

□ 원 저 □

폐결핵환자의 말초혈액에서 Activated T Cell의 변화

경상대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 의과대학 해부학교실*

류경렬 · 박은숙 · 박종화 · 정판준 · 황영실 · 이왕재* · 장가용*

= Abstract =

Immunocytochemical Study on the Change of the Activated T Cells in Peripheral Blood of the Pulmonary Tuberculosis Patients

Gyeong Ryeol Ryu, M.D., Chong Hwa Park, M.D., Une Sook Park, M.D., Pan Joon Jeoung, M.D., Young Sil Hwang, M.D., Yang Jae Lee, M.D.* and Ga Yong Chang, M.D.*

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeong Sang National University, Chinju, Korea

*Department of Anatomy, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: It has been found that Helper T cells in the peripheral blood are decreased in the cell mediated immunity in the pulmonary tuberculosis

But it has not been confirmed yet that only decrease in number of cells which has phenotype in the peripheral blood is defined to decrease in cell mediated immunity.

The immunocytochemical study was performed to observe the change of the percentage of T-lymphocytes with their subsets and activated T cells in the peripheral blood of pulmonary tuberculosis and to know how many T cells would be activated, relative to resting cells in the peripheral blood.

Methods: The peripheral blood obtained from twenty two patients and ten healthy controls were smeared on the gelatin coated slide glass prepared for of mononuclear cells. The double bridge technique of alkaline phosphatase-antialkaline phosphatase(APAAP) method was used. As the primary antibodies, T₁(anti-human T cell), T₄(anti-human helper/inducer T cells) and T₈(anti-human suppressor/cytotoxic T cell) antibodies and interleukin-2 receptor (for early activated T cell), very late activation antigen (for activated cytotoxic T cell), T cell lineage specific activation antigen monoclonal antibodies were used.

Results:

1) There were significantly decrease in the absolute number of T₄(+) cells but significantly increase of T₈(+) cells in the peripheral blood of pulmonary tuberculosis ($p < 0.05$).

2) The percentage of T₄(+) cells showed significantly decrease in pulmonary tuberculosis but T₈(+) cells significantly increase ($p < 0.05$). T₄(+)/T₈(+) ratio showed significantly decrease in the peripheral blood of the pulmonary tuberculosis ($p < 0.05$)

3) There were significantly increase in the absolute number of variable stages of activated T cells in the peripheral blood of the pulmonary tuberculosis($p<0.05$).

4) The percentage of IL-2R, VLA-1, TLI_SA were $6.45\pm1.56\%$, $7.64\pm1.34\%$, $10.45\pm1.16\%$ in order which showed significantly increase in the peripheral blood of the pulmonary tuberculosis($p<0.05$).

Conclusion: We speculate that only a few percentage of T lymphocyte is activated in cell mediated immunity in pulmonary tuberculosis.

Key Words: Immunocytochemical, Pulmonary tuberculosis, Activated T cell

서 론

결핵에 관한 면역반응으로 지금까지 알려진 사실들을 보면 결핵감염시 세포 매개성 면역반응이 억제되는데, 그 이유로 말초혈액내 T세포가 감소하고 T세포 중에서도 조력 T세포가 감소하기 때문인 것으로 알려져져왔다¹⁾.

그러나, 어떠한 기전을 통하여 조력 T세포가 감소하는지, 또한 단순한 말초혈액 내 표지물질을 가진 세포의 수적 감소가 세포 매개성 면역반응의 저하라고 할 수 있는지 여부가 향후 많은 학자들이 풀어야할 문제인 것으로 지적되고 있다. 즉 결핵균에 의해서 실제 활성화되고 있는 혹은 되어있는 T세포 등의 변화를 관찰하는 것이 위에 지적한 문제들을 해결할 수 있는 한 방법이 되리라 생각된다.

