

간 질환에서의 IgE치에 관한 연구*

한양대학교 의과대학 소아과

임 지 연 · 이 하 백

서 론

전형적인 알레르기질환에서 IgE 항체는 B 림프구로부터 생산되며 주로 T 림프구의 조절에 의존한다¹⁾. 이러한 조절은 T 림프구의 생성물들, 특히 IL-4를 비롯한 림포카인들(lymphokines)이 T 림프구와 B 림프구의 활성화, 성장 및 분화에 관여하는 동시에 IgE의 저 친화성 수용체(FcεRII ; CD23)등이 IgE 생산의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다^{2,3)}.

한편, 간 질환자에서 나타날 수 있는 혈청 감마글로불린치의 증가는 아마도 효과적인 T세포의 면역항원인 B형 간염바이러스 c항원(HBcAg)이 단독 혹은 B형 간염 바이러스 e항원(HBeAg)과 동시에 T세포를 활성화 시키거나 B세포를 직접 활성화시킴으로써 올 수 있으며⁴⁾, 만성 간염환자에서의 장기적인 항원성 자극 또는 B세포의 직접 반응 등으로 인하여 생기는 것으로 추정하고 있다^{5,6)}. 이들 만성 활동성 간염을 비롯한 만성 및 급성 간질환자에서 혈청 IgM, IgG, IgA치의 증가에 관한 여러 보고들중 만성 활동성 간염환자와 간경변증환자에서는 혈청 IgM, IgG, IgA 등 면역 글로불린이 모두 증가하고⁷⁻¹³⁾ A형 급성 간염환자에서는 혈청 IgM치가 특징적으로 증가 한다고¹⁴⁻¹⁸⁾ 하였다. 그러나 간 질환자에서 혈청 IgE 치는 질환에

따라 다를 뿐만 아니라 다양하게 보고 되었으며^{11,20,22,26-31)}, B형 간염바이러스 보유자에서 IgE치에 관한 정립된 보고는 아직 없다.

저자들은 B형 간염 바이러스 보유자 및 간염 환자를 포함한 만성 간 질환자에서 혈청 총 IgE치를 측정하여 전형적인 알레르기성 질환자에서의 IgE 생산과 다른 가능한 요소에 관하여 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 최근 5년간 한양대학교 병원에 내원하여 임상소견, 혈청 검사 또는 조직 검사로써 확진된 만성 간염 34례, 급성 간염 3례, 간세포 암종 11례, 간경변증 11례, 지방간 4례 등 성인 환자와, 혈청내 B형 간염 바이러스(HBV) 추적 검사상 HBV를 6개월 이상 보유하고 있는 소아 환자 17례에서 각각 혈청을 채취하여 사용시까지 -20°C 에서 냉동 보관 한 후 PRIST 방법에 의하여 2배 희석법으로 혈청 총 IgE치를 측정하고 대조군으로 정상 성인 20명 및 소아 20명의 혈청 IgE치와 각각 비교 관찰하였다.

결 과

1. 혈청 IgE치

대상 환자 80명에서 측정한 혈청 IgE치를 보면, 성인 간 질환자 63명중 만성 간염군에서 $254.2 \pm 50.3 \text{ IU/ml}$,

*본 논문의 요지는 1991년 제 18 회 대한 알레르기학회 추계학술대회 발표되었음.

급성 간염군에서 191.4 ± 116.5 IU/ml, 간세포 암종군에서 375.0 ± 123.6 IU/ml, 간 경화군에서 321.7 ± 91.4 IU/ml, 지방 간군에서는 297 ± 130.5 IU/ml 이었고, 17명의 소아 B형 간염 바이러스 보유자에서는 375 ± 123.6 IU/ml이었다. 대조군으로 건강한 성인 20명에서 혈청 IgE치는 51.0 ± 6.1 IU/ml이었고, 소아 환자군의 연령에

동등하고 건강한 소아 20명에서 21.7 ± 4.9 IU/ml이었다.

