

Hygiene Hypothesis

- 위생상태의 향상과 자가면역성 질환과의 상관관계 -

김 광 남

한림대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

천식과 알레르기 질환의 위생가설(hygiene hypothesis)은 최근 물적 증거를 바탕으로 연구가 활발히 진행되고 있으며, 한걸음 더 나가 소아의 자가면역 질환까지 확대하고 있다. 간단히 말해, 자연적으로 일어나는 감염(infection)과 미생물에 대한 노출(microbial exposure)은 천식과 알레르기 그리고 자가면역 질환의 면역형성에 관여한다는 말이다. 그러나 비록 일관성 있는 가설이기는 하지만, 이 위생가설은 단지 연구자들이 어떤 방향으로 연구할 것인지에 대한 추론에 불과하다. 즉 미생물에 대한 노출과 천식, 알레르기 및 자가면역 질환 사이의 유병률이 감소할까 혹은 증가할까에 관한 연구 청사진이라는 말이다.

내독소(endotoxin)와 천식 및 알레르기 질환과의 관계

소아에서 박테리아 내독소에 노출이 되면 면역형성에 영향을 미쳐 나중에 천식과 알레르기 질환이 감소된다는 예가 제시된다¹⁾. 이 내독소에 대한 많은 연구가 위생가설의 근간을 이루게 되었다. 즉 내독소가 어떻게 선천성 면역반응을 바꾸어 나가고 또한 적응해 나가는지 그리고 내독소의 유익함과 독성의 양면을 가진 잠재력에 관한 연구 등이다.

유럽 연구자들의 보고에 의하면, 많은 내독소에 노출이 되면 필수로, 나중에 알레르기 감작이 덜 된다. 또한 역설적으로 많은 내독소 노출(greater endotoxin exposure)이 endotoxin-induced TNF- α , IL-10, IL-12 및 IFN- γ 생산을 저하시킨다²⁾. 예를 들면 농가의 헛간이나 광 등에 자주 노출이 되거나, 저온살균 처리를 안한 우유를 어려서부터 마신 아이

가 나중에 천식이나 알레르기 질환에 걸릴 유병률이 낮다는 보고다³⁾. 그러나 그 반대 가설도 생각해 보자. 만약 아토피가 심한 천식 어린이가 있다면 그의 어머니는 침대를 더욱 자주 청결하게 할 것이며 농가의 헛간도 가지 못하게 할 것이다. 그렇다면 그 어린이의 증상은 더욱 악화되었는가? 여기에서 내독소 연구는 단지 알레르기 감작(allergen sensitization)에 관한 연구이지 질병의 결과는 아닐 것이다. 이 내독소에 관한 연구는 원인과 결과의 규명에 집착하다보니 생태학적 오류가 있을 수 있겠다. 즉 이 연구는 원인과 결과의 규명에 대한 암시이지 아직까지 질병의 원인과 결과에 대해 확실히 증명되진 않았다.

그러나 영·유아시 내독소에 노출되면 성장후 큰 아이가 되서는 천식과 알레르기 질환이 덜 생긴다는 prospective birth cohort study가 있다. 뿐만 아니라 영·유아시 내독소에 노출되면 취학전 아동기에 아토피성 피부염이 현저히 감소된다는 보고이다⁴⁾. 그러나 이들의 영·유아시에는 높은 호흡기 질환의 유병률이 있었으며, 가족력 또한 부모가 천식이 있었다. 또 다른 birth cohort study에 의하면 출생후 첫해에 내독소에 많이 노출되면 천명이 증가되나, 4세가 지나면서 천명도 줄어든다는 연구결과이다⁵⁾. 즉 영·유아기에 자주 걸리는 호흡기 감염은 내독소 노출의 기회가 증가되고 천식성이 아닌 천명이 동반되나, 치출 증상의 호전이 있게 된다.

감기와의 관계

출생 후 3세 이내의 잦은 감기는 학동기에 천식의 빈도가 현저히 줄어든다는 연구가 있다⁶⁾. 즉 more colds with less asthma.

