

IL-18은 알레르기 감작을 가속화하고 혈중 IgE 및 Th2 세포성 사이토카인의 증가를 유발하며, 자발적 아토피 유사성 피부 병변 출현에도 이바지 한다[10, 11]. 이외에 최근의 보고들은 혈청 IL-18 농도와 아토피성 피부염의 관련성을 제시하고 있으나 그 정도는 서로 다르다[12-14].

본 연구에서는 아토피성 피부염에서 혈청 IL-18 농도가 갖는 임상적 의의를 알아보고자 하였고, 이를 위해 먼저 정상 대조군과 아토피성 피부염의 농도 차이를 확인하였다. 또한 추후 진단 검사로서의 가능성을 파악하기 위해 정상인과 아토피성 피부염을 감별할 수 있는 효율을 구하였으며, 중증도 반영 지표로서 성적을 조사하고, 알레르기 질환에 흔히 이용되는 혈액검사인 호산구 및 IgE와 비교 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본원 피부과를 방문한 환자 중 피부단자검사나 혈중 알레르기 항원 특이 IgE 항체검사서 1종 이상의 특이 IgE 항체를 가지면서, Hannifin 및 Rajka 기준[15]에 합당한 아토피성 피부염 환자 65명 및 알레르기와 면역관련질환 증상과 병력이 없으며 현재 질환이 없는 본 병원 근무자, 실습 학생 및 그 가족 중 자원자 61명을 대상으로 하였다. 아토피성 피부염 환자의 임상적 중증도는 SCORAD 지표체계(범위: 0-103)[16]에 의해 구분하여 경도(SCORAD<25, n=15), 중등도(25≤SCORAD≤50, n=20), 중증도(SCORAD>50, n=30)로 3개의 군으로 분류하였다(Table 1). 국소적 스테로이드 치료환자는 포함하였으나, 1개월 이내에 항히스타민제나 전신적 스테로이드를 치료한 환자는 제외하였다.

2. 방법

1) 혈액 분석과 알레르기항원 특이항체 검사

혈중 호산구는 자동혈구계산기인 Sysmex 9000 (Toa Medi-

Table 1. Characteristics of atopic dermatitis patients and healthy controls

	Atopic dermatitis (SCORAD range)				Controls
	Total	Mild (<25)	Moderate (25-50)	Severe (>50)	
Number	65	15	20	30	61
Age (yr)	15±10 (2-41)	14±8 (6-37)	14±9 (2-30)	17±10 (2-41)	19±7 (3-39)
Sex (M/F)	43/22	9/6	11/9	23/7	40/21
SCORAD index	45 (40-50)	19 (18-21)	36 (34-39)	63 (59-67)	

Age (yr) is shown as the mean±1SD and range. The levels of SCORAD index are presented as mean and 95% confidence interval for mean.

cal Electronics, Kobe, Japan)로 분석하였고, 혈청 IgE는 Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)으로 분석하였다. 혈청 IgE가 측정범위(<2,000 U/mL)를 벗어나는 경우는 희석하여 측정하였다. 혈청 IL-18 (MBL, Nakaku, Japan)과 IFN- γ (R & D systems, Minneapolis, MN, USA)는 효소면역법으로 제조사의 지침에 의해 측정하였다. 두 종의 사이토카인은 -80°C로 동결 후 분석 직전 해동하여 측정하였다. 알레르기항원 특이 IgE 항체는 Allergy Screen (R-Biopharm, Darmstadt, Germany)을 이용한 다중항원 동시측정법 및 Allergen extracts (Allergopharma, Reinbek, Germany)을 이용한 피부단자법으로 측정하였다.

