



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

알레르기성 천식과 비염 환자에서
기도 염증 정도의 예측 인자로서의
혈청 c-kit의 역할

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

유혜수

알레르기성 천식과 비염 환자에서
기도 염증 정도의 예측 인자로서의
혈청 c-kit의 역할

지도교수 박 해 심

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2012년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

유 혜 수

유혜수의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 박 해 심 인

심사위원 남 동 호 인

심사위원 김 승 현 인

아주대학교 대학원

2011년 12월 23일

상하기도의 알레르기 염증 질환에서 염증 정도의 예측 인자로서의 혈청 c-kit 의 역할

목적: 최근 여러 연구에 의하면 상기도 알레르기 질환인 알레르기 비염과 하기도 알레르기 질환인 천식 사이에는 역학적, 임상적, 병태생리학적으로 서로 밀접한 관련성이 있다고 알려져 있다. 알레르기 비염과 천식은 제 2 형 조력 T 세포의 활성화에 따른 만성 염증 질환으로, 이 과정에는 호산구가 주요 작동세포의 하나로 작용한다. 이러한 호산구의 증식과 활성화, 그리고 여러 사이토카인들의 분비 작용 등에 SCF(stem cell factor)와 c-kit 수용체가 기여하는 것으로 보고되었다. 본 연구에서는 집먼지진드기에 감작된 알레르기 비염과 천식 환자를 대상으로 하여 혈청 SCF 와 c-kit 수용체 치를 측정하여 비교하고, 상하기도 알레르기 염증 반응과 SCF 와 c-kit 수용체의 연관성을 관찰하고자 하였다.

방법: 아주대학교 병원 알레르기 내과에 내원한 집먼지진드기에 감작된 비염을 동반한 천식 환자군(I 군) 71 명, 집먼지진드기에 감작된 천식을 동반하지 않은 알레르기 비염 환자군(II 군) 47 명, 그리고 알레르기 질환의 기왕력이 없으며, 아토피가 없는 건강 대조군(III 군) 59 명을 대상으로 하였다. 피부단자 시험과 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체치 측정을 하여 아토피 유무를 확인하였고, 혈청 SCF 와 c-kit 수용체 치는 ELISA (Minneapolis,

USA) 검사로 측정하였으며, 혈청 ECP (eosinophil cationic protein) 치는 CAP system (Pharmacia-Upjohn, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다.

결과: 혈청 c-kit 수용체의 평균치는 세 군 간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). I군의 c-kit 수용체 평균치는 $117.27 \pm 41.05 \text{ ng/ml}$ 로, II군의 $93.13 \pm 37.21 \text{ ng/ml}$, III군의 $88.45 \pm 24.32 \text{ ng/ml}$ 에 비해 유의하게 높았다(각각 $P=0.001$, $P<0.001$). 한편, 혈청 SCF 평균치의 경우에는 세 군간에 유의한 차이가 없었다. I군과 II군에서 혈청 c-kit 수용체 치와 ECP치는 상관계수 $\gamma = 0.31$ ($P = 0.016$)로 유의한 상관관계를 보였고, 또한 혈청 c-kit 수용체 치와 총 호산구수 사이에서도 상관계수 $\gamma = 0.34$ ($P < 0.001$)로 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 또한 I군에서는 혈청 c-kit 수용체 치와 객담내 호산구수 사이에도 유의한 상관 관계를 보였다($\gamma = 0.37$, $P=0.021$). 그러나, 천식 환자의 증증도를 반영하는 임상적 지표인 FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) 예측치(%) 및 메타콜린에 의한 기관지 과민도(PC₂₀)와 혈청 c-kit 수용체 치간에는 유의한 상관 관계가 없었다. 한편, 혈청 SCF 치와 유의한 상관관계를 나타내는 임상 지표는 관찰되지 않았다.

결론: 집먼지진드기에 감작된 알레르기 비염과 천식 환자에서 혈청 c-kit 수용체 치의 측정은 호산구성 상하기도 알레르기의 염증 범위를 예측하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

핵심어 : 혈청 c-kit 수용체, 알레르기성 천식, 알레르기 비염

차 례

국문요약	i
차례	iii
그림차례	v
표차례	vi
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 대상 환자군.....	3
B. 피부단자 시험 및 혈청내 총 IgE 항체와 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체 측정.....	3
C. 혈청내 가용성 SCF, c-kit 수용체 및 ECP 측정	4
D. 폐기능 검사와 메타콜린 기관지유발검사	4
E. 말초혈액 호산구 수 및 객담내 호산구 분율 측정	4
F. 통계.....	5
III. 결과	6
A. 대상 환자군의 임상적 특성	6
B. 혈청 SCF 와 c-kit 수용체 치의 비교	8
C. 알레르기성 천식과 알레르기 비염 환자군에서의 혈청 SCF 및 c-kit 치와 ECP, 말초혈액 호산구수의 상관관계.....	10

