Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 50, No. 2, Feb, 2001

□원 저□

폐암 및 결핵성 흉막염에서 Vascular Endothelial Growth Factor의 임상적 의의

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, 혈액종양내과학교실*

임병국, 오윤정, 신승수, 이규성, 박광주
황성철, 이이형, 최진혁*, 임호영*

= Abstract =

Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Lung Cancer and Tuberculous Pleurisy

Byoung Kook Im, M.D., Yoou Jung Oh, M.D., Seung Soo Sheen, M.D., Keu Sung Lee, M.D., Kwang Joo Park, M.D., Sung Chul Hwang, M.D., Yi Hyeong Lee, M.D., Jin Hyuk Choi, M.D.*, Ho Young Lim, M.D.*

*Department of Pulmonology and Hematology-Oncology**
Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea

Background : Angiogenesis is an essential process for the growth and metastatic ability of solid tumors. One of the key factors known to be capable of stimulating tumor angiogenesis is the vascular endothelial growth factor (VEGF). The serum VEGF concentration has been shown to be a useful parameter related to the clinical features and prognosis of lung cancer and has been recently applied to a the malignant pleural effusion showing a correlation with the biochemical parameters. The VEGF has been shown to play a role in the inflammatory diseases, but rarely in the tuberculosis (TB). The serum and pleural fluid VEGF levels were measured in patients with lung cancer and TB. Their relationship with the clinical and laboratory parameters and repeated measurement 3 months after various anticancer treatments were evaluated to assess the utility of the VEGF as a tumor marker.

Methods : Using a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, the VEGF concentration was measured in

Address for correspondence :
Kwang Joo Park, M.D.
Department of Pulmonology, School of Medicine, Ajou University
San 5, Wonchundong, Paldalgu, Suwon, 442-721, Korea
Phone : 031-219-5100 Fax : 031-219-5109 E-mail : parkkj@madang.ac.kr

both sera and pleural effusions collected from a total of 85 patients with lung cancer, 13 patients with TB and 20 healthy individuals.

Results : The serum VEGF levels in patients with lung cancer (619.9±722.8pg/ml) were significantly higher than those of healthy controls (215.9±191.1pg/ml), However, there was no significant difference between the VEGF levels in the lung cancer and TB patients. The serum VEGF levels were higher in large cell and undifferentiated carcinoma than in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The serum VEGF levels of lung cancer patients revealed no significant relationship with the various clinical parameters. The VEGF concentrations in the malignant effusion (2,228.1±2,103.0pg/ml) were significantly higher than those in the TB effusion (897.6±978.8pg/ml). In the malignant pleural effusion, the VEGF levels revealed significant correlation with the number of red blood cells ($r=0.75$), the lactate dehydrogenase (LDH)($r=0.70$), and glucose concentration ($r=-0.55$) in the pleural fluid.

Conclusion : The serum VEGF levels were higher in the lung cancer patients. The VEGF levels were more elevated in the malignant pleural effusion than in the tuberculous effusion. In addition, the VEGF levels in the pleural fluid were several times higher than the matched serum values suggesting a local activation and possible etiologic role of VEGF in the formation of malignant effusions. The pleural VEGF levels showed a significant correlation with the numbers of red blood cells, LDH and glucose concentrations in the pleural fluid, which may represent the tumor burden. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 171-181)

Key words : Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Lung cancer, Tuberculosis, Malignant pleural effusion, Tuberculous pleurisy.

서 론

혈관신생은 조직손상 후 재생 및 재구성 등의 과정에서 일어나는 혈관생성현상으로 여러 가지 촉진 및 억제인자들에 의하여 조절되며 세포외 기질의 단백질 분해와 내피세포의 이동, 증식, 분화 등의 여러 단계로 이루어진다[1-3]. Folkman 등[4]이 종양에서 혈관신생의 중요성에 대한 보고를 한 이후 혈관신생이 여러 종양에서 성장, 진행, 주변조직으로의 침습 및 전이 등에 관여하고 임상적 경과 및 예후와의 관련성이 있는 것으로 보고되고 있으며 최근에는 치료 목적으로도 연구되고 있다[1,2,5,6].

혈관신생과 관련된 인자로 fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenin, transforming growth factor, hepatocyte growth factor, thrombospondin 등이 알려져 있는데 이중 VEGF는 vascular permeability factor (VPF) 또는 vasculotropin이라고도 불리는 34-42 kDa의 당단백질로 주로 내피세포에 작용하여 혈관신생을 촉진하는 작용을 하며, 혈관투과성을 증가시키는 작용도 있다[1,6-12].

