

小児アトピー性皮膚炎患者におけるカンジダ 特異的リンパ球増殖反応の亢進

静岡県立こども病院アレルギー科

木村光明 鶴田 悟 吉田隆実

カンジダはI型やIII型, IV型アレルギー反応の機序により気管支喘息の原因となることが指摘されているがアトピー性皮膚炎(AD)との関係についてはあまり研究されていない。われわれは, 細胞反応の見地からADとカンジダとの関係を調べるため小児AD患者のカンジダ特異的リンパ球増殖反応をフローサイトメトリーで測定した。非アトピー対照のカンジダS.I.F. (stimulation index measured by flow cytometry) はダニS.I.F. より有意に高かった (137.9 ± 37.6 vs 113.7 ± 20.4 , $p < 0.001$)。AD患者のカンジダS.I.F. はダニS.I.F. より有意に低かったが (178.0 ± 89.3 vs 223.8 ± 97.6 , $p < 0.01$)、非アトピー対照のカンジダS.I.F. より有意に高値であった ($p < 0.02$)。カンジダS.I.F. が亢進(200以上)している者の頻度は非アトピー対照が2.6% (1/38) であるのに対しAD患者では27.9% (17/61) と有意に高かった ($p < 0.005$)。カンジダS.I.F. とカンジダ特異的IgE抗体価との間にはまったく相関が認められなかった。以上の結果からカンジダはI型のみならずIV型アレルギー反応の機序によってもADの形成に影響を与えている可能性があると思われる。

Key words: atopic dermatitis — *Candida* — lymphocyte proliferation

はじめに

カンジダは代表的な真菌アレルゲンの一つであり, 気管支喘息(BA)の原因として重視され, その機序について多くの研究がなされてきた^{1)~8)}。アトピー性皮膚炎(AD)患者においても高頻度にかンジダ特異的IgE抗体価が上昇しているが⁹⁾¹⁰⁾, カンジダとADとの関係についてはカンジダとBAとの関係ほど研究されていない。しかし, 最近, 抗真菌剤投与によりADが軽快した症例が報告され, カンジダとADとの関係が新たに注目されている¹¹⁾¹²⁾。カンジダがADの経過に影響を与える機序としてはI型アレルギー反応が想定されているようである¹¹⁾。しかし, 抗真菌剤に対する反応とカンジダ特異的IgE抗体価とは関連しないとの報告もあり¹²⁾, I型以外のアレルギー反応も考慮する必要があると思われる。カンジダによるBAの研究からはI型のみならずIII型やIV型のアレルギー反応の関与も示唆されているが⁷⁾⁸⁾, AD患者でカンジダ特異的なIII型やIV型反応が検査されることはほとんどな

い。われわれは細胞反応の見地からカンジダとADとの関係を明らかにするため小児AD患者を対象としてカンジダ特異的リンパ球増殖反応をフローサイトメトリー法で測定した。その結果, 小児AD患者の約3分の1でカンジダS.I.F. (stimulation index measured by flow cytometry) が亢進していることが判明したのでここに報告する。

対象と方法

1. 対象

平成7年12月から平成9年11月までに当科を受診したAD患者で診断や治療のため血液検査が必要であった児のうち本人または家族から同意が得られた者61名からヘパリン加静脈血を得た (Table 1)。尚, 現在および過去にBA症状を合併した者は除外した。また対照として同時期に当科を受診した38名の非アトピー患者からも同様に静脈血を得た (Table 1)。非アトピー対照は免疫・アレルギー・血液系疾患を持たず, かつ急性感染症や慢性炎症性疾患に罹患していない小児である。

Received: December 17, 1997

Accepted: January 30, 1998

Abbreviations: AD atopic dermatitis; S.I.F. stimulation index measured by flow cytometry

