

결핵균의 약제내성과 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능에 관한 연구*

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵연구소

박재석**, 김재열, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수

= Abstract =

Phagocytosis of Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis by Peripheral Blood Monocytes

Jae Seuk Park, M.D., Jae Yeal Kim, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D.,
Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D.

*Department of Internal Medicine and Tuberculosis Research Institute,
Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Phagocytosis is probably the first step for mycobacteria to be virulent in host because virulent strains are more readily phagocytosed by macrophage than attenuated strains. According to the traditional concept, multi-drug resistant strains have been regarded as less virulent. However, this concept has been challenged, since recent studies (reported) showed that the degree of virulence and drug-resistance is not related. The purpose of this study is to evaluate whether the phagocytic activity of M.tuberculosis by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) is different according to drug-resistance or host factor. To evaluate this, we estimated the difference of phagocytic activity of drug-resistant and drug-sensitive M.tuberculosis and also estimated the phagocytic activity of PBMC from intractable tuberculosis patients and healthy controls.

Methods : PBMC from ten intractable tuberculosis patients and twelve healthy control, and three different strains of heat-killed M.tuberculosis, ie, ADS (all drug sensitive), MDR (multi-drug resistant), and ADR (all drug resistant) were used. After incubation of various strains of M.tuberculosis with PBMC, the phagocytic activity was evaluated by estimating proportion of PBMC which have phagocytosed M.tuberculosis.

Results : Drug-resistant strains of M.tuberculosis were phagocytosed easily than drug sensitive strains (Percentage of PBMC phagocytosed M.tuberculosis in healthy control : ADS : $32.3 \pm 2.9\%$, ADR : $49.6 \pm 3.4\%$, $p = 0.0022$, Percentage of PBMC phagocytosed M.tuberculosis in intractable tuberculosis patients : ADS : 34.9

*본 연구는 1995년도 보건 의료 기술 연구 개발 사업의 지원에 의하여 이루어진 것임

**현주소는 단국대학교 의과대학 내과학교실

$\pm 3.6\%$, ADR : $50.7 \pm 4.5\%$, $p = 0.0069$). However, there was no difference in phagocytic activity of PBMC from healthy control and intractable tuberculosis patients.

Conclusion : Drug-resistant strains of *M.tuberculosis* were phagocytosed easily than drug sensitive strains and host factors does not seem to influence the phagocytosis of *M.tuberculosis*.

Key words : Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*, Intractable tuberculosis patient, Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis*

서 론

강력한 항결핵 약제의 출현과, 적극적인 결핵관리로 우리나라 결핵의 유병률은 현저히 감소되었으나¹⁾, 적절한 약물치료에도 불구하고 균음전에 실패한 환자들을 임상에서 종종 경험하게 되며, 이들에서 분리된 결핵균은 대부분 다제내성 (multi-drug resistance) 을 보이므로 이들 환자의 치료가 의학계의 큰 문제로 대두되고 있다. 항결핵 치료의 조기중단과 불규칙한 치료가 결핵치료 실패의 가장 큰 원인으로 알려져 왔으나^{2,3)}, 최근에는 후천적인 약제내성⁴⁾ 뿐 아니라 면역기능의 저하^{5,6)} 등 환자가 결핵균에 대하여 얼마나 취약한가 하는 숙주요인 (host factor) 또한 중요한 역할을 하는 것으로 알려져있다.

결핵균은 감염 초기에 단핵식세포에 의해 탐식되는데, 결핵균의 표면에 활성화된 보체 (complement 3) 가 부착되고 보체가 단핵식세포의 보체수용체 (complement receptor type 1 and 2) 와 결합하여 결핵균이 탐식되는데 Schlesinger 등은⁷⁾ 독성결핵균주인 Erdman, H37Rv가 약독화결핵균주 (attenuated strain) 인 H37Ra보다 단핵식세포에 탐식이 더 잘되며 이러한 차이는 독성 결핵균주가 약독화 결핵균주와는 달리 보체수용체를 이용한 주기전 (main mechanism) 이외에 만노스수용체 (mannose receptor) 를 통해서도 탐식되기 때문인 것을 관찰하고 결핵균의 입장에서 보면 단핵식세포에 탐식되는 것이 결핵균의 생존 및 증식에 유리할 것이라는 의견을 제시하였다.

