

기능성 위장관 장애에서 혈청 IL-1β, IL-2, IL-6의 변화 : 우울증 및 스트레스와의 상관성*

박시성^{1)†} · 이상신¹⁾ · 박무인²⁾ · 구자영²⁾ · 박제민³⁾ · 김명정³⁾

Serum Levels of IL-1β, IL-2 and IL-6 in Functional Gastrointestinal Disorders in Relation to Depression and Stressful Life Events*

Si-Sung Park, M.D.,^{1)†} Sang-Shin Lee, M.D.,¹⁾ Moo-In Park, M.D.,²⁾
Ja-Young Koo, M.D.,²⁾ Je-Min Park, M.D.,³⁾ Myung-Jung Kim, M.D.³⁾

국문초록

연구목적 :

스트레스가 위장관 기능을 변화시키며 이에 interleukin과 시상하부-뇌하수체-부신피질 축이 관여한다고 알려져 있다. 한편 우울증이 기능성 위장관 장애 및 interleukin과 연관성을 지닌다. 본 연구에서는 IL-1β, IL-2, IL-6의 혈청 농도를 기능성 위장관 장애 환자에서 측정하고, 혈청 cortisol 및 우울증과 스트레스의 정도를 조사하여 기능성 위장관 장애에 있어서 interleukin의 역할과 우울증 및 스트레스와의 상관성을 살펴보고자 하였다.

방 법 :

기능성 위장관 장애의 진단을 위한 로마기준 II에 따라 진단된 환자 20명과 건강한 대조군 20명을 대상으로 하였다. 채취한 혈액에서 혈청을 분리한 다음 Enzyme-linked Immunosorbent Assay 방법으로 혈청 IL-1β, IL-2, IL-6 농도를 측정하고, Fluorescence Polarization Immunoassay 방법으로 혈청 cortisol 농도를 측정하였다. 우울증상의 정도를 Hamilton Rating Scale for Depression을 이용하여 평가하고, Schedule of Recent Experience를 이용하여 최근 일년간의 스트레스 생활사건의 양을 측정하여 비교하였다. 결과는 다음과 같다.

결 과 :

1) 기능성 위장관 장애 환자들의 혈청 IL-1β, IL-2 농도는 대조군에 비해 유의하게 낮았으나 혈청

*본 논문의 요지는 2002년도 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

Abstract of this paper was presented by poster at the annual meeting of the Korean Neuropsychiatric Association in October 25, 2002, Seoul, Korea.

¹⁾ 고신대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Kosin University Medical College, Busan, Korea

²⁾ 고신대학교 의과대학 내과학교실

Department of Internal Medicine, Kosin University Medical College, Busan, Korea

³⁾ 부산대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

†Corresponding author

IL-6 농도는 차이가 없었다.

2) 기능성 위장관 장애 환자군의 혈청 cortisol 농도는 대조군에 비해 유의하게 높았고, 우울증상도 유의하게 더 심하였으며, 스트레스 생활사건의 양 또한 유의하게 더 많았다.

3) 기능성 위장관 장애에서 우울증상의 정도와 혈청 cortisol 간에는 유의한 정상관계가 있었다. 우울 정도는 IL-1 β 와 역상관하는 경향이 있고, IL-2와는 정상관하였다. 스트레스 생활사건의 양과 혈청 cortisol 농도는 IL-6와 유의하게 정상관하였다. 대조군을 포함한 전 집단에서 IL-1 β 는 우울 정도, 스트레스 생활사건의 양, 혈청 cortisol 등과 유의하게 역상관하였다. IL-6와 우울 정도는 혈청 cortisol과 유의하게 정상관하였다.

결론:

기능성 위장관 장애는 우울증 및 스트레스와 연관되며, 우울증, 스트레스가 심할수록 혈청 cortisol이 높았다. 기능성 위장관 장애 환자들에서 IL-1 β , IL-2가 감소되어 있었지만, IL-6는 변화가 없었다. 상대적으로 증가된 혈청 cortisol이 IL의 변화와 관련될 수 있다고 생각된다.

중심 단어: 기능성 위장관 장애 · 우울증 · 스트레스 · Interleukin · Cortisol.

서론

소화기 증상을 호소하여 내과를 방문하는 환자들 중에는 기질적인 원인을 발견할 수 없는 경우가 많은데, 이러한 기능성 위장관 장애(functional gastrointestinal disorders ; FGID)는 소화기 내과를 찾는 환자들의 약 40% 정도에 이르는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이들 기능성 위장관 장애 환자들은 우울, 불안, 신체화, 인격장애, 섭식장애 등의 정신의학적인 문제를 수반하는 경우가 많다²⁾. 특히 우울증의 경우 비궤양성 소화불량(non-ulcer dyspepsia), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome) 및 원인이 밝혀지지 않는 복통 등 다양한 기능성 위장관 장애와 밀접한 관련이 있다³⁻⁵⁾.

기능성 위장관 장애는 스트레스성 생활사건의 경험에 의해서도 초래될 수 있다^{6,7)}. 실험적으로 유도된 신체적 혹은 정신적 스트레스는 위, 십이지장, 공장의 운동기능을 저하시켜^{8,9)} 상부 위장관에서 음식 통과를 지연시키기도 하고, 결장에서의 통과를 촉진하기도 한다¹⁰⁾. 급성 스트레스¹¹⁾뿐 아니라 만성 스트레스도 위장에서의 음식통과를 지연시킨다¹²⁾. 또, 스트레스와 감정의 흥분은 위장관의 운동기능 외에 분비기능에도 영향을 준다¹³⁾.

위장관 기능 장애의 병태생리는 잘 알려져 있지 않지만 일련의 여러 연구들은 자율신경계, 면역기능, 내분비계 등이 관여하는 뇌와 위장관계의 상호 작용

(brain-gut axis ; 뇌-장관 축)⁶⁾에 주목하고 있다. 예를 들어, 위장관 기능 장애에서는 위장관 구심성 신경경로의 과민성¹⁴⁾, 원심성 미주신경의 기능 이상¹⁵⁾이 발견되고, 스트레스는 위장 근 전위의 과활성과 불규칙성을 유발한다¹⁶⁾. 이러한 자율신경계의 이상은 우울과 불안 등의 정신병리와 관련되는 serotonin(5-HT), dopamine(DA), acetylcholine(Ach)과 noradrenaline(NE), glutamate 등 다양한 신경전달물질 및 그 수용체의 기능과도 연관된다¹⁷⁻²⁰⁾. 한편, 동물실험에서 미주신경 섬유가 장관 점막의 비만세포(mast cell)와 연결하고²¹⁾, 만성 스트레스가 점막 비만세포를 증식, 활성화 시키면서 결장 상피세포의 방어기능에 손상을 초래하기도 한다는²²⁾ 결과들은 위장관 기능에 면역계가 관여할 수 있음을 보여준다.

