

제대혈청내 IL-6: 조기 신생아 패혈증의 진단방법으로서의 유용성 여부

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박민수 · 박문성 · 박국인 · 남궁란 · 이 철 · 한동관

<국문 요약>

목 적 : 조기 신생아 패혈증의 진단방법으로서 제대혈청내의 Interleukin-6(IL-6)가 유용하게 사용될 수 있는지를 확인하며 정상신생아에서의 IL-6치를 조사하기 위한 연구이다.

방 법 : 1993년 6월 1일부터 11월 30일까지 6개월간 연세대의 세브란스병원에서 분만된 신생아의 제대혈을 무작위로 채취하여 혈청분리 후 냉동보관하여 재원기간 동안 생후 5일 이내에 패혈증의 증상이 의심되는 경우 패혈증 검사와 동시에 채혈하여 혈액배양검사로 확인된 패혈증환아에서의 IL-6치를 정상대조군과 비교하였다. 또한 대상신생아를 재태주령, 출생체중, 성별, Apgar 점수, 분만방식 및 주산기 합병증 등으로 나누어 이들에 따른 IL-6치의 차이를 조사하였다.

결 과 : 평균 재태주령이 39.3 ± 1.2 주, 평균출생체중 3.280 ± 300 g인 정상대조군의 제대혈청내 IL-6치는 5.30 ± 3.56 pg/ml였고 성별이나 분만방식 (질식분만이나 제왕절개)에 따른 제대혈청내 IL-6치의 차이는 없었다. 또한 미숙아나 저출생체중아군의 IL-6치는 각각 2.72 ± 1.21 pg/ml, 3.97 ± 1.87 pg/ml로서 정상대조군보다는 낮았으나 통계학적으로는 유의있는 차이는 보이지 않았다. 제대혈청내 IL-6치와 재태주령이나 출생체중과는 직선적인 상관관계는 없었다. 1분 Apgar 점수 7미만이었다던 환아군에서는 IL-6치가 9.27 ± 17.09 pg/ml로서 정상대조군에 비하여 약간 높은 수준이었으나 통계적인 유의는 없었다. 태아곤란증이나 조기양막파수군의 평균 IL-6치는 각각 4.72 ± 1.79 , 3.94 ± 1.16 pg/ml로서 정상대조군에 비하여 유의있는 차이를 보이지 않았으며 태변착색 환아군의 평균 IL-6치는 20.83 ± 31.98 pg/ml로서 정상대조군에 비해 높은 수치를 보이고는 있으나 통계학적으로는 의의가 없었다. 패혈증 환아에서 출생시 채취한 제대혈에서 측정된 혈청 IL-6치는 5.65 ± 2.93 pg/ml로서 정상대조군에 비하여 거의 유사한 수준이었으며 산모발열이나 용모양막염과 같은 소견은 없었다. 그러나 혈액 배양 검사상 균주가 분리된 후에 채취한 혈액에서는 17.53 ± 15.56 pg/ml로서 정상대조군의 IL-6치 (5.30 ± 3.56 pg/ml)에 비하여 유의있게 높은 수치를 보였다. ($p=0.03$) 그러나 패혈증환아에서 증상이 나타났을때 측정된 IL-6치가 상승되어 있었던 것에 반하여 CRP는 상승되어 있지 않았다.

결 론 : 조기 신생아 패혈증의 진단방법으로서 증상이 나타나 패혈증이 의심되었을때 검사한 IL-6치는 진단에 큰 도움이 되지만 제대혈청내의 IL-6치는 예측인자로서는 유용하지 않은 것으로 사료된다.

서 론

신생아 패혈증은 호흡곤란증후군, 선천성 기형 및 본 연구는 1993년도 연세대의 연구장사연구비에 의하여 이루어졌음.

극심한 미숙아 등과 더불어 신생아기의 이환률이나 사망률의 주요 원인중 매우 중요한 위치를 차지하고 있다. 수많은 항생제의 개발과 진단방법의 체계화¹⁾ 등으로 과거에 비하면 물론 치료효과는 향상되었다. 그러나 아직도 많은 경우(특히 미숙아)에 호흡곤란증후군이나 신생아가사로 치료받던 아기들이 호전되어 가던

중 갑작스런 패혈증의 출현으로 사망하는 일이 벌어져 의료진과 환자의 보호자들을 곤혹스럽게 한다. 이같이 신생아들이 패혈증에 잘 이환되거나 이로 인해 쉽게 사망하는 이유로는 첫째, 신생아 특히 미숙아들의 면역기능이 약하다는 사실²⁾과 둘째, 많은 경우 패혈증의 증상이 나타난 후 검사소견이 뒷받침될때까지 매우 빠른 속도로 진행되어 패혈증성 쇼크, 파종성 혈관내응고증이나 다발성 장기기능부전 등에 빠져 돌이킬수 없는 상황에 처하기 때문이다. 그러므로 혈액배양검사는 조기진단 및 치료에 큰 도움을 주지 못하고 있으며 오히려 배양검사상 위음성이나 위양성으로 인해 치료에 혼선을 빚기도 한다. 물론 CBC 및 CRP 등의 검사소견으로 미리 패혈증을 의심할 수는 있으나 상기 검사들도 즉각적인 반응을 보이지 않아 정확한 판단을 어렵게 하는 경우가 많다.

