

## 진폐증 환자에서 발생한 폐렴에서의 정주용 인 면역글로불린의 투여 효과

가톨릭대학교 예방의학교실 산업의학과, 기생충학교실<sup>1)</sup>, 한양대학교 생화학교실<sup>2)</sup>

문제혁 · 정진숙 · 김경아 · 임 영 · 남호우<sup>1)</sup> · 한중수<sup>2)</sup>

— Abstract —

### Effect of Human Immunoglobulin G in Pneumoconiotic Patients with Pneumonia

Je Hyuk Mun, Jin Suk Chung, Kyoung Ah Kim,  
Young Lim, Ho-Woo Nam<sup>1)</sup>, Joong-Soo Han<sup>2)</sup>

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea,  
Department of Parasitology<sup>1)</sup>  
Department of Biochemistry<sup>2)</sup> College of Medicine, Hanyang University.*

**Objectives** : It is well known that pneumoconiotic patients experience impairments of macrophage function, as well as poor penetration of drugs into the fibrotic nodules and the immune system. Resultantly, pneumonia is frequently involved in pneumoconiotic patients and its treatment is not easy. Therefore, we conducted a clinical evaluation of immunoglobulin G which is known to be effective in severe infectious diseases.

**Methods** : We randomly selected 45 pneumoconiotic patients with pneumonia and classified them into 2 groups. The experimental group (IgG group) was scheduled to receive antibiotics and IgG (5 g I.V./day for 7 days). The control group was treated with antibiotics alone. Sputum gram stain (counts of WBCs and microorganisms), body temperature, arterial oxygen tension, and counts of peripheral venous blood leukocytes and band neutrophils were used as markers to assess the response effect therapy at time periods of 0, 2, 4, 6, and 8 days after completion of therapy. We compared the clinical scores between the two groups.

**Results** : The experimental IgG treated group was composed of 27 patients, and the control group comprised 18 patients. There was no statistical differences between two groups in terms of age, pneumoconiotic profusion, impairment degree of pulmonary function, or frequency of pathogen isolation in the sputum before medication.

The experimental IgG treated group showed lower clinical scores as compared with the control group ( $p=0.083$ ).

**Conclusions** : These results suggest that IgG infusion with antibiotics will have an effect on pneumonia therapy in pneumoconiosis patients that are under 60 years and exhibit simple pneumoconiosis.

**Key Words** : IgG, Pneumoconiosis, Pneumonia

## 서 론

진폐증은 분진의 흡입에 의한 폐장내의 분진축적과 폐조직의 변화로 정의되는데(David, 1998), 우리 나라에서는 석탄분진과 유리규산에 의한 탄광부진폐증과 규폐증이 대부분을 차지하고 있다. 진폐증의 발생기전은 직경 0.5 - 5.0  $\mu\text{m}$ 의 호흡성 분진이 흡입되어 폐내에 축적이 되면 일차적으로 폐포대식세포가 분진을 탐식하고 활성화되어 interleukine-1, alveolar macrophage derived growth factor, fibronectin, tumor necrosis factor 등의 염증매개성 물질을 분비하고 중성구와 T cell과 같은 염증세포들을 활성화 시켜 이들이 분비한 elastase, collagenase, oxygen free radicals, macrophage-activating factor 등과 함께 폐섬유화와 조직손상을 야기 시킨다(Vanhee et al, 1994). 이런 일련의 과정을 통하여 병원균이나 외부물질에 대한 1차적인 방어벽 역할을 하는 상피세포가 파괴되고(Donaldson, 1998), 면역세포를 통한 방어기전도 감소할 것으로 생각되는 바 호흡기감염에 대한 감수성이 증가하게 될 것으로 생각되고 있다(Petsonk & Attfield, 1994). 또한 부검을 통한 연구나 역학적인 연구결과 분진 폭로가 만성기관지염의 임상적인 증상이나 병리학적인 변화와 밀접한 관계가 있다는 것이 밝혀진 바 있으며(Petsonk & Attfield, 1994), 호흡기 감염증이 만성기관지염 환자에서 급성 호흡부전을 유발시키는 가장 중요하고 빈번한 원인의 하나임은 주지의 사실이다(Piquette et al, 2000). 호흡기 감염질환에 대한 일차적인 치료법은 항생제를 이용한 화학요법이 주된 것이지만, 진폐증 환자의 경우는 폐섬유증에 의해 혈관의 변형이 있어 원인 병소에 투여 약물의 접촉이 어려우며, 또한 면역계의 손상으로 인하여 치료가 어려운 실정이다(Soutar et al, 1974; Lippmann et al, 1973; Lin et al, 1987). 진폐증환자에서 발생한 폐렴의 경우 적극적인 치료에 대한 연구가 드문 상태에서, 진폐증자에서는 결핵 유병률이 높고 일반적인 표준단기요법으로는 부족하여 적어도 아이나와 리팜핀을 포함하는 네 가지 약제를 1년에서 2년 정도까지는 투약이 필요하다는 사실은 일반환자에 비하여 진폐증자에게서 발생한 폐렴에 대한 화학요법이 어렵다는

