

속립성 결핵 환자에서 기관지 폐포 세척액 소견

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

김지은, 설희윤, 조우현, 김기욱, 전두수, 박해경, 김윤성, 이민기, 박순규

Differential Cell Analysis and Lymphocyte Subset Analysis in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Miliary Tuberculosis

Ji Eun Kim, M.D., Hee Yun Seol, M.D., Woo Hyun Cho, M.D., Ki Uk Kim, M.D., Doo Soo Jeon, M.D., Hye Kyung Park, M.D., Yun Seong Kim, M.D., Min Ki Lee, M.D., Soon Kew Park, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Background: Bronchoalveolar lavage (BAL) is a useful technique to recover lower airway fluid and cells involved in many respiratory diseases. Miliary tuberculosis is potentially lethal, but the clinical manifestations are nonspecific and typical radiologic findings may not be seen until late in the course of disease. In addition, invasive procedures are often needed to confirm disease diagnosis. This study analyzed the cells and the T-lymphocyte subset in BAL fluid from patients with miliary tuberculosis to determine specific characteristics of BAL fluid that may help in the diagnosis of miliary tuberculosis, using a less invasive procedure.

Methods: On a retrospective basis, we enrolled 20 miliary tuberculosis patients; 12 patients were male and the mean patient age was 40.5 ± 16.2 years. We analyzed differential cell counts of BAL fluid and the T-lymphocyte subset of BAL fluid.

Results: Total cells and lymphocytes were increased in number in the BAL fluid. The percentage of CD4+ T-lymphocytes and the CD4/CD8 ratio in BAL fluid were significantly decreased and the percentage of CD8+ T-lymphocytes was relatively higher. These findings were more prominent in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). In the HIV-infected patients, the proportion of lymphocytes was significantly higher in BAL fluid than in peripheral blood. There were no significant differences between the BAL fluid and the peripheral blood T-lymphocytes subpopulation.

Conclusion: BAL fluid in patients with miliary tuberculosis demonstrated lymphocytosis, a lower percentage of CD4+ T-lymphocytes, a higher percentage of CD8+ T-lymphocytes, and a decreased CD4/CD8 ratio. These findings were more significant in HIV-infected subjects.

Key Words: Tuberculosis, Miliary; Bronchoalveolar Lavage; HIV; CD4-Positive T-Lymphocytes; CD8-Positive T-Lymphocytes

서 론

기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage)은 1970년대 초 굴곡성 기관지경이 개발된 후 널리 이용되고 있으며 비교적 넓은 범위의 말초 기관지 및 폐포 내의 세포와 그 배액을 직접 채취할 수 있게 되어 여러 가지 폐질환의 병태 생리 연구에 많은 기여를 하고 있다^{1,5}. 그러나 기관지

Address for correspondence: Yun Seong Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Beomeo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan 626-870, Korea

Phone: 82-55-360-1414, Fax: 82-55-360-1757

E-mail: yskimdr@yahoo.co.kr

Received: Jan. 25, 2010

Accepted: Mar. 23, 2010

폐포 세척액 내에 출현하는 세포의 종류가 적고 그 변화 양상이 제한되어 있으며 또한 각 질병 상호 간에 기관지폐포 세척액 소견이 중복되는 경우가 많아 실제 임상에서 진단에 주는 유용성은 확립되어 있지 못하다. 하지만 기관지폐포 세척술은 기관지 내시경을 시행하는 환자들에게 비교적 안전하게, 큰 부작용이 없이 시행할 수 있으며 질환에 따라서는 특징적인 기관지폐포 세척액 소견을 나타내어 진단에 도움을 준다. 특발성 폐섬유증과 결핵 조직 질환의 폐침범에서는 중성구가 증가하며, 폐결핵, 과민성 폐렴과 폐유육종증에서는 임파구수가 증가한다고 알려져 있다⁶. 또한 기관지폐포 세척액의 구성 세포는 폐생검 조직이나 경기관지 폐생검 조직의 세포들을 잘 반영하며^{3,7,10}, 기관지폐포 세척술은 반복 검사가 용이하므로 폐 질환의 경과 및 치료 효과 판정 등에도 이용될 수 있다^{11,12}.

폐결핵은 주로 세포매개성 면역이 관여하는 질환으로 그 중에서도 특히 T세포가 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며, 폐결핵 환자의 기관지폐포 세척액의 분석 시 임파구가 증가하고 그 중에서도 T세포의 증가가 두드러진다. 또한 폐결핵 병변 부위에서 얻은 기관지폐포 세척액 검체를 대상으로 CD4 양성 T세포와 CD8 양성 T세포의 비를 분석해 보면 증가되어 있다¹³.

