

아토피피부염 환자에서 혈청 TARC(Thymus and Activation-Regulated Chemokine)의 증가

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소, 두뇌한국21 의과학사업단

송태원·권병철·최성연·신윤호·이경은
양혜선·김경원·김은수·손명현·김규언

=Abstract=

Increased Serum Thymus and Activation-regulated Chemokine (TARC) Levels in Children with Atopic Dermatitis

Tae Won Song, M.D., Byung Chul Kwon, M.D., Sung Yon Choi, M.D.
Yoon Ho Shin, M.D., Kyung Eun Lee, Hea Sun Yang, Kyung Won Kim, M.D.
Eun Soo Kim, M.D., Myung Hyun Sohn, M.D., Ph.D. and Kyu-Earn Kim, M.D., Ph.D.

*Department of Pediatrics and Institute of Allergy, BK21 Project for Medical Science,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Thymus and activation-regulated chemokine(TARC) is responsible for the trafficking of Th2 lymphocytes into sites of allergic inflammation. We tested whether TARC is a useful marker for childhood atopic dermatitis(AD) and we evaluated age-related differences in the level of TARC.

Methods : Serum TARC level, serum total IgE level, total eosinophil count and specific IgE level were measured in 401 children. They were characterized as having IgE-mediated atopic dermatitis(n=157), non-IgE mediated atopic dermatitis(n=107), or as healthy control subjects(n=137).

Results : TARC levels in AD significantly were higher than those in healthy control subjects.(152.9±11.6 vs 56.7±5.2 pg/mL, $P<0.05$) Serum TARC levels significantly correlated with disease severity(SCORAD index) both in children with IgE mediated AD($r=0.670$, $P<0.05$) and children with non-IgE mediated AD.($r=0.605$, $P<0.05$) Serum TARC levels in control subjects decreased in accordance with age.($r=-0.201$, $P<0.05$)

Conclusion : Serum TARC might be a useful marker for disease severity both in children with IgE mediated AD and children with non-IgE mediated AD. Serum TARC levels in control subjects decreased in accordance with ages. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2005;15:250-256*]

Key Words : Atopic dermatitis, Thymus and activation-regulated chemokine, chemokine, Scoring atopic dermatitis, IgE mediated atopic dermatitis, Non-IgE mediated atopic dermatitis

본 연구는 연세대학교 의과대학 2004년도 강사연구비로 이루어졌음.

접수 : 2005년 3월 9일, 승인 : 2005년 4월 14일

책임저자 : 김규언 서울시 강남구 도곡동 146-92 연세대 영동세브란스병원 소아과

Tel : 02)2019-3350 Fax : 02)3461-9473 E-mai : kekim@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

아토피피부염은 소양감과 피부 습진을 특징으로 하고 주로 혈청 IgE의 농도와 호산구의 증가를 동반하는 만성 염증성 피부 질환이며,¹⁾ Th2 사이토카인을 생성하는 CD4+ T세포가 관계한다.²⁾ 적어도 두 종류의 아토피피부염이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 환자의 70-80%에서 볼 수 있는 IgE 매개성 아토피피부염과 20-30%에서 나타나는 비 IgE 매개성 아토피피부염이 해당된다.³⁾ 소아에서 아토피피부염의 빈도는 전세계적으로 증가하는 추세이며 10-20%에 도달했다는 보고도 있다.^{4, 5)} 아토피피부염의 중증도를 평가하기 위한 수 많은 실험적, 임상적 지표들은 가장 선택적이고 객관적인 지표를 정의하는 데 많은 어려움이 있음을 시사한다.⁶⁻⁸⁾ 또한 이로 인해 아토피피부염과 연관된 임상적 연구들이 연구자에 따라 다양한 결과를 나타내는 실정이다.²⁾ 최근에는 thymus and activation-regulated chemokine(TARC; CCL17)가 아토피피부염의 중증도를 평가하는 객관적인 지표로 사용되는 것이 고려되고 있다.⁹⁻¹²⁾

