

## 파종혈관내응고에서 혈장 인터루킨-6와 인터루킨-10 농도의 유용성

서지원 · 김현경 · 이동순 · 조한익

서울대학교 의과대학 검사의학교실

### Clinical Usefulness of Plasma Interleukin-6 and Interleukin-10 in Disseminated Intravascular Coagulation

Ji-Weon Seo, M.D., Hyun Kyung Kim, M.D., Dong Soon Lee, M.D., and Han-Ik Cho, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background** : Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome characterized by a systemic activation of coagulation leading to the intravascular deposition of fibrin and the simultaneous consumption of coagulation factors and platelets. Inflammatory cytokines can activate the coagulation system. This study investigated the diagnostic and prognostic usefulness of the plasma level of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) for predicting DIC.

**Methods** : The study populations were 15 healthy controls and 81 patients who were clinically suspected of having DIC and were requested to perform DIC battery tests. The presence of overt DIC was defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis Subcommittee cumulative score of 5 or above. The 28 day mortality was used to assess the prognostic outcome. The plasma levels of the cytokines were measured by ELISA.

**Results** : The plasma levels of IL-6 and IL-10 in patients (N=81) were higher than those of control (N=15). IL-6 and IL-10 levels of overt DIC group (N=31) were 3 times and 1.5 times higher than those, respectively, of non-overt DIC group (N=50). In infection group (N=48), IL-6 and IL-10 levels of overt DIC group (N=18) were 5 times and 3 times higher than those, respectively, of non-overt DIC group (N=30). The diagnostic efficiency of IL-6 (optimal cut off >40.4 pg/mL) and IL-10 (>9.7 pg/mL) for the diagnosis of overt DIC were 67% and 69%, respectively, which were similar to that of D-dimer. Plasma levels of IL-6 and IL-10 were also higher in non-survivors than in survivors. The patients with higher levels of IL-6 and IL-10 showed a poorer prognosis.

**Conclusions** : The proinflammatory cytokine, IL-6 and anti-inflammatory cytokine, IL-10 were useful for the diagnosis of overt DIC and the prediction of its prognosis. These results also showed the evidence of a close interaction between coagulation and inflammation. (*Korean J Lab Med* 2007;27:83-8)

**Key Words** : Disseminated intravascular coagulation (DIC), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10)

## 서 론

접 수 : 2006년 8월 16일      접수번호 : KJLM1981  
수정본접수 : 2007년 2월 7일  
게재승인일 : 2007년 2월 25일  
교신저자 : 조한익  
우 100-744 서울시 중로구 연건동 28  
서울대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 02-2072-2542, Fax : 02-3672-8697  
E-mail : hanik@snu.ac.kr

파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)는 광범위한 응고의 활성화로 특징지어지는 증후군으로 혈관 내 혈전이 형성되고 점차 장기로 혈액 공급이 저하되어 심하면 장기 손상이 발생한다. 지속적인 응고의 활성화로 혈소판과 응고인자가 소진되고 결국 출혈이 발생하게 된다[1]. 기저질환에 동반되어 이차적으로 발생하며 패혈증, 외상, 종양, 혈관이상, 심각한 간

손상 등과 연관되어 있다. 진단은 환자의 임상 소견과 응고 검사 결과를 종합하여 이루어진다. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)에서는 혈소판, 프로트롬빈시간 (prothrombin time, PT), 섬유소원(fibrinogen) 및 섬유소분해 산물(fibrin degradation products, FDP)이나 D-이합체(D-dimer) 등과 같은 섬유소 관련 지표(fibrin-related marker)의 4가지 검사결과의 정도에 따라 점수로 환산하여 5점 이상인 경우 overt DIC로 진단하도록 제안하였다[2]. 이러한 검사는 다른 혈액응고 이상 질환과 감별진단에 도움이 되고, 질병의 경과, 예후의 예측에 도움을 준다[3].

