

THE ASSOCIATION OF SERUM PLACENTAL GROWTH FACTOR WITH PREGNANCIES COMPLICATED BY PREECLAMPSIA AND SMALL FOR GESTATIONAL AGE

Je Yeon Lee, MD¹, Ga Young Yang, MD¹, So Yeon Park, MD¹, Ki-Sook Hong, MD², Se Jin Oh, MD²,
Mi Hye Park, MD^{1,3}, Sun Hee Chun, MD^{1,3}, Young Ju Kim, MD^{1,3}

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology and ²Laboratory Medicine, ³Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective

Placental growth factor (PIGF) is one of the many angiogenic factors, which is decreased in placenta and serum during preeclampsia (PE) and also associated with pregnancies complicated by small for gestational age. In this study, we compared serum PIGF levels with different groups (controls, PE patients, pregnant women with small for gestational age [SGA]) and evaluated the usefulness of PIGF for diagnosis.

Methods

Serum samples were collected at the time of delivery from 40 women with uncomplicated pregnancies, 30 women with PE, 30 women with pregnancies complicated by SGA fetuses. Serum PIGF level was measured in all the samples using Triage PIGF test. We used the Kruskal-Wallis test and receiver operator characteristic curve analysis.

Results

Maternal serum PIGF concentrations in pregnancies complicated by PE (21.17 ± 15.27 pg/mL) were significantly lower than those in uncomplicated pregnancies (133.70 ± 158.80 pg/mL, $P < 0.01$) and PIGF concentrations were decreased in pregnancies complicated by SGA fetuses (95.65 ± 210.36 pg/mL) compared with control group, but there was no statistically significant difference.

Conclusion

Decreased PIGF concentrations were observed in pregnancies complicated by PE and SGA. PIGF concentrations in pregnancies complicated by PE was significantly lower than those in uncomplicated pregnancies. By further prospective investigation, we may expect that the PIGF levels during pregnancy will be a marker to identify women at risk for the development of PE and SGA.

Keywords: Pre-eclampsia; Small-for-gestational age; Placental growth factor

자간전증은 일반적으로 고혈압과 단백뇨를 동반하는 임신 20주 이후에 나타나는 복합적 질환이다. 이 질환은 전체 산모의 2.5%–3%에 나타나며, 약 0.5%에서는 심각한 전자간증을 나타내고, 약 0.04%에서는 자간증을 보이기도 한다[1]. 또한, 자간전증을 동반한 산모의 경우 저체중아 출산의 가능성이 높아지며, 이러한 저체중아 출산은 높은 이환율과 사망률을 보이게 된다. 자간전증의 발생원인은 현재까지 불분명하며 지속적인 연구가 이루어지고 있으나, 태반이 자간전증의 병인에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 많은 연구에서 자간전증의 발병과 연관이 있는 강력한 요인으로 혈관형성(vasculogenesis), 혈관신생(angiogenesis)을 매개하는 vascular

Received: 2012.4.9. Revised: 2012.9.7. Accepted: 2012.9.10.

Corresponding author: Young Ju Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-5029 Fax: +82-2-2647-9860
E-mail: kkyj@ewha.ac.kr

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/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

