

# 무균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액과 혈청에서 Nitric Oxide, Macrophage Inflammatory Protein(MIP)-1 $\alpha$ , Lactoferrin 값의 비교

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

서 영 · 심정연 · 심재원 · 김덕수 · 정혜림 · 박문수

## Serum and Cerebrospinal Fluid(CSF) Nitric Oxide, Macrophage Inflammatory Protein-1 $\alpha$ and Lactoferrin Levels in Aseptic Meningitis

Young Seo, M.D., Jung Yeon Shim, M.D., Jae Won Shim, M.D.  
Deok Su Kim, M.D., Hye Lim Jung, M.D. and Moon Soo Park, M.D.

*Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** The pathologic mechanisms of central nervous system(CNS) injuries in human meningitis are not yet completely understood. Recent studies indicate that the host inflammatory responses are as important in brain damage as the infecting organisms and toxins. There have been some reports on the relationship of nitric oxide(NO), macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), and lactoferrin in bacterial meningitis, but few reports in aseptic meningitis. Thus, we investigated the concentrations of NO, MIP-1 $\alpha$  and lactoferrin in cerebrospinal fluid(CSF) and serum of patients with aseptic meningitis and control subjects and evaluated their relationship with other parameters of meningitis.

**Methods:** CSF and blood were obtained from 25 subjects with aseptic meningitis and 15 control subjects. After centrifugation, supernatants were stored at -70°C and we assayed the concentrations of NO, MIP-1 $\alpha$  and lactoferrin with the ELISA method. There were no patients with neurologic sequelae after being recovered from aseptic meningitis.

**Results:** Concentrations of CSF and serum NO, MIP-1 $\alpha$  were not increased in aseptic meningitis subjects compared to control subjects. Concentration of CSF lactoferrin was significantly elevated in patients with aseptic meningitis and concentration of serum lactoferrin was significantly decreased in patients with aseptic meningitis compared with those in control subjects( $P < 0.05$ ). CSF lactoferrin level was positively correlated with CSF WBC counts( $r_s = 0.449, P = 0.007$ ), especially with neutrophil counts( $r_s = 0.574, P < 0.001$ ) and CSF protein level( $r_s = 0.508, P = 0.002$ ).

**Conclusion:** Lactoferrin plays an important role in aseptic meningitis and may be released from neutrophils recruited from blood to the CSF through breakdown of blood-brain barrier. NO and MIP-1 $\alpha$  may not be important factors in the pathogenesis of aseptic meningitis without neurologic sequelae. (**Korean J Pediatr** 2005;48:48-54)

**Key Words:** Meningitis aseptic, Nitric oxide, Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , Lactoferrin

### 서 론

접수 : 2004년 8월 11일, 승인 : 2004년 9월 24일  
책임저자 : 심정연, 성균관대의대 강북삼성병원 소아과  
Correspondence : Jung Yeon Shim, M.D.

Tel : 02)2001-2200, 2528 Fax : 02)2001-2199  
E-mail : jyssim@samsung.co.kr

뇌수막염은 적절한 항생제 치료에도 불구하고 상당한 뇌 손상을 일으킬 수 있는 질환이다. 이런 중추신경계감염의 병리학적인 정보는 아직 미약하고 정확하게 규명된 바는 없지만 최근의 여

러 연구들이 병원균의 직접적인 침습보다는 숙주의 염증반응이 뇌 손상의 중요한 인자가 됨을 밝힘으로써 사이토카인이나 독소, 인터루킨(IL) 등이 뇌수막 염증반응을 유도한다고 밝혀져 있다<sup>1)</sup>. 세균성 뇌수막염이 있는 소아의 뇌척수액 내에서 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 IL-1 $\beta$  같은 사이토카인이 고농도로 존재한다는 보고가 이미 있었으며 이는 세균성 뇌수막염을 유발한 실험에서도 증명된 바 있다<sup>2)</sup>.

이와 같은 사이토카인들은 세균성 뇌수막염 시 중추신경계 내의 조직에서 형성되어 숙주 염증 반응에 중요한 역할을 하고 inducible nitric oxide synthase(iNOS)를 유발시켜 nitric oxide(NO)를 생성하며 이때 생성된 NO가 산소와 상호작용으로 자유라디칼을 만들어 뇌혈류량, 뇌압, 뇌실질 내 수분량을 증가시켜 뇌 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. NO 자체는 비교적 세포 독성이 적지만 자유라디칼은 세포 독성이 강해 여러 항산화 효소를 불활성화시키고, DNA 손상을 일으킨다<sup>4)</sup>. NO는 다른 염증성 질환보다 중추신경계감염 시 뇌척수액에서 증가됨이 보고된 바 있고<sup>5)</sup>, 또 세균성 뇌수막염의 뇌척수액에서 높아져있음이 확인되었다<sup>6)</sup>. 또한 macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ )는  $\beta$ -chemokine의 일종으로 활성화된 T 세포나 대식세포 등에서 분비되어 다시 T 세포와 대식세포를 자극시켜 중성구와 단핵구를 불러들이는 역할을 하여 발열이나 식욕감퇴, 상처치유를 야기하는 사이토카인<sup>7)</sup>으로 동물실험에서 세균성 뇌수막염시 뇌척수액 내 농도가 증가된다고 보고된 바 있다<sup>8)</sup>. 그러나, 인간의 뇌수막염에서의 역할은 잘 알려져 있지 않은 실정이고 더군다나 무균성 뇌수막염에서의 역할은 의견이 분분한 상태이다.

