

산후우울증 환자에서 혈장 Cytokine의 농도변화에 대한 전향적 연구

경상대학교병원 정신건강의학과,¹ 고려대학교 의과대학 안산병원 정신건강의학과,²
강북삼성병원 산부인과,³ 마음과 마음 정신건강의학과의원⁴

이윤정¹ · 김용구² · 김계현³ · 이분희⁴

Plasma Levels of Cytokines in Patients with Postpartum Depression

Younjung Lee, M.D.,¹ Yong-Ku Kim, M.D.,² Kye-Hyun Kim, M.D.,³ Bun-Hee Lee, M.D.⁴

¹Department of Psychiatry, Gyeongsang National University School of Medicine and
Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

²Department of Psychiatry, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

³Department of Obstetrics & Gynecology, KangBuk Samsung Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

⁴Maum & Maum Psychiatric Clinic, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : Postpartum depression is known to occur in 10–15% of mothers. The concentration of cytokine varies depending on stress, depression, pregnancy and general medical conditions. We hypothesized that the concentration of cytokines may be related to reproduction and childbirth, and that women with postpartum depression would show alterations in cytokines levels.

Methods : A total of 104 pregnant women were selected as subjects, and 60 non-pregnant women were selected as normal controls. Symptoms of depression were evaluated in the pregnant study subjects using the diagnostic criteria outlined in the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). The pregnant subjects were divided into three groups perinatal non-depression controls (n=61), postpartum depression-recovery (n=18), and postpartum depression (n=25).

Results : The plasma concentration of TGF- β 1, IGF-1 was higher in the pregnant group than in non-pregnant controls (TGF- β 1 ; p<0.01, IGF-1 ; p=0.026). At 24 weeks of pregnancy and 6 weeks of delivery, there were no significant differences in the plasma concentration of TGF- β 1, IGF-1, β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α between the three groups. There was no statistically significant difference in all three groups during the course of depression in pregnant women.

Conclusions : This study found significant difference in plasma cytokines concentrations between non-pregnant controls and perinatal non-depression controls.

KEY WORDS : Cytokine (TGF- β 1, IGF-1, β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α) · Postpartum depression · Plasma · EPDS.

서 론

우울증은 전 인류의 12~20%에서 발병하며¹⁾ 여성은 남성

에 비해 그 유병율이 두 배정도 높다고 알려져 있다.²⁾ 이러한 성별의 차이는 임신과 출산과 관련된 시기에 더 두드러진다.³⁾

Received: October 21, 2020 / Revised: November 9, 2020 / Accepted: November 9, 2020

Corresponding author: Younjung Lee, Department of Psychiatry, Gyeongsang National University School of Medicine and Gyeongsang National University Hospital, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel : 055) 759-0003 · Fax : 055) 750-8087 · E-mail : audrey37@naver.com

산후우울증(postpartum depression)은 그 정의와 사회 문화적 배경에 따라 발생율이 다르나 일반적으로 10~15%의 산모에서 나타나는 것으로 알려져 있다.³⁾ 또한 산후우울증은 산후 산모사망의 약 20%정도를 차지하는 산후자살과 매우 관련이 깊으며⁴⁾ 나아가 신생아의 행동적, 감정적, 인지적 발달과도 깊은 연관성이 있다.⁵⁾ 산후우울증의 위험 요인으로 정신과 질환의 과거력, 낮은 사회경제적 상태, 낮은 교육수준, 술과 약물 남용, 사회적 지지체계 미비,⁶⁾ 계획하지 않은 임신, 임신 및 출산과 관련된 질환의 여부 등⁷⁾ 정신사회적인 요인과 산과적인 요인이 모두 관계 있다고 알려져 있다.^{8,9)}

감염, 손상, 악성종양, 자가면역질환, 스트레스에 의해 면역체계가 자극되면 급격하게 인체 조직이 손상되거나 감염 확산이 일어나게 된다.¹⁰⁾ 이 과정에서 Interleukin-1beta (IL-1 β), IL-2, IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon-alpha (IFN- α), interferon-gamma (IFN- γ)와 같은 proinflammatory cytokine과 IL-4, IL-10과 같은 anti-inflammatory cytokine이 생성되고 분비된다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 특히 proinflammatory cytokine은 발열, 수면증가, 활동량감소, 피로감증가, 음식섭취량 감소, 성욕감소, 우울감 증가등의 전신면역반응을 일으켜 질병을 악화시키는 작용을 하는 반면 anti-inflammatory cytokine은 염증반응을 줄이고 치유를 촉진하는 역할을 한다.^{11,12)}

