

신생아 저산소성 허혈성 뇌손상에 관계되는 Cytokines

계명대학교 의과대학 소아과학교실

이 상 락

Cytokines Affecting Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Damage

Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

서 론

신생아에서 저산소 상태 후 발생될 수 있는 저산소성 허혈성 뇌증(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)은 만삭 신생아의 0.2-0.4%에서 발생되며, 이들 중 약 15-20%가 신생아기에 사망하게 되고, 생존아 중 약 1/4에서 영구적 신경학적 손상을 남기는 것으로 알려져 있어서, 이의 조기 진단과 처치가 후유증 감소에 중요하다¹⁾. 이에 HIE의 원인이 되는 저산소성 허혈성 자극 후 cytokine 생성에 대한 문헌적 고찰을하고자 한다.

본 론

1. Cytokine 이란?

Cytokine은 polypeptide 물질로 호르몬처럼 세포 자체나 주위세포에 영향을 미치는 성질을 가지고 있으며, 현재 interleukins(IL-1~IL-15), 종양괴사인자(TNF), interferons, transforming growth factor(TGF), 집락자극인자(CSF) 등 20여 가지의 종류가 알려져 있으며, 그 형성은 대부분의 유핵세포- 즉, 단핵구, 거대세포, 내피세포, T와 B 세포, 성상세포(astrocyte), 소교세포(microglia), 종양세포 등에서 감염이나 염증 인자들, immune complex, 혹은 cytokine 자체에 의해 자극 받아서 형성되어 지고, 이들은 면역 혹은 염증 반응의 주요 조절인자로서 극소의 농도에서도 여러 생리적 영향을 미치는 것으로 알려져 있다²⁾.

인체에서 cytokine의 효과는 분비되는 양과 기간, 수분에서 한시간 이내의 짧은 반감기, 인체내 분포 정

도와 자연 억제인자의 유무 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있다³⁾. 신생아에서는 임상적으로 패혈증, 뇌막염, 괴사성 장염 등에서 cytokine(TNF, IL-1, IL-6)이 증가되어 있는 것으로 보고⁴⁻⁶⁾되며, Miller 등⁷⁾은 혈장내 cytokine의 측정이 신생아의 예후와 주산기 스트레스를 반영하는 지표가 될 수 있다고 하였다. 또한 cytokine의 형성은 cytokine 수용체 길항제나 약물(pentoxifylline, dexamethasone 등)에 의해 억제될 수가 있는 것으로 보고되었다⁸⁻¹⁰⁾.

2. 저산소성 허혈성 자극시 형성되는 cytokines

Benyo 등¹¹⁾은 인체 태반용모세포 배양에서 4시간 동안의 저산소 자극시 TNF- α 생성이 2배 이상 의미 있게 증가되고, IL-1 α 는 10시간 후 6배, IL-1 β 는 24시간 저산소 후 23배 증가되어 저산소 자극과 cytokine 생성과의 연관 관계가 있다는 것을 증명하였고, Yan 등¹²⁾은 혈관 내피세포 배양에서 저산소자극이 혈관의 투과성을 증가시키며 IL-6의 전사(transcription)를 8-11배 증가시키는데 IL-6의 형성은 저산소 기간과 정비례한다고 발표하였고, Ala 등¹³⁾은 5시간의 저산소 자극과 19시간의 재산소화 후 IL-1과 IL-6의 생성이 증가된다고 하였다.

단핵구 배양검사에서 Ghezzi 등¹⁴⁾은 저산소(평균 산소분압: 9mmHg)자극시 TNF와 IL-1의 생성을 증가시킨다고 하였으나, Gerlach 등¹⁵⁾은 저산소 자극 자체는 TNF나 IL-1의 생성과 분비를 증가시키지 않고, 재산소화가 이들의 생성을 증가시킨다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다.

인체 거대세포 배양에서는 Scannell¹⁶⁾이 저산소 자극 시 상당한 양의 TNF- α , IL-1과 IL-8의 분비를 증가시킨다고 하였지만, Koga 등¹⁷⁾은 저산소 자극은 IL-1의 분비를 증가시키지 않고, 6-9시간의 저산소 자극 이후 같은 기간의 재산소화 후 IL-1의 분비가 의미 있게 증가되었다고 하였다.

동물 뇌조직 연구에서 저산소 자극시 TNF- α 와 IL-1 β 의 gene expression이 자극된다는 보고¹⁸⁾가 있는 반면, 저산소 자극에 따른 재산소화 후 뇌성상세포에서 neuroprotective IL-6의 생성이 증가된다는 연구도 보고¹⁹⁾되고 있으며, Klempt 등²⁰⁾은 쥐 뇌조직 연구에서 저산소성 허혈성 자극시 1시간 뒤 TGF- β 1 mRNA의 발현이 해마(hippocampus)에서 일어난다고 하였으며, 이 TGF- β 1은 허혈성 뇌손상으로 인한 신경세포 파괴를 억제한다는 보고²¹⁾가 있지만 신생아에서의 연구는 아직 없다.

