

개심술 전후의 혈청 Alpha 1-Proteinase Inhibitor의 추이**

정 종 화*·김 승 명*

— Abstract —

Changes of Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor in Pre-and Post Open Heart Surgery

Jong Hwa Jeong, M.D.*, Song Myung Kim, M.D.*

Extracorporeal circulation leads to functional disorder and structural damage of organs, especially hematologic and pulmonary system, mainly by sequestration of neutrophils and deposition of macrophages at lung. Then, proteases are secreted, which insult vascular basement membrane of pulmonary capillary and alveolar septa of the lung.

Among these, the most important protease at lung is elastase, because major component of lung is elastin.

For prevention of lung injury, inactivators or antidotes to elastase should be necessary and Alpha 1-Proteinase Inhibitor is the elastase inactivator.

Clinical experimental study was carried out to investigate the immediate postoperative change of serum Alpha 1-PI level following cardiopulmonary bypass for 20 heart cases (congenital 16 cases, acquired 4 cases) and 10 control (subtotal gastrectomy) cases. Also preliminary study was performed for 31 cases of open heart patients.

The results were as follows:

1. Immediate postoperative serum levels of Alpha 1-PI was significantly decreased at open heart surgery group ($P < 0.005$), but not decreased at control group.
2. There were no significant difference in change of serum Alpha 1-PI level between membrane and bubble oxygenator group.
3. There were no significant difference in changes of serum Alpha 1-PI level between CHD and AHD.

Alpha 1-PI is consumed at lung during cardiopulmonary bypass and increase after operation compensatedly and protect multiple organic damage especially lung.

Therefore, Alpha 1-PI can be indicator for evaluation of prevention and treatment of pump-lung syndrome.

* 고신대학 의학부 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin Medical College
본 논문의 요지는 1988년 제 20차 추계흉부외과학회에서 구연발표 된것임.
1989년 2월 21일 접수

I. 서 론

1953년 Gibbon¹⁾이 심방중격결손증 환자에서 체외 순환이라는 특수한 기술로서 심장수술을 성공하게 된 것을 효시로 본격적인 심장수술이 시작되어 그동안 계속적인 발전을 거듭하여 오늘날에는 체외순환을²⁾ 사용하지 않고는 심장수술을 생각조차 할 수 없게 되었다. 이러한 현실에서 개심술은 체외순환이라는 특수한 상황으로 말미암아, 신채장기, 특히 폐와 혈액성분에 비정상적인 기능적 장애와 구조적 손상을 초래하여^{3,4)}, 그 결과 폐실질내의 혈관막의 투과성이 증가되어⁵⁾ 중성구의 sequestration과 대식세포의 침착이 일어나게 된다^{6,7)}. 이때 산생되는 단백분해효소는⁸⁾ 혈관기저막의 단백질을 용해시켜 혈관과 간질조직의 손상을 유발하는데 결정적인 역할을 하며^{9,10)}, 또한 수술시 혈액이 외계면에 노출됨으로 응고계가 자극되고, 보체계의 활성화가^{11,12)} 일어남과 함께 혈청단백성분의 변성의 일어난다^{14,15)}.

이와 같은 일련의 변화과정에서 단백분해효소가 분비되고, 단백분해의 작용을 할때 이 단백분해효소의 작용에 대해 억제작용을 할 수 있는 Alpha 1-Proteinase Inhibitor¹⁶⁾ (이하 Alpha 1-PI라 함)가 단백분해효소와 결합하는 급성반응체로서¹⁷⁾ 술후 급격히 소모되며, 그결과로서 술후에 일시적결핍이 일어나는 것을 볼때 이 Alpha 1-PI가 폐에서 방어기전에 중요한 물질이라는 것을 시사한다고 할 수 있다¹⁸⁾.

1960년 Laurell과 Ericksson¹⁹⁾이 가족성 폐기종에 이환된 환자의 혈청중에서 Alpha 1-PI치가 현저히 낮은것을 발견하게 된것을 시발점으로 하여 현재까지 Alpha 1-PI와 폐기종과의 관계나²⁰⁻²⁵⁾, 표현형에 대한 연구는 활발하게 진행되어 팔목할 만한 진전을 보았으나, 체외 순환을 사용하는 개심술과 관련된 Alpha 1-PI에 대한 연구는 아직 까지 보고된 바가 없다.

이에 저자는 개심술 전후의 Alpha 1-PI치의 증감 정도를 알아으로서 Alpha 1-PI가 개심술후 폐의 정상화에 미치는 의의를 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 재료

예비조사단계와 주연구로 구분하여, 예비조사는 무

작위로 선택한 31례의 개심술환자를 대상으로 하였고, 주연구에서는 20례의 개심술군을 선정하여, 16례의 선천성심장병을 제 I군으로, 4례의 후천성심장병을 제 II군으로 하였으며, 일반수술대조군은 위암으로 확진하고 위아전적출술을 시행한 10례를 제 III군으로 정하였다(Table 1, 2 참조).

Table 1. Preliminary Study Materials

Clinical cases	No. of cases
Congenital heart diseases	27
Acquired heart diseases	4
Total	31

Table 2. Clinical Materials

Group	Clinical Material	No. of cases
Group I	Congenital heart diseases	16
Group II	Acquired heart diseases	4
Group III	Stomach cancer, gastrectomy	10

Table 3. Age and Sex Distributions

Group	No. of cases	Mean age (Range) (Year)	Sex	
			Male	Female
Group I	16	4:7 (2-12)	9	7
Group II	4	42.5 (31-52)	2	2
Group III	10	50.3 (37-62)	5	5
Total	30		16	14

2. 연령 및 성별

제 1군, 선천성 심장병군은 평균연령 4.7세, 남자 9명, 여자 7명으로 총 16명 이었고, 제 2군, 후천성 심장병군은 평균연령 42.5세, 남자 2명, 여자 2명으로 총 4명, 제 3군은 개복술은 평균 연령 50.3세, 남자 5명, 여자 5명으로 총 10명 이었다(Table 3 참조).

3. 개심술군의 질병별 분포

선천성은 16례중 심방 중격결손증이 1례, 심실중격결손증이 11례, 활로써 4징증이 3례, 폐동맥협착증이 1례였으며, 후천성의 경우 모두 4례로서 승모판막폐

쇄부전증이 1례, 승모판막폐쇄부전증과 삼첨판막폐쇄부전증을 동반한 예가 1례, 승모판막 폐쇄부전증과 협착증 및 삼첨판막폐쇄부전증을 동반한 예가 2례였다. 개심술군에서의 수술방법은 Table 4와 같다(Table 4 참조).

4. 연구 방법

사전 조사는 1987년 5월에서 1987년 9월까지 개심술을 시행한 31례에서, 주연구는 1987년 9월에서 12월까지 개심술을 시행한 20례와 1988년 9월에서 10월 사이에 위아전절제술을 시행한 10례에서 수술전, 수술직후, 술후 1일, 3일, 5일, 9일째에 정맥혈 2 ml를 채혈하여 Alpha 1-PI를 검사하였다.

Alpha 1-PI 측정방법

Alpha 1-PI의 검사는 방사면역 확산법으로 시행하였으며, 사용 기기로서는 일본 MBL사의 1125 Alpha 1-PI검사용 MBL plate와 2125 표준혈청을 이용하였다. 측정방법은 먼저 채혈한 검체의 정맥혈을 원심분리후 혈청을 얻어 냉동보관하고 한천과 소공내의 수분 및 기포 제거를 위하여 4 ℃에 보관중이던 1125 Alpha 1-PI 검사용 MBL plate를 실온에 약 24시간 방치한다. 그후 MBL plate에 표준혈청 3종류를 저농도에서 고농도순으로 Microsyringe로 혈청소공에 4 μl씩 주입하고, 검체혈청 4 μl를 혈청소공에 주입하여, 실온에 48시간 방치한후, 표준혈청 1, 2, 3의 침강운직경을 침강운 측정용 scale로 0.1 mm까지 측정하여 표준 그래프를 작성하고, 검체 혈청의 침강운을 scale로 측정하여 표준 그래프에서 Alpha 1-PI의 양을 구한다.