약제내성 결핵균이 독성이 약하다고 일반적으로 인식되어 왔으나⁸⁾ 최근들어 약제내성의 정도와 결핵균

의 독성과 상관관계가 없다는 의견이 제시되고 있다⁹⁾. 그리고 난치성 결핵환자에서 분리한 결핵균은 대부분 다제내성을 보이며 감수성약제로도 치료가 잘안되는 경우가 많으므로 난치성 결핵에 있어서 치료가 잘 안 되는 것이 과연 약제내성 뿐 아니라 숙주의 방어기전의 장애 및 결핵균의 독성등이 관여하지 않을까 하는 의문이 제기된다.

이에 저자들은 이러한 의문에 대답하기 위한 첫번째 단계로 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능에 있어서 결핵균의 약제내성 정도에 따른 차이가 있는지 그리고 정상인과 난치성 결핵환자에서 분리한 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능에 차이가 있는지 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1) 난치성 결핵환자 (intractable tuberculosis patients)

1995년 6월부터 8월까지 서울대학교병원 내과에 입원하였거나 외래에서 치료중인 폐결핵환자중에서 꾸준한 약물치료에도 불구하고 균음전에 실패한 환자들로써 당뇨병, 악성종양, 부신피질호르몬을 포함한 면역억제치료 (immunosuppressive therapy) 를 받고있는 환자등 면역억제의 증거가 없는 10명을 대상으로 하였다. 이들의 평균연령은 38세였으며 남자가 7명, 여자가 3명이었고 폐결핵의 평균 이환기간은 9.5년이었다. 이들에서 분리한 결핵균은 모두에서 1차약제인

Table 1. Characteristics of intractable tuberculosis patients

No	Age/Sex	Duration of ds(yr)	Resistant drugs(No)
1	49/M	20	H, R, E, Z, KM, EVM, PTH, CS, OFX(9)
2	54/M	35	H, R, E, Z(4)
3	37/M	4	H, R, E, Z, KM, CS, PAS(7)
4	44/F	6	H, R, E, Z, KM, EVM, PTH, OFX(8)
5	20/F	4	H, R, E, Z, KM, SM, PTH(7)
6	40/M	13	H, R, E, Z, KM, PTH, PAS(7)
7	28/M	2	H, R, E, Z KM, PTH, OFX(7)
8	32/F	16	H, R, E, Z(4)
9	39/M	20	H, R, E, Z, KM, PTH, CS, PAS(8)
10	29/M	5	H, R, E, S, SM(5)

Note : H : Isoniazid, R : Rifampicin, E : Ethambutol, Z : Pyrazinamide, SM : Streptomycin
 KM : Kanamycin, EVM : Enviomycin, PTH : Prothionamide, CS : Cycloserine, PAS :
 Para-aminosalicylic acid, OFX : Ofloxacin

Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide 모두에 내성을 보였으며 평균 내성약제의 숫자는 6.6 이었다(Table 1).

2) 정상 대조군

호흡기 증상이 없으며, 자신과 직계가족에서 결핵의 과거력이 없는 12명의 정상인으로 하였다. 정상대조군의 연령분포는 24세로부터 62세까지로 평균연령은 31.5세였으며 남자가 8명, 여자가 4명이었다.

