

Malassezia 関連疾患

清 佳 浩

昭和大学藤が丘病院皮膚科

要 旨

現在, 11 種の菌種から構成される *Malassezia* 属真菌により, 異なる臨床病変が発症ないし増悪する. 脂漏性皮膚炎では, *M. restricta* が優位に存在し, アトピー性皮膚炎では, *M. globosa* と *M. restricta* が優位で, 且つ疾患中の菌と健常人の菌には異なる遺伝子を持つ種内変異が存在する. 癬風においては, *M. globosa* が主因菌種である. マラセチア毛包炎ではおそらく *M. globosa* が主因菌種であろう. 今後は 11 菌種から構成される *Malassezia* 属真菌の菌種ごとの存在意義や発症メカニズムの解明, 予防法の確立が求められる.

Key words: マラセチア毛包炎 (*Malassezia* folliculitis), 癬風 (tinea versicolor), 脂漏性皮膚炎 (seborrheic dermatitis), アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis), *M. globosa*, *M. restricta*

はじめに

真の *Malassezia* 属真菌感染症としては, 癬風, マラセチア毛包炎, マラセチア敗血症があり, *Malassezia* 属真菌関連疾患としては脂漏性皮膚炎, アトピー性皮膚炎, さらに尋常性乾癬などが挙げられる.

Malassezia 属真菌

Malassezia 属真菌は, 皮膚の常在真菌であり, 部位によりその数や種類は異なっている. *Malassezia* 属真菌の菌種については, 過去に何度も変更がなされてきた. 1984 年の The Yeasts 第 3 版には *M. furfur* と *M. pachydermatis* の 2 菌種のみであると記載されていたが, 1991 年に *M. sympodialis* が *M. furfur* と区別され, 1996 年に Guého らは新たに *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta* と *M. slooffiae* の 4 菌種を形態, 微細構造, 生理学的並びに分子, 生物学的手法を用いて再分類したため 7 菌種となった^{1, 2)}. その後, 杉田等ならびに平井らから *M. dermatis*, *M. yamatoensis*, *M. japonica*, *M. nana* の 4 菌種が分離同定され, 現在では 11 菌種が認められている³⁾. さらに近々 1~2 菌種が追加されるようである.

癬 風

癬風とは, 慢性に経過する表在性真菌症のひとつであり, 主として体幹に細かい鱗屑を有する褐色から淡紅色, さらに白色の斑として認められ, 自覚症状はほとんどない. 熱帯地方では, 人口の 20~30% が罹患してい

るとの報告が見られるように, 高温, 多湿の環境で発症してくる⁴⁾. 我々の施設には年間 20~30 名ほどの患者が受診するが, 概して大きな病院には本症の患者はあまり来院しない. 直接鏡検にて丸い胞子と短く太い菌糸が大量に認められることで, 容易に診断できる. 外用抗真菌薬にて短期間で治癒するが, 再発しやすい. 2 年後までに 50% 程度が再発してくる. 癬風病巣からの材料をクロモアガーマラセチアカンジダ培地上で培養すると, 赤紫色の湿性コロニーが認められる (Fig. 1). コロニーの鏡検でも類円形で大型の胞子が認められ, 直接鏡検で認められた胞子と同一の形態であった. この菌は PCR 法にて *M. globosa* と同定された. 中林は癬風病巣から直接菌種を検出し, *M. globosa* (97%) と *M. restricta* (79%), ついで *M. sympodialis* (68%) を検出し, 癬風の主要菌種は *M. globosa* であろうと報告した⁵⁾. さらに, 森下らは病巣部の菌糸が豊富な部位から非培養法で菌種を検出し, 現在 11 菌種ある *Malassezia* 属真菌のうちの *M. globosa* を癬風の起因菌であると決定した⁶⁾.

