□ 원 저 □

흡연에 의한 기관지폐포 세척액 내의 분비형 IgA의 동향

순천향대학 의학부 내과학교실

김인호 · 김치환 · 양동호 · 안상용 · 박춘식

= Abstract =

Effect of Smoking on Secretory IgA in Bronchoalveolar Lavage Fluid

I.H. Kim, M.D., C.H. Kim, M.D., D.H. Yang, M.D., S.Y. Ahn, M.D. and C.S. Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital

Synthesis of S-IgA in bronchial tree is dependent on the epithelial cell function, which could be influenced by smoking.

To evaluate the effect of smoking on bronchial epithelium and the value of S-IgA to differentiate malignancy from benign lung diseases, S-IgA was measured in the bronchoalveolar lavage fluid of 34 patients with lung cancer and pulmonary tuberculosis.

The results were as follows:

- 1) S-IgA concentration of BAL fluid is $2.61 \pm 1.93 \mu\text{g/ml}$ in smokers compared with $5.26 \pm 3.66 \mu\text{g/ml}$ in nonsmokers ($p < 0.025$).
- 2) There was no difference of S-IgA concentration in BAL fluid not only between cancer-smoker group and tuberculosis-smoker group but also between cancer-nonsmoker group and tuberculosis-nonsmoker group.
- 3) Serum S-IgA concentration of smokers is not different from that of nonsmoker.
- 4) The ratio of S-IgA to albumin in BAL fluid to S-IgA to albumin in serum is above 1.0 in all cases and that smokers is not different from that of nonsmokers.

In conclusion, the smoking causes S-IgA synthesis in bronchial tree to diminish and S-IgA measurement in serum and BAL fluid have no diagnostic value to differentiate malignant disease from Benign lung disease.

서 론

흡연인구가 증가됨에 따라 흡연에 따른 폐질환이 점차 증가하고 있으며, 흡연에 의한 기도 및 폐포세포의 변화에 대한 연구가 기관지폐포세척술(Bronchoalveolar lavage; BAL)의 발달로 많은 진전을 보이고 있다.

1922년 phosgene 중독의 치료에 기관지폐포세척술을 처음 사용한 이래 현재는 낭포성섬유증, 폐포단백증 등의 치료에까지 확대되었고¹⁾ 최근에는 진단적 목적으로 기관지폐포 세척액내의 세포 및 면역글로불린의 동향에 관심을 갖게되었다^{2~5)}.

기관지점막은 섬모상피세포와 점액을 분비하는 Goblet 세포 및 기관지선으로 덮여져 있는데 흡연과 같은 자극성 물질에 의해 기관지 분비물의 조성에 변화를 일으키기 때문에³⁾ 이러한 분비액 조성의 변화로 기관지 세포의 손상정도를 추측할 수 있으리라 생각된다.

William Merrill 등³⁾은 기관지 분비액중 분비형 면역글로부린 A(secretory immunoglobulin A; S-IgA)는 현저하게 많아 흡연에 의한 상피세포의 기능손상의 조기지표로서의 가능성을 지적한 바 있다.

분비형 IgA는 기관지 상피세포의 장액세포들에 의해 합성되는 당단백으로²⁾ 바이러스의 증식억제와 중화작용이 있으며 항균작용이 있다고 보고되고 있으며

Table 1. Study Population and Profile

	Smoker	Nonsmoker	Total (mean age)
Lung cancer	8	6	14(63.5)
Benign lung disease	7	13	—
pulmonary tuberculosis	3	6	9(46.2)
other lung disease	4	7	11(44.8)
Total(mean age)	15(54.7)	19(50.9)	34

기관의 총체를 유지시키는 제 1 방어선에서 국소면역에 기여한다^{6,7)}.

분비형 IgA는 흡연에 의해 비흡연자보다 감소하는 것을 볼 수 있으며 초기위암의 경우에는 양성 위질환에서보다 상당히 증가하나 진행된 위암에서는 감소함을 볼 수 있다. 이에 저자들은 기관지폐포 세척액내의^{8,9)} 분비형 IgA의 양이 흡연에 의한 기관지폐포세포의 손상예견 가능성 및 양성폐질환과 폐암환자의 분비형 IgA를 비교하여 중앙 표식자로서의 사용 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1983년 9월부터 1985년 8월까지의 기간중 순천향병원 내과에 입원하여 굴곡성 내시경을 통한 기관지폐포세척술 검사를 시행받은 환자 34명(남자 21명, 여자 13명)을 대상으로 흡연군과 비흡연군으로 나누었으며 흡연군은 폐암환자 8명, 양성폐질환 환자 7명(폐결핵 3명, 기관지염 및 폐렴 4명)으로 모두 15명이며 비흡연군은 폐암환자 6명, 양성폐질환 환자 13명(폐결핵 6명, 폐렴, 기관지염, 사르코이도시스, 아스페르길루스병 등 7명)으로 모두 19명이었으며, 정상대조군 40명에서 혈청 분비형 IgA를 측정하였다(Table 1).

