

# 소아 천식군과 영유아 천명군에서 혈청 내 가용성 ST2 상승의 의의

추미애, 이형직, 이은주, 홍석진, 박혜진, 이계향, 정혜리

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

## Increased serum soluble ST2 in asthmatic children and recurrent early wheezers

Mi Ae Chu, Hyung Jik Lee, Eun Joo Lee, Suk Jin Hong, Hye Jin Park, Kye Hyang Lee, Hai Lee Chung

Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** Soluble ST2 (sST2) has been reported to regulate Th<sub>2</sub> response. In this study, serum levels of sST2 and other cytokines were measured in recurrent early wheezers and asthmatic children. We aimed to investigate if there are any differences or similarities in Th1 or Th2 response between those two patient groups.

**Methods:** Fifty-nine patients admitted with exacerbation of wheezing or asthma were enrolled. Two patient groups were defined: children with atopic asthma ( $\geq 6$  years,  $n=21$ ) and recurrent early wheezers ( $\leq 2$  years,  $n=38$ ). Recurrent early wheezers were divided based on their atopic status: 19 were atopic and 19 were nonatopic. sST2, interleukin (IL) 33, IL-5, and interferon (IFN)- $\gamma$  were measured in serum samples collected on admission. Cytokine levels in both patient groups were compared with their age-matched controls and evaluated the relationship with blood eosinophils, serum IgE levels, and also with the severity of symptom.

**Results:** sST2 and IL-5 were significantly increased both in asthmatic children ( $P=0.02$ ,  $P=0.004$ ) and recurrent early wheezers ( $P=0.01$ ,  $P=0.001$ ) compared to their age-matched controls. IL-5 was significantly higher in atopic wheezers compared with non-atopic wheezers ( $P=0.04$ ). Severity score showed a positive correlation with sST2 and IFN- $\gamma$  in asthmatic children, but only with IFN- $\gamma$  in early wheezers. There was an inverse correlation between sST2 and blood eosinophil counts both in asthmatic children and atopic recurrent wheezers.

**Conclusion:** Our study suggests that sST2 might regulate allergic inflammation by suppressing eosinophilia and play an important role in pathophysiology of acute exacerbation of wheezing or asthma both in asthmatic children and early wheezers. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:314-320)

**Keywords:** ST2, Cytokine, Asthma, Child

## 서론

ST2는 interleukin (IL) 1 수용체 계열에 속하며, 세포막에 존재하는 ST2L, 가용성으로 혈청에서 검출되는 soluble ST2 (sST2), 그리고 주로 위장관에 분포한다고 알려진 ST2V 등 3가지 isoform이 보고되어 있다.<sup>1)</sup> 이들 중 Th2 림프구의 세포막에 존재하는 ST2L과 그 리간드인 IL-33의 결합은 IL-4, IL-5, IL-13 등 Th2 사이토카인들

의 표현을 증대시켜 호산구성 염증반응과 IgE의 생성 증가를 유도하는 것으로 알려져 있다.<sup>2-4)</sup> 혈청 내에 존재하는 sST2의 역할에 대해서는 아직 확실하지 않은 부분이 많으나 IL-33과 경쟁적으로 결합하여 Th2 면역반응을 억제하는 decoy 수용체로서 작용하여 알레르기성 염증반응의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며<sup>4-6)</sup> 실제로 이전 연구들에서 급성 천식 악화 상태의 환자들에서 증가되어 있는 현상이 관찰된 바 있다.<sup>7,8)</sup>

Correspondence to: Hai Lee Chung

Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4245, Fax: +82-53-622-4240, E-mail: hlchung@cu.ac.kr

Received: August 2, 2013 Revised: September 8, 2013 Accepted: September 8, 2013

© 2013 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/3.0/>).

