

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

東京大学皮膚科学教室
河野志穂美 中川秀己

アトピー性皮膚炎（以下 AD）患者では、特に思春期以降顔面・頸部を中心とした脂漏部位に皮膚炎が出現、増悪することはよく知られているが、近年癬風の起因菌として知られる *Malassezia furfur*（以下 MF）の皮膚炎発症への関与が示唆されている¹⁾²⁾。

我々は、当科アトピー外来を受診した思春期以降の AD 患者123名の抗 MFIgE 抗体価を酵素抗体法（AlaSTAT 法）にて測定し、総 IgE 値、各種特異 IgE 抗体価との相関および顔面・頸部の皮疹の重症度との相関を検討した。結果、AD 患者群では、抗 MFIgE 抗体価を高率（77%）に認めたが、コントロール群では全例で認め得なかった。また抗 MFIgE 抗体価は総 IgE 値およびカンジダ RAST 値と有意な相関を示し、ダニ、ハウスダストとは相関を示さなかった。さらに、顔面・頸部皮疹の重症度との相関も認められた。以上より、成人型 AD の顔面・頸部の皮疹の出現、増悪に MF の関与が示唆された。

Key words: anti-*Malassezia* IgE antibody — atopic dermatitis — *Malassezia furfur*

はじめに

Malassezia furfur は、皮膚脂漏部位、特に頭部、顔面、頸部に多く常在する好脂性真菌で、癬風の起因菌として知られている。思春期以降の AD の患者に、しばしば、顔面・頸部などの脂漏部位の皮疹の出現、増悪を認めることは、以前より指摘されており、近年、AD 患者では、高率に MF に対する特異 IgE 抗体を認め、臨床的に顔面・頸部の皮疹と相関することも報告されている³⁾⁴⁾。

我々は、思春期以降の AD 患者の MF に対する特異 IgE 抗体価を酵素抗体法（AlaSTAT 法）にて測定し、総 IgE 値、各種特異 IgE 抗体価および顔面・頸部の皮疹との関係を検討したので若干の考察を加え報告する。

対象および方法

対象

当科アトピー外来を受診し、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」を満たす AD 患者123名（男64名、女59名）、年齢は12～45歳に分布し平均年齢23.4歳であった。コントロールとして年齢をほぼ一致させた尋常性乾癬患者15名および正常人20名を用いた。

方法

抗 MFIgE 抗体価は酵素抗体法の 1 つである AlaSTAT 法により測定した。またほぼ同時期に総 IgE 値は RIST 法、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト 1、ハウスダスト 2、カンジダ、スギ、コメ、ムギに対する IgE 抗体価は RAST 法により測定した。

MF 抗原の作製方法：癬風患者由来分離株（TIMM2782）を、Dixon 培地（Bacto Malt extract broth 6.0%, Bacto Oxgall 2.0%, Tween40 1.0%, Bacto Agar 2.0%）にて27℃で10日間液体振盪培養し、ミリポアフィルターを用いて集菌後、生理食塩水（Tween80添加）で洗浄し、菌体を凍結乾燥保存とした。次に冷凍乾燥菌体2mg に10ml の PBS buffer (pH 6.8) を加え冷却しながら超音波処理（15分間ずつ 3 回）を行い、ローテーターで4℃、18時間抽出した。冷却

Received: November 21, 1994

Accepted: February 7, 1995

Abbreviations: AD atopic dermatitis; IgE immunoglobulin E; MF *Malassezia furfur*; RAST radioallergosorbent test; RIST radioimmunosorbent test

Table 1 Levels of IgE antibodies measured by AlaSTAT and classification criteria

IU/ml	Class	Positive/Negative
15~	4	Positive
3.0~14.9	3	
1.5~2.99	2	
0.35~1.49	1	
~0.35	0	Negative

遠心分離器で、7100×g 15分間の条件で遠心分離を行い、上清を回収したものを MF 抗原（蛋白濃度20μg/ml）とした。

AlaSTAT 法による測定手順は、まずリガンド固定化チューブに被検者血清にリガンド結合アレルゲンを加え反応させた後、そこにリガンド結合剤（アビジン液）を加え反応させアレルゲンをチューブ管壁に固定する。洗浄後、酵素標識化抗 IgE 抗体試薬を加えさらに反応させ再び洗浄した後、基質を加えて酵素反応を行わせ、490nm 波長での吸光度を測定する。標準血清より得られた IgE 抗体の標準曲線の示した吸光度からその IU 値を求めた。Table 1 にしたがってクラス分けを行った。

