

アトピー性皮膚炎重症化におけるカンジダの重要性和 抗真菌剤内服療法の有効性について

¹⁾兵庫県立加古川病院, ²⁾神戸大学,

³⁾甲南病院, ⁴⁾西宮市立中央病院

足立厚子¹⁾ 堀川達弥²⁾ 市橋正光²⁾

高島 務³⁾ 小村明彦⁴⁾

アトピー性皮膚炎 (AD) と真菌との関連性を検討し, 抗真菌剤内服療法の有効性について研究した. AD を重症度, 総 IgE レベル, 皮疹分布別にわけカンジダ, ピチロスポルム, ダニ特異的 IgE クラス 2 以上陽性率を比較すると, ダニに比較し前 2 者は重症群, IgE 高値群及び上半身優位群で有意に高く AD (特に成人型) 重症化に重要な要因と考えられた. カンジダ特異的 IgE が 2 以上の中等症以上の AD 140 例に抗真菌剤内服療法を試みた. 有効率はフルコナゾール 60%, イトラコナゾール 35%, アンフォテリシン B 31%, ナイスタチン 28% であった. 後 2 者は腸管から吸収されず, 腸管内カンジダは AD 増悪因子として重要と考えられた. 腸管吸収性のフルコナゾールの有効率がより高かったことから一部の AD ではピチロスポルムなどの腸管以外の真菌が関与している可能性が示唆された. 腸管吸収性のフルコナゾールとイトラコナゾール間に有効率に差がある点については更なる検討を要すると考えた.

Key words : atopic dermatitis — *Candida* — fluconazole — fungus — oral antifungal therapy

近年のアトピー性皮膚炎 (以下 AD と略す) 特に成人型 AD の重症化には, 環境, 食生活, ストレスなど多数の因子が関与していると考えられる. 本論文では, AD 重症化因子の一つとしての体内真菌特にカンジダの関与について, 検討した結果を報告し, さらにその増悪因子対策として, 抗真菌剤内服療法の有効性につき報告する.

対象および方法

1. カンジダおよびピチロスポルムが AD 増悪因子となっているか否かについての検討

1995 年 1 月より 1996 年 12 月までの 2 年間に初診した AD 260 例を臨床症状から, 重症, 中等症, 軽症の 3 群にわけ, ダニ, カンジダ, ピチロスポルム特異的

IgE のクラス 2 以上陽性率について検討した. 更に同じくこれら 260 例を血清総 IgE の数値により, 250 IU/ml 未満, 250~500IU/ml, 500~1000IU/ml, 1000~2000 IU/ml, 2000 IU/ml 以上の 5 群に分け, ダニ, カンジダ, ピチロスポルム特異的 IgE のクラス 2 以上陽性率について比較検討した. 更に同じく 260 例を皮疹の分布により顔面, 頸部などの皮疹が主体である上半身優位群と, 四肢の皮疹が主体である四肢優位群にわけ, ダニ, カンジダ, ピチロスポルム特異的 IgE のクラス 2 以上陽性率について検討した.

2. 抗真菌剤内服療法の有効性についての検討

1) 対象

1992 年 1 月より 1996 年 12 月までの過去 5 年間に受診した重症もしくは中等症の AD のうち, カンジダ特異的 IgE が 2 以上を示し, 更にスキンケア, ダニなどの環境因子の指導を徹底しても軽快しない症例 140 例を対象とした. 内訳は重症 109 例, 中等症 31 例, 年齢は平均 23.2 歳, 性別は男性 68 例, 女性 72 例である.

2) 方法

まず, 甘いものや日本酒など腸管内のカンジダを増殖させるとされる食品, パン, ビールなどのイースト

Received : February 18, 1999

Accepted : May 31, 1999

Abbreviations : AD atopic dermatitis ; **Ca** *Candida albicans* ; **Der P** *Dermatophagoides pteronyssinus* ; **Po** *Pityrosporum ovale*