이와 관련되어 최근 10년간 cytokines에 대한 많은 연구로 새로운 지식이 놀랄만큼 축적되어 여러분야에서 이용되고 있다. 최근까지 알려진 바에 의하면 Interleukin-1(IL-1), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), 및 Interleukin-6(IL-6)등이 패혈증에 직·간접적으로 관여하여 병의 정도에 따라 변화한다는 보고들이 있다³⁻⁵⁾. 즉 이들 cytokines는 염증성 반응의 매개체로 작용한다고 알려져있다. 또한 이들의 반응이 나타난 후에야 패혈증의 간접적인 증거로 사용되어지고 있는 acute phase reactants의 반응이 나타나므로 시간적으로 봐서도 훨씬 빠른 시기에 패혈증을 감지할 수 있을 것으로 생각되어진다. 그러나 이와 동시에 IL-6의 생성능력이 신생아(특히 미숙아)에서 성인에 비해 떨어져 있다는 보고가 있으며⁶⁾, 반대로 신생아에서도 정상적으로 IL-6를 생성할 수 있다는 상반되는 보고도 있어⁷⁾ 신생아에서의 정상치 및 상황에 따른 변화에 대하여 분석이 필요하였다. 이에 본 연구에서는 전향적 조사를 통해 일정기간에 무작위로 선정된 신생아들의 제대혈과 나중에 패혈증의 증상이 의심되는 환자의 혈청을 채취하여 정상 신생아와 패혈증이 나타난 환자의 IL-6치를 비교하여 다른 검사소견과의 관련성 및 조기진단의 수단으로 적절한지를 분석하였다.

대상 및 방법

1993년 6월 1일부터 11월 30일까지 6개월간 본원

에서 출생한 신생아중 제대혈 채취가 가능하였던 71명과 이중 생후 5일 이내에 패혈증이 의심되어 시행한 혈액배양 검사상 균주가 분리되어 패혈증이 확진된 7명을 대상으로 하였다. 제대혈 채혈방법은 분만 15분 이내에 분리된 태반의 제대정맥에서 20G 주사기를 사용하여 용혈되지 않도록 조심스럽게 뽑으며 제대나 태반을 쥐어짜지 않도록 하였다. 혈액은 plain tubes에 담아 2500xg에서 5분간 원심분리한 후 혈청을 분리하여 섭씨 영하 20도로 냉동보관하였다. IL-6 농도측정은 Sandwich ELISA 방식을 이용한 Quantikine Human IL-6 Immunoassay kit로 측정하였다. 이 검사법을 간단히 요약하면, anti-IL-6 단클론 항체로도 포된 microtiter plate에 표준농도 및 검체를 100ul씩 각 well에 넣고 2시간 동안 실온에서 반응시킨다. 결합되지 않은 단백질을 씻어낸후 horseradish peroxidase가 결합된 anti-IL-6 다클론 항체를 반응시키고 기질을 섞어 발색정도를 분광광도계로 측정한다. 이 방법으로 측정가능한 최소농도는 0.35pg/ml이었다.

대상 신생아의 재태주령, 출생체중, 성별, 1분 및 5분 Apgar 점수, 분만방식, 주산기 합병증(감염성 및 비감염성)등을 조사하였다. 제대혈 채혈을 한 신생아중에서 패혈증이 의심되는 환자만을 골라 의심될 당시 CBC 및 CRP, 혈액배양을 내보내었으며 동시에 IL-6를 측정할 혈액을 채취하였다. 정상대조군은 산모에서 특이한 질환이나 주산기에 감염성 또는 비감염성 질환이 없었으며 재태주령 37주 이상 42주 미만의 출생체중 2,500g 이상 4,000g 미만으로 태어난 신생아로서 선천성 기형이나 선천성 대사이상, 신생아가사 등의 증거가 없고 태변착색이나 조기양막파수가 없었던 경우로 정하였다. 수집된 검체를 정상대조군과 미숙아, 저출생체중아, 신생아가사, 태변착색여부, 조기양막파수 및 신생아 패혈증 등으로 나누어 IL-6치를 비교하였다. 이들에게 통계학적 의의는 비모수 검정방법인 Mann-Whitney U Wilcoxon Rank Sum Test를 사용하였다.

