AARD
Allergy Asthma Respir Dis 4(3):174-180, May 2016 http://dx.doi.org/10.4168/aard.2016.4.3.174
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
ORIGINAL ARTICLE

천명이 있는 소아에서 인터페론-감마 유도 단백질 10 kDa의 임상적 특성

김범준, 배길성, 김환수, 전윤홍, 윤종서, 김현희, 김진택
가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Clinical characteristics of interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa in children with wheezing

Beom Joon Kim, Kil Seong Bae, Hwan Soo Kim, Yoon Hong Chun, Jong-Seo Yoon, Hyun Hee Kim, Jin Tack Kim
Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Recent studies have shown that interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa (IP-10/CXCL10) levels is increased in acute bronchiolitis and asthma. The aim of this study was to examine the levels of IP-10 in children with wheezing and whether it correlates with other clinical variables.
Methods: A total of 62 subjects children were hospitalized for lower respiratory tract infection with wheezing and visited the Emergency Department due to an acute exacerbation of asthma. IP-10 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay in the serum collected at admission. Serum IP-10 levels were evaluated for the relationships with age, sex, blood eosinophils counts, acute phase reactant, allergic sensitization, history of wheezing, and chest X-ray findings.
Results: Age showed a significant negative correlation with serum IP-10 levels ($P=0.002$). The serum levels of IP-10 were also significantly increased in patients with pneumonic infiltration on X-rays compared to those with normal or hyperinflation ($P<0.009$). There was no significant difference in the serum IP-10 level according to the other factors, including allergic sensitization.
Conclusion: Serum IP-10 is significantly associated with inflammation of the lung and age, but not with allergic inflammation.
(*Allergy Asthma Respir Dis 2016;4:174-180*)

Keywords: Interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa, Wheezing, Child

서 론

천명은 소아에서 흔히 발생하는 증상이며 병원에 내원하는 가장 빈번한 주소 중 하나이다.[1,2] 특히, 1세 미만의 영아 중 절반 정도에서 천명이 나타나며 대다수 소아가 학동기까지 적어도 한 번의 천명을 경험한다.[1,3]

천명을 유발하는 흔한 요인은 연령에 따라 차이가 있지만, 하기도 감염과 알레르기 감작이며, 천명의 많은 경우에서 감염성과 천식성이 혼재되어 있다.[1-4] 그러나, 소아에서는 검사에 대한 순응도가 낮아 가역적인 기도의 협착과 염증을 증명하는 객관적인 증거를 얻기 어려워, 천명에 대한 정확한 평가와 적절한 치료 선택에 어려운 점이 있다.[5]

Interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa (IP-10/CXCL10)은 CXC 케모카인 중 하나로 Th1 면역반응에 관여하여 호흡기의 염증을 포함한 감염성 질환, 면역 장애, 종양에서 증가한다고 알려졌다.[6] 이를 바탕으로 IP-10은 질환의 중등도를 예측하는 지표로 연구되고 있으며,[6] IP-10이 활동성 폐결핵을 조기 진단할 수 있다는 연구[7] 등이 보고되고 있다.

최근에는 천식과 세기관지염에서 IP-10의 증가가 보고되고 있어, IP-10이 천명을 평가하는 지표로 제기되고 있다.[8-14] 하지만 천명이 있는 소아에서 IP-10 증가의 의미는 아직 정확히 알려진 바가 없다. 천식 쥐 모델 연구에서 IP-10이 Th2 관련 기도 염증을 조절한다는

Correspondence to: Hyun Hee Kim http://orcid.org/0000-0002-7196-2894
Department of Pediatrics, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea
Tel: +82-31-820-3580, Fax: +82-31-821-3108, E-mail: hhkped@catholic.ac.kr
Received: August 4, 2015 **Revised:** October 12, 2015 **Accepted:** October 13, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
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/4.0/).

결과가 보고되었고,[8] 중증 천식 환자와 천식 악화 환자에서 IP-10의 증가를 관찰한 연구들이 있지만,[9-11] Th2 면역반응으로 주로 발생하는 알레르기성 염증에서 IP-10의 증가의 기전은 아직 명확하지 않다.[12] 또한 respiratory syncytial virus (RSV), human rhinovirus (HRV)에 의한 세기관지염에서 IP-10의 분비가 증가했다는 보고가 있지만,[13,14] 바이러스 감염 여부 이외에 IP-10 증가에 영향을 미칠 수 있는 요소가 고려되지 않았다. 얼마 전, 국외 연구에서 세기관지염 환아의 알레르기 과거력에 따라 IP-10을 비교하였을 때, 유의한 차이가 없음을 보고하였지만,[15] 알레르기비염과 아토피 피부염의 과거력 유무만으로 알레르기 관련군으로 정의하여 부족한 점이 있었다. 또한, 지금까지 소아에서 IP-10 연구는 천식과 같은 단일 질환이나 영유아처럼 특정 연령대를 대상으로 시행되었고 모든 연령의 소아를 대상으로 천명에서 IP-10의 분비 양상을 연구한 논문은 아직 없었다.