Table 1 Profile of subjects

	Age (y)	n	IgE (IU/ml)	IgE-RAST (U _A /ml)			
				Candida		HDM	
				Median	Po(%)	Median	Po(%)
AD	0	18	187 (19-3642)	0.21 (0.11-8.86)	30.8 [4/13]	0.28 (0.12-69.5)	44.4 [8/18]
	1-2	16	232 (44-2831)	0.21 (0.11-33.3)	15.4 [2/13]	22.8 (0.11-132.6)	75.0 [12/16]
	3-15	27	1823 (104-7092)	5.67 (0.14-47.7)	84.6 [22/26]	96.7 (6.34-171.8)	100.0 [27/27]
	Whole	61	514 (19-7092)	0.46 (0.11-47.7)	53.8 [28/52]	22.9 (0.11-171.8)	77.0 [47/61]
CTRL	0	12	7 (1-60)	0.19 (0.10-0.27)	0.0 [0/11]	0.21 (0.15-0.32)	0.0 [0/12]
	1-2	12	31 (4-78)	0.13 (0.11-0.21)	0.0 [0/11]	0.15 (0.11-0.25)	0.0 [0/12]
	3-15	14	45 (4-231)	0.15 (0.11-0.19)	0.0 [0/11]	0.19 (0.14-0.31)	0.0 [0/13]
	Whole	38	30 (1-231)	0.15 (0.11-0.27)	0.0 [0/33]	0.17 (0.11-0.32)	0.0 [0/37]

The levels of IgE and IgE-RAST are presented as the median and range. The numbers of subjects with elevated IgE-RAST and whole subjects whose IgE-RAST were measured are shown in brackets.

CTRL, non-atopic controls; n, number of subjects; Po, percentage of subjects with elevated IgE-RAST ($\geq 0.35U_A/ml$).

2. リンパ球増殖反応の測定

アレルゲン特異的リンパ球増殖反応は先に報告した方法に従い測定した¹³⁾. 末梢血単核球を 1×10^6 cells/ml の濃度に調整して10%FCSを添加した RPMI1640 培養液に浮遊させ、カンジダおよびダニアレルゲンをそれぞれ100 μ g/ml および50 μ g/ml となるように加えて6日間培養した. アレルゲンは鳥居薬品の凍結乾燥粉末製品を使用した. 培養終了後、細胞を70%エタノールで固定し、RNase処理によりRNAを除去した後、ヨウ化プロピディウム (propidium iodide, Sigma Chemical Company, MO, USA) で細胞内DNAを染色、フローサイトメトリー (EPICS-CS, Coulter Corporation, FL, USA) でDNA合成期 (S期) 細胞の比率を測定した. 増殖反応の程度は増殖指数 S.I.F. (stimulation index measured by flow cytometry) 値として表わした.

3. その他

血清IgEはRIST法で、アレルゲン特異的IgE抗体はCAP-RAST法で測定した. 平均値の差の有意性はStudent t test または paired t test で検定した. AD患者と非アトピー対照におけるS.I.F. 亢進者の頻度の差は χ^2 検定で検定した. 平均値や頻度の差および相関は

$p < 0.05$ のとき有意とした.

結 果

1. 小児AD患者および非アトピー対照におけるカンジダS.I.F.の年齢変動

非アトピー対照のカンジダS.I.F.にはダニS.I.F.同様明らかな年齢変動は認められなかった (Fig. 1A, C). 全非アトピー対照38名のカンジダS.I.F.は 137.9 ± 37.6 で、ダニS.I.F.の 113.7 ± 20.4 に比べ有意に高値であった ($p < 0.001$) (Table 2). AD患者のダニS.I.F.は乳幼児で高く年長児では相対的に低値であった (Fig. 1D). これに対し小児AD患者のカンジダS.I.F.には明らかな年齢変動が見られなかった (Fig. 1B). 全AD患者のカンジダS.I.F.は 178.0 ± 89.3 でダニS.I.F. 223.8 ± 97.6 に比べ有意に低値であった ($p < 0.01$).

2. 小児AD患者と非アトピー対照におけるカンジダS.I.F.の差

全小児AD患者61名のカンジダS.I.F.は 178.0 ± 89.3 であり全非アトピー対照38名のカンジダS.I.F.

