

□ 원 저 □

객혈환자에서 혈청 Vascular Endothelial Growth Factor 검사의 유용성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

노대근, 김승준, 이숙영, 김영균, 김관형, 문화식, 송정섭, 박성학

= Abstract =

The Clinical Significance of Measurement of Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Hemoptysis

Dae Keun Lo, M.D., Seung Joon Kim, M.D., Sook Young Lee, M.D.,
Young Kyoon Kim, M.D., Kwan Hyung Kim, M.D., Hwa Sik Moon, M.D.,
Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Korea, School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Hemoptysis is an often alarming presenting symptom and VEGF is a major regulator of both normal and abnormal angiogenesis, including many inflammatory diseases. In this report the clinical significance of the serum VEGF level in patients with hemoptysis was investigated.

Methods : Thirty-two patients with hemoptysis were evaluated. The estimated amount of hemoptysis, etiology and serum VEGF level was examined at admission and bronchial angiography was performed in 22 patients. In order to objectify the neovascularization status, one point for the presence of the A-V shunt, hypervascularity, vascular tortuosity was designated for a total of 0-3 points.

Results : Mean quantity of hemoptysis was 172.4 ± 270.4 ml. The mean angiographic neovascularization score was 1.23 ± 0.75 . The serum VEGF level correlated with the quantity of hemoptysis ($r=0.524$, $p=0.002$) and with the angiographic neovascularization score ($r=0.441$, $p=0.04$). Using the standard diagnostic criterion for massive hemoptysis, the serum VEGF level of patients with massive hemoptysis (642.4 ± 545.6 pg/ml, $n=13$) was found to be higher than that of patients with non-massive hemoptysis (394.6 ± 225.8 pg/ml, $n=19$) ($p=0$).

Address for correspondence :

Sung Hak Park, M.D.

Department of internal medicine, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea
505 Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul, 137-701, Korea

Phone : 02-590-1114 Fax : 02-599-3589 E-mail : cmcphsh@cmc.cuk.ac.kr

069).

Conclusion : Regardless of the etiology, the serum VEGF may contribute to abnormal neovascularization in patients with hemoptysis. Therefore, it is suggested that serum VEGF measurements may help in predicting a massive hemoptysis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 137-144)

Key words : Hemoptysis, VEGF, Bronchial angiography

서 론

객혈은 중요한 호흡기 증상의 하나로 때때로 심각한 질환이 있다는 것을 의미하기도 한다. 객혈은 활동성 폐결핵, 기관지확장증, 폐암, 기관지염, 폐렴 등에 의해 생길 수 있다. 외국의 경우는 과거에는 활동성 폐결핵에 의한 객혈이 흔하였으며 최근에는 기관지확장증에 의한 객혈이 많지만 우리나라는 아직까지 결핵에 의한 객혈이 많은 것으로 보고되고 있다¹⁻⁴. 객혈은 양에 따라 정도를 나누며 일부 보고에서는 객혈의 정도를 경도(trivial), 중등도(moderate), 대량(massive)으로 구분하기도 하나 최근에는 한번에 100 ml 이상 혹은 24시간동안 600 ml 이상의 객혈을 대량객혈로 정의하고 있다^{1,5}.

한편 혈액의 공급은 발생과정에서 장기의 생성과 분

화와 성인에서는 상처의 치유와 생식기능에 중요한 역할을 한다⁶. 이러한 혈액의 공급은 혈관의 생성이 선행되어야 하며 혈관의 생성은 정상적으로 이루어질 뿐만 아니라 비정상적인 혈관의 생성이 있을 수 있다. 증식성 망막증, 나이와 관련된 황반변성, 종양, 류마티스 관절염, 건선 등의 염증성 질환에서 비정상적인 혈관의 생성이 병태생리에 중요한 역할을 하며⁷⁻¹⁰ 이러한 질환에서의 혈관신형성(neovascularization)에 vascular endothelial growth factor(VEGF)가 주된 역할을 하게된다^{11,12}. 이에 저자들은 객혈 환자를 대상으로 혈청내 VEGF 농도에 따른 객혈 양상과 대량객혈환자와 이외의 환자들을 분석함으로써 혈청 VEGF 농도 측정의 임상적 유용성을 알아보려고 하였다.

