

담배가 家兔 補體 活性에 미치는 效果

慶北大學校 保健大學院

鄭 明 浩 · 金 斗 熙

慶北大學校 醫科大學

鄭 泰 浩

= Abstract =

Complement Activation by Tobacco Infusion

Myung-ho Chung, M.P.H. and Doo-hie Kim, M.D.

Graduate School of Public Health, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Tae-ho Chung, M.D.

Kyungpook National University, School of Medicine

The capacity of tobacco infusions of Korean cigarettes to activate the complement pathway was investigated in vitro by hemolytic assay.

Complement activity was studied using samples of normal rabbit serum incubated at 37°C with tobacco infusions. In all mixtures containing tobacco infusion A, B, C, D, E, F, G, H and I at a concentration of 0.1 : 1, total hemolytic complement showed a progressive decrease of 55.92%, 48.62%, 42.89%, 49.12%, 42.26%, 52.26%, 71.96%, 60.90%, and 61.14% respectively, after 60min of incubation.

This study suggests that all tobacco infusions of Korean cigarettes are activators of complement.

I. 서 론

흡연이 인체에 유해하다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 1920년대에 Tylecote(1927)¹⁾ 그리고 Arkin 등(1936)²⁾은 흡연하는 남자에게 폐암 발생율이 비흡연자에 비하여 더 높다고 보고하였으며 그후 여러 연구자들에 의하여 흡연에 관한 광범위한 조사가 실시되었으며 폐암뿐만 아니라 다른 장기의 암발생율도 흡연군에서 더 높다고 보고되었다^{3~6)}. 최근에 Goldbourt 등(1977)⁷⁾, Criqui 등(1980)⁸⁾ 그리고 Garrison 등(1978)⁹⁾은 흡연이 혈중 high density lipoprotein cholesterol을 감소시킴으로써 관상동맥경화증의 발병율을 높인다고 하였으며 Assmussen(1977~1980)^{10~13)}은 산모가

임신기간중에 흡연을 하면 태아의 제대와 태반의 혈관에 동맥경화증의 초기에 볼 수 있는 조직적인 변화가 생긴다고 하였다.

한편 흡연이 면역계에 미치는 영향에 대해 1970년 Savel(1970)¹⁴⁾는 기관지 천식 환자가 담배를 피우면 담배에 대한 과민성 반응으로 임상적 증상이 악화됨을 관찰한 바 있으며 Molina 등(1980)¹⁵⁾ 그리고 Alache 등(1972)¹⁶⁾은 방사면역적 방법으로 흡연가의 혈청중에서 담배 항원에 대한 IgG 항체의 존재를 확인하였으나 과민성 반응과 밀접한 관계가 있는 담배 항원에 대한 IgE 항체는 발견하지 못했다고 하였다. Hopkin과 Evans(1980)¹⁷⁾는 흡연이 임파구의 phytohemagglutinin(PHA)에 대한 반응을 억제시킬 뿐만아니라 임파구의 DNA에도 손상을 준다고 하였으며 Hopkin 등

(1981)¹⁸⁾은 흡연이 중성다핵백혈구를 파괴시켜 단백분해 효소를 유리시키며 이들 단백분해 효소는 주변조직의 단백질을 분해시킴으로서 조직에 손상을 준다고 하였다. 최근 Perricorn 등(1983)¹⁹⁾은 흡연이 보체계를 활성화시킨다는 사실을 관찰하고 활성화된 보체계로부터 수종의 생물학적 활성이 강한 peptide를 유리시키며 이들 peptide들은 평활근의 수축, 모세혈관의 투과성 증대, mast cell로부터 histamine 유리, 그리고 염증세포에 대한 chemotaxis 등의 작용을 통하여 조직에 손상을 준다고 하였다.

