

□ 원 저 □

악성 흉수, 결핵성 흉수 및 부폐렴 삼출액과 농흉에서
Interferon-gamma, Interleukin-2 Receptor, Interleukin-6,
Interleukin-10 농도의 비교

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김명훈, 김승준, 박용근, 김석찬, 이숙영, 김영균,
김관형, 문화식, 송정섭, 박성학

= Abstract =

The Levels of Interferon-gamma, Interleukin-2 Receptor, Interleukin-6 and Interleukin-10 in the Patients with Malignant Pleural Effusion, Tuberculosis Effusion, Parapneumonic Effusion, and Lung Emphysema?

Myung Hoon Kim, M.D., Seung Joon Kim, M.D., Yong Keun Park, M.D.,
Seok Chan Kim, M.D., Sook Young Lee, M.D., Young Kyoon Kim, M.D.,
Kwan Hyoung Kim, M.D., Hwa Sik Moon, M.D.,
Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Cytokines are chemical mediators that control and modulate many inflammatory processes. They work in different fashions in a variety of diseases. Discriminating between malignant effusion, tuberculous effusion, and parapneumonic effusion are crucial from the clinical view-point in Korea. In the current study, interferon-gamma (IFN- γ), soluble interleukin-2 receptor (IL-2R), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) were measured for this purpose.

Methods : Pleural fluids from patients with malignant disease, tuberculosis, parapneumonic effusion and lung emphysema were collected and gauged using commercial ELISA kits.

Address for correspondence :

Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea
505, Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul 137-701, Korea

Phone : 02-590-1114 Fax : 02-599-3589 E-mail : cmcpsh@cmc.cuk.ac.kr

Results : 34 patients were enrolled in this study. Among these 15 cases were malignant effusions, 12 were tuberculosis pleurisy and 7 were parapneumonic effusion and lung empyema. The levels of cytokines measured in this study were as follows, in order of frequency, malignant effusion, tuberculous effusion, parapneumonic effusion and lung empyema. The levels of INF- γ were higher in tuberculous effusion than in malignant or parapneumonic effusion (295.5 ± 585.5 vs. 16.7 ± 50 vs. 10.0 ± 0 pg/ml, $p > 0.05$). The levels of IL-2R were higher in tuberculous effusion than in malignant or parapneumonic effusion (7423.5 ± 3752.8 vs. 3247.4 ± 1713.3 vs. 3790.2 ± 3201.1 pg/ml, $p < 0.05$). No significant differences were found in the levels of IL-6 between the groups (600 ± 12.8 pg/ml in malignant effusion, 556.4 ± 161.7 pg/ml in tuberculous effusion, 514.4 ± 224.8 pg/ml in parapneumonic effusion). IL-10 levels were higher in parapneumonic effusion than in malignant or tuberculous effusions (98.4 ± 141.7 vs. 28.2 ± 55.5 vs. 11.3 ± 11.7 pg/ml, $p < 0.05$).

Conclusion : These results suggest that the measurement of IL-2R levels in pleural fluids may be a useful means of differentiating between tuberculous effusion and pleural effusions of other origins, and that the measurement of IL-10 levels in pleural fluids may be useful to differentiate between parapneumonic effusion and pleural effusions of other origins. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 568-575)

Key words : Malignant effusion, Tuberculosis pleurisy, Parapneumonic effusion, INF- γ , IL-2R, IL-6 and IL-10.

서 론

흉막 삼출액을 보일 수 있는 질환은 매우 다양하지만 그 중에서 결핵성 삼출액과 악성 삼출액의 감별은 임상적으로 중요한 의미가 있어 여러 가지 방법이 이용되어 왔다. 그 중에서 특히 cytokine은 polypeptide로 구성된 염증 매개 물질의 일종으로 여러 가지 폐 질환에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 그것이 주로 생성되고 분비되는 세포, 생물학적 기능 및 화학 구조에 의하여 여러 가지로 세분된다¹.