Cytokine 중의 하나인 interleukin(IL)은 염증과 스트레스 반응의 생리적 기전에 공통적으로 관여하며, 중추신경계, 면역계, 내분비계의 상호 소통을 매개한다고 알려져 있다^{23,24)}. IL-1은 염증에 대한 발열 반응과 임파구 활성화에 관여하는 한편, 시상하부에서 직접 corticotropin releasing hormone(CRH)의 분비를 촉진시키고, NE, 5-HT, DA 등의 단가아민 유리를 자극하기도 한다²⁵⁾. 반면 스트레스와 IL-1에 의해 증가된 glucocorticoid는 뇌척수액 기전으로 IL-1, IL-2, IL-6 등의 생산을 직접 억제하거나, 임파구의 증식과 활성을 감소시킴으로써 간접적으로 IL-2와 그 수용체 생산을 억제한다²⁶⁾. 그러나 심리적 스트레스가 IL에 미

대상 및 방법

치는 직접적인 영향을 조사한 연구들은 스트레스의 종류, IL과 그 수용체 종류에 따라 서로 다른 결과를 보고하고 있다^{27,28)}.

IL은 위장관의 기능 변화에도 관여한다. IL-1은 위산분비를 억제하며²⁹⁾, IL-1 β 는 위 점막세포의 증식을 자극한다³⁰⁾. IL-6는 장관 근육의 기능 이상을 초래하고³¹⁾, IL-2는 암 환자에게 위장관 불편감을 유발한다³²⁾. 그러나 IL-1 β 와 IL-6가 Ach에 의한 장관 운동 감소를 억제한다는 보고가 있는 반면³³⁾, IL-1 β 가 오히려 위장관 운동기능을 감소시킨다는 상반되는 보고들도 있다^{34,35)}. Collins³⁶⁾는 IL-1 β 또는 IL-6가 장관 평활근 세포에 작용하여 염증반응을 일으키고, 뇌와 연관되는 회로를 통하여 기능성 위장관 장애를 유발한다고 제안하고 있다.

한편 여러 연구들은 우울증에서의 IL의 변화를 보고하고 있다. 초기 연구들은 우울증 환자에서 IL-1 β , 용해성 IL-2 수용체, IL-6 등의 생산능이나 혈장 또는 뇌척수액 농도가 상승된다고 하였는데³⁷⁻⁴⁰⁾, Owen 등⁴¹⁾은 바이러스 감염 후 나타나는 주요우울증과 유사한 질병 행동(sickness behavior)을 IL-1 β 의 상승과 관련이 있다고 보았다. 이런 연구들로부터 IL-1 β 등의 상승과 그로 인한 단가아민의 변화나 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA 축)의 활성화가 우울증의 병인 중 하나로 제안되기도 하였다^{37,42)}. 그러나 급성기가 지난 우울증이나 나이, 성별, 최근 감염력 등 다른 변인들을 통제하고 조사한 연구들에서는 우울증의 혈장 IL-1 β , IL-6 농도에 변화가 없거나⁴³⁾ IL-1 수용체 길항제, 용해성 IL-2 수용체, IL-6 수용체 밀도에 변화가 없었다⁴⁴⁾. 오히려 주요우울장애 환자들에서 IL-1 β ⁴⁵⁾와 IL-2³⁷⁾의 생산능이 감소되어 있다는 보고도 있다.

이러한 여러 연구 결과들을 고려할 때, 우울증이나 스트레스는 interleukin을 매개로 위장관 기능변화와 관련될 수 있는 반면, 위장관의 국소 미세 염증 반응이 중추신경계의 IL 같은 면역반응을 활성화시킴으로써 위장관 기능 장애와 우울증을 초래할 가능성도 있다고 하겠다. 본 연구에서는 기능성 위장관 장애 환자에서의 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6과 cortisol을 측정하고 우울증 및 스트레스 생활사건의 경험을 조사하여 그 관련성을 살펴보고자 하였다.

1. 연구대상

2001년 10월부터 2002년 3월까지 고신대학교 복음병원에 내원한 환자들 중 소화불량, 복부 불편감, 복부 포만감 또는 팽만감, 상복부 통증, 트림, 오심, 설사 또는 변비 등과 같은 소화기 증상을 호소하여, 1999년에 제정된 로마기준 II⁴⁶⁾에 따라 소화기 내과 의사에 의해 기능성 위장관 장애로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 진단된 환자들은 정신과에 자문 의뢰되었고, 정신의학적 면담을 통해 재평가되었다. 환자들이 호소하는 증상은 상부 위장관 증상과 하부 위장관 증상이 복합된 경우가 많았는데, 대상군은 기능성 소화불량(functional dyspepsia)을 주된 특징으로 하는 환자 11명과 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome)의 증상이 두드러진 환자 9명 등 총 20명으로 구성되었다.

로마기준 II에 따른 기능성 소화불량은 1) 지난 12개월 동안 연속은 아니더라도 적어도 12주간은 지속적이거나 재발성의 소화불량증, 즉 상복부 통증이나 불편감이 있으면서, 2) 내시경 등의 검사를 통해 증상을 설명할 수 있는 기질적인 질환이 없을 경우로 진단하였고⁴⁷⁾, 진단과정에서 3가지 유형, 즉 폐양형(2명)과 운동이상형(8명) 및 비특이형(1명)을 포함시켰다. 과민성 장 증후군의 진단은 지난 12개월 중 연속적이지는 않더라도 12주 이상의 복부 불편감이나 복통이 있으면서 1) 배변후 증상이 완화되거나, 2) 증상과 함께 배변 횟수의 변화가 있을 때, 또는 3) 증상과 함께 대변의 형태에 변화가 있을 경우 등 3가지 항목 중 2가지 이상을 만족할 때를 기준으로 진단하였다⁴⁸⁾. 대상 환자들은 최근 4주 동안 소화기계 약물이나 정신과 약물을 포함한 다른 약물 치료를 받지 않았으며, 입원 후 또는 적어도 최근 3일간 음주, 흡연, 커피 등을 중단한 상태였다. 다른 전신적인 의학적 질환이 수반된 경우나 과거 소화기 질환으로 인해 외과적 수술을 받은 경우 등은 제외하였다.

