

## 소아 천식 환아에서 혈청 IL-13 및 eotaxin 농도와 기관지과민성의 관계

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

박은영 · 심정연 · 김덕수 · 심재원 · 정혜림 · 박문수

### Relationship of serum IL-13 and eotaxin level with airway hyperresponsiveness in children with asthma

Eun Young Park, M.D., Jung Yeon Shim, M.D., Myung Hwan Yoo, M.D.  
Deok Soo Kim, M.D., Jae Won Shim, M.D., Hye Lim Jung, M.D. and Moon Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Asthma is characterized by the presence of airway hyperresponsiveness(AHR) and inflammation. The extensive eosinophil infiltration into the lung is the hallmark of asthma and contributes to the damage of respiratory epithelium during late phase airway responses. Eotaxin is the major eosinophil chemoattractant found in bronchoalveolar lavage(BAL) fluid of allergic inflammation. IL-13 has been known to induce the expression of eotaxin and eosinophilia. IL-13 also induces airway inflammation, mucus production and leads to marked fibrosis, airway remodeling and AHR. We investigated whether serum IL-13 levels can reflect the presence of airway hyperresponsiveness in children with asthma, and the relationship between serum IL-13 and eotaxin levels.

**Methods :** Using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, the serum IL-13 and eotaxin levels were measured in 13 atopic asthmatics, 5 atopic non-asthmatics and 12 control subjects. Metacholine challenge tests were performed in all subjects. Airway hyperresponsiveness to metacholine was expressed as provocative concentration of metacholine causing a 20% fall in FEV1[PC<sub>20</sub> mg/mL]. PC<sub>20</sub> value of 25 mg/mL was used as a cut-off for defining a AHR.

**Results :** Serum IL-13 levels showed positive correlation with eotaxin levels. Serum IL-13 and eotaxin levels showed no differences among atopic asthmatics, atopic non-asthmatics and control subjects. And there were no differences serum IL-13 and eotaxin levels in children with and without AHR and atopy. Serum IL-13 and eotaxin levels did not correlate with logPC<sub>20</sub> levels.

**Conclusion :** IL-13 is closely related to the eotaxin release. But serum IL-13 and eotaxin per se can't predict the severity of airway hyperresponsiveness. IL-13 and eotaxin may have local effect on respiratory epithelium or there can be some factors to induce airway hyperresponsiveness other than serum IL-13 in asthmatic airways. (Korean J Pediatr 2006;49:889-894)

**Key Words :** Asthma, Airway hyperresponsiveness, Interleukin-13, Eotaxin

### 서 론

기관지 천식은 만성 기도염증과 기관지과민성을 특징으로 하는 질환이다<sup>1,2)</sup>. 만성적인 염증에 의한 손상과 회복 과정에서,

상피세포탈락, 분비선의 증가, 기도평활근의 증식, 상피세포하 결체조직 침착 등의 기도개형(airway remodeling)이 발생되고, 이것은 비가역적인 기관지폐쇄를 유발하며 천식의 예후에도 직접적인 영향을 미친다<sup>3,4)</sup>. 기관지과민성은 감염, 메타콜린 등의 약물, 여러 가지 물리적 화학적 자극에 기도가 지나치게 좁아지거나 반응하는 경우로<sup>5,6)</sup>, 천식에서 기관지과민성은 기도염증과 밀접한 관계가 있고, 만성적인 기도내 호산구 증가, IgE 상승, Th2 세포에서 분비되는 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)의 증가 및 기도 분비물 증가와 연관이 있다고 알려져 있으나 아직 정확

접수 : 2006년 3월 16일, 승인 : 2006년 5월 15일  
책임저자 : 심정연, 성균관대 강북삼성병원 소아과  
Correspondence : Jung Yeon Shim, M.D.  
Tel : 02)2001-2207 Fax : 02)2001-2199  
E-mail : jyssim@hotmail.com

한 기전은 모르는 상태이다<sup>1, 5, 6)</sup>.

항원으로 기관지과민반응을 유발한 쥐의 폐조직과 천식환자의 기관지폐포세척액에서 호산구 및 중성백혈구의 이동 및 활성화에 중요한 eotaxin 및 macrophage chemoattractant protein(MCP) 등의 케모카인의 축적이 관찰된다<sup>3, 7)</sup>. 이 중 대표적인 호산구 화학유인물질인 eotaxin은 주로 기도 상피세포에서 분비되고, 피부, 폐 섬유아세포 및 기도 평활근세포에서도 분비된다<sup>2, 8)</sup>. 호산구, 호염기구, Th2 세포, 비만세포 등에 존재하는 CCR3 수용체와 eotaxin이 결합하여, 염증세포들이 조직 내로 이동한다<sup>2, 8-10)</sup>. Eotaxin은 염증반응 초기에 국소 호산구증을 유발하며, 이후 연속반응을 통해 더욱 강력한 호산구증을 일으킨다.

