

## 비폴립에서 염증세포의 분포와 활성화에 관한 면역조직화학적 및 전자현미경적 연구

인제대학교 의과대학 이비인후과학교실  
김순웅·박춘근

= Abstract =

### Immunohistochemical and Electron Microscopic Studies on Inflammatory Cells in the Nasal Polyp

Soon Woong Kim, M.D., Chun Keun Park, M.D.

*Department of Otolaryngology, College of Medicine, In Je University, Pusan, Korea*

The pathogenesis of nasal polyps is not clearly defined yet, but it is believed that infection and IgE mediated allergy may play an important role in the pathogenesis of nasal polyp.

In the mucosa of nasal polyp, infiltration of various inflammatory cells (mainly eosinophils, neutrophils, lymphocytes, and mast cells) is found and they act as the effector cells and/or regulatory cells in the complex processes of the inflammatory response.

The studies on these inflammatory cells in nasal polyp may provide informations in the development of nasal polyp.

The author studied and compared the distribution pattern, number and activation status of the eosinophil and lymphocyte, and CD54 expression in the endothelium by immunohistochemical staining and fine structure of mast cell and eosinophil by electron microscope in 22 cases of nasal polyp with topical steroid treatment and 20 cases of untreated nasal polyp.

The purposes of this study are to know not only the role of the inflammatory cells in development of nasal polyp but also the effect of topical steroid treatment on inflammatory cells.

The results are as follows,

1. Majority of eosinophils in nasal polyp are found in the stromal layer and no significant difference in the density of eosinophils is observed between steroid treated group and untreated group, but the proportion of activated eosinophils (EG2<sup>+</sup> versus total eosinophil count) is significantly higher in untreated group than in the steroid-treated group.

The electron microscopic findings of activated eosinophil revealed loss of granular matrix, vacuolization, and loss of crystalloid core, and these findings are also more frequent in the

untreated group than in the steroid-treated group.

2. Most of the T cells are CD3<sup>+</sup>, and the number of CD4<sup>+</sup> (helper/induced) T cells present in nasal polyp is more than that of CD8<sup>+</sup> (suppressor/cytotoxic) T cells.

3. The density of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes is significantly decreased in the stromal layer in nasal polyp from steroid treated group, but no significant differences are found between two groups in the epithelial layer.

The density difference of CD25<sup>+</sup> T lymphocytes is not significant between two groups.

4. The density of CD54 expression of endothelium in the stromal layer of nasal polyp is significantly decreased in the steroid-treated group compared to untreated group.

5. The distribution density of mast cells shows no significant difference between two groups but the proportion of degranulated mast cells are significantly higher in untreated group.

These results suggested not only the effect of topical steroid in nasal polyp, which inhibits the activation of the eosinophil, and inhibit mast cell and CD54 expression of endothelium and reduced lymphocytes density, but also the presumptive role of activated eosinophil as well as mast cell in the development of nasal polyps.

Further study will be required for the evaluation of detailed function and role of various inflammatory cells related to the development of nasal polyp.

KEY WORDS : Nasal polyp · steroid · EG2<sup>+</sup> Cell · lymphocyte subtype · Mast cell

## 서 론

비폴립(鼻茸, nasal polyp)은 비강 및 부비동 점막에서 발생하는 염증성의 부종성 종류(inflammatory edematous protrusion)로 이비인후과 영역에서 흔히 보는 질환이며 빠른 성장과 빈번한 수술 재발 때문에 비과의사를 곤혹스럽게 하는 질환중의 하나이다.

발병기전에 대한 많은 연구가 있으나 아직 명백히 규명되어 있지는 않으며 알레르기과 감염에 의한 만성염증이 중요한 발병원인으로 알려져 있다<sup>1,2,3)</sup>.

폴립은 염증으로 인해 국소에서 생성되는 성장인자의 작용과 발생부위의 해부학적 요인이 관여하여 독특한 구조를 형성하는 것으로 생각되며 염증세포의 분포와 활성상태를 관찰하는 것이 비폴립의 형성 및 성장요인을 아는 데 중요한 정보를 제공할 줄 것으로 생각된다.

비강 점막의 염증 및 알레르기성 질환에서 염증세포 특히 호산구<sup>3,4,39)</sup>, 비만세포<sup>32,36)</sup>에 대한

병리조직학적 및 면역조직화학적 연구는 많으며 비폴립에서도 주로 비만세포에 대해<sup>14,15,37)</sup>, 최근에는 림프구 아형에<sup>1)</sup> 대해 연구가 있으나 면역조직화학적으로 관찰한 연구는 비교적 드물다.

저자는 glucocorticosteroid제제(이하 steroid라 함)로 국소분무 요법을 행한 환자의 비폴립조직 즉 성장이 억제된 상태의 폴립조직과 전혀 치료를 받지 않은 성장이 계속되고 있는 비폴립조직내 침윤된 염증세포중에서 특히 호산구와 몇 종류의 림프구 아형의 분포와 활성화를, 그리고 모세혈관내피세포에서 세포상호유착분자 발현을 면역조직화학적 방법으로 관찰하여 비교하고, 전자현미경으로 호산구와 비만세포의 미세구조적 변화를 관찰함으로써 비폴립의 발생기전 및 성장인자를 규명하는데 도움이 될 뿐 아니라 steroid에 대한 염증세포의 반응을 아는데 도움이 될 것으로 사료되어 본 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

A. 재 료

1995년 4월부터 1995년 6월까지 인제대학교 부속 부산백병원 이비인후과에서 비폴립제거술 및 비내 사골동 수술을 시행한 예 중에서 술전 steroid (pulmicort turbuhaler) 비내 분무 치료 (하루에 두번씩 200~400 µg사용)를 1개월이상 시행한 22예 (이하 치료받은 군)와 아무런 처치를 받지 않은 20예 (이하 치료받지 않은 군) 양군의 비폴립조직을 연구재료로 하였다.

B. 방 법

1. 항체종류

본 실험에서 사용한 mouse의 단클론성 항체와 희석배율은 Table 1과 같다.

EG1은 정제 eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN), 활성화 호산구 및 정상 호산구와 반응하지만 EG2는 정제 ECP, EDN 및 활성화된 상태에 있는 호산구와 반응하나 정상 호산구와는 반응하지 않는다. CD3항체는 T 세포의 antigen receptor complex를 인지하는 항체이므로 모든 아형의 T 세포에 발현되며 CD4 항체 및 CD8 항체는 각각 보조 T 세포와 억제 T 세포에 반응하여 발현된다. 그리고 CD25 항체는 IL-2 receptor를 인지하여 활성화된 T 및 B 세포에서 발현되고 CD54 (CAM-1, intracellular

adhesive molecules) 항체는 유허세포 (synovial cell), 단핵세포 (monocyte), 내피세포 (endothelial cell)의 세포막에 있는 당단백으로 활성화된 혈관내피세포에 발현된다.

2. 면역조직화학적 염색법

두 군에서 채취한 비폴립조직을 즉시 PLP (periodate-lysine-paraformaldehyde) 용액으로 4℃에서 12시간 고정한 후 Tris-buffer saline (0.1M, TBS, pH7.4)로 수세하였다.

