□ 중 설 □

폐내의 단백분해효소와 단백분해효소 저해제

부산대학교 의과대학 내과학교실

박 순 규 · 신 영 기

Protease and Antiprotease in the Lung

Soon Kew Park, M.D. and Young Kee Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine

서 론

폐기종을 포함한 만성폐색성폐질환은 여러가지 원인, 즉 기도의 감염이나 기도에 대한 자극물질의 흡입등에 의하여 발생할 것으로 설명되고 있음은 물론 α_1 -antitrypsin(AAT)의 선천적 결핍 또는 후천적으로 초래된 불활성화도 중요한 원인적 인자임이 알려져 있다(Fig. 1)¹⁾.

1960년대초 혈중 AAT의 유전적 결핍은 폐기종의 발생과 매우 밀접한 관계가 있음이 알려졌고, 여러 종류의 단백분해효소를 기도내에 투입함으로써 폐기종과 유사한 소견을 발생시킬 수 있었다는 실험적 연구들이 보고된 이래, 폐포벽 탄력섬유의 파괴가 기본적 해부

학적 변화인 폐기종의 발생은 단백분해효소와 이의 작용을 억제시키는 단백분해효소저해제의 불균형에 기인할 것이라는 "protease-antiprotease pathogenesis"에 관한 많은 연구가 진행되어 오고 있으나 폐기종의 발생기전은 아직까지 불명한 점이 많다^{2,3)}.

본고에서는 폐포벽에 손상을 초래하는 단백분해효소와 이에 대응하는 단백분해효소 저해제의 특성 및 폐기종의 가장 중요한 원인적 인자중의 하나로서 후천적 단백분해효소저해제 결핍의 유인이라고 볼 수 있는 흡연과 이들 효소 및 폐기종 발생과의 관계에 관하여 약술하고자 하며, 단백분해효소저해제의 선천적 결핍에 대하여는 비교적 많이 알려져 있으므로 생략하기로 한다.

Chronic, Nonspecific, Diffuse Diseases Affecting Airway Function

Fig. 1. Pathogenesis of chronic obstructive lung diseases.

역사적 배경

1963년 Laurell과 Eriksson⁴⁾이 AAT의 선천적 결핍은 폐기종의 발생과 매우 밀접한 관계를 가지고 있음을 처음으로 보고하였고, 다음해 채소에서 유래하는 단백분해제인 papain 용액을 쥐의 기도내에 투입함으로써 폐기종과 유사한 병변을 유발시킬 수 있었다는 실험적 연구가 Gross 등⁵⁾에 의해 발표된 이래 이 방면에 대한 꾸준한 발전이 지속되어 왔다.

특히 Blackwood 등⁶⁾(1973)은 세균성 효소(예, 교원 분해효소)를 기도내에 투입하여 폐기종 유발효과가 있음을 보고하였고, Snider 등⁷⁾(1977)은 채장에서 유래되는 탄력소분해효소(또는 trypsin)를 기도내에 투입하여 폐기종을 일으킬 수 있었다고 하였으며 또한 Senior 등⁸⁾(1977)은 중성구성 탄력소분해효소를 기도내에 투입하여 이들과 유사한 결과를 얻었다고 하였다.

폐내의 단백분해효소

Hayes 등⁹⁾(1975)은 채장에 유래하는 200 μ g의 탄력소분해효소를 hamster의 기도내에 투입하였던 결과 다음과 같은 병태생리학적 소견을 얻었음을 보고하였다.

첫째, 해부학적으로 폐포수의 평균치는 대조군에 비

해 43%로 감소하였으며, 전체 폐포 표면적은 70%까지 감소하였다고 하였다.

둘째, 생리학적으로는 전폐용량, 기능적잔기량, 잔기량 및 용압율(compliance)이 현저히 증가하였으며, 최대호기유량-용적곡선상의 각 제측치 및 폐확산능이 매우 감소하였으며 저산소혈증을 나타내었다고 하였다.

셋째, 생화학적으로는 약 24시간을 전후하여 폐포벽 탄력소의 함량이 현저히 감소하기 시작하였으며, 이로부터 2~3개월이 지난후에는 폐포벽 탄력소의 함량은 정상으로 회복되었으나, 조직학적으로 탄력소의 형태는 정상적으로 환원되지 못하였다고 하였다. 그들은 탄력소분해효소에 의한 위와 같은 변화들은 결국 폐기종과 유사한 소견임을 시사하였다.

