

아스피린 불내성 천식환자에서 포도상구균에 대한 혈청 특이 IgE 항체 측정

아주의대 알레르기-류마티스 내과

오정미 · 김승현 · 윤성호 · 김상하 · 서창희 · 남동호 · 박해심

Serum Specific IgE to Staphylococcal Superantigens in Sera of ASA-intolerant Asthma

Jung-Mi Oh, Seoung-Hyun Kim, Sung-Ho Yoon, Sang-Ha Kim, Chang-Hee Suh, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Objective: Several studies suggest that serum total IgE (tIgE) level tended to be higher in ASA-intolerant asthma (AIA) than in other types of non-atopic asthma, whether they are atopics or non-atopics. A pathogenic role of superantigens was suggested in inflammatory responses of upper respiratory allergy with increased IgE production. To investigate a role of staphylococcal superantigens in AIA, we measured serum specific IgE level to three staphylococcal superantigens (SEA, SEB, TSST-1) in the sera of ASA-tolerant asthma (AIA), ASA tolerant asthma (ATA) patients, and normal control (NC).

Method: Fifty-six AIA patients showing positive responses on L-ASA bronchoprovocation test, 40 ATA, and 30 non-atopic healthy controls were enrolled. Serum specific IgE to three staphylococcal superantigens were measured by CAP system (Pharmacia, Uppsala, Sweden).

Result: The prevalences of specific IgE to each superantigens were highest in AIA, followed by ATA and NC. Significant differences were noted in the prevalence of IgE to TSST-1 and SEB between AIA and NC ($P < 0.05$,

respectively). Serum total IgE levels were significantly higher in superantigen-positive AIA patients ($P < 0.05$, respectively). Furthermore, in non-atopic AIA patients, those with TSST-1 specific IgE had significantly higher total IgE levels ($P < 0.05$, respectively). There were no correlations between superantigen-specific IgE level and sex, atopy status or presence of urticaria. Significant correlations were found between specific IgE to SEB or TSST-1 and serum total IgE level ($r = 0.42, 0.30, P < 0.05$), and specific IgE to TSST-1 and PC20 methacholine ($r = -0.36, P < 0.05$). No significant correlations were found between superantigen-specific IgE and serum soluble CD30 level or cumulative dose of L-ASA inhaled.

Conclusion: Superantigen may contribute to increase in serum total IgE level, in particular, significant association with TSST-1 was noted in non-atopic AIA patients. Further studies will be needed to investigate how they contribute to AIA pathophysiology. (Korean J Asthma, Allergy Clin Immunol 2004;24:247-252)

Key words: Superantigen, Staphylococcus aureus, ASA intolerant asthma

서 론

아스피린 불내성 천식(Aspirin intolerant asthma, AIA)은 성인 천식의 10~20% 정도에서 나타나며, 아스피린과 다른 비스테로이드성 소염제(NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 투여 후 천식이 악화되며, 임상적으로는 여자에 흔하고 비염-부비동염 및 비용종을 흔히 동반한다.^{1,2)} 아스

피린 불내성 천식의 병인기전은 면역 기전보다 약리적 기작에 의해 천식 증상이 악화되는 것으로^{3,4)} 알려져 있으며, 류코트리엔의 합성 증가와 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂)의 생성 저하⁵⁾와 같은 아라키돈산 대사의 불균형이 주된 기전이지만⁶⁾ 아직 완벽하게 설명되고 있지 않다. 한편 초항원은 T세포 수용체에 항원 특이성과는 무관하게 결합하여 T세포를 활성화시키는 분자로, 식중독의 원인이 되는 포도상구균의 외독소 9종류(SEA, B, C, D, E, F, G, H, I)와 포도상구균 유래의 독소 쇼크증후군의 원인이 되는 TSST-1 (Toxic shock syndrome-1) 등이 있다.⁷⁾ T세포의 경우 모든 항원에 대하여 반응할 수 있지만 개개의 T세포는 한 종류의 항원만을 인식하는 수용체(TCR)를 발현하고 있어, 특정 항원을 인식한 후 반응할 수 있는 T세포는 전체의 일부분이다. 초항원은 일반적인 항원과는 달리 MHC class II 분자의 특정한

본 연구는 보건 의료기술진흥사업(03-PJ10-PJ13-GD01-0002)의 지원으로 이루어진 것임.

