

소아 알레르기 환자에서 혈청 흥선과 활동화 조절 케모카인, 대식세포 유래 케모카인의 상승과 호산구 염증지표와의 연관성

¹고려대학교 의과대학 소아과학교실, ²한일병원 소아청소년과, ³고려대학교 안암병원 천식환경보건센터, ⁴고려대학교 생명과학대학 생명과학부

정보현¹ · 이해성² · 서현석¹ · 박하늘¹ · 지그프리드 바우어^{1,3} · 서성철³ · 윤원석^{3,4} · 정지태^{1,3} · 유 영^{1,3}

Elevated Serum Levels of Thymus and Activation-Regulated Chemokine and Macrophage-Derived Chemokine and Their Relationships with Eosinophilic Inflammatory Markers in Children with Allergic Diseases

Bo Hyun Chung¹, Hae Sung Lee², Hyeon Seok Seo¹, Ha Neul Park¹, Siegfried Bauer^{1,3}, Sung Chul Seo³, Won Suck Yoon^{3,4}, Ji Tae Choung^{1,3} and Young Yoo^{1,3}

¹Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, ²Department of Pediatrics, Hanil General Hospital, ³Environmental Health Center for Childhood Asthma, Korea University Anam Hospital, ⁴Department of Biotechnology, School of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul, Korea

Background: Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17) and macrophage-derived chemokine (CCL22) are known as important mediators in allergic inflammation. Recently many researchers have focused on these mediators, but the role of the serum CCL17 and CCL22 in allergic diseases in children are still controversial. The aims of this study were to compare serum levels of CCL17 and CCL22 between children with different manifestation of allergic diseases, such as bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis, to analyze relationship with blood eosinophil makers and to find clinical significance of these markers. **Methods:** A total of 49 children (14 bronchial asthma, 13 allergic rhinitis and 13 atopic dermatitis) and the 9 healthy control subjects were enrolled in this study. Clinical characteristics and serum chemokine (CCL17, CCL22) levels were analyzed. We examined whether serum levels of CCL17 and

CCL22 would be related to serum immunoglobulin E levels, blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein concentrations.

Results: Serum levels of CCL17 and CCL22 were significantly higher in children with bronchial asthma and atopic dermatitis than that in controls. Serum levels of CCL17 and CCL22 were significantly related to serum immunoglobulin E levels, blood eosinophil counts and serum eosinophil cationic protein concentrations with different strength in children with allergic diseases.

Conclusion: Serum CCL17 and CCL22 may play a crucial role in the chronic allergic inflammatory process and can be used as inflammatory markers. These suggest that serum CCL17 and CCL22 might be involved in the pathophysiology of allergic diseases in children. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:216-223)

Key words: Bronchial asthma; Allergic rhinitis; Atopic dermatitis; Chemokine CCL17; Chemokine CCL22

서 론

기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염으로 대표되는

알레르기질환들은 소아 연령에서 특히 유병률이 높은 만성 질환이다. 이들 알레르기질환의 병태생리에 있어 가장 중요한 Th2 세포는 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13과 같은 사이토카인을 분비하여 B 세포의 immunoglobulin E (IgE) 생산을 유도

This study was supported in part by the Environmental Health Center for Childhood Asthma (2012) Grant, Ministry of Environment, by the Korean Health Technology R&D Project Grant (A110663), Ministry of Health & Welfare, and by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) Grant (2012R1A1A3014036) funded by the Ministry of Education, Science and Technology, Korea.

Correspondence: Young Yoo, Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, 126-1, Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea.

Tel: +82-2-920-5090, Fax: +82-2-922-7476, E-mail: yoolina@korea.ac.kr

Received July 9, 2012, Revised October 1, 2012, Accepted October 2, 2012

Copyright © 2012 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>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하며, 호산구의 병변 부위로의 침윤을 촉진하고 그 생존기간을 증가시킨다. 또한 일단 병변에 침윤된 염증세포들은 Th2 사이토카인에 의해 지속적으로 활성화되어 알레르기 염증반응을 지속시킨다.^{1,2)} Th2 세포에서 분비되는 대표적인 사이토카인인 IL-4와 IL-13은 면역글로불린의 IgE 동형 전환에 중요한 역할을 담당하며, IL-5는 IgE의 생산을 더욱 증진시키고, 호산구의 발달과 분화에 중요한 역할을 담당한다. 따라서, Th2 사이토카인은 알레르기질환의 병인에 매우 중요한 역할을 담당한다.³⁾

그러나 이러한 Th2 사이토카인 이외에도 알레르기질환은 여러 다른 케모카인이 관여한다고 알려져 있으며,⁴⁾ 흉선과 활성화 조절 케모카인(thymus and activation-regulated chemokine, TARC, CCL17)과 대식세포 유래 케모카인(macrophage-derived chemokine, MDC, CCL22)이 Th2 세포가 활발히 증식되는 과정에 관여하고 있으며,⁵⁾ 알레르기질환의 발현과 유의한 관계가 있다고 알려져 있다. 이러한 케모카인들은 기관지천식, 알레르기비염 그리고 아토피피부염 환자의 기관지 상피세포와 비점막 그리고 피부에서의 발현 증가가 보고되었다.⁶⁻¹⁰⁾