임신의 과정을 유지하는데 인체의 면역계 균형이 중요하다고 알려져 있다. 임신 시 인체에서는 태아가 일종의 항원이라고 인식되지만 임신의 과정을 유지하기 위해 태아라는 항원에 대해 면역반응을 일으켜서는 안되며 동시에 산모의 면역체계는 계속 유지 되어야한다.¹⁰⁾ 그러므로 임신시에는 태아를 보호하기 위한 면역체계억제를 위해 anti-inflammatory cytokine이 증가되어 있고, proinflammatory cytokine은 감소되어 있다고 알려져 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 또한, 일반적으로 우울감이 있으면 IL-1 β , IL-6, TNF- α 와 같은 proinflammatory cytokine이 증가가 관찰된다.^{16,17)} Corwin 등¹⁰⁾에 의하면 출산 후 우울감을 느끼는 산모에게서 IL-1 β 가 증가됨을 보고하고 있으며 출산 직후 IL-1 β 가 증가되면 산후우울증 위험성이 높아진다고 추측하였다. Boufidou 등¹⁸⁾에 의하면 출산 후 우울감이 있는 산모의 뇌척수액에서 IL-6과 TNF- α 가 상승되었음을 밝혀냈다. 그러나 Buglione 등¹⁹⁾은 63명의 임신부에서 산후 3개월과 6개월에 산후우울증 평가척도(Edinburgh Postnatal Depression Scale, 이하 EPDS)를 통해 산후우울증과 cytokine의 관계에 대한 연구를 했으며 이 결과 EPDS 점수가 낮을수록 혈청 TNF- α 가 높다는 결과를 얻었다. 이와 같이 여러 연구에서 상반된 결과가 도출되

고 있어 지속적인 연구가 필요한 실정이다. 본 연구에서는 임신부와 비임신 여성군간에 cytokine의 농도의 차이가 있을 것이라 추측해보았으며 산후우울증이 있는 경우 산후우울증이 없는 군에 비해 혈중 Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), β -Nerve growth factor (β -NGF), Interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-6, Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ)의 농도가 상승되어 있을 것이라 가정하고, 임신부에서의 우울감의 경과에 따라 cytokine의 농도의 변화를 알아보고자 한다.

방 법

1. 대 상

서울 강북삼성병원 산부인과 외래에서 정기검진을 받고 있는 임신부 중 임신 24주 이전의 임신부를 모집하였다. 신체 질환이나 정신과적 질환을 가진 임신부는 연구에서 제외하였으며 본 연구과정을 모두 수행한 104명의 임신부가 본 연구의 최종 연구 대상으로 선정되었다. 본 연구는 고려대학교 안산병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았으며(AS0742-001), 연구 대상자에게 본 연구의 목적과 방법에 대해 설명한 후 동의서를 받았다. 임신을 하지 않은 여성 정상대조군은 광고를 통해서 모집한 60명을 대상으로 하였다. 정신의학 적 또는 내외과적 질환이 있거나 가족력이 있는 사람은 정상대조군에서 제외되었다. Beck Depression Inventory 10점 이상, 그리고 State-Trait Anxiety Inventory 40점 이상인 경우 정상대조군에서 제외되었다. 또한 심전도검사 및 혈액학적 검사에서 이상 소견을 보이는 경우 정상대조군에서 제외되었다. 임신을 하지 않은 여성 정상대조군의 평균 연령은 33.4 \pm 7.1 (범위 22~45세)이고, 이는 임신연구대상자의 평균 연령과 통계적으로 유의한 차이가 없었다($t=1.035$, $p=0.304$).

2. 우울증상의 평가

연구 대상자들의 우울 및 불안 증상은 한국판 산후우울증 평가척도(K-Edinburgh Postnatal Depression Scale, 이하 EPDS)를 이용하여 임신 제 24주와 출산 후 1주 그리고 출산 6주에 평가하였다.²⁰⁾ EPDS의 총점이 10점 이상인 경우 우울증상이 있다고 판정하였다.²¹⁾ 임신 제 24주와 출산 후 1주 그리고 출산 6주의 평가에서 세 시점에 모두 우울증상이 없는 대상자는 61명으로 이들을 임신부 정상대조군(perinatal non-depression controls)으로 구분하였다. 임신 제24주 또는

출산 후 1주에 10점 이상의 EPDS의 총점을 보였으나 출산 후 6주에 EPDS 총점이 9점 이하로 회복된 대상자는 18명이었고 이들을 출산 후 우울-회복군(postpartum recover-depression)로 구분하였다. 이와 달리 임신 제24주 또는 출산 후 1주에 EPDS의 점수와는 상관없이 출산 6주의 평가에서 EPDS 점수가 10점 이상인 대상자는 25명이었으며 이 군을 출산 후 우울군(postpartum depression)으로 구분하였다.