2) 통계

환자군과 대조군의 호산구, IgE, IL-18, IFN- γ 값은 평균과 95% 신뢰구간으로 표시하였고, 그 차이는 Student's t 검정으로 비교하였으며, 환자군의 중증도에 따른 3군간 비교는 ANOVA 검정을 시행하여 $P\leq 0.05$ 인 경우 사후 검정을 실시하였다. 정상인과 환자군 선별 효율은 MedCalc version 5.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 이용하여 receiver-operating characteristic (ROC) 곡선을 얻은 후 구하였다. 혈중 표지자와 임상적 중증도간 상관성 평가는 Pearson 상관계수로 평가하였다. 또한 각 혈중 표지자가 중증도에 관련된 독립적 유관인자로 역할을 하는지 검증하기 위해 다중회귀분석을 실시하였다. 통계적 유의성은 $P<0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

1. 아토피성 피부염과 대조군 간의 혈중 표지자의 차이

아토피성 피부염 환자군은 대조군에 비해 혈중 호산구(환자군, 512/ μ L, 95% 신뢰구간 402-623; 대조군, 169/ μ L, 95% 신뢰구간 140-198, $P<0.01$), IgE (환자군, 2,805 U/mL, 95% 신뢰구간 1,060-4,550; 대조군, 146 U/mL, 95% 신뢰구간 93-200, $P<0.01$), IL-18 (환자군 332 pg/mL, 95% 신뢰구간 187-478; 대조군, 151 pg/mL, 95% 신뢰구간 118-185, $P<0.05$)이 모두 유의하게 높았다.

IFN- γ 는 아토피성 피부염 환자의 20%, 대조군의 28%만 최소검출한계 이상(≥ 8 pg/mL)을 보였다. 최소검출한계 이하를 0 pg/mL로 간주하여 평균을 구하였을 때 아토피성 피부염의 평균(10 pg/mL, 95% 신뢰구간 5-16)은 대조군의 것(40 pg/mL, 95% 신뢰구간 15-65)보다 낮았다($P<0.05$) (Fig. 1).

추후 진단검사로 사용 가능성 여부를 파악하기 위해 정상인과 아토피성 피부염 환자를 감별할 수 있는 효율 평가를 실시하였고, ROC curve를 이용한 곡선하 면적은 0.745였다. ROC 곡선상 민감도가 100%, 100-특이도(%)가 0에 가장 가까운 점을 적정 cut-

off로 정의하였을 때, IL-18의 적정 경계치(cut-off)는 163 pg/mL였고, 이점에서 예민도는 63.1%, 특이도 86.9%였다(Fig. 2).

2. 아토피성 피부염의 중증도와 IL-18의 연관

각 검사 결과와 환자군내에서 피부염의 중증도와와의 연관성을 알아보기 위하여 환자군의 중증도에 따라 이를 비교한 결과, 호산구는 경증군이 중등도군에 비해 유의하게 낮았으나($P < 0.05$), 중증군은 중등도군 보다 오히려 약간 낮은 경향을 보였다(경증군 $272/\mu\text{L}$, 95% 신뢰구간 175-369; 중등군 $639/\mu\text{L}$, 95% 신뢰구간 418-861; 중증군 $547/\mu\text{L}$, 95% 신뢰구간 372-724). IgE (경증군 571 U/mL ; 95% 신뢰구간 3-1,140; 중등군 $1,100 \text{ U/mL}$, 95% 신뢰구간 325-1,876; 중증군 $5,059 \text{ U/mL}$, 95% 신뢰구간 1,376-8,741)와 IL-18 (경증군 144 pg/mL , 95% 신뢰구간 116-172; 중등군 195 pg/mL , 95% 신뢰구간 141-248; 중증군 519 pg/mL , 95% 신뢰구간 210-827 pg/mL)은 ANOVA 검정에서 $P = 0.05$ 으로 중증도가 높을수록 높아지는 경향은 보였으나, 사후 검정 결과는 각 군간 유의한 차이를 보이지 못했다. IFN- γ 는 3군간 어떠한 경향이나 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

임상적 중증도를 점수로 비교한 결과, 혈청 IL-18 ($r = 0.41$, $P = 0.001$), 호산구($r = 0.36$, $P = 0.003$), IgE ($r = 0.32$, $P = 0.009$)가 유의한 양의 상관성이 있었다. 그러나, 상관계수는 높지 않았다. 환자군내에서 네 가지 혈액 지표간 상관성 분석에서 IL-18은 호산구($r = 0.41$, $P = 0.001$)와 유의한 상관성을 보인 반면, IgE와는 유의한 상관성이 없었다(Table 2).

