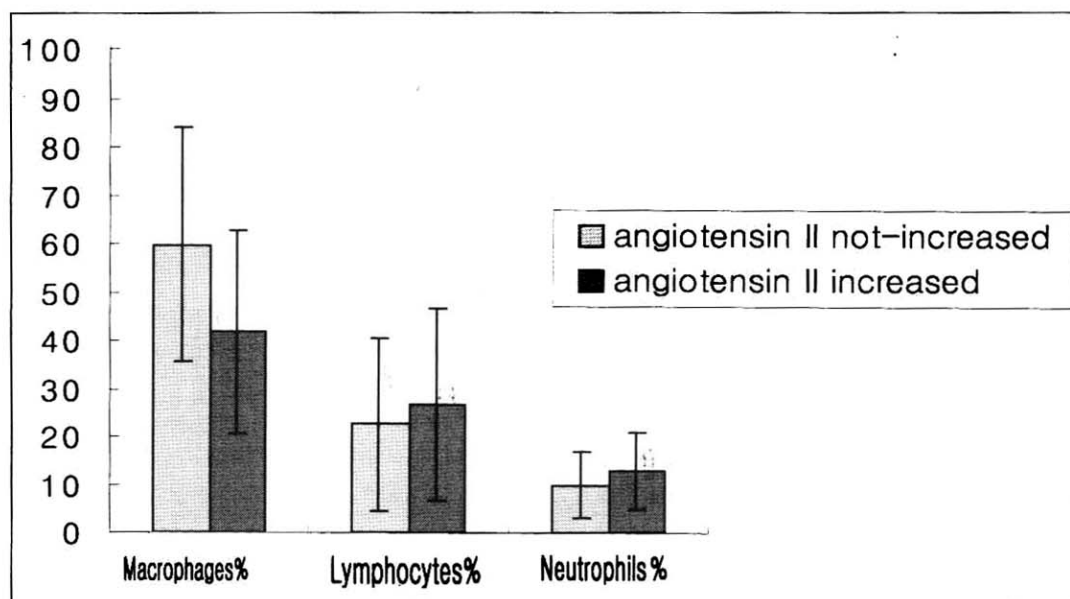
에 모두 유의한 차이가 없었다. 흡연력은 ACE 비증가군이  $35 \pm 25$  갑년, 증가군이  $14 \pm 16$  갑년이었고, angiotensin II 비증가군이  $33 \pm 24$  갑년, 증가군이  $14 \pm 18$  갑년이였다. 기저 질환으로 ACE 증가군과 angiotensin II 증가군에 당뇨 환자가 각각 1명씩 있었고, ACE 비증가군과 angiotensin II 비증가군에 허혈성 심질환자가 2명있었다.

## 2. 폐기능 검사와 혈청 ACE 및 angiotensin II와의 관계

폐활량측정기로 측정한 %FVC는 ACE 비증가군이  $67.2 \pm 18.2\%$ , 증가군이  $70.3 \pm 21.2\%$ 로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.72$ ). Angiotensin II 비증가군에서 %FVC는  $67.3 \pm 18.6\%$ , 증가군에서  $67.6 \pm 22.1\%$ 로 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다( $p=0.97$ ). DLCO%는 ACE 비증가군이  $65.2 \pm 22.9\%$ , 증가군이  $55.9 \pm 20.6\%$ 으로 두 군간에 유의한 차이가 없었지만( $p=0.32$ ). angiotensin II 비증가군이  $64.0 \pm 19.8\%$ , 증가군이  $51.6 \pm 18.7\%$ 로 동



**Fig. 2.** PFT in ACE increased and not-increased groups.  
ACE ; angiotensin converting enzyme



**Fig. 3.** BALF cell differential count in Angiotensin II not-increased and increased groups  
BALF ; bronchoalveolar lavage fluid