D. 천식환자군에서 혈청 SCF 및 c-kit 치와 객담내 호산구수의 상관관계	12
IV. 고찰	14
V. 결론	22
참고문헌	23
ABSTRACT	31

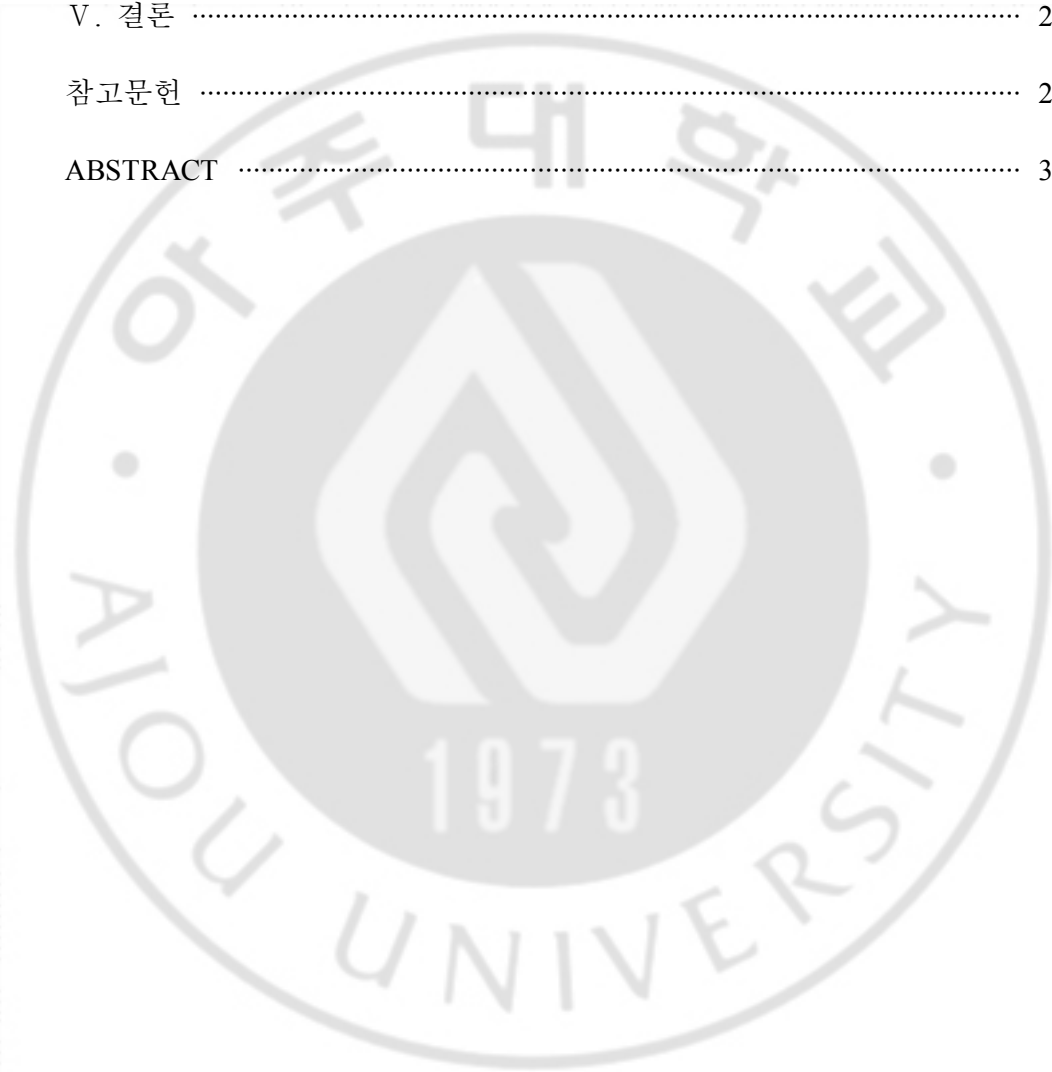


그림 차례

Fig. 1. Comparisons of serum SCF, sc-kit levels and SCF/sc-kit in three study groups.

..... 9

Fig. 2. Correlations between sc-kit, (A) ECP and (B) total eosinophil count (TEC)

in group I and II. 11

Fig. 3. Correlations between sc-kit and sputum eosinophil count in group I. 13

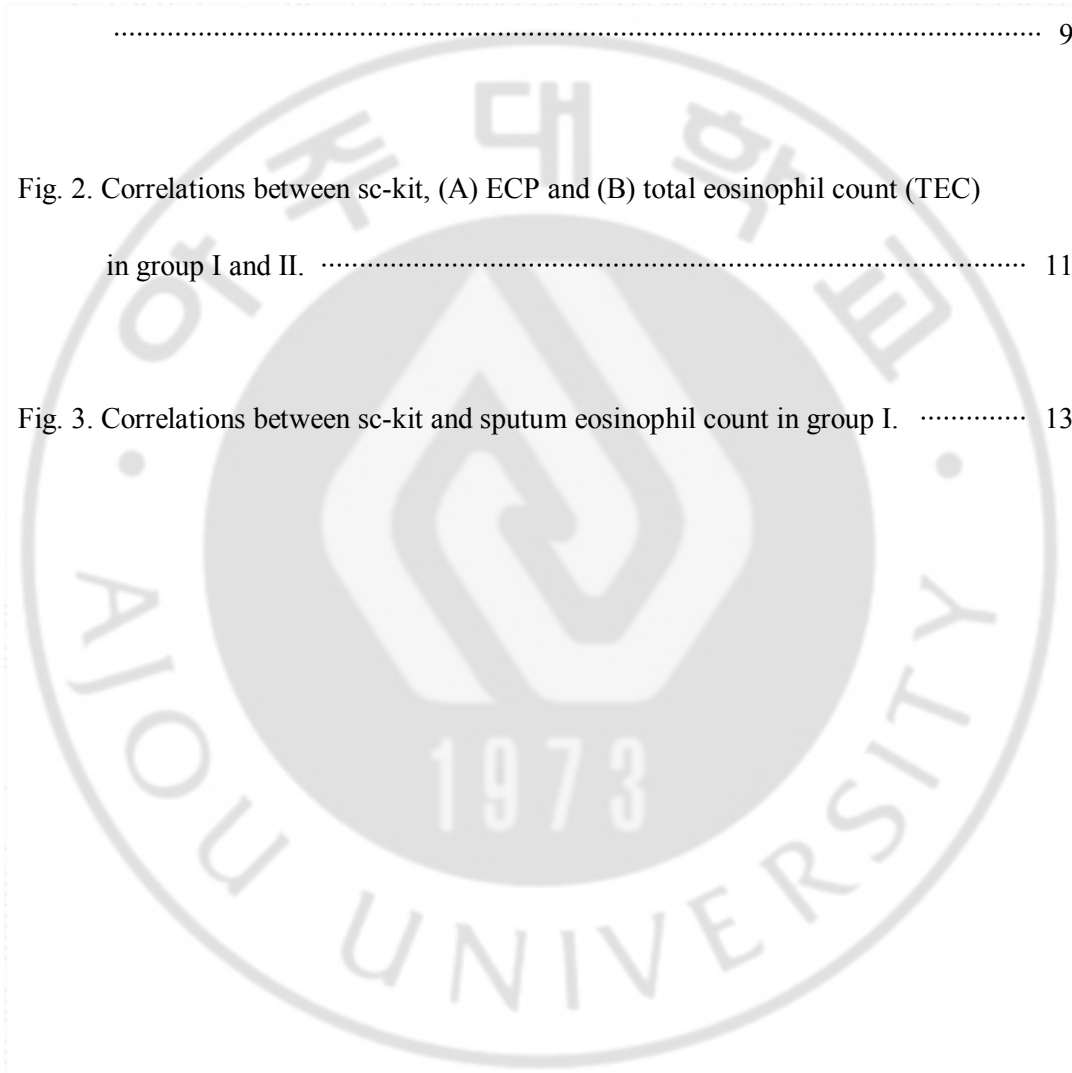


표 차례

Table 1. Clinical characteristics of the subjects in three groups 7



I. 서론

알레르기 비염은 알레르겐에 노출된 후, 항원 특이 IgE 반응에 의해 코점막에 염증 반응이 관찰되는 만성 염증 질환으로, 콧물, 재채기, 코막힘, 코가려움증 등의 증상이 나타나는 질환이며(Bousquet et al., 2008), 기관지 천식은 가역적인 기도폐쇄, 기도 과민성, 천명, 가래 섞인 기침, 빈호흡, 흉부 압박감 등의 일시적인 호흡기 증상을 특징으로 하는 하기도의 만성 염증 질환이다(Bousquet et al., 2000). 알레르기 비염과 천식은 서로 구분되는 것이 아니라 서로 흔한 동반 질환으로, 최근 여러 연구에 의하면 상기도 질환인 알레르기 비염과 하기도 질환인 천식 사이에는 역학적, 임상적, 병태생리학적으로 서로 밀접한 관련성이 있다고 보고되었다. 즉, 기관지천식 환자에서 알레르기 비염의 동반율이 높으며, 반면 알레르기 비염에서 천식으로 이행할 수 있다고 보고되었다(Sibbald and Rink, 1991; Annesi-Maesano, 1999; Leynaert et al., 1999; Yawn et al., 1999; Guerra et al., 2002; Linneberg et al., 2002; Bousquet et al., 2008). 또한 알레르기 비염 환자들은 천식 유무에 상관없이 정상 대조군에 비해 메타콜린이나 히스타민에 대한 기도 과민성이 증가되어 있다는 연구 결과도 있다(Townley et al., 1975). 이러한 알레르기 비염과 천식의 만성 염증 과정에는 제 2형 조력 T세포(Th2 cell)와 IgE 항체가 관여되어, 기도내의 비만세포와 호산구의 축적, T세포의 증가와 활성화, 혈관 내피세포에서의 접착분자의 증가 등의 변화가 관찰된다. 그 중에서 비만세포와 호산구는 호흡기 알레르기 질환의 상하기도 염증 반응에서 주요 작동세포(effector cell)로 작용한다(Schleimer et al., 1985; Strunk and Bloomberg, 2006; Frew, 2008).

