

# 효소산업의 현황과 전망(Ⅲ)

## —효소의 의학적 이용—

한 문 회

한국과학기술연구소 응용생화학연구실

(1975년 4월 26일 접수)

### 제 5 장 효소의 의학적 이용

효소의 의학적 이용방도를 3 가지로 구분하여 설명할 수 있다. 말하자면 1) 소화제용, 2) 임상 치료용 및 3) 임상화학 또는 분석용등을 들 수 있다. 이 중에서 효소의 생산 및 이용율이 가장 높은 것이 소화제이며, 이런 제품의 대상고는 전세계를 통하여 수천만불에 달하고 있다. 임상치료 용이나 분석용으로 쓰이는 효소의 종류와 량은 아직 제한되어 있으나 앞으로 증가 될 것이다. 특히 임상 진단용으로 쓰이는 효소는 그 수요가 급증하고 있어 이에 따른 연구 개발이 활발하며 진단용 효소의 산업적 가치를 높여 주고 있다. 이러한 의학적 효소는 소화제용을 제외하고는 모두 고도로 정

제되고 그 효소의 성질을 충분히 규명한 것이라야 하기 때문에 이런 효소들의 생산가는 높으며, 총 소비량은 공업용에 비해 훨씬 적다. 앞으로 효소의 정제 기술의 발달과 더불어 소요의 효소제를 염가로 생산할 수 있다면 그 시장성은 더 넓어질 것이다. 특히 임상기술의 발달과 효소진료법(enzyme therapy)에 대한 연구가 진전됨에 따라 효소의 의학적 이용성도 더욱 증가하여 인류복지에 기여할 바 크리라 생각한다.

#### 가) 소화제용 효소

단백질, 탄수화물 또는 지방을 가수분해하는 효소는 일반적으로 소화제용으로 많이 쓰이고 있다. 이러한 효소들로서는 동물조직에서 추출된 pancreatin, pepsin, yeast 나 맥아에서 추출된 diastase 를 보편적으로 사용하고 있으며, 사실상 효소

Table 3-1 소화제의 종류와 사용효소

제 품 명	회 사 명	함 유 효 소
Accelerase	Organon	Pancreatin (Amylase, Protease, Lipase)
Arco-Lase	Arco Pharmaceutical	Pancreatin, Cellulase
Converzime	Ascher & Company	Pancreatin, Cellulase
Digolase	Boyle & Company	Pancreatin, <i>A. niger</i> enzyme, Papain
Geramine	Brown Pharmaceutical	Pancreatin, Cellulase
Kanulase	Dorsey Laboratories	Pepsin, Pancreatin, Cellulase
Gustase	Geriatric Pharmaceutical	Amylase, Protease, Cellulase
Festal	Hechst Pharmaceutical	Pancreatin, Hemi-cellulase
Dactilase	Lakeside Laboratories	Pancreatin, Cellulase
Takadiastase	Parke-Davis	<i>A. orizae</i> enzymes
Phazyme	A. H. Robins	Pepsin, Pancreatin
Viokase	Viobin	Pancreatin

의 의학적 이용에 있어서 가장 오래된 예라 할 수 있다. 오늘날에 와서는 인체에 유독성이 없다고 알려져 있는 *Aspergillus*, *Bacillus*의 amylase 및 protease는 동식물성 효소를 대체해서 쓰이고 있다 (Table 3-1). 이외에도 *Tricoderma viride*와 *Candida lipolytica*에서 생성되는 cellulase, hemicellulase, 및 lipase 등도 소화제의 조성성분으로 많이 이용되고 있다. 특히 *Asp. orizae*나 *Candida lipolytica*에서 생성되는 lipase는 변에 지방질이 높은 병자의 치료에 유효하게 쓰인다<sup>11)</sup>.

미국에 있어서는 음식물에 첨가할 수 있는 GRAS로 인정된 미생물은 극히 제한되어 있고, *Saccharomyces cerevisiae*, *Sacch. fragilis*, *Aspergillus niger*, *Asp. oryzae*, *Bacillus subtilis*등을 들 수 있다. 우리나라에서도 소화제용 효소로 이러한 미생물 효소를 이용하여 취장이나 맥아와 같은 비싼 원자재를 대신해서 쓰고 있으며, *Aspergillus*에서 생성되는 Taka-diestase (amylase)와 protease는 좋은 실예이다. 미생물 효소중에서 산성 효소는 위장내의 산성 pH에서도 잘 작용할 수 있기 때문에 소화제용으로 이용 가치가 높다.

