

신우신염 백서모델에서 신염증 억제에 대한 젖소 초유와 항생제 병용 투여의 효과

The Suppressive Effect of Bovine Colostrum Combined with Antibiotics on Renal Inflammation

Jong Kyu Park, Heung Jae Park, Kwan Joong Joo

From the Department of Urology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Bovine colostrum contains three times more immunoglobulin than human colostrums does. We investigated the effectiveness of administering Bovine colostrum combined with antibiotics in an animal model of ascending pyelonephritis.

Materials and Methods: Thirty female Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups: the normal group, the non-treated control group, the Bovine colostrum administered group, the antibiotic treatment group and the combined administration of antibiotics and Bovine colostrums group. After anesthetizing, an inoculum of 1×10^8 colony forming units per ml of *Escherichia coli* (*E. coli*, ATCC 25922 strain) was instilled into the bladder through the urethra and the urethra was occluded for 4 hours. We began treatment with ciprofloxacin (15mg/kg, for 5 days, intramuscularly) alone or Bovine colostrum (6ml/kg, for 5 days, orally) alone or with combination treatment 72 hours after inoculation. The rats were sacrificed 4 weeks after infection. Both kidneys were examined pathologically. We carried bacterial culture examinations of the urine and the kidney tissue.

Results: As the results of examining the cultures of the urine and kidney tissues, no bacteria were cultivated in the antibiotics treatment group and the combined treatment group. 66.7% of the control group and 33.3% of the bovine colostrum treatment group had positive urine cultures and 66.7% of the control group and 41.7% of the bovine colostrum treatment group showed a positive reaction on the kidney tissue culture. The severity of pyelonephritis, as noted on the pathological examination, was highest in the control group. The combined treatment group had the lowest degree of infection among all the groups.

Conclusions: The administration of bovine colostrum in combination with antibiotics can significantly reduce the inflammation associated with ascending pyelonephritis. (Korean J Urol 2006;47:1111-1116)

Key Words: Colostrum, Pyelonephritis, Inflammation

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 10 호 2006

성균관대학교 의과대학
비뇨기과학교실

박종규 · 박흥재 · 주관중

접수일자 : 2006년 7월 3일
채택일자 : 2006년 8월 10일

교신저자: 주관중
성균관대학교 의과대학
강북삼성병원 비뇨기과
서울시 종로구 평동 108번지
☎ 110-746
TEL: 02-2001-2241
FAX: 02-2001-2247
E-mail: urojoo@dreamwiz.com

본 연구는 강북삼성병원 의학연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

서 론

발달 중에 있는 신장은 손상에 대해 민감하며 신손상 (renal injury)의 정도는 연령과 관계가 깊다.¹ 즉 성인에서 요로계감염에 의해서 신반흔이 발생하는 경우는 매우 드물다. 실제 대부분의 만성 신손상은 유아나 소아기에 시작하여 성인이 된 후까지 서서히 계속 진행하며, 4세 이전에 이

미 발생된 것으로 생각되고 있다.² 따라서 유아 및 소아에서의 급성 신우신염의 경우 적절한 치료를 통해 만성 신손상에 의한 신반흔의 발생을 예방하는 것이 중요하다. 신반흔은 신염증 (renal inflammation)의 정도와 관련이 있어³⁻⁷ 신염증을 줄이는 많은 연구가 시행되었으며 pentoxylline, prednisolone, nonsteroidal anti inflammatory drugs (NSAID), 비타민 A, 비타민 E 등의 제제가 신염증을 줄이는데 효과가 있다고 보고되었다.⁶⁻¹² 비록 앞에서 언급한 제제들이 동물 실험

험에서 신염증을 줄이는데 효과적이었지만 스테로이드와 항산화제제의 부작용 때문에 유아 및 소아에게 투여하는 데는 문제점이 있다.

