□ 원 저 □

결핵 환자에서 T 세포 매개성 면역의 변화

순천향대학교 의학부 내과학교실

김대수 · 김완동 · 임상복 · 정연태

우준희 · 김용훈 · 박춘식 · 이희발

= Abstract =

Change of T Cell Immunity in Patients with Tuberculosis

Dae Soo Kim, M.D., Wan Dong Kim, M.D., Sang Bok Lim, M.D., Yun Tae Jung, M.D.
Jun Hee Woo, M.D., Yong Hun Kim, M.D., Choon Sik Park, M.D. and Hi Bahl Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul, Korea

Purified protein derivative (PPD) skin test is one of the in vivo methods to evaluate the cell-mediated immunity in patients with tuberculosis. Positive reaction indicates prior mycobacterial infection, but some patients with newly acquired pulmonary tuberculosis, one half of the patients with miliary tuberculosis and one-third of the patients with tuberculous pleurisy may show negative reaction. Lymphoblast transformation to PPD antigen is an in vitro method of evaluating cell mediated immunity.

To search for the changes in cell-mediated immunity and for the mechanisms behind the attenuated immunity in patients with tuberculosis, we performed the tuberculin skin test and lymphoblast transformation to antigen (PPD) and mitogen (PHA and Con-A) in 35 patients with pulmonary tuberculosis (minimal 6, moderate 19 and far advanced 10), 18 patients with tuberculous pleurisy and 19 healthy individuals.

The results were as follows;

1) Tuberculin skin tests in patients with pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy were not significantly different from that of healthy control groups ($p > 0.05$), but in vitro lymphoblast transformation to PPD antigen was significantly lower in patients with pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy when compared to that in healthy control groups ($p < 0.05$).

2) In vitro lymphoblast transformation to PHA ($p < 0.005$) and Con-A ($p < 0.05$) was significantly lower in patients with tuberculous pleurisy when compared to those with pulmonary tuberculosis.

3) Size of tuberculin skin test tended to be correlated with absolute CPM of lymphoblast transformation to PPD in patients with pulmonary tuberculosis ($r = 0.63$, $p < 0.05$).

4) Cells from pleural fluid had a higher tendency to spontaneous blast transformation as compared to peripheral blood lymphocytes.

We conclude that cell-mediated immunity is depressed in patients with tuberculosis in terms of lymphoblast transformation to antigen and/or mitogens and the attenuation of cell-mediated immunity might be specific to PPD-antigen in pulmonary tuberculosis and nonspecific in tuberculous pleurisy.

*본 연구는 순천향대학부설 현암 신장 연구소의 연구비의 보조로 이루어 짐.

서 론

결핵균은 호기성균이나 세포내에서 생존 및 증식을 하며 결핵균에 감염이 되면 결핵균은 폐내 대식세포에 의하여 탐식되며 대식세포의 결핵균 살해과정은 활성화된 임파구에 의하여 분비되는 여러 lymphokine에 의한 대식세포의 식작용의 증가로 가능하여지며 숙주는 세포매개성 면역을 획득하게 된다¹⁾.

결핵균의 체내 감염에 따른 세포매개성 면역형성의 한 지표로 생체내 실험으로 Purified Protein Derivative (이하 PPD로 약함)에 의한 피부반응검사는 결핵균 감염시 양성반응을 보이나 심한 중증결핵, 속립성결핵 및 홍막결핵 환자의 일부에서는 PPD피부반응검사가 음성반응을 보여 결핵균 감염시 일부 환자에서는 세포매개성 면역반응의 저하를 시사해준다²⁾. PPD 반응검사와 마찬가지로 시험관내 반응검사로 항원의 자극에 의한 임파아구형성 (lymphoblast transformation)도 세포 매개성 면역반응을 보는 좋은 지표로 되어있어 저자들은 폐결핵 및 결핵성 홍막염 환자에서 정상인에 비하여 세포매개성 면역반응의 변화를 관찰하고자 PPD 피부반응검사 및 말초혈액 임파구의 임파아구 형성을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 1월부터 1988년 12월까지 순천향대학병원 내과 입원환자중에서 객담배양검사 및 기관지 세척술로 확진된 현증 폐결핵 환자 35명 (경증 6명, 중등증 19명, 중증 10명)과 홍막생검으로 진단한 결핵성 홍막염 환자 18명으로 하였다. 정상대조군은 모두 BCG 접종자의 과거력이 있으면서 현재 결핵성 병변이 없는 건강한 19명으로 하였다.