3) 결핵균

결핵연구원에 감수성검사를 위해 의뢰된 결핵균 중에서, 결핵연구원에서 약제감수성검사로 실시하고 있는 11종의 약제 중에서(Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide, Streptomycin, Kanamycin, Enviomycin, Prothionamide, Cycloserine, Para-aminosalicylic acid, Ofloxacin) 모든약제에 감수성인 결핵균, 최소한 Isoniazid와 Rifampicin을 포함하는 일부 약제(Isoniazid, Rif-

ampicin, Ethambutol, Pyrazinamide, Kanamycin, Prothionamide, Para-aminosalicylic acid, Ofloxacin)에 내성인 결핵균, 모든 약제에 내성인 결핵균을 각각 얻었다.

2. 방법

1) 말초혈액단핵구의 분리

Heparin으로 처리된 주사기로 채취한 정맥혈을 1:1의 비율로 생리식염수와 섞어서 Histopaque-1077 (Sigma Chemical)용액위에 조심스럽게 층침시킨 후, 400g로 30분간 원심분리하여 혈청층(serum layer)를 분리하여 보관하고(자가혈청: autologous serum), Pasteur pipette을 이용하여 단핵세포층(mononuclear cell layer)를 분리하여 2mM L-glutamine, penicillin G(100U/ml), streptomycin(100ug/ml)이 첨가되어있는 RPMI 1640(Gibco)으로 세척한 후 일부를 취해 0.2% Trypan blue로 염색하여 hemocytometer로 viability test와 단핵구의 농도를 계산하여 단핵구 부유액의 세포농도가 2×10^6

/ml이 되도록 RPMI 1640으로 희석하여 35mm 플라ستيك 배양접시에 250ul씩 점적하고 36°C, 5% CO₂ incubator에서 2시간 배양하여 단핵구를 배양접시에 부착시킨 후 RPMI 1640으로 3번 세척하여 상층액과 비흡착세포들을 제거하여 단핵세포만을 분리하였다. 이렇게 분리한 단핵세포층을 ANAE(alpha naphthyl acetate esterase) 염색¹⁰⁾을 하였을 때 95% 이상이 단핵구(monocyte)임을 알 수 있었다.

2) 결핵균 처리

Ogawa 배지에서 21일간 계대배양한 결핵균 집락(colony)을 따서 glass beads과 Tween-80이 들어 있는 병에 모으고 vortexing하여 덩어리진 균들을 분리시키고, 70°C에서 1시간동안 가열하여 결핵균을 모두 사멸시킨 후 McFarland 혼탁계(nephelometer)로 측정된 균의 농도가 3 × 10⁸/ml이 되도록 생리식염수로 희석하였다¹¹⁾.

3) 말초혈액단핵구에 의한 결핵균의 탐식

실험조건에 따른 결핵균의 농도에 맞게 결핵균부유액과 RPMI 1640, 10% 자가혈청을 섞어서 새로운 결핵균 부유액을 만들어¹²⁾ 단핵구가 부착된 배양접시에 첨가하여 36°C, 5% CO₂ incubator에서 30분, 1시간, 2시간, 24시간동안 배양하면서 단핵구에 결핵균을 탐식시킨 후, RPMI 1640으로 3회 세척하여 탐식되지 않은 결핵균을 제거하고, 95% 에탄올로 30분간 고정한 후, modified AFB staining(Kinyon method)¹³⁾로 결핵균과 단핵구를 염색한 후 결핵균을 탐식한 단핵구의 숫자를 세었다.

3. 통계 처리

통계처리는 약제내성 정도에 따른 결핵균의 탐식능의 비교는 Wilcoxon signed rank test로 하였고, 난치성 결핵환자와 정상인의 단핵구 사이의 결핵균 탐식능

의 비교는 Mann-Whitney test로 하였다.

