

アトピー性皮膚炎における抗マラセチア特異 IgE 抗体の臨床的意義

横浜労災病院皮膚科

向井秀樹 金子 聡 齊藤典充
長瀬彰夫 新井 達 平松正浩

日本 DPC コーポレーション

加藤博司

アトピー性皮膚炎 (AD) における抗マラセチア特異 IgE (MfIgE) 抗体の臨床的意義について検討した。0～52歳までの AD 147例に抗 MfIgE 抗体を測定。年齢別陽性率や陽性度の違い、小児と成人において顔面、躯幹の重症度別に陽性率を比較した。合併症として鼻炎や脂漏の有無、さらに血清 IgE-RIST 値についても検討した。抗 MfIgE 抗体は0～2歳の陽性率が最も低く、次の3～9歳に急速に上昇、その後、加齢とともに上昇傾向をみる。0～2歳の陽性率は、他の年齢層に比較し統計的に有意差がある。陽性度がクラス3以上の強陽性率は、0～2歳ではゼロであり、3～9歳から加齢とともに上昇し20歳台にピークをみる。上述した陽性率と異なり、20歳台と3～9歳、10～19歳との間には有意差を認める。陽性率は、顔、躯幹の重症度に関係なく、小児例に比し明らかに成人例は高い。成人例において、顔の重症度に比例して陽性率は上昇。顔の重症度に比例して強陽性率も高くなり、躯幹の重症度や脂漏の合併率とも相関している。加えて、血清 IgE-RIST 値の上昇とも相関する結果がえられた。

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

はじめに

諸施設の報告によると、アトピー性皮膚炎 (AD) の患者数は近年明らかな増加傾向があり、なかでも成人期患者の急増が顕著である¹⁾²⁾。加えて、重症かつ治療抵抗性の症例が増えており、とくに成人期の顔面や頸部の重症例に対する治療および病態などが問題視されている^{3)～6)}。

マラセチア (*Malassezia furfur* 以下 Mf と略) は好脂性酵母であり毛孔部に常在し、頭部、顔面、前胸部などの脂漏部位に多く存在しており、成人期の顔面病変に強く関与していることが最近注目されている⁷⁾⁸⁾。

今回われわれは、血清抗 MfIgE 抗体の陽性率および陽性度の違いが年齢によってどのように推移するのか、乳児期、幼小児期、学童期、成人期 (20歳台、30歳以降) の5期に分け比較・検討した。さらに、小児期 (0～14歳) と成人期 (15歳以降) の違いを明らかにするために、顔面や躯幹の皮疹の重症度、合併症、血清 IgE 値と抗 MfIgE 抗体の陽性率および陽性度の

違いを比較したので、その結果をここに報告するとともに若干の考察を加えたい。

対象および方法

〔対象〕

当院皮膚科を受診し、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準⁹⁾」を満たす AD 患者147例 (男74例、女73例)、年齢は生後5カ月～52歳であり、平均年齢は21.1歳であった。

〔測定方法・クラス判定〕

血清 IgE 値は RIST 法、血清抗 MfIgE 抗体¹⁰⁾は酵素免疫測定法 (EIA) の1つである AlaSTAT 法 (日本 DPC コーポレーション) にて測定した。すなわち、標準血清より IgE 抗体の標準曲線を作成し、被検血清の示した吸光度から IU 値を求めた。AlaSTAT による陽性度は、Table 1 に基づいてクラスを判定した。クラス0を陰性、クラス1、2を弱陽性、クラス3、4を強陽性とした。

〔臨床像の評価〕

各症例毎に、Table 2 の項目を検討した。既往歴、合併症にアレルギー性鼻炎、結膜炎および喘息の有無

Received: September 5, 1996

Accepted: December 5, 1996

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

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

を問診にて聴取した。顔面および躯幹の重症度を判定するため、皮疹重症度を“なし、軽症、中等症、重症”の4段階で評価、罹患部位を全身図に記載し“0～25%、26～50%、51～75%、76～100%”の4段階で罹患面積を算定した。Table 2の重症度の判定基準にそって、顔面および躯幹の最終重症度を、それぞれ“なし、軽症、中等症、重症”の4段階で判定した。さらに、顔面のみ脂漏の有無を調査した。

