Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 7, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.7.754
■ Original article : Clinical study ■

34주 미만 미숙아 제대혈청 내 interleukin-12 농도와 영아기 천명 발생과의 관계

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실, 산부인과학교실*, 예방의학과학교실†

유효정 · 박은애 · 김지영 · 조수진 · 김영주* · 박혜숙† · 하은희†

= Abstract =

Relationship between cord blood level of IL-12 in preterm newborns and development of wheezing

Hyo Jung Yu, M.D., Eun Ae Park, M.D., Ji Young Kim, M.D., Soo Jin Cho, M.D., Young Ju Kim, M.D.*, Hye Sook Park, M.D.†, and Eun Hee Ha, M.D.†

Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology and Preventive Medicine†*
Ewha Womans University, School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Abnormal activation patterns of Th1/Th2-cells have been suggested to increase the prevalence of allergic diseases. Prevention is regarded as an important corner stone in the management of allergic diseases. In this study, we have investigated the relationship between cord blood levels of IL-4, IL-10, and IL-12 in preterm newborns and the development of allergic respiratory diseases in infancy

Methods : Forty-six preterm newborns born at the Ewha Womans University Mokdong Hospital between January 2003 and July 2005, were enrolled for this study, and consent was obtained to test their cord blood samples. Clinical history was obtained from the hospital records. Cord blood was obtained at birth and kept frozen until it was tested. The levels of IL-4, IL-10, and IL-12 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results : All infants were followed-up for a median of 16.0 months±13.2 d (range, 12.0 to 36.0 months). Eighteen infants who developed wheezing showed lower cord blood levels of IL-12 (366.60±140.40 vs 435.09±91.20 pg/mL, *P*=0.009). Cord blood levels of IL-4 and IL-10 showed no significant difference between the two groups. Four newborns who later developed asthma, and infants with asthma showed lower IL-12 level in the cord blood than other groups.

Conclusion : Lower concentration of cord blood levels of IL-12 in newborns who later developed wheezing and asthma suggested that they had abnormal activation patterns of Th1/Th2-cells at the time of birth, and cord blood IL-12 level can be used as a predictor of allergic respiratory diseases. **(Korean J Pediatr 2008;51:754-759)**

Key Words : Cord blood, IL-12, Wheezing, Asthma, Preterm infant

서 론

지난 수십 년 동안 아토피 피부염, 알레르기 비염, 알레르기 영아 천식 같은 알레르기 질환의 발생이 눈에 띄게 증가하고 있으며, 이런 알레르기 질환은 T1 조력 세포(T-helper 1 cell, Th1 세포)와 T2 조력 세포(T-helper 2 cell, Th2 세포) 사이의 면역 불균형에 의한다는 것이 널리 받아들여지고 있다[1-3].

Th1/Th2 세포 면역반응에는 인터루킨(IL)-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 및 IFNγ 등 많은 사이토카인들이 관여하고 있다. 이들 중, 대식세포(macrophage)에서 분비되는 IL-12는 Th1 세포와 같은 역할을 갖고 있으며, Th2 세포에서 분비되는 사이토카인을 억제한다[4]. 아토피나 천식 등의 알레르기 질환에서는 IL-12나 IFNγ이 하향 조절된다[5]. 따라서 IL-12는 알레르기 질환의 발생을 억제하는 작용을 한다고 할 수 있다. IL-10은 대식세포, T 세포, NK 세포의 면역 억제 혹은 면역 조절 기능을 가지며 IL-12와 IFNγ의 배출도 억제함으로써 Th1 세포를 억제하고, Th2 세포의 분화를 증진하게 된다[6]. 그러나 Th2 매개성 질환에 있어서의 IL-10의 역할에는 논란이 많으며, 어떤 연구에서는

Received : 7 January, 2008, Accepted : 30 April, 2008
Address for correspondence : Eun Ae Park, M.D.
Department of Pediatrics, Womans University, College of Medicine, 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel : +82.2-2650-5275, Fax : +82.2-2650-2653
E-mail : pea8639@ewha.ac.kr
This work was supported by a grant of the Seoul Research and Business Development Program (Development of Health-Related Technology for the Health of Mother and Child in Seoul Using a Birth Cohort Network)

IL-10이 알레르기 천식에 있어 억제 작용을 한다고 하였다[7, 8]. 한편 IL-4는 Th2 세포에서 분비되는 사이토카인으로 기도의 반응성을 변화시켜 기도의 염증반응을 유지시키며, Th2 세포에서 다른 사이토카인, IL-10을 분비시킨다[9-11]. 알레르기 질환에 중요한 역할을 하는 면역글로불린-E (Immunoglobulin E, IgE)의 생산에 관여하고, 영아 천식 환자에 있어 Th2 세포에서의 IL-4의 분비가 증가된 것을 관찰할 수 있다[12, 13].