생성과정 : 채내에서 폐실질에 손상을 초래하는 탄력소분해효소를 생성분비하는 주된 장소는 채장과 다형핵 중성구, 폐포대식세포¹⁰⁾등이 알려져 있으며, 단핵구¹¹⁾, 섬유아세포 및 혈소판등¹²⁾도 관여할 것으로 보고되고 있다. 중성구 및 단핵구에서는 serine 효소가 분비되며, 폐포대식세포에서는 중성구의 식균작용에 의해 얻어진 serine 효소와 이 세포의 고유생성 물질인 metal 효소를 분비하는 것으로 알려져 있고, 전자는 AAT에 의해 불활성화되거나 후자는 AAT에 의해 불활성화되지 않는 특성을 가진다고 한다¹³⁾.

그러나 폐실질의 파괴를 가져오는 단백분해효소의 가장 중요한 생성 장소는 다형핵 중성구인 바, 폐포대식

Fig. 2. Diagram of the life cycle of the neutrophil as it relates to the lungs.

Table 1. Some Characteristics of Granulocyte Proteases

Characteristics	Specific collagenase	Neutrophil protease	Elastase	Cathepsin G
Molecular weight	60,000 DA	76,000 DA	33,000 DA	25,000 DA
Metalloprotease	+	-	-	-
Serine protease	-	+	+	+
Localization				
azurophil granule	-	+	+	+
specific granule	+	-	-	-
Substrate				
collagen	+	+	+	+
fibrin	-	+	+	+
elastin	-	-	+	-
proteoglycans	-	+	+	-
complement				
complement C3	-	+	+	+
complement C5	-	-	+	+
clotting factors	-	-	+	+

Fig. 3. Schematic diagram of the putative chemical events that occur in alveoli, relating macrophages, neutrophils, and lung tissues.

세포에서는 colony stimulating factor가 분비되어 이는 골수에서 중성구의 성숙을 자극하며 말초혈액으로 들어간 성숙된 중성구는 폐포벽의 모세혈관으로 이동되고(Fig. 2)¹⁴⁾, 이들은 다시 폐포대식세포에서 분비되는 leukocyte chemotactic factor 등의 작용으로 폐포내로 집결되며, 이 중성구는 폐포대식세포의 enzyme releasing factor의 작용으로 탄력소분해효소와 myeloperoxidase를 분비하게 된다. 약 100만개의 중성구에서는 4 μ g 정도의 탄력소분해효소가 분비되는 것으로 알려져 있으며 myeloperoxidase는 halide ion과 hydrogen per-oxidase의 존재하에서 폐실질의 손상을 유도하는 탄력소분해효소에 길항적으로 작용하는 AAT를 불활성화시킨다(Fig. 3)¹⁵⁾.

이와 같은 작용을 가지는 폐포내 중성구의 마지막 처리과정에 관하여 확실히 알려져 있지는 않으나 다음의 몇가지 가능성이 제시되고 있다. 즉 상부기도 쪽으로 제거되거나, 순환계로 다시 돌아가거나, 세포가 탈파립되거나, 대식세포에 의하여 처리되거나, 세포성분이 분해되거나, 임파계통으로 처리되거나 또는 이러한 가능성들이 복합적으로 작용하여 처리될 것이라는 견해이다¹⁶⁾.

작 용 : 중성구에서 분비되는 탄력소분해 효소는 탄력소, 교원질, proteoglycan 등을 분해시켜¹⁷⁾ 결과적으로 폐기종을 야기하는 유인이 되며 그 외에도 낭종성 섬유화증, 기관지 확장증, 성인호흡곤란증 등의 발병에 관여한다^{18, 19)}.

췌장에서 유래하는 탄력소분해효소도 이와 비슷한 작용을 나타내나, 중성구나 대식세포에서 분비되는 탄력소분해효소보다 탄력소에 대해 더욱 강력한 분해작용을 가진다¹⁷⁾.

과립성 백혈구에서 분비되는 단백분해 효소들의 몇가지 특성을 Table 1에 정리하기로 한다.