간 질환자군에서 혈청 IgE치는 대조군에 비하여 유의하게 각각 상승되어 있었으나($p < 0.05$), 각 간질환군들 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

Table 1. Serum IgE levels in 63 adults with liver diseases and in 17 childhood hepatitis B virus carrier*

Liver disease	No. of patient	IgE(Mean±SE)	IgE(IU/ml)(Mean±SE)	t-Test**
Hepatitis B :				
Chronic	34	36.0 ± 0.2	254.2 ± 50.3	$p < 0.05$
Acute	3	49.0 ± 8.2	191.4 ± 116.5	$p < 0.05$
HBV Carrier	17	10.8 ± 0.8	147.3 ± 41.5	$p < 0.05$
HCC***	11	58.7 ± 3.9	375.0 ± 123.6	$p < 0.05$
Cirrhosis	11	49.9 ± 3.1	321.7 ± 91.4	$p < 0.05$
Fatty liver	4	45.5 ± 4.3	297.0 ± 130.5	$p < 0.05$
Healthy Control :				
Adult	20	47.7 ± 5.1	51.0 ± 6.1	
Children	20	10.1 ± 0.2	21.7 ± 4.9	

*Carried HBsAg and HBcAb

**When compared to the values of healthy subjects

***Hepatocellular carcinoma

2. 혈청 IgE치와 HBeAg의 관계

소아 B형 간염 바이러스 보유자군중에서 혈청 IgE치는 HBeAg 및 c항체(HBcAb) 양성군($n=10$)의 경우 (HBcAb의 결과는 표기치 않았음) 107.1 ± 63.0 IU/ml로 HBeAg음성군($n=7$)의 경우 57.1 ± 38.8 IU/ml에 비하여 유의하게 상승되어 있었다($p < 0.05$, Table 2).

3. 혈청 IgE치와 HBsAg의 관계

B형 간염 바이러스 보유자군에서 HBsAg의 보유관찰기간과 혈청 IgE치는 유의한 상관성이 없었다($p > 0.1$, Fig. 1).

4. 혈청 IgE치와 간기능효소치와의 관계

간 질환자군에서 혈청 간기능효소(AST, ALT, alkaline phosphatase)치와 혈청 IgE치는 유의한 상관성은 없었다(Table 3).

Table 2. Comparison of serum IgE levels in adults chronic hepatitis and childhood HBV carrier* in relation to the presence of HBeAg

Liver disease	No. of patient	IgE(IU/ml) (Mean±SE)	t-Test**
Hepatitis	34	254.2 ± 50.3	
HBeAg(+)	6	114.5 ± 43.9	$p > 0.1$
HBeAg(-)	28	272.9 ± 58.9	
HBV Carrier	17	147.3 ± 41.5	
HBeAg(+)	10	107.1 ± 63.0	$p < 0.05$
HBeAg(-)	7	57.1 ± 38.8	

*Carried HBsAg and HBcAb

**When compared IgE levels in two groups according to HBeAg

Table 3. Serum IgE levels and hepatic enzyme level in 63 adults with liver diseases and 17 childhood hepatitis B virus carrier

Liver disease	No. of Pt.	Age (Mean± SE)	IgE(IU/ml) (Mean± SE)	GOT(U/ml) (Mean± SE)	GPT(U/ml) (Mean± SE)	A-Phos(U/ml) (Mean± SE)
Hepatitis* :						
Chronic	34	36.0± 0.2	254.2± 50.3	151.0± 65.2	253.0± 111.8	62.0± 7.2
Acute	3	49.0± 8.2	191.4± 116.5	134.0± 34.2	165.0± 104.5	46.0± 15.0
HBV**	17	10.8± 0.8	147.3± 41.5	51.6± 13.0	58.1± 18.7	294.0± 28.6
HCC***	11	58.7± 3.9	375.0± 123.6	113.0± 11.6	79.1± 12.9	91.0± 9.4
Cirrhosis	11	49.9± 3.1	321.7± 91.4	94.7± 18.8	52.4± 9.5	92.0± 12.4
Fatty Livey	4	45.5± 4.3	297.0± 130.5	37.0± 6.3	67.7± 16.1	62.0± 4.5
Healthy :						
Adult	20	47.7± 5.1	51.0± 6.1	28.9± 5.6	25.6± 5.4	38.3± 24.3
Children	20	10.1± 0.2	21.7± 4.9	30.8± 5.0	23.3± 4.0	234.9± 35.7

