

## 소아 천식에서 유도 객담 내 CXCL13의 의의

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

백지영 · 최봉석 · 이용주 · 박여훈 · 김경원 · 손명현 · 김규언

=Abstract=

### Clinical Implication of Sputum CXCL13 in Children with Asthma

Ji Young Baek, M.D., Bong Seok Choi, M.D., Yong Ju Lee, M.D., Yeo Hoon Park, M.D.  
Kyung Won Kim, M.D., Ph.D., Myung Hyun Sohn, M.D., Ph.D. and Kyu-Earn Kim, M.D., Ph.D.

*Department of Pediatrics and Institute of Allergy, Severance Children's Hospital,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** CXCL13 is known to be a chemokine delivering B cell to the secondary lymphatic follicles, such as spleen, lymph nodes, and Peyer's patches. Recently, there have been some reports that CXCL13 is important for T cell inflammation and expressed by Th17 cell which produces IL-17. This study attempted to examine the clinical implication of CXCL13 in children with asthma.

**Methods:** This study included a total of 160 children aged 6 to 15 years who visited Severance Children's Hospital. There were 80 children with asthma and 80 children without. The pulmonary function test and the methacholine challenge test were performed. Total eosinophil count, eosinophil cationic protein (ECP) and total IgE in serum and eosinophils, ECP and CXCL13 in sputum were measured.

**Results:** The mean age of the subjects was  $8.3 \pm 2.3$  years for the asthma group and  $9.3 \pm 2.5$  years for the control group. The male to female ratio was 67.5% and 55.0% respectively. The sputum CXCL13 level for the asthma group was significantly higher than that level for the control group ( $P=0.003$ ). This significance persisted even after adjustment for age and sex ( $P=0.010$ ). The sputum CXCL13 level showed a positive correlation with that of sputum eosinophils ( $r=0.190$ ,  $P=0.017$ ) and ECP ( $r=0.285$ ,  $P=0.002$ ).

**Conclusion:** Our results suggest that CXCL13 may play an important role in the pathophysiology of asthma related to eosinophilic inflammation. Further studies on sputum CXCL13 could help to reveal the role of chemokines in asthma. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2009;19:420-428*]

**Key Words:** Asthma, Chemokine, CXCL13, Eosinophil, ECP

## 서 론

천식은 세계적으로 흔한 만성 질환 중 하나로

접수 : 2009년 10월 5일, 승인 : 2009년 10월 28일  
책임저자 : 박여훈, 서울시 서대문구 청산로 250  
연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)2228-2074 Fax : 02)393-9118  
E-mail : pedpark04@naver.com

유병률이 점차 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 국내 보고에서도 1963년도에 3.2%였던 소아 천식의 유병률이 1983년에 5.7%, 2000년에는 12.8%로 급격히 증가하였다.<sup>2)</sup> 천식의 병태생리는 기관지의 가역적 또는 비가역적 수축 및 기도의 만성 염증을 특징으로 하는데, 특히 알레르기 염증 반응이 중요한 역할을 한다. 실제 임상에서도 소아 천식 환자의 80%, 성

인 천식 환자의 40-50%가 알레르기 천식에 해당한다.<sup>3)</sup> 원인 알레르겐이 항원제시세포에 의해 포식되면 일련의 복잡한 알레르기 염증 반응이 시작된다. 즉, 활성화된 Th2 세포는 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 등을 분비하고, IL-4, IL-13 등에 의해 B 세포에서 동형 전환(isotype switching)이 유발되어 특이 IgE가 생성되며, 비만 세포나 호염기구에 의한 히스타민 분비 및 호산구의 침윤 등이 일어난다.<sup>4)</sup> 이러한 과정들을 매개하는 다양한 물질 중 케모카인이란 염증 반응 및 면역 반응에 관여하는 여러 세포들에 의해 분비되는 단백질 집합체를 통칭하며, 분자 구조 및 두 시스템인 잔류물의 위치 관계에 따라 CC, CXC, C, CX3C와 같이 네 개의 주요 집단으로 나뉜다.<sup>3, 5-8)</sup> 케모카인 수용체로서 Th1 세포는 선택적으로 CXCR3와 CCR5 등을 발현하는 반면에 Th2 세포는 CCR3와 CCR4 등을 발현한다. CCR3는 eotaxin/CCL11과 호산구에 작용하는 여러 CC 케모카인의 수용체로서 Th2 세포 및 호산구, 호염기구, 비만 세포에 발현되어 천식에서 호산구성 염증에 직접적인 작용을 한다. CCR4는 thymus and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17과 macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22의 수용체로 작용한다.<sup>9, 10)</sup> 현재까지 여러 종류의 케모카인이 Th1/Th2 염증과 관련된 알레르기 염증을 조절하는 것으로 알려졌지만, 알레르기 염증에 대한 B 세포와 연관된 케모카인은 거의 알려진 바가 없다.

