결핵환자의 기관지폐포세척 세포의 Superoxide형성

순천향대학교 의과대학 내과학교실

박춘식 · 김용훈 · 우준희 · 정연태 · 어수택

= Abstract =

Superoxide Generation by Bronchoalveolar Lavage Cells in Patients with Tuberculosis

Choon Sik Park, M.D., Yong Hun Kim, M.D., Jun Hee Woo, M.D., Yeon Tae Chung, M.D. and Soo Taek Uh, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul, Korea

Macrophage can kill tuberculous bacilli through the toxic action of oxygen radicals after activation by lymphokines released from sensitized lymphocyte to tuberculous antigens.

In the lesion of the patients with tuberculosis, the cytotoxic ability of macrophage may be decreased from the fact that function of peripheral blood monocyte decreased in terms of migration, antigen-specific lymphoblast transformation and expression of immune associate antigen in patients with tuberculosis.

In order to search for the functional status of macrophage located in the tuberculous lesion, we measured the amount of superoxide radical generated by bronchoalveolar lavage (BAL) cells obtained from the tuberculous lesion.

The results were 1) Generations of superoxide was low by the same number of BAL cells in patients with tuberculosis when compared with those in control group ($p < 0.05$) but the amount of superoxide corrected with the percentages of macrophage in patients with the was same as those in control group.

2) The total number of BAL cells and the percentage of lymphocyte and neutrophil were markedly higher than those of control group ($p < 0.05$).

3) Phorbol myristate acetate enhanced the generation of superoxide in patients with tuberculosis to the same extent with those in control group and PPD more enhanced the generation of superoxide in patients with tuberculosis than those in control group ($p < 0.05$).

4) Total generation of superoxide by BAL cells obtained from tuberculous lesion was a little higher than those of control ($p > 0.05$).

In conclusion, the capacity to generate superoxide radical by the constant number of BAL cells decreased in patients with tuberculosis probably due to extracellular influence and the total amount of local synthesis of superoxide was a little higher in patients with tuberculosis than that in control group due to the increased number of infiltrating cells in tuberculous lesion.

서 론

*본 논문은 순천향대학부설 현암신장연구소 연구비의 보조로 이루어짐.

결핵균의 체내감염후 개체의 반응은 대식세포와 임파구에 의한 면역반응으로 분비되는 lymphokine에 의하

여 대식세포가 활성화되어 식작용의 증가로 결핵균을 체 내에서 제거시키게 되나¹⁾ 현증 폐결핵 환자에서는 상기 면역반응의 저하 또는 대식세포의 활성화의 부족으로 인하여 결핵균의 제거가 불충분하여 현증 폐결핵이 병발된다고 생각되며 대식세포의 결핵균 살해능은 크게 산소의 존성 과정과 비의존성 과정으로 나뉘어지며²⁾ 산소 의존성 과정은 superoxide를 포함한 산소기 형성에 의해 결핵균 증식을 억제하거나 결핵균을 죽이게 되어^{1,3)} 대식세포에서 산소기 형성은 결핵균에 대한 숙주의 방어기전으로 중요한 역할을 하게되나 현증 결핵환자에서 말초혈액 단구세포의 기능의 저하가 감소되어 있으며⁴⁾ 이런 단구세포의 기능저하는 대식세포의 기능저하와 연관이 되어질 수 있으며 결핵발병의 한 기전으로 작용될 수 있다고 사료된다¹⁾.

저자들은 결핵병변이 있는 부위의 폐내 대식세포의 결핵균에 대한 기능장애 알고자 대식세포에서 분비되는 산소기의 하나인 superoxide의 형성을 측정하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

12명의 현증 폐결핵 환자로 객담도말검사 및 조직검사 상 모든 환자에서 결핵균이 검출되었다. 병변의 크기는 경증이 1예, 중등증이 5예, 중증이 4예, 속립성 결핵 1예, 결핵종이 1예였으며 대조군은 11명으로 정상인이 4예, 기관지 확장증이 한 폐야에 국한된 3예와 폐암환자 4예로 성별 및 연령은 두군에서 큰 차이가 없이 결핵군의 20세에서 63세까지로 평균 34 ± 7 세이었고 대조군은 25세에서 70세까지로 평균 25 ± 9 세이었으며 흡연경력은 결핵군에서 남자 7예중 5예가 대조군에서 남자 6예중 5예가 흡연군이었다.

