

소아 비염 환자에서 혈청 비타민 D 및 interleukin-31 수치와 알레르기비염 및 비알레르기비염과의 관계

박성준, 소지은, 박문수, 정혜림, 심재원, 김덕수, 심정연

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아청소년과

Relationship of serum vitamin D and interleukin-31 levels to allergic or nonallergic rhinitis in children

Seong Jun Park, Ji Eun Soh, Moon Soo Park, Hye Lim Jung, Jae Won Shim, Deok Soo Kim, Jung Yeon Shim

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Serum vitamin D (25-hydroxyvitamin D, 25[OH] D) and interleukin-31 (IL-31) are related to atopic dermatitis, but their relationship with allergic rhinitis is unclear. The purpose of this study was to compare the levels of serum IL-31 and 25 (OH) D between the allergic rhinitis (AR), nonallergic rhinitis (NAR), and control groups and to investigate the relationship between IL-31 and 25 (OH) D.

Methods: We recruited 59 children with only rhinitis and 33 controls without any allergic diseases. Serum IL-31 and 25(OH) D levels were assayed using an enzyme-linked immunosorbent assay and high-performance liquid chromatography, respectively. The patients were considered to have atopic sensitization if the levels of serum specific IgE to inhalant allergens as assessed using immunoCAP were ≥ 0.35 IU/mL or if they tested positive for one or more allergens by the skin prick test.

Results: Of children with rhinitis, 25 had nonatopy (NAR), and 34 children had atopy (AR). Serum 25(OH) D levels were significantly lower in the rhinitis group than in the control group, while there was no significant difference serum 25(OH) D levels between the AR and NAR groups. Children with rhinitis demonstrated higher serum IL-31 levels than controls; however, there was no difference in serum IL-31 levels between the AR and NAR groups. Serum 25(OH) D levels were inversely correlated with serum IL-31 levels and blood eosinophil counts. On the other hand, serum 25(OH) D levels were not correlated with total serum IgE levels.

Conclusion: Serum 25(OH) D and IL-31 may play a role in the pathogenesis of rhinitis via mechanisms other than IgE-related pathway. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:41-46)

Keywords: Allergic rhinitis, Nonallergic rhinitis, Interleukin-31, 25-Hydroxyvitamin D, Vitamin D

서론

비염은 비점막에 염증이 생기는 질환으로 콧물, 후비루, 재채기, 코막힘, 코가려움증 등의 증상이 특징적으로 나타난다. 비염은 크게 알레르기성과 비알레르기성으로 구분할 수 있다. 알레르기비염은 우리나라를 비롯하여 전 세계적으로 빈도가 증가하고 있고, 비감염성비염 중 가장 흔하며, 항원에 대한 IgE 매개 면역반응과 관련이 있다.¹⁻³ 알레르기비염은 개개인의 학과 및 직장에서의 업무수행 능력을 떨어뜨리거나, 수면을 방해하여 삶의 질을 떨어뜨리는 등

경제적, 사회적으로 부담을 초래한다.²

비타민 D는 햇빛의 자외선 B에 의해 피부상피세포에서 7-dehydrocholesterol이 비타민 D₃인 cholecalciferol로 전환되어 합성되며, 자연상태에서는 생선 간유, 계란 노른자를 섭취함으로써 공급받을 수 있다. 이렇게 합성이나 섭취를 통해 체내에 들어온 비타민 D는 간과 신장을 걸쳐 활성형 비타민 D인 1,25-dihydroxyvitamin D로 전환된다.⁴

최근 비타민 D가 체내 칼슘항상성을 조절하는 기존의 역할을 넘어, 면역조절자로서의 기능에 대한 관심이 증가하면서 비타민 D와

Correspondence to: Jung Yeon Shim <https://orcid.org/0000-0001-9367-2233>
Division of Pediatric Allergy & Pulmonology, Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 31116, Korea
Tel: +82-2-2001-2484, Fax: +82-2-2001-2199, E-mail: jy7.shim@samsung.com
Received: July 20, 2017 Revised: November 1, 2017 Accepted: November 2, 2017

© 2018 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/>).