CXCL13은 단핵구나 대식 세포, 내피 세포, 가지 세포에서 분비되는 B 세포 케모카인으로서, 모든 성숙한 B 세포에서 발현되는 CXCR5에 작용하여 B 림프구를 비장, 림프절, Peyer's patches와 같은 2차성 림프소절로 운반하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 B cell-attracting chemokine1 (BCA-1) 또는 B-lymphocyte chemoattractant (BLC)라고도 불린다.<sup>11-16)</sup> 최근 CXCL13이 T 세포 염증과 관련이 있다는 보고도 있고,<sup>17, 18)</sup> 알레르기 염증을 조절하는 것으로 알려

져 있는 Th17 세포에서 주로 분비된다는 보고가 있었다.<sup>19)</sup> 본 연구에서는 소아 천식에서 CXCL13의 임상적인 의의와 기관지과민성, 폐기능과 기도 내 호산구성 염증과의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 6월부터 2008년 10월까지 세브란스 어린이병원 소아청소년과로 내원한 만 6세 이상 15세 이하의 소아로서, 천식으로 진단받은 환자 80명과 대조군 80명을 대상으로 하였다. 천식은 미국 흉부학회 지침에 따라 최근 12개월 동안 감기와 동반되지 않은 기침이나 천명, 호흡곤란 등의 전형적인 증상을 보이면서 메타콜린 기관지 유발 검사에서 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)이 20% 감소되는 농도(provocative concentration causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>, PC<sub>20</sub>)가 16 mg/mL 미만 또는 기관지 확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>이 투여전보다 12% 이상 증가를 보인 경우로 정의하였다.<sup>20, 21)</sup> 천식군은 최근 4주 이내에 전신 스테로이드, 흡입 스테로이드 또는 류코트리엔 조절제 등으로 치료 받지 않았고 최근에 천식 발작이 없었던 환자를 대상으로 하였다. GINA 중증도에 따른 경증 간헐성 천식 환자는 38명(47.5%), 경증 지속성 천식 환자는 32명(40%), 중등증 지속성 천식 환자는 10명(12.5%)이었다. 대조군은 건강검진이나 예방접종을 위해 내원한 대상아 중 천명이나 비염 및 다른 만성질환의 과거력이 없으면서 최근 2주간 감염의 병력이 없고 메타콜린 기관지 유발 검사상 기관지 과민성이 없는 경우로 하였다. 본 연구는 대상아들의 보호자들에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의서를 받은 후 시행되었으며, 세브란스병원 임상 시험 윤리 위원회의 심의를 통과하였다.

## 2. 방법

전체 대상아에서 폐기능 검사, 메타콜린 기관지 유발 검사 및 유도 객담 검사를 시행하였고, 혈액 내 호산구 수, 혈청 총 IgE, 특이 IgE 및 eosinophil cationic protein (ECP), 유도 객담 상층액의 호산구 수 및 ECP, CXCL13을 측정하였다. 폐기능 검사 후 같은 날 유도 객담 검사를 시행하였고, 메타콜린 기관지 유발 검사는 일주일 후에 시행하였다.