3. 혈장 IGF-1, β -NGF의 측정

연구 대상자에서 채혈은 임신 24주와 출산 후 6주에 시행하였으며 임신부와 임신하지 않은 여성 정상 대조군 모두 공복상태에서 아침에 채혈하였다. 대략 20 mL의 혈액을 헤파린이 포함된 진공 시험관에 채취하였다. β -NGF는 DuoSet ELISA Development System (R & D Systems)을 사용하여 분석하였다. 모든 분석은 제조업체가 권장한 완충액, 희석액 및 기질을 사용하였으며 중복으로 수행하였다.

4. 혈장 TGF- β 1, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α 의 측정

혈장내의 IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ 는 ELISA법을 사용하여 측정하였다. TGF- β 1는 주로 latent form으로 분비되기 때문에²²⁾ 산성용액으로 활성화된 혈장 샘플로 분석하였다.²²⁾ IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1역시 DuoSet ELISA Development System (R & D Systems)을 사용하여 분석하였다.

5. 통계적 분석

정상 대조군과 산후우울증의 socio-demographic variable과 obstetric variable의 차이를 검정하기 위해 연속형 변수는 ANOVA test 및 Kruskal-Wallis test, 범주형 변수는 Fisher's exact를 사용하여 분석을 진행하였다. 또한 각 군별로 임신 24주와 출산 1주, 출산 6주의 EPDS 점수의 평균을 비교하기 위해서 Kruskal-Wallis 검정을 사용하여 분석하였다. 임신 24주와 출산 6주에 측정된 총 8가지 변수(TGF- β 1, IGF-1, β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α)에 대한 비교는 일반화선형혼합모형(Generalized linear mixed model)을 사용하였는데, 각 개인별로 가지로 있는 특성을 반영하기 위해, 각 개인별로 절편이 다른 모형인 Random intercept model을 고려하였다. 임신 24주, 출산 6주후 차이에 대한 검정결과 p-value를 제시하였고 Wilcoxon signed-rank test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계의 유의수준은 0.05 미만으로 양측 검증을 시행하였고, 통계분석은 SAS (Ver. 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 인구사회학적 특성

임산부 정상대조군(perinatal non-depression), 출산 후 우울-회복군(postpartum recover-depression), 출산 후 우울군(postpartum depression) 세 군의 나이, 결혼상태, 직업, 이전의 출산력, 우울증 과거력, 출산방법, 수유방법에 차이는 없었다(Table 1).

2. 각 군별 EPDS 점수 비교

임신 24주와, 출산 1주, 출산 6주에 각각 임산부 정상대조군, 출산 후 우울-회복군, 출산 후 우울군의 EPDS 점수를 비교한 결과 앞서 세 군을 구분한대로 임산부 정상대조군은 지속적으로 낮은 점수를 보였고(임신 24주 : 4.61 ± 2.82 , 출산 1주 : 4.51 ± 2.80 , 출산 6주 : 3.74 ± 2.52) 출산 후 우울-회복군은 임신 24주에 비해 출산 후 점수의 감소를 보였다(임신 24주 : 9.44 ± 4.38 , 출산 1주 : 8.67 ± 4.63 , 출산 6주 : 5.62 ± 2.77) 또한 출산 후 우울군은 출산 후 높은 점수를 보였다(임신 24주 : 9.84 ± 5.60 , 출산 1주 : 10.32 ± 6.51 출산 6주 : 16.4 ± 5.76) (임신 24주 : $\chi^2=29.513$, $p<0.0001$, 출산 1주 : $\chi^2=24.961$, $p<0.0001$, 출산 6주 : $\chi^2=60.312$, $p<0.0001$) (Table 2)

3. 비임신 여성 대조군과 임산부 정상대조군 사이의 혈장 Cytokine 농도 비교

비임신 여성 대조군과 임산부 정상대조군 사이의 혈장 cytokine 농도를 비교하면 TGF- β 1, IGF-1는 비임신 여성 대조군에 비해 임산부 정상대조군에서 임신 24주와 출산 후 6주에서 모두 그 농도가 유의하게 높았다(TGF- β 1 ; $p<0.01$, IGF-1 ; $p=0.026$) 그러나 β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α 는 비임신 여성대조군에 비해 임산부 정상대조군에서 그 농도가 낮게 측정되었다(β -NGF ; $p=0.001$, IL-2 ; $p<0.01$, IL-4 ; $p<0.01$, IL-6 ; $p<0.01$, IFN- γ ; $p<0.01$, TNF- α ; $p<0.01$) (Table 3).

