

천식 환자에서 재조합 Fibroblast growth factor 2의 안정성과 효능에 관한 전임상 연구

김윤섭¹, 장용호¹, 전지현¹, 서지희¹, 강수형², 지영구¹

¹단국대학교 의과대학 내과학교실, ²동아제약

The safety and efficacy of recombinant fibroblast growth factor 2 in human asthmatics: A pilot study

Youn Seup Kim¹, Yong Ho Jang¹, Ji Hyun Jeon¹, Ji Hee Seo¹, Soo-Hyung Kang², Young-Koo Jee¹

¹Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan; ²Dong-A Pharm. Co. Ltd., Seoul, Korea

Purpose: Fibroblast growth factor 2 (FGF2) has been shown to inhibit airway inflammation, mucus production, and airway hyperresponsiveness in mouse model of asthma. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of inhaled recombinant FGF2 in asthmatic patients.

Methods: Eight asthmatics were eligible for the study. All patients were admitted to a hospital, and recombinant FGF2 was administered using a nebulizer at a concentration of 4.5 ng/mL three times a day for one week. Pulmonary function test, methacholine bronchial provocation test, induced sputum analysis, asthma control test (ACT), and asthma quality of life questionnaire (AQLQ) were performed at the beginning of wash-out period, before and after the treatment, and at the end of study. And all these parameters were compared before and after FGF2 treatment.

Results: There were no serious adverse events associated with recombinant FGF2 during five-week study period. Daytime and nocturnal symptoms improved after the treatment ($P=0.028$ and $P=0.012$, respectively). AQLQ and ACT also improved after the treatment ($P=0.017$ and $P=0.011$, respectively). However, lung function, airway hyperresponsiveness, and airway inflammation showed no significant difference before and after the treatment.

Conclusion: Inhaled recombinant FGF2 was safely used to eight asthmatics without any serious adverse events, and improved daytime and nocturnal symptoms, and quality of life in adult asthmatics. FGF2 may be a potential drug in the treatment of asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:200-207)

Keywords: Bronchial asthma, Fibroblast growth factor 2, Airway remodeling

서론

천식의 치료약제는 최근 항염증제가 특히 흡입제제 형태로 사용되면서 많은 발전이 있어 왔고, 실제로 천식의 조절 상태는 과거에 비하여 현저히 개선되었다. 그렇지만 천식으로 인한 사망률은 여전히 높은 편이며, 천식 환자의 약 10%에 해당하는 스테로이드 의존성 중증 천식은 심각한 문제이다. 특히 이들 중증 천식 환자들의 경

우 장기간의 전신 스테로이드제 복용에 따른 심각한 약물의 부작용이 문제가 되고 있다. Th2 가설에 근거한 항사이토카인 약제들도 아직까지는 만족할 만한 치료 효과를 거두지 못하고 있는 실정이다. 따라서 천식의 근본적인 조절을 위한 치료약제의 개발이 필요하다.

최근의 연구 결과에 의하면 천식의 발병기전을 기존의 Th1/Th2 세포의 불균형만으로 설명하는 것은 부족하다. 즉 외부 알레르겐

Correspondence to: Young-Koo Jee

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-997, Korea

Tel: +82-41-550-3923, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: ykjee@dankook.ac.kr

• This work was supported by grants from the Korean Ministry of Health and Welfare (A050288).

Received: December 31, 2013 Revised: March 18, 2014 Accepted: March 18, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

에 대한 면역관용이 깨져 생기는 면역반응(알레르기반응)과 면역 세포에서 분비되는 싸이토카인에 의한 만성염증, 염증 세포에 의한 기도 손상과 이의 치유 과정에서 생기는 기도개형(airway remodeling) 그리고 이러한 면역-병리학적 변화와 함께 발생하는 기도와 민성이 천식의 발생 및 진행에 중요한 세 가지 요소로 검토되고 있다.¹⁻³⁾ 이러한 천식의 병태생리를 고려하면 근본적인 치료를 위해선 기존의 항염증제나 기관지확장제로는 부족하다. 따라서 알레르겐에 대한 면역관용을 유도하고, 만성 염증 세포에 의한 기도 손상에 따른 치유를 촉진하며, 기도과민성을 억제하는 근본적인 치료제의 개발이 필요한 상황이다.

Fibroblast growth factor 2 (FGF2)는 DNA 합성, 세포 증식, 혈관 생성, 피부상처치료 등의 작용을 유도하며, 면역계의 거식 세포 등을 비롯한 여러 종류의 세포들을 생성하는 성장 인자(growth factor)이다. FGF2는 상피 세포, 단핵구, 비만 세포 등에서 분비되는 성장 인자로 섬유모 세포, 내피 세포, 기도 평활근 세포를 포함한 여러 세포의 강력한 유사분열 촉진 물질(mitogen)로 작용하며 *in vivo*와 *in vitro*에서 신생혈관형성을 유도하는 혈관생성 인자(angiogenic factor)로 알려져 있다.⁴⁻⁷⁾ FGF2는 천식의 발생 및 질병의 진행에 중요한 요소로 알려진 기도개형(airway remodeling)에 관여하는 성장 인자로 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾

FGF2는 다양한 연구를 통하여 천식 동물 모델에서 우수한 치료 효과와 함께 안정성을 보이는 것으로 보고되고 있다.⁹⁾ FGF2의 천식 동물 모델에서의 항천식 효과를 보면, 폐포세척액에서의 염증 세포 및 천식 관련 싸이토카인을 억제하며, 기도개형의 정도를 낮추고 있다.^{5,8,9)}

이에 본 연구에서는 새로운 치료제로서 재조합 FGF2를 가지고 천식 환자에서 안전성과 효능에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

전임상 연구이기에 아래와 같이 중증 천식이나 약물 부작용 등에 의한 심각한 문제가 발생할 가능성이 적은 천식 환자들로 아래의 선정기준과 제외기준에 합당한 8명을 대상으로 연구하였다.

