

# 알레르기 및 염증성 질환에서 호산구양이온단백과 고감도 C-반응성단백의 의의

## Significance of Serum Eosinophil Cationic Protein and High-Sensitivity C-reactive Protein Levels in Patients with Allergic and Non-Allergic Inflammatory Diseases

장우리<sup>1</sup> · 최종원<sup>1</sup> · 남정현<sup>1</sup> · 문연숙<sup>1</sup> · 김진주<sup>1</sup> · 김정희<sup>2</sup> · 임대현<sup>2</sup>

Woo Ri Jang, M.D.<sup>1</sup>, Jong Weon Choi, M.D.<sup>1</sup>, Chung Hyun Nahm, M.D.<sup>1</sup>, Yeon Sook Moon, M.D.<sup>1</sup>, Jin Ju Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jeong Hee Kim, M.D.<sup>2</sup>, Dae Hyun Lim, M.D.<sup>2</sup>

인하대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 소아청소년과학교실<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Pediatrics<sup>2</sup>, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

**Background:** This study was conducted to evaluate the significance of serum eosinophil cationic protein (ECP) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in children with allergic diseases and non-allergic inflammatory diseases, and to assess the relationships between serum ECP levels and inflammatory parameters.

**Methods:** In this study, we included 146 children with allergic diseases, 76 children with non-allergic inflammatory diseases, and 25 control subjects. Serum concentrations of ECP, hs-CRP, total IgE, and allergen-specific IgE were measured.

**Results:** Serum ECP levels ( $77.5 \pm 88.2 \mu\text{g/L}$ ) of patients with allergic diseases were significantly higher than those of the patients with non-allergic inflammatory diseases ( $42.2 \pm 58.8 \mu\text{g/L}$ ) and control subjects ( $12.7 \pm 4.2 \mu\text{g/L}$ ) ( $P < 0.001$ , respectively). The serum ECP levels in patients with non-allergic inflammatory diseases were also significantly higher than those in the controls ( $42.2 \pm 58.8$  vs.  $12.7 \pm 4.2 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0.001$ ). The hs-CRP levels were significantly higher in patients with allergic diseases than in the controls ( $0.4 \pm 0.9$  vs.  $0.1 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ ;  $P < 0.05$ ). No significant relationship was observed between serum ECP and hs-CRP levels in the allergic patients ( $r = 0.09$ ,  $P > 0.05$ ).

**Conclusions:** Measurement of serum ECP and hs-CRP concentrations can be helpful in the clinical evaluation and monitoring of patients with allergic diseases. No significant correlation was observed between serum ECP and hs-CRP levels in allergic patients, thereby suggesting that elevated levels of ECP do not necessarily reflect the degree of systemic inflammation in allergic diseases.

**Key Words:** Eosinophil cationic protein, High sensitivity C-reactive protein, Eosinophil, Immunoglobulin E, Allergic disease

## 서론

호산구는 알레르기 천식, 위장관염, 심근질환, 종양, 기생충 감염, 세균감염, 바이러스감염 등에서 염증반응에 관여하는 세포로 [1, 2], 표적세포에 부착한 후 활성화되어 과립 내용물과 산화물을

분비하여 조직을 손상시키고 세포 기능의 장애를 일으킨다. 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein, ECP)은 활성화된 호산구의 과립에서 분비되는 단백 중 한 종류로 호산구매개염증질환에서 호산구의 활성도를 간접적으로 측정할 수 있는 생물학적 지표로 이용되고 있다[1]. ECP는 세균, 바이러스 등의 용해와 신경독성, 심혈관독성, 호흡기상피세포독성을 나타내며 혈청, 혈장, 기관지폐포세척액, 가래, 비강세척액, 타액, 대변, 소변 등에서 측정이 가능하다[3, 4]. 특히 혈청 ECP는 쉽게 측정할 수 있어 호산구성염증에 의한 질병에서 진단과 치료 효과를 평가하고 질병의 악화를 예측하는 데 유용한 것으로 밝혀지고 있다[5, 6].

최근에 급성기반응물질인 고감도 C-반응단백(hs-CRP) 농도를 알레르기질환의 염증반응 평가에 활용하려는 연구들이 이루어지고 있다[7, 8]. Hs-CRP는 염증질환의 감별, 경과 관찰 및 예후 판정에 유용하게 사용되고 있지만 알레르기성염증질환에서는 연구가 드물다. 알레르기천식 환자에서 혈청 hs-CRP 농도가 호산구성염

**Corresponding author:** Jong Weon Choi, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, 7-206 Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea  
TEL: +82-32-890-2503, FAX: +82-32-890-2529, E-mail: jwchoi@inha.ac.kr

Received: May 2, 2011

Revision received: September 21, 2011

Accepted: September 29, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© 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/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증의 정도를 반영한다는 보고가 있는 반면[7, 9], Olafsdottir 등[8]은 hs-CRP 농도가 증가하지 않았다고 하였다.

