

□ 원      저 □

## 초치료 및 난치 폐결핵 환자의 투베르쿨린 피부검사와 혈장 Prostaglandin E<sub>2</sub>

국립마산결핵병원 결핵과

김지홍 · 최인환 · 김미애 · 신철식 · 송선대

= Abstract =

### Tuberculin Skin Test and Plasma Prostaglandin E<sub>2</sub> in Patients of New and Intractable Pulmonary Tuberculosis

Ji-Hong Kim, M.D., In-Hwan Choi, M.D., Mee-Ae Kim, M.D.,  
Chul-Shik Shin, M.D. and Sun-Dae Song, M.D.

Department of Tuberculosis, National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, Korea

**Background:** The cell-mediated immunity is needed for eradicating the tubercle bacilli. Prostaglandin(PG), especially PG E<sub>2</sub>, is involved in cellular immunosuppression. It is known that the PG E<sub>2</sub> is suppressed by indomethacin. For using indomethacin as a immunomodulator of intractable pulmonary tuberculosis(Tbc) patients, we measured the tuberculin skin test(TST) and the plasma PG E<sub>2</sub> levels.

**Method:** The forty-eight inpatients with sputum positive acid-fast stain bacilli were classified into 6 groups according to antiTbc chemotherapy history(new and intractable cases), plain chest roetgenogram(minimal and far advanced cases), and TST reaction(negative and positive cases). Except for one group(n=2; new, minimal, and negative cases of TST reaction) of the 6 groups, all subjects(n=46) were measured for the plasma PG E<sub>2</sub> levels with radioimmunoassay.

**Results:**

1) There was no significant difference in the plasma PG E<sub>2</sub> levels among A group(far advanced and positive TST reaction cases, n=10, 11.22 ± 2.86 pg/ml), B group(minimal and negative TST reaction cases, n=9, 11.35 ± 2.20) and C group(far advanced and positive TST reaction cases, n=7, 11.11 ± 2.30) in the new cases(p>0.05).

2) There was no significant difference in the plasma PG E<sub>2</sub> levels between positive(n=10, 9.25 ± 2.21) and negative(n=10, 8.25 ± 1.13) groups by TST in the intractable cases(p>0.05).

3) Comparing the plasma PG E<sub>2</sub> levels between new(n=26, 11.35 ± 2.41) and intractable(n=20, 8.75 ± 1.78) groups, the intractable group had significantly lower plasma PG E<sub>2</sub> levels(p<0.05).

4) There was no significant difference in the plasma PG E<sub>2</sub> levels between negative(n=19, 9.88

±2.43) and positive(n=27, 10.46±2.56) groups by TST(p>0.05).

5) There was no significant difference in the plasma PG E<sub>2</sub> levels between male(n=32, 10.07±2.44) and female(n=14, 10.56±2.70)(p>0.05).

6) There was no significant difference in the plasma PG E<sub>2</sub> levels among 2nd(n=5, 10.21±2.86), 3rd(n=9, 9.97±2.47), 4th(n=13, 11.35±2.33) and 5th(n=19, 9.57±2.48) decades(p>0.05).

7) There was no significant correlation between the induration sizes of the TST and the plasma PG E<sub>2</sub> levels(r=0.054, p>0.05).

**Conclusion:** From the above results, the plasma PG E<sub>2</sub> levels of intractable group are not higher as the authors had expected. There was no significant difference in the plasma PG E<sub>2</sub> levels by the lesion sizes of plain chest roetgengram and the induration sizes of TST, so more study will be needed to use the indomethacin as a immunomodulator for intractable pulmonary tuberculosis patients.