4. 임산부에서 세 군에서 임신 24주와 출산 후 6주에 혈장 Cytokine 농도 비교

임신 24주에 TGF- β 1, IGF-1, β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α 의 농도를 살펴보면 임산부 정상대조군, 출산 후 우울-회복군, 출산 후 우울군 세 군간에 유의한 차이가 없었으며 출산 6주에도 역시 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 1. Sociodemographic characteristics

Variable	Total (n=104)	Group 1 (n=61)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=25)	p-value
Age (years)					0.556*
Mean	32.362.98	32.622.85	31.943.59	32.002.86	
Age (%)					0.116†
20–29	17 (16.35)	7 (11.48)	6 (33.33)	4 (16.00)	
30–39	87 (83.65)	54 (88.52)	12 (66.67)	21 (84.00)	
Marriage (%)					1.000†
Married	102 (98.08)	59 (96.72)	18 (100.0)	25 (100.0)	
Single	1 (0.96)	1 (1.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Divorce	1 (0.96)	1 (1.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Present job (%)					0.088†
No job	50 (48.08)	23 (37.70)	13 (72.22)	14 (56.00)	
Part-time	7 (6.73)	5 (8.20)	0 (0.00)	2 (8.00)	
Full-time	47 (45.19)	33 (54.10)	5 (27.78)	9 (36.00)	
Previous experience of delivery (%)					0.400†
First	75 (72.12)	47 (77.05)	11 (61.11)	17 (68.00)	
Second	27 (25.96)	13 (21.31)	6 (33.33)	8 (32.00)	
Third and more	2 (1.92)	1 (1.64)	1 (5.56)	0 (0.00)	
Previous depression (%)					0.180†
No	100 (96.15)	59 (96.72)	16 (88.89)	25 (100.0)	
Yes	4 (3.85)	2 (3.28)	2 (11.11)	0 (0.00)	
Method of delivery (%)					1.000†
Vaginal	75 (72.12)	44 (72.13)	13 (72.22)	18 (72.00)	
Caesarean	29 (27.88)	17 (27.87)	5 (27.78)	7 (28.00)	
Milk (%)					0.594†
Breast feeding	56 (53.85)	34 (55.74)	9 (50.00)	13 (52.00)	
Milk feeding	17 (16.35)	11 (18.03)	4 (22.22)	2 (8.00)	
Mixed	31 (29.81)	16 (26.23)	5 (27.78)	10 (40.00)	

Group 1 : perinatal non-depression controls, Group 2 : postpartum recover-depression, Group 3 : postpartum depression. * : p-value by ANOVA test, † : p-value by Fisher's exact test

Table 2. Comparison of the scores of EPDS among perinatal non-depression group, postpartum recover-depression group, and postpartum depression group

EPDS score	Non-depression (n=61)	Recover-depression (n=18)	Postpartum depression (n=25)	Statistics
Pregnancy 24 week	4.612.82	9.444.38	9.845.60	$\chi^2=29.513, p<0.0001$
Postpartum 1 week	4.512.80	8.674.63	10.326.51	$\chi^2=24.961, p<0.0001$
Postpartum 6 week	3.742.52	5.622.77	16.405.76	$\chi^2=60.312, p<0.0001$

p-value by Kruskal-Wallis test

5. 우울증상의 경과에 따른 Cytokine 농도의 변화

TGF-β1, IGF-1, β-NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ, TNF-α 모두 임신 24주, 출산 6주에 시간에 따른 농도 차이를 비교해 보았을 때 세 군에서 모두 그 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 비임신 여성과 임신부의 혈장 cytokine 농도를 비교하였으며 산후우울증 여성과 정상 임신부의 혈장

cytokine 농도비교 및 임신부의 우울감의 경과에 따른 cytokine의 농도 변화를 측정하였다. 그 결과 첫째로, 임신부의 혈장 TGF-β1, IGF-1농도는 비임신 여성 대조군에 비해 높게 측정되었으나 β-NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ, TNF-α는 비임신 여성대조군에 비해 그 농도가 낮았다. 즉, proinflammatory cytokine인 IL-2, IL-6, IFN-γ, TNF-α는 감소되어 기존의 다른 연구결과와 일치하였으나 IL-4는 anti-inflammatory cytokine임에도 불구하고 그 농도가 감소되어 기존의 연구와는 상반된 결과를 보였다. 두번째로는 출산 후 6주에 우울증을 자가 평가하여 임신부 정상대조군,

