

## 집먼지진드기에 감작된 알레르기성 천식과 비염 환자에서 기도 염증 정도의 예측 인자로서의 혈청 c-kit 수용체의 역할

<sup>1</sup>아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, <sup>2</sup>한림대학교 의과대학 성심병원 내과학교실, <sup>3</sup>동아대학교 의과대학 내과학교실, <sup>4</sup>영남대학교 의과대학 내과학교실

유혜수<sup>1</sup> · 김주희<sup>2</sup> · 황의경<sup>1</sup> · 남영희<sup>3</sup> · 진현정<sup>4</sup> · 신유섭<sup>1</sup> · 예영민<sup>1</sup> · 남동호<sup>1</sup> · 박해심<sup>1</sup>

### The Role of C-Kit Receptor Level as a Serological Marker for Predicting the Extent of Upper and Lower Airway Inflammation in Patients Sensitized to House Dust Mites

Hye-Soo Yoo<sup>1</sup>, Joo-Hee Kim<sup>2</sup>, Eui-Kyung Hwang<sup>1</sup>, Young-Hee Nam<sup>3</sup>, Hyun-Jung Jin<sup>4</sup>, Yoo-Seob Shin<sup>1</sup>, Yeong-Min Ye<sup>1</sup>, Dong-Ho Nahm<sup>1</sup> and Hae-Sim Park<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Allergy & Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Anyang, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

**Background:** Allergic rhinitis can progress to asthma. Both allergic rhinitis and asthma are characterized by Th2-dependent inflammation due to activated mast cells and eosinophils. Mast cells are dependent on kit-mediated activation, and the stem cell factor (SCF)/c-kit pathway leads to eosinophil infiltration. We investigated whether inflammation through the SCF/c-kit pathway would be associated with upper and lower airway inflammation.

**Methods:** We enrolled 71 allergic asthma patients with rhinitis (group I) and 47 patients with allergic rhinitis alone (group II), and 59 non-atopic healthy controls (group III). Groups I and II showed positive responses to house dust mites in skin prick tests. The serum concentrations of c-kit receptor and SCF were measured by using ELISA. Eosinophil cationic protein (ECP) levels were measured by using the CAP system. Other clinical parameters were analyzed.

**Results:** There were significant differences in the mean val-

ues of c-kit receptor levels between the 3 groups (117.27±41.05 vs. 93.13±37.21 vs. 88.45±24.32 ng/mL,  $P < 0.001$ ). The c-kit receptor level was the highest in group I. However, no significant differences were found in SCF levels between the 3 groups. A positive correlation was found between c-kit receptor and ECP levels in groups I and II ( $r=0.31$ ,  $P=0.016$ ). Moreover, a positive correlation was found between c-kit receptor levels and total eosinophil counts in groups I and II ( $r=0.34$ ,  $P < 0.001$ ). However, there were no significant associations between c-kit receptor levels and clinical parameters, such as forced expiratory volume 1% predicted value in group I.

**Conclusion:** Serum c-kit receptor levels can be a useful serologic marker for predicting the extent of eosinophilic inflammation in upper and lower airway inflammation. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2012;32:92-100)

**Key words:** Proto-oncogene protein c kit; Asthma; Rhinitis

## 서 론

알레르기비염은 알레르겐에 노출 후, 항원 특이 immunoglobulin E (IgE) 반응에 의해 코점막에 염증반응이 관찰되는 만성 염증 질환으로, 콧물, 재채기, 코막힘, 코가려움증 등의 증상이 나타나는 질환이며,<sup>1)</sup> 기관지 천식은 가역적인 기도폐쇄, 기도과민성, 천명, 가래 섞인 기침, 빈호흡, 흉부 압박감 등의 일시적인 호흡기 증상을 특징으로 하는 하기도의 만성 염증 질환이다.<sup>2)</sup> 이러한 알레르기비염과 천식은 서로 구분되는 것이 아니라 흔한 동반 질환으로, 알레르기비염

이 연구는 한국과학재단(Korea Science and Engineering Foundation: KOSEF)의 지원으로 시행되었음(MEST, 2009-0078646).

책임저자: 박해심, 수원시 영통구 월드컵로 164

아주대학교 의과대학 아주대학교병원 알레르기내과학교실,

우: 442-721

Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2012년 2월 21일, 심사일: 2012년 4월 6일

게재확정일: 2012년 5월 8일

Copyright © 2012 The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

에서 20~50% 정도는 천식으로 이행하기도 한다. 알레르기 비염 환자들은 정상 대조군에 비해 기도과민성이 증가되어 있다고 하는 여러 연구들을 통해, 두 질환이 역학적, 임상적, 그리고 병태생리학적으로 밀접한 관련성이 있다는 것이 알려져 있다.<sup>1,3-8)</sup> 또한 알레르기비염과 천식의 만성 기도 염증 과정에는 제2형 조력 T세포(Th2 cell)와 IgE 항체가 관여되어, 기도 내의 비만세포와 호산구의 축적, T세포의 증가와 활성화, 혈관 내피세포에서의 접착분자의 증가 등의 변화가 관찰되며, 그 중에서 비만세포와 호산구가 주요 작동세포로 작용한다.<sup>9-11)</sup>