**Key Words:** Plasma PG E<sub>2</sub>, Tuberculin skin test, Indomethacin, Intractable pulmonary tuberculosis

## 서 론

현재 폐결핵 치료의 근간은 화학요법이고 보조적으로 외과요법이 시행되고있다. 화학요법 기간의 단축, 화학요법 실패자, 비결핵 항산균 등의 문제를 해결하기 위하여 최근 면역요법에 대한 관심이 높아지고 있다<sup>1,2)</sup>. 결핵의 면역요법중 면역 조절제로서는 Interferon- $\gamma$ , Tumor necrosis factor, Interleukin-2 등의 Cytokine과 Indomethacin등이 보고 되고있다<sup>3~8)</sup>. Indomethacin은 세포성 면역을 회복시킨다고 알려져 있는데, 그 기전으로는 Prostaglandin(PG) 증가로 인하여 면역이 저하된 환자에서, PG을 억제시켜 면역조절능력을 회복시키는데 있다고 한다. PG 중에서도 주로 PG E<sub>2</sub>가 면역억제에 관여한다고 알려져 있다<sup>8~10)</sup>.

이에 저자들은 폐결핵 초치료 경증, 중증 그리고 난치성 환자에 대하여 투베르쿨린 피부검사와 혈장 PG E<sub>2</sub> level을 조사하여 면역요법으로 indomethacin의 사용가능 여부를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1993년 11월에서 1994년 6월까지 국립마산결핵병원

에 입원한 환자중 객담 항산성도말(Acid-Fast Bacillus, Ziehl-Neelsen stain) 검사상 양성인 자로 결핵치료 과거력상 초치료환자인 28명과 난치환자인 20명 총 48명을 대상으로 하여 흉부 정면 방사선(Chest PA view) 사진상 병소의 크기, 투베르쿨린 피부검사, 혈장 PG E<sub>2</sub> level을 측정하였다. 이들 조사 대상들은 최근 한약제나 스테로이드 성분의 약물 복용력이 있거나, 당뇨병과 같은 다른 전신질환이 있는 경우는 제외하였다. 연령은 소아나 고령자들을 제외시킨 15세에서 49세 까지로 설정하였다. 치료 과거력, 흉부 정면 방사선 사진의 NTA(National Tuberculosis Association) 분류, 투베르쿨린 피부검사 경결의 크기에 따라 6군으로 나누었다 (Table 1).

초치료환자는 WHO 규정<sup>11)</sup>에 따라 항결핵제 복용력이 1개월 이하인 경우를 원칙으로 하였으나 C군의 초치료 경증에 해당하는 환자수가 적어 항결핵제 복용력이 38일, 54일인 2명을 포함시켰으며, 이들은 당시에 객담 AFB 도말 검사상 양성이었다. 난치환자는 초치료와 재치료 항결핵 약제를 2년 이상 복용 했음에도 불구하고 객담검사상 균음전화가 안된 자들로 설정 하였다.

### 2. 투베르쿨린 피부검사

국립보건원에서 생산한 PPD(Purified Protein Derivate)-RT 23 1TU/0.1ml를 전박에 피내 주사하고 48시

간 후 경결부위를 직각의 두 방향으로 측정하였다. 경결크기는 두 방향으로 잰 것의 평균한 수치이고 단위는 mm를 사용하였다. 주사와 크기 측정은 각각 한 사람이 하였다.

