

모유 내 사이토카인 함량과 2 년간 추적관찰 후 알레르기 발생

인제대학교 서울백병원 소아과, 한림대학교 강남성심병원 소아과*

김 우 경 · 윤 혜 선*

Effect of cytokines in breast milk on infant during the first two-years of life

Woo Kyung Kim, M.D. and Hae-Sun Yoon, M.D.*

*Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Seoul
Department of Pediatrics*, Hallym University Kangnam, Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea*

Purpose : Breast milk contains several components that provide specific immunity and affect the maturation of the infant's immune system. Allergic disease (AD), including atopic eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy is characterized by an imbalance between cytokines produced by distinct T-helper cell subtypes. The aim of the study was to investigate the concentrations of cytokines and chemokines that were involved in allergic reactions in breast milk from allergic and non-allergic mothers and then analyse the effect of breastfeeding duration on the prevalence of allergic disease in the age of two.

Methods : The breast milk samples were collected from mothers with AD (n=88) and without AD (n=47). Breast milk was collected at the second day (colostrum) and four weeks later (mature milk). The level of Interlukine (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF- β 1, TGF- β 2, RANTES in breast milk were determined by commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits according to the manufacturer's instructions.

Results : Mothers with AD had a higher concentration of IL-8 in colostrum compared with those without AD ($P=0.021$). But, TGF- β 1 and TGF- β 2 were higher concentrated in colostrum of mother without AD ($P=0.013$, $P=0.001$). Whereas concentrations of other cytokines were not significantly different between the two groups. There was no association between levels of cytokines and chemokines in the breast milk and allergic development during the first 2 years of life in the infants.

Conclusion : The higher concentration of TGF- β 1 and TGF- β 2 in colostrum from non-allergic mothers may explain the protective effect. But, the higher concentrations of IL-8 in colostrum from allergic mothers may in part explain the controversial results on the protective effect of breastfeeding against allergic diseases. We conclude that there is no convincing evidence form a relation between cytokines in breast milk and allergic diseases in infants. Longer follow-up are necessary to evaluate the effects of breast milk components on AD. (*Korean J Pediatr* 2007;50:912-918)

Key Words : Breast milk, Allergy, Cytokine

서 론

알레르기 질환은 다양한 원인과 위험인자가 관여하는 것으로 알려져 있으며, 점차 증가하는 추세여서 알레르기 질환을 감소시

키기 위한 예방적 차원의 과제가 대두되고 있다¹⁾. 이에 전 세계적으로 알레르기 질환의 예방 목적으로 모유가 권장되고 있다. 그러나 연구에 따라 모유수유의 효과가 알레르기 질환의 가족력에 더 영향을 받는다는 코호트 연구 보고^{2,3)}가 있는 반면, 가족력이 있어도 모유수유로 예방되었다는 보고도 있다^{4,5)}. 이들 보고에서는 사이토카인(cytokines), 케모카인(chemokines), 성장인자들, 분비 IgA 항체와 필수 지방산 등으로 모유의 명확한 예방적 기전을 밝히려고 노력하고 있다^{6,7)}. 신생아시기에는 면역체계가 미성숙하며, 알레르기 감작이 잘 일어날 수 있는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 이런 중요한 시기에 산모의 면역은 신생아의 면역

접수 : 2007년 6월 22일, 승인 : 2007년 7월 30일

본 연구는 2002 대한소아과학회 매일유업 학술상 연구비 지원으로 이루어짐
책임저자 : 김우경, 인제대학교 서울백병원 소아과

Correspondence : Woo Kyung Kim, M.D.

Tel : 02)2270-0057 Fax : 02)2270-0264

E-mail : ped3kim@yahoo.co.kr

체계에 중요한 역할을 한다. 그 역할로는 첫째, 태반을 통해서이고 둘째, 모유를 통해서이다^{7,8)}.