患者血清中の抗 MFIgE 抗体のカンジダ抗原による吸収試験：抗 MFIgE 抗体価および抗カンジダ IgE 抗体価が共に高い血清15例を用い、カンジダ抗原による吸収試験を施行した。血清15検体に、インヒビターとして、抗カンジダ IgE 抗体を十分に吸収すると考えられる鳥居薬品製皮内テスト用カンジダ・アルビカンス抗原液10μl を加えて混合、室温下30分インキュベート後、この混合液の50μl をとり、抗 MFIgE 抗体の測定を AlaSTAT 法により行った。なお、コントロールには、インヒビターとして PBS 10μl を用い、インヒビターによる阻害率（%）は、コントロールにおける濃度を100%とした時の濃度の低下率で示した。インヒビターとして用いたカンジダ・アルビカンス抗原の蛋白質は、0.38mg/ml（クーマシーブルー法による）であった。

AD 患者の顔面・頸部の皮疹の重症度は以下の様に判定した。掻痒、皮疹の程度を 0～3 の 4 段階（0；なし，1；軽度，2；中等度，3；高度）で判定し，更に皮疹の顔面・頸部に占める割合を 0～3 の段階（0；なし，1；1/3以下，2；1/3～2/3，3；2/3以上）で判定した。なお皮疹の程度については，紅斑，苔癬

化，浮腫，丘疹/小水疱，落屑の程度を総合的に判定しスコア化した。総スコアで 3 以下を軽症，4～5 を中等症，6～9 を重症と判定した。

統計学的解析方法：測定値 2 群間の相関の程度の評価については，Pearson の相関係数を用いた。また，皮疹の重症度で分けた 2 群間の測定値の差の検定には，Mann-Whitney の検定を行った。

結 果

① 抗 MFIgE 抗体価

AD 患者と尋常性乾癬患者および正常者における抗 MFIgE 抗体価をプロットしたものを Fig. 1 に示す。

AD 患者では，陽性者（スコア 1 以上のもの）が95名で77%を占め，スコア 4 以上は79名で64%と抗体価の高いものが著明に多かった。一方，コントロール群では，すべてスコア 0 であった。なお，AD 患者の平均値は311±567IU/ml であった。

② 総 IgE 値と抗 MFIgE 抗体価との相関

Fig. 2 に総 IgE 値と抗 MFIgE 抗体価の関係を示し

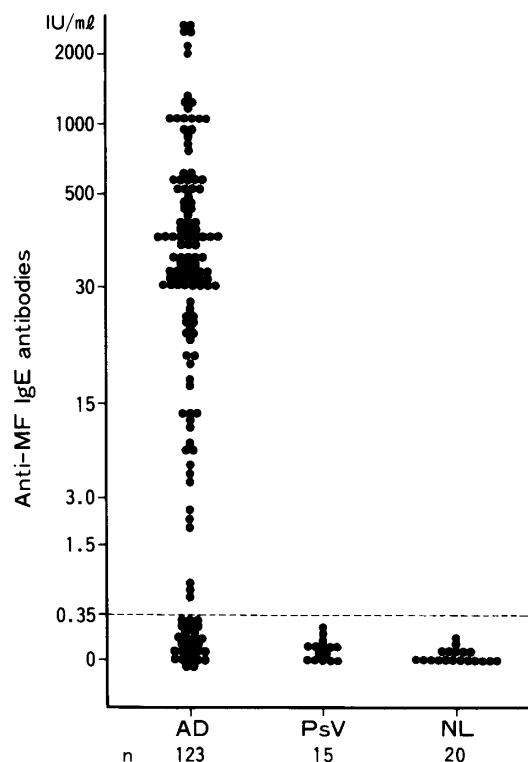


Fig. 1. Serum anti-MF IgE antibody levels determined by AlaSTAT in 123 patients with AD, 15 patients with psoriasis vulgaris (PsV) and 20 normal controls.