이 과정은 eotaxin 단독 작용 때보다 IL-5 및 IL-13과 같은 사이토카인과의 상호작용을 통해 극대화되고, 특히 IL-13은 기관지 상피세포나 기관지 평활근세포를 자극하여 eotaxin의 분비를 증가시키고, 호산구 화학주성을 유발하는 강력한 인자로 알려져 있다<sup>2, 8, 10, 11)</sup>. IL-13은 IgE 매개성 염증에서 중요한 Th2 세포 사이토카인의 하나로, 염색체 5q31에 위치하는 12-kDa의 다면발현성(pleiotropic) 단백질이다<sup>2, 4, 9)</sup>. T 세포 외에, 비만세포, 호염기구, 가지세포(dendritic cell), 각질세포 등에서도 분비되고, IL-4와 수용체를 공유하여, IL-4와 유사한 작용을 나타낸다<sup>12)</sup>. 아토피 혹은 비아토피 천식, 아토피피부염, 알레르기 비염, 만성 부비동염 및 type II 육아종성질환에서도 IL-13 증가가 보고되었다<sup>2, 9)</sup>. 천식 환자의 폐조직에서 IL-13이 증가하고<sup>3)</sup>, IL-13을 투여한 쥐의 폐에서 천식과 유사한 기도염증반응과 기도개형을 비롯한 기관지과민성이 관찰되고, IL-13을 제거하였을 때, 호산구 침착, 기관지과민성, 점액과분비, 상피세포하 결합조직의 침착 등이 억제되는 점 등은 IL-13이 기도염증반응 및 기관지과민성의 주요 원인 인자임을 뒷받침하는 소견이다<sup>3, 4)</sup>.

이러한 만성적이고 반복적인 기관지의 손상 및 복구 과정은 기도개형 및 기관지과민성을 유발한다. 기도개형에 의한 기도의 비가역적인 폐쇄는 천식의 중증도 및 사망률과도 직접적인 관계가 있다. 따라서 초기에 기도의 염증상태 및 기관지과민성을 평가하고 그에 따른 적절한 치료 및 예방이 기도개형을 막는 최선의 치료이다. 기도염증 상태를 평가하기 위해 여러 방법이 시도되었지만, 지금까지 시도된 기도염증을 평가하는 방법 중 기관지생검, 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage, BAL) 등은 기도염증상태를 직접 관찰할 수 있는 장점은 있으나 침습적이며, 실제 소아에서 시행하기에 어려운 점이 많다. 이러한 점들을 고려하여 임상에서 소아에게 쉽게 사용할 수 있는 덜 침습적이면서, 좀 더 정확한 간접평가방법을 찾기 위한 연구가 진행 중이다<sup>13)</sup>.

이에 저자들은 천식의 병인에 주요한 호산구의 폐조직내 동원 및 분배에 중요한 eotaxin과 기관지과민성의 주된 원인으로 생각되는 IL-13의 혈중 농도를 측정하여 상관관계를 조사하고, 천식에서 기도염증상태를 평가하는 비침습적 방법으로서의 유용성에 대해 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2000년 6월부터 2000년 8월까지 강북삼성병원 소아과에 아토피 천식으로 내원한 환아 13명과 아토피 비천식군(알레르기 비염, 아토피피부염)으로 내원한 환아 5명, 같은 기간 건강검진을 위해 내원한 건강한 어린이 12명을 대상으로 하였다. 아토피 천식은 '소아 천식 진단 및 치료지침<sup>14)</sup>을 따라 진단하였으며, 메타콜린 기관지 유발검사에서 기관지과민성이 있는 것으로 판명된 환아 13명을 대상으로 하였다. 아토피 비천식군은 알레르기 비염, 아토피피부염이 있는 환자 중 천식의 병력 및 증상이 없고 메타콜린 기관지 유발검사에서 기관지과민성이 없는 것으로 판명된 환아 5명을 대상으로 하였다. 대조군으로는 알레르기 질환의 병력과 증상 및 증후가 없는 정상 소아로 하였다. 아토피 여부는 26가지 주요 흡입항원을 이용한 피부반응검사를 이용하여 히스타민 피내 주사 후 15분 후 팽진 또는 발적의 장·단 직경을 구하였다. 히스타민의 경결보다 클 때, 양성으로 간주하였다. 기관지과민성은 메타콜린 기관지 유발검사상 PC<sub>20</sub> 값이 25 mg/mL 이하인 경우를 양성으로 하였으며, 결과 값은 Log 값을 취하였다(LogPC<sub>20</sub>).

