

소아 천식과 폐렴에서 혈청 vascular endothelial growth factor 농도의 의의

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

최성환 · 심정연 · 유명환 · 김덕수 · 심재원 · 정혜림 · 박문수

The significance of vascular endothelial growth factor(VEGF) in children with asthma and pneumonia

Seong Hwan Choi, M.D., Jung Yeon Shim, M.D., Myung Hwan Yoo, M.D.
Deok Soo Kim, M.D., Jae Won Shim, M.D.
Hye Lim Jung, M.D. and Moon Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Vascular endothelial growth factor(VEGF) is a key cytokine for controlling vascular permeability and angiogenesis, which is one of the major findings in airway remodeling. However, it is not well known if it is associated with acute lower respiratory tract disease such as lobar pneumonia. The aim of this study is to compare serum VEGF levels in patients with asthma according to its severity and duration of cough, and to compare its levels with children with lobar pneumonia.

Methods : Using a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, the serum VEGF levels were measured in 16 mild asthmatics, 14 moderate to severe asthmatics, six children with lobar pneumonia, and 22 control subjects. The asthmatics were also classified into three groups according to the duration of cough. Serum VEGF levels were compared in each group.

Results : Serum VEGF levels were significantly increased in the children with moderate to severe asthma and lobar pneumonia compared to the children with mild asthma and control subjects. Serum VEGF levels were higher in children with chronic coughs of more than two weeks than in children with coughs lasting less than two weeks. Serum levels of VEGF showed positive correlations with blood platelet and white blood cell counts.

Conclusion : VEGF increased according to the severity of asthma and duration of cough in children with asthma. It may play an important role not only in chronic airway inflammation, but also in the acute inflammation in children with lower respiratory tract disease. (Korean J Pediatr 2006;49:192-197)

Key Words : Asthma, VEGF, Pneumonia, Cough, Airway inflammation

서 론

기관지 천식은 기도과민성과 염증반응에 의한 기관지의 만성 염증성 질환이다. 만성 염증의 조직학적 소견은 근섬유모세포의 증식, 혈관신생, 그리고 상피세포하 결체조직 침착, 분비선의 증가 등으로 특징 지워지며, 이러한 소견을 기도개형(airway re-

modeling)이라고 한다¹⁾. 기도개형은 천식을 비가역적인 기도 폐쇄로 이끄면서 유병률과 사망률을 증가시켜, 천식의 예후에 중요한 인자로 작용하고 있다. 이러한 기도개형은 증상이 없는 경증 천식 환자의 기관지경검사에서도 보이고 있어²⁾ 기도개형이 정상 폐기능을 가진 소아 천식에서도 올 수 있음을 시사한다. 하지만 기도개형은 조직병리 소견이기 때문에 임상적으로 기도개형의 정도를 알 수 있는 표식자는 아직 없고, 기관지경검사를 통한 조직검사가 현재로서는 기도개형을 진단하고 범위를 알 수 있는 가장 확실한 방법이지만 실제적으로 소아 천식 환아들에게 적용시키는 데는 침습적 방법이고 전문가가 있어야 하므로 매우 제한적이라 할 수 있다. 따라서 폐기능검사와 천식증상에 따라 중

접수 : 2005년 9월 15일, 승인 : 2005년 10월 19일
책임저자 : 심정연, 성균관대 강북삼성병원 소아과
Correspondence : Jung Yeon Shim, M.D.
Tel : 02)2001-2207 Fax : 02)2001-2199
E-mail : jyssim@hotmail.com

증도를 산정하여, 경증 지속성 천식부터 기도개형을 예방, 치료하기 위한 천식조절제의 사용이 권장되고 있다.

기침은 기도의 수축과 분비물의 생성에 의해 반사적으로 나타나는 생리적 현상으로 천식의 주된 임상 증상 중의 하나이다. 특히 기침형 천식은 천명이 없이 기침을 유일한 증상으로 하며 기도과민성이 있는 경우로, 기침은 천식의 가장 특징적 증상이라 할 수 있다. 천식의 중증도는 기도폐쇄의 정도와 증상의 발현 빈도에 기초를 하여 단계를 나누고 있지만, 증상의 지속 정도는 포함되어 있지 않다. 기침이 기관지 천식의 주요 증상이고, 기관지염증반응과 기도과민성에 의해 발현되는 것임을 감안해 볼 때 기침의 지속기간은 염증의 지속기간을 대변할 가능성이 있다.

