

가와사끼병에서 관상동맥류 발생에 관한 혈청 Vascular Endothelial Growth Factor의 임상적 의의

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

박민혁 · 정혜림 · 양주희 · 심정연 · 김덕수 · 심재원 · 박문수

Serum Vascular Endothelial Growth Factor as a Predictive Risk Factor for the Occurrence of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease

Min Hyuk Park, M.D., Hye Lim Jung, M.D., Ju Hee Yang, M.D., Jung-Yeon Shim, M.D.
Deok Soo Kim, M.D., Jae Won Shim, M.D. and Moon Soo Park, M.D.

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

Purpose : Kawasaki disease is an acute systemic vasculitis of unknown etiology with a predilection for the coronary arteries. Vascular endothelial growth factor(VEGF) is a cytokine which promotes vascular permeability and angiogenesis. We investigated serum VEGF(sVEGF) levels in Kawasaki disease to determine whether sVEGF level can be used as a risk factor to predict the occurrence of coronary artery lesions(CAL) in Kawasaki disease.

Methods : We measured sVEGF levels in 11 patients with Kawasaki disease in acute phase(patient group)and 11 normal children(control group) by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) method. We investigated the relationship between sVEGF levels and the lumen diameters of coronary artery and other potential CAL risk factors; duration of fever, hemoglobin, WBC counts, platelet counts, ESR, CRP and LDH levels.

Results : SVEGF levels of patients in the acute phase of Kawasaki disease(mean 847.9 ± 495.7 pg/mL) were significantly higher than that of normal controls(mean 279.9 ± 150.6 pg/mL; $P < 0.05$). SVEGF levels showed significant positive correlation with the lumen diameters of the coronary artery($P < 0.05$, $r_s = 0.75$) in the patient group. There was no significant correlation between sVEGF levels and duration of fever or other laboratory measurements.

Conclusion : Our results support the notion that sVEGF level may be considered as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:811-816)

Key Words : Kawasaki disease, Coronary artery lesion, VEGF

서 론

가와사끼병은 소아기의 대표적 급성 열성 전신형 혈관염으로 임상적으로 지속되는 고열, 손발의 경성 부종 및 홍조, 피부의 부정형 발진, 결막 충혈, 입술 및 입안의 변화(입술의 홍조 및 균열, 딸기 모양의 혀, 구강 점막의 발적), 비화농성 경부 림프절

종창 등의 증상을 보인다. 치료를 받지 않은 가와사끼병의 약 20-25%에서 관상동맥의 확장, 관상동맥류, 심낭 삼출, 심근염 등의 심혈관 합병증이 발생하고, 이는 심근 경색증 또는 급사의 원인이 되기도 한다^{1,2)}. 병리학적으로는 전신의 다양한 기관에 분포하는 중간 크기 혈관을 주로 침범하는 혈관염으로 소동맥, 소정맥 및 모세혈관의 확장과 혈관 내피세포와의 광범위한 부종을 보이고, 전자 현미경학적으로는 혈관 내피세포의 틈새(gap)형성과 창남술(fenestration)이 관찰된다^{3,4)}.

아직 가와사끼병의 병인론에 대하여 확실히 밝혀져 있지 않지만 급성기에 다핵구, 단핵구, T 림프구 및 B 림프구를 포함한 백혈구의 증식과 알파 중양괴사인자(tumor necrosis factor- α ,

본 연구는 2002년 효석의학 연구비에 의해 수행되었음.

접수 : 2003년 4월 16일, 승인 : 2003년 6월 10일

책임저자 : 정혜림, 성균관대 강북삼성병원 소아과

Tel : 02)2001-2204 Fax : 02)2001-2199

E-mail : jungped@samsung.co.kr

TNF- α), 감마 인터페론(interferon- γ , IFN- γ), 인터루킨-1, 6, 8(interleukin-1, 6, 8, IL-1, 6, 8) 등의 여러 가지 사이토카인들의 혈청 내 증가가 관찰되므로 이를 통한 면역 기전의 활성화가 발생에 관여하리라 생각되고 있다⁵⁻⁸⁾.

혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 단핵구, 다핵구, 평활근 세포와 기타 상피 세포들에 의하여 분비되는 heparin 결합 당단백질로서 혈관 투과성 인자(vascular permeability factor)라고도 하며, 혈관 내피세포에 직접 작용하여 혈관 내피세포의 증식 및 혈관 신생을 향진시키고 혈관 투과성을 증가시켜 조직에 부종을 일으키는 작용을 한다고 알려져 있다. 또한 VEGF는 혈장 섬유소원의 혈관 외 유출을 유도하고 섬유소 침착을 향진시킴으로서 세포외 기질(extracellular matrix)의 변화를 야기한다고 알려져 있다. 이미 VEGF는 여러 악성 종양의 발생 및 전이 과정과 류마티오이드 관절염과 같은 염증성 질환에서 혈관 신생과 염증 반응에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다. 저자들은 가와사키병의 병리학적 소견에 주목하여 볼 때에 가와사키병에서도 VEGF는 혈관염의 발생에 중요한 역할을 할 것이며, 혈청 VEGF 농도는 혈관염의 심한 정도 및 면역 기전 활성화 정도를 반영하고 특히 관상동맥 질환의 유의한 예측인자로서 가능성이 높다고 추정할 수 있었다⁹⁻¹²⁾. 그러므로 저자들은 가와사키병에서 혈청 VEGF 농도를 측정 후 관상동맥류 등 심혈관계 합병증 발생과 발열 기간, 백혈구 수, 혈소판 수, 적혈구침강속도, C-반응단백 등의 임상적 위험 인자들과의 상관관계를 조사하여 그 임상적 의의를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 11월부터 2002년 3월까지 강북삼성병원 소아과에서 가와사키병으로 입원 치료를 받은 11례의 환자를 대상으로 하였으며, 같은 기간동안 건강 검진을 위해 소아과 외래를 방문하였던 건강한 어린이 11명을 대조군으로 하였다(Table 1). 가와사키병의 진단은 일본의 Kawasaki Disease Research Committee와 미국의 Centers for Disease Control의 진단기준에 의하여 5일 이상 지속되는 발열(액와부에서 측정시 37.5°C 이상인 경우)과 경부의 비화농성 림프절염, 구강점막의 변화, 피부의 비

Table 1. Clinical Characteristics of Kawasaki Disease Patients and Normal Controls

	Kawasaki group (n=11)	Control group (n=11)	P value
Sex(Male : Female)	5 : 6	4 : 7	NS
Age(years)	3.2±1.2	3.3±1.4	NS
Duration of fever(days)	5.8±1.9	No fever	<0.05

NS : not significant

정형성 발진, 양측 비삼출성 결막 충혈, 수축 변화의 5가지 중 4가지 이상을 만족하거나, 심장 초음파 검사상 관상동맥 병변이 있는 경우에는 위의 4가지 이상만 만족하여도 포함시켰다. 환자군은 모두 진단 직후 정주용 인 감마글로부린(IVGG)을 2 g/kg/일의 용량으로 1일간 투여 받았으며, 아스피린을 급성기에는 80-100 g/kg/일의 용량으로, 열이 떨어진 후에는 10 mg/kg/일의 용량으로 함께 경구 투여하였다.

2. 방 법

1) 혈액 채취

환자군은 입원 당일 IVGG 투여 전 정맥 혈액을 채취하여 30분 이내에 원심 분리한 혈청을 -70°C에 보관하였으며, 이와 동시에 말초 혈액 검사, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 젖산 탈수소 효소(lactic dehydrogenase, LDH)를 측정하였다. 환자군 11명 중 5명은 발열이 회복된 후 1차례 더 혈액을 채취하였다. 환자군은 모두 발병 7일에서 14일 사이에 심장 초음파 검사를 시행하여 관상동맥 내경을 측정하였으며, 관상동맥 내경이 5세 미만에서 3 mm, 5세 이상에서 4 mm 이상이거나 주위 관상동맥 내경의 1.5배 이상 확장된 분절이 존재하거나 불규칙한 내면을 보이는 경우를 관상동맥류(coronary artery lesion, CAL)로 진단하였다¹³⁾. 대조군은 건강 검진을 위하여 채혈한 혈액을 채혈 당일 원심 분리 후 -70°C에 보관하였다.

