□ 원 저 □

한국인 만성폐쇄성 호흡기질환 환자들에 있어서 혈중 Alpha_1 -Antitrypsin치와 Protease Inhibitor 표현형에 관한 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실

고 윤 석 · 윤 호 주 · 류 우 진
박 성 수 · 이 정 희

유 전 학 교 실

조 울 희

= Abstract =

Study of Serum Alpha_1 Antitrypsin Levels and Protease Inhibitor System in Korean Patients with Chronic Obstructive Pulmonary diseases

Youn Suck Koh, M.D., Ho Ju Yun, M.D., Woo Jin Lew, M.D., Sung Soo Park, M.D. and Jung Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Youl Hey Cho, M.D.

Department of Genetics

In Korea, Pi phenotype of severe α_1 -antitrypsin deficiency has been to be rare, but it has not been performed the study on Pi phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The serum α_1 -antitrypsin levels, the Pi phenotype, and subtype of PiM have studied in 45 patients with chronic obstructive pulmonary disease, 57 patients with other lung diseases, and 364 normal persons.

The results were as follows;

1) The mean values of α_1 -antitrypsin level was 262 ± 97 mg/dL in chronic obstructive pulmonary disease, 263 ± 97 mg/dL in other lung diseases, and 198 ± 30 mg/dL in healthy control. There are statistical differences of α_1 -antitrypsin level between chronic obstructive pulmonary disease and healthy control with significance ($P < 0.05$).

2) Forty four cases were subtype of PiM among 45 patients with chronic obstructive pulmonary disease patients and another 1 cases was PiM₁ Z. All patients with other lung disease were PiM subtype.

3) The prevalence of PiM subtype were M₁M₁ 59.1%, M₂M₂ 2.3%, M₃M₃ 0%, M₁M₂ 15.9%, M₂M₃ 9.1%, and M₁M₃ 13.6% in patients with chronic obstructive pulmonary disease. There was no significant statistical difference in the prevalence of PiM subtype, comparing to PiM subtypes of other lung disease and healthy control ($p > 0.05$).

4) Allele frequencies of Pi system were estimated to be M₁ 0.7333, M₂ 0.1444, M₃ 0.1111, and Z 0.0111 in patients with chronic pulmonary disease. The results of χ^2 -test for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium was no statistical difference with significance ($p > 0.05$).

서 론

Alpha₁-antitrypsin(이하 α_1 AT)은 Schultze등¹⁾이 alpha₁-3,5-glycoprotein으로 처음 명명한 이래, 단백질 분해효소 억제인자로서, 중성백혈구에서 분비되는 elastase로부터 폐를 보호하는 것으로 알려져 있다²⁾.

1963년 Laurell등³⁾은 심한 α_1 AT의 혈중 결핍을 동반한 protease inhibitor(이하 Pi)의 표현형이 ZZ의 동형 접합체인 경우, 정상 α_1 AT 혈중농도의 폐기종환자보다 비교적 젊은 연령에서 호흡기증상이 나타나고, 치료에도 잘 반응하지 않는 비가역적인 가족성 폐기종이 잘 발생된다고 하였다. 이후 동형접합체 PiZZ형은 만성폐쇄성 폐질환의 위험인자로서 기여하는 것으로 알려지고 있다⁴⁾.

Bruce등⁵⁾은 중등도 α_1 AT 결핍을 나타내는 PiMZ 표현형의 경우, PiMZ 단독으로는 폐기종의 위험인자로 작용하지 않는다고 하였다. 반면 Lieberman등⁶⁾은 만성폐쇄성 폐질환 환자들의 PiMZ형의 출현빈도에 관한 연구에서 대상군에 비해 환자군에서 PiMZ형의 출현빈도가 통계적으로 유의하게 높게 나타나므로, PiMZ형이 만성폐쇄성 폐질환의 위험인자로 생각된다 하였다.

PiM형의 아형과 만성폐쇄성 폐질환의 상관관계를 PiM 아형중 특히 PiM₂M₂, PiM₁M₂가 만성기관지염의 발생빈도와 관련이 있음이 보고되어 있다⁷⁾.

이러한 Pi 표현형과 만성폐쇄성 폐질환과의 연관성에 대한 일련의 연구는 만성폐쇄성 폐질환이 일단 발생하면 근본적인 치료방법이 힘드므로, 그 위험인자를 발견하여 조기예방 및 질환을 유발시키는 다른 위험인자로부터 차단목적으로 연구되고 있다.

정상 한국인을 대상으로 현재까지 시행한 Pi 표현형 결과에서 α_1 AT 결핍성 인자는 발견되지 않았거나 극소수에서만 발견된 것으로 알려져 있다^{8~10)}. 또한 한국인 만

성폐쇄성 폐질환에 대한 Pi 표현형에 대하여 연구된 것은 아직까지 없다.