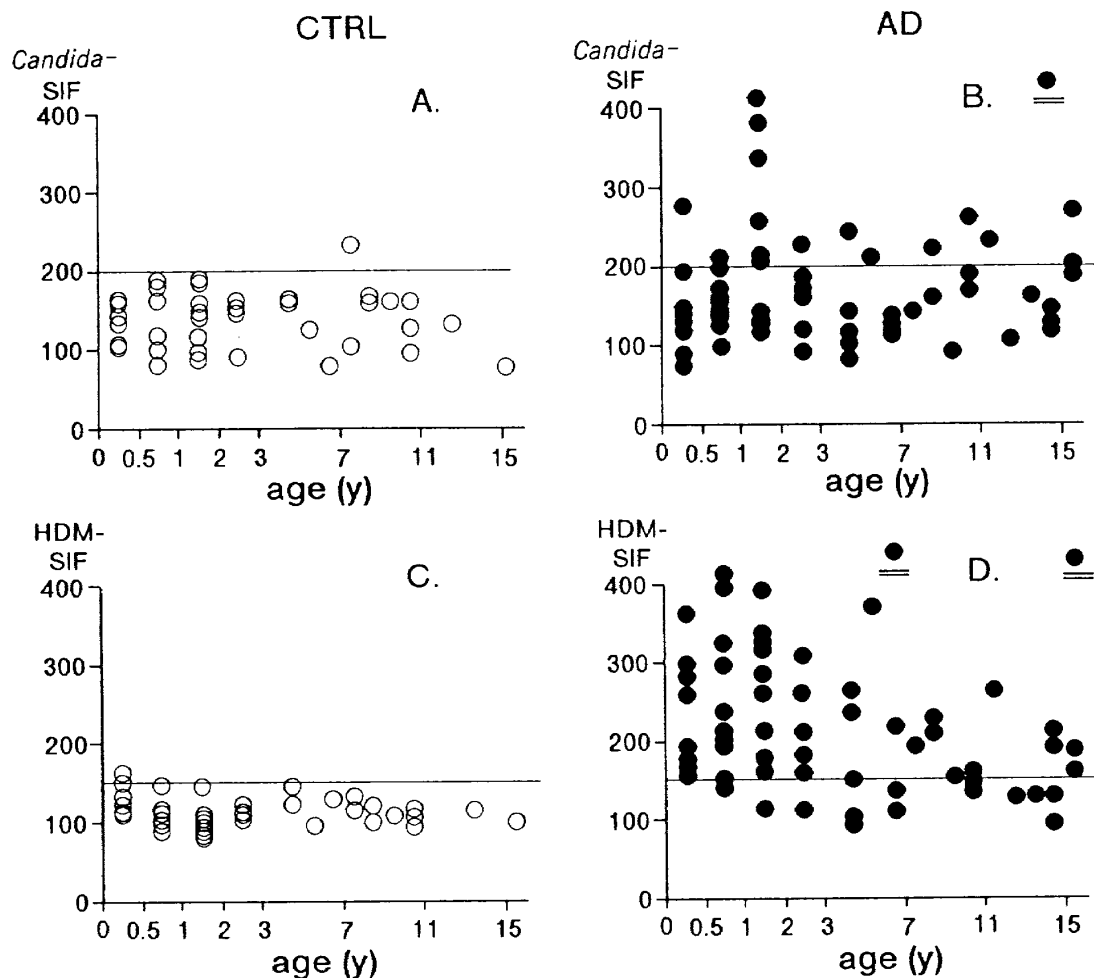


Fig. 1. Age-dependent changes in *Candida*- and HDM-SIF levels in AD and non-atopic subjects.

Age-dependent changes in the levels of *Candida*- (A, B) and HDM-SIF (C, D) in AD (B, D) and non-atopic control subjects (A, C) are shown. Horizontal lines in the figures indicate the upper limit of the normal range.

137.9±37.6より有意に高値であった ($p<0.02$) (Table 2). しかし, AD患者と非アトピー対照とのカンジダS.I.F.の差はダニS.I.F.の差 (223.8±97.6 vs 113.7±20.4, $p<0.001$)より小さかった. 対象を0歳, 1~2歳および3~15歳の年齢群に分けてAD患者と非アトピー対照のS.I.F.を比較してみるとダニでは全ての年齢群で有意差が見られたが, カンジダでは1~2歳群で低レベルの有意性を認めたのみで ($p<0.05$), 0歳群および3~15歳群では有意差が認められなかった (Table 2).

3. カンジダS.I.F. とダニS.I.F. の関係

非アトピー対照のダニS.I.F.のほぼ平均値+2SDに相当する150をダニS.I.F.の正常上限とすると非アトピー対照でこの上限を超えたのは38名中1名 (2.6%)のみであった (Fig. 2C). AD患者では61名中

47名 (77.1%)でダニS.I.F.が150以上であった (Fig. 2D). 同様に非アトピー対照のカンジダS.I.F.の平均値+2SDに近く区切りのよい200をカンジダS.I.F.の正常上限とすると非アトピー対照38名のうち上限を超えたのは1名 (2.6%)のみであった (Fig. 2A). AD患者では61名中17名 (27.9%)が上限を超え (Fig. 2B), その頻度は非アトピー対照より有意に高かった ($p<0.005$).

カンジダS.I.F.が亢進しているAD患者のほとんどはダニS.I.F.も亢進しており (15/17), カンジダS.I.F.単独亢進者は2名のみであった (Fig. 3). ダニS.I.F.亢進AD患者のうちカンジダS.I.F.も亢進していたのは約3分の1であった (15/47)であった.

