

## 호흡곤란증후군과 기관지폐이형성증 예측 인자로서의 미숙아 제대혈 IL-10, IL-12

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실, 산부인과학교실\*, 예방의학과학교실†

박지윤 · 김지영 · 조수진 · 김영주\* · 박혜숙† · 하은희† · 박은애

### Cord blood IL-10, IL-12 in preterm newborns as predictors of respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia

Jee Yoon Park, M.D., Ji Young Kim, M.D., Soo Jin Cho, M.D., Young Ju Kim, M.D.\*  
Hye sook Park, M.D.†, Eun Hee Ha, M.D.† and Eun Ae Park, M.D.

Departments of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology\*, and Preventive Medicine†  
Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Inflammation plays a major role in the pathogenesis of RDS and BPD in the immature lung. We investigated the possible role of IL-10 and IL-12 in the cord blood of preterm newborns with RDS or BPD.

**Methods :** Forty preterm newborns whose mothers received antenatal care at Ewha Womans University Mokdong Hospital between January 2003 to June 2005, and agreed to testing their cord blood samples were enrolled. The gestational ages were below 34 weeks. Cord blood level of IL-10 and IL-12 were determined by ELISA. We separated the patients into 2 groups (RDS group and non-RDS group, BPD group and non-BPD group) and compared the cytokine levels and clinical records of the groups.

**Results :** Cord blood IL-10 level showed a significant inverse correlation with gestational age and birth weight ( $P=0.001$ ,  $P=0.005$ ). Preterm infants with RDS showed higher IL-10 level (1.0 vs 0.1 pg/mL;  $P=0.001$ ) in the cord blood than those without RDS. The differences remained statistically significant after correction for the effect of gestational age between both preterm groups. Despite similar cord blood IL-10 levels, preterm infants with BPD showed no significant difference with those without BPD.

**Conclusion :** Cord blood IL-10 levels are increased in preterm infants which may be due to the immuno-suppression occurring during pregnancy and to fetal immaturity because these levels are inversely correlated with the gestational age. So, Cord blood IL-10 level can be used as the predictor of RDS. (Korean J Pediatr 2007;50:248-254)

**Key Words :** Preterm infant, Respiratory distress syndrome, Broncho-pulmonary dysplasia, Interleukin-10, Interleukin-12, Cord blood

### 서론

지난 20년간 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)의 발생 기전 및 병태 생리가 밝혀지면서 새로운 치료법의 등장으로 28주 미만의 미숙아의 생존율이 괄목할 만큼 상승되었다<sup>1)</sup>. 또한 28주 미만의 초극소 저출생 체중아의 생존율이 높아지면서 만성 폐질환인 기관지 폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD) 등의 또 다른 심각한 문제가 대두되고 있다<sup>2-4)</sup>. 최근 염증반응이 RDS의 병태생리에 중요한 역할을 한다고

접수 : 2006년 11월 22일, 승인 : 2007년 2월 13일

본 논문은 2005년 55차 소아과 추계 학술대회에서 발표된 논문임

본 논문은 2006년도 서울시정 개발연구원의 지원에 의해 연구됨(10621 M0207331)

책임저자 : 박은애, 이화여자대학교 의과대학 목동병원 소아과학교실

Correspondence : Eun Ae Park, M.D.

Tel : 02)2650-5574 Fax : 02)2653-3718

E-mail : pea8639@ewha.ac.kr

알려지면서, 지속적으로 확인되지 않는 많은 염증반응들이 RDS에 이어 나타나는 BPD의 발생에도 중요한 역할을 할 것이라는 보고가 많이 나오고 있다<sup>5-9</sup>. 사이토카인들은 미숙아의 기도 손상과 계속해서 나타나는 BPD의 발생에 대한 염증성 반응에 중요한 역할을 담당한다<sup>10, 11</sup>. BPD가 발생하는 환자의 폐액을 분석해보면 전구염증반응 사이토카인(proinflammatory cytokine)들의 농도가 증가되어 있고, 또한 폐 대식세포(pulmonary macrophage)와 다형 핵 임파구(polymorphonuclear lymphocyte)의 수가 증가되는 것을 확인할 수 있다<sup>12-16</sup>.