endothelial growth factor (VEGF)와 그 family의 하나인 태반성장인자 (placental growth factor, PlGF)의 변화가 주목받고 있다[2]. 이들은 자궁혈관의 재구성고 임신 동안 태반의 성장과 함께 일어나는 혈관신생에 관여할 것으로 생각되고 있으며, 용모의 침습, 증식, 분화의 조절에 있어서도 역할을 할 것으로 추정되고 있다[2,3]. PlGF는 VEGF계의 일종으로[4] PlGF의 혈중 수치 변화는 자간전증이 시작되기 몇 주 전에 일어나기 때문에 조기진단을 위한 바이오마커가 될 수 있다[5]. 임신주수 및 자간전증은 PlGF 수치에 영향을 미치는데, PlGF 농도는 정상 임신부에서 26-30주에 최고조에 달했다가 분만 시까지 점점 감소한다[6]. 자간전증 환자의 경우, 같은 임신주수의 임신부와 비교했을 때 PlGF 수치가 비정상적으로 낮고, PlGF 수치는 약한 자간전증에서보다 심각한 자간전증에서 더 낮은 것으로 알려져 있다[7]. 또한, 다른 연구에서는 저체중아를 분만한 산모에게서 역시 낮은 PlGF 수치를 나타냈다고 보고했다[7,8]. 그러나 이러한 PlGF를 이용한 스크리닝검사는 널리 임상적으로 이용되기에 정확하게 입증되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 정상 임신부의 임신주수별 혈청 PlGF의 농도를 측정하여 PlGF 농도의 변화를 알아보고, 정상 대조군과 자간전증군, 저체중아군의 PlGF 농도의 비교를 통해 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2007년도부터 2009년도까지 이화여자대학교 부속 목동병원에 내원한 산모를 대상으로 임신 시 PlGF 기준치를 선정하기 위해, 임신주수별 6-18주(n=20), 20-29주(n=20), 35-36주(n=19), 37주 이상(n=26) 4개의 군으로 나누어 혈청 PlGF 수치를 측정하였고, 정상 대조군(n=40), 자간전증(n=30) 및 저체중아(n=30)를 가진 산모군으로 분류하여 환자-대조군 연구를 시행하였다. 자간전증의 진단은 임신 20주 이후 수축기 혈압이 최소 140 mm Hg이거나 이완기 혈압이 최소 90 mm Hg인 경우 및 임신 중 측정된 단백뇨가 24시간 소변을 채취했을 때 단백질량이 300 mg 이상인 경우로 하였고[9], 자간전증 외에 다른 산과적, 내과적 합병증을 동반하지 않은 경우로 제한하였다. 저체중아군의 경우 출생 후 체중을 측정하였을 때, 재태연령에 비해 10% 미만인 경우로 판단하였다. 자간전증이면서, 저체중아를 동반한 경우는 자간전증군에 포함시켰다. 각 임신부의 임상적 특징(연령, 초·경산모의 여부, 혈압, 체질량지수)를 측정하였고, 분만 시 분만방법과 태아의 무게, 분만 당시의 주수를 측정하였다. 또한, 분만직전 주정중정맥(antecubital vein)에서 5 mL의 혈액을 채혈하여 PlGF 분석에 활용하였다.

2. PlGF 농도의 측정

Triage PlGF (Alere, San Diego, CA, USA)는 serum separation tube (SST) 처리된 혈청 검체로 PlGF를 정량분석하기 위해 Triage Meter를 사용하는 형광 면역법검사로, 연구대상으로부터 채혈한 5 mL의 혈액을 SST 처리된 튜브에 넣어 원심분리를 시킨 후, 분리된 혈청을 분석

되기까지 -20°C에서 보관하였다. SST혈청 250 µL을 기기의 검체 칸에 넣고 15분 후, LCD 스크린에서 결과를 읽었다. 먼저, 샘플투입구에 샘플을 주입한 뒤, 혈구세포는 디바이스에 내장되어 있는 필터에서 혈청과 분리되며, 일정량의 혈청이 반응부분내에서 형광항체 접합체와 함께 화학반응을 한다. 화학물이 충분히 배양된 뒤, 반응 혼합물은 디바이스 검출 통로 아래로 흘러가고, 각각의 반응영역에서는 측정하고자 하는 물질과 형광항체 접합체의 혼합물이 포획된다. 형광발색량은 검체 중 분석물의 농도와 정비례하게 된다. 이 분석법의 측정범위는 12-3,000 pg/mL이고 12 pg/mL 이상인 농도만 측정되었다. PlGF의 interassay와 intraassay variability가 5% 이하였다.

