

구강악안면 감염환자의 타액에서 Immunoglobulin Isotypes의 변화

변준호 · 정인교

부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract

THE CHANGES OF IMMUNOGLOBULIN ISOTYPES IN WHOLE SALIVA IN INFECTED PATIENTS OF ORAL AND MAXILLOFACIAL REGION

June-Ho Byun, In-Kyo Chung

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Pusan National University

Purpose : The purpose of this study is to observe the salivary immunoglobulin level in whole saliva of infected patients and also to investigate the changes of immunoglobulin level according to its management.

Materials & Methods : Thirty infected patients who have been admitted to the dept. of oral and maxillofacial surgery of Pusan National University Hospital have been selected as subjects and we analysed the changes of immunoglobulin level of 1.5~3.0ml of unstimulated whole saliva collected throughout four times; the day before treatment, the first day after treatment, the third day after treatment and the day before discharge. We also compared them with immunoglobulins in whole saliva that was collected from 4 normal persons as control group. In radial immunodiffusion technique with BACKMAN(Array 360 system, McLean, USA), level of immunoglobulins was analyzed.

Results : The isotypes of Ig that have been found in saliva of normal persons were IgG, IgA, IgM and IgE and their mean level was 8.23, 36.41, 4.38, and 2.38 respectively. In the infected patients before the treatment, the level of IgG, IgA was remarkably higher than that of normal persons, however we could not find the difference on the level of IgM, IgE. As the infection was healing, the level of IgG, IgA was decreasing significantly.

Key words : Infection, Saliva, Immunoglobulin

I. 서 론

사람은 주위의 수없이 많은 세균, 진균 그리고 바이러스등과 함께 살고있다. 사람의 피부표면, 소화기, 호흡기, 비뇨기 및 생식기 모두에 여러 종류의 미생물들이 계속 접촉하면서 살고있으면서도 쉽게 감염을 일으키지는 않는다. 이러한 감염에 저항할 수 있는 면역기능은 태어날 때부터 가지고 있는 것과 그 후 살아가면서 얻게되는 것의 두종류가 있다. 태어날 때부터 가지는 면역을 선천성면역(innate immunity)이라 하고 살아가면서 얻게 되는 면역을 획득면역(acquired immunity)이라한다. 그리고 이 두가지 면역을 나타내는 부위와 특이성 그리고 최종적으로 면역에 관여하는 행동인자에 따라 국소면역과 전신면역, 특이면역과 비특이면역 그리고 항체매개면역반응과 세포매개면역반응으로 구별한다¹⁾.

면역글로부린(Ig)은 B cells의 산물로 체액성 면역 반응을 증개

한다. 기본기능은 항원과 특이 결합을 이루는 것이며 체내에 침입한 독소, 미생물, 기생충 그리고 외부물질등의 제거 및 불활화에 기여한다. 면역글로부린의 기능과 관련된 구조의 특징과 유전자 구성을 이해함으로써 정상 방어면역과 면역복합체에 의한 면역증개손상, 그리고 숙주 결정기(host determinants)에 대한 자가항체의 형성등에서 항체의 역할이 알려지게 되었다²⁾.

인체 분비물에서 나타나는 주요 Immunoglobulines은 IgG, IgA와 IgM이며 이중 IgA가 상당히 우세하게 나타난다²⁹⁾. 국소적인 분비면역계(secretory immune system)는 순환면역계(circulating immune system)과 다소 다르게 독립적으로 작용하며 특히 감염성 질환에서 가장 먼저 반응을 나타낸다고 알려져 있다. 미생물의 침입시에 부착방해, 효소활성의 조절과 박테리아 응집등을 통한 대응기전으로 주요 역할을 하는 IgA의 경우 감염의 심화정도에 직접적으로 관계하며 분비면역계에 대한 지표라 할 수 있다¹⁰⁻¹⁴⁾.

신체방어기전에서 국소면역의 중요성에도 불구하고 구강악안면 영역의 감염에 대한 타액 면역글로부린 수치의 변화는 아직까지 광범위하게 연구되지 않고 있다.