Stem cell factor(SCF)는 c-kit proto-oncogene에 의해 생성되는 tyrosine kinase 및 수용체의 ligand로서, 초기에는 비만세포의 분화와 성장, 생존에 기여하는 핵심 성장 인자로 알려져, mast cell growth factor, 혹은 c-kit ligand, steel factor 등으로도 불린다(Huang et al., 1990; Martin et al., 1990;

Zsebo et al., 1990). SCF는 c-kit 수용체에 결합한 뒤 SCF/c-kit 경로를 통해서 작용하게 되는데, c-kit 수용체는 초기 조혈전구세포, 비만세포, 멜라닌 세포 등에서 발견되며, 다른 조혈촉진인자처럼 다능성 조혈모세포뿐 아니라 성숙된 조혈세포에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Chabot et al., 1988; Langley et al., 1993). 또한 SCF 와 c-kit 수용체는 비만 세포와 호산구의 표면에 발현되어, 알레르기 염증 반응과정에서, 이들 세포의 분화와 성숙, 증식, 부착, 여러 사이토카인의 분비 및 화학 주성(chemotaxis) 등에 관여하는 것으로 보고되었다(Bischoff and Dahinden, 1992; Nilsson et al., 1994; Okayama et al., 1994; Yuan et al., 1997; Oliveira et al., 2002). Al-Munsen 등은 정상 대조군과 비교해 천식 환자의 기관지 점막에서 SCF와 c-kit 수용체의 mRNA 발현 증가를 보고하였고, Lei 등은 정상 대조군에 비해 천식 환자에서 높은 혈청 SCF치를 보고하였다(Al-Muhsen et al., 2004; Lei et al., 2008). 또한 Makowska 등은 혈청 SCF와 c-kit 수용체 치가 천식 환자의 천식 증상 지수를 반영한다고 보고하기도 하였다(Makowska et al., 2009). 한편, 국내에서도 Min 등은 알레르기 비염 마우스에서 SCF의 비강 내 투여 후 알레르기 증상의 증가와 비강세척액에서 히스타민 증가, 비강 조직 내 호산구 증가를 확인하였다(Min et al., 2003).

그러나 지금까지의 문헌 보고에서는 알레르기 비염과 천식 환자를 대상으로 하여 SCF 또는 c-kit 수용체 치를 비교한 연구는 아직 없는 상태이다. 이에 저자는 ‘하나의 기도 질환’의 개념으로 이해되고 있는 알레르기 비염과 천식 환자의 혈청에서 SCF 와 c-kit수용체 치를 측정하여 비교하고, 상하기도 염증 반응과 SCF와 c-kit 수용체의 연관성을 관찰하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 대상 환자군

이번 연구에서는 아주대학교 병원 알레르기 내과에 내원하여 진료받은 집먼지진드기에 감작된 비염을 동반한 천식 환자군(I 군) 71 명, 집먼지진드기에 감작된 천식을 동반하지 않은 알레르기 비염 환자군(II 군) 47 명, 그리고 알레르기 질환의 기왕력이 없으며, 아토피가 없는 건강 대조군(III 군) 59 명을 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 10-20 분 후 1 초간 노력성 호기량(Forced expiratory volume in 1 second, FEV1)의 예측치가 12%이상 증가하고, 그 절대치가 200ml 이상 증가할 때로 정의하였고, 기도과민증은 메타콜린을 저농도부터 고농도로 흡입하면서 FEV1 예측치가 기저치의 20%이상 감소시키는 시점의 메타콜린의 농도(PC₂₀)가 25mg/mL 이하일 때 양성반응으로 간주하였다.

B. 피부단자시험 및 혈청 총 IgE 항체치, 집먼지 진드기(Dpt, Df)에 대한 혈청 특이 IgE 항체치

연구 대상자들은 두 가지 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), *Dermatophagoides farinae*(Df)에 대한 피부단자시험을 시행하였고 혈청내 총 IgE 항체와 집먼지진드기(Dpt, Df)에 대한 혈청 특이 IgE 항체를 측정하였다. 피부단자시험은 연구 대상자의 등에 항원 용액을 점적한 후 소독된

주사침을 사용하여 시행하였으며, 단자시험 15 분 후에 팽진의 장축과 그 수직축의 평균값을 각 항원의 팽진의 크기로 하였다. 팽진의 크기가 히스타민(1mg/mL)에 의한 반응의 크기와 같거나 클 때(A/H 비 \geq 3+) 또는 팽진의 크기가 3mm 이상일 때 양성 반응으로 하였다. 그리고 혈청 내 총 IgE 항체와 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 항체는 Pharmacia CAP system (Pharmacia-Upjohn, Uppsala, Sweden)을 통해 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.

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

연구 대상자들의 정맥혈을 채취하고 혈청을 분리하여, 검사 전까지 -20°C 에 보관하였다. 혈청 내 SCF 및 c-kit 수용체는 ELISA (Minneapolis, USA)검사로 측정하였고, 혈청 ECP 치는 Pharmacia CAP system (Pharmacia-Upjohn, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다.

D. 폐기능 검사와 메타콜린 기관지유발검사

FEV1 기저치와 기도 가역성을 측정하기 위해 폐기능 검사는 Masterscope spirometer(Masterscope, Erich Jaeger GmbH, Germany)를 이용하였다. 그리고 비특이적 기관지 과민성은 메타콜린 기관지유발시험을 시행하여 측정하였다. Dosimeter (De vilbiss, USA)를 사용하여 각각의 농도를 5 번 흡입하는 방식으로, 흡입 메타콜린의 농도는 0.075mg/ml 부터 25mg/ml 까지로 하여 각각 흡입하고 3 분 후 시행하고, 폐기능 검사상 FEV1 예측치가 기저치에 비해 20% 감소하는 메타콜린의 농도(PC₂₀)를 계산하였다.

E. 말초혈액 호산구 수 및 객담내 호산구 분율 측정

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

F. 통계

통계적 분석은 SPSS(ver. 16.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 결과는 평균 \pm 표준편차 또는 퍼센트(%)로 표기하였다. 각 군간의 혈청 SCF 및 c-kit 측정치의 비교는 일원배치분석(ANOVA)과 Bonferroni검정을, SCF 및 c-kit 측정치와 ECP 및 그 외의 임상적 지표와의 상관관계는 Spearman's correlation을 사용하였다. 통계적 유의성은 P 값이 0.05 미만인 경우로 간주하였다.

III. 결 과

A. 대상환자의 임상적 특성

아토피의 유무, 알레르기의 비염과 천식의 병력에 따라 총 연구 대상자 177명을 3개의 군으로 분류하였다. 대상 환자들의 임상적 특징은 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 진드기(*Dpt*, *Df*)에 대한 혈청 특이 IgE 항체치, 그리고 집먼지 진드기에 대한 피부단자시험 결과는 세 군간에 유의하게 차이를 보였으나, I군과 II군간에는 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

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

	Group I	Group II	Group III	P value
	(n= 71)	(n=47)	(n=59)	(I vs. II) †
Age				
(years)	38.07±13.78	30.15±11.60	30.29±7.53	<0.05**
Sex	35/36	30/17	18/41	
(male/female)	(45.5/54.5)	(63.3/36.7)	(30.5/69.5)	> 0.05‡
Total IgE				
(IU/ml)	445.64±432.51	474.85±541.24	63.37±94.06	> 0.05
sIgE to <i>Dpt</i>				
(KU/ml)	14.33±25.44	17.95±23.72	0.09±0.09	> 0.05
sIgE 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

Group I, allergic asthma with rhinitis; Group II, allergic rhinitis alone ; Group III, non-atopic healthy controls.

