

## 국내 Human Immunodeficiency Virus(HIV) 감염자와 정상인의 면역학적 표지인자 비교연구

국립보건원 면역결핍연구실, 고려대학교 이과대학 생물학과\*  
한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터\*\*

최병선 · 박용근\* · 류재천\*\* · 신영오

**국문초록:** HIV감염자는 질병의 진전에 무관하게 감염 후의 경과시기에 따라서 CD4 T림프세포 등 각종 면역상태를 나타내는 표지가 변한다. 따라서 HIV감염자의 질병진전을 예보하기 위하여서는 정기적으로 CD4 등 각종표지를 측정하여 감염자의 질병상태를 monitoring하게 된다. 그러나 이러한 수치를 감염자관리에 적용하기 위하여서는 우리나라 일반인의 정상치를 파악하여 이를 지표로 해야하므로 국내정상인의 각종면역치에 대한 조사가 요구된다. 현재의 기준으로는 500이하로 떨어질 때에는 예방차원에서 AZT를 복용하게 되며 200이하로 떨어지면 질병의 유무에 관계없이 환자로 관리하게 된다. 본연구에서는 한국인 185명의 감염자와 140명의 비감염자에 대하여 정기적으로 CD4 및 CD8T 림프세포와 CD4/CD8비를 측정하였다. 시험은 Flow cytometer(Facstar)를 이용하여 각각의 CD 분자에 대한 모노클로날 항체를 이용하여 2중형광색소염색방법으로 측정하였다.

HIV감염자의 CD4-T림프세포 절대수 및 백분율은 각각 462 및 18.2%이었던 반면, CD8의 수치는 1,170 및 47.0%이었다. 또한 CD4/CD8비는 0.43이었다. 이와는 대조적으로 비감염자의 경우, 한국인의 CD4의 평균 세포수는 886, 백분율은 32.9%이었으며, CD8 세포수는 730, 백분율은 26.8 그리고 CD4/CD8비는 1.31이었다. 외국인과 한국인과의 면역지표수치를 비교하였을 때에 CD4세포수와 백분율, CD8의 백분율에서는 현저한 차이가 없었으나 외국인 비감염자의 경우 CD4백분율이 43.6%, CD8 T림프세포의 절대수가 560으로 한국인과 약간의 차이가 있었다. 따라서 HIV감염자관리를 위한 면역지표측정시험에서의 각종수치의 정확한 해석을 위하여서는 한국인 비감염자수치를 고려해야 할 것으로 판단된다.

### I. 서 론

후천성면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)은 HIV 바이러스에 의해 유발되는 질병으로서 80년대 초에 최초로 보고된 이래로 전세계적으로 HIV 감염자수는 계속 급증하고 있다. 세계보건기구인 WHO 보고<sup>23)</sup>에 의하면 1970년말이나 1980년초부터 1994년말까지의 HIV 감염자수는 성인이 1,800만명, 어린이가 150만명정도이며 현재 살아있는 HIV 감염자수는 1,300~1,500만명 정도로 추정하고 있다.

\*논문접수 1995년 10월 30일, 수정재접수 1995년 11월 25일.

\*\*별책요청 저자

AIDS 환자수도 1994년말까지 1,025,073명으로 보고되어 있으나 실제로는 450만명에 이를 것으로 추정되고 있다. 국내에서도 85년에 처음으로 HIV 감염자가 보고된 이래로 감염자수는 계속 급증하여 94년말까지 413명에 이르고 있다. 이 질병은 1981년 William L. Heyward와 James W. Curran에 의해 미국 로스엔젤레스 지역의 동성연애자중 *Pneumocystis carinii* 폐렴(*Pneumocystis carinii pneumonia*; PCP) 환자의 보고로 세상에 처음 알려지게 되었다<sup>6)</sup>. HIV의 감염은 CD4 항원을 표현하는 림프구 세포에 선택적으로 일어나는데 CD4 항원을 갖는 세포에는 CD4+ T 세포<sup>24)</sup>, 단세포<sup>16)</sup>, 거대식세포와 수상돌기세포<sup>1)</sup>, 랑게르한스 세포 및 뇌척수액<sup>12)</sup> 등이 있다<sup>11)</sup>. CD4+ 항원을 갖는 세포는 HIV 바이러스의 막성단백질인 gp

120과 CD4 항원의 결합에 의해 HIV의 감염이 일어나며 감염된 CD4+ T 세포는 여러가지 복합적인 기작에 의해 파괴된다<sup>3,13,20</sup>. 그러므로 AIDS 환자와 HIV 감염자의 예후 및 치료를 위하여 HIV의 표적세포인 CD4+ T 세포 절대수의 측정 은 가장 중요한 예후인자로 초기부터 입증되어 왔다<sup>5,8,9</sup>. CD4+ T세포 절대수의 중요성을 감안하여 1993년 기존의 임상적인 범주로만 규정하던 AIDS 환자 규정을 개정하여 CD4+ T 세포 범주를 첨가시키는 개정된 체계를 확립하게 되었다<sup>9</sup>.