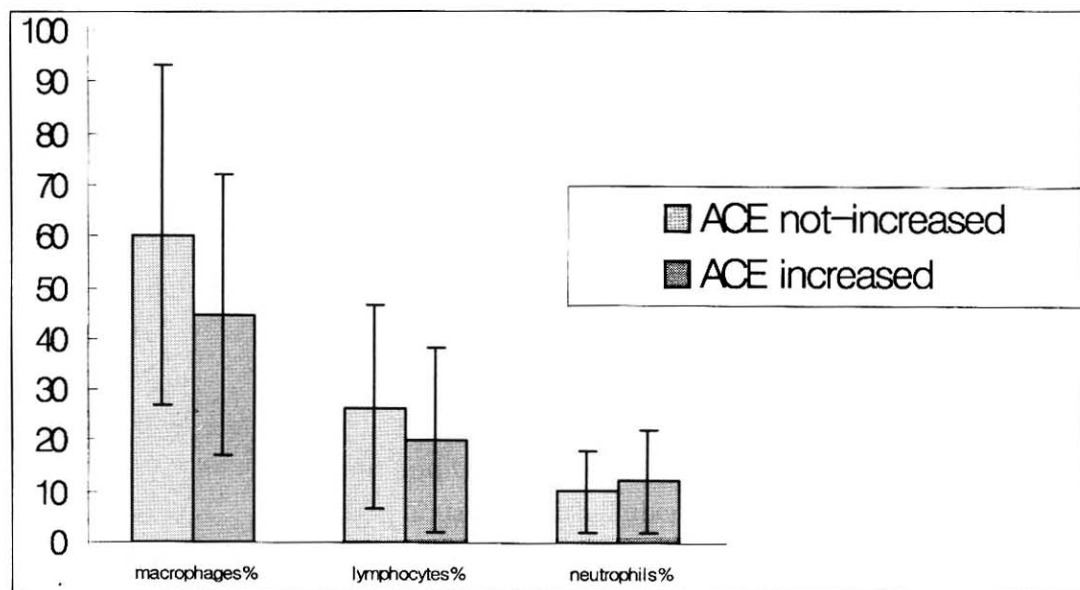


Fig. 4. BALF cell differential count in ACE not-increased and increased groups.  
BALF ; bronchoalveolar lavage fluid  
ACE ; angiotensin converting enzyme

계학적으로 유의한 수준의 차이를 보였다( $p=0.021$ ) (Fig. 1, 2).

### 3. 기관지폐포세척액 세포 분획 검사와 혈청 ACE 및 angiotensin II와의 관계

각각의 환자에서 기관지내시경 검사를 통해 기관지폐포세척을 시행하여 세포 분획 검사를 시행하였다. ACE 비증가군이 대식세포  $60.3 \pm 33.2\%$ , 림프구  $26.6 \pm 21.6\%$ , 호중구  $10.3 \pm 10.9\%$ 이었고, ACE 증가군이 대식세포  $44.6 \pm 27.5\%$ , 림프구  $20.1 \pm 19.1\%$ , 호중구  $12.3 \pm 11.4\%$ 이었으며, 두 군간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.29/0.51/0.72$ ). Angiotensin II 비증가군은 대식세포  $59.7 \pm 24.3\%$ , 림프구  $22.5 \pm 24.4\%$ , 호중구  $10.0 \pm 6.7\%$ 였고, angiotensin II 증가군은 대식세포  $41.6 \pm 21.2\%$ , 림프구  $26.5 \pm 21.1\%$ , 호중구  $13.1 \pm 12.2\%$ 로 역시 두 군간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.22/0.72/0.58$ ) (Fig.

3, 4).

### 4. 호흡곤란 정도 지수와 혈청 ACE 및 angiotensin II와의 관계

호흡곤란 정도 지수는 ACE 비증가군이  $3.6 \pm 0.7$ , ACE 증가군이  $3.7 \pm 0.8$ 로 두 군간에 유의한 차이는 없었고( $p=0.60$ ), angiotensin II 비증가군은  $3.7 \pm 0.5$ , 증가군은  $3.8 \pm 0.8$ 로 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었다( $p=0.69$ ) (Fig. 5, 6).

## 고 찰

인체 장기에 어떤 요인에 의하여 손상이 발생된 후, 이에 대한 remodeling 과정 등에서 섬유화가 발생되면 비가역적인 장기 손상을 초래할 수 있다<sup>1</sup>. 이러한 섬유화가 주요한 장기에 발생될 때, 폐섬유화증, 간경화증, 사구체 경화증, 심장섬유화증 등이 발생되며,



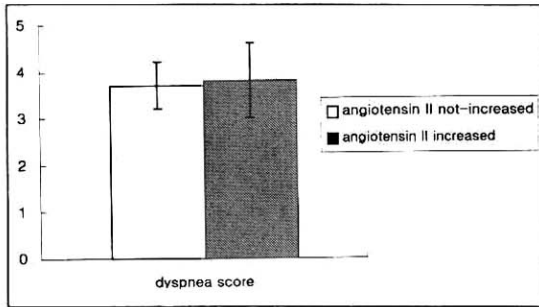


Fig. 5. Dyspnea score in Angiotensin II increased and not-increased groups.