マラセチア毛包炎

臨床症状は痤瘡に類似しており, 症例によっては躯幹・頸部・上腕などの尋常性痤瘡とはいささか異なる部位に認められることもある. その他の特徴として, 瘙癢があることが挙げられる. 尋常性痤瘡との鑑別法としては, ズームブルーや酸性メチレンブルー, PAS などの染色を施して鏡検することにより, 大型の球状の胞子集団 (5 個以上) が認められることで, 本症と診断できる. 本菌は皮膚の常在真菌であることより, 培養されても本症と診断できない. 治療には外用抗真菌薬やイトラコナゾールの内服が有効である. 本症の起因菌種はまだ決定

別刷請求先: 清 佳浩

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3
帝京大学医学部附属溝口病院皮膚科

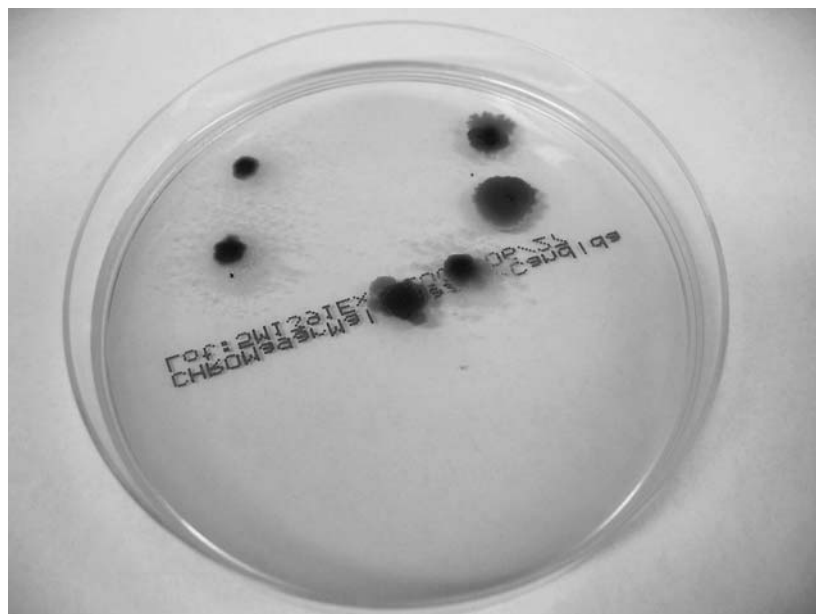


Fig. 1. Colonies cultured from lesional skin of tinea versicolor. Scarlet color colonies are observed on CHROMagar Malassezia Candida. These species were confirmed by nested PCR to be *M. globosa*.

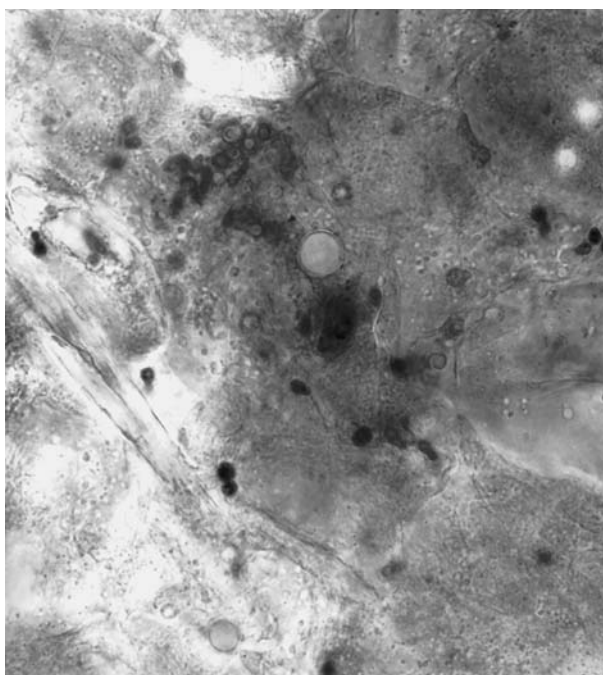


Fig. 2. Spores detected in dandruff stained by acid buffered methylene blue.