### 1) 폐기능 검사 및 메타콜린 기관지 유발 검사

폐기능 검사는 spirometry (Vmax encore, VIASYS Healthcare INC., Hoechberg, Germany)로 미국 흉부 학회의 기준<sup>21)</sup>에 따라 측정하였고 각 시점에서 3회 시행한 FEV<sub>1</sub>의 최대 측정값을 사용하였다. 또한 이 시점의 forced vital capacity (FVC)와 forced expiratory flow between 25% and 75% (FEF<sub>25-75</sub>)를 측정하였다. 메타콜린 기관지 유발 검사는 폐기능 검사상 FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치<sup>22)</sup>의 70% 이상인 것을 확인한 후 시행하였다. 메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, Mo, USA)을 완충 생리 식염수에 녹여 각각의 농도(0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하고 Rosenthal-French dosimeter (Ferraris, Hertford, England)를 사용하여 0.6초 동안 Devilbiss 646 nebulizer를 통하여 에어로졸을 발생시켜 흡입하였다. 5분 간격으로 농도를 증가시켰고 각 농도 흡입 60-90초 후에 FEV<sub>1</sub>을 측정하였다. 이 수치가 완충 생리식염수 흡입시보다 20% 감소한 지점의 메타콜린 농도(PC<sub>20</sub>)를 용량-반응 곡선상에서 구하였다. 기관지 확장제는 검사 24시간 이전에 투여를 중지하였다.

### 2) 객담 유도 및 처리 과정

이전 Yoshikawa 등<sup>23)</sup>이 기술한 방법에 따라 유도객담을 준비하였다. 모든 대상 환자들은 깨끗한 물로 입안을 헹구고 ultrasonic nebulizer (NE-U12; Omron Co., Tokyo, Japan)를 통해 상온에서 최고 방출 속도로 분무된 3% 생리식염수 3

mL를 10분 내지 20분간 흡입하였다. 이후 3분 간격을 두고 깊은 기침을 유도하여 객담을 추출하였다. 객담 추출물은 곧바로 4°C 냉장 보관을 하였고 2시간 이내에 다음 단계를 진행하였다. 표본의 일부는 10 mmol/L의 dithiothreitol (WAKO Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan)을 포함한 PBS로 5배 희석하였고 상온에서 20분 동안 교반기로 가볍게 회전시켰다. 10분 동안 400 g로 원심분리를 한 뒤 세포침전물을 재부유시켰고, trypan blue exclusion 방법으로 부유물의 적절성을 평가하였다. Hemocytometer로 총 세포수를 측정한 뒤 cytopsin (Cytospin3; Shandon, Tokyo, Japan)을 이용하여 슬라이드에 도말하였다. May-Grünwald-Giemsa 염색 하에 400개의 비편평 상피 세포 수를 세어 감별세포계산을 하였는데, 이는 각 표본의 임상적 세부 사항을 모르는 두 명의 관찰자들에 의해 이루어졌다. 생존율은 0.4% trypan blue 용액으로 염색하여 측정하였고 세포의 생존율이 70% 이하인 것은 결과에서 제외하였다. ECP와 CXCL13 측정을 위하여 dithiothreitol을 처리하지 않은 유도 객담 상층액을 -70°C에 저장하였다.

### 3) 혈액 내 호산구수, 혈청 총 IgE, 특이 IgE, 혈청 ECP 및 객담 내 ECP

혈액 내 호산구 수 측정은 NE-8000 시스템 (Sysmex, Kobe, Japan)에 의한 자동 측정법을 이용하였다. 혈청 총 IgE, 특이 IgE, 혈청 ECP 및 객담 내 ECP는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP; Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다. 특이 IgE 항체는 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*), *Blatella germanica*, *Alternaria*, egg, milk에 대해 검사하였다. 검사상 0.35 KU/L 이상을 보인 경우를 양성으로 정의하였고, 한가지 이상의 특이 IgE가 양성인 경우 또는 총 IgE가 150 IU/mL 이상인 경우를 아토피로 정의하였다.

#### 4) 유도 객담 내 CXCL13

유도 객담 내 CXCL13 측정은 상품화된 ELISA kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA)를 이용하였고, 제작사의 사용지시에 따라 분석하였다. 최소 측정 농도는 1.64 pg/mL 이었으며 Microplate reader (VERSA max)로 OD 450nm에서 2회 반복 측정하여 그 평균값으로 분석하였다.