우리는 천명을 동반한 하기도 감염 환자와 급성 천식 악화 환자를 대상으로 IP-10의 분비 양상을 알아보고 염증 지표로서 임상적 의의를 확인해 보기로 하였다. 그리하여, 천명을 주소로 내원한 환아에서 성별, 연령, 호중구 수, 알레르기 감작 유무, 천명의 과거력 유무, 흉부 X-선 검사 소견에 따라 혈청 IP-10의 수치 차이를 비교 분석하였다. 특히 알레르기성 염증과 관계가 있으므로, 알레르기 감작된 환아의 IP-10 수치가 증가할 것이라 예상하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2008년 9월부터 2013년 12월까지 가톨릭대학교 서울성모병원 소아청소년과 호흡기 알레르기 클리닉을 통해 하기도 감염으로 입원한 환자 중 천명이 청진된 환자와 소아 응급실에 급성 천식 악화로 내원한 환자를 대상으로 하였다. 하기도 감염이란, 흉부 방사선 소견에서 과팽창 또는 폐렴성 침윤이 있거나, 신체 진찰 소견에서 수포음, 천명 등 하기도를 침범한 임상적 증거가 있는 경우로 정의하였다. 급성 천식 악화란, 첫째, 기침, 호흡곤란, 가슴 조임 증상 중 하나 이상을 호소하고, 둘째, 흉부 청진에서 천명이 들리고, 셋째 흉부 X-선 검사에서 정상 또는 경한 기관지 폐렴 소견이 보이는 경우로 정의하였다. 천명의 유무는 소아청소년과 알레르기 호흡기 전문의의 청진 소견을 바탕으로 하였다. 이들 중 보호자에게 연구용 혈청 보관에 대해 동의를 받은 62명을 연구 대상으로 하였다.

병력과 신체 진찰 소견, 흉부 X-선 검사에서 분절성 또는 대엽성 폐렴, 혹은 심한 기관지 폐렴 소견을 보이는 환자나, 이물흡인과 크룹 등의 상기도 폐쇄 질환, 위식도 역류, 폐종양, 선천성 심 질환, 면역저하 환자를 제외 대상으로 하였다

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과하였다.

2. 연구 방법

대상자 62명은 모두 질환에 대한 평가를 위하여 병력 청취, 흉부 X-선 검사, 혈액 검사를 시행받았다. 혈액검사 시행 후 남은 혈청을 영하 70°C에서 냉동 보관하였고, 연구 대상자 모집이 종료되었을 때 동시에 IP-10을 측정하였다. 환자에 대한 자료 수집은 의무기록 열람을 통하여 시행되었다. 기본적인 임상 양상은 연령, 성별, 발열 유무, 콧물, 코막힘 증상의 유무, 천명의 과거력을 조사하였다. 이전에 한 번이라도 천명이 나타난 경우에 천명의 과거력이 있는 것으로 정의하였다. 알레르기 질환의 과거력에는 천식, 아토피 피부염, 알레르기비염, 식품알레르기를 진단받은 적이 있는 환자를 포함하였다. 혈액검사로는 말초 혈액 백혈구 수, 중성구 비율, 호산구 수, 호산구 비율, C-반응단백, 적혈구 침강속도 등을 확인하였고 immunoblot assay MAST-inhalant (AdvanSure Allergy Screen, LG Life Science, Seoul, Korea)로 측정한 알레르겐 특이 IgE (*Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina*), 총 IgE 결과를 확인하였다. 알레르겐 특이 IgE 수치가 하나 이상 양성($\geq$0.35 IU/L)인 환자를 알레르기 감작으로, 모두 음성인 경우를 알레르기 비감작으로 분류하였다. 또한, 천식 예측 지표[16]를 참고하여 호산구 비율이 4% 미만과 4% 이상인 환자로 나누어 분류하였다. 흉부 X-선 검사는 정상, 과팽창, 폐렴성 침윤 소견으로 3가지로 나누어 분류하였으며 이는 영상의학과 의사의 판독 소견을 바탕으로 하였다.