4. カンジダS.I.F. とカンジダIgE-RASTとの関係

ダニIgE-RASTは0歳群では低いのが1~2歳群で

Table 2 The levels of *Candida*- and HDM-SIF in AD and non-atopic control subjects

Allergen	Age (y)	AD (n)	CTRL (n)	p
<i>Candida</i>	0	152.4±47.3 (18)	136.3±37.1 (12)	NS
	1-2	204.8±97.3 (16)	139.7±32.6 (12)	<0.05
	3-15	179.1±102.9 (27)	137.7±44.3 (14)	NS
	Whole	178.0±89.3 (61)	137.9±37.6 (38)	<0.02
HDM	0	248.4±86.1 (18)	121.3±21.8 (12)	<0.001
	1-2	235.9±83.6 (16)	104.8±21.2 (12)	<0.001
	3-15	201.4±110.4 (27)	115.1±15.0 (14)	<0.01
	Whole	223.8±97.6 (61)	113.7±20.4 (38)	<0.001

Data are presented as the mean±SD. n, number of subjects; CTRL, non-atopic controls; NS, not significant.

は0歳群より明らかに高い (Table 1). これに対し, カンジダ IgE-RAST は1~2歳群でも0歳群と同レベルであり (Table 1), ダニに比べると IgE-RAST の上昇が遅れていた.

すでに報告したように, AD 患者のダニ S.I.F. はダニ IgE-RAST の低い0歳群ですでに亢進しており, ダニ S.I.F. の上昇はダニ IgE-RAST の上昇に先行する (Fig. 4D~F)¹⁴⁾. 0歳群のカンジダ S.I.F. は3~15歳群よりやや低い傾向があるが1~2歳群のカンジダ S.I.F. はすでに3~15歳群以上のレベルに上昇している (Table 2). 1~2歳群のカンジダ IgE-RAST はまだ上昇していないので (Table 1), これはカンジダにおいても S.I.F. の上昇が IgE-RAST の上昇に先行することを示している.

ダニの場合はダニ IgE-RAST がまだ低い0歳群ではダニ S.I.F. とダニ IgE-RAST との間に相関がみられないが (Fig. 4D), ダニ IgE-RAST が上昇している3~15歳群ではダニ S.I.F. とダニ IgE-RAST との間

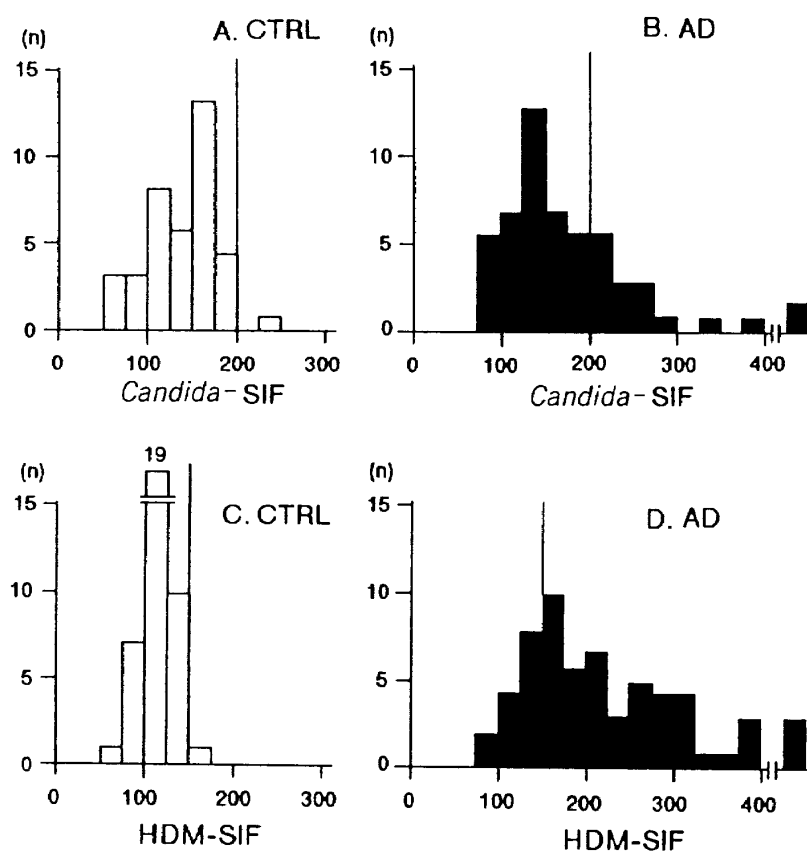


Fig. 2. Distribution of the *Candida*- and HDM-SIF levels in AD and non-atopic subjects.