그 중에서 INF- γ 는 항 바이러스 효과 외에도 많은 면역학적인 기능이 알려져 있는데, B 세포에서 생성하는 여러 가지 항체에 영향을 주며, 세포 내 기생체에 대한 대식세포의 살상 능력을 증가시킨다^{2,3}. 한편 IL-2는 주로 림프구에서 생성되면서 림프구 성장에 관여하는 것으로 알려져 있는데, 이 IL-2가 생물학적인 활동을 하려면 세포 내 수용체인 interleukin-2 receptor (IL-2R)와 우선 결합하여야 한다. 이 IL-

2R는 구성상 alpha, beta, gamma의 세 개의 chain으로 이루어져 있다. 수용성(soluble) IL-2R은 혈청 내에서 세포 증가와 연관성이 있고, T세포와 B세포와의 관련성도 보고되어 있다. 그리고 IL-6는 면역 세포에서 주로 생성되는데 급성 염증 반응에 관여하는 것으로 알려져 있고, 악성 질환에서는 체중감소, 활력지수, 생존과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁴. 또한 IL-10은 TH2 세포의 생성물로, TH1 세포에 의해 생성되는 cytokine을 억제함으로써, 염증 반응을 조절하는 인자로 알려져 있다.

결핵성 흉수와 악성 흉수를 감별하는 cytokine에 대한 이전의 연구는 혈청이 주로 이용되었고, 일부에서 흉수를 대상으로 하였지만 IL-6, IL-10이 포함된 연구는 많지 않았다. 따라서 저자들은 여러 가지 원인에 의해 발생하는 흉수에서 결핵성 흉수와 악성 흉수, 그리고 이 두 가지를 제외한 흉막 삼출액에서 INF- γ , IL-2R, IL-6, IL-10 농도를 측정하여 그 임상적 의의를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 3월부터 1999년 11월 까지 가톨릭 대학교 강남 성모 병원에 내원하여 흉부 X-선 사진에서 흉수가 확인되어 흉막 천자를 하거나, 흉부 초음파 검사로 흉막 천자로 삼출액이 확인되었던 환자를 대상으로 하였다. 흉수가 확인된 환자에서 시험 천자 후, 흉수 내의 단백질이 혈청 단백질의 50% 이상이거나, 흉수 내 Lactate Dehydrogenase (LDH)가 혈청 LDH의 60% 이상이거나, LDH가 정상치의 2/3이상인 되는 조건 중 하나라도 만족하면 삼출액으로 판명하였고, 세포진 검사에서 악성세포가 증명되거나, 조직 검사에서 악성 세포가 증명되면 악성 흉수로, 흉막 조직 검사에서 육아종이 보이거나, 객담 검사에서 항산성균 양성이 나타나면, 결핵성 흉수로 판명하였다. 악성 흉수와 결핵성 삼출액을 보인 경우를 제외하고, 폐렴 병변이 방사선 검사에서 확인되고, 임상소견이 폐렴에 부합된 경우는 부폐렴 삼출액으로, 농이 확인되거나, 흉수의 pH가 7.2이하인 경우는 농흉으로 구분하였다.

2. 검체 수거

흉막 천자를 시행하거나 흉강내 삼관한 도관을 통해, 삼출액 20 ml를 수거하여, 3000×g에서 10분간 원심 분리하여, 침전물은 버리고 상층액만 분리하여 실험 용액 20도에서 측정 전까지 보관하였다.

3. Cytokine 측정

검사를 위하여 냉동된 검체를 상온에서 해동 시킨 후, 상품화된 ELISA kit (INF- γ , IL-2R, IL-6, IL-10; Quantikine, R&D System, Minneapolis, USA)를 이용하여 제품회사에서 제공하는 manual에 따라 측정하였다.

