

□ 원 저 □

골수생검 양성인 속립성 결핵의 고찰

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

송광선 · 용석중 · 신계철 · 이원연 · 류정선

= Abstract =

Clinical and Immunologic Features of Miliary Tuberculosis with Positive Bone Marrow Study

Kwang Seon Song, M.D., Suk Joong Yong, M.D., Kye Chul Shin, M.D.,
Won Yeon Lee, M.D. and Jeong Seon Ryu, M.D.

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

Background: Abnormalities of the peripheral blood are frequent and varied in patients with miliary tuberculosis. Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, monocytosis, basophilia, eosinophilia and leukemoid reactions have been reported. These abnormalities are more frequent in patients with positive bone marrow study. In this report, we evaluated clinical, hematological and immunological features in patients with miliary tuberculosis in order to know whether difference is existed between "bone marrow biopsy positive group (pathologically proven to miliary tuberculosis)" and "negative group".

Method: Clinical evaluation, serum ADA, sIL-2R, and T-lymphocyte subsets were measured in 40 patients with miliary tuberculosis who received bone marrow biopsy.

Results:

- 1) The average age of patients was 39 year-old. There were 23 male and 17 female patients. Associated extrapulmonary tuberculosis are 9 CNS tuberculosis, 6 joint tuberculosis, and 2 tuberculous pleurisy.
- 2) Sixteen of the 40 patients were positive bone marrow biopsy(60%).
- 3) Sixteen of the 40 patients(60%) had anemia(11 positive patients: 13 negative patients). Leukopenia occurred in 12 per cent(4:1). Thrombocytopenia was noted in 10%(3:1).
- 4) The mean value of serum ADA was 83 U/L(90 U/L: 70.6 U/L, p=0.23).
- 5) The mean activity of Soluble IL-2 receptor was 4,643 pmol/L(6840±7446 pmol/L: 1,897±1,663 pmol/L, p=0.06).
- 6) In the T lymphocyte subsets, the percent of T-lymphocytes was 64%(62%:73%, p=0.2). In

본 논문의 요지는 1994년도 제 79차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에 발표 되었음.

some patients(9), T₄ and T₈ ratio in BAL fluid(1.97±1.2) was higher than that in the peripheral blood(1.16±0.5).

Conclusion: Bone marrow examination are diagnostic in 60% of cases of miliary tuberculosis. Percents of the total T lymphocyte and helper T cell in BAL are more elevated than in peripheral blood. There was no significant difference in peripheral blood abnormalities and marker of T lymphocyte activation between the bone marrow biopsy positive and negative group.

Key Words: Clinical and immunologic features, Miliary tuberculosis, Positive bone marrow study

서 론

속립성 결핵은 주로 일차감염에 의하여 결핵균이 폐 및 모든 장기에 혈행으로 전파되어 약 2 mm 이하의 산재적인 결절을 형성하는 질환으로, 진단을 위해서는 직접적인 균동정이나, 결핵성 병변을 찾는 것이 강조되어 간생검이나, 골수생검 그리고 경기관지 폐생검등이 시행되어 왔다¹⁾. 이러한 검사들 중 감수성은 조금 낮으나 비교적 부작용이 적은 골수생검이 보편화되었다. 결핵 환자에서 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 전혈구 감소증, 그리고 단핵구 증다증 등의 말초혈액내 변화는 약 8%로 이미 보고된 바 있으며^{2,3)}, 대부분의 이차성 단순 폐결핵 환자에서는 드물며, 속립성 결핵과 같은 일차성의 광범위한 질환에서 더 흔히 관찰되고 또한 골수를 침범한 경우에 더 빈도가 높을 것으로 예상되었다.

결핵의 병태생리에 있어서 T 림프구와 대식세포에 의한 세포성 면역 반응이 중요하며, 특히 속립성 결핵의 면역병리에 있어서 이들의 역할이 중요하다. T 림프구의 분화를 반영하는 Adenosine Deaminase(이하 ADA로 약함) 및 T 림프구의 활성화와 분화, 증식에 관련된 가용성 Interleukin-2 수용체(이하 sIL-2R로 약함)의 측정이 세포성 면역반응의 활성도를 나타내며, 감별진단 및 치료효과를 예측하는데 이용하고 있다^{4,5,6)}. 폐결핵보다 속립성 결핵에서 자연형 과민반응이 감소된다고 알려져 있으므로 혈액 및 병변내의 T 림프구 아형이 정상과 다를 것으로 예상되며, 이러한 T 림프구 아형의 변화는 골수까지 침범한 예와 그렇지 않은 예 사이에 차이가 있을 것으로 추정된다.