2. 방 법

생체내 검사로 현증 폐결핵 환자, 결핵성 홍막염 환자 및 정상대조군에서 PPD 피부반응 검사를 실시하였으며 각각 5 Tuberculin Unit (Tu)의 Mantoux시약 (국립보건원) 0.1 ml를 전박 내측부에 피내주사하여 24시간, 48시간, 72시간후에 경결 (Induration)의 크기를 측정 비교하였다. 그리고 시험관내 검사로 말초혈액 임파아구

형성검사는 현증 폐결핵환자, 결핵성 홍막염 환자, 정상대조군에서 각각 혈액 1ml에 10 u의 heparin으로 전처리한 주사기에 정맥혈을 채혈한후 인산완충용액 (pH 7.4)으로 2배 희석한후 비중 1.077의 Ficoll Hypaque 4 ml위에 인산완충용액에 희석된 혈액 8 ml를 층침후 500 g에서 45분 원심분리후 중간층에서 단핵세포를 수거하여 분리한후 1% non-essential aminoacid (Gibco, USA), 20 mM glutamin (Gibco, USA), 30 mM 2-mercapto-ethanol (Sigma, USA), 50 mg/ml gentamycin (Sigma, USA)를 보충한 RPMI 1640 (Gibco, USA) (Tissue Culture medium; 이하 TCM으로 표기)에 단핵세포를 부유하였다. 1×10^6 /ml의 세포 100 ul를 바닥이 평편한 96 well의 tissue culture tube (Falcon, USA)에 부유한 후 항원으로 Tuberculin PPD (Batch RT 40 STATENS SERUM INSTITUT, Copenhagen Denmark)를 10 ug/ml, Phytohemagglutinin (PHA)-M (Gibco, USA)를 10 ug/ml, Concanavalin-A (Con-A, Gibco, USA)를 10 ug/ml의 농도로 넣은후 5% CO₂, 37°C의 가습온도기에서 104시간 배양후 0.5 uCi의 [³H]-Thymidine (New England nuclear, Dupont, USA)을 첨가하고 16시간 후에 세포수집기 (Skatron Co)을 이용하여 glass fiber filter에 세포를 모아 건조시킨후 scintillation용액 4 ml 분무후 임파아구형성 정도를 liquid scintillation counter (Packard 1500 Tricarb®)를 이용하여 1분간의 방사능의 양 (Counts per minute; 이하 CPM으로 표기)을 측정하였다.

홍막내 세포의 분리는 heparin으로 전처리된 주사기에 채취, 인산완충 용액으로 세척후 TCM에 부유시켜 홍막내 임파아구 형성 정도를 말초혈액과 같은 방법으로 측정하였다.

결과의 표현은 임파아구 형성의 절대값인 CPM을 직접 표시하거나 또는 자극상수 (stimulation index)로 항원이나 mitogen에 의한 CPM을 기저치의 CPM으로 나눈 값으로 표시하고 통계처리는 non-parametric test로 시행하였다.