*Hepatitis B

**Hepatitis B carrier

***Hepatocellular carcinoma

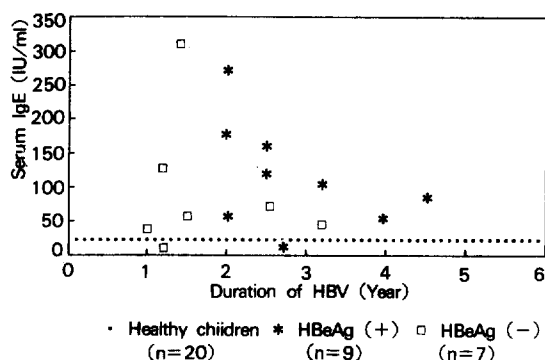


Fig. 1. The estimated duration of carrying HBV and serum IgE levels in childhood HBV carriers. There was no significant correlation between them(n = 16, r = 0.23, p > 0.1).

고 안

혈청 IgE치의 증가는 고초열(hay fever)이나 천식과 같은 아토피성 질환¹⁹⁻²⁰⁾ 이외에도 기생충 감염^{21,22)}, Wiscott-Aldrich Syndrome²³⁾, 간질성 신염(interstitial

nephritis)²⁴⁾, 미세변화 신 증후군(minimal change nephrotic syndrome)²⁵⁾에서도 보고되고 있으며, 1970년대 이후 각 간질환자에서 혈청 IgE치에 대한 여러 보고가 있으나 그 결과가 다양하며 IgE의 생산 기전은 물론 임상적인 의의에 관하여서도 확실하게 정립된 바가 아직 없다.

간 질환자에서 혈청 IgE치에 관한 보고들중, Levo 등²⁶⁾은 급성 A형 또는 B형 간염환자에서 현저한 혈청 IgE치의 증가가 있으며 임상적으로 혹은 검사 결과의 회복에 따라 혈청 IgE치가 감소하므로 IgE를 포함한 혈청 면역글로불린의 측정을 통하여 이들 질환의 평가가 가능하다고 주장한 반면, Charlesworth 등²⁷⁾은 급성 B형 간염에서는 혈청 IgE치의 증가가 있으나 B형 이외의 간염에서는 정상치를 보인다고 보고하였다. 또 만성 활동성 간염에서도 Joske 등²⁹⁾은 혈청 IgE치의 현저한 증가를 보고하였지만 정상치를 주장하는 보고들도 있다^{15,26)}. 본 연구에서는 급성 및 만성 B형 간염군 모두에서 대조군에 비하여 현저한 혈청 IgE치의 상승이 있었으며(Table 2), 추적검사가 가능하였던 소아 감염 B형 바이러스 보유자 군에서 HBsAg의 보유관찰기간과 혈청 IgE치 변화에 유의한 관계는

없었지만($p < 0.1$, Fig. 2), HBeAg의 양성군에서 음성군에 비하여 혈청 IgE치의 유의한 증가를 볼 수 있었다($p < 0.05$, Table 2).

만성 간질환과 혈청 IgE치에 관한 보고들 가운데 알콜성 간경변증 환자에서 IgM, IgG, IgA와 함께 혈청 IgE치가 상승한다는 보고들이 있으며^{11, 20, 22}), Patterson등²⁸)은 알콜중독(alcoholism)과 지방간을 앓는 환자에서 다클론성 IgE과다증(Polyclonal hyperimmunoglobulinemia E)과 호산구증다증(eosinophilia)을 보고하였다. 또한 비 알콜성 간경변증 환자에서는 혈청 IgE치가 정상^{15, 26}) 혹은 증가한다^{14, 31})는 등 다양한 보고를 하고 있으며, 본 연구에서도 주로 알콜성으로 추정되는 간경변증 환자군과 지방 간 환자군에서 대조군의 혈청 IgE치 보다 현저한 상승을 보였다(Table 1). 한편 원발성 담도성 간경변증(primary biliary cirrhosis) 환자에서 면역학적인 이상 소견, 특히 질환의 정도에 일치하는 혈청 IgM치의 상승은 잘 알려진 사실이며 이때 IgA와 IgG치도 함께 증가한다^{32, 33})고 하였다. 그러나 Minuk등³⁰)의 보고에 의하면 원발성 담도성 간경변증 환자에서의 혈청 IgE치는 오히려 정상인이나 다른 만성 간질환을 가지고 있는 사람에 비하여 의의 있게 낮은 소견을 보였다고 하였다. 또한 본 연구에서 간 세포암 환자군의 혈청 IgE치는 대조군에서보다 흥미롭게도 현저히 높았으나(Table 1), B형 간염 바이러스(HBsAg 또는 HBeAg)의 보유에 관계 없이 매우 다양 하였다(결과는 표기치 않았음).