임신 중의 Th1/Th2 면역반응을 살펴보면, IL-10이 전구염증반응 사이토카인을 억제함으로써 항염증 작용을 하고, 세포 매개 면역 반응을 억제하여 태아가 모체 내에 기생할 수 있게 하여 정상 임신을 유지할 수 있게 해 준다[14]. IL-4 역시 IL-10과 함께 임신 중 높은 농도로 유지된다[15]. 반면 출산 시에는 Th1 형 사이토카인들이 더 우세하여, 분만은 일종의 이식편거부반응(graft-rejection) 과정으로 이해될 수 있으며, 분만이나 자연 유산 시에는 세포내 병원체 방어 기전과 지연 염증 반응에 관여하는 Th1 세포 효과가 있는 IL-12의 분비가 증가하게 된다[14, 16, 17].

최근 들어 알레르기 질환에 있어서 면역 체계의 타고난 상태가 중요하다는 것이 알려졌다[18, 19]. 흡입 또는 음식물 항원에 대한 면역 체계의 최초의 인식은 출생 전에 일어나며 이에 대한 반응을 제대혈의 단핵구 세포(mononuclear cell)에서 감지할 수 있다고 한다[20]. 이는 출생 시부터 알레르기 질환의 위험성을 가지고 태어난다는 것을 의미한다. 이에 알레르기 소인을 가진(가족력이 있는) 신생아의 경우 출생 후 감작을 예방하기 위하여 모유수유를 권장하고 있으며, 이유식을 4개월에서 6개월 이후에 시작하도록 하는 등의 노력을 하고 있다. 아토피 피부염을 가진 감작된 영아에서 항히스타민제를 사용하여 알레르기 비염과 영아 천식을 예방하는데 효과적이었다는 연구가 있으며 면역 치료로 아토피 성향이 있는 소아에서 새로운 감작을 예방하였다는 연구가 있다[21, 22]. 고위험 영아에서 출생 후 6개월까지 probiotics 치료가 알레르기 질환의 예방에 효과적이었다는 보고도 있다[23]. 이러한 연구들은 알레르기 질환의 발생을 예방하려는 노력의 일환이다. 알레르기 질환의 치료에 있어 이러한 예방법을 찾는 것과 더불어 중요한 것은 알레르기 위험성을 가지고 있다는 것을 아는 일, 즉 알레르기 질환의 예측인자를 찾는 것이다. 제대혈 IgE는 알레르기 질환의 예측인자라는 것은 많은 연구에서 증명된 바 있다[24-26]. Blanco-Quiros 등[27]은 세기관지염이 발생한 영아에서 출생 시 제대혈의 IL-12 수치가 감소되어 있음을 보고한 바 있다. 때문에 IL-12가 출생 시부터 알레르기 질환과 발생관계가 있을 것으로 생각되며, 분만 시에는 정상적으로 IL-12의 분비가 증가하게 되는데 상대적으로 IL-12의 증가가 적으면, 면역 불균형이 생기게 된다는 것을 예측할 수 있다. 또한 미숙아나 저출생 체중을 가진 경우에서 출생 시 기관지폐이형성증 등의 호흡기 질환이 빈발하고 이로 인해 천식 및 지속적인 호흡기의 기능에 영향을 준다는 연구가 있으며[28], 분만에 따른 Th1/Th2 세포 면역 불균형이 더 심할 것이라 생각하였다.