그러므로 저자는 구강악안면 영역의 감염환자에서 구강내 타액에서의 면역글로부린의 상태를 파악하고 처치과정에 따른 면역글로부린의 변화를 검토해 보았다.

정인교

602-739, 부산광역시 서구 아미동1가

부산대학교병원 치과대학 구강악안면외과학교실

In-Kyo Chung

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Pusan National Univ.

1-10 Ami-Dong, Seo-Gu, Pusan, 602-739, Korea.

Tel. (051) 240-7432 Fax. (051) 244-8334

II. 연구재료 및 방법

1997년 12월부터 1998년 9월까지 부산대학교병원 구강악안면 외과에 입원한 구강악안면 영역의 감염환자 30명과 대조군으로 정상인 4명, 총 34명을 대상으로 하였다. 감염환자의 경우 남자 27명, 여자 3명으로 연령분포는 4세부터 64세까지였으며 평균연령은 43.6세였다.

감염환자에서 치료로는 항생제 투여 및 대중치치요법을 실시하였고 외과적으로 구강내 혹은 구강외 절개 및 배농을 주로 실시하였다(Table 1).

환자들을 대상으로 처치 전날, 처치 후 첫째날, 처치 후 셋째날, 그리고 퇴원 전날 각각 구강내 1.5~3.0ml의 타액을 채취하였다. 퇴원시일 결정은 세균배양시 병발균이 검출되지 않고 감염증상이 사라졌을 경우를 원칙으로 하였다. 타액은 비자극성 타액으로 전타액을 plain tube에 넣고 3000r.p.m에서 10~30분간 원심분리하였다. 이후 상층액을 일회용 주사기를 이용하여 분리하고 BACKMAN(Array 360 system, McLean, U.S.A.)을 통한 형광면역확산법(radial immunodiffusion technique)으로 면역글로부린의 수치를 측정하여 mg/dl로 나타내었다.

본 연구에서 대조군으로는 현재 감염증상을 보이지 않으며 특이할 만한 과거병력이 없는 정상인 4명을 이용하였다.

III. 연구결과

실험결과 대조군에서의 평균 IgA의 수치는 36.41±2.74였으며 IgG는 8.23±0.71, IgM은 4.38±1.19, IgE는 2.38±0.27로 나타났다.

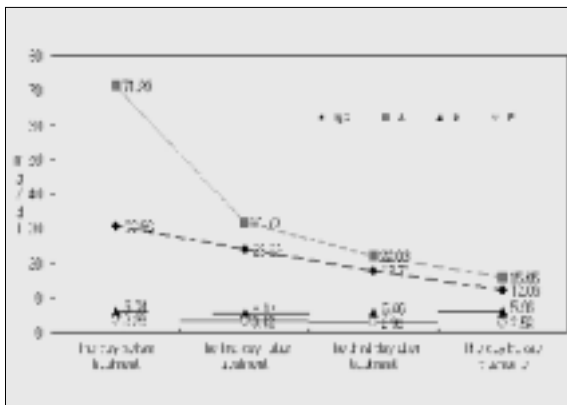


Fig. 1. Immunoglobulin isotypes in infected patients

Table 1. Classification of infected patients

site	No. of patients
Buccal abscess	8
Submandibular abscess	8
Peritonsillar abscess	2
Submandibular abscess & submental abscess	6
Infraorbital abscess	4
Ludwig's angina	2

대조군에서 IgD는 검출되지 않았다(Table 2).