대조군은 대상 환자들과 나이와 학력에 상응하면서 신체적인 질환이나 소화기 질환의 현증이나 과거 병력, 정신의학적 증상, 정신장애의 현증과 과거 병력이 없는 일반인 20명을 대상으로 하였다. 대상 환자들과 마

찬가지로 최근 4주 동안 약물 치료를 받은 병력이 없었으며, 대부분의 경우 평소 음주, 흡연을 하지 않았으며, 적어도 최근 3일간 음주, 흡연, 커피 등을 중단하였고, 다른 의학적 질환이나 소화기 질환의 현증이나 수술 받은 병력도 없었다.

2. 방 법

1) 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6의 농도 측정

환자군과 대조군을 대상으로 오전 9시를 기준으로 상지 정맥에서 무균상태로 채혈하였다. 채혈 30분 이내에 혈청을 원심 분리하여 -70°C에서 보관한 후 Immunotech Enzyme Immunoassay Kit(A Beckman Coulter Company, France-USA)을 사용하여 Enzyme-linked Immunosorbent Assay(ELISA) 방법으로 측정하였다.

(1) IL-1 β 측정

표준용액(standards)과 연구 대상 혈청을 항체 처리된 96구의 용기(well of plate)에 각각 100 μ l씩 분주 후 표준치에는 희석액(diluent) 1을, 대상 혈청에는 희석액 2를 각각 추가로 분주한 다음 2~8°C에서 4시간동안 보관하였다. 이후 plate를 흡출시키고 세척 용액(washing solution) 200 μ l로 2회 세척한 다음, 200 μ l의 conjugate를 분주하여 다시 약 12시간동안 보관하였다. 흡출과 세척을 재반복한 다음 기질(substrate) 200 μ l를 분주하고 18~25°C의 암실에서 회전판(rotator)을 이용해 350rpm의 속도로 15분 동안 흔들 이후, 곧 50 μ l의 stop solution을 분주하고, 2시간 이내에 분광광도계를 이용하여 405~414nm 범위 내에서의 흡광도를 판독하여 혈청 IL-1 β 농도를 측정하였다.

(2) IL-2 측정

표준용액과 연구 대상 혈청을 항체 처리된 용기에 각각 50 μ l씩 분주하고 biotinylated antibody 50 μ l를 부가한 후 18~25°C에서 회전판 속도 350rpm으로 흔들면서 120분간 보관하였다. Plate를 흡출시키고 세척 용액 300 μ l로 3회 세척한 다음, streptavidin-peroxidase 용액 100 μ l를 분주한 후 다시 18~25°C, 회전판에서 350rpm의 속도로 흔들면서 30분간 보관하였다. 이후 흡출과 3회 세척을 반복하고 기질 100 μ l를 분주한 후 20분간 18~25°C의 암실 회전판에서 350rpm의 속도로 흔들 다음, 곧 50 μ l의 stop solu-

tion을 분주하고, 2시간 이내에 분광광도계를 이용하여 450nm에서의 흡광도를 판독하여 혈청 IL-2 농도를 측정하였다.

(3) IL-6 측정

표준용액과 연구 대상 혈청을 용기에 각각 100 μ l씩 분주 후 100 μ l의 conjugate를 분주하여 18~25°C, 회전판 350rpm의 속도로 흔들면서 120분간 보관하였다. 흡출 및 세척 후 기질 200 μ l를 분주하고 다시 18~25°C의 암실 회전판에서 350rpm의 속도로 흔들면서 30분간 보관한 이후 곧 50 μ l의 stop solution을 분주하고, 2시간 이내에 분광광도계를 이용하여 405~414nm 범위 내에서 흡광도를 판독하여 혈청 IL-6 농도를 측정하였다.

2) 혈청 cortisol 농도 측정

수집된 혈청 중 100 μ l를 취하여, TDx/TDxFx Cortisol Assay Kit(Abbott Laboratories, USA)를 이용하여 Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) 방법으로 혈청 cortisol 농도를 측정하였다.

3) 우울증상과 스트레스 생활사건의 양

우울증상과 스트레스 생활사건의 양은 두 명의 정신과 의사가 반구조화된(semi-structured) 면담을 통해 평가하였다. 우울증상의 정도를 평가하기 위해서 17항목의 Hamilton Rating Scale for Depression(HAM-D)⁴⁹⁾를 사용하였다. HAM-D는 혈청 interleukin의 농도 측정을 위해 채혈하기 전에 평가하였다. 측정된 총점이 7이하인 경우를 정상, 8이상인 경우를 우울증으로 구분하였다⁵⁰⁾. 또 Holmes와 Rahe⁵¹⁾에 의하여 개발된 Schedule of Recent Experience(SRE)를 이용하여, 지난 1년간 경험한 스트레스 생활사건의 빈도를 측정하고, 생활사건의 가중치에 따라 환산한 점수를 합산하여 정량화하였다.

4) 통계 분석

대상 환자와 대조군의 성별, 결혼 상태, 교육 수준, 중등도 이상인 우울증 환자 수 등은 Pearson Chi-square 검정으로 비교하였다. 두 군의 연령, 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6 농도, 혈청 cortisol 농도, 우울증상의 정도(HAM-D), 스트레스 생활사건의 양(SRE) 등은 t-test로 비교 분석하였다. 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6 농도, 혈청 cortisol 농도, 우울증상의 정도(HAM-

Table 1. Demographic characteristics of subjects

		FGID (N=20)	Controls (N=20)	χ^2	p
Sex	Male	9(45%)	8(40%)	0.102	0.749
	Female	11(55%)	12(60%)		
Marital status	Married	15(75%)	14(70%)	3.422	0.331
	Single or separated	5(25%)	6(30%)		
Education	Low(≤9 yrs)	8(40%)	9(45%)	3.534	0.316
	High(>9 yrs)	12(60%)			

Two groups did not differ on any variable. Pearson Chi-square test
FGID : functional gastrointestinal disorders

D), 스트레스 생활사건의 양(SRE) 간의 상관관계는 Pearson correlation test로 검증하였다. 계산은 SPSS 10.0 for Windows를 이용하였고, 유의수준 0.05로 양측 검증하였다.

결 과

1. 인구학적 특성

대상 환자들의 평균 연령은 42.5±14.7세이었으며, 대조군의 경우 41.4±13.0세로 두 군 간의 차이는 없었다. 대상 환자와 대조군의 성별, 결혼상태, 학력 등의 인구통계학적인 특성은 Table 1에 요약하였다. 성별, 학력, 결혼상태에 있어서도 두 군 간 차이는 없었다.

