

호산구와 천식

전북대학교 의과대학 내과학교실

이 양 근

Eosinophils in Asthma

Yang Keun, RHEE, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

서 론

천식에서 기도의 염증변화를 일으키는데 여러 가지 세포들이 작용하고 있지만 그 중에서 호산구가 중요한 역할을 하고 있다고 생각하고 있다.

호산구에서 천식의 병태생리에 작용하는 많은 물질이 분비되는데 외인성 천식과 내인성 천식환자의 기도에 많이 존재하고 있다^{1,2)}. 천식환자의 혈액, 기관지 폐포액, 기도상피, 그리고 객담에 많이 존재하고 있고 자체에서 여러 가지 cytokine 들을 분비하여 다른 세포들을 활성화시키어 천식의 병태생리에 중요하게 작용하며⁶⁻⁸⁾, 최근에는 자사(apoptosis)에 대해 많은 연구가 활발히 이루어지고 있다.

호산구에서 분비되는 매개체

호산구에는 많은 염증성 매개체가 존재하고 있으며 천식의 병태생리에 중요한 역할을 한다(Table. 1).

이런 매개체들은 미리 합성한 과립형과¹⁾, 새로 형성된 지방질 매개체 그리고 H₂O₂ 같은 활성 산소 대사 물질이 있다⁶⁻¹²⁾.

1. 과립형 매개체

호산구에서 분비되는 major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN), 그리고 eosinophil peroxidase (EPO) 등이 있다.

MBP는 기생충, 암세포 그리고 다른 포유동물의 세포에 독으로 작용한다. 많은 이런 단백질들이 천식으로 죽은 환자의 기도의 상피세포, 점막 및 점막하에 많이 분포되어 있는 것을 알 수 있다.

천식환자 기도의 상피세포, 점막 및 점막하에 많이 분포되어 있는 것을 알 수 있다¹⁴⁾. 천식환자의 객담과 기관지폐포 세척액에서 검출되며 기도의 상피세포를 파괴한다¹³⁾. 또한 혈소판을 활성화시키고¹⁵⁾, 혈액응고와 보체경로를 억제하며, 비만세포와 호염기세포에서 히스타민을 유리시킨다⁸⁾(Fig. 1).

원숭이 실험에서 MBP를 흡입시키면 기도저항이 증가되고 기도과민성이 증가되는 것을 알 수 있다¹⁶⁾. 기년픽의 폐에서 보면 신경 M₂ muscarinic 수용체를 억제시키어 기관지 수축을 일으킨다¹⁷⁾(Fig. 2).

최근, Kita 등이 연구에서 정상호산구에서 MBP

Table 1. Eosinophil mediators and their effects

Mediator	Effects
Major basic protein (MBP)	Cytotoxicity exfoliation of tracheal epithelium, platelet activation
Eosinophil cationic protein (ECP)	Histamine release from mast cells and basophils Airway bronchoconstriction and hyperresponsiveness Muscarinic M ₂ receptor antagonism Eosinophil degranulation and interleukin 8 (IL-8) production in vitro
Eosinophil-derived neurotoxin (EDN)	Cytotoxicity and neurotoxicity Inhibition of lymphocyte proliferation Mast cell activation
Eosinophil peroxidase (EPO)	High neurotoxicity Ribonuclease catalytic activity Generation of cytotoxic hypohalous acids Mast cell and eosinophil degranulation Platelet activation Bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness M ₂ receptor antagonism
Leukotriene C ₄ (LTC ₄)	Bronchoconstriction Microvascular permeability
Platelet-activating factor (PAF)	Bronchoconstriction, airway hyperresponsiveness Chemoattraction of eosinophils Eosinophil activation Promotion of eosinophil adhesion
Oxygen metabolites	Cytotoxicity

가 탈과립을 일으키고, IL-8이 MBP 량과 비례하여 생성하는 것을 발표하였다¹⁸⁾.

ECP는 기생충에 독으로 작용하고, 동물의 뇌척수액에 투입시켰을 때 신경독으로 작용한다. 또한 림프구 증식을 억제한다¹⁹⁾. 그리고 쥐에서 비만세포를 활성화 시킨다²⁰⁾. ECP가 분비될 때는 EG₂ 단백을 항체와 반응하여 활성화된 호산구임을 알 수 있다. EDN도 ECP와 마찬가지로 기생충이나 동물에 강한 신경독으로 작용한다²¹⁾. EPO는 기생충, 세균, 종양 세포 그리고 숙주세포 등에 독으로 작용한다¹²⁾. 또한 혈소판을 활성화시키고¹⁵⁾, 비만세포를 탈과립 시키며²²⁾, 기도 수축과 과민반응을 일으킨다¹⁶⁾. 그리고 M₂

수용체를 억제하고¹⁷⁾, 호산구 탈과립 작용도 있다¹⁸⁾.