기관지 천식의 만성 염증형성에 관여하는 중요한 매개인자로 혈관 내피세포 증식인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 대두되고 있으며, VEGF는 기관지 내피세포 뿐 아니라 기도평활근 및 염증세포에서 분비되어 혈관 및 기관지벽의 재생 뿐 아니라 기관지벽의 투과도 증가와 부종을 유발하여 천식의 병태생리에 중요한 역할을 한다³⁾.

기관지 질환에서 신생혈관(angiogenesis)과 미세혈관개형(microvascular remodeling)에 대한 연구는 많지 않지만, 기도 미세혈관의 변화는 기관지 천식의 병태생리와 밀접한 관련이 있음이 알려져 왔다. 과거엔 심한 천식으로 사망한 환자의 부검을 통해 천식환자의 기도점막이 부어있고, 확장되고 울혈된 혈관증식이 있으며⁴⁻⁶⁾, 천식환자의 기도내벽은 비정상적으로 두꺼워져 있고^{7, 8)}, 최근 형태학적인 연구⁹⁻¹¹⁾ 및 컴퓨터 단층촬영 등으로¹²⁻¹⁴⁾ 이를 뒷받침하는 연구가 보고되었다.

VEGF는 기관지 천식뿐 아니라 cystic fibrosis 등 기도개형을 동반한 만성 폐질환에서 증가되어 있는 것으로 알려져 있으며^{15, 16)}, Pohunek 등²⁾은 만성 기도질환을 가진 영아와 소아에서 기관지 내시경을 통한 조직검사로 호산구 침윤과 세망관의 비후를 보고하였다. 지금까지 하부 기도의 만성 질환에서 VEGF가 증가되었다는 보고는 있으나 대엽성 폐렴과 같은 급성 질환에서의 연구는 거의 없고, 또한 천식에서 VEGF가 증가되었다는 보고는 있었으나, 천식의 중증도 및 기침의 지속기간에 따른 VEGF 비교는 보고된 바가 거의 없는 실정이다.

본 연구자들은 기도개형에 관여하는 사이토카인인 VEGF의 혈중 농도가 천식의 중증도 및 기침의 지속기간과 관련이 있는지 조사하였다. 또한 급성 하기도 질환인 대엽성 폐렴과도 비교하여 만성 염증 뿐 아니라 급성 염증에서도 증가되는지를 알아 보았다. 만일 VEGF가 기도개형의 표식자로 사용할 수만 있다면 향후 천식의 중증도를 판별하고 치료에 대한 반응을 보는 데도 유용하리라 생각한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 1월부터 2002년 1월까지 강북삼성병원 소아과에 천식

및 폐렴으로 진단받은 36명의 환아를 대상으로 하였으며, 같은 기간동안 건강검진을 위해 소아과 외래를 방문하였던 건강한 어린이 22명을 대조군으로 하였다(Table 1). 천식 환아군은 천식으로 진단된 환아들로 '대한 소아알레르기 및 호흡기학회'에서 제시한 '소아 천식 진료 가이드라인¹⁷⁾에 의거하여 경증 지속성 천식을 경증 천식군(N=16)으로, 중등증 지속성 천식과 중증 지속성 천식을 중등증 및 중증 천식군(N=14)으로 나누었으며, 폐렴군은 천식의 병력과 증상 및 증후가 없는 환아 중 기침과 발열(>39°C) 등의 증상과 흉부 방사선 소견상 대엽성 폐렴으로 진단된 환아 6명을 대상으로 하였다.

대조군은 알레르기 질환의 병력과 증상 및 증후가 없는 정상 소아로 하였다. 또한 천식 환아군은 내원 당일까지의 기침의 지속기간에 따라 2주 미만, 2주에서 4주, 그리고 4주 이상의 세 군으로 분류하여 기침의 지속기간에 따른 혈청 VEGF의 농도에 차이가 있는지도 비교하였다.