Table 1. Characteristics of patients

No.	Age	Sex	Diagnosis
1	26	m	TBc pleurisy
2	76	f	Malig lymphoma
3	59	m	TBc pleurisy
4	54	f	TBc pleurisy
5	57	m	para effusion
6	72	f	para effusion
7	23	f	lung cancer
8	52	m	lung empyema
9	59	m	lung cancer
10	71	m	lung cancer
11	57	f	TBc pleurisy
12	72	f	TBc pleurisy
13	78	m	lung empyema
14	83	m	lung cancer
15	72	f	Cervix cancer
16	48	m	lung cancer
17	59	m	lung cancer
18	60	m	lung empyema
19	47	f	lung cancer
20	59	m	lung cancer
21	81	f	lung cancer
22	30	f	TBc pleurisy
23	56	m	lung cancer
24	37	m	TBc pleurisy
25	24	m	TBc pleurisy
26	28	f	para effusion
27	47	m	TBc pleurisy
28	75	m	lung cancer
29	47	m	lung cancer
30	61	f	breast cancer
31	85	m	TBc pleurisy
32	46	f	TBc pleurisy
33	60	m	lung empyema
34	78	m	TBc pleurisy

In total 34 patients were enrolled. The male : female ratio was 22 : 12. Malignant effusion was most common followed by tuberculosis pleurisy, empyema and parapneumonic effusion. (TBc pleurisy ; tuberculosis pleurisy, para effusion ; parapneumonic effusion, Malig lymphoma ; malignant lymphoma)

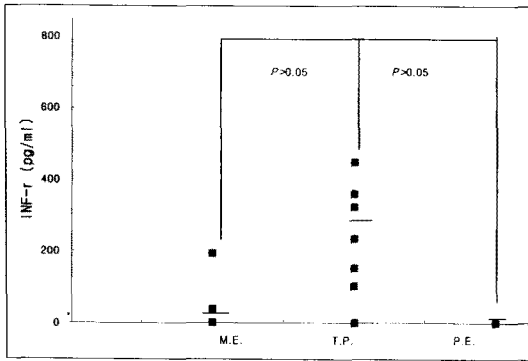


Fig. 1. The levels of INF- γ in malignant effusions (M.E.), tuberculous effusions (T.P.), and parapneumonic effusion (P.E.).

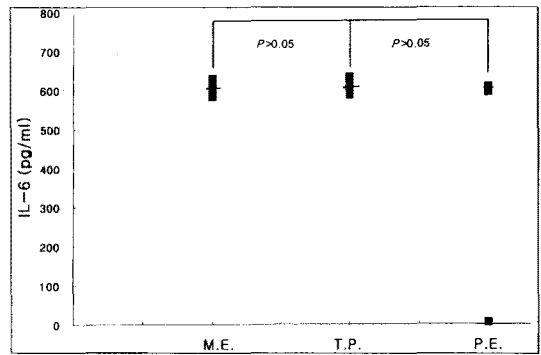


Fig. 3. The levels of IL-6 in malignant effusions (M.E.), tuberculous effusions (T.P.), and parapneumonic effusion (P.E.).

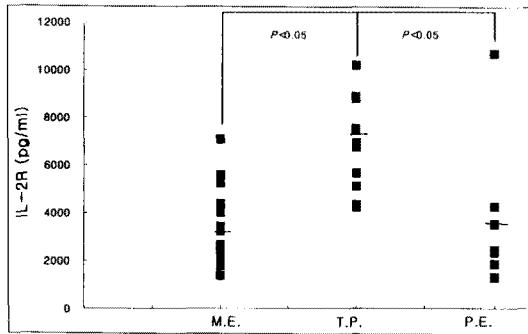


Fig. 2. The levels of IL-2R in malignant effusions (M.E.), tuberculous effusions (T.P.), and parapneumonic effusion (P.E.).

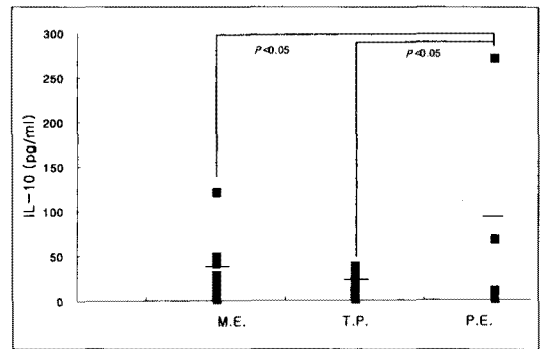


Fig. 4. The levels of IL-10 in malignant effusions (M.E.), tuberculous effusions (T.P.), and parapneumonic effusions (P.E.).

