

아토피피부염의 병인기전 : 초항원과 알레르기 질환

가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 피부과

조상현 · Donald Y.M. Leung*

요 약

아토피피부염이나 건선과 같은 만성 피부 질환의 병리 기전상 면역학적인 기전이 관여한다는 것은 잘 알려져 있지만, 실제로 어떠한 요인에 의해 면역학적인 반응이 자극되어 피부 질환이 시작되는가에 대하여는 아직까지도 이해가 부족한 실정이다. 포도상구균 (*Staphylococcus aureus*)과 연쇄구균 (*Streptococcus*)의 집락과 감염이 아토피피부염과 건선을 악화시키는데 기여한다는 보고가 많이 있어 왔다. 최근의 보고에 의하면 세균독소(bacterial toxin)가 초항원(superantigen)으로 작용하여 주로 활성화된 T 세포와 단핵 세포에 의한 면역 반응을 일으키며, 이러한 기전에 의하여 포도상구균과 연쇄상구균이 염증성 피부 질환의 병리기전에 관여하는 것으로 알려지고 있다. 본문에서는 세균의 전신적 또는 국소적 감염이 있는 후 초항원이 피부에서 면역 반응을 일으키는 다양한 기전에 대하여 알아보고, 이러한 병리 기전을 바탕으로 만성 염증성 피부 질환의 치료에 있어서 새로운 접근을 모색하고자 한다.

서 론

감염은 염증성 피부 질환의 공통적인 유발 인자로 알려져 왔으나, 미생물들이 이러한 질환들을 자극하는 정확한 기전에 대하여는 잘 알려져 있지 않다. 최근에 많은 연구를 통하여 세균과 바이러스가 T 세포 및 보조적인 염증 세포들에 의한 면역학적 반응을 유발하는 과정에서 초항원이 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있다¹⁾. 따

라서, 면역의 결핍, 자가 면역 및 염증성 면역 반응이 관여하는 다양한 질환들에 있어서, 이러한 초항원의 역할에 대한 관심이 고조되고 있다²⁾. 본문에서는 최근까지 보고된 초항원에 대한 병리생물학적인 고찰과 함께 피부의 염증성 반응을 동반하는 전신적 혹은 국소적인 질환들의 병리 기전에서 초항원의 역할에 대해 고찰하고자 한다. 하지만 현재까지 이루어진 초항원에 대한 연구는 대부분이 포도상구균과 연쇄구균에 관한 것이므로, 저자들은 포도상구균과 연쇄구균에서 분비되는 초항원과 인체의 질환에 대한 것으로 범위를 한정시키고자 한다³⁾. 이 분야에 대한 이해는 현재까지도 대증요법에 치료가 제한되어 있는 많은 질환들의 예방과 치료에 새로운 방향을 제시할 수 있다는 점에서 매우 중요할 것으로 사료된다.

초항원의 병리생물학

(Pathobiology of Superantigen)

세균의 초항원은 질병의 병인에 관여하는 과정에서 몇 가지 특징을 갖는다^{1,2)}. 첫번째로 초항원은 항원-항체 반응을 일으키지 않고 직접적으로 대식세포나 수지상 세포와 같이 본질적으로 HLA-DR을 표현하는 항원전달세포 (antigen presenting cell, APC) 뿐만 아니라 사이토카인(cytokine)에 의해 HLA-DR이 유도되는 비 항원전달세포인 각질형성세포 등에도 결합한다. 이러한 사실은, 이들 HLA-DR(+) 세포 및 이로 인해 자극된 T 세포로부터 국소적 혹은 전신적으로 분비되는 사이토카인과 매개물

통신저자 : 가톨릭의대 피부과 조상현

인천광역시 부평구 부평동 665 (☎ 403-720)

e-mail : drchosh@hotmail.com

질이 질병의 병리 기전에서 주된 역할을 하기 때문에, 병인에 있어서 매우 중요한 의미를 갖는다. 또한 초항원에 의한 T 세포의 자극은, T 세포를 피부로 모이게 하는데 관여하는 피부 회기 수용체(skin homing receptor)인 cutaneous lymphoid antigen (CLA)을 조절함으로써 T 세포의 피부 회기를 촉진시킨다. 대부분의 피부 T 세포는 기억 T 세포의 표현형을 나타내며, CLA와 integrin에 대한 단클론성 항체에 대해 양성 반응을 나타낸다. CLA는 초회 항원 작용을 받은 (primed) T 세포의 피부 회기와 관련이 있는 항원으로 말초혈액 중 기억 세포 표현형 T 세포의 20-30%가 이를 가지고 있다. Picker 등은 50% 이상의 정상 표피 T 세포와 만성 피부염 때 진피로 침윤되는 대부분의 T 세포가 CLA를 가지고 있으나 피부이외의 장기의 염증부위에서는 매우 드물게 나타난다고 보고하였다⁴³⁾. 또한 Leung 등은 말초혈액단핵세포 (PBMC)를 포도상구균 장 독소 (staphylococcal enterotoxin, SE) B, 독성 속 증후군 독소 (toxic shock syndrome toxin, TSST) X1, 그리고 연쇄구균 발열성 외 독소 (streptococcal pyrogenic exotoxin, SPE) A 및 C 로 자극하여 CLA를 표현하는 T 세포의 아 세포(T cell blast)를 현저히 증가시킬 수 있음을 관찰하였다⁴⁵⁾. 그러나 점막 유착 분자인 $\alpha E \beta 7$ -integrin을 표현하는 T 세포군에서는 그러한 현상이 관찰되지 않았으며, 이러한 증가는 대조군으로 식물성 적혈구 응집소 (phytohemagglutinin) 나 항 CD3 항체 (anti-CD3 antibody)로 자극한 경우에 비하여 유의한 정도로 증가하였다. 그리고 초항원에 의한 CLA 발현의 유도는 IL-12에 의존하는 양상으로 나타난다⁴⁴⁾. 이러한 독특한 특성을 가진 초항원은 세균의 초항원에 의해 유발되는 임상 증후군에서의 피부 발진 발생에 크게 기여하게 된다.

