

# 소아에서 IgE 매개성과 비 IgE 매개성 아토피피부염의 특징

김형수<sup>1</sup>, 정지인<sup>2</sup>, 서선복<sup>1</sup>, 정진아<sup>2</sup>

<sup>1</sup>부산의료원 소아청소년과, <sup>2</sup>동아대학교 의과대학 소아과학교실

## Characteristics between IgE mediated and non-IgE mediated atopic dermatitis in children

Hyung Su Kim<sup>1</sup>, Ji-In Jung<sup>2</sup>, Sun Bok Suh<sup>1</sup>, Jin-A Jung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Busan Medical Center, Busan; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

**Purpose:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disorder with a association of genetic, environmental, and immunologic factors in the development of AD. And AD can be classified into IgE mediated and non-IgE mediated. We investigated a difference of clinical characteristics and immune response between the two groups.

**Methods:** From January 2008 to December 2011, we enrolled 125 children who visited Dong-A University Medical Center and Busan Medical Center, and were diagnosed as AD with the Haniffin and Rajka's criteria. We checked the history of combined asthma and allergic rhinitis and allergic disease of family in patients. We measured serum total IgE, specific IgE by ImmunoCAP or skin prick test. We measured serum interleukin (IL) 4 (IL-4), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-10, and IL-17, which are associated with chronic inflammatory disorder by flow cytometry method (Luminex).

**Results:** Eighty (64%) were included in the IgE mediated group, while forty-five (36%) were included in the non-IgE mediated group. The frequency of combined allergic disorder and serum total eosinophil count were relatively higher in IgE mediated group ( $P=0.023$ ,  $P=0.032$ ). The incidence of a family history in allergic disease and the mean of SCORing Atopic Dermatitis index had no difference between the two groups. Serum IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 were higher in the IgE mediated group, but there were no statistically significant differences between two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** IgE mediated AD showed higher total eosinophil count and higher incidence of bronchial asthma and allergic rhinitis than non IgE mediated AD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:339-343)

**Keywords:** Atopic dermatitis, Immunoglobulin E, IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17

### 서 론

아토피피부염은 흔히 영유아기에 발현하여 만성적으로 재발하는 염증성 피부질환으로, 유전적, 환경적, 그리고 면역학적 요인이 복잡하게 연관되어 발병하는 것으로 추측되고 있다.<sup>1)</sup> 국내 자료에 의하면 초등학생의 경우 1995년 12.9%에서 2000년 18%, 2010년에 27%로 최근 급격한 증가 추세를 보여주고 있다.<sup>2,3)</sup> 또한, 아토피피부염 환자의 50% 이상에서 천식이 발생하고, 약 75%에서 알레르기비염이 동반되는 것으로 보고되었다.<sup>4)</sup> 아울러 직계가족의 알레르기

질환 병력과 아토피피부염의 유병률 사이에는 양의 상관관계가 있음이 많은 연구에서 보고되고 있다.<sup>2)</sup>

아토피피부염은 혈청 총 면역글로불린 E (IgE)가 증가되어 있고 식품 또는 흡입항원에 감작되어 있는 IgE 매개성 아토피피부염과 혈청 총 IgE의 증가가 동반되지 않고 특이항원에 감작되어 있지 않은 비 IgE 매개성 아토피피부염으로 분류하기도 한다.<sup>5)</sup> IgE 매개성 아토피피부염의 경우 interleukin (IL) 4, IL-5, IL-13 등을 분비하는 T 도움 세포 2 (T helper cell 2, Th2)의 국소침윤과 관계된다고 알려져 있고, 최근에는 IL-17과의 관련성도 보고되고 있다.<sup>6,7)</sup> 하지만, 비

Correspondence to: Jin-A Jung  
Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu,  
Busan 602-714, Korea

Tel: +82-51-240-5617, Fax: +82-51-242-2765, E-mail: jina1477@dau.ac.kr

• This study was supported by Dong-A University research funds and a grant from Busan Medical Center.