동결절편 제작시 생기는 미세빙결절에 의한 조직손상을 방지하기 위하여 10%, 20%, 30% sucrose가 함유된 0.1M TBS에 각각 3시간씩 수세하였다. 전처치된 조직은 Tissue-Tec OCT Compound (Miles Elkhart, IN)에 포매한 후 -70℃ 액화질소에 미리 냉각시킨 isopentane (Sigma)용액을 이용하여 급속 냉동시킨 후 -80℃ 냉장고에 보관하였다. Cryostat를 이용하여 조직은 4µm 두께의 연속 절편을 얻어 3-amino-propyltriethoxysilane (Sigma)이 처리된 슬라이드에 부착시켜 면역조직화학염색에 사용하였으며, 조직내 OCT-Compound제거와 비가역적 반응을 억제하기 위하여 Blotto용액 (5% skim milk powder (Gibco), 0.1% Tween 20 (BDH, Toronto, ON, Canada)에 30분간 수세하였다. 조직의 내인성 peroxidase활성도를 억제하기 위하여 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 함유된 TBS에 30분간 상온에서 반응시켜 반응이 끝난 조직은 TBS로 잘 수세한 후 조직의 항체에 대한 비특이적 반응을 억제하기 위하여 0.5% normal

Table 1. Primary antibodies and Working dilution

Antibody/Conjugate	Working dilution	Reactivity	Source
EG1	1 : 100	eosinophil	Phamacia
EG2	1 : 100	activated eosinophil	Phamacia
CD3	1 : 150	T cell	Novocastra
CD4	1 : 50	helper T cell	Novocastra
CD8	1 : 50	suppressor T cell	Novocastra
CD25	1 : 150	activated T & B cell	Novocastra
CD54	1 : 500	ICAM-1	Novocastra

goat serum (Vector)을 함유한 TBS에 상온에서 30분간 반응시켰다. 그 후 mouse 항체인 단클론성 1차 항체를 조직내 점적하여 습윤상자에 넣고 4°C에서 밤새 반응시켰다.

조직의 항체에 대한 투과성을 높이기 위하여 0.5% bovine serum albumin (Sigma), 0.1% Tween 20, 0.2% sodium azide (Sigma)가 함유된 TBS에 희석하였다. 1차 항체와 반응이 끝난 조직은 biotin-labelled goat anti-mouse IgG (Dako)를 35°C에서 30분간 반응시킨 후 TBS에 10분간 3회 수세하였고 streptavidine (Dako)용액에 30분간 반응시킨 후 TBS로 세척하였으며 0.05% diaminobenzidine (Sigma)/0.01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 10.0% NiCl<sub>2</sub> (Sigma)를 기질액으로 한 TBS에 상온에서 10분간 반응시켰다. 발색반응이 끝난 조직은 TBS로 잘 수세하여 증류수로 인산결정을 제거한 뒤 Mayer hematoxylin (Sigma)으로 대조염색을 시행하고 통상적인 조직처리과정을 거쳐 cover glass를 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

### 3. 전자현미경 표본제작

비폴립조직은 상피층이 잘 포함되도록 3×3 mm<sup>2</sup> 크기로 잘라 PLP용액에 넣어 4°C에서 밤새 고정시키고 고정이 된 조직은 phosphate buffer saline (PBS)으로 10분간 3회 수세한 후 1% OsO<sub>4</sub> (Sigma)가 함유된 PBS에서 상온에서 90분간 후고정하였다. 후고정이 끝난 조직은 PBS로 수세한 뒤 상승 알코올계열로 탈수과정을 거쳐 propylene oxide로 세척을 하고 epoxy resin과 propylene oxide의 비율 1 : 3, 1 : 1, 및 2 : 1로 혼합하여 상온에서 2시간씩 조직에 침투시켰다. 다시 순수 epoxy resin에 포매한 후 45°C, 50°C, 60°C 항온기에서 각각 24시간씩 중합반응을 시켰으며 중합반응이 끝난 조직은 200 nm두께의 반박절편을 얻어 toluidine blue로 염색한 후 광학현미경으로 관찰하여 상피조직과 간질조직을 포함하는 구역을 각 예당 3개이상 정해 초박절편을 얻어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 한 뒤 JEOL 1200 Ex-2 전자현미경으로 관찰하였다.

4. 면역조직화학적 염색에 의한 염증세포

의 수적 분포

광학현미경을 이용하여 상피층 (epithelial layer, 이하 EL로 줄임), 표재성 간질층 (superficial stromal layer, 이하 SSL로 줄임), 심부간질층 (deep stromal layer, 이하 DSL로 줄임) 구역으로 나누었는데 기저막상부를 EL, 기저막 하부에서 0.15 mm 깊이까지를 SSL, 그리고 SSL하부에서 0.75 mm 깊이까지를 DSL로 구분하였다. 각각의 비폴립조직의 단클론항체에 염색된 세포수는 조직절편의 상태가 양호한 부위에서 EL, SSL, 및 DSL로 구분하여 광학현미경의 대안렌즈에 10×10격자를 부착하여 400배 (400μ에서 25×25 μm)로 관찰하였으며 이 격자 안에 존재하는 양성세포의 수를 1cm<sup>2</sup> 내에 존재하는 수로 환산하였다.

5. 전자현미경 표본을 이용한 비만세포와 호산구의 형태학적 관찰

비폴립조직의 각 예당 3개이상의 초박절편을 각각 1,500×로 10장씩 촬영하였으며 동일한 구역이 반복되지 않도록 각 grid구역에서 2장을 촬영하였다. 촬영한 사진은 8×10 inch 크기로 인화하여 직선자를 이용하여 가로, 세로 측비율을 측정한 뒤 비만세포를 계속하였고 1 cm<sup>2</sup>내에 존재하는 수로 환산하였다. 비만세포는 10% 이상의 과립이 소실된 탈과립형과 과립형으로 구분하여 계속하였다.

## 결 과

### A. 호산구

EG1과 EG2 양성세포는 세포질에 강하게 염색되었으나 기타 상피세포, 림프구, 혈관내피세포 등에는 염색이 되지 않았다. Table 2에서 보는 바와 같이 호산구는 표재성 간질층 (이하 표재층이라 함)에 주로 분포하였으며 상피층, 표재층 및 심부간질층 (이하 심층으로 함)에 분포하는 이들 호산구 (EG1 양성세포)의 수는 cm<sup>2</sup>당 치료받지 않은 군과 치료받은 군에서 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, EG2 양성세포 (활성화된 호산구) 수는 치료받지

Table 2. Eosinophil distribution and density in nasal polyp (number/cm<sup>2</sup>)

		Untreated(n=20) (Mean ± S.D.)	Steroid treated(n=22) (Mean ± S.D.)
EG1 <sup>i)</sup>	EL <sup>1)</sup>	1.85 ± 1.49	1.22 ± 0.91
	SSL <sup>2)</sup>	55.26 ± 34.43	51.88 ± 25.18
	DSL <sup>3)</sup>	19.70 ± 11.12	19.78 ± 9.53
EG2 <sup>ii)</sup>	EL	1.40 ± 1.17*	0.72 ± 0.69
	SSL	43.79 ± 31.34*	18.72 ± 13.81
	DSL	15.96 ± 10.21*	7.53 ± 3.98
EG2/EG1	EL	0.73 ± 0.78	0.57 ± 0.23
	SSL	0.77 ± 0.11*	0.35 ± 0.11
	DSL	0.79 ± 0.21*	0.38 ± 0.10

i) EG1: storage form (no activated cell)

ii) EG2: secreted form (activated form)