두 번째로, 초항원은 B 세포를 활성화시킴으로써 염증 반응이나 자가면역 반응에 영향을 미

칠 수 있다. 초항원은 B 세포의 주 조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) class II 분자와 T 세포의 T 세포 수용체 (T cell receptor, TCR)간을 연결시킴으로써 IgE나 자가항체의 생산을 자극하게 된다⁶⁻⁸⁾. 이러한 형태의 B 세포 자극은 항원-항체 반응에 의한 것이 아니고, 자가항원이나 알레르기 항원에 의해 자극되어 B 세포 주위에 분비된 사이토카인에 의한 것으로 생각된다. 중요한 것은 병소 부위에 존재하는 초항원의 농도에 의해 면역글로불린 (immunoglobulin) 생산의 자극이나 억제 결정된다는 점이다. 즉, 초항원이 피코그램 (picogram)이나 펨토그램 (femtogram)의 농도에서는 다클론성 B 세포 (polyclonal B cell)의 활성을 유도하지만, 반면에 포도상구균 초항원이 나노그램 (nanogram) 이상의 농도에서는 Fas 의 발현과 B 세포의 아포토시스 (apoptosis)를 유도하여 B 세포의 활성을 억제한다는 점이다⁹⁾.

세 번째로, 초항원이 T 세포를 자극하여 특정한 TCR V β 부위를 표현하는 림프구의 활성화와 확산을 일으킨다는 점이다. 그러한 T 세포들 중에는 자가항원을 갖는 표적 조직(target tissue)으로 이동하여 세포독성반응(cytotoxic mechanisms)이나 사이토카인 분비에 의해 파괴를 일으키는 자가 반응성 T 세포 (auto-reactive T cells)도 포함되어 있다. 모든 세균의 초항원이 T 세포를 자극하지만, 그들 각각은 여러가지 T 세포군들 중 각각 다른 범주의 세포군을 확산시킨다(Table 1). 따라서 각각의 초항원이, 다양한 특성을 갖는 자가반응성 T 세포군을 확산시키는 능력에는 차이가 있게 된다. 또한, 어떤 특정한 환경 하에서는, 초항원에 의한 T 세포의 확산이 있는 후에 자극된 T 세포의 무반응(anergy)이나 제거가 이어지는 경우도 있다¹⁰⁾.

초항원에 의해 자극된 T 세포의 운명은 세포의 발달 단계나 자극의 시점과 같은 여러가지 요인에 의해 결정된다. 특정한 초항원이나 부

자극성 신호 (co-stimulatory signal)의 전달에 필요한 TCR은 초항원 전달 세포 (superantigen presenting cell)에 의해 제공된다. 최근의 보고에 의하면 초항원에 의해 매개되는 T 세포의 활성화는 MHC class II+ 항원전달세포가 없이도 일어날 수 있다고 보고되고 있다. 이러한 관점에서 CD28 교차 결합이 초항원에 의해 전달되는 신호와 함께 작용하여 항원전달세포가 없는 경우에도 T 세포의 증식을 유도한다^{11,12)}. 더욱이 특정한 환경 하에서는 class II MHC (-) 종양세포를 항원전달세포로 이용하였을 때도 T 세포의 활성화가 일어날 수 있다. Haffner 등은 class II MHC (-) 인체 표피 세포를 항원전달세포로 사용했을 때도 초항원에 의해 매개되는 T 세포반응이 일어나는 것을 관찰할 수 있었고, 그들의 실험에서 악성 편평상피세포 암세포에 있는 MHC class I 분자가 T 세포 증식의 자극을 위한 SEB의 ligand로서 작용하였다는 것을 증명하였다¹³⁾. 흥미로운 점은 정상 각질형성세포는 SEB에 대한 항원전달 기능이 별로 없다는 것이고, 정상각질형성세포와 편평상피세포 암세포 간의 이러한 SEB에 대한 항원전달 능력의 차이는, 종양세포에는 있지만

정상 각질형성세포에는 없는 ICAM-1이나 B7과 같은 부 자극 신호의 발현과 연관이 있을 것으로 생각된다. 이러한 점으로 인해 종양세포는 T 세포를 자극할 수 있지만, 정상 각질형성세포는 T 세포를 자극할 수 없는 것으로 생각된다.

포도상구균 독소가 T 세포에 전달되는 기전에서 class II MHC 분자의 역할에 대한 연구를 위해, Avery 등은 MHC class I과 class II가 결합된 쥐에서 초항원이 T 세포를 자극하는 실험을 시행하였다¹⁴⁾. 그들은 SEA와 SEB에 의한 T 세포의 자극은 MHC class II 의존성으로 일어나지만, SEC와 SEE는 MHC에 의존하지 않는 강한 T 세포 반응을 통하여 T 세포를 자극하는 것을 발견하였다. 이러한 반응에서의 특정 T 세포는 전형적인 class II가 연관된 초항원에 반응하는 전형적인 T 세포와 유사하며, 적어도 동일한 V β 구조를 갖고있는 T 세포군이 SEC와 SEE에 의해 선택적으로 확산된다. 그러나 이때의 반응에서는, 쥐에서 SEB 자극 후 초기의 확산기에 이어지는 클론의 결손이 일어나지 않는다는 점에서 MHC class II 의존성 반응과는 차이가 있다. 또한 MHC class II가 결합된 세포에서 T 세포가 증식하는 반응을 유

Table 1. Human TCR V β specificities activated by bacterial superantigens

Exotoxin	TCR V β specificity
Staphylococcal enterotoxin (SE) A	
SEB	1.1, 5, 6, 7.3-7.4, 9.1
SEC1	3, 12, 14, 15, 17, 20
SED	3, 6.4, 6.9, 12, 15
SEE	5, 12
Exfoliative toxin	5.1, 6, 8, 12
Toxic shock syndrome toxin (TSST)-1	2
Streptococcal pyrogenic exotoxin (SPE) A	2
SPEB	8, 12, 14, 15
SPEC	2, 8
Streptococcal superantigen	1, 2, 5.1, 10
	1, 3, 15

도하는 데는 10배 정도의 SEC나 SEE를 필요로 한다. 이러한 사실은 non-class II 분자에 의해 전달되는 독소에 결합하는 감소된 TCR에 의해서는 apoptosis 반응에 필요한 신호가 전달되지 않는다는 점을 시사한다. 이상과 같은 사실을 종합해 볼 때, 실험에서 얻어진 결론은, 포도상구균의 초항원은 MHC 의존성 및 MHC 비의존성 T 세포 활성화 반응을 일으키며 각각은 서로 다른 면역 반응을 유도한다는 점을 알 수 있고, 이러한 기능상의 이질성으로 인해 임상적으로 다양하고 광범위한 현상이 나타날 것이다. 그러나 초항원에 의해 야기되는 인체의 질환에서의 생물학적인 기전을 밝히기 위해서는 더 많은 연구가 요구된다.