3. 통계분석

본 연구에서는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계적 분석을 하였다. Kruskal-Wallis test를 이용하여, 세 군 간의 혈청 PlGF 수치를 비교하였고, 임상적 진단의 민감도와 특이도를 측정하기 위해 receiver operator characteristic (ROC) curve를 시행하였다. 임신주수별 혈청 PlGF는 log값을 취하여 분석하였으며, P<0.05인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 임신부의 산과적 특성

본 연구에서 세 군 간의 산모의 연령에서는 유의한 차이가 없었으나, 체질량지수의 경우, 자간전증군이 저체중아군에 비해 유의한 증가를 보이고 있다(P<0.05). 혈압의 경우 자간전증군에서 다른 두 군에 비해

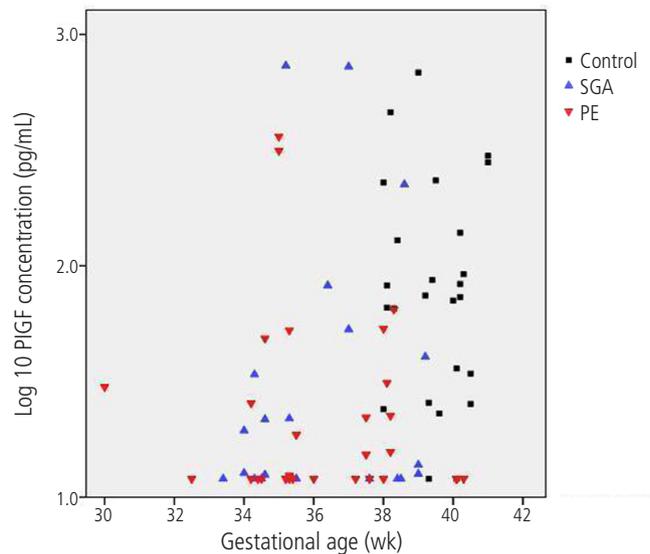


Fig. 1. Log 10 PlGF concentrations with gestational age in control women, pregnancies with SGA and PE. PlGF, placental growth factor; PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age.

Table 1. Clinical characteristics of study population

Characteristic	Control (n=40)	Preeclampsia (n=30)	SGA (n=30)
Maternal age (yr)	32.17 ± 3.23	32.71 ± 5.00	31.60 ± 3.97
Maternal BMI (kg/m ²) ^a	25.34 ± 3.63	29.32 ± 5.16	24.83 ± 4.53
Nulliparous (n)	18	15	22
Mode of delivery (n)			
C-section	7	16	20
Vaginal	33	12	10
Gestational age at delivery (wk) ^b	39.40 ± 0.95	36.31 ± 2.36	36.7 ± 1.94
Birth weight (g) ^c	3,306.92 ± 386.14	2,399.64 ± 714.29	2,014.67 ± 356.29
BW<10 percentile (n)	0	10	30
Systolic BP ^c	114.25 ± 11.98	160.57 ± 25.32	123.90 ± 19.53
Diastolic BP ^d	73.13 ± 11.00	102.25 ± 16.94	79.47 ± 17.57

Values are given as mean ± standard deviation and statistical significance was assessed by the Kruskal-Wallis test.

SGA, small for gestational age; BMI, body mass index; BW, birth weight; BP, blood pressure.

^aP<0.05, Preeclampsia vs. SGA; ^bP<0.05, Control vs. Preeclampsia, Control vs. SGA; ^cP<0.05, Control vs. Preeclampsia, Control vs. SGA, Preeclampsia vs. SGA; ^dP<0.05, Control vs. Preeclampsia, Preeclampsia vs. SGA.

Table 2. Serum PIGF concentrations of the study groups

	Control (n=40)	PE (n=30)	SGA (n=30)
PIGF (pg/mL)	133.70 ± 158.80	21.17 ± 15.27 ^a	95.65 ± 210.36 ^b

Values are expressed as mean ± standard deviation.