1) EL: epithelial layer

2) SSL: superficial stromal layer

3) DSL: deep stromal layer

\*: statistically significant (p<0.05)

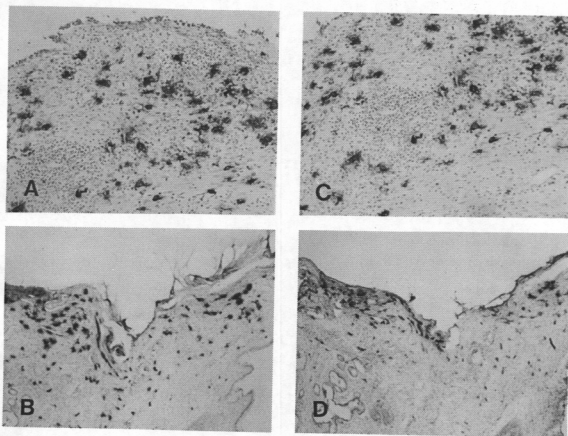


Fig. 1. Immunohistochemical stainings of EG1 & EG2 in nasal polyp tissues (×200). The density for EG1 positive cells was similar between steroid-untreated (A) and steroid-treated group (B). The density of EG2 positive cells was higher in steroid-untreated (C) than steroid-treated group (D)

많은 군의 상피층에는  $\text{cm}^2$ 당 평균 1.40개, 표재층 43.79개, 심층 15.96개로 치료받은 군의 각기 0.72개, 18.72개, 7.53개에 비해 각 층에서 유의하게 많았다 ( $p < 0.05$ ).

EG2 양성세포와 EG1 양성세포의 비는 상피층에서는 양군의 통계적 차이는 없었으나 표재층과 심층에서는 치료받지 않은 군 (Fig. 1, A, B)이 각각 0.77, 0.79개로 치료받은 군 (Fig. 1, C, D)의 0.35, 0.38개 보다 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ).

호산구의 전자현미경 소견에서 치료받은 군에 있어서는 호산구 세포질 내에는 수많은 타원 또는 원형의 과립이 20에 중 14에서 관찰되었고, 과립 내에는 미세한 전자밀도가 높은 혹은 전자밀도가 낮은 물질이 관찰되었다 (Fig. 2, A). 과립 중앙에는 간혹 결정상 핵심 (crystalloid core)을 가지고 있었다. 그러나, 치료받지 않은 군의 호산구는 과립의 공포화 변성이 치료받은 군보다 자주 관찰되었으며 결정상 핵심의 소실이 치료받지 않은 군에서 현저하게 관찰되었다 (Fig. 2, B).

### B. T 림프구 아형

CD3, CD4, CD8 항체에 대한 면역조직화학적 염색에서 림프구는 세포막을 따라 염색되었다. CD25 양성세포는 주로 림프구의 세포표면에 염색되었으며 간혹 상피세포와 조직구에서도 염색이 되었으나 림프구의 세포표면에 염색된 것만을 양성으로 하여 계측하였다.

Table 3에서 보는 것처럼 CD3 양성세포의 분포와 수는 치료받지 않은 군의 상피층, 표재층, 심층에서 각기  $\text{cm}^2$ 당 평균 6.78개, 85.16개, 32.38개, 치료받은 군은 4.19개, 38.35개, 18.34개로 상피층에서는 두 군 사이에 통계적 차이가 없었으나 ( $p > 0.05$ ) 표재층과 심층에서는 치료받지 않은 군에서 유의하게 많았다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3, A).

CD4 양성세포의 분포와 수는 치료받지 않은 군에서 각기 4.88개, 61.63개, 25.30개로 치료받은 군의 2.98개, 25.55개, 10.25개에 비해 상피층에서는 약간 많았으나 통계적 차이는 없었

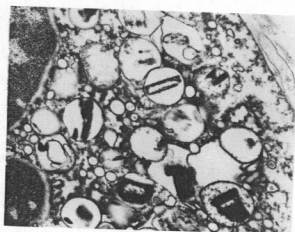
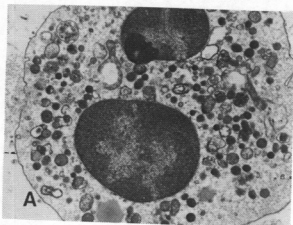


Fig. 2. (A) An eosinophil exhibiting many large, ovoid granules and lipid granules ( $\times 6000$ ). (B) An activated eosinophil showing loss of matrix and crystalloid cores ( $\times 10000$ ).

으며 ( $p > 0.05$ ) 표재층과 심층에서는 현저하게 많이 통계적으로 유의있는 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3, B).

CD8 양성세포의 분포와 수는 치료받지 않은 군이 각기 2.18개, 29.46개, 14.48개로 치료받은 군의 1.50개, 11.88개, 4.53개에 비해 표재층과 심층에서 유의하게 많았다 ( $P < 0.05$ ) (Fig. 3, C).

CD25 양성림프구 수는 다른 림프구 아형에 비해 현저히 적었으며 치료받지 않은 군과 치료받은 군간의 차이는 없었다 ( $p > 0.05$ ) (Fig. 3, D).

Table 3. Distribution and density of T lymphocyte subset in nasal polyp.

		(number/cm <sup>2</sup> )	
		Untreated(n=20) (Mean ± S.D.)	Steroid treated(n=22) (Mean ± S.D.)
CD3	EL	6.78 ± 7.21	4.19 ± 2.78
	SSL	85.16 ± 32.40*	38.35 ± 24.90
	DSL	32.38 ± 16.95*	18.34 ± 16.73
	Total	124.32 ± 43.73	60.88 ± 39.25
CD4	EL	4.88 ± 4.90	2.98 ± 2.19
	SSL	61.63 ± 22.48*	25.55 ± 16.46
	DSL	25.30 ± 12.24*	10.25 ± 5.55
	Total	91.81 ± 35.24	37.88 ± 20.85
CD8	EL	2.18 ± 2.39	1.50 ± 1.07
	SSL	29.46 ± 11.17*	11.88 ± 7.32
	DSL	14.48 ± 6.40*	4.53 ± 3.17
	Total	46.11 ± 18.37	17.90 ± 9.63
CD25	EL	0.72 ± 0.54	0.87 ± 0.15
	SSL	6.33 ± 3.96	6.95 ± 3.29
	DSL	6.02 ± 2.48	5.79 ± 2.47
	Total	13.07 ± 4.24	13.61 ± 4.75

EL, SSL, DSL—refer Table 2.

비폴립에서 총 CD4 양성세포와 CD8 양성세포의 수는 치료받지 않은 군에서는 각각 91.81개, 46.11개로서 CD4 양성세포가 유의있게 많았으며 (p<0.05), 치료받은 군에서는 CD4 양성세포와 CD8 양성세포가 각각 37.88개, 17.90개로서 역시 CD4 양성세포가 많아 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (p<0.05).

#### C. CD54 양성내피세포

CD54 양성세포는 혈관내피세포, 림프구 및 단핵구의 세포 표면을 따라 선상으로 염색되었으나 혈관내피세포의 양성세포만 계속하였다. Table 4에서 보는 것과 같이 CD54 양성내피세포의 분포와 수는 치료받지 않은 군의 표재층, 심층에서 cm<sup>2</sup>당 각각 22.34개, 17.13개이며 치료받은 군은 11.57개, 12.69개로 표재층, 심층에서는 통계적 차이가 없었으나 (p>0.05), 전층을 관찰한 경우에는 치료받지 않은 군의 경우 40.82개로 치료받은 군 22.54개와 비교하여 유의있게 높았다 (p<0.05)(Fig. 3, E).