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주의대 알레르기-류마티스 내과, 우: 443-721

Tel: 031) 219-5196, Fax: 031) 219-5154

E-mail : hspark@ajou.ac.kr

접수: 2004년 5월 6일, 통과: 2004년 6월 14일

부위와 TCR β 사슬 V부(VB)의 항원 인식 부위 이외의 장소에서 결합할 수 있어,⁸⁾ 항원 특이성과는 무관하게 결합하여 T세포를 활성화시킬 수 있다.⁹⁾ 최근 아토피피부염 환자에서 포도상구균 초항원에 의한 면역 반응 증가가 알려진 이래,^{10,11)} 만성 기도 질환(만성 비염 및 비염)에서도 초항원의 역할에 대한 관심이 증가하고 있다.¹²⁾ 비염증 조직에서는 초항원에 대한 IgE 치의 증가와 다클론 IgE 항체의 생성 및 호산구 침윤 사이에 상관성이 보고된 바 있고,¹³⁾ 천식 환자에서 혈청내 초항원에 대한 IgE 항체와 천식 중증도와 상관성에 대해서도 보고되었다.¹⁴⁾ 한편 아스피린 불내성 천식은 아직 병인기전이 명확히 규명되어 있지 않고, 비아토피성 천식에서 많이 관찰되지만 이들의 혈청 IgE 치가 증가되어 있는 경우가 흔하다. 이에 저자들은 아스피린 불내성 천식 환자의 병인기전에서 초항원에 의한 면역 반응이 병인기전에 관여할 가능성을 판단하고 또한 혈청 총 IgE의 증가현상과의 관련성을 관찰하기 위해 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 아주대학교 알레르기-류마티스 내과 외래를 방문한 천식 환자에서 아스피린 불내성 천식 환자로 진단된 56명과 아스피린 내성 천식 환자로 진단된 40명, 비아토피 건강 정상인 30명을 대상으로 시행하였다. 이들 세 군간에 성별, 나이, 아토피 유무와 천식기간에는 유의한 차이는 없었다.

천식의 정의는 특징적인 임상 증상이 있으면서, 폐 기능 검사상 기도폐쇄 소견이 있고 기관지확장제 투여 후 FEV₁ 치가 15% 이상 증가하거나, 메타콜린 기관지유발시험상 PC₂₀치가 25 mg/ml 이하로 나타난 경우로 하였다. 아스피린 과민증 유무를 확인하기 위하여 lysin-ASA 기관지 유발시험을 시행하여 양성 반응을 나타낸 군을 아스피린 불내성 천식군(ASA intolerant asthma), 음성 반응을 나타낸 환자를 아스피린 내성 천식 환자군(ASA tolerant asthma)으로 정의하였다.

알레르기 피부단자시험은 국내에 흔한 55종의 흡입 알레르겐(Bencard, U.K.)으로 수행했으며, 아토피는 흔한 10종의 흡입 항원 중 하나 이상의 항원에 대한 팽진의 평균 직경이 3 mm 이상인 경우로 정의하였다. 내원 당시 혈청을 채취하여 -20°C에 냉동 상태로 보관했다가 동시에 실험하였다.

2. 연구 방법

1) 초항원에 대한 특이 IgE 항체와 총 IgE 항체 측정: 혈청내 세 가지 staphylococcal superantigens (초항원)인 enterotoxin A (SEA)와 enterotoxin B (SEB), 그리고 toxic shock syn-

drome (TSST-1)에 대한 특이 IgE 항체치는 CAP system (Pharmacia, Uppsala, Sweden)을 이용해 제조사가 제시한 방법대로, 양성 반응도 그 기준(0.35 kU/L 이상)에 의해 정하였다. 한편 동일한 대상군에서 혈청 IgE 항체는 방사성 동위원소법을 이용하여 측정하였다.