2) 혈청 VEGF 측정

-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 측정하였으며, 이 검사법으로 검출 가능한 VEGF의 최소 농도는 9.0 pg/mL이었다.

3) 통계 분석

자료의 통계학적 처리는 SPSS(ver10.0) 통계 프로그램을 이용하여 두 표본의 평균치에 대한 차이는 Mann-Whitney U test로 검정하였고, 여러 인자들과 혈청 VEGF 농도 사이의 상관관계는 Pearson test로 분석하였다. 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계적 유의수준은 P값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

가와사키병 환자군과 정상 대조군의 평균 연령은 각각 3.2±1.2세와 3.3±1.4세이었고, 남녀 비는 각각 5:6과 4:7로서 두 군간의 유의한 차이는 없었으며, 환자군의 평균 발열기간은 5.8±1.9일이었다(Table 1). 환자군의 입원 당일 시행한 혈액 검사 결과를 보면 혈색소치는 11.0±0.8 g/dL, 백혈구 수는 15,033±5,848/mm³, 혈소판 수는 384±128×10³/mm³, ESR은 42.3±27.3 mm/hr, CRP는 7.4±6.7 mg/dL, LDH치는 495.7±92.8

Table 2. Laboratory Data and Mean Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) in Kawasaki Disease Patients and Normal Controls

	Kawasaki disease patients (n=11)	Normal control (n=11)	P value
WBC(/mm ³)	15,033±5,848	8,217±1,466	<0.05
Hemoglobin(g/dL)	11.0±0.8	12.0±0.8	<0.05
Hematocrit(%)	32.2±2.2	35.0±2.3	<0.05
Platelet(/mm ³)	384±128×10 ³	276±116×10 ³	<0.05
CRP(mg/dL)	7.4±6.7	—	—
ESR(mm/hr)	42.3±27.3	—	—
LDH(IU/L)	495.7±92.8	—	—
VEGF(pg/mL)	847.9±495.7	279.9±150.6	<0.05

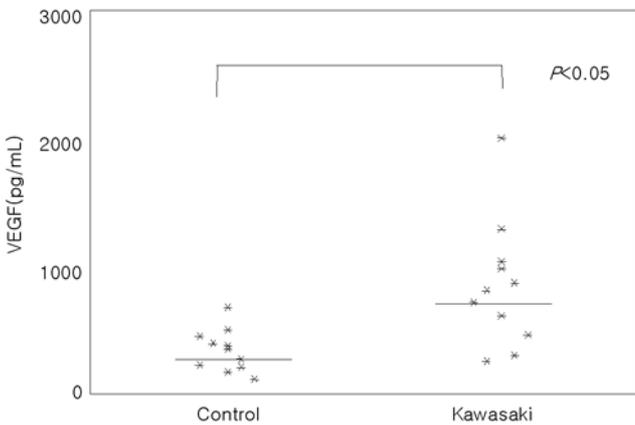


Fig. 1. Serum vascular endothelial growth factor(VEGF) levels in Kawasaki disease(KD) patients and normal controls. The sVEGF levels in KD group were significantly higher as compared with control group.

IU/L로, 대조군의 혈액 검사 결과와 비교 시 유의한 차이를 보였다(Table 2).

혈청 VEGF 농도를 정량해 본 결과 환자군은 847.9±495.7 pg/mL이었고, 대조군은 279.9±150.6 pg/mL이었으며, 대조군에 비하여 환자군에서 유의하게 높았다($P < 0.05$)(Fig. 1). 환자군 중 두 번 채혈이 가능하였던 5명의 급성기 VEGF 농도는 913.1±662.6 pg/mL이었고, 발열이 회복된 아급성기 VEGF 농도는 1,086.2±624.7 pg/mL로서 급성기와 아급성기 두 시기에서 다 높게 측정되었다. 환자군 중 CAL이 있었던 5명의 평균 VEGF 농도는 1,059.2±573.8 pg/mL이었고 CAL이 없었던 6명의 평균 VEGF 농도는 671.9±382.5 pg/mL이었으며, CAL이 있었던 환자군에서 더 높게 측정되었지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 혈청 VEGF 농도와 관상동맥 내경간의 상관관계를 조사해 본 결과 VEGF 농도가 높을수록 관상동맥의 내경이 유의하게 증가하였다($P < 0.05$, $r_s = 0.75$)(Fig. 2).