#### D. 비만세포

Table 5에서 보는 것과 같이 비만세포의 수는 치료받지 않은 군이 cm<sup>2</sup>당 평균 47.11개로 치료받은 군 36.73개에 비해 많은 것 같으나 통계적 차이는 없으며 (P>0.05), 탈과립된 비만세포의 수는 치료받지 않은 군이 34.42개로 치료받은 군의 11.26개에 비해 유의있게 많았다 (p<0.05). 그리고 탈과립된 비만세포와 전체 비만세포의 비는 치료받지 않은 군이 72.34로 치료받은 군의 31.58에 비해 유의있게 높았다 (p<0.05).

비만세포의 전자현미경 소견은 세포질내 수많은 특이한 형태의 과립과 세포표면에 미세돌기가 발달되어 있었고 비만세포의 과립은 전자밀도가 높은 육각 결정구조(hexagonal crystalline) 또는 와상형으로 관찰되었다. 치료받은 군의 비폴립조직의 전자현미경 소견은 대부분의 비만세포 세포질내 수많은 특이한 형태의 과립과 세포표면에 풍부한 미세돌기가 발달되어 있었고 (Fig. 4, A, B) 과립은 전자밀

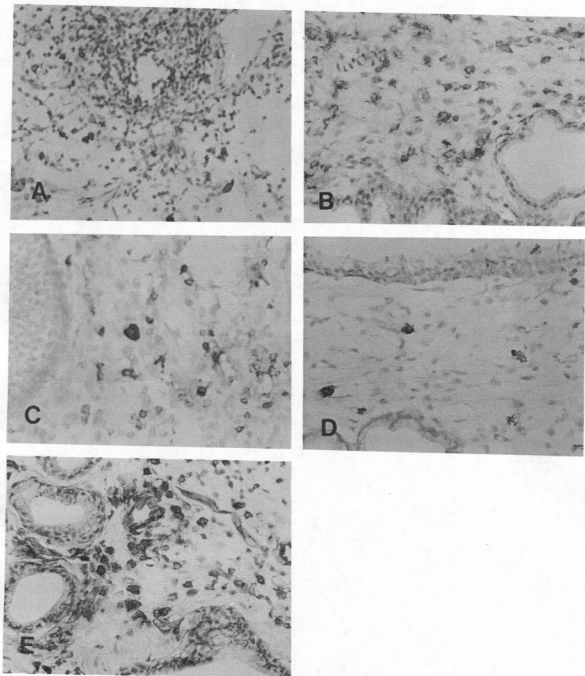


Fig. 3. Immunohistochemical stainings of T cell subsets, CD25+ cells, and CD54+ cells in nasal polyp tissues. (A) CD3 ( $\times 100$ ), (B) CD4 ( $\times 200$ ), (C) CD8 ( $\times 200$ ), (D) CD25 ( $\times 200$ ), (E) CD54 ( $\times 200$ ).



Table 4. Distribution and density of CD54<sup>+</sup> cell expression on endothelial cell in nasal polyp (number/cm<sup>2</sup>)

		Untreated(n=20) (Mean ± S.D.)	Steroid treated(n=22) (Mean ± S.D.)
CD54	SSL	22.34 ± 9.14	11.57 ± 7.75
	DSL	17.13 ± 9.97	12.69 ± 6.86
	SL	40.82 ± 18.62	22.54 ± 11.36*

SL - total stromal layer  
SSL, DSL - refer Table 2

Table 5. Mast cell density (number/cm<sup>2</sup>)

	Untreated(n=20) (Mean ± S.D.)	Steroid treated(n=22) (Mean ± S.D.)
M <sub>0</sub> <sup>1)</sup>	47.11 ± 24.58	36.73 ± 27.13
M <sub>D</sub> <sup>2)</sup>	44.42 ± 20.01*	11.26 ± 10.00
M <sub>D</sub> /M <sub>0</sub>	32.34 ± 12.27*	31.58 ± 16.56

- 1) M<sub>0</sub>: Total mast cell  
2) M<sub>D</sub>: Degranulated mast cell

도가 높은 육각결정구조 혹은 와상형으로 잘 유지되어 있었다. 그러나 치료받지 않은 군에 있어서는 대부분의 비만세포는 세포질내에 보다 많은 탈과립 소견인 과립의 기질소실, 공포화, 및 공포화된 과립내에 있는 작은 고밀도 과립 물질만이 관찰되었다 (Fig. 4, C., Fig. 5, A). 비만세포의 탈과립정도에 비례하여 세포표면의 미세돌기 소실 및 부분적으로 세포막의 소실도 관찰되었다 (Fig. 5, B).

## 고 안

비폴립은 비강 및 부비동 점막에서 발생하는 비중양성 염증성 종물로 비강의 측벽 특히 사골동과 중간비갑개에서 잘 발생하며 그의 빠른 성장과 빈번한 재발이 특징인 질환이다. 발병 기전에 대해서 많은 연구가 있으나 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으며, 감염과 알레르기가 중요한 발병요인으로 알려져 있다. Tos<sup>6)</sup>는 최근에 염증 또는 알레르기로 인한 부종과 침윤 세포가 상피를 과열시켜 점막의 고유층이 탈출되고 여기에 상피가 재생되어 변연부쪽으로

성장을 하여 작은 폴립이 형성되며 이것이 중력과 비폴립경부의 울혈로 폴립이 증대한다는 상피과열설 (epithelium rupture theory)을 제창하여 많은 동의를 받고 있다.

비폴립의 조직학적 조건에서 표면은 호흡기계의 상피 즉 위중층섬모원주상피로 피복되어 있으며 편평세포화생도 볼 수 있다. 상피하고 유층은 현저한 부종과 일부 섬유화된 부분으로 되어 있고 혈관성분은 드물며 간질에는 다수의 염증세포의 침윤을 보이는데 시일이 경과함에 따라 선종식, 섬유화등의 변화가 일어나며 침윤세포의 성분도 변한다. 침윤된 염증세포는 주로 호산구, 호중구, 비만세포, 림프구, 형질 세포, 단핵구 등이며, 비폴립을 호산구성 비폴립과 호중구성 비폴립으로 분류<sup>7)</sup>할 정도로 호산구와 호중구가 주된 침윤세포를 이루고 있는데, 호중구는 감염이 원인이든지 또는 이차적 감염시에 볼 수 있으며, 근래에는 경계적 향상과 의뢰보험제도의 확립 그리고 항생제의 발달 등으로 세균성 감염에 의한 비염 및 부비동염은 드물어서 호중구의 침윤은 비교적 드물고 호산구의 침윤이 주가 되는 경우가 많다.

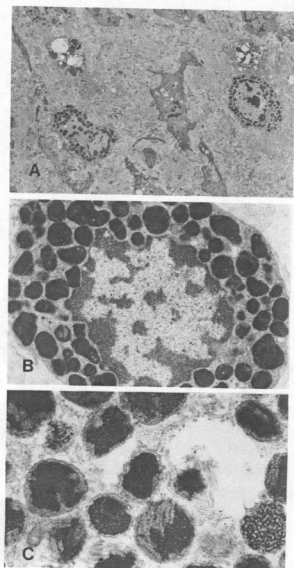


Fig. 4. Electron photomicrographs of mast cells in nasal polyps of steroid-treated group. (A) Three granulated mast cells ( $\times 1200$ ). (B) A granulated mast cell with extensive surface projections and partially degranulated granules ( $\times 6000$ ). (C) Granule ultrastructure showing a scroll pattern and honeycomb crystalline structure ( $\times 15000$ ).