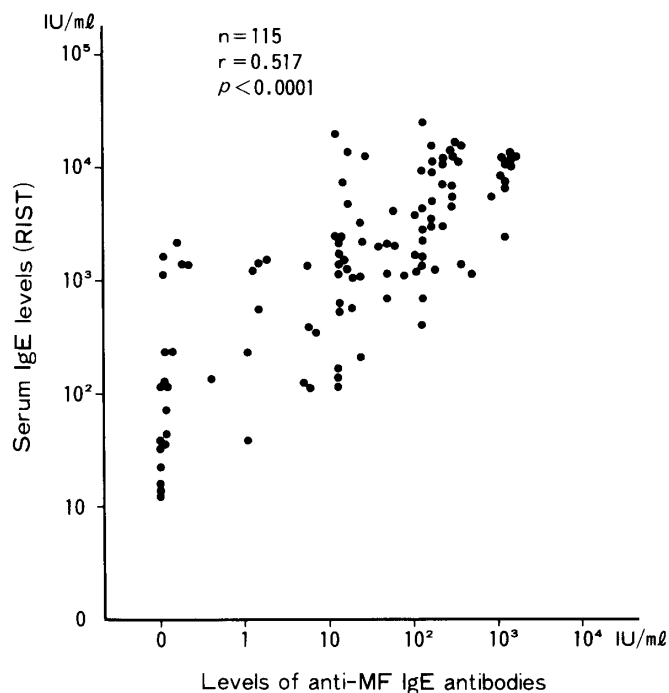


Fig. 2. Correlation between levels of anti-MF IgE and serum IgE levels (RIST).

Table 2 Correlations between serum levels anti-MF IgE and levels of total IgE (RIST) and specific IgE (RAST) in AD patients

Allergen	n ¹⁾	r ²⁾
DF	119	0.147
DP	111	0.142
HD1*	111	0.233
HD2*	102	0.198
<i>Candida</i> **	106	0.625
Cedar pollen	83	0.203
Rice	81	0.188
Wheat*	56	0.427
Total IgE**	115	0.517

1) Number of patients for whom data of both tests were available

2) Pearson's rank correlation coefficient

DF: *Dermatophagoides farinae* HD: house-dust

DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

た。総 IgE 値の高いものに抗 MFIgE 抗体価の高い傾向があり、両者の相関係数は 0.52 ($p < 0.0001$) と有意な相関が認められた。

③ 抗 MFIgE 抗体価と各種 RAST 値との相関

抗 MFIgE 抗体価と各種 RAST 値を Table 2 に示す。同じ酵母であるカンジダとは、相関係数が

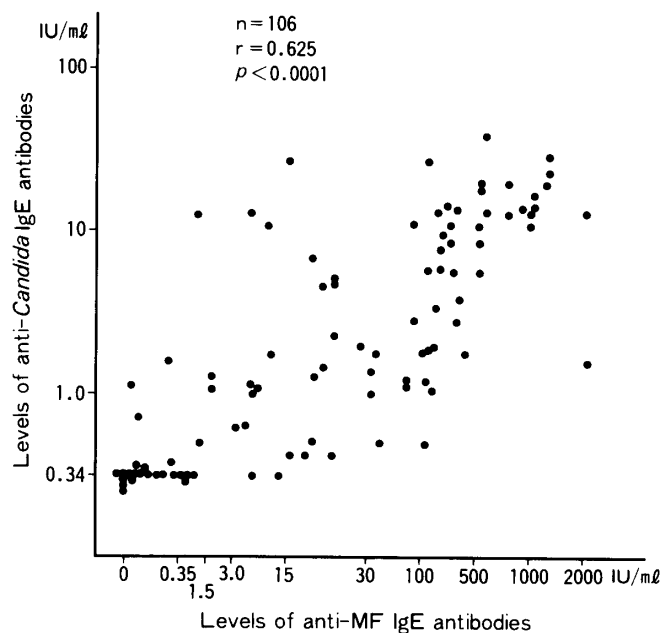


Fig. 3. Correlation between levels of anti-MF IgE and those of anti-*Candida* IgE.

0.63 ($p < 0.0001$) と強い相関を示した。Fig. 3 に抗 MFIgE 抗体価と抗カンジダ IgE 抗体価の関係を示した。ムギの RAST 値でも弱い相関は認められたが、ダニおよびハウスダストの RAST 値との相関は認められなかった。

④ 抗 MFIgE 抗体価のカンジダ抗原による吸収試験

カンジダと MF はともに酵母に属する常在真菌である。MF 抗原およびカンジダ抗原の交叉抗原性の有無を検討した結果、抗 MFIgE 抗体価がカンジダ抗原による吸収により抑制されることはなかった。

⑤ 顔面・頸部の皮疹の重症度と抗 MFIgE 抗体価

顔面頸部の皮疹の重症度を軽症以上と中等症以下の 2 群に分け、抗 MFIgE 抗体価について、Mann-Whitney の検定にて検討した。P 値が 0.0031 (危険率 1%以下) と有意に中等症以上の群に抗 MFIgE 抗体価が高いという結果を得た。

考 案

Malassezia furfur (MF) は、癬風の起因菌として古くから知られた *Pityrosporum ovale* および *Pityrosporum orbiculare* を統合し、1984 年命名規約に基づいて正式に承認された菌名であり、酵母真菌に属する。本菌はヒト正常皮膚真菌叢の一つであり、脂漏部位皮