이에 본 연구에서는 속립성 결핵 환자의 말초 혈액

조건과 혈청 ADA, sIL-2R, T 림프구 아형의 변화를 관찰하고, 골수생검상 결핵성 병변을 보인예와 보이지 않은예사이에 이들의 차이가 있는지를 보고자 하였다.

대상 및 방법

대상은 1990년 부터 1994년 9월까지 연세대학교 원주의대 부속 원주기독병원에 내원하여 속립성 결핵으로 진단받고 골수생검을 시행받은 40예였다. 남자는 23예, 여자는 17예이었고 평균 연령은 39세이었다. 폐외 결핵으로는 결핵성 뇌막염이 9예, 결핵성 관절염이 6예였고, 결핵성 늑막염이 2예였다(Table 1). 모든 검사는 투약전에 이루어졌으며, 속립성 결핵의 진단은 임상 증세와 방사선학적 소견이 있으며, 병변에서 결핵균의 세균학적 증명(도말 및 배양검사)이 된 경우와 결핵성 병리소견을 보인 경우 그리고 임상적 진단 후 항결핵제로 호전된 경우로 하였다. 환자군은 골수생검상 결핵성 병변이 관찰된 양성군과 관찰되지 않은 음성군으로 나누어 비교하였다.

혈청 ADA 활성도는 Giusti의 Colori-metric method를 이용하여 간접적으로 혈청 ADA 활성도를 측정하였다^{7,8)}. 가용성 IL-2 수용체의 측정방법은 채취한 혈청

Table 1. Characteristics of Patients

Age	39(12~82)
Sex(M:F)	23:17
Extrapulmonary Tuberculosis	
Tuberculous Meningitis	9
Joint Tuberculous	6
Tuberculous Pleurisy	2
Bone Marrow Study	24/40(60%)

Table 2. Mean Values and Standard Deviations of Each Parameters in Peripheral Blood

Variables	Mean ± SD	Variables	Mean ± SD
Hemoglobin(g/dL)	12 ± 0.7	ADA(U/L)	83 ± 51
Neutrophils(/mm ³)	8,138 ± 4,055	ESR(mmh/hr)	26 ± 10
Platelets(× 10 ³ /mm ³)	293 ± 124	sIL-2R(pmol/L)	4,643 ± 6,073

을 -70℃에 보관하였다가 CellfreeR Interleukin-2 receptor test kit(T-cell Sciences Inc., Cambridge, MA, USA)를 이용하여 IL-2R분자의 epitope에 대한 단일항체를 확인하는 Sandwich ELISA 검사법을 사용하였다. T 세포 림프구 아형은 전혈 100μl를 실온에서 15분 보관한 뒤 Ficoll Hypaque를 이용하지 않고 lysed whole blood method⁹⁾로 2 ml의 용해 용액(diethylene glycol, formaldehyde)을 넣어 약 5분간 원심분리하여 상층액을 제거한 뒤 3 ml의 버퍼용액(phosphate buffered saline)을 넣고 다시 원심분리후 얻은 세포들을 anti-Leu 4, anti-Leu 3a, anti-Leu 2a 그리고 anti HLA-DR(Becton & Dickinson Co.)를 이용하여 flow cytometer(FACscanR, Becton & Dickinson Co.)로 분석하였다.

통계 분석은 SPSS통계 프로그램을 이용하였으며, 양성군과 음성군간의 결과 비교는 student's T-test와 X² 검정을 이용하였다.

결 과

골수생검상 양성군은 24예(60%)로 육아종만 보인예가 16예, 건락화병변이 같이 관찰된예가 8예였으며, 경기관지 폐생검을 시행한 4예중 3예에서 결핵성 결절을 보였으며, 간생검을 시행받은 1예에서 결핵성 결절을 보였다. 골수천자 배양검사에서 결핵균이 관찰된 것은 4예로, 양성군이 1예 음성군이 3예였다.