개정된 AIDS 환자 규정 체계는 임상적인 범주와 CD4+ T 세포 범주로 크게 나뉘며 임상적인 범주는 3가지 범주 즉, 범주 A, B, C로 나누었다. 범주 A에는 asymptomatic HIV infection, persistent generalized lymphadenopathy(PGL), acute(primary) HIV infection을 갖는 HIV 감염자가 해당되고, 범주 B에는 AIDS indicator conditions으로 규정되는 26가지 증상이외의 다른 증상을 갖는 HIV 감염자가 해당되며, 범주 C는 26가지로 규정된 AIDS indicator conditions을 갖는 HIV 감염자가 해당된다. CD4+ T 세포 범주는 범주 1, 2, 3으로 나뉘는데 범주 1은 CD4+ T 세포 절대수가 500 cells/mm<sup>3</sup> 이상이고, 범주 2는 CD4+ T 세포 절대수가 200~499 cells/mm<sup>3</sup>이며, 범주 3은 CD4+ T 세포 절대수가 200 cells/mm<sup>3</sup> 이하를 갖는 HIV 감염자가 해당된다. 또한 CD4+ T 세포 범주인 1, 2, 3 범주 각각에 대한 CD4+ T 세포 백분율은 29% 이상, 14-28%, 14%이하로 규정하였다. 이러한 개정 체계로 인하여 AIDS 환자규정은 임상적인 증상을 나타내는 범주인 C1, C2, C3 뿐만 아니라 CD4+ T 세포 절대수가 200/mm<sup>3</sup> 이하인 A3, B3 범주에 속하는 HIV 감염자로 확대 되었다. 이처럼 AIDS 환자와 HIV 감염자의 예후 및 치료판정을 위해 중요한 인자로 여겨지는 CD4+ T 세포 절대수에 대한 정상인의 수치에 대한 연구는 국내에서 아직까지 체계적으로 이루어지지 않고 있다. 그러나 외국에서는 정상인에 대한 CD4+ T 세포 절대수/mm<sup>3</sup>, CD4+ T 세포 백분율 및 CD4/CD8 비 등에 관한 연구가 수행되어 이들의 정상범주가 보고 되었다.<sup>2,7,20</sup>

이에 본 연구는 국내의 AIDS 환자와 HIV 감염자의 예후를 판정하기 위한 기초자료로서 내국인의 CD4+ T 세포수/mm<sup>3</sup>, CD8+ T 세포수/mm<sup>3</sup>, CD4/CD8 비, CD4+ T 세포 백분율, CD8+ T 세포 백분율에 대한 정상범주를 측정하여 국내 HIV감

염자의 수치 및 외국에서 보고된 참고수치와 비교분석하였다.

## II. 재료 및 방법

### 대상

1992년에서 1994년동안 국립보건원 면역결핍 연구실에서 AIDSRIA와 HIVIRO를 사용한 효소 면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA), Fujirebio사의 입자응집법(particle agglutination; PA) 및 Biotech/Dupont사의 Western blot에 의한 HIV 항체검사에서 양성으로 확정된 국내 HIV 감염자 185명과 동 기간동안 본원을 방문한 민원 및 보건원 직원을 포함한 정상인 성인 140명을 연구대상으로 하였다.

### 방법

#### 1) 혈액학적 검사

항 응고제인 tripotassium ethylenediamine tetra acetic acid(K<sub>3</sub> EDTA)를 처리한 진공 시험관(vacutainer EDTA, Becton Dickinson(B.D.사)에 채혈된 HIV 감염자와 정상인의 말초혈액을 각각 100μl를 취하여 자동혈액 측정기(Coulter Counter T660)로 총 백혈구수, 총 백혈구수내의 림프구 백분율 및 총 림프구수를 측정하였다.

#### 2) 면역학적 검사

##### (1) 림프구 세포의 염색과 고정

12×75mm 시험관에 형광물질인 fluorescein isothiocyanate(FITC)가 결합된 항 Leu-3a(CD4+)와 phycoerythrin(PE)이 결합된 항 Leu-2a(CD8+) 단일항체가 포함된 Simultest CD4/CD8 reagent(B.D.사) 20μl 넣고 항 응고제인 EDTA를 처리한 진공 시험관에 채혈된 말초혈액 100μl를 첨가하여 림프구들을 이중 면역 형광으로 염색한뒤 상온상태로 암실에서 30분간 반응시켰다. 반응 후 적혈구를 제거하기위해 2ml의 적혈구 용혈용액(FACS lysing solution, B.D.사)을 첨가한 후 교반기로 잘 섞어 상온상태로 암실에다 10분간 방치하였다. 반응 후 300×g로 5분 동안 원심분리하여 50μl만 남기고 상층액을 제거한 후 1% paraformaldehyde를 0.5ml첨가하여 이중 면역형광으로 염색된 림프구들을 고정시켜 유색세포분석기로 분석하기 전에 4°C에서 냉장보관 하였다.