알레르기질환과의 연관성에 관한 수많은 연구들이 진행되고 있다.⁵ 특히 알레르기질환 중 아토피피부염, 알레르기천식과 비타민 D와의 관련성에 관한 많은 연구들이 있는데 일부 상충되는 결과들을 보고하고 있는 연구들도 있지만, 대부분의 연구에서 비타민 D 결핍이 아토피피부염, 알레르기천식과 관련성이 있는 것으로 보고하였다.^{6,7} 알레르기비염과의 관련성에 관한 연구들은 아토피피부염 및 알레르기천식과의 관련성에 대한 연구에 비해 많이 시행되지 않았지만 몇몇 관련성이 없다는 연구보고뿐만 아니라^{8,9} 관련성이 있다는 연구보고들도 있어서¹⁰⁻¹² 아직은 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Interleukin-31 (IL-31)은 네 개의 나선다발 구조로 된 사이토카인으로 활성화된 CD4+ T 세포, 미반세포, 단핵구, 대식세포, 수지상세포들과 같은 여러 종류의 세포에서 분비된다.¹³ IL-31은 다형핵세포, 단핵구와 T 세포 등을 끌어들이는 염증촉진 사이토카인 중 하나로 T-helper (Th) 2 반응의 중요한 조절자 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 알레르기질환과 IL-31의 관련성은 아토피피부염에서 주로 연구가 되었다. IL-31을 과발현시킨 형질 전환 쥐에서 쥐의 긁는 행동이 증가하고, 심한 피부염이 발생하는 것을 보고한 연구가 있었고,¹⁵ 아토피피부염 환자의 피부병변에서 IL-31 발현이 증가되고 staphylococcus 초항원에 의해 IL-31 발현이 급속히 증가하며,¹⁶ 아토피피부염의 중증도가 증가할수록 혈중 IL-31의 농도도 유의미하게 높게 나타난다는 연구 결과가 있었다.¹⁷ 이에 반해 IL-31과 비염과의 상관성에 관한 연구는 드문 편인데 한 알레르기비염 환자를 대상으로 하는 연구에서 정상 대조군과 비교하여 IL-31의 농도의 유의미한 차이가 없다는 결론을 도출해냈으나¹⁴ 알레르기비염 환자를 대상으로 하는 몇몇 다른 연구에서는 IL-31의 농도가 알레르기비염 환자에서 정상 대조군에 비해 유의미하게 높게 나타나는 상반되는 결과를 보여^{13,18,19} 알레르기비염에서의 IL-31의 역할에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

지금까지 알레르기질환에서 IL-31과 비타민 D는 각각 따로 연구되었고 IL-31과 비타민 D를 같이 연구한 경우는 거의 없었다. 정상 대조군에서는 IL-31과 비타민 D가 양의 상관관계를 보이지만 알레르기질환에서는 상관관계가 없었다는 연구 결과가 있었고,^{18,20} 반면 저자들의 이전 연구에서는 아토피피부염 환자에서 음의 상관관계를 보였다.¹⁷

또한 지금까지 아토피피부염 및 알레르기천식 환자들에서 비타민 D와 IL-31에 대한 연구들이 많았지만 알레르기비염과의 관계에 대한 연구 결과는 부족한 실정이며, 특히 알레르기비염뿐만 아니라 비알레르기비염과의 관계를 알아보는 연구는 거의 없었다. 저자들은 혈청 비타민 D와 혈청 IL-31의 농도를 비염과 정상군 간에, 또한 알레르기비염과 비알레르기비염 사이에 차이가 있는지 비교해보고 비타민 D와 IL-31 간의 상관관계를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2014년 6월부터 2015년 8월까지 강북삼성병원 소아청소년과 알레르기클리닉을 방문한 비염의 증상과 징후가 있는 환자 59명과 같은 기간 내원한 알레르기 질환의 증상, 징후 및 과거력이 없고 비염 환아와 나이와 성별이 맞는 33명의 대조군을 대상으로 전향적으로 시행되었다. 비염군은 각각 알레르기비염과 비알레르기비염군으로 분류하였고, 알레르기비염의 진단은 맑은 수양성 콧물, 후비루, 재채기, 코막힘, 코가려움증 등의 비염의 특징적인 증상을 보이면서, 얼굴에 특징적인 징후인 알레르기샤이너(allergic shiner), 수평코주름(horizontal nasal crease), 알레르기경례(allergic salute), 결막염 등을 보이거나 비점막이 창백하고 부어있는 소견을 보이고, 혈청 특이 IgE 항체 검사나 피부반응검사(skin prick test)에서 하나 이상의 흡입항원에 양성인 경우로 정의하였다.² 비알레르기비염은 비염의 특징적 증상이 있으면서 혈청 특이 IgE 항체 검사나 피부반응검사에서 모두 음성으로 나온 경우로 정의하였으며, 감염, 약물, 호르몬, 식품 등의 원인이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.² 이렇게 분류된 알레르기비염군과 비알레르기비염군, 정상 대조군 사이의 IL-31, 25(OH) D, 혈청 총 IgE 농도와 총 호산구 수(total eosinophil count, TEC)를 비교하였다. 이 연구는 부모 혹은 보호자의 동의를 얻어 시행되었고, 강북삼성병원 연구윤리위원회의 심사(승인번호: 2014-06-020)를 받았다.