한편 소화제용 효소로서 유전병을 치료하는데 쓰이고 있는 것은 lactase이다. 어린 아이들 중에서 유전적으로 모유를 소화시키지 못하는 병이 있는데, 이런 소화기병은 *Aspergillus niger*에서 추출된 lactase를 먹임으로써 소화장애를 제거시킬 수 있다는 것이 실증되었다<sup>2)</sup>.

#### 나) 임상치료용 효소

1) 치약용 효소: 현재 산업적 전망이 밝고 효소의 임상적 효과를 보고있는 것의 하나가 치약이나 구강 세척액의 첨가제로 쓰이는 dextranase이다. 이 효소는 구강내에서 *Streptococcus*에 의하여 생성되는 dextran을 가수분해하여 제거함으로써 dextran의 침적 때문에 생기는 치석과 충치를 방지하는데 그 효과를 보이고 있다<sup>3,4,5)</sup>. Dextranase는 *Penicillium*에서 생산되고 있으며<sup>6,7)</sup>, 이 효소들은 치약을 제조하여 임상실험을 마친 바 있다.<sup>8,9)</sup> 치석의 생성요인은 비단 dextran뿐만 아니라 구강미생물이 분비한 단백질과 균체 그 자체가 치아의 표면에 부착하여 생기기 때문에 치약속에 protease나 amylase 등을 dextranase와 병용하여 치석 및 충치 방지의 효율을 높일 수 있다고 생각한다<sup>10)</sup>.

2) 혈액응고 용해용 효소: 혈액응고 현상은 의상 또는 내상에 의한 혈액 유출을 방지하기 위한 생체의 기작으로 생체현상의 중요한 기능의 하나

이다. 혈액응고 현상은 오랫동안 연구되어 온바 그 과정에 수 많은 요소들이 작용하고 있음을 알았으며, 맨 마지막 단계에는 가용성 fibrinogen이 불용성 fibrin으로 활성화되어 생긴 섬유성 고분자 질에 혈구들이 엉기게 된다<sup>11)</sup>. 이러한 혈액응고 현상은 생체의 중요한 기능이기도 하지만 단일 이것이 동맥이나 정맥 또는 모세혈관에서 일어난다면 오히려 혈액순환의 장애가 일어나 생명의 위험을 가져오게 된다. 이 현상을 thromboembolism이라하며 생체의 아무 부분에서 일어날 수 있으나 특히 이것이 뇌로 통하는 경동맥이나 심장의 관상동맥에서 일어난다면 치명적이 된다. 이러한 혈액응고 현상은 정상적인 사람에게도 가끔 일어나고 있으나 혈액속에는 혈액응고 용해효소가 들어있어 fibrin을 용해시켜 줌으로써 혈관이 막히는 것을 방지해 준다<sup>12,13)</sup>. 이 혈액응고 용해효소는 plasmin (fibrinolysin)이며 fibrin을 가수분해시켜 용해시키는 단백질 분해 효소의 하나이다. 이 plasmin은 plasminogen (profibrinolysin)이라는 불활성체로부터 혈액속에 들어있는 한 활성소(activator)가 arginylvaline 결합을 끊어서 활성화시킨다. 이와같은 plasminogen의 활성화과정은 생체내의 단백질 분해 효소에 의해서 이루어질 뿐만 아니라 생체외에서 투입된 trypsin과 같은 단백질 분해 효소에 의해서도 활성화됨으로 thromboembolism의 임상치료에 쓴바 있다. 근래에 와서는 좀더 특성이 좋은 streptokinase를 써서 임상 효과를 얻고 있다<sup>12,14)</sup>. Streptokinase는  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus*에서 생성되는 plasminogen을 활성화시켜 주는 단백질 분해 효소의 하나이다.

이제까지 이에 대한 연구개발에 든 비용이 몇백 만불에 달하고 있으며 많은 임상실험을 하고 있으나, 이 효소 제품의 순도와 plasminogen에 작용하는 특이성때문에 커다란 진전을 못보고 있는 형편이다. 더욱이 미생물에서 기원된 효소이기 때문에 사용후 병자체내에 면역체를 유도하여 장기사용에 있어서 임상효과를 상실케하고, 계속적으로 사용할 때에 hypersensitivity를 나타낸다. 그러나 여러가지 임상실험 연구를 통해서 streptokinase를 사용한 임상치료 결과로 급성 심장마비에 의한 사망율을 반으로 줄였다는 사실을 밝혀주고 있다<sup>13)</sup>.