##### (2) 닭의 적혈구 세포(Chicken red blood cells; CRBCs)를 사용한 초기 표준화과정

CRBCs를 초당 500~1,000 event로 흐르도록 희석하였다. 희석된 CRBCs용액이 들어있는 시험관을 cytometer에 올려 놓은 후 기계변수를 forward side scatter(FSC): linear, 90°side scatter(SSC): linear, fluorescence 1(FL1): log, fluorescence 2(FL2): log로 맞추었다. 그런다음 CRBCs 용액을 흘려 보내면서 FSC/FL1, FSC/FL2, FSC/SSC dot plot 상태에서 상을 관찰하면서 최적의 상태로 조정하였다. FSC/FL1와 FSC/FL2 dot plot 상태에서는 일직선형이면서 곤봉형의 상이 나타나도록 조정하였으며 FSC/SSC CRBC를 사용한 FACStar 조정과정을 마친후 CaliBRITE bead(B.D.사)를 사용하여 fluorescenc compensation과정을 실시하였다. 형광보정을 위하여 12×75mm Falcon polystyrene test tube(B.D.사)를 2개 사용하였다. 1ml의 PBS FL2의 PMT(photomultiplier) 수치를 보정하기 위하여 사용하였고 3ml의 PBS 용액과 unlabelled bead, FITC bead, PE bead 각각 한방울이 첨가되어 있는 두번째 시험관은 형광보정 및 민감도 측정을 위하여 사용하였다(Fig 1).

(3) 유색세포 분석기로부터 얻어진 자료 분석  
CD4/CD8 simultest reagent로 이중 형광 염색된 림프구들의 분석은 488nm 파장의 UV/Visible 5 watt argon ion laser(Innova 90, Coherent 사)를 가지고 있는 FACStar 분석기(Becton Dickinson, Sunnyvale, Ca, USA)로 실시 하였다. FITC의 경우

는 방출형광이 530nm 최적파장에서 ±30nm의 파장만을 투과시키는 530/30nm bandpass filter를 통해 FL1 detector로 측정하였으며 PE의 경우는 방출형광이 575nm 최적파장에서 ±26nm의 파장만을 투과시키는 575/26nm bandpass filter를 통해 FL2 detector로 측정하였다. 측정된 형광의 강도는 log scale로 산출하였으며 각각의 검체마다 10,000개의 림프구 세포를 측정하여 Consort 30, software를 사용하여 contour graph 상으로 CD4+ T 세포 백분율과 CD8+ T 세포 백분율을 구하였다. CD4+ T, CD8+ T 세포 절대수는 총 림프구수에 CD4+, CD8+ 세포 배분율을 곱하여 산출하였다.

#### (4) 통계적 분석

모든 측정자료는 dBASE III에 저장한 다음 Statistical Analysis System(SAS)을 사용하여 분석하였다.

집단간 평균치의 비교는 Student t-test를 사용하여 유의수준 0.01 이하( $P<0.01$ )로 검증하였다.

### III. 결 과

국내 HIV감염자와 정상인 성인 집단간의 면역학적 인자 비교

1) CD4+ T 세포 백분율 및 절대수의 비교  
검체마다 10,000개의 림프구 세포를 측정하여

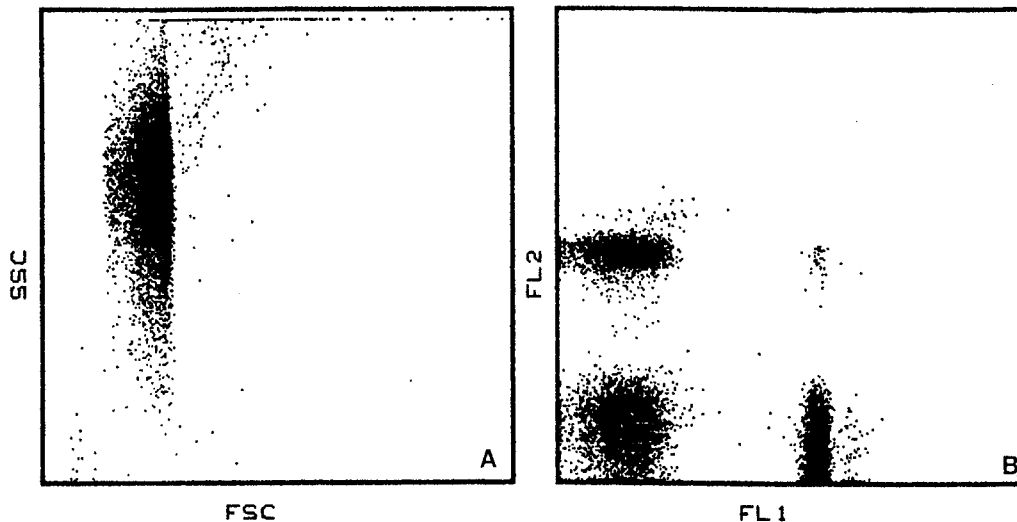


Fig. 1. Display of FSC vs. SSC(A) and FL1 vs. FL2(B) dot plot for optimal FACStar alignment using cali-BRITE beads.

