

□ 원 저 □

결핵환자에서 말초혈액과 흉막액내 $\gamma\delta$ T 림프구의 의의

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

송광선, 신계철, 김도훈, 홍애라, 김희선, 용석중

=Abstract=

The Clinical Significance of $\gamma\delta$ T lymphocytes in patients with pleural tuberculosis

Kwang Seon Song, M.D., Kye Chul Shin, M.D., Do Hun Kim, M.D., Ae Ra Hong, M.D.
Hee Seon Kim, M.D., Suk Joong Yong, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background : The changes of the composition in the T-lymphocyte are important as an immunological abnormality in the pathogenesis of tuberculosis. Previously, the second type of TCR dimer($\gamma\delta$ T lymphocyte) that did not express CD4 or CD8 molecules was found. In other reports the presence of this type of lymphocytes was increased in the initial stage of tuberculous infections.

Method : To determine whether there are some differences in the T-lymphocyte subsets in the peripheral blood or pleural effusion between pleural tuberculosis and other pleurisy. Thirty patients with pleural effusion among the forty-nine patients were examined T-lymphocyte subset analysis(CD4+T-cell, CD8+ T-cell, $\gamma\delta$ T-lymphocytes) with anti-Leu4, anti-Leu3a, anti-Leu2a, anti HLA-DR and anti-TCR- $\gamma\delta$ -1(Becton & Dickinson Co.).

Results : The average age of the patients was 50 years old(17-81year). There were 33 males and 16 female patients. Patients with tuberculosis are 30cases(tuberculous pleurisy 15), lung cancer 12cases(malignant effusion 9) and pneumonia 7cases(parapneumonic effusion 6cases). In T lymphocyte subsets of pleural effusion, helper T lymphocyte(54.6 + 13.8 %) of tuberculous pleurisy was higher than that(36.2 + 25.3 %) of non-tuberculous pleurisy($p = 0.04$). The peripheral blood $\gamma\delta$ T-lymphocytes in tuberculosis was insignificantly higher than non-tuberculous patients($p = 0.24$). The peripheral blood $\gamma\delta$ T-lymphocytes and pleural $\gamma\delta$ T-lymphocytes in tuberculous pleurisy was insignificantly higher than in non-tuberculous pleurisy($p = 0.16$, $p = 0.12$).

본 논문의 요지는 1995년 11월 24일 제 81차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에 발표되었고 그동안 새로운 증례를 추가하였습니다.

Conclusion : The percentage of $\gamma\delta$ T lymphocytes among the total T-lymphocytes is not significantly increased in the peripheral blood or pleural effusion of the pleural tuberculosis. $\gamma\delta$ T lymphocytes is less useful as a diagnostic method of pleural tuberculosis. \equiv

Key Word : $\gamma\delta$ T lymphocytes, Pleural effusion, Tuberculosis, Lung cancer

서 론

결핵균 감염시 세포성 면역이 활성화되는 바, 이중 대식세포에서 항원을 인식받은 T 림프구가 활성화되어 면역반응을 일으킨다. 이들의 활성화를 나타내는 지표들, 즉 T 림프구의 분화와 증식을 반영하는 Adenosine Deaminase(이하 ADA로 약함) 및 T 림프구의 활성화와 분화에 관련된 가용성 Interleukin-2 수용체의 측정이 결핵의 감별진단 및 치료효과를 예측하는데 이용되고 있다^{1,4)}. 그러나 이들 간접적인 지표들보다는 림프구의 변화를 직접 연구하는 것이 결핵의 병태생리를 이해하고 진단하는데 더 유용하리라 생각된다.

정상적인 세포성 면역반응을 가진 사람의 경우는 질환의 발생을 억제할 수 있어, 세포성 면역의 저하는 결핵의 병태생리에 중요한 원인으로 생각되고 있다. 그동안에는 조력 T 림프구와 억제 T 림프구 사이의 불균형이 강조되어 왔으나 일부에서는 이들의 불균형이 관찰되지 않아 다른 종류의 림프구에 대한 연구가 진행되었다⁵⁻⁷⁾. 이들 림프구는 수용체(receptor)를 통하여 항원을 인지하여 증식 및 활성화되는 것으로 알려져 있고, 이들 수용체에는 조력 T 림프구와 억제 T 림프구에 존재하는 $\alpha\beta$ 수용체와 최근 알려진 $\gamma\delta$ 수용체가 있으며, $\gamma\delta$ 수용체를 가진 림프구(CD3⁺CD4⁺CD8⁻ T-cell)는 결핵균 감염의 초기에 제 2형 주요 조직적합성 복합체(MHC class II)의 인식없이 결핵균 항원에 반응하여 세포성 면역반응을 나타냄이 보고되었다^{8,9)}.