### 2. 방 법

#### 1) 혈액 채취

환자군에서 정맥혈을 채취하여, 30분 이내에 300 g로 4℃에서 10분간 원심 분리하여, 혈청을 IL-13 및 eotaxin 측정시까지 영하 70℃에 보관하였으며, 이와 동시에 말초 혈액 검사, 총IgE, 총호산구수(total eosinophil count, TEC)를 측정하였다. 대조군은 건강 검진을 위하여 채혈한 혈액을 채혈 당일 원심 분리 후 영하 70℃에 보관하였다.

#### 2) 혈청 IL-13, eotaxin 및 총 IgE의 측정

혈청 내 IL-13 및 eotaxin 농도는 Quantikine<sup>®</sup> Human IL-13, eotaxin kit(R&D system, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여, 영하 70℃에서 보관된 혈청 검체를 해동시킨 후 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) 방법으로 측정하였다. 이 검사법으로 검출 가능한 IL-13의 최소 농도는 32 pg/mL이었으며, eotaxin의 최소 검출 농도는 5 pg/mL이었다. 총IgE은 radioimmunoassay(Immunotech, Marseille, France) 방법으로 측정하였다.

#### 3) 메타콜린 기관지 유발검사

검사는 선량계(dorsimeter)를 이용한 5회 폐활량 흡입법으로 시행하였다. 기관지 유발검사는 메타콜린을 이용하였고, Chai 등<sup>15)</sup>의 표준화 방법에 의거, Devilbiss 646 연무기(Devilbiss 646 nebulizer, Sunrise medical, Ohio, U.S.A)를 사용하였다. 생리식염수를 흡입시키고 FEV<sub>1</sub>을 측정하여 비교 기준치로 하고, 메타콜린을 희석시켜 0.625 mg/mL부터 시작, 1.25, 2.5, 5, 10, 25.0 mg/mL로 농도를 점차 증가시켜서 폐활량(FVC)까지 간헐

적으로 5회 흡입시킨 후, 1분 후, 3분 후 FEV1을 측정하여 낮은 것을 택하여 기준치보다 20% 이상 감소하는 경우의 메타콜린 농도가 25 mg/mL 이하일 때(PC<sub>20</sub><25 mg/mL) 기관지과민성이 있다고 판정하였다.

### 3. 통계분석

자료값은 평균±표준편차로 표기하였고, 자료의 통계학적 처리는 GraphPad Prism version 4.0 program을 이용하였다. 표본의 평균값 비교는 Mann-Whitney U test로 하였고, 각 군의 변수간 상관관계는 Spearman rank correlation test로 분석하였다. 통계적 유의수준은 P값이 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 각 군의 연령, 총호산구수 및 총IgE

아토피 천식군, 아토피 비천식군, 대조군의 평균 연령은 각각 9.8세, 8세, 7.2세였다. 각 군의 총호산구수는 아토피 천식군이 550±66/mm<sup>3</sup>, 아토피 비천식군에서 475±114/mm<sup>3</sup>, 대조군에서 225±45/mm<sup>3</sup>로 아토피 천식군과 아토피 비천식군이 대조군에 비해 의미있게 높았다(P<0.01). 아토피 천식군에서 아토피 비천식군에 비해 총호산구수의 평균값은 높았으나 통계적으로 의미는 없었다. 각 군의 총 IgE는 아토피 천식군에서 619±71 IU/mL, 아토피 비천식군에서 679±197 IU/mL, 대조군에서 42±9 IU/mL로 아토피 천식군과 아토피 비천식군 모두 대조군에 비해 총IgE 수치가 의미있게 높았다(P<0.01). 그러나 아토피 천식군과 아토피 비천식군간 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 각 군의 혈청 IL-13 및 eotaxin 농도 비교

혈청 IL-13 농도는 아토피 천식군 194±4.9 pg/mL, 아토피 비천식군 184±4.8 pg/mL, 대조군 195±5.2 pg/mL로 각 군간 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1). 각 군의 혈청 eotaxin 농도는 아토피 천식군 66±5.0 pg/mL, 아토피 비천식군 71±5.5 pg/mL, 대조군 74±5.2 pg/mL로 각 군간 의미있는 차이는 없었다(Fig. 2).

