

## HB<sub>s</sub>Ag 양성 간염 환자에서 혈청 면역글로부린 상에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

김 옥 경

=ABSTRACT =

### Studies on Serum Immunoglobulin Patterns in HB<sub>s</sub>Ag Positive Patients

Ok Kyung Kim, M.D., D.M.Sc.

*Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Studies of immunoglobulin levels in disease become popular in the mid and late 1960's and there have been many investigation of immunoglobulin alteration in hepatic disorders. More sensitive methodes for detecting hepatitis B virus (HBV) antigen (HB<sub>s</sub>Ag) are developed. As a result, it has provided higher incidence of HBV carriers. Several investigators have reported that serum immunoglobulin M (IgM) value is much higher in acute viral hepatitis.

The purpose of this study is early detection of acute viral hepatitis among HB<sub>s</sub>Ag positive patients and recognition of present illness from past history by determination of serum immunoglobulin along with conventional liver function tests.

The auther have done serum immunoglobulin in 50 cases of HB<sub>s</sub>Ag positive patients who visited to EWUH with symptoms during the period, March to October 1981. Diagnosis of those patients was made on the basis of symptom, liver function test, and histologic liver biopsy.

The results are summerized as follow :

1. Mean values ( $\pm 2$  SD) of IgG, IgA, IgM in HB<sub>s</sub>Ag positive acute viral hepatitis are  $1676 \pm 349$  mg %,  $294 \pm 165$  mg %, and  $229 \pm 134$  mg %.
2. Immunoglobulin M levels in approximately 84 % of all HB<sub>s</sub>Ag positive acute viral hepatitis are significantly higher than other hepatic disease.
3. Immunoglobulin G level is significantly higher in liver cirrhosis and hepatoma, and immunoglobulin A level is higher in chronic hepatitis, while

\* 본 연구는 1979년도 한국 생활과학연구원 연구비에 의함

immunoglobulin M is higher in acute viral hepatitis than normal.

4. The relationship between immunoglobulin levels and liver enzyme generally reveals that the higher the enzyme level, the higher the IgM level and the lower the enzyme level, the higher the IgG and IgA.

In conclusion, Immunoglobulin M levels in HBsAg positive acute viral hepatitis cases are significantly high, therefore, it could be a good indicator of not only differentiating present illness from the past history, but also differentiating acute viral hepatitis from other hepatic disease.

## 서 론

바이러스성 간염은 A형, B형 및 non A, non B형으로 분류할 수 있는데, 이 중 B형간염은 최근 우리나라를 포함한 아시아지역에서 그 발생빈도가 증가되고 있으며<sup>1)</sup> 세계적으로는 약 1억 20만명 정도의 B형 급성간염의 보균자가 있다<sup>2)</sup>. 또한 B형간염 바이러스는 간염중에서도 특히 보균상태가 많아서 전간염환자의 5~10%에서 바이러스가 수년간 인체내에 생존하고 있다<sup>3)</sup>. 그러나 현재까지는 이러한 간염에 대해서 근본적인 치료법이 없으므로 보다 나은 진단방법 및 예방법의 개발이 중요한 과제로 되고 있다.

B형간염에 대한 역학적 연구는 1960년대부터 계속되어 왔는데 특히 병원감염(hospital infection)의 문제는 의료인에게 있어서 큰 관심거리가 아닐수 없다. 위생시설이 좋지않은 병원의 정신병환자<sup>4)</sup>, chronic dialysis unit<sup>5~7)</sup>, 암병동<sup>8)</sup> 및 혈액이나 조직을 다루는 수술실과 병리과의 의료인들<sup>9)</sup> 사이에 퍼지게 되는데 흔히는 증상없이 지나칠 수 있으나 때로는 심한 증상을 일으켜 발병율과 사망율이 높아진다는 보고도 있다<sup>5)</sup>.