호산구는 주로 알레르기성 질환과 기생충 감염에 관련이 있는 과립백혈구로서 그 기능은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 숙주방어와 염증반응의 조절에 관여하며 숙주방어작용

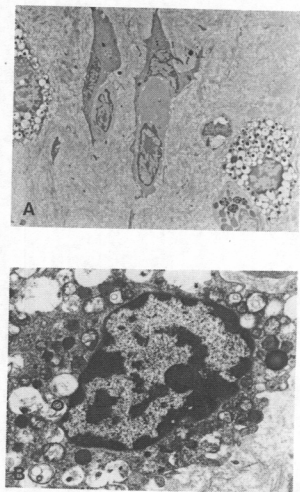


Fig. 5. Electron photomicrographs of mast cells in nasal polyps of steroid-untreated group. (A) The mast cells exhibiting more extensive degranulation ( $\times 1500$ ). (B) A degranulated mast cell showing double density lipid bodies, blunting and loss of surface projections, and focal loss of cytoplasmic membrane ( $\times 1600$ ).

으로 미생물, 불활성 입자 및 항원-항체복합체 등의 식작용은 호중구에 비해 빈약하고 주된 숙주방어역할은 세포의 탈과립(extracellular degranulation)에 의한 세균 및 기생충에 대한 세포독작용이다<sup>2)</sup>. 그러므로 호산구가 활성화되어 탈과립이 일어나면 세균 및 기생충에 대한 독작용으로 인한 살균작용 뿐만 아니라 주위세포 및 조직에도 손상을 주게 되는데, 이 세포독효과는 호산구의 과립에 있는 양이온

단백(cation protein)인 MBP(major basic protein), ECP(eosinophil cation protein), EDN(eosinophil derived neurotoxin) 그리고 EPO(eosinophil peroxidase)에 의해 형성된 독성 할로겐화종(toxic halogenated species) 등의 직접적인 작용에 기인한다<sup>16)</sup>.

이 밖에 호산구는 arylsulphatase B, histaminase, phospholipase D 등 많은 효소와 단백질 과립, 세포질 및 세포막에 함유되어 있는데 탈과립하여 화학적 매개체로 유리되어 각기 SRS-A(slow reacting substance of anaphylaxis), histamine, PAF(platelet activating factor) 등에 대사작용<sup>21)</sup>을 하여 알레르기성 반응을 조절하며 즉시성 알레르기 반응을 억제시킨다. 호산구는 또한 leukotriene C4와 PAF를 생성한다<sup>28,41)</sup>.

호산구의 세포막표면에는 IgG-Fc수용체, IgE-Fc수용체, 보체C3b(CR1), C3bi(CR), PAF, LTB4(leukotriene-4)에 대한 수용체가 있어 여러 종류의 염증과 알레르기 반응에 활성화가 되면 화학적 매개체를 유리할 수 있는데, IgE에 대한 수용체는 비만세포나 호염기구와 비교하여 친화력이 낮으며 정상세포에서는 20~30%에 존재하고, 호산구 증다증 환자에서는 CR1, IgG 및 IgE 수용체 양성세포가 증가한다<sup>31)</sup>.

활성화된 호산구인 EG2 양성세포는 알레르기 비염환자의 하비갑개 점막의 고유휘에서<sup>4,39)</sup> 그리고 천식환자의 기관지점막 고유휘에서<sup>9,30)</sup> 많이 관찰되며 천식환자에서 EG2 양성세포의 세포독성 효과는 상피세포 및 신경세포를 손상시켜 비특이성 자극에 민무늬근의 과민반응을 일으키게 한다<sup>40)</sup>.

비폴립조직에서 호산구의 분포밀도는 알레르기 비염<sup>4,39)</sup> 및 천식<sup>9,10)</sup>에서 처럼 염증반응이 왕성한 표재성 간질층에 높았으며, 이층에 EG1 및 EG2 양성세포가 많은 것은 활성화된 호산구에서 유리되는 MBP, ECP 등의 세포독성 물질이 주위 간질 조직 뿐만아니라 기저막 등에도 손상을 일으켜서 비폴립성장에 기여할 수 있음을 시사한다.

호산구에 대한 steroid 효과는 주사 또는 복용 등의 전신적 투여시는 혈중 호산구는 현저하게 감소되며<sup>7)</sup> 피부 또는 상기도 점막에서는 allergen으로 유발시킨 후 속발되는 지연성 알레르기반응시 호산구의 유입이 감소된다고 하는데 이는 혈중 호산구의 감소, 호산구를 보충시키는 인자의 국소형성억제 또는 아마 화학주성과 혈관외누출억제 등으로 인한 것 같다<sup>16)</sup>.

Steroid제제의 국소분무의 호산구에 대한 영향은 통년성 알레르기비염 환자의 하비갑개점막에서 호산구 및 EG2 양성세포가 치료받지 않은 군에 비해 현저한 감소를 보였으며<sup>3)</sup> 천식환자에서는 기관지 조직에 호산구의 수가 현저히 감소하였다고 한다<sup>33)</sup>.

여기에 반해 천식환자의 기관지 폐포세척(BAL, bronchoalveolar lavage)에서 steroid분무치료군에서는 호산구의 절대수의 감소는 없었으나 활성화된 호산구의 감소가 있었다<sup>6)</sup>는 보고도 있으며 비폴립조직에는 Mygind 등<sup>29)</sup> Kanai 등<sup>25)</sup>에 의한 steroid제제의 국소분무는 호산구 분포밀도에 크게 영향을 주지 않는다고 하며 본 연구의 소견에서도 양군에서 호산구의 수는 차이가 없었으나 EG2 양성세포는 steroid 치료군에서 현저한 감소를 보였다.

호산구의 전자현미경 소견은 치료받은 군에서 호산구의 세포질내에 수많은 타원 또는 원형의 과립이 관찰되었고, 과립내에는 미세한 전자밀도가 높은 또는 전자밀도가 낮은 기질이 관찰되었으며 과립의 중앙에는 간혹 결정상 핵심을 가지고 있었다. 여기에 반해 치료를 받지 않은 군의 호산구는 과립의 기질구조 소실과 공포화 변성이 치료받은 군보다 자주 관찰되었으며 결정상 핵심의 소실이 현저하게 관찰되었다.

립프구는 염증반응의 복합적 기전에 있어 조절세포 및 효과세포로서 그리고 항체생성세포로서 관여하고 있으며 비점막에도 많이 분포하고 있다<sup>23,38)</sup>.

립프구는 분화과정에서 T립프구와 B립프구로 대별되며 전자는 세포매개 면역반응을, 후자는 항체를 만드는 세포로 체액성 면역반응

에 관여한다.

T림프구는 그 기능에 따라 항체생산을 돕는 보조 T 세포와 항체생산을 억제시키는 억제 T세포, 세포독성인 세포독성 T세포로 구분하며, 또한 림프구는 분화과정의 각 단계에서 유전자의 발현에 따라 각각 다양한 세포표면 성장 분화항원을 발현하고 있다.