Stem cell factor (SCF)는 c-kit proto-oncogene에 의해 생성되는 tyrosine kinase 및 수용체의 ligand로서, 초기에는 비만세포의 분화와 성장, 생존에 기여하는 주요 성장 인자로 알려져, mast cell growth factor, 혹은 c-kit ligand, steel factor 등으로도 불린다.<sup>12,13)</sup> SCF는 c-kit 수용체에 결합한 뒤 SCF/c-kit 경로를 통해서 작용하게 되는데, c-kit 수용체는 초기 조혈전구세포, 비만세포, 멜라닌 세포 등에서 발견되며, 다른 조혈촉진인자 처럼 다능성 조혈모세포뿐 아니라 성숙된 조혈세포에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다.<sup>14,15)</sup> 또한 SCF와 c-kit 수용체는 비만세포와 호산구의 표면에 발현되어, 알레르기 염증 반응 과정에서, 이들 세포의 분화와 성숙, 증식, 부착, 여러 사이토카인의 분비 및 화학주성 등에 관여하는 것으로 보고되었다.<sup>16-19)</sup> 실제 천식 환자와 정상 대조군을 대상으로 한 실험에서 Al-Muhsen 등<sup>20)</sup>은 천식 환자의 기관지 점막에서 SCF와 c-kit 수용체의 mRNA 발현 증가를 확인하였고, Lei 등<sup>21)</sup>은 정상 대조군에 비해 천식 환자에서 높은 혈청 SCF치를 보고하였다. 한편, 국내에서는 Min 등<sup>22)</sup>은 알레르기비염 마우스에서 SCF의 비강 내 투여 후 알레르기 증상의 증가와 비강 세척액에서 히스타민 증가, 비강 조직 내 호산구 수의 증가를 확인한 바도 있다.

그러나 지금까지의 문헌 보고에서는 알레르기비염과 천식 환자를 대상으로 하여 혈청 SCF 또는 c-kit 수용체치를 비교한 연구는 아직 없는 상태이다. 이에 저자는 알레르기비염과 천식 환자의 혈청에서 SCF와 c-kit 수용체치를 측정하여, 기도 염증반응의 정도와 SCF와 c-kit 수용체치와의 연관성을 관찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

이번 연구에서는 아주대학교병원 알레르기내과에 내원하여 진료 받은 집먼지진드기에 감염된 비염을 동반한 천식 환자군(I군) 71명, 집먼지진드기에 감염된 천식을 동반하지 않은 알레르기비염 환자군(II군) 47명, 그리고 알레르기질환의

기왕력이 없으며, 아토피가 없는 건강 대조군(III군) 59명을 대상으로 하였다. 비염은 콧물, 재채기, 코막힘과 코가려움증 등의 전형적인 증상을 보이는 경우 진단하였고, 천식은 반복적인 호흡곤란 및 천명음, 기침 등의 천식 증상이 있거나 가역적인 기도폐쇄 또는 기도과민성이 확인된 경우 진단하였다. 가역적인 기도폐쇄는 속효성 기관지 확장제 흡입 10~20분 후 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)의 예측치가 12% 이상 증가하면서 그 절대치가 200 mL 이상 증가할 때로 정의하였고, 기도과민증은 메타콜린을 저농도부터 고농도로 흡입하면서 FEV<sub>1</sub> 예측치가 기저치의 20% 이상 감소시키는 시점의 메타콜린의 농도(PC<sub>20</sub>)가 25 mg/mL 이하일 때 양성반응으로 간주하였다.

### 2. 피부단자시험 및 혈청 총 IgE 항체치, 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체치

연구 대상자들은 두 가지 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*; Bencard, Bretford, UK)에 대한 피부단자시험을 시행하였고 혈청 내 총 IgE 항체와 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체를 측정하였다. 피부단자시험은 연구 대상자의 등에 항원 용액을 점적한 후 소독된 주사침을 사용하여 시행하였으며, 단자시험 15분 후에 팽진의 장축과 그 수직축의 평균값을 각 항원의 팽진의 크기로 하였다. 팽진의 크기가 히스타민(1 mg/mL)에 의한 반응의 크기와 같거나 클 때(allergen/histamine, 비 $\geq$ 1.0, 즉 3+ 반응) 또는 팽진의 크기가 음성 대조군에 비하여 3 mm 이상 클 때 양성반응으로 하였다. 그리고 혈청 내 총 IgE 항체와 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체는 Pharmacia CAP system (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였고 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체치가 0.35 kU/L 이상인 경우 양성으로 간주하였다. 피부단자시험 결과가 양성이거나 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체가 양성일 경우에 아토피로 정의하였다.

### 3. 혈청 내 가용성 SCF, c-kit 수용체 및 eosinophil cationic protein (ECP) 측정

연구 대상자들의 정맥혈을 채취하고 혈청을 분리하여, 검사 전까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다. 혈청 내 SCF 및 c-kit 수용체치는 ELISA 검사로 측정하였고, 혈청 ECP치는 Pharmacia CAP system으로 측정하였다.

### 4. 폐기능검사와 메타콜린 기관지유발검사

FEV<sub>1</sub> 기저치와 기도 가역성을 측정하기 위해 폐기능검사는 Masterscope spirometer (Masterscope, Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Germany)를 이용하였다. 그리고 비특이적 기관지

과민성은 메타콜린 기관지유발시험을 시행하여 측정하였다. Dosimeter (De vilbiss, Somerset, PA, USA)를 사용하여 각각의 농도를 5번 흡입하는 방식으로, 흡입 메타콜린의 농도는 0.075 mg/mL부터 25 mg/mL까지로 하여 각각 흡입하고 3분 후 시행하고, 폐기능검사상 FEV<sub>1</sub> 예측치가 기저치에 비해 20% 감소하는 메타콜린의 농도(PC<sub>20</sub>)를 계산하였다.

5. 말초혈액 호산구 수 및 객담 내 호산구 분율 측정

대상 연구자에서 정맥혈을 채취한 뒤 일반 혈액도말검사를 시행하여 혈중 호산구 수를 측정하였다. 그리고 자연적으로 객담을 뱉도록 하여 채취한 객담을 전혀리 없이 Wright 염색을 하여 호산구 분율을 측정하였다.

6. 통계분석

통계적 분석은 SPSS 16.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 결과는 평균±표준편차 또는 퍼센트(%)로 표기하였다. 각 군 간의 혈청 SCF 및 c-kit 수용체 측정치의 비교는 일원배치분석(ANOVA)과 Bonferroni 검정을, SCF 및 c-kit 수용체 측정치와 ECP 및 그 외의 임상적 지표와의 상관관계는 Spearman's correlation을 사용하였다. 통계적 유의성은 P < 0.05인 경우로 판단하였다.