Received: May 6, 2013 Revised: August 26, 2013 Accepted: September 7, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative  
Commons Attribution Non-Commercial License  
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/).

IgE 매개성 아토피피부염의 사이토카인 분비 양상에 대한 보고는 많지 않다. 과거에는 Th 2 면역 유형이 우세해지는 경우 아토피피부염이 야기되고 진행되는 것으로 고찰되었으나, T 세포 매개 조직 손상의 경우 설명하기 어려운 점이 있어 새로운 면역 유형을 찾게 되었고 현재 T 조절 세포(T regulatory cell, Treg)와 T 도움 세포 17 (T helper cell 17, Th17) 면역 유형이 추가로 발견되었다.<sup>8)</sup>

본 연구자들은 소아 아토피피부염 환아들을 IgE 매개군과 비 IgE 매개군으로 분류하여 두 군의 임상적 특징들을 비교하고, 각각의 T 세포 면역 유형에서 유래되는 사이토카인인 IL-4, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-17, IL-10을 측정하여 두 군 간의 차이점을 비교 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 및 방법

2008년 1월부터 2011년 12월까지 동아대학교의료원과 부산의료원 소아청소년과에 내원한 환자들 중 Haniffin과 Rajka의 방법으로 아토피피부염을 진단받은 125명의 환자를 대상으로 하여 전향적, 단면-조사 연구를 시행하였다. 모든 대상 환자는 병력, 천식 및 알레르기비염 동반 유무, 가족들의 알레르기 질환 유무를 조사하였으며, 내원 당시 말초 혈액 호산구 수, 총 IgE, 5종의 식품항원(난백, 우유, 땅콩, 대두, 밀가루)과 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus* [Dp], *Dermatophagoides farinae* [Df])에 대한 감각 상태를 측정하였다. 특정 항원 감각 상태의 측정은 환자가 3세 이하이거나, 피부병변이 심한 경우는 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 시행하였고, 그 외의 환자에서는 피부단자시험 (Allergopharma, Reinbek, Germany)으로 측정하였다. 피부단자시험에서 양성 대조군으로 히스타민(1 mg/mL)을 사용하였으며, 검사 후 20분 뒤에 팽진의 크기를 측정하였다. 히스타민의 팽진 크기보다 같거나 클 경우를 양성이라 판단하였고, 검사마다 다양한 반응을 보이는 발적에 대해서는 의미를 두지 않았다. 환자들 중 총 IgE가 환자 나이 평균치의 2 standard deviation (2SD) 이상 증가되었거나 혈청 특이 IgE가 0.35 kU/L 이상 또는 피부단자시험 양성인 환자를 IgE 매개성 아토피피부염군(IgE군)으로 분류하였으며, 혈

청 총 IgE가 환자 나이 평균치의 2SD 미만이거나 혈청 특이 IgE가 0.35 kU/L 미만 또는 피부단자시험 음성인 환자를 비 IgE 매개성 아토피피부염군(비 IgE군)으로 분류하였다. 또한, 만성 염증성 질환과 관련이 있는 혈청 내 IL-4, IL-10, IL-17과 IFN- $\gamma$  농도는 환자의 혼합혈청으로 flow cytometry 방법을 사용하는 Millipore's MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine kit (Millipore Co., Billerica, MA, USA)을 이용하여 측정하였다.

대상 환자의 혈청은 진단 시에 채혈을 통해 수집하였고, 분석 시까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였으며, 검사 시행 후 일괄 폐기하였다.