IP-10의 수치는 환자들의 혈청 검체로 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Bio-Plex Pro Human Chemokine Assays; Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA) 를 사용하여 측정하였다. ELISA 측정의 하한치는 1.6 pg/mL이었다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 측정치는 연속변수는 중간값(최소값–최대값), 비연속변수는 빈도(%)로 기술하였다. 지표별 비교군 간 IP-10의 차이는, 두 군 간 비교에서는 각 군에서의 측정치가 정규 분포를 따르지 않아 Mann-Whitney *U*-test를 이용하였으며 흉부 X-선 검사와 같이 세 군 간 비교는 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. Kruskal-Wallis test의 사후 검증은 Dunn test로 하였다. Dunn test는 SAS macro로 수행하였다. IP-10과 각 지표의 상관관계 분석에서는 연속변수의 분포가 모두 정규분포를 벗어나 Spearman correlation analysis를 사용하였다. 복수 지표와 IP-10의 연관관계는 Multiple linear regression analysis을 사용하였다. 이때, 독립변수가 범주형인 폐렴성 침윤, 첫 번째 천명 변수는 가변수 처리하여 분석하였다.

통계학적 유의 수준은 0.05 미만으로 설정하였다.

Table 1. General characteristics of the patients (n=62)

Characteristic	Value
Age (yr)	4 (0.5–14)
<1	3
1–5	35
6–10	18
≥11	6
Sex	
Male	39 (62.9)
Female	23 (37.1)
Symptoms	
Fever	12 (19.4)
Rhinorrhea	32 (51.6)
History of allergy*	44 (71.0)
Laboratory results	
White blood cell (×10³/μL)	11,170 (4,570–30,530)
Neutrophil (%)	66.0 (11.1–93.6)
Eosinophil (%)	2.7 (0–21.0)
ANC (cells/μL)	7,184 (670–28,576)
ESR (mm/hr)	11.5 (0–69)
C-reactive protein (mg/dL)	0.43 (0–10.38)
Total IgE (IU/mL)	323 (5.8–3,440)
IP-10 (pg/mL)	1,070 (203–7,606)

Values are presented as median (range) or number (%).
ANC, absolute neutrophil count; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IP-10, interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa.
*History of allergy includes asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, food allergy.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

대상 환자는 총 62명이었으며, 외래를 통해 입원한 하기도 감염 환자는 8명, 소아 응급실에 천명 증상으로 내원한 환자는 54명이었다.

평균 연령은 4 (범위: 0.5–14세)세이었으며, 영아기(<1세) 3명, 유아기(1–5세) 35명, 학령기(6–10세) 18명, 청소년기 6명이었다. 남녀 비는 1.7:1로 남아가 39명(62.9%), 여아가 23명(37.1%)이었다(Table 1).

전체 환자 중 알레르기 감작 환자는 41명(66.1%), 알레르기 비감작 환자는 21명(33.9%)이었다. 천명의 과거력이 있는 환자는 41명(66.1%), 천명의 과거력이 없는 환자는 12명(19.3%)이었고, 9명(14.6%)은 기록의 누락으로 알 수 없었다. 호산구 비율이 4% 미만인 환자는 37명(59.7%), 4% 이상인 환자는 23명(37.1%)이었고, 2명(3.2%)의 기록은 누락되었다. 흉부 X-선 검사 결과는 정상 소견 31명(50.0%), 과팽창 소견 19명(30.6%), 폐렴성 침윤 소견 12명(19.4%)이었다(Table 2).

2. IP–10 증가와 관련된 인자의 분석

혈청 IP-10의 수치는 흉부 X-선 검사에서 정상 소견, 과팽창 소견, 폐렴성 침윤 소견으로 나누어 비교하였을 때, 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.009$) (Table 2). 사후 검정을 수행하였을 때, 폐렴성 침윤 소견과 정상 소견의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 성별, 알레르기 감작의 유무, 천명의 과거력 유무, 호산구 비율에 따른 혈청 IP-10 수치의 차이는 유의하지 않았다(Table 2).

