

기관지 결핵 치료 후의 기관지 협착 발생과 Interferon- γ 및 Transforming Growth Factor- β 농도 변화의 연관성

부산대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실¹, 부산대학교병원 의학연구소²

김기욱, 이수진, 이재형, 조우현, 정경식, 조진훈, 김운성, 이민기, 김영대¹, 최영민², 박순규

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

Ki Uk Kim, M.D., Su Jin Lee, M.D., Jae Hyung Lee, M.D., Woo Hyun Cho, M.D., Kyung Sik Jung, M.D., Jin Hoon Joe, M.D., Yun Seong Kim, M.D., Min Ki Lee, M.D., Yeong Dae Kim, M.D.¹, Young Min Cho², Soon Kew Park, M.D.

Department of Internal Medicine and ¹Thoracic Surgery, College of Medicine, Pusan National University,

²Medical Research Institute of Pusan National University Hospital, Pusan, Korea

Background : Endobronchial tuberculosis often complicates bronchostenosis, which can cause dyspnea due to an airway obstruction, and can be misdiagnosed as bronchial asthma or lung cancer. This study investigated the possible correlation between the interferon- γ (IFN- γ) and transforming growth factor- β (TGF- β) levels in the serum and bronchial washing fluid and the treatment results in endobronchial tuberculosis patients.

Methods : Sixteen patients, who were diagnosed as endobronchial tuberculosis using bronchoscopy, and 10 healthy control subjects were enrolled in this study. The IFN- γ and TGF- β levels were measured in the serum and bronchial washing fluid of 16 endobronchial tuberculosis patients before and after treatment using the ELISA method. The endobronchial tuberculosis patients were divided into those who showed bronchial fibrostenosis after treatment and those who did not.

Results : The IFN- γ and TGF- β levels in the bronchial washing fluid in endobronchial tuberculosis patients were elevated comparing to the control ($p < 0.05$). After treatment, 7 of the 16 endobronchial tuberculosis patients showed bronchial fibrostenosis and the other 9 cases healed without this sequela. In the patients with fibrostenosis after treatment, the initial serum TGF- β level was lower than the patients without fibrostenosis after treatment ($p < 0.05$). Moreover, the serum TGF- β level after treatment further decreased comparing to the patients without fibrostenosis after treatment ($p < 0.05$).

Conclusion : Elevated IFN- γ and TGF- β levels in the bronchial washing fluid in endobronchial tuberculosis patients are believed to be related to the pathogenesis of endobronchial tuberculosis. The decreased initial serum TGF- β level and the change in the serum TGF- β level after treatment are believed to be involved in bronchial fibrostenosis during the course of the disease. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58:18-24)

Key words : endobronchial tuberculosis, bronchostenosis, IFN- γ , TGF- β

서 론

결핵은 전 세계 인구의 약 1/3 정도가 감염되어 있는 질환으로 연간 800만 내지 1200만 명의 활동성 결

핵 환자가 발생하고 약 300만 명이 사망하는 것으로 알려져 있다¹. 이러한 통계 자료를 살펴보면 결핵의 유병률이 매우 높은 하나 실제로 감염된 인구에 비해 질병이 발생하는 경우는 상대적으로 적다는 것을 알 수 있는데 이는 결핵의 발생에 결핵균의 독성만이 아니라 숙주 반응이 중요한 요인으로 작용하기 때문으로 생각된다^{2,3}. 이러한 결핵균에 대한 숙주반응에는 주로 대식세포와 T 림프구가 관련하는 세포성 면역과 여러 종류의 사이토카인이 작용하는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁷.