결 과

1. 정상대조군의 제대혈 IL-6치

평균 재태주령은 39.3 ± 1.2 주였고, 평균출생체중은

Table 1. Cord Blood IL-6 Levels in Control Group

	Control (n=30)	Control-Male (n=20)	Control-Female (n=10)	Control-C-sec (n=15)	Control-NSVD (n=15)
IUP(wks)	39.3±1.2	39.3±1.2	39.3±1.3	38.8±1.1	39.7±1.0
BW(g)	3,280±300	3,290±250	3,240±390	3,350±320	3,200±260
M : F	20 : 10	-	-	10 : 5	10 : 5
C-sec:NSVD	15 : 15	10 : 10	5 : 5	-	-
IL-6(pg/ml)	5.30±3.56	5.72±3.86	4.45±2.85	4.74±3.20	5.85±3.92

3,280±300g이었다. 남녀비는 20 : 10으로 남아가 많았고 분만방식중 제왕절개술 및 질식분만이 각각 15례였다. 이들의 평균 IL-6치는 5.30±3.56pg/ml (range 0.9-13.0 pg/ml)로서 각각 남아와 여아 또는 제왕절개술과 질식분만으로 나누어 비교한 결과 표1에 나타난 바와 같이 재태주령이나 출생체중은 성별이나 분만방식에 따라 차이가 없었으며, IL-6치는 각각 남아에서와 질식분만한 경우에 여아나 제왕절개를 한 경우보다 약간 높게 나타났으나 통계학적인 의의는 없었다(Table 1).

2. 미숙아 및 저출생체중아의 IL-6치

미숙아이면서 태변착색이나 조기양막파수가 없으며 태아곤란증이 없었던 4명 (평균재태주령 33.9±3.7주; 평균출생체중 1,870±750g, 각각 정상대조군과 비교하여 $p < 0.001$)에서 IL-6치를 검사한 결과 2.72±1.21pg/ml(range 1.15-4.07pg/ml)로서 정상 신생아에서보다 낮았으나 통계학적인 의의는 없었다 ($p=0.10$). 이와 유사하여 출생체중 2,500g미만이었으며 태변착색이나 조기양막파수가 없으며 태아곤란증이 없었던 7명 (평균재태주령 36.1±3.9주; 평균출생체중 2,000±530g, 각각 정상대조군과 비교하여 $p < 0.05$)에서도 IL-6치가 3.97±1.87pg/ml(range 1.15-7.13 pg/ml)로서 정상대조군보다는 낮았으나 통계학적 의의는 없었다($p=0.57$). 또한 미숙아 및 저출생체중아에서 IL-6치와 재태주령 및 출생체중과의 Pearson correlation을 보면 재태주령과는 $r=0.47$, 출생체중과는 $r=0.196$ 으로 직선적인 상관관계는 없었다.

1분 Apgar점수 7미만이었던 19명의 환아에서는 IL-6치가 9.27±17.09pg/ml로서 정상대조군에 비하여 높은 수준이었으나 통계학적인 의의는 없었다. 태아곤란증과 조기양막파수는 각각 3례와 5례에서 있었

으며 이들의 평균 IL-6치는 각각 4.72±1.79, 3.94±1.16 pg/ml로서 대조군에 비하여 유의있는 차이는 없었다. 태변착색은 5례에서 있었으며 이들의 평균 IL-6치는 20.83±31.98 pg/ml로서 정상대조군에 비해 높은 수치를 보이고는 있으나 통계학적인 의의는 없었다. 이는 5례중 3례는 4pg/ml미만이었으나 나머지 2례에서 각각 17.08, 77.03 pg/ml으로 극히 높게 나왔기 때문으로 분석된다. 이중 IL-6치가 77.03pg/ml가 나온 예를 보면 재태주령 39주 5일에 출생체중 3,000g으로 제왕절개로 분만된 여아로 1분 Apgar 점수 6, 5분 7이었고 태변이 착색이 된 것 외에는 특기할 만한 소견은 없었다.

3. 패혈증

패혈증이 발견된 7례중 6례에서 출생시 제대혈을 채취하였으며 나머지 1례는 혈액배양검사상 균주가 확인된 후 혈액을 채취하여 IL-6치를 측정하였다. 이들 패혈증 환아들은 산모발열이나 용모양막염과 같은 소견은 없었다. 출생시 채취한 제대혈에서 측정된 IL-6치는 5.65±2.93pg/ml로서 정상대조군에 비하여 거의 유사한 수준이었으나 혈액배양검사상 균주가 분리된 후에 채취한 혈액에서는 17.53±15.56 pg/ml로서 정상대조군의 IL-6치(5.30±3.56 pg/ml)에 비하여 유의있게 높은 수치를 보였다. ($p=0.03$) 그러나, 패혈증환자의 제대혈 IL-6치에 비해서는 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다. 이환아들의 혈액배양검사상 분리된 균주는 7례 모두 그람양성구균들로 Staphylococcus epidermidis가 3례, Staphylococcus aureus가 2례, Streptococcus uberis와 Enterococcus faecalis가 각각 1례 이었다. 이 환아들 모두 주산기병력상 특이사항 없었으며 평균 재태주령은 38.7±1.9주, 평균출생체중은 3,460±110g이었다. 1분 Apgar 점