이에 본 연구는 첫째, 초유와 모유 간의 사이토카인 농도가 산모의 알레르기 질환의 유무에 차이가 있는지 살펴보고, 둘째, 산모의 알레르기 질환 병력 유무와 모유수유 기간에 따른 자녀의 알레르기 질환 발생에 차이가 있는지를 살펴보고, 셋째, 생후 2세까지 발생한 알레르기 질환과 측정된 모유 내의 사이토카인의 연관성을 알아보려고 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

인제대의대와 한림의대에 2002년 5월부터 2003년 2월까지 출산을 위해 방문한 산모 중에서 참여를 희망한 산모에서 이들의 병력과 혈액에서 총 IgE, 호산구, 특이 IgE 항체 등을 측정하여 알레르기 질환이 있는 산모 88명과 알레르기 질환이 없는 산모 50명으로 나누어 조사하였다. 총 138명 중 알레르기 질환이 없는 산모의 자녀 3명이 중도 탈락하였다. 탈락한 1명은 해외 이주하였으며, 2명은 각각 12개월, 15개월까지 본원에서 진료 받았으나 그 이후 자연 탈락되었다. 각 군들을 모유 수유만을 3개월 미만으로 수유한 경우와 6개월 이상 수유한 경우로 다시 세분화하였다. 연구 대상은 질병이 발생한 시기나 알레르기 질환이 의심될 때 본원에 방문하여 진료가 이루어졌고, 이들은 생후 2년인 2004년 5월부터 2005년 2월까지 추적 관찰하는 동안에 알레르기 질환의 발생이 의심되거나 다른 질병으로 내원하여 진료에 의해 알레르기 질환의 발생 여부를 판단하였으며, 알레르기 질환이 의심된 소아에서만 혈액검사를 실시하였다. 본 연구에서는 제태 기간 37 주 미만, 2,500 g 이하는 대상에서 제외하였다.

2. 산모의 혈액 과 모유 채취 및 분석

1) 혈액 채취 및 분석

혈액 채취는 출산 전의 혈액검사를 통하여 총 백혈구수, 총 호산구수, 총 IgE, 흡입항원과 식품항원에 대한 특이 IgE 농도를 측정하였다. 특이 IgE 농도는 Pharmacia CAP system (Pharmacia, Uppsala, Sweden)을 사용하여 Dermatophagoides pteronyssinus(*D. pteronyssinus*), Dermatophagoides farinae(*D. farinae*), cockroach, dog, cat, 등 5종의 흡입항원과 egg, milk, peanut 등 3종의 식품항원에 대하여 검사하였으며, 특이 IgE가 0.35 ku/mL 이상, 즉 class 1이상인 경우를 감작되었다고 정의하였다.

2) 모유 채취 방법 및 사이토카인 측정

생후 2일경 초유와 생후 4주경의 모유를 채취하였다. 모유 채취 방법은 수 분간 신생아가 뺄도록 한 후 10-20 mL 정도의 모유를 채취하였다. 채취한 모유는 원심분리기(400 g, 12 min, no brake, 4°C)로 지질과 수분 분획으로 나누어 검사 전까지

-80°C에 보관하였다. 채취한 모유에서 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13은 ELISA kit(CLB Pelikine Compact, Research Diagnostics Inc., Flanders, NJ, USA)로 측정하였으며, 각각의 cut-off 농도는 5.6 pg/mL, 6.2 pg/mL, 5.6 pg/mL, 19 pg/mL, 3.2 pg/mL으로 하였다. IL-8, RANTES, TGF-β1과 TGF-β2는 ELISA kit(Dynatech Laboratories Inc., Sys., Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 측정하였고 각각의 cut-off 농도는 62 pg/mL, 62 pg/mL, 125 pg/mL, 250 pg/mL으로 하였다.

3. 소아의 알레르기 발병 추적관찰

총 135명의 소아는 생후 2세까지 알레르기 질환의 발생에 대한 추적관찰이 이루어졌다. 이 기간 중에 천식은 1년에 3회 이상 기침, 호흡곤란의 증상과 청진소견에서 천명이 있는 경우로 정의하였고, 아토피피부염은 심한 소양증을 동반하여 흉반과 인설 등의 특징적인 증상을 가진 소아 중에 Hanifin & Rajka의 진단기준⁹⁾에 따라 주 증상 3가지 이상, 부 증상 3가지 이상인 경우로 정의하였다. 식품알레르기는 특정 식품에 의한 증상과 혈액검사서 양성인 경우로 정의하였다. 알레르기비염은 호흡기감염 증상 없이 콧물, 재채기, 코 막힘, 코 가려움증 등의 증상과 혈액검사서 양성인 경우로 정의하였다.