이 중 인터루킨(Interleukin, IL)-10, IL-12는 각각 특징적이면서도 서로 상반된 기능을 담당하고 있다. IL-10은 대식세포, T 세포, 자연살 세포(Natural killer cell, NK cell)의 면역 억제 혹은 면역 조절 기능을 갖는다<sup>17-19</sup>. IL-10은 BPD의 병태 기전에 관여하는 가장 중요한 전구염증반응 사이토카인들을 억제하고<sup>17, 18</sup>, IL-12와 IFN $\gamma$ 의 배출도 억제한다<sup>20, 21</sup>. 따라서 IFN $\gamma$ 의 합성을 억제함으로써 Th1 세포를 억제하고, Th2 세포의 분화를 증진하게 된다<sup>22</sup>. 태아-태반 개체는 세포 매개 면역반응을 억제하는 IL-10을 분비하여 모체 내에서 태아가 기생할 수 있도록 기여한다<sup>23</sup>. 반면 IL-12는 강한 T1 조력 세포(T-helper 1 cell, Th1 세포)와 같은 효과를 갖고 있고, 세포 매개 면역 반응이 일어나기 위해서 꼭 필요하고, 세포 매개 병원체에 효과적인 방어를 위해 반드시 필요한 사이토카인이다<sup>24</sup>. 또한 IL-12는 NK 세포와 T 세포로부터 인터페론 감마(Interferon gamma, IFN $\gamma$ ) 생성을 유도하는데 이 IFN $\gamma$ 는 IL-12와 강력한 상승효과를 갖는다<sup>25</sup>. 분만 시에는 IL-12, IFN $\gamma$  등의 Th1형 사이토카인들이 더 우세하여, 일종의 이식편거부반응(graft-rejection) 과정으로 분만시 모체에서 태반이 분리되는 과정이 이해될 수 있다<sup>26</sup>.

이렇게 사이토카인들이 RDS와 BPD의 병태생리를 설명하는 근거가 될 뿐 아니라 임신과 출산, 그리고 그 이후의 신생아 기간 동안의 사이토카인의 역할에 대한 정보가 알려지고 있다. 하지만 혈청 사이토카인 농도로 임상적으로나 진단적인 접근에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 미숙아의 제대혈 IL-10, IL-12 농도를 측정하여 이 사이토카인이 제대 연령과 어떤 상관성이 있는지 알아보고, 출생 이후 RDS나 BPD의 발생 예측인자로 사용할 수 있는지 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2003년 1월부터 2005년 6월 사이에 출생한 미숙아 중 임신 중기부터 이화여자대학교 의과대학부속 목동병원에서 산전 관리를 받고 제대혈 채취에 대한 보호자 동의가 이루어진 34주 미만의 미숙아 중 모체가 임신 중 용모양막염 등의 심한 염증성 질환을 앓았거나, 심각한 선천성 기형이 있거나, 출생 후 72시간이

내에 사망한 환아를 제외한 40명(남아 20명, 여아 20명)을 대상으로 하였다. 대상 환아들의 평균 제대 연령은  $30 \pm 2.2$ 주(범위: 24주 5일-33주 1일)였고, 평균 출생체중은  $1.42 \pm 0.44$  kg(범위: 0.46 kg-2.25 kg)이었다.

RDS군은 동맥혈 가스 분석과 흉부 방사선 검사 및 환아의 임상 양상과 질환의 경과를 근거로 RDS를 진단받은 환자 중 지속적인 양압 환기 요법 이상의 인공호흡기의 도움을 받았던 환아를 그 대상으로 하였다.

BPD군은 2001년에 AH. Jobe와 E. Bancalari<sup>27</sup>가 제시한 새로운 진단 기준에서 정도 이상의 BPD 환아를 대상으로 설정하였다.

## 2. 방 법

### 1) 검체 채취

제대혈을 분만 직후 채취하여 원심 분리하여 혈청을 채취하였으며, 이 연구 대상아의 임상적 자료가 모두 수집 될 때까지 -70°C 냉동고에 보관하였다가 일괄 분석하였다.

### 2) human IL-10, IL-12의 측정

IL-10은 human IL-10에 특이적인 단클론항체(monoclonal antibody)가 코팅된 plate(BIOSOURCE, California USA)에 검체를 넣어 반응시킨 다음 세척한 후, biotin conjugate를 넣어 2차 반응 후 과다한 항체를 세척으로 제거 시킨 후 Streptavidin-Peroxidase를 넣어 3차 반응을 시켰다.

IL-12는 Human IL-12 특이적인 단클론항체가 코팅된 plate(BIOSOURCE, California USA)에 검체와 biotin conjugate를 더해 1차 반응 시킨 후, 과다한 항체를 제거 시킨 후에 Streptavidin-Peroxidase를 가한 후 2차 반응을 시켰다.

각각의 반응물에서 결합되지 않은 효소를 세척으로 제거한 다음 기질액을 넣고 반응시키면 검체의 Human IL-10와 IL-12의 양과 비례하여 발색되는데, 발색을 정지시켜 발색정도를 450 nm에서 측정하여 Human IL-10와 IL-12 양을 Versamax(Molecular Device, Sunnyvale, California USA 'microplate Reader)로 확인하는 sandwich Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay(ELISA)법을 이용하여 측정하였다.

### 3) 임상 자료 분석

환아의 임상 자료는 환아 제대혈 IL-10, IL-12의 결과를 모르는 상태에서 의무기록을 후향적으로 검토, 수집하였다.

