

아토피피부염에서 특이 알레르겐에 따른 Chemokines의 상관성의 차이

한양대학교 의과대학 소아과학교실

장여순 · 정은영 · 김창렬 · 염명걸 · 이하백 · 오재원

=Abstract=

Correlation between Different Chemokines induced by Specific Allergens in Atopic Dermatitis

Yeo-Soon Chang, Eun-Young Jeoung, Chang-Ryul Kim, M.D., Myung-Keol Yum, M.D.
Ha-Baik Lee, M.D. and Jae-Won Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Many patients with atopic dermatitis have shown different responses to treatment or different prognosis depending on the kinds of offending allergens. We attempted to evaluate the difference of mechanism in allergic inflammation between food allergens and aeroallergens by measuring chemokines, including TARC (Thymus and activation regulated chemokine), MDC (Macrophage-derived chemokine), IL-18, CCL-28 (Chemokine receptor ligand-28) and ECP (Eosinophil cationic protein), and to investigate the correlation between the clinical severity and chemokine levels induced by food allergens and aeroallergens in atopic dermatitis.

Methods : Sixty-seven children with atopic dermatitis (39 males and 28 females) were recruited. Thirteen nonatopic children without atopic dermatitis (6 males and 7 females) were selected as controls.

Results : We obtained SCORAD index cut-off points that were similar to those established by clinical criteria. Comparisons between the groups of mild, moderate and severe atopic dermatitis revealed significant differences in serum total IgE and ECP levels. SCORAD index significantly correlated with total IgE, TARC, MDC and ECP levels. Serum IgE levels correlated with TARC and ECP. SCORAD index and total IgE strongly correlated to HDM. While IL-18, TARC, MDC and ECP levels strongly correlated to egg white and milk. In soybean, IgE and TARC and ECP levels significantly correlated with specific IgE levels.

Conclusion : TARC, MDC and ECP might play a crucial role in the chronic inflammatory process of food-specific atopic dermatitis. In contrast, IgE-mediated mechanisms might have implications for HDM, when compared with food specific atopic dermatitis. These results suggest that pathogenic mechanisms of atopic dermatitis might be different according to relevant allergens. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2007;17:404-411*]

Key Words : Thymus and activation regulated chemokine, Macrophage-derived chemokine, Eosinophil cationic protein, Atopic dermatitis

접수 : 2007년 10월 1일, 승인 : 2007년 10월 30일

책임저자 : 오재원, 경기도 구리시 교문동 249-1

한양대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 031)560-2254 Fax : 031)552-9493

E-mail : Jaewonoh@hanyang.ac.kr

서 론

아토피피부염은 병인과 기전이 다양한 복합적

인 질환으로서 만성적이거나 만성적으로 재발하는 피부 염증 질환이다.^{1, 2)} 많은 환자에서 혈중 Immunoglobulin (Ig) E 농도가 증가되나 일부 환자에서는 그렇지 않은 경우도 있다. 아토피피부염은 각각의 환자가 감작되어 있는 알레르겐의 종류에 따라서 치료 반응 정도와 예후를 다르게 나타낼 수 있다. 예를 들어 식품알레르기는 알레르겐 특이 면역 요법에 의해 악화될 수 있지만 꽃가루(화분)나 집먼지진드기 같은 공중 알레르겐은 알레르겐 특이 요법에 의해 임상 증상을 호전시킬 수 있다. 이러한 치료에 대한 반응의 차이는 각 알레르겐이 체내에 침투하고 진행하는 기전이 다르기 때문이라고 생각할 수 있다. 특히 아토피피부염은 병인과 기전이 다양한 복합적인 질환으로 원인이 되는 특이 알레르겐에 따라 병인 역할이 다를 수가 있다. 식품알레르겐에 의한 천식과 공중 알레르겐에 의해 유발되는 천식은 그 임상양상도 차이가 있다. 식품알레르겐에 의한 천식은 중성구가 중요한 역할을 하는 반면 공중 알레르겐 특이 천식에서는 호산구 또는 호염기구, 비만세포가 중요한 역할을 한다. 이러한 기전의 차이의 근거로 공중 알레르겐 특이 아토피피부염과 식품알레르겐 특이 아토피피부염간에 다른 병인이 있을 것이라 추론해 볼 수 있다.³⁾

