

Interferon- γ 와 Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor가 복강대식 세포의 기능에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 혈암신장연구소

우준희 · 송동화 · 이지윤 · 한동철 · 이상구 · 황승덕 · 이희발

= Abstract =

In Vitro Effect of Interferon- γ and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor on Peritoneal Macrophages during CAPD

Jun Hee Woo, M.D., Dong Wha Song, M.D., Jee Yun Lee, M.D., Dong Cheol Han, M.D., Sang Koo Lee M. D., Seung Duk Whang M. D. and Hi Bahl Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital and Hyonam Kidney Laboratory, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Background : Peritonitis remains the most common cause of CAPD drop out. Reduced activity of peritoneal macrophages ($M\phi$) may be one of the risk factors for peritonitis during CAPD. Interferon- γ (IFN- γ) and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) have been shown to control $M\phi$ activity in animal and in vitro experiments. This study was designed to evaluate the effect of IFN- γ and GM-CSF on peritoneal $M\phi$ during CAPD.

Methods : $M\phi$ were separated from overnight peritoneal effluent from eleven CAPD patients using modified Ficoll-Hypaque methods. The $1 \times 10^6/\text{ml}$ of peritoneal $M\phi$ were incubated with 10^4 units/ml of IFN- γ or $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ of GM-CSF. Peritoneal $M\phi$ HLA-DR expression, IgG FcIII receptor(Fc γ R III) expression, and bacterial phagocytosis were measured before and after incubation with IFN- γ or GM-CSF by two color flow cytometry using monoclonal antibodies.

Results : 1. HLA-DR expression did not change after IFN- γ but increased after GM-CSF, although statistically insignificant. 2. $M\phi$ Fc γ R III expression did not change after GM-CSF but increased after IFN- γ , although statistically insignificant. 3. Bacterial phagocytosis utilizing FITC labeled S. aureus increased after IFN- γ ($P < 0.05$) and increased also after GM-CSF, although statistically insignificant.

Conclusion : IFN- γ and GM-CSF augmented the peritoneal macorphage activity as shown by significant increase in bacterial phagocytosis and by tendency to enhanced expression of HLA-DR, and Fc γ R III expression.

Key Words : CAPD, Peritoneal defense mechanism, Peritoneal $M\phi$, IFN- γ , GM-CSF.

서 론

CAPD 중에 발생하는 복막염은 CAPD 중단의 가장

흔한 원인으로 남아 있다¹⁾. CAPD 환자에서는 림프구와 T 세포의 수 그리고 CD3(+)림프구, CD4(+)림프구, CD8(+)림프구 백분율이 모두 감소되어 있고 세포매개 면역반응은 물론 체액성 면역반응도 감소되어 있다²⁾.

CAPD 환자에서 관찰되는 혼한 감염의 원인은 이와 같은 일반 면역반응의 결합과 아울러 IgG Fc 수용체 감소, 반응성 산소기 생성 감소등으로 표현되는 복강대식 세포의 기능적 결합등을 들 수 있다³⁾.

CAPD중 발생하는 복막염에는 복강내 세포 방어 기전 특히 대식 세포의 국소방어 기전이 중요한 역할을 하고 있다⁴⁾.

대식세포의 Fc γ 수용체는 IgG로 꾸며진 (IgG-coated) 미생물이나 면역복합체등을 제거하는 능력을 지니고 있어 인체 방어기전에 중요한 역할을 하고 있다. Ruiz 등⁵⁾은 말기신부전증 환자의 생체내에서 (in vivo) 감작된 자체적혈구 (IgG-coated, sensitized, autologous erythrocyte) 청소율로 측정한 대식세포의 Fc γ 수용체 기능이 저하되어 있는 것을 관찰하고, 이는 숙주방어기전의 장애로 인한 감염 합병을 설명하는 증거의 하나로 보았다.

최근에는 T 조력세포(T₄) 분비물인 cytokine 가운데 IFN- γ 가 Fc γ 수용체, 세균탐식기능 (phagocytosis), HLA-DR expression, reactive oxygen intermediate, 살균능력(bactericidal activity)등으로 대표할 수 있는 대식세포 기능 활성화를 조절하는 것이 알려졌다^{4,6,7)}. 또 다른 cytokine인 과립구-대식세포 집락자극요소 (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor : 이하 GM-CSF로 약함)도 동물 실험에서 과립구 산화기전, 살종양 세포 기능, 화학 주성능을 증강시키는등 숙주의 방어기전에 연관성이 있음이 보고되었다⁸⁾.