#### 5) 통계분석

통계분석은 SAS program (version 9.1)를 이용하였다. 천식군과 대조군간 임상적 지표들의 평균 및 표준 편차를 구하였고 T-test 및 Chi-square 방법으로 통계적 유의성을 조사하였다. 정규성을 보이지 않는 변수(혈액 내 호산구 수, 혈청 총 IgE 및 ECP, 유도 객담 내 호산구 수 및 ECP)는 상용로그 값으로 변환 후에 분석을 시행하였다. 두 군별 CXCL13 비교는 정규분포를 따르지 않아 Mann-Whitney test를 이용하였고 나이 및 성별을 보정하여 다중 회귀분석을 하였다. CXCL13과 각 지표들간의 연관성 분석에는 천식군과 대조군을 포함한 전체 160명의 환아를 대상으로 Pearson correlation을 이용하였다.  $P$ 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성

천식군과 대조군에서 남녀비는 차이가 없었으나, 나이는 천식군에서 적었다( $P=0.009$ ). 폐기능 검사상 FEV<sub>1</sub> ( $P=0.020$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $P=0.003$ ), FEF<sub>25-75</sub> ( $P<0.001$ )는 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다. 혈액 내 호산구 수( $P<0.001$ ), 혈청 총 IgE ( $P<0.001$ ) 및 혈청 ECP ( $P=0.026$ ), 객담 내 호산구 수( $P<0.001$ ) 및 객담 ECP ( $P<0.001$ )는 모두 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다.(Table 1) 천식 환자의 91%가 아토피 성이었으며, 유도 객담 CXCL13은 나이, 성별과 직접적인 연관성은 보이지 않았다.(data not shown)

### 2. 천식군과 대조군에서 유도 객담 CXCL13의 비교

유도 객담 CXCL13은 천식군(median, 22.71 pg/mL; interquartile range [IQR], 10.12 to 113.90 pg/mL)에서 대조군(median, 12.92 pg/mL; IQR, 9.90 to 17.13 pg/mL)에 비해 의미 있

**Table 1. Demographics of Subjects**

Characteristics	Asthma	Control	Total
No. of Subjects	80	80	160
Sex (M/F)	54/26	44/36	98/62
Age (y)	8.3±2.3 <sup>†</sup>	9.3±2.5	8.8±2.4
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	88.36±11.58 <sup>‡</sup>	92.97±6.69	90.62±9.75
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	88.27±16.09 <sup>*</sup>	94.47±17.01	91.31±16.79
FEF <sub>25-75</sub> (% predicted)	83.43±31.61 <sup>‡</sup>	104.30±25.81	93.80±30.62
Eosinophil count (log /μL)	2.59±0.38 <sup>‡</sup>	2.32±0.42	2.46±0.42
sputum eosinophil (log %)	1.23±0.45	0.18±0.24	0.91±0.63
serum ECP (log μg/L)	1.34±0.38 <sup>*</sup>	1.18±0.41	1.26±0.40
sputum ECP (log μg/L)	2.28±0.70 <sup>‡</sup>	1.55±0.56	1.97±0.74
Serum total IgE (log kU/L)	2.62±0.50 <sup>‡</sup>	2.09±0.68	2.36±0.65

Results are indicated as means±SD or number

<sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>†</sup> $P<0.01$ , <sup>‡</sup> $P<0.005$ , <sup>‡</sup> $P<0.001$  vs control group

Abbreviation : ECP, eosinophil cationic protein

게 높았다.( $P=0.003$ , Fig. 1) 또한 나이와 성별로 보정한 후에도 CXCL13은 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다.( $P=0.010$ )

### 3. 유도 객담 CXCL13과 알레르기 염증 사이의 관계

전체 160명의 환아를 대상으로 분석한 결과 유

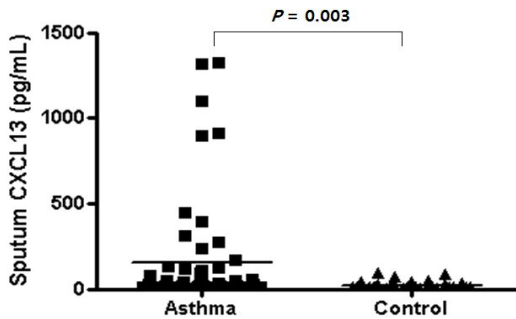


Fig. 1. Comparison of sputum CXCL13 levels between asthma and control groups. The sputum CXCL13 level of asthma group was significantly higher than the level of control group ( $P=0.003$ ).

