

# 한국인에서 만성폐쇄성폐질환과 인체 폐 표면 활성제 단백-A 유전자 대립형질의 상관관계

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소아과학교실<sup>1</sup>  
나주옥, 오명호<sup>1</sup>, 최재성, 서기현, 김용훈.

## Association between the Human Surfactant Protein-A(SP-A) Gene Locus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korean Population

Joo Ock Na, M.D., Myung Ho Oh, M.D.<sup>1</sup>, Jae Sung Choi, M.D., Ki Hyun Seo, M.D., Yong Hoon Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Pediatrics<sup>1</sup> Soonchunhyang University Collage of Medicine, Cheonan, Korea

**Backgrounds:** This study investigated whether or not a polymorphism in the gene encoding the surfactant protein A(SP-A) has any bearing on the individual susceptibility to the development of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in a genetically homogenous Korean population.

**Methods:** The genotypes of 19 COPD patients and 20 healthy neonates as controls were tested using a polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis for the SP-A gene.

**Results:** The specific frequencies of the 6A2 and 6A18 alleles of SP-A1 and the 1A2 allele of SP-A2 were much higher in the COPD group than control group ( $p < 0.05$ ). However, the frequencies of the 6A3 and 6A4 alleles of SP-A1 and the 1A0 allele of SP-A2 in the COPD group were significantly lower than the control group. In the COPD group, the frequencies of the +50 locus genotypes GG of SP-A1 and the +9 locus genotypes CC of SP-A2 were 85.0% and 60.6%, respectively, and 19.7% and 24.8% in the control group, respectively. The frequencies of the polymorphic genotypes or alleles showed a statistically significant difference between the COPD group and the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** A genetic polymorphism in SP-A is associated with the development of COPD in the Korean population. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 638-644)

**Key words:** Surfactant, SP-A, SP-A alleles, Genotype of SP-A, COPD, Genetic polymorphism.

### 서 론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 흡연등 유해한 외부가스에 의한 비정상적인 염증반응에 의해 발생한 만성기관지염 또는 폐기종으로 인해 서서히 진행되는 비가역적인 기도폐쇄를 특징으로 하는 질환이다<sup>1</sup>. 특히 최근에 유병률과 사망률이 증가하여 관심이 높아지고 있는 질병이지만 그 발병과정에 대하여는 흡연이 중요한 위

험인자라는 것 외에는 아직까지 확실하게 알려진 것이 없다. 그러나, COPD의 확실한 위험인자로 알려진 중증 흡연자의 약 10-20%에서만 COPD가 발병하는 것으로 보아 COPD의 발생에 흡연 외에도 다른 환경적 또는 유전적인 인자가 관여할 것으로 추측되고 있다<sup>1-2</sup>.

폐 표면 활성제 단백질은 정상 폐기능을 유지하는데 필수적이며 기관지의 안정이나 숙주의 타고난 면역반응 및 염증반응을 조절하는 기능을 가지고 있다<sup>3</sup>. 폐 표면 활성제 단백질이 COPD의 발생에 어떠한 역할을 할 것으로 추측되고 있지만 아직까지 COPD와 폐 표면 활성제 단백질사이의 관련성에 대하여는 드물게 외국에서 연구가 되어져 왔다<sup>3-7</sup>. 폐 표면 활성제는 기도의 허탈을 예방하며 특히 폐 표면 활성제 단백질 중 SP-A와 SP-D는 폐의 면역 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>3,8</sup>. 소수의 연구에 따르면 이러한 폐 계면 활성단백의 일부대립형질이 만성폐쇄성폐질환 환자에서 증가되어 있다고 한다<sup>9-12</sup>.

본 연구는 2004년 순천향대학교 연구비 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence : Joo Ock Na, M.D.  
Department of Internal Medicine, Cheonan Hospital,  
Soonchunhyang University Collage of Medicine 23-20  
Bongmyeong-dong, Cheonan, 330-721 Korea  
Phone : 041-570-3666 Fax : 041-570-5762  
E-mail : juokna@schch.co.kr