CD3 양성세포는 성숙한 T림프구로서 항원 수용체에 항원이 결합된 신호를 세포안으로 전달하는 기능이 있으며, CD4 양성세포는 보조/유도 T세포로 항원과 직접 결합하지 않고 주요조직적합복합체 제2항원(class II major histocompatibility complex : MHC)과 결합하여 활성화가 되고, CD8 양성세포는 억제/세포독성 T세포로 주요조직적합 제1항원(class I MHC)과 결합하여 활성화가 된다.

활성화된 CD4 양성인 보조 T세포는 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10을 분비하지만 CD8 양성세포는 이러한 기능이 없다<sup>21</sup>. 이 밖에도 T림프구는 과립구 집락자극인자(GM-CSF)와 종양괴사인자  $\alpha$ 와  $\beta$ (TNF  $\alpha$  &  $\beta$ )를 생성하는데 이들 림프구에서 유래되는 cytokine들은 여러 염증세포의 분화, 성장촉진, 증식, 생존력과 활성화에 관여하며 특히 GM-CSF와 IL-5는 호산구의 생존향상과 조직에의 축적 및 "killer" eosinophil (hypodense) 표현형으로의 활성화에 관계가 있고<sup>22</sup> IL-3은 점막 비만세포<sup>23</sup>, IL-3 및 IL-4는 결합조직 비만세포의 성장촉진에 관계가 있다고 한다<sup>24</sup>. CD25 양성세포는 활성화된 T림프구와 B림프구로 IL-2 수용체(receptor  $\beta$  chain)를 가지고 있다.

정상인의 비강 점막에 림프구의 분포는 T세포와 B세포의 비가 3 : 1이고 CD4 양성세포와 CD8 양성세포의 비율은 2.5 : 1이라고 하며<sup>25</sup> 비폴립조직에서 림프구의 분포는 강 등<sup>10</sup>은 정상비점막에 비해 더 많은 림프구가 분포되어 있으며 대부분이 CD3 양성세포이고 CD8 양성세포가 CD4 양성세포보다 많았다고 하였으며 Stoop 등<sup>26</sup>도 비슷한 보고를 하였다. 여기에 반해 Kanai 등<sup>25</sup>은 CD4 양성세포와 CD8 양성세포의 분포 밀도는 차가 없었으며 본 연구

결과는 CD3 양성세포가 많았으나 CD4 양성세포와 CD8 양성세포의 밀도는 강 등, Stoop 등의 소견과는 반대로 CD4 양성세포가 CD8 양성세포에 비해 높게 분포되어 있었다. 그리고 CD25 양성세포는 드물게 존재하였다. 이렇게 보고자에 따라 CD4 양성세포와 CD8 양성세포의 밀도의 차이는 아마 폴립의 원인인자, 염증진행과정, 경과등과 관련이 있을 것으로 추측된다.

T 림프구에 대한 steroid 제제의 효과는 T림프구의 증식과 cytokine생성의 억제이며<sup>20</sup> T세포성장인자인 IL-2의 생성을 감소시키고 T세포의 IL-2수용체의 발현 억제를 한다<sup>20</sup>. 본 연구의 소견에도 steroid치료군에서 치료받지 않는 군보다 CD3 양성, CD4 양성 및 CD8 양성세포의 현저한 감소가 있었다. CD25 양성세포는 steroid치료군과 치료받지 않은 군간에 차이가 없이 모두 드물게 존재하였으므로 이는 CD25 양성세포는 비폴립의 형성 및 성장에 직접 관여하지 않음을 시사하는 것 같다.

CD54 분자는 모세혈관내피세포 표면에 있는 유착분자 중의 하나인 세포상호작용 molecule-1(intercellular adhesion molecule-1 : ICAM-1)이며 이들 유착분자는 염증세포의 조직내 유입에 중요한 역할을 하는데 이들 내피세포 유착분자의 발현에는 IL-1 및 INF- $\gamma$  그리고 TNF  $\alpha$  및  $\beta$  등에 의해 조정되며 또한 chemokine도 관여한다<sup>17</sup>. 비폴립조직에서 CD54 분자의 모세혈관 내피세포분자 발현에 대해 Kanai 등<sup>25</sup>은 steroid치료군과 치료받지 않은 군에서 차이가 없었다고 하였으나 본 연구결과는 간질에서 steroid치료군이 의외있게 낮았으며 이는 림프구의 감소로 인한 cytokine 즉 IL-1, INF- $\gamma$ , TNF  $\alpha$  및  $\beta$  등 분비감소에 기인되는 것 같다.

비만세포는 호산구와 같이 알레르기성 질환에 가장 관련이 깊은 세포이며 또한 비폴립형성에 중요한 역할을 한다.

비폴립조직의 세포외액에는 histamine이 대량 존재하며 조직 histamine의 공급원인 비만세포가 비폴립조직에서 탈과립이 많이 되어

있는 사실<sup>14)</sup>만으로도 비폴립형성과 비만세포의 관계를 짐작할 수 있다.

알레르기성 반응에 있어서 비만세포는 allergen 과의 결합에 의해 활성화가 일어나면 탈과립을 일으켜서 과립내에 함유되어 있는 histamine을 비롯하여 proteolytic enzyme, heparin, chemotactic factor 등의 일차 화학적 매개체와 비만세포의 세포막에서 arachidonic acid가 cyclo-oxygenase 및 lipoxigenase 경로에 의해 이차 화학적 매개체가 생성되어 유리되는데, cyclo-oxygenase 경로에 의해서는 prostaglandin D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> 그리고 thromboxane A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>가 생산되고, lipoxigenase 경로에 의해서는 slow-reaction substance를 형성하는 leukotriene C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>와 chemotactic leukotriene B<sub>4</sub>가 생성되어 유리되면서 알레르기반응의 증상을 나타낸다<sup>15)</sup>. 비만세포는 또한 비특이성 자극 즉 ① 감염, ② 찬공기의 흡입, ③ 운동, ④ codeine, morphine, compound 48/80 및 합성ACTH 등의 약물, ⑤ 보체성분 C<sub>3a</sub> 특히 C<sub>5a</sub> 그리고 ⑥ substance P 등에 의해서도 활성화가 되어 탈과립을 일으킨다<sup>16)</sup>.

비만세포는 이상의 화학적 매개체 이외에도 생쥐에서는 TNF와 IL-3~6을 생성하며<sup>14,17)</sup> 사람에서도 생성가능성이 시사되고 있다. IL-3과 IL-4는 비만세포의 수의 조절과 IgE 합성에 중요하며<sup>18)</sup> IL-5는 사람의 호산구 분화, 화학주성, 세포독성 및 hypodense에의 전환을 자극하는데<sup>19)</sup> 비만세포에서의 IL-5 생성가능성은 조직호산구 증다증에 새로운 기전을 제공한다.

비만세포는 조직분포와 특성에 의해 점막 비만세포와 결합조직 비만세포로 나누는데 점막 비만세포는 결합조직 비만세포보다 T 림프구에 의한 조절을 더 받으며<sup>24,25)</sup> 결합조직 비만세포보다 작고 histamine 함유량이 적다. 비폴립조직에서 비만세포의 분포는 표면 상피에는 거의 대부분이 점막 비만세포로, 상피하고 유층에서는 결합조직 비만세포가 많이 분포하고 있다<sup>15)</sup>.