PIGF, placental growth factor; PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age.

^aControls vs. PE, P<0.01; ^bSGA vs. PE, P<0.05.

Table 3. PIGF concentrations (pg/mL) by gestational age (reference cohort)

GA interval (wk)	Samples (n)	PIGF concentrations (pg/mL)						
		5th (%ile)	10th (%ile)	25th (%ile)	50th (%ile)	75th (%ile)	90th (%ile)	95th (%ile)
6-18	20	12.0	12.0	12.0	12.0	30.1	130.5	-
20-29	20	100.0	139.5	193.5	271.5	370.5	546.4	612.7
35-36	19	12.0	21.2	59.6	181.0	388.0	617.0	-
>37	26	12.0	13.5	25.5	73.9	161.5	347.6	606.6

PIGF, placental growth factor; GA, gestational age.

유의한 증가를 보이고 있었고(P<0.05), 분만 당시 재태연령 및 출생 후 체중은 정상 대조군에 비해 다른 두 군에서 유의한 감소를 보이고 있었다(P<0.05). 또한, 자간전증군과 저체중아군 간의 출생 후 체중에서도 저체중아군은 유의한 감소를 보이고 있었다(P<0.05) (Table 1).

2. 혈청 PIGF 농도분석

자간전증 임신부의 PIGF의 평균 농도는 21.17±15.27 pg/mL이었고, 정상 임신군에서 평균 133.70±158.80 pg/mL으로 자간전증 임신부의 혈청 PIGF는 정상군에 비해 유의하게 낮았다(P<0.01). 또한, 저체중아군에서의 평균농도 95.65±210.36 pg/mL와의 비교에서도 유의하게 낮았다(P<0.05). 저체중아군은 정상군에 비해 낮은 농도를 보였

으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table 2) (Fig. 1).

3. 정상 임신군에서의 임신주수별 PIGF 농도

임신주수를 네 개의 군으로 분류하여 각각의 군에 대한 PIGF 농도의 분석결과 50퍼센타일(%ile)에서 임신초기부터 서서히 증가하다가, 임신중기(20-29주)에 271.5 pg/mL로 최고를 이루며 가장 상승하였다가 감소되는 양상을 관찰할 수 있었다(Table 3).

4. 자간전증 및 저체중아군의 PIGF 농도의 민감도 및 특이도

ROC커브를 이용하여 측정된 자간전증군에서의 민감도는 93.3%, 특이도는 68%이었으며(area under curve [AUC], 0.837; 95%

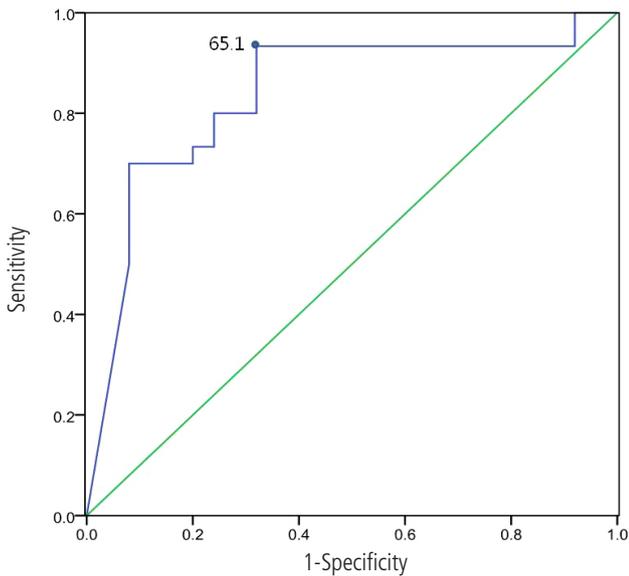


Fig. 2. Receiver operator characteristic curves for PIGF discrimination of control vs. PE (area under curve, 0.837; 95% CI, 0.724 to 0.951). Cut-off values of 65.1 pg/mL had 93.3% sensitivity and 68% specificity. PIGF, placental growth factor; PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age; CI, confidence interval.

