

아스피린 불내성 및 내성 천식 환자에서 혈장 Eotaxin 군의 측정치 비교 연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환 유전체센터

배준용·장안수·이준혁·박성우·나현식·최준호·김정훈·박종숙·김도진·박춘식

Comparison of Plasma Eotaxin Family Level in Aspirin-Intolerant and Aspirin-Tolerant Asthma Patients

Jun-Yong Bae, An-Soo Jang, June-Hyuk Lee, Sung Woo Park, Hyun-Sik Na, Jun-Ho Choi, Jung Hoon Kim, Jong-Sook Park, Do-Jin Kim and Choon-Sik Park

Division of Allergy and Respiratory Disease, Asthma and Allergy Research Group, Soonchunhyang University, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Background: Eosinophilic infiltration of airway tissue is a central feature of aspirin-intolerant asthma (AIA). Eotaxins belong to the family of CC chemokines, which coordinate the recruitment of inflammatory cells bearing chemokine (C-C motif) receptor-3 to sites of allergic inflammation. In the present study, the levels of eotaxin-1, -2 and -3 following an oral aspirin provocation test (APT) were measured, and the relationship between the eotaxin level and clinical parameters in patients with asthma was evaluated.

Method: APT was performed in patients with asthma. Twenty patients with AIA and 23 patients with aspirin-tolerant asthma (ATA) were included. Plasma eotaxin-1, -2 and -3 levels were measured by ELISA in 43 patients with asthma and in 39 control subjects.

Result: The proportion of blood eosinophils was significantly higher in asthmatics than in control subjects. Nasal polyps were more common in AIA patients than in ATA patients ($P < .05$). In addition, the eotaxin-1 level was

higher in AIA patients and ATA patients than in control subjects ($P < .01$, respectively). The eotaxin-2 level was higher in ATA patients than in either the AIA ($P < .05$) patients or control subjects ($P < .01$). Similarly, the eotaxin-3 level was higher in the ATA patients than in control subjects. A trend toward higher plasma levels of eotaxin-1 and eotaxin-3 was noted at baseline and at 4 h after APT administration in the ATA patients. Eotaxin-2 was also higher in ATA patients than in AIA patients at baseline and 4 h after the APT.

Conclusion: This study indicated that eotaxin-2 is differentially secreted in patients with asthma according to aspirin intolerance and that secretion is not time-dependent in response to the APT in AIA patients and ATA patients. It is suggested that eotaxin-2 may be up-regulated and act differentially in aspirin-tolerant asthma. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:181-186)

Key words: Aspirin, Asthma, Eotaxin, Eosinophils

서 론

아스피린 불내성 천식은 성인 천식 환자의 약 4~28%에서 나타나며 주로 남자보다 여자에서 흔하다.^{1,2)} 아스피린 복용 후 콧물, 결막 충혈, 얼굴과 목의 홍조를 종종 동반하고, 천식 발작은 복용 후 수 시간 내에 일어난다. 이러한 반

응은 심한 발작을 보이기도 하며, 아스피린 또는 비스테로이드성 항염증 제제의 일회 복용에서도 매우 심한 기관지 수축, 쇼크, 의식상실과 호흡부전이 나타날 수 있다.^{3,4)} 높은 혈중 호산구증다증을 동반한 지속적인 염증은 이러한 환자들의 기관지에서도 일어난다.⁵⁾ 기관지의 호산구 침윤은 아스피린 유발 천식의 중요한 소견 중 하나이다. 아스피린 유발 천식 환자의 혈중 호산구 수치는 아스피린에 내성을 보이는 천식 환자보다 4배 정도가 더 높으며 천식이 없는 일반인과 비교해서는 15배가 높다.⁶⁾

동물 연구에서 eotaxin-1 또는 -2는 interleukin (IL)-5와 상호 작용하여 호산구의 조직 침윤을 용이하게 한다.^{7,8)} 인체에서도 IL-5와 eotaxin-1의 상호 작용이 규명되었다.^{9,10)} 혈중 IL-5는 말초의 호산구를 체순환시키고 혈중 호산구 progeni-

This work was supported by a grant from the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (01-PJ3-PG6-01GN04-003).