The distribution of the *Candida*- (A, B) and HDM-SIF levels (C, D) in AD (B, D) and non-atopic control subjects are shown. Vertical lines in the figures indicate the upper limit of the normal range.

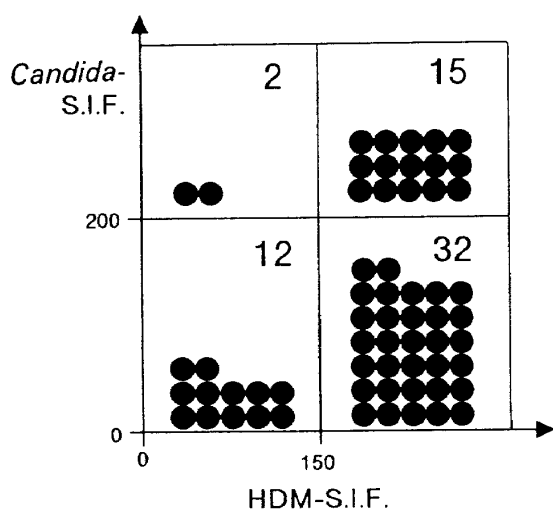


Fig. 3. Correlation between the levels of *Candida*- and HDM-S.I.F. in AD patients.

AD patients are classified into four groups according to their *Candida*- and HDM-S.I.F. levels. A, patients with high *Candida*-S.I.F. and normal HDM-S.I.F. levels; B, patients with high *Candida*- and HDM-S.I.F. levels; C, patients with normal *Candida*- and HDM-S.I.F. levels; D, patients with normal *Candida*-S.I.F. and high-HDM-S.I.F. levels.

に有意な正相関がみられた (Fig. 4F). これに対しカンジダ S.I.F. とカンジダ IgE-RAST との間には 0 歳群のみならず 3～15 歳群においても全く相関が認められなかった (Fig. 4A, C).

考 察

最近, AD 治療における抗真菌剤の有用性を示唆する研究が発表され, カンジダと AD との関係が注目を集めている¹¹⁾¹²⁾. カンジダが原因となっている気管支喘息の研究からカンジダは I 型のみならず III 型および IV 型アレルギー反応をも引き起こすことが示唆されている⁷⁾⁸⁾. これに対し, AD とカンジダとの関係が I 型アレルギー反応以外の見地から検査されることはほとんどない. 本研究ではフローサイトメトリーによりカンジダ特異的リンパ球増殖反応を測定し得ることを示した. この方法は放射性同位元素を使用しないためそれに関する施設的な制約がなく手技も簡単であるため, 細胞反応の見地からカンジダと AD との関係を研究する手段として有用と思われる.

カンジダは常在菌であり正常人のリンパ球もカンジダ刺激に反応して増殖することが知られている¹⁵⁾. 本

研究でも非アトピー対照のカンジダ S.I.F. はダニ S.I.F. より有意に高値であった. このようにカンジダ S.I.F. のバックグラウンドレベルは高いが, AD 患者の中にはそれより明らかに高いレベルの反応を示す症例が存在した. 本研究ではカンジダ S.I.F. の正常上限を非アトピー対照のカンジダ S.I.F. の平均値+2SD に近い 200 に設定したが, 非アトピー対照でこれを上回ったのは 38 名中 1 名のみであり, 妥当な設定と思われる. AD 患者の約 3 分の 1 の症例でカンジダ S.I.F. がこのレベルを超えていた. このように非アトピー対照より明らかに高いカンジダ S.I.F. を示す症例ではカンジダが何らかの病的作用をもたらしている可能性があると思われ, その意味を明らかにしていく必要があると思われる.

アレルゲン刺激により増殖するリンパ球集団の性質は様々ではない. 結核は IV 型アレルギー反応の典型であるが, PPD (purified protein derivative) でリンパ球を刺激すると Th1 細胞が選択的に増殖する¹⁶⁾. これに対しダニでリンパ球を刺激すると Th2 細胞が主に増殖する¹⁷⁾. Th1 と Th2 の機能は大きく異なっているので¹⁸⁾, アレルゲン特異的リンパ球増殖反応亢進の意義は個々のアレルゲンと病態につき個別に検討される必要がある.