이에 저자들은 폐결핵 환자의 말초혈액에서 T세포 및 그 아형들과 국소면역 염증 반응에 적극적으로 참여하는 활성화된 또는 활성화 되고 있는 세포의 수적 변화를 관찰하고자 T세포 자극후 조기에 최대표현을 나타내는 조기활성화 항체인 IL-2R(interleukin-2 receptor), T세포 자극후 수주후 최대표현을 나타내는 후기활성화 항체인 VLA-1(very late activation antigen), 세포독성 기능을 나타내는 TLI_SAI(T cell lineage specific activation antigen)의 활성화 표지(activation marker)에 대한 단세포군 항체를 면역조직 화학법으로 측정하여 결핵의 면역학적 병인론을 추구하는 기본자료로 이용하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

객담 결핵균 양성인, 과거에 폐결핵 치료한 병력이 없는 환자 22명을 대상으로 하였다. 환자의 선택시 일반혈액검사, 간기능검사 B형 간염검사 및 대소변검사를 시행하여 폐결핵 이외의 다른 급만성질환, 감염성질환, 악성질환을 배제하였다. 과거에 폐결핵에 이완된 병력이 없고, 흉부 X선상 정상인 건강한 10명을 정상 대조군으로 택하였다(Table 1).

2. 방 법

1) 재료 채취

말초혈액채취는 일주기에 의한 변화를 막기위해 오전 9시에서 11시 사이를 택하였으며, 혈액응고를 피하기 위해 heparin(10unit/ml)을 처리한 시험관에 5ml를 채취하였다.

2) 재료의 처리

(1) 단핵구 세포부유액

채취된 말초혈액은 pH 7.2의 Hank's Balanced Salt

Table 1. Characteristics of Studied Population

Data	Normal Control	Pulmonary Tuberculosis
No. of subjects	10	22
Mean age, Yr(range)	37(18~61)	35(20~55)
Sex		
female	5	12
male	5	10

Solution(이하 HBSS라 약함)으로 2배 희석한 후 Ficoll-Hypaque 밀도경사 용액과 2:1의 용적비로 Ficoll-Hypaque 용액을 시험관의 아래층에 넣고 희석된 혈액을 그 위에 넣은 후 원심분리기에서 600g로 30분간 원심분리하여 단핵세포만을 골라내었다.

이렇게 얻어진 단핵 세포부유액을 HBSS로 희석하여 400g로 10분간 원심분리하여 세척하되 3회 반복하였다. 마지막으로 단위 ml당 10개의 세포가 들어가도록 HBSS로 세포부유액을 희석하였다.

(2) 단핵세포 도말표본

Paraffin종이에 양면 tape를 붙이고 punch로 2~3개의 구멍(직경 6mm)을 낸후 slide glass위에 직경이 6mm인 2~3개의 well을 만들었다. 이렇게 만들어진 well에 준비된 단핵세포 부유액을 50~100ul 넣은 후 4℃ 냉장고에서 1시간 동안 자연 침강시킨후 상층액을 micropipette으로 건어내고 가급적 빠른 시간내에 말렸다. 이렇게 만들어진 단핵세포도말 slide는 즉시 면역세포화학 염색에 사용되어지거나 -20℃ 냉장고에 보관되었다.

3) 면역세포 화학

Immunoperoxidase법의 peroxidase-anti-peroxidase (PAP)법에 상응하는 alkaline phosphatase-antialkaline phosphatase(APAAP)법을 사용하되 Avidin-Biotin-Peroxidase complex(ABC)법 보다도 더 민감한 것으로 알려진 PAP의 double bridge기법을 응용한 APAAP의 double bridge기법을 사용하였다.

(1) 항 체

1차 항체는 T임파구와 그 아형인 조력 T임파구와 억제 T임파구에 대해서 만들어진 단세포군 항체들인 T₁(mouse antihuman T cell, DAKO Corp.), T₄(mouse antihuman T helper cell, DAKO Corp.)와 T₈(mouse antihuman T suppressor cell, DAKO Corp.)을 사용하였고 활성화 T세포들의 검색을 위해서 IL-2R, VLA-1, TLISAI(T cell science) 3종류의 단세포군 항체들을 사용하였다.