Dpt, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Df*, *Dermatophagoides farinae*; sIgE, specific IgE, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$; † analysis by ANOVA, ‡ analysis by Pearson chi-square. Skin reactivities to *Dpt* and *Df* are presented as the wheal size ratio of the allergen to histamine(1mg/mL). All values were shown as mean±SD or number (percentage)

B. 혈청 가용성 SCF 와 c-kit 수용체 치의 비교

혈청 SCF와 c-kit 수용체의 평균치를 비교한 결과는 그림 1과 같다. 혈청 c-kit 수용체의 평균치는 세 군 간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). I군에서 c-kit 수용체의 평균치가 $117.27 \pm 41.05 \text{ ng/ml}$ 로 II군의 $93.13 \pm 37.21 \text{ ng/ml}$ 과 III군의 $88.45 \pm 24.32 \text{ ng/ml}$ 에 비해 유의하게 높았다(각각 $P=0.001$, $P < 0.001$). 또한 II 군의 c-kit 수용체의 평균치가 III군보다 높게 측정되었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). c-kit 수용체에 대한 SCF의 비(SCF/c-kit)의 평균치도 세 군간의 유의한 차이를 보였는데($P = 0.02$), III군의 SCF/c-kit의 평균치가 $5.63 \pm 2.25 \text{ pg/ng}$ 로 I군의 $4.22 \pm 2.86 \text{ pg/ng}$ 보다는 유의하게 높았으나($P=0.016$), II군의 $4.84 \pm 2.88 \text{ pg/ng}$ 와는 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 군간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었는데, III군에서 혈청 SCF의 평균치가 $470.26 \pm 152.81 \text{ pg/ml}$ 로 나머지 두 군의 평균치(I군, $413.86 \pm 246.30 \text{ pg/ml}$; II군, $416.59 \pm 214.70 \text{ pg/ml}$)에 비해 높은 경향을 보였으나, 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

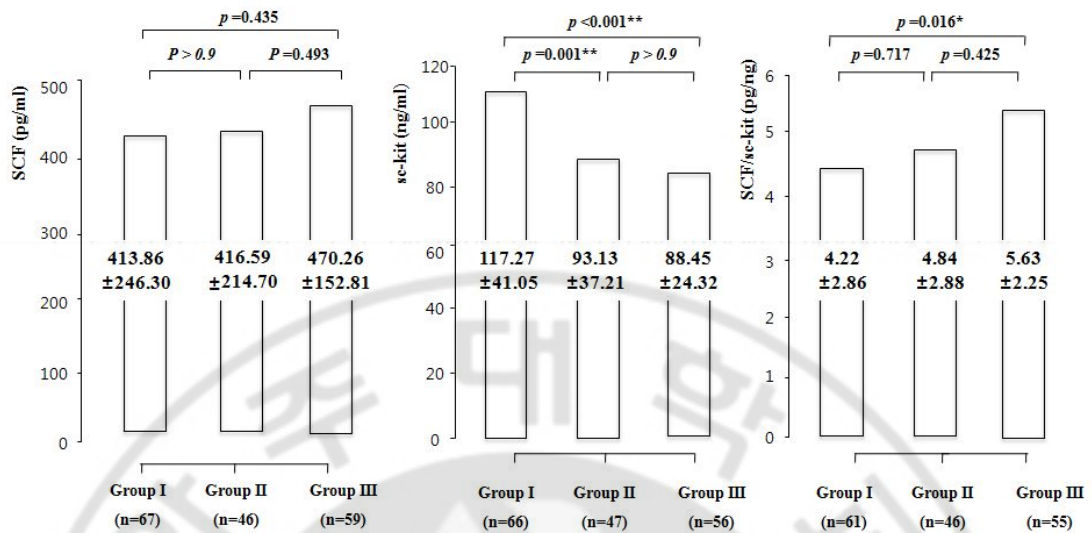


Fig. 1. Comparisons of serum SCF, soluble c-kit(sc-kit) levels and SCF/sc-kit in three study groups. Statistically significant differences between the groups were assessed by ANOVA with Bonferroni correction for multiple testing. The center values in the bar charts represent the mean±SD for each group.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

C. 천식과 알레르기 비염환자군에서의 혈청 SCF 및 c-kit 치와 ECP, 말초혈액 호산구수(TEC, total eosinophil count)의 상관관계

혈중 ECP 치는 I 군의 경우 총 71 명 중 50 명, II 군의 경우 총 47 명 중 14 명에서 시행되었고, 평균 ECP 치는 I 군이 $32.49 \pm 27.49 \mu\text{g/L}$, II 군이 $26.28 \pm 20.94 \mu\text{g/L}$ 로 I 군에서 높게 측정되었으나 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). TEC 는 I 군에서 총 71 명 중 71 명, II 군에서 총 47 명 중 45 명 시행되었으며, 평균 TEC 는 I 군이 $351.49 \pm 294.52/\text{uL}$ 로 II 군의 $237.20 \pm 189.76/\text{uL}$ 보다 유의하게 높았다($P < 0.05$). I 군이 II 군에 비해 전신적인 호산구의 염증의 정도가 증가되어 있음을 확인할 수 있었다.

I 군과 II 군에서 혈청 c-kit 수용체 치와 ECP 치의 상관관계를 보면 상관계수 $\gamma = 0.31$ ($P = 0.016$)로 유의한 상관관계를 보였고, 또한 혈청 c-kit 수용체 치와 TEC 사이에서도 상관계수 $\gamma = 0.34$ ($P < 0.001$)로 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 그러나 혈청 SCF 치와 ECP 치 또는 TEC 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2).