2. 혈청 IL-31, 비타민 D, 혈청 총 IgE 농도, 항원-특이 IgE 농도 및 총 호산구 수 측정

비염군과 정상 대조군에서 정맥혈을 채취하여 원심분리 후 (3,000 rpm, 15분) 혈청을 영하 20°C에서 보관하였다가 일시에 IL-31과 비타민 D를 측정하였다. 비타민 D는 25(OH) D 농도를 high-performance liquid chromatography (Neodin, Seoul, Korea)로 측정하였고, IL-31 농도는 enzyme-linked immunosorbent assay kit (R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 측정하였다. 혈청 총 IgE와 항원-특이 IgE 농도는 ImmunoCAP (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 흡입항원은 *Dermatophagoides farinae*, cat epithelia, dog epithelia, *Alternaria*, tree mix, weed mix를 이용하였고 ≥ 0.35 IU/mL일 때 양성이라고 판정하였다. 피부반응검사는 16가지 흡입항원(*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, cat epithelia, dog epithelia, *Alternaria*, *Aspergillus*, birch, alder, hazel, pine, rye grass, Japanese hop, timothy, orchard, ragweed, and mugwort)에 대해 시행하였고, 생리식염수와 히스타민을 각각 음성대조와 양성대조로 사용하였다. 판독은 15분 후 경결의 크기가 3 mm 이상인 경우 양성으로 판정하였다. 총 호산구 수는 자동화

된 분석기기를 통해 측정하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 STATA ver. 14.2 (StataCorp LLC., College Station, TX, USA)를 이용해 분석이 이루어졌으며 두 군 간의 차이는 *t*-test 혹은 chi-square test를 이용하였고, 세 군 간의 평균값 비교는 one-way analysis of variance를 이용하였다. 연속변수들은 평균 ± 표준편차로 표현하거나, 정규분포를 따르지 않을 때는 로그치환하여 분석하였다. 상관관계의 분석은 Spearman correlation test를 이용하였으며, *P*-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있다고 해석하였다.

결 과

1. 대상자 특성

연구에 참여한 총 대상자 92명(남자 45명, 48.9%) 중 알레르기비염군은 34명(남자 16명, 47.1%), 비알레르기비염군은 25명(남자 12명, 46.2%), 정상 대조군은 33명(남자 17명, 51.5%)이었다. 알레르기비염군, 비알레르기비염군과 정상 대조군의 평균 나이는 각각 6.0 ± 1.3세, 5.5 ± 2.1세, 5.3 ± 2.5세였으며 세 군 간의 성별, 평균 나이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 알레르기비염의 가족력은 알레르기비염군에서 62.5%, 비알레르기비염군에서 60.9%로 정상 대조군 12.9%보다 높은 빈도를 보였고, 알레르기비염군과 비알레르기비염군 사이에는 차이가 없었다(Table 1).

2. 비염군과 정상 대조군의 logIgE 값과 logTEC 값의 비교

비염군과 정상 대조군의 logIgE 값은 각각 4.9 ± 1.4 IU/mL, 3.8 ± 1.4 IU/mL로 비염군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고(*P* = 0.06, Table 2), logTEC 값은 비염군에서 5.9 ± 0.8/μL, 정상 대조군에서 4.8 ± 1.1/μL로 정상 대조군과 비교하여 비염군에서 통계적으로 유의하게 높았다(*P* = 0.00, Table 2).