Lactoferrin은 철과 결합하여 항균효과를 가지는 폴리펩타이드로서 여러 선에서 분비되거나 중성구과립안에 존재한다<sup>9)</sup>. 중성구 활성화와 비특정 염증의 매개자로서 여러 역할을 하지만 대표적으로 첫째, 세포면역을 조절해서 대부분의 감염이나 종양으로부터 보호하는 역할을 하고, 두 번째는 세균이나 바이러스가 성장하는데 필요한 철분과 결합하여 성장원을 차단함으로써 항균효과를 나타낸다<sup>10)</sup>. 폐렴이나 뇌수막염, 패혈증 같은 감염 시 혈장 lactoferrin의 농도가 증가되어 있음이 보고되었고<sup>11)</sup> 세균성 뇌수막염과 무균성 뇌수막염에서의 뇌척수액에서도 lactoferrin의 농도가 증가되어 있었다<sup>10)</sup>.

최근 세균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액내 NO, lactoferrin 측정에 관한 보고들이 있었으나, 무균성 뇌수막염에서 측정된 경우는 별로 없어서 이에 저자들은 무균성 뇌수막염 환자의 혈액과 뇌척수액에서 염증의 표지자인 NO, MIP-1 $\alpha$ , lactoferrin을 측정하여 비교하고, 다른 뇌수막염 관련인자들과의 상관관계를 비교분석하고, 단핵구와 중성구의 활성화와 뇌 손상을 동반하지 않았던 무균성 뇌수막염과의 관계를 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2002년 6월부터 7월까지 강북삼성병원 소아과 입원 환자 중 뇌수막 자극증상을 보인 40명을 대상으로 하여 입원 당일 뇌척수액 검사와 혈액검사를 시행하여 무균성 뇌수막염으로 진단된 25명을 뇌수막염군, 정상 소견을 보인 15명을 대조군으로 하였다.

### 2. 무균성 뇌수막염의 진단

38°C 이상의 발열, 두통, 구토, 경부 강직 등의 뇌막염의 임상 증상이 있으면서 뇌척수액 검사를 시행하여 백혈구수와 분획, 당, 단백농도 및 뇌압을 측정하였으며 혈액에서 백혈구수와 C-reactive protein(CRP)을 측정하였다. 뇌척수액 검사상 백혈구수가 생후 4주 미만의 신생아는 30/mm<sup>3</sup> 이상, 생후 4주 이상의 소아는 백혈구 5/mm<sup>3</sup> 이상을 보이면서 라텍스 응집검사와 그람 염색검사 및 배양검사서 음성을 보이며, 뇌척수액 당 농도가 혈액보다 2/3 이상인 경우를 무균성 뇌수막염으로 정의하였고, 뇌척수액 백혈구가 5/mm<sup>3</sup> 이하인 경우를 대조군으로 하였다.

### 3. NO, MIP-1 $\alpha$ , lactoferrin의 측정

혈액 및 뇌척수액 검체를 실온에서 10분간 2,000 rpm으로 원심분리 하여 영하 70도에서 보관 후, NO는 total Nitric Oxide assay(R&D, Minneapolis, Minnesota, USA)을 MIP-1 $\alpha$ 는 Quantikine<sup>®</sup> human MIP-1 $\alpha$  immunoassay(R&D, Minneapolis, Minnesota, USA)를 이용하였고, Lactoferrin은 BIOXYTECH<sup>®</sup> Lactof-EIA(Oxis, Portland, OR, USA)을 이용하여 측정하였다. NO와 MIP-1 $\alpha$ 의 최저 측정 가능 농도는 각각 1.35  $\mu$ mol/L, 10 pg/mL이었고, lactoferrin의 최저 측정 가능 농도는 1.0 ng/mL였다.

### 4. 통계학적 분석

통계 처리는 SPSS(ver. 10.0)를 사용하여 각 군간의 비교는 Mann-Whitney U test로 검정하였고, 각 군간의 변수 상관관계는 Spearman's correlation test를 사용하였다. 유의 수준은 P 값 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상환아의 연령분포 및 검사 소견

대상 환자 40명의 평균 연령은 무균성 뇌수막염군이 7.4 $\pm$ 3.7(평균 $\pm$ 표준편차)세, 대조군이 6.6 $\pm$ 2.9세였고, 총발열기간은 무균성 뇌수막염군이 2.3 $\pm$ 1.2일, 대조군이 1.9 $\pm$ 2.0일로 두 군간의 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 입원 당시 시행한 검사상 혈중 총백혈구수는 무균성 뇌수막염군 9,157 $\pm$ 3,854/mm<sup>3</sup>, 대

조군 9,998 $\pm$ 4,238/mm<sup>3</sup>이었고, CRP는 무균성 뇌수막염군이 1.2 $\pm$ 1.0 mg/dL, 대조군이 2.2 $\pm$ 4.7 mg/dL로 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다. 뇌척수액 검사상 평균 총 백혈구수가 무균성 뇌수막염에서 106.2 $\pm$ 98.3/mm<sup>3</sup>, 대조군에서 1.5 $\pm$ 1.9/mm<sup>3</sup>, 단백 농도가 무균성 뇌수막염에서 35.1 $\pm$ 12.7 g/dL, 대조군에서

23.1 $\pm$ 8.3 g/dL로 두 군간에 의미 있는 차이를 보였고, 뇌압은 무균성 뇌수막염군 15.1 $\pm$ 4.4 mmHg, 대조군 10.6 $\pm$ 3.9 mmHg, 당 농도는 무균성 뇌수막염군 65.1 $\pm$ 7.5 mg/dL, 대조군 68.1 $\pm$ 7.0 mg/dL로 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다(Table 1). 무균성 뇌수막염군에서 신경학적 후유증을 보인 경우는 없었다.

