マラセチア関連疾患

清 佳 浩

帝京大学医学部附属溝口病院皮膚科

マラセチア関連疾患

真菌のなかで唯一の皮膚常在真菌であるマラセチア属真菌は、常在しているだけではなくさまざまな皮膚疾患とかかわりをもっている。マラセチア関連疾患としては、感染症である癬風・マラセチア毛包炎・敗血症と発症や悪化にマラセチアが関与するとされる脂漏性皮膚炎・アトピー性皮膚炎・脂漏性乾癬・融合性細網状乳頭腫症などが挙げられる。この総説においては脂漏性皮膚炎とアトピー性皮膚炎についてのみ記載する。

マラセチア属真菌

マラセチア属真菌はヒトや動物の毛包の開口部周囲に常在している真菌で、脂質を栄養源として利用している唯一の真菌です。この菌についてはすでに 1846 年に癬風の皮膚のなかに菌糸と孢子が存在していることが Eichstedt により報告され¹⁾、Rivolta によりフケ症の病変からも見出されています²⁾。さらに Malassez はフケ症の皮膚のなかには楕円形と球形の孢子がいと報告しており³⁾、この報告によりマラセチア属真菌との記載が 1889 年にはなされました⁴⁾。Malassezia furfur は癬風に認められる菌要素に付けた名前です。Sabouraud はフケ症の原因菌を Pityrosporum malassezii と名付けました。彼は、癬風の原因菌は菌糸形であり、孢子形も同一の菌であろうとしました⁵⁾。その後長期間これらの菌は P.orbiculare と P.ovale とされてきました。その後数多くの研究がなされましたが 1996 年の Gueho らの分子生物学的手法に基づいた研究によりマラセチア属真菌という命名に統一されました。マラセチア属真菌は、1996 年までは *M.furfur* と *M.pachydermatis* それに *M.sympodialis* の 3 菌種にしか分類されていませんでした。1996 年に Guého らは新たに *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *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 菌種となりました⁶⁾。その後、*M. dermatis*⁷⁾, *M. yamatoensis*⁸⁾, *M. japonica*⁹⁾, *M. nana*¹⁰⁾ の 4 菌種が同定され、以後 *M. caprae*¹¹⁾, *M. equina*¹¹⁾, *M. cuniculi*¹²⁾ と動物からの新菌種が分離同定されて現在では 14 菌種が認められています。しか

し一方で *M. dermatis*, *M. nana*, *M. Equina* は *M. sympodialis* とその分子レベルの相違がほとんどないという報告もあり、今後、マラセチア属内の別種であるのか宿主の違いなどからくる種内変異であるか否か等についての研究が進められていくであろう。

脂漏性皮膚炎

I 概念

定義

本症には、生後 2～3 週から出現して 4～8 ヶ月後までに自然に消退していく乳児型と、思春期以降に出現し長期間持続する成人型がある。本症の皮疹の特徴は、表面に油性で黄色調の鱗屑を有する境界が比較的明確な紅斑である。皮疹はいわゆる脂漏部位である頭部・眉間・鼻周囲・前胸正中部・上背部などに左右対称に分布する。また間擦部に皮疹が認められる症例もある。湿性ないしは油性のフケ症は本症の軽症型または先行症状と定義され、次第に紅斑・炎症・鱗屑が増加して真の脂漏性皮膚炎に移行していく。

疫学

本症の頻度は、米国の総人口あたり 1～3%とされており¹³⁾、若年層では 3～5%、一方、フケ症は 10～20%とより高頻度に認められる。本邦では、皮膚科外来を受診する患者あたり 3～4%の頻度である¹⁴⁾。すべての年齢で、男女比は約 2：1 である。

病因

a 脂漏

乳児脂漏性皮膚炎では皮脂分泌が亢進しており、皮脂量の推移と本疾患の頻度は比例する¹³⁾。一方、成人では脂腺の活動のピークは思春期であり、脂漏性皮膚炎はこれに遅れること 10 年ほどで発症してくる。したがって、皮脂腺の発達は脂漏性皮膚炎の発症に必要なではあるが、その発症に脂漏がかかわる意義についてはまた詳細な研究が必要である。皮脂の量や成分に関しては、研究者によってその量的、質的異常に違いがあり、明確に定義できていない¹³⁾。