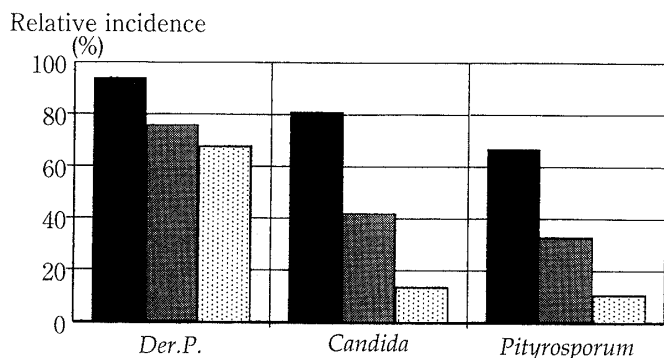


Fig. 1. Correlation between severity of atopic dermatitis (AD) and relative incidence of positive CAP RAST for *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der. P.), *Candida albicans* and *pityrosporum* ovale. Each bar indicate percent number of each group showing RAST score 2 and over for each allergen.

■ Severe AD (n=78), ■ Moderate AD (n=112), ▨ Mild AD (n=70).

製品の1カ月間の摂取制限を施行した。その上で腸管非吸収性のアンフォテリシンBシロップ400mg/日、ナイスタチン150万単位/日、腸管吸収性のフルコナゾール100mg/日、イトラコナゾール100mg/日の何れかの内服を試みた。1種の薬剤で無効の場合、他剤に変更して有効性をみた。定期的に皮疹、自覚症状、血清LDH、末血好酸球数を6カ月間以上観察し、便真菌培養、血中カンジダ抗原のチェックを行った。なお薬剤投与中に一過性に増悪した後、軽快したものは有効と判定した。なお併用する内服薬、外用剤については、経過観察期間中不変とした。ステロイド外用剤は、顔面病変については、全く使用していない。四肢、体幹については、非ステロイド外用剤かもしくは弱いステロイド外用剤を使用している。

結 果

1. カンジダ、ピチロスポルム特異的IgEとAD重症度の相関についての検討

1) ダニ特異的IgEのクラス2以上陽性率は、AD軽症群でも68%と高く、重症、中等症群の陽性率と大差を認めなかった(Fig. 1)。カンジダ特異的IgEのクラス2以上陽性率は、軽症群では14%と低値であったのに比較し、中等症群では42%、重症群81%と重症度とカンジダ陽性率に強い相関を認めた(Fig. 1)。ピチロスポルム陽性率も軽症群11%に比し、中等症群33%、

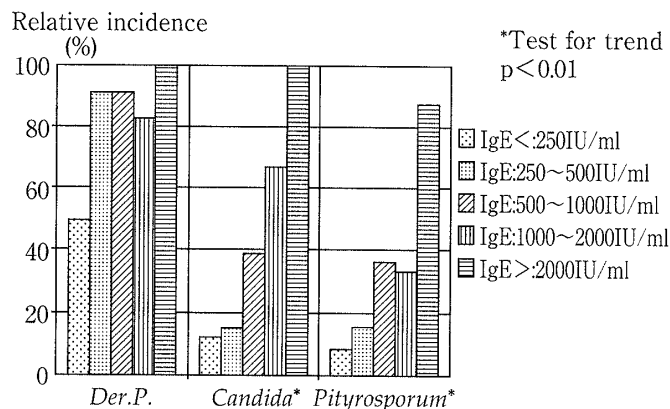


Fig. 2. Correlation between total serum IgE levels and relative incidence of CAP RAST for Der. P., *Candida albicans* and *Pityrosporum ovale*. Atopic dermatitis patients were classified into five different groups according to the serum IgE level; IgE <250 IU/ml, 250 ≤ IgE <500, 500 ≤ IgE <1000, 1000 ≤ IgE <2000, 2000 ≤ IgE. Each bar represents percent number of each group showing RAST score 2 and over for various antigens.