2. 방 법

1) 기관지 폐포 세척세포의 획득

고식적인 방법⁵⁾으로 시행하였으며 폐결핵 환자의 경우 병변부위에서 대조군의 경우 정상인의 우측중엽에서 병변이 있는 경우 병변이 없는 폐의 우측중엽이나 좌측 설상엽에서 시행하였고 200 ml의 생리적 식염수를 30 ml내지 50 ml씩 분주후 50내지 100 mmHg의 음압으로 세척액을 획득하였다. 획득된 세포는 먼거즈에 통과시

켜 점액을 거른후 Hemocytometer에서 총세포수를 산출하였고 도말표본을 wright 염색을 하여 500개의 세포를 세어 감별하였다. 기관지 폐포 세척세포내 호중구의 수가 10%이상인 경우 Ficoll Hypaque 비중(1.077)에 세척세포를 중첩시킨 다음 원심분리하여 Ficoll Hypaque과 인접한 상층부위 세포만을 획득하여 호중구를 제거하였다.

2) 세척세포의 Superoxide(O_2^-)의 형성

Babier의 방법⁶⁾을 변형하여 측정하였으며 Hank's balanced salt solution에 4.5 nM의 cytochrome-C (sigma사)와 33 ug의 superoxide dismutase (SOD, sigma사)를 혼합시킨 다음 1 cc에 1×10^6 의 세척세포를 넣고 37°C 욕조에서 한시간 보온후 4°C 얼음 욕조에 이동시켜 반응을 정지시켰으며 대조 시험관은 처음부터 4°C 얼음욕조에 저장하였다. 4°C 500 g로 10분간 원심분리후 상층액의 optical density (OD)를 550 nm에서 측정하였으며 SOD가 첨가 안된 상태에서의 OD에서 SOD가 첨가된 상태의 OD의 차이 즉 SOD에 의해 생성 억제된 산소기의 형성을 계산하였으며 단위의 표시는 10^6 의 세척세포가 1시간동안 환원시킨 cytochrome-C의 nano Mole (nM cytochrome-C reduced/1hr/ 10^6 cell)을 1 unit로 표시하였으며 ($E^{550} \text{ mM} = 19.8$) 최대 자극제로 phorbol myristate acetate (PMA)를 10 ug/ml의 농도로 사용하였고 purified protein derivative (PPD, pasteur institute, paris)도 10 ug/ml의 농도로 사용하였다.

3) 통계처리

각군간의 차이는 non-parametric test인 Mann-Whitney검정을 각군에서 PPD 및 PMA 자극에 의한 변화는 Wilcoxon 검정법을 이용하였다.

결 과

1. 회수된 세척세포의 수와 분포

현증 폐결핵 환자의 경우 11.0×10^6 에서 296×10^6 까지의 넓은 분포를 보여 평균 $70.0 \pm 72.49 \times 10^6$ 의 세포를 획득할 수 있었고 병변의 정도에 따른 세척세포의 수는 병변이 클수록 많이 세척되리라고 기대 되었으나 예수는 적으나 5예의 중등증 폐결핵과 4예의 중증 폐결핵 사이에 큰 차이는 없었으며 1예의 속립성 폐결핵에서 비교적 많은 세포가 획득되었으며 대조군의 경우 7.6×10^6 에서 42.5×10^6 까지의 분포로 평균 $23.60 \pm 10.9 \times 10^6$ 의 세포

Fig. 1. Total cell number recovered in BAL fluid. Total cell number was increased in patient with tuberculosis when compared to control group ($p<0.05$). Cell number was not correlated with the severity of tuberculosis.