흉부 X-선 검사 소견에 따라, 각각의 혈액학적 염증 지표의 차이

Table 2. Associations of IP-10 with factors in children with wheezing

Variable	Age (yr)	No. of cases (n=62)	IP-10 (pg/mL)	*P*-value
Sex				0.109
Male	4 (0.6–12)	39 (62.9)	948 (203–4,656)	
Female	5 (0.5–14)	23 (37.1)	1,392 (217–7,606)	
Allergic sensitization				0.388
No sensitization	4 (0.5–14)	21 (33.9)	1,061 (256–4,656)	
Sensitization	5 (3–12)	41 (66.1)	1,079 (203–7,606)	
Previous wheezing history				0.907
First wheezer	4 (0.9–10)	12 (19.3)	954 (279–4,656)	
Past wheezer	5 (0.5–12)	41 (66.1)	998 (203–3,567)	
Eosinophils count				0.092
<4	4 (0.5–12)	37 (59.7)	1,275 (203–7,606)	
≥4	7 (3–14)	23 (37.1)	963 (217–2,678)	
Chest X-ray				0.009
Normal	7 (0.5–14)	31 (50.0)	925 (203–3,860)	
Hyperinflation	4 (3–12)	19 (30.6)	1,283 (279–2,401)	
Pneumonic infiltration	3 (0.9–11)	12 (19.4)	2,558 (684–7,606)	

Values are presented as median (range) or number (%).
IP-10, interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa.

를 비교한 결과, 백혈구(P=0.129), 절대 호중구(P=0.170), 호산구 비율(P=0.240), C-반응단백(P=0.185), 적혈구 침강속도(P=0.234)는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

흉부 X-선 검사 소견에 따라, 정상, 과팽창, 폐렴성 침윤 세가지 소견으로 환자를 분류하여 각각에서 IP-10과 다른 혈액학적 염증 지표(백혈구, 절대 호중구 수, 호산구 비율, C-반응단백, 적혈구 침강속도)와 상관관계를 분석한 결과 폐렴성 침윤 소견이 있을 때, 절대 호중구 수와 IP-10이 유의한 음의 상관관계가 있었다(r=–0.608, P=0.035) (Table 4).

혈청 IP-10의 수치는 환자의 연령과 유의한 음의 상관관계를 보였으며(r=–0.38, P=0.002), 호산구 비율과 다른 혈액학적 염증 지표와는 유의한 관계를 보이지 않았다(Table 5).

혈청 IP-10 증가와 다변수의 관련을 확인하기 위해 다중 선형 회기 분석을 하였고 연령(β=–0.09, P=0.02)과 흉부 X-선의 폐렴성 침윤 소견(β=0.65, P=0.02)이 유의한 변수임을 확인하였다(Table 6).

고 찰

본 연구에서는 천명이 있는 소아에서 혈중 IP-10을 측정하였다. 그 결과, 연령과 IP-10은 음의 상관관계를 보였고, 흉부 X-선 검사에서 폐렴성 침윤 소견이 보일 때 혈중 IP-10이 유의하게 증가하였다.

Table 5. Correlation between IP-10 and factors in children with wheezing

Factor	IP-10 (n=62)	Coefficient	*P*-value
Age (yr)	62	–0.380	0.002
WBC (×10³/μL)	58	–0.167	0.211
Eosinophil (%)	60	–0.234	0.071
ANC (cells/μL)	58	–0.153	0.252
ESR (mm/hr)	60	–0.066	0.615
CRP (mg/dL)	62	0.074	0.569

IP-10, interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

Table 3. Associations of inflammatory factors with chest X-ray findings

Variable	Normal		Hyperinflation		Pneumonic infiltration		*P*-value
	Median (range)	No.*	Median (range)	No.*	Median (range)	No.*	
Eosinophil (%)	3.5 (0–13.2)	30	3.1 (0.1–21.0)	18	1.4 (0–7.4)	12	0.240
WBC (×10³/μL)	10,790 (6,100–19,130)	29	12,150 (4,920–30,530)	17	7,875 (4,570–18,570)	12	0.129
ESR (mm/hr)	9.0 (0.0–69.0)	30	11.0 (0.0–53.0)	18	17.5 (7.0–55.0)	12	0.234
CRP (mg/dL)	0.2 (0.0–2.5)	31	0.6 (0.0–2.8)	19	0.2 (0.1–10.4)	12	0.185
ANC (cells/μL)	6,942 (1,634–16,281)	29	8,515 (1,338–28,576)	17	5,645 (670–14,967)	12	0.170

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ANC, absolute neutrophil count; ESR, erythrocyte sedimentation rate.
*Number of cases.