현재 fibrin 용해효소(fibrinolytic enzyme)로 각광을 받고 있는 것이 urokinase이며, 이 효소는 Sherry<sup>15)</sup>가 처음으로 사람 오줌속에서 추출정제한 단백질 분해 효소이다. 이 효소는 plasminogen에 대한 특이성이 좋고, 한편 인체내에서 생성된 효

소이기 때문에 혈관내에 주입시킨 후에 면역체를 만들지 않는 장점이 있어 앞으로 thromboembolism 치료에 널리 쓰이게 될것으로 예상된다. 임상실험으로는 폐색전증 및 심장경색증 치료에 사용하여 효과를 보아 미국의 National Heart and Lung Institute 에서는 Abbott Laboratory 와 Sterling-Winthrop Co. 와 계약을 맺어 urokinase 를 생산하고 있으며 앞으로 지속적인 임상실험을 하리라 생각한다<sup>19)</sup>. Urokinase 의 생산에는 신선한 오줌을 다량 취급해야하며, 고도의 순도를 요구하고 있어 그 생산가가 비싸다. 앞으로 열가로 생산할 수 있는 방안을 연구개발 한다면 이 효소의 시장성은 커지리라 믿는다.

3) 소염 및 종양 치료용 효소 : 우리가 흔히 볼 수 있는 외상의 하나로 세균이 피부나 다른 조직에 감염되었을 때에 생기는 종양이 있는데, 이 속에는 고름, 세균, 혈구, 혈청, 파괴된 조직세포 등이 엉겨서 축적된다. 이러한 종양을 치료하는데 단백질 분해효소(protease)를 임상적으로 널리 쓰고 있다. 외부종양치료로서 국부적으로 고약에 섞어서 투약하는 방법이 있으며 소염제로 쓰일 경우에는 구강이나 피하 또는 혈관주사로도 쓰인다. 구강 투입의 경우에 있어서 위나 장내에서 이런 효소가 분해되어 혈액속에 그대로 흡수되지 않으리라 생각되나 실제로 임상실험에서 좋은 결과를 거두고 있다는 보고가 있다.

일반적으로 종양치료용으로 동물 또는 식물조직에서 추출정제된 protease 를 많이 쓰고 있으며, 오늘날에 와서는 미생물 발효에서 생성된 protease 도 적지 않게 쓰고 있다. 종양치료에 쓰이는 미생물 protease 로서는 streptokinase, streptodorase 또는 nagarse 등을 들수 있다. Streptokinase-streptodorase 를 멎은 자리에 주사했을 경우 피하내 혈액에 의하여 생긴 혈액응고를 용해시켜 멎을 쉽게 가시도록 한 치료에 쓴 예가 있고, 이외에도 여러가지 종양치료에 사용된 바가 많다<sup>17, 18)</sup>. 소염성 효소(anti-inflammatory enzyme)로는 세균 trypsin, chymotrypsin, pepsin, papain 또는 bromelain 등을 사용하고 있는데, 이런 효소의 근본 작용기작에 대해서는 아직 자세히 모르고 있으나 다음과 같은 임상적 효과를 보고 있다는 것이 알려져 있다. 그 작용기작으로는 1) hematoma 를 감축시켜 염증이 나 부기를 낮추어 주고, 2) mucopolysaccharide 나 핵산을 용해시켜 세포호흡의 기능장애를 해소시켜 주고, 3) 결체조직이나 혈액응고체를 제거시켜 주어 혈액순환을 촉진시켜 주며, 4) 세균이나 virus

의 세포막을 용해시켜서 항생물질의 작용에 민감하게 만들어 준다고 한다<sup>19)</sup>.

이와같이 protease 를 쓰는 이외에도 hyaluronidase 를 국부 임상약에 넣어서 약물이 잘 흡수되도록 하는데 쓰고 있다. Hyaluronidase 는 세포 표면에 있는 점액질을 분해시키는 효소로 세포막의 투과성을 조절해 주고, 따라서 임상약의 침투작용을 돕게 된다. Lysozyme 을 쓰는 경우에도 세균 세포막에 존재하는 glycoprotein 을 분해시켜 주기 때문에 항생물질에 대한 감수성을 높여주는데 쓰인다. 실제로 항생물질과 섞어서 쓸 경우 그 임상 치료적 효과를 증가시키기가 밝혀졌고, 안질환이나 내장염등의 치료에 쓴 실례가 있다<sup>20)</sup>.

