기관지폐포 세척액내의 Alpha-1-Antitrypsin; 흡연이 α_1 -AT의 Elastase억제능에 미치는 영향*

순천향대학 의학부 내과학교실

김 현 수 · 정 연 태 · 박 춘 식

= Abstract =

Alpha-1-Antitrypsin in Human Bronchoalveolar Lavage; Effect of Smoking on Cell Populations and Elastase Inhibitory Capacity of Alpha-1-AT.

Hyun Soo Kim, M.D., Yun Tae Jung, M.D. and Choon Sik Park M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul, Korea

Many experimental animal study had confirmed the protease-antiprotease theory of emphysema that a destructive enzymatic activity against elastin is present within the lung in excess of anti-protease, especially alpha-1-AT, resulting in elastin fiber degradation and emphysema. Although cigarette smoking could lead to this imbalance, studies examining the presence of elastase in human bronchoalveolar lavage fluid had produced variable results. To further characterize the balance between protease and antiprotease in human BAL fluid, we studied 42 subjects, both 20 of smoker and 22 of non smoker.

The results were as follows.

1) Total amount of alpha-1-AT recovered from BAL fluid in smoker was $231.12 \pm 53.85 \mu\text{g}$ compared with $221.50 \pm 36.36 \mu\text{g}$ in non smoker ($P > 0.05$), corrected concentration of alpha-1-AT with volume in smoker was $5.18 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ compared with $5.07 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ in non smoker ($P > 0.05$) and corrected concentration of alpha-1-AT with albumin in smoker was $136.00 \pm 25.72 \mu\text{g/mg}$ compared with $141.10 \pm 31.6 \mu\text{g/mg}$ in non-smoker ($P > 0.05$) and the ratio of serum to BAL fluid of albumin to alpha-1-AT in smoker was 2.79 ± 0.86 compared with 1.53 ± 0.27 in non-smoker ($P > 0.05$).

2) Total amount of elastase ingibitory capacity of alpha-1-AT in smoker was $1984.0 \pm 587.2\text{u}$ compared with $7,859.2 \pm 2,089.6\text{u}$ in non-smoker ($P < 0.01$), corrected concentration of EIC in smoker was $480.0 \pm 113.6\text{u/ml}$ compared with $1,210 \pm 166.4\text{u/ml}$ in non-smoker ($P < 0.01$), corrected concentration with albumin in smoker was $60.98 \pm 19.32\text{u/mg}$ compared with $209.90 \pm 49.38\text{u/mg}$ in non-smoker ($P < 0.025$) and the ratio of EIC to alpha-1-AT in smoker was $107.0 \pm 25.6\text{u/mg}$ compared with $264.0 \pm 28.20\text{u/mg}$ in non-smoker ($P < 0.025$).

In conclusion,

Smoking cause the functional activity of alpha-1-AT to diminish in lavage fluid.

서 론

폐기종은 만성기관지염과 더불어 흡연인구의 증가에

*현암신장연구회의 일부 보조로 연구 됨.

따라 그 빈도가 점차 증가하고 있는 질환으로¹⁾ 폐기종의 주요해부학적 변화는 폐실질구조를 유지하는 간질내 결합조직의 손상에 따른 폐포벽의 파괴에 의한 폐포의 확장으로 과거에는 결합조직의 주요성분인 탄력소(elastin)와 교원질(collagen)의 기계적이 손상이 주요 원인

의로 생각되었으나²⁾ 점차 효소에 의한 화학적 손상이 중요시 되었고 폐내에 국소적으로 존재하는 단백분해억제제(Protease inhibitor)보다 과량으로 존재하는 단백분해효소(Protease)에 의한 간질내 결합조직의 손상이 주요 병태생리라고 하는 Protease-antiprotease theory는 여러종류의 단백분해 효소를 이용한 실험적폐기종 유발시험으로 증명이 되어 있으며⁴⁻⁸⁾, 흡연이 폐기종을 일으키는 병태생리에 대하여는 단백분해억제제중 기도내에서 중요한 역할을 하는 α_1 -antitrypsin (이하 α_1 -AT로 약함)의 농도는 변화가 없거나 오히려 상승하는 반면 α_1 -AT의 단백분해효소 억제능은 감소되어 있다는 점이 여러차례 보고된 바 있다⁹⁻¹⁴⁾. 이에 저자는 흡연에 따른 단백분해효소억제제의 변화를 알아보고자 기관지폐포 세척술을 이용하여 기관지폐포 세척액내의 염증세포의 수적변화를 관찰하고 세척액내의 α_1 -AT의 양적변화와 기능적 변화를 관찰하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

한쪽 폐엽에만 폐질환의 국한된 환자 42명을 대상으로 이중 흡연군이 20명 비흡연군이 22명이었으며 금연증인 사람은 대상에서 제외하였다.