4. 통계

통계처리는 MedCalc, version 9.2(MedCalc Software, Mariakerke, Belgium, Germany)를 사용하였다. 두 군 간의 동일 항목에 대한 비교는 pair t-test와 independent sample t-test를 이용하여 분석하였고, 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 연구대상의 특징

총 135명 중에서 24개월까지 연구에 참여한 대상은 알레르기 질환 병력이 있는 산모 88명, 알레르기 질환 병력이 없는 산모 47명이었다. 총 135명 중에 알레르기 질환 병력이 있는 산모 88명 중에서 3개월 미만으로 모유수유를 한 경우는 27명, 6개월 이상 모유수유를 한 경우는 61명이었으며, 알레르기 질환의 병력이 없는 산모 47명 중에서 3개월 미만으로 모유수유를 한 경우는 26명, 6개월 이상 모유수유를 한 경우는 21명이었다.

산모의 알레르기 질환 병력으로는 알레르기비염 37명(42.1%), 천식 31명(35.2%), 천식과 알레르기비염의 동반된 경우가 12명(13.6%), 아토피피부염 8명(9.1%) 순이었고, 식품알레르기 있는 산모는 없었다(Table 1). 산모 나이, 제태 기간, 분만 형태에 따른 두군 간의 차이는 없었다(Table 1). 출생한 신생아의 남녀비, 출생체중 및 신장 등에 따른 두군 간의 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Mothers with or without Allergy

	Allergic (n=88)	Non-allergic (n=47)
Mother		
Age*	27.3±3.25	26.9±4.12
Type of allergy		
Asthma	31	-
Atopic dermatitis	8	-
Allergic rhinitis	37	-
Asthma+allergic rhinitis	12	-
Food allergy	-	-
Duration of gestation	39+5 (37-41) wk	39+6 (37-42) wk
Mode of delivery		
Vaginal	49 (55.7%)	27 (57.4%)
Cesarean	39 (44.3%)	20 (42.6%)
Children		
Sex (male : female)	51 : 37	27 : 20
Birth weight* (g)	3,370±494	3,410±473
Birth Length* (m)	51.1±3.1	50.9±3.0
Siblings		
0	65 (73.9%)	31 (66.0%)
1 or more	23 (26.1%)	16 (34.0%)

*Mean ± SD

Table 2 Results of Blood from Mothers with or without Allergy

Mean ± SD	Allergic (n=88)	Non-allergic (n=47)
WBC (/mm ³)	9,280±1,310	9,670±1,410
Eosinophil (/mm ³)	822.6±569.2	73.7±69.4
Total IgE (kU/L)	657.2±1027.8	32.8±40.9
CAP positive (%)	100	0
<i>D. pteronyssinus</i> (kU/L)	97.3±14.2	-
<i>D. farinae</i> (kU/L)	98.2±11.6	-
Cockroach (kU/L)	6.8±10.2	-
Dog (kU/L)	9.5±2.8	-
Cat (kU/L)	5.4±9.6	-
Egg (kU/L)	0.9±1.6	-
Milk (kU/L)	1.2±5.6	-
Peanut (kU/L)	-	-

Abbreviations : *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*

2. 산모의 혈액 검사

산모의 혈액검사에서 총 백혈구수는 알레르기 유무에 따른 차이를 보이지 않았다(Table 2). 알레르기 질환이 있는 산모 88명에서 *D. farinae*(99.3%), *D. pteronyssinus*(98.9%), cockroach(56.3%), cat(6.7%), dog(3.2%), milk(2.9%), egg(1.3%), peanut(0%)이 Pharmacia CAP system 검사에서 양성 반응을 보였다(Table 2). 반면, 알레르기 질환이 없는 산모는 특이 IgE에 양성인 경우는 없었다(Table 2).

3. 생후 2세까지 추적 관찰한 소아의 특징

모유 수유기간을 살펴보면 알레르기 질환이 있는 산모에서 6개월 이상 모유 수유율이 69.3%였고, 알레르기 질환이 없는 산모에서는 44.6%였다(Table 3).

모유 수유기간에 따라 생후 2세까지 소아에서 알레르기 질환 발생 여부를 비교해보면, 알레르기 질환이 있는 산모에서 6개월 이상 모유 수유한 경우에 34.4%(n=21)에서 알레르기 질환이 발생하였으며, 3개월 미만으로 수유한 경우에는 55.6%(n=15)가 발생하여 두군 간에 통계학적 차이는 보이지 않았다($P=0.05$). 또한 알레르기 질환이 없는 산모에서는 기간에 따른 차이를 보이지 않았다($P=0.05$).