**Table 1.** Patient Profiles and Laboratory Findings in Each Groups

	Aseptic meningitis	Control	P-value
No.	25	15	NS
Age(year)	7.4 $\pm$ 3.7	6.6 $\pm$ 2.9	NS
Fever duration(day)	2.3 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 2.0	NS
Serum			
WBC(/mm <sup>3</sup> )	9,157 $\pm$ 3,854	9,998 $\pm$ 4,238	NS
CRP(mg/dL)	1.2 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 4.7	NS
CSF			
WBC count(/mm <sup>3</sup> )	106.2 $\pm$ 98.3	1.5 $\pm$ 1.9	<0.001
Protein(g/dL)	35.1 $\pm$ 12.7	23.1 $\pm$ 8.3	0.001
Glucose(mg/dL)	65.1 $\pm$ 7.5	68.1 $\pm$ 7.0	NS
Pressure(mmHg)	15.1 $\pm$ 4.4	10.6 $\pm$ 3.9	0.003

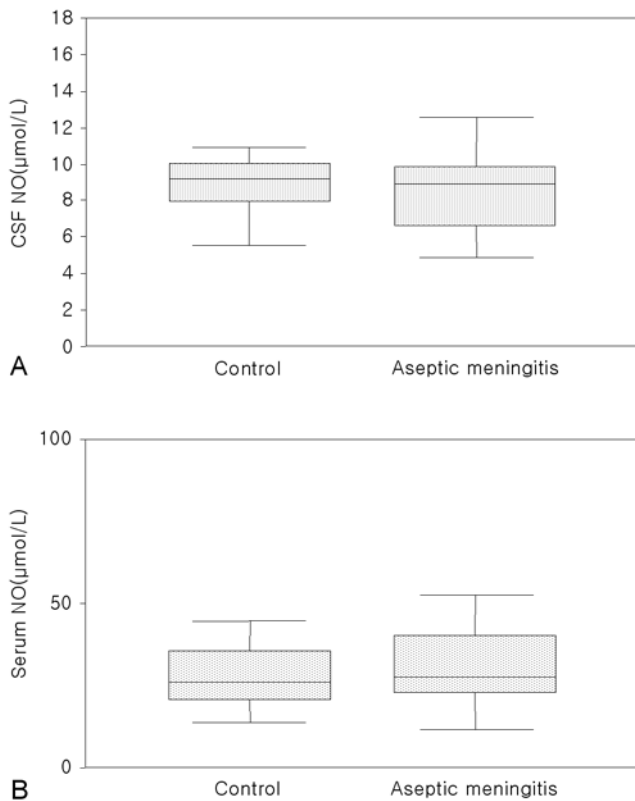
Values are expressed as mean  $\pm$  SD

**2. 혈청과 뇌척수액에서 NO 농도 비교**

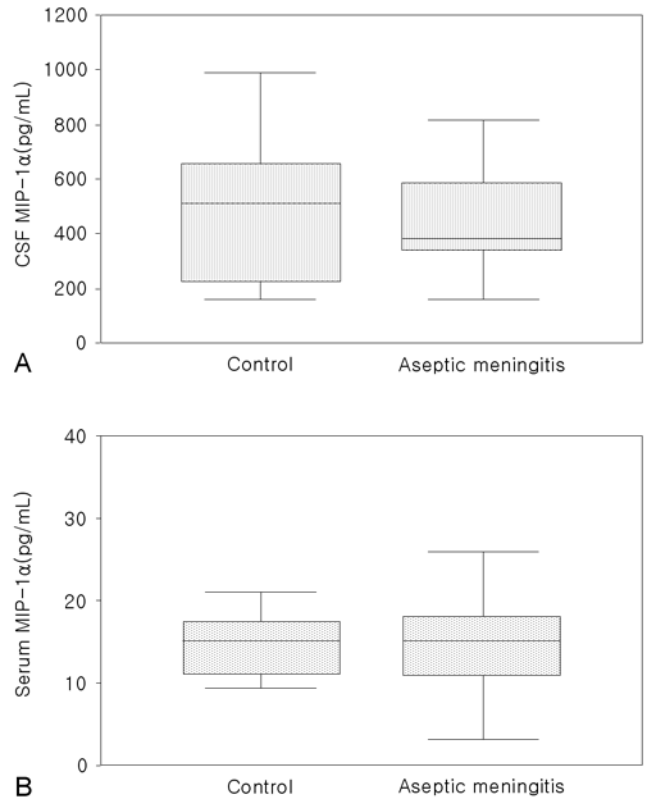
뇌척수액 NO의 농도는 뇌수막염군에서 8.8 $\pm$ 2.4  $\mu$ mol/L, 대조군은 8.9 $\pm$ 1.6  $\mu$ mol/L로 두 군간의 차이는 없었고, 혈청 NO의 농도 또한 뇌수막염에서 35.0 $\pm$ 30.0  $\mu$ mol/L, 대조군에서 30.5 $\pm$ 15.5  $\mu$ mol/L로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