속립성 결핵은 결핵균의 혈행성 전파에 의해 발생하며 알콜 중독, 스테로이드제를 포함한 면역억제제의 사용, 교원성 질환, 당뇨병, 신부전, 악성 종양, 임신, 산욕기, 사람 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 등 숙주의 면역 상태가 약화된 상태에서 잘 발생하는 질환이다. 그러나, 진단이 쉽지 않고 진단을 위해 침범이 의심되는 부위의 조직 검사나 경기관지 폐생검 등의 침습적인 방법을 요하는 경우가 많으나, 면역 결핍이 동반된 경우가 많고 침습적인 진단 방법을 이용하기에 진신 상태가 양호하지 못한 경우가 많아 진단이 지연될 수 있다. 그러므로 속립성 결핵은 조기 진단이 질병 치료 및 환자의 예후에 중요하지만 아직까지 비침습적으로 확진할 수 있는 유용한 진단 수단이 정립되어 있지 못하다.

이에 속립성 결핵에서 진단에 도움을 줄 수 있는 특징적인 기관지폐포 세척액 소견이 있는지를 알아보려고 하였으며, 속립성 결핵 환자를 HIV 감염군과 HIV 비감염군으로 나누어 기관지폐포 세척액의 소견을 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연구 대상은 2000년 1월부터 2009년 9월까지 부산대학교병원 및 양산부산대학교병원에서 속립성 결핵으로 진단받은 환자 중 기관지폐포 세척술을 시행 받은 환자 20명을 후향적으로 분석하였다.

속립성 결핵의 진단은 방사선과 전문의에 의해 관독된 단순 흉부 방사선 사진이나 흉부 고해상 전산화단층촬영에서 균일하게 평균 직경이 2 mm 이하의 결절들이 분포되는 속립성 양상을 보이고, 객담 검사에서 결핵균 도말 또는 배양 검사 양성이거나, 경기관지 폐생검 조직 검사에서 육아종 소견을 보이는 경우¹⁴로 하였다.

HIV의 감염에 대한 진단은 ELISA법을 이용하여 HIV에 대한 항체를 먼저 선별 검사하였고, 양성을 보이는 경우 다시 채혈하여 ELISA법으로 재검하였고, 재검 시에도 양성인 경우에 Western blot으로 검사하여 확진하였다.

2. 방법

기관지폐포 세척술의 시행은 전 처치로 atropine 1 mg을 근육주사하고 인후와 후두에 10% xylocaine (Astra-Zeneca, Luton, UK)을 분무하여 국소 마취 후 굴곡성 기관지경(Olympus BF-260, Tokyo, Japan)을 입을 통하여 기도로 삽입하였다. 기도를 전반적으로 살펴본 후에 우중엽이나 좌상엽의 분절기관지에 기관지경을 밀착 삽입시킨 후 무균 생리식염수를 30 mL 씩 4번, 총 120 mL로 세척하였다. 회수된 용액은 점액 등을 걸러 낸 후에 용적을 측정한 후, 1,000 rpm으로 10분간 4°C에서 원침한 후 RPMI (Rosewell Park Memorial Institute, Buffalo, NY, USA) 1600 배지로 2회 더 세척한 후 hemocytometer를 이용하여 세포수를 측정하고 세포수를 1.0×10^6 /mL로 맞춘 후 이를 200 μ L 취하여 cytocentrifuge시커 슬라이드에 도말 건조한 후 Wright 염색법을 시행하여 구성세포들을 관찰하였다. T세포 유형의 분석에는 유세포 분석을 이용하였으며 CD4 양성 T세포의 측정을 위해서는 FITC (Fluorescein Isothiocyanate; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), CD8 양성 T세포의 측정을 위해서는 PE (Phycoerythrin; Becton Dickinson)가 부착된 단클론 항체를 이용하여 이중 염색하였다.

3. 통계

통계처리를 위해 PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속변수들은 평균±표준편차로 표시하였으며, 비모수 검정 통계인 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 통계적 유의성은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 임상적 특징

연구 기간 중 총 20명의 속립성 결핵 환자가 연구에 포함되었고, 남성 및 여성은 각각 12명과 8명이었으며, 평균 연령은 40.5±16.2세이었다. 내원 당일 혹은 다음 날 기관

지내시경 및 기관지폐포 세척술이 시행되었고 모두 항결핵제 투여 전에 시행되었다. 전체 대상군 중에서 폐 외 결핵을 동반하는 경우는 5명이었다. 폐 외 결핵은 결핵성 복막염 3명, 결핵성 뇌수막염 1명, 결핵성 척추염 1명이었다. HIV 감염 이외에 면역 결핍의 원인이 될 수 있는 동반 질환을 가진 경우는 바이러스형 간염에 의한 간경화 2명, 당뇨 1명, 산후기 1명, 전신성 홍반성 루푸스 2명이었다. 이 중 한명은 임신 중이었으며, 진단 즉시 4제 요법을 시작하였으나 급성호흡부전으로 사망하였다. 방사선학적으로 흉막 삼출을 보이는 경우는 6명, 심낭 삼출을 보이는 경우는 3명이었다(Table 1).