2. 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6 농도

기능성 위장관 장애 환자들의 혈청 IL-1 β 의 농도는 13.89±9.69pg/ml(평균 표준편차)로 대조군의 32.09±12.31pg/ml에 비해 유의하게 낮았다($t=-5.198$, $p<0.001$). IL-2는 기능성 위장관 장애 환자들이 0.12±0.26pg/ml로, 0.96±1.10pg/ml인 대조군에 비해 유의하게 낮았다($t=-3.338$, $p=0.003$). 그러나 IL-6는 각각 8.42±6.92pg/ml, 9.00±3.58pg/ml로 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다($t=-0.335$, $p=0.740$) (Table 2, Fig. 1).

3. 혈청 cortisol 농도, 우울증상 및 스트레스 생활사건의 양

1) 혈청 cortisol 농도

기능성 위장관 장애 환자군의 혈청 cortisol의 농도

Table 2. Serum levels of IL-1 β , IL-2, and IL-6 in FGID patients and healthy controls

	FGID (N=20)	Controls (N=20)	t	p
IL-1 β (pg/ml)	13.89±9.69	32.09±12.31	-5.198	0.000**
IL-2 (pg/ml)	0.12±0.26	0.96±1.10	-3.338	0.003*
IL-6 (pg/ml)	8.42±6.92	9.00±3.58	-0.335	0.740

mean±SD

* : $p<0.01$, ** : $p<0.001$, t-test, two-tailed

FGID : functional gastrointestinal disorders

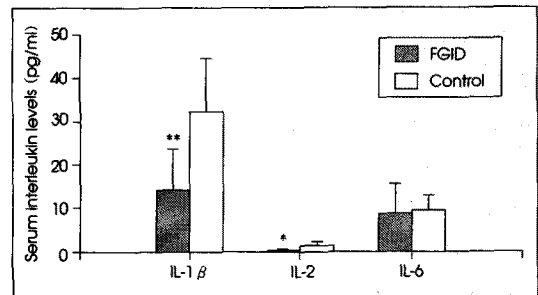


Fig. 1. Serum levels of IL-1 β , IL-2 and IL-6 in Functional gastrointestinal disorders (FGID) and normal controls. mean±SD, * : $p<0.01$, ** : $p<0.001$, t-test, two-tailed.

는 11.81±5.87 μ g/dL이었고, 대조군의 7.49±3.58 μ g/dL보다 유의하게 높았다($t=2.805$, $p=0.009$) (Table 3).

2) 우울증상의 정도

우울증상의 정도를 HAM-D로 평가하였을 때 기능성 위장관 장애 환자군의 HAM-D 점수는 16.15±9.90으로서 대조군에서의 2.70±2.11에 비해 유의하게 높았다($t=5.945$, $p<0.001$) (Table 3).

3) 스트레스 생활사건의 양

SRE를 이용하여 스트레스 생활사건을 정량화 하였을 때, 기능성 위장관 장애 환자군의 평균 총점은 247.70±186.58이었으며, 대조군의 경우 132.85±114.03으로 유의한 차이를 보였다($t=2.349$, $p=0.024$) (Table 3).

4. 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6 농도, 혈청 cortisol 농도, 우울증상의 정도, 스트레스 생활사건의 양 및 연령 등의 상관관계

기능성 위장관 장애 환자군에서 혈청 IL-1 β , IL-2, IL-6 농도, 혈청 cortisol 농도, 우울증상의 정도 (HAM-D) 및 스트레스 생활사건의 양(SRE) 및 연

Table 3. Serum cortisol levels, Hamilton rating scale scores for depression(HAM-D), and total amounts of stressful life events in FGID patients and healthy controls

	FGID (N=20)	Controls (N=20)	t	p
Cortisol (μ g/dL)	11.81 \pm 5.87	7.49 \pm 3.58	2.805	0.009**
HAM-D	16.15 \pm 9.90	2.70 \pm 2.11	5.945	0.000**
SRE	247.70 \pm 186.58	132.85 \pm 114.03	2.349	0.024*

mean \pm SD

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, t-test, two-tailed

FGID : functional gastrointestinal disorders, HAM-D : Hamilton rating scale for depression, SRE : schedule of recent experience

Table 4. Correlation coefficients between IL-1 β , IL-2, IL-6, cortisol, HAM-D, SRE and age in FGID patients

	IL-1 β	IL-2	IL-6	Cortisol	HAM-D	SRE
IL-2	-0.153					
IL-6	-0.155	-0.268				
Cortisol	-0.335	-0.229	0.577**			
HAM-D	-0.426 [†]	0.520*	0.192	0.502*		
SRE	-0.214	-0.299	0.527*	0.197	0.013	
Age	-0.396	-0.219	-0.226	0.099	0.119	-0.074

[†] : $p < 0.1$, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$; Pearson correlation test, two-tailed

FGID : functional gastrointestinal disorders, HAM-D : Hamilton rating scale for depression, SRE : schedule of recent experience

령 등의 상관관계는 Table 4에 기술하였다. 환자들에서 IL-2는 우울증상의 정도와 정 상관관계(Pearson's coefficient $r=0.520$, $p=0.019$), IL-6는 혈청 cortisol($r=0.577$, $p=0.017$) 및 스트레스 생활사건의 양($r=0.527$, $p=0.008$)과 정 상관관계가 있었다. 환자들에서 우울증상의 정도가 심할수록 혈청 cortisol 농도도 높았다($r=0.502$, $p=0.024$). IL-1 β 는 우울증상의 정도와 역 상관하는 경향이 있었다($r=0.426$, $p=0.061$).

대조군을 포함한 전 집단을 대상으로 이들 변인들의 상관관계를 보면 IL-1 β 는 우울 정도($r=-0.599$, $p < 0.001$), 스트레스 생활사건의 양($r=-0.430$, $p=0.006$), 혈청 cortisol($r=-0.389$, $p < 0.013$) 등과 유의하게 역 상관하였다. IL-6는 혈청 cortisol과 유의한 정 상관관계가 있었다($r=0.407$, $p=0.009$). 또 혈청 cortisol은 우울 정도와도 유의하게 정 상관하였다($r=0.533$, $p < 0.001$).

고 찰

본 연구 결과 기능성 위장관 장애 환자들의 혈청 IL-1 β 와 IL-2 농도는 정상 대조군에 비해 유의하게

감소되어 있었으나 혈청 IL-6 농도는 차이가 없었다. 기능성 위장관 장애 환자들은 대조군에 비해 혈청 cortisol 농도가 유의하게 더 높았고, 우울증상이 유의하게 더 심하였으며, 스트레스 생활사건의 양 또한 유의하게 더 많았다.