아토피피부염의 병태 생리는 수지상 세포와 특이 T 세포 림프구, 1 형과 2 형 사이토카인의 네트워크, 염증성 케모카인(chemokines) 등과 관련되어 나타나게 된다.²⁾ 한편 아토피피부염은 다양한 단핵세포의 케모카인에 의한 침윤 현상이 일어난다.¹⁾ 최근 여러 연구에서 아토피피부염 염증세포의 조직 안으로 침윤되는 것이 여러 케모카인에 의해 조절 된다는 것이 보고되었으며⁴⁾ Th2 형 세포의 subpopulation 중 CC chemokine receptor (CCR) 4의 우선적인 발현도 증명되었다.⁵⁾ 흉선과 활성화 조절 케모카인(Thymus and activation regulated chemokine, TARC/CCL 17)은 CCR 4 + 또는 CCR 8+ 세포를 유인하는 케모카인이다.^{5, 6)} 대식세포 유인 케모카인(Macrophage-

derived chemokine, MDC/CCL-22)은 아토피피부염의 병인 과정 중 알레르기 염증 부위에 Th2 세포를 공급하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁷⁾

IL-18은 IFN- γ 유발 요인으로서 Th1과 Th2 세포의 염증반응에 중요한 역할을 수행하고 또한 최근에 청소년과 성인의 아토피피부염의 병인 및 중증도와도 연관이 있음이 밝혀졌다.^{19, 20, 22)} 또한 호산구는 혈중에서 이동하여 아토피피부염 병변 부위에서 증가되어 있어서 아토피피부염의 알레르기 염증의 작동 세포(effector cell) 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있으며 호산구의 탈과립화에 의해 활성화된 호산구는 eosinophil cationic protein (ECP)과 같은 특이 세포질 과립으로부터 특별히 양이온 단백질과 같은 독성 생성물을 방출하여 알레르기를 자극하게 된다.⁸⁾

알레르기질환을 치료하는데 있어 면역요법은 집먼지진드기에 예민한 알레르기에 효과가 있으나 식품알레르기에는 효과가 없다. 국내 연구에서 면역요법 시행 3년 후 유럽 집먼지진드기에 대한 피부 반응과 총 호산구 수가 감소하고 기도과민성이 호전 되었다고 보고하였다.⁹⁾ 면역요법의 효과로 피부 반응도의 호전이 유도되는 기전이 명확히 밝혀진 것은 아니나 면역요법 후에 말초 혈액 내 호염기구의 IgE 매개성 히스타민 유리능이 감소되는 것과 관련되어 있을 것으로 보고하고 있어 면역요법에 의해 IgE 매개성 반응은 호전될 수 있음을 시사하고 있다.^{9, 10)}

이번 연구에서 TARC, MDC, IL-18 등 케모카인과 ECP 등의 매개체를 이용하여 식품과 공중 알레르겐 간에 알레르기 염증 기전의 차이점을 파악하고, 아토피피부염의 식품알레르겐과 공중 알레르겐에 따른 임상적 중증도와 케모카인 농도의 상관관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상군

한양대학교 구리병원 소아 알레르기 클리닉을

방문한 아토피피부염 환자 67명(남아 39명, 여아 28명)을 연구 대상으로 선정하였다. 아토피피부염이 없고 알레르기 개인력이나 가족력이 없이 내원한 감기 환자 13명(남아 6명, 여아 7명)을 정상 대조군으로 하였다. 아토피피부염의 진단은 Hanifin과 Rajka 기준에 의해 판단하였다.¹¹⁾

본 연구는 대학 임상 시험 연구 윤리 위원회의 승인을 받았으며 연구 시작 전에 부모로부터 서면 동의를 얻었다.

2. 아토피피부염 중증도 평가

아토피피부염의 임상적 중증도는 같은 측정자가 SCORAD를 이용하여 평가하였다.¹²⁾ 아토피피부염의 중증도는 SCORAD 지표 30 이하는 경중, 30에서 70 사이는 중등중, 70 이상은 중중으로 분류하였다.

3. 알레르기 항원 예민도를 위한 알레르기 항원 특이 혈청 검사

혈청은 대상 환아로부터 얻었으며 혈청 총 IgE 농도와 유럽 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Der p 1*), 아메리카 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*, *Der f 1*), 우유, 계란 흰자, 대두, 땅콩, 메밀에 대한 특이 IgE 농도를 Unicap 분석(Pharmacia Upjohn, Uppsala, Sweden)을 사용해 측정하였다. 총 호산구 수는 말초 혈액에서 측정하였다.