RDS가 있는 군(RDS군)과 RDS가 없는 군(non-RDS군)으로 나누어 각각의 데이터를 비교 분석하였고, RDS군내에서 BPD가 있는 군(BPD군)과 BPD가 없는 군(non-BPD군)으로 나누어 IL-10, IL-12 및 출생체중과 출생시 제대연령, 성별, 산전 스테로이드 사용 여부와 산전 감염 여부 등을 비교하고 분석하였다.

제대연령과 RDS는 역의 상관관계가 있으므로 이에 따른 혼란변수를 제거 하고자 제대연령 기간에 따라 RDS가 있는 군과 RDS가 없는 군으로 나누어 IL-10과 IL-12 값도 비교 분석하였다.

### 3. 통계

조사된 자료와 검사에서 임상자료는 평균값±표준편차로, 사이토카인의 모든 값은 중앙값으로 표기하였고, SPSS Windows version 11.5을 이용하였다. 임상 자료는 Chi-square test와 independent Student t-test를 이용하여 분석하였고, 사이토카인 농도는 Mann-Whitney U test를 이용하였으며 각 변수간의 통계수치의 상관성은 Spearman coefficient 분석법을 이용하여 분석하였다. P값이 0.05미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상아의 임상 양상 및 사이토카인 측정치

34주 미만의 대상 미숙아들 중에서 RDS로 진단받은 환아는 27명, RDS가 없었던 환아는 13명이었다. 또한 BPD군은 그 대상군이 모두 RDS군에서 나왔다. BPD군은 15명, RDS가 있었지만 BPD는 없었던 환아는 모두 12명이었다. 대상 집단의 모체의 산전 스테로이드 투여 여부와 조기 양막 파수 여부는 각 대상군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 남아 성별의 차이도 없었다. 대상아들의 출생체중은 RDS군은 1.23±0.40 kg, non-RDS군은 1.98±0.31 kg으로 두 군 간에 유의한 차이가 있었지만(P<0.01), BPD군과 non-BPD군 간에는 1.19±0.37 kg, 1.28±0.44 kg로 유의한 차이가 없었다. 출생 시 제대 연령은 RDS군이 28.96±1.99주, 이 중 BPD군이 28.69±2.01주, non-

**Table 1.** Clinical Characteristics of Study Groups

	RDS		Non-RDS
	BPD	Non-BPD	
No. of case	15	12	13
Antenatal steroid (No, %)	9 (60)	8 (66.7)	10 (76.9)
PROM (No, %)	6 (40)	3 (25)	4 (30.8)
Sex (M:F)	8:7	6:6	6:7
Birth weight (kg)	1.19±0.37	1.28±0.44	1.78±0.17
Gestational age (week)	28.69±2.01	29.29±1.99	31.95±0.75

Value are expressed as number (%) or mean±SD  
Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; No., number; PROM, premature rupture of membrane; M, male; F, female

**Table 2.** Cytokine Levels between RDS and Non-RDS Groups

	RDS (N=27)	Non-RDS	P value
IL-10 (pg/mL)	0.5 ( 1.1)	0.1 (0.275)	0.012
IL-12 (pg/mL)	463.1 (377.2)	489.7 (187.3)	0.697
IL-12/IL-10	423.4 (341.3)	516.3 (379.0)	0.093

Value are expressed as median (IQR)  
P values are for Mann-Whitney U test  
Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; IL, interleukin

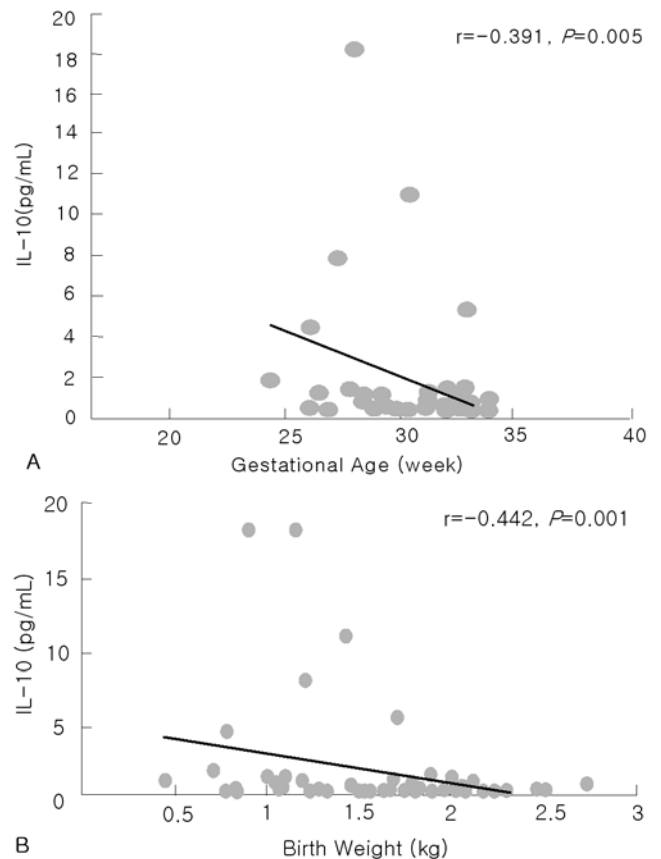
BPD군이 29.29±2.0주였고, non-RDS군은 31.95±0.75주 였다 (Table 1). 사이토카인 수치를 보면 RDS군에서 혈청 IL-10 농도는 0.5 pg/mL, non-RDS군에서는 0.1 pg/mL로 RDS군에서 높은 수치를 보였다. 혈청 IL-12 농도는 RDS군에서 463.1 pg/mL, non-RDS군에서 489.7 pg/mL로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. IL-12/IL-10 ratio는 RDS군에서 423.4, non-RDS군에서는 516.3으로 RDS군에서 낮은 수치를 보였다(Table 2).