Table 4. Correlation between IP-10 and other inflammatory factors according to chest X-ray findings

Factor	Normal			Hyperinflation			Pneumonic infiltration		
	No.*	Coefficient	*P*-value	No.*	Coefficient	*P*-value	No.*	Coefficient	*P*-value
Eosinophil	30	–0.085	0.655	18	–0.350	0.154	12	–0.294	0.354
WBC	29	0.037	0.849	17	0.049	0.851	12	–0.573	0.051
CRP	31	0.112	0.548	19	0.007	0.977	12	–0.438	0.154
ESR	30	–0.218	0.247	18	–0.107	0.671	12	–0.014	0.965
ANC	29	0.083	0.669	17	0.059	0.822	12	–0.608	0.035

IP-10, interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANC, absolute neutrophil count.
*Number of cases.

Table 6. Multiple regression analysis of IP-10 and factors in children with wheezing

Variable	Univariable			Multivariable		
	β	SE	*P*-value	β	SE	*P*-value
Allergic sensitization	–0.2393	0.2251	0.2922	-	-	-
Age	–0.1019	0.0315	0.0020	–0.0907	0.0377	0.0203
CXR: pneumonic infiltrarion	0.6606	0.2865	0.0247	0.6548	0.2870	0.0272
First wheezer	0.0977	0.2625	0.7114	0.0006	0.2478	0.9980
Eosinophil (>4%)	–0.0281	0.0269	0.3011	0.0252	0.0264	0.3450

IP-10, interferon-gamma-inducible protein of 10 kDa; SE, standard error; CXR, chest X-ray.

IP-10의 증가는 알레르기 감작과는 관련이 없었다.

소아에서 IP-10 연구는 세기관지염, 천식과 같은 단일 질환에서 주로 시행되어 소아의 특정 연령을 대상으로 하였기 때문에 전체 소아를 대상으로 한 IP-10 연구는 거의 없어, 연령과 IP-10의 관계는 많이 보고되어 있지 않다. 정상 소아의 IP-10 평균 수치는 정상인을 대상으로 사이토카인들을 측정한 연구에서 보고되어 있다. 이들 연구에서 IP-10은 연령에 따른 유의한 차이가 없었다.[17,18] 최근 Kato 등[19]은 이번 연구와 비슷하게 연령에 따라 IP-10의 차이가 있음을 보고하였다. 이들은 일본 천식 가이드라인에 합당한 환자를 대상으로 27가지의 사이토카인을 측정하였고, IP-10만 연령과 관련이 있었다. 이 연구에서 IP-10은 3세 미만의 환자군에서 3세 이상의 환자군보다 유의하게 높은 수치가 관찰되었다. 대조군인 정상아에서 IP-10 수치는 연령에 무관하였다. 이들은 천식성 환자에서 연령에 따른 사이토카인, 특히 IP-10의 수치 차이를 처음 보고한 논문이라 설명하였고, 그 기전에 대해서는 명확하게 설명하지 못하였다. 다만, IP-10 분비를 유도하는 감마-인터페론의 수치는 차이가 없었다는 점과 HRV, RSV 감염에 의한 천식 악화에서 IP-10이 증가하였다는 점을 근거로 감마-인터페론과 관련이 적은 HRV 의 복제와 관련이 있을 것이라는 추론을 하였다. 본 연구에서는 특정 연령을 기준으로 나누어진 두 그룹 간의 비교가 아니라, 모든 연령대의 소아에서 IP-10을 비교하였다. 그 결과, IP-10과 연령은 유의한 음의 상관관계를 보였다. 대상의 수가 많지 않지만 이것은 거의 보고되지 않은 결과이다. 우리 연구에서도 명확한 기전과 원인은 알 수 없었지만 정상아에서와 달리 천명이 나타나는 질환에서는 연령이 어릴수록 IP-10의 생성이 증가함을 알게 되었다. 이러한 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요해 보인다.

IP-10의 수치는 흉부 X-선 검사에서 폐렴성 침윤 소견이 있는 환자에서 유의한 증가를 보였다. 흉부 X-선 사진의 폐렴성 침윤의 정도는 염증의 정도를 나타내는 척도가 되기 때문에,[20] 이번 연구의 결과로 IP-10이 하기도의 염증을 반영하는 지표임을 재확인하였다.[6] 또 다른 염증 지표로 알려진 C-반응단백과 흉부 X-선 사진의 폐렴성 침윤 정도가 유의한 상관관계를 나타내 C-반응단백이 폐렴의 중등도를 간편히 알려주는 지표가 될 수 있음을 제시한 연구가 있다.[20] 이번 연구에서는 심한 폐렴은 제외대상이었기 때문에 추가 분석이 불가능하였지만, IP-10도 C-반응단백처럼 폐렴의 정도와 상관관계가 있는지에 대해 추가 연구가 필요해 보인다.