4. 케모카인의 측정

4°C에서 200 x g로 10분간 원심분리 하여 얻은 혈청을 분석 때까지 -70°C에서 보관하였다. 혈청 TARC, MDC, IL-18의 농도를 상용되는 ELISA 기구(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용해 제조회사의 지시에 따라 측정하였다. 각 케모카인의 최저치는 TARC는 7 pg/mL, MDC는 62.5 pg/mL, IL-18은 2.2 pg/mL 였다. ECP는 Unicap system (Phardia, Sweden)을 이용하여 측정하였다.

5. 통계 분석

연구 자료 중 임상 증상변화에 대한 통계는 분산과 공분산(ANOVA)으로 분석하였고, disease activity와 케모카인에 대한 상관관계와, 염증지표와 케모카인과의 상관관계를 위한 상관 계수는 Spearman 순위 상관관계 검사를 사용하였다. *P* value는 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 모든 비교는 윈도우용 SPSS 11.5를 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상

67명의 평균 나이는 4.2±2.3세이었다. SCORAD 지표 평균은 53.4±18.5(판정된 SCORAD 범위: 12-89)이었으며 18명(27%)은 경중(SCORAD 지표 <30) 이었고 24명(35.8%)은 중등중(SCORAD 지표 30-70) 25명(37.3%)은 중중(SCORAD 지표 >70) 이었다. SCORAD 지표의 분류 경계 지점이 임상 기준치와 비슷한 것을 관찰할 수 있었다. 경중, 중등중, 중중 아토피피부염 집단을 비교한 결과 혈청 총 IgE와 ECP 수준 사이에 유의한 차이가 있었다.(Table 1)

2. SCORAD 지표와 염증 지표의 상관관계

SCORAD 지표와 총 IgE ($r=0.598$; $P=0.000001$), TARC ($r=0.474$; $P=0.0001$), MDC ($r=0.403$; $P=0.001$), ECP ($r=0.391$; $P=0.002$) 수년간에 유의한 상관관계가 있었다.(Table 2) 혈청 IgE치는 TARC ($r=0.260$; $P=0.043$), ECP ($r=0.338$; $P=0.008$)와 상관관계가 있는 반면 MDC, IL-18과는 유의한 상관관계를 보여주지 못했다.

3. 집먼지진드기 특이 아토피피부염과 염증 지표의 상관관계

SCORAD 지표와 총 IgE는 집먼지진드기 특이 IgE치와 상관관계가 의미있게 높은 반면, TARC,

Table 1. Clinical and Laboratory Characteristics of Children with Atopic Dermatitis and Controls

Patients	SCORAD index	Mild (<30)	Moderate (30-70)	Severe (>70)	Controls
N (명)		18	24	25	13
Mean age (years)		3.7±2.4	4.6±2.8	4.0±2.9	4.4±2.0
Sex (M/F)		9:9	13:11	17:8	6:7
Total IgE (IU/mL)		50.9±34.6	543.2±663.3 [†]	1,288.4±1493.8 [†]	8.0±3.2
Blood eosinophils (/mm ³)		323.7±128.5	432.8±231.5	386.5±231.4	201.3±156.3
Serum ECP* (ng/mL)		7.2±6.2	52.8±87.6 [†]	141.2±111.7 [†]	10.0±5.3

*ECP: eosinophilic cationic protein

[†] P<0.05

Table 2. Correlation between Disease Activities and Serum Chemokine Levels

		SCORAD index	IgE	TARC	MDC	IL-18
IgE	R	0.598	-	-	-	-
	P	0.000001	-	-	-	-
TARC	R	0.474	0.260	-	-	-
	P	0.0001	0.043	-	-	-
MDC	R	0.403	0.191	0.773	-	-
	P	0.001	0.139	0.000001	-	-
IL-18	R	0.249	0.064	0.380	0.499	-
	P	0.053	0.622	0.003	0.00004	-
ECP	R	0.391	0.338	0.541	0.446	0.226
	P	0.002	0.008	0.0003	0.0003	0.079

R: relative coefficient, P: P value, Correlations were Evaluated by the Spearman Rank Correlation.