Table 3. Comparison of plasma cytokines levels among non-pregnant controls and perinatal non-depression controls

	Non-pregnant controls (a)	Perinatal non-depression controls		Statistics
		Pregnancy 24 week (b)	Postpartum 6 week (c)	
TGF-b1 (pg/mL)	680.9±355.4	1127.3±583.7	1257.5±579.9	F=20.552, df=2,179, p<0.01, a<b, c
IGF-1 (ng/mL)	376.5±287.4	503.7±436.4	562.3±402.8	F=3.745, df=2,179, p=0.026, a<c
β-NGF (pg/mL)	117.5±121.6	68.0±57.9	65.1±49.8	F=7.654, df=2,179, p=0.001, a>b, c
IL-2 (pg/mL)	234.5±222.5	35.2±28.2	39.6±37.9	F=45.628, df=2,179, p<0.01, a>b, c
IL-4 (pg/mL)	259.8±114.7	157.5±82.3	161.2±82.0	F=21.517, df=2,179, p<0.01, a>b, c
IL-6 (pg/mL)	227.4±48.8	44.1±98.6	72.5±107.9	F=66.147, df=2,179, p<0.01, a>b, c
IFN-g (pg/mL)	475.3±256.8	226.2±139.0	245.5±162.9	F=29.629, df=2,179, p<0.01, a>b, c
TNF-α (pg/mL)	543.4±156.8	79.5±94.7	96.8±1032.0	F=268.874, df=2,179, p<0.01, a>b, c

Post-hoc analysis : Least significant difference (LSD)

Table 4. Comparison of plasma cytokines levels among perinatal non-depression controls, postpartum recover-depression, and postpartum depression in amenorrhea for 24 weeks and delivery 6 weeks

Variable	Total (n=104)	Group 1 (n=61)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=25)	p-value
Pregnancy 24weeks					
TGF-b1	1154.0±538.1	1127.3±583.7	1288.2±436.5	1121.0±489.5	0.754
IGF-1	496.3±397.6	503.7±436.4	567.8±263.0	427.0±379.8	0.146
β-NGF	63.1±55.5	68.0±57.9	56.8±44.2	55.8±57.7	0.562
IL-2	41.5±50.2	35.2±28.2	65.4±103.0	39.8±28.1	0.607
IL-4	177.4±170.2	157.5±82.3	252.3±355.4	172.3±112.9	0.990
IL-6	50.1±106.7	44.1±98.6	18.9±15.0	87.2±148.8	0.684
INF-γ	231.5±155.1	226.2±139.0	267.6±231.3	218.3±125.8	0.969
TNF-α	84.7±91.1	79.5±94.7	97.5±90.5	88.1±84.7	0.511
Postpartum 6weeks					
TGF-b1	1262.0±547.5	1257.5±579.9	1411.4±396.8	1166.2±555.0	0.489
IGF-1	539.2±369.2	562.3±402.8	538.0±351.8	483.8±295.1	0.828
β-NGF	64.5±49.6	65.1±49.8	65.3±61.5	62.4±41.0	0.849
IL-2	41.7±48.2	39.6±38.0	63.2±88.7	31.4±17.7	0.607
IL-4	178.4±160.8	161.2±82.0	247.5±336.7	170.7±97.4	0.824
IL-6	74.7±110.1	72.5±107.9	43.3±38.1	102.7±142.6	0.773
INF-γ	259.3±186.0	245.5±162.9	296.0±242.5	266.8±197.5	0.950
TNF-α	111.3±121.7	96.77±102.9	141.4±108.8	125.3±165.0	0.151

Group 1 : perinatal non-depression controls, Group 2 : postpartum recover-depression, Group 3 : postpartum depression

Table 5. Plasma cytokines levels according to pregnancy and delivery in perinatal non-depression controls, postpartum recover-depression, postpartum depression (generalized linear mixed model)