TARC는 CCR4의 배위자로서 Th2 세포에 특이적으로 발현되고,⁵⁾ 내피세포, 각질형성 세포 및 기관지 상피세포 등에 분포하여, 기관지천식과 아토피피부염과 같은 알레르기질환의 발병에 중요한 역할을 하며,¹¹⁻¹³⁾ 질환의 활동성을 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 또한, 최근 연구결과에서는 TARC가 비강 상피세포에서도 발현되는 것이 증명되어 알레르기비염의 병인에도 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다.^{6,7)} MDC도 마찬가지로 CCR4의 배위자로서 알레르기 염증 부위에 Th2 세포를 공급하는 역할을 하는 케모카인이다.¹⁵⁾ 난백 알부민으로 만성 알레르기 기도 반응상태를 유도한 생쥐모델의 기관지폐포세척액에서 MDC가 증가된 것이 보고되었으며,¹⁶⁾ 기관지천식 환자의 혈액에서도 농도도 증가되었다.⁸⁾

국내에서도 알레르기 염증 지표의 하나인 케모카인에 대한 연구는 활발히 이루어지고 있으나, 표적기관이 각기 다른 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염 등 소아의 대표적인 알레르기질환에서 혈청 케모카인의 농도를 비교한 연구는 없었다. 본 연구에서는 소아 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염 환자에서 혈청 TARC와 MDC의 농도를 비교해 보고, 그 임상적 의의 및 혈청 호산구성 염증지표와의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 11월 1일부터 2012년 4월 30일까지 고려대학교 안암병원 소아청소년 알레르기 클리닉을 방문한 환자 중, 폐기

능검사, 메타콜린 유발검사, 피부단자시험, 혈액검사 등을 통해 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염으로 진단된 환자 가운데 본 연구에 동의한 경우에만 케모카인 농도 측정을 위해 추가로 혈액을 채취하였다. 이 중 두 가지 이상의 알레르기질환을 동시에 가진 환자는 대상에서 제외하였다. 이렇게 기관지천식 14명, 알레르기비염 13명, 아토피피부염 13명 등 총 40명을 알레르기질환군으로 하였다. 알레르기질환의 과거력이나 가족력 없이 두통 등으로 내원한 환자 9명을 정상대조군으로 삼았다. 본 연구는 고려대학교 안암병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받았다(승인번호: ED11282).

2. 기관지천식 진단

기관지천식의 진단은 기침, 천명, 호흡곤란 등의 천식의 전형적인 증상을 보이고, 메타콜린 유발검사에서 provocative concentration causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (PC₂₀)가 16 mg/mL 이하이거나, 최근 1년 사이에 기관지 확장제에 의해 호전되는 천명음 또는 호흡곤란의 기왕력이 있는 경우로 하였다.

3. 알레르기비염 진단

알레르기비염의 진단은 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline (2010)을 참고하였으며,¹⁷⁾ 자세한 병력(증상 발현과 계절 혹은 유발 요인에 노출 등과의 관계), 증상(발작성 재채기, 코와 입천장 가려움, 코출혈, 콧물), 진찰소견(구호흡[mouth breathing], 창백하고 뿌연 비점막, 맑은 콧물, 림프절 증식에 의한 후인두부의 조약돌화[cobblestoning], 후비루, 결막충창과 충혈) 그리고 알레르기 피부시험 혹은 검사실검사(혈액 총 호산구수, 혈청 총 IgE치, 특이 IgE 검사)에 근거하여 판단하였다.

4. 아토피피부염 진단과 중증도 평가

아토피피부염의 진단은 Hanifin과 Rajka¹⁸⁾의 기준에 따라 주증상 3가지, 부증상 3가지 이상을 만족하는 경우로 판단하였다. 아토피피부염의 임상적 중증도는 동일한 측정자가 SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index를 이용하여 평가하였다.¹⁹⁾ 아토피피부염의 중증도는 SCORAD index 30 이하는 경증, 30에서 70 사이는 중등증, 70 이상은 중증으로 분류하였다.²⁰⁾

5. 피부단자시험

환아의 전완전부에 검사하고자 하는 13종의 주요 흡입 항원(Allergopharma, Reinbek, Germany)과 양성 대조액(히스타민) 및 음성 대조액(생리식염수)을 한 방울씩 떨어뜨린 후, 26 G needle로 피부를 약간 들어올려 검사액이 표피까지 도달하도록 하였

다. 검사 후 15분이 지난 뒤 팽진과 발적을 측정하여 결과를 판독하였으며, 팽진의 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기를 결과로 사용하였다.²¹⁾ 각 항원에 대해 팽진이 3 mm 이상 이면서 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 판정하였다.²²⁾

6. 폐기능검사와 메타콜린 유발검사

폐기능검사는 미국흉부학회의 지침²³⁾에 따라 시행하였다. 흡입 스테로이드제를 포함한 모든 천식 치료 약물은 폐기능 검사 1주 전에 중단하도록 하였다. 폐기능은 microspirometer (Microspiro-HI 298, Chest Co., Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였으며, 1초간 최대 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁), 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC) 수치는 3회 이상 측정한 값 중 가장 높은 수치를 택하였다.