첫 방문에서의 선정기준은 (1) 환자로부터 서면동의 받은 경우, (2) 18-50세의 남녀 외래 환자, (3) 한국인, (4) American Thoracic Society 기준에 따라 최소 3개월 이상 지속성 천식을 앓고 있는 환자, (5) 완화제의 마지막 사용 후 최소 4시간 후에 측정된 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)이 예측치의 70% 이상인 경우, (6) 천식을 제외하면 건강한 환자 등의 조건을 충족한 경우로 하였다.

4주차 방문에서의 선정기준은 (1) 기관지확장제 투여 없이 시행한 FEV₁이 최소한 예측치의 50% 이상인 경우, (2) 메타콜린 유발검사 결과 provocative concentration causing 20% fall in FEV₁ (PC₂₀)

가 25 mg/mL 이하인 경우로 하였다.

한편 (1) 중증의 병발 질환이 있거나 흡입용 스테로이드 사용이 금기인 질병이 있는 환자(예, 활동성 폐결핵 또는 특정 치료를 필요로 하는 진균성, 세균성 바이러스성 관련 하기도 감염), (2) 폐기능 손상을 일으키는 만성 폐쇄성 폐질환 그리고/또는 기타 관련 폐질환이 있는 환자, (3) 알려지지 않았던 질병의 가능성을 시사하며 주기적 임상적 평가를 요하는 비정상적 임상 실험실 검사치를 보이는 환자, (4) 첫 방문 전 4주 이내에 천식으로 인해 병원에 입원한 적이 있는 환자, (5) 첫 방문 전 4주 이내에 전신 스테로이드 사용 환자, (6) 임신부 또는 수유부, (7) 연구 기간 동안 임신을 계획하는 환자, (8) 임상 연구 등록 전 30일 이내 그리고 본 연구 기간 동안 다른 임상 시험에 참여한 환자, (9) 비순응 환자, 알코올 및 약물 남용 환자로 알려지거나 의심되는 환자, (10) 언어상의 문제 또는 정신 장애 등으로 과정을 따를 수 없는 환자, (11) 연구 기간 내에 면역요법을 시작하는 환자 등의 경우에는 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

본 연구에 사용된 재조합 FGF2는 동아제약에서 제공받았다. FGF2는 일본의 Kaken사에서 창상치료제로서 Fiblast라는 상품명으로 발매한 이래 다국적 기업에서 여러 질환의 치료제로 개발이 진행되어 환자들을 대상으로 다양한 임상이 진행되었으며 유의한 부작용은 보고되지 않았다. 동아제약연구소의 천식 동물 모델에서의 연구 결과는 FGF2가 기도과민성을 억제하고, 폐포세척액에서의 염증 세포 및 천식 관련 싸이토카인을 억제하며 기도개형의 정도를 낮추는 효능을 보였으며 어떠한 독성도 관찰되지 않았다. 천식 치료 목적으로 FGF2를 환자에게 투여한 경우가 없었기 때문에 안정성을 고려하여, 충분히 안전하다고 판단되는 용량의 FGF2를 치료용량으로 설정하였다. FGF2의 투여 방법은 흡입기(nebulizer)를 이용하여 흡입 투여하였다. 흡입기는 독일에서 제조한 PARI BOY N (type 085, PARI GmbH, Starnberg, Germany)를 사용하였다. 본 연구에서는 일회 사용 약물의 전체 양을 5 mL로 만들어 10분가량 분사하여 투여하고 남은 약은 폐기하였다.

연구 대상 기준에 부합된 천식 환자들을 대상으로 방문 첫 번째 날(B0)부터 4주째(B4)까지의 기간을 거쳐 입원 치료 기간(7일, T1-T7) 동안 재조합 FGF2 흡입제 4.5 ng/day 용량을 1일 3회, 1주일간 흡입기를 통하여 흡입 치료하였다. B0에 환자들의 천식 삶의 질 설문(asthma quality of life questionnaire, AQLQ), 천식조절검사(asthma control test, ACT), 폐기능, 기도과민성검사를 시행하여 선정 조건에 합당하면, B4에 환자의 천식 조절 정도를 평가하였다. AQLQ는 국제적인 설문 내용을 한국화하여 검증한 설문을 이용하여 하였다. ACT는 AQLQ가 복잡하고 많은 문항으로 구성되어 측정이 어려운 점을 감안하여 천식 조절 상태를 가장 잘 반영하는 핵심 문항을 골라서 점수화한 것으로 천식 조절 상태를 비교적 객관적

으로 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

기도과민성은 메타콜린 기관지유발검사로 측정하였으며 1초간 노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)이 20% 이상 감소하는 메타콜린의 농도(PC₂₀)를 구하여 비교하였다. 검사는 선량계(dorsimeter)를 이용한 5회 폐활량 흡입법으로 시행하였다. 기관지유발검사는 Chai 등¹¹⁾의 표준화 방법을 따랐으며 약제는 메타콜린을 이용하였다. 생리식염수를 흡입시키고 FEV₁을 측정하여 비교 기준으로 하고 메타콜린을 희석시켜 0.0625 mg/mL부터 시작하여, 0.125, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25.0 mg/mL로 농도를 점차 증가시켜서 폐활량(forced vital capacity)까지 간헐적으로 5회 흡입시킨 후, 1분 후, 3분 후 FEV₁을 측정하여 낮은 것을 택하여 기준치보다 20% 이상 감소하는 경우의 메타콜린 농도가 25 mg/mL 이하일 때(PC₂₀ < 25 mg/mL) 기관지과민성이 있다고 판정하였다.