인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6)는 림프구와 단구에서 분비되는 염증성 시토카인으로[4], 급성기 반응 물질 생성을 촉진한다[5]. 염증 시 활성화된 백혈구의 유입과 염증성 시토카인의 생산은 전신적으로 작은 혈관에 손상을 주고 조직 허혈로 인한 다발성 장기 손상을 일으켜 사망에 이르게 할 수도 있다[6]. 또한 IL-6는 혈소판의 생성을 촉진하고 혈소판의 활성화를 도모하여 응고를 촉진시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며[7], Wada 등은 DIC에서 IL-6의 증가를 보고한 바 있다[8].

항염증 시토카인으로 알려진 인터루킨-10 (interleukin-10, IL-10)은 림프구, 단구, 대식세포, 호중구 등에서 생성되며[9], 염증성 시토카인의 생성과 유리를 억제하여 항염증작용을 하는 것으로 알려져 있다[10, 11]. 혈중 IL-10은 패혈증에서 증가한다는 보고가 있다[12].

최근 DIC에서 염증성 지표의 유용성이 활발히 논의되는 바 있어[13] 본 연구에서는 DIC의 진단과 예후 판정시 혈장 IL-6와 IL-10 농도 측정의 유용성에 대해 살펴 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

임상적으로 DIC가 의심되어 DIC battery 검사가 의뢰된 81명의 환자를 대상으로 하였고 건강한 15명을 대조군으로 설정하였다. Overt DIC는 ISTH에서 제시한 방법을 사용하였고[2], D-이합체의 경우  $0.4 \mu\text{g/mL}$  미만일 때 0점,  $0.4 \mu\text{g/mL}$ 에서  $4.0 \mu\text{g/mL}$ 까지 2점,  $4.0 \mu\text{g/mL}$  초과시 3점으로 하였다. 환자군 중 overt DIC군은 31명, non-overt DIC군은 50명이었다. 감염군은 2개의 혈액 배양병에서 동일 균이 분리되어 혈액배양 양성으로 패혈증이 진단된 환자나 고열, 기침과 흉통, 호흡곤란, 가래 등의 임상증상을 동반한 흉부방사선 사진의 이상소견으로 폐렴이 진단된 환자로 정의하였다[14]. 환자군 중 감염군은 48명이었다. 본연구는 의학연구윤리심의위원회(IRB)의 심의를 통과하였다.

### 2. 방법

전체혈구계산(complete blood cell count)은 SE-9000 (Sysmex

Co., Kobe, Japan)으로, FDP는 반정량 라텍스 응집법(Thrombo-Wellcotest, Remel Inc., Lenexa, KS, USA)으로, D-이합체, 섬유소원, PT, 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 STA-R (Diagnostica Stago, Asnieres, France)로, C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)은 라텍스 면역 측정법(Denka Seiken Co., Tokyo, Japan)으로, IL-6 (R&D systems Inc., Minneapolis, MN, USA)와 IL-10 (Endogen, Woburn, MA, USA)은 ELISA법으로 측정하였다. Interleukin의 측정을 위해 환자의 검체는 채혈 후 2시간 이내에 원심분리하여 혈장을 분리하고 채혈 후 4시간 이내에 혈장을  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동 보관한 후  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 해동하여 일괄 측정하였다.

### 3. 통계

SPSS 12.0 K for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 두 군 간의 중앙값의 차이는 Mann-Whitney U test로 검증하였고, Kaplan-Meier 생존분석시 ROC (receiver operating characteristic) curve를 그려서 AUC (area under the ROC curve)를 산출하였다. MedCalc (version 9.0.1.1, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 이용하여 각 지표들의 overt DIC 진단을 위한 최적 경계치(optimal cut off)를 산정하였다. 이 기준으로  $2 \times 2$  테이블을 만들어 민감도, 특이도 및 효율성을 산출하였다.