7. 임상 연구 심의위원회 승인

본 연구는 아주대학교병원 기관연구윤리심의위원회에서 승인을 받았으며, 승인 번호는 AJIRB-GEN-GEN-09-140이다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

아토피의 유무, 알레르기의비염과 천식의 병력에 따라 총 연구 대상자 177명을 3개의 군으로 분류하였다. 대상 환자들의 임상적 특성은 Table 1과 같다. I군은 71명으로, 이들 중 남자가 35명(49.3%), 여자가 36명(50.7%)이었고, 연령 분포는 14세에서 73세로 평균 연령은 38.4세였다. II군은 47명으로, 그 중 남자가 30명(63.8%), 여자가 17명(36.2%)이었으며, 연령 분포는 11세부터 58세로 평균 연령은 30.18세였다. III군은 총 59명이었고 남자는 18명(30.5%), 여자는 41명(69.5%)이었고, 연령 분포는 20세부터 54세로 평균 연령은 30.29세였다. II군과 III군의 평균 연령은 차이가 없었으나, I군의 평균 연령이 나머지 두 군보다 높았다(P < 0.05). 그리고 I군과 II군의 남녀비의 차이는 없었으나, III군에서 나머지 두 군에 비해 여성이 차지하는 비율이 높았다. 혈청 총 IgE 항체와 집먼지 진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체치, 그리고 집먼지 진드기에 대한 피부단자시험 결과는 세 군 간에 유의하게 차이를 보였으나, I군과 II군 간에는 유의한 차이가 없었다(P > 0.05).

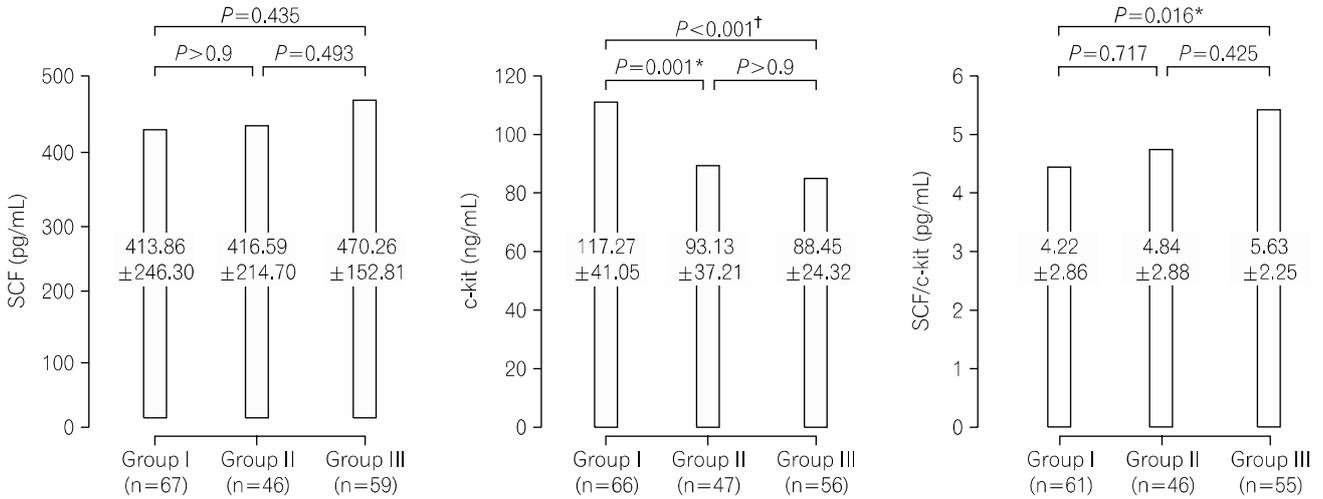
2. 혈청 가용성 SCF와 c-kit 수용체치의 비교

혈청 SCF와 c-kit 수용체의 평균치를 비교한 결과는 Fig. 1과 같다. 혈청 c-kit 수용체의 평균치는 세 군 간에 유의한 차이를 보였다(P < 0.001). I군에서 c-kit 수용체의 평균치가 117.27±41.05 ng/mL로 II군의 93.13±37.21 ng/mL와 III군의 88.45±24.32 ng/mL에 비해 유의하게 높았다(각각 P=0.001, P < 0.001). 또한 II군의 c-kit 수용체의 평균치가 III군보다 높게 측정되었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P > 0.05).

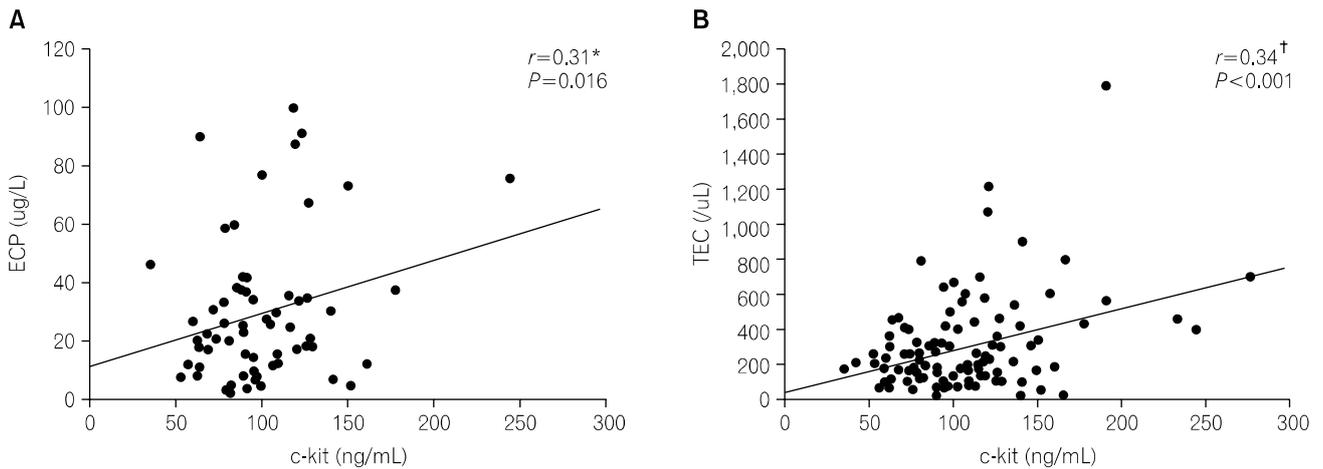
Table 1. Clinical characteristics of the study subjects in three groups