감염환자에서는 시술전 IgA의 평균 수치는 71.20±17.46, 시술 후 첫째날은 31.70±14.26, 시술후 셋째날은 22.03±10.81 그리고 퇴원전날은 15.65±8.64로 나타났으며 IgG의 경우는 시술전 30.68±6.30이였으며 시술후 첫째날은 23.92±3.73, 시술후 셋째날은 17.71±2.35 그리고 퇴원전날은 12.03±6.78로 나타났으며 시술전 IgM은 5.74±1.47, 시술후 첫째날 5.17±1.34, 시술후 셋째날 5.46±1.68 그리고 퇴원전날 5.88±2.00으로 나타났고 IgE의 경우는 시술전 3.28±1.18, 시술후 첫째날 3.12±1.20, 시술후 셋째날 2.95±1.27로 나타났으며 퇴원전날은 2.59±0.74였다. 시술전보다 시술후 첫째날에서 퇴원전날까지 IgA와 IgG에서 꾸준한 감소를 보인 반면 IgM과 IgE는 거의 변화가 없었다. 각 면역글로부린 isotypes과 처치시일에 따른 변화량과의 상관관계를 5% 유의성 내에서 일원변량분석(one-way ANOVA)으로 검증한 결과 IgA가 유의성 있는 변화를 나타내었다. 또한 처치시일에 따른 각 면역글로부린 isotype 수치의 변화에 대해서는 paired t-test로 유의성을 검증하였는데 IgA와 IgG는 처치전에 비하여 퇴원전날 1% 유의성 내에서 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었고 각 처치시일에 따라서는 5% 유의성 내에서 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었으며 IgA의 경우 처치전에 비하여 처치후 첫째날도 1% 유의성 내에서 유의한 변화를 나타내었다(Fig. 1, Table 3, Table 4).

Table 2. Distribution of Immunoglobulin isotypes in normal persons

Ig A	36.41±2.74
Ig G	8.23±0.71
Ig M	4.38±1.19
Ig E	2.38±0.27

Table 3. Distribution of immunoglobulin isotypes in infected patients

	The day before treatment	The first day after treatment	The third day after treatment	The day before discharge
Ig A	71.20±17.46	31.70±14.26	22.03±10.81	15.65±8.64
Ig G	30.68±6.30	23.92±3.73	17.71±2.35	12.03±6.78
Ig M	5.74±1.47	5.17±1.34	5.46±1.68	5.88±2.00
Ig E	3.28±1.18	3.12±1.20	2.95±1.27	2.59±0.74

unit: Mean±SD(mg/dl)

Table 4. T values according to treatment period

	T0-T1	T1-T2	T2-T3	T0-T3
Ig A	9.122**	2.374*	2.281*	12.421**
Ig G	2.284*	2.192*	2.184*	3.423**
Ig M	1.612	-1.121	-1.142	-0.893
Ig E	1.014	1.047	1.127	1.674

T0: The day before treatment

T1 : The first day after treatment

T2: The third day after treatment

T3 : The day before discharge

* : significant at the level of P <0.05

** : significant at the level of P <0.01

IV. 총괄 및 고찰

항체의 기능을 가지고 있는 혈청 단백을 면역글로부린이라 하며 이는 다른 혈청 단백질과 달리 다양한 구조를 가진 단백질로 구성되어 있다. 면역글로부린의 종류는 중쇄의 항원결정인자에 의해 결정되며 이 항원결정부위를 isotype 결정인자라 부르고 IgA, IgG, IgM, IgD와 IgE의 다섯가지 면역글로부린 isotypes을 나타낸다. 면역글로부린의 생물학적 특성으로는 독소의 중화작용, 세균의 비가동화, 세균 또는 항원 입자의 응집, 가용성 항원에 결합하여 식세포들에 의해 용이하게 분해될 수 있는 항원-항체 침강물을 형성하는 침강반응, 세균에 결합하여 혈청 보체에 의해 세포용해를 용이하게 하는 작용 및 식세포에 의한 식균작용, 그리고 식세포와 세포독성립프구에 의한 세균파괴작용등을 나타낸다.^{1,15,16)}

인체내 면역계가 이물질에 대하여 반응하는 특이 면역 반응에는 항체매개면역반응과 세포매개면역반응으로 구분된다¹⁾. 이러한 면역반응을 검출하기 위한 검사로는 방사선 동위원소를 이용한 방사선 면역측정법, 형광색소를 이용한 면역형광법, 효소를 이용하는 효소면역측정법, 그리고 방사선 면역확산법 및 면역전기영동법 등 다양한 방법들이 있다¹⁾. 본 연구에서는 타액을 통한 형광면역확산법으로 감염에 대한 면역글로부린 수치를 검사하였다.