2. 방 법

1) 혈액 채취

환자군에서 정맥혈을 채취하여, 30분 이내에 300×g로 4°C에서 10분간 원심분리하여, 혈청을 VEGF 측정 시까지 영하 70°C에 보관하였으며, 이와 동시에 말초 혈액검사, C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 면역글로불린 E(immunoglobuline E, IgE), 총호산구수(total eosinophil count, TEC)를 측정하였다. 대조군은 건강검진을 위하여 채혈한 혈액을 채혈 당일 원심분리 후 영하 70°C에 보관하였다.

2) 혈청 VEGF 측정

영하 70°C에서 보관된 혈청 검체를 해동시킨 후 Quantikine[®] Human VEGF kit(R&D system, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법으로 혈청 VEGF 농도를 측정하였다. 희석된 혈청 100 μL를 각 칸(well)에 넣고 표준 및 대조용액(standard, control sample) 100 μL를 각 칸에 넣은 후 2시간 실온에서 보관한 후 3번 흡입과 세척을 반복하였다. 그 후 결합용액(conjugate) 200 μL를 각 칸에 넣고 2시간 실온에 보관 후 3번 흡입과 세척을 반복하고 200 μL의 기질용액(substrate)을 넣은 후 25분 뒤 정지용액(stop solution)을 넣고 450 nm에서 발색 정도를 측정하여 혈청 VEGF 농도를 pg/mL 단위로 계산하였다. 이 검사법으로 검출 가능한 VEGF의 최소 농도는 9.0 pg/mL이었다.

3. 통계분석

자료의 통계학적 처리는 SPSS(version 10.0) 통계 프로그램을 이용하였고, 두 표본의 평균치에 대한 차이는 Mann-Whitney U test로 검정하였고, 여러 인자들과 혈청 VEGF 농도 사이의 상관관계는 Spearman rank correlation test로 분석하였다. 조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균±표준편차로 표기하였고, 통계적 유의수준은 P값이 0.05 미만으로 하였다.

Table 1. Patient Profiles and Laboratory Findings in Each Group

	Mild asthma	Mod to Sev asthma	Pneumonia	Control
No.	16	14	6	22
Age(year)	3.2±1.8	5.4±2.9	2.5±0.7	4.0±2.9
IgE(IU/mL)	254±64*	310±92*	66±27	44±10
TEC(/mm ³)	289±112	417±161*	150±75	112±34
CRP(mg/dL)	1.1±0.3	1.3±0.7	6.8±1.0*	1.3±0.4
VEGF(pg/mL)	278.4±191.6	751.6±534.2*	775.6±340.0*	311.2±198.1

*P<0.05

Values are shown as mean±standard deviation

Abbreviations : IgE, immunoglobulin E; TEC, total eosinophil count; CRP, C-reactive protein; VEGF, vascular endothelial growth factor; Mod to Sev, moderate to severe

결 과

1. 각 군의 총호산구수 및 IgE 농도

경증 천식군, 중등증 및 중증 천식군, 폐렴군 및 대조군의 평균 연령은 각각 3.2세, 5세, 2.5세, 4세이었고, 각 군간의 유의한 차이는 없었다. 각 군의 혈청 IgE 농도는 경증 천식군이 254±64 IU/mL, 중등증 및 중증 천식군에서 310±92 IU/mL, 폐렴군이 66±27 IU/mL, 대조군 44±10 IU/mL로, 경증 천식군과 중등증 및 중증 천식군에서 대조군에 비해 그 농도가 의미있게 증가되었다(P<0.05). 혈청 총호산구수는 중등증 및 중증천식군에서 417±161/mm³이었으며 대조군(112±34/mm³) 보다 의미있게 증가되었고, 경증 천식군과 폐렴군에서는 각각 289±112/mm³, 150±75/mm³로 대조군보다 증가되어 있었으나 통계적인 유의성은 없었다. 혈청 CRP 값은 폐렴군(6.8±1.0 mg/dL)에서 대조군(1.3±0.4 mg/dL)보다 의미있게 증가되었으며(P<0.05), 경증 천식군(1.1±0.3 mg/dL)과 중등증 및 중증 천식군(1.3±0.7 mg/dL)에서는 대조군과 차이가 없었다(Table 1).