### 2. 사이토카인 측정치와 출생 제대 연령, 출생체중의 상관 계수 비교

IL-10은 출생 시 제대 연령(r=-0.391, P=0.005, Fig. 1A), 출생체중(r=-0.442, P=0.001, Fig. 1B)과 음의 상관관계를 보였다. 반면 IL-12은 출생체중이나 제대 연령과는 상관관계가 없었다.

### 3. 30-34주 RDS군에서의 사이토카인 측정치 비교

34주 미만의 대상 미숙아들 중에서 RDS로 진단받은 환아는 27명, RDS가 없었던 환아는 13명이었다. 이 중 30주 미만의 미숙아들은 모두 RDS로 진단 받았고, non-RDS군이 없어 이 연



**Fig. 1.** Linear correlation between IL-10 and gestational age (A), birth weight (B). IL-10 level showed statistically significant correlation with gestational age and birth weight. Abbreviation: IL, interleukin.

령 군에서의 두 군 간의 비교가 불가능하였다. 따라서 30주 이상, 34주 미만의 미숙아들 중에서 보면 RDS군은 7명, non-RDS군은 13명이었다. 대상 집단의 모체의 산전 스테로이드 투여 여부와 조기 양막 파수 여부는 두 대상 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 남녀 성별의 차이도 없었다. 대상아들의 출생체중은 RDS군은 1.67±0.36 kg, non-RDS군은 1.78±0.17 kg으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 출생 시 재태 연령은 RDS군이 31.47±1.04주, non-RDS군이 31.95±0.75주로 두 군 간에 차이가 없었다(Table 3). 사이토카인 수치를 보면 RDS군에서 혈청 IL-10 농도는 1.0 pg/mL, non-RDS군에서는 0.1 pg/mL로 RDS군에서 유의하게 높은 수치를 보였다(Fig. 2). 혈청 IL-12 농도는 RDS군에서 463.1 pg/mL, non-RDS군에서 500.0 pg/mL로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. IL-12/IL-10 ratio는 RDS군에서 423.4, non-RDS군에서는 555.5로 RDS군에서 낮은 수치를 보였으나 통계적으로는 유의한 차이를 보이지

는 않았다(Table 4).

4. BPD군에서의 사이토카인 측정치 비교

34주 미만의 대상 미숙아들 중에서 BPD로 진단받은 환아는 15명, BPD가 없었던 환아는 36명이었다. 이 중 BPD를 진단받은 환아는 모두 RDS군내에 있었으므로 RDS군 내에서 BPD군과 non-BPD군을 나누어 보았다. 대상 집단의 모체의 산전 스테로이드 투여 여부와 조기 양막 파수 여부는 두 대상군 간에 의미있는 차이를 보이지 않았으며, 남녀 성별의 차이도 없었다. 대상아들의 출생체중은 BPD군은 1.19±0.37 kg, non-BPD군은 1.28±0.44 kg으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 출생 시 재태 연령은 BPD군이 28.69±2.02주, non-BPD군이 29.29±2.0주로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 사이토카인 수치를 보면 BPD군에서 혈청 IL-10 농도는 0.5 pg/mL, non-BPD군에서는 0.35 pg/mL로 BPD군에서 높은 수치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 혈청 IL-12 농도는 BPD군에서 448.0 pg/mL, non-BPD군에서 481.5 pg/mL로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 하지만, IL-12/IL-10 ratio는 BPD군에서 333.3이었고, non-BPD군에서는 472.5로 BPD군에서 낮은 수치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 5).