されていないが、おそらく *M. globosa* であろうと思われる⁷⁾。

Malassezia 属真菌関連疾患として、まず脂漏性皮膚炎について述べる。

脂漏性皮膚炎と *Malassezia* 属真菌のかかわりについては、脂漏性皮膚炎病巣に *Malassezia* が存在し、脂漏性皮膚炎病巣から本菌が培養され、菌の感染実験にて脂漏性皮膚炎様病変を生じるというコッホの3原則を満たすことから、*Malassezia* 属真菌は脂漏性皮膚炎の重要な悪化因子とみなされている。この *Malassezia* 属真菌が原因であるとする考えは、抗真菌作用があるナイスタチンを

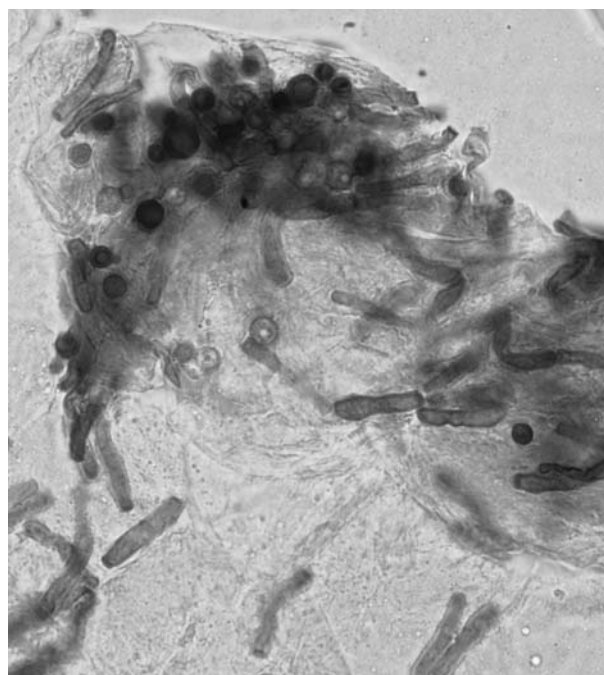


Fig. 3. Spores and mycelial forms detected from TV stained by acid buffered methylene blue.

頭の半側に塗布すると、外用側のフケ症が改善し、さらにナイスタチン抵抗性の菌を再感染させると、ナイスタチンの外用を継続していてもフケ症が再発するという実験結果からも支持される¹⁾。さらに細胞抑制効果はなく、ただ抗真菌効果のみを有する数種の抗真菌剤が本症に有効であるという報告も、この原因説を支持している¹⁾。

診 断

頭部接触性皮膚炎、尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、頭部白癬、化粧品皮膚炎、膠原病など多くの鑑別すべき

疾患があるが、脂漏性皮膚炎に特徴的な検査法はないため、除外診断にならざるを得ない。

臨床症状のうちで、一番大切なのは皮疹の性状と分布で、鼻唇溝に皮疹が見られることは、本症の特徴のひとつである。我々は、皮脂をセブメーターで測定し、アトピー性皮膚炎と脂漏性皮膚炎、健常人の間で明らかな差があること、それゆえ本法が診断の助けとなることをすでに報告した⁷⁾。また鑑別診断の一助として、Parker-KOH染色や酸性メチレンブルー染色液を用いた直接鏡検を行っている。脂漏性皮膚炎病巣中の菌要素を検出するためには、染色しないと胞子を検出することはできない。直接鏡検に用いる染色液にはParker-KOH染色（数年前までのインク）酸性メチレンブルー染色、Hemacolor染色セット、ギムザ染色、PAS染色、ズームブルー染色液などがある。Fig. 2, 3には酸性メチレンブルー染色で染色したフケ中の胞子と癬菌病巣中に認められる菌糸と胞子を示した。写真のごとく、フケ中の胞子は癬菌で見られる胞子に比べて小さくて、形も楕円形である。Fig. 4には脂漏性皮膚炎病巣から材料を採取し、クロモアガーマラセチアカンジダ培地上に生じた白色と赤紫色のコロニーを示したが、両コロニーからPCR法により *M. globosa* と *M. restricta* が検出された。