또한 혈청 VEGF 농도와 발열기간 및 입원 당일의 다른 혈액검사 수치와 비교해 본 결과 혈청 VEGF 농도와 발열 기간, 혈색소치, 백혈구 수, 혈소판 수, ESR, CRP, LDH치 간에 의미

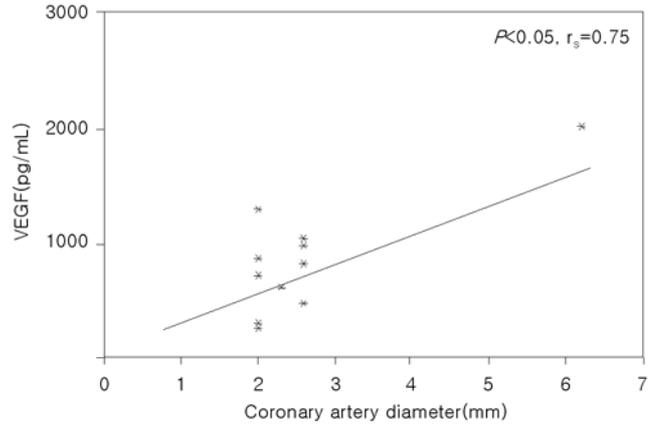


Fig. 2. Correlation between serum levels of vascular endothelial growth factor(VEGF) and coronary artery diameter.

있는 상관관계는 없었다.

고 찰

가와사키병은 1967년 일본에서 처음 보고 된 후로 세계적인 분포를 보이고 있으며, 북미에서는 연평균 인구 10만명당 11명이 발생하고 일본에서는 연평균 인구 10만명당 90명이 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 점차 발생률이 증가하고 있는 추세이다^{1,2)}. 국내에서도 1973년 박 등¹⁴⁾ 의해 처음 보고된 이후 해마다 발생률이 증가하고 있으며, 주로 4세 미만의 영유아에 흔하여 약 80% 정도를 차지하고, 남녀비는 1.6:1로서 여자에 비해 남자에서 높은 발생빈도를 보인다고 하였다¹⁵⁾.

또한 이 질환은 최근에 들어 소아 연령에서 가장 흔한 2차성 심장 질환의 원인으로 부각되고 있다. 적절히 치료받지 못한 가와사키병 환자의 약 20-25%에서 관상동맥에 합병증이 생기고, 아스피린과 고용량 감마글로부린 정맥 주입 치료 후에도 약 10-15%에서 관상동맥류가 발생하며^{16,17)}, 이는 심근 경색증 또는 심부전증의 원인이 되기도 한다. 가와사키병의 약 1%에서 사망까지 이르게 되며, 가장 주요한 사망 원인은 관상동맥 합병증이다^{1,2)}. 이러한 관상동맥 합병증 발생의 위험인자로는 1세 미만의 연령, 성별(남성), 발열 기간, 고용량 감마글로부린 정맥 주입 치료 시작 후 발열 지속 기간, 백혈구 증가증, 혈소판 증가증, 빈혈, CRP의 증가, 저 알부민혈증, 간 효소(AST, ALT)치의 증가 등¹⁸⁾이 알려져 있다. 특히 거대 관상동맥류 발생의 위험 인자로는 저칼륨혈증과 CRP의 상승이 알려져 있다.

가와사키병의 원인에 관하여는 아직 정확히 밝혀져 있지 않았으나 역학적 관찰을 통해 포도상구균, 연쇄상구균, rickettsia, Epstein-Barr 바이러스, retrovirus 등의 감염이 관련되어 있을 것으로 보고되었으며¹⁹⁻²²⁾, 현재도 병원론에 관하여 많은 연구가 진행 중이지만 아직 견해가 일치되고 있지 않다. 최근에 가와사키병의 급성기에 활성화된 헬퍼 T 림프구와 대식세포/단핵구의 증가²³⁾ 그리고 여러 가지 사이토카인들⁶⁻⁸⁾의 혈청내 증가가 관찰

되므로 면역 기전의 활성화가 발생에 관련되어 있을 것으로 추정되고 있다.

