□ 원 저 □

성인성 호흡곤란 증후군 (ARDS)에서의 혈청 매체의 역할

순천향대학 의학부 내과학교실

박노춘 · 안상용 · 정연태 · 박춘식

=Abstract=

Serum Mediator of Human ARDS

N.C. Park, M.D., S.Y. Ahn, M.D., Y.T. Jeong, M.D. and C.S. Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital

The role of neutrophil is important in the pathogenesis of Adult Respiratory Distress Syndrome(ARDS), but there is controversy about the mechanism of neutrophil activation.

To evaluate the role of serum mediator in patients of ARDS, we measured adherence and superoxide formation by neutrophil derived from normal healthy control and incubated with serum of normal control, serum of patient of ARDS, and zymosan activated serum.

1) Neutrophil adherence in patients of ARDS was significantly higher than that of normal ($57.17 \pm 13.51\%$ vs $22.86 \pm 8.12\%$, $P < 0.005$).

2) Neutrophil adherence in non-recovered patients of ARDS was significantly higher than that of recovered patients of ARDS ($60.57 \pm 13.61\%$ vs $46.96 \pm 6.71\%$, $P < 0.01$), and there was no difference between septic patients of ARDS and nonseptic patients ARDS.

3) Neutrophil adherence by zymosan activated serum was significantly higher than that of normal control ($50.54 \pm 11.93\%$ vs $22.36 \pm 8.11\%$, $P < 0.01$).

4) Neutrophil-superoxide generation by serum of patients of ARDS was significantly higher than that of normal control ($71.78 \pm 74.5u$ vs $26.64 \pm 26.27u$, $P < 0.05$).

5) Neutrophil-superoxide generation by zymosan activated serum was not significantly higher than that by zymosan free serum.

In conclusion, serum of patients with ARDS has humoral mediators that enhance and superoxide generation of neutrophil, and the former was dependent on serum complement but the latter was not entirely dependent on serum complement.

서론

성인성 호흡장애 증후군(Adult Respiratory Distress Syndrome, 이하 ARDS로 약함)의 발생기전에 있어서 중성다핵 백혈구의 역할은 잘 알려져 있으나^{1~3)} oxygen radical^{4~7)}을 비롯한 여러효소를 분비하는 중성다핵 백혈구 자체의 기능증가가 주요인으로 작용한다는 보고가^{3,6)} 있는 반면 중성다핵 백혈구 자체의 기능은 정상

이면서 혈청내에 여러 중성다핵 백혈구의 기능을 항진시키는 매개물에 의하여 중성다핵 백혈구의 기능증가가 유발된다는 보고도^{25~27)} 있어 저자들은 ARDS 환자의 혈청에 의한 정상인의 중성다핵 백혈구의 기능의 항진 유무를 관찰하고 그 물질의 성질을 규명하고자 정상인의 말초혈액내의 중성다핵 백혈구를 이용하여 20명의 ARDS 환자 혈청에 의한 중성다핵 백혈구의 유착능(adherence) 및 superoxide anion의 형성을 측정하였다.

Table 1

Group	N
Normal control	3
Zymosan activated serum(0.2mg/cc)	10
All ARDS	20
Recovered ARDS	5
Nonrecovered ARDS	15
Pulmonary edema	5
Sepsis	9

대상 및 방법

순천향대학 부속병원에 입원한 ARDS 환자 20명, 고압성 폐부종 환자 5명, 폐혈증 환자 7명을 대상으로 혈청을 분리하여 영하 70°C의 냉장고에 보관하였으며 대조군으로 10명의 정상인의 혈청을 0.2 mg/cc의 Zymosan으로 활성화 시켰고 13명의 정상인의 혈청을 Zymosan 활성화 없이 대조군으로 하였다(Table 1).

