

氣管枝喘息患者에 있어서의 Cyclic Nucleotide의 血漿濃度에 관한 研究[※]

A Study of the Plasma Level of Cyclic Nucleotides in Bronchial Asthmatics

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

康晰榮 · 金有瑩 · 崔炳輝 · 朴春植

緒 論

放射免疫測定法이 개발되면서 호르몬의 지렁 血中
內에 少量 存在하는 것들을 測定할 수 있게 되어, 여
러가지의 호르몬에 관한 研究가 많은 발전을 가져오게
되었다. 최근에는 이러한 호르몬이나 어떤 刺戟에 의
한 細胞內의 變化 또는 反應에 관한 研究가 활발히 진
행되고 있다. 이런 것들에는 cyclic nucleotides인 3',
5'-adenosine monophosphate(cAMP)와 cyclic 3',5'-
guanosine monophosphate(cGMP) 등이 알려져 있다
(Yalow, 1978). 이미 尿나 血漿에서 이들을 測定하여
診斷에 사용하기 시작하였다 (Chase et al., 1969; Palc
et al., 1975; Shaw et al., 1977; Polson et al., 1978).
또 cAMP와 cGMP는 細胞內에서 細胞外에 호르몬 등
의 刺戟을 仲介하는 二次傳達體(secondary messenger)
로서 알려져 있다(Sutherland and Robinson, 1968;
Middleton, 1980). 이들은 氣管枝平滑筋과 肥胖細胞,
好鹽球內에 存在하여 氣管枝平滑筋의 收縮, 弛緩의
나, 好鹽球나 肥胖細胞로부터의 媒介體 遊離(mediator
release)에 關係한다. 이제 細胞內의 cAMP나 cGMP의
濃度에 變化가 일어나 血漿濃度에 영향을 미치게 된다.

현재 氣管枝喘息의 治療에는 β -受容體刺戟劑(β -adr-
energic agents)와 aminophylline 등이 普遍的으로 널리
使用되고 있다. Aminophylline은 phosphodiesterase 抑
制劑로서 細胞內의 cAMP나 cGMP 濃度의 變化를 인
여키서 氣管枝平滑筋을 弛緩시키고 肥胖細胞의 化學媒
介體 遊離를 抑制하는 것으로 알려져 있다(Piafsky and
Cgilvie, 1975; Rebeck, 1975).

著者들은 氣管枝喘息患者에 있어서의 cAMP와 c-
GMP의 血漿濃度를 測定하여 喘息症狀과의 關係를 究

이므로, 血清 aminophylline值과의 關係를 比較, 觀察하
여 若干의 所見을 얻었으므로 여기에 報告하는 바이다.

對象 및 方法

1. 對 象

서울大學校病院 內과內科에 來診한 氣管枝喘息
患者 112名을 對象으로 하였다. 男子가 57名, 女子가
55명이었고, 年齡分布는 5歲에서 89歲까지이었다. 이
들의 症狀의 發現期間은 3個月부터 30년까지이었다.

2. 方 法

被檢者들은 問診 및 理學的 診察을 받은 후 오전 10
時에서 12時사이에 採血하였다.

血漿 cyclic nucleotides의 測定을 위하여 靜脈血 5ml
를 0.5% EDTA 50 μ g과 混合한 후, 바로 3,000r.p.m.
에 5分間 遠心分離하여 약 2ml의 血漿을 採取해서 測
定할 때까지 -20°C 以下로 冷凍保管하였다. 血清
aminophylline의 測定을 위하여 靜脈血 5ml를 分離해
서 약 2ml의 血清을 採取하여 測定할 때까지 이것 역시
-20°C以下로 冷凍保管하였다.

血漿 cyclic nucleotides는 競合的 蛋白結合測定法을
應用한 放射免疫測定法으로서, cAMP assay Kit와
cGMP assay Kit (Radiochemical center, Amersham
U.K.)를 사용하여 重複檢査로 測定하였다. 血清
aminophylline은 酵素法(enzyme method)으로서 photo-
spectrometer를 應用한 E.M.I. Kit를 사용하여, 역시
重複檢査로 測定하였다. 이 方法은 血清 aminophylline
值가 2.5 μ g/ml以下에서는 檢出할 수 없다.