결 과

1. 배양기간에 따른 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능의 차이

2명의 정상인에서 분리한 말초혈액단핵구를 부착한 배양접시에 단핵구 대 결핵균의 비율을 1:30이 되도록

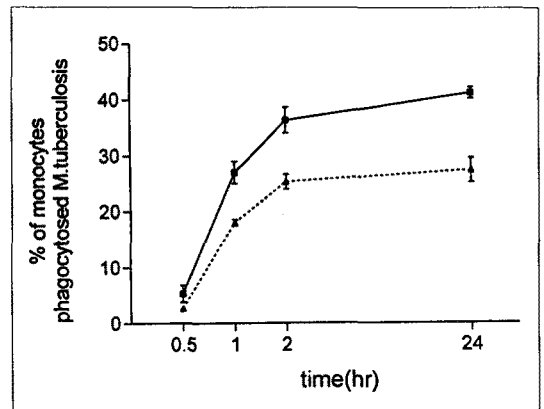


Fig. 1. Phagocytosis of *M. tuberculosis* by monocytes at different time of incubation in two normal control (Data are mean ± SD, n = 3)

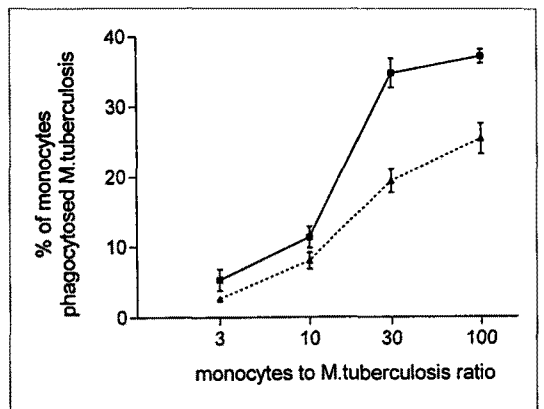


Fig. 2. Phagocytosis of *M. tuberculosis* by monocytes at different concentration of *M. tuberculosis* in two normal control (Data are mean ± SD, n = 3)

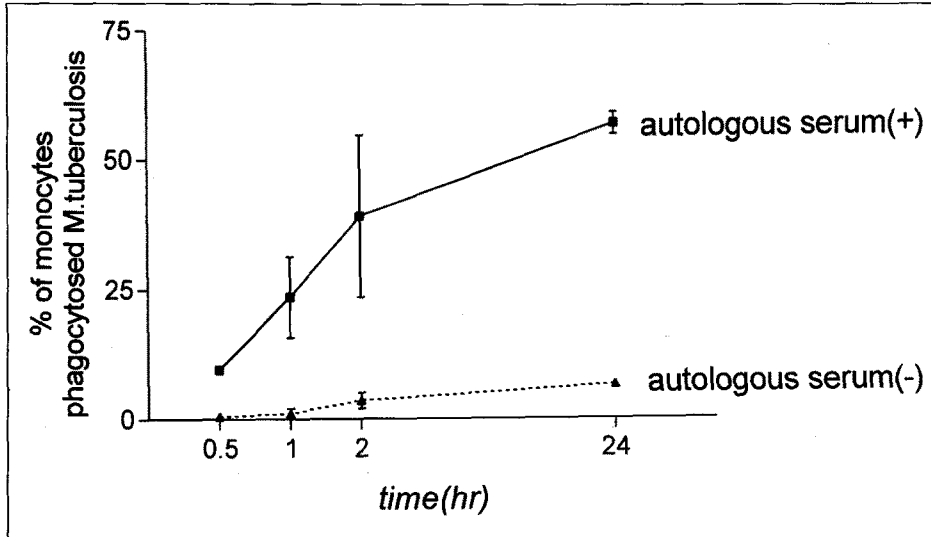


Fig. 3. Effect of autologous serum on phagocytosis of M.tuberculosis by monocytes in normal control(Data are mean \pm SD, n = 3)

록 모든약제감수성 결핵균 부유액을 첨가하여 30분, 1시간, 2시간, 24시간동안 배양하였을 때 결핵균을 탐식한 단핵구는 배양기간이 길수록 증가하는 양상을 보이며, 2시간에 고원부(plateau)를 형성하였다(Fig. 1).