폐내의 단백분해효소저해제

폐내의 단백분해효소저해제에는 α_1 -protease inhibitor(α_1 PI 또는 AAT)를 비롯하여 α_2 -macroglobulin, antichymotrypsin 및 low molecular bronchial

Table 2. Inhibition Specificity of Major Granulocyte Protease Inhibitors in the Respiratory Tract

Inhibitors	Molecular weight (DA)	Mean conc. in serum g/l	Protease			
			Elastase	Cathepsin G	Neutral protease	Specific collagenase
A ₁ -antitrypsin	55,000	1.32	++	+	+	-
A ₂ -macroglobulin	725,000	2.0	+	++	++	++
Antichymotrypsin	69,000	0.5	-	+	-	-
Antileukoprotease	10,000	0.12×10 ⁻³	+	+	-	-

+, ++ indicate inhibition of varying potency

- indicates no inhibiting effect

Table 3. Demographic and Lung Cell Results in Nonsmokers and Smokers

Groups	Smoking			Differential (%)				EO-BASO
	Age(yr) Sex	HX Pk-Yr	Cell Count (×10 ⁶)	AM	PMN	Lymphs		
Nonsmokers (n=44)	27.2±1.2† 27M 17F	0	19.8±2.3 (3~59)‡	87.4±1.3 (77~99)	1.5±0.2 (0~5)	9.3±0.8 (0~23)	—	
Marijuana Smokers (n=7)	20.3±0.7 6M 1F	—	63.4±10.0 (27~99)	88.5±2.6 (76~100)	3.7±0.9 (0~10)	7.7±2.2 (0~20)	—	
Light Smokers (<10pk-yrs) (n=18)	23.4±0.7 11M 7F	6.4±0.6	58.2±5.8 (27~110)	93 ±0.9 (79~99)	3.3±0.9 (0~17)	4.0±0.5 (0~10)	—	
Moderate Smokers 10 to 20 pk-yrs (n=14)	25.8±0.9 7M 7F	15.8±0.9	91.1±16.3 (27~234)	95.7±0.7 (85~99)	2.4±0.4 (1~9)	2.5±0.4 (0~6)	—	
Heavy Smokers (>20pk-yrs) (n=20)	38.2±2.3 12M 8F	41.1±5.9	102.0±12.1 (15~200)	92 ±0.5 (75~99)	3.5±0.6 (1~18)	3.7±0.5 (1~10)	—	

Less than 1% in all differential counts(from reference 10).

†Values are mean±SEM.

‡Range observed.

mucus inhibitor 외에도 여러 종류가 있다(Table 2).

AAT: 간에서 생성되는 α₁-globulin 으로 혈행을 통하여 폐포에 도달하게 되며 정상적인 폐포의 청소기능에 의하여 기도쪽으로 제거된다²⁰⁾. 이는 혈액내에 존재하고 있는 가장 중요한 단백분해효소저해제로서 정상인의 혈청내 단백분해 억제작용의 약 90%를 차지한다²¹⁾.

AAT 는 과립구성 단백분해효소, Cathepsin G 및 탄력소분해효소의 작용을 억제하는 기능을 가지는 바, trypsin 에 대한 억제작용보다는 과립구성 탄력소분해효소나 chymotrypsin 에 대한 억제작용이 더욱 현저하므로 AAT 라기보다는 α₁-protease inhibitor 로 부르는 것이 타당하다는 주장도 많다^{12, 17)}.

또한 AAT 는 중성구성 탄력소분해효소를 불활성화시키나, 폐포성 대식세포에서 유래하는 탄력소분해효소에 대하여는 작용하지 못한다²¹⁾.

AAT 는 폐염, 임진, 경구 피임제 복용시, 악성종양, 심한 화상 또는 장티프스에 방접증등을 시행하였을 경우 급성기 반응물질로서 혈청내에 증가하기도 한다²²⁾.

α₂-macroglobulin: 간, 섬유아세포 및 대식세포에서 생성될 것으로 추측되며 폐내에서의 항단백분해작용에 대해서는 아직 명확하지 않다²³⁾.

Antichymotrypsin: 대부분 혈청내에서 폐로 전달되며 폐포대식세포에서도 생성될 것으로 추측되기도 하고, 기관지 점액내에는 존재하나 폐포의 상피세포에서는 증명되지 않고 있다²⁴⁾.

Fig. 4. Characteristics of bronchoalveolar lavage of normal, nonsmoking individuals.

Fig. 5. Method of bronchoalveolar lavage.

Low molecular weight inhibitor: 폐내의 중요한 항단백분해효소로서 기도의 상피세포에서 생성되고 혈청 내에는 존재하지 않는다고 하며, 주로 대기도의 표면에서 증명되고, 폐포 표면에서는 증명되지 않고 있다^{24, 25}).