연구 기간 동안 천식 환자들에서 염증 반응의 변화를 알아보기 위하여 유도객담에서 호산구 분획과 싸이토카인을 측정하였다. 흡입기를 사용하여 3% 생리식염수를 7분씩 흡입시킨 후 객담배출을 30초간 3회 반복 시도하였고, 객담이 나오지 않으면 4%, 5% 생리식염수흡입을 각각 차례로 반복 실행하였다. 얻어진 유도객담은 Pizzichini 등¹²⁾의 방법을 이용하여 처리하였다. 이 과정에서 얻어진 세포침전물은 200–600 µL의 phosphate buffered saline에 부유시켜 원심분리(700 rpm, 5분)하여 슬라이드를 만든 후 Diff-Quik으로 염색하고 100배 시야에서 세포를 세어서 호산구 분획을 측정하였다. Interleukin (IL) 4, IL-6, IL-10, IL-17, interferon (IFN)- γ 는 유도객담에서 처리 과정에서 얻은 상층액 세포에서 real time polymerase chain reaction을 시행하여 표현 정도를 확인하였다. 약제를 투여하기 전의 대조 상태의 표현 정도를 1로 간주하고 상대적인 mRNA 표현 정도를 비교하였다.

연구는 단국기관생명심의위원회의 허락으로 전임상 연구를 시행하였다. 또한 식약청으로부터 역시 연구 내용에 관하여 허락을 받은 후에 연구를 진행하였다.

임상 시험 기간은 (1) Baseline/washout 기간(1–4주): B0–B4, (2) 입원 치료 기간(7일): T1–T7, (3) 입원 치료 후 추적 관찰 기간(4주): A1–A4, (4) 부작용 추적 관찰 기간(필요 시 부작용 발생의 위험성이 없다고 판단될 때까지 관찰)으로 구분을 하였었고, 각 기간 동안 또는 각 시점에서의 임상 조절 상태나 폐기능, 염증성 반응 등의 지표를 치료 전후로 비교하였다.

3. 통계분석

각 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었으며 통계분석은 비모수 통계법을 이용하였다. 본 연구에서 얻어진 모든 자료는 통계 분석용 프로그램인 SPSS ver. 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만일 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 총 8명이었으며 남자가 5명, 여자가 3명이었고 흡연자는 2명이었다. 천식의 유병 기간은 5개월부터 24년까지 다양하였다. 알레르기성 피부염 및 알레르기성 비염 등의 동반질환 및 가족력이 있었으나 약물에 대한 과민반응을 가지는 사람은 없었다(Table 1). 연구 기간 동안 스테로이드 투여가 필요할 정도의 천식 증상 악화는 관찰되지 않았다.

2. FGF2 흡입 치료의 안전성

FGF2 흡입 치료와 관련성이 높은 중대한 이상 반응은 나타나지 않았다. 대부분 인과 관계가 없거나 관련성이 낮았으며 상기도 감염, 빈맥, 오심, 무릎 통증, 옆구리 통증, 알레르기성 비염 등의 부작용들은 중증도가 경미하였다. 이러한 간헐적인 부작용들은 모두 특별한 조치 없이 회복되었다(Table 2).

3. FGF2 흡입 치료의 효능

1) 임상 증상의 변화

(1) 주야간 천식 증상

천식 증상 점수는 환자가 매일 피험자 일지에 평가한 것으로 점수가 낮을수록 천식 조절이 잘 된 것을 의미한다. 야간 천식 증상 점수는 치료 전 0.74 ± 0.52 에서 치료 후 0.42 ± 0.43 로 유의하게 감소하였다($P=0.028$) (Fig. 1). 주간 천식 증상의 점수는 치료 전 0.85 ± 0.76 에서 치료 후 0.40 ± 0.67 로 유의하게 감소하였다($P=0.012$) (Fig. 2).

(2) 삶의 질 및 천식 조절 상태

검사 지표인 FEV₁, 호산구 분획과 기도과민성 등이 천식 조절 상태를 충분히 반영하지 못하기 때문에 천식과 관련된 설문조사를 통하여 삶의 질 평가를 함께 시행하였다. AQLQ는 전체 20개의 항목으로 구성되어 있고 점수가 높을수록 천식의 조절 상태가 좋은

Table 1. Participant's characteristics

Patients	Sex	Age	Asthma duration (yr)	Smoking (pack yr)	Combined diseases	Family history
1	M	30	24.0	8	AD, AR	AD
2	M	20	13.0	-	AR	Asthma
3	M	18	18.3	-	AD, AR	-
4	M	45	17.0	7.5	AR	-
5	M	37	9.1	-	AR	AD, AR
6	F	28	0.4	-	AR	AR
7	F	20	11.0	-	AD, AR	-
8	F	33	5.2	-	AR	AR

AD, atopic dermatitis; AR, allergic rhinitis.