전신 질환에서의 초항원의 역할 (Role of superantigen in systemic diseases)

세균 독소가 초항원이 될 수는 있지만, 세균 독소는 초항원과 다른 생물학적 특성을 갖는다는 점을 주지하여야 한다. 예를 들면, 포도상구균 열상 피부 증후군(staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS)을 일으키는 표피 박탈성 독소(exfoliative toxin)는 표피 과립층의 각질형성세포의 연결소체(desmosome) 사이를 분할시켜 박리가 일어난다¹⁵⁾. 독소가 비초항원적인 기전에 의해 작용하는 또 다른 예로는 식중독에서 구토나 설사를 일으키는 것을 들 수 있다. 이러한 경우에는, SEB의 카르복실 메틸화(carboxymethylation)에 의해 SEB의 장독성을 일으키는 부위가 T 세포 자극을 담당하는 부위로부터 분리되어 일어난다¹⁶⁾. 따라서 어떤 특정한 질환이 초항원에 의해 매개되는 면역학적 기전에 의해 발생된다고 하기 위해서는 다음과 같은 기준에 적합해야 할 것이다.

1. 질환이 T 세포 및 대식세포/단핵세포와 연관이 있어야 한다.
2. $V\beta$ -specific T 세포의 활성화와 질병의

악화가 일치해야 한다.

3. 적절한 $V\beta$ -specific T 세포를 자극할 수 있는 초항원을 생산하는 세균이 검출되어야 한다.
4. 실험 동물이나 인체에서 초항원에의 노출이 질병을 일으킬 수 있어야 한다.
5. 원인이 되는 초항원을 중화시키거나 제거함으로써 질병의 치료에 도움이 되어야 한다.

면역학적 기전이 관계되는 인체의 질환들에서 초항원의 역할에 대한 집중적인 연구가 이루어지고 있다. 하지만 임상적으로 초항원이 질병의 원인이나 경과에 미치는 영향을 밝히는 연구는 매우 복잡하고 어렵기 때문에 아직까지는 제한적인 부분에 대해서만 이루어지고 있다. 월경형 독성 속 증후군(Toxic shock syndrome, TSS)은 초항원에 의해 유발되는 위의 기준을 충족시키는 가장 좋은 예이다. 즉, 독성 속 증후군에서는 대식세포와 T 세포의 현저한 자극이 있고, 혈행 $V\beta 2+$ T 세포의 선택적인 증식이 관찰되며, TSST-1을 생산하는 포도상구균 감염증이 있다. 또한 TSST-1을 토끼에 주사하여 치명적인 속 반응을 일으킬 수 있다는 점 등은 TSS의 병인으로서 TSST가 작용할 것이라는 점을 강력히 시사한다¹⁷⁾.

초 흡수형 탐폰의 판매를 제한한 후로 월경형 독성 속 증후군의 발생이 현저히 줄어들었다고 보고되었다. 그러나 피부 감염, 농양, 골수염, 근막염, 선염, 분만 또는 유산 후, 화상 후의 포도상구균 감염, 코 수술 후 비탐폰 사용 등과 같은 여러 경우의 포도상구균 감염증과 관련된 비월경형 독성 속 증후군이 발생하고 있다. TSST-1이 비월경형 독성 속 증후군의 약 반 정도를 일으키며, 나머지는 SEB와 적은 수의 SEC에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다. 따라서 몇 가지의 포도상구균 독소가 독성 속 증후군을 일으킬 수 있으며¹⁸⁾, 유사한 기전으로 연쇄구균 발열성 외 독소(streptococcal pyrogenic ex-

otoxin, SPE) A 및 C, 유사분열 촉진 인자 (mitogenic factor) 및 연쇄구균 초항원 등과 같은 몇 가지의 연쇄구균성 초항원에 의해 연쇄상구균성 독성 속 증후군이 일어날 수 있다¹⁹⁾.

독성 속 증후군 외에도 초항원이 관여할 것으로 생각되는 몇 가지 다른 전신 질환들이 밝혀지고 있다^{1,2)}. 그 중 가와사키 병은 TSS에서와 유사한 임상증상을 동반하면서 여러 장기의 혈관염을 일으키는 질환으로, 발열과 피부의 홍반성 낙설과 같은 피부 증상을 나타내며, 이는 성홍열에서 보이는 바와 같은 독소에 의해 매개되는 질환임을 시사한다²⁰⁾. 최근의 연구에 의하면 가와사키 병 환자의 말초혈액단핵세포에서, 동일 연령의 정상인 및 다른 발열성 질환 환자의 대조군에 비해, $V\beta 2+$ T 세포의 현저한 증가와 $V\beta 8.1+$ T 세포의 약간의 증가를 관찰할 수 있다고 보고되었다²¹⁻²³⁾. 그리고 가와사키 병의 회복기에서는 $V\beta 2+$ 및 $V\beta 8.1+$ T 세포의 분포가 정상 범위로 환원되었다. 또한, 조직학적으로는 급성기의 가와사키 병에서 $V\beta 2+$ T 세포의 국소 침윤을 증명하는 두 가지의 연구가 발표되었는데, 첫번째는 Leung 등이 가와사키 병에 걸린 후 3 주만에 사망한 환자의 심근과 관상동맥류에서 $V\beta 2+$ T 세포의 선택적인 증가를 관찰한 것이며²⁴⁾, 두 번째는 Yama-shiro 등이 가와사키 병 환자의 소장 점막에서는 $V\beta 2+$ T 세포의 선택적인 증가를 관찰한 것으로 대조군에서는 그러한 현상을 볼 수 없었다²⁵⁾.