Fig. 1에서 하얗게 보이는 원이 검체혈청의 Alpha 1-PI와 MBL plate내의 항체가 반응하여 이루어진 침

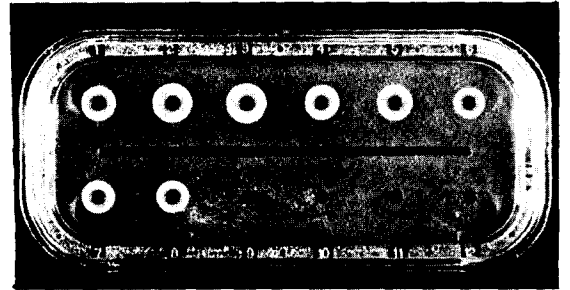


Fig. 1. MBL plate. White circle is made by precipitation of serum Alpha 1-Proteinase Inhibitor and antibody.

강운이다.

III. 결 과

각군에서의 방사면역 확산법에 의해 검사한 Alpha 1-PI치를 검사한 바에 의해 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 예비조사 성적

예비조사단계에서의 선천성과 후천성심장병환자수의 비는 6.75 : 1로 선천성이 많았으며, 선천성군에서의 Alpha 1-PI를 보면 술전 296.7 ± 75.90 mg / dl였던 것이, 수술직후 219.5 ± 47.66 mg / dl로 하강하여, 수술 1일째는 305.3 ± 63.94 mg / dl, 수술 3일째는 414.2 ± 68.46 mg / dl, 마지막 수술 9일째는 450 ± 9 mg / dl로 최고치에 달하였다. 후천성의 경우 술전 405 ± 103 mg / dl에서 수술직후 206.5 ± 23.3 mg / dl로 하강하였으며, 술후 1일째는 311 ± 43.58 mg / dl, 술후 3일째는 417 ± 49 mg / dl로 술전, 술후중 최고치에 달하였다. 선천성과 후천성을 합한 경우 평균치는 술전

Table 4. Disease Entities Open Heart Surgery Group

Group	Disease Entities	Operative procedures	No. of cases
Congenital	A S D	Defect Closure	1
	V S D	Defect Closure	11
	T O F	Total Correction	3
	P S	Valvotomy and Infundibulectomy	1
Acquired	M R	M V R	1
	M R & T R	M V R & T V Annuloplasty	1
	M S R & T R	M V R & T V Annuloplasty	2
			16
			4

Table 5. Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor in Preliminary Study of Open heart Diseases

	No. of cases	Alpha 1-PI Level (Mean ± S.D.) (mg / dl)					
		Preop.	Imm.	POD #1	POD #3	POD #5	POD #9
Congenital	27	296.7 ±75.90 (14)	29.5* ±47.66 (24)	305.3 ±63.94 (22)	414.2* ±68.46 (9)	—	450.0* ±9.00 (3)
Acquired	4	405.0 ±103.00 (2)	206.5* ±23.30 (4)	311.0 ±43.58 (4)	417.0 ±149.00 (2)	—	—
Total	31	310.3 ±85.39 (16)	217.6* ±13.93 (28)	306.2 ±20.40 (26)	404.7* ±86.98 (11)	—	450.0* ±30.59 (3)

(): Number of tests *:P<0.005

에 310.3 ± 85.39 mg / dl이던것이 수술 직후 217.6 ± 13.93 mg / dl로 감소하였다가 술후 1일째에 306.2 ± 20.40 mg / dl로 술전치과 유사하게 증가 되었으며, 술후 3일째는 414.7 ± 86.98 mg / dl로 최고치를 나타내었다(Table 5 및 Fig. 2 참조).

2. 주연구 성적

예비조사에서 얻은 결과에서, 증감의 폭이 확실하고, 통계학적인 의의가 뚜렷하였기에 본 실험에 임하여 다음과 같은 결과를 얻게 되었다.

1) 술전 Alpha 1-PI의 측정치

수술전 검사한 혈청 Alpha 1-PI치는 제 1군(선천성 심장병군, 16례)은 270.3 ± 7.90 mg / dl, 제 2군(후천성 심장병군, 4례)은 272 ± 72.62 mg / dl, 제 3군(대조군, 5례)은 273.6 ± 44.82 mg / dl로, 통계학적인 검정에서 각군들 사이에서의 차이는 없었다(Table 6 및 Fig. 3 참조).

Table 6. Comparison of Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor in Preoperative State

	No. of cases	Alpha 1-PI Level (Mean ± S.D.)(mg / dl)
Group I	16	270.3 ±47.90
Group II	4	271.0 ±72.62
Group III	10	252.3 ±34.76

2) 수술전후의 Alpha 1-PI치의 추이

제 1군의 수술전후의 Alpha 1-PI치의 변화를 관찰해보면 앞에서 언급한 바와 같이 술전에 270.3 ± 47.90 mg / dl였던 것이 수술 직후 178.8 ± 39.2 mg / dl로 급

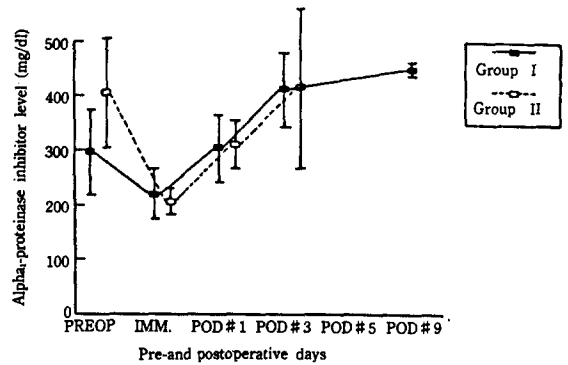


Fig. 2. Serum levels of Alpha₁-Proteinase Inhibitor in preliminary tests of open heart surgery group

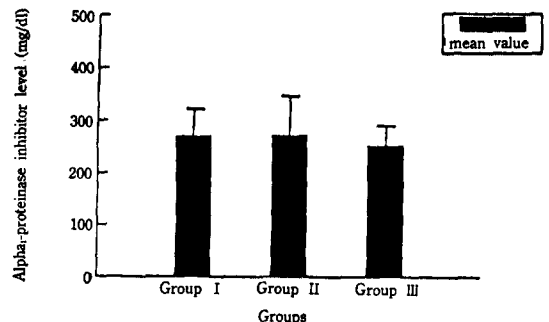


Fig. 3. Serum levels of Alpha₁-Proteinase Inhibitor in different group

격히 감소 하였으며, 수술 제 1일째는 290 ± 65.12 g / dl로 술전치보다 약간 높았으며, 수술 3일째는 393.9 ± 66.92 mg / dl로 술전에 비해 매우 증가되어 최고치를 보였으며, 술후 5일과 9일째는 술후 3일째보다는 감소하여 366.6 ± 76.85 mg / dl, 349.8 ± 72.08 mg / dl로 나타났다. 술전의 Alpha 1-PI치에 비해 술후의 증감은 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정되었다($P < 0.005$).

제 2군의 Alpha 1-PI치의 변화를 보면, 술전 271 ± 72.62 mg / dl에서 수술직후 220.5 ± 50.21 mg / dl로 심히 감소하였다가 수술 1일째는 308.5 ± 62.84 mg / dl로 술전보다 높게 나타났으며 술후 3일과 5일째는 335 ± 35.71 mg / dl와 364 ± 76.95 mg / dl로 술후 5일째 최고치를 보였다가 술후 9일째는 330 ± 42.08 mg / dl로 약간 감소하는 경향을 나타내었다.

제 3군은 술전 273.6 ± 44.82 mg / dl에서 수술직후 282 ± 67.56 mg / dl로 수술전후의 Alpha 1-PI치의 변동이 없었다(Table 7 및 Fig. 4 참조).