비만세포에 대한 steroid제제의 국소분무효과로 알레르기성비염에서 allergen으로 유발시

킨 후 속발되는 생리적 반응을 방해하고, 비만세포에서 유리되는 화학적 매개체의 유리를 감소시키며<sup>26)</sup> 비강 점막의 점막 비만세포의 현저한 감소를 일으킨다고 한다. 그러나 Pipkorn과 Enerback<sup>27)</sup>는 통년성 알레르기 비염에 steroid제제의 국소분무치료는 비만세포의 수는 변화없이 조직의 histamine 함유량의 감소만 있었다고 하였으며 이는 steroid제제가 histamine의 세포내 생성을 억제하므로 비만세포 histamine 저장의 감소를 유발시킨다고 하였다. 한편 비만세포 수의 감소는 있으나 그들의 과립모양에는 영향을 주지 않는다는 보고도 있다<sup>12)</sup>.

비폴립조직에서는 Kanai 등<sup>28)</sup>에 의하면 steroid제제 국소분무군과 치료받지 않은 군 간에 비만세포의 수와 분포가 비슷하였다 하였으며, 본 연구의 결과도 비만세포의 밀도 및 분포상태는 양군간에 통계적 차이는 없었으나 탈과립된 비율은 치료받은 군에서 현저히 낮았다. Drake-Lee 등<sup>19)</sup>에 의하면 비폴립에서 비만세포 탈과립에 대한 전자현미경소견은 항원과 비만세포 표면에 있는 IgE의 결합에 의해 일어나는 탈과립 현상과는 다르다고 하였다. 항원결합으로 비만세포의 탈과립은 5분 이내에 일어나는데 과립은 그들의 구조가 소실되어 무형으로 되고 확대되며 과립의 막은 원형질막과 융합하고 또한 다른 과립의 막과도 융합하여 과립내용물이 배출되는 통로를 형성한다. 여기에 반해 비폴립 비만세포의 탈과립에서는 두가지 점이 다른데 첫째는 어떤 과립에서는 상이한 고전자밀도의 성분이 존재되어 있고 고전자밀도 부위는 종종 결정상이며, 둘째는 다른 빈공포에서 때때로 와상형이 보인다고 하였으며 이 소견은 전형적인 IgE 중재 결과로 인한 비만세포 활성화가 아니고 아마 더 많은 시간이 경과 후에 발생하는 것이라고 추측하고 있다. 본 연구에서 전자현미경소견은 기질소실, 공포화, 공포화된 과립내에 있는 작은 고밀도성 과립상 물질이 관찰되었으며 탈과립 정도에 비례하여 세포의 미세돌기 소실과 부분적인 세포막의 소실도 관찰되었다. 특히 고

밀도 과립은 종종 육각 결정구조였으며 때때로 와상형도 관찰할 수 있었다.

본 연구의 결과를 종합해보면 steroid제제로 국소분무치료를 받지 않은 비폴립에서는 호산구, 비만세포 및 림프구의 현저한 침윤이 있었으며, 특히 활성화된 EG2 양성호산구가 높은 비율로 존재하고 있었는데, 이는 아마 기관지 천식에서와 같은 맥락에서 비폴립 형성 및 성장인자의 일부로서 깊이 관여하고 있는 것으로 추측된다. 활성화된 호산구에서 과립단백인 MBP, ECP, EDN 및 EPO 등의 세포독성물질이 방출되어 비강 및 부비동 점막의 기지막과 상피세포에 손상을 일으키고, 여기에 비만세포의 탈과립으로 인한 histamine의 유리로 혈관 확장과 투과성 증가로 부종형성 증가가 가미되고, 또한 림프구에서 분비한 cytokine에 의한 염증세포 조정 등이 폴립형성 및 성장에 관여할 것으로 추측된다. steroid 국소분무의 효과는 염증세포 특히 호산구 활성화의 억제, 림프구의 증식과 cytokine생성의 억제, 혈관내피세포의 세포상호유착분자 발현억제 및 비만세포의 탈과립억제 등으로 비폴립의 성장억제와 수축을 일으켜 임상적으로 증상을 완화시킬 것으로 추측된다. 그러나, EG2 양성세포의 과립단백분비물로 인한 세포독작용이 폴립형성 및 성장인자로서의 역할을 하는지에 대해 명확히 규명하는 것이 앞으로의 과제라고 생각한다.

## 결 론

Steroid제제 (Px, pulmicort turbuhaler)로 비강분무요법을 1개월이상 시행한 비폴립조직 22예와 치료를 받지 않은 비폴립조직 20예에서 면역조직화학적염색법으로 호산구, T림프구 아형, 내피세포의 CD54 발현의 분포와 수에 대해서, 그리고 현미경하에 비만세포와 호산구의 미세구조변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 비폴립조직에서 호산구의 분포와 밀도는

steroid 치료군과 치료받지 않은 군간에 통계적 차이가 없었으나, 활성화된 호산구 (EG2 양성세포)의 비율은 치료받지 않은 군에서 현저히 높았고, 또한 전자현미경 소견에서 치료받지 않은 군의 호산구는 과립기질소실과 공포화, 결정상 핵심의 소실 등의 소견이 자주 관찰되었다.

2. 폴립조직의 림프구 아형은 양군 모두에서 대부분이 CD3 양성 T 세포였으며, T 세포는 CD4 양성인 보조/유도 T 세포가 CD8 양성인 억제/세포독성 T 세포에 비해 많았고 CD25 양성세포는 현저하게 적은 밀도로 분포하였다.

3. CD3, CD4 및 CD8 양성인 T림프구의 수는 상피층에서는 steroid치료군과 치료받지 않은 군 사이에 차이가 없었으나 표재성 및 심부간질층에서는 steroid치료군에서 현저한 감소를 보였으며 CD25 양성 T세포는 양군간에 차이가 없었다.

4. 혈관내피세포에서 CD54의 발현빈도는 steroid치료군에서 현저한 감소를 보였다.

5. 전체 비만세포 수는 양군간에 통계적 차이가 없었으나 탈과립된 비만세포의 비율은 치료받지 않은 군에서 현저히 높았다.

이상의 결과를 종합하면 비폴립의 발병기전과 성장요인으로 EG2양성세포가 비만세포 및 림프구등의 염증세포들과 더불어 깊이 관여함이 추정되며 steroid의 비폴립에 대한 효과는 호산구의 활성화 억제, 림프구의 감소, 혈관내피세포의 CD54 발현 억제 및 비만세포의 탈과립 억제 등에 의해 비폴립의 성장을 둔화시킨다고 생각되었다. 그러나, 비폴립의 정확한 발병기전을 알기 위해 이들 염증세포들의 기능에 대한 연구가 향후의 과제라고 생각된다.