## 결 과

### 1. Overt DIC와 non-overt DIC에서 IL-6, IL-10의 혈중 농도 변화

환자군과 대조군의 비교에서 나이는 환자군에서 유의하게 높았으나( $P < 0.01$ ) 성별간의 차이는 없었다(Table 1). 두 군 사이에 백혈구 수치는 차이가 없었으나 혈색소와 혈소판은 환자군에서 유의하게 낮았고( $P < 0.01$ ), PT와 aPTT는 환자군에서 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ). 환자군의 기저질환으로는 패혈증, 고형암, 혈액종양, 간부전 순이었고, overt DIC군의 경우 non-overt DIC군에 비해 간부전이 많았다. 환자군 중 overt DIC군과 non-overt DIC군간에 나이와 성별의 차이는 없었다. 백혈구, C-반응성 단백질의 차이는 없었으나, overt DIC군에서 혈색소, 혈소판, 섬유소원의 유의한 감소와 D-이합체, PT, aPTT의 유의한 증가가 관찰되었다.

IL-6는 정상군의 중앙값( $1.00 \text{ pg/mL}$ )에 비해 환자군의 중앙값( $52.10 \text{ pg/mL}$ )이 상당히 높았고, IL-10도 정상군( $2.70 \text{ pg/mL}$ )에 비해 환자군( $10.52 \text{ pg/mL}$ )이 높았다. IL-6의 경우 overt DIC군( $100.50 \text{ pg/mL}$ )이 non-overt DIC군( $31.83 \text{ pg/mL}$ )에 비해 3배 이상 높았으며, IL-10은 overt DIC군( $13.16 \text{ pg/mL}$ )이 non-overt DIC군( $8.35 \text{ pg/mL}$ )에 비해 1.5배 정도 높았다.

IL-6는 감염 시 증가하는 것으로 알려져 있기 때문에[15] 위에서 관찰된 overt DIC에서 IL-6의 증가가 감염에 기인한 것인지 알고자 감염 유무에 따른 혈중 농도를 비교하였다(Table 2). 감염군 내에서 overt DIC군의 IL-6는 non-overt DIC군에 비해 5배 정도 높았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.01$ ). 비감염군에서도 overt DIC군의 IL-6가 더 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. IL-10은 감염여부에 관계없이 overt DIC군에서 유의하게 높았다( $P<0.05$ ).

Overt DIC의 진단을 위한 IL-6과 IL-10의 유용성을 알기 위해

ROC curve를 이용하여 최적 경계치를 구한 결과 IL-6은 40.4 pg/mL, IL-10은 9.7 pg/mL이었다(Table 3). 이 기준을 적용 시 IL-6의 민감도는 77.4%, 특이도는 60.0%이고 IL-10의 민감도 80.6%, 특이도는 62.0%이었다. 기존에 DIC 지표로 사용되는 혈소판, C-반응성 단백, PT, aPTT, D-이합체, 섬유소원도 ROC curve에서 구한 최적 기준으로 진단 효율도(efficiency)를 구하였다. D-이합체의 진단 효율도는 68%이었고, 이는 IL-6와 IL-10의 진단 효율도와 유사하였다.