3. 알레르기비염군과 비알레르기비염군의 logIgE 값과 logTEC 값의 비교

알레르기비염군과 비알레르기비염군의 logIgE 값은 각각 5.8 ± 1.2 IU/mL, 3.7 ± 0.7 IU/mL로 알레르기비염군에서 유의하게 높았다(*P* = 0.00, Table 3). logTEC 값은 알레르기비염군에서 6.3 ± 0.5/μL, 비알레르기비염군에서 5.4 ± 0.8/μL로 알레르기비염군에서 유의하게 높았다(*P* = 0.00, Table 3).

4. 비염군과 정상 대조군의 혈청 비타민 D와 IL-31 농도의 비교

비염군과 정상 대조군에서의 logVitD 값은 각각 2.7 ± 1.3 ng/mL과 3.4 ± 0.9 ng/mL로 비염군에서 정상 대조군에 비해 통계적으로

Table 1. Characteristics of study subjects

Characteristic	Allergic rhinitis (n=34)	Nonallergic rhinitis (n=25)	Control (n=33)	<i>P</i> -value
Male sex	16 (47.1)	12 (48.0)	17 (51.5)	0.25
Age (yr)	6.0 ± 1.3	5.5 ± 2.1	5.3 ± 2.5	0.23
Family history of allergic rhinitis	20/31 (64.5)	14/23 (60.9)	4/31 (12.9)	0.00

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

Table 2. Comparison of laboratory characteristics between rhinitis and control

Variable	Rhinitis (n=59)	Control (n=33)	<i>P</i> -value
White blood cell counts (/μL)	9,000 ± 1,870	9,800 ± 2,900	0.08
LogIgE (IU/mL)	4.9 ± 1.4	3.8 ± 1.4	0.06
LogTEC (/μL)	5.9 ± 0.8	4.8 ± 1.1	0.00
Atopic sensitization	34 (57.6)	4 (12.1)	0.00
LogVitD (ng/mL)	2.7 ± 1.3	3.4 ± 0.9	0.03
LogIL-31 (pg/mL)	6.9 ± 1.2	5.0 ± 2.1	0.04

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

IL, interleukin; LogIgE, logarithmic transformation of serum total IgE; LogTEC, logarithmic transformation of blood total eosinophil count; LogVitD, logarithmic transformation of serum vitamin D; LogIL-31, logarithmic transformation of serum IL-31.

Table 3. Comparison of laboratory characteristics between nonallergic and allergic rhinitis

Variable	Allergic rhinitis (n=34)	Nonallergic rhinitis (n=25)	<i>P</i> -value
White blood cell counts (/μL)	8,460 ± 2,060	7,450 ± 1,460	0.15
LogIgE (IU/mL)	5.8 ± 1.2	3.7 ± 0.7	0.00
LogTEC (/μL)	6.3 ± 0.5	5.4 ± 0.8	0.00
LogVitD (ng/mL)	2.6 ± 1.3	2.7 ± 1.3	0.89
LogIL-31 (pg/mL)	6.3 ± 1.1	6.4 ± 1.5	0.80

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

IL, interleukin; LogIgE, logarithmic transformation of serum total IgE; LogTEC, logarithmic transformation of blood total eosinophil count; LogVitD, logarithmic transformation of serum vitamin D; LogIL-31, logarithmic transformation of serum IL-31.

유의하게 낮았다(*P* = 0.03, Table 2). logIL-31 값은 비염군에서 6.9 ± 1.2 pg/mL, 정상 대조군에서는 5.0 ± 2.1 pg/mL로 비염군에서 통계적으로 유의하게 높았다(*P* = 0.04, Table 2).

5. 알레르기비염군과 비알레르기비염군의 혈청 비타민 D와 IL-31 농도의 비교

알레르기비염군의 logVitD 값은 2.6 ± 1.3 ng/mL이었고, 비알레르기비염군은 2.7 ± 1.3 ng/mL으로 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*P* = 0.89, Table 3). 또한 알레르기비염군의 logIL-31 값은 6.3 ± 1.1 pg/mL, 비알레르기비염군의 6.4 ± 1.5 pg/mL과 비교하여 유의한 차이는 없었다(*P* = 0.80, Table 3).