생후 2세까지 발생한 알레르기 질환별로 보면 아토피피부염이 19명, 천식이 13명, 천식과 아토피피부염이 동반된 경우가 6명, 식품알레르기가 1명, 아토피피부염과 식품알레르기가 동반된 경우가 1명이었으며, 알레르기비염 환자는 없었다(Table 3).

4. 모유 내 사이토카인 농도

각각의 사이토카인 농도의 평균과 범위를 Table 4와 Table 5에 기술하였다. 산모의 알레르기 질환 유무와 상관없이 IL-8, TGF- β 1과 TGF- β 2는 초유나 모유 내에서 cut-off 농도 이상으로 측정되는 양성률이 높았다.

알레르기 질환이 있는 산모의 초유와 모유를 비교해보면, 모든 사이토카인이 초유에서 높게 측정되었다. IL-4($P=0.041$), IL-8($P=0.021$), IL-10($P=0.01$), IL-13($P=0.01$), TGF- β 1($P=0.006$), TGF- β 2($P=0.008$), RANTES($P<0.001$) 유의한 차이를 보였고,

Table 3. Results of Development of Allergic Diseases in Their Child up to 2 Years Dependent on Duration of Breast Milk Feeding

Breast Feeding	Allergic (n=88)		Non-allergic (n=47)	
	< 3 month (n=27)	> 6 month (n=61)	< 3 month (n=26)	> 6 month (n=21)
Allergy	15	21	3	1
Asthma	3	9	1	-
Atopic dermatitis	8	8	2	1
Allergic rhinitis	-	-	-	-
Food allergy	1	-	-	-
Asthma+atopic dermatitis	2	4	-	-
Atopic dermatitis+Food allergy	1	-	-	-

Table 4. Concentrations of Cytokines in Colostrum and Mature Breast Milk of Mother with Allergy

Cytokine	Cut-off concentrations (pg/mL)	Colostrum			Mature milk			P-value
		Positive sample	Median	Range	Positive sample	Median	Range	
IL-4	5.6	18/88	14.7	5.6-72	20/88	11.9	5.6-87	0.041
IL-5	6.2	5/88	7.1	6.2-9.6	3/88	7.2	6.2-7.8	0.144
IL-6	5.6	67/88	16.7	5.6-223	57/88	15.1	5.6-164	0.183
IL-8	62	85/88	570.2	62-4,985	83/88	436.8	62-3,781	0.021
IL-10	19	9/88	71.2	19-189	7/88	53.3	19-134	0.01
IL-13	3.2	12/88	11.2	3.2-32	10/88	4.4	3.2-9.4	0.01
TGF-β 1	125	86/88	170.9	125-992	87/88	140.2	125-676	0.006
TGF-β 2	250	87/88	657.7	250-12,325	85/88	396.2	250-5,219	0.008
RANTES	62	31/88	416.7	62-1,311	31/88	179.7	62-658	<0.001

Positive samples are those above the cut-off concentrations

Table 5. Concentrations of Cytokines in Colostrum and Mature Breast Milk of Mother without Allergy

Cytokine	Cut-off concentrations (pg/mL)	Colostrum			Mature milk			P-value
		Positive sample	Median	Range	Positive sample	Median	Range	
IL-4	5.6	19/47	6.9	5.6-10.3	15/47	6.7	5.6-9.9	0.061
IL-5	6.2	5/47	6.6	6.2-7.2	3/47	6.6	6.2-6.9	0.141
IL-6	5.6	25/47	33.8	5.6-221	23/47	32.5	5.6-198	0.132
IL-8	62	44/47	272.7	62-1,215	40/47	201.1	62-985	0.003
IL-10	19	9/47	72.3	19-178	8/47	47.1	19-142	0.014
IL-13	3.2	12/47	8.1	3.2-23	10/47	4.6	3.2-9.9	0.009
TGF-β 1	125	47/47	284	125-1,245	44/47	238.2	125-992	<0.001
TGF-β 2	250	47/47	2,829.3	250-16,888	46/47	793	250-12,997	<0.001
RANTES	62	29/47	376	62-1,242	25/47	170.4	62-409	<0.001

