

만성 염증성 폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성

**Importance of Biological Ultrafine Particles in Indoor Dust as a
Pathogenesis of Chronic Inflammatory Lung Diseases**

**Short running head: Indoor dust biological ultrafine particles and
lung diseases**

양진호¹, 김윤근¹, 강태수², 지영구², 김유영³

¹엠디헬스케어 연구소, 서울

²단국대학교 의과대학 내과학 교실, 천안

³국립중앙의료원 내과, 서울

초록

The role of infectious agents in the etiology of inflammatory diseases once believed to be non-infectious is increasingly being recognized. Many bacterial components in indoor dust can evoke inflammatory lung diseases. Bacteria secrete nanometer-sized vesicles into the extracellular milieu, so-called extracellular vesicles (EVs), which are pathophysiologically related to inflammatory diseases. Microbiota compositions in indoor the dust revealed the presence of both gram-negative and gram-positive bacteria. *Escherichia coli* is a model organism of gram-negative Enterobacteriaceae. The repeated inhalation of *E. coli*-derived EVs caused neutrophilic inflammation and emphysema in a dose-dependent manner. The emphysema induced by *E. coli*-derived EVs was partially eliminated by the absence of IFN-gamma or IL-17, suggesting that Th1 and/or Th17 cell responses are important in the emphysema development. Meanwhile, the repeated inhalation of *Staphylococcus aureus*-derived EVs did not induce emphysema, although they induced neutrophilic inflammation in the lung. In terms of microbial EV compositions in the indoor dust, genera *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, and *Staphylococcus* were dominant. As for the clinical

significance of sensitization to EVs in the indoor dust, EV sensitization was closely associated with asthma, COPD, and lung cancer. These data indicate that biological ultrafine particles, which are mainly composed of microbial EVs, in the indoor dusts are important in the pathogenesis of chronic lung diseases associated with neutrophilic inflammation. Taken together, microbial EVs in the indoor dust are an important diagnostic and therapeutic target for the control of chronic lung diseases, such as asthma, COPD, and lung cancer.

key words: Ultrafine particle, Particulate matter, Extracellular vesicle, Indoor dust, Inflammatory pulmonary disease

서론

최근 황사의 영향으로 미세먼지와 초미세먼지에 대한 국민적 관심이 고조되고 있다. 미세먼지 (Particulate matter)는 대기 중에 장기간 떠다니는 대기오염물질로서 직경 10 마이크로미터 이하를 PM10 (부유먼지), 2.5 마이크로미터 이하를 PM2.5 (미세먼지)라고 한다. 초미세먼지 (Ultrafine particle)는 100 나노미터 이하의 먼지를 말하고, 입자의 특성상 침강이나 응집이 쉽지 않기 때문에 대기 중에 체류기간이 미세먼지에 비하여 길어 바람과 함께 멀리 날아갈 수 있다[1, 2]. 건강의 위해성과 관련해서, 미세먼지가 폐에 침투하였을 때 폐포 내 대식세포에만 흡수되지만, 초미세먼지를 흡입하였을 때는 폐포 내 대식세포뿐만 아니라 기도 상피세포에도 흡수되어 기도에 염증반응을 유발할 수 있고, 또한 미세먼지와는 달리 체내에 흡수되어 심혈관질환, 신경-정신질환 등의 발생에도 영향을 준다는 사실에 기초하면, 초미세먼지가 미세먼지보다 건강에 더 해로운 가능성이 농후하다[1-3]. 저자들은 최근 세균에서 50-100 nm 크기의 초미세먼지에 해당되는 세포밖소포 (extracellular vesicles, EV, nanovesicles)가 분비되고 실내에서 존재함을 확인하고 이들 세균유래 세포밖소포가 만성 염증성 폐질환의 발생과 관련이 있음을 확인하였기에 이에 대해 고찰하고자 한다.