이에 이 연구에서는 신생아 특히, 미숙아의 제대혈에서 Th1/Th2 반응에 작용하는 IL-4, IL-10 및 IL-12를 측정하여, 알레르기성 호흡기 질환 발생과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 1월부터 2005년 7월 사이에 이화여자대학교 부속 목동병원에서 출생한 미숙아 중 임신 중기부터 목동 병원에서 산전관리를 받고 제대혈 채취에 대한 보호자 동의가 이루어진 34주 미만의 미숙아를 대상으로 하였다. 이중 모체가 임신 중 융모양막염 등의 심한 염증성 질환을 앓았거나, 신생아가 심각한 선천성 기형이 있거나 사망한 환아를 제외하여 총 46명을 연구 대상으로 하였다. 46명의 대상군 중에서 모체가 알레르기 질환을 가지고 있는 경우는 없었다.

제대혈은 분만 직후 채취하였으며, 즉시 혈청을 원심 분리였고, 검체 분석 시까지 -70℃ 냉동고에 보관하였다. IL-4, IL-10에 특이적인 단클론항체(monoclonal antibody)가 코팅된 plate (BioSource, USA)에 검체를 넣어 반응시킨 다음 세척한 후, biotin conjugate를 넣어 2차 반응 후 과다한 항체를 세척하여 제거 시킨 후 Streptavidin-Peroxidase을 넣어 3차 반응을 시켰다. IL-12는 특이적인 단클론항체가 코팅된 plate (BioSource, USA)에 검체와 biotin conjugate를 더해 1차 반응 시킨 후, 과다한 항체를 제거 시킨 후에 Streptavidin-Peroxidase을 가한 후 2차 반응을 시켰다. 결합되지 않은 효소를 세척으로 제거한 다음 기질액을 넣고 반응시키면 검체의 IL-4, IL-10, IL-12의 양과 비례하여 발색되는데, 발색을 정지시켜 발색정도를 450 nm에서 측정하여 Versamax (Molecular Device, USA : micro-plate reader)로 확인하는 sandwich enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA)법을 이용하여 측정하였다

46명의 대상군은 모두 제대혈 IL-4, IL-10, IL-12 검사 결과를 모르는 한 관찰자에 의해 외래에서 추적 관찰되었고 임상 증상 및 병력이 기록되어졌다. 대상아의 임상 자료는 입원기록과 외래 의무기록을 통해 후향적으로 검토, 수집하여 성별, 재태연령, 출생체중, 산모의 스테로이드 사용력, 임신중독증 기왕력, 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐이형성증 유무, 천명의 발생 여부, 천식의 발생 여부에 대해 조사 하였다. 천식은 기침, 호흡곤란, 빈호흡, 천명이 2회 이상 반복되는 경우로 정의하였으며, 천식으로 진단된 모두는 입원이 필요한 경증 간헐성에서 경증 지속성 천식이었다. 천식과 IL-4, IL-10, IL-12와의 관련성을 분석하였으며, 연구 기간이 짧아 천식이 발현 되지 않은 경우가 있을 수 있어 천식의 첫 신호라고 생각되는 천명에 대해도 IL-4, IL-10 및 IL-12와의 관련성을 분석하였다.

조사된 자료와 검사에서 임상자료 및 사이토카인의 모든 값은 평균값±표준편차로 표기하였고, SPSS Windows version 11.0을 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

34주 미만의 대상 미숙아들의 관찰 기간은 12개월에서 36개월로 평균 16개월±13.2일 이었다. 연구 기간 동안 천명이 발생한 경우(천명군)는 18명, 천명이 발생하지 않은 경우(비천명군)는 28명이었다. 두 군 간의 남녀 성별의 차이는 없었으며, 산모의 스테로이드 사용력, 임신중독증 기왕력, 신생아 호흡곤란 증후군 유무에 따른 차이도 없었다. 기관지폐이형성증이 생긴 환아에서 천명의 발생 빈도가 높았다(P=0.04). 재태연령은 천명군에서 30.39±1.95 주, 비천명군에서 32.25±1.77 주로 천명군에서 낮았고(P=0.002), 출생체중도 천명군에서 1.49±0.41 kg, 비천명군에서 1.89±0.38 kg으로 천명군에서 낮았다(P=0.003) (Table 1).

천명군의 IL-12 농도는 366.60±140.40 pg/mL으로 비천명군의 435.10±91.20 pg/mL보다 의미있게 낮은 수치를 보였다(P=0.009, Fig. 1). IL-10은 천명군의 경우 2.60±5.11 pg/mL로 비천명군(0.40±0.39 pg/mL)보다 높은 값을 보였으나 통계적 의의는 없었으며(P=0.101), IL-4의 경우에는 천명군과 비천명군 간의 차이가 없었다(1.04±0.61 pg/mL vs 1.11±0.57 pg/mL, P=0.780) (Table 2).