를 획득하여 폐결핵 환자에서 대조군에 비하여 약 3배 정도로 많은 세포를 획득할수 있었다($p<0.05$, Fig. 1). 세척세포내 염증세포의 분포는 대식세포가 결핵환자에서 12.2%에서 95.1%까지의 분포로 평균 $63.0\pm 29.9\%$ 대조군의 경우 76.2%에서 99.2%의 분포로 평균 91.8%보다 유의하게 낮았으며($p<0.05$) 임파구의 경우 결핵환자의 경우 7.8%에서 75%까지의 분포로 평균 $34.3\pm 27.7\%$ 를 보여 대조군의 1.0%에서 17.8%로 평균 $7.1\pm 5.1\%$ 보다 유의하게 높았다($p<0.05$) 중성구의 경우도 결핵환자의 경우 0.6%에서 12.8%의 분포로 평균 $6.5\pm 4.6\%$ 로서 대조군의 경우 0%에서 5.8%까지의 분포를 보여 평균 $1.4\pm 2.0\%$ 보다 유의하게 높았다($p<0.05$, Fig. 2).

2. 세척세포에서 분비된 O_2^- 의 양

세척세포의 1×10^6 에 의해서 형성된 O_2^- 의 양은 기저

Fig.2a.Percentage of macrophage in BAL fluid.

Fig.2b.Percentage of lymphocyte in BAL fluid.

Fig.2c.Percentage of neutrophil in BAL fluid.

Fig. 2. Fraction of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage. Percentage of macrophage was decreased and percentages of lymphocyte and neutrophil were increased in patients with tuberculosis when compared to those in control group ($p<0.05$).

Fig. 3. Basal generation of superoxide by 10^6 BAL cells in control and tuberculosis group. Patients with tuberculosis showed lower generation of super oxide than control group.

Fig. 4. Increment of superoxide generation by 1×10^6 BAL cells stimulated with PMA (10 ug/ml) in control group. PMA significantly increased superoxide generation in all cases.

상태에서 폐결핵 환자의 경우 72.2 ± 40.3 U보다 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 결핵환자의 경우 병변의 크기에 따라 중등증과 중증 사이에 차이를 관찰할수 없었으며 비록 1예 밖에는 안되나 속립성 결핵의 경우 기저상태에서 O_2^- 형성이 제일 낮았으며 경증 폐결핵과 결핵종의 경

Fig. 5. Increment of superoxide generation by 10^6 BAL cells stimulated with PMA by PMA (10 ug/ml) in patients with tuberculosis. PMA significantly increased superoxide generation in patients except 2 cases(---).

우 그 다음으로 낮은 O_2^- 형성을 보여 중등증 및 중증 폐결핵에서 보다 기저상태의 O_2^- 형성은 감소되어 있었다(Fig. 3). 기관지 폐포 세척세포의 분포가 속립성 결핵의 경우 대식세포가 36% 임파구가 62% 중성구가 5%로 대식세포의 분포의 감소가 O_2^- 형성의 저하를 유발시킬수 있다고 사료되나 결핵종이나 경증 폐결핵의 경우 세척세포의 분포가 대조군과 같은 분포를 보여 시험관내에 1×10^6 의 세척세포중 대식세포의 분포에 따라서 O_2^- 형성이 의존된다고 생각되지는 않았으며 대조군에서도 4예의 정상군과 7예의 일측성 폐질환군 사이에 O_2^- 의 형성이 차이가 없었고 세척세포내 대식세포나 중성구의 빈도에 따른 변화도 없었다(Fig. 2). 대식세포나 중성구에 대한 자극제인 PMA 자극후 세척세포에 의한 O_2^- 의 형성은 대조군에서 전예에서 의미있는 상승을 보인 반면($p < 0.01$, Fig. 4) 결핵환자에서는 2예의 환자에서 오히려 감소하였으나 나머지 10예의 환자에서 상승하였으며($p < 0.05$, Fig. 5) PMA 자극후 형성된 O_2^- 에서 PMA 자극없이 형성된 O_2^- 의 양을 뺀 O_2^- 형성의 절대적인 값은 결핵군과 대조군에서 상승의 정도가 비슷하였으나(Fig. 6) PMA 자극후 형성된 O_2^- 의 양을 기저상태의 O_2^- 의 양으로 나눈 상대적 상승의 정도는 오히려 결핵군에서 높은 상승하는 경향을 보였다($p < 0.05$, Fig. 6). PPD 자극후 11명 결핵환자의 경우 8예에서 O_2^- 형성의 상승을 관찰할수 있었으나 대조군에서는 10예중 4예에

Fig. 6. Generation of superoxide by 1×10^6 BAL cells in control and TBC group. PMA significantly increased superoxide generation in patients with tuberculosis to the same extent with control group. PPD also increased superoxide generation only in patients with tuberculosis.