ARDS의 진단은 과거에 만성폐 및 심질환이 없으며 선행원인을 확인할 수 있었고 단순 흉부사진상 특징적인 폐침윤이 있었으며 흡기산소분획 0/6 이상의 산소공급에도 저산소증이 계속되는 경우로 하였다. 폐혈증 환자는 체온이 38.3°C 이상이며 말초혈액내 백혈구의 수가 13,000/mm³ 이상이며 혈액배양이나 기도객담 배양에서 균배양이 양성일 경우로 하였다. 정상의 중성다핵백혈구의 분리는 heparin으로 처리된 정상인의 O형 혈액과 비중이 1.114인 Ficoll-Hypaque 동량을 중첩시켜 1,500 RPM으로 15분 원심분리시켜 중성다핵 백혈구를 분리하였으며 Hank's Balanced Salt Solution(이하 HBSS로 약함)으로 3회 씻은 후 HBSS에 1 cc 당 세포수를 1.0×10⁶의 농도로 재부유시켜 0.9 cc에 각각 대조군의 혈청 0.1 cc 또는 ARDS 환자의 혈청 0.1 cc를 혼합하여 37°C 욕조에서 5분간 보온시킨 후 일련의 학서원기회회사의 혈액흡인 장치와 측정관을 이용하여 백혈구를 흡착시킨 다음 흡착전과 후에 세포수를 America Optical사의 Hemacytometer를 사용하여 측정하였으며 단위는 백분율로 표시하였다.

$$\% \text{ of adhesion} = \frac{\text{Total cell count of preadhesion-postadhesion}}{\text{Total cell count of preadhesion}}$$

superoxide(O₂⁻)의 측정은 P.B.S. (Phosphate Buffered Saline)에 인형 albumin을 5%의 비로 희석한 다음 2 cc로 만들어 여기에 45 nm의 cytochrome C

Table 2. Serum Granulocyte Adherence in ARDS. pul. edema, Sepsis and Normal Control

Group	N	Granulocyte Adherence(%)*
Normal control	13	22.36±8.12
All ARDS	20	57.17±13.51*
Septic ARDS	8	55.64±12.56*
Non-septic ARDS	12	58.19±14.56*
Pulm. edema	5	49.15±22.35
Sepsis	9	40.19±9.36*
Recovered ARDS	5	46.96±6.71
Nonrecovered ARDS	15	60.57±13.61

*:Mean±S.D.

*:P<0.005 vs normal

+:P<0.01 vs normal control

(Sigma 사) 100μl와 33μg의 superoxide dismutase (3000μ/mg Sigma 사)를 혼합시킨 다음 1 cc 당 1.0×10⁶ 세포를 넣어 3 cc 만든 후 양분하여 대조시험관 1.5 cc는 처음부터 계속 4°C의 냉수욕조에 넣어 두었으며 1.5 cc는 37°C 욕조에서 한시간 보온시킨 후 5분 동안 4°C의 냉수욕조에 넣어 반응을 정지시킨 후 각각 4°C에서 2000 RPM으로 3분간 원심분리시켜 상층액 1 cc를 P.B.S 2 cc에 혼합시켜 분광측정기를 이용하여 550 mm에서 광학밀도를 측정하였고 단위의 표시는 10⁶개의 세포가 30분동안 환원시킨 cytochrome C의 1 nM을 1단위로 표시하였다.

결 과

1) ARDS 환자, zymosan 활성화혈청 및 정상대조군 혈청에 의한 유착능의 변화

중성다핵 백혈구의 유착능은 정상대조군에서 9.24%에서 37.1%의 범위로 평균 22.86%±8.12%이었으며 ARDS 환자군에서 24.25%에서 73.0%의 범위로 평균 57.17%±13.51%로 정상대조군에 비하여 유의하게 높았고(p<0.005), ARDS 회복군에서 38%에서 55.38%의 범위로 평균 46.96±6.71%이었으며 ARDS 비회복군에서 24.15%에서 73.3%의 범위로 평균 60.57±13.61%로 ARDS 회복군에 비하여 ARDS 비회복군에서 높았으며(p<0.01) 비폐혈성 ARDS 환자군에서 24.25%에서 73.3%의 범위로 평균 58.19±14.56%이었으며 폐혈성 ARDS 환자군에서 38%에서 78%의 범위로 평균 55.64±12.56%로 유의한 차이가 없었으며 고압성 폐부종 환자군에서 27.25%에서 76%의 범위로 평균

Fig. 1. Granulocyte adherence in R, NR, C⁺, and C⁻ group of ARDS. R: Recoverd ARDS
NR: Nonrecovered ARDS
C⁺: decreased Complement 3 or 4
C⁻: not decreased Complement
#: Upper limit of normal range