책임저자: 박춘식, 경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 의과대학 내과학교실, 우: 420-767

Tel: 031) 621-5105, Fax: 031) 621-5018

E-mail: schalr@schbc.ac.kr

접수: 2005년 5월 9일, 통과: 2005년 9월 2일

tors를 증가시키고 CCR3 (CC Chemokine Receptor-3)의 발현을 증가시켜 호산구의 분화를 촉진시킨다.^{11,12)} 따라서 천식 환자에서 기관지에 생성된 IL-5와 eotaxin은 아스피린 유발 천식 환자의 기관지 염증 악화에서 상승 작용을 한다고 생각한다.

최근 3가지 eotaxin군이 발견되었으며 eotaxin-1 (CC chemokine ligand 11),¹³⁾ eotaxin-2 (CCL24),¹⁴⁾ eotaxin-3 (CCL26) 등¹⁵⁾ 3가지 eotaxin이 같은 수용체인 CCR3를 공유하고 체내에서 호산구를 활성화시키기 때문에¹⁶⁻¹⁸⁾ eotaxin-2와 eotaxin-3도 아스피린에 과민성을 보이는 천식의 발생에 중요한 역할을 하리라 생각한다. 아스피린 내성 천식 환자보다 아스피린 불내성 천식 환자에서 기관지의 호산구 침윤이 더 심하기 때문에 eotaxin이 증가한다는 가설을 설정하였다. 그리고 아스피린 유발 천식 환자와 아스피린 내성 천식 환자에서 eotaxin-1, -2와 -3의 혈장치를 기저치와 아스피린 유발검사결과 및 유발 전후에 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

순천향대학교 부천병원 외래로 내원한 39명의 정상 대조군과 43명의 천식 환자를 대상으로 하였다. 환자는 증상과 내원 당시 FEV₁을 기준으로 경증에서 중증 지속성 천식을 가졌으며, 이 연구가 진행되기 전 6주간 급성 악화와 전신적 스테로이드 복용은 없었다.¹⁸⁾ 모든 환자는 천식의 증상, 기관지 확장제의 양성 소견(>15% increase of FEV₁), 그리고/또는 기도 과민성(PC₂₀<10 mg methacholine/mL)²⁰⁾을 나타내며 modified Chais 방법으로 측정을 하였다.²¹⁾ 정상 대조군은 정상 FEV₁ (>75% of the predicted value), 정상 PC₂₀ methacholine (>25 mg/mL), 단순 흉부 사진에서 정상 소견을 보였다. 일반 혈액 검사와 백혈구 분획을 Coulter counter를 사용하여 측정하였다. 총 혈청 IgE치는 CAP system (Pharmacia Diagnostics, Sweden)을 사용하여 측정하였다. 아토피는 24개의 주요 흡입 알레르겐에 대하여 1개 또는 그 이상에 양성 반응(직경 3 mm 이상)을 나타난 경우로 정의하였다.²²⁾ 어떠한 환자도 아스피린 유발검사 72시간 전에 항히스타민, 크로몰린, 테오필린, 교감신경 흥분제, 또는 흡입용 스테로이드는 복용하지 않았다.

2. 경구 아스피린 유발검사

경구 아스피린 유발검사는 변형된 Stevenson 등의 방법을 사용하여 2일간 아스피린을 투여하였다.²³⁾ 첫째 날 환자는 2시간마다 위약을 복용하고 호기-용적 곡선이 포함된 폐기

능을 매시간마다 측정하였다. 위약을 주는 하루 동안 FEV₁이 기저치에서 15% 이상 변하지 않았다. 다음날 환자는 처음 10 mg의 아스피린으로 시작하였고 증상이 없으면 용량을 서서히 증가시켜 625 mg까지 증량하였으며, 총 1,100 mg의 아스피린을 복용하였다.