われわれは脂漏性皮膚炎患者の治療前後に観察部位から採取した皮脂を、HPLC グラジエント溶出法を用いて組成分析を行った。総脂質量、炭化水素群（炭化水素、スクワレン）、エステル群（コレステロールエステル、ワッ

クスエステル), トリグリセリド, 遊離脂肪酸, コレステロールについて定量を行った. その結果, 治療後に炭化水素群 (炭化水素, スクワレン) と遊離脂肪酸量に有意な ($p < 0.05$) 減少がみられた¹⁵⁾. つまり, 遊離脂肪酸が本症を悪化させていると推測した. 本症はパーキンソン病に高頻度に認められる. そしてパーキンソン病においては, 皮脂の分泌は亢進している. さらにレボドパなどの治療によって皮脂の産生が減少すると脂漏性皮膚炎も改善する.

Dawson は皮脂の成分のうちでオレイン酸だけがふけ様の症状を発現させること. さらに *M. globosa* はマラセチア属真菌のなかで一番 lipase 活性が高いことを遺伝子検索から見出した¹⁶⁾. DeAngelis らは頭皮から *M. globosa* 由来の lipase を示す LIP1 の mRNA を検出した¹⁷⁾.

b 微生物の関与

好気性細菌やカンジダ, にきび桿菌と本症との関係については, 感染実験や抗菌剤を使用した治療経過などからこれらの微生物は本症とは関係ないことが判明している.

マラセチア属真菌に関して, Shuster は 1984 年に脂漏性皮膚炎やフケ症に関する論文を詳細に検討した結果, *M. ovale* が本症の原因であると結論づけた¹⁸⁾. このマラセチア属真菌がフケ症の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頭の半側に塗布すると, 外用側のフケ症が改善すること. 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支持される¹⁹⁾. 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²⁰⁾. 脂漏性皮膚炎とマラセチアの関係で明らかなことは, 皮疹が改善するのに並行して菌数が減少するという抗真菌剤の治療効果である. われわれはこれまでに抗真菌クリーム剤の脂漏性皮膚炎に対する有効性¹⁴⁾, 硝酸ミコナゾール配合シャンプーのフケ症に対する効果²¹⁾, 硝酸ミコナゾール配合リンスの有用性について検討してきたが, いずれも有効であった²²⁾.

田嶋らは脂漏性皮膚炎患者から非培養法でマラセチアを分離し, *M. globosa* と *M. restricta* が多く分布していること, さらに皮疹部と無疹部を比較して *M. restricta* は皮疹部で増加するが *M. globosa* は皮疹部と無疹部で同じ量で変化しないことを報告し, 脂漏性皮膚炎の病変を増悪している菌種は *M. restricta* であると結論した²³⁾. 今後, *M. restricta* と *M. globosa* に菌種を限定した研究がなされ, サイトカイン誘導能やリパーゼ産生能ならびに抗原等が検索されるにつれて, 本症の発症機序が今後より深く理解されるようになるだろう.

c 神経伝達系の異常

脂漏性皮膚炎はさまざまな神経系疾患に合併し, 神経系の影響を受けることが指摘されている. 脳炎後パーキンソン病や痙攣, 眼窩上部の外傷, 顔面神経麻痺, ガッ

セル半月神経節の片側障害などである. これら神経伝達系の異常により本症が生じるメカニズムは, 動きのない皮膚に皮脂が貯留することが重要な因子であろうと推測されている¹³⁾. また, ストレスは脂漏性皮膚炎を増悪させると考えられている. 実際, 臨床において, 仕事が非常に忙しい時期に一致して皮疹の増悪を訴える症例を多く認める.

d 物理的因子

皮膚の血流と温度が脂漏性皮膚炎に影響するとされている. 秋から冬にかけて, 低温と低湿度は本症を悪化させる. 紫外線の影響については, PUVA 療法を受けている尋常性乾癬患者の約 8% に, 治療開始後数日から 2 週間ほどで脂漏性皮膚炎様皮疹が出現するという報告がある¹³⁾.

II 診断

① 診断のポイント

本症の診断には, まだ定量的な方法が確立されていない. したがって臨床症状をもとに, 他の皮膚疾患を除外しながら診断する. 臨床症状のうちで, 一番大切なのは皮疹の性状と分布である. そのなか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 (Fig. 1).

② 鑑別

アトピー性皮膚炎, 接触性皮膚炎, 尋常性乾癬, 皮膚筋炎, ステロイド皮膚炎などを鑑別する必要がある.