많은 소아 천식 환자들이 영유아기에 처음 천명을 경험하며 호흡기의 잦은 바이러스 감염과 관련된 이 시기의 반복되는 천명은 이후 소아 천식의 발생과 중요한 관련성을 가지는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 아토피천식을 가진 학동기 소아들과 반복적인 천명 증상을 가진 영유아들에서 관찰되는 면역반응에 어떤 공통점이나 차이가 있는지 조사해 보고자 하였다. 본 연구에서는 급성 천식 악화 또는 천명 증상의 재발로 인해 입원하였던 두 환자군, 즉, 6세 이상의 아토피 소아 천식군과 2세 이하의 반복적인 천명군을 선정하였다. 이들 두 군의 입원 당시의 혈청에서 sST2와 IL-33을 측정하였고, 또한 Th1 및 Th2 면역반응의 표지자인 IL-5와 interferon (IFN)- $\gamma$ 를 함께 측정하였다. 이들 측정치들이 두 환자군과 동일한 연령의 두 대조군 측정치들과 각각 비교하여 차이가 있는지 조사하였으며 환자군에서 관찰되는 임상 양상과의 관련성도 조사하였다. 또한 3세 이하의 반복적인 천명군은 아토피 유무에 따라 다시 두 군으로 나누어 양 군 간에 이들 사이토카인 반응의 차이를 보이는지 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

대상 환자군은 두 군으로, 급성 천식 악화로 인해 입원하였던 6세 이상의 아토피 소아 천식군( $n=21$ )과 3회 이상 천명의 병력을 가지고 있으면서 급성 천명 증상의 재발로 인해 입원하였던 2세 이하의 반복적인 천명군( $n=38$ )으로 정의하였다. 2세 이하의 반복적인 천명군은 아토피 유무에 따라 다시 아토피군( $n=19$ )과 비아토피군( $n=19$ )으로 분류하였다.

소아 천식군에는 이전에 시행하였던 메타콜린 유발 시험에서 16 mg/mL 이하의 PC<sub>20</sub> 값이 관찰되었거나, 기관지 확장제에 대한 12% 이상의 forced expiratory volume in 1 second 증가가 관찰되어 천식으로 진단 받은 6세 이상의 소아들이 포함되었다. 천식 악화와 관련된 상기도 질환의 증상이 동반되었던 경우는 대상군에서 제외되었다.

반복적인 천명군에 포함된 2세 이하 소아들은 모두 재태 연령 38주 이후에 출생한 만삭아들이었고 만성 폐질환, 선천성 심장병을 비롯한 다른 선천성 질환을 가지고 있는 경우는 제외하였다. 소아 천식군에서와 달리 이 군에 포함된 소아들에서 급성 천명의 재발은 대부분 선행하는 상기도 감염 증상을 동반하였다. 두 환자군 모두에서 입원 전 4주 이내에 전신 스테로이드제가 처방된 경우는 대상군에서 제외되었다.

아토피는 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 0.35 kU/L 이상의 특이 IgE 항체를 가지고 있거나(ImmunoCAP, Phadia, Uppsala, Sweden), 알레르기 피부시험(skin prick test)에서 1개 이상의 양성 반응을 보였거나(Allergopharma, Reinbeck, Germany), 연령에 비

해 높은 혈청 IgE ( $>$  평균치+2 standard deviation)를 나타낸 경우로 정의하였다.<sup>9)</sup> 알레르기 피부시험의 경우 히스타민에 대해 3 mm 이상, 음성 대조액에 대해 음성 반응을 보이면서 알레르겐에 대한 팽진의 크기가 히스타민에 대한 팽진 크기 이상인 경우를(allergen/histamine ratio  $\geq 1$ ) 양성으로 판정하였다.

입원 중 호흡기 증상의 심한 정도는 증상 점수(severity score)로 나타내었다. 입원 중 산소 흡입을 하지 않은 상태에서 산소 포화도 92% 이하, 빈호흡, 흉부 함몰 소견, 1주일 이상의 입원 기간 등을 심한 증상으로 정하고 각각을 1점으로 하여 이들 증상들이 관찰되지 않았던 경우를 0점으로 하고 0에서 4까지의 증상 점수를 산정하였다.

반복적인 천명군은 퇴원 이후 1년 동안의 임상 경과를 조사하여 천명성 질환의 재발 유무를 확인하였다. 소아들이 본 병원을 방문하였던 의무 기록을 검토하여 확인하였고 1년 동안 병원을 방문한 기록이 없었던 소아들에서는 보호자에게 전화를 하여 조사하였다.