Positive samples are those above the cut-off concentrations

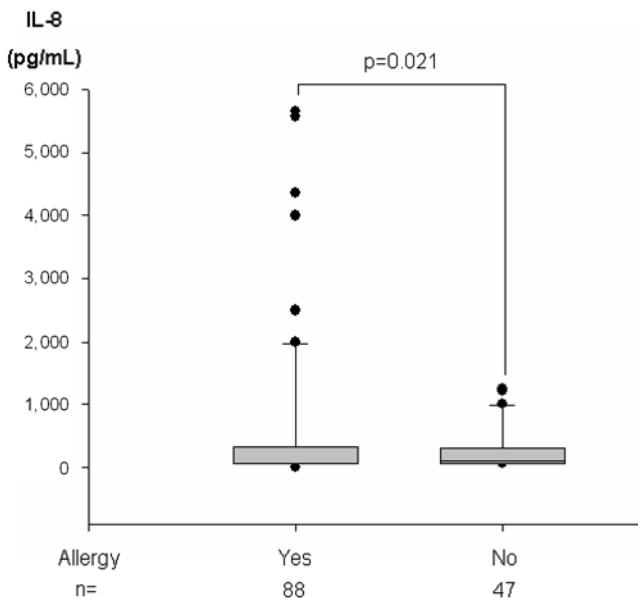


Fig. 1. Concentration of IL-8 in colostrum from allergic and non-allergic mothers. Detection concentration was 62 pg/mL.

IL-5와 IL-6은 초유와 모유 간에 차이는 없었다.

알레르기 질환이 없는 산모의 초유와 모유 비교에서도 모든 사이토카인이 초유에서 높게 측정되었다. IL-8($P=0.003$), IL-10($P=0.014$), IL-13($P=0.009$), TGF-β 1($P<0.001$), TGF-β 2($P<0.001$), RANTES($P<0.001$)에서 유의한 차이를 보였으며, IL-4, IL5와 IL-6은 초유와 모유 간에 차이는 없었다.

알레르기 질환 있는 산모와 없는 산모에 따라 초유와 모유 내의 사이토카인 농도를 비교하여 보면, 초유 내의 IL-8 농도만이($P=0.021$) 알레르기 질환이 있는 산모에서 더 높게 측정되었다(Fig. 1). 반면 초유 내의 TGF-β 1와 TGF-β 2 농도는 알레르기 질환이 없는 산모에서 더 높게 측정되었다($P=0.013$, $P=0.001$)(Fig. 2).

5. 생후 2세까지 알레르기 발생한 소아와 모유 내 사이토카인 농도 비교

초유나 모유 내 사이토카인과 생후 2세까지 알레르기 질환이 발생한 소아 간에 통계학적인 차이를 보이지 않았다(data not shown).

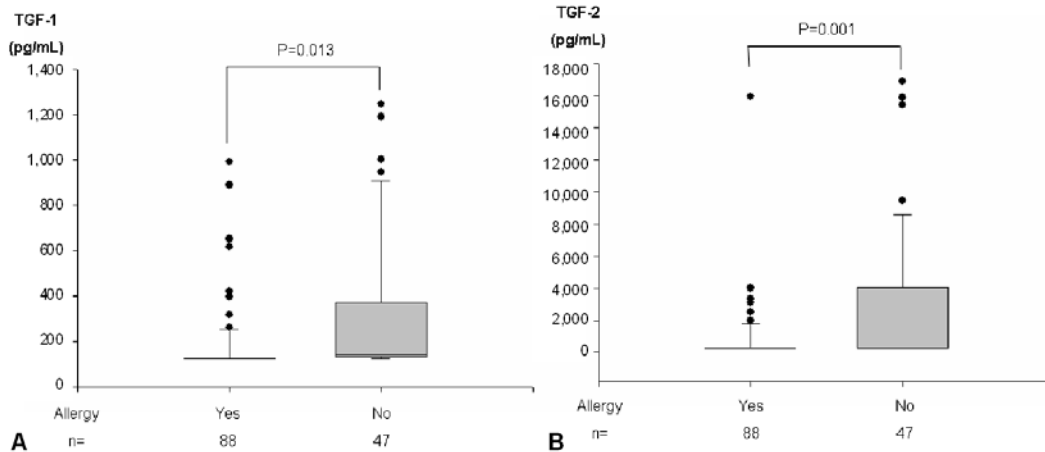


Fig. 2. Concentration of (A) TGF-1 and (B) TGF-2 in colostrum from allergic and non-allergic mothers. Detection concentration was 125 and 250 pg/mL.