또한, 흉부 X-선 검사에서 정상 소견과, 과팽창 소견에 비해 저명하게 폐렴성 침윤 소견에서 IP-10의 증가가 관찰되었기 때문에, 천명 환자에서 IP-10이 상승하였을 때, 폐렴이 동반되었는지 더욱 자세히 고려해 보아야 하겠다. 천명이나 만성 기침이 있는 환아에서 모두 흉부 X-선 검사를 시행하는 것은 연구마다 다른 관점을 나타내어 의견이 갈린다.[21-24] 과거 연구에서는 폐렴을 비롯하여 무기폐, 기흉 등 천식에 동반되는 합병증과 구조적인 문제를 감별하기 위해 흉부 X-선 검사를 기본 검사로 시행해야 한다고 주장하였다.[21,22] 하지만 방사선 조사에 대한 위험 등으로 선택적으로 시행해야 한다는 주장도 있다.[23,24] 폐렴성 침윤이 있는 환자군에서 IP-10의 유의한 증가가 관찰되었기 때문에, IP-10이 상승한 천식 환자에서는 폐렴 합병증 동반 가능성에 대한 평가를 위해 흉부 X-선 검사를 조금 더 적극적으로 고려해 볼 필요가 있겠다.

우리는 흉부 X-선 검사 소견에 따라, 정상, 과팽창, 폐렴성 침윤 세가지 소견으로 환자를 분류하여 각각에서 IP-10과 혈액학적 염증 지표와 상관관계를 분석하였다. 이를 통해 IP-10과 함께 증가 양상을 보이는 지표를 찾아 보았지만 유의한 결과는 없었다. 다만, 폐렴성 침윤 소견이 있을 때, 절대 호중구 수와 IP-10이 유의한 역 상관관계가 있었다. 이는 조혈모세포를 억제하는 IP-10의 역할과 관련이 있을 것으로 생각된다.[25]

그리고, 흉부 X-선 검사 소견에 따른 세 군에서 각각의 혈액학적 염증 지표는 IP-10 처럼 유의한 차이를 보이는 것이 있는지 알아보았다. 그 결과 통계적으로 유의한 차이를 보이는 지표는 없었다. 우선 백혈구, C-반응단백 등 폐렴의 정도와 관련이 있다고 알려진 염증 지표가 유의한 차이가 없었던 점은 이번 연구의 대상이 경한 폐렴성 침윤에 한정되었기 때문으로 생각한다.[20] 이번 연구는 폐렴과 IP-10의 관계를 본 것이 아니기 때문에 추후 연구에서 IP-10이 다른 염증 지표보다 폐렴에서 더 민감한 지표인지 더 세부적인 관련성을 알아볼 필요가 있다고 생각한다.

호흡기 질환에서 IP-10이 증가한다고 알려진 대표적인 질환은 주로 Th1 면역과 관련된 사르코이드증, 폐결핵, 그리고 RSV, HRV, 마이코플라스마 감염 등이다.[6,26] 하지만 최근에는 세기관지염, 천식 환아를 대상으로 IP-10과 알레르기성 염증의 관련성에 대한 연구들이 보고되고 있다. Th1 면역에 관여하는 케모카인인 IP-10이 알레르기성 염증에 작용하는 역할은 아직 잘 알려지지 않았다.[11,12] 세기관지염 또는 천식 악화 환자에서 RSV 또는 HRV의 감염이 혈청 IP-10의 수치를 증가시킨다는 연구들도 보고되고 있다.[27,28] 이러한 연구의 제한점으로 대다수의 대상자들이 혈중 IgE 수치나 eosinophil 수치가 높게 나타났음에도 알레르기 감작과의 비교는 없었다는 것이었다.[28] 이러한 제한점에 대해, 세기관지염 환아에서 알레르기 유무에 따라 IP-10의 차이를 비교한 연구가 있었지만 알레르기 유무를 아토피 피부염, 알레르기비염의 과거력으로 정의하였기 때문에 알레르기성 질환과의 관련성을 대표하기에는 부족하였다.[15] 본 연구에서는 집먼지진드기 흡입항원 감작의 유무로 IP-10 차이를 비교하였다. 흡입항원에의 감작은 modified asthma predictive index[16]의 주 항목에 해당하며, 기도과민성과 관련이 있어 천식의 발현의 중요한 위험 인자임이 다양한 연구를 통해 알려져 있다.[29,30] 따라서 알레르기 감작의 유무에 따른 IP-10의 차이는 기존에 알려진 알레르기성 염증과 IP-10의 관련성을 연구하는 데 도움이 될 것이라는 가정을 하였다. 하지만 이번 연구 결과, IP-10은 알