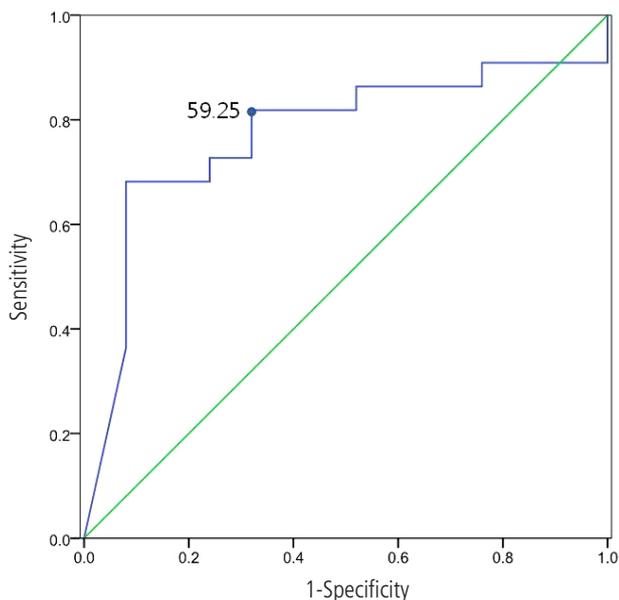


Fig. 3. Receiver operator characteristic curves for PIGF discrimination of control vs. SGA (area under curve, 0.771; 95% CI, 0.622 to 0.919). Cut-off values of 59.25 pg/mL had 81.8% sensitivity and 68% specificity. PIGF, placental growth factor; PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age; CI, confidence interval.

confidence interval [CI], 0.724 to 0.951), 이 때의 cut-off는 65.1 pg/mL이었다(Fig. 2). 또한, ROC커브를 이용하여 측정된 저체중군에서의

민감도는 81.8%, 특이도는 68%이었으며(AUC, 0.771; 95% CI, 0.622 to 0.919) 이때의 cut-off는 59.25 pg/mL이었다(Fig. 3).