VEGF는 여러 정상장기에서 발현이 되며, 폐에서는 세기관지의 원주 상피세포 및 폐포 대식세포에서 생성이 된다[10,11]. 여러 종양에 있어서 VEGF는 정상조직에 비하여 발현이 증가하는 것으로 알려져 있는데 유방암, 폐암, 중추신경계 종양, 위장관암, 비뇨기계 종양, 난소암 등 여러 종양들에서 VEGF가 조직내 발현 또는 혈중 농도가 증가하는 것으로 보고된 바 있다[1,7,10,13-17].

VEGF는 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 법으로 혈청 농도를 측정하는 방법이 개발되어 여러 종양에서 보고되었는데 유방암, 소화기계

종양, 난소암 등에서 혈청 VEGF가 증가되어 있고 특히 전이를 동반한 경우에 더 높은 결과를 보여 VEGF와 종양의 진행과의 관련성 및 혈청치 측정의 유용성이 제시된 바 있다[2].

폐암 환자에서 혈청 VEGF 농도가 증가되어 있고, 비소세포암 조직에서는 VEGF의 면역조직화학염색 결과가 미세혈관 밀도 (microvessel density), 종양의 크기, 환자의 예후 등과 관련이 있으며, 소세포암에서는 생존기간과도 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다[6,11]. 여러 가지 종양과 동반된 악성 흉막액에서 여출액에 비해 VEGF 농도가 증가하는 것으로 보고되었는데 특히 폐암 환자의 흉막액에서 다른 종양보다 더 높았으며, 악성 종양 환자의 흉막액 VEGF가 혈청에 비해 수 배 높은 결과를 보여 VEGF가 흉막내에서 국소적으로 활성화되며 악성 흉막액의 생성에 있어서 직접적인 역할을 할 가능성에 대해 시사된 바 있다[2,18].

여러 가지 염증성 질환에서도 혈청 VEGF가 중등도의 증가를 보이는 것으로 알려져 있는데[2,10,18] 결핵에 있어서도 혈청 VEGF가 증가하는 것으로 보고된 바 있으나[19] 결핵성 흉막염에서 흉막액내 VEGF의 측정에 대한 보고는 거의 알려져 있지 않다.

본 연구는 폐암과 결핵성 흉막염 환자에서 혈청과 흉막액의 VEGF 농도를 측정하여 병인학적 및 임상적 의의를 알아보고자 한다. 특히 우리 나라에서 흉막 삼출의 주요한 원인 질환인 폐암과 결핵에 있어서 흉막액의 VEGF 농도를 비교하여 임상적인 의의와 감별진단 지표로서의 유용성을 조사하고자 한다. 구체적으로는 폐암 및 결핵 환자의 혈청 VEGF 농도를 대조군과 비교하고 임상적인 소견과의 관련성을 분석하고자 한다. 그리고 폐암과 결핵성 흉막염 환자의 흉막액 VEGF 농도를 비교하고 흉막액의 여러 가지 세포학적 및 생화학적 지표들과의 관련성을 살펴보고자 한다. 또한 폐암 환자에서 치료반응 및 경과에 따른 VEGF 농도의 변화양상을 관찰하여 종양 표지자로서의 임상적 유용성을 평가해 보고자 한다.

대상 및 방법

A. 연구대상

1999년 1월부터 1999년 8월까지 아주대학교 병원에 내원하여 조직학적으로 폐암을 진단 받은 85예와 결핵성 흉막염 13예 그리고 정상 대조군 20예를 대상으로 하였다. 대상환자 중 폐암 환자는 남자 64예, 여자 21예로 평균연령은 64.5±10.4세 (범위 : 29세-83세)였고, 악성 흉막액을 동반한 경우는 16예였다. 결핵성 흉막염 환자는 남자 9예, 여자 4예로 평균연령은 44.6±20.4세(범위 : 20세-77세)였고, 정상 대조군은 남자 11예, 여자 9예였으며 평균연령은 54.6±10.8세(범위 : 28세-71세)였다.

폐암은 기관지경, 세침흡인생검, 흉막생검 및 흉막액 세포진 검사 등을 통해 조직학적 진단을 하였고 1997년 New International Staging System의 TNM 분류[20]에 따라 병기를 결정하였다. 병기는 비소세포암에서 Ⅰ기 14예 (ⅠA 2예, ⅠB 12예), Ⅱ기 4예 (ⅡA 0예, ⅡB 4예), ⅢA기 6예, ⅢB기 16예, Ⅳ기 33예였으며, 소세포암에서는 제한기 (limited stage) 5예, 전이기(extensive stage) 7예였다. 조직세포형의 분류는 World Health Organization(WHO)의 분류[21]에 따랐으며 조직세포형은 비소세포암 73예, 소세포암 12예였고, 비소세포암은 편평상피암 35예, 선암 31예, 대세포암 3예, 미분화암 4예였다.