두 환자군과 동일한 연령대의 두 대조군을 각각 15명씩 선정하였으며, 이들은 경미한 외과적 수술을 위해 입원하였던 소아들로서 입원 당시 호흡기 감염이나 다른 감염의 증상이 없었고 알레르기 질환이나 다른 염증성 질환의 병력을 가지지 않은 경우로 정하였다.

본 연구는 대구가톨릭대학병원 임상심사위원회(Institutional Review Board)의 심의를 받아 보호자 동의 하에 수행되었다.

### 2. 방법

sST2, IL-33, IL-5 및 IFN- $\gamma$ 의 측정을 위하여 입원 당시 대상 환자군들과 대조군에서 채혈 후 혈청을 분리하여 분석 전까지 영하 70°C에 보관하였고 이 들 사이토카인의 측정은 Quantikine colorimetric sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits들을 이용하여 이루어졌다: sST2 및 IFN- $\gamma$  (R&D, Minneapolis, MN, USA), IL-33 (Enzo Life Sciences Inc., Farmingdale, NY, USA), IL-5 (Abcam, Cambridge, UK). ELISA 측정의 하한치는 sST2는 5 pg/mL, IFN- $\gamma$ 는 8 pg/mL, IL-33은 1.7 pg/mL, 그리고 IL-5는 1.7 pg/mL이었다.

2세 이하 반복적 천명군 소아들에서는 입원 당시 채취한 비인두 분비물에서 급성 천명 증상의 재발과 관련된 호흡기 바이러스 감염을 확인하기 위하여 multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction (Real-Q RV Detection KIT, BioSewoom, Seoul, Korea)을 이용하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 각각의 사이토카인 측정치들은 평균과 표준편차를 이용하여 표시하였다. 두 군 간 비교에서는 각 군에서의 측정치가 정규 분포를 보이지 않는 경우가 있어서 그 결과의 비교에는 Mann-Whitney U test를 이용하였으며 양 군 간 빈도의 비교에서는 Fisher

exact test를 이용하였다. 상관관계 분석에는 Pearson 또는 Spearman correlation coefficient를 이용하였다.  $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

## 결 과

### 1. 대상군의 임상적 특징

두 환자군, 아토피 소아 천식군과 반복적 천명군들과 각 연령별 대조군들 간에 연령 및 성별의 차이는 없었다(Table 1).

2세 이하의 반복적 천명군( $n=38$ )을 아토피군( $n=19$ )과 비아토피군( $n=19$ )으로 구분하여 비교해 보았을 때 연령, 성별 및 입원 중 증상의 심한 정도, 일반적인 검사실 소견에는 차이가 없었고, 혈청 총 IgE 치는 아토피군에서 유의하게 높았다( $P < 0.0001$ ) (Table 2). 퇴원 이후 1년간의 경과를 추적하여 천명의 재발이 있었던 군( $n=28$ )과 없었던 군( $n=10$ )으로 구분하였을 때도 두 군 간 임상 양상과 검사실 소견에는 차이가 없었다(Table 3).

반복적 천명군에 속한 모든 소아들에서 입원 전 상기도 감염 증

상의 동반이 관찰되었으나 비인두 분비물의 바이러스 검사에서는 28명(73%)에서 원인 바이러스가 검출되었고 10명에서는 확인이 되지 않았다. 검출된 바이러스들은 respiratory syncytial virus (15명), rhinovirus (3명), bocavirus (3명), adenovirus (1명), influenza A virus (1명), 중독 감염(5명) 등이었다.

### 2. 소아 천식군 및 반복적 천명군과 각 연령별 대조군 간의 사이토카인 반응

입원 당시 분리한 혈청에서 측정된 sST2의 측정치는 아토피 천식군과 반복적 천명군에서 모두 연령별 대조군과 비교하여 증가해 있는 양상을 보였다( $P = 0.02$ ,  $P = 0.01$ , respectively). IL-5의 측정치도 아토피 천식군과 반복적 천명군에서 모두 연령별 대조군과 비교하여 증가해 있는 양상을 보였다( $P = 0.004$ ,  $P = 0.001$ , respectively).