4. 통계

통계 프로그램은 SAS를 이용하였고, Duncan's multiple comparison을 시행하여, $p < 0.05$ 일 때 의의 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 대상 환자는 34명으로 남자가 22명, 여자가 12명이었고, 이들의 평균 연령은 57.0 ± 17.4 세였다. 질환별로 살펴보면 악성 흉수가 가장 많았는데, 이 중에는 폐암이 12예, 유방암이 1예, 자궁경부암이 1예, 임파종이 1예였고, 결핵성 흉수를 보

였던 경우는 12예, 그 밖에 농흉이나 부폐렴 삼출액을 보인 경우는 7예였다(Table 1).

2) 흉수 내의 INF- γ 농도는 악성 흉수에서 16.7 ± 50 pg/ml, 결핵성 흉수에서 295.5 ± 585.5 pg/ml였고, 부폐렴 삼출액에서 10.0 ± 0 pg/ml으로서 결핵성 흉수가 다른 원인의 흉수에 비해 뚜렷하게 높았으나, 개체간의 차이가 가 너무 컸던 관계로 통계적 의의는 보이지 않았다(Fig. 1).

3) 흉수 내의 IL-2R 농도는 악성 흉수에서 3247.4 ± 1713.3 pg/ml, 결핵성 흉수에서 7423.5 ± 3752.8 pg/ml, 부폐렴 삼출액에서 3790.2 ± 3201.1 pg/ml으로서, 결핵성 흉수가 다른 원인에 의한 흉수에 비

해 통계적으로 유의하게 높았다(Fig. 2).

3) 흉수 내의 IL-6농도는 악성 흉수에서 600 ± 12.8 pg/ml, 결핵성 흉수에서 556.4 ± 161.7 pg/ml 이었고, 부폐렴 삼출액에서는 514.4 ± 224.8 pg/ml 으로서 각 군 간에 차이가 없었다(Fig. 3).

4) 흉수 내의 IL-10 농도는 악성 흉수에서 28.2 ± 55.5 pg/ml, 결핵성 흉수에서 11.3 ± 11.7 pg/ml 이었고, 부폐렴 삼출액에서는 98.4 ± 141.7 pg/ml 으로서 악성 혹은 결핵성 흉수에 비해 부폐렴 삼출액이 의미있게 높았다(Fig. 4).

고 찰

cytokine은 면역체계의 수용성 연락체(soluble messenger)로 작용하는데 생물학적 작용에 따라, TNF- α , IL-1 β , IL-8 같은 염증성 cytokine과 IL-10, IL-1ra(IL-1 receptor antagonist) 등의 항염증성 cytokine으로 구별할 수 있다. 그리고 이 cytokine 들은 서로 간에 분비를 억제하거나 증가 시킴으로써 염증 반응을 조절한다고 알려져 있다. 이러한 cytokine분비는 질환에 따라 차이를 보이는데, 결핵 환자의 경우 조직학적으로 육아종 형성을 특징으로 하며, 여기에는 대식세포와 단핵구와 함께, TH1세포가 관여하는 만성 지연성 과민반응이 관여하고⁵, 이 때 IL-2, INF- γ , lymphotoxin 등의 cytokine이 작용한다. 특히 CD4+ 세포는 IL-2와 INF- γ 외에 IL-1과 TNF- α 를 분비하여 염증 반응을 증폭 시키는 역할을 한다⁶. 한편 TH2세포와 관련된 cytokine은 주로 알레르기 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다. 일부 폐암 환자에서는 TNF- α 와 IL-10의 증가가 발견되었고⁷, Arias-Diaz 등⁸은 폐암 환자의 기관지폐포 세척액의 단핵구에서 정상 대조군보다 IL-1, TNF- α , IL-6가 의미 있게 상승하였음을 보고하였으며, Partanen 등⁹은 asbestosis가 있는 환자에서 폐암이 초기에 병발할 때 TNF- α 의 상승이 관찰되고, TNF- α 를 분비하는 환자가 예후가 더 좋음을 보고하여, cytokine이 악성 질환과 관련성이 있음이 주장되었다.