Malassezia 属真菌は、菌種によって培養しやすい菌と培養が困難な菌種があるため、菌種ごとの正確な分布がこれまでは十分には解明できなかった。Gemmerらは非培養法を用いて *M. globosa* と *M. restricta* をフケ症や脂漏性皮膚炎の症例及び正常人の頭皮から高率に検出した⁸⁾。脂漏性皮膚炎患者皮膚の菌叢解析が杉田らにより行われ、脂漏性皮膚炎とフケ症患者からPCR法で菌を検出した¹²⁾。フケが多い症例の方が検出率が高く、*M. restricta* 72% *M. globosa* 45% *M. sympodialis* 8%、*M. sloofiae* と *M. obtusa* 2-4%他の2菌種は陰性であった。

脂漏性皮膚炎病巣の発現に関与する因子には皮脂に関与する内分泌因子、環境、ストレス生活習慣、癬菌菌の

作用機序としてリパーゼなどの酵素、遊離脂肪酸、表皮細胞由来のサイトカイン、ケモカイン、補体の活性化など、多くの機序が検討されてきている。

Conti Diaz等⁹⁾はフケを伴う各種皮膚疾患の直接鏡検で、菌要素が豊富に見られたのは脂漏性乾癬と脂漏性皮膚炎だけであり、尋常性乾癬や接触性皮膚炎などでは菌数は少なく、これら疾患の鑑別に直接鏡検が有用であると述べている。彼らの結果は我々のこれまで報告してきた結果と一致する。欧米の教科書には、重症の脂漏性皮膚炎を見たらHIV感染を疑って検査することが重要であると記載されている。我が国でも徐々にHIV感染者は増加しており、今後念頭に入れなければならない疾患となってきた。

治療

他に皮膚疾患のないフケ症では、*Malassezia* 属真菌に効果のある硝酸ミコナゾールを配合した医療用シャンプーなどを用いて規則的、かつ丁寧な洗髪が治療の第一選択である。厚い鱗屑が付着しているときには、オリーブオイルやツバキ油、サリチル酸ワセリンなどで鱗屑を軟化するとよい¹⁰⁾。

脂漏性皮膚炎の治療には外用ステロイド剤、外用非ステロイド性抗炎症剤、ケトコナゾール外用剤が用いられる。このうち外用ステロイド剤は脂漏性皮膚炎の症状をほぼ全例で速やかに軽減させるが、使用中止後に再発、再燃を繰り返すため治療期間が長期間になる。そのため皮膚萎縮やステロイド潮紅等の局所の副作用を生じることが治療上で問題になる。一方ケトコナゾール外用剤はわが国において行われた臨床試験で、70~90%の有効率が報告されている。しかし、効果発現までの期間が2~3週間程度必要なことより、高森¹¹⁾や杉浦¹²⁾は2~4週間はステロイドとケトコナゾールクリームを併用し、その後はケトコナゾールクリームを1日2回塗布にて治療する方法が単独治療よりも効果が高いことを報告している。また五十嵐らは脂漏性皮膚炎患者137人を対象

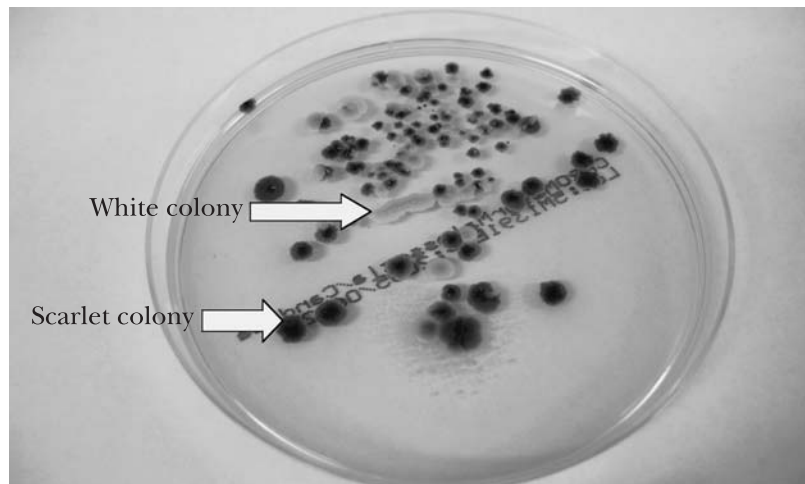


Fig. 4. Colonies cultured from lesional skin of a seborrheic dermatitis patient. Both of scarlet and white colored colonies are observed on CHROMagar *Malassezia Candida*. These species were confirmed by nested PCR to be *M. globosa* and *M. restricta*.