MDC, ECP 수준은 집먼지진드기 특이 IgE치과는 의미있는 상관관계를 나타내지 않았다.(Table 3)

4. 식품 특이 아토피 피부염과 염증 지표의 상관관계

SCORAD 지표와 계란 흰자와 우유 특이 IgE치 사이에 유의한 상관관계는 없었다. 반면 TARC, MDC, ECP 수준은 계란 흰자, 우유 특이 IgE치와 유의한 상관관계를 보였고 대두 특이 IgE치와 SCORAD 지표, TARC, ECP치간에는 유의한 상관관계가 있었다.(Table 3)

고 찰

케모카인은 그 종류에 따라 화학 주성(che-

motaxis), 유착, 탈과립화 등 다양한 세포 기능을 조절할 수 있으며, 케모카인과 그 배위자(ligands)는 아토피피부염의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어서 이들 케모카인의 측정을 통해 아토피피부염 중증도를 판단하는데 유용한 염증 지표가 될 수 있음을 시사하고 있다.¹³⁾

본 연구에서 TARC와 MDC가 아토피피부염 병인에 활발히 관여하고 있음을 보여주었으며 그들의 발현은 아토피피부염에서 임상적 활성도와 특이 알레르겐의 종류에 따라 감수성이 유의한 상관관계가 있음을 시사하고 있다.

아토피피부염의 피부 병변에서 Th2과 연관된 IL-4, IL-5의 발현이 증가되는 보고가 있어서 이를 근거로 Th2 세포가 아토피피부염 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데,³⁾ 이들

Table 3. The Relationship between Inflammatory Markers and Specific IgE Levels of House Dust Mites and Food Allergens

		Der p 1	Der f 1	Egg White	Milk	Soybean
SCORAD	r	0.322	0.375	0.238	0.044	0.258
	P	0.011	0.002	0.064	0.732	0.450
IgE	r	0.363	0.467	0.447	0.268	0.574
	P	0.004	0.0001	0.0003	0.037	0.0005
IL18	r	0.058	0.069	0.333	0.495	0.024
	P	0.655	0.597	0.040	0.025	0.856
MDC	r	0.087	0.088	0.319	0.380	0.178
	P	0.504	0.318	0.012	0.002	0.169
TARC	r	0.021	0.063	0.363	0.316	0.277
	P	0.869	0.629	0.004	0.013	0.030
ECP	r	0.165	0.203	0.300	0.269	0.329
	P	0.202	0.115	0.018	0.036	0.009

Th2 세포는 특이적으로 CCR4를 통해 발현이 된다. 이로 인해 CCR4 배위자인 TARC와 MDC는 알레르기 염증 부위에 Th2 세포를 원활하게 이동하게 하여 염증부위에 Th2 세포가 모이도록 하는데 중요한 역할을 하고 있다.⁵⁻⁷⁾ 이에 대한 증거로 천식이 있는 백서모델에서 항TARC 항체를 투여했을 때 림프구 뿐 아니라 호산구의 축적을 급격히 감소시켰다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 또 다른 연구에서 TARC와 MDC의 역할이 호산구성 폐렴과 아토피피부염의 생성과정에서 밝혀졌으며, 또 다른 아토피피부염 연구에서 TARC와 MDC 농도가 정상 대조군에 비해 성인 아토피피부염 환자에서 증가되어 있어 이들이 다른 매개체에 못지 않게 중요한 역할을 하고 있음을 시사하고 있다.¹⁵⁾ 또한 이러한 연구를 근거로 최근 혈청 TARC와 MDC는 아토피피부염 환자의 질병 중증도 평가에 이용한 연구가 보고되고 있다.¹⁶⁾

IFN- γ 유도체인 IL-18은 IFN- γ 생산을 유도함으로써 Th1 사이토카인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 그러나 최근 연구에서 단순히 IFN- γ 생성 유도보다 더 복잡한 다양한 표현형 역할을 하며, IL-18은 IgE치와 Th2 사이토카인 생산을 유도하는 것으로 보고되고 있다.¹⁸⁾ 한편 최근에 IL-18이 알레르기 천식의 기전에도 중요한 영향을 미칠 뿐 아니라^{19, 20)} 청소년과 성인 뿐만 아