모든 검사는 오전에 숙련된 의사가 응급 조치가 가능한 상태에서 시행하였다. FEV₁이 20% 이상 감소하고 눈과 코의 자극 증상이나 기관지 수축의 증상이 있을 때 양성반응으로 판정하였다. 아스피린 유발검사를 시행하는 동안 FEV₁이 20% 이상 감소할 때 혈액채취를 하였고 아스피린 유발 후 FEV₁이 20% 이상 감소하지 않았다면 마지막 투여 4시간 후 혈액 채취를 하였다. 아스피린 내성은 유발검사에서 FEV₁이 15% 미만과 호흡기, 피부 증상 등이 없을 때로 정의하였으며, 정상 대조군은 천식과 아스피린 과민성의 병력이 없으며, 아스피린 유발검사도 받지 않았다.

3. Eotaxin-1, Eotaxin-2, and Eotaxin-3의 측정

혈장 eotaxin-1, -2, and -3을 quantitative sandwich enzyme immunoassay kit (R & D, San Diego, CA)로 측정하였다. Eotaxin-1, -2, 과 -3의 측정 하한 치는 각각 6.25, 15.6과 62.5 pg/mL였다. 이하 한치 아래의 값들은 통계 분석에서 0으로 가정하였다. 군 간과 군 내의 변화 계수는 10% 이하였다.

4. 통계

모든 자료는 SPSS (version 11.0, Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였다. 자료는 mean±S.E.로 표현했다. 그룹간 비교는 Mann-Whitney U test 또는 χ^2 test를 사용하였다. 변수들 간 상관성은 Spearmans rank correlation coefficient로 분석하였다. P-value는 5% 미만에서 통계적으로 유의하게 생각하였다.

결 과

대상환자의 임상적 지표는 Table 1에 요약하였다. 아스피린 불내성 천식 환자와 아스피린 내성 천식 환자들에서 정상 대조군에 비해 혈중 호산구의 비율이 의미있게 높았다 ($P<0.01$). 비용종은 아스피린 내성 천식 환자에 비해 아스피린 불내성 천식 환자에서 더 흔히 나타났다($P<0.05$). 아스피린 유발검사에 따른 FEV₁의 감소 비율은 아스피린 유발 천식 환자들에서 26.7±2.82%이고 아스피린 내성 천식 환자들에서 3.34±1.12%였다($P<0.01$).

Eotaxin-1 기저치는 아스피린 불내성 천식 환자와 아스피린 내성 천식 환자들에서 대조군보다 유의하게 높았다 (71.49±11.06 pg/mL, 92.46±17.34 pg/mL vs. 25.78±2.85 pg/

Table 1. Clinical profiles and laboratory findings of the study subjects

	AIA	ATA	NC
No. of subjects	20	23	39
Age	43.3 (± 2.9)	40.8 (± 2.43)	38.4 (± 2.27)
Sex (male/female)	8/12	12/11	21/18
FEV ₁ %, predicted	80.6 (± 3.65)	88.86 (± 2.64) [†]	94.95 (± 2.51)
Changes of FEV ₁ (%) by APT	26.7 $\pm$ 2.83 [§]	3.34 $\pm$ 1.12	
PC ₂₀ , Methacholine (mg/mL)	1.81 (± 0.54) ^{*,}	4.91 (± 0.83)	25.0 (± 0)
Positive rate of skin test (%)	40	47.8	31.8
Positive rate of polyp (%)	75*	43.47	
Blood eosinophil (%)	6.06 (± 1)	6.52 (± 1.1) [†]	2.15 (± 0.41)
Total IgE (μ L/mL)	374.76 (± 155.97)	310.1 (± 90.71) [†]	144.11 (± 34.25)

Plus-minus values are mean $\pm$ S.E. AIA = aspirin intolerant asthma; ATA = aspirin tolerant asthma; NC = normal controls; APT = aspirin provocation test; FEV₁ = forced expiratory volume in one second. * P <between AIA and ATA, [†] P <between AIA and NC, [‡] P <between ATA and NC. ^{*},[†],[‡] P <0.05, [§],^{||},[†] P <0.01.