천식으로 진단받은 경우는 4명이었다. 천식으로 진단받은 군(천식군)과 천명이 들렸으나 천식으로 진단 받지 않은 군(비천식 천명군, 14명), 비천명군사이 남녀 성별의 차이는 없었으며, 산모의 스테로이드 사용력, 임신중독증 기왕력, 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐이형성증 유무에 따른 차이도 없었다. 재태 연령은 천식군에서 29.25±2.26 주, 비천식 천명군 30.75±1.80 주, 비

Table 1. Clinical Characteristics of the Wheezing and Non-wheezing Groups

	Wheezing (n=18)	Non-wheezing (n=28)
Sex (M:F)	8:10	14:14
Antenatal steroid (%)	4 (22.2)	4 (14.3)
PIH (%)	1 (5.6)	2 (7.1)
RDS (%)	10 (55.6)	14 (50.0)
BPD (%)	9 (50.0)*	4 (14.3)
Birth Weight (kg)	1.49±0.41*	1.89±0.38
Gestational Age (week)	30.39±1.95*	32.25±1.77

*P<0.05
Mean±SD
Abbreviations : PIH, pregnancy induced hypertension; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, broncho-pulmonary dysplasia

Table 2. Relationship of Cord Blood Cytokine Levels and Wheezing

	Wheezing (n=18)	Non-wheezing (n=28)
IL-4 (pg/mL)	1.04±0.61	1.11±0.57
IL-10 (pg/mL)	2.60±5.11	0.40±0.39
IL-12 (pg/mL)	366.60±140.40*	435.10±91.20

*P<0.05
Mean±SD

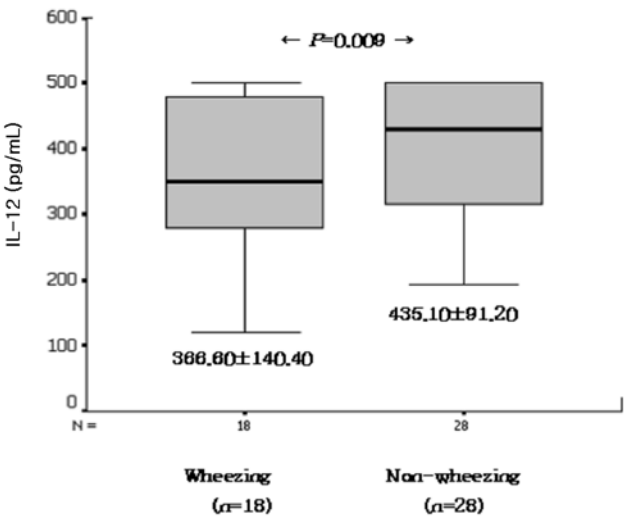

Fig. 1. Wheezing group showed lower cord blood IL-12 level than the non-wheezing group.

Table 3. Clinical Characteristics of the Newborns in the Asthma, Non-asthma, and Non-wheezing Groups

	Wheezing (n=18)		Non-wheezing (n=28)
	Asthma (n=4)	Non-asthma (n=14)	
Sex (M:F)	2:2	6:8	14:14
Antenatal steroid (%)	1 (25.0)	3 (21.4)	4 (14.3)
PIH (%)	1 (25.0)	0 (0)	2 (7.1)
RDS (%)	4 (100.0)	6 (42.9)	14 (50.0)
BPD (%)	3 (75.0)	6 (42.9)	4 (14.3)
Birth Weight (kg)	1.33±0.44*	1.54±0.41	1.89±0.38
Gestational Age (week)	29.25±2.26*	30.75±1.80	32.25±1.77

*P<0.05
Mean±SD
Abbreviations : PIH, pregnancy induced hypertension; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, broncho-pulmonary dysplasia