제 1군과 2군의 Alpha 1-PI치의 변화 추세는 매우 유사한 것으로 나타났으며, 수술직후에는 매우 감소하였다가 수술 3일에서 5일째에 최고치의 추세를 보였다. 그러나 제 1군과 2군에 상응할만한 수술시간 및

수혈을 시행한 개복술군에서는 수술직후의 Alpha 1-PI치가 술전에 비해 변동이 없는 것으로 나타났다.

주연구에서 1군과 2군을 합한 변화의 관찰에서도 역시 제 1군의 변화추세와 비슷한 변화를 보였다. 즉, 술전 270 ± 53.82 mg / dl에서 수술직후 187.1 ± 44.85 mg / dl로 감소하였다가, 술후 1일째는 293.7 ± 65.09 mg / dl로 증가하였으며, 술후 3일째 382.1 ± 66.27 g / dl로 최고치를 보였다가, 술후 5일과 9일째에 366 ± 77.49 mg / dl, 345.9 ± 67.6 mg / dl로 점차 감소하는 양상이었다.

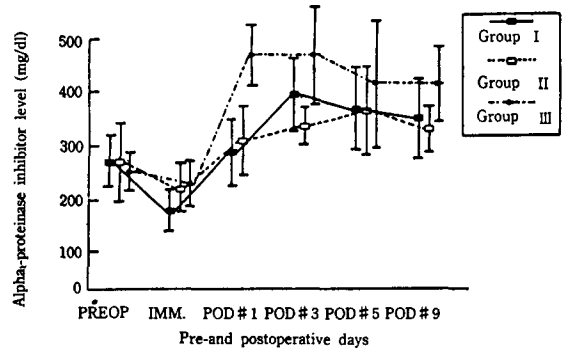


Fig. 4. Serum level of Alpha₁-Proteinase Inhibitor in different group

Table 7. Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor in different Group

	No. of cases	Alpha 1-PI Level (Mean ± Mean ± S.D.) (mg / dl)					
		Preop.	Imm.	POD #1	POD #3	POD #5	POD #9
Group I	16	270.3 ± 47.90	178.8* ± 39.20	290.0 ± 65.12	393.9* ± 66.92	366.6* ± 76.85	349.8* ± 72.08
Group II	4	271.0 ± 72.62	220.5 ± 50.21	308.5 ± 62.84	335.0 ± 35.71	364.0 ± 79.65	330.0 ± 42.08
Group III	10	252.3 ± 34.76	230.0 ± 44.88	378.0* ± 58.23	468.0* ± 91.99	415.4* ± 119.74	413.0* ± 68.31

*: $P < 0.005$

Table 8. Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor in different Group

	No. of cases	Alpha 1-PI Level (Mean ± Mean ± S.D.) (mg / dl)					
		Preop.	Imm.	POD #1	POD #3	POD #5	POD #9
Group I+II	20	270.5 ± 53.82	187.1* ± 44.85	293.7 ± 65.09	382.1* ± 66.27	366.0* ± 77.49	345.9* ± 67.60
Group II	10	252.3 ± 34.76	230.0 ± 44.88	378.0* ± 58.23	468.0* ± 91.99	415.4* ± 119.74	413.0* ± 68.31

*: $P < 0.005$

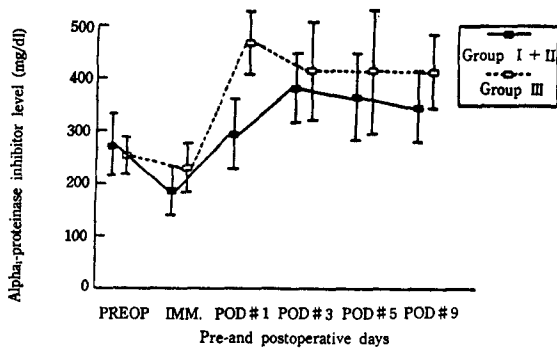


Fig. 5. Serum levels of Alpha₁-Proteinase Inhibitor in open heart surgery and control group

위의 술전에 비한 술후의 증감 또는 통계학적인 유의성이 있었다($P < 0.005$).

3) 산소화기에 따른 Alpha 1-PI치의 변화

주연구에서 실시한 개심술군에서 막형산소화기와 기포형산소화기에 따른 Alpha 1-PI치의 변화를 보면, 막형산소화기에서 술전 Alpha 1-PI치가 275.2 ± 8.98 mg/dl이던 것이 수술 직후 187.6 ± 49.83 mg/dl로 감소하였으며, 수술제 1일째는 302 ± 68.29 mg/dl로 술전보다 약간 증가되었다. 수술 3일째는 387 ± 72.74 mg/dl로 최고치를 보였으며, 수술 5일과 9일째는 375.7 ± 78.88 mg/dl, 349.1 ± 1.01 mg/dl로 수술 후 3일째에 비해 다소 감소하는 경향을 보였다.

기포형 산소화기를 사용한 4례에서의 Alpha 1-PI치의 변화 또한 막형과 비슷하였다. 술전 251.5 ± 12.76 mg/dl에서 수술 직후 185 ± 11.18 mg/dl로 감소하고 수술 1일째는 260.5 ± 33.95 mg/dl로 술전 수준으로 회복하였으며, 술후 3일째는 362.5 ± 7.85 mg/dl로 최고치에 도달한 후, 술후 5일과 9일째에는 332 ± 25.42 mg/dl, 341.5 ± 9.83 mg/dl로 술후 3일째에 비해 점차 감소하였다.

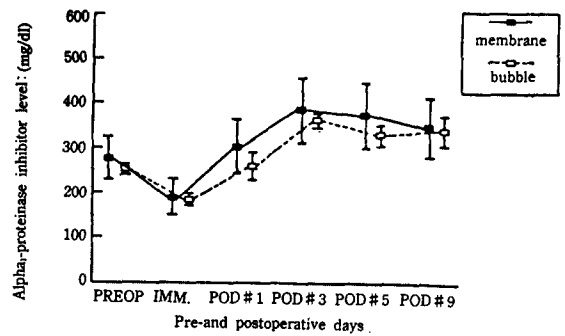


Fig. 6. Serum levels of Alpha₁-Proteinase Inhibitor between membrane and bubble oxygenators in open heart surgery group

술전 Alpha 1-PI치에 비한 술후 Alpha 1-PI치의 증감의 변화에 대한 통계학적인 유의성은 인정되었으나, 두 산소화기 사이의 차이는 인정되지 않았다 (Table 9 및 Fig. 6 참조).

4) 예비조사와 주연구성적의 비교

예비조사와 주연구간의 술전과 술후의 Alpha 1-PI치의 변화를 비교에서 수술전과 수술 후 경시적인 측정에 있어서 거의 동일한 변화를 나타내고 있다는 사실을 알 수 있었다 (Table 10 및 Fig. 7 참조).

5) 심장병군의 Alpha 1-PI치의 변화

예비조사와 주연구를 합하여 선천성과 후천성 심장병 사이의 변화를 비교해보면, 선천성 심장병군에서는 술전 282.6 ± 62.44 mg/dl에서 수술 직후에는 203.2 ± 48.26 mg/dl로 감소하였다가, 수술 1일째에 298.8 ± 64.63 mg/dl로 회복 되었으며, 술후 3일째에 401.2 ± 67.19 mg/dl로 최고치에 도달하였다. 술후 5일과 9일째에는 366.6 ± 76.85 mg/dl와 365.6 ± 76.55 mg/dl로 술후 3일째에 비해 점차 감소하는 경향을 보였다. 후천성 심장병군에서의 Alpha 1-PI치의 변화를

Table 9. Comparison of Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor between Membrane and Bubble oxygenator in Open Heart Surgery

Oxygenator	No. of cases	Alpha 1-PI Level (Mean ± Mean ± S.D.) (mg/dl)					
		Preop.	Imm.	POD#1	POD#3	POD#5	POD#9
Membrane	16	275.2 ± 58.89	187.6* ± 49.83	302.0 ± 68.29	387.0* ± 72.74	375.7* ± 78.88	349.1* ± 71.01
Bubble	4	251.5 ± 12.76	185.0 ± 11.18	260.5 ± 33.95	362.5* ± 17.85	332.0* ± 25.42	341.5* ± 39.83