가와사키 병에서 면역학적 반응에 관련되는 세균 독소를 증명하기 위해서, Leung 등은 16명의 가와사키 병 환자와 15명의 대조군의 피부(서혜부와 액와부)와 점막(직장과 인후두)에서 균 배양을 실시하였다²⁶⁾. 검출된 모든 A 군 β 용혈성 연쇄 구균과 coagulase 양성 포도상구균을 대상으로 독소의 생산 여부를 맹검법으로 시행하였는데, 가와사키 병 환자에서는 16명중 13명에서 초항원을 생산하는 세균이 검출되었

으며, 반면에 대조군에서는 15명중 단지 1명에서만 검출되었다 ($p<0.0001$). 가와사키 병 환자에서 독소를 생산하는 13건의 세균 중 11건이 TSST를 생산하는 포도상구균이었으며, 2건이 발열성 외 독소 B와 C를 생산하는 연쇄구균이었다. 그들은 최근에 이와 같은 연구를 4명의 관상동맥 합병증이 발생한 환자에서 시행하였는데, 4명중 3명에서 TSST-1을 생산하는 포도상구균이 검출되었으며, 나머지 한명에서 표피 박탈성 독소를 생산하는 포도상구균이 검출되었다²⁷⁾. 중요한 것은 이들 독소들은 $V\beta 2$ T 세포 군을 자극하는 성질이 있다는 점이다.

이러한 연구들은 급성기의 가와사키 병과 관련된 면역 반응의 활성이 포도상구균이나 일부 연쇄구균에 의해 일어나며, 이들은 점막에 부착하여 초항원적 성질을 갖는 독소를 생산한다는 것을 시사한다. 또한 가와사키 병과 관련된 서로 다른 독소들이 모두 $V\beta 2+$ T 세포의 강력한 자극물질이라는 점은 이러한 $V\beta 2+$ T 세포가 질병의 병리기전에 있어서 매우 중요한 역할을 할 것이라는 점을 시사한다. 초항원을 생산하는 포도상구균과 연쇄구균이 직장과 인후두 점막에서 가장 흔히 검출되었다는 점과, 급성기의 가와사키 병에서 $V\beta 2+$ T 세포군의 선택적인 증가가 관찰되었다는 사실에 근거하여 Leung 등은 위장관이 급성기의 가와사키 병을 일으키는 초항원을 생산하는 세균이 일차적으로 침입하는 경로라고 주장하였다^{25,26)}. 중요한 점은 TSS에서와 마찬가지로 급성기의 가와사키 병에서도 $V\beta 2+$ T 세포군의 선택적인 증식을 일으키는 몇 가지 초항원이 존재한다는 것이다. 하지만 모든 급성기의 가와사키 병 환자에서 선택적인 $V\beta 2+$ T 세포의 증식이나 초항원을 생산하는 세균이 검출되는 것은 아니기 때문에 다른 원인 요소들도 이 질환을 일으킬 수 있을 것이다²⁸⁾. 따라서 가와사키 병에서 초항원을 생산하지 못하는 세균이 관상동맥 합병증을 일으킬 수 있는지를 알아보는 것이 매우 중요한 쟁점이 될 것

으로 생각한다.

초항원에 의해 발생하는 피부 질환 (Skin diseases triggered by superantigen)

건선, 아토피피부염, 지루성피부염 및 화폐상 습진 등의 많은 염증성 피부 질환들이 세균 감염에 의해 악화되며 항생제 치료에 대해 좋은 반응을 보인다²⁹⁾. 최근의 연구에 의하면 그 중에서도 특히 아토피피부염과 건선은 초항원이 병리 기전에 깊이 관여하는 두 가지 흔한 대표적인 피부 질환이다. 앞으로 다른 염증성 피부 질환에서도 초항원의 역할에 대한 심도 있는 연구가 이루어져야 할 것이며, 아마도 초항원에 의해 유발되는 피부 질환의 범위는 점차 늘어날 것으로 예상된다.

아토피피부염 (Atopic Dermatitis)

아토피피부염은 소양감이 있는 만성 염증성 피부질환으로 천식이나 알레르기성 비염을 동반하는 경우가 많으며, 단핵세포와 림프구의 국소 침윤과 비만세포의 탈 과립과 즉시형 및 세포 매개성 면역반응이 관여하는 복잡한 면역학적 기전을 특징으로 한다³⁰⁾. 아토피피부염 환자의 약 80%에서 혈청 IgE가 증가되어 있으며, 이는 질병의 정도와 상관관계가 있다고 알려져 있다. 임상적으로 많은 수의 환자에서 음식물이나 호흡기 알레르겐에 대한 IgE가 증명되었으며, 이중 맹검법으로 시행한 음식물 투여로 피부 반응을 유도할 수 있었다³¹⁾. 주시할 점은 우유에 대한 피부 알레르기 증상을 가진 환자에서 우유에 노출된 후에 비정상적으로 증가된 CLA 피부 회귀수용체(skin homing receptor)의 발현을 볼 수 있었으며, 환자의 증상과 관계가 없는 알레르겐에 의해서는 그러한 현상이 관찰되지 않았다는 점이다³²⁾. 진드기에 특이한 IgE가 나타난 아토피피부염 환자의 말초혈액 및 피부에서 진드기에 특이한 Th2 림프구를 배양할 수 있었다^{33,34)}. 아토피피부염 환자의 급성기의 피부 병

변에 침윤된 T 세포에서는 Th2 면역반응에서 보이는 사이토카인 mRNA의 양상을 볼 수 있었다. 즉, IL-4와 IL-5는 증가되어 있었고, IFN- γ 는 발현되지 않았다³⁵⁾. 그러나 최근에 시행된 연구의 보고에 의하면 아토피피부염 환자에서 집먼지진드기 항원으로 첩포 검사를 시행한 반응에서 이상성 (biphasic)의 사이토카인 mRNA의 양상을 보이는데, 24시간에는 IL-2와 IL-4 mRNA의 발현이 증가되고, 48시간에는 IFN- γ mRNA의 발현이 증가되어 있다는 것이다^{36,37)}. 아토피피부염의 만성기의 피부 병변은 IFN- γ 발현의 증가와 연관이 있다. 이러한 결과는 증가된 IL-12 유전자 발현에 의해서도 뒷받침이 된다³⁸⁾. 또한 만성 아토피피부염의 피부 병변에서는 침윤된 염증세포들 중에서 대식세포와 단핵세포가 주를 이루는데, 이러한 세포들은 GM-CSF와 IL-10 mRNA의 발현을 증가시킨다고 알려져 있다^{39,40)}. 증가된 GM-CSF의 발현은 호산구와 단핵세포의 생존을 연장시키는데 기여하며, IL-10은 IFN- γ 의 생산을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 이들 두 가지 사이토카인의 증가는 만성 아토피피부염에서 Th2 반응에 관여하는 사이토카인을 유지시키는데 기여한다. 최근의 연구에 의하면 초항원이 GM-CSF 생산을 유도함으로써, 아토피피부염 환자에서 단핵세포의 아포토시스를 감소시킬 수 있을 것으로 보고되었다⁴¹⁾.