이전의 연구들에서 IL-1 β 는 위장관의 기능에 여러 가지 영향을 미치는 것으로 알려져 왔다. 동물실험 결과 IL-1 β 는 중추신경계 경로에 작용하여 위장관 운동의 변화에 관여하며³⁵⁾, 농도-의존적으로 위 기저부를 이완시키기도 한다²⁹⁾. 또 IL-1 β 는 중추신경계에 작용하여 위산 분비를 억제하며⁴⁶⁾, 결과적으로 위-십이지장 궤양에 대하여 보호 작용을 하는 것으로 추정된다⁵²⁾. 따라서 기능성 위장관 장애 환자들에서 혈청 IL-1 β 농도가 감소되어 있었던 본 연구 결과는 환자들에서 IL-1 β 에 의한 위장관의 운동 촉진과 위산 분비 억제 효과에 변화가 초래되었을 수 있음을 시사한다고 하겠다.

IL-2 치료를 받고 있는 암 환자에서 위장관 불쾌감을 일으킬 뿐 아니라³⁶⁾ 결장 천공, 장관의 허혈성 괴사와 미만성 궤양 등의 합병증을 유발한다든지⁵³⁾, 동물실험에서 IL-2와 IL-12를 병합 투여하였을 때 결장 상피세포의 apoptosis를 일으킨다는 보고⁵⁴⁾ 등은

고용량의 IL-2가 위장관에 독성 작용을 할 수 있음을 시사한다. 반면, 다양한 형태의 장관 손상시 IL-2가 장관 상피세포의 기능을 보전한다는 연구나⁵⁵⁾ IL-2가 결핍된 경우 경한 국소적인 장관 염증이 발생한다는 동물 실험 결과도⁵⁶⁾ 있다. 본 연구 결과에서는 기능성 위장관 장애 환자의 혈청 IL-2 농도가 대조군에 비해 저하되어 있었는데, 이는 IL-2의 감소에 의해 장관 상피 세포의 기능 이상이 유발되었거나 임상 검사에서 드러나지 않는 경한 국소 미세 염증이 발생하여 위장관 증상이 초래되었을 가능성을 보여주는 소견이다.

개체가 신체적 혹은 정신적 스트레스에 노출되었을 때 일어나는 스트레스 반응은 여러 물질들에 의해 매개된다. 신체적 스트레스로서 국소 염증을 예로 들면, 염증 부위에서 생산되는 IL-1과 IL-6, TNF- α 등이 가장 중요한 물질들이다⁵⁷⁾. 이들 cytokine은 독립적으로 또는 서로 상승적으로 HPA 축을 자극하며²⁶⁾, IL-1과 TNF- α 는 IL-6의 분비를 자극하는 반면, IL-6는 역으로 IL-1과 TNF- α 를 억제한다⁵⁸⁾. HPA 축의 활성화에 따라 항진된 glucocorticoid는 면역세포의 glucocorticoid type II 수용체 민감도에 따라 TNF- α , IL-1, IL-6의 생산을 다른 강도로 억제하는데, 중등도의 민감도를 가진 IL-1은 glucocorticoid에 의해 억제되나 IL-6는 상대적으로 덜 억제된다²⁶⁾. Glucocorticoid에 의한 IL-6 억제에 대한 저항 효과는 IL-1에 의해 IL-6 유리가 자극될 경우에 주로 일어나며, 이는 특히 중추신경계에서 더 두드러진다⁵⁹⁾.

Glucocorticoid는 유전자 발현, 전사(transcription), 번역(translation), 번역 후 과정(post-translational processing), 단백질 분비, cell progenitor의 증식과 분화 등 다양한 기전을 통해 면역 반응을 조절하는데, 스트레스 하에서의 면역 반응 억제는 많은 부분이 cytokine 억제를 통해 일어난다²⁶⁾. 예를 들면, glucocorticoid는 말초 단핵구의 분화와 기능을 감소시키거나, T 임파구의 증식을 억제함으로써 IL-1 β 의 생산을 억제하는데⁶⁰⁾, 그 기전은 mRNA의 전사 과정에서의 조절에 의한 것으로 추정된다⁶¹⁾. Glucocorticoid는 뇌에서도 IL-1 β 의 합성과 활성을 조절하는데⁶²⁾, 적어도 일부는 과도한 IL-1 β 에 의한 신경손상을 방어하는 역할을 한다고 알려져 있다⁶³⁾. 스트레스 반응에서 IL-2는 임파구의 기능을 저하시키는데⁶⁴⁾, glucocorticoid가 IL-2와 IL-2 수용체의 생산을 직접 억제하거

나 IL-2 합성을 억제함으로써 간접적으로 임파구의 증식과 활성을 감소시킨다²⁶⁾.

스트레스성 생활사건 경험과 같은 정신적 스트레스는 시상하부에서의 CRH 유리 또는 청반(locus ceruleus)의 NE 활성화를 통해 HPA 축을 활성화시킨다²⁶⁾. 우울증에서는 mitogen에 대한 임파구의 반응이 저하되고⁶⁵⁾, 자연 살해 세포(natural killer cell)의 세포독성이 감소되며⁶⁶⁾, 저하된 IL-1 β , IL-2 생산능이 항우울제 치료 후에 증가되는⁴⁵⁾ 등 면역기능이 저하되어 있다. 이러한 소견은 우울증에서 HPA 축이 활성화되어 있는 것과, glucocorticoid의 상승이 세포성 면역을 억제하는 것과도 관련될 것으로 생각된다^{26,67)}.

한편 Crowell⁶⁸⁾은 위장관 기능에 대한 자율신경계의 조절이 5-HT, NE, DA 등 신경전달물질의 작용을 통해서 이루어지며, 특히 5-HT₃와 5-HT₄ 수용체에 작용하는 5-HT가 위장관 운동과 분비의 시작에 관여한다고 주장하였다. 미주신경에 의한 위장관 운동과 위산 분비가 5-HT 수용체에 대한 길항작용에 의해 감소된다는 주장이나⁶⁹⁾, 5-HT, 5-HT₃, 5-HT₄ 수용체를 기능성 위장관 장애의 치료를 위한 표적 중 하나로서 제안한 최근의 견해는⁷⁰⁾ 기능성 위장관 장애에 있어서 5-HT의 역할을 지지하는 소견들이라 하겠다. IL-1이 중추신경계에서 5-HT, NE, DA의 유리를 자극하며⁴⁵⁾, 이들 신경전달물질이 우울증의 원인으로 관여하는 점을 고려할 때, IL-1은 자율신경계와 중추신경계에서 기능성 위장관 장애와 우울증의 연관성에 관여할 수 있다. 본 연구에서 기능성 위장관 장애 환자들은 대조군보다 우울증상의 정도가 더 높았는데, 이 결과는 기능성 위장관 장애가 우울증과 관련이 있다는 여러 견해들²⁻⁵⁾을 지지한다.