Fig. 8. Amount of superoxide generation by 10^6 macrophage in BAL cells. PMA significantly increased superoxide generation in control and TBC group and PPD increased that only in TBC group.

Fig. 7. Relative increment ratio of superoxide generation by 1×10^6 BAL cells in control and TBC group. Relative increment ratio was calculated as amount of superoxide generation by stimuli divided by basal amount without stimuli. Relative increment ratio by PMA and PPD tended to higher in patients with tuberculosis when compared to those in control.

서만 상승되었고 나머지 6예는 감소하여 PPD에 의한 O_2^- 의 형성은 결핵환자에서 유의하게 높았다.

3. 임파구를 제외한 대식세포에서의 O_2^- 의 형성

임파구는 O_2^- 의 형성은 현재까지 알려진 바는 없으나 형성이 안된다고 여겨지고 있어 1×10^6 의 세척세포에서 형성된 O_2^- 의 양에 대식세포의 분획으로 나눈, 즉 대식

세포 1×10^6 의 세척세포에서 형성된 O_2^- 의 양으로 산술적으로 환산한 경우 결핵환자에서 평균 120.1 ± 113.6 U로 대조군의 144.8 ± 6.8 U와 비슷한 결과를 보였다. 반면 PMA 자극에 의하여 형성된 O_2^- 의 양은 대조군의 426 ± 324 U에 비하여 오히려 더 높은 611.2 ± 873.2 U으로 높은 경향을 보였으나 개인간의 차이가 커서 통계적 유의성은 없었으며 PPD 자극에 따른 O_2^- 의 형성도 대조군에 비하여 결핵군에서 높게 상승하는 경향을 보였다(Fig. 8).

4. 세척된 대식세포의 총수에 의하여 형성된 O_2^- 의 양의 비교

결핵환자의 경우 세척된 대식세포의 총수는 9.01에서 63.21×10^6 의 분포로 평균 $31.2 \pm 16.33 \times 10^6$ 으로 7×10^6 에서 29.8 ± 10^6 의 분포를 보여 평균 $22.4 \pm 8.6 \times 10^6$ 이 회수된 대조군에 비하여 높았으며($p > 0.05$) 상피대식세포의 총수에서 형성된 전체 O_2^- 의 양도 결핵환자의 경우 1056 U에서 26900 U의 분포를 보여 평균 5548 ± 7885.6 U로 대조군의 평균 3086 ± 2120 U에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p < 0.05$, Fig. 9).

고 안

결핵균 감염시 체내에서 결핵균을 없애는 기전의 하나

Fig. 9. Total number of macrophage recovered in BAL (Left figure) and total amount of superoxide generation by BAL cells (Right figure). TBC group had more number of recovered macrophage in BAL fluid and more amount of superoxide generation by BAL cells than those in control group.

로 다른 균에 의한 세포내 감염에서와 마찬가지로 식세포에서 산소기를 형성하여 결핵균을 죽이는 기전으로 요약되고 있다¹⁾.

식세포는 세포막에 화학적인 또는 물리적인 자극을 받으면 oxygen dependent phagocytosis의 기전으로 세포막의 NADPH oxidase의 활성화로 O_2^- 을 형성하고^{6,7)} 저절로 또는 세포질내 superoxide dismutase (SOD)에 의해서 H_2O_2 를 형성하며 세포내에서 형성된 O_2^- 는 많은 양이 세포 밖으로 방출된다. 세포 대사에 소모되는 산소는 모두 O_2^- 로 형성되며 이중 약 80%가량이 H_2O_2 로 전환된다⁸⁾. 물론 O_2^- 자체가 결핵균에 대한 항균성에는 논란이 있으나⁹⁾ virulent strain일수록 O_2^- 에 대한 저항성이 높으며 avirulent strain은 쉽게 O_2^- 에 의하여 성장이 억제되며²⁾ 동물실험에서 BCG vaccine 투여후 결핵균 감염에 대한 저항성은 대식세포의 O_2^- 형성과 비례하는점¹⁰⁾으로 보아 대식세포 또는 기관지 세척세포의 O_2^- 형성은 활성화된 식세포의 활성 정도를 측정할수 있으며 그 활성 정도의 일환으로 분비된 O_2^- 의 양은 결국 직접적으로 항균력을 가지는 H_2O_2 의 형성을 반영할 수 있다고 생각되어 저자들을 세척세포내의 결핵균에 대한 살해능의 한 척도로 O_2^- 의 형성량을 구하여 보았다. 물론 세포내에서 형성된 O_2^- 의 전체 양을 직접 측정할수 없으나 O_2^- 형성에 1차적으로 관여하는