**Table 1.** Characteristics of the study population

	Control (N=15)	Patients (N=81)	Patients	
			Overt DIC (N=31)	Non-overt DIC (N=50)
Age (yr) <sup>*</sup>	38 (29-47)	55 (35-68)	50 (35-67)	58 (36-69)
Sex of male, N (%)	9 (60)	47 (58)	21 (68)	26 (52)
WBC ( $\times 10^9/L$ )	6.07 (4.77-7.41)	7.39 (3.57-13.54)	5.24 (2.39-13.48)	9.3 (5.82-13.65)
Hb (g/L) <sup>*,§</sup>	140 (136-150)	97 (86-114)	90 (83-104)	98 (92-117)
Platelet ( $\times 10^9/L$ ) <sup>*,†</sup>	275 (229-306)	82 (37-172)	35 (20-69)	132 (83-272)
Positive FDP, N (%)		78 (96)	30 (97)	48 (96)
D-dimer ( $\mu g/mL$ ) <sup>†</sup>		3.54 (2.39-8.41)	4.59 (2.70-14.16)	3.33 (2.10-5.45)
Fibrinogen (mg/dL) <sup>†</sup>		364 (217-629)	198 (174-295)	541 (364-668)
PT (sec) <sup>†,‡,§</sup>	13.4 (13.2-14.0)	16.1 (14.0-19.9)	20.3 (18.2-22.5)	14.4 (13.0-15.8)
aPTT (sec) <sup>†,‡,§</sup>	38.0 (34.1-40.5)	47.1 (38.8-55.7)	52.1 (43.9-60.2)	42.7 (37.8-54.4)
CRP (mg/dL) <sup>¶</sup>		5.73 (1.66-14.55)	4.86 (1.10-11.44)	6.36 (1.83-15.91)
IL-6 (pg/mL) <sup>*,‡</sup>	1.00 (1.00-3.48)	52.10 (12.04-179.25)	105.50 (50.48-379.6)	31.83 (6.42-109.80)
IL-10 (pg/mL) <sup>*,‡</sup>	2.70 (2.29-11.80)	10.52 (6.16-23.36)	13.16 (10.25-46.35)	8.35 (4.88-20.81)

Data are expressed as median (interquartile range). <sup>\*</sup>Control vs. Patients,  $P<0.01$ ; <sup>†</sup>Control vs. Patients,  $P<0.05$ ; <sup>‡</sup>Overt DIC vs. non-overt DIC,  $P<0.01$ ; <sup>§</sup>Overt DIC vs. non-overt DIC,  $P<0.05$ ; <sup>¶</sup>Data were missing in 5 controls; <sup>†</sup>Data were missing in 19 patients (13 overt DIC & 6 non-overt DIC).

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin degradation products; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; CRP, C-reactive protein.

**Table 2.** Comparison of plasma IL-6 and IL-10 levels in patients with or without infection

	Infection		Non-infection	
	Overt DIC (N=18)	Non-overt DIC (N=30)	Overt DIC (N=13)	Non-overt DIC (N=20)
IL-6 (pg/mL)	206.63 (66.50-387.54) <sup>*</sup>	45.20 (22.95-112.55)	51.98 (9.00-183.00)	11.15 (1.00-93.12)
IL-10 (pg/mL)	24.95 (10.13-66.40) <sup>†</sup>	8.59 (5.02-22.26)	12.58 (9.83-17.02) <sup>†</sup>	7.78 (3.95-11.67)

Data are expressed as median (interquartile range). <sup>\*</sup> $P<0.01$ ; <sup>†</sup> $P<0.05$ .

Abbreviation: DIC, disseminated intravascular coagulation.