測定值의 比較 및 相關關係는 student t-test로 檢證
하였다.

成 績

氣管枝喘息患者 112名에 있어서의 血漿 cAMP值는

※ 本 論文은 1981年度 서울大學校病院 臨床研究費의
補助로 이루어졌음.

Table 1. Grouping criteria of study subjects

Aminophylline level	Not detected	>2.5 μ g/ml
Wheezing -	Group A (32 Patients)	Group C (10 Patients)
Wheezing +	Group B (15 Patients)	Group D (12 Patients)

9.7 \pm 7.1 pmol/ml(mean \pm S.D.)로서 1pmol/ml에서 38 pmol/ml사이에 分布하고 있었다. 血漿 cGMP値는 3.9 \pm 1.7 pmol/ml(mean \pm S.D.)로서 0.5 pmol/ml에서 9.2 pmol/ml사이에 分布하고 있었다. 이 血漿 cAMP値는 Mikuni가 13名の 正常人에서 報告한 17.7 \pm 3.6 pmol/ml보다 有意하게 낮았다(p<0.01). 그러나 이 患者들의 血漿 cGMP値는 Mikuni가 報告한 4.4 \pm 1.5 pmol/ml와 有意한 差異가 없었다.

著者들은 喘息의 有無와 aminophylline 血清濃度에 따라서 患者를 4群으로 나누었다. 한편 血清 aminophylline이 測定된 患者는 79名이었다. 그래서 A群은 血清 aminophylline이 檢出되지 않으면서 喘鳴이 없었던 患者群, B群은 血清 aminophylline이 檢出되지 않으면서 喘鳴이 들렸던 患者群, C群은 血清 aminophylline 値가 2.5 μ g/ml以上이면서 喘鳴이 없었던 患者群, D群은 血清 aminophylline 値가 2.5 μ g/ml以上이면서 喘鳴이 들렸던 患者群으로 分類하였다(Table 1). 그러한 各群의 患者數는 A群이 32名, B群이 15名, C群이 10

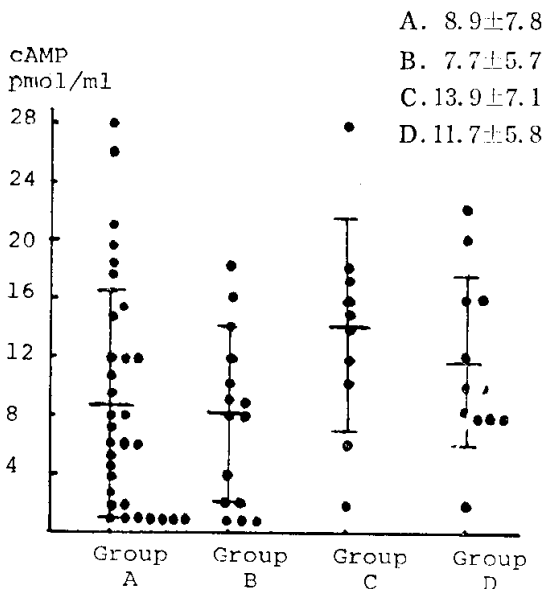


Fig. 1. The plasma levels of cAMP in four groups of bronchial asthmatics.

名, D群이 12名이었다. A群에서는 血漿 cAMP値는 8.9 \pm 7.8 pmol/ml (mean \pm S.D.)이었으며, 血漿cGMP 値는 3.7 \pm 2.0 pmol/ml(mean \pm S.D.)이었다. B群에서는 血漿 cAMP値는 7.7 \pm 5.7 pmol/ml(mean \pm S.D.)이었고, 血漿 cGMP値는 4.4 \pm 2.0 pmol/ml(mean \pm S.D.)

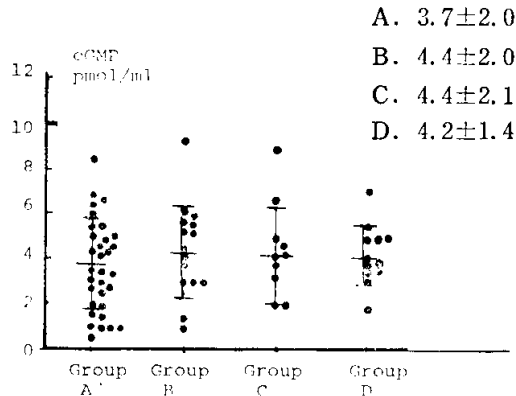


Fig. 2. The plasma levels of cGMP in four groups of bronchial asthmatics.