アトピー性皮膚炎では鼻唇溝には皮疹を生じないため白くぬけて見える.

Fig. 2 のごとく境界が非常に明瞭な場合は尋常性乾癬を強く疑う.

皮疹がもみあげから頭部などに限局し, 水疱や丘疹を

Fig. 1 this patient is a 43 years old seborrheic dermatitis patient.

伴うときには、白髪染めなどの接触皮膚炎を疑う。実際、頭部あるいは顔面の脂漏性皮膚炎と自己判断して当院に来院された症例のうち、約半数は香粧品による接触皮膚炎である。

③必要な検査

皮脂

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²⁴⁾。要約するとアトピー性皮膚炎では平均 55、健常人では平均 95、脂漏性皮膚炎では 135 であった。

直接鏡検

酸性メチレンブルー染色液ないしは parker-Black Ink KOH 染色液を用いて顔面や頭部からサンプルを採取して直接鏡検を行う。マラセチアは皮膚の常在真菌だが、染色を行わなければ孢子型の検出はできない。400 倍の倍率で 1 視野中 10 個以上の菌要素が認められた症例を菌陽性と判断している (Fig. 3)。脂漏性皮膚炎の病変部に認められる菌要素は、癬病病変に見られる大型の球形孢子は少数で、Fig. 3 のごとくやや小型で楕円形のものが多く認められる。Conti Diaz ら²⁵⁾ 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。今まで、本症における菌数について多くの報告がある。その多くは培養法を用いたコロニーフォーミングユニットの計測結果であり、この検査法では培養が困難な菌種の量を反映していない。この詳細については他誌を参照していただきたいが、杉田らの非培養法を用いた検索結果⁹⁾ は、脂漏性皮膚炎病変部の直接鏡検写真 (Fig. 3) の所見と一致するものであった。*M.globosa* は直径 8μ であり、*M.restricta* は、楕円形で $2 \times 4\mu$ と小型である。したがって、脂漏性皮膚炎病変部に認められる菌要素の多くは *M.restricta* のそれに合致する。また、直接鏡検は最近増加している *T.tonsurans* 感染症や他の真菌症との鑑別にも有用である。

Fig. 2 The 56 years old Psoriasis vulgaris patient. These lesion is well remarked and silvercolor scale was fixed to legion.

Ⅲ治療

はじめに、患者に本疾患が長期間持続することや、治療で軽快するが治癒させることはできないことを強調する必要がある。

通常の治療法

顔面の脂漏性皮膚炎の治療には外用ステロイド剤 (mild ないしは moderate クラス)、ケトコナゾール外用剤などを主として用いる。掻痒の強い例では抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤の内服を加える。脂漏が著しい場合にはブラバスタチンの内服を血液検査後に追加する症例がある。紅斑の軽減目的でビタミン B 群やビタミン H の内服を追加することもある。このうち外用ステロイド剤は脂漏性皮膚炎の症状をすみ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及ぶことが多い。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。

欧米では、ステロイドの外用は脂漏性皮膚炎の場合、使用期間が長期になることから推奨されず、ピメクロリムスやタクロリムスの外用のほうが安全で有効とする報告が見られる。本邦ではこれら薬剤は脂漏性皮膚炎に対して保険適応がない。さらにタクロリムス外用により生じた酒さ様皮膚炎の報告があることから、あまり推奨できない。また、ケトコナゾールに関しては、抗炎症効果、抗真菌効果、抗脂漏抑制効果を併せもつことから、海外においてジェルや foam、シャンプーとさまざまな剤型が販売されており、脂漏性皮膚炎の治療のファーストラインに位置付けられている。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り、その使用が推奨される。

Journal of American Academy of Dermatology 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記載されている。本邦においてはケトコナゾールシャンプーが発売されていないため、硝酸ミコナゾール配合シャンプーを用いるとよいと思われる。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

Fig. 3 The spore detected in dandruff stained by acid buffered methylene blue.