FSC: forward side scatter, SSC: 90° loght scatter, F:1: fluorescence detector 1, FL2: fluorescence detector 2, FACStar: fluorescenc activated cell sorter

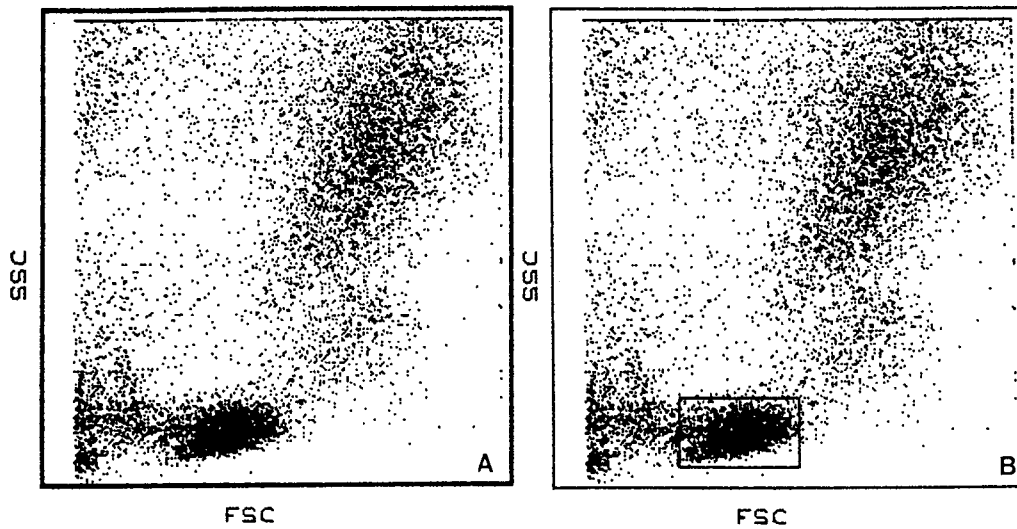


Fig. 2. Pattern of before(A) and after(B) lymphocyte gating in FSC vs. SSC dot plot in persons stained with simuTest CD4/CD8 reagent. FSC: forward side scatter, SSC: 90° light scatter.

Consort 30 software를 사용 CD4+ T 세포 백분율을 구하여 절대수를 측정하였다(Fig 2).

국내 HIV 감염자 집단과 정상인 성인 집단의 CD4+ T 세포 절대수의 평균은 각각  $462 \pm 277/\text{mm}^3$ ,  $886 \pm 299/\text{mm}^3$ 를 나타내었다.

1993년에 개정된 CDC규정에 의한 CD4+ T 세포 절대수 범주인  $500/\text{mm}^3$  이상,  $200 \sim 499/\text{mm}^3$ ,  $200/\text{mm}^3$  이하에 해당되는 비율은 HIV양성자 집단의 경우 35.2%(n=65), 52.4%(n=97), 12.4%(n=23)인 반면 정상인 성인 집단의 경우 93.6%(n=131), 6.4%(n=9), 0.0%(n=0)으로 유의한 차이를 나타내었다(P<0.01). 또한, CD4+ T 세포 절대수가 AIDS 치료제인 3'-Azido-2', 3'-dideoxythymidine(AZT)의 투여기준인  $500/\text{mm}^3$  이하의 수치를 보이는 비율도 각각 64.8%(n=120), 6.4%(n=9)로 큰 차이를 보였다(Table 1).

HIV 감염자 집단과 정상인 성인 집단의 CD4+ T 세포 백분율의 평균은  $18.2\% \pm 7.7\%$ ,  $32.9 \pm 7.0\%$ 를 나타내었다. CD4+ T 세포 절대수 범주인  $500/\text{mm}^3$  이상,  $200 \sim 499/\text{mm}^3$ ,  $200/\text{mm}^3$  이하에 해당되는 CD4+ T 세포 백분율인 29% 이상, 14~28%, 14% 이하에 해당되는 비율은 Table 2와 같이 HIV양성자 집단의 경우 7.6%(n=14), 55.1%(n=102), 37.3%(n=69)인 반면 정상인 성인 집단의 경우 64.3%(n=90), 35.7%(n=50), 0.0%(n=0)으로 유의한 차이를 나타내었다(P<0.01).

## 2) CD8+ T 세포 백분율 및 세포 절대수의 비

## 교

CD8+ T 세포는 HIV 바이러스에 감염되지 않으나 이 세포의 효과적인 기능수행은 CD4+ T 세포에 의해 결정된다. 그러므로 CD8+ T 세포 절대수의 변화는 HIV 감염의 2차적인 영향을 초래할 수 있다<sup>21,22</sup>. HIV 감염자 집단과 정상인 성인 집단의 CD8+ T 세포 절대수는 각각  $1,170 \pm 534/\text{mm}^3$ ,  $730 \pm 259/\text{mm}^3$ 를 나타내었으며, CD8+ T 세포 절대수의 분포 양상도 유의한 차이를 보여 주었다(P<0.01). CD8+ T 세포 절대수가 외국 정상치의 평균으로 보고된  $600/\text{mm}^3$  이상을 나타내는 비율도 HIV 감염자 집단의 경우 88.1%(n=163)인 반면 정상인 성인 집단은 67.2%(n=94)를 나타내었다(Table 3). HIV 감염자 집단과 정상인 성인 집단의 CD8+ T 세포 백분율은 각각  $47.0 \pm 10.6\%$ ,  $26.8 \pm 6.4\%$ 를 나타내었고, CD8+ T 세포 백분율의 분포양상은 정상인 성인 집단의 경우 35% 이하가 대부분인 반면 HIV 감염자 집단의 경우는 35% 이상이 대부분을 차지하는 유의한 차이를 보여 주었다(P<0.01). CD8+ T 세포 백분율중 상한선 30%를 기준으로 HIV 감염자 집단의 경우 30% 이상이 94.6%(n=175)인 반면, 정상인 성인 집단의 경우 30% 이하가 72.1%(n=101)를 나타내었다(Table 4).