고찰

모유는 영아기 영양에 있어 어느 우유 제품보다 우수하며 생후 6개월간은 모유만으로 충분한 영양공급이 된다¹⁰. 모유영양아는 인공영양아보다 설사, 중이염, 호흡기 질환, 요로감염, 피사성 장염, 세균성 뇌수막염 등의 빈도가 낮으며, 또한 영아 돌연사 증후군, 인슐린 의존성 당뇨병, 만성 소화기 질환 등에 보호 효과 등이 있어 모유 수유의 장점이 널리 알려져 있으며, 더욱이 알레르기로 이행될 수 있는 소아에서 예방 목적으로 모유수유를 권장하고 있다^{11, 12}. 이외에도 영아에게 뿐만 아니라 산모에게는 경제적이고 편리하며, 산후 회복을 촉진시키고, 체중 감소를 도와 산후 비만의 빈도를 낮추고, 폐경기 이전 종양의 빈도를 낮추는 장점이 있다¹³. 모유 내의 다양한 성분이 신생아의 면역체계에 관여하여 감염에 예방 효과 및 특정 면역을 제공한다. 특히 신생아 면역체계는 생후 첫 1년 동안 급격한 변화를 보이게 되며, 모유 내 면역 매개 인자들(immune-modulating factors)이 이러한 신생아의 면역에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁹. 최근 선천 면역체계(innate immune system)에 T 조절 세포는 중요한 세포로 알려져 있으며 이는 생성하는 사이토카인 종류와 면역 기능에 따라 Th1과 Th2 세포로 구분되어지면서 다양한 사이토카인에 대한 연구 보고되어지고 있다¹⁴.

지금까지 다양한 모유수유 기간에 따른 연구결과가 보고되었다^{15, 16}. 본 연구에서 분만 휴가가 90일로 3개월 이하로 수유한 경우와 6개월 이상한 경우로만 나누어 살펴보았으며, 6개월 이상의 모유수유율이 알레르기 질환이 없는 산모에서는 44.6%인 것에 비해 알레르기 질환이 있는 산모에서 69.3%로 높았다. 이는 알레르기 질환이 있는 산모가 자녀의 알레르기 질환을 예방하기 위함으로 생각된다.

모유 수유기간이 알레르기 질환 발생에 예방 효과가 있는지에

대한 다양한 연구가 보고되고 있다. 생후 18개월에 추적 관찰한 보고에 의하면, 알레르기 질환 예방에 4개월 이상의 모유수유는 효과가 없고, 오히려 가족력이 더 중요한 인자이었다고 보고하였다¹⁷. 또한 다른 보고¹⁸에서는 모유 수유 기간보다는 다른 인자들인 가족력, 흡연 유무, 알레르겐 노출정도 등에 의한다고 하였다. 그러나 이와는 반대로 모유 수유기간이 예방 효과에 관여한다는 보고들로는, 모유수유 기간이 9개월 이상, 즉 모유 수유 기간이 길어질수록 생후 2세에 더 예방효과가 있다고 보고¹⁶하였고, 좀 더 연구 기간이 긴 4세에 알레르기 질환을 예방한다고 하였다¹⁹. 그러나 본 연구에서는 모유수유 기간에 따른 통계학적인 차이는 없었지만 3개월 미만과 6개월 이상에서 알레르기 질환 발생률이 각각 34.4%와 55.6%로써 일부 예방효과가 있을 것으로 생각되며, 이는 장기간 추적 관찰을 통하여 예방 효과 유무를 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다.

모유 내 알레르기 질환을 예방하는 사이토카인으로는 TGF- β 1, TGF- β 2와 IL-6 등이 있으며, IL-10도 유사한 효과가 있는 것으로 여겨진다²⁰⁻²². TGF- β 는 Ig E 합성을 저해하는 사이토카인으로써 알레르기 질환 예방과 관련되며²³, 알레르기 질환이 있는 산모보다 없는 산모의 초유에서 더 높은 농도를 보였다²⁴. 그러나, 모유 내 TGF- β 가 알레르기 질환 예방에 효과가 없다는 상반된 보고도 있다. 이유는 출산 1개월 후에 얻은 모유로만 연구를 진행하였기 때문으로 생각된다²⁵. 본 연구에서는 TGF- β 1, TGF- β 2의 초유와 모유 간의 비교에서 통계적 의의가 있었으며 알레르기가 없는 산모에서 더 높은 농도를 보였다. 따라서 이들 사이토카인은 알레르기 질환을 예방에 관계하는 인자로 생각된다.