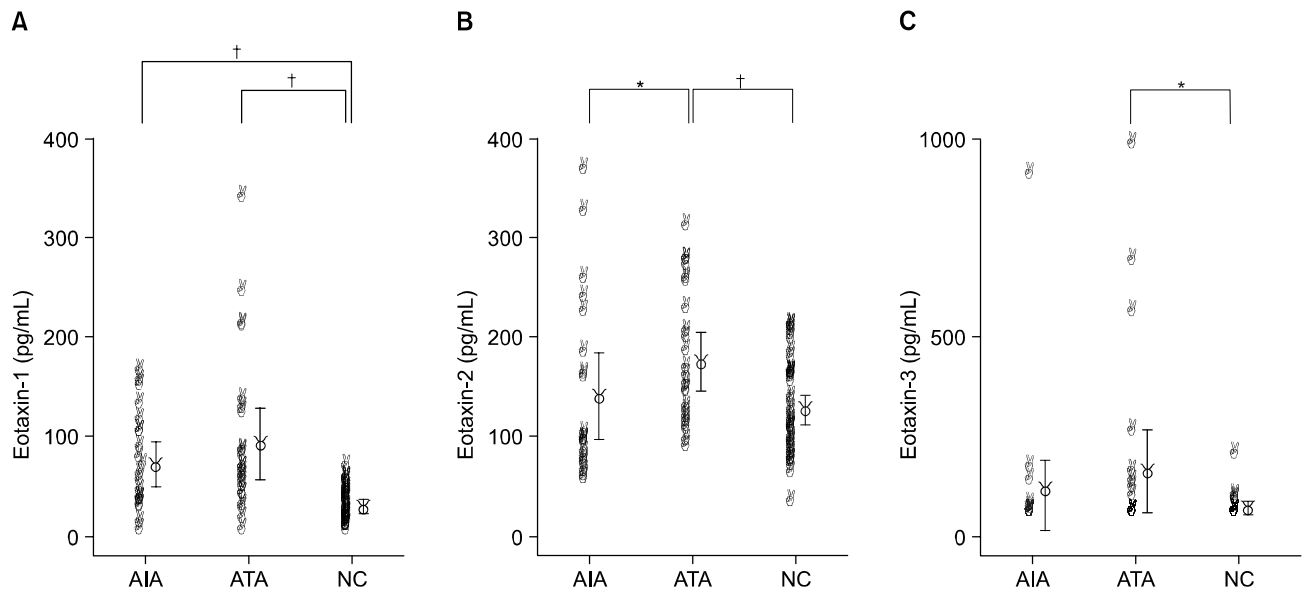


Fig. 1. The levels of plasma eotaxin-1, -2, and -3 in patients with aspirin-induced or aspirin-tolerant asthma and control subjects. Basal levels of plasma eotaxin-1 (A), -2 (B), and -3 (C) among aspirin-induced asthma (AIA), aspirin-tolerant asthma (ATA), and control (NC) subjects. Plasma was assayed for eotaxin-1, -2, and -3 levels by ELISA as described in Materials and Methods. Data are expressed as mean $\pm$ S.E. Statistical analyses were performed using the Mann-Whitney U-test. * P <0.05, [†] P <0.01.

mL, P <0.01, Fig. 1A). 그러나 eotaxin-1 기저치는 천식 환자들의 두 군 사이에서는 차이가 없었다(P >0.05). Eotaxin-2의 기저치는 아스피린 내성 천식 환자에서 대조군보다 유의하게 높고(175.59 $\pm$ 14.24 pg/mL vs. 127.06 $\pm$ 7.73 pg/mL, P <0.01) 아스피린 불내성 천식 환자들보다도 유의하게 높았다(175.59 $\pm$ 14.24 pg/mL vs. 140.99 $\pm$ 20.77 pg/mL, P <0.05, Fig. 1B). 아스피린 불내성 천식 환자들의 eotaxin-2은 대조군에 비해 통계적으로 유의하지 않았다(P >0.05). Eotaxin-3의 기저치는 39명의 정상 대조군 중 1명에서(2%), 아스피린 불내