연령분포는 흡연군이 39세에서 75세까지의 분포로 50대가 7명으로 가장 많았고 남자가 16명 여자가 4명이었으며, 비흡연군은 18세에서 79세까지의 분포로 60대가 8명으로 가장 많았으며 남자가 13명 여자가 9명이었고 두군사이의 연령의 평균치는 차이가 없었다(Table 1).

흡연군에서 흡연경력은 10 Pack years에서 45 Pack years로 평균 22.3 ± 14.7 Pack years이었다.

2. 방 법

1) 기관지폐포 세척술 및 세척액의 처리

기관지폐포 세척술은 Olympus사의 BF-3 굴곡성 기관지내시경을 이용하여 200 ml의 생리식염수를 30 cc씩 분주후 세척액을 얻었으며 세척부위는 병변이 있는 폐엽의 반대편 건강한 폐엽중 우측중엽기관지나 좌측상엽기관지에서 시행하였다. 회수된 세척액을 3장의 면거즈로 점액을 거른 후 양을 측정하였으며 2 cc는 Electronic Coulter Counter로 세포수를 측정하였고 나머지 세척액은 실온에서 5분간 1800 rpm으로 원심분리후 세포층은 Hank's Balanced Salt solution에 재부유시켜 Wright-Giemsa 염색을 하여 400배 현미경하에서 500개의 세포를 세었으며 상층액은 Vaeuum Concentrator를 이용하여 10배 농축하여 영하 70°C 냉장고에 보관하였다.

2) 세척액의 Albumin의 측정

Behring사의 α -Partigen Kit를 이용한 방사면역확산법으로 20 μ l의 농축된 세척액을 kit에 넣고 48시간후에 형성된 환의 크기를 표준용액으로 생긴 환의 크기에 비교하여 측정하였다.

3) 세척액 및 혈중 α_1 -AT의 측정

Berg등¹⁵⁾과 Engvall등¹⁶⁾의 방법을 이용한 Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay로 α_1 -AT을 측정하였는데 항원으로 인형 α_1 -AT (sinma 사) 1차 항체로 면역에서 만든 Anti human α_1 -AT (sinma 사), solid

Table 1. Age and Sex Distribution of Study Population

Years of Age	Smoker Group		Non smoker Group	
	Male	Female	Male	Female
- 19	0	0	1	0
20 - 29			1	2
30 - 39	2		1	
40 -49	1			
50 - 59	7	2	3	4
60 - 69	5	2	5	3
70 -	1		2	
Total	16	4	13	9

Mean age of smoker : 56.5 ± 9.0 years

Mean age of nonsmoker : 52.4 ± 17.3 years

phase 는 polystyrene tube (Immuno tube, Luckam 사)를 사용하였으며 토기에서 만든 peroxidase-Conjugated antigoot IgG (sigma 사)를 2차 항체로 하여 H₂O₂ 와 O-phenylene diamine 을 기질로 하여 490 nm 에 Optical density를 측정하였다.

4) 세척액의 Elastase 억제능

(Elastase Inhibitory Capacity: EIC)

Abrams등¹⁷⁾의 방법을 이용하여 측정하였으며 Porcine Pancreas Elastase (sigma 사) 100 ng과 50 μ l의 세척액을 혼합한 후 37°C 욕조에서 30분간 보온한 후 Tris-buffer에 녹인 기질 0.5 μ l Succinyl-Alanyl-Alanyl-Alanyl-nitro analide 1.0 cc를 혼합하여 37°C 욕조에서 3시간 보온시킨 후 실험시험관에 glacial acetic acid 100 μ l를 혼합하여 반응을 정지시킨후 분광측정기 (Digispec. x. Helena 사)를 이용하여 410 n.m에서 optical density (이하 O.D.로 약함)를 측정하였으며 Tris-buffer 1.4 cc와 기질 1 cc와 glacial acetic acid 100 μ l를 혼합한 용액을 Zero O.D.로 하였으며 E.I.C의 계산은 porcine pancreas elastase 1 ng에 의해서 24시간 동안 형성된 기질인 nitroanalide의 변화를 1 unit로 하여 1 cc의 세척액에 의하여 24시간 동안 억제된 Elastase의 양을 구하여 다음과 같이 계산하였다.