Received : Apr. 18. 2006

Accepted : Jun. 16. 2006

따라서 본 연구에서는 폐 염증반응에 중요한 역할을 하는 폐 표면 활성제 단백 중 SP-A의 유전자 대립형질을 밝혀 만성폐쇄성폐질환 발생의 위험인자를 예측 할 수 있는지를 알아보려고 하였고, 기존의 보고들을 통해 다른 나라와 한국인사이의 SP-A 유전자 대립형질의 분포 및 빈도를 비교하여 한국인에만 있을 수 있는 새로운 SP-A 유전자 대립 형질을 발견하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2004년 10월부터 2004년 12월까지 순천향대학교 천안병원 호흡기내과 외래에서 진료 받은 COPD 환자 19명과 정상대조군 신생아 20명을 대상으로 하였다. 만성폐쇄성폐질환 진단 기준은 호흡기증상 여부에 관계없이 흡연력이 있고, 폐기능 검사에서 1초시 강제호기량(FEV1)이 70% 미만이거나 1초시 강제호기량(FEV1) 대 강제폐활량(FVC)의 비(FEV1/FVC)가 70% 만이고, 기관지 확장제 검사 상 변화율이 15% 이하인 경우로 하였다<sup>13</sup>. 폐기능검사는 Spirometry (Medgraphics 1085 DX, USA)를 이용하였다. 정상대조군은 20명의 정상 신생아를 대상으로 하였다.

### 2. DNA 추출

전혈 0.5-3ml를 신생아 대조군에서는 제대혈로 채취하였고 환자군에서는 전혈로 채취하여 EDTA 용기에 넣고 -70도에 보관하였다. Genomic DNA는 Puregene DNA Isolation Kit(Gentra Systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 전혈에서 추출하였다. 이를 간단히 기술하면, 전혈액 2mL를 EDTA 용기에 담고 -70°C에서 냉동 보관 후 200 $\mu$ l에 1 X SSC 버퍼 160 $\mu$ l를 첨가하여 12,000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 상층액을 제거 후 1X SSC 버퍼 300 $\mu$ l를 첨가하고 원심 분리한 후, 각 침전물에 1.2M NaOAc 75 $\mu$ l, 10% SDS 5 $\mu$ l와 Proteinase K(20mg/ml

H<sub>2</sub>O) 1 $\mu$ l를 섞었다.

55°C 항온수조에서 1시간 동안 방치한 후, phenol/chloroform/isoamyl alcohol (25:24:1) 100 $\mu$ l를 첨가하여 30초 동안 섞고, 12,000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 새로운 1.5ml 미세 원심 분리관의 상층부를 조심스럽게 옮기고, chloroform 100 $\mu$ l 첨가 후 30초간 잘 흔들어 12,000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 새로운 1.5ml 미세 원심 분리관에 상층부를 조심스럽게 옮기고, 차가운 100% Ethanol(-20°C보관) 500 $\mu$ l를 첨가하여 -20°C에 20분간 방치하였다. 12,000 rpm에서 2분간 원심 분리 후 상층액을 버리고 침전된 침전물에 80% ethanol(4°C 보관) 1ml 첨가 후 12,000 rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 상층액을 버리고 Speed-Vac에서 10분간 침전물을 건조한 다음, 증류수 50 $\mu$ l에 침전물을 녹이고 Genomic DNA를 55°C 항온수조에서 1시간 동안 용해한 후 -20°C에 보관 하였다. 추출된 DNA는 PCR 반응을 위하여 50ng/uL로 희석시켰다.

### 3. SP-A 유전자의 유전자 분석 (Genotyping of SP-A Genes)

SP-A1의 유전자 분석은 DiAngelo 등이<sup>14</sup> 사용한 PCR-cRFLP 방법을 이용 하였다.

#### 1) 중합효소 연쇄반응(polymerase-chain reaction, PCR) 증폭

SP-A1과 SP-A2 유전자는 3.3kb의 크기로서 전혈로부터 추출하였다. SP-A1은 Gene specific sense primer인 326과 antisense primer인 68A로, SP-A2는 Gene specific sense primer인 327과 antisense primer인 68A로 증폭시켰다. PCR 증폭이 끝난 후 1% agarose gel에서 SP-A1과 SP-A2 유전자를 확인 하였다.

#### 2) 제한 효소 분석(restriction endonuclease analysis)

(1) SP-A1 유전자의 대립 형질을 위해 증폭된 SP-A1 PCR 생성물을 primer 765/787, 767/768, 788/21를 이용하여 2차로 증폭시킨 후 19, 50, 62, 133, 219위치의 nucleotide를 자르는 restriction enzyme를

이용하여(PCR-cRFLP-based methodology) 각 위치를 자른 후 전기영동 하여 염기서열의 차이를 확인하였다.