고찰

PIGF는 VEGF-A, -B, -C, -D, -E와 함께 VEGF family를 구성하며 [4], VEGF와 이종이량체(hetero dimer)를 형성하여 VEGF의 혈관생성 기능을 강화시킨다. PIGF 변화는 자간전증의 잠재적인 바이오 마커로, 임신중기 이후에 자간전증으로 발달되는 여성들에게서 특히 낮게 나타나며, Knudsen 등[6]의 연구에 의하면, 초기 발병이거나 중증일 때 자간전증의 검사와 진단에 활용할 수 있다. 또한, 아직까지 자간전증에 대한 정확한 치료법이나 예방법이 알려져 있지 않으나 임상적 경험들을 통해 조기진단과 모니터링, 집중적인 치료가 산모와 태아에게 이롭다고 밝혀져, PIGF의 진단적 중요성이 높아지고 있다. 태반 혈관생성 억제 단백질(placental anti-angiogenic peptide)인 soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)은 soluble endoglin (sEng)와 더불어 임신중기에 상승하며, 자간전증이 시작되기 5-8주 전부터 상승하기 시작한다. PIGF는 그에 비해 임신 초, 중기에 자간전증으로 발달되는 여성에게 낮게 나타나, PIGF와 자간전증의 연관성에 대한 많은 연구에서 PIGF 및 sFlt-1대 PIGF의 비율이 항 혈관형성 활동의 지표로 제안되었는데[10,11], Benton 등[12]은 이 두 가지 지표의 비교연구에서 PIGF가 더 높은 민감도를 보인다고 보고하였다. Triage PIGF는 sFlt-1대 PIGF의 비율보다 좀 더 측정방법이 간단하며, cut-off value를 통한 주수별 정상 PIGF의 기준을 통해 자간전증의 조기척도에 유용하게 쓰일 수 있다[5,12,13]. 본 연구에서는 정상 임신부를 기준으로 주수별로 cut-off value를 측정하였으며, 50퍼센타일에서 임신초기부터 서서히 증가하다가, 임신중기(20-29주)에 271.5 pg/mL로 최고를 이루며 가장 상승하였다가 말기로 갈수록 감소되는 양상을 관찰할 수 있었고, Knudsen 등[6]의 연구에서도 일치하는 결과를 보여주었다[5]. 정상군과 자간전증군의 혈청 PIGF 비교연구는 이전연구들과 마찬가지로 자간전증군에서 유의하게 낮은 결과를 보이고 있었다[5,12,13]. 이러한 결과는 자간전증의 병태생리와 연관이 있을 것으로 보이며, 태반에서의 부적절한 생성, 신성상실(renal loss), 모세혈관 누출(capillary leakage) 등의 가능성을 생각할 수 있으며, 감소된 혈관 성장요소의 농도로 인해 초기 임신에서 용모의 모체의 자궁내 나선동맥으로의 불충분한 성장을 일으키기 때문으로 생각된다. 그러나 본 연구는 분만 당시 측정된 혈관생성 표지자(angiogenic factor)를 토대로 이루어진 것으로, 좀 더 정확한 인과관계 및 병태생리적 시기 측정을 통한 조기 측정을 위해서는 추후 자간전증을 가진 임신부를 대상으로 하여 조기주수부터 전향적 연구가 필요로 할 것이다. 또한, 일부의 연구에서는 PIGF 농도가 자간전증과 정상군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않는다는 보고도 있었으나[14], 이는 enzyme-linked immunosorbent assays 측정법을 통한 것으로, 측정법의 차이에 따른 결과로 보인다. 본 연구에서는 또한 자간전증뿐만 아니라, 저체중아에서의 PIGF 농도를 비교분석하였