Table 1. Demographic data of patients

Age	50.3 ± 15.6
Sex(M : F)	13 : 19
Amount of hemoptysis(ml/24 hrs)	172 ± 270.4
Diagnosis	
Bronchiectasis	19명 (59.3%)
Active pulmonary tuberculosis	4명 (12.5%)
Bronchitis (acute or chronic)	6명 (18.7%)
Cancer	1명 (3.1%)
Unknown	2명 (6.2%)
Total	32명
Angiographic score	1.23 ± 0.75
VEGF (pg/ml)	895.67 ± 847.57

대상 및 방법

1. 연구대상

1999년 1월부터 2000년 12월까지 강남성모병원에 객혈로 내원한 환자 32명을 대상으로 하였다. 대상환자는 남자 19명 여자 13명 평균연령은 50.3 ± 15.6 세였다. 하루 객혈량이 600 ml 이상이거나 한번에 100 ml 이상 객혈이 있는 경우를 대량객혈로 정의하였을 때 대량객혈 환자는 13명, 이외 환자는 19명이었다. 원인질환은 기관지확장증 19명, 활동성 폐결핵 5명, 폐암 1명, 만성 기관지염 5명, 원인불명 2명이었다(Table 1).

내원시 환자들의 객혈량을 결정하기 위해 24시간동안의 객혈량을 문진을 통해 확인하였다. 객혈량의 객관성을 유지하기 위해 환자에게 질문을 통일하였으며 객혈량의 계산은 객담에 묻어나오는 정도는 1 ml, 손가락은 5 ml, 종이컵은 200 ml로 계산하여 적용하였다.

환자들은 내원시 VEGF 측정을 위해 정맥혈에서 10 ml의 혈액을 채취하고 객혈에 대한 검사로 흉부방사선촬영, 흉부전산화단층촬영, 기관지경검사를 시행하였으며 22명의 환자에서 기관지동맥조영술을 시행하였다.

2. 방 법

1) VEGF의 측정

혈청 VEGF의 측정은 Quantikine™ Human VEGF Immunoassay (R&D System, Minneapolis, MN, U.S.A.)를 이용하였다. 실험절차는 제작자의 지침에 따라 VEGF에 대한 human monoclonal antibody를 이용하여 sandwich enzyme immunoassay 법으로 측정하였다.

2) 기관지동맥 조영술의 판독

방사선과 전문의의 판독하에 객혈 환자의 기관지동맥 조영술에서 주로 보이는 대표적인 소견인 동정맥단락,

과혈관성, 혈관비후의 유무에 따라 각각 1점을 주어 최소 0점에서 최고 3점까지 점수화하여 분석하였다.

3) 결과분석 방법

자료에 대한 통계분석은 SPSS version 9.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하여 혈청 VEGF 농도와 각각의 데이터와의 비교는 Pearson's correlation analysis를, 객혈의 양에 따른 VEGF농도의 차이는 unpaired t-test, angiographic score와 VEGF 농도의 비교는 비모수적인 방법인 Spearman's correlation analysis를 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 일반적인 특성

대상 환자군은 총 32명으로 환자의 평균 객혈량은 172.4 ± 270.4 ml 였고 이중 대량 객혈 환자는 13명 이었고 이외 환자는 19명 이었다. 환자의 혈청 VEGF 농도는 495.3 ± 379.2 pg/ml 이었으며 대량 객혈환자의 혈청 VEGF 농도는 642.4 ± 545.6 pg/ml 이었고 이외 환자의 혈청 VEGF 농도는 394.6 ± 225.8 pg/ml 이었다. 기관지 동맥 조영술상 관찰된 신생혈관 형성 점수는 1.23 ± 0.75 이었다(Table 1).

2. 혈중 VEGF 농도와 객혈량과의 상관관계

객혈환자 32예에서 혈중 VEGF 농도를 측정하여 객혈량과 혈중 VEGF와의 상관관계를 비교하였다. 혈중 VEGF는 환자의 내원당시 객혈량과 유의한 양의 상관관계를 보였다. ($r=0.524$, $p=0.002$) (Fig. 1)