메타콜린 유발시험은 Chai 등²⁴⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행하였다. 간단히 설명하면 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하여 준비한 후, 생리식염수를 5번 흡입 후 기저 FEV₁을 측정하고 각 농도를 순차적으로 흡입한 후 60~90 초 사이에 FEV₁을 반복 측정하였다. 이 수치가 생리 식염수 흡입 후의 기저 폐기능 수치에 비해 20% 이상 감소할 때까지 농도를 순차적으로 증가시키고, 20% 감소하는 시점의 농도를 PC₂₀으로 표시하며, 20% 이상 감소하지 않을 경우에는 마지막 농도까지 흡입 후 FEV₁을 측정하였다.

7. 말초혈액 총 호산구 수와 호산구 양이온 단백 농도 및 혈청 총 IgE 항체 측정

환아의 전완전부의 정맥혈을 채취하여, 유세포분석(flow-cytometry)의 원리를 이용하여, 백혈구수와 백혈구 감별계산(백분율 및 절대수)하여 혈액 호산구 수를 측정하였다. 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein, ECP) 농도는 제조사의 방법에 따라 immunoCAP으로 측정하였고 최소 측정치는 2.0 ng/mL였으며, 면역학적 검사방법을 통해 혈청 IgE 농도를 측정하였고 최소 측정치는 1.0 IU/mL였다.

8. 케모카인 농도 측정

혈청 TARC와 MDC의 농도는 채취된 혈액 샘플을 4°C에서 200×g로 10분간 원심분리하여 얻은 혈청에서 상용되는 ELISA 기구(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용해 제조회사의 지시에 따라 측정하였다. TARC와 MDC 농도 측정의 최저치는 각각 7 pg/mL와 62.5 pg/mL였다.

9. 통계 분석 방법

연령은 평균±표준편차로 표시하였고, 혈액 호산구 염증지표와, 케모카인 값의 분포는 정규 분포를 따르지 않아 로그

를 취한 뒤 값을 비교하였으며, 그 결과는 중간값(interquartile range, IQR)으로 표시하였다. 네 군 사이의 혈액 호산구 염증지표 및 MDC 농도는 일원 배치분산분석(ANOVA)으로 분석하였고, TARC의 농도는 공분산분석(ANCOVA)을 이용하여 연령을 보정한 값을 취하였다.²⁵⁾ 혈액 호산구 염증지표와 케모카인의 상관관계의 분석은 선형 회귀분석을 이용하였으며, *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환아는 기관지천식 14명, 알레르기비염 13명, 아토피 피부염 13명, 정상소아 9명 등 총 49명이었다. 대상 환자의 평균연령(±표준편차)은 각각 11.6±1.6세, 8.1±3.1세, 10.0±1.6세, 9.5±3.1세였다. 혈청 총 IgE 농도의 중간값(IQR)은 기관지천식군은 275.9 (79.3~482.3) IU/mL, 알레르기비염군은 244.9 (162.3~318.8) IU/mL, 아토피피부염군은 150.4 (78.3~220.4) IU/mL였다(*P*=0.150). 혈청 호산구 수의 중간값(IQR)은 기관지천식군은 316.5 (195.4~569.6)/mm³, 알레르기비염군은 380.5 (190.1~594.1)/mm³, 아토피피부염군은 269.1 (158.6~391.0)/mm³였으며, 정상대조군은 152.0 (14.7~379.9)/mm³였다(*P*=0.286). 혈청 ECP 농도의 중간값(IQR)은 기관지천식군 18.1 (7.4~39.8) ng/mL, 알레르기비염군 19.0 (13.5~45.2) ng/mL과 아토피피부염군 5.9 (4.6~11.0) ng/mL였다(*P*=0.131) (Table 1).