IL-33은 아토피 천식군에서 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았으며 반복적 천명군에서도 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다( $P = 0.6$ ,  $P = 0.2$ , respectively). 또한 IFN- $\gamma$ 는 아토피 천식군에서 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았

**Table 1.** Demographic findings and serum cytokine levels in patient groups and age-matched controls

Variable	Young children group		P-value	Older children group		P-value
	Recurrent wheezer (n=38)	Control (n=15)		Atopic asthmatic (n=21)	Control (n=15)	
Age, mean (range)	10.8 (8–24)*	12.3 (11–24)*	0.800	9.1 (6–14) <sup>†</sup>	8.6 (8–12) <sup>†</sup>	0.800
Male sex, n (%)	24 (63)	7 (46)	0.200	16 (76)	8 (53)	0.300
Blood eosinophils (/mL)	215±235	177±121	0.400	400±418	152±82	0.200
IL-33 (pg/mL)	38.5±37.9	12.7±12.1	0.200	21.9±22.8	19.3±17.9	0.600
sST2 (pg/mL)	786.4±441.5	462.3±212.1	0.010	733.6±406.4	440.5±163.3	0.020
IL-5 (pg/mL)	2.2±3.5	0.8±0.4	0.001	3.4±5.1	1.0±0.4	0.004
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	17.4±12.9	16.7±8.1	0.700	13.8±16.5	8.7±4.9	0.600

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

IL, interleukin; sST2, soluble ST2; IFN, interferon.

\*Months. <sup>†</sup>Years.

**Table 2.** Demographic findings and cytokine levels in atopic and nonatopic wheezers

Variable	Atopic wheezer (n=19)	Nonatopic wheezer (n=19)	P-value
Age (mo), mean (range)	10.4 (8–24)	11.8 (9–24)	0.4000
Male sex, n (%)	13 (68)	11 (58)	0.2000
Parental allergic disease, n (%)	11 (58)	2 (10)	0.0040
Severity score, median (range)	2 (0–4)	2 (0–4)	0.8000
Wheezing relapse, n (%)	12 (63)	16 (84)	0.3000
Total serum IgE (kU/mL)	286.6±253.2	34.9±21.1	0.0001
Blood eosinophils (/mL)	248±263	182±204	0.4000
IL-33 (pg/mL)	37.3±42.6	37.9±53.9	0.6000
sST2 (pg/mL)	697.5±263.8	875.3±561.8	0.9000
IL-5 (pg/mL)	2.5±3.9	1.9±3.1	0.0400
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	16.5±14.6	18.2±11.3	0.9000

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

IL, interleukin; sST2, soluble ST2; IFN, interferon.

**Table 3.** Demographic findings and serum cytokine levels in patients with vs. without wheezing relapse after discharge

	Patients with relapse (n=28)	Patients without relapse (n=10)	P-value
Age (mo), mean (range)	10.2 (8–24)	10.6 (8–24)	0.8
Male sex, n (%)	16 (57)	5 (50)	0.7
Severity score, median (range)	2 (0–4)	2 (0–4)	0.2
Atopic patients, n (%)	12 (43)	7 (70)	0.3
Blood eosinophils (/mL)	222±247	176±204	0.6
Total serum IgE (kU/L)	139.8±218.1	255.0±191.7	0.1
IL-33 (pg/mL)	62.3±66.4	37.1±49.5	0.2
sST2 (pg/mL)	821.9±413.1	696.2±479.9	0.2
IL-5 (pg/mL)	2.5±4.1	1.3±0.4	0.9
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	19.6±13.9	14.8±7.6	0.5

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.  
IL, interleukin; sST2, soluble ST2; IFN, interferon.

**Table 4.** Correlation between severity score and each cytokine level in two patient groups

	Recurrent wheezer (n=38)		Atopic asthmatic (n=21)	
	r	P-value	r	P-value
IL-33	0.09	0.20	0.42	0.200
sST2	0.04	0.80	0.63	0.004
IL-5	0.22	0.20	0.16	0.500
IFN- $\gamma$	0.35	0.03	0.46	0.030

IL, interleukin; sST2, soluble ST2; IFN, interferon.

으며 반복적 천명군에서도 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.6$ ,  $P=0.7$ , respectively) (Table 1).

