패혈증 환자에서 혈중 cytokine 농도와 생존률에 관한 연구

연세대학교 대학원

의과학사업단

변 창 규

패혈증 환자에서 혈중 cytokine 농도와 생존률에 관한 연구

지도 교수 지 훈 상 ·최 승 훈

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2000년 12월 일

연세대학교 대학원

의과학사업단

변 창 규

변창규의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2000년 12월 일

감사의 글

이 논문이 나오기까지 바쁘신 와중에도 꼼꼼히 지도해 주신 지훈상 선생님과 세심한 배려와 격려로 지도해 주신 최승훈 선생님께 감사드립니다.

논문 심사 중 훌륭한 지적을 해주신 신증수 선생님께 감사드립니다.

통계처리를 해준 정준 선생과 논문접수를 해준 박인식 선생에게도 감사를 드립니다.

항상 믿음과 격려를 보내주신 부모님과 바쁜 직장 생활 와중에도 믿고 도와준 아내 연호, 그리고 무럭무럭 크는 딸 윤수에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

패혈증 환자에서 혈중 cytokine 농도와 생존률에 관한 연구

패혈증은 심한 감염에 대한 전신적인 반응이다. 그러나 감염이 아닌 심한 외상성 손상이나 화상 등에 의하여서도 패혈증과 유사한 반응이 일어날 수 있다. 이러한 일련의 반응을 SIRS(Systemic inflammatory response syndrome)라고 통칭하며, SIRS는 다양한 면역세포들이 분비하는 cytokine의 연속반응(cascade)이 매개한다는 것이 알려지게 되었다.

Cytokine은 pro-inflammatory cytokine과 anti-inflammatory cytokine으로 분류할 수 있다. Pro-inflammatory cytokine에는 TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8가 포함되며, anti-inflammatory cytokine에는 IL-1 receptor antagonist, IL-4, IL-10, soluble TNF-α receptor가 포함된다.

본 연구는 전향적 연구로 실시하였으며, 실제 임상에서 패혈증을 보이는 환자를 대상으로 하여 중환자실 입실시 질병의 중증도를 APACHE-III score를 이용하여 수치적으로 표시하고, 그때의 혈장내의 pro-inflammatory cytokine으로는 TNF-α, IL-1β, IL-6와 anti-inflammatory cytokine으로는 IL-10을 측정하였다. 본 연구의 목적은 패혈증환자에서 cytokine의 혈장내 농도와 생존률과의 상관관계를 밝히는 것이다.

대상환자는 20명이었으며, 남녀 성비는 3:1이었고, 평균 연령은 54.5±21.4세였으며, 모든 환자가 SIRS에 대한 Bone's criteria에 적합하였다. 생존한 환자는 모두 12명이며 사망은 8명이었다.

Cytokine 농도와 사망률을 비교하면, 고농도 IL-6군(>300pg/㎖), 고농도 IL-10군(>100pg/㎖), 고농도 TNF-α군(>10pg/㎖)이 각각의 저농도 군보

다 사망률이 유의하게 높았다(p=0.006, 0.035, 0.035). 생존군과 사망군에서는 IL-6의 농도, APACHE-III score, 중성구수의 평균이 통계적으로 유의한 차이를 보였다(각각 p=0.000, 0.008, 0.008). IL-6는 IL-10과만 통계적으로 유의한 상관관계를 나타냈으며(p=0.009), IL-10은 APACHE-III score와 가장 밀접한 상관관계를 나타냈고(p=0.002), TNF-α, IL-6, 단핵구수, IL-1β와 상관관계를 보였다(p=0.008, 0.009, 0.016, 0.017).

본 연구 결과 IL-6, IL-10, TNF-α의 혈중 농도는 중환자실에 입실하는 패혈증환자의 예후를 예측하는 인자로 가치가 있으며, IL-6는 IL-10과 연관이 있고, IL-10은 APACHE-III score, TNF-α, IL-6, 단핵구수, IL-1β와 연관이 있는 것으로 생각된다.

핵심 단어 : systemic inflammatory response syndrome, anti-inflammatory cytokine, pro-inflammatory cytokine

패혈증 환자에서 혈중 cytokine 농도와 생존률에 관한 연구

< 지도교수 지훈상 · 최승훈 >
연세대학교 대학원 의과학사업단
변 창 규

Ⅰ. 서 론

비록 현대의학이 급속도로 발전하고 있으나 SIRS(Systemic inflammatory response syndrome)는 중환자실에서 아직도 높은 사망률을 보이는 주요한 원인 중의 하나이다. SIRS가 최초의 손상이 제거되어도 계속 진행되는 경과에는 면역세포들이 분비하는 cytokine의 연속반응(cascade)이 자리잡고 있음이 밝혀졌다. 그후 이러한 cytokine에 대한 연구가 활발히 진행되었으며 가장 먼저 알려진 Tumor necrosis factor(TNF)-α[1-3]를 위시하여 여러 종류의 interleukin, interferon, colony stimulating factor 등이 알려졌다.