이에 연구자들은 폐결핵환자와 결핵성 흉막염

환자, 그리고 다른 원인의 흉막염 환자사이에 T 림프구의 구성과 $\gamma\delta$ T-림프구 수의 차이를 관찰하여 결핵의 병태생리를 이해하고 진단하는데 유용한 지를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 폐결핵환자 30예(이중 결핵성 흉막염환자 15예), 폐암 환자 12예(이중 악성 흉막염 환자 9예), 폐렴 7예(이중 폐렴성 흉막염 6예)등 모두 49예였다. 남자는 33예, 여자는 16예이었고 평균 연령은 50세(17세-81세)이었다(Table 1). 폐결핵 및 결핵성 흉막염의 진단은 임상 증세와 방사선학적 소견이 있으며, 결핵균의 세균학적 증명(도말 및 배양검사)이 된 경우와 결핵성 병리소견을 보인 경우 그리고 임상적 진단 후 항결핵제로 호전된 경우로 하였다. 폐암 및 악성 흉막염은 조직생검과 흉막액의 세포진 검사로 확진하였다. 질병의 이환기간은 질환의 발진에서 부터 본 검사 시행 때까지 기간으로 하였다.

Table 1. Groups and Characteristics of patients

Groups	Cases
Tuberculosis	30 (Tuberculous effusion: 15)
Lung cancer	12 (Malignant effusion: 9)
Pneumonia	7 (Parapneumonic effusion: 6)
Age	50 (17-81)
Male : Female	33 : 16

2. 방 법

혈청 ADA(adenosine deaminase) 활성도는 Ooathuizen 등¹⁰⁾의 방법을 이용하여 Hitachi 747 자동화 학분석기(Hitachi, Tokyo, Japan)에서 측정하였다¹¹⁾. T 세포 림프구 아형의 분류는 전혈 및 흉막액 100ul를 실온에서 15분 보관한 뒤 Ficoll Hypaque를 이용하지 않고 lysed whole blood method¹²⁾로 2ml의 용해 용액(diethylene glycol, formaldehyde)을 넣어 약 5분간 원심분리하여 상층액을 제거한 뒤 3ml의 버퍼용액(phosphate buffered saline)을 넣고 다시 원심분리후 얻은 세포들을 anti-Leu4, anti-Leu3a, anti-Leu2a, anti HLA-DR 그리고 anti-TCR- $\gamma\delta$ -1(Becton & Dickinson Co.)를 이용하여 flow cytometer(FACscan^R, Becton & Dickinson Co.)로 분석하였다.

통계 분석은 SPSS통계프로그램을 이용하였으며, 양성군과 음성군간의 결과 비교는 student's T-test와 X^2 검정 그리고 Mann-Whitney Wilcoxon rank test를 이용하였다.

결 과

1. 말초혈액내 T 세포 림프구 아형중 CD4 림프구는 결핵군(29예) $28.6 \pm 8.16\%$, 비결핵군(14예) $28.2 \pm 13.0\%$ (폐암군 $21.7 \pm 6.09\%$, 폐렴군 $39.5 \pm 15.0\%$)로 유의한 차이는 없었다($p=0.90$). $\gamma\delta$ -T 림프

구의 평균치는 $4.8 \pm 4.6\%$ 였고, 결핵군(29예) $5.5 \pm 4.5\%$, 비결핵군(14예) $3.3 \pm 2.9\%$ (폐암군 $4.0 \pm 3.2\%$, 폐렴군 $2.2 \pm 1.6\%$)로 결핵군에서 더 높았으나 유의한 차이는 없었다($p=0.24$). 전체 T 림프구중 $\gamma\delta$ -T 림프구의 비(%)도 결핵군(24예)은 $10.5 \pm 11\%$, 비결핵군(11예) $6.6 \pm 4.9\%$ 으로 유의한 차이는 없었다($p=0.27$). $\gamma\delta$ -T 림프구의 증가가 질환 초기에 더 뚜렷할 수 있으므로 이환기간 1개월 이내의 환자를 분류하였으나 결핵군(20예) $6.4 \pm 6.6\%$, 비결핵군(14예) $3.3 \pm 2.9\%$ 으로 유의한 차이는 없었다($p=0.16$). 결핵 환자중에서 이환기간이 1개월이내 환자는 $6.4 \pm 6.6\%$, 1개월 이상의 환자군은 $3.5 \pm 1.8\%$ 이었다($p=0.24$)(Table 2).