도 객담 CXCL13은 혈액 내 호산구 수와 유의한 상관 관계를 보이지 않았으나 객담 내 호산구 수와 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 나타냈으며( $r=0.190$ ,  $P=0.017$ , Fig. 2), 혈청 ECP와는 유의한 상관 관계를 보이지 않았으나 객담 내 ECP와는 의미 있는 양의 상관 관계를 보였다( $r=0.285$ ,  $P=0.002$ , Fig. 3). 유도 객담 CXCL13은 아토피 유무 또는 혈청 총 IgE와는 유의한 상관 관계를 보이지 않았다.(data not shown)

### 4. 유도 객담 CXCL13과 폐기능 사이의 관계

전체 160명의 환아를 대상으로 분석한 결과 유도 객담 CXCL13은  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{25-75}$  등의 폐기능 인자들과 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다. 또한 메타콜린  $PC_{20}$ 과도 연관성을 나타내지 않았다. 천식군 내에서는 GINA 중등도 별로 CXCL13을 비교해 보았는데, 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다.(data not shown)

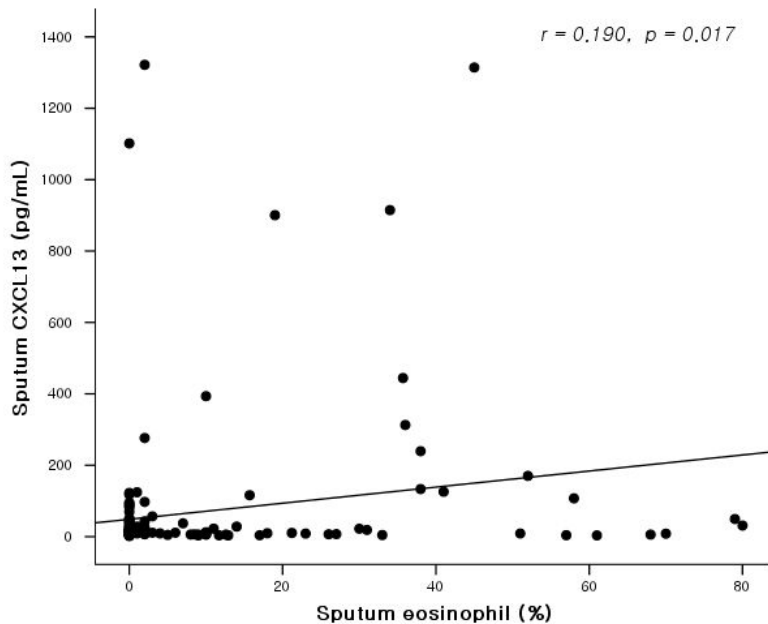


Fig. 2. The sputum CXCL13 levels were positively correlated with sputum eosinophil concentration ( $r=0.190$ ,  $P=0.017$ ).