이에 저자들은 본원에 내원한 만성폐쇄성 폐질환 환자들의 혈중 α_1 AT 치와 Pi 표현형 및 PiM의 아형을 조사하여 한국인 만성폐쇄성 폐질환과 혈중 α_1 AT 치 및 특정 Pi 표현형의 출현빈도사이의 상관관계를 조사하기 위한 기초 연구로서 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

환자군은 본원 내과에 내원한 만성폐쇄성 폐질환 환자 45명으로 하였다. 만성폐쇄성 폐질환군의 선택기준은 Abbound등¹¹⁾의 지침을 다소 수정한 것으로, 적어도 1년이상 호흡곤란증 증상이 지속되거나, 그 증상이 악화되는 경우, 활동성 폐결핵, 진폐증, 기관지확장증 및 기관지천식의 병력이 없고, 폐기능검사상 기도폐쇄의 소견을 나타내는 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자들의 폐기능검사 성적은 예상치에 대한 백분율로 나타낼 때 만성폐쇄성 폐질환군은 FEV₁이 47.3±26.1%, FEF_{25~75}치가 23.4±20.7%, 확산능이 110±33.2%이며 Residual volume은 164.9±136.3%이었다(Table 1).

비교군은 기타 폐질환군과 건강대조군으로 분류하고, 기타 폐질환군은 기관지 천식 22명, 폐결핵 12명, 급성기관지염 10명, 기관지확장증 8명, 폐염 4명 및 폐암 4명으로 총 57명이었다. 건강대조군은 한양의대 유전학교실에서 건강한 의과대학 학생 364명을 대상으로 조사한 결과를 인용하였다¹²⁾.

만성폐쇄성 폐질환군의 평균연령은 63.2±12.0세였고, 남자가 31명, 여자가 14명이며, 기타 폐질환군은 50.4±15.7세였고, 남자가 31명, 여자가 26명이었다(Table 2).

Table 1. Pulmonary Function (% Predicted) of COPD* and Other Lung Diseases

	FEV ₁	FEV ₁ /FVC %	FEF 25-75%	DLC _o	RV**
COPD	47.3 ± 26.1	62.0 ± 20.5	23.4 ± 20.7	110 ± 33.2	164.9 ± 136.3
Other	64.7 ± 28.1	72.3 ± 21.3	33.6 ± 25.3	110.6 ± 53.7	127.8 ± 74.9

* Chronic obstructive pulmonary disease

** Residual volume

2. 방 법

각 대상자들은 항 응고제가 들어있지 않는 시험관에 정맥혈 4~6 ml씩 채취하여 응고시킨 후 혈청을 분리, -20°C에서 보관하여 사용하였다.

1) 폐기능 검사

Hewlett-Packard pulmonary calculator system (Model 47804 S)를 이용하였다.

2) α_1 AT 치의 측정

혈청내 α_1 AT 치의 측정은 방사면역확산법(radial immunodiffusion test)을 이용하였다. 2% Agar 용액은 일본 MBL사 제품을 이용하였고, 표준혈청으로 얻은 항원 항체 반응도의 값으로 표준직선을 얻은뒤(Fig. 1), 표준직선에 검사혈청들의 반응도 직경을 대입하여 대상

군들의 α_1 AT 혈청농도를 각각 측정하였다.

Pi 표현형의 건강대조군으로 인용된¹²⁾ 이들의 α_1 AT 치는 방사면역확산법으로 측정되지 않았고, 정상인의 경우 α_1 AT 치는 나이와 성별에 영향을 받지 않으므로, 본원 건강관리과에서 얻은 83명의 혈청으로 α_1 AT 치를 측정하여 건강대조군의 α_1 AT 치로 사용하였다. α_1 AT 치의 정상대조군을 선정하기 위해 시행하였던 검사는 간기능검사, 말초혈액도말검사, 요검사, 흉부 X-선촬영, 심전도, VDRL 및 B형 간염 바이러스 혈청표지자 검사등을 시행하였다.

3) Pi 표현형

Frants¹³⁾의 방법을 변형하여 사용하였다. 즉 Gel BOND® PAG film을 이용하여 258 mm×123 mm×1 mm 크기의 gel casting을 하였다. Gel의 성분은 acrylamide용액, sucrose용액, tetramethyl ethylene diamine, ampholine (pH 3.5~5, pH 4~6)으로 이루어졌고 separator로서 aminoethane sulfonic acid를 첨가시켰다. 각 표본은 혈청내 α_1 AT 치의 산화로 band형이 복잡해지는 것을 막기 위하여 환원제를 이용하였다. Isoelectric focusing은 Desaphor Equipment, Electrophoresis Constant Power Supply와 Multitemp III(LKB)를 이용하였다. 음전극 용액은 1N NaOH용액을, 양전극 용액으로는 1M H₃PO₄용액을 이용하였다.

Table 2. Mean Age and Sex Distribution of Each Group

Group	Mean age*	Sex (M/F)
COPD**	63.2 ± 12.0	31/14
Other lung disease	50.4 ± 15.7	31/26
Healthy control	22.6 ± 3.3	327/37

* : Mean age with stanadard deviations

** : Chronic obstructive pulmonary disease

Fig. 1. The example of standard curve.