2) ELISA를 이용한 혈청내 수용성 CD30치 측정: 초항원에 대한 특이 IgE치와 Th2 면역 반응과의 관련성을 조사하기 위해 아스피린 과민성 환자의 혈청내 soluble CD30 치는 human sCD30 ELISA kit (Bender Med Systems, Vienna, Austria)를 사용하였으며, 제조사가 제시한 방법대로 수행하였다.

3. 통계분석

통계 분석은 SPSS version10.0 (Chicago, U.S.A.) 통계 프로그램을 이용하였다. 측정치는 평균 및 표준 오차로 나타내었으며, 두 군 간의 두드러기 및 부비동염 동반 유무와 나이, 각각의 초항원에 대한 특이 IgE치는 Mann-Whitney U test로 비교하였다. 염증 세포 표지자와 초항원에 대한 특이 IgE치와의 관계(Pearson's correlations)를 분석하였다. P 값이 0.05 또는 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상환자에서 혈청내 세 가지 초항원에 대한 특이 IgE 항체 측정 결과

초항원 SEA에 대한 특이 IgE 항체는 아스피린 불내성 천식 환자의 21.1%, 아스피린 내성 환자의 12.5%, 정상대조군의 10.3%에서 양성으로 유의한 차이가 없었다. SEB 초항원의 경우에는 각각 24.6%, 17.5%, 4.5%로 아스피린 불내성 천식과 내성 천식 간에는 유의한 차이가 없었지만, 정상대조군과 비교 시 아스피린 불내성 천식에서 유의하게 높았다($P=0.05$). TSST-1 초항원의 경우에는 각각 26.3%, 20%, 0%로 아스피린 불내성 천식과 정상 대조군 간에 유의한 차

Table 1. Prevalences of serum specific IgE to three staphylococcal superantigens in sera from ASA-intolerant asthma (AIA), ASA-tolerant asthma (ATA) and normal controls (NC)

Super-antigen	AIA (n=56)	ATA (n=40)	NC (n=30)	P value	
				AIA vs. ATA	AIA vs. NC
SEA	12 (21.1%)	5 (12.5%)	3 (10.3%)	0.42	0.37
SEB	14 (24.6%)	7 (17.5%)	1 (4.5%)	0.46	0.05*
TSST-1	15 (26.3%)	8 (20.0%)	0	0.63	0.002*

* $P \leq 0.05$, compared between AIA and NC.

이가 있었다($P=0.002$)(Table 1).

2. 아스피린 불내성 천식 환자에서 초항원에 대한 특이 IgE 항체 유무에 따른 임상적 특성

세가지 초항원에 대한 특이 IgE 항체 유무와 남녀비, 두드러기 동반 유무, 비-부비동염 동반 유무, 아토피 동반 유무와의 관련성을 관찰하였을 때, SEA형과 SEB 형에는 유의한 관련성이 없었다. TSST-1의 특이 IgE 항체 양성률은 남자에서 유의하게 높았고($P=0.024$), 비-부비동염의 동반률은 TSST-1의 특이 IgE항체 음성군에서 유의하게 높았다($P=0.03$). 그 외 아토피나 두드러기 동반 유무와는 관련성이 없었다(Table 2).