말초혈액내 헤모글로빈치는 평균 12 ± 0.7 g/dL으로 Wintrobe기준에 따른 빈혈환자는 16예(40%)였다. 백혈구수는 8138 ± 4055/mm³으로 백혈구 감소증은 5예 혈소관 감소증 환자는 4예(10%)였다. Modified Westergren법에 의한 ESR은 평균 26 ± 10 mm/hr였다. 이 검사들 모두 골수검사 양성군과 음성군 사이에 유의한

Table 3. Hematologic Abnormalities in Miliary Tuberculosis

Abnormality	No.	percent
Anemia	16/40	40%
Leukopenia	5/40	12.5%
Thrombocytopenia	4/40	10%

차이는 없었다(Table 2, 3).

혈청 ADA 활성도는 평균 83 ± 51 U/L로 양성군에서 90 ± 50 U/L로 음성군 70 ± 51 U/L으로 양성군에서 더 높았으며(p=0.23), 혈청 sIL-2R의 활성도는 평균 4643 ± 6073 U/L였고 양성군 6840 ± 7446 U/L(n=10), 음성군 1897 ± 1663 U/L(n=8)로 양성군에서 높은 경향을 보였다(p=0.06)(Table 4).

말초혈액내 림프구중 총 T 세포 백분율은 평균 65 ± 17%(n=21)였고, 이중 양성군은 62 ± 19%(n=15) 음성군은 73 ± 10.0%(n=6)으로 유의한 차이가 없었으며(p=0.21), 조력 T 림프구는 평균 35 ± 11%(n=21)였고 이중 양성군은 36 ± 12%(n=15) 음성군은 32 ± 8%(n=6)으로 유의한 차이가 없었으며(p=0.45), 억제 T 림프구는 평균 33 ± 8%(n=21)였고, 이중 양성군은 33 ± 7%(n=15) 음성군은 32 ± 10%(n=6)으로 유의한 차이가 없었으며(p=0.67), 조력 T 림프구/억제 T 림프구 비는 1.1 ± 0.5(n=21)였고, 이중 양성군은 1.14 ± 0.5(n=15) 음성군은 1.18 ± 0.5(n=6)으로 유의한 차이가 없었다(p=0.85)(Table 5, Fig. 1). 9예에서 기관지 폐포세척술을 시행하였으며, 이들 세척액내 세포조성중 총 T 세포 백분율은 평균 64 ± 26%(n=9)였고, 조력 T 림프구는 평균 49 ± 13%였고, 억제 T 림프구는 평균 33 ± 16%였고, 조력 T 림프구/억제 T 림프구 비는 1.9 ± 1.2였고, 수가 적어 양성군과 음성군으로 나누어 비교하기 어려웠으며 말초혈액에서의 세포조성과 비교하여 총 T

Table 4. Comparison of Each Parameters between Positive Group and Negative Group

Positive Group		Negative Group		p-Value
Hemoglobin	12±1.9	Hemoglobin	11±2.3	0.15
Neutrophils	7762±4347	Neutrophils	8703±3635	0.47
Platelets(×10 ³)	289±141	Platelets	300±97	0.79
ESR(mm/hr)	27±10	ESR	25±11	0.72
ADA(U/L)	90±50	ADA	70±51	0.23
sIL-2R	6840±7446	sIL-2R	1897±1663	0.06