**Table 3.** Diagnostic performance of various parameters for the diagnosis of overt DIC (N=81)

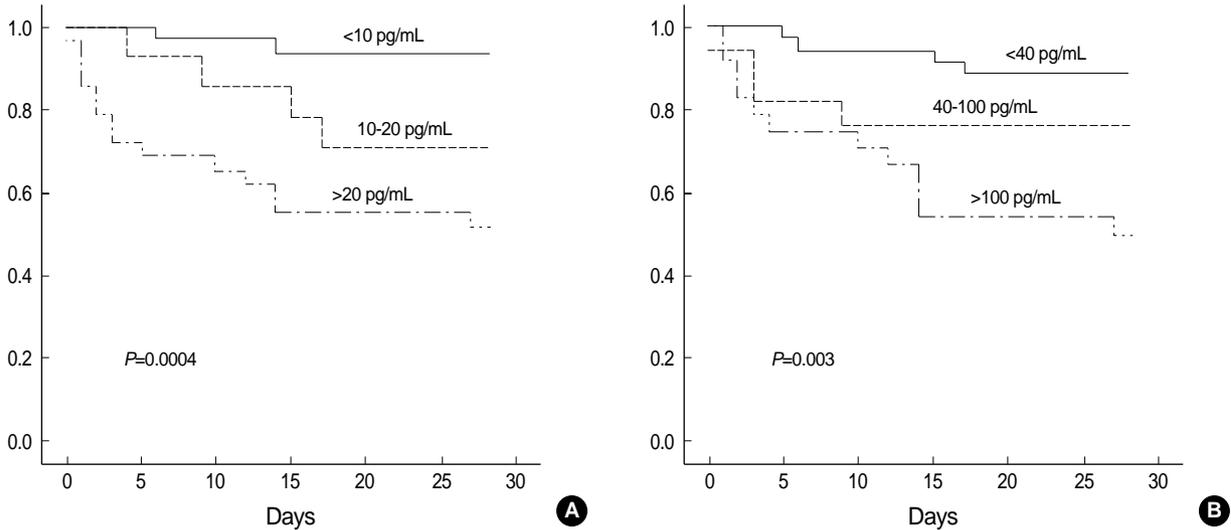
	AUC (95% CI)	Optimal cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Efficiency (%)
IL-6 (pg/mL)	0.72 (0.61-0.82)	>40.4	77.4	60.0	67
IL-10 (pg/mL)	0.71 (0.60-0.81)	>9.7	80.6	62.0	69
Platelet ( $\times 10^9/L$ )	0.88 (0.79-0.94)	<79	93.5	78.0	84
CRP (mg/dL)	0.61 (0.47-0.73)	<14.2	88.9	38.6	48
PT (sec)	0.93 (0.86-0.98)	>17.2	93.5	92.0	93
aPTT (sec)	0.70 (0.59-0.80)	>42.9	87.1	52.0	67
D-dimer ( $\mu g/mL$ )	0.67 (0.56-0.77)	>3.88	61.3	70.0	68
Fibrinogen (mg/dL)	0.88 (0.78-0.94)	<358	90.3	78.0	83

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; AUC, area under the ROC curve; ROC, receiver operating characteristic; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

**Table 4.** Comparison of plasma IL-6 and IL-10 levels between survivors and non-survivors

	Overt DIC		Non-overt DIC	
	Survivors (N=18)	Non-survivors (N=10)	Survivors (N=38)	Non-survivors (N=10)
IL-6 (pg/mL)	64.40 (20.87-119.41) <sup>†</sup>	319.46 (152.13-391.40)	22.15 (4.75-67.25)*	146.70 (57.50-288.05)
IL-10 (pg/mL)	11.31 (9.01-23.72) <sup>†</sup>	33.76 (14.50-70.91)	8.06 (4.54-16.94)	21.13 (5.58-33.72)

Data are expressed as median (interquartile range). \* $P < 0.01$ ; <sup>†</sup> $P < 0.05$ .  
Abbreviation: DIC, disseminated intravascular coagulation.



**Fig. 1.** Survival curves for patients subdivided by plasma concentrations of IL-6 (A) and IL-10 (B).

**2. 예후 지표로서의 IL-6, IL-10 혈중 농도의 유용성**

추적 관찰 가능한 76명에 대해서 28일 후 생존 여부를 조사하여 예후지표로 분석하였다(Table 4). Overt DIC군 중 사망군에서 생존군에 비해 IL-6 (319.46 pg/mL vs. 64.40 pg/mL)와 IL-10 (33.76 pg/mL vs. 11.31 pg/mL)이 모두 유의하게 높았다( $P < 0.01$ ). Non-overt DIC군 중 사망군에서 생존군에 비해 IL-6 (146.70 pg/mL vs. 22.15 pg/mL)은 유의하게 높았고( $P < 0.01$ ), IL-10 (21.13 pg/mL vs. 8.06 pg/mL)도 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