3. 일반 객혈환자와 대량객혈환자와의 VEGF 농도비교

객혈환자를 대량객혈 환자군($n=13$)과 이외 환자군($n=19$)으로 구분하여 보았을 때 대량 객혈군에서의

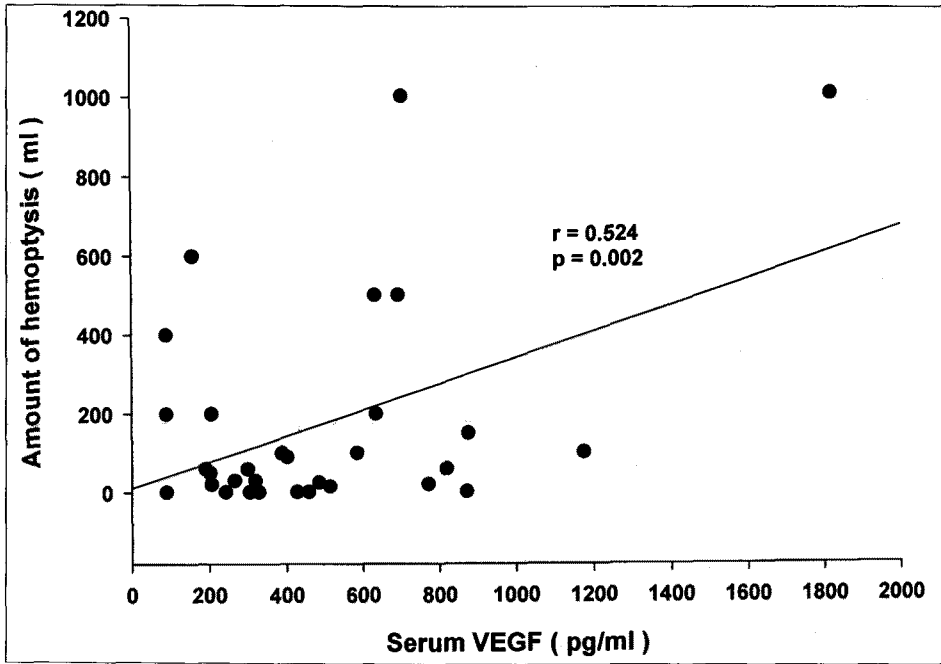


Fig. 1. Correlation between serum VEGF and amount of hemoptysis.

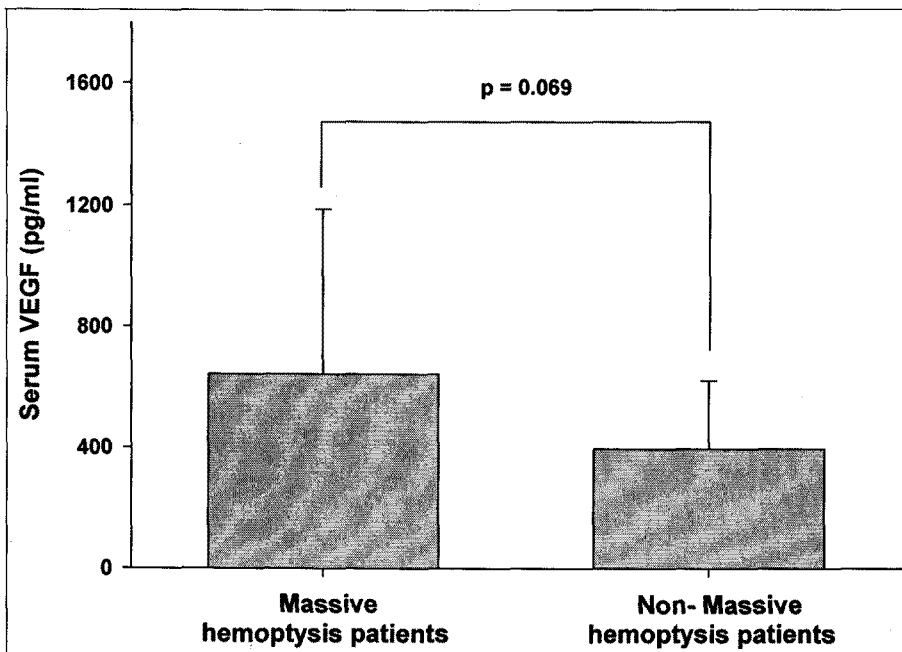


Fig. 2. Comparison of serum VEGF concentration according to the amount of hemoptysis.