44mm : 100 mg/dL; 58mm : 237 mg/dL, 77mm : 480 mg/dL

Fig. 2. Nomenclature of Pi system from "Report of Nomenclature Meeting for α_1 -antitrypsin.". Pi variants cathodal to M, showing two major bands of each variant. Top : Acid starch gel electrophoresis. Bottom : Isoelectric focusing in acrylamide. Narrow bands indicate position of M1. Dashed bands indicate deficiency alleles.

Table 3. Serum Alpha₁-antitrypsin Level in Each Group

Group	Mean* (mg/dL)
COPD**	262 ± 97
Other lung disease	263 ± 79
Healthy controls	198 ± 30

* : Mean with standard deviations

** : Chronic obstructive pulmonary disease

Focusing후 고정과 염색을 동시에 60~65°C에서 30분 간 시행하였다. 염색용액은 증류수, trichloroacetic acid, sulfosalicylic acid, metanole과 comassie brilliant blue R을 섞어 사용하였다. 탈색액은 에타놀, 증류수 및 acetic acid를 혼합하여 사용하였으며, 탈수용액을 수차례 교환하여 gel의 바탕이 투명해질 때까지 계속하였다. Gel은 탈색후 실온에서 공기 건조시켜 보관하였다.

4) Pi 체계의 명명법

1978년 국제Pi위원회의 명명법에 의하였다¹⁴⁾(Fig. 2).

5) 유전자 빈도추정 및 실험결과의 검정

Pi 표현형의 유전인자 빈도추정은 유전인자 계수법에 의하여 추정하였고, Hardy-Weinberg¹⁵⁾ 공식으로 각 표현형에 대한 기대치를 구하여 χ^2 -test 검정법으로 균일성을 검정하였다. 각군사이의 Pi 표현형의 출현빈도의 차

이에 대한 통계적 유의성은 Fisher's exact test를 사용하여 만성폐쇄성 폐질환과 기타 폐질환군, 만성폐쇄성 폐질환과 건강대조군으로 나누어 비교검정하였다.

결 과

1) 각군에서의 혈중 α_1 AT 치

혈중 α_1 AT 치의 평균치는 만성폐쇄성 폐질환군이 262±97 mg/dL, 기타 폐질환군이 263±79 mg/dL로서, 건강대조군 198±30 mg/dL에 비해 통계적으로 유의한 차이로 양 폐질환군에서 높게 나타났다($p < 0.05$) (Table 3).

2) 각군에서 Pi 표현형

만성폐쇄성 폐질환군은 45예중 44예가 PiM의 아형이었으며 PiM형이 1예이었다. 기타 폐질환군은 57예 전례에서 PiM의 아형으로 나타났다. 건강대조군은 364예중 359예가 PiM의 아형이고 PiM₁P 2예, PiM₂P, PiM₁G, PiM₁V형이 각 1예이었다.

3) 각군에서 PiMM 아형의 출현빈도의 차이

만성폐쇄성 폐질환의 PiMM 아형의 출현빈도는 M₁M₁ 59.1%, M₂M₂ 2.3%, M₃M₃ 0%, M₁M₂ 15.9% M₂M₃ 9.1%, M₁M₃ 13.6%로서 기타 폐질환군 및 건강대조군에 비해 특정 PiM 아형의 출현빈도의 차이는 없었다

($p > 0.05$) (Table 4-1, 2).

4) 각군의 Pi System의 유전인자 출현빈도

만성폐쇄성 폐질환군은 M_1 0.7333, M_2 0.1444, M_3 0.1111, Z 0.0111이었다(Table 5-1). 기타 폐질환군은 M_1 0.7719, M_2 0.1667, M_3 0.0614로 나타났다(Table 5-2). 건강대조군은 M_1 0.7665, M_2 0.1690, M_3 0.0577, P 0.0041, G 0.0014, V 0.0014의 유전빈도를 나타내었다¹²⁾ (Table 5-3).

Hardy-Weinberg 평형상태에서 각군의 유전자 출현 빈도의 균일성을 X^2 -test로 검정한 결과, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

5) Polyacrylamide Isoelectric Focusing Gel의 보기

Fig. 3은 만성폐쇄성 폐질환 환자군에서 시행한 Pi 표현형의 일부이다.

고찰

α_1 AT 치는 신체조직의 자가소화를 막는 정상 방어 단백질이다. α_1 AT의 결핍이 있는 경우, 중성백혈구에서 분비되는 단백분해 효소의 작용이 정지되지 못하고 계속 조직을 파괴, 그 결과 폐기종이나 연소기 간경변증이 유발될 수 있다^{3,16)}. 또한 성인성 호흡곤란증후군 환자에서 α_1 AT의 기능이 상당량 혹은 거의 상실된다¹⁷⁾.