Clinical parameters	Group I (n=71)	Group II (n=47)	Group III (n=59)	P value (I vs. II) <sup>†</sup>
Age (years)	38.07±13.78	30.15±11.60	30.29±7.53	<0.05*
Sex (male/female)	35/36 (49.3/50.7)	30/17 (63.8/36.2)	18/41 (30.5/69.5)	>0.05 <sup>‡</sup>
Total IgE (IU/mL)	445.64±432.51	474.85±541.24	63.37±94.06	>0.05
Specific IgE to <i>Dpt</i> (kU/mL)	14.33±25.44	17.95±23.72	0.09±0.09	>0.05
Specific IgE to <i>Df</i> (kU/mL)	16.34±26.02	25.69±32.12	0.08±0.11	>0.05
Skin reactivity to <i>Dpt</i> (A/H ratio)	4.02±1.57	4.38±1.67	0	>0.05
Skin reactivity to <i>Df</i> (A/H ratio)	4.02±1.55	4.38±1.67	0	>0.05
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	81.1±20.84	ND	ND	ND
Methacholine PC <sub>20</sub> (mg/mL)	4.06±5.81	ND	ND	ND

Group I: allergic asthma with rhinitis, Group II: allergic rhinitis alone, Group III: non-atopic healthy controls. IgE = immunoglobulin E; *Dpt* = *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Df* = *Dermatophagoides farinae*; A/H ratio = allergen/histamine ratio; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second; ND = not done. \*P < 0.05. <sup>†</sup>Analysis by ANOVA. <sup>‡</sup>Analysis by Pearson Chi-square. Skin reactivities to *Dpt* and *Df* are presented as the wheal size ratio of the allergen to histamine (1 mg/mL). All values are presented as mean±standard deviation or number (%).



**Fig. 1.** Comparisons of serum stem cell factor (SCF), c-kit receptor levels and SCF/c-kit in three study groups. Statistically significant differences between the groups were assessed by ANOVA with Bonferroni correction for multiple testing. The center values in the bar charts represent the mean±standard deviation for each group. Group I: allergic asthma with rhinitis, Group II: allergic rhinitis alone, Group III: non-atopic healthy controls. \* $P < 0.01$ , † $P < 0.001$ .



**Fig. 2.** Correlations between c-kit receptor level and (A) ECP and (B) total eosinophil count (TEC) in group I and II. Panel A shows the positive correlation between c-kit receptor level and ECP in group I and II. (Spearman's correlation coefficient, 0.31;  $P = 0.016$ ). Panel B shows the positive correlation between c-kit receptor level and TEC in group I and II (spearman's correlation coefficient, 0.36;  $P < 0.001$ ). Group I: allergic asthma with rhinitis, Group II: allergic rhinitis alone. \* $P < 0.05$ , † $P < 0.001$ .

c-kit 수용체에 대한 SCF의 비(SCF/c-kit)의 평균치도 세 군 간의 유의한 차이를 보였는데( $P = 0.02$ ), III군의 SCF/c-kit의 평균치가  $5.63 \pm 2.25$  pg/ng로 I군의  $4.22 \pm 2.86$  pg/ng보다는 유의하게 높았으나( $P = 0.016$ ), II군의  $4.84 \pm 2.88$  pg/ng와는 유의한 차이가 없었다( $P = 0.425$ ). I군과 II군의 SCF/c-kit 평균치에도 유의한 차이는 없었다. 한편, 혈청 SCF 평균치의 경우에는 c-kit 수용체나 SCF/c-kit의 평균치와는 달리, 세 군 간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었는데, III군에서 혈청 SCF의 평균치가  $470.26 \pm 152.81$  pg/mL로 나머지 두 군의 평균치(I군,  $413.86 \pm 246.30$  pg/mL; II군,  $416.59 \pm 214.70$  pg/mL)에 비해 높은 경향을

보였으나, 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

### 3. 천식과 알레르기비염 환자군에서의 혈청 SCF 및 c-kit 수용체치와 ECP, 말초혈액 호산구 수(total eosinophil count, TEC)의 상관관계

혈청 ECP치는 I군의 경우 총 71명 중 50명, II군의 경우 총 47명 중 14명에서 시행되었고, 평균 ECP치는 I군이  $32.49 \pm 27.49$  ug/L, II군이  $26.28 \pm 20.94$  ug/L로 I군에서 높게 측정되었으나 유의한 차이는 없었다( $P > 0.05$ ). TEC는 I군에서 총 71명 중 71명, II군에서 총 47명 중 45명에서 시행되었으며, 평균

TEC는 I군이 351.49±294.52/uL로 II군의 237.20±189.76/uL보다 유의하게 높았다( $P<0.05$ ). 즉, 호산구성 염증의 정도를 나타내는 혈중 ECP와 TEC가 II군에 비하여 I군에서 증가되어 있음을 확인할 수 있었다.

I군과 II군에서 혈청 c-kit 수용체치와 ECP치의 상관관계를 보면 상관계수  $\gamma=0.31$  ( $P=0.016$ )로 유의한 상관관계를 보였고, 또한 혈청 c-kit 수용체치와 TEC 사이에서도 상관계수  $\gamma=0.34$  ( $P<0.001$ )로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 그러나 혈청 SCF치와 ECP치 또는 TEC 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2).