Fig. 2. Granulocyte adherence in N.C, Z.2, and ARDS patients.
N.C: Normal control
Z.2: Zymosan activated serum(0.2mg/cc)
#: Upper limit of normal range

40.19±9.36%이었으며 zymosan 으로 전처치를 안한 정상대조군 혈청에서 9.24%에서 33.24%의 범위로 평균 22.36±8.12%이었으며 0.2 mg 의 Zymosan 으로 전처치한 혈청에서 33.77%에서 76.78%의 범위로 평균 50.84±11.94%로 정상대조군에 비하여 zymosan

Fig. 3. Quantity of formed superoxide anion with normal, Z.2, and ARDS serum.
N.C: Normal control
Z.2: Zymosan activated serum(0.2mg/cc)
#: Upper limit of normal range

Table 3. Quantity of Formed Superoxide Anion in ARDS Patients

Group	N	Superoxide anion*
Normal control	9	26.64± 8.78
All ARDS	17	71.78±18.08*
Recovered ARDS	4	46.25±34.23
Non-recovered ARDS	13	79.74±21.40*
Septic ARDS	7	97.87±26.08 ⁺
Nonseptic ARDS	10	53.65±24.10

Data is represented as Mean±S.E.

*:nM cytochrome C reduced/30 min/1×10⁶ cell

#:P<0.025 vs normal control

⁺:P<0.01 vs normal control

으로 전처치한 혈청에서 유의하게 높았다(p<0.05) (Table 2, Fig. 1,2).

2) ARDS 환자, zymosan 활성화혈청 및 정상대조군 혈청에 의한 O₂형성.

superoxide anion 은 zymosan 으로 전처치를 안한 정상대조군 혈청에 의하여 0u 에서 55.5u 의 범위로 평균 26.64±26.27 생성되었고 0.2 mg 의 zymosan 으로 전처치한 혈청에서 37.00±44.4 u 생성되었으며 전체 ARDS 환자군에서는 0u 에서 203.5u 의 범위로 71.78 ±74.56 u 로 zymosan 으로 전처치 안한 혈청에 비하

Fig. 4. (nM cytochrome C reduced/30min/1×10 cell). Correlation between Granulocyte Adherence and superoxide anion in ARDS patients.

여 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$, Fig. 3) ARDS 회복군에서는 18.5 u에서 74 u의 범위로 46.25 ± 68.75 u, ARDS 비회복군에서는 18.5 u에서 259 u의 범위로 79.74 ± 77.15 u이었으며 패혈성 ARDS 군에서는 18.5 u에서 203.5 u의 범위로 97.87 ± 69.01 , 비패혈성 ARDS 군에서는 0 u에서 203.5 u의 범위로 평균 53.65 ± 76.22 u이었다 (Table 3). 즉 superoxide anion은 전체 ARDS 군에서 정상대조군에 비하여 높았고 ARDS 회복군과 비회복군 패혈성 ARDS 군과 비패혈성 ARDS 군사이에는 차이가 없었다.

3) 유착능과 O_2 형성의 상관관계 전체 ARDS 환자의 중성다핵백혈구의 유착능과 형성된 Superoxide anion 양은 상관관계가 없었다 (Fig. 4).

고 찰

ARDS는 다양한 원인으로 급성 미만성 폐침윤이 초래되어 심한 동맥혈 저산소증이 유발되는 질환이다^{8~13}. ARDS는 Ashbaugh와 Petty에 의해서 처음 명명된 이래¹⁴ 점차 병태생리가 밝혀지고 적극적인 치료 방법의 개선으로 예후가 좋아지고 있으며 호흡부전증을 조기에 찾아내고 중증환자에 대한 소생술의 발달로 그 발현빈도가 증가추세에 있으며^{10,15} 미국의 경우 일년에 약 15만명 정도의 발생빈도를 보이며 약 40~75%의 높은 사망율을 보이고 있다. ARDS의 주된 병태리 생성은 폐포외피세포 및 혈관내피 세포의 손상에 따라 폐