4) 암치료용 효소 : 암은 생체에 가장 치명상을 주는 질병으로 아직까지 그 발생원인은 확실히 규명되어 있지 않다. 더욱이 이런 병은 완전치료의 방법은 전무하나 현재 많은 과학자와 의학자들이 암을 치료할 수 있는 화학요법, 방사선요법 등을 연구하고 있으며, 효소 전문가들도 효소요법 개발에 힘을 기울이고 있다.

암세포가 정상세포와 다르다는 것은 그 형태적으로 아주 명확하며 물질대사 과정에 있어서도 암세포의 대사속도가 빨라 그 성장률이 정상 세포보다도 훨씬 빠르다는 점이다. 이러한 암세포의 대사과정 중에서 특이한 것은 암세포 성장에 L-asparagine 이 요구되고 있다는 것이며 이 amino 산이 없으면 세포의 성장이 곧 정지된다는 사실이다. 따라서 L-asparagine 을 L-asparaginase 를 써서 L-aspartic acid 와 NH<sub>3</sub> 로 분해시켜 줌으로써 암치료의 임상효과를 얻고 있음이 보고 되었다<sup>21, 22)</sup>. L-asparaginase 는 *E. coli* 에서 생성되며, 이 효소의 임상적 효과는 암의 종류에 따라서 다르나 생쥐의 Riley virus tumor 나 백혈병(leukemia)치료에 성과를 얻고 있음이 밝혀져 있다. 한가지 이 효소치료법의 문제점은 이 효소를 사용할 경우 부작용이 일어나는 것이며, 특히 효소의 지속적인 투입으로 인한 면역체의 형성은 아베르기 반응을 이르키고 또 효소활성을 저해시키므로 임상적 효과를 저하시키고 있는 것이다. 이러한 문제는 근래 Chang 이<sup>23, 24)</sup> 개발한 microencapsulation 기술의 개발로 해결되어 가고 있다.

L-asparaginase 이외에도 골수성 백혈병 세포에서 serine 이 충분히 합성되지 않은 것이 발견되어 serine 의 량을 감소시킬 수 있는 serine dehydrogenase 를 이용한 백혈병의 임상치료법이 연구되고 있다<sup>21)</sup>. 앞으로 정상 세포와 사이에 있을수

있는 생화학적 대사과정의 차이점이 연구되어감에 따라 암의 효소치료법이 더 널리 쓰이게 될 것이며 효소의 임상학적 이용범위도 더 넓어 지리라 생각한다.

5) **결체조직 치료와 Collagenase** : Native collagen은 생리적 온도와 pH에서 보통 protease로서는 가수분해되지 않고 collagenase란 특수 효소에 의해서만 분해된다. Collagen은 포유동물 기관의 총 단백질량의 33%를 차지하고 있으며, 피부, 힘줄, 연골, 골격 등의 주성분으로 되어 있다. Collagenase를 써서 동물조직을 처리하면 다른 단백질 구성성분은 그대로 있고 다만 결체조직만이 용해된다. 따라서 이 성질을 이용한 임상적 이용이 많이 시도되어 왔다. Collagenase는 *Clostridium histolyticum*에서 생산되는데 이 균주는 발열물질을 생성하여 효소정제와 임상실험에 특별한 유의를 요하며, 앞으로 새로운 collagenase생성 균주의 개발 및 임상적 연구가 소요된다.

Collagenase의 의학적 연구는 1972년에 열린 Symposium<sup>25,26)</sup>에서 잘 논의되었고, 이 중에서 가장 특징할만한 것은 3도 화상을 입은 피부의 치료와 피부이식에 있어서 피부조직의 전처리등에 이 효소를 이용하고 있다는 것이다. 이러한 임상연구에서 밝혀진 것은 환부를 효소처리 함으로써 상처를 빨리 아물게 해주고 흉터를 적게 만들어 준다는 사실이다<sup>26)</sup>. 치아를 이식할때에도 차아이식물을 이 collagenase로 처리하여 이뿌리 주위에 부착된 결체조직을 용해제거 시켜서 치아의 배제 현상을 방지해 주며, 염증 발생을 방지하고 차아 이식의 성공율을 높여주고 있다. 한편 collagenase는 slipped disk에 의하여 고통을 받고 있는 환자를 치료하는데도 쓰고 있으며<sup>27)</sup>, 조직배양에 있어서 인체암세포를 쥐에 이식할때 생기는 결체조직 덩어리를 collagenase치료로 방지하는데 성공하였다<sup>28)</sup> 앞으로 collagenase에 대한 임상연구의 계속적 발전과 효소의 경제적 생산 방안이 이루어짐에 따라 이 효소의 의학적 이용가치가 높아질것으로 예상된다<sup>29)</sup>.