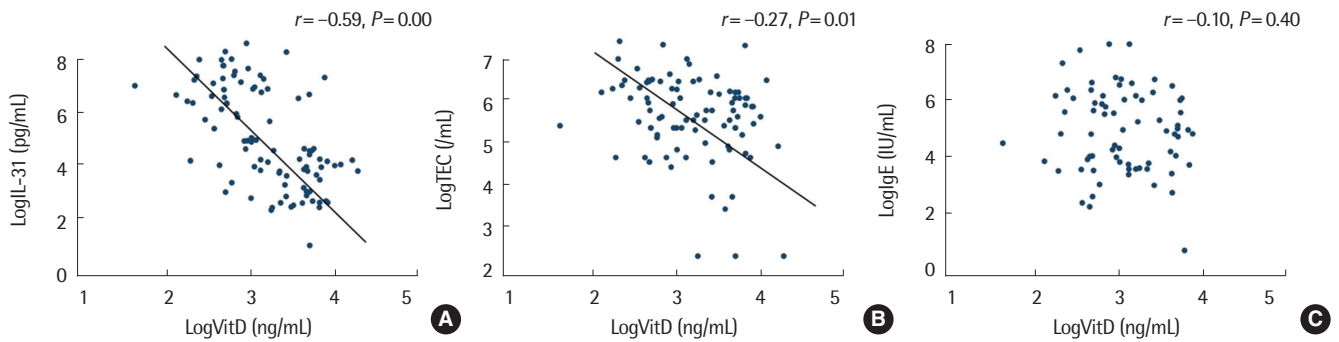


Fig. 1. Correlations between serum logVitD and logIL-31 levels (A), between serum logVitD and logTEC levels (B), and between serum logVitD and logIgE levels (C). There were significant negative correlations between logVitD and logIL-31 levels and between logVitD and logTEC levels. Levels of logVitD showed no correlation to logIgE levels. LogTEC, logarithmic transformation of blood total eosinophil count; LogIgE, logarithmic transformation of serum total IgE; LogVitD, logarithmic transformation of serum vitamin D; LogIL-31, logarithmic transformation of serum IL-31.

6. 혈청 비타민 D 농도와 혈청 총 IgE 농도, 총 호산구 수, 혈청 IL-31 농도와 상관계

혈청 logVitD 농도와 logIL-31 농도는 음의 상관관계를 나타냈고 ($r = -0.59$, $P = 0.00$), 혈청 logVitD 농도와 logTEC 간에도 음의 상관관계를 보였다 ($r = -0.27$, $P = 0.01$) (Fig. 1A, B). 한편, 혈청 logVitD 농도와 혈청 logIgE 값은 상관관계가 없었다 ($r = -0.10$, $P = 0.40$) (Fig. 1C).

고 찰

이 연구에서는 소아 비염 환자에서 비타민 D 수치가 정상 대조군에 비해 유의하게 낮았고, IL-31 수치는 유의하게 높음을 알 수 있었는데, 이는 비슷한 결과를 보고한 국내외 다른 연구들을 통해서도 확인할 수 있다. 캐나다의 소아들을 대상으로 한 연구에서는 알레르기비염 환자들이 건강한 아이들과 비교하여 비타민 D 결핍이 더 많다고 보고하였고,¹⁰ 이란 소아들을 대상으로 한 연구에서 비슷한 결과를 보고하였다.¹¹ 국내 소아 알레르기비염 환자에서 비타민 D 수치가 건강한 아이들에 비하여 유의하게 낮았다고 보고한 연구가 있었다.¹²

비타민 D는 이미 언급한대로 많은 연구들을 통해 알레르기질환과의 관련성을 인정받고 있는데 비타민 D가 알레르기비염의 발병에 관여하는 기전은 아직 불명확하다. 한 연구에서는 선천면역계에서 단핵구의 Toll-like receptors (TLRs)와 같은, 선천면역 반응을 활성화시키는 수용체를 억제하여 TLR 매개 염증반응을 감소시키고, 피부나 폐의 상피세포에 존재하는 내인성항균성펩타이드를 생성시켜 환경적인 항원에 대한 장벽을 강화시키며, 후천면역계에서 T 세포의 분화와 염증을 촉진하는 사이토카인의 분비를 억제하고, IL-10의 생성 촉진 및 IL-2의 생성을 억제함으로써 조절 T 세포의 면역관용 상태를 유도하는 것으로 비타민 D의 역할을 설명하였다.²¹ 하지만 이는 알레르기비염에 국한되는 가설로 비알레르기비