#### 4. 천식 환자군에서 혈청 SCF 및 c-kit 수용체치와 객담 내 호산구 수의 상관관계

I군에서 객담 내 호산구 수는 총 71명 중에 38명에서 시행되었고, 평균 객담 내 호산구 수는 27.16±32.90%를 보였다. 혈청 SCF 및 c-kit 수용체치와 객담 내 호산구 수 간의 상관관계를 관찰하였을 때, 혈청 c-kit 수용체치와 객담 내 호산구 수 사이에는 유의한 양의 상관관계를 관찰할 수 있었다( $\gamma=0.37$ ,  $P=0.021$ ). 혈청 SCF치의 경우에는 객담 내 호산구 수와 유의한 상관관계가 없었다( $\gamma=-0.12$ ,  $P=0.49$ ). 또한 천식 환자의 증증도를 반영하는 임상적 지표인 FEV<sub>1</sub> 예측치(%) 및 메타콜린에 의한 기관지과민도(PC<sub>20</sub>)와 혈청 SCF 및 c-kit 수용체치 간의 상관관계를 보았으나, 유의한 관계는 없었다. 즉, I군에서 FEV<sub>1</sub> 예측치(%)의 평균은 81.1±20.84%로, SCF 평균치와는 상관계수  $\gamma=-0.12$  ( $P=0.47$ ), c-kit 수용체치와는 상관계수  $\gamma=0.21$  ( $P=0.19$ )이었다. 한편, 메타콜린 PC<sub>20</sub>치의 평균은 4.06±5.81 mg/mL로, SCF치와는 상관계수  $\gamma=0.14$  ( $P=0.41$ ), c-kit 수용체치와는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다( $\gamma=-0.18$ ,  $P=0.26$ ) (Fig. 3).

### 고 찰

알레르기비염과 기관지 천식은 대표적인 호흡기 알레르기 질환으로, 여러 역학적, 병태생리학적 연구 결과에 근거하여 두 질환의 밀접한 연관성이 확인된 이후로, 상기도와 하기도의 두 알레르기 염증 질환이 각각 독립된 질환이 아닌, 단일 기도 질환으로 간주하는 “one airway disease” 혹은 “united disease”라는 개념이 제안되었다.<sup>23)</sup> 따라서 비염 환자에서는 천식 동반 여부를 확인해야 하고, 천식 환자의 경우에도 동반질환으로 비염 유무를 동시에 평가하는 종합적인 접근 방법을 권장하고 있다.<sup>24)</sup> 또한 이 두 알레르기질환은 전 세계적으로 높은 이환율을 나타내고, 최근 급증하는 추세를 보여, 삶의 질 저하와 장애를 일으키며 이에 대한 의료비 지출이 사회경제적인 문제로 대두되는 주요한 질병이다. 따라

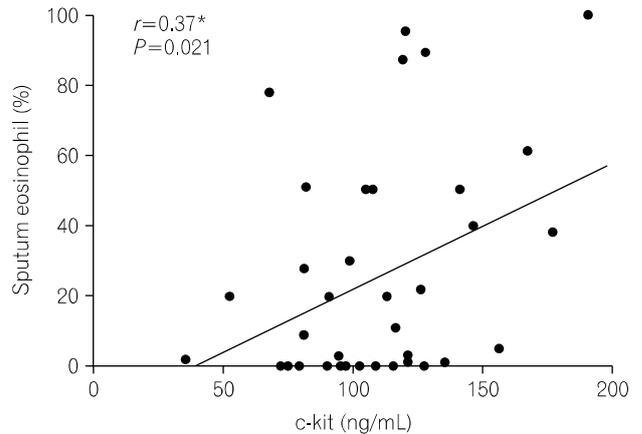


Fig. 3. Correlation between c-kit receptor level and sputum eosinophil count in group I subjects. \* $P<0.05$ .

서 상부와 하부 기도 질환 간의 연관성에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 그러나 지금까지의 연구 결과들은 아직 불완전하며 복합적인 알레르기질환의 병인을 규명하는 새로운 연구 결과가 기대되고 있는 상황이다.

제2형 조력 T세포의 활성화에 따른 만성 기도 염증에는 여러 사이토카인과 케모카인들에 의한 호산구의 활성이 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다.<sup>25)</sup> 호산구는 대부분의 천식 환자 기도 점막 내에서 관찰되며, 호산구성 기도 염증은 천식의 가장 특징적인 소견 중의 하나이다.<sup>26,27)</sup> 한편, 알레르기비염에서도 비점막 내 호산구의 축적을 보이고, 비점막 상피 손상에 호산구가 관여하는 것으로 보고되었다.<sup>28-30)</sup> 이러한 호산구의 활성화 기전에 interleukin (IL)-5, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, IL-3 등이 확인된 사이토카인들이지만, 최근 SCF와 c-kit 수용체가 호산구의 증식과 성숙, 활성화 및 화학주성, 접착분자로의 역할 및 여러 사이토카인들의 분비 작용에 기여하는 것으로 보고되었다.<sup>16-18,31)</sup> 따라서 알레르기비염과 기관지천식 환자에서 SCF와 c-kit 수용체의 변화된 대사를 예상할 수 있고, 이는 혈청 SCF와 c-kit 수용체치를 측정하여 확인할 수 있을 것으로 생각해 볼 수 있으며, 기존의 몇몇 연구들에서 알레르기 염증 질환인 알레르기비염, 기관지 천식, 아토피피부염에서 혈청 SCF 또는 c-kit 수용체의 변화에 대해 보고한 바 있다.<sup>32-34)</sup> 본 연구에서는 아직 국내에서는 연구된 바 없는, 총 117명의 기관지 천식, 알레르기비염 그리고 비아토피성 정상 대조군을 대상으로 하여 혈청 SCF와 c-kit 수용체치를 측정하여 비교하였고, 기도 염증을 대표하는 주요 임상적 지표와의 상관관계를 관찰하여, 알레르기비염과 천식 환자에서 SCF/c-kit 경로의 관련성을 규명하고자 하였다.