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よい治療法といえよう。

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瘙痒をその病態とする湿疹皮膚炎群の1疾患である。

アトピー性皮膚炎には悪化因子としてさまざまなものが挙げられている。食物アレルギー・ダニ抗原・細菌のもつスーパー抗原・衣類や洗剤・汗や垢などである。それら悪化因子のなかで皮膚常在真菌であるマラセチア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、マラセチア属真菌に限って以下に記載する。これまでに多くの研究報告がマラセチア属真菌とアトピー性皮膚炎のかかわりについてなされてきたが、それらのほとんどはマラセチア属真菌が再分類される以前の *M. sympodialis* を抗原とする研究であったため、この総説では7菌種、ないしは11菌種に分かれた後の報告を解説する。

菌叢解析

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康人におけるマラセチア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* と *M. restricta* はほぼ同数であったこと。さらに *M. globosa* にはIGS領域のgenes DNA sequences 分析により、健康人とアトピー性皮膚炎患者で異なる塩基配列をも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康人に見られるグループとに分けられた。つまり、健康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²⁶⁾。

抗体検査

katoらは主要8菌種つまり *M. dermatitis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. pachydermatitis*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. restricta* に対するELISAを行った結果、*M. restricta* に対する特異的IgE抗体価が他の菌種に比較して高かった。さらに軽症、中等症のアトピー性皮膚炎患者では *M. restricta* が多いのに対し、重症例では2菌種がほぼ同量であったと報告した²⁷⁾。石橋らは *M. globosa* と *M. restricta* の皮膚に対する作用機序を検討するために、培養表皮細胞に2菌種を添加してサイトカイン産生について検討した。その結果、*M. globosa* はIL-5, IL-10, IL-13を誘導し、一方 *M. restricta* はIL-4産生を誘導した。つまり、両菌は相補的にTh2型サイトカインを誘導することでアトピー性皮膚炎の増悪に相乗的に寄与する可能性が推測された²⁸⁾。

Fig. 4 Pat. is a 48 year old man. This figure is the skin of start of the treatment. There are severe erythema and lichenification on the trunk and face. His IgE level is 14200 at the start of treatment with oral itraconazole. After that treatment, the level of IgEs fall down to 3800. His dermatitis can easily controlled only by moisturizer.

石橋らは *M. globosa* の主要アレルギーのプロテオーム解析を行った。AD患者血清と高頻度に反応する蛋白として42-kDa等電点4.8のタンパクを同定してMGp42と命名した。この蛋白はヒートショックプロテイン70の分解産物であることがわかり、HSP70とは交差反応を示さないことからADの診断に用いるものと思われた²⁹⁾。

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。そのうちプラセボを使用し、二重盲検法で行われた報告は4件あり、いずれの報告でもマラセチア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されている³⁰⁻³³⁾。Fig.4, 5に私が経験した経口抗真菌剤によるアトピー性皮膚炎の治療前後の写真を提示した。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²³⁾。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

Fig. 5 This figure is the skin after the treatment. Redness and lichenification are markedly improved.

菌により臨床症状も改善したと結論づけている。

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 c AMP 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³⁴⁾。

いずれにせよ、アトピー性皮膚炎患者のなかで、頭頸部に皮疹を有する患者では本菌により皮疹が増悪している症例が存在し、治療により改善がみられることは明らかといえよう。今後進歩してきた研究成果からより正確な症例の分析が進み、抗真菌治療が必要ないしは奏功する症例を選別できるようになれば、治療法の進歩といえよう。

文献

- 1) Eichstedt E : Pilzbildung in der Pityriasis versicolor. Forriep Neue Notiz Natur Heilk **39** : 270, 1846.
- 2) Rivolta S : Dei Parassiti Vegetali. Turin : Giulio

Speirani e Figli ; 469-471, 1873.