결 과

1. PPD 피부 반응 검사

PPD 피부 반응 검사를 정상대조군 19명중 12명, 현

증 폐결핵환자 35명중 33명, 결핵성 흉막염환자 19명중 15명에서 실시하였는데 5Tu의 Mantoux 시약 0.1 ml을 각각 전박 내측부에 피내주사한 후 경결(Induration) 크기가 24시간 후에는 각각 평균이 1.24 ± 0.12 cm, 1.34 ± 0.19 cm, 1.37 ± 0.21 cm이었고 48시간 후에는 1.77 ± 0.13 cm, 1.86 ± 0.24 cm, 2.01 ± 0.30 cm이었고 72시간 후에는 1.80 ± 0.13 cm, 1.95 ± 0.25 cm, 2.15 ± 0.32 cm으로 결핵성 흉막염환자에서 각시간의 경결크기가 제일 큰 경향을 보였고, 현증 폐결핵환자는 결핵성 흉막염 환자보다는 작고, 정상 대조군보다는 큰 경향을 보였으나, 모두 통계학적 유의한 차이는 없이 24 시간부터 48시간 및 72시간까지 계속 경결의 크기가 증가하는 경향을 보였다(Fig. 1).

2. 말초혈액 임파아구형성

정상대조군 19명중 13명, 현증 폐결핵환자 35명중 12명, 결핵성 흉막염환자 18명중 8명에서 PPD, PHA 및 Con-A에 대한 말초혈액 임파아구형성을 동시에 관찰하

였는데, 정상대조군에서 자극없이 배양한 단핵구 증식의 기저치 평균은 1141 ± 300 CPM이었고 현증 폐결핵환자와 결핵성 흉막염환자의 기저치 평균은 각각 832 ± 375 CPM, 1144 ± 920 CPM으로써 모두 거의 동일한 결

Fig. 1. Change of skin test in normal control (▲), pulmonary tuberculosis (●) and TB Pleurisy (■) 24, 48 and 72 hours.

Fig. 2A. The amount of CPM stimulated with PPD in each groups.
*NC: Normal control.
 $p < 0.05$ vs control PPD.

Fig. 2B. Stimulation index (CPM-PPD/DPM-Basal) in each groups.
*NC: Normal Control.
 $p < 0.05$ vs normal control.

과를 보인 반면 PPD 항원에 대한 반응은 정상대조군의 평균 52775 ± 10496 CPM에 비하여 현증 폐결핵환자와 결핵성 홍막염환자에서 평균이 각각 11307 ± 4805 CPM ($p < 0.005$), 8227 ± 4550 CPM ($p < 0.05$)으로 정상보다 유의하게 낮았고(Fig. 2A), 자극지수도 정상대조군의 90.45 ± 27.49 에 비하여 각각 14.68 ± 3.52 , 23.74 ± 15.90 으로 현증 폐결핵환자와 결핵성 홍막염환자에서 유의하게 낮은($p < 0.05$) 결과를 보였다(Fig. 2B).

한편 PHA 항원에 대한 반응은 평균값이 현증 폐결핵환자의 경우 2367 ± 8191 CPM로 정상대조군의 41878 ± 4451 CPM에 비하여 낮은 경향을 보였으나 결핵성 홍막염의 경우 3553 ± 1740 CPM으로 정상대조군에 비하여 유의하게 낮았으며($p < 0.005$) 자극지수도 현증 폐결핵의 경우 55.61 ± 16.75 , 결핵성 홍막염 6.48 ± 2.10 으로 정상인 72.96 ± 29.72 에 비하여 PPD 항원에 대한 반응과는 다르게 현증 폐결핵환자에서는 정상대조군에 비하여 유의한 차이없이($p > 0.05$) 감소만 하였고 결핵성 홍막염환자에서만 유의하게($p < 0.005$) 낮은 결과를 보였다(Fig. 3A,B).