Table 1. Patients characteristics

No.	Sex	Age (yr)	HIV test result	Extra pulmonary tuberculosis	Predisposing factor	Sputum AFB smear	Sputum AFB culture	Serositis	TBLB	Outcome
1	F	21	Negative	Peritonitis	No	Positive	No growth	Pericardial effusion	Chr.inflam	Alive
2	M	25	Negative	No	CHB, LC	Positive	<i>M.Tb</i>	No	Chr.inflam	Alive
3	M	26	Negative	No	No	Negative	No growth	No	Chr.inflam	Alive
4	F	26	Negative	Meningo-encephalitis	PPP	Positive	<i>M.Tb</i>	Pleural effusion	Chr.inflam	Alive
5	F	27	Negative	No	SLE, Pregnancy	Negative	<i>M.Tb</i>	Pericardial effusion	Chr.inflam	Dead
6	M	32	Negative	No	No	Negative	No growth	No	AFB culture (+), Chr.inflam	Alive
7	F	33	Positive	No	HIV	Positive	<i>M.Tb</i>	No	Chr.inflam	Alive
8	M	44	Negative	No	DM	Negative	<i>M.Tb</i>	Pleural and Pericardial effusion	AFB culture (+), Chr.inflam	Alive
9	M	45	Positive	No	HIV	Negative	No growth	No	Chr.inflam	Alive
10	M	50	Positive	Peritonitis	HIV	Negative	<i>M.Tb</i>	No	Chr. granulo. inflam	Alive
11	M	52	Negative	Peritonitis	No	Positive	<i>M.Tb</i>	No	Chr.inflam	Alive
12	F	59	Negative	No	No	Positive	<i>M.Tb</i>	No	AFB culture (+), Chr.inflam	Alive
13	F	69	Negative	Spondylitis	No	Positive	<i>M.Tb</i>	Pleural effusion	Chr.inflam	Alive
14	M	37	Positive	No	HIV	Positive	<i>M.Tb</i>	Pleural effusion	AFB culture (+), Chr.inflam	Alive
15	M	54	Positive	No	HIV	Negative	No growth	No	Chr. granulo. inflam	Alive
16	M	39	Positive	No	HIV	Positive	Contam.	Pleural effusion	Chr.inflam	Alive
17	F	19	Negative	No	No	Positive	<i>M.Tb</i>	No	Chr.inflam	Alive
18	M	81	Negative	No	No	Positive	No growth	No	Chr.inflam	Alive
19	F	37	Negative	No	SLE	Negative	No growth	Pleural effusion	Chr.inflam	Alive
20	M	62	Negative	No	CHC, LC	Positive	<i>M.Tb</i>	No	Chr.inflam	Alive

HIV: human immunodeficiency virus; AFB: acid fast bacilli; TBLB: transbronchial lung biopsy; Chr.inflam: chronic inflammation; CHB: chronic hepatitis B; LC: liver cirrhosis; *M.Tb*: *Mycobacterium tuberculosis*; PPP: postpartum period; SLE: systemic lupus erythematosus; DM: diabetes mellitus; Chr. granulo. inflam: chronic granulomatous inflammation; Contam: contamination; CHC: chronic hepatitis C.

2. 기관지폐포 세척액의 세포수 및 구성 세포 비율 측정

속립성 폐결핵 환자 20명과 정상인의 참고치¹⁵를 비교하였을 때 기관지폐포 세척액의 평균 총세포수는 $18.2 \pm 20.6 \times 10^6$ cells/mL, 임파구의 비율은 $52.8 \pm 24.9\%$ 로 증가되어 있었다. 호중구의 비율도 $8.3 \pm 12.1\%$ 로 증가하였으며, 대식세포의 비율은 $28.2 \pm 24.8\%$ 로 감소되어 있었다. HIV 감염군의 경우 총세포수는 $23.5 \pm 16.1 \times 10^6$ cells/mL, 임파구의 비율은 $36.8 \pm 17.3\%$, 호중구는 $5.8 \pm 1.3\%$,

대식 세포는 $51.8 \pm 15.4\%$ 로 HIV 비감염군과 비교하였을 때, 상대적으로 임파구 및 호중구의 비율이 낮았으며 대식 세포의 비율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Figure 1).

3. 기관지폐포 세척액의 T세포 아형의 분석

속립성 결핵 환자 20명과 정상인의 참고치¹⁵를 비교하였을 때 기관지폐포 세척액 내 CD4 양성 T세포의 비율은 $22.4 \pm 18.1\%$ 로 감소되었으며, CD8 양성 T세포의 비율은 $30.5 \pm 26.4\%$ 로 증가되었고 CD4/CD8 비는 1.3 ± 1.7 로 감