젖소 초유에는 각종 면역글로불린, lactoferrin이나 lactoperoxidase과 같은 항균성 펩타이드, 그리고 각종 성장인자가 다량으로 포함되어 있어¹³ *Shigella flexneri*, *enterotoxigenic Escherichia coli*의 감염 예방과 치료에 사용되거나 그 유용성이 제시되고 있다.¹⁴⁻¹⁸ 본 연구에서는 신우신염을 유발한 백서 모델에서 항생제와 젖소 초유를 병용 투여하여 젖소 초유가 신염증을 억제하거나 줄이는데 효과가 있는지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

생후 8주 체중 200-230gm의 암컷 Sprague-Dawley (SD) 백서 30마리를 1주일간 물과 고형 압착사료를 자유롭게 섭취하게 하며 사육한 뒤 *Escherichia coli* (*E. coli*, ATCC 25922 strain)를 이용하여 신우신염을 유발하였다.

2. 실험군

암컷 SD 백서 30마리를 정상군, 대조군, 젖소 초유 투여군, 항생제 투여군, 항생제와 젖소 초유 병용 투여군으로 각각 6마리씩 나누었다.

1) 정상군: Ketamine (90mg/kg)을 근육 주사하여 백서를 마취시킨 후 0.9% 생리식염수 0.3ml를 24G angioneedle sheath를 이용하여 백서의 요도를 통해 방광에 주입하고, silk로 요도를 4시간 동안 결찰 후 풀어주었다.

2) 대조군: Ketamine (90mg/kg)을 근육 주사하여 백서를 마취시킨 후 *E. coli* 현탁액 (1×10^8 colony forming unit per ml) 0.3ml를 24G angioneedle sheath를 이용하여 백서의 요도를 통해 방광에 주입하고, silk로 요도를 4시간 동안 결찰 후 풀어주었다. 군 주입 3일 후 멸균 phosphate buffered saline 1.5ml를 하루에 두 번씩 5일간 근육 주사하였다.

3) 항생제 투여군: Ketamine (90mg/kg)을 근육 주사하여 백서를 마취시킨 후 *E. coli*를 주입하였고, 3일 후부터 ciprofloxacin 15mg/kg을 하루에 두 번씩 5일간 근육 주사하였다.

4) 젖소 초유 투여군: Ketamine (90mg/kg)을 근육 주사하여 백서를 마취시킨 후 상기 방법으로 *E. coli*를 주입하였고, 3일 후부터 젖소 초유 6ml/kg를 위영양관 (gastric tube)을 이용하여 하루에 두 번씩 5일간 경구 투여하였다.

5) 항생제와 젖소 초유 병용 투여군: Ketamine (90mg/kg)을 근육 주사하여 백서를 마취시킨 후 상기 방법으로 *E. coli*를 주입하였고, 3일 후부터 ciprofloxacin 15mg/kg을 하루

에 두 번씩 5일간 근육 주사하면서 젖소 초유 6ml/kg을 위영양관을 이용하여 하루에 두 번씩 5일간 경구 투여하였다.

3. 검체 채취와 관찰 항목

모든 백서는 감염 4주 후 희생시켰고, 각 백서마다 양측 신장을 적출하여 무게를 측정하였으며 적출한 신장의 일부 조직을 채취하여 MacConkey 배지에 *E. coli* 배양 검사를 시행하였다. 또한 1ml syringe를 이용하여 방광에서 직접 소변을 채취한 후 *E. coli* 배양 검사를 시행하였다. 각 군에서 얻은 신장조직을 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀에 포매하여 절편을 얻어 hematoxylin-eosin 염색을 사용하여 한 명의 병리와 전문의가 광학 현미경으로 관찰하였다. 신염증의 정도는 100배의 현미경 관찰상 염증이 없거나 경미한 경우 경증, 3개 미만의 염증 foci를 보이거나 현미경시야에서 면적당 50% 미만의 염증이 보일 경우 중등증, 3개 이상의 염증 foci를 보이거나 면적당 50% 이상 염증이 보일 경우는 중증으로 분류하였다.

4. 통계 분석

각 군의 실험동물 체중을 비교하기 위해 one-way ANOVA test를 이용하였고 각 군의 신장 무게를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 소변 군 배양 검사와 신장 조직 세균배양 검사를 비교하기 위해 각각 Fisher's Exact test와 Pearson chi-square test를 이용하였다. 한편, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였으며 통계 프로그램은 SPSS (Ver. 13.0)를 사용하였다.