Variable	TGF-b1	IGF-1	β-NGF	IL-2	IL-4	IL-6	INF-γ	TNF-α
p-value by F-test (Group × time*)	0.335	0.151	0.290	0.101	0.668	0.890	0.446	0.698

p-value by generalized linear mixed model(GLM) with log-normal distribution including random intercept for subjects. p-value based on Bonferroni corrected post-hoc t-test

출산 후 우울-회복군, 출산 후 우울군등의 세 군으로 나뉘었을 때 임신 24주와 출산 6주에 TGF-β1, IGF-1, β-NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ, TNF-α 모두 농도의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 세번째, TGF-β1, IGF-1, β-NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ, TNF-α 모두 세 군에서 임신 24주에서 출산 6주까지 시간의 흐름에 따른 농도의 변화는 없었다.

Shelton 등²³⁾은 임신 16주에서 26주의 산모를 대상으로 우울감이 있는 경우 혈장 IL-1β, IL-7와 TNF-α가 저하되

어 있다고 보고하였다. 또한 임신중 우울감이 있는 경우 IL-6과 TNF-α의 상승을 보고한 연구 결과도 있다.²⁴⁾ 산후 우울증의 경우에도 산후우울감과 cytokine의 관계에 대해 상반된 연구 결과가 있다. 산후우울감이 있으면 혈청 IFN-γ의 농도가 저하되고 IFN-γ/IL-10의 비율 역시 저하되어 있다는 연구 결과가 있으나²⁵⁾ Simpson 등²⁶⁾은 산후우울감과 혈청내의 TNF-α 및 CRP의 유의한 상관관계를 입증하지 못했다. 이와 같이 기존의 연구와 상반된 연구 결과가 나온

이유는 본 연구는 혈장내의 cytokine을 비교한 연구결과이나 각각의 연구는 모두 양수나 혈청, 소변, CSF의 cytokine을 대상으로 하는 등 연구 방법에서 차이가 있었기 때문이라고 생각된다. 또한 산모의 BMI에 따라 cytokine의 차이가 있다는 연구 결과가 있으며²⁷⁾ 이전에 조산의 과거력 유무도 proinflammatory 및 anti-inflammatory cytokine의 농도에 영향을 미치는 것으로 보아²⁸⁾ 이러한 차이로 인해 상반된 결과가 도출되었다고 생각된다.

임신 기간과 출산 후에는 호르몬의 변화가 있는 시기이다. 그러므로 임신과 출산과 관계된 호르몬의 변화가 면역 체계에 영향을 미칠 수 있다고 생각되며 실제로 이에 대한 연구가 활발한 실정이다. 60명의 비 임신 여성에게 estrogen, progesterone과 dehydroepiandrosterone을 투여했을 때 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF와 IFN- γ 의 농도 변화가 있었다는 연구 결과가 있으며 폐경 전의 정상 여성에게서 생리 주기에 따라 estrogen이 증가되면 IL-4 역시 증가됨이 알려져 있다.²⁹⁾ 또한 임신 기간 중 증가된 태반 용모막 호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)에 의해 IL-1 β , IL-6, IL-8과 TNF- α 가 증가된다는 연구 결과도 있다.³⁰⁾ 이와 같은 결과를 미루어 볼 때 임신과 출산의 호르몬의 변화로 인해 cytokine의 농도에 변화가 발생할 수 있으며 이를 근거로 cytokine과 임신 중 및 산후우울감과 관계에 대해서도 추측해 볼 수 있다.

면역계 질환이 있는 환자에게 anti-cytokine treatment로 치료했을 때 우울감이 호전되는 것으로 밝혀져 있으며,³¹⁾ 우울감이 있다가 항우울제를 복용하여 우울감이 호전되면 IL-4, IL-6, IL-10이 감소된다는 연구 결과도 있다.³²⁾ 그러나 본 연구에서는 임신중 우울감이 회복되는 과정에서 cytokine의 혈장농도가 변화될 것이라 추측했으나 의미 있는 결과를 얻어내지 못했다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 혈장의 cytokine의 농도를 측정하였으나 현재까지는 주로 혈청이나 소변, 태반의 cytokine의 농도를 측정한 연구가 많은 실정이다. 본 연구에서도 혈장외에도 산모의 혈청이나 소변, 태반의 cytokine의 농도를 모두 측정했다면 이전의 다른 연구 결과와 비교할 수 있을 것으로 판단된다. 둘째, 전체 표본의 크기가 작다는 점이다. 임신중 우울증이었다가 산후 회복된 출산 후 우울-회복군의 경우 표본수가 18명밖에 되지 않았다. 향후에는 더 많은 표본 수를 대상으로 하면 통계학적으로 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 셋째, 산후우울증의 유병율이 이전 연구에 비해서 높다는 점이다. 본 연구에서는 출산 후 6주에 EPDS 자가 평가에