투과성의 증가되어 간질 및 폐포내에 부종이 초래됨으로서 환기 및 관류의 장애를 초래하여 단락(shunt)이 증가하여 고농도 산소투여에 반응하지 않는 저산소증이 나타나게 된다^{8~13}. 급성기에 병리적 변화는 울혈과 부종이 주된 소견으로 폐포모세혈관 내피세포는 비교적 보존되어 있고 폐포내 편평외피 세포의 국소적 파괴가 일어나며 폐포는 hyaline 막으로 덮이며 제2형 폐포상피세포가 증식되어 있다. 이런 변화는 끝이어서 경증의 섬유화 세포의 증식이 있는 초기단계와 중증의 섬유화층의 진행된 단계로 구분된다. 폐실질의 섬유화 변화의 정도는 병의 원인과는 무관하나 폐포의 가스교환 및 폐장의 기계적 기능장애를 초래하며 예후와 밀접한 관계가 있게 된다^{16,17}.

ARDS는 과투과성 폐부종으로 palmonary wedge pressure가 증가되지 않기때문에 고압성 폐부종인 심인성 폐부종과는 구별이 되며¹⁷ 투과성의 증가로 인하여 고분자 물질, 세포성분 등이 혈액으로부터 간질조직으로 빠져나와서 폐포부종을 초래한다. 이 과정이 진행됨에 따라 혈관내에서 폐포내로 투과된 물질에 의하여 폐포의 허탈이 일어나며 단락의 증가로 심한 동맥혈 저산소증을 일으키게 된다. 또한 간질조직의 부종과 허탈된 폐포의 표면장력의 증가로 폐는 굳어지게 되며 이로 인해 유순도가 떨어지며 흡기압이 커짐에 따라 호흡하는 데 소모되는 힘이 많아지며 이 결과로 인해 호흡량이 감소되며 가스교환은 더욱 나빠지게 된다^{18,19}. 저산소증 때문에 오는 폐손상으로 폐포내 대식세포가 예민하게 반응하며 활성화된 폐포내 대식세포는 화학주성 매개물을 분비하여 중성다핵 백혈구를 국소병변에 침윤시키며 O_2 -radical을 생산하여 폐포세혈관 손상을 심화시킨다.

Repine 등²⁰은 ARDS 초기의 단계에 폐포세혈관내에 호중구의 수가 현저히 증가되어 있으며 모세혈관 내피 세포와 함께 호중구가 모여 있음을 관찰하였고 ARDS의 발생기전중 호중구가 주요한 작용을 한다고 하였으며 또한 활성화된 호중구에 의하여 oxygen radicals, arachidonic acid metabolites, protease, platelet activating factor 등²¹의 물질이 유리되어 폐포모세혈관의 구조와 기능의 변화를 가져오며 폐혈관 투과성을 증가시킨다고 하였다.

Zimmermann 등²⁰에 의하면 순환제액요소와 순환세포요소가 폐포내 혈관 파괴를 일으켜 ARDS를 일으키는 것으로 보고하였으며 순환다핵 백혈구(circulating granulocyte, neutrophil)는 혈관의 손상과 폐포내의 염증을 일으킨다고 보고하였다^{31,32}. ARDS환자의 혈

액에서 중성다핵 백혈구의 응집능이 증가되어 있으며 neutrophilic elastase는 보체를 활성화 시켜서 C_5 를 C_5a 로 변화시킨다^{32,33}). 이는 중성다핵 백혈구를 활성화 시키며 활성화된 중성다핵 백혈구는 폐포내피세포에 손상을 준다. ARDS 환자의 기관지 폐포세척액에서 neutrophilic elastase가 증가됨은 중성백혈구의 활성화를 뒷받침해 주는 증거가 된다. ARDS 환자에서 증가된 중성다핵 백혈구의 기능 자체가 ARDS를 일으키는 직접적인 원인이 된다는 보고가 있는 반면 Fantone¹⁾, Zimmerman 등에 의하면 중성다핵 백혈구의 직접적인 영향보다는 다른 혈청체액 매개물에 의해서 중성구에서의 superoxide radical의 생성이 증가되어 폐조직의 파괴를 가져옴으로서 ARDS를 일으킨다고 보고 하였다^{30,34}). 저자들의 실험에서도 대조군에 비해 모든 ARDS 환자의 혈청에서 중성다핵 백혈구의 유착능 및 O_2^- 형성이 증가된 것을 볼 수 있어 ARDS 환자의 혈청에 중성다핵 백혈구의 기능을 항진시키는 매개물의 존재를 확인할 수 있었다.

