

総 説

## マラセチア抗原からみたアトピー性皮膚炎

川 口 博 史 秋 山 一 男

国立相模原病院臨床研究センター

### 要 旨

アトピー性皮膚炎 (AD) 患者においてヒトにおける常在真菌であるマラセチアについて検討した。AD 患者の約半数はマラセチア特異 IgE 抗体を有し、重症例ほど有意に高い抗体価であった。マラセチアの精製抗原として manganese superoxide dismutase (MnSOD), cyclophilin, Malf2 に対する IgE を測定すると各成分に対する抗体が検出されたが、陽性率、抗体価は症例間で一定の傾向はなかった。In vivo での皮内テストの結果を皮膚炎のない喘息患者のそれと比較すると AD 群ではマラセチアに対する遅延型反応陽性率が喘息群に比べて高いのが特徴的であった。また in vitro で末梢血液単核球をマラセチアと培養し、IL-5 産生をみたところ陽性例が存在し、特に顔面に皮疹を有する例に有意に産生がみられた。前額、胸部、上背部からマラセチアの検出を試みたところ、検出率は 42-71% でいずれの部位も無疹部からの方が菌数が多く認められ、皮疹部からは検出率、菌数ともに低かった。

マラセチアは皮表に常在し、特に AD 患者においてはマラセチアに対する反応を明らかに有する例が存在したことから、マラセチアが AD における抗原のひとつであることが示唆された。しかしながらマラセチアのメジャーアレルゲンはまだ決定されておらず、また誰にでも存在する常在菌がどのように AD の病因として関わっているのかなど、さらなる研究が必要である。

**Key words:** 真菌 (fungus), IgE, IL-5, 皮膚テスト (skin test), カンジダ (*Candida*)

アトピー性皮膚炎 (AD) は、慢性に経過する湿疹を主症状とし、多くは IgE を産生しやすい素因を持っている。抗原としては特に小児の場合には食物が<sup>1)</sup>、年長になるにつれダニ<sup>2-5)</sup> などの環境抗原が主なものとされているが、そのほかにも花粉<sup>6,7)</sup>、真菌<sup>8-10)</sup> など様々なものが AD の悪化因子として研究されている。またアレルギー以外にも、AD の皮膚の特徴であるドライスキンが皮膚のバリア機能を低下させていること<sup>11)</sup> や、特に重症成人例の場合には精神的因子<sup>12)</sup> など取り上げられ、既にいろいろな研究がなされている。我々は真菌、特にヒトの常在菌であるマラセチアについて従来から気管支喘息との関係を研究しており、マラセチアが喘息の抗原になることなどを報告してきた<sup>13)</sup>。今回はマラセチアに対する AD 患者の反応性について得られた知見を紹介し、マラセチアと AD との関係について考えてみたい。

### 特異 IgE

IgE 抗体から AD 患者のマラセチアに対する感作状況を検討した。107 例の AD 患者の特異 IgE 抗体を調べたところ、スコア 2 以上の陽性率は 59% であった。同時に調べたカンジダ特異的、トリコフィトン特異的抗体の陽性率はそれぞれ 72, 51% で半数以上の AD 患者は真菌に感作されていることが明らかになった<sup>14)</sup>。特異 IgE は血

清総 IgE 値と良い相関を示し、それぞれの特異抗体どうしも良い相関を示していた (Fig. 1)。臨床症状と比較してみると、いずれの抗体価も重症な群ほど高い傾向がみられた。顔面の重症度と特異抗体価を比較するとやはり重症ほど抗体価が高い傾向がみられたが、マラセチアは顔面からしばしば検出されるため、顔面の重症度とマラセチア抗体とが他の真菌抗体よりも強い相関を示すかと思われたがそのようなことはなく、他の真菌特異的抗体も同様に顔面の症状が重いほど抗体価が高い結果であった<sup>15)</sup>。

近年、マラセチアの菌体成分が精製され、一部はリコンビナント蛋白として精製され使用されるようになってきた<sup>16-20)</sup>。今回はそれらのいくつかを用いて患者血清が菌体のどの成分に対する IgE を有するのかを検討した。通常 CAP RAST でカンジダ、マラセチア特異的 IgE 抗体陽性の AD 患者 21 例について manganese superoxide dismutase (MnSOD), cyclophilin, Malf2 に対する IgE を調べたところ、それぞれ 90, 66.7, 47.6% の陽性率であった。AD の既往歴のない喘息患者で、カンジダに対する IgE RAST が陽性のものとマラセチアに対する皮膚テストで即時型反応陽性者あわせて 20 例を対照として同様の検討を行ったところ、4 例が cyclophilin に対する IgE 抗体陽性、Malf2 に対しては 1 例のみ陽性であり、これらマラセチア由来の精製抗原に対する IgE は AD においてのみ強く産生されているものであった<sup>21)</sup> (Fig. 2)。同時にカンジダ由来の精製抗原に対する IgE も検討