Table 3. Clinical Characteristics between RDS and Non-RDS Groups in Premature Infants of 30-34 weeks

	RDS (N=27)	Non-RDS	P value
No. of case	7	13	
Antenatal steroid (No, %)	6 (85.7)	10 (76.9)	0.639*
PROM (No, %)	2 (28.6)	4 (30.8)	0.639*
Sex (M:F)	4:3	6:7	0.919*
Birth weight (kg)	1.67±0.36	1.78±0.17	0.311†
Gestational age (week)	31.47±1.04	31.95±0.75	0.393†

Value are expressed as number (%) or mean±SD  
Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; No., number; PROM, premature rupture of membrane; M, male; F, female

\*P values are for Chi-square test  
†P values are for independent Student t-test

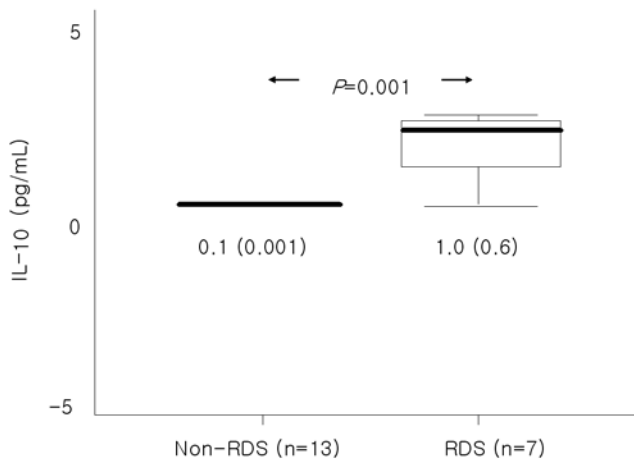


Fig. 2. IL-10 level between RDS and non-RDS groups in premature infants of 30-34 weeks. Significantly different IL-10 level between RDS and non-RDS groups P=0.001. RDS group shows higher IL-10 levels in cord blood than non-RDS group. Abbreviations : IL, interleukin; RDS, respiratory distress syndrome.

고 찰

IL-10은 전구염증반응 사이토카인을 억제함으로써 항염증 작용을 하고, 세포 매개 면역 반응을 억제하여 태아가 모체 내에 기생할 수 있게 하여 정상 임신을 유지할 수 있게 해 주는 대표적인 사이토카인이다<sup>29)</sup>. 임신 기간 동안에는 정상시와 다르게 태

Table 4. Cytokine Levels between RDS and non-RDS Groups in Premature Infants of 30-34weeks

	RDS (N=7)	Non-RDS (N=13)	P value
IL-10 (pg/mL)	1.0 ( 0.6)	0.1 (0.001)	0.001
IL-12 (pg/mL)	463.1 (212.3)	500.0 (137.8)	0.663
IL-12/IL-10	423.4 (194.9)	555.5 (153.1)	0.130

Value are expressed as median (IQR)  
Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; IL, interleukin  
P values are for Mann-Whitney U test

Table 5. Cytokine Levels between BPD and non-BPD Groups

	RDS (N=15)	Non-RDS (N=12)	P value
IL-10 (pg/mL)	0.5 ( 4.1)	0.35 ( 0.95)	0.631
IL-12 (pg/mL)	448.0 (247.5)	481.5 (174.9)	0.490
IL-12/IL-10	333.3 (382.8)	472.5 (196.1)	0.168

Value are expressed as median (IQR)  
Abbreviations : BPD, bronchopulmonary dysplasia; IL, interleukin  
P values are for Mann-Whitney U test

아-태반 단일체에서 지속적으로 IL-10을 분비하게 되어 사이토카인의 불균형이 오고, 세포 매개 면역 억제 기능은 더 강화된다. 따라서 임신 중에는 T세포 매개 자가 면역 질환이 자연 소실되었다가 출산 후 다시 재발하는 현상도 볼 수 있고, 임신 중에 B 세포 매개 질환이 더 악화되거나, 결핵, HIV 감염, 나병 등의 세포내 감염이 더 악화되는 것을 관찰하게 된다<sup>27, 28</sup>). 반면, IL-12는 INF $\gamma$ 의 분비를 증가시켜, NK 세포의 기능을 자극하여 이식편거부반응 기전에 관여하게 된다. 이것이 분만의 기전의 기본 병태생리로 여겨진다. 분만이나 자연 유산 시에는 세포내 병원체 방어 기전과 자연 염증 반응에 관여하는 Th1 세포 효과가 있는 IL-12의 분비가 증가하게 된다<sup>29-31</sup>). 따라서 임신 중 IL-10은 세포의 활성을 효과적으로 억제하여 정상 임신을 유지시키는데 관여하는 Th2 형의 사이토카인이라 할 수 있고<sup>17</sup>), 출산 후 몇 주간은 신생아도 Th2형 면역반응이 더 우세하다<sup>32</sup>).