결핵성 흉막염의 진단은 다음 세 항목 중 하나 이상을 만족할 때로 규정하였다. 1) 객담도말에서 항산균이 동정되거나 배양검사에서 결핵균이 동정된 경우 2) 흉막생검 조직 소견에서 항산균 염색상 양성이거나 또는 건락 괴사를 동반한 만성 육아종성 염증 소견을 보일 때 3) 흉막액 검사에서 삼출액의 소견을 보이면서 세포분률에서 림프구 50% 이상, adenosine deaminase(ADA) 40 U/L 이상, carcinoembryonic antigen(CEA) 15 ng/ml 이하일 때로 규정하였다.

B. 방 법

1. 혈청 및 흉막액의 VEGF 농도 측정

폐암 환자와 결핵성 흉막염 환자, 정상 대조군에서 진공시험관에 정맥혈 5ml를 채취하여 3,000g에서 15분간 원심 분리하여 상층액을 분리한 후 VEGF 농도를 측정할 때까지 -70℃에서 냉동 보관하였다. 1차 채혈은 진단 당시 시행하고 2차 채혈은 1차 채혈 3개월 후에 시행하였다. 악성 흉막액을 동반한 폐암 환자와 결핵성 흉막염 환자에서 흉강천자를 통해 채취한 흉막액도 정맥혈과 같은 방법으로 원심 분리한 후 상층액을 냉동 보관하였다.

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

2. 결과 분석 방법

환자군과 정상 대조군의 검사자료에 대한 통계분석은 SPSS version 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하여 독립표본 t검정과 윌콕슨(Wilcoxon) 검정, 상관분석 및 분산분석 등을 시행하였고, 측정치는 평균±표준편차로 표기하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 폐암, 결핵성 흉막염 환자 및 정상 대조군의 혈청 VEGF 농도 비교

폐암 80예, 결핵성 흉막염 9예, 정상 대조군 20예에서 혈청 VEGF 농도를 측정하였다. 혈청 VEGF 농도는 폐암 환자에서 619.9±722.8 pg/ml, 결핵성 흉막염 환자에서 495.2±389.1 pg/ml 그리고 정상 대조군에서 215.9±191.1 pg/ml로 폐암 환자에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다(p=0.038). 폐암 환자와 결핵성 흉막염 환자(p=1.00) 및 결핵성 흉막염 환자와 정상 대조군(p=0.83) 사이에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

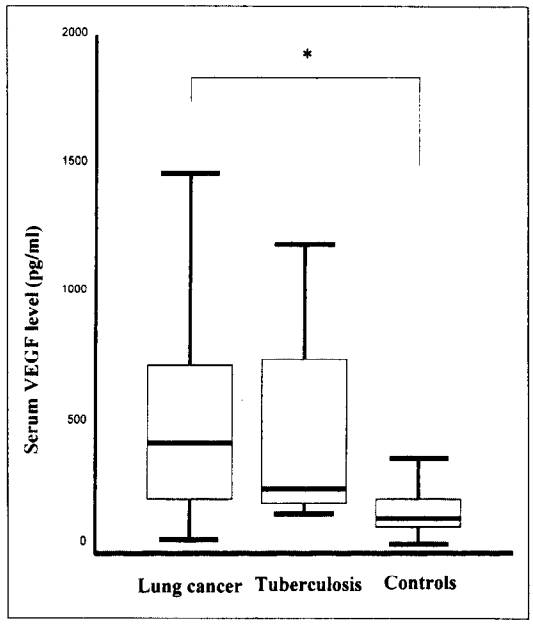

Fig. 1. Comparison of serum VEGF levels in patients with lung cancer, tuberculosis, and controls. The upper and lower quartiles and the median values are depicted as box plots. Whiskers indicate the 5th and 95th percentiles of VEGF values.
*p<0.05; lung cancer versus controls

2. 폐암 환자의 임상적 특성에 따른 혈청 VEGF 농도 비교

폐암 환자 80예에서 성별, 연령, 흡연력, 조직세포형, 병기 등에 따라 혈청 VEGF 농도를 비교하였다. 조직세포형에 따라서 비소세포암과 소세포암 사이에서 혈청 VEGF 농도의 유의한 차이는 없었고(p=0.47),

Table 1. Comparison of serum VEGF levels in patients with lung cancer according to their clinical features