別刷請求先: 川口 博史

〒228-8522 相模原市桜台 18-1

国立相模原病院臨床研究センター

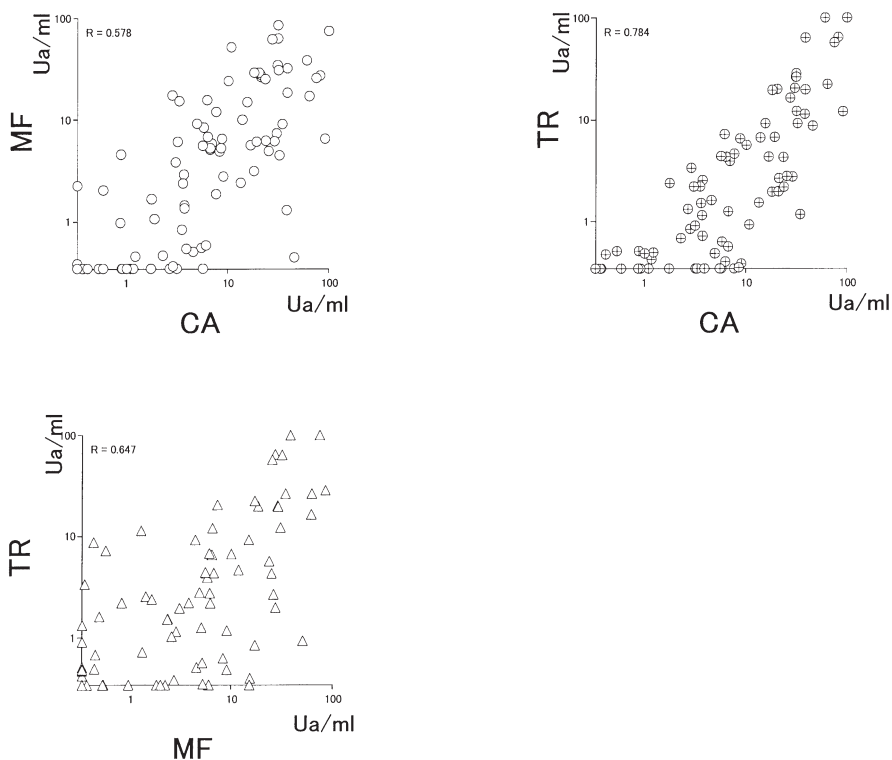


Fig. 1. Fungus-specific IgE was well correlated to the other fungus-specific IgE. The correlation coefficient is given at upper left side of each graph. (CA: *Candida albicans*, TR: *Trichophyton rubrum*) Modified from the report by Kawaguchi *et al.*(14)

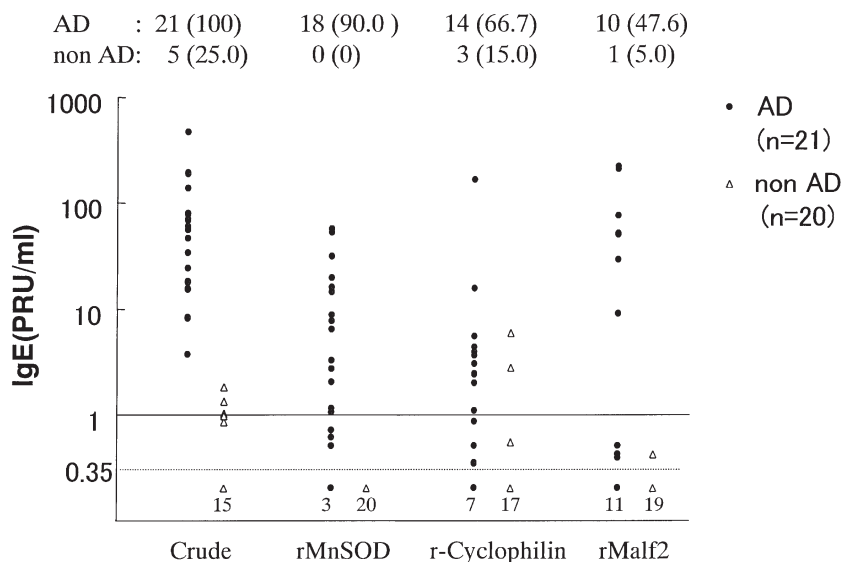


Fig. 2. Specific IgE antibody levels to each allergen of MF in 21 sera from AD patients and 20 sera from asthma patients without AD (non-AD). Number of patients with IgE to each allergen is given above the graph. Percentage is shown in parenthesis. Modified from the report by Asako *et al.*(21)