2. 각 군 사이의 혈청 TARC과 MDC 농도 비교

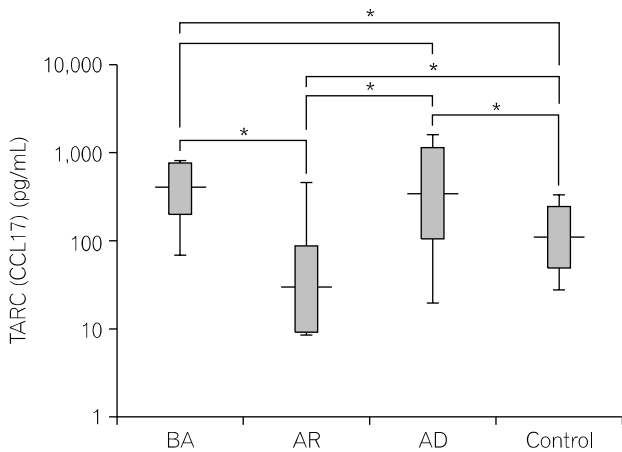
네 군 사이에 혈청 TARC의 농도는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(*P*=0.001, Fig. 1). 기관지천식군에서 혈청 TARC의 농도의 중간값(IQR)은 455.2 (402.9~564.3) pg/mL로 알레르기비염군의 24.3 (15.1~31.0) pg/mL보다 통계적으로 유의하게 높았으나(*P*=0.001), 아토피피부염군의 562.8 (285.9~736.5) pg/mL와는 유의한 차이가 없었다(*P*=0.985). 아토피피부염군의 혈청 TARC의 농도 또한 알레르기비염군에 비해 유의하게 높은 값을 보였다(*P*=0.001). 천식, 아토피피부염군의 TARC치는 정상대조군(109.3 [83.0~194.40] pg/mL)에 비해 높았고(각각 *P*=0.020, *P*=0.048), 알레르기비염군은 정상대조군보다 더 낮았다(*P*=0.014).

각 군 사이에 혈청 MDC의 농도는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(*P*=0.005). 기관지천식군에서 혈청 MDC의 중간값(IQR)은 994.9 (772.6~1220.5) pg/mL로 정상대조군(558.6 [469.6~603.2] pg/mL) (*P*=0.003)보다 높게 나타났고, 알레르기비염군[610.2 (493.4~821.2) pg/mL]이나(*P*=0.072) 아토피피

Table 1. Characteristics of children with bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and the control groups

Parameters	Bronchial asthma (n=14)	Allergic rhinitis (n=13)	Atopic dermatitis (n=13)	Controls (n=9)	P value
Mean age (yr)	11.6±1.6	8.1±3.1	10.0±1.6	9.5±3.1	0.006
Sex (M/F)	8/6	10/3	4/9	3/6	0.073
Serum total IgE (IU/mL)*	275.9 (79.3~482.3)	244.9 (162.3~318.8)	150.4 (78.3~220.4)	ND	0.150
Blood eosinophils (/mm ³)*	316.5 (195.4~569.6)	380.5 (190.1~594.1)	269.1 (158.6~391.0)	152.0 (14.7~379.9)	0.286
Serum ECP (ng/mL)*	18.1 (7.4~39.8)	19.0 (13.5~45.2)	5.9 (4.6~11.0)	ND	0.131
TARC (CCL17) (pg/mL)*	455.2 (402.9~564.3)	24.3 (15.1~31.0)	562.8 (285.9~736.5)	109.3 (83.0~194.4)	0.001
MDC (CCL22) (pg/mL)*	994.9 (772.6~1220.5)	610.2 (493.4~821.2)	840.6 (533.9~1043.5)	558.6 (469.6~603.2)	0.005

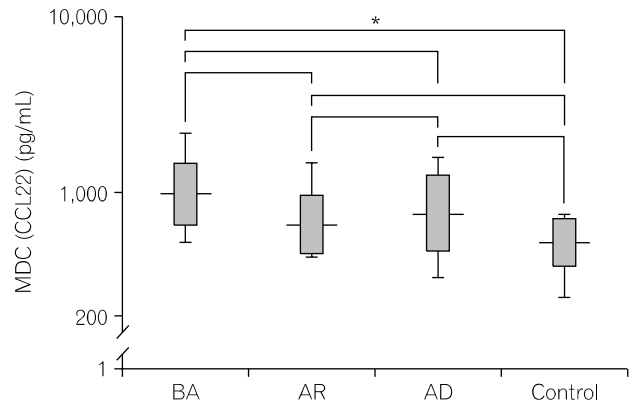
Values are presented as mean±standard deviation, number or *median (interquartile range). M = male; F = female; IgE = immunoglobulin E; ECP = eosinophil cationic protein; TARC = thymus and activation-regulated chemokine; MDC = macrophage-derived chemokine; ND = not done.

**Fig. 1.** Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in the bronchial asthma (BA), allergic rhinitis (AR), atopic dermatitis (AD) and the control groups (* $P < 0.05$).

부염군(840.6 [533.9~1043.5] pg/mL)과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.398$). 아토피피부염군과 알레르기비염군의 혈청 MDC 농도 또한 통계적으로 의미있는 차이는 없었다($P=0.802$). 정상대조군의 MDC 농도는 알레르기비염군, 아토피피부염군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 $P=0.509$, $P=0.135$, Fig. 2).