われわれは先に小児 AD 患者におけるダニ S.I.F. の亢進について報告した¹⁴⁾. ダニ IgE-RAST が上昇している年長 AD 児ではダニ S.I.F. とダニ IgE-RAST との間に正相関が見られ, ここではダニ S.I.F. は Th2 細胞による IgE 抗体産生促進作用を反映しているものと考えられる. しかし, ダニ IgE-RAST が低い乳児 AD 患者ではダニ S.I.F. とダニ IgE-RAST との間に相関が見られず, ダニ S.I.F. が Th2 細胞の IgE 抗体産生促進作用を反映しているとは考えられない. 乳児 AD 患者ではダニ S.I.F. はダニ IgE-RAST とは相関しないものの AD の重症度や末梢血好酸球数あるいは末梢血単核球による IL5 産生量とは密接に相関している¹⁹⁾²⁰⁾. この場合, ダニ S.I.F. は IgE 抗体非依存性で Th2 細胞がエフェクター細胞として働くようなアレルギー性炎症の存在を反映しているのではないかと考えられる.

ダニと異なり, カンジダでは年少群のみならず 3～15 歳の年長群においても S.I.F. と IgE-RAST との間に相関が認められなかった. カンジダで S.I.F. と IgE-RAST が全く相関しないのは, カンジダで刺激された T 細胞が IFN- γ を多量に産生することと関連し

