

아라키돈산 신진대사 및 중이염과 비염의 병인론

최길홍 이비인후과의원

최 길 홍

Arachidonic Acid Metabolism and Pathogenesis of OM & Nasal Polyps

Kil Hong Choi, M. D.
Choi's ENT Clinic

지방질은 구조적 특징상 그 포화정도에 따라 saturated fatty acid, mono unsaturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid의 3종류가 있으며 이중 polyunsaturated fatty acid는 모든 물질의 세포내 대사의 중간조직인 세포막의 중요 구성성분이고 혈관의 수축과 이완등에 작용하는 prostaglandin합성의 전구물질 즉 phospholipid의 필수 구성성분으로서 생체내 합성이 되지 않는 필수지방산으로 바다생선이나 식물성기름 등으로 섭취된다.

식이중의 지방질의 90% 이상이 triacylglycerol(중성지방)이고 나머지는 phospholipid, cholesterol, cholesterol ester, free fatty acid로서 물에 녹지 않는 중성지방, cholesterol등의 지질은 혼자서는 혈액속으로 녹아들어갈 수 없기 때문에 항상 물과 친한 단백질(apoprotein)과 복합체를 이루어 lipoprotein의 형태로 혈액중에 흐르게 된다.

Lipoprotein은 그 중심부에 비극성의 지방질인 triacylglycerol, cholesterol ester등을 갖고 그 표면을 극성지방질인 phospholipid, cholesterol등이 둘러싸고 있으며 그 위에 표면성분으로서 수종의 apoprotein으로된 피막이 있어서 전체적으로 수용성의 입자가 된다. Lipoprotein은 지질의 종류와 비중, apoprotein의 종류에 따라 chylomicron, VLDL, LDL, HDL등 4가지로 구분하는데 LDL은 cholesterol을 말초 조직세포와 동맥벽으로 운반하고 HDL은 cho-

lesterol을 조직에서 간으로 회송하여 담즙으로 배설하는 고로 total cholesterol에 대한 HDL의 비율이 developing coronary a. disease의 risk를 나타낸다.

1930년 Kurzrak과 Lieb가 인간의 자궁근육 조직을 인간의 정액에 접촉시켰을때 자궁근육이 수축 혹은 이완현상을 일으키는 것을 시초로 하여 Goldbatt 및 Euler에 의해 1935년과 1936년에 각각 독립적으로 정액에서 평활근 수축 및 혈관확장 인자로 발견된 후 Euler에 의해 arachidonic acid의 첫 생리적 활성 대사물질인 prostaglandin은 정액에서 처음 발견되어 prostate에 의해 분비되는 것으로 생각되어 prostaglandin으로 명명되었지만 phospholipid는 모든 생물조직의 세포막의 구성성분인 고로 arachidonic acid metabolism은 실질적으로 모든 조직에서 일어난다. Immunological(allergy) 혹은 nonimmunological(infection) stimuli (Fig. 2)에 의해 cell membrane의 장애가 일어나고 IgE수용체간에 가교형성(Fig. 1②)이 이루어지면 adenylate cyclase가 활성화되어 ATP로부터 세포내 cAMP를 증가시키며 세포막내 methyl transferase에 의해 세포막 phospholipid의 methylation(Fig. 1③)이 일어나고 세포막의 수분도가 증가함으로서 calcium ion 유입구가 열려 세포내로 세포의 calcium ion들이 유입(Fig. 1⑤)됨에 따라 mast cell이나 basophil내에 미리 형성되어 metachromatic gra-

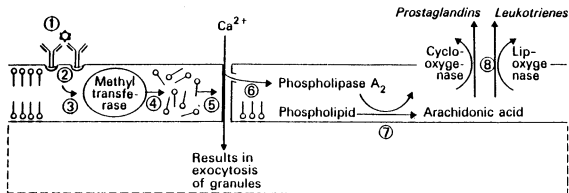


Fig. 1.