しているが、マラセチアの場合と同様に各種精製抗原に対する IgE 陽性者が認められた。そこでカンジダ MnSOD 特異的 IgE とマラセチア MnSOD 特異的 IgE、あるいはカンジダ由来とマラセチア由来の cyclophilin

特異的 IgE 抗体価を比較してみたところ、いずれも有意な相関関係が得られた。さらに6例の血清を用いてカンジダ、マラセチア間の交叉反応を RAST 阻害試験で検討した。3例においてはカンジダ MnSOD 特異的 IgE は

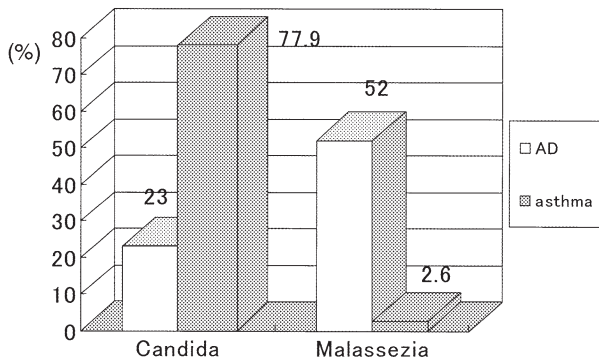


Fig. 3. Skin testing against fungus antigens after 24 hours. The percentage of positive patients is indicated. (Candida: *Candida albicans*) Modified from the report by Kawaguchi *et al.* (23)

Table 1. IL-5 production and facial involvement

Facial involvement	IL-5 production		total
	+	-	
+	6	6	12
-	1	16	17
Total	7	22	29

modified from the report by Kanbara *et al.* (24)

マラセチア MnSOD により抑制されたがマラセチア MnSOD 特異 IgE はカンジダ MnSOD により抑制がからなかった<sup>21)</sup>.

### 皮膚反応

当院で行っている皮膚テストを受けた AD 患者 60 例において、カンジダ、マラセチアに対する即時型、遅延型の反応性について検討した。抗原注射後 15 分の即時型反応ではカンジダ 45%、マラセチア 63% の陽性率であった。一方 24 時間後の遅延型反応はそれぞれ 23%、52% で、今回検討した AD 患者の約 1/4 はカンジダに対する、約半数はマラセチアに対する遅延型反応性を有していた。AD のない喘息患者で同様の試験を行うと、カンジダに対する遅延型反応は約 3/4 の例で見られるのに対してマラセチアに対する遅延型反応はほとんど認められず、今回の結果からは AD 患者ではカンジダに対する遅延型反応性が喘息患者のそれと比して低いことと、AD 患者のマラセチアに対する遅延型反応性が高いことが特徴であった (Fig. 3)<sup>22, 23)</sup>.

### 真菌特異的サイトカイン産生能の検討

29 例の患者末梢血液よりリンパ球分画を回収し、マラセチア粗抗原を用いて *in vitro* で刺激し、産生された IL-5 を ELISA で測定した。その結果 24% の例でマラセチア特異的 IL-5 産生が認められた。マラセチアは顔面からしばしば検出されるため、顔面の皮疹の有無と IL-5 産生とを比較したところ、顔面の皮疹のある例では 12 例中 6 例で IL-5 産生が認められたが、逆に顔面の皮疹のない 17 例では 1 例でマラセチア刺激による IL-5 産生がみら

Table 2. Detection of malassezia from the skin

Forehead		Chest		Back	
N	L	N	L	N	L
19/37	10/24	22/37	20/36	27/38	21/37
51%	42%	59%	56%	71%	57%

L: lesion, N: non-lesion

modified from the report by Kawaguchi *et al.* (23)

れたにすぎなかったことから、顔面の皮疹の悪化因子の一つにマラセチアが関与している可能性が考えられた (Table 1)<sup>24)</sup>.