(2) SP-A2 유전자의 대립 형질을 위해 증폭된 SP-A2 PCR 생성물을 primer 726/96, 727/21, 799/28A, 805/494를 이용하여 2차로 증폭시킨 후 9, 91, 140, 223위치의 nucleotide를 선택적으로 자르는 제한효소를 이용하여(PCR-cRFLP-based methodology) 각 위치를 자른 후 전기영동 하여 염기서열의 차이를 확인하였다.

### 3. 통계 분석

유전자 대립형질의 빈도의 비교에는 Chi-square test를 사용하였고, 폐렴군과 대조군간의 비교는 Fisher의 정확검증을 시행하였으며, odds ratio와 95% confidence interval은 Woolf(logit) 방법에 의하여 계산하였다. 통계처리는 SPSS(version 12.0)를 이용하였고, 통계학적 유의 수준은 p value <0.05로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특성

COPD 환자는 총 19명이었으며 모두 남자였고, 평균나이는 66.8 ± 8.4세이었다. 이 중 현재까지 흡연을 하고 있는 환자는 7명이었고 이전에 흡연을 하였으나

Table 1. Clinical features of 19 patients with COPD\*

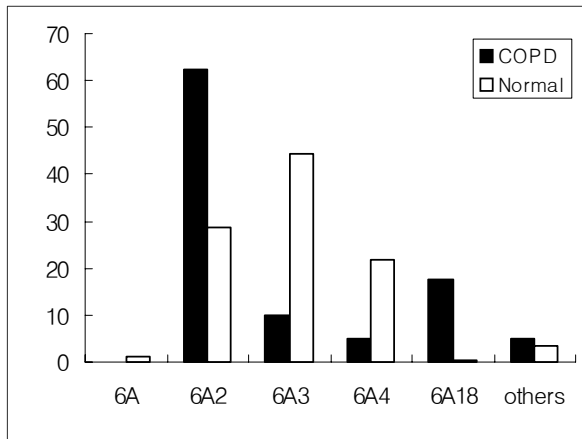
Characteristics	number
Total patients	19
Male : female	19:0
Age	66.8±8.4 yrs
Smoker : ex-smoker	7:12
Smoking amount	51.9±12.6py
FEV1	1.4±1.2L (59.1±23.4%)
FVC	3.0±0.8L (98.6±19.4%)
FEV/FVC	51.9±12.6%

\* COPD: chronic obstructive pulmonary disease

Table 2. Frequencies of SP-A genotypes in COPD and control

SP-A1	genotype	frequencies(%)		OR† (95%CI† )	p-value
		COPD	Control		
6A	0	0	1.1		
6A2	62.5	62.5	28.7	4.13(1.92-6.41)	0.00001
6A3	10.0	10.0	44.5	0.14(0.06-0.44)	0.00002
6A4	2.0	2.0	21.8	0.19(0.05-0.85)	0.01
6A18	17.5	17.5	0.3	73.6(6.63-15.3)	0.00001
others	5.0	5.0	3.6		
SP-A2	genotype	frequencies(%)		OR† (95%CI† )	p-value
		COPD	Control		
1A	0	0	13.1		
1A0	27.5	27.5	40.7	0.55(0.31-1.14)	0.01
1A1	0	0	9.3		
1A2	70.0	70.0	10.0	21.0(6.05-20.63)	0.00001
1A9	2.5	2.5	2.4	1.04(0.16-6.61)	0.97
others	0	0	24.5	0(0-0.49)	0.004