저자들은 CAPD 환자에서 IFN- γ 와 GM-CSF가 복강 대식세포 기능에 미치는 영향을 조사하기 위하여 11명의 CAPD 환자에서 10⁴U/ml의 IFN- γ 와 40 μ g/ml의 GM-CSF를, 분리된 1x10⁶/ml의 복강대식세포와 같이 배양하고 유량세포 측정법(flow cytometry)을 이용하여 각각 복강대식세포의 기능의 배양전과 배양후 결과를 비교하였다.

대상 및 연구방법

1. 대상

순천향대학병원에서 CAPD를 1년 이상 시행하고 있는 기저질환이 당뇨병이 아닌 말기 신부전증 환자 중 최근 1개월간 복막염의 발생이 없었던 11명의 환자를 대

상으로 하였다.

2. 방법

1) 대식 세포의 분리

밤사이 복강내 체류시킨 후 배출된 투석액에 heparin 400 단위를 첨가하여 10분간 4°C에서 700g로 원심분리하여 복강세포를 모았다. 세포는 0.1% gelatin을 함유한 Hank's balanced salt solution (이하 HBSS로 약함)으로 2회 세척한 후 Ficoll-Hypaque(1.077)에 중첩하고 30분간 700g에서 원심분리한 뒤, 원심분리된 소구(pellets)를 petri dish에 첨가하고 부착된 세포를 수집하여 대식세포를 분리하였다. 분리된 대식세포는 nonspecific esterase 염색으로 순도가 90% 이상이었으며, 1% trypan blue test로 viability를 95% 이상 유지하여 다음 실험을 시행하였다.

2) IgG Fc 수용체 표현을

분리된 대식 세포는 세포배양액(RPMI 1640+gentamicin+10% fetal calf serum)에 1x10⁶/ml 농도로하여 대조군과 투여군으로 나누어, 투여군은 IFN- γ 의 최종농도가 10⁴U/ml이 되도록 첨가하고, 또 GM-CSF의 최종농도가 40 μ g/ml이 되도록 첨가하고, 양측 모두 37°C에서 24시간 배양하였다. 그리고 Ig G Fc type III (mouse antihuman) monoclonal antibody를 15 μ g 넣고 4°C에서 30분 배양하였다. Phosphate Buffered Saline(이하 PBS라 약함)으로 2회 세척하고, 2차 항체로 FITC-conjugated goat anti-mouse immunoglobulin 2 μ l를 첨가하고 나서 4°C에서 30분동안 항온 반응시켰다. PBS로 2회 세척한 뒤 1% paraformaldehyde 1ml 씩 넣고 유량세포측정법으로 측정하였다¹⁵⁾.

3) 세균 탐식 기능 측정

대조군과 IFN- γ 투여군 및 GM-CSF 투여군에서 5×10⁶/ml의 대식세포에 투여군은 IFN- γ 의 최종농도가 10⁴U/ml이 되도록 첨가하고, 또 GM-CSF의 최종농도가 40 μ g/ml이 되도록 첨가하고, 양측 모두 37°C에서 24시간 배양하였다.

국립보건원에서 분주발은 S. aureus(ATCC 6538P)를 10⁸ CFU/ml로 하고, 이에 10% FITC용액 (0.25mg/ml in PBS)을 첨가하여 37°C에서 30분 배양한 후 1500rpm에서 10분 원심분리하여 FITC를 표지시킨 S. aureus를 얻었다.

각군의 대식세포 0.5ml과 FITC표지 세균 0.1ml 그리

고 pooled human serum 0.4ml을 혼합하고 37°C water bath에 30분간 배양하였다. 4°C의 EDTA-HBSS 4ml로 1100rpm에서 5분간 원심분리하고 세척하였다. 1% paraformaldehyde 0.5ml을 넣고 유량세포측정법을 이용하여 검사하였다.

4) HLA-DR 표현율 측정

대조군과 투여군에서 각각 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 의 대식세포에 투여군은 IFN- γ 의 최종 농도가 $10^4\text{U}/\text{ml}$ 이 되도록 첨가하고, GM-CSF는 최종농도가 $40\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 첨가하여, 양측 모두 37°C에서 24시간 배양하였다.