국내에는 알레르기질환에서 혈청 ECP와 hs-CRP의 연관성에 대한 보고가 없다. 본 연구에서는 알레르기 및 염증질환에서 ECP와 hs-CRP의 의의를 알아보기 위하여 혈청 ECP와 말초혈액 호산구 수, 총 IgE 농도를 조사하였고, 호산구로부터 혈중으로 유리된 고농도 ECP 화학 물질과 생체내 염증지표인 hs-CRP 농도가 상관성이 있는지 조사하였다. 또한 알레르기 감작이 없는 순수한 염증성 환자에서도 알레르기 지표인 ECP 농도가 상승하는지를 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

알레르기성 소아 환자 146명, 비알레르기성 염증질환을 가진 소아 환자 76명과 대조군으로 정상 소아 25명을 대상으로 하였다. 알레르기 환자군은 4개월부터 14세까지의 소아 146명으로 성별 분포는 남아 98명, 여아 48명이었고 중간 연령은 5.0세이었다. 알레르기 환자군의 선별은 알레르기 임상증상이 있고 혈청 총 IgE 농도가 증가했으며 계란흰자, 우유, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* 항원에 대한 혈청 특이 IgE 검사에서 한 종류 이상의 알레르겐에 양성반응을 보인 경우로 하였다. 내원 시 감염성질환이 있거나 38.3℃ 이상의 발열이 있는 환자는 알레르기 환자군에서 제외하였다[10]. 알레르기 환자군의 진단은 알레르기비염(53명), 알레르기천식(46명), 아토피피부염(38명), 음식알레르기(5명), 두드러기(4명)로 구성되어 있었다. 염증성 환자군은 남아 41명, 여아 35명으로 연령 분포는 3개월부터 12세까지(중간 연령: 3.0세)였으며, 폐렴(30명), 부비동염(20명), 급성중이염(9명), 기관지염(8명), 세기관지염(4명), 비염(1명), 기타 감염(4명) 환자들이었다. 염증성 환자군의 선별은 4가지 알레르겐에 대한 특이 IgE 검사가 모두 음성이고, 총 IgE 농도가 정상이며, 염증반응에 의한 임상증상이 있고, hs-CRP 농도가 증가된 환자로 하였다. 대조군은 알레르기질환의 과거력이나 현증이 없는 소아 25명으로 연령 분포는 1세부터 14세, 중간 연령은 7.0세로, 남아 17명, 여아 8명이었다(Table 1).

총 IgE, 특이 IgE, ECP, hs-CRP 검사는 환자가 처음 외래 방문 시 채혈하여 얻은 검체로 시행하였으며, 즉시 검사를 시행하지 못한 일부의 ECP와 hs-CRP 측정은 -70℃ 냉동고에 보관하였던 혈청을 이용하였다. 본 연구는 인하대학병원 임상연구심의위원회(IRB)의 심의를 통과하였다.

### 1) 혈청 ECP 농도

혈액을 혈청분리관(serum separating tube; SST, Becton Dickinson,

Table 1. Characteristics of the study population

	Patients		Controls
	Allergy	Non-allergic inflammation	
Number of patients	146	76	25
Median age (range)	5.0 (0.3-14)	3.0 (0.2-12)	7.0 (1-14)
Gender (female/male)	48/98	35/41	8/17
Diagnosis (number of patients)			
	Allergic rhinitis (53)	Pneumonia (30)	
	Asthma (46)	Sinusitis (20)	
	Atopic dermatitis (38)	Acute otitis media (9)	
	Food allergy (5)	Bronchitis (8)	
	Urticaria (4)	Bronchiolitis (4)	
		Rhinitis (1)	
		Other inflammations* (4)	

\*Other inflammations: fever (1), enteritis (2), and chronic cough (1).

son, Franklin Lakes, NJ, USA)에 채혈하고 실온에서 1-2시간 동안 응고 유도 후 2,200 ×g에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. ECP 농도는 Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)을 사용하여 화학발광면역측정법(chemiluminescent immunoassay)으로 측정하였다. 혈청 ECP 농도의 증가는 19 ng/mL 이상으로 하였다[11].

### 2) Hs-CRP 농도

Hs-CRP 농도 측정은 Hitachi 7180 autoanalyzer (Hitachi High-Technologies Corp., Tokyo, Japan) 장비 및 Pureauto-S CRP latex (DAIICHI, Tokyo, Japan) 시약을 사용하여 라텍스응집법으로 분석하였고 측정범위는 0.01-32 mg/dL이었다.

### 3) 전체 혈구계산

자동혈구수검사기인 ADVIA 2120 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)를 이용하여 말초혈액 전체 혈구계산과 백혈구감별계산을 시행하였다.

### 4) 혈청 총 IgE 농도와 UniCAP 특이 IgE 농도

혈청내 총 IgE 농도는 Coat-A Count Total IgE IRMA (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)로 측정하였다. 연령별 IgE의 참고치는 1세 미만은 15 IU/mL 이하, 1세부터 2세 미만은 1.0-19 IU/mL, 2세부터 3세 미만은 32 IU/mL 이하, 3세부터 9세 미만은 101 IU/mL 이하, 9세부터 15세 미만은 1.4-300 IU/mL로 하였다[12]. 특이 IgE 검사는 UniCAP100E (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 계란흰자(f1), 우유(f2), *D. pteronyssinus* (d1), *D. farinae* (d2)의 네 가지 항원에 대하여 검사를 시행하였으며 class 0-6의 일곱단계로 판독하였고 class 1 이상을 양성으로 판정하였다[13].