성 천식 환자 중 3명에서(15%) 그리고 아스피린 내성 천식 환자의 23명에서(26%) 검출되었다. 아스피린 내성 천식 환자에서 eotaxin-3의 평균값은 아스피린 불내성 천식 환자 군과는 다르게 대조군보다 유의하게 높았다(P <0.01, Fig. 1C). 아스피린 불내성 천식 환자와 아스피린 내성 천식 환자간의 eotaxin-3 기저치의 차이는 없었다(P >0.05). Eotaxin-1, -2와 -3은 아스피린 유발검사 시행 후 아스피린 내성 천식 환자와 아스피린 불내성 천식 환자의 같은 군내에서 유의한 변화는 없었다(P >0.05, Fig. 2). 그러나 두 그룹간 비교를 하였을

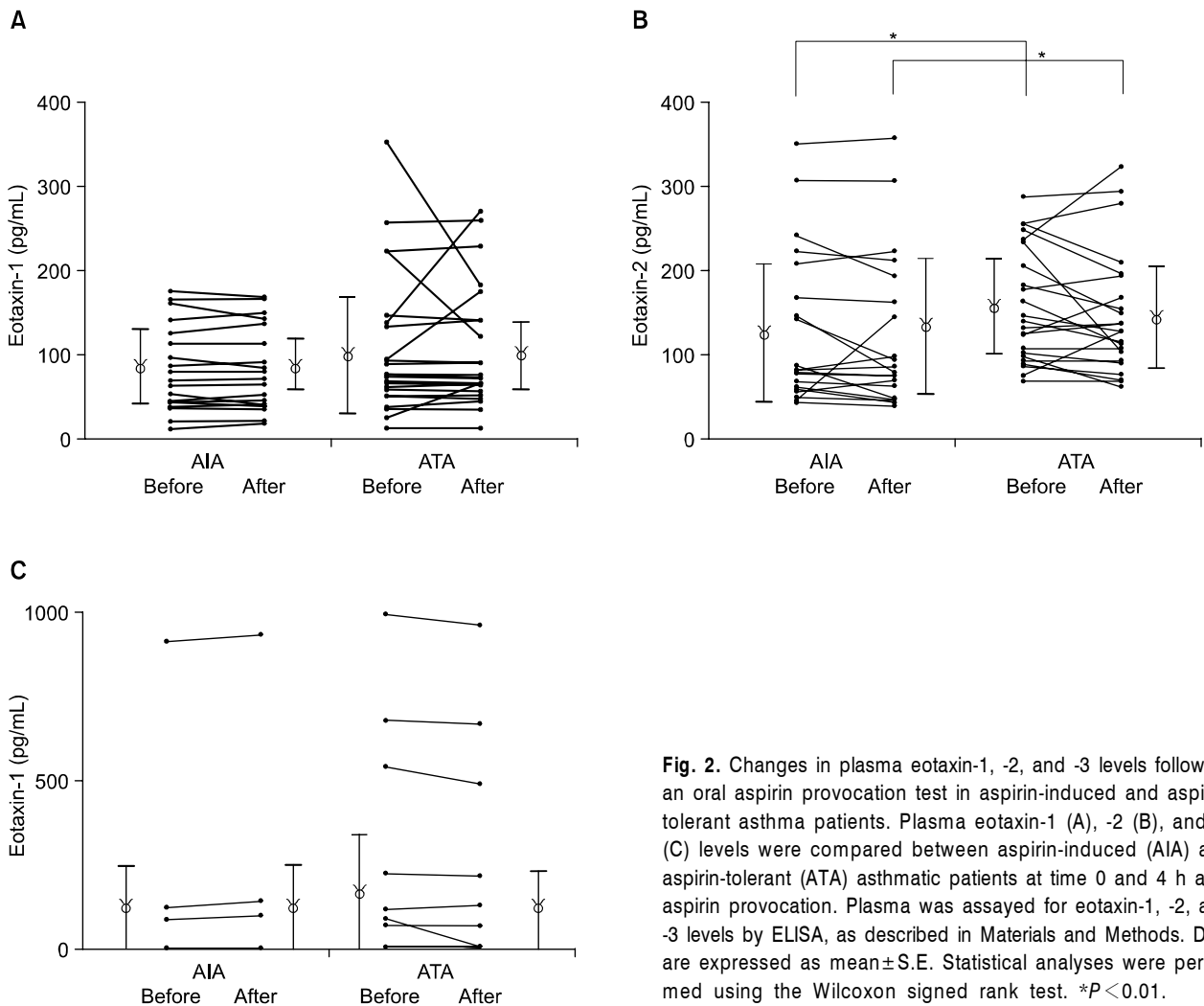


Fig. 2. Changes in plasma eotaxin-1, -2, and -3 levels following an oral aspirin provocation test in aspirin-induced and aspirin-tolerant asthmatic patients. Plasma eotaxin-1 (A), -2 (B), and -3 (C) levels were compared between aspirin-induced (AIA) and aspirin-tolerant (ATA) asthmatic patients at time 0 and 4 h after aspirin provocation. Plasma was assayed for eotaxin-1, -2, and -3 levels by ELISA, as described in Materials and Methods. Data are expressed as mean $\pm$ S.E. Statistical analyses were performed using the Wilcoxon signed rank test. * $P < 0.01$.