Imai 등은 1996년에 말초혈액 단핵세포를 자극시켜 D3A 유전자를 클로닝(cloning)하는 과정에서 새로운 케모카인인 TARC를 최초로 분리하고 분자적인 특성을 밝혀냈다.¹³⁾ TARC는 71개의 아미노산으로 이루어진 단백질이며 8 kD의 분자량을 나타내며,¹⁰⁾ 유전자는 염색체 16q13에 위치하고 있다.¹⁴⁾ TARC는 말초혈액 단핵세포와 T 세포에 표현된 CCR4 수용체에 작용한다.¹⁵⁾ CCR4는 주로 CLA+ T cell(cutaneous lymphocyte antigen positive T cell)이 피부로 이동할 때(skin homing) 발현된다.¹⁶⁾ TARC는 내피세포, 수상세포, 각질세포 등 다양한 세포에서 생성하는 것으로 추정하고 있다.¹⁶⁾ 최근에는 아토피피부염 환자의 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포도 TARC mRNA를 발현할

수 있다고 보고되고 있다.¹⁷⁾ 아토피피부염에서의 TARC의 작용에 대해서는 TARC가 integrin 의존성 adhesion과 T 세포가 내피세포를 통과하여 이동하도록 유도하여 T 세포를 모으는 첫 단계에서 작용하여,¹⁸⁾ 결국 표피에 침착된 T 세포가 각질세포의 세포자사(apoptosis)를 유도하고 아토피피부염의 조직학적 특징인 해면화(spongiosis)를 야기한다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 최근에는 성인의 아토피피부염에서 중증도의 평가를 위해 TARC의 농도를 측정하는 것이 유용하다는 몇몇 보고들이 있었다.^{9, 12)}

본 연구에서는 혈청 TARC의 농도가 소아의 아토피피부염의 진단 및 질병의 중증도를 평가하는 데 사용될 수 있는가를 알아보고자 하였고, 또한 연령에 따른 TARC의 농도변화를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 1월부터 2004년 5월에 아토피피부염을 주소로 연세의대 알레르기 클리닉에 내원하였거나 건강검진 등을 목적으로 연세의대 소아과에 내원한 소아 401명을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 평균 연령은 4.89 ± 0.3 세였다. 아토피피부염은 Hanifin과 Rajka의 진단기준에 의해 진단하였고 SCORAD(scoring atopic dermatitis) 지수에 의해 중증도를 평가하였다. 아토피피부염 환자들은 IgE 매개성 아토피피부염을 가진 군과 비 IgE 매개성 아토피피부염을 가진 군으로 나누어 비교하였다. 특히 IgE가 하나 이상의 항원에 대해 양성이며 총 IgE의 농도가 100 IU/mL 이상인 경우를 IgE 매개성 아토피피부염으로 하였고, 특히 IgE가 양성인 경우, 총 IgE의 농도가 100 IU/mL 미만인 경우를 비 IgE 매개성 아토피피부염으로 정의하였다. 아토피피부염 환자들 중 호흡기 알레르기를 동반한 경우는 제외하였다. 정상대조군은 건강 검진을 위해

내원한 소아 중 알레르기 질환 및 염증성 질환의 과거력이 없고, 내원 당시 투약력이 없는 환아를 대상으로 하였다. 내원시에 모든 환아들에 대해 호산구수, 총 IgE, 특이 IgE를 측정하였다. 총 IgE 및 특이 IgE는 면역형광염색법(Auto-CAP system; Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였고, 특이 IgE는 Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, 난백, 우유, 땅콩, 콩 등 6개의 흔한 항원에 대해 시행하여 0.35 kIU/L 이상인 경우를 양성으로 하였다.