	No.	Scrum VEGF (pg/ml)	P value
Sex			NS
female	20	701.9±1,012.8	
male	60	592.6±605.1	
Age			NS
<65	39	592.6±624.5	
≥65	41	645.9±812.3	
Smoking history			NS
smoker	64	658.5±786.3	
nonsmoker	16	478.9±358.4	
Histology			
NSCLC	69	596.4±742.4	
Squamous cell carcinoma	33	535.5±493.6	
Adcnocarcinoma	30	422.0±291.7	
Large cell carcinoma	3	1,771.1±1,463.8*	
Undifferentiated	3	1,835.8±2,563.7**	
SCLC	11	767.3±593.2	
Stage			NS
NSCLC			
ⅠA/ⅠB	14	532.3±598.7	
ⅡA/ⅡB	4	413.2±306.9	
ⅢA	6	426.5±293.1	
ⅢB	14	891.0±1,413.3	
Ⅳ	31	548.8±386.7	
SCLC			
Limited stage	4	386.9±137.4	
Extensive stage	7	984.6±652.3	

NSCLC non small cell lung cancer:SCLC small cell lung cancer:VEGF vascular endothelial growth factor:NS not significant

*$p<0.05$ versus squamous cell carcinoma and adenocareinoma

**$p<0.05$ versus squamous cell carcinoma and adenocarcinoma.

비소세포암 중 대세포암은 선암 및 편평상피암보다 혈청 VEGF 농도가 높았으며($p=0.007$, $p=0.015$), 미분화암은 선암 및 편평상피암보다 혈청 VEGF 농도가 유의하게 높았다($p=0.004$, $p=0.009$). 병기에 따른 혈청 VEGF 농도의 유의한 차이는 없었으나 소세포암에서 제한기보다 전이기에서 높은 경향을 보였고, 다른 임상적 특성들에 따른 혈청 VEGF 농도의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

3. 폐암 환자에서 치료 전후의 혈청 VEGF 농도 비교

폐암 환자 중 21예에서 치료시작 3개월 후 혈청 VEGF 농도를 측정하였다. 그 중 3예(ⅠA 1예, ⅠB 2예)는 근치적 절제술을 시행 받았고, 4예(ⅠB 1예, ⅢA 1예, ⅢB 2예)는 수술 후 항암보조요법을 시행 받았으며, 14예는 수술적 치료 없이 항암화학요법과 방사선치료를 병행하였다. 각 군에서 치료

Table 2. Comparison of serum VEGF levels before and after anticancer treatment in patients with lung cancer

	No.	Serum VEFG (pg/ml)		p value
		Pre-treatment	After 3 months	
Operation	3	426±303.2	330,8±200.4	NS
Operation and post-op adjuvant therapy	4	74.0±19.1	458.9±591.4	NS
Chemotherapy and/or radiotherapy	14	656.5±855.0	468.9±572.7	NS

전과 3개월 후의 혈청 VEGF 농도 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

4. 폐암 환자와 결핵성 흉막염 환자에서 흉막액내의 VEGF 농도 비교

악성 흉막액을 동반한 폐암 환자 16예와 결핵성 흉막염 환자 13예에서 흉막액의 VEGF 농도를 비교하였다. 폐암 환자의 흉막액 VEGF의 농도는 2,228.1±2,103.0 pg/ml이었고 결핵성 흉막염 환자는 897.6±978.8 pg/ml로 악성 흉막액에서 결핵성 흉막액에 비해 유의하게 높았다(p=0.035)(Fig. 2). 또한 흉막액의 VEGF/protein 비는 악성 흉막액에서 0.5±0.4이었고 결핵성 흉막액에서 0.2±0.2로 악성 흉막액에서 결핵성 흉막액에 비해 유의하게 높았다(p=0.039). 악성 흉막액을 동반한 폐암 환자의 혈청 VEGF 농도는 873.4±892.6 pg/ml로서 동일군에서 흉막액 VEGF 농도는 혈청 VEGF 농도 보다 5.1±5.3배로 유의하게 높았고(p=0.020) 결핵성 흉막염 환자의 경우는 혈청 VEGF 농도가 495.2±389.1 pg/ml로서 흉막액 VEGF가 2.7±3.6배 높았으나 혈청과 흉막액의 VEGF 농도는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.274).