OR † : Odd ratios CI † : Confidence intervals

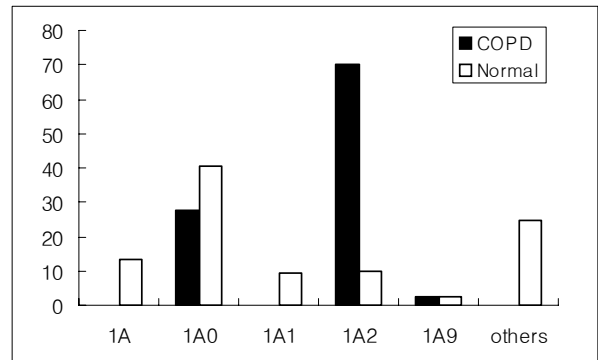


**Figure 1.** Distribution of the SP-A1 alleles in the COPD and control

현재는 금연하고 있는 환자가 12명이었다. 대상 환자들의 평균흡연량은  $51.9 \pm 12.6$  갑년이었다. 모든 환자들이 활동 시 호흡곤란을 호소하였다. 폐기능 검사에서 기관지 확장제 사용 전 각각 평균 FEV<sub>1</sub>은  $1.4 \pm 1.2$  L, FEV<sub>1</sub> 59.1  $\pm$  23.4 %, FVC  $3.0 \pm 0.8$  L, FVC 98.6  $\pm$  19.4 %, FEV<sub>1</sub>/FVC  $51.9 \pm 12.6$  % 이었다. (Table 1)

**2. 유전자 분석**

1) 대조군에서 SP-A1의 대립형질은 6A<sup>3</sup> 44.5%, 6A<sup>2</sup> 28.7%, 6A<sup>4</sup> 21.8%, 6A 1.1%의 분포를 보였고,



**Figure 2.** Distribution of the SP-A2 alleles in the COPD and control

SP-A2 중 1A<sup>0</sup> 40.7%, 1A 13.1%, 1A<sup>5</sup> 11.4%, 1A<sup>2</sup> 10%, 1A<sup>1</sup> 9.3%의 분포를 보였다(Table 2).

2) COPD군의 SP-A1 유전자 대립형질은 대조군에 비해 6A<sup>2</sup>, 와 6A<sup>18</sup> 이 통계적으로 유의하게 높은 빈도를 보였고, 6A<sup>3</sup>, 6A<sup>4</sup>는 낮은 빈도를 보였다(Figure 1, Table 2).

3) COPD군의 SA-A2 유전자 대립형질 중 1A<sup>0</sup> 는 대조군에 비해 통계적으로 낮은 빈도를 보였고, 1A<sup>2</sup> 는 대조군에 비해 유의하게 높은 빈도를 보였다(Figure 2, Table 2).

4) SP-A1의 50번째 nucleotide가 GG인 경우가 대조군에 비해 COPD군에서 의미 있게 높았고, SP-A2의 9번째 nucleotide가 CC인 경우 COPD군에서 의미 있게 높았다(Table 3).

**Table 3. Analysis of SP-A nucleotides in COPD and control**

SP-A1	aa19		aa50		aa62		aa133		aa219	
	1=T, 2=C		1=G, 2=C		1=A, 2=G		1=A, 2=G		1=C, 2=T	
	COPD	Con	COPD	Con	COPD	Con	COPD	Con	COPD	Con
11	95.0	93.2	85.0*	19.7	45.0	55.4	100	98.0	55.0	59.8
12	5.0	6.4	0	35.7	55.0	39.0	0	2.0	45.0	35.4
22	0	0.4	15.0	44.6	5.6	5.6	0	0	0	4.8
SP-A2	aa9		aa91		aa140		aa223			
	1=A, 2=C		1=G, 2=C		1=C, 2=T		1=C, 2=A			
	COPD	Con	COPD	Con	COPD	Con	COPD	Con		
11	15.0	24.9	100	61.6	95.0	72.3	100	74.6		
12	25.0	50.3	0	32.2	5.0	27.7	0	19.2		
22	60.6*	24.8	0	6.2	0	0	0	6.2		

\* p Value < 0.05

## 고 찰

COPD는 전세계적으로 사망률 및 이환율이 증가되고 있는 질병으로 최근 발표된 연구에 의하면 우리나라의 45세 이상의 성인에서 COPD 유병률이 17%나 되는 것으로 밝혀졌다<sup>15</sup>. 그러나, 이러한 COPD의 병인은 아직까지 흡연이외에 잘 알려져 있지 않으며 흡연을 하지 않는 성인에서도 COPD가 발병할 수 있고 또한 중증 흡연자의 10-20%에서만 COPD가 발병하는 것으로 보아 다른 여러 가지 환경적, 유전적 요인들이 COPD 발병에 작용할 것으로 추측되고 있다<sup>16</sup>.

