코로나19에서의 수수께끼 풀기: 단백-항상성계 가설

이 경 일^{1,2}

¹가톨릭대학교 의과대학

²정록 생의학연구소

The solution on enigmas in COVID-19: the protein-homeostasis-system hypothesis

Kyung-Yil Lee, MD^{1,2}

¹The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

²Junglock Biomedical Institute, Daejeon, Korea

Infectious diseases, including coronavirus disease 2019 (COVID-19), are representative, of which etiology is known in all human diseases. However, many enigmas persist in relation to COVID-19, including different clinical phenotypes and incubation periods across individuals, species-specificity, appearance of cytokine storm and lymphopenia, and the mechanism of damage to organ cells. Current immunological concepts have limitations to explain these unsolved issues. Meanwhile, results of clinical, pathological, and animal studies have suggested that the virus itself is not a direct cause of acute injury to the lung or other organ cells. For better understanding of COVID-19, a presumed immunopathogenesis of COVID-19 is presented under the protein-homeostasis-system hypothesis; every disease, including COVID-19, has associated etiological substances, and the host immune system controls these diverse substances according to the size and biochemical property. These etiological substances, inducing inflammation and subsequent tissue injury, are smaller substances derived from virus-infected cells. Initially acting nonspecific adaptive immune reaction with cytokine imbalance may be responsible for target cell injury. Furthermore, substances from initial target cell injury and secondary bacterial invasion can induce further inflammation if released from local or systemic circulation. COVID-19 patients with pneumonia show hypercytokinemia with lymphocytopenia corresponding to the severity of pneumonia at early stages. Thus, early immune-modulator treatment, including corticosteroids and intravenous immunoglobulin, has an immunological rationale. It could help reduce the morbidity and possibly mortality of older patients with underlying conditions.

Key Words: COVID-19; Pathogenesis; Protein-homeostasis-system hypothesis; Corticosteroid; Intravenous immunoglobulin

Received: May 28, 2020 Accepted: June 23, 2020

Corresponding author: Kyung-Yil Lee
E-mail: leekyungyil@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

신종 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)이 2019년말 중국 우한시에서 처음 발생한 후 전 세계적으로 유행 중이며, 2020년 3월 세계보건기구에서 팬데믹(pandemic)으로 선언한 바 있다[1]. 이 질환의

사망률은 2009년 인플루엔자 팬데믹과 달리 기저질환을 갖는 노인층에서 높게 나타나고 있어 전 세계적으로 철저한 방역이 진행되고, 국내에서도 우리 의사 회원들과 질병관리본부가 방역 및 치료의 최전선에서 싸우고 있다. 이 질환에 대한 항할 효과적인 치료법이나 예방할 수 있는 백신이 없으며, 감염된 환자의 예후는 개인의 면역상태에 맡겨져 있는 것이 현재의 답답한 상황이다. 이러한 사실은 우리에게 무력감을 느끼게 하는 한편, 이를 극복하고 앞으로 닥쳐올 최악의 상황에 대비하기 위해서는 이 질환에 대해 더 많은 지식과 이해가 필요하다.