그리고 HLA-DR(Ia : mouse antihuman monoclonal antibody) $15\ \mu\text{g}$ 을 1차 항체로 혼합한 후 4°C에서 30분간 항온반응한 뒤 2회 PBS로 세척하였다. 2차 항체로 FITC-conjugated goat anti-mouse immunoglobulin $2\ \mu\text{l}$ 를 첨가한 후 4°C에서 30분간 항온반응시켰다. PBS로 2회 세척한 뒤 1% paraformaldehydel 1ml씩 넣고 유량세포측정법을 이용하여 검사하였다.

5) 통계처리

대조군과 투여군의 IgG FcIII 수용체 표현율, 세균탐지기능, HLA-DR 표현율을 Wilcoxon rank sum test로 분석하여 $p < 0.05$ 를 유의 수준으로 하였다.

성 적

HLA-DR 표현율은 대조군에서 평균 $51.8 \pm 12.2\%$ 였고, GM-CSF와 IFN- γ 투여군에서 각각 $57.0 \pm 10.3\%$,

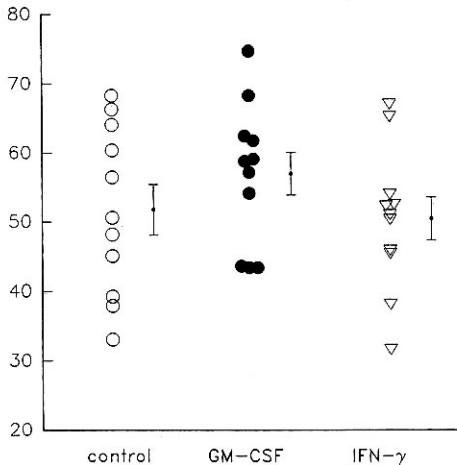


Fig 1. HLA-DR expression of peritoneal macrophages before and after GM-CSF and IFN- γ . GM-CSF increased HLA-DR expression, although statistically insignificant. ($P=0.29$)

$50.5 \pm 10.3\%$ 로 GM-CSF 투여 후에 증가하는 추세를 보였다(Fig. 1). Fc γ R III 표현율은 대조군에서 평균 $12.5 \pm 6.1\%$, GM-CSF와 IFN- γ 투여군에서 각각 $10.8 \pm 3.8\%$, $13.8 \pm 3.9\%$ 로 IFN- γ 투여 후에 증가하는 경향을 보였다(Fig. 2).

세균 탐식기능은 대조군의 평균 $60.5 \pm 7.3\%$ 에 비해 IFN- γ 투여군에서는 평균 $71.4 \pm 15.4\%$ 로 의미있게 증가하였고 ($P < 0.05$), GM-CSF 투여군에서는 평균 $68.6 \pm 11.7\%$ 로 통계적으로 유의하지는 않았으나 증가하는 경향이 보였다 ($P = 0.07$). IFN- γ 투여군에서는 11예중 7예에서 GM-CSF 투여군에서는 11예중 3예에서 탐식기능

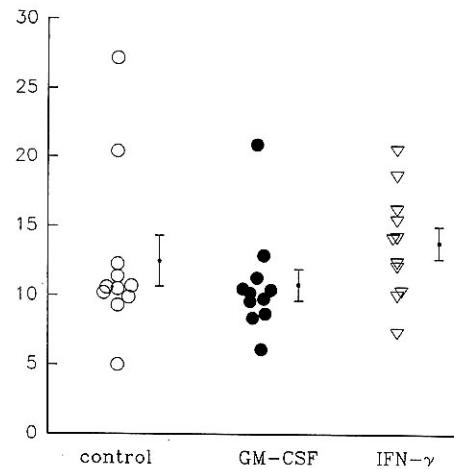


Fig 2. Fc γ R III expression of peritoneal macrophages before and after GM-CSF and IFN- γ . After IFN- γ , Fc γ R III expression increased, although statistically insignificant. ($P=0.07$)

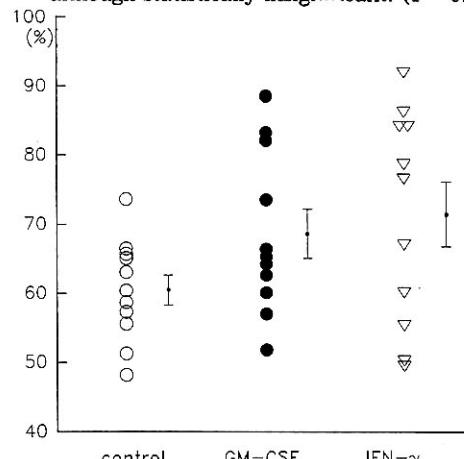


Fig 3. Bacterial phagocytosis of peritoneal macrophages before and after GM-CSF and IFN- γ . IFN- γ augmented phagocytosis. ($P=0.04$)

의 명확한 증가가 관찰되었다(Fig. 3).