2. 각 군에서의 혈청 VEGF 농도

혈청 VEGF 농도를 정량해 본 결과 중등증 및 중증 천식군과 폐렴군에서 각각 751.6±534.2 pg/mL, 775.6±340.0 pg/mL로 대조군 및 경증 천식군의 311.2±198.1 pg/mL, 278.4±191.6 pg/mL 보다 혈청 VEGF 농도가 유의하게 높았다(P<0.05)(Fig. 1).

3. 기침의 지속기간에 따른 혈청 VEGF 농도

천식 환아군에서 내원시까지 기침의 지속기간에 따라 혈청 VEGF 농도를 비교하였다. 천식 환아 중 기침 지속기간이 2주 미만이었던 군은 18명이었고, 2주 이상 4주 미만인 군은 7명, 4주 이상 기침이 지속된 군은 5명이었다. 기침 기간에 따라 혈청 VEGF 농도를 비교해 본 결과 2주 이상 4주 이하 기침이 지속된 군 및 4주 이상 기침이 지속된 군에서 혈청 VEGF 농도는 각각 709.2±589.3 pg/mL, 896.9±594.9 pg/mL로 2주 미만으로 기침이 지속된 군의 307.1±198.4 pg/mL에 비하여 의미있게 높았다(P<0.05)(Fig. 2).

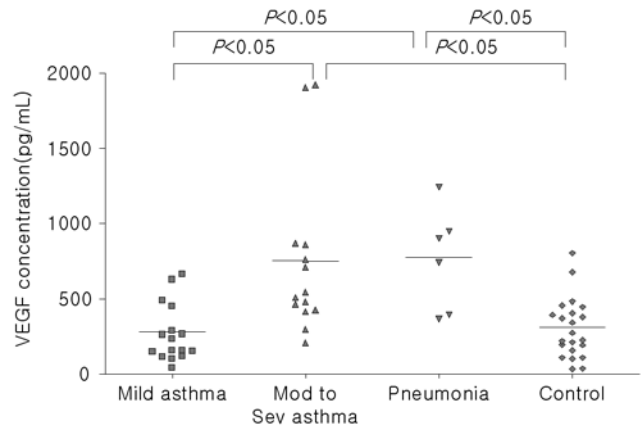


Fig. 1. Comparison of serum VEGF levels in each group. Moderate to severe asthma and pneumonia groups showed significantly higher VEGF levels compared to mild asthma and control groups(P<0.05). There were no differences between moderate to severe asthma and pneumonia groups, and between mild asthma and control groups(P>0.05). The horizontal lines in the middle of scattered dots mark the mean values.

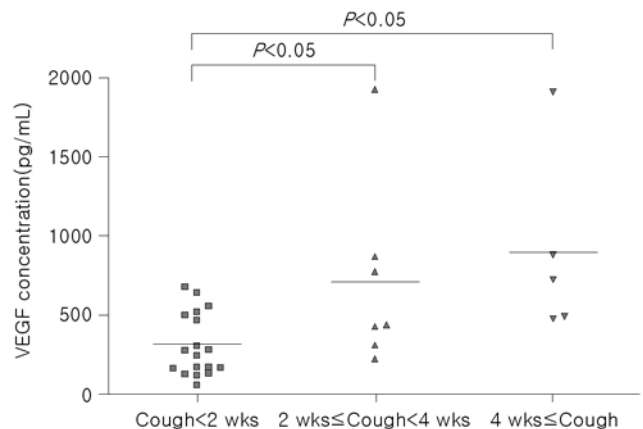


Fig. 2. Comparison of serum VEGF levels according to the duration of cough. Those who lasted coughing more than 2 weeks showed higher serum VEGF levels than those who had cough less than 2 weeks(P<0.05). The horizontal lines in the middle of scattered dots mark the mean values.