레르기 감작의 유무에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 천명의 원인이 되는 기도 염증 반응에서 알레르기 감작은 IP-10 증가에 관여하지 않았거나, 바이러스 감염 등 다른 원인에 비해 영향이 적었을 것이라고 추론해 볼 수 있다. 천식에서 IP-10의 증가는 사르코이드증 같은 Th1 면역반응과 관련된 질환에서의 증가보다는 증가폭이 적었다는 연구[9]가 이를 뒷받침한다. 알레르기성 염증에서 IP-10이 증가한다고 알려져 있지만, 이번 연구에서는 알레르기 감작과의 연관성은 찾지 못하였다. 이번 연구는 두 가지 집먼지진드기 흡입항원만 검사하였기 때문에 연령에 맞는 다양한 항원에 대한 추가 연구가 좀 더 명확한 결론을 가져다 줄 것으로 생각한다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 정상 대조군과의 비교가 없어 정상아보다 IP-10이 증가하였는지 알 수 없으며, IP-10이 유의하게 증가한 항목에 대해서도 천명 환아에게서만 나타나는 특징이라고 단정할 수 없다. 둘째, 바이러스 감염에 대한 비교가 없었다. 일부 환아에서만 호흡기 바이러스 검사를 시행하여 기존에 알려진 바이러스 감염 시 IP-10이 증가하는 것을 배제하지 못하였다. 셋째, 응급실에 내원하거나 병실에 입원하였을 때를 기준으로 채혈하였기 때문에 증상 발현 후 같은 기간 내에 채혈이 되지 못하였고, 후향적으로 의무기록 열람을 하였기 때문에 기록이 불충분하여 증상 발현과 채혈 시점을 모두 알기는 어려웠다. 또한, 흉부 X-선 사진이 여러 의사에 의해 판독되어 판독 기준이 상이할 수 있는 점, 흡입항원에의 감작검사를 집먼지진드기 두 종류에만 국한한 것, 검체 보관 기간이 환자마다 상이한 점 등이 검사 결과 신뢰도를 떨어뜨리는 제한점으로 생각한다.

하지만 이번 연구는 천명이 있는 모든 연령의 소아를 대상으로 IP-10의 분비를 분석하였다는 점과 바이러스뿐만 아니라 다른 임상 지표와 IP-10의 관련성을 분석하였다는 것이 다른 연구와 차별화될 수 있는 점이다. 이번 연구 결과, 연령과 IP-10이 음의 상관관계를 보이는 것에 대하여, 더 많은 환아를 대상으로 연구를 진행한다면 연령에 따른 기준치를 확립할 수 있을 것으로 생각한다. 또한 연령별 IP-10의 분비 차이에 대해 자세한 기전을 연구하면 연령에 따른 염증반응의 차이를 알 수 있을 것으로 생각한다. 흉부 X-선 사진의 폐렴성 침윤 중등도에 따라 IP-10의 수치를 비교한다면 염증의 중등도 평가의 지표로 IP-10을 사용할 수 있을지 알아보는 연구가 될 것이다. 마지막으로 알레르기성 염증 질환과 IP-10의 관련성은 반복적인 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 본 연구에서는 천명이 나타난 소아에서 IP-10을 측정하여 연령과 음의 상관관계가 있음을 알 수 있었고, 흉부 X-선 검사에서 폐렴성 침윤 소견이 있을 때 IP-10의 유의한 증가를 관찰할 수 있었다. 알레르기 감작을 포함하여 천명의 과거력, 호산구 수 등 다른 지표는 관련이 없었다. IP-10은 염증 지표로 유용하다는 것을 재확인하였고 알레르기성 염증과의 관련성은 추가적인 연구가 더 필요해 보인다. 대규모 연구를 통하여 연령별 기준치를 확립하는 것도 필요해 보인다.