결 과

1. 실험동물의 체중 및 신장의 무게

실험동물의 체중은 항생제 투여군에서 평균 체중이 215.3gm으로 가장 가벼웠고 대조군에서 평균 체중이 222.8gm으로 가장 무거웠으나 실험동물의 무게는 모든 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1). 신장을 적출해서 신 주변의 조직들을 다 제거한 뒤 무게를 측정하였다. 병용 투여군의 신장 무게의 평균이 1.083gm으로 가장 가벼웠고 대조군의 평균 신장 무게가 1.187gm으로 가장 무거웠으나 신장의 무게는 모든 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

2. 미생물학 검사

항생제 투여군과 병용 투여군의 소변 및 신장 조직 세균배양 검사 결과 두 군 모두에서 균이 검출되지 않았고 대조군과 초유 투여군의 소변 및 신장 조직 세균배양 검사 결과 두 군 모두에서 균이 검출되었다. 대조군과 초유투여군의

Table 1. Weight of the kidney and the number of positive urine and kidney cultures

Group	No. of rats	Weight of rats* (g)	No. of kidney	Weight of kidney [†] (g)	No. of positive culture	
					Urine [‡] (%)	Kidney [§] (%)
Normal	6	219.8±8.6	12	1.128±0.136	0/6 (0)	0/12 (0)
Control	6	222.8±7.4	12	1.187±0.034	4/6 (66.7)	8/12 (66.7)
Colostrum	6	217.2±9.1	12	1.142±0.072	2/6 (33.3)	5/12 (41.7)
Antibiotic	6	215.3±9.9	12	1.147±0.111	0/6 (0)	0/12 (0)
Combine	6	218.7±7.4	12	1.083±0.109	0/6 (0)	0/12 (0)

*: one-way ANOVA test, statically not significant ($p>0.05$), [†]: Kruskal-Wallis test, statically not significant ($p>0.05$), [‡]: Fisher's Exact test, [§]: Pearson chi-square test

소변 세균배양 검사에서 각각 66.7%, 33.3%에서 *E. coli* 균 이 검출되었으나 대조군과 초유투여군의 균 검출률 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.567$). 대조군과 초유 투여군의 신장 조직 세균배양 검사에서 각각 66.7%, 41.7%에서 균 이 검출되었으며, 두 군의 균 검출률 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.219$) (Table 1).

3. 병리조직학적 검사

앞서 기술한 현미경에서의 신염증 분류기준에 근거하여 각 군의 신염증 정도를 살펴보면 대조군의 경우는 경증이 없으며 중등증과 중증이 각각 33.3%, 66.7%였고 젖소 초유 투여군에서는 경증, 중등증, 중증이 각각 16.7%, 50.0%, 33.3%였다. 항생제 투여군에서는 경증, 중등증, 중증이 각각 33.3%, 58.3%, 8.3%였고, 병용 투여군에서는 중증이 없으며 경증과 중등증이 각각 66.7%, 41.7%였다 (Fig. 1). 즉 신염증의 정도는 대조군에서 가장 심하였으며 초유 투여군이 중간 정도, 병용 투여군의 신염증 정도가 가장 경미하였다. 대조군과 젖소 초유 투여군의 현미경적 관찰을 비교하면 대조군의 경우 현미경시야에서 50% 이상의 면적에서 다형핵백혈구 (polymorphonuclear cell)와 림프구 (lymphocyte) 등 염증세포들이 발견되었고 일부분에서 사구체의 경화 및 세뇨관 농양이 관찰되었으며 (Fig. 2A) 초유 투여군의 경우 현미경시야에서 50% 이상의 면적에서 염증세포의 침윤이 관찰되었으나 사구체의 경화나 세뇨관 농양은 관찰되지 않았다 (Fig. 2B). 항생제 투여군과 병용투여군의 현미경 관찰을 비교하면 두 군 모두에서 현미경시야상 50% 미만의 면적에서 염증세포의 침윤이 관찰되었는데 병용투여군의 염증 면적이 항생제 투여군보다 작았으며 항생제 투여군에서는 세뇨관위축이 관찰되었으나 (Fig. 3A) 병용투여군에서는 관찰되지 않았다 (Fig. 3B).