고 찰

요독증 환자는 감염에 대한 감수성이 높으며^{5,10)} CAPD 환자도 특히 복막염의 발생이 쉽다는 것이 알려졌는데^{2,11)} 플라스틱 주머니와 연결관의 개발, titanium adaptor의 사용등으로 복막염의 빈도는 감소하였으나, 여전히 catheter 제거의 주된 원인으로 남아 있으며, 복막염은 단백의 유실을 증가시키고, ultrafiltration을 감소시키고¹²⁾, 병상일수를 연장시킬 뿐 아니라 항균제의 사용으로 인한 부작용도 초래할 수 있으므로 적절한 방법으로 치료하지 않을 경우 CAPD를 중단하여야 한다¹³⁾. 또한 비특이적 방어기전의 장애로 복막투석액의 낮은 pH와 고삼투농도 (high somolality)가 복막 대식 세포의 탐식기능(phagocytosis)과 살균능(bactericidal capacity)을 저하시킬 뿐 아니라 다량의 복막 투석액은 살균능력(bacterial killing)의 효율성을 감소시킨다.

복막의 면역학적 방어기전은 체액인자(humoral factor)로 면역글로부린 (immunoglobulin G : Ig G)과 보체(complement : C₃b)가 있으며 전자는 내열성이 있고(heat stable) 후자는 열에 약하지만(heat labile), 두 가지 모두 그람양성구균과 그람음성간균의 탐식기능에 opsonin으로 작용하고 있다. CAPD 환자의 복막투석액에서 IgG를 측정한 결과 감소되어 있어 복강내 IgG를 투여하여 복강대식세포의 *C. albicans*에 대한 탐식기능과 살균능이 증가하였음이 보고되었다^{14,15)}. 또한 세포성면역기전으로 복강 대식 세포가 차지하는 비중이 크고, CAPD환자에서 대식세포의 탐식기능은 정상인과 차이가 없다는 연구가 있는데^{4,16)}, 세균탐식 능력은 정상이라 할지라도 복강 대식세포의 살균능력이 감소되었고, oxygen intermediate releasing capacity와 IgG Fc receptors의 숫자가 현저히 감소되어 있는 특성이 복막염의 높은 발생율과 연관이 있다^{3,5)}.

여러가지 기능을 지닌 immunomodulator인 cytokine이 대식세포의 활성화를 조절하는데^{17,18)} 이들에는 IFN- γ , interleukin-2, leukotriene-A, interleukin-1, prostaglandin E₂등(이하 PG E₂라 약함)이 속한다. IFN- γ 는 T₄림프구에 의해 생성되는 비당화 펩티드(nonglycosylated peptide)로 143아미노산을 함유하는 분자량 17kD의 cytokine이다. IFN- γ 는 안정된 분자로 20 x

10⁶U/mg의 단백 농도에서 활성도를 지니고 있으며, 10~100,000U/mg 농도에서는 활성도와 일직선 상관관계를 보인다^{7,18)}. IFN- γ 는 대식 세포와 호중구로 하여금 산화물을 생산하게 하고, 트립토판 대사물을 분비하며, 과립단백의 생산을 유발하게 함은 물론 대식세포가 인백혈구항원D 관련 단백(human leukocyte antigen D-related protein)의 생산을 자극할 뿐 아니라¹⁹⁾ lipoxygenase arachidonic acid 대사 산물인 leuco-triene-A와 함께 반응성 산소 중간산물, 살균, IgG Fc 수용체 발현, HLA DR 항원 발현율을 증가시키므로써 활성화의 전체적인 과정에 중요한 역할을 하고 있다^{20,21)}. PG E₂는 흥막대식세포기능의 하향조절인자로 작용하고, interleukin-1과 leucotriene-A는 상향조절인자로 작용하여^{21,22)}, PG E₂의 증가와 interleukin-1과 leucotriene-A의 감소는 interleukin-2와 IFN- γ 의 분비를 감소시킨다²⁰⁾. 따라서 자주 발생하는 복막염 환자에서 복강 림프구가 산출하는 IFN- γ 의 양과 복강 대식세포가 분비하는 interleukin-1의 양이 복막염 발생이 낮은 환자와 정상인에 비해 매우 감소되어 있고 PG E₂의 분비는 증가되어 있음이 보고되었다³⁾.