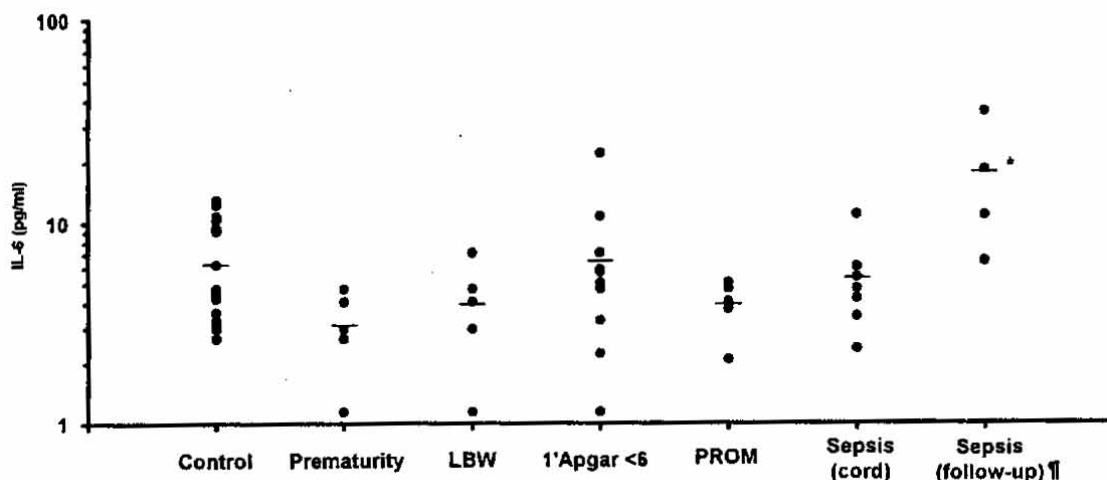


Fig. 1. Cord blood IL-6 levels various groups.
 (¶ Samples obtained when symptoms appeared)
 *p<0.05vs. control or cord blood level of infants with sepsis

수는 6.0 ± 2.3 , 5분 7.7 ± 1.3 으로 1명에서 심한 신생아가사가 있었던 것을 제외하고는 비교적 양호한 상태였다. 또한 혈액배양검사상 *S. epidermidis*가 분리되었던 환자중 1례에서만 혈액배양검사가 확인된 당시 CRP가 0.52mg/ml로 양성을 보였으며 나머지 환자들에서는 모두 CRP는 음성이었다. 전례에서 임상적으로 중한 패혈증의 증상은 나타나지 않았으며 식욕부진, 기면, Skin mottling, unstable dextrostix 등의 경미한 증세만 있었고 혈액배양검사상의 감수성검사에 따라 사용된 항생제치료에 반응을 잘하여 추적혈액배양검사상 모두 특별한 문제없이 음성화되었다.

고 찰

신생아 패혈증은 아마도 신생아를 치료하는 소아과 의사에게는 가장 쉽게 접할 수 있고 흔하면서도 가장 두렵고 항상 염두에 두어야 할 질환중의 하나이다. 이미 많은 연구를 통해서 신생아 패혈증에 대한 원인균 및 병태생리학적 소견, 관련된 위험인자, 조기진단의 지표등에 대해 알려져 있다. 앞서 서론에서도 언급하였지만 세균이나 바이러스에 대한 양적, 질적 면역기능의 저하가 신생아, 특히 미숙아에 있어서 패혈증이 잘 일어나는 중요한 요인이다. 임상적으로 패혈증이 의심이 되는 경우 패혈증을 확진하기 위해서는 배양검사를 통해 균주를 분리하는 것이 중요한 일이지만 균

주의 분리가 잘 되지 않고 위양성이 나타나거나 균주의 동정이 지연되는 경우도 적지 않다. 이들에게서 신생아 패혈증의 조기진단의 지표로서 혈침속도, CRP, haptoglobin, fibrinogen, IgM, NBT test, LAP 등이 있기는 하나 현재까지 가장 신뢰할만한 지표로서 쓰이는 것은 백혈구수이며 특히 전체 중성구중 미숙중성구의 비율로서 세균감염을 감지할 수 있다. 그러나 최근 세균생산물인 체내에서 IL-1, TNF, PAF와 같은 endogenous cytokines를 분비시키며 이로인해 체내에 이차적인 생리현상이 뒤따르고 histamine, kinin, complement system, 그외 백혈구 생산물과 상호작용을 일으키는 것이 밝혀지면서 cytokines의 작용에 대한 관심이 매우 높아졌다.