3. 각 군에서 혈청 TARC, MDC 농도와 혈액 호산구 염증 지표와의 상관관계

기관지천식군에서 혈청 TARC 농도와 혈청 ECP 농도는 유의한 양의 상관관계를 보였으나($R^2=0.266$, $P=0.021$), 혈청 총 IgE 농도($R^2=0.277$, $P=0.079$) 및 혈액 호산구 수($R^2=0.228$, $P=0.156$)와는 상관관계가 없었다. 혈청 MDC 농도는 혈청 총 IgE 농도와 유의한 양의 상관관계를 보인 반면($R^2=0.080$, $P=0.037$) 혈액 호산구 수($R^2=0.160$, $P=0.299$) 및 혈청 ECP 농도($R^2=0.021$, $P=0.212$)와는 상관관계가 없었다.

**Fig. 2.** Serum levels of macrophage-derived chemokine (MDC/CCL22) in the bronchial asthma (BA), allergic rhinitis (AR), atopic dermatitis (AD) and the control groups (* $P < 0.05$).

알레르기비염군에서 혈청 TARC 농도와 혈액 호산구 수는 유의한 양의 상관관계($R^2=0.555$, $P=0.040$)를 보였으나, 혈청 총 IgE 농도($R^2=0.133$, $P=0.109$) 및 혈청 ECP 농도($R^2=0.001$, $P=0.949$)와는 상관관계가 없었다. 알레르기비염군의 혈청 MDC 농도는 혈청 총 IgE 농도($R^2=0.041$, $P=0.158$), 혈액 호산구 수($R^2=0.102$, $P=0.237$) 및 혈청 ECP 농도($R^2=0.009$, $P=0.863$)와 모두 상관관계가 없었다.

아토피피부염군에서 혈청 TARC 농도는 혈청 총 IgE 농도($R^2=0.357$, $P=0.109$), 혈액 호산구 수($R^2=0.218$, $P=0.554$) 및 혈청 ECP 농도($R^2=0.038$, $P=0.742$) 모두와 상관관계가 없었다. 혈청 MDC 농도 역시 혈청 총 IgE 농도($R^2=0.537$, $P=0.070$), 혈액 호산구 수($R^2=0.288$, $P=0.059$) 및 혈청 ECP 농도($R^2=0.0001$, $P=0.630$) 모두와 유의한 상관관계가 없었다(Table 2). SCORAD index는 아토피피부염군의 혈청 TARC 농도 및 혈청 MDC 농도와 유의한 상관관계가 없었다(data not shown).

Table 2. Correlation between chemokines and blood eosinophil markers in children with bronchial asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis

Parameters	Bronchial asthma	Allergic rhinitis	Atopic dermatitis
TARC (CCL17)/IgE	$R^2=0.277, P=0.079$	$R^2=0.133, P=0.109$	$R^2=0.357, P=0.109$
TARC (CCL17)/blood eosinophils	$R^2=0.228, P=0.156$	$R^2=0.555, P=0.040^*$	$R^2=0.218, P=0.554$
TARC (CCL17)/ECP	$R^2=0.266, P=0.021^*$	$R^2=0.001, P=0.949$	$R^2=0.038, P=0.742$
MDC (CCL22)/IgE	$R^2=0.080, P=0.037^*$	$R^2=0.041, P=0.158$	$R^2=0.537, P=0.070$
MDC (CCL22)/blood eosinophils	$R^2=0.160, P=0.299$	$R^2=0.102, P=0.237$	$R^2=0.288, P=0.059$
MDC (CCL22)/ECP	$R^2=0.021, P=0.212$	$R^2=0.009, P=0.863$	$R^2=0.0001, P=0.630$

TARC = thymus and activation-regulated chemokine; IgE = immunoglobulin E; ECP = eosinophil cationic protein; MDC = macrophage-derived chemokine; R = coefficient of determination. * $P<0.05$.

고 찰

본 연구에서는 소아의 대표적인 만성 알레르기질환인 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염 환자에서 혈청 TARC와 MDC의 농도를 측정하였다. 이를 통해 각 알레르기질환 사이의 혈청 케모카인 농도를 비교하여 임상적 유용성을 알아보고, 혈액 호산구성 염증지표와의 연관성에 대하여 알아보았다. 기관지천식군과 아토피피부염군의 혈청 TARC의 농도는 알레르기비염군 및 정상대조군에서의 혈청 TARC 농도보다 통계적으로 유의하게 높았으나, 혈청 MDC의 농도는 세 알레르기질환군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 기관지천식군에서 혈청 TARC 농도와 혈청 ECP 농도, 혈청 MDC 농도와 혈청 총 IgE 농도는 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 알레르기비염군에서는 혈청 TARC 농도는 혈액 호산구 수와 유의한 상관관계를 보였다. 이를 통해 혈청 TARC와 MDC가 알레르기질환의 병인에 관여하고 있음은 물론, 임상양상이 다른 알레르기질환에 따라서 혈액 호산구 염증지표와 케모카인의 관계가 서로 다르다는 사실을 알 수 있었다.