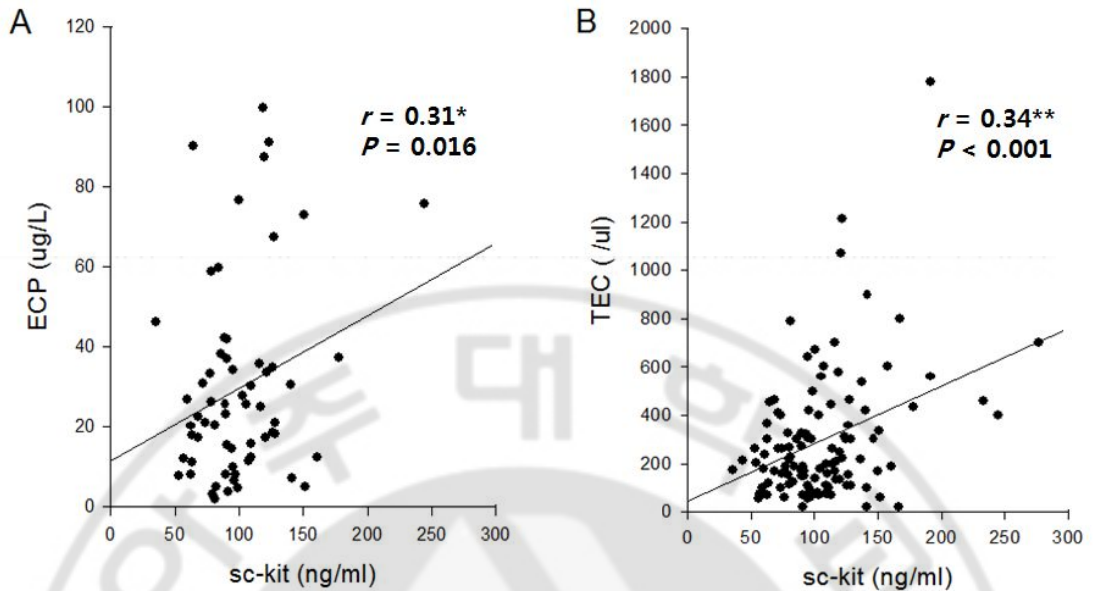


Fig. 2. Correlations between soluble c-kit (sc-kit) and (A) ECP and (B) total eosinophil count (TEC) in group I and II. Panel A shows the positive correlation between sc-kit and ECP in group I and II. (Spearman's correlation coefficient, 0.31; $p=0.016$). Panel B shows the positive correlation between sc-kit 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; * $P<0.01$, ** $P<0.001$.

D. 천식 환자군에서 혈청 SCF 및 c-kit 치와 객담내 호산구수의 상관관계

I 군에서 객담내 호산구수는 총 71 명중에 38 명에서 시행되었고, 평균 객담내 호산구수는 $27.16 \pm 32.90\%$ 를 보였다. 혈청 SCF 및 c-kit 수용체 치와 객담내 호산구수간의 상관관계를 관찰하였을 때, 혈청 c-kit 수용체 치와 객담내 호산구수 사이에는 유의한 양의 상관 관계를 관찰할 수 있었다($\gamma = 0.37$, $P = 0.021$). 혈청 SCF 치의 경우에는 객담내 호산구수와 유의한 상관관계가 없었다($\gamma = -0.12$, $P = 0.49$). 또한 천식 환자의 중증도를 반영하는 임상적 지표인 FEV1 예측치(%) 및 메타콜린에 의한 기관지 과민도(PC₂₀)와 혈청 SCF 및 c-kit 수용체 치간의 상관관계를 보았으나, 유의한 관계는 없었다. 즉, I 군에서 FEV1 예측치(%)의 평균은 $81.1 \pm 20.84\%$ 로, SCF 평균치와는 상관계수 $\gamma = -0.12$ ($P = 0.47$), c-kit 수용체 치와는 상관계수 $\gamma = 0.21$ ($P = 0.19$)이었다. 한편, PC₂₀의 평균은 4.06 ± 5.81 mg/ml 로, SCF 치와는 상관계수 $\gamma = 0.14$ ($P = 0.41$), c-kit 수용체 치와는 상관계수 $\gamma = -0.18$ ($P = 0.26$)이었다(Fig. 3).

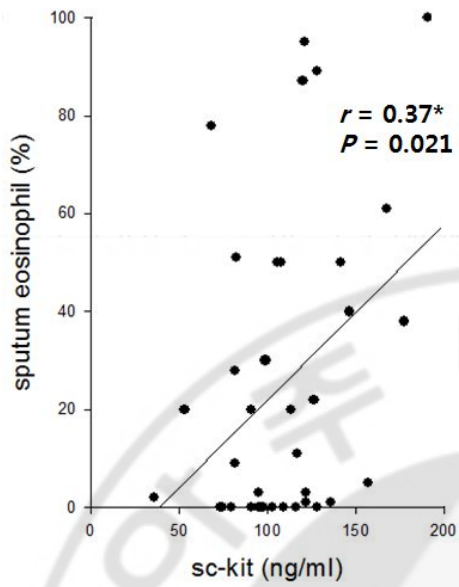


Fig. 3. Correlation between soluble c-kit (sc-kit) and sputum eosinophil count in group I subjects.

IV. 고찰

알레르기 비염과 기관지 천식은 대표적인 알레르기 질환으로, 여러 역학적, 병태생리학적인 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(Grossman, 1997). 따라서 비염 환자에서는 천식 동반 여부를 확인해야 하고, 천식 환자의 경우에도 동반질환으로 비염 유무를 동시에 평가하는 종합적인 접근 방법을 권장하고 있다(Brozek et al., 2010). 또한 이 두 알레르기 질환은 전세계적으로 높은 이환율을 나타내고, 최근 급증하는 추세를 보여, 삶의 질 저하와 장애를 일으키며 이에 대한 의료비 지출이 사회경제적인 문제로 대두되는 주요한 질병이다. 따라서 상부와 하부 기도 질환간의 연관성에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 그러나 지금까지의 연구 결과들은 아직 불완전하며 복합적인 알레르기 질환의 병인을 규명하는 새로운 연구 결과가 기대되고 있는 상황이다.

제 2 형 조력 T 세포의 활성화에 따른 만성 기도 염증에는 여러 사이토카인과 케모카인들에 의한 호산구의 활성이 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다(Galli et al., 2008). 호산구는 대부분의 천식 환자 기도 점막내에서 관찰되며, 호산구성 기도 염증은 천식의 가장 특징적인 소견 중의 하나이다(Poston et al., 1992; Kim et al., 2003). 한편, 알레르기 비염에서도 비점막내 호산구의 축적을 보이고, 비점막 상피 손상에 호산구가 관여하는

것으로 보고되었다(Watanabe and Watanabe, 1981; Yoon et al., 1990; Bentley et al., 1992; Howarth et al., 2000). 이러한 호산구의 활성화 기전에 IL-5, GM-CSF, IL-3 등이 확인된 사이토카인들이지만, 최근 SCF 와 c-kit 수용체가 호산구의 증식과 성숙, 활성화 및 화학 주성, 접착분자로의 역할 및 여러 사이토카인들의 분비 작용에 기여 하는 것으로 보고되었다(Nilsson et al., 1994; Yuan et al., 1997; Oliveira et al., 2002; Asquith et al., 2008). 따라서 알레르기 비염과 기관지 천식 환자에서 SCF 와 c-kit 수용체의 변화된 대사를 예상할 수 있고, 이는 혈청 SCF 와 c-kit 수용체 치를 측정하여 확인할 수 있을 것으로 생각해 볼 수 있다. 기존의 몇몇 연구들에서 알레르기 염증 질환인 알레르기 비염, 기관지 천식, 아토피 피부염에서 혈청 SCF 또는 c-kit 수용체의 변화에 대해 보고한 바 있다(Kim et al., 1997; Kanbe et al., 2001; Kowalski et al., 2005). 본 연구에서는 아직 국내에서는 연구된 바 없는, 총 117 명의 기관지 천식, 알레르기 비염 그리고 비아토피성 정상 대조군을 대상으로 하여 혈청 SCF 와 c-kit 수용체 치를 측정하여 비교하였고, 기도 염증을 대표하는 주요 임상적 지표와의 상관관계를 관찰하여, 알레르기 비염과 천식 환자에서 SCF/c-kit 경로의 관련성을 규명하고자 하였다.