흡연과의 관계

1) 흡연에 의한 폐실질 손상의 첫단계는 흡연으로 인한 중성구의 폐포내로의 집결과 이의 결과로 초래되는 탄력소분해효소의 생성 증가이다. 즉 1개의 폐포에는 정상적으로 80개 정도의 염증세포가 있는 것으로 알려

져 있으며 이들의 대부분은 폐포대식세포이고, 소수의 임파구와 극소수의 다형핵 백혈구로 구성되어 있다 (Fig. 4)^{26~28}).

기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하여 (Fig. 5) 이들 세포를 분석해 보면 흡연자에 있어서는 비흡연자에 비해 전체 세포수가 모두 증가함과 동시에 특히 전체 세포수에 대한 중성구의 비율이 현저히 증가되어 있다고 한다 (Table 3)²⁹. 그러므로 전술한 바와 같이 폐실질을 파괴하는 효소의 가장 중요한 생성 장소는 중성구이므로 BAL 을 이용한 효소 검사를 해보면 역시 흡연자는 비흡연자에 비해 현저히 많은 단백분해효소를 포함하고 있음을 볼 수 있다 (Fig.

6) 29~31).

Hunninghake 등³²⁾은 정상인과 이미 폐실질에 염증성 변화가 초래되어 있는 sarcoidosis 환자에서 각각의

Fig. 6. Elastase levels in concentrated bronchoalveolar lavage supernatants of smokers and nonsmokers.

흡연군과 비흡연군의 BAL 내에서의 전체 세포수에 대한 중성구의 비율을 조사하였던 바, 양자가 비슷한 소견을 보였던 것으로 미루어 보아 흡연에 의한 중성구의 증가는 흡연의 특이적 반응일 것으로 설명하였다 (Fig. 7).

Reynolds³³⁾는 흡연에 의한 중성구의 증가는 흡연의 종류, 흡관 및 정도에 따른 차이는 현저하지 않은 것으로 보고하였다.

그러나 동물실험성적을 토대로 하여 비흡연군, 폐기

Fig. 7. Comparison of the proportions of neutrophils present in the inflammatory and immune effector cell suspensions isolated from lung biopsies of 3 normal nonsmokers, 3 normal cigarette smokers, 5 non-smoking patients with sarcoidosis, and 4 cigarette-smoking patients with sarcoidosis.

Fig. 8. Proposed biochemical links between cigarette smoking and the pathogenesis of emphysema.

Table 4. Cigarette Smoking and the Elastase-Antielastase Hypothesis of Emphysema

Increase in Elastase Availability	Decrease in Antielastase Activity
<ul style="list-style-type: none"> —Increased circulating PMNs^o —Recruitment of PAMs into the lungs —Recruitment of PMNs into the lungs by effects of smoke on activated PAMs —Smoke-stimulated release of elastase by PMNs —Possible secretion of elastase-like enzymes by smoke-stimulated PAMs 	<ul style="list-style-type: none"> —Smoke inactivates A₁PI, probably by methionine oxidation —PMN myeloperoxidase in presence H₂O₂ and Cl⁻ oxidizes methionine and inactivates A₁PI —Smoke stimulates PAMs to secrete oxidants which inactivate A₁PI

^o Abbreviations: PMN, polymorphonuclear; PAM, pulmonary alveolar macrophage; A₁PI, alpha₁ protease inhibitor.

Fig. 9. Schema of the elastase-antielastase hypothesis of the morphogenesis of emphysema. Alpha₁ antiprotease is the major antiprotease in the lungs; alpha₂ macroglobulin gains access to the lung only if bleeding has occurred, the bronchial mucus inhibitor is of large airways origin and makes up a small proportion of the antiprotease protection of the lungs. Neutrophils are the major source of elastase; if unopposed by antiproteases, elastases damage interstitial elastic fibers giving rise to emphysema.

능이 정상인 흡연군, 폐기능에 이상 소견이 있는 흡연군 사이에서 BAL 내 탄력소분해효소의 유의한 차이를 인정할 수 없었다는 Abboud 등³⁴⁾의 보고도 있다.

2) 흡연의 폐실질에 대한 그다음 영향은 탄력소분해효소의 작용을 억제하는 α₁PI의 불활성화이다. 즉 탄력소분해효소와 결합하는 α₁PI의 active site인 methionine residue가 산화제에 의해 산화되면 α₁PI의

Fig. 10. Pathogenesis of pulmonary emphysema.