이러한 SIRS에 대한 연구가 진행되자 이를 임상적 치료에 적용하기 시작하였으며, 초기에는 내독소에 대한 항체의 투여가 연구되었으나 결과는 실망스러웠고[4,5], TNF-α에 대한 항체 투여도 전처치 시에는 효과가 있으나[6,7] 이미 SIRS가 진행된 상태에서는 큰 효과가 없는 것으로 알려졌다[8-10]. 즉 SIRS의 진행에 참여하는 단일 요소의 차단은 큰 효과가 없음을 의미한다.

Cytokine에 대한 연구는 더욱 진행되어 전신적인 염증반응을 과도하게 일으키는 pro-inflammatory cytokine과 면역억제를 과도하게 일으키는 anti-inflammatory cytokine으로 분류되었으며, 이에 따라 전신적인 염증반

응의 과도한 상태인 SIRS라는 개념에서 면역억제가 과도하게 일어나는 CARS(Compensatory anti-inflammatory response syndrome)라는 개념과 이 둘이 공존하는 MARS(Mixed antagonist response syndrome)라는 개념으로 확대되었다[11-13].

Pro-inflammatory cytokine에는 TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 등이 있고, anti-inflammatory cytokine에는 IL-1 receptor antagonist, IL-4, IL-10, soluble TNF-α receptor 등이 있다[11].

이들 상반되는 역할을 하는 pro-inflammatory cytokine과 anti-inflammatory cytokine이 SIRS 환자의 예후에 미치는 효과에 대한 연구는 아직 미미하다.

또한 Bone 등[11]은 패혈증에서의 cytokine의 역할에 대한 초기 연구는 주로 동물 실험과 정상 자원자에서 실시되었으며, 이러한 것들이 패혈증이 심한 중환자들에서는 정확히 적용되지 않음을 지적하였다.

따라서 본 연구는 전향적 연구로 실시하며 실제 임상에서 패혈증을 보이는 환자를 대상으로 중환자실 입실시 환자의 상태를 APACHE-III score를 이용하여 수치적으로 표시하고, 혈장내의 pro-inflammatory cytokine을 대표하는 TNF-α, IL-1β, IL-6[14-16]와 anti-inflammatory cytokine을 대표하는 IL-10[11,17,19]을 측정하여, 패혈증에서의 사망률과 이들 cytokine과의 관계를 알아보고자 한다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2000년 5월부터 연세대학교 의과대학 부속 영동세브란스 병원 중환자실에 입실하는 환자들 중 1) 나이가 18세 이상, 2) Bone's criteria[20]에 맞는 SIRS 환자(표 1), 3) 제외 (심혈관수술이나 뇌수술을 받고 입실한 경우, 심한 화상 환자, 말기암 환자, 면역억제제를 사용하였거나 면역 결핍이 있는 환자), 이상 3가지 조건에 맞는 환자 20명을 대상으로 하였다.

체온, 호흡수나 맥박수를 조절하는 기관의 자극에 의해서 SIRS criteria에 맞는 활력징후가 나타날 수 있다는 점을 감안하여 심혈관수술이나 뇌수술 환자는 제외 시켰으며, 면역체계의 변화를 초래할 수 있다는 점에서 심한 화상 환자, 말기암 환자, 면역 억제제 사용 환자, 면역 결핍 환자를 연구 대상에서 제외 시켰다.

표 1. Bone's criteria

At least 2 of the following 4 conditions
(1) oral temp. > 38℃ or < 36℃
(2) R.R. > 20/min or $PaCO_2$ < 32 torr
(3) H.R. > 90/min
(4) WBC > 12,000/㎕ or < 4,000/㎕ or > 10% bands

2. 연구 방법

가. Cytokine의 측정

Pro-inflammatory cytokine은 TNF-α, IL-1β와 IL-6[14-16]를 측정하였고, anti-inflammatory cytokine은 IL-10[11,17-19]을 측정하였다.

검체의 채취, 보관 및 측정은 중환자실 입실 24시간 이내에 환자의 정맥혈이나 도관이 설치된 경우에는 동맥혈을 채취하여 4℃, 3000rpm, 10분간 원심분리하여 혈장을 -70℃에서 냉동 보관 후 ELISA kit(Quantikine, R & D Systems, Mineneapolis, USA)를 이용하여 혈장 cytokine의 양을 측정하였다.

나. SIRS 환자 상태의 중증도

중환자실 입실 24시간 이내에 실시한 이학적 검사와 임상병리검사 결과를 이용하여 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III score[21]를 산출하였다.