염과 비타민 D의 관련성 유무 및 역할에 대한 연구는 거의 없었다. 이 연구에서는 알레르기비염뿐만 아니라 비알레르기비염군도 비타민 D와 관련이 있다는 사실을 확인하였다. 이를 통해 비타민 D가 알레르기비염 및 비알레르기비염에 관여하는 기전이 IgE 매개 반응이 아닌 다른 기전에 의한 가능성이 있음을 알 수 있었다. 비타민 D와 총 IgE 농도의 상관관계를 분석하였을 때도 상관관계가 없다는 결과가 도출되어 저자들의 추정을 뒷받침하였다. 이와 같은 결과는 터키의 소아들을 대상으로 하는 연구에서도 확인할 수 있는데, 이 연구에서는 알레르기비염군에 속한 아이들에서 건강한 아이들에 비해 비타민 D가 유의하게 낮았다고 보고하였을 뿐만 아니라, 비알레르기비염군에 속한 아이들에서도 건강한 아이들에 비해 비타민 D가 유의하게 낮았으며, 알레르기비염군과 비알레르기비염군 간의 비타민 D 수치의 유의한 차이는 없다고 보고하여 이 연구와 비슷한 결과를 도출해냈다.¹ 하지만 아직 비알레르기비염과 비타민 D의 관계에 관한 연구들이 거의 없는 실정으로 앞으로 비타민 D의 알레르기비염뿐 아니라 비알레르기비염에 작용하는 병태생리학적 기전을 밝히기 위해 이에 대한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

한편 IL-31과 알레르기질환과의 관련성에 대한 연구들도 많이 있었는데, 한 알레르기비염 환자를 대상으로 하는 연구에서 정상 대조군과 비교하여 IL-31의 유의미한 차이가 없다고 보고하기도 하였지만⁴ 이탈리아의 한 연구에서는 건강한 아이들과 비교하여 알레르기비염과 알레르기천식을 가진 환자들에서 혈청 IL-31이 더 높게 측정된 사실을 보고하였고,¹⁸ 중국의 한 연구에서는 알레르기비염 환자들의 혈청 및 코세척액에서 측정된 IL-31의 농도가 중국의 건강한 아이들에 비해 높게 측정된 사실을 보고하였다.¹³ 마찬가지로 독일의 한 연구에서는 11명의 알레르기비염 환자를 대상으로 알레르기 항원을 코에 주입한 이후 시간에 따른 콧물에서의 IL-31 농도의 측정 및 증상발현 정도와 IL-31 농도와의 관련성을 조사하였고, 결과적으로 콧물에서의 IL-31 농도의 증가 및 IL-31 농

도와 증상의 정도가 양의 상관관계를 갖는다고 보고함으로써²² 알레르기비염에서 IL-31이 어떤 역할을 담당할 것이라는 가설에 무게감을 실었다. 이러한 연구들과 이 연구를 종합하여 볼 때 IL-31이 비염과 관련성이 있는 사이토카인일 가능성이 높음을 확인할 수 있었고, 비타민 D와 마찬가지로 IL-31 농도 역시 알레르기비염군과 비알레르기비염군 간의 유의한 차이를 보이지 않아 IL-31도 비타민 D처럼 IgE 매개 반응을 제외한 다른 기전으로 비염에 영향을 미칠 것으로 추정하였다.

마지막으로 이 연구의 저자들은 비타민 D와 IL-31 사이의 관계를 알아보기 위해 상관관계 분석을 시행하였는데, 그 결과 둘은 음의 상관관계를 나타내는 것으로 나타났다. 이는 비타민 D와 IL-31 사이의 관계를 분석하여 비타민 D가 IL-31과 무관하게 알레르기비염 및 아토피피부염에 영향을 미친다는 결론을 도출한 몇몇 연구들과는 상반되는 결과로^{18,23} 비타민 D와 IL-31의 알레르기질환에서의 상관관계를 더 명확히 밝히기 위해서 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구 저자들은 국내 소아청소년에서 혈청 비타민 D 수치 및 IL-31 수치를 비염 환자와 정상 소아를 대상으로 비교해 보았다. 이번 연구는 지금까지 시행된 연구와는 다르게 대상을 알레르기비염 환자뿐만 아니라 비알레르기비염 환자까지 확대하였고, 비타민 D, IL-31, IgE 농도 등 다양한 지표를 동시에 조사하여 각 변수 간의 상관관계를 분석하는 등 여러 가지 의미 있는 결과를 도출한 점이 강점이라 생각된다. 이 연구의 제한점으로는 우선 대학병원을 방문한 환자들을 대상으로 하여 국내의 전체 소아 비염 환자군을 대표하기는 어렵다고 생각되는 점, 둘째, 대상자 수가 적어 더 많은 대상자에서 연구가 필요할 점, 셋째, 비타민 D 농도에 영향을 주는 각 개인의 신체 활동, 음식물 섭취 등에 대한 조사가 없었다는 점이라 생각한다.