것을 시사하고 있다(Lin et al, 1987).

진폐증에 대한 치료가 여러 가지로 시도되었지만 아직까지 만족할 만한 연구결과가 없는 상황에서(Sharma et al, 1991; Mason et al, 1982) 폐렴에 대한 효과적인 치료방법이 필요한 실정이다. 중증 감염증환자에서 항생제와 함께 정주용 인 면역글로불린(Immunoglobulin G, IgG) 투여가 항생제 단독요법 보다 치료에 효과적이라는 결과들(정태준 등, 1989; 최명숙 등, 1986)이 도출되었다. 본 연구에서는 진폐증환자에서 발생한 폐렴에서 항생제와 함께 투여한 IgG 효과를 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 가톨릭 중앙의료원 임상시험 윤리위원회 승인을 거쳤으며, 연구기간은 1998년 10월부터 2000년 2월까지이며, 가톨릭대학교 성모병원 산업의학과에 입원한 45세에서 70세까지 흉부 엑스선상 진폐병형이 1/0 이상인 남자 진폐증환자 중 폐렴으로 진단된 경우에서  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor와 aminoglycoside를 4일간 투여하여도 호전이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 폐렴의 진단기준은 흉부 엑스선상 폐 침윤 소견과 함께 평상시 보다 심해진 기침·화농성 객담 배출·호흡곤란, 38  $^{\circ}\text{C}$  이상의 발열, 객담의 그람 염색상 저배율에서 백혈구가 25개 이상(many)으로 나온 경우, 객담 검사상 세균이 배양된 경우 중 2가지 이상의 소견이 나타나는 경우로 하였다. 폐장을 제외한 부위에서 감염의 증거가 있는 경우, 간기능 검사에서 AST/ALT가 정상치의 2배 이상인 경우, 신기능 검사에서 creatinine이 1.2 mg/dl 이상인 경우, 투여한 IgG에 과민성 반응이 나타나는 경우와 스테로이드 제제를 투약하는 경우는 대상자에서 제외시켰다.

### 2. 방법

연구 대상자로 적합한 폐렴환자를 2차 항생제와 함께 IgG를 투여하는 투여군과 항생제만 단독으로 투여하는 대조군의 선정은 난수표에 의하여 결정하였다. 2차 항생제는 객담 그람 도말과 배양검사서 원인균으로 추정되는 균종이 배양되어 약제 감수성

결과가 있으면 참조하여 두가지 항생제를 투여하였고, 균종이 배양되지 않은 경우에는 세파 3세대(ceftriaxone or ceftazidime)와 aminoglycoside(amikicin)를 투여하였다. 항생제와 같이 투여하는 IgG는 (주) 녹십자에서 생산한 것으로 하루에 5 g을 정맥주사로 일주일 동안 투여하였다.

항생제와 함께 투여한 IgG의 효과를 보기 위한 객관적인 검사로서 객담을 그람염색하여 균과 백혈구를, 말초 정맥혈의 백혈구와 간상(band) 중성구를 계수하였다. 또한 동맥혈 산소분압과 구강으로 체온을 측정하여 Hyatt 등(Hyatt et al, 1997)이 고안한 표 1과 같이 점수를 부여하였다. 점수가 높을수록 치료효과가 낮고, 점수가 낮을수록 치료효과가 높다. 앞의 검사들을 투여 전과 투여 후 2일·4일·6일·8일에 실시하였다.

