

# マルホ皮膚科セミナー

2011年7月21日放送

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会ワークショップ7

## 「アトピー性皮膚炎と脂漏性皮膚炎における真菌、特にマラセチアの役割について」

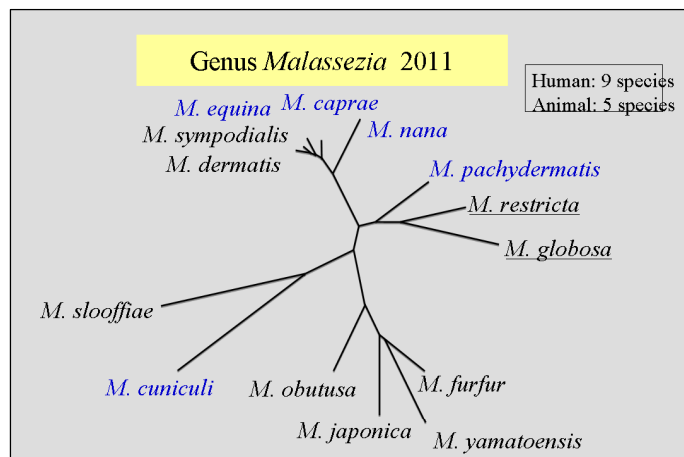
東京医科大学 皮膚科教授  
坪井 良治

今日は「アトピー性皮膚炎と脂漏性皮膚炎における真菌、特にマラセチアの役割について」お話をさせていただきます。

### マラセチア属 2011

マラセチアは皮膚に常在する酵母様真菌で、従来はマラセチアの酵母形を *Pityrosporum*、菌糸形を *Malassezia* と呼んでいました。1996年、Gueho は形態学的特徴、Tween と呼ばれる脂質の利用能、カタラーゼ活性などをもとに *Malassezia* 属を7菌種に分類しました。

我々は明治薬科大学の杉田隆先生との共同研究によって、*Malassezia* 菌を培養することなく、直接ヒト皮膚表面からDNAを抽出し、PCRで増幅して菌種を同定する分子生物学的方法を開発しました。この方法を用いることによって、我々は、アトピー性皮膚炎と脂漏性皮膚炎の患者から3つの新しい菌種を分離しました。2011年の時点で *Malassezia* 属として14菌種が報告されています。そのうちヒトに寄生するのは9菌種、動物に寄生するのが5菌種です。



従来の培養法による菌の検出法では、健常人の皮膚からマラセチアが分離される頻度は約 30%でした。しかし、非培養法を用いると *M. sympodialis*、*M. restricta*、*M. globosa* がそれぞれ半数以上の人から分離されました。つまり、これまで皮膚からの分離率が低かった理由は、技術的な問題であり、健常人皮膚には、同一場所にも複数の *Malassezia* が定着(colonization)していることが判明しました。

### マラセチアと皮膚疾患

これまでの研究から、癬風は *M. globosa* の菌糸形のマラセチア感染症であり、マラセチア毛包炎は毛包一致性の丘疹・膿疱を特徴とし、*M. globosa* の酵母形の感染症であることが知られています。本日はマラセチア感染症ではないが、従来マラセチア菌と関連があると言われてきた皮膚疾患、特に脂漏性皮膚炎とアトピー性皮膚炎について、それらの特徴をマラセチアとの関連性においてお話したいと思います。

マラセチアと皮膚疾患		
健常人	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
癬風	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
マラセチア毛包炎	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
脂漏性皮膚炎	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
アトピー性皮膚炎	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>