지질대사

활성화된 호산구는 지질 대사물질을 새로 형성하고 합성한다. 대표적인 물질로는 arachidonic acid, leukotriene C₄ (LTC₄) 그리고 platelet-activating factor(PAF)이다²³⁾. LTC₄는 강력한 기도 수축작용이 있으며 혈관 투과력을 가지고 있다^{8,12)}. PAF는 혈소판과 중성구를 활성화시키고 기도를 수축시킨다²⁴⁾. PAF은 기도를 수축시킬 뿐 아니라 기도 과민성을 증가시킨다²⁵⁾. PAF을 기도에 흡입시킬 때 기도점막에

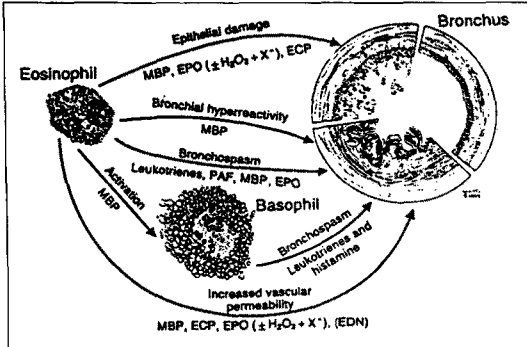


Fig. 1. Schematic summary of the proposed role of eosinophils in bronchial asthma. The effects on the bronchus are shown by comparing a section of normal bronchus (topright) with a portion damaged by MBP or EPO or ECP (top left) showing epithelial desquamation and a section (bottom) showing smooth muscle hypertrophy, constriction, and edema of the lamina propria, causing a reduction in the caliber of the airway. MBP, major basic protein; EPO, eosinophil peroxidase; ECP, eosinophil cationic protein; PAF, platelet activating factor; EDN, eosinophil-derived neurotoxin.

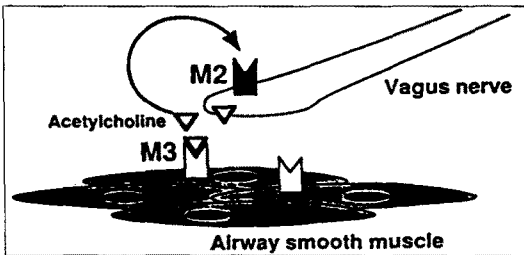


Fig. 2. In the airways release of acetylcholine from the vagus nerve contracts smooth muscle by stimulating muscarinic M₃ receptors. At the same time, the acetylcholine feeds back onto inhibitory muscarinic M₂ receptors on the nerve endings and thereby limits further release of acetylcholine.

기도점막에 호산구 침착을 일으키며, 호산구의 강한 화학작용을 일으킨다²⁶⁻²⁷⁾. 호산구에서 LTC₄와 superoxide 음이온 생성을 증가시킨다³⁰⁻³¹⁾.

2. 산소 대사물질

다른 탐식세포와 마찬가지로 호산구도 pentose monophosphate shunt을 활성화시켜 singlet oxygen, hydroxyl radical 그리고 H₂O₂이다. Hydrogen peroxide는 EPO에 의해 세포독성 물질인 hypohalous 산으로 변화될 수 있고, EPO는 bromide로 산화된다³²⁾. 기관지 천식에서 기도에 상처를 주는 기전은 아직 확실히 알려져 있지 않다.

천식과 호산구 동반

1. 말초 혈액

1879년 Ehrlich가 처음으로 “호산구”라고 명한 이후 병리학자들이 천식환자의 혈액과 객담에서 호산구가 존재하고 있음을 발표하였다³³⁾. 약 100년 후 Horn 등은 천식환자의 혈중의 호산구 수와 FEV₁과 관계를 설명하였고, 천식의 증상 정도와 역비례하는 것을 발표하였다³⁴⁻³⁵⁾. 또한 말초 혈액의 호산구 수와 활성화된 T세포(IL-2 세포 수용체) 수와 관계를 설명하였고, 혈중 ECP 농도가 천식의 임상 증상, 기도폐쇄 그리고 히스타민 농도와 비례하는 것을 알아냈다³⁶⁻³⁷⁾.

2. 기관지 조직 검사

대부분의 천식환자에서 기관지 조직 검사하여 단크론을 이용한 면역조직화학 염색법이나 전자 현미경으로 관찰할 때 호산구뿐만 아니라 ECP나 MBP등을 볼 수 있다³⁸⁾. 탈과립 되어 보통 염색으로 잘 염색되지 않는 호산구를 천식 환자에서 관찰할 수 있으며, 아토피성이나 비아토피성 천식환자³⁵⁾, 직업성 천식³⁹⁾, 그리고 경등도 또는 새로 발생한 천식 환자에서도 호산구를 관찰할 수 있다⁴⁰⁻⁴¹⁾. 호산구 수와 증상의 정도 그리고 과민성과 비례한다⁴²⁻⁴³⁾.