최근 B형간염 바이러스의 항원(HBs Ag)과 항체(HBs Ab)의 측정방법이 발달되어 subclinical hepatitis B virus 감염의 환자수가 더욱 많아지게 되었으며<sup>10~12)</sup> 이를 관리할 수 있는 방안도 제시되기 시작했다<sup>11)</sup>. 한편 간염을 진단하기 위한 혈청 면역글로부린 측정은 1960년대부터 각종 간질환에서의 혈청 면역글로부린 변화에 대한 연구의 일환으로 시작되었는데<sup>13)</sup> Lo Grippo 등<sup>14)~17)</sup>은 바이러스성 간염환자의 혈청내 면역글로부린을 측정할 결과 IgM이 정상 두배이상 높은치를 나타냈고 IgG도 환자의 70~90%에서 상승하였다고 보고하면서 면역글로부린의 측정이 간염을 다른 간질환과 감별하는 진단적 방법이라고 주장하였다. 또한 Gl-

eichmann과 Deicher<sup>18)</sup>는 혈청 면역글로부린이 상승하기는 하지만 IgA와 IgM의 상승은 간신택질의 손상(toxic hepatic damage)을 의미하고 IgG의 상승은 급성보다 만성간염(chronic active hepatitis) 때 상승한다고 하였다. 이와는 반대로 Peters와 Ashcavai<sup>19)</sup>는 바이러스성 간염환자의 면역글로부린의 상승은 비특이적 반응(nonspecific response)으로서 오히려 진단에 혼란을 초래한다고 하였다. 다른 보고에 의하면 A형간염에서는 IgM이 B형간염때보다 현저히 상승한다고 하였으며<sup>20) 23)</sup> Peters와 Ashcavai<sup>19)</sup> 및 Bevan 등<sup>24)</sup>은 일괄적으로 말할 수는 없으나 흔히 높은치를 나타낸다고 보고하였고 혹자는 IgM 측정으로 nonA, nonB간염을 진단할 수 있다고까지 하였다<sup>25) 26)</sup>.

저자는 바이러스성 간염, 특히 B형간염환자를 대상으로 방사성 면역측정법(radioimmunoassay)으로 HBs Ag 양성임을 확인한 뒤 이들환자의 혈청내 면역글로부린을 측정하고 간기능 검사(SGOT, SGPT, alkaline phosphatase 및 bilirubin)를 병행하여 이들 삼자(HBs Ag, 면역글로부린 및 간기능검사)의 관계를 분석함으로써 간염의 정확한 상태를 파악하고자 본 연구를 시도하였다.

## 재료 및 방법

1981년 1월부터 12개월동안 이화여자대학교부속병원에 내원하여 임상적으로 급성 혹은 만성 바이러스성 간염으로 의심되고 동시에 HBs Ag 검사에 양성을 나타내었던 50명의 환자를 대상으로 하였으며 모든 대상자에 대해서 생화학적 간기능검사, 간생검 및 면역글로부린 검사를 시행하였다. 대조군으로는 간질환의 병력이 없는 20~50세의 건강한 성인 5명을 대상으로 하였다.

환자 및 대조군의 혈청은  $-20^{\circ}\text{C}$  이하에 냉동저장하였으며 측정 한시간전에 실온에서 녹혀 사용하였다.

HBs Ag 측정방법으로는 Abbott Laboratory 의 Ausab kit 시약과 gamma scintillation counter 를 사용한 solid phase radioimmunoassay (RIA) 법으로 측정하였다. Reaction tray 의 well 에 B형간염 표면항체 (HBs Ab) 가 부착된 polystyrene구슬을 넣고 음성과 양성 대조혈청 및 검체혈청을 각각 0.2ml 씩 넣고 실온에 18 시간 방치한 후 10ml 의 증류수를 사용하여 씻었다. 이어서 I<sup>125</sup> 로 label 된 HBsAb (I<sup>125</sup> - anti HBs) 를 각 well 에 첨가하고 다시 실온에 4 시간 방치시킨 후 100ml 의 증류수로 잘 씻어서 counting tube 에 옮겨 gamma scintillation counter 로 count rate 를 측정하였다.

혈청 면역글로부린의 측정은 Hyland Laboratory 의 immunodiffusion plate 를 사용하여 IgG, IgA 및 IgM 을 측정하였으며 검사방법은 제조회사의 설명서와 동일하게 시행하여 특수항체가 포함되어 있는 buffered agar gel 의 well 에 항원이 들어 있는 환자혈청을 넣고 37°C 에서 incubation 시켜 반응결과로 생긴 원형침전의 반경을 계측함으로써 항원 (면역글로부린) 의 농도를 산출하였다.

간기능검사는 SGOT, SGPT, alkaline phosphatase 및 bilirubin 에 대하여 자동분석기 (SMA 12/60) 를 이용해서 측정하였다.