방법으로 굴곡성 내시경은 Olympus BF-3을 사용하였으며 기관지 내시경을 하기전에 폐기능검사를 시행하여 FEV₁이 1l 이하인 환자와 휴식시 동맥혈 산소분압이 70 mmHg 이하인 환자는 제외하였다. 기관지 내시경검사의 전치치로 아트르핀 0.5 mg과 메페리딘 50 mg을 근육주사하였고 2% 리도카인을 구강 및 성대, 상부기관지에 분무하여 국소마취 후 굴곡성 내시경을 이용하여 병변이 발견된 폐의 반대편 폐의 우중엽이나 좌상엽에서 무균상태의 0.9% 생리식염수 100~200 ml를 주입후 50~100 mmHg의 음압으로 회수하여 곧 1,800 rpm으로 원심분리 후 상층액을 진공농축기로

Table 2. Secretory IgA Concentration in BAL Fluid

	Smoker, μg/ml	Nonsmoker, μg/ml
Lung cancer	2.45±1.85*	5.45±3.06*
Benign lung disease	2.79±1.87	5.18±3.77
Total	2.61±1.93*	5.26±3.66

*; p>0.1 Vs Benign lung disease

*; p<0.025 Vs Nonsmoker

Data is represented as M±SE

Table 3. Secretory IgA Level in Serum

	Smoker, μg/ml(n*)	Nonsmoker, μg/ml(n*)
Lung cancer	13.34±4.36(7)	16.71±3.33(6) ^o
Benign lung disease	15.69±8.42(7)	15.58±8.09(11)
Total	14.52±6.81(14)*	15.98±6.83(17)

S-IgA level of Normal control(n=30): 2.90±1.90 μg/ml

*; Number of patients

^o; p>0.1 Vs Benign lung disease

*; p>0.1 Vs Nonsmoker

Datas are represented as mean±SE

10~50배 농축시킨 후 영하 70°C 냉장고에 보관후 Behring사의 Lc partigen kit를 이용 IgA를 측정하였고, 일본 Nissui사의 Enzyme Immunoassay kit를 이용 분비형 IgA의 농도를 측정하였다. 동시에 기관지폐포세척술을 시행하면서 뽑은 혈액의 혈장을 분리 보관하였다가 Behring사의 Nor Partigen kit로 혈청내의 IgA 및 분비형 IgA의 농도를 측정하였고 IgA BAL액의 IgA 총량은 측정된 IgA(IV/ml)와 농축된 BAL액의 양(ml)을 곱하여 구하였으며 BAL액중의 교정 IgA 농도는 회수된 기관지폐포 세척액 1 ml내에 들어있는 IgA의 양으로 BAL액내의 전체 IgA의 양을 BAL액의 양으로 나누어 계산하였고 혈청 알부민은 Behring사의 Nor partigen kit를 이용하여 방사선면역확산법으로 측정하였으며 BAL액내의 알부민에 대한 IgA의 비(IgA/Alb)는 농축된 BAL액의 IgA의 양을 농축된 BAL액중의 알부민량으로 나누어 계산하였다. 혈청내의 IgA/Alb에 대한 BAL액내의 IgA/Alb의 비는(IgA_{BAL}/Alb_{BAL})/(IgA_{serum}/Alb_{serum})으로 표시하였으며, 각 군간의 비교는 student's t-test를 이용하였다.

Fig. 1. S-IgA concentration in BAL fluid.

Fig. 3. Total amount of S-IgA in BAL fluid.

Fig. 2. S-IgA concentration in serum.

Fig. 4. The ratio of S-IgA to albumin BAL fluid.