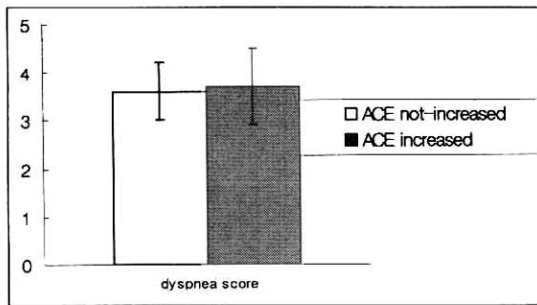


Fig. 6. Dyspnea score in ACE increased and not-increased groups.  
ACE; angiotensin converting enzyme

인체에 치명적인 영향을 미칠 수 있다<sup>5, 8, 9-11, 13</sup>.

Interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 같은 proinflammatory cytokine들이 섬유화의 과정에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며, 이들의 작용에 의해 fibrogenic cytokine으로 알려진 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )나 platelet derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor 등이 섬유모세포를 자극하여 교원질의 생산을 증가시킴으로써 섬유화를 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>14-17</sup>. 그러나 어떤 인자에 의해 이들 cytokine들이 발현되고 활성화되는지, fibrogenic cytokine들은 어떤 세포내 신호 전달 체계 (intracellular signal transduction)에 의

해서 섬유모세포의 증식을 일으키는지 아직 명확히 밝혀지지 않은 상태이다.

특발성 폐섬유화증의 병태 생리에 대한 연구는 섬유화의 과정에서 염증성 반응이 발생하다가 섬유화로 진행되는 것으로 연구되어져 왔다. 그러나 최근들어 어떤 원인에 의해서 폐포 상피 세포의 손상이 발생되고, 이의 치유과정 중에 폐포 상피 세포의 재생작용이 일어나는데, 이 때 폐포상피 세포에서 여러 성장 인자들이 분비되어 섬유모세포의 폐포내로의 이동과 증식이 촉진됨과 동시에 근섬유모세포(myofibroblast)도 분화가 증가되어, fibroblastic foci를 다수 형성하여 섬유화가 진행이 되고, 이들 세포 조직에서 세포외 기질인 콜라겐을 과도하게 생산하게 되고, 여기에 콜라겐 분해효소(matrix metalloproteinase, MMP, collagenase)는 기능이 약화되는 반면, 그 길항작용을 하는 콜라겐분해억제효소(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)는 발현이 증가하면서 이들 사이에 불균형이 발생하여 콜라겐이 비정상적으로 폐 간질 내에 침착하게 되어 폐 섬유화증이 발생한다는 주장이 제기되었다<sup>2, 18, 19</sup>.

ACE와 angiotensin II는 renin-angiotensin system (RAS)에 속하는 물질들로 ACE는 angiotensin I을 angiotensin II로 전환시키는 효소로서 주로 혈관 내피 세포와 조직의 상피 세포내에 분포하고, Angiotensin II는 RAS의 최종 대사 산물로서 강력한 혈관 수축 작용과 심장 및 혈관에 대한 성장 촉진 작용을 하는 단백질이다. 최근 수 년 간의 연구에 의하면 신장섬유화증에서 angiotensin II가 섬유화증을 일으키는 중요한 인자라는 보고들이 있다<sup>7, 11</sup>. 또한 angiotensin II는 심장섬유모세포(cardiofibroblast)의 증식을 유발하여 심장 섬유화증의 발생에도 주요한 역할을 한다는 보고가 있다<sup>23</sup>. Uhal 등은 angiotensin II가 폐포 상피 세포의 세포사멸을 증가시키며, 이 때 angiotensin II의 주요 생산처는 폐포 상피 세포와 인접한 근섬유모세포라는 보고를 하여 angiotensin II가 폐 섬유화 과정의 초기에 중요한

역할을 할 수 있다는 가능성을 제시하였고<sup>3,4,22</sup>, Marshall 등은 fetal fibroblast cell line과 성인 폐 섬유화증 환자의 폐섬유모세포를 이용한 in vitro 연구에서 angiotensin II가 이들 세포들의 DNA 합성을 증가시키면서 증식을 유도하고 fibrogenic cytokine인 TGF- $\beta$ 의 생산을 증가시키며, 이런 효과는 fibroblast의 angiotensin-1 (AT-1) receptor를 통하여 일어난다는 것을 보고하여 폐 섬유화증의 발생에 angiotensin II가 중요한 역할을 할 수 있음을 보고하였다<sup>20</sup>.