현대의학의 비약적 발전은 다양한 질환으로 고통받고 있는 환자의 생명을 구하고 빠른 회복에 도움을 주고 있으나, 놀랍게도 원인과 병태생리가 명확히 알려진 질환은 히포크라테스 시대부터 현재까지 거의 없다. 감염병에서 병원체가 질병의 원인으로 밝혀져 있으나 병원체(바이러스) 자체가 감염병이나 감염연관 면역질환에서 나타나는 장기나 조직 손상과 이에 따른 다양한 임상증상의 직접 원인은 아니다[2]. 모든 질환에서 현재의 면역학적 개념으로 설명할 수 없는 많은 현상이 존재하며, 우리 몸의 면역계는 장기별 질환에 대해 각각 다른 기전이 아니라 동일한 면역세포 및 면역단백 등이 관여하는 전신적 면역반응으로 대응한다. 따라서 각 질환의 임상 경과와 예후 또한 개체의 면역계에서 담당한다고 볼 수 있다. 감염병의 원인이 밝혀지기 이전의 근대의학 기본개념의 하나로, 인체는 네 가지의 체액(혈액, 담즙, 흑담즙 및 점액)으로 이루어져 있고 이 성분들의 불균형이 질병을 일으키는 것으로 체계화되어 있었다. 현재의 의학적 개념에서 보면 매우 불합리하나 그 시대의 의사나 의학자들에게는 합리적 논리체계에 기반을 둔 것으로, 발열이 있는 환자에서 피를 뽑는 등의 치료법이 널리 시행되고 있었다[3]. 그러나, 현대 면역학에서도 면역관련 질환에서 T세포 아군들(즉, Th1, Th2, Th17 및 Treg)의 균형이 건강상태를 유지하는데 중요하며, 이것이 깨질 경우 질환의 발생과 연관이 있다는 개념이 병인을 설명하는데 사용되고 있다[4]. 면역계가 감염병만 아니라, 창상, 장기이식, 자가면역질환, 신경계 질환, 알레르기질환, 암 등 모든 질환과 연관되어 있는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 현 시점에도 우리가 알지 못하고 현

재의 면역학적 개념으로 설명할 수 없는 수많은 현상이 있으며, 이 한계를 벗어나야 미래의 의학 발전에 도움이 될 것을 인정해야 한다.

이번 논문에서는 COVID-19을 비롯한 감염병에서 해결되지 않은 문제점, 현재 면역학적 개념의 한계점, 새로운 면역학적 개념인 단백질-항상성계(protein-homeostasis-system, PHS) 가설을 소개하고, 이에 기반을 둔 조기 면역조절제 치료가 COVID-19 중증 환자에 도움을 줄 수 있는 합리적인 제안을 소개하고자 한다.

COVID-19과 해결되지 않은 이슈에 대해서

이번 팬데믹의 원인 코로나바이러스(SARS-CoV-2)는 인플루엔자 바이러스가 속해 있는 RNA 바이러스군의 하나이다. 코로나바이러스들은 종특이성을 나타내어 포유류 및 조류 특유의 바이러스군이 존재하며, 다른 종간의 감염은 드물다. 또한, 나타나는 주증상이 종에 따라 다르다. 예를 들면, 코로나바이러스의 경우 인간과 조류에서 주로 호흡기 세포가 침범되며, 소나 돼지에서는 장관 세포가 침범된다. 인플루엔자 바이러스의 경우 인간과 포유류는 주로 호흡기 세포, 조류의 경우 주로 장관 세포가 침범되어 이와 관련된 증상이 나타난다. 그러나 침범된 세포 모두가 바이러스에 감염된 세포는 아니며, 광범위하게 손상된 조직에서 완전한 형태의 바이러스가 검출되는 경우는 드물다. 거의 동일한 구조 단백을 갖는 포유류 및 조류 바이러스군이 종특이성 및 침범하는 목표 세포의 차이를 가져오는 이유는 아직 모른다.

숙주 세포 내에서 바이러스가 증식되는 과정은 세포막의 수용체를 통해 세포 내로 침입한 후, 바이러스의 RNA 유전체에 기록된 구조 단백질 및 증식 과정에 필요한 기능 단백질들이 생성, 활성화된다. 이 과정에서 구조 단백질 및 전령 RNA를 비롯한 RNA 조각들이 생성된 뒤 구조 단백질들의 정밀한 조립과 함께 완전한 RNA가 합쳐져 하나의 바이러스 입자가 완성된다. 하나의 바이러스입자가 생성되는 과정에서 1,000-10,000배의 바이러스 유래 부산물이 만들어지는 것으로 믿어진다[5]. 이러한 정밀하고 복잡한 바이러스