## 성 적

### 1) 성별 및 연령분포

총 50 예 중 간 이외의 질환으로 진단된 경우가 13 예였고 나머지 37 예 중 남자가 20 예, 여자가 17 예였으며 연령은 1 세부터 70 세까지로 30 대에 가장

제 1 표. HBs Ag 양성환자의 간질환별 분류

간질환별	환자수	백분율 (%)
Acute viral hepatitis	12	24
Chronic viral hepatitis	13	26
Chronic persistent hepatitis	4	
Chronic aggressive hepatitis	9	
Liver cirrhosis	8	16
Hepatoma	1	2
Normal	3	6
Other (extrahepatic disease)	13	26
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

많았다.

### 2) HBs Ag 양성환자의 간질환별 분류 (제 1 표)

HBs Ag 양성환자 50 명 중 급성간염이 12 예(24%), 만성간염 13 예(26%), 간경화 8 예(16%) 간암 1 예였고 정상이거나 간 이외의 질환이지만 HBs Ag 양성 보유자가 16 예(32%)로서 간병변의 증상이 없는 HBs Ag 양성환자가 많았다.

만성간염 중에는 간생검상 병소가 간소염을 파괴하지 않고 만성염증세포의 침윤만 보이는 만성지속성간염 (chronic persistent hepatitis) 이 4 예, 간소염의 파괴와 periportal fibrosis 를 동반한 만성활동성간염 (chronic active hepatitis) 이 9 예로 후자가 전자보다 두배이상 많았다.

### 3) HBs Ag 양성환자의 간질환별 면역글로부린 및 효소의 평균치 (제 2 표)

간질환별 면역글로부린의 치는 개인별 차이가 다소 많았으며 표준편차 (SD) 도 넓은 범위를 나타냈다.

제 2 표. HBs Ag 양성환자의 간질환별 면역글로부린 및 효소의 평균치

면역글로부린 및 효소 간질환	IgG (mg %)	IgA (mg %)	IgM (mg %)	SGOT (mu/ml)	SGPT (mu/ml)	Alk. Pho. (mu/ml)	Bil. (mg %)
A V H	1676 ± 349	294 ± 165	229 ± 134	930 ± 301	1200 ± 360	212 ± 94	6.0 ± 3.6
C V H	1561 ± 250	366 ± 142	169 ± 95	162 ± 88	144 ± 75	156 ± 90	2.8 ± 1.0
Liver cirrhosis	2000 이상	431 ± 210	172 ± 89	132 ± 75	41 ± 24	148 ± 76	1.8 ± 1.5
Hepatoma	2000 이상	500 이상	210	125	40	155	2.7
Normal	1317 ± 263	227 ± 78	99 ± 64	45 ± 10	38 ± 8	148 ± 80	0.7 ± 0.5

AVH: Acute viral hepatitis, CVH: Chronic viral hepatitis.

수치: 평균 ± 2 SD

제 3 표. IgM level in HBsAg positive acute viral hepatitis

IgM (mg %)	환자수	백분율 (%)
<100	2	16
100 -200	3	26
200 -300	4	34
300 -400	2	16
>400	1	8
Total	12	100

급성간염에서는 예상한 바와 같이 간효소는 최고로 상승했으며 alkaline phosphatase와 Bilirubin도 심한 상승을 보였다. 이들에의 IgG, IgA 및 IgM의 평균치와 표준편차는 각각  $1676 \pm 349$ ,  $294 \pm 165$  및  $229 \pm 134$ mg %였고 정상치와 비교해보면 IgG와 IgA는 정상범위의 상한치 내에 있었으나 IgM은 정상치보다 두배가 높아 다소 특이한 차이를 보였다. 급성간염환자 12예의 IgM치는 (제 3 표) 정상범위인 100mg %가 4예, 100 ~ 200mg %가 3예 200 ~ 300mg %가 4예, 300 ~ 400mg %가 2예, 2 이상 1예로서 비정상적으로 올라간 예가 12예중 10예 (84%)에 해당하여 IgM치가 급성간염환자에서 비교적 특이하게 올라감을 알 수 있었다.

만성간염에서는 간효소가 급성때보다 낮아서 SGOT  $162 \pm 88$ mu / ml, alkaline phosphatase  $156 \pm 90$  mu/ml, Bilirubin  $2.8 \pm 1.0$ mg %였다. 면역글로부

린의 변화는 IgG, IgA, IgM이 각각  $1561 \pm 250$ ,  $366 \pm 142$ ,  $169 \pm 95$ mg %로 정상범위내에 있는 IgG IgM에 비해 IgA가 상승한 것을 알 수 있었다.

간경화증에서는 간효소치가 만성간염보다 약간 낮았으며 면역글로부린상에서는 IgG가 2000mg % 이상으로 특징적인 상승을 보였으며 IgA로  $431 \pm 210$  mg %로 다소 상승했다.