의하여 10점 이상으로 정도 이상의 우울증을 보고한 임신부가 104명 중 25명(24.0%)이었다. 일반적으로 산후 우울증의 발생율은 산모의 10~15%정도라고 알려져 있으나, 연구에 따라서 산후 우울감도 포함한 경우에는 산모의 50% 이상까지도 산후 우울 기분이 있다는 보고도 있다.³⁾ 본 연구는 자가설문으로 산후우울증을 평가하였으므로 주관적으로 느끼는 산후 우울 기분도 산후 우울증에 포함되었을 것으로 추측되어 비교적 유병율이 높아졌다고 판단된다. 현재까지 일반인에서 우울증의 경과와 cytokine의 농도의 관계에 대한 연구는 여러 차례 이루어 지고 있으나 임신중과 산후기간동안 우울증의 경과에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 그런 의미에서 본 연구의 결과는 큰 의미가 있다고 판단된다. 본 연구는 임신 중 우울증의 경과에 따르는 혈장 cytokine의 농도 변화를 관찰한 최초의 보고라고 평가되며 이를 통해 산후 우울증과 관련된 신경생물학적인 특징을 알아보고 더 나아가 고위험군을 예측하여 치료 및 예방에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

Acknowledgments

None

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- (1) Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64:1465-1475.
- (2) Gutierrez-Lobos K, Scherer M, Anderer P, Katschnig H. The influence of age on the female/male ratio of treated incidence rates in depression. *BMC Psychiatry* 2002;2:3.
- (3) O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol* 1984;93:158-171.
- (4) Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:77-87.
- (5) Josefsson A, Sydsjo G. A follow-up study of postpartum depressed women: recurrent maternal depressive symptoms and child behavior after four years. *Arch Womens Ment Health* 2007;10:141-145.
- (6) Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, Hayes B, Barnett B, Brooks J, Ericksen J, Ellwood D, Buist A. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord* 2008;108:147-157.
- (7) Josefsson A, Angelsioo L, Berg G, Ekstrom CM, Gunnervik C, Nordin C, Sydsjo G. Obstetric, somatic, and demographic risk factors for postpartum depressive symptoms.

- Obstet Gynecol 2002;99:223-228.
- (8) **Payne JL, Maguire J.** Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol* 2019; 52:165-180.
 - (9) **O'Hara MW.** Postpartum depression: what we know. *J Clin Psychol* 2009;65:1258-1269.
 - (10) **Corwin EJ, Pajer K.** The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17:1529-1534.
 - (11) **Anisman H, Merali Z.** Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003;35:2-11.
 - (12) **Dinarello CA.** Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118: 503-508.
 - (13) **Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM.** Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005;64:839-844.
 - (14) **Sakai M, Tsuda H, Tanebe K, Sasaki Y, Saito S.** Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in pre-eclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:91-97.
 - (15) **Veenstra van Nieuwenhoven AL, Bouman A, Moes H, Heineman MJ, de Leij LF, Santema J, Faas MM.** Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1073-1077.
 - (16) **Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M.** Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res* 2007;62:207-214.
 - (17) **Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, Cohen HJ.** Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:6-11.
 - (18) **Boufidou F, Lambrinou I, Argeitis J, Zervas IM, Pliatsika P, Leonardou AA, Petropoulos G, Hasiakos D, Pappadopoulos K, Nikolaou C.** CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord* 2009;115: 287-292.
 - (19) **Buglione-Corbett R, Deligiannidis KM, Leung K, Zhang N, Lee M, Rosal MC, Moore Simas TA.** Expression of inflammatory markers in women with perinatal depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health* 2018;21:671-679.
 - (20) **Kim YK WS, Lim HJ, Choi SH.** The standardization of Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Korean Depression Bipolar Disorder Association* 2005;3:42-49.
 - (21) **Cox JL, Holden JM, Sagovsky R.** Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-786.
 - (22) **Miyazono K, Yuki K, Takaku F, Wernstedt C, Kanzaki T, Olofsson A, Hellman U, Heldin CH.** Latent forms of TGF-beta: structure and biology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;593:51-58.
 - (23) **Shelton MM, Schminkey DL, Groer MW.** Relationships among prenatal depression, plasma cortisol, and inflammatory cytokines. *Biol Res Nurs* 2015;17:295-302.
 - (24) **Christian LM, Franco A, Glaser R, Iams JD.** Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain Behav Immun* 2009; 23:750-754.
 - (25) **Groer MW, Morgan K.** Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:133-139.
 - (26) **Simpson W, Steiner M, Coote M, Frey BN.** Relationship between inflammatory biomarkers and depressive symptoms during late pregnancy and the early postpartum period: a longitudinal study. *Braz J Psychiatry* 2016;38:190-196.
 - (27) **Kelly AC, Powell TL, Jansson T.** Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)* 2020;134:961-984.
 - (28) **Peltier MR, Faux DS, Hamblin SD, Silver RM, Esplin MS.** Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth. *J Reprod Immunol* 2010; 84:111-116.
 - (29) **Verthelyi D, Klinman DM.** Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells in vivo. *Immunology* 2000;100:384-390.
 - (30) **Schafer A, Pauli G, Friedmann W, Dudenhausen JW.** Human chorionadotropin (hCG) and placental lactogen (hPL) inhibit interleukin-2 (IL-2) and increase interleukin-1 beta (IL-1 beta), -6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF-alpha) expression in monocyte cell cultures. *J Perinat Med* 1992;20:233-240.
 - (31) **Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM.** Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 2018;23:335-343.
 - (32) **Wiedlocha M, Marciniowicz P, Krupa R, Janoska-Jazdzik M, Janus M, Debowska W, Mosiolek A, Waszkiewicz N, Szulc A.** Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers - A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80:217-226.