### 3. 기관지과민성에 따른 혈청 IL-13, eotaxin 농도 비교

기관지과민성이 있는 경우 혈청 IL-13 농도는 194±4.9 pg/

**Table 1.** Patient Profiles and Laboratory Findings in each Group

	Atopic asthma	Atopic non-asthma	Control
N	13	5	12
Age(yrs)(range)	9.8(6-14)	8(7-9)	7.2(4-13)
Total IgE(IU/mL)	619±71*	679±197*	42±9
TEC(/mm <sup>3</sup> )	550±66*	475±114*	225±45

\*P<0.05 vs Control subjects

Abbreviation : TEC, total eosinophil count

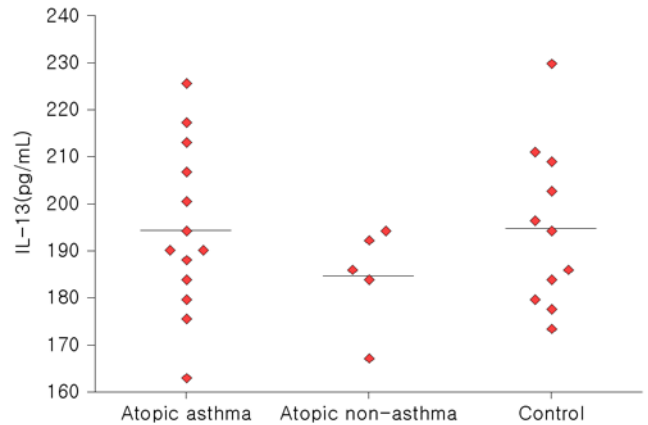
mL였다. 기관지 과민성 음성군의 혈청 IL-13 값은 192±4.0 pg/mL로, 기관지과민성 양성군과 음성군간의 혈청 IL-13의 농도는 차이가 없었다. 또한 eotaxin 농도는 기관지과민성 양성군 66±5.0 pg/mL, 기관지과민성 음성군 73±3.9 pg/mL으로 두 군간 차이는 없었다(Fig. 3A).

### 4. 아토피군과 대조군간 혈청 IL-13 및 eotaxin 농도 비교

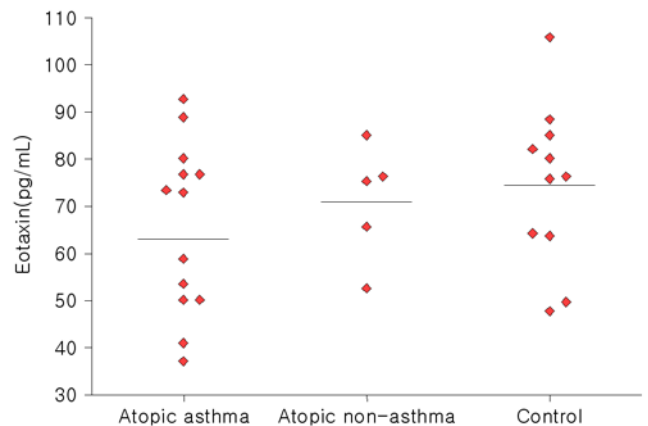
아토피군(아토피 천식, 아토피 비천식)에서 혈청 IL-13 농도는 192±3.9 pg/mL, 대조군 195±5.2 pg/mL로 두 군간 의미있는 차이는 없었다. 혈청 eotaxin 농도는 아토피군에서 67±3.9 pg/mL로, 대조군 74±5.2 pg/mL와 차이가 없었다(Fig. 3B).

### 5. 혈청 IL-13과 eotaxin의 상관관계

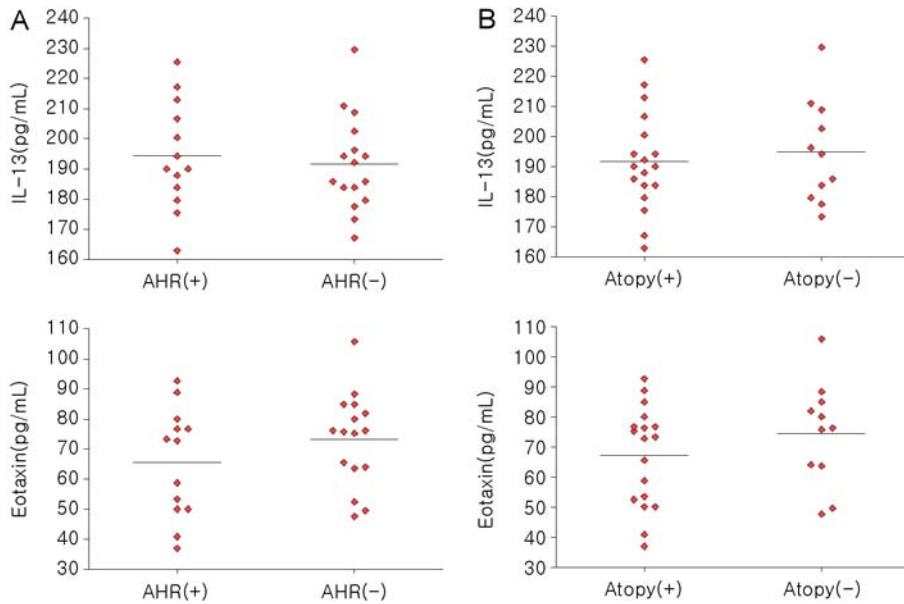
혈청 IL-13과 eotaxin 농도는 양의 상관관계를 보였다(r=0.64, P=0.0003)(Fig. 4).