이러한 연구들은 주로 폐결핵 환자들을 대상으로 이루어졌으며 결핵 중 10-38%를 차지하는⁸ 기관지 결

이 논문은 2004년도 부산대학교병원 의학 연구소 연구비 (2004-47)에 의하여 연구되었음

Address for correspondence : Yun Seong Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan National University, College of Medicine 1 Ga-10, Ami-Dong, Suh-Gu, Busan, 602-739, Korea
Phone : 051-240-7225 Fax : 051-254-3127
E-mail : yskimdr@yahoo.co.kr
Received : Sep. 13. 2004
Accepted : Dec. 1. 2004

핵에 대해서는 거의 알려져 있지 않다. 기관지 결핵은 폐결핵의 주요한 합병증으로 발병기전에 대해서는 명확히 확립되어 있지 않으나 인접 폐 실질 병변으로부터의 직접 전파나 인접 종격동 림프절에서 기도내로의 침범, 혈행성 혹은 림프액 배액 등을 통해 발생하는 것으로 생각된다⁹. 보존적 치료에 잘 반응하지 않는 장기간의 기침이나 호흡곤란 등의 다양한 증상을 보이는¹⁰ 기관지 결핵이 특히 임상적으로 문제가 되는 것은 기관지 천식이나 폐암으로 오인되어 진단이 늦어지기도 하며 화학요법에도 불구하고 일부에서는 기관지 협착이 합병증으로 발생할 수 있다는 점이다^{9,11}.

이에 본 연구에서는 기관지 결핵 환자를 대상으로 각각 전염증성(proinflammatory) 및 항염증성(anti-inflammatory) 사이토카인인 IFN- γ 와 TGF- β 의 항결핵제 투여 전후의 혈청 및 기관지 세척액에서의 농도 및 치료 경과에 따른 변화를 조사하고 치료 후의 기관지 협착과 관련이 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

연구 대상은 2001년 8월부터 2004년 3월까지 부산대학교병원에서 기관지 내시경을 시행하여 세균학적 검사 및 조직검사를 통해 기관지 결핵으로 진단되어 치료받은 기관지 결핵 환자 16명으로 하였다. 기관지

결핵은 Chung 등¹²의 보고에 따라 기관지 내시경 소견을 분류하였다(Table 1). 정상 대조군은 특이 병력이 없는 건강한 성인 10명을 대상으로 하였으며 시술에 앞서 모든 환자에게 검사 과정에 대해 설명하고 동의를 받고 부산대학교병원 윤리 위원회의 승인을 얻었다.

대상 환자 16명 중 남자가 2명, 여자가 14명이었고 연령 분포는 20세에서 77세로 중앙값은 33세이었다. 이들 중 5명은 이전에 폐결핵으로 항결핵 약제로 치료받은 과거력이 있었으며, 11명은 진단 당시 활동성 폐결핵이 동반되어 있었다. 기관지 결핵 치료시 스테로이드의 효과에 대해서는 논란이 있으나^{13,14} 본 연구에서는 기관 또는 주 기관지를 침범한 7명의 환자에게 항결핵 약제와 함께 경구 스테로이드를 1-3개월간 투여하였다. 환자군에서 치료 전과 치료 1-4개월 후 병변이 있는 주기관지 혹은 기관지 부위에서 기관지 세척술을 시행하여 혈청과 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도를 측정하였다. 대조군에서는 혈청과 상엽의 기관지에서 얻은 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도를 측정하였다.

IFN- γ 와 TGF- β 의 농도는 ELISA kit(R&D systems, MN, USA)로 측정하였다.

Mann-Whitney test와 Wilcoxon test, χ^2 test를 이용하여 통계분석을 하였으며, 통계학적 유의성 판단 기준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

Table 1. Demographics and bronchoscopic findings of subjects before treatment*

| | M/F | Median age (range) | AC | FS | E-H | T | U |
|---------------|------|--------------------|----|----|-----|---|---|
| EBTB(n=16) | 2/14 | 33 (20-77) | 12 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| Control(n=10) | 8/2 | 27 (25-32) | - | - | - | - | - |

EBTB: endobronchial tuberculosis, AC: actively caseating, FS: fibrostenotic, E-H: erythematous hyperemic,

T: tumorous, U: ulcerative

*Four of 16 patients had two subtypes at diagnosis.