**3. 혈청과 뇌척수액에서 MIP-1 $\alpha$  농도 비교**

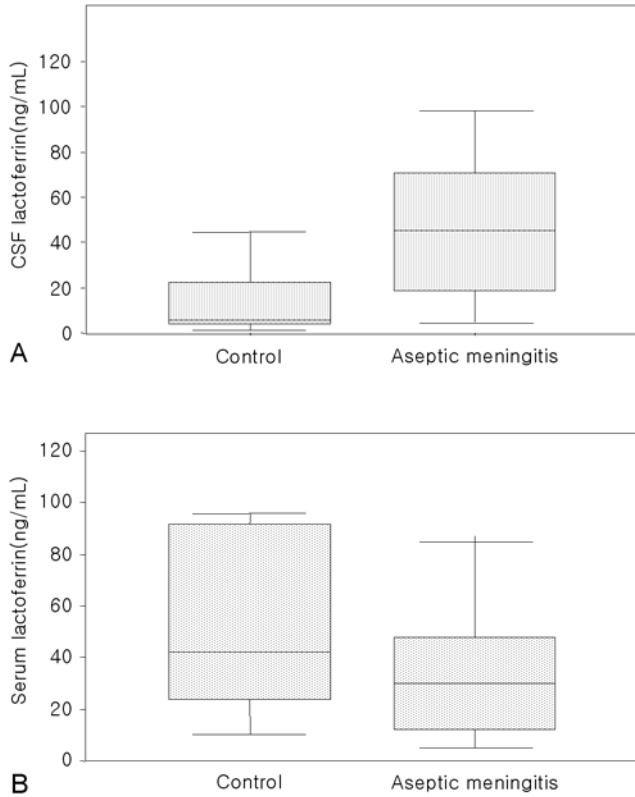
뇌척수액 MIP-1 $\alpha$ 의 농도는 뇌수막염에서 466.0 $\pm$ 207.0 pg/mL, 대조군에서 494.8 $\pm$ 269.2 pg/mL로 두 군간에 의미 있는 차이는 보이지 않았고, 혈청 MIP-1 $\alpha$ 의 농도, 또한 뇌수막염군에서 14.7 $\pm$ 5.3 pg/mL, 대조군에서 34.1 $\pm$ 77.2 pg/mL로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).



**Fig. 1.** Comparison of CSF nitric oxide(NO)(A) and serum NO(B) concentrations between patients with aseptic meningitis and control subjects. There were no differences of CSF and serum NO levels in two groups.



**Fig. 2.** Comparison of CSF macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )(A) and serum MIP-1 $\alpha$ (B) concentrations between patients with aseptic meningitis and control subjects. There were no differences of CSF and serum NO levels in two groups.



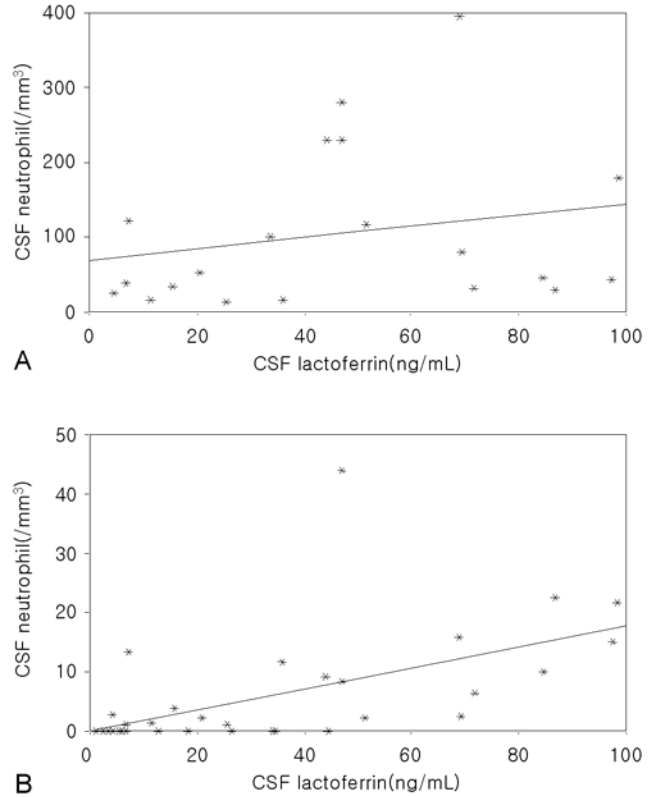
**Fig. 3.** Comparison of CSF lactoferrin(A) and serum lactoferrin(B) concentrations between patients with aseptic meningitis and control subjects. CSF lactoferrin levels were significantly higher in patients with aseptic meningitis than those in control subjects and serum lactoferrin levels were significantly decreased in patients with aseptic meningitis compared with those of control subjects.

**4. 혈청과 뇌척수액에서 lactoferrin 농도 비교**

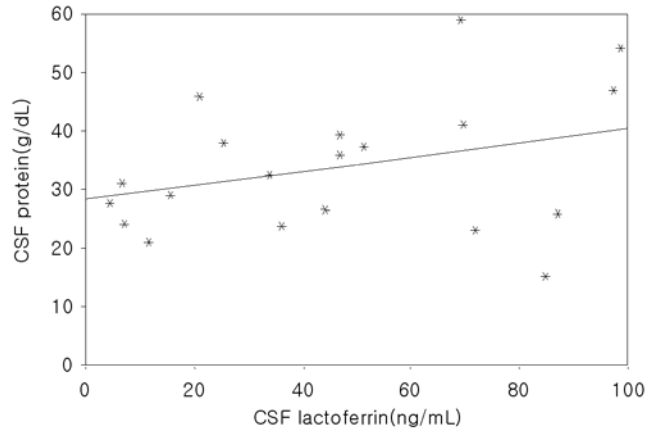
뇌척수액 lactoferrin의 농도는 뇌수막염에서  $46.4 \pm 31.2$  ng/mL, 대조군에서  $8.9 \pm 1.6$  ng/mL로 뇌수막염의 뇌척수액에서 의미 있는 증가를 보였고, 혈청 lactoferrin의 농도는 뇌수막염에서  $31.3 \pm 21.7$  ng/mL, 대조군에서  $50.5 \pm 30.5$  ng/mL로 뇌수막염 환자의 혈청에서 lactoferrin의 농도가 의미 있게 감소되었다 (Fig. 3).