증식과정이 바이러스 유전체에 기록된 명령에 의해 수행되는지, 혹은 바이러스와 숙주 세포 사이의 공생적 도움이 필요한지에 대해서는 알려져 있지 않다. 한편, 바이러스에 감염된 세포 내에는 증식된 바이러스와 증식과정에 발생된 병원체-연관분자문양을 비롯한 바이러스 유래 부산물 외에도 바이러스 침입에 대응하기 위한 인터페론을 비롯한 면역단백, 펩타이드, 손상-연관분자문양 및 다른 무수한 세포내 물질들이 포함된다. 이러한 물질들 또한 세포 밖으로 배출될 경우 염증반응을 일으켜 다른 장기세포에 영향을 줄 수 있다[6,7].

감염병에서 잠복기란 숙주가 병원체(바이러스)와 접촉 후 임상증상이 나타나기까지의 기간을 의미한다. 그러나, 좀더 명확히 말하면 병원체가 숙주의 어떤 세포내 잠복한 뒤, 세포내에서 증식된 병원체 및 세포내 물질들이 순환기를 통해 전신으로 퍼져 발열, 근육통 및 폐렴 등의 증상이 시작되는 기간을 의미하며, 감염된 사람에 따라 다르다. 바이러스에 처음 감염된 세포가 어디에 존재하는지 또한 얼마나 많은 세포가 감염되는지는 알 수 없지만, 이러한 물질들이 전신적인 순환이 일어나지 않거나 적을 경우, 무증상 또는 약한 증상을 보이게 되는 것으로 추정된다. 감염된 세포의 종류에 따라 바이러스의 증식 환경과 이에 따라 생성되는 물질들의 종류 및 배출 시기가 다를 수 있다. 따라서, 감염세포가 상부 호흡기 외피세포인지 또는 하부 호흡기 내피세포인지에 따라 각각 잠복기와 임상증상이 다를 수 있다. COVID-19의 임상증상은 소아나 젊은 성인에서는 대부분 약한 증상이나 무증상 경과를 보이나, 사망률은 대부분 기저질환을 갖는 노령층에서 높다. 또한 중증 폐렴을 갖는 환자는 더 높은 다양한 사이토카인 값을 보이고 더 심한 림프구 감소증을 보인다[8]. 이러한 현상들 또한 명확한 설명이 필요하다. 많은 연구자들이 COVID-19의 병리기전을 현재의 면역학적 개념, 즉 바이러스 자체가 폐렴 및 다른 장기의 손상을 일으키는 것을 기반으로 설명하고 있으나, 앞서 지적한 이 질환의 임상적, 병리적 현상 등을 논리적으로 설명하기 어려운 점이 많다. 인플루엔자에서 타미플루와 같은 항바이러스제가 폐렴의 발생이나 진행을 막지 못한다는 것은 잘 알려져 있다[9]. 또한, 바이러스 감염이 고사이토카인증 또는 사이토카인 폭풍을

유도하여 목표 세포의 손상 및 다장기 부전을 가져온다고 설명하고 있으나 그 명확한 기전은 아직 모른다.