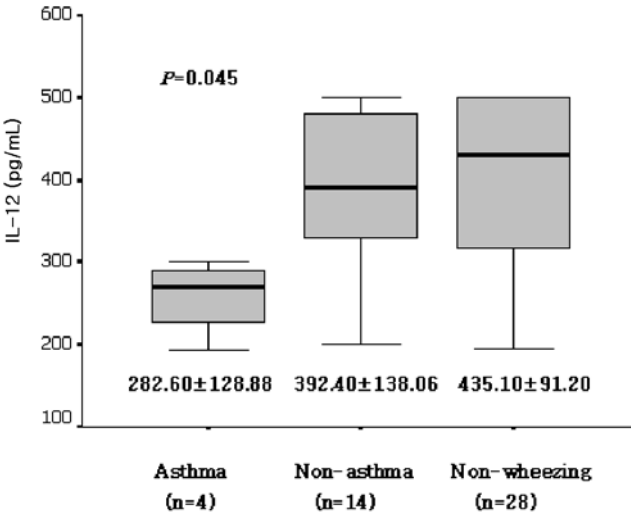

Fig. 2. Asthma group showed lower cord blood IL-12 level than the other groups.

Table 4. Relationship of Cord Blood Cytokine Levels and Asthma

	Wheezing (n=18)		Non-wheezing (n=28)
	Asthma (n=4)	Non-asthma (n=14)	
IL-4 (pg/mL)	1.35±0.354	0.96±0.66	1.11±0.57
IL-10 (pg/mL)	0.10±0.00	3.20±5.71	0.40±0.39
IL-12 (pg/mL)	282.60±128.88*	392.40±138.06	435.10±91.20

*P<0.05
Mean±SD

천명군 32.25±1.77 주로 세 군 사이에 유의한 차이가 있었으며 (P=0.003), 출생체중도 천식군에서 1.33±0.44 kg, 비천식 천명군 1.54±0.41 kg, 비천명군 1.89±0.38 kg로 세 군 사이에 유의한 차이가 있었다(P=0.002, Table 3).

천식군의 IL-12은 282.60±128.88 pg/mL, 비천식 천명군 392.40±138.06 pg/mL, 비천명군 435.10±91.20 pg/mL로 세 군 사이에 유의한 차이가 있었다(P=0.045, Fig. 2). IL-4, IL-10는 세 군간의 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

조력 T 세포(CD4+ T cells, helper T cell)는 대식세포를 활성화시키고, 세포 면역반응을 유도하며 자가 면역 질환 및 이식 거부반응을 담당하는 Th1 세포와 체액성 면역과 알레르기 질환에 중요한 역할을 담당하는 Th2 세포로 분화한다. CD4+ T cell은 대식 세포에서 제시되는 세포 내 항원과 IL-12, IL-18 등이 있는 환경에서 Th1 세포로 분화되고, B세포가 제시하는 세포 외 항원과 알레르겐, IL-4 등이 있는 환경에 의해 Th2 세포로 분화한다. 이렇게 분화된 Th1 세포에서 분비되는 사이토카인은 Th2 작용을 억제하고, 반대로 Th2 세포에서 분비되는 사이토카인은 Th1 작용을 억제하게 된다[12].