본 연구에서는 흡연이 면역계에 미치는 영향중 보체의 활성화에 관한 부분을 중요시하여 한국산 각종 담배가 가토보체의 활성화에 미치는 영향을 조사하여 흥미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

시판하고 있는 한국산 담배 9종을 시중에서 구입하여 상위급에 해당하는 것부터 A·B·C 순으로 구분하여 각 종류별로 각각 3개피의 내용물을 각 개피마다 veronal buffered saline 10 ml와 혼합하여 실온에서 1시간 방치한 후 7,000 xg로 원침하여 상층(이하 담배추출액, tobacco infusion이라 함)을 보체 활성화 실험에 사용하였다. 진강한 한국산 가토의 정맥에서 혈액을 채취하여 얼음물에서 30분간 응고시킨 후 4.0°C에서 원심분리하여 얻은 혈청을 가토보체로 사용하였으며 가토보체를 담배추출액으로 활성화시키기 위해 담배추출액과 가토보체의 비율이 0.1:1이 되게 혼합한 후 이를 37.0°C 수조상에서 반응시켰다. 대조군은 담배추출액 대신 veronal buffered saline을 동량 가하였으며 반응 60분후에 각 혼합물의 보체역가를 측정하였다. 보체의 역가는 Katat 등(1971)²⁰⁾의 방법에 따라 아래와 같이 시행하였다. 20% 인간 적혈구액(생리 식염수에 부유) 0.2 ml를 쥐(mouse)의 복강에 주사하여 7일후에 사멸하고 용혈소(hemolysin)를 얻었다. 용혈소 0.1 ml에 veronal buffered saline 15 ml와 6% 인간 적혈구액 15 ml를 혼합하여 37.0°C에서 15분간 보온 정치하여 용혈소와 적혈구를 결합시켜 두었다가 이 결합물에 대하여 각종 농도의 보체-담배추출액의 반응액을 가하여 37.0°C에서 60분간 반응시켰다. 이를 1,400 rpm에서 원침하여 그 상층을 취하여 파장 540 nm에서 각시료의 흡광도를 측정하였다. 용혈의 정도를 나타내는 용혈 %는 시료의 흡광도를 동량의 적혈구를 0.04% ammonia 수로 완전용혈하여 얻

은 흡광도를 100으로 정하여 그 백분율로 나타내었으며 50%의 용혈을 유발케 하는 보체의 희석배수의 역수를 보체의 역가인 CH₅₀으로 표시하였다.

III. 성 적

그림 1중 saline(대조군)은 가토보체를 veronal buffered saline과 반응시킨 것으로 반응전이나 37°C에서 60분간 반응시킨 것이나 용혈의 정도는 큰 차이가 없었으며 이는 veronal buffered saline에 의해서는 보체의 활성화가 일어나지 않음을 나타내며, 적혈구를 50% 용혈시, 이때의 보체역가(CH₅₀)가 7.75 hemolytic units/ml에서 7.41 hemolytic units/ml로 조금 감소한 것은 보체를 37°C에서 60분간 가온하는 과정에 약간의 비동화가 일어났음을 의미한다. 9종의 한국산 담배 추출액과의 반응전, 반응 60분후의 보체에 의한 용혈검사 성적은 Fig. 1과 Table 1에 나타낸 바와 같다. 담배 A의 경우 CH₅₀은 반응전의 7.94 hemolytic units/ml에서 60분간 반응후에는 3.50 hemolytic units/ml로 보체역가가 55.92% 감소되었으며 담배 B는 CH₅₀이 반응 전후에 각각 7.63 hemolytic units/ml, 3.92 hemolytic units/ml로 보체역가가 48.62% 감소되었고 담배 C는 7.81 hemolytic units/ml, 4.46 hemolytic units/ml로 42.89%가 감소되었고, 담배 B는 8.55 hemolytic units/ml, 4.35 hemolytic units/ml로 49.12%가 감소되었으며 담배 E는 7.69 hemolytic units/ml, 4.44 hemolytic units/ml로 49.12% 감소되었으며 담배 F는 7.75 hemolytic units/ml, 3.70 hemolytic units/ml로 52.26% 감소되었으며 담배 G는 7.81 hemolytic units/ml, 2.19 hemolytic units/ml로 71.96%나 감소되었고 담배 H는 7.75 hemolytic units/ml, 3.03 hemolytic units/ml로 60.90% 감소되었으며, 담배 I는 반응전후에 각각 7.69 hemolytic units/ml, 2.97 hemolytic units/ml로 보체역가가 61.14% 감소되었다. 9종의 담배 모두에서 보체역가의 감소가 관찰되었으며 이는 담배와 보체의 반응동안에 보체가 활성화되었기 때문이다. 9종의 담배중 담배 G가 가장 많이 보체를 활성화시켰으며 담배 E가 가장 적게 보체를 활성화시켰다.