때 eotaxin-2는 eotaxin-1, eotaxin-3와는 달리 아스피린 내성 천식 환자에서 지속적으로 높았다.

고 찰

Eotaxin군 간의 낮은 서열의 유사성이 있지만 3가지 군이 chemokine receptor CCR3를 통하여 signal을 나타낸다.^{17,18,24,25)} CCR3는 호산구, 제2형 조절 T 림프구, 호염기구와 비만세포에서 발현이 되며,^{7,9)} 이 모든 세포가 천식의 발생에 중요한 역할을 한다. 세 가지 eotaxin이 같은 CCR3를 공유하고 생체에서 호산구를 강력하게 활성화 시킴에 따라,^{16-18,24)} eotaxin-1과 같이 eotaxin-2와 eotaxin-3은 천식의 발생에 중요한 역할을 할 것이라 생각한다. 세 가지 eotaxin의 규명은 알레르기 염증에서 기능적으로 유사한 CC chemokines의 각각의 명확한 역할에 대한 논쟁을 증가시켰다. 그러나 아스피린 불내성 천식과 아스피린 내성 천식의 발생에 어떠한 종류의

eotaxin과 주로 연관되어 있는지는 불분명하다. 어떠한 eotaxin이 천식과 아스피린 과민성과 연관이 있는지 결정하기 위하여 저자 등은 아스피린 유발 천식 환자와 아스피린 내성 천식 환자간의 경구 아스피린 유발검사 전후의 eotaxin-1, -2와 -3의 혈장치를 측정하였다. 아스피린 내성 천식 환자들은 정상 대조군에 비교해서 eotaxin-1, -2와 -3의 높은 혈장치를 보였다. 아스피린 불내성 천식 환자에서는 eotaxin-2와 eotaxin-3을 제외한 eotaxin-1만이 정상 대조군에 비교해서 유의하게 증가하였다. 아스피린 불내성의 빈도는 천식의 4~28%^{1,2,18)}를 보인다고 생각했을 때 저자 등의 결과는 eotaxin의 각각의 종류가 천식의 발생에 기여함을 시사한다.

