폐결핵의 영상학적 진행과 Transforming Growth Factor-β1 농도와의 관련성

을지대학교 의과대학 내과학교실
조용선, 이양덕, 조 욱, 나동집, 한민수

The Correlation between the Radiological Changes and the Level of Transforming Growth Factor-β1 in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Yongseon Cho, M.D., Yang Deok Lee, M.D., Wook Cho, M.D., Dong Jib Na, M.D., Min Soo Han, M.D.
Departments of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Background : Pulmonary tuberculosis is frequently accompanied with complications such as bronchiectasis, cavities, fibrosis and a deterioration of the lung function. However, there is little information available on the pathogenesis of these complications in pulmonary tuberculosis. Among the many factors involving in tissue remodeling, transforming growth factor-β1 (TGF-β1) is a potent stimulus of the extracellular matrix fomation and a mediator of potential relevance for airway wall remodeling. Therefore, this study examined the relationship between the radiological changes and the TGF-β1 level in patients with pulmonary tuberculosis.

Methods : Serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were collected from total of 35 patients before treating them for active pulmonary tuberculosis, and the TGF-β1 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The BALF levels were recalculated as the epithelial lining fluid (ELF) levels using the albumin method. pulmonary function test (PFT) and high resolution computed tomography (HRCT) were performed before and after treatment.

Results : There was a strong correlation between the serum TGF-β1 level and the presence of cavities (r=0.404, p=0.006), even though the BAL TGF-β1 level showed a weak correlation with complications. In addition, there was no correlation between the TGF-β1 levels before treatment and the changes in the PFT and HRCT during treatment.

Conclusion : There is a correlation between the serum TGF-β1 level and cavity formation in pulmonary tuberculosis before treatment. However, further study will be needed to confirm this.

(Tuberc Respir Dis 2006; 60: 297-303)

Key words : Pulmonary tuberculosis, TGF-β1, Cavity, High resolution computed tomography

서 론

사람에서 결핵균의 감염은 일생동안 무증상의 감염에서부터 폐 침윤과 폐 실질 파괴 등이 동반되는 활동성의 일차성 결핵 또는 전형적인 재발성 결핵까지 다양한 임상적인 양상을 나타낼 수 있다[1]. 결핵 치료의 일반적인 목적은 개개인의 환자를 치료하고 다른 사람으로 결핵균의 전파를 막는 것이다. 그러나 상당수의 환자들은 폐결핵의 치료 후에도 폐의 섬유화, 기관지확장증, 공동 등의 구조적 변화와 이로 인한 폐기능의 악화, 반복적인 객혈로 삶의 질적 저하뿐만 아니라 생명이 위태로운 경우도 있다. 하지만, 이러한 폐결핵의 합병증에 대한 발병기전에 대해 거의 알려진 것이 없다.

Transforming growth factor-β (TGF-β)는 손상된 조직의 복구에 효과적인 매개체로 알려져 있으며 배아발생, 혈관신생 등에서 세포의 증식과 분화를 조절한다[2]. 포유동물의 TGF-β는 상피세포, 대식세포, 섬유아세포, 그리고 호산구 등의 세포들에서 만들어지며 TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 세 가지 아형이 있

이 논문은 2003년도 범석학술장학재단 연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.
Address for correspondenced: **Yang Deok Lee, M.D.,** Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, 1306 Doonsan-Dong, Seo-Gu, Daejeon, Korea, 302-799
Phone : 82-42-611-3154 Fax : 82-42-259-1111
E-mail : lydmd@hanmail.net
Received : Feb. 23. 2006
Accepted : Mar. 14. 2006