2차 항체로는 antimouse immunoglobulins(Sigma Chemical Co.)을 PBS로 1:50으로 희석하여 사용하였다. APAAP(DAKO Corp.)는 alkaline phosphatase에 대해서 mouse에서 만들어진 단세포군 항체와 alkaline

phosphatase와의 immune complex로서 PBS로 1:50으로 희석하여 사용하였다.

(2) 발색제

2mg의 Naphthol AS-MX disodium salt(Sigma Chemical Co.)을 0.1M의 Tris buffer(pH 8.2) 10ml에 넣어 녹였다. 그 용액에 2.43mg의 Levamisole(Sigma Product No L9756)과 10mg의 Fast Ted TR salt(Sigma Product No. F1500)을 녹였다. 이 용액은 가급적이면 쓰기 직전에 만드는 것이 바람직하다. 만든 후 용액을 여과용지에 여과하여 녹지않는 과립들을 제거하였다.

4) 분석 방법

현미경 400배하에서 1mm의 격자 안에 들어있는 전체 임파구의 수를 계수하고 APAAP법에 양성세포인 빨강색 염색된 세포의 수를 계수하여 전체 임파구수에 대한 백분율을 구하였다. 한 종류의 항체에 대하여 3개의 well을 만들어 반응시켜서 각 well 당 4시아에서 계수하여 모두 12시아에서 얻은 값을 구했다.

또한 말초혈액 채취시 1mm 당 백혈구수 수를 계수하고 말초혈액도말을 감별 여색하여 전체 백혈구중 임파구가 차지하는 백분율을 구해서 말초혈액 1mm 당 T 임파구와 그 아형들의 절대수를 구하여서 비교하였다. 백분율에 의한 T임파구 및 그 아형의 증감을 비교한 이외에 조력 T임파구에 대한 억제 T임파구의 비율도 비교하였다. 활성화 T세포들의 검색도 상기와 같은 분석 방법을 사용하였다.

통계처리는 student T test를 이용하여 통계적 유의성을 검정하였다.

관찰 성적

1. T세포 및 그 아형들의 수적 변화

정상대조군의 단위 부피당 T₁ 양성세포의 절대수는 836.24+104.82였고, 환자군은 802.80+94.96으로 정상대조군에 비해 유의한 차이가 없었다. T₄ 양성세포의 경우는 정상대조군 604.20+67.28인 반면 환자군 435.50+49.64로 정상대조군에 비해 유의한 감소를 보였다(p<0.05).

T₈ 양성세포는 정상대조군 288.47+50.24였고 환자

Table 2. Absolute Number of T cell Subsets(cell/mm³) in Unit Volume of Peripheral of Blood of Normal Control, Pulmonary TBC

	T ₁ (+)	T ₄ (+)	T ₈ (+)
Normal Control	836.24 ± 104.82	604.20 ± 67.28	288.47 ± 50.24
Pulmonary TBC	802.80 ± 94.96	*435.50 ± 49.64	*355.84 ± 60.23

*: Statically significant difference(p < 0.05) compared to normal control

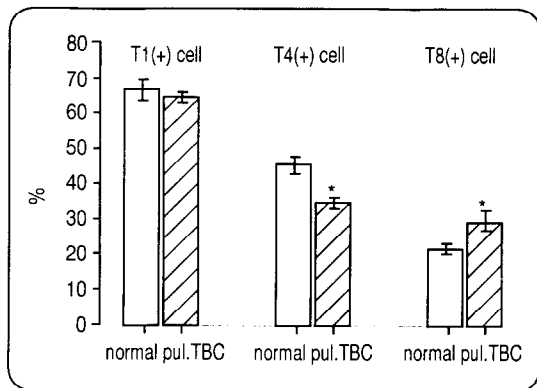


Fig. 1. Mean percentage of T cell subsets to whole lymphocytes in peripheral blood of normal, pulmonary tuberculosis(*: p < 0.05).

