

Respiratory syncytial virus에 의한 급성 세기관지염에서 혈청 내 surfactant protein-D 상승의 의의

추미애, 이은주, 박혜진, 이계향, 김우택, 정혜리

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Increased serum surfactant protein-D in the infants with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis

Mi Ae Chu, Eun Joo Lee, Hye Jin Park, Kye Hyang Lee, Woo Taek Kim, Hai Lee Chung

Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Collectin family is an important component of innate immunity, of which surfactant protein (SP)-D and mannose-binding lectin (MBL) are the most characterized. We examined SP-D and MBL in young children with acute respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis.

Methods: Sixty-three children (≤ 24 months of age) admitted with the first RSV bronchiolitis during 2 epidemics and followed for 1 year after discharge were enrolled. The patients were defined as severe group when they had 2 of followings during admission: hypoxemia ($< 92\%$ oxygen saturation), rapid breathing (and/or lower chest wall indrawing), and > 7 days of hospital stay. All children were evaluated if they had recurrent wheezing during follow-up. SP-D and MBL were measured using enzyme-linked immunosorbent assay in serum collected on admission and compared with controls. Their levels were evaluated in relation to the symptom severity during admission and recurrence of wheezing after discharge.

Results: Serum SP-D increased significantly in the patients ($P < 0.01$), but MBL showed no difference compared to the controls. SP-D levels were significantly higher in severe group compared with nonsevere group ($P < 0.05$). SP-D levels in the patients with recurrent wheezing after discharge were significantly higher than in those without ($P < 0.05$). MBL showed no difference in relation to the symptom severity or recurrence of wheezing.

Conclusion: Our study showed that serum SP-D was associated with the severity of RSV bronchiolitis and suggests that it might be a biomarker of lung injury and recurrence of wheezing illnesses in the young children admitted with their first RSV bronchiolitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:235-240)

Keywords: Surfactant protein-D, Mannose-binding lectin, Respiratory syncytial virus, Bronchiolitis

서론

Collectin은 혈장과 점막에 존재하며 선천 면역계를 구성하는 중요한 요소들 중 하나이다. 신체 외부에서 유입되는 병원체들이 공통적으로 가지고 있는 병원균 특이적 분자 양상(pathogen-associated molecular patterns)을 인식하여 침입한 미생물을 제거하여 개체를 보호하고 획득 면역반응을 유도하는 역할을 한다.^{1,2)} Collectin 계열의 물질들로 현재까지 9가지 종류가 알려져 있는데, 이들 중 호흡기질환에서의 역할과 관련하여 mannose binding lectin

(MBL), surfactant protein (SP)-A, SP-D 등에 대해 가장 많은 연구 결과들이 보고되어 있으며,^{1,3)} 이들은 특히 어린 소아에서 하부 기도 감염의 가장 흔한 원인이 되는 respiratory syncytial virus (RSV)에 대한 ligand를 가지고 있는 것으로 알려져 있다.^{1,4-7)}

SP-D는 SP-A와 함께 폐의 선천 면역에 중요하게 관여하며 T 세포를 비롯한 여러 면역 세포들의 기능을 조절하는 역할도 하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹²⁾ 지금까지의 여러 연구들이 SP-D와 SP-A가 여러 가지 염증성 폐질환들의 기전에 관여한다고 보고하고 있으며 특히 SP-D는 SP-A에 비해 친수성이 강하여 혈청에서 측정된 SP-D는

Correspondence to: Hai Lee Chung
Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4245, Fax: +82-53-622-4240, E-mail: hlchung@cu.ac.kr
Received: March 30, 2013 Revised: August 10, 2013 Accepted: August 11, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

급성 및 만성 폐 손상이 있을 때 폐 염증의 생리적 지표가 된다고 보고하였다.¹⁰⁻¹² 따라서 높은 혈청 SP-D는 질환의 심한 정도 및 나쁜 예후를 반영한다는 결과들이 보고된 바 있다.^{11,13,14}