E.I.C.(u) =

40D by 100 mg of Elastase - 40D(100 mg of Elastase plus 50 μ l of BAL fluid)

Δ OD by 1 ng of Elastase

$\times 20 \times 8$ (ng/cc, day)로 계산하였다.

Δ OD: optical density of test tube at 410 n.m.

{ 20 = 1 cc per 50 μ l

8 = 24 hrs 3hrs

성 적

1. 회수된 기관지폐포 세척액의 양

흡연군에서 20%에서 65%까지의 분포로서 평균 42.6 $\pm$ 2.7% 이었으며 비흡연군에서 20%에서 75%까지의 분포로 평균 49.1 $\pm$ 2.5%로서 비흡연군에서 흡연군에 비하여 많이 회수되었다(p<0.05).

2. 회수된 세척액의 세포수

흡연군에서 회수된 염증세포의 총수는 2.54 $\times 10^6$ 에서 99.0 $\times 10^6$ 까지의 분포로 평균 23.07 $\pm$ 4.84 $\times 10^6$ 이었으며 비흡연군에서 회수된 염증세포의 총수는 1 $\times 10^6$ 에서 30.01 $\times 10^6$ 까지의 분포로 평균 12.94 $\pm$ 2.76 $\times 10^6$ 으로 흡연군에서 평균 2배정도 높았다(p<0.05) (Table 2).

대식세포의 경우 흡연군에서 2.78 $\times 10^6$ 에서 89.10 $\times 10^6$ 의 분포로 평균 19.44 $\pm$ 4.46 $\times 10^6$ 이었으며 비흡연군에서 1.05 $\times 10^6$ 에서 20.15 $\times 10^6$ 의 분포로 평균 9.83 $\pm$ 1.36 $\times 10^6$ 으로 흡연군에서 비흡연군에 비하여 2배이상 높았으며 (p<0.025). 중성대핵백혈구의 경우 흡연군에서 0.19 $\times 10^6$ 에서 6.16 $\times 10^6$ 까지의 분포로 평균 1.82 $\pm$ 0.37 $\times 10^6$ 이었고 비흡연군의 경우 0.07 $\times 10^6$ 에서 1.5 $\times 10^6$ 의 분포로 평균 0.42 $\pm$ 0.10 $\times 10^6$ 으로 흡연군이 비흡연군에 비하여 평균치가 3배이상 높았으며 (p<0.025).

림파구의 경우 흡연군에서 0.06 $\times 10^6$ 에서 3.96 $\times 10^6$ 의 분포로 평균 0.97 $\pm$ 0.20 $\times 10^6$ 이었으며 비흡연군의 경우 0.04 $\times 10^6$ 에서 2.75 $\times 10^6$ 의 분포로 평균 0.85 $\pm$ 0.16 $\times 10^6$ 으로 두군 사이에 차이가 없었다(p>0.05).

Table 2. Cell Count and Percentage in BAL Fluid

	Smoker	Nonsmoker	Pvalue
Total Cell count ($\times 10^6$)	23.07 $\pm$ 4.84	12.94 $\pm$ 2.76	< 0.05
Macrophage count ($\times 10^6$)	19.44 $\pm$ 4.46	0.83 $\pm$ 1.36	< 0.025
Neutrophil count ($\times 10^6$)	1.82 $\pm$ 0.37	0.42 $\pm$ 0.10	< 0.025
Lymphocyte count ($\times 10^6$)	0.97 $\pm$ 0.20	0.85 $\pm$ 0.16	> 0.05
Percentage of macrophage (%)	89.27 $\pm$ 1.12	88.86 $\pm$ 0.86	> 0.05
Percentage of neutrophil (%)	6.01 $\pm$ 0.84	3.83 $\pm$ 0.46	< 0.025
Percentage of lymphocyte (%)	4.72 $\pm$ 0.74	7.26 $\pm$ 0.86	< 0.025

Data are represented as mean $\pm$ S.E.