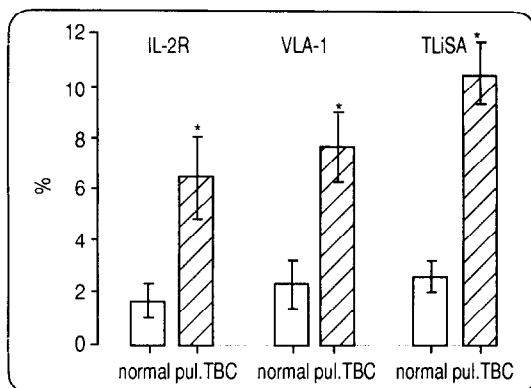


Fig. 2. T₄(+)/T₈(+) ratio in normal, pulmonary tuberculosis(*: p < 0.05).

군은 355.84 ± 60.23으로 정상대조군에 비해 유의한 증가를 보였다(p < 0.05)(Table 2).

또한 전체 임파구에 대한 T₁ 양성세포의 비율을 보면 정상대조군 66.56 ± 3.12%였고 환자군은 64.45 ± 1.55%로 유의한 차이가 없었고 T₄ 양성세포의 경우는 정상대조군 44.76 ± 2.60% 환자군은 34.00 ± 1.62%로 정상대조군에 비해 유의한 감소를 보였다(p < 0.05). T₈ 양성세포의 경우는 정상대조군 21.50 ± 1.49%, 환자군 29.09 ± 3.19%로 대조군에 비해 유의한 증가를 보이고 있다(p < 0.05)(Fig. 1).

실질적인 조력 T임파구와 억제 T임파구의 활동도의 지점이 되는 T₄(+)/T₈(+)의 비율은 정상대조군 1.67 ± 0.11였고, 환자군은 1.23 ± 0.39로 정상대조군에 비해 유의한 감소를 보였다(p < 0.05)(Fig. 2).

2. Activated T세포의 수적변화

정상대조군의 단위부피당 절대수를 보면 IL-2R 양성 세포는 대조군 38.70 ± 12.21 환자군은 75.85 ± 16.42로

정상대조군에 비해 유의한 증가를 보였고(p < 0.05), VLA-1 양성세포는 대조군 54.21 ± 16.20인 반면 환자군 89.98 ± 18.60로 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다(p < 0.05).

TLiSAI 양성세포도 대조군 61.60 ± 17.37였으며 환자군 136.41 ± 20.29로 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다(p < 0.05)(Table 3).

또한 전체 임파구에 대한 비율을 보면 IL-2R 양성세포는 대조군 1.63 ± 0.66%였고 환자군 6.45 ± 1.56%로 대조군에 비해 유의한 증가를 보였고(p < 0.05), VLA-1 양성세포의 경우도 대조군 2.27 ± 0.94%였고 환자군 7.64 ± 1.34%로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타냈으며(p < 0.05), TLiSAI 양성세포 역시 대조군 2.54 ± 0.59%인 반면 환자군은 10.45 ± 1.56%로 유의한 증가를 보였다(p < 0.05)(Fig. 3).

Table 3. Absolute Number of T cell Subsets(cell/mm^3) in Unit Volume of Peripheral Blood of Normal Control, Pulmonary TBC

	IL-2R	VLA-1	TLiSA
Normal Control	38.70 ± 12.21	54.21 ± 16.20	61.60 ± 17.37
Pulmonary TBC	$*75.85 \pm 16.42$	$*89.98 \pm 18.60$	$*136.41 \pm 20.29$