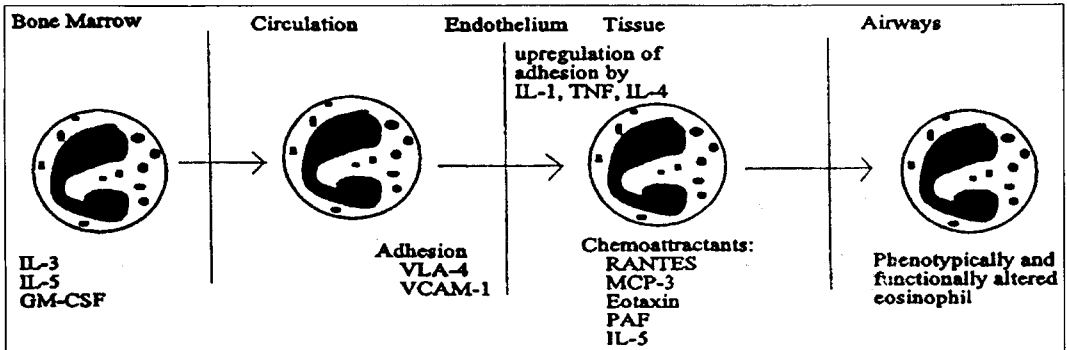


Fig. 3. Major stages in eosinophil recruitment into the airways from bone marrow to airway lumen. Eosinophil hematopoiesis is controlled by IL-3, IL-5, and GM-CSF. Cells then enter the circulation and are recruited to the site of inflammation by interaction of various adhesion molecules, including VLA-4/VCAM-1, IL-1, TNF, and IL-4 secreted by local macrophages and T cells can upregulate adhesion molecules. Chemoattractants then guide the eosinophil to the airway. The cell within the airway lumen is functionally and phenotypically altered by interaction with cytokines, adhesion molecules, extracellular matrix proteins, and chemokines. IL, interleukin; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; VLA, very late antigen; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; TNF, tumor necrosis factor; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; MCP-3, monocyte chemotactic protein 3; PAF, platelet-activating factor.

3. 기관지폐포 세척액 (BALF)

증상이 경한 천식환자의 BALF에서도 호산구가 증가되어 있으며^{35, 44)}, MBP와 ECP도 BALF의 호산구 수와 비례함을 알 수 있어 호산구가 탈과립되어 있음을 알 수 있다⁴⁴⁾. 최근에는 객담의 호산구와 ECP 농도가 천식증상의 정도와 비례함을 발표하였다^{45, 46)}.

호산구와 후기 천식반응

항원으로 기관지 천식을 유발시킬 때 challenge 후 15~30분 사이에 기도 수축이 오는 조기반응과 약 40%의 환자에서 4~24시간 사이에 나타나는 후기반응을 관찰할 수 있다⁴⁷⁾.

조기반응 시에 BALF에서 히스타민 등 비만세포 매개체들이 존재하며 후기반응이 있는 환자의 6시간

후 BALF와 조직에서 호산구가 주로 관찰됨을 알 수 있다⁴⁾. 항원 유발시험 후 48~96시간 사이에 활성화된 T helper 세포를 관찰하였다⁴⁸⁾. 천식환자의 BALF에서 MBP, ECP, EPO 그리고 EDN 등의 농도가 증가되고, BALF의 호산구가 말초혈액의 호산구에 비해 superoxide anion 분비와 섬유질 유착이 증가됨을 알 수 있다⁴⁹⁾.

호산구 기도내 유입

호산구 기도내 유입 기전은 Fig. 3과 같으며, 호산구는 골수에서 granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-3 그리고 IL-5에 의해 생성되고 활성화된다¹²⁾. 호산구의 기도내 침윤이 있을 때 종종 단핵구 등의 침윤이 증가되어 있지만 중성구 등은 많이 침윤되지 않는 것을 관찰할 수 있다⁵⁰⁾(Fig. 3).

1. 유착 분자

순환하는 백혈구 등이 여러 가지 과정을 거쳐 혈관 내벽에 유착된다. 활성화시키는 매개체들은 IL-1, tumor necrosis factor α (TNF- α), GM-CSF, PAF 그리고 IL-4 등이다. 이런 것들은 상피세포, 비만세포, 림프구 그리고 폐포 대식세포 등에서 분비된다.