## Reference

- 1) 강학준·천재구·김현숙 등: 비용내 림프구 아형의 분석. 한이인지 36 : 1206~1213, 1993
- 2) 김세종: 면역학. 고려의학 1994, PP

- 147~161
- 3) 이준희 · 이종혁 · 권기한 등 : 통년성 알레르기 비염환자에 있어 EG1, EG2양성 세포의 분포 및 비증상과의 관계. 한이인지 37 : 1191~1198, 1994
  - 4) 이홍만 · 최충식 · 정 근 등 : 통년성 알레르기성 비염에서 Eosinophil cationic protein분포와 비과민성과의 관계. 한이인지 36 : 283~291, 1993
  - 5) 하대유 : Crowle PK, Reed ND. 비만세포; 기원, 이질성, 조절 및 생물학적 기능을 중심으로. 전북의대 논문집 6(2) : 1~27, 1982
  - 6) Adelroth E, Rosenhall L, Johansson S, et al. *Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage.* Am Rev Respir Dis, 142 : 91~99, 1990
  - 7) Andersen V, Bro-Rasmussen F, Hougaard K. *Autoradiographic studies of eosinophil kinetic, Effects of cotisol.* Cell Tissue Kinet, 2 : 139~146, 1969
  - 8) Befus D, Goodacre R, Dyck N, et al. *Mast cell heterogeneity in man.* Int Arch Allergy Appl Immunol 76 : 232~236, 1985
  - 9) Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY. *Eosinophilic inflammation in asthma.* N. Eng. J Med, 323 : 1033~1039, 1990
  - 10) Bradley B, Azzawi M, Jacobson M, et al. *Eosinophil, T lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness.* J Allergy Clin Immunol, 88 : 661~674, 1991
  - 11) Caplan I, Haynes JT, Spahn J. *Are polyyps an allergic phenomenon?.* Ann Allergy, 29 : 631~634, 1971
  - 12) Cohan VL, Undem BJ, Fox CC, et al. *Dexamethasone does not inhibit the release of human mast cell residing in air way, intestine or skin.* Am Rev Respir Dis, 140 : 951~954, 1989
  - 13) Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al. *Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma.* Am Rev Respir Dis, 145 : 669~74, 1992
  - 14) Drake-Lee AB, Barker THW, Thurlry K. *Nasal polyyps II. Fine structure of mast cell.* J Laryngol Otol, 98 : 258~292, 1984
  - 15) Drake-Lee AB, Cheverton E, Low D, et al. *The effects of different fixation on the distribution and numbers of mast cells in patients with nasal polyyps.* J Laryngol Otol, 102 : 1099~1101, 1988
  - 16) Dunsky EH, Atkins PC, Zweiman B. *Histologic responses in human skin test reaction to ragweed, IV. Effect of a single intravenous injection of steroids.* J Allergy Clin Immunol, 59 : 142~146, 1977
  - 17) Dustin ML, Rothlein R, Bhan AT, et al. *Induction by IL-1 and interferon- $\gamma$  : tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1)* J Immunol, 137 : 245~254, 1986
  - 18) Flvanhan NA, Slifman NR, Gleich GJ, et al. *Human eosinophil major basic protein cause hyperreactivity of respiratory smooth muscle : Role of the epithelium.* Am Rev Resp Dis, 38 : 684~688, 1988
  - 19) Foreman JC. *Functional aspects of mast cells, mediator contents, and mediator effects.* Acta Otolaryngol (Stockh), Suppl, 414 : 93~101, 1984
  - 20) Gillis S, Crabtree CR, Smith KA. *Glucocorticoid-induced inhibition of T-cell growth factor production II, The effect on the in vitro generation of cytolytic T cells. J*

- Immunol*, 123 : 1632~1638, 1979
- 21) Gleich GJ, Adolphson CR. *The eosinophilic leukocyte : Structure and Function. Adv Immunol*, 39 : 177~253, 1986
  - 22) Hamaguchi Y, Kanakura Y, Fujita J, et al. Interleukin 4 as an essential factor for in vitro clonal growth of murine connective tissue-type mast cells. *J Exp Med*, 165 : 268~273, 1987
  - 23) Hameleers DMH, Stoop AE, Van der Ven I, et al. *Intra-epithelial lymphocytes and non-lymphoid cells in the human nasal mucosa. Int Arch Allergy Appl Immunol*, 88 : 317~322, 1989
  - 24) Jarrett EEE, Haig DM. *Mucosal mast cell in vivo and in vitro. Immunol Today*, 5 : 115~118, 1984
  - 25) Kanai N, Denburg J, Jordana M, et al. Nasal polyp inflammation, Effect of topical nasal steroid. *Am J Resp Crit Care Med*, 150 : 1094~1100, 1994
  - 26) Lee T, Lenihan DJ, Malone B, et al. *Increased biosynthesis of platelet-activating factor in activated human eosinophils. J Biol Chem*, 259 : 5526~5530, 1984
  - 27) Motojima S, Frigas E, Loegring DA, et al. Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis*, 139 : 801~805, 1989
  - 28) Mygind N. *Nasal allergy*, 2nd Ed, London Blackwell Scientific Publication. PP 59~132, 1979
  - 29) Mygind N, Soensen H, Pedersen CB. *The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol : A light-and scanning electron microscopic study of nasal polyp. Acta Otolaryng*, 85 : 438~442, 1977
  - 30) Nowell PC. *Inhibition of human leukocyte mitosis by prednisolone in vitro. Cancer Res*, 21 : 518~521, 1961
  - 31) Nutman TB, Cohen SG, Ottesen EA. *The eosinophil, Eosinophilia and eosinophil-related disorders*, II, Eosinophil infiltration and function. *Allergy proc*, 9 : 641~647, 1988
  - 32) Okuda M and Okuda H. *Basophilic cells in allergy nasal secretion. Arch Oto-Laryngol*, 214 : 283~289, 1977
  - 33) Pipkorn U, Enerback L. *Nasal mucosa mast cells and histamine in hay fever. Int Arch Allergy Appl Immunol*, 84 : 123~128, 1987
  - 34) Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, et al. *Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FC<sub>1</sub> RI to calcium ionophores. Nature*, 339 : 64~67, 1989
  - 35) Rothenberg ME, Owen WF, Soberman RJ, et al. *Regulation of the viability and function of human eosinophils (E<sub>0</sub>) by granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), interleukin (IL)-3, IL-5, and cytokines present in the serum of a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHES). FASEB J*, 2 : A 1598, 1988
  - 36) Ruhno J, Howie M, Anderson B, et al. *The increased number of epithelial mast cell in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent. Allergy*, 45 : 370~374, 1990
  - 37) Sasaki Y. *Distribution of the degranulated and non-degranulated mast cell in nasal polyp. Acta otolaryngol(Stockh) supp*, 430 : 34~38, 1986
  - 38) Stoop AE, Biewenga J, Vander Boan S. *Lymphocytes and non-lymphoid cells in the nasal mucosa of patients with nasal polyps and of healthy persons. J Allergy Clin Immunol*, 84 : 734~41, 1989



- 39) Takamura H, Yoshimi R, Kumagami H. *Distribution of EG2 in nasal mucosa of allergic rhinitis. J Jan Rhinol Soc*, 30 : 172, 1991
- 40) Tos M. *The pathogenetic theories on formation of nasal polyps. Am J Rhinology*, 4 : 51~56, 1990
- 41) Weller PF, Lee CW, Foster DW, et al. *Generation of metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils : Predominant production of leukotriene C4. Proc Natl Acad Sci USA*, 80 : 7626~7630, 1983
- 42) Winther B, Innes DJ, Mills SE et al. *Lymphocyte subsets in normal airway mucosa of human nose. Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 113 : 59~62, 1987
- 43) Young JDE, Liu C-C, Butler G, et al. *Identification, purification, and characterization of a mast cell-associated cytolytic factor related to tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci USA*, 84 : 9175~9179, 1987