5. 흉막액의 세포학적 및 생화학적 성상과 흉막액 VEGF 농도와의 관련성 분석

악성 흉막액을 동반한 폐암 환자 16예와 결핵성 흉막염 환자 13예에서 흉막액의 세포학적 및 생화학적 성

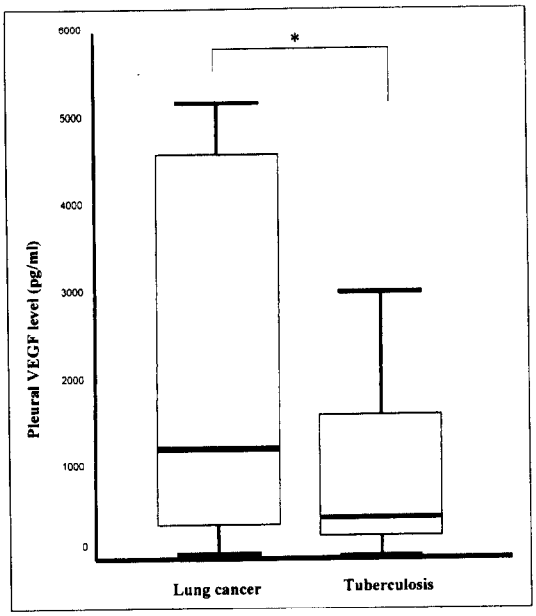

Fig. 2. Comparison of pleural VEGF levels in patients with lung cancer and tuberculosis. The upper and lower quartiles and the median values are depicted as box plots. Whiskers indicate the 5th and 95th percentiles of VEGF values. *p<0.05

상에 대한 검사를 시행하였다. 악성 흉막액에서 시행한 세포진 검사는 11예에서 양성이었고 5예에서 음성이었으며 각각의 흉막액 VEGF 농도는 2,222.7±2,181.9 pg/ml과 2,239.7±2,164.0 pg/ml로 세포진 양성 여부에 따라 유의한 차이가 없었다. 흉막액 VEGF 농도는 흉막액의 LDH 농도(r=0.70, p=0.003), 적혈구 수(r=0.75, p=0.001)와 유의한 상관관계가

Table 3. Correlation between pleural VEGF levels and laboratory parameters in patients with malignant pleural effusion

	Pearson's correlation coefficients	p value
pH	0.025	NS
Protein	0.370	NS
Glucose	-0.547	0.028
LDH	0.694	0.003
WBC count	-0.336	NS
RBC conut	0.750	0.001
ADA	0.292	NS
CEA	-0.163	NS

있었고, glucose 농도(r=-0.55, p=0.028)와는 유의한 역상관성이 있었다. 그 외 protein, CEA, 총백혈구 수, ADA 및 pH와는 상관성이 없었다(Table 3). 결핵성 흉막염 환자에서 흉막액의 VEGF 농도는 LDH 농도(r=0.57, p=0.044)와 유의한 상관관계를 나타냈고 다른 생화학적 지표들과는 상관관계가 없었다.

고 찰

혈관신생은 종양의 크기가 1-2mm 이후부터 성장에 있어 절대적으로 필요한 요소라고 보고되고 있고, 또한 주변 혈관으로 암세포가 파급되는 과정과 종양이 전이되는 과정에서도 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[2,11,22,23]. 혈관 신생 인자에는 여러 가지가 알려져 있으나 이중 VEGF는 ELISA 법으로 혈중치 측정이 가능하여 여러 종양에서 임상적 및 예후 평가 지표로서의 연구 결과가 보고되고 있다[1,2,6].

Takigawa 등[10]은 폐암 환자의 혈청 VEGF 농도가 정상 대조군보다 높았고 조직세포형, 병기, 원격전이 여부 등과는 관련이 없다고 보고하였다. Salven 등[6]은 소세포암에서 치료 전 혈청 VEGF 농도가 더 높았던 환자에서 치료 반응이 좋지 않고 예후가 불량한 으로 보고한 바 있다. 본 연구에서도 폐암 환자의 혈청 VEGF 농도가 정상 대조군에 비해 높았다. 그리고 혈청 VEGF와 임상적 특성과의 관련성에 대한 분석 결과는 측정치의 변이가 크고 전반적으로 유의성이 적은 결과가 나타났으나 조직세포형에 따른 혈청 VEGF 농도를 비교해보았을 때 비소세포암 중 대세포암과 미분화암 환자에서 편평상피암이나 선암에 비해 혈청 VEGF 농도가 더 높았다. 하지만 대세포암과 미분화암 환자군의 예수가 적어 그 의미를 설명하기는 어려우며 더 많은 예에서의 조사가 필요할 것으로 생각된다. 병기에 따른 비교에 있어서 혈청 VEGF는 비소세포암에서는 병기에 따라 유의한 차이가 없었으나 소세포암에서는 제한기에 비하여 전이기에서 높은 경향을 보였다. 소세포암의 예수가 적어서 더 많은 예에서의 추가적인 측정이 필요하겠지만 이 결과는 소세포암의 진행과 VEGF 농도와의 관련성을 제시해 준다고 할 것이다.