결 과

1) 기관지폐포 세척액내의 분비형 IgA 의 농도 (Table 2, Fig. 1)

전체 흡연군 및 비흡연군의 기관지폐포 세척액내의 분비형 IgA 의 농도는 $2.61 \pm 1.93 \mu\text{g/ml}$ 및 $5.26 \pm 3.66 \mu\text{g/ml}$ 로서 비흡연군에서 유의하게 높았다 ($p < 0.025$).

폐암 흡연군과 양성 폐질환 흡연군의 BAL 액 내의

분비형 IgA 의 농도는 각각 $2.45 \pm 1.85 \mu\text{g/ml}$ 와 $2.79 \pm 1.87 \mu\text{g/ml}$ 로 유의한 차이가 없었으며, 폐암 비흡연군과 양성 폐질환 비흡연군의 BAL 액내의 분비형 IgA 의 농도는 $5.45 \pm 3.06 \mu\text{g/ml}$ 와 $5.18 \pm 3.77 \mu\text{g/ml}$ 로 역시 차이가 없었다.

2. 혈청내 분비형 IgA 의 농도 (Table 3, Fig. 2).

전체 흡연군 및 비흡연군에서 혈청분비형 IgA 의 농도는 $14.52 \pm 6.81 \mu\text{g/ml}$ 및 $15.98 \pm 6.83 \mu\text{g/ml}$ 로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었으나, 정상대조군보다는 모두에서 유의하게 높아져 있었다.

Table 4. Total Amount of S-IgA, S-IgA Concentration, Ratio of S-IgA to Albumin and Ratio of S-IgA to IgA in BAL Fluid and Ratio of S-IgA BAL/Alb BAL to S-IgA serum/Alb serum

	Smoker	(n)	Nonsmoker	(n)
Total S-IgA(μ g)	124.4 $\pm$ 95.2*	(15)	208.6 $\pm$ 136.9	(19)
Concentration of S-IgA(μ g/ml)	2.61 $\pm$ 93*	(15)	5.26 $\pm$ 3.66	(19)
S-IgA/Albumin(μ g/mg)	0.044 $\pm$ 0.21 ⁺	(14)	0.56 $\pm$ 0.167	(19)
$\frac{\text{S-IgA/Albumin (BAL)}}{\text{S-IgA/Albumin (Serum)}}$	175.4 $\pm$ 207.4*	(12)	453.0 $\pm$ 374.6	(16)
S-IgA/IgA	74.33 $\pm$ 77.17 ⁻	(6)	106.79 $\pm$ 67.09	(15)

*: $p < 0.05$ vs Nonsmoker

⁺: $p < 0.005$ vs Nonsmoker

*: $p < 0.025$ vs Nonsmoker

⁻: $p > 0.1$ vs Nonsmoker

Fig. 5. Ratio of S-IgA to albumin in BAL fluid to S-IgA to albumin in serum.

3. BAL 액내의 분비형 IgA(S-IgA)의 전체량, S-IgA의 농도 및 알부민에 대한 비(S-IgA/Alb), IgA에 대한 S-IgA의 비(S-IgA/IgA) 및 혈중 S-IgA/Alb에 대한 BAL액내의 S-IgA/Alb의 비($\text{S-IgA}_{\text{BAL}}/\text{Alb}_{\text{BAL}})/(\text{S-IgA}_{\text{serum}}/\text{Alb}_{\text{serum}})$ (Table 4)

흡연군과 비흡연군의 회수된 S-IgA의 전체량은 각각 124.4 $\pm$ 95.2 μ g과 208.6 $\pm$ 136.9 μ g으로 유의한 차이가 없었다($p < 0.05$, Fig. 3).

Fig. 6. Ratio of S-IgA to IgA in BAL fluid.

Fig. 7. Correlation between S-IgA and IgA in BAL fluid.

흡연군과 비흡연군의 S-IgA/Alb은 각각 0.044 $\pm$ 0.021 μ g/ml와 0.156 $\pm$ 0.167 μ g/ml로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$, Fig. 4).

흡연군과 비흡연군에서 $(\text{S-IgA}_{\text{BAL}}/\text{Alb}_{\text{BAL}})/\text{S-IgA}_{\text{serum}}/\text{Alb}_{\text{serum}}$ 은 각각 175.4 $\pm$ 207.4와 453.0 $\pm$ 374.6으로 유의한 차이가 있었으며($p < 0.025$, Fig. 5) 두 군

모두에서 1.0보다 월등히 높은 소견을 보였다.