### 2. 통계

연구 결과의 통계분석 처리는 STATA ver 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA)을 이용하였으며, 신뢰구간은 95%로 하였다. 두 군 사이의 빈도 비교는 Pearson chi-square test를 이용하였으나, 대상 환자 수가 5명 미만일 경우 Fischer exact test를 이용하였으며, 평균 비교는 *t*-test를 이용하였다. *P* 값은 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 임상적 특성

IgE군(*n* = 80)은 남자 48명, 여자 32명으로 남자가 더 많았으나, 비 IgE군(*n* = 45)은 남자 22명, 여자 23명으로 비슷하였다. 평균 연령은 IgE군이  $7.0 \pm 2.8$ 세, 비 IgE군이  $3.3 \pm 2.7$ 세로 IgE군에서 더 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 혈청 총 호산구 수는 IgE군이  $490.7/\text{mm}^3$  (95% confidence interval [CI], 375.4–606.0)으로 비 IgE군의  $309.9/\text{mm}^3$  (95% CI, 224.8–395.0)보다 통계적으로 유의하게 높았다(*P* = 0.03). 혈청 총 IgE는 IgE군이 464.9 IU/L (95% CI, 309.0–620.9)로 비 IgE군의 55.0 IU/L (95% CI, 38.7–713.3)보다 의미 있게 높았다(*P* < 0.05) (Table 1).

동반된 알레르기질환의 빈도는 천식의 경우 IgE군에서 25명(31.3%), 비 IgE군에서 4명(8.9%)이었으며, 알레르기비염은 IgE군에서 30명(37.5%), 비 IgE군에서 9명(20%)으로 두 질환 모두 IgE군에

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristic	IgE (n=80)	Non-IgE (n=45)	P-value
Age (yr), mean $\pm$ SD	7.0 $\pm$ 2.8	3.3 $\pm$ 2.7	0.06
Male sex, n (%)	48 (60.0)	22 (48.9)	-
Total IgE (kU/L)	464.9 (309.0–620.9)	55.0 (38.7–71.3)	0.03*
Total eosinophil count (/mm <sup>3</sup> )	490.7 (375.4–606.0)	309.9 (224.8–385.0)	0.00*

Values are presented as median (95% confidence interval) unless otherwise indicated.

\*By *t*-test between 2 groups.

Table 2. Combined allergic diseases of the patients and family

	IgE (n=80)	Non-IgE (n=45)	P-value
Combined allergic disease of patients, n (%)			
Bronchial asthma	25 (31.3)	4 (8.9)	0.01*
Allergic rhinitis	30 (37.5)	9 (20)	0.04 <sup>†</sup>
Combined allergic disease of family, n (%)			
Bronchial asthma	4 (5.0)	2 (4.4)	0.89
Allergic rhinitis	22 (27.5)	7 (15.6)	0.13
Atopic dermatitis	13 (16.3)	4 (8.9)	0.25

\*By Fischer exact test between 2 groups. <sup>†</sup>By Pearson chi-square test between 2 groups.

**Table 3.** Sensitization rates to common allergens

Allergen	IgE (n=80), n (%)
House dust mite ( <i>Dp</i> , <i>Df</i> )	44 (35.2)
Egg white	28 (22.4)
Cow's milk	30 (16.0)
Peanut	12 (9.6)
Soy bean	11 (8.8)
Wheat	11 (8.8)

*Dp*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Df*, *Dermatophagoides farinae*.

서 통계적으로 유의하게 높았다( $P=0.01$ ,  $P=0.04$ ). 가족의 알레르기 질환 빈도에는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

IgE군에서 항원에 대한 감작률은 집먼지진드기 44예(35.2%), 난백 28예(22.4%), 우유 20예(16.0%), 땅콩 12예(9.6%), 대두와 밀 11예(8.8%)의 순으로 나타났다. 두 군에서 SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) 점수의 평균에는 유의한 차이가 없었다(29.8 vs. 24.2) (Table 3).