다. 자료 분석

Cytokine의 농도가 높은 군과 낮은 군간의 사망률 차이의 비교는 Chi-Square test(신뢰구간 95%)를 사용하여 분석하였고, 생존군과 사망군간의 나이, 총 백혈구수, 중성구수, 림프구수, 단핵구수, APACHE-III score와 이에 사용된 개별 지표의 비교는 T-test로 분석하였으며, 각각의 cytokine과 임상결과로 얻은 APACHE-III score, 총 백혈구수, 중성구수, 림프구수, 단핵구수 간의 연관성은 linear regression으로 분석하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 임상양상

연구대상 총 20예의 남녀 성비는 3:1이었고 평균나이는 54.5±21.4세였다. 포함된 모든 환자들은 내원 시 SIRS에 대한 Bone's criteria에 적합하였다.

환자들의 총 백혈구수의 평균은 $14.93\times10^{3}\mu\ell$, 중성구수는 평균 $11.29\times10^{3}\mu\ell$, 임파구수는 평균 $0.88\times10^{3}\mu\ell$, 단핵구수는 $0.93\times10^{3}\mu\ell$였으며 혈청 알부민 농도는 평균 2.4g/㎗, APACHE-III score는 69.2점이었고, TNF-α는 20명중 5명에서 검출되었으며 평균 농도는 30.1pg/㎖, IL-1β는 7명에서 검출되었고 평균 농도는 13.3pg/㎖, IL-6는 전 환자에서 검출되었으며 평균 농도는 282.8pg/㎖, IL-10은 16명에서 검출되었고 평균 농도는 120.5pg/㎖이었다(표 2). 수술 후 입실한 경우는 5명이었고, 중환자실에 입실하여 혈액체취 및 APACHE-III score를 산정 할 당시 세균배양검사로 확인된 균혈증(bacteremia)을 보인 경우는 6명이었다.

표 2. 검사 소견

연령	(세)	54.5	±	21.4
총 백혈구	(/㎕)	14933.5	±	10356.4
중성구	(/㎕)	11290.6	±	8474.1
임파구	(/㎕)	879.5	±	675.7
단핵구	(/㎕)	927.1	±	1132.5
혈청 알부민	(g/㎗)	2.4	±	0.4
APACHE-III	(점)	69.2	±	31.2
TNF-α	(pg/㎖)	30.1	±	99.5
IL-1β	(pg/㎖)	13.3	±	38.7
IL-6	(pg/㎖)	282.8	±	154.3
IL-10	(pg/㎖)	120.5	±	183.7

2. Cytokine 농도와 사망률과의 관계

TNF-α와 IL-1β는 10pg/㎖을 기준으로, IL-6는 300pg/㎖을 기준으로, IL-10은 100pg/㎖을 기준으로 높은 군과 낮은 군으로 나누었을 때, 각 군에서의 사망률은 표 3.과 같다. 이들 군에서의 사망률의 차이를 Chi-Square test로 분석한 결과 IL-6, IL-10, TNF-α의 혈중 농도가 높은 군에서 사망률이 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.006, 0.035, 0.035).

표 3. Cytokine 농도와 사망률과의 관계

	TNF-α		IL-1β		IL-6		IL-10	
(명)	>10pg/㎖	<10pg/㎖	>10pg/㎖	<10pg/㎖	>300pg/㎖	<300pg/㎖	>100pg/㎖	<100pg/㎖
총수	5	15	3	17	10	10	5	15
사망	4	4	2	6	7	1	4	4
(사망률)	(80.0%)	(26.7%)	(66.7%)	(35.3%)	(70%)	(10%)	(80%)	(26.7%)
p	0.035		0.306		0.006		0.035	

3. 사망군과 생존군의 비교

생존한 환자는 12명이며 사망은 8명이었다. 남녀비는 두 군 모두 3:1이었으며, 평균연령은 생존군이 49.8±23.9세, 사망군이 61.5±15.8세였다. 수술한 후 입실한 경우는 생존군에서 3명, 사망군에서 2명이 있었고, 균혈증은 두 군에서 각각 3명씩 발견되었다. 사망군의 사망원인은 패혈증과 그로 인한 다장기 부전증이 원인이었다(표 4).

총 백혈구수는 생존군이 ㎕당 17,170.0±8674.0, 사망군이 ㎕당 11578.8

±12306.7이었고, 중성구수는 ㎕당 15906.7±7764.0, 5355.7±4233.0였으며, 임파구수는 ㎕당 858.3±595.1, 911.3±863.7, 단핵구수는 ㎕당 725.0±241.8, 1215.7±1779.7이었고, 혈청 알부민은 각 군당 2.5±0.4, 2.4±0.4g/㎗, APACHE-III score는 각각 54.9±26.7, 90.6±25.4점, TNF-α의 농도는 37.1±128.6, 20.0±25.7pg/㎖, IL-1β의 농도는 6.4±21.6, 23.7±56.0pg/㎖, IL-6의 농도는 198.5±141.0, 409.1±54.4pg/㎖, IL-10의 농도는 61.2±153.9, 209.4±198.2pg/㎖였다(표 4). 이들의 분포는 그림 1과 같다.

생존군과 사망군간의 각 지표의 평균의 차이를 비교하면, IL-6의 농도, APACHE-III score, 중성구의 수가 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 (p=0.000, 0.008, 0.008), 총 환자수가 20명인 점을 감안하면 IL-10의 농도도 어느 정도 차이가 있는 것으로 생각된다(p=0.076)(표 4).