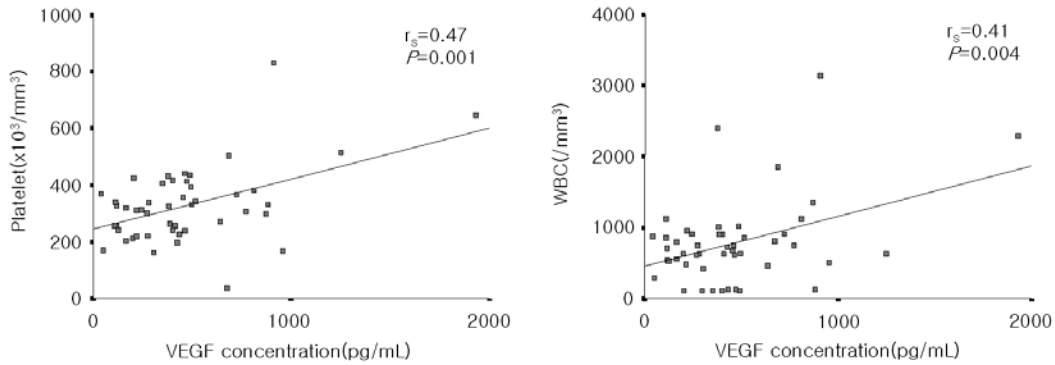


Fig. 3. Correlation of serum VEGF levels with platelet counts and white blood cell counts. Serum VEGF levels showed positive correlation with platelet counts and white blood cell counts ($P < 0.05$).

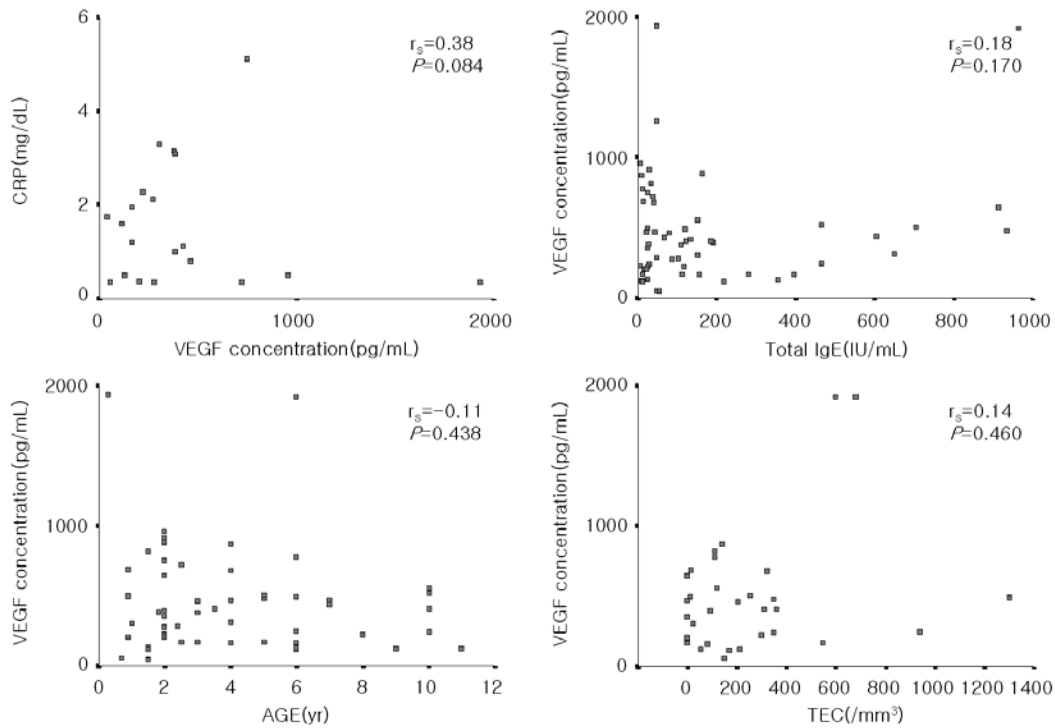


Fig. 4. Correlation of serum VEGF levels with other parameters. Serum VEGF levels showed no correlation with CRP, total IgE levels, age, and total eosinophil counts ($P > 0.05$).

4. 혈청 VEGF 농도와 말초혈액세포수, CRP, IgE 농도와의 관계

또한 혈청 VEGF 농도와 입원 당일의 다른 혈액검사 수를 비교해 본 결과 혈청 VEGF 농도와 혈소판 및 백혈구수와의 양의 상관관계를 보였으며(Fig. 3), CRP, 총IgE, 총호산구수 및 대상군의 나이와는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 4).