현 면역학 개념의 한계에 대해서

의학을 비롯한 자연과학은 각 시대에 주어진 환경에 따라 연구방법이 발전되어 왔으며, 면역학의 주개념들은 실험실 및 동물실험 연구를 중심으로 확립되어 왔다. 혈액에서 쉽게 분리되고 다루기 편한 재료들이 먼저 연구되어, B세포(항체) 및 T세포로 이루어진 적응면역의 연구가 먼저 이루어졌으며, 진화학적으로 먼저 발생한 대식세포를 포함한 자연면역 연구는 그 후에 이루어졌다[10,11]. 또한, 실험실에서 관찰된 결과가 생체 내에서도 이루어진다는 가설에 바탕을 두고 있다. 이러한 학문적 배경은 면역학에서 새로운 개념을 생각해내거나 받아들이지 못하는 하나의 원인일 수 있다. 다르게 말하면, 먼저 확립된 도그마에 의해 후속 연구결과들을 해석하고자 하는 모순이 발생한다. 예를 들면, T세포의 활성화는 항원제시세포의 구조적 복합체를 통한 펩타이드 제시와 양쪽 세포사이의 보조수용체들의 활성화에 의존한다는 주장이 T세포를 중심으로 하는 현대 면역학의 기본개념으로 확립되어 있다[12]. 그러나, T세포의 활성화는 다양한 유사분열촉진제, 펩타이드 단독, 또는 임상에서 사용하는 약물로도 활성을 유도할 수 있으며, T세포의 기능들은 B세포에 비해 매우 한정되어 있다[2,13]. 초항원은 항원제시세포나 T세포 수용체와 관련 없이 대량의 T세포군을 활성화시킨다[14]. COVID-19을 포함한 감염병에서 생체 내에 병원체 항원에 대한 특이 항체 및 특이 T세포의 발현은 임상증상이 나타난 뒤 적어도 3-4일이 지나야 나타난다. 그러나, 인플루엔자나 마이코플라스마 폐렴의 동물실험에서 병원체 접종 후 2-3일 이내 초기 폐병변에 T세포가 광범위하게 침착되며, 바이러스가 제거된 후에도 폐렴이 지속된다[15]. SARS-CoV-2 또는 인플루엔자 바이러스에 감염된 일부 중증 폐렴 및 급성호흡기곤란증(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서, 증상이 나타난 1-2일 안에 심한 T세포감소증 및 고사이토카인혈증과 함께 폐

렴 병변이 광범위하게 무작위로 나타난다[15,16]. 한편, 2009년 팬데믹 인플루엔자 중증 폐렴환자의 광범위한 폐렴 병변이 빠른 면역조절제(스테로이드 또는 정맥용 면역글로불린)의 투여로 극적으로 24시간 안에 소실된다[17]. 중증 바이러스감염에서 생명을 위협하는 사이토카인 폭풍에 관여하는 면역학적 지표들과 경증의 아토피피부염, 특발성 소아관절염 등의 면역질환에서 인터루킨(interleukin)-1, 인터루킨-6 및 종양괴사인자 알파를 포함하는 활성화된 면역학적 지표들은 거의 동일하며 사이토카인 값에만 차이가 있다. 더 나아가 이러한 현상들이 각 질병의 원인인지 혹은 질병 과정의 결과인지 확실하지 않다. 감염병에서 항병원체 면역글로불린 G 항체가 중요한 예방 지표로 간주되고 있으나, 두 차례의 홍역-볼거리-루벨라 백신을 투여 받은 경우에도 홍역이나 볼거리에 감염되며, 증상이 나타날 시 이미 면역글로불린 G 양성을 보인다[18,19]. 이는 항체와 함께 다른 면역물질들이 질병의 예방 및 임상증상을 경감시키는데 관여함을 시사한다.

면역계가 자기와 비자기를 구별한다는 패러다임은 변화하고 있으며, 외부 병원체유래 물질들뿐만 아니라 자신의 세포유래 물질들에 대해 면역반응을 일으키는 것은 부정할 수 없는 사실이다[7,20]. 임상적으로, 폐렴 및 ARDS가 감염과는 관련이 없는 흉곽 외상, 위액 흡인, 다장기 외상, 급성췌장염, 화상 등에서도 나타난다. 이는 외상 등으로 배출된 자신의 세포 내 물질들에 대한 면역반응이 원인으로 설명할 수 있다[21]. 면역계가 암세포를 감시 또는 조절한다는 개념 또한, 모든 진행된 암환자는 사망하고 어떤 고형암의 증식에 정상의 혈관 및 대식세포와 같은 면역세포의 도움이 필요하므로 증명하기 어렵다. 하나의 유전자 이상에 의한 가족성 유전병에서 가족 내 환자 사이에서 임상증상의 발현 시기, 중증도, 예후 등이 다르다. 다양한 질환에서 같은 유전자 이상이 나타나거나, 다양한 유전자의 이상이 하나의 유사한 질환으로 나타나는 이유 또한 미래의 과제로 남아 있다. 천천히 진행되는 중추신경계 질환인 프리온병(prion disease, 일명 광우병) 및 알츠하이머병의 경우 세포 내 및 세포 외에 다양한 단백질들의 펩타이드가 침착되어 있다. 이 질환들 또한 신경면역계의 이상반응으로 발생한다고 믿어지나 중추신경