α_1 AT은 혈장단백의 α_1 전기영동분획의 주요성분으로 394개의 아미노산으로 구성된 단일 polypeptide 연쇄고리이며 3개의 탄수화물 측쇄가 있다¹⁸⁾. 분자량은 51,000이며 반응부위는 358번 위치의 methionine과 serine peptide bond로 알려져 있다¹⁸⁾. 반응부위인 Methionine은 탐식세포등이 분비한 산소기의 산화물질에 의해 쉽게

Table 4-1. Comparison of Difference of PiM Subtypes Between COPD* and Other Lung Disease

	COPD	Other lung diseases	
No. of sera	45	57	
PiMM phenotypes	44 (97.8)**	57 (100)	
Other	PiM ₁ Z		
Subtypes of PiMM			P value
M ₁ M ₁	26 (59.1)	32 (56.1)	P>0.05
M ₂ M ₂	1 (2.3)	0	P>0.05
M ₃ M ₃	0	0	P>0.05
M ₁ M ₂	7 (15.9)	18 (31.6)	P>0.05
M ₂ M ₃	4 (9.1)	1 (1.6)	P>0.05
M ₁ M ₃	6 (13.6)	6 (10.5)	P>0.05

* : Chronic obstructive pulmonary disease

** : %

Table 4-2. Comparison of Difference of PiM Subtypes Between COPD* and Healthy Controls

	COPD	Healthy controls	
No. of sera	45	364	
PiMM phenotypes	44 (97.8)**	359 (98.6)	
Others	PiM ₁ Z	PiM ₁ P (2), PiM ₂ P PiM ₁ G, PiM ₁ V	
Subtypes of PiMM			P value
M ₁ M ₁	26 (59.1)	215 (59.9)	P>0.05
M ₂ M ₂	1 (2.3)	10 (10.39)	P>0.05
M ₃ M ₃	7 (15.9)	1 (1.21)	P>0.05
M ₁ M ₂	4 (9.1)	93 (25.9)	P>0.05
M ₂ M ₃	6 (13.6)	9 (2.5)	P>0.05
M ₁ M ₃	6 (13.6)	31 (32.19)	P>0.05

* : Chronic obstructive pulmonary disease

** : %

Table 5-1. Gene Frequency of COPD* Group

	M ₁ M ₁	M ₁ M ₂	M ₁ M ₃	M ₂ M ₂	M ₂ M ₃	M ₃ M ₃	M ₁ Z	M ₂ Z	M ₃ Z
Observed	26	7	6	1	4	0	1	0	0
Expected	24.20	9.53	7.33	0.94	1.44	0.56	0.73	0.14	0.11
X ²	0.1339	0.6717	0.2413	0.0038	4.511	0.56	0.10	0.14	0.11

* ; Chronic obstructive pulmonary disease

$\Sigma x^2 5 = 6.5118$ ($p > 0.05$)

M_1 : 0.7333 M_2 : 0.1444 M_3 : 0.1111 Z : 0.0111

Table 5-2. Gene Frequency of Other Lung Disease

	M ₁ M ₁	M ₁ M ₂	M ₁ M ₃	M ₂ M ₂	M ₂ M ₃	M ₃ M ₃
Observed	32	18	6	0	1	0
Expected	33.96	14.67	5.40	1.58	1.17	0.21
X ²	0.1131	0.7559	0.0667	1.58	0.0247	0.21

$$\Sigma x^2/3 = 2.7504 (P > 0.05)$$

$$M_1 : 0.7719 \quad M_2 : 0.1667 \quad M_3 : 0.0614$$

Table 5-3. Gene Frequency of Healthy Control

	M ₁ M ₁	M ₁ M ₂	M ₁ M ₃	M ₂ M ₂	M ₂ M ₃	M ₃ M ₃	M ₁ P	M ₂ P	M ₁ G	M ₁ V
Observed	213	93	31	10	9	1	2	1	1	1
Expected	213.85	94.28	32.19	10.39	7.10	1.21	2.30	0.51	0.77	0.77

$$\Sigma x^2/15 = 1.9144 (P > 0.99)$$

$$M_1 : 0.7665$$

$$P : 0.0041$$

$$M_2 : 0.1690$$

$$G : 0.0014$$

$$M_3 : 0.0577$$

$$V : 0.0014$$

이다. α_1 AT은 antithrombin 3 또는 ovalbumin과 일치되는 부위가 많으나 이들에 비해 α_1 AT은 비교적 광범위한 작용을 가지고 있다. 사람에 있어 trypsin의 90%는 α_1 AT에 의하여 억제되며¹⁹⁾ α_1 AT 1 mole이 1 mole 또는 2 mole의 trypsin과 반응한다²⁰⁾. 나머지는 alpha-2-macroglobulin과 inter-alpha-trypsin inhibitor에 의하여 억제된다. 또한 α_1 AT은 thrombin을 포함한 단백분해 효소를 차단하고, 특히 백혈구의 elastase를 가장 유효하게 차단한다²¹⁾.