다[3]. 이 중 TGF-β1은 세포외바탕질의 형성에 있어서 매우 강력한 시토카인(cytokine)이며 섬유모세포(fibroblast)를 자극하여 세포외바탕질의 구성성분이 되는 아교질(collagen) I형과 III형, 섬유결합소(fibronectin), vitronectin, tenascin, 그리고 proteoglycan 등의 합성을 증가시킨다[3]. 반면에 TGF-β1은 아교질분해효소(collagenase), stromelysin 같은 세포외바탕질을 분해하는 효소들의 합성을 감소시키고 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)과 plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1)와 같은 효소들의 억제인자의 합성을 증가시킨다. TGF-β의 증감은 동맥경화, 신장, 간, 폐의 섬유성 질환의 병태생리에도 연관되어 있다[4,5]. 천식과 만성폐쇄성폐질환에 있어서는 기관지 구조물의 만성적인 염증과 세기관지주위 섬유화와 상피하 섬유화가 흔히 관찰되는데 TGF-β는 손상 받은 조직의 정상적인 치유과정의 매개체와 세기관지주위 섬유화에 주요한 기여 인자로서 작용한다고 알려졌다[6].

저자들은 폐결핵에서 TGF-β1이 공동형성, 기관지확장증, 폐섬유화 그리고 폐기능의 변화와 관련이 있을 것이라고 가정하였다. 폐결핵에서 시토카인과 폐의 구조적인 변화 사이의 관련성에 대한 몇몇 연구보고들이 있었지만[7-11], 폐기능의 변화에 대한 시토카인의 역할에 대해 보고된 연구는 거의 없었다. 본 연구에서는 폐결핵의 영상학적 진행 및 폐기능의 변화와 TGF-β1 농도와의 관련성을 알아보고자 하였다.

대 상 및 방 법

1. 대상 환자

2003년 3월부터 2005년 3월까지 을지대학병원에 내원하여 활동성 폐결핵으로 진단된 35명의 환자들을 대상으로 하였다. 폐결핵은 세균학적, 임상적 기준으로 진단하였고 세균학적 기준은 항산균에 대한 객담검사가 양성이며 결핵균 배양검사에서도 양성을 보이는 경우로 하였고, 임상적 진단기준은 폐결핵을 시사하는 증상(기침, 객담, 발열, 발한, 체중감소 등)이 있으면서 흉부 X-선과 고해상도 흉부전산화단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT)에서 활동성 폐결핵에 합당한 소견이 있는 경우로 하였다. 대상 환자는 세균학적 기준과 임상적 기준을 모두 만족하는 경우로 하였으며 본 연구의 검사방법에 대한 설명 후 환자의 동의를 얻었다. 제외대상은 이전에 항결핵 치료를 받은 적이 있는 환자, 이전 또는 현재 면역 억제제를 투여 받은 환자, 과거 또는 현재 10갑년 이상의 흡연력이 있는 환자로 하였다. 대상 환자 35명 중 남자가 17명, 여자가 18명이었고, 연령분포는 22세에서 65세로 중앙값은 46세였다.

2. 방법

대상 환자의 연령, 성별, 신장, 객혈의 유무, 과거 결핵병력, 동반 질환의 유무와 입원력을 조사하였다. 모든 환자에서 폐결핵 치료 전에 혈청과 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid)을 채취하였으며 폐기능검사와 HRCT를 치료 전과 후에 시행하여 비교하였다.

1) 폐기능검사

결핵균의 전파를 막기 위해 폐기능검사는 가능한 한 객담도말검사의 음성으로 전환을 확인하고 치료를 시작한지 2주 이후와 6개월에 시행하였다.

강제폐활량(forced vital capacity, FVC)와 1초간 강제날숨량(forced expiratory volume in one second, FEV_1)는 Vmax SPECTRA 229D(SensorMedics, California, USA)로 측정하였다.

2) 기관지내시경과 기관지폐포 세척액

환자에게 기관지 내시경 전처치로서 0.5 mg의 atropine을 근육내 주사하였으며, 4% lidocaine hydrochloride을 이용하여 인후두부위를 국소마취 후 기관지내시경을 시행하였다. 다발성으로 폐결핵의 병변이 있을 경우에는 고해상도 흉부전산화단층촬영에서 더 심한 소견을 보이는 병변에서 기관지폐포 세척술을 시행하였다. 37℃의 멸균 0.9% 식염수 20 mL로 5회 시행한 후 기관지폐포 세척액을 한 용기에 모아 혼합하고 멸균거즈로 여과한 후 4℃에서 5,000 rpm으로

10분간 원심 분리한 후 상청액을 -80℃에서 냉동 보관하였다.