IL-1이나 TNF에 의해 혈관 내피세포가 활성화되면 혈관 내피세포에 E-selectin이나 P-selectin이 발현되어 세포 표면에 존재하는 Sialy-Lewis X (SLe_x) 등과 유착하거나 또는 호산구 세포 표면에 존재하는 L-selectin과 내피세포의 ligand와 유착하여 제1단계인 rolling이 일어난다^{51, 52}. Rolling 후 호산구 세포 표면의 lymphocyte function associate antigen-1 (LFA-1)이나 macrophage-1(MAC-1) 등이 내피에 발현되어 존재하는 intercellular adhesion molecule I, II (ICAM I, II) 등과 유착하거나, 호산구 표면에만 존재하는 very late antigen (VLA-4)과 IL-4에 의해 혈관 내피세포에서 생성되는 vascular cell adhesion molecule (VCAM)과 강하게 유착된다. 이후 내피세포에 발현된 유착분자들 중 주로 ICAM에 의해 transendothelial 이동이 일어나 혈관 밖으로 이동하여 결체 조직으로 유입된다. 유입된 후 호산구 표면에 존재하는 VLA-3, VLA-5, VLA-7 등이 extracellular matrix에 존재하는 fibronectin의 ligand로 작용하여 fibronectin과 유착하며, 호산구 자체에서 IL-3, IL-5, GM-CSF 등을 분비함으로써 자신의 생존기간을 연장시킨다⁵³⁻⁵⁸.

사람의 실험에서 Monefort 등의 실험에서는 정상인과 천식환자에 E-selectin이나 ICAM-1 발현의 차이를 발견하지 못하였지만⁵⁹, 다른 사람들의 실험에서는 항원 유발시험 후 6시간 이후에 기관지 조직검사에서 발현이 증가하는 것을 보고하였고⁶⁰, Ohkawara 등은 천식환자의 기도수축 시기에 E-selectin, ICAM-1 그리고 VCAM-1 등이 기관지 미세혈관에 발현이 증가되어 있는 것을 증명하였다⁶¹.

2. Cytokines

호산구에서 분비되는 여러 염증성 매개체들이 LTB₄, PAF, IL-8, IL-2, C5a, IL-3, IL-5 그리고 GM-CSF^{6, 62}. 등이 있다. IL-5는 호산구의 증식, 분열, 활성화 및 수명 연장 등에 관여하는 cytokine⁶³으로 항원 유발시험 후 BALF에서 많이 검출된다⁶⁴. 또한 증상이 없는 천식 환자보다 증상있는 환자에서 훨씬 많이 증가 된다⁶⁵. RANTES도 24시간 이후에 증가하고, IL-5는 호산구수 그리고 호산구 탈과립 현상과 비례한다⁶⁶⁻⁶⁷.

3. Chemokines

Chemokine (Chemotactic Cytokine)은 호산구와 림프구에 강한 chemotactic 작용을 가지고 있으며⁶⁸, 활성화된 T세포에서 분비되는 RANTES (regulated on activation in normal T cells expressed and secreted)와 monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3)들은 호산구에 대한 가장 강력한 chemotaxis를 일으키는 물질이다⁶⁸⁻⁶⁹. Macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α)와 MCP-2등도 호산구 이동을 자극하는 역할을 가지고 있다⁷⁰. 최근에 Alam등은 천식환자 BALF에서 MIP-1 α , RANTES 그리고 MCP-3등이 증가함을 관찰하였다⁷¹. Eotaxin 또한 chemokine으로 기니픽⁷²과 사람에서 발견하였으며⁷³, 호산구 침윤효과가 RANTES보다 강하다고 말하였다. 이들 수용체가 단핵구, 림프구 또는 중성구에 있지 않고 오직 호산구에만 국한되어 있다⁷⁴⁻⁷⁵.

호산구 활성화

천식에서 호산구의 활성화는 비만세포나 호염기구에서 뿐만 아니라 호산구, 단핵세포, 거식세포 등에서 유리되는 PAF, LTB₄, GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4, C5a, RANTES, IgG, IgE 그리고 IgA 까지도 관

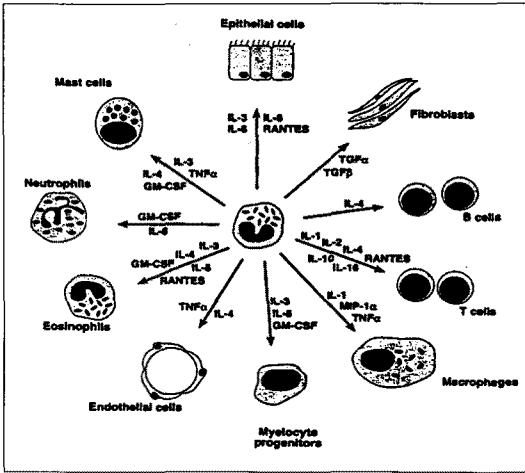


Fig. 4. Potential cellular targets for eosinophil-derived cytokines in inflammation. IL, interleukin; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; TNF, tumor necrosis factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; TGF, transforming growth factor; MIP, macrophage inflammatory protein.