계는 T세포 및 항체가 출입할 수 없는 면역 제한구역으로 알려져 있다. 따라서, 이러한 다양한 질환에 대해 통합된 면역계의 기능을 설명할 수 있는 관점이 질병의 원인을 밝히는데 필요하다.

PHS 가설에 대해서

PHS 가설은 이미 모든 감염병, 인플루엔자와 마이코플라즈마 폐렴과 ARDS, 급성 감염연관 면역질환인 가와사키병 및 유전질환과 신장암을 포함한 모든 신장질환의 공통 면역병인으로 소개된 바 있다[2,15,21-24].

PHS 가설을 간단히 다시 소개하면 생명체는 물질로 이루어져 있으나 하나의 계이며, 생체 내 모든 현상은 서로 연결된 하나의 PHS에 의해 조절되고 항상성을 유지한다. 인간의 모든 질환은 각각의 원인물질들이 있으며 포유동물의 면역세포와 면역단백들(면역글로불린, 보체, 면역 펩타이드 및 아직 밝혀지지 않은 면역물질 등)은 자신의 세포에 해가 되는 원인물질들을 크기 및 생화학적 특성에 따라 조절한다. 또한, 생체 내 혹은 세포 내 단백질결핍에 대해서도 이를 대체하는 대체단백 등을 생성한다.

PHS 가설은 지금까지의 면역학의 기본개념에 대해 새로운 해석을 시도하며 다음과 같은 사항을 포함한다. 질환의 원인물질들은 다양한 크기 및 생화학적 특성을 갖는 외부유래 및 자신의 세포유래 물질들로, 크게 단백질 물질들과 비단백 물질들로 나눌 수 있다. 따라서 각 질환의 병리 소견에서 관찰되는 면역세포 및 면역단백 등은 이러한 독성 또는 원인물질들에 대해 자기세포를 보호하기 위해, 비특이적인 면역반응에 의해 모인 것이 아니라, 개체의 필요에 의해 모인 것이다. 적응면역계는 병적 단백질 및 펩타이드를 포함한 단백질 물질들을 조절하며, T세포의 주기능은 자신의 세포에 해가 되는 병적 펩타이드를 조절하고 B세포는 병적 단백을 조절한다. 자연면역계는 비단백 물질들을 조절하는데, 바이러스, 세균 등 큰 물질들은 탐식세포가 처리하며, 적응면역계가 처리 못하는 작은 펩타이드 및 비단백 물질들은 톨유사수용체(toll-like receptors), 자연항체, 보체계를 포함하는 면역단

백계들이 처리한다. 자가면역 질환에서 표적세포의 손상에 관여하는 것은 세포위에 발현된 자기항원에 대한 특이 항체 및 특이 T세포의 공격에 의한 것이 아니라, 손상된 표적세포 유래 물질에 대한 비특이 적응면역계의 지속적인 비정상 면역반응에 기인한다. 유전질환과 암의 원인물질은 하나의 변형된 단백질 또는 단백질 결핍이며, 이에 대응하는 대체 단백질의 장기간에 걸친 비특이적인 작용이 이 질환들의 임상증상을 일으킨다. 암세포로 구성되는 “cancer organ” 또한 생체 내의 정상 면역세포와 소통이 있으며, 어떤 암의 경우 면역세포와의 소통 차단이 증식 억제를 유도한다[24]. 초기 병변에 적응면역계 세포 및 항체가 없는 일부 신경계질환 및 알레르기질환의 원인물질들은 작은 신경펩타이드 크기로, 중추신경계내 비만세포 등의 면역세포 및 면역단백으로 이루어진 자연면역계가 조절한다.