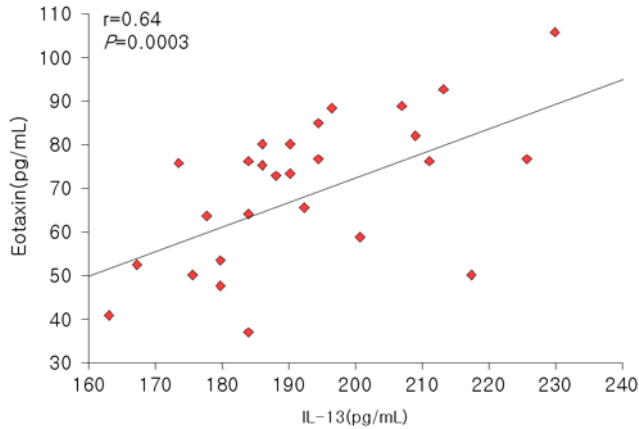
**Fig. 1.** Comparison of serum IL-13 levels in each group. There were no differences among atopic asthmatics, atopic non-asthmatics and control subjects(P>0.05).



**Fig. 2.** Comparison of serum eotaxin levels in each group. There were no differences among atopic asthmatics and atopic non-asthmatics and control subjects(P>0.05).



**Fig. 3.** Serum IL-13 and eotaxin levels in children with and without AHR and atopy. (A) There were no differences of serum IL-13 and eotaxin levels between AHR(+) group and AHR(-) group ( $P>0.05$ ). (B) There were no differences of serum IL-13 and eotaxin levels between atopy(+) group and atopy(-) group ( $P>0.05$ ).



**Fig. 4.** Correlation of serum IL-13 levels with serum eotaxin levels. Serum IL-13 levels showed positive correlation with eotaxin levels ( $r=0.64$ ,  $P=0.0003$ ).

### 6. 혈청 IL-13과 총IgE 및 LogPC<sub>20</sub>의 상관관계

혈청 IL-13 농도와 총IgE 값과는 상관관계가 없었으며( $r=-0.13$ ,  $P>0.05$ ), LogPC<sub>20</sub> 값과도 상관관계가 없었다( $r=-0.24$ ,  $P>0.05$ )(Data not shown).

### 7. Eotaxin 농도와 총호산구수 및 LogPC<sub>20</sub>의 상관관계

Eotaxin 농도와 총호산구수는 상관관계가 없었고( $r=-0.08$ ,  $P>0.05$ ), eotaxin 농도와 LogPC<sub>20</sub> 값 사이에도 상관관계가 없었다( $r=-0.39$ ,  $P>0.05$ )(Data not shown).

## 고 찰

본 연구에서 혈청 IL-13 농도와 eotaxin의 농도 사이에 양의 상관관계가 있었으며 이것은 IL-13과 eotaxin의 발현 사이에 서로 밀접한 관계가 있음을 말해주는 것이다. 앞선 연구에서, IL-13이 기도상피세포나 기관지평활근세포에서 eotaxin 분비를 증가시키는 것이 알려졌으며<sup>2, 8, 9</sup>, 한편으로 eotaxin의 자극에 의해 활성화된 호산구가 Th2 세포에서 IL-13 분비를 유도하거나 호산구 자체가 IL-13을 분비하는 것이 관찰되었다<sup>3</sup>. 또, eotaxin으로 자극한 쥐의 기관지세척액에서 호산구 및 IL-13의 증가 소견은 eotaxin과 IL-13이 상호간 분비에 영향을 미치는 증거로 본 연구 결과와 일치한다<sup>7, 16</sup>. 이러한 상호 작용은 signal transducers and activator of transcription(STAT6) 같은 선택적인 신호전달체계에 의한 것으로 생각되지만, 아직 정확한 기전은 모르는 상태이다<sup>3, 7</sup>. 저자들은 IL-13과 eotaxin의 상관관계를 확인하고, 각 인자와 기관지과민성 및 아토피와의 관계를 알아보았다. 연구결과, 아토피천식군, 아토피 비천식군 및 대조군에서 혈청 IL-13 및 eotaxin 농도는 각 군간 유의한 차이가 없었고, 메타콜린 기관지 유발검사 양성군 및 음성군의 IL-13 및 eotaxin 농도 비교에서도 각 군간 차이를 찾을 수 없었다. LogPC<sub>20</sub> 값과 IL-13 및 eotaxin 농도간에 상관관계를 조사하였으나, 유의한 상관관계가 없어, 결론적으로 말초 혈액내의 IL-13 및 eotaxin 농도는 기관지과민성을 반영하지 못하며 기관지과민성의 심한 정도 역시 반영하지 못함을 보여주었다.