Table 3. α_1 -Antitrypsin Levels and Elastase Inhibitory Capacity in BAL Fluid

	Smoker	Nonsmoker	Pvalue
Table amount of α_1 Antitrypsin (ug)	231.12 $\pm$ 53.85	221.50 $\pm$ 36.36	> 0.05
Corrected concentration of α_1 antitrypsin (ug/ml)	5.18 $\pm$ 1.10	5.07 $\pm$ 0.74	> 0.05
Ratio of α_1 antitrypsin to albumin (ug/mg)	136.0 $\pm$ 25.72	141.1 $\pm$ 31.6	> 0.05
Ratio of BAL α_1 AT/alb to Serum α_1 AT /alb	2.79 $\pm$ 0.86	1.53 $\pm$ 0.27	> 0.05
Total amount EIC (U)	1984 $\pm$ 587.2	7859.2 $\pm$ 2089.6	< 0.01
Corrected amount of EIC (U/ml)	480 $\pm$ 113.60	1210 $\pm$ 166.4	< 0.01
Ratio of EIC to albumin (U/mg)	60.95 $\pm$ 19.32	209.90 $\pm$ 49.38	< 0.025
Ratio of EIC to α_1 AT (U/ug)	107.0 $\pm$ 22.60	264.0 $\pm$ 28.80	< 0.005

1 unit of EIC : inhibition of lng of Elastase by 1 cc of BAL fluid for 24 hour (ng/cc.day)

Data are represented as Mean $\pm$ S.E.

3. 세척액의 α_1 -AT의 농도 및 혈중농도와와의 관계

세척액내로 회수된 α AT의 총량은 흡연군에 66.60 mg에서 556.66 mg의 분포로 평균 231.12 $\pm$ 53.85 mg이었고 비흡연군의 경우 38.27 mg에서 453.39 mg의 분포로 평균은 221.50 $\pm$ 36.36 mg으로 두군 사이에 차이가 없었다($p>0.05$) (Table 3).

회수된 세척액의 양으로 환산된 교정농도는 흡연군의 경우 2.21 μ g/ml에서 13.23 μ g/ml의 분포로 평균은 5.18 $\pm$ 1.10 μ g/ml였고 비흡연군의 경우 2.49 μ g/ml에서 13.86 μ g/ml의 분포로 평균은 5.07 $\pm$ 0.74 μ g/ml로 두군 사이에 차이가 없었으며($p>0.05$) 세척액의 Albumin에 대한 α_1 -AT의 농도의 비는 흡연군이 36.72 μ g/mg에서 289.68 μ g/mg의 분포로 평균은 136.00 $\pm$ 25.72 μ g/mg 이었고 비흡연군의 경우 47.60 μ g/ml에서 374.12 μ g/mg의 분포로 평균은 141.10 $\pm$ 31.6 μ g/mg으로 두군 사이에 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

Albumin에 대한 α_1 -AT의 혈중농도에 대한 세척액의 비는 흡연군에서 0.59에서 9.06까지의 분포로 평균은 2.79 $\pm$ 0.86이었고 비흡연군에서는 0.39에서 3.14까지의 분포로 평균은 1.53 $\pm$ 0.27로 흡연군에서 높은 경향을 보였으나 두군 사이에 유의한 차이는 없었고($P>0.05$) 두군의 평균은 전부 1이상이었으며 흡연군에서는 10예중 8예가 비흡연군에서는 10예중 6예가 1이상 이었다.

4. 세척액의 Elastase Inhibitory Capacity

세척액으로 회수된 EIC의 총량은 흡연군에서 276.8 U에서 6568 U의 분포로 평균은 1984.0 $\pm$ 587.2 U이었으며

Fig. 1. Total amount of Elastase Inhibitory Capacity in BAL fluid of smoker and non smoke group. p value < 0.01 VS non smoker. Data are represented as mean and S.E.

비흡연군에서는 883.2 U에서 19771.0 U의 분포로 평균은 7859.2 $\pm$ 2089.6 U로 비흡연군에서 평균치는 흡연군보다 3배이상 높았으며 두군 사이에 유의한 차이가 있었다(Fig. 1) (Table 1).