2. 결핵균의 농도에 따른 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능의 차이

2명의 정상인에서 분리한 말초혈액단핵구에 단핵구 대 결핵균의 비율을 1:3, 1:10, 1:30, 1:100이 되도록 결핵균 부유액을 첨가하여 2시간 배양하였을 때 결핵균을 탐식한 단핵구는 결핵균의 농도가 높을수록 증가하는 양상을 보이며, 단핵구 대 결핵균의 비율이 1:30에서 고원부를 형성하였다(Fig. 2).

3. 자가혈청 유무에 따른 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능의 차이

단핵구 대 결핵균의 비율을 1:30이 되도록 한 쪽에는 10% 자가혈청을 첨가한 배양액으로 다른 쪽은 자

가혈청이 없는 배양액으로 결핵균 부유액을 만들어 정상인과 난치성 결핵환자 2명에서 분리한 말초혈액단핵구 배양액에 첨가하여 30분, 1시간, 2시간, 24시간배양하였을 때 정상인과 난치성 결핵환자에서 분리한 단핵구 모두에서 자가혈청을 첨가하였을 경우에 자가혈청을 첨가하지 않은 경우보다 단핵구의 결핵균 탐식율이 증가하였다(Fig. 3).

4. 약제내성 정도에 따른 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능의 차이와 난치성 결핵환자와 정상대조군에서 분리한 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식능의 차이

10명의 난치성 결핵환자와 12명의 정상인에서 분리한 말초혈액단핵구에 단핵구 대 결핵균의 비율을 1:30이 되도록 모든 약제감수성균, 일부 약제내성균, 모든약제 내성균부유액을 각각 첨가하여 2시간 배양하였을 때 정상인의 단핵구의 결핵균 탐식율은 모든약제감수성균이 $32.2 \pm 2.9\%$, 일부약제내성균이 $46.0 \pm 4.1\%$, 모든약제내성균이 $49.6 \pm 3.4\%$ 였으며, 난치성 결핵환자의 단핵구의 결핵균 탐식율은 모든약제감수성균이 $34.9 \pm 3.6\%$, 일부약제내성균이 $48.9 \pm 4.8\%$,

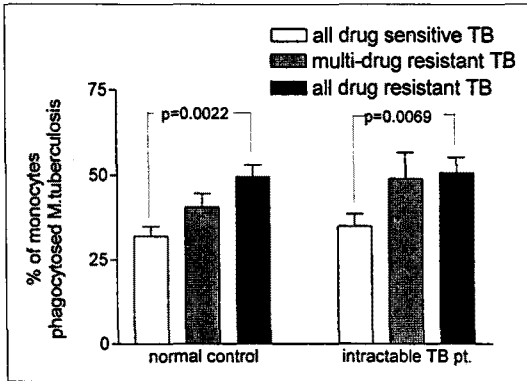


Fig. 4. Effect of phagocytosis of *M.tuberculosis* by monocytes according to degree of drug-resistance(Data are mean \pm SE)

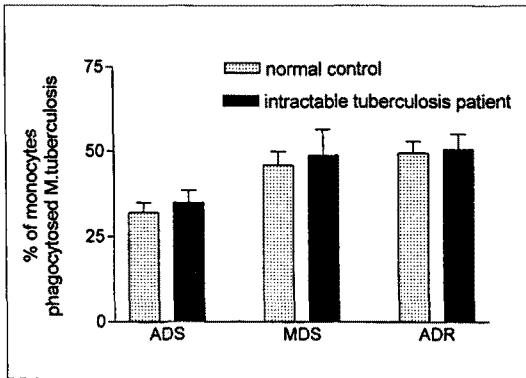


Fig. 5. Difference of phagocytosis of *M.tuberculosis* by monocytes between normal control (n = 12) and intractable tuberculosis patients(n = 10)(Data are mean \pm SE)