重症群67%と重症度とピチロスポルム陽性率に強い相関を認めた(Fig. 1)。

2) AD 260例を血清IgEレベル別に5群にわけて各群におけるダニ、カンジダ、ピチロスポルム特異的IgE陽性率(クラス2以上)を比較した。ダニ特異的IgE陽性率はIgEレベル250 IU/ml未満群で50%と比較的高く、IgE 250~500 IU/mlの群およびIgE 500 IU/ml以上の群では90%と高値を示し、この両者間では殆ど差を認めなかった。それに対しカンジダ特異的IgE陽性率はIgE 250 IU/ml以下の群では12%、IgE 250~500 IU/mlの群でも16%と低かったが、IgE 2000 IU/ml以上の群では100%と非常に高かった。ピチロスポルム特異的IgE陽性率もIgE 250 IU/ml未満群では8%、IgE 250~500 IU/mlの群では16%と低いのにに対し、IgE 2000 IU/ml以上群では87%と高く、カンジダ、ピチロスポルムではRAST陽性率と血清総IgEレベルに強い相関を認めた(Fig. 2)。以前の報告と同様に今回の患者群においても、IgE高値と重症度は相関があったが(data not shown), Fig. 1の結果と合わせ、カンジダ、ピチロスポルムは重症化に関与している可能性があると考えられた。

3) 上半身優位群と四肢優位群での比較では、ダニの陽性率は上半身優位群84%に対し、四肢優位群69%と有意差を認めなかったが、カンジダでは上半身優位群57%に対し、四肢優位群31%と有意に上半身優位

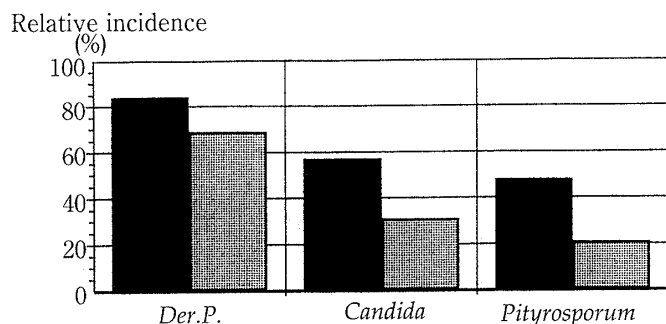


Fig. 3. Correlation between positive CAP RAST for each antigen and the distribution pattern of the skin eruption. The atopic dermatitis patients were divided into two groups according to their distribution of skin eruptions, that is, upper predominant type which shows their eruptions localized to head, face, neck and upper trunk, and another extremities predominant type which shows their eruptions are predominated in extremities. Each bar indicate percent number of each group showing RAST score 2 and over for each allergen.

■ Upper predominant (n=154), ▨ Extremities predominant (n=106)

群で陽性率が高かった (Fig. 3). 同様にピチロスポルムでは上半身 48% に対し四肢優位群 21% と有意に上半身優位群で陽性率が高かった (Fig. 3). ピチロスポルムと同様に、カンジダに対する特異的 IgE が陽性であることは、顔面、頸部を中心に皮疹が分布する上半身優位型と強い相関を認めた。

2. 抗真菌剤内服療法の有効性について

カンジダ特異的 IgE が 2 以上を示し、更にスキンケア、ダニなどの環境因子の指導を徹底しても軽快しない重症もしくは中等症の AD 症例 140 例に、アンフォテリシン B シロップ 400 mg/日、ナイスタチン 150

万単位/日、腸管吸収性のフルコナゾール 100 mg/日、イトラコナゾール 100 mg/日の何れかの内服を 1 カ月以上試み、1 種の薬剤で無効の場合、他剤に変更して加療を行った。1 種以上の薬剤が有効を示した場合を有効と判定した場合、抗真菌剤内服療法全体では、著効 7%、有効 56%、不変 33%、増悪 4% で、著効および有効を合計すると 63% の有効率であった。

薬剤別有効率を Fig. 4 に示す。フルコナゾールでは著効 17%、著効+有効は 60% を占めた。ただしフルコナゾール内服により増悪した症例を 13% に認めた。イトラコナゾールでは著効例はなく、有効例が 35% であった。著効例と有効例を合わせたものの百分率を有効率とした場合、アンフォテリシン B の有効率は 31%、ナイスタチンの有効率は 28% であった。フルコナゾールとイトラコナゾールの有効率の差はカイ 2 乗検定にて 0.05 以下の危険率にて有意差あり、フルコナゾールとアンフォテリシン B、ナイスタチンの有効率の間には、0.005 以下の危険率で有意差を認めた。

同一症例で 2 薬剤を使用し検討した結果、腸管非吸収性の薬剤で無効であった 33 例中半数の 17 例でフルコナゾールが有効であった。また逆にフルコナゾールにて皮疹増悪を認めた 14 例のうち 8 例では、腸管非吸収性のナイスタチン、アンフォテリシン B が有効を示した。