폐렴의 경과에 영향을 줄 수 있는 대상자의 나이, 진폐병형, 폐기능, 객담에서의 균배양 여부를 조사하였다. 진폐병형은 ILO(1980)의 '흉부 방사선 사진에 의한 진폐증의 국제분류법 안내서'에 준하였다. 폐기능 검사는 대상자들이 진폐증과 폐렴에 이환된 후 비교적 심한 호흡부전 증상을 보여 본 연구기간에 실시하지 못하였고, 폐렴에 이환 되기 전 노동부기록상 정기적으로 시행하는 진폐검사 중목 중 심폐기능검사를 참조하였다. 이 결과는 '산업재해보상보험법시행규칙'에 의거하여 F0(정상), F1/2(경미장해; 환기지수가 15 % 이상 제한), F1(경도장해; 환기지수가 20 % 이상 제한), F2(중등도장해; 환기지수가 40 % 이상 제한), F3(고도장해; 환기지수가 60 % 이상 제한)으로 구분되어 있다. 검사결과는 환자나 환자보호자와 검사자가 알지 못하도록 하였다.

통계분석은 통계 프로그램 SAS windows version 6.12를 이용하여 분석하였다. 나이, 진폐병형, 심폐기능장해, 객담에서 균배양 여부가 투여군과 대조군에서 차이가 나는 지는 Student t-test와 Chi-square test를 실시하였고, IgG 투여의 효과를 알아보기 위한 검정은 투여 전과 투여 후 2일·4일·6일·8일의 시험성적을 repeated measures ANOVA test로 하였다. p값이 0.05 이하인 경우에 통계적인 유의성이 있는 것으로 해석하였다.

## 결 과

### 1. 대상자의 특징

연구가 종료된 대상자는 총 45명이었다(Table 2). 이중 IgG 투여군은 27명이고 대조군은 18명이었다. 투여군과 대조군의 나이는 정규 분포하였고, 평균 나이는 각각  $61.7 \pm 5.9$ 세와  $60.6 \pm 5.9$ 세로 유의한 차이는 없었다. 진폐병형상 소음영만 관찰되는 경우는 투여군과 대조군에서 각각 11명과 8명이었고, 1 cm 이상의 대음영이 관찰되는 경우는 각각 16명과 10명이었다. 이러한 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 심폐기능검사의 결과가 있는 대상자는 총 40명이었으며, 투여군과 대조군에서 각각 23명과 17명이었다. F1/2과 F1을 묶고, F2과 F3를 묶었을 때의 투여군과 환자군의 분포에 유의한 차이는 없었다. 객담을 검체로 시행한 배양검사서서 균이 배양된 경우는 투여군과 대조군에서 각각 18명과 13명이었고 두 군간의 분포에 있어 유의한 차이는 없었다.

### 2. IgG 투여 효과에 대한 검정

IgG와 항생제 복합 투여군과 항생제만 투여한 대조군간 평가점수는 대상자의 나이, 진폐병형, 폐기능과 균배양 여부를 고려하지 않은 경우 통계적으로

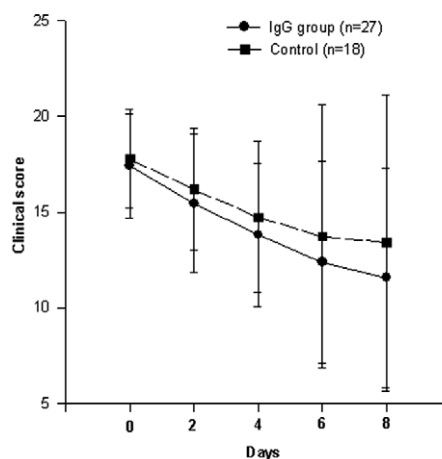


Fig. 1. Effect of IgG treatment on clinical score in pneumoconiosis patients with pneumonia during 8 days.