## 2. 통계분석

결과는 평균값  $\pm$  표준편차값(중앙값: 범위)으로 표시하였다. 통계분석은 SPSS v12.0K 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며  $P$ 값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 판단하였다. 두 집단 간의 지표 비교는 Mann-Whitney's U test를 이용하였다. 혈청 ECP 농도와 여러 지표들 사이의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient를 이용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 환자군과 대조군의 비교

알레르기 환자군의 혈청 ECP 농도는  $77.5 \pm 88.2 \mu\text{g/L}$ 로 대조군의  $12.7 \pm 4.2 \mu\text{g/L}$ 보다 유의하게 증가하였다( $P < 0.001$ ). Hs-CRP 농도도 알레르기 환자군에서  $0.4 \pm 0.9 \text{ mg/dL}$ 로 대조군의  $0.1 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ 보다 증가하였다( $P = 0.004$ ). 염증환자에서도 ECP와 hs-CRP가 각각  $42.2 \pm 58.8 \mu\text{g/L}$ ,  $2.2 \pm 2.2 \text{ mg/dL}$ 로 대조군에 비해 유의하게 증가하였다( $P < 0.001$ ). 말초혈액 백혈구수, 호중구수, 단핵구수도 두 환자군 모두에서 대조군보다 증가되었다( $P < 0.05$ ). 말초혈

**Table 2.** ECP, WBC, hs-CRP, and total IgE levels in the patient and control groups

	Patients (N=222)		Controls (N=25)
	Allergy (N=146)	Non-allergic inflammation (N=76)	
ECP ( $\mu\text{g/L}$ )	$77.5 \pm 88.2^{**}$ (49.9: 4.8-658.0)	$42.2 \pm 58.8^{\dagger}$ (24.2: 1.62-367.0)	$12.7 \pm 4.2$ (14.5: 4.95-18.30)
WBCs ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$9.9 \pm 3.3^*$ (9.4: 4.0-24.0)	$10.2 \pm 4.0^{\dagger}$ (9.3: 3.8-23.8)	$7.1 \pm 1.8$ (6.9: 4.3-10.4)
WBC differential counts ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )			
Neutrophils	$4.6 \pm 2.8^*$ (3.8: 1.1-16.1)	$5.3 \pm 3.2^{\dagger}$ (4.6: 0.5-13.9)	$3.4 \pm 1.3$ (3.0: 1.5-6.4)
Lymphocytes	$3.9 \pm 2.2$ (3.3: 0.3-15.9)	$3.6 \pm 2.0$ (3.0: 0.4-9.6)	$3.0 \pm 0.7$ (2.8: 1.8-4.4)
Monocytes	$0.4 \pm 0.2^*$ (0.4: 0.1-1.2)	$0.6 \pm 0.3^{++}$ (0.6: 0.2-1.7)	$0.4 \pm 0.1$ (0.3: 0.2-0.7)
Eosinophils	$0.6 \pm 0.5^{**}$ (0.4: 0.0-4.0)	$0.2 \pm 0.2$ (0.1: 0.0-0.6)	$0.2 \pm 0.1$ (0.2: 0.02-0.4)
Basophils	$0.07 \pm 0.06$ (0.05: 0.0-0.5)	$0.06 \pm 0.03$ (0.1: 0.0-0.2)	$0.07 \pm 0.07$ (0.05: 0.02-0.3)
hs-CRP (mg/dL)	$0.4 \pm 0.9^*$ (0.08: 0.02-6.48)	$2.2 \pm 2.2^{++}$ (1.1: 0.31-11.01)	$0.1 \pm 0.2$ (0.04: 0.02-0.85)
Total IgE (IU/mL)	$450.8 \pm 346.2^{\dagger}$ (352.2: 21.49-1,000)	$21.8 \pm 23.0$ (11.9: 0.34-87.85)	NA

Data are expressed as mean  $\pm$  SD (median: range).

\* $P < 0.05$ , allergy group vs. control;  $^{\dagger}P < 0.05$ , non-allergic inflammation group vs. control;  $^{++}P < 0.05$ , allergy group vs. non-allergic inflammation group.

Abbreviations: ECP, eosinophil cationic protein; WBC, white blood cell; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; NA, not applicable.

액 호산구수는 알레르기환자( $0.6 \pm 0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ )에서는 대조군( $0.2 \pm 0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ )보다 유의하게 증가하였지만( $P < 0.001$ ), 염증환자( $0.2 \pm 0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ )에서는 대조군과 차이를 보이지 않았다. 말초혈액 림프구수와 호염기구수는 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

### 2. 알레르기환자군과 염증환자군의 비교

알레르기환자는 염증환자보다 혈청 ECP, 말초혈액 호산구수가 현저히 증가하였다( $P < 0.001$ ). 알레르기 환자군은 혈청 총 IgE가 증가한 개체에서 선별하였는데, IgE 농도는 알레르기에서  $450.8 \pm 346.2 \text{ IU/mL}$ 였고, 염증환자군에서  $21.8 \pm 23.0 \text{ IU/mL}$ 이었다. 염증환자군은 hs-CRP가 증가한 환자를 대상으로 하였고, hs-CRP와 말초혈액 단핵구수는 염증환자에서 알레르기환자보다 유의하게 증가되었다( $P < 0.001$ ) (Table 2).