Superoxide anion이 유리되는 것과 조직손상을 주는 매체도 급성질환때 증가되는 경우가 있으며 이는 폐 모세혈관내에서 다핵백혈구가 활성화되게 도와주며 폐 모세혈관의 손상을 가져온다. 중성다핵 백혈구의 응집에 의해 폐혈관손상을 촉진시키는 화학주성요소는 폐 모세혈관에서 생산되는 독성과립구의 생산을 촉진시키며 이 화학주성요소는 중성다핵 백혈구에 대하여 영향을 미친다.

Hammerschmid 등³⁵⁾에 의하면 complement fragment가 APDS 환자에서 많이 생긴다고 보고하였다. 저자의 경우 superoxide radical은 ARDS 회복군에 비해 ARDS 비회복군에서 높은 경향을 보였으며 대조군과 ARDS 비회복군과는 차이가 없었으나 대조군과 ARDS 비회복군 사이에는 차이가 있었다. 이는 앞서 설명한 Lentnek 등³⁵⁾의 보고와 마찬가지로 superoxide radical의 조직손상 정도가 ARDS의 예후에 영향을 주리라는 것을 뒷받침 해준다. 또한 패혈성 ARDS와 비패혈성 ARDS 사이에는 oxygen radical의 형성정도에 차이가 있었다. 패혈성 ARDS 때는 정상 대조군에 비해 oxygen radical의 형성정도가 증가되어 있었으나 비패혈성 ARDS 때는 oxygen radical의 형성정도가 차이가 없는 것으로 저자들의 실험결과에서 나타났으며 이는 패혈증때는 superoxide radical이 현저히 증가되며 증가된 폐조직의 파괴능으로 예후는 더욱 나빠지는 것이다^{3,5}). 1968년 Kaplow와 Goffinet 등²²⁻²⁵,²⁹⁾은 cellulaphane 막으로 혈액투석하는 환자에서 일과

성 호중구 감소증이 생기는 것을 관찰했으며 이때 호중구는 폐의 모세혈관에 응집되어 침착됨을 보여주었다. 백혈구의 응집은 보체를 활성화시키며 Peptide fragment $C_5^{26-28)}$ 와 그 대사산물을 생산하며 이 활성화된 보체는 endotoxemia나 trauma, pancreatitis에서와 같이 ARDS의 원인³⁶⁻³⁸⁾이 되며 이는 면양의 임파액을 이용한 Craddock 등²⁹⁾의 실험에서 증명되었다. 중성다핵 백혈구는 superoxide radical을 유리시키며 유리된 superoxide radical은 조직배양 내피세포의 손상을 준다. 또한 중성다핵 백혈구는 교원질이나 elastin adhesive glycoprotein인 fibronectin 같은 단백질을 파괴시키는 단백분해 효소를 생성한다. 급성병적과정에 있는 환자에서 중성다핵 백혈구 유착능은 증가되어 있으며 생체실험에서 부신피질 호르몬등의 소염제는 중성다핵 백혈구의 유착능을 감소시킨다고 하였다. 또한 염증과정에서 발견되는 중성다핵 백혈구의 유착능을 항진시키는 매개물은 열에 불안정하여 56°C에서 30분간 보존시 불활성화된다. 가토를 이용한 실험에서 중성다핵 백혈구의 유착능을 항진시키는 매개물 자체는 열에 안정성이 있으나 보체의 도움이 있어야 중성다핵 백혈구의 유착능의 항진효과를 발휘할 수 있다는 것을 보여주었다.