Fig. 2. Corrected amount of Elastase Inhibitory Capacity in 1 ml of BAL fluid of smoker and non smoker group. p value < 0.01 VS non smoker. Data are represented as mean and S.E.

회수된 세척액의 양으로 교정한 EIC는 흡연군에서 $178 \mu\text{g/ml}$ 에서 $1314 \mu\text{g/ml}$ 의 분포로 평균은 $480.0 \pm 113.6 \mu\text{g/ml}$, 비흡연군의 경우 $398 \mu\text{g/ml}$ 에서 $2218 \mu\text{g/ml}$ 의 분포로 평균은 $1210 \pm 166.4 \mu\text{g/ml}$ 로 비흡연군에서 흡연군에 비하여 유의하게 높았으며 (Fig. 2) 세척액내의 Albumin에 대한 EIC의 비는 흡연군의 경우 $20.23 \mu\text{g/mg}$ 에서 $260.63 \mu\text{g/mg}$ 의 분포로 평균은 $60.96 \pm 19.32 \mu\text{g/mg}$, 비흡연군의 경우 $66.47 \mu\text{g/mg}$ 에서 $335.00 \mu\text{g/mg}$ 의 분포로 평균은 $209.90 \pm 49.38 \mu\text{g/mg}$ 으로 비흡연군에서 평균치는 3배로 높았으며 두군 사이에 유의한 차이가 있었 (Fig. 3) $1 \mu\text{g}$ 의 α_1 -AT에 의한 EIC 흡연군에서 $34.7 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 에서 $309.1 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 의 분포로 평균은 $107.0 \pm 25.6 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 이었고 비흡연군의 경우 $167.8 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 에서 $445.4 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 의 분포로 평균은 $264.0 \pm 28.8 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 으로 비흡연군에서 유의하게 높았다 (Fig. 4).

고 찰

1963년 Laurell과 Eriksson¹⁸⁾에 의하여 선천성

Fig. 3. Ratio of Elastase Inhibitory Capacity to albumin in BAL fluid of smoker and non smoker group. p value < 0.05 VS non smoker. Data are represented as mean and S.E.

α_1 -AT결핍증 가족내에서 초기에 범세엽성 폐기종이 발생하며 ZZ유전형을 갖고 있으며 흡연과 관계없이 20대에서 폐기종이 생기는 것을 보고한 이래 혈중 α_1 -AT의 결핍이 폐기종 형성에 중요한 역할을 하리라고 시사되어 왔으며 Lieberonan¹⁹⁾, Kuepper²⁰⁾, Stevens등²¹⁾은 정상인의 혈중 α_1 -AT의 20%내지 60%의 혈중 α_1 -AT농도를 가진 증등도의 α_1 -AT 결핍상태에서 만성폐쇄성폐질환의 빈도가 높으며 폐기능이 조기저하 함을 관찰하여 혈중 α_1 -AT의 역할을 강조 하였으나 Welch²²⁾, Fagehal²³⁾, Talamo등²⁴⁾에 의하면 증등도의 α_1 -AT 결핍상태에서도 만성 폐쇄성폐질환의 빈도가 정상인과 같으며, 1981년 Abrams등¹⁷⁾은 chloramine T를 이용한 실험적 폐기종 유발실험에서 α_1 -AT의 농도는 변화가 없으나 α_1 -AT의 EIC의 감소가 유발되면서 폐기종이 형성됨을 보고하여 혈중 α_1 -AT의 완전결핍환자를 제외하고는 α_1 -AT의 역할은 문제가 되지 않는다고 하였다. 또한 Gadek등²⁵⁾에 의하면 선천성 α_1 -AT 결핍환자에서 하부

Fig. 4. Ratio of Elastase Inhibitory Capacity to alpha 1 AT in BAL fluid of smoker and nonsmoker group. p value < 0.005 VS non smoker. Data are represented as mean and S.E.

기관지내에 α_1 -AT이 존재하지 않으므로 단백분해효소에 대한 억제능력이 없다고 하여 폐기종형성에는 하부기관지내의 α_1 -AT의 농도및 역할이 중요하게 인식되었다.