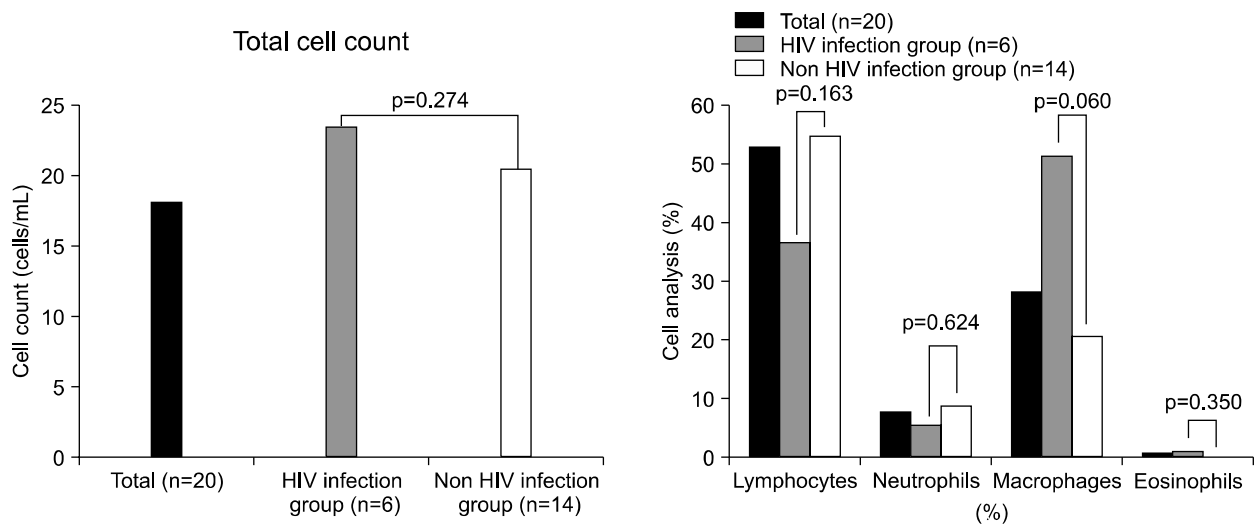


Figure 1. Differential cell counts of bronchoalveolar lavage fluid in miliary tuberculosis patients showed increased numbers of total cells and lymphocytes counts.

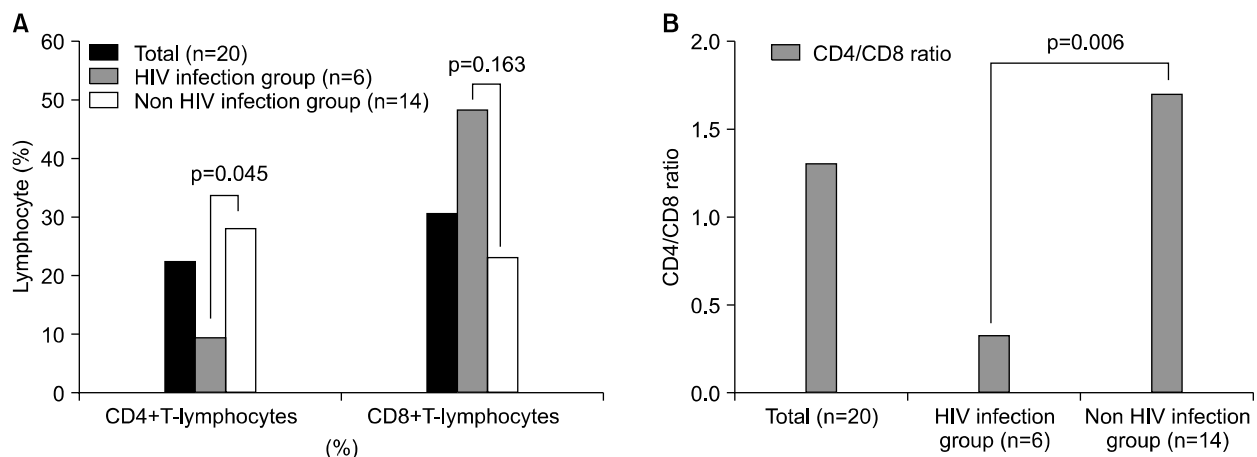


Figure 2. T-lymphocyte population in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). (A) Mean percentage of CD4 + T-lymphocytes were significantly decreased and CD8 + T-lymphocytes was higher in miliary tuberculosis. (B) CD4/CD8 ratio in BALF were significantly decreased. These findings were more prominent in human immunodeficiency virus (HIV) infection group.

소되었다. HIV 비감염군의 기관지폐포 세척액 내 CD4 양성 T세포의 비율은 $28.0 \pm 17.8\%$, CD8 양성 T세포의 비율은 $23.0 \pm 18.9\%$, CD4/CD8 비는 1.7 ± 1.8 이었으며, HIV 감염군의 경우는 각각 $9.4 \pm 11.4\%$, $48.0 \pm 34.6\%$, 0.3 ± 0.7 으로 HIV 비감염군에 비해 HIV 감염군의 경우 상대적으로 CD4 양성 T세포의 비율이 감소하고 CD8 양성 T세포의 비율이 증가했으며 CD4/CD8 비는 현저하게 감소하였다. HIV 감염군에서 CD4 양성 T세포의 비율의 감소와 CD4/CD8 비의 감소는 통계적 유의성을 나타내었으나, CD8 양성 T세포 비율의 상대적 증가는 통계적 유의성이

없었다(Figure 2).