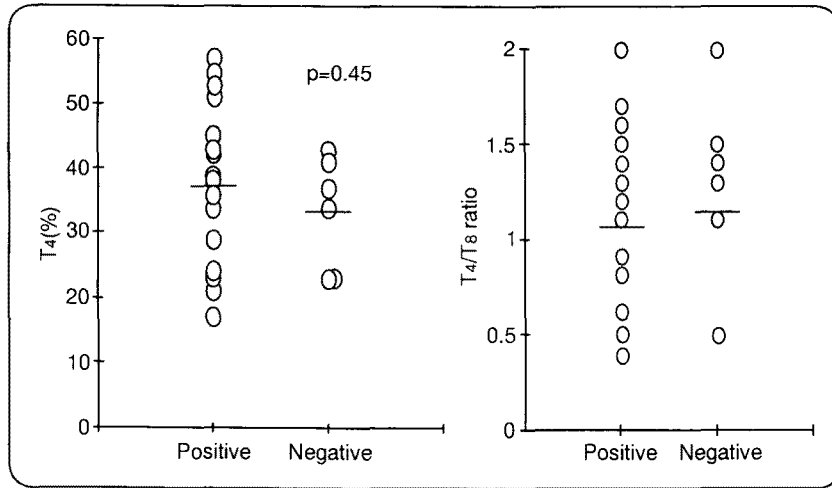


Fig. 1. Comparison of lymphocyte subset analysis between positive group and negative group.

Table 5. Comparison of Lymphocyte Subset Analysis between Positive Group and Negative Group

	Positive Group		Negative Group		p-Value
Total T lym.	62±19	Total T lym.	73±10		0.21
T4	36±12	T4	32±8		0.45
T8	33±7	T8	32±10		0.67
T4/T8	1.14±0.5	T4/T8	1.18±0.5		0.85

세포 백분율, 조력 T 림프구가 의미있게 증가하였다 (Table 6, Fig. 2).

고 찰

속립성 결핵의 조기 치료를 위하여 결핵균의 배양보

다도 조직학적 진단이 유용하다. 폐생검, 간생검, 골수 생검, 그외 침범장기의 조직검사가 이루어지고 있으며, 최근에는 골수천자후 PCR등이 보고된 바 있다¹⁰⁾. 이들 검사들은 장단점이 있어 상호보완되어 진단에 이용되어야 하며, 그중 폐생검이 가장 권장되고 있고 검사의 감수성이 다소 낮지만 부작용이 적은 골수생검도 많이 시행되고 있다. 속립성 결핵에서 골수생검의 양성률은 30~70%로 보고되어, Cucin 등¹¹⁾은 골수내 육아종이 약 50%에서 관찰되었음을 보고하였고, 본 연구에서도 60%였다. 검사 결과상 보고자간의 차이는 골수천자의 양이나 조직검사 방법의 차이 등으로 골수천자보다 생검조직검사가 더 양성률이 높다^{12,13)}. 골수내 결핵균 발견은 16~33%으로 보고된 바 있으며^{12,14)}, 골수 배양검사의 결과는 보고자마다 차이가 있어 각각의 증례수 차이와 검사방법의 차이로 생각되며, 본 연구에서는 약

Table 6. Mean Values and Standard Deviations of Lymphocyte Subset Analysis in Peripheral Blood and BAL

Peripheral Blood		Bronchoalveolar lavage		P
Variables	Mean±SD	Variables	Mean±SD	
Total T lym.(%)	65±17	Total T lym.	84±26	0.04
Helper T(%)	35±11	Helper T(%)	49±13	0.01
Supp. T cell(%)	33± 8	Supp. T cell(%)	33±16	0.9
T4/T8 ratio	1.1±0.5	T4/T8 ratio	1.9±1.2	0.08

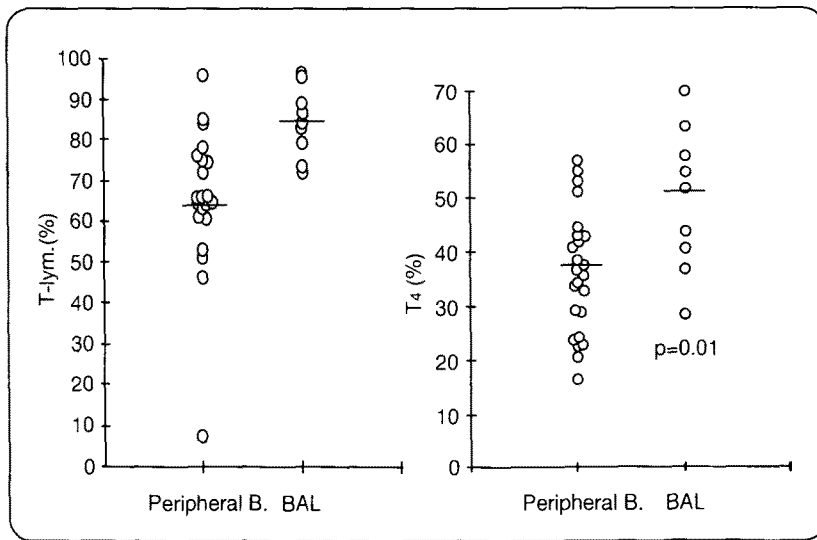


Fig. 2. Mean values and standard deviations of lymphocyte subset analysis in peripheral blood and BAL.