Table 2. The adverse events during and after treatment with inhaled recombinant fibroblast growth factor 2

Patient no.	Symptoms	Severity*	Causal relationship†	Management‡
1	URI	1	1	0
	Itching	2	2	3
2	URI	1	2	0
3	-	-	-	-
4	URI	1	1	3
	Diarrhea	1	1	3
5	Knee pain	1	2	3
6	Flank pain	1	2	0
	URI	1	2	3
	Allergic rhinitis	1	2	3
7	URI	1	2	3
8	Palpitation	1	2	0
9	Nausea	1	2	0

URI, upper respiratory tract infection.

*Severity: 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, not applicable. †Causal relationship: 1, no association; 2, less association; 3, high association; 4, definite association. ‡Management: 0, no specific management; 1, temporary stop or change of dose; 2, stop treatment; 3, administration of therapeutic medications; 4, nonpharmaceutical treatment; 5, extension of hospital stay.

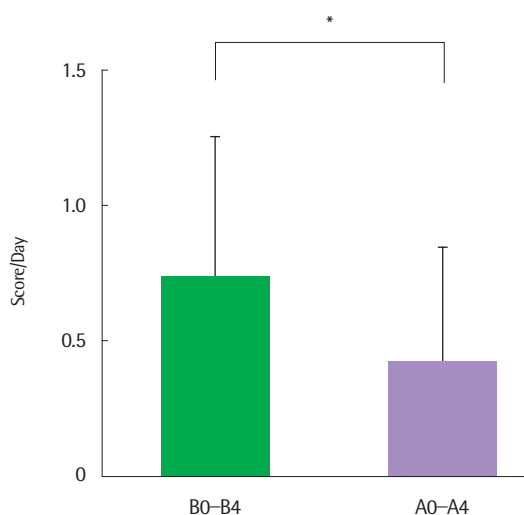


Fig. 1. The change of nocturnal symptom score before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2. * $P=0.028$.

것을 의미한다. AQLQ가 치료 전(B0-B4) 3.60 ± 0.74 에서 치료 후(A0-A4) 4.42 ± 0.55 로 통계적으로 유의하게 호전되었다($P=0.017$) (Fig. 3).

ACT를 이용한 점수는 T1 시점에 17.88 ± 2.36 에서 A4 시점에 21.00 ± 1.85 로 통계적으로 유의하게 증가하였다($P=0.011$) (Fig. 4).

2) 폐기능의 변화

기도폐쇄의 정도를 가장 잘 반영하는 FEV₁의 변화는 FGF2치료 직전인 T1에 비하여 치료 후인 T7, A4에 호전되지 않았다. T7의 경

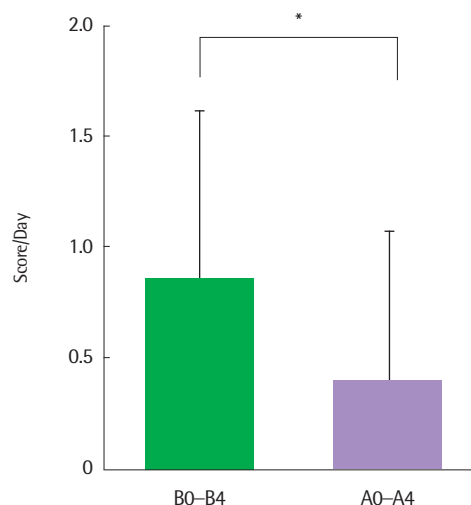


Fig. 2. The change of daytime symptom score before and after the treatment of fibroblast growth factor 2. * $P=0.012$.

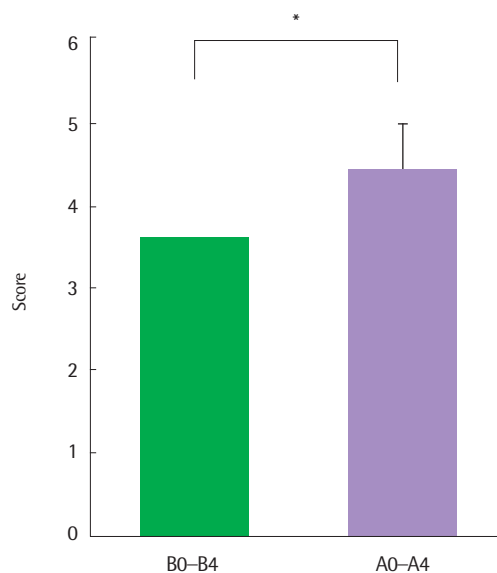


Fig. 3. The change of asthma quality of life questionnaire score before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2. * $P=0.017$.

우 통계적인 의미는 없지만 FEV₁이 감소하는 경향이 있었다. FEV₁의 변화에 따르면 FGF2의 치료 효과는 관찰되지 않았다(Fig. 5).

임상 연구를 시작한 이후에 기도과민성은 악화되는 경향을 보였으며, T7에 기도과민성이 가장 나빠지는 결과를 나타냈다. 악화된 기도과민성은 A4에는 회복되는 경향을 보였다. 그러나 치료 기간 동안 통계적으로 의미 있는 기도과민성 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 6).