**5. 뇌척수액에서 lactoferrin과 백혈구수, 특히 중성구수와 단백농도와의 상관관계**

뇌척수액의 lactoferrin의 농도는 뇌척수액의 백혈구수와 양의 상관관계를 보였고(Fig. 4A,  $r_s=0.449$ ,  $P=0.007$ ), 특히 뇌척수액 내 중성구수와 양의 상관관계를 보였으며(Fig. 4B,  $r_s=0.574$ ,  $P<0.001$ ), 또한, 뇌척수액내 단백농도와도 상관관계가 있었다 (Fig. 5,  $r_s=0.508$ ,  $P=0.002$ ).



**Fig. 4.** Correlation between CSF lactoferrin levels and CSF White Blood Cell(WBC) counts(A) and between CSF lactoferrin levels and CSF neutrophil counts in aseptic meningitis(B). There were significant positive correlations between CSF lactoferrin levels and CSF WBC counts( $r_s=0.449$ ,  $P=0.007$ ) and between CSF lactoferrin levels and CSF neutrophil counts( $r_s=0.574$ ,  $P<0.001$ ).



**Fig. 5.** Correlation between CSF lactoferrin levels and CSF protein levels in aseptic meningitis. There was significant positive correlation between them in the CSF( $r_s=0.508$ ,  $P=0.002$ ).

고 찰

NO는 혈관내피세포 유래 혈관 이완물질(endothelium derived relaxing factor, EDRF)로 생리적으로 혈관과 여러 장기의 평활근 이완 작용, 혈관 내피세포에 대한 백혈구 응집 억제, 평활근의 이동과 증식 억제, 혈소판 기능 억제작용 등의 기능을 한다<sup>15)</sup>. 대식세포를 포함한 여러 세포에서 극소량으로 유지되던 iNOS 발현은 저산소증 같은 병적 환경에서 증가되어 과도한 NO가 생성됨으로써 여러 조직에 손상을 입힌다<sup>16)</sup>. 즉, NO 생성의 생리적 조절이 장애를 받을 경우 NO는 쌍을 이루지 못한 전자자를 갖는 다른 종들과 반응하여 더욱 독성이 강한 2차 물질을 생성하여 치명적인 세포의 손상을 유발할 수 있다<sup>15, 16)</sup>. Tureen 등<sup>17)</sup>은 실험적으로 유발된 뇌수막염에서 NO가 당뇌척수액혈청비를 감소시키고 뇌척수압을 증가시킨다고 보고하였다. Kawashima 등<sup>18)</sup>에 의하면 인플루엔자 바이러스로 인한 뇌증 환자의 뇌척수액에서 NO가 증가되었고 특히, 단순한 인플루엔자 감염보다 중추신경계를 침범한 경우에 더 높았다. 그러나, NO의 직접적인 효과라기 보다는 산소와 NO의 상호작용에 의해 과산화라디칼이 세포독성을 초래한다고 보고하였다<sup>19)</sup>. 그리고 Furth 등과 Tsukahara 등은 세균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 NO<sub>x</sub>(NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>)가 증가되어 있다고 보고하여 NO의 직접적인 영향이 아닌 간접적인 영향임을 강조한 반면에, Tsukahara 등<sup>6)</sup>은 무균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 NO<sub>x</sub>의 농도는 정상임을 보고한 바 있다. 그리고 다른 연구에 따르면 뇌척수액 NO가 신경학적 예후가 안 좋은 경우에 증가됨을 보고하여 NO가 뇌실질 감염 후 예후에 대한 유용한 표지자가 될 수 있다고 하였다<sup>20)</sup>. Murawska 등<sup>21)</sup>에 의하면 무균성 뇌수막염의 뇌척수액 내 NO와 부가산물이 증가되어 있지 않다고 보고하고 이는 바이러스 인자가 산화제 생성을 증가시키지 않는다고 주장했다. 본 연구에서도 무균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액과 혈장에서 NO가 대조군과 큰 차이를 보이지 않아 예후가 좋았던 무균성 뇌수막염에서의 NO의 변화는 관찰할 수 없었다. 따라서 이런 결과를 종합해 보면 뇌척수액내 NO는 세균성 뇌수막염과 무균성 뇌수막염을 감별하기 위한 좋은 척도가 될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 NO는 휘발성이 강해 대부분 nitrite(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)와 nitrate(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)로 산화되어 직접 측정이 어려운 실정이다. 따라서, 본 연구에서도 NO<sub>3</sub><sup>-</sup>를 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>로 전환시켜 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>를 측정함으로써 NO 농도를 추정하고자 하였다. NO<sub>2</sub><sup>-</sup>를 측정함은 NO 농도를 간접적으로 반영하지만 직접 연관시킬 수 없는 한계가 있다. 또한, 본 연구에서는 세균성 뇌수막염이나 신경학적 후유증을 남긴 뇌수막염과 비교할 수 없었다.