### 皮表、消化管からの菌の検出

ヒトにとってカンジダ、マラセチアは常在真菌の一種であり、カンジダは主に消化管粘膜に、マラセチアは皮表に常在している。健康人からもこれらの菌は検出されるが、今回 AD 患者から菌の検出を試み、菌数などにつき検討した。マラセチアは前額、胸部、上背部から検出したが、検出率は 42-71% でいずれの部位も皮疹のない一見健康部からの方が菌数が多く認められ、皮疹部からは検出率、菌数ともに低かった (Table 2)<sup>23)</sup>。一方カンジダは舌粘膜と便から検出を試みたが、検出率はそれぞれ 43%、69% であった。症例によっては抗真菌療法により AD の皮疹が改善することは知られているが、今回の検討では例数が少ないものの、治療前後で菌数を比較できた例では、治療により菌数は減少するものの治療効果と菌数の変化には関連が認められなかった<sup>25)</sup>。

AD 患者においてはカンジダ、マラセチアなどヒトの常在真菌に対する特異 IgE 抗体が高率に存在し、重症例ほど高いこと、皮膚において皮内反応で即時型、遅延型反応陽性例がみられること、特にマラセチアに対する遅延型反応は喘息患者に比べて AD 患者により多く認められたこと、さらには *in vitro* でのマラセチア刺激によるサイトカイン産生能を有することなどから、ハウスダスト、ダニ、食物などと同様真菌も重要なアレルゲン、しかも特異 IgE や IL-5 が産生されることから特に Th2 型反応を誘導するアレルゲンになっていることが考えられた。難治例において抗真菌薬の内服が有効である例が存在する<sup>26)</sup> ことから、真菌が AD の悪化に関与していることが考えられるが、精製抗原に対する IgE は症例によりかなりばらつきがあり現時点ではメジャーアレルゲンが不明であること、皮疹部の方が無疹部よりも菌数が少ないこと、以前の検討では健康人の方が AD 患者よりもマラセチアの検出率が高かったこと、治療効果と菌数の変化に必ずしも関連が見いだせなかったこと、常在菌であるマラセチアが本当にアレルゲンとして作用するのか、また常在菌を減らすことで 2 次的な弊害はないのか、など AD の病態とマラセチアとはまだまだ解決されなければならない問題が残されており、今後のさらなる検討が必要である。