### 3. 혈장 PG E<sub>2</sub> Level 측정

6시간 금식 후 혈액을 채취하여 항응고제 3.8% sodium citrate 와 9:1 비율로 혼합하여 5cc로 만든 후 항응고제와 혼합된 혈액을 곧바로 2,500g에서 10분간 원심하여 혈장만 분리했다. Amersham 사에서 공급되는 C18 100mg 크기의 column으로 plasma 1ml을 purification 시킨 후 pH 7.0 gelatin saline phosphate buffer 100 $\mu$ l로 reconstitute시킨 후 이 tube에 methyl oximation reagent 100 $\mu$ l를 첨가한 후 충분히 vortex mix 한후 60 $^{\circ}$ C incubator에서 1시간 oximation 과정을 거쳤다. 다음으로 phosphate gelatin buffer를 final volume 500 $\mu$ l 되도록 첨가하고 다시 이 tube에서 100 $\mu$ l를 취하여 assay tube로 옮긴 후 여기에 [<sup>125</sup>I] PG E<sub>2</sub> 용액100 $\mu$ l(code RPA 530, 미국 Amersham 사)씩을 첨가하고 즉시 vortex mix하고 또 anti-serum PG E<sub>2</sub> 용액 100 $\mu$ l를 첨가하여 vertex mix하였다. 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 반응시킨 후 Amerlex-M second antibody reagent 250 $\mu$ l씩을 넣고 충분히 vortex한 후 15분간 다시 실온에서 방치하고 4 $^{\circ}$ C 1500g에서 10분간 원심분리하여 상층을 제거, antibody bound fraction을 분리하여 상층을 제거한 tube를  $\gamma$ -counter(COBRA 5010, 미국 Packard 사)에서 1분간 방사면역 측정을 하였다.

Table 1. Group Classification by Medication History, NTA and TST

| 군 | 치 료<br>과거력 | NTA<br>분류 | Tuberculin<br>Skin Test | 환자수 |
|---|------------|-----------|-------------------------|-----|
| A | 초치료        | 중증        | (+)                     | 10  |
| B | 초치료        | 중증        | (-)                     | 9   |
| C | 초치료        | 경증        | (+)                     | 7   |
| D | 초치료        | 경증        | (-)                     | 2   |
| E | 난 치        | 중증        | (+)                     | 10  |
| F | 난 치        | 중증        | (-)                     | 10  |

### 4. 자료 수집 및 정리

자료 수집 및 정리를 위하여 dBASE III+를 사용하였고 spss pc III+(version 4.0)를 이용하여 t-test와 상관관계 분석을 하였다.

### 결 과

투베르쿨린 피부검사상 경결의 크기가 10mm 이상을 양성(+), 미만은 음성(-)으로 분류하였다. 조사대상 48명중 초치료 중증이면서 투베르쿨린 피부검사상 양성, 음성인 수는 각각 10, 9명이며, 초치료 경증이면서 TST상 양성, 음성인 수는 각각 7, 2명이며, 난치 중증이면서 투베르쿨린 피부검사상 양성, 음성인 수는 각각 10명이었다(Table 1). 이중 초치료 경증이면서 투베르쿨린 피부검사상 음성인군(D군, 2명)은 대상수가 너무 적어 통계분석에서 제외시켰다.

초치료 환자(A, B, C군)의 혈장 PG E<sub>2</sub> 값을 Mean  $\pm$  SD(pg/ml)로 나타내면 A군 11.22 $\pm$ 2.86, B군 11.35 $\pm$ 2.20, C군 11.11 $\pm$ 2.30 이며 각군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 난치 환자(E, F군)의 혈장 PG E<sub>2</sub> 값은 E군 9.25 $\pm$ 2.21, F군 8.25 $\pm$  1.13 이며 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 초치료 환자군(26명: A, B, C군)과 난치 환자군(20명: E, F군)으로 나누었을때 각군의 혈장 PG E<sub>2</sub> 값이 11.35 $\pm$ 2.41과 8.75 $\pm$ 1.78로 난치 환자군이 통계학적으로 유의있게 낮았다(p<0.05)(Table 2).

Table 2. Plasma PG E<sub>2</sub> Levels of New Cases and Intractable Cases

| Group                | Mean* $\pm$ SD   |
|----------------------|------------------|
| New cases A (n=10)   | 11.22 $\pm$ 2.86 |
| B (n= 9)             | 11.35 $\pm$ 2.20 |
| C (n= 7)             | 11.11 $\pm$ 2.30 |
| Total (n=26)         | 11.35 $\pm$ 2.41 |
| Intractable E (n=10) | 9.25 $\pm$ 2.21  |
| cases F (n=10)       | 8.25 $\pm$ 1.13  |
| Total (n=20)         | 8.75 $\pm$ 1.78  |

\* pg/ml

투베르쿨린 피부검사 음성군(19명)과 투베르쿨린 피부검사 양성군(27명)으로 나누었을때 각군의 혈장 PG E<sub>2</sub> 값(Mean±SD, pg/ml)은 9.88±2.43과 10.46±2.56으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 3).