폐 표면 활성제 단백질(human surfactant protein-A, SP-A)는 폐 표면 활성제(pulmonary surfactant, PS)의 구성 중 단지 1%만을 차지하는 아주 적은 양의 단백질이지만, SP-D와 함께 폐의 면역과 숙주 방어기능에 아주 중요하게 작용하며 폐의 염증반응을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>3</sup>. 폐 표면 활성제는 인지질과 폐 표면 활성제 단백질로 이루어져 있고 흡연자의 기관지세척액에서는 이러한 인지질과 폐 표면 활성제 단백질이 모두 감소되어 있다. 인지질의 감소는 중성구로부터 분비된 elastase에 의해 세기관지의 손상을 일으켜 기관지 허탈을 일으키며, SP-A와 SP-D의 감소는 말초기도에서 세균과 바이러스에 대한 방어력을 약화시켜 염증을 잘 호발하게 하는 것으로 밝혀져 있다<sup>8</sup>.

또한 실제로 쥐에게 폐기종을 유발시키는 elastase를 투여 후 폐 표면 활성제를 투여 시 폐기종의 발생을 예방하는 효과가 있음을 보고하였다<sup>6</sup>. 폐 표면 활성제는 이처럼 소기도의 허탈을 막을 뿐만 아니라 기도에서 점막섬모운동(mucociliary clearance)을 향진시키고 염증성 사이토카인의 분비와 전사인자(transcription factor)의 활성을 억제하여 기도의 염증세포의 기능을 조절하는 것으로 밝혀져 폐 표면 활성제가 COPD의 병인에 중요한 역할을 할 것으로 추측되고 있으나 아직까지 그 기전은 명확하게는 밝혀져 있지 않다<sup>3</sup>.

Guo등은 멕시코 사람들을 대상으로 SP-A, B, D의 대립형질을 연구한 결과 COPD 환자에서 정상인에 비해 특정 대립형질의 차이를 보인다고 하였고(4),

Xie 등도 중국인을 대상으로 한 연구에서 COPD 환자의 SP-A 대립형질의 분포가 정상인에 비해 의미 있는 차이를 보였다고 보고하였다<sup>9</sup>. 본 연구에서도 SP-A1 유전자 대립형질은 COPD 군에서 대조군에 비해 6A<sup>2</sup>, 와 6A<sup>18</sup> 이 유의하게 높은 빈도를 보였고, 6A<sup>3</sup>, 6A<sup>4</sup>는 낮은 빈도를 보였으며, SA-A2 유전자 대립형질 중 1A<sup>0</sup>는 대조군에 비해 낮은 빈도를 보였고, 1A<sup>2</sup>는 높은 빈도를 보였다. 또한 염기서열 분석결과 COPD군에서 SP-A1의 50번째 염기서열이 GG인 경우와, SP-A2의 9번째 염기서열이 CC인 경우가 대조군에 비해 의미 있게 높은 분포를 보임을 알 수 있었다.

COPD의 경우 복잡한 병발기전들과 원인들을 가지고 있어 연구를 위해 임상적으로 특정 균일한 그룹을 파악하기가 어렵다. 따라서, SP-A의 대립형질과 염기서열을 분석함으로써 특정 대립형질(inducer : 6A<sup>2</sup>, 6A<sup>18</sup>, 1A<sup>2</sup> & protector : 6A<sup>3</sup>, 6A<sup>4</sup>, 1A<sup>0</sup>)에 차이를 보이는 경우 COPD가 발생할 가능성에 대한 단서를 제공할 수 있으며, 이러한 대립형질의 차이를 보이는 특정 COPD그룹을 찾아내어 이러한 환자군을 대상으로 약물의 효과라든지 다른 치료들에 대한 반응들을 연구하는데 사용되어질 수 있을 것으로 보인다.

Guo 등은 SP-A, B 그리고 D의 대립형질을 분석한 결과 대조군에서 흡연군과 비흡연군 사이에 폐 표면 활성 단백질 유전인자의 차이는 보이지 않았고, COPD 군에서 SP-D의 대립형질은(D2S388\_5 marker allele) 흡연과 연관이 없이 독립적인 COPD 발생인자이지만, SP-A와 SP-B의 대립형질은(AA62\_A, B1580\_C) 흡연과 연관되어 COPD의 발생을 증가시키는 위험인자로 보고하였다<sup>11</sup>. 이처럼 폐 표면 활성 단백질의 대립형질을 분석함으로써 흡연자 중 COPD가 잘 발생할 수 있는 고 위험군을 구별하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 본 연구에서는 대상 COPD 환자의 수가 작고 모두 흡연자였던 관계로 흡연과 SP-A 대립형질과의 관계를 분석할 수 가 없었다.