### 3. 혈청 ECP, hs-CRP 농도와 염증지표들 간의 상관관계

혈청 ECP와 hs-CRP 농도, 말초혈액의 백혈구수, 호중구수, 단핵구수, 호산구수, 혈청 총 IgE 결과의 상관성은 Table 3에 요약하였다. 알레르기환자군에서 ECP는 말초혈액 호산구수와 가장 뚜렷한 상관관계를 보였으며( $r = 0.44$ ,  $P < 0.001$ ) 말초혈액의 백혈구수( $r = 0.39$ ,  $P < 0.001$ ), 단핵구수( $r = 0.27$ ,  $P = 0.001$ ), 호중구수( $r = 0.22$ ,  $P = 0.008$ ) 순으로 ECP와 상관관계가 있었다. 염증 환자군에서도 ECP와 관계는 말초혈액 호산구수( $r = 0.52$ ,  $P < 0.001$ ), 단핵구수( $r = 0.34$ ,  $P = 0.003$ ), 백혈구수( $r = 0.32$ ,  $P = 0.005$ ) 순으로 유의한 상관성을 보였다. Hs-CRP는 알레르기질환, 염증질환군 모두에서 말초혈액 호중구수와 가장 높은 상관관계를 보였다(알레르기질환:  $r = 0.44$ ,  $P < 0.001$ ; 염증질환:  $r = 0.45$ ,  $P < 0.001$ ). 그러나 hs-CRP와

**Table 3.** Correlation coefficients of serum ECP and hs-CRP levels versus other variables in allergy, non-allergic inflammation, and control groups

	Correlation coefficients (r)					
	Serum ECP concentration			Serum hs-CRP concentration		
	Allergy group	Non-allergic inflammation group	Control group	Allergy group	Non-allergic inflammation group	Control group
Hs-CRP	0.09	0.003	0.01	NA	NA	NA
WBCs	0.39*	0.32*	0.05	0.26*	0.41*	0.21
WBC differential counts						
Neutrophils	0.22*	0.21	-0.02	0.44*	0.45*	0.12
Monocytes	0.27*	0.34*	0.21	0.18*	0.11	0.01
Eosinophils	0.44*	0.52*	0.16	-0.11	0.02	-0.16
Total IgE	0.14	-0.07	NA	0.02	0.10	NA

\*Statistically significant ( $P < 0.05$ ).

Abbreviations: ECP, eosinophil cationic protein; WBC, white blood cell; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; NA, not applicable.

혈청 총 IgE는 두 환자군 모두에서 혈청 ECP와 상관관계가 없었다. 대조군에서는 분석한 모든 지표가 ECP와 상관성이 없었다.

혈청 ECP 농도가 상위 10% 이내, 하위 10% 이내인 환자들의 hs-CRP 농도를 비교 분석하였다. 알레르기 환자에서 ECP 농도가 상위 10%이었던 15명과 하위 10%이었던 15명의 hs-CRP 농도는 각각  $0.50 \pm 0.94$  mg/dL와  $0.22 \pm 0.46$  mg/dL로 유의한 차이가 없었다. 염증환자군에서도 ECP가 상위 10%와 하위 10%인 환자들의 hs-CRP 농도( $1.97 \pm 1.14$  vs  $1.25 \pm 0.80$  mg/dL)는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

두 환자군을 말초혈액 호산구수  $300 \times 10^6/L$  이상인 군과  $300 \times 10^6/L$  미만인 군으로 분류하여 혈청 ECP 농도와 비교하였다. 알레르기 환자의 호산구수 증가군과 미만군의 ECP 농도는 각각  $93.1 \pm 81.4$   $\mu g/L$ ,  $47.7 \pm 96.6$   $\mu g/L$ 로 두 군 간의 유의한 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). 염증환자군에서도 호산구수가 증가한 환자에서 혈청 ECP 농도가  $98.3 \pm 105.7$   $\mu g/L$ 로 호산구수가 정상인 환자의  $29.5 \pm 31.4$   $\mu g/L$ 보다 유의하게 증가하였다( $P = 0.001$ ). 특히, 호산구수가  $300 \times 10^6/L$  미만일 때 두 환자군의 혈청 ECP 농도를 비교한 결과, 알레르기 환자에서 염증성 환자보다 유의하게 증가하는 것으로 나타났다( $P = 0.043$ ). 대조군에서는 말초혈액 호산구수가 증가한 군과 정상인 군 사이에 ECP 농도의 차이가 관찰되지 않았다( $P = 0.216$ ) (Table 5).

#### 4. 음식항원과 흡입성항원 알레르기환자의 비교

알레르기 환자군에서 계란흰자, 우유, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*의 네 가지 항원에 대한 특이 IgE 검사 결과를 음식항원에 양성인 군과 흡입성항원에 양성인 군으로 분류하여 혈청 ECP, WBC, hs-CRP 농도, 총 IgE 농도를 비교하였다. 음식항원에 양성인 환자들의 혈청 ECP 농도는  $81.4 \pm 86.6$   $\mu g/L$ 이었고 흡입성항원에 양성인 경우는  $81.3 \pm 98.9$   $\mu g/L$ 으로 대조군의  $12.7 \pm 4.2$   $\mu g/L$ 보다 ECP 농도가 증가하였다. 그러나, 알레르겐 유형에 따라 혈청 ECP 농도가 차이를 보이지는 않았다( $P = 0.972$ ). 말초혈액 호산구수도 알레르겐 유형에 따른 차이는 없었으나( $P = 0.896$ ), hs-CRP와 총 IgE 농도는 흡입성항원에 양성인 환자에서 음식항원에 양성인 환자보다

증가하는 것으로 나타났다( $P < 0.05$ ) (Table 6).