지금까지 IL-13, eotaxin 같은 케모카인의 혈청 농도를 측정하여 비교하는 연구는 많지 않으며, 결과에 대한 의견도 다양하다. 최근 천식 환자에서 IL-13 genotype에 따라 다르기는 하지만 혈중 IL-13 농도 증가가 확인되었다. 그러나, 아직까지 IL-13 gene의 variant가 모두 알려진 것은 아니며, gene variant마다 IL-13 혈중 발현에 관여하는 독특한 기전이 있을 것으로 추측된다. 또 gene variant마다 청소율, 안정성, 수용체 친화력 등에 차이가 나고 이로 인해 IL-13 혈중 농도가 영향을 받게 된다<sup>16)</sup>. 또 다른 연구에서는 열대폐호산구증, 천식군, 건강대조군, 코끼리피부병 환자군에서 혈중 IL-13 및 eotaxin 농도를 비교하였으나 각 군간 차이가 없었다<sup>17)</sup>. Eotaxin의 혈중 농도에 대해서도 다양한 의견이 있으나, ovalbumin으로 자극한 쥐를 이용한 다른 연구에서, 자극받은 기도 부위 및 정도에 따라 비강 세척액 또는 기관지세척액에서 발현되는 사이토카인이 다르며, 자극받은 부위의 세척액 및 국소조직에서는 eotaxin 및 사이토카인이 증가하나, 말초 혈액내 eotaxin 농도는 자극 부위와 관계없이 차이가 없었다<sup>18, 19)</sup>. 이것은 본 연구 결과와 일치하며, 혈중 eotaxin 농도가 기관지과민성 여부를 반영하지 못함을 의미한다. 이는 천식에서 보이는 기관지 과민성을 유발하는 알레르기 염증 반응은 기도에 국한된 국소 염증반응이고 전신적 염증반응이 아님에 기인하는 것으로 생각된다. 또 알레르기 염증 반응이 일어나는 폐조직과 말초 혈액에는 같은 질병에도 서로 다른 염증 반응이 존재할 가능성을 간접적으로 알 수 있다.

천식에서 IL-13은 IgE 생산을 촉진하고, CD23 및 VCAM을 발현시키며, 호산구의 고사(apoptosis)를 억제하고<sup>2, 5, 9, 10)</sup>, eotaxin 및 RANTES 같은 호산구 활성화 케모카인을 활성화 하는 중요한 사이토카인이다<sup>4, 9, 10, 20)</sup>. 즉, 천식에서 IL-13에 의한 기관지과민성의 병인으로 주로 폐조직으로의 호산구증과 이와 관련된 염증반응, 호산구 과립단백에 의한 만성적인 폐조직 손상이 원인으로 생각되었다<sup>12)</sup>. 하지만 최근에는 IL-13이 직접 국소 폐조직에 작용하여 기관지과민성에 관여하는 것이 밝혀지고 있다. 예로, 기관지 평활근 세포에서 IL-13 수용체(IL-13R $\alpha$ 1 and IL-4R $\alpha$ )의 발현 증가가 관찰되며, IL-13이 직접 기관지 평활근에 결합하여 평활근의 증식 및 수축을 유발한다. 또 IL-13에 의해 점액분비선의 화생 및 과도한 점액분비가 유발되고 기도 벽이 두터워져 기관지과민성이 생긴다는 주장이다<sup>4, 5, 9, 12, 16)</sup>. 또, IL-13은 profibrotic activity를 보이며 섬유아세포를 활성화시키고 증식시켜 폐 상피세포 아래에 콜라겐 침착을 유발하고, 섬유화를 진행시킨다<sup>4, 5, 21)</sup>. 또한 IL-13은 eotaxin과 무관하게 조직내 호산구증을 유발하기도 하는데, 이것은 VCAM-1 같은 유착분자, 호산구 활성화 케모카인 등을 활성화시키는 국소효과를 통해 가능하며, 골수에서 호산구 생성 여부 및 순환 혈액내로의 호산구 증가와 관계없이 호산구 증가증을 유발한다<sup>9)</sup>. 본 연구에서 아토피 천식군 및 아토피 비천식군의 말초혈액 총호산구수가 대조군에 비해 높음에도 불구하고 혈중 IL-13 및 eotaxin의 농도가 높지 않은 것을 볼때, 호산구증에 미치는 IL-13 및 exo-

taxin의 영향은 주로 국소 호산구증이며, 전신적 호산구증은 다른 염증반응에 의해 유발된 것으로 추측할 수 있다.