결론으로 저자들은 소아 비염 환자들에게서 정상 대조군에 비해 혈청 비타민 D 수치가 낮고, IL-31 수치가 높음을 확인할 수 있었고, 알레르기비염과 비알레르기비염 두 군 간의 비교에서는 비타민 D 및 IL-31의 유의미한 차이는 없다는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 통하여 비타민 D 부족이 비염 환자들에게 영향을 미칠 수 있다는 것을 추정할 수 있었고, 비타민 D 및 IL-31의 비염에 대한 보다 정확한 병태생리를 알아내기 위해 알레르기비염뿐만 아니라 비알레르기비염 환자들 대상으로 하는 연구 및 비타민 D와 IL-31 사이의 관계를 알아보기 위한 추가적인 연구들이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Dogru M, Suleyman A. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in children with allergic or nonallergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;80:39-42.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
3. Kim Y, Seo JH, Kwon JW, Lee E, Yang SI, Cho HJ, et al. The prevalence and risk factors of allergic rhinitis from a nationwide study of Korean elementary, middle, and high school students. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:272-80.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
5. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031-5.
6. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136841.
7. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1588-604.
8. Cheng HM, Kim S, Park GH, Chang SE, Bang S, Won CH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1048-55.
9. Yao TC, Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, Gu PW, Ning HC, et al. Suboptimal vitamin D status in a population-based study of Asian children: prevalence and relation to allergic diseases and atopy. *PLoS One* 2014;9:e99105.
10. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: an emerging public health problem. *J Family Community Med* 2014;21:154-61.
11. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, Aminlou M. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy* 2012;2:45-8.
12. Yoon SH, Kim JY, Kim YH, Park YA, Sol IS, Kim MJ, et al. Association between the serum 25-hydroxyvitamin D level and allergic rhinitis in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:423-8.
13. Liu W, Luo R, Chen Y, Sun C, Wang J, Zhou L, et al. Interleukin-31 promotes helper T cell type-2 inflammation in children with allergic rhinitis. *Pediatr Res* 2015;77:20-8.
14. Mohd Ashari NS, Syuhada Mohd Amin SN, Wan Abdul Hamid WZ, Musa M, Rahman AA, Mohamad I. Determination of interleukin 31 (IL-31) serum levels in allergic rhinitis patients. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2014;1:69-72.
15. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004;5:752-60.
16. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:411-7.
17. Yang YS, Lee JW, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, et al. Relationship between serum interleukin-31/25-hydroxyvitamin D levels and the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:396-401.
18. Bonanno A, Gangemi S, La Grutta S, Malizia V, Riccobono L, Colombo P, et al. 25-Hydroxyvitamin D, IL-31, and IL-33 in children with allergic disease of the airways. *Mediators Inflamm* 2014;2014:520241.
19. Ruonan Chai BL, Feifei Qi. IL-31, IL-33, and TSLP expression and relation to severity of asthma and rhinitis in Chinese allergic patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10:1774-82.
20. Kanda N, Hau CS, Tada Y, Sato S, Watanabe S. Decreased serum LL-37

- and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy* 2012;67:804-12.
21. Modh D, Katarkar A, Thakkar B, Jain A, Shah P, Joshi K. Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2014;28:35-9.
 22. Baumann R, Rabaszowski M, Stenin I, Gaertner-Akerboom M, Scheckenbach K, Wiltfang J, et al. The release of IL-31 and IL-13 after nasal allergen challenge and their relation to nasal symptoms. *Clin Transl Allergy* 2012;2:13.
 23. Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, Shim JW, Kim DS, Jung HL, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr* 2015;58:96-101.