6) **유독성 대사산물 제거용 효소** : 정상체내에서는 유독성 대사산물이 계속적으로 배출되며, 분해 제거된다. 그러나 유전적으로 어느 특정효소 생성에 관계된 유전자가 결핍되어 이 효소가 생성되지 않거나 후천적으로 간이나 신장과 같은 기관이 기능 장애를 이르킬때에 어느 특정대사산물이 혈액속에 축적되고 그 축적량이 높아지면 유독성을 나타내게 된다. 이런 실례로서는 간기능장애

로 인하여 혈액내에 축적되는 뇨소(urea)이며 이것이 혈액내에 축적되면 소위 뇨독증을 이르키게 된다. 이러한 혈관내의 뇨소를 뇨소분해 효소인 urease를 써서 분해 제거시키는 임상적 효소치료법이 연구되어 있다. 이런 경우에 있어서 microencapsule한 urease를 혈관내에 주입 시키거나 또는 인공신장과 병행해서 쓸 수도 있다<sup>24)</sup>. 특히 유전병에서 나타내는 특정 효소의 결핍 상태를 이러한 효소 치료법을 씀으로써 임상 치료 효과를 얻을 수 있다는 것은 효소의 의학적 이용의 진가를 과시하여 주고 있는 것이다.

#### 다) 임상화학 분석용 효소

혈액 또는 오줌속에 들어있는 특정 효소의 활성을 측정하는 것은 어느 특정한 병을 진단하거나, 투약의 효율, 또는 병의 회복도 등을 임상학적으로 알아내는데 있어서 중요한 방법의 하나이다. 세포속에 들어있는 효소는 종류에 따라 일정한 양이 혈액 또는 오줌속에 배출된다. 만일 어느 특정한 기관에 이상이 생기면 이런 특정기관에 많이 들어있는 효소가 정상치 이상의 양이 혈액 또는 오줌속에 배출된다. 따라서 신체 어느 기관에 질병이 생기거나 기능장애가 오면 일반적으로 혈액 또는 오줌속에서 검출되는 효소의 조성과 양이 변한다<sup>29)</sup>.

혈액이나 오줌속에 함유된 성분 변화는 비단 효소일 뿐 아니라 다른 물질대사의 대사산물에도 일어난다. 세포속에서 일어나고 있는 중간대사과정의 균형(balance)이 내적 또는 외적 요인에 의하여 파괴되거나, 유전적으로 오는 특정 효소의 결핍에 의하여 생기는 대사기능의 장애가 생기면 특정된 대사산물이 혈액내에 축적되며 따라서 오줌속에 배출되는 량도 증가하게 된다.

이와같이 혈액이나 오줌속에 함유되어 있는 효소 및 중간대사산물 조성의 정량은 어느 특정조직 또는 기관의 병인을 진단하는데 커다란 역할을 하고 있으며<sup>30~33)</sup> 질병진단의 과학화에 기여한바 적지 않다. 특히 효소 활성의 정량 측정은 지난 10여년간의 의학 발달과 더불어 병인의 생화학적 또는 유전학적 규명에 따라 급속도로 보급되고 실용화 되었다. 한편 중간대사산물의 검출정량에 있어서도 과거에 많이 써오던 물리 화학적 분석법을 지양하고 근래에 와서는 효소의 특이성과 신속성을 이용하여 효소 분석법이 많이 연구 개발되고 있으며 실제로 임상화학에서 사용되고 있다.