고 찰

기관지 천식은 기도의 과민성 증가와 기도 염증반응으로 인해

유발되는 질환으로 이에 대한 치료로 대부분의 환자에서 증상을 경감하고 예방할 수 있다. 하지만 몇몇의 경우 적절한 치료에도 불구하고 지속되는 증상과 폐기능 감소를 초래하게 되는데 이러한 비가역적인 기도 손상의 경우 조직학적인 소견으로 기도상피하 섬유질침착, 기도평활근 세포의 증가, 점액분비선 비대, 그리고 점막의 신생 혈관형성 등을 보이게 되며 이러한 소견을 들어 기도개형이라 부른다¹⁸⁾. 개형이라는 말은 모든 장기에서 염증손상에 대응하여 일어나는 기질의 형성과 분해와 관련된 역동적인 과정으로 기도에서의 구조적인 개형은 처음에는 폐관류의 손상으로 인해 초래된 상피내세포와 세포의 기질을 묘사하는데 사용되었으나 점차 천식의 병태생리를 표현하는데 그 의미가 확장되고 있다¹⁹⁾.

이러한 기도개형에 있어 중요한 역할을 담당하는 VEGF는 혈관 내피세포의 생존 및 기능을 보조하며 혈관 신생을 유도할 뿐 아니라 각종 염증성 물질의 화학주성을 증가시키고 혈관 투과도를 증가시켜 염증반응 매개와 기도개형을 통한 천식증상 발현에 관여한다¹⁶⁾.

천식의 중증도를 예측하기 위한 객관적인 기준을 제시하려는 시도가 있어왔다. 아토피성 천식 환자의 경우 바이러스 감염과 관련된 천명 환아에 비해 기도내에 더 많은 호산구와 비만세포가 침착됨이 보고되었고²⁰⁾, 또한 기도내 호산구 침착을 보이지 않은 환자의 경우 단지 약간의 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1) 감소를 보인 반면, 스테로이드 의존성 천식 환자의 경우는 기도내 호산구 증가와 세망판의 비후 및 호흡부전으로 인한 기도삽관의 병력이 있다는 연구도 있으며²¹⁾, 가래내의 호산구수와 지속성 기도폐쇄가 상관관계를 보임이 알려졌다²²⁾. 또한, 기도내시경 조직검사상 기도내 호산구 침착이 성장후의 기도 천명 및 천식의 발현과 상관성이 있고, 천식으로 발현하는 경우 초기에 세망판의 비후가 관찰됨이 보고되었다²⁾. 하지만 가래 및 조직의 호산구수 측정은 소아의 경우 협조의 부족과 침습적인 방법이어서 검사 시행의 어려움이 있을 뿐 아니라 anti-IL5 단클론 항체를 이용한 치료로 혈액 내 호산구수의 감소를 가져온 경우도 기도 과민성에 대한 영향은 별로 없어, 가래 및 기도 조직의 호산구수의 증가는 천식 중증도의 표식자(marker)일 뿐이지 절대적인 기준(determinants)은 될 수 없다고 생각된다²³⁾.

이번 연구에서 저자들은 기침의 지속기간이 2주 이상이었던 환아 군에서 2주 미만인 군보다 혈청 VEGF 농도가 증가되었음을 확인하였다. Chaudhuri 등²⁴⁾은 1년 이상의 만성적인 기침이 스테로이드 흡입치료를 통해 호전된 경우를 보고하면서 기침과 기도염증의 관련성에 대해서 언급하였다. 천식에서 염증반응을 억제하는 스테로이드 투여 후 객담의 eosinophilic cationic protein(ECP)과 만성 기침이 감소하였다는 결과는 기침이 그만큼 기도 염증과 밀접한 관련이 있음을 나타내며, 이는 본 연구에서 혈청 VEGF 농도가 기침의 지속기간과 관련이 있음을 생각해 볼 때, 기도 염증반응의 정도와 혈청 VEGF가 관련이 있음을 추론할 수 있다.