## 고 찰

혈청 ECP는 호산구 활성을 반영하는 지표이고 알레르기질환과 천식에서 호산구성염증반응을 평가하는 물질로 임상적으로 유용하게 사용되고 있다[3]. 또 다른 염증지표인 hs-CRP는 간세포에서 분비되는 급성기반응단백으로 감염, 자가면역질환, 심근경색증, 당뇨병 등의 염증질환의 감별, 경과 관찰 및 예후 판정에 사용된다. 본 연구에서는 혈청 ECP와 hs-CRP 농도가 알레르기 및 염증질환의 평가에 도움이 되는지를 조사하였다.

ECP 농도 측정은 다양한 검체에서 가능하지만 혈청검사가 임상적으로 가장 흔히 사용되고 있다. 본 연구에서도 혈청검사를 시행하였으며 대조군의 평균값이  $12.7$   $\mu g/L$ 이었다. 다수의 연구에서 정상인의 혈청 ECP 농도를 보고하였는데, 1개월부터 12세까지 소아 51명을 대상으로 한 연구에서는 평균 농도가  $13.50$   $\mu g/L$ 이었고[14], 9-16세의 소아 16명에서는  $12$   $\mu g/L$ 으로[15] 본 연구의 결과와 크게 차이를 보이지 않았다. 그러나, 여러 연구들에서 중앙값이 7.1에서  $19.7$   $\mu g/L$ 로 차이를 보였는데[3] 이렇게 다양한 결과를 보이는 이

**Table 5.** Mean values of serum ECP concentrations in relation to blood eosinophil counts in allergy, non-allergic inflammation, and control groups

	ECP concentrations ( $\mu g/L$ )		P value
	Eosinophils < $300 \times 10^6/L$	Eosinophils $\geq 300 \times 10^6/L$ *	
Allergy group (N = 143)	$47.7 \pm 96.6^{\dagger}$ (27.6:4.8-658)	$93.1 \pm 81.4$ (63.3:7.49-413.5)	<0.001
Non-allergic Inflammation group (N = 76)	$29.5 \pm 31.4$ (21.9:1.62-173)	$98.3 \pm 105.7$ (64.5:7.59-367)	0.001
Control group (N = 22)	$12.9 \pm 4.3$ (15.5:5.0-18.0)	$8.5 \pm 0.5^{\dagger}$ (8.5:8.2-8.9)	0.216

\*Cut-off point for eosinophil count ( $300 \times 10^6/L$ );  $^{\dagger}$ Number of subjects with eosinophil count  $\geq 300 \times 10^6/L$  (N = 2);  $^{\ddagger}$ Statistically significant ( $P = 0.043$ ); allergy group with eosinophil count  $< 300 \times 10^6/L$  vs. inflammation group with eosinophil count  $< 300 \times 10^6/L$

Abbreviation: ECP, eosinophil cationic protein.

**Table 4.** hs-CRP concentrations on the basis of upper and lower 10 percentile of ECP levels in allergy and non-allergic inflammation group

	Allergy group (N = 30)		Non-allergic inflammation group (N = 16)	
	Upper 10 percentile of ECP	Lower 10 percentile of ECP	Upper 10 percentile of ECP	Lower 10 percentile of ECP
ECP ( $\mu g/L$ )	$284.1 \pm 130.4$ (267.0:67.0-658.0)	$11.7 \pm 3.8$ (11.9:4.8-18.5)	$179.9 \pm 97.9$ (149.0:86.4-367.0)	$5.2 \pm 2.1$ (6.1:1.6-7.6)
hs-CRP (mg/dL)	$0.50 \pm 0.94^*$ (0.10:0.03-3.66)	$0.22 \pm 0.46$ (0.05:0.03-1.81)	$1.97 \pm 1.14^*$ (1.94:0.53-3.81)	$1.25 \pm 0.80$ (0.92:0.31-2.54)

\* $P > 0.05$ , upper 10 percentile of ECP vs. lower 10 percentile of ECP.

Data are expressed as mean  $\pm$  SD (median: range).

Abbreviations: ECP, eosinophil cationic protein; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

**Table 6.** ECP, WBC, hs-CRP, and total IgE levels between food allergy and inhalant allergy in allergy patients

	Food allergy group (Egg or White milk, N=44)	Inhalant allergy group (D.P. or D.F., N=76)	P value
ECP ( $\mu\text{g/L}$ )	81.4 $\pm$ 86.6 (47.9:7.21-388.0)	81.3 $\pm$ 98.9 (51.3:7.49-658.0)	0.972
WBCs ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	10.8 $\pm$ 3.5 (10.3:5.5-24.0)	9.3 $\pm$ 3.0 (8.4:4.0-17.5)	0.011
WBC differential counts ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )			
Neutrophils	3.2 $\pm$ 1.5 (3.0:1.1-6.9)	5.3 $\pm$ 3.2 (4.0:1.3-16.1)	<0.001
Lymphocytes	5.8 $\pm$ 2.6 (5.3:2.1-15.9)	2.8 $\pm$ 1.0 (2.9:0.3-5.6)	<0.001
Monocytes	0.5 $\pm$ 0.2 (0.4:0.2-1.2)	0.4 $\pm$ 0.1 (0.4:0.1-0.9)	0.007
Eosinophils	0.7 $\pm$ 0.8 (0.4:0.1-4.0)	0.5 $\pm$ 0.3 (0.5:0.01-1.5)	0.896
Basophils	0.09 $\pm$ 0.09 (0.07:0.0-0.5)	0.05 $\pm$ 0.03 (0.05:0.0-0.2)	0.001
hs-CRP (mg/dL)	0.2 $\pm$ 0.6 (0.06:0.02-3.65)	0.5 $\pm$ 1.0 (0.09:0.02-6.48)	0.012
Total IgE (IU/mL)	195.7 $\pm$ 215.8 (121.0:21.5-1,000)	561.4 $\pm$ 289.4 (532.2:135.1-1,000)	<0.001