MIP-1 $\alpha$ 는 내독소에 의해 자극이 된 후 대식세포에서 주로 생성되는 MIP-1의 두 가지 단백질(MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) 중 하나로 아직 확실하게 역할이 규명된 상태는 아니지만<sup>22)</sup> 염증의 매개자로서 중성구를 신속하게 불러들임으로써 국소염증반응을 일

으킨다고 알려졌다<sup>8)</sup>. MIP-1 $\beta$ 와는 달리 MIP-1 $\alpha$ 는 대식세포를 불러들이는 역할 뿐만 아니라 대식세포를 활성화시키는데도 관여하여 직, 간접적으로 사이토카인들인 TNF, IL-1 $\alpha$ , IL-6 등을 분비하게 한다<sup>22)</sup>. 또한, 뇌-혈관 장벽을 통과하여 중성구와 대식세포를 혈액에서 뇌척수액으로 불러들일 수 있는 능력이 있다고 알려져 있다<sup>2)</sup>. 세균성 뇌수막염과 무균성 뇌수막염의 초기 단계에는 뇌척수액내 중성구 증가가 특징인 점을 감안하면 초기 단계의 뇌수막염시 MIP-1 $\alpha$ 가 중요한 역할을 하리라 추측된다<sup>23)</sup>. 실제로 동물실험에서 MIP-1 $\alpha$ 를 뇌척수강내 투여 시 중성구 동원을 통해 염증반응을 일으키는 것으로 보고된 바 있다<sup>8)</sup>. 또한 세균성 뇌수막염과 무균성 뇌수막염의 급성기시 뇌척수액내 MIP-1 $\alpha$ 의 농도가 회복기에 비해 증가되어 있고 급성기 혈액내 MIP-1 $\alpha$ 의 농도는 급성기와 회복기에 감소됨이 보고된 바 있다<sup>23)</sup>. 본 연구에서는 무균성 뇌수막염의 뇌척수액과 혈장에서 MIP-1 $\alpha$ 를 대조군과 비교하였으나 두 군 사이에 큰 차이를 보이지 않았다. 뇌수막염군의 뇌척수액 중성구수와 MIP-1 $\alpha$ 의 농도 또한 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았고 혈액내 MIP-1 $\alpha$ 와 뇌척수액 MIP-1 $\alpha$ 의 농도와도 상관 관계를 보이지 않아 이 역시 예후가 좋았던 무균성 뇌수막염에서의 변화는 관찰할 수 없었다. 그러나, 본 연구에서는 급성기에만 검체를 채취하여 회복기와 비교할 수 없었던 단점이 있고, 세균성 뇌수막염이나 신경학적 후유증을 동반한 뇌수막염과는 비교할 수 없었다.

Lactoferrin은 우리 몸의 여러 부분에 존재하는 단백질로 대표적으로는 모유, 눈물, 타액 그리고 소변 등에서 발견되며 위장에서도 발견된다<sup>24)</sup>. 철과 결합하는 성질 때문에 장점막에서 철분을 흡수하는데 일정한 역할을 할 것이라고 여겨져 왔으며 자유철의 농도를 낮춤으로서 철을 필요로 하는 박테리아에게 정균 효과가 있는 것으로 알려져 왔다<sup>25)</sup>. 특히 불포화 lactoferrin은 그람 음성 세균의 세포 외막에 결합함으로써 지질다당질을 방출시켜 궁극적으로는 이러한 세균을 파괴시키게 된다<sup>26)</sup>. 또한 lactoferrin은 여러 바이러스 특히, human immunodeficiency virus, human cytomegalovirus 등에 항 바이러스 효과가 있는 것으로 보고되었다<sup>27, 28)</sup>. 그리고, natural killer 세포를 자극, 활성화시킴으로써 생쥐에 있어서 고형종의 성장을 저해하며, 전이된 폐암의 정도도 감소시키는 효과를 보여주었다<sup>29, 30)</sup>. 최근 일본에서는 대장암에 큰 효과가 있음이 보고되었다<sup>31)</sup>.

그 외, 중성구에도 존재하는데 염증반응 시 분비되는 것으로 보아 세포탐식이나 면역반응에 역할을 하는 것으로 보인다. 즉 대부분의 감염이나 종양으로부터 보호하고 결핍 시 억제된 면역반응을 초래하고 증가 시 과도한 면역반응을 초래한다<sup>24)</sup>. Lactoferrin은 또한 중성구를 내피세포나 다른 중성구에 부착시키는데도 관여하여 다른 cytokine보다 뇌척수액내 농도가 오랫동안 높게 유지될 수 있게 한다<sup>32)</sup>. Lactoferrin과 뇌수막염의 관계 또한 명백히 규명된 상태는 아니지만 중추신경계 감염 후 뇌-혈관 장막이 파괴되면 lactoferrin을 함유한 중성구들이 뇌척수액안으로 모이게 되어 lactoferrin이 중성구에서 배출되고 이후 세포담

식이나 면역반응을 일으키고, 중성구를 내피세포나 다른 중성구에 부착시켜 염증반응이 지속되도록 한다<sup>33)</sup>. 본 연구에서도 무균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액 lactoferrin 농도가 증가되어 있고, 혈장 내 농도는 대조군에 비해 의미 있게 감소되었다. 또한, 뇌척수액의 lactoferrin 농도는 뇌수막염시 뇌척수액의 백혈구수, 특히 중성구수와 비례하여 염증반응을 통해 손상 받은 뇌-혈관장막을 통해 혈액에서 유입된 중성구에서 분비되었을 가능성을 생각할 수 있다. 즉, 무균성 뇌수막염시 뇌척수액의 lactoferrin은 국소 염증반응이라기 보다는 전신 염증 반응에 의한 결과임을 시사한다고 할 수 있다. 또한, 뇌척수액 lactoferrin은 뇌척수액 단백질농도와도 비례하여 뇌-혈관 장막 붕괴 정도와 lactoferrin 농도가 상관관계가 있음을 암시하고 이는 붕괴된 뇌-혈관장막을 통해 혈액에서 뇌척수액으로 직접 유입되었을 가능성도 시사한다. 무균성 뇌수막염에서 lactoferrin의 역할은 숙주의 방어 기전을 담당할 것으로 생각되나, 염증 반응에 미치는 영향에 대해서는 앞으로 더 연구되어야 할 과제이다.