2. 혈청 TARC 농도의 측정

혈청 내의 TARC 농도의 측정은 상품화된 ELISA kit(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 측정하였다. 100 μ L의 anti-human TARC를 96-well microplate(Costar Co, NY, USA)의 각 well에 넣고 다음날까지 실온에 둔 후 각 well을 3번 세척하고 300 μ L의 phosphate buffered saline(1% bovine serum albumin, Labscientific, Inc.), 5% sucrose, and 0.05% NaN₃)를 넣고 최소 1시간 두어 차단되게 하였다. 다시 각 well을 3회 세척한 후 recombinant human TARC를 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6, 7.8, 0 pg/mL으로 희석하여 만든 표준시약과 측정할 혈청들을 넣고 실온에서 2시간 동안 두었다. 3회의 세척 후 각 well에 100 μ L의 biotinylated goat anti-human TARC antibody를 넣고 2시간 동안 두고, 세척 후 20배 희석한 streptavidin-horseradish peroxidase(R&D System, Minneapolis, MN, USA)을 넣고 20분 경과 후 세척한 후 100 μ L의 substrate solution A and B(R&D System, Minneapolis, MN, USA)를 넣고, 다시 20분 경과 후 50 μ L의 2 N H₂SO₄로 반응을 종결시켰다. Microplate reader(VERSA max)로 OD450 nm를 측정하였다.

3. 통 계

결과는 SPSS for Window 10.0을 이용하여 독립표본 T 검정과 일원배치 분산분석을 이용하여 분석하였고, 상관계수는 Spearman rank correlation test를 이용하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

대상 소아 401명 중 IgE 매개성 아토피피부염 환아가 157명, 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아가 107명이었고, 정상대조군이 137명이었다. 이 세 군간의 연령, 성별에는 유의한 차이가 없었다. 총 IgE와 호산구수는 IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 나머지 두 군에 비해 유의하게 높았다. SCORAD 지수는 IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 보다 높은 경향을 보였다.(Table 1)

2. 세 군간의 혈청 TARC 농도의 비교

혈청 TARC의 농도는 아토피피부염을 가진 환아들(n=264)에서 정상대조군(n=137)보다 유의하게 높았다(152.9 ± 11.6 vs 56.7 ± 5.2 pg/mL, $P < 0.05$). 아토피피부염 환아들을 다시 IgE 매개성 아토피피부염 환아군과 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아군으로 구분하여 보았을 때 모두 정상대조군보다 높은 혈청 TARC 농도를 나타내었다(174.5 ± 17.3 pg/mL vs 121.4 ± 12.4 pg/mL vs 56.7 ± 5.2 pg/mL, $P < 0.05$). IgE 매개성 아토피피부염 환아군의 TARC 농도가 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아군에서보다 높았다. ($P < 0.05$)(Table 1)

3. 혈청 TARC와 아토피피부염의 중증도의 상관관계

IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 SCORAD 지수가 높을수록 높은 혈청 TARC의 농도를 나

Table 1. Demographics and Serum TARC Levels of Subjects

	IgE mediated AD (n=157)	Non-IgE mediated AD (n=107)	Control subjects (n=137)
Age(years)	4.9±0.3	4.9±0.2	4.6±0.3
Sex(male/female)	87/90	56/51	76/61
SCORAD index	42.9±2.6*	32.1±2.5	
Total IgE(IU/mL)	784.2±68.6*	27.2±2.6	31.7±2.2
Eosinophil count(μL^{-1})	708.7±66.1*	267.7±17.6	189.7±9.4
TARC level(pg/mL)	174.5±17.3*	121.4±12.4 [†]	56.7±5.2