3) 객담검사의 변화

연구 기간 동안 천식 환자에서 염증 반응의 변화를 알아보기 위하여 유도객담에서 싸이토카인 발현을 관찰하였다. FGF2 치료에

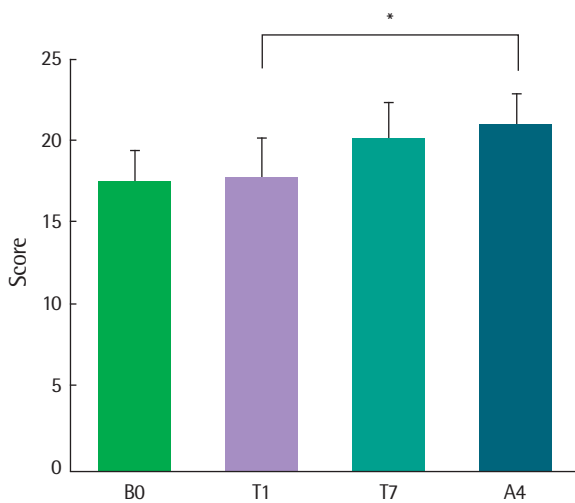


Fig. 4. The change of asthma control test score before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2. * $P=0.011$.

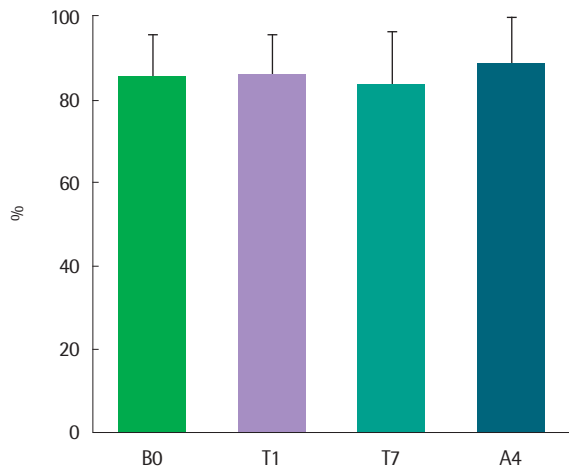


Fig. 5. The change of forced expiratory volume in 1 second (% predicted) before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2.

따라 IL-4는 T1 시점에 6.46 ± 10.59 , T7 시점에 2.30 ± 2.38 , A4 시점에 2.55 ± 3.31 로 감소하는 경향이 있었으나 통계적인 유의성은 없었다. IL-6는 T1시점(2.92 ± 5.12)과 비교하여 T7에 1.22 ± 1.91 로 감소하는 경향이 있었으나 A4 시점에는 T1 수준이었다. IL-10은 T1 시점과 비교하여 A4 시점에 증가한 양상이었지만 통계적인 유의성은 없었다. IFN- γ 도 A4 시점에 증가하는 경향이 있었지만 통계적인 의미는 없었다. Th1, Th2 림프구의 대표적인 cytokine인 IL-4와 IFN- γ 의 비는 T1시점과 비교하여 A4 시점에 감소하였지만 역시 통계적인 유의성은 없었다. 즉, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ 모두에서 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 7). 호산구는 알레르기 천식성 염증 반응에서 매우 중요한 염증 세포로 특히 객담에서의 호산구 분획은 천식성 염증 반응의 정도를 어느 정도 반영하기 때문에 이를 측정하여 비교하여 보았다. 전체적으로

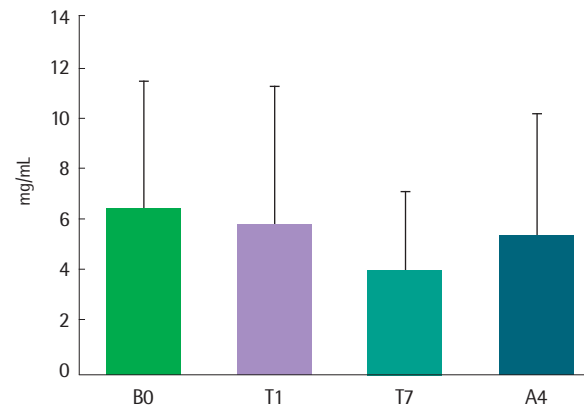


Fig. 6. The change of PC₂₀ (mg/mL) before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2. PC₂₀, provocative concentration causing 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

FGF2 치료 후 유도객담 내 호산구 분획은 치료 전과 변화가 없었다. 호산구성 염증 정도의 변화는 치료 전과 차이가 없는 것으로 나타났다(Fig. 8).

고 찰

본 연구는 천식 동물 모델에서 안전성과 효능에 대해 알려진 FGF2를^{13,14} 인체에 적용한 첫 연구이다. 사용한 용량에서의 FGF2는 인체에 유해한 부작용을 일으키지 않았다. 동물실험 등을 근거로 충분히 낮은 용량을 선택하였고 흡입 치료를 하였기 때문에 예상대로 부작용이 문제가 되지 않았던 것으로 판단된다. 가장 흔한 유해사례는 감기였는데, 이는 연구디자인상 관찰 기간 동안 다른 천식치료제를 사용하지 않았기 때문에 천식 증상의 악화 증상의 가능성도 있다. 그렇지만 감기로 판정한 유해사례가 천식 증상이었다고 하더라도 FGF2와의 인과 관계는 없었으며, 치료 효과를 판정하는 데는 이러한 내용이 모두 고려되었다. 즉 이번 임상시험에 사용한 FGF2 용량(4.5 ng/day)은 흡입치료제로서 환자에게 안전하다고 할 수 있다. 효능 면에서는 AQLQ, ACT 점수, 야간 천식 증상 점수, 주간 천식 증상 점수 등이 호전되었다. 천식의 기도폐쇄 정도를 나타내는 FEV₁이나 기도과민성에서는 유의한 호전 정도를 관찰할 수 없었다.