- 3) Malassez L : Note sur le champignon du pityriasis simple. Arch Physiol **1** : 451-459, 1874.
- 4) Baillon H : Traité de Botanique Médicale Cryptogamique. Paris : Octave Doin ; 234-235, 1889.
- 5) Sabouraud R : Maladies du CuirChevalu II. Les Maladies Desquamatives. Paris : Masson et Cie, 1904.
- 6) Gueho E, Midgley G, Guillot J : The genus *Malassezia* with description of four new species. Antonie Van Leeuwenhoek **69** : 337-355, 1996.
- 7) Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Nishikawa A : New yeast species *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. J Clin Microbiol **40** : 1367-1367, 2002.
- 8) Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A : Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. J Clin Microbiol **41** : 4695-4699, 2003.
- 9) 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** : 579-583, 2004.
- 10) Hirai A, Kano R, Makimura K, Duarte ER, Hamdan JS, Lachance MA, Yamaguchi H, Hasegawa A : *Malassezia nana* sp. Nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. Int J System Evol Microbiol **54** : 623-627, 2004.
- 11) Cabañes FJ, Theelen B, Castellá G, Boekhout T : Two new lipid-dependent *Malassezia* species from domestic animals. FEMS Yeast Research **7** : 1064-1076, 2007.
- 12) Cabañes FJ, Vega S, Castellá G : *Malassezia cuniculi* sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. Med Mycol. 2011 **49** (1) : 40-48, 2010.
- 13) J. Berth-Jones : Seborrheic dermatitis : Textbook of dermatology, 8thED, (Tony Burns et al ed), Wiley Blackwell, 2010, chapter **23** 29-34.
- 14) Sei Y, Hamaguchi T, Ninomiya J, Nakabayashi A, Takiuchi I : Seborrheic Dermatitis : Treatment with anti-mycotic agents. J Dermatol **21** : 334-340, 1994.
- 15) 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.
- 16) Dawson TL : *Malassezia globosa* and *restricta* : breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. J Invest Dermatol **12** (2) : 15-19, 2007.
- 17) DeAngelis YM, Saunders CW, Johnstone KR, et al : Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIP1. J Invest Dermatol **127** (9) : 2138-2140, 2007.
- 18) Shuster S : The aetiology of dandruff and mode of action of theraprutic agents. Br J Dermatol **111** : 235-242, 1984.

- 19) Gosse RM, Vanderwyk RW : The relationship of a nystatin-resistant strain of *Pityrosporum ovale* to dandruff. J Soc Cosmet Chem **20** : 603-613, 1969.
- 20) Fargemann J, Jones TC, Hettler D, et al : *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis : new treatment options. Br J Dermatol **134** (suppl.46) : 12-15, 1996.
- 21) 清 佳浩, 滝内石夫, 渡辺晋一, ほか : フケ症に対する0.75%硝酸ミコナゾール配合シャンプーの有用性の検討 シャンプー基剤を対照とした二重盲検比較試験. 真菌誌 **38** : 87-97, 1997.
- 22) 清 佳浩, 小林めぐみ, 早出恵里 : フケ症に対するミコナゾール硝酸塩配合リンスの有用性の検討 基剤を対照とした二重盲検比較試験. Med Mycol J **52** : 229-237, 2011.
- 23) 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.
- 24) 清 佳浩 : 脂漏性皮膚炎. 日本医事新報 **3853** : 33-36, 1998.
- 25) 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.
- 26) Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, Tsuboi R, Nishikawa A : Quantitative analysis of cutaneous Malassezia in atopic dermatitis patients using real-time PCR. Microbiol Immunol **50** (7) : 549-552, 2006.
- 27) Kato H, Sugita T, Ishibashi Y, Nishikawa A : Detection and quantification of specific IgE antibodies against eight Malassezia species in sera of patients with atopic dermatitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay. Microbiol Immunol **50** (11) : 851-856, 2006.
- 28) Ishibashi Y, Kato H, Asahi Y, Sugita T, Nishikawa A : Cytokine secretion profile of human keratinocytes exposed to Malassezia yeasts. Immunol Med Microbiol **48** (3) : 400-409, 2006.
- 29) Ishibashi Y, Sugita T, Nishikawa A : Identification of the major allergen of *Malassezia globosa* relevant for atopic dermatitis. J Dermatol Sci **55**(3) : 185-192, 2009.
- 30) Broberg A, Faergemann J : Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. A double-blind randomised study. Acta Derm Venereol **75** (1) : 46-49, 1995.
- 31) Bäck O, Bartosik J : Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol **15** (1) : 34-38, 2001.
- 32) 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.
- 33) Svejgaard E, Larsen PØ, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J : Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200mg and 400mg daily for 1 week with placebo. J Eur Acad Dermatol Venereol **18** (4) : 445-449, 2004.
- 34) 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

Teikyo University School of Medicine Mizonokuchi Hospital Professor, Head of Department of Dermatology

Genus *Malassezia* are now divided to fourteen species. Different species will start or aggravate different skin diseases.

In the seborrheic dermatitis, *M. restricta* will play an important role, in the atopic dermatitis, *M. globosa* and/or *M. restricta* are major cutaneous microflora. The availability of new tools such as genomic and proteomic analyses has begun to provide a new insight into the pathogenetic mechanisms involved.