국문초록

연구목적

산후우울증은 일반적으로 산모의 10~15%에서 발병하는 질환으로 그 원인으로는 정신사회적인 요인과 산과적인 요인이 모두 관계 있다고 알려져 있다. 감염, 손상, 악성종양, 자가면역질환, 스트레스에 의해 면역체계가 자극되면 proinflammatory cytokine과 anti-inflammatory cytokine이 생성되고 분비된다고 알려져 있다. 본 연구에서는 산후우울증이 있는 경우 산후우울증이 없는 군에 비해 혈중 Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), β -Nerve growth factor (β -NGF), Interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-6, Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ)의 농도가 상승되어 있을 것이라 가정하고, 임신부에서의 우울증의 경과에 따라 cytokine의 농도의 변화를 알아보고자 한다.

방법

본 연구는 총 104 명의 임신부와 60명의 임신을 하지 않은 정상 대조군을 대상으로 하였다. 우울 증상은 임신 24주, 출산 1주, 출산 6주에 에딘버러 산후 우울 척도(EPDS)를 사용하여 평가하였다. EPDS의 총 점수가 10 이상인 경우, 우울증상이 있는 것으로 판단하였으며 EPDS 점수 변화에 따라 임신부 정상대조군, 출산 후 우울-회복군, 출산 후 우울군 세 그룹으로 나누었다.

결과

임신군과 비임신 정상대조군을 비교하였을 때 TGF- β 1, IGF-1의 혈장 농도는 임신군에서 비임신 정상대조군보다 더 높았다(TGF- β 1 ; $p < 0.01$, IGF-1 ; $p = 0.026$). 그러나 β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α 는 비임신 여성대조군에 비해 임신부 정상대조군에서 그 농도가 낮게 측정되었다(β -NGF ; $p = 0.001$, IL-2 ; $p < 0.01$, IL-4 ; $p < 0.01$, IL-6 ; $p < 0.01$, IFN- γ ; $p < 0.01$, TNF- α ; $p < 0.01$) 임신 24주에 TGF- β 1, IGF-1, β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α 의 농도를 살펴보면 임신부 정상대조군, 출산 후 우울-회복군, 출산 후 우울군 세 군간에 유의한 차이가 없었으며 출산 6주에도 역시 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 임신 24주, 출산 6주에 시간에 따른 농도 차이를 비교해 보았을 때 세 군에서 모두 그 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

결론

본 연구는 비임신 정상대조군과 임신군간의 혈장 cytokine 농도에서 유의한 차이를 발견했으나 산후우울증군과 정상 임신대조군간의 혈장 cytokine 농도는 유의한 차이를 밝혀내지는 못했다.

중심 단어 : 사이토카인(TGF- β 1, IGF-1, β -NGF, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α) · 산후우울증 · 혈장 · EPDS.