**Table 1.** Scoring parameters used for response assessment of pneumonia patients

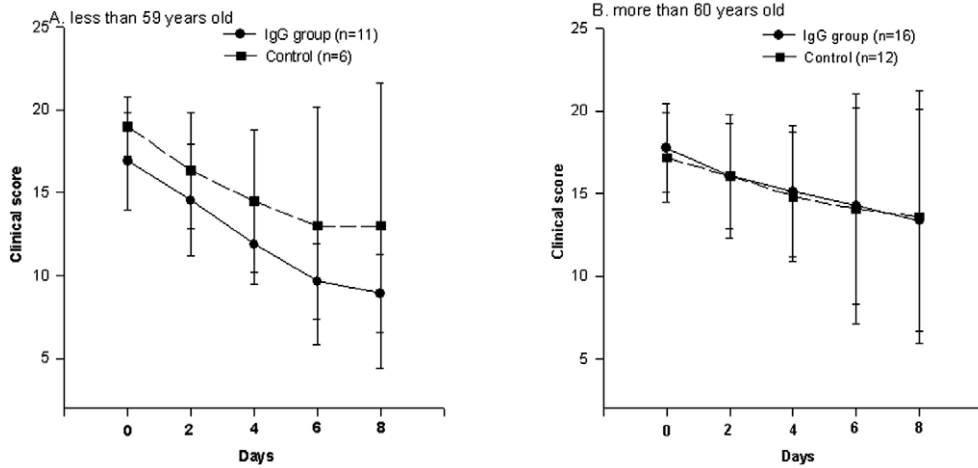
Score	Gram stain		Pa O <sub>2</sub> (mmHg)	WBC <sup>a</sup> count (peripheral)	Differential (% band neutrophils)	Body Temp. (maximum °C)
	No. of organisms (avg. of 10 fields)	No. of WBCs (avg. of 10 fields)				
1	0	0	≥ 80.0	< 10,000	< 5	36.5-37.2
2	Few(1-2/hpf <sup>b</sup> )	Few(1-5/lpf <sup>c</sup> )	79.9-70.0	10,000-15,000	5.1-15	37.3-38.5
3	Moderate(3-10/hpf)	Moderate(6-24/lpf)	69.9-60.0	15,000-30,000	15.1-39.9	38.6-38.9
4	Many(>11/hpf)	Many(25-100/lpf)	≤ 59.9	> 30,000	> 40	≥ 40.0

<sup>a</sup>WBC, leukocyte<sup>b</sup>hpf, high-power field<sup>c</sup>lpf, low-power field**Table 2.** Suspicious factors influenced to the patients' condition

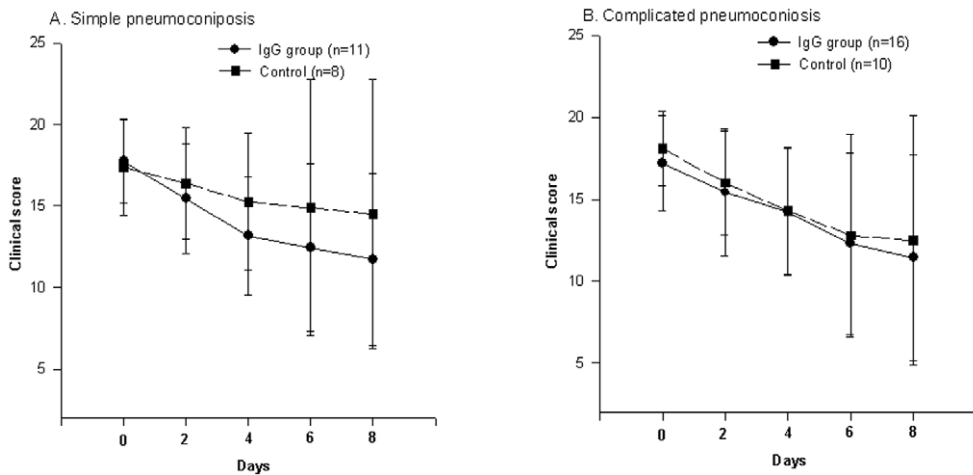
	Administration	Control
Age(years)		
45 - 59	11(40.7%)	6(33.3%)
60 - 69	16(59.3%)	12(66.7%)
Total	27(61.7±5.9)*	18(60.6±5.9)*
Profusion		
category 1	3	1
category 2	5	3
category 3	3	4
Subtotal	11(40.7%)	8(44.4%)
A	8	4
B	5	4
C	3	2
Subtotal	16(59.3%)	10(55.6%)
Total	27(100%)	18(100%)
Pulmonary Function Test		
F1/2	3	1
F1	5	7
F2	7	5
F3	8	4
Total	23	17
Sputum culture		
positive	18(66.7%)	13(72.2%)
negative	9( 33.3%)	5(27.8%)
Total	27(100%)	18(100%)

\* : Mean±SD

S<sup>†</sup> : Small opacity, L<sup>†</sup> : Large opacity



**Fig. 2.** Effect of IgG treatment on clinical scores in pneumoconiotic patients with pneumonia according to age.



**Fig. 3.** Effect of IgG treatment on clinical scores in pneumoconiotic patients with pneumonia according to simple or complicated pneumoconiosis.