*: $P < 0.005$

Table 10. Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor of Heart Disease Patients

	Alpha 1-PI Level(Mean±S.D.)(mg / dl)					
	Preop.	Imm.	POD#1	POD#3	POD#5	POD#9
Preliminary study	310.3 ±85.39	217.6* ±44.47	306.2 ±60.89	414.7* ±86.98	—	450.0* ±30.59
Experimental study	270.5 53.82	187.1* ±44.86	293.7 ±65.09	382.1* ±66.27	366.0* ±77.49	345.9# ±67.60

*: P<0.005 #:P<0.001

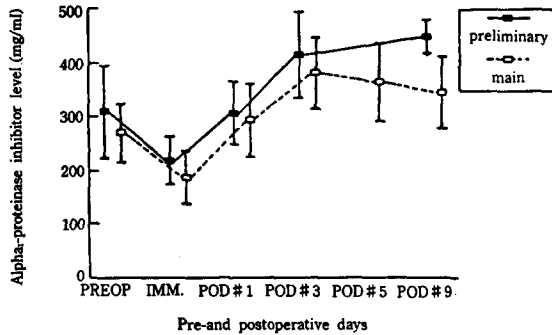


Fig. 7. Serum levels of Alpha₁-Proteinase Inhibitor in open heart surgery group

보면, 술전 282±113.05 mg / dl에서 수술직후에는 213.5±39.76 mg / dl로 감소하였고, 수술 1일째에는 309.8±98.71 mg / dl로 증가되었으며, 술후 5일째에 364±79.65 mg / dl로 최고치에 달한 후 9일째에는 330.5±42.08 mg / dl로 약간 감소되었다.

선천성과 후천성을 합한 총심장병군의 Alpha 1-PI

치의 변화를 보면 술전 288.1±72.4 mg / dl에서 수술 직후에는 204.9±47.1 mg / dl로 감소하였다가, 술후 1일째는 300.7±63.06 mg / dl로 증가되기 시작하여 수술 3일째에 393.7±75.9 mg / dl로 최고치를 보였다. 술후 5일과 9일째에는 366±77.49 mg / dl, 359.5±72.97 mg / dl로 술후 3일째에 비해 다소 감소하였다(Table 11 및 Fig. 8 참조).

통계학적으로 검정한 결과 총선천성군과 총심장병군의 Alpha 1-PI치의 술전에 비한 술후의 증감은 유의한 것으로 확인되었다(P<0.005).

IV. 고 찰

체의 순환을^{12,18-31,60)} 이용한 각종 심장수술이 빈번해짐에 따라 개심 수술후 야기되는 제반 합병증들이 빈도뿐만 아니라, 종류도 다양하게 발생하게 되었다. 그중 폐의 합병증으로는 호흡부전이나 Pump-lung^{6,12,31)}이 특히 중요시 되고 있으며, 앞서 서론에서 언급

Table 11. Serum Levels of Alpha 1-Proteinase Inhibitor between Congenital and Acquired Heart Diseases in Preliminary Study of Open heart diseases

	No. of cases	Alpha 1-PI Level (Mean±S.D.) (mg / dl)					
		Preop.	Imm.	POD#1	POD#3	POD#5	POD#9
Congenital	43	282.6 ±62.44 (30)	203.2* ±48.26 (40)	298.8 ±64.63 (38)	401.2* ±67.19 (25)	366.6* ±76.85 (16)	365.6* ±76.55 (19)
Acquired	8	282.0 ±113.05 (6)	213.5* ±39.76 (8)	309.8 ±54.09 (8)	362.3 ±98.71 (6)	364.0# ±79.65 (4)	330.5# ±42.08 (4)
Total	51	288.1 ±72.40 (36)	204.9* ±47.10 (48)	300.7 ±63.06 (46)	393.7* ±75.91 (31)	366.0* ±77.49 (16)	359.5* ±72.97 (23)

(): Number of tests * : P<0.005 # : P<0.05

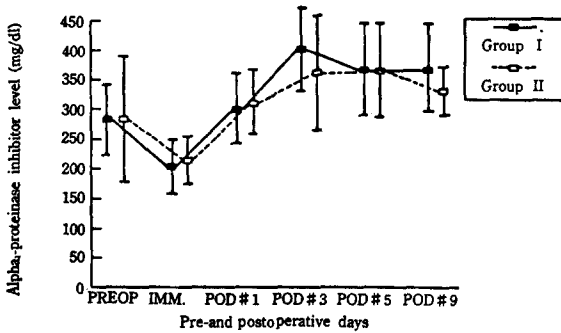


Fig. 8. Serum levels of Alpha₁Proteinase Inhibitor of all open heart surgery group

한 바와 같이 폐기종과 관련된 Alpha 1-PI의 연구는^{20~22, 32, 33, 37)} 많은 진전 보았으나, 개심수술과 관련한 Alpha 1-PI의 변화에 대한 연구는 거의 밝혀진 바가 없으며, 본 실험을 시도하기 전단계에서 현재 까지 세계적으로 가장 많은 논문을 수록, 보관하고 있는 미국의 자료은행인 Dialogue사와 연결된 컴퓨터를 이용하여 확인한 결과 전무하였다.

개심수술후에는 신체내에 비감염성 염증성반응이 시작되어, 증상으로는 발열, 백혈구증가, 출혈 등 다양한 양상으로 나타날 수 있으며, 앞서 언급한 바와 같이 폐의 기능부전³⁰⁾ 생길 수 있다. 체외순환후의 폐의 현미경적변화를 보면, 내피세포, 간질조직, 폐포를 구성하는 세포들의 부종과 혈관주위염, 폐포내 출혈 등이 관찰되고, 다형핵구가 폐내에 축적되어 있는 모습을 보이며, 이러한 양상은 변화가 진행될시에는 폐의 기능 부전으로 이행될 수도 있다는 것을 시사한다. 체외 순환후에 이러한 변화가 생기는 원인으로 체외순환시 혈액이 산화기와²⁾ 연결관 같은 비생물학적인 물질과의 접촉으로 인하여 혈청내의 여러 단백질에 변형을 초래하여^{12, 16, 30, 34)} 단백질의 3차 구조가 2차 혹은 1차구조로 풀리게 되는 것과³⁵⁾ 혈액의 재이용시 사용되는 흡입기에서의 혈구의 파괴 등을 들수 있겠다. 그외에 체외순환에 수반하는 신체적 변화로는 호르몬과 효소의 변형, 혈액응고인자의 변형, 면역 globulin의 변형, 보체계의 활성화 등이³⁶⁾ 초래되며, 이로인하여 비감염성 염증성반응이 진행되어 술후 Post perfusion lung, 일명 Pump-lung라는 결정적인 현상을 나타낼 수 있다³⁵⁾.

White등은¹²⁾ 심폐우회술후 모세혈관막의 안정성결과와 폐부종을 관찰하고 이러한 변화는 광범위한 보체계의 활성화에 따른 임상상과 유사하다고 지적하였

으며, 이때 C3a 와 C5a 등의 출현은 Classical pathway³⁷⁾ 뿐만아니라 Alternate-pathway도 활성화 한다는 사실을 명확히 증명해 주고 있다^{11, 12, 36)}. 보체계와 Alpha 1-PI계 사이의 관계는 명확하게 밝혀진 바는 아직 없는 실정이나, 보체계의 활성화는 Alpha 1-PI 계에 직접적으로 영향을 주지는 못하고, 간접적으로 영향을 주어 백혈구가 폐모세혈관을 응결하는데 작용할 것으로 추측된다. 특히, 혈액중 고혈성분에 대한 파괴와 손상이 있다는 것은 잘 알려져 있다²⁸⁾. 이러한 현상이 일어나는 것이 개심술이 시행하는 심폐우회술로서 야기되는 폐내의 허혈이 원인인것으로 생각되지만, 이는 투석환자에서의 변화가¹⁶⁾ 개심수술과 거의 동일한 증상을 나타내는 것을 볼때 허혈은 간접적 원인이며, 체외순환 자체가 직접적인 원인이라 할 수 있다.