4. HIV 감염군에서 말초혈액의 T세포 아형의 분석 및 기관지폐포 세척액과의 비교

HIV 감염군 6명의 말초 혈액의 임파구 비율은 $10.5 \pm 3.7\%$ 이었으며, CD4 양성 T세포의 비율은 $11.2 \pm 10.9\%$, CD8 양성 T세포의 비율은 $47.5 \pm 9.3\%$, CD4/CD8 비는 0.2 ± 0.2 였다. 이는 동일 환자들의 기관지폐포 세척액의 CD4 양성 T세포 비율의 감소 및 CD8 양성 T세포 비율의 증가에 따른 CD4/CD8 비의 감소 소견과 유사하였다

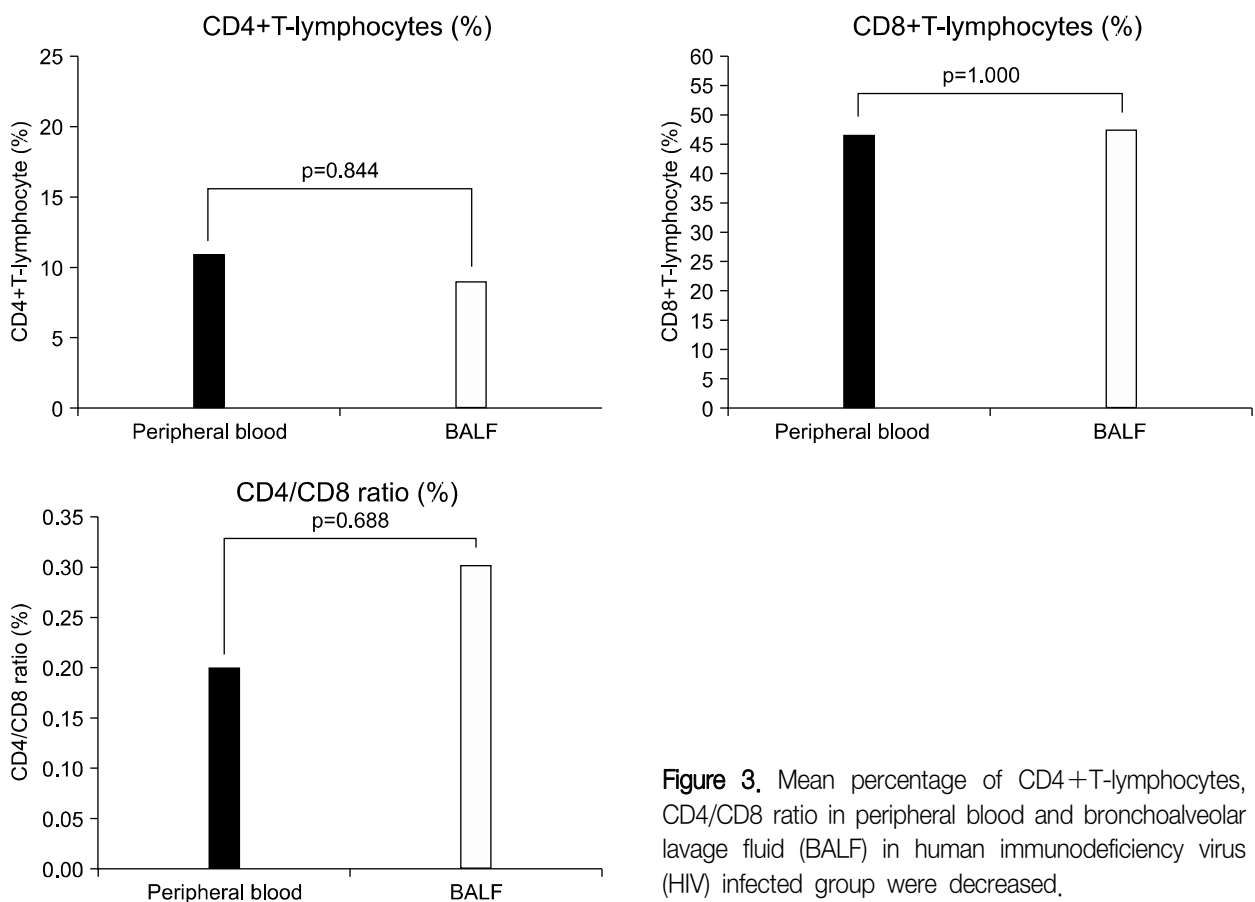


Figure 3. Mean percentage of CD4+T-lymphocytes, CD4/CD8 ratio in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in human immunodeficiency virus (HIV) infected group were decreased.