표 4. 생존군과 사망군의 비교

		생존군	사망군	p value
n	(명)	12	8	
남:녀		9 : 3	6 : 2	
평균 연령	(세)	49.8 ± 23.9	61.5 ± 15.8	0.239
수술 후 상태	(명)	3	2	
균혈증	(명)	3	3	
백혈구	(/㎕)	17170.0 ± 8674.0	11578.8 ± 12306.7	0.247
중성구	(/㎕)	15906.7 ± 7764.0	5355.7 ± 4233.0	0.008
임파구	(/㎕)	858.3 ± 595.1	911.3 ± 863.7	0.872
단핵구	(/㎕)	725.0 ± 241.8	1215.7 ± 1779.7	0.495
혈청 알부민	(g/㎗)	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.4	0.487
APACHE-III	(점)	54.9 ± 26.7	90.6 ± 25.4	0.008
TNF-α	(pg/㎖)	37.1 ± 128.6	20.0 ± 25.7	0.716
IL-1β	(pg/㎖)	6.4 ± 21.6	23.7 ± 56.0	0.342
IL-6	(pg/㎖)	198.5 ± 141.0	409.1 ± 54.4	0.000
IL-10	(pg/㎖)	61.2 ± 153.9	209.4 ± 198.2	0.076

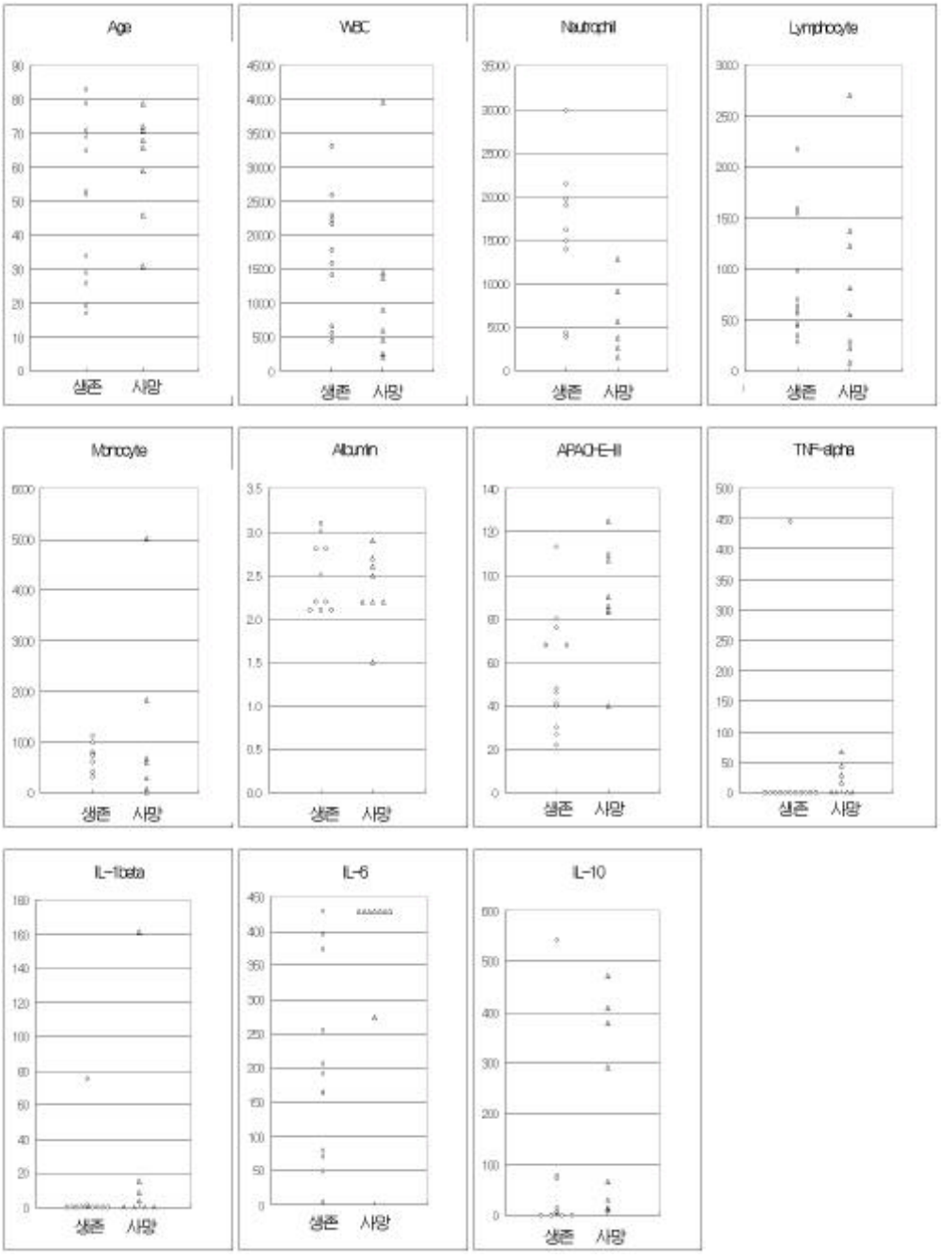

그림 1. 생존군과 사망군간의 개별지표의 분포

4. IL-6, IL-10과 개별지표와의 상관관계

IL-6, IL-10과 총 백혈구수, 중성구수, 임파구수, 단핵구수, 그리고 임상수치인 APACHE-III score, 패혈증의 초기에 작용하는 cytokine인 TNF-α, IL-1β간의, 그리고 IL-6와 IL-10 상호간의 상관관계를 분석해보면 IL-6는 IL-10과만 연관이 있는 것으로 나타난 반면, IL-10은 APACHE-III score, TNF-α, IL-6, 단핵구수, 그리고 IL-1β와 연관이 있는 것으로 나타났다(표 5).

표 5. IL-6, IL-10과 개별지표와의 상관관계

p	WBC	Neutro.	Lympho.	Mono.	APACHE	TNF-α	IL-1β	IL-6	IL-10
IL-6	0.952	0.682	0.794	0.338	0.337	0.719	0.969	-	0.009
IL-10	0.152	0.174	0.678	0.016	0.002	0.008	0.017	0.009	-

Ⅳ. 고 찰

패혈증은 심한 감염에 대한 전신적인 반응이다[11]. 과거에는 그람음성세균의 내독소(endotoxin)가 주원인으로 생각되어, 내독소 투여에 대한 인체의 반응이 활발히 연구되었다[22,23]. 그러나 그람양성균이나 곰팡이에 의해서도 패혈증이 발생하며, 감염이 아닌 심한 외상성 손상이나 화상 등에 의해서도 패혈증과 유사한 반응이 일어난다는 점이 알려지면서 패혈증을 감염을 포함한 손상에 대한 신체의 국소적인 반응이 면역세포와 내피세포 등의 복잡한 전신반응으로 진행된 것으로 보게 되었다. 