남자군(32명)과 여자군(14명)으로 나누었을때 각군의 혈장 PG E<sub>2</sub> 값(Mean±SD, pg/ml)은 10.07±2.44와 10.56±2.70으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 4).

환자들의 나이를 10대(5명), 20대(9명), 30대(13명), 40대(19명)로 구분하였을 경우의 혈장 PG E<sub>2</sub> 값(Mean±SD, pg/ml)은 각각 10.21±2.86, 9.97±2.47, 11.35±2.33, 9.57±2.48로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 5).

Table 3. Plasma PG E<sub>2</sub> Levels according to Tuberculin Skin Test Reaction

| Tuberculin skin test reaction | Mean*±SD   |
|-------------------------------|------------|
| Negative(n=19)                | 9.88±2.43  |
| Positive(n=27)                | 10.46±2.56 |

\* pg/ml

환자들의 투베르쿨린 피부검사 경결 크기와 혈장 PG E<sub>2</sub> 값간의 상관 관계에는 유의성이 없었다(r=0.054, p>0.05, Fig. 1).

## 고 찰

현재 폐결핵 치료의 근간은 화학요법이고 보조적으

Table 4. Plasma PG E<sub>2</sub> Levels by Sex

| Sex          | Mean*±SD   |
|--------------|------------|
| Male(n=32)   | 10.07±2.44 |
| Female(n=14) | 10.56±2.70 |

\* pg/ml

Table 5. Plasma PG E<sub>2</sub> Levels by Age

| Age         | Mean*±SD   |
|-------------|------------|
| 15~19(n= 5) | 10.21±2.86 |
| 20~29(n= 9) | 9.97±2.47  |
| 30~39(n=13) | 11.35±2.33 |
| 40~49(n=19) | 9.57±2.48  |

\* pg/ml

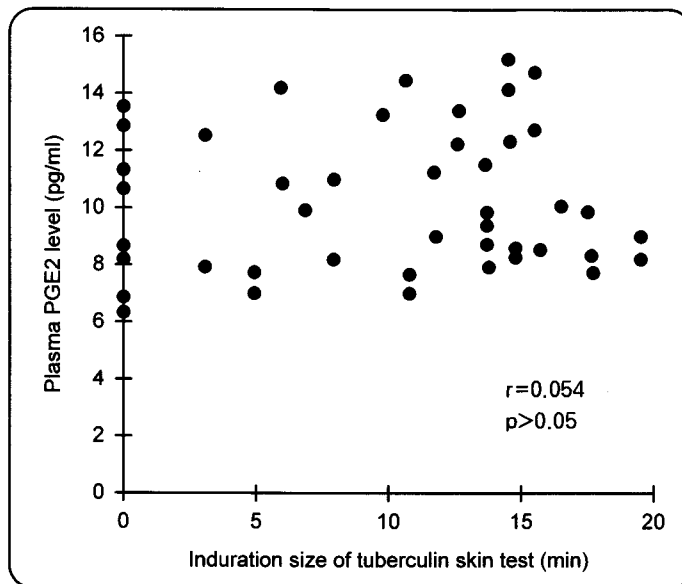


Fig. 1. Correlation between the induration sizes of tuberculin skintest and the plasma PGE2 level.

로 외과요법이 시행되고있다.