MBL은 다양한 기전에 관여하여 많은 종류의 병원성 미생물에 의한 감염으로부터 개체를 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{1,2,15} 보체계를 활성화시킬 수 있으며 면역 세포들에 직접 작용하여 탐식 작용과 염증반응에 영향을 미칠 수 있다.^{16,17} 선천적으로 MBL의 생성이 저하되어 있는 소아들에서 출생 이후 급성 호흡기 감염의 발생 빈도와 심한 정도가 정상적인 MBL 측정치를 가진 소아들에 비해 증가하는 것으로 보고된 바 있으며¹⁸⁻²⁰ 미국아들의 제대혈 내 낮은 MBL 측정치는 이후 잦은 호흡기 감염 및 전신 감염과 상관 관계를 보이는 것으로 관찰된 바 있다.^{21,22} 반면에, 높은 MBL 측정치는 오히려 염증반응의 증가로 인한 손상과 관련이 있다는 연구 결과가 보고되어 있기도 하다.^{23,24}

본 연구에서는 출생 후 처음으로 RSV 감염에 의한 세기관지염으로 인해 입원 치료가 필요하였던 24 개월 이하의 어린 소아들에서 혈청 SP-D와 MBL을 측정하여 같은 연령의 대조군에 비해 증가해 있는지를 알아보고 이 둘 측정치가 입원 기간 중 증상의 심한 정도와 관련이 있는지 조사하였다. 또한 퇴원 후 1년 동안의 추적 관찰 기간 동안 처음 입원 당시의 혈청 SP-D와 MBL 측정치가 천명을 동반한 하부 기도 질환의 재발 유무와 어떤 관련성을 보이는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2010년 10월부터 2011년 3월까지와 2011년 10월부터 2012년 3월까지 두 번의 유행 기간 동안 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 인해 입원 치료하였던 24개월 이하 연령의 소아들 중 퇴원 후 최소 1년간 추적 관찰이 가능하였던 63명을 대상군으로 하였다. 이들은 모두 입원 당시 청진 소견에서 천명음이 들렸고 호흡 곤란, 빈호흡, 호기 연장 등 급성 세기관지염의 진단에 부합되는 증상을 보였다.

대상아들은 모두 재태 연령 38주 이후에 출생한 만삭아들이었고 특별한 병력이 없는 경우로 정하였다. 입원 전에 단순 상기도 감염을 제외한 하부 기도의 호흡기질환을 앓은 적이 없었던 소아들로 제한하였으며 만성 폐질환, 선천성 심장병을 비롯한 다른 선천성 질환을 가지고 있는 경우는 제외하였다.

입원 중 증상의 심한 정도에 따라 환자군을 두 군으로 분류하였다. 이전에 보고되었던 하기도 질환의 증상 분류와 관련된 기준들을 참고하여^{13,14} 본 연구에서는 입원 중 증상의 심한 정도를 점수(severity score)로 나타내었다. 입원 중 산소 흡입을 하지 않은 상태에서 산소 포화도 92% 이하, 빈호흡 및 호흡곤란 증상, 1주일 이상

의 입원 기간 등을 심한 증상으로 정하고 각각을 1점으로 하여 이들 증상들이 관찰되지 않았던 경우를 0점으로 하고 0에서 3까지의 severity score를 산정하였다. 2점 이상이 관찰되었던 경우를 증상이 심했던 군(severe group), 1점 이하이었던 군을 심하지 않았던 군(nonsevere group)으로 정의하였다.

아토피는 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 0.35 kU/L 이상의 특이 immunoglobulin E (IgE) 항체를 가지고 있거나(ImmunoCAP, Phadia, Uppsala, Sweden), 알레르기 피부 시험(skin prick test)에서 1개 이상의 양성반응을 보였거나(Allergopharma, Reinbeck, Germany), 연령에 비해 높은 혈청 IgE (> 평균치+2SD)를 나타낸 경우로 정의하였다.²⁵ 알레르기 진단에 사용된 항원들은 집먼저 진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 혼합 꽃가루항원(grass pollen mixture, tree pollen mixture, weed pollen mixture, mould pollen mixture), 음식항원(우유, 계란, 콩) 등이었다. 알레르기 피부 시험의 경우 히스타민에 대해 3 mm 이상, 음성 대조액에 대해 음성반응을 보이면서 알레르겐에 대한 팽진의 크기가 히스타민에 대한 팽진 크기 이상인 경우를(A/H ratio ≥ 1) 양성으로 판정하였다. 앞서 제시한 아토피의 정의에 해당되지 않고 임상적으로도 아토피 소견을 보이지 않았던 군을 비아토피군으로 정의하였다.