Th1 세포에서 분비되는 IL-12는 세포 내 병원체에 대한 방어를 위한 Th1 면역 반응을 유도하는 데 반드시 필요한 사이토카인이며, Th2 세포에서 분비되는 사이토카인을 억제하여 알레르기 질환의 면역 반응에 관여한다[29, 30]. Davoin 등[4]은 IL-12가 호산구의 이동과 분비를 억제한다는 것을 밝힌바 있다. Gavett 등[31]의 연구에서 알레르기 영아 천식을 가진 백서 모델에서 항원 자극 후 IL-4와 IL-5 농도가 증가하는 것을 관찰하였으며, 항원 자극 시 IL-12를 투여하면 기도 과민성이 나타나지 않고, Th2 사이토카인의 발현이 감소하는 것을 보고한 바 있다. Gabrielsson 등[1]이 시행한 항원 자극 후의 IL-12 생성 세포의 감소가 신생아에서 알레르기의 위험성과 관련이 있다는 연구 결과도 있다. 이와 같은 연구 결과들을 종합하여 볼 때 Th2 세포에서 분비되는 사이토카인을 억제하는 IL-12가 감소할 경우 Th2 면역이 우세하게 나타날 것이라고 기대할 수 있다. 본 연구에서 천명이 발생한 18명에서 제대혈에서 측정된 IL-12가 천명이 발생하지 않은 경우보다 유의하게 낮은 것은 출생 시부터 Th2 면역 반응이 우세한 상태였음을 의미한다. 사이토카인은 감염이나 면역 억제 약물과 밀접한 관련이 있어 모체의 감염이나 스테로이드 등을 사용한 경우를 배제하여야 하나, 이번 연구에서는 모체의 감염이 있는 경우는 연구 대상에서 배제하였으나 최근 미숙아 분만 전 산전 스테로이드 사용이 보편화되어 있는 이유로 산전 스테로이드 사용한 경우를 배제하지 않았다. 그러나 각 군 간의 산전 스테로이드 사용력이 차이를 보이지 않았으므로 결과에는 영향을 주지 않았다고 생각한다. 천명이 발생한 군이 천명이 발생하지 않은 군보다 재태 연령과 출생체중이 낮았으나 제대혈 IL-12는 미숙아의 재태 연령과 상관성을 보이지 않으며, 재태 연령이 증가할수록 서서히 분비되는 사이토카인이라기 보다는 분만이나 유산의 상황이 되었을 때 분비되는 사이토카인일 것이라는 연구 결과에 비추어볼 때[30] 이에 의한 영향은 아니라고 생각된다. 또한 분만 예정일에 임박한 산모도 정상 IL-12 농도를 나타내고, 분만 직 후 제대혈과 태아에서 측정한 혈청 IL-12 농도만이 모체에 비해 20배 이상 높은 것을 보고 IL-12는 분만에만 관여하고, 단지 태아-태반 단일체에서만 작용하는 사이토카인이라는 것을 보고된 예가 있다[32]. 제대혈 IL-12 농도의 차이는 천명의 발생 여부뿐만 아니라 천식이 발생한 군에서도 발생하지 않은 군보다 유의하게 낮은 수치를 보였으며, 천명군과, 비천식 천명군, 비천명군간에도 유의성을 보였다.

IL-10은 Th2 림프구에서 생산되어 Th1 세포의 분화와 IFN γ의 생산을 억제하는 사이토카인이다. 또한 항원이 제시되었을 때 IgE의 생성을 억제하고 Th2 세포의 IL-5 생성을 억제한다[10]. Liu 등[33]의 연구에서 IL-10 의 분비 억제 시 병원균에 대한 면역반응이 향상되었으며, 항원을 표지하는 수지상 세포(antigen presenting dendritic call)의 성숙을 억제하여 Th1 사이토카인의

생성이 억제되었다. 그러나 본 연구에서 천명이 발생한 경우에 있어 발생하지 않은 경우보다 IL-10의 농도가 높은 경향을 보이기는 했지만, 통계적인 의의를 보이지는 않았으며, 또한 IL-10은 미숙아에서 재태 연령과 IL-10의 음의 상관관계를 가지고 있기 때문에 제대혈 IL-10의 농도와 천명 발생과의 어떠한 연관성을 찾을 수는 없었다. 이 결과는 천식이 발생한 경우에도 마찬가지로 연관성을 찾을 수는 없었다.

IL-4는 Th2 세포와 비만세포(mast cell)에서 분비되는 사이토카인으로 기도의 반응성을 변화시켜 기도의 염증반응을 유지시키며, IgE 항체 생산을 유도한다. Th2 세포에서 다른 사이토카인, IL-10을 분비시키고, IL-12의 생산을 억제하는 역할을 한다[9, 10, 34]. 천식 환자에 있어 Th2세포에서의 IL-4의 분비가 향상된 것을 관찰 할 수 있다[12, 13]. 또한 제대혈에서 phytohemagglutinin (PHA) 자극 후 IL-4 생성 단핵구의 증가 및 IL-4/IFN γ 비의 증가가 신생아에서 알레르기의 위험성과 관련이 있다는 연구 결과가 있어[1] IL-4의 농도가 알레르기 질환을 가진 소아에서 예측 인자로 이용 될 수 있지 않을까 하는 의문을 갖게 하였다. 그러나 본 연구에서 천명이 발생한 군과 발생하지 않은 군에서의 제대혈 IL-4 농도의 차이는 없었으며, 천식이 발생한 군과의 비교에서도 같은 결과를 보였다.