가와사키병은 진단적 가치를 가지는 검사 방법이 없기 때문에 5일 이상 지속되는 발열, 경부 림프절염, 편도 인후 발적, 피부의 비정형성 발진, 손발의 부종과 낙설, 결막 충혈 등의 임상증상에 기준하여 진단하나, 이러한 증상들은 여러 다른 감염성 질환에서도 나타날 수 있고, 모든 특징적 임상 양상을 충족하지 않는 비정형적인 가와사키병도 있으므로 임상 증상만을 가지고 조기 진단을 하는 것은 쉽지 않다^{15, 24, 25}. 최근에는 가와사키병에서 증가되는 여러 사이토카인 중 일부를 측정하여 가와사키병의 조기 진단과 관상동맥 합병증을 예측하는 인자로서 사용하려는 많은 연구가 있었다. Matsubara 등²⁶은 가와사키병 환자군에서 TNF, interleukin 2 receptor(IL-2R), IFN- γ 등이 정상 대조군에 비하여 증가되어 있으며, 또한 관상동맥 합병증이 동반된 가와사키병 환자군에서 관상동맥 합병증이 동반되지 않은 가와사키병 환자군에 비해 더 높게 측정된다고 보고하였다. Donald와 Leung²⁷에 의하면 가와사키병에서는 비정상적으로 활성화된 면역기전에 의하여 활성화된 헬퍼 T 림프구와 다클론성 B 림프구의 증식이 일어나고 이 때 증가된 면역세포들은 다시 사이토카인을 분비하여 혈관 내피세포에 대한 자가 항체와 혈관 내피세포의 항원 발현을 증가시켜 전신성 혈관염과 관상동맥 합병증이 발생된다고 추정하였다. 그러나 Shiller 등²⁸에 의하면 수용성 E-셀렉틴, 수용성 세포간 부착분자-1 등 백혈구의 혈관이동에 관여하는 사이토카인은 가와사키병 환자군에서 건강한 대조군에 비해 증가되어 있는 것이 관찰되었으나, 그 외 열성 질환군에 비하여서는 유의하게 증가되어 있지 않았다고 보고하였다.

VEGF는 1983년 Senger 등²⁹이 종양세포에서 혈관 투과성 인자의 존재를 처음 기술한 이후 많은 연구가 이루어졌고 특히 최근 몇 년간에 관심이 집중되어 왔다. VEGF는 단핵구, 다핵구, 평활근 세포와 기타 상피 세포들에 의하여 분비되는 사이토카인으로서 혈관 내피세포에 특이하게 직접 작용하는 강력한 혈관 내피세포 성장인자이다. VEGF는 34-43 kDa의 당단백질로 VEGF 유전자에 의하여 encode된 mRNA의 복식 스플라이싱에 의하여 만들어진 4개의 상동형태(VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆)로 존재하며, 그 중 VEGF₁₆₅가 가장 흔하고 혈관신생에 가장 중요한 상동형태로 알려져 있다³⁰. VEGF는 혈관 내피세포 상에 존재하는 VEGF 특이 티로신 키나제 수용체인 VEGFR-1(Flt-1)과 VEGFR-2(Flk-1/KDR)와의 결합을 통하여 혈관 내피세포에 작용하는 강력한 혈관 신생(angiogenesis) 인자이자 전염증성 사이토카인이다. 혈관 형성에는 중배엽성 전구체로부터 혈관 내피세포가 새로 발생하는 혈관신생과 이미 존재하는 혈관으로부터 생성되는 혈관생성의 두 과정이 있으며, VEGF는 혈관 내피세포의 생존, 증식, 이동 및 tube 형성을 증가시킴으로서 혈관신생과 형성 두 과정에 모두 관여한다. 또한 VEGF는 전염증성 사이토카인으로서 백혈구가 혈관 내피세포에 결합 시에 필요한 부착 물질을 유도하고 혈관 내피세포의 투과성