이러한 일련의 반응을 SIRS(Systemic inflammatory response syndrome)라고 통칭하였으며[20], SIRS가 최초의 손상이 제거되어도 계속 진행되는 경과에는 면역세포들이 분비하는 cytokine의 연속반응(cascade)이 자리잡고 있음이 밝혀졌다. 그후 이러한 cytokine에 대한 연구가 활발히 진행되었으며 가장 먼저 알려진 Tumor necrosis factor(TNF)-α[1-3]를 위시하여 여러 종류의 interleukin, interferon, colony stimulating factor 등이 알려졌다.

이러한 SIRS에 대한 연구가 진행되자 이를 임상적 치료에 적용하기 시작하였으며, 초기에는 내독소에 대한 항체의 투여가 연구되었으나 결과는 실망스러웠고[4,5], TNF-α에 대한 항체 투여도 전처치 시에는 효과가 있으나[6,7] 이미 SIRS가 진행된 상태에서는 큰 효과가 없는 것으로 알려졌다[8-10]. 즉 SIRS의 진행에 참여하는 단일 요소의 차단은 큰 효과가 없음을 의미한다.

그후 cytokine에 대한 연구가 더욱 진행되어 전신적인 염증반응을 과도하게 일으키는 pro-inflammatory cytokine과 면역억제를 과도하게 일으키는 anti-inflammatory cytokine으로 분류하게 되었으며, 이에 따라 전신적인 염증반응의 과도한 상태인 SIRS라는 개념에서 면역억제가 과도하게 일

어나는 CARS(Compensatory anti-inflammatory response syndrome)라는 개념과 이 둘이 공존하는 MARS(Mixed antagonist response syndrome)라는 개념으로 확대되었다[11-13].

Pro-inflammatory cytokine에는 TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 등이 있고, anti-inflammatory cytokine에는 IL-1 receptor antagonist, IL-4, IL-10, soluble TNF-α receptor 등이 알려져 있다[11].

TNF는 그람 음성균과 다른 미생물 급성염증반응의 중요한 매개체이며 또한 심한 감염에서 전신적 합병증의 원인이 된다. 주로 활성화된 단핵구성 식세포에서 분비되나, 항원에 자극을 받은 T-세포, 자연살세포, 비만세포 등에서도 분비된다. TNF의 중요한 생리적 작용으로는 중성구와 단핵구를 염증이 있는 병소로 보내고 활성화 시켜서 미생물을 제거하는데 있다. 심한 염증에서는 많은 양의 TNF가 분비되어 전신적인 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다. 또한 패혈증에서는 초기에 주종을 이루는 cytokine으로 알려져 있다.