각 장기 세포들은 세포막에 표현되는 수용체들이 모두 다르므로, 감염병을 포함한 다양한 장기 질환의 임상양상은 원인물질들이 친화성이 있는 장기의 세포에 붙고 이 원인물질에 상응하는 면역반응에 의해 결정된다고 설명할 수 있다. 어떤 질환의 초기 병리소견은 숙주 유래의 면역세포 및 면역단백 등이 원인물질을 해결하기 위해 나타난 실행 현상이므로, 병의 원인물질을 추정하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들면, 어떤 질환의 초기 병변에 많은 T세포가 침착되어 있다면, 그 질환의 원인물질은 장기의 목표세포에 결합하는 병적 펩타이드가, 면역글로불린 A가 침착되어 있다면 면역글로불린 A가 조절할 수 있는 병적 단백질이 원인물질로 추정된다. 또한 보체계 단백질이 침착하고 있다면 자연면역계의 보체계가 조절할 수 있는 물질이 각각의 목표세포에 영향을 주고 있다고 추정할 수 있다[24].

COVID-19의 병리기전 및 초기 면역억제제의 필요성에 대해서

PHS 가설 및 저자의 임상경험에 근거한 COVID-19의 병리기전은 다음과 같이 두 단계의 면역반응을 통해 이루어진다고 설명할 수 있다. 첫째로, 잠복기 중, SARS-CoV-2

에 감염된 어떤 숙주세포로부터 증식된 바이러스 및 원인물질들이 전신적 또는 국소적 순환계를 통해 퍼져 나가고 이 물질들에 친화성이 있는 장기의 목표세포들의 수용체와 결합한다. 결합된 목표세포는 세포 내 신호전달체계를 통해 새로운 단백질을 생성하여 면역계에 신호를 보내거나 그 자체로 세포손상을 받는다. 초기의 다양한 물질들과 이러한 반응에 대해 면역계가 곧 대응하며, 일차적으로 자연면역계(중성구, 대식세포, 자연항체, 보체, 면역 펩타이드 등)와 비특이적인 항체(B세포) 및 T세포가 관여한다(B세포 수용체 및 T세포 수용체의 유전자 재조합을 통한 특이적 적응 면역반응은 빨라도 3-4일의 시간이 필요하다). 이때 임상증상으로 발열, 근육통 및 폐렴이 나타나기 시작하며, 드물게 폐외 증상인 위장관염, 미각 및 후각 소실, 기저질환의 악화, 신경계 증상 및 신장 손상 등이 동반될 수 있다[25-27]. 사이토카인 폭풍은 이 시기의 과도한 양의 원인물질들에 대한 과잉 면역반응으로 다기관 세포가 영향을 받아 일어난다. 폐렴의 경우, 폐손상의 주요 원인물질들은 병적 펩타이드로, 목표세포는 폐 내피세포로 추정된다(폐병변 초기에 수많은 T세포 침착과 이에 동반되는 말초혈액 림프구 감소가 관찰). 발병초기에 급히 동원된 비특이적 T세포가 관여하는 면역반응은 비효율적이며 염증을 조절하는 사이토카인들 사이의 과잉 또는 불균형을 가져와 목표세포(폐 내피세포)의 손상을 가져온다.

이차적인 면역반응으로, 손상된 폐세포내의 물질들 또한 배출될 경우 이웃 폐세포 또는 다른 장기세포에 영향을 줄 수 있고, 손상된 폐조직 장벽의 손상으로 하부 폐조직에 존재하는 정상세균총 세균의 침입이 일어난다[28]. 이는 숙주 면역계에 더욱 과중한 업무를 부과하게 된다. 원인물질들을 효율적으로 제어할 수 있는 특이 항체 및 특이 T세포의 출현에 의해 염증유도 원인물질들이 제거되어 폐렴 및 폐외 증상이 회복된다.