VEGF는 과거에 vascular permeability factor(VPF)로 불려졌던 당단백질로 혈관 내피세포 증식, 신생혈관형성 및 혈관투과성 증가 등 다양한 기능에 관여되는 사이토카인이며, 기관지 천식이나 만성 섬유종과 같은 만성 폐질환^{15, 16)}에서 뿐만 아니라 악성종양에서의 혈관신생 및 악성 흡수 및 복수의 형성²⁵⁾에도 관여함이 알려져 왔다.

급성 호산구성 폐렴 환아에서 기관지 폐포 세척술상 VEGF 농도가 대조군에 비하여 상승되어 있으며 임상증상의 호전과 함께 감소함이 보고되었고²⁶⁾, 만성 섬유종 환자에서 급성 악화시 증가된 혈청 VEGF 농도가 항생제 치료 후 감소된 연구도 있었다¹⁵⁾. 이러한 자료들은 혈청 VEGF 농도의 증가가 하기도의 급

성 염증반응과도 관련 있음을 시사한다. 하지만 대엽성 폐렴 환자에서 혈청 VEGF 농도를 측정된 경우는 보고된 바가 없으며, 본 연구에서는 심한 천식 환아 뿐 아니라 대엽성 폐렴에서도 혈청 VEGF의 농도가 증가되어 있음을 확인하여, VEGF가 기도의 만성 염증반응의 정도 및 기간 뿐 아니라, 하기도의 급성 염증반응과도 관련이 있음을 유추할 수 있다.

이번 연구에서는 혈청 VEGF와 총백혈구수가 양의 상관관계를 보였으나, 급성 염증의 표지자인 CRP와는 상관관계를 보여주지 않았다. 또한 혈소판과 양의 상관관계가 있었으며, 대상군의 연령, IgE, 총호산구수와는 의미 있는 상관관계가 없었다. 이는 아마 천식에서 VEGF의 주요 공급원이 중성백혈구 등의 염증세포와 혈소판인 것에 기인하는 것으로 보인다²⁷⁾. 호산구는 심한 천식 환자의 기도에서 증가됨이 알려졌으나, 말초혈액 호산구수와는 차이가 있다. 이번 연구에서 말초혈액 호산구수를 측정했기 때문에 기도의 호산구와는 차이가 있으며, 향후 VEGF 농도와 기도내의 호산구수와의 관련성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 경증 천식군과 대조군에 비해 중등증 및 중증 천식군과 폐렴군에서 혈청 VEGF 농도가 유의하게 높았으므로 혈청 VEGF 농도의 진단학적 가치를 확인할 수 있었고, 천식 환아군에서 기침의 지속기간이 길었던 경우 혈청 VEGF 농도가 의미 있게 증가되었으므로 만성 염증의 지속에 혈청 VEGF가 관여할 가능성이 있다고 생각된다. 천식의 병태 생리인 기도개형과 혈청 VEGF 농도와의 관계를 보다 정확히 알기 위해서는 기관지경검사를 통한 기도개형의 정도와 혈청 VEGF 농도에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이를 통해 VEGF가 기도개형의 정도를 알 수 있는 객관적 표식자로 이용될 수 있다면 천식 치료 및 예후 측정에 많은 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : 천식은 기도의 만성 염증성 질환으로 기도개형은 천식에서 가장 중요한 병태생리이다. 혈관의 신생 및 혈관투과성을 증가시키는 것으로 알려진 VEGF가 천식의 중증도와 기침의 지속기간에 따라 차이가 있는지 알아보고, 폐렴과 같은 급성 하기도 질환에서도 증가하는지 알아보고자 하였다.

방 법 : 2001년 1월부터 2002년 1월까지 강북삼성병원 소아과에 천식 및 폐렴으로 내원한 36명의 환아와 건강검진을 위해 소아과 외래를 방문한 건강한 어린이 22명을 대상으로 하였다. 천식 환아는 중증도에 따라 경증 천식군과 중등증 및 중증 천식의 두 군으로 나누고, 또한 내원 시까지의 기침의 지속기간에 따라 2주 미만, 2주에서 4주, 4주 이상의 세 군으로 분류한 후 각각 혈청 VEGF 농도를 비교하였으며, 혈소판 및 백혈구수, CRP, IgE 농도, 총호산구수, 대상군의 나이와의 상관관계를 조사하였다.