최근 여러 연구에서 알레르기질환은 여러 케모카인에 의해 조절된다는 것이 보고되었고,²⁶⁾ Th2 세포의 소집단 중 CCR4의 우선적인 발현이 증명되었다.²⁷⁾ TARC는 CCR4 또는 CCR8 세포를 유인하는 케모카인으로, 기관지천식, 아토피피부염과 같은 알레르기질환에서 유용한 염증지표의 하나로 보고된 바 있으며 전신적인 스테로이드, 면역억제제, 항히스타민제와 같은 치료에 대한 반응, 알레르기 염증 악화를 예측할 수 있는 대표적인 케모카인으로 알려져 있다.^{7,8)} MDC는 알레르기 염증 부위에 Th2 세포를 공급하는 것으로 알려져 있으며, 기관지천식 환자의 기도상피세포와 기관지 평활근에서 염증 반응에 중요한 역할을 담당하고 있다.²⁸⁾

한편, 기관지천식은 가역적 기도폐쇄, 기도과민성 및 만성적인 기도 염증이 특징이다. 알레르기 염증이 있는 부위에서 Th2 세포가 활성화되면서 TARC, MDC와 같은 케모카인의 농

도가 상승 되고, Th2 세포에서 분비되는 대표적인 사이토카인인 IL-4, IL-13이 TARC, MDC와 같은 케모카인을 이끌어내는 역할을 한다고 알려져 있다. 또한 지속적으로 천명이 있는 환자에서 Th2 세포와 연관된 케모카인 농도의 상승이 환자의 임상양상과 연관성이 높다고 보고된 바 있다.²⁸⁾ Berin 등²⁹⁾은 천식 환자의 기관지폐포세척액에서 TARC 농도가 증가되어있음을 증명하였으며, 또 다른 연구에서는 천식 환자의 기관지 상피세포에서 TARC와 MDC의 발현이 정상인보다 유의하게 증가된 사실을 보고하였다.³⁰⁾ 이와 같은 결과는 기관지천식군에서 혈청 TARC과 MDC의 농도가 증가되어 있는 결과를 보인 본 연구 결과와도 일치한다. Leung 등⁶⁾이 발표한 또 다른 연구에서 천식 환자에서 측정된 혈청 TARC 농도는 혈청 IgE의 농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다. 하지만, 본 연구에서 기관지천식군의 혈청 TARC는 혈청 ECP 농도와는 유의한 상관관계를 나타냈으나 IgE와는 상관관계를 보이지 않았다. 이를 통해 천식의 기도염증은 여러 종류의 세포들 간의 상호작용을 통해 복잡하게 이루어지지만, 기관지천식에서 ECP는 Th2 세포 및 CCR4, CCR8와 연관되어, 기관지 상피세포, 혈관내피세포 및 각질형성 세포 등에 특이적으로 발현되어, 기도의 염증을 유도하는 것으로 해석할 수 있다.

알레르기비염의 매개체는 주로 비만세포의 탈과립에 의해 발생하며, 알레르겐과 비만세포에 부착되어 있는 특이 IgE가 교차 결합하여 히스타민, 트립타제, 류코트리엔 등의 매개체를 분비하는데 이 매개체들은 비점막 부종, 비 분비물 증가, 혈관 확장 등을 일으키고 감각 신경을 자극하여 콧물, 재채기, 코막힘, 코가려움 등의 특징적인 증상을 유발하게 된다. 알레르기비염 환자에서 알레르겐 비유발검사를 시행하였을 때 비점막에서 TARC와 MDC의 발현이 증가되었으며,^{31,32)} 또 다른 연구에서도 정상인에 비해 알레르기비염 환자의 비점막에서 TARC와 MDC의 발현이 높아 이들 케모카인이 알레르기비염의 알레르기 면역반응에 관여함을 알 수 있다.¹⁰⁾ 하지만, 본 연구에서는 TARC의 농도는 과거 알레르

기비염을 대상으로 한 연구나 다른 알레르기질환 환자와 비교해 볼 때 통계적으로 유의하게 낮은 값을 보였으며, MDC의 농도도 정상대조군과 차이가 없었다. 그 이유는 비점막에서 직접적으로 TARC와 MDC의 농도를 측정했을 때와는 달리 혈청 케모카인 농도는 알레르기비염의 활성도를 직접적으로 반영하지 못하거나 혹은 현재 비염 증상이 심하지 않은 환자를 대상으로 하였기 때문으로 추측해 볼 수 있다. 이 결과는 추후 좀 더 다양한 중증도의 많은 환자를 대상으로 다시 한 번 검토해 볼 필요가 있겠다.