임상 분석용으로 쓰이는 효소의 종류는 약 15~

Table 3-2. 임상 진단용 효소

효 소		진 단 병 인(S : 혈청, U : 오줌)
Oxidoreductase :		
Lactate dehydrogenase	(EC 1. 1. 1. 27)	Myocardial infarction (S) Kidney infarction & carcinomas (U)
Malate dehydrogenase	(EC 1. 1. 1. 37)	Myocardial Infarction (S)
Isocitrate dehydrogenase	(EC 1. 1. 1. 42)	Acute Hepatitis (S)
Alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase		Myocardial infarction (S)
Catalase	(EC 1. 11. 1. 6)	Kidney infarction (U)
Transferase :		
Aspartate aminotransferase	(EC 2. 6. 1. 2)	Myocardial infarction (S) Liver disease (S) Urinary tract and tubular infection and damage (U)
Alanine aminotransferase	(EC 2. 6. 1. 2)	Liver disease (S)
Creatine phosphokinase	(EC 2. 7. 3. 2)	Myocardial infarction (S) Muscle Disease) (S)
Hydrolases:		
Triglyceride esterase	(EC 3. 1. 1. 3)	Acute pancreatitis (S)
Choline easterase	(EC 3. 1. 1. 8)	Liver disease (S) Organo-phosphorus poisoning (S) Suxamethonium sesitivity (S)
Alkaline phosphatase	(EC 3. 1. 3. 1)	Bone disease (S) Liver disease (S) Renal disease as necrosis (U)
Acid phosphatase	(EC 3. 1. 3. 2)	Carcinoma of prostate (S)
Sulfatases	(EC 3. 1. 6. 1)	Renal tuberculosis & tumors (U)
Amylase	(EC 3. 2. 1. 1)	Tubular damage (U) Rejection of Kindy transplant (U)
Lyases :		
Aldolase	(EC 4. 1. 2. 7)	Muscle disease; Myocardial infarction (S)

20가지 정도이며, 실질적으로 많이 쓰이고 있는 효소는 극히 제한되어 있다. 이들의 예를 Table 3-2과 3-5에 요약하였다. Table 3-2에는 주로 임상 진단용으로 쓰이는 효소를 요약하였으며 이들 중에서 전형적인 임상진단용 효소로는 심장마비 진단에 쓰이는 lactate dehydrogenase(LDH)와 aspartate-aminotransaminase(GOT), 간 기능 검사를 위한 alanine aminotransferase(GPT), aspartate amino transferase(GOT), alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase 등이 있고, ceruloplasmin 측정으로 Wilson 병 그리고 isocitrate dehydrogenase로 뇌질 환을 진단할 수 있는 것이다. Table 3-3에 요약한 효소는 주로 생화학 물질 또는 대사산물을 측

정할 수 있는 것들이며 이 중에서 가장 오래되고 전형적인 것으로 뇨당 또는 혈당량을 측정하는데 쓰이는 glucose oxidase-peroxidase 또는 hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase 복합체는 좋은 예이다. 혈액속의 노소는 urease 사용하여 측정할 수 있고 오줌속의 노산은 uricase를 사용 정량한다.

오늘날 임상분석에 있어서 문제시 되는 것은 측정치의 신뢰성, 측정방법의 신속성, 그리고 측정비용의 경제성 등이며, 특히 임상 실험실에서 다루는 시료의 수가 늘어감에 따라 단시간에 많은 시료를 처리할 수 있는 방안이 많이 연구되고 있다<sup>32,33)</sup>. 예를들어 미국의 한 병원의 통계에 의하

**Table 3-3.** 대사산물 측정용 효소

대사물질	효 소
Glucose	Glucose oxidase, peroxidase, hexokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase
Galactose	Galactose oxidase, peroxidase
Blood alcohol	Alcohol dehydrogenase
Uric acid	Uricase
Triglycerides	Lipase, glycerol kinase, pyruvate kinase, lactate dehydrogenase
ATP	3-phosphoglyceric phosphokinase, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
2, 3-diphosphoglycerate	Phosphoglycerate mutase, GAPD, PGK
Lactate	Lactate dehydrogenase
Pyruvate	Lactate dehydrogenase
Blood urea nitrogen	Urease
Formimino-L-glutamic acid	Formimino-THF-cyclodeaminase, formimino-L-glutamate transferase

던 1945년에 불과 1,500건밖에 안되던 생화학 물질 측정수가 1970년에 이르러 약 450,000건에 달하였다. 이러한 임상 분석의 수는 계속적으로 증가 할것이 예상되며 이에 대해서 효소 활성이나 대사물질 측정의 자동화(automation)법이 연구개발 되었고 이에 필요한 "test-kit"가 개발되어 상품화 되기 시작하였다. 특히 co-enzyme 인 NAD 나 NADP 를 자외선(UV)분광분석법으로 쉽게 측정할 수 있게된 이래, 이 조효소를 산화 또는 환원시킬 수 있는 특정 산화환원효소와 연쇄반응을 시키여 과거에는 활성측정이 어려웠던 것도 쉽게 측정할 수 있게 되었다. 따라서 간이측정을 할 수 있는 test-kit 용 효소개발에 획기적인 변화를 가져왔다. 현재 효소의 연쇄반응 과정을 통하여 임상 진단용 효소 또는 대사물질 분석에 쓰이고 있는 몇가지 실례를 Table 3-4에 요약하였다. 앞으로 의학의 발달과 더불어 더 많은 수의 효소가 임상 분석용으로, 더 나아가서 test-kit 제조용으로 쓰이게 되리라 생각한다.