간암은 1예이므로 큰 의미가 없겠으나 역시 IgG가 2000mg % 이상, IgA가 500mg % 이상으로 특징적으로 상승함을 알 수 있었다.

4) 간질환별 혈청 면역글로부린치의 변화 (제 1 도)

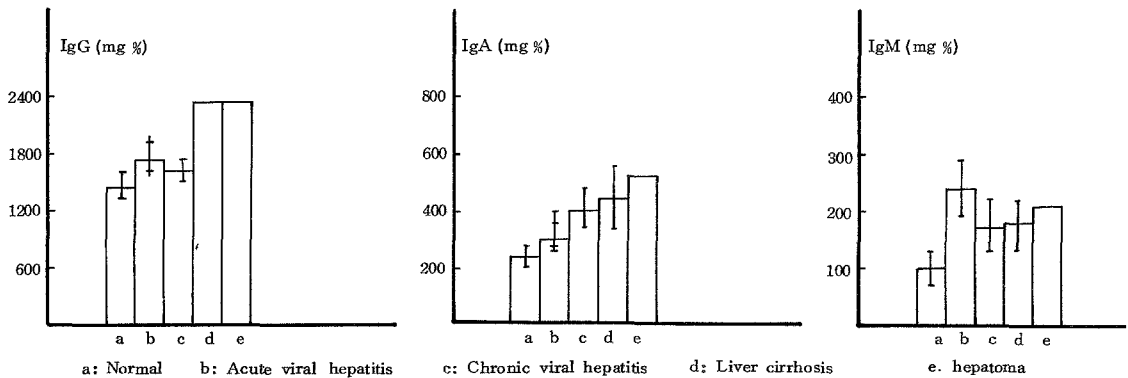
간질환별 면역글로부린치의 변화를 볼 때 IgG는 간경화증과 간암에서 특징적으로 상승하였는데 이는 간암의 경우 간경화증을 수반하는 예가 많기 때문으로 사료되었다.

IgA는 급성간염, 만성간염, 간경화증으로 가면서 점차 상승함을 알 수 있었다.

IgM은 급성간염에서 비교적 상승했고 만성간염, 간경화로 가면서 감소된 양상을 보였다.

고 찰

한국에서 간염과 간경화증은 비교적 빈도가 높아서 대단히 중요시 되고 있는 것은 주지의 사실이다. 특별히 간염중에서 B형간염이 더욱 임상적으로 중요시 되고 있는데 1960 년대에 검사방법이 못하였을 때는 전체 공혈자(donor) 수의 1%에 지나지 않던



제 1 도 간질환별 면역글로부린치.

간염 보균자가<sup>27)28)</sup> 최근 방사성면역측정법으로는 전체 공혈자의 10~20%까지 증가하였다. 또한 지역별로는 열대지방에서는 빈도가 상당히 높아 전성 인인구의 15%가 간염보균자라고 한다<sup>29)~31)</sup>. B형 간염보균자의 빈도는 여러 환경적인 요소 즉 거주지, 직업, 지리적 요인등에 따라 다른데<sup>32)</sup>, 예로서 Szmuness<sup>33)</sup> 등은 시외보다는 시내거주자에게 많다고 하였고 특히 직업적으로는 외과 및 검사실에 종사하는 의료인에게서 빈도가 높다고 하였다. 의료인의 간염보균율에 대하여는 Hirschowitz 등<sup>34)</sup>이 310명의 병원직원을 상대로 26개월동안 반복검사를 시행하였던 바, 근무연한이 많을수록, 수혈받은 과거력이 많을수록 HBs Ag의 양성율이 높아 졌으며 항체가 5000 이하일 경우에는 1년 이내에 음성으로 되었으며 5000 이상일 경우에는 지속적으로 항체가 존재했다고 하였다.

HBs Ag 양성환자에 있어서 간질환의 빈도는 보고자에 따라 다르지만 증상이 없는 보균자의 1/3에서 생화학적 혹은 조직학적 간병변을 보인다고하며 후자의 경우 반수는 만성간염을 나타낸다고 한다<sup>35~38)</sup>.

본 연구에서는 50예의 HBs Ag 양성환자중 간질환이 68%에서 있었으므로 통계적 의미는 다소 적을지 모르겠으나 전술한 보고보다 훨씬 높은 율이었는데 이는 병원에 찾아온 환자를 대상으로 했기 때문으로 생각된다. 급성 및 만성간염의 예가 각각 12예(24%), 13예(26%)이고 간경화증 및 간암이 각각 8예(16%), 1예로서 간염의 경우가 월등히 많았다.