患者を便中カンジダの検出陽性群と陰性群に分けて、各薬剤の有効率を比較したが、有意差は認めなかった (Table 1)。

さらに患者を血中カンジダ抗原陽性群と陰性群にわけて各薬剤の有効率を比較したが、どの薬剤でも有意差は認めなかった。ただし、血中カンジダ抗原陽性者では、血中カンジダ抗原陰性者に比し、フルコナゾールの有効率が高い傾向を認めた (Table 2)。

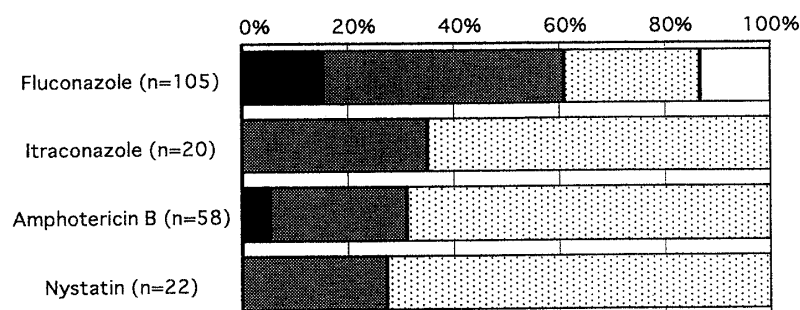


Fig. 4. Efficacy of oral antifungal drugs. Each drug was administered for at least 4 weeks and the clinical efficacy was described as much better, better, no change and worse. Data represent % effective patients in each group.

■ Much better, ▨ Better, ▤ No change, □ Worse

Table 1 Effects of various antifungal agents on AD symptoms of patients with or without *Candida* in stool

	<i>Candida</i> positive group			<i>Candida</i> negative group		
	Subjects	Patients responded	Effective ratio (%)	Subjects	Patients responded	Effective ratio (%)
Fluconazole	18	11	(61)	48	31	(65)
Itraconazole	4	1	(25)	4	1	(25)
Amphotericin B	13	4	(31)	21	6	(29)
Nystatin	8	3	(22)	6	0	(0)

Table 2 Effects of various antifungal agents on AD symptoms of patients with or without serum *Candida* antigen

	<i>Candida</i> antigen positive group			<i>Candida</i> antigen negative group		
	Subjects	Patients responded	Effective ratio (%)	Subjects	Patients responded	Effective ratio (%)
Fluconazole	11	9	(81)	32	17	(52)
Itraconazole	4	0	(0)	11	4	(36)
Amphotericin B	8	2	(25)	26	6	(36)
Nystatin	4	1	(25)	11	1	(9)

また患者をカンジダ特異的 RAST スコア別にわけて有効率を比較したが、有意差は認めなかった (data not shown)。

考 察

近年 AD 患者、特に成人型 AD の増加、および重症化が注目されている。この重症化にはダニなどの環境因子、皮表ブドウ球菌、ストレスの増加など複数の因子が関与していると考えられる。その一つに皮膚寄生真菌ピチロスポルム、さらに腸管などに寄生するカンジダなどの真菌が関与しているとの報告が見られる^{1) - 5)}。Kieffer ら¹⁾は脂漏性皮膚炎患者や正常コントロールに比し、AD ではピチロスポルム IgE が高く、中でも head-neck dermatitis を伴う AD で高いことを報告した。さらに Kroger ら²⁾はピチロスポルム RAST 陽性の AD 患者の末血単核球にピチロスポルムを加えると、IL 4, IL 10 などの Th 2 サイトカインが増加することを報告した。ただし治療については、二重盲検にてケトコナゾール外用したところ、脂漏部位のピチロスポルムの量は減少したが、AD の皮疹の改善度には有意差を認めなかったと Broberg ら³⁾は報告している。