이러한 간 질환자에서의 IgE를 비롯한 면역 글로불린의 증가기전에 대하여 아직 까지 정확히 알려진 것은 없지만 이에 대한 여러가지 가설이 보고되고 있다. 즉 일반적으로 면역글로불린의 증가는 생산증가와 대사 감소의 두 가지 측면에서 측정해 볼 수 있는데, 후자는 Haven등^{34, 35})이 보고한 바와 같이 간경변증 환자에서의 감마글로불린 대사율이 정상이라는 점에서 지지를 받지 못하고 있으며 특히 글로불린의 대사에 대한 연구가 더 필요하리라 생각되지만, 전자의 가설에 더 많은 관심을 가지게 된다. Trigger등³⁶)은 손상된 간이 수 많은 항원에 대한 여과 능력을 잃어버림으로써 면역계에 대한 항원 자극의 증가로 인한 면역글로불린의 합성이 증가할 것이라고 보고 하였고, Kent등³⁷)은 간 질환자에서 임파절과 비장에서의 면

역글로불린의 합성이 증가된다고 보고 하였다. 본 연구에서 소아 B형 간염 바이러스 보유자군 중 HBeAg 양성군에서 HBeAg 음성군에 비하여 혈청 IgE치의 유의한 상승을 보이고 있음(Table 2)은 부분적으로 이를 뒷 받침한다고 사료된다.

면역학적인 측면에서 보면 대부분의 항체 반응은 T세포의 참여를 필요로 하며 IgE항체 반응 또한 T세포에 매우 의존적이라는 것이 알려 져있고, 최근 Coffman등³⁸)이 휴식기 B세포 배양에 T세포의 림포카인인 IL-4를 가함으로써 IgG가 생성될 뿐 아니라 B세포 표면에 IgE를 발현하는 세포(sIgE⁺B세포)가 출현한다는 것을 보고 하였다. 특히 Dehoratius등³⁹)과 Bernstein등⁴⁰)은 여러형태의 간 질환에서 T세포의 감소를 증명하였고 동물실험을 통하여 항원성 자극에 대한 B세포 반응을 조절하는 억제(suppressor) T세포의 존재를 증명함에 따라 아토피성 질환과 동일한 기전으로 간 질환에서도 혈청 면역글로불린의 증가는 억제 T세포의 감소에 기인할 수도 있다는 사실을 제시해 주었다^{41, 42}). 이러한 가능성을 뒷 받침하는 것으로 Kakumu등⁴³)은 급 만성 간질환을 가진 환자에서 T세포 억제 기능(suppressor function)을 측정하였는데 급성 바이러스성 간염에서는 T세포의 억제기능이 일시적으로 증가하였다가 간기능 회복과 함께 다시 정상화되었고, 만성 활동성 간 질환에서는 환자의 50%에서 T세포 억제 기능이 계속 감소하여 있음을 발견하였다. 이 사실은 숙주 면역 조절기전(host immunoregulatory mechanism)이 간 질환의 병인에도 중요한 역할을 할 수 있음을 시사해 주는 것이다.