타액은 구강건강을 유지하는데 중요하며 타액 분석을 통해 타액분비율, pH를 통한 완충능력, 전해질, 아밀라제 활성도 및 면역글로부린등 많은 요소등도 파악할 수 있다⁷⁾. 타액의 주된 기능중의 하나는 면역글로부린을 통해 병원균에 대해서 구강조직을 보호하는 것이며 이때 타액에서 주로 작용하는 면역글로부린은 IgA, IgG와 IgM이며 이중 IgA가 IgG와 함께 주된 역할을 한다. IgA는 주로 소타액선에서 합성되며 IgA의 합성이 원활하지 못할 경우 보상적으로 IgM의 생산이 증가할 수도 있다. IgG는 치은낭에서 만들어지며 구순의 소타액선과 같은 곳에서 염증이 발생할 경우 다른 면역글로부린등과 같이 면역반응을 일으킨다¹⁾.

점막의 면역계는 IgA를 유도하는 수용체를 가지고 있으며 소화기관에서 IgA 수용체는 선과 관계되는 임파조직으로 Peyer's Patches로 언급되기도 한다¹⁸⁾. 호흡기관에서 IgA 수용체는 기관지에 분포하며 소위 편도선 구조로 되어 있다. 사람과 포유동물의 외분비에서는 IgA가 우세한 면역글로부린이며 이것이 미생물 병원균에 대해 점막표면의 방어에 처음으로 관계하는 요소이다.

따라서 외분비계에서 유래하는 IgA 항체를 유도하기 위한 많은 방법들이 나타났다¹⁹⁾. 이런 방법들중에는 병원균을 소화기관내로 주입하여 점막 면역반응을 유도하는 것이 일반적으로 알려져 왔으나 구강내 혹은 비강내 면역화 후 나타나는 점막 면역 반응에 대해서는 별로 알려지지 않았다. 이후 이에 대한 연구로 콜레라 독소 B 아단위(cholera toxin B subunit)를 비강내 주입하여 streptococcus mutans에 대한 타액 면역글로부린 반응등이 보고되었고¹⁹⁾, streptococcus sorbrinus로부터 글루코실전이효소(glucosyltransferase)를 이용한 구강내 면역화를 통해 보호적인 타액 면역글로부린 반응을 보고하였다²⁰⁻²⁴⁾. 이런 면역화과정들과 동반하여 병원균에 대한 타액 면역글로부린의 형성이 증가함을 알 수 있다¹⁸⁻²⁴⁾.

치주염등의 경우에 타액 면역글로부린이 증가한다고 보고되고 있으나 타액에서 면역글로부린 수치는 일정하지 않다^{25,26)}. 정상적인 성인에서 타액 면역글로부린 수치에 대한 Tomasi의 보고²⁷⁾에 따르면 IgG의 평균 수치는 7mg/dl이며 IgA는 37mg/dl이고 타액 면역글로부린에 대한 Guven의 정량적인 연구⁷⁾에서 볼 때 형광면역확산법을 통해서 IgD는 측정되지 않았다. 본 연구에서도 대조군에서의 면역글로부린수치는 Tomasi²⁹⁾의 결과와 유사하였으며 정상인과 감염환자 모두에서 IgD는 검출되지 않았다. 이는 타액의 분비 면역글로부린에서 IgD가 극히 미량으로 존재하고 또한 이를 확인하기 위해서는 mg/dl이하의 단위가 필요할 것으로 여겨지나 앞서 언급한 여러 면역반응 검사방법중 형광면역확산법은 간편하면서도 유의성 있는 검사법이지만 mg/dl이하의 검출하기 힘들기 때문인 것으로 사료된다.