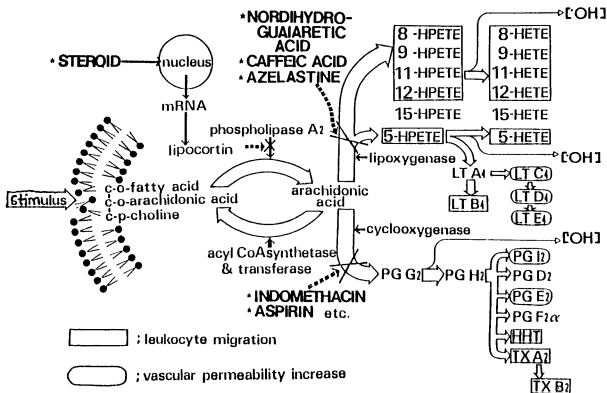


Fig. 2.

nule에 저장되어 있는 기성화합매제인 histamine, ECF등이 탈과립에 의해 분비(Fig. 1. exocytosis of granules)되며 또 membrane-associated enzyme인 phospholipase A₂를 calcium activation(Fig. 1⑥)하여 세포막 phospholipid의 산화대사에 의해 새로이 생성되는 신생화합매제는 다음과 같다.

즉 arachidonic acid가 phospholipase의 action에 의해 specific stimuli(allergy & infec-

tion)에 반응하여 membrane phospholipid로부터 유리되며(Fig. 1⑦) 일단 유리된 arachidonic acid는 lipoxygenase, cyclooxygenase의 2 metabolic pathways를 통해 전환될 수 있는데 cyclooxygenase의 작용에 의해 PGD₂, thromboxane등이 생성되고 lipoxygenase에 의해 5-HETE, LTB₄, LTC₄, E₄등의 신생화합매체가 생성된다(fig. 1⑧).

Lipoxygenase는 arachidonic acid를 HPETE

(hydroperoxyeicosa tetraenoic acid)로 전환하며 이것은 HETE(hydroxyeicosa tetraenoic acid)로 더 환원된다. 대부분의 leukocytes에서는 5-lipoxygenase의 major metabolites인 5-HPETE가 주로 5-HETE로 convert되고, 소량, unstable LTA_4 로 전환된다.

그리고 basophils, macrophages, some other leukocytes에선 LTA_4 가 LTC_4 로 convert되고 LTC_4 와 LTD_4 와 LTE_4 로 degrade된다(Fig. 3).

Cyclo-oxygenase는 arachidonic acid를 unstable endoperoxides인 PGG_2 와 PGH_2 로 변형하

는데 PGI_2 는 혈관내피세포에서 합성되며 stable end-product인 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 로 측정되고 vasodilator, platelet aggregation의 inhibitor이며 TxA_2 는 platelets에 의해 합성되며 platelet aggregation의 potent stimulator, vaso-constrictor이다(Fig. 3).

Eicosanoids(all products of cyclo-oxygenase & lipoxygenase pathways) synthesis에 대한 drug의 effects로서

첫째 : Glucocorticoids는 phospholipase A_2 의 activity를 차단하는 polypeptide 즉 lipocor-

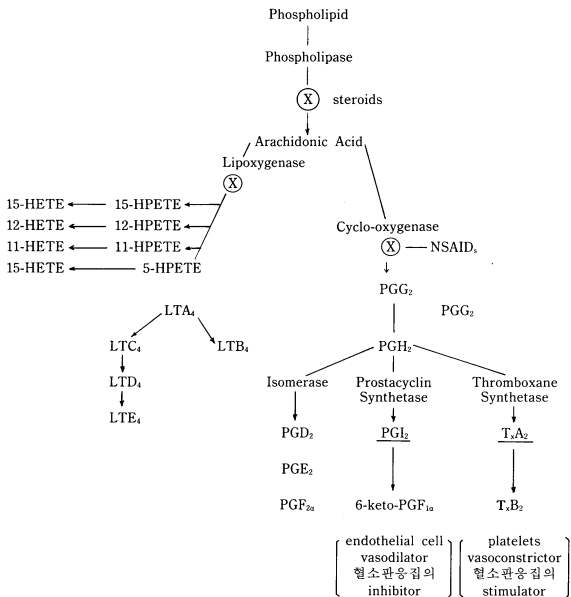


Fig. 3.