중성구성 탄력소분해효소, 췌장성 탄력소분해효소 및 trypsin 과의 상호작용이 저하된다^{35, 36)}. Henson 등³⁷⁾은 α₁PI의 불활성화는 tyrosine의 산화에도 관계가 있을 것으로 보고하였다. α₁PI의 bronchial mucus inhi-

bitor도 화학적 산화에 의해 불활성화 된다.

실제 비흡연자와 비교하여 흡연자는 BAL 내 α_1 PI의 활성도가 40~50%정도 감소하여 있으며, bronchial mucus inhibitor의 활성도는 20% 정도인 것으로 보고되어 있다³⁸⁾. 그러나 α_2 -macroglobulin이나 α_1 -antichymotrypsin의 산화에 의한 영향은 비교적 적은 것으로 알려져 있다.

흡연에 의한 주된 산화제는 담배연기 속에 포함된 oxidizing free radicals(2×10^{15} /puff)이며, 흡연 이외에 기도에서 산화제로서 작용할 수 있는 원인적 물질들은 여러가지가 있는 바, 호흡에 의한 산소 그 자체와 대기오염에 의한 ozone이나 oxides of nitrogen & sulfur 또는 폐포에 존재하는 중성구나 대식세포에서 생성되는 물질, 즉 hydrogen peroxide, superoxide anion 및 hydroxyl radical 등을 들 수 있다^{39, 40)}.

흡연의 α_1 -PI 활성도에 대한 급성효과를 보기 위한 Abboud 등⁴¹⁾의 보고를 보면 2개비의 흡연 후 BAL을 이용하여 α_1 PI의 활성도를 조사하였던 바, 10분 후부터 다소 감소하기 시작하여 30분, 60분까지 거의 비슷한 수준으로 감소하다가 2~3시간 후에는 정상으로 회복되었다고 하였다. 장기간의 흡연으로 이러한 변화가 지속되면 결국 α_1 PI의 활성도는 지속적으로 감소할 것으로 간주된다.

또한 체내에는 α_1 PI의 불활성화를 방지하거나 불활성화된 α_1 PI를 재활시키는 생리적 기능이 있는 데 ceruloplasmin과 methionine-sulfoxide reductase의 작용이 그것이다³⁹⁾. 즉 전자는 혈장내의 주된 항산화제로서 myeloperoxidase에 의한 α_1 PI의 불활성화를 방지하며, 후자는 폐와 혈액내에 존재하며 화학적으로 산화된 α_1 PI를 부분적으로 재활시킨다.

한편 흡연은 체내에서 항산화작용을 가지고 있는 것으로 추측되는 vitamin C의 생리학적 기능을 저하시킬뿐만 아니라 혈액 및 백혈구내의 vitamin C의 농도를 감소시킨다고 한다⁴²⁾.

3) 흡연은 여러가지 원인으로 파괴된 탄력소의 재합성을 방해한다^{43~45)}. 즉 흡연은 탄력소 생합성에 필요한 주된 cross-linking 아미노산인 desmosine과 isodesmosine의 합성을 방해하여 탄력소의 재합성을 저지시킨다.

이상에서 설명한 흡연의 영향을 Table 4와 Fig. 8에 정리하기로 한다.

폐기종 발생과의 관계

중성구나 폐포대식세포에서 생성되는 탄력소분해효

소가 폐실질의 탄력섬유에 작용하여 이를 손상시키면 폐기종의 특징적 소견인 폐실질의 확장파괴가 일어난다. 그러나 전술한 바와 같이 체내에는 폐실질을 파괴시키는 이러한 효소의 작용을 억제하는 항탄력소분해효소 즉 α_1 PI, α_2 -macroglobulin, bronchial mucus inhibitor 등이 존재하므로 선천적 α_1 PI의 결핍이나 후천적으로 흡연등에 의한 한의 활성도의 저하가 없다면 이러한 과정은 잘 조절되지 않는다(Fig. 9)⁴⁶⁾.