효소 분석은 비단 의학적으로 임상진단용으로

**Table 3-4.** 임상진단 "Test-Kit"에 사용되는 복합 효소계

측정대상	검출물질	효소반응계	소요효소
Aspartate aminotransferase (GOT)	NAD (UV)	1. $\alpha$ -ketoglutarate+aspartate $\xrightarrow{GOT}$ 2. Oxaloacetate+NADH $\xrightarrow{MDH}$ Malate+NAD	Malate dehydrogenase (MDH)
Alanine aminotransferase (GPT)	NAD (UV)	1. $\alpha$ -ketoglutarate+L-alanine $\xrightarrow{GPT}$ Glutamate+Pyruvate 2. Pyruvate+NADH <sub>3</sub> $\xrightarrow{LDH}$ Lactate+NAD	Lactate dehydrogenase (LDH)
Creatine phosphokinase (CK)	NADH (UV)	1. Creatinephosphate+ADP $\xrightarrow{CK}$ Creatine+ATP 2. ATP+Glucose $\xrightarrow{HK}$ ADP+G-6-P 3. G-6-P+NAD $\xrightarrow{GPD}$ 6-Phosphogluconate+NADH	Hexokinase(HK), G-6-P dehydrogenase (GPD)
	NAD (UV)	1. Creatine+ATP $\xrightarrow{CK}$ Creatine phosphate+ATP 2. ADP+Phosphoenol phruvate $\xrightarrow{PK}$ ATP+Pyruvate 3. Pyruvate NADH $\xrightarrow{LDH}$ Lactate+NAD	Pyruvate kinase (PK), Lactate dehydrogenase (LDH)
Aldolase (ALS)	NADH (UV)	1. Fructose-1, 6-diphosphate $\xrightarrow{ALS}$ 3-hydroxyacetone phosphate +3-glyceraldehyde phosphate 2. 3-hydroxyacetone phosphate $\xrightarrow{TPI}$ 3-glyceraldehyde phosphate 3. 3-glyceraldehyde phosphate+NAD $\xrightarrow{GAPD}$ 3-phosphoglycerate+NADH	Triosephosphate isomerase (TPI), 3-glyceraldehyde phosphate dehydrogenase (GAPD)

5-nucleotidase (NTP)	pH indicator	1. 5'-adenylic acid $\xrightarrow{NTP}$ Adenine + H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Adenine daminase (AD),
		2. Adenine $\xrightarrow{AD}$ Hypoxanthine + NH <sub>3</sub>	
Glucose or ATP	NADPH (UV)	1. Glucose + ATP $\xrightarrow{HK}$ G-6-P + ADP	Hexokinase (HK),
		2. G-6-P + NADPH $\xrightarrow{GPD}$ 6-Phosphogluconate + NADPH	G-6-P dehydrogenase (GPD)
Galactose	Oxi-chromogen	1. Galactose + O <sub>2</sub> $\xrightarrow{GO}$ D-galactohexodialdose + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Galactose oxidase (GO)
		2. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + Red-chromogen $\xrightarrow{PO}$ Oxi-chromogen	Peroxidase (PO)
Uric Acid	Oxi-chromogen	1. Uric acid $\xrightarrow{UC}$ allantoin + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + CO <sub>2</sub>	Uricase (UC),
		2. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + Red-chromogen $\xrightarrow{PO}$ Oxi-chromogen	Peroxidase (PO)
Urea	NAD (UV)	1. Urea + H <sub>2</sub> O $\xrightarrow{U}$ 2NH <sub>3</sub> + HCO <sub>3</sub> + NH <sub>3</sub>	Urease (U),
		2. NH <sub>3</sub> + α-ketoglutarate + NADH $\xrightarrow{GDH}$ Glutamate + NAD	Glutamate Dehydrogenase (GDH)

쓰일 뿐만아니라 일반화학 분석용으로도 많이 사용하고 있다<sup>34)</sup>. 효소는 측정 용액속에 들어있는 미량의 기질이나 저해소에 대해서 감수성이 높기 때문에 이러한 미량요소를 측정하는데 편리하다. 따라서 앞으로의 효소의 개발이용은 비단 공업적 또는 의학적인 면에서 뿐만아니라 화학분석의 영역에까지 널리 실용되고 있기 때문에 효소의 산업적 가치는 막대한 것이며, 연구개발의 의의를 배가시키고 있다.