아토피피부염에서 음식물과 호흡기 알레르겐 중 어느 것이 더 중요한 역할을 하는지에 대해서는 많은 논란이 되어왔으며, 단지 일부의 아토피피부염 환자만이 이들에 의해 유발된다는 주장도 있다⁴²⁾. 그러나 포도상구균이 아토피피부염을 악화시킨다는 사실은 많은 연구자들에 의해 보고되고 있다. Leyden 등은 아토피피부염 환자 피부병변의 90% 이상에서 포도상구균을 검출할 수 있는 것으로 보고하였으며⁴³⁾, 최근에 조 등은 아토피피부염 환자의 피부에 포도상구균이 결합하는데는 표피의 fibronectin과 fibri-

nogen이 관여할 것이라고 보고하였다^{44,45)}. 임상적으로도 부신피질호르몬제와 함께 항생제를 투여한 환자에서 부신피질호르몬제만을 투여한 환자보다 현저한 증세의 호전을 보이는 것이 보고되었다⁴⁶⁾.

포도상구균에 의해 아토피피부염이 악화되는 기전을 연구하기 위해, Leung 등은 아토피피부염 환자의 피부에서 배양된 포도상구균에 의해 생산되는 독소에 대해 조사하였다⁴⁷⁾. 아토피피부염 환자의 반수 이상에서 주로 초항원적인 독소인 SEA, SEB 및 TSST-1을 생산하는 포도상구균이 검출되었다. 또한 Strange 등은 이러한 가설을 입증하기 위하여 SEB를 정상인의 피부와 아토피피부염 환자의 병변이 없는 정상으로 보이는 피부에 도포하여, 아토피피부염 환자의 병변이 없는 정상으로 보이는 피부에서 현저한 홍반과 경결성 피부 병변이 나타나는 것을 관찰하였다고 보고하였다⁴⁸⁾. 실험에 참여한 6명의 아토피피부염 환자중 3명은 SEB patch가 부착되었던 팔꿈치의 굴곡부에서 피부 병변이 악화되었다고 호소하였다. 저자들은 초항원이 아토피피부염을 악화시킬 수 있으며, 염증 반응을 유지시키는데 기여할 것으로 결론지었다.

이러한 초항원이 아토피피부염의 병변을 유발하거나 악화시키는 여러가지 기전을 생각해볼 수 있는데, 첫번째로 초항원이 직접적으로 랑게르한스 세포(Langerhans cell), 대식세포 (macrophage), 진피 수지상 세포(dermal dendritic cells) 및 각질형성세포 들을 자극하여 TNF- α 나 IL-1 α 등을 분비하게 하여, 표피로부터의 chemokine 분비를 촉진시킴으로써 백혈구가 피부로 유주(遊走, emigration)하게 한다는 것이다⁴⁹⁾. 두 번째로는 초항원이 TCR V β 에 결합하여 T 세포의 증식을 자극하며, 또한 아토피피부염의 만성화에 기여하는 조직의 염증성 반응과 표피의 변화를 매개하는 더 많은 사이토카인의 분비를 촉진할 것이라는 점이다. 실제로 실험실에서 초항원에 의해 증식된 생쥐의 Th2 세

포를 생쥐의 피부에 주사하였을 때, 피부의 염증 반응을 유도할 수 있었다⁵⁰⁾. 최근에 Saloga 등은 소량의 SEB를 BALB/c 생쥐의 피부에 도포하거나 피내 주사하여 강한 염증성 반응을 유도할 수 있었으나, T 세포가 결핍된 SCID 생쥐에서는 그러한 반응이 나타나지 않았다고 보고하였다⁵¹⁾. 이러한 결과는 초항원에 의해 유도된 피부의 염증 반응은 T 세포 의존성이라는 것을 시사한다.

아토피피부염의 병리기전상 특정 항원에 의한 T 세포의 자극과 IgE를 생산하는 B 세포의 역할이 중요한 부분을 차지하고, 또한 초항원은 24-30 kDa 크기의 구형 단백질이기 때문에, 포도상구균의 초항원이 아토피피부염에서 알레르겐으로 작용할 수 있는지에 대한 연구가 시행되었다. Leung 등은 아토피피부염 환자에서 배양된 포도상구균에서 증명이 된 TSST-1, SEB 및 SEA에 대한 면역반응을 실험하여, 아토피피부염 환자의 57%에서 한가지 이상의 초항원 독소에 특이한 IgE가 혈청내에 존재한다는 것을 밝혔다⁴⁷⁾. 더욱이 이들 환자에서 얻은 IgE 항독소를 갖는 호염기세포를 특이한 IgE가 증명된 특정 독소와 함께 배양하였을 때, 현저한 탈과립 현상(degranulation)을 관찰할 수 있었다. 반면에 정상인이나 특이한 IgE가 증명되지 않은 아토피피부염 환자에서 얻은 호염기세포에서는 독소에 노출시켜도 이러한 탈과립현상이 관찰되지 않았다. 이러한 사실은 아토피피부염 환자에서 손상된 표피 장벽을 통하여 피부를 통해 침입한 초항원적인 독소가 특정한 IgE를 유도하며, 이는 비만 세포의 탈과립을 일으키게 되어, 아토피피부염 환자에서 특징적으로 나타나는 소양증과 소파가 반복되는 현상(scratch-itch cycle)이 나타나는 데 기여할 것이라는 가능성을 제시한다. 또한 최근의 보고에 의하면 포도상구균에서 분비되는 초항원이 B 세포를 자극하여 알레르겐에 특이한 IgE를 생산하게 할 수 있다는 보고가 있어, 세균의 초항원이 알

레르기 반응을 악화시키는데 관여할 것임을 시사하고 있다⁴¹⁾.

기타 세균 독소의 피부 염증 반응에서의 역할 (Role for other bacterial toxins in skin inflammation)

Ezpechuk 등은 아토피피부염 및 건선 환자의 피부에서 배양된 coagulase 양성 포도상구균들 중 초항원적인 독소를 분비하지 않는 균주가 α 독소(alpha-toxin)를 생산하는 것을 관찰하였고⁵²⁾, 이경우의 모든 포도상구균은 또한 A 단백질(protein A)을 발현한다는 것을 밝혀내었다. 인체의 각질형성세포에 대한 이들 독소의 작용에는 현저한 차이가 있으며, 초항원적인 독소인 TSST-1, SEA, SEB와 표피 박탈성 독소(exfoliative toxin) 등은 포도상구균의 A 단백질과 마찬가지로 각질형성세포에 대한 세포독성작용은 그다지 현저하지 않다. 반면에 α 독소는 매우 심한 세포독성 작용을 갖는데, α 독소에 의한 각질형성세포의 세포독성 반응은 시간 및 용량에 비례하여 나타나며, 형태학적 및 기능적으로 아포토시스(apoptosis)가 아닌 세포 괴사(necrosis)에서 보이는 특성을 지닌다.