Results are indicated as means±SEMs

* $P<0.05$ between IgE mediated AD and non-IgE mediated AD

[†] $P<0.05$ between non-IgE mediated AD and control subjects

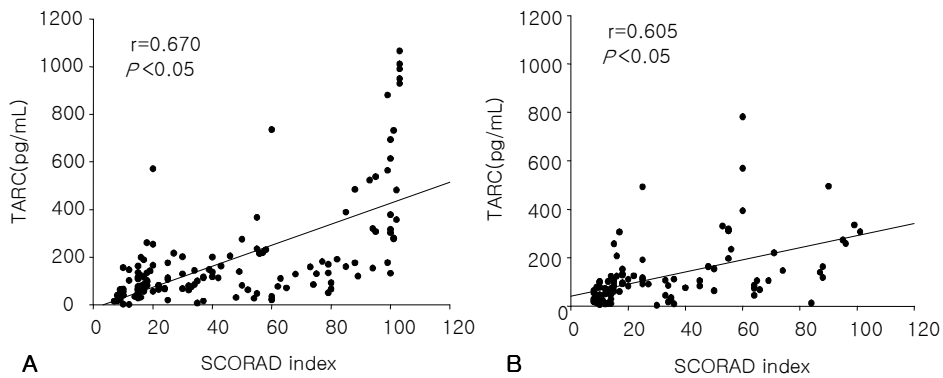


Fig. 1. Correlation of serum TARC levels with disease severity of IgE mediated AD(n=157) (A) and non-IgE mediated AD(n=107) (B). AD : atopic dermatitis.

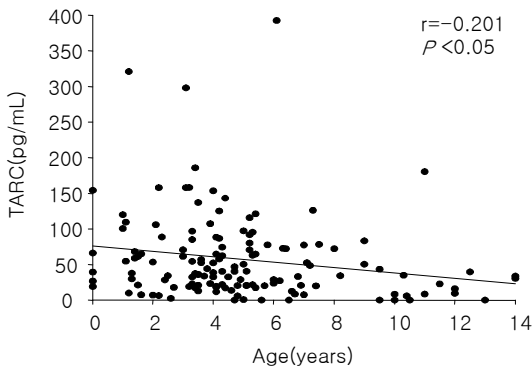


Fig. 2. Age-related difference in serum TARC levels of control subjects.

타내었고($r=0.670$, $P<0.05$), 비 IgE 매개성 아토피피부염 환자에서도 SCORAD 지수가 높을수록 높은 혈청 TARC의 농도를 나타내었다.($r=0.605$, $P<0.05$)(Fig. 1)

4. 정상 대조군에서 연령에 따른 혈청 TARC 농도의 변화

연령에 따른 혈청 TARC 농도의 변화를 보기 위해 정상 대조군에서 상관관계를 살펴보았고, 연령이 증가할수록 혈청 TARC의 농도가 낮아지는 경향을 볼 수 있었다.($r=-0.201$, $P<0.05$)(Fig. 2)

고 찰

본 연구에서는 혈청 TARC의 농도를 이용하여 소아의 아토피피부염의 중증도를 객관적으로 평가할 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

이전의 연구결과들을 살펴보면, 성인을 대상으로 한 연구에서 정상 성인보다 아토피피부염 환

자에서 혈청 TARC 농도가 열 배 정도 증가되어 있으며 총 IgE, SCORAD 지수, lactate dehydrogenase의 농도, 호산구의 수와 상관관계가 있다고 하였고,^{9, 20)} cyclosporin A로 치료시 병의 중등도의 감소와 평행하게 TARC의 농도도 감소한다고 하였다.¹⁸⁾ 혈청 TARC의 농도는 아토피피부염의 중증도를 나타내는 것으로 보고되고 있는 soluble E-selectin의 농도와도 상관관계가 있다고 보고되었다.²¹⁻²³⁾

본 연구에서는 264명의 아토피피부염 환아와 137명의 정상 대조군에서 혈청 TARC의 농도를 측정하여 아토피피부염을 가진 환아군에서 정상 대조군에 비해 혈청 TARC의 농도가 증가되어 있었고, 기존의 연구에서 보고한 바와 같이 TARC의 농도가 성인의 아토피피부염 뿐 아니라 소아의 아토피피부염을 평가하는 데 유용한 지표가 될 수 있음을 보였다.