여하며¹²⁾, 항원 유발 시험후 48시간 이후 골수 호산구를 BALF에서 관찰 할 수 있다⁷⁶⁾. CD67, CD63, 그리고 integrin molecule 인 CD11b와 p150/95 세포들도 호산구를 활성화 시키고 탈과립을 일으킨다⁷⁷⁻⁷⁸⁾.

ICAM-1, LFA-3 그리고 human leukocyte antigen II (HLA-II)도 호산구를 활성화 시키는 것으로 보아 T세포와 관계가 있다는 것을 알 수 있다. Anwar등의 보고에 의하면 fibronectin과도 유착을 하여 호산구의 수명을 연장시키며 VLA-4도 호산구의 수명을 연장시키는 역할을 하고 있다고 하였다⁷⁹⁻⁸⁰⁾. 그러나 Kitae등은 PAF 및 C5a에 의한 탈과립을 억제시킨다고 보고하였다⁸¹⁾.

호산구의 Cytokine 생성

호산구는 mRNA를 생산하여 여러 가지 cytokine과 성장인자들을 생성한다. 예를들면 IL-1 α , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, transforming growth factor α

(TGF- α), TGF- β , MIP-1 α , TNF- α 그리고 GM-CSF이다⁸²⁾. Sullivan과 Broide 등은 최근에 항원 유발시험 후 말초혈액의 호산구에서는 관찰되지 않는 BAL 호산구에서 GM-CSF가 발견되는 것을 관찰하였다⁸³⁾. 면역 그로부린 자극 후 IL-5 분비를 보았으며⁸⁴⁾, Moller등은 면역 염색 후 호산구의 중심과립에 IL-5를 발견하였다⁸⁵⁾. 이런 cytokine들은 호산구의 기도 내 유입, 수명연장, 염증성 변화를 스스로 증폭시키는 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 생리적인 작용의 질과 양적인 정확한 정도는 아직 알 수 없다 (Fig. 4).

천식에서 호산구의 수명

1. 호산구의 Apoptosis

Apoptosis는 세포가 자체내에 내포된 유전적 계산 (program)에 의해 능동적으로 사멸하는 것을 programmed cell death (PCD)라 하며 PCD를 형태학적으로 apoptosis라 한다. IL-3, IL-5 그리고 GM-CSF등의 cytokine에 의해 호산구의 생명이 연장되어 apoptosis를 억제 하지만 그 기전은 확실히 모른다. 또한 fibronectin 같은 유착분자가 apoptosis를 억제시킨다고 보고되어 있다^{86, 87)}.

2. 약물에 대한 작용

Corticosteroids, 항 IL-5, 항 GM-CSF, 항 PAF, theophylline 그리고 Fas/Apo-1(CD95)항원등에 의해 apoptosis가 촉진되는 것을 알 수 있다⁸⁸⁾.

결론

호산구가 천식의 병태생리에 중요한 역할을 하는 것은 의심할 여지가 없다. 천식의 치료에도 호산구성 염증을 제거하는 것이 천식치료의 근본이지만 호산구 증가 없이도 심한 천식증상을 일으키는 경우가 있어 호산구 이외의 여러 염증세포들도 천식의 발현에 깊게 관여함을 알 수 있다.

호산구는 여러 유착분자와 화학매개체 chemokine 등에 의해 혈액 내에서 기도 내로 이동하여 기도 내 침윤이 일어나고 호산구 자체 내에서 분비하는 cytokine(IL-3, IL-5, GM-CSF)등에 의해 수명이 연장되고 활성화되며, 또한 apoptosis 또는 corticosteroid 같은 약물에 의해 수명이 단축되어 천식의 증상이 없어지는 과정을 나타내고 있다.