Guo등은 특정 대립형질의 경우 중증 COPD와의 연관성을 보고하였는데 추후 한국인에서도 더 많은 COPD환자를 대상으로 폐 표면 단백질의 대립형질을 분석 시 중증도와 연관성이 있는 대립형질이 있는지

를 분석하고 흡연과의 상관관계를 분석하는 것이 필요할 것으로 보인다.

그 외에도 본 연구에서는 대상 환자의 수가 작아 COPD 발병에 영향을 줄 수 있는 나이나 성별, 흡연 양 또 그 외의 다른 여러 요인들과 대립형질들 분포와의 독립적 상관관계를 알 수 없다는 것이 제한점으로 생각되며, 추후 대규모의 COPD 환자들을 대상으로 폐 표면 단백질의 유전자와 COPD 발생 위험인자들과의 연관성을 조사하고, SP-A뿐만 아니라 다른 연구에서 COPD와 연관성이 있다고 알려진 SP-B, D의 대립형질도 같이 분석하여 서로 상관관계가 있는지를 분석하는 것이 도움이 될 것으로 보인다.

Hubert 등은 COPD의 급성악화로 인한 중증 호흡부전으로 기계호흡을 하고 있는 환자에서 외부에서 폐 표면 활성 단백을 투여하여 기계호흡이탈에 성공한 예를 보고하였다<sup>17</sup>. 따라서, 대립형질을 분석 시 대상 환자의 혈청과 기관지세척액에서 폐 표면 활성 단백을 측정하여 대립형질과 상관관계가 있는지를 알아보아 추후 중증 COPD의 치료에 폐 표면 활성 단백을 선택적으로 이용할 수 있는지 여부를 연구하는 것이 필요하다.

본 연구의 단점으로는 환자군과 비교하여 역학조건을 만족시키는 대조군을 사용하는 대신 정상 신생아의 유전자를 분석하였다는 점인데, 본 연구에 사용된 신생아 대조군 20명의 대립형질의 분포는 이제까지 발표된 한국 정상 신생아의 폐 표면 활성제 단백질의 대립형질 분포와 유사하여<sup>18-19</sup> 대조군으로 사용하였지만 추후 연구에서는 더 많은 수의 환자와 함께 나이, 성별, 흡연여부 등의 역학조건을 일치시킨 대조군을 선정하여 연구를 진행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 우리나라에서는 SP-A의 특정 대립형질(inducer :  $6A^2$ ,  $6A^{18}$ ,  $1A^2$  & protector :  $6A^3$ ,  $6A^4, 1A^0$ ) 에 차이를 보이는 경우 COPD가 발생할 가능성이 높은 것을 알 수 있었고, 특히 SP-A1의 50번째 염기서열이 GG인 경우와, SP-A2의 9번째 염기서열이 CC인 경우에 COPD 발생 가능성이 높을 것으로 예측된다.

## 요 약

**연구배경:** 만성 폐쇄성폐 질환(이하 COPD)은 기도의 만성적인 염증이 특징인 질환이다. COPD의 발생에는 흡연 외에도 환경적, 유전적인 인자가 복합적으로 작용 한다. 폐 표면 활성제 단백질-A(이하 SP-A)는 급성기 반응물질(acute phase reactant molecule)과 유사한 구조 및 기능을 가진 것으로 연구되어져 폐의 숙주방어와 염증반응에 중요하게 관여하는 것으로 알려졌다. 이에 저자들은 폐에서 염증 반응 및 면역에 관여하는 SP-A와 COPD군과의 유전자 대립형질을 비교분석하여 SP-A가 COPD의 병인에 관여하는 지를 밝히고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법:** 2004년 10월부터 2004년 12월까지 순천향대학교 천안병원 호흡기 내과에서 COPD로 진단되어 치료 받고 있는 환자 19명과, 순천향대학교 천안병원 신생아실에 입원한 정상 신생아 20명을 대조군으로 하여 PCR-cRFLP 방법을 사용하여 아미노산 염기서열의 차이에 의해 SP-A의 유전자형을 연구 하였다.

**결 과:** 1) COPD군의 SP-A1 유전자 대립형질은 대조군에 비해  $6A^2$ , 와  $6A^{18}$  이 통계적으로 유의하게 높은 빈도를 보였고,  $6A^3$ ,  $6A^4$ 는 낮은 빈도를 보였다.