저자들은 특발성 간질성 폐렴에서 기존의 유육종증 환자들에서 활성화 지표로 쓰였던 혈청 ACE를 측정하여 여러 가지 임상적 지표 및 기관지폐포 세척액에서의 세포 구성과 비교하였고, 또한 혈청 angiotensin II도 측정하여 상기의 여러 지표들과 비교하여 본 결과, 유육종증과는 다르게 특발성 간질성 폐렴에서는 혈청 ACE 수치와 임상적 지표 사이에 큰 연관성이 없음을 관찰하였으나, 혈청 angiotensin II 수치는 폐기능 검사 중 폐확산능(diffusion capacity)과 유의한 관계가 있음을 확인할 수 있었다. 즉 혈청 angiotensin II의 수치가 비정상적으로 상승된 환자들에서 정상적인 환자들에 비해 유의하게 폐확산능이 감소되어 있는 소견을 보여 주었고, 특발성 폐섬유화증 환자와 비특이성 간질성폐렴 환자 사이에는 유의한 차이를 보이지 않아서 angiotensin II가 특정 질환과 관계가 있다기보다는 전반적인 특발성 간질성 폐렴 환자들에서 폐확산능에 관계되는 폐포-모세혈관 사이의 간질 조직을 증가시켜서 폐포-모세혈관 차단(alveolar-capillary block)을 일으키는데 중요한 역할을 할 수 있음을 유추할 수 있었다.

그러나 혈청에서 angiotensin II가 증가되었다 하더라도 실제로 어떻게 폐포와 모세혈관 사이의 간질조직에 어떤 방식이나 경로를 통하여 작용을 하느냐와 angiotensin II의 주요한 발현 조직이 Uhal 등의 연구 결과에서 나온 fibroblastic foci내의 근섬유모세포인지<sup>4</sup> 아니면 간에서 생산된 angiotensinogen이

폐 모세혈관의 내피 세포에서 ACE에 의하여 전환되어 작용하는지를 본 연구에서는 알 수 없었다.

본 연구에서 시행한 기관지폐포세척술 상 세포 분획 검사에서 보면 angiotensin II가 비정상적으로 상승된 군에서 정상군에 비해서 대식세포의 분획은 감소하는 경향을 보이면서 림프구나 호중구의 비율은 증가하는 경향은 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없어 폐포염의 중증도와 angiotensin II의 혈청 농도와는 별다른 상관관계를 발견할 수 없어 폐 섬유화 과정에서 angiotensin II가 염증성 과정을 유발시키기보다는 직접적인 섬유화 과정에 연관된 섬유모세포나 폐포 상피 세포에서 작용할 것이라는 추측을 할 수 있었다.

전체적으로 보면 angiotensin II가 장기간 증가된 상태로 있으면 폐 섬유화도 진행될 것으로 생각되지만 본 연구에서 정상군과 비정상군 사이에 폐기능 중 % FVC는 유의한 차이가 없었고 호흡곤란의 정도에도 차이를 보이지 않았으며 다만 폐확산능만 유의하게 차이를 보였다. 이는 폐에서 폐포와 모세혈관 사이의 간질조직에 있는 섬유모세포에 주로 angiotensin II가 작용하여 섬유모세포를 증식시키고 이 과정 중에 섬유모세포에서 TGF- $\beta$  등의 분비가 증가되고 Fogo 등의 연구 결과와 같이 신장에서 angiotensin II가 증가하면서 신장 상피 세포에서 plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)이나 2 (PAI-2) 등의 물질이 발현되듯이 폐포 상피 세포에서도 비슷한 현상이 일어날 것으로 유추할 수 있으며<sup>8</sup>, Wang 등의 연구에서와 같이 angiotensin II가 폐포 상피 세포의 type II receptor를 통하여 세포사멸을 유도하여 폐포 상피 세포의 비정상적인 재생작용이 일어나고<sup>5,21</sup>, 폐포내에 존재하는 폐포대식 세포의 비율이 감소하면서 폐포대식세포에서 주로 생산되는 콜라겐분해효소의 발현이 줄어들고, 대신 증식된 섬유모세포에서 과다 분비되는 콜라겐분해 효소와 분해 억제 효소 사이의 균형이 깨지면서 폐포-모세혈관 사이에 섬유화가 증대될 것으로 사료된다.