3. Cytokines와 blood brain barrier(BBB)

저산소성 허혈성 자극이 뇌조직에서 직접 cytokine의 형성을 유도하기도 하지만, 동물연구에서 de Vries 등²²⁾은 cytokine(TNF- α , IL-1 β , IL-6)들이 BBB의 파열을 유도한다고 보고하였고, Gutierrez 등²³⁾은 TNF- α 의, Banks 등^{24, 25)}은 IL-1과 IL-6의 혈중에서 뇌로의 이동을 증명하여 cytokine의 혈중 증가가 뇌내의 증가를 또한 야기할 수 있다고 하였다. 이들 cytokine의 BBB 통과를 포화성 이동(saturable transport)으로 이루어지는 것으로 알려져 있다²⁴⁾.

4. 뇌 발달과 cytokines

Cytokine이 뇌 발달에 필요하기도 하지만 고농도의 이들(특히 TNF- α , IL-1 β , IL-6)은 뇌 발달에 유해한 작용을 하는 것으로 알려져 있다^{15, 26)}. Chao 등²⁶⁾은 TNF- α 와 IL-1 β 가 nitric oxide와 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에 영향을 미쳐 상승적으로 신경독성(neurotoxicity)을 유발한다고 보고하였고, Garcia 등²⁷⁾은 백서연구에서 IL-1 수용체 길항제가 저산소 자극으로 인한 신경세포의 괴사를 감소시킨다고 보고하여 저산소 자극 후 IL-1의 증가와 이로 인한 신경세포 괴사영향을 암시하였다.

5. 신생아 저산소성 허혈성 뇌손상과 cytokine과의 관계

실제 신생아에서 저산소성 손상후 cytokine의 증

가에 대한 보고는 드물어서 Martin-Ancel 등²⁸⁾이 생후 12시간경의 뇌척수액내 IL-6를 측정하여 중증 HIE환아에서 HIE가 없거나 경증인 경우보다 의미 있게 증가(range of IL-6; 65-2,250pg/dL vs 0-10 pg/dL)되어 IL-6가 HIE의 중증도와 연관이 깊었다고 처음 보고하였다.

이후 Savman 등²⁹⁾은 뇌척수액내 IL-6와 IL-8 농도는 가사에 빠진 신생아에서 대조 신생아보다 의미 있게 높았고, 그 수치는 HIE의 정도와 밀접한 연관성을 가졌지만 TNF- α , IL-1 β , IL-10, GM-CSF들은 양군 사이에 별 차이가 없다고 하였고, Oygur 등³⁰⁾은 생후 12개월 때의 신경학적 정상군(1군)과 비정상이거나 출생 후 수일내 사망하였던 군(2군)의 생후 24시간 이내의 혈액과 뇌척수액을 채취한 비교에서 뇌척수액내 TNF- α 와 IL-1 β 농도가 2군에서 1군보다 의미 있게 높았으나, 혈액내 이들의 농도는 두군간에 큰 차이가 없어서 뇌척수액내 이들 cytokine의 농도가 HIE의 predictor가 될 수 있다고 하였으며, 특히 저산소 자극 후 6시간 이내에 추출한 뇌척수액 내 TNF- α 와 IL-1 β 농도가 자극 6시간이후 채취한 경우보다 높았다고 하였다. 이는 앞에서 지적한대로 이들 cytokine의 반감기가 수분에서 한시간 이내로 짧은 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.

Akisu 등³¹⁾은 혈중 platelet-activating factor(PAF) 농도가 중증 HIE 신생아에서 $1,494.2 \pm 386.6$ pg/mL 여서 중등도 HIE 환아의 828.3 ± 61.1 pg/mL, 건강한 신생아 410.2 ± 48.6 pg/mL 보다 의미 있게 높아서 HIE의 중증도와 밀접한 관계가 있다고 보고하였다.