IV. 고 찰

담배는 술과 함께 인간생활에 있어서 하나의 중요한 기호품으로 정착되어 있다. 그러나 흡연이 일시적인

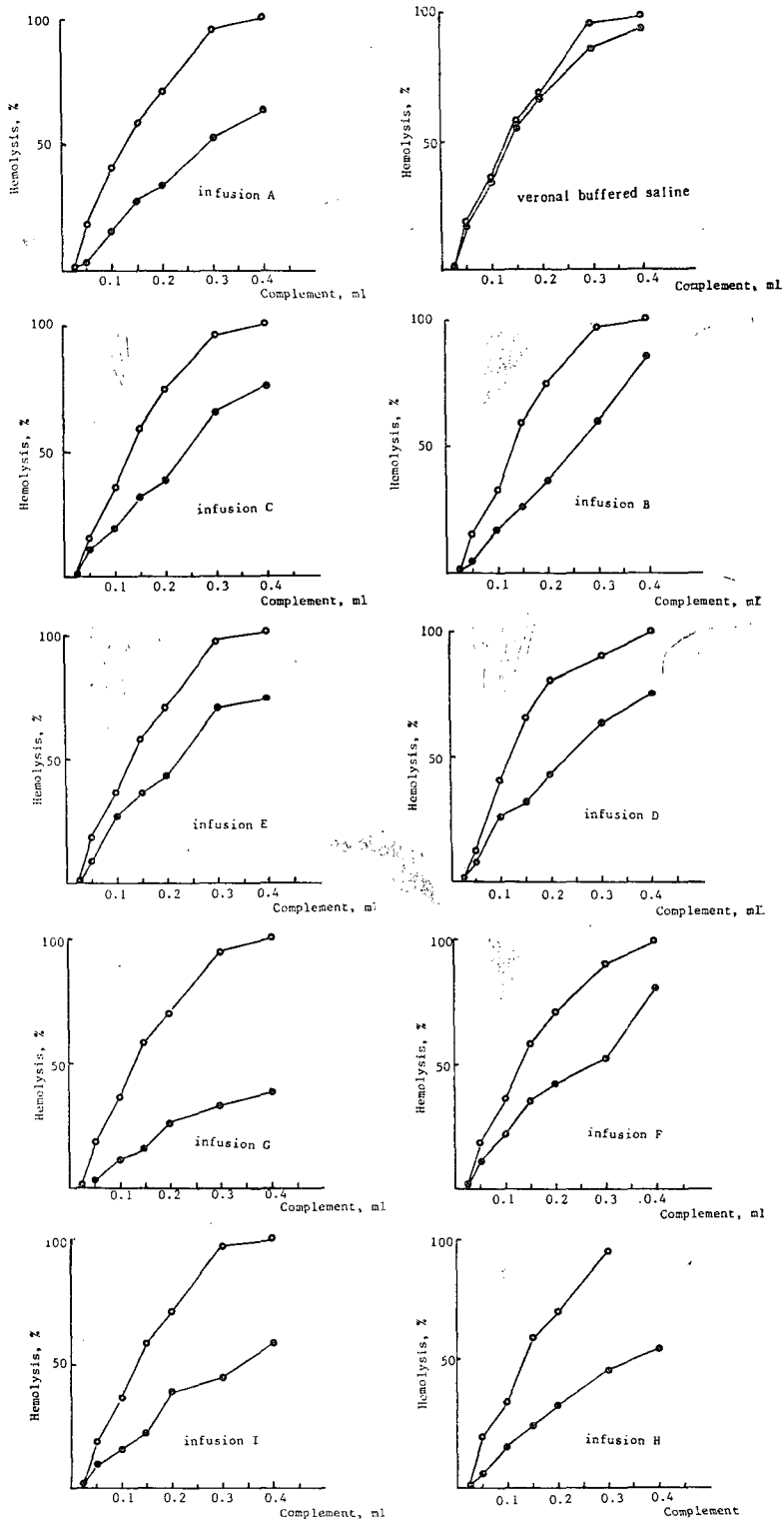


Fig. 1. Percent hemolysis of erythrocytes by rabbit complement which was incubated at 37.0°C with veronal buffered saline, and tobacco infusion A,B,C,D,E,F,G,H and I for 0 min. (○) and 60 min. (●).