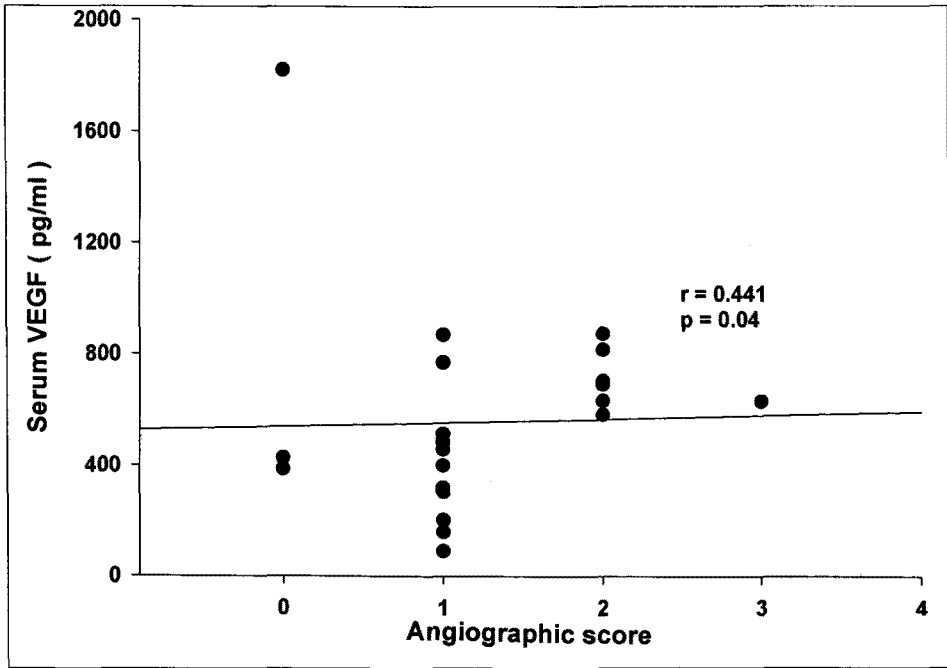


Fig. 3. Correlation between serum VEGF and angiographic score.

혈청 VEGF 농도(642.4 ± 545.6 pg/ml)가 이의 환자군의 혈청 VEGF 농도(394.6 ± 225.8 pg/ml)에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 높은 경향을 보였다($p=0.069$) (Fig. 2).

4. 혈청 VEGF 농도와 기관지동맥 조영술상 신생혈관 형성점수와의 관계

혈청 VEGF 농도는 기관지동맥 조영술상 신생혈관 형성 점수와 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 있었다($r=0.441$, $p=0.04$) (Fig. 3).

고 찰

객혈은 호흡기계에서 혈액이 배출되는 것으로서 객담에 피가 묻어 나오는 것에서부터 많은 양의 피가 나오는데까지 다양한 임상양상을 보인다¹³. 객혈이 임상적으로 중요한 이유는 폐암과 같이 심각한 질병의 결과

로 나오는 증상일 수 있기 때문이다. 이중 대량객혈은 생명을 위협할 수도 있는데 24시간동안 600 ml 이상의 객혈이 있거나 한번에 100 ml 이상의 객혈이 있는 경우로 정의되고 있다⁵. 객혈이 있었을 때의 진단적인 검사는 단순 흉부방사선 촬영, 흉부 전산화단층촬영, 기관지경 검사 등이 있다. 객혈의 치료는 지혈제투여, 안정 및 폐배액법, 폐절제술, double lumen balloon catheter, 기관지동맥 색전술(bronchial artery embolization) 등이 있다^{13,14}. 이중 기관지동맥 색전술은 대량 객혈의 가장 효과적인 비수술적 방법으로 인정받고 있다¹⁵⁻¹⁷.

객혈의 예후는 객혈의 양과 관계가 있으며 Hirschberg¹ 등의 보고에 의하면 객혈의 양을 경도(bloody sputum), 중등도(<500 ml/24 hrs), 대량(≥ 500 ml/24hrs)로 나누었을 때 사망률은 각각 2.5%, 6%, 38% 이었다. 이외에도 예후에 영향을 미치는 인자는 출혈성향이 있는 환자와 원인질환으로 폐암인 경우 이었다.

객혈의 원인으로는 외국의 경우 과거에는 활동성 폐결핵에 의한 객혈이 가장 많았으나 최근에는 기관지확장증, 폐암, 기관지염, 폐렴 등이 흔한 원인이며 활동성 폐결핵은 비교적 드문 원인으로 되어있다. 그러나 국내에서는 아직까지도 결핵에 의한 객혈의 빈도가 높다¹⁻⁴. 본 논문에서는 기관지확장증 환자가 객혈의 원인으로 가장 많았으며 활동성 결핵환자도 높은 비율을 차지하였다. 그러나 객혈의 원인이 되는 질환을 갖는 환자가 모두 객혈을 일으키는 것은 아니며 객혈을 예측할 수 있는 위험인자 또한 밝혀진 바 없다.