모든약제내성균이 $50.7 \pm 4.5\%$ 로 (Fig. 4) 정상 대조군과 난치성 결핵환자군에서 분리한 말초혈액단핵구 모두에서 결핵균의 탐식율은 약제내성균이 약제 감수성균에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다(정상 대조군 : 모든약제감수성균과 일부약제내성균사이의 $p = 0.0047$, 모든약제감수성균과 모든약제내성균사이의 $p = 0.002$, 난치성 결핵환자군 : 모든약제감수성균과 일부약제내성균사이의 $p = 0.0109$, 모든약제 감수성균과 모든약제내성균사이의 $p = 0.0069$). 난치성 결핵환자와 정상인에서 분리한 말초혈액단핵구

사이에 결핵균 탐식율에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

고찰

결핵 감염에 있어서 결핵균의 독성과 숙주의 면역학적 방어기전의 차이에 따라 결핵으로 진행하거나 결핵균이 억제되어 치유된다. 그러나 결핵 감염 초기에 일어나는 단핵식세포에 의한 결핵균의 탐식 기전과 이 기전의 차이가 결핵균의 독성 또는 숙주의 감수성과 어떤 관련이 있는지는 잘 알려져 있지 않다. 단핵식세포가 결핵균을 탐식하는 기전에 있어 보체가 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있으나⁷⁾, 보체의 주 공급원인 혈청이 없을 경우 혈청이 있는 경우보다 미약하지만 어느 정도 탐식되는데 이것은 결핵균 표면에 존재하는 리간드(native ligand)가 직접 단핵식세포의 보체수용체와 결합하기도 하고, 단핵식세포에서 직접 보체를 분비하여 결핵균을 탐식하기 때문이다¹⁴⁾. 본 연구에서는 70°C에서의 한 시간 동안 가열하여 죽은 결핵균을 말초혈액단핵구가 탐식하는 양상을 관찰하였는데, 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식율은 자가혈청이 있을 경우, 자가혈청이 없는 경우보다 현저하게 증가되는 것을 볼수 있었다(Fig. 3). 이러한 양상은 살아있는 결핵균을 이용한 다른 연구결과들과 일치하였으므로^{7,12,15)} 70°C에서의 한 시간 동안 가열하여 죽은 결핵균도 살아있는 결핵균과 같은 기전으로 단핵식세포에 탐식될 것으로 추정할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 죽은 균의 탐식 양상(trend)만을 관찰하였으므로 결핵균의 생사여부에 따른 탐식의 차이를 없음을 확인하기 위해서는 살아있는 균과 죽은 균의 탐식 과정을 동시에 비교해보는 실험이 필요할 것으로 사료된다.

결핵균은 염색체상의 돌연변이로 항결핵약제에 대해 내성을 가지게되는데¹⁶⁾, 이러한 돌연변이(resistant mutation)는 결핵균이 증식하는 가운데 무작위로(randomly)일어난다. 본 연구의 대상환자인 난치성 결핵환자들의 경우 평균 이환기간이 9.5년이었