Otsuka 등<sup>35)</sup>은 알레르기비염 환자의 코점막의 상피세포에서 정상 대조군에 비해 SCF의 생성이나 비만세포의 수, 그리

고 분비된 히스타민의 양이 증가되어 있음을 확인하였고, Kim 등<sup>32)</sup>은 꽃가루 알레르기를 보이는 계절성 비염 환자와 정상 대조군의 코점막 상피세포와 섬유아세포의 SCF mRNA 발현을 비교하여, 알레르기비염 환자에서 SCF mRNA 발현 및 SCF 생성이 증가되어 있음을 보고하였다. 한편, Da Silva 등<sup>36)</sup>은 알레르기성 천식 환자와 정상 대조군의 기관지 폐포 세척액과 기관지경 검사를 통한 생검 조직에서 SCF mRNA와 SCF 단백질 발현 정도를 비교하였고, 정상 대조군에 비하여 천식 환자의 기관지 폐포 세척액이나 기관지 조직에서 SCF mRNA 발현과 SCF 단백질이 증가되어 있었을 뿐만 아니라, 비만 세포의 수와도 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 Makowska 등<sup>37)</sup>도 기관지 천식 환자와 건강 대조군의 혈청 SCF를 비교하였고, 기관지 천식 환자에서 혈청 SCF의 수치가 높은 것을 확인하였다. 그러나 이러한 연구 결과들과는 달리, 본 연구에서는 세 군 간의 혈청 SCF 수치는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 국내에서 Park 등<sup>38)</sup>이 발표한 지속성 알레르기비염 환자의 혈액 내에서 SCF를 측정 한 결과와는 일치한다. 즉, Park 등<sup>38)</sup>은 지속성 알레르기비염 환자의 혈액 내에서 SCF를 측정하였는데 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 비록 현재까지 발표된 다수의 논문에서, SCF mRNA 발현이나 SCF 단백질이 알레르기비염이나 천식 환자에서 증가되어 있다고 보고하여, 본 연구와는 상이한 결과이나, 이는 대부분의 논문에서 혈청 SCF의 수치를 측정하기 보다는, 알레르기비염이나 천식의 목표 장기인 비점막 상피세포 또는 비염종 조직, 기관지 상피세포에서의 SCF mRNA 발현과 SCF 단백질을 측정하여 비교한 결과로, 본 연구의 결과와는 차이가 있을 것으로 생각한다. 즉, 세포표면 존재형과 가용성 형태의 SCF가 표적기관인 폐, 비점막 등의 구조세포들과 비만 세포나 호산구에 작용하는 능력이나 역할이 다르게 작용할 수 있을 것으로 생각한다.

혈청 SCF치와는 달리, 본 연구에서 혈청 c-kit 수용체치는 세 군 간에 유의한 차이가 있었으며, 기관지 천식 환자에서 알레르기비염 환자에 비해 유의하게 높았다. 한편 알레르기비염 환자와 정상 대조군 간에는 유사한 수치의 혈청 c-kit 수용체가 측정되어 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 Makowska 등<sup>37)</sup>이 발표한 건강 대조군과 기관지 천식 환자 간에 혈청 c-kit 수용체의 수치는 유사하였다는 연구 결과와는 다른 양상을 보였다. 하지만 Makowska 등<sup>37)</sup>은 경구 스테로이드제의 사용, 고용량의 흡입 스테로이드제의 이용, 매일 속효성 베타2항진제의 사용, 천식의 급성 악화 등을 포함하는 미국흉부학회(American Thoracic Society)에서 발표한 중증 천식의 기준에 따라, 연구에 포함된 연구 대상자들을 중증 천식 환자와 비중증 천식 환자로 분류하였고, 비중증 천식 환자에서는 본 연구와 유사한 결과를, 중증 천식 환자와는 다

른 결과를 보였다. 즉, 비중증 천식 환자에서는 혈청 c-kit 수용체의 수치가 정상 대조군보다 유의하게 높았고, 중증 천식 환자에서는 혈청 c-kit 수용체의 수치가 정상 대조군과 차이가 없었다. 하지만 Makowska 등<sup>37)</sup>이 발표한 논문의 전체 연구 대상자에는 중증 천식 환자가 비중증 천식 환자보다 약 2배 정도 많이 포함되어 있었기에, 전체적인 연구 결과는 중증 천식 환자의 수치를 더 반영하였을 가능성이 있다. 한편, Eechoute 등<sup>39)</sup>은 심각한 꽃가루 알레르기비염과 천식으로 항히스타민제, 기관지 확장제 및 스테로이드로 치료 받던 2명의 환자가 전이성 신장세포암종을 진단 받고 항암치료를 위해 Sunitinib의 투여를 시작한 뒤에, 항암치료 시작 후 발생 가능한 약물 간의 상호 부작용을 고려하여 비염과 천식에 대한 치료는 중단하였음에도 오히려 비염과 천식으로 인한 증상도 같이 호전된 사례를 경험하여 Sunitinib의 알레르기비염에 대한 치료효과에 대해 보고한 바 있다. Sunitinib은 다중표적 티로신키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)로 현재 전이성 신장세포암종과 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor)의 항암제로 사용되고 있는 약이다. 이들은 Sunitinib이 차단하는 여러 수용체들 중에서, c-kit 수용체의 억제를 통하여 알레르기비염의 치료적 효과가 나타난 것으로 c-kit 수용체가 알레르기비염의 병인에 관여할 가능성을 제시하였다. 게다가 Humbert 등<sup>40)</sup>도 스테로이드 의존적인 중증 천식 환자에서 선택적 단백질티로신키나제 억제제인 Masitinib으로 치료하였을 때, 위약군에 비하여 전신적인 스테로이드의 요구량 감소 및 천식 악화 빈도의 감소와 천식 증상의 완화를 보고하였고, 이는 Masitinib의 c-kit 수용체의 저해 작용으로 생각하며 천식의 병인 기전에 c-kit 수용체의 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. 이와 같은 연구 결과들은 알레르기비염과 기관지 천식에서의 c-kit 수용체의 중요한 역할을 시사한다고 생각한다. 또한, 본 연구에서는 기관지 천식 환자군에서 알레르기비염 환자군에 비해 혈청 c-kit 수용체치가 유의하게 높았는데, 이는 알레르기비염과 기관지 천식, 두 질환이 유사한 하나의 기도 염증일지라도, 천식과 비염 사이에는 알레르기 염증 반응의 정도의 차이가 있음을 나타내는 것이라고 생각한다. 즉, 이전의 연구들이 보여주듯이 알레르기비염에서 SCF와 c-kit 수용체가 비강 내 표적 장기에서의 발현과 증가를 보이지만, 혈액 내에서의 측정 수치는 건강 대조군과 뚜렷한 차이를 보이지 않아 SCF/c-kit의 경로가 알레르기비염에서는 관련이 있다고 하더라도 주로 국소적 반응에 관여할 것으로 보이며, 혈청 c-kit 수용체는 알레르기비염의 국소적 반응과 더 밀접한 사이토카인으로 생각한다.