カンジダについては、正常コントロールや AD を伴わない気道アトピーに比し、腸管内のカンジダ増殖を伴う AD では、カンジダに対する遅延型反応が低下していることを Savolainen ら⁴⁾は報告している。さらに彼等⁵⁾はカンジダ特異的 IgE と重症度の間の相関が高いと報告している。Tanaka ら⁶⁾は AD ではカンジダへの遅延型接触過敏反応、末血単核球のカンジダによる増殖が低下し、このような症例では IgE (RAST) が高く、カンジダに対しては、Th 2 優位になっていることの現われであるとした。即ちカンジダに対する遅延型反応が低下している AD では腸管内のカンジダ増殖がおこりやすくなり、このような群ではますます Th 2 優位となり血中総 IgE およびカンジダ特異的 IgE が高値となり重症化していくと考えられる。

我々も AD 260 例のダニ、カンジダ、ピチロスポルム特異 IgE 陽性率を比較したところ、重症度および血清総 IgE クラスと、カンジダおよびピチロスポルム特異的 IgE 陽性率は、強い相関を認めた。血清総 IgE と重症度とは相関があるため、カンジダ、ピチロスポルム IgE が陽性であることは AD の重症化と強い因果関係があると考えられる。さらに、皮疹分布と IgE 陽性率の相関をみると、ダニでは上半身優位群と四肢優位群で差がなかったのに比し、カンジダ、ピチロスポルムでは、上半身優位群で強い相関を認めた。ピチロスポ

ルムでも上半身の皮疹を主体とする群での陽性率が高いとの報告と同様である¹⁷⁾。

Crook は様々な難治性慢性疾患における腸管内カンジダの病原性の意義を著書 *The Yeast Connection*⁸⁾ の中に詳述している。松田ら⁹⁾は腸管内カンジダをナイススタチン内服で除菌することにより、難治性 AD が軽快することを報告した。その後小村ら¹⁰⁾は腸管吸収性のフルコナゾールにより 17 例中 14 例が有効であったことを示した。フルコナゾールの有効性については太田¹¹⁾も 24 例中 16 例が有効であったと述べている。菅ら¹²⁾は 79 例にナイススタチンおよびフルコナゾールを投与しナイススタチンの有効率 25%、フルコナゾールの有効率 60% と報告しており、彼等もナイススタチンに比べてフルコナゾールの方が有効率が高いという結果を示している。Kitamura ら¹³⁾はナイススタチン同様腸管非吸収性薬剤である、アンフォテリシン B を 125 例に使用し、57% に有効であったと報告している。Kitamura ら¹³⁾の使用したアンフォテリシン B は錠剤で 300~600 mg/日である。彼等によるとシロップ剤に比し錠剤の方が、下部消化管カンジダに選択的に働くため有効であるとしている。シロップ剤を用いた我々の有効率が 33% と彼等の結果に比し低かったことの理由は下部消化管カンジダに対する除菌効果が錠剤よりも弱かったからかもしれない。

今回の我々の検討では 1 種以上の抗真菌剤が有効を示した症例は著効および有効を合計すると 63% であった。薬剤別有効率ではフルコナゾールが最も高く著効 17%、著効+有効は 60% を占めた。同じく腸管吸収性薬剤であるイトラコナゾールは著効例なく、有効例が 35% であった。フルコナゾールとイトラコナゾールの有効率の差はカイ 2 乗検定にて 0.05 以下の危険率にて有意差を認めた。イトラコナゾールが脂溶性で皮膚への移行が良い反面、血中濃度が上がりにくいのに対し、フルコナゾールは水溶性のため血中濃度が上がりやすいこと、胃 pH が上昇するとイトラコナゾールでは腸管よりの吸収が低下するのに対し、フルコナゾールでは低下しないこと、in vivo の消化管粘膜カンジダ殺菌能はフルコナゾールの方が高いこと¹⁴⁾などが、フルコナゾールの有効性がイトラコナゾールに比し、有意に高いことの説明となりうると考えられる。ただし、イトラコナゾールが著効を示す皮膚常在真菌 *ピチロスポルム* が AD の重症度と関連するとの報告があること^{15,16)}、今回の研究ではフルコナゾールの使用例が 105 例であったのに対し、イトラコナゾールの