*: Statically significant difference($p < 0.05$) compared to normal control

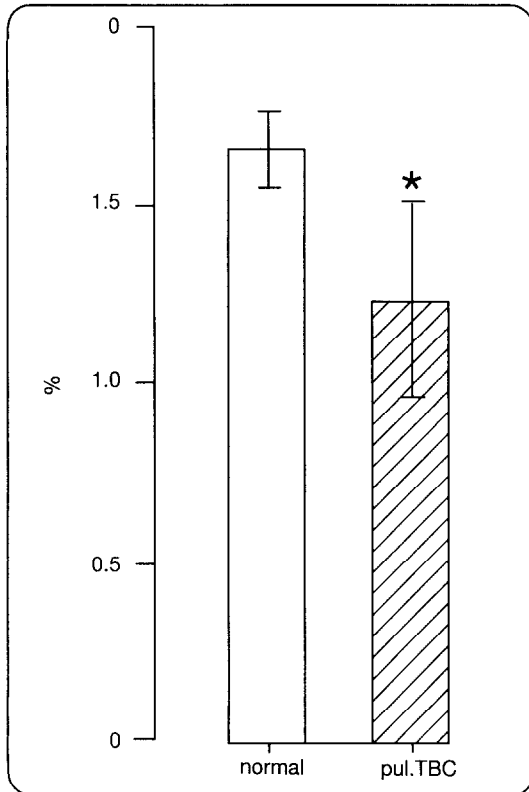


Fig. 3. Mean percentage of activated T cell subsets to whole lymphocytes in peripheral blood of normal, pulmonary tuberculosis(*: $p < 0.05$)

고 찰

1. T세포 및 아형들의 결과에 관한 고찰

결핵의 면역학적 병인에 관하여 대식세포와 세포매개성 면역이 중요한 역할을 하며 자연살해세포, 다형핵, 백혈구, 체액성 면역반응 등이 일부 관여하는 것으로 알려져 있지만 그 역할에 관하여 아직 완전히 밝혀

져 있지 않다¹⁾.

대식세포의 면역반응 역할을 보면 HLA-DR/Ia 항원 복합체가 일단 대식세포 표면에 출현하면 조력 T임파구는 HLA-DR/Ia 항원 복합체를 인지하는 특이 수용체가 있어 조력 T임파구와 반응이 시작된다. 이때 대식세포는 interleukin-1을 분비하게되며, 이것은 다시 T세포를 자극하여 interleukin-2와 감마 인터페론을 분비하게 한다.

분비된 IL-2R에 의해 T임파구의 분화를 촉진하며 이렇게 활성화된 T임파구는 B임파구와 반응하여 활성화시키고 특이 항체를 분비시킨다.

한편 감마 인터페론은 다른 대식세포를 활성화시켜 양성 되먹이기전이 작동하여 살균력을 증가시킨다²⁾. 결핵의 면역반응에서 세포매개성 면역반응의 역할에 대한 학자들의 보고를 보면 Chase & Landsteiner³⁾는 화학물질이나 tuberculin에 대하여 지연형 과민반응(delayed type hypersensitivity)은 감작된 동물에서 감작되지 않는 동물로 전달(transfer)할 수 있다는 것을 보여주었고, 또한 Lefford⁴⁾는 tuberculin에 반응하는 임파구는 T세포라 하였다.

Venet⁵⁾는 기관지 폐포세척액에서 비활동성 결핵환자보다 활동성 결핵환자에서 T세포가 더 많다고 하였다. North^{6,7)}는 T세포가 감소된 동물에 T세포를 주니 항결핵 면역성이 회복되었다고 하였다. 이러한 보고들은 세포매개성 면역에서 T세포의 중요성을 뒷받침하고 있다.

김 등⁸⁾, Shiratsuchi⁹⁾, Beck 등¹⁰⁾은 말초혈액에서 정상 대조군에 비해 전체 T 임파구 감소한다고하였는데 한¹¹⁾, 정¹²⁾, Katz¹³⁾의 결과와는 상이하다.

말초혈액에서 조력 T임파구가 감소하는 기전으로 3가지 가설이 있다. 첫째 Fujiwara 등¹⁴⁾의 조력 T임파구가 이동하기 때문에 말초혈액내 조력 T 임파구가 감소

한다는 설, 둘째 Rohrbach 등¹⁵⁾의 T임파구가 병소로 이동하기 때문이라기 보다는 억제세포(suppressor cell)의 작용에 의한다는 설, 셋째 Orme¹⁶⁾에 의한 조력 T임파구는 임파조직으로 격절(sequestration)되어 말초혈액에서 감소한다는 설이다.