Table 1. Anti-*Malassezia* RAST score from atopic dermatitis patients in our outpatient clinic

Anti- <i>Malassezia</i> RAST score	Number	IgE >1000	IgE <1000
0	203	7	196
1	11	2	9
2	35	28	7
3	49	49	0
4	29	29	0
5	9	8/9 >10000	0
6	1	17300	0

としたオープン並行群間比較試験で、ケトコナゾールクリームとローションの有効性を比較し、有効率は両者とも70%台と同等であったこと。さらに頭部への塗り易さではローションが優るという結果を示した¹³⁾。

また、抗真菌剤治療群はステロイド外用治療群に比べ、再発までの期間が長いとの報告があることより、その使用が推奨される。

アメリカ皮膚科学会の脂漏性皮膚炎患者用パンフレットには、ステロイドの外用療法と2%ケトコナゾールシャンプーを併用するとよいと書かれている。本疾患の悪化因子にはさまざまなものがあり、年余にわたって症状が続くことより、長期間使用しても副作用の少ない治療を選択することがより良い治療法と言える。

難治例では、タクロリムス外用薬が有効な場合がある。我が国では、発売されていないが、ピメクロリムスクリームがリンデロンと同等の臨床効果を示し、かつ再発までの期間が長かったとする報告がある¹⁴⁾。

アトピー性皮膚炎

1. はじめに

アトピー性皮膚炎は、角層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリア機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い、多彩な非特異的刺激性反応および特異的アレルギー反応が関与して生じる、慢性に経過する炎症と痒疹をその病態とする湿疹皮膚炎群の1疾患である。真菌の中でも皮膚常在真菌である *Malassezia* 属真菌が頭頸部に皮疹の認められるアトピー性皮膚炎の増悪因子の一つとして注目されているため、*Malassezia* 属真菌に重点を置いて以下に記載する。

Malassezia 属真菌の検出方法による違い

Malassezia 属真菌は種類によりその脂質要求性や培養速度に違いがあるため、培養法は病変部位や疾患による菌種の違いを正確には反映しない。さらに、数種類の菌種が皮表に存在する場合には、これらを正確に検出できない。材料から直接菌種を同定できる非培養法による検出は、まだ数施設よりの報告しかない。*Malassezia* 属真菌が11種に再分類されたことで、今までに報告された菌学、免疫、治療効果などすべてが再検討される必要がある。

杉田らは、日本の2施設において、アトピー性皮膚炎患者と健常人における *Malassezia* 属真菌の菌種を非培養法で検討し、*M. restricta* と *M. globosa* の2菌種が90%以上のサンプルから検出され、その他の菌種は40%以下であったこと。量的には *M. globosa* が *M. restricta* より5~10倍多かったこと。さらに *M. globosa* には IGS 領域の genes DNA sequences 分析により、健常人とアトピー性皮膚炎患者で異なる塩基配列を持つグループに分けられ、*M. restricta* で同様の検討を行ったところ、アトピー性皮膚炎患者に見られるグループと健常人に見られるグループとに分けられた。つまり、健常人とアトピー性皮膚炎患者には種内に遺伝子的に異なる菌種が存在していると報告している¹⁵⁾。

検査

現在世界中で用いられている抗 *Malassezia* 抗体は現在の新分類された菌種のうち *M. sympodialis* を抗原とした抗体である。

菌種が違う場合、当然ながら生体の反応はその抗原により異なってくるが、それぞれの抗原に対する IgE 抗体には交差反応があるため、ある程度は病変の機序の解明に有用である。

Kieffer らは55例のアトピー性皮膚炎患者、19例の脂漏性皮膚炎患者、19例の健常人において *Malassezia* にたいする IgE や皮内反応、ヒスタミンの放出などについて検討し、抗 *Malassezia* IgE RAST 陽性例は2/3のアトピー性皮膚炎患者に見られたが、脂漏部位に皮疹を有する症例ではその頻度はいっそう高かった。*Malassezia* 属真菌にたいする接触反応が一部の患者に認められた。