으며, 이들에게서 분리한 결핵균이 평균 6.6가지 약제에 내성을 보인 것을 보아(Table 1), 임상에서 분리한 다제내성 결핵균은 오랜 감염기간 동안에 돌연변이에 의한 약제내성을 획득하였을 것으로 추정할 수 있을 것이다. 그리고 결핵균이 숙주내에서 오랜기간동안 생존하기 위해서는 약제내성 뿐 아니라 숙주의 살균작용을 피해가는 능력을 동시에 획득하였다고 추정할 수 있으므로 다제내성 결핵균이 감수성균에 비하여 단핵식세포에 탐식이 더 잘 된다면 단핵식세포에 탐식되는 것이 결핵균의 생존에 더 유리할 것이라고 가정할 수 있을 것이다. 그리고 본 연구에서 약제내성균이 감수성균에 비하여 유의하게 단핵식세포에 탐식이 더 잘 되는 것을 관찰할 수 있었는데(Fig. 4) 이 결과는 약제내성균이 감수성균에 비해 독성이 더 강하다고 가정한다면 단핵식세포에 쉽게 탐식되는 것이 결핵균의 생존에 더 유리하다는 Schlesinger 등⁷⁾의 의견을 지지하는 또 하나의 증거가 될 수 있을 것이다. 그러나 약제내성균이 어떤 기전으로 감수성균보다 탐식이 더 잘 되는지 그리고 쉽게 단핵식세포에 탐식되는 균이 과연 독성이 강한 균인지에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 후천성 면역결핍증후군(AIDS) 환자나 면역억제제를 받고 있는 환자등 면역억제 환자에서 결핵의 발병율이 높은 것은 잘 알려져있다¹⁷⁾, 그러나 뚜렷한 면역기능의 저하가 없는 결핵환자 중에서도 충분한 항결핵치료에도 균 음전에 실패하는 경우를 임상에서 종종 경험하게 되므로 후천적 원인 뿐 아니라 선천적으로 결핵에 저항력이 저하되어 있는 사람이 있을 것이라는 주장이 많이 제기되어왔다¹⁸⁾. 본 연구에서는 특별한 면역억제상태가 아님에도 불구하고 결핵치료에 실패한 난치성 결핵환자들의 말초혈액단핵구가 정상인의 말초혈액단핵구와 비교해 결핵균의 탐식에 차이가 있는지 보고자 하였지만 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 5). 그러므로 난치성 결핵환자의 치료실패의 원인중의 하나로 선천적으로 결핵균에 대한 숙주의 방어기전의 장애가 있다면 그것은 아마도 단핵식세포에 탐식된 뒤의 결핵균 살균기전에 장애가 있을 것으로 생각된다. 특히 IFN- γ 는 T-임파구

에서 분비되어 결핵감염에 대한 숙주의 세포매개성 면역반응에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 최근의 한 연구에 의하면¹⁹⁾ 일부의 난치성 결핵환자의 IFN- γ 수용체(IFN- γ receptor 1) 유전자에 점 돌연변이(point mutation)가 있으며 이로 인해 IFN- γ 수용체의 기능적 장애가 있는 것이 밝혀졌다. 그러므로 난치성 결핵환자에 있어서 IFN- γ 를 중심으로한 세포매개성 면역기능의 장애가 중요한 역할을 할 것으로 생각되며 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

결핵균은 세포내 병원균(intracellular pathogen)으로 감염초기에 단핵식세포(mononuclear phagocytes)에 탐식되는데, 독성(virulent) 결핵균주(Erdman, H37Rv)가 약독화(attenuated) 균주(H37Ra)보다 탐식이 더 잘 되며, 이러한 현상으로부터 결핵균의 입장에서 보면 단핵식세포에 탐식이 잘 되는 것이 생존 및 증식에 유리할 것이라는 의견이 제시되어 왔다⁷⁾. 그리고 난치성 결핵환자에서 분리한 결핵균은 임상적으로 독성이 강하며 대부분에서 다제내성을 보이므로, 약제내성 결핵균이 감수성균에 비해 독성이 강하다는 가정하에 약제내성 결핵균이 감수성균에 비해 단핵식세포에 탐식이 더 잘 되는지, 그리고 난치성 결핵환자에서 분리한 단핵식세포가 정상인에 비해 결핵균을 더 잘 탐식하는지 알아보려고 하였다.

방 법 :

약제내성의 정도에 따라 모든약제에 감수성인 결핵균, Isoniazid와 Rifampicin을 포함한 일부 약제에 내성인 결핵균, 모든 약제에 내성인 결핵균을 각각 70°C에서 1시간 가열하여 사멸시킨 뒤 부유액을 만들어 10명의 난치성 결핵환자와 12명의 정상인에서 분리한 말초혈액단핵구 배양액에 첨가하여 탐식시킨 뒤 단핵구의 결핵균을 탐식율을 관찰하였다.