Tsyuguchi 등¹⁷⁾, Ellner 등¹⁸⁾, Katz 등¹³⁾은 말초혈액 내 억제 T세포가 유의하게 증가한다고 하였고 정¹²⁾, 한¹¹⁾, Beck 등¹⁰⁾의 결과와는 상치된다. 결핵환자의 세포성 면역기능의 변화에 직접 관계하리라 생각되는 $T_4(+)/T_8(+)$ 비율은 의의있게 감소하였는데, 이것은 T_4 양성세포의 감소 혹은 T_8 양성세포의 증가로 해석할 수 있고한다.

$T_4(+)/T_8(+)$ 세포 비율은 폐결핵의 기간과 정도에 상관관계가 있는데 치료하지 않는 폐결핵은 억제 T임파구가 증가하고 조력 T임파구가 감소되며 치료 4~6주후 이 결과는 역전된다고 하였다¹⁾.

치료경과에 따른 $T_4(+)/T_8(+)$ 비율의 변화에 대한 연구가 있어야겠다

2. Activated T 세포의 결과에 대한 고찰

폐결핵 환자 말초혈액에서 T_4 가 감소하고 T_8 이 증가하였고 $T_4(+)/T_8(+)$ 비가 대조군에 비해 유의하게 증가한다고 한다. 그러나 이런 결과는 단지 숫적차이를 나타내는 것이지 기능적 활동을 나타내는 척도는 아니다. 그래서 본 저자들은 활성화 표현형(activation phenotype) 비율을 관찰하고자 단세포항체를 이용하여 3가지의 활성화 표지에 대한 실험을 하였다.

즉, 활성화의 시기에 따라 IL-2R, VLA-1, TLI_{SAI}들의 3종류의 단세포항체들을 사용하는데, IL-2R은 T세포 자극 후 2~4일에 최대표현에 도달하는 IL-2R에 특이한 조기활동 항체에 대한 단세포항체이며 VLA-1은 T세포 자극 후 3~5주에 최대표현을 나타내는 VLA-1에 특이한 후기활동성 항체에 대한 단세포항체이며 TLI_{SAI}는 T세포 자극 후 3~6일에 최대표현에 도달하는 TLI_{SAI}에 특이한 단세포항체이다. 본 실험에서 면역학적 지표가 되는 activated T세포의 각 시기(stage) 모두 대조군에 비해 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.

그러나 3종류의 활성화표지가 임파구의 10% 내외였

다. 이런 결과는 말초 임파구의 단지 일부만이 국소면역 반응에 참가하였고 대부분의 임파구는 휴식 세포라 생각된다.

Vill Bergroth²¹⁾에 의하면 결핵성 늑막 삼출액에서 세포주기의 GI국면에서 활성화 표지인 IL-2R, transferrin receptor, gp 40/80 glycoprotein이 늑막삼출액 임파구의 각각 6%, 8%, 14% 였고 S국면에서는 1.2% 였다고 하였다. 이런 결과는 국소반응에 의한 활성화에도 불구하고 대부분의 늑막삼출액 임파구는 휴식세포라 하였다.

그런데 본 실험에서 TLI_{SAI}가 3가지의 활성화 표지 중, 대조군에 비해 특히 많이 증가하였다. TLI_{SAI}는 IL-2R 최대표현 후 1~2일 후 최대표현에 도달하여 IL-2R가 달리 수주 동안 고도로 표현된다²²⁾. 그런데 IL-2R 단독은 증식중의 T임파수가 세포독성 T임파구로 분화되는데에 충분하지 않고 세포독성 T임파구 전구물이 기능적이고 효과적인 살해세포가 되기 위해서는 PHA로 자극하든지 혹은 임파구 혼합배양에서 TLI_{SAI}와 결합하는 murine 단세포항체를 첨가하면 세포증식에는 영향을 주지않고 세포독성 T임파구 전구물이 기능적 세포독성 T임파구(functional cytolytic T lymphocyte)로 진행되는 것을 억제한다고 하였다. 즉 TLI_{SAI}는 세포독성 기능을 갖는 항체인 것을 알 수 있다고 하였다²³⁾. 세포독성을 나타내는 면역기구의 작동 세포는 항원 특이적으로 작동하는 세포독성 T세포와 살해세포, 그리고 항원 비특이적으로 작용하는 자연살해세포등으로 구성되어 있다²⁴⁾. 그런데 살해세포나 자연살해세포가 결핵의 면역반응에 관여 여부에 관한 보고가 있으나 이론이 많다.