참 고 문 헌

1. Reed CE. The importance of eosinophils in the immunology of asthma and allergic disease. *Ann Allergy* 72 : 376, 1994
2. Virchow JC Jr, Kroegel C, Walker C, Matthys H. Cellular and immunological markers of allergic and intrinsic asthma. *Lung* 172 : 313, 1994
3. Left AR. Inflammatory mediation of airway hyperresponsiveness by peripheral blood granulocytes : the case for the eosinophil. *Chest* 106 : 1202, 1994
4. Makino S, Fukuda T. Eosinophils and allergy in asthma. *Allergy Proc* 16 : 13, 1995
5. Bousquet J, Chané P, Vignola AM, Lacoste J, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 33, 1994
6. Moqbel R, Levi-Schaffer F, Kay B. Cytokine generation by eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 1183, 1994
7. Kita H. The eosinophil : a cytokine-producing cell? *J Allergy Clin Immunol* 97 : 889, 1996
8. Silberstein DS. Eosinophils in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 19 : 47, 1995
9. Seminario M-C, Gleich GJ. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Immunol* 6 : 860, 1994
10. Weller PE. Eosinophils : structure and function. *Curr Opin Immunol* 6 : 85, 1994
11. Holgate AT, Roche WR, Church MK. The role of eosinophils in asthma. *Am Rev Respir Dis* 143 : 66, 1991
12. Kroegel C, Virchow J-C Jr, Luttman W, Walker C, Warner JA. Pulmonary immune cells in health and disease : the eosinophil leukocyte. *Eur Respir J* 7 : 519, 1994
13. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wassom DL, Steinmuller D. Cytotoxic properties of eosinophil major basic protein. *J Immunol* 123 : 2925, 1979
14. Filley WQV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ. Identification by immunofluorescence of eosinophil major basic protein in lung tissue of patients with bronchial asthma. *Lancet* 2 : 11, 1982
15. Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, Gleich GJ. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. *J Exp Med* 172 : 1271, 1990
16. Gundel RH, Letts LG, Gleich GJ. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hyperresponsiveness in primates. *J Clin Invest* 87 : 1470, 1991
17. Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest* 91 : 1314, 1993
18. Kita H, Abu-Ghazaleh RI, Sur S, Gleich GJ. Eosinophil major basic protein induces degranulation and IL-8 production by human eosinophils. *J Immunol* 154 : 4749, 1995
19. Peterson CGB, Skoog V, Venge R. Human eosinophils cationic proteins (ECP and EPX) and their suppressive effect on lymphocyte proliferation. *Immunobiology* 171 : 1, 1986
20. Zheutlin LM, Ackerman S J, Gleich GJ, Thomas LL. Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins. *J Immunol* 133 : 2180, 1984
21. Barker RL, Loegering DA, Ten RM, Hamann KJ, Pease RL, Gleich GJ. Eosinophil cationic protein cDNA : comparison with other toxic cationic proteins and ribonucleases. *J Immunol* 143 : 952,

1989

22. Chi EY, Henderson WR. Ultrastructure of mast cell degranulation induced by eosinophil peroxidase. *J Histochem Cytochem* 32 : 332, 1993
23. Weller PF, Lee CW, Foster DW, Corey EJ, Austen KF, Lewis RA. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils : predominant production of leukotriene C₄. *Proc Natl Acad Sci USA* 80 : 7626, 1983
24. Sugiura T, Mabuchi K, Ojima-Uchiyama A. Synthesis and action of PAF in human eosinophils. *J Lipid Mediat* 5 : 151, 1992
25. Cuss FM, Dixon CMS, Barnes PJ. Effect of inhaled platelet-activating factor on pulmonary function and bronchoreactivity in man. *Lancet* 2 : 189, 1986
26. Arnoux B, Page CP, Denjean A, Nolibet D, Morley J, Benevise J. Accumulation of platelets and eosinophils in baboon lung after PAF- α challenge. *Am Rev Respir Dis* 137 : 855, 1988
27. Wardlaw AJ, Moqbel R, Cromwell O, Kay AB. Platelet-activating factor—a potent chemotactic and chemokinetic factor for human eosinophils. *J Clin Invest* 78 : 1701, 1986
28. Kroegel C, Yukawa T, Dent G, Venge P, Chung KF, Barnes PJ. Stimulation of degranulation from human eosinophils by platelet-activating factor. *J Immunol* 142 : 3518, 1989
29. Kimani G, Tomesen MG, Henson PM. Stimulation of eosinophil adherence to human vascular endothelial cells in vitro by platelet-activating factor. *J Immunol* 140 : 3161, 1988
30. Kroegel C, Matthys H. Platelet-activating factor-induced human eosinophil activation : generation and release of cyclooxygenase metabolites in human blood eosinophils from asthmatics. *Immunology* 78 : 279, 1993
31. Zoratti EM, Sedgwick JB, Vrtis R, Busse WW. The effect of platelet-activating factor on the generation of superoxide anion in human eosinophils and neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 88 : 749, 1991
32. Weiss S J, Test ST, Eckman CM, Roos D, Regiani S. Brominating oxidants generated by human eosinophils. *Science* 234 : 200, 1986
33. Holloway L, Beasley R, Roche WR. The pathology of fatal asthma. In : Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and Rhinitis*. Cambridge, MA : Blackwell, 1994.
34. Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 292 : 1152, 1975
35. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Lafontaine J, Godard P, Michel FB. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323 : 1033, 1990
36. Virchow J-C, Oehling A, Boer L, Hansel TF, Werner P, Matthys H, Blaser K, Walker C. Pulmonary function, activated T Cells, peripheral blood eosinophilia, and serum activity of eosinophil survival in vitro : a longitudinal study in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 240, 1994
37. Wever AM J, Wever-Hess J, Hensgens HESJ, Hermans J. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in chronic asthma : relationship to spirometry, flow-volume curves, PC20, and exacerbations. *Respir Med* 88 : 613, 1994
38. Bousquet J, Chané P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophilic inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 33, 1994
39. Saetta M, Di Stefano A, De Marzo N, Milani GF, Pivrotto F, Mapp CE, Fabbri LM. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 145 : 160, 1992

40. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson S, I, Walls AF, Roche WR, Howarth PH, Holgate ST. Quantification of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis* 142 : 863, 1990
41. Laitinen LA, Laitinen LA, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 147 : 697, 1992
42. Bentley AM, Merz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Identification of T lymphocytes, macrophages and activated eosinophils in the bronchial mucosa of intrinsic asthma: relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 145 : 500, 1992
43. Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S. Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. *Am Rev Respir Dis* 145 : 1469, 1992
44. Wardlaw A, Dunnette S, Gleich G, Collins J, Kay A. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma: relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 137 : 62, 1988
45. Virchow JC, Holscher U, Virchow C Sr. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 146 : 604, 1992
46. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, Gleich GJ, Dolovich J, Hatgreave FE. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 308, 1996
47. Bjornsdottir US, Quan SF, Busse WW. Eosinophils and asthma. In: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and Rhinitis*. Cambridge, MA: Blackwell, 1994.
48. Metzger WJ, Zavala D, Richardson HB, Moseley P, Iwamoto P, Monick M, Sjoerdsma K, Hunninghake W. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs: description of the model and local airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 135 : 433, 1987
49. Sedgewick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, Kita H, Abrams JS, Schwartz LB, Volovitz B, Ben-Yaakov M, Busse WW. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge: characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 144 : 1274, 1991
50. Poston RN, Chanez P, Lacoste JY, Litchfield T, Lee TH, Bousquet J. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi. *Am Rev Respir Dis* 142 : 918, 1992
51. Carlos TM, Harlan HJ. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 84 : 2068, 1994
52. McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DE. GMP-140, a platelet α -granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 84 : 92, 1989
53. Pilewski JM, Albelda SM. Cell adhesion molecules in asthma: homing, activation, and airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12 : 1, 1995
54. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes LG, Letts LG, Rothlein L. Intracellular adhesion molecule (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 247 : 456, 1990
55. Schleimer RE, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, Klunk DA, Tomioka K, Newman W,

- Luscinskas FW, Gombrone MA, McIntyre BW, Bochner BS. 11-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. *J Immunol* 148 : 1086, 1992
56. Das AM, Williams TJ, Lobb R, Nourshargh S. Lung eosinophilia is dependent on IL-5 and the adhesion molecules CD18 and VLA-4, in a guinea pig model. *Immunology* 84 : 41, 1995
57. Abraham WM, Sielczak MW, Ahmed A, Cortes A, Laredo IT, Kim S, Pepinsky B, Benjamin CD, Leone DR, Lobb RR, Weller PE. α -4 Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep. *J Clin Invest* 93 : 776, 1994
58. Rabb HA, Olivenstein R, Issekutz TB, Renzi PR, Martin JG, Pantano R, Seguin S. The role of the leukocyte adhesion molecules VLA-4, LFA-1, and Mac-1 in allergic airway responses in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1116, 1994
59. Montefort S, Roche WR, Howarth PH, Djukanovic R, Gratziau C, Carroll M, Smith L, Britten KM, Haskard D, Lee TH, Holgate ST. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in the bronchial mucosa of normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 5 : 815, 1992
60. Montefort S, Gratziau C, Goulding D, Polosa R, Haskard DO, Howarth PH, Holgate ST, Carroll MR. Bronchial biopsy evidence for leukocyte infiltration and upregulation of leukocyte-endothelial cell adhesion molecules 6 hours after local antigen challenge of sensitized asthmatic airways. *J Clin Invest* 93 : 1411, 1994
61. Ohkawara Y, Yamauchi K, Maruyama N, Hoshi H, Ohno I, Honma M, Tanno Y, Tamura G, Shirato K, Ohtani H. In Situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissue from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM-1/VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12 : 4, 1995
62. Ebisawa M, Liu MC, Yamada T, Kato M, Lichtenstein LM, Bochner BS, Schleimer RR. Eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active cytokines. *J Immunol* 152 : 4590, 1994
63. Yamaguchi Y, Hayashi Y, Sugama Y et al. Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs in vitro survival: IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med* 167 : 1737, 1988
64. Ohnishi T, Kita H, Weiler S, Sedgwick JB, Calhoun WJ, Busse WW, Abrams JS, Gleich GJ. IL-5 is the predominant eosinophil-active cytokine in the antigen-induced pulmonary late-phase reaction. *Am Rev Respir Dis* 147 : 901, 1993
65. Sur S, Gleich GJ, Swanson MC, Bartemes KR, Broide DH. Eosinophilic inflammation is associated with elevation of interleukin-5 in the airways of patients with spontaneous symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 96 : 661, 1995
66. Sur S, Kita H, Gleich GJ, Chenier TC, Hunt LW. Eosinophil recruitment is associated with IL-5, but not with RANTES, twenty-four hours after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 97 : 1272, 1996
67. Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams GK III, Kreutner W, Egan RW, Chapman RW. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 467, 1995
68. Kameyoshi Y, Dorschner A, Mallet AI, Christophers E, Schroeder J. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med* 176 : 587, 1992
69. Dahinden CA, Geiser T, Brunner T, von