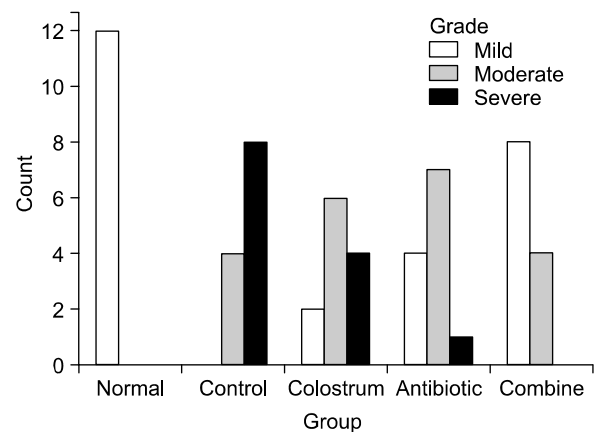


Fig. 1. Grade of inflammation of each group. The degree of inflammation is lowest for the combined treatment group.

고 찰

요로감염은 인체의 각 기관별 감염성 질환 중 빈도가 높은 질환의 하나이며 상부요로감염 중 합병질환이 동반된 급성 신우신염은 패혈증으로 진행되거나 신반흔 등에 의한 신기능 저하와 같은 합병증으로 치명적인 결과를 초래할 수 있는 중요한 질환이다. 또한 소아의 급성 신우신염은 흔히 만성으로 진행하며, 4세 이하에서는 영구적 신반흔과 신기능부전을 초래할 수 있다.² 따라서 급성 신우신염에서 신반흔의 예방이 중요한데 급성 신우신염 후에 발생하는 신반흔은 세균의 증식보다는 세균감염과 연관된 신염증의 정도와 밀접한 관련이 있다.^{3,7} 급성 신우신염의 주 치료는 aminoglycoside 계열 또는 beta-lactam 계열의 항생제이며 신반흔을 예방하기 위한 적절한 항생제의 투여시기가 연구되었다.^{3,19} Slotki와 Asscher¹⁹는 세균감염 후 12시간 내에 항생제를 투여할 경우 신반흔을 예방할 수 있었으며 세균감염

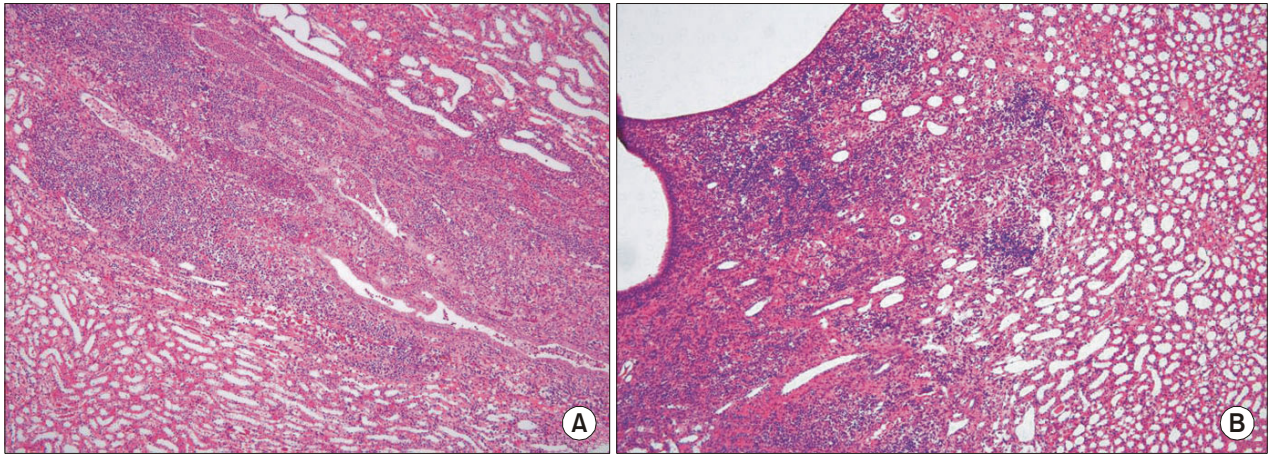


Fig. 2. Light microscopic findings of the renal parenchyma 4 weeks after infection. The control group (A) and the bovine colostrum treatment group (B). Marked inflammation of the renal parenchyma is seen at both group. Yet the inflammation of the bovine colostrum treatment group is less severe than that of the control group (H&E, x100).