즉 단백분해작용과 이에 대응하는 단백분해저해제의 작용이 균형을 이루는 상태에서는 폐기종은 잘 발생되지 않으며, 여러가지 원인에 의해 단백분해작용이 단백분해저해능력 이상으로 증가하거나 또 그 반대의 경우에는 폐기종이 쉽게 발생할 것이라는 소위 "Balance hypothesis"가 받아들여 지고 있다(Fig. 10)⁴⁷⁾. 이와 관련된 좋은 예로서 세균성 폐렴의 경우 폐내에, 현저한 중성구의 증가를 보이지만 특수한 경우를 제외하면 이로 인하여 폐기종은 잘 발생하지 않는다. 그 이유는 단백분해효소저해제도 동시에 증가하여 단백분해효소와 단백분해효소저해제의 균형이 유지되기 때문인 것으로 설명되고 있다.

요 약

이상에서 폐내의 단백분해효소와 단백분해효소저해제의 상호작용, 흡연에 의한 이들의 영향, 그리고 이와 관련된 폐기종 발생기전의 일부를 설명하였다. 그러나 아직까지 불명확한 점이 많고 특히 우리나라에서는 이 분야에 관한 연구가 활발하지 못하였음을 감안할 때 앞으로의 적극적인 노력이 기대된다.

REFERENCES

- 1) Burrows B: An overview of obstructive lung diseases. Med Clin North Am 65:455, 1981
- 2) Lonky SA, McCarren J: Neutrophil enzymes in the lung: Regulation of neutrophil elastase. Am Rev Respir Dis 127:9(S), 1983
- 3) Hoidal JR, Niewoehner DE: Pathogenesis of emphysema. Chest 83:679, 1983
- 4) Laurell CB, Erkksson S: The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 15:132, 1963
- 5) Gross P, Pfitzer EA, Tolker E, et al: Experimental emphysema. Arch Environ Health,

- 11:50, 1965
- 6) Blackwood CE, Hosanah Y, Perman E, et al: Experimental emphysema in rat. *Proc Soc Exper Biol Med* **144**:450, 1973
 - 7) Snider GL, Sherter CB, Koo KW, et al: Respiratory mechanics in hamsters following treatment with endotracheal elastase or collagenase. *J Appl Physiol* **42**:206, 1977
 - 8) Senior RM, Tegner H, Kunn C, et al: The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* **116**:469, 1977
 - 9) Hayes JA, Korthy A, Snider GL: Pathology of elastase induced panacinar emphysema in hamsters. *J Pathol* **117**:1, 1975
 - 10) Snider GL: Pathogenesis of emphysema and chronic bronchitis. *Med Clin North Am*, **65**:647, 1981
 - 11) Janoff A: Protease and lung injury. *Chest* **85**:55(S), 1983
 - 12) Sadberg LB, Soskel NT, Leslie JG: Elastin structure, biosynthesis, and relation to disease states. *N Engl J Med* **304**:566, 1981
 - 13) Gadek J, Hunninghake G, Fells G, Zimmerman R, Crystal R: Production of connective tissue-specific protease by human alveolar macrophages is constitutive. *Am Rev Respir Dis* **123**:55, 1981
 - 14) Cohen AB, Batra G: Bronchoscopy and lung lavage induced bilateral pulmonary neutrophil influx and blood leukocytosis in dogs and monkeys. *Am Rev Respir Dis* **122**:239, 1980
 - 15) Cohen AB, Chenoweth DE, Hugli TE: The release of elastase, myeloperoxidase, and lysozyme from human neutrophils by an acid stable factor derived from human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* **122**:239, 1980
 - 16) Cohen AB, Rossi M: Neutrophils in normal lungs. *Am Rev Respir Dis* **127**:3(S), 1983
 - 17) Starkey PM, Barrett AJ: Human lysosomal elastase. *Biochem J* **155**:265, 1976
 - 18) Morrison HM, Afford SC, Stockley RA: Inhibitory capacity of alpha₁-antitrypsin in lung secretions. *Thorax* **39**:510, 1984
 - 19) Lee CT, Fein AM, Lippmann M, Holtzmann H, Kimbell P, Weinbaum G: Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patient with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **304**:192, 1981
 - 20) Burnett D, Stockley RA: The electrophoretic mobility of alpha₁-antitrypsin in sputum and its relationship to protease inhibitory capacity, leukocyte elastase concentration and acute respiratory infections. *J Physiol Chem* **361**:781, 1980
 - 21) Morse JO: Alpha₁-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* **299**:1045, 1978
 - 22) White R, Lee D, Habicht G, Janoff A: Secretion of alpha₁-proteinase inhibitor by cultured rat alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* **123**:447, 1981
 - 23) Low RB, David GS, Giancola MS: Biochemical analyses of bronchoalveolar lavage fluids of healthy human volunteer smokers and non-smokers. *Am Rev Respir Dis* **118**:863, 1978
 - 24) Tegner H: Quantitation of human granulocyte protease inhibitors in non-purulent bronchial lavage fluids. *Acta Otolaryngol* **85**:282, 1978
 - 25) Ohlsson K: Low molecular weight proteinase inhibitors in bronchial mucus. *Bull Eur Physiopathol Respir* **15**:21, 1979
 - 26) Reynolds HY, Flumer JD, Kazmierowski, Robert WC, Frank MM, Crystal RG: Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patient with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* **59**:165, 1977
 - 27) Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, Young RCJr, Reynolds HY, Fulmer JD, Crystal RG: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Ann Int Med* **89**:459, 1978
 - 28) Hunninghake GW, Fulmer JD, Young RC, Gadek JE, Crystal RC: Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **120**:49, 1979
 - 29) Janoff A, Raju L, Dearing R: Levels of elastase activity in bronchoalveolar lavage