Lamperi등은 자주 복막염이 병발되는 환자에서의 면역능의 변화를 연구하기 위해 인 재조합(recombinant human) interferon을 복강내, 또 시험관에서 (in vivo & in vitro) 투약한 결과 복강대식 세포의 살균능, 과산화수소 분비능 (hydrogen peroxide releasing capacity)과 Fc γ R 발현율이 모두 증가되는 것을 관찰하였다¹³⁾.

대식 세포 활성화는 IFN- γ 외에도 여러 작용 기전에 의해 촉진될 수 있는 것이 밝혀졌고 그 대표적인 것이 과립구-대식세포 접락 자극 인자(GM-CSF)이다. GM-CSF는 분자량 23kDa의 당단백(glycoprotein)으로 과립구, 대식세포, 호신구의 전구 세포가 분리, 증식하는 것을 유도하는데, 한때는 T세포 유도 호중구 이동 억제 요소(neutrophil-migration inhibitory factor from T cell, NIF-T)라고도 호칭되었고 keratinocyte의 증식, 내피 세포의 증식 및 이동, 과립구와 대식 세포의 증식과 종양 세포의 증식을 억제 하는 등 여러기능을 지니고 있음이 연구 되었다^{23,24)}.

GM-CSF는 실험실 쥐의 대식 세포 탐식기능, IgG Fc 수용체, class II MHC 항원 표현등을 증가시키는 효과를 지니고 있는 것으로 알려졌는데, 상주(resident)대식 세포에서 보다 thioglycollate-elicited 대식세포의 활성화

가 더욱 촉진 되었으며, CM-CSF의 항균 효과도 균종에 따라 서로 다른 연구 결과가 보고 되기도 하였다²⁵⁾. GM-CSF는 동물 실험에서 과립구의 산화기전을 촉진시키고, 종양 세포등에 대한 살세포능을 증가시키며, 화학주성능을 향상 시키는데 세포내 *L. donovani*를 죽이며²⁶⁾ *C. albicans*에 대한 인 단핵구의 살균능을 증강시키고²³⁾, 인 호중구에 의한 세균의 탐식작용을 향상시키며²⁵⁾, 대식 세포가 *T. cruzi*의 증식을 억제 시키는 등²⁸⁾의 숙주방어 기전에도 상당한 연관성이 있음이 밝혀지고 있고, 또 항 종양 효과를 발현하는데 이를 응용한 임상적 항암 효과는 활발히 연구되고 있다.

대식세포를 활성화 시킬 수 있는 다른 cytokine 즉 interferon- α , interferon- β , colony stimulating factor type 1 (CSF-1), pluripotent-CSF, migration inhibiting factor(MIF), interleukin-2, tumor necrosis factor(TNF)와 IFN- γ 을 비교해 본 결과 IFN- γ 만이 human macrophage의 H_2O_2 분비와 antitoxoplasma activity를 증가시킬 수 있음이 관찰되었다²⁸⁾.

저자들은 본 연구에서 CAPD환자 11명에서 분리한 복강 대식 세포를 체외에서 IFN- γ 와 GM-CSF를 투여하고 배양한 뒤, 기능 활성화의 지표로 Fc γ R III 표현율, 세균 탐식기능, HLA DR 표현율을 측정하여 대조군과 비교 하였는데, HLA-DR 표현율은 대조군 평균 $51.8 \pm 12.2\%$ 에 비해 GM-CSF 투여후 $57.0 \pm 10.3\%$ 로 증가하였고 Fc γ R III 표현율은 대조군 평균 $12.5 \pm 6.1\%$ 에 비해 IFN- γ 투여후 $13.8 \pm 3.9\%$ 로 증가 하는 경향을 보였다. 이는 대조군으로 여겨졌던 복강대식 세포가 이미 어느 정도 활성화되었을 경우 투여군과 비교에서 IgG Fc 수용체 표현율이나 HLA-DR 표현율이 증가하는 경향만을 보여주는 결과라고 설명할 수 있다. 세균 탐식기능은 대조군 평균 $60.5 \pm 7.3\%$ 에 비해 IFN- γ 투여후 평균 $71.4 \pm 15.4\%$ 로 유의하게 증가하였고($p < 0.05$) GM-CSF 투여후는 평균 $68.6 \pm 11.7\%$ 로 통계적으로 유의하지는 않았으나 증가경향이 관찰되었다 ($p = 0.07$) (Fig. 3). 이러한 결과는 대조군과 실험군사이에 복강대식 세포의 기능에 차이가 있음을 시사해주는 것으로 IFN- γ 와 GM-CSF의 복강내 투여후 복막염 발생 빈도의 변화를 관찰한 추후연구의 기초 자료로 이용될 수 있을 것으로 판단된다.