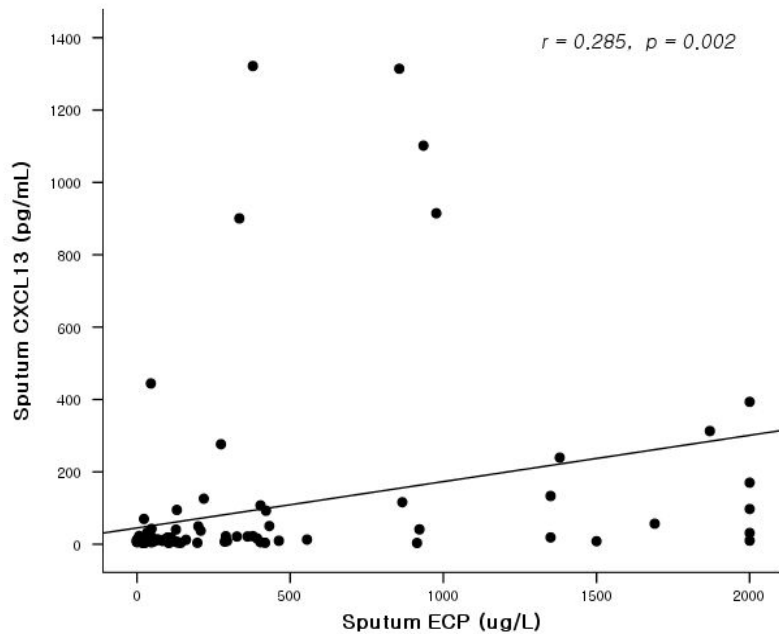


Fig. 3. The sputum CXCL13 levels were positively correlated with sputum ECP levels ( $r=0.285$ ,  $P=0.002$ ).

## 고 찰

본 연구에서는 소아 천식에서 유도 객담 CXCL13의 임상적 의의를 알아보려고 하였다. 유도 객담 CXCL13은 천식에서 대조군에 비해 의미 있게 증가되어 있어, CXCL13은 천식 환자의 기도에 증가되어 있으며 천식 병인에 관여하는 케모카인 중 하나임을 알 수 있었다. 천식에서 CXCL13의 역할에 대해서는 현재까지 뚜렷이 알려진 바가 없으나, Fulkerson PC 등<sup>24)</sup>은 천식 쥐 모델에서 기관지 세척액 내 CXCL13이 대조군에 비해 증가되어 있으며 특히 알레르기 항원 유발 후 18 시간에 최고 반응을 보여 후기 알레르기 염증과 관련이 있음을 보고한 바 있다. 이는 유도 객담 CXCL13이 천식 환자에서 증가되어 있다는 본 연구 결과에 상응하는 보고이다. 최근 CXCL13은 2차성 림프소절에서 B 세포의 모집뿐만 아니라 CXCR5를 표현하는 T 세포 및 비만 세포의 모집

에도 관여한다고 보고되고 있다.<sup>18)</sup> 또한 IL-17을 생성하여 알레르기 염증 반응에 관여하는 것으로 주목 받고 있는 Th17 세포에서 CXCL13이 주로 발현된다는 보고가 있다.<sup>19)</sup> Th17 세포는 CXCL13을 통하여 B 세포와의 상호작용으로 항체 생성 및 동형 전환에 관여할 수 있다는 것이다. 이는 CXCL13이 천식의 만성 기도 염증에 관여한다는 본 연구 결과를 뒷받침해 준다.

본 연구에서 유도 객담 CXCL13은 기도 내 호산구성 염증과 유의한 양의 상관 관계를 나타내었다. 객담 내 호산구 수와도 관련이 있었지만 객담 ECP와 더 의미 있는 연관성을 나타내어 CXCL13은 활성화된 호산구와 밀접한 연관이 있음을 추측할 수 있었다. 또한 천식에서 호산구 활성이 후기 알레르기 염증의 중요한 요소임을 고려할 때, 이전 보고에서 알려진 천식에서 CXCL13의 후기 알레르기 염증과의 관련성<sup>24)</sup>은 CXCL13과 활성화된 호산구와의 연관성을 간접적으로 뒷받침해 준다. 그러나 후기 알레르기 반응에 관여하는 염증

세포 및 염증 매개 물질은 복잡하게 연관되고 활성화되므로 본 연구 결과로 천식의 기도 염증에서 CXCL13과 호산구성 염증이 직접적으로 관련이 있다고 결론짓기는 어렵다. 이에 대하여 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Jenh CH 등<sup>25)</sup>은 CXCR5 외에 CXCL13의 수용체로서 CXCR3을 발표한 바 있다. 천식에서 CXCR3는 활성화된 폐 상피 세포에서 분비되는 CXCL9, CXCL10, CXCL11의 수용체로서 주로 활성화된 T 세포와 자연세포독성세포 표면에 발현되어 Th1 면역 반응을 유도하는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 최근 CXCR3가 활성화된 T 세포, 자연세포독성세포 외에도 호산구, 조직 내 내피 세포, 외피 세포, 기도 평활근 세포에 발현된다는 보고가 있으며,<sup>5)</sup> 따라서 부분적으로는 CXCL13이 T 세포 및 호산구에 발현되어 있는 CXCR3에 작용하여 신호를 전달함으로써 염증 반응에 관여할 수도 있을 것이라고 생각된다.