### 3. 반복적 천명군에서 아토피 유무 및 천명 재발에 따른 사이토카인 반응

sST2와 IL-33 측정치들은 아토피군과 비아토피 군에서의 측정치 간에 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.6$ ,  $P=0.9$ , respectively). IL-5 측정치는 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 높은 측정치를 나타내었으나( $P=0.04$ ), IFN- $\gamma$  측정치는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.9$ ) (Table 2).

퇴원 후 1년간의 추적 관찰에서 천명의 재발이 관찰되었던 군과 그렇지 않았던 군 간에 각각의 사이토카인 측정치를 비교한 결과에서, sST2, IL-33, IL-5 및 IFN- $\gamma$  들은 모두 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

### 4. 소아 천식군 및 반복적 천명군에서 입원 중 증상 점수와 사이토카인 측정치 간의 관련성

아토피 천식군에서 sST2 측정치는 입원 중 증상 점수와 유의한 양의 상관관계를 나타내었다( $r=0.63$ ,  $P=0.004$ ). 또한 IFN- $\gamma$  측정치는 증상 점수와 유의한 관련성을 보였으나( $r=0.46$ ,  $P=0.03$ ), IL-33과 IL-5 측정치는 입원 중 증상 점수와 관련성을 보이지 않았다.

반복적 천명군에서는 IFN- $\gamma$  측정치만 입원 중 증상 점수와 약한 관련성을 보였고( $r=0.35$ ,  $P=0.03$ ), IL-33, sST2 및 IL-5 측정치들은 관련성을 보이지 않았다(Table 4).

### 5. 혈청 sST2 측정치와 혈청 총 IgE 및 호산구 수와의 관련성

아토피 소아 천식군에서 혈청 sST2 측정치는 혈청 총 IgE와는 의미 있는 관련성을 보이지 않았으나(data not shown) 말초 혈액의 호산구 수와는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다( $r=-0.45$ ,  $P=0.04$ ) (Fig. 1A).

반복적 천명군 전체에서 조사한 결과에서 보면 혈청 sST2 측정치는 혈청 총 IgE 및 말초혈액 호산구 수와 의미 있는 관련성을 보이지 않았으나( $r=-0.27$ ,  $P=0.1$ ) (Fig. 1B), 그 중 아토피군에서는 말초혈액 호산구 수와 유의한 음의 상관관계가 관찰되었다( $r=-0.54$ ,  $P=0.02$ ) (Fig. 1C).

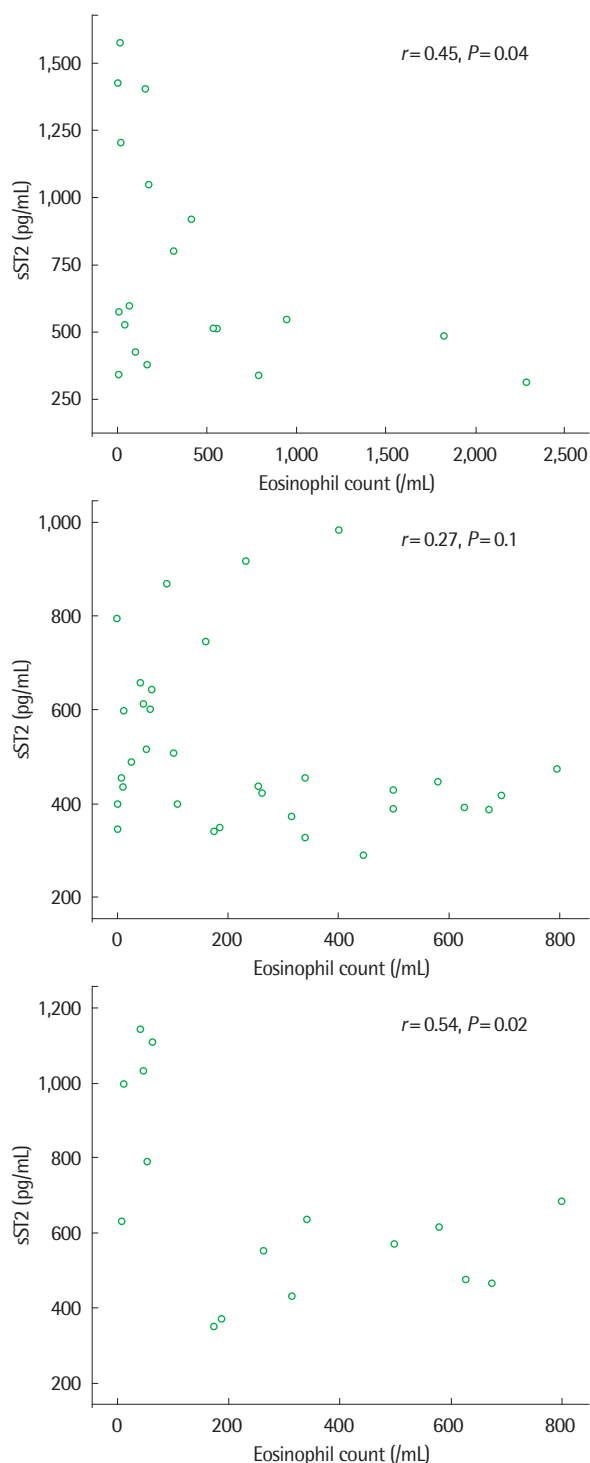
sST2 이외의 다른 사이토카인들의 측정치들은 혈청 총 IgE 또는 말초혈액의 호산구 수와 어떠한 관련성도 나타내지 않았다(data not shown).