4) TGF-β1

혈청과 기관지폐포 세척액에서 TGF-β1은 Quantikine TGF-β1 kit(R&D System, MN, USA)를 이용하여 측정하였으며 한 검체당 2회 측정하여 평균값을 구하였다.

기관지폐포 세척액(BALF)의 식염수와의 희석정도를 보정하기 위해 epithelial lining fluid (ELF) 용적을 알부민(albumin) 교정방법으로 기관지폐포 세척액에서 TGF-β1(BAL TGF-β1, TGF-$\beta1_{BAL}$)의 농도를 교정하였다[12].

(1) $ELF_{volume}=(BALF_{albumin}\times BAL_{volume})/Serum_{albumin}$

(2) $ELF_{TGF-\beta1}=(BALF_{volume}\times BAL_{TGF-\beta1})/ELF_{volume}$.

(3) $ELF_{TGF-\beta1}=(BALF_{TGF-\beta1}\times Serum_{albumin})/BALF_{albumin}$.

5) HRCT에 의한 영상학적 점수

SOMATON plus 4(SIEMNS, Forchheim, Germany)를 이용하여 HRCT를 치료를 시작하기 전과 6개월에 시행하였다. HRCT를 이용한 영상학적인 점수는 Casarini 등[8]의 방법을 이용하였는데 본 연구에서는 임상적으로 중요하고 합병증에 영향이 크며 재현성이 높다고 사료되는 공동, 기관지확장증, 폐섬유화에 대한 영상학적 지표만을 측정하였다. 폐섬유화는 폐실질띠, 불규칙한 선상의 폐실질의 비틀림을 동반한 혼탁, 이차적 당김기관지확장증이 있는 경우로 하였다.

융골(carina) 위를 상부, 융골과 폐하정맥(inferior pulmonary vein) 사이를 중부, 폐하정맥 아래를 하부로 정의하여 폐를 6개의 구역(우상부, 우중부, 우하부, 좌상부, 좌중부, 좌하부)으로 나누었다. 영상학적 점수는 각각의 영상학적 지표에 대해 6개의 구역으로 나누어진 각각의 폐실질에서 병변이 차지하는 백분율에 따라 25%이하는 1점, 25~50% 사이는 2점, 50~75% 사이는 3점, 75% 이상은 4점으로 계산하였다. 따라서 이론적으로 각각의 영상학적 지표에 대한 6개의 구역에서의 총점은 0점에서 24점까지의 범위를 나타낼 수 있었다.

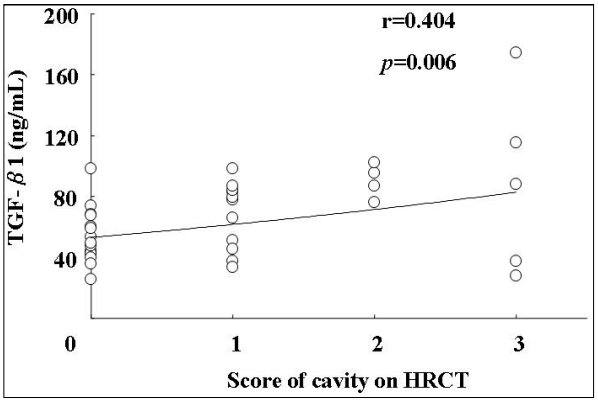

Figure 1. Correlation between TGF-β1 levels of serum and cavity score by HRCT

6) 통계 분석

상관관계는 Pearson correlation test를 이용하였고, 치료 전과 후의 같은 군내의 비교는 paired t-test를, 다른 군간의 비교는 unpaired t-test를 사용하였다. $p<0.05$를 통계학적으로 유의하다고 판정하였고, 모든 통계분석은 SPSS for Windows 11.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. TGF-$\beta1_{BAL}$ 농도와 혈청 TGF-β1 농도

폐결핵 치료 전에 환자에서 측정한 TGF-$\beta1_{BAL}$ 농도와 혈청 TGF-β1 농도사이에는 의의 있는 상관관계가 관찰되지 않았다(r=0.276, p=0.109).