본 연구에서는 무균성 뇌수막염의 뇌척수액 lactoferrin의 의미 있는 증가를 보였고 이는 뇌척수액내 단백질농도와 백혈구수, 특히 중성구수와 의미 있는 상관관계를 보여 무균성 뇌수막염을 진단하는 지표로 유용함을 확인하였다. 하지만 임상적인 급성기와 회복기로 비교하지 못한 점과 측정 방법의 차이, 세균성 뇌수막염과 비교하지 못한 한계점이 있다. 앞으로 진단적 지표로 활용하기 위해서는 대상군수를 늘리고, 범위도 세균성, 무균성, 결핵성 뇌수막염으로 확대할 뿐만 아니라, 급성기3 및 회복기증상과의 상관 관계를 비교하여 치료에 대한 반응을 볼 수 있는 지표로 사용가능한지에 대한 연구도 필요하다. 또한, 신경학적 후유증을 동반한 뇌수막염에서도 조사가 이루어져 예후 예측 인자로서의 역할에 대한 더 많은 연구가 시행되어야 할 것이다.

**요 약**

**목적 :** 중추신경계감염의 병리학적인 정보는 아직 미약하고 정확하게 규명된 바가 없지만 최근의 여러 연구들에 의하면 병원균의 직접적인 침습보다는 숙주의 염증반응이 뇌 손상의 중요한 인자가 됨을 밝힘으로써 여러 사이토카인이나 독소, 인터루킨 등이 뇌수막 염증을 유도한다고 밝혀져 있다. 최근 세균성 뇌수막염에서 NO, MIP-1 $\alpha$ , lactoferrin의 역할에 대한 보고들이 있었으나 아직 무균성 뇌수막염 환자를 대상으로 한 보고는 별로 없었고 특히 국내에서 보고된 바는 없었다. 이에 저자들은 무균성 뇌수막염 환자의 혈액과 뇌척수액에서 NO, MIP-1 $\alpha$ , lactoferrin의 농도를 측정하여 대조군과 비교하고, 다른 뇌수막염 관련인자들 사이의 상관관계를 비교 분석하고자 하였다.

**방법 :** 2002년 6월부터 7월까지 강북삼성병원 소아과 입원 환자 중 발열과 뇌막자극증상을 보인 40명의 환아들을 대상으로 뇌척수액 검사를 시행하여, 무균성 뇌수막염 소견을 보인 25명을 뇌수막염군, 정상소견을 보인 15명을 대조군으로 하였다. 입

원당일 혈액과 뇌척수액을 채취하여 혈액에서 백혈구수와 CRP를 측정하고, 뇌척수액에서 백혈구수와 당, 단백질농도, 뇌압을 측정하였다. 나머지 혈액 및 뇌척수액 검체는 실온에서 10분간 2,000 rpm으로 원심 분리하여 영하 70도에서 보관 후 ELISA 방법을 이용하여 각각의 검체에서 일시에 NO, MIP-1 $\alpha$ , lactoferrin의 농도를 측정하였다. 무균성 뇌수막염군에서 신경학적 후유증을 보인 경우는 없었다.

**결 과 :**

- 1) 혈액과 뇌척수액의 NO의 농도는 대조군과 무균성 뇌수막염 사이에 차이를 보이지 않았다.
- 2) 혈액과 뇌척수액의 MIP-1 $\alpha$ 의 농도는 대조군과 무균성 뇌수막염 사이에 차이를 보이지 않았다.
- 3) 무균성 뇌수막염군의 뇌척수액 lactoferrin 농도는 대조군에 비해 의미 있게 증가되었으며 혈액 lactoferrin 농도는 대조군에 비해 의미 있게 감소되었다.
- 4) 뇌척수액 lactoferrin 농도는 뇌척수액 백혈구수( $r_s=0.449$ ,  $P=0.007$ ), 특히 중성구 수와 양의 상관관계를 보였으며( $r_s=0.574$ ,  $P<0.001$ ), 뇌척수액 단백질 농도와 양의 상관관계를 보였다( $r_s=0.508$ ,  $P=0.002$ ).

**결론 :** 무균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 lactoferrin은 의미 있게 증가하여 무균성 뇌수막염의 면역 반응에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 이는 뇌-혈관 장막 붕괴로 인해 혈액에서 뇌척수액으로 유입된 중성구에서 분비되었을 가능성과, 뇌-혈관 장막 붕괴로 인해 혈액에서 뇌척수액으로 직접 유입되었을 가능성이 있는 것으로 생각된다.

**References**

- 1) Tsukahara H, Haruta T, Todoroki Y, Maeda M, Mayumi M. Oxidant and antioxidant activities in childhood meningitis. *Life Science* 2002;71:2797-806.
- 2) Ohga S, Aoki T, Akeda H, Fufioka K, Ohshima A. Cerebrospinal fluid concentration of interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon gamma in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1994;70:123-5.
- 3) Rhee CK, Jeon SJ, Jung SW, Lee CH, Oh CH. The protective effect of Nitric Oxide Synthase Inhibitor on hearing loss induced by TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  injection into CSF in Guinea Pigs. *Korean J Otolaryngol* 2001;44:794-9.
- 4) Oka M, Hirouchi M, Itoh Y, Ukai Y. Involvement of peroxynitrite and hydroxyl radical generated from nitric oxide in hypoxia/reoxygenation injury in rat cerebrocortical slices. *Neuropharmacology* 2000;39:1319-30.
- 5) Kawashima H, Watanabe Y, Ichiyama T, Mizuguchi M, Yamada N, Kashiwagi Y, et al. High concentration of serum NO $_x$ (nitrite/nitrate) obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr International* 2002; 44:705-7.
- 6) Tsukahara H, Haruta T, Hata I, Mayumi M. Nitric oxide in septic and aseptic meningitis in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:73-80.