기관지과민성과 아토피의 관계에 대해 아직 논란의 여지가 있는 상태이며<sup>22, 23)</sup>, IL-13 및 eotaxin과 아토피와의 관계 역시 상반된 결과들이 보고되었다. 본 연구에서 항원 특이IgE 항체검사상 양성인 아토피군과 음성인 비아토피군에서 혈중 IL-13 및 eotaxin 농도를 비교하였으나, 군간의 차이 및 상관성을 발견할 수 없었다. IL-13이 B세포에서 IgE 생산을 유도하고, 총IgE를 증가시켜 아토피와 알레르기 질환과 상관성이 있다는 연구가 있으나<sup>1, 24)</sup> 최근 개인별, 혹은 인종에 따라 발현되는 IL-13 gene loci가 다르고, IgE 발현에 미치는 영향이 달라, 알레르기 및 아토피와 연관성 여부도 달라진다는 보고가 있다<sup>24, 25)</sup>. 현재 IL-13 variant에 따른 천식과 알레르기 질환에서 IgE 발현 및 기관지과민성 등에 대한 연구는 계속 진행중이다.

이번 연구의 결과로, 기관지과민성에 핵심적인 작용을 하는 것으로 알려진 IL-13과 eotaxin 농도간에 양의 상관관계를 보여 IL-13이 eotaxin의 분비와 밀접한 관계를 가지고 있음을 알 수 있었다. 하지만 BAL이나 폐조직에서 증가된 IL-13 및 eotaxin이 기관지염증 및 기관지과민성을 반영하였던 것과는 달리, 말초 혈액내 IL-13 및 eotaxin 농도는 기관지과민성 및 중증도를 반영하지 못했다. 이것은 기관지과민성이 IL-13 및 eotaxin의 폐조직내 기관지상피세포, 평활근 세포에 직접 작용하는 등의 국소 작용에 의해 좀 더 영향받을 가능성을 제시한다. 또 지금까지 기관지과민성의 가장 중요한 사이토카인으로 생각되었던 IL-13 및 eotaxin 외에 다른 요인이 존재할 가능성도 배제할 수는 없다. 기관지과민성은 기도 염증 반응과 함께 천식의 주된 병태생리로 천식의 장기적 예후를 결정하는 기도 개형과도 밀접한 관련이 있다. 앞으로 비침습적인 방법으로 손쉽게 기도염증반응을 반영하는 지표가 말초 혈액 검사 방법으로 이루어진다면 천식의 치료 방침을 세우고 기도 개형을 예방하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 기관지 천식은 만성적인 기도염증과 기관지과민성을 특징으로 하는 질환이다. 항원으로 유발한 폐조직이나, 기관지세척액에서 호산구 및 여러 염증세포가 관찰되며 eotaxin과 Th2 세포에서 유래한 여러 사이토카인의 증가가 관찰된다. 이 중 IL-13은 조직 호산구증에 중요한 케모카인인 eotaxin의 발현을 증가시키며, 만성염증, 점액분비증가, 평활근수축 등을 유발하여 기관지과민성을 일으키는 강력한 사이토카인이다. 본 연구는 혈청에서 IL-13 및 eotaxin 농도를 측정하여 두 인자간의 상관관계를 알아보고, 기관지과민성 예측을 위한 간접평가방법으로서의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

**방법 :** 아토피 천식 환자 13명, 아토피 비천식 환자 5명 그리고 건강한 어린이 13명을 대상으로 하여, 혈청에서 IL-13 및

eotaxin 농도를 측정하고 IL-13과 eotaxin과의 상관관계 및 각 군간 비교를 하였다. 또한 기관지 과민성 및 아토피 유무에 따른 혈청 IL-13, eotaxin 농도를 조사하였다.

**결 과 :** 혈청 IL-13 농도와 eotaxin 농도 사이에는 양의 상관관계가 존재하였다. 아토피 천식군, 아토피 비천식군 및 대조군에서 혈청 IL-13 및 eotaxin 농도 차이는 없었다. 기관지 과민성 및 아토피 여부에 따라 혈청 IL-13 및 eotaxin 농도를 비교하였으나, 이들간에 유의한 차이는 없었다. LogPC<sub>20</sub>와 혈청 IL-13, eotaxin 농도간에는 유의한 상관관계가 없었다.