을 증가시키는 기능이 있다. 그러므로 VEGF는 발생기 태아의 혈관 형성, 상처의 치유, 양성 및 악성 종양의 증식 및 전이, 염증성 질환 등에서 혈관 형성의 조절에 중요한 역할을 하며, 특히 저산소증에 의하여 발현이 증가되는 저산소 유도성 혈관신생인자로서 허혈성 조직에서 혈관 신생의 조절에 매우 중요하다^{10, 31, 32}. 가와사키병은 전신적인 혈관염으로 급성기와 아급성기에는 혈관 내피세포와 평활근세포의 염증과 부종이 관찰되며, 아급성기에 혈관들은 벽이 약해져 늘어나며 일부에서 동맥류가 생기고 혈전이 생기기도 하며, 회복기에는 손상된 혈관들이 점차적으로 섬유화되고 내피의 증식이 발생하여 시간이 경과됨에 따라 혈관의 협착 또는 폐쇄가 관찰되므로, 최근에 가와사키병의 혈관염과 부종의 발생, 특히 관상동맥류 발생에 VEGF가 관여하리라는 추정에 시행된 몇몇 연구 보고가 있었다⁹⁻¹². 김 등³³의 국내 연구 보고에서 61명의 급성기 가와사키병 환자군에서 발열을 동반하는 다른 염증성 질환 대조군에 비하여 혈청 VEGF 농도가 유의하게 증가되어 있다고 하였으며, Terai 등⁹은 관상동맥 합병증을 동반하지 않은 30명의 급성기 가와사키병 환자를 대상으로 한 연구에서 20명의 대조군(14명의 선천성 심장병 환자와 6명의 열성 호흡기 질환 환자)에 비하여 가와사키병 환자군에서 혈청 VEGF 농도가 유의하게 증가되어 있었고, 특히 피부 발진과 손발의 부종이 나타난 시기에 혈청 VEGF 농도가 높았으며, 혈청 VEGF 농도는 혈청 전환성장인자- β 1 농도와 높은 상관관계를 보였으나 감마 글로부린 치료 여부, CRP 또는 TNF- α 농도와는 유의한 관계를 보이지 않았다고 보고하였다. 가와사키병 환자를 대상으로 VEGF와 관상동맥 합병증 발생 간의 연관성을 보고자 한 연구들도 있었는데, Ohno 등⁵이 66명의 가와사키병 환자를 대상으로 시행한 연구 결과를 보면 가와사키병 환자군의 급성기에 혈청 VEGF 농도가 대조군(18명의 급성 감염 환자와 18명의 정상 어린이)에 비하여 유의하게 증가되었다가 회복기에는 거의 측정되지 않을 정도로 감소되었다고 하였으며, 급성기 혈청 VEGF 농도를 발열 기간 및 혈청 알부민 치와 함께 관상동맥류 발생을 예측할 수 있는 유의한 예후 인자로 보고하였다. 그러나 가와사키병에서 VEGF의 역할은 아직 완전히 규명되어 있지 않다.

저자들도 가와사키병의 혈관염 발생 및 관상동맥 질환 합병증 발생에 VEGF의 역할을 알아보려고 본 연구를 시행하였다. 본 연구에서 혈청 VEGF 농도를 측정해 본 결과 가와사키병 급성기 환자군에서 정상 대조군에 비하여 유의하게 높았으므로 가와사키병에서 혈청 VEGF 농도의 진단학적 가치를 확인할 수 있었고, 발열이 회복된 아급성기에도 혈청 VEGF 농도는 높게 유지되었으므로 가와사키병의 급성기부터 아급성기에 걸쳐서 VEGF가 관여하리라고 추정되었으며, 급성기 가와사키병에서 혈청 VEGF 농도는 발열 기간, 혈색소치, 백혈구 수, 혈소판 수, ESR, CRP, LDH치와는 연관성 없는 독립적인 인자임을 알 수 있었다. 또한 혈청 VEGF 농도가 관상동맥류 합병증 발생의 유의한 예측인자로서 가능성이 있는지 알아보려고 CAL이 있었던 환자