또한 개심술 후에는 대식세포와 과립구들이 급성염증으로 인하여 출현하며³⁷⁾, 면역 반응체내 미생물을 탐식함으로서 조직에 이로운 기능을 제공하고 있으나, 부수적으로는 조직에 해로운 역할도 한다. 즉 폐의 혈관내에 침착된 다형핵구는 lysosome을 분비하게 되는바, 이들은 강력한 hydrolytic proteolytic enzyme을 포함하고 있음으로 폐실질을 직접적인 손상을 초래하게 된다.

이에 저자는 상기와 같은 기전에 의해 체외 순환후에 일어날 수 있는 단백질분해효소들의 변화를 논하고자 하는 것이다.

인체내에 단백질분해효소들의 근원으로는 다형핵구, 대식세포, 간세포, 비장, 세균, 체장, 임파구를 위시한 과립구, 혈소판^{9, 22, 25, 33, 38~42)} 등이다. 이들 물질에 포함된 lysosome은 여러가지 자극에 의해 방출되며, 대표적인 자극으로는 균의 탐식작용시와^{9, 22, 33)} 면역 복합체의 탐식시^{9, 33, 44)}, 또는 호중구의 사멸시³³⁾ 등을 들수 있다. 단백질분해효소로는, 중성 단백질분해 효소인 elastase와 serine protease인 cathepsin⁴¹⁾이 가장 중요한 효소이고, 그외에 trypsin, chymotrypsin, pancreatic elastase, spleen의 elastase, bacterial protease와 기타 효소 등이 있다. 1973년 Janoff는³⁹⁾ 과립구의 elastase를 정제하는 과정에서 분자량이 34,000인 elastase중 등전점이 다른, 분자량도 차이가 있는, 3가지 동위효소가 더 있음을 발견하였으며, 이들은 분자량이 27,000인 elastase like enzyme⁴⁵⁾, 분자량이 18,000인 chymotrypsin like enzyme⁴⁵⁾, 그리고 strong cationic 단백질이다⁴⁶⁾.

다형핵구에 의한 조직의 손상은 주로 다형핵구의 중성단백분해효소에 의하여 일어나며, fibrinolysins, collagenases, elastase, histone-degrading enzyme, cathepsin G⁹⁾ 등이 모두 중성단백분해효소이다. 그리고 이들이 세포의 손상의 주역인 반면에, 다형핵구의 산성단백분해효소는 탐식된 단백질의 세포내 손상의 주역이다. 이러한 여러종류의 단백분해효소는 산성상태에서 최고의 생리 화학적인 능력을 가지고 있으며, 과립구중에서 입과구, 대식세포, 혈소판 등이 분비하는 elastase의 분해력은 약하다⁹⁾. 그러므로 개심술시에는 체외 순환으로 인해 조직의 혈류공급 불충분으로 유산혈증이 발생하게 되며, 이로인하여 cathepsin 중 산성활성도가 높은 것들의 분해력이 활성화 되어, Alpha 1-PI의 혈중농도가 감소할 수 있음은 물론 다형핵구에 대한 억제능이 떨어질 수도 있으며, 나아가서는 조직손상이 더욱 조장될 수도 있다는 것을 지적해 두는 바이다^{7,9)}.

이에 비해 단백분해효소억제제에 대해 보면, Alpha 1-PI의 혈청의 항 trypsin 작용은^{48,49)} 1897년에 이미 알려졌고, 1962년 Schultz등⁵⁰⁾에 의해 이 단백분해효소 억제인자가 Alpha 1-Antitrypsin으로 처음 명명되었으며, 발견시는 Trypsin만을 불활성화시키는 물질로 인식되었으나, 그후 많은 연구에 의하여 이는 잘못된 명명이며^{23,51)}, 지금은 신체내에서 Trypsin이외의 원천이 다양한 단백분해효소를 억제할 수 있다는 광의의 의미로 Alpha 1-Protease (또는 Proteinase) inhibitor라고²³⁾ 명명하게 되었다. Alpha 1-PI는 다형핵의 단백질로¹⁹⁾ 394개의 아미노산과 4개의 마찬가지로 간세포에서 생산되고 반감기는 3일에서 1주일 정도이며, RES계, 조직내 혹은 조직세포 내에서 소모된다. 혈장내의 Alpha 1-PI농도는 상염색체 열성 유전에⁵¹⁾ 의하여 지배를 받고 있으며, 현재까지 밝혀진 표현형은 약 33가지⁵¹⁾로 알려져 있다.

Alpha 1-PI의 정량법으로는 면역화학적 기술이 필요하며, 전기면역확산법, 방사면역확산법이나 nephelometry 등에 의해 측정되고, 표현형은 과거에는 Acid-starch gel 전기영동을 사용했으나, 최근에는 단순면역고정법이나 isoelectric-focussing법을 이용하여 정밀 분석되고 있으며²³⁾, 정등⁶⁰⁾의 액체 크로마토그래피를 이용한 분석법도 이용되고 있다. 본 연구에서는 방사면역확산법을 이용하여 Alpha 1-PI를 정량분석하였다.

이러한 PI제도 단순하지는 않으며, 현재까지는 Al-

pha 1-PI, alpha-antichymotrypsin⁵²⁾, Anti-thrombin III, Inter-alpha-antitrypsin, C'-esterase inactivator와 alpha2 macroglobulin의 6가지로 알려져 있으며^{22,54)}, 그중 Alpha 1-PI가 주를 이루어²²⁾ serum내에 다량 존재하고 있다. 그리고 그 역할은 염증의 진행에서 급성 반응체로서 작용하는 것 외에 혈액응고작용, fibrin 분해작용, kinin분비 조절의 기능도 있다²²⁾. 또 이들은 분자량이 적기 때문에 혈액에서 조직이나 삼출액으로의 이행이 용이하며, 단백분해효소와 결합한 후 혈관내로 다시 돌아올 수 있다. 그중 혈액내에서 가장 중요한 단백분해효소억제제는 혈장내에서 단백분해효소억제능력의 95%를 점하고 있는 Alpha 1-PI이며, 정상인들은 정상적인 탐식작용이나 세포교체 동안에 분비되는 자유 단백분해효소를 불활성화 시킬수 있는 충분한 농도의 PI를 가지고 있다¹⁰⁾.

그러나 혈청내에 단백분해효소억제제가 충분한 양으로 존재하더라도 작은 양의 잔여 elastin 분해능력은 계속남아 있으며, 일단 분해작용이 시작한 경우에는 Alpha 1-PI를 더욱 첨가하더라도 이 Alpha 1-PI의 단백분해효소에 대한 억제능은 거의 효과가 없다고 한다¹⁰⁾.

물론 결핍시에는 단백분해효소에 의한 조직의 손상이 더 심해질 수 있으며, 간의 대식세포에 의한 내독소 해독작용때 Alpha 1-PI가 부족상태이면 간손상도 가능 하다²²⁾. 반대로 비정상적으로 높아지는 경우를 보면 흡연자에서는 정상인에 비해 20%정도 높으며^{17,54,55)}, 흡연경력이 길면 갈수록 높아진다는 보고가 있으며, 임신, 장티푸스 백신 투여시, 악성 종양의 경우에도 증가될 수 있다고 한다¹⁷⁾.

PI제는 세포외에서 작용하는 중성단백분해효소에 대한 불활성화가 주역할이지만, cathepsin같이 세포내에서 작용하는 단백분해효소에 대해서도 불활성화를 유발하는 화학물질이 있음을 발견하였으며, 이러한 물질이 cathepsin에 대한 것 외에도 검출되고 있으며, 이들을 cytoplasmic inhibitor라 한다^{56~58)}.