본 연구에서는 혈청 SCF 및 c-kit 수용체치가 기도의 염증 정도나 천식의 중증도의 반영여부를 확인하고자, ECP 및 TEC, FEV<sub>1</sub> 예측치(%) 등의 임상적 지표와의 상관관계를 살펴

보았다. 기관지 천식과 알레르기비염 환자에서는 혈청 c-kit 수용체치와 ECP치 및 혈중 총호산구 수와 유의한 양의 상관관계를 관찰할 수 있었으며, 기관지 천식 환자에서는 c-kit 수용체와 객담 내 호산구 수와의 상관관계도 확인하였다. Makowska 등<sup>37)</sup>은 천식 환자에서 혈청 c-kit 수용체치와 천식의 중증도를 반영하는 지표인 FEV<sub>1</sub> 예측치 그리고 천식 증상을 조절하기 위해 요구되는 흡입용 스테로이드 용량 간에 양의 상관관계를 보고하였으나, 본 연구에서는 기관지 천식 환자군의 FEV<sub>1</sub> 예측치나 메타콜린 PC<sub>20</sub>과 혈청 c-kit 수용체치 간의 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 반면 본 연구에서 SCF와 유의한 상관관계를 보이는 지표는 없었다. 이는 혈청 SCF보다는 c-kit 수용체가 호산구성 알레르기 염증의 정도를 반영하는 것으로 추정되며, 이는 앞서 언급한 바와 같이 호산구성 염증 정도나 활성화의 정도가 알레르기비염에서는 국소적인 반응에 한정되나, 기관지 천식에서는 전신적인 반응으로 진행한 결과에 기인한 것으로 추정된다.

본 연구는 단일 대학병원의 비교적 적은 수의 환자군을 대상으로 하였고, 의무 기록 조사를 기반으로 한 후향적 연구라는 한계점을 갖는다. 그로 인해 기관지 천식과 알레르기 비염 환자들의 임상 정보의 수집에 제한이 있어, 천식 환자의 FEV<sub>1</sub> 예측치나 메타콜린 PC<sub>20</sub> 외에는 질환의 중증도를 나타내는 다른 임상 정보나 질환의 조절 상태, 스테로이드 용량과 같은 투약중인 약물치료의 차이에 따른 혈청 SCF 또는 c-kit 수용체치와의 상관관계를 분석하지 못하였다. 그리고 본 연구의 단면적인(cross-sectional) 분석만으로 SCF 또는 c-kit 수용체의 혈액 내 증가가 기도의 호산구성 알레르기 염증 과정에서 유리된 물질인지, 염증 반응을 유발하는 인자인지를 구분하기 위하여 추가적인 연구가 필요하다. 알레르기 염증 과정에는 각종 조절 인자 및 사이토카인들이 관여하는 복잡한 반응으로 그 외에 유전자 변이나 환경인자와의 상호 작용 등이 질병의 표현형과 경과에 영향을 주기에 이들 환자의 단순한 비교 연구에는 한계가 있겠다. 하지만 지난 10여 년간 알레르기비염과 기관지 천식에 대한 연구를 통하여 상기도 질환인 비염과 하기도 질환인 천식은 공통의 염증 반응에 의하여 발생하는 ‘하나의 기도 질환(one airway disease)’이라는 개념이 정립된 이래, 하나의 기도 질환의 병인을 규명하는 새로운 연구 결과들이 필요한 상황에서 알레르기비염과 기관지 천식 환자에서의 혈청 SCF와 c-kit 수용체치를 측정하고 호흡기 알레르기 염증 반응과의 연관성을 관찰하고자 한 것은 의미가 있다고 하겠다. 알레르기비염 환자와 기관지 천식 환자의 혈청 c-kit 수용체치의 차이가 이를 반영하는 것이라고 가정해 본다면, 혈청 c-kit 수용체치를 측정하여 알레르기 비염에서 기관지 천식으로의 진행을 예측할 지표로서의 c-kit 수용체의 유용성을 검증하기 위한 전향적 연구가 필요하다.