Otsuka 등은 알레르기 비염 환자의 코점막의 상피세포에서 정상 대조군에 비해 SCF 의 생성이나 비만세포의 수, 그리고 분비된 히스타민의 양이 증가되어 있음을 확인하였다(Otsuka et al., 1998). Kim 등은 꽃가루 알레르기를 보이는 계절성 비염 환자와 정상 대조군의 코점막 상피세포와 섬유아세포의 SCF mRNA 발현을 비교하였고, 알레르기 비염 환자에서 SCF mRNA 발현 및 SCF

생성이 증가되어 있음을 보고하였으며, 또한 비강내 스테로이드 치료를 받은 알레르기 비염 환자에서 SCF 양성 상피세포가 치료받지 않은 알레르기 비염 환자에 비해 감소해 있음을 보고하였다(Kim et al., 1997). 국내에서는 Park 등은 지속성 알레르기 비염 환자의 혈액 내에서 SCF 를 측정하였으나 대조군과의 유의한 차이가 없었다(Park et al., 2009). Kowalski 등은 만성 부비동염으로 비용종 절제수술을 받은 환자를 대상으로 하여 비용종 조직내의 상피세포에서 SCF mRNA 발현을 확인하였고, SCF mRNA 의 발현 정도와 절제한 비용종의 수, 그리고 비만세포간의 유의한 상관 관계를 보고하였다. 또한 연구대상자들의 아군들 중에서 아스피린 불내성을 보이는 천식 환자에서 아스피린 내성 천식 환자에 비하여 SCF mRNA 발현 및 SCF 생성이 증가되어 있었으며, 아스피린 불내성 천식 환자의 아군분석 결과에서는 절제한 비용종의 수와 비용종 조직내의 호산구의 수간에도 유의한 상관관계를 확인하였다(Kowalski et al., 2005). 이러한 결과들은 SCF 가 호산구성 기도 염증에 관여할 가능성을 시사한다. Da silva 등은 알레르기성 천식 환자와 정상 대조군의 기관지 폐포 세척액(BAL fluid, bronchoalveolar lavage fluid)과 기관지경 검사를 통한 생검 조직에서 SCF mRNA 와 SCF 단백질 발현 정도를 비교한 바, 스테로이드 치료를 받지 않은 천식 환자에서는 정상 대조군에 비하여 기관지 폐포 세척액이나 기관지 조직에서 SCF mRNA 발현과 SCF 단백질이 증가되어 있었으나, 스테로이드의 치료를 받은 천식 환자에서는 정상 대조군과 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Da Silva et al., 2006). Makowska 등은 기관지 천식 환자와 건강 대조군의 혈청 SCF 를 비교하였고, 기관지 천식환자에서 혈청

SCF 의 수치가 높게 측정되었다고 보고하였다. 그러나 Makowska 등의 연구 결과는 Da Silva 등의 보고와는 달리, 스테로이드를 복용한 환자군과 복용하지 않은 환자군간에는 혈청 SCF 수치는 유의한 차이가 없었고, 오히려 천식을 조절하기 위해 복용한 스테로이드의 용량과 SCF 수치간에 유의한 상관관계를 관찰하였다(Da Silva et al., 2006; Makowska et al., 2009). 본 연구에서는 세균간의 혈청 SCF 수치는 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 기관지 천식 환자의 혈청 SCF 를 측정한 Makowska 등이 발표한 연구 결과와는 차이가 있지만, Park 등이 발표한 지속성 알레르기 비염 환자의 혈액 내에서 SCF 를 측정한 결과와는 일치한다(Makowska et al., 2009; Park et al., 2009). 비록 현재까지 발표된 다수의 논문에서, SCF mRNA 발현이나 SCF 단백질이 알레르기 비염이나 천식 환자에서 증가되어 있다고 보고하여, 본 연구와는 상이한 결과이나, 이는 대부분의 논문에서 혈청 SCF 의 수치를 측정하기 보다는, 알레르기 비염이나 천식의 목표 장기인 비점막 상피세포 또는 비용종 조직, 기관지 상피세포에서의 SCF mRNA 발현과 SCF 단백질을 측정하여 비교한 결과로, 본 연구의 결과와는 차이가 있을 것으로 생각된다. 즉, 세포표면 존재형과 가용성 형태의 SCF 가 표적기관인 폐, 비점막 등의 구조세포들과 비만세포나 호산구에 작용하는 능력이나 역할이 다르게 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

혈청 SCF 치와는 달리, 본 연구에서 혈청 c-kit 수용체 치는 세균 간에 유의한 차이가 있었으며, 기관지 천식 환자에서 알레르기 비염 환자에 비해 유의하게 높았다. 한편 알레르기 비염 환자와 정상 대조군 간에는 유사한 수치의

혈청 c-kit 수용체가 측정되어 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 Makowska 등이 발표한 건강 대조군과 기관지 천식환자간에 혈청 c-kit 수용체의 수치는 유사하였다는 연구 결과와는 다른 양상을 보였다. 하지만 Makowska 등은 경구 스테로이드제의 사용, 고용량의 흡입 스테로이드제의 이용, 매일 속효성 베타 2 항진제의 사용, 천식의 급성 악화 등을 포함하는 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)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 다른 결과를 보였다(Makowska et al., 2009). 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 등이 발표한 논문의 전체 연구 대상자에는 중증 천식 환자가 비중증 천식 환자보다 약 2 배 정도 많이 포함되어 있었기에, 전체적인 연구 결과는 중증 천식 환자의 수치를 더 반영하였을 가능성이 있다. Eechoute 등은 심각한 꽃가루 알레르기 비염과 천식으로 항히스타민제, 기관지 확장제 및 스테로이드로 치료받던 2 명의 환자가 전이성 신장세포암종을 진단받고 항암치료를 위해 Sunitinib 의 투여를 시작한 뒤에, 항암치료 시작 후 발생 가능한 약물간의 상호 부작용을 고려하여 비염과 천식에 대한 치료는 중단하였음에도 오히려 비염과 천식으로 인한 증상도 같이 호전된 사례를 경험하여 Sunitinib 의 알레르기 비염에 대한 치료효과에 대해 보고한 바 있다. Sunitinib 은 다중표적 티로신키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)로 현재

전이성 신장세포암종과 위장관기질종양(GIST, gastrointestinal stromal tumor)의 항암제로 사용되고 있는 약이다. 이들은 Sunitinib 이 차단하는 여러 수용체들 중에서, c-kit 수용체의 억제를 통하여 알레르기 비염의 치료적 효과가 나타난 것으로 c-kit 수용체가 알레르기 비염의 병인에 관여할 가능성을 제시하였다(Eechoute et al., 2011). 또한 Humbert 등도 스테로이드 의존적인 중증 천식 환자에서 선택적 단백질티로신키나제 억제제인 Masitinib 로 치료하였을 때, 위약군에 비하여 전신적인 스테로이드의 요구량 감소 및 천식 악화 빈도의 감소와 천식 증상의 완화를 보고하였고, 이는 Masitinib 의 c-kit 수용체의 저해 작용으로 생각되며 천식의 병인 기전에 c-kit 수용체의 연관성이 있음을 확인할 수 있었다(Humbert et al., 2009). 이와 같은 연구 결과들은 알레르기 비염과 기관지 천식에서 c-kit 수용체가 중요한 역할을 함을 시사한다. 본 연구에서는 기관지 천식 환자군에서 알레르기 비염 환자군에 비해 혈청 c-kit 수용체 치가 유의하게 높았다. 이는 알레르기 비염과 기관지 천식, 두 질환이 유사한 하나의 기도 염증일지라도, 천식과 비염사이에는 알레르기 염증 반응의 정도의 차이가 있음을 나타내는 것이라고 생각된다. 즉, 이전의 연구들이 보여주듯이 알레르기 비염에서 SCF 와 c-kit 수용체가 비강 내 표적 장기에서의 발현과 증가를 보이지만, 혈액 내에서의 측정 수치는 건강 대조군과 뚜렷한 차이를 보이지 않아 SCF/c-kit 의 경로가 알레르기 비염에서는 관련이 있다고 하더라도 주로 국소적 반응에 관여할 것으로 보이며, 혈청 c-kit 수용체는 알레르기 비염의 국소적 반응과 더 밀접한 사이토카인으로 생각된다.