대상아들에서 퇴원 이후 1년 동안의 임상 경과를 조사하여 천명성 질환의 재발 유무를 확인하였다. 소아들이 본 병원을 방문하였던 의무기록을 검토하여 확인하였고 1년 동안 병원을 방문한 기록이 없었던 소아들에서는 보호자에게 전화를 하여 조사하였다.

동일한 연령대의 대조군 20명을 선정하였으며, 이들은 경미한 외과적 수술을 위해 입원하였던 소아들로서 입원 당시 호흡기 감염이나 다른 감염의 증상이 없었고 알레르기질환이나 다른 염증성 질환의 병력을 가지지 않은 경우로 정하였다.

본 연구는 대구가톨릭대학병원 임상심사위원회(Institutional Review Board)의 심의를 받아 보호자 동의 하에 수행되었다.

2. 방법

RSV 감염의 진단을 위해서는 입원 당시 환아들의 비인두 분비물에서 RSV F 항원에 대한 단클론 항체를 측정하는 immuno-chromatographic system (RSV Respi-Strip, Coris BioConcept, Belgium) 또는 polymerase chain reaction 검사법(Real-Q RV Detection KIT, BioSewoom, Seoul, Korea)을 이용하였다. 다른 바이러스 감염에 의한 중복 감염이 있었던 경우는 대상에서 제외하였다. MBL과 SP-D의 측정을 위하여 입원 당시 대상아들과 대조군에서 채혈 후 혈청을 분리하여 분석 전까지 영하 70°C에 보관하였다. 혈청 내 MBL과 SP-D의 측정은 quantitative colorimetric sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (USCN life science and technology, Wuhan, China)를 이용하였다. ELISA

측정의 하한치는 MBL은 0.23 ng/mL, SP-D는 0.04 ng/mL이었다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 혈청 SP-D와 MBL의 측정치는 평균과 표준 편차로 표시하였다. 각 군 간 결과의 비교에는 정규 분포를 보이지 않은 결과들이 있어 Mann-Whitney *U* test 및 χ^2 -test 또는 Fisher exact test를 이용하였고 $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 대상군의 특성

RSV 세기관지염 환자군과 대조군 간에 연령 및 성별은 차이를 보이지 않았다. 전체 환자군 중 23명(44%)이 입원 중 증상 점수가 2 이상으로 severe group에 속하였으며 40명(66%)은 nonsevere group에 속하였다. 21명(33%)이 아토피를 가진 것으로 관찰되었고 42명(67%)은 비아토피군으로 분류되었다. 같은 연령의 참고치에 비해 높은 혈청 총 IgE 치를 보여 아토피군에 포함되었던 9명은 알레르겐 특이 IgE 항체 검사에서 음성 소견을 보였고 아토피질환의 병력이나 가족력을 가지지 않은 것으로 조사되었다. 29명(46%)의 소아들이 퇴원 후 1년간의 추적 관찰에서 천명성 질환의 재발을 경험하였으며 34명(54%) 재발을 보이지 않았다(Table 1).

2. SP-D 및 MBL의 측정치

SP-D와 MBL의 측정은 입원 당시 채혈한 혈청에서 측정되었고 본 연구의 대상 소아들에서 증상 시작 후 입원까지의 기간이 평균 7.3일로 조사되었다(Table 1).

대상 환자군에서 혈청 SP-D는 같은 연령의 대조군 측정치에 비

Table 1. Clinical characteristics of the patients and controls

Characteristic	Patient (n=63)	Control (n=20)
Age (mo)	8.5±5.5	9.7±4.2
Male sex	38 (60)	12 (60)
Severe group	23 (36)	NA
Atopic patient	21 (33)	NA
Total serum IgE (kU/L)		
Atopic patients	153.5 (10.3–268.5)	ND
Nonatopic patients	8.4 (2.3–19.8)	ND
Recurrent wheezing	29 (46)	NA
Interval between symptom onset and admission (day)*	7.3±3.7	NA

Values are presented as mean±standard deviation, number (%), or median (inter-quartile range).