Yamamoto 등[1]은 유방암 환자에서 종양의 수술적 절제 후 혈청 VEGF 농도가 수술 전에 비해 감소하고 재발시 다시 증가하는 것으로 보고하였고 이러한 점은 종양 세포에서 VEGF가 생성된다는 것을 시사하는 결과로 해석하였다. 이러한 결과들에서 VEGF는 종양 환자의 예후 인자 및 추적 관찰 중 재발 여부를 평가할 수 있는 종양 표지자로서의 의의가 있는 것으로 제안되었다[1,6]. 본 연구에서는 3개월 후의 VEGF 측정치를 비교해 보았을 때 유의한 변화가 나타나지 않았다. 특히 전술한 바와 같이 종양세포에서 VEGF가 생성된다면 수술적 절제를 시행한 환자에서는 감소하는 결과가 예상되는데 실제로 유의한 감소가 없었다. 그러한 결과가 나타난 것은 수술적 치료를 시행한 환자들의 예수가 적었고 또한 수술적 치료를 시행한 7예 중 3예가 III기 이상으로 근치적 절제술이 시행되었다는 단정을 할 수가 없고 미세 전이가 존재했을 가능성을 배제할 수가 없기 때문으로 생각된다. 또한 2차 채혈의 시점이 수술 후 3개월로서 수술직후 종양제거에 따른 변화를 직접 비교하기는 다소 지연된

시기로 생각되며 잔유종양의 진행 및 전이의 가능성을 배제하기 어려울 수도 있을 것으로 생각된다. 실제로 근치적 절제술을 시행한 3예 중 2예는 수술 후 혈청 VEGF 농도가 감소하였으나 1예는 수술 후 3개월에 시행한 혈청 VEGF 농도가 증가되었고 후에 재발이 판명되었다. 그리고 항암화학요법 및 방사선 치료를 받은 환자들에 있어서도 유의한 변화가 없었는데 항암화학요법을 시행한 환자들에 있어서 완전 또는 부분 관해 된 환자가 거의 없었고 전반적으로 치료에 대한 반응이 불량했기 때문으로 생각된다. 그러므로 VEGF의 추적관찰이 유의성이 없는 것으로 단정할 수는 없겠으며, 향후 더 많은 예에서 근치적 절제술 여부의 확인과 예후 및 생존기간 등을 추적 관찰해서 전반적인 평가가 이루어진다면 유의한 결과를 기대할 수도 있을 것으로 사료된다.

여러 가지 종양의 악성 흉막액에서 VEGF가 증가하는 것으로 알려져 있고 혈청 농도에 비해서 수 배 높은 것으로 알려져 있는데[2,12,18] 본 연구에서도 폐암 환자에서 혈청치에 비해 흉막액 내의 VEGF가 5배정도 높게 나타났다. 이러한 결과에서 흉막액 내의 VEGF는 혈액에서 단순히 여과되어 나온 것이 아니라 국소적으로 과발현되어 생성이 증가하고 악성 흉막액의 생성에 어떠한 병인학적인 역할이 있다는 것을 시사한다고 할 것이다.

Cheng 등[18]의 보고에 의하면 악성 흉막액을 동반한 폐암 환자에서 흉막액의 VEGF 농도는 흉막액의 LDH와 유의하게 상관되며 이러한 결과는 두 지표가 염증반응을 반영하기 때문에 관련성이 있는 것으로 설명하였다. Yeo 등[24]은 흉막액의 VEGF가 단핵세포 및 대식세포수 등과 상관성이 있으나 다른 생화학적인 지표와는 상관성이 없는 것으로 보고한 바 있다. 본 연구에서도 흉막액의 VEGF는 흉막액의 LDH 농도, 흉막액의 glucose 농도, 적혈구 수와 상관성이 있는 것으로 나타났다. LDH가 염증반응을 반영하는 지표이기도 하지만 glucose와 함께 세포 특히 종양 부하량(tumor burden)을 나타내는 지표[26]가 될 수 있기 때문에 그러한 측면에서 의의를 찾을 수도 있을 것으로 생각된다. 또한 흉막액의 VEGF는 적혈구 수와 유의한 관련성이 나타났는데 이러한 사실은 혈관신생으로 인해 과도한 혈관생성 및 출혈 현상과 관련이 있는 것으로 추론할 수는 있겠으나 이에 대한 의의는 추가적인 연구와 검증이 필요한 것으로 사료된다. 본 연구에서는 이전의 보고[18,24]와는 달리 흉막액의 총백혈구 수, 각 백혈구 분획수 및 총단백질량 등과 관련성이 나타나지는 않았고 세포진 검사상 악성 세포의 유무와도 연관성이 없는 것으로 나타났다.