## 3) CD4/CD8 비의 비교

HIV 감염자 집단과 정상인 성인 집단의 경우 CD4/CD8 비는 각각  $0.43 \pm 0.26$ ,  $1.31 \pm 0.46$ 을 나

**Table 1.** Distribution of absolute numbers of CD4+ T lymphocytes between HIV infected(n=185) and normal(n=140) groups in Korea.

Groups No. of CD4+ T cells	HIV-infected	Normal
200≤	23 (12.4)	0 ( 0.0)
200~499	97 (52.4)	9 ( 6.4)
500~800	45 (24.4)	54 (38.6)
800>	20 (10.8)	77 (55.0)
Total	185 (100)	140 (100)

( ): percentage

**Table 2.** Distribution of percentages of CD4+ T lymphocytes between HIV infected(n=185) and normal(n=140) groups in Korea.

Groups Percentages of CD4+ T cells	HIV-infected	Normal
10.0≤	22 (11.9)	0 ( 0.0)
10.1~15.0	47 (25.4)	0 ( 0.0)
15.1~20.0	51 (27.5)	3 ( 2.1)
20.1~25.0	25 (13.5)	18 (12.9)
25.1~30.0	26 (14.1)	29 (20.7)
30.1~35.0	10 (5.4)	35 (25.0)
35.1~40.0	2 ( 1.1)	30 (21.4)
40.≥	2 ( 1.1)	25 (17.9)
Total	185 (100)	140 (100)

( ): percentage

타내었다. HIV 감염자 집단의 경우 0.26~0.50 범위에 해당되는 비율은 42.2%(n=78)로 가장 높았으며, 대부분인 89.8%(n=160)가 0.75이하의 낮은 CD4/CD8 비를 나타내었다(Table 5). 정상인 성인 집단의 경우 0.75~1.50 범위에 해당되는 비율은 다른 범위에 비해 높았으며, 63.5%(n=89)가 이 범위에 해당되었다. 또한 CD4/CD8비가 1이상을 나타낸 비율은 73.6%(n=103)이었다(Table 5).

#### 국내외 정상인 집단간의 면역학적 인자 비교

국내 정상인 성인 140명을 대상으로 CD4+ T 세포 절대수 및 백분율, CD8+ T 세포 절대수 및 백분율, CD4/CD8 비를 측정된 결과 각각 886±299/mm<sup>3</sup>, 32.9±7.0%, 730±259/mm<sup>3</sup>, 26.8±6.4%, 1.31%±0.46을 나타내었다(Table 6). 동양인에 대한 림프구 아세포의 참고수치 보고가 체계적으

**Table 3.** Distribution of absolute numbers of CD8+ T lymphocytes between HIV infected(n=185) and normal(n=140) groups in Korea.

Groups No. of CD8+ T cells	HIV-infected	Normal
400≤	8 ( 4.3)	17 (12.1)
401~600	14 ( 7.6)	29 (20.7)
601~800	26 (14.0)	39 (27.9)
801~1,000	31 (16/8)	31 (22.1)
1,001~1,200	28 (15.1)	19 (13.6)
1,200>	78 (42.2)	5 ( 3.6)
Total	185 (100)	140 (100)

( ): percentage

**Table 4.** Distribution of percentages of CD8+ T lymphocytes between HIV infected(n=185) and normal(n=140) groups in Korea.

Groups Percentages of CD8+ T cells	HIV-infected	Normal
15.0≤	0 ( 0.0)	1 (0.7)
15.1~20.0	0 ( 0.0)	21 (15.0)
20.1~25.0	3 ( 1.6)	36 (25.7)
25.1~30.0	7 ( 3.8)	43 (30.7)
30.1~35.0	15 ( 8.1)	30 (21.5)
35.1~40.0	24 (13/0)	4 ( 2.9)
40.1~45.0	36 (19.5)	1 ( 0.7)
45.1~50.0	27 (14.6)	3 ( 2.1)
50.1~55.0	27 (14.6)	1 ( 0.7)
55.1≥	46 (24.8)	0 ( 0.0)
Total	185 (100)	140 (100)

( ): percentage

로 이루어지지 않고 있어 내국인 HIV 감염자의 예후판정에 어려움을 겪고 있는 현실이기에 국내 정상인 성인 수치를 측정하여 서양인의 참고 수치와 비교분석한 결과, CD4+ T 세포 절대수는 Bofill 및 Reichert 등이 보고한 830±288/mm<sup>3</sup>, 830/mm<sup>3</sup>과 유사 하였으나 Giorgi 등이 보고한 1,020±330/mm<sup>3</sup>보다는 다소 낮은 수치를 나타내었다.<sup>2,7,20</sup> CD4+ T 세포 백분율은 Bofill, Reichert, Giorgi 등이 보고한 43.6±8.9%, 44.0±7.6%, 44.5±7.5% 보다 다소 낮은 32.9±7.0%를 나타내었다. CD8+ T 세포 절대수는 Bofill, Reichert, Giorgi 등이 보고한 560±231/mm<sup>3</sup>, 620/mm<sup>3</sup>,