- Tschamer V, Caput D, Ferrara P, Minty A, Baggiolini M. Monocyte chemotactic protein 3 is a most effective basophil and eosinophil-activating chemokine. *J Exp Med* 179 : 751, 1994
70. Weber M, Dahinden CA. Basophil and eosinophil activation by CC chemokines. *Int Arch Allergy Immunol* 107 : 148, 1995
71. Alam R, York J, Boyars M, Stafford S, Grant AJ, Lee J, Forsythe P, Simm T, Ida N. increased MCP-I, RANTES, and MIP-I a in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1398, 1996
72. Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Walsh DT, Moqbel R, Totty DF, Truong O, Hsuan J J, Williams TJ. Eotaxin : a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med* 179 : 881, 1994
73. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo J-A, Newman W, Gutierrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin : expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for selective recruitment of eosinophils. *1 Clin Invest*, 97 : 604, 1996
74. Daugherty BL, Sciliano SJ, DeMartino JA, Malkowitz L, Sirotina A, Springer MS. Cloning, expression and characterization of the eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med* 183 : 2349, 1996
75. Ponath PD, Qin S, Post TW, Wang J, Wu L, Gerard NP, Newman W, Gerard C, Mackay CR. Molecular cloning and characterization of a human eotaxin receptor expressed selectively on eosinophils. *J Exp Med* 183 : 2437, 1996
76. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Vrtis RE, Bates ME, McAllister PK, Busse WW. Comparison of airway and blood eosinophil function after in vivo antigen challenge. *J Immunol* 149 : 3710, 1992
77. Kroegel C, Liu MC, Hubbard WC, Lichtenstein LM, Bochner BS. Blood and bronchoalveolar eosinophils in allergic subjects after segmental antigen challenge : surface phenotype, density heterogeneity, prostanoïd production. *J Allergy Clin Immunol* 93 : 725, 1994
78. Menglers HJ, Maikoe T, Brinkman L, Hooibrink B, Lammers J-WJ, Koenderman L. Immunophenotyping of eosinophils recovered from blood and BAL of allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 345, 1994
79. Anwar AR, Moqbel R, Walsh GM, Kay AB, Wardlaw AJ. Adhesion to fibronectin prolongs eosinophil survival. *J Exp Med* 177 : 839, 1993
80. Anwar AR, Walsh GM, Cromwell O, Kay AB, Wardlaw AJ. Adhesion to fibronectin primes eosinophils via $\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4). *Immunology* 82 : 222, 1994
81. Kita H, Horie S, Gleich GJ. Extracellular matrix proteins attenuate activation and degranulation of stimulated eosinophils. *J Immunol* 156 : 1174, 1996
82. Moqbel R, Levi-Sehaffer F, Kay AB. Cytokine generation by eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 1183, 1994
83. Sullivan S, Broide DH. Compartmentalization of eosinophil granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97 : 966, 1996
84. Dubucquoi SP, Desreumaux P, Janin A. Interleukin 5 synthesis by eosinophils : association with granules and immunoglobulin-dependant secretion. *J Exp Med* 179 : 703, 1994
85. Moller GM, de Jong TA, Overbeck SE, van der Kwast TH, Postma DS, Hoogsteden HC. Ultrastructural immunogold localization of interleukin 5 to the crystalloid core compartment of eosinophil secondary granules in patients with atopic asthma. *J Histochem Cytochem* 44 : 67, 1996

86. Drihe A, Cai Z, Haile S, Chouaib S, Pretolani M : Fas-mediated apoptosis in cultured human eosinophils. *Blood*. 7 : 2822, 1996
87. Nagata S, Goldstein P : The Fas death factor. *Science*. 267 : 1449, 1994
88. Banner KH, CP : Anti-inflammatory effects of theophylline and selective phosphodies terase inhibitors. *Clin Exp Allergy*. 26 : 2, 1996