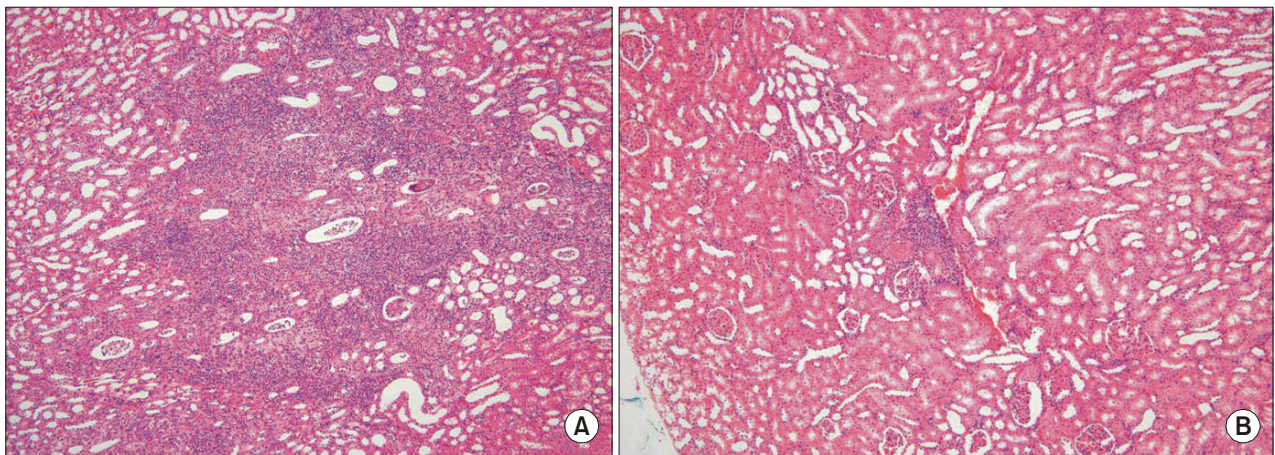


Fig. 3. Light microscopic findings of the renal parenchyma 4 weeks after infection. The antibiotic treatment group (A) and the combined treatment group (B). The area of inflammation of the combined treatment group is much smaller than that of the antibiotic treatment group (H&E, x100).

후 72시간 이후에 항생제를 투여했을 경우 신반흔을 예방할 수 없었다고 하였다. 급성 신우신염에서 항생제의 투여가 지연된 경우 신염증을 감소시켜서 신반흔을 예방하기 위해 많은 연구가 진행되었으며 동물실험을 통해 pentoxifylline, prednisolone, antioxidant, ibuprofen, 비타민 A, 비타민 E 등 각각의 제제의 효과가 입증되었다.⁶⁻¹²

젖소 초유는 이미 임상적으로 *Shigella flexneri*, *enterotoxigenic Escherichia coli*, *rotavirus*, *Cryptosporidium parvum* 등 위장관계통의 감염 예방 및 치료에 사용되거나 그 유용성이 제시되고 있다.¹⁴⁻¹⁸ 이에 본 저자들은 젖소 초유가 신염증을 줄이는데 효과가 있는지 알아보려고 하였다. 젖소 초유에는 각종 면역글로불린, lactoferrin이나 lactoperoxidase

과 같은 항균성 펩타이드, 그리고 각종 성장인자가 다량으로 포함되어 있어¹³ 인체의 면역력 증가 및 상처 치유에 효과가 있는 것으로 밝혀져 있다.²⁰ 면역력에 있어서는 체액성 면역 뿐만 아니라 세포성면역에도 영향을 미치는데 Janusz와 Lisowski²¹는 젖소 초유에서 면역조절단백질인 proline-rich polypeptide를 발견하였으며 이것을 미성숙한 흉선세포에 주입한 결과 활동성의 T 림프구로 변화하였다.