### 참 고 문 헌

- 1) Underkoffler, L. A., R. R. Barton, and S. S. Bennert, *Appl. Microbiol.* **6**, 212 (1958).
- 2) Cayle, T., *Wallerstein Labs. Comm.* **25**, 349 (1962).
- 3) Nizle, A. E., *N. Y. State Dent. J.* **35**, 719 (1969).
- 4) Fitzgerald, R. J., D. M. Spinnel, and T. H. Stoudt, *Arch. Oral. Biol.* **13**, 75 (1968).
- 5) Fitzgorald, R. J., P. H. Keyer, T. H. Stoudt, and D. M. Spinell, *J. Amer. Dent. Assoc.* **76**, 301 (1968).
- 6) Chalet, L., H. J. Kempf, R. Harman, E. Kaczka, R. Weston, K. Nollstadt, and F. J. Wolf, *Appl. Microbiol.* **20**, 421 (1970).
- 7) Kosaric, N., K. Yu, J. E. Zajic, and J. Rozanis, *Biotech. Bioeng.* **15**, 729 (1973).
- 8) Lonene, R. R., *J. Amer. Dent. Assoc.* **82**, 131 (1971).
- 9) Keyes, P. H., M. A. Hicks, B. M. Goodman, R. M. McCabe, and R. J. Fitzgerald, *J. Amer. Dent. Assoc.* **82**, 136 (1971).
- 10) Shaver, K. J., and T. Schiff, *47th General Meeting Int. Assoc. Dent. Res.*, Houston, Texas, March 1969.
- 11) Alexander, E., *Thromb. Diath. Haemorr.* **46**, 1 (1971).
- 12) Tang, P., *Proc. Biochem.* **5** (#2), 46 (1970).
- 13) Heimburger, N., *Thromb. Diath. Haemorr.* **46**, 21 (1971).
- 14) Hume, D., V. Gurewich, D. P. Thomass, and J. B. Dealy, Jr., *Arch. Surg.* (Chicago) **101**, 653 (1970).
- 15) Sherry, S., *Ann. Int. Med.* **69**, 415 (1968).
- 16) Stengle, J. M., *Thromb. Diath. Haemorr.* **46**, 159 (1971).
- 17) Samoshima, H., *Acta Urol.*, Japan **12**, 1143 (1966).
- 18) Sizer, I. W., *Adv. Appl. Microbiol.* **15**, 1 (1972).
- 19) Sizer, I. W., *Adv. Appl. Microbiol.* **6**, 207 (1964).
- 20) Oldham, S., *Mfg. Chem. Aerosol. News* **8**, 47 (1967).
- 21) Wade, H. E., and D. A. Rutter, *Sci. J.* **6**, 62 (1970).

- 22) Adamson, R.H., and S. Fabro, *Cancer Chemotherapy Report* **52**, 617 (1968).
- 23) Chang, T.M.S., *Nature* (London) **229**, 117 (1971).
- 24) Chang, T.M.S., *Inst. J.* **16**, 35 (1969).
- 25) Mandel, I., *Science* **169**, 1234 (1970).
- 26) "Collagenase" ed. by I. Mandl, Gordon & Branch Science Publishers, New York, N. Y., 1972.
- 27) Sussman, B.J., and M. Mann, *J. Neurosurg.* **31**, 628 (1969).
- 28) Anonymous, *Worthington's World* **2** (#2), 2 (1974).
- 29) Posen, S., *Clin. Chem.* **16**, 71 (1970).
- 30) Wilkinson, J.H., *Clin. Chem.* **16**, 882 (1970).
- 31) Raab, W.P., *Clin. Chem.* **18**, 5 (1972).
- 32) Moos, M.L., C.A. Hoxton, and J.C. White, *Ann. Rev. Biochem.* **40**, 573 (1971).
- 33) White, A.E., *Proc. Biochem.* **6** (#8), 28 (1971).
- 34) Fishman, M.M., and H.F. Schiff, *Anal. Chem.* **44**, 543R (1972).