1940년대에 스트렙토마이신의 출현과 함께 항결핵 화학요법이 시작된 이후 발병률은 감소되고 있지만<sup>12)</sup>, 장기치료에 따른 환자들의 비호응으로 내성균 출현에 의한 난치성 환자는 아직 많은 실정이다<sup>13,14)</sup>. 1990년 전국 결핵 실태 조사상 항결핵제 11제에 대한 결핵균의 내성률은 27.4%이고, 주치료 약제인 아이나(INH), 리팜핀(RMP), 에탐부톨(EMB), 피라지나미드(PZA), 스트렙토마이신(SM)에 대한 내성률은 26.5%이었다<sup>14)</sup>. 본병원 특성상 다제내성균을 가진 난치성 결핵 환자들을 많이 접하게 된다. 이들은 기존의 화학요법과 수술요법으로 치유가 불가능하며 INH만 복용하면서 새로운 치료법의 출현과 기존의 면역방어기전 회복만을 기대하고 있는 실정이다. 이러한 난치성 환자 발생을 방지하기 위해서는 현 화학요법의 호응도를 높여야 하는데 화학요법과 면역요법을 병행할 경우 화학요법 기간을 단축시켜 치료 호응도를 높일 수 있으며, 기존의 항결핵제로 치유가 안되는 난치성 결핵환자와 비결핵 항산균에 감염된 환자들의 치료에도 면역요법의 가능성이 제시되고 있다<sup>1,2,15)</sup>.

결핵에 대한 면역요법은 1890년 로버트 코흐가 결핵균의 발육을 저지시킬 수 있는 물질을 발견 했다고 한 것로부터 시작되었다. 순수 배양한 결핵균이나 old tuberculin(결핵균의 농축배양여액)을 주사하여 이른바 코흐현상으로 소수의 피부결핵이나 후두결핵 같은 표재성 병변에는 효과가 있었지만 폐결핵 환자에서는 대부분이 악화되어 사망하였다<sup>16,17)</sup>. 이는 결핵균이 단핵식세포와 T 림프구에서 종양괴사인자(Tumor necrosis factor, TNF) 방출을 많이 하게하고<sup>18~20)</sup>, 또한 모세혈관 조직에 대한 TNF의 독성을 민감하게 하여 TNF의 과도한 조직파괴를 유도하기 때문인 것으로 알려져 있다<sup>21)</sup>. 결핵에 대한 현대적인 면역요법은 1980년대 후반 Pozniak 등이 처음으로 인체에 시도하였는데, M. vaccae를 주사한 군과 위약을 사용한 대조군과 비교하여 면역치료제로서의 가능성을 시험하였다<sup>22)</sup>. 그후 Stanford 등<sup>23)</sup>이 항결핵 화학요법 개시 4주만에 M. vaccae를 주사하여 대조군과 비교한 결과 치료군이 대조군보다 투베르쿨린 피부검사 반응크기 감소, 체중 증가, 공동의 소실, 단순방사선 검사상 폐병변의 호전, 사

망률 감소, 조기 균음전화 등이 유의하게 차이가 났다고 한다. Bahr 등<sup>24)</sup>은 폐결핵 환자에게 주입하는 M. vaccae의 제재 및 용량의 차이에 따라 이들 항원에 대한 lymphocyte transformation 효과의 차이도 있다고 발표하였다. 결핵 감염시에는 세포면역의 전반적인 감퇴가 관찰되나 이것이 결핵의 원인인지 결과인지는 확실치 않으며 총림프구수와 T 림프구가 감소하며, 특히 말초 혈액내에서 조력 T 림프구가 감소되고 억제 T 림프구가 상대적으로 증가되어 조력 T 림프구와 억제 T 림프구 비율( $T_4/T_8$  ratio)이 감소한다고 한다<sup>25)</sup>.