〔比較検討項目〕

① 対象症例を、乳児期（0～2歳）、幼小児期（3～9歳）、学童期（10～19歳）、成人期（20歳台、30歳以降）の5期に分け、抗 MfIgE 抗体の陽性率と、陽性度すなわちクラス判定 0～4 の5クラスのうちクラス3以上の強陽性を示す割合（強陽性率）を、各年齢別に比較した。

② 年齢から小児期（0～14歳）と成人期（15歳以降）の2群にわけ、抗 MfIgE 抗体の陽性率や陽性度の違いを検討した。さらに、顔面および躯幹の重症度をそれぞれ軽症群と中等度以上の重症群の2つに分け、陽性率を比較した。

③ 顔面の重症度による臨床的な違いを検討した。小児期を軽症以下22例、中等症以上18例の2群に分け、躯幹の重症度と血清 IgE 値の幾何平均値を検討した。成人期を顔面の重症度から、なし12例、軽症18例、中等症23例の3群に分け、強陽性率、躯幹の重症度、合併症（脂漏、アレルギー性鼻炎、喘息、結膜炎）の頻度、血清 IgE 値の幾何平均値について検索した。

〔統計処理法〕

対象症例の血清中の抗 MfIgE 抗体の陽性率および陽性度の違いなどの結果は、以下の方法で統計処理を行った。

① 年齢別にみた抗体の陽性率および強陽性率の統計処理は、 χ^2 独立性の検定を用いた。

② 小児期と成人期 AD の違いにおける抗体の陽性率や強陽性率、顔面や躯幹の重症度別陽性率、さらに顔面重症度による違いでの顔面と躯幹の重症度別パターン、顔面の重症度と合併症の頻度の統計処理は、母比率差の検定を用いた。

③ 血清 IgE 値を使った母平均の差の検定は、t 検定 (Student's t-test) および Welch の t 検定 (Welch's

Table 2 Clinical features and criteria of skin severity in AD

Clinical features			
Patients	name, sex, age, (child, adult)		
Past history, complication	rhinitis, conjunctivitis, asthma		
Face symptoms			
• Seborrhea			
• Severity of skin lesions	mild, moderate, severe		
• Distributions of lesions	0-25, 26-50, 51-75, 76-100(%)		
Body symptoms			
• Severity of skin lesions	mild, moderate, severe		
• Distributions of lesions	0-25, 26-50, 51-75, 76-100(%)		
Criteria of severity			
	(Severity of skin lesions)		(Distribution of lesions)
Mild	mild	+	50% ↓
	moderate	+	0-25%
Moderate	mild	+	51% ↑
	moderate	+	26-50%
Severe	severe	+	50% ↓
	moderate	+	76-100%
	severe	+	51% ↑

t-test) を用いた。

結 果

〔年齢別にみた抗体の推移〕

① 抗 MfIgE 抗体の陽性率は (Fig. 1), 乳児期

13.3%, 幼小児期72.7%, 学童期75.0%, 成人期20歳台84.1%, 30歳以降は86.7%であった。0～2歳の乳児期の陽性率は他の年齢層に比し有意に低い値を示した。

② 抗 MfIgE 抗体の強陽性率は (Fig. 2), 乳児期0%, 幼小児期62.5%, 学童期71.4%, 成人期20歳台92.5%, 30歳以降88.5%であった。成人期20歳台とそ