HBs Ag 양성환자는 다음 상태로 생각할 수 있는데 첫째로 급성간염의 경우로서 incubation phase에서 보통 1~3주동안 양성으로 나타나고 둘째는 강도가 약한 간염일 경우 간염증상이 별로 없으면서 양성을 나타낼 수 있고 세째는 양성기간이 수주 이상 지속되어 만성간염 혹은 보균자로 생각되는 경우가 있다. 그러므로 HBs Ag 양성인 간질환 환자에게 적절한 처치를 하기 위해서는 간질환의 정확한 상태를 파악할 필요가 있다. Saul Krugman<sup>32)</sup>에 의하면 혈청학적으로 HBs Ag 양성인 지속적인 보균자(persistent carriers)의 빈도는 구미지역에서는 0.25%, 아프리카와 아시아에서는 전인구의 10%까지 높다고 했으며 또한 간암환자에서의 HBs Ag 양성율이 보통사람에서보다 10~15배 높다고 보고하여 간암의 원인으로 간염을 생각하게 되었다. 또

한 1976년 Tabor<sup>39)</sup> 등은 93명의 간암환자를 대조군과 비교해 본 결과 간암환자에서 HBs Ag 및 anti HBc 양성율이 대조군보다 4~6배 높다고 하였다. 이는 간암과 간염바이러스의 관계가 상당히 깊다는 것을 통계적으로 증명해주는 것으로 간염을 조기에 진단해서 적절한 처치를 한다는 것이 더욱 중요하다고 생각된다.

1973년 Wetli<sup>40)</sup>는 병원직원이 간염에 걸리는 위험에 대하여 보고하면서 HBs Ag 양성환자에게서 hepatitis B core antigen (HBc Ag)에 대한 항체를 검사하면 간염위험도를 알 수 있으며 이러한 환자는 격리치료를 해야한다고 했다. 그 이후 의료인에게서 간염방지 예방책에 대한 방안을 구체적으로 연구하게 되었고<sup>41)42)</sup> 이들에 대한 휴직문제, 뒤따르는 사회적 문제를 심각하게 생각하게 되었다. 최근의 몇몇 보고에 의하면 HBe Ag (e 항원)을 보유하고 있는 환자는 간염의 감염위험이 아주 많아서 접촉을 절대적으로 피하여야 한다고 하였다<sup>43~45)</sup>.

혈청 면역글로부린치는 민족에 따라 다소 다른 것으로 알려져 있는데<sup>46)47)</sup> 1980년 박 등<sup>48)</sup>에 의하면 건강성인의 혈청내 IgG, IgA, IgM의 평균치 및 표준편차(±2SD)는 각각 1364±362, 378±145, 127±54mg%라고 하여 본 연구의 정상인의 경우 1317±263, 227±78, 99±64mg%보다 약간 높게 보였으며 특히 IgM은 본 연구와 현저한 차이를 보이고 있었다. 또한 박 등<sup>48)</sup>에 의하면 HBs Ag 음성군과 양성군 모두 IgM의 증가가 IgG 나 IgA의 증가보다 현저했다고 하며 특히 IgM의 증가는 환자의 85.7%에서 관찰된 데 반하여 음성간염군에서는 44.7%만이 증가를 보여 양성군에서 두배의 차이를 보였다고 보고하였다. 이에 비하면 본 연구에서는 HBs Ag 양성군에서만 검사를 시행하였는 바 약 84%에서 IgM의 증가를 보여주었으며 그중 200mg% 이상의 예가 12예중 7명으로 58%에 해당하였다. Lee<sup>49)</sup>도 HBs Ag 양성인 급성간염에서 IgM이 증가함을 보고하였고 Mosley 등<sup>50)</sup>에 의하면 IgM은 B형 간염보다는 A형 간염에서 더 특징적으로 올라간다고 했는데 즉 33예의 A형간염환자중 28예가 IgM의 증가를 보인 데 반하여 B형간염환자는 24예중 3예만이 증가를 보였다고 보고하였다. Vittal 등<sup>51)</sup>은 이와같은 IgM의 증가가 간세포에 대한 바이러스의 광범위한 손상에 의해 생긴다고 설명하고 있다.