연구 결과 기능성 위장관 장애 환자들은 우울증상을 수반하면서 IL-1 β 와 IL-2 농도는 대조군보다 더 낮았다. 이는 우울증에서 IL이 상승되어 있다는 여러 보고들³⁷⁻⁴⁰⁾과 상충한다. 그러나 우울증에서 IL의 증가는 질병 급성기의 비특이적인 반응일 수 있으며^{71,72)}, 최근 감염 여부나 약물 복용 뿐만 아니라 나이, 성별, 신체비만지수, 흡연 등의 변인들의 영향을 배제하고 분석한 연구 결과들에서는 IL의 상승을 보이지 않았다⁴⁴⁾.

따라서 기능성 위장관 장애에서는 정신적 스트레스나 우울증에 의한 HPA 축의 활성화와 관련된 세포성 면역기능이 저하되어 있다⁷³⁾고 가정해 볼 수 있겠다.

기능성 위장관 장애 환자들은 스트레스성 생활사건 경험, 우울점수 및 혈청 cortisol 농도가 대조군보다 높을 뿐만 아니라, 우울정도와 혈청 cortisol 농도 간에 유의한 상관관계를 보이면서, 혈청 IL-1 β 와 IL-2 농도는 낮았고, 우울증상이 심할수록 혈청 IL-1 β 농도가 더 낮았다는 결과에서 보듯이 본 연구는 부분적으로 이 가설을 지지한다고 하겠다.

한편 기능성 위장관 장애 환자군의 혈청 IL-2 농도는 우울증상이 심할수록 높았는데, 이는 우울증에서 IL-2 생산능이 저하되어 있고³⁷⁾, 우울증의 동물모형 중 하나인 후신경구 절제술을 한 쥐에게 IL-2를 투여하면 우울관련 행동이 호전된다는 보고⁷⁴⁾와도 상충된다. 이번 연구에서 환자군의 IL-2 농도는 매우 낮게 측정되었는데, 한 여성 환자의 경우 IL-2 농도만 유달리 높으면서, 우울점수도 높았다. 이 환자를 제외하면, 혈청 IL-2 농도와 우울증상 간의 상관관계는 유의하지 않았다. 이 결과에 대해서는 대상자 수를 늘리거나, mitogen에 대한 임파구의 증식 반응이나 cytokine 생산능을 조사함으로써 다시 연구해 보아야 한다.

연구 결과 IL-6 농도는 대조군과 차이가 없었는데, IL-6의 경우 IL-1이나 IL-2에 비해 glucocorticoid에 대한 민감도가 낮기 때문일 수 있다²⁶⁾. 오히려 IL-6 농도와 혈청 cortisol 농도 간에는 유의한 정 상관관계가 있었다. 이는 IL-6이 B 임파구 분화를 촉진함으로써 체액성 면역에 관여하고, glucocorticoid가 세포성 면역은 억제하나 체액성 면역은 항진시키는 것⁶⁷⁾과 관련이 있을 것으로 추정한다.

기능성 위장관 장애에서 항진된 glucocorticoid에 의하여 세포성 면역이 억제되어 있다면, IL-1 β 와 IL-2가 혈청 cortisol 농도와 역 상관관계를 보일 것이라고 기대할 수 있으나 본 연구 결과는 그렇지 않았다. 이는 cortisol뿐만 아니라 cytokine의 농도도 일주기에 영향을 받는다는 점을 고려할 때⁶⁷⁾, 채혈시간을 모든 대상자들에서 정확히 일치시키지 못한 본 연구의 제한점과 관련될 수 있다고 본다. 물론 catecholamine, serotonin, substance P, vasoactive intestinal peptide, prolactin 등 IL이나 cortisol의 농도에 영향을 미치는 많은 다른 요인들이 있다는 점도 고려해야 한다⁷⁵⁾.

이 외에도 본 연구는 여러 제한점을 지니고 있다. 우선 대상군의 수가 적으며, 나이와 성별 같은 임상적 요인을 충분히 반영하지 못했으며, cytokine이나 cortisol

에 영향을 줄 수 있는 요인인 음주, 흡연, 커피 등의 경우, 비록 검사일 이전 3일간 중단하였지만, 그 이전 섭취량이나 변화에 대해서 조사하지 못했다. 이번 연구에서 측정된 cortisol 농도가 HPA 축의 활성도를 직접 반영한다고 보기 어려우며, 따라서 향후 연구에서는 CRH나 ACTH 등의 영향을 함께 연구하여야 하고, cytokine 연구에 있어서 필요한 다른 여러 방법들을 이용한 연구를 통하여 비교해 보아야 한다. 부가하여, 임상적인 질병의 경과나 증상의 특징에 따른 IL과 HPA 축의 활성도에 관한 조사도 필요하다고 하겠다.

요약하면, 우선 기능성 위장관 장애는 우울증 및 스트레스와 관련되며, 이들 환자에서 우울증과 스트레스가 높을수록 cortisol도 상승되어 있었다. 또, 기능성 위장관 장애 환자에서 혈청 IL-1 β , IL-2는 감소되어 있으며 IL-6는 변화가 없었는데, 이는 우울증과 스트레스 및 위장관의 기능변화에 IL이 관여할 것이라는 이전의 연구들과 상통한다. 그러나 이들 IL의 변화에 cortisol을 포함한 다른 어떤 기전과 요인들이 관여하는지는 알 수 없으며, 이에 대해서는 부가적인 연구를 필요로 한다.