**Table 5.** Distribution of CD4+ T/CD8 T ratio between HIV-infected(n=185) and normal(n=140) groups in Korea

CD4+T/CD8+T Ratio	Groups	
	HIV-infected	Normal
0.25 ≤	49 (26.5)	0 ( 0.0 )
0.26~0.50	78 (42.2)	1 ( 0.7 )
0.51~0.75	39 (21.1)	11 ( 7.9)
0.76~1.00	13 (7.0)	25 (17.8)
1.01~1.25	4 ( 2.2)	33 (23.6)
1.26~1.50	1 ( 0.5)	31 (22.1)
1.51~1.75	1 ( 0.5)	14 (10.0)
1.76~2.00	0 ( 0.0)	14 (10.0)
2.01 ≥	0 ( 0.0)	11 ( 7.9)
Total	185 (100)	140(100)

( ): percentage

610±230/mm<sup>3</sup>보다 다소 높은 730±259/mm<sup>3</sup> 수치를 나타내었다. CD8+ T 세포 백분율은 Bofill, Reichert 등이 보고한 29.5±8.2%, 33.0±7.4%와 유사한 26.8±6.4%를 나타내었으며 Giorgi 등이 보고한 26.8±7.2%와는 거의 일치하였다. CD4/CD8 비는 Reichert 등이 보고한 1.40±0.6과 유사한 1.31±0.46을 나타내었다.

#### IV. 고 찰

AIDS는 HIV에 의해 유발되는 질병으로 HIV에 감염되면 CD4+ T 세포 절대수의 감소, CD8+ T 세포 절대수의 급격한 증가, CD4/CD8 비의 감소 및 T 세포와 B 세포의 기능약화를 유발하여 면역체계의 붕괴를 초래하는 것으로 알려져 있다. 또한 HIV 감염으로 인하여 감염자 혈청내에 β<sub>2</sub>-microglobulin<sup>17)</sup>, HIV p24 항원<sup>17)</sup>, neopterin<sup>17)</sup>, soluble interleukin-2 receptor<sup>10)</sup>, soluble CD4 항원<sup>18)</sup>, soluble CD8 항원<sup>19)</sup> 등이 증가하는 것으로 밝혀져 있다<sup>19)</sup>. CD4+ T 세포는 면역기능의 중추적 역할을 담당하는 세포로서 대식세포의 활성화, B세포의 분화 및 독성 T 세포의 기능 유도 등에 관여하며 HIV의 표적 세포로서 AIDS로의 진전을 평가할 수 있는 가장 우수한 예후인자로 널리 알려져 왔다.

최근 연구보고에 의하면 한 개체내의 예후판정에 있어서 CD4+ T 세포 절대수보다 CD4+ T 세포 백분율(CD4%)이 더 효율적인 예후인자로

**Table 6.** Means of absolute numbers and percentaes of CD4+ T, CD8+ T lymphocytes, and CD4+/CD8+ ratio between HIV-infected(n=185) and normal(n=140) groups in KOrea

Items	Groups	
	HIV-infected Mean ± S.D.	Normal Mean ± S.D.
CD4+ T cells( /mm <sup>3</sup> )	462±277	886±299
CD4+ T cells(%)	18.2±7.7	32.9±7.0
CD8+ T cells ( /mm <sup>3</sup> )	1,170±534	730±259
CD8+ T cells(%)	47.0±10.6	26.8±6.4
CD4/CD8 ratio	0.43±0.26	1.31±0.46

인정되고 있는데 그 이유는 CD4+ T 세포 절대수는 백혈구 절대수, 림프구 백분율, CD4+ T 세포 백분율에 의해 결정되므로 CD4+ T 세포 절대수에 영향을 유발할 수 있는 반면 CD4+ T 세포 백분율은 다소 안정적이기 때문이다. HIV 감염자와 정상인 성인 집단간에서 CD4+ T 세포 절대수에 영향을 미칠 수 있는 CD4+ T 세포 백분율과 CD8+ T 세포 절대수 및 백분율, CD4/CD8 비는 HIV 감염자 집단이 최근에 보고된 감염자들로 이루어진 집단임에도 불구하고 두 집단간에 현저한 차이를 보여 주었다. 특히, CD4+ T 세포 절대수 및 백분율은 462±277/mm<sup>3</sup>, 886±299/mm<sup>3</sup>, 18.2±7.7%, 32.9±7.0%로서 비교적 새로확인된 감염자임에도 불구하고 정상인 보다 많은 수의 CD4+ T 세포가 파괴되었음을 알 수 있었다. 이는 HIV 감염자가 초기에 발견되어 보고된 것이 아니라 시간이 경과된 후에 발견보고된 것으로 HIV 감염자의 조기발견에 대한 심각성을 지적해 주고 있다. 두 집단간 CD8+ T 세포 절대수는 1,170±534/mm<sup>3</sup>, 730±259/mm<sup>3</sup>로 HIV 감염자의 경우 정상인에 비해 현저히 증가되어 있어 HIV 감염으로 인한 Seroconversion후 CD8+ T 세포가 급격히 증가한다는 사실을 입증해 주었다. 두 집단간 CD4/CD8 비는 CD4+ T 세포수의 감소 및 CD8+ T 세포수의 증가로 인하여 국내 정상인의 1.31±0.46 보다 현저히 낮은 0.43±0.26을 나타내어 HIV감염으로 인하여 면역상태가 악화되고 있음을 보여주었다. 국내 정상인 성인과 외국 정상인 사이의 면역학적인 요인 즉, CD4+ T 세포 백분율 및 절대수, CD8+ T 세포 백분율 및 절대수, CD4/CD8 비의 비교분석은 내국인 HIV감염자의 예후를 규명하는데 효과적인 자료로 제공될 수 있는 결과로서, 내국인 140명의 CD4+ T 세포 절대수는 886±299/mm<sup>3</sup>를 나타내어 Bofill과