## 결 론

본 연구자는 상하기도의 알레르기 염증 질환의 기전 연구로서, 집먼지진드기에 감작된 알레르기비염 환자와 기관지 천식 환자에서 혈청 c-kit 수용체치와 호산구성 염증과의 연관성을 확인하였다. 집먼지진드기에 감작된 알레르기비염과 천식 환자에서 유사한 형태의 알레르기 기도 염증 반응이 나타나지만, 임상적으로는 비염부터 천식에 이르기까지 다양한 양상을 취하게 되며, c-kit 수용체라는 혈청 표지자 측정을 통해 호산구성 상기도 알레르기의 염증 범위를 예측하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. 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.
- 2) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1720-45.
- 3) Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:419-25.
- 4) Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*. 2002;57:1048-52.
- 5) Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy*. 1999;54 Suppl 57: 7-13.
- 6) Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*. 1991;46: 895-901.
- 7) Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:301-4.
- 8) Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56:429-42.
- 9) Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med*. 2008;358: 2259-64.
- 10) Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:2689-95.

- 11) Schleimer RP, Fox CC, Naclerio RM, Plaut M, Creticos PS, Togias AG, et al. Role of human basophils and mast cells in the pathogenesis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76:369-74.
- 12) Huang E, Nocka K, Beier DR, Chu TY, Buck J, Lahm HW, et al. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus. *Cell.* 1990;63:225-33.
- 13) Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN, Broudy VC, Martin FH, Atkins HL, et al. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell.* 1990;63:213-24.
- 14) Langley KE, Bennett LG, Wypych J, Yancik SA, Liu XD, Westcott KR, et al. Soluble stem cell factor in human serum. *Blood.* 1993;81:656-60.
- 15) Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, Besmer P, Bernstein A. The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. *Nature.* 1988;335: 88-9.
- 16) Yuan Q, Austen KF, Friend DS, Heidtman M, Boyce JA. Human peripheral blood eosinophils express a functional c-kit receptor for stem cell factor that stimulates very late antigen 4 (VLA-4)-mediated cell adhesion to fibronectin and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1). *J Exp Med.* 1997;186:313-23.
- 17) Oliveira SH, Taub DD, Nagel J, Smith R, Hogaboam CM, Berlin A, et al. Stem cell factor induces eosinophil activation and degranulation: mediator release and gene array analysis. *Blood.* 2002;100:4291-7.
- 18) Nilsson G, Butterfield JH, Nilsson K, Siegbahn A. Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells. *J Immunol.* 1994;153:3717-23.
- 19) Bischoff SC, Dahinden CA. c-kit ligand: a unique potentiator of mediator release by human lung mast cells. *J Exp Med.* 1992; 175:237-44.
- 20) Al-Muhsen SZ, Shablovsky G, Olivenstein R, Mazer B, Hamid Q. The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:911-6.
- 21) Lei Z, Liu G, Huang Q, Lv M, Zu R, Zhang GM, et al. SCF and IL-31 rather than IL-17 and BAFF are potential indicators in patients with allergic asthma. *Allergy.* 2008;63:327-32.
- 22) Min YG, Oh SJ, Kim JW, Lee SS, Lee CH, Rhee CS, et al. The effects of intranasal instillation of stem cell factor in mice with experimentally-induced allergic rhinitis. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2003;46:110-4.
- 23) Grossman J. One airway, one disease. *Chest.* 1997;111:11S-16S.
- 24) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466-76.
- 25) Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature.* 2008;454:445-54.
- 26) Poston RN, Chanez P, Lacoste JY, Litchfield T, Lee TH, Bousquet J. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145: 918-21.
- 27) Kim CK, Kim SW, Park CS, Kim BI, Kang H, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:64-71.
- 28) Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy.* 2000;55 Suppl 64:7-16.
- 29) Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:877-83.
- 30) Yoon JH, Lee JG, Kim HN, Chung SK, Park IY. Ultrastructure of the nasal mucosal epithelium in perennial allergic rhinitis. *Korean J Otolaryngol.* 1990;33:472-81.
- 31) Asquith KL, Ramshaw HS, Hansbro PM, Beagley KW, Lopez AF, Foster PS. The IL-3/IL-5/GM-CSF common receptor plays a pivotal role in the regulation of Th2 immunity and allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2008;180:1199-206.
- 32) Kim YK, Nakagawa N, Nakano K, Sulakvelidze I, Dolovich J, Denburg J. Stem cell factor in nasal polyposis and allergic rhinitis: increased expression by structural cells is suppressed by in vivo topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:389-99.
- 33) Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Woźniak J, Ptasieńska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy.* 2005;60:631-7.
- 34) Kanbe T, Soma Y, Kawa Y, Kashima M, Mizoguchi M. Serum levels of soluble stem cell factor and soluble KIT are elevated in patients with atopic dermatitis and correlate with the disease severity. *Br J Dermatol.* 2001;144:1148-53.
- 35) Otsuka H, Kusumi T, Kanai S, Koyama M, Kuno Y, Takizawa R. Stem cell factor mRNA expression and production in human nasal epithelial cells: contribution to the accumulation of mast cells in the nasal epithelium of allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:757-64.
- 36) Da Silva CA, Blay F, Israel-Biet D, Laval AM, Glasser N, Pauli G, et al. Effect of glucocorticoids on stem cell factor expression in human asthmatic bronchi. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:317-24.
- 37) Makowska JS, Cieslak M, Kowalski ML. Stem cell factor and its soluble receptor (c-kit) in serum of asthmatic patients- correlation with disease severity. *BMC Pulm Med.* 2009;9:27.
- 38) Park DS, Jeong HM, Lee SH, Lee JH. Blood level of IL-31, stem cell factor, and B cell-activating factor in persistent allergic rhinitis patients. *J Rhinol.* 2009;16:31-4.
- 39) Eechoute K, van Zonneveld M, van Daele PL, van Wijk RG, Mathijssen RH. Suppressing effects of sunitinib on allergic rhini-

tis: previously undefined side effects with therapeutic potential.  
J Clin Pharmacol. 2011;51:1592-5.

40) Humbert M, de Blay F, Garcia G, Prud'homme A, Leroyer C,

Magnan A, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. Allergy. 2009;64:1194-201.

---