NA, not applicable; IgE, immunoglobulin E; ND, not done.

*Interval between symptom onset and serum sampling for surfactant protein D and mannose-binding lectin.

해 유의하게 증가된 양상을 보였다($P = 0.01$). 그러나 MBL의 경우, 대조군의 측정치와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다($P = 0.6$) (Table 2).

증상의 심한 정도에 따라 두 군을 분류하여 비교하였을 때 증상이 심했던 군($n = 23$)과 심하지 않았던 군($n = 40$) 간에 연령, 성별, 아토피 유무 등의 임상 양상과 일반적인 검사실 소견은 차이를 보이지 않았고 증상이 심했던 군에서 퇴원 이후 천명의 재발 빈도도 높게 나타나지 않았다($P = 0.8$). SP-D는 증상이 심했던 군에서 유의하게 높은 측정치를 나타내었으나($P = 0.04$), MBL 측정치는 두 군 간 유의한 차이를 나타내지 않았다($P = 0.3$). 증상 시작에서 SP-D와 MBL의 측정까지의 기간은 두 군 간 차이가 없는 것으로 관찰되었다(Table 3).

퇴원한 후 1년간의 추적 관찰 기간 중 천명을 동반한 하기도질환이 1회 이상 재발하였던 소아군($n = 29$)과 재발이 없었던 군($n = 34$) 간에 연령, 성별, 아토피 지표 등은 차이가 없었고 재발이 있었던 군에서 입원 중 증상의 severity score가 높았으나 유의하지

Table 2. Serum SP-D and MBL levels in patients and controls

	Patient (n=63)	Control (n=20)	P-value
SP-D (ng/mL)	145.9±44.5	123.6±70.3	0.01
MBL (ng/mL)	10,299±4,880.3	9,332.9±5,617.9	0.60

Values are presented as mean±standard deviation.

SP-D, surfactant protein D; MBL, mannose-binding lectin.

Table 3. Demographic findings and serum SP-D and MBL levels in severe vs. nonsevere group

Variable	Severe group (n=23)	Nonsevere group (n=40)	P-value
Age (mo)	7.5±3.7	8.7±5.2	0.60
Male sex	14 (60)	24 (59)	0.50
Interval between symptom onset and admission (day)	7.4±4.4	7.8±5.0	0.80
Parental allergic disease	4 (2)	6 (2)	1.00
Eczema	2 (9)	3 (8)	1.00
Atopic sensitization*	5 (22)	7 (12)	0.70
Recurrent wheezing	12 (52)	17 (43)	0.80
Total WBC (/mL)	12,031±5,502	10,821±4,651	0.40
Blood eosinophils (/mL)	188 (111–287)	127 (16–257)	0.30
C-reactive protein (mg/L)	3.9 (2.4–16.5)	2.4 (1.0–8.2)	0.30
Total serum IgE (kU/L)	78.7 (36.2–150)	53.5 (23.9–275.8)	0.60
SP-D (ng/mL)	156.1±48.5	110.9±41.8	0.04
MBL (ng/mL)	11,246.2±3,956.9	10,393.9±4,979.3	0.30

Values are presented as mean±standard deviation, number (%), or median (inter-quartile range).

SP-D, surfactant protein D; MBL, mannose-binding lectin; WBC, white blood cell; IgE, immunoglobulin E.

*≥1 Positive allergen-specific IgE in ImmunoCAP or skin prick test.