폐렴의 경과와 예후는 초기 면역반응을 일으키는 원인물질들의 양과 종류, 원인물질들에 대한 특이 면역세포의 출현 시기 및 특이 면역세포를 만들 수 있는가에 달려 있다. 따라서 어떤 환자는 만성 폐 염증질환 및 다른 장기세포의 손상을 보일 수 있다. 숙주의 초기 면역반응에 의해 조직의 손상

(폐렴)이 시작되므로 면역기능이 떨어져 있는 노인들이나 건 강한 소아에서 폐렴 면역기전은 같다. 노인군의 기저 질환들 (특히 면역 관련 당뇨병 및 심혈관질환 등) 또한 면역세포들이 조절하고 있으므로, 일차 면역학적 기전 및 손상된 폐세포에서 나온 물질들이 일으키는 이차적 면역반응 및 세균 침입에 대응하여 동원할 수 있는 면역세포의 부족, 또는 기저 질환을 조절하고 있는 면역세포들이 새로 발생한 폐병변 등으로 이동하여 기저질환의 악화로 사망을 가져온다고 설명할 수 있다[29]. 또한 기저질환을 갖는 노인군에서 폐렴의 증상이 모호하여 진단이 늦어지는 것도 한가지 원인으로 생각할 수 있다.

COVID-19 폐렴에서도 초기의 이상 면역반응을 억제할 경우 질병의 경과를 늦추거나 예후에 중대한 영향을 미칠 수 있을 것을 예상할 수 있다. 저자와 동료들은 이러한 면역기전에 근거하여 2009 팬데믹 인플루엔자 및 마이코플라스마 중증 폐렴 환자들에 대한 초기 면역조절제(스테로이드제 및 정맥용 면역글로불린)의 효과를 보고한 바 있으며[17,30-33], COVID-19 폐렴에 대해서도 초기치료의 필요성 및 합리성을 제시한 바 있다[34,35]. 모든 화재에서 초기의 작은 불의 진화가 필요하듯, 모든 급성 질병에서도 진행을 막는 초기 치료가 절대적 요소이다. 따라서, 질병이 진행된 중증 폐렴 및 ARDS 환자에서만 스테로이드를 사용하고, 중증으로 진행 가능성이 있는 초기 환자에 대해 스테로이드 치료를 금기시키는 가이드라인은 이 질환의 면역학적 기전을 이해하지 못한 면이 있다고 볼 수 있다. 또한, 바이러스 자체가 장기세포 손상의 직접 원인물질이 아니므로, 항바이러스제 및 항말라리아제 등의 초기 치료는 이미 진행된 중증 증상을 개선시키는데 한계가 있을 것으로 추론된다. 일주일 이내의 증상에 따른 적절한 용량의 초기 선제적 스테로이드 치료는 큰 부작용 없이 입원기간을 줄이고 중환자실로의 전실도 줄일 수 있고 기저질환이 있는 고령의 환자에서도 사망률을 낮출 수 있을 것으로 기대된다[34,35].

이 논문이 중증 환자를 치료하는 의사 및 젊은 기초의 학자들에게 감염병에 대한 새로운 관점을 주고, 초기 면역조절제 치료의 합리성을 이해하는데 도움이 될 것을 기대한다.