Spyrou와 Naylor¹⁵의 연구에 의하면, 초기의 FGF2의 피하 주입은 상처의 섬유모 세포에 주입 당시에는 영향을 주지 않지만, 섬유화 모세포에서 근섬유화 모세포로의 분화 역제는 상처 후 10–15일에 일어난다. Transforming growth factor (TGF)- β 1과 FGF2는 상처 치유 과정 동안 함께 작용하는데, TGF- β 1은 상처치유의 초기 단계를 조정하는 것으로 보이며 반면에 FGF2는 후기 단계를 조정하는 역할을 하는 것으로 생각된다. TGF- β 1은 FGF2의 후기 상생을 유발하며 FGF2는 TGF- β 1의 발현을 억제한다.¹⁶ FGF2의 상승

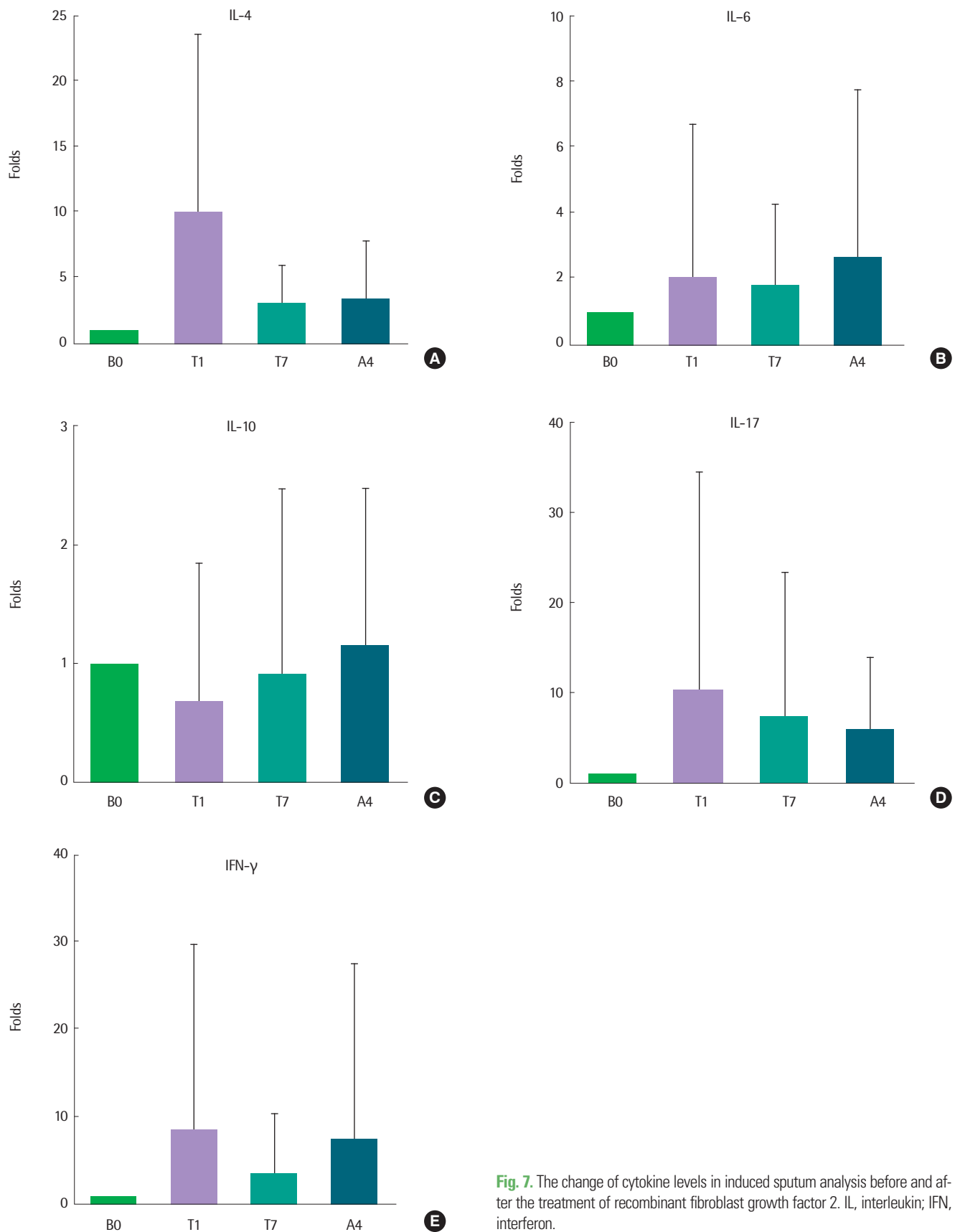


Fig. 7. The change of cytokine levels in induced sputum analysis before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2. IL, interleukin; IFN, interferon.