Abbreviations: D.P., *Dermatophagoides pteronyssinus*; D.F., *D. farinae*; ECP, eosinophil cationic protein; WBC, white blood cell; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

유는 혈청 호산구과립단백 농도가 계절과 시간, 채혈방법 등에 따라 변하고, 특히 ECP 농도는 채혈 후 검체보관 시간과 온도, 원심 분리, 보관 상태에 의해 큰 영향을 받기 때문에 생각된다[3, 6]. 따라서, 검사결과에 영향을 미치는 요인들의 영향을 최소화하기 위하여 일정한 시간에 채혈하고 검사방법의 표준화가 필요할 것으로 생각된다.

혈청 ECP 농도는 천식, 알레르기비염, 두드러기, 아토피피부염 등에서 증가하는 것으로 보고[16-19]되었는데, 본 연구에서도 알레르기 환자군에서 혈청 ECP 농도가 증가하였다. 알레르기질환이 두 가지 이상 중복되어 있는 경우가 많아 질병별로 세부적으로 분류하여 비교하기는 어려웠지만, 이들 질환들이 호산구 활성화와 연관되어 있음을 추정할 수 있었다.

지금까지 알레르기질환에서 혈청 ECP와 hs-CRP 농도의 상관성에 대해서는 천식환자에서 상관관계가 있는 것으로 보고되었다[7, 9, 20]. 그러나, 본 연구의 알레르기환자군에서는 혈청 ECP와 hs-CRP 농도는 서로 상관관계가 없었으며, 더욱이 ECP 농도가 현저히 증가한 군과 증가하지 않은 군에서 hs-CRP 농도의 유의한 차이가 없었다. 이것은 ECP 농도의 증가가 hs-CRP 농도에 반드시 영향을 미치지 않는 것을 의미하며, ECP는 전신염증의 정도를 반영하지는 않는 것으로 생각된다. 또한 알레르기, 염증환자군 모두에서 혈청 ECP는 말초혈액 호산구수와 가장 상관관계가 높았지만,

hs-CRP는 말초혈액 호산구수와 유의한 상관성이 없었고 말초혈액 호중구수와 상관관계가 더 큰 결과도 이러한 결론을 뒷받침한다.

Hs-CRP 농도는 알레르기질환에서의 평가는 드물었고, 대부분은 천식 환자를 대상으로 한 연구였으며 결과도 보고자마다 상이하였다. Zietkowski 등[9, 20]은 천식환자에서 혈청 hs-CRP 농도가 증가하며 기관지 수축이 일어나면 농도가 더욱 증가한다고 하였지만, hs-CRP 농도는 알레르기천식과는 연관성이 없고 비알레르기 천식과 연관성이 있다는 상반된 연구 결과도 보고되었다[8, 21]. 본 연구에서는 알레르기질환에서 혈청 hs-CRP 농도가 증가하였지만 염증환자에서보다는 낮았다. 천식에서는 활성화된 호산구가 기도 내 상피세포의 손상을 일으키고 기관지과민반응을 유도하는데, 이 과정에서 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등의 사이토카인과 대식세포, 상피세포, 림프구와 단핵구 등에 의해 CRP 농도가 증가한다[20]. 따라서 ECP와 hs-CRP의 두 가지 지표를 함께 사용하면 알레르기 질환의 진단과 추적 관찰에 유용할 것으로 기대된다.

혈청 ECP 농도는 감염질환에서도 증가하는 것으로 알려져 있는데, 바이러스에 의한 기관지염과[22] 마이코플라스마폐렴 환아[23]에서 혈청 ECP 농도가 증가하였다는 보고가 있다. 바이러스에 의해 림프구수와 호산구수가 증가하여 호산구성 염증반응을 유발하며, 활성화된 호산구에서 분비되는 ECP는 세균과 바이러스를 용해시키고 호흡기 상피세포에 독성 효과가 있고 비만세포에서 히스타민 분비를 자극하는 역할을 한다[3]. 본 연구에서도 바이러스나 세균 감염에 의한 호흡기 환자로 구성된 염증성 환자군에서 대조군보다 ECP 농도가 증가하여 기존의 결과들과 일치하였다. 따라서, 알레르기 질환을 가지고 있는 환자에서 감염 질환이 동반된 경우에는 ECP 농도로 알레르기 질환을 평가하기는 어려울 것으로 사료된다.