Elastase는 단백분해효소의 하나로 혈청내 α_1 -AT과 α_2 -macroglobulin이 주요억제성분으로 밝혀져 있으며²⁶⁾, 하부기관지내에서 제일 중요한 단백분해효소 억제제의 역할을 하는 α_1 -AT은 Inter- α_1 -trypsin inhibitor²⁷⁾나 antichymotrypsin²⁸⁾이 하부기도 내에서 능동적으로 생산되는 것과는 달리 주로 혈중내에서 삼출되어 기도내로 들어간다^{29,30)} 일부는 하부기도내에서 능동적으로 형성되며 특히 대식세포에서의 능동적 분비가 증명되어 있다^{31,32)}. 저자의 결과도 혈청내 Albumin의

α_1 -AT에 대한 세척액내 Albumin의 α_1 -AT에 대한 비가 두군에서 평균치가 1.0이상으로 흡연군에서 10예중 8예가 비흡연군에서 10예중 6예가 1.0이상으로 많은 예에서 α -AT이 하부 기관지내로 능동적으로 분비되는 형성을 증명할 수 있었다. 흡연에 따른 세척액내의 α_1 -AT의 변화는 Warr등³³⁾의 보고와 마찬가지로 흡연군과 비흡연군 사이에 큰 차이가 없었다.

그러나 α_1 -AT의 단백분해효소 억제능인 EIC는 흡연군에서 비흡연군에 비하여 유의하게 낮은 농도를 보여 α_1 -AT의 기능적 저하를 관찰할 수 있는데 이는 담배연기내에 포함된 oxygen radical에 의하여 α_1 -AT이 직접 불활성화 되기도 하며^{10,12,13)} 흡연이 대식세포나 중성다핵백혈구를 활성화 시켜²⁷⁾ 보다 많은 oxygen radical을 하부기도내에서 형성하여 α_1 -AT을 불활성화 시켜 단백분해억제제로서의 기능을 감소시키며^{34,35)} 이런 산화작용은 phenolic acid를 비롯한 antioxidant로 예방이 가능하며¹⁰⁾ 흡연에 의하여 자극된 중성다핵백혈구에서 분비되는 Cathepsin B도 α_1 -AT을 불활성화 시키는 것으로 되었다³⁶⁾.

위 실험의 결과를 요약하면 흡연에 의하여 기관지폐포 세척액내의 염증세포의 수는 증가하여 특히 중성다핵백혈구와 대식세포의 수가 전부 증가하여 세척액내의 α_1 -AT의 농도는 변화가 없으나 EIC의 감소가 생겨 하부기도내의 단백분해효소 억제제의 하나인 α_1 -AT의 양적변화는 없으나 질적변화를 관찰할 수 있었다.

결 론

흡연에 의한 폐기종형성에 있어서 단백분해효소 억제제의 변화를 알아보고자 흡연군 20명과 비흡연군 22명을 대상으로 하여 굴곡성기관지내시경을 이용하여 획득한 세척액에서 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 회수된 세척액의 양은 비흡연군에서 $49.1 \pm 2.5\%$ 로서 흡연군의 $42.6 \pm 2.7\%$ 에 비하여 높았다($p < 0.05$).

2) 세척액내로 회수된 염증세포의 총수는 흡연군에서 $23.07 \pm 4.84 \times 10^6$ 으로 비흡연군의 $12.94 \pm 2.76 \times 10^6$ 에 비하여 많이 회수되었으며($p < 0.05$) 대식세포는 흡연군에서 $19.44 \pm 4.46 \times 10^6$ 으로 비흡연군의 $9.83 \pm 1.36 \times 10^6$ 에 비하여 많이 회수 되었으며($p < 0.025$) 중성다핵백혈구는 흡연군에서 $1.82 \pm 0.31 \times 10^6$ 이 회수되어 비흡연군의 $0.42 \pm 0.10 \times 10^6$ 에 비하여 많이 회수 되었으며($p < 0.05$).

025) 밀파구는 흡연군에서 $0.97 \pm 0.20 \times 10^6$ 이 회수되어 비흡연군의 $0.85 \pm 0.16 \times 10^6$ 과 차이가 없었다($p > 0.05$).