Hopewell 등<sup>26)</sup>은 M. avium complex와 M. tuberculosis에 감염된 환자에서 T 림프구 수는 정상이지만 어떠한 요인에 의해서 T 림프구와 항원인식세포(Antigen-Presenting Cell)의 상호작용이 저하되어 있다고 한다. T 림프구의 기능저하는 PG E<sub>2</sub>의 negative feedback control mechanism이 일부분 차지하는 것으로 알려져 있으며<sup>10)</sup>, indomethacin으로 T 림프구의 기능저하를 개선하거나 정상으로 할 수 있는지를 M. avium에 감염된 환자에서 연구중에 있다고 한다<sup>26)</sup>. Carvalho 등<sup>8)</sup>은 인체 말초혈액내의 단핵세포와 대식세포에서 M. tuberculosis를 세포내 배양시 감마 인터페론만 사용하였을때 보다 indomethacin을 같이 추가하였을때 M. tuberculosis에 대한 단핵세포와 대식세포의 정균작용이 더 강하게 나타났다고 한다. Hodgkin씨 병 환자에서 억제 T 림프구를 빼고 림프구를 배양 시켰을때 PG E 생성이 저하되어, 림프구 기능저하가 PG E와 관련이 있는 것을 알수가 있었다고 한다<sup>10)</sup>. 수혈<sup>27)</sup>, canine distemper virus 감염<sup>28)</sup>과 외상<sup>29)</sup>시 나타나는 면역기능저하가 혈중 PG E<sub>2</sub> 증가와 관련이 있다는 보고가 있으며, 폐질환에서는 폐암 특히 편평상피암 환자의 기관지 폐포 세척액에서 다른 폐질환이나 정상 흡연자 보다 PG E<sub>2</sub>가 유의하게 높다는 보고도 있다<sup>30)</sup>. 이에 본 저자들은 난치성 결핵환자에 있어 혈장 PG E<sub>2</sub>가 증가되어 있는지를 초치료 환자와 비교하여 보았다. 그러나 저자들의 예상과는 달리 초치료 경증환자군 보다는 난치환자군에서 오히려 혈장 PG E<sub>2</sub>값이 낮았다.

투베르쿨린 피부검사 반응은 결핵균에 대한 숙주의 지연형 과민반응의 표현이며<sup>31)</sup>, 개체의 항결핵 면역성립 즉 세포성 면역능력의 총화로 보는 견해도 있다<sup>32)</sup>.

결핵의 면역 스펙트럼<sup>33)</sup>에 의하면 투베르쿨린 피부검사 반응상 강반응이 나타날수록 치료효과가 좋은 것으로 되어있다. 투베르쿨린 피부 검사의 경결크기와 혈장 PG E<sub>2</sub>값 간에 관련성에 대한 이번 조사결과는 예상과 달리 관련성이 없는 것으로 나왔는데, 혈장 PG E<sub>2</sub>값이 개체 면역을 전반적으로 나타내지 못하는 것으로 해석된다. 본 저자들의 당초 추측과 다르게 결과가 나왔기에 난치성 결핵환자들에 대하여 면역조절제로서 indomethacin 사용은 더 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**연구배경:** 결핵균의 제거에는 세포성 면역이 필요하며, Prostaglandin(PG) 특히 PG E<sub>2</sub>가 세포성 면역억제에 관여 한다고 알려져있다. Indomethacin은 체내에 증가된 PG E<sub>2</sub>를 억제시킨다고 한다. 이에 항결핵 화학요법으로 치유가 불가능한 난치 폐결핵 환자들에게 Indomethacin을 면역조절제로서의 적용 기초로 삼고자 투베르쿨린 피부 검사와 혈장 PG E<sub>2</sub>치를 측정 하였다.

**방법:** 객담 항산성 도말검사에 양성인 폐결핵 환자 48명을 대상으로 하여 결핵 치료 과거력(초치료와 난치), 흉부 정면 방사선사진(경증과 중증)과 투베르쿨린 피부검사(음성과 양성)로 6군으로 분류하였다. 이 6군 중 1군(2명; 경증, 투베르쿨린 피부검사 음성반응)을 제외하고 방사선 면역방법으로 혈장 PG E<sub>2</sub>치를 측정 하였다.

### 결과:

1) 초치료 환자의 혈장 PG E<sub>2</sub>치는 경증과 중증, 투베르쿨린 피부검사의 음성과 양성에 따른 유의한 차이는 없었다.