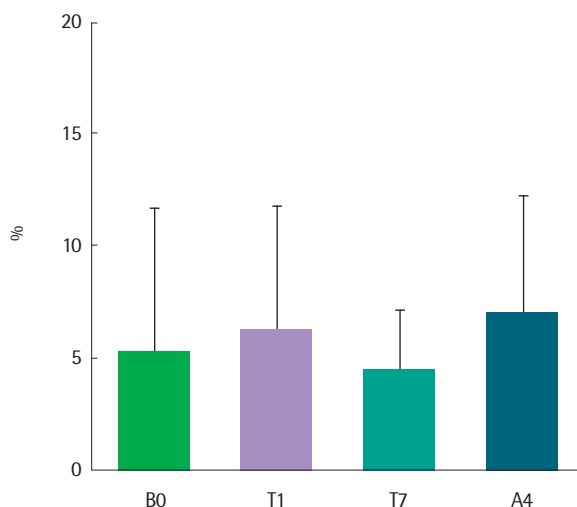


Fig. 8. The change of eosinophil proportion in induced sputum analysis before and after the treatment of recombinant fibroblast growth factor 2.

은 상처치유의 후기 단계 동안 TGF- β 1의 지속적인 상승 조절을 억제하여 TGF- β 1에 의한 기질의 생성을 차단한다.¹⁷⁾ 일종의 *auto-crine and paracrine regulatory loops*가 형성되어 상처 치유 과정을 조정하는 것으로 생각된다.¹⁸⁻²⁰⁾ 이러한 작용 시간을 고려할 때 FGF2 흡입 치료 기간 및 추적 관찰 기간을 좀 더 연장한다면 A4 이후의 FEV₁의 변화 및 이에 따른 FEV₁의 호전 추세를 좀 더 확실히 알 수 있을 것으로 생각된다. FGF2의 짧은 치료 기간(7일)을 고려할 때 AQLQ, ACT 점수, 천식 증상 점수 등의 개선은 FGF2 흡입 치료가 천식 치료에 효과가 있다고 판단된다. 만일 지속적인 흡입 치료를 한다면 폐기능의 향상까지 기대해 볼 수 있을 것이다. 만일 흡입 스테로이드제 등 기존 천식치료제와 병합한다면 스테로이드제 단독에 의한 치료 효과를 넘어서는 치료 효과를 얻을 가능성이 있다.

천식의 발생 및 질병의 진행에 중요한 요소로 알려진 기도개형에 관여한다고 알려진 FGF2에 대한 연구들은 과거에도 일부 있었다. 여러 연구에서 천식과 FGF2의 의미 있는 상관관계에 대해 보고하였으며 최근에는 천식 동물 모델에서 재조합 FGF2가 기도과민성, 점액 배출, 그리고 폐 염증을 의미 있게 억제한다는 것이 보고되었다.⁴⁾ 현재까지 천식 치료에 있어 가장 강력한 항염증 효과가 있는 것으로 알려진 스테로이드와 비교하였을 때 거의 동일하거나 더 나은 항염증 효과가 있는 것으로 판단된다. 현재까지 발표된 동물실험 연구에서 FGF2 흡입 치료는 안전성과 함께 기도개형을 억제하고 기도과민성을 감소시키는 데 효과가 있다는 결과를 보여주고 있다.^{9,13,14,21)} 동물실험에서 재조합 FGF2 치료는 면역 조절 효과가 있는 것으로 밝혀진 바 있다. 즉 FGF2로 치료한 천식 동물 모델에서 기관지 폐포세척액을 분석한 결과 *vascular endothelial growth factor*가 유의하게 억제되어 있었으며 FGF2는 TGF- β 1에 의한 기도과민성의 발생에 중요한 억제자로 재조합 FGF2는 점액생성, 폐염

증을 억제하여 치료 효과를 기대할 수 있으며 천식 표현형의 발현을 억제한다고 하였다.⁹⁾

본 연구에서는 천식 환자의 염증 반응을 객관적으로 관찰할 수 있는 현실적인 방법이 없기 때문에 환자들의 유도객담에서 사이토카인, 케모카인 등의 발현을 함께 관찰하였다. 임상시험을 시작한 시점에서의 각 사이토카인 발현 정도를 기준으로 하여 임상시험 기간 동안 변화를 비교하였다. 관찰한 IL-4, IL-6, IL-17, IL-10, IFN- γ 모두에서 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지는 않았다. 그렇지만 FGF2 치료 전 다른 천식치료제를 사용하지 않고 관찰한 기간 동안에는 객담에서 사이토카인의 증가를 동반한 염증성 반응이 증가되었다가(IL-4, IL-6, IL-17 등의 발현이 모두 증가) FGF2 치료 후에는 감소하는 경향이 관찰되었다. 객담에서 IFN- γ 과 IL-10은 치료 후 발현이 증가하였는데 IL-10은 기도의 알레르기 염증에 대한 면역 조절 기능이 있기 때문에^{22,23)} 염증성 사이토카인이 감소하는 결과와 함께 FGF2 치료 후에 사이토카인 발현의 변화는 FGF2의 치료제로서의 가능성을 시사한다. 물론 통계적인 의미가 없기 때문에 이러한 결론은 매우 제한적일 것이다.