본 연구에서는 SCF 와 c-kit 수용체가 알레르기 염증 과정에서 기도의 염증의 정도나 천식의 중증도의 반영여부를 확인하고자, ECP 및 TEC, FEV1 예측치(%) 등의 임상적 지표와의 상관 관계를 살펴보았다. 기관지 천식과 알레르기 비염 환자에서는 혈청 c-kit 수용체 치와 ECP 치 및 TEC 와 유의한 양의 상관 관계를 관찰할 수 있었으며, 기관지 천식 환자에서는 c-kit 수용체와 객담 내 호산구수와 의 상관 관계도 확인하였다. Makowska 등은 천식 환자에서 질병의 중증도를 반영하는 지표인 FEV1 예측치와 천식 증상을 조절하기 위해 요구되는 흡입용 스테로이드 용량, 그리고 혈청 c-kit 수용체 치간에 양의 상관 관계를 보고한 바 있으나(Makowska et al., 2009), 본 연구에서는 기관지 천식 환자군의 FEV1 예측치나 메타콜린 PC₂₀ 과 혈청 c-kit 수용체간의 유의한 상관 관계를 확인할 수 없었다. 반면 SCF 와는 유의한 상관관계를 보이는 지표는 없었다. 이는 혈청 SCF 보다는 c-kit 수용체가 호산구성 알레르기 염증의 정도를 반영하는 것으로 추정되며, 이 또한 앞서 언급한 바와 같이 호산구성 염증 정도나 활성화의 정도가 알레르기 비염에서는 국소적인 반응에 그치나, 기관지 천식에서는 전신적인 반응으로 진행된 결과에 기인한 것으로 추정된다.

본 연구는 단일 대학 병원의 비교적 적은 수의 환자군을 대상으로 하였고, 의무 기록 조사를 기반으로 한 후향적 연구라는 한계점을 갖는다. 그리고 본 연구의 단면적인(cross-sectional) 분석만으로 SCF 또는 c-kit 수용체의 혈액내 증가가 기도의 호산구성 알레르기 염증 과정에서 유리된 물질인지, 염증 반응을 유발하는 인자인지를 구분하기 위하여 추가적인 연구가 필요하다. 알레르기 염증 과정에는 각종 조절 인자 및 사이토카인 들이 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 10 여 년 간 알레르기 비염과 기관지천식에 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 알레르기 비염과 기관지 천식 환자에서의 혈청 SCF 와 c-kit 수용체 치를 측정하고 호흡기 알레르기 염증 반응과의 연관성을 관찰하고자 한 것은 의미가 있다고 하겠다. 알레르기 비염 환자와 기관지 천식 환자의 혈청 c-kit 수용체 치의 차이가 이를 반영하는 것이라고 가정해 본다면, 혈청 c-kit 수용체 치를 측정하여 알레르기 비염에서 기관지 천식으로의 진행을 예측할 지표로서의 c-kit 수용체의 유용성을 검증하기 위한 전향적 연구가 필요하다.

V. 결론

본 연구자는 상하기도의 알레르기 염증 질환의 기전 연구로서, 집먼지진드기에 감작된 알레르기 비염 환자와 기관지 천식 환자에서 혈청 c-kit 수용체 치와 호산구성 염증과의 연관성을 확인하였다. 집먼지진드기에 감작된 알레르기 비염과 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 상하기도 알레르기의 염증 범위를 예측하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

참고 문헌

1. 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* 34: 911-916, 2004
2. Annesi-Maesano I: Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy* 54 Suppl 57: 7-13, 1999
3. 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* 180: 1199-1206, 2008
4. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, Irani AM, Kay AB, Durham SR: Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 89: 877-883, 1992
5. Bischoff SC, Dahinden CA: c-kit ligand: a unique potentiator of mediator release by human lung mast cells. *J Exp Med* 175: 237-244, 1992
6. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1720-1745, 2000

7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63 Suppl 86: 8-160, 2008
8. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schunemann HJ: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 126: 466-476, 2010

9. 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* 335: 88-89, 1988
10. Da Silva CA, Blay F, Israel-Biet D, Laval AM, Glasser N, Pauli G, Frossard N: Effect of glucocorticoids on stem cell factor expression in human asthmatic bronchi. *Clin Exp Allergy* 36: 317-324, 2006
11. Eechoute K, van Zonneveld M, van Daele PL, van Wijk RG, Mathijssen RH: Suppressing effects of sunitinib on allergic rhinitis: previously undefined side effects with therapeutic potential. *J Clin Pharmacol* 51: 1592-1595, 2011
12. Frew AJ: Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 358: 2259-2264, 2008
13. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation. *Nature* 454: 445-454, 2008
14. Grossman J: One airway, one disease. *Chest* 111: 11S-16S, 1997
15. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA: Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109: 419-425, 2002
16. Howarth PH, Salagean M, Dokic D: Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 55 Suppl 64: 7-16, 2000

17. Huang E, Nocka K, Beier DR, Chu TY, Buck J, Lahm HW, Wellner D, Leder P, Besmer P: 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* 63: 225-233, 1990
18. Humbert M, de Blay F, Garcia G, Prud'homme A, Leroyer C, Magnan A, Tunon-de-Lara JM, Pison C, Aubier M, Charpin D, Vachier I, Purohit A, Gineste P, Bader T, Moussy A, Hermine O, Chanez P: Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 64: 1194-1201, 2009
19. 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* 144: 1148-1153, 2001
20. 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* 112: 64-71, 2003
21. 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* 100: 389-399, 1997
22. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, Ptasińska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Pawliczak R: Association of stem cell

factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma.