위장관내 미생물의 역할

위장관내 미생물이 천식과 알레르기 질환을 감소시킨다는 연구가 있다⁷⁾. A형 간염(but not hepatitis B or C), 독소플라스마, herpes simplex virus 1 등의 감염이 천식이나 건초열 및 알레르기 감작 등을 덜 유발시킨다. 또 다른 연구에 의하면 A형 간염이나 독소플라스마 뿐 아니라 *Helicobacter pylori* 역시 아토피나 알레르기성 비염 및 천식 등을 덜 유발시킨다⁸⁾. 그러나 아토피성 피부염과 홍역, 볼거리, 풍진, 수두, CMV, HSV1과의 연관성은 없었다. 재미있는 건 아프리카 지역에서의 기생충 감염 즉 *Schistosoma*, *Ascaris* 등의 감염증은 천식이나 알레르기 감작이 덜 된다는 것이다^{9, 10)}.

천식에 관한 동물실험에서는 IL-10 producing T cell이 알레르기 반응을 누그러뜨린다. 그리고 IL-10과 IL-4를 혼합 주사했을 때 B 림프구가 유도되어 IgE 대신 IgG4가 생산된다. 그러므로 Th2 반응이 비병원성으로 바뀐다¹¹⁾.

Prospective longitudinal birth cohort study의 보고에 의하면 알레르기가 있는 영·유아는 대변 검사에서 enterococci나 bifidobacteria는 거의 없고, clostridia와 *Staphylococcus aureus*는 많다는 보고이다¹²⁾. 비슷한 연구가 있는데 아토피 영·유아의 대변 검사에서 clostridia는 많은 반면, bifidobacteria는 거의 없었다¹³⁾. 그렇다면 앞으로의 연구과제의 추론은 위·장관내에서 공생 박테리아가 어떻게 bacteria-induced immune modulation을 하며, 그 결과 질병의 결과를 바꿀 수 있게 하는지의 여부이다.

질병과 위생과의 관계 : 반대편 입장

천식과 알레르기 질환은 미생물에 노출(microbial exposure)이 되면 기존 질병이 악화가 된다는 건 이미 알려진 사실이다. 내독소의 노출이 이번 반대편 입장에서도 예로 등장한다. 작업장에서의 높은 수치의 내독소 노출은 직업병 천식의 흔한 원인이다. 즉 천식과 알레르기 비염은 내독소에 매우 민감하게 반응하여 기도에 염증 반응을 일으키고 기관지를 수축하여 더욱 질병을 악화시킨다. 더더군

다나 아토피성도 천식성도 아닌 정상인들도 내독소를 흡입하면 대단히 예민해지는데 이를 endotoxin-sensitive asthma type이라고 부른다¹⁴⁾. 반면에 어떤 사람은 흡입 내독소에도 반응이 저하돼 있는데, 이는 toll-like receptor 4 receptor(endotoxin receptor)에 유전자 돌연변이가 생겨 그 기능을 잃어서 그렇다. 이 현상은 흡입 내독소(inhaled endotoxin exposure)가 기도를 수축하고 기도에 염증반응을 일으키는 명백한 과학적 증거이다. 미생물과 천식과의 관계성에서 이와 같은 이중성은 연구자에게 도전을 주며, 이 질환들을 설명하는 Th1/Th2 관련성에 한계성을 느끼게 한다. Th1과 Th2의 관련성은 이 질환들이 발병하기 전에, 면역 형성에만 국한해서 생각하여야 할 것 같다.

자가면역 질환과의 관계

몇몇 연구자들은 소아기 자가면역 질환 역시 천식과 유사한 관계성이 있으리라 생각하고 있다. 그 예로 자가면역 질환 아이들에서 천식이 더욱 흔하다는 조사 결과이다¹⁵⁾. 즉 celiac disease에서 천식 발병률은 24.6%, JRA 환자에서는 10%, type 1 DM에서는 5%로 자가면역 질환이 없는 그룹의 천식 발병률 3.4%에 비해 모두 높게 나타나고 있다. 이는 성인 연구 결과도 소아와 비슷하게 자가면역 질환(type 1 DM, thyroid disease, and/or rheumatoid arthritis)은 천식의 높은 유병률을 나타내고 있었다¹⁶⁾. 그렇다면 자가면역이란 알레르기 감작(allergen sensitization)과는 아무런 연관이 없을까? 왜냐하면 자가면역은 흔히 Th1 mediated 면역이라고 생각하고 있으나, 이상의 연구 결과들을 보면 천식과 자가면역의 immune pathogenic process는 Th2 vs Th1이라는 상호 배타적이 아니라 아마도 서로 share하는 것 같다.