IL-6는 역사적으로 볼때 여러사람에 의하여 여러가지 다른 분자로 각각 그 기능에 따라 antiviral activity of interferon- β 2 (IFN- β 2), 26kDa, B cell differentiation and stimulation factor (BSF-2), hybridoma/plasmacytoma growth factor (HPGF), hepatocyte stimulating factor (HSF), cytotoxic T cell differentiation factor (CDF), murine hemopoietic colony stimulation factor 등으로 불리워졌으나 결국 동일 물질인 IL-6라는 이름으로 통용되게 되었다⁸⁻¹³⁾. IL-6는 T cell, monocyte/macrophage, fibroblast, vascular endothelial cell을 비롯하여 많은 정상 또는 transformed cell에서 분비되며^{12,14)}

상기 여러가지 기능중에서도 간장에서 acute phase protein의 생산을 유도하고¹⁵⁻¹⁷⁾ 감염이나 염증과 같은 자극에 대한 구조신호성 호르몬으로 보는 견해도 있다¹⁸⁾. 그러나 아직은 IL-6의 모든 기능이 확실히 밝혀지지 않았으며 IL-6단독으로만 작용하는 것이 아니라 IL-1이나 TNF- α 와 같은 다른 cytokines와 상호협력하여 작용하며 감염성 질환뿐 아니라 가와사키병과 같은 전신성 혈관염에서도 증가하기 때문에 더욱 기능과 약이 어렵다. 성인에서는 패혈증에서 IL-6가 증가됨에 알려져 있으며¹⁹⁾ TNF와 함께 패혈증성 쇼크 등병의 중한 정도의 지표로 보고 된 바도 있다³⁻⁵⁾. 본 연구에서는 신생아에서도 IL-6가 패혈증의 초기단계에서도 민감하게 반응하여 상승되어 있다는 보고에 따라²⁰⁻²³⁾ 감염의 조기진단(특히 생후 5일 이내)에 사용될 수 있을지를 확인하기 위하여 시행하였다. 먼저 정상대조군과 생후 5일 이내에 패혈증의 증상이 나타나고 혈액배양검사상 균주가 확인된 환아를 비교하면 출생당시 채취한 cord blood 내의 IL-6치가 패혈증환아에서 유의있게 증가되어 있을 것이라는 가설을 세웠다. 이를 증명하기 위해 일정기간 동안 무작위로 신생아분만시 제대혈을 채취하여 혈청분리후 냉동보관하였다가 후에 패혈증이 의심되는 환아들의 혈액배양검사상 균주가 확인된 경우 이들의 당시혈청과 제대혈내 IL-6치를 정상대조군과 비교하였다.

우선 신생아에서는 숙주 방어기전의 기능저하가 있는 것으로 알려져 있으며 이로 인하여 외부자극에 대한 면역반응 지연이나 약화가 생길수도 있어서 신생아 초기에 감염에 대한 반응이 IL-6의 증가로 반영될 수 있을지 확실치 않다. 기존의 학설에 의하면 신생아의 숙주 방어기전의 기능저하는 여러가지 요인들이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으며 요약하면 B-cell, T-cell, 그리고 granulocyte의 hyporesponsiveness와 granulocyte 및 그것의 전구체의 양적 저하이다⁶⁾. 그중 정립된 몇가지 요인들을 보면 첫째, B-cell이 항체를 생성할 수 있는 세포로 성숙되는 단계가 지연되며; 둘째, T-cell 성숙을 자극하는 요소가 결핍되어 있으며; 셋째, 조혈전구세포의 cell cycling을 유도하는 것이 지연되어 있다는 것이다. 이로 인해 특히 면역글로블린의 생성이 저하되고 중성구 생산의 상향조정이 지연되는 결과를 초래한다¹⁾. 이러한 사실은 두가지 면에서 생각해 볼수 있는데, 첫째는 신생아

가 세균의 침입으로부터 자신을 방어할 수 있는 능력이 저하되어 신생아 초기에 패혈증과 같은 감염질환에 걸릴 위험성을 높여 준다는 것이며, 둘째는 외부의 침입에도 불구하고 이에 합당한 면역기전의 발현이 일어나지 않아 급격히 위험한 상태에 빠질 수 있다는 것이다. 그러나 상기의 세포면역체계와 같은 기전에 손상은 있으나 cytokines는 정상적으로 분비되어⁷⁾ 오히려 체내의 염증성 반응을 증가시켜 치명적인 변화를 초래할 수도 있다. 또한 미숙아에서도 조기양막파수가 있었던 경우 폐액에서 IL-6가 증가된다는 보고도 있다²⁴⁾. 본 연구에서는 이에대한 기전이나 원인규명에 필요한 검사는 하지 않았다. 그러나 아직까지 제대혈내 IL-6의 정상치가 밝혀지지 않았으며 성별이나 분만방식에 따른 변화에 대한 분석이 미비한 상태이므로 차후 연구에 도움이 되는 기초자료가 될 수 있는 제대혈내 IL-6의 정상치 및 연관된 요인들에 따른 비교치를 조사하였다.