만성 염증성 폐질환과 원인인자

전세계적으로 문제가 되고 있는 소아와 성인에서의 천식 유병률은 국가에 따라 1-16%이다. 우리나라의 소아천식 유병률은 5%-9%대로 계속 조금씩 증가하고 있고, 성인에서의 천식 유병률은 1998년 1.1%에서 2011년 3.1%로 지속적으로 증가하고 있다[4]. COPD인 경우에는 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하고, 고령화 사회로 진입할수록 환자 수는 더욱 늘어날 것으로 예상하고 있다. 전세계적으로 COPD는 1990년 사망원인 6위였지만 2020년에는 3위가 될 것이라고 예측하고 있다[5]. 국가암정보센터의 2014년 자료에 의하면 우리나라에서 폐암의 발생률은 암 중에서 4위이며 남자에서는 2위, 여자에서는 5위이다[6]. 특히 남녀 모두에서 사망률이 가장 높은 암이다[6].

천식, COPD, 폐암과 같은 기도염증과 관련된 만성 폐질환의 발생에는 흡연, 대기오염 물질 등이 중요한 원인인자로 알려져 있다[7, 8]. 기도폐쇄를 특징으로 하는 천식, COPD는 만성적인 염증을 특징으로 하는 질환으로 폐에 만성 염증을 일으키는 원인인자와 관련해서 크게 세 가지 원인인자를 예상할 수 있다. 첫째는 흡연이나 대기오염물질과 같은 화학물질이고, 둘째는 집먼지진드기에서 분비되는 알레르겐과 같은 단백질항원, 셋째는 바이러스나 세균 등에서 유래하는 생물학적 인자이다[9]. 화학물질에 노출되는 경우 화학물질이 갖고 있는 고유한 약리 혹은 독성작용으로 인해 만성 염증질환이 발생할 수 있지만 만성 염증질환의 일부만을 설명할 수 있을 뿐이고 많은 만성 염증질환의 원인은 여전히 잘 알려져 있지 않다. 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자와 같은 생물학적 인자에 의한 염증반응은 경우에 따라 심한 염증반응이 지속적으로 나타날 수 있다. 대표적인 예가 알레르겐이나, 바이러스, 세균성 인자에 포함된 단백질항원에 대한 과민반응이 기도에 발생하는 경우이다. 이는 우리 몸이 단백질항원에 과민반응을 보이는 경우, 아주 소량에 노출되어도 우리 몸은 항원을 해로운 것으로 인지함으로써 염증반응이 발생할 수 있기 때문이다.

기도에 발생하는 염증의 종류에 따라 임상양상은 다르게 나타날 수 있다. 알레르겐에 의한 경우에는 Th2 세포에 의한 과민반응을 특징으로 하고, 병리학적으로 호산구성 염증을 특징으로 한다[10-12]. 호산구성 염증은 대개 흡입 스테로이드제와 같은 천식치료제에 잘 반응한다. 반면, COPD는 호중구성 염증을 특징으로 하는 질환이고 면역학적으로 Th17 세포에 의한 과민반응을 특징으로 한다. 이를 일으키는 원인인자로서 가장 중요한 것은 흡연이지만 흡연이외의 원인인자는 아직까지 밝혀지지 않았다. 주목할 만한 것은 만성 염증이 암 발생의 중요한 위험인자라는 사실이다. 흡연과 상관없이 COPD가 있는

경우에도 폐암의 발생이 증가한다는 사실과 동물실험결과들을 고려할 때 중증 천식과 COPD의 핵심 병리현상인 호중구성 염증을 흡연 등과 같은 화학물질만으로 설명하는 것은 한계가 있다. Th17 세포에 의한 염증반응은 세균에 대한 대표적인 방어기작이기 때문에 Th17 과민반응과 이의 결과로 발생하는 호중구성 염증이 '세균에서 유래하는 생물학적 원인인자에의 노출'에 의한 것일 가능성이 높다.