Table 2. Initial IFN- γ and TGF- β levels in the endobronchial tuberculosis patients and controls

| (pg/ml) | Control (median) | EBTB (median) |
|----------------|------------------|---------------|
| sIFN- γ | 0.71 | 3.66 |
| bIFN- γ | undetectable | 108.55* |
| sTGF- β | 947.67 | 1053.31 |
| bTGF- β | undetectable | 60.80* |

EBTB: endobronchial tuberculosis, sIFN- γ : serum IFN- γ , bIFN- γ : IFN- γ of bronchial washing fluid, sTGF- β : serum TGF- β , bTGF- β : TGF- β of bronchial washing fluid

*p<0.05

결 과

1. 환자군과 대조군에서 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도

혈청의 IFN- γ 와 TGF- β 농도가 대조군에 비해 환자군에서 높은 경향을 보였으며, 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도는 환자군에서 유의하게 높았다($p<0.05$)(Table 2).

2. 치료 후 섬유화로 인한 기관지 협착이 남은 군과 남지 않은 군의 치료 전 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도

환자군에서 치료 1-4개월 후 추적 기관지 내시경을 시행했을 때 9명은 기관지 협착이 없이 치유된 소견을 보였고 나머지 7명은 기관지 협착 소견을 보였다. 기관지 협착이 남은 군에서 기관지 협착이 남지 않은 군과 비교하여 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 농도가 높은 경향을 보였고 기관지 세척액의 TGF- β 농도가 낮은 경향을 보였다. 또한 혈청의 TGF- β 농도가 기관지 협착이 남은 군에서 유의하게 낮았다($p<0.05$)(Table 3).

3. 치료 후 기관지 협착이 남은 군과 남지 않은 군에서 치료 전과 치료 후의 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도 변화

치료 1-4개월 후 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도를 재측정하였을 때 두 군 모두에서 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도가 치료 전

에 비해 감소하였다($p<0.05$). 두 군 사이에서 감소 정도에 차이가 있는지 보았을 때 기관지 협착이 남은 군에서 남지 않은 군에 비해 혈청 TGF- β 농도의 감소 폭이 유의하게 큰 것으로 나타났다($p<0.05$)(Fig. 1).

고 찰

결핵은 발병률이 감소하는 추세이나 아직도 감염에 의한 사인 중 단일 원인으로 가장 많은 빈도를 차지하는 질환이다. 그럼에도 불구하고 결핵의 발병기전에 대해서는 아직까지 명확히 규명되지 않은 점이 많다. 최근 들어 결핵균에 대한 숙주 반응과 연관된 연구들이 주로 폐결핵을 대상으로 이루어져 왔으며 그와 관련하여 여러 가지 사이토카인의 역할이 알려지게 되었다.

IFN- γ 는 특히 항원이나 비특이 항원에 의한 자극에 의해 T 림프구에서 생산되어 여러 세포들에 작용하며 특히 대식세포의 과산화수소(hydrogen peroxide) 생산을 증가시켜 결핵균의 세포내 제거를 촉진하며, tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등의 사이토카인 분비를 촉진시킨다.

본 연구에서 혈청의 IFN- γ 농도는 정상 대조군에 비해 기관지 결핵 환자군에서 높은 경향을 보였으며 기관지 세척액의 IFN- γ 농도가 환자군에서 유의하게 증가되어 있어 기관지 결핵에서 IFN- γ 는 전신 면역보다는 국소적 병변 부위에서의 면역에 더욱 중요하리라 추정된다.