흡연군과 비흡연군의 S-IgA/IgA의 비는 $74.33 \pm 77.14 \mu\text{g}/\text{mg}$ 과 $106.79 \pm 67.09 \mu\text{g}/\text{mg}$ 으로 유의한 차이가 없었다($p > 1.0$, Fig. 6).

기관지폐포 세척액내의 분비형 IgA와 IgA 사이의 상관관계는 없었다(Fig. 7).

고 안

기관지폐포세척술은 굴곡성 기관지내시경의 발달과 함께 최근들어 폐질환의 진단 및 치료에 많은 도움을 주고 있으며 폐질환의 병태생리 연구에 적절한 수기로 사용되어지고 있다.

1922년 phosgene 중독 치료에 경성 기관지내시경을 이용 기관지폐포세척술을 처음 사용한 이래¹⁾ 1966년 Myrvik 등¹⁰⁾은 토끼의 폐에서 폐포대식세포를 추출하였으며 1970년 굴곡성 기관지내시경의 도입은 경성 기관지내시경의 단점을 해소시켜 줌으로써 급진적 발견을 이루게 되었다¹¹⁾, 지금은 기관지내시경이 낭포성 섬유증, 기관지천식등의 치료에까지 시도되고 있으며 폐포단백증의 경우 유일한 치료방법으로 사용되고 있다¹²⁾.

기관지폐포 세척액에서 발견되는 단백질은 알부민, transferrin, α_1 -antitrypsin, IgG, IgA와 free secretory component가 있으며 세포점사를 통해 폐포대식세포 및 임파구를 측정할 수 있어 폐질환에 따른 이들 성분의 변화를 연구하여 봄으로서 폐질환의 진단에 도움을 줄 수 있다^{1,4,11,12)}. 그외에 기관지폐포 세척액을 분석 혈액이나 일반세균의 검사 및 배양에 이용될 수 있으며 tungsten carbide, gold 등과 같은 직업성 폐질환에 있어서는 기관지폐포 세척액내의 폐포대식세포의 지방을 확인함으로써 확진이 가능하게 되었다^{1,13)}.

BAL의 시행방법으로는 연구자에 따라 다르나^{12,14)} 대부분이 기관지 세척용액으로 0.9% 생리식염수 100~300 ml를 사용하고 있는데 본 연구에서는 0.9% 생리식염수 100 ml를 사용하였다. 또한 BAL액은 세포나 분비물의 희석비율등에 차이가 있어 교정인자로 알부민²⁾이나 칼륨이온^{15,16)}을 주로 사용하며 본 연구에서는 알부민을 이용하였다.

흡연에 따른 BAL액내의 염증세포 및 IgG, IgA, free secretory component 등 단백질의 변화를 알아 보면^{2,3,12)} 폐포대식세포의 숫적인 증가 및 세포의 크기가 증대되어 세포내 소기관들의 크기가 증가를 볼 수 있다¹⁾. 중성다핵구는 흡연자에서 10배정도 증가됨

을 볼 수 있고 중임파구의 숫자는 연구자에 따라 다르나 비흡연자보다 2배가량 된다^{3,17)}. 세척액내의 단백질의 구성을 보면 흡연자와 비흡연자에서 공히 IgA/Albumin은 혈청에서보다 증가되어 있어 IgA는 흡연에 관계없이 기도내로 능동적으로 분비되며 BAL액내의 IgG/Albumin의 증가는 흡연자에서만 볼 수 있어 이는 IgG 생성에 대한 흡연의 국소자극과 혈장 면역글로부린의 삼출의 증가에 기인한다고 사료된다³⁾.

분비형 IgA는 대부분이 점막상피세포와 이와 해부학적으로 유사한 형질세포에서 국소적으로 합성된다고 알려져 있으며^{3,8,18)} 생성된 후 혈장과 분비물로 나오게 된다^{19,20)}. 실제 국소합성은 배양과 형광항체법으로 입증되었다¹⁹⁾.