생물학적으로 자가면역 질환에서 microbe-driven immune development의 영향력은 아직도 잘 이해되지 않고 있다. 그 예로 위생가설(hygiene hypothesis)과 자가면역과의 관련성은 역설적 면역반응(immune paradox)이라는 것이다. 박테리아나 바이러스는 전형적으로 Th1-type의 면역반응을 유도하나, 많은 자가면역 질환이 autospecific Th1 cell에 의해

매개되어진다. Autoimmune animal model에서 Th1 자가면역은 regulatory T cell에 의해 평형을 이룬다. 즉 CD4와 CD25의 표면에 IL-10과 TGF- β 를 생산하여 T cell을 활성화 시킨다¹⁷⁾. Autoimmune animal model에서 위생가설의 mechanism을 암시하고 있는데, 깨끗하지 않은 쥐가 임의의 자가면역 질환으로 덜 발전하는 것 같다. 그렇다면 미생물이 자가면역 질환을 감소시킨다고 이야기하기에는 아직 불분명하다. 왜냐하면 자가면역 질환과 위생가설에 관한 연구가 아직 초기의 발달과정에 있기 때문이다.

결 론

천식이나 알레르기 질환 그리고 자가면역 질환의 예방을 위한 위생가설 논쟁은 아직도 증명하기엔 불충분하다. 그러나 현 시점에서는 흥미를 자아내기 충분하고, 연구자들에게는 어디에 목표를 두고 입증해야 한다는 연구 청사진을 제시하고 있다. 앞서 보았듯이 질병과 원인과의 관계성을 밝히기에는 상당한 복잡성이 있다. 미생물(microbial exposure)과 질병과의 관계성은 초기 노출(early exposure)은 질병으로의 발전을 예방하나, 이미 질병을 앓고 있을 때 노출시 질병을 악화시킨다. 여기에는 개인차가 있는데 미생물에 노출시 누구는 쉽게 걸려 해로운 결과(harmful outcome)를 가져오나, 어떤 누구는 primarily benefit으로 경험하게 된다. 천식과 알레르기 질환 그리고 자가면역 질환에서 Th1과 Th2의 상호 면역작용을 너무 단순화시켜 이 두 가지로 설명하기에는 아직 역부족이다. 추가적인 면역반응의 mechanism이 보완 되어야겠다. 최신 연구에는 gene-environmental 상호관계가 건강과 질병과의 복잡성을 이해하는데 도움이 되고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma : reconciling a paradox. J Allergy Clin Immunol 2002;109:379-92.
- 2) Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med 2002;347: 869-77.
- 3) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Malsch S. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy : a cross-sectional survey. Lancet 2001;358:1129-33.
- 4) Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy : a cohort study. J Allergy Clin Immunol 2001;108:847-54.
- 5) Litonjua AA, Milton DK, Celdon JD, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children : The independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. J Allergy Clin Immunol 2002;110:736-42.
- 6) Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C. Early childhood infectious disease and the development of asthma up to school age : a birth cohort study. BMJ 2001;322:390-5.
- 7) Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. J Allergy Clin Immunol 2002;110:381-7.
- 8) Matricardi PM, Rosmini F, Rioldino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M. Exposure to food-borne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma : epidemiological study. BMJ 2000;320:412-7.
- 9) van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG. Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium : a role for parasite-induced interleukin-10. Lancet 2000;356:1723-7.
- 10) Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia : a nested case-control study. Lancet 2001;358: 1493-9.

- 11) Jeanin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998;160:3555-61.
- 12) Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikkelsen M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-20.
- 13) Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
- 14) Kline JN, Cowden JD, Hunninghake GW, Schutte BC, Watt JL, Wohlford-Lenane CL. Variable airway responsiveness to inhaled lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:297-303.
- 15) Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could Th1 and Th2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with celiac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:781-3.
- 16) Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between Th2-mediated atopy and Th1-mediated autoimmune disorders: cross-sectional survey of American adults. *J Allergy Clin Immunol*.
- 17) McHugh RS, Shevach EM. The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2002;296:490-4.