연령의 증가가 타액 면역글로부린의 수치 변화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데 비인두부의 분비에서 나이든 사람의 경우 타액 면역글로부린에서 많은 비중을 차지하는 IgA의 수치가 감소한다고 Alford²⁸⁾는 보고하였으나 다른 저자들은 타액 면역글로부린 요소가 연령에 따라서 바뀌지 않는다 하였다²⁸⁾. 그러나 현재의 이론은 연령의 증가에 따라 타액 면역글로부린의 수치가 증가한다는 견해가 우세하다. 하지만 타액 면역글로부린의 수치의 증가에도 불구하고 나이든 환자에서 점막의 감염에 민감하다는 것은 분명한 사실이다. 이는 나이든 환자에서 타액의 흡수기능의 저하와 관련되어 식세포의 살균기능을 위한 다양한 단계를 증진시키는 것이 나이든 사람의 타액에서 부족하기 때문이다. 효모균에 대한 식작용으로 알 수 있는 흡수기능이 병원균에 대한 방어시에 중요한 역할을 하나 일반적으로 나이든 환자에서는 구인두부 병원균에 대한 이 기능이 적절치 못한 이유는 확실히 밝혀지지 않고 있다. 그러나 이에 대한 근거로는 타액내에 방해물질이 존재하는 것으로 사료된다²⁹⁾. 타액 분비율의 변화 또한 타액 면역글로부린의 수치에 영향을 미친다³⁰⁾. 개체발생 연구에 따르면 분비 IgA의 경우 태어날 때는 존재하지 않으나 출생 후 2달 후부터 생겨나기 시작하여 점차 연령에 따라 증가하며 비 자극 타액에서는 6~8세에 그리고 자극성 타액에서는 2~4세에 성인수치에 도달한다. 자극성 타액에서 더 빠른 시기에 성인수치까지 도달하는 이유는 정확히 밝혀지지 않고 있으나 분비율이 높을 경우 상대적으로 분비 IgA의 수치가 높게 유지되는 것이

감염에 대한 방어에서 생물학적 중요성을 나타내는 것이라 할 수 있다²⁵⁻³¹⁾.

또한 타액내 IgA와 IgM은 보상적인 기전으로 타액 면역글로부린 수치에 영향을 미친다고 Bienenstock와 Befus¹⁰⁾는 보고하였다. 즉 IgM의 합성이 증가할 경우 보상적인 기전으로 IgA의 합성이 감소한다고 하였다. 본연구에서 관찰한 감염환자의 경우 4세부터 63세까지의 다양한 연령분포를 보여 연령에 따른 특별한 고려는 하지 않았으며 처치시 사용한 항생제는 세과제 및 아미노글리코사이드계통이었으며 이전에 면역억제제의 처치를 받은 과거력이 있는 사람은 없었다. 감염환자에서 처치전 타액 분비율 측정은 시행하지 않았으나 검체 채취시 분비 양상이 대체로 증가한 것을 알 수 있었다.

감염환자에서 IgM과 IgE는 처치전과 처치후 통계학적으로 유의한 변화가 없었으나 처치전 높은 수치를 나타낸 IgA와 IgG는 처치에 따라 감소를 나타내었으며 IgA와 IgG가 처치전에 비하여 퇴원전날 유의성 1%내에서 통계학적으로 유의한 감소를 나타낸 것은 주목할 만한 결과이다. 타액 채취시 알 수 있었던 타액분비율의 증가와 함께 타액에서 우세한 IgA와 IgG가 처치전 증가한 것은 감염에 대한 방어기전이 작용하고 있는 것이라 할 수 있고 또한 감염이라는 자극도 이에 기여한다고 여겨진다. 타액 면역글로부린에서 우세한 IgA가 처치전에 비하여 처치후 첫째날 급격한 감소를 나타낸 것은 국소감염에서 일차면역방어로서 가장 먼저 반응을 나타낸다고 알려진 IgA가 처치에 따라서도 신속한 반응을 나타낸 결과로 인한 것으로 사료된다. 본 연구에서 IgA가 퇴원전날 정상인과 비교할 때 상당한 감소를 나타낸 것은 유의할 만한 일이다. 이에 대해 IgM은 처치전보다 퇴원전날 많은 증가는 아니지만 약간 증가한 것으로 보아 IgM과 IgA의 보상적인 기전이 존재하는 것으로 여겨지며 처치에 따른 감염의 해소로 자극성 타액의 분비가 급격히 감소한 것도 역할을 한 것으로 보여지나 이에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