각질형성세포에 α 독소를 첨가하면 세포가 괴사하기 전에, 약 30분 이내에 TNF- α 가 분비된다. 초항원을 첨가하여도 TNF- α 의 생산을 유도할 수 있는데, 이 때는 6시간에서 12시간에 최고의 생산이 관찰된다. 하지만 각질형성세포로부터의 TNF- α 생산은 포도상구균의 A 단백질에 의해서 가장 많이 유도할 수 있다. 따라서 건선과 아토피피부염 환자에서 배양되는 포도상구균에서 볼 수 있는 포도상구균의 A 단백질과 α 독소, 그리고 초항원은 모두 TNF- α 의 생산을 유도함으로써 각질형성세포에 대해 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 이러한 작용은 이들 두 질환에서 병변의 유도과 만성화에 기여하는 현상이라고 할 수 있다.

피부 질환의 치료에의 적용 (Therapeutic implications for skin diseases)

아토피피부염이나 건선과 같은 만성 염증성 피부질환의 치료에는 다각도에서의 접근이 요구된다. 각각의 환자의 피부 질환이 반응하는 양상의 특성을 파악하고 악화 요인을 제거하는 것이 효과적인 치료를 위해서 매우 중요하다. 그러한 요인들에는 감염, 물리적인 자극, 알레르겐 및 정신적인 스트레스 등이 포함된다. 또한 피부의 염증 반응을 완화시켜주기 위한 소염제와 면역조절제의 적절한 사용이 보다 좋은 효과를 얻기 위해서 반드시 필요하다.

아토피피부염과 물방울 양 건선 환자에서 적절한 항생제의 투여가, 피부의 염증 반응을 유도하는 것으로 밝혀진 초항원이나 다른 독소를 분비하는 세균을 감소시키거나 제거함으로써 피부 병변의 임상적인 호전을 가져온다는 사실은 잘 알려져 있다⁵³⁾. 또한 아토피피부염에서 외용 항생제 사용의 효과에 대해서도 몇 가지 연구 보고된 사례가 있다^{46,54)}. 포도상구균의 감소와 질병의 호전간의 관계도 관찰되었고⁴⁶⁾, 아토피피부염 환자의 치료에서 외용 항생제와 부신피질호르몬제를 병용하는 것이 부신피질호르몬제만을 단독으로 사용하는 경우에 비해 효과가 좋다는 사실도 보고되었다^{55,56)}. 염증이 있는 아토피피부염의 피부는 포도상구균에 결합하려는 성질이 강해진다는 점에서 흥미로우며^{44,45)}, 실제로 아토피피부염 환자의 피부 병변에서 외용 부신피질호르몬제만을 단독으로 사용할 경우에도 포도상구균의 숫자를 감소시킬 수 있다⁵⁷⁾. 이러한 현상에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 염증 반응이 있는 피부는 포도상구균에 대한 결합이 증가되어있기 때문에 병변 피부에 포도상구균이 증가하기 때문일 것으로 생각된다. 항생제는 항생작용 외에도 어느 정도의 항 염증 작용도 포함하고 있기 때문에 세균의 결합에도 영향을 미칠 것으로 생각된다⁵⁸⁾.

최근에 Leung 등은, T 세포가 세균의 초항

원에 의해 자극되었을 때는 다른 방법으로 자극되었을 때에 비하여, 부신피질호르몬제의 면역억제 작용에 대해 덜 반응한다는 것을 관찰하였다⁵⁹⁾. 이 같은 사실은 항생제의 사용으로 피부 표면에서 초항원의 농도를 감소시킬 수 있기 때문에 임상적으로 중요한 의미를 갖는다. 임상 의사들은 외용항생제를 부신피질호르몬제와 병용함으로써 약하거나 중등도의 효력을 가진 부신피질호르몬제로도 강한 부신피질호르몬제를 단독으로 사용했을 때와 동등한 효과를 기대할 수 있을 것이다. 강한 부신피질호르몬제를 장기간 사용했을 때 나타나는 부작용이 심각하기 때문에 이 점에 대해서는 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 이상과 같은 사실에 의하여, 아토피피부염과 같은 염증성 피부질환의 치료에서는 면역조절제 및 소염제의 사용과 함께 초항원을 분비하는 세균을 제거하는 병용요법이 중요할 것으로 사료된다. 또한 강력한 보습제와 피부연화제를 사용하여 피부의 방어기능을 유지시켜줌으로써, 표면에 붙어있는 세균의 침입을 감소시키고, 사이토카인 생산을 유도하여 염증을 악화시키는 소양증과 소파가 반복되는 현상을 줄여주는 것이 중요하다⁵³⁾.

인체의 질병을 일으키는 세균 감염의 증명과 함께, 초항원에 대한 면역반응을 직접적으로 조절하고자 하는 보다 나은 치료방법들이 개발될 것이다. 이런 점에서 항체의 낮은 역가는 독성 속 증후군의 위험인자가 된다. 따라서 초항원적인 성질을 없애고 인체내에서 세균 독소를 중화시킬 수 있는 항체 생산이나 T 세포 반응을 유도할 수 있는 돌연변이 백신의 개발이 필요할 것이다. 그러나 현재까지는, 독성 속 증후군이나 다른 염증성 질환을 일으키는 포도상구균과 연쇄구균 초항원의 다양성을 고려해 보면, 특성 있는 백신의 개발은 요원한 것 같다.