지금까지 많은 저자들이 신생아에서 Th2 사이토카인의 생성이 알레르기 질환의 발생과 연관성이 있을 것으로 보고 연구를 진행하여 제대혈의 IgE 농도, 제대혈에서 PHA 자극 후 IL-4 생성 단핵구의 증가 및 IL-4/ IFNγ 비의 증가 및 항원 자극 후의 IL-12 생성 세포의 감소 등이 알레르기 질환의 발생과 연관이 있음을 밝혔다[1, 24-26]. 대부분의 연구에서 자극 후의 사이토카인 농도를 측정하였으며, 제대혈에서 직접 측정하여 성인의 알레르기 질환의 발생과 연관이 있었던 CD30, CD23, IL-4 수용체의 농도는 영아나 소아에게서는 연관이 없었다[35-37]. 그러나 자극 후의 사이토카인 농도를 측정하는 것은 그 방법의 어려움으로 인해 임상에의 적용이 어려운 점이 있다. 본 연구는 자극 후의 사이토카인 농도가 아닌 제대혈의 사이토카인 농도 자체를 측정하여 천명이나, 천식이 발생한 경우를 그렇지 않은 경우와 비교하였으며, 신생아의 제대혈 IL-12의 농도가 천명이 발생하지 않은 경우보다 유의하게 감소되어 있었다. 이는 모집단 수가 적고, 대상이 미숙아이고, 관찰 기간이 짧았다는 제한점이 있으나, 제대혈에서의 IL-12의 농도가 알레르기 호흡기 질환의 예측인자로 사용 될 수 있는 가능성을 보여주며, 출생 시부터 보다 적극적인 알레르기 질환의 예방에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 알레르기 질환의 증가가 Th1/Th2 세포 면역의 불균형에 의한다는 것은 널리 받아들여지고 있다. 이에 본 연구에서는 미숙아의 제대혈에서 Th2 세포의 다른 사이토카인 분비를 증가시키는 IL-4, Th1 세포 분화를 억제하는 IL-10 및 강한 Th2 세포 억제 작용을 하는 IL-12를 측정하여 그 상관관계를 알아보고자 하였다.

방 법 : 2003년 1월부터 2005년 7월까지 이화여자대학교 부속 목동병원에서 출생한 34주 미만의 미숙아 중 보호자 동의하에 제대혈 검사가 가능하였던 46명을 대상으로 하여 의무기록을 통해 대상아의 천명의 발현 여부, 천식의 발생 여부에 대한 자료를 얻었다. 제대혈은 출생 시 채취하여, 즉시 혈청을 원심 분리하여 -70℃ 냉동고에 보관하였다가 ELISA법을 이용하여 IL-4, IL-10 및 IL-12를 측정하였다.

결 과 : 관찰 기간은 12개월에서 36개월로 평균 16.0개월±13.2일 이었고, 연구 기간 중 천명군은 18명이었으며, 비천명군과 비교하였을 때 IL-12가 유의하게 낮았다(366.60±140.40 pg/mL vs. 435.10±91.20 pg/mL, P=0.009). IL-10은 천명군이 비천명군에 비해 높은 수치를 보였으나(2.60±5.11 pg/mL vs 0.40±0.39 pg/mL) 통계적 의의는 없었다. IL-4는 차이가 없었다. 천식군은 4명으로 이들의 IL-12은 282.60±128.88 pg/mL, 비천식 천명군 392.40±138.06 pg/mL, 비천명군 435.10±91.20 pg/mL로 세 군 사이에 유의한 차이가 있었다(P=0.045).

결 론 : 천명 및 천식이 발생한 영아에서 제대혈 IL-12 수치가 낮아 출생 시부터 면역학적인 불균형이 있었음을 예상할 수 있으며, 제대혈의 IL-12 수치로 생후 알레르기 호흡기 질환 발생을 예측하여 출생 시부터 보다 적극적인 알레르기 질환의 예방에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

Reference

1) Gabrielsson S, Soderlund A, Nilsson C, Lilja G, Nordlund M, Troye-Blomberg M. Influence of atopic heredity on IL-4-, IL-12- and INF-gamma-producing cells in in vitro activated cord blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol 2001;126:390-6.
2) O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. Allergy 2004;59:7-11.
3) Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Crameri R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. J Exp Med 2004;199:1567-75.
4) Davoine F, Ferland C, Chakir J, Lee JE, Adamko DJ, Moqbel R, et al. Interleukin-12 inhibits eosinophil degranulation and migration but dose not promote eosinophil apoptosis. Int Arch Allergy Immunol 2006;140:277-84.
5) Halonen M, Martinez FD. A deficient capacity to produce interferon-gamma: is it a risk for asthma and allergies? Clin Exp Allergy 1997;27:1234-6.
6) Borish L. IL-10: evolving concepts. J Allergy Clin Immunol 1998;101:293-7.
7) Kitani A, Fuss IJ, Nakamura K, Schwartz OM, Usui T, Stober W. Treatment of experimental (Trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TNF)-beta plasmid: TGF-beta1-medi-