유의한 차이는 없었으나 p값이 0.083으로 투여군이 대조군보다 평가점수가 낮은 경향을 보였다(Fig. 1). 나이가 60세 미만인 대상자들만 분류하였을 때 투여군에서의 평가점수가 대조군보다 유의하게 낮았으나 (Fig. 2A), 60세 이상인 경우는 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 2B). 흉부 엑스선상의 진폐병 형이 소음영만 관찰되는 대상자와 대음영이 관찰되는 대상자로 분류하였을 때 각각의 경우에서 투여군과 대조군간의 점수에 있어 유의한 차이는 없었다

(Fig. 3). 그러나 소음영만 관찰되는 대상자들에서는 p값이 0.077로 투여군에서의 평가점수가 낮은 경향을 나타냈다(Fig. 3A). 심폐기능장해도가 F1/2과 F1인 경우와 F2와 F3인 대상자들을 분류하였을 때 각각의 투여군과 대조군간에 점수의 유의한 차이는 없었다(Fig. 4). 또한 객담배양검사에서 균이 배양된 경우와 그렇지 않은 경우로 분류하였을 때 각각의 투여군과 대조군간 평가 점수의 차이는 없었다 (Fig. 5).

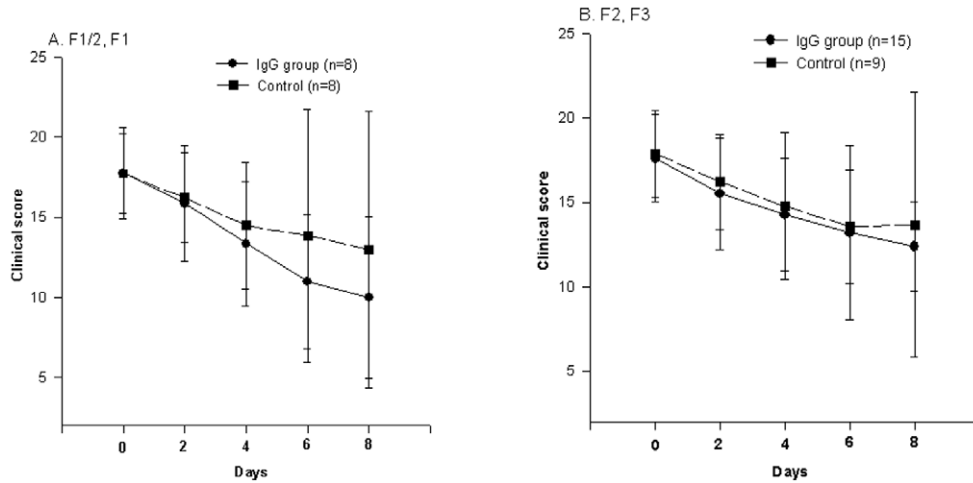


Fig. 4. Effect of IgG treatment on clinical scores in pneumoconiotic patients with pneumonia according to the impairment degree of PFTa.

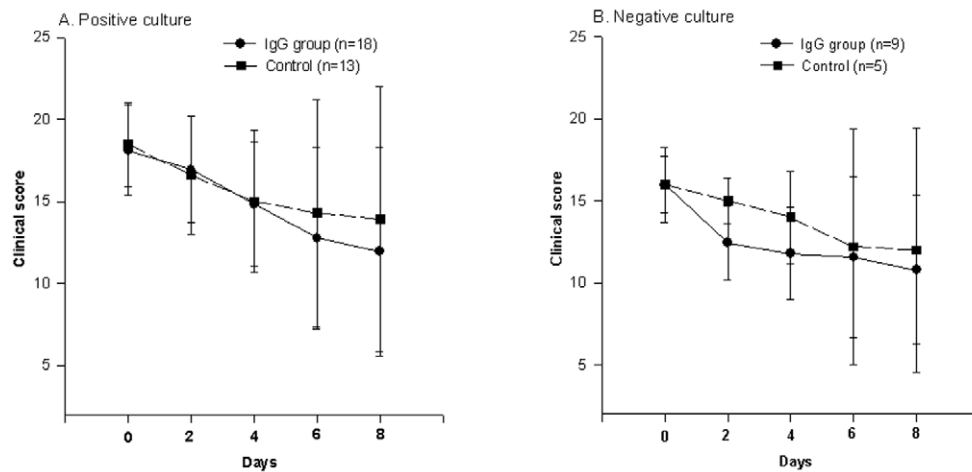


Fig. 5. Effect of IgG treatment on clinical scores in pneumoconiotic patients with pneumonia according to sputum bacterial culture results.