결 과 : 평균 혈청 VEGF 농도는 경증 천식군, 중등증 및 중증 천식군, 폐렴군, 대조군에서 각각 278.4 ± 191.6 pg/mL, 751.6 ± 534.2 pg/mL, 775.6 ± 340.0 pg/mL, 311.2 ± 198.1 pg/mL로

중등증 및 중증 천식군과 폐렴군에서 경증 천식군 및 대조군보다 혈청 VEGF 농도가 유의하게 높았다($P<0.05$). 기관지 천식을 앓고 있는 환자 중 기침 기간에 따라 혈청 VEGF 농도를 비교해 본 결과 2주 이상 4주 이하 동안 기침을 한 군 및 4주 이상 기침을 한 군에서 혈청 VEGF 농도는 각각 709.2 ± 589.3 pg/mL, 896.9 ± 594.9 pg/mL로 2주 미만 기침을 한 그룹의 307.1 ± 198.4 pg/mL에 비하여 의미있게 높았다($P<0.05$). 혈청 VEGF 농도와 혈소판 수치 및 백혈구수와는 양의 상관관계를 보였으며($P<0.05$), CRP, IgE 농도, 총호산구수 및 대상군의 나이와는 의미 있는 상관관계가 없었다.

결론: 혈청 VEGF는 기관지 천식에서 중증도 및 염증의 지속기간과 연관이 있으며, 급성 하기도 질환의 급성 염증반응에도 중요한 역할을 한다.

References

- 1) Cotran R, Kumor V, Robin S. Inflammation and repair. In : Cotran R, Kumor V, Robin S, editors. Robbins pathologic basis of disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989:39-87.
- 2) Pohunek P, Roche WR, Turzikova J, Kurdman J, Warner J. Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa of children with bronchial asthma. Eur Respir J 1997;10:160S.
- 3) Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol 1995;146:1029-39.
- 4) Unger L. Pathology of bronchial asthma with five autopsy reports. South Med J 1945;38:513-23.
- 5) Walzer I, Frost TT. Death occurring in bronchial asthma: a report of five cases. J Allergy 1952;23:204-14.
- 6) Dunnill MS. The pathology of asthma, with special references to changes in the bronchial mucosa. J Clin Pathol 1960;13:27-33.
- 7) Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. Arch Intern Med 1922;30:689-760.
- 8) Macdonald IG. The local and constitutional pathology of bronchial asthma. Ann Intern Med 1932;6:253-77.
- 9) James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. Am Rev Respir Dis 1989;139:242-6.
- 10) Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. Am Rev Respir Dis 1993;147:405-10.
- 11) Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:663-9.
- 12) Okazawa M, Muller N, McNamara AE, Child S, Verburgt L, Pare PD. Human airway narrowing measured using high resolution computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1557-62.
- 13) Awadh N, Muller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. Thorax 1998;53:248-53.

- 14) Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography; Relation to clinical indices. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1518-23.
- 15) McColley SA, Stellmach V, Boas SR, Jain M, Crawford SE. Serum vascular endothelial growth factor is elevated in cystic fibrosis and decreases with treatment of acute pulmonary exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1877-80.
- 16) Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. J Allergy Clin Immunol 2001;107:295-301.
- 17) The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. The guideline for diagnosis and management of childhood asthma. 2nd ed. Seoul: Sowha Co, 1999:5-87.
- 18) Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schegel S. Airway remodeling and repair. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1035-42.
- 19) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.
- 20) Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. Clin Exp Allergy 1997;27:1027-35.
- 21) Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1001-8.
- 22) Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:744-8.
- 23) Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000;356:2144-8.
- 24) Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, Macleod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1063-70.
- 25) Kraft A, Weindel K, Ochs A, Marth C, Zmija J, Schumacher P, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and non-malignant disease. Cancer 1999;85:178-87.
- 26) Nishigaki Y, Fujiuchi S, Yamazaki Y, Matsumoto H, Takeda A, Fujita Y, et al. Increased vascular endothelial growth factor in acute eosinophilic pneumonia. Eur Respir J 2003;21:774-8.
- 27) Gaudry M, Bregerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocard MA, Hakim J. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. Blood 1997;90:4153-61.