膚，特に頭部，顔面，頸部に多く常在する好脂性真菌である⁵⁾。近年，癬風の起因菌のみならず，脂漏性皮膚炎，毛囊炎，さらには乾癬の増悪因子の一つとも考えられている^{6)~8)}。すなわち，MFは補体を活性化その他⁹⁾，リパーゼなども産生することから，直接皮膚を刺激して皮膚炎を引き起こす可能性が指摘されている¹⁰⁾。

一方，AD患者における抗MFIgE抗体については，Wesselsらによれば，AD患者72名の49%に抗MFIgE抗体を認めたが，健常者17名では陽性者はなく，また，ADを合併しないアレルギー性喘息患者27名中，陽性者は1名のみであったとしている。さらに，彼らは，10代後半から30代にかけて，抗MFIgE抗体価が高値であるものが多く認められたことも報告している³⁾。今回の我々の結果でも，やはり，思春期以降のAD患者の77%で抗MFIgE抗体が陽性であり，彼らの結果を支持するものであった。

またWesselsらは，AD患者の抗MFIgE抗体価が，総IgE値および抗カンジダIgE抗体価と相関することも報告している³⁾。我々の結果でも，総IgE値と抗MFIgE抗体価は，相関係数0.52 ($p < 0.0001$)と有意な相関を示し，カンジダRAST値とも相関係数0.63 ($p < 0.0001$)と比較的高い相関を示していた。カンジダ抗原による吸収試験も行ったが，抗MFIgE抗体価カンジダ抗原により吸収抑制されることはなく，両者の交叉抗原性は認められなかった。この結果は，Koivikkoの報告とも一致している¹¹⁾。

ADの患者では，脂腺の働きが活発となる思春期以降に，顔面・頸部など脂漏部位の皮疹の発症，増悪をみることは，日常の診療でよく知られており，Clemmensenらは，主として脂漏部位に皮疹のあるAD患者で，マラセチア抗原に対しI型アレルギー反応が陽性である患者に，抗真菌剤であるketoconazoleの内服投与を行い，皮疹の改善を認めたと報告している²⁾。今回の我々の結果もまた，脂漏部位の常在好脂性真菌であり，皮膚炎を引き起こす可能性のあるMFが，成人ADの顔面・頸部の皮疹の発症に関与していることを示唆するものと考えられる。

AD患者の顔面・頸部の皮疹についての重症度分類はいまだ確立されてはいない。そこで我々は先に述べたような判定基準を設定し，重症度分類を試み，それに基づいて抗MFIgE抗体価との相関を検討した。その結果，有意な差を持って，中等症以上の群に抗MFIgE抗体価が高い(危険率1%以下)という結果を

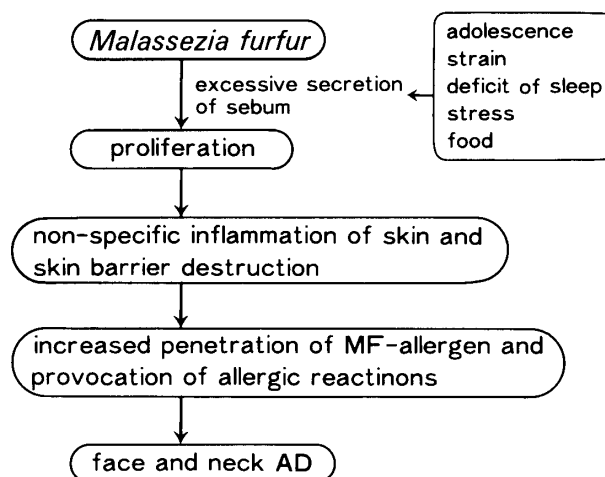


Fig. 4. Presumed role of *Malassezia furfur* in the induction of face and neck dermatitis in AD patients.