니라 소아에서도 아토피피부염의 병인과 중증도와 관련이 있다고 밝혀졌다.^{21, 22)} 본 연구에서 IL-18은 IgE보다는 TARC와 MDC농도와 유의한 상관관계를 보였으며, 항원으로는 집먼지진드기보다는 계란과 우유 등 식품알레르겐과 연관성이 높게 나타났다. IL-18은 알레르기 천식의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, IL-18은 IL-2의 도움을 받아 Th2 사이토카인을 유도하게 되고, IgE를 생성하여 천식 기전에 관여한다는 보고가 있다.²¹⁾ 그러나 이 연구의 경우 IL-18이 임상 중증도와 혈청 IgE농도와도 관계가 있는 경향을 보이거나 통계적인 상관관계를 보이지 않고 있어 IL-18이 모든 알레르기질환의 진행에 연관성이 있다고 보기에는 부족함이 있다. 즉, 일부 매개체의 작용이 모든 알레르겐에 동일한 기전으로 적용되기는 어렵다는 것을 시사하고 있으며 이와 같은 가설은 이전 연구에서도 시사하고 있다.²³⁾

다양한 케모카인들은 아토피피부염의 중증도를 평가하는데 유용한 염증 표지자로 생각되나 알레르겐 감작과 케모카인 사이의 관계는 정립되지 않았다. 이전 연구에서 TARC와 MDC농도가 아토피피부염의 임상적 중증도와 상관성을 보고하였는데¹⁵⁾ 이 연구에서도 몇몇 증례에서는 이들의 농도와 아토피피부염의 임상 진행 정도와 일치하

지 않게 보고되어 있는데, 이 연구의 제한점은 연구 대상을 각 원인별로 분류하여 비교하지 않고 아토피피부염 전체로만 판정을 하여 정확한 분석이 나타나지 않을 수 있었다. 본 연구에서 TARC, MDC, 그리고 ECP농도가 계란 환자와 우유 특이 아토피피부염에 알레르겐 감작과 관계 있는 것을 밝혀 내고자 하였으며 연구 결과에서는 TARC와 ECP가 대두 감작과 유의하게 상관관계가 있음을 보여주었다. 그러나 TARC, MDC, ECP치는 집먼지진드기 감작과는 관계가 없었다. 이와 같이 알레르겐에 따라 서로 다른 상관성은 특이 알레르겐 종류에 따라서 다른 아토피피부염의 병리 기전을 갖고 있음을 시사하고 있다고 할 수 있다. 이번 연구는 알레르겐 감작에 케모카인 종류가 각각 다르게 반응한다는 것을 처음으로 제시하였다.

결론적으로 TARC, MDC, ECP는 식품 특이 아토피피부염의 만성 염증 반응 과정에 결정적 역할을 하는 것으로 사료되는 반면, IgE 매개 기전은 식품 특이 아토피피부염과 비교해서 집먼지진드기 특이 아토피피부염에서 더 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 이러한 현상은 아토피피부염의 병인 기전은 연관된 알레르겐에 따라 다르다는 것을 제시한다. 향후 아토피피부염 등의 알레르기 질환의 다른 병인과 케모카인 간의 관계를 밝히는 더 많은 케모카인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적 : 아토피피부염은 알레르겐의 종류에 따라서 다른 치료 반응 정도와 다른 예후를 나타낼 수 있다. 이에 근거하여 공중 알레르겐과 식품 특이 아토피피부염간에 서로 다른 병인이 있을 것이라 추론해 볼 수 있다. 이번 연구에서 TARC, MDC, IL-18, ECP 같은 케모카인을 사용해 식품과 공중 알레르겐 사이의 알레르기 염증 기전의 차이를 알아보았다. 아토피피부염의 식품과 공중

알레르겐에 따른 임상적 중증도와 케모카인 농도 사이의 관계를 연구하였다.

방법 : 아토피피부염 환자 67명(남아 39명, 여아 28명)을 대상으로 하였고 알레르기 및 아토피피부염이 없는 환자 13명(남아 6명, 여아 7명)을 대조군으로 하였다. 임상적 중증도는 SCORAD 지표를 이용하였다. 혈청 총 IgE는 Unicap 분석을 사용하였다. 혈청 TARC, MDC, IL-18의 농도는 ELISA를 이용해 측정하였다.