## 2. 면역학적 특성

혈청 IL-4는 IgE군에서 637.4 pg/mL, 비 IgE군에서 535.3 pg/mL이었으며, 혈청 IL-10은 IgE군에서 37.9 pg/mL, 비 IgE군에서 13.7 pg/mL로 두 가지 모두 IgE군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한, 혈청 IL-17은 IgE군에서 22.0 pg/mL, 비 IgE군에서 5.2 pg/mL이었으며, 혈청 INF- $\gamma$ 는 IgE군에서 73.0 pg/mL, 비 IgE군에서 21.8 pg/mL로 역시 모두 IgE군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

## 고 찰

혈청 총 IgE는 연령과 성별, 그리고 인종에 따른 차이가 있기 때문에 IgE 매개성과 비 IgE 매개성으로 구분하는 데는 사실상 어려움이 있다.<sup>9)</sup> 본 연구는 일반적으로 사용하는 방법인 혈청 총 IgE가 환자 나이 평균치의 2SD 이상 증가되었거나, 혈청 특이 IgE가 0.35kU/L 이상인 환아를 IgE 매개성 아토피피부염군으로 분류하였고, 그렇지 않은 경우를 비 IgE 매개성군으로 분류하였다.<sup>10,11)</sup>

IgE 매개성 아토피피부염은 전체 아토피피부염의 약 70–80%를 차지하며, 특이 IgE 항체의 농도와 질병의 중증도 사이의 연관성이 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 비 IgE 매개성 아토피피부염은 약 15–30%로 보고되며, 피부병변은 IgE 매개성과 차이가 없으나 여자에서 호발하고 호흡기 알레르기로의 진행이 드물다.<sup>12)</sup> 본 연구에서는 비 IgE 매개성 아토피피부염군에서 남아와 여아의 빈도는 비슷하였으나 동반 알레르기질환의 빈도가 낮았다. 국내에서 시행된 역학조사에 따르면 양 부모 모두 알레르기질환이 있는 경우 아토피피부염의 유병률이 높고 양의 상관관계를 보인다고 보고하였다.<sup>3)</sup> 본 연구에서는 가

**Table 4.** Serum cytokine levels in IgE and non-IgE groups

	IgE (n=80)	Non-IgE (n=45)	P-value
IL-4 (pg/mL)	637.4 (542.4–752.4)	535.3 (404.2–666.4)	0.19
IL-10 (pg/mL)	37.9 (0.8–75.1)	13.7 (5.2–22.2)	0.34
IL-17 (pg/mL)	22.0 (5.1–55.1)	5.2 (1.3–9.1)	0.45
INF- $\gamma$ (pg/mL)	73.0 (10.9–145.1)	21.8 (2.6–54.2)	0.47

Values are presented as median (95% confidence interval). IL, interleukin; INF, interferon.

족들의 알레르기비염 동반율이 높았으나 IgE 매개성군과 비 IgE 매개성군 간의 유의한 차이는 없었다.

아토피피부염에서 혈청 총 호산구 수의 증가는 임상적 중증도와 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있으며, 호흡기 알레르기질환이 동반되었거나 IgE 매개성 아토피피부염 환자에서 더욱 현저하게 관찰된다고 보고되고 있다.<sup>13)</sup> 본 연구에서도 비 IgE군에 비해 IgE군에서 통계적으로 유의하게 높았는데, IgE군에서 기관지 천식과 알레르기비염의 동반율이 높은 결과일 수 있어 실제로 혈청 총 호산구 수의 증가가 있는지 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 IgE 매개성 아토피피부염 환자들의 항원 감작률은 집먼지진드기, 난백, 우유, 땅콩, 대두와 밀의 순으로 나타났으며, 이는 기존의 보고와 유사하였다.<sup>9)</sup>

아토피피부염에서는 Th2 림프구가 활성화되는 것으로 알려져 있고, CD4+ Th2 세포의 현저한 혈관주위 침윤, 병변부위의 Th2 사이토카인의 분비 증가와 IL-4에 대한 말초혈액 단핵구의 고반응성을 특징적으로 보인다.<sup>14)</sup> 본 연구에서는 IgE 매개성 아토피피부염에서 기존 보고와 같이 IL-4가 높게 측정되었지만, 통계적으로 유의한 차이가 없었는데, 이는 비 IgE 매개성 아토피피부염에서 IgE의 증가 없이 IL-4의 증가가 관찰되는 것으로 비 IgE 매개성군의 면역 유형이 Th2 면역 유형과 관련 있음을 추정해 볼 수 있다.<sup>15)</sup> 한 보고에 의하면 비 IgE 매개성 아토피피부염에서 IgE 증가 없이 Th2 면역 유형의 사이토카인의 증가는 IgE 형성을 방해하는 유전적 차이나 다른 요소를 생각해 볼 수 있으며, IgE 과생산 없이 아토피피부염을 야기하는 또 다른 기전이 있을 수 있음을 제시하고 있다.<sup>16)</sup>