3. 아스피린 불내성 천식환자에서 세 가지 초항원에 대한 특이 IgE 항체 유무에 따른 검사 소견 및 상호관련성

초항원 특이 IgE 항체 유무에 따라서 환자 연령, 천식의 이환기간, Lysine-ASA 천식 유발시험상 흡입 후 FEV₁치의 감소 정도 및 양성 반응이 나타나기까지 흡입된 Lysine-ASA의 총용량, 기관지과민증의 정도(메타콜린 PC₂₀), 내원 당시 FEV₁ 기저치와의 관련성을 관찰하였을 때, 초항원 특이 IgE 항체치는 이 지표들과 관련성은 없었다($P>0.05$). 반면 세가지 초항원에 양성인 환자들에게서 혈청 총 IgE치는 각각 유의하게 증가되어 있었다(590.8 ± 619.4 IU/ml vs. 275.9 ± 294.2 IU/ml, $P<0.0001$; 657.6 ± 591.6 IU/ml vs. 233.1 ± 235.5 IU/ml, $P<0.0001$; 572.1 ± 538.4 IU/ml vs. 260.2 ± 305.6 IU/ml,

Table 2. Comparison of the clinical characteristics according to the presence of IgE to superantigens in ASA-intolerant asthma (AIA) patients

		SEA		P value	SEB		P value	TSST-1		P value
		Positive	Negative		Positive	Negative		Positive	Negative	
Sex	Male	4	18	NS	5	17	NS	9	13	0.024
	Female	8	26		9	25		6	28	
Urticaria	Presence	0	8	NS	1	7	NS	1	7	NS
	Absence	12	36		13	35		14	34	
Rhino-sinusitis	Presence	6	23	NS	4	25	0.06	4	25	0.03
	Absence	6	21		10	17		11	16	
Atopy	Presence	6	5	NS	8	13	NS	7	14	NS
	Absence	6	7		6	27		8	25	

NS = not significant.

Table 3. Comparison of clinical parameters according to the presence of IgE to superantigens in ASA-intolerant asthma (AIA) patients

	SEA		P value	SEB		P value	TSST-1		P value
	Positive	Negative		Positive	Negative		Positive	Negative	
Age	43.5±14.7	41.3±15.9	NS	42.7±13.4	40.3±15.6	NS	46.2±14.4	41.1±15.7	NS
Duration	4.9±3.3	6.1±5.9	NS	5.1±4.0	6.1±5.8	NS	539.7±486.5	185.2±246.2	NS
Total IgE (IU/ml)	590.8±619.4	275.9±294.2	<0.0001	657.6±591.6	233.1±235.5	<0.0001	572.1±538.4	260.2±305.6	<0.0001
%FEV ₁ fall	26.5±13.8	25.1±9.9	NS	21.0±4.4	26.9±11.9	NS	622.5±249.1	456.7±297.7	NS
Dose of L-ASA	500±306.2	483.5±295.6	NS	495.0±268.3	486.1±306.0	NS	0.56±0.45	1.83±2.18	NS
mPC20 level (mg/ml)	0.96±0.74	1.85±2.3	NS	0.77±0.61	1.91±2.2	NS	77.2±34.2	70.6±17.1	NS
Baseline FEV ₁	74.5±28.5	70.1±18.3	NS	83.1±22.3	69.8±19.4	NS	4.17±1.47	6.2±5.8	NS

All values were presented as means±SD.

Table 4. Correlation of specific IgE level to staphylococcal superantigens and clinical parameters in ASA-intolerant asthma (AIA) patients

	SEA		SEB		TSST-1	
	r	P	r	P	r	P
Total IgE (IU/ml)	0.14	0.56	0.42	0.001	0.30	0.02
SCD30 (U/ml)	-0.07	0.97	-0.003	0.98	-0.11	0.32
Age (yr)	-0.13	0.36	-0.13	0.37	-0.12	0.41
Symptom duration	-0.05	0.79	-0.14	0.94	0.06	0.76
Cumulative dose of L-ASA	0.05	0.82	-0.03	0.88	0.25	0.28
mPC20	-0.11	0.55	-0.36	0.05	-0.17	0.39

* $P \leq 0.05$.**Table 5.** Effect of specific IgE to staphylococcal superantigens on serum total IgE level in ASA-tolerant asthma (ATA) and ASA-intolerant asthma (AIA)

	Serum IgE (IU/ml)	Atopics	P value	Non-atopics	P value
SEA	Positive	802.1±227.4	NS	379.4±111.0	NS
	Negative	466.9±103.0		190.9±148.0	
SEB	Positive	855.4±188.1	NS	440.0±256.6	NS
	Negative	382.6±86.7		177.6±31.9	
TSST-1	Positive	705.1±204.8	NS	456.1±195.1	0.04
	Negative	491.0±112.0		151.4±26.3	

All values were presented as means±SE.