使用例は 20 例と少ないことより、続けて検討を要すると考えた。

腸管非吸収性の薬剤であるアンフォテリシン B、ナイススタチンの有効率は各々 33%、32% とフルコナゾールの有効率 60% に比し、0.005 以下の危険率で有意差を認めた。この理由として、1. フルコナゾールの腸管以外の真菌に対する効果が AD の皮疹を改善する、2. 腸管内カンジダに対する殺菌能もアンフォテリシン B やナイススタチンに比し、フルコナゾールの方が強いことによる効果と 2 つの可能性が考えられる。しかし腸管非吸収性のアンフォテリシン B、ナイススタチンも約 1/3 の症例で有効であったことは、*ピチロスポルム* のみならずカンジダのような腸管内真菌も AD の増悪因子として重要である事を示すと考えられる。ただし我々の今回の検討では便中カンジダ陽性例と陰性例の間に各薬剤の有効率に有意差は認めなかった。Kitamura らの報告¹³⁾も同様である。しかしこれについては便中カンジダ培養の sensitivity の問題があるため、便中カンジダ陰性であることから消化管カンジダが陰性であるとは断定できないと思われる。

使用した 4 剤ともに内服開始直後に一過性増悪を認めた症例はあったが、著明な増悪を認めたため、内服中止に至ったのはフルコナゾールのみで、14 例 (13%) であった。一過性増悪は抗真菌剤内服により、腸管内カンジダが破壊されることにより、アレルギーとしてのカンジダ菌体成分が一時的に増加するためではないかと推測される。実際にフルコナゾール内服前には血中カンジダ抗原陰性であったが、内服後に陽性化し、皮疹の増悪がみられ、その後、フルコナゾール内服継続にて皮疹が軽快し、血中カンジダ抗原も陰性化した症例も見られた。我々はこれらの症例を 1993 年に日本アレルギー学会において報告した¹⁵⁾。さらに血中カンジダ抗原陽性者では、抗原陰性者に比し、フルコナゾールの有効率が高い傾向を認めた。これらのことを考えあわせると、水溶性で血中濃度が上昇しやすく、さらに腸管内カンジダ殺菌能も高いフルコナゾールの有効率が 60% と高かったこと、逆に腸管内カンジダの破壊が急激すぎて一時的増悪が激しく内服中止せざるを得なかった症例が 13% あったことが理解しうると考えられる。ただし、イトラコナゾール、フルコナゾールなどのアズール系の抗真菌剤は免疫状態にも直接影響をあたえることも報告されている¹⁶⁾。腸管以外の真菌とりわけ皮膚常在真菌 *ピチロスポルム* への効果による AD への影響も含め、更なる検討が必要と考えた。

まとめ

腸管非吸収性のナISTタチン、アンフォテリシン B が約 1/3 の症例で有効であったことから、腸管内カンジダも AD 増悪の 1 因子として重要と考えられた。しかし腸管吸収性のフルコナゾールの有効率がより高かったため、一部の AD では、腸管以外の真菌の関与も完全には否定できない。

尚、この論文の要旨は第 96 回日本皮膚科学会総会学術大会 (1997/4/11-13, 岡山) および第 10 回日本アレルギー学会臨床大会 (1998/4/23-25, 名古屋) において報告した。