정상대조군은 재태주령 37주이상, 42주미만에 출생체중 2500g이상, 4000g미만의 상당체중아로서 1분 및 5분 Apgar점수는 7이상이며 태변착색, 태아곤란증, 조기양막파수등이 없었고 건강한 산모로부터 특별한 문제없이 태어난 신생아로 선정하였다. 이들의 평균 IL-6치는 5.30 ± 3.56 pg/ml (range 0.9-13.0 pg/ml)로서 mean \pm 2SD를 기준으로 볼때 정상치의 상한선을 12.12 pg/ml로 설정할 수 있다. 이들의 IL-6치는 성별이나 분만방식에 따른 차이는 없었다. 그러나 다른 여러보고자들이 사용한 검사법의 감수성에 따라 정상치와 비정상치를 구별하는 cut-off value에 매우 큰 차이를 보이고 있어^{19, 21, 23, 25, 26)} 현재로는 연구대상으로 설정한 정상신생아들과 비교하는것이 가장 적합하리라 사료된다.

신생아 패혈증의 빈도를 높이는 요인들 중에는 미숙아 및 저출생체중아, 조기양막파수, 분만시 산모의 발열, 산모의 백혈구증가, 용모양막염 등이며 태내에서 감염된 양수를 흡입하여 생길수 있는 폐염이나 패혈증에 의해 태아곤란증이나 신생아가사가 나타날 수 있다. 본 연구에서는 이와 관련하여 미숙아나 저출생체중아에서의 IL-6치를 측정하였는데 평균치가 정상대조군에 비해 약간 낮기는 하였으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 아니었고 대부분이 정상대조군의 정상범위에 속하는 정도였다. 미숙아나 저출생체중아가 신생

아 패혈증이 잘 생기는 요인중의 하나라는 것은 잘 알려져 있으나 이들의 면역기전중 cytokines분비에 대한 연구는 미비한 상태이다. 그러나 이 결과만으로는 미숙아나 저출생체중아에서의 면역기전의 저하에 대해서는 어떤 추론도 불가능하였다. 앞으로 이에 대한 추가 연구를 위해 미숙아에서의 IL-6치에 대한 조사가 더 요구된다.

IL-6는 염증에 대한 비특이적 반응으로 나타나기 때문에 감염으로 인한 IL-6치의 상승과 그외의 원인들을 구별하기 위하여 신생아가사, 태변착색여부, 태아곤란증, 조기양막파수 등의 요인들에 따른 비교도 시행하였다. 모든 경우에서 통계학적으로 의의있는 차이는 보이지 않았으며 극히 일부의 환아에서 정상대조군의 IL-6치의 임의의 상한선인 12,12 pg/ml를 넘었으나 이들 환아에서도 특별한 인과관계를 찾지는 못하였다. 이 결과는 비감염성 주산기합병증이 동반된 경우는 제대혈내 IL-6치는 상승되지 않는다는 보고²³⁾와 유사하였다.

이미 알려진 바에 의하면 그람음성균에 의한 감염시에는 endotoxin에 의해 IL-6치가 매우 높이 상승되며 특히 패혈증성 쇼크와 직접적인 연관이 있다고 보고되고 있다. 그리고 그람양성균의 경우에도 teichoic acid가 분비되어 패혈증성 쇼크를 일으킬 수 있다고 알려져 있으며 그람음성균 감염에서와 같이 그람양성균 감염에서도 IL-6가 상승된다고 보고되었다²⁶⁾. Miller 등도 그람양성균성 패혈증과 같은 감염성 합병증이 있었던 경우는 환아의 제대혈을 IL-6치가 상승되어 있었다고 하였다²³⁾. 본 연구에서는 출생 수일 후 입원기간중에 올 수 있는 어떤 원인의 패혈증과 출생전 및 직후의 주산기 원인으로 인한 조기 신생아 패혈증을 구별하기 위해 패혈증 진단을 받은 환아들을 생후 5일 이내에 혈액배양검사를 시행하여 균주가 분리된 경우만으로 국한하였다. 또한 특이하게 혈액배양 검사상 분리된 균주가 모두 그람양성균에 국한되어 있었다. 그러나 이들의 제대혈 IL-6치는 전혀 상승되어 있지 않았고 단지 패혈증이 의심되어 혈액배양검사 및 다른 임상검사를 시행할 당시에 채취한 혈액의 IL-6치만 의미있게 증가된 것을 볼 수 있었다. 이 결과로 미루어 볼때 몇가지 가능성을 생각해 볼 수 있는데, 첫째는 조기신생아 패혈증에서 용모양막염이나 산모의 발열 등과 같이 산모의 감염성 요인이 뚜렷지 않