Alpha 1-PI를 평가하는데는 3가지 방법이²²⁾ 있는데, 하나는 genetic typing^{27,59)}이고, 둘째는 serum Alpha 1-PI농도의 정량점사법이고, 나머지 하나는 trypsin이나 pancreatic elastase에 대한 억제능을⁶¹⁾ 측정하는 EIC (Elastase Inhibitory Capacity) 측정법이다.

항 tryptic activity를 측정하는 방법으로 초기에는 총항 tryptic activity에서 Alpha 2분획내의 항 tryptic

activity를 빼앗겼으므로^{22,24)} 하였으나, 그후 1961 Erlenger에^{22,61)} 의해 발견된 BAPA (Benzoyl D,L-arginine D-nitroanotide hydrochloride)가 이용되고 있다.

Elastase의 주된 표적장기는 95%가 elastic fiber로 구성된 폐이며, 조직학적으로 보면 혈관 기저막, collagen, elastin, cartilage matrix proteoglycan 등이다.

폐의 elastin이 일차 elastase에 노출되면 elastase-elastin 결합이 일어나고 이미 결합한 상태에서는 PI가 충분한 양이 있어도 elastolysis는 계속된다¹⁰⁾.

Alpha 1-PI-rypsin 복합체의 형성은 pH 5.0 이하에서는 급격히 감소하지만, 일단 복합체를 형성한 Alpha 1-PI는 다형핵구의 중성단백분해효소를 억제하며, 조직손상도 억제시킨다⁹⁾. Elastase의 저농도와 충분한 Alpha 1-PI 농도 하에서는 67,000의 분자량을 가진 안정한 불활성형인 복합체를 만들고, 반응은 1:1의 비율로^{46,62)} 일어나게 되나 반면에 elastase 농도가 높아지면, 분자량이 60,000 정도의 새로운 복합체를 이루며, 67,000 이상의 복합체를 형성하는 일은 거의 없다⁶³⁾. 그러나 경우에 따라서는 58,000~73,000의 범위에서 복합체를 형성하기도 한다⁶⁴⁾. 이때 주반응 위치는 Alpha 1-PI 분자의 C-Terminal이라고 밝혀졌다⁶⁵⁾. Alpha 1-PI 접합 또는 감소시, 단백분해효소 농도의 비정상적인 증가는 효소와 효소억제제의 불균형을 초래하여 폐의 경우에는 폐포벽의 파괴를 일으킨다.

연구과정에서 어려웠던 점을 3가지로 대별해 보면, 첫째 대조군의 선정이 적절하가? 둘째 Alpha 1-PI 감소가 수술상상이나 마취에 의한 영향이 아닌가? 셋째 체외순환에 이용되고 있는 약 30% 정도의 혈액 회색법이 Alpha 1-PI의 감소에 영향을 주었을까로 말할 수 있다. 첫번째 문제로 본 연구에서는 심장수술군과 비교하기 위한 대조군으로 위암환자로서 위아전절제술을 시행한 군을 선정하게 되었다. 그러나 대조군으로는 신장이식 때 건강한 공여자가 신절제술 시행하는 경우보다 더 정확한 대조군은 없는 것으로 생각되며, 이 경우가 마취시간이나 수술의 크기가 정상대조군으로 가장 적합할 것으로 사료된다. 두번째 문제에서 저자의 Alpha 1-PI치의 변동을 보면, 대조군에서는 수술직후의 감소가 통계학적인 유의성이 없었으나, 심장수술환자군에서는 Alpha 1-PI치가 수술직후 상당한 감소를 보였다가 점차 증가하여 가는 추세를 보이는 것으로 보아 수술이나 마취의 영향에 의한 증감이

아님을 시사해주는 것으로 사료된다. 또한 대수술로 인한 면역계의 억제작용도⁶⁶⁾ Alpha 1-PI치의 무관함을 알 수 있었다⁴³⁾. 세번째 문제는 체외순환시 사용하는 30% 혈액회색이²⁹⁾ Alpha 1-PI치 감소에 영향을 준 것이 아닌가 하는 것이다.

생체내의 혈관계를 30% 혈액회색⁶⁰⁾ 했을 경우 혈청내 삼투압의 변화를 조사한 Moore 등의⁶²⁾ 보고에 의하면 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다는 사실에 주의할 필요가 있으며, Parker 등의³⁴⁾ 연구에 의하면 Alpha 1-globulin의 체외순환 전후의 변화에서 체외순환을 하지 않는 일반 대수술대조군에서와 마찬가지로 유의한 변화는 없었다고 밝혔다. Chiu 등과 White 등이²⁷⁾ 보고한 바에 따르면, 개심술시 이용하는 혈액회색법이나 수혈에 의해서 보체의 감소현상이 일어나지는 않는다고 하였다. 즉, 혈액회색이나 수혈이 Alpha 1-PI의 감소의 원인이 될 수 없다는 것과 일치한다.

아울러 개심술후 Urine 생산량의 증가가 필연적으로 초래되기 때문에 Alpha 1-PI치가 하강한다는 주장의 반증으로는 소변의 전기영동 분석상 Alpha 1-PI의 증가가 전혀 인정되지 않음으로²²⁾ 알 수 있다. 일시적인 Alpha 1-PI치의 결핍기전으로는, 1972년 Mittman은²²⁾ 간경화증의 경우에 형성부전으로 인하여, 또는 전구물질의 전환 불능 및 이동 기전의 부전으로 설명하였다²²⁾. Alpha 1-PI의 감소가 대부분에서는 중요한 문제는 일으키지 않으나, 이것이 임상적인 문제가 될 때는 성인성 호흡 장애 증후군이 초래되는 중요한 요소가 될 것이라는 가정이 본 연구를 착수하게 된 동기임을 다시 한번 지적하여 둔다. 1986년 남등은 개심술후의 Alpha 1-globulin치는 술후 1일째 부터 증가한 반면 Alpha 2와 gamma globulin치는 감소하였고, beta globulin은 변화가 없었다고 보고하였다¹³⁾. 그러나 저자의 성적에 의하면 Alpha 1-globulin 분획속에 대부분을 차지하는 Alpha 1-PI가 수술 즉시 심하게 감소하였다가 수술후 3,5일에 최고치에 보이고 그후 높은 수치로 지속되는 양상을 보였다. 즉, 수술직후의 Alpha 1-globulin치는 감소하지 않으나, Alpha 1-PI치는 감소한다는 것은 수술시 Alpha 1-PI가 단백분해효소와 결합하여 소모되는 것으로 설명이 가능하다. 그리고 술후 9일째까지 높은 수치로 유지하는 것은 Alpha 1-PI가 급성반응체로서의 작용과 파인생산에 의한 것으로 추측된다. 그리고 막형산화기와 기포형산화기를 사용한 양군에서 변화의 차가 없음은 Alpha 1-PI치의 변화와 반응이 단순한 외계면에 노출 자체

에 의한 것이 아니라는 것을 사시하며, 나아가서는 Woolcock의 보고에²⁵⁾ 착안하여 개심술후 Alpha 1-PI치의 정맥 및 동맥혈의 차이를 조사해보는 것도 의미가 있을 것으로 생각된다.