文 献

- 1) Kieffer, M., Bergbrant, I.M., Faergemann, J., Jemec, G.B.E., Ottevanger, V., et al. : Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **22**, 739-742, 1990.
- 2) Kroger, S., Neuber, K., Gruseck, E., Ring, J. and Abeck, D. : *Pityrosporum ovale* extracts increase interleukin-4, interleukin-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm. Venereol. (Stock)* **75**, 357-360, 1995.
- 3) Broberg, A. and Faergemann, J. : Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area, a double-blind randomised study. *Acta Derm. Venereol. (Stock)* **75**, 46-49, 1995.
- 4) Savolainen, J., Koivikko, A., Kalimo, K., Nieminen, E. and Viander, M. : IgE, IgA and IgG antibodies and delayed skin response towards *Candida albicans* antigens in atopics with and without saprophytic growth. *Clin. Exp. Allergy* **20**, 549-554, 1990.
- 5) Savolainen, J., Lammintausta, Kalimo, K. and Viander, M. : *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* **23**, 332-339, 1993.
- 6) Tanaka, M., Aiba, S., Takahashi, K. and Tagami, H. : Reduced proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells specifically to *Candida albicans* antigen in patients with atopic dermatitis-comparison with their normal reactivity to bacterial superantigens. *Arch. Dermatol. Res.* **288**, 495-499, 1996.
- 7) 河野志穂美, 中川秀己 : アトピー性皮膚炎における抗 *Malassezia Furfur* IgE 抗体価および顔面, 頸部の皮疹との関係について. *アレルギー* **44**, 128-133, 1995.
- 8) Crook, W.G. : The Yeast Connection, 3rd ed, Professional Books, Jackson, Tennessee, pp. 3-64, 1986.
- 9) 松田三千雄, 高橋 誠 : アトピー性皮膚炎に対するナISTタチン療法, 腸管内カンジダの病原性について. *アレルギーの臨床* **11**, 56-60, 1991.
- 10) 小村明彦, 花垣博史, 足立厚子, 高島 務, 堀川達弥 : アトピー性皮膚炎におけるカンジダの関与について. *日皮アレルギー* **1**, 217-222, 1993.
- 11) 太田展生 : アトピー性皮膚炎の体内真菌の関与について. *アレルギーの臨床* **15**, 38-41, 1995.
- 12) 菅 千束, 北村和子, 池澤善郎, 高橋佳代子 : 難治性アトピー性皮膚炎に対する抗真菌療法の検討. *アレルギーの臨床* **16**, 623-630, 1996.
- 13) Kitamura, K., Suga, C., Onuma, S., Kawaguchi, T., Fusae, Y., et al. : Efficacy of oral amphotericin B for refractory atopic dermatitis with specific IgE to *Candida albicans* and food allergens in sera. *Allergol. International* **46**, 125-133, 1997.
- 14) Kinsman, O.S. and Pitblado, K. : *Candida albicans* gastrointestinal colonization and invasion in the mouse ; effect of antibacterial dosing, antifungal therapy and immunosuppression. *Mycoses* **32**, 664-674, 1989.
- 15) 西井十樹子, 足立厚子, 高島 務, 小村明彦, 堀川達弥, 他 : アトピー性皮膚炎における抗真菌剤内服療法中に血中カンジダ抗原が変動した 4 症例. *アレルギー* **42**, 1398, 1993.
- 16) Pawelec, G., Ehninger, G., Rehbein, A., Schaudt, K. and Jaschonek, K. : Comparison of the immunosuppressive activities of the antimycotic agents itraconazole, fluconazole, ketoconazole and miconazole on human T cells. *Int. J. Immunopharmacol.* **13**, 299-304, 1991.

ROLE OF *CANDIDA* ALLERGEN IN ATOPIC DERMATITIS AND EFFICACY OF ORAL THERAPY WITH VARIOUS ANTIFUNGAL AGENTS

Atsuko Adachi¹⁾, Tatsuya Horikawa²⁾, Masamitsu Ichihashi²⁾,
Tsutomu Takashima³⁾ and Akihiko Komura⁴⁾

¹⁾Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

²⁾Department of Dermatology, Kobe University

³⁾Department of Dermatology, Konan Hospital

⁴⁾Department of Dermatology, Nishinomiya Municipal Central Hospital

We studied whether fungal allergens play a role in exacerbating the clinical symptoms of atopic dermatitis (AD). We found that the percentage of the patients who showed CAP-RAST positive ($2 \leq \text{score}$) to *Candida albicans* (Ca) was significantly higher in the patients with severe symptoms and high serum IgE level than those with mild symptoms and lower IgE. This was also true for the patients with CAP-RAST positive to *Pityrosporum ovale* (Po). AD patients with their symptoms localized to head and neck showed significantly higher tendency to have positive CAP-RAST ($2 \leq \text{score}$) to Ca and Po when compared to those with their eruption distributing to the extremities. We then evaluated the efficacy of oral therapy with antifungal agents in 140 cases of refractory AD with positive CAP-RAST to Ca. Good or excellent response was obtained in 60% with fluconazole, 35% with itraconazole, 31% with amphotericin B, 28% with nystatin. The present finding that amphotericin B and nystatin, both of which are not absorbed through intestine, were effective for approximately a third of the patients indicates that Ca in the intestine plays an important role in triggering AD symptoms. Fluconazole was more effective than amphotericin B and nystatin, suggesting that fungal colonizing in other parts of the body but the digestive tract also play a role in the exacerbation of AD symptoms.