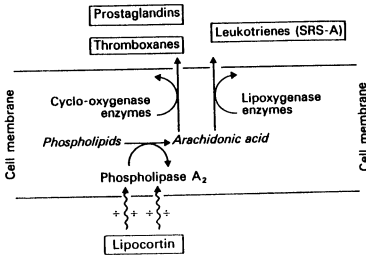


Fig. 4.

tin의 형성을 자극하여 phospholipids으로부터 arachidonic acid의 유리를 방해함으로써 lipoxygenase & cyclo-oxygenase pathways 둘다를 block한다(Fig. 3, 4).

둘째 : Nonsteroidal anti-infl. drugs는 cyclo-oxygenase의 activity를 억제한다. Aspirin (30~50mg)은 platelet의 cyclo-oxygenase를 acety화함으로써 T₁A₂합성을 억제하며 그 결과 normal platelet aggregation을 억제하여 동맥혈관내벽에 platelet가 응집되거나 유착되지 못하게 하는데 platelet가 endothelial cell보다 ASA에 더 sensitive하여 aspirin투여는 혈소판내 존재하는 혈관수축물질인 thromboxane 생성은 감소시키나 혈관확장물질인 prostacyclin에는 영향을 미치지 않는다(Fig. 3).

셋째 : Benoxaprofen은 arachidonic acid의 HPETE에로의 lipoxygenase-mediated conversion은 억제한다(Fig. 3).

넷째 : Imidazole은 thromboxane synthesis를 억제한다(Fig. 3).

Aspirin과 other drug과의 cross reaction은 다음과 같다.

Indomethacin(100%), Ibuprofen(97%)
Mefenamic Acid(60%), Phenylbutazone(42%)
Tartrazine(15%), Acetaminophen(6%)

Otitis media의 pathogenesis는 여러가지 요인의 복합적인 상관관계의 결과로서 가장 중요한 factors는 infection과 eustachian tube dysfunction인데 immune-induced or pneumococci-induced OM의 pathogenesis에 있어서 eustachian tube dysfunction은 primary factor가 아니고 inflammatory mediators의 effect가 eustachian tube obstruction보다 더 중요한것 같다. Mediators 중에서도 lipoxygenase products가 cyclo-oxygenase products보다 otitis media의 pathogenesis에 더 중요하며 NSAID 사용에 의한 PG-forming cyclo-oxygenase의 억제로 인한 lipoxygenase pathway에로의 more anachidonic acid의 shunting으로 more inflammation과 increased effusion(Mucoid)을 유도한다. 따라서 acute OM children에 대한 otalgia나 fever control목적의 aspirin의 무절제한 사용은 특히 3세 이하의 유소아에서 Reye's syndrome야기 가능성 뿐만 아니라 mucoid OM의 발생에 관여하기도 한다.

Nasal polyp발생에의 가장 중요한 etiological factor는 allergy와 infection인데 nasal polyp에 있어서 predominant arachidonic acid metabolite는 15-HETE로서 특히 aspirin sensitive pts. polyps에 있어서 aspirin에 의한 cyclo-oxygenase pathway의 inhibition은 more arachido-

nic acid를 lipoxygenase pathway로 전환한 결과, leukotrienes과 HETE의 생성증가를 초래한다. 따라서 aspirin sensitive persons은 non aspirin sensitive persons보다 arachidonic acid metabolism에 있어서 cyclo-oxygenase metabolism에 대한 lipoxygenase metabolism에의 greater ratio를 가지는 기존의 변화가 있으므로 lipoxygenase metabolism에의 이 predilection으로 aspirin sensitivity의 pathogenesis를

설명한다. 따라서 aspirin sensitivity는 allergic reaction이 아니고 arachidonic acid metabolism을 involve하는 metabolic disorder이다.

결론적으로 aspirin sensitive pts에 있어서 nasal polyps은 arachidonic acid metabolism에 있어서 lipoxygenase pathway의 촉진에 의한 15-HETE와 leukotrienes등이 polyp growth를 자극하므로 이런 환자에게 ASA처방은 삼가해야 할 것이다.