脂漏性皮膚炎患者ならびに健常人においては、即時型も遅延型反応も認められなかったと報告している¹⁶⁾。

Table 1には自験例の抗 *Malassezia* RAST 抗体検査の結果を示した。スコア3以上の症例ではすべて IgE は1,000以上であり、特にスコア5以上の症例の IgE は9/10が10,000以上であった。脂漏性皮膚炎や尋常性乾癬、蕁麻疹などアトピー性皮膚炎以外の85症例では特異抗体はすべて陰性であった。

治療

経口抗真菌剤によるアトピー性皮膚炎の治療成績がこれまでにいくつか報告されている。そのうち二重盲検法を用いた報告は3件あり、いずれの報告でも *M. furfur*/*P. orbiculare* と *C. albicans* に対する特異抗体と総 IgE は治療後に減少し、臨床症状も比例して減少したと報告している¹⁷⁻¹⁹⁾。田嶋は、難治性アトピー性皮膚炎患者20名に従来の外用治療に2%ケトコナゾールクリームを重ね塗りした際の治療効果および菌量の変化について検討した結果を報告した²⁰⁾。2%ケトコナゾールクリーム外用による *Malassezia* 属真菌の除菌率は90%以上で、臨床効果も70%以上が有効であったこと、さらにタクロリムス軟膏と2%ケトコナゾールクリーム両剤の併用を行った患者でも同様の効果が得られたこと、したがって

Malassezia 属真菌はアトピー性皮膚炎の増悪因子の一つであり、除菌により臨床症状も改善したと結論づけている。

我々の施設で約10年間にわたって経過観察・治療・検査を行なった14例について検討してみた。14例全例で顔面や頭部の病変の直接検鏡にて *Malassezia* 属真菌を検査したが、一時的に増加していた症例はあったものの、持続して多数の菌要素が認められた症例はなかった。

代表的な症例の治療経過を簡略に示す。

症例：IT

昭和48年生まれ 初診時全身に紅斑糜爛と苔癬化を認めた。イトラコナゾール内服にて半年間皮疹ほぼ消失。1995年の初診時には775であった総IgEは、イトラコナゾール開始後、20,000台と高値になった。現在は保湿剤のみでコントロール可能。

症例：OK

昭和32年生まれ 初診時主に顔面・体幹・上肢に紅斑・苔癬化を認めた。

塩酸ネチコナゾールクリーム、硝酸ミコナゾール配合シャンプー有効、99/8からイトラコナゾール内服にて半年間皮疹ほぼ消失。03/6再度イトラコナゾールパルス施行。現在保湿剤のみで皮疹コントロール可能。総IgEは、初診時2,400であったが、その後徐々に上昇して現在8,800である。

抗真菌薬がアトピー性皮膚炎に奏功するメカニズムについて、これまでは常在真菌がアトピー性皮膚炎ではアレルギーとして作用しており、抗真菌薬で真菌が除去されることでアレルギー反応が抑制されると推定されてきた。神田はアゾール系抗真菌薬は抗CD3、抗CD28抗体で刺激したT細胞のIL-4、IL-5の産生を抑制したが、IFN- γ 、IL-2の産生は抑制しなかったこと。この作用はcyclic nucleotide phosphodiesteraseを活性化する非アゾール系抗真菌薬より強力であったことより、抗真菌剤はcAMPシグナルの抑制を介してT細胞のIL-4、IL-5の産生を抑制し、アトピー性皮膚炎患者のTh2偏位を是正することで治療効果を発揮するというメカニズムを提唱した²¹⁾。

Malassezia 属真菌がアトピー性皮膚炎の増悪にどのように、どの程度に関与するかについての詳細はまだ十分には解明されていない。しかし本菌は悪化因子のひとつとして今以上に認識されるべきであろう。

以上の内容は、2005/10/7 第49回医真菌学会シンポジウムにて発表した。

文 献

- 1) Burton JL: Seborrheic dermatitis, *In* Textbook of dermatology (RH Champion, JL Burton, FJG Ebling ed), Blackwell Scientific Pub, Oxford pp.638-643, 1998.
- 2) Guého E, Midgley G, Guillot J: The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van*

Leeuwenhoek **69**: 337-355, 1996.