2. 흉막액내 T 세포 림프구 아형중 CD4 림프구는 결핵성 흉막액에서는 $54.6 \pm 13.8\%$, 비결핵성 흉막액에서는 $36.2 \pm 25.3\%$ (악성 흉막액 $38.4 \pm 23.8\%$, 폐렴성 흉막액 $30.1 \pm 34.0\%$) 결핵성 흉막액에서 유의하게 높았으며($p=0.04$)(Fig. 1), 흉막액 CD4 림프구/말초혈액내 CD4 림프구 비는 각각 2.0 ± 0.6 , 1.3 ± 1.1 로 유의한 차이가 없었다($p=0.16$)(Table 3).

3. 흉막염이 있던 환자에서 말초혈액내 $\gamma\delta$ -T 림프구는 결핵성 흉막염군(14예)이 $7.0 \pm 9.0\%$, 비결핵성 흉막염군(11예) $3.0 \pm 2.0\%$ (악성 흉막염군 $3.1 \pm 2.2\%$, 폐렴성 흉막염군 $2.7 \pm 1.7\%$)로 결핵성 흉막염군에서 높았으나 통계적 의의는 없었다 ($p=0.16$).

Table 2. CD4+ lymphocytes and $\gamma\delta$ T-lymphocytes in peripheral blood of each groups

Group	Tuberculosis	Lung cancer	Pneumonia
CD4+(%)	$28.6 \pm 8.16^*$	21.7 ± 6.19	39.5 ± 15.0
$\gamma\delta$ T-lymphocytes(%)	5.52 ± 4.54	4.04 ± 3.25	2.21 ± 1.65
$\gamma\delta$ T/ T-lym.* (%)	10.0 ± 11.2	8.0 ± 5.0	4.0 ± 2.6

+ : mean \pm SD

* : $\gamma\delta$ T-lymphocytes / total T-lymphocytes

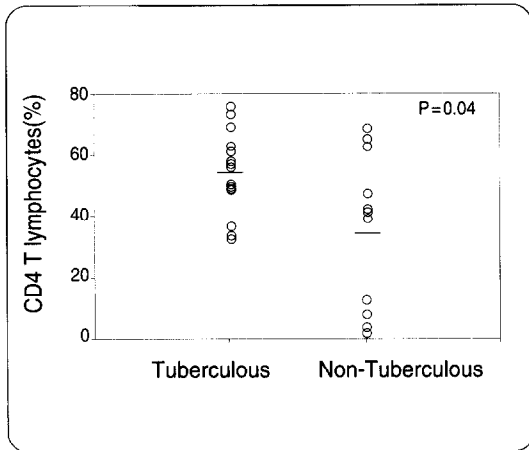


Fig. 1. CD4 T lymphocytes in pleural effusion of tuberculous pleurisy and non-tuberculous pleurisy

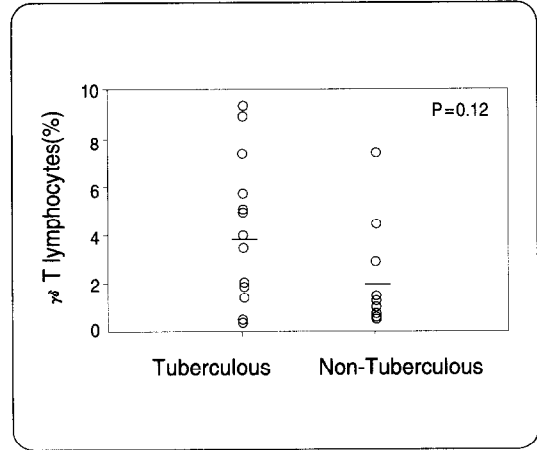


Fig. 2. $\gamma\delta$ T lymphocytes in pleural effusion of tuberculous pleurisy and non-tuberculous pleurisy