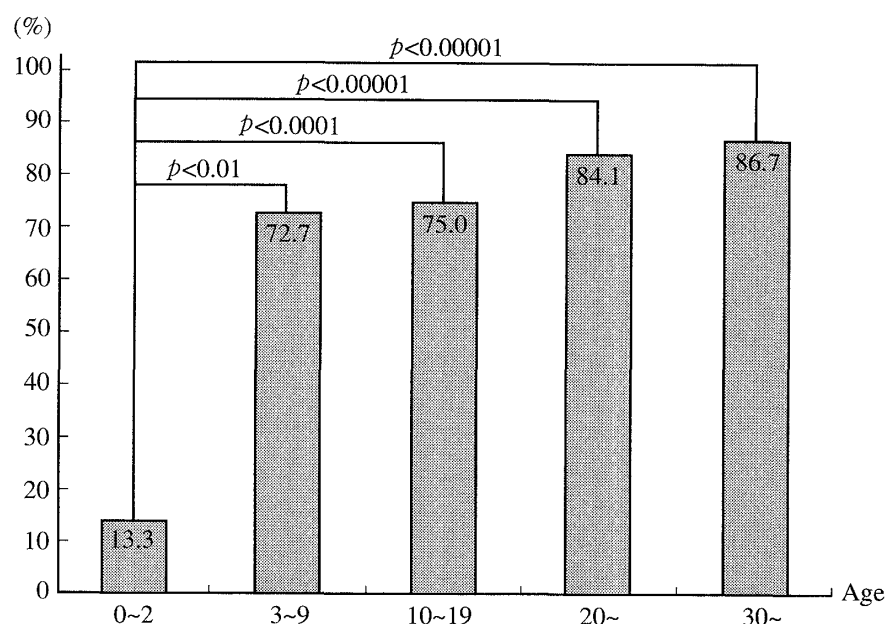


Fig. 1. The prevalence of positive results for Mf specific IgE Ab analyzed by age.

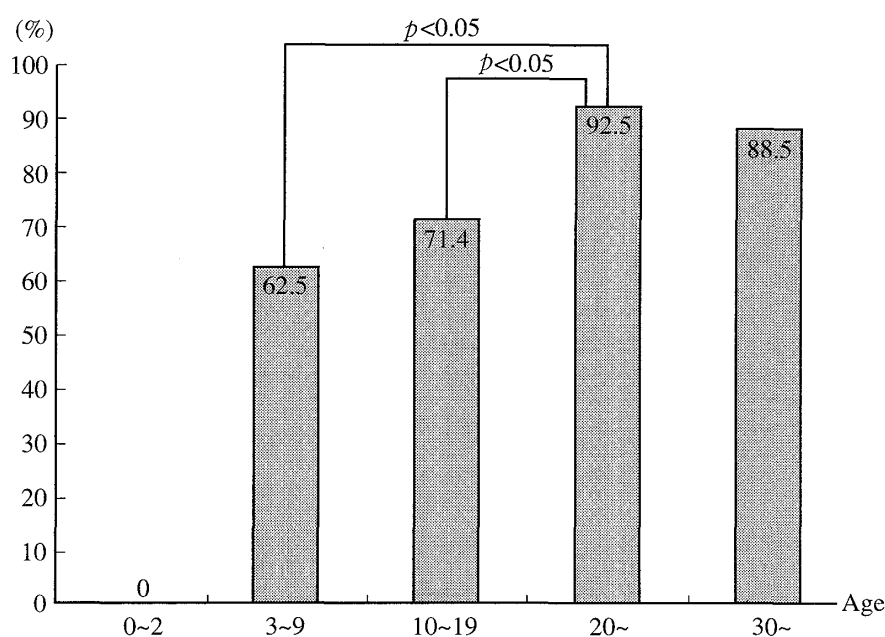


Fig. 2. The prevalence of positive results for Mf specific IgE Ab analyzed by the AlaSTAT class of reactivity.

Table 6 Correlation among complications, serum IgE RIST and degree of face symptoms in adult AD

	Degree of face symptoms		
	None (12)	Mild (18)	Moderate (23)
Seborrhea	7 (58%)	13 (72%)	23 (100%)
Rhinitis	5 (42%)	12 (67%)	10 (44%)
IgE-RIST (IU/ml)	333.27±4.45	680.14±8.47	1123.31±5.24

⑨ 血清 IgE 値を、顔面の重症度別に比較検討した。顔面の重症度が重症 (10例)、中等症 (8例)、軽症 (14例)、なし (8例)、それぞれの血清 IgE 値 (IU/ml) は、 219.84 ± 6.35 , 197.63 ± 6.12 , 438.82 ± 5.92 , 67.34 ± 5.91 とばらついた結果が得られた。そこで、顔面の重症度を軽症以下 (222.66 ± 7.35) と、中等症以上 (210.41 ± 6.25) に分けたが、両者の間に有意差は認めなかった。

〔抗 MfIgE 抗体と血清 IgE 値〕

⑩ 顔面の重症度が中等度以下の成人例において、本抗体陽性群の血清 IgE 値 (IU/ml) は 1286.58 ± 4.43 に対して、陰性群では 86.76 ± 4.06 であり、両者の間には統計的に (1%以下) 有意な差を認めた。