또한 Con-A에 대한 경우도 평균값이 정상대조군

33288 ± 5968 CPM, 현증 폐결핵환자 18188 ± 6711 CPM에 비하여 결핵성 홍막염환자에서 7097 ± 2810 CPM으로써 PHA에 대한 경우와 마찬가지로 유의하게 낮았고($p < 0.05$) (Fig. 4A) 자극지수도 각각 48.31 ± 17.58 , 36.12 ± 15.91 , 26.67 ± 15.23 으로 역시 결핵성 홍막염환자에서만 유의하게($p < 0.05$) 낮았으며(Fig. 4B) 폐결핵 환자에서는 정상대조군에 비하여 낮은 경향만을 보였다. 이상의 결과에서 현증 폐결핵환자에서는 PPD에 대한 말초혈액 임파아구 형성이 정상대조군에 비하여 현저히 감소되어($p < 0.005$) 있었고, PHA와 Con-A에서는 차이가 없었다($p > 0.05$). 그러나 결핵성 홍막염환자에서는 검사한 말초혈액 임파아구형성이 정상대조군에 비하여 PPD ($p < 0.05$), PHA ($p < 0.005$), Con-A ($p < 0.05$) 모두에서 유의하게 감소됨을 관찰할 수 있었다((Fig. 2,3,4). 그리고 저자들은 현증 폐결핵 환자 10명에서 말초혈액 임파아구 형성과 PPD 피부반응검사의 경결 크기와의 관계를 관찰한 바 현증 폐결핵 환자에서는 피부반응검사의 48시간째 경결의 크기가 크면 클수록 말초혈액 임파아구 형성이 유의한 상관관계를 가지고 증가함을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

Fig. 3A. CPM of lymphoblastic transformation by PHA in each groups.
 $p < 0.05$ vs normal control.

Fig. 3B. Stimulation index (CPM-PHA/CPM-Basal) in each groups.
 $p < 0.05$ vs normal control.

Fig. 4A. CPM of lymphoblastic transformation by Con-A in each groups.
 $p < 0.05$ vs normal control.

Fig. 4B. Stimulation index (CPM-ConA/CPM-Basal) in each groups.

Fig. 5. Correlation between CPM of blast transformation by PPD and size of skin test of 48 hours in pulmonary tuberculosis.

Fig. 6. Correlation between CPM of blast transformation by PPD and size of skin test of 72 hours in tuberculous pleurisy.

3. 말초혈액과 흉막내 임파아구형성 비교

결핵성 흉막염환자 18명중 6명에서 쌍(pair)으로 관찰 비교 하였는데 말초혈액과 흉막내에서 자극없이 배양한 단핵구 증식의 기저치 평균은 각각 1455 ± 1226 CPM과 4803 ± 3903 CPM으로 흉막내가 말초혈액보다 많음을 관찰할 수 있었고, PPD에 대한 임파아구형성도 말초혈액내 10507 ± 5874 CPM보다 흉막내가 19764 ± 4816 CPM으로 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$) 자극지수도 각각 29.33 ± 21.14 와 66.72 ± 43.92 로 역시 흉막내가 유의하게 높음을 관찰하였다 ($p < 0.05$). 또한 PHA에 대한 반응도 각각 3945.66 ± 2281.63 CPM과 11057.23 ± 8889.19 CPM으로써 흉막내가 유의하게 높았고 ($p < 0.05$), Con-A에 대한 경우도 각각

Fig. 7. Comparison of blast transformation between peripheral blood and pleural fluid in patients with TB pleurisy.

3717.20±2296.87 CPM과 4551.67±1701.05 CPM으로써 역시 흉막내 임파아구형성이 말초혈액 임파아구형성보다 높은 경향을($p>0.05$) 관찰할 수 있었다(Fig. 7).

고 찰

Skinsnes가³⁾ 처음으로 결핵은 결핵양 나병과 같이 세 포성 면역능이 관여하는 것을 보고한 이후 결핵의 병인 및 치료에 있어서 숙주의 세포성 면역능의 평가는 임상적인 면에서 중요하게 대두되었다.