3) 세척액내의 α_1 -AT의 총양은 흡연군에서 $233.12 \pm 53.85 \mu\text{g}$ 으로 비흡연군의 $221.50 \pm 36.36 \mu\text{g}$ 과 차이가 없었으며($p > 0.05$) 교정농도는 흡연군에서 $5.18 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ 비흡연군에서 $5.07 \pm 0.74 \mu\text{g/ml}$ 로 차이가 없었고($p > 0.05$) Albumin에 대한 비는 흡연군에서 $136.00 \pm 25.72 \mu\text{g/mg}$ 으로 비흡연군의 $141.10 \pm 31.6 \mu\text{g/mg}$ 과 차이가 없었다($p > 0.05$). Albumin에 대한 α_1 -AT의 혈중농도에 대한 기관지폐포세척액의 비는 흡연군에서 2.79 ± 0.86 으로 비흡연군의 1.53 ± 0.27 에 비하여 높은 경향을 보였다($p > 0.05$).

4) α_1 -AT의 EIC는 흡연군에서 $1984.0 \pm 587.2 \text{ U}$ 로 비흡연군의 $7859.2 \pm 2089.6 \text{ U}$ 에 비하여 낮았으며($p < 0.01$) 교정 EIC는 흡연군에서 $480.0 \pm 113.6 \text{ U/ml}$ 로 비흡연군의 $1210 \pm 166.4 \text{ U/ml}$ 보다 낮았으며($p < 0.01$) Albumin에 대한 교정비는 흡연군에서 $60.98 \pm 19.32 \text{ U/mg}$ 으로 비흡연군의 $209.90 \pm 49.38 \text{ U/mg}$ 보다 낮았으며($p < 0.025$) α_1 -AT의 농도에 대한 EIC의 비는 흡연군에서 $107.0 \pm 25.6 \text{ U/mg}$ 으로 비흡연군의 $264.0 \pm 28.20 \text{ U/mg}$ 보다 낮았다.

위의 결과를 종합하면 흡연에 의한 하부기관지의 변화는 염증세포의 수가 증가하며 특히 중성다핵백혈구와 대식세포의 수가 증가하며 세척액내의 α_1 -AT의 농도는 변화가 없으나 EIC의 감소가 동반되어 하부기도내에서 단핵분해효소 억제제의 기능적감소가 흡연에 의한 폐기종형성에 중요한 역할을 한다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) US Public Health Service. Service. Smoking and Health: A report of the Surgeon General. DHEW publication no. (PHS) 79-50066. US Government Printing Office, 1979
- 2) Stawbridge HTG, Chronic pulmonary emphysema (an experimental study): I. Historical review. Am J Pathology: 37:161-174, 1960
- 3) Hoidal J R, Niewoehner D E: Pathogenesis of Emphysema. Chest 83:679-685, 1983
- 4) Gross P, Pfitzer E A, Tolker E: Experimental emphysema. Arch Environ Health 11:50, 1955
- 5) Blackwood C E, Hosanah Y, Perman E: Experimental Emphysema in rat. Proc Soc Exper Biol Med 144:450, 1973
- 6) Snider G L, Sherter C B, Koo K W: Respiratory mechanics in hamsters following treatment with endotracheal elastase or collagenase. J Appl Physiol 42:206, 1977
- 7) Senior R M, Tegner H, Kunn C: The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. Am Rev Respir Dis 116:469, 1977
- 8) Janoff A, Sloan B, Weinbaum G, Damiano V, Sandhaus R A, Elias J, Kilbel P: Experimental Emphysema induced with purified Human Neutrophil Elastase: Tissue Localization of the instilled Protease. Ann Rev Respir Dis 115:461, 1977
- 9) Abrams W R, Fein A M, Kucich U, Kueppers F, Yamada H, Kuzmowyc T, Morgan L, Lippman M, Goldherg S, Weinbaum G: Protease inhibitory function in inflammatory lung disease. Am Rev Respir Dis 129:735, 1984
- 10) Carp H, Janoff A: Possible mechanism of emphysema in smokers. Ann Rev Respir Dis 118:617, 1978
- 11) Beatty K, Bieth J, Travis J: Kinetics of association of serine proteases with native and oxidized L-1-proteinase inhibitor and L-1-antichymotrypsin. J Biol Chem 255:3931, 1980
- 12) Gadek J E, Fells G A, Crystal R G: Cigarette smoking induces functional Antiprotease deficiency in the lower respiratory track of humans. Science 206:1315, 1979
- 13) Dooley M M, Proyor W A: Free radical pathology: Inactivation of human L-1-proteinase inhibitor by products from the reaction of nitrogen dioxide with hydrogen peroxide and the etiology of emphysema. Biochem Biophys Res Commun 106:981, 1982
- 14) Tonge B L: Effect of tobacco smoke condensate on the aerial oxidation of cysteine. Nature 194:284, 1962
- 15) Berg R R, Martin G R, Foidart J M, Robey P G: Enzyme-Linked Immuno assay for connective tissue components. Analytical Biochem 104:205, 1980
- 16) Engvall E, Perlmann P: Enzyme-Linked Immunosorbent assay, ELISA J Immunol 109:129, 1972
- 17) Abrams W R, Cohen A B, Damiano V V, Elinaz A, Kimbell P, Meranze D R, Weinbaum G: A model of decreased function α_1 -Proteinase inhibitor J Clin Invest 68:1132, 1981
- 18) Laurell C B, Eriksson S: The electrophoretic alpha₁-globulin pattern of Serum in alpha₁-