REFERENCES

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-8.
2. Suh DI, Koh YY. Early childhood wheezing: various natural courses and their relationship to later asthma. Korean J Pediatr 2012;55:259-64.
3. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. Clin Rev Allergy Immunol 2002;22:33-44.
4. Yu JH, Yoo Y, Kang H, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness and atopy in 6-8 year old children according to the history of wheezing in early childhood. Korean J Pediatr 2004;47:873-8.
5. Gaillard EA, McNamara PS, Murray CS, Pavord ID, Shields MD. Blood eosinophils as a marker of likely corticosteroid response in children with preschool wheeze: time for an eosinophil guided clinical trial? Clin Exp Allergy 2015;45:1384-95.
6. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. Cytokine Growth Factor Rev 2011;22:121-30.
7. Park MY, Kim SY, Hwang SH, Kim JE, Lee MK, Lee CH, et al. Preliminary study for elevated serum CXCL10 and CXCL11 in active pulmonary tuberculosis compared with the other pulmonary diseases. Tuberc Respir Dis 2009;66:205-10.
8. Medoff BD, Sauty A, Tager AM, Maclean JA, Smith RN, Mathew A, et al. IFN-gamma-inducible protein 10 (CXCL10) contributes to airway hyperreactivity and airway inflammation in a mouse model of asthma. J Immunol 2002;168:5278-86.
9. Miotto D, Christodoulopoulos P, Olivenstein R, Taha R, Cameron L, Tsicopoulos A, et al. Expression of IFN-gamma-inducible protein; monocyte chemotactic proteins 1, 3, and 4; and eotaxin in TH1- and TH2-mediated lung diseases. J Allergy Clin Immunol 2001;107:664-70.
10. Brasier AR, Victor S, Boetticher G, Ju H, Lee C, Bleecker ER, et al. Molecular phenotyping of severe asthma using pattern recognition of bronchoalveolar lavage-derived cytokines. J Allergy Clin Immunol 2008;121:30-7.e6.
11. Lai ST, Hung CH, Hua YM, Hsu SH, Jong YJ, Suen JL. T-helper 1-related chemokines in the exacerbation of childhood asthma. Pediatr Int 2008;50:99-102.
12. Tworek D, Kuna P, Młynarski W, Gorski P, Pietras T, Antczak A. MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10) and I-TAC (CXCL11) concentrations after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. Arch Med Sci 2013;9:849-53.
13. Cakebread JA, Haitchi HM, Xu Y, Holgate ST, Roberts G, Davies DE. Rhinovirus-16 induced release of IP-10 and IL-8 is augmented by Th2 cytokines in a pediatric bronchial epithelial cell model. PLoS One 2014;9:e94010.
14. Roe MF, Bloxham DM, Cowburn AS, O'Donnell DR. Changes in helper lymphocyte chemokine receptor expression and elevation of IP-10 during acute respiratory syncytial virus infection in infants. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:229-34.
15. Zou LP, Xu XJ, Zhang Y, Wang W. Roles of CXCR3 on lymphocytes and IP-10 of peripheral blood in infants with bronchiolitis. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2015;17:155-8.
16. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Im-

munol 2004;114:1282-7.
17. Biancotto A, Wank A, Perl S, Cook W, Olnes MJ, Dagur PK, et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. PLoS One 2013;8:e76091.
18. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. Mediators Inflamm 2013;2013:434010.
19. Kato M, Suzuki K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. Allergol Int 2015;64 Suppl:S64-70.
20. Tamayose M, Fujita J, Parrott G, Miyagi K, Maeshiro T, Hirata T, et al. Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 2015;21:456-63.
21. Pickup CM, Nee PA, Randall PE. Radiographic features in 1016 adults admitted to hospital with acute asthma. J Accid Emerg Med 1994;11:234-7.
22. Farber D, Bauer CP, Hahn H. Radiologic findings and differential diagnosis of bronchial asthma in childhood. Radiologe 1990;30:319-23.
23. Ismail Y, Loo CS, Zahary MK. The value of routine chest radiographs in acute asthma admissions. Singapore Med J 1994;35:171-2.
24. Halaby C, Feuerman M, Barlev D, Pirzada M. Chest radiography in supporting the diagnosis of asthma in children with persistent cough. Postgrad Med 2014;126:117-22.
25. Sarris AH, Broxmeyer HE, Wirthmueller U, Karasavvas N, Cooper S, Lu L, et al. Human interferon-inducible protein 10: expression and purification of recombinant protein demonstrate inhibition of early human hematopoietic progenitors. J Exp Med 1993;178:1127-32.
26. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2014;13:272-80.
27. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. Pediatr Allergy Immunol 2011;22(1 Pt 2):e87-94.
28. Wark PA, Bucchieri F, Johnston SL, Gibson PG, Hamilton L, Mimica J, et al. IFN-gamma-induced protein 10 is a novel biomarker of rhinovirus-induced asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2007;120:586-93.
29. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. Lancet 2000;356:1392-7.
30. Johnson JR, Wiley RE, Fattouh R, Swirski FK, Gajewska BU, Coyle AJ, et al. Continuous exposure to house dust mite elicits chronic airway inflammation and structural remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:378-85.