급성병적 과정에서 활성화된 보체가 중성다핵 백혈구를 활성화시키며 이는 superoxide radical의 생성을 촉진시킴으로써 폐조직의 파괴를 가져 온다는 보고는 증례에 많았다. 저자들은 보체를 활성화하는 물질로 알려진 zymosan으로 혈청을 처리하여 중성다핵 백혈구와 함께 반응시킴으로써 superoxide radical의 형성정도를 측정하였는데 zymosan으로 처리하지 않는 혈청에 비하여 zymosan으로 처리한 혈청에서 중성다핵 백혈구의 유착능에는 차이가 없었으나 superoxide radical의 형성전도에는 차이가 있었다. 이는 superoxide radical의 형성정도에 영향을 미치는 것으로는 보체 외에 다른 매개물의 존재를 생각해 한다. 중성다핵 백혈구의 유착능은 ARDS 환자에서 증가되어 있으며 폐부종군이나 패혈성 ARDS 군에서 다른 ARDS 군에 비하여 차이가 없었다. 이는 급성 병적과정이나 염증과정에서 보체가 활성화되기 때문이며 활성화된 보체는 중성다핵 백혈구의 유착능을 증가시키기 때문이다.

결 론

1) 중성다핵 백혈구 유착능은 정상대조군에 비하여 ARDS 환자군에서 증가되어 있었다($57.17 \pm 13.51\%$ vs

22.86±8.12%, P<0.005).

2) 중성다핵 백혈구 유착능은 ARDS 비회복군에서 ARDS 회복군보다 증가되어 있었으며 (60.57±13.61% vs 46.96±6.71%, P<0.01), 폐혈성 ARDS 환자군과 비폐혈성 ARDS 환자군은 차이가 없었다.

3) zymosan 으로 전처치한 혈청의 중성다핵 백혈구 유착능은 정상대조군에 비하여 증가되어 있었다 (50.54±11.93 vs 22.36±8.11%, P<0.11).

4) ARDS 환자군의 혈청에 의한 neutrophil-superoxide 형성정도는 정상대조군에 비하여 증가되어 있었다 (71.78±74.5u vs 26.64±26.27u, P<0.05).

5) zymosan 으로 전처치한 혈청의 neutrophil superoxide 형성정도는 zymosan 으로 전처치 안한 혈청과 차이가 없었다.

결론적으로 ARDS 환자의 혈청내에는 중성다핵 백혈구의 유착능 및 superoxide anion 의 형성을 증가시키는 매개물이 있다고 생각되며 Superoxide anion 형성은 혈청내 보체 외에 다른 매개물이 관여한다고 사료되며 adhesion 은 보체의존성이 있다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Joseph C. Fanfone, Stever L. Kunkel, Peter A. Ward: Chemotatic mediators in Neutrophil-dependent Lung Injury. *Ann Rev Physiol* 41: 283-93, 1982
- 2) Chenoweth DE, Hugli TF: Human C_{5a} analogs as probes of the neutrophil C_{5a} receptor. *Mol Immunol* 17:151-57, 1980
- 3) Petrone WF, English DK, Wong K, McCord JM: Free radicals and inflammation; The superoxide dependent activation of a neutrophil chemotatic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:1159-63, 1980
- 4) Dale E, Hammerschmidt L. Jean Weever: Association of complement activation and elevated plasma-C_{5a} with adult respiratory distress syndrome. *The Lancet* 3:947, 1980
- 5) Harada RN, Vatter AE, Repine JE: Oxygen radical scavengers protect alveolar macrophages from hyperoxic injury in vitro. *Am Rev Respir Dis* 127:552-559, 1983
- 6) Tate RM, Shashy DM, VanBenthuyzen KM, McMurtry ZF, Repine JE: Oxygen radical medical permeability edema and Vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Am Rev Resp Dis* 126:802-806, 1982
- 7) White CW, Bowman CM, Berger EM, Clifford DP, Jackson JH, McMurtry ZH, Repine JE: Endogenous Mechanism of antioxidant protection against toxic oxygen metabolite mediate permeability edema (abstract). *Am Rev Resp Dis* 127:208, 1983
- 8) Hurewitz A, Bergofaky EH: Adult Respiratory Distress Syndrome. *Med Clin North Am* 65: 33, 1981
- 9) Hopewell DC, Murrar JF: Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann Rev Med* 27:345, 1976
- 10) Blaisdell FW, Schlohm RM: Respiratory Distress Syndrome: A review. *Surgery* 74:251, 1974
- 11) Petty TL, Fowler AA: Another look at ARDS. *Chest* 82:98, 1982
- 12) Hyers TM: Pathogenesis of adult respiratory distress syndrome: current concepts. *Sem Respir* 2:104, 1981
- 13) Solliday NI, Shapiro Ba, Gracey DR: Adult Respiratory Distress Syndrome. *Chest* 69:207, 1976
- 14) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319, 1967
- 15) Murray JF: Mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Resp Dis* 115:1071, 1977
- 16) Bachofen M. Weibel ER: Alteration of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Resp Dis* 116:589, 1977
- 17) Ralph D, Robertson HT: Respiratory gas exchange in Adult Respiratory Distress Syndrome. *Sem Respir Med* 2:114, 1981
- 18) Huvewith A, Bergofsky EH: Adult Respiratory Distress Syndrome: Physiologic basis of treatment. *Med Clin N Am* 65:33, 1981
- 19) Staub NC: Pulmonary edema due to increased microvascular permeability. *Ann Rev Med* 62: 291, 1981
- 20) John E. Repine: Neutrophils, Oxygen Radicals,