2) 난치 환자의 혈장 PG E<sub>2</sub>치는 투베르쿨린 피부검사의 음성과 양성에 따른 유의한 차이는 없었다.

3) 초치료 환자군과 난치 환자군의 혈장 PG E<sub>2</sub>치를 비교하였을때 난치 환자군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다.

4) 투베르쿨린 피부검사의 음성과 양성에 따른 혈장 PG E<sub>2</sub>치의 유의한 차이는 없었다.

5) 남자와 여자에 따른 혈장 PG E<sub>2</sub>치의 유의한 차이

는 없었다.

6) 10대, 20대, 30대, 40대에 따른 혈장 PG E<sub>2</sub>치의 유의한 차이는 없었다.

7) 투베르쿨린 피부 검사 경결의 크기와 혈장 PG E<sub>2</sub>치 간의 상관관계는 없었다.

**결론:** 이상의 결과로서 난치 환자들의 혈장 PG E<sub>2</sub>치가 저자들의 예상과는 달리 초치료 환자보다 높지 않았고 병소의 크기, 투베르쿨린 피부검사 경결의 크기와 혈장 PG E<sub>2</sub>치간 관련이 없었기에 난치 환자들에게 Indomethacin을 면역조절제로 적용하는것에 대한 더 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bahr GM, Stanford JL, Rook GAW, Rees RJW, Abdelnoor AM, Frayha GJ: Two potential improvements to BCG and their effect on skin test reactivity in the Lebanon. *Tubercle* **67**:205, 1986
- 2) Stanford JL: Immunotherapy for Mycobacterial Disease. In Ratledge C, Stanford JL, Grange JM(Eds) *The Biology of the Mycobacteria* Vol. 3. p567-596, London, Academic Press, 1989
- 3) Flesch IEA, Kaufmann SHE: Activation of Tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4 and tumor necrosis factor. *Infection and Immunity* **58**:2675, 1990
- 4) Denis M: Modulation of Mycobacterium avium growth in vivo by cytokines: involvement of tumor necrosis factor in resistance to atypical mycobacteria. *Clin-Exp-Immunol* **83**(3):466, 1991
- 5) Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, Norman AW: Gamma interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* **127**:596, 1985
- 6) Moreno C, Taverne J, Mehlert A, Bate CA, Brealey RJ, Meager A, Rook GAW, Playfair JHL: Lipoarabinomannan from mycobacterium