2. 치료 전의 HRCT에 의한 영상학적 점수와 TGF-β1 농도

치료 전의 HRCT에 의한 영상학적 점수는 치료 전의 TGF-$\beta1_{BAL}$ 농도와 공동(r=-0.005, p=0.978), 기관지확장증(r=-0.055, p=0.756), 폐섬유화(r=-0.017, p=0.924)로 의의 있는 상관관계를 보이지 않았다. 치료 전의 혈청 TGF-β1 농도와는 공동(r=0.404, p=0.006), 기관지확장증(r=-0.128, p=0.462), 폐섬유화(r=0.055, p=0.756)로 폐실질에서 공동이 차지하는 비율이 높을수록 치료 전의 혈청 TGF-β1 농도가 높았다(Figure 1).

Table 1. Changes of the radiologic score by HRCT and PFT

		Before Tx	After Tx	p-value
Radiologic score	Cavity	1(0-3)	0(0-2)	0.000
by HRCT	Fibrosis	1(0-3)	2(1-4)	0.011
	Bronchiectasis	1(0-4)	2(0-4)	0.675
PFT	FVC% pred	80.63±7.93	92.03±9.06	0.012
	FEV1% pred	82.4±7.62	91.6±7.17	0.002

Radiologic score are presensented as median, range and PFT are presented as mean±SD.
Abbreviation: HRCT, high resolution computed tomography; PFT, pulmonary function test; Tx, treatment; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in one second

3. HRCT에 의한 영상학적 점수와 폐기능의 변화

6개월 치료 후, 공동은 의의 있게 감소하였으며 (p=0.000) 섬유화는 의의 있게 증가하였다(p=0.011). 하지만, 기관지확장증은 의의 있는 변화를 보이지 않았다(p=0.675). 폐기능은 FVC와 FEV_1이 모두 의의 있게 증가하였다(Table 1).

4. HRCT에 의한 영상학적 점수 및 폐기능의 변화와 TGF-β1 농도

HRCT에 의한 영상학적 점수의 변화는 TGF-$\beta 1_{BAL}$ 농도와 각각의 영상학적 지표에서 공동(r=0.072, p=0.680), 기관지확장증(r=0.73, p=0.675), 폐섬유화(r=-0.056, p=0.751)로 의의 있는 상관관계를 보이지 않았다. 혈청 TGF-β1 농도에서도 공동(r=-0.284, p=0.098), 기관지확장증(r=0.070, p=0.689), 폐섬유화(r=0.255, p=0.139)로 의의 있는 상관관계를 보이지 않았다.

폐기능의 변화와 TGF-β1BAL 농도와는 FVC(r=-0.013, p=0.939), FEV_1(r=-0.055, p=0.756)로 의의 있는 상관관계를 보이지 않았다. 혈청 TGF-β1 농도에서도 FVC(r=-0.147, p=0.399), FEV_1(r=-0.128, p=0.462)으로 의의 있는 상관관계를 보이지 않았다.

5. HRCT에 의한 영상학적 점수와 폐기능의 변화에 따라 두 군으로 나누었을 때의 비교

HRCT에 의한 영상학적 점수에 따라 감소하거나 변화가 없는 군(stable)과 증가된 군(increased)로 나누어서 양군 간에서 치료 전의 TGF-$\beta 1_{BAL}$ 농도와 혈청 TGF-β1 농도를 비교하였을 때 두 군 간에 의의 있는 차이는 없었다. 공동은 모든 환자에서 감소하거나 변화가 없어 두 군으로 나누지 못하였다. 폐기능의 변화에 따라 증가된 군(improved)과 감소된 군(decreased)로 나누었을 때 양군 간에서 치료 전의 TGF-$\beta 1_{BAL}$ 농도와 혈청 TGF-β1 농도에서 의의 있는 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Differences of TGF-β1 levels in BALF and serum before treatment, subdivided into two groups according to the changes HRCT score and PFT after treatment