## 고 찰

본 연구의 결과에서 급성 천식 악화 상태에 있는 아토피 소아 천식 환자들의 혈청에서 IL-33의 가용성 수용체인 sST2와 Th2 사이토카인인 IL-5 측정치가 의미 있게 증가해 있었으며, 급성 천명의 재발을 보인 2세 이하 연령의 반복적 천명군에서도 동일한 양상이 관찰되었다.

ST2의 3가지 isoform 중 Th2 세포의 세포막에 존재하는 ST2L은 IL-4를 분비하는 Th2 세포의 선택적 표지자로서 Th1 세포와 Th2 세포를 구분하는 기준이 될 수 있고 동시에 Th2 세포의 생성과 기능에도 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>1-4)</sup> 그러나 혈청 내에 존재하는 sST2는 여러 가지 질환들의 급성기에 tumor necro-





**Fig. 1.** Correlation between serum soluble ST2 levels and peripheral blood eosinophil counts in asthmatic children (A), recurrent early wheezers (B), and atopic wheezers (C).

sis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-1 등의 염증 유발 사이토카인들에 의해 생성이 유도되며 염증반응에 의한 손상으로부터 조직을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려졌다<sup>10-12)</sup> 호산구성 알레르기 염증질환인 천

식에서도 급성 천식의 악화가 있을 때 혈청 내 sST2가 상승하는 양상이 보고되었다.<sup>7,8)</sup> 최근의 한 연구는 sST2가 IL-33-ST2L의 결합에 경쟁적으로 작용하여 Th2 사이토카인의 생성 유도를 억제하는 기전을 보고하였다.<sup>13)</sup> 실제로 천식 동물에게 sST2를 투여하였을 때 기도의 알레르기성 염증반응이 억제되었고 기관지폐포 세척액 내의 호산구 수와 IL-4와 IL-5 등이 감소하는 현상이 관찰된 바 있다.<sup>6)</sup> 본 연구에서 급성 천식 악화로 인해 입원하였던 아토피 소아 천식군에서 혈청 sST2와 IL-5들은 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있음이 관찰되었으며 같은 양상이 이전의 다른 연구에서도 관찰된 바 있다.<sup>8)</sup> 그러나 본 연구에서는 천명 증상의 재발로 인해 입원하였던 2세 이하 반복적 천명군에서도 sST2와 IL-5가 소아 천식에서와 동일하게 증가되어 있는 양상을 관찰하였으며 특히 IL-5는 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 높은 양상을 보였다.