ated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin(IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation. J Exp Med 2000;192:41-52.
8) Oh JW, Seroogy CM, Meyer EH, Akbari O, Berry G, Fathman CG, et al. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2002;110:460-8.
9) Drazen JM, Arm JP, Austen KF. Sorting out the cytokines of asthma. J Exp Med 1996;183:1-5.
10) Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med 1989;170:2081-95.
11) Tournoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Endogenous interleukin-10 suppresses allergen-induced airway inflammation and nonspecific airway responsiveness. Clin Exp Allergy 2000; 30:775-83.
12) Umetsu DT, DeKruyff RH. Th1 and Th2 CD4+ cells in human allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1997;100: 1-6.
13) Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. Science 1998;282:2258-61.
14) Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. Annu Rev Immunol 1993;11:165-90.
15) Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. Clin Exp Immunol 1996;106:127-33.
16) 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.
17) Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. Seminar Immunol 2001;13:219-27.
18) Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Viaintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. J Exp Med 2002;196:1645-51.
19) Nilsson C, Larsson AK, Hoglind A, Gabrielsson S, Troye Blomberg M, Lilya G. Low numbers of interleukin-12-producing cord blood mononuclear cells and immunoglobulin E sensitization in early childhood. Clin Exp Allergy 2004;34: 373-80.
20) Miceli Sopo S, Pesaresi MA, Guerrini B, Federico G, Stabile A. Mononuclear cell reactivity to food allergens in neonates, children and adults. Pediatr Allergy Immunol 1999;10:249-52.
21) Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol 2001;108:929-37.
22) Des RA, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
23) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357:1076-9.
24) Allam JP, Zivanovic O, Berg C, Gembruch U, Beiber T, Novak N. In search for predictive factors for atopy in human cord blood. Allergy 2005;60:743-50.
25) Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels. J allergy Clin Immunol 2003;112:899-904.
26) Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn V, Forster J, Zepp F, et al. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic disease. Clin Exp Allergy 1998;28:671-8.
27) Blanco-Quiros A, Gonzalez H, Arranz E, Lapena S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 1999;28:175-80.
28) Darlow BA, Horwood LJ, Mogridge N. Very low birthweight and asthma by age seven years in a national cohort. Pediatr Pulmonol 2000;30:291-6.
29) Anoudruz P, Minang JT, Sundstrom Y, Nilsson C, Lilja G, Troye-Blomberg M, et al. Pregnancy, but not the allergic status, influences spontaneous and induced interleukin-1beta (IL-1β), IL-6, IL-10 and IL-12 responses. Immunology 2006;119:18-26.
30) Mcdyer JF, Wu CY, Seder RA. The regulation of IL-12: Its role in infections, autoimmune, and allergic disease. J Allergy Clin Immunol 1998;102:11-5.
31) Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. J Exp Med 1995;182:1527-37.
32) 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.
33) Liu G, Ng H, Akasaki Y, Yuan X, Ehtesham M, Yin D, et al. Small interference RNA modulation of IL-10 in human monocyte-derived dendritic cells enhances the Th1 response. Eur J Immunol 2004;34:1680-7.
34) Kalinski P, Smits HH, Schuitemaker JH, Vieira PL, van Elijk M, de Jong EC, et al. Il-4 is a mediator of IL-12p70 induction by human Th2 cells: reversal of polarized Th2 phenotype by dentritic cells. J Immunol 2000;165:1877-81.
35) Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanism leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;112:S128-9.
36) Oymar K, Laerdal A, Bjerknes R. Soluble CD30 and CD23 in cord blood are not related to atopy in early childhood. Pediatr Allergy Immunol 2000;11:220-4
37) Miller AL, Stern DA, Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Halonen M. Serum levels of the soluble low affinity receptor for IgE and soluble interleukin-2 receptor in childhood, and their relation to age, gender, atopy, and allergic disease. Pediatr Allergy Immunol 1996;7:68-74.