본 연구에서 유도 객담 CXCL13은 혈청 총 IgE와 연관성을 나타내지 않았는데, 이는 CXCL13이 B 세포의 모집에 주로 관여하며 B 세포의 활성화와 혈청 IgE가 밀접한 관련이 있는 점을 고려하면 설명하기 어려운 부분이다. 이것은 유도 객담 CXCL13이 객담 내 호산구 수나 ECP와 연관성을 보였지만 혈액 내 호산구 수나 혈청 ECP와는 관련을 보이지 않았던 점과 같은 맥락으로 유추해 보아야 할 것으로 생각된다. 이에 대하여는 향후 좀더 연구가 필요하겠다.

본 연구에서는 아토피 천식군과 비아토피성 천식군간 유도 객담 CXCL13의 통계적 차이가 없었다. 이는 전체 천식 환자 80명 중 9%인 7명만이 비아토피성 천식이었고 91%(71명)가 아토피성 천식에 해당하여 모집단의 크기 차이에 기인하는 것으로 사료된다. 이에 대하여는 좀더 큰 모집단을 대상으로 비교해 보아야 할 것이다.

본 연구에서 유도 객담 CXCL13은 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75</sub> 등의 폐기능 인자들과 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았으며 메타콜린 PC<sub>20</sub>

과도 연관성을 나타내지 않았다. 또한 천식군 내 중증도별 비교시에도 통계적 차이를 나타내지 않았다. 따라서 유도 객담 CXCL13은 폐기능, 기관지 과민성 및 천식의 중증도는 반영하지 않는 것으로 판단되며, 추후 많은 대상군에 대하여 중증도를 분류한 분석이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, CXCL13은 소아 천식에서 호산구성 염증과 관련하여 기도 국소 염증 반응에 역할을 담당하는 것으로 사료된다. 여기에는 B 세포의 활성화 및 유도뿐만 아니라 Th1, Th2, Th17 세포의 활성화 등 복잡한 과정이 관여할 것으로 여겨지며, 그 기전에 대하여 많은 연구가 필요하다. 본 연구는 소아 천식의 발병에 있어 CXCL13의 역할을 처음으로 조명하였다는 점에서 그 의의가 있다고 하겠다. 또한 유도 객담 CXCL13은 항후 케모카인과 천식의 연관성을 연구하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** CXCL13은 B 세포의 귀소 반응에 관여하는 케모카인으로 알려져 있으나 최근 T 세포 관련 염증에 관여한다는 보고가 있고, Th17 세포에서 주로 분비된다는 보고도 있다. 이에 본 연구에서는 소아 천식에서 CXCL13의 임상적인 의의와 기관지과민성, 폐기능과 기도 내 호산구성 염증과의 관련성에 대해 알아보려고 하였다.

**방법:** 세브란스 어린이 병원에 내원한 만 6세에서 15세 이하의 소아 160 명을 대상으로 하였다. 천식 환자는 80명, 대조군은 80명이었다. 전체 대상아에서 폐기능 검사, 메타콜린 기관지 유발 검사를 시행하였고, 혈액 내 호산구 수, 혈청 총 IgE, ECP 및 유도객담 내 호산구 수, ECP 및 CXCL13을 측정하였다.

**결과:** 유도 객담 내 CXCL13은 천식군에서 대조군에 비해 의미 있게 높았으며( $P=0.003$ ), 객담 내 호산구 수( $r=0.190$ ,  $P=0.017$ ) 및 ECP ( $r=0.285$ ,  $P=0.002$ )와 양의 상관관계를 보였다. 혈액 내 호

산구 수 및 ECP, 총 IgE와는 통계적 연관성을 보이지 않았고, 폐기능 및 메타콜린 기관지과민성도도 연관성을 보이지 않았다.