小児例においても、本抗体陽性群の 721.11 ± 3.73 に対し、陰性群は 69.48 ± 5.55 となり、両者の間に有意差 (1%以下) を認めた。

考 案

今回我々は、0～52歳までの AD 患者147例に血清中の抗 MfIgE 抗体を測定。本抗体の陽性率は乳児期が最も低く、幼小児期より陽性率は急速に上昇し、加齢と共に緩やかな上昇カーブを描いた。陽性度を加味すると、加齢とともに抗体の陽性率は上昇し、成人期20歳台で明らかなピークとなり、その後はプラトーになった。

本研究における全症例 (平均年齢21.1歳) の陽性率は、AlaSTAT 法を用い74.8%であった。過去の報告をみると、2～52歳 (平均23.9歳) に ELISA 法¹¹⁾を行い陽性率は49%、12～45歳 (平均23歳) に AlaSTAT 法⁸⁾で77%と、平均年齢20歳台の陽性率は一般的に高い。一方、4～16歳 (平均9歳) に CAP-RAST 法¹²⁾で、

21.8%、0～21歳 (平均10歳) に RAST 法¹³⁾で14.0%など、本抗体の陽性率は平均年齢の高さに左右されている。

本抗体の陽性率の違いに関しては、年齢分布が一番重要であるが、皮疹や部位別の重症度および罹患面積、検査法、本邦と欧米といった地域・人種の差など考慮すべき点は残る。

次に、小児期と成人期のそれぞれ顔面や躯幹の重症度別に、本抗体の陽性率を比較した。部位別に陽性率をみると、いずれも成人期が小児期に比して有意に高く、なかでも成人期顔面の重症群が最も高い陽性率を示した。この点を示唆する所見として、マラセチア粗抗原を用いたスクラッチテストにおいて¹³⁾、主な病変が頭頸部の症例では55%の高い陽性率に比し、躯幹に病変の強い症例は15%と明らかに低いという報告がある。Wærsted ら⁷⁾の報告をみても同様であり、頭頸部が主な例の陽性率が28%に対し、頭頸部に皮疹がないまたは少ない症例では6%に過ぎなかった。

本研究において、顔面の重症群が最も高い陽性率を示したが、躯幹の重症および軽症の2群との間に有意差は認められなかった。一方、躯幹においても軽症群に比して重症群の陽性率は高かった。統計的に有意とは言えないが、顔面の重症度が増すにつれて、中等症以上の躯幹の重症例は増加し、軽症例は少なくなる傾向が見られた。したがって顔面の重症化は、AD 全体の重症度の上昇を示している可能性がある。

小児期においては、成人期と異なり躯幹の重症度に比例して、陽性率が高い結果が得られた。この結果は、乳児期を除く小児例では、成人に比し顔病変の重症の程度は軽度であり、躯幹の重症化が AD 全体の重症度を反映していると考えられる。

一般的に血清中の高 IgE 値は、AD 全体の重症度を表していることが知られている¹⁴⁾。本研究において、成人期では顔面の重症度 (なし、軽症、中等度以上) に比例して、有意な血清 IgE 値の上昇が見られた。一方小児期では、顔面の重症度すなわち軽症と中等症以上の2群間に有意差を認めなかった。

従って本研究における成人期の顔面の重症度は、AD 全体の重症度を示しているのに対し、小児期においては示していないことを支持する結果と考えた。

成人期における本抗体陽性群の血清 IgE 値は、陰性群に比較すると明らかに高い値を呈した。さらに、本抗体をクラス3以上の強陽性群とクラス2以下弱陽性～陰性群とで比較したところ、IgE 値は強陽性群にお

いて有意に高い値を示した。小児期においても同様に、本抗体の陽性群は陰性群に比べ有意に高い IgE 値を認めた。

従来までの報告¹⁵⁾¹⁶⁾として、抗ダニ特異 IgE 抗体の陽性率や陽性度が血清 IgE 値と正の相関をすることが知られていたが、本抗体においても同様に正の相関をすることが明らかになった。

顔面の重症度と脂漏の合併率に正の相関を認めた。とくに20歳台において、臨床的に red face ないし酒皰様皮膚炎といった顔面の重症型を呈した19例の本抗体価は、全例クラス 4 の強陽性例であった。マラセチアが、成人の前額部などの脂漏部位から培養される率は90%以上と言われている。ところが、四肢の皮膚から検出される菌数は、脂漏部位のおよそ1/10から1/20と少ない。顔面や頭部においては、臨床像の違いにより培養陽性率が異なることを、木村ら¹⁷⁾は報告している。湿潤病巣は33.3%、浮腫性病巣 (red face ないし酒皰様皮膚炎) は90.9%、苔癬化病巣は0%という結果から、浮腫性病巣でまさに炎症を起こしている部位に最も多くマラセチアが存在していた。