기관지 분비액은 dimeric IgA와 monomeric IgA를 포함할 뿐아니라 secretory piece가 결합한 분비형 IgA와 비결합형인 free secretory piece로 존재한다²¹⁾. 분비형 IgA는 분자량 390,000으로 11S의 sedimentation coefficient를 갖는 반면 혈청 IgA는 7S에 분자량 170,000이다. 분비형 IgA는 IgA를 생성 부위에서 점막표면까지 운반하는 분자량 5,000 내지 6,000의 secretory piece를 갖는데 이것은 혈청 7S IgA의 dimer와 결합하여 분비형 IgA가 된다¹⁹⁾. 분비형 IgA의 기능을 보면^{7,20,22,23)} 바이러스에 대한 중독을 억제하고 중화하는 작용이 있으나 세균에 대한 보호작용은 보체와 결합능력이 없어 확실하지 않다. 이 국소 면역반응은 항원물질과 반응함으로써 기도내의 통합성을 유지시키는데 제 1차 방어작용을 한다²⁴⁾. Last 등²⁵⁾은 오존에 노출된 후 쥐의 기관지에서 분비되는 당단백의 조성하고 합성에 변화가 온것을 보고한바 있으며 Kollerstrom 등²⁶⁾은 흡연자의 기관지세포에서 특수염색을 통해 sulphated 당단백이 증가됨을 보고하였다. Merrill 등³⁾은 흡연자에서 비흡연자에 비해 흡연 횟수에 관계없이 분비형 IgA의 농도가 상당히 감소함을 보고 상피세포의 기능손상 및 이의 화생의 조기지표로서의 가능성을 제시한 바 있다. 본 연구에서도 분비형 IgA의 농도가 흡연자에서 비흡연자보다 낮게 나타남을 볼 수 있어 흡연에 의한 기관지 상피세포의 손상의 지표가 될 수 있다고 사료된다.

과거 십여년간에 종양면역학에 있어서 상당한 발전이 있었다. cancer associated antigen이 Burkitt's 임파종²⁷⁾, 신경아세포종²⁸⁾, 골격 및 연조직육종²⁹⁾, 악성흑색종³⁰⁾에서 보고되었으며, Witz 는³¹⁾ 종양이 정상조직보다 약 10배정도 더 많은 면역글로부린을 포함하고 있다고 보고하였다. Morton 등³²⁾은 골격 및 연

조직육종을 가진 환자에서 종양의 절제후 항종양 항체의 역가가 올라가는 것을 발견하였다. Hellstrom 과³³⁾ Jagarlamoody³⁴⁾는 cell bonund tumor 항원에 대한 숙주의 세포성 면역반응을 증가시키는 결과로 종양세포의 파괴가 온다고 주장하였으며, 암세포 파괴를 반영하는 세포성 면역을 실험실에서 증명하였다. 또한 Lewis 등³⁵⁾은 보체 존재하에서 이 항체들은 cytotoxic 하다고 보고하였다.

분비형 IgA 와 악성종양의^{35,37)} 관계를 알아보면 Toshihiro 등²⁰⁾은 폐암중 well differentiated adenocarcinoma 에서 암세포 자체에서 생성된 secretory component 가 혈류로 분비되어 polymeric IgA 와 결합하여 분비형 IgA 의 혈중농도를 높인다고 보고하였고 Mandel 등⁵⁾은 폐암환자에서 기관지폐포세척술을 시행 병변이 있는 폐가 병변이 없는 반대편 폐보다 분비형 IgA 가 증가됨을 발견하였다. 또한 Mark 등³⁸⁾은 흡연과 음주가 구강인두선 및 타액선의 분비를 변화시켜 구강암 및 폐암에서 혈청 IgA 가 증가한다고 하였다. 실제로 정상인의 혈청에서 분비형 IgA 의 농도는 미량 존재하며, 소화기, 호흡기 질환 및 수유하는 여자에서 증가한다고 한다. 본 연구에서도 폐암환자 및 양성폐질환환자에서 정상보다 높은 수치를 보였다(Table 2).

Toshihiro 등²⁰⁾은 분비형 IgA 의 농도와 폐암환자의 종양크기와의 관계를 계속 흉부엑스선 촬영으로 추적검사하여 암표식자로서의 가능성을 보고한 바 있다. 또 Kenneth 등³⁹⁾은 구강 편평상피암을 5년간 추적검사하여 국소 IgA 와 IgG 농도가 생존기관과의 관련성은 없다고 보고하였다. Mitchell 등⁹⁾은 위암 환자에서 위의 양성질환 환자에서보다 분비형 IgA 가 상당히 증가함을 보고하였고 전이되지 않고 국소적으로 제한된 위암의 경우 모든 환자에서 분비형 IgA 의 역가가 증가하며 종양증식을 국소적으로 조절억제하는 시도라 보고하였고 암이 진행함에 따라 분비성세포의 감소와 함께 위장관 벽으로 종양의 직접침입에 의한 항원의 증가에 의해 종양에 대한 숙주의 무력으로 국소반응이 쇠퇴해진다고 하였다.