감염환자에서 처치에 따라 IgG의 감소와 더불어 타액에서 다른 면역글로부린보다 감염의 심화정도에 직접적으로 관계하는 IgA의 감소는 처치에 따른 치료경과가 양호하게 진행되고 있다고 할 수 있으며 여러 면역반응검사중 손쉽게 할 수 있는 타액을 통한 면역글로부린이 감염환자에서는 의미있는 검사라 할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자는 구강악안면 영역의 감염의 처치에 따른 타액의 면역기능을 파악하기 위해 부산대학교병원 구강악안면외과에 입원한 감염환자 30명을 대상으로 처치로는 항생제 투여, 절개 및 배농을 실시하였으며 처치전날, 처치후 첫째날, 처치후 셋째날, 퇴원전날 전타액을 채취하여 면역글로부린 isotypes의 변화를 관찰하고 대조군인 정상인 전타액에서의 면역글로부린 isotypes과 비교, 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군으로 선택한 정상인의 구강내 타액에서 발견된 면역글로부린 isotypes은 IgG, IgA, IgM과 IgE였으며 이의 평균수치는

각각 8.23, 36.41, 4.38, 2.38이었다.

2. 구강악안면영역의 감염환자에서는 정상인에서보다 처치전 IgA, IgG의 수치가 크게 증가하였고 IgM, IgE에서는 유의한 변화 없었다.
3. 감염이 치유됨에 따라 특히 IgG와 IgA가 유의한 감소를 나타내었다.

그러므로 구강악안면 영역에 감염이 있을 경우 타액내에 면역글로부린의 변화를 관찰할 수 있었으며 특히 IgA, IgG에서 변화가 많음을 알 수 있었다. 또한 감염이 호전됨에 따라 그 수치가 낮아지는 것으로 보아 감염환자에서는 타액의 면역글로부린 변화에 대한 검사로써 치유의 정도를 평가할 수 있으리라 사료된다.

참고문헌

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL : Harrison's principle of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill companies, 1998, p1766.
2. Di Carlo, Carollo O, Tringali G : Salivary immunoglobulins in periodontal disease. Minerva Stomatol 20 : 262, 1971.
3. Brandtzaeg P : Salivary secretions from individuals with selectively excessive or defective synthesis of serum immunoglobulins. Clin Exp Immunol 8 : 69, 1971.
4. Chodirker WB, Tomasi TB : Gammaglobulins. Science 142 : 1080, 1963.
5. Demetriou N, Drikos G, Bambionitakis A : Relation between gingival fluid and mixed parotid salivary IgA. J Periodontal 2 : 64, 1978.
6. Di Carlo C, Tringali G : Salivary immunoglobulins in dental caries. Minerva Stomatol 23 : 262, 1974.
7. Guven O : A study on quantitative determination of salivary immunoglobulins. Immunology 15 : 68, 1977.
8. Lindstrom FD, Folke LE : Salivary IgA in periodontal disease. Acta Odontol Scand 31 : 31, 1973.
9. Tomasi TB : Secretory immunoglobulins. N Engl J Med 287 : 500, 1972.
10. Ganguly R, Waldman RH : Local immunity and local immune response. Prog Allergy 27 : 1-68, 1980.
11. Norhagen G, Engstrom PE, Hammarstrom L, Smith CIE, Nord CE : The microbial flora of saliva and faeces in individuals with selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Microb Ecol Health Dis 3 : 269-275, 1990.
12. McGhee JR, Michalek SM : Microbial aspects and local immunity. Annu Rev Microbiol 35 : 595-638, 1981.
13. McNabb PC, Tomasi TB : Host defence mechanisms at mucosal surfaces. Annu Rev Microbiol 35 : 477-496, 1981.
14. Burgio GR : Levels of secretory IgA and Natural Antibodies in Saliva. Pediatr Res 4 : 1111-1114, 1980.
15. Bienenstock J, Befus AD : Mucosal immunology. Immunology 41 : 249-270, 1980.
16. Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DM, Biewenga J, Spit BJ, Duijvestijn AM, van Breda Vriesman PJ, Sminia T : The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. Immunol 13 : 219-224, 1982.
17. Johansson G : Effect of long-term change from a mixed to a lacto-vegetarian diet on human saliva. Archs oral Biol 39 : 283, 1994.
18. Russel MW, Mestecky J : Induction of the mucosal immune response. Rev Infect Dis 10 : 440-446, 1988.
19. Czerkinsky CM, Russell MW, Lycke N, Lindblad M, Holmgren J : Oral administration of a streptococcus antigen coupled to cholera toxin B subunit evokes strong antibody response in salivary glands and extramucosal tissues. Infect Immun 57 : 1072-1077 1989.