IgE 매개성과 비 IgE 매개성 아토피피부염의 면역병리학적 기전은 다르다. 각각에서 생성되는 사이토카인들도 다른데, 비 IgE 매개성 아토피피부염에서 T 세포는 IgE 매개성 아토피피부염과 비슷한 양의 IL-5와 INF- γ_1 을 생성하지만, IL-4와 IL-13은 적게 생성한다.³⁾ 따라서 본 연구에서는 IgE 매개성 아토피피부염과 비 IgE 매개성 아토피피부염 각각에서 혈청 TARC의 농도가 정상대조군에 비해 유의하게 높으며, SCORAD 지수와 유의한 상관관계를 나타냄을 보였고, IgE 매개성 아토피피부염과 비 IgE 매개성 아토피피부염 모두에서 혈청 TARC의 농도는 아토피피부염의 진단 및 중증도를 나타내는 객관적인 지표라고 할 수 있겠다. 이전의 연구에서는 성인의 천식을 대상으로 아토피성과 비아토피성 천식 환자간에 혈장 TARC의 농도의 차이가 없었다고 보고된 바 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아에 비해 혈청 TARC 농도가 유의하게 높았으나, IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 SCORAD 지수도 유의

하게 높았으므로, 본 연구결과만으로 혈청 TARC 농도가 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아에 비해 IgE 매개성 아토피피부염 환아에서 더 높다고 단정짓기는 어려울 것으로 생각된다. 또한 IgE 매개성 아토피피부염과 비 IgE 매개성 아토피피부염과 정상대조군간에 혈청 TARC 농도의 범위가 넓게 겹쳐져 있다는 점에서 단지 혈청 TARC 농도를 1회 측정함으로 아토피피부염을 평가하는 것보다는 치료하면서 연속적으로 측정하여 그 변화를 봄으로써 아토피피부염의 조절상태를 객관적으로 평가하는 데 더 유용성이 있을 것으로 사료된다.

이전의 연구에서 말초혈액의 TARC 농도의 연령에 따른 변화가 있을 것으로 추측되었고,¹⁰⁾ TARC처럼 CCR4에 작용하는 Th2형의 케모카인인 macrophage-derived chemokine(MDC)의 경우에는 혈장 내 농도가 연령에 따라 뚜렷한 변화를 보이며, 16세 이전이 16세 이후보다 훨씬 높은 MDC 농도를 보였다고 하였다.²⁰⁾ TARC의 유용성을 높이기 위해서는 TARC 농도의 연령별 변화를 알아야 될 것으로 생각되나 아직까지 보고된 바가 없는 상태이다. 따라서 본 연구에서는 정상대조군 환아들에서 연령에 따른 TARC의 변화를 알아보고자 하였고, 연령의 증가에 따라 TARC의 농도가 감소함을 알 수 있었다. 그러므로 TARC의 농도로 아토피피부염의 중증도를 판단할 때는 연령에 따른 농도차이를 고려하여 평가해야 할 것으로 생각된다.

TARC는 피부염증반응 중 초기에 역할을 하기 때문에 치료의 표적이 될 수 있을 것으로 생각되고 있다. 감작된 쥐에서 항 TARC 항체로 전처치시켰을 때 ovalbumin에 의한 기도의 호산구증이 예방되고, CD4+ 림프구의 침착과 Th2형의 사이토카인의 농도가 감소하였다고 보고된 바 있다.²⁹⁾ TARC의 수용체인 CCR4의 길항제도 알레르기 질환의 새로운 치료로 사용될 수 있을 것으로 보고되고 있다.¹⁰⁾

결론적으로 본 연구에서는 소아의 IgE 매개성

아토피피부염과 비 IgE 매개성 아토피피부염 모두에서 혈청 TARC의 농도가 질병의 진단 및 중증도 평가에 객관적인 지표로 사용될 수 있으며, 정상 대조군에서 혈청 TARC의 농도가 연령의 증가에 따라 감소하는 경향이 있음을 관찰하였다.

요 약

목적 : TARC(thymus and activation-regulated chemokine)는 Th2 세포를 알레르기 염증이 발생한 장소로 이동시키는 역할을 하는 케모카인의 일종이다. 본 연구의 목적은 TARC가 소아의 아토피피부염을 진단하고 중증도를 선별하는 지표로 유용한지를 알아보고, 연령에 따른 TARC의 농도변화를 알아보고자 한다.