국내에서는 김등이⁴⁾ 정상인과 결핵환자에서 Mantoux 피부반응 검사결과 92.9% 양성반응을 보인 반면에 암, 스테로이드 사용, 만성신장질환, 급성감염 등과 같은 면역상태가 약화된 환자들에서는 60.4%가 음성반응을 보였다고 보고한 바있고 동시에 PPD 자극 백혈구 유주억제 검사(leukocyte migration inhibition test)와 유의하게 일치함을 나타내어 Mantoux 피부반응 검사는 백혈구 유주억제 검사와 함께 면역상태를 나타내는 지표로 사용할 수는 있지만 정상인과 결핵환자를 감별해낼 정도의 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다. 저자들도 정상대조군, 현증 폐결핵, 결핵성 흉막염에서 PPD 피부반응 검사를 실시하였는데 유의한 차이는 없었다.

결핵환자에서 임파아구형성의 감소에 대해 설명하는데 여러가지 가설이 있다. Rook등은⁵⁾ 특이 항원에 자극된 임파아구가 염증조직에 운집하여 말초혈액의 T임파구수가 감소된다고 하였고, Eller등은⁶⁾ 면역억제능을

갖고 있는 adherent suppressor cell이 혈액내로 구획화(compartmentalized)되어 있어서 감소된다 하였는데 Fujiwara와 Tsuyuguchi는⁷⁾ 이때 PPD 반응성 T 임파구만이 감소하는 것이 아니라 adherent suppressor cell에 의하여 전반적인 임파아구형성이 감소된다고 하였다. 국내에서는 채와 김등이⁸⁾ 결핵환자에서 AET처리(2-Amino Ethyl isothiuronium Bromide) 면양적 혈구로젯형성능이 감소됨을 관찰하여 T 임파구의 감소를 보고한바 있고, 그 이외에도 T 임파구의 감소가 interleukin-1이나⁹⁾ 로젯 촉진 인자(E-rosette augmenting factor, E-RAF)가¹⁰⁾ 결핍되어서 인지 또는 결핵균 파괴에 세포가 동원되어 로젯형성능이 감소되었는지¹¹⁾ 또는 단핵구에서 생성되는 Prostaglandin이 억압인자로 작용한다는 보고¹²⁾가 있으나 아직 확실치 않다. 저자들의 결과에서 말초혈액내 PPD에 대한 반응이 감소된 반면 PHA에 대한 반응이 유지되는 상태로 보아 PPD에 반응하는 T 임파구의 분획화현상 즉, PPD에 반응하는 T 임파구가 주로 결핵 병변내로 이동되었을 가능성을 시사해 주며, 실험 혈액 및 말초혈액내의 임파구, 호중구 및 단구의 구성성분중 단구세포의 구성이 폐결핵 환자에서 약간 높은 경향을 보였으나 정상대조군에 비하여 큰 차이가 없어 결핵환자에서 관찰되는 PPD에 의한 임파아구형성 장애가 숫적 변화에 의한 것이 아님을 알 수 있었다.

저자들은 결핵성 흉막염 환자에서 말초혈액보다 흉막내에서 임파아구형성 증가를 관찰하였는데, Ellner와⁶⁾ Fujiwara등은¹³⁾ 말초혈액보다 흉막내에서 adherent suppressor cell이 더 적기 때문이라고 부분적으로 설명

해왔는데 최근에 Fujiwara와 Tsuyuguchi등⁷⁾은 흉막 내에서 PPD반응성 T-세포가 높은 빈도로 존재하는 것을 밝히고 이와같은 현상은 첫째로 결핵균이 감염된 신체부위로 tuberculin에만 반응하는 임파구의 선택적 운집과 관련있고 둘째로 tuberculin 반응성 임파구가 생체에서 결핵균산물에 의해 활성화되어 증식(proliferation) 된다고 한다. 흉막내 PPD 자극에 의한 임파아구 증가를 이들은 특이감작된 임파구수와 interleukin-2 같은 lymphokine의 생성 그리고 비특이성 임파구동원(nonspecific lymphocyte recruitment)으로¹⁴⁾ 설명하고 있다.