한편 B형 간염 보유자에서 IgE치의 증가는 류마티드 관절염과 같은 자가면역 질환에서 염증의 정도에 따라서 수용성 CD23치가 상승되는 것⁴²)으로 미루어, B형 간염 항원, 특히 과다한 HBcAg 단독 또는 HBeAg의 동시 지속적인 자극이 관여하리라 추정되는데, 최근 Mudde등⁴⁵)은 IgE가 IgG와는 달리 항원표현 세포(antigen presenting cell)의 CD23과 연관된 항원 포착(antigen capture)에 기여하고 있음을 보고하였으며, 또 Acha-Orbea등⁴⁶)은 HBcAg 혹은 HBeAg가 소 림프구 자극항원(minor lymphocyte stimulating antigen), 즉 T세포-MHC-항원 복합체(TcR-MHC-Ag)를 형성하는데 보조 자극을 함으로써 MHC-restricted T

세포 반응을 증가시키고 따라서 B세포를 자극하는 superantigen으로 작용하여 면역글로불린 생산을 증가시킬 수 있는 가능성이 있을 것으로 보고하였다.

결론적으로 간 질환자에 있어서 혈청 IgE치의 변화는 각 질환마다 특이한 면역학적인 기전이 있으므로 전형적인 알레르기성 질환과 비슷한 기전과 함께 다른 기전에 의해서도 조절된 것으로 사료되며 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

결 론

저자들은 최근 5년간 한양대학교 병원에 내원한 성인 간질환자중 간염 37례, 간세포 암종 11례, 간경변증 11례, 지방 간 4례 및 소아 간염 B형 바이러스 보유자 17례를 대상으로 혈청 IgE치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 간 질환자군에서 혈청 IgE치는 대조군에 비하여 유의하게 상승되어 있었으나($p<0.05$), 각 질환군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2) 소아 B형 간염 바이러스 보유자군에서의 혈청 IgE치는 HBeAg 양성인 경우에 음성인 경우에 비하여 유의하게 상승되어 있었다($p<0.05$, Table 2).

3) 소아 B형 간염 바이러스 보유자군에서 혈청 IgE치는 HBsAg의 보유기간과 유의한 상관성은 없었다(Fig. 1).

4) 혈청 IgE치와 간기능 효소치의 상승과 유의한 상관성은 없었다(Table 3).

이상의 결과로 보면 간 질환에 있어서 혈청 IgE치의 변화는 전형적인 알레르기성 질환에 볼 수 있는 기전외에 또 다른 기전에 의해서도 조절될 것으로 사료되며 더 많은 연구가 필요할 것이다.

- Abstract -

Serum IgE Levels in Adults with Liver Disease and in Childhood HBV Carriers

Ji Yeon Lim, M.D. and Ha Baik Lee, M.D.,

Department of Pediatrics, Hanyang University
College of Medicine, Seoul, Korea

Hypergammaglobulinemia is a prominent feature of chronic liver diseases and might be due to autoimmune mechanism associated with T cell activation, accompanied by chronic stimulation and/or enhanced B cell functions. The purpose of the study is to elucidate possible relationship between IgE production and chronic antigenic stimulation with hepatitis B virus(HBV) and/or autoimmune responsiveness in liver disease.

By using PRIST total IgE levels were measured in sera from 37 adults with hepatitis A or B, 11 adults with hepatocellular carcinoma, 4 adults with fatty liver and 17 children carrying HBV. The results were compared with those from the 20 healthy normal adults and 20 healthy normal children respectively.

The results of the study were as follows :

1) Serum IgE was apparently increased in patients with liver disease and HBV carrier when compared to that in normal control group($p<0.05$).

2) Generally serum IgE level was significantly higher in patients with HBeAg than in patients without HBeAg($p<0.05$).

3) There was no significant correlation between serum IgE level and duration of carrying HBV.

In conclusion, these results partly suggested that chronic antigenic stimulation was meaningfully involved in the production of IgE in the patients with chronic liver disease such as HBV carrier in addition to the state shown in allergic subjects, and need further studies.

Key Words : Serum IgE · Liver diseases.