아토피피부염의 피부 병변에서 Th2 세포는 특이적으로 CCR4를 통하여 발현이 되며 CCR4의 배위자인 TARC와 MDC는 알레르기 염증 부위에 Th2 세포를 원활하게 이동하여 염증 부위에 Th2 세포가 모이도록 하는 데 중요한 역할을 담당한다.^{15,33)} 이들 케모카인들의 생산이 알레르기 면역반응과정에서 mRNA와 단백질의 발현을 증가시킨다고 보고되고 있으며,¹⁰⁾ 아토피피부염 환자에서 혈청 TARC와 MDC 농도가 정상인에 비해 증가된 결과를 보인 연구는¹²⁾ 이들 케모카인들이 아토피피부염의 병인에 기여를 하고 있음을 뒷받침한다. Kakinuma 등¹¹⁾에 따르면 아토피피부염에서 혈청 TARC의 농도가 정상인에 비해 10배 이상 높았으며 이를 통해 소아 아토피피부염의 진단과 중증도 평가에서 혈청 TARC 농도 측정의 이용 가능성을 제시하였다. 이와 같은 연구 결과는 아토피피부염군에서 TARC가 정상대조군에 비해 높게 나타난 본 연구의 결과와 일치한다. 그러나, 과거 아토피피부염에서 중증도와 관련하여 혈청 TARC와 MDC의 농도와 SCORAD index가 연관성이 있다는 연구결과가 있었으나,³⁴⁾ 본 연구에서는 SCORAD index와 혈청 케모카인 농도는 유의한 상관관계를 보이지 못했는데, 대상 환자 수가 적은 것 또한 한 가지 이유가 될 수 있을 것이다.

임상에서 혈액검사를 통해 알레르기질환에서 활발히 증식되는 Th2 세포 자체를 측정하는 일은 쉽지 않으며 한계가 있다. 그러나 TARC, MDC와 같은 케모카인의 농도는 혈액검사를 통해 비교적 쉽게 결과를 얻을 수 있어 알레르기질환의 진단 및 치료 반응의 평가에 유용하게 사용될 수 있다.¹¹⁾ Machura 등³⁵⁾은 기관지천식, 아토피피부염에서 혈청 TARC와 Cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK, CCL27)가 질병의 중증도 평가의 객관적인 지표로서의 역할에 대한 연구 결과를 발표하였다. 기관지천식, 아토피피부염, 두드러기 환자와 정상소아에서 측정한 혈청 TARC와 CTACK (CCL27) 농도는 기관지천식과 아토피피부염 소아에서 높게 나타나, 이들 케모카인들이 기관지천식과 아토피피부염의 질병 중증도를 판단하는 중요한 하나의 지표가 될 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 기관지천식군과 아토피피부염군에서 TARC의 농도는 정상대조군에서의 농도보다 통계적으로 유의하게 높은

값을 보였고, 기관지천식군에서 MDC의 농도는 정상대조군에서 농도보다 높아, 앞선 연구결과와 일치하는 결과를 보였지만, 알레르기비염군에서의 TARC의 농도 및 아토피피부염군 및 알레르기비염군에서의 MDC의 농도는 정상대조군보다 높지 않아, 같은 알레르기질환이면서 표적기관이 다른 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염에서의 혈청 케모카인은 서로 다르게 영향을 미치는 것이라 생각한다.

본 연구는 소아의 대표적인 알레르기질환별로 케모카인의 농도를 비교하고, 호산구 염증 지표와의 상관관계를 분석함으로써, 표적기관이 다른 알레르기질환에서 서로 다른 케모카인이 작용할 것이라는 가설을 검증한 것이 강점이다. 반면, 그 대상수가 적고, 알레르기질환의 표현형이 혼재되어 있었을 가능성, 질환의 중증도와와의 연관성을 밝히지 못한 점, 여러 중증도의 환자들이 혼재되어 혼란변수로 작용했을 가능성, 질환 이환의 기간이나 중증도가 정확하게 구분되지 못한 것은 또한 약점이라고 볼 수 있겠다. 본 연구의 결과로 TARC와 MDC가 기관지천식과 알레르기비염, 아토피피부염과 같은 소아의 대표적인 알레르기질환에서 서로 다르게 만성 염증반응에 관여하고 있음을 알 수 있었으며, 후속 연구를 통해 각 알레르기질환의 병인과의 관련성을 보다 명확히 밝히는 데 기초자료로서 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각한다.

결론

알레르기질환은 Th2 세포와 사이토카인 이외에도 여러 케모카인에 의해 조절된다. TARC 및 MDC와 같은 케모카인은 만성 알레르기질환의 병인에 활발히 관여하고 있다. 본 연구는 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염 등 소아의 대표적인 세 가지 알레르기질환에서 혈청 TARC와 MDC의 농도를 알아보고, 이들 케모카인 농도와 혈액 호산구성 염증지표와의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

기관지천식군의 혈청 TARC와 MDC 농도는 정상대조군에 비하여 유의하게 높았다. 알레르기비염군에서는 MDC는 정상대조군과 차이가 없었으며 TARC 농도는 오히려 낮게 나타났다. 아토피피부염군의 혈청 TARC 농도는 정상대조군보다 높았으며 기관지천식군과 차이가 없었다. 기관지천식군에서 TARC 농도와 혈청 ECP 농도, MDC 농도와 혈청 IgE 사이에는 유의한 상관관계가 있었으며, 알레르기비염군에서 TARC 농도는 혈액 호산구 수와, 아토피피부염군에서는 MDC 농도와 혈청 IgE 농도와 상관관계가 있었다.