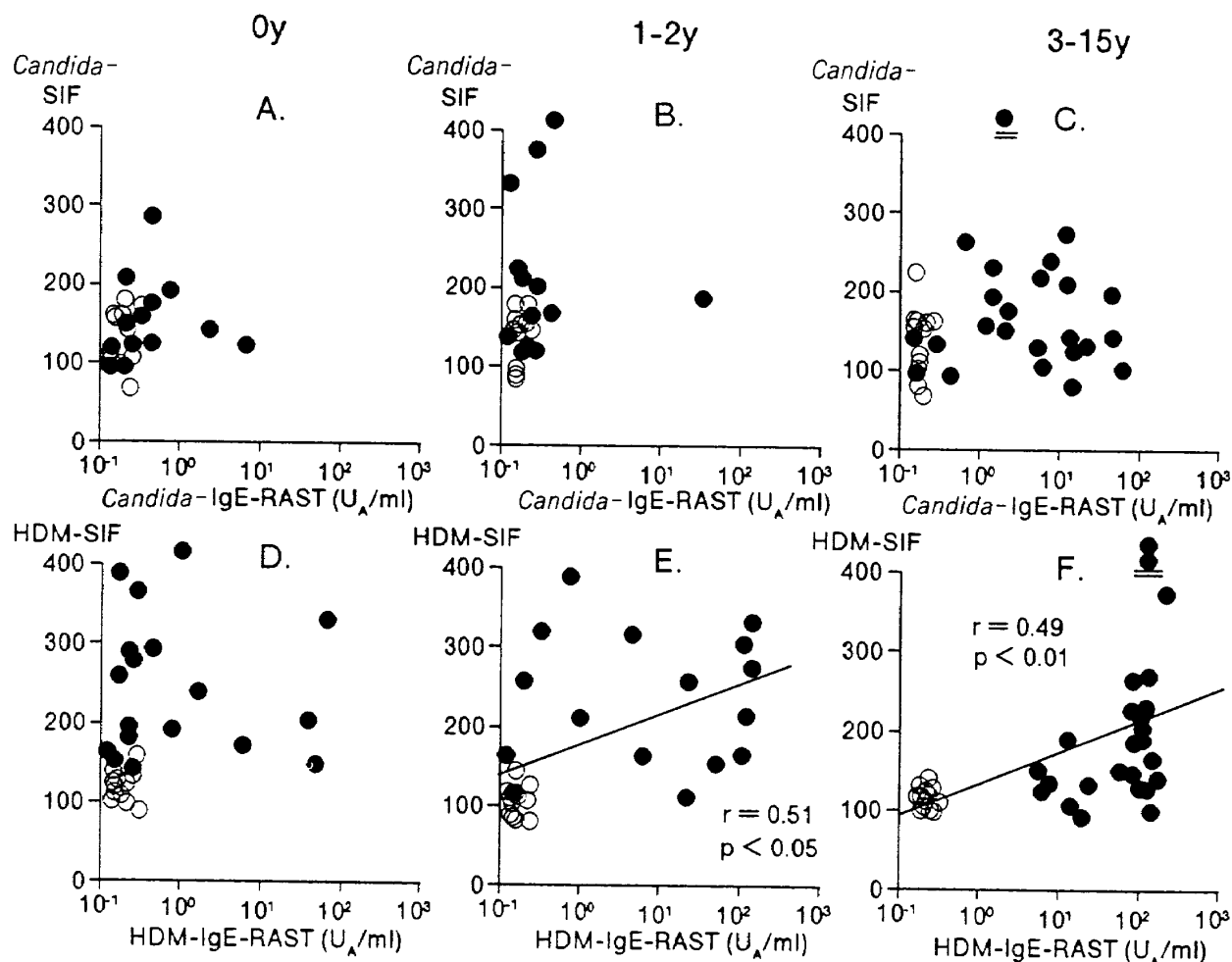


Fig. 4. Correlation between the levels of *Candida*-SIF and *Candida*-IgE-RAST.

Correlation between the levels of *Candida*-SIF and *Candida*-IgE-RAST (A, B, C) and those of HDM-SIF and HDM-IgE-RAST (D, E, F) are shown. The subjects are divided into three age-groups of 0y (A, D), 1-2y (B, E) and 3-15y (C, F). ●: AD patients, ○: non-atopic controls.

ているものと思われる¹⁷⁾²¹⁾。IFN- γ はTh1細胞から産生されるサイトカインであり、IgE抗体産生抑制作用をもっている²²⁾。カンジダは専らTh1細胞を活性化し、IV型アレルギー反応の機序により小児ADの経過に影響を与えていることが示唆される。

ダニS.I.F.のレベルは全ての年齢群でカンジダS.I.F.より高く、特にADの頻度が高い0歳児でその差が大きい(Table 2)。またAD患者でダニS.I.F.が亢進している者の率はカンジダS.I.F.が亢進している者の率よりはるかに高い(77.1% vs 27.9%)。しかもカンジダS.I.F.が亢進している症例ではほとんどの場合ダニS.I.F.も亢進しており(15/17)、カンジダS.I.F.のみ単独で亢進している症例はまれである。カンジダが他のアレルギーとどのような関係にあるのか、その実態は今後の研究を待たねばならないが、これらの結果からはカンジダが単独でAD発生の原因となること

は少ないことが示唆される。恐らく、ダニの先導あるいは主導で始まったADに修飾因子として合流し、結果としてADを拡大あるいは重症化させる方向に働いているのではないかと推測される。たとえその場合でも実際に関与していることが確認されればADの治療や管理のため適切な対策が必要とされることになりはなく、AD患者でカンジダに対する細胞反応が亢進している症例では注意が必要と思われる。

文 献

- 1) 鳥居新平: 気管支喘息における真菌アレルギーの意義。医学のあゆみ 159, 569-572, 1991.
- 2) 高橋 清, 宗田 良, 木村郁郎: カンジダと内因性喘息。医学のあゆみ 159, 603-606, 1991.
- 3) 可部順三郎, 青木良雄, 石崎 達, 中沢浩亮, 都丸