대조군내에서는 호산구, IgE, 혈청 IL-18간에 유의한 상관성이 없었고, 성인과 소아군내에서도 IL-18 농도에 유의한 차이가 없었다.

대조군내에서는 호산구, IgE, 혈청 IL-18간에 유의한 상관성이 없었고, 성인과 소아군내에서도 IL-18 농도에 유의한 차이가 없었다.

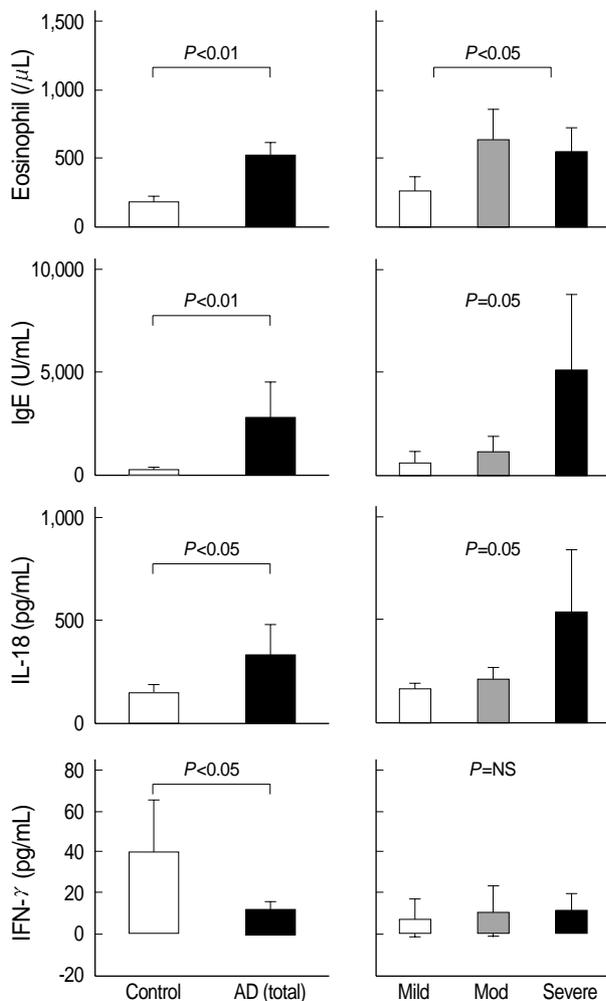


Fig. 1. Mean concentrations (rectangles) and 95% confidence intervals (error bars) of blood eosinophil, IgE, IL-18, and IFN- γ in healthy controls, total atopic dermatitis (AD), and each disease grade group (mild, moderate, and severe) of AD. Abbreviation: NS, not significant.

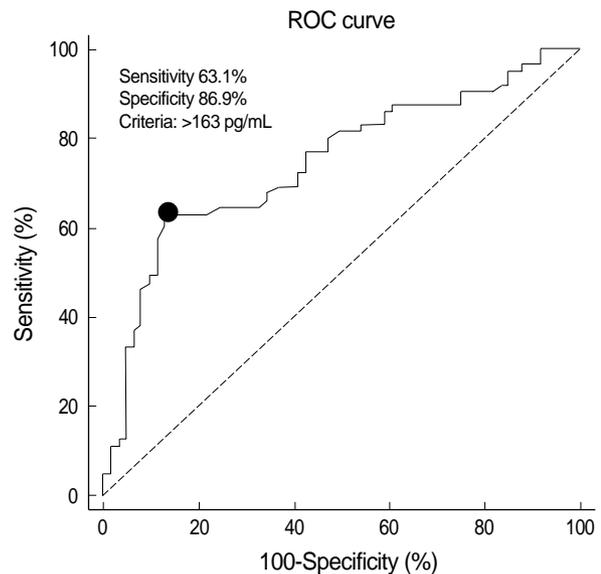


Fig. 2. ROC curve analysis for the screening efficiency of serum IL-18.