α_1 AT의 혈중 정상치는 α_1 AT 측정시 사용된 표준혈청의 농도에 따라서 차이가 있다. 한국인의 α_1 AT의 정상치는 金 등²²⁾은 250~489 mg/dL (337±79 mg/dL)이라 보고하였으며, 본 연구의 건강대조군의 경우 198±30 mg/dL로 Kupper 등²³⁾의 정상 혈청농도 212±32.0 mg/dL와 유사하였다. 본 연구의 만성폐쇄성 폐질환군의 α_1 AT 농도는 262±97 mg/dL로서 건강대조군에 비해 오히려 증가되어 나타나고 (p<0.05), 기타 폐질환군 263±79 mg/dL치와 유사하여 한국인 만성폐쇄성 폐질환의 유발 위험인자중 α_1 AT의 결핍은 큰 역할이 없을 것으로 사료된다. 이와 같이 α_1 AT 혈중농도가 정상범위인 만성폐쇄성 폐질환환자들에 있어서 폐기종의 발병기전은 어떤 유전적인 단백분해효소 활성의 증가에 의한 것으로 생각할 수 있으나 아직 특별한 관계가 있다는 보고는 없다²⁴⁾. 혈중 α_1 AT의 농도는 임신²⁵⁾, 감염²⁶⁾, 장티푸스

Fig. 3. Photograph of polyacrylamide isoelectric focusing gel with diagrammatic representation of the Pi phenotypes.

$$M_1M_1 : 1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 12$$

$$M_1M_2 : 3, 5, 9, 10, 13$$

$$M_1M_3 : 14$$

불활성화 된다.

α_1 AT은 간세포에서 형성 및 파괴되고 반감기는 6일

백신의 정맥주사후²⁷⁾, 악성종양등²⁸⁾에서 증가되며 흡연 시에도 약 20%까지 증가된다²⁹⁾. 본 연구의 기타 폐질환 군도 여러가지 감염질환과 악성종양으로 구성되어 있어 건강대조군에 비해 그 혈중농도가 증가된 것으로 사료된다($p < 0.05$).

α_1 AT의 유전은 상염색체 공우성 대립인자(auto-somal codominant allele)에 의한다.

Fagerhol³⁰⁾은 acid starch gel 전기영동법에 의하여 α_1 AT의 다형현상을 보고하고, 이를 Pi system이라 명명하였다. 이후 현재까지 30종이상의 대립인자가 알려져 있다. 이중 가장 흔한 대립인자를 PiM이라 하고, pH 4.9하의 전기영동상에서 이동성이 빠른 것을 L,I,G,F,E,C,..... 등으로, 이동성이 느린 것을 N,P,R,S,T,Z 등으로 명명하였다¹⁴⁾. 최근에는 isoelectric focusing에 의하여 PiM의 suballele인 M₁, M₂, M₃가 분리되어 Pi계의 다형현상은 다양해 졌다^{31,32)}.

PiZ는 342번의 glutamic acid가 lysine으로 치환되어 있으며, Z단백질의 탄수화물 부위의 30%의 결핍이 있다³³⁾. PiS는 264번의 glutamic acid가 valine으로 치환되어 있으며, PiZ 및 PiS 표현형을 가진 사람은 α_1 AT이 생성장소인 간세포로부터의 분비의 장애가 있다³⁴⁾. 그러므로 PiZ 동형접합체인 경우 정상적 단백질 활성의 15%, PiS 동형 접합체는 60%의 α_1 AT 혈중농도를 나타낸다³⁵⁾. 이러한 생화학적인 이상인 α_1 AT 결손의 결과를 가져오는 기전에 대하여서는 알려져 있지 않으나 불충분한 glycosylation이 α_1 AT의 생성 및 체액내 배설을 방해하는 것으로 생각되고 있다³⁴⁾.

Z나 S형 이형체의 출현은 유전자 DNA의 Single base 돌연변이 때문인 것으로 생각된다¹⁸⁾. 또한 PiI, PiM, M-Baldwin, M-Lamb, M-Malton, M-Durate에서도 α_1 AT의 농도저하가 있다^{36~40)}.

북유럽의 경우 PiZZ 혹은 PiSZ 유전자형과 연관된 심한 α_1 AT 결핍의 빈도는 약 1/1,000이나, 중등도의 α_1 AT 결핍을 보이는 PiMZ 이형접합체는 전 인구의 4.7%이고 미국내 백인의 2~3%이다⁴¹⁾. 한국인을 대상으로 시행한 Pi 표현형 결과에서 α_1 AT 결핍성인자는 전혀 발견되지 않았거나, 극소수에서만 발견되는 것으로 알려져 있다^{8,9)}. 본원내과에서 송등¹⁰⁾이 440명의 건강한 남녀와 143명의 간경변증 환자를 대상으로 시행한 Pi 표현형에서도 간경변증군에서 단 1예의 PiM₁Z가 발견되었다.