이었다. C群에서는 血漿 cAMP値는 13.9 \pm 7.1pmol/ml (mean \pm S.D.)이었으며, 血漿 cGMP値는 4.4 \pm 2.1 pmol/ml(mean \pm S.D.)이었다 D群에서는 血漿 cAMP 値는 11.7 \pm 5.8 pmol/ml(mean \pm S.D.)이었고, 血漿 cGMP値는 4.2 \pm 1.4 pmol/ml(mean \pm S.D.)이었다. 喘鳴이 들렸던 B群이 喘鳴이 없었던 A群에 比하여 血漿 cAMP 値가 낮았고, 血漿 cGMP値는 높았으나 統計學

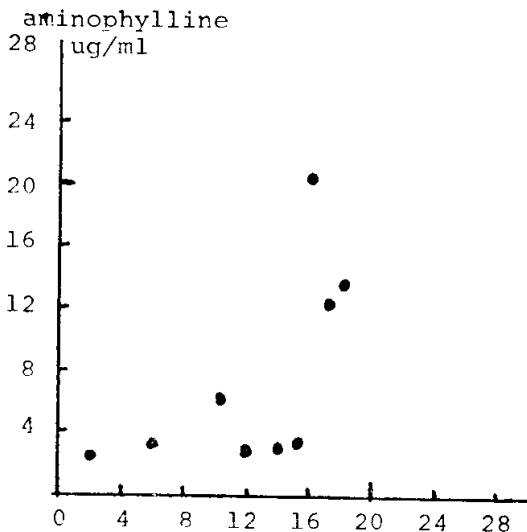


Fig. 3. Relationship between the plasma level of cAMP and the serum level of aminophylline (a=9.3 b=0.36 r=0.288>p=0.05).

의므로 有意하지 않았다($p > 0.05$). 血清aminophylline 値가 $2.5\mu\text{g/ml}$ 以上인 C群은 血清 aminophylline이 檢出되지 않았던 A群보다 血漿 cAMP値는 有意하게 높았으며($p < 0.01$), 血漿 cGMP値는 높았으나 有意한 差異가 없었다($p < 0.05$)(Fig. 1, 2).

C群과 D群에서 血清 aminophylline値와 血漿cAMP 値 및 cGMP値와의 相關關係를 관찰한 結果 血清 aminophylline値의 증가에 따라 血漿 cAMP値도 증가하는 경향이 있었으나 統計學的으로 有意하지 않았으며($p > 0.05$), 血漿 cGMP値는 거의 變化가 없는 편이었다(Fig. 3).

考 按

血漿 cAMP와 cGMP의 主된 源泉은 아직 확실하지 않으나, Wehman은 安定狀態에서 肺組織은 血漿cAMP 値와 cGMP値를 높인다고 하였다. 氣管枝喘息患者에 있어서의 血漿 cAMP値와 cGMP値에 관하여는 아직 論難이 많이 있다(Atkins et al., 1980; 崔 등, 1981). 本 研究에서는 氣管枝喘息患者들에서 血漿 cGMP値는 有意한 差異가 없으나, 血漿 cAMP値는 正常人들보다 有意하게 낮았으며($p < 0.01$), 특히 喘鳴이 들렸던 患者群에서 더욱 減少되어 있었다. 實驗的으로 上澄液의 cAMP値의 減少나 cGMP値의 增加에 의하여 氣管枝 平滑筋의 收縮이나 肥胖細胞로부터의 化學媒介體의 遊離가 일어난다는 報告가 많이 있다(Bourne et al., 1972; Tauber et al., 1973; Kaliner and Austen, 1974; Kaliner, 1977; Newman et al., 1978; Polson et al., 1978). 氣管枝喘息에서 일어나는 氣管枝平滑筋의 收縮이나 肥胖細胞로부터의 化學媒介體의 遊離는 細胞內的 cAMP의 減少나 cGMP의 增加를 通하여 일어나는데, 이 때 cAMP나 cGMP의 血漿濃도에 變化를 가져올 것이다.