세균유래 세포박소포: 실내 생물학적 초미세먼지, 새로운 원인인자

초미세먼지는 실외, 실내에 모두 존재한다. 대기오염과 관련해서 실외의 미세먼지에 의한 질환 악화, 질환 발생 등에 대한 보고가 많이 있지만 현대인들이 하루의 80-90%는 실내에 거주하는 것을 고려할 때 실내 먼지의 중요성을 간과해서는 안된다. 실내의 초미세먼지는 요리, 연소, 난방장치, 흡연, 생물학적 물질 등에 의해 발생한다고 알려져 있다. 그 중에서 생물학적 미세먼지는 미생물(세균, 곰팡이, 바이러스) 또는 미생물 유래의 유기화합물 등에 의한 것을 지칭하는데 실내공기오염원의 5%-34%가 이에 기인한다고 보고되고 있다[13]. 그렇지만 초미세먼지를 포함한 실내 오염원이 질환에 미치는 기전과 그 정도에 대한 과학적 설명은 아직 부족한 실정이다. 특히 세균의 경우 그 크기를 고려할 때 초미세먼지에 해당되지 않기 때문에 생물학적 초미세먼지라고 할 수 없으며, 곰팡이나 바이러스 역시 감염이 아닌 미세먼지로서의 질병발생원에 대한 부분은 여전히 의문인 상황이다.

세균이 분비하는 세포박소포는 세균세포 혹은 진핵세포 사이에 정보교환을 목적으로 세균이 분비하는 나노미터 크기의 물질로서 세균이 증식하거나 사멸하는 과정에서 다량 분비한다고 알려졌다[14,15]. 저자들은 최근 아파트 침대에서 수집한 먼지에 세균이 분비하는 세포박소포가 대량으로 존재하고, 이를 분비하는 것은 주로 병원성 세균임을 최초로 확인하고 보고하였다[16-18]. 실내 먼지 내 세균유래 세포박소포는 기도에 심한 염증반응을 유발하여 중증천식을 유발할 뿐만 아니라, 비가역적 기도폐쇄의 주요 원인인 폐기종을 일으켰다[16]. 대표적인 그람 양성균인 황색포도상구균이 분비하는 세포박소포인 경우, 이를 마우스에 반복적으로 흡입하였을 때 호중구성 염증이 발생하였으나 COPD의 중요한 병리인 폐기종의

발생은 발생하지 않았다[17]. 반면 그람음성균인 대장균이 분비하는 세포박소포를 마우스 기도로 반복적으로 흡입시켰을 때는 호중구성 기도염증과 함께 폐기종이 발생하였다[18]. 이러한 연구결과는 특정 세균이 분비하는 세포박소포의 병원성이 세포박소포에 함유된 물질에 의해 좌우됨을 알 수 있다.

아파트 침대에서 분리한 세포박소포의 위해성을 평가한 임상연구에서 알레르기비염이나 아토피피부염환자, 그리고 정상소아에서는 실내먼지에 존재하는 세포박소포에 약 5%가 감작되어 있는 반면, 소아천식 환자인 경우에는 환자의 반 이상이 감작되어 있어 소아 천식의 병인에 실내 먼지에 존재하는 세포박소포가 중요한 원인인자임이 밝혀지게 되었다[16]. 더욱 심각한 것은 실내먼지 내 세포박소포에 의한 성인에서의 위해성 결과로 나이, 성별, 흡연력과 상관없이 세포박소포에 감작된 경우가 세포박소포에 감작이 되지 않은 경우에 비하여 천식인 경우 3.3 배, COPD 의 경우 8.0 배로 발생위험이 높았다[19]. 폐암의 발생위험은 세포박소포에 감작된 경우가 감작되지 않은 경우에 비하여 흡연과 상관없이 38.7 배 높았다[19]. 추가 연구로 더 검증을 하여야 하겠지만, 이 연구결과는 실내먼지에 다량으로 존재하는 세균유래 세포박소포가 천식, COPD 와 같은 만성폐쇄성 기도질환뿐만 아니라 폐암 발생에도 중요한 위험인자임을 시사한다.

결론

위생관리와 항생제, 백신 등의 개발로 인해 인간의 수명이 늘어나게 된 21 세기 고령화사회에서는 면역기능 이상을 동반한 비감염성 만성 염증질환이 인간의 수명과 삶의 질을 결정하는 주요 질환이다[20]. 폐에 발생하는 만성 염증질환으로 천식, COPD, 폐암은 매우 중요하며 이들 질환들은 생활환경의 변화, 인구의 고령화와 함께 증가하고 있다[21-23]. 이러한 현상의 기저에는 산업화와 도시화에 따른 원인인자에의 노출 증가가 중요한 원인이라 생각한다. 특히 주목할 점은 실내 환경이 외부와 차단되면서 실내 환경이 급격히 변하고 있고, 이의 결과로 천식, COPD, 폐암과 같은 면역기능 이상을 동반한 염증질환을 일으키는 원인인자가 실내에 다량으로 존재한다는 것과 생활양식의 변화에 따라 실외보다는 실내에서 주로 생활하게 되면서 상기 질환의 발생은 오히려 증가한다는 사실이다. 실내의 병원성 세균에서 유래하는 세포박소포가 실내 환경에 다량 존재하고 이것이 천식, COPD, 폐암의 중요한 원인인자라는 사실을 통해, 최근 급증하고 있는