본 연구에서 sST2 측정치는 아토피 소아 천식군에서 입원 중 증상의 심한 정도, 즉 증상 점수와 유의한 관련성을 보였으며 말초혈액의 호산구 수와 유의한 역상관관계를 나타내었다. 이러한 결과는 급성 천식 상태에서 호산구 염증반응에 의한 심한 천식 증상을 조절하는데 sST2가 중요한 역할을 담당한다는 것을 시사하는 것으로 생각된다. 이전의 연구 결과들을 보면 동물 실험에서 혈청 내 sST2의 증가로 인해 기관지폐포 세척액 내의 호산구 수 감소와 기도의 알레르기 염증반응의 완화가 유도된다고 하였고,<sup>6)</sup> 실제로 소아 천식 환자들에서 혈청 sST2와 말초혈액의 호산구 수 간에 유의한 역상관관계가 관찰되었다는 보고가 있었다.<sup>7)</sup> 반면 성인 천식 환자들에서는 혈청 sST2가 심한 천식을 가진 경우에 더 높았으나 말초혈액의 호산구 수와는 관련성이 없었다고 하는 등<sup>8)</sup> 성인과 소아에서 서로 다른 결과들이 보고된 바 있어 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 반복적 천명군에서 sST2 측정치는 입원 중 증상 점수와 유의한 관련성을 보이지 않았으나 아토피 천명군에서는 소아 천식군에서와 같이 sST2 측정치와 말초혈액 호산구 수 간에 유의한 역상관관계가 관찰되었다.

이전의 연구에 의하면 혈청 sST2는 반드시 Th2 면역반응에 의해 서만 생성이 유도되는 것은 아니고 바이러스 감염에 의해 생성이 증가하는 TNF- $\alpha$  또는 IL-1 등의 사이토카인들에 의해서도 유도될 수 있다고 하였다.<sup>14)</sup> 본 연구에 포함된 반복적 천명군의 소아들에서 천명 증상의 악화와 관련된 상기도 감염이 선행하였으므로, 앞서 제시한 이전 연구 결과는 본 연구에서 반복적 천명군의 sST2가 증가하며 아토피군과 비아토피군 간에 차이를 보이지 않았던 반면 호산구 수와 관련된 역상관관계는 아토피군에서만 관찰되었던 양상을 설명해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

IL-33은 IL-1 계열에 속하며 그 면역학적인 특성이 비교적 최근에 규명되었고 IL-4, IL-5, IL-13 등의 생성을 유도하여 Th2 면역반응을 유도하는 것으로 알려졌다.<sup>15-17)</sup> 동물 실험에서 IL-33의 투여에 의한 폐조직의 손상은 호산구성 염증반응의 특징을 나타내었고<sup>18)</sup>

심한 성인 천식 환자들의 기도 조직 소견에서 IL-33의 표현이 증가되어 있음이 관찰되었다.<sup>19,20)</sup> 최근의 한 연구에서는 천식을 가진 소아들에서 안정기에 측정한 혈청과 유도 객담의 sST2와 IL-33이 함께 증가해 있는 양상이 보고된 바 있다.<sup>21)</sup> 본 연구에서는 급성 천식 상태 또는 천명의 재발로 인해 입원하였던 아토피 소아 천식군과 반복적 천명군에서 IL-33이 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 측정 당시 대상군들의 상태가 이전의 연구와 차이가 있으므로 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

급성 천식 상태에서 Th1 사이토카인인 IFN- $\gamma$ 의 생성 증가는 Th2 면역반응을 억제하여 급성 천식의 악화를 조절하는데 필요한 생리적 방어작용으로 볼 수 있다.<sup>22,23)</sup> 실제로 천식 환자들에서 급성 천식 악화 시기에 혈청 IFN- $\gamma$ 가 현저히 증가하였다가 치료에 의해 증상이 호전된 후 감소하는 양상은 과거 연구에서 관찰되었고<sup>24)</sup> 비교적 최근에 말초혈액의 CD161+T세포가 천식 악화 상태에서 이러한 IFN- $\gamma$ 의 생성을 주로 담당하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>25)</sup> 본 연구의 아토피 천식 소아군과 반복적 천명군에서 대조군에 비해 IFN- $\gamma$ 가 유의하게 증가하지는 않았으나 두 환자군 모두에서 증상의 심한 정도, 즉 증상 점수와는 유의한 관련성을 가지는 것을 관찰할 수 있었다.