결과 : 경증, 중등증, 중증 아토피피부염 집단을 비교한 결과 혈청 총 IgE치와 ECP치 사이에 유의한 차이가 있었으며, SCORAD 지표와 혈청 총 IgE, TARC, MDC, ECP치간에 유의한 상관관계가 있었다. 혈청 총 IgE치는 TARC, ECP와 상관관계가 있는 반면 MDC, IL-18과는 유의한 상관관계를 보여주지 못했다. 집먼지진드기 특이 IgE치는 SCORAD 지표와 총 IgE와 비교적 상관성이 있었으나 TARC, MDC, ECP치와는 상관성이 적었다. 계란 환자와 우유 특이 IgE 수준과 TARC, MDC와 ECP치는 상관성이 있었으나 SCORAD 지표와는 상관성이 없는 반면 대두 특이 IgE치는 TARC, ECP치와 유의한 상관성을 보인 반면 SCORAD 지표와는 상관성이 없었다.

결론 : TARC, MDC, ECP는 식품 특이 아토피피부염의 만성 염증 반응 과정에 결정적 역할을 하며 한편 IgE는 집먼지진드기와 같은 공중 알레르겐 특이 아토피피부염에서 더 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 이러한 현상은 아토피피부염의 병인 기전은 연관된 알레르겐에 따라 다르다는 것을 제시한다. 향후 아토피피부염 등의 알레르기질환의 다른 병인과 케모카인 간의 관계를 밝히는 더 많은 케모카인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Leung DY. Atopic dermatitis: Immunobiology

- and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997;107:25-30.
- 2) Nicolas JF, Rozieres A, Castelain M. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:44-52.
 - 3) Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute vs. chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994;94:870-6.
 - 4) Pivarsci A, Homey B. Chemokine networks in atopic dermatitis: traffic signals of disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:284-90.
 - 5) Sekiya T, Yamada H, Yamaguchi M, Yamamoto K, Ishii A, Yoshie O, et al. Increased levels of a TH2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics. *Allergy* 2002;57:173-7.
 - 6) Furukawa H, Nakamura K, Zheng X, Tojo M, Oyama N, Akiba H, et al. Enhanced TARC production by dust-mite allergens and its modulation by immunosuppressive drugs in PBMCs from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2004;35:35-42.
 - 7) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2002;127:270-3.
 - 8) Hon KL, Leung TF, Ma KC, Wong CK, Wan H, Lam CW. Serum concentration of IL-18 correlates with disease extent in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:619-22.
 - 9) Kim HB, Lee SY, Kim JH, Kim BS, Seo HJ, Hong SJ. A three-year follow up of D.f- and D.p-specific conventional immunotherapy in asthmatic children. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2005;15:26-34.
 - 10) Shim JY, Kim BS, Cho SH, Min KU, Hong SJ. Allergen-specific conventional immunotherapy decreases immunoglobulin E-mediated basophil histamine releasability. *Clin Exp Allergy* 2003;33:52-7.
 - 11) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;2:44-7.
 - 12) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
 - 13) Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity* 2002;16:1-4.
 - 14) Kawasaki S, Takizawa H, Yoneyama H, Nakayama T, Fujisawa R, Izumizaki M, et al. Intervention of thymus and activation-regulated chemokine attenuates the development of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2001;166:2055-62.
 - 15) Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y, Nakayama T, Morita A, Katsumata H, et al. Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:139-46.
 - 16) Leung TF, Ma KC, Hon KL, Lam CW, Wan H, Li CY, et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:296-301.
 - 17) Yoshimoto T, Takeda K, Tananka T, Ohkusu K, Kashiwamura S, Okamura H, et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cell, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ . *J Immunol* 1998;161:3400-7.
 - 18) Hoshino T, Wiltrout RH, Young HA. IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol* 1999;162:5070-7.
 - 19) Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:225-9.
 - 20) Higashi N, Gesser B, Kawana S, Thestrup-Pedersen K. Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:607-4.

- 21) Wild JS, Sigounas A, Sur N, Siddiqui MS, Alam R, Kurimoto M, et al. IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000;164:2701-10.
- 22) El-Mezzein RE, Matsumoto T, Nomiyama H, Mike T. Increased secretion of IL-18 in vitro by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2001;126:193-8.
- 23) Bordignon V, Sinagra JL, Trento E, Pietravalle M, Capitanio B, Cordiali Fei P. Antigen specific cytokine response in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:113-20.