NADPH oxidase가 세포막에 위치하여⁶⁾ 세포에서 형성된 많은 양의 O_2^- 이 세포밖으로 방출된다는 가정으로 세포밖으로 형성되어 나온 O_2^- 의 양을 측정하였다.

저자들은 실험 성적상 대식세포 또는 세척세포의 결핵균 살해능의 감소를 시사하는 소견을 보인 폐결핵 환자에서 획득한 세척세포 1×10^6 에서 형성된 O_2^- 의 양이 대조군 보다 낮으며 대식세포의 분획으로 교정한 상태의 O_2^- 의 양이 대조군과 비슷한 결과를 보인 이유로는 첫째 결핵환자의 세척세포내에서 대식세포의 분획이 약 63%로 대조군의 91%보다 유의하게 낮게 포함되는데 기인된다고 사료된다. 결핵환자에서 세척세포의 염증세포의 증가는 이미 잘 알려져 있으며 총 세포수의 증가, 임파구 및 중성구의 분획의 증가로 대식세포의 분획이 감소되어 있었으며 결핵환자의 세척세포내에 대조군 보다 많은 중성구가 포함되어 있으며¹¹⁾ 중성구도 O_2^- 를 대식세포 이상으로 형성하는 세포로서¹²⁾ 중성구에서 형성되는 O_2^- 의 양을 계산해서 빼다면 결핵환자의 대식세포에서 형성하는 O_2^- 의 양은 대조군에 비하여 적은 가능성이 높다고 사료되며 중성구에서 분비되는 protease가 대식세포의 산소기 형성을 증가시키는 점으로 보아 결핵환자의 폐포 대식세포에서 O_2^- 의 형성은 대조군보다 적을 가능성을 시사해 준다. 방법상의 문제로 대식세포의 함침능을 이용하여 대식세포를 비교적 순도 높게 분리할 수 있

으나¹³⁾ 중성구도 흡착능이 있으며, 배양시간이 길수록 세포의 생존율이 감소되며 흡착에 의한 물리적인 자극이 대식세포의 기능적 변화를 초래할수 있어 가급적 생체에서 얻어지는 상태를 그대로 실험에 이용되었다. 결핵환자에서 대식세포 또는 세척세포에서 O_2^- 의 형성이 감소할 수 있는 몇가지 이유로는 첫째 결핵환자의 세척세포에서의 세포생존율이 대조군 보다 낮거나, 둘째 세척세포에서 형성된 O_2^- 가 다른 물질, 즉 H_2O_2 등으로 빨리 변화되거나 셋째 세척세포내의 문제 즉 대식세포 자체에서의 O_2^- 형성의 저하 또는 결핵환자의 세척세포내에 많은 함유된 임파구 또는 중성구에 의한 O_2^- 형성의 감소를 생각할 수 있겠다. 첫째의 경우 결핵환자에서 세포생존율은 대조군과 차이가 없었으며 둘째의 경우 결핵균에 존재하는 superoxide dismutase (SOD)에 의해서 대식세포에서 형성된 O_2^- 가 결핵환자에서 보다 빨리 다른 물질로 전환됐을 가능성은 충분히 있으며¹⁴⁾ SOD가 풍부한 균주는 mycobacterium avium, intracellulare, subulaceum등으로 상기 균주는 SOD로 대식 세포에서 형성된 O_2^- 의 독성효과를 상쇄시켜 숙주에 대한 감염을 효과적으로 수행할 수 있으며 mycobacterium tuberculosis에도 SOD가 존재하는 것으로 되어 있어¹⁴⁾ 상기 경우를 배제할 수 없다고 사료된다. 이외에도 serum이나 적혈구에 의한 O_2^- 의 다른 산소기로의 전환도¹⁵⁾ 가능성이 있는 요인으로 결핵 병변으로 인한 폐투과성의 증가로 병변내로 혈청의 삼투나 적혈구의 침윤이 문제가 될수도 있으나 저자의 경우 기관지폐포 세척액내 적혈구의 수는 극히 미미하여 큰 문제를 일으키지는 않았으리라 고 추측하며 혈청의 삼투로 결핵성 병변내의 단백질이 증가하는 정도도 유의하게 높지 않음이 보고된바 있어¹⁶⁾ 큰 문제로 작용한다고 생각되지는 않았다.