Table 2. T-lymphocytes populations in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection group

	Total cell count (/μL)	Lymphocyte (%)	CD4+T-lymphocytes (%)	CD8+T-lymphocytes (%)	CD4/CD8 ratio
PB	3,678.3±1,457.9	10.5±3.7	11.2±10.9	47.5±9.3	0.2±0.2
BALF	2,348.3±1,609.0	36.8±17.3	9.4±11.4	48.0±34.6	0.3±0.7
p-value	0.180	0.002	0.485	0.937	0.310

Data are presented as mean±standard deviation (SD).
PB: peripheral blood; BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

(Figure 3). 말초 혈액의 값과 기관지폐포 세척액의 값을 각각 비교하여 보았을 때 기관지폐포 세척액에서 말초혈액에 비해 통계적으로 유의한 임파구 비율의 증가 소견을 보였으나, 다른 소견은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

고 찰

기관지폐포 세척술이 폐질환의 병태 생리를 연구하는데 중요한 검사라는 점에는 이견이 없으나 임상적 의의에 대해서는 아직도 논란이 많다. 주폐포자충 폐렴이나 폐진균증 등에서 기관지폐포 세척액 내에서 원인균을 발견하거나 조직구중-X에서 특이한 조직구를 확인하거나, 또 폐포 단백증에서 전자 현미경으로 lamella body를 가진 II형 폐세포 등을 발견하는 경우에는 물론 진단에 도움을 주지만 그 외의 여러 가지 간질성 폐렴의 진단에는 각 질병에서의 기관지폐포 세척액 소견이 서로 중복되는 경우가 많아 기관지폐포 세척액만으로는 진단적 가치가 적다. 그러나 기관지폐포 세척액 소견이 임상적으로 의심되는 질환의 특징적인 소견과 일치하는 경우에는 임상 진단을 뒷받침하는 하나의 지표로 사용될 수 있으며 기관지폐포 세척액 소견이 일치하지 않는 경우에는 임상 진단을 재고하여 다른 질병의 가능성을 고려해야 한다¹⁶. 또한 같은 임파구가 증가하는 경우에도 과민성 폐렴에서는 임파구의 증가가 전체 세포의 50~70%에 이를 정도로 현저하나 폐유육종증에서는 30~50% 정도로 차이가 있으며 과민성 폐렴에서는 임파구 중에서도 주로 CD8 양성 T세포가 증가하는데 반해 폐유육종증에서는 CD4 양성 T세포가 대부분으로 기관지폐포 세척액 내 임파구 아형을 검사함으로써 감별 진단에 도움을 줄 수 있다¹⁷⁻²⁰.

폐결핵은 기관지폐포 세척액 내에서 임파구가 증가하는 질환의 하나로 이러한 결핵균에 대한 면역 반응은 주로 세포매개성 면역이 관여하며²¹⁻²³, 그 중에서도 특히 T세포가 중요한 역할을 한다.

본 연구에서는 속립성 결핵 환자 20명을 대상으로 기관지폐포 세척액을 분석하였고 전체 세포수의 증가와 함께 임파구, 호중구의 증가 및 대식 세포의 감소가 관찰되었다. 본 연구는 속립성 결핵 환자만을 대상으로 하여 폐결핵 환자의 기관지폐포 세척액 소견과 직접적으로 비교하지는 않았다. 하지만 폐결핵과 관련된 이전의 다른 연구 결과와 비교했을 때 임파구수의 비율은 본 연구에서는 $52.8 \pm 24.9\%$ 이었으나, 활동성 폐결핵 환자를 대상으로

한 다른 연구들에서는 각각 $25.2 \pm 14.9\%$ ²⁴, $30.1 \pm 17.2\%$ ²⁵로 폐결핵과 비교하여 본 연구의 속립성 결핵 환자군에서 임파구 비율의 증가가 현저하였다. 이는 Ainslie 등²⁶의 보고에서도 속립성 결핵 환자군에서 폐결핵 환자군에 비해 임파구 비율의 증가가 더 현저한 결과와 일치하였다.

또한 기관지폐포 세척액 내의 T세포의 아형을 분석하여 보았을 때 CD4 양성 T세포의 비율은 감소하고 CD8 양성 T세포의 비율은 증가하였으며 CD4/CD8 비는 감소하였다. 이는 속립성 결핵 환자군에 대한 이전의 연구²⁶와 유사한 결과를 보여주었다. 그러나, 폐결핵 환자를 대상으로 한 다른 연구²⁷에서는 CD4/CD8 비가 증가하였다고 하여, 속립성 결핵과 병태생리학적 차이가 있음을 시사한다.

이러한 소견을 HIV 감염군과 HIV 비감염군으로 대별하여 보면, 기관지폐포 세척액을 분석했을 때 양군 모두에서 전체 세포수의 증가와 함께 임파구, 호중구 비율의 증가 및 대식 세포 비율의 감소가 관찰되었다. HIV 비감염군에 비해 HIV 감염군에서 임파구의 비율의 증가는 상대적으로 미미하였고 호중구의 감소 및 대식 세포의 증가는 현저하였으나 통계적 유의성은 없었다. 기관지폐포 세척액 내의 T세포의 아형을 분석하여 보았을 때 양군 모두에서 CD4 양성 T세포의 감소, CD8 양성 T세포의 증가 및 CD4/CD8 비의 감소를 보였다. HIV 감염군에서 HIV 비감염군에 비해 CD4 양성 T세포의 감소, CD8 양성 T세포의 증가 및 CD4/CD8 비의 감소가 현저하였다.