- and Acute Pulmonary Edema. *Acute Respiratory Failure* 10:347
- 21) E. Michael Canhael Canham, Steven A. Shoemaker: Mepacrine but not Methylprednisolone decreases acute edematous lung injury after injection of Phorbol Myristate Acetate in Rabbits *Am Rev Respir Dis* 217:594-598, 1983
 - 22) Kaplow LS, Goffinet JA: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 203:1137, 1968
 - 23) Gral T, Schroth P, De Palma JR, et al: Leukocyte dynamics with three types of hemodialyzers. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 15:45-49, 1969
 - 24) Craddock P, Fehr J, Brigham K, et al: Pulmonary capillary leukostasis: a complement (C') mediated complication of hemodialysis. *Clin Res* 23:402A, 1975
 - 25) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso A, et al: Hemodialysis leukopenia: pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* (in press)
 - 26) Hammerschmidt DE, Bowers TK, Lammi-Kecfe CJ, Jacob HS, Craddock PR, Granulocyte aggregometry: A sensitive technique for the detection of C_{5a} and complement activation. *Blood* (in press)
 - 27) Hammerschmidt DE, Craddock PR, McCullough JJ, Kronenberg RS, Dalmaso AP, Jacob HS: Complement activation and Pulmonary Leukostasis during nylon fiber filtration leukophoresis. *Blood* 51:721-30, 1978
 - 28) Craddock PR, Hammerschmidt DE, White JG, Dalmaso AP, Jacob HS.: Complement (C_{5a})-induced granulocyte aggregation in vitro. A possible mechanism of complement mediated leukostasis and leukopenia *J Clin Invest* 60: 260, 1977
 - 29) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AI: Brigham KL, Jacob HS, Hemodialysis leukopenia: Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 99:379-88, 1977
 - 30) Guy A, Zimmermar, Attilio D, Renzetti, Harry R, Hill: Functional and Metabolic Activity of Granulocyte from patients with Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis* 127:290-300, 1983
 - 31) Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS: Complement and leukocyte mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769-74, 1977
 - 32) H, Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF, Complement-induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 302:789-94, 1980
 - 33) Hammerschmidt DE, Hudson LD, Weaver LJ, Craddock PR, Jacob HS: Association of complement activation and elevated plasma C_{5a} with Adult Respiratory Distress Syndrome. Pathophysiologic relevance and possible prognostic value. *Lancet* 7:947-9, 1980
 - 34) S. Petty TL. Adult Respiratory Distress Syndrome: historical perspective and definition. *Sem Respir Med* 2:99-103, 1981
 - 35) Arnold L, Lentnek, Alan D, Schreiber, Roy MacGregor: The Induction of Augmented Granulocyte Adherence by inflammation. *The Journal of Clinical Investigation* Volume 57 April 1098-1103, 1976
 - 36) Novy FG, PH deKruif. 1917. IX. Specific anaphylactic shock. *J Infect Dis* 20:776-779
 - 37) Hugli TE, HJ Muller-Eberhard. 1978. Anaphylatoxins: C_{3a} and C_{5a}. *Adv Immunol* 26:1-53
 - 38) Gorski JP, TE Hugli HJ Muller-Eberhard 1979 C_{4a}: The third anaphylatoxin of the human complement system. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:5299-5302