맺 음 말

이상의 문헌들이 대부분 세포배양이나 동물 실험에서 이루어져 신생아에게 그대로 적용하기는 난점이 있지만 신생아에서 HIE와 혈중 PAF나 뇌척수액내 cytokine 농도(특히 TNF- α , IL-1 β 와 IL-6)는 관계가 있을 것으로 여겨지며, 향후 잘 계획된 동물 및 신생아에서의 연구와 현재 보존적 치료와 저체온 요법 이외에 특별한 치료법이 별로 없는 신생아 HIE의 치료에 cytokine receptor antagonist나 neuroprotective TGF- β 1 등의 유용성에 대한 연구도 필요하리라 생각되고, 앞서 언급한 것들 이외의 cytokine이 영향을 미치는지도 앞으로 밝혀져야 될 부분이라 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997;100:1004-14.
- 2) Dallman MJ. Cytokines. In: Tilney NL, Strom TB, Paul LC, editors. *Transplantation biology: cellular and molecular aspects*. Lippincott-Raven, 1996:201-14.
- 3) Van Deuren M, Dofferhoff ASM, Meer JWM. Cytokines and the response to infection. *J Pathol* 1992;168:349-56.
- 4) McCracken GH Jr, Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Risser RC. Cerebrospinal fluid interleukin 1 and tumor necrosis factor concentration and outcome from neonatal gram-negative enteric bacterial meningitis. *Pediatr Inf Dis J* 1989;8:155-9.
- 5) De Bont ESJM, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993;33:380-3.
- 6) Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes ST. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994;396(Suppl):18-20.
- 7) 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* 1990;117:961-5.
- 8) Galloway CJ. Monoclonal anti-tumor necrosis factor(TNF) antibodies protect mouse and human cells from TNF cytotoxicity. *J Immunol Methods* 1991;140:37-43.
- 9) Dinarello. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627-52.
- 10) Chao CC, Hu S, Close K, Choi CS, Moliter TW, Novick WJ, et al. Cytokine release from microglia: differential inhibition by pentoxifylline and dexamethasone. *J Infect Dis* 1992;166:847-53.
- 11) Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1582-8.
- 12) Yan SF, Tritto I, Pinsky D, Liao H, Huang J, Fullert G, et al. Induction of interleukin-6(IL-6) by hypoxia in vascular cells. *J Biol Chem* 1995;270:11463-71.
- 13) Ala Y, Palluy O, Favero J, Bonne C, Modat G, Dornand J. Hypoxia/reoxygenation stimulates epithelial cells to promote interleukin-1 and interleukin-6 production, effects of free radical scavengers. *Agents Actions* 1992;37:134-9.
- 14) Ghezzi P, Dinarello CA, Bianchi M, Rosandich ME, Repine JE, White CW. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine* 1991;3:189-94.
- 15) Gerlach H, Gerlach M, Clauss M. Relevance of tumor necrosis factor- α and interleukin-1- α in the pathogenesis of hypoxia-related organ failure. *Eur J Anaesthesiol* 1993;10:273-85.
- 16) Scannell G. Leukocyte responses to hypoxic/ischemic conditions. *New Horiz* 1996;4:179-83.
- 17) Koga S, Ogawa S, Kuwabara K, Brett J, Leavy A, Ryan J, et al. Synthesis and release of interleukin-1 by reoxygenated human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1992;90:1007-15.
- 18) Szaflarski J, Burtrum D, Silverstein FS. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. *Stroke* 1995;26:1093-100.
- 19) Hori O, Matsumoto M, Kuwabara K, Maeda Y, Ueda H, Ohtsuki T, et al. Exposure of astrocytes to hypoxia/reoxygenation enhances expression of glucose-regulated protein 78 facilitating astrocyte release of the neuroprotective cytokine interleukin 6. *J Neurochem* 1996;66:973-9.
- 20) Klempt ND, Sirimanne E, Gunn AJ, Klempt M, Singh K, Williams C, et al. Hypoxia-ischemia induces transforming growth factor beta 1 mRNA in the infant rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;13:93-101.
- 21) McNeill H, Williams C, Guan J, Dragunow M, Lawlor P, Sirimanne E, et al. Neuronal rescue with transforming growth factor- β 1 after hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroreport* 1994;5:901-4.
- 22) De Vries HE, Blom-Roosemalen MCM, van Oosten M, de Boer AG, van Berkel TJC, Breimer DD, et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *J Immunol* 1996;64:37-43.
- 23) Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J Neuroimmunol* 1993;47:169-76.
- 24) Banks WA, Ortiz L, Plotkin SR, Kastin AJ. Human interleukin(IL) 1 α , murine IL-1 α and murine IL-1 β are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:988-96.
- 25) Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett* 1994;179:53-6.

- 26) Chao CC, Hu S, Ehrlich L, Peterson PK. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α synergistically mediate neurotoxicity; involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Behav Immunity* 1995;9:355-65.
 - 27) Garcia JH, Liu KF, Relton JK. Interleukin-1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion. *Am J Pathol* 1995;147:1477-86.
 - 28) Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabanas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurologic manifestation. *Pediatrics* 1997;100:789-94.
 - 29) Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998; 43:746-51.
 - 30) Oygur N, Sonmez O, Saka O, Yegin O. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of fullterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F190-3.
 - 31) Akisu M, Kultursay N, Coker I, Huseyinov A. Plasma platelet-activating factor levels with and without perinatal asphyxia: is it an additional marker of perinatal asphyxia? *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:427-31.
-