대부분의 연구에서는 혈청 ECP 농도가 증가하면 말초혈액 호산구수도 함께 증가하는 것으로 관찰되었다[18, 24]. 본 연구의 환자군에서는 말초혈액 호산구수가 증가할수록 ECP 농도가 증가하는 것이 관찰되었으나, 대조군에서는 호산구수가 증가한 군과 정상인 군 사이의 ECP 농도 차이가 관찰되지 않았으며, 두 지표 사이의 유의한 상관관계도 관찰되지 않았다. 따라서 혈청 ECP 농도의 변화가 단순히 말초혈액 호산구수의 변화에 의한 것이 아니라는 것을 생각해 볼 수 있었다. 그러나, 대조군에서 호산구증가증을 보이는 사람은 2명이었고 이들 ECP가 각각 8.2와 8.9  $\mu\text{g/L}$ 로 이는 호산구증가증을 보이는 알레르기 환자군의 최소값 7.49  $\mu\text{g/L}$ 와 유사한 결과를 보였다. 본 연구에서는 임상증상과 과거력만을 기준으로 대조군을 분류한 점이 한계점으로 생각되며, 향후 혈청 IgE를 대조군 선정의 기준으로 이용한다면 보다 정확한 분석이 가능할 것으로 생각된다.

Lorenzo 등[18]은 만성 두드러기 환자에서 말초혈액의 호산구수

는 증가하지 않았지만 혈청 ECP 농도가 증가하였으며, 이는 호산구의 생산과 활성 경로가 서로 차이가 있기 때문이라고 보고하였다. 본 연구에서도 염증환자의 82%는 말초혈액 호산구수가 정상 이었고, 호산구증가증인 환자는 18%로 말초혈액 호산구수의 평균 값은 대조군과 차이가 없음에도 불구하고 염증성 환자의 혈청 ECP 농도는 대조군에 비해 증가하였다. 또한, 호산구수가  $300 \times 10^6/L$  미만인 알레르기환자와 염증성 환자를 비교한 결과, 혈청 ECP 농도는 알레르기군에서 유의하게 높았다. 이러한 결과로 볼 때 혈청 ECP 농도는 말초혈액 호산구수보다는 활성화된 호산구수를 반영하는 것으로 생각된다. 특히, 알레르기 임상증상이 있는 경우 말초혈액 호산구수가 정상이더라도 혈청 ECP가 증가해 있으면 알레르기질환을 의심해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 또한 ECP가 주로 호산구에서 분비되지만, 다른 세포에서도 분비될 가능성을 추측해 볼 수 있다. 실제로, 일부 연구에서는 호산구에 존재하는 ECP의 1-2% 정도가 호중구에 있고, 호염기구에 소량 존재하며[25], 알레르기환자에서 ECP가 호중구에서도 분비된다고 하였다[26].

혈청 총 IgE와 ECP 농도의 상관관계에 대한 기존의 연구는 연구자마다 상반된 결과를 보였다. Chen 등[27]은 알레르기비염 환자에서 두 지표 사이의 상관성이 있다고 보고하였으나, 아토피피부염 환자에서 통계적으로 유의한 상관관계가 없다는 보고도 있었다[19]. 본 연구에서는 알레르기와 염증환자군 모두에서 두 지표 사이의 상관관계가 관찰되지 않았다. 이는 IgE가 알레르기반응을 촉발시키지만, ECP와 IgE의 생성기전이 서로 다르다는 기존의 연구[28]를 뒷받침하는 것으로 생각된다.

기존의 연구에서는 대부분 흡입성항원에 감작된 알레르기 환자를 대상으로 혈청 ECP 농도에 대한 연구가 많았고[4, 7], 음식알레르기에서의 연구는 많지 않았는데, 우유 알레르기가 있는 소아에서 혈청 ECP 농도가 증가하였다는 보고가 있었다[29]. 본 연구에서는 알레르기 환자군에서 원인 알레르겐이 흡입성인지 음식인지에 따라 혈청 ECP 농도의 차이가 있는지를 비교하였는데, 알레르겐의 종류에 상관없이 ECP가 증가하였다. 소아는 연령이 증가할수록 알레르기의 원인으로 흡입성항원이 증가하며 3세 이상의 소아는 주로 호흡기 증상을 보이는 반면, 3세 미만에서는 음식알레르기가 흔하고 증상도 습진, 위장관 증상, 만성중이염, 호흡기 증상 등으로 다양하게 나타난다[30]. 따라서, 혈청 ECP 농도가 어린 소아에서 다양한 증상으로 나타나는 알레르기 질환의 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 그러나, 본 연구에서는 시행한 검사의 특이알레르겐의 종류가 적어서 더 많은 항원에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 혈청 ECP와 hs-CRP는 알레르기 질환에서 말초혈액 호산구수검사와 함께 호산구성염증의 활성화도 평가에 도움이 될 것으로 판단된다. 그러나, 혈청 ECP는 비알레르기염증질환이

있을 경우에도 증가하기 때문에, 알레르기질환과 감염이 동반된 경우에는 알레르기 질환을 평가하는 지표로 사용하기 어려울 것으로 보인다. 혈청 ECP와 hs-CRP 농도는 서로 상관관계가 없는 것으로 보아 ECP 농도가 전신염증반응의 정도를 정확히 반영하지는 않는 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경:** 본 연구는 소아 알레르기질환과 비알레르기성 염증 질환에서 혈청호산구양이온단백(eosinophil cationic protein, ECP)과 고감도C-반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 농도의 의미를 평가하고 혈청 ECP와 염증지표들 사이의 상관관계에 대해서 분석하였다.