소아의 대표적인 알레르기질환이면서 표적기관이 다른 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염에서 혈청 TARC와 MDC는 만성 염증반응 과정에 중추적인 역할을 하며, 알레르

기질환의 표현형에 따라 혈액 호산구 염증지표와의 각기 다른 상관관계를 보여, 질환에 따라 각기 다른 병태생리와 관련하여 역할을 하는 것이라 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Lam KP, Chu YT, Lee MS, Chen HN, Wang WL, Tok TS, et al. Inhibitory effects of albuterol and fenoterol on RANTES and IP-10 expression in bronchial epithelial cells. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:431-9.
- 2) Shimada Y, Takehara K, Sato S. Both Th2 and Th1 chemokines (TARC/CCL17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2004;34: 201-8.
- 3) Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:399-408.
- 4) Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S53-72.
- 5) Huang CH, Chu YT, Kuo CH, Wang WL, Hua YM, Lee MS, et al. Effect of procaterol on Th2-related chemokines production in human monocyte and bronchial epithelial cells. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:977-84.
- 6) Leung TF, Wong CK, Chan IH, Ip WK, Lam CW, Wong GW. Plasma concentration of thymus and activation-regulated chemokine is elevated in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:404-9.
- 7) Sugawara N, Yamashita T, Ote Y, Miura M, Terada N, Kurosawa M. TARC in allergic disease. *Allergy.* 2002;57:180-1.
- 8) Leung TF, Wong CK, Lam CW, Li AM, Ip WK, Wong GW, et al. Plasma TARC concentration may be a useful marker for asthmatic exacerbation in children. *Eur Respir J.* 2003;21:616-20.
- 9) Vestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyama H, Matsushima K, Larsen CG. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol.* 2000;115:640-6.
- 10) Terada N, Nomura T, Kim WJ, Otsuka Y, Takahashi R, Kishi H, et al. Expression of C-C chemokine TARC in human nasal mucosa and its regulation by cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31:1923-31.
- 11) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:535-41.
- 12) Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y, Nakayama T, Morita A, Katsumata H, et al. Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:139-46.
- 13) Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, De Jong E, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:334-40.
- 14) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K, et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:633-41.
- 15) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2002;127:270-3.
- 16) Lloyd CM, Delaney T, Nguyen T, Tian J, Martinez-A C, Coyle AJ, et al. CC chemokine receptor (CCR)3/eotaxin is followed by CCR4/monocyte-derived chemokine in mediating pulmonary T helper lymphocyte type 2 recruitment after serial antigen challenge in vivo. *J Exp Med.* 2000;191:265-74.
- 17) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466-76.
- 18) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1980;92(Suppl):44-7.
- 19) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186:23-31.
- 20) Chang YS, Jeoung EY, Kim CR, Yum MK, Lee HB, Oh JW. Correlation between different chemokines induced by specific allergens in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea).* 2007;17:404-11.
- 21) Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63:328-35.
- 22) Backman A. Skin tests for epidemiologic studies. *Allergy.* 1994;49: 493-4.
- 23) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107-36.
- 24) 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.
- 25) Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous

- T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:346-51.
- 26) Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:489-507.
 - 27) Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, Lanzavecchia A. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med*. 1998;187:875-83.
 - 28) Hartl D, Griesse M, Nicolai T, Zissel G, Prell C, Konstantopoulos N, et al. Pulmonary chemokines and their receptors differentiate children with asthma and chronic cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:728-36.
 - 29) Berin MC, Eckmann L, Broide DH, Kagnoff MF. Regulated production of the T helper 2-type T-cell chemoattractant TARC by human bronchial epithelial cells in vitro and in human lung xenografts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24:382-9.
 - 30) Sekiya T, Miyamasu M, Imanishi M, Yamada H, Nakajima T, Yamaguchi M, et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *J Immunol*. 2000;165:2205-13.
 - 31) Yanai M, Sato K, Aoki N, Takiyama Y, Oikawa K, Kobayashi H, et al. The role of CCL22/macrophage-derived chemokine in allergic rhinitis. *Clin Immunol*. 2007;125:291-8.
 - 32) Takeuchi H, Yamamoto Y, Kitano H, Enomoto T. Changes in thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) associated with allergen immunotherapy in patients with perennial allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:172-6.
 - 33) Furukawa H, Nakamura K, Zheng X, Tojo M, Oyama N, Akiba H, et al. Enhanced TARC production by dust-mite allergens and its modulation by immunosuppressive drugs in PBMCs from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2004;35:35-42.
 - 34) Leung TF, Ma KC, Hon KL, Lam CW, Wan H, Li CY, et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:296-301.
 - 35) Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:278-84.