Table 1. Effect of tobacco infusions on total hemolytic complement activity

Tobacco Infusions	CH ₅₀ (hemolytic units/ml)*		% decrease of CH ₅₀
	Time of Incubation		
	0 min	60 min	
A (N=3)	7.94±0.08	3.50±0.06	55.92±10.41
B (N=3)	7.63±0.05	3.92±0.10	48.62±12.05
C (N=3)	7.81±0.11	4.46±0.06	42.89± 9.87
D (N=3)	8.55±0.09	4.35±0.07	49.12± 8.82
E (N=3)	7.69±0.09	4.44±0.05	42.26± 9.46
F (N=3)	7.75±0.13	3.70±0.08	52.26±11.37
G (N=3)	7.81±0.12	2.19±0.05	71.96±12.68
H (N=3)	7.75±0.57	3.03±0.16	60.90±17.52
I (N=3)	7.69±0.23	2.97±0.24	61.14±13.36
VBS** (N=3)	7.75±0.08	7.41±0.09	4.39± 0.13

* Hemolytic units are the reciprocal of the serum dilution giving 50% hemolysis(mean±SE).

** Tobacco infusion was replaced by versonal beffered saline(VBS)

피로회복이나 정신적인 긴장해소는 될지라도 여러가지 질병을 유발할 수 있는 것도 주지의 사실이 되었다. 여러학자들의 연구에 의하면 흡연은 호흡기계, 순환기계, 소화기계등의 주요장기는 물론이며 기타 여러장기나 조직에도 여러가지 형태로 좋지못한 영향을 미칠뿐 아니라 임부의 흡연은 태아의 건강을 해친다고 한다²¹⁾. 최근의 조사에 의하면 수동적 흡연이라 하여 흡연환경에 자주 노출된 사람에서도 상당한 건강장애를 초래할 수 있다는 것이 관찰되었다²²⁾. Rosenberg 등(1981)²³⁾은 심근 경색증 환자중 83%가 흡연가였으며 대조군으로 택한 심근경색증 이외의 질환중에서도 54%가 흡연가였다고 보고하였으며 Spain 등(1973)²⁴⁾은 관상동맥 질환으로 급사한 환자의 62%가 흡연하는 사람이었고 반면에 다른 질환으로 급사한 환자들의 경우 28%가 담배를 피웠다고 하였다. Engel 등(1974)²⁵⁾ 그리고 Sakett 등(1968)²⁶⁾은 흡연과 동맥경화증의 발병률간에는 상호 비례관계가 있다고 하였다. 이와같이 흡연이 심혈관 질환의 발생에 영향을 주는 것은 혈청 지단백 특히 high density lipoprotein cholesterol의 함량변동을 유발하기 때문이라고 한다^{7~9)}. Stubbe 등(1982)²⁷⁾은 흡연이 사람의 식이에 대한 선호도에 영향을 주어 혈청 HDL-C를 감소시킨다고 하였으며 Dai 등(1981)²⁸⁾ 그리고 Dotson 등(1975)²⁹⁾은 흡연은 식이에 관여하기 보담 혈청 testosterone을 증가시킴으로서 HDL-C를 감소시킨다고 하였다. Sampson(1978)³⁰⁾은 흡연으로 인해 감소된 HDL-C치는 금연을 해도 1년이상 지속

된다고 하였다. Assmussen(1977~1980)^{10~13)}은 임신 기간중 흡연을 한 산모에서 태어난 신생아의 제대혈관에서 동맥경화증의 초기에 볼 수 있는 조직학적 소견을 관찰한 바 있다. Tylecoto(1927)¹¹⁾는 흡연을 하는 남자에서 폐암발생율이 비흡연자에 비해 더 높다고 보고 하였으며 Mills 등(1950)³⁾, Schrek 등(1970)⁴⁾, 그리고 Wynder 등(1983)⁶⁾은 구강암, 식도암, 폐암, 신장암, 방광암 등의 발생률도 흡연하는 인구에서 더 높다고 하였다. Auerbach 등(1972)³¹⁾은 흡연이 폐기종을 야기시킨다고 하였으며 Lamb 과 Reid (1969)³²⁾는 만성기관지염을 유발한다고 하였다. 최근에 면역반응의 이상이 이들 폐암, 폐기종, 만성기관지염의 발생에 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀짐에 따라 흡연이 면역계에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Hopkin 과 Evans(1980)¹⁷⁾는 흡연이 임파구의 phytohemagglutinin에 대한 반응을 억제시킨다고 하였으며 Molina 등(1980)¹⁵⁾ 그리고 Alache 등(1972)¹⁶⁾은 흡연가의 혈청중에서 담배항원에 대한 IgG 항체의 존재를 확인한 바 있다. Perricorn 등(1983)¹⁹⁾은 담배가 사람의 보체를 활성화시킴을 관찰하고 담배내에 있는 tobacco glycoprotein이 정상인 혈청에 존재하는 antitobacco antibody와 결합해서 보체의 제 1경로를 활성화시킨다고 하였다. 그러나 antitobacco antibody는 모든 사람의 혈청에 존재하는 것이 아니며 본 연구에서처럼 담배추출액이 가토의 보체를 활성화시키는 것으로 보아 담배속에 있는 tobacco glycoprotein이