저자들이 관찰한 항원인 PPD에 대한 반응에서 결핵성 흉막염 환자의 말초혈액에서 임파아구 형성이 감소되고 흉막내에서는 말초혈액에 비하여 증가된 것은 앞부분에서 설명하였듯이 특이항원에 기인된 특이임파구가 염증조직에 운집된 것으로 설명할 수 있으며⁵⁾ 결핵성 흉막염 환자의 말초혈액에서 mitogen인 PHA와 Con-A에 대한 임파아구 형성도 역시 감소되어 있으며 흉막내 세포는 비교적 PHA와 Con-A에 반응하는 것으로 보아서는 현증 폐결핵 환자에 비하여 PPD 항원에 감작된 임파구 외에도 비특이적인 임파구 이동이 흉막내로 있다고 사료되어지며 기저치의 CPM이 말초혈액에 비하여 유의하게 높은 값을 보여 흉막내에서 임파구는 증식 상태에 있을 가능성을 시사해 주고 있다.

PPD에 대한 임파구 반응과 피부반응은 각각 결핵에 대한 면역학적 반응능력과 지연형 과민반응을 나타내는 것이나 다른 면역학적 현상으로써 결핵환자에서 피부반응검사와 말초혈액 임파아구 형성관계는 과거에서 지금까지 계속 논쟁되어 왔던 문제이다¹⁵⁾. 저자들은 현증 폐결핵환자에서 PPD 피부반응 검사를 하였는데 경결이 크면 클수록 말초혈액에 임파아구 형성이 많아지는 연관성을 관찰하였고 결과에 보고를 하지는 않았으나 결핵성 흉막염 환자에서는 반대로 경결의 크기가 크면 클수록 말초혈액 임파아구 형성이 감소하는 역상관관계를 관찰하였지만 대상이 5명뿐이어서 이에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다(Fig. 6). 이와같은 현상은 일찌기 Kerby가¹⁶⁾ 정상대조군과 결핵환자에서 임파구 형성과 피부반응검사 크기와의 통계학적으로 양적 상관관계(quantitative relationship)가 있음을 보고하였지만 시험관내 검사인 임파구형성 검사에 많은 변수(mean coefficient of variation 17.1%)가 있었다. 그러나

Thomas등¹⁷⁾은 BCG 예방접종 후 PPD에 대한 시험관내 검사인 임파구반응과 생체검사인 Mantoux 감작정도에 상관관계가 없다고 보고하였을 뿐 아니라 이외에도 McForland와 Heilman¹⁸⁾, Gump등¹⁹⁾, Aspergen과 Rorsman등²⁰⁾도 상관관계가 없음을 보고하였다. 또한 Spyropoulos등¹⁵⁾도 정상대조군과 결핵환자에서 상관관계가 없음을 관찰하였고 더불어 PPD에 대한 임파구형성에 잘 반응하는 결핵환자의 대부분은 항결핵 치료에 만족할만한 반응을 보인 반면 잘 반응하지 않는 환자에서는 항결핵 치료에 불만족한 반응을 보인다고 보고하여 PPD 피부반응 검사보다는 환자의 치료예후를 더 적절히 예시해 주는 지표로 시사되었으나 앞으로 상관관계여부에 대하여 연구가 계속되어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 정상대조군과 현증 폐결핵환자 및 결핵성 흉막염 환자를 대상으로 각각 PPD 피부반응검사 및 PPD와 mitogen인 PHA와 Con-A를 이용한 말초혈액 임파아구 형성 검사를 시행하였고, 또한 결핵성 흉막염 환자에서 흉막내 임파아구 형성 검사를 시행하여 다음과 같은 실험결과를 얻었다.

1) 피부반응검사는 정상대조군 현증 폐결핵환자 및 결핵성 흉막염 환자에 유의한 차이가 없었으나 PPD에 대한 임파아구 형성은 현증 폐결핵 환자($p < 0.05$) 및 결핵성 흉막염 환자($p < 0.05$)에서 감소되었고 PHA 및 Con-A에 대한 반응은 결핵성 흉막염 환자에서만($p < 0.05$) 유의하게 감소되어 있었다.

2) 현증 폐결핵 환자에서 피부반응검사와 말초혈액 임파아구 형성은 상관관계를 보였다.