속립성 결핵에서 기관지폐포 세척액 내 CD4/CD8 비의 감소 원인은 명확하게 알려져 있지 않으나 실험동물에서 결핵균의 양을 증량함에 따라 CD8 양성 T세포의 증가를 보인다는 연구 결과가 있다²⁸. 결핵균에 대한 효과적인 숙주 방어는 대식세포 내에서 결핵균의 증식을 억제하는 단핵 탐식구와 임파구의 협력 작용에 의해서 나타난다²⁸. CD8 양성 T세포가 억제 작용을 하면 CD4 양성 T세포의 증식을 하향 조절하고 이는 잠재적으로 숙주 반응에 손상을 야기하여 결핵균의 제거에 지연을 초래한다. 이러한 기능적으로 억제 작용을 하는 임파구들이 사람과 실험동물 결핵 모델에서는 확인되었지만, 아직까지 사람에서 결핵의 발병에 있어 CD8 양성 T세포의 정확한 역할은 밝혀져 있지 않다. 하지만, 결핵 치료 전 기관지폐포 세척액 내 CD4/CD8 비의 감소 및 CD8 양성 T세포의 증가를 보였으나 결핵 치료를 8주간 시행 후 기관지폐포 세척액 내의 T세포 아형을 추적 관찰 하였을 때 통계적으로 유의한 CD4/CD8 비의 상승과 상대적인 CD4 양성 T세포의 증가

가 보고되고 있다²⁶. 또한 영양실조 및 고령에서 CD8 T세포가 증가되는 것으로 알려져 있어^{29,30}, 속립성 결핵의 기관지폐포 세척액내의 CD8 T세포의 증가가 단순히 심한 감염을 반영하는 것인지 아니면 회복을 지연하는 인자인지는 명확하지 않다. 또한 기관지폐포 세척액 내 CD4/CD8 비의 감소에 대한 원인 및 CD8 양성 T세포의 역할은 아직까지 정립되어 있지 않으므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. HIV 감염군에서 비감염군에 비해 CD4 T세포의 감소가 두드러진 것은 HIV 감염 자체에 기인한 것을 고려할 수 있으나 명확한 기전은 좀 더 연구가 필요하다.

HIV 비감염군 폐결핵에서의 말초 혈액과 기관지폐포 세척액의 T세포 아형의 비교 분석을 시행한 연구³¹에서 말초 혈액에서 CD4 양성 T세포의 비율이 감소하고 따라서 CD4/CD8 비가 감소하는 소견을 보인데 비해 기관지폐포 세척액에서는 CD4 양성 T세포의 비율이 증가하고 CD4/CD8 비가 증가하는 소견을 보였다. 이는 CD4 양성 T세포가 말초 혈액에서 결핵 병소로 이동하고 증식하여 면역 반응에 관계하기 때문으로 설명되고 있다. 그러나, HIV 감염군의 포함 여부가 명확하지 않은 폐결핵을 대상으로 한 Ainslie 등²⁶의 연구에서는 말초 혈액에서 CD4 양성 T세포의 비율이 감소하고 CD4/CD8 비가 감소하는 소견은 동일하였고 이는 특히 속립성 결핵에서 현저하였으나, 기관지폐포 세척액에서는 CD8 양성 T세포의 비율이 증가하고 그에 따라 CD4/CD8 비가 감소하는 소견을 보였으며 이도 역시 속립성 결핵에서 현저하여 기관지폐포 세척액 소견이 말초 혈액 소견의 단순한 반영이 아니라는 보고도 있다. 본 연구는 후향적인 연구로 HIV 비감염군의 말초 혈액의 T세포 아형의 분석이 이루어져 있지 않아 HIV 감염 여부에 따른 비교 연구 및 비감염군에 대한 분석을 하지 못하였으나 HIV 감염군만을 대상으로 비교해 보았을 때, 말초 혈액과 기관지폐포 세척액 모두 CD4 양성 T세포의 비율이 감소하고 CD8 양성 T세포의 비율이 증가하였으며 CD4/CD8 비는 감소하였고 이는 Ainslie 등²⁶의 연구 결과와 일치하는 소견을 보였다. 또한, 말초혈액과 기관지폐포 세척액의 값을 비교하였을 때 말초혈액에 비해 기관지폐포 세척액에서 통계적으로 유의하게 임파구의 증가를 보였다. 이는 HIV 감염에 의한 CD4 양성 T세포의 감소 및 말초 혈액에서 기관지폐포 세척액으로의 임파구 이동 가능성을 고려할 수 있으나 정확한 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 또한, 이번 연구는 HIV 감염군의 대상 환자수가 6명으로 적다는 제한점이 있어, 향후

더 많은 수의 HIV 환자 및 HIV 비감염군인 속립성 결핵에서도 이에 대한 분석을 해보는 것이 필요하겠다.