군과 CAL이 없었던 환자군에서 혈청 VEGF 농도를 비교해 본 결과 평균 VEGF 농도가 1,059.2 pg/mL 대 671.9 pg/mL로 CAL이 있었던 환자군에서 더 높게 측정되었지만 환자군의 수가 적은 관계로 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나 혈청 VEGF 농도와 관상동맥 내경간의 상관관계를 조사해 본 결과 통계학적으로 유의있는 연관성을 관찰할 수 있었으므로 혈청 VEGF 농도가 가와사끼병에서 관상동맥류 합병증의 발생을 예측할 수 있는 지표로 사용되어 질 수 있는 가능성을 보여주었다. 비록 본 연구의 대상 환자군 및 대조군 수가 적어서 확정적인 결과를 도출하지 못 하였으나, 가와사끼병에서 혈청 VEGF 농도의 측정은 가와사끼병의 조기진단과 비정형 가와사끼병의 감별진단, 그리고 관상동맥류 합병증 발생 예측에 유용한 지표로 이용될 수 있을 것으로 결론지을 수 있었으며, 앞으로 통계학적 유의성을 높이기 위하여 많은 수의 증례를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각되었다.

요 약

목적 : 저자들은 가와사끼병의 혈관염 발생 및 관상동맥 질환 합병증 발생에 있어서 VEGF의 역할을 알아보고자 가와사끼병에서 혈청 VEGF 농도를 측정 후 관상동맥류 등 심혈관계 합병증 발생과 다른 임상적 위험 인자들과의 상관관계를 조사하여 그 임상적 의의를 밝히고자 하였다.

방법 : 2001년 11월부터 2002년 3월까지 강북삼성병원 소아과에서 가와사끼병으로 입원 치료를 받은 11례의 환자와 건강 검진을 위해 소아과 외래를 방문하였던 건강한 어린이 11명을 대상으로 ELISA 방법으로 혈청 VEGF 농도를 측정하여 두 군 사이를 비교하였으며, 관상동맥 내경, 발열 기간, 혈색소치, 백혈구 수, 혈소판 수, ESR, CRP, LDH치와의 상관관계를 조사하였다.

결과 :

1) 평균 혈청 VEGF 농도는 정상 대조군에서 279.9±150.6 pg/mL, 가와사끼병 환자군에서 847.9±495.7 pg/mL으로 대조군에 비해 가와사끼병 환자군에서 유의하게 높았다($P<0.05$).

2) 환자군 중 두 번 체열이 가능하였던 5명의 급성기 VEGF 농도는 913.1±662.6 pg/mL이었고, 발열이 회복된 아급성기 VEGF 농도는 1,086.2±624.7 pg/mL로서 급성기와 아급성기 두 시기에서 모두 높게 측정되었다.

3) 환자군 중 관상동맥류(CAL)가 있었던 5명의 평균 VEGF 농도는 1,059.2±573.8 pg/mL이었고, CAL이 없었던 6명의 평균 VEGF 농도는 671.9±382.5 pg/mL이었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

4) 혈청 VEGF 농도와 관상 동맥의 내경 간에 유의한 상관관계를 보였다($P<0.05$, $r_s=0.75$).

5) 혈청 VEGF 농도와 발열기간, 혈색소치, 백혈구 수, 혈소판 수, ESR, CRP, LDH치 사이에 유의있는 상관관계는 관찰되지 않았다.