PiZZ형과 SZ형은 간경변증 및 간암과 연관이 있

며¹⁶⁾, PiZ 표현형의 15%에서 신장기능 장애와 상관관계가 있다²⁷⁾. 기관지 천식에 있어서 PiMZ 표현형이 PiMM 표현형보다 더 심한 기관지 수축을 유발하며, 스테로이드 의존성 기관지 천식환자에서 PiMZ, PiFZ, PiSZ의 빈도가 증가한다^{42,43)}. 또한 α_1 AT이 45~60 mg/dL인 PiSZ의 경우 폐기종이 발생할 위험성이 보고되어 있다⁴⁴⁾.

폐기능 검사와 Pi 표현형과의 관계도 PiMS 표현형이나 PiMM보다 PiMZ 표현형에서 더 심한 폐기능검사 이상소견이 있다⁴⁵⁾.

申등⁴⁶⁾이 20예의 중등도 α_1 AT 결핍을 나타내는 군의 폐기능검사상 FEF_{25~75} 및 V_{max75}는 정상범위 혈중 α_1 AT을 보이는 군에 비해 통계적으로 유의한 감소가 있었다. Madison등⁴⁷⁾도 폐질환의 가족력이 있는 PiMZ 표현형의 남자에서 FEV₁ 및 FEF_{25~75}의 유의한 감소를 보고하였다. 본연구에서 발견된 1예의 PiM₁Z의 폐기능 검사소견은 FEV₁ 39%, FEF_{25~75} 14%, V_{max75} 9%, 잔기량이 515%의 성적을 보였다.

이와같은 Pi계는 여러 질병과의 관계가 알려져 있어 생태유전학적 지표로도 중요하고, 그 다형현상의 정도가 크고 인종간의 뚜렷한 차이를 보여 집단 유전학적 지표로 매우 유용하다.

PiZ 표현형을 가진 만성폐쇄성 폐질환 환자의 79~85%에서 명백한 폐기종의 방사선학적 소견이 있었고, PiM 표현형을 나타내는 폐기종환자의 경우 주로 상엽에 발생하는 것에 비해 PiZ는 주로 폐기저부에 발생한다^{48,49)}. 이와같이 PiZZ 표현형이 폐기종의 위험인자로서 인정된 반면 α_1 AT의 중등도 결핍을 나타내는 PiZ 이형접합체의 임상적 의의는 아직도 확실치 않다.

Bruce등⁵⁾은 143명의 PiMZ 이형접합체와 PiM 대상군과 함께 폐기능검사를 시행한뒤 양군사이의 차이를 발견할 수 없으므로 PiMZ 표현형 단독으로는 PiM 표현형에 비해 폐질환을 유발하는 위험인자로 작용하지 않는다고 보고하였다.

Lieberman등⁶⁾은 965명의 만성폐쇄성 폐질환 환자에 있어서 Pi 표현형을 조사하고 대조군에 비해 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 PiMZ 표현형의 출현빈도가 통계적으로 유의하게 높게 나타나므로 PiMZ 표현형이 만성폐쇄성 폐질환의 위험인자로 작용한다고 하였다. 본연구에서는 1예의 PiM₁Z가 관찰되었으므로 그 의의를 논할 수 없으나 PiM₁Z와 만성폐쇄성 폐질환의 연관성을 배제할 수

었다.

PiM의 아형과 만성폐쇄성 폐질환사이의 연관성은 Bencze등⁷⁾에 의하면, 254예의 건강인과 70예의 만성폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 PiM의 아형을 조사한 바, M_2M_2 , M_1M_2 의 아형이 만성폐쇄성 폐질환 유병율과 연관이 있다 하였다. 저자들의 연구결과에서는 만성폐쇄성 폐질환군에서 기타 폐질환군이나 건강대조군에 비해 특정 PiM 아형의 출현빈도의 차이는 없었다.

본 연구에서도 만성폐쇄성 폐질환 환자 45명중 33명에서 흡연의 기왕력이 있었던바, 흡연은 폐에 탄핵세포, 대식세포, 다핵호중구들을 동원시키고 탄력섬유분해, serine과 metalloprotease의 결체조직 적채를 증가시킨다. 동시에 흡연과 흡연으로 자극받은 폐의 식세포에 의해 생성된 산화물이 기관지 점막의 proteinase inhibitor와 α_1 AT을 불활성시킨다. 또한 담배의 기체성분은 결체조직의 복원을 감소시킨다⁵⁰⁾. 흡연은 특히 α_1 AT의 결핍형을 나타내는 만성폐쇄성 폐질환 환자에 중요한 위험인자이다⁵¹⁻⁵³⁾.

결 론

저자들은 1986년 3월에서 1987년 9월 사이에 한양대학교 부속병원 내과에서 진단된 만성폐쇄성 폐질환 환자 45명과 기타 폐질환군 57명, 건강대조군 364명을 대상으로 혈중 α_1 AT 치와 Pi 표현형, PiM 아형을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 혈중 α_1 AT 치는 만성폐쇄성 폐질환군이 262 ± 97 mg/dL, 기타 폐질환군이 263 ± 79 mg/dL로 건강대조군 198 ± 30 mg/dL에 비해 양군 모두 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$).