- 7) Takada T, Suzuki E, Morohashi K, Omori K, Gejyo F. MCP-1 and MIP-1A Gene Polymorphisms in Japanese patients with Sarcoidosis. *Intern Med* 2002;41:813-8.
- 8) Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Cerami A, Tuomanen E, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990;171:439-48.
- 9) Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin : a general review. *Haematologica* 1995;80:252-67.
- 10) Maffei FA, Heine RP, Whalen MJ, Mortimer LF, Carcillo JA. Levels of antimicrobial molecules defensin and lactoferrin are elevated in the cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Pediatrics* 1999;103:987-92.
- 11) Soderquist BO, Sundqvist KG, Jones I, Holmberg H, Vikersors T. Interleukin-6, C-reactive protein, lactoferrin and white blood cell counts in patients with Staphylococcus aureus septicemia. *Scand J Infect Dis* 1995;27:375-80.
- 12) Auer M, Pfister LA, Leppert D, Tauber MG, Leib SL. Effects of clinically used antioxidants in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 2000;182:347-50.
- 13) Son YG, Kim KI, Jo HC, Rhee JA, Bae BJ, Choi HC, et al. Interactions of nitric oxide and antioxidants in hypoxia-reoxygenation injury. *J Korean Surg Soc* 2003;64:275-81.
- 14) Koedel U, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis. *Brain Pathology* 1999;9:57-67.
- 15) Wood JG, Johnson JS, Mattioli LF, Gonzalez NC. Systemic hypoxia promotes leukocyte-endothelial adherence via reactive oxidant generation. *J Appl Physiol* 1999;87:1734-40.
- 16) Takehara Y, Nakahara H, Okada S, Yamaoka K, Hamazaki K, Yamazato A, et al. Oxygen concentration regulates NO-dependent relaxation of aortic smooth muscles. *Free Radic Res* 1999;30:287-94.
- 17) Tureen J. Effects of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on cerebral oxygen uptake, cerebrospinal fluid lactate, and cerebral blood flow in the rabbit : role of nitric oxide. *J Clin Invest* 1995;95:1086-91.
- 18) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, et al. NO<sub>x</sub>(Nitrite/Nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics* 2003;34:137-40.
- 19) Davis KL, Martin E, Turko IV. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:203-36.
- 20) Azumagawa K, Suzuki S, Tanabe T, Wakamiya E, Kawamura N, Tamai H. Neopterin, biopterin, and nitric oxide concentrations in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system infections. *Brain Dev* 2003;25:200-2.
- 21) Murawska-Cialowicz E, Szychowska Z, Trebusiewicz B. Nitric oxide production during bacterial and viral meningitis in children. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:127-31.
- 22) Fahey TJ III, Tracey KJ, Tekamp-Olson P, Tom Shires G, Cerami A, Sherry B, et al. Macrophage inflammatory protein 1 modulates macrophage function. *J Immunol* 1992;148:2764-9.
- 23) Yuji I, Akira I, Toshikazu S. The production of macrophage inflammatory protein-1[alpha] in the cerebrospinal fluid at the initial stage of meningitis in children. *Pediatr Res* 1997;42:788-93.
- 24) Lonnerdal B, Iyer S. Lactoferrin : Molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr* 1995;15:93-110.
- 25) Weinberg ED. Iron withholding : a defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984;64:65-102.
- 26) Ellison RT, Giehl TJ. Killing of Gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest* 1991;88:1080-91.
- 27) Berkhout B, van Wamel JL, Beljaars L, Meijer DK, Visser S, Floris R. Characterization of the anti-HIV effects of native lactoferrin and other milk proteins and protein-derived peptides. *Antiviral Res* 2002;55:341-55.
- 28) Beljaars L, Bakker HI, van der Strate BW, Smit C, Meijer DK, Molema G, et al. The antiviral protein human lactoferrin is distributed in the body to cytomegalovirus(CMV) infection-prone cells and tissues. *Pharm Res* 2002;19:54-62.
- 29) Iigo M, Kuhara T, Ushida Y, Sekine K, Moore MA, Tsuda H. Inhibitory effects of bovine lactoferrin on colon carcinoma 26 lung metastasis in mice. *Clin Exp Metastasis* 1999;17:35-40.
- 30) Hayash H, Kitamura H, Nakatani Y, Inayama Y, Ito T, Kitamura H. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung : histochemical and immunohistochemical characterization. *Human Pathol* 1999;30:378-83.
- 31) Fujita K, Ohnishi T, Sekine K, Iigo M, Tsuda H. Down-regulation of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)-induced CYP1A2 expression is associated with bovine lactoferrin inhibition of MeIQx-induced liver and colon carcinogenesis in rats. *J Cancer Res* 2002;93:616-25.
- 32) Boxer LA, Haak RA, Yang HH, Wolach JB, Whitcomb JA, Baehner RL, et al. Membrane-bound lactoferrin alters the surface properties of polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1982;70:1049-57.
- 33) Talukder R, Takeuchi T, Harada E. Receptor-mediated Transport of lactoferrin into the cerebrospinal fluid via plasma in young calves. *J Vet Med Sci* 2003;65:957-64.