결론 : 가와사끼병에서 혈청 VEGF 농도의 측정은 가와사끼병의 진단과 관상동맥류 합병증 발생 예측에 유용한 지표로 사용될 수 있으리라 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of fingers and toes. *Arerugi* 1967;16:178-222.
- 2) Kato H, Ichinose E, Yoshioka F. Fate of coronary aneurysm in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-66.
- 3) Hirose S, Hamashima Y. Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. *Eur J Pediatr* 1978;129:17-27.
- 4) Leung DYM, Geha RS, Newburger JW, Burns JC, Fiers W, Lapiere LA, et al. Two monokines, interferon-1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 1986;164:1958-72.
- 5) Ohno T, Igarashi H, Akazawa K, Joho K, Hara T. Serum vascular endothelial growth factor: a new predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:424-9.
- 6) Matsubara T, Katayama K, Matsuoka T, Fujiwara M, Furukawa S. Decreased interferon-gamma(IFN-gamma)-producing T cells in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1999;116:554-7.
- 7) Lin CY, Lin CC, Hwang B. Serial changes of IL-6, IL-8 and TNF- α among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121:924-6.
- 8) Maury CPJ, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating TNF- α in patients with KD. *J Lab Clin Med* 1989;113:651-4.
- 9) Terai M, Yasukawa K, Narumoto S, Tateno S, Oana S, Kohno Y. Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999;83:337-9.
- 10) Maeno N, Takei S, Masuda K, Akaike H, Matsuo K, Kitajima I, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1998;44:596-9.
- 11) Hamamichi Y, Ichida F, Yu X, Hirono K, Uese K, Hashimoto I, et al. Neutrophils and mononuclear cells express vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease: Its possible role in progression of coronary artery lesions. *Pediatr Res* 2001;49:74-80.
- 12) Suzuki A, Miyagawa S, Komatsu K, Nishikawa T, Sakomura Y, Horie T, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease immunohistochemical study. *Circulation* 2000;101:2935-41.
- 13) Killip T, Fisher LD, Moch MB. National heart, lung and blood institute coronary artery surgery study(CASS). *Circulation* 1981;64:1-81.
- 14) 박정숙, 서춘지, 조성훈, 이두봉. 소아 급성 피부점막증후군 5례의 임상적 고찰. *소아과* 1973;16:61-7.
- 15) 장영진, 김중곤, 윤용수. Kawasaki병의 임상적 고찰. *소아과* 1992;35:330-41.
- 16) 박용원, 박인숙, 김창휘, 마재숙, 이상범, 김철호 등. 97-99년 국

- 내 가와사키병의 역학 조사: 91년-96년의 지난 조사들과의 비교 연구. 제 51차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집; 2001년 10월 19-20일; 서울. 서울: 대한소아과학회, 2001:83.
- 17) 박민영, 이경일, 한지환, 이형신, 최 진, 황경태. 대전 지역에서 가와사키병의 역학적 연구(1987-2000년): 관상 동맥 이상을 중심으로. 소아과 2002;45:783-9.
 - 18) Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 1991;33:805-10.
 - 19) Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL, Hall CB, Wulff H, Berkowitz ID, et al. Kawasaki syndrome: Description of two outbreaks in United state. N Engl J Med 1981;304:1568-75.
 - 20) Terai M, Miwa K, Williams T, Kabat W, Fukuyama M, Okajima Y, et al. The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. J Infect Dis 1995;172:558-61.
 - 21) Furusho K, Ohba T, Soeda T, Kimoto K, Okabe T, Hirota T. Possible role for mite antigen in Kawasaki disease. Lancet 1981;25:194-5.
 - 22) Stanford T, Shulman ST, Anne H, Rowely AH. Does Kawasaki disease have a retroviral etiology? Lancet 1986;2:545-6.
 - 23) Leung DY, Siegel RL, Grady S, Krensky A, Meade R, Reinherz EL, et al. Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. Clin Immunopathol 1982;23:100-12.
 - 24) 정은주, 박재홍, 박희주. 비정형 가와사키병의 임상적 고찰: 정형 가와사키병과의 비교. 소아과 2001;44:1448-53.
 - 25) Kawasaki T. General review and problems in Kawasaki disease. Jpn Heart J 1995;36:1-12.
 - 26) Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of Tumor necrosis factor, Interleukin 2 receptor, and Interferon- γ in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. Clin Immunol Immunopathol 1990;56:29-36.
 - 27) Donald YM, Leung DY. The potential role of cytokine-mediated vascular endothelial activation in the pathogenesis of Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 1991;33:739-44.
 - 28) Schiller B, Elinder G. Inflammatory parameters and soluble cell adhesion molecules in Swedish children with Kawasaki disease. Acta Paediatr 1999;88:844-8.
 - 29) Senger DR, Galli S, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983;219:983-5.
 - 30) Lund EL, Spang-Thomasen M, Skovgaard-Poulsen H, Kristjansen PEG. Tumor angiogenesis—a new therapeutic target in glioma. Acta Neurol Scand 1998;97:52-62.
 - 31) Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor. Endocr Rev 1992;13:18-32.
 - 32) Zachary I. Vascular endothelial growth factor: How it transmit its signal. Exp Nephrol 1998;6:480-7.
 - 33) 김민식, 김경숙. 급성기 가와사키병 환자의 혈청 vascular endothelial growth factor에 대한 연구. 소아과 2002;45:114-9.