## 引用文献

- 1) Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, Zuerlein N: Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions, *J Pediatr* **132**: 132-136, 1998.
- 2) Norris PG, Schofield O, Camp RD: A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **118**: 435-440, 1988.
- 3) Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tabata N, Sekita Y, Tagami H: IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* **130**: 1393-1401, 1994.
- 4) PC van Voorst Vader PC, Lier JG, Woest TE, Coenraads PJ, Nater JP: Patch tests with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol* **71**: 301-305, 1991.
- 5) Manzini BM, Motolese A, Donini M, Seidenari S: Contact allergy to Dermatophagoides in atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Contact Dermatitis* **33**: 243-246, 1995.
- 6) Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G: Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* **110**: 78-84, 2002.
- 7) Schafer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE: Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in school-children. *J Allergy Clin Immunol* **104**: 1280-1284, 1999.
- 8) Matsumura N, Aiba S, Tanaka M, Aoyama H, Tabata N, Tamura G, Tagami H: Comparison of immune reactivity profiles against various environmental allergens between adult patients with atopic dermatitis and patients with allergic respiratory diseases. *Acta Derm Venereol.* **77**: 388-391, 1997.
- 9) Jensen-Jarolim E, Poulsen LK, With H, Kieffer M, Ottevanger V, Stahl Skov P: Atopic dermatitis of the face, scalp, and neck: type I reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*? *J Allergy Clin Immunol* **89**: 44-51, 1992.
- 10) Nordvall SL, Johansson S: IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in children with atopic diseases *Acta Paediatr Scand* **79**: 343-348, 1990.
- 11) Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G: High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* **115**: 406-413, 2000.
- 12) 針谷 毅, 平尾哲二, 勝山雅子, 市川秀之, 相原道子, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎患者における心身の状態と皮膚症状の関連性について. *アレルギー* **49**: 463-471, 2000.
- 13) 谷口正実, 東 憲孝, 齋藤明美, 川口博史, 橋本直方, 関根健太郎, 釣木澤尚実, 森 晶夫, 大友 守, 前田裕二, 長谷川真紀, 安枝 浩, 秋山一男: 抗真菌薬が奏効した難治性アトピー型喘息の一例. *アレルギー* **51**: 244, 2002.
- 14) Kawaguchi H, Takeuchi M, and Ikezawa Z: The cross-reactivity of fungus-specific IgE from patients with atopic dermatitis. Submitted.
- 15) 川口博史, 竹内瑞恵, 石和万美子, 山田利恵, 高橋生世, 中嶋 弘: アトピー性皮膚炎における真菌特異的 IgE 抗体. *日皮アレルギー* **6**: 70-76, 1998.
- 16) Lindborg M, Magnusson CG, Zargari A, Schmidt M, Scheynius A, Cramer R, Whitley P: Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast *Malassezia furfur* by phage surface display technology. *J Invest Dermatol* **113**: 156-161, 1999.
- 17) Yasueda H, Hashida-Okado T, Saito A, Uchida K, Kuroda M, Onishi Y, Takahashi K, Yamaguchi H, Takesako K, Akiyama K: Identification and cloning of two novel allergens from the lipophilic yeast, *Malassezia furfur*. *Biochem Biophys Res Commun.* **248**: 240-244, 1998.
- 18) Zargari A, Schmidt M, Lundberg M, Scheynius A, Whitley P: Immunologic characterization of natural and recombinant Mal f1 yeast allergen. *J Allergy Clin Immunol* **103**: 877-884, 1999.
- 19) Onishi Y, Kuroda M, Yasueda H, Saito A, Sono-Koyama E, Tunasawa S, Hashida-Okado T, Yagihara T, Uchida K, Yamaguchi H, Akiyama K, Kato I, Takesako K: Two-dimensional electrophoresis of *Malassezia* allergens for atopic dermatitis and isolation of Mal f4 homologs with mitochondrial malate dehydrogenase. *Eur J Biochem* **261**: 148-154, 1999.
- 20) Rasool O, Zargari A, Almqvist J, Eshaghi H, Whitley P, Scheynius A: Cloning, characterization and expression of complete coding sequences of three IgE binding *Malassezia furfur* allergens, Mal f 7, Mal f 8 and Mal f 9. *Eur J Biochem* **267**: 4355-4361, 2000.
- 21) 浅古佳子, 齋藤明美, 安枝 浩, 川口博史, 秋山一男, 遠藤政博, 大西佳美, 竹迫一任: *Candida albicans*, *Malassezia furfur* の精製抗原に対するアトピー性皮膚炎患者の反応性に関する検討. *アレルギー* **51**: 615-621, 2002.
- 22) 蒲原 毅, 竹下芳裕, 高橋一夫, 川口博史, 森 晶夫, 秋山一男: アトピー性皮膚炎患者における皮膚テストの有用性. *アレルギー* **49**: 278, 2000
- 23) 川口博史, 富山 幹, 竹内瑞恵, 浅古佳子, 森 晶夫, 秋山一男: 真菌とアトピー性皮膚炎. *医療* **56**: 533-534, 2002.
- 24) 蒲原 毅, 高橋一夫, 池澤善郎, 川口博史, 竹下芳裕, 森 晶夫, 秋山一男: アトピー性皮膚炎患者末梢血リンパ球の IL-5 産生. *アレルギー* **50**: 266, 2001
- 25) 川口博史, 富山 幹, 竹下芳裕, 浅古佳子, 齋藤明美, 秋山一男, 蒲原 毅, 高橋一夫, 末柄信夫, 山口英世: アトピー性皮膚炎患者における真菌, 特にマラセチアについて. *アレルギー* **50**: 331, 2001
- 26) Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC, Hughs E, Wilson BB, Platts-Mills TA: Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **98**: 702-707, 1996.

## *Malassezia* and Atopic Dermatitis

Hiroshi Kawaguchi and Kazuo Akiyama

Clinical Research Center, National Sagamihara Hospital  
Sakuradai 18-1, sagamihara 228-8522, Japan

Although many exacerbating factors for atopic dermatitis (AD) have been discussed, we are focusing on fungus antigen as a pathogenesis for this condition. About half of the patients were sensitized by *Candida albicans* and/or *Malassezia furfur* (MF) using IgE. Patients with severe eruption tended to have a higher concentration of specific IgE. IgE to purified antigens such as manganese superoxide dismutase (MnSOD), cyclophilin, and Malf2 from MF was also detected, while the pattern of positive IgE was varied among the patients so that the major allergen could not be determined. Skin testing gave a positive reaction to MF after 24 hours as well as an immediate type reaction; this delayed type reaction was AD specific since a small number of patients with bronchial asthma showed a positive response to MF. Peripheral mononuclear cells co-cultured with crude MF antigen *in vitro* produced IL-5 in some AD patients. This response was correlated with the severity of facial eruption, indicating that Th2 type response to MF might make these eruptions worse. MF was easily detected from various skin regions, but we were not able to explain why fewer colonies were obtained from a region with dermatitis than from a non-dermatitis region. From these results, we speculate there are patients who have IgE and Th2 cells which respond to MF. The exact mechanism, however, is still obscure as to how normal flora such as MF can react and exacerbate AD. Further investigations should be done to learn more about the relationship between AD and MF.

---

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“シンポジウムⅡ：マラセチアの基礎と臨床”  
において発表されたものです。