**방법:** 알레르기질환의 소아 환자 146명과 비알레르기염증 환자 76명, 대조군 소아 25명을 대상으로 하였다. 혈청 ECP와 hs-CRP, 혈청 총 IgE와 특이항원 IgE 농도를 측정하였다.

**결과:** 알레르기 환자군에서 혈청 ECP 농도( $77.5 \pm 88.2 \mu g/L$ )는 비알레르기 염증성 환자군( $42.2 \pm 58.8 \mu g/L$ )과 대조군( $12.7 \pm 4.2 \mu g/L$ )보다 높았다( $P < 0.001$ , 각각). 비알레르기염증성 환자군의 혈청 ECP 농도 역시 대조군보다 높았다( $42.2 \pm 58.8$  vs.  $12.7 \pm 4.2 \mu g/L$ ,  $P < 0.001$ ). 알레르기 환자에서 hs-CRP 농도는 대조군에 비해 유의하게 증가하였다( $0.4 \pm 0.9$  vs.  $0.1 \pm 0.2$  mg/dL,  $P < 0.05$ ). 알레르기환자에서 혈청 ECP와 hs-CRP 농도 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다( $r = 0.09$ ,  $P > 0.05$ ).

**결론:** 혈청 ECP와 hs-CRP 농도 측정은 알레르기질환의 임상적 평가와 경과 관찰 시 도움이 될 것으로 기대된다. 혈청 ECP와 hs-CRP 농도의 상관관계가 없는 것으로 보아 알레르기 질환에서 혈청 ECP 농도의 상승이 반드시 전신성 염증의 정도를 반영하지는 않는 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 논문은 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었습니다.

## 참고문헌

1. Gleich GJ and Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986;39:177-253.
2. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008;38:709-50.
3. Venge P, Byström J, Carlson M, Håkansson L, Karawaczyk M, Peterson

- C, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1172-86.
4. Koh GC, Shek LP, Kee J, Wee A, Ng V, Koh D. Saliva and serum eosinophil cationic protein in asthmatic children and adolescents with and without allergic sensitization. *J Asthma* 2010;47:61-5.
5. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007;101:696-705.
6. Wolthers OD. Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:248-54.
7. Fujita M, Ueki S, Ito W, Chiba T, Takeda M, Saito N, et al. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:48-53.
8. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jögi R, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005;60:451-4.
9. Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, Skiepkowski R, Mroczko B, Szmitkowski M, Bodzenta-Lukaszyk A. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. *Respir Med* 2009;103:379-85.
10. Tolan RW Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:207-13.
11. Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD. Serum eosinophil cationic protein (ECP): reference values in healthy nonatopic children. *Allergy* 1999;54:1199-203.
12. Nye L, Merrett TG, Landon J, White RJ. A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. *Clin Allergy* 1975;5:13-24.
13. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
14. Silva AC, Levy L, Trindade JC, Mendonca P, Silva C, Lopes AI. Faecal and serum levels of eosinophil cationic protein in a healthy paediatric population. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:757-66.
15. Lönnkvist K, Hellman C, Lundahl J, Halldén G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:812-7.
16. Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, et al. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:197-203.
17. Nielsen LP, Bjerke T, Christensen MB, Skamling M, Peterson CG, Mygind N, et al. Eosinophil markers in seasonal allergic rhinitis. Intranasal fluticasone propionate inhibits local and systemic increases during the pollen season. *Allergy* 1998;53:778-85.
18. Lorenzo GD, Mansueto P, Melluso M, Candore G, Cigna D, Pellitteri ME, et al. Blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein in patients with acute and chronic urticaria. *Mediators Inflamm* 1996;5:113-5.
19. Murat-Susić S, Lipoženić J, Zizić V, Husar K, Marinović B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2006;45:1156-60.
20. Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak-Lozowska MM, Mroczko B, Szmitkowski M, Bodzenta-Lukaszyk A. Changes in high-sensitivity C-reactive protein in serum and exhaled breath condensate after intensive exercise in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:75-85.
21. Sahoo RC, Acharya PR, Noushad TH, Anand R, Acharya VK, Sahu KR. A study of high-sensitivity C-reactive protein in bronchial asthma. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009;51:213-6.
22. Cetinkaya F and Cakir M. Serum ECP and total IgE levels in children with acute laryngotracheobronchitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:493-6.
23. Chen CJ, Hung MC, Kuo KL, Chung JL, Wu KG, Hwang BT, et al. The role of eosinophil cationic protein in patients with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Chin Med Assoc* 2008;71:37-9.
24. Chu YT, Chiang W, Wang TN, Hung CH, Jong YJ, Wu JR. Changes in serum eotaxin and eosinophil cationic protein levels, and eosinophil count during treatment of childhood asthma. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:162-7.
25. Abu-Ghazaleh RI, Dunnette SL, Loegering DA, Checkel JL, Kita H, Thomas LL, et al. Eosinophil granule proteins in peripheral blood granulocytes. *J Leukoc Biol* 1992;52:611-8.
26. Monteseirín J, Vega A, Chacón P, Camacho MJ, El Bekay R, Asturias JA, et al. Neutrophils as a novel source of eosinophil cationic protein in IgE-mediated processes. *J Immunol* 2007;179:2634-41.
27. Chen ST, Sun HL, Lu KH, Lue KH, Chou MC. Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with the

- severity of childhood perennial allergic rhinitis. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:212-8.
28. Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1992;22:275-81.
29. Hidvégi E, Cserhádi E, Kereki E, Arató A. Higher serum eosinophil cationic protein levels in children with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:475-9.
30. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. 4. Food allergy in childhood. *Med J Aust* 2006;185:394-400.