참 고 문 헌

- 1) Buckley RH, Fiscus SA : Serum IgD and IgE concentration in immunodeficiency diseases. *J Clin Invest* 55 : 157-160, 1975
- 2) Dinarello CA, Mier JW : Current concepts of lymphokines. *N Engl J Med* 317 : 941-945, 1987
- 3) Feldmann M : T cell activation in health and disease. *Immunol Today* 9 : 121-124, 1988
- 4) Milich DR, Hughes JL, McLachan A, Thornton GB, Moriarty A : Hepatitis B synthetic immunogen comprised of nucleocapsid T-cell site and an envelope B-cell epitope. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 1610-1614, 1988
- 5) Milich DR, McLachlan A, Jones JE, Houghten R, Thornton GB, Hughes JL : Distinction between immunogenicity and tolerogenicity among HBcAg T cell determinants. *J Immunol* 143 : 3148-3156, 1989
- 6) Milich DR, Hughes JL, Houghten R, McLachlan A, Jones JE : Functional identification of antigenic and epitopic residues within an HBcAg T cell determinant. *J Immunol* 143 : 3141-3147, 1989
- 7) Dudley FJ, O'Shea MJ, Ajdukiewicz A, Sherlock S : Serum autoantibodies and immunoglobulins in hepatitis-associated antigen(HAA)-positive and -negative liver disease. *Gut* 14 : 360-364, 1973
- 8) Feizi T : Immunoglobulins in chronic liver disease. *Gut* 9 : 193-198, 1968
- 9) Husby G, Blomhoff JP, Skrede S, Elgjo K, Gjone E : Detection of immunoglobulins in paraffin-embedded liver biopsies. *Scand J Gastroenterol* 8 : 621-629, 1973
- 10) Wilson ID, Onstad G, Williams RC Jr : Serum immunoglobulin concentrations in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol* 57 : 59-67, 1969
- 11) Van Epps E, Husby G, Williams RC Jr, Strickland RG : Liver disease - a prominent cause of serum IgE elevation. *Clin Exp Immunol* 23 : 444-451, 1976
- 12) Lee FI : Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease. *Lancet* 2 : 1043-1246, 1965
- 13) Shouval D, Penchas S, Sandler SG, Mansour D, Eliakim M : Chronic active hepatitis in Jerusalem. *Am J Gastroenterol* 69 : 70-80, 1978
- 14) Peters CJ, Johnson KM : Serum immunoglobulin levels in Australia antigen positive and Australia antigen negative hepatitis. *Clin Exp Immunol* 11 : 381-391, 1972
- 15) Iwarson S, Holmgren J : Patterns of immunoglobulins in acute viral hepatitis. Relation to hepatitis-associated antigen. *J Infect Dis* 125 : 178-182, 1972
- 16) Barreto VST, Klatskin G : Infectious and serum viral hepatitis. Differentiation with serum IgM and thymol turbidity as criteria. *JAMA* 221 : 571-575, 1972
- 17) Ajdukiewicz AB, Dudley FJ, Fox RA, Doniach D, Sherlock S : Immunologic studies in an epidemic of infective short incubation hepatitis. *Lancet* 1 : 803-805, 1972
- 18) Dietz WH, Porcell O, Moon TE, Peters CJ, Purcell RH : IgM Levels and IgM-mediated immune responses in patients with acute hepatitis A, acute hepatitis B and chronic HB antigenemia. *Clin Exp Immunol* 23 : 69, 1976
- 19) Johansson SGO : Raised levels of a new immunoglobulin class(IgND) in asthma. *Lancet* 2 : 951-953, 1967
- 20) Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B : Im-

- munoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E(IgND). *Lancet* 1 : 1118-1121, 1986
- 21) Hogarth-Scott RS, Johansson SGO, Benninch H : Antibodies to *Toxocara* in the sera of visceral larva migrans patients : the significance of raised levels of IgE. *Clin Exp Immunol* 5 : 619-625, 1969
- 22) Dessint JP, Carron M, Bout D, Carpron A : Quantitative determination of specific IgE antibodies to schistosome antigens in serum IgE level in patients with schistosomiasis(*S. mansoni* or *S. haematobium*). *Clin Exp Immunol* 20 : 427-436, 1975
- 23) Bergland G, Finstrom O, Johansson SGO, Moller KL : Wiskott-Aldrich syndrome. A study of 6 cases with determination of immunoglobulins A, D, G, M and ND. *Acta Paediat Scand* 57 : 89-97, 1968
- 24) Ooi BS, Pesce AJ, Pollak VE : IgE levels in interstitial nephritis *Lancet* 1 : 1254-1256, 1974
- 25) Beasle NG, Nish GS, Bertovich NJ, Macdsermoff PR : Immunoglobulin synthesis by peripheral blood mononuclear cells in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Internat* 23 : 380-389, 1983
- 26) Levo Y, Shalit M : Serum IgE levels in patients with liver disease. *Ann Allergy* 47 : 456-458, 1981
- 27) Charlesworth JA, Lennane RJ, Jones P, Lawrence S and Boughton CR : Contrasting IgE levels in acute HBsAg-positive and negative hepatitis. *Austr. NZ J Med* 8 : 43-45, 1978
- 28) Patterson R, Oh SH, Roberts M, Hsu CCS : Massive polyclonal hyperimmunoglobulinemia E, eosinophilia and increased IgE-bearing lymphocytes. *Am J Med* 58 : 553-558, 1975
- 29) Joske RA, Turner KJ, Murphy BP : Serum IgE levels in patients with liver disease. *Med J Austr* 2 : 555-557, 1976
- 30) Minuk GY, Boyd ND, matheson DS, Fritzler MJ, Green BJ : Serum immunoglobulin E level in patient with primary biliary cirrhosis. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 462-466, 1989
- 31) Heiner DC, Rose B : Elevated levels of rE (IgE) in conditions other than classical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 45 : 30-42, 1970
- 32) Lindgren S, Eriksson S : IgM in primary cirrhosis. *J Lab Clin Med* 99 : 636-645, 1982
- 33) Lindgren S, Mckay J, Hansson I, Eriksson S : Evidence of increased intestinal synthesis and extracellular deposition of IgM in primary biliary cirrhosis : an immunofluorescence study of liver and small intestinal biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol* 19 : 97-104, 1984
- 34) Havens WP, Dickensheet SJ, Bierly JN, Ebergrand TP : The half-life of normal human gamma globulin in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 32 : 573(abstract), 1953
- 35) Havens WP, Dickensheet SJ, Bierly JN, Ebergrand TP : The half life ¹³¹ labeled normal human gammaglobulin in patients with hepatic cirrhosis. *J Immunol* 73 : 256-258, 1954
- 36) Triger G, Wright R : Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1 : 1494-1496, 1973
- 37) Kent G, Popper H, Dubin A, Bruce C : The spleen in ethionine induced cirrhosis. Its role in γ -globulin elevation. *Arch Pathol* 64 : 398-408, 1957
- 38) Coffman RL, Seymour WP, Lebman DA, Hiraki DD, Christiansen JA, Shrader B, Cherwiski HM, Savlkoul HFJ, Finkelman FD, Bond MW, Mosmann TR : The role of helper T cell products in B cell differentiation and isotype regulation. *Immunol Rev* 102 : 5-28, 1988
- 39) Dehoratius RJ, Strickland RG, Williams RC Jr : T and B lymphocytes in acute and chronic hepatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 2 : 353-360, 1974
- 40) Bernstein IM, Williams RC Jr, Strickland RG : Reduction in thymus derived lymphocytes in alcoholic liver disease. *Lancet* 2 : 488-490, 1974
- 41) Karz DH, Hamoka T, Newburger PE, Benaceraf B : Hapten specific IgE antibody responses in mice. IV. Evidence for distinctive sensitivities of IgE and IgG B lymphocytes to the regulatory influence of T cells. *J Immunol* 113 : 974-983, 1974

- 42) Gershon RK, Maurer PH, Merryman CF : A cellular basis for genetically controlled immunologic unresponsiveness in mice : tolerance induction in T-cells. Proc Natl Acad Sci USA 70 : 250-254, 1973
- 43) Kakumu S, Yata K, Kashio T : Immunoregulatory T-cell function in acute and chronic liver disease. Gastroenterology 79 : 613-619, 1980
- 44) Yodoi J : Abstract in Seventh international conference on prostaglandins. Florence, Italy, 1990, p121-122
- 45) Mudde GC, Hansel TT, Osterhoff BF, Bruijn-zeel-Kooner CAFM : an Immunoglobulin specialized in antigen capture ? Immunol Today 12 : 440-442, 1990
- 46) Acha-Orbea H, Palmer E : MIs—a retrovirus exploits the immune system. Immunol Today 12 : 356-360, 1991