Eotaxin-1은 천식의 생리학적 역할이 eotaxin-2와 eotaxin-3에 비하여 비교적 잘 연구되었다. Eotaxin-1 mRNA와 단백질의 발현은 만성 천식을 가진 환자의 기관지 상피와 점막 하층에 증가하였다. 그리고 천식에서 eotaxin-1치의 상승은

손상된 폐기능^{28,29)} 뿐만 아니라 기관지의 호산구 증가와 기관지 과민성에^{26,27)} 비례한다. 비록 eotaxin-1은 천식 반응의 초기에 호산구성 염증에 중요하지만 지속성 후기 천식 반응을 설명하지 못한다.³⁰⁾ 세 가지 eotaxin의 다른 역할에 대한 비교 연구는 eotaxin-1 또는 -2보다 오히려 eotaxin-3가 천식 반응의 후기에 기관지의 호산구 침윤에 관여된다고 설명한다.³¹⁾ 저자 등의 결과와 함께 이러한 자료를 바탕으로 천식의 발생의 어떤 단계에서, 특히 아스피린 내성 천식에서, 세 가지 eotaxin이 관여한다고 생각한다.

이 연구에서 아스피린 불내성 천식 환자의 Eotaxin-1, -2와 -3의 발현이 아스피린 내성 천식환자와는 다른 형태를 보였다. 아스피린 불내성 천식군은 정상 대조군에 비해 혈장 eotaxin-2와 -3를 제외한 eotaxin-1이 보다 높게 증가하였다. 아스피린 불내성 천식 환자에서 eotaxin-1의 기저치의 증가는 아스피린 불내성과 eotaxin-1 간의 관계를 시사한다. 이러한 관계를 설명하기 위해 저자 등은 아스피린 유발 전후로 eotaxin치를 측정하였다. 아스피린 불내성 천식과 내성 천식군의 아스피린 유발검사 전후 사이의 eotaxin-1, -2와 -3의 혈중 변화는 의미가 없었다. 이것은 eotaxin-1, -2와 -3가 아스피린 불내성 천식의 발생에 연관이 적음을 시사한다.

한 가지 흥미로운 것은 유발검사 전후에서 아스피린 불내성 천식 환자보다 아스피린 내성 천식 환자들이 혈중 eotaxin-2의 수치가 높은 것을 알 수 있었고(Fig. 2B), eotaxin-2가 아스피린 불내성 천식 환자보다 아스피린 내성 환자에서 연관됨을 알 수 있다. 혈장 eotaxin-1, 2와 -3의 수치와 말초 혈액의 호산구수는 천식의 급성악화, 중증도 및 스테로이드 치료에 의해 변화될 수 있다.^{10,32)} 본 연구는 급성 악화나 연구 6주 전부터 전신적 스테로이드의 치료가 없는 경증 또는 중증도의 지속성 천식환자를 대상으로 선별하였다. 초기 FEV₁%, PC₂₀, 호산구의 분율과 아토피의 발생률을 아스피린 불내성 천식 환자와 내성 천식 환자에서 각각 비교(Table 1)하였기 때문에 자료에 의한 편견을 줄일 수 있을 것으로 생각한다. 본 연구의 제한점은 혈장 eotaxin의 수치가 기관지 내의 염증과 eotaxin의 농도를 반영하지 못할 수 있다는 것이다. 아스피린 불내성 환자의 비점막에서 아스피린 내성 환자에서보다 eotaxin-1과 -2치가 높았다($P < 0.05$).³³⁾ 따라서 천식의 발생과 아스피린 불내성에서 eotaxin의 역할을 더 연구하기 위해 혈장과 기관지 분비물에서 eotaxin 측정이 필요할 것이다.

결론

혈장 eotaxin-2치는 아스피린 불내성에 따라 천식 환자에서 차이가 있으며 아스피린 유발검사 후 시간에 따른 차이

는 없었다. 따라서 eotaxin-2가 아스피린 불내성에 따라 다르게 작용함을 시사하는 소견이다.