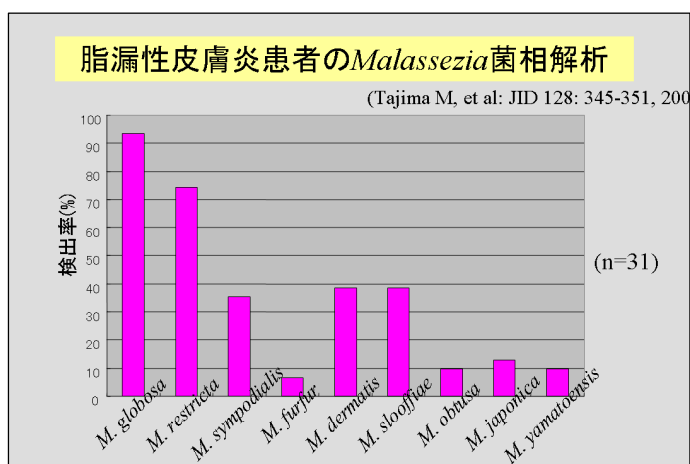
### 脂漏性皮膚炎

脂漏性皮膚炎は頭頸部、躯幹の脂漏部位に、慢性に紅斑、鱗屑を生じる疾患で、時に痒みを伴います。顔面では紅斑が特徴であり、頭ではフケ、痒みがあります。フケ症との違いは、脂漏性皮膚炎は炎症を伴っていることです。脂漏性皮膚炎の発症因子としては、内因性として、遺伝的な素因、内分泌的な影響、皮脂腺の分泌異常、ストレスなどがあげられ、外因性として気候や栄養、スキンケア、薬剤の影響などが考えられます。さらに微生物の影響として最も重要視されているのが、マラセチアの定着です。マラセチアが定着することによって脂肪を分解する lipase が産生され、作られた脂肪酸が炎症を起こすと共に、補体系が活性化され、また遅延型過敏反応が誘発されます。HIV 感染症ではマラセチアの感染により脂漏性皮膚炎が悪化することがよく知られています。

脂漏性皮膚炎モデルはモルモットの背部皮膚に *M. restricta* を播種することによって作り出すことも出来ます。このモデルでは鱗屑とともに毛孔の周りに菌が認められ、抗真菌外用薬の治療によって症状が軽快することが報告されています。

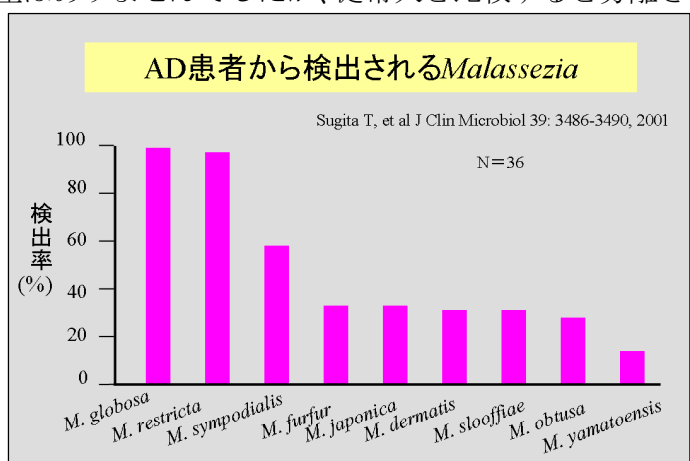
脂漏性皮膚炎においてマラセチアがどの程度分離されるか、非培養法を用いて検討してみました。症例は、脂漏性皮膚炎 31 例です。未治療 19 例、ステロイド外用薬などによる治療例が 12 例でした。これらの症例のマラセチアの菌相を解析してみました。

その結果、*M. globosa* と *M. restricta* が主要な分離菌種で、7割以上の症例で認められました。また、一つの病変部皮膚から、2菌種、多い人で6菌種のマラセチアが分離されました。つまり、同一部位に複数の菌種が同時に定着していることが示されました。さらに、脂漏性皮膚炎患者から分離された *M. restricta* の遺伝型を調べてみると、脂漏性皮膚炎患者と健常人の皮膚に定着している菌株は遺伝型が異なることがわかりました。つまり、脂漏性皮膚炎の皮膚に定着しているマラセチアは特別なグループ、言い換えれば、病原性を持つ菌種である可能性が示唆されました。治療については、清らの報告によれば、ステロイド外用薬は脂漏性皮膚炎の炎症所見をよく抑制しますが、1ヶ月以内の再発率が高いことが報告されています。一方、抗真菌外用薬による治療は、菌陽性例の80%に有効で、1ヶ月以内の再発率が低いことが報告されています。