INF- γ 는 주로 T세포와 자연 살해 세포에서 분비되어, 단핵구, 탐식세포, T세포에 작용하며 IL-2, IL-12에 의해 분비가 증강되고, IL-4, IL-10에 의해 분비가 억제되는 것으로 알려져 있다. 이는 결핵에서 볼 수 있는 면역 반응의 주된 기전이 된다¹⁰⁻¹². 전 등¹³은 결핵성 흉수에서 악성 흉수에 비하여 IL-12, INF- γ 및 IL-10(IL-10은 통계적 의의가 없었음)이 증가되어 있음을 보고하여, 혈청뿐 아니라 흉수 내에서도 이러한 cytokine의 변화가 관찰될 수 있음을 보여 주었다. 본 연구에서도 결핵성 흉수가 악성 흉수나 부폐렴 삼출액에 비하여 INF- γ 농도가 상승하였으나 통계적 의의는 없었고, IL-10의 상승은 관찰되지 않았다. 전 등¹³의 연구와 비교해 볼 때 일부 비슷한 결과를 보여주었다.

IL-2는 여러 가지 병적인 상황에서 림프구의 기능을 조절하는 것으로 알려졌는데, IL-2의 영향 아래 림프구는 그 표면에 수용체를 갖고, 또 이 수용체의 수용성 형태(sIL-2R)가 악성 임파종, 백혈병, 자가 면역 질환, 유육종, 결핵, 폐암등에서 보고되었다¹⁴⁻¹⁶. Buccheri 등¹⁷의 연구에 의하면 sIL-2R의 농도는 정상 대조군에 비하여 악성 질환 군에서 의미 있게 높지만 악성 질환과 비악성 질환에서(농흉, 폐렴, 결핵) 그 측정값이 겹치는 부분이 없어 감별진단에는 도움이 되지 않는다고 주장하였는데, 이러한 주장은 다른 연구자들에 의해서도 제기 되었다. 따라서 sIL-2R의 악성질환과 염증성 질환에서 농도의 차가 뚜렷하지 않음은 감별진단과 종양의 병기 결정에는 한계가 있다. 본 연구에서는 부폐렴 삼출액이나 악성 흉수에 비하여 결핵성 흉수에서 IL-2R농도가 의미있게 높게 측정되어 결핵과 다른 원인의 흉수를 감별하는데 어느 정도 도움이 될 것으로 사료되었다.

IL-6는 단핵구, 대식세포, 섬유아세포등에서 분비되는 당단백질로¹⁸, 사람 폐의 섬유아세포에서는 platelet-derived growth factor (PDGF)가 IL-6의 전사를 유도하는 것으로 알려져 있고, IL-1 또는 TNF- α 는 de novo 생성을 촉진시키는 것으로 알려졌다¹⁹. IL-6는 세포의 성장을 조절하는 역할을 하는 것으

로 주장된 바가 있고, 실제 임상적인 관찰에서도 일부 폐암환자에서 그 값의 증가가 관찰되었다²¹. 또한 Ladel 등²²은 IL-6가 여러 가지 염증성 cyto-kine의 분비를 조절하여 결핵에 대한 저항력과 관련이 있다고 주장하였고, 결핵 환자의 혈청 내에서 중등도 및 경증의 환자는 IL-6의 의미 있는 증가를 보이지 않았지만, 진행된 결핵 환자에서는 유의한 증가가 관찰되어²³, 결핵 환자에서 IL-6가 증가 할 수 있음을 보여주었다. 본 연구에서는 비록 악성 흉수와 결핵성 흉수가 모두 IL-6의 증가를 동반 할 수 있는 상황이어서 두 군 사이에 유의 있는 차이를 보이지 않았다 하더라도, 부폐렴 삼출액과 비교하여도 의미있는 차이를 보이지 않아, 질환 감별에는 별 도움을 주지 못하였다.