IL-6는 농도에 따라 임의적으로 40 pg/mL 미만, 40-100 pg/mL, 100 pg/mL 초과와 세 그룹으로 구분하여 Kaplan-Meier 생존분석을 시행하였다(Fig. 1). IL-6의 농도가 높을수록 사망률이 증가하는 것으로 나타났다( $P = 0.0004$ ). IL-10도 10 pg/mL 미만, 10-20 pg/mL, 20 pg/mL 초과와 세 그룹으로 구분하여 분석하였는데, 역시 IL-10의 농도가 높을수록 사망률이 유의하게 증가하는 것으로 관찰되었다( $P = 0.003$ ).

**고 찰**

광범위한 응고의 활성화와 혈관 내 섬유소 침착을 주 특징으로

하는 DIC는 응고인자와 혈소판이 소진되는 것으로 진단되고 있다. 이 응고는 조직인자(tissue factor)에 의해 시작되고 항응고 기전의 결함으로 트롬빈(thrombin)의 생산이 증폭되며 섬유소 용해 기전의 억제로 섬유소 분해가 저하되어 혈관 내 섬유소 침착이 지속되게 된다[16]. 인체 내 염증 반응이 일어나면 내피세포와 활성화된 단구가 염증성 시토카인을 분비하여 응고의 활성화를 매개하며 응고는 조직인자가 내피세포와 단구에 표현되고 VIIa 인자와 결합함으로써 시작된다[17]. 또한 DIC에서는 항응고 인자로 알려진 항트롬빈(antithrombin), C단백(protein C), 조직인자경로억제제(tissue factor pathway inhibitor)의 기능이 감소되어 있다[18, 19]. 플라스미노겐활성억제인자-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)은 증가하여 섬유소 분해를 저해하고 섬유소의 광범위한 침착이 일어난다[20].

DIC에서 IL-6을 비롯한 여러 시토카인들이 증가하는 것으로 알려졌다[21]. 패혈증이나 중양인 환자에서 IL-6의 증가가 더욱 두드러지며, IL-6의 농도는 기관손상의 합병증이 있는 환자나 치료에 반응하지 않는 환자에서 높은 것으로 알려져 있다[8]. IL-6는 단구에서 조직인자를 증가시키고[22], 내피세포에서 PAI-1을 분비시킨다[23]. 따라서 증가된 IL-6는 응고계를 활성화시키고 섬유소용해를 감소시켜서 DIC의 원인이 되며 예후와도 연관이 있다[8]. 본 연구에서 IL-6는 DIC 의심 환자군에서 증가하였고 overt DIC군에서는 더욱 증가하여 기존의 보고와 유사하였다[8, 24]. IL-

6는 염증 시 증가하며 DIC의 병인으로 염증과 관련된 기저질환이 많기 때문에 IL-6의 증가가 감염에 기인한 것인지 확인하였다. IL-6는 감염 시 증가하였으나 DIC 정도에 따라 더욱 증가하여 감염 시에도 overt DIC의 진단에 유용한 지표가 될 것으로 판단된다.

IL-10은 염증성 시토카인의 생산을 억제하고[25, 26], 단구에 조직인자의 표현을 방해하여 응고를 억제한다[27]. 본 연구에서 IL-10은 감염시 증가하였고 이는 염증성 시토카인의 증가에 따라 보상적으로 증가한 것으로 생각된다. DIC에서 혈중 IL-10의 농도에 대한 보고는 없으나 감염시 증가한다고 알려져 있다[12]. Ng 등이 62명의 패혈증 신생아를 대상으로 혈중 IL-10, IL-6, RA-NTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted)의 농도를 측정할 바 있는데, 이들 3가지 지표가 DIC 진단에 유용한 것으로 보고하였다[28]. 저자들의 결과에서도 DIC 의심환자에서 IL-10이 증가하였고, DIC의 정도에 따른 농도의 증가가 관찰되었다.