3) 결핵성 흉막염 환자에서 흉막내에서 말초혈액에서 보다 기저치 임파아구 형성이 증가되는 경향을 보였다.

결론적으로 저자들은 본 실험결과를 바탕으로 현증 폐결핵 환자에서의 임파아구형성은 PPD항원에 대하여서만 선택적으로 감소되는 반면에 결핵성 흉막염 환자에서는 PPD 및 mitogen인 PHA와 Con-A에 대한 반응이 모두 감소되는 비선택적인 것을 관찰하였다.

감사의 말씀

끝으로 본 연구의 실험과정에 도움을 주신 본 대학 연구소의 김미호, 김은영 기사에게 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Wyngaarden JB, Smith LH: Cecil textbook of medicine. 18th ed. p1684, Philadelphia, WB Saunders Co, 1988
- 2) Braunwald E, Isslsacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS: Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. p630, New York, McGraw-Hill Book Co, 1987
- 3) Skinses OK: Comparative pathogenesis of mycobacterioses. Ann NY Acad Sci **154**:19, 1968
- 4) 김호연, 김훈교, 김춘수, 김원일, 방병기, 김부성, 변해원, 김동집, 민병석: Mantoux 검사와 백혈구 유주 억제 제 검사와의 비교, 대한면역학회지 **5**:81, 1983
- 5) Rook GAW, Carswell JW, Stanford JL: Preliminary evidence for the trapping of antigen-specific lymphocytes in the lymphoid tissue of 'anergic' tuberculosis patients. Clin Exp Immunol **26**:129, 1976
- 6) Ellner JJ: Suppressor adherent cells in human tuberculosis. J Immunol **124**:2573, 1978
- 7) Fujiwara H, Tsuyuguchi I: Frequency of tuberculin-reactive T-lymphocyte in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. Chest **4**:530, 1986
- 8) 채장성, 김동집: 결핵환자의 세포성 면역. 카톨릭 대학 의학부 논문집 **36**:139, 1983
- 9) Ben-Zvi A, Mizel SB, Oppenheim JJ: Generation of human peripheral blood stable E-Rosette-forming T cells by interleukin 1. Clin Immunol Immunopathol **19**:330, 1981
- 10) Agbata AI, Kirkpatrick CH: The E-rosette augmenting factor (E-RAF): aspects of clinical application. Clin Exp Immunol **39**:321, 1980
- 11) Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. Ann Int Med **89**:932, 1978
- 12) Passwell JH, Dayer JH, Merler E: Increased prostaglandin production by human monocytes after membrane receptor activation. J Immunol **123**:115, 1979
- 13) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, Tsuyuguchi I, IN vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. Infect Immun **35**:402, 1982
- 14) Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Fujiwara H, Teraoka O: Nonspecific recruitment of lymphocytes in purified protein derivative-Induced lymphocyte proliferative response of patients with tuberculosis. Infect Immun **37**:702, 1982
- 15) Spyropoulos KB, Hatzigiannaki K: In vitro lymphocyte stimulation with PPD. Respiration **48**:168, 1985
- 16) Kerby GR: Correlation of tuberculin skin reactions with vitro lymphocyte transformation. Am Rev Dis **97**:904, 1968
- 17) Thomas WJ, Clements D, Grryowski S: In vitro lymphocyte responses and skin test reactivity following BCG vaccination. Clin Exp Immunol **9**:611, 1971
- 18) McFarland W, Heilman D: Comparison of lymphocyte transformation and intradermal reactions to tuberculin. Am Rev Resp Dis **93**:742, 1966
- 19) Gump DW, Fekety RJ, Banetti J, Nosenzo C: Studies of human lymphocyte culture as an in vitro test of delayed hypersensitivity. Am Rev Resp Dis **95**:470, 1967
- 20) Aspergen N, Rorsman A: Mitosis-stimulating effect of tuberculin on lymphocytes from peripheral blood. J Allergy **35**:433, 1964