마지막으로 대식세포에서의 O_2^- 의 형성 저하로 현증 결핵 환자에서 대식세포나 단구세포의 기능저하는 여러 가지 면에서 보여지는바 결핵환자의 단구세포의 화학 주성능의 감소¹⁷⁾나 결핵환자의 말초혈액내 임파구의 PPD에 의한 임파아구 형성의 감소¹⁸⁾, 단구세포내의 immune associate antigen의 표현율의 저하나¹⁹⁾ 폐결핵 환자의 결핵병변내에서 대식세포의 HLA-DR표현형의 감소²⁰⁾ 및 Ia항원 양성 대식세포와 Ia 항원 음성 대식세포 사이에 O_2^- 형성의 차이^{21,22)}도 결핵환자의 폐포 대식세포에서 형성되는 O_2^- 형성이 감소의 한 원인으로 작용할 수 있다고 사료된다. 직접 대식세포에서 분비되

는 prostaglandin E는 T 임파구 반응을 억제시켜 r-interferon을 비롯한 대식 세포의 항 결핵능을 증가시키는 lymphokine²³⁾의 형성이 감소되어 결국 결핵균에 대한 살해능을 감소시킬수 있으나 본 실험에서 PPD 자극후 결핵 환자군에서 O_2^- 의 형성이 대조군보다 더 높은 상승을 보인 것으로 보아 대식세포를 자극시키는 lymphokine의 형성은 문제가 안된다고 사료되나 PPD 자극시간이 1시간 밖에 안되어서 PPD에 의한 lymphokine의 효과인지 또는 PPD에 의한 직접적인 대식세포의 활성증가인지는 알 수가 없었다.

또한 결핵균 자체에 의한 대식세포의 활성화 억제도 한 요인이 될 수 있는데²⁴⁾ 결핵균의 세포벽의 sulfite에 의한 대식세포 기능억제도 한 요인으로 작용할수 있다. PMA 자극후 결핵환자의 세척세포에 의한 O_2^- 형성이 대조군 이상으로 증가하는 점과 PMA는 세포막의 수용체를 통하지 않고 protein kinase를 직접 자극하여 대식세포를 최대로 활성화 시키는 점으로 보아 결핵 환자에서 대식세포의 세포내 활성기전에는 큰 문제가 없다고 사료되며 세포내 문제보다 세포외의 문제 즉 세포에 대한 환경에의 문제가 영향을 준다고 사료된다. 결핵환자의 세척세포의 수가 대조군보다 월등히 높아 결과적으로 세척세포 전체에 의한 O_2^- 의 형성은 대조군 보다 높아 개개의 대식 세포에서 분비된 O_2^- 의 양의 감소가 전체 대식세포의 숫적 증가로 보완 또는 그 이상으로 결핵균에 대한 항균력을 증가시킨다고 사료된다.

결 론

결핵균 감염시 일정수의 세척세포에 의해서 형성된 O_2^- 의 양은 감소되어 있었고 대식세포에서 형성된 O_2^- 의 양도 감소 경향이 있었으나 그 원인은 세포외적 영향에 의한 것으로 사료되며 숫적 증가로 인하여 대조군보다 높은 O_2^- 형성을 하는 것으로 보아 각각의 대식세포에서 결핵균 살해능의 감소가 예측할수 있으나 결핵감염에 따른 국소 폐부위에서 O_2^- 형성의 총량은 오히려 증가될수 있다고 사료되며 대식세포에서의 O_2^- 형성의 감소가 결핵 발병의 일차적 원인인지 또는 이차적으로 동반되는 현상인지는 추후 연구가 필요할 것이다.

끝으로 실험과정에 도움을 주신 본 대학 현암신장연구소 전복희, 백송란 기사와 본 연구 수행에 물질양면으로 도움을 주신 현암신장연구소장 이희발 교수님께 감사드

립니다.