REFERENCES

- 1) Mitchell CM, Drossman DA(1987) : Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 92 : 1282-1284
- 2) Yates WR(2000) : Psychological factors affecting medical conditions : Gastrointestinal disorders. In Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th Ed., Ed by Benjamin J. Sadock and Virginia A. Sadock, Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, pp1775-1786
- 3) Lloyd GG(1997) : Depression and gastrointestinal and liver disorders. In *Depression and Physical Illness*. Ed by Robertson MM and Katona CLE, Chichester, John Wiley and Sons, pp293-304
- 4) Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ, McNeil D, Piper DW(1986) : Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. *Gastroenterology* 90 : 886-892
- 5) Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ, Li L, Amos D, Tirenek G(1990) : Psychiatric illness and irritable bowel syndrome : A comparison with inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry* 147 : 1656-1661

- 6) Drossman DA (1998) : Psychosocial factors in gastrointestinal disorders. In Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease : Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 6th Ed., Ed by Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt, Marvin H Sleisenger, Philadelphia, PA, WB Saunders Company, pp69-79
- 7) Folk DG, Kinney FC (1995) : Gastrointestinal conditions. In *Psychological factors affecting medical conditions*. Ed by Stoudemire A, Washington DC, American Psychiatric Press, pp99-122
- 8) Fone DR, Horowitz M, Maddox A, Akkermans LM, Read NW, Dent J (1990) : Gastroduodenal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress. *Gastroenterology* 98 : 1155-1161
- 9) McRae S, Younger K, Thompson DG, Wingate DL (1982) : Sustained mental stress alters human jejunal motor activity. *Gut* 23 : 404-409
- 10) Monnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglou E, Rose M, Klapp B, Wiedenmann B, Heymann-Monnikes I (2001) : Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 19 : 201-211
- 11) Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR (1982) : Perturbation of gastric emptying and duodenal motility through the central nervous system. *Gastroenterology* 83 : 1200-1206
- 12) Camilleri M, Malagelada JR, Kao PC, Zinsmeister AR (1986) : Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 31 : 1169-1177
- 13) Magni G, Di Mario F, Bernasconi G, Mastroianni G (1987) : DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. *Am J Psychiatry* 144 : 1222-1223
- 14) Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR (1991) : The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 101 : 999-1006
- 15) Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, Talley N J (1998) : Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia *Gut* 42 : 501-506
- 16) Muth ER, Koch KL, Stern RM, Thayer JF (1999) : Effect of autonomic nervous system manipulations on gastric myoelectrical activity and emotional responses in healthy human subjects. *Psychosom Med* 61 : 297-303
- 17) Chua A, Keating J, Hamilton D, Keeling PW, Dinan TG (1992) : Central serotonin receptors and delayed gastric emptying in non-ulcer dyspepsia. *Br Med J* 305 : 280-2
- 18) Glavin GB (1992) : Dopamine : a stress modulator in the brain and gut. *Gen Pharmacol* 23 : 1023-1026
- 19) Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Famiolini B, Bremer J, Karas J (1994) : Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology*. 106 : 945-950
- 20) Hornsby PJ (2001) : Receptors and transmission in the brain-gut axis. II. Excitatory amino acid receptors in the brain-gut axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280 : G1055-1060
- 21) Williams RM, Berthoud HR, Stead RH (1997) : Vagal afferent fibres contact mast cells in rat small intestinal mucosa. *Neuroimmunomodulation* 4 : 266-270
- 22) Santos J, Yang PC, S derholm JD, Benjamin M, Perdue MH (2001) : Role of mast cells in chronic stress induced epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 48 : 630-636
- 23) Rabin BS (1999) : Overview of the function of the immune system. In *Stress, Immune Function, and Health. The Connection*. New York, NY, Wiley-Liss, pp9-19
- 24) Dunn AJ (1995) : Psychoneuroimmunology : introduction and general perspectives. In *Stress, the Immune system and Psychiatry*. Ed by Leonard BE and Miller K, John Wiley & Sons, Chichester, pp1-16
- 25) Leonard BE (1995) : Stress and the immune system : Immunological aspects of depressive illness. In *Stress, the immune system and psychiatry*. Ed by Leonard BE and Miller K, John Wiley & Sons, Chichester, pp113-136
- 26) O'Conner TM, O'Halloran DJ, Shanahan F (2000) : The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : from molecule to melancholia. *QJM* 93 : 323-333
- 27) Dantzer R, Mormede P (1995) : Psychoimmunology of stress. In *Stress, the immune system and psychiatry*. Ed by Leonard BE and Miller K, Chichester, John Wiley & Sons, pp48-83
- 28) Maes M, Song C, Lin A, Jongh R, Gastel AV, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharp S, Smith RS (1998) : The effects of psychological stress on humans : increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10 : 313-318
- 29) Saperas ES, Yang H, Rivier C, Tache Y (1990) : Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit

- acid secretion in rats. *Gastroenterology* 99 : 1599-1606
- 30) Beales IL(2002) : Effect of interleukin-1 β on proliferation of gastric epithelial cells in culture. *BMC Gastroenterology* 2 : 7
 - 31) Hierholzer C, Kalff JC, Chakraborty A, Watkins SC, Billiar TR, Bauer AJ, Tweardy DJ(2001) : Impaired gut contractility following hemorrhagic shock is accompanied by IL-6 and G-CSF production and neutrophil infiltration. *Dig Dis Sci* 46 : 230-241
 - 32) van Miert AS, Kaya F, van Duin CT(1992) : Changes in food intake and forestomach motility of dwarf goats by recombinant bovine cytokines (IL-1 β , IL-2) and IFN- γ . *Physiol Behav* 52 : 859-864
 - 33) Kelles A, Janssens J, Tack J(2000) : IL-1 β and IL-6 excite neurones and suppress cholinergic neurotransmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Neurogastroenterol Motil* 12 : 531-538
 - 34) Fargeas MJ, Fioramonti J, Bueno L(1993) : Central action of interleukin 1 β on intestinal motility in rats : mediation by two mechanisms. *Gastroenterology* 104 : 377-383
 - 35) Montuschi P, Tringali G, Curro D, Ciabattoni L, Preziosi P, Navarra P(1994) : Evidence that interleukin-1 β and tumor necrosis factor inhibit gastric fundus motility via the 5-lipoxygenase pathway. *Eur J Pharmacol* 252 : 253-260
 - 36) Collins SM(1996) : The immunomodulation of enteric neuromuscular function : implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 111 : 1683-1699
 - 37) Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z (1999a) : Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry* 4 : 182-188
 - 38) Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebey M, Barak V(1999) : Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 40 : 171-176
 - 39) Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, DeJonckheere C, Raus J(1991) : Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 β and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr Scand* 84 : 379-386
 - 40) Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K(1996) : Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 64 : 161-167
 - 41) Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH(2001) : Raised level of plasma interleukin-1 β in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand* 103 : 226-228
 - 42) Maes M(2001) : Interleukin-1 β and the etiology of depression. *Acta Psychiatr Scand* 103 : 161-162
 - 43) Brambilla F, Maggioni M(1998) : Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 97 : 309-313
 - 44) Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmeyer T(1999) : Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission : effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 33 : 407-418
 - 45) Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H(1994) : Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 35 : 42-47
 - 46) Drossman DA(1999) : The Functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 45(Suppl II) : II1-II5
 - 47) Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ(1999) : Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 45(Suppl II) : II37-II42
 - 48) Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Miller-Lissner SA(1999) : Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 45(Suppl II) : II43-II47
 - 49) Hamilton M(1960) : A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 56-62
 - 50) Blacker D(2000) : Psychiatric rating scales. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed., Ed by Sadock BJ and Sadock VA, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, pp755-783
 - 51) Holmes TH, Rahe RH(1967) : The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 11 : 213-218
 - 52) Wallace JL, Keenan CM, Mugidge KG, Parente L (1990) : Reduction of the severity of experimental gastric and duodenal ulceration by interleukin-1 β . *Eur J Pharmacol* 186 : 279-284
 - 53) Rahman R, Bernstein Z, Vaickus L, Penetrante R, Arbuck S, Kopec I, Vesper D, Douglass HO Jr, Foon KA(1991) : Unusual gastrointestinal complications of interleukin-2 therapy. *J Immunology* 10 : 221-225
 - 54) Kaufman HL, Swartout BG, Horig H, Lubensky I (2002) : Combination interleukin-2 and interleukin-12 induces severe gastrointestinal toxicity and epithelial cell apoptosis in mice. *Cytokine* 17 : 43-52
 - 55) Dignass AU, Podolsky DK(1996) : Interleukin 2 mo-