Environmental Health and Toxicology

만성폐쇄성기도질환과 폐암을 일차적으로 예방하기 위하여 실내에 존재하는 병원성 세균과 이들 세균에서 유래하는 세포벽소포에의 노출을 회피하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 이를 위해선 세균의 주요 공급처인 집먼지진드기가 실내 환경에서 잘 자라지 못하는 환경을 만드는 것이 중요하고, 환기와 더불어 먼지를 없애는 노력이 중요하다.

참고문헌

1. Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Møller P, et al. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environ Health Perspect* 2017;125:106002
2. Karotki DG, Spilak M, Frederiksen M, Andersen ZJ, Madsen AM, Ketzel M, et al. Indoor and outdoor exposure to ultrafine, fine and microbiologically derived particulate matter related to cardiovascular and respiratory effects in a panel of elderly urban citizens. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:1667-86
3. Totlandsdal AI, Cassee FR, Schwarze P, Refsnes M, Låg M. Diesel exhaust particles induce CYP1A1 and pro-inflammatory responses via differential pathways in human bronchial epithelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:41
4. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Korean guideline for asthma 2015. Available from: <http://www.allergy.or.kr/>
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442
6. National Cancer Information Center. Cancer registry statistics 2014. Available from: <http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer>
7. Jang AS. Particulate matter and bronchial asthma. *Korean J Med* 2015;88:150-5
8. Chiba H, and Abe S. The environmental risk factors for COPD-tobacco smoke, air pollution, chemicals. *Nihon Rinsho* 2003;61:2101-6
9. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:295-303

10. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, Alpers MP, Woolcock AJ. The association between *Dermatophagoides* mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:75-83
11. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-6
12. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:S2-24
13. Srikanth, P, Sudharsanam S, Steinberg R. Bio-aerosols in indoor environment: Composition, health effects and analysis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2008;26:302-12
14. Lee EY, Bang JY, Park GW, Choi DS, Kang JS, Kim HJ, et al. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli*. *Proteomics* 2007;7:3143-53
15. Lee EY, Choi DY, Kim DK, Kim JW, Park JO, Kim S, et al. Gram-positive bacteria produce membrane vesicles: proteomics-based characterization of *Staphylococcus aureus*-derived membrane vesicles. *Proteomics* 2009;9:5425-36
16. Kim YS, Choi JE, Lee WH, Choi SJ, Roh TY, Park J, et al. Extracellular vesicles, especially derived from Gram-negative bacteria, in indoor dust induce neutrophilic pulmonary inflammation associated with both Th1 and Th17 cell response. *Clin Exp Allergy* 2013;43:443-54
17. Kim MR, Hong SW, Choi EB, Lee WH, Kim YS et al. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. *Allergy* 2012;67:1271-81
18. Kim YS, Lee WH, Choi EJ, Choi JP, Heo YJ, Gho YS, et al. Extracellular vesicles derived from Gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli*, induce emphysema mainly via IL-17A-mediated neutrophilic inflammation. *J Immunol* 2015;194:3361-8
19. Kim YS, Choi JP, Kim MH, Park HK, Yang S, Kim YS, et al. IgG sensitization to extracellular vesicles in indoor dust is closely associated with the prevalence of

non-eosinophilic Asthma, COPD, and Lung cancer. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:198-205

20. WHO. Noncommunicable diseases: progress monitor 2017. Available from <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2017/en/>

21. Shendell DG, Mizan SS, Yamamoto N, Peccia J. Associations between quantitative measures of fungi in home floor dust and lung function among older adults with chronic respiratory disease: a pilot study. *J Asthma* 2012;49:502-9.

22. Hansel NN, McCormack MC, Belli AJ, Matsui EC, Peng RD, Aloe C, et al. In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1085-90

23. Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:5-13