### アトピー性皮膚炎

一方、アトピー性皮膚炎は痒みを伴う湿疹性病変を慢性に繰り返す疾患で、患者の多くはアトピー素因を持ちます。成人型アトピー性皮膚炎、36名の患者から *Malassezia* を非培養法を用いて分離すると、*M. globosa*、*M. restricta* が同一部位からほぼ100%検出され、その他の菌種についても30%前後分離されました。菌種は健常人の皮膚から分離されたものと種類に大きな差はありませんでしたが、健常人と比較すると分離される菌種の数が多く、量も多いことが判明しました。また、これらの患者から分離された *M. restricta* の遺伝型を調べると、健常人から分離されたものとアトピー性皮膚炎の患者から分離されたものとは区別されました。つまり、ある特異な遺伝型をもつ菌株が病変部位に定着している可能性が示唆されました。

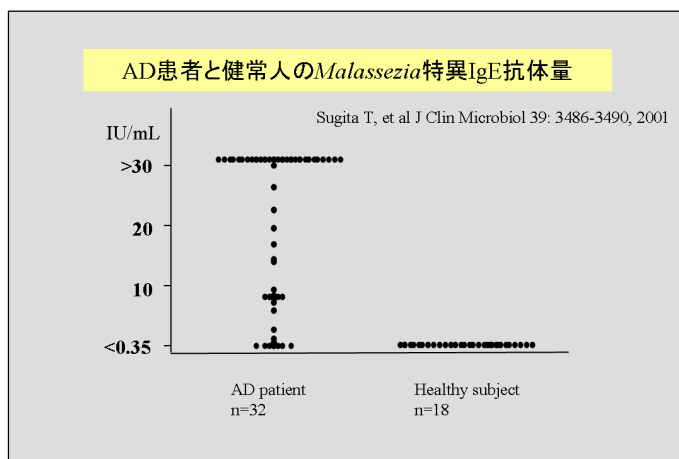


以上の結果から脂漏性皮膚炎とアトピー性皮膚炎の菌相に大きな差がないことがわかりました。それでは二つの疾患のもっとも大きな違いはなんのでしょうか。それは菌

側にあるのではなく、生体側、つまり患者の血液中に *Malassezia* 特異的 IgE 抗体が出現することです。

先ほどの成人型アトピー性皮膚炎患者 32 例について特異抗体を調べたところ、健常人に比べて特異的 IgE 抗体価が高く、健常人については IgE 抗体は検出されませんでした。

加藤らの報告によると、成人型アトピー性皮膚炎 20 例の患者血清と *Malassezia* 各菌種の菌体から得られた抗原を反応させると *M. restricta* から得られた抗原が最も強く反応することが解りました。つまり *M. restricta* 由来の抗原がアトピー性皮膚炎患者 IgE 抗体の抗原になっている可能性が最も高いことが示唆されました。



治療として、成人型アトピー性皮膚炎患者 14 例に対してイトラコナゾール 100 mg/日を 4 週間内服させて、その臨床効果と特異的 IgE 抗体価を測定しました。イトラコナゾールによる治療を開始するまでの外用薬や抗ヒスタミン薬はそのまま変更しないことを条件にしました。治療前に *Malassezia* の菌量を調べてみると、皮疹部は無疹部に比較して多く、頭頸部や躯幹に多く認められました。投与例 14 例の内、アトピー性皮膚炎の頭頸部の湿疹の改善度を見ると、軽快が 9 例、不変が 5 例でした。また、有効例において *Malassezia* 菌量が減少している傾向がみられました。さらに、一部の症例においては、イトラコナゾール投与後に *Malassezia* 菌量と *Malassezia* 特異的 IgE 抗体が減少し、症状も軽快している症例が認められました。

以上のようにアトピー性皮膚炎に対する抗真菌薬の治療は標準的な治療方法ではありませんが、成人型アトピー性皮膚炎のなかでも特にステロイド外用薬が長期投与されている症例や、直接鏡検で *Malassezia* が多数認められる症例では有効例が多く、投与してもよい症例と考えます。

以上、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎の病態に及ぼすマラセチアの影響について述べさせていただきました。いずれの疾患でもマラセチアは悪化因子の 1 つと考えられますが、脂漏性皮膚炎とアトピー性皮膚炎の大きな違いは、アトピー性皮膚炎の患者ではマラセチア特異的 IgE 抗体が生じることです。また、ある特異な遺伝型を持つ菌株が病変部に定着していることも事実ですから、この点からも病態との関係がさらに研究される必要があります。