정상인의 혈중에서는 검출되지 않거나 5.35pg/㎖ 이하로 검출된다고 하며[17], de Groote 등[24]은 그람음성 균혈증 환자의 29%에서만 검출되었다고 보고하였고, Barriere가 여러 논문을 모아서 보고한 바에 의하면 패혈증이나 패혈성 쇽에서 검출률은 26%에서 100%까지 다양하다고 하며, 사망환자의 경우에는 최고 5,000pg/㎖이상도 검출된 것이 보고되었다고 한다[25].

본 연구에서는 20명의 환자 중에서 5명에서만 검출되었고, 범위는 0-445.54 pg/㎖이었다. 본 연구에서 10pg/㎖을 기준으로 나누어서 고농도군의 사망률이 유의하게 높다는 결론을 얻었으나, 최고치는 생존군에서 검출된 한 예에서 나왔다. TNF-α는 내독소 주입후 수시간내에 최고치에 달한 후 곧 감소한다는 점을 감안하면 비록 통계적으로는 고농도군이 사망률이 높게는 나왔지만, 예후지표로서 TNF-α의 이용은 어느 일정한 시점에

서의 단순한 혈중에서의 검출로는 부족한 점이 있는 것 같다.

IL-1은 각각 다른 gene에서 만들어지는 IL-1α와 IL-1β가 있다고 알려져 있으며[26], 이들의 자연적으로 생기는 억제자인 IL-1 receptor antagonist와 함께 IL-1 gene family를 이룬다. IL-1α의 전구물질인 pro-IL-1α는 완전히 활성화되면 주로 세포 내에 남게된다. 또한 pro-IL-1α는 세포막으로 전위되어 거기서 생물학적 작용을 나타내기도 한다[27]. IL-1α와는 달리 IL-1β는 상당한 양이 세포 밖으로 옮겨지고, 따라서 중환자의 혈중에 나타날 수가 있다[27].

IL-1은 TNF와 비슷한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. IL-1의 주요 분비세포는 역시 TNF와 마찬가지로 활성화된 단핵구성 식세포이다. 그러나 TNF와 다른 점은 대식세포 외에도 중성구, 점막세포, 내피세포 등에서도 분비된다는 점이다. 생물학적 작용도 TNF와 거의 유사하나 IL-1은 세포고사를 초래하지 않으며, 아무리 혈중 농도가 높아도 패혈성 쇽을 일으키지 않는다.

IL-1β의 정상 범위는 12.3pg/㎖ 이하라고 하며[17], 감염이 있는 중환자의 10% 이하에서 검출된다고 한다[28]. 본 연구에서는 7명에서 검출되었으며, 범위는 0에서 161.56pg/㎖까지 였다. 10pg/㎖을 기준으로 고농도 군과 저농도 군간의 사망률의 차이는 통계적 유의성이 없었다. 이는 Dinarello 등[28]이 지적한데로 순환계 속에서의 반감기가 짧거나, 자연적으로 나타나는 억제자에 의해서 검출되는 것이 방해되거나 아니면 조직 내로 국한되기 때문에 조직내에서는 상당한 활동력이 있어서 계속적으로 각 기관에 악영향을 주더라도 혈중에서의 검출이 미약한 것으로 사료된다.

IL-6는 innate immunity와 adaptive immunity 모두에 관여하며, 주로 미생물이나 다른 cytokine, 특히 IL-1과 TNF에 의하여 단핵구성 식세포, 혈관내피세포, 섬유아세포 등에서 합성된다. IL-6는 acute-phase protein

response의 중요한 조절인자로 알려졌으며, 간세포를 자극하여 C-reactive protein, 혈청 amyloid A, α1-antitrypsin, fibrinogen등의 acute-phase reactant 들을 생성케 한다[27].

정상인의 혈중에서는 14.8pg/㎖ 이하라고 하며[17], 패혈증 환자에서 평균 농도는 수백pg/㎖라고 보고되고 있으며, 패혈성 쇽에서는 평균이 3,000pg/㎖라고 하며, 최고 70,000pg/㎖까지 상승한다는 보고도 있다[29].

본 연구에서는 전 환자에서 검출되었고, 평균 282.8pg/㎖이었으며, 검사의 최고 한계치는 428.37pg/㎖로 생존자 12명중 1명, 사망자 8명중 7명이 최고치를 나타내었다.

300pg/㎖을 기준으로 고농도 군과 저농도 군으로 나누었는데, 이는 본 연구의 평균값(282pg/㎖)과 Oberhoffer 등의 논문[30]을 기초로 정하였다.

Patel 등[31]은 심한 복강 내 패혈증에서 TNF-α나 IL-1β보다 정확한 예후인자라고 하였으며, Casey 등[32]도 좋은 예후인자라고 하였으나 이들 논문에는 IL-10과의 비교가 없으며, IL-10과 비교한 Gogos 등[17]은 IL-6는 예후인자로서 가치가 없으나 IL-10은 가치가 있다고 하였다. 본 연구에서는 IL-6가 IL-10보다 정확한 예후인자인 것으로 나타났다(p=0.006 vs. 0.035).