Table 2. Correlation among clinical severity and blood markers evaluated by Pearson correlation

		SCORAD	IL-18	Eosinophil counts	IgE
IL18	r	0.41			
	P	0.001*			
Eosinophil counts	r	0.36	0.41		
	P	0.003*	0.001*		
IgE	r	0.32	0.01	0.13	
	P	0.009*	NS	NS	
INF- γ	r	0.07	0.02	0.16	0.13
	P	NS	NS	NS	NS

* $P < 0.05$.

Abbreviation: NS, not significant.

Table 3. Multiple linear regression analysis evaluating the independent factors for clinical severity of atopic dermatitis patients

Model	r ²	Predictor	SCORAD Coefficients (β)	P
A	0.16	IL-18	0.39	0.002
B	0.25	IL-18	0.39	0.001
		IgE	0.32	0.009

Excluded variables are age, sex, eosinophil, IgE, and IFN- γ in model A; and age, sex, eosinophil, and IFN- γ in model B by stepwise linear regression.

3. 아토피성 피부염의 중증도에 관련된 독립적 유관인자로 기여도 검증

혈청내 IL-18이 아토피성 피부염 중증도에 독립적 유관인자로 기여하는지 검증하기 위해 환자군의 나이, 성별, 혈액 내 호산구, IgE, IL-18, IFN- γ 를 후보독립변수로 하여 단계별 회귀분석을 실시하였다. 그 결과 IL-18과 IgE는 아토피성 피부염의 중증도에 관련된 독립적 예견자로, IL-18 단독으로 약 16%, IL-18에 IgE를 더한 경우 25% 정도의 설명력을 보였고, IL-18과 IgE의 회귀계수는 0.39와 0.32였다(Table 3).

고 찰

IL-18은 아토피성 피부염 환자와 병리기전과 관련이 있고, 질환의 중증도 연관이 있는 것으로 보고 되고 있으나 그 정도는 매우 다르다[12-14, 17, 18]. 본 연구에서는 IL-18과 아토피성 피부염의 관련성을 확인하고, 중증도와와의 관련성을 조사하여 임상적 의의를 찾고자 하였으며 아토피성 피부염에서 혈중 IL-18의 유의한 증가와 중증도에 관련된 독립적 예견자로서의 의의를 찾을 수 있었으나 그 영향력은 높지 않았다.

체의 세포나 동물 실험에서 Th2 세포성 사이토카인 및 알레르기 질환과 관련된 IL-18의 역할은 첨가된 사이토카인과 알레르기 항원, 노출된 시간에 따라 매우 다양하며, Th1 세포 유도성에서 Th2 세포 유도성 방향으로 반전하기도 한다[10, 17, 18]. 그러므로 다양한 조건의 인체 내에서 IL-18의 작용을 예견하는 것은 더 어렵다. 본 연구에서는 아토피성 피부염환자들에서 단면적인(cross-sectional) 검사를 통해 IL-18과 아토피성 피부염의 관련성을 알아보고자 하였고, 정상인과 환자군의 비교를 통해 환자군에서 유의한 농도 증가를 얻어 IL-18이 아토피성 피부염에 관여하고 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 근거로, 혈청 IL-18의 추후 진단검사로써 사용 가능성 여부를 파악하고자, 정상인으로부터 환자군을 선별할 수 있는 효율로 74.5%의 성적을 얻었으나 우수한 성적은 아니었다. 본 연구에서 대조군으로 타 감별질환을 포함하지 못한 제한점이 있으나, 정상인군과 경증군의 IL-18 농도 차이가 거의 없는 것을 함께 고려해 보면 혈청 IL-18의 초기 및 경

증 아토피 피부염에 대한 진단적 효율은 그리 높지 않을 것이라 예견되었다.