Overt DIC 진단 시 유용성을 보기 위한 비교에서 IL-6와 IL-10은 기존에 DIC의 지표로 사용되는 것 중 D-이합체와 유사한 진단 효율도를 보였다. 특히 혈중 IL-6의 농도는 overt DIC에서의 증가 폭이 커서 overt DIC 진단에 더욱 유용할 것으로 판단된다. 하지만 IL-6와 IL-10만으로 overt DIC와 non-overt DIC의 구분은 되지 않고 보조적 지표로 사용 가능할 것으로 생각된다. 또한 현재 사용 가능한 IL-6, IL-10의 ELISA 법은 검사 시간이 오래 걸려서 신속한 진단을 요하는 DIC에 바로 적용하기는 어려울 것으로 생각된다.

DIC 의심 환자에서 28일 사망률은 혈소판, PT, 섬유소원, D-이합체를 사용하는 ISTH DIC 점수와 상관관계가 높은 것으로 알려져 있다[29]. 본 연구에서는 IL-6와 IL-10의 예후 예측 가능성에 대해 살펴보았다. 28일 이내 사망한 DIC환자군에서 IL-6와 IL-10의 혈중 농도는 생존군에 비해 높았고 Kaplan-Meier 생존분석 시 농도가 증가함에 따라 생존율이 감소하는 것이 관찰되어 DIC 환자에서 예후 예측에 유용할 것으로 판단된다. 특히 IL-6는 사망군에서 5배 이상의 농도 증가를 보여 더욱 유용한 예후 예측 인자로 생각된다.

본 연구에서는 염증성 시토카인인 IL-6와 항염증 시토카인인 IL-10을 DIC 의심 환자에서 측정하였다. IL-6와 IL-10은 overt DIC 진단에 D-이합체와 유사한 진단 효율도를 보였고, 특히 IL-6는 overt DIC에서 매우 높은 농도를 보였다. 28일 사망률을 예후 지표로 분석한 결과 IL-6와 IL-10은 모두 예후와 연관성이 있었고 특히 혈중 IL-6 농도가 높은 환자에서 더 불량한 예후를 보였다. 따라서 혈중 IL-6와 IL-10의 농도 측정은 overt DIC의 진단과 예후 예측에 유용한 지표로 판단된다.

## 요 약

**배경 :** 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagula-

tion, DIC)는 광범위한 응고 활성화와 혈관 내 섬유소 침착으로 응고인자와 혈소판이 소진되는 증후군으로 임상소견과 응고 검사 결과를 종합하여 진단한다. 염증성 지표들의 증가가 혈소판을 활성화시키고 응고를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 염증성 시토카인인 interleukin-6 (IL-6)와 항염증 시토카인인 interleukin-10 (IL-10) 혈장 농도가 overt DIC의 진단과 예후 추정에 유용한지 알아보려고 하였다.

**방법 :** 임상적으로 DIC가 의심되어 DIC battery 검사가 의뢰된 81명의 환자와 15명의 건강 정상인을 대상으로 하였다. Overt DIC는 International Society on Thrombosis and Haemostasis에서 제안한 혈소판, 프로트롬빈시간(prothrombin time), 섬유소원(fibrinogen) 및 D-이합체를 점수화하여 5점 이상으로 정의하였다. 예후 추정의 지표는 28일 이내 사망률로 하였다. 시토카인의 혈장 농도는 ELISA법(IL-6, R&D systems Inc., USA; IL-10, Endogen, USA)으로 측정하였다.