으며, 그 결과 정상군에 비해 낮은 결과를 보이고 있으나, 유의한 차이가 관찰되지는 않았다. 저체중아와 자간전증은 만성 자궁-태반 간 허혈(chronic uteroplacental ischemia)과[15-17] 혈관 내피세포의 기능 부전(endothelial cell dysfunction)과[18-20] 같은 몇 가지 유사한 메커니즘을 가지고 있으나, 왜 일부의 산모에서는 자간전증이 없는 저체중아만 나타나는지에 대해서는 명확하지 않다. Romero 등[7]의 연구에서는 저산소 상태가 초기 영양막세포의 표면(supernatant of primary cytotrophoblast culture)에서 PlGF 농도를 감소시키며[21], 이러한 만성적인 자궁-태반 간 허혈 상태가 자간전증이나 저체중아 분만에 관여한다고 보고하였다. Benton 등[8]의 자궁내 성장지연 태아에서 PlGF 수치를 비교한 연구에서는 체질적으로 작은 태아(constitutionally small; small but healthy fetus)에 비해, 태반에 기반한 자궁내 성장지연 태아(placental intrauterine growth restriction [IUGR])에서 유의한 PlGF 수치 감소를 보였다. 자간전증의 경우 자궁내 성장지연의 동반이 흔히 관찰되며, 이는 태반에 기반한 PlGF의 감소를 통한 자궁내 성장지연임을 시사한다. 그러나 본 연구에서는 저체중아군에 대한 추가적 분석 없이 체중으로만 분류한 저체중아군을 대상으로 PlGF를 분석하였으며, 유의한 결과를 보이지 않는 것도 Benton 등[8]의 연구에서처럼 PlGF의 감소는 태반에 기반한 자궁내 성장지연에서 나타나기 때문으로 생각된다. 따라서 추후 placental IUGR군의 분류를 통한 PlGF 수치분석이 필요할 것으로 보인다. 이상의 결과를 볼 때, PlGF 수치는 자간전증을 나타내는 산모에게 임상적으로 유의하게 감소하며, 이것을 토대로 하여 자간전증 유발의 지표로 판단할 수 있다. 그러나 본 연구는 후향적(retrospective) 방법을 통해 자간전증 및 자궁내 성장지연이 판단된 군을 대상으로 수치를 분석한 것으로 실제적으로 임상에서 조기진단의 지표로 삼기에는 부족한 면이 있다. 첫째, 임상적으로 활용하기에 조기진단이 큰 의미가 있기 위해, 실제적으로 자간전증군의 경우 PlGF의 수치가 감소하기 시작하는 시기의 임상적 연구가 필요할 것이다. 즉, 무작위 대상군의 선정을 통한 전향적(prospective) 연구가 필요할 것이며, 이 연구를 통해 임상적으로 PlGF 수치를 통한 자간전증의 모니터링 시기가 판단되어야 할 것이다. 특히 자간전증의 증상인 단백뇨 및 혈압의 상승보다 PlGF 수치의 감소가 먼저 이루어질 경우, 조기판단의 지표로 활용 될 수 있을 것이다. 둘째, 본 연구에서 비교대상으로 삼은 세 군 간의 PlGF 수치의 비교분석에서, 정상 임신군의 PlGF 수치가 본 연구에서 주수별로 분석한 cut-off value에서의 37주 이상의 군보다 그 값의 차이가 큰 것을 볼 수 있는데, 이는 자간전증군과 저체중아군과의 주수의 평균적 차이는 없으나, 그에 비해 정상 임신군은 주수의 차이가 있어 그 값의 편차가 넓기 때문에, 추후 주수의 차이를 보정한 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다. 셋째, 본 연구에서 비교 대상으로 측정된, 혈압의 지표 이외에 단백뇨의 비교를 통한 PlGF 수치 분석이 필요할 것이다. 고혈압의 경우 자간전증의 지표 중 하나로 판단할 수 있으나, 실제적으로 만성 고혈압을 가진 산모와 같이 자간전증의 지표로 판단될 수 없으나, 실제로 혈압이 상승되어 있는 경우를 볼 수 있어 이에 대한 감별이 필요하다. Shokry 등[22]의 연구에서는 자간전증의 산모에서 PlGF 수치가 임신성 고혈압과 정상군에 비해 유의하게 낮

다고 보고하였다. 현재까지 알려진 바에 의하면 임신부에게 나타날 수 있는 고혈압은 단백뇨와 더불어 자간전증에 나타날 수 있는 고혈압, 만성적으로 가지고 있던 고혈압, 임신으로 유발되었으나 단백뇨가 동반되지 않는 고혈압으로 나누어 볼 수 있으며, 본 연구에서는 각 군과의 비교에서 고혈압을 비교의 척도 중 하나로 보았으나, 앞에서 언급한 이 세 가지 군은 그 예후 및 치료방침이 크게 달라 이에 대한 PlGF 수치의 비교가 필요하다. 넷째, 앞에서 말한 바와 같이 자궁내 성장지연군에 대한 면밀한 분석이 필요하다. 자궁내 성장지연군의 경우 앞에서 언급한 연구에서와 같이 constitutionally small (small but healthy fetus)과 placental IUGR에서 유의한 PlGF 수치의 차이를 보였으며, 이를 바탕으로 placental IUGR군과 전자간전증군과의 비교를 통해 아직까지 전자간전증이 발현되지 않았으나, PlGF의 수치의 감소가 우선적으로 나타난 것인지, 실제적으로 placental IUGR만이 동반되었을 경우인지 판단할 수 있을 것이며, 이를 통해 PlGF의 유용성은 물론, 자간전증의 병태생리(pathophysiology) 확립에도 보탬이 될 것이다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구를 통해, PlGF지수는 자간전증에서 유의한 지표가 될 가능성을 제시하며, 추후 코호트 연구와 같은 추가적 관찰 연구를 통해, PlGF 수치가 자간전증의 조기척도의 지표로 확립되기를 기대한다.