Table 3. CD4+ lymphocytes and $\gamma\delta$ T-lymphocytes in effusion groups

Group	Tuberculous effusion	Malignant effusion	Parapneumonic effusion
CD4+(effusion)	54.6 \pm 13.8*	38.4 \pm 23.8*	30.1 \pm 34.0
$\gamma\delta$ T-lym.(blood)	7.01 \pm 6.01	3.14 \pm 2.23	2.78 \pm 1.71
$\gamma\delta$ T-lym.(effusion)	3.92 \pm 2.92	2.08 \pm 2.52	2.40 \pm 1.75

* : 다른 두군과 비교하여 p value < 0.05 의 통계적으로 유의한 차이를 보인 수치임.

+ : mean \pm SD

말초혈액내 전체 T 림프구중 $\gamma\delta$ -T 림프구의 비(%) 도 결핵군 16.2 \pm 16.8%, 비결핵군 6.0 \pm 4.2% 로 차이는 없었다(p=0.11).

4. 흉막액내 $\gamma\delta$ -T 림프구는 결핵성 흉막염군(15예)이 3.9 \pm 2.9%, 비결핵성 흉막염군(10예) 2.1 \pm 2.2%(악성 흉막염군 2.0 \pm 2.5%, 폐렴성 흉막염군 2.4 \pm 1.7%) 로 유의한 차이가 없었다(p=0.12) (Table 3)(Fig. 2). 또한 말초혈액에 대한 흉막액내 $\gamma\delta$ -T 림프구의 비는 결핵군(9예)이 0.97 \pm 1.3%, 비결핵군(4예) 2.1 \pm 2.0% 로 나타났으나 예가 적어 통계적 의미가 없었다.

5. 이상과 같이 결핵군과 비결핵군 사이의 말초혈액 및 흉막액내 $\gamma\delta$ -T 림프구수는 차이가 없어 진단에 도움이 되지않는다. 환자의 연령이나 성별과 말초혈액내 $\gamma\delta$ -T 림프구수와는 상관관계가 없었고, 폐결핵 환자에서 병변의 정도, 혈청 및 흉막액내 ADA와 $\gamma\delta$ -T 림프구수와도 상관관계가 없었다.

고 찰

T 림프구에 의한 항원의 인식은 T-cell receptor (이하 TCRs라고함)를 통해서 이루어진다. T 림프

구의 대부분은 $\alpha\beta$ chain의 TCRs을 갖으나, 일부 T 림프구는 $\gamma\delta$ chain를 갖는다. 이들 $\gamma\delta$ T 림프구의 역할에 대하여는 아직 확실히 밝혀지지는 않았으나 *Mycobacteria* 감염시 그 초기에 면역반응에 관여하는 것으로 알려져 있다^{9,13,14}. 그동안 Janis 등¹³, O'Brien 등¹⁴, Augustin 등⁹에 의하여 동물실험에서 결핵의 감염초기에 $\gamma\delta$ T 림프구 세포의 증가가 보고된 바 있다. 인체에서 결핵균 항원에 대한 $\gamma\delta$ T 림프구 세포의 반응뿐 아니라^{15,16} nontuberculous mycobacteria에 대한 $\gamma\delta$ T 림프구 세포의 증가도 보고되었고¹⁷, mycobacterium 이외의 감염에서도 보고된 바 있다¹⁸. $\gamma\delta$ T 림프구는 heat shock protein에 반응하여 TNF- α 를 생산함으로써 대식세포의 이동과 증식 및 응집을 유도하여 육아종(granuloma)형성에 관여하고¹⁹, 또한 이들은 IL-2와 interferon gamma(IFN- γ)를 분비하여 대식세포의 활성화와 결핵균의 제거에 관여한다²⁰.