결 과 :

약제내성 결핵균이 감수성균에 비하여 말초혈액단핵구에 탐식이 더 잘되었으며(정상 대조군에서 분리한 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식율: 모든약제 감수성균: $32.3 \pm 2.9\%$, 모든약제 내성균: $49.6 \pm 3.4\%$, $p = 0.0022$, 난치성 결핵환자군에서 분리한 말초혈액단핵구의 결핵균 탐식율: 모든약제 감수성균: $34.9 \pm 3.6\%$, 모든약제 내성균: $50.7 \pm 4.5\%$, $p = 0.0069$), 난치성 결핵환자와 정상인에서 분리한 말초혈액단핵구 사이의 결핵균의 탐식능에는 차이가 없었다.

결 론 :

약제 내성균이 감수성균보다 단핵식세포에 탐식이 더 잘 되며, 숙주 요인은 결핵균의 탐식의 차이에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. 보건사회부, 대한결핵협회: 제 6차 전국결핵실태조사 결과. p36, 서울, 보건사회부.대한결핵협회 1990
2. 오승준, 윤기현, 유지홍: 재치료 폐결핵환자의 임상적 세균학적 특성. 결핵 및 호흡기질환. **42**: 19, 1995
3. Taklu B: Reasons for failure in treatment of pulmonary tuberculosis in Ethiopians. *Tubercle*. **65**: 17, 1984
4. 임영재, 송주영, 정재만: 재치료실패 폐결핵환자의 임상 양태. 결핵 및 호흡기질환 **40**: 404, 1993
5. Ellner JJ: Tuberculosis in the times of AIDS. The facts and message(editorial). *Chest* **98**: 1051, 1990
6. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ: Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* **117**: 257, 1992
7. Schlesinger LS: Macrophage phagocytosis of virulent but not attenuated strains of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by mannose receptors in addition to complement receptors. *J Immunol* **150**: 2920, 1993
8. Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL: A comparison of virulence in guinea pigs of south India and British tubercle bacilli, *Tubercle* **41**: 1, 1960
9. Diane JO, Michael GS, Sonnenberg SA: Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect Immunology* **63**: 741, 1995
10. Yam LT, Li CY, Crosby WH: Cytochemical identification of monocytes and granulocytes. *Am J Clin Pathol* **55**: 283, 1971
11. Nancy HSU, Lowell SY, Luiz EB: Response to stimulation with recombinant cytokines and synthesis of cytokines by murine intestinal macrophages infected with the *Mycobacteria avium* complex. *Infect and Immunity* **63**: 528, 1995
12. Schlesinger LS, Bellinger-Kawahara CG, Payne NR, Horwitz MA: Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3. *J Immunol* **144**: 2771, 1990
13. Christina SH, Takahiro Y, Lynn A: Enhancement of intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes by transforming growth factor- β 1. *J Infect Dis* **170**: 1229, 1994
14. Ezekowitz RA, Sim RB, Hill M: Local opsonization by secreted macrophage complement components: role of receptors for complement in uptake of zymosan. *J Exp Med*. 1983, **159**: 2441
15. Payne NR, Horwitz MA: Phagocytosis of *Legionella pneumophila* is mediated by human monocyte complement receptors. *J Exp Med* **166**: 1377, 1987
16. David AR, Sheldon LM: Molecular mechanisms

- of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. *Infect Immunity* **63**: 1427, 1995
17. Neightingale SD, Byrd LT, Southern PM : Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteria in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* **165**: 1082, 1992
18. Tetsuya T, Chisato U, Izuo T : Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis. *Inf Immunity* **58**: 3286, 1990
19. Newport MJ, Huxley CM, Huston S : A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *NEJM* **335**: 1941, 1996