한편 종양 환자에서는 종양 세포뿐 아니라 주위의 염증 세포에서도 IL-10을 생성하여, 여러 가지 면역 반응을 억제함으로써 세포 매개성 항 종양 면역 기능을 억제하는 것으로 알려졌는데²⁴, 활동성 결핵 환자에서도 IL-10의 상승이 관찰되어 기관지 폐포세척액에서 대조군에 비해 높은 값이 측정되었다²⁵. 본 연구에서는 결핵성 흉수나 악성 흉수보다 부폐렴 삼출액에서 높게 측정되어 이전의 결과와 약간의 차이를 보였다.

결론적으로 흉수 내의 IL-2R농도 측정은 결핵성 흉수와 다른 원인의 흉수를 감별하는데 어느 정도 도움이 될 것으로 사료되며, 본 연구에서 통계적 의의가 없었지만 INF- γ 농도 측정도 좀 더 많은 환자들을 대상으로 연구를 해본다면 결핵성 흉수와 다른 원인의 흉수를 감별하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 아직 명확히 말하기는 어렵지만 흉수 내의 IL-10측정이 부폐렴 삼출액과 다른 원인의 흉수를 감별하는데 어느 정도 도움을 줄 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Cytokine은 주요한 염증 매개 물질로서 질환에 따라 다른 양상을 보일 수 있어, 흉수를 일으키는 다양한 원인 질환의 감별에 이용되어 왔다. 이 중에서 악성

흉수, 결핵성 흉수, 부폐렴 삼출액 및 농흉에서 INF- γ , IL-2R, IL-6, IL-1를 동시에 측정하여 비교한 연구는 많지 않아 본 연구를 시행하게 되었다.

방 법 :

흉수를 주소로 내원한 환자 중에서 흉수 천자로 삼출액이 확인된 환자들을 대상으로 흉수를 채취하여, ELISA kit를 이용하여 INF- γ , IL-2R, IL-6, IL-10 농도를 측정하였다.

결 과 :

악성 흉수, 결핵성 흉수, 부폐렴 삼출액 및 농흉에서 흉수 내의 cytokine의 농도를 측정해본 결과, 질환 순서대로, INF- γ 는 16.7 ± 50 , 295.5 ± 585.5 , 10.0 ± 0 pg/ml, IL-2R은 3247.4 ± 1713.3 , 7423.5 ± 3752.8 , 3790.2 ± 3201.1 pg/ml, IL-6는 600 ± 12.8 , 556.4 ± 161.7 , 514.4 ± 224.8 pg/ml, IL-10은 28.2 ± 55.5 , 11.3 ± 11.7 , 98.4 ± 141.7 pg/ml로 각각 측정되어, 결핵성 흉수가 다른 원인의 흉수에 비해 IL-2R 농도가 의미있게 높았으며, INF- γ 농도도 높은 경향을 나타내었으며, 부폐렴 삼출액에서는 IL-10 농도가 다른 원인의 흉수에 비해 의미있게 높았다.

결 론 :

결론적으로 흉수 내의 IL-2R농도 측정은 결핵성 흉수와 다른 원인의 흉수를 감별하는데 어느 정도 도움이 될 것으로 사료되며, IL-10측정은 부폐렴 삼출액과 다른 원인의 흉수를 감별하는데 어느 정도 도움을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Andrew D Luster. Chemokines- Chemotactic Cytokines That mediate Inflammation. N Engl J Med 1998;338:436-45.
2. Izermans, J.N, R.L. Marquet. Interferon-gamma : a review. Immunobiol 1989;179:456-73
3. Mogensen, S.C. J.L. Virelizer ; The interferon-macrophage alliance. Interferon 1987;8:55-84