INF- $\gamma$ 는 Th1 세포에서 분비되어 급성 아토피피부염 환자의 혈청에서 IL-4에 비해 감소되어 있다고 알려져 있고, 이러한 감소로 IL-4와 IgE의 증가가 아토피피부염의 병리기전에 중요하다고 알려져 있다.<sup>17)</sup> 그러나, 만성 아토피피부염의 피부조직 소견에서는 INF- $\gamma$ 가 증가하는 것으로 알려져 있어 INF- $\gamma$ 의 역할에 대해서는 많은 논란이 있다.<sup>18,19)</sup> 최근의 보고에 의하면 INF- $\gamma$ 는 각질 세포의 사이토카인과 케모카인의 강한 유도체로서 각질 세포의 자멸사와 아토피피부염의 만성화와 중증도에 기여한다고 알려져 있다.<sup>20,21)</sup> 아울러, 혈청 INF- $\gamma$ 의 증가는 아토피피부염에서 선택적으로 Th2 면역 유형으로 변할 수 있다는 보고도 있다.<sup>22)</sup> 본 연구에서 INF- $\gamma$ 는 의

미 있는 차이는 아니지만 IgE 매개군에서 증가되어 있었으며, 일부 연구에서도 IgE 매개군에서의 IFN- $\gamma$ 의 상승을 보고하였다.<sup>16)</sup>

IL-17은 가장 최근에 밝혀진 Th17에서 분비되는 사이토카인으로, 자가면역성 질환과 아토피피부염과 같은 만성 염증성 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>23,24)</sup> 특히, 아토피피부염의 중증도와 관련이 있는 것으로 알려져 있고, Th2 면역 유형을 촉진하여 조직 섬유화, 염증 과정의 만성화, 피부개형에 기여하는 것으로 밝혀져 있다.<sup>7)</sup> 본 연구에서 두 군 모두에서 증가가 관찰되었고 의미 있는 차이는 아니지만 IgE 매개군에서 조금 더 상승이 있었다. Th17 면역 유형은 Th2 면역 유형과 함께 아토피피부염의 급성기에서 동반 상승 효과가 관찰되고,<sup>8,25)</sup> Th17 면역 유형에서 분비되는 IL-21, IL-25 등이 IgE 생산이 많은 것으로 알려져 있지만 본 연구에서는 차이를 볼 수 없었다.

IL-10은 다양한 말초혈액 단핵 세포에서 분비되어 알레르기 염증반응 완화, 항원 제시 기능 억제, 사이토카인 분비 조절로 호산구와 비만 세포 역할 억제를 특징으로 하는 면역 조절 사이토카인으로 알려져 있다.<sup>26,27)</sup> 하지만, 또 다른 연구에서는 Th1 면역 유형은 억제하지만 Th2 면역 유형은 증강시켜서 피부의 알레르기 염증에 기여한다는 보고가 있다.<sup>28)</sup> 또한, 알레르기질환 환자에서 IL-10을 생산하는 단핵구를 발견하였으며 선택적으로 활성화 대식 세포로 분화하여 알레르기 염증과 섬유화 개형을 일으킨다는 보고도 있다.<sup>29)</sup> IL-10은 Th1, Th2 면역 유형의 사이토카인과는 독립적이며, IL-10을 분비하는 별도의 T 세포 부집합이 존재한다는 사실과 함께 아직 IL-10의 아토피피부염의 역할에 대해서는 많은 논란이 있다.<sup>30)</sup> 본 연구에서 IL-10은 Th2 면역 유형의 증강 효과로 추정할 수 있는 IgE 매개군에서의 상대적인 상승이 관찰되지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