1993년 Shijubo 등¹⁵은 속립성 결핵 환자에게서 혈청내의 TNF- α , ICAM-1과 함께 IFN- γ 의 농도가 증가되어 있었으며 결핵 치료 후 점차 감소하였음을 보

Table 3. Initial of IFN- γ and TGF- β levels in the endobronchial tuberculosis patients with or without fibrostenosis after treatment

| (pg/ml) | EBTB with FS (median) | EBTB without FS (median) |
|----------------|-----------------------|--------------------------|
| sINF- γ | 5.60 | 3.11 |
| bINF- γ | 124.20 | 76.97 |
| sTGF- β | 847.67 | 1140.3* |
| bTGF- β | 55.50 | 84.40 |

EBTB: endobronchial tuberculosis, FS: fibrostenosis, sINF- γ : serum IFN- γ , bINF- γ : IFN- γ of bronchial washing fluid, sTGF- β : serum TGF- β , bTGF- β : TGF- β of bronchial washing fluid

* $p<0.05$

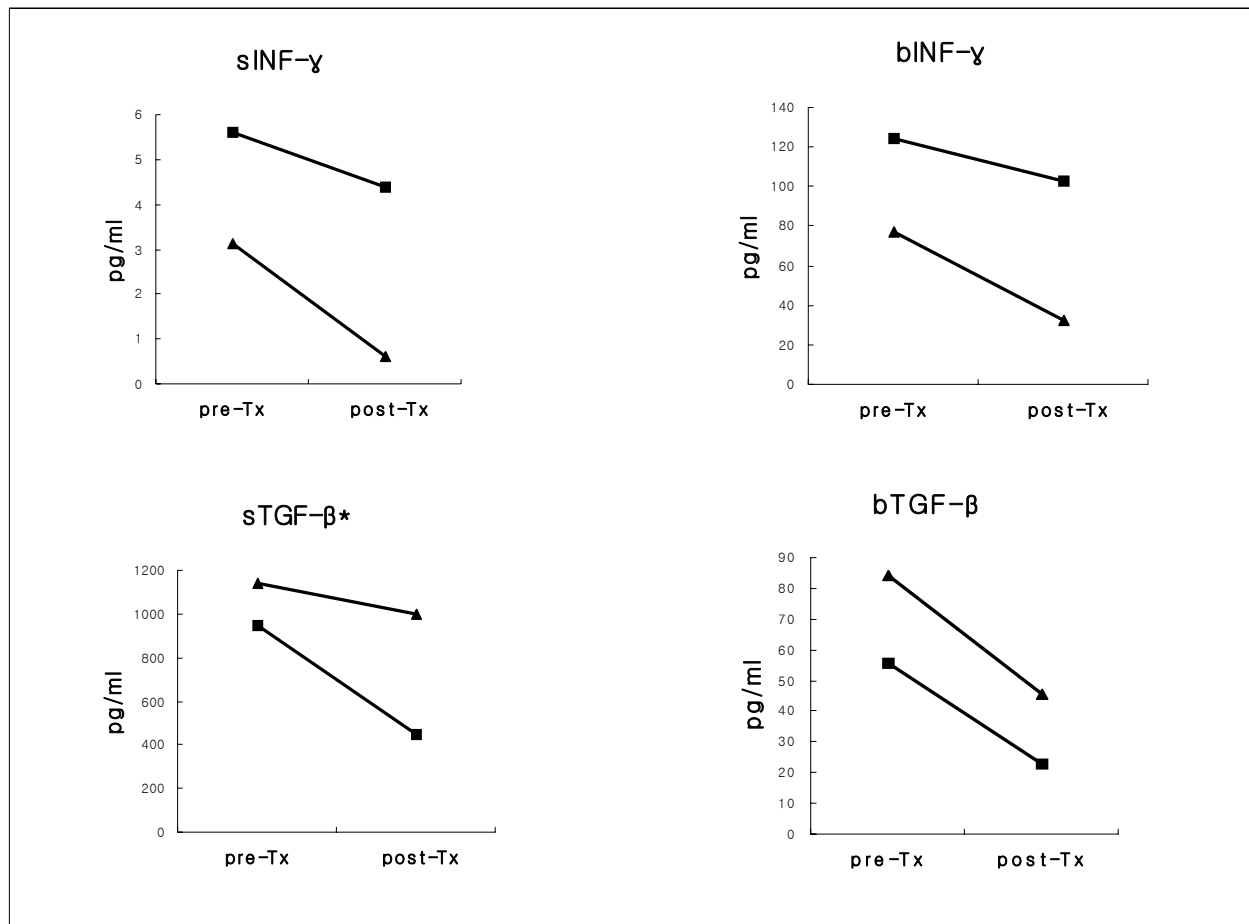


Figure. 1. Median IFN- γ and TGF- β levels in endobronchial tuberculosis patients with or without fibrostenosis before and during treatment.