본 연구에서는 흡입스테로이드제 등 천식조절제를 사용하지 않고 2달 이상을 관찰하였다. 연구 기간에 천식이 점차 악화되었을 것을 감안한다면, 전체적인 천식 관련 지표들이 FGF2치료에 의해 호전을 보인 것은 FGF2가 천식치료제로서 가능성이 있다는 것을 의미한다. 기관지천식의 발병기전에서 기도개형(*airway remodeling*)이 중요하다는 것을 고려할 때 기존의 치료제인 흡입스테로이드제의 치료로 효과를 보지 못하는 부분을 FGF2가 해결해 줄 가능성이 있다. 그러나 FGF2의 치료 효과를 확인하기에는 관찰지표의 호전 정도가 임상 증상 지표에만 국한되어 있고, 폐기능이나 기도과민반응의 호전이 관찰되지 않기 때문에 천식치료제로서의 FGF2의 가능성에 대한 결론은 제한적이다. FGF2의 치료 효과가 제한적인 결과를 보인 것은 (1) 임상에서 사용하기에는 치료 효과가 부족하거나, (2) 치료 기간이 짧거나, (3) 선택한 치료용량이 적절하지 못하거나 등의 원인이 있을 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 FGF2는 천식치료제로서의 가능성이 있었지만 연구의 결과는 제한적이었다. 천식 환자에서 재조합 FGF2 흡입 치료는 안전하였다. FGF2의 치료제로서의 효능은 임상 증상 호전이 관찰되었지만 폐기능이나 기도과민성의 호전은 관찰되지 않았다. 다만 FGF2의 작용시점을 고려한다면 좀 더 긴 기간 동안 투여를 하면서 장기간의 추적 관찰을 하여야 안전성과 치료 효과를 검증할 수 있을 것으로 생각한다. 향후 대규모 연구를 통해 다양한 천식 환자군 별의 연구도 함께 이루어진다면 FGF2의 천식 치료 효과에 대해 좀 더 구체적인 결과를 얻을 수 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Yamauchi K, Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation-ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling-. *Allergol Int* 2007;56:321-9.
2. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007;56:341-8.
3. Yamauchi K. Airway remodeling in asthma and its influence on clinical pathophysiology. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:75-87.
4. Mason IJ. The ins and outs of fibroblast growth factors. *Cell* 1994;78:547-52.
5. Burgess JK. The role of the extracellular matrix and specific growth factors in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacol Ther* 2009;122:19-29.
6. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:295-301.
7. Redington AE, Roche WR, Madden J, Frew AJ, Djukanovic R, Holgate ST, et al. Basic fibroblast growth factor in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid basally and following allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:384-7.
8. Shute JK, Solic N, Shimizu J, McConnell W, Redington AE, Howarth PH. Epithelial expression and release of FGF-2 from heparan sulphate binding sites in bronchial tissue in asthma. *Thorax* 2004;59:557-62.
9. Jeon SG, Lee CG, Oh MH, Chun EY, Gho YS, Cho SH, et al. Recombinant basic fibroblast growth factor inhibits the airway hyperresponsiveness, mucus production, and lung inflammation induced by an allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:831-7.
10. Kwon HS, Lee SH, Yang MS, Lee SM, Kim SH, Kim DI, et al. Correlation between the Korean version of asthma control test and health-related quality of life in adult asthmatics. *J Korean Med Sci* 2008;23:621-7.
11. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
12. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Skulace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):308-17.
13. Jeon SG, Lee SY, Park HY, Kim TB, Kim YK, Cho SH, et al. FGF2 inhibits the sensitization to aeroallergen enhanced by LPS and dsRNA [abstract]. *Korean J Intern Med* 2004;67(Suppl 1):S251. Abstract no. Sat-174.
14. Park HK, Kim TB, Jeon SG, Kim YK, Cho SH, Min KU, et al. Allergic reaction enhanced by LPS induces severe lung parenchymal inflammation and alveolar destruction which are inhibited by FGF2 [abstract]. *Korean J Intern Med* 2004;67(Suppl 1):S156. Abstract no. 179.
15. Spyrou GE, Naylor IL. The effect of basic fibroblast growth factor on scarring. *Br J Plast Surg* 2002;55:275-82.
16. Ito T, Sawada R, Fujiwara Y, Seyama Y, Tsuchiya T. FGF-2 suppresses cellular senescence of human mesenchymal stem cells by down-regulation of TGF-beta2. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359:108-14.
17. Cushing MC, Mariner PD, Liao JT, Sims EA, Anseth KS. Fibroblast growth factor represses Smad-mediated myofibroblast activation in aortic valvular interstitial cells. *FASEB J* 2008;22:1769-77.
18. Silverio-Ruiz KG, Martinez AE, Garlet GP, Barbosa CF, Silva JS, Cicarelli RM, et al. Opposite effects of bFGF and TGF-beta on collagen metabolism by human periodontal ligament fibroblasts. *Cytokine* 2007;39:130-7.
19. Li CM, Khosla J, Pagan I, Hoyle P, Sannes PL. TGF-beta1 and fibroblast growth factor-1 modify fibroblast growth factor-2 production in type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1038-46.
20. Giannouli CC, Kletsas D. TGF-beta regulates differentially the proliferation of fetal and adult human skin fibroblasts via the activation of PKA and the autocrine action of FGF-2. *Cell Signal* 2006;18:1417-29.
21. Kim TB, Kim YK, Lee CG, Zhu Z, Cho SH, Min KU, et al. FGF2 plays a critical role in airway hyporesponsiveness in TGF-b1 transgenic(+) mice [abstract]. *Korean J Intern Med* 2004;67(Suppl 1):S155. Abstract no. 178.
22. Zuany-Amorim C, Haile S, Leduc D, Dumarey C, Huerre M, Vargaftig BB, et al. Interleukin-10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice. *J Clin Invest* 1995; 95:2644-51.
23. Tournay KG, Kips JC, Pauwels RA. Endogenous interleukin-10 suppresses allergen-induced airway inflammation and nonspecific airway responsiveness. *Clin Exp Allergy* 2000;30:775-83.