Reichert 등이 보고한  $830 \pm 290/\text{mm}^3$ ,  $830/\text{mm}^3$  참고범위와 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 CD4+ T 세포 백분율은  $32.9 \pm 7.0\%$ 로 Bofill과 Reichert 등이 보고한 참고범위인  $43.6 \pm 8.9\%$ ,  $44.0 \pm 7.6\%$ 보다 다소 낮았으며, CD8+ T 세포 절대수는 동인이 보고한 참고범위인  $560 \pm 230/\text{mm}^3$ ,  $620/\text{mm}^3$ 에 비해 다소 높은  $730 \pm 259/\text{mm}^3$ 수치를 보였다. 이러한 결과가 인종간의 차이에서 나타난 것인지 다른 실험방법으로부터 유래된 것인지는 좀 더 많은 건강 성인의 말초혈 림프구 아형을 측정 분석하여야 하리라 사료된다.

이상에서 본 바와 같이 내국인과 외국인 사이의 면역학적 요인들을 비교분석한 결과 CD4+ T 세포 백분율 및 절대수가 다소 낮고 CD8+ T 세포 절대수가 다소 높은 수치를 보였으나 유의한 차이가 없어 국내 HIV 감염자를 1993년에 개정된 CDC의 AIDS환자규정 체계에 적용하여 관리하는 데는 문제되지 않으리라 사료된다. 또한 본 연구를 통하여 얻은 내국인 정상범위는 개정된 CDC의 AIDS환자규정 체계와 병용되어 국내 HIV 감염자의 예후관리에 효과적인 자료로 제공되리라 사료된다.

## V. 참 고 문 헌

1. Armstrong JA and Horne R(1984): Follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS related lymphadenopathy. *Lancet*, **II**: 370.
2. Bofill M, Janossy G, Lee CA, Macdonald-Burans D, Phillips AN, Sabin C, Timms A and Johnson MA(1992): Laboratory control values for CD4 and CD8 T lymphocytes. Implication for HIV-1 diagnosis. *Clin Exp Immunol*, **88**: 243-252.
3. Bowen DL, Lane HC, Fauci AS(1985): Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med*, **103**: 704-709.
4. Center for Disease Control(1992): 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR*, **41**(No. RR-17): 1-13.
5. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R(1990): The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, **322**: 166-172.
6. Gallo RC and Montagnier L(1988): AIDS in 1988. *Scientific American*, **259**(4): 25-29.
7. Giorgi JV, Cheng HL, Margolick JB, Bauer KD, Ferbas J, Waxdal M(1990): Quality control in the flow cytometric measurement of T-lymphocyte subsets: The multicentric AIDS cohort study experience. The Multicentric AIDS Cohort Study Group. *Clin Immunol Immunopathol*, **55**: 173-186.
8. Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M, et al.(1987): Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA*, **257**: 331-334.
9. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. (1989): A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med*, **321**: 1141-1148.
10. Griffin DE, McArthur JC, Cornblath DR(1990): Soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in serum and cerebrospinal fluid during human immunodeficiency virus-associated neurologic disease. *J Neuroimmunology*, **28**: 97-109.
11. Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Dauguet C, Vilmer E, Griscelli C, Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Gluckmann JC, Chermann J-C, Montagnier L(1984): Selective tropism of lymphadenopathy associated virus(LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*, **225**: 59-63.
12. Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, Mills J and Kaminsky L(1985): Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet*, **ii**: 586.
13. Lifson AR, Rutherford GW and Jaffe HW (1988): The natural history of human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis*, **158**: 1360.
14. Monforte AA, Novati R, Galli M, Marchisio P, Massironi E, Tornaghi R, Saracco A, Principi N and Moroni M(1990): T-cell subsets and