찾아보기말: 코로나바이러스감염증-19; 발병기전; 단백질상성계 가설; 코르티코스테로이드; 정맥용 면역글로불린

ORCID

Kyung-Yil Lee, <https://orcid.org/0000-0001-6510-1580>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-53 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200313-sitrep-53-covid-19.pdf>.
2. Lee KY. A common immunopathogenesis mechanism for infectious diseases: the protein-homeostasis-system hypothesis. *Infect Chemother* 2015;47:12-26.
3. Shryock RH. The development of modern medicine: an interpretation of the social and scientific factors involved. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1936.
4. Liu Z, Gerner MY, Van Panhuys N, Levine AG, Rudensky AY, Germain RN. Immune homeostasis enforced by co-localized effector and regulatory T cells. *Nature* 2015;528:225-230.
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Version 2. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296:301-305.
7. Land WG. The role of damage-associated molecular patterns in human diseases: part I - promoting inflammation and immunity. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015;15:e9-e21.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
9. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. Version 2. *BMJ* 2014;348:g2545.
10. Underhill DM, Gordon S, Imhof BA, Nunez G, Bousso P. Elie Metchnikoff (1845-1916): celebrating 100 years of cellular immunology and beyond. *Nat Rev Immunol* 2016;16:651-656.
11. Beutler BA. TLRs and innate immunity. *Blood* 2009;113:1399-1407.

12. Palacios R. Mechanism of T cell activation: role and functional relationship of HLA-DR antigens and interleukins. *Immunol Rev* 1982;63:73-110.
13. Meng X, Yerly D, Naisbitt DJ. Mechanisms leading to T-cell activation in drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:317-324.
14. Tuffs SW, Haeryfar SM, McCormick JK. Manipulation of innate and adaptive immunity by staphylococcal superantigens. *Pathogens* 2018;7:53.
15. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Hyperactive immune cells (T cells) may be responsible for acute lung injury in influenza virus infections: a need for early immune-modulators for severe cases. *Med Hypotheses* 2011;76:64-69.
16. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;53:38-42.
17. Rhim JW, Lee KY, Youn YS, Kang JH, Kim JC. Epidemiological and clinical characteristics of childhood pandemic 2009 H1N1 virus infection: an observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2011;11:225.
18. Atrasheuskaya AV, Kulak MV, Neverov AA, Rubin S, Ignatyev GM. Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000-2005. *Vaccine* 2008;26:2111-2118.
19. Ryu JU, Kim EK, Youn YS, Rhim JW, Lee KY. Outbreaks of mumps: an observational study over two decades in a single hospital in Korea. *Korean J Pediatr* 2014;57:396-402.
20. Patel S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): the derivatives and triggers of inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:63.
21. Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18:388.
22. Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Korean J Pediatr* 2012;55:42-47.
23. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J* 2012;53:262-275.
24. Lee KY. A unified pathogenesis for kidney diseases, including genetic diseases and cancers, by the protein-homeostasis-system hypothesis. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36:132-144.
25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 Apr 6 [Epub]. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
26. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-690.
27. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829-838.
28. Pulvirenti G, Parisi GF, Giallongo A, Papale M, Manti S, Savasta S, Licari A, Marseglia GL, Leonardi S. Lower airway microbiota. *Front Pediatr* 2019;7:393.
29. Rhim JW, Go EJ, Lee KY, Youn YS, Kim MS, Park SH, Kim JC, Kang JH. Pandemic 2009 H1N1 virus infection in children and adults: A cohort study at a single hospital throughout the epidemic. *Int Arch Med* 2012;5:13.
30. Kil HR, Lee JH, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Kang JH. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Crit Care* 2011;15:413.
31. Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Burgner D, Lee BC. Role of prednisolone treatment in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:263-268.
32. Youn YS, Lee SC, Rhim JW, Shin MS, Kang JH, Lee KY. Early additional immune-modulators for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: an observation study. *Infect Chemother* 2014;46:239-247.
33. Yang EA, Kang HM, Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Early corticosteroid therapy for Mycoplasma pneumoniae pneumonia irrespective of used antibiotics in children. *J Clin Med* 2019;8:726.
34. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Early preemptive immunomodulators (corticosteroids) for severe pneumonia patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:117-118.
35. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Immunopathogenesis of COVID-19 and early immunomodulators. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:239-250. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00759>.