20. Elson CO : Cholera toxin and its subunits as potential oral adjuvants. *Curr Topics Microbiol Immunol* 146 : 29-33, 1989.
21. Takahashi I, Okahashi N, Kanamoto T, Asakawa H, Koda T : Intranasal immunization of mice with recombinant protein antigen of serotype c *Streptococcus mutans* and cholera toxin B subunit. *Arch Ora Biol* 35 : 475-477, 1990.
22. Tamura SY, Ito Y, Asanuma H, Hirabayashi Y, Suzuki Y, Nagamine T, Aizawa C, Kurata T : Cross-protection against influenza virus infection afforded by trivalent inactivated vaccines inoculated intranasally with cholera toxin B subunit. *J Immunol* 149 : 981-988, 1992.
23. Wilson AD, Clarke CJ, Strokes CR : Whole cholera toxin and B subunit act synergistically as an adjuvant for the mucosal immune responses of mice to keyhole limpet haemocyanin. *Scand J Immunol* 31 : 443-451, 1990.
24. Katz J, Harmon CC, Bucker GP, Richardson GJ, Russell MW, Michalek SM : Protective salivary immunoglobulin a response against streptococcus mutans infection after intranasal immunization with *S. mutans* antigen I/II coupled to the B subunit of cholera toxin. *Infection and immunity* 5 : 1964-1971, 1993
25. Korsud FR, Brandtzaeg P : Quantitative immunohistochemistry of immunoglobulin and J-chain-produce cells in human parotid and submandibular salivary glands. *Immunology* 39 : 129-140, 1980.
26. Smith DJ : The oral cavity as an immunological entity. *Mosby-Year Book* : 524-532, 1992.
27. Tomasi TB : The immune system of secretions. *J Immunol* 23 : 78-83, 1982. 27. Alford RH : Effects of chronic bronchopulmonary disease and aging on human nasal secretion IgA concentrations. *J Immunol* 101 : 984-988, 1968.
28. Alford RH : Effects of chronic bronchopulmonary disease and aging on human nasal secretion IgA concentrations. *J Immunol* 101 : 984, 1968.
29. Berglund SE : Immunoglobulins in human saliva with specificity for oral bacteria. *J Periodontal* 42 : 546, 1971.
30. Brandtzaeg P : Human secretory immunoglobulins VII. Concentrations of parotid IgA and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus. *Arch Oral Biol* 16 : 1295-1310 1971.
31. Finkelstein MS, Tanner M, Freedman ML : Salivary and serum IgA levels in a geriatric outpatient populations. *J Clin Immunol* 4 : 85-91, 1984.