Table 4. Demographic findings and serum SP-D and MBL levels in the patients with vs. without recurrent wheezing

Variable	Patients with recurrent wheezing (n=29)	Patients without recurrent wheezing (n=34)	P-value
Age (mo)	8.8±4.3	7.2±3.5	0.70
Male sex	20 (68)	18 (53)	0.30
Severity score	2 (1–3)	1 (0–2)	0.05
Interval between symptom onset and admission (day)	8.9±6.3	6.9±2.3	0.07
Parental allergic disease	5 (17)	5 (15)	0.50
Eczema	1 (3)	4 (12)	0.60
Serum total IgE (kU/L)	53.5 (20.8–152.5)	150 (53.2–318.8)	0.20
Blood eosinophils (/mL)	95 (25–366)	46 (28–288)	0.30
SP-D (ng/mL)	158.8±47.4	133.2±38.2	0.03
MBL (ng/mL)	10,559.4±5076.1	9,680.1±4529.7	0.50

Values are presented as mean±standard deviation, number (%), or median (interquartile range).

SP-D, surfactant protein D; MBL, mannose-binding lectin; IgE, immunoglobulin E.

는 않았다($P=0.05$). 또한 증상 시작에서 SP-D와 MBL의 측정까지의 기간도 두 군 간 유의한 차이가 없었다. SP-D 측정치는 천명성 질환의 재발이 있었던 군에서 유의하게 높은 양상을 보였다($P=0.03$). 그러나 MBL 측정치는 이 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.5$) (Table 4).

아토피군($n=21$)과 비아토피군($n=42$) 간의 비교에서 SP-D와 MBL의 측정치는 모두 차이를 보이지 않았으며 말초 혈액 호산구 수 간에도 유의한 상관 관계는 관찰되지 않았다(data not shown).

고 찰

본 연구의 결과에서 RSV 급성 세기관지염으로 인해 입원하였던 24개월 이하의 어린 소아들에서 혈청 SP-D는 같은 연령의 대조군에 비해 유의하게 높은 정도로 증가하였다. 또한 입원 중 증상이 심했던 군에서 높은 측정치를 보였으며 퇴원 이후 1년 동안의 추적 관찰 기간 중 천명을 동반한 하기도질환이 반복적으로 관찰되었던 소아들에서 그렇지 않았던 소아들에 비해 유의하게 높은 측정치를 보였다.

현재까지 폐 표면 활성제 단백질로 SP-A, -B, -C, 와 -D 등 4종류의 SP들이 알려져 있는데 이 중 SP-A와 -D는 collectin 계열에 속하는 친수성 단백질로서 여러 가지 종류의 미생물을 인식하여 선천 면역반응에서 중요한 역할을 하며 개체를 1차적으로 보호하는 역할을 하게 된다.⁸⁾ 동물 실험에서 폐 내에서 SP-A와 -D는 RSV 또는 influenza A 등의 바이러스 및 B군 *Streptococcus*와 *Hemophilus influenza*와 같은 특정 미생물의 제거와 이들에 대한 탐식 세포의 기능을 보호하는 작용을 하며 SP-A와 -D의 결핍을 가진 경우 심한

감염 양상을 나타내는 것으로 관찰된 바 있다.^{4-6,26-28)} 반면에, 여러 면역 세포들의 작용을 조절하는 역할도 하며 정상 상태에서는 폐의 염증반응을 억제하지만 폐의 감염이나 손상이 있는 상태에서는 염증반응을 오히려 증가시킬 가능성이 있다고 하였다.²⁹⁾ 이전의 동물 실험에서 약물에 의한 폐 손상 후 폐 조직 내의 SP-D가 실험 3일째에 먼저 상승하였다가 7일째가 되면 최저치로 감소하는 반면 혈청 SP-D는 7일째에 최고치에 이르는 것으로 관찰되었다.¹¹⁾ 이러한 결과는 혈청 SP-D가 폐포의 급성 손상 이후 발생하는 염증반응에 의해 상피 세포의 투과성이 증가하면서 폐 조직으로부터 SP-D가 혈청으로 새어 나와서 상승하게 된다는 것을 시사한다.⁸⁾ 실제로 임상에서 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 간질성 폐질환, alveolar proteinosis 등과 같은 심한 염증성 폐질환에서 혈청 내의 SP-A와 -D가 모두 증가되어 있으며 특히 급성 호흡곤란 증후군 환자군에서는 초기의 높은 혈청 SP-D 측정치는 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고된 바 있다.¹³⁾ SP-A와 -D 두 가지 단백질이 모두 폐 손상 정도를 반영하는 생체 지표(biomarker)가 될 수 있지만 SP-D가 친수성이 강하여 혈청 내 측정치로 판단한다면 예민도와 특이도가 SP-A에 비해 더 높다고 알려져 있다.^{8,13)}