임상 중증도 점수와 혈청 IL-18 농도간 상관성에 관하여, Yoshizawa 및 Hon 등의 보고[12, 13]는 양의 상관 경향을 얻었으나 유의한 상관성을 얻지는 못하거나 상관계수가 0.5 내외인 반면 Aral 등[14]은 상관계수 0.99의 매우 높은 상관성을 보이고 있다. 본 연구에서는 0.41의 상관계수를 얻었고, 이는 Yoshizawa 및 Hon 등[12, 13]의 결과에 더 근접하는 결과였다. Aral 등[14]의 결과와의 차이는 선택된 대조군과 환자군의 수, 대상 범위, 질환 분포에 인한 것으로 추정되었으나 언급한 세가지 각각의 연구 결과들 보다 본 연구에서 많은 환자 및 대조군을 대상으로 하였고 본 연구를 포함한 세 결과가 비슷한 정도의 관련성을 보였으므로 혈청 IL-18은 아토피성 피부염 중증도에 관련되기는 하나 매우 높은 정도는 아닌 것으로 판단되었다.

전통적으로 아토피성 피부염의 보조 검사로 사용되는 혈중 호산구나 IgE와 비교해 볼 때 IL-18과 중증도 점수의 상관성이 약간 높기는 하였으나 그 차이가 크지는 않았다(Table 2). 3군으로 나누어 비교한 결과와 상관계수 결과로 호산구는 경증 아토피 피부염 환자 상태를 더 민감하게 반영하고, 중증도 이상 경우 IL-18이나 IgE가 질환상태를 더 적절하게 반영하는 것으로 추정되었다. 혈청 IL-18 농도는 호산구와 유의한 양의 상관성을 보였고, 이점은 이전의 연구와도 일치하였고[12], 알레르기 질환에서 IL-18의 역할을 제시한 것[18]과 부합하는 소견이었다.

이외에 다중회귀분석을 통한 결과도 IL-18이 IgE와 함께 아토피성 피부염의 유의한 독립적 예견자로 나와 아토피성 피부염과 IL-18의 관련성을 검증할 수 있었으나, 두 인자를 합한 설명력이 약 25%정도로 높지 않은 것과 IL-18과 IgE의 기여 비중이 큰 차이를 보이지 않은 것은, 상관계수에서 얻은 결과와 부합하였다.

IL-18은 IFN- γ 의 주요 생산유도인자이지만[1], 본 연구에서 혈청 IL-18과 IFN- γ 농도간에 유의한 상관성을 발견할 수 없었다. 이는 윤 등[19]이 B형 간염 환자를 대상으로 혈청 IL-18 농도와 IFN- γ 를 비교한 것보다 유사한 소견이었다. 또한 본 연구에서 아토피성 피부염 환자의 혈청 IL-18은 대조군 보다 증가하고, IFN- γ 농도는 대조군 보다 감소하여 간접적인 음의 상관 경향을 얻었다. 이러한 결과들로 IL-18의 IFN- γ 생성유도 작용은 아토피성 피부염 환자에서는 그 역할이 약화되거나 보다 복합적으로 작용할 가능성을 추측할 수 있었다.

본 연구의 전반적인 결과를 통해 혈중 IL-18은 아토피성 피부염 환자에서 증가되고, 중증도와 유의한 관련이 있어 아토피성 피부염의 병태 생리에 관여하는 것으로 보였다. 그러나 단면적인 분석만으로 그 기전을 파악할 수는 없었고, IL-18이 알레르기 및 밀접한 Th2 세포성 사이토카인 생산 조절에 관여하는 인자이므로[6, 7], 혈중 IL-18의 증가가 알레르기 반응과 관련된 사이토카인 생산을 가속화하여 환자들의 중증도에 영향을 주었을 것이라 추정하였으며, 상관계수가 높지 않은 이유는 IL-18 작용이 이러한 사이토카인들의 부가적 작용을 포함해 체내의 여러 요인들에 의해 다