Orme²¹에 의하면 T 림프구아형중 조력 T 림프구가 감염 초기에 증가하여 20-30 일에 최고에 달하고 40일 이후부터는 감소하는 경향을 보였으며, 억제 T 림프구는 약 80일에 최고로 증가하였다. $\gamma\delta$ T 림프구 세포의 증가는 결핵균 감염의 초기에 일어나는데 Janis 등¹³과 Inoue 등²²에 의하면 결핵균 투여후 약 3주까지 일어난다고 한다. 임상연구에서는 보고자마다 달라서, 결핵 감염 환자의 말초혈액내 $\gamma\delta$ T 림프구수의 변화에 대한 보고는 Ito 등²³의 증가한다는 보고가 있는가 하면 증가하지 않는다는 보고도 있다^{19,24}. 이러한 차이는 감염 부위의 차이, 림프구가 병변내로 이동하는 분획화, 또는 감염후 검사시기의 차이 때문일 수 있다. 본 연구에서는 결핵균에서 비결핵균보다 유의한 차이가 없었으며, 질환의 이환기간이 짧은 비교적 초기의 결핵환자에서 좀더 차이를 보였으나 의의는 없었다($p=0.16$).

결핵균에 감염시 세포성 면역 반응의 역할은

중요하며, 억제 T 림프구가 아닌 조력 T 림프구가 결핵균 감염에 대하여 효과적임이 보고되었다²⁵. 결핵성 흉막염 환자의 말초혈액내 총 림프구 및 조력 T 림프구 수는 감소하고 흉막액내에서는 이들이 상대적으로 증가한다고 알려져 있다^{26,27}. 이것은 조력 T 림프구가 병변인 흉막강내로 이동하였기 때문으로 설명되고 있으며²⁸, 혈액내 억제 T 림프구가 증가하고 그것에서 억제인자가 분비되어 말초혈액내 조력 T 림프구는 감소되고, 병변부 위에서는 이곳으로 이동된 소수의 조력 T 림프구들이 항원에 의하여 세포군집팽창(clonal expansion)함으로써 증가하는 것으로 보고하였다²⁹. 본 연구에서도 결핵성 흉막액내 조력 T 림프구 수는 상대적 증가를 보였다($p=0.04$).

$\gamma\delta$ T 림프구에서도 같은 면역병리 소견이 예상되나 림프절에서 $\gamma\delta$ T 림프구의 증가가 보고³⁰된 반면, 흉막액 검사에서는 $\gamma\delta$ T 림프구의 증가가 관찰되지 않았었다³¹. 본 연구에서도 결핵성 흉막액내 $\gamma\delta$ T 림프구수의 유의한 차이는 없었다($p=0.12$). 결핵 감염부위의 $\gamma\delta$ T 림프구수 변화에 대한 결과가 서로 다른 이유는 이미 언급한대로 검체 획득의 시기와 병변으로부터의 정확한 세포의 추출이 중요하기 때문으로 생각된다. Barnes 등¹⁹에 의하면 경증 결핵이나 결핵성 흉막염 환자에서는 중증 결핵이나 속립성 결핵처럼 면역기능이 감소된 환자에서 보다 $\gamma\delta$ T 림프구수 및 백분율이 높다고 한다. 즉 결핵균에 대한 방어적 면역기능을 일부 담당하는 $\gamma\delta$ T 림프구의 기능약화는 결핵의 악화를 초래할 수 있을 것이다. 이들의 역할을 좀더 명확하게 하기 위해서는 초기 질환자를 대상으로 추가연구가 필요할 것이다.

말초혈액내 림프구 아형의 변화는 흡연, 연령, 성별, 투약, 영양상태 등에 의하여 영향을 받을 수 있다³². 그러나 본 연구에서 이들에 따른 $\gamma\delta$ T 림프구의 차이가 관찰되지 않았다.

요 약

연구배경 : 최근 알려진 $\gamma\delta$ 수용체는 결핵균 감염의 초기에 제2형 주요 조직적합성 복합체(MHC class II)의 인식없이 결핵균 항원에 반응하여 세포성 면역반응을 나타냄이 보고되었다.

이에 연구자들은 폐결핵환자와 결핵성 흉막염 환자, 그리고 다른 원인의 흉막염 환자사이에 T 림프구의 구성과 $\gamma\delta$ T-림프구 수의 차이를 관찰하였다.

방법 : 대상은 폐결핵환자 30예(이중 결핵성 흉막염환자 15예), 폐암 환자 12예(이중 악성 흉막염환자 9예), 폐렴 7예(이중 폐렴성 흉막염 6예)등 모두 49예였다. 혈청 ADA(adenosine deaminase) 활성도는 Hitachi 747 자동화학분석기에서 측정하였다. T 세포 림프구 아형의 분류는 lysed whole blood method로 anti-Leu4, anti-Leu3a, anti-Leu2a, anti HLA-DR 그리고 anti-TCR- $\gamma\delta$ -1를 이용하여 flow cytometer로 분석하였다.