- fluids of healthy smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 127:540, 1983
- 30) Zaslow MC, Clark RA, Stone PJ, Calore SJD, Snider GL, Franzblau C: Human neutrophil elastase dose not bind to α_1 -protease inhibitor that has been exposed to activated neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 128:434, 1983
 - 31) Hoidal JR, Niewoehner DE: Cigarette smoke inhalation potentiates elastase-induced emphysema in hamsters. *Am Rev Respir Dis* 127:478, 1983
 - 32) Hunninghake GW, Crystal RG: Cigarette smoking and lung destruction. *Am Rev Respir Dis* 128:833, 1983
 - 33) Reynolds HY: Lung inflammation: Role of endogenous chemotactic factors in attracting polymorphonuclear granulocytes. *Am Rev Respir Dis* 127:16(S), 1983
 - 34) Abboud RT, Johnson AJ, Richter AM, Elwood RK: Comparison of in vitro neutrophil elastase release in nonsmokers and smokers. *Am Rev Respir Dis* 128:507, 1983
 - 35) Hunninghake GW, Gallin JI, Fauci AS: Immunologic reactivity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 117:15, 1978
 - 36) Desai U, Kreutzer DL, Showell BS, Arroyave CV, Ward PA: Acute inflammatory pulmonary reactions induced by chemotactic factors. *Am J Pathol* 96:71, 1979
 - 37) Henson PM, McCarthy K, Larsen GL, et al: Complement fragments, alveolar macrophages and alveolitis. *Am J Pathol* 97:93, 1979
 - 38) Onofrio JM, Shulkin AN, Heidbrink PJ, Towes GB, Pierce AK: Pulmonary clearance and phagocytic cell response to normal pharyngeal flora. *Am Rev Respir Dis* 123:222, 1981
 - 39) Janoff A, Carp H, Laurent P, Raju L: The role of oxidative processes in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 127:31(S), 1983
 - 40) Hoidal JR, Beall GD, Repine G: Production of hydroxyl radical by human alveolar macrophages. *Infect Immunol* 26:1088, 1979
 - 41) Abboud RT, Fera T, Richter A, Tabona MZ, Johal R: Acute effect of smoking on the functional activity of α_1 -protease inhibitor in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 131:79, 1985
 - 42) Pelletier O: Vitamin C and cigarette smoking. *Ann NY Acad Sci* 258:156, 1975
 - 43) Harel S, Janoff A, Yu SY, Huerwitz A, Bergofsky EH: Desmosine immunoassay for measuring elastin degradation in vivo. *Am Rev Respir Dis* 122:769, 1980
 - 44) Osman M, Cantor J, Roffman S, Turino GM, Mandl I: Tobacco smoke exposure retard elastin repair in experimental emphysema. *Am Rev Respir Dis* 125:213, 1982
 - 45) Laurent P, Janoff A, Kagan HM: Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin in vitro. *Am Rev Respir Dis* 127:189, 1983
 - 46) Kuhn C, Yu S, Chyraplyvy M, et al: The induction of emphysema with elastase. *Lab Invest* 34:372, 1976
 - 47) Dijkman JH, Finken C, Kramps JA, Meijer CJLM: Enzyme and enzyme-inhibitors in the small airway. *Eur J Respir Dis* 121:53(S), 1982
 - 48) Lonky SA, Marsh J, Steele R, et al: Protease and antiprotease responses in lung and peripheral blood in experimental canine pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 121:685, 1980