- endobronchial tuberculosis with fibrostenosis
- ▲ endobronchial tuberculosis without fibrostenosis

sINF- γ : serum IFN- γ , bINF- γ : IFN- γ of bronchial washing fluid, sTGF- β : serum TGF- β , bTGF- β : TGF- β of bronchial washing fluid, Tx: treatment

*p<0.05

고하였다. 같은 해에 Flynn 등¹⁶은 결핵에 감염된 IFN- γ knock-out mice에서 조직 괴사의 정도나 악화 속도가 더 심한 것을 관찰하였으며 이를 통해 결핵균에 대한 세포 매개성 면역에 IFN- γ 가 필수적임을 밝혔다. Tsao 등⁴은 임상적으로 중증 폐결핵환자에서 경증 폐결핵환자에 비해 더 높은 기관지 폐포세척액의 IFN- γ 농도를 보고하며 임상 정도와의 상관성을 언급하였다. 또한 같은 연구에서 항결핵 화학요법 후 방사선학적 호전과 함께 IFN- γ 가 폐포세척액과 혈청에서 모두 유의한 감소가 관찰되어 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 그러나 Dlugovitzky 등¹⁷은 폐결핵 환자의 말초 혈액 단핵구에서 IFN- γ 합성이 중증 환자에 비해 경

중 환자에서 더욱 증가 되었다고 보고하였다. 한편 Aung 등¹⁸은 폐결핵 환자의 폐 조직의 육아종성 병변에서 IFN- γ 발현은 보이지 않았다고 하였으며 류 등¹⁹은 10명의 기관지 결핵 환자군에서 혈청 IFN- γ 농도가 대조군에 비해 증가를 보이지 않았다고 하여 이같이 서로 상충하는 연구 결과들을 볼 때 추후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

환자군을 치료반응에 따라, 즉 항결핵약제로 치료하면서 추적 기관지 내시경검사에서 섬유화로 인한 기관지 협착이 남은 군과 남지 않은 군으로 구분하였을 때 치료 전의 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 농도가 협착이 남지 않은 군에 비해 기관지 협착이 남은

군에서 더 증가된 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다. 또한 치료 전과 치료 후의 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 농도를 비교하였을 때 두 군 모두 치료 전에 비해 치료 후 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 농도가 유의하게 감소하였으나 감소 정도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

IFN- γ 은 결핵균에 대한 살균능을 증가시키는 등 숙주 방어에 중요한 역할을 하나 과다 생성시 오히려 국소적인 염증과 조직의 파괴를 초래하기도 하므로^{5,16} 지나친 염증반응을 억제하기 위한 항염증성 싸이토카인들이 또한 생성된다.

TGF- β 는 대표적인 항염증 싸이토카인으로 주로 단핵세포와 대식세포에 의해 생산되며 여러 가지 항염증성 기능을 가진다. 이러한 항염증 작용으로 TGF- β 는 대식세포의 반응성 산소와 질소 중간 매개물 생산을 불활성화시키며, T 림프구의 증식을 억제하고, NK 세포와 세포독성 T 림프구의 기능을 저해하며, IFN- γ , TNF- α , IL-1의 분비를 하향 조절한다.^{7,20,21}