보체활성의 제 2경로도 활성화 시키는 것으로 생각된다. 보체는 일찍 Ehrlich(1906)³⁵⁾에 의하여 명명된 정상 혈액 성분의 하나로서 혈청중의 면역항체와 협동작용으로 항원이 균제이면 용균작용을 유발하고 항원이 이중 적혈구이면 용혈작용을 유발케 하는 활성물질로 규정하였다. 그후의 연구에 의하면^{34, 35)} 보체는 한가지 성분으로 이루어진 것이 아니며 포유동물의 혈청중에 널리 분포하는 혈청단백의 한 종류로서 현재 약 11가지의 주요 단백질이 밝혀져 있다. 보체결합반응은 이들 단백질들의 순서있는 연쇄작용으로 일어나며 보체활성의 제 1경로나 제 2경로를 불문하고 항원-항체계의 발달이전에 존재하던 하나의 생체방어 기전으로 보여지고 있다. 그러나 제 1경로든 제 2경로든 일단 보체가 활성화되면 수종의 생물학적 활성이 강한 peptide를 유리시키며 그중 C_{3a}와 C_{5a}는 anaphylatoxin으로 작용하여 mast cell과 혈소판으로부터 histamine을 유리시키며 또한 평활근의 수축, 모세혈관의 투과성증대, 혈소판의 응고등의 작용을 나타내어 염증반응을 초래시키며 C_{3a}, C_{5a}, C_{5b67}, C_{3b} 등은 chemotaxin으로 작용하며 중성다핵백혈구, 임파구, macrophage 등에 chemotactic 효과를 나타낸다. 이들 탐식세포들은 보체와 상호작용하여 lysosomal hydrolase를 유리시키며 이들은 factor B와 C₃를 활성화시켜 보체활성을 더욱 촉진시킴으로서 만성염증과 조직의 손상을 악화시킨다고 한다^{36, 37)}. Martin 등(1977)³⁸⁾은 흡연에 의한 보체활성은 alveoli 내의 macrophage 수를 증가시킨다고 하였으며 이들 macrophage 중 C₃ receptor를 가진 수가 적음을 관찰하고 이는 보체의 활성화로 인하여 macrophage cell membrane의 C₃ receptor가 포화되었기 때문이라고 하였다. 또한 Hopkin 등(1981)¹⁸⁾은 흡연이 중성다핵백혈구를 파괴시켜 단백질해효소를 유리시킴으로서 조직에 손상을 준다고 하였으며 보체의 활성화는 이러한 흡연의 중성다핵백혈구에 대한 cytotoxic effect를 더욱 증강시킨다고 하였다. Becker 등(1976)³⁹⁾은 tobacco glycoprotein을 추출하고 이를 사람의 피부에 주사하여 wheal과 flare와 발생과 국소적인 소양증 현상을 관찰하고 tobacco glycoprotein은 강력한 allergen으로 작용하여 mast cell로부터 vasoactive amine을 유리시킴으로서 염증반응을 초래하여 심혈관질환과 폐질환을 유발시킨다고 하였다. 또한 Becker와 Dubin(1977)⁴⁰⁾은 담배잎에서 추출한 glycoprotein은 partial thrombin time을 줄일 뿐 아니라 fibrinolytic system을 활성화하여 kinin의 생산을 촉진시킨다고 하였으며 그 결과 혈소

판의 응고를 촉진시켜 thrombosis를 유발하며, 또한 모세혈관의 투과성증대, 혈관의 국소적 손상등으로 염증반응이 일어나 심혈관 질환과 폐질환의 원인이 된다고 하였다. 본 연구는 담배가 면역계에 미치는 영향을 탐색하는 일환으로 담배에 의한 보체 활성정도를 관찰한 결과 한국산 담배 9종이 모두 정도의 차이는 있었지만 보체를 활성화함을 밝혔다.