4. Scott HR, McMillan DC, Crilly A, McArdle CS, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996;73(12):1560-2
5. Tomohiko O, Yutaka K, Yoshihido M, Yoshihiro Y, Shigeyuki H. Increase in tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1991;59:3021-25
6. Elizabeth R Rhoades, Andera M Cooper, Ian M Orme. Chemokine response in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995; 63:3871-7
7. Waller DA, Keavey P, Woodfine L, Dark JH. Pulmonary endothelial permeability changes after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1435-40
8. Arias-Diaz J, Vara E, Torres-Melero J. Nitrite/nitrate and cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients. *Cancer* 1994; 74:1546-51
9. Partanen R, Koskinen H, Hemminki K. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients who have asbestosis and develop cancer. *Occup Environ Med* 1995;52:316-9
10. Howard MC, Miyajima A, Coffman R. *Fundamental immunology*, 3rd ed. New York : Raven Press;1993,
11. Maggi E., P. Parronchi, R Manetti, C. Simonelli, M.P. Piccini, F.S. Rugiu, et al. Reciprocal regulatory effects of gamma interferon(IFN- γ) and interleukin-4(IL-4) on the in vitro development of human T helper 1 (TH1) and TH2 clones. *J Immunol* 1992;148:2142-7
12. Manetti, R., F Gerosa Parronchi, M.G. Giudizi, M.P. Piccini, E. Maggi, G Trinchieri, et al. Natural killer cell stimulatory factor (Interleukin-12 [IL-12] induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing Th cells. *J Exp Med* 1993; 177:1199-204
13. 전두수, 윤상명, 박삼석, 이효진, 김윤성, 이민기. 결핵성 흉수에서 IL-10, IL-12, INF- γ , ADA 측정의 의의. *결핵 및 호흡기 질환*. 1998;45:301-10.
14. Buccheri G. The soluble interleukin 2 receptor as a new biological marker in diseases. *Immunol Clin* 1988;1:13-21
15. Marino P, Cigno M, Preatoni A, Cori P, Rosti A, Frontini L. Increased levels of soluble interleukin 2 receptors in serum of patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1990;61:434-5
16. Rubin LA, Jay G Nelson DL, The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J Immunol* 1986;137:3841-2
17. G Brunetti, A Bossi, P Baiardi, I Jedrychowska, U Pozzi, L Bacchella, G Bernardo. Soluble interferon 2 receptor (sIL2R) in monitoring advanced lung cancer during chemotherapy. *Lung Cancer* 1999;23:1-9
18. Akira, S. T, Kishimoto T. *Advances in Immunology*. La Jolla CA : Academic Press;1993
19. Roth, M. Nauck, M. Tamm, A. P. Perruchoud, L. H. Block. Intracellular interleukin-6 mediates platelet-derived growth factor-induced proliferation of nontransformed cells *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:1332-6
20. Elias, J A, V Lentz J. IL-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilize IL-6 messenger RNA. *Immunol* 1990;142:161-6
21. Yamagawa. H. S Sone. Y Takahashi, T Shinohara, T. Ogura. Serum levels of interleukin-

- 6 in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1995;71:1095-8
22. Ladel CH. Blum C. Dreher A. Reifenberg K. Kopf M. Kaufmann SH. Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mutant mice *Infection & Immunity* 1997;65(11):4843-9
23. el-Ahmady O. Mansour M. Zoeir H. Mansour O. Elevated concentrations of interleukins and leukotriene in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Annals of Clinical Biochemistry* 1997;34:160-4
24. Smith. D R., S.L Kundkel, M.D Burdick C.A. Wilke, M. B. Orringer, R. I Whyter. et al. Production of interleukin-10 by human bronchogenic carcinoma. *Am J Pathol* 1994;145:18
25. Gerosa F. Nisii C. Righetti S. Micciolo R. Marchesini M. Cazzadori A. et al. CD4(+) T cell clones producing both interferon-gamma and interleukin-10 predominate in bronchoalveolar lavages of active pulmonary tuberculosis patients. *Journal of Applied Biomaterials* 1999;92:224-34