REFERENCES

- 1) Dannenberg AM: Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 2:S369, 1989
- 2) Qui PG: Perturbation of the normal mechanisms of intra leukonitis killing of bacteria. *J Infect Dis* 148: 189, 1983
- 3) Walker DB Lowrie: Killing of mycobacterium microtic by immunologically activated macrophages. *Nature* 293:69, 1981
- 4) Dearborn E, Charles KH: The Immunology of mycobacterial disease. *Am Rev Respir Dis* 134:1062, 1986
- 5) 양동호, 김태준, 한동철, 박춘식, 김원배, 강득용 : 흡연이 기관지 폐포 세척액에 미치는 영향. *순천향대 학논문집* 8:301, 1985
- 6) Babier BM, Kipenes RS, Curnutte JT: Biological defense mechanisms. *J Clin Immunol* 52:741, 1973
- 7) Badurey JA, Karnovsky MD: Production of superoxide and hydrogen peroxide by an NAPH-oxidase in Guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 254:11530, 1979
- 8) Homan-Muller JWT, Weening RS Roos D: Production of hydrogen peroxide by phagocytizing human granulocytes. *J Lab Clin Med* 85:198, 1975
- 9) Jaccett PS, Andrew PW, Lowrie DB: Pelease of superoxide and hydrogen peroxide from guinea-pig alveolar macrophages during phagocytosis of mycobacterium Bovis BCG. *Adv Exp Med Biol* 155: 687, 1982
- 10) Jaccett PS, Andrew PW, Aber VR, Lowrie DB: Hydrogen peroxide and superoxide release by alveolar macrophages from normal and GCG-vaccinated Guinea-pigs after intravenous challenge with mycobacterium tuberculosis. *Br J Exp Pathol* 62:419, 1981
- 11) 김동순, 이봉춘 : 활동성 폐결핵 환자의 기관지 폐포 세척액 소견. *대한내과학회지* 34:12, 1987
- 12) Gerald W, James, SE, Helen KM: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 303:27, 1980
- 13) Daniel RP, Dauber JH: Collection and enrichment of human alveolar macrophages, in Rose N (Ed). *Manual of macrophage methodology*. New York: Marcel and Pekker 43, 1981
- 14) Mayer BK, Falkinham JO: Superoxide dismutase activity of mycobacterium avium, M. intracellulare, and M. scrofulaceum. *Infect Immun* 53:631, 1986
- 15) Root RK, Metcalf J, Oshino N, Chance B: H₂O₂ release from human granulocytes during phagocytosis. *J Clin Immunol* 55:945, 1975
- 16) 안상용, 김인호, 양동호, 어수택, 김태준, 박춘식 : 폐암과 폐결핵 환자의 기관지 폐포 세척액의 면역 글로블린의 동향. *대한내과학회지* 30:804, 1986
- 17) P.B. cambell: Defective Leukotaxis in monocytes from patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect dis* 139:409, 1979
- 18) 김대수, 김완동, 임상복, 정연태, 우준희, 김용훈, 박춘식, 이희발 : 결핵환자에서 T세포 매개성 면역의 변화. *결핵 및 호흡기 질환* 36:11, 1989
- 19) Twardy DJ, Schacter BI, Ellner JJ: Association of altered dynamics of monocytes surface expression of human leukocyte antigen DR with immune suppression in tuberculosis. *J Infect dis* 149:31, 1984
- 20) Park C, Jung Y: Comparision of HLA-DR positive cells between peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 137:S173, 1988
- 21) Gant VA, Hamblin AS: Human bronchoalveolar macrophage heterogeneity demonstrated by histochemistry, surface markers and phagocytosis. *Clin Exp Immunol* 60:339, 1985
- 22) Regulation of macrophage suppression and cytotoxicity by interferon. Role of Ia-bearing macrophages. *J Immunol* 129:1854, 1982
- 23) Onwubalili JK, Scott GM, Robinson JA: Deficient immune interferon production in tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 59:405, 1985
- 24) Pabst MJ, Gross JM, Brozna JP, Gorden MB: Inhibition of macrophage priming by suefatide from mycobacterium tuberculosis. *J Immunol* 140:634, 1988