V. 요약

본 연구는 담배가 면역계에 미치는 영향을 탐색하는 일환으로 한국산 각종 담배가 가토보체의 활성화에 미치는 영향을 조사하였다. 담배를 veronal buffered saline으로 추출한 후 이를 가토보체와 0.1:1의 비율로 혼합한 후 37°C에서 60분간 반응시켜 반응전후의 보체역가를 보체 용혈검사로 측정하였다. 담배 A의 경우 60분간 반응후에는 보체역가가 55.92% 감소되었으며 담배 B는 48.62%, 담배 C는 42.62%, 담배 D는 49.12%, 담배 E는 42.26%, 담배 F는 52.26%, 담배 G는 71.96%, 담배 H는 60.90%, 담배 I는 61.14% 감소되었다. 한국산 담배 9종 모두가 보체역가를 적게는 42.26% 크게는 71.96% 감소시킨 것으로 보아 담배 모두가 정도의 차이는 있지만 보체를 활성화시켰다.

참고 문헌

- 1) Tylecote, F.E.: *Cancer of the lung. Lancet*, 2:256-257, 1927.
- 2) Aekin, A. and Wagner, D.H.: *Primary carcinoma of the lung. J. Am. Med. Assoc.*, 106: 587-591, 1936.
- 3) Mills, C.A. and Porter, M.M.: *Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. Cancer Res.*, 10:539-542, 1950.
- 4) Schrek, R., Baker, L.A. and Ballard, G.P.: *Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. I. Cancer. Cancer Res.*, 10:49-58, 1950.
- 5) Simar, K.S., DeLong V.W. and Breslow, W.: *Cancer of the oral cavity, pharynx and lung in North Thailand: case-control study and analysis of cigar smoke. Br. J. Cancer*, 36: 130-140, 1977.
- 6) Wynder, E.L. and Goodman, M.T.: *Smoking*