국내에서 폐결핵을 대상으로 기관지폐포 세척액이나 말초혈액의 임파구 소견을 연구한 결과는 몇몇 보고가 있으나, 폐결핵과 병태생리가 다를 것으로 추정되는 속립성 결핵 및 HIV 감염 여부에 따른 연구는 잘 알려진 바가 없어 이 연구의 의의를 둘 수 있다. 그러나, 이 연구에서는 속립성 결핵군과 비교할 수 있는 대상군이 없어 이전 문헌에 의존하여 비교한 제한점을 가지고 있다.

결론적으로 속립성 결핵 환자들의 기관지폐포 세척액 소견은 임파구의 현저한 증가를 보이며 CD4/CD8 비의 감소를 보인다. 이러한 소견은 속립성 결핵의 진단을 위해서 침습적인 방법을 이용하기 힘든 경우가 많은 점을 감안하면 속립성 결핵의 진단에 있어서 보조적으로 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

This work was supported for two years by Pusan National University research grant.

참 고 문 헌

1. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979;97:149-206.
2. Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR. Bronchoalveolar lavage: the report of an international conference. *Chest* 1986;90:122-31.
3. Daniele RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD. Bronchoalveolar lavage: role in the pathogenesis, diagnosis, and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 1985;102:93-108.
4. Bitterman PB, Rennard SI, Hunninghake GW, Crystal RG. Human alveolar macrophage growth factor for fibroblasts: regulation and partial characterization. *J Clin Invest* 1982;70:806-22.
5. Hunninghake GW, Gadek JE, Lawley TJ, Crystal RG. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1981;68:259-69.
6. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic

- hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1977;59:165-75.
7. Haslam PL, Turton CW, Heard B, Lukoszek A, Collins JV, Salisbury AJ, et al. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 1980;35:9-18.
 8. Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans VJ, Young RC Jr, Roberts WC, Crystal RG. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:407-12.
 9. Campbell DA, Poulter LW, du Bois RM. Immunocompetent cells in bronchoalveolar lavage reflect the cell populations in transbronchial biopsies in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1300-6.
 10. Semenzato G, Chilosi M, Ossi E, Trentin L, Pizzolo G, Cipriani A, et al. Bronchoalveolar lavage and lung histology: comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:400-4.
 11. Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R, Britten A, Haslam PL. Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67scans help management? *Thorax* 1986;41:903-13.
 12. Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:26-34.
 13. Ozaki T, Nakahira S, Tani K, Ogushi F, Yasuoka S, Ogura T. Differential cell analysis in bronchoalveolar lavage fluid from pulmonary lesions of patients with tuberculosis. *Chest* 1992;102:54-9.
 14. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001;6:217-24.
 15. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
 16. Turner-Warwick M, Haslam PL. Clinical applications of bronchoalveolar lavage. *Clin Chest Med* 1987;8:15-26.
 17. Ceuppens JL, Lacquet LM, Mariën G, Demedts M, van den Eeckhout A, Stevens E. Alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis: correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:563-8.
 18. Godard P, Clot J, Jonquet O, Bousquet J, Michel FB. Lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavages of patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1981;80:447-52.
 19. Leatherman JW, Michael AF, Schwartz BA, Hoidal JR. Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1984;100:390-2.
 20. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981;305:429-34.
 21. Collins FM. The immunology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:42-9.
 22. Daniel TM. The immunology of tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:189-201.
 23. Chaparas SD. The immunology of mycobacterial infections. *Crit Rev Microbiol* 1982;9:139-97.
 24. Kim DS, Lee BC. Changes in cell patterns of bronchoalveolar lavage fluid in active pulmonary tuberculosis. *Korean J Med* 1988;34:12-9.
 25. Han SK, Cho SH, Kim JW, Kim YW, Shim YS, Kim KY, et al. The changes of T-lymphocyte and its subsets in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and peripheral blood (PB) of pulmonary tuberculosis patients. *Korean J Med* 1988;34:285-93.
 26. Ainslie GM, Solomon JA, Bateman ED. Lymphocyte and lymphocyte subset numbers in blood and in bronchoalveolar lavage and pleural fluid in various forms of human pulmonary tuberculosis at presentation and during recovery. *Thorax* 1992;47:513-8.
 27. Rook GA. The immunological consequences of antigen overload in experimental mycobacterial infections of mice. *Clin Exp Immunol* 1975;19:167-77.
 28. Rook GA, Champion BR, Steele J, Varey AM, Stanford JL. I-A restricted activation by T cell lines of anti-tuberculosis activity in murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 1985;59:414-20.
 29. Keusch GT, Wilson CS, Waksal SD. Nutrition, host defenses, and the lymphoid system. In: Gallin JI, Fauci AS, editors. *Advances in host defense mechanisms*. New York: Raven Press; 1983. p. 275-359.
 30. Chandra RK. Lymphocyte subpopulations in human malnutrition: cytotoxic and suppressor cells. *Pediatrics* 1977;59:423-7.
 31. Tsao TC, Chen CH, Hong JH, Hsieh MJ, Tsao KC, Lee CH. Shifts of T4/T8 T lymphocytes from BAL fluid and peripheral blood by clinical grade in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* 2002;122:1285-91.