본 연구에서 출생 직후 채취한 미숙아의 제대혈에서의 IL-10, IL-12의 농도를 측정된 결과 제태연령이 낮을수록 높은 IL-10 농도를 나타내어 미숙아에서 제태연령과 IL-10의 강한 역의 상관성을 보여주었고, 이는 임신 중 태아의 면역 억제상태를 반영하기도 하지만, IL-10이 태아의 성숙 정도와 어떤 연관성이 있지 않을까 하는 의문을 갖게 하였다. 사이토카인은 감염이나 면역 억제 약물과 밀접한 관련이 있어 모체의 감염이나 스테로이드 등을 사용한 경우를 배제하여야 한다. 그러나 이번 연구에서는 모체의 감염이 있는 경우는 연구 대상에서 배제하였으나 최근 미숙아 분만 전 산전 스테로이드 사용이 보편화되어 있는 이유로 산전 스테로이드 사용된 경우를 배제하지 않았다.

제대혈 IL-12는 미숙아의 제태 연령과 상관성을 보이지 않았다. 이는 제태 연령이 증가할수록 서서히 분비되는 사이토카인이 아닌 분만이나 유산의 상황이 되었을 때 분비되는 사이토카인일 것이라고 유추할 수 있다. 실제로 Dedley 등<sup>33</sup>)은 심각한 임신성 고혈압이 있는 산모에서 혈청 IL-12의 농도가 정상 임신부보다 높다는 것을 발견하였다. 또한 유산의 기왕력이 있는 산모가 정상 임신부보다 더 높은 IL-12 농도를 갖는 것도 아니고<sup>34</sup>), 분만 예정일에 임박한 산모도 정상 IL-12 농도를 나타내고, 분만 후에도 그러하지만, 분만 직후 제대혈과 태아에서 측정된 혈청 IL-12 농도만이 모체에 비해 20배 이상 높은 것을 보고 IL-12는 분만에만 관여하고, 단지 태아-태반 단일체에서만 작용하는 사이토카인이라는 것을 보고한 예도 있었다<sup>35</sup>).

RDS는 미숙아의 제태 연령과 밀접한 연관이 있음은 이미 잘 알려져 있는 사실이다. RDS는 태아의 생물학적 미숙함을 반영하는 것이고, IL-10농도는 태아의 미성숙을 나타내는 지표로 생각될 수 있다. Blanco 등<sup>36</sup>)의 연구에서도 제대혈 IL-10 농도와 제태 연령과는 역의 상관성이 있다고 제시하였기에 본 연구에서는 제태 연령에 따라 미숙아를 따로 분류하여 이 미숙아들의 RDS 여부가 제태 연령이나 출생체중에 따른 의미 있는 차이가 없는 그룹을 선별하여 제대혈의 IL-10의 농도를 따로 비교하여 보았는데 30주 이상-34주 미만의 미숙아 그룹에서 RDS가 있는

미숙아 군이 의미 있게 높은 IL-10 농도가 측정되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 제대혈 IL-10 농도로 30주 이상의 미숙아에서 제태 연령이나 출생체중과는 상관없이 단독적으로 RDS를 예측할 수 있는 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각되고, 또한 동일한 제태 연령에서 제대혈 IL-10의 농도가 태아의 성숙 정도를 평가하는 지표가 될 수 있다는 것도 시사해 준다. Blanco 등<sup>36</sup>)의 연구에서는 회귀분석을 통해 제대혈 IL-10의 로그값이 1로그 증가하면 RDS 발생의 위험이 12배가 증가한다고 하였다. 우리의 연구에서는 모집단의 수가 적어 위험도를 산출할 수는 없었다. 제대혈 IL-12농도는 RDS의 존재 여부와 상관없이 농도의 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 앞서 말했듯이 IL-12와 태아 성숙과는 큰 차이가 없고, 이는 분만에 관여하는 사이토카인으로 이미 출생한 미숙아간에 큰 차이가 없는 것을 보여 주어 이 점을 뒷받침해준다.

기관지 폐 이형성증(BPD)은 장기간동안 인공호흡기 치료를 받거나 산소 치료를 받아야 하는 장기적인 호흡기계 질환이다<sup>37</sup>). BPD의 원인은 다인자적 이고, 아직 완전하게 그 병태 생리가 알려져 있지 않다. 과거에는 기계적인 인공호흡치료를 받았거나 산소치료를 받은 미성숙한 폐에서 염증이나 압력 손상 등에 의해 BPD 발생의 위험성이 높아진다고 하였고, 이러한 환자들의 기관-기관지 흡인액을 분석해보면 폐대식세포와 다형핵 임파구의 수가 증가되어 있을 뿐 아니라 전구염증반응 사이토카인의 농도도 매우 높은 것을 알 수 있었다<sup>15, 16</sup>). Jonsson 등<sup>38</sup>)은 위와 같은 이유로 기관지 흡인액에서 IL-6와 TNF- $\alpha$ 를 측정함으로써 BPD 발생을 예측할 수 있다고 하였다. 이와 같이 기관지 흡인액에서 전구염증반응 사이토카인을 측정하여 BPD와의 상관성을 연구한 예는 많다. 그러나 실제로 호흡기계 상태가 불안정한 미숙아의 기관지 흡인액을 추출하기란 용이한 일이 아니다. 따라서 우리는 제대혈의 사이토카인 농도를 이용하여 BPD 발생을 예측할 수 있을지에 대해서도 연구하였다. 최근 새로운 BPD 개념에 따르면 초극소 체중아의 생존이 증가함에 따라 폐의 미성숙 특히 폐의 폐포 생성이나 맥관 형성의 미성숙이 BPD의 위험요인으로 주목되고 있어 제대혈의 IL-10이 RDS 뿐만 아니라 폐의 미성숙과 관련하여 BPD 발생을 예측할 수 있는지에 대해서도 연구하였다. IL-10은 태내 폐의 미성숙과 관련하여 RDS 발생의 예측 요인이 된 것과 함께 분만 후에는 만성 폐 질환을 예방하는 항염증작용을 주로 한다고 알려져 있다<sup>39</sup>).