결과 : 1. 말초혈액내 $\gamma\delta$ -T 림프구의 평균치는 $4.8 \pm 4.6\%$ 였고, 결핵군(29예) $5.5 \pm 4.5\%$, 비결핵군(14예) $3.3 \pm 2.9\%$ (폐암군 $4.0 \pm 3.2\%$, 폐렴군 $2.2 \pm 1.6\%$)로 유의한 차이는 없었다($p=0.24$). 질병의 이환기간 1개월 이내의 환자중에서도 결핵군(20예) $6.4 \pm 6.6\%$, 비결핵군(14예) $3.3 \pm 2.9\%$ 으로 유의한 차이는 없었다($p=0.16$)(Table 1).

2. 흉막액내 T 세포 림프구 아형중 CD4 림프구는 결핵성 흉막액에서는 $54.6 \pm 13.8\%$, 비결핵성 흉막액에서는 $36.2 \pm 25.3\%$ (악성 흉막액 $38.4 \pm 23.8\%$, 폐렴성 흉막액 $30.1 \pm 34.0\%$) 결핵성 흉막액에서 유의하게 높았다($p=0.04$)(Table 2).

3. 흉막염이 있던 환자에서 말초혈액내 $\gamma\delta$ -T 림프구는 결핵성 흉막염군(14예)이 $7.0 \pm 9.0\%$, 비결핵성 흉막염군(11예) $3.0 \pm 2.0\%$ (악성 흉막염군 $3.1 \pm 2.2\%$, 폐렴성 흉막염군 $2.7 \pm 1.7\%$)로 차이

는 없었다($p=0.16$). 흉막액내 $\gamma\delta$ -T 림프구는 결핵성 흉막염군(15예)이 $3.9 \pm 2.9\%$, 비결핵성 흉막염군(10예) $2.1 \pm 2.2\%$ (악성 흉막염군 $2.0 \pm 2.5\%$, 폐렴성 흉막염군 $2.4 \pm 1.7\%$) 로 유의한 차이가 없었다($p=0.12$).

4. 환자의 연령이나 성별과 말초혈액내 $\gamma\delta$ -T 림프구수와는 상관관계가 없었고, 폐결핵 환자에서 병변의 정도, 혈청 및 흉막액내 ADA와 $\gamma\delta$ -T 림프구수와의 상관관계가 없었다.

결론 : 결핵성 흉막염환자에서 말초혈액 및 흉막액내 $\gamma\delta$ -T 림프구수의 유의한 증가는 없어 다른 질환과의 감별진단에 도움이 되지 못할 것으로 생각되며, $\gamma\delta$ -T 림프구의 증가는 결핵 초기 환자들을 대상으로 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T, Kira S: Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* 99:310, 1991
- 2) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in Vitro. *J Immunol* 135:3172, 1985
- 3) 차신웅, 용석중, 박진현, 신계철: 속립성 결핵에서 혈청 ADA활성도의 진단적 의의. 대한내과학회잡지 38(1):68, 1990
- 4) Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M: Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 99:355, 1991
- 5) Schimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, Maeda F, Ito Y: Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. *Am Rev Respir Dis* 126:822, 1982