**결과 :** 혈중 IL-6와 IL-10의 농도는 정상군(N=15)에 비해 환자군(N=81)에서 높았다. IL-6의 경우 overt DIC군(N=31)이 non-overt DIC군(N=50)에 비해 3배 이상 높았고, IL-10은 1.5배 정도 높았다. 감염군(N=48) 중에서는 overt DIC군(N=18)의 IL-6와 IL-10의 농도가 non-overt DIC군(N=30)에 비해 각각 5배, 3배 높았으며, 비감염군(N=33) 중에서는 overt DIC군(N=13)의 IL-6와 IL-10의 농도가 non-overt DIC군(N=20)에 비해 각각 5배, 1.5배 높았다. Overt DIC의 진단을 위한 IL-6과 IL-10의 최적 경계치(optimal cut off)로 IL-6은 40.4 pg/mL, IL-10은 9.7 pg/mL를 산정하였고, IL-6와 IL-10의 진단 효율도(efficiency)는 D-이합체와 유사하였다. 28일 사망군에서 IL-6와 IL-10의 혈장 농도가 생존군보다 높았다. Kaplan-Meier를 이용한 분석에서 IL-6와 IL-10의 농도가 높은 군에서 불량한 예후를 보였다.

**결론 :** DIC 의심 환자에서 염증성 시토카인 IL-6와 항염증 시토카인 IL-10은 overt DIC 진단에 유용하였고 예후 예측에 우수한 지표로 판단된다. 본 결과에서 관찰된 응고항진시 염증성 시토카인의 증가는 응고계와 염증반응간에 밀접한 상호작용이 있음을 간접적으로 시사하는 소견이다.

## 참고문헌

1. Levi M and ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
2. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
3. Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Rev* 2002;16:217-23.

4. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
5. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7251-5.
6. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75.
7. Yang M and Li K. The role of cytokines and transcription factors in megakaryocytopoiesis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2002; 10:580-5.
8. Wada H, Tanigawa M, Wakita Y, Nakase T, Minamikawa K, Kaneko T, et al. Increased plasma level of interleukin-6 in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:583-90.
9. Cassatella MA. The neutrophil: one of the cellular targets of interleukin-10. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:148-61.
10. Tryzmel J, Miskolci V, Castro-Alcaraz S, Vancurova I, Davidson D. Interleukin-10 inhibits proinflammatory chemokine release by neutrophils of the newborn without suppression of nuclear factor-kappa B. *Pediatr Res* 2003;54:382-6.
11. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol* 1995;154:5492-9.
12. Wen H, Hogaboam CM, Gauldie J, Kunkel SL. Severe sepsis exacerbates cell-mediated immunity in the lung due to an altered dendritic cell cytokine profile. *Am J Pathol* 2006;168:1940-50.
13. Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, et al. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:975-9.
14. Ng PC, Li G, Chui KM, Chu WC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004;56:796-803.
15. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704-10.
16. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin* 2005;21:449-67.
17. Taylor FB Jr, Chang A, Ruf W, Morrissey JH, Hinshaw L, Catlett R, et al. Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock* 1991;33:127-34.
18. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-16.
19. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001;29:S90-4.
20. van Hinsbergh VW, Bauer KA, Kooistra T, Klufft C, Dooijewaard G, Sherman ML, et al. Progress of fibrinolysis during tumor necrosis factor infusions in humans. Concomitant increase in tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, and fibrin(ogen) degradation products. *Blood* 1990;76:2284-9.
21. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:535-44.
22. Neumann FJ, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3399-405.
23. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion are stimulated by growth hormone and interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2006;253:56-62.
24. Minamikawa K, Wada H, Ohiwa M, Kaneko T, Tsukada T, Kageyama S, et al. Plasma interleukin-6 in patients with disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki* 1992;33:1797-801.
25. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815-22.
26. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 1994;153:811-6.
27. Kamimura M, Viedt C, Dalpke A, Rosenfeld ME, Mackman N, Cohen DM, et al. Interleukin-10 suppresses tissue factor expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages via inhibition of Egr-1 and a serum response element/MEK-ERK1/2 pathway. *Circ Res* 2005; 97:305-13.
28. Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem* 2006;52:1181-9.
29. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1924-33.