Onwuballi²⁵⁾는 폐결핵과 자연살해세포 매개세포독성과는 관계가 없는 것으로 보고 하였고 Ylna²⁶⁾는 활동성 대식구가 폐결핵환자에서 interferon 등을 분비하여 살해세포나 자연 살해세포독성을 증가 시킨다고 하였다.

본 실험에서 TLI_{SAI} 즉 세포독성 T세포가 대조군에 비해 증가되어 있는데, 이 세포독성 T세포가 폐결핵의 면역반응에 어떤 역할을 하는지 아직 밝혀진 것은 없는 것 같다.

일반적으로 세포독성 T임파구는 암세포를 살해할 수

있고²⁷⁾, 다발성 경화증이나 류마치스성 관절염과 같은 자가 면역질환에서 조직과괴에 관여하며²⁸⁾, 또한 감염 질환의 면역반응에서 바이러스 감염된 세포를 분해할 수 있다²⁹⁾.

폐결핵에서 세포독성 T림파구의 역할과 치료과정에서 어떤 영향을 미치는지 계속 관찰해 보아야겠다.

요 약

연구배경: 결핵감염시 세포매개성 면역반응이 관여하여 말초혈액내 조력 T 세포가 감소하는 것으로 알려져왔다. 그러나 말초혈액내 표지물질을 가진 세포의 수적 감소가 세포매개성 면역반응의 저하라고 할 수있지 여부가 앞으로 해결해야 될 문제인 것으로 지적되고 있다. 이에 저자들은 폐결핵 환자들의 말초혈액에서 활성화된, 또는 활성화 되고 있는 세포의 수적변화를 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방법: 색담 결핵균 양성인 폐결핵 환자 22명을 대상으로 말초혈액에서 IL-2R, VLA-1, TLI_{SAI}의 활성화 표지에 대한 단세포군 항체를 면역조직 화학법으로 측정하였다.

결과 :

1) 폐결핵 환자의 말초혈액에서 T₁(+) 세포 및 그 아형들의 단위 부피당 절대수는 T₄(+) 세포는 유의하게 감소하였고 T₈(+) 세포는 증가하였다(p<0.05).

2) 폐결핵 환자에서 전체 T림파구의 비율은 감소되어 있으며 T₄(+) 세포, T₈(+) 세포비율은 각각 유의하게 감소, 증가하였다. 또한 T₄(+)/T₈(+) 비율도 유의한 감소가 있었다(p<0.05).

3) 폐결핵 환자에서 activated T cell의 단위 부피당 절대수는 대조군에 비해 모두 유의한 증가를 보였다(p<0.05).

4) 폐결핵 환자에서 activated T cell 비율은, IL-2R, VLA-1, TLI_{SAI}, 각각 6.45+1.56%, 7.64+1.34%, 10.45+1.16%로 모두 대조군에 비해 모두 유의한 증가를 보이며 특히 TLI_{SAI} 항체가 가장 많이 관찰 되었다.