- and lung cancer: some unresolved issues. *Epidemiol. Reviews*, 5:177-207, 1983.
- 7) Goldbourt, U. and Medalie, J.H.: *Characteristics of smokers, non-smokers, and ex-smokers among 10,000 males in Israel. II Physiological, biochemical and genetic characteristics. Am. J. Epidemiol.*, 105:75-86, 1977.
 - 8) Criqui, M.H., Wallace, R.B., Heiss, G., Mishkel, M., Shonfeld, G. and Jones, G.T.L.: *Cigarette smoking and plasma high density lipoprotein cholesterol: The lipid research clinics program prevalence study. Circulation*. 62: 70-76, 1980.
 - 9) Garrison, R.J., Kannel, W.B., Feinleib, M., Castelli, M.P., McNamara, P.M. and Pdggett, S.J.: *Cigarette smoking and HDL cholesterol: The Framingham offspring study. Atherosclerosis*, 30:17-25, 1978.
 - 10) Assmussen, I.: *Ultrastructure of the human placenta at term. Observations on placenta from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 56:119-126, 1977.
 - 11) Assmussen, I.: *Ultrastructure of human umbilical veins. Observations on veins from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 57: 253-255, 1978.
 - 12) Assmussen, I.: *Effects of maternal smoking on the fetal cardiovascular system. Cardiovasc. Med.*, 4:777-790, 1979.
 - 13) Assmussen, I.: *Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentas from smoking and nonsmoking mothers. Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 97:239-245, 1980.
 - 14) Savel, H.: *Clinical hypersensitivity to cigarette smoke. Arch. Environ. Health*, 21:146-148, 1970.
 - 15) Molina, C.L., Alache, J.M. and Viallie, J.: *Reactions immunitaires au tabac. Ncv. Presse. Med.*, 9:3171-3175, 1980.
 - 16) Alache, J.M., Cheminat, J.C., Lakatos, M.L. and Molina, C.L.: *Precipitines antibac et affections des voies respiratoried. Rev. Tuberc. Pneumol.*, 36:301-307, 1972.
 - 17) Hopkin, J.M. and Evans, H.J.: *Cigarette smoke induced DNA damage and lung cancer risks. Nature*, 283:388-390, 1980.
 - 18) Hopkin, J.M., Tomlinson, V.S. and Jenkins, R.M.: *Variation in response to cytotoxicity of cigarette smoke. Br. Med. J.*, 283:1209-1211, 1981.
 - 19) Perricorn, R., Carolis, C., Sanctis, G. and Fontana, L.: *Complement activation by cigarette smoke condensate and tobacco infusion. Arch. Environ. Health*, 38:176-179, 1983.
 - 20) Kabat, E.A. and Mayer, M.M.: *Experimental Immunochemistry. 2nd ed. Chales C. Thyimas, Springfield, Ill. pp.133~240. 1971,*
 - 21) U.S. Pubic Health Service: *Smoking and health. Washington D.C., U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service Publication, No. 1103, 1964.*
 - 22) White, J.R. and Froeb, H.F.: *Small-airways dysfunction in nonsmokers chronically exposed to tobacco smoke. N. Engl. J. Med.*, 302:720-723, 1980.
 - 23) Rosenberg, L., Shapiro, S. and Kaufman, D. W.: *Cigarette smoking in relation to the risk of myocardial infarction in young women: modifying influence of age and predisposing factors. Int. J. Epidemiol.*, 8:57-63, 1981.
 - 24) Spain, D.M., Siegel, H. and Bradess, V.A.: *Women smokers and sudden death: the relationship of cigarette smoking to coronary disease. J.A.M.A.*, 224:1005-1007, 1973.
 - 25) Engel, H.J., Page, H.L. and Campbell, W.B.: *Coronary artery disease in young women. J. A.M.A.*, 230:1531-1534, 1974.
 - 26) Sakett, D.L., Gibson, R.W. and Bross, J.D.: *Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol: an autopsy study. N. Engl. J. Med.*, 279:1413-1420, 1968.
 - 27) Stubbe, I., Eskilsson, J. and Nisson-ehle, P.: *High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. Br. Med. J.*, 238: 1511-1513, 1982.
 - 28) Dai, W.S., Kuller, L.H., LaPorte, R., Gutai,

- J.P., Falvo-gerard, L. and Caggiula, A.: *The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. Am. J. Epidemiol.*, 114:804-816, 1981.
- 29) Dotson, L.E., Robertson, L.S. and Tuchfeld, B.: *Plasma alcohol, smoking, hormone concentrations and self-reported aggression. J. Stud. Alcohol*, 36:578-563, 1975.
- 30) Sampson, P.: *Quit smoking or suffer low blood HDL levels. J.A.M.A.*, 239:690-697, 1978.
- 31) Auerbach, O., Hammond, C.Y. and Garfinkel, L.: *The relation of smoking and age to emphysema: whole lung section study. N. Engl. J. Med.*, 286:853-857, 1972.
- 32) Lamb, D. and Reid, L.: *Goblet cell increase on rat bronchial epithelium after exposure to cigarette and cigar tobacco smoke. Br. Med. J.*, 1:33-36, 1969.
- 33) Ehrlich, P.: *On immunity with special reference to cell life. Proc. Soc. London(Biol.)* 66:424, 1966.
- 34) Mayer, M.M.: *The complement system. Sci. Amer.*, 229:54-57, 1973.
- 35) Porternm R.R. and Reid K.B.M.: *The biochemistry of complement. Nature*, 275:699, 1978.
- 36) Bellanti, J.A.: *Immunology II. W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp.138-150. 1978.*
- 37) Schorlemmer, H.U. and Allison, A.C.: *Effects of activated complement components on enzyme secretion by macrophages. Immunology*, 31:781-788, 1976.
- 38) Martin, R.R. and Warr, G.A.: *Cigarette smoking and human pulmonary macrophages. Hospital Practice*, 12:97-103, 1977.
- 39) Becker, C.G., Dubin, T. and Woedemann, H. P.: *Hypersensitivity to tobacco antigen. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 73:1712-1716, 1976.
- 40) Becker, C.G. and Dubin, T.: *Activation of factor XII by tobacco glycoprotein. J. Exp. Med.*, 146:457-467, 1977.
-