참고 문헌

- 1) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21
- 2) Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin sensitive asthma. *Chest* 1985;87:386-91
- 3) Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22
- 4) Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 2005;35:240-6
- 5) Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:90-6
- 6) Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:355-7
- 7) Daugherty BL, Siciliano SJ, DeMartino JA, Malkowitz L, Sirotina A, Springer MS. Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med* 1996;183:2349-54
- 8) Yang M, Hogan SP, Mahalingam S, Pope SM, Zimmermann N, Fulkerson P, et al. Eotaxin-2 and IL-5 cooperate in the lung to regulate IL-13 production and airway eosinophilia and hyper-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:935-43
- 9) Ponath PD, Qin S, Post TW, Wang J, Wu L, Gerard NP, et al. Molecular cloning and characterization of a human eotaxin receptor expressed selectively on eosinophils. *J Exp Med* 1996;183:2437-48
- 10) Park SW, Kim DJ, Chang HS, Park SJ, Lee YM, Park JS, et al. Association of interleukin-5 and eotaxin with acute exacerbation of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;31:283-90
- 11) Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Walsh DT, Moqbel R, Totty NF, et al. Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med* 1994;179:881-7
- 12) Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat Med* 1996;2:449-56
- 13) Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Weremowicz S, Sarafi MN, Morton CC, Luster AD. Genomic organization, complete sequence, and chromosomal location of the gene for human eotaxin (SCYA11), an eosinophil-specific CC chemokine. *Genomics* 1997;41:471-6
- 14) Nomiyama, H, Osborne LR, Imai T, Kusuda J, Miura R, Tsui

- LC, et al. Assignment of the human CC chemokine MIP1-2/eotaxin-2 (SCYA24) to chromosome 7q11.23. *Genomics* 1998;49:339-40
- 15) Guo RF, Ward PA, Hu SM, McDuffie JE, Huber-Lang M, Shi MM. Molecular cloning and characterization of a novel human CC chemokine, SCYA26. *Genomics* 1999;58:313-7
- 16) White JR, Imburgia C, Dul E, Appelbaum E, O'Donnell K, O'Shinnessy DJ, et al. Cloning and functional characterization of a novel human CC chemokine that binds to the CCR3 receptor and activates human eosinophils. *J Leukoc Biol* 1997;62:667-75
- 17) Patel VP, Kreider BL, Li Y, Li H, Leung K, Salcedo T, et al. Molecular and functional characterization of two novel human C-C chemokines as inhibitors of two distinct classes of myeloid progenitors. *J Exp Med* 1997;185:1163-72
- 18) Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, et al. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest* 1996;97:604-12
- 19) National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report, National Heart, Lung, and Blood Institute Publication No. 2002-3659
- 20) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;136:225-44
- 21) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7
- 22) Park CS, Kim YY, Kang SY. Collection between RAST and skin test for inhalant offending allergens. *J Kor Soc Allergol* 1984;3:1-9
- 23) Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al(eds): *Allergy: principles and practice*. 4th ed. p 1751. CV Mosby, St. Louis, 1993
- 24) Kitauro M, Nakajima T, Imai T, Harada S, Combadiere C, Tiffany HL, et al. Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem* 1996;271:7725-30
- 25) Forssmann U, Uguccioni M, Loetscher P, Dahinden CA, Langen H, Thelen M, et al. Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med* 1997;185:2171-6
- 26) Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, Kennedy R, Ringer DJ, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1997;27:3507-16
- 27) Lamkhioed B, Renzi PM, Abi-Younes S, Garca-Zepeda EA, Allakhverdi Z, Ghaffar O, et al. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol* 1997;159:4593-601
- 28) Nakamura H, Weiss ST, Israel E, Luster AD, Drazen JM, Lilly CM. Eotaxin and impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1952-6
- 29) Taha RA, Laberge S, Hamid Q, Olivenstein R. Increased expression of the chemoattractant cytokines eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, and interleukin-16 in induced sputum in asthmatic patients. *Chest* 2001;120:595-601
- 30) Brown JR, Kleimberg J, Marini M, Sun G, Bellini A, Mattoli S. Kinetics of eotaxin expression and its relationship to eosinophil accumulation and activation in bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage (BAL) of asthmatic patients after allergen inhalation. *Clin Exp Immunol* 1998;114:137-46
- 31) Berkman N, Ohnana S, Chung FK, Breuer R. Eotaxin-3 but not eotaxin gene expression is upregulated in asthmatics 24 hours after allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:682-7
- 32) Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr, Nakamura H, Drazen JM, Nadel ES, et al. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:786-90
- 33) Pods R, Ross D, van Hulst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003;58:1165-70