- 3) Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A: A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol Immunol* **48**(8): 579-583, 2004.
- 4) Faergemann J, Fredricksson T: Tinea versicolor: some new aspects on etiology pathogenesis, and treatment. *Int J Dermatol* **21**: 8-11, 1982.
- 5) 中林淳浩: マラセチア関連皮膚疾患における起因菌種の検討. *真菌誌* **43**: 65-68, 2002.
- 6) 森下宣明, 清 佳浩, 滝内石夫, 杉田 隆: 癬風病巣より検出される *Malassezia* 属菌種に関する検討. *真菌誌* **46**: 169-170, 2005.
- 7) Sei Y, Hamaguchi T, Ninomiya J, Nakabayashi A, Takiuchi I: Seborrheic dermatitis: treatment with anti-mycotic agents. *J Dermatol* **21**: 334-340, 1994.
- 8) Gemmer CM, DeAngelis YM, Theelen B, Boekhout T, Dawson TL Jr: Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *Clin Microbiol* **40**: 3350-3357, 2002.
- 9) Conti Diaz IA, Civita E, Veiga R: The importance of microscopic examination in the management of desquamative diseases of the scalp. *Mycopathologia* **153**: 71-75, 2002.
- 10) 清 佳浩, 飯塚正男, 秋久俊博: 脂漏性皮膚炎患者に対するツバキ油・ツバキ油配合シャンプーの安全性及び有用性の検討. *皮膚の科学* **4**: 309-316, 2005.
- 11) 高森健二: 脂漏性皮膚炎の治療戦略: PTM 7(3), 2003.
- 12) 杉浦真理子, 早川律子, 加藤佳美, 杉浦啓二: 脂漏性皮膚炎に対する2%ケトコナゾールクリームと0.3%吉草酸酢酸プレドニゾロンクリームの治療効果: 日皮会誌 **113**: 790, 2003.
- 13) 五十嵐敦之: 脂漏性皮膚炎: 抗真菌外用薬とステロイド外用薬の使い分け. *MB Derma* **101**: 8-14, 2005.
- 14) Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A: Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* **151**(5): 1071-1075, 2004.
- 15) Sugita T, Tajima M, Amaya M, Tsuboi R, Nishikawa A: Genotype analysis of *Malassezia restricta* as the major cutaneous flora in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Microbiol Immunol* **48**(10): 755-759, 2004.
- 16) Kieffer M, Berghant IM, Faergemann J, *et al.*: Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* **22**: 739-742, 1990.
- 17) Clemmensen OJ, Hjorth N: Treatment of atopic dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to pityrosporum orbiculare. *Semin Dermatol* **2**: 26-29, 1983.
- 18) Back, Bartosik J: Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **15**: 5-6, 2001.

- 19) Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K: Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* **56**: 512-517, 2001.
- 20) 田嶋磨美: *Malassezia* と脂漏性皮膚炎・アトピー性皮膚炎. *真菌誌* **46**: 163-167, 2005.
- 21) 神田奈緒子: 抗真菌薬はアトピー性皮膚炎患者T細胞の IL-4, IL-5 産生を抑制する. *真菌誌* **45**: 137-142, 2004.

Malassezia Related Diseases

Yoshihiro Sei

Showa University Fujigaoka Hospital Department of Dermatology
1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa 227-8501, Japan

The genus *Malassezia* is now divided into eleven species. Different species initiate or aggravate different skin diseases. In seborrheic dermatitis, *M. restricta* play an important role, while in atopic dermatitis, *M. globosa* and/or *M. restricta* are major cutaneous microflora.

M. globosa is a causative species of tinea versicolor, and this species is also a causative species of malassezia folliculitis. We should therefore obtain better knowledge of the ecological and pathogenic roles of malassezia.

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“シンポジウム3: 話題の皮膚真菌症の最前線”
において発表されたものです。