氣管枝喘息에서 症狀이 있으면 肺組織에서 cAMP나 濃度の 變化가 생기게 되어 cGMP나 cAMP의 血漿濃도에 影響을 끼칠 것으로 推측된다. 그런데 本實驗에서 喘鳴이 없고 특별한 症狀이 없었던 患者群(A群)에서도 血漿 cAMP値가 低下되어 있었다. 이것은 첫째로 氣管枝喘息의 機轉中의 하나로 알려진 β -交感神經興奮劑에 대한 自律神經性不均衡(autonomic imbalance)인 低感受性(subsensitivity)때문일 수도 있을 것이다(Middleton, 1972; Apold and Aksnes, 1977). 둘째로 患者 本人은 症狀를 못 느끼고 또 喘鳴이 들리지 않더라도 亞臨床的으로 喘鳴의 症狀이 있기 때문인지도 모른다. 喘鳴이 들리는 氣管枝喘息患者의 경우는 위

의 여러 現象들이 더욱 進행된 것이므로 血漿cAMP 値가 낮으며 cGMP値가 높을 것으로 推측되는데, 本 研究에서도 血漿 cAMP値가 낮았으며 血漿 cGMP値는 높았으나 統計學的으로 有意한 差異는 없었다($p > 0.05$).

氣管枝喘息의 治療劑에는 여러가지가 있으나 지금까지 aminophylline製劑는 가장 널리 쓰이는 藥劑中의 하나이다(Piafsky and Ogilvie, 1975; Rebeck, 1975; Foreman et al., 1975; Tinkelman, 1977; Wyatt et al., 1978). 이것은 phosphodiesterase抑制劑로서 細胞內的 cAMP濃度を 높이므로써 氣管枝平滑筋을 弛緩시키고, 肥胖細胞의 化學媒介體의 遊離를 抑制하는 것으로 알려져 있다. 本 研究에서도 血清 aminophylline値가 높은 患者群(C群, D群)에서 血漿 cAMP値가 血清 aminophylline이 檢出되지 않았던 患者群(A群, B群)보다 有意하게 높았다. ($p < 0.01$). 그리고 血清 aminophylline値가 $2.5\mu\text{g/ml}$ 以上이더라도 喘鳴이 들렸던 患者群(D群)에서는 喘鳴이 없었던 患者群(C群)보다 血漿 cAMP値가 낮았으나 統計學的으로 有意하지 않았다. ($P > 0.05$).

血清 aminophylline値의 증가에 따라 血漿 cAMP 値도 증가하는 경향이 있으나 統計學的으로 有意하지 않았고, 血漿 cGMP値는 거의 變化가 없는 편이었다($p > 0.05$). 이것은 첫째로 氣管枝喘息 症狀의 정도가 患者에 따라 다르기 때문일 수도 있을 것이며, 둘째로 aminophylline에 대한 患者의 感受性의 差異에 의한 것일 수도 있을 것이다. 셋째로는 aminophylline이 다른 臟器에도 作用하여 血漿 cAMP値의 變化를 일으키기 때문일 수도 있을 것이다.

氣管枝喘息患者에 있어서는 肥胖細胞 等으로부터 化學媒介體가 遊離되며, 氣管枝平滑筋의 收縮이 일어나 症狀가 發現되는데, 이 때 細胞內에서 cAMP濃度の 減少나 cGMP濃度の 增加가 나타난다. 그러나 이 때 血漿濃度와의 關係에 관해서는 아직도 不明한 點이 많으며 앞으로 더욱 깊은 研究가 이루어지기를 期待한다. 또 aminophylline이 細胞內的 cAMP나 cGMP濃度の 變化를 일으키는 것은 확실하나, 氣管枝喘息의 治療에 있어서의 血清 aminophylline値와 血漿 cAMP 値 및 血漿 cGMP 値와의 相關關係에 관한 所見 또한 尙 많은 研究가 이루어져서 尙 尙히 밝혀지기를 期待하는 바이다.

結 論

1. 氣管枝喘息患者에 있어서 血漿 cAMP値는 $9.7 \pm$

7.1 pmol/ml(mean±S.D.)로서 正常人에서보다 有意하게 감소되어 있었으며($p<0.01$), 血漿 cGMP値는 3.9 ± 1.7 pmol/ml(mean±S.D.)로서 正常人和 비슷한 濃度를 보였다.