은 경우는 태내 감염보다는 분만중이나 출생직후의 어떤 경로를 통해서 감염되었을 것으로 생각되며 결국 제대혈에서는 염증성 반응이 나타나지 않을 수 있다는 것이며, 둘째는 이미 태내감염이 된 경우라도 bacteremia만 일으킨 상태로 출생하여 제대혈에서는 아직 cytokine 반응이 일어나지 않은 상태일 수도 있으며, 셋째는 태내에서 패혈증이 생긴 상태로 출생하였으나 신생아가 출생하기 전의 태내환경에서는 이에 대한 cytokine반응이 저하되어 있을수도 있다. 이 환아들은 임상적으로 패혈증이 의심되었으나 증상은 경미하였다. 혈액배양검사 채혈당시 보낸 검사상에서는 CRP가 1레를 제외한 나머지는 모두 음성이었으며 이는 IL-6가 간장에서 acute phase protein의 생산을 유도하여 CRP의 상승이 나타나기전의 상태였을 가능성을 생각할 수 있다. 본 연구에서 패혈증이 의심되었을 당시 혈액배양검사와 동시에 측정된 IL-6는 증가되었으나 CRP는 모두 음성이었던 점으로 보아 패혈증 환아의 진단에 있어 CRP보다는 IL-6치의 변화가 더 조기에 나타남을 간접적으로 알수 있다. 그러나 본 연구에서 나타난 결과를 보면 산모발열이나 용모양막염과 같은 소견이 없었던 경우 조기 신생아 패혈증이 생긴 환아에서는 제대혈청에서 측정된 IL-6치가 신생아 패혈증의 조기에측인자로서 유용한 지표로 나타나지는 않았다. 단, 신생아 패혈증을 의심케 하는 증세가 나타나는 초기단계에서는 CRP와 같은 acute phase protein이 아직 증가되기 전이라도 진단에 좀더 확실한 지표로 사용할 수는 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI: *Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr 112:761-767, 1988*
- 2) Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw, JB, Baltimore RS: *A half century of neonatal sepsis at Yale. Am J Dis Child 135: 140-144, 1981*
- 3) Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M: *Cytokine Serum Level During Severe Sepsis in Human IL-6 as a Marker of Severity. Ann Surg 215:356-362, 1992*
- 4) Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy

- M, Franchimont P: *Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans*, *Crit Care Med* 17:975-978, 1989
- 5) Dofferhoff AM, Bom VJJ, DeVries-Hospers HG, Ingen J, Meer J, Hazenberg BPC, Mulder POM, Weits J: *Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans*. *Crit Care Med* 20:185-192, 1992
- 6) Schibler KR, Liechty KW, White WL, Rothstein G, Christensen RD: *Defective Production of Interleukin-6 by Monocytes: A Possible Mechanism Underlying Several Host Defense Deficiencies of Neonates*. *Pediatr Res* 31:18-21, 1991
- 7) Yachie A, Takano N, Yokoi T, Kato K, Kasahara Y, Miyawaki T, Taniguchi N: *The Capability of Neonatal Leukocytes to Produce IL-6 on Stimulation Assessed by Whole Blood Culture*. *Pediatr Res* 27:227-233, 1990
- 8) Billiau A: *Interferon B2 as a promoter of growth and differentiation of B cells*. *Immunol Today* 8:84-87, 1987
- 9) Dinarello CA, Mier JW: *Lymphokines*, *N Engl J Med* 317:940-945, 1987
- 10) Helle M, Boeijs L, Aarden LA: *Functional discrimination between interleukin 6 and interleukin 1*. *Eur J Immunol* 18:1535-1540, 1988
- 11) Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Toge T, Horii Y, Iwato K, Asaoku H, Tang B, Tanabe O, Tanaka H, Kuramoto A, Kishimoto T: *Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas*. *Nature* 332:83-85, 1988
- 12) Van Snick J: *Interleukin-6: An Overview*, *Annu Rev Immunol* 8:279-302, 1990
- 13) Wong GG, Clark SC: *Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network*. *Immunol Today* 9:137-139, 1988
- 14) Wong GG, Witek-Giannotti JS, Temple PA, Kriz R, Ferenz C, Hewick RM, Clark SC, Ikebuchi K, Ogawa M: *Stimulation of murine hemopoietic colony formation by human IL-6*, *J Immunol* 140:3040-3044, 1988
- 15) Ayala A, Perrin MM, Wang P, Chaudry IH: *Sepsis Induces an Early Increased Spontaneous Release of Hepatocellular Stimulatory Factor (Interleukin-6) by Kupffer Cells in Both Endotoxin Tolerant and Intolerant Mice*. *J Surg Res* 52:635-641, 1992
- 16) Bataille R, Klein B: *C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo*. *Arthritis Rheum* 35:982-983, 1992
- 17) Nijsten MWN, DeGroot ER, TenDuis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden LA: *Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses*. *Lancet* 2:921, 1987
- 18) Gaudie J, Northemann W, Fey GH: *IL-6 functions as an exocrine hormone in inflammation*. *J Immunol* 144:3804-8, 1990
- 19) Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Van Schijdel RJMS, Eerenberg-Belmer AJM, Thijs LG, Aarden LA: *Increased Plasma Levels of Interleukin-6 in Sepsis*. *Blood* 74:1704-1710, 1989
- 20) Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F: *Interleukin-6: A Sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection*. *Pediatrics* 93:54-58, 1994
- 21) Groll AH, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk W, von Loewenich V, Gussetis ES: *Interleukin 6 as early mediator in neonatal sepsis*. *Pediatr Infect Dis J* 11:469-498, 1992
- 22) Houssiau FA, Bukasa K, Sindic CJM, Van Damme J, Van Snick J: *Elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system*. *Clin Exp Immunol* 71:320-323, 1988
- 23) Miller LC, Isa S, LoPreste G, Schaller JG, Dinarello CA: *Neonatal interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor: Cord blood levels and cellular production*. *J Pediatr* 117:961-965, 1990
- 24) Grigg JM, Barber A, Silverman M: *Increased Levels of Bronchoalveolar Lavage Fluid Interleukin-6 in Preterm Ventilated Infants after Prolonged Rupture of Membranes*. *Am Rev Resp Dis* 145:782-786, 1992
- 25) Harris MC, Costarino Jr AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, Butler S, Kilpatrick L: *Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis*. *J Pediatr* 124:105-111, 1994
- 26) Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT Jr, Lee SC, Harris MC: *Correlation of Plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis*. *J Pediatr* 120:510-515, 1992

= Abstract =

Cord Serum interleukin-6: A Useful Diagnostic Tool in Early Neonatal Sepsis?

**Min Soo Park, M.D., Moon Sung Park, M.D., Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D.,
Chul Lee, M.D. and Dong Gwan Han, M.D.**

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

Purpose: To evaluate the usefulness of cord serum IL-6 as a diagnostic tool in early neonatal sepsis, as well as to determine the normal values of IL-6 for the normal newborns.

Methods: The random samples of cord blood were obtained at the time of delivery during 6 month period between Jun 1 and Nov 30, 1993 and the sera were stored frozen until the determination of IL-6. During their stay at the hospital, the babies were observed for any signs or symptoms of sepsis. If suspected, they underwent a series of blood works including CBC, CRP and blood culture. Those babies with blood culture-proven sepsis were compared to the normal control babies for IL-6. In addition, the levels of IL-6 were compared according to gestational age, birth weight, sex, mode of delivery, Apgar score, and other perinatal complications.

Results: The mean cord serum IL-6 level of the normal control group was 5.30 ± 3.56 pg/ml. Neither sex nor mode of delivery made any difference in IL-6 levels. Though the IL-6 levels were slightly lower in premature babies or low birth weight infants (2.72 ± 1.21 pg/ml and 3.97 ± 1.87 pg/ml, respectively), the differences were not statistically significant. There were no correlations between cord serum IL-6 and gestational age or birth weight. There were no statistically significant differences in cord serum IL-6 of groups of babies with 1 minute Apgar score less than 7, fetal distress, premature rupture of membrane or meconium stain compared to that of the normal control group. The cord serum IL-6 of the blood culture-proven sepsis patients (but without any signs of maternal fever or any evidences of chorioamnionitis) was 5.65 ± 2.93 pg/ml, which was similar to that of the normal control, but the mean IL-6 was significantly elevated to 17.53 ± 15.56 pg/ml ($p=0.03$) in the follow-up sera sampled at the time of the initial blood work when the babies were suspected of sepsis, at which time CRP's were still not increased.

Conclusion: The cord serum IL-6 would not be of much help in predicting early neonatal sepsis, when there are no signs of maternal fever nor any evidences of chorioamnionitis, even though the serum IL-6 at the time of initial clinical symptoms or signs suspicious of sepsis showed a marked elevation, strongly supportive in making the diagnosis.

Key Words: Interleukin-6, Neonatal sepsis