Matsumoto 등²²은 신장의 피질에 세균을 직접 주사하여 신우신염을 유발한 모델의 조직학적 결과와 상행성 감염에 의해 유발된 신우신염의 조직학적 결과가 동일함을 보고하였는데, *E. coli*를 신장의 피질에 직접 주사하여 신우신염을 유발한 모델에서 최초의 조직학적 병변은 세균감염 6시간

후에 확인할 수 있었으며 다형핵백혈구의 침윤으로 구성되어 있었고 세균감염 16시간 후에 단핵세포를 확인할 수 있었다.¹⁹ 다형핵백혈구에서 분비된 lysosomal 효소, 과산화물 (superoxide), 활성화 산소 라디칼 등에 의해 일차적으로 신손상이 발생하게 되며 이후 대식세포, 림프구 등이 cytokine을 분비하여 염증이 지속됨과 동시에 섬유아세포가 증식하고 콜라겐이 축적됨으로써 신반흔이 생성되게 된다. Jutley 등²³과 Ninan 등²⁴은 역류성 신장병증을 앓고 있는 환자의 혈청에서 인터류킨-1, 인터류킨-6, 인터류킨-8, 그리고 종양괴사인자-알파 등의 cytokine이 증가되어 있는 것을 발견하였으며 cytokine에 의해 만성염증이 지속되어 결국 신반흔이 발생하는 것으로 추정하고 있다. Buescher와 Malinowska²⁵는 사람 초유에서 종양괴사인자-알파 수용체 I과 II 및 인터류킨-1 수용체 차단제 등 cytokine 차단제를 발견하여 사람 초유가 항염증효과가 있음을 보고하였고 Hagiwara 등²⁶은 젖소 초유에도 염증성 cytokine인 인터류킨-1 β , 인터류킨-6, 종양괴사인자-알파 외에도 인터류킨-1 β 보다 6-32 배 고농도의 인터류킨-1 β 수용체 차단제가 포함되어 있음을 발견하였다.

한편, 요로감염의 가장 흔한 원인 균인 *E. coli*가 항생제에 의해 분해되면서 내독소 (endotoxin) 분비가 증가하는데, 이것도 조직손상의 원인으로 생각되고 있다. Yun 등¹¹은 항생제와 함께 비타민 A를 신우신염이 유발된 흰쥐에 투여했을 때 신염증을 줄일 수 있음을 보고하였으며, 비타민 A의 작용기전의 하나로 내독소 감소효과를 제시하고 있다. Kim 등²⁷은 5-fluorouracil을 사용하여 장관 내독소혈증을 유발시킨 후 젖소 초유를 투여한 실험에서 젖소 초유가 장관장벽 손상의 치유, 장내세균전위 및 내독소혈증의 억제에 효과가 있음을 보고하였다. 젖소 초유는 앞에서 기술한 항염증 작용과 함께 내독소를 감소시킴으로써 신염증을 억제하는 것으로 추정된다.

본 실험 결과 항생제 투여군 및 젖소 초유와 항생제 병용 투여군의 소변과 신장 조직 세균배양검사서 세균이 검출되지 않았으나 두 군의 신염증 정도를 비교했을 때 병용투여군의 신염증 정도가 경한 것을 관찰할 수가 있었다. 이러한 효과는 젖소 초유의 항염증작용 및 내독소감소작용에 의한 것으로 생각한다.

결 론

본 실험의 결과 대조군에 비해 초유를 투여한 군에서, 항생제 투여군에 비해 병용 투여군에서 신염증의 호전을 보여 초유가 염증 호전에 기여함을 알 수 있었다. 젖소 초유는 prednisolone, antioxidant, ibuprofen 제제와 달리 부작용이 거