10%에서 양성이었다. 골수 도말검사 양성인 경우 배양 검사도 대부분 양성이며, 배양검사 양성인 약 1/3은 도말검사 음성이었다¹⁵⁾.

Cucin 등¹¹⁾에 의하면 결핵환자중 속립성 결핵환자에서 더 흔히 말초혈액의 변화가 관찰되어, 말초혈액의 변화가 있으면 골수생검 양성일 확률이 더 높다고 하고, 골수 조직검사상 육아종의 존재는 말초혈액변화와 관계가 있어, 어느 정도의 변화는 거의 모든 환자에서 관찰된다고 하며, 골수에서 육아종이 관찰된 13예중 12예(93%)에서 빈혈이 있었고 9예(69%)에서 백혈구 감소증이 있었으며 10예(77%)에서 단핵구 증다증이 있었던 반면 육아종이 관찰되지 않은 12예중 말초혈액 소견이 정상인 경우가 17%였다. 또한 말초혈액소견상 빈혈과 백혈구 감소증, 그리고 단핵구 증다증이 있는

경우에 83%에서 골수 검사 양성이었다. 빈혈과 백혈구 감소증은 발병 초기에 나타나 항결핵제 투여후 호전되는데 그 기전은 아마도 골수내 섬유화와 육아종 때문으로 생각된다. 혈소판 감소증의 경우는 상대적으로 빈도가 낮으며 적혈구 표면에 결핵균 항원이 부착되어 유발된다는 보고가 있고¹⁶⁾, 항결핵제 투여중 생기는 경우는 rifampin에 의하여 항혈소판항체가 원인이 되기도 한다¹⁷⁾. 전혈구감소증의 경우는 골수괴사의 보고가 있기는 하지만 혈액학적 기저질환이 있는지 확인하여야 한다¹⁸⁾.

체내로 감염된 결핵균은 대식세포를 활성화시키고 이들로부터 유리된 싸이토카인(cytokine)에 의해 T림프구는 활성화되어 인터루킨 - 2(이하 IL-2로 약함)를 분비하게 되고 활성화된 T림프구는 IL-2를 분비할 뿐

만 아니라 IL-2에 대한 수용체를 세포 표면에 나타내어 IL-2에 의해 자극을 받으면 T림프구는 증식할 수 있게 된다¹⁹⁾. 동시에 IL-2R이 T 림프구 밖의 체액으로도 분비되므로 이들 sIL-2R의 농도는 T림프구의 활성화 정도를 반영한다. 항결핵제 치료후 혈청 sIL-2R이 빠르게 감소하는 것은 치료에 따른 결핵균 항원 자극 소실로 T세포에 의한 sIL-2R의 분비가 감소되기 때문이다^{20,21)}. 단순 폐결핵보다 폐외장기 침범을 동반한 속립성 결핵인 경우에 지연형 과민반응이 저하된다는 보고가 있어 단순 폐결핵과 면역반응의 차이가 있을 수 있다고 생각되며, 또한 골수검사 양성군에서 항원자극의 증가로 sIL-2R 농도가 상승되어 있을 것으로 예상된다. 본 연구에서는 양성군에서 혈청 ADA활성도 및 sIL-2R 농도가 상승되어 있었으나 통계적인 의의는 없었다. 이것은 결핵균 항원이 혈행성으로 전파되어 폐 및 그 외 모든 장기로 퍼져 지속적으로 세포면역을 자극한다는 것으로 설명할 수 있겠으나 본 연구에서는 일부 환자에서 폐결핵과 폐외 결핵이 동반되어 있어 결과를 판독기 어려우므로 앞으로 새로운 환자분류로 연구하고자 한다.