2. 採血 當時 血清 aminophylline이 檢出되지 않으면서 喘鳴이 없었던 患者群에서는 血漿 cAMP値가 8.9 ± 7.8 pmol/ml(mean±S.D.) 이었고, 血漿 cGMP値는 3.7 ± 2.0 pmol/ml(mean±S.D.)이었다. 血清 aminophylline이 檢出되지 않으면서 喘鳴이 들었던 患者群에서는 血漿 cAMP値가 7.7 ± 5.7 pmol/ml(mean±S.D.)로 위의 群에서보다 낮았으며 血漿 cGMP値는 4.4 ± 2.0 pmol/ml(mean±S.D.)로서 위의 群에서보다 높았으나 統計學的으로 有意하지는 않았다($p>0.05$).

3. 血清 aminophylline値가 $2.5\mu\text{g/ml}$ 以上인 患者群에서는 血清 aminophylline이 檢出되지 않았던 患者群에서보다 血漿 cAMP値는 有意하게 증가되어 있었으나($p<0.01$), 血漿 cGMP値는 差異가 없었다($p>0.05$).

4. 血清 aminophylline値의 증가에 따라 血漿cAMP値는 증가하는 경향이 있으나 有意한 相關關係는 없었으며, 血漿 cGMP値는 역시 有意한 相關關係는 없었다. ($p>0.05$).

level of cGMP was 3.9 ± 1.7 pmol/ml (mean±S.D., 0.5 pmol/ml to 9.2 pmol/ml) and was not significantly different from normal adults.

2. In bronchial asthmatics without wheezing whose serum levels of aminophylline were not detected, the mean plasma levels of cAMP and cGMP were 8.9 ± 7.8 pmol/ml and 3.7 ± 2.0 pmol/ml respectively. In bronchial asthmatics with wheezing whose serum levels of aminophylline were not detected, the mean plasma levels of cAMP and cGMP were 7.7 ± 5.7 pmol/ml and 4.4 ± 2.0 pmol/ml (mean±S.D.) respectively. There was no significant difference between bronchial asthmatics with wheezing and those without wheezing.

3. In bronchial asthmatics whose serum levels of aminophylline were higher than $2.5\mu\text{g/ml}$, the mean plasma level of cAMP was significantly higher than bronchial asthmatics whose serum levels of aminophylline were not detected ($p<0.01$). But the mean plasma level of cGMP was not different significantly ($p>0.05$).

4. There was no correlation between the serum level of aminophylline and the plasma levels of cAMP and cGMP.

—ABSTRACT—

A Study of the Plasma Level of Cyclic Nucleotides in Bronchial Asthmatics

Seock Young Kang, You Young Kim, Byoung Whui Choi and Choon Sik Park

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

The plasma levels of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) and the serum level of aminophylline were measured in bronchial asthmatics. Their ages ranged from 5 years to 89 years and durations of symptom from 3 months to 30 years. Blood samplings were taken between 10:00 AM and 12:00 MD.

1. In bronchial asthmatics, the mean plasma level of cAMP was 9.7 ± 7.1 pmol/ml(mean±S.D., 1pmol/ml to 38pmol/ml) and was significantly higher than that of normal adults ($p<0.01$). The mean plasma

REFERENCES

- Atkins, F.C., Rosenblum, F., Dunskey, E.H., Coffey, R. and Durton Z.: *Comparison of plasma histamine and cyclic nucleotides after antigen and methacholine inhalation in man. J. Allergy Clin. Immunol.*, **66**:478-485, 1980.
- Apold, J. and Aksnes, L.: *Correlation between increased bronchial responsiveness to histamine and diminished plasma cyclic adenosine monophosphate response after epinephrine in asthmatic children. J. Allergy Clin. Immunol.*, **59**:343-347, 1977.
- Bourne, H.R., Lichtenstein, L.M. and Melmon, K. L.: *Pharmacologic control of allergic histamine release in vitro: Evidence for an inhibitory role of 3',5'-adenosine monophosphate in human leukocytes. J. Immunol.*, **108**:695-705, 1972.
- Chase, L.R., Melson, G.L. and Aurbach, G.D.: *Pseudohyperparathyroidism. Defective excretion of cyclic AMP in response to parathyroid hormone.*