- tuberculosis induces the production of tumor necrosis factor from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol* **76**:240, 1989
- 7) Bermudez LEM, Young LS: Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not gamma interferon, is associated with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex. *J Immunol* **140**:3006, 1988
  - 8) Carvalho DE, Sousa JP, Rastogi N: Comparative ability of human monocytes and macrophages to control the intracellular growth of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*: effect of interferon-gamma and indomethacin. *FEMS-Microbiol-Immunol* **4**:329, 1992
  - 9) Schnyder J, Dewald B, Beggiolini M: Effects of cyclooxygenase inhibitors and prostaglandin E<sub>2</sub> on macrophage activation in vitro. *Prostaglandins* **22**:411, 1981
  - 10) Robertson RP: Chapter 70, Eicosanoids and human disease, Isselbacher(Ed.) *Harrison's principles of internal medicine*, 13th Ed., pp431-435, New York, McGraw-Hill, 1994
  - 11) World Health Organization: 2. Standardization of short-course chemotherapy. *Treatment of tuberculosis* p5, Geneva, 1993
  - 12) Harding SM, Bailey WC: Chapter 6, Chemotherapy of Tuberculosis, Schlo ssberg D(Ed.), *Tuberculosis* 3rd Ed., p69, New York, Springer-Verlag, 1994
  - 13) van der Werf TS, Dada GK, van der Mark TW: Patient compliance with tuberculosis treatment in Ghana: Factors influencing adherence to therapy in a rural service program. *Tubercle* **71**:247, 1990
  - 14) 보건사회부 · 대한결핵협회: 제 6차 전국결핵실태 조사 결과 pp29-30, 서울, 1990
  - 15) 권동원: 결핵의 면역요법. 결핵 및 호흡기질환 **39**: 209, 1992
  - 16) Anonymous: Professor Koch's remedy for tuberculosis. *British Medical Journal* **2**:1490, 1890
  - 17) Koch R: A further communication on a remedy for tuberculosis(trans- lated from the German). *British Medical Journal* **1**:125, 1981
  - 18) Rook GAW, Taverne J, Leveton C, Steele J: The role of gamma interferon, vitamin D3 metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* **62**:229, 1987
  - 19) Moreno C, Taverne J, Mehlert A, Bate CA, Brealey RJ, Meager A, Rook GAW, Playfair JHL: Lipoarabinomannan from *Mycobacterium tuberculosis* induces the production of tumor necrosis factor from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol* **76**:240, 1989
  - 20) Silva CL, Tincani I, Brandao-Filho SL, Faccioli LH: Mouse cachexia induced by trehalose dimycolate from *Nocardia asteroides*. *J Gen Microbiol* **134**:1629, 1988
  - 21) Rook GAW, Al Attiyah R: Cytokines and the Koch phenomenon. *Tubercle* **72**:13, 1991
  - 22) Pozniak A, Stanford JL, Johnson NMCI, Rook GAW: Preliminary studies of immunotherapy of tuberculosis in man. *Proceedings of the International Tuberculosis Congress*. Singapore 1986. *Bull Int Un Tub* **62**:39, 1987
  - 23) Stanford JL, Bahr GM, Byass P, Corrah T, Dowlati Y, Lucas S, Shaaban M, Torres P: A modern approach to the immunotherapy of tuberculosis. *Bull Int Un Tub* **65**:27, 1990
  - 24) Bahr GM, Shaaban MA, Gabriel M, et al: Improved immunotherapy for pulmonary tuberculosis with *Mycobacterium vaccae*. *Tubercle* **71**: 259, 1990
  - 25) 한성구, 한용철: 폐결핵. 한용철(Ed.) *임상호흡기학*, 중판, p177-178, 서울, 일조각, 1993
  - 26) Hopewell P, Bailey WC, Cohen M, Crawford J, Good RC: Improving treatment for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **134**:417, 1986
  - 27) Ross WB, Leaver HA, Yap PL, Raab GM, Su

- BH, Carter DC: Prostaglandin E<sub>2</sub> production by rat peritoneal macrophages: Role of cellular and humoral factors in vivo in transfusion-associated immunosuppression. *FEMS-Microbiol-Immunol* 2:321, 1990
- 28) Krokowka S, Ringler SS, Lewis M, Oslen RG, Axthelm MK: Immunosuppression by canine distemper virus: Modulation of in vitro immunoglobulin synthesis, interleukin release and prostaglandin E<sub>2</sub> production. *Vet-Immunol-Immunopathol* 15:181, 1987
- 29) Ozkan AN, Hoyt DB, Ninnemann JL, Mitchell MD: Trauma peptide-mediated prostaglandin E<sub>2</sub> biosynthesis: A potential mechanism for trauma-induced immunosuppression. *Immunol-Lett* 17:79, 1988
- 30) LeFever A, Funahashi A: Elevated prostaglandin E<sub>2</sub> levels in broncho-alveolar lavage fluid of patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 98:1397, 1990
- 31) Reichman KB: Tuberculin skin testing-the state of art. *Chest* 76:764, 1979
- 32) 이즈미 마가데루(泉 孝英): Chapter I-7, 투베르쿨린 알레르기, 김형목 편역. 제 1판, 고려의학, 1993
- 33) Lenzini L, Rottoli P, Rottoli L: The spectrum of human tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 27:230, 1977