본 연구에서는 BPD군과 non-BPD군에서 제대혈 IL-10 농도의 차이는 보이지 않았다. 이 결과를 해석해 보면 제대혈의 IL-10은 출생한 미숙아의 폐의 상태를 반영한다기 보다는 태아의 폐 상태를 반영하며, 태아 폐에서의 IL-10의 항염증반응은 아직 명확히 규명되어 있지 않다는 점을 유념해야 한다. 이전 기관지 폐포 세척액으로 한 연구는 출생 직후에 검체를 얻은 것이 아니라 출생 후 며칠이 지나 호흡기계가 안정이 된 후에 채취한 검체로 분석한 것이므로 태아의 상태를 반영했다기 보다는 신생아의 상태를 반영하는 것으로 볼 수 있다. 또한 모집단의 수가 적

어 결과 해석의 제한점을 보이고 있다. 이는 IL-12/IL-10 비율을 해석할 때에도 마찬가지로 적용된다. 따라서 제대혈의 IL-10의 농도 혹은 IL-12/IL-10 비율로 BPD를 예측하는 데는 어려움이 있을 수 있다. 그러므로 앞으로 대상 환자를 더 확충하고, 연구 방법을 더 보완하여 연구할 필요가 있을 것으로 보인다.

**요 약**

**목적 :** 최근 RDS나 BPD이 폐의 미성숙함 뿐만 아니라 손상과 재생, 염증 반응 기전이 관여할 것이라는 주장과 연구들이 대두되고 있다. 이에 본 연구에서는 미숙아의 제대혈에서 IL-10, IL-12를 측정하여 RDS, BPD 발생의 관련성을 살펴보고자 하였다.

**방법 :** 2003년 1월부터 2005년 6월까지 임신 중기부터 이대목동 병원에서 산전 관리를 받고 보호자 동의하에 제대혈 검사가 가능하였던 제대 기간 34주 미만의 미숙아 40명을 대상으로 하였다. 출생 당시 제대혈을 채취하여 혈청 분리 후 영하 70℃에 보관하였다가 ELISA법을 이용하여 IL-10, IL-12를 측정하였고, 각 주수 기간에 따라 RDS가 있는 군(RDS군)과 RDS가 없는 군(non-RDS군)으로, 그리고 RDS군내에서 BPD가 있는 군(BPD군)과 BPD가 없는 군(non-BPD군)으로 나누어 IL-10, IL-12 및 임상자료들을 비교하고 분석하였다. 이들의 임상적인 자료는 의무기록을 통하여 후향적인 방법으로 얻었다.

**결과 :** IL-10은 제대 연령( $r=-0.391, P=0.005$ )이나 출생체중( $r=-0.442, P=0.001$ )과 역의 상관관계가 있었고, IL-12는 제대연령이나 출생체중과는 상관관계가 없었다. 30-34주 사이의 미숙아를 대상으로 보았을 때 RDS군에서 non-RDS군에 비해 의미 있게 높은 IL-10수치를 나타냈다(1.0 vs 0.1 pg/mL;  $P=0.001$ ). 하지만 IL-12는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다. BPD군과 non-BPD군을 비교하면 IL-10, IL-12 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

**결론 :** 제대혈 IL-10 농도는 태아의 성숙도를 예측하는 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각되고, 높은 IL-10의 수치로 RDS로의 이환을 예측하는 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 제대혈 IL-10이 BPD로의 이환을 예측하기는 어려울 것으로 보이며, 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

**References**

- 1) Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1992;19:541-62.
- 2) Ollikainen J, Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Katila ML, Heinonen K. Clinical relevance of Ureaplasma urealyticum colonization in preterm infants. Acta Paediatr 1998;87:1075-8.
- 3) Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczeny O, Wolff C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal Ureaplasma urealyticum colonization: Influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. Infection 1997;25:286-91.