본 연구에서는 급성 천식 악화 상태로 입원한 아토피 소아 천식군과 비교하여 천명 증상의 재발로 인해 입원하였던 2세 이하 반복적 천명군에서 관찰되는 Th1 또는 Th2 면역반응이 어떤 공통점, 또는 차이점이 있는지 알아보고자 하였으나 제한점들이 존재한다. 영유아의 천명은 매우 다양한 표현형을 나타내며 그런 표현형은 천명 유발의 원인이 되는 바이러스 감염, 아토피 소아들의 원인 알레르겐, 가족력, 기도 과민성 등에 의해 결정되므로 면역반응과 관련된 연구에서는 그러한 요소들과의 관련성이 함께 반영되어야 하나<sup>26)</sup> 본 연구에서는 그렇게 하지 못하였고 또한 아토피를 가지지 않은 소아 천식군은 연구에 충분한 대상군을 확보하지 못하여 함께 조사하지 못하였다.

결론적으로, 본 연구의 결과는 sST2가 급성 천식 또는 천명의 악화 상태에서 호산구성 알레르기 염증을 억제하여 심한 증상을 조절하는 역할을 할 가능성을 제시하고 있으며 반복적인 천명 양상을 보이는 영유아들의 치료와 경과 관찰에 있어 고려해야 할 부분으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Tago K, Noda T, Hayakawa M, Iwahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285:1377-83.
2. Iwahana H, Hayakawa M, Kuroiwa K, Tago K, Yanagisawa K, Noji S, et al. Molecular cloning of the chicken ST2 gene and a novel variant form of the ST2 gene product, ST2LV. *Biochim Biophys Acta* 2004;1681:1-14.
3. Oboki K, Ohno T, Kajiura N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int* 2010;59:143-60.
4. Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2--an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:87-95.
5. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007;282:26369-80.
6. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1520-6.
7. Ali M, Zhang G, Thomas WR, McLean CJ, Bizzintino JA, Laing IA, et al. Investigations into the role of ST2 in acute asthma in children. *Tissue Antigens* 2009;73:206-12.
8. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:277-81.
9. Smith PH, Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, Leman-ske RF, editors. *Allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby; 2008:845-57.
10. Sweet MJ, Leung BP, Kang D, Sogaard M, Schulz K, Trajkovic V, et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol* 2001;166: 6633-9.
11. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med* 2004;30:1468-73.
12. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:2186-90.
13. Yin H, Li XY, Liu T, Yuan BH, Zhang BB, Hu SL, et al. Adenovirus-mediated delivery of soluble ST2 attenuates ovalbumin-induced allergic asthma in mice. *Clin Exp Immunol* 2012;170:1-9.
14. Morrison PT, Thomas LH, Sharland M, Friedland JS. RSV-infected airway epithelial cells cause biphasic up-regulation of CCR1 expression on human monocytes. *J Leukoc Biol* 2007;81:1487-95.
15. Chow JY, Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation. *Cell Mol Immunol* 2010;7:26-34.
16. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009;113:1526-34.
17. Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:81-8.
18. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008;20:791-800.
19. Préfontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:752-4.
20. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183:5094-103.
21. Hamzaoui A, Berraies A, Kaabachi W, Haifa M, Ammar J, Kamel H. Induced sputum levels of IL-33 and soluble ST2 in young asthmatic chil-

- dren. *J Asthma* 2013;50:803-9.
22. Mazzarella G, Bianco A, Catena E, De Palma R, Abbate GF. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000;55 Suppl 61:6-9.
23. Teixeira LK, Fonseca BP, Barboza BA, Viola JP. The role of interferon-gamma on immune and allergic responses. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100 Suppl 1:137-44.
24. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:270-1.
25. Gonzalez-Hernandez Y, Pedraza-Sanchez S, Blandon-Vijil V, del Rio-Navarro BE, Vaughan G, Moreno-Lafont M, et al. Peripheral blood CD161+ T cells from asthmatic patients are activated during asthma attack and predominantly produce IFN-gamma. *Scand J Immunol* 2007;65:368-75.
26. Heaton T, Rowe J, Turner S, Aalberse RC, de Klerk N, Suriyaarachchi D, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005;365:142-9.