본 연구에서는 아토피피부염을 IgE 매개성과 비 IgE 매개성으로 나누어 비교 분석한 결과 평균 연령, IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-17 및 IL-10의 농도가 IgE 매개성 아토피피부염군에서 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 향후 많은 아토피피부염 환자를 대상으로 하고 피부병변에서의 사이토카인 분석 검사를 함께 시행할 경우 두 군 사이의 면역학적 차이점을 좀 더 자세히 알아볼 수 있을 것으로 생각되며, 또한 피부의 만성 염증을 반영할 수 있는 혈청 사이토카인의 추가적인 분석도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 IgE 매개성 아토피피부염군에서 혈청 총 호산구 수가 높았으며, 기관지천식과 알레르기비염의 발생빈도가 비 IgE 매개성 아토피피부염보다 높게 나타났다.

## REFERENCES

1. Bohme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren CF. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-

based case-control study. *Acta Derm Venereol* 2001;81:193-7.  
 2. Park YM. Epidemiologic study and risk factors of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:74-7.  
 3. Oh JW, Pyun BY, Choung JT, Ahn KM, Kim CH, Song SW, et al. Epidemiological change of atopic dermatitis and food allergy in school-aged children in Korea between 1995 and 2000. *J Korean Med Sci* 2004; 19:716-23.  
 4. Linna O, Kokkonen J, Lahtela P, Tammela O. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr* 1992;81:1013-6.  
 5. Wüthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica* 1989;178:51-3.  
 6. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:225-31.  
 7. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Page N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:430-8.  
 8. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:247-54.  
 9. Lee JS, Kim TH, Cho GL, Jung JA, Kim JH. The classification between IgE and non-IgE mediated atopic dermatitis in Korean children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2005;15:352-8.  
 10. Chung HL. Clinical significance of serum IgE. *Korean J Pediatr* 2007; 50:416-21.  
 11. Park JH, Choi YL, Namkung JH, Kim WS, Lee JH, Park HJ, et al. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol* 2006;155:778-83.  
 12. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56:452-3.  
 13. Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:264-6.  
 14. Furue M, Ohtsuki M, Ogata F, Ishibashi Y. Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991;96:468-72.  
 15. Novak N, Kruse S, Kraft S, Geiger E, Klucken H, Fimmers R, et al. Dichotomous nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;119:870-5.  
 16. Akdis CA, Akdis M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S, et al. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;113:628-34.  
 17. Reinhold U, Wehrmann W, Kukel S, Kreysel HW. Evidence that defective interferon-gamma production in atopic dermatitis patients is due to intrinsic abnormalities. *Clin Exp Immunol* 1990;79:374-9.  
 18. Grassegger A, Hopfl R. Significance of the cytokine interferon gamma in clinical dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:584-8.  
 19. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt 1):189-97.  
 20. Rebane A, Zimmermann M, Aab A, Baurecht H, Koreck A, Karelson M, et al. Mechanisms of IFN- $\gamma$ -induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1297-306.  
 21. Grewe M, Gyufko K, Schopf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994;343:25-6.  
 22. Akdis M, Trautmann A, Klunker S, Daigle I, Kucuksezer UC, Deglmann W, et al. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *FASEB J* 2003;

- 17:1026-35.
23. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006;27:17-23.
  24. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008;128:2625-30.
  25. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:81-7.
  26. Schwartz RH. Models of T cell anergy: is there a common molecular mechanism? *J Exp Med* 1996;184:1-8.
  27. Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:293-7.
  28. Laouini D, Alenius H, Bryce P, Oettgen H, Tsitsikov E, Geha RS. IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest* 2003;112:1058-66.
  29. Prasse A, Germann M, Pechkovsky DV, Markert A, Verres T, Stahl M, et al. IL-10-producing monocytes differentiate to alternatively activated macrophages and are increased in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:464-71.
  30. Barnes PJ. IL-10: a key regulator of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31:667-9.