방법 : IgE 매개성 아토피피부염 환아 157명, 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아 107명, 정상 대조군 137명을 대상으로 혈청 TARC의 농도와 총 IgE 농도, 호산구수, 특이 IgE를 측정하였다.

결과 : 아토피피부염 환아에서 혈청 TARC의 농도는 정상대조군의 환아들에 비해 유의하게 높았다.(152.9±11.6 vs 56.7±5.2 pg/mL, $P < 0.05$) 혈청 TARC의 농도는 IgE 매개성 아토피피부염 환아($r=0.670$, $P < 0.05$)와 비 IgE 매개성 아토피피부염 환아($r=0.605$, $P < 0.05$) 모두에서 질병의 중증도와 유의한 상관관계를 보였다. 정상 대조군에서 혈청TARC의 농도는 연령의 증가에 따라 감소하는 경향을 보였다.($r=-0.201$, $P < 0.05$)

결론 : 본 연구에서 소아의 IgE 매개성 아토피피부염과 비 IgE 매개성 아토피피부염 모두에서 혈청 TARC의 농도가 질병의 진단 및 중증도 평가에 객관적인 지표로 사용될 수 있음을 알 수 있었다. 또한 정상 대조군에서 혈청 TARC의 농도가 연령의 증가에 따라 감소하는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92:44-7.
- 2) Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:399-408.
- 3) Bardana EJ. Immunoglobulin E-(IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004;59:25-9.
- 4) Kemp A, Bjorksten B. Immune deviation and the hygiene hypothesis : A review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:74-80.
- 5) Schultz LF, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
- 6) Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis : correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002;147:914-9.
- 7) Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials : what exactly are we measuring? *J Invest Dermatol* 2003; 120:932-41.
- 8) Vulcano M, Albanesi C, Stoppacciaro A, Bagnati R, D'Amico G, Struyf S, et al. Dendritic cells as a major source of macrophage-derived chemokine/CCL22 in vitro and in vivo. *Eur J Immunol* 2001;31:812-22.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Asano N, Mitsui H, et al. Increased serum cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27) levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:592–7.
 - 12) Gawara N, Yamashita T, Ote Y, Miura M, Terada N, Kurosawa M. TARC in allergic disease. *Allergy* 2002;57:180–1.
 - 13) Imai T, Yoshida T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Yoshie O. Molecular cloning of a novel T cell-directed CC chemokine expressed in thymus by signal sequence trap using Epstein–Barr virus vector. *J Biol Chem* 1996;271:21514–21.
 - 14) Nomiyama H, Imai T, Kusuda J, Miura R, Callen DF, Yoshie O. Assignment of the human CC chemokine gene TARC(SCYA17) to chromosome 16q13. *Genomics* 1997;40:211–3.
 - 15) Imai T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Yoshie O. The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 1997;272:15036–42.
 - 16) Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 1999;400:776–80.
 - 17) Furukawa H, Nakamura K, Zheng X, Tojo M, Noritaka O, Hitishi A, 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.
 - 18) DirkJan H, Marjolein BW, Bert O, Cristina L, Esther J, Carla BK, 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.
 - 19) Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, Alznauer F, Simon HU, Graeve T, et al. T cell-mediated Fas induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25–35.
 - 20) 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.
 - 21) Hirai S, Kageshita T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, Ono T. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;134:657–61.
 - 22) Yamashita N, Kaneko S, Kouno O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:410–6.
 - 23) Wolkerstorfer A, Laan MP, Savelkoul HFJ, Mulder PGH, Oudesluys–Murphy AM, Sukhai RN, et al. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998;138:431–5.
 - 24) Kawasaki S, Takizawa H, Yoneyama H, Nakayama T, Fujisawa R, Izumizaki M, et al. Intervention of thymus and activation-regulated chemokine attenuates the development of allergic airway inflammation and hyper-responsiveness in mice. *J Immunol* 2001;166:2055–62.