의 없기 때문에 안전하게 투여할 수 있어 치료가 늦어진 급성 신우신염 환자에서 신염증의 정도를 줄임으로써 신반흔의 예방을 위해 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Nguyen HT. Bacterial infections of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. Smith's general urology. 16th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2004;203-27
2. Kwon CH. Infectious and inflammatory disease of genitourinary tract. In: Kim DS, Kim SC, Kim JI, Ryu SB, Park YY, Park YG, et al. Urology. 3rd ed. Seoul: Korea medical book publisher; 2001;135-206
3. Glauser MP, Lyons JM, Braude AI. Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. J Clin Invest 1978;61:403-7
4. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G. Treatment of experimental pyelonephritis in the monkey. J Urol 1990;143:150-4
5. Matsumoto T, Mizunoe Y, Sakamoto N, Kumazawa J. Suitability of colchicine and superoxide dismutase for the suppression of renal scarring following an infection with bacteria showing mannose-sensitive pili. Nephron 1990;56:130-5
6. Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N, Tanaka M, Kumazawa J. Role of superoxide in renal scarring following infection by mannose-sensitive piliated bacteria. Urol Res 1991;19:229-33
7. Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N, Tanaka M, Takahashi K, Kumazawa J. Antioxidant effect on renal scarring following infection of mannose-sensitive-piliated bacteria. Nephron 1992; 60:210-5
8. Haraoka M, Matsumoto T, Takahashi K, Kubo S, Tanaka M, Kumazawa J. Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. J Urol 1994;151:1078-80
9. Bennett RT, Mazzaccaro RJ, Chopra N, Melman A, Franco I. Suppression of renal inflammation with vitamin A and E in ascending pyelonephritis in rats. J Urol 1999;161:1681-4
10. Yagmurlu A, Boleken ME, Ertoz D, Ozsan M, Gokcora IH, Dindar H. Preventive effect of pentoxifylline on renal scarring in rat model of pyelonephritis. Urology 2003;61:1037-41
11. Yun TK, Lee SJ, Cho YH. Suppressive effect on renal inflammation by vitamin A combined with antibiotics in a rat model of pyelonephritis. Korean J Urol 2003;44:490-4
12. Huang A, Palmer LS, Hom D, Anderson AE, Kushner L, Franco I. Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonephritis in rats. J Urol 1999; 162:1396-8
13. Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. Am J Clin Nutr 2000;72:5-14
14. Korhonen H, Marnila P, Gill HS. Bovine milk antibodies for health. Br J Nutr 2000;84 (Suppl 1):S135-46

15. Tacket CO, Binion SB, Bostwick E, Losonsky G, Roy MJ, Edelman R. Efficacy of bovine milk immunoglobulin concentrate in preventing illness after *Shigella flexneri* challenge. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:276-83
16. Tacket CO, Losonsky G, Link H, Hoang Y, Guesry P, Hilpert H, et al. Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1988;318:1240-3
17. Ebina T, Ohta M, Kanamaru Y, Yamamoto-Osumi Y, Baba K. Passive immunization of suckling mice and infants with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *J Med Virol* 1992;38:117-23
18. Okhuysen PC, Chappell CL, Crabb J, Valdez LM, Douglass ET, DuPont HL. Prophylactic effect of bovine anti-Cryptosporidium hyperimmune colostrum immunoglobulin in healthy volunteers challenged with *Cryptosporidium parvum*. *Clin Infect Dis* 1998;26:1324-9
19. Slotki IN, Asscher AW. Prevention of scarring in experimental pyelonephritis in the rat by early antibiotic therapy. *Nephron* 1982;30:262-8
20. Uruakpa FO, Ismond MA, Akobund EN. Colostrum and its benefit: a review. *Nutr Res* 2002;22:755-67
21. Janusz M, Lisowski J. Proline-rich peptide -an immunomodulatory peptide from ovine colostrum. *Arch Immunol Ther Exp* 1993;41:275-9
22. Matsumoto T, Haraoka M, Mizunoe Y, Takahashi K, Kubo S, Sakumoto M, et al. Preventive effect of ulinastatin on renal scarring in rat model of pyelonephritis induced by direct or ascending infection with *Serratia marcescens* or *Escherichia coli*. *Nephron* 1995;69:65-70
23. Jutley RS, Youngson GG, Eremin O, Ninan GK. Serum cytokine profile in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2000;16:64-8
24. Ninan GK, Jutley RS, Eremin O. Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. *J Urol* 1999;162:1739-42
25. Buescher ES, Malinowska I. Soluble receptors and cytokine antagonists in human milk. *Pediatr Res* 1996;40:839-44
26. Hagiwara K, Kataoka S, Yamanaka H, Kirisawa R, Iwai H. Detection of cytokines in bovine colostrum. *Vet Immunol Immunopathol* 2000;76:183-90
27. Kim JW, Jeon WK, Lee SS, Choi K, Yun JW, Yeon JS, et al. Effect of bovine colostrum on the bacterial translocation and intestinal endotoxemia in 5-fluorouracil treated rats. *Korean J Med* 2004;67:513-20