결론: 폐결핵 감염시 말초혈액 림파구의 일부만이 활성화되어 세포매개성 면역반응에 참여하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Dearborn E, Charles HK: The immunology of Mycobacterial diseases. Am Rev Respir Dis 134:1062, 1986
- 2) Emil RU, Paul MA: The immunoregulatory role of the macrophage. Hospital 11(4):87, 1987
- 3) Chase MW: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuverculin. Proc Soc Exp Biol Med 59:134, 1945
- 4) Lefford MJ: Transfer of adoptive immunity to tuberculosis in mice. Infect Immun 11:1174, 1976
- 5) Venet A, Niauder P, Bach JF, Even P: Study of human lymphocyte populations obtained by alveolar lavage. Ann Anesthesiol Fr 21:634, 1980
- 6) North RJ: Importance of thymus derived lymphocytes in CMI to infection. Cell Immunol 7:166, 1973
- 7) North RJ: T cell dependence of macrophage activation and mobilization during infection with mycobacterium tuberculosis. Infect Immunol 10: 66, 1974
- 8) 김준우, 이왕재, 장가용: 한국인 결핵 환자의 말초 혈액 및 늑막 삼출 액에서 의 T림파구 및 그 아형들의 수적변화에 관한 면역세포화학적 연구. 결핵 및 호흡기 질환 34(3):197, 1987
- 9) Shiratsuchi H, Tsuyguchi I: Ananalysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with Tbc after in vitro stimulation with purified protein derivative of tuberculin. Clin Exp Immunol 57(2):271, 1984
- 10) Beck JS, Potts RC, Kardjito T, Grange JM: T₄ lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. Clin Exp Immunol 60(1):49, 1985
- 11) 한성구, 조상헌, 김준우, 김건열, 한용철: 폐결핵 환자에서 기관지 폐포 세척액 및 말초 혈액의 림파구 아형에 관한 연구. 대한내과학회잡지 34: 285,

1988

- 12) 정은택, 정권택, 박경옥: Flow cytometer를 이용한 결핵환자의 말초 혈액 및 늑막저류액에서의 T임파구 아형의 변화에 관한 연구. 대한결핵 및 호흡기 37:104, 1989
- 13) Katz P, Goldstein RA, Fauci AS: Immunoregulation in infection caused by mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis 140:12, 1979
- 14) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, Tsuyuguchi I: In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. Infect immunol 35:402, 1982
- 15) Rohrbach MS, Williams DE: T lymphocytes and pleural tuberculosis. Chest 89(4):473, 1986
- 16) Orme JM, and Collins FM: Passive transfer of tuberculin sensitivity from anergic mice. Infect Immunol 46:850, 1984
- 17) Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Teraoka O, Hirano T: Increase in T cells bearing IgG Fc receptors in peripheral blood of patients with tuberculosis by in vitro stimulation with purified protein derivative. Am Rev Respir Dis 121:951, 1980
- 18) Ellner JJ: Suppressor adherent cells in human tuberculosis. J Immunol 121:2573, 1978
- 19) Skvor J, Trnka L: Immunoprofile studies in patients with pulmonary tuberculosis. Correlation of pretherapy cellular test with characteristics of the disease. Scan J Respir Dis 60:161, 1979
- 20) Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase techniques. J Histochemistry and Cytochemistry 29:577, 1981
- 21) Ville bergroth MD : Lymphocyte subpopulations, activation phenotypes and spontaneous proliferation in tuberculous pleural effusions. Chest 91: 338, 1987
- 22) Erard FP, Corthesy: Characterization of soluble factors that induce the cytolytic activity and the expression of T cell growth factor receptors of a T cell hybrid. J Exp Med 160:584, 1984
- 23) Burns GF, Trugkua JA, Werkmeister CG: TLISAI a human lineage specific activation antigen involved in the differentiation antigen involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes and anomalous killer cells from their precursors. J Exp Med 161:1063, 1985
- 24) Ivan Roitt: Essential Immunology. 6th edition, P26, Black Well Scientific Pub. 1988
- 25) Onwubalili JK, Scott GM: Natural killer cell activity in tuberculosis. Br J Dis Chest 67:79, 1985
- 26) Ylia, M Yamamoto: Killer and natural killer activities in pulmonary tuberculosis. Bulletin of the internal union against tuberculosis 58:3, 1983
- 27) Rosenberg SA, P Spiess, R Lafreniere: A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor infiltrating lymphocytes. Science 233:1318, 1986
- 28) Padula SJ, RB Clark, JK Korn: Cell mediated immunity in rheumatic disease. Human Pathol 17:254, 1986
- 30) Townsend ARM, and JJ. Skehel: The influenza A virus nucleoprotein gene controls the induction of both subtype specific and crossreactive cytotoxic T cells. J Exp Med 160:552, 1984