수술전후를 통한 전과정에서 Alpha 1-PI의 양에 변화가 일어나는 것은 사실이나, 항염증 요법이나 항생제, 부신피질 호르몬제가 Alpha 1-PI치의 증감에 영향을 줄수 있는지의 여부는 또다른 분야에서 연구되어져야 할것으로 사료된다. 최근 1987년 Netherlands의 Van Oeveren등은³⁰⁾ PI의 일종인 Aptinin(Trasyol)[®]을³⁰⁾을 효과적으로 억제하고 혈소판을 보존하였으며, thromboxane의 방출을 억제하여 그 결과 혈소판 수용체의 노출을 방지함으로써 혈소판의 응집 및 유착에 도움을 주어 술후의 지혈효과를 호전시켰다. 또한 neutrophilic elastase분비를 억제하여 폐기능 장애의 위험을 감소 시키는데도 큰 역할을 하였다고 보고하였다³⁰⁾. Alpha 1-PI와 단백분해 효소에 관련된 연구중에 Alpha 1-PI를 생산하는 세포에 작용하여 Alpha 1-PI의 합성과 분비를 증가시키거나, 감소 시킬 수 있는, 조절가능한 약제에 대해 연구하고 있는 학자들이 있다^{30, 31, 67~69, 70, 71)}. 일반적으로 임상에서 치료에 사용되는 약제로는 prednisolone으로 lysosome을 안정화 시키는데 작용하고, 폐포 제 2형세포에서의 surfactant생산을 향상시키는데 일익을 담당하고 있다. 또한 다른 방면으로의 연구는 lysosomotrophic⁶⁷⁾에 관련된 약제의 개발이며, Eriksson등과⁶⁸⁾ Wewers등은⁷¹⁾ intracytoplasmic estrogen receptor에 결합하는 물질로서, Tamoxifen을 투여하여 성과를 연구하고 있으며, testosterone과 비슷한 물질인 Donazol을^{69, 71)} 투여하여 소기의 성과는 거둘수가 있었으나, 부작용이 커다란 문제점으로 남아있다. 이때 치료목표는 혈청 Alpha 1-PI의 농도를 80 mg / dl 이상으로 올리는 데 있다.

마지막으로 저자는 본 연구를 기초로 하여 더욱깊은 연구를 실시하여 Alpha 1-PI와 개심술후에 야기되는 pump lung증후군과의 관계를 더욱 명확히 하면 매우 뜻깊은 일이라 하겠다.

V. 요 약

1. 개심술이 Alpha 1-PI계에 일으킨 변화 추세는 수술직후 급격한 Alpha 1-PI치의 소모로 술전에 비해 술후 평균 30 % (12~54 %)의 감소가 있었으며, 수술

후 제 3내지 제 5일째에 최고치에 도달하였으며, 이때는 술전에 비해 평균 41.4 % (20~173 %)의 증가를 기록하였다.

2. 선천성과 후천성심장병 및 대수술대조군의 술전 Alpha 1-PI치의 차이는 없었으며, 선천성과 후천성심장병에서 수술전후 Alpha 1-PI의 변화추세는 거의 동일한 변화를 보였다. 그리고 그 변화의 추세는 개심술이 Alpha 1-PI계에 영향을 주었다고 할 수 있을 것으로 사료된다.

3. 개심수술시 이용되는 막형산소화기가 기포형산소화기에 의한 Alpha 1-PI치의 차이가 인정되지 않음으로 Alpha 1-PI계의 증감은 산소화기의 종류에 의해 영향을 받지 않음을 알 수 있었으며, 나아가서 혈액과 산소의 직접적인 접촉 또한 Alpha 1-PI의 증감에 영향을 주지 않는다고 할 수 있다.

4. 개심수술시 환자에게 가해지는 수술적 혹은 수혈에 의한 요소를 배제하기 위한 대조군과의 비교에서는, 대조군에서의 수술 직후 Alpha 1-PI치의 변화가 없음에서 수술시간, 마취시간 혹은 수술창상이 Alpha 1-PI의 변화에 영향이 없다고 할 수 있다.

5. Alpha 1-PI는 개심수술시 폐에서 소모되어 일시적 결핍현상을 보인 것으로 판단되며, 이어서 즉각적인 수선적 혹은 방어기전이 동원되어 술후 증가되어 폐 및 신체를 보호하게 되는 것으로 생각된다.

6. 상기와 같이 Alpha 1-PI에 대한 저자의 연구결과에 기초를 두고 향후 전망을 보면, 체외순환후에 야기되는 Pump lung증후군의 예방과 치료 및 예후판정에 Alpha 1-PI가 일익을 담당할 수 있을 것으로 전망되는 바이다.

REFERENCES

- Gibbon JH: *Application of mechanical heart and lung apparatus to cardioac surgery.* Minn Med 37:171-175, 1954
- Peirce EC: *Is extracorporeal membrane oxygenation a viable technique?* Ann Thorac Surg 31:102-104, 1980
- Pacifico AD, Digerness S, Kirklin JW: *Acute Alterations of body composition after open intracardiac operations.* circulation 31:331-341, 1970
- Repine JE, Cheronis JC, Rodell TC, Linas SL, Patt A: *Pulmonary oxygen toxicity and ischemia-reperfusion injury.* Am Rev Res Dis 136:483,

1978

5. Gaensler E, Cugell DW, Knudson RJ, Fitz Gerald MX: *Surgical management of emphysema. Clinics in Chest Medicine* 4:443-465, 1983
6. Ratliff NB, Young WGJ, Hackel DB, Mikel EMA, Willsen JW, Durhan NC: *Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An Ultrastructural Study, J Thorac Cardiovasc Surg* 65:425-432, 1973
7. Smith RM, Spragg, RG, Moser KM, Cochrane CG, Me Carren JP: *Pulmonary penetration of alpha-1-proteinase inhibitor administered parenterally to dogs. Am Rev Resp Dis* 136:1391-1396, 1987
8. 정혜영, 김사열, 강구일: 액체 크로마토그래피에 의한 human neutrophil granular protease의 분리. 고신대학 의학부 논문집. 3:9-14, 1987
9. Janoff A: *Neutrophil proteinases in inflammation. Ser Haematol* 4:177-190, 1971
10. Reilly CF, Travis J: *The degradation of human lung elastin by neutrophil proteinases. Biochimica et Biophysica Acta* 621:147-157, 1980
11. Chiu CJ, Samson R: *Complement (C3, C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration. Ann Thorac Surg* 37:229-232, 1984
12. White JV: *Complement activation during cardiopulmonary bypass. N Engl J Med* 305:51, 1981
13. 남충희, 조영철, 고정관, 강창희, 안옥수, 이철세, 노중기, 이길로: 개심수술후 혈장 단백질 및 보체 (C3, C4)의 변화상 추적. 대한흉부외과학회지 19:558-562, 1986
14. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery Vol I. Willege. pp 161-162, 1986*
15. Kirkline JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery Vol I. Willege Medical. pp 51-59, 1986*
16. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg Rs, Jacob HS: *Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N Engl J Med* 296:769-774, 1977
17. Idell S, Cohen AB: *Alpha 1-antitrypsin deficiency. Clinics in medicine* 4:359-376, 1983
18. Jean ER, Robert MR.: *Adult respiratory distress syndrome, changing concepts of lung injury and repair. NEJM* 306:900, 1983. Cited from ref. 20
19. Kueppers F, Black IF: *Alpha-1 antitrypsin and its deficiency. Am Rev Resp Dis* 110:176-194, 1974
20. Eriksson S: *Pulmonary emphysema and alpha-antitrypsin deficiency. Acta Med Scand* 175:197-205, 1964
21. Jack ALing L: *Genetic influences in the development of emphysema in persons with normal serum proteins. clinics in Chest Medicine* 4:377-388, 1983
22. Mittman C: *Summary of symposium on pulmonary emphysema and proteolysis. Am Rev Resp Dis* 105:430-448, 1972
23. Pesce AJ, Kapla LA: *Method in clinical chemistry. The Mosby, pp 141-145, 1987*
24. Soutar CA: *Distribution of plasma cells and other cells containing immunoglobulin in the respiratory in chronic bronchitis. Thorax* 32:387-396, 1977
25. Woolcock Ann J, Green W, Crockett A: *Veno-arterial difference in alpha 1-antypain levels. Br Med J* 2:134-136, 1972
26. Mittman C: *The Pi MZ phenotype: Is it a significant risk factor for the development of chronic obsrive lung disease? Am Rev Resp Dis* 118:652, 1978
27. 고윤석, 윤호주, 류우진, 박성수, 이정희, 조울희: 한국인 만성폐쇄성 호흡기 질환 환자들이 있어서 혈중 Alpha 1-Antitrypsin치와 Protease Inhibitor 표현형에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 35:110-119, 1988
28. Dewall RA, Long DM, Gemmill SJ, Lillehei CW: *Certain blood changes n patients undergoing extracorporeal circulation. J Thorac Surg* 37:325-333, 1959
29. Hepps SA, Roe BB, Gardener RE, Wright RR: *Amelioration of the pulmonary postperfusion syndrome with hemodilution and low molecular weight dextran. Surgery* 54:232-23, 1963
30. Oeveren W van, Jansen NJG, Bidstrup Boy D, Westaby S, Neuhof H, and Wilderuur CRH: *Effects of Aprotinin on Hemostatic Mechanisms during Cardiopulmonary Bypass. Ann Thorac Surg* 44:640-645, 1987
31. Wilson JW: *Treatment or prevention of pulmonary cellular damage: pharmacologic dose of corticosteroid. Surg Gynecol Obst* 134:675-681, 1972
32. Proceeding of the Thoracic society. thorax 26:488-492, 1971
33. Stone P: *The elastase-antielastase hypothesis of the pathogenesis of emphysema. Clinics in chest med-*