- 4) Pacifico L, Panero A, Roggini M, Rossi N, Bucci G, Chiesa C. Ureaplasma urealyticum and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population. Pediatr Infect Dis J 1997;16:579-86.
- 5) Ogden BE, Murphy S, Saunders GC, Johnson JD. Lung lavage of newborns with respiratory distress syndrome: prolonged neutrophil influx is associated with bronchopulmonary dysplasia. Chest 1983;83:31-3.
- 6) Edwards DK, Colby TV, Northway WH. Radiographic-pathologic correlation in bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr Radiol 1979;95:834-6.
- 7) Rozycki HJ. Bronchoalveolar lavage interleukin-1 $\beta$  in infants on day 1 of life. South Med J 1994;87:991-6.
- 8) Groneck P, Gotae-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: A sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. Pediatrics 1994;93:712-8.
- 9) Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, Ensor JE, McCrea KA, Hasday JD. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- $\alpha$  in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1994;36:244-52.
- 10) Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;73:1-3.
- 11) Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. Eur J Pediatr 1996;155(2 suppl):14S-17S.
- 12) Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, et al. Undetectable interleukin(IL)-10 and persistent IL-8 expression early in Hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. Pediatr Res 1996;39:966-75.
- 13) Kwong KY, Jones CA, Cayabyab RG, Lecart C, Stotts CL, Randhawa I, et al. Differential regulation of IL-8 by IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  in hyaline membrane disease. J Clin Immunol 1998;18:71-80.
- 14) Tullus K, Noack GW, Burman LG, Nilsson R, Wretling B, Brauner A. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluids from ventilator treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. Eur J Pediatr 1996;155:112-6.
- 15) Robertson B. The evolution of neonatal respiratory distress syndrome into chronic lung disease. Eur Respir J 1989;3 (Suppl 1):33-7.
- 16) Northway WH Jr. Bronchopulmonary dysplasia: Then and now. Arch Dis Child 1990;65:1076-81.
- 17) Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. J Immunol 1991;147:3815-22.
- 18) de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J Exp Med 1991;174:1209-20.
- 19) Niiro H, Otsuka T, Kuga S, Nemoto Y, Abe M, Hara N, et al. IL-10 inhibits prostaglandin E2 production by lipopolysaccharide-stimulated monocytes. Int Immunol 1994;6:661-4.

- 20) Fujimura T, Yamanashi R, Masuzawa M, Nomoto K. Conversion of the CD4(+) T cell profile from Th2 dominant type to Th1 dominant type after varicella-zoster virus infection in atopic dermatitis. *J Allerg Clin Immunol* 1997;100:274-82.
- 21) Krug N, Frew AJ. The Th2 cell in asthma: initial expectations yet to be realised. *Clin Exp Allergy* 1997;27:142-50.
- 22) Bengtsson A, Holm L, Back O, Fransson J, Scheynius A. Elevated serum levels of soluble CD30 in patients with atopic dermatitis(AD). *Clin Exp Immunol* 1997;109:533-7.
- 23) Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997;18:478-82.
- 24) Naseer T, Minshall EW, Martin R, Laberge S, Ernst P, Martin RJ, et al. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:845-51.
- 25) Kim TS, DeKruyff RH, Rupper R, Maecker HT, Levy S, Umetsu DT. An ovalbumin-IL-12 fusion protein is more effective than ovalbumin plus free recombinant IL-12 in inducing a T-helper cell type 1-dominated immune response and inhibiting antigen-specific IgE production. *J Immunol* 1997;158:4137-44.
- 26) Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
- 27) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 28) Confraveux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. The Pregnancy Multiple Sclerosis Group. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
- 29) Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993;11:165-90.
- 30) Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001;13:219-27.
- 31) Chace JH, Hooker NA, Mildenstein KL, Krieg AM, Cowdery JS. Bacterial DNA-induced NK cell IFN  $\gamma$  production is dependent on macrophage secretion of IL-12. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:185-93.
- 32) Smart JM, Kemp AS. Ontogeny of T-helper 1 and T-helper 2 cytokine production in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:181-7.
- 33) Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW, Gately M. Elevations of serum interleukin-12 concentrations in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome. *J Reprod Immunol* 1996;31:97-107.
- 34) Wilson R, McInnes I, Leung B, McKillop JH, Walker JJ. Altered interleukin 12 and nitric oxide levels in recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;75:211-4.
- 35) Blanco-Quiros A, Arranz E, Solis G, Villar A, Ramos A, Coto D. Cord blood interleukin-10 levels are increased in preterm newborns. *Eur J Pediatr* 2000;159:420-3.
- 36) Blanco-Quiros A, Arranz E, Solis G, Garrote JA, Mayo A. High cord blood IL-10 levels in preterm newborns with respiratory distress syndrome. *Allergol Immunopathol* 2004;32:189-96.
- 37) Bancalari E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998;157:31-7.
- 38) Jonsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF $\alpha$  and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:198-201.
- 39) McColm JR, Stenson BJ, Biermasz N, McIntosh N. Measurement of interleukin 10 in bronchoalveolar lavage from preterm ventilated infants. *Arch Dis Child* 2000;82:156-9.