본 연구에서는 폐암환자와 양성폐질환환자의 분비형 IgA 를 측정·분석한 결과 암표식자로서의 사용가능성은 없는 것으로 사료된다.

결 론

1983년 9월부터 1985년 8월까지 순천향의대 부속병원 내과에 입원하여 기관지내시경을 이용 기관지폐포

세척술을 시행받은 34명의 환자를 대상으로 세척액내의 분비형 IgA 를 측정 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 전체 흡연군 및 비흡연군의 기관지폐포 세척액내의 분비형 IgA 의 농도는 $2.61 \pm 1.93 \mu\text{g/ml}$ 와 $5.26 \pm 3.66 \mu\text{g/ml}$ 로서 비흡연군에서 유의있게 높았다($p < 0.025$).

2) 흡연군과 비흡연군은 각각 폐암환자와 양성폐질환 환자로 구분하여 비교하였을 때 두 군사이에 기관지폐포 세척액내의 분비형 IgA 의 농도차이는 없었다.

3) 전체 흡연군과 비흡연군사이에 혈청 분비형 IgA 의 농도차이는 없었다.

4) 전체 흡연군과 비흡연군의 기관지폐포세척액내의 전체 S-IgA 및 S-IgA/Albumin, (S-IgA_{BAL}/Alb_{BAL})/(S-IgA_{serum}/Alb_{serum})의 값에 유의한 차이는 없었다.

결론적으로 흡연에 의하여 기관지폐포세척액내의 분비형 IgA 의 농도의 감소는 기관지상피세포의 손상에 기인한다고 사료되며 암을 구분하는 표식자로서의 가능성은 어렵다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Gee, GBL, Fick JR, RB: Bronchoalveolar lavage. Thorax, 35: 1-8, 1980
- 2) DH Yang, TJ Kim, DC Han, CS Park: The effect of smoking on immunoglobulin concentration on cell population in BAL. The Journal of Soonchunhyang University Vol. 8, No. 3, 301: 308, 1985
- 3) WW Merrill, D Goodenberger, W Strober: Free secretory component and other proteins in human lung lavage. American Review of Respiratory Disease. Volume 122, 1980
- 4) Low RB, Davis GS, Giancola, MS: Biochemical analyses of BAL fluids of healthy human volunteer smokers and nonsmokers. Am Rev Respir Dis 118: 863-875
- 5) Mandel MA, Dvorak KJ, Worman LW, DeCossé JJ: Immunoglobulin content in the bronchial washings of patients with benign and malignant pulmonary disease, N Eng J Med 295: 694-698, 1976
- 6) Smith CB, Purcell RH, Bellanti JA: Protective effect of antibody to parainfluenza type I virus. N Eng J Med 275: 1145-1152, 1956