- dulates intestinal epithelial cell function *in vitro*. *Exp Cell Res* 225 : 422-429
- 56) Schultz M, Tonkonoly SL, Sellon RK, Veltkamp C, Godfrey VL, Kwon J, Grenther WB, Balish E, Horak I, Sartor RB(1999) : IL-2-deficient mice raised under germfree conditions develop delayed mild focal intestinal inflammation. *Am J physiol* 276 : G1461-1472
 - 57) Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T(1990) : Biology of multifunctional cytokines : IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB J* 4 : 2860-2867
 - 58) Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T(1990) : Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 11 : 443-449
 - 59) Reyes TM, Coe CL(1998) : Resistance of central nervous system interleukin-6 to glucocorticoid inhibition in monkeys
 - 60) Baybutt HN, Holsboer F(1990) : Inhibition of macrophage differentiation and function by cortisol. *Endocrinology* 127 : 476-480
 - 61) Lew W, Oppenheim JJ, Matsushima K(1988) : Analysis of the suppression of interleukin-1 α and interleukin-1 β production in human peripheral blood mononuclear adherent cells by a glucocorticoid hormone. *J Immunol* 15 : 1895-1902
 - 62) Goujon E, Partnet P, Aubert A, Goodal G, Dantzer R(1995) : Corticosterone regulates behavioral effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 β in mice. *Am J Physiol* 269 : R154-R159
 - 63) Propes MJ, Johnson RW(1997) : Role of corticosterone in the behavioral effects of central interleukin-1 β . *Physiol Behav* 61 : 7-13
 - 64) Rabin BS(1999) : Studies of stressor-induced immune alteration. In *Stress, Immune Function, and Health. The Connection*. New York, NY, Wiley-Liss, pp166-185
 - 65) Kronfol Z, Silva J, Greden J, Gardner R, Carrol BJ (1983) : Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci* 33 : 241-247
 - 66) Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, Grant I(1990) : Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry* 27 : 22-30
 - 67) Petrovsky N(2001) : Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol* 79 : 350-357
 - 68) Crowell MD(2001) : The role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care* 7(8 Suppl) : S252-S260
 - 69) Varanasi S, Chi J, Stephens RL Jr(2002) : Methiothepin attenuates gastric secretion and motility effects of vagal stimulants at the dorsal vagal complex. *Eur J Pharmacol* 1 : 67-73
 - 70) Holzer P(2001) : Gastrointestinal afferents as targets of novel drugs for the treatment of functional bowel disorders and visceral pain. *Eur J Pharmacol* 19 : 177-193
 - 71) Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M(1997) : Interleukin-6(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia : comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247 : 228-233
 - 72) Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink R, Behnisch A, Kirchner H(1995) : Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol* 41 : 534-538
 - 73) Calabrese JR, Kling MA, Gold PW(1987) : Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression : focus on neuroendocrine regulation. *Am J Psychiatry* 144 : 1123-1134
 - 74) Song C, Leonard BE(1995) : Interleukin-2-induced changes in behavioral, neurotransmitter, and neuroimmunological parameters in olfactory bulbectomized rat. *Neuroimmunomodulation* 2 : 263-273
 - 75) Rabin BS(1999) : How does the hormonal response induced by stress alter the immune system? In *Stress, Immune Function, and Health. The Connection*. New York, NY, Wiley-Liss, pp187-227

Serum Levels of IL-1 β , IL-2 and IL-6 in Functional Gastrointestinal Disorders in Relation to Depression and Stressful Life Events

Si-Sung Park, M.D., Sang-Shin Lee, M.D., Moo-In Park, M.D.,
Ja-Young Koo, M.D., Je-Min Park, M.D., Myung-Jung Kim, M.D.

Department of Neuropsychiatry, Kosin University Medical College, Busan, Korea

Objectives : Stress induces alteration of gastrointestinal function in which interleukin(IL) and hypothalamo-pituitary-axis are involved. Depression again is associated with functional gastrointestinal disorders (FGID) and interleukins. The author attempted to look into the role of interleukins in the FGID also the association of depression and stress in this context.

Methods : Entered were 20 patients with FGID, diagnosed by Rome II criteria and 20 healthy controls. Depression was measured by Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), and stress of the last one year by Schedule of Recent Experience (SRE). Serum levels of IL-1 β , IL-2, IL-6 were measured by Enzyme-linked Immunosorbent Assay and serum cortisol by Fluorescence Polarization Immunoassay. The results were as follows :

Results :

1) Serum levels of IL-1 β , IL-2 were significantly lower in the patients with FGID than those in the controls, but level of IL-6 did not differ between two groups.

2) The patient group showed significantly higher level of serum cortisol as well as higher degrees of depression and stress.

3) Positive correlation was noted between depression and serum cortisol, and between depression and IL-2. A trend of negative correlation was seen between depression IL-1 β . Positive correlation was noted between SRE and IL-6 and IL-6 and serum cortisol.

Conclusions : It was concluded that FGID might be related to depression and stress. Changes of the interleukins might be involved with elevated cortisol level.

KEY WORDS : Functional Gastrointestinal Disorder · Depression · Stress · Interleukin · Cortisol.