- Antitrypsin deficiency, *Scand J Clin Lab Invest* **15**: 132, 1963
- 19) Lieberman J, Mittman C: Heterozygous and homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema. *N Engl J Med* **281**:279, 1969
 - 20) Kuepper F, Fallat R, Larson R K: Obstructive lung disease and Alpha-1-anti trypsin deficiency gene heterozygosity. *science* **165**:899, 1969
 - 21) Stevens P M Johnson P C, Hnilica V: Pathophysiology of hereditary emphysema. *Am Rev Resp Dis In Press*
 - 22) Welch M H, Reinecke M E, Hammarsteu J G, Guenter C A: Antitrypsin deficiency in pulmonary disease: The Significance of intermediate level. *Ann Intern Med* **71**:533, 1969
 - 23) Fagehol M D, Hauge H E: Serum Pi types in patients with pulmonary disease *Acta Allergol* **24**: 107, 1969
 - 24) Talamo R C, Allen J D, Kahan M G, Austen K F: Hereditary alphas-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* **278**:345,1968
 - 25) Gadek J E, Fells A, zimmerman R L, Rennard S I, Crystal R G: Atielastases of the human alveolar structures. *J Clin Invest* **68**:889, 1981
 - 26) Baumstark J S: Studies on the elastase-serum protein interaction. *Arch Biochem Biophys* **118**:619, 1967
 - 27) Stocklidy: R A: Proteolytic enzymes, their inhibitors and lung disease. *Clin Science* **64**:119, 1983
 - 28) Weinberg S E, Kelman J A, Norton A E: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Ann Intern Med* **89**:459, 1978
 - 29) Stockley R A, Mistry M, Bradwell A R, Burnett D: A study of plasma proteins in the sol phase of sputum from patients with chronic bronchitis. *Thorax* **34**:777, 1979
 - 30) Tegner H: Quantitation of human granulocyte protease inhibitors in non-purulent bronchial lavage fluids. *Acta otoaryngol* **85**:282, 1978
 - 31) Pisaacson Jones D B, : Alpha-1-antitrypsin inn human macrophages. *J Clin Pathol* **34**:982, 1981
 - 32) Cohen A B: Interrelationships between the human alveolar macrophages and alpha-1-antitrypsin. *J Clin Invest* **52**:2793, 1973
 - 33) Warr E, Martin R R, Sharp P M, Rossen R D: Normal human bronchial immunoglobulins and proteins: effect of cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* **116**:25, 1977
 - 34) Hoidal J R, Niewoehner D W: Lung jphagocyte recruitment and metabolic alteration induced by cigarette smoke in humans and in hamster. *Am Rev Respir Dis* **126**:548, 1982
 - 35) Campbell E J, Senior R M, McDonald J A, Cox D L: Proteolysis by Neutrophils. *J Clin Invest* **70**:845, 1982
 - 36) Burnett K, Crocker J, Stockey R A: Cthepsin B-like proteinase activity in sputum and immunologic identification of cathepsin B in alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* **128**:915, 1983