또한 IL-6는 총 백혈구수, 중성구수, 임파구수, 단핵구수, APACHE-III score, TNF-α, IL-1β 모두와 연관이 없으나, IL-10과는 연관성이 있는 것으로 나타났다(p=0.009).

IL-10는 T 세포, B 세포, 단핵구, 대식세포 등에서 생성되며[33], 중요한 생물학적 작용으로는 활성화된 단핵구에 의한 pro-inflammatory cytokine의 생성 억제, 단핵구나 대식세포에 의한 class Ⅱ MHC의 발현 억제, 대식세포에 의한 세포 내 미생물의 제거억제, 단핵구의 procoagulant activity의 억제 등이 있다[27]. IL-10은 주로 활성화된 대식세포에서 분비되나, 활성

화된 대식세포를 억제하는 작용을 하는 것이다.

정상인의 혈중에서는 9.2pg/㎖ 이하라고 하며[17], 패혈증에서의 평균 농도는 48-58pg/㎖, 최고 농도는 3,000pg/㎖ 이상에 이른다고 알려져 있다[34,35].

본 연구에서는 16명에서 검출되었고, 검출되지 않은 4명은 모두 생존한 것으로 나타났다. 검사의 최고 한계치는 541.77pg/㎖인데 생존한 1명에서 나타났다.

100pg/㎖을 기준으로 고농도군과 저농도군으로 나누었으며, 이는 IL-6와 마찬가지로 본 연구의 평균값(120pg/㎖)과 Oberhoffer 등의 논문[30]을 기초로 하였다.

IL-10은 패혈증에서 최근 가장 주목 받고 있는 cytokine[36]으로 여러 논문[17,37,38]에서 가장 정확한 예후인자로 보고되었으며, Lyons 등[19]은 동물실험에서 초기에 anti-IL-10 투여로 좋은 효과를 거두었다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 IL-6보다는 덜 정확한 예후인자로 나타났다(p=0.006 vs. 0.035).

또한 IL-10은 총 백혈구수, 중성구수, 임파구수와 연관성이 없으나, APACHE-III score, TNF-α, IL-6, 단핵구수, IL-1β와는 연관성이 있는 것으로 나타났다.

본 연구는 SIRS 자체의 단계[39]에 따라 환자를 구분하여 연구하지 않고 중환자실 입실이라는 시점을 택하였으며, 일정기간 동안의 연속적인 연구가 아닌 중환자실 입실 24시간 이내라는 한 시점의 연구라는 것이 제한점으로 생각된다.

종합하여 말하면, 패혈증환자의 중환자실 입실시 IL-6, IL-10, TNF-α의 고농도군이 저농도군보다 사망률이 통계적으로 유의하게 높으며, IL-6는 IL-10과 연관이 있고, IL-10은 APACHE-III score, TNF-α, IL-6, 단핵구수, IL-1β와 연관이 있다.

Ⅴ. 결 론

본 연구 결과 1) 패혈증으로 중환자실에 입실한 환자들 중 IL-6는 300pg/㎖ 이상, IL-10은 100pg/㎖, TNF-α는 10pg/㎖ 이상인 환자들의 사망률이 그렇지 않은 군보다 유의하게 높았으며, 2) 사망군과 생존군간에는 IL-6 농도, APACH-III score, 중성구수가 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 3) IL-6는 IL-10과, IL-10는 APACHE-III score, TNF-α, IL-6, 단핵구수, IL-1β와 연관이 있는 것으로 나타났다.

참고 문헌

1. Beutler B, cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987; 316:379-85

2. Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ. Participation of tumor necrosis factor in mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide -induced injury in rabbits. J Clin Invest. 1988; 81:1925-37

3. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988; 318:1481-6

4. Greenman RL, Schein RM, Martin MA, Wenzel RP, MacIntyre NR, Emmanuel G, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. JAMA 1991: 266:1097-1102

5. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. N Engl J Med 1991; 324:429-36

6. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. Nature 1987; 330:662-664

7. Tracey KJ, Lowry SF, Fahey TJ 3d, Albert JD, Fong Y, Hesse D, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces lethal shock and stress hormone responses in the dog. Surg Gynecol Obstet 1987; 164:415-422

8. Fisher JCJ, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. Crit Care Med 1993; 21:318-327

9. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, Lejeune P, Martin C, Fierobe L, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-α: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. Crit Care Med 1995; 23:1461-69

10. Mazolewski PJ, Barber A, Williams S, Simoni J, Davis S, Shires GT. Attenuating tumor necrosis factor α does not ameliorate other cytokine and peroxidase products during sepsis. Am J Surg 1999; 178:556-9

11. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112:235-43

12. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996; 24:1125-28

13. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. Brit J Surg 1997; 84:920-35

14. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou Bara, Dayer J et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. Crit Care Med 1996; 24:392-7

15. Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screaton NJ, Vesely MJJ et al. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation(APACH) III scores and survival in patients in an intensive care unit. Crit Care Med 1996; 24:1775-81