IL-6, IL-10은 항염증 작용으로 예방 효과가 있다고 보고되고 있으며, 이는 IgA 합성에 관여하는 것으로 설명하고 있다^{21, 22}. 다른 보고에서는 초유의 IL-6 농도는 알레르기 질환 발생 예방과 강한 연관성이 있으며, IL-10은 약한 연관성을 보인다고

보고하였다²⁴⁾. 이들은 IL-10이 이전의 보고와 차이가 있는 이유로 출산 1일째의 초유를 측정할 것이 아니어서 낮게 측정되었다고 설명하였다²⁴⁾. 본 연구에서는 IL-6은 산모 알레르기 질환의 유무에 상관없이 초유와 모유 간에 차이가 없었으며, IL-10은 초유와 모유간에 통계학적 차이를 보였다. 그러나 IL-6과 IL-10 모두 자녀의 알레르기 질환 예방에는 효과가 없었다. 이는 IL-6이 이전 보고에 비해 cut-off 농도 이상 측정되는 율이 낮았기 때문이며, 본 연구에서도 IL-10은 출산 1일째가 아닌 2일째에 채취하여 측정하였기 때문으로 생각된다.

이와 반대로, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, RANTES 등은 IgE 생산에 관여하는 사이토카인으로 알레르기 질환이 발생하는데 관여하는 것으로 보고되고 있다²⁰⁾. IL-4의 농도는 과거 보고에 의하면 cut-off 농도 이상이 측정되는 율이 낮았지만, 초유와 모유 간에는 농도의 차이가 있으며, 산모의 알레르기 질환 유무에 따른 차이가 있는 것으로 보고되었다²⁴⁾. 본 연구에서는 알레르기 질환이 있는 산모의 초유와 모유 내에서는 차이가 있었지만 알레르기 질환이 없는 산모뿐만 아니라 산모의 가족력에 따른 차이는 없었다. IL-5도 이전 보고에서 cut-off 농도 이상 측정되는 율이 낮게 측정되었다²⁴⁾. 본 연구에서도 IL-5는 알레르기 질환 유무나 초유와 모유 간에 차이가 없었으며, 이는 cut-off 농도 이상 측정되는 율이 낮았기 때문으로 생각된다.

IL-8과 RANTES는 모유 내에 잘 측정되는 케모카인들로 알려져 있다. 이들은 유두 상피세포에서 분비되는 것으로 보고되고 있다²⁶⁾. 초유와 모유 내 IL-8과 RANTES 농도에 관한 보고에 의하면 이들은 알레르기 질환 산모에서 더 높은 농도로 측정된다고 보고되었다²⁷⁾. 본 연구에서는 IL-8만이 알레르기 질환 산모의 초유 내에서 더 높은 농도로 측정되었다. 단지 IL-8이 알레르기 질환이 있는 산모에서 높아 소아 알레르기 질환 발생에 연관성이 있을 것으로 보이나 그 효과는 확인 할 수 없었다.

본 연구에서는 생후 2세까지 추적 관찰한 소아에서 모유 내 사이토카인과의 연관성을 발견하지 못했다. 이는 생후 2세에 사이토카인이 알레르기 질환 발생에 연관성을 발견하지 못했다는 보고²⁸⁾와 유사하다. 이에 저자는 추후 폐기능 검사와 알레르기 피부시험 등으로 추적 관찰 후에 이들의 연관성에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과로 본 연구를 통하여 생후 2세까지 발생한 알레르기 질환과의 연관성 있는 사이토카인은 발견하지는 못했지만 알레르기 질환이 있는 산모와 알레르기 질환이 없는 산모 간에 차이를 보인 TGF- β 1, TGF- β 2와 IL-8에 대하여 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 산모의 알레르기 질환 병력 유무와 초유와 모유 간에 차이가 있는지 살펴보고, 또한 이들의 모유수유 기간에 따른 자녀의 알레르기 질환 발생 유무의 차이를 보고, 생후 2세까지 발

생한 알레르기 질환과 모유 내의 면역학적 인자간의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법 : 2002년 5월부터 2003년 2월까지 참여를 희망한 총 138명의 산모에서 알레르기 질환이 있는 산모 88명과 알레르기 질환이 없는 산모 50명으로 나누어 조사하였다. 생후 2일경 초유와 생후 4주경의 모유를 채취하여, 초유와 모유 내 IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, RANTES, TGF- β 1과 TGF- β 2를 측정하였다. 이후 소아는 생후 2세까지 알레르기 질환의 발생에 대한 추적관찰을 하였으며, 초유와 모유 내의 사이토카인과의 연관성을 비교하였다.