감사의 글

본 논문은 엘리어 헬스케어 임상연구비와 한국연구재단(2011-0004200)사업에 의한 것임.

References

1. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
2. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
3. Torry DS, Torry RJ. Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:21-9.
4. Vilee CA, Grigorescu A, Reddy PR. Androgen regulation of RNA synthesis in target tissues. *J Steroid Biochem* 1975;6:561-5.
5. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
6. Knudsen UB, Kronborg CS, Dadelzen P, Kupfer K, Lee SW, Vittinghus E, et al. A single rapid point-of-care placental growth factor determination as an aid in the diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:8-15.

7. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:9-23.
8. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, et al. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:163.e1-7.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-22.
10. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:161.e1-11.
11. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
12. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:469.e1-8.
13. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:40.e1-7.
14. Lee HB, Kil KC, Nam SY, Shin JE, Cheon JY, Lee Y. Clinical usefulness of soluble fms-like tyrosine kinase 1, soluble endoglin and placental growth factor in Korean women with preeclampsia. *Korean J Obstet Gynecol* 2011;54:229-35.
15. Harrington KF, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42 Suppl:S14-20.
16. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.
17. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:383-96.
18. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:40-9.
19. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
20. Johnson MR, Anim-Nyame N, Johnson P, Sooranna SR, Steer PJ. Does endothelial cell activation occur with intrauterine growth restriction? *BJOG* 2002;109:836-9.
21. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004;145:4838-45.
22. Shokry M, Bedaiwy MA, Fathalla MM, Alsemary A, Elwakil S, Murphy A. Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:143-6.

자간전증과 저체중아 임신부에서의 혈청내 태반성장인자와의 연관성에 대한 연구

이화여자대학교 의학전문대학원 ¹산부인과학교실, ²진단검사의학과학교실, ³의과학연구소
이제연¹, 양가영¹, 박소연¹, 홍기숙², 오세진², 박미혜^{1,3}, 전선희^{1,3}, 김영주^{1,3}

목적

임신과 관련된 태반질환은 임신의 가장 흔한 합병증이다. 태반성장인자(placental growth factor, PlGF)는 여러 혈관생성인자 중 하나로, 자간전증 시 태반과 혈액에서 감소하며, 저체중아 임신부와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 정상 대조군과 자간전증군, 저체중아군의 혈청 PlGF 농도의 비교를 통해 임상적인 진단의 유용성을 평가하고자 하였다.

연구방법

총 40명의 정상 대조군, 30명의 자간전증군, 30명의 저체중아를 가진 산모군에서 혈청 샘플을 채취하였으며, 혈청 PlGF 수치는 Triage PlGF검사를 통해 측정되었다. 통계방법은 Kruskal-Wallis test와 receiver operator characteristic curve를 이용하였다.

결과

자간전증 임신부의 혈청 PlGF (21.17 ± 15.27 pg/mL)는 정상군(133.70 ± 158.80 pg/mL)에 비해 유의하게 낮았으며($P < 0.01$), 저체중아군에서의 혈청 PlGF (95.65 ± 210.36 pg/mL)는 정상군에 비해 낮은 농도를 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다.

결론

혈청 PlGF는 대조군에 비해 자간전증군과 저체중아군에서 감소되었으며, 자간전증군에서는 유의하게 낮았다. 따라서 추후 전향적 연구와 같은 추가적 연구를 통해 혈청 PlGF 수치는 자간전증 및 저체중아의 위험도를 가지는 여성에서 진단척도로서의 유의한 지표가 될 가능성을 기대해 볼 수 있다.

중심단어: 자간전증, 저체중아, 태반성장인자