Allergy 60: 631-637, 2005

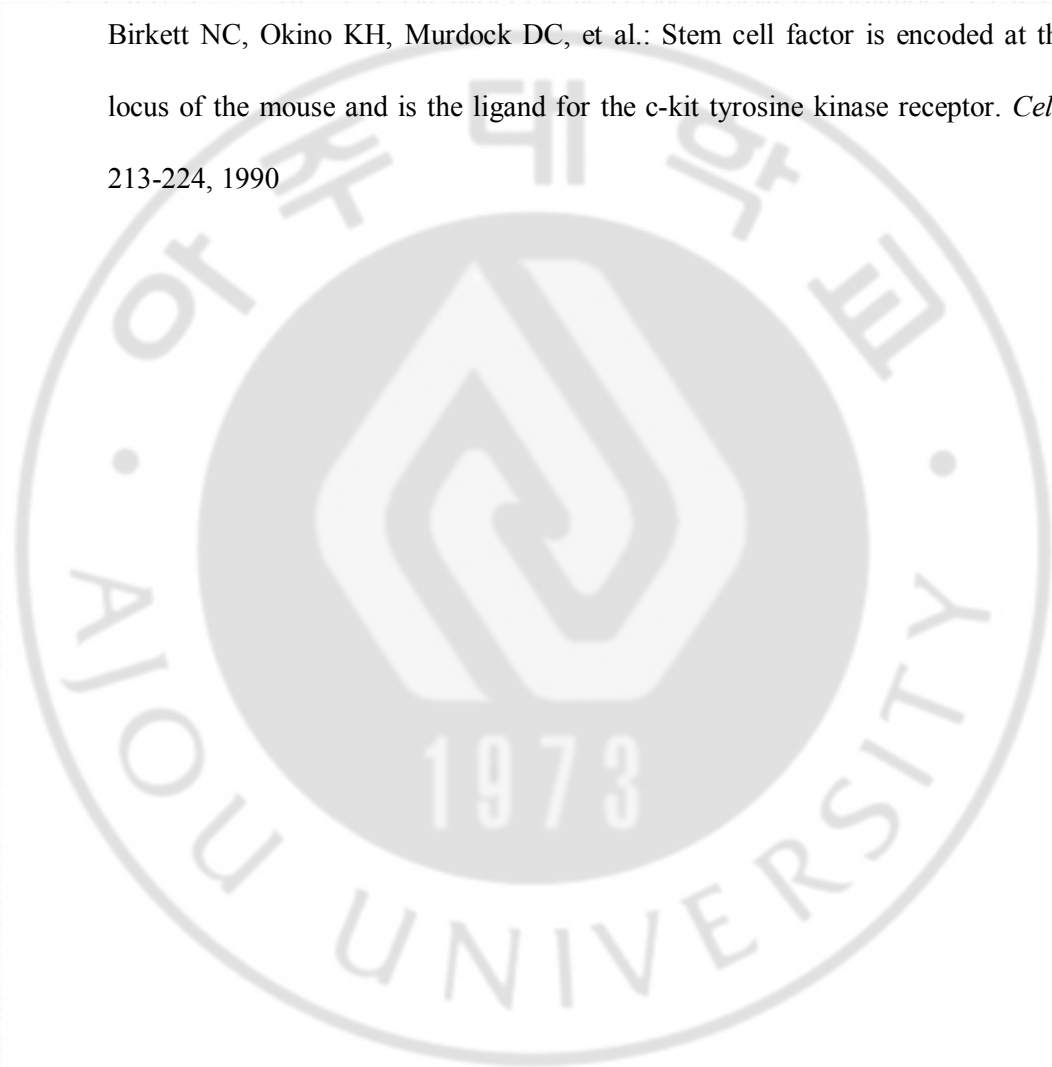
23. Langley KE, Bennett LG, Wypych J, Yancik SA, Liu XD, Westcott KR, Chang DG, Smith KA, Zsebo KM: Soluble stem cell factor in human serum. *Blood* 81: 656-660, 1993
24. Lei Z, Liu G, Huang Q, Lv M, Zu R, Zhang GM, Feng ZH, Huang B: SCF and IL-31 rather than IL-17 and BAFF are potential indicators in patients with allergic asthma. *Allergy* 63: 327-332, 2008
25. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F: Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 104: 301-304, 1999
26. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T: The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 57: 1048-1052, 2002
27. 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* 9: 27, 2009
28. Martin FH, Suggs SV, Langley KE, Lu HS, Ting J, Okino KH, Morris CF, McNiece IK, Jacobsen FW, Mendiaz EA, et al.: Primary structure and functional expression of rat and human stem cell factor DNAs. *Cell* 63: 203-211, 1990

29. Min YG, Oh SJ, Kim JW, Lee SS, Lee CH, Rhee CS, Jin JW: The effects of intranasal instillation of stem cell factor in mice with experimentally-induced allergic rhinitis. *Korean J Otolaryngol* 46: 110-114, 2003
30. Nilsson G, Butterfield JH, Nilsson K, Siegbahn A: Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells. *J Immunol* 153: 3717-3723, 1994
31. Okayama Y, Hunt TC, Kassel O, Ashman LK, Church MK: Assessment of the anti-c-kit monoclonal antibody YB5.B8 in affinity magnetic enrichment of human lung mast cells. *J Immunol Methods* 169: 153-161, 1994
32. Oliveira SH, Taub DD, Nagel J, Smith R, Hogaboam CM, Berlin A, Lukacs NW: Stem cell factor induces eosinophil activation and degranulation: mediator release and gene array analysis. *Blood* 100: 4291-4297, 2002
33. 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* 102: 757-764, 1998
34. 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* 16: 31-34, 2009
35. 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* 145: 918-921, 1992

36. Schleimer RP, Fox CC, Naclerio RM, Plaut M, Creticos PS, Togias AG, Warner JA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Role of human basophils and mast cells in the pathogenesis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 76: 369-374, 1985
37. Sibbald B, Rink E: Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 46: 895-901, 1991
38. Strunk RC, Bloomberg GR: Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 354: 2689-2695, 2006
39. 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* 56: 429-442, 1975
40. Watanabe K, Watanabe I: Changes of nasal epithelial cells and mucus layer after challenge of allergen. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90: 204-209, 1981
41. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG: Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 103: 54-59, 1999
42. Yoon JH, Lee JG, Kim HN, Chung SK, Park IY: Ultrastructure of the nasal mucosal epithelium in perennial allergic rhinitis. *Korean J Otolaryngol* 33: 472-481, 1990
43. 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* 186: 313-323, 1997

44. Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN, Broudy VC, Martin FH, Atkins HL, Hsu RY, Birkett NC, Okino KH, Murdock DC, 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* 63: 213-224, 1990



- ABSTRACT-

**Soluble C-Kit Receptor Level May
Be a Serological Marker for Predicting the Extent of Upper and
Lower Airway Inflammation**

Hye-Soo Yoo

Department of Medical Sciences

The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Hae-Sim Park)

Background: It is known that allergic rhinitis could progress to asthma. Both allergic rhinitis and asthma are characterized by a Th2-dependent inflammation composing activated mast cells and eosinophils. Mast cell development and survival is dependent on the Kit-mediated activation and this stem cell factor (SCF)/c-kit pathway leads to eosinophil infiltration. We investigated whether SCF/c-kit pathway induced inflammation is associated with both upper and lower airway inflammation.

Methods: We enrolled 71 allergic asthma patients with rhinitis (group I) and 47 allergic rhinitis alone (group II), and non-atopic healthy controls (group III, n=59). Group I and II showed positive responses to house dust mites on skin prick test. The concentrations of sc-kit

and SCF in of the study subjects were measured by ELISA (R&D systems; Minneapolis, USA). ECP level was measured using CAP system(Pharmacia-Upjohn, Uppsala,Sweden).

Results: There were significant differences in the mean value of soluble c-kit from sera among three groups (117.27 ± 41.05 vs. 93.13 ± 37.21 vs. 88.45 ± 24.32 ng/ml, $P < 0.001$). The serum c-kit level from group I was the highest. However, no significant difference was found in SCF level among three groups. A positive correlation was found between serum sc-kit level and eosinophil cationic protein in group I and II ($r = 0.31$, $P = 0.016$). Moreover, a positive correlation was found between serum sc-kit level and total eosinophil count in group I and II ($r = 0.34$, $P < 0.001$). However, there was no significant association between sc-kit level and clinical parameters such as FEV1% predicted value in asthmatics.

Conclusion: Serum sc-kit level can be a useful serologic marker to discriminate from allergic rhinitis to asthma, reflecting eosinophilic airway inflammation in both upper and lower airways.

Key words: soluble c-kit receptor, allergic asthma, allergic rhinitis