본 연구에서 IgM이 급성간염에서 만성간염이나

간경 화증에 비하여 특징적으로 상승한데 반하여 IgG와 IgA는 급성간염보다는 만성간염에서, 만성간염보다는 간경 화증과 간암에서 현저히 상승하였음을 알 수 있었다. 한편 Bradley 등<sup>52)</sup>은 급성간염중 특히 A형 양성은 증상이 있을 때 부터 나타나므로 급성간염의 급성기의 양성반응일 경우 prior infection과 current illness를 구별하지 못하므로 이때 IgM 측정은 그 구별에 크게 도움을 준다고 주장하였다. 이러한 생각은 역시 B형 간염에 있어서도 HBsAg 양성환자중에서 임상증상 및 생화학적 진단이 불가능할 때 IgM의 측정이 급성간염의 current illness를 의미한다고 사료되는 바이다.

간질환 별 면역글로부린치와 간기능검사와의 관계를 살펴 보면 본 연구에서는 급성간염환자에게서 SGOT  $930 \pm 301$  mu/ml, SGPT  $1200 \pm 360$  mu/ml, alkaline phosphatase  $212 \pm 94$  mu/ml, 그리고 bilirubin  $6.0 \pm 3.6$ mg %로 간기능에 큰 장애를 나타내서 간생검과 더불어 급성간염의 진단을 가능케하였고 이렇게 확진된 급성간염에서 전술한 바와 같이 IgM이 특이하게 상승했으며 IgG나 IgA는 정상치를 유지 하였다. 1980년 Hirschowitz 등<sup>54)</sup>에 의하면 이러한 급성간염의 경우를 제외하고 소위 간염보균자에서는 간기능검사의 비정상이 아주 드물게 보였다고 하며 SGOT가 약간 올라간 예가 310예중 3예, alkaline phosphatase 상승이 1예, bile acid가 올라간 예가 3예로서 비교적 적은 수이기 때문에 HBsAg 양성인 간염보유자가 건강상 큰 위험은 갖고 있지 않다고 주장하였다. 본 연구에서는 만성간염의 간기능검사상 SGOT  $162 \pm 88$ , SGPT  $144 \pm 75$ , alkaline phosphatase  $156 \pm 90$  m $\mu$ /ml, bilirubin  $2.8 \pm 1.0$  mg %를 보여 주었는데 혈청 면역글로부린상 IgA가  $366 \pm 142$ mg %로써 특이하게 상승을 보였다. 그의 간경 화증과 간암의 경우 간기능검사는 효소가 약간 높은 것 이외에는 거의 정상상을 유지하고 있었으며 면역글로부린은 IgG와 IgA가 현저히 상승했으며 IgM은 거의 정상에 가까웠다.

결국 종합적으로 살펴보면 간기능검사가 현저히 나빠진 급성간염에서는 IgM의 상승을 보였으며 약간의 비정상적인 간기능을 보인 만성간염에서는 IgA의 상승을 보였으며 거의 정상 간기능검사를 보이는 간경 화증과 간암에서는 IgG와 IgA가 IgM보다 훨씬 특징적으로 상승하였음을 알 수 있었다.

## 결 론

간질환으로 본 이화대학 부속병원에 내원한 환자중 HBsAg 검사에 양성을 보였던 50예를 대상으로 혈청내 면역글로부린의 변화와 간기능검사 결과를 관련시켜 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 급성간염의 혈청 면역글로부린 IgG, IgA, IgM의 평균치 및 표준편차는 각각  $1676 \pm 349$ mg %,  $294 \pm 165$ mg %,  $229 \pm 134$ mg %로 IgM이 정상보다 두배로 높은치를 보였다.
2. 급성간염환자 12예중 10예 (84%)에서 비정상의 IgM을 보였으며 200~300mg % 범위가 4예로 가장 많았다.
3. 간질환별 면역글로부린치의 변화를 볼 때 IgG와 IgA는 간경 화와 간암의 경우에 특이하게 상승하였으며 특히 IgA는 급성간염, 만성간염, 간경 화의 순으로 점차 상승됨을 알 수 있었다. IgM은 급성간염에서 특이하게 상승하였다.
4. 간기능검사, 특히 간효소와 혈청 면역글로부린의 상관관계를 보면 일반적으로 효소가 최고치를 나타낼수록 IgM의 양은 많아졌으며 효소가 정상치에 가까울수록 IgM은 감소되고 IgG와 IgA가 점차 높아짐을 알 수 있었다.