- 7) Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med* **89**(6):932, 1978
- 8) Haregewoin A, Soman G, Hom RC, Finberg RW: Human $\gamma\delta^+$ T cells respond to mycobacterial heat-shock protein. *Nature* **340**:309, 1989
- 9) Augustin A, Kubo R, Sim GK: Resident pulmonary lymphocytes expressing the $\gamma\delta$ T-cell receptor. *Nature* **340**:239, 1989
- 10) Oosthuizen HM, Ungerer JPI, Bissbort SH: Kinetic determination of serum adenosine deaminase. *Clin Chem* **39**:2182, 1993
- 11) 류정선, 용석중, 송광선, 신계철, 이원식, 강신구, 어영, 윤갑준: 자동화분석기를 이용한 흉막액내 ADA 활성치 측정의 유용성에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **42**(6):838, 1995
- 12) Renzi P, Ginns LC: Analysis of T cell subsets in normal adults. *J Immunol Methods* **98**:53, 1987
- 13) Janis EM, Kaufmann SHE, Schwartz RH, Pardoll DM: Activation of $\gamma\delta$ T cells in the primary immune response to *mycobacterium tuberculosis*. *Science* **144**:713, 1989
- 14) OBrien RL, Happ MP, Dallas A, Palmer E, Kubo R, Born WK: Stimulation of a major subset of lymphocytes expressing T cell receptor $\gamma\delta$ by an antigen derived from *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell* **57**:667, 1989
- 15) Kabelitz D, Bender A, Schondelmaier S, Schoel B, Kaufmann SHE: A large fraction of human peripheral blood $\gamma\delta^+$ T cells is activated by *Mycobacterium tuberculosis* but not by its 65-kD heat shock protein. *J Exp Med* **171**:667, 1990
- 16) Tsuyuguchi I, Kawasumi H, Ueta C, Yano I, Kishimoto S: Increase of T-cell receptor $\gamma\delta$ -bearing T cells in cord blood of newborn babies obtained by in vitro stimulation with mycobacterial cord factor. *Infect Immunol* **59**:3053, 1991
- 17) Hacker G, Kromer S, Heeg K, Ivanyi J, Wagner H, Pfeffer K: Opportunist mycobacteria express ligands that stimulate production of human V γ 9V δ 2 T lymphocytes. *Infect Immunol* **60**:2753, 1992
- 18) Munk ME, Gatrill AJ, Kaufmann SHE: Target cell lysis and IL-2 secretion by $\gamma\delta$ T lymphocytes after activation with bacteria. *J Immunol* **145**:2434, 1990
- 19) Barnes PF, Grisso CL, Abrams JS, Band H, Rea TH, Modlin RL: $\gamma\delta$ T lymphocytes in human tuberculosis. *J Infect Dis* **165**:506, 1992
- 20) Follows GA, Munk ME, Gatrill AJ, Gatrill AJ, Conradt P, Kaufman SH: γ interferon and interleukin 2, but not interleukin 4, are detectable in $\gamma\delta$ T-cell cultures after activation with bacteria. *Infect Immun* **60**:1229, 1992
- 21) Orme IM: The kinetics and loss of mediator T-lymphocytes acquired in response to infection with mycobacterium tuberculosis. *J Immunol* **138**:293, 1987
- 22) Inoue T, Yoshikai Y, Matsuzaki G, Nomoto K: Early appearing $\gamma\delta$ -bearing T cells during infection with Calmette Guerin bacillus. *J Immunol* **146**:2754, 1991
- 23) Ito M, Kojiro N, Ikeda T, Ito T, Funada J, Kokubu T: Increased proportions of peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* **102**:195, 1989
- 24) Tazi A, Bouchonnet F, Valeyre D, Cadranel J,

- Battesti JP, Hance AJ: Characterization of $\gamma\delta$ T-lymphocytes in the peripheral blood of patients with active tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 146:1216, 1992
- 25) Thierry P, Katharina H, Jaques AL: Importance of L3T4⁺ and Lyt-2⁺ cells in the immunologic control of infection with *Mycobacterium bovis* strain Bacillus Calmette-Guerin in mice. *J Immunol* 139:2032, 1987
- 26) Shiratsuchi H, Tsuyuguchi I: Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after in vitro stimulation with purified protein derivative of tuberculin. *Clin Exp Immunol* 57(2):271, 1984
- 27) Pettersson T, Klockars M, Hellström PE, Riska H, Wangel A: T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 73:49, 1978
- 28) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, Tsuyuguchi I: In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. *Infect Immunol* 25:402, 1982
- 29) Rohrbach MS, Williams DE: T lymphocytes and pleural tuberculosis. *Chest* 89(4):473, 1986
- 30) Falini B, Flenghi L, Pileri S, Pelicci P, Fagioli M, Martelli MF, Moretta L, Ciccone E: Distribution of T cells bearing different forms of the T cell receptor $\gamma\delta$ in normal and pathological human tissues. *J Immunol* 143: 2480, 1989
- 31) Panchamoorthy G, McLean J, Modlin RL, Morita CT, Ishikawa S, Brenner MB, Band H: A predominance of the T cell receptor V γ 2/V δ 2 subset in human mycobacteria-responsive T cells suggests germline encoded recognition. *J Immunol* 147:3360, 1991
- 32) Bach MA, Bach JF: Imbalance in T-cell subsets in human diseases. *Int J Immunopharmacol* 3:269, 1981