16. Terregino CA, Lopez BL, Karras DJ, Killian AJ, Arnold GK. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: Are levels associated with progression to severe sepsis and death? Ann Emerg Med 2000; 35:26-34

17. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. J Infect Dis 2000; 181:176-80

18. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. Ann Surg 1997; 226:450-8

19. Lyons A, Goebel A, Mannick JA, Lederer JA. Protective effects of early interleukin 10 antagonism on injury-induced immune dysfunction. Arch Surg 1999; 134:1317-24

20. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference. Chest 1992; 101:1644-62

21. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastoso PC et al. The APACH III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100:1619-36

22. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med 1989; 321:280-7

23. Kuhns DB, Alvord WG, Gallin JI. Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. J Infect Dis 1995; 171:145-52

24. deGroote MA, Martin MA, Densen P, Pfaller MA. Wenzel RP. Plasma tumor necrosis factor levels in patients with presumed sepsis: Results in those treated with antilipid A antibody vs. placebo. JAMA 1989; 262: 249-251

25. Barriere SL. An overview of mortality risk prediction in sepis. Crit Care Med 1995; 23:376-393

26. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996; 87:2095

27. van der Poll T, van Deventer SJH. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infectious Disease Clinics of North America. 13(2):413-26, ix, 1999 Jun.

28. Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. N Engl J Med 1993; 328:106-113

29. Helfgott DC, Tatter SB, Santhanam U, Clarick RH, Bhardwaj N, May LT, et al. Multuple forms of IFN-β2/IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection. J Immunol 1989; 142:948-953

30. Oberhoffer M, Vogelsang H, RuBwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction byTraditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 1999; 37:363-368

31. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley RB. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. Brit J Surg 1994; 81:1306-1308

32. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. Am Coll Physic 1993; 119:771-8

33. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. Annu Rev Immunol 1993; 11:165

34. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicaemia. Lancet 1994; 343:707

35. Marchant A, Alegre ML, Hakim A, Pierard G, Marecaux G, Friedman G, et al. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. J Clin Immunol 1995; 15:266

36. Moldawer LL, Minter RM, Rectenwald III LE. Emerging evidence of a more complex role for proinflammatory and antiinflammatory cytokines in the sepsis response. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. Multiple organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy. 1st ed. New York: Springer-Verlag Press; 2000. p.145-154

37. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine prefile and mortality in febrile oatients. Lancet 1998; 351:950-953

38. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuem U, Trentz O, et al. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. J Trauma 1997; 42:863-871

39. Fry DE. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome: Biologic domino effect. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. Multiple organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy. 1st ed. New York: Springer-Verlag Press; 2000. p.23-29154

Abstract

Correlation between plasma concentrations of cytokines and survival rate in septic patients

Chang Gyoo Byun

Brain Korea 21 Project for Medical Sciences
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hoon Sang Chi · Seung Hoon Choi)

Sepsis is the systemic response to severe infection. Sepsis-like systemic response can be developed by not only infections but also severe traumatic injuries or burns. These serial responses are called SIRS(Systemic inflammatory response syndromes) and, now, it is revealed that SIRS is mediated by the cytokine cascade secreted by various immune cells.

Cytokines are divided into two groups, pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines. Pro-inflammatory cytokines include TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 and anti-inflammatory cytokines include IL-1 receptor antagonist, IL-4, IL-10, and soluble TNF-α antagonist.

A prospective analysis of SIRS patients was carried on in clinical settings. The disease severities were represented by the APACHE-III

scores at the time of ICU admissions, and plasma concentrations of TNF-α, IL-1β and IL-6 for pro-inflammatory cytokines, and IL-10 for anti-inflammatory cytokine were measured. The aim of this study was to reveal the correlation between plasma concentrations of cytokines and survival rate in septic patients.

Twenty patients were enrolled in this study. Mean age was 54.5± 21.4 year, male to female ratio was 3:1, and all patients were fit for Bone's criteria. Twelve patients were alive and eight patients died.

In comparision between plasma concentrations of cytokines and mortality rates, the groups of higher concentrations of IL-6(>300pg/㎖), IL-10(>100pg/㎖) and TNF-α(>10pg/㎖) showed higher mortality rates than the groups of lower concentrations(p=0.006, 0.035, 0.035). Between alive and dead groups, mean values of IL-6, APACHE-III score and neutrophil count showed statistically significant differences(p=0.000, 0.008, 0.008). The concentration of IL-6 was colsely related only with the concentration of IL-10(p=0.009), and IL-10 was closely related with APACHE-III score, TNF-α, IL-6, monocyte count and IL-1β(p=0.002, 0.008, 0.009, 0.016, 0.017).

Our data suggest that IL-6 and IL-10 have predictive values for prognosis of SIRS patients. IL-6 has a relationship with IL-10, and IL-10 with APACH-III score, TNF-α, IL-6, monocyte count and IL-1β.

Key Words : systemic inflammatory response syndrome, pro-inflammatory cytokine, anti-inflammatory cytokine