혈관 신생은 기존혈관으로부터 새로운 혈관이 생성되는 일련의 과정을 말하며 개체의 발생, 배란 등의 정상적인 과정으로 생길 수 있으나 당뇨병성 망막증이나 류마티스 관절염등 비종양성 병변에서 병의 유발에 있어 중요한 역할을 하며 특히 악성 종양의 성장 및 전이는 혈관 신생에 의해 좌우된다고 알려져 있다⁷⁻¹⁰. 이러한 혈관 신생은 여러 가지 인자들에 의하여 조절이 되는데 이러한 인자들로는 transforming growth factor β (TGF β), tumor necrosis factor α (TNF α), basic-fibroblast growth factor (FGF), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 있다¹⁸⁻²². 이중 VEGF는 vascular permeability factor (VPF)와 동일한 물질로 알려져 있는 당단백질로 동맥, 정맥, 임파선에서 분비되는 mitogen으로 기존 혈관으로부터 혈관내피세포의 증식을 유도하고 혈장 단백질의 투과를 증가시켜 혈관 신생에 필요한 기질을 만들어 혈관 신생을 촉진하는 것으로 보고되고 있다²²⁻²⁶.

본 연구에서는 객혈을 유발할 수 있는 질병을 갖는 환자 중 객혈이 있었던 환자를 대상으로 혈청 VEGF를 측정하여 여러 가지 임상 양상과의 연관성을 확인하였고 혈청 VEGF 농도는 객혈의 양과 유의한 양의 상관관계가 있었으며 대량 객혈환자에서 이의 환자군에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 높은 혈청 VEGF 농도를 보였다. 또한 혈청 VEGF는 기관지동맥 조영술상 보이는 신생혈관 형성 정도와도 통계적으로 유의하게 연관이 있었다. 이상의 결과에서 객혈을

유발할 수 있는 질병을 갖는 환자에서 혈청 VEGF의 측정이 객혈을 예측할 수 있는 지표로서 사용될 수 있는 가능성을 제시하였으며 혈청 VEGF가 높은 환자는 대량 객혈의 가능성이 높으며 또한 기관지동맥 조영술에서의 신생혈관생성 정도가 높을 것으로 예측할 수 있다.

그러나 본 연구의 제한점은 객혈의 양을 정량화하는데 주관적인 요소를 배제할 수 없다는 것이다. 이것은 응급실로 환자가 내원하였을 때 객혈의 용량을 결정하기 위한 정보를 정확하게 기억을 못하고 표현에 주관적인 요소가 많이 작용하기 때문에 정량화하는데 어려움이 있었다. 또한 VEGF의 측정을 정맥 혈액을 채취하여 검사하였는데 출혈부위의 조직에서의 VEGF 농도를 혈청 VEGF 농도가 충분히 반영하는지에 대한 연구를 진행하지 못했다. 또한 객혈에 의한 저산소혈증²⁷, 폐암과 같은 질환 자체도 혈청 VEGF를 증가시킬 수 있으나 이러한 점이 본 논문에서 충분히 고려되지 못했다. 이외에도 정상인과 객혈을 유발할 수 있는 질병을 갖는 환자, 객혈이 있었던 환자의 VEGF를 각각 측정하여 각각의 환자군을 비교하였다면 좀더 정확한 자료를 얻을 수 있었을 것이다. 따라서 앞으로의 연구방향은 연구대상에 정상인을 추가하여 정상인과 객혈을 유발할 수 있는 질병을 갖는 환자중 객혈이 있었던 환자와 없었던 환자를 대상으로 출혈부위 및 정맥혈액 VEGF 농도를 측정하여 비교 분석하여야 할 것이다.

요 약

연구배경 :

객혈은 흔한 호흡기 증상중의 하나로 환자마다 객혈 양이나 재발 정도 등에 다양한 임상 양상을 보인다. 한편 vascular endothelial growth factor (VEGF)는 많은 염증성 질환에서 신생혈관형성(neovascularization)에 관여하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 객혈 환자를 대상으로 혈청내 VEGF 농도에 따른 객혈 임상 양상을 분석함으로써 혈청 VEGF 농도

측정의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

최근 1년간 객혈로 내원한 환자 32명을 대상으로 내원시 객혈량, 혈청 VEGF 농도, 원인질환 등을 분석하였으며, 22명의 환자에서 기관지동맥조영술을 시행하여 동정맥단락, 과혈관성, 혈관비후의 유무에 따라 각각 1점씩 총 0~3 점이 되도록 점수화하여 신생혈관형성 정도를 평가하였다.