- 昌明：*Candida* 菌体成分による即時および遅延型反応。I. ヒトにおける皮膚・気管支反応。アレルギー 19, 90-106, 1970.
- 4) 島貫金男, 上原すゝ子, 平型昭代, 中山喜弘：小児期における真菌過敏喘息の臨床的研究。アレルギー 19, 107-120, 1970.
 - 5) 近藤 久, 鶴田光敏, 早川洋一, 中原 務, 津田こずえ, 他：小児カンジダ喘息に対する臨床的検討。アレルギー 33, 381-388, 1984.
 - 6) 秋山一男, 油井泰雄, 信太隆夫：真菌喘息の研究。皮内反応, radioallergosorbent test, 眼反応, 吸入誘発反応間の相関の検討。アレルギー 29, 74-84, 1980.
 - 7) 月岡一治, 中俣正美, 広野 茂：カンジダ喘息の発症機序に関する研究。第4部 カンジダに対するIgE抗体, 凝集抗体, 沈降抗体と喘息重症度および吸入誘発病型との関連。アレルギー 36, 902-908, 1987.
 - 8) 宮川秀文, 難波一弘, 白石高昌, 名部 誠, 榎本晃, 他：重症難治性喘息におけるIV型アレルギーの関与について。カンジダ抗原によるIL2産生能と好中球遊走活性。アレルギー 37, 12-18, 1988.
 - 9) 奥平博一, 伊藤幸治, 宮本昭正, 我妻義則, 松山隆治, 他：新しい特異IgE抗体検査法(CAP system)の評価とその有用性に関する研究。アレルギー 40, 544-554, 1991.
 - 10) 伊藤浩明, 坂本龍雄, 菊地 哲, 林 芳樹, 伊藤和江, 他：アトピー性皮膚炎患者における *Pityrosporum orbiculare*. 特異IgE抗体の検出とその意義。アレルギー 44, 481-490, 1995.
 - 11) 松田三千雄, 高橋 誠：アトピー性皮膚炎に対するナイスチン療法。腸管内カンジダの病原性について。アレルギーの臨床 11, 768-772, 1991.
 - 12) Kitamura, K., Suga, C., Onuma, S., Kawaguchi, T., Yamazaki, F., et al.: Efficacy of oral amphotericin B for refractory atopic dermatitis with specific IgE to *Candida albicans* and food allergens in sera. *Allergol. Int.* 46, 125-133, 1997.
 - 13) 木村光明, 鶴田 悟, 吉田隆実：小児アトピー患者末梢血リンパ球のダニアレルギー誘発細胞増殖のフローサイトメトリーによる測定とその意義。アレルギー 45, 1119-1126, 1996.
 - 14) 木村光明, 鶴田 悟, 吉田隆実：乳児期アトピー性皮膚炎患者におけるダニアレルギー特異的リンパ球増殖反応の亢進。アレルギー 46, 34-41, 1997.
 - 15) Bice, D.E., Lopez, M., Rothschild, H. and Salavaggio, J.: Comparison of *Candida*-delayed hypersensitivity skin test size with lymphocyte transformation, migration inhibitory factor production and antibody titer. *Int. Arch. Allergy* 47, 54-62, 1974.
 - 16) Del Prete, G.F., De Carli, M., Mastromauro, C., Biagiotti, R., Macchia, D., et al.: Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigen(s) of *Toxocara canis* expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 helper or type 2 helper) profile of cytokine production. *J. Clin. Invest.* 88, 346-350, 1991.
 - 17) Wierenga, E.A., Snoek, M., DeGroot, C., Chretien, I., Bos, J.D., et al.: Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4⁺ T lymphocytes in atopic patients. *J. Immunol.* 144, 4651-4656, 1990.
 - 18) 小出 純：ヒトTH1, TH2クローンサイトカイン産生能, 病態における意義。臨床免疫 25, 265-269, 1993.
 - 19) 木村光明, 鶴田 悟, 吉田隆実：乳児アトピー性皮膚炎患者における末梢血好酸球比率とダニアレルギー特異的リンパ球増殖反応との相関。アレルギー 46, 520-527, 1997.
 - 20) Kimura, M., Tsuruta, S. and Yoshida, T.: Correlation of house dust mite-specific lymphocyte proliferation with IL-5 production, eosinophilia, and the severity of symptoms in infants with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 84-89, 1998.
 - 21) 木村五郎, 小栗栖和郎, 宗田 良, 多田慎也, 高橋清, 木村郁郎：カンジダ抗原刺激に対する気管支喘息患者末梢血単核球からのIFN- γ 産生能について。アレルギー 41, 1717-1721, 1992.
 - 22) Coffman, R.L. and Carty, J.A.: A T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by IFN- γ . *J. Immunol.* 136, 949-954, 1986.

MEASUREMENT OF *CANDIDA*-SPECIFIC LYMPHOCYTE PROLIFERATION BY FLOW CYTOMETRY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Mitsuaki Kimura, Satoru Tsuruta and Takami Yoshida

Department of Allergy and Clinical Immunology, Shizuoka Children's Hospital

To study a role of *Candida albicans* in the development of atopic dermatitis (AD) from the viewpoint of cellular responses, we measured *Candida*-specific lymphocyte proliferation by flow cytometry in children with AD. There was no apparent age-dependent change in the level of *Candida*-SIF (stimulation index measured by flow cytometry) in either AD or non-atopic control subjects. The level of *Candida*-SIF was significantly higher in AD patients than in non-atopic controls (178.0 ± 89.3 vs 137.9 ± 37.6 , $p < 0.02$), and the incidence of subjects with the elevated *Candida*-SIF level (≥ 200) was significantly higher in AD patients than in non-atopic controls (27.9% (17/61) vs 2.6% (1/38), $p < 0.005$). There was no correlation between the levels of *Candida*-SIF and *Candida*-specific IgE antibody. These results suggest that *Candida albicans* contributes to the development of AD in some patients not only by Type I, but also by Type IV hypersensitivity reactions.