세포 면역 반응에서 조력 T 림프구의 역할은 중요하며 그 동안 연구에서도 억제 T 림프구보다는 조력 T 림프구가 결핵균 감염에 대하여 효과적임이 보고되었다²²⁾. 말초혈액내 림프구 아형의 변화는 흡연과 연령, 성별, 투약, 영양상태 등에 의하여 영향을 받을 수 있으나^{23~25)} 결핵성 흉막염 환자의 말초혈액에서는 총 림프구 및 조력 T 림프구 수가 감소하고 흉막액에서는 이들이 상대적으로 증가한다고 알려져 있다^{26~28)}. 이것은 조력 T 림프구가 병변인 흉막내로 이동하였기 때문으로 설명되고 있으며²⁹⁾, 최근 Rohrbach 등³⁰⁾은 혈액내 억제 T 림프구가 증가하고 그것에서 억제인자가 분비되어 말초혈액내 조력 T 림프구는 감소되고, 병변부위에서는 병변으로 이동된 소수의 림프구들이 항원에 의하여 세포군집팽창(clonal expansion)함으로써 증가하는 것으로 보고하였다³¹⁾. 속립성 결핵의 경우, 특히 간생검이나 골수생검 등 폐외장기에서 결핵균 전파가 확인되는 경우 분획화(compartmentalization)라는 설명이 가능할지 의문이다. 다른 연구보고를 확인치 못하였으나 본 연구에서는 기관지폐포 세척액내 림프구 아형의

변화중, 총 T 림프구 수와 조력 T 림프구 수가 말초혈액에서보다 유의하게 증가되었음을 관찰하였다. 그러나 양성군과 음성군 사이에 이들의 차이는 발견할 수 없어, 림프구 아형의 변화에 많은 변수가 작용할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 속립성 결핵환자에서 말초혈액의 변화는 골수생검상 결핵성 병변을 보인 군에서 더 많은 것으로 알려져 있고, 폐결핵보다 속립성 결핵에서 세포성 면역의 변화가 심한 것으로 연구되어지고 있다.

방법: 대상은 1990년에서 1994년 사이에 원주의과 대학부속 원주기독병원에 내원하여 속립성 결핵으로 진단받고 골수생검을 시행받은 환자 40예 였다. 이들을 골수생검상 결핵성 병변을 보인 양성군과 보이지 않은 음성군으로 나누어 임상상, 말초 혈액의 혈청 ADA, 수용성 인터루킨 2 수용체, 입파구 아형 분류를 시행하여 비교하였다.

결과:

- 1) 대상 환자의 평균연령은 39세로, 남:여는 23:17에 이었다.
- 2) 동반된 폐외 결핵으로는 결핵성 뇌막염이 9예, 결핵성 관절염이 6예, 결핵성 흉막염이 2예 있었다.
- 3) 골수검사상 60%(24/40)가 결핵성 병변을 보였다.
- 4) 말초혈액검사상 빈혈은 60%(24/40)가 있었으며 골수생검 양성군에서 11예 음성군에서 13예였고, 백혈구감소증은 12%(5/40)로 양성군에서 4예 음성군에서 1예였고, 혈소판 감소증은 10%(4/40)로 양성군이 3예 였다.
- 5) 혈청 ADA는 평균 83 U/L로 양성군에서 90 U/L, 음성군에서 70.6 U/L 이었다(p=0.23).
- 6) 혈청 가용성 interleukin 2 수용체 활성도는 평균 4,643 pmol/L 였으며 양성군에서 6,840±7,446 pmol/L (n=10), 음성군 1897±1663 pmol/L(n=8)으로 양성군에서 더 높았다(p=0.06).
- 7) 혈청내 T 입파구 아형분류에서 총 T 입파구는 평균 64%으로 양성군에서 62±19%(n=18), 음성군에서 73±10% 였고(n=7)(p=0.2), T₄/T₈ ratio는 평균 1.16±

0.5으로 양성군에서 1.14 ± 0.5 , 음성군에서 1.18 ± 0.5 였다($p=0.8$).

8) 일부 환자(9예)에서 BAL의 T 임파구 아형분류를 시행하였으며 T_4/T_8 ratio는 1.97 ± 1.2 으로, 말초혈액소견과 비교하여 더 증가되어 있었다.