본 연구의 결과에서, 혈청 SP-D 측정치가 입원 중 심한 증상을 보였던 소아들에서 증상이 심하지 않았던 소아들에 비해 유의하게 높은 양상을 보인 것은 최근의 다른 연구에서 RSV 세기관지염으로 입원 치료하였던 소아들 중 산소 흡입이나 기계적 인공 호흡기 사용이 필요하였던 군에서 그렇지 않았던 군에 비해 높은 혈청 SP-D를 나타내었다고 보고한 것³⁰⁾과 유사한 결과이다. 특히 본 연구에서는 입원 당시의 혈청 SP-D 측정치가 퇴원 이후 1년간의 추적 관찰 기간 중 반복적인 천명성 질환이 관찰되었던 소아들에서 그렇지 않았던 소아들에 비해 유의하게 높았다는 것이 관찰되었다. 최근에 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)을 가진 성인 환자들에서 기도 폐포 세척액 내의 SP-D는 저하되어 있는 반면 동시에 측정된 혈청 SP-D는 증가되어 있는 소견이 관찰되었고 기도 폐포 세척액 내의 SP-D 측정치가 혈청 내 측정치에 비해 낮을수록 기도 폐쇄의 정도가 심해지는 양상이 관찰된 바 있다.³¹⁾ 비록 본 연구에서 기도 및 폐포 내의 SP-D를 함께 측정하지는 못하였으나 이전의 여러 연구들을 종합해 보면 RSV 세기관지염에 의한 입원 당시의 높은 혈청 SP-D는 폐 손상을 반영하며 이후 반복되는 천명성 질환과 관련된 생체 지표로서의 가능성을 시사한다고 생각되었다.

폐 손상 시에 SP-D의 생성이 자극되는 기전과 염증반응의 조절에 있어서 SP-D가 어떤 역할을 하는지에 대해서는 아직 확실하지 않다. 이전의 한 연구는 폐 손상에 의해 유도되는 tumor necrosis factor (TNF)- α 가 SP-D의 생성을 직접적으로 자극한다고 하였으며³²⁾ SP-D가 폐 손상이 있을 때 유도되는 TNF- α 에 의한 폐 조직의

염증을 억제하고 선천 면역기능을 증가시키는 보호 작용을 할 가능성이 있다고 하였다.¹¹⁾

MBL은 호흡기 감염의 원인이 되는 여러 가지 병원성 미생물들과 결합하여 lectin-complement 경로를 통한 보체계 활성화를 유도하여 선천 면역반응에서 중요한 부분을 담당한다.^{1,3,15)} 이전의 연구들에서 유전적인 MBL의 결핍은 반복적인 호흡기 감염의 위험 요소가 될 수 있으며 이러한 관련성은 기존의 체액성 면역 결핍 질환을 가진 소아들에서 더욱 뚜렷하였다고 하였다.¹⁸⁾ RSV 감염과 MBL의 관련성에 대해서는 상반된 연구 결과들이 보고되어 있다. RSV 감염을 앓은 소아들이 대조군에 비해 낮은 혈청 MBL 측정치를 나타냈으며 특히 입원을 필요로 하는 심한 환자들에서 유의하게 낮았다는 보고가 있었던 반면에³³⁾ 이러한 관련성을 전혀 관찰할 수 없었다는 연구 결과도 나와 있다.³⁴⁾ 본 연구에서 혈청 MBL은 환자군에서 같은 연령의 대조군과 비교하여 낮은 측정치를 보이지 않았다. 또한 추적 관찰 기간 중 반복적인 하기도 질환이 관찰되었던 소아들에서 그렇지 않았던 소아들에 비해 낮은 양상을 보이지 않았다. 최근의 보고에 의하면 MBL의 결핍 기준을 500 ng/mL 이하로 정의한다고 되어 있는데¹⁸⁾ 이전에 각각 다른 인종군을 대상으로 시행하였던 연구들에서 소아 대조군의 40%, 23%³³⁾가 이 범위에 속한다고 보고하고 있으나 본 연구에서는 대조군에서 이러한 낮은 측정치를 관찰할 수 없어서 MBL 측정치가 인종에 따른 차이를 보이는지에 대해서도 더 연구가 필요하다고 생각되었다.