항후 좀더 정확한 angiotensin II의 역할을 알기 위해서는 특발성 간질성 폐렴 조직에서 폐포내의 fibroblastic foci 및 폐포-모세혈관 사이의 간질조직에서 면역화학적 방법에 의하여 angiotensin II의 발현을 관찰하고 fibroblast cell line 및 병소에서 추출된 섬유모세포에서 angiotensin II가 어떤 방식의 receptor pathway와 세포내 신호 전달 과정 (intracellular signal transduction pathway)을 통하여 TGF- $\beta$ 를 발현시키는지와 세포사멸을 유발하는지를 여러 가지 MAP-kinases, caspase-3 등 enzyme study를 시행하여 좀더 자세히 관찰할 필요가 있겠다.

## 요 약

### 연구배경 :

특발성 간질성 폐렴에서 폐섬유화를 일으키는 주된 세포인 섬유아세포를 활성화시키면서 폐포 상피 세포의 세포사멸에 큰 역할을 하는 것으로 알려진 angiotensin II와 angiotensin converting enzyme (ACE) 혈청 수치를 측정하여, 이들과 환자의 폐기능, 호흡곤란 정도, 기관지폐포세척액에서 세포 분획과의 관계를 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

저자들은 가천의대 길병원에서 특발성 간질성 폐렴으로 진단된 23명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 모두에서 내원 당시 혈청 ACE와 angiotensin II를 측정하여 각각을 증가군과 비증가군으로 나누었으며 환자들의 폐기능 검사, 호흡곤란 정도 지수, 기관지폐포세척술상 세포 분획을 측정하여 비교하였다.

### 결 과 :

전체 환자 23명에서 혈청 ACE 증가군은 14명, 비증가군은 9명이었고, angiotensin II의 경우 증가군이 14명, 비증가군이 9명이었다. DLCO%의 경우 angiotensin II 비증가군이  $64.0 \pm 19.8\%$ , 증가군이  $51.6 \pm 18.7\%$ 로 증가군에서 유의한 수준으로 감소된

소견을 보였다( $p=0.021$ ).

### 결 론 :

특발성 간질성 폐렴 환자 중 혈청 angiotensin II의 비정상적인 증가가 있는 군에서 폐확산능의 유의한 감소가 보여 angiotensin II의 증가가 폐 섬유화의 진행 과정에서 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 그 기전에 대한 연구가 지속적으로 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung disease of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts). *N Engl J Med* 1984;310:154-66.
2. 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.
3. 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.
4. 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:L1192-99.
5. 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.

6. 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.
7. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635-38.
8. Fogo AB. The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:179-88.
9. 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.
10. Noble NA, Border WA. Angiotensin II in renal fibrosis : should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997;5:455-66.
11. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease : a critical review. *Semin Nephrol* 1997;5:431-40.
12. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Diagnosis and Treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
13. Diep QN, Li JS, Schiffrin EL. In vivo study of AT(1) and AT(2) angiotensin receptors in apoptosis in rat blood vessels. *Hypertension* 1999;34:617-24.
14. Antoniadou HN, Bravo 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.
15. 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;152:2163-69.
16. 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.
17. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-beta1, but not TGF-beta2 or TGF-beta3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis : An immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:131-38.
18. Selman M, Ruiz V, Cabrera S, Segura L, Ramirez R, Barrios R, et al. Localization of 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Uhal BD, Gidea C, Bargout R, Bifero A, Ibarra-Sunga O, Papp M, et al. Captopril inhibits apoptosis in human lung epithelial cells: A potential antifibrotic mechanism. *Am J Physiol* 1998; 275:L1013-7.
23. 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.
24. 한성구, 한용철. 호흡기의 진찰. 한용철. 임상호흡기학. 1판. 서울:일조각; 1990.p.47-8
25. Maguire GA, Price CP. A continuous monitoring spectrophotometric method for the measurement of angiotensin-converting enzyme in human serum. *Ann Clin Biochem* 1985;22:204-10.
-