여러 가지 염증성 질환에서도 혈청 VEGF가 증가하는 것으로 알려져 있다[2,12,18]. Nauck 등[25]은 염증반응의 현상으로 platelet-activating factor나 platelet-derived growth factor 등 다양한 cytokine들에 의해 폐섬유아세포나 폐혈관 평활근세포 등에서 VEGF 유전자 발현이 증가한다고 보고하였으며, 이는 VEGF가 염증반응에 의해서도 생성이 될 수 있다는 것을 시사한다. Takigawa 등[10]은 폐렴, 결핵, 만성 폐쇄성 폐질환 등의 염증성 질환에서 혈청 VEGF가 증가하나 종양보다는 낮은 값을 보이는 것으로 보고한 바 있다. Matsuyama 등[19]은 결핵, Crohn 병 등의 육아종성 질환에서 혈청 VEGF 농도가 증가한다고 보고하였고, 이때 대식세포가 여러 가지 cytokine과 함께 VEGF를 분비하여 T-세포를 불러들여 염증반응과 혈관신생 등을 유발한다고 보고하였다[10]. 본 연구에서는 결핵 환자와 정상 대조군과의 혈청 VEGF 농도 비교에 있어서는 환자 예수가 적고 변이가 커서 통계적 유의성에 도달하지는 못 하였으나 결핵 환자에서 정상 대조군에 비하여 높은 경향을 보였고 폐암 환자와 결핵 환자 사이에는 혈청 VEGF 농도가 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

흉막액에 있어서 VEGF 농도는 여출액에 비하여 삼출액이 높으며, 삼출액 중에서는 악성 흉막액이 양성 염증성 흉막액보다 더 높은 것으로 보고된 바 있으나[18] 결핵성 흉막염에서 흉막액의 VEGF 농도에 대해서는 거의 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 폐암의 악성 흉막액 VEGF 농도가 결핵성 흉막액보다 유의하게 높았다. 하지만 두 군간에 중복되는 범위가 넓고

편차가 커서 독립적인 감별진단 지표로서는 미흡한 것으로 사료되며, 진단에 있어서 보조적인 지표로 이용될 가능성은 있는 것으로 생각된다. 결핵성 흉막액의 VEGF 농도는 여출액과의 비교를 하지는 못하였지만 이전의 보고들에서 알려진 여출액에서의 VEGF 농도보다는 높은 결과가 나와서 결핵성 흉막염에서도 VEGF의 생성이 항진되어 있는 것으로 추정이 된다.

결론적으로 본 연구에서 VEGF는 폐암의 악성 흉막액 형성에 국소적인 역할을 하는 것으로 나타났으며, 종양 부하량과의 관련성을 보인 점은 의의 있는 결과로 사료된다. 결핵 및 결핵성 흉막염에서도 VEGF의 생성이 증가하는 것으로 사료되나 생성기전이나 병인학적인 역할과 임상적 의의에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

요 약

연구배경 :

혈관신생은 종양의 성장과 주변 조직으로의 침습 및 전이에 필수적이다. 혈관신생을 촉진하는 인자 중 하나인 VEGF는 여러 종양에서 혈중 농도가 증가하며 임상적 소견 및 예후 등과도 관련이 있는 것으로 알려져 있고 또한 최근에는 흉막액 VEGF 측정의 의의와 유용성이 보고되고 있다. VEGF는 염증성 질환에서도 증가하는 것으로 알려져 있으나 결핵에 있어서의 보고는 매우 드물다. 본 연구는 폐암과 결핵성 흉막염 환자에서 혈청과 흉막액의 VEGF 농도를 측정하여 병인학적 및 임상적 의의를 알아보고자 한다. 또한 폐암 환자에서 치료 반응 및 경과에 따른 VEGF 농도의 변화 양상을 관찰하여 종양 표지자로서의 임상적 의의를 평가해 보고자 한다.

방 법 :

폐암 환자 85예와 결핵성 흉막염 환자 13예, 정상 대조군 20예에서 혈청과 흉막액을 채취하여 enzyme-linked immunosorbent assay 법으로 VEGF 농도를 측정하여 각 군간의 비교 및 임상적 소견과의 비교분석을 하였다.