今山ら¹⁸⁾の研究によると、AD 患者では正常人に比較して、汗に含まれる分泌型 IgA の明らかな低下を報告。分泌型 IgA は、皮膚の表在性細菌ないし真菌感染症の感染防御として重要な働きを司っているという。さらに、ステロイド外用剤の使用により元来皮脂腺の発達している顔面では、皮脂腺の機能は亢進され皮脂の過剰分泌が生じ、脂漏が増強されると考えられる。すなわち、好脂性であるマラセチアの生育や繁殖に十分な条件が、顔面には揃いやすいということになる。

マラセチアが AD の病態に及ぼす作用について、現在さまざまな研究が行われている。AD 患者は正常人に比して、マラセチア粗抗原に対する即時型反応の陽性率は高く⁷⁾、本抗体価の陽性率も極めて高い⁸⁾¹¹⁾¹³⁾。一方、マラセチアによるスクラッチ・パッチテスト、パッチテストおよびリンパ球幼若化試験の高い陽性率の結果から、AD においてマラセチアに対する接触過敏症は、細胞性免疫の関与した反応との報告もある¹⁹⁾。

加熱殺菌したマラセチアをヘアレスモルモット背部に連日塗布すると、2日目以降から炎症反応を惹起、transepidermal waterloss (TEWL) の増加や角質水分量の低下など角質機能の低下が生じており、マラセチアによる皮膚のバリアー機能の障害が示唆されている²⁰⁾。

本抗体陽性患者は陰性患者および正常群とは異なる

り、マラセチア抗原による刺激によって IgE を合成する。さらに、本抗体陽性患者から得た末梢血単核細胞に、マラセチア抗原と IL-4 を加えると、dose-dependent に IgE の合成を増加させると報告している。その他、TH2系のサイトカインである IL-4 や IL-10 を増加させることより、本抗体陽性患者においてはマラセチアが皮膚の炎症に関与すると考えられている²¹⁾。

小児期における本抗体の意義について一定の見解はない。Lindgren ら¹²⁾によると、1種類以上 RAST 陽性例は頭頸部により強い病変をもち、慢性かつ重症で極めてかゆみの強い症例が多い。小児期においては、マラセチアに対するアレルギーの関与はあまり重要とはいえないが、本抗体の陽性例は予後が悪いという傾向を報告している。

5歳以下の小児では、マラセチアの培養されることは稀で、本抗体の陽性例も極めて少ない。われわれの結果においても同様に、0～2歳までの乳児期15症例の2例(13.3%)のみが陽性となったに過ぎない。しかし継続的にみると、マラセチアの培養率および本抗体の陽性率は共に増加する。したがって本抗体の高さは、マラセチアに接触していた期間に相関すると考えられる。

以上の所見から、AD 患者とくに成人期の慢性かつ難治性の red face ないし酒皰様皮膚炎の病因に、マラセチアの関与が十分考えられる。さらに血清中の抗 MfIgE 抗体の測定が、AD の重症度、血清の高 IgE 値、予後判定など AD の病態の把握に役立つものと考えた。

文 献

- 1) 上田 宏, 藤沢有紀: アトピー性皮膚炎はふえているか. 小児内科 22, 319-322, 1990.
- 2) 向井秀樹: 成人のアトピー性皮膚炎. からだの科学 186, 43-47, 1996.
- 3) 野口俊彦, 向井秀樹, 西岡 清, 西山茂夫: 成人型アトピー性皮膚炎の顔面酒皰様皮膚炎における細菌の関与. 日皮会誌 100, 929-934, 1990.
- 4) Mukai, H., Nishioka, K., Kamimura, K., Katayama, I. and Nishiyama, S.: Poikiloderma-like lesions on the neck in atopic dermatitis: A histopathological study. J. Dermatol. 17, 85-91, 1990.
- 5) 多田譲治, 戸井洋一郎, 秋山尚範, 下江敬生, 荒田