## -References-

- 1) Szmunn W, Dienstag J L, Purcell R H: The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world; A pilot study. Am J Epidemiol 106:392, 1977.
- 2) Szmunn W, Harley E J, Prince A M: Intrafamilial spread of asymptomatic hepatitis B. Am J Med Sci 270: 293, 1975.
- 3) Saul Krugman, David J Gocke, Viral hepatitis, volume XV in the series major problems in internal medicine. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 24 page, 1978.
- 4) Tiku ML, Beutner KR, Carmody P: Hepatitis B infection in health care personnel of an Institution for mentally handicapped children and adults. J Clin Microbiol 3: 469 - 473, 1978.
- 5) Bone JM, Tonkin RW, Davison AM: Outbreak of dialysis associated hepatitis in Edinburgh 1969-70, Proceedings of the European Dialysis Transplant Association Meeting, Ber

- lin, July 1971. Edited by JS Cameron. London Pitman Medical p 189. 1972
- 6) Snyderman DR, Bryan JA, Hanson B: Hemodialysis-associated hepatitis in the United States -1972. *J Infect Dis* 132: 109-113, 1975.
  - 7) Williams SV, Huff JC, Feinglass EJ: Epidemic viral hepatitis, type B, in hospital personnel. *Am J Med* 57: 904-911, 1974.
  - 8) Wands JR, Walker JA, Davis TT: Hepatitis B in an oncology unit. *N Engl J Med* 291: 1371-1375, 1974.
  - 9) Melnick JL, Hollinger FB: Hepatitis virology, progress in Liver Disease. Volume IV. Edited by Hopper, F Schaffner. New York and London, Grune and Stratton, p 345-365, 1972.
  - 10) Blumberg BS: Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 197: 17-25, 1977.
  - 11) Mihas AA, Conrad ME: Hepatitis antigen and the liver. *Medicine* 57: 129-150, 1978.
  - 12) Pattison CP, Maynard JE, Berquist KR: Epidemiology of hepatitis B in hospital personnel. *Am J Epidemiol* 101: 59-64, 1975.
  - 13) Sharpless NS, Lo Grippo GA: A standardized immunochemical method for quantitative determination of immunoglobulin in serum. *Henry Ford Hosp Med Bull* 13: 55-77, 1965.
  - 14) Lo Grippo GA: Effect of infectious hepatitis on the immunoglobulins in mentally retarded children. *JAMA* 195: 393-422, 1966.
  - 15) Lo Grippo GA, Fox TA, Block MA: Serum immunoglobulins in the differential diagnosis between intrahepatic viral jaundice and extrahepatic obstructive jaundice. *Henry Ford Hosp Med Bull* 16: 289-300, 1968.
  - 16) Lo Grippo GA, Hayashi H, Sharpless N: Immunoglobulins and interferon responses in infectious and transfusion associated hepatitis. *Henry Ford Hosp Med Bull* 15: 57-63, 1967.
  - 17) Lo Grippo GA, Sharpless NS, Hayashi H: Degrees and variations in immunoglobulin responses in infectious hepatitis. *Henry Ford Hosp Med Bull* 14: 411-420, 1966.
  - 18) Gleichmann E, Deicher H: Quantitative determinations of the serum immunoglobulins in inflammatory liver disease. I, Normal values and studies during acute hepatitis.
  - 19) Peters RL, Ashcavai M: Immunoglobulin levels in detection of viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 54: 102, 1970.
  - 20) Barreto VST, Klatskin G: Infectious and serum viral hepatitis: differentiation with serum IgM and thymol turbidity as criteria. *JAMA* 221: 571-575, 1972.
  - 21) Giles JP, Krugman S: Viral hepatitis: immunoglobulin response during the course of the disease. *JAMA* 208: 497-503, 1969.
  - 22) Iwarson S, Holmgren J: Patterns of immunoglobulin in acute viral hepatitis: relations to hepatitis-associated antigen. *J Infect Dis* 125: 178-182, 1972.
  - 23) Peters GJ, Johnson KM: Serum immunoglobulin levels in Australia antigen positive and Australia antigen negative hepatitis. *Clin Exp Immunol* 11: 381-391, 1972.
  - 24) Bevan G, Taswell H, Gleich GJ: Serum immunoglobulin levels in blood donors implicated in transmission of hepatitis. *JAMA* 203: 38-40, 1968.
  - 25) Prince AM, Grady GF, Hazzi C: Long-incubation posttransfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. *Lancet* 2: 241-246, 1974.
  - 26) Villarejos VM, Visona KA, Eduarte CA: Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica. *N Engl J Med* 293: 1350-1352, 1975.
  - 27) Cherubin CE, Prince AM: Serum hepatitis antigen (SH) in commercial and volunteer sources of blood. *Transfusion* 11: 25, 1971.
  - 28) Kilman A, Reid NR: Hepatitis-associated antigen (Australia antigen) in Massachusetts blood donors. *N Engl J Med* 285: 783, 1971.
  - 29) Punyagupta S, Olson LC, Harinasuta U:

- The epidemiology of hepatitis B antigen in a high prevalence area. *Am J Epidemiol* 97: 349, 1973.
- 30) Barrett DH, Burks JM, McMahon B: Epidemiology of hepatitis B in two Alaskan Communities. *Am J Epidemiol* 105: 118, 1977.
  - 31) Mazzur S and Jones N: Distribution and persistence of hepatitis B surface antigen and antibody in a Melanesian population. *Am J Epidemiol* 105: 107, 1977.
  - 32) Saul Krugman, David J Gocke : Viral hepatitis, volume XV in the series major problems in Internal Medicine W. B. Saunders Company, Philadelphia p 78, 1978.
  - 33) Szmuness W and Prince A M: Hepatitis B antigen and antibody in blood donors: An epidemiologic study. *J Infect Dis* 127: 17, 1973.
  - 34) Hirschowitz BI, Dasher CA, Whitt FJ, Cole GW: Hepatitis B antibody and tests of liver function. *Am J Clin Pathol* 73: 63, 1980.
  - 35) Singleton JW, Fitch RA, Merrill DA: Liver disease in Australia—antigen positive blood donors. *Lancet* 2: 785, 1971.
  - 36) Reinicke V, Dybkjaer E, Poulsen H: A study of Australia—antigen positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology. *N Engl J Med* 286: 867, 1972.
  - 37) Sampliner R: Chronic active hepatitis in hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers. *JAMA* 237: 50, 1977.
  - 38) Wolf IL, Boyes BE, Jones DM: A symptomatic liver disease in hepatitis B antigen carriers. *J Clin Pathol* 27: 348, 1974.
  - 39) Tabor E, Gerety RJ, Vogel CL, Bayley A, Anthony P, Barker LF: Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma. *Digestion* 14: 48, 1976.
  - 40) Wetli CV, Heal AV, Miale JB: A previously unrecognized laboratory hazard; Hepatitis B antigen—positive control and diagnostic sera. *Am J Clin Pathol* 59: 684–687, 1973.
  - 41) McCullough LB: Some additional Bioethical questions related to hepatitis B antigen.
  - 42) Blumberg RS: Bioethical questions related to hepatitis B antigen, *Am J Clin Pathol* 65: 848–853, 1976.
  - 43) Krugman S, Hoofnagle JH, Gerety RJ. Viral hepatitis type B: DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 290: 1335, 1974.
  - 44) Immune globulins for protection against viral hepatitis. *Morbidity Mortality Weekly Rep* 26: 425–430, 1977.
  - 45) Mihas AA, Conrad ME: Hepatitis B antigen and the liver. *Medicine* 57: 129–150, 1978.
  - 46) Fahey JL, Macelvey EM: Quantitative determination of serum immunoglobulin in antibody—agar plates. *J Immunol* 94: 84, 1975.
  - 47) Rowe DS: Concentration of serum immunoglobulins in healthy young adult males estimated by assay against the international reference preparation. *Lancet* 2: 1232, 1972.
  - 48) AeJa Park, Suh Hae Kim, Kyung Soon Song, Kui Nyung Yi, and Samuel Y Lee: Studies on serum Immunoglobulin patterns in liver disease. *KJP* 14: 13, 1980.
  - 49) Lee FI: Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease. *Lancet* 20: 1043, 1965.
  - 50) Mosley JW, Viscona KA, Villarejos VM: Immunoglobulin M Level in the diagnosis of type of hepatitis. *Am J Clin Pathol* 75: 86–87, 1981.
  - 51) Vittal SBV, Dourdourekas D, Shobassy N, Amis H, Clowdus GF, Sleigmann: Immunoglobulin and autoantibody response in acute and chronic liver disease. *Am J Med* 57: 546, 1974.
  - 52) Bradley DW, Fields HA, McCaustland KA: Serodiagnosis of viral hepatitis A by a modified competitive binding radio—immunoassay for immunoglobulin M Anti—hepatitis A virus. *J Clin Microbiol* 9: 120–127, 1979.