2) COPD군의 SA-A2 유전자 대립형질 중  $1A^0$  는 대조군에 비해 통계적으로 낮은 빈도를 보였고,  $1A^2$  는 대조군에 비해 유의하게 높은 빈도를 보였다.

3) SP-A1의 50번째 nucleotide가 GG인 경우 COPD군에서 통계적으로 의미 있게 높았고, SP-A2의 9번째 nucleotide가 CC인 경우 COPD군에서 통계적으로 의미 있게 높았다.

**결 론:** 우리나라에서는 SP-A의 특정 대립형질(inducer :  $6A^2$ ,  $6A^{18}$ ,  $1A^2$  & protector :  $6A^3$ ,  $6A^4, 1A^0$ ) 에 차이를 보이는 경우 COPD가 발생할 가능성이 높은 것을 알 수 있었고, 특히 SP-A1의 50번째 염기서열이 GG인 경우와, SP-A2의 9번째 염기서열이 CC인 경우에 COPD 발생 가능성이 높을 것으로 예측된다.

## 참 고 문 헌

1. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease: definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
2. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms. *Pharmacogenetics* 1991; 1:102-6.
3. Grese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur Respir J* 1999;13:1455-76.
4. Behera D, Balamugesh T, Venkateswarlu D, Gupta A, Majumdar S. Serum surfactant protein-A levels in chronic bronchitis and its relation to smoking. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005;47:13-7.
5. Wirtz H, Habscheid W, Ertl G, Schmidt M, Kochsiek K. Exogenous surfactant application in respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1995;62:157-9.
6. Otto-Verberne CJ, Ten Have-Oproek AA, Franken C, Hermans J, Dijkman JH. Protective effect of pulmonary surfactant on elastase-induced emphysema in mice. *Eur Respir J* 1992;5:1223-30.
7. Lusuardi M, Capelli A, Carli S, Tacconi MT, Salmona M, Donner CF. Role of surfactant in chronic obstructive pulmonary disease: therapeutic implications. *Respiration* 1992;59(Suppl):28-32.
8. Fujishima T, Takahashi H, Abe S. Cytokines and surfactant as a factor of onset and progression of COPD. *Nippon Rinsho* 1999;57:1976-81.
9. Xie JG, Xu YJ, Zhang ZX, Ni W, Chen SX. Surfactant protein A gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005;22:91-3.
10. Seifart C, Plagens A, Brodje D, Muller B, von Wichert P, Floros J. Surfactant protein B intron 4 variation in German patients with COPD and acute respiratory failure. *Dis Markers* 2002;18:129-36.
11. Guo X, Lin HM, Lin Z, Montano M, Sansores R, Wang G, et al. Surfactant protein gene A, B, and D marker alleles in chronic obstructive pulmonary disease of a Mexican population. *Eur Respir J* 2001;18:482-90.
12. Guo X, Lin HM, Lin Z, Montano M, Sansores R, Wang G, et al. Polymorphisms of surfactant protein gene A, B, D, and of SP-B-linked microsatellite markers in COPD of a Mexican population. *Chest* 2000;117(5 Suppl 1):249S-50S.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report. No. 2701. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication, 2001. p. 1 - 100.
14. DiAngelo S, Lin Z, Wang G, Philips S, Ramet M, Luo J, et al. Novel, Non-radioactive, simple and multiplex PCR-crFLP methods for genotyping human SP-A and SP-D marker alleles. *Dis Markers* 1999;15:269-81.
15. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
16. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanism. *Pharmacogenetics* 1991; 1:102-6.
17. Wirtz H, Habscheid W, Ertl G, Schmidt M, Kochsiek K. Exogenous surfactant application in respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1995;62:157-9.
18. Lee KS, Kim YH, Suk JS, Ko JH, Oh MH, Baw CW. Allele distribution and frequency of human surfactant protein-AI in Korean neonates. *J. Korean Pediatr Soc* 2002;45:1797-502
19. Kim NC, Yoon HC, Suk JS, Ko JH, Yoo OJ, Lee IK, Oh MH, Bae CW. Allele distribution and frequency of human surfactant protein-Azin Korean neonates, *J. Korean Pediatr Soc.* 2003;46:340-4