## 고 찰

진폐증은 분진흡입으로 인하여 발생하는 일종의 폐섬유화 질환이다. 진폐증은 일반적으로 단순 흉부 방사선 검사소견에서 크기가 1 cm 이상인 진폐결절 음영이 관찰되는 복잡 진폐증과 1 cm 미만인 것만 관찰되는 단순 진폐증으로 구분한다. 복잡 진폐증의 경우는 생성과정에서 폐기종을 동반하며, 단순 진폐

증의 경우는 단순 흉부방사선 검사에서는 대음영이 관찰되지 않지만 전산화 단층촬영시 30 %에서 대음영과 폐기종이 동반된 소견이 관찰된다고 알려져 있다(Begin et al, 1987; 김경아 등, 1996). 이러한 폐기종이 진폐결절보다 오히려 진폐증 환자의 폐기능과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다(Bergin et al, 1986). 또한 진폐증은 만성 기관지염도 함께 병발하여 대부분의 경우 COPD의 경로를 밟게된다(Miller & Jacobsen, 1985; Kuempel et al, 1995).

진폐증에서 폐결핵의 치료는 표준단기요법으로 부족하여 투약기간을 1년 내지는 2년으로 권장하는데, 이는 대식세포 기능의 저하와 섬유화된 병소로 약제 침투의 어려움 때문으로 알려져 있다(Snider, 1978; Lowrie, 1982). 또한 진폐증환자에서 면역계의 손상에 대한 연구에는 항핵항체가 진폐병형에 따라 9-27 %로 일반인에 비해 4-10배 정도 높다는 보고가 있고(Soutar et al, 1974; Lippmann et al, 1973), 류마티오이드 인자도 6-18 %에서 양성을 보여 일반인에 비해 높다. 최근 중증 감염증환자의 치료에 IgG의 성과에 대한 임상시험에서 효과가 있음으로 밝혀지고(정태준 등, 1989; 최명숙 등, 1986; Baumgartner & Glauser, 1987; Berkman et al, 1988; Calandra et al, 1988) 있어 반복적이고 치유가 힘든 진폐증환자에서 병발한 폐렴치료에 대해 IgG 투여의 효과를 보고자 본 연구를 시행하였다. 면역글로불린은 B cell 에서 생성되어 체액면역반응에 관여하는 것으로 이중 IgG는 전체 혈청 면역글로불린의 약 75 %를 차지하면서 결핍시 세균 감염에 감수성이 유난히 높아진다고 한다. 특발성 혈소판감소성 자반증 환자를 대상으로 한 연구에서  $\gamma$ -globulin 투여시 단핵구의 탐식능력이 증가한다고 하며(Kimberly et al, 1984), 골수이식환자와 같이 면역이 억제된 경우에 면역글로불린 대량 투여시 cytomegalovirus 폐렴의 빈도를 줄이며 전반적 사망률의 감소에 기여하였다고 한다(Blacklock et al, 1985). 연쇄상 구균에 감염된 신생아를 대상으로 IgG와 항생제를 같이 투여하였을 때 항생제 단독만 투여한 것보다 사망률이 낮았다고 하며(Berkman et al, 1988), 세균에 감염된 다발성 외상환자에서도 IgG를 같이 투여하였을 때 사망률이 낮았다는 보고와 함께 IgG의 대량공급은 탐식세포의 수용체를 차단하게 하여 항내독소 효과를 가져오고 인터루킨-1의 분비를 차단하는 작용이 있어 감염증의 증세완화와 합병증 예방에 많은 도움이 된다는 보고가 있다(Glinz et al, 1985). 그러나 본 연구에서는 IgG를 투여한 군에서 더 많은 처치가 가해졌을 것을 감안했음에도 불구하고, 진폐증환자에서 병발한 폐렴의 치료로서 항생제와 투여한 IgG의 효과가 항생제 단독 투여에 비하여 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 진폐증환자에서 면역글로불린의 농도를 연구한 보고에서 일반인에 비해 IgG와 IgA가 높다는 결과