$P < 0.0001$). 또한 혈청 총 IgE치와 세 가지 초항원에 대한 특이 IgE치와의 상관 계수를 관찰한 결과, SEB, TSST-1에 대한 특이 IgE 항체치와 혈청 총 IgE치와는 유의한 상관관계가 관찰되었다($r=0.42$, $P < 0.001$; $r=0.30$, $P < 0.02$)(Table 3, 4).

4. 초항원에 대한 IgE 항체 유무와 혈청 총 IgE와의 관련성

아스피린 불내성 천식 환자군을 아토피와 비아토피군으로 나눈 후 세 가지 초항원 특이 IgE 항체 유무에 따라 혈청 총 IgE치를 비교한 결과 세 가지 초항원에 대해 IgE 항체가 양성일 경우 아토피군, 비아토피군 모두에서 혈청 총 IgE 항체치가 증가되는 경향을 보였으며, 비아토피성 천식 환자의 경우 TSST-1에 대한 IgE항체 양성군에서 총 IgE 항체치가 유의하게 증가되어 있었다(456.1 ± 191.5 IU/ml vs 151.4 ± 26.3 IU/ml, $P=0.04$)(Table 5).

고 찰

아스피린 불내성 천식 환자의 기도 점막의 병리 소견은 일반적인 천식에서 관찰되는 기도 염증 소견과 유사하며, 그 병인기전 중의 하나로 류코트리엔의 과잉 생산 및 아라키돈산 대사의 불균형이 주된 기전으로 보고되고 있으나 다른 기전도 관여하리라 추측하고 있다. 또한 임상적 특성 중의 하나로 만성 비염-부비동염 및 비염종이 흔히 동반되며,¹⁵⁾ 이러한 비염 조직 내에는 호산구, 림프구, 비만세포의 침윤, 특히 호산구의 침윤^{16,17)}이 중요 소견이다. 또한 아스피린 불내성 천식 환자에서 동반된 비염종의 면역화학조직 소견에서도 활성화된 호산구수가 아스피린 내성 천식에서 유래한 비염 조직에서보다 높고,¹⁸⁾ ECP 치는 유의하게 높았다.¹⁹⁾ 또한 비염조직내 초항원인 포도상구균 내독소에 대한 특이 IgE 항체가 검출되고, 초항원에 대한 특이 IgE 치와 ECP치와의 밀접한 상관성은 초항원에 대한 면역반응의 비염종내로의 호산구의 침윤에 관여할 가능성을 제시하였다.¹⁹⁻²¹⁾ 그러나 이는 아스피린 불내성의 유무에 관계없이 일

반적인 기작일 수 있고, 아스피린 불내성뿐만 아니라 내성 환자의 비용 조직에서도 이러한 초항원이 호산구의 활성화에 기여한다고 보고된 바 있다.²¹⁾