정맥주사용 면역 글로불린 (intravenous immune globulin, IVIG)이 초항원에 의해 매개되는 질병의 치료법의 원형이 될 수 있을 것

이다. 최근의 보고에 의하면 IVIG 치료에서 사용되는 pooled-IVIG에는 여러가지 포도상구균 및 연쇄구균 초항원에 대한 항체가 높은 역가로 포함되어 있는 것으로 밝혀졌다^{60,61)}. 이러한 항체들은 세균의 초항원이 갖고있는 면역반응의 자극을 유도하는 성질을 중화시킬 수 있다. 이러한 초항원 중화 능력은 독성 속 증후군이나 가와사키 병과 같은 초항원에 의해 유발되는 질환에서 IVIG가 효과적인 이유에 대한 부분적인 설명이 될 수 있을 것이다^{62,63)}. 또한 심한 아토피피부염의 치료에서 IVIG가 효과가 있다는 몇 가지 보고도 있다^{64,65)}. 그러나 IVIG는 면역 반응을 감소시키는 기전을 통한 면역 조절 능력도 갖고 있으므로, 자가면역성 질환에도 효과가 있다는 사실도 염두에 두어야 한다⁶⁶⁾. 하지만 장래에는 초항원에 의해 유도되는 면역반응에 대한 보다 많은 사실이 밝혀짐으로써, 초항원의 활동을 중화시키고 초항원에 의해 유도되는 피부의 염증성 반응의 경로를 차단할 수 있는 더욱 효과적인 면역 조절 치료법이 개발될 것이다.

결 론

본문에서 저자들은 세균의 초항원이 여러가지 인체의 질병에 관여하는 염증 반응을 유발하는 다양한 기전에 관하여 고찰하였다. 초항원은 크게 3 가지 기전을 통하여 피부에 영향을 미친다. 초항원이 대식세포나 수지상 세포 또는 각질형성세포에 의해 인지되면 건잡을 수 없는 T 세포의 증식과 사이토카인의 분비가 일어나게 된다. 초항원은 또한 대식세포와 각질형성세포를 비롯한 여러가지 실질세포(parenchymal cells)로부터도 폭발적인 사이토카인의 분비를 유발하여 심한 염증반응을 유도하게 된다. 마지막으로 일부 초항원은 포도상구균 표피 박탈성 독소(staphylococcal exfoliative toxin)에 의해 표피의 박탈이 일어나는 것과 같은 선택적인 비 면역성 효과를 나타내기도 한다⁵⁹⁾. 이러한 기전을 통하여 성홍열, 가와사키 병, 물방울 양 건

선 및 독성 속 증후군과 같은 독소 매개성 질환들의 형태로 전신 및 피부 증상이 임상적으로 표현된다. 이들과 같은 독소들이 판상 건선이나 아토피피부염 등의 피부 질환을 일으키는데도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 향후 더 많은 연구가 이루어지면 보다 많은 다른 피부질환들에서의 세균 독소의 역할이 밝혀질 것으로 예상되며, 따라서 새로운 방향의 치료법들이 개발 되는데 있어서도 중요한 부분이 될 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Leung DYM, Huber B, Schliever P (eds): Superantigens: Structure, Biology and Relevance to Human Disease. p1-593, Marcel Dekker, New York, 1997
- 2) Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, Marrack P: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 54: 99-166, 1993
- 3) Marrack P, Kappler J: The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 248: 705-11, 1990
- 4) Picker W, Martin RJ, Trumble A, Newman LS, Collins PA, Bergstresser PR et al: Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory/effector T-cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol* 24: 1269-77, 1994
- 5) Leung DYM, Gately M, Trumble A, Ferguson-Darnell B, Schlievert PM, Picker LJ: Bacterial superantigens induce T-cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med* 181: 747-53, 1995
- 6) Hofer MF, Lester MR, Schliever PM, Leung DYM: Effect of bacterial toxins on IgE synthesis. *Clin Exp Allergy* 25: 1218-27, 1995
- 7) Crow MK, Zagon G, Chu Z, Ravina B, Tumang JR, Cole BC et al: Human B-cell differentiation induced by microbial superantigens: unselected peripheral blood lymphocytes secrete polyclonal immunoglobulin in response to *Mycoplasma arthritidis* mitogen. *Autoimmunity* 14: 23-32, 1992
- 8) He X, Goronzy J, Weyand C: Selective induction of rheumatoid factors by superantigens and human helper T-cells. *J Clin Invest* 89: 673-80, 1992
- 9) Hofer MF, Newell K, Duke RC, Schlievert PM, Freed JH, Leung DY: Differential effects of staphylococcal Toxic Shock Syndrome Toxin-1 on B-cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 93: 5425-30, 1996
- 10) MacDonald H, Baschied S, Lees R: Clonal expansion precedes anergy and death of V β 8+ peripheral T-cells responding to staphylococcal enterotoxin B *in vivo*. *Eur J Immunol* 21: 1963-6, 1991
- 11) Kotb M, Watanabe-Ohnishi R, Aelion J, Tanaka T, Geller AM, Ohnishi H: Preservation of the specificity of superantigen to T-cell receptor V β elements in the absence of MHC class II molecules. *Cell Immunol* 152: 348-57, 1993
- 12) Ohnishi H, Ledbetter JA, Kanner SB, Linsley PS, Tanaka T, Geller AM et al: CD28 cross-linking augments TCR-mediated signals and costimulates superantigen responses. *J Immunol* 154: 3180-93, 1995
- 13) Haffner AC, Zepter K, Elmetts CA: Major histocompatibility complex class I molecule serves as a ligand for presentation of the superantigen staphylococcal enterotoxin B to T-cells. *Proc Natl Acad Sci*