**결론:** CXCL13은 소아 천식에서 호산구성 염증과 관련하여 기도 내 만성 염증에 역할을 담당할 것으로 사료되며, 유도 객담 CXCL13은 향후 케모카인과 천식의 연관성을 연구하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
- 2) Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:15-25.
- 3) Smit JJ, Lukacs NW. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol* 2006;533:277-88.
- 4) Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:872-97.
- 5) 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: quiz 43.
- 6) Rothenberg ME, Zimmermann N, Mishra A, Brandt E, Birkenberger LA, Hogan SP, et al. Chemokines and chemokine receptors: their role in allergic airway disease. *J Clin Immunol* 1999;19:250-65.
- 7) Pease JE. Asthma, allergy and chemokines. *Curr Drug Targets* 2006;7:3-12.
- 8) Renauld JC. New insights into the role of cytokines in asthma. *J Clin Pathol* 2001;54: 577-89.
- 9) Medoff BD, Thomas SY, Luster AD. T cell trafficking in allergic asthma: the ins and outs. *Annu Rev Immunol* 2008;26:205-32.
- 10) Oliveira SH, Lukacs NW. The role of chemokines and chemokine receptors in eosinophil activation during inflammatory allergic reactions. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1455-

- 63.
- 11) Gunn MD, Ngo VN, Ansel KM, Ekland EH, Cyster JG, Williams LT. A B-cell-homing chemokine made in lymphoid follicles activates Burkitt's lymphoma receptor-1. *Nature* 1998;391:799-803.
- 12) Ansel KM, Ngo VN, Hyman PL, Luther SA, Forster R, Sedgwick JD, et al. A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature* 2000;406:309-14.
- 13) Kanemitsu N, Ebisuno Y, Tanaka T, Otani K, Hayasaka H, Kaisho T, et al. CXCL13 is an arrest chemokine for B cells in high endothelial venules. *Blood* 2005;106:2613-8.
- 14) Ebisuno Y, Tanaka T, Kanemitsu N, Kanda H, Yamaguchi K, Kaisho T, et al. Cutting edge: the B cell chemokine CXC chemokine ligand 13/B lymphocyte chemoattractant is expressed in the high endothelial venules of lymph nodes and Peyer's patches and affects B cell trafficking across high endothelial venules. *J Immunol* 2003;171:1642-8.
- 15) Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz J, Kusser K, Hartson L, Nakano H, Randall TD. Role of CXC chemokine ligand 13, CC chemokine ligand (CCL) 19, and CCL21 in the organization and function of nasal-associated lymphoid tissue. *J Immunol* 2005;175:4904-13.
- 16) Legler DF, Loetscher M, Roos RS, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Moser B. B cell-attracting chemokine 1, a human CXC chemokine expressed in lymphoid tissues, selectively attracts B lymphocytes via BLR1/CXCR5. *J Exp Med* 1998;187:655-60.
- 17) Manzo A, Vitolo B, Humby F, Caporali R, Jarrossay D, Dell'accio F, et al. Mature antigen-experienced T helper cells synthesize and secrete the B cell chemoattractant CXCL13 in the inflammatory environment of the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3377-87.
- 18) Schaerli P, Willmann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000;192:1553-62.
- 19) Takagi R, Higashi T, Hashimoto K, Nakano



- K, Mizuno Y, Okazaki Y, et al. B cell chemoattractant CXCL13 is preferentially expressed by human Th17 cell clones. *J Immunol* 2008;181:186-9.
- 20) Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- 21) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
- 22) Yoon KA, Lim HS, Koh YY, Kim H. Normal predicted values of pulmonary function test in Korean school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:25-37.
- 23) Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, Kanazawa H, Kudoh S, Hirata K, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12:879-84.
- 24) Fulkerson PC, Zimmermann N, Hassman LM, Finkelman FD, Rothenberg ME. Pulmonary chemokine expression is coordinately regulated by STAT1, STAT6, and IFN-gamma. *J Immunol* 2004;173:7565-74.
- 25) Jenh CH, Cox MA, Hipkin W, Lu T, Pugliese-Sivo C, Gonsiorek W, et al. Human B cell-attracting chemokine 1 (BCA-1; CXCL13) is an agonist for the human CXCR3 receptor. *Cytokine* 2001;15:113-21.