요약

배경 : CAPD환자에서 복막염을 유발하는 요소 가운데 복강내 국소 방어기전을 담당하는 복강대식세포의 기능 저하가 중요한 역할을 하고 있다. IFN- γ 와 GM-CSF는 시험관 또는 동물실험을 통해 대식세포 기능 활성화를 조절하는 것이 알려졌다. 저자들은 CAPD 환자에서 저하된 복강대식세포 기능을 IFN- γ 와 GM-CSF로 증강시킬 수 있는지 알기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방법 : 11명의 CAPD 환자에서 10^4 U/ml의 IFN- γ 와 $40 \mu g/ml$ 의 GM-CSF를, 분리된 $1 \times 10^6/ml$ 의 복강대식 세포와 같이 배양하고 유량세포측정법(flow cytometry)을 이용하여 HLA-DR 표현율, Fc γ R III 표현율, FITC 표지 포도구균을 이용한 탐식 기능의 배양 전 결과와 배양후 결과를 비교하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

결과

1) 복강대식 세포의 HLA-DR 표현율은 IFN- γ 나 GM-CSF와 배양전후에 유의한 차이는 없었으나 GM-CSF 배양후 증가되는 경향을 보였다.

2) 복강대식 세포에서 Fc γ R III 표현율은 IFN- γ 나 GM-CSF와 배양전 후에 유의한 차이는 없었으나, IFN- γ 와 배양후 증가되는 경향을 보였다.

3) FITC 표지 포도구균을 이용한 복강대식 세포의 탐식기능은 IFN- γ 와 배양한 뒤 의미있게 증가되었고 ($P < 0.05$), GM-CSF와 배양한 뒤 증가경향이 관찰되었다 ($P = 0.07$).

결론 : CAPD 환자의 복강대식세포는 IFN- γ 와 GM-CSF에 의하여 HLA-DR 표현율, Fc γ R III 표현율과 탐식기능이 증가하는 것으로 보아 IFN- γ 와 GM-CSF를 복강내로 투여하여 복강대식세포의 기능을 활성화 시킴으로써 복막염 발생빈도를 감소시킬 수 있을 것으로 생각되었다.

감사의 글

본 연구는 현암재단 연구비의 지원으로 수행되었다. 저자들은 재조합 인(recombinant human) GM-CSF를 제공한 럭키 주식회사와 실험에 적극적으로 참여한 유은주, 김은영 기사에게 감사를 드린다.