- icine 4:405-412, 1983
34. Parker DJ, Cantrel JW, Karp RB, Stroud RM, Digeress SB: *Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. Surgery* 71:824-827, 1972
 35. Lee WH, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney JV: *Denaturation of plasma proteinases as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. Surg* 50:29-35, 1961
 36. Rent R, Ertel N, Eisenstein R, Gewurz H: *Complement activation by interaction of polyamines and polycations. I Heparin-protamine Induced Consumption of complement. J Immunol* 114:120-124, 1975
 37. Brieland JK, Kunkel RG, Fantone JC: *Pulmonary alveolar macrophage function during acute inflammatory lung injury. Am Rev Resp Dis* 135:1300-1306, 1987
 38. Bieth J, Spiess B, Wermuth CG: *The synthesis and analytical use of a highly and convenient substrate of elastase. Biochem Med* 11:350-357, 1974
 39. Janoff A: *Purification of Human Granulocyte Elastase by Affinity Chromatography. Lab. investigation. Vol. 29-4:458-464, 1973*
 40. Lazarus GS, Daniels JR, Lian J, and Gurleigh MC: *Role of Granulocyte in collagen Degradation Am J of pathology* 68:565-576, 1972
 41. Ohlsson K, Olsson I: *The Neutral proteases of Human Granulocytes. Isolation and partial characterization of the two granulocyte collagenases. Eur J Biochem* 36:473-481, 1973
 42. Schmidt W, Haremann K: *Isolation of elastase-like and chymotrypsin-like neutral proteases from human granulocytes. Hoppe-segler's Z Physiol Chem Bd* 355:1077-1082, 1974
 43. 김 규태, 김 송명, 이 강숙, 이 성행 : 수술전후의 Immunoglobulin의 변화. 경북의대학 잡지 18:499-503, 1977
 44. Blow AMJ, Barrett AJ: *Action of human cathepsin G on the oxydized B chain of insulin. Biochem J* 161:17-19, 1977
 45. Feinstein G, Janoff A: *A rapid method for purification of human granulocyte cationic neutral proteases: Purification and characterization of human granulocyte chymotrypsin-like enzyme. Biochemica et Biophysical Acta* 403:477-492, 1975
 46. Rindler-Ludwig R, Graunsteiner H: *Cationic proteins from human neutrophil granulocytes evidence for their chymotrypsin-like properties. Biochemica et Biophysica Acta* 379:606-617, 1975
 47. Satoh S, Kurecki T, Kress LF, Laskowski M: *The dual nature of the reaction between porcine elastase and human plasma alpha-1 proteinase inhibitor. Biochemical and Biophysical Reserch Communications* 86:130-137, 1979
 48. Hugh-Jones P, Whimster W: *The etiology and management of disabling emphysema. Am Rev Resp Dis* 117:343-378, 1978
 49. Moroi M, Yamasaki M: *Mechanism of interaction of bovine trypsin with human alpha-1 antitrypsin. Biochimica et Biophysica Acta* 359:130-141, 1974
 50. Schultze HE, Heide M, Haupt H: *Alpha 1-antitrypsin aus human serum. Klin Wochenschr* 40:427, 1962. Cited from ref. No.88
 51. Tietz NW: *Textbook of clinical chemistry. Saunders, pp 590-591, 1986*
 52. Travis J, Bowen J, Baugh R: *Human alpha-1 antichymotrypsin: Interaction with chymotrypsin like proteinases. Biochemistry* 17:5651-5656, 1978
 53. Fraser RG, Peter Pare JA: *Diagnosis of diseases of the chest. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 1377-1381, 1979*
 54. Ashley MJ, Corey P, Moira CY: *Smoking dust exposure, and serum alpha-1 antitrypsin. Am Rev Resp Dis* 121:783-788, 1980
 55. Black LF, Kueper F: *Alpha 1-antitrypsin deficiency in non-smokers. Am Rev Resp Dis* 117:421-428, 1978
 56. Davies DTP, Krakuer K, Weissmann G: *Fed proc* 29:781, 1970. Cited from ref. No. 82
 57. Davies DTP, Weissmann G: *J Cell Biol* 43:29, 1969. Cited from ref. No. 82
 58. Janoff A, Blondin J: *proc Soc Exp Biol Med* 136:1050, 1971. Cited from ref. No. 82
 59. Crofton J, Douglas A: *Respiratory diseases. Tuberculosis. 3rd ed. Blackwell Scientific publications, Oxford, pp 357-359, 1981*
 60. 이 성행, 김 규태, 이 길로, 김 송명, 이 광숙, 채 종욱: 체외 순환을 위한 혈액회석법에 대하여. 대한흉부외과학회잡지 10:250-267, 1977
 61. Erlager BF, Kokowsky N, Cihen W: *The preparation and properties of two new chromogenic sub-*

- trates of trypsin. Archives of Biochemistry and Biophysics* 95:271-278, 1961
62. Moore D, Bernhard WF: *The prevention and treatment of acute metabolic complication with the prolonged extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg* 45:565-573, 1963
 63. Taylor JC, Crawford IP: *Purification and preliminary characterization of human leukocyte elastase. Archives of Biochem and Biophysics* 169:91-101, 1975
 64. Lo TN, Cohen AB, James HL: *The interaction of Alpha-1 Antitrypsin with solule and sepharose bound elastase. Biochimica et Biophysica Acta* 453:344-356, 1976
 65. Boswell DR, Jeppsson J, Brennan SO, Carrell RW: *The reactive site of Alpha-1 antitrypsin is C-terminal, non N-terminal. Biochimica et Biophysica Acta* 744:212-218, 1983
 66. Slade MS, Simmons RRL, Yunis E, Greenberg LJ: *Immunoderpession after major surgery in normal patients. Surgery* 78:363-372, 1975
 67. Duve C, Barsy, T, Poole B, Troust A, Tulkens P, Van Hoff F: *Lysosomotropic agents. Biochem Pharm* 23:2495-2531, 1974
 68. Eriksson S: *The effect of tamoxifen in intermediate Alpha 1-antitrypsin deficiency associated with the phenotype Pi SZ. Ann Clin Res* 15:95-98, 1983. Cited from ref. No. 15
 69. Gadek JE, Fulmer JD, Gelfand JA, Frank MM, Petty TL, Crystal RG: *Danasol-induced augmentation of serum Alpha 1-antitrypsin levels in individuals with marked deficiency of antiprotease. J Clin Invest* 66:82-87, 1980. Cited from ref. No. 15
 70. Wewers MD, Brantly ML, Casolaro MA, Crystal RG: *Evaluation of tamoxifen as a therapy to augment alpha-1 antitrypsin concentrations in Z homozygous alpha-1 antitrypsin-deficiency subjects. Am Rev Resp Dis* 135:401-402, 1987
 71. Wewers MD, Gadek JE, Kaegh BA, Fells GA, Crystal RG: *Evaluation of danazol therapy for patient with Pi ZZ Alpha 1-antitrypsin deficiency. Amm Rev Respr dis* 134:476-480, 1986. Cited from ref. No. 15