2) 만성폐쇄성 폐질환군은 45예중 44예가 PiM의 아형이며, PiM₁Z 표현형이 1예 있었다. 기타 폐질환군은 57명 전예에서 PiM의 아형이었다. 건강대조군은 364예중 359예가 PiM의 아형이었으며 2예의 PiM₁P 및 PiM₂P, PiM₁G, PiM₁V가 각 1예씩이었다.

3) 만성폐쇄성 폐질환군의 PiM 아형의 출현빈도는 M_1M_1 59.1%, M_2M_2 2.3% M_3M_3 0%, M_1M_2 15.9%, M_2M_3 9.1% M_1M_3 가 13.6%로 기타 폐질환군 및 건강대조군의 PiM 아형의 출현빈도 사이에는 통계적인 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

4) 만성폐쇄성 폐질환 환자들의 PiM 아형 및 PiZ에 대

한 유전자빈도는 M_1 0.7333, M_2 0.1414, M_3 0.1111, Z 0.0111로 Hardy-Weinberg 평형상태에서 X^2 -test로 균일성을 검정한 결과 통계적 유의한 차는 없었다($p > 0.05$).

REFERENCES

- 1) Schultze HE, Heide M, Haupt H: Alpha-1-antitrypsin aus human serum. *Klin Wochenschr* 40:427, 1962
- 2) Morse JO: Alpha-1-antitrypsin deficiency. Second of two parts *N Engl J Med* 229:1099, 1978
- 3) Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 15:132, 1963
- 4) Eriksson S: Proteases and protease inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Acta Med Scand* 203:449, 1978
- 5) Bruce RM, Cohen BH, Diamond EL, et al: Collaborative study to assess risk of lung disease in PiMZ phenotype subjects. *Am Rev Respir Dis* 130:386, 1984
- 6) Lieberman J, Winter B, Sastre A: Alpha-1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 89:370, 1986
- 7) Bencze K, Sabatke L, Fruhmman G: Alpha-1-antitrypsin: The PiMM subtypes. Do they play a role in development of chronic obstructive pulmonary disease? *Chest* 77:761, 1980
- 8) Qilong Y, Zhang M, Liang C, et al: Alpha-1-antitrypsin types in five Chinese national minorities. *Hum Genet* 71:225, 1985
- 9) Lee CC, Kueppers F, Harpel B, et al: Alpha-1-antitrypsin (Pi) types in Korea and Chinese populations. *Hum Genet* 57:327, 1981
- 10) 기춘석, 안명주, 차호진 외 : 한국의 정상인 및 간경변증 환자에서의 Pi 표현형의 출현빈도. *대한소화기병학회지* 19:134, 1987
- 11) Abboud RT, Rushton JM, Grzybowski S: Interrelationships between neutrophil elastase, serum alpha-1-antitrypsin, lung function and chest radiography in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 120:31, 1979
- 12) 조윤희 : 한국인의 Pi, Plasminogen, Paraoxonase PGM₁의 다형 현상에 관한 연구. 석사학위 논문 1987
- 13) Frants RR, Noordhoek GT, Ericksson AW: Separator isoelectric focusing for identification of α_1 -antitrypsin (PiM) subtypes. *Scand J Clin Lab Invest* 38:457, 1978