**결 론 :** IL-13과 eotaxin의 분비는 밀접한 상관관계가 있다. 그러나, 말초 혈액내 IL-13 및 eotaxin 농도는 기관지과민성 및 심한 정도를 반영하지 못하며, 기관지과민성은 IL-13 및 eotaxin의 기도상피세포 및 평활근세포에 대한 국소작용에 의한 것으로 생각된다.

## References

- 1) Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: Central mediator of allergic asthma. *Science* 1998;282:2258-61.
- 2) Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779-89.
- 3) Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. Chemokines in asthma: Cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:227-42.
- 4) Yang G, Volk A, Petley T, Emmell E, Giles-Komar J, Shang X, et al. Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling. *Cytokine* 2004;28:224-32.
- 5) Walter DM, McIntire JJ, Berry G, McKenzie AN, Donaldson DD, DeKruyff RH, et al. Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J Immunol* 2001;167:4668-75.
- 6) Jung EM, Kim HS, Kang IJ. A 10 year follow-up childhood asthma: Potential risk factors on persistence of non-specific bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2002;12:82-92.
- 7) Yang M, Hogan SP, Mahalingam S, Pope SM, Zimmermann N, Fulkerson P, et al. Eotaxin-2 and IL-5 cooperate in the lung to regulate IL-13 production and airway eosinophilia and hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:935-43.
- 8) Li L, Xia Y, Nguyen A, Lai YH, Feng L, Mosmann TR, et al. Effect of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:2477-87.
- 9) Pope SM, Brandt EB, Mishra A, Hogan SP, Zimmermann N, Matthaei KI, et al. IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5 and eotaxin dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:594-601.
- 10) Matsukura S, Stellato C, Georas SN, Casolaro V, Plitt JR, Miura K, et al. Interleukin-13 upregulates eotaxin expression in airway epithelial cells by a STAT6-dependent mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:755-61.
- 11) Moore PE, Church TL, Chism DD, Panettieri RA Jr, Shore SA. IL-13 and IL-4 cause eotaxin release in human airway smooth muscle cells: a role for ERK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:847-52.
- 12) Schmid-Grendelmeier P, Altnauer F, Fischer B, Bizer C, Straumann A, Menz G, et al. Eosinophils express functional IL-13, in eosinophilic inflammatory disease. *J Immunol* 2002;169:1021-7.
- 13) Kim JT. Evaluation of inflammation in childhood asthma: Non-invasive measurement. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:334-9.
- 14) The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. The guideline for diagnosis and management of childhood asthma. 2nd ed. Seoul: Sowha Co, 1999:5-87.
- 15) 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;56:323-58.
- 16) Arima K, Umeshita-Suyama R, Sakata Y, Akaiwa M, Mao XQ, Enomoto T, et al. Upregulation of IL-13 concentration in vivo the IL-13 variant associated with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:980-7.
- 17) O'Bryan L, Pinkston P, Kumaraswami V, Vijayan V, Yenokida G, Rosenberg HF, et al. Localized eosinophil degranulation mediates disease in tropical pulmonary eosinophilia. *Infect Immun* 2003;71:1337-42.
- 18) Min JW, Jang AS, Park SM, Lee JH, Park SW, Park CS. Comparison of plasma eotaxin family level in aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma patient. *Chest* 2005;128:127-32.
- 19) Li J, Saito H, Crawford L, Inman MD, Cyr MM, Denburg JA. Haemopoietic mechanisms in murine allergic upper and lower airway inflammation. *Immunology* 2005;114:386-96.
- 20) Taube C, Duez C, Cui ZH, Takeda K, Rha YH, Park JW, et al. The role of IL-13 in established allergic airway disease. *J Immunol* 2002;169:6482-9.
- 21) Venkayya R, Lam M, Willkom M, Grunig G, Corry DB, Erle DJ. The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:202-8.
- 22) Chang JY, Shin SA, Oh JW, Lee HB. Crucial factors for bronchial hyperresponsiveness in children with mild asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2005;15:142-9.
- 23) Shin SA, Oh JW, Lee HB, Kim NS, Lee HB. Relationship between airway hyperresponsiveness and duration of asthma in children. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:77-83.
- 24) Hummelshoj T, Bodtger U, Datta P, Malling HJ, Oturai A, Poulsen K, et al. Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy. *Eur J Immunogenet* 2003;30:355-9.
- 25) Zhou G, Zhai Y, Dong X, Zhang X, He F, Zhou K, et al. Haplotype structure and evidence for positive selection at the human IL13 locus. *Mol Biol Evol* 2004;21:29-35.