	Case (n)	BALF (pg/mL)	p-value	Serum (ng/mL)	p-value
Fibrosis	Stable (13)	1578(574-6854)	0.827	60.3(25.3-98.5)	0.488
	Increased (22)	1672(317-6854)		66.6(28-174.4)	
Bronchiectasis	Stable (18)	1665(317-6854)	0.959	78.65(33.4-115.3)	0.126
	Increased (17)	1618(339-6317)		47.7(25.3-174.4)	
FVC & FEV1	Increased (32)	1665(317-6854)	0.756	66.6(28-115.3)	0.259
	Decreased (3)	1618(1158-5912)		49.4(35.6-174.4)	

Data are presensented as median, range. BALF levels were recalculated as epithelial lining fluid levels by the albumin method. Abbreviation: BALF, bronchoalveolar lavage fluid; HRCT, high resolution computed tomography; PFT, pulmonary function test; FVC, forced vital capacity; FEV_1, forced expiratory volume in one second

고 찰

결핵은 전 세계 인구의 약 1/3 정도가 감염되어 있으며[13] 효과적인 항결핵제의 개발에도 불구하고 후천성면역결필증의 유행 및 약제 내성 결핵 등의 출현으로 유병율의 증가 뿐 아니라 치료에도 많은 어려움을 겪고 있으며 폐의 구조적 변화를 유발함으로써 폐기능의 저하, 객혈 등의 합병증을 남기기도 한다. 하지만, 결핵의 발병기전에 대해서는 명확히 규명되지 않았으며 폐결핵에서 여러 가지 시토카인의 역할에 대한 연구가 되고 있다[14-16].

본 연구에서는 혈청 TGF-β1 농도가 활동성 결핵에서 공동형성에 의의있게 연관됨을 알 수 있었다. 그러나 TGF-$\beta1_{BAL}$은 HRCT에 의한 영상학적 소견과는 연관이 없었다. 이러한 이유로는 비교적 긴 시간에 의해 이루어지는 구조적 변화에 비해 기관지내시경에 의해 얻어진 기관지폐포 세척액이 폐의 병태생리에서 시행당시의 오직 짧은 순간만의 현상에 대한 정보만 제공한 한계와 다른 이유로는 결핵에 있어 TGF-$\beta1_{BAL}$의 국소적인 역할보다 혈청 TGF-β1의 전신적인 역할이 더 중요함을 반영하지 않을까 생각된다.

치료 전의 TGF-$\beta1_{BAL}$ 농도와 혈청 TGF-β1 농도는 6개월 치료후 고해상도 흉부전산화단층촬영에 의한 영상학적 점수의 변화 및 폐기능의 변화와도 상관관계가 없었는데 이로써 본 연구에서는 TGF-β1이 폐결핵에서 예측인자로서의 역할이 거의 없었다. 하지만 6개월보다 더 긴 기간의 추적검사를 하였다면 의의 있는 결과가 있었을 가능성도 있으며 치료 후의 TGF-β1 농도를 측정하였다면 구조적 변화와 폐기능 변화와의 관련성을 좀 더 밝힐 수 있었을 것이다. 또한 본 연구에서는 여러 염증성 시토카인 중 하나인 TGF-β1만을 측정하였는데 전염증성 및 항염증성 시토카인을 동시에 측정하였다면 좀 더 명확한 기전과 의의 있는 결과를 얻었으리라 사료된다.