- 次郎：顔面皮疹の高度なアトピー性皮膚炎。日皮会誌 103, 1429-1435, 1993.
- 6) 片山一朗, 横山明子, 松永 剛, 横関博雄, 西岡 清：成人アトピー性皮膚炎の難治性顔面皮膚炎に対する脱ステロイド外用療法の評価。日皮会誌 104, 875-880, 1994.
 - 7) Wærsted, A. and Hjorth, H.: Pityrosporum orbiculare—A pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* Suppl. 114, 146-148, 1985.
 - 8) 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.
 - 9) 日本皮膚科学会：アトピー性皮膚炎の定義・診断基準。日皮会誌 104, 176-177, 1994.
 - 10) 野口俊彦, 羽金重喜, 藤岡 彰, 向井秀樹, 西山茂夫, 他：アトピー性皮膚炎患者を対象とした DPC specific IgE kit (AlaSTAT)による特異的 IgE 抗体測定の有用性の検討。西日本皮膚 55, 118-122, 1993.
 - 11) 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.
 - 12) Lindgren, L., Wahlgren, C.-F., Johansson, S.G.O., Wiklund, I. and Nordvall, S.L.: Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* 75, 300-304, 1995.
 - 13) Broberg, A., Faergemann, J., Johansson, S., Johansson, S.G.O., Strannegard, I.-L., et al.: *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* 72, 187-192, 1992.
 - 14) Clendenning, W.E., Clark, W.E., Ogawa, M., Ishizaka, K.: Serum IgE studies in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 61, 233-236, 1976.
 - 15) 赤星吉徳, 神田源太, 大野まさき, 吉田彦太郎, 岡 尚記, 他：アトピー性疾患患者血清中の mite-specific IgE immune complex について。アレルギー 34, 667, 1985.
 - 16) 中山秀夫：アトピー性皮膚炎発症におけるダニ抗原の役割。医学のあゆみ 159, 493, 1991.
 - 17) 木村京子, 丸山隆児, 片山一朗, 西岡 清, 加藤卓朗：アトピー性皮膚炎と *Malassezia furfur*. 第2回 Dermatological Mycology Club 例会記録集, 真菌感染と生体防御. pp.85-90, 1995.
 - 18) 今山修平：アトピー性皮膚炎患者では体表への免疫グロブリン A 分泌が低下している。西日皮膚 56, 919-926, 1994.
 - 19) Rokugo, M., Tagami, H., Usuba, Y. and Tomita, Y.: Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 126, 627-632, 1990.
 - 20) 吉村達雄, 工藤和浩, 田上八朗：Pityrosporum ovale 塗布による炎症反応と角層機能の変化。第1回 Dermatological Mycology Club 例会記録集, 真菌感染と生体防御. pp.58-62, 1994.
 - 21) Kröger, 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. (Stockh.)* 75, 357-360, 1995.

CLINICAL SIGNIFICANT OF MALASSEZIA FURFUR SPECIFIC IgE
ANTIBODY IN ATOPIC DERMATITIS

Hideki Mukai, Satoshi Kaneko, Norimitsu Saito, Akio Nagase,

Satoru Arai and Masahiro Hiramatsu

Department of Dermatology, Yokohama Rosai Hospital

Hiroschi Kato

Nippon DPC Corporation

The clinical significance of AlaSTAT (DPC) Specific IgE for *Malassezia furfur* (Mf) was evaluated by testing the sera of 147 atopic dermatitis (AD) patients. Patients were from 0 to 52 years old, and the prevalence of positive assay results was analyzed by age, class of reactivity, and degree of face and body symptoms. Evaluations of rhinitis, seborrhea as complications and serum total IgE by RIST were included. The prevalence of Mf specific IgE positive sera was lowest in the 0-2 year age group, and increased swiftly in the 3-9 year age group. The older age is, the higher specific IgE antibody for Mf. The prevalence in the 0-2 year age group was significantly different from the other age groups. Although none of the positive results were above AlaSTAT class 2 in the 0-2 year age group, the positive result above AlaSTAT class 2 increased in the 3-9 year age group and was highest in the older age groups, reaching a peak prevalence at age 20 years. A group of age 20 years or older prevalence was significantly different from the 3-9 and 10-19 years old patients. The prevalence of positive did not correlate with face and body symptoms. Adults were more often Mf positive than children. An increasing prevalence of severe face symptoms in adults did correlate with the increased prevalence of Mf specific IgE in the in sera. The AlaSTAT class 3 and 4 results correlated with more severe face symptoms, and complications by seborrhea. The high AlaSTAT class results also corresponded to high total IgE values.