- serum immunoglobulin levels in infants born to HIV-seropositive mothers: a longitudinal evaluation. *AIDS*, **4**: 1141-1144.
15. Nishanian P, Hofmann B, Lial D, Detels R, Fahey JL(1990): Serum soluble CD8 molecule is a marker of immune activation and HIV pathogenesis. *Int Conf AIDS*, (abstract No. 1090)**6**: 336.
  16. Popovic MG and Gartner S(1987): Isolation of HIV from monocytes but not from T lymphocytes. *Lancet*, **ii**: 916.
  17. Reddy MM, McKinley G, England A, Grieco MH(1990): Effect of azidothymidine(AZT) on HIV p24 antigen, beta2-microglobulin, neopterin, soluble CD8, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha levels in patients with AIDS-related complex or AIDS. *Int J Immunopharmacol*, **12**: 737-741.
  18. Redy MM, Vodian M, Grieco MH(1990): Elevated levels of CD4 antigen in sera of human immunodeficiency virus infected populations. *J Clin Microbiol*, **28**: 1744-1746.
  19. Redfield RR and Burke DS(1988): HIV infection; The clinical picture. *Scientific American*, **259**(4): 70-73.
  20. Reichert T, De Bruyere M, Deneys V, Forrest J and Lowder JN(1991): Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians. *Clin Immunol Immunopathol*, **60**: 190-208.
  21. Walker CM, Moody DJ, Stites DP and Levy JA(1986): CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. *Science*, **234**: 1563-1566.
  22. Watret KC, Whitelaw JA, Froebel KS and Bird AG(1993): Phenotypic characterization of CD8+ T-cell populations in HIV disease and anti-HIV immunity. *Clin Exp Immunol*, **92**: 93-99.
  23. WHO(1995): Weekly epidemiological record, (No. 2)**70**: 5-12.
  24. Zangerle R, Fuchs D, Reibnegger G, Fritsch P and Wachter H(1991): Markers for disease progression in intravenous drug users infected with HIV-1. *AIDS*, **5**: 985-991.



= Abstract =

**Comparative Study on Immunological Markers Between Human Immunodeficiency Virus(HIV)-Infected and Normal Persons in Korea**

**Byeong-Sun Choi, Yong-Keun Park\*, Jae-Chun Ryu\*\* and Yung-Oh Shin**

*Center for AIDS Research, National Institute of Health, Seoul, 122-020 Korea.*

*Korea University, Seoul, 136-701 Korea, \*\*Doping Control center, Korea Institute of Science and Technology, Seoul, 136-791 Korea*

Several studies showed that the immunological factors such as CD4+ cell number, CD4%, CD8+ cell number and CD4/CD8 ratio and the serological factors such as  $\beta^2$ -microglobulin( $\beta^2$ -MG), neopterin, soluble CD4, and soluble CD8 are related to the risk of development of AIDS.

Especially, the CD4+ cell counts have been used to monitor progression of HIV disease, to stratify, and to follow patients in clinical trials. Recently, the Centers for Disease Control and Prevention(CDC) in USA has made the CD4+ cell count as a part of the classification of HIV disease. It is composed of 3 categories such as 1, 2, and 3 which are  $\geq 500/\text{mm}^3$ ,  $200/\text{mm}^3 \geq$  and  $< 500/\text{mm}^3$ , and  $< 200/\text{mm}^3$ , respectively.

In this study, to estimate the differences of immunological factors between HIV-infected and normal human groups in Korea, CD4+ T and CD8+ T cells, and the CD4/CD8 ratio were measured in 185 HIV-infected subjects and 140 healthy adult subjects. The lymphocyte subsets such as CD4+ T and CD8+ T were analysed by flow cytometer(FACStar) with two-color immunofluorescent stain using monoclonal antibodies such as anti-CD4 and anti-CD8 antibodies.

The absolute numbers and percentages of CD4+ T and CD8+ T and the CD4/CD8 ratio of HIV infected persons were  $462 \pm 277/\text{mm}^3$ ,  $18.2 \pm 7.7\%$ ,  $1,170 \pm 534/\text{mm}^3$ ,  $47.0 \pm 10.6\%$  and  $0.43 \pm 0.26$  whereas those of uninfected persons were  $886 \pm 299/\text{mm}^3$ ,  $32.9 \pm 7.0\%$ ,  $730 \pm 259/\text{mm}^3$ ,  $26.8 \pm 6.4\%$  and  $1.31 \pm 0.46$  ( $P < 0.01$ ).

In addition, estimating the reference values of peripheral blood lymphocyte subsets of Korean, the absolute numbers and percentages of CD4+ T and CD8+ T and the CD4/CD8 ratio of 140 healthy adults persons were measured and compared with those of foreigners. The reference ranges of CD4+ T cells, CD8+ T cells, CD4%, CD8%, and the CD4/CD8 ratio and  $1.31 \pm 0.46$ , respectively. The significant differences were not observed when compared with those of foreigners. However a little difference was observed in the percentages of CD4+ T and the absolute numbers of CD8+ T between the normal values of Korean and those of foreigners were  $43.6 \pm 8.9\%$ ,  $560 \pm 230/\text{mm}^3$ . This result can also be useful as a basic data for the treatment and surveillance of HIV-infected patients in Korea.

**Key Words:** Lymphocyte subsets, CD4+ T, CD8+ T, reference values, flow cytometer, peripheral blood.

[Korean J. Biomed. Lab. Sci. 1(1): 27-35, December 1995]

---

\* Corresponding author