세포내 항산균(mycobacteria)의 성장조절에서 시토카인들의 역할은 복잡한데, TGF-β는 대식세포(macrophage)의 시토카인 합성과 포식세포(phagocyte)의 살균작용을 억제한다고 알려졌으며 활동성 폐결핵 환자의 육아종에 있는 대식세포와 혈액내의 단핵구(monocyte)는 TGF-β의 발현이 증가됨이 알려졌다[17]. 혈액의 단핵구에서 TGF-β의 과도한 활성은 결핵환자의 저하된 T 세포의 반응을 반영하는 것으로 보인다. 더욱이 감염된 조직내에서 과도한 TGF-β의 활성은 항산균에 대한 억제와 효과적인 육아종 형성을 방해할 수가 있다[18]. 활성화된 폐포 대식세포는 TGF-β와 비교하여 많은 양의 tumor necrosis factor-α (TNF-α)를 생산한다[19]. 이는 TGF-β와 TNF-α의 균형에 의해 대식세포의 활성이 결정됨을 시사한다. 본 연구에서도 혈청 TGF-β1의 증가가 대식세포의 항산균에 대한 억제작용과 육아종 형성을 억제하여 결핵균의 증식이 증가하고 그 결과로 HRCT로 측정한 공동형성의 정도와 혈청 TGF-β1이 유의한 상관관계를 보였으리라 생각된다. 하지만, ELF TGF-β1은 어떠한 의의도 나타내지 않아 폐포에서 TGF-β1의 역할은 좀 더 면밀한 연구가 필요하겠다. HRCT는 폐결핵의 진단에 있어 병변형태, 질병활성도, 병변범위에 근거하여 정확도가 높은 영상학적 진단방법이며 폐결핵을 병변의 정도를 양적, 질적인 면에서 객관화할 수 있다[20-25]. 저자들은 지금까지 HRCT를 이용한 폐결핵의 연구결과들을 토대로 임상적으로 많은 중요성을 갖는 공동, 기관지확장증, 섬유화의 세 가지 영상학적 지표를 선택하였다. 모든 환자에서 치료 후 공동은 감소하였으나 기관지확장증과 섬유화는 증가하는 경우가 있었다. 따라서 좀 더 오랜 기간 동안 추적검사를 한다면 폐기능의 감소는 공동보다는 기관지확장증과 섬유화에 의해 발생하리라 추정할 수 있었다. 본 연구에서는 폐결핵에서 치료 전 혈청 TGF-β1 농도가 공동의 진행 정도와 관련이 있었지만 연구의 한계성으로 이의 확인을 위해서는 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

폐결핵의 치료 후에도 폐의 섬유화, 기관지확장증, 공동 등의 구조적 변화와 이로 인한 폐기능의 악화가 발생하는 경우가 있지만, 이러한 폐결핵의 합병증에

대한 발병기전에 대해 거의 알려진 것이 없다. Transforming growth factor-β1 (TGF-β1)은 손상 받은 조직의 정상적인 치유과정의 매개체와 세기관지주위 섬유화에 주요한 기여인자로서 작용한다고 알려졌다. 저자들은 폐결핵의 영상학적 진행 및 폐기능의 변화와 TGF-β1 농도와의 관련성을 알아보고자 하였다.

방 법:

대상 환자 35명 중 남자가 17명, 여자가 18명이었고 연령분포는 22세에서 65세로 중앙값은 46세였다 모든 환자에서 폐결핵 치료 전에 혈청과 기관지폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)를 폐결핵 치료 이전에 채취하여 TGF-β1을 측정하였으며 폐기능검사와 고해상도 흉부전산화단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT)을 치료 전과 후에 시행하여 비교분석하였다. 기관지폐포 세척액의 식염수와의 희석정도를 보정하기 위해 epithelial lining fluid (ELF) 용적을 알부민 교정방법에 구하여 기관지폐포 세척액에서 TGF-β1의 농도를 교정하였다

결 과:

치료 전의 BAL TGF-β1 농도는 치료 전의 HRCT에 의한 영상학적 점수와는 상관관계를 보이지 않았으며 치료 전의 혈청 TGF-β1 농도는 공동과 양의 상관관계를 보였다($r=0.46$, $p<0.01$). 6개월간의 치료기간 동안 HRCT에 의한 영상학적 변화및 폐기능의 변화와는 TGF-β1 농도가 상관관계를 보이지 않았다.