- 7) Tomasi TB, Tan EM, Solomon A, et al: Characteristics of an immune system common to external secretions. *J ExpMed* **121**:101-123, 1965
- 8) JH Koh, HJ Kim, W Choi: The response of the local immunoglobulin system to malignant lesion of stomach. *Journal of Korean Cancer Research Association* **16**, 2, Nov 1984
- 9) Mitchell Lery, Edward P. Petreshock, et al: The response of the local immunoglobulin system to malignant lesion of stomach. *Cancer* Dec 1975
- 10) Myrvik, QN, Leake ES, Fariss B: Studies on pulmonary alveolar macrophages from the rabbit: A technique to procedure them in a high state of purity. *J Immunol* **86**:128-132, 1961
- 11) Fulmer JD: Bronchoalveolar lavage. *N Engl J Med* **301**:961-963
- 12) Herbert Y. Reynolds, Harold H. Newball: Analysis of proteins and resperatory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clini Med* **84**:559-573, 1974
- 13) Bell DY, Hook GER: Pulmonary alveolar proteinosis; Analysis of airway and alveolar proteinosis, *Am Rev Respir Dis* **119**:979-990, 1979
- 14) Calvanico NJ, Ambegaenkar SP, Schlueter; Immunoglobulin levels in bronchoalveolar lavage fluid from pigeon bleeders. *J Lab Clinic Med* **96**:129-140, 1980
- 15) Pingleton, SK, Harrison, GF, Stechschulte, DJ, et al: Effect of location, PH, and temperature of instillate in bronchoalveolar lavage in normal volunteer. *Am Rev Respir Dis* **128**: 1035-1037, 1983
- 16) Mark A. Mandel, Kenneth J. Dvorak, et al: Immunoglobulin content in the bronchial washings of patients with benign and malignant pulmonary disease. *The New Engl J of Med* Vol 195, No 13
- 17) Law D, Jac son L, Fulmer J: Bronchoalveolar lavage analysis in the interstitial disease. *Am Rev Respir Dis* **125**:105, 1982
- 18) Bienenstock J, Befus AD: Mucosal immunology. *Immunology* **41**, 249
- 19) Francisco J, Martinez-Tello, Dietmar G. Braun and William A. Blanc: *Immunology* Vol 101, No 5, 1968
- 20) Toshihiro Gotoh, Yoshihiro Takishita, et al: Secretory component producing lung cancer with hypergammaglobulinemia of secretory IgA. *American Cancer Society*. October 1981, 1776-1782.
- 21) RA Stocky, D Burnett SC Afford: The immunological measurement of free secretory piece and its relationship to local IgA production. *Clini exp Immunol* (1981), **45**, 124-130
- 22) Ogra PI, Karzon DT: Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. *Progress in medical virology* Vol. 11 Edited by JL Melnick 1971 pp 156-195
- 23) Butler, WT Waldmann, et al: Changes in IgA and IgG concentrations in nasal secretion prior to the appearance of viral respiratory infection in man. *J Immunol* **105**:584-591, 1970
- 24) Toms TB, Bienenstock J: Secretory immunoglobulins. *Adv Immunol* **9**:1-49, 1968
- 25) Last JA, Jennings MD, Schwartz LW, Cross CE: Glycoprotein secretion by tracheal explants cultured from rats exposed to ozone. *Am Rev Respir Dis* 1977; **116**: 695-703.
- 26) Kollerstrom A, Lord LW, Whimser WF: A difference in the composition of bronchial mucus between smokers and nonsmokers. *Thorax* 1977. **32**:155-9
- 27) Henle G and henle W: Immunofluorescence in cell derived from burkitt's lymphoma. *Journal of Bacteriology*: **91**:1248-1256, 1966
- 28) Hellstrom I, Hellstrom KE, Pierce GEM, et al: Demonstration of cell bound and humoral immunity against neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **60**:231-238, 1968
- 29) Eilber FR, Morton DL: Sarcoma specific antigens; detection by complment fixation with serum from sarcoma patients. *J Natl Cancer Inst* **44**:651-656, 1970
- 30) Muna NM, Marcus S, Smart C: Detection by immunofluoresence of antibodies specific for

- human malignant melanoma cells. *Cancer* **23**: 88-93, 1969
- 31) Witz IP: Tumor associated immunoglobulins. *Isr J Med Sci* **2**:230-238, 1971
- 32) Morton DL, Eilber ER, Joseph WL, et al: Immunological factors in human sarcomas and melanomas; a rational basis for immunotherapy. *Ann Surg* **172**:740-749, 1970.
- 33) Hellstrom KE, Hellstrom I: Immunological enhancement as studied by cell culture techniques. *Ann Rev Microbiol* **24**:273-398, 1970
- 34) Jagarlamoodu SM, Aust JC, Tew RH, et al: In vitro detection of cytotoxic cellular immunity against tumor specific antigens by radioisotopic technique. *Proc Natl Acad Sci USA* **68**:1346-1350, 1971.
- 35) Lewis MG, Ikonopisov RL, Naim RC, et al: Tumor specific antibodies in human malignant melanoma and thier relationship to the extent of the disease. *Br Med J* **3**:547-552, 1960
- 36) Ashley M, Brown, Edward T. Lally, et al: The association of the IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer April 1975, 1154-1162.
- 37) Tsuneo Watanabe, J. Dirk Iglehart, Dai P. Bolognesi, et al: Elevated serum secretory IgA levels patients with head and neck carcinoma. *Otolaryngeal-Head and Neck Surgery*, Vol 91, No. 2, 1983
- 38) Mark A. Mandel, Kenneth Dvorak et al: Salivary immunoglobulins in patients with orolaryngeal and bronchopulmonary carcinoma. *Cancer* June 1973. 1408-1413
- 39) Kenneth J. Dvorak, Robert L. Katz: Salivary and bronchial immunoglobulins in patients with respiratory tract carcinoma. *Laryngoscope* **92** Jan 1982, 35-36
-