호흡기 알레르기의 병인기전에서 초항원과의 관련성에 대한 연구로, 만성 알레르기성 비염 환자에서 내독소는 혈청 ECP를 증가시키고, 알레르기 질환의 중증도를 반영할 수 있는 표식자로 제시되고 있다.²²⁾ 본 연구에서는 아스피린 과민성 천식 환자에서 초항원의 역할을 규명하기 위해 혈청내 포도상구균 내독소(staphylococcus enterotoxins, SEA, SEB and TSST-1)에 대한 특이 IgE치를 측정하였다. 아스피린 불내성 환자의 경우, TSST-1에 대한 특이 IgE 항체 유병률이 가장 높았고, 다음으로 SEB, SEA에 대한 특이 IgE 항체 순이었고, 그 유병률은 아스피린 내성 천식 환자와는 유의한 차이는 없었으나 SEB 및 TSST-1에 대한 IgE의 경우 정상대조군에 비해 유의하게 높았다. 아토피피부염에서 경우 초항원이 알레르기 염증 반응에 관여하여 증상 악화에 기여할 가능성이 제시되었으며,²³⁾ 실제 이들은 혈청 SEB에 대한 특이 IgG, IgM, IgE치가 유의한 증가를 보고하였다.²⁴⁾ 또한 초항원은 알레르겐으로의 직접적 역할도 하는데, 내독소에 대한 특이 IgE-항체 생성 유도를 통해, 아토피피부염의 피부 염증 반응을 촉진함으로써,²⁵⁾ 중증도에 영향을 미칠 수 있다.²⁶⁾ 이러한 소견은 아스피린 불내성 천식 환자에서 초항원이 알레르겐으로 작용하는 Th2 면역 반응을 유도하여 기도염증 반응이 기여할 가능성을 시사하지만, 본 연구에서는 아스피린 내성 천식 환자의 일부에서도 이 항체가 검출되어 있다. 따라서 이 가설은 아스피린 불내성 천식에 국한된 것이 아니라 천식 환자에 공통된 현상일 가능성이 있어, 많은 수의 다양한 표현형을 지닌 천식 환자를 대상으로 추후 연구가 필요하다. 한편 본 연구에서 아스피린 불내성 천식 환자에서 중증도와 관련 가능성을 조사한 결과, TSST-1의 특이 IgE치와 PC20 methacholine 치와 사이에 약하지만 의미있는 역 상관관계가 관찰되었다. 그러나 Th2 면역 반응의 혈청내 표지자인 수용성 CD30 치를 동시에 측정한 결과, 초항원에 대한 특이 IgE 치와 수용성 CD30치 사이에는 관련성을 발견할 수 없었다. 이는 초항원에 의한 면역 반응이 기도과민증 및 기도 염증 반응에 관여할 가능성이 있지만, 기전을 구체적으로 설명하기 위해서는 보완적인 연구가 필요하다.

아스피린 과민성 천식 환자에서 부비동염이나 비염의 동반은 매우 흔하며,^{27,28)} 만성 비염, 부비동염의 발생에 초항원의 역할이 보고되어 있어, 본 연구에서도 부비동염 및 비염 동반 유무에 따른 연관성을 분석했으나 나이와 두드러기, 아토피 유무와는 관련성이 없었고, 오히려 부비동염 동반시에 초항원에 대한 IgE 항체가 음성인 군이 많아 그

역할이 확실치 않았다.

일반적으로 아스피린 불내성 천식은 내인성(비아토피성) 천식에서 더 흔히 발생되나 1/3의 환자에서 피부반응시험 및 특이 IgE 항체 측정을 통하여 아토피의 존재가 확인되고, 이 환자들은 비아토피성 환자들보다 비염이 일찍 시작하나 아스피린 불내성이 나타나는 시기는 비슷하다고 알려져 있다.⁸⁾ 또한 아토피 유무와 아스피린 불내성과는 관련성이 적고²⁹⁾ 오히려 알레르기비염이 있거나 혈청 총 IgE가 높은 환자에서 아스피린 과민성의 빈도가 높다는 최근 연구 결과도 있다.^{30,31)} 한편 본 연구에서 흥미로운 사실은 아토피 유무와 세가지 초항원에 대한 특이 IgE 항체 유무와는 상관관계가 없었지만, 아스피린 불내성 환자 중 세가지 초항원에 특이 IgE항체가 양성인 환자 군에서 총 IgE 치가 유의하게 높았다. 또한 대상 환자를 아토피군과 비아토피군으로 나눈 후 초항원에 대한 특이 IgE 항체 유무에 따라서 혈청 총 IgE 항체치를 비교한 결과, TSST-1에 대한 IgE 양성군에서 비아토피성 환자임에도 불구하고 총 IgE 항체가 유의하게 증가되어 있었다. 이는 아토피 유무와 무관하게 아스피린 불내성 천식에서 관찰되는 혈청 총 IgE치의 증가 현상에 초항원에 의한 IgE 반응이 관여함을 시사하며, 추후 이러한 IgE 증가 기전에 대해서는 보완연구가 필요하다.