결 론:

폐결핵에서 치료 전 혈청 TGF-β1 농도는 공동의 진행 정도와 관련이 있었지만 이의 확인을 위해서는 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990;65:6-24.
2. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med 2000;342:1350-8.
3. Massague J. The transforming growth factor-β family. Annu Rev Cell Biol 1990;6:597-641.
4. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. Nature 1994;370:460-2.
5. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994;331:1286-92.
6. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet 1989;1:520-4.
7. Ameglio F, Casarini M, Capoluongo E, Mattia P, Puglisi G, Giosue S. Post-treatment changes of six cytokines in active pulmonary tuberculosis: differences between patients with stable or increased fibrosis. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:98-104.
8. Casarini M, Ameglio F, Alemanno L, Zangrilli P, Mattia P, Paone G, et al. Cytokine levels correlate with a radiologic score in active pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:143-8.
9. Kim KU, Lee SJ, Lee JH, Cho WH, Jung KS, Joe JH, et al. The correlation between bronchostenosis and changes in the levels of interferon-γ and transforming growth factor-β during the treatment in patients with endobronchial tuberculosis. Tuberc Respir Dis 2005;58:18-24.
10. Ryu YJ, Kim YJ, Kwon JM, Na YJ, Jung YJ, Seoh JY, et al. Circulating cytokine levels and changes during the treatment in patients with active tuberculosis in Korea. Tuberc Respir Dis 2003;55:140-53.
11. Jang AS, Park SW, Ahn MH, Park JS, Kim DJ, Lee JH, et al. Impact of circulating TGF-β and IL-10 on T cell cytokines in patients with asthma and tuberculosis. J Korean Med Sci 2006;21:30-4.
12. Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. J Appl Physiol 1986;60:532-8.
13. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995;273:220-6.
14. Fletcher HA, Owiafe P, Jeffries D, Hill P, Rook GA, Zumla A, et al. Increased expression of mRNA encoding interleukin (IL)-4 and its splice variant IL-4delta2 in cells from contacts of Mycobacterium tuberculosis, in the absence of in vitro stimulation. Immunology 2004;112:669-73.
15. de la Barrera S, Aleman M, Musella R, Schierloh P, Pasquinelli V, Garcia V, et al. IL-10 down-regulates costimulatory molecules on Mycobacterium tuberculosis-pulsed macrophages and impairs the lytic activity of CD4 and CD8 CTL in tuberculosis patients. Clin Exp Immunol 2004;138:128-38.

16. Bai X, Wilson SE, Chmura K, Feldman NE, Chan E-D. Morphometric analysis of Th(1) and Th(2) cytokine expression in human pulmonary tuberculosis. Tuberculosis 2004;84:375-85.
17. Hirsch CS, Yoneda T, Averill L, Ellner JJ, Toossi Z. Enhancement of intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis in human monocytes by transforming growth factor-β. J Infect Dis 1994;170:1229-37.
18. Toossi Z, Gogate P, Shiratsuchi H, Young T, Ellner JJ. Enhanced production of TGFβ by blood monocytes from patients with active tuberculosis and presence of TGFβ in tuberculous granulomatous lung lesions. J Immunol 1995;154:465-73.
19. Rich EA. Pulmonary immune response to Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus. Infect Agent Dis 1996;5:108-18.
20. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings-early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology 1993;186:653-60.
21. Murata K, Itoh H, Todo G, Kanaoka M, Noma S, Itoh T, et al. Centrilobular lesions of the lung: demonstration by high-resolution CT and pathologic correlation. Radiology 1986;161:641-5.
22. Tozkoparan E, Deniz O, Ciftci F, Bozkanat E, Bicak M, Mutlu H, et al. The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. Arch Med Res 2005;36:166-70.
23. Altin R, Savranlar A, Kart L, Mahmutyazicioglu K, Ozdemir H, Akdag B, et al. Presence and HRCT quantification of bronchiectasis in coal workers. Eur J Radiol 2004;52:157-63.
24. Wang YH, Lin AS, Lai YF, Chao TY, Liu JW, Ko SF. The high value of high-resolution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:563-8.
25. Yabuuchi H, Murayama S, Murakami J, Sakai S, Hashiguchi N, Soeda H, et al. Correlation of immunologic status with high-resolution CT and distributions of pulmonary tuberculosis. Acta Radiol 2002;43:44-7.