혈청 SP-D와 MBL이 알레르기성 천식을 가진 소아 및 성인 환자들에서 증가한다는 보고들이 있다.^{34,35)} 특히 혈청 SP-D는 알레르겐에 의한 기도유발검사에서 기도의 염증반응 정도와 관련되어 있고 유발검사에 의한 높은 측정치는 지연 반응 발생의 예측 인자가 되며 객담의 호산구 수와 높은 상관성을 보여 천식 기도의 알레르기성 염증반응의 기전에 중요하게 관여하는 것으로 보고된 바 있다.³⁴⁾ 그러나 본 연구에서 SP-D와 MBL 측정치는 아토피군과 비아토피군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 말초 혈액 내 호산구 수와도 관련성을 보이지 않았다. RSV에 의한 호흡기 감염을 가진 소아들에서 아토피 질환의 병력이나 가족력이 없이 혈청 IgE가 증가하는 양상이 이전의 연구에서 보고된 바 있다.³⁶⁾ 연령에 비해 높은 혈청 IgE 치를 보였던 소아들을 아토피군에 포함시킨 것이 본 연구의 대상군에서 아토피군의 비율이 높게 관찰되었던 원인으로 생각되나 이와 관련해서 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점 중 하나는 기도 및 폐포 내의 SP-D를 측정하지 못하였으므로 혈청 SP-D의 상승이 실제로 RSV 세기관지염에 의한 폐 손상을 반영하는 것인지 증명할 수 없었다는 것이며 또한 RSV 감염에 대한 선천 면역에서 SP-D와 MBL의 역할을 알기 위해서는 대상군에서 출생 이후 입원 전 측정이 필요할 것으로 생각되지만 그렇게 할 수 없었던 점이다. 또한 증상이 호전된 후 SP-D를 측정하지 못하여 급성기에 관찰된 SP-D의 상승이 얼마나 지속되

는지 확인하지 못하였다.

결론적으로, 본 연구의 결과에서 출생 이후 처음으로 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 인해 입원하였던 소아들에서 입원 당시의 혈청 SP-D가 유의하게 증가함을 관찰하였으며 그 측정치는 입원 당시 증상의 심한 정도와 관련이 있었고 퇴원 이후 천명이 반복되었던 소아들에서 더 높았다. 이러한 결과는 혈청 SP-D가 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염에서 폐 손상의 정도를 반영하며 이후 반복적인 천명의 발생과 관련된 생체 지표로서의 가능성이 있음을 시사하는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Gupta G, Surolia A. Collectins: sentinels of innate immunity. *Bioessays* 2007;29:452-64.
- Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003;21:547-78.
- Haczku A. Role and regulation of lung collectins in allergic airway sensitization. *Pharmacol Ther* 2006;110:14-34.
- Krishnan S, Halonen M, Welliver RC. Innate immune responses in respiratory syncytial virus infections. *Viral Immunol* 2004;17:220-33.
- Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Kilaavuniemi T, Haataja R, et al. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002;51:696-9.
- LeVine AM, Elliott J, Whitsett JA, Srikiatkachorn A, Crouch E, DeSilva N, et al. Surfactant protein-d enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:193-9.
- Ribeiro LZ, Tripp RA, Rossi LM, Palma PV, Yokosawa J, Mantese OC, et al. Serum mannose-binding lectin levels are linked with respiratory syncytial virus (RSV) disease. *J Clin Immunol* 2008;28:166-73.
- Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology* 2007;212:381-416.
- Zhang P, Summer WR, Bagby GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev* 2000;173:39-51.
- Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, Nick JA, Voelker DR, Greene KE, et al. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. *Cell* 2003;115:13-23.
- Fujita M, Shannon JM, Ouchi H, Voelker DR, Nakanishi Y, Mason RJ. Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice. *Cytokine* 2005;31:25-33.
- Wang JY, Reid KB. The immunoregulatory roles of lung surfactant collectins SP-A, and SP-D, in allergen-induced airway inflammation. *Immunobiology* 2007;212:417-25.
- Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003;58:983-8.
- Pan T, Nielsen LD, Allen MJ, Shannon KM, Shannon JM, Selman M, et al. Serum SP-D is a marker of lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L824-32.
- Jack DL, Turner MW. Anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 4):753-7.
- Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:401-13.

17. Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006;68:193-209.
18. Eisen DP. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J Innate Immun* 2010;2:114-22.
19. Koch A, Melbye M, Sorensen P, Homoe P, Madsen HO, Molbak K, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-21.
20. Cedzynski M, Szemraj J, Swierko AS, Bak-Romaniszyn L, Banasik M, Zeman K, et al. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system. *Clin Exp Immunol* 2004;136:304-11.
21. Hilgendorff A, Schmidt R, Bohnert A, Merz C, Bein G, Gortner L. Host defence lectins in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2005;94:794-9.
22. Hilgendorff A, Heidinger K, Pfeiffer A, Bohnert A, Konig IR, Ziegler A, et al. Association of polymorphisms in the mannose-binding lectin gene and pulmonary morbidity in preterm infants. *Genes Immun* 2007;8:671-7.
23. Matsushita M, Miyakawa H, Tanaka A, Hijikata M, Kikuchi K, Fujikawa H, et al. Single nucleotide polymorphisms of the mannose-binding lectin are associated with susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2001;17:251-7.
24. Satomura A, Endo M, Ohi H, Sudo S, Ohsawa I, Fujita T, et al. Significant elevations in serum mannose-binding lectin levels in patients with chronic renal failure. *Nephron* 2002;92:702-4.
25. Smith PH, Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF, editors. *Allergy: principles and practice*. 7th ed. St. Louis: Mosby, 2008:845-57.
26. LeVine AM, Whitsett JA. Pulmonary collectins and innate host defense of the lung. *Microbes Infect* 2001;3:161-6.
27. Jounblat R, Clark H, Eggleton P, Hawgood S, Andrew PW, Kadioglu A. The role of surfactant protein D in the colonisation of the respiratory tract and onset of bacteraemia during pneumococcal pneumonia. *Respir Res* 2005;6:126.
28. LeVine AM, Whitsett JA, Hartshorn KL, Crouch EC, Korfhagen TR. Surfactant protein D enhances clearance of influenza A virus from the lung in vivo. *J Immunol* 2001;167:5868-73.
29. Mason RJ, Greene K, Voelker DR. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. *Am J Physiol* 1998;275(1 Pt 1):L1-L13.
30. Kawasaki Y, Endo K, Suyama K, Sato M, Ito M, Hashimoto K, et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:18-22.
31. Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, Beers ME, Erpenbeck VJ, Krug N, et al. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. *Respir Res* 2011;12:29.
32. McIntosh JC, Swyers AH, Fisher JH, Wright JR. Surfactant proteins A and D increase in response to intratracheal lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:509-19.
33. Kristensen IA, Thiel S, Steffensen R, Madhi S, Sorour G, Olsen J. Mannan-binding lectin and RSV lower respiratory tract infection leading to hospitalization in children: a case-control study from Soweto, South Africa. *Scand J Immunol* 2004;60:184-8.
34. Koopmans JG, van der Zee JS, Krop EJ, Lopuhaa CE, Jansen HM, Batenburg JJ. Serum surfactant protein D is elevated in allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1827-33.
35. Uguz A, Berber Z, Coskun M, Halide Akbas S, Yegin O. Mannose-binding lectin levels in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:231-5.
36. Sung RY, Hui SH, Wong CK, Lam CW, Yin J. A comparison of cytokine responses in respiratory syncytial virus and influenza A infections in infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:117-22.