이상의 결과로 아스피린 불내성 천식 환자의 혈청에서 세가지 초항원에 대한 특이 IgE 항체가 검출되었으며, 이는 혈청 총 IgE치의 증가에 관여할 것으로 생각하며, 아스피린 불내성 천식 병인기전에서의 역할을 정립하기 위해서는 추후 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studied and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975-83.
- 2) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma; Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:5-13.
- 3) Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:34-6.
- 4) Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenk G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:219-25.
- 5) Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotriene with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E₂ on this release from peripheral blood leukocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31: 1615-22.
- 6) Higashi N, Tangiguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and

- urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1484-90.
- 7) Hong-Geller E, Gupta G. Therapeutic approaches to superantigen-based diseases: a review. *Journal of molecular recognition* 2003;16:91-101.
 - 8) Cockerill FR 3rd, MacDonald KL, Thompson RL, Roberson F, Kohner PC, Besser-Wiek J, et al. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. *J Am Med Assoc* 1997;277:38-43.
 - 9) Mahana W, al-Daccak R, Leveille C, Valet JP, Hebert J, Ouellette M, et al. A natural mutation of the amino acid residue at position 60 destroys staphylococcal enterotoxin A murine T-cell mitogenicity. *Infect Immun* 1995;63:2826-32.
 - 10) Nissen D, Pedersen LJ, Skov PS, Vejlsgaard GL, Poulsen LK, Jarlov JO, et al. IgG-binding components of staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:403-8.
 - 11) Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:814-9.
 - 12) Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* superantigens and airway disease. *Curr Allergy Asthma Reports* 2002;2:252-8.
 - 13) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
 - 14) Bachert C, Gevaert P, Howarth PH, Holtappels G, Von Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to the severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1131-2.
 - 15) Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-intolerant rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reaction to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:574-9.
 - 16) Hamilos DL. Nasal polyps as immunoreactive tissue. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:293-6.
 - 17) Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Lymphocytes and non-lymphoid cells in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:470-5.
 - 18) Park HS, Nahm DH, Park K, Suh KS, Yim HE. Immunohistochemical characterization of cellular infiltrate in nasal polyp from aspirin-sensitive asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:219-24.
 - 19) Suh YJ, Yoon SH, Sampson AT, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific IgE for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 (in press).
 - 20) Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Prtasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: Studies on the Relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):255-60.
 - 21) Rossi RE, Monasterolo G. Prevalence of Serum IgE Antibodies to the *Staphylococcus Aureus* Enterotoxins (SEA, SEB, SEC, SED, TSST-1) in Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:261-6.
 - 22) Sohn MH, Kim CH, Kim WK, Jang GC, Kim KE. Effect of staphylococcal enterotoxin B on specific antibody production in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:67-71.
 - 23) Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
 - 24) Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976;6:177-81.
 - 25) Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin. Azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.
 - 26) Hae Sim Park, Yo Han Cho, Sun Sin Kim, Hee Yeon Kim, Dong Ho Nahm, Chang Hee Suh, et al. Pervallence of sensitivity to aspirin (ASA) and food additives in subjects diagnosed as having intrinsic asthma. *J Asthma Allergy Immunol* 1998;18:662-71.
 - 27) Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996;51:16-23.
 - 28) Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary sidease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.