- J. Clin. Invest.*, 48:1832-1844, 1969.
- Choi, B.W., Kim, Y.Y., Cho, B.Y., Koh, C.S. and Kang, S.Y.: *Circadian variation of plasma level of cyclic nucleotides in bronchial asthmatics. Allergy*, 1:105-113, 1981.
- Foreman, J.C., Mongar, J.L., Gomperts, B.D. and Garland, L.G.: *A possible role for cyclic AMP in the regulation of histamine secretion and the action of cromoglycate. Biochem. Pharmacol.*, 24:538-540, 1975.
- Kaliner, M.: *Human lung tissue and anaphylaxis. I. The role of cyclic GMP as a modulator of the immunologically induced secretory process. J. Allergy Clin. Immunol.*, 60:204-211, 1977.
- Kaliner, M. and Austen, K.F.: *Cyclic nucleotides and modulation of effector systems of inflammation. Biochem. Pharmacol.*, 23:763-771, 1974.
- Middleton, E.: *Autonomic imbalance in asthma with special reference to beta-adrenergic blockade. Adv. Intern. Med.*, 18:177-184, 1972.
- Middleton, E.: *A rational approach to asthma therapy. Postgraduate Medicine*, 67:No. 3, 107-123, 1980.
- Mikuni, M., Saito, Y., Koyama, T., Daiguji, M., Yamashita, I., Yamazaki, K., Honma, M. and Ui, M.: *Circadian variations in plasma 3',5'-cyclic adenosine monophosphate and 3',5'-cyclic guanosine monophosphate of normal adults. Life Sciences*, 22:667-671, 1978.
- Newman, D.J., Colella, D.F., Spainhour, C.B. Jr., Brann, E.G., Bogdan Zabke-Potapovich and Wardell, J.R. Jr.: *cAMP-phosphodiesterase inhibitors and tracheal smooth muscle relaxation. Biochem. Pharmacol.*, 27:729-732, 1978.
- Falc, C.Y.C., Kaplan, R., Bone, H., Townsend, J. and Waters, O.: *A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. N. Engl. J. Med.*, 292:497-504, 1975.
- Piafsky, K.M. and Ogilvie, R.I.: *Drug therapy: Dosage of theophylline in bronchial asthma. N. Engl. J. Med.*, 292:1218-1222, 1975.
- Polson, J.B., Krzanowski, J.J., Fitzpatrick, D.F. and Szentivanyi, A.: *Studies on the inhibition of phosphodiesterase-catalyzed cyclic AMP and cyclic GMP breakdown and relaxation of canine tracheal smooth muscle. Biochem. Pharmacol.*, 27:254-256, 1978.
- Rebuck, A.S.: *Antiasthmatic drug: I. Pathophysiological and clinical pharmacological aspects. Medical Progress*, 2:971-980, 1975.
- Sutherland, E.W. and Robison, G.A.: *Some aspect of the biological role of cyclic AMP. Circulation*, 37:279-306, 1968.
- Shaw, J.W., Oldham, S.B., Rosoff, L., Bethan, J.E. and Fichman, M.P.: *Urinary cyclic AMP analyzed as a function of the serum calcium and parathyroid hormone in the differential diagnosis of hypercalcemia. J. Clin. Invest.*, 59:14, 1977.
- Tauber, A.I., Kaliner, M., Stechschulte, D.J. and Austen, K.F.: *Immunologic release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. V. Effect of prostaglandins on release of histamine. J. Immunol.*, 27:111, 1978.
- Wehman, R.E., Blon, L. and Steiner, A.L.: *Sources of cyclic nucleotides in plasma. J. Clin. Invest.*, 53:173-179, 1974.
- Yallow, R.S.: *Radioimmunoassay: A probe for the fine structure of biologic systems. Science*, 200:1236-1245, 1978.
- Wyatt, R., Waschek, J., Weinberger, M. and Sherman, B.: *Effects of beclomethasone and alternate-day prednisone on children with asthma. N. Engl. J. Med.*, 299:1387-1392, 1978.