결 과 :

객혈환자의 평균 객혈량은 172.4 ± 270.4 ml 이었고, 평균 기관지동맥조영술상 신생혈관 점수는 1.23 ± 0.75 이었다. 혈중 VEGF 농도는 객혈량과 유의한 상관관계를 보였으며 ($r=0.524$, $p=0.002$), 기관지동맥 조영술상 신생혈관형성정도와의 유의한 상관관계가 있었다 ($r=0.441$, $p=0.04$). 객혈환자를 대량객혈 환자 ($n=13$)와 이외 환자 ($n=19$)로 구분하여 보았을 때 대량객혈 환자에서 혈청 VEGF 농도가 높은 경향을 보였다 ($p=0.069$).

결 론 :

원인질환에 관계없이 혈중 VEGF 농도는 대량객혈 환자에서 신생혈관 형성에 관여하는 것으로 추측되며 혈중 VEGF 농도 측정은 대량 객혈을 예측하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis : Etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997;112:440-4
2. 여동승, 이숙영, 현대성, 이상학, 김석찬, 최영미, 등. 대량객혈환자에서 기관지 동맥색전술의 효과. 결핵 및 호흡기 질환. 1999;46:53-64
3. 류정선, 송광선, 용석중, 이홍렬, 장 준, 신계철, 등. 소량객혈 환자에서 동맥색전술과 보존적치료의 비교연구. 결핵 및 호흡기 질환. 1997;44:629-38
4. 김호철, 천은미, 정만표, 김호중, 최동철, 권오정,

- 등. 객혈환자에서 조기기관지경의 유용성 및 안정성. 결핵 및 호흡기 질환. 1997;44:391-400
5. Weinberger SE, Braunwald E. Chapter 33. Cough and hemoptysis. In : Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York : McGraw-Hill, Inc ; 2001. p. 205-7
6. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1358-66
7. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31
8. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B, Dvorak HF. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141-6
9. Koch AE, Harlow L, Haines GK, Amento EP, Unemori EN, Wong WL, Pope RM, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor : a cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1994;152:4149-55
10. Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green G, Yeo TK, Yeo KT, Berse B, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) : accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;180:340-46
11. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7
12. Kim KJ, LiB, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endotheli-

- al growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature* 1993;362:841-4
13. 왕영필. 각혈(Hemoptysis). *대한응급의학회지* 1990;1:35-40
 14. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med* 2000;28:1642-47
 15. Remy J, Arnaud A, Fardon H, Giraud R, Voisin C. Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology* 1977;122:33-7
 16. Ramakantan R, Bandekar VG, Gandhi MS, Aulakh BG, Deshmukh HL. Massive hemoptysis due to pulmonary tuberculosis: Control with bronchial artery embolization. *Radiology* 1996;200:691-4
 17. Uflacker R, Kaemmerer A, Nerves C, Picon PD. Management of massive hemoptysis by bronchial artery embolization. *Radiology* 1983;146:627-34
 18. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7
 19. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is secreted angiogenic mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1306-9
 20. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G. Vascular permeability factor, and endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12
 21. Anan K, Morisaki T, Katano M, Ikubo A, Kitsuki H, Uchiyama A, et al. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor are potential angiogenic and metastatic factors in human breast cancer. *Surgery* 1996;119:333-9
 22. 김영배, 한지영, 이상현, 한혜승, 김태숙, 주영채, 황태숙. 진행성 위암에서 VEGF 발현과 종양내 혈관신생과의 상관관계. *대한암학회지* 1998;30:1061-8
 23. Conn G, Bayne ML, Soderman DD, Kwok PW, Sullivan KA, Palisi TM, et al. Amino acid and cDNA sequences of a vascular endothelial cell mitogen that is homologous to platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:2628-32
 24. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25
 25. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8
 26. Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT20 cells. *EMBO J* 1989;8:3801-8
 27. Ogawa H, Suefujii H, Soejima H, Nishiyama K, Misumi K, Takazoe K, et al. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction. *Cardiol* 2000;93:93-9