REFERENCES

- 1) Han DC, Lee HB et al: *CAPD in Korea 1990-1991*. 대한신장학회지 12 : 273, 1993
- 2) 이희발: CAPD 환자의 면역반응. 대한신장학회지 8 : S35, 1989
- 3) Holmes CJ, Lewis SL, Kubey WY, Van Epps DE: *Comparison of white blood cell parameters from continuous ambulatory dialysis patients with a high or low incidence of peritonitis*. Am J Kid Dis 15 : 258, 1990
- 4) Verbrugh HA, Keane WF, Hoidal RJ, Freiberg MR, Elliott GR, Peterson JPK: *Peritoneal macrophages and opsonins: Antibacterial defense in patients undergoing chronic peritoneal dialysis*. J Infect Dis 147 : 1018, 1983
- 5) Ruiz P, Gomez F, Schreiber AD: *Impaired function of macrophage Fc γ receptors in end-stage renal disease*. N Engl J Med 322 : 717, 1990
- 6) Gallin JL: *Interferon- γ in the management of chronic granulomatous disease*. Rev Infect Dis 13 : 973, 1991
- 7) Lamperi S, Carozzi S: *Interferon- γ (IFN- γ) as an in vitro enhancing factor of peritoneal macrophage defective bactericidal activity during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)*. Am J Kidney Dis 11 : 225, 1988
- 8) Ruef C, Coleman DL: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Pleiotropic cytokine with potential clinical usefulness*. Rev Infect Dis 12 : 41, 1990
- 9) 우준희, 유용규, 추원석, 박춘식: 백혈구의 포도구균 탐식 측정—유체세포 측정법과 면역형광현미경 측정의 비교. 대한면역학회지 14 : 35, 1992
- 10) Mezzano S, Pesce AJ, Pollak VE, Michael JG: *Analysis of humoral and cellular factors that contribute to impaired immune responsiveness in experimental uremia*. Nephron 36 : 15, 1984
- 11) Lamperi S, Carozzi S: *Immunologic patterns in CAPD patients with peritonitis*. Clinical Nephrology 30 : S41, 1988
- 12) 김경수, 김진홍, 조성원, 이희발: 복막염이 복막의 solute transport와 ultrafiltration에 미치는 영향. 대한신장학회집지 3 : 198, 1984
- 13) Rubin J, Rogers WA, Taylor HM: *Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Ann Intern Med 92 : 7, 1980
- 14) Lamperi S, Carozzi S: *Defective opsonic activity of peritoneal effluent during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): importance and prevention*. Perit Dial Bull 6 : 87, 1986
- 15) 남철우, 최영식, 차태준, 안수열, 양상호, 박상은, 이시래, 유경식, 장명웅, 주운수: CAPD 환자에서 복강대식세포의 탐식능과 살균능에 관한 연구. 대한내과학회지 42 : 521, 1992
- 16) Binswanger U, Keusch G, Bammeter F, Heule H, Kiss D: *Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: improving patient defense by type of buffer of dialysate*. Nephron 28 : 300, 1981
- 17) Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY: *Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and microbicidal activity*. J Exp Med 158 : 670, 1984
- 18) Nathan CF, Prendergast TJ, Wiebe ME, Stanely R, Platzer R, Remold HG, Welte K, Rubin BY, Murray HW: *Activation of human macrophages. Comparison of other cytokines with interferon- γ* . J Exp Med 160 : 600, 1984
- 19) International chronic granulomatous disease cooperative study group: *Controlled trial of interferon- γ to prevent infection in chronic granulomatous disease*. N Engl J Med 324 : 509, 1991
- 20) Rola-pleszczynski M, Lemaire I: *Leukotrienes augment interleukin-1 production by human monocytes*. J Immunol 135 : 3958, 1985
- 21) Freund M, Picke E: *The mechanism of action of lymphokines VIII. Lymphokine-enhanced spontaneous peroxide production by macrophages*. Immunology 54 : 35, 1985
- 22) Dinarello CA, Woff SM: *The role of interleukin-1 in disease*. N Engl J Med 328 : 106, 1993
- 23) Coleman DL, Chodakewitz JA, Bartiss AH, Mellors JW: *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor: Selective effector functions of tissue-derived macrophages*. Blood 72 : 573, 1988
- 24) Metcalf D, Begley CG, Johnson GR, Nicola NA, Vadas MA, Lopez AF, Williamson DJ, Wong GG, Clark SC, Wang EA: *Biologic properties in vitro of a recombinant human Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. Blood 67 : 37,

1986

- 25) Reischman J, Golde DW, Weishart RH, Gassoy JC : *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils.* *Blood* 68:708, 1986
- 26) Weiser WY, VanNiel A, Clark SC, David JR, Remold HG : *Recombinant human granulocyte/macrophage-stimulating factor activates intracellular killing of Leishmania donovani by human monocyte derived macrophages.* *J Exp Med* 166:1436, 1987
- 27) Smith PD, Lamerson CL, Banks SM, Saini SS, Wahl LM, Calderone RA, Wahl SM : *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments human monocyte fungicidal activity for Candida albicans.* *J Infect Dis* 161:999, 1990
- 28) Reed SG, Nathan CF, Pihl DL, Rodricks P, Shanebeck K, Conlon PJ, Grabstein KH : *Recombinant granulocyte/macrophage colony-stimulating factor activates macrophages to inhibit trypanosoma cruzi and release hydrogen peroxide. Comparison with interferon- γ .* *J Exp Med* 166:1734, 1987