본 연구에서 혈청의 TGF- β 농도가 대조군에 비해 환자군에서 증가된 경향을 보였으며 기관지 세척액의 TGF- β 는 환자군에서 유의하게 증가하였다. 이 결과는 IFN- γ 농도가 혈청에서는 대조군과 유의한 차이가 없었고 기관지 세척액에서 유의한 증가를 보였던 것과 일치하는 것으로, 마찬가지로 기관지 결핵에서 TGF- β 의 역할이 전신 면역보다는 국소 병변 부위에서의 면역과 관련하여 더욱 중요하리라 추정할 수 있다. 치료 전의 혈청 및 기관지 세척액의 TGF- β 농도를 치료 후 기관지 협착이 남은 군과 남지 않은 군 간에 비교했을 때 협착이 남은 군에서 치료 전의 혈청 TGF- β 농도가 유의하게 낮았다. 또한 치료 후에 혈청 및 기관지 세척액의 TGF- β 농도가 두 군에서 각각 유의하게 감소하였고 이들 감소폭을 두 군 간에 비교했을 때 협착이 남은 군에서 혈청 TGF- β 농도의 감소폭이 유의하게 더 큰 것으로 나타났다. 이로 보아 혈청 TGF- β 농도는 치료 경과와 연관성을 갖는 것으로 생각되며 이는 항염증작용을 가지는 TGF- β 이 농도가 낮으면 지나친 염증에 대한 억제 작용이 부족하여 섬유화로 인한 기관지 협착을 남기게 되고 반대로 높은 농도의 혈청 TGF- β 는 염증을 억제하여 섬유화로 인한 협착

을 방지하는 것으로 보인다.

앞서 언급된 Dlugovitzky 등¹⁷의 연구에서는 폐결핵 환자의 말초혈액 단핵구에서 TGF- β 의 합성이 정상 대조군에 비해 증가되어 있었고 특히 IFN- γ 와는 반대로 중증 환자에서 경증 환자보다 더욱 증가되어 있어 중증 결핵에서의 TGF- β 역할을 강조하였다. 또한 Aung 등¹⁸은 폐결핵 환자의 폐조직의 육아종성 병변에서 IFN- γ 가 발현되지 않았던 것과는 대조적으로 TGF- β 의 발현은 두드러져 육아종 형성에 TGF- β 가 관여할 것으로 제시하였다. 그러나 류 등¹⁹의 연구에서는 이와 달리 폐결핵 환자군과 기관지 결핵 환자군 모두에서 혈청 TGF- β 가 정상 대조군에 비해 감소된 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 하여 차이점을 보였다.

본 연구는 환자 대상수가 적으며 이와 관련된 다른 연구들도 부족한 상태이므로 기관지 결핵의 발생기전 및 치료경과에 대한 더 깊은 이해와 임상적 적용을 위해서는 더 많은 연구가 활발히 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

기관지 결핵의 주요 합병증인 기관지 협착은 기도 폐쇄에 의한 호흡곤란을 초래하거나 천식이나 폐암으로 오인되는 등의 임상적 문제를 가진다. 본 연구는 기관지 결핵 환자를 대상으로 치료 후 기관지 협착이 발생한 군과 발생하지 않은 군간에 치료 전후의 IFN- γ 및 TGF- β 의 혈청 및 기관지 세척액 농도를 비교함으로써 IFN- γ 및 TGF- β 의 농도와 기관지 협착 발생과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

기관지 내시경을 통한 세균학적 검사 및 조직검사로 기관지 결핵으로 진단받은 16명의 환자를 대상으로 치료 전후에 기관지 세척술을 포함한 기관지 내시경술을 시행하였으며 IFN- γ 와 TGF- β 의 혈청 및 기관지 세척액에서의 농도를 측정하였다. 동일한 방법으로 건강한 성인 대조군 10명에서 혈청 및 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도를 측정하였다.

결 과 :

기관지 결핵 환자군에서 대조군에 비해 기관지 세척액의 IFN- γ (108.55 pg/ml vs undetectable, median)와 TGF- β 농도(60.80 pg/ml vs undetectable, median)가 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.05$). 치료 후 시행한 기관지 내시경 소견에서 섬유화로 인한 기관지 협착이 남은 환자가 7명 이었고 나머지 9명은 후유증 없이 치유된 소견을 보였다. 기관지 협착을 보인 환자군이 협착이 남지 않은 군에 비해 치료 전의 혈청 TGF- β 농도(847.67 pg/ml vs 1140.30 pg/ml, median)가 낮았으며 또한 치료 후에 더 많이 감소하였다($\Delta 381.08$ pg/ml vs $\Delta 191.47$ pg/ml, median) ($p < 0.05$).