결 과 :

폐암 환자(619.9±722.8pg/ml)에서 정상 대조군(215.9±191.1pg/ml)에 비해 혈청 VEGF 농도가 높았다. 폐암의 조직세포형에 따라서는 대세포암과 미분화암에서 편평상피암과 선암에 비해 혈청 VEGF 농도가 높았으며, 환자의 다른 임상적 소견에 따라서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 악성 흉막액을 동반한 폐암 환자(2,228.1±2,103.0 pg/ml)에서 결핵성 흉막염 환자(897.6±978.8 pg/ml)에 비해 흉막액 VEGF 농도가 높았다. 악성 흉막액에서 VEGF 농도는 흉막액의 적혈구 수($r=0.75$), LDH($r=0.70$), glucose($r=-0.55$) 등과 상관성이 있었다.

결 론 :

폐암 환자에서 VEGF의 혈청 농도가 증가되어 있으며 특히 악성 흉막액 내의 VEGF는 혈청에 비해 고농도를 보였고 결핵성 흉막액에서보다 높게 나타나 악성 흉막액의 형성에 병인학적인 역할을 시사하였다. 악성 흉막액의 VEGF 농도는 흉막액의 LDH, glucose, 적혈구 수 등과 상관성이 나타나 종양 부하량(tumor burden)의 유의한 지표로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Yamamoto Y, Toi M, Kondo S, Matsumoto T, Suzuki H, Kitamura M et al : Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients. Clin Cancer Res 1996;2:821-6
2. 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 nonmalignant discase. Cancer 1999;85:178-86
3. Moscatelli D, Rifkin DB : Membrane and matrix localization of proteases : a common theme in tumor cell invasion and angiogenesis. Biochim Biophys Acta 1988;948:67-85

4. Folkman J : Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 1985;43:175-203
5. Giatromanolaki A, Koukourakis M, Fox S, Whitehouse R, Talbot DC, Harris AL et al : Prognostic value of angiogenesis in operable non-small cell lung cancer. J Pathol 1996;179:80-8
6. Salven P, Ruotsalainen T, Mattson K, Joensuu H : High pre-treatment serum level of vascular endothelial growth factor is associated with poor outcome in small-cell lung cancer. Int J Cancer 1998;79:144-6
7. Ferrara N : Vascular endothelial growth factor. Eur J Cancer 1996;32A:2413-22
8. Folkman J : Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Mat Med 1995;1: 27-31
9. Ferrara N, Davis-Smyth T : The biopsy of vascular endothelial growth factor. Endoc Rev 1997; 18:4-25
10. Takigawa N, Segawa Y, Fujimoto N, Hotta K, Eguchi K:Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. Anticancer Res 1998;18:1251-4
11. O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP et al : Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2000;82: 1427-32
12. Yanagawa H, Takeuchi E, Suzuki Y, Ohmoto Y, Bando H, Sone S : Vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusion associated with lung cancer. Cancer Immunol Immunother 1999;48:396-400
13. Toi M, Hoshina S, Takayanagi T, Tominaga T : Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer. Cancer Res 1994;85:1045-9
14. Plate KH, Breire G, Weich HA, Risau W : Vascular endothelial growth factor is a potential tumor angiogenesis factor in human glioma in vivo. Nature 1992;359:845-8
15. Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Senger DR et al : Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinoma of gastrointestinal tract. Cancer Res 1993; 53:4727-35
16. Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Dvorak HF et al : Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinoma. Am J Pathol 1993; 143:1255-62
17. Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramarkrishnan S : Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. Cancer Res 1994;54:276-80
18. Cheng DS, Rodriguez RM, Perkett EA, Rogers J, Bienvenu G, Lappalainen U et al : Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. Chest 1999;116:760-5
19. Matsuyama W, Hashiguchi T, Matsumuro K, Iwami F, Hirotsu Y, Kawabata M et al : Increased serum level of vascular endothelial growth factor in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1120-2
20. Mountain CF : Revision in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111: 1710-7
21. Yesner R : International Histological Classification of Tumors. Geneva, World Health Organization, 1982

22. Yano T, Tanikawa S, Fujie T, Masutani M, Horie T : Vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2000;36:601-9
23. Folkman J : The role of angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol 1992;3:65-71
24. Yeo KT, Wang HH, Nagy JA : Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in guinea pig and human tumor and inflammatory effusion. J Cancer Res 1993;58: 2912-8
25. Nauck M, Roth M, Tamm M : Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. Am J Respir Cell Mol Biol 1997;16:398-406
26. Siciliano MJ, Bordelon-Riser ME, Freedman RS, Kohler PO : A human trophoblastic isoenzyme (lactate dehydrogenase-Z) associated with choriocarcinoma. Cencer Res 1980;40:283-7