- 14) Cox DW, Johnson AM, Fagerhol M: Report of nomenclature meeting for α_1 -antitrypsin. *Hum Genet* 53:429, 1980
- 15) Emery AEH: Methodlogy in medical genetics: an introduction to statistical methods. 1st ed. p3, New York, Churchill Livingstone.
- 16) Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF: Cirrhosis associated with α_1 -antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med* 73:934, 1969
- 17) McGuire WW, Spragg RG, Cohen AB, et al: Studies on the patho genesis of the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 69:543, 1982
- 18) Carrel RW, Jeppsson JO, Laurell CB, et al: Structure and variation of human α_1 -antitrypsin. *Nature* 298:529, 1982
- 19) Kueppers F: Inherited differences in alpha-1-antitrypsin in Litwin, S.D. [ed]: Genetic Determinants of Pulmonary Diseases, New York, Marcel Dekker, Inc., 1978
- 20) Mori K, Yamasaki M: Mechanisms of interaction of bovine trypsin with human α_1 -antitrypsin. *Biochem Biophys Acta* 359:130, 1974
- 21) James H, Cohen AB: Mechanism of inhibition of porcine elastase by human alpha-1-antitrypsin. *J Clin Invest* 62:1344, 1978
- 22) 김유영 : 한국인의 혈중 Alpha₁-antitrypsin 농도에 관한 연구. 대한내과학회잡지 24:222, 1981
- 23) Kueppers F: Serum alpha-1-antitrypsin levels. *N Engl J Med* 279:164, 1968
- 24) Taylor JC, Kueppers F: Electrophoretic mobility of leukocyte elastase of normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 116:531, 1977
- 25) Ganrot PO, Bjerre B: A-1-antitrypsin and A-2-macroglobulin concentration during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 46:126, 1967
- 26) Ascoli M, Bezola C: Das Verhalten des antitryptischen Vermogens des Beutserums bei der Croup-sosen. *Pneumonie Berl Klin Wochenschr* 40:391, 1903
- 27) Kueppers F: Genetically determined differences in the response of alpha-1-antitrypsin levels in human serum to typhoid vaccine. *Humangenetik* 6:207, 1968
- 28) Harris CC, Primack A, Cohen MH: Elevated A-1-antitrypsin serum levels in lung cancer patients. *Cancer* 34:280, 1974
- 29) Elson LA, Betts TE, Darcy DA: A-1-antitrypsin in cigarette smokers. In Davis, W, and Maltoni, C. [ed]: Proceedings of the Fifth International Symposium on the Biological characterization of Human Tumors. Excerpta Medica Amsterdam International Congress Series No. 321, 1973
- 30) Fagerhol MK: The Pi system genetic variants of serum. *Series Hematologica* 1:153, 1968
- 31) Genz T, Martin JP, Cleve H: Classification of α_1 -antitrypsin (Pi) phenotypes by isoelectric focusing. *Hum Genet* 38:325, 1977
- 32) Kueppers F, Christopherson MJ: α_1 -antitrypsin: Further genetic heterogeneity revealed by isoelectric focusing. *Am J Hum Genet* 30:359, 1978
- 33) Chan SK, Rees DC: Molecular basis for the A-1-protease inhibitor. *Nature* 255:240, 1975
- 34) Yunis EJ, Agostini RM, Glew RH: Fine structural observations of the liver in α -1-antitrypsin deficiency. *Am J Pathol* 82:265, 1976
- 35) Laurell CB, Jepperson JO: The Plasma Proteins, Structure, Function and Genetic Control. vol 1, 2nd ed (ed. Pulnam FW) 229-264. Academic New York, 1975
- 36) Arnaud P, Korstinen J, Wilson JB, et al: Genetic polymorphism of serum alpha-1-protease inhibitor (alpha-1-antitrypsin): PiL, a deficient allele of the Pi system. *J Lab Clin Med* 92:177, 1978
- 37) Coz DW, Huber O: Rheumatoid arthritis and alpha-1-antitrypsin. *Lancet* 1:1216, 1976
- 38) Lieberman J, Gaidulis L, Garoutte B, et al: Identification and characteristic of the common alpha-1-antitrypsin phenotypes. *Chest* 62:557, 1972
- 39) Lieberman J, Gaidulis L, Klotz SD: A new deficient variants of alpha-1-antitrypsin (M. Duarte). *Am Rev Respir Dis* 113:31, 1976
- 40) Lieberman J, Gaidulis L, Schleissner LA: Intermediate A-1-antitrypsin deficiency resulting from a null gene (M-phenotype). *Chest* 70:532, 1976
- 41) Laurell CB, Sveger T: Mass screening of newborn Swedish infants for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Hum Genet* 27:213, 1975
- 42) Werner P, Hyde RW, Schwartz RH, et al: Alteration in lung function in children with chronic asthma and Pi variants [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 55:128, 1975
- 43) Karz RM, Lieberman J, Siegel SC: Alpha-1-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 57:41, 1976

- 44) Larsson C, Dirksen H, Sundstrom G, Eriksson S: Lung function studies in asymptomatic individuals with moderately (PiSZ) and severely (PiZ) reduced levels of alpha-1-antitrypsin. *Scand J Respir Dis* **57**: 267, 1976
- 45) Hyde JS, Werner P, Kumar CM, et al: Protease inhibitor variants in children and young adults with chronic asthma. *Ann Allergy* **43**:8, 1979
- 46) 신명숙, 서승천, 허성호, 김종숙 : 중등도 Alpha₁-antitrypsin 결핍군에서의 폐기능 검사 소견. *대한내과학회지* **28**:197, 1985
- 47) Madison R, Mittman C, Afifi AA, Zelman R: Risk factors for obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* **124**:149, 1981
- 48) Gishen P, Saunders AJS, Tobins MJ, et al: Alpha-1-antitrypsin deficiency: The radiologic features of pulmonary emphysema in subjects of Pi type Z and Pi type SZ: A survey by the British Thoracic Association. *Clin Radiol* **33**:371, 1982
- 49) Hepper NG, Mulm JR, Sheehan WC, et al: Roentgenographic study of chronic obstructive pulmonary disease by alpha-1-antitrypsin phenotype. *Mayo Clin Proc* **53**:166, 1978
- 50) Janoff A, Carp H, Laurent P, et al: The role of oxidative processes in emphysema. *Am Rev Respir Dis* [suppl] **127**:31, 1983
- 51) Janus ED, Phillips NT, Carrell RW: Smoking, lung function and α_1 -antitrypsin deficiency. *Lancet* **19**: 152, 1985