得た。このことは両者間の強い関連性を示唆するものと思われる。

成人型ADの顔面頸部の皮疹の病態生理については，未だ不明の点が多い。しかしながら顔面・頸部の皮疹が悪化・遷延化してくるのは，一般に思春期以降であること，発汗，化粧品の使用，ストレス，睡眠不足などMFの増殖を促す因子により皮疹が増悪しやすいことを考慮するとMFが顔面・頸部皮疹の成立に何らかの関与があることは疑いがない。そこで，これまでの報告と今回の結果から，我々は，MFの顔面・頸部AD皮疹の発症に対する機序をFig. 4に示すように推察した。すなわち，脂漏部位の脂腺分泌が盛んになると共に，皮膚に常在するMFは増殖し，それに伴い，補体の副経路を活性化および産生されたりリパーゼにより産生される遊離脂肪酸などにより，脂漏性皮膚炎で考えられているのと同様に，非特異的な皮膚の炎症が引き起こされ¹²⁾，皮膚のバリアーが破壊される。これによりMF抗原の皮膚透過性は亢進し，それに起因するアレルギー性炎症を引き起こすものと思われる。皮膚のバリアー機能が元来脆弱で，MFに対し高いIgE抗体価を有しているAD患者ではこのような状態に陥っている可能性が高いのではないかとと思われる。また，ステロイド外用剤の顔面への使用が，顔面の皮疹の遷延・難治化に関与しているとの考えは以前よりあるが，外用したステロイドが，アレルゲンであるMFをはじめとする真菌の増殖を二次的に促すことにより，皮疹を遷延させている可能性も考えられる。

しかしながら，顔面・頸部に皮疹がみられない症例

でも、存在するものに比べ低いながらも抗 MFIgE 抗体が陽性である症例が存在したという報告や¹³⁾、また抗真菌剤の内服または外用による治療により顔面・頸部の改善がみられない症例もあるとの報告もあり、我々の外来でも同様の症例を経験している。

いずれにせよ成人 AD 患者の脂漏部位に皮疹が出現、遷延することは事実であり、皮膚炎の発症機序については未だ不明な点が多いものの、脂漏部位皮膚常在真菌である MF の関与の可能性が高いと考えられた。

文 献

- 1) Wearsted, A. and Hjorth, N.: *Pityrosporum orbiculare*—A pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*, Suppl. 114, 146-148, 1985.
- 2) Clemmensen, O.J. and Hjorth, N.: Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin. Dermatol.* 2, 26-29, 1983.
- 3) Wessels, M.W., Doekes, G., Van Ieperen-Van Dink, A.G., Koers, W.J. and Young, E.: IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 125, 227-232, 1991.
- 4) 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.
- 5) Roberts, S.O.B.: *Pityrosporum orbiculare*, incidence and distribution on clinically normal skin. *Br. J. Dermatol.* 81, 264-269, 1969.
- 6) Shuster, S.: The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br. J. Dermatol.* 111, 235-242, 1984.
- 7) Back, O., Feargemann, J. and Hornquist, R.: *Pityrosporum folliculitis*: A common disease of the young and middle aged. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12, 56-61, 1985.
- 8) Rosenberg, E.W. and Belew, P.W.: Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch. Dermatol.* 118, 370-371, 1982.
- 9) Belew, P.W., Rosenberg, E.W. and Jennings, B. R.: Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovale*). *Mycopathologia* 70, 187, 1980.
- 10) Kligman, A.M., McGinley, K.J. and Leyden, J. J.: The nature of dandruff. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 27, 111, 1976.
- 11) Koivikko, A., Kalimo, K., Nieminen, E., Savolainen, J., Viljanen, M. and Viander, M.: Allergenic cross-reactivity of yeasts. *Allergy* 43, 192-200, 1988.
- 12) Sohnle, P.G. and Collins-Lech, C.: Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*. *J. Invest. Dermatol.* 80, 93-97, 1983.
- 13) Nordvall, S.L., Lindgren, L., Johansson, S.G.O., Johansson, S. and Petrini, B.: IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* and *Staphylococcus aureus* in patient with very high serum total IgE. *Clin. Exp. Allergy* 22, 756-761, 1992.

THE CORRELATION BETWEEN THE LEVELS OF ANTI-*MALASSEZIA FURFUR* IgE
ANTIBODIES AND SEVERITIES OF FACE AND NECK DERMATITIS
OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Shiomi Kawano and Hidemi Nakagawa

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

It is well known that the seborrheic areas including the face and neck of patients with atopic dermatitis (AD) are frequently affected after adolescence. *Malassezia furfur* (MF), a lipophilic yeast and a normal habitant of seborrheic areas, has been thought to be one of the most important factors in provoking face and neck lesions of AD.

In the present study, we assessed serum levels of anti-MF IgE antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (AlaSTAT method) in 123 adolescent and adult AD patients and evaluated the correlations between levels of anti-MF IgE and those of total IgE and some other allergen-specific IgE. The correlation between the levels of anti-MF IgE and severities of face and neck dermatitis was also assessed.

Anti-MF IgE antibodies were detected in high frequency in AD patients(77%), while they were not found in controls. Significant correlations were noted between the levels of anti-MF IgE and those of total IgE and anti-*Candida* IgE. The levels of anti-MF IgE were well correlated with the severities of face and neck dermatitis.

These result may indicate that MF is an important provocative factor for face and neck dermatitis in AD patients.