도 있으며(Robertson et al, 1984), 차이가 없다는 결과도 있다(Hahon et al, 1980). 그러나 최근 유등(유광하 등, 1999)이 한국인의 진폐증환자들을 대상으로 시행한 연구에서 나이가 많을수록 IgA와 IgM은 차이가 없지만 IgG는 의미있게 증가한다고 하였으며, 본 연구에서도 나이가 상대적으로 적은 대상자들에서 IgG 투여시 임상평가점수가 유의하게 낮은 것을 관찰할 수 있었다. 또한 유 등의 연구결과에 의하면 나이와 흡연을 고려한 다중회귀분석에서 단순진폐증자에서 IgG가 진폐증이 없는 대조군보다 유의하게 감소되었으며, 복잡진폐증에서는 감소하는 경향을 보였다고 한다. 본 연구의 결과에서는 단순진폐증자에서 임상평가점수가 IgG 투여시 통계학적으로 유의한 차이는 없었지만 비교적 감소하는 경향을 보였으나, 복잡진폐증에서는 관찰할 수 없었다. 유 등이 시행한 연구결과와 본 연구의 결과만 보았을 때 진폐증환자에서 병발한 폐렴치료시 나이와 진폐병형을 고려하여 IgG를 투여하면 부분적으로 효과가 좋을 것으로 예상된다. 나이가 고령이고 폐섬유화가 심한 경우에는 다른 질환과 마찬가지로 치유가 더욱 힘든 것을 알 수 있다. 진폐증자에 동반된 폐렴의 치료에 대한 더 많은 수의 대상자와 더 다양한 임상평가 척도를 이용한 연구가 필요하다고 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** 진폐증환자에서 대식세포의 기능저하, 폐 섬유화로 병소로의 약물 침투의 저조, 면역계의 변화가 있는 것으로 알려져 있다. 이로 인하여 폐렴치료의 어려움이 있어 중증 감염증에 효과가 있는 것으로 알려져 있는 IgG를 진폐증 환자에서 동반된 폐렴의 치료로 항생제와 함께 투여하였을 때 효과를 보고자 하였다.

**방 법 :** 항생제와 IgG를 함께 투여하는 투여군과 항생제만 단독 투여하는 대조군을 무작위로 선정하였다. 약물 투여전과 투여후 2·4·6·8일에 객담검사, 체온, 동맥혈산소분압, 말초혈액 백혈구와 간상중성구를 검사하여 1점부터 4점까지 점수를 부여하여 두 군간에 비교하였다.

**결 과 :** 투여군은 27명이었고, 대조군은 18명이었다. 두 군간에 나이, 진폐병형, 심폐기능장해도, 객담에서의 균배양여부가 유의한 차이를 보이지 않았다.

1. 이들 인자들을 고려하지 않았을 때, 투여군에서 대조군보다 임상평가점수가 낮아지는 경향을 보였다( $p=0.083$ ).
2. 나이가 60세 미만인 경우에는 투여군이 대조군보다 임상평가점수가 유의하게 적었다( $p<0.01$ ).
3. 단순진폐증인 대상자인 경우에는 투여군에서 대조군보다 임상평가점수가 낮아지는 경향을 보였다( $p=0.077$ ).
4. 심폐기능장해도에 따라 두 군간에 임상평가점수의 유의한 차이는 없었다.
5. 객담배양검사의 결과에 따라 두 군간에 임상평가점수의 유의한 차이는 없었다.

결론 : 나이가 60세 미만으로 상대적으로 젊고, 단순진폐증인 경우에는 진폐증환자에서 병발한 폐렴의 치료에 항생제와 병용한 IgG의 효과가 있을 것으로 예상된다.

### 감사의 글

본 연구는 학술진흥재단 대학부설 연구소지원과제 1997-005-F00185의 지원으로 이루어졌음.

### 참고문헌

김경아, 김지홍, 장황신, 안형숙, 임영, 윤임중. 단순진폐증에 대한 흉부 고해상 전산화 단층촬영의 진단적 의의. *예방의학회지* 1996;29(3):471-482.