결 론 :

증가된 기관지 세척액의 IFN- γ 와 TGF- β 농도는 기관지 결핵의 발생기전과 관련이 있을 것으로 생각되며 치료 경과에서 섬유화로 인한 기관지 협착의 발생 유무는 혈청 TGF- β 의 치료 전 농도 및 치료 후 농도 변화와 연관성이 있을 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
2. Young LS. Mycobacterial diseases and the compromised host. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2): S436-41.
3. Turett GS, Telzak EE, Torian LV, Blum S, Alland D, Weisfuse I, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1238-44.
4. Tsao TC, Huang CC, Chiou WK, Yang PY, Hsieh MJ, Tsao KC. Levels of interferon- γ and interleukin-2 receptor- α for bronchoalveolar lavage fluid and serum were correlated with clinical grade and treatment of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:720-7.
5. Maggi E, Parronchi P, Manetti R, Simonelli C, Piccini MP, Ruggi FS, et al. Reciprocal regulatory effects of IFN- γ and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol* 1992;148:2142-7.
6. Olobo JO, Geletu M, Demissie A, Eguale T, Hiwot K, Aderaye G, et al. Circulating TNF- α , TGF- β , and IL-10 in tuberculosis patients and healthy contacts. *Scand J Immunol* 2001;53:85-91.
7. Belardelli F. Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *APMIS* 1995;103:161-79.
8. Ip MS, So SY, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986;89:727-30.
9. Smith LS, Schillaci RF, Sarlin RF. Endobronchial tuberculosis: serial fiberoptic bronchoscopy and natural history. *Chest* 1987;91:644-7.
10. Kim SW, Kim IS, Park DH, No MT, Joeng JK, Jung SW, et al. The clinical significances of bronchial anthracofibrosis in the patients with endobronchial tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2004;56:495-504.
11. Williams DJ, York EL, Nobert EJ, Sproule BJ. Endobronchial tuberculosis presenting as asthma. *Chest* 1988;93:836-8.
12. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest* 2000;117:385-92.
13. Lee JY, Kim CM, Moon DS, Lee CW, Lee KS, Yang SC, et al. The clinical features of endobronchial tuberculosis: a retrospective study on 201 patients for 6 years. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:671-82.
14. Hoheisel G, Chan BK, Chan CH, Chan KS, Teschler H, Costabel U. Endobronchial tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. *Respir Med* 1994;88:593-7.
15. Shijubo N, Imai K, Nakanishi F, Yachi A, Abe S. Elevated concentrations of circulating ICAM-1 in far advanced and miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1298-301.
16. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role of interferon γ in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Exp Med* 1993;178:2249-54.
17. Dlugovitzky D, Bay ML, Rateni L, Urizar L, Rondelli CF, Largacha C, et al. In vitro synthesis of interferon- γ , interleukin-4, transforming growth factor- β and interleukin 1- β by peripheral blood mononuclear cells from tuberculosis patients: relationship with the severity of pulmonary involvement. *Scand J Immunol* 1999;49:210-7.
18. Aung H, Toossi Z, McKenna SM, Gogate P, Sierra J, Sada E, et al. Expression of transforming growth factor- β but not tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and interleukin-4 in granulomatous lung lesions in tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 2000;80:61-7.
19. 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.
20. Ruscetti F, Varesio L, Ochoa A, Ortaldo J. Pleiotropic effects of transforming growth factor-beta on cells of the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 685:488–500.
21. Toossi Z, Ellner JJ. The role of TGF beta in the pathogenesis of human tuberculosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;87:107–14.
-