- USA 93: 3037-342, 1996
- 14) Avery AC, Markowitz JS, Grusby MJ, Glimcher LH, Cantor H: Activation of T-cells by superantigen in class II negative mice. *J Immunol* 153: 4853-61, 1994
- 15) Elias PM, Fritsch P, Epstein EH: Staphylococcal scalded skin syndrome. Clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. *Arch Dermatol* 113: 207-19, 1977
- 16) Alber G, Hammer DK, Fleischer B: Relationship between enterotoxin- and T lymphocyte-stimulating activity of staphylococcal enterotoxin. *J Immunol* 144: 4501-6, 1990
- 17) Parsonnet J, Gillis ZA, Richter AG, Pier GB: A rabbit model of toxic shock syndrome that uses a constant, subcutaneous infusion of toxic shock syndrome toxin I. *Infect Immun* 55: 1070-6, 1987
- 18) Deresiewicz RL: Staphylococcal toxic shock syndrome. In Leung DYM, Huber B, Schliever P: *Superantigens: Structure, Biology and Relevance to Human Disease*. P435-80, Marcel Dekker, New York, 1997
- 19) Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome. In Leung DYM, Huber B, Schliever P: *Superantigens: Structure, Biology and Relevance to Human Disease*. P481-502, Marcel Dekker, New York, 1997
- 20) Leung DYM: The etiology and pathogenesis of Kawasaki disease how close are we to an answer? *Curr Opin Infect Dis* 10: 226-32, 1997
- 21) Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T et al: Selective expansion of T-cells expressing T-cell receptor variable regions $V\beta 2$ and $V\beta 8$ in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4066-70, 1992
- 22) Abe J, Kotzin BL, Meissner C, Melish ME, Takahashi M, Fulton D et al: Characterization of T-cell repertoire changes in acute Kawasaki disease. *J Exp Med* 177: 791-6, 1993
- 23) Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M: Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 72: 308-11, 1995
- 24) Leung DYM, Giorno R, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB: Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 155: 5018-21, 1995
- 25) Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T: Selective increase of $V\beta 2$ T-cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 39: 264-6, 1996
- 26) Leung DYM, Meissner HQ, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM: Toxic shock syndrome toxin x secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 342: 1385-8, 1993
- 27) Leung DY, Sullivan KE, Brown-Whitehorn TF, Fehringer AP, Allen S, Finkel TH et al: Association of toxic shock syndrome toxin-secreting and exfoliative toxin-secreting *Staphylococcus aureus* with Kawasaki syndrome complicated by coronary artery disease. *Pediatr Res* 42: 268-72, 1997
- 28) Pietra BA, De Inocencio J, Giannini EH, Hirsch R: TCR VP family repertoire and T-cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol* 1881: 153-8, 1994
- 29) Norris AD, Leung DYM: Superantigens in inflammatory skin diseases: A role in disease maintenance and induction. In Leung DYM, Huber B, Schliever P: *Superantigens: Structure, Biology and Relevance to Human Disease*. P435-80, Marcel Dekker, New York, 1997

- vance to Human Disease, p435-80, Marcel Dekker, New York, 1997
- 30) Leung DYM: Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 96: 302-18, 1995
- 31) Jones SM, Sampson HA: The role of allergens in atopic dermatitis. In Leung DYM: Atopic dermatitis: from Pathogenesis to Treatment. p41-66, RG Landes, Austin, TX, 1996
- 32) Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker U, Leung DYM: Milk-induced eczema is associated with the expansion of T-cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 95: 913-8, 1995
- 33) Van der Heijden FL, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML: High frequency of IL-4 producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J Invest Dermatol* 97: 389-94, 1991
- 34) Wierenga EA, Snoek M, de Groot C, Chretien I, Bos JD, Jansen HM et al: Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD2+ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 144: 4651-6, 1990
- 35) Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM: Differential *in situ* cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 94: 870-6, 1994
- 36) Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schoph E, Krutmann J: Analysis of the cytokine pattern expressed *in situ* in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 105: 407-10, 1995
- 37) Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichen DF, van Reijssen FC, Mudde GC et al: Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial T_{H2} response to a T_{H1} response *in situ*: An immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 97: 828-37, 1996
- 38) Harnid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY: *In vivo* expression of interleukin-12 and interleukin-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 98: 225-31, 1996
- 39) Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, Rea TH, Wyzykowski R, Kim J et al: Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis. Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 154: 1956-63, 1995
- 40) Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, Doherty DE, Kailey JM, Leung DY: GM-CSF inhibition of monocyte apoptosis contributes to the chronic monocyte activation in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 95: 211-8, 1995
- 41) May KR, Leung DYM, Doherty DE, Bratton DL: Staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1 reduces apoptosis of monocytes in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 95: 971A, 1995
- 42) Halbert A, Morelli JG, Weston WL: Atopic dermatitis: Is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 33: 1008-18, 1995
- 43) Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM: *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 90: 52-30, 1974
- 44) Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DYM: Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 108: 269-74, 2001
- 45) Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehringer AP, Gelfand EW, Leung DYM:

- Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 116: 658-63, 2001
- 46) Lever R, Hadley K, Downey D, MacKie R: Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 119: 189-98, 1988
 - 47) Leung DYM, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA et al: Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 92: 1374-80, 1993
 - 48) Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O: Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 132: 27-33, 1996
 - 49) Schroder JM: Cytokine networks in the skin. *J Invest Dermatol* 105: 20S-4S, 1995
 - 50) Muller KM, Jaunin F, Masouye I et al: Th2 cells mediate IL-4-dependent local tissue inflammation. *J Immunol* 150: 3254-62, 1993
 - 51) Saloga J, Leung DYM, Reardon C, Giorno RC, Born W, Gelfand EW: The cutaneous inflammatory response to bacterial superantigen is T-cell dependent. *J Invest Dermatol* 106: 982-8, 1996
 - 52) Ezechuk YV, Leung DYM, Middleton MH, Bina P, Reiser R, Norris DA: Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor-alpha from keratinocytes. *J Invest Dermatol* 107: 603-9, 1996
 - 53) Boguniewicz M, Leung DYM: Management of atopic dermatitis. In Leung DYM : Atopic dermatitis: from Pathogenesis to Treatment. p185-220, RG Landes, Austin, TX, 1996
 - 54) Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M et al: The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 7 : S15-22, 1996
 - 55) Leyden J, Kligman A: The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 96: 179-87, 1977
 - 56) Wachs G, Maibach H: Cooperative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 95: 323-8, 1976
 - 57) Stalder J, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P: Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 131: 536-40, 1994
 - 58) Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP: Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production and host response. *Clin Infect Dis* 20: S154-7, 1995
 - 59) Leung DYM, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA: The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 139: 17-29, 1998
 - 60) Takel S, Arora YK, Walker SM: Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T-cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 91: 602-7, 1993
 - 61) Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE, McGeer A, Newton DW, Andersson J et al: Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T-cell proliferation and cytokine pro-

- duction. J Immunol 156: 3057-64, 1996
- 62) Barry W, Hudgins L, Donta ST, Pesanti EL: Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. JAMA 267: 3315-6, 1992
- 63) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 324: 1633-9, 1991
- 64) Klimata H: High-dose intravenous γ -globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. J Allergy Clin Immunol 95: 771-4, 1995
- 65) Burek-Kozłowska A, Morell A, Hunziker T: Topical immunoglobulin G in atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 104: 104-6, 1994
- 66) Leung DYM, Burns J, Newburger J, Geha RS: Reversal of immunoregulatory abnormalities in Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. J Clin Invest 79: 468-72, 1987