유광하, 안철민, 김형중, 김영호, 이용규, 김성규, 이원영. 진폐증 환자에서의 혈청 면역글로불린의 변화. *결핵 및 호흡기 질환* 1999;46(2):165-174.

정태준, 이영열, 최일영. 중증 감염증에서 정주용 면역글로불린의 치료효과에 대한 연구. *감염* 1989;21(3):207-212.

최명숙, 이정균, 제갈영중, 김신곤, 조영국. 중증감염증 환자에 있어서 정주용 인면역 글로불린의 임상적 효과. *외과학회지* 1986;31(2):219-224.

David A. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. Genova: Internal labour office, 1998.

Baumgartner JD, Glauser MP. Controversies in the use of passive immunotherapy for bacterial infections in the critically ill patient. *Rev of Infec Dis* 1987;9(1):194-201.

Begin R, Bergeron D, Samson L, Boctor M, Cantin A. CT assessment of silicosis in exposed work-

ers. *AJR* 1987;148(3):509-514.

Bergin CJ, Muller NL, Vedal S, Chan-Young M. CT in silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *AJR* 1986;146(3):477-483.

Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Seminars in Hematology* 1988;25(2):140-158.

Blacklock HA, Griffiths P, Stirk P, Prentice HG. Specific hyperimmune globulins for cytomegalovirus pneumonitis. *Lancet* 1985;2(8447):152-153.

Calandra T, Glauser M, Schellekens J, Verhoef J. Treatment of gram-negative septic shock with human Ig G antibody to *Escherichia coli* J5: A prospective, double-blind, randomized trial. *The Journal of Infectious Disease* 1988;158(2):312-318.

Donaldson K. *Occupational Lung Disease*. London: Chapman & Hall, 1998.

Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D, Lasence A. Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in polytraumatized patients. *Intensive Care Med*. 1985;11(6):288-294.

Hahon N, Morgan WK, Petersen M. Serum immunoglobulin levels in coal workers' pneumoconiosis. *Ann Occup Hyg* 1980;23(2):165-174.

Hyatt JM, Luzier AB, Forrest A, Ballow CH, Schentag JJ. Modeling the response of pneumonia to antimicrobial therapy. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997;41(6):1269-1274.

Kimberly RP, Salmon JE, Bussel JB, Crow MK, Hilgartner MW. Modulation of Mononuclear phagocyte function by intravenous  $\gamma$ -globulin. *J Immuno* 1984;132(2):745-750.

Kuempel ED, Stayner LT, Attfield MD, Buncher CR. Exposure-response analysis of mortality among coal Miners in the United States. *Am J Ind Med* 1995;28(2):167-184.

Lin TP, Suo J, Lee CN. Short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis in pneumoconiotic patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(3):808-810.

Lippmann M, Eckert HL, Hahon N, Morgan WKC. Circulating antinuclear and rheumatoid factors in United States coal miners. *Ann Intern Med* 1973;79(6):807-811.

Lowrie DB. What goes wrong with the macrophage in silicosis? *Eur J Respir Dis* 1982;63(3):180-182.

Mason GR, Abraham JL, Hoffman L, Cole S, Lippmann M, Wasserman K. Treatment of mixed dust pneumoconiosis with whole lung



- lavage. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(6):1102-1107.
- Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ. Mortality of Dutch coal miners in relation to pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, and lung function. *Occup Environ Med* 1997;54(10):708-713.
- Miller BG, Jacobsen M. Dust exposure, pneumoconiosis, and mortality of coalminers. *Br J of Ind Med* 1985;42(11):723-733.
- Petsonk ED, Attfield MD. Text book of clinical occupational and environmental medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994.
- Piquette CA, Rennard SI, Snider GL. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
- Robertson JE, Boyd HP, Collins J. Serum immunoglobulin levels and humoral immune competence in Coalworkers. *Am J Ind Med* 1984;6(5):387-393.
- Sharma SK, Pande JN, Verma K : Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:814-821.
- Snider DE: The relationship between tuberculosis and silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118(3):455-460.
- Soutar CA, Turner-Warwick M, Parkes WR. Circulating antinuclear antibody and rheumatoid factor in coal pneumoconiosis. *Br Med J* 1974;3:145-147.
- Vanhee D, Gosset P, Wallaert B, Voisin C, Tonnel AB. Mechanisms of fibrosis in Coal Workers' Pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):1049-1055.