결과 : 알레르기 질환이 있는 산모 군에서 6개월 이상 모유 수유하는 경우가 34.4%(n=21)였고, 3개월 미만으로 수유한 경우가 55.6%(n=15)로 두군 간에 통계학적 차이는 보이지 않았다 ($P>0.05$). 초유 내의 IL-8 농도만이($P=0.021$) 알레르기 질환이 있는 산모에서 더 높게 측정되었다. 반면 초유 내의 TGF- β 1와 TGF- β 2 농도는 알레르기 질환이 없는 산모에서 더 높게 측정되었다($P=0.013$, $P=0.001$). 초유나 모유 내 사이토카인과 생후 2세까지 알레르기 질환이 발생한 소아 간에 통계학적인 차이를 보이지 않았다.

결론 : 생후 2세까지 발생한 알레르기 질환과의 연관성 있는 사이토카인은 발견하지는 못했다. 알레르기 질환이 있는 산모와 알레르기 질환이 없는 산모 간에 차이를 보인 TGF- β 1, TGF- β 2와 IL-8이 알레르기 질환의 병인에 연관성 조사를 위해, 추후 이들에게서 장기간 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:380-8.
- 2) Oberle D, von Kries R, von Mutius E. Asthma and breast feeding. *Thorax* 2001;56:896.
- 3) Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:589-94.
- 4) Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy* 2003;33:312-16.
- 5) Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 2003; 58:524-30.
- 6) Hanson LA, Korotkova M, Haversen L, Mattsby-Baltzer I, Hahn-Zoric M, Silfverdal SA, et al. Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int* 2002;44: 347-52.
- 7) Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, Tabak C, de Jongste JC, Gerritsen J, et al. Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J*

- Allergy Clin Immunol 2006;117:440-7.
- 8) Newburg DS. Innate immunity and human milk. *J Nutr* 2005;135:1308-12.
 - 9) Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000;43:785-92.
 - 10) Labbok MH. Effects of breastfeeding on the mother. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:143-58.
 - 11) Eregie CO. Exclusive breastfeeding and infant growth studies: reference standards for head circumference, length and mid-arm circumference/head circumference ratio for the first 6 months of life. *J Trop Pediatr* 2001;47:329-34.
 - 12) Koppe JG. Nutrition and breast-feeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:73-8.
 - 13) Kim HS, Seo JW, Kim YJ, Lee KH, Kim JY, Ko JS, et al. A follow-up survey of mothers' antenatal breast-feeding plans. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:635-41.
 - 14) Akbari O, Stock P, DeKruyff RH, Umetsu DT. Role of regulatory T cells in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol* 2003;15:627-33.
 - 15) Chulada PC, Arbes SJ, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:328-36.
 - 16) Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children: findings from a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1261-5.
 - 17) Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, Bjorksten B, Melbye M. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004;160:217-23.
 - 18) Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, Wahn U. MAS-study group. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205-9.
 - 19) Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
 - 20) Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-48.
 - 21) Fujihashi K, McGhee JR, Lue C, Beagley KW, Taga T, Hirano T, et al. Human appendix B cells naturally express receptors for and respond to interleukin 6 with selective IgA1 and IgA2 synthesis. *J Clin Invest* 1991;88:248-52.
 - 22) Defrance T, Vanbervliet B, Brie'ere F, Durand I, Rousset F, Banchereau J. Interleukin 10 and transforming growth factor b cooperate to induce anti-CD40-activated naive human B cells to secrete immunoglobulin A. *J Exp Med* 1992;175:671-82.
 - 23) Wu CY, Brinkmann V, Cox D, Heusser C, Delespesse G. Modulation of human IgE synthesis by transforming growth factor-beta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:277-84.
 - 24) Bottcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, Bjorksten B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 2000;47:157-62.
 - 25) Snijders BE, Damoiseaux JG, Penders J, Kummeling I, Stelma FF, van Ree R, et al. Cytokines and soluble CD14 in breast milk in relation with atopic manifestations in mother and infant (KOALA Study). *Clin Exp Allergy* 2006;36:1609-15.
 - 26) Michie CA, Tantscher E, Schall T, Rot A. Physiological secretion of chemokines in human breast milk. *Eur Cytokine Netw* 1998;9:123-9.
 - 27) Bottcher MF, Jenmalm MC, Bjorksten B, Garofalo RP. Chemoattractant factors in breast milk from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr Res* 2000;47:592-7.
 - 28) Bottcher MF, Jenmalm MC, Bjorksten B. Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:35-41.