양하게 변형되어 작용하기 때문에 추정하였다. 이외에 실질적 임상검사로써 유용성에 대해서는 중증도 점수와 상관성이나, 독립적 유관인자로서 영향력이 높지 않고, 기존 검사에 비해 상대적 장점의 효과가 현저하지 않아 추가의 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

배경 : 인터루킨(IL)-18은 인터페론 감마(IFN- γ) 생산유도인자이지만, 아토피성 피부염을 포함한 Th2 세포 관련 질환에도 기여하는 것으로 보고되어 있다. 본 연구에서는 아토피성 피부염에서 혈청 IL-18의 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

방법 : 아토피성 피부염 환자와 대조군에서 혈청 IL-18, IFN- γ , IgE, 혈액 호산구수를 환자의 피부 중증도 점수에 따라 분석하거나 대조군과 비교하였다.

결과 : 혈청 IL-18은 아토피성 피부염 환자에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(332 pg/mL vs 151 pg/mL, $P < 0.05$). 혈청 IL-18 ($r = 0.41$, $P = 0.001$), 호산구($r = 0.36$, $P = 0.003$) IgE ($r = 0.32$, $P = 0.009$) 모두 임상적 중증도와 유의한 양의 상관성을 보였다. 다중회귀 분석결과 또한 IL-18은 IgE와 함께 중증도를 반영하는 독립적 예견자임을 보여주었다($r^2 = 0.25$, $\beta = 0.39$, $P = 0.001$ 및 $\beta = 0.32$, $P = 0.009$).

결론 : 본 연구를 통해 혈청 IL-18과 아토피성 피부염의 유의한 관련성을 확인할 수 있었다. 그러나 중증도 반영정도가 높지 않고, 기존 혈액 검사에 대한 상대적 장점도 현저하지 않아 실질적 임상검사로써 유용성은 추가의 연구가 필요한 것으로 보인다.

참고문헌

- Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* 1998;70:281-312.
- Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol* 1996;62:61-130.
- Xu L and Rothman P. IFN-gamma represses epsilon germline transcription and subsequently down-regulates switch recombination to epsilon. *Int Immunol* 1994;6:515-21.
- Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, Woraratanadharm J, Smith MF Jr, Foley E, et al. IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. *J Immunol* 1999;162:6829-35.
- Gracie JA, Forsey RJ, Chan WL, Gilmour A, Leung BP, Greer MR, et al. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999;104:1393-401.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
- Izakovicova Holla L. Interleukin-18 in asthma and other allergies. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1023-5.
- Chang TT and Stevens SR. Atopic dermatitis: the role of recombinant interferon-gamma therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:175-83.
- Kang K and Stevens SR. Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:116-21.
- Wild JS, Sigounas A, Sur N, Siddiqui MS, Alam R, Kurimoto M, et al. IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000;164:2701-10.
- Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, Yumikura-Futatsugi S, Yamanaoka K, Tanaka M, et al. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11340-5.
- Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:225-9.
- Hon KL, Leung TF, Ma KC, Wong CK, Wan H, Lam CW. Serum concentration of IL-18 correlates with disease extent in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:619-22.
- Aral M, Arican O, Gul M, Sasmaz S, Kocturk SA, Kastal U, et al. The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. *Mediators Inflamm* 2006;2006:73098.
- Hanifin JM and Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;92:44-7.
- Stadler JF. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- Tanaka T, Tsutsui H, Yoshimoto T, Kotani M, Matsumoto M, Fujita A, et al. Interleukin-18 is elevated in the sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125:236-40.
- El-Mezzein RE, Matsumoto T, Nomiya H, Miike T. Increased secretion of IL-18 in vitro by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2001;126:193-8.
- Yoon DY, Lee KA, Park JK, Kim JW. Determination and significance of serum Interleukin-18 levels in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Lab Med* 2004;24:139-45. (윤도영, 이경애, 박중경, 김종완. B형 간염 바이러스 만성 감염자에 있어서의 혈청 Interleukin-18의 측정 및 유용성. 대한진단검사의학회지 2004;24:139-45.)