결론: 이상의 결과로 속립성 결핵의 골수생검 양성률은 60% 였으며, 골수생검상 결핵성 병변을 보인 군에서 말초혈액내 변화와 세포성 면역의 변화가 더 심한 경향을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) Heinle EW, Jensen WL, Westerman MP: Diagnostic usefulness of marrow biopsy in disseminated tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **91**:701, 1965
- 2) Oswald NC: Acute tuberculosis and granulocytic disorders. *Brit Med J* **2**:1489, 1963
- 3) Glasser RM, Walker RI, Herion JC, Hill C: The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* **125**:691, 1970
- 4) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T, Kira S: Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* **99**:310, 1991
- 5) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in Vitro. *J Immunol* **135**:3172, 1985
- 6) 차신웅, 용석중, 박진현, 신계철: 속립성 결핵에서 혈청 ADA활성도의 진단적 의의. *대한내과학회잡지* **38**:68, 1990
- 7) Leonore H, Koehler T, Benz EJ: Serum adenosine deaminase: Methodology and clinical applications. *Clin Chem* **8**:133, 1962
- 8) Giusti G, Bergmeyer HU: Adenosine deaminase: Methods of enzymatic analysis. New York Academic Press Inc 1092, 1974
- 9) Renzi P, Ginns LC: Analysis of T cell subsets in normal adults. *J Immunol Methods* **98**:53, 1987
- 10) Lombard EH, Victor T, Jordaan A, van Helden PD: The detection of Mycobacterium tuberculosis in bone marrow aspirate using the polymerase chain reaction. *Tuberc Lung Dis* **75**:65-69, 1994
- 11) Cucin RL, Coleman M, Eckardt JJ, Silver RT: The diagnosis of miliary tuberculosis: utility of peripheral blood abnormalities, bone marrow and liver needle biopsy. *J Chron Dis* **26**:355, 1973
- 12) Munt RW: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 american adults. *Medicine* **51**:139, 1972
- 13) Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW: Miliary tuberculosis in adults. *Brit Med J* **2**:273, 1969
- 14) Biehl JP: Miliary tuberculosis. A review of sixty-eight adult patients admitted to a municipal general hospital. *Am Rev Respir Dis* **77**:605, 1958
- 15) Bobrowitz ID: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am J Med* **72**:650, 1982
- 16) Norton JA, Shulman NR, Corash L: Severe thrombocytopenia following intralesional BCG therapy. *Cancer* **41**:820, 1978
- 17) O'Mahony MG, Kar CW: Relationship between rifampicin-dependent antibody scores, serum rifampicin concentrations and symptoms in patients with adverse reactions to rifampicin treatment. *Clin Allergy* **3**:353, 1973
- 18) Katzen H, Spagnolo SV: Bone marrow necrosis from miliary tuberculosis. *JAMA* **244**:2438, 1980
- 19) Orme IM: The kinetics and loss of mediator T-lymphocytes acquired in response to infection with mycobacterium tuberculosis. *J Immunol* **138**:293, 1987
- 20) Brown AE, Rieder KT, Webster HK: Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **139**:1036, 1989
- 21) Treiger BF, Leonard WJ, Svetlik P, Rubin LA,

- Nelson DL, Greene WC: A secreted form of the human interleukin 2 receptor encoded by an "anchor minus" cDNA. *J Immunol* **136**:4099, 1986
- 22) 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
- 23) Wesselius LJ, Wheaton DL, Manahan-Wahl LJ, Sherard SL, Taylor SA, Abdou NA: Lymphocyte subset in lung cancer. *Chest* **91**:725, 1987
- 24) Ginns LC, Goldenheim PD, Miller LG, Burton RC, Gillick L, Colvin RB, Goldstein G, Kung PC, Hurwitz C, Kazemi H: T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* **126**:265, 1982
- 25) Bach MA, Bach JF: Imbalance in T-cell subsets in human diseases. *Int J Immunopharmacol* **3**:269, 1981
- 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**: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) Shimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, Maeda F, Ito Y: Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. *Am Rev Respir Dis* **126**:822, 1982
- 29) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, Tsuyuguchi I: In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. *Infect Immunol* **25**:402, 1